



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

Homepage:

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. 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 (7,8). 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.

V. 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) (9,10). 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.

VI. KONTAKT

Sekretariat: 0641 99 41181

Labor: 0641 99 41194

Prof. Dr. med. Till Acker 0641 99 41181

Till.Acker@patho.med.uni-giessen.de

OÄ Dr. med. Anne Schänzer 0641 99 41184

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, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2707-14.
- (2) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2715-22.

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 Mar 10;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 Mar 10;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 Sep 26;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 Feb 19;360(8):765-73.

VEGFR-2 (ANTI-VEGF THERAPIE)

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

EGFR (ANTI-EGF THERAPIE)

- (9) 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 May 20;350(21):2129-39.
- (10) 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, Beroukhim 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 Nov 10;353(19):2012-24. Stupp R