

## Neurowissenschaft der Gliome

## Alte Medikamente für neue Erkenntnisse

**Die Entdeckung, dass elektrische Signale zwischen Gliomzellen und Synapsen von Neuronen auf Gliomzellen das Tumorwachstum antreiben, hat in den vergangenen Jahren die «Neurowissenschaft der Krebserkrankungen» begründet. Erste randomisierte klinische Studien versuchen, die gewonnenen Erkenntnisse für Patienten zu nutzen – auch in der Schweiz. Dabei kommen vorrangig bereits für andere neurologische Indikationen zugelassene Medikamente zum Einsatz. Die rasante Entwicklung dieses Felds weckt für die kommenden Jahre die Erwartung einer Vielzahl neuartiger Behandlungskonzepte für Hirntumorpatienten.**

Foto: z/vg



Hans-Georg Wirsching

---

 von Hans-Georg Wirsching
 

---

### Gliome sind elektrisch aktive Gewebe

Die Neurowissenschaft von Krebserkrankungen oder «cancer neuroscience» wurde in weniger als einer Dekade zu einer bedeutenden Disziplin der Krebsforschung weit über die Neuroonkologie hinaus. Bereits in den 1930er-Jahren hatte der Neuropathologe Hans-Joachim Scherer eine enge räumliche Beziehung von Neuronen und Gliomzellen beschrieben und die Frage einer funktionellen Bedeutung seiner Beobachtungen aufgeworfen (1). Jedoch folgte erst rund 80 Jahre später die Initialzündung für einen umfassenden Einzug der Neurowissenschaften in die Krebsforschung. Im Jahr 2015 konnte erstmals gezeigt werden, dass Gliome elektrisch aktive Gewebe sind, deren Zellen über porenartige Kanäle, sogenannte «gap junctions», untereinander verbunden sind (2). Durch «gap junctions» werden neben kleineren Molekülen auch Kalziumsignale weitergeleitet, teils über weite Distanzen entlang «nanotubes» genannter Membranausziehungen. Die präklinischen Versuche, die erstmals diese verbundene elektrische Aktivität von Gliomen demonstrierten, konnten in Tiermodellen zudem zeigen, dass eine Blockade von «gap junctions» das Tumorwachstum hemmte und gegenüber Strahlentherapie sensibilisierte (2).

Zudem wurden Verbindungen von Tumorzellnetzwerken mit Astrozyten beschrieben, die ebenfalls über «gap junctions» verbunden sind und Kalziumsignale weiterleiten (3, 4). Einzelne Schrittmacher-Gliomzellen zeigen darüber hinaus autonome Kalziumoszillationen, die durch den Ionenkanal KCa3.1 getrieben sind (4). Die genetische Hemmung von KCa3.1 führte in präklinischen Zell- und Tiermodellen zu einer vollständigen Blockade

der Kalziumsignale innerhalb der Gliomastrozytennetzwerke und hemmte das Tumorwachstum.

### Neuronale Synapsen auf Gliomzellen

Die Neurowissenschaft von Krebserkrankungen erfuhr schliesslich 2018 weiteren Auftrieb, als in einer Ausgabe des Fachjournals «Nature» zeitgleich mehrere Arbeiten publiziert wurden, die elektrochemisch aktive, neuronale Synapsen auf Hirntumorzellen zeigten (5–7). Diese Synapsen sind exzitatorisch und aktivieren durch präsynaptische Freisetzung von Glutamat postsynaptische ionotrope Rezeptoren vom AMPA-Typ. Eine besondere, post-transkriptionell modifizierte Untereinheit des AMPA-Rezeptors führt dazu, dass diese auch für Kalzium durchlässig sind. Diese Kalziumsignale wiederum führen zu einer Aktivierung wachstums- und invasionsfördernder Signalkaskaden.

Neurogliale Synapsen finden sich vorrangig auf Gliomzellen, die in der Infiltrationszone der Tumoren liegen und nicht über «gap junctions» miteinander verbunden sind (3). Die Axone der beteiligten Neuronen projizieren oft über weite Entfernungen und trieben in Mausmodellen z. B. die Migration von Tumorzellen über den Balken hinweg in die kontralaterale Hirnhemisphäre (8). Jene Gliomzellen, die durch «nanotubes» und «gap junctions» untereinander verbunden sind, finden sich demgegenüber eher im Kern der Tumoren, wo nur wenige Axone und synaptische Verbindungen vorkommen. Die mögliche klinische Bedeutung dieser synaptischen Verbindungen wird dadurch unterstrichen, dass die Tumorprogression nach einer radiografischen Komplettresektion nurmehr durch solche Gliomzellen, die bereits das gesunde Gehirngewebe infiltriert haben, angetrieben werden kann.

Tabelle:

**Randomisierte Studien mit neurowissenschaftliche Konzepten bei Glioblastompatienten**

Akronym, Phase	Zeitpunkt	Behandlungsarme	Primärer Endpunkt	Anzahl Patienten
MecMeth (NOA-24) Phase I/II	1. Rezidiv	Temozolomid vs. Temozolomid + Meclofenamat	progressionsfreies Überleben	n = 6–12 (Phase I) n = 60 (Phase II)
PerSurge (NOA-30) Phase IIa	jedes Rezidiv, geplant für Resektion	Plazebo vs. Perampanel für 60 Tage	Einzelzell-RNA- Konnektivitätssignatur	n = 66
GBM-AGILE Phase II/III	Neudiagnose oder 1. Rezidiv	Chemostrahlentherapie mit Temozolomid (Neudiagnose) oder Lomustin (Rezidiv) vs. Troriluzol	Gesamtüberleben	nicht definiert
GLUGLIO Phase Ib/II	Neudiagnose	Chemostrahlentherapie mit Temozolomid vs. Chemostrahlen- therapie mit Temozolomid plus täglich Gabapentin, Sulfasalazin und Memantin	progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten	n = 60

**Epileptische Aktivität könnte Gliomen Vorschub leisten**

Die Frage nach der Rolle von Epilepsie für den klinischen Verlauf von Hirntumoren wurde lange kontrovers diskutiert und ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Diese Frage ist jedoch von übergeordneter Bedeutung, da ein kausaler Zusammenhang von Epilepsie mit ungünstiger Prognose eine aggressivere Epilepsiebehandlung und womöglich eine prophylaktische Behandlung von Hirntumorpatienten mit anfallssupprimierenden Medikamenten implizieren würde. Die oben diskutierten präklinischen Arbeiten deuten darauf hin, dass Gliome durch die Sezernierung von Glutamat lokal neuronale Hyperexzitabilität fördern und als Folge daraus über die Aktivierung neuroglialer Synapsen ein aggressiveres Tumorstadium bedingen könnten.

Die Annahme, dass Epilepsie als klinischer Ausdruck dieser Hyperexzitabilität das Überleben von Gliompatienten beeinflusst, konnte klinisch bislang jedoch nicht belegt werden. Tatsächlich ist Epilepsie als diagnoseweisendes Symptom sogar mit längerem Gesamtüberleben von Gliompatienten assoziiert (9). Dies dürfte allerdings den Umstand widerspiegeln, dass epileptische Anfälle bereits durch verhältnismässig kleine, oft oberflächlich im Bereich des kortikalen Bandes gelegene Tumoren ausgelöst werden können. So kann Epilepsie zu einer früheren Diagnosestellung während des Krankheitsverlaufs von Hirntumorpatienten führen, und es kann womöglich eine umfassendere chirurgische Resektion erreicht werden, als wenn Tumoren in der Tiefe der weissen Substanz durch extensive Gewebedestruktion symptomatisch werden. Zudem wurde in früheren Untersuchungen der Assoziation von Epilepsie und dem Krankheitsverlauf von Hirntumorpatienten keine molekulare Klassifikation der Tumoren vorgenommen. So zeigen Astrozytome mit Mutationen in den Isozitat-Dehydrogenase-1 oder -2 (IDH) kodierenden Genen eine verhältnismässig günstigere Prognose und werden häufiger aufgrund epileptischer Anfälle diagnostiziert als solche mit Wildtyp IDH (10).

Für eine retrospektive Kohortenstudie bei Patienten mit IDH-Wildtyp-Glioblastom, Hirnmetastasen oder Meningeom wurde das Auftreten eines Status epilepticus als

Surrogat für extensive neuronale Hyperexzitabilität untersucht und auch das Auftreten epileptischer Anfälle während des Krankheitsverlaufs nach der Diagnosestellung berücksichtigt. Dabei schien eine Assoziation von Epilepsie mit ungünstiger Prognose für Glioblastome und Hirnmetastasen vorzuliegen, was jedoch nicht für die meist extraaxial wachsenden Meningeome der Fall war (11). Die Frage, ob eine anfallssupprimierende Therapie den Krankheitsverlauf von Glioblastompatienten günstig beeinflusst, wurde in einer post-hoc-Analyse mehrerer klinischer Phase-III-Studien mit nahezu 2000 Patienten aufgenommen (12). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Levetiracetam oder Valproat mit dem Überleben von Glioblastompatienten fand sich dabei jedoch nicht.

Das Kernproblem retrospektiver Untersuchungen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Epilepsie und dem Überleben von Hirntumorpatienten ist darin begründet, dass epileptische Anfälle zu jedem Zeitpunkt während der Erkrankung erstmals auftreten können. Somit steigt mit längerer Überlebenszeit die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten epileptische Anfälle erleiden und anfallssupprimierend behandelt werden, was wiederum einen Zusammenhang mit günstiger Prognose vortäuschen kann. Um diese Verzerrung zu umgehen, kann die Frage, ob anfallssupprimierende Medikamente das Überleben von Hirntumorpatienten beeinflussen können, letztlich nur in einer prospektiven, randomisierten Studie beantwortet werden.

**Neurowissenschaftlich basierte randomisierte Studien in Gliompatienten**

Mehrere randomisierte klinische Studien untersuchen derzeit, ob die oben dargelegten neurowissenschaftlichen Konzepte therapeutisch genutzt werden können (Tabelle). Dabei handelt es sich ausschliesslich um akademische Studien, die bereits zugelassene Medikamente untersuchen. Dies spiegelt zum einen die rasante, akademisch getriebene Dynamik der «cancer neuroscience» wider, die den Entwicklungen der Pharmaindustrie noch vorausgeht. Zum anderen hat der Zusammenschluss von Neurowissenschaften und Neuroonkologie ein weites Feld bekannter und bereits

zugelassener neuromodulatorischer Medikamente erschlossen. Da die Patente dieser Medikamente zum Teil abgelaufen sind, wäre die Beschaffung im Fall einer nachgewiesenen Wirksamkeit vergleichsweise günstig, sodass das in den hier beschriebenen randomisierten Studien umgesetzte Konzept des «drug repurposing» letztlich auch eine gesundheitspolitische Dimension hat.

**Meclofenamat: MecMeth-Studie (NOA-24)**

Die Phase-I/II-MecMeth-Studie der Deutschen Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft untersucht bei Glioblastompatienten mit erstem Rezidiv die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Fortführung der Standardchemotherapie mit Temozolomid und der Hinzunahme des nicht steroidalen Antirheumatikums Meclofenamat (13). Die Rationale für diese Studie ist darin begründet, dass Meclofenamat «gap junctions» blockiert und so in präklinischen Versuchen Therapieresistenz vermittelnde Tumorzellnetzwerke «diskonnettiert» hat (4). Im Anschluss an eine Dosisfindungsphase werden zur Exploration der Effektivität je 30 Patienten mit Temozolomid mit oder ohne Meclofenamat behandelt. Die Studie fokussiert auf Glioblastome mit einer Hypermethylierung des Genpromotors von O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT), das ein etablierter Biomarker für die Effektivität von Temozolomid beim Glioblastom ist (14). Der primäre Endpunkt der MecMeth-Studie ist progressionsfreies Überleben.

**Perampanel: PerSurge-Studie (NOA-30)**

Die plazebokontrollierte Phase-II-Studie PerSurge der Deutschen Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft untersucht bei Patienten mit Rezidiv eines Glioblastoms, bei denen eine chirurgische Resektion des geplant ist, Effekte einer Behandlung mit dem anfallssupprimierenden, AMPA-Rezeptoren hemmenden Medikament Perampanel (15). Hintergrund sind präklinische Arbeiten, die zeigen konnten, dass Perampanel die glutamaterge synaptische Übertragung zwischen Neuronen und Gliomzellen hemmen kann (5, 6). Je 33 Patienten werden dazu für 30 Tage vor der geplanten Tumoresektion und anschließend für weitere 30 Tage mit Perampanel oder Plazebo behandelt. Der primäre Endpunkt der PerSurge-Studie ist ein Konnektivitätsscore, der auf der Einzelzell-RNA-Sequenzierungsanalyse von Glioblastomzellen beruht. Zudem werden verschiedene Sicherheits- und Effektivitätspunkte sowie das Auftreten epileptischer Anfälle, Lebensqualität und Neurokognition erfasst. Das übergeordnete Ziel der PerSurge-Studie ist es, das zugrunde liegende Konzept und die Machbarkeit einer Effektivitätsstudie mit Perampanel bei Glioblastompatienten zu untersuchen.

**Troriluzol: GBM-AGILE-Studienplattform**

GBMAGILE steht für Glioblastoma Adaptive, Global, Innovative Learning Environment und bezeichnet eine internationale Phase-II/III-klinische Studienplattform zur Untersuchung der Effektivität neuartiger Behandlungskonzepte für Patienten mit Glioblastom (16). Dabei werden Patienten kontinuierlich in einen Kontrollarm oder in verschiedene Behandlungsarme randomisiert. Medikamente, die in einem Phase-II-Teil der Studie ein Effektivitätssignal zeigen, werden in eine Phase-III-Studie

überführt. Der Vorteil der parallelen Testung mehrerer Medikamente ist vor allem ein effizienter Einsatz von Ressourcen mit frühzeitiger Effektivitätsanalyse.

Troriluzol ist ein Prodrug von Riluzol, das für die Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose zugelassen ist. Der Wirkmechanismus von Riluzol ist nicht abschliessend geklärt, jedoch wurden direkte oder indirekt inhibierende Effekte auf verschiedene Glutamatrezeptoren nachgewiesen. Die Rationale für die Testung von Troiriluzol im Rahmen der GBM-AGILE-Plattform ist es, vorrangig die synaptische Übertragung von Neuronen auf Gliomzellen zu hemmen. Die Studie rekrutiert Teilnehmer in Basel, Lausanne und Zürich.

**Gabapentin, Sulfasalazin, Memantin: GLUGLIO Studie**

Die randomisierte, unverblindete Phase-Ib/II-Studie GLUGLIO untersucht bei 120 Patienten in der Schweiz mit neu diagnostiziertem Glioblastom die optimale Dosis und Wirksamkeit einer Dreifachbehandlung mit antiglutamatergen Medikamenten als Zusatz zur Standardchemostrahlentherapie mit Temozolomid (17). Die Studie versucht die ungünstige Wirkung von Glutamat im Glioblastom auf verschiedenen Ebenen zu unterbinden. Das anfallssupprimierende Medikament Gabapentin hemmt das für die Synthese von Glutamat wichtige Enzym BCAT-1 (branched chain amino acid transferase 1) und verminderte in präklinischen Versuchen die Konnektivität von Gliomzellen (18, 19). Das entzündungshemmende, für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassene Medikament Sulfasalazin hemmt einen Glutamat-Cystin-Antiporter, durch den Gliomzellen Glutamat sezernieren (20). Das zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassene Medikament Memantin hemmt postsynaptisch Glutamatrezeptoren vom NMDA-Typ, die für die Ausbildung stabiler Synapsen relevant sind (7). Alle drei Medikamente werden im Rahmen der Studie in dem experimentellen Studienarm kontinuierlich von Beginn der Strahlenchemotherapie bis zur Progression verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten, weitere Endpunkte sind unter anderem das Gesamtüberleben, Epilepsie, Lebensqualität, Neurokognition und Glutamatmessungen in der MRI-Spektroskopie. Letztlich wird diese Studie erstmals den klinischen Verlauf einer kontinuierlichen anfallssupprimierenden Therapie unabhängig von dem Vorhandensein einer Epilepsie randomisiert untersuchen und somit auch einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung der Frage einer kausalen Bedeutung von Epilepsie für die Prognose von Glioblastompatienten abgeben. Die Studie rekrutiert Teilnehmer in Basel, Bern, Chur, Genf, Luzern, St. Gallen und Zürich.

**Ausblick**

Die rasante Entwicklung von «cancer neuroscience», einer Neurowissenschaft der Krebserkrankungen, hat in den vergangenen Jahren ein weites Feld eröffnet, das jenseits eines verbesserten Verständnisses der biologischen Eigenschaften von Gliomen auch eine Vielzahl möglicher therapeutischer Ansätze aufzeigt. Unser Verständnis dieser neuen Komplexität steht jedoch noch am Anfang. So bleibt beispielsweise trotz der unbestrittenen, vielschichtigen Rolle von Glutamat auf den

**Merkmale:**

- **Gliomzellen formen ein elektrisch aktives Gewebe.**
- **Neuronale glutamaterge Synapsen auf Gliomzellen fördern die Tumordinfiltration in das normale Hirngewebe.**
- **Die schweizerische Studie GLUGLIO untersucht den möglichen Nutzen einer anti-glutamatergen Behandlung für Glioblastompatienten.**

malignen Phänotyp von Gliomen derzeit offen, wie dem therapeutisch entgegengewirkt werden kann. Auch scheinen verschiedene Mechanismen in unterschiedlichen Tumorregionen von Bedeutung zu sein – die Verbindung und elektrischen Signale zwischen Tumorzellen wurden als Treiber des Tumorwachstums und der Therapieresistenz im Kern von Gliomen beschrieben, wohingegen Wachstum und Invasion fördernde synaptische Verbindungen zwischen Neuronen und Gliomzellen vorrangig in der Infiltrationszone vorkommen (3). Letztlich bestehen auf molekularer Ebene auch grosse Unterschiede zwischen den Tumoren verschiedener Patienten und selbst zwischen einzelnen Tumorzellpopulationen derselben Patienten (21).

Ein neuartiges Konzept, das von den Entwicklern wegen der mikroskopiebasierten Methodik «Pharmakoskopie» genannt wurde und bereits erfolgreich bei hämatologischen Erkrankungen zur Anwendung kommt (22), versucht der Komplexität dieser Heterogenität zu begegnen. Dabei werden Tumoren unmittelbar nach der chirurgischen Resektion in eine Einzelsuspension überführt und einem Medikamentenscreening unterzogen. Für Hirntumorpatienten ist in der Schweiz derzeit eine klinische Studie in Vorbereitung, die dieses Konzept zum Screening von über 100 zugelassenen Medikamenten, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können, anwenden wird, darunter zahlreiche Psychopharmaka sowie anfallsunterdrückende und andere in der Neurologie gängige Medikamente. Dieser Ansatz wird der Suche nach neuen Indikationen für kostengünstige Medikamente ohne Patentschutz Vorschub leisten.

Insgesamt kann für Hirntumorpatienten in den kommenden Jahren eine Vielzahl neuer, neuartiger, neuwissenschaftlich basierter Behandlungskonzepte erwartet werden, doch bleiben die Ergebnisse randomisierter Effektivitätsstudien im Hinblick auf eine mögliche klinische Implementation dieser Konzepte abzuwarten. Jenseits von Gliomen wurde in den vergangenen Jahren zudem intensiv eine mögliche Rolle des Nervensystems für den extrakraniellen malignen Phänotyp verschiedener Tumorentitäten wie dem Pankreas- oder Mammakarzinom untersucht, auch hier ist die klinische Bedeutung dieser neuen Erkenntnisse jedoch noch nicht geklärt. ●

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Hans-Georg Wirsching  
Klinik für Neurologie  
Universitätsspital Zürich  
Frauenklinikstrasse 26  
8091 Zürich  
E-Mail: hans-georg.wirsching@usz.ch*

## Referenzen:

1. Gillespie S et al.: An active role for neurons in glioma progression: making sense of Scherer's structures. *Neuro Oncol.* 2018;20(10):1292-1299. doi:10.1093/neuonc/ny083.
2. Osswald M et al.: Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature.* 2015;528(7580):93-8. doi:10.1038/nature16071.
3. Venkataramani V et al.: Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion. *Cell.* 2022;185(16):2899-2917 e31. doi:10.1016/j.cell.2022.06.054.
4. Hausmann D et al.: Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. *Nature.* 2023;613(7942):179-186. doi:10.1038/s41586-022-05520-4.
5. Venkataramani V et al.: Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature.* 2019;573(7775):532-538. doi:10.1038/s41586-019-1564-x.
6. Venkatesh HS et al.: Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature.* 2019;573(7775):539-545. doi:10.1038/s41586-019-1563-y.
7. Zeng Q et al.: Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. *Nature.* 2019;573(7775):526-531. doi:10.1038/s41586-019-1576-6.
8. Huang-Hobbs E et al.: Remote neuronal activity drives glioma progression through SEMA4F. *Nature.* 2023;619(7971):844-850. doi:10.1038/s41586-023-06267-2.
9. Berendsen S et al.: Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):700-6. doi:10.1093/neuonc/nov238.
10. Drumm MR et al.: ostoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors. *J Clin Invest.* 2023;133(12)doi:10.1172/JCI168035.
11. Mastall M et al.: Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain.* 2021;144(11):3322-3327. doi:10.1093/brain/awab188.
12. Happpold C et al.: Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):731-9. doi:10.1200/JCO.2015.63.6563.
13. Zeyen T et al.: Phase I/II trial of meclizemate in progressive MGMT-methylated glioblastoma under temozolomide second-line therapy-the MecMeth/NOA-24 trial. *Trials.* 2022;23(1):57. doi:10.1186/s13063-021-05977-0.
14. Hegi ME et al.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331.
15. Heuer S et al.: PerSurge (NOA-30) phase II trial of perampamil treatment around surgery in patients with progressive glioblastoma. *BMC Cancer.* 2024;24(1):135. doi:10.1186/s12885-024-11846-1.
16. Alexander BM et al.: Adaptive Global Innovative Learning Environment for Glioblastoma: GBM AGILE. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):737-743. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0764.
17. Mastall M et al.: A phase Ib/II randomized, open-label drug repurposing trial of glutamate signaling inhibitors in combination with chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: the GLUGLIO trial protocol. *BMC Cancer.* 2024;24(1):82. doi:10.1186/s12885-023-11797-z.
18. Krishna S et al.: Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. *Nature.* 2023;617(7961):599-607. doi:10.1038/s41586-023-06036-1.
19. Tonjes M et al.: BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med.* 2013;19(7):901-908. doi:10.1038/nm.3217.
20. Robert SM et al.: SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med.* 2015;7(289):289ra86. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8103.
21. Neftel C et al.: An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. *Cell.* 2019;178(4):835-849 e21. doi:10.1016/j.cell.2019.06.024.
22. Schmid JA et al.: Efficacy and feasibility of pharmacoscopy-guided treatment for acute myeloid leukemia patients who have exhausted all registered therapeutic options. *Haematologica.* 2024;109(2):617-621. doi:10.3324/haematol.2023.283224.