



INSTITUT FÜR NEUROPATHOLOGIE  
Direktor: Prof. Dr. med. Till Acker

Arndtstraße 16  
35392 Gießen

Sekretariat:

Tel +49 (0)641 99 41181

Fax +49 (0)641 99 41189

[Helga.Will@patho.med.uni-giessen.de](mailto:Helga.Will@patho.med.uni-giessen.de)

Homepage:

[www.uniklinikum-giessen.de/neuropatho/](http://www.uniklinikum-giessen.de/neuropatho/)

## MOLEKULARE DIAGNOSTIK VON TUMORBIOPSSEN

Die molekulare Diagnostik gewinnt in den letzten Jahren durch die Identifizierung prognostischer und prädiktiver Markern zunehmend an Bedeutung für die Therapie und den Verlauf neuroonkologischer Erkrankungen. Durch unseren translationalen Forschungsansatz stellen wir sicher, dass in diesem rasant wachsenden Wissenschaftsfeld neueste klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse zügig für die diagnostische Krankenversorgung weiterentwickelt und umgesetzt werden. Dadurch können wir Ihnen aktuelle und klinisch relevante Untersuchungen internationalen Standards anbieten.

Folgende molekularpathologische Untersuchungen und diagnostische Biomarkerbestimmungen werden am Institut durchgeführt:

### I. DELETION VON 1p/19q IN OLIGODENDROGLIALEN TUMOREN

Der kombinierte Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q (1p/19q Ko-Deletion) bei oligodendroglialen Tumoren (Oligodendrogliome oder Mischgliome wie Oligoastrozytome) korreliert mit der Sensitivität gegenüber Radio- und Chemotherapie und ist mit einer günstigeren Prognose des Krankheitsverlaufes assoziiert. Die derzeitige Datenlage zeigt, dass die Bestimmung des 1p/19q Status sowohl als prognostischer als auch prädiktiver Marker bei oligodendroglialen low- und high-grade Tumoren dienen kann (1,2). Am Institut wird der 1p/19q Status über die Methode der „Fluoreszenz in situ Hybridisierung“ (FISH) an **Formalin fixiertem und Paraffin-eingebettetem Material** mit repräsentativen Tumoranteilen bestimmt. Die Einsendung konstitutiver Referenz-DNA („EDTA-Blut“) ist nicht erforderlich.

### II. MGMT-PROMOTORMETHYLIERUNG

In mehreren Studien wurde eine Korrelation des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus in Glioblastomen und anaplastischen Gliomen mit dem Ansprechen auf eine Chemotherapie mit DNA-alkylierenden Reagenzien (wie z.B. Temozolomid) nachgewiesen (prädiktiver Marker) (3,4). Am Institut verwenden wir die Methode der Methylierungs-spezifischen PCR (MSP) zur Bestimmung des Methylierungsstatus des MGMT-Promotors. Hierzu benötigen wir **Formalin fixiertes und Paraffin-eingebettetes Material** mit repräsentativen Tumoranteilen.

### III. IDH1/IDH2-MUTATIONEN

Punktmutationen im IDH1-Gen (R132) und seltener im IDH2-Gen (R172) werden bei der Mehrzahl der primären astrozytären, oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumore sowie sekundären Glioblastome gefunden (5,6). Bei primären Glioblastomen finden sich diese Mutationen nur in einer kleinen Patienten-Gruppe und sowohl bei primären Glioblastomen als auch bei anaplastischen Gliomen sind diese Punktmutationen mit einer besseren Prognose korreliert. Die Mutationsanalyse von IDH1/IDH2 erfolgt an unserem Institut über DNA-Sequenzierung der entsprechenden Genabschnitte. Hierzu benötigen wir **Formalin fixiertes und Paraffin-eingebettetes Material** mit repräsentativen Tumoranteilen.

### IV. H3F3A (HISTON3.3)-MUTATIONEN

Punktmutationen innerhalb des H3F3A-Gens (K27, G34), das die Histon 3.3 Variante kodiert, finden sich überwiegend bei Glioblastomen des Kindes- oder jungen Erwachsenenalters. Punktmutationen im Kodon 27 finden sich praktisch ausschließlich bei Glioblastomen, die in der Mittellinie liegen (7,8). Eine Wildtypsequenz im Kodon 27 und Punktmutationen im Kodon 34 können mit einer besseren Prognose bei Glioblastomen korrelieren (8). Die Mutationsanalyse von IDH1/IDH2 erfolgt an unserem Institut über DNA-Sequenzierung der entsprechenden Genabschnitte. Hierzu benötigen wir **Formalin fixiertes und Paraffin-eingebettetes Material** mit repräsentativen Tumoranteilen.

### V. VEGFR-2 (ANTI-VEGF THERAPIE)

Neuartige Therapiestrategien richten sich gegen die Blutgefäßversorgung von Tumoren z.B. über Inhibition des VEGF-Signalwegs über neutralisierende anti-VEGF Antikörper (®Avastin). Zahlreiche Studien bestätigen die therapeutische Wirkung dieser Strategien in verschiedenen Tumorentitäten (9,10). Eine Voraussetzung für die Effizienz dieser Therapie ist eine erhöhte Aktivität des VEGF-Signalwegs. Zur Analyse der Aktivität des VEGF-Signalwegs bestimmen wir immunhistochemisch die Expression von VEGFR-2. Hierzu benötigen wir **Formalin fixiertes und Paraffin-eingebettetes Material** mit repräsentativen Tumoranteilen.

### VI. EGFR (ANTI-EGF THERAPIE)

EGFR-Inhibitoren wie Erlotinib oder Gefitinib sind etablierte molekulare Therapiestrategien in verschiedenen Tumorentitäten mit aktivierenden Mutationen im EGFR wie z.B. bei non-small cell lung cancer (NSCLC) (11,12). Eine erhöhte Aktivierung des EGFR-Signalweg über Amplifizierung des Gens oder aktivierende Mutationen (EGFRvIII) wird auch in etwa 1/3 aller Glioblastome beobachtet. Die Analyse der EGFR Expression erfolgt in unserem Institut immunhistochemisch. Hierzu benötigen wir **Formalin fixiertes und Paraffin-eingebettetes Material** mit repräsentativen Tumoranteilen.

### VII. KONTAKT

Sekretariat: 0641 99 41181  
Labor: 0641 99 41194

Prof. Dr. med. Till Acker 0641 99 41181  
[Till.Acker@patho.med.uni-giessen.de](mailto:Till.Acker@patho.med.uni-giessen.de)

OÄ Dr. med. Anne Schänzer 0641 99 41184  
[Anne.Schaenzer@patho.med.uni-giessen.de](mailto:Anne.Schaenzer@patho.med.uni-giessen.de)

**Für weitere Auskünfte und Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung. Probengefäße, Versandboxen und Fixationslösungen können bei uns angefordert werden.**

## Literaturliste:

### DELETION VON 1P/19Q IN OLIGODENDROGLIALEN TUMOREN

- (1) Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3):337-43.
- (2) Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, de Rooij J, Eilers PH, Idbaih A, Spliet WG, den Dunnen WF, Teepen JL, Wesseling P, Sillevs Smitt PA, Kros JM, Gorlia T, van den Bent MJ, French PJ. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3):328-36.

### MGMT-PROMOTORMETHYLIERUNG

- (3) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):987-96
- (4) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):997-1003.

### IDH1/IDH2-MUTATIONEN

- (5) Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321(5897):1807-12.
- (6) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360(8):765-73.

### HF3A3(HISTON3.3)-MUTATIONEN

- (7) Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tönjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jäger N, Rausch T, Ryzhova M, Korbel JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Frühwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Dürken M, Atkinson J, Lepage P, Montpetit A, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Dong Z, Siegel P, Kulozik AE, Zapatka M, Guha A, Malkin D, Felsberg J, Reifenberger G, von Deimling A, Ichimura K, Collins VP, Witt H, Milde T, Witt O, Zhang C, Castelo-Branco P, Lichter P, Faury D, Tabori U, Plass C, Majewski J, Pfister SM, Jabado N. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 2012; 482(7384):226-31.
- (8) Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Frühwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Komorowski G, Dürken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Roggendorf W, Herold-Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiestler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzenuber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifenberger G,

Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell*. 2012; 22(4):425-37

**VEGFR-2 (ANTI-VEGF THERAPIE)**

- (9) Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(10):795-803.
- (10) Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12):1152-60.

**EGFR (ANTI-EGF THERAPIE)**

- (11) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350(21):2129-39.
- (12) Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, Lu KV, Yoshimoto K, Huang JH, Chute DJ, Riggs BL, Horvath S, Liao LM, Cavenee WK, Rao PN, Beroukhi R, Peck TC, Lee JC, Sellers WR, Stokoe D, Prados M, Cloughesy TF, Sawyers CL, Mischel PS. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; 353(19):2012-24.