

Lange Zeit galt das metastatische Rezidiv eines Neuroblastoms als unheilbar und stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der pädiatrischen Onkologie dar. In einer multizentrischen Studie konnten wir zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus einer haploidenten Stammzelltransplantation und einer Immuntherapie die Überlebensrate der betroffenen Kinder deutlich steigern kann. Typisches Ziel der Immuntherapie des Neuroblastoms ist das Oberflächen Antigen GD-2, welches sich mit dem Antikörper Dinutuximab beta angreifen lässt. Dieser Antikörper ist seit 2017 in der Europäischen Union zugelassen, die Forschungsdaten aus unserer Studie haben unter anderem zur Zulassung beigetragen. Der Antikörper vermittelt seine Wirkung durch das Immunsystem der Patientinnen und Patienten. Generell kann bei Menschen mit Rezidiv einer Krebserkrankung das Immunsystem geschwächt sein, so auch bei Kindern mit einem Neuroblastom Rezidiv. Die Folge ist, dass der Antikörper seine volle Wirkung nicht erreichen kann. Daher kann die Immuntherapie nicht alleinige eine erfolgversprechende Unterstützung zur konventionellen Tumortherapie sein. Die Etablierung eines neuen Immunsystems durch eine Stammzelltransplantation kann auch bei soliden Tumoren zur Tumorkontrolle führen, in unserer Studie wurden deshalb beide Therapieansätze kombiniert: Nach individueller Rezidiv-Therapie erhielten die Kinder und Jugendlichen zur Konsolidierung eine sogenannte haploidente Stammzelltransplantation – eine halb-identische Stammzelltransplantation von einem Elternteil. Darauf folgte eine Immuntherapie mit dem Anti GD-2 Antikörper Dinutuximab beta sowie subkutanem Interleukin 2. Knapp acht Jahre nach Ende der Langzeitstudie wissen wir, dass 53 Prozent der 68 Kinder und Jugendlichen mindestens fünf Jahre überlebt haben, 43 Prozent davon ereignisfrei, das bedeutet ohne Rezidiv bzw. Fortschreiten der Erkrankung. Somit können wir davon ausgehen, dass mit der Kombinationsbehandlung aus Stammzelltransplantation und Immuntherapie ein Langzeitüberleben bei Neuroblastom rezidiv möglich ist.

Nach Ende der Phase I/II Studie möchten wir weitere Daten zu diesem Konzept sammeln und Patientinnen und Patienten diese erfolgsversprechende Therapie anbieten können, sodass das Register „Registry of the therapeutic impact of Dinutuximab beta (Qarziba®) after Haploidentical stem cell transplantation in children with relapsed or refractory neuroblastoma“ ins Leben gerufen wurde. Dieses Register soll durch eine große randomisierte europaweite Studie mit über 100 PatientInnen abgelöst werden. Hier soll nach individueller Rezidivtherapie eine konsolidierende Therapie mit entweder einer Transplantation eigener Stammzellen (sog. Autologe Stammzelltransplantation) oder einer haploidenten Stammzelltransplantation randomisiert werden, beides gefolgt von einer Anti-GD2 Antikörpertherapie. Hierdurch soll die Überlegenheit der haploidenten Stammzelltransplantation gegenüber der autologen Stammzelltransplantation gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie werden die Rezidivtherapie von PatientInnen mit Neuroblastom langfristig beeinflussen und könnten auch entscheidenden Einfluss auf die Primärtherapie von PatientInnen mit Hochrisiko Neuroblastom haben.

#### Titel der Originalpublikation

Flaad T, Ladenstein RL, Ebinger M, Lode HN, Arnardóttir HB, Poetschger U, Schwinger W, Meisel R, Schuster FR, Döring M, Ambros PF, Queudeville M, Fuchs J, Warmann SW, Schäfer J, Seitz C, Schlegel P, Brecht IB, Holzer U, Feuchtinger T, Simon T, Schulte JH, Eggert A, Teltschik HM, Illhardt T, Handgretinger R, Lang P. Anti-GD2 Antibody Dinutuximab Beta and Low-Dose Interleukin 2 After Haploidentical Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed Neuroblastoma: A Multicenter, Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 28;JCO2201630. doi: 10.1200/JCO.22.01630. Epub ahead of print. PMID: 36854071.