



ATTRACT-Studie: innovative, individualisierte Therapie in der Neuroonkologie

Tadeja Urbanic Purkart^{1,2,3}

¹ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² CBMed–Graz, Graz, Österreich

³ Klinische Abteilung für Neuroradiologie, Vaskuläre und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Zusammenfassung

Biomarkerbasierte zielgerichtete Therapien brachten für einige solide Tumoren bahnbrechende Erfolge. In der Gliomtherapie beschränkt sich der Einsatz dieser Therapien auf Subgruppen, insbesondere wenn es bei fortschreitendem oder rezidivierendem Gliom keine etablierten, evidenzbasierten Therapieempfehlungen mehr gibt. Eine Testung auf seltenere molekulare Alteration und die Diskussion im molekularen Tumorboard sind obligat, für aggressive Tumoren wie Glioblastome sollte dieses Vorgehen bereits früh erwogen werden.

Funktionelle Präzisionsmedizin ergänzt die biomarkerbasierten Therapiekonzepte durch Informationen zur besten pharmakologischen Wirksamkeit eines Medikaments, getestet an Tumorzellen der betroffenen Patient:innen ex vivo. Mit diesem Ansatz können noch personalisiertere Therapieempfehlungen mit umgewidmeten und neuen Medikamenten generiert werden. Die multizentrische klinische Studie „ATTRACT“ soll diesen Ansatz bei Glioblastom-Patient:innen mit unmethyliertem MGMT prüfen.

Schlüsselwörter

Gliom · Biomarker · MGMT · Zielgerichtete Therapie · Funktionelle Präzisionsmedizin

Einleitung

Die Veröffentlichung der ersten Phase-I-Studie zur Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie bei metastasiertem, *BRAF*-V600E-mutiertem Melanom mit *BRAF*-Inhibitor im New England Journal of Medicine (NEJM) 2010 stellte einen Meilenstein für die zielgerichtete Therapie bei soliden Tumoren dar. Ein Großteil der in diese Studie eingeschlossenen Patient:innen zeigte eine komplette oder partielle systemische Remission [1]. Zeitgleich wurde aber das Bewusstsein für die Häufigkeit dieser Art von genomischen Alterationen größer (7–8% aller Tumore, 60–80% der Melanome, 40–70% der papillären Schilddrüsenkarzinome, zudem auch Gangliogliome, pilozytische Astrozytome, pleomorphe Xanthoastrozytome Grad 2, 3, diffuse Mittellinienastrozytome im Adoleszen-

tenalter, Kraniopharyngiome, epitheloide Glioblastome). Auch wurde die begrenzte Wirksamkeit dieser Therapie, die auf die Entwicklung von Resistenzmechanismen zurückzuführen ist, schon früh diskutiert. Angenommen wurde, dass die Aktivierung alternativer Signalwege dafür eine entscheidende Rolle spielt [2].

Seither wurden ähnliche Wirksamkeiten zielgerichteter Therapien bei einer Reihe anderer systemischer Krebserkrankungen wie Mammakarzinom, kolorektales Karzinom und nicht kleinzelliges Lungenkarzinom als Teil der Standardtherapie etabliert [3].

In der Gliomtherapie gibt es trotz extensiver Forschung und zahlreicher klinischer Studien mit diversen experimentellen Ansätzen bisher keine vergleichbaren Erfolge. Das Glioblastom, einer der aggressivsten soliden Tumore, ist bislang nicht heilbar.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

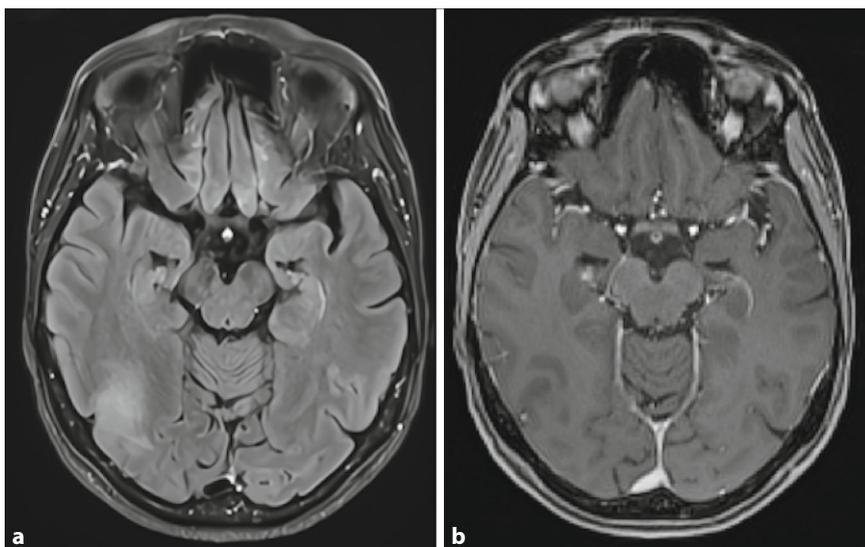


Abb. 1 ▲ Magnetresonanztomographie eines IDH-Wildtyp-Astrozytoms mit jedoch molekularer Signatur eines Glioblastoms. FLAIRaxialer Schnitt (a): Es finden sich hyperintense Signalveränderungen temporooccipital rechts, wie man sie in der Regel bei niedrig gradigeren Gliomen erwarten würde. Die Abgrenzung zwischen perifokalem Ödem und nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteilen ist oft schwierig, b MRT T1-Wichtung mit Kontrastmittel. Die in der FLAIRbeschriebene Läsion zeigt keine Kontrastmittelanreicherung, was ebenso ein Merkmal für niedriggradigere Gliome ist. Die integrierte Diagnose bestätigte jedoch das Vorliegen eines IDH-Wildtyp-Astrozytoms (WHO ZNS Grad 4) mit jedoch molekularer Signatur eines Glioblastoms (© LKH Graz, Medizinische Universität, Neuroradiologie)

Das durchschnittliche Gesamtüberleben eines Glioblastom-Betroffenen beträgt noch immer nur 12–24 Monate. Langezeitüberlebende (>5 Jahre) gibt es trotz optimaler multimodaler Therapie in nur ca. 10–13% [4]. Seit über 20 Jahren gibt es keine neue bahnbrechende medikamentöse Therapie.

Mit dem Einsatz von Antikörpern, gerichtet gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), Bevacizumab, kann man zwar das progressionsfreie Überleben verlängern und die Steroiddosis sparen, nicht aber das Gesamtüberleben beeinflussen.

» Seit über 20 Jahren gibt es keine neue bahnbrechende medikamentöse Therapie

Versuche, die intrazellulären Signalwege, wie Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B(AKT)/„mammalian target of rapamycin“ (mTOR), „hepatocyte growth factor“ (HGF)/MET, Retinoblastom (RB) und „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) therapeutisch auszunutzen, konnten den Verlauf der Erkrankung bisher nicht positiv beeinflussen. Zudem machen die Tumorerheterogenität sowie

primäre und erworbene Resistenzmechanismen einen Tumorprogress unausweichlich und die Effizienz der bisherigen Therapieansätze fraglich.

Richtige Diagnose führt zu personalisierten Therapiekonzepten

Seit der neuen, 5. WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems [5] und dem Einzug molekularer Diagnostik in den klinischen Alltag soll insbesondere bei FLAIR-signalhyperintensiven, nicht kontrastmittelaufnehmenden Raumforderungen, die ein diffuses Gliom suszipieren lassen, eine umfassende Panel-Sequenzierung durchgeführt werden. Nur so kann man einen „IDH-Wildtyp-Astrozytom mit molekularer Signatur eines Glioblastoms“¹ rechtzeitig diagnostizieren und eine entsprechende Therapie einleiten (■ Abb. 1).

Die Kombination von Markern, das Vorhandensein (IDH-mutiert) oder der fehlende Nachweis einer IDH-Mutation (IDH-Wildtyp), 1p19q Kodeletion,

¹ Hauptmerkmale eines „molekularen Glioblastoms“: TERT-Promotormutation, Zugewinn von Chromosom 7 bei Verlust von Chromosom 10, EGFR-Amplifikation.

ATRX („Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked“)-Verlust und Vorhandensein von H3-Mutation sind zudem entscheidend für die Zuordnung zur richtigen Tumorentität (bspw. Astrozytom, Oligodendrogliom, H3-K27-mutiertes Gliom).

Standardtherapie und Versuch einer individualisierten Therapie basierend auf Biomarkern wie MGMT-Status

Die Standardtherapie erwachsener Patient:innen mit Gliomen, glioneuronalen und neuronalen Tumoren ist noch immer eine Kombination aus Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie (Temozolomid oder PCV: Procarbazin, CCNU/Lomustin und Vincristin).

In der Primärtherapie der Gliome kam bisher am häufigsten Temozolomid zum Einsatz [6], ein kleines lipophiles Molekül mit guter Überwindung der Blut-Hirnschranke und einer über die Alkylierung der DNA vermittelten Zytotoxizität. MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) ist ein epigenetisch regulierter Biomarker, der sowohl *prognostisch* als auch *prädiktiv* ist und das Ansprechen auf die alkylierende Chemotherapie bestimmt [7]. Die reduzierte DNA-Reparaturkapazität bei methyliertem Glioblastom ist signifikant mit einer besseren Prognose und verlängertem Gesamtüberleben assoziiert.

Bei methyliertem Glioblastom verstärkt Lomustin (eine Methylierungs- und Alkylierungs-Chemotherapie) womöglich die Wirksamkeit der Strahlenchemotherapie mit Temozolomid, was in einer multizentrischen Studie der NOA (Neuroonkologische Gemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft) gezeigt werden konnte. Mit dieser Intervention konnte ein verlängertes Gesamtüberleben erzielt werden [8]. Die Daten gilt es aber noch in einer internationalen Kohorte zu validieren.

Bei älteren Glioblastom-Patient:innen (>70 Jahre) hat sich MGMT als Biomarker für die Therapieentscheidungen gemäß der EANO-Leitlinie 2021 für die Behandlung von Gliomen bei Erwachsenen etabliert. Die Behandlung der Glioblastome mit unmethyliertem Promotor erfolgt

beispielsweise mit nur (hypo)fraktionierter Strahlentherapie.

Mehr valide Biomarker, nach denen man Glioblastome in prognostische Gruppen einteilen könnte, gibt es nicht.

Einschluss in innovative klinische Studien für prognostisch besonders ungünstige Subgruppen (unmethyliertes Glioblastom)

Klassisch beginnt man die Therapie des Glioblastoms im jüngeren Alter (18–70 Jahren) mit einer kombinierten Radiochemotherapie bei allen Patient:innen, unabhängig vom MGMT-Promotorstatus ([hyper]methyliert oder unmethyliert), auch wenn man den Nutzen einer Chemotherapiezugabe bei Unmethylierten als äußerst gering einschätzen kann.

In allen gültigen Leitlinien zur Behandlung dieser Tumoren (ASCO-SNO, EANO, DGN) wird bereits zu Beginn der Erkrankung der Einschluss in klinische Studien, insbesondere bei unmethyliertem MGMT-Promotor, favorisiert [9–11].

Bei rezidivierenden, progressiven Glioblastomen gibt es keine Standardbehandlungen mehr. Eine Reoperation, Rebestrahlung, Chemotherapie (Temozolomid Rechallenge, Lomustin oder Bevacizumab) oder experimentelle Therapien können im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden. Genau dieser Einsatz, bei dem man meistens ein einziges Therapeutikum in einer randomisierten Studie bei Neudiagnose gegen die Standardtherapie oder bei Progression gegen einen historischen Komparator wie Lomustin untersucht, scheint veraltet zu sein und einen Fortschritt zu verhindern.

Innovative Studienkonzepte bei Neudiagnose oder Progression wie INSIGHT, GBM-Agile (globales, innovatives Lernumfeld für Glioblastome) oder NOA-20-Studie (NCT Neuro-Master-Match-Studie [N²M²]) versuchen neue Wege einzuschlagen und schnellere Ergebnisse für Einzelsubstanzen durch innovative Randomisierungsalgorithmen und kleinere Probandenzahlen zu erzielen [12–14]. Unter Einsatz umgewidmeter Medikamente, die bei anderen soliden und hämatologischen Tumoren zum Einsatz kommen, kann man eine molekular abgestimmte zielgerichtete Thera-

pie anbieten. Auf ClinicalTrials.gov findet man zum Einsatz zielgerichteter Therapien derzeit > 120 laufende Studien.

Limitierte Anzahl an Mutationen und Fusionen, die bei Gliomen einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden können

Mit dem Einzug der molekularen Tumordiagnostik in die WHO-Klassifikation der Hirntumoren 2016 und stufenweise auch in die Standard-Diagnostik der Gliome können potenzielle molekulare Ziele mittels „next generation sequencing“ (NGS) definiert werden.

Für einiger dieser Alterationen gibt es eine tumoragnostische Zulassung (*BRAF*, *NTRK*), sprich Zulassung unabhängig von Malignom, Ursprungsorgan oder Gewebeeigenschaften, rein biomarkerbasiert [15].

» Für einige Alterationen gibt es eine tumoragnostische Zulassung

Die Allokation von Therapien zur Patientin/zum Patienten erfolgt nach interdisziplinärer Diskussion und auf Basis der Empfehlung des organübergreifenden molekularen Tumorboards, welches idealerweise aus an der molekularen Diagnostik beteiligten Expert:innen sowie der behandelnden Ärzt:innen besteht. Es sollen personalisierte, durch wissenschaftliche Evidenz gestützte Therapieempfehlungen abgegeben werden. Diese Empfehlungen dienen auch zur Vorlage bei der entsprechenden Krankenversicherung zwecks Kostenübernahme (wenn keine tumoragnostische Zulassung besteht, dann vorerst über ein zweimonatiges „Compassionate-use-Programm“ des jeweiligen Herstellers). Im molekularen Tumorboard vorgestellt werden sollten Patient:innen, für die es keine leitliniengerechte Therapieoptionen mehr gibt, bei denen der Nutzen einer leitliniengerechten Therapie zu hinterfragen ist sowie möglichst früh bei Patient:innen mit seltenen, aggressiven Erkrankungen wie Glioblastomen.

Diese Therapien können nach heutigem Wissen nur dann nachhaltige Effekte zeigen, wenn sie auf eine Alteration abzielen, die in den Tumorzellen über lange Zeit stabil bleibt. Vom internationalen

GLASS-Konsortium konnte eine hohe Stabilität klonaler Veränderungen im Tumor über die Zeit gezeigt werden, abgesehen von jenen, die an einer anderen Stelle rezidivieren, und jenen, die Hypermutationen nach TMZ anhäufen [16]. Man nimmt an, dass progrediente Tumoren sich nicht wesentlich von den Tumoren im Primärsetting unterscheiden. Aufgrund teils divergierender Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Studien zu diesem Thema gilt es aber, diese Frage in zukünftigen Projekten noch genauer zu untersuchen.

Molekular zielgerichtete Therapien und ihre Hürden

Seit dem TCGA-Projekt wurden viele der Treibermutationen hinter der Gliom-Entstehung bekannt, wie *BRAF*-Mutation, *EGFR*-Mutation, *NTRK*- oder *FGFR*-Fusion. Die Bedeutung vieler anderer molekularer Alterationen (*ROS1*, *MYB*, *MYBL1*) im ZNS bleibt jedoch unvollständig verstanden.

In diesem Jahr wurde vonseiten der EANO auch genau definiert, für welche Alterationen es Evidenz für eine sinnvolle Testung und den Einsatz zielgerichteter Therapien gibt [15]. Eine Hilfestellung bietet die ESCAT-Skala (The European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, <https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>).

Bereits in den letzten Jahren wurden personalisierte zielgerichtete Therapien mit umgewidmeten Medikamenten („repurposed drugs“ sind Medikamente, die schon bei anderen Erkrankungen routinemäßig eingesetzt werden) im Feld der Gliome als individuelle Heilversuche bei progredientem Tumor oder im Rahmen von klinischen Studien (N²M² Neuro Master Match) eingesetzt [13].

Basierend auf den Ergebnissen der molekularpathologischen Aufarbeitung von Gewebeproben in älteren Studien kann den Patient:innen eine maßgeschneiderte Therapie nur in etwa 10% der Fälle angeboten werden, denn im Glioblastom akkumulieren bekanntlich viele seltene, auch subklonale Mutationen, was zu einer erheblichen inter- und intratumoralen Heterogenität führt [17].

Die infiltrative Natur des Glioblastoms, unterschiedliche Genexpressionsmuster innerhalb der heterogenen Tumorzellpopulationen und unterschiedliche Tumormikromilieus sind für die Tumordinvasion und Resistenz gegenüber den Standardtherapien verantwortlich.

Dennoch konnten in einer retrospektiven Studie der LMU München bei weiterer Progression des Glioms in 68,5% der Fälle Mutationen (*IDH*-Mutation, *NF1*-Mutation, *EGFR*-Amplifikationen) gefunden werden, die einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden können. In 1/4 der Fälle konnte danach eine Therapieempfehlung vom molekularen Tumorboard ausgesprochen werden und bei 1/3 aller schwer vorbehandelten Patient:innen konnte ein klinischer Nutzen mit zumindest Stabilisierung der Erkrankung nachgewiesen werden [18].

Sinnvoller Einsatz zielgerichteter Therapien und die Überprüfung deren Wirksamkeit

ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale)

Für die Beurteilung des klinischen Nutzens wurde die Verwendung der ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) verwendet (Grad 3: PFS > 6 Mo, Grad 2: > 3 < 6 Mo, Grad 1: PFS 2 < 3 Monate).

Erfolgsgeschichten sind hier der Einsatz von BRAF/MEK-Inhibitoren Dabrafenib/Trametinib (ESCAT IB, ESMO-MCBS 3), NTRK-Inhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib (ESCAT IIB), von Erdafitinib (FGFR1,3-Fusion oder Mutation, ESCAT II B, ESMO-MCBS 2) sowie Everolimus/Sirolimus bei SEGA im Rahmen der TSC (ESCA I A, ESMO-MCBS 2 für Everolimus) [15, 19].

Funktionelle Präzisionsmedizin, eine neue Dimension: ATTRACT

Seit dem Einsatz von zielgerichteten Therapien wurde klar, dass die reine Präsenz einer Mutation, die einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden kann, nicht ausreichend die Effektivität einer Therapie erklärt. Die funktionelle Präzisionsmedizin ergänzt die molekulare Diagnostik mit schneller Austestung von Medikamen-

ten an lebenden Tumorzellen, um die am besten wirksame Therapie zu eruiieren. Dabei wird die Überlebensfähigkeit der Tumorzellen (Sphäroide, 3-D-Kultur) auf eine Reihe von Medikamenten in aufsteigender Konzentration geprüft. So kann man die beste pharmakologische Wirksamkeit ermitteln und noch gezielter die Therapie auf die komplexen Gegebenheiten und metabolische Erfordernisse des Tumors anpassen.

» Die ATTRACT-Studie ist ein neuer Ansatz der funktionellen Präzisionsmedizin

Es ist sehr erfreulich, dass beim AACR-Kongress 2023 in den USA die erste Phase-I-Studie bei pädiatrischen Rezidivtumoren nach dem Prinzip der funktionellen Präzisionsmedizin präsentiert wurde [20]. Mit diesem Ansatz konnte eine höhere Rate an Therapieempfehlungen abgegeben werden und – noch wichtiger – ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erzielt werden.

Mit der Studie ATTRACT (Personalized targeted glioblastoma therapies by ex vivo drug screening: Advanced brain Tumor Therapy Clinical Trial), die durch eine Förderung der Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft ermöglicht wurde, soll dieser neue Ansatz der funktionellen Präzisionsmedizin auch in Österreich erforscht werden. Während der Operation gewonnene Tumorzellen werden im Labor des CB Med in Graz für 14 Tage kultiviert und danach auf 28 verschiedene Therapeutika (Chemotherapie, zielgerichtete Therapien) automatisiert mit einer „Drug-Screening-Plattform“ getestet, um das Medikament mit der höchsten Effizienz zu identifizieren. Die ATTRACT-Studie beginnt 2024 an fünf Zentren in Österreich: Universitätskliniken Graz, Universitätsklinik Innsbruck, Universitätsklinik Linz, AKH Wien und Universitätsklinik St. Pölten.

Fazit für die Praxis

- Individualisierte Konzepte in der Neuroonkologie basieren auf einer verbesserten molekulargenetischen Diagnostik und biomarkerbasierten Abschätzung der Verläufe und Prognosen.

- Zielgerichtete Therapien können Tumorsubgruppen mit bestimmten molekularen Alterationen angeboten werden.
- Die funktionelle Präzisionsmedizin ergänzt die Therapieempfehlungen um Information über das pharmakologisch am besten wirksame umgewidmete Medikament, getestet an Tumorzellen der betroffenen Patient:innen ex vivo.
- Die klinische multizentrische Studie ATTRACT möchten diesen Ansatz an 5 Zentren in Österreich erforschen.

Korrespondenzadresse



© Harry Schiffer, www.photodesign.at

Dr. Tadeja Urbanic Purkart

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 22, 8036 Graz, Österreich
tadeja.urbanic-purkart@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Urbanic Purkart gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für

die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(9):809–819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002011>
- Kim T, Kim J, Lee MG (2010) Inhibition of mutated BRAF in melanoma. *N Engl J Med* 363(23):2261–2262. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1010755>
- Da Silva CE, Mercier MC, Etienne-Selloum N, Dontenwill M, Choulier L (2021) A systematic review of glioblastoma-targeted therapies in phases II, III, IV clinical trials. *Cancers* 13(8):1795. <https://doi.org/10.3390/cancers13081795>
- Ostrom QT et al (2020) CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 22:iv1–iv96
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW (2021) The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Stupp R et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996
- Hegi ME et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003
- Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al (2019) 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* 393(10172):678–688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31791-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31791-4)
- Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, Ney D, Nghiemphu PL, Olar A, Olson J, Perry J, Portnow J, Schiff D, Shannon A, Shih HA, Strowd R, van den Bent M, Ziu M, Blakeley J (2022) Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: a SCO-SNO guideline. *J Clin Oncol* 40(4):403–426. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02036>
- Weller M et al (2021) EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18:170–186
- Wick W et al (2021) Gliome, S2k-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 15.11.2023)
- Rahman R, Trippa L, Lee EQ et al (2023) Inaugural results of the individualized screening trial of innovative glioblastoma therapy: a phase II platform trial for newly diagnosed glioblastoma using Bayesian adaptive randomization. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00493>
- Wick W, Dettmer S, Berberich A, Kessler T, Karapanagiotou-Schenkel I, Wick A, Winkler F,

ATTRACT Trial: innovative, personalized treatment in neuro-oncology

Molecular-matched targeted therapy is a very successful therapeutic concept for many solid tumors. In glioma, these therapies work for subgroups only, especially when there are no evidence-based treatment recommendations left in the recurrent or progressive setting. Testing for rare molecular alterations and discussion in a molecular tumor board is obligatory and should be an option for aggressive tumors such as glioblastoma as early as possible. Functional precision medicine based on patient-derived tumor cells and ex vivo drug sensitivity testing provide valuable additional information and can help guide future personalized therapies with repurposed and new drugs. This approach will be tested in the multicentric ATTRACT trial in glioblastoma patients with unmethylated MGMT.

Keywords

Glioma · Biomarker · MGMT · Targeted therapy · Functional precision medicine

- Pfaff E, Brors B, Debus J, Unterberg A, Bendszus M, Herold-Mende C, Eisenmenger A, von Deimling A, Jones DTW, Pfister SM, Sahm F, Platten M (2019) 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* 21(1):95–105
- Rahman R, Polley MC, Alder L, Brastianos PK, Anders CK, Tawbi HA, Mehta M, Wen PY, Geyer S, de Groot J, Zadeh G, Piantadosi S, Galanis E, Khasraw M (2023) Current drug development and trial designs in neuro-oncology: report from the first American Society of Clinical Oncology and Society for Neuro-Oncology Clinical Trials Conference. *Lancet Oncol* 24(4):e161–e171
- Capper D, Reifenberger G, French PJ et al (2023) EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol* 25(5):813–826
- Barthel FP, Johnson KC et al (2019) GLASS Consortium. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults. *Nature* 576(7785):112–120. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1775-1>
- Muzyka L, Goff NK, Choudhary N, Koltz MT (2023) Systematic review of molecular targeted therapies for adult-type diffuse glioma: an analysis of clinical and laboratory studies. *Int J Mol Sci* 24(13):10456. <https://doi.org/10.3390/ijms241310456>
- Blobner J, Dengler L, Blobner S et al (2023) Significance of molecular diagnostics for therapeutic decision-making in recurrent glioma. *Neurooncol Adv* 5(1):vdad60. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdad060>
- Heipertz AE, Pajtlar KW, Pfaff E, Schramm K, Blattner-Johnson M, Milde T, Jones BC, Zuliani C, Hutter C, Lohi O, Kattamis A, Dachowska-Kalwak I, Nilsson A, Gerber NU, Langenberg KPS, Goemans B, Zwaan CM, Molenaar JJ, Jäger N, Dirksen U, Witt R, Pfister SM, Jones DTW, Kopp-Schneider A, Witt O, van Tilburg CM (2023) Outcome of children and adolescents with relapsed/refractory/progressive malignancies treated with molecularly informed targeted drugs in the pediatric precision oncology registry INFORM. *JCO Precis Oncol* 7:e2300015. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00015>
- Acanda de la Rocha AM, Fader M, Coats ER, Dunn J, Leat P, Velasquez C, Galano J, Saghira C, Sotto I, Vorontsova Y, Khatib Z, Haneen A, Andrade-Feraud CM, Jacome A, Reis V, Rimblas L, Tomas N, Espinal PS, Berlow N, Guilarte TR, McCafferty-

Fernandez J, Salyakina D, Azzam DJ (2023) Efficacy of a functional precision medicine approach in relapsed/refractory pediatric cancer patients: results from a prospective clinical study [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023; Part 2 (Clinical Trials and Late-Breaking Research); 2023 Apr 14–19; Orlando, FL. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 83(8_Suppl):LB358

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.