

# Forschungsbericht: Auf dem Weg zur individualisierten Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und kutanem Melanom

PD Dr. med. A. Gutenberg, Prof. Dr. med. A. Giese  
Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Mainz

Förderung durch die Frees-Stiftung 2013

Fördersumme: 7.500 Euro

Verbrauch: 7.000 Euro

Dauer des Projekts: Verlängerung um weitere 6 Monate zu beantragen

## Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung an die geförderte Studie:

Beginnend mit dem Jahr 2010 scheint mit der Einführung von gezielter Antikörpertherapie bei sowohl nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) als auch dem kutanen Melanom ein dramatischer Wendepunkt in der Behandlung fortgeschrittener Tumoren erreicht zu sein. Diese neuen Therapiestrategien richten sich gegen die Rezeptortyrosinkinase-Familie (z.B. epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)) und dessen Aktivierung der intrazellulären Signaltransduktionswege (wie BRAF (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)), um die Prognose der Patienten durch Hemmung des Zellwachstums (Proliferation), des Zellüberlebens (anti-Apoptose), der Gefäßneubildung (Angiogenese) und der Metastasierungstendenz zu verbessern. Der EGFR-Inhibitor Erlotinib wurde im August 2011, der BRAF-Inhibitor Vemurafenib im Februar 2012 in Europa zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC mit einer EGFR-Mutation bzw. Melanom mit einer BRAF-Mutation zugelassen. Der individualisierte Einsatz der gezielten Antikörpertherapie konnte sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben bei beiden Tumorentitäten signifikant verbessern. Die Zulassung von Dabrafenib, einem weiteren BRAF-Inhibitor wird für Mitte 2013 erwartet.

In den Primärtumoren liegt die Rate von EGFR-Mutationen in NSCLC bei etwa 15%. Besonders häufig sind sie bei Adenokarzinomen, Frauen und Nichtrauchern. Sie finden sich zu 9% in Exon 18, 51% in Exon 19, 18% in Exon 20 und 22% in Exon 21 des EGFR-Gens. Ca. 60% der kutanen Melanome, vor allem an Körperstamm und Extremitäten, zeigen eine BRAF-Mutation, am häufigsten an Codon V600 (Exon 15).

Im vergangenen Jahr beobachteten wir an mehreren Patienten mit Hirnmetastasen von Melanomen und NSCLC, bei denen durch die gezielte Antikörpertherapie eine extrakranielle Tumorremission erreicht werden konnte, einen rapiden, ja paradoxen Größenprogress und gesteigerte Rezidivrate der Hirnmetastasen, welche innerhalb weniger Wochen zum Tode führten. Da die Liquorkonzentration und Penetranz von Erlotinib (Burel-Vandenbros et al., J Neurooncol 2012) und Dabrafenib bereits nachgewiesener Maßen hoch genug für eine effiziente Therapie der Hirnmetastasen ist (Falchook et al, Lancet 2012), stellen sich folgende Fragen zur Klärung dieses paradoxen Tumorprogresses in den Hirnmetastasen, die in diesem Projekt beantwortet werden sollten:

Wie hoch ist die Konkordanz des EGFR- bzw. BRAF-Mutationsstatus zwischen Primärtumor und Hirnmetastase?

Gibt es Resistenzentwicklungen in den Hirnmetastasen von Patienten, welche nach einer systemischen Therapie mit EGFR- bzw. BRAF-Inhibitoren entstanden?

Hierzu sollten in je 20 Patienten von NSCLC und Melanomen retrospektiv der Mutationsstatus von Primärtumoren und deren Hirnmetastasen untersucht werden. Die Patienten sollten aus der von uns erstellten Datenbank aller Hirnmetastasen in Rheinland-Pfalz aus den letzten 10 Jahren generiert werden. In 10 dieser Patienten sollten die Hirnmetastasen im Laufe

oder nach einer Antikörpertherapie aufgetreten sein. Geplant war, bei allen Tumoren mittels Next Generation Sequencing (NGS) die Zielregionen für EGFR (Exon 18, 19, 20, 21) und BRAF (Exon 15) zu sequenzieren und den Mutationsstatus zu bestimmen.

Aufgrund der Fördersumme von 7500 Euro zielten wir unsere Fragestellung alleinig auf die Melanome. Ein Patientenkollektiv hierfür wurde zusammen getragen und die Tumorproben zur Analyse am DKFZ in Heidelberg vorbereitet. Leider wurde im März 2013 aus der Arbeitsgruppe um Frau Prof. Friedegund Meier (Abteilung für Dermatologie an der Universität Tübingen) genau diese unsere Fragestellung an einem Kollektiv von 9 Patienten mit Hirnmetastasen von BRAF-Inhibitor behandelten Melanomen beantwortet und bereits publiziert, so dass unsere Fragestellung zu den Melanomen bereits beantwortet scheint. Aus diesem Grunde beschlossen wir, die geplanten Untersuchungen an dem zusammen gestellten Kollektiv von Melanompatienten zurück zu stellen und uns nun auf die Untersuchungen von Hirnmetastasen von NSCLC zu konzentrieren.

**Ergebnisse:**

Es wurde bislang ein Kollektiv von 10 Patienten mit operierten Hirnmetastasen von NSCLC zusammen getragen und als Frischmaterial an die Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Herold-Mende versandt. Hier soll als Gemeinschaftsprojekt eine größere Anzahl an Hirnmetastasen zunächst zusammen getragen werden um die Frage u.a. nach der EGFR-Mutation an einer repräsentativen Anzahl an Patienten untersuchen zu können.

**Ausblick:**

Eine geplante Anzahl von 30 an Hirnmetastasen von NSCLC aus Mainz und Heidelberg werden aktuell mit der beantragten Deep-Sequencing-Methode in Heidelberg analysiert. Die Ergebnisse sind in den kommenden 6 Monaten zu erwarten.

**Verbrauchskostenaufstellung:**

Artikel	Firma	Datum	Kosten
Projektkostenbeteiligung	Abt. Für Experimentelle Neurochirurgie, DKFZ-Heidelberg	26.11.2013	7.000 Euro