

Temozolomid plus Radiotherapie als neuer Standard

Eine grosse internationale Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) unter Schweizer Leitung am CHUV, Lausanne, hat gezeigt, dass die adjuvante Strahlentherapie in Verbindung mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid (Temodal®) das Überleben von Patienten mit Glioblastom erhöht. Darüber hinaus konnten durch die Molekularanalyse dieses sehr aggressiven Hirntumors jene Patienten bestimmt werden, die von der Behandlung wahrscheinlich am meisten profitieren.

Die Studienresultate (1, 2) führen nach Angaben der Studienleiter zu einem neuen Standard in der adjuvanten Behandlung dieses schnell fortschreitenden malignen primären Hirntumors.

Die bisherige Standardtherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom besteht aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiotherapie. Verschiedene Studien haben die Zugabe verschiedener Chemotherapie-Regime zur Strahlenbehandlung untersucht und damit eine leicht verlängerte Überlebensdauer bei einem Teil der Patienten nachgewiesen.

Neue Radiochemotherapie verlängert Leben signifikant

Temozolomid, ein orales alkylierendes Zytostatikum, hat bereits in der Monotherapie Antitumorwirkung bei rezidierten malignen Gliomen gezeigt. Ein viel versprechendes Studien-II-Ergebnis veranlassten die EORTC (Hirntumor- und Radiotherapie-Gruppen) und die klinische Studiengruppe des National Cancer Institute of Canada zu einer randomisierten Phase III-Multizenterstudie an 84 Zentren weltweit, in denen die neue Radiochemotherapie-Kombination mit der alleinigen Strahlenbehandlung verglichen wurde.

Die randomisierte, sehr internationale Vergleichsstudie (1) unter Leitung von PD Dr. med. Roger Stupp, CHUV Lausanne,

ergab einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit der Kombination aus Temozolomid und Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Nach zwei Jahren lebten von den Patienten, die nur radiotherapeutisch behandelt wurden, noch 10 Prozent; von denen, die die Kombination erhalten hatten, aber 26 Prozent.

573 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, im mittleren Alter von 56 Jahren, hatten randomisiert erhalten:

- ▲ nur Strahlentherapie (fraktionierte Lokalbestrahlung mit täglich 2 Gy für fünf Tage/Woche für insgesamt sechs Wochen, 60 Gy Gesamtdosis)
- ▲ Strahlentherapie plus Temozolomid (täglich 75 mg/m² während der sechswöchigen Bestrahlung), gefolgt von sechs Zyklen Temozolomid (150 bis 200 mg/m² für fünf Tage während dem 28-Tage-Zyklus).

84 Prozent der Patienten hatten eine vorangehende Debulking-Operation. Der mittlere Follow-up betrug 28 Monate. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das Resultat: Das mittlere Überleben betrug 14,6 Monate bei der Strahlentherapie-plus-Temozolomid-Gruppe (STG) und 12,1 Monate bei der Strahlentherapie-Gruppe (SG). Bei der STG betrug die nicht adjustierte Hazard Ratio für Tod 0,63 ($p < 0,001$). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate war 26,5 Prozent bei der STG und 10,4 Prozent bei der SG. Bei 7 Pro-

zent der STG trat eine hämatotoxische Wirkung vom Grad 3 oder 4 auf.

Die Folgerung der Autoren: Strahlentherapie kombiniert mit Temozolomid bei Glioblastom zeigte einen klinisch bedeutsamen Benefit und verbesserte statistisch die Überlebensdauer signifikant bei nur geringer hämatotoxischer Wirkung.

Inaktives MGMT-Gen überlebensrelevant

Eine parallel gelaufene und publizierte Studie (2) mit den gleichen Patienten hatte in einer Molekularanalyse die Rolle des so genannten MGMT-Gens, das für die DNS-Reparatur verantwortlich ist, im Tumor der Patienten untersucht und in Relation zum Behandlungsergebnis (Überlebensvorteil) beider Therapien gebracht. Die Studie lief unter Leitung von PD Dr. Monica Hegi, Labor für Tumorbiologie- und -genetik am CHUV, und Schweizerisches Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC).

Der Hintergrund: Das epigenetische Modifizieren (silencing) des MGMT-DNA-Reparaturgens (= O⁶-methylguanin-DNA methyltransferase) durch eine Promotor-Methylierung, beeinträchtigt die DNA-Reparatur. Dieser Vorgang be-

Glioblastom

Das Glioblastom ist der häufigste maligne primäre Hirntumor bei Erwachsenen und betrifft jährlich 5 bis 7 Menschen pro 100 000 Einwohner. In den EU-Ländern wird die Krankheit bei rund 20 000 Patienten diagnostiziert. Bisher betrug die durchschnittliche Lebenserwartung von Glioblastom-Patienten nach der Diagnose knapp ein Jahr. Die bisherige Standardtherapie besteht aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiotherapie.

wirkt, dass das Reparaturgen inaktiv ist und methylierende Substanzen wie Temozolomid den Tumorzelltod bewirken. Bei Glioblastom-Patienten mit alkylierenden Chemotherapie wird dies mit einem längeren Überleben assoziiert.

In der Studie wurde bei den involvierten 573 Glioblastom-Patienten der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors anhand der Methylierungs-spezifischen Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR)-Analyse bestimmt. Der primäre Endpunkt

war das Überleben der Patienten nach Therapie und der Zusammenhang zwischen Promotor-Methylierung und Überlebensdauer.

Das Resultat: Der MGMT-Promotor war bei 45 Prozent von 206 Patienten methyliert. Unabhängig von der Therapie war die MGMT-Promotor-Methylierung ein unabhängiger guter prognostischer Faktor ($p < 0,001$, Hazard Ratio 0,45). Die Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor profitierten von der Kombination Radiotherapie/Temozolomid. Ihr medianes Überleben betrug 21,7 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten der Radiotherapie-Gruppe ($p = 0,007$, log-rank test). Bei fehlender Methylierung des MGMT-Promotors bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben zwischen den beiden Therapiegruppen. *Die Folgerung der Autoren:* Patienten mit Glioblastom, die einen methylierten MGMT-Promotor haben, profitieren von Temozolomid. Bei fehlender MGMT-Promotor-Methylierung wird kein wesentlicher Überlebensbenefit mit der Kombination Temozolomid/Radiotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie festgestellt.

Wenn also die Patienten nach ihrem molekularen Profil ausgewählt werden, das heisst nur Patienten, deren Tumoren ein inaktives MGMT-Gen enthalten, mit der Radiochemotherapie behandelt werden, leben noch etwa die Hälfte der Patienten nach zwei Jahren. ▲

Bärbel Hirrle

Schweizer Onkologen in der Schlüsselrolle

Für das Zustandekommen der komplexen klinischen Studie mit der neuen Kombinationstherapie sowie für die neuartige Molekularanalyse bei Glioblastom-Patienten waren Schweizer Wissenschaftler, vor allem Mediziner am CHUV in Lausanne, wegweisend. Die Forschungsanstrengungen im Waadtland setzen nicht nur einen neuen Massstab bei der Behandlung von Patienten mit dem aggressiven Gehirntumor, sie machen es auch möglich, in Zukunft anhand von spezifischen Tumormolekülen diejenigen Patienten zu identifizieren, die auf diese Behandlung ansprechen. Das Forschungsprogramm leiteten

- ▲ *Dr. med. Roger Strupp*, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV und
- ▲ *Dr. med. Monika Hegi*, Leiterin des Labors für Tumorbiologie und -genetik, Service de Neurochirurgie, CHUV, und Projektleiterin des Forschungsschwerpunktprojektes «Molekularonkologie» am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC)
- ▲ *Prof. Dr. med. René-Olivier Mirimanoff*, Ko-Investigator, Leiter des Service de Radio-Oncologie am CHUV und Präsident der Gruppe für Strahlentherapie der EORTC, befürwortet die neuartige Behandlungsmethode, Chemotherapie mit Temozolomid und Strahlentherapie, seit Jahren stark
- ▲ *Professor Dr. med. Nicolas de Tribolet* hatte schon vor 20 Jahren das Potenzial der molekularen Tumorforschung erkannt und im Rahmen des Service de Neurochirurgie am CHUV ein Labor für Tumorbiologie und -genetik ins Leben gerufen
- ▲ Sechs schweizerische Universitäts- und Kantonsspitäler waren an der klinischen Studie beteiligt. Koordiniert wurde sie von der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung (SAKK), welche das Ziel hat, klinische Prüfungen in der Schweiz zu fördern, zu organisieren und zu koordinieren.

Kommentare der leitenden Schweizer Ärzte:

Dr. med. Roger Stupp (leitender Autor und Studieninitiator am CHUV): «Dies ist die erste Studie, die zeigt, dass wir diese verheerende Krankheit mit Chemotherapie bekämpfen können. Sie ist ein erster Schritt Richtung einer Heilmethode für Gehirntumorpatienten und sollte das Interesse wecken und Ansporn sein für fortgesetzte internationale Zusammenarbeit und Forschung.»

Dr. med. Monika Hegi: «Ohne die enge Zusammenarbeit zwischen dem Forschungslabor und den leitenden Ärzten wäre dieser interdisziplinäre Erfolg niemals möglich gewesen. Ich hoffe, dieses Beispiel wird eine engere Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung anregen.»

Dr. med. René-Olivier Mirimanoff: «In 25 Jahren akademischer Forschungen für Arzneimittel gegen Krebs ist dies das erste Mal, dass ich einen solchen Fortschritt bei einer der tödlichsten Krebsarten beim Menschen beobachten konnte. Die Studie ist auch ein herausragendes Beispiel für interdisziplinäre und internationale Zusammenarbeit mit ausserordentlichen Beiträgen von vielen Beteiligten.»

Quellen:

1. Stupp, R. et al.: Radiotherapy plus Concomitant and adjuvant Temozolomid for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987-996.
2. Hegi, Monika E.: MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomid in Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997-1003.