



SNO-Präsident Dr. Antonio Chiocca begrüßt die Teilnehmer und eröffnet die Jahrestagung 2016

## SNO-JAHRESTAGUNG 2016

**SAVE  
THE  
DATE!**

**13. MAI 2017**

Hirntumor-Informationstag  
für Patienten und Angehörige

Veranstaltungsort: Köln  
9:00 bis 19:00 Uhr  
Anmeldung unter:  
0341.590 93 96  
[www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de)

Vom 17. bis zum 20. November 2016 trafen führende Wissenschaftler und Fachärzte aus 43 Ländern zur 21. Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Neuroonkologie (Society of NeuroOncology, kurz SNO) in Scottsdale, Arizona, zusammen. Diskutiert wurde sowohl über den aktuellen Kenntnisstand in der Neuroonkologie als auch über neue Erkenntnisse und innovative Forschungsansätze. Mit mehr als 2300 Teilnehmern und über 1000 eingereichten Abstracts übertraf die Veranstaltung die Größenordnung der vergangenen Jahrestagungen.

In diesem Jahr wurde ein besonderes Augenmerk auf die überarbeitete Fassung der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems gerichtet. Die aktualisierte 5. Auflage verwendet zur Beschreibung der verschiedenen Hirntumorentitäten erstmalig neben den histologischen Merkmalen der Tumoren auch verschiedene molekulare Parameter. Dementsprechend wurde die Klassifikation umstrukturiert und neue Beschreibungen in dieselbe aufgenommen. Neben der Unterscheidung von Gliomen im Hinblick auf das Vorhandensein einer IDH-Mutation oder einer 1p/19q-Kodeletion gehören hierzu außerdem diffuse Mittelliniengliome mit H3 K27M-Mutation, das Ependymom mit RELN-Fusion oder die Unterscheidung von Medulloblastomen nach WNT- bzw. SHH-Aktivierung. → Fortsetzung auf Seite 2

**→ Fortsetzung von Seite 1:**

An die neue WHO-Klassifikation knüpft sich die Hoffnung, klinische, experimentelle und epidemiologische Studien auf den Weg zu bringen, durch welche die Therapie und die Lebensqualität von Hirntumorpatienten weiter verbessert werden können.

Das wissenschaftliche Programm der Konferenz umfasste Beiträge zu folgenden Schwerpunkten: klinische Studien, Tumorbiologie, immuntherapeutische Ansätze, Neurochirurgie, Strahlentherapie, Bildgebungsverfahren, Hirntumoren im Kindesalter, Molekularpathologie, Genetik/Epigenetik als auch praktische und angewandte Neuroonkologie.

Getreu unserem Motto „Wissen schafft Zukunft“ wurden die zahlreichen Präsentationen der diesjährigen SNO-Jahrestagung von den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Hirntumorinformationsdienstes aufgearbeitet. Jene Beiträge, die wir als besonders wichtig und interessant einschätzen, möchten wir Ihnen mit diesem Newsletter näherbringen.

**Molekulare Biomarker niedriggradiger Gliome**

**ACTR-01:** Der Therapieerfolg bei niedriggradigen Gliomen (LGG) wird unterschiedlich bewertet und hängt von klinischen Faktoren, molekularen Parametern sowie der gewählten Behandlungsstrategie ab. Die molekulare Charakterisierung der LGG hat sich in den zurückliegenden Jahren verbessert und spielt heute eine entscheidende Rolle bei der Diagnosesicherung und Therapieentscheidung. Eine italienische Arbeitsgruppe wertete die Daten von erwachsenen Patienten mit LGG aus, die operiert wurden und von denen ausreichend Tumorgewebe zur Bestimmung der Biomarker vorlag. Das Material wurde auf eine IDH-Mutation, 1p/19q-Kodeletion sowie den MGMT-Status untersucht. Von 204 Patienten, die über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet wurden (medianes Follow-up = 78,6 Monate), waren 111 Patienten jünger als 40 Jahre. 27 Patienten hatten eine Biopsie, 123 eine Teilresektion und 54 eine Totalresektion. Eine IDH-Mutation fand sich bei 82,8% der Patienten, eine 1p/19q-Kodeletion bei 46,4% und eine Methylierung des MGMT-Promotors bei 65,2%. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) beim Vorliegen einer IDH1/2-Mutation betrug 164 Monate gegenüber 77,1 Monaten beim IDH-Wildtyp. Laut der multivariaten Datenanalyse korreliert eine IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion signifikant mit dem Gesamtüberleben, während kein statistisch signifikanter Einfluss einer Methylierung des MGMT-Promotors nachgewiesen werden konnte.

**Interimanalyse der EORTC-Studie CATNON**

**ACTR-04:** Der Nutzen einer zusätzlich zur Strahlentherapie erfolgenden Chemotherapie bei neu diagnostizierten Grad-III-Gliomen ohne 1p/19q-Kodeletion ist noch unbekannt. Die CATNON-Studie (NCT00626990) untersucht den Einfluss adjuvanter und/oder begleitender Chemotherapie mit Temozolomid bei diesen Tumoren. Patienten mit neu diagnostiziertem Grad-III-Gliom ohne 1p/19q-Kodeletion werden in folgende Studienarme randomisiert: 1) nur Strahlentherapie; 2) Strahlentherapie + begleitende Chemotherapie; 3) Strahlentherapie plus 12 Zyklen adjuvanter Chemotherapie; 4) Strahlentherapie + begleitende und adjuvante Chemotherapie. Die Daten der Interimanalyse zeigen für die beiden Gruppen mit adjuvanter Chemotherapie sowohl ein besseres Gesamtüberleben (OS) (HR = 0,645) als auch ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (HR = 0,586). Der MGMT-Status konnte bei 74% der Patienten bestimmt werden und weist bei 42% eine Methylierung auf. Eine MGMT-Methylierung geht mit einer verbesserten Prognose für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben einher (HR = 0,54), war aber zu diesem Zeitpunkt der Datenauswertung nicht prädiktiv für einen verbesserten Therapieerfolg bei adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid.

**Das Immunkonjugat ABT-414 bei EGFR-amplifiziertem Glioblastom-Rezidiv**

**ACTR-07:** Eine Vermehrung des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) findet sich in ca. 50% aller Glioblastome (GBM). Das Immunkonjugat ABT-414, eine Verbindung aus einem Antikörper und einem zytotoxischen Wirkstoff (Antibody Drug Conjugate, ADC), entbindet in EGFR-amplifizierten Zellen das Toxin Monomethyl-Auristatin F (MMAF). Dieses bindet an die Mikrotubuli und führt zum Zelltod. Das Verfahren zielt also nicht darauf ab, den EGFR-Rezeptor zu hemmen (wie Erlotinib oder Gefitinib), sondern denselben dafür zu nutzen, ein sehr wirksames Gift in die Tumorzellen einzubringen. Bis März 2016 wurden 60 Patienten mit einer EGFR-Amplifikation und rezidivierten GBM im Rahmen einer Phase-I-Studie (NCT01800695) mit ABT-414 behandelt. Das mediane Alter betrug 58 Jahre. Die Patienten durchliefen zuvor eine, zwei (43%) oder drei Therapien (13%). Von 56 Patienten mit kompletten Daten zeigten 3 ein partielles Ansprechen (5%), 24 einen stabilen Verlauf (43%) und 29 eine Progression (52%). Das 6-monatige progressionsfreie Überleben (PFS-6) lag bei 25,3%. Das



Wissenschaftler und Fachärzte aus 43 Ländern nahmen an der SNO-Jahrestagung 2016 teil.

Gesamtüberleben nach 6 Monaten (OS-6) betrug 73,3%. Durch die Behandlung hervorgerufene unerwünschte Ereignisse betrafen in den meisten Fällen die Augen (bei etwa einem Drittel der Patienten). Multizentrische, randomisierte Studien von ABT-414 als Monotherapie oder in Kombination mit Temozolomid (TMZ) versus TMZ oder Lomustin (CCNU) sind in Bearbeitung (NCT02573324; NCT02343406).

### Ergebnisse der EORTC-26091-Studie (TAVAREC)

**ACTR-09:** Die Rolle von Bevacizumab (BEV) bei rezidierten Grad-II- und Grad-III-Gliomen ist nicht geklärt. Es wurde eine randomisierte Phase-II-Studie durchgeführt, welche die zusätzliche Gabe von BEV zum Temozolomid (TMZ) bei Patienten mit Tumoren ohne 1p/19q-Kodeletion untersucht (NCT01164189). Die Patienten wurden entweder mit zwölf Zyklen TMZ (Studienarm A) oder mit demselben TMZ-Schema in Kombination mit BEV (Studienarm B) bis zum Auftreten eines Progresses behandelt. Das Tumoransprechen wurde alle drei Monate anhand der RANO-Kriterien bewertet. Zudem wurden der MGMT- sowie der IDH-Status der Tumoren in die

Studie einbezogen. Zwischen Februar 2011 und Juli 2015 wurden 155 Patienten randomisiert. Das mediane Alter betrug 44 Jahre. 27% der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten. Im BEV-Arm lag das Gesamtüberleben nach 12 Monaten (OS-12) bei 56% gegenüber 61% in der TMZ-Kontrollgruppe. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug im BEV-Arm 47% gegenüber 40% in der Kontrolle. In beiden Studienarmen lag das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten (PFS-6) bei 56%. Die Ergebnisse der Studie deuten nicht auf ein verbessertes Gesamtüberleben oder progressionsfreies Überleben durch die zusätzliche Gabe von BEV zum TMZ hin, sodass dieser Ansatz zukünftig nicht weiter verfolgt wird.

### AG-120: ein Hemmstoff des mutierten IDH1-Enzyms

**ACTR-46:** Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 oder 2 (IDH1/2) kommen in ca. 80% aller niedriggradigen Gliome (LGG) und in etwa 6% der Glioblastome (GBM) vor. Die dadurch verursachte Änderung des Stoffwechsels (erhöhte Produktion von 2-Hydroxyglutarat) führt zu genetischen und epigenetischen Fehlsteuerungen und zur Onkogenese. AG-120 ist



**Dr. Margaret Wrench, Professorin für Neurochirurgie sowie Epidemiologie und Biostatistik an der University of California, San Francisco, erhält den SNO Lifetime Achievement Award.**

ein Hemmstoff der mutierten IDH1, dessen Wirkung in Modellen demonstriert wurde. Von 23 Patienten mit IDH1-mutierten Gliomen, die kein Kontrastmittel aufnehmen und im Rahmen der präsentierten Phase-I-Studie (NCT02073994) mit AG-120 behandelt wurden, zeigten 2 Patienten ein partielles Ansprechen (PR) auf die Behandlung, 19 eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) und 2 eine Progression (PD). Anhand volumetrischer (bildgesteuerter) Messungen konnte bei 64% der Patienten ein Rückgang der Tumorstadiums festgestellt werden. Es wurden keine durch die Behandlung mit AG-120 hervorgerufenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Eine weitere Phase-I-Studie mit dem Pan-IDH-Inhibitor AG-881 (NCT02481154), welche Patienten mit Gliomen oder anderen soliden Tumoren und IDH-Mutation einschließt, wurde kürzlich gestartet.

### **Rindopepimut bei neu diagnostiziertem Glioblastom (ACT IV)**

**ATIM-03:** Die EGFRvIII-Mutation findet sich in ca. 30% aller Glioblastome (GBM) ausgeprägt. Rindopepimut ist ein auf EGFRvIII-positive Zellen zielendes

Vakzin. Ein Überlebensvorteil wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie bei rezidierten GBM beobachtet. In drei Phase-II-Studien mit insgesamt 105 Patienten mit neu diagnostiziertem, EGFRvIII-positivem GBM und minimaler Resttumor lag das mediane Gesamtüberleben (mOS) bei 20–22 Monaten gegenüber 16 Monaten. Die vorliegende Studie (NCT01480479), welche 745 Patienten einschloss, wurde nach der zweiten Interimanalyse abgebrochen. Im Rindopepimut-Arm lag das mOS ab Randomisierung bei Patienten mit minimaler Resttumor mit 20,1 Monaten gleichauf mit dem Kontrollarm (20,0 Monate); im medianen progressionsfreien Überleben (mPFS) gab es keine substanziellen Unterschiede. Bei Patienten mit größerem Resttumor (bulky disease) zeigte Rindopepimut einen kleinen Vorteil (mOS: 14,8 Monate gegenüber 14,1 Monaten), was allerdings nicht auf die Immunantwort zurückzuführen ist, die bei den verschiedenen Patientengruppen keine Unterschiede aufwies. Obwohl eine gleichmäßige durch Rindopepimut induzierte Immunantwort erreicht werden konnte, zeigte sich kein Überlebensvorteil im Rindopepimut-Arm. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die im Kontrollarm erwarteten Überlebensraten übertroffen wurden.

## Kombinationstherapie mit dem Antikörper Nivolumab (CheckMate-143)

**ATIM-16:** In den Studienarmen 1c und 1d der CheckMate-143-Studie (NCT02017717) wird die Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit einer Strahlentherapie sowie mit oder ohne Temozolomid (TMZ) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM) bewertet. Der Studie liegt die Fragestellung zugrunde, ob die Behandlung mit Nivolumab, einem Antikörper (IgG4) gegen den PD-1-Rezeptor, eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort verstärken kann.

In den Studienarm 1c wurden Patienten unabhängig von ihrem MGMT-Status zugeordnet und nach der Operation mit Nivolumab, Standard-Strahlentherapie und TMZ behandelt; im Studienarm 1d hatten alle Patienten einen unmethylierten MGMT-Promotor und erhielten kein TMZ.

Bei 20 Patienten mit auswertbaren Datensätzen aus beiden Armen lag die 12-monatige Gesamtüberlebensrate (OS-12) bei 80%. Schwerwiegende, durch die Behandlung hervorgerufene unerwünschte Ereignisse traten bei 22,8% der Patienten im Studienarm 1c und bei 15,1% im 1d-Arm auf. Zwei weitere Studien untersuchen Nivolumab in Kombination mit einer Strahlentherapie: CheckMate-498 (NCT02617589) bei Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor und CheckMate-548 (NCT02667587) bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor.

## Checkpoint-Inhibitoren Durvalumab und Pembrolizumab

**ATIM-04:** Die seit Februar 2015 laufende Phase-II-Studie (NCT02336165) bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors Durvalumab (DUR). Hier werden Ergebnisse der DUR-Monotherapie bei Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv, die noch kein Bevacizumab erhalten haben, vorgestellt. 30 Patienten wurden in den Studienarm eingeschlossen. Von den 30 Patienten sprachen 4 auf die Behandlung an (PR), 14 Patienten zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), 12 hatten einen Progress (PD). Sechs Patienten waren über einen Zeitraum von sechs Monaten progressionsfrei (PFS-6 = 20%). Von diesen 6 Patienten wiesen 3 eine IDH1-Mutation auf und drei den IDH1-Wildtyp. Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug 13,9 Wochen. Alle Patienten, die nach 6 Monaten progressionsfrei waren, überlebten länger als ein Jahr; 5 dieser Patienten blieben zudem länger als ein Jahr progressionsfrei. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug 28,9 Wochen; das

Gesamtüberleben nach 6 Monaten (OS-6) lag bei 59% und das Gesamtüberleben nach 12 Monaten (OS-12) bei 44,4%.

**ATIM-35:** Glioblastome (GBM) umgehen über den PD-1-Weg Immunreaktionen. KEYNOTE-028 (NCT02054806) bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des Anti-PD-1-Wirkstoffes (Checkpoint-Inhibitor) Pembrolizumab in 20 Tumortypen. Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienarm der GBM-Patienten (n=26 Patienten) vorgestellt, bei denen PD-L1 in mehr als 1% der Tumorzellen nachgewiesen wurde. Pembrolizumab wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten oder bis zum Auftreten eines Progresses, übermäßiger Toxizität, Tod, Rückzug der Einwilligung oder aufgrund der Entscheidung des Behandlers verabreicht. Alle Patienten durchliefen zuvor eine Chemotherapie. Ein Patient zeigte ein partielles Ansprechen (PR) auf die Behandlung, bei 12 weiteren Patienten blieb die Erkrankung stabil (SD). Die mediane Dauer der Stabilisierung belief sich auf 39,4 Wochen. Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug 2,8 Monate; nach 6 Monaten waren 44% der Patienten progressionsfrei, nach 12 Monaten 16%. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) lag bei 14,4 Monaten; die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 85%, nach 12 Monaten 74%. Derzeit laufen mehrere Studien, die eine kombinierte Therapie mit Pembrolizumab untersuchen und deren Ergebnisse voraussichtlich in der ersten Jahreshälfte 2017 vorgestellt werden.

Die auf dem SNO-Meeting 2016 präsentierten vorläufigen Ergebnisse der laufenden Studien zu den Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Durvalumab deuten darauf hin, dass es eine Untergruppe von Hirntumorpatienten geben könnte, die von diesen immuntherapeutischen Therapiekonzepten signifikant profitiert. Wie auch bei anderen Krebserkrankungen handelt es sich dabei zwar um eine Minderheit, jedoch zeigen die Studien, dass diese Behandlungsstrategie prinzipiell auch bei Hirntumoren angewendet werden kann, sodass weitere Forschungsarbeit an die bisher gewonnenen Erkenntnisse anknüpfen kann.

## VAL-083: eine Therapieoption für Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor

**DDIS-11:** VAL-083 ist ein kleines Zuckerderivat, welches leicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet und vorzugsweise von Tumorzellen aufgenommen wird. Es handelt sich um einen alkylierenden Wirk-

**SAVE  
THE  
DATE!**

**13. MAI 2017**

**Hirntumor-Informationstag  
für Patienten und Angehörige**

**Veranstaltungsort: Köln**

**9:00 bis 19:00 Uhr**

**Anmeldung unter:**

**0341.590 93 96**

**[www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de)**

stoff, welcher DNS-Doppelstrangbrüche und eine Arretierung des Zellzyklus in der S/G<sub>2</sub>-Phase bewirkt. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer alkylierender Substanzen wie Temozolomid (TMZ) oder Lomustin (CCNU). In-vitro-Versuche haben gezeigt, dass die zytotoxische Aktivität von VAL-083 nicht vom MGMT- oder p53-Status abhängt. Damit könnte sich eine Therapieoption für Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor ergeben. Weiterhin könnte damit eine Verstärkung der Strahlenwirkung in Tumorstammzellen erreicht werden. Außerdem scheint auch eine Synergie in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (Irinotecan, Etoposid) möglich, welche ihre Wirkung nur in der S-Phase des Zellzyklus entfalten können. Klinische Studien mit VAL-083 sind geplant.

### **Idubilast: ein Inhibitor des in Glioblastomen stark exprimierten MIF-Proteins**

**EXTH-18:** Tumorzellen rezidivierender Glioblastome neigen zu einer erhöhten Expression des Makrophagen-Inhibitions-Faktors (MIF) und dessen Rezeptor CD47, womit eine kürzere Gesamtüberlebenszeit einhergeht. Idubilast ist ein entzündungshemmender Wirkstoff, der MIF blockiert. Im Rahmen von In-vitro-Untersuchungen an von Patienten gewonnenen Zelllinien zeigte die Kombination von Idubilast und Temozolomid synergistische Effekte (Hemmung des Zellwachstums, Verringerung des MIF-Proteins und Steigerung des programmierten Zelltods). Diese Wirkung trat unabhängig vom MGMT-Status auf. Die bisherigen Erkenntnisse aus den Untersuchungen an Zelllinien und zum Einfluss des MGMT-Status auf die Überlebenszeit brachten eine Studie auf den Weg, die beide Faktoren kombiniert in mehreren Studienarmen bewertet. Ergebnisse wurden hierzu noch nicht veröffentlicht.

### **Behandlung hochgradiger Gliome mit dem retroviralen Vektor Toca 511**

**ATIM-05:** Der retrovirale Vektor Toca 511 infiziert stark proliferierende Tumorzellen und bringt in diese ein verändertes Gen ein, welches die Bildung des Enzyms Cytosin-Deaminase steuert. Das anschließend verabreichte 5-Fluorocytosin (Toca FC) wird durch das veränderte Enzym in infizierten Tumorzellen in 5-Fluorouracil (5-FU) umgewandelt. 5-FU greift Tumorzellen und myeloide Suppressorzellen an. In Tiermodellen konnte eine dauerhafte antitumorale Immunantwort gezeigt werden.

In drei Phase-I-Studien (NCT01156584; NCT01470794; NCT01985256) mit insgesamt 123 an einem hochgradigen Gliom erkrankten Patienten wurden seit 2010 die Sicherheit, virale Kinetik, Immunantwort sowie die vorläufige Wirksamkeit von Toca 511 und Toca FC untersucht. Unterschiedliche Methoden der Verabreichung von Toca 511 (intratumorale Injektion, Injektion in die Resektionshöhle und intravenöse Injektion), gefolgt von mehreren Zyklen einer oralen Toca FC-Gabe, wurden ausgewertet. Im Studienarm einer höheren Dosierung (n=24 Patienten) zeigten 3 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR), 2 ein partielles Ansprechen (PR) und 5 weitere eine stabilisierte Erkrankung (SD). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug 14,4 Monate mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 20,7 Monaten. Alle Patienten, die objektiv auf die Therapie ansprechen, überleben seit Studienbeginn (24 bis 43 Monate). Immunologische Untersuchungen zeigten eine signifikante Zunahme von T-Zellen im peripheren Blut nach Behandlung mit Toca 511 und Toca FC. Außerdem läuft derzeit eine Phase-II/III-Studie, welche Patienten mit einem GBM oder Astrozytom Grad III einschließt (NCT02414165).

### **ICT-107: Vakzin aus dendritischen Zellen zur Behandlung des Glioblastoms**

**ATIM-19/ ATIM-25:** Zwei Präsentationen befassten sich mit dem aus dendritischen Zellen hergestellten Vakzin ICT-107. Dabei handelt es sich um einen immuntherapeutischen Ansatz, bei dem dendritische Zellen des Patienten mit sechs tumorassoziierten Peptiden (TAA) gepulst werden. Derzeit wird ICT-107 in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom getestet (NCT02546102). Die Behandlung mit ICT-107 führte bei Patienten mit neu diagnostiziertem GBM und HLA-A2-positiven Tumorzellen zu einer messbaren antitumoralen T-Zell-Antwort, welche mit einem längeren Überleben einherging.

In einer anderen Phase-I-Studie, die 16 Patienten mit neu diagnostiziertem GBM mit HLA-A1- und/oder HLA-A2-positiven Tumorzellen nach erfolgter Strahlen- und Chemotherapie mit Temozolomid einschloss, hatten 3 Patienten über acht Jahre keine Progression und 6 Patienten überlebten länger als 8 Jahre. Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug 16,9 Monate; das PFS nach 5 Jahren lag bei 37,5%. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) ergab 38,4 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 50%. Bei fünf der sechs Langzeitüberlebenden konnte der Tumor nach Diagnosestellung komplett entfernt werden.

Außerdem zeigten die Tumoren dieser Patienten eine Expression von 4 der 6 Antigene, auf die das Vakzin abzielt.

### Phase-II-Studie des mTOR-Inhibitors Everolimus bei LGG

**ACTR-32:** Die meisten niedriggradigen Gliome (LGG) zeigen eine Aktivierung des P13K/mTOR-Signalwegs. Daher stellt die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus eine Behandlungsoption dieser Tumoren dar. 58 erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem Rezidiv eines primären LGG wurden im Rahmen der Studie (NCT00831324) über ein Jahr oder bis zum Auftreten eines Progresses mit Everolimus als Monotherapie behandelt. Das mediane Alter der Patienten beträgt 45 Jahre. 19% der Patienten hatten vor Einschluss in die Studie eine maligne Progression. 40% wiesen sowohl eine IDH-Mutation als auch 1p/19q-Kodeletion auf (Oligodendrogliom), 40% hatten eine IDH-Mutation bei intaktem 1p/19q (Astrozytom) und 9% der Patienten wurden als IDH-Wildtyp bestimmt. 41% durchliefen zuvor eine Strahlentherapie und 78% eine Chemotherapie. Die Rate des 6-monatigen progressionsfreien Überlebens (PFS-6) betrug 87% bei Patienten mit Grad-II-Gliom und 55% bei Patienten mit Grad-III/IV-Gliom. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 1,4 Jahren (Grad-II-Gliom) gegenüber 0,6 Jahren (Grad-III/IV-Gliom). 27 Patienten (46%) durchliefen die Behandlung über ein Jahr ohne Progression.

### Behandlung von Glioblastomen mit dem onkolytischen Virus DNX-2401

**ACTR-15:** DNX-2401 ist ein onkolytischer Adenovirus, der in klinischen Studien zur Behandlung von rezidierten Glioblastomen untersucht wird. In Tiermodellen konnte zuvor gezeigt werden, dass DNX-2401 Synergie-Effekte in Kombination mit Temozolomid (TMZ) zeigt. In einer Phase-I-Studie (NCT01956734) wurden 31 Patienten mit erstem Rezidiv nach erfolgter Operation und Radio-Chemotherapie behandelt. Alle Patienten erhielten eine einmalige intraparenchymale Injektion von DNX-2401-Viruspartikeln, gefolgt von vier Zyklen TMZ. 94% der Patienten erhielten alle vier geplanten Zyklen. In einigen Fällen konnte ein messbares Ansprechen gezeigt werden. Ein Patient mit unmethyliertem MGMT-Promotor lebt 30 Monate nach der Behandlung progressionsfrei; zwei weitere Patienten nach 23 Monaten.

### Immuntherapie mit genmodifizierten T-Zellen (CAR-T-Zelltherapie)

**ATIM-13:** Es wurden Ergebnisse der Phase-I-Studie (NCT02208362) zur CAR-T-Zelltherapie vorgestellt. In die Studie werden Patienten mit rezidierten hochgradigen Gliomen, die positiv für den Interleukin-13-Rezeptor Alpha 2 (IL13R-alpha-2) sind, eingeschlossen. Im Zuge der Behandlung wurden keine dosislimitierende Toxizität oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Über einen besonderen Verlauf wurde ausführlich berichtet: Ein 50-jähriger Mann mit rezidiertem, multifokalem Glioblastom erhielt jede Woche eine Infusion der CAR-T-Zellen in die Resektionshöhle (6 Behandlungen), gefolgt von zehn intraventrikulären Infusionen über 10 Wochen. Nach 300 Tagen befinden sich alle intrakraniellen und spinalen Tumoren des Patienten in Remission (um 79–97% der maximalen Fläche). Neben diesem Fall eines vollständigen Ansprechens zeigen außerdem 5 von 7 Patienten im Resektionsarm der Studie eine mindestens über acht Wochen andauernde Stabilisierung der Erkrankung.

### Kombinationstherapie aus Temozolomid und ACNU

**ACTR-05:** Patienten mit einem rezidierten Gliom, die eine Strahlentherapie und ein oder zwei Chemotherapien durchlaufen haben, wurden in die Phase-I/II-Studie aufgenommen (insgesamt 49 Patienten). Die maximal verträgliche Dosis (MTD) wurde mit 150 mg/m<sup>2</sup> Temozolomid (TMZ) plus 40 mg/m<sup>2</sup> ACNU bestimmt. In Phase II wurden 40 Patienten mit der MTD behandelt. 14 von 40 Patienten zeigten unerwünschte Begleitscheinungen des Grades 3 oder 4. 11% der Patienten sprachen auf die Behandlung an (ORR), bei 68% blieb die Erkrankung stabil (SD), 22 % hatten einen Progress (PD). Das progressionsfreie Überleben nach sechs und zwölf Monaten (PFS-6 und PFS-12) lag bei 24% und 8%; das mediane PFS (mPFS) betrug 13 Monate; das Gesamtüberleben nach sechs und zwölf Monaten (OS-6 und OS-12) lag bei 78% und 49%; das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug 11,8 Monate.

### Leading Edge-Radiochirurgie

**ACTR-25:** Glioblastom-Zellen wandern auf berechenbaren Bahnen der weißen Substanz durch das Gehirn. Sind die an den soliden Tumor angrenzenden und von diesem wegführenden Bahnen der weißen Substanz mittels stereotaktischer Radiochirurgie





**Interaktive E-Poster gehörten neben „Best of the Day“-Webcasts und der Übertragung von Präsentationen an verschiedenen Tagungsorten zu den technischen Besonderheiten des diesjährigen SNO-Meetings.**

vor Beginn der Standardtherapie für therapeutische Maßnahmen zugänglich, könnte die Ausbreitung von Gliomzellen begrenzt und damit die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie verbessert werden. Zwischen Dezember 2000 und Mai 2016 wurden die Daten von 174 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM), die vor Beginn der Standard-Radio-Chemotherapie mit Radiochirurgie der „Leading Edge“ (LE) behandelt wurden, ausgewertet. LE ist eine durch FLAIR-gewichtete MRT definierte Region außerhalb des Kontrastmittel anreichernden Tumor-Nidus. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten (mOS) lag bei 23 Monaten (Durchschnitt: 43 Monate) nach Diagnosestellung. Das 2-, 3-, 5-, 7- und 10-Jahre-OS nach LERS lag bei 39%, 26%, 16%, 10% und 4%.

### **Immuntherapie mit ERC-1671 (GLIOVAC)**

**ATIM-20:** Die Studie (NCT01903330) startete 2014 und untersucht in erster Linie die Wahrscheinlichkeit des 6-monatigen progressionsfreien Überlebens (PFS-6) von Patienten mit rezidiertem Glioblastom oder Gliosarkom, die bisher kein Bevacizumab erhalten haben. Der experimentelle Arm besteht

aus der Behandlung mit ERC 1671 in Kombination mit GM-CSF und Cyclophosphamid + Bevacizumab gegenüber der Kontrollgruppe, die ein Placebo + Bevacizumab erhält. An der Studie nehmen Patienten nach erfolgloser Strahlen- und Temozolomid-Behandlung teil. Bis Mai 2016 zeigten vier von acht Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung (ohne Kenntnis der Studiengruppe), vier weitere eine Progression (davon zwei aus der aktiven und zwei aus der Kontrollgruppe). Es traten keine unerwünschten Begleiterscheinungen des Grads 4 oder 5 auf; das häufigste Ereignis waren Kopfschmerzen. Ausgehend von den vorliegenden Daten zur Sicherheit wurde die Studie nun für die Teilnahme mehrerer Zentren geöffnet.

### **Immuntherapie mit dendritischen Zellen plus Temozolomid (MC1272)**

**ATIM-31:** 20 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM) wurden nach der Tumorresektion und nach Abschluss der Radio-Chemotherapie in die Studie (NCT01957956) eingeschlossen. Dendritische Zellen (DC) werden in vitro von den CD14+-Monozyten der Patienten hergestellt. Das Vakzin wird

durch Behandlung der autologen (körpereigenen) DCs mit allogenen (körperfremdem) Tumorlysate von GBM-Zellkulturen mit definierter Tumor-Antigen-Expression hergestellt. Die Patienten erhalten bis zu sechs Zyklen Temozolomid (TMZ) + Vakzin, gefolgt von bis zu 6 Zyklen Vakzin ohne TMZ.

Die Studienteilnehmer wiesen mehrheitlich prognostisch ungünstige Faktoren auf (45% inkomplette Tumorresektion, 95% IDH-Wildtyp, 70% unmethylierter MGMT-Promotor). Die Behandlung wurde gut vertragen (Grad-1-bis-2-Toxizität). Mittels Durchflusszytometrie konnte nach der Vakzinierung ein Anstieg an zirkulierenden tumorassoziierten und antigenspezifischen zytotoxischen T-Zellen festgestellt werden. Bis zur Präsentation der hier vorgestellten Daten wurden die Patienten im Durchschnitt über einen Zeitraum von ca. einem Jahr nachbeobachtet. Von 20 Patienten leben zu diesem Zeitpunkt noch 16. Nach erfolgter Vakzinierung zeigte sich bei 5 von 7 Patienten eine entzündliche Infiltration des biopsierten Tumors. Die vorläufige Auswertung der Daten zeigt ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von 9,9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (mOS) von 20,5 Monaten. Angesichts der schlechten Prognosefaktoren der Studienteilnehmer sind die ersten Überlebensdaten ermutigend.

## Phase-III-Studie zur Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen

**BMET-22:** In der EORTC-22952-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung (WBRT) nach zuvor erfolgter chirurgischer Resektion oder stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen in gutem Allgemeinzustand und kontrollierter systematischer Erkrankung untersucht. 358 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen; 140 hatten keine extrakranielle Progression, 81 hatten eine extrakranielle Progression nach weniger als 90 Tagen, 57 zwischen 90 und 180 Tagen und 80 Patienten nach mehr als 180 Tagen. Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen WBRT und dem Zeitraum bis zur extrakraniellen Progression auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den WBRT-Gruppen nach extrakranieller Progression. Es konnte zudem kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben durch WBRT gezeigt werden. Keine Untergruppe profitierte von einer zusätzlichen WBRT. Diese Sekundäranalyse von Phase-III-Daten legt nahe, Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen, die eine SRS oder Resektion durchlaufen und in der Folge eng überwacht werden, nicht zusätzlich mit WBRT zu behandeln.

## Erklärung der Fachbegriffe

### CR: komplettes Ansprechen (complete response)

keine Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile, keine neuen Läsionen, keine Kortikosteroide, stabiler oder verbesserter klinischer Befund, stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung der MRT-Bildgebung

### PR: partielles Ansprechen (partial response)

mind. 50% Reduktion der Summe der Flächenmaße des Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteils, keine neuen Läsionen, stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis, stabiler oder verbesserter klinischer Befund, stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung der MRT-Bildgebung

### SD: stabiler Verlauf (stable disease)

keine neuen Läsionen, stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis, stabiler oder verbesserter klinischer Befund, stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung der MRT-Bildgebung

### PD: Progression (progressive disease)

mind. 25% Zunahme der Summe der Flächenmaße des Kontrastmittel aufnehmenden Tumors, neu nachweisbare Läsion, Verschlechterung des klinischen Befundes, zunehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung der MRT-Bildgebung

### medianes Gesamtüberleben (median overall survival, mOS)

Die Zeitspanne, nach der die Hälfte der Patienten verstorben ist (im Gegensatz zur mittleren Überlebenszeit, bei der der Durchschnitt der Überlebenszeiten aller Patienten gebildet wird).

### medianes progressionsfreies Überleben (median progression free survival, mPFS)

Zeitraum, in dem sich bei der Hälfte der Patienten die Erkrankung nicht verschlimmert, der Tumor nicht weiter wächst.

### prädiktiv

bezieht sich auf das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie

### prognostisch

bezieht sich auf den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf unabhängig vom Ansprechen auf eine bestimmte Therapie

### randomisiert

zufällige Zuordnung der Patienten zu unterschiedlichen Studiengruppen

### signifikant

Ein Ereignis ist statistisch signifikant, wenn es nicht nur zufällig in der betrachteten Stichprobe auftritt, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für die Grundgesamtheit angenommen werden kann.

## Helfen auch Sie und unterstützen Sie die Deutsche Hirntumorhilfe mit Ihrer Spende.

---

„Ich unterstütze die Arbeit der Deutschen Hirntumorhilfe, weil ich selbst erleben musste, wie einschneidend die Diagnose Hirntumor für Betroffene und Angehörige ist. Ganz plötzlich wird das Leben auf den Kopf gestellt. Um selbst nicht kopflös zu werden und sich in den Weiten des Internets zu verlieren, sind relevante und verständliche Informationen für Patienten und ihre Familien enorm wichtig.

Die Deutsche Hirntumorhilfe leistet hier seit 1998 hervorragende Arbeit, die weiter fortgesetzt und ausgebaut werden muss, damit Betroffene auch über die ärztliche Versorgung hinaus Informationen, Hilfe, und Zuspruch erhalten. Helfen auch Sie und unterstützen Sie die Deutsche Hirntumorhilfe mit Ihrer Spende.“

### **Spendenkonto**

**Deutsche Hirntumorhilfe e.V.**  
**Sparkasse Muldental**  
**BIC SOLADES1GRM**  
**IBAN DE83 8605 0200 1010 0369 00**

**Deutsche  
Hirntumorhilfe** 

**Jörg Pilawa, Moderator**

[www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de)

## Über uns

Die Deutsche Hirntumorhilfe ist eine unabhängige, gemeinnützige Organisation zur Verbesserung der medizinischen und psychosozialen Versorgung von Hirntumorpatienten und zur Förderung der Neuroonkologie. Sie wurde am 1. August 1998 gegründet, hat ihren Sitz in Leipzig und ist bundesweit tätig. Die Mitglieder und Freunde des Vereins engagieren sich in Kooperation mit Fachärzten und Fachgesellschaften für ein Ziel: Die Krankheit Hirntumor muss heilbar werden – so schnell wie möglich. Wir verstehen uns als zentrale Anlaufstelle für Menschen, die mit der Diagnose Hirntumor konfrontiert sind. Wir helfen den Betroffenen und ihren Familien bei allen Fragen zur Erkrankung und zu bevorstehenden Therapien, bei Ängsten, Sorgen und Nöten. Als Mittler zwischen Medizinern und Patienten geben wir mit wissenschaftlich fundierten Informationen Orientierung und leisten Beistand.

Gleichzeitig ist uns die Unterstützung von Wissenschaft und Forschung ein wichtiges Anliegen. Entsprechend unserem Motto „Wissen schafft Zukunft“ fördern wir die interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete sowie neuroonkologische Forschungsprojekte und den internationalen Wissenstransfer.

Ausführliche Informationen zu allen Projekten finden Sie im Internet unter [www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de).

## Helfen Sie uns zu helfen!

Für die erfolgreiche Fortführung unserer wichtigen Arbeit im Sinn von Hirntumorpatienten sowie die Förderung von Wissenschaft und Forschung im Bereich der Neuroonkologie sind wir auf die Solidarität und Spendenbereitschaft aus der Bevölkerung angewiesen. Mit einer Spende können auch Sie unsere Vorhaben unterstützen.

## Vielen Dank für Ihre Hilfe!

### Spendenkonto

Deutsche Hirntumorhilfe e.V.

Sparkasse Muldental

BIC SOLADES1GRM

IBAN DE83 8605 0200 1010 0369 00

---

## Kontakt

Deutsche Hirntumorhilfe e.V.  
Karl-Heine-Straße 27  
04229 Leipzig

Tel.: 0341.590 93 96  
Fax: 0341.590 93 97

E-Mail: [info@hirntumorhilfe.de](mailto:info@hirntumorhilfe.de)  
Internet: [www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de)

## Hirntumor-Informationsdienst

Tel.: 03437.702 702  
wochentags von 10:00 bis 16:00 Uhr

## Sorgentelefon

Tel.: 03437.999 68 67  
dienstags 10:00 bis 15:00 Uhr

## Internetforum zum Thema Hirntumor

<https://forum.hirntumorhilfe.de>