



## INFORMATIONSBLATT MOLEKULARE PATHOLOGIE

### MGMT-METHYLIERUNG UND TEMOZOLOMID-SENSITIVITÄT BEI GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Das zunehmende Verständnis molekularer Grundlagen der Tumorbiologie und die technischen Fortschritte in den molekularbiologischen Untersuchungsmethoden eröffnen die Möglichkeit, direkt an Gewebepreparaten tumorassoziierte Veränderungen auf molekularer Ebene zu bestimmen. Solche molekularpathologischen Untersuchungen gewinnen immer größere Bedeutung für die Diagnostik, Therapieplanung und Prognoseeinschätzung bei verschiedenen Tumorerkrankungen. Zu den Tests der molekularen Pathologie zählt die quantitative Methylierungsanalyse des MGMT-Promotors zur Therapieplanung bei Patienten mit Glioblastoma multiforme.

#### HINTERGRUND

**MGMT** (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase) ist ein DNA-Reparaturprotein, das Alkylgruppen von der O(6)-Position des DNA-Bausteins Guanin entfernt. Dabei nimmt MGMT die Alkylgruppe auf, wird inaktiviert und muss durch neues MGMT ersetzt werden.

Die Expression von MGMT hängt u. a. von dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors ab: Nur bei einem unmethylierten MGMT Promotor wird MGMT exprimiert; eine Methylierung des Promotors blockiert die Expression.

#### KLINISCHE BEDEUTUNG

Zur Behandlung von Glioblastomen werden neben Bestrahlung u. a. auch die alkylierenden Chemotherapeutika Temozolomid (Handelsname Temodal®) und selten Carmustin eingesetzt. Deren Wirkung beruht auf der Alkylierung von DNA, die für die Tumorzellen toxisch wirkt und diese so zum Absterben bringt.

Da MGMT die chemotherapie-induzierten DNA-Schäden in den Tumorzellen repariert, wirkt ein hoher MGMT-Spiegel der Wirksamkeit einer Therapie mit alkylierenden Agenzien entgegen. Daher zeigen Glioblastompatienten mit einer hohen MGMT-Expression im Tumor ein schlechtes Ansprechen auf eine derartige Chemotherapie.

Derzeit ist die MGMT-Promotor-Methylierung der stärkste molekulare Marker um den Benefit einer Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastompatienten zu prognostizieren.

Eine positive MGMT-Promotor-Methylierung indiziert somit eine Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastoma multiforme.

Zudem scheinen Glioblastompatienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung auch bei Bestrahlung ohne Chemotherapie eine bessere Prognose zu haben, als Methylierungs-negative Patienten.

#### INDIKATION FÜR EINE MGMT-METHYLIERUNGS-ANALYSE

Geplante Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) bei Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV).

#### NACHWEISMETHODE

Die Analyse der MGMT-Promotor-Methylierung erfolgt sowohl qualitativ, als auch quantitativ mit der MethyQESD-Methode.

MethyQESD (methylation-quantification of endonuclease-resistant DNA): Der methylierungs-spezifischen, enzymatischen Restriktion des MGMT-Promotors folgt eine relative Quantifizierung der am MGMT-Promotor methylierten DNA mittels real-time PCR.

#### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Frisches oder Formalin-fixiertes Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastase) aus PE oder OP-Präparat.

#### ANSPRECHPARTNER

Dr. Marcus Bettstetter

#### LITERATUR

Hegi M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):997-1003

Karayan-Tapon L et al. Prognostic value of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioblastoma patients, assessed by five different methods. *J Neurooncol.* 2010 May;97(3):311-22.

Weller M et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5743-50.

Bettstetter M et al. MethyQESD, a robust and fast method for quantitative methylation analyses in HNPCC diagnostics using formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples. *Lab Invest.* 2008 Dec;88(12):1367-75.

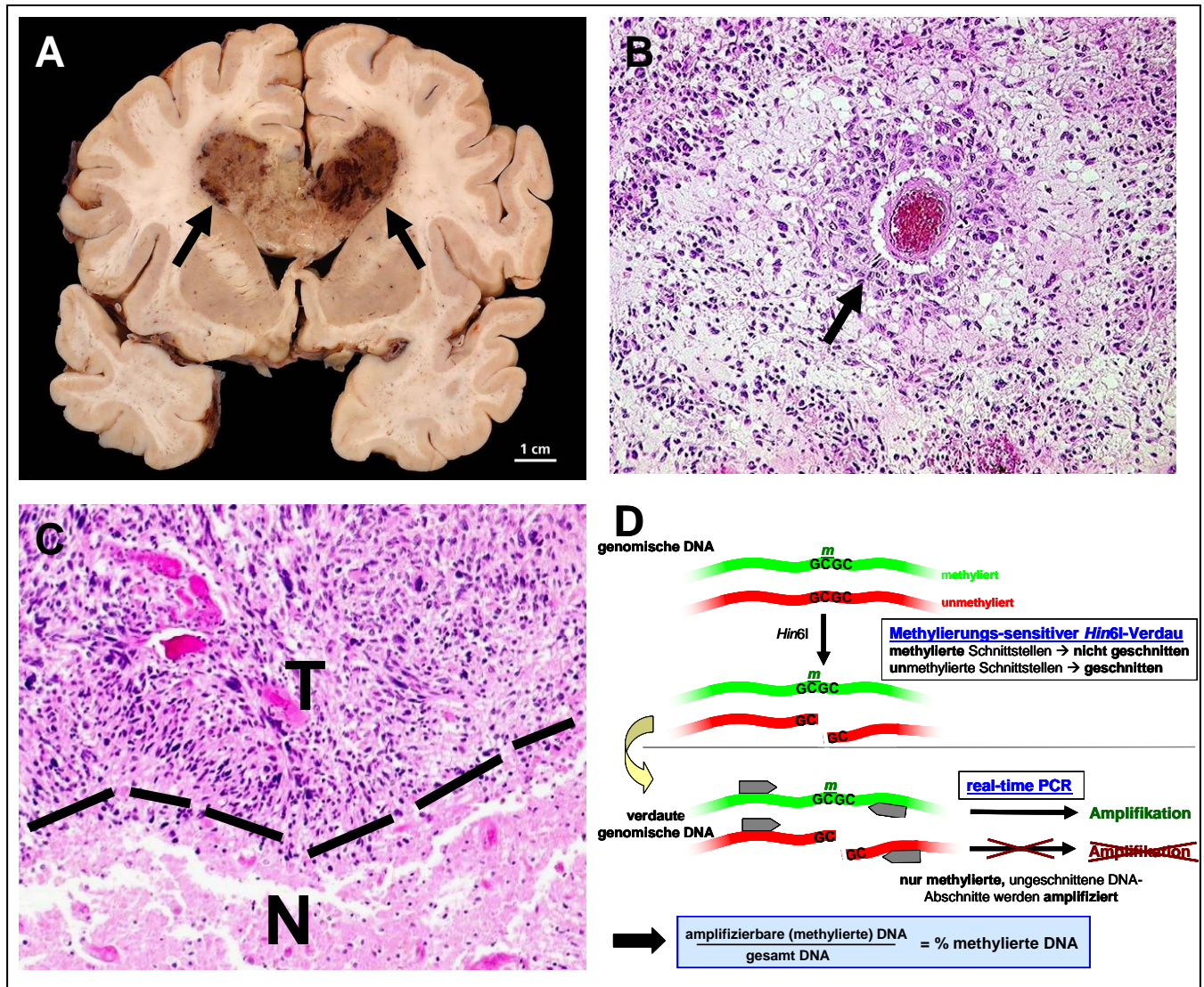
#### LINKS

[krebsinformationsdienst](#), [Krebsgesellschaft](#), [Blaue Ratgeber/008: Hirntumore](#)



## INFORMATIONSBLATT MOLEKULARE PATHOLOGIE

### Glioblastoma Multiforme – Morphologie



**A)** Makroskopisches Bild eines beidseitigen Glioblastoms (WHO Grad IV) welches sich entlang des Balkens ausbreitet (sog. „Schmetterlingsgliom“). © PathoPic

**B)** Typische perivaskuläre Gruppierung von Gliomzellen um ein atypisches Tumorgefäß (→). © PathoPic

**C)** Ein Glioblastom zeichnet sich durch große Areale mit Tumornekrosen (N) aus. Zur molekularen Analyse muss vitaler Tumor (T) identifiziert und dann dieser Tumor mikrodissiziert werden. © PathoPic

**D)** Schematische Darstellung der Quantitativen Methylierungsanalyse des MGMT Promotors nach der MethyQESD-Methode.

(Bildquelle: ©<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/intro.htm>)