

Temozolomide in combinatie met radiotherapie bij glioblastoma multiforme

Temozolomide is een oraal alkylender cytostaticum dat effectief gebleken is bij het recidief hooggradig glioom. Na inname is er een snelle opname en vrijwel 100 procent beschikbaarheid. Het passeert de bloed-hersenbarrière en bereikt effectieve concentraties in het centraal zenuwstelsel. Voornaamste toxiciteit bestaat uit beenmergdepressie, misselijkheid en braken. Recentelijk zijn door Stupp de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie waarin de waarde van temozolomide in combinatie met radiotherapie is onderzocht bij patiënten met een nieuw vastgestelde diagnose van glioblastoma multiforme [1].

In een fase III-studie van de EORTC en de NCI werden in 1,5 jaar tijd 573 patiënten geïncludeerd met een nieuw gestelde diagnose van glioblastoma multiforme [3]. Slechts een deel van de patiënten (43 procent) had optimale neurochirurgische resectie kunnen ondergaan. Patiënten werden gerandomiseerd voor radiotherapie alleen versus radiotherapie gelijktijdig met continue temozolomide, gevolgd door 6 aanvullende kuren temozolomide. De continue toediening van temozolomide bedroeg 75 mg/m² per dag gedurende 7 dagen per week vanaf de eerste dag van de radiotherapie tot en met de laatste dag. 4 weken na de laatste radiotherapie werd gestart met temozolomide 150 tot 200 mg/m² gedurende 5 dagen, met een interval van 4 weken en een totaal van 6 cycli. Stratificatie vond plaats naar WHO-status, centrum en de mate van voorafgaande *debulking*. Bij een mediane follow-up van 28 maanden was de mediane overleving 14,6 maanden met radiotherapie in combinatie met temozolomide en 12,1 maanden met radiotherapie alleen. De 2-jaarsoverleving verbeterende van 10,4 naar 26,5 procent.

De toegevoegde toxiciteit betrof graad 3 en 4 beenmergtoxiciteit: bij 7 procent van de patiënten in de fase van gelijktijdige radiotherapie en temozolomide en 14 procent in de periode van alleen temozolomide. Vanwege

toxiciteit stopten 5 procent van de patiënten die temozolomide kregen gedurende de radiotherapie. Tijdens de cycli nadien stopten 8 procent om reden van toxiciteit. 2 patiënten in de gecombineerde behandelingsgroep overleden ten gevolge van een cerebrale bloeding, zonder dat er sprake was van een trombopenie of een stollingsstoornis. Data van de analyse van kwaliteit van leven zijn in abstractvorm beschikbaar en laten geen grote verschillen tussen beide groepen zien. In een tweede gerandomiseerde fase II-studie van Athanassiou werden soortgelijke resultaten getoond, maar het aantal patiënten was beduidend lager (n = 110) [2].

Opgemerkt dient te worden dat alle patiënten *pneumocystis carinii*-profylaxe kregen. Dit naar aanleiding van het optreden van opportunistische infecties bij 20 procent van de patiënten in het eerste deel van een voorafgaande fase II-studie. De combinatie van corticosteroïden en het optreden van een langdurige lymfopenie bij temozolomide ligt als verklaring hieraan ten grondslag. Nadat in de fase II-studie met profylaxe was gestart, hebben zich geen opportunistische infecties voorgedaan.

Ten slotte is het van belang te vermelden dat alleen een subgroep profiteert: namelijk de groep met MGMT-*repair-enzym*-defect. Dit verklaart waarschijnlijk het feit dat de mediane overleving slechts met 2,5 maanden is toegenomen door temozolomide, maar dat de 2-jaarsoverleving met 25 procent opvallend hoog is. Dit onderzoek in dezelfde groep patiënten is in een separaat artikel van Hegi gepubliceerd [5]. Helaas is deze bepaling nog niet voor de alledaagse praktijk toegankelijk.

SAMENVATTING

Het gebruik van temozolomide gelijktijdig met radiotherapie bij patiënten met een glioblastoma multiforme, mits in goede conditie, heeft meerwaarde. Gezien de toegevoegde toxiciteit en de noodzakelijke toepassing van *pneumocystis carinii*-profylaxe moet het voorschrijven van temozolomide in deze situatie voorbehouden zijn aan medisch specialisten met voldoende expertise op dit terrein.

CONCLUSIE

Het gebruik van temozolomide gelijktijdig met radiotherapie bij patiënten met een glioblastoma multiforme heeft meerwaarde.

Literatuur

1. Stupp R, Mason WP, Bent van den MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
2. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis M, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:2372-7.
3. Taphoorn MJB, Stupp R, Osoba D, et al. Joint EORTC brain tumour group/radiotherapy group and NCIC CTG phase III randomized controlled trial evaluating health-related quality of life in glioblastoma patients. *Ann Oncol* 2004;15S3:206 (abstract 781O).
4. Stupp R, Dietrich P, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-82.
5. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

PASKWIL-criteria	RT alleen	RT met en gevolgd door temozolomide
Overleving		
- mediaan (mnd)	12,1	14,6
- 2-jaarsoverleving (%)	10,4	26,5
Toegevoegde bijwerking		
- graad 3/4 BM depressie (%)	-	16
- mortaliteit (%)	-	0,3 (n = 2)
Impact	poliklinisch	poliklinisch
Duur (wk)	6	30
Kwaliteit van leven		geen verschillen (publicatie volgt)
Evidentieniveau	I fase III-studie	