

Adjuvantes Temozolomid verlängert Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Daten der Analyse einer viel beachteten Phase-III-Studie bei Glioblastom ergab, dass Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie – Chirurgie und begleitender Strahlenbehandlung – eine Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) erhalten, ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben, und zwar in allen Subgruppen. Die Methylierung des MGMT-Promotors hat sich als der beste Prädiktor für gutes Ansprechen herausgestellt.

Die kürzlich publizierten 5-Jahres-Follow-up-Daten der unabhängigen Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC) bestätigten eindrücklich die Resultate bezüglich des verbesserten mittleren Zwei-Jahres-Überlebens unter der Studientherapie. Die Daten waren 2004 publiziert worden. Die finale Analyse dokumentiert nun die überlegenen Langzeiteffekte gegenüber der alleinigen postoperativen Radiotherapie.

Die drei Jahrzehnte lang etablierte Standardtherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom, welche aus postoperativer Radiotherapie bestand, konnte zu Anfang dieses Jahrzehnts verbessert werden mit der begleitenden und postoperativen (adjuvanten) Zugabe von Temozolomid. Die Studie unter Leitung von Prof. Roger Stupp vom Pluridisziplinären Zentrum für Onkologie am CHUV in Lausanne war von einer molekularbiologischen Studie begleitet, die die Prädiktorrolle des Methylguanin-Methyltransferase(MGMT)-Gens für gutes Ansprechen unter dieser Therapie herausfand: Glioblastom-Patienten, deren Tumoren das MGMT-Gen besitzen, profitieren den ersten Resultaten zufolge eher von der zusätzlichen Chemotherapie. Bisher blieben die Langzeiteffekte unter der neuen Kombinationsbehandlung allerdings unklar.

Trotz hoher Mortalität: 3- bis 5-fach verlängertes Überleben

573 Patienten (aus 85 Zentren in 15 Ländern) mit einem neu diagnostizierten

und histologisch nachgewiesenem Glioblastom (WHO Grad IV, Astrozytom; WHO Performance Status 0 bis 2; Alter bis 70 Jahre) erhielten in Stupps Studie postoperativ entweder Radiotherapie allein oder diese in Kombination mit Temozolomid. Auf die radiotherapiebegleitende Temozolomid-Gabe folgte die adjuvante Temozolomid-Therapie mit bis zu sechs Zyklen. Es folgten eine medikamentöse Infektophylaxe in der Studiengruppe, die Bestimmung der Lebensqualität, der Tumorprogression und der Nebenwirkungen zu festgelegten Zeitpunkten. Der MGMT-Status wurde retrospektiv bei 206 Patienten bestimmt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das Ergebnis der Intention-to-treat-Analyse:

Bei diesem sehr aggressiven Tumor waren im fünfjährigen Beobachtungszeitraum 89% der Patienten unter der Temozolomid-Kombination verstorben – unter der alleinigen Strahlentherapie allerdings 97%.

Das Gesamtüberleben unter Bestrahlung plus Temozolomid versus Bestrahlung allein betrug

▲ nach 2 Jahren 27,2% (vs. 10,9%)

▲ nach 3 Jahren 16% (vs. 4,4%)

▲ nach 4 Jahren 12,1% (vs. 3%) und

▲ nach 5 Jahren 9,8% (vs. 1,9%).

Einige wenige Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren lebten länger als fünf Jahre. Ein Nutzen von Temozolomid konnte in allen Subgruppen nachgewiesen werden, selbst in der Gruppe der 60- bis 70-Jährigen. Die Methylierung des MGMT-Promotors bestätigte sich als

der beste Prädiktor für gutes Ansprechen auf Temozolomid.

MGMT-Status: erster Biomarker bei Hirntumoren

Die Autoren der EORTC-NCIC-Studie folgern aus den finalen Daten, dass der Vorteil der radiotherapiebegleitenden und adjuvanten Temozolomid-Behandlung über fünf Jahre anhält, auch wenn die meisten Glioblastom-Patienten in diesem Zeitraum versterben. Der MGMT-Status identifiziert jene Patienten, die am meisten von Temozolomid profitieren; er gilt inzwischen als der erste prädiktive Biomarker in der Therapie bei Hirntumoren.

Die Chemotherapie beeinflusst den weiteren Krankheitsverlauf in allen definierten Subgruppen positiv, auch wenn Patienten mit den besten Prognosefaktoren (u.a. Alter < 50 Jahren, komplette Tumorsektion, guter Performance-Status u.a.) die längsten Überlebensraten hatten: Bis zu 41% lebten in der Studie nach zwei, bis zu 28% nach fünf Jahren. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

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. *Lancet Oncology* 2009; 10: 459–466.