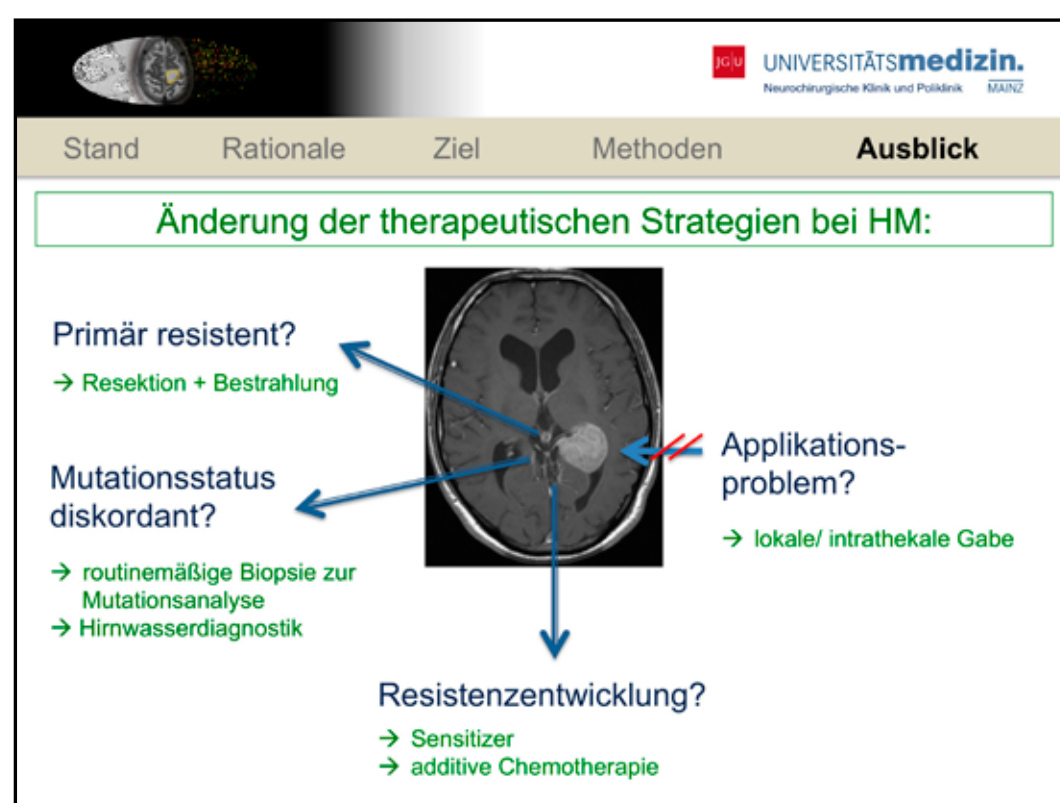
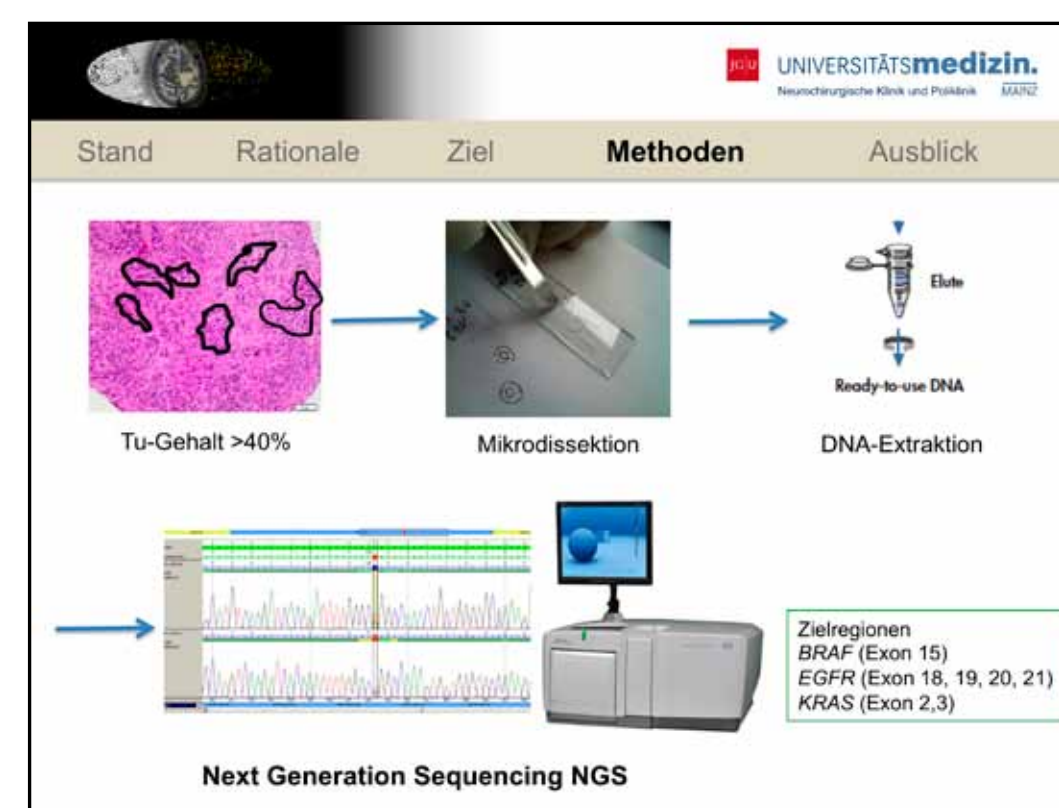
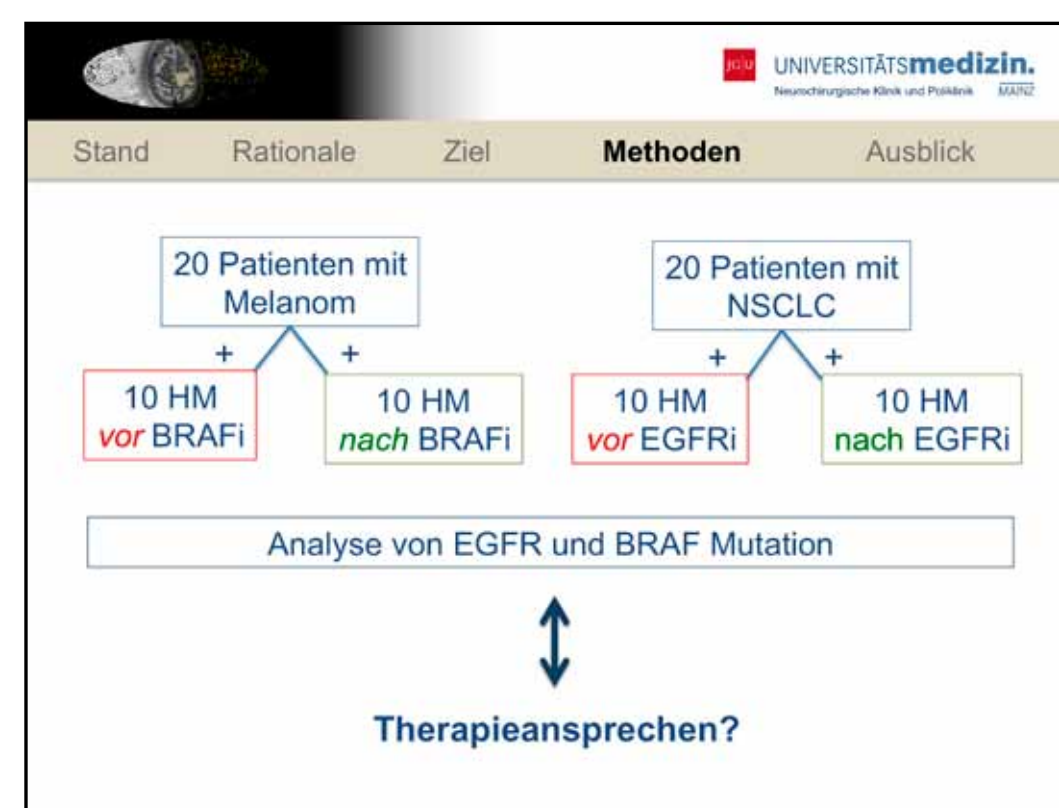
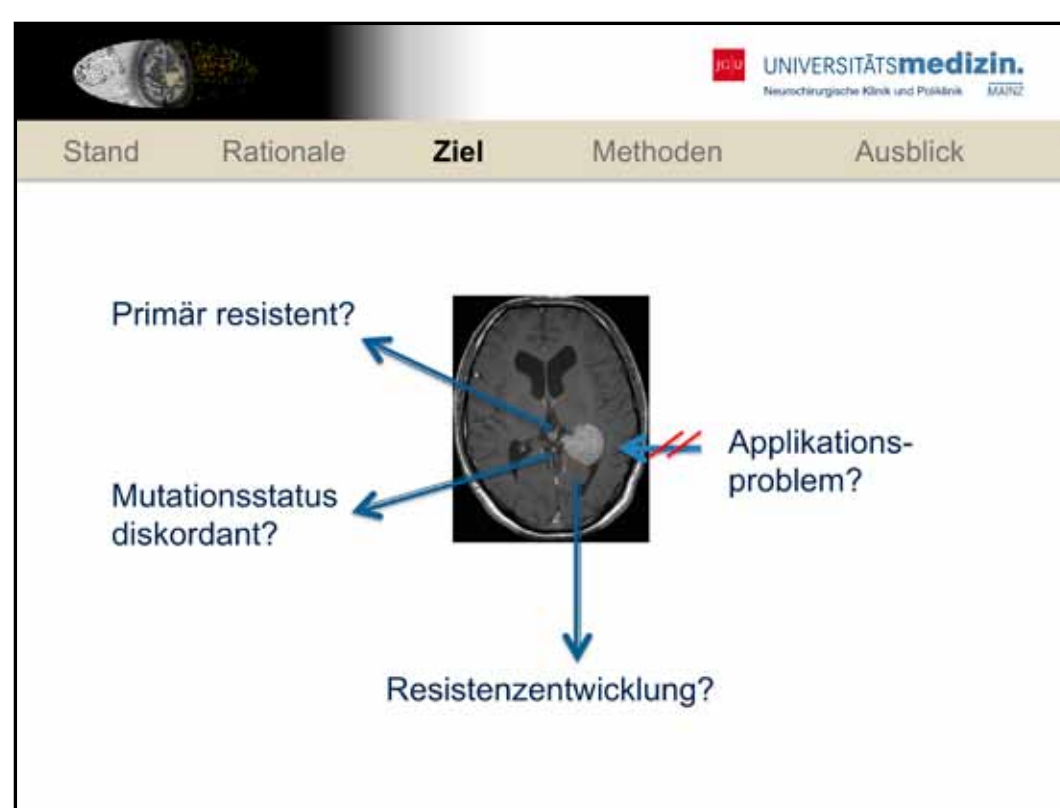
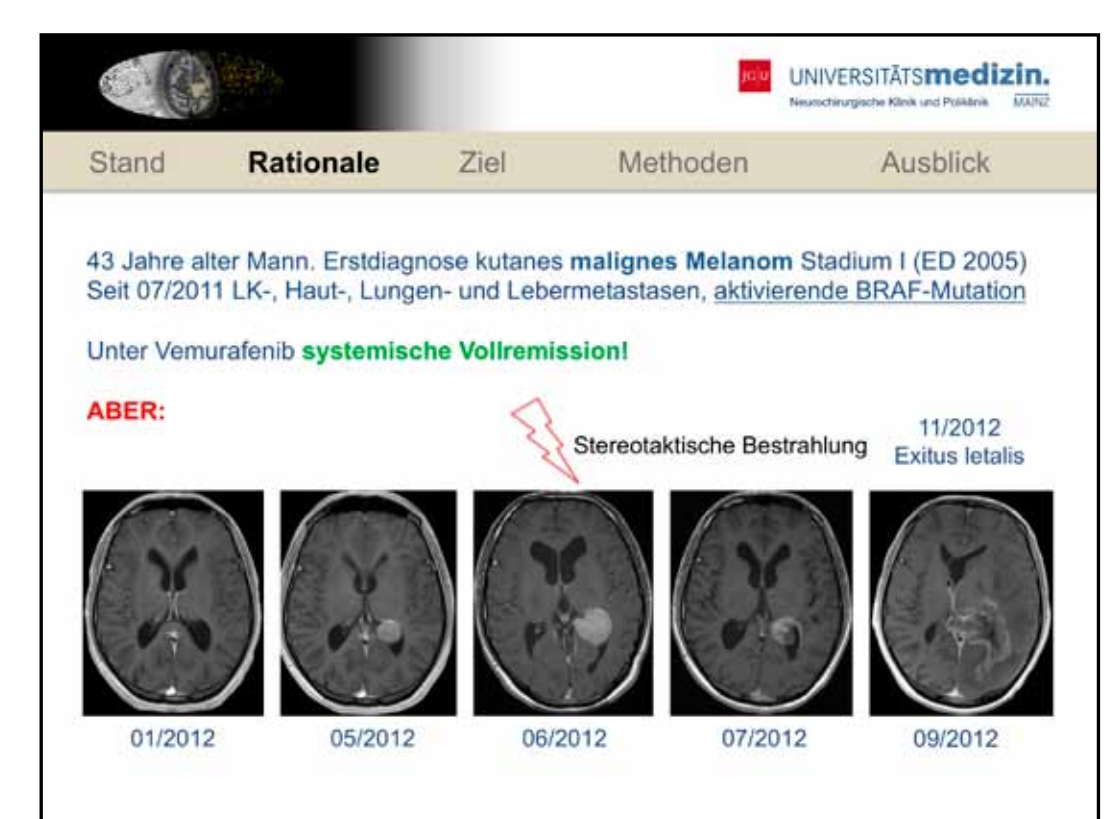
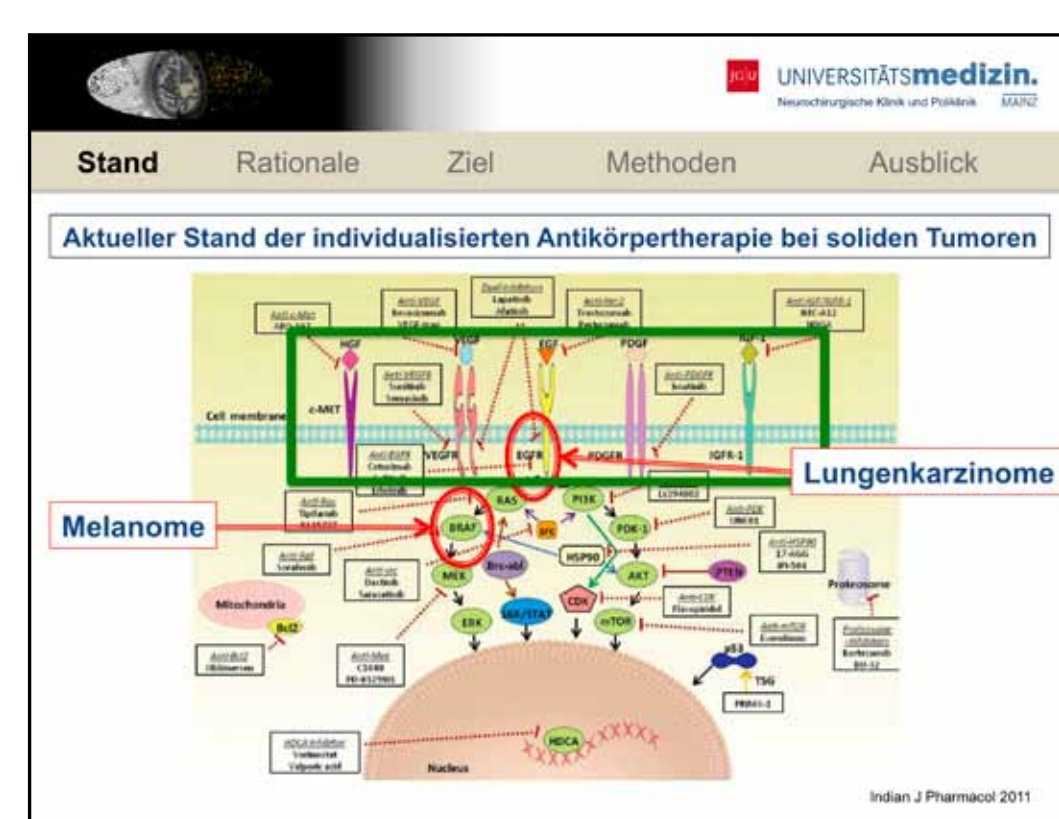
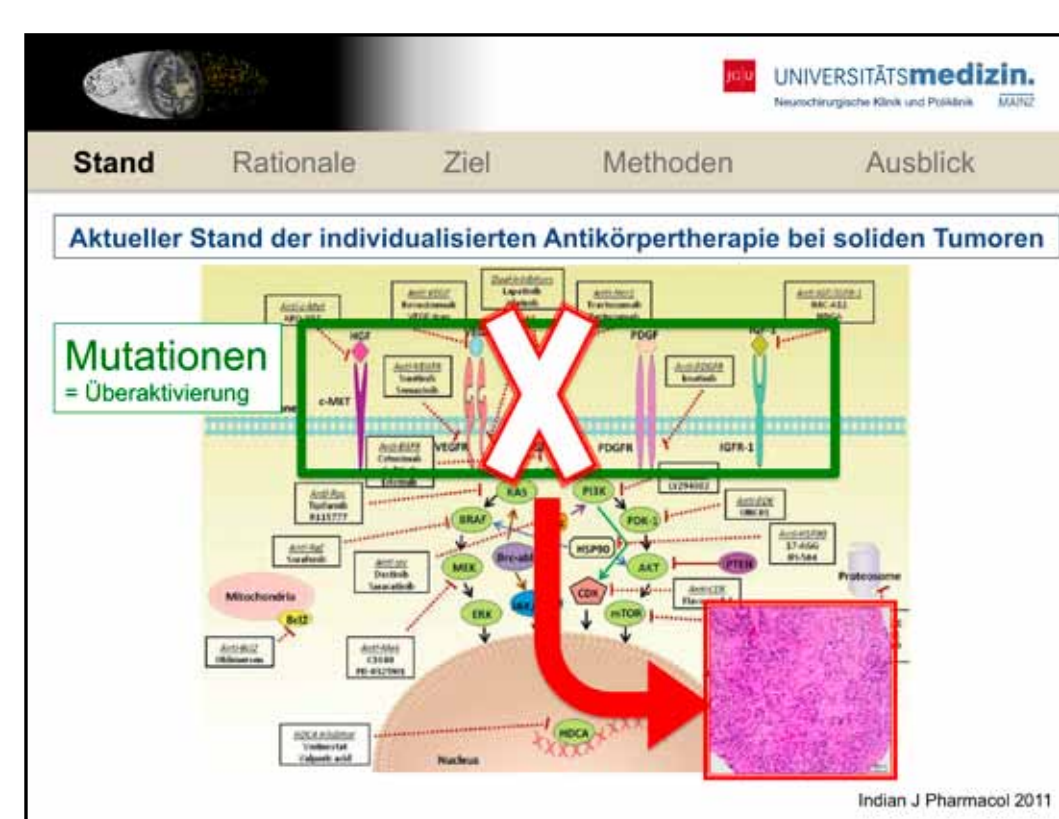
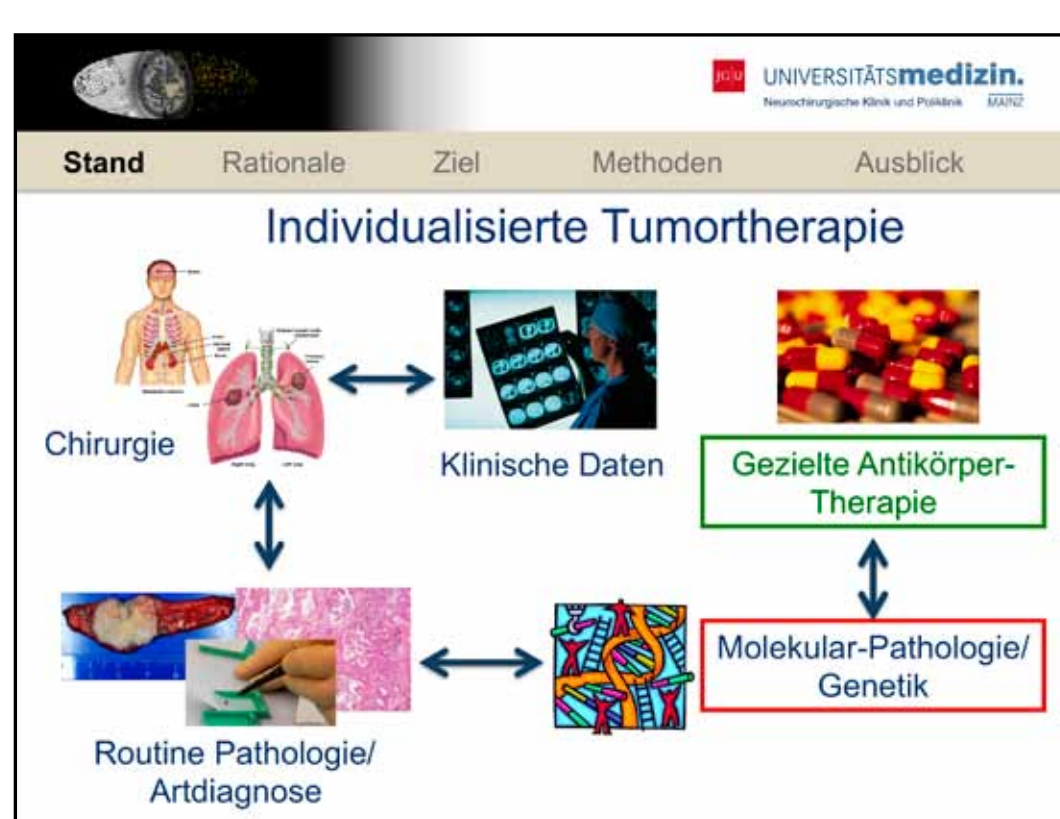


## Auf dem Weg zur individualisierten Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen

PD Dr. med. A. Gutenberg, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Mainz  
Labor für Experimentelle Neuroonkologie/Leitung: Prof. Dr. med. A. Giese

Jahr der Förderung: 2013



**Wissenschaftlicher Hintergrund:** 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 den 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 individualisierte Einsatz der gezielten Antikörpertherapie konnte sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben bei beiden Tumorentitäten signifikant verlängern.

**Rationale:** Im vergangenen Jahr beobachteten wir an mehreren Patienten mit Hirnmetastasen von Mela-

nomen 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.

**Fragestellung:** 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 sollen:

1. Wie hoch ist die Konkordanz des EGFR- bzw. BRAF-Mutationsstatus zwischen Primärtumor und Hirnmetastase?
2. Gibt es Resistenzentwicklungen in den Hirnmetastasen von Patienten, welche nach einer systemischen Therapie mit EGFR- bzw. BRAF-Inhibitoren entstanden?

**Methoden:** Hierzu soll in je 20 Patienten von NSCLC und Melanomen retrospektiv der Mutationsstatus von Primärtumoren und deren Hirnmetastasen untersucht werden. Bei allen Tumoren wird aus Paraffin-eingebettetem Tumormaterial nach DNA-Isolierung klonal mittels Next Generation Sequencing (NGS) die Zielregionen für EGFR (Exon 18, 19, 20, 21) und BRAF (Exon 15) sequenziert und der Mutationsstatus bestimmt.

**Ziel:** Die Ergebnisse dieses Projektes werden die aktuellen Therapieschemata bei Hirnmetastasen entscheidend verändern um das Überleben dieser Patienten zu verbessern.