



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss einer dosisintensivierten Chemotherapie auf  
molekularpathologische Veränderungen in diffusen Astrozytomen  
und Glioblastomen**

Autor: Sina Steffens  
Institut / Klinik: Neurologische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Platten

Trotz bestehender Therapien für diffuse Astrozytome und Glioblastome entwickeln die meisten Krebspatienten im Laufe der Zeit eine Chemoresistenz und die Prognose bleibt infaust. Dies macht die Suche nach alternativen Behandlungsstrategien dringend erforderlich. Die Immun-Checkpoint-Blockade wird in die Standardtherapien einer zunehmenden Anzahl von Tumorentitäten implementiert und führt zu einer erhöhten Überlebensrate bei vielen Patienten. Dabei korreliert eine erhöhte Mutationslast des Tumors mit einer dauerhaften Reaktion auf eine Immuntherapie. In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss einer dosisintensivierten Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ) auf diffuse Astrozytome und Glioblastome untersucht. Die Hypothese lautet, dass eine dosisintensivierte und verlängerte TMZ-Behandlung zu einer höheren Mutationslast im Rezidivgewebe führt, was als prädiktiver Marker für den Erfolg von Immuntherapien dienen könnte. Die Studie umfasst 20 Patienten, die unterschiedlich lange mit TMZ behandelt wurden, aufgeteilt in eine Standard-Gruppe (6 oder weniger Zyklen) und eine High-Dose-Gruppe (mehr als 6 Zyklen). Einige Patienten erhielten zusätzlich eine Low-Dose Therapie. Die Mutationsanalysen von Primär- und Rezidivtumoren beider Gruppen wurden anschließend verglichen. Während die klinischen Ergebnisse einen signifikanten Vorteil einer dosisintensivierten TMZ-Therapie für das OS und eine positive Tendenz für das PFS zeigten, blieb ein signifikanter Anstieg der Mutationslast unter dosisintensivierter TMZ-Therapie aus. Zwei Patienten aus der High-Dose-Gruppe entwickelten jedoch einen hypermutierten Rezidivtumor. Auch ein Patient aus der Standard-Gruppe, der zusätzlich eine Low-Dose-Therapie erhielt, zeigte ein hypermutiertes Rezidiv mit einem im Vergleich niedrigeren Anstieg der Mutationslast. In der molekularpathologischen Analyse wurde festgestellt, dass die drei hypermutierten Primär- und Rezidivtumore gemeinsame Mutationen im MMR-Reparaturweg aufwiesen. Der Verlust der Reparaturfunktion der MMR führte bei diesen Patienten unter der mutagenen Wirkung von TMZ zu einer Akkumulation von Mutationen, einem hypermutierten Genotyp und einer charakteristischen TMZ-Mutationssignatur. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die prolongierte Chemotherapie nicht allein für die erhöhte Mutationslast im Rezidivtumor verantwortlich ist, sondern im Zusammenhang mit Mutationen im MMR-Reparaturweg steht. Die Mutationsanalysen der Primär- und Rezidivtumore zeigten sowohl bereits bekannte als auch potenziell neue Treibermutationen. Die MMR-defiziente Gliome zeigten einen hohen Anteil rezidivspezifischer Mutationen. Eine hohe rezidivspezifische Mutationslast geht dabei mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Bildung qualitativ hochwertiger Neoantigene einher, die für eine Immuntherapie genutzt werden können und lokale sowie systemische antitumorale Immunantworten induzieren. In der vorgelegten Arbeit nahm dagegen insbesondere der Anteil an Missensen-Mutationen stark zu, während der Anteil hoch qualitativer Mutationen, die zu einer Rasterverschiebung der Ablesbarkeit führen gleich blieb. Schlussfolgernd wird diskutiert, ob eine dosisintensivierte Chemotherapie bei MMR-defizienten Gliomen nur neue Treibermutationen induziert oder ob die gewonnenen Neoantigene als Ausgangspunkt für wirksame Immuntherapien dienen können. Es wird betont, dass weitere Forschung und eine genauere molekulare Stratifizierung notwendig sind, um die Erfolgsaussichten zukünftiger Therapien zu verbessern.