

TEMOZOLOMIDE BIJ HET MALIGNIE GLIOM

De gliomen vormen een heterogene groep tumoren die leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit. De ontwikkeling van het maligne fenotype is het gevolg van een complexe serie gebeurtenissen met betrekking tot genexpressie, angiogenese en invasie. Tegenwoordig bestaat de behandeling uit symptoomcontrole en cytoreductie met een combinatie van neurochirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Een standaardregime voor adjuvante of salvage chemotherapie is er echter niet. De gemiddelde incidentie van maligne tumoren van de hersenen bedraagt 6,5 (nieuwe gevallen per honderd-duizend inwoners per jaar), en neemt sterk toe met de leeftijd tot een incidentie van 70 rond het 75ste jaar. De hooggradige astrocytomen (graad III, anaplastisch astrocytoma en graad IV, het glioblastoma multiforme [GBM]) komen met het anaplastisch oligodendroglioom soms in aanmerking voor chemotherapie. Het GBM maakt hiervan 50 procent uit met een piekincidentie tussen 45 en 55 jaar.

Bij de therapeutische opties wordt de kwaliteit van leven terecht als een zeer belangrijke parameter beschouwd. Meer gangbare ('harde') criteria voor response zijn door de voorbehandeling (chirurgie, radiotherapie) slecht bruikbaar en worden bemoeilijkt door beperkte visualisatie met de huidige technieken. Deze problemen verhinderen deels het opzetten van goed vergelijkbare studies.

De setting waarin chemotherapie momenteel wordt toegepast is de behandeling van het recidief. In deze situatie is sprake van een zeer beperkte overleving (de gemiddelde zesmaandsoverleving bedraagt omstreeks 25 procent). Tot de palliatieve opties behoren additionele chirurgie, interstitiële brachytherapie, radiotherapie en chemotherapie.

De nitrosureaderivaten nemen van oudsher een belangrijke plaats in doordat zij de bloed-liquorbarrière kunnen passeren. CCNU en BCNU bezitten echter een forse toxiciteit, met name late en cumulatieve beenmergsuppressie, pulmonale fibrose, hepatotoxiciteit en soms myelinolyse. Bovendien ontstaat snel de novoresistentie. In Nederland is PCV (procarbazine, CCNU en vincristine) een veelgebruikte combinatie. De toxiciteit van dit schema is in het licht van de bovengenoemde kwaliteit van leven het grootste probleem. Een nieuw perspectief lijkt zich aan te dienen in de

vorm van temozolomide: een oraal toepasbare analoog van dacarbazine. Recentelijk goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van chemotherapie-refractair anaplastisch astrocytoma is het middel in Nederland geregistreerd voor behandeling van het recidief GBM. Wordt in het verlengde van deze registratie de indicatie beoordeeld, dan valt op dat geen fase III-onderzoek voorhanden is, maar slechts één gerandomiseerde fase II-studie. De toepassing van de Paskwil-module loopt hier dus spaak door een gebrek aan evidence-based data.

De geciteerde studie is die van Yung (2), een gerandomiseerde multicenter fase II-studie met temozolomide tegen procarbazine als referentiemiddel. Temozolomide werd oraal toegepast (200 mg/m², bij voorbehandelde patiënten 150 mg/m²) gedurende 5 dagen per 4 weken en werd vergeleken met procarbazine (resp. 150 en 125 mg/m²) gedurende 28 dagen per 56 dagen. Het primaire eindpunt was de zesmaands progressievrije overleving: deze bedroeg voor temozolomide 21 procent en voor PCB 8 procent ($p = 0,008$, absoluut verschil 13 procent). De mediane progressievrije overleving voor temozolomide bedroeg 12,4 weken en voor PCB 8,3 weken (absoluut verschil 4,1 week) en de totale PFS leek beter voor temozolomide ($p = 0,063$). Het verschil in overleving was wel significant: na zes maanden bedroeg de overleving met temozolomide 60 procent en met PCB 44 procent ($p = 0,019$, absoluut verschil 16 procent). De clinical benefit (response plus stabiele ziekte) bedroeg met temozolomide 46 procent (PR + SD) en met PCB 5 procent (absoluut verschil 41 procent).

Bij de keuze voor temozolomide moet een aantal overwegingen in acht worden genomen. GMB is een relatief zeldzame aandoening. Een standaard adjuvante of systemische therapie is niet voorhanden. Klinische data zijn om vele redenen slecht vergelijkbaar. De kwaliteit van leven speelt bij de plaatsbepaling van deze therapie een belangrijke rol. In deze context is temozolomide een begrijpelijke keus.

De conclusie is echter dat volgens de Paskwil-module temozolomide niet voldoende meerwaarde heeft boven behandeling met procarbazine.

De prijs van de behandeling bedraagt ongeveer f 5000,- per week voor een patiënt met een BSA van 1,8 m². Bij een behandelduur van 4 weken is dat dus f 20.000,-.

Literatuur

1. Yung WK et al. Multicenter phase II study of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999, 17; 2762-2771.
2. Yung WK, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000, 8; 588-931.