

Noch immer sehr schlechte Prognose

## Aktuelle Therapie des Glioblastoms

Das Glioblastoma multiforme (GBM) (WHO Klassifikation Grad IV) ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor. Trotz Verbesserungen in den neurochirurgischen Resektionstechniken, den innovativen Möglichkeiten der modernen Radiotherapie und der Implementierung der Chemotherapie ist diese Erkrankung nach wie vor mit einer extrem schlechten Prognose behaftet.

**Le glioblastome multiforme (GBM) (classification de l'OMS grade IV) est la tumeur la plus commune et la plus maligne de cerveau. Malgré les améliorations dans la résection neurochirurgicale, les possibilités innovantes de la radiothérapie moderne et la mise en œuvre de la chimiothérapie cette maladie est associée à un pronostic très mauvais**



Dr. med. Thomas Hundsberger  
St. Gallen



Dr. med. Andreas Hottinger  
Lausanne

Die 1-Jahres-Überlebensrate des GBM beträgt knapp 35%, nach 5 Jahren leben noch ca. 5% der Patienten ([www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org)). Aufgrund dessen besteht ein dringender Bedarf an neuen therapeutischen Strategien. Mit einer jährlichen Inzidenz von 3,2/1000000 ist das GBM selten und eine Erkrankung vorwiegend des höheren Lebensalters. 37% der Neuerkrankungen treten bei Patienten auf, die älter als 65 Jahre sind.

GBM entstehen entweder de novo meist bei älteren Patienten mit einer sehr kurzen Anamnese als primäre GBM (pGBM) oder sie entwickeln sich sekundär (sGBM) aus nieder-gradigen Gliomen (WHO Grad II und III). Histologisch und klinisch sind beide Entitäten nicht zu differenzieren, allerdings unterscheiden sie sich durch ihre molekulare Signatur. pGBM sind sowohl durch eine Überexpression des EGF-Rezeptors als auch durch dessen onkogene Mutation (EGFRvIII) charakterisiert. EGFRvIII ist ein Zelloberflächenprotein, das durch eine 801 bp „in-frame“ Deletion entsteht [1].

Die konstitutiv aktivierte Thyrosin-Kinase-Aktivität von EGFRvIII vermittelt Tumorzellmigration und Resistenz gegenüber Radio- und Chemotherapie [2]. Annähernd 15% der pGBM beherbergen diese EGFR-Variante. Ferner finden sich häufig Mutationen im PTEN-Gen. Die selteneren sGBM haben eine bessere Prognose und treten bei jüngeren Patienten auf. Molekulargenetisch zeigen sie Mutationen im TP53 Tumorsuppressoren und in den Genen der Isocitratdehydrogenase 1 und 2 (IDH1/2), wohingegen EGFR Mutationen fehlen [1].

### Symptome und Diagnose

Neurologische Herdsymptome, epileptische Anfälle und Wesensveränderungen sind die häufigsten Initialsymptome. Die bildgebende Diagnostik der Wahl ist die kraniale Kernspintomographie (cMRT) mit und ohne Kontrastmittel. Mit ihr kann die Lokalisation und die Ausdehnung des Prozesses inklusive Infiltrationszone gut dargestellt werden. Durch den bildgebenden Nachweis einer Nekrose ergeben sich starke Hinweise auf ein GBM, wenngleich die cMRT nicht spezifisch genug ist, um ein GBM von Abszessen, Hirnmetastasen und nieder-gradigen Gliomen zu unterscheiden. Somit ist die histologische Gewebeanalyse zur definitiven Diagnose obligat.

Die offene oder stereotaktisch durchgeführte Hirnbiopsie ermöglicht heutzutage in eloquenten Hirnarealen, bei sehr alten und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand die schonende Gewebsgewinnung. Die partielle und die makroskopisch komplette Resektion des GBM sollte nach einer vernünftigen Nutzen-Risiko-Analyse sofern möglich immer durchgeführt werden [3]. Zudem kann die Tumorzellenreduktion Liquorzirkulationsstörungen, intrazerebrale Massenverschiebungen und neurologische Herdsymptome rasch beseitigen. Ferner ermöglicht die grössere Gewebemenge eine detaillierte und präzisere Diagnostik insbesondere auch molekulargenetischer und immunhistochemischer Marker, die für die individuelle Risiko- und Therapiestratifizierung zunehmend wichtiger werden. Somit stellt die Operation den Grundpfeiler der Diagnose und Therapie des GBMs dar.

Die Resektion in Fluoreszenztechnik ist dem konventionellen Vorgehen hinsichtlich Progressions-freiem Überleben (PFS) überlegen [4]. Bei diesem Verfahren akkumuliert die orale, präoperative Gabe von 5-Aminolävulin-säure selektiv in Glioblastomzellen, die intra-operativ durch angeregte Fluoreszenz visualisiert und daher besser reseziert werden können.

### Prognose und Therapie

Die postoperative Radiochemotherapie (60 Gray in 30 Fraktionen) mit dem oralen Alkylanz Temozolomid (75 mg/m<sup>2</sup>) gefolgt von 6 Zyklen Temozolomid (150–200 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1-5 alle 28 Tage) stellt die Standardtherapie bei GBM Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren dar [5]. In der EORTC 22981/26981/NCIC-Studie (n=573) wurde das mediane Überleben (mOS) im Vergleich zur Standardtherapie mit alleiniger Bestrahlung von 12,1 auf 14,6 Monate verlängert und die 2-Jahresüberlebensrate von 10,4 % auf 26,5 % erhöht. Dieser Unterschied blieb auch nach 5 Jahren und über alle prognostischen Subgruppen inklusive der Altersgruppe zwischen 60–70 Jahre nachweisbar [6], wengleich die Fallzahlen in letzter Gruppe sehr klein waren.

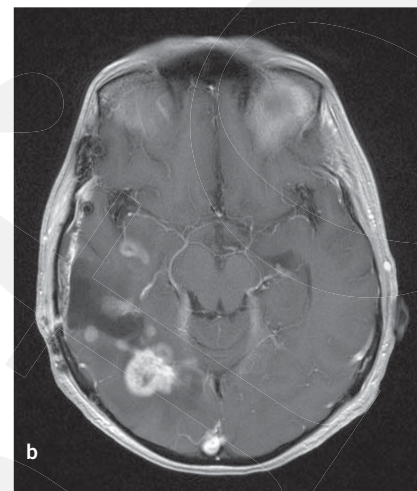
Patienten mit epigenetischer Promotormethylierung der Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) sprachen in der retrospektiven Analyse (n=206) dieser Studie besser auf die kombinierte und additive Radiochemotherapie mit Temozolomid im Vergleich zur Gruppe mit einem unmethylierten MGMT-Promotor an (mOS 21,7 versus 15,3 Monate) [7]. Der Überlebensvorteil war bei alleiniger Radiotherapie zwar geringer, jedoch auch hier nachweisbar. Somit stellt sich die Frage, ob die MGMT-Promotormethylierung ein prognostischer oder ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Temozolomid-Therapie ist und ob „Methylierungsstatus“ standardmässig in die Diagnostik integriert werden soll. Neuere Analysen des Deutschen Gliomnetzwerkes konnten hier zeigen, dass weder der MGMT-Status noch irgendeine andere bekannte molekulare Veränderung prädiktiv das Ansprechen auf eine Temozolomid-Therapie vorher-sagen kann [8;9].

### Patienten über 70 Jahre

Wengleich der therapeutische Nihilismus bei Patienten unter 70 Jahren durch die Ergebnisse der EORTC 22981/26981/NCIC-Studie etwas überwunden worden ist, stellt sich bei der ohnehin schon sehr schlechten Prognose bei Patienten über 70 Jahren einmal mehr die Frage einer sinnvollen therapeutischen Intervention. Hier belegte eine Phase III-Studie aus Frankreich eindrucksvoll, dass eine palliative Radiotherapie mit 50 Gray (Fraktionen à 1,8 Gray) einer rein supportiven Therapie hinsichtlich OS überlegen ist, ohne die Lebensqualität oder kognitive Fähigkeiten zu verschlechtern [10].

### Verkürzte postoperative Radiotherapie

Ferner ist die Verkürzung der postoperativen Radiotherapie von 60 Gray in 30 Fraktionen (6 Wochen) auf 45 Gray in 15 Fraktionen (3 Wochen) bei Patienten über 60 Jahren bezüglich des OS gleich-



Kontrastmittel-unterstütztes, transversales T1-gewichtetes MRT bei der Erstdiagnose (a) und im Rezidiv (b), eines GBM

Fotos: Hundsbeiger

wertig [11]. Aufgrund des deutlichen Zeitgewinns wird die verkürzte Radiotherapie mit 45 Gray mit und ohne konkomitierende und additive Temodalgabe derzeit im Rahmen der EORTC 26062-22061 Studie bei GBM Patienten über 65 Jahren miteinander verglichen [www.groups.eortc.be/brain/html/trials.html].

### Intensivierte Temozolomid-Behandlung

Auf dem Boden der EORTC 22981/26981/NCIC-Studie wurden Strategien zur Intensivierung der Temozolomid-Behandlung entwickelt. Die bislang grösste GBM-Studie (RTOG 0525, n=1173) untersuchte die intensivierte Temodalgabe über 12 additive Zyklen (Tag 1–21 q 28) gegen die Standarddosierung (Tag 1–5 q 28) ebenfalls über 12 Zyklen. Sowohl die längere Therapiedauer als auch die Dosisintensivierung verfolgte das Ziel, das Resistenz-enzym MGMT als Suizidenzym zu depletieren und hiermit die Resistenz gegenüber der alkylierenden Chemotherapie zu überwinden. Allerdings zeigte sich kein Unterschied bezüglich PFS und OS in beiden Armen [12]. Dieses überraschende Ergebnis untermauert die Bedeutung der konkomitierenden Radiochemotherapie mit Temozolomid als wesentlicheren Baustein der postoperativen Therapie.

### Rezidivbehandlung

Beim Rezidiv sollte eine erneute operative Resektion nach Prognoseabschätzung mittels eines Scores bestehend aus Tumolvolumen, Allgemeinzustand und Tumorage [13] evaluiert werden, sofern anschliessend Optionen für weitere Tumor-spezifische Therapien zur Verfügung stehen. Neben lokalen Verfahren wie einer stereotaktischen oder konventionellen Zweitbestrahlung [14] werden vorwiegend systemische Chemotherapien und die Immuntherapie mit Bevacizumab gerichtet gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) eingesetzt. Die Grundlage für eine intensivierte Temozolomid-Therapie im Rezidiv nach Standardtherapie bereitete eine einarmige prospektive Phase II-Studie (n=21) [15].

Mit dem „one week on, one week off“ Schema (Temozolomid 150 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–7 und 15–21 q 28) wird die 2,1-fache monatliche Dosis im Vergleich zum Standardschema appliziert. 10% der Patienten zeigten eine partielle Remission, immerhin 81% blieben stabil. Das PFS nach 6 Monaten betrug 48%.

Zwei Phase-II Studien mit Bevacizumab +/- Irinotecan beim Rezidiv-GBM zeigten PFS-Raten nach 6 Monaten von 29-50% [16;17]. Trotz dieser geringen Studienevidenz wurde Bevacizumab von der FDA und Swissmedic, jedoch nicht von der EMA zur Rezidivbehandlung des GBM zugelassen. Dieses Vorgehen hat eine kontroverse Diskussion um den Stellenwert von Bevacizumab in den USA und Europa ausgelöst [18]. In der Rezidivbehandlung des GBM ist Bevacizumab (10 mg/kg Tag 1 q 14) jedoch ein wertvolles Medikament, das durch seine antiangiogenetischen Eigenschaften zu einem hohen Prozentsatz zu klinischen Ansprechraten führt, den Steroidbedarf senkt und neurologische Ausfallsymptome lindert.

Allerdings bilden sich die hohen radiologischen Ansprechraten nicht in gleichem Masse im PFS ab. Die innerhalb von wenigen Tagen nachweisbaren radiologischen „Remissionen“ von Bevacizumab beruhen durch die Restauration der Bluthirnschranke auf einer verminderten Kontrastmittel-Extravasation und damit auf einem Therapieartefakt der bislang verwendeten radiologischen Ansprechskriterien [19]. Die neu entwickelten RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) tragen den dynamischen Entwicklungen der zerebralen Bildgebung und der gezielten Tumortherapie insbesondere mit antiangiogenetischen Medikamenten besser Rechnung [20].

Zurzeit wird das Potential von Bevacizumab mit Radiochemotherapie und additiver Temodalgabe in zwei multizentrischen Phase-III Studien in der Erstlinienbehandlung beim GBM evaluiert (AVAglio, RTOG 0825). Schlussendlich sind Nitrosoharnstoffe, insbesondere das oral einzunehmende Lomustin (80-110 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Wochen), als Therapie beim Rezidiv-GBM anerkannt.

## Ausblick

Aktuelle Studien fokussieren vermehrt auf die Therapiestrategien von Subgruppen des GBMs. Die CENTRIC-Studie (Standardbehandlung mit und ohne den Integrin-Inhibitor Cilengiti-

de) schloss nur GBM-Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor ein, wogegen in die EORTC 26082-22081-Studie (Radiotherapie mit konkomitierend und additiv Temsirolimus versus Standardtherapie) nur Patienten ohne methyliertem MGMT rekrutiert werden. Integrine spielen eine Schlüsselrolle in der Interaktion zwischen Zellen und ihrer Umgebung. Alpha-Integrine interagieren insbesondere mit tumoralen Blutgefässen in malignen Gliomen, dessen Inhibition potentiell sehr effektiv gegen Tumorwachstum sein kann. Temsirolimus ist ein spezifischer mTOR Inhibitor und interferiert mit der Synthese von Proteinen, die für Tumorproliferation und Überleben mitverantwortlich sind. Ferner ist eine kontrollierte, randomisierte Phase II-Vakzinierungsstudie ausschliesslich bei EGFRvIII tragenden GBMs mit Rindopepimut (CDX-110) nach ermutigenden mPFS (14,2 Monaten) und mOS Ergebnissen (26,0 Monaten) in Vorbereitung [21].

Andere Studien stratifizieren nach dem Lebensalter als distinkte und möglicherweise molekularbiologisch unterschiedliche Subgruppe. Die kurz vor dem Beginn stehende Schweizer ARTE-Studie (Avastin plus RadioTherapy in Elderly patients with glioblastoma) untersucht die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination und nach der Radiotherapie mit 45 Gray gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bei GBM-Patienten über 65 Jahre.

### Dr. med. Thomas Hundsberger

Klinik für Neurologie und Abteilung für Hämatologie und Onkologie  
Kantonsspital, Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen  
thomas.hundsberger@kssg.ch

### Dr. med. Andreas Hottinger

Klinik für Neurologie, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon,  
1011 Lausanne CHUV

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die Standardtherapie des Glioblastoms bei Patienten unter 70 Jahren und akzeptablem Karnofsky Performance Status bleibt die konkomitierende und additive Radiochemotherapie mit Temozolomid.
- ◆ Hypofraktionierte Radiotherapieschemata gewinnen durch ihren Zeitgewinn bei gleicher Effektivität immer mehr an Bedeutung.
- ◆ In der Rezidivtherapie stehen neben einer Zweitresektion, einer Zweitbestrahlung die intensiviertere Temodaltherapie sowie die Monotherapie mit Bevacizumab zur Verfügung.
- ◆ Die Rolle von Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung wird derzeit intensiv untersucht.
- ◆ Für Glioblastome mit besonderen molekularen Eigenschaften (MGMT-Methylierung, EGFRvIII-Mutationen, u.a.) werden zunehmend individualisierte Therapiestrategien geprüft.

### Messages à retenir

- ◆ Le traitement standard des patients avec glioblastomes âgés de moins de 70 ans et un indice de performance de Karnofsky acceptable reste la radiochimiothérapie concomitante et additive avec le témozolomide
- ◆ Les schémas de radiothérapie hypofractionnés gagnent par leur économie de temps avec une efficacité similaire de plus en plus en importance
- ◆ Dans la thérapie de rechute en plus d'une seconde résection, une seconde irradiation, la thérapie avec témozolomide intensifiée et la monothérapie avec le bevacizumab sont à disposition
- ◆ Le rôle du bevacizumab en traitement de première ligne est actuellement étudié de manière intense
- ◆ Pour les glioblastomes avec des propriétés moléculaires spécifiques (MGMT-méthylation, mutations d'EGFRvIII, etc) des stratégies de traitement individualisées sont examinées de plus en plus

**Literatur:**

1. Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G: Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol* 2010;120:567-584.
2. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD: Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4722-4729.
3. Oszvald A, Guresir E, Setzer M, Vatter H, Senft C, Seifert V, Franz K: Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *J Neurosurg* 2011.
4. Stummer W, Pichlmeier U, Meinert T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392-401.
5. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-996.
6. Stupp R, Dietrich PY, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S: Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-1382.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.
8. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Ninkovic J, Pietsch T, Wiestler O, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M: Molecular Predictors of Progression-Free and Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Translational Study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009;27:5743-5750.
9. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, Van den Bent MJ, Wick W, Hegi ME: MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010;6:39-51.
10. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Menei P, Loiseau H, Bernier V, Honorat J, Barrie M, Mokhtari K, Mazeran JJ, Bissery A, Delattre JY: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-1535.
11. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P: Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-1588.
12. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi M, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, WMBD, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge SC, Brown PD, Chakravarti A, Curran WJ, Mehta MP: RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 2011;29:abstract 2006.
13. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, Olsen Bailey N, Kreisl TN, Iwamoto FM, Sul J, Auh S, Park GE, Fine HA, Black PM: Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28:3838-3843.
14. Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D: Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer* 2005;104:2168-2173.
15. Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M: One week on/one week off regimen of temozolomide: Phase II trial in recurrent glioma. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 2032* 2007.
16. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740.
17. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745.
18. Wick W, Weller M, van den Bent M, Stupp R: Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol* 2010;28:e188-e189.
19. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-1280.
20. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, DeGroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, Van den Bent MJ, Chang SM: Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972.
21. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD: Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4722-4729.