

Experimentelle Bildgebung - Tumordiagnostik

Wissenschaftliche Sitzung Freitag, 31.05.2019 von 15:30 bis 16:20 Uhr im Raum: Peters

WISS 313.1	<h3>Diskordanz und Konversion der Rezeptorexpression von Hirnmetastasen des Mammakarzinoms: Nicht-invasive Radiomics-basierte Rezeptorstatusprädiktion</h3>
15:30 Uhr	Referent(en): Kniep H
	weitere Autoren: Madesta F, Schneider T, Bechstein M, Fiehler J, Gauer T, Werner R, Gellissen S
	<p>Zielsetzung: Diskordanz und Konversion der Rezeptorexpression von Hirnmetastasen des Mammakarzinoms wird bei bis zu 31% der Patienten beobachtet. Eine personalisierte Therapie mit zielgerichteter Medikation erfordert daher eine kontinuierliche Überwachung der Rezeptorexpression und eine dynamische Anpassung der angewandten Behandlungsansätze. Nicht-invasive radiologische in-vivo-Techniken können ein Monitoring des Rezeptorstatus mit hohen Abtastraten, geringem Risiko und niedrigen Kosten ermöglichen. Die vorliegende Studie untersucht das Potenzial der Vorhersage des Rezeptorstatus von Hirnmetastasen unter Verwendung von Radiomics-Bildmarkern aus standard-of-care cMRT Bildern in einem Machine Learning-basierten Ansatz.</p>
	<p>Material und Methoden: Die Analyse umfasst 143 Hirnmetastasen von 37 Patienten mit Brustkrebs, davon 20 PR+/ER+, 22 HER2+, 62 PR+/ER+/HER2+ und 39 tripple negative. 1423 quantitative Marker von T1 kontrastverstärkten, T1 nativen und FLAIR cMRT-Bildern sowie klinische Basisdaten (Alter, Geschlecht) wurden unter Verwendung von Radom Forest Machine Learning Algorithmen mit 5-facher modell-externer Kreuzvalidierung ausgewertet.</p>
	<p>Ergebnisse: ROC AUCs der Validierungssets waren 0,76 für PR+/ER+ und 0,75 für HER2+, alle P-Werte <0,001. Sensitivitäten und Spezifitäten erreichten 70% für beide Rezeptorexpressionen. Die Analyse der wichtigsten Marker zeigte, dass HER2+ Metastasen auf Basis von Textureigenschaften (54% der genutzten Marker) differenziert werden konnten, während PR+/ER+ Metastasen sich vor allem in ihren Histogramm-Metriken (75% der genutzten Marker) unterschieden.</p>
	<p>Schlußfolgerungen: Quantitative Merkmale von standard-of-care cMRT-Bildern können für eine nicht-invasive Vorhersage des Rezeptorstatus von Hirnmetastasen des Mammakarzinoms genutzt werden. Der untersuchte Machine Learning-basierte Ansatz könnte ein Monitoring der Rezeptorexpression mit hohen Abtastraten ermöglichen und agile Behandlungsoptimierungen für effektivere Therapien unterstützen.</p>
WISS 313.2	<h3>Untersuchung des entzündlichen Tumormikromilieus nach onkolytischer Virotherapie in einem neuartigen transgenen Pankreaskarzinom-Mausmodell durch MRT</h3>
15:40 Uhr	Referent(en): Kubicka F

	<p>weitere Autoren: Fleischmann-Mundt B, Kazmierczak P, Schneider M, Brooks J, Meier M, Ricke J, Cyran C</p>
	<p>Zielsetzung: Um zu untersuchen, ob ein neuartiges Pankreaskarzinom-Mausmodell (EP-PDAC) zum präklinischen Monitoring der Virotherapie mittels MRT geeignet ist.</p>
	<p>Material und Methoden: 3 Wochen nach der Pankreas-Elektroporation (EP) mit Onkogenen (KRasG12V, Akt2, Cre-p53fl/fl) in 116 Mäusen wurde das Tumorstadium histologisch beurteilt. Tumorbedingte Komplikationen (Ileus, Peritonitis, Blutung, invasives Wachstum) wurden im Bezug zur Tumorstadium untersucht. Tumorstadium und Komplikationen wurden zudem mittels T2-gewichteter MSME-Sequenz (TR/TE=1238/11, FOV=25,6x25,5 mm) in einem 7T-Kleintier-MRT untersucht (n=30). Davon wurden 5 Mäuse (Tag 22 nach EP) durch 100 µl intratumorale hTert-Adenovirus-Injektion (1x10E9 ifu) oder NaCl (n=5, Kontrolle) behandelt und erneut mittels MRT untersucht (Tag 25 nach EP). Das onkolytische Areal wurde mit MRT-Volumetrie gemessen. Die Ergebnisse wurden mit histologischer Inspektion von Entzündung (CD45 Immunhistochemie), Virus-induzierter Lyse (HE) und Fibrose (Pikrosiriusrot) validiert.</p>
	<p>Ergebnisse: 116 Mäuse entwickelten zuverlässig bis zum 21. Tag solitäre Tumore (Durchmesser=1,3-10 mm), die histologisch und MRT-morphologisch (n=30) authentisch gegenüber humanem PDAC waren. Niedrigere T2-Signale wurden im Gegensatz zur Kontrollgruppe in allen Virus-behandelten Mäusen detektiert, welche histologisch (HE und CD45) dem onkolytischen Gewebe entsprachen. Das Volumenverhältnis zwischen onkolytischem und intaktem Tumorgewebe erreichte ein Maximum von 1 zu 3. Randfibrosen waren histologisch nur in allen Virus-behandelten, aber nicht in NaCl-behandelten Mäusen nachweisbar. MRT und Histopathologie zeigten PDAC-typische Komplikationen (Ileus, Peritonitis und Blutung) mit signifikanter Korrelationen zur Tumorstadium (p=0,03, p=+0,85), mit Ausnahme des invasiven Wachstums (p=0,09, p=+0,52).</p>
	<p>Schlussfolgerungen: Das EP-PDAC eignet sich gut für die präklinische Evaluation der onkolytischen Virotherapie mittels MRT und ermöglicht die Überwachung von Tumormikromilieu Veränderungen, wie immunhistochemisch validiert wurde.</p>
WISS 313.3	<p>Radiosensibilisierung von Krebszellen in vitro durch fokussierte Ultraschall-Hyperthermie (FUS-HT)</p>
15:50 Uhr	<p>Referent(en): Landgraf L</p>
	<p>weitere Autoren: Zhang X, Unger M, Patties I, Gerold B, Melzer A</p>
	<p>Zielsetzung: Fokussierter Ultraschall (FUS/HiFU) bietet neben der bereits klinisch eingesetzten Gewebeablation die Möglichkeit im Zielareal Hyperthermie zu erzeugen, welche in präklinischen Untersuchungen radiosensibilisierende Effekte auf Tumorzellen zeigte. Ziel dieser Studie ist, die Auswirkungen der FUS-HT kombiniert mit Röntgenstrahlung (RT) zu untersuchen und optimale Zeitabläufe zu ermitteln.</p>

Material und Methoden: Humane Glioblastom- (T98G) und Prostatakarzinomzelllinien (PC-3) wurden in 96-well-Zellkulturplatten (Greiner bio-one GmbH) mit speziellem akustischen Fenster kultiviert. FUS-HT (45°C, 30 min) erfolgte mit einem 1,14 MHz Wandler bei 214 W/cm². Die Temperatur wurde mit einer Wärmebildkamera (Optris) überwacht. Kontroll-HT (45°C, 30 min) wurde in einem Thermocycler (Eppendorf) erzeugt. RT erfolgte als Einzeldosis von 10 Gy (DARPAC 150-MC; 1,275 Gy/min). Um optimale Zeitabläufe für die Kombinationstherapie zu ermitteln, wurde 5 min oder 60 min nach FUS-HT bestrahlt. Die Vitalität der Zellen wurde mittels WST-1 assay (Roche) bestimmt.

Ergebnisse: Die Kombination von HT und RT führte in beiden Zelllinien zu einer signifikanten Reduktion der Zellvitalität (n=3, p<= 0.05) verglichen mit RT allein. 72 h nach kombinierter HT+RT (60 min Intervall) lag die Zellvitalität bei 27% (T98G) und 59% (PC-3). Die kombinierte FUS-HT+RT verringerte die Zellvitalität auf 52% (T98G) und 45% (PC-3). Im Gegensatz dazu verringerte RT allein die Vitalität der Zelllinien nur auf 64% (T98G) und 75% (PC-3). Mit Hinblick auf die optimale zeitliche Reihenfolge konnte ein Trend in Richtung kürzerer Abstand von nur 5 min ermittelt werden, der allerdings nicht signifikant war.

Schlußfolgerungen: Unsere in vitro Daten zeigen, dass die Kombination von FUS-HT mit RT die Lebensfähigkeit von Tumorzelllinien gegenüber alleiniger RT reduziert. In zukünftigen in vivo Experimenten soll dies am Mausmodell verifiziert werden.

WISS 313.4

Sofortige Ergebnisevaluation der Mikrowellenablation mittels Subtraktions-CT in einem Schweinemodell

16:00 Uhr

Referent(en): Bresslem K

weitere Autoren: J, Erxleben C, Poch F, Hiebl B, Lehmann K, Hamm B, Niehues S

Zielsetzung: Die CT-gestützte Mikrowellenablation (MWA) wird häufig für die minimal-invasive Tumorthherapie eingesetzt. Dabei bleibt eine sofortige Ergebnisevaluation nach MWA mittels kontrastverstärkter Computertomografie (CECT) herausfordernd, da die genaue Abgrenzung des Ablationsareals in der CECT erschwert ist. In dieser Studie soll untersucht werden, ob die Genauigkeit der CECT durch zusätzliche Subtraktionsaufnahmen (SCT) verbessert werden kann.

Material und Methoden: Es wurden 35 CT-gestützte Mikrowellenablationen (MWA) bei zwölf gesunden, narkotisierten Schweinen durchgeführt mit CECT vor und nach Ablation in arteriellen und venösen Kontrastphasen. Danach erfolgte eine Rekonstruktion sowie eine Subtraktion der akquirierten Datensätze. Die Läsionsgrößen wurden manuell bestimmt, indem eine Region of Interest (ROI) manuell um das Ablationsareal gezogen wurde. Die CT-Messergebnisse wurden dabei mit der Histologie des explantierten Lebergewebes verglichen. Zur Bewertung der Zusammenhänge zwischen CECT/sCT und der Intrarater-Variabilität wurden gepaarte Korrelationen und Bland-Altman-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine sehr gute Korrelation zwischen der mittels SCT gemessenen Läsionsgröße und der Histologie (r = 0,97, 95% CI: 0,94-0,99) und eine gute Korrelation zwischen der mittels CECT gemessenen Läsionsgröße und der Histologie (r = 0,79, 95% CI: 0,58-0,90). Die Intrarater-Variabilität war für alle Messungen ausgezeichnet (ICC = 0,98, 95% CI = 0,96- 0,99 für SCT gegenüber ICC = 0,90, 95% CI =0,79- 0,95 für CECT). Die Unterschiede waren statistisch signifikant (p < 0,05).

	<p>Schlußfolgerungen: SCT scheint der CECT bei den Messungen der Läsionsgröße nach MWA überlegen zu sein, wobei sie im Vergleich zu der CECT eine sehr guten Korrelation mit der histologischen Messung und eine geringere Überschätzung der Läsionsgröße ermöglicht. Dadurch könnte eine sofortige Evaluation des Ablationsergebnisses begünstigt werden.</p>
WISS 313.5	<p>X-ray irradiation induces subtle changes in the genome-wide distribution of DNA hydroxymethylation with opposing trends in genic and intergenic regions</p>
16:10 Uhr	<p>Referent(en): Becker B</p>
	<p>weitere Autoren: Ullmann R, Port M</p>
	<p>Zielsetzung: DNA hydroxymethylation has gained attention as an intermediate in the process of DNA demethylation. More recently, 5-hydroxymethylcytosine has been recognized as an independent epigenetic mark that can persist over time and that exerts influence on gene regulation and other biological processes. Deregulation of this DNA modification has been linked to tumorigenesis and a variety of other diseases. In this study we exposed lung fibroblasts to different doses of X-ray radiation to get further insights into the impact of irradiation on DNA hydroxymethylation.</p>
	<p>Material und Methoden: IMR90 cells were exposed to 0.5 and 2 Gy X-ray radiation, respectively. We characterized radiation induced changes of DNA hydroxymethylation 1h, 6h, 24h and 120h after exposure employing immunoprecipitation and subsequent deep sequencing of the genomic fraction enriched for hydroxymethylated DNA. Transcriptomic response to irradiation was analyzed for time points 6h and 24h post exposure by means of RNA sequencing.</p>
	<p>Ergebnisse: Irradiated and sham-irradiated samples shared the same overall distribution of 5-hydroxymethylcytosines with respect to genomic features such as promoters and exons. The frequency of 5-hydroxymethylcytosine peaks differentially detected in irradiated samples increased in genic regions over time, while the opposing trend was observed for intergenic regions. Onset and extent of this effect was dose dependent. Moreover, we demonstrate a biased distribution of 5-hmC alterations at CpG islands and sites occupied by the DNA binding protein CTCF.</p>
	<p>Schlußfolgerungen: In summary, our study provides new insights into the epigenetic response to irradiation. Our data highlight genomic features more prone to irradiation induced changes of DNA hydroxymethylation, which might impact early and late onset effects of irradiation.</p>