

27. Mai 2009

---

## Glioblastom: Konkomitante Gabe von Temozolomid zur Radiotherapie verbessert Überlebensrate

**Die mit Temozolamid kombinierte Radiotherapie verlängert die 5-Jahresüberlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben bei Glioblastompatienten mit einer methylierten MGMT-Promotorregion im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie signifikant, so das Ergebnis einer in The Lancet publizierten 5-Jahresanalyse einer Phase-III-Studie der EORTC und NCIC.**

Die postoperative Strahlentherapie bietet Patienten, die an einem Glioblastom erkrankt sind, einen – wenn auch geringen – Überlebensvorteil und ist seit mehr als 30 Jahren Standard. Die 5-Jahresanalyse einer vor kurzem in The Lancet online publizierten randomisierten Phase-III-Studie [1] der EORTC\* und NCIC\*\* verweist jetzt auf den Vorteil einer gleichzeitig zur Strahlentherapie applizierten Chemotherapie mit Temozolomid und einer anschließenden adjuvanten Temozolomid-Gabe. Durch die kombinierte Radiochemotherapie verlängerten sich 5-Jahresüberlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie.

In die EORTC-NCIC-Studie der Phase III wurden 573 Patienten mit neu diagnostiziertem und histologisch gesichertem Glioblastom (WHO Grad IV) im Alter von 18 bis 70 Jahre eingeschlossen und in zwei Arme randomisiert. Radiotherapie allein (30 Fraktionen à 2 Gy) erhielten 286 Patienten, und 287 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid (oral) in einer täglichen Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> an 7 Tagen pro Woche vom ersten bis zum letzten Tag der Radiotherapie für maximal 49 Tage. Nach einer 4-wöchigen Therapiepause erhielten die Patienten im Kombinationsarm bis zu 6 Zyklen Temozolomid oral (150-200 mg/m<sup>2</sup>) für 5 Tage alle 28 Tage. Als eine Tumorprogression war definiert: Zunahme der Tumorgroße um mehr als 25%, Auftreten neuer Läsionen und erhöhter Bedarf an Kortikosteroiden.

Nach einem medianen Follow-up von 61 Monaten waren 532 (93%) der 573 Patienten verstorben. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 1,9% aus der Radiotherapie-Gruppe versus 9,8% im Kombinationsarm (HR 0,63; 95% CI 0,53-0,75; p<0,0001). Auch der Anteil der Patienten, die nach 2,3,4 und 5 Jahren noch progressionsfrei lebten, war im Kombinationsarm signifikant höher. Von den 29 Patienten, die länger als 4 Jahre lebten, waren 6 Patienten aus der Radiotherapiegruppe und 24 Patienten aus dem Kombinationsarm.

In der Subgruppe von 206 Patienten, bei denen anhand des Tumormaterials der MGMT-Status bestimmt werden konnte, erwies sich der Methylierungsstatus der MGMT-Promotorregion als der stärkste prognostische Faktor für das Überleben (HR 0,49; 95 CI 0,32-0,76; p=0,0001). Es stellte sich heraus, dass die Kombinationstherapie mit Temozolomid das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nur bei den Patienten mit einer methylierten MGMT-

Promotorregion signifikant verlängerte.

Akut aufgetretene Toxizitäten beschrieben die Autoren als akzeptabel in beiden Gruppen. Schwere Spättoxizitäten (Grad 3 oder 4; mehr als 9 Monate nach Beendigung der Radiotherapie) wurden nur bei 3 Patienten beschrieben (im Kombinationsarm: ein Patient mit Sehstörungen, ein Patient mit Krämpfen; im Radiotherapiearm: ein Patient mit Fatigue).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Addition der Chemotherapie in einer frühen Krankheitsphase und zeitgleich mit der Strahlentherapie die beste Therapiestrategie ist, da präklinische Daten auf eine positive Interaktion von Temozolomid und Strahlentherapie hinweisen: Temozolomid bewirkt in Glioblastom-Zelllinien einen Arrest in der G2/M-Phase, die als strahlenempfindlichste Phase im Zellzyklus bekannt ist.

Der MGMT-Status ist sowohl ein prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten als auch ein prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine Therapie mit Temozolomid. Nur Patienten mit einer methylierten MGMT-Promotor-Region, die mit Temozolomid und Radiotherapie behandelt wurden, hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Langzeitüberleben.

\*European Organisation for Research and Treatment of Cancer

\*\*National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

Literatur:

1) Stupp R et al., Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70025-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70025-7/abstract)

Quelle: essex

Quelle: