

## Personalisierte Therapieansätze in der Behandlung aggressiver Hirntumoren

**Glioblastome sind aggressive Hirntumoren mit schlechter Prognose. Bislang wurden sie ausschließlich mit den herkömmlichen Tumorthérapien Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie behandelt. Erste personalisierte Behandlungsansätze stehen nun zur Verfügung: Zum einen lässt sich mit einem molekularen Marker im Vorfeld prüfen, ob Patienten besser von einer Chemotherapie profitieren. In einem Großprojekt wird nun auch gezielt nach prognostischen Markern gesucht, die den Erfolg zielgerichteter Medikamente vorhersagen können. Ganz aktuell sind neue Formen der personalisierten therapeutischen Impfung, wodurch die Glioblastome für das Immunsystem „sichtbar“ und angreifbar gemacht werden.**

Die Aufgabengebiete einer modernen Neuroonkologie umfassen Tumoren des Nervensystems (Hirntumoren), Metastasen im Zentralnervensystem und die neurologischen Komplikationen von Tumorthérapien.

Bei primären Hirntumoren gibt es verschiedene Tumorarten, die sich hinsichtlich Therapie und Prognose unterscheiden. Die häufigsten sind die sogenannten Gliome. Fortgeschrittene Gliome (WHO-Grad IV) werden als Glioblastome bezeichnet, bei diesen Tumoren kann nach heutigem Wissen keine Heilung erreicht werden. Etwa 2400 Menschen erkranken pro Jahr in Deutschland an einem Glioblastom. Die Therapie, die nach der Operation erfolgt, dient dazu, das Tumorwachstum zu verlangsamen und so die Lebensdauer bei möglichst guter Lebensqualität zu verlängern.

Ziel der grundlagenwissenschaftlichen, translationalen und klinischen neuroonkologischen Forschung ist, diese bisher unzureichenden Therapieoptionen zu verbessern und Behandlungsansätze zu finden, die, wenn sie nicht kurativ wirken, zumindest das Fortschreiten der Erkrankung deutlich länger aufhalten können. Personalisierte Diagnose- und Therapieansätze sind in der Onkologie seit einigen Jahren im klinischen Alltag etabliert und haben zu großen Behandlungsfortschritten bei vielen Tumorarten geführt (man denke an die Einführung der Antikörpertherapien oder der Checkpoint-Inhibitoren). Auch im Bereich der Glioblastome kommen nun vermehrt solche personalisierten Therapieansätze zum Einsatz und sorgen dafür, dass die Patienten eine passgenaue, auf die molekularen Eigenschaften ihres Tumors abgestimmte Therapie erhalten und ihnen andererseits unnötige Therapien mit wenig Aussicht auf Erfolg erspart werden. Die bisherige „one fits all“-Therapie hat in der Behandlung der aggressiven Glioblastome ausgedient. Durch moderne klinische Studien werden nun personalisierte Ansätze definiert.

### **MGMT-Promotor-Methylierung entscheidet, ob eine Chemotherapie zum Einsatz kommen sollte**

Die MGMT-Promotor-Methylierung ist ein aussagekräftiger Marker, um den Erfolg einer Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastompatienten vorherzusagen. Eine solche Therapie ist bei Patienten mit positiver MGMT-Promotor-Methylierung, die bei etwa einem Drittel der Erkrankten vorliegt, wirksamer. Die CeTeG-Studie [1], die Prof. Herrlinger aus Bonn mit der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) durchführte, schloss nur Patienten mit dieser genetischen Voraussetzung ein. Sie ist eine nicht-verblindete Phase-3-Studie, die 141 Patienten aus

17 deutschen Tumorzentren mit neudiagnostiziertem Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor 1:1 randomisierte. Sie erhielten entweder eine Chemotherapie mit Temozolomid zusätzlich zur Radiotherapie oder zusätzlich den Nitrosoharnstoff CCNU. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie ( $p=0,049$ ) im Hinblick auf den primären Endpunkt. „Die Ergebnisse wurden in der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet“ publiziert und stellen einen wichtigen Erkenntnisgewinn in der personalisierten Glioblastomtherapie dar. Wir wissen nun, dass die Hinzunahme einer weiteren Substanz zur bisherigen etablierten Chemotherapie bei Patienten mit positiver MGMT-Promotor-Methylierung das Gesamtüberleben weiter verbessern kann, wenn auch natürlich einschränkend gesagt werden muss, dass die Patientenzahl in der Studie nicht sehr groß war“, erklärt Prof. Dr. Dr. Ghazaleh Tabatabai, Tübingen, Leiterin der Interdisziplinären Sektion Neuroonkologie und Kongresssekretärin des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der vom 25. - 28.09.2019 in Stuttgart stattfindet.

### **Suche nach Tumoreigenschaften, die auch das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien vorhersagen können**

Doch was ist mit der Mehrheit der Patienten, die keine positive MGMT-Promotor-Methylierung aufweisen? „Bei ihnen wurde versucht, neue zielgerichtete Substanzen, Antikörper und sogenannte „small molecules“, einzusetzen, doch bislang mit geringem Erfolg. Die bisherigen Studien hatten unselektiert alle Glioblastom-Patienten miteingeschlossen und nicht nach spezifischen molekularen Veränderungen ausgewählt. Mit diesem Gießkannenprinzip konnten keine signifikanten Therapieerfolge erzielt werden“, kritisiert die Expertin.

Doch das soll sich nun ändern. Die „NCT Neuro Master Match“ (N2M2) -Studie [2] schließt ausschließlich Glioblastom-Patienten mit negativer MGMT-Promotor-Methylierung ein und beginnt zunächst mit einer umfassenden molekularen Charakterisierung des Tumorgewebes. Ziel dieser Untersuchungsphase ist es, in der anschließenden Behandlungsphase eine Zuordnung zu einem Medikament zu gewährleisten, das passgenau das vorhandene molekulare Profil angreift. In der Untersuchungsphase sollen molekulare Biomarker gefunden werden, die das Therapieansprechen auf die verschiedenen zielgerichteten Therapien vorhersagen. Dafür soll eine Bewertung der Tumorzellen mit den Methoden der Molekulardiagnostik und Bioinformatik erfolgen und vier Wochen nach der Operation abgeschlossen sein. Dann sollen die Studienteilnehmer gemäß der unterschiedlichen Tumorbiologie stratifiziert und in Substudien eingeschlossen werden, in denen sie die zielgerichtete Therapie erhalten, die am besten zur molekularen Tumorbiologie passt und die höchste Aussicht auf Erfolg hat. Getestet werden u.a. die Substanzen Alectinib, Idasanutlin, Palbociclib, Vismodegib, und Temsirolimus.

„Dieser personalisierte Ansatz ist der zukunftsweisende Weg. Durch klinische Studien, die molekulare Informationen berücksichtigen, werden wir erfahren, welches Therapieprinzip bei welcher Tumorbiologie zielführend ist“, erklärt Prof. Dr. Dr. Ghazaleh Tabatabai.

### **Hoffnungsträger Personalisierte Tumorimpfung**

Eine weitere vielversprechende individualisierte Therapie beim Glioblastom ist die personalisierte Tumorimpfung, wie sie prinzipiell für andere Tumorarten im Rahmen von Studien schon durchgeführt wird. Bei jedem Menschen entstehen täglich Krebszellen, die normalerweise vom körpereigenen Immunsystem zerstört werden. Verursacht wird Krebs durch Genmutationen, was dazu führt, dass auf der Zelloberfläche neue, dem Immunsystem unbekannt Moleküle zu finden sind (Neoantigene oder Neoepitope). Diese Neoepitope erkennt das Immunsystem als „fremd“ und greift sie an. Ferner gibt es Epitope, die in der Tumorzelle deutlich häufiger repräsentiert sind als im Normalgewebe. In der Regel „versteckt“ sich der Tumor vor dem Immunsystem, bzw. erreicht, dass

die Krebszellantigene unerkant bleiben. Checkpoint-Inhibitoren fördern diese körpereigene Krebsabwehr; sie docken auf bestimmten molekularen Signalwegen des Immunsystems an sogenannte Immun-Checkpoints an und bewirken eine verstärkte immunologische Abwehrreaktion gegen Tumorzellen.

Im Glioblastom ist bislang ein Therapie-Erfolg durch Checkpoint-Inhibitoren nicht nachgewiesen. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig und werden derzeit untersucht. Jüngste Ergebnisse weisen einen neuen Weg auf, eine spezielle personalisierte Impfstrategie: Therapeutische Impfungen sollen das körpereigene Immunsystem für die Erkennung der tumor-assoziierten Epitope und Neo-Epitope sensibilisieren. Insbesondere die Nutzung des kompletten Antigen-Neoantigen-Musters durch Multipeptidvakzinierung könnte auch bei Tumoren mit niedriger Mutationsrate eine effektive Immunantwort auslösen.

In einer Phase-I-Studie (GAPVAC-101) des „Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium“ (GAPVAC) wurde 15 neu diagnostizierten Glioblastompatienten ein hochindividualisierter Impfstoff mit mehreren Tumorantigen-Typen zusätzlich zur Standardbehandlung verabreicht [3]. Der Impfstoff APVAC1 enthielt vorkonfektionierte, unmutierte Tumorantigene, APVAC2 richtete sich gegen individuelle Neoepitope des jeweiligen Patienten (ermittelt durch Mutationsanalysen). Das Sicherheitsprofil der Impfstoffe war günstig und ihre Wirksamkeit (sogenannte Immunogenität) sehr gut. APVAC1 rief eine anhaltende Immunantwort bei immunologischen Gedächtniszellen („CD8+ T-Zellen“) hervor und APVAC2 induzierte eine T-Helferzell-Antwort („CD4+ T-Zellen“) gegen die entsprechenden Neoantigene.

„Bei der Strategie der therapeutischen Krebsimpfung trifft die Bezeichnung personalisierte Therapie in besonderem Maße zu, denn prinzipiell wurde in dieser Studie für jeden Patienten ein eigener Impfstoff passend zum eigenen immunologischen Profil zusammengestellt. So erhält jeder Patient einen speziell für ihn angefertigten Impfstoff“, erklärt Prof. Tabatabai. „Zu bemerken ist aber, dass die Herstellung des Impfstoffs extrem aufwändig ist, nicht nur wegen der umfassenden immunologischen Charakterisierung, sondern auch vor allem wegen der logistischen Aspekte. Dies wäre ohne das gesamte Europäische Konsortium unmöglich gewesen. Eine breite Anwendung in der klinischen Routine ist daher noch nicht möglich. Es steht zunächst die Weiterentwicklung dieser Strategie in klinischen Studien an.“

## Literatur

- [1] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Feb 16; 393 (10172): 678-688. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31791-4.
- [2] Wick W, Dettmer S, Berberich A et al. N2M2 (NOA-20) phase I/II trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed non-MGMT hypermethylated glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2019 Jan 1; 21 (1): 95-105. doi: 10.1093/neuonc/noy161
- [3] Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature* 2019 Jan; 565 (7738): 240-45

## Weitere Informationen:

<http://www.dgn.org>

<http://www.dgnkongress.org>