LS19-018 - Deciphering breast cancer heterogeneity and tumor microenvironment with correlative imaging

Zusammenfassung

Brustkrebs ist besonders schwer zu behandeln, weil es keine einheitliche Erkrankung ist. Selbst innerhalb desselben Tumors können sich verschiedene Bereiche unterschiedlich verhalten und unterschiedlich auf Behandlungen reagieren. Diese Komplexität wird als Brustkrebs-Heterogenität bezeichnet und entsteht, weil sich Krebszellen ständig an Stress in ihrer Umgebung anpassen – insbesondere, wenn sie nicht genug Sauerstoff bekommen (ein Zustand, der als Hypoxie bezeichnet wird). Wenn Brusttumoren wenig Sauerstoff bekommen, passen sie sich an, indem sie abnormale Blutgefäße bilden und ihren Energiehaushalt sowie ihr Wachstum verändern. Diese Veränderungen machen den Krebs aggressiver. Unser Ziel war es, neue Methoden zu entwickeln, um diese Veränderungen mithilfe moderner Bildgebung sichtbar zu machen – ganz ohne Gewebeproben (Biopsien). Dafür kombinierten wir fortschrittliche Bildgebungstechniken – wie PET/MRT-Scans – mit detaillierten molekularen Karten des Tumors. Diese Karten wurden mithilfe von Technologien wie MALDI-Massenspektrometrie, Imaging Mass Cytometry (CYTOF) und multispektraler Bildgebung erstellt und mit künstlicher Intelligenz (KI) analysiert. Diese Kombination erlaubt es uns, zu „sehen“, was im Tumor passiert – ganz ohne Eingriff. Wir entwickelten einen neuen PET/MRT-Scan, der keine Kontrastmittel benötigt. Dieser Scan kann wichtige Eigenschaften der Tumorumgebung erkennen, etwa wie der Tumor Zucker (Glukose) verarbeitet, wie schnell er wächst, wie gut er mit Sauerstoff versorgt wird und wie seine Blutgefäße funktionieren. Diese Faktoren sind entscheidend dafür, wie schnell der Krebs fortschreitet. Zum Beispiel nutzten wir [18F]FDG-PET und glucoCEST-MRT, um zu messen, wie viel Zucker der Tumor aufnimmt und wie sauer (pH-Wert) er ist – beides Anzeichen für einen aggressiven Krebs. Auflerdem nutzten wir [18F]FMISO-PET, um die Sauerstoffversorgung und die Funktionsweise der Blutgefäße zu untersuchen. Unsere Scans zeigten, dass alle Brustkrebsarten – selbst innerhalb eines einzigen Tumors – aus verschiedenen „Nachbarschaften“ oder sogenannten Habitaten bestehen, die unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Im Vergleich zu weniger aggressiven Typen wie luminal A zeigten aggressivere Typen (wie HER2-positiver und triple-negativer Brustkrebs) mehr auffällige Bereiche mit verändertem Zuckerstoffwechsel, niedrigem Sauerstoffgehalt und schlechter Durchblutung. Im Labor untersuchten wir Schnitte derselben Tumoren, die zuvor gescannt worden waren. Mithilfe modernster Technologien analysierten wir, welche Proteine und Marker in jeder Zelle vorhanden sind. So konnten wir nachvollziehen, wie sich gut mit Sauerstoff versorgte, sauerstoffarme und besonders aggressive Krebszellen auf molekularer Ebene unterscheiden. Abschlieflend kombinierten wir alle Bild- und Labordaten mit Hilfe künstlicher Intelligenz. Wir entwickelten ein Deep-Learning-Modell, das Brustkrebstypen allein anhand der Bildgebung zuverlässig vorhersagen konnte. Das Modell war am genauesten, wenn mehrere Bildgebungsverfahren kombiniert wurden. Zudem fanden wir starke Zusammenhänge zwischen den Bildmerkmalen und den molekularen Eigenschaften der Tumoren. Diese Erkenntnisse könnten den Weg zu besseren, nicht-invasiven Diagnosemethoden und individuell angepassten Therapien ebnen. Unsere Ergebnisse wurden in Vorträgen, Postern und wissenschaftlichen Veröffentlichungen präsentiert (n=5).

Wissenschaftliche Disziplinen:
Molecular biology (34%) | Machine learning (33%) | Magnetic resonance imaging [MRI] (33%)

Schlagworte:
Cancer biology, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, mass spectrometry imaging, computational sciences

Principal Investigator:	Katja Pinker-Domenig
Institution:	Medical University of Vienna
Co-Principal Investigator(s):	Goran Mitulovic (Medical University of Vienna) Lukas Kenner (University of Veterinary Medicine Vienna)

Status: Abgeschlossen (01.05.2020 – 30.04.2025)

GrantID: 10.47379/LS19018

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS19-018/