

Strahlenther Onkol 2013 · 189:93–94
 DOI 10.1007/s00066-012-0251-8
 Online publiziert: 11. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

C. Nieder

Department of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital, Bodo

Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie zur Behandlung rezidivierter Glioblastome

NovoTTF-100A versus Chemotherapie

Originalpublikation

Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al (2012) NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 48:2192–2202

Fragestellung und Hintergrund. Glioblastome rezidivieren typischerweise innerhalb der ersten beiden Jahre nach abgeschlossener Erstlinientherapie. Weitere Behandlungslinien sind weniger effektiv als die initial eingesetzte postoperative Radiochemotherapie mit Temozolomid. Daher bedarf es innovativer palliativer Rezidivtherapien. Ein unkonventioneller Ansatz ist die kontinuierliche Lokalbehandlung mit elektrischen Wechselfeldern (200 kHz) mittels einer tragbaren, nichtinvasiven Apparatur, dem sog. NovoTTF-100A [5]. Für diese Methode wird eine Hemmung der Zellteilung durch Störung der Metaphase und Telophase der Mitose postuliert.

Patienten und Methodik. Für ihre internationale multizentrische Phase-III-Studie haben die Autoren zwischen 2006 und 2009 insgesamt 237 Erwachsene mit supratentoriellen Glioblastom rekrutiert. Voraussetzung war ein Karnofsky-Index >60% und eine abgeschlossene Strahlentherapie sowie hämatologische Blutwerte, Kreatinin und Leberfunktion, welche eine Chemotherapie erlaubten. Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten konnten nicht teilnehmen. Die Anzahl der Vorbehandlungen

war nicht limitiert. Es erfolgte keine Begutachtung der MGMT-Promoter-methylierung. Die Randomisation erfolgte 1:1 zwischen NovoTTF-100A und systemischer Chemotherapie, wobei der jeweilige Prüfartz die in seinen Augen adäquate Chemotherapie für jeden Patienten individuell auswählen konnte (31% erhielten ein Bevacizumab-Regime, 25% ein Nitrosourea-Regime, 13% Carboplatin, 11% Temozolomid etc.). Es wurde für eine eventuelle Reoperation vor Einschluss in diese Studie stratifiziert (25 bzw. 28% der Patienten waren reoperiert). Nach vollständiger Rasur der Kopfhaut und Installation der erforderlichen Komponenten wurden die Patienten in der Handhabung des Geräts instruiert und nahmen dann die kontinuierliche Behandlung im normalen Umfeld außerhalb der Klinik vor. Unterbrechungen z. B. zum Duschen waren 2-mal täglich für bis zu eine Stunde erlaubt. Am Ende eines 4-wöchentlichen Zyklus waren 2–3 Tage Pause erlaubt. Der primäre Studienendpunkt war ein verbessertes Überleben, wobei eine Hazard Ratio von 0,63 mit 80% Power nachgewiesen werden konnte. Alle 2 Monate erfolgte eine Magnetresonanztomographie. Remission und Progression wurden nach den Macdonald-Kriterien klassifiziert, wobei eine zentrale und verblindete Begutachtung erfolgte. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 39 Monaten waren 93% der Patienten verstorben.

Ergebnisse. Das mediane Alter betrug in beiden Armen 54 Jahre (max. 80 Jahre), der mediane Karnofsky-Index 80%. Etwas

mehr als 40% der Patienten benötigten bei Studienbeginn keine Steroide. Das mediane Intervall seit Erstdiagnose betrug 11,8 bzw. 11,4 Monate (mind. 3 Monate). In 84% der Fälle war vorher eine konkombinante Radiochemotherapie mit Temozolomid durchgeführt worden und 80% hatten auch danach die Chemotherapie fortgesetzt (median 4 Zyklen). Die Mehrzahl der Patienten erhielt die Behandlung für ihr zweites Rezidiv (48%), wobei weitere 41% bereits drei oder mehr Rezidive erlitten hatten. Von den Patienten setzten 78% die NovoTTF-100A-Behandlung für mindestens 4 Wochen (1 Zyklus) fort. Das mediane Überleben war vergleichbar (6,6 Monate im NovoTTF-100A-Arm versus 6,0 Monate mit Chemotherapie; 1-Jahres-Überleben jeweils 20%; $p=0,27$). Eine partielle oder komplette Remission erreichten 14% bzw. 10% der Patienten ($p=0,19$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 2,2 bzw. 2,1 Monate (nach 2 Monaten erfolgte die MR-Kontrolluntersuchung; $p=0,16$). Eine weitere onkologische Behandlung wurde nur selten durchgeführt (6% versus 10% der Fälle). Man sah keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Überleben und der Wahl des Chemotherapieregimes. Der Versuch einer Beurteilung der Lebensqualität muss als gescheitert beurteilt werden, da nur 27% der Patienten longitudinale Daten lieferten. Im Chemotherapie-Arm wurden mehr Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen registriert (4% hämatologische, 3% gastrointestinale, 3% vaskuläre, 7% ZNS, 6% andere). Auch im experimentellen Arm traten in 7% der

Fälle Grad-3- und Grad-4-ZNS-Nebenwirkungen auf (Grad 2 in 23%), aber nur 6% Sonstige.

Schlussfolgerung der Autoren. Die innovative Behandlung scheint eine der Chemotherapie vergleichbare Effektivität zu besitzen. Das Toxizitätsprofil war günstiger.

Kommentar

Die Autoren haben erfolgreich eine randomisierte Studie zur Therapie rezidivierender Glioblastome abgeschlossen, in der die Mehrzahl der Patienten recht günstige Prognosefaktoren aufwies (Alter <60 Jahre und guter Karnofsky-Index), obwohl bereits das zweite oder dritte Rezidiv (oder besser gesagt Progression) vorlag. Ihren optimistischen Endpunkt einer deutlichen Überlebensverlängerung hat die Studie nicht erreicht. Die Daten bestätigen den begrenzten Nutzen der Chemotherapie, obgleich natürlich kein einheitliches Konzept verfolgt wurde (Studienzentren beiderseits des Atlantiks nahmen teil, was z. B. zu unterschiedlichen Raten an mit Bevacizumab behandelten amerikanischen und europäischen Patienten geführt haben kann) und ein inhomogenes, unterschiedlich intensiv vorbehandeltes Patientenkollektiv inkludiert wurde. Bedenkt man das mediane PFS von etwas über 2 Monaten und die Tatsache, dass nur wenige Patienten dann noch andere Therapien erhielten, ist das mediane Überleben erstaunlich lang. Andere Chemotherapiestudien haben allerdings auch bereits vergleichbare PFS- und Überlebensdaten geliefert [1, 4, 6, 7]. Das Studiendesign mit einer „Investigator’s choice“-Chemotherapie ist z. B. aus der palliativen Therapie des Mammakarzinoms bekannt (Zulassungsstudie für Erlotinibmesylat) und reflektiert die Tatsache, dass klare evidenzbasierte Therapiefelder für rezidivierende Glioblastome schwierig zu entwickeln sind. Faktoren wie Resektabilität, Tumorlokalisation und Temozolomid-Sensibilität differieren von Patient zu Patient.

Es fehlt jegliche Information zu eventuell durchgeführten Rebestrahlungen im Verlauf der Erkrankung. In den letzten Jahren mehren sich die Anzeichen für

die Bedeutung dieser Therapieform [2, 3], wenn auch bisher nicht in Form randomisierter Studien. Das Überleben ab Erstdiagnose wird auch nicht mitgeteilt. Da nur eine begrenzte Stichprobe Daten zur Lebensqualität beigetragen hat, wäre es interessant zu erfahren, ob die geringere Toxizität der NovoTTF-100A-Behandlung auch dazu führt, dass die Patienten diesen Ansatz einer Chemotherapie vorziehen. Ganz ohne Nachteile ist er sicherlich nicht (kontinuierliches Tragen der Apparatur, lokale Hautnebenwirkungen, Entfernung der Haare). Daten zu den Kosten der Behandlung wurden in dem Artikel nicht mitgeteilt. Da mit der Zulassung des NovoTTF-100A die ohnehin schon unübersichtliche Rezidivtherapie von Glioblastomen nicht einfacher geworden ist, darf mit Spannung auf den Abschluss einer weiteren Studie gewartet werden. Man hat, getreu dem Prinzip die effektivste Therapie sofort nach initialer Diagnose einzusetzen, eine Phase-III-Studie initiiert, in der Patienten in der Erstlinienbehandlung nach konkomitanter Radiochemotherapie zwischen Temozolomid und Temozolomid plus NovoTTF-100A randomisiert werden (<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT#00916409). Da in der hier vorgestellten Studie ein Placeboarm fehlt und die Ergebnisse in beiden Armen enttäuschen, wünscht man sich natürlich eine indirekte Bestätigung der Wirksamkeit. In diesem Zusammenhang hätte ich auch gerne eine Subgruppenanalyse von Reoperation plus NovoTTF-100A versus Reoperation plus Chemotherapie gesehen.

C. Nieder, Bodø

Korrespondenzadresse

C. Nieder, M.D.
Department of Oncology and Palliative
Medicine, Nordland Hospital
8092 Bodø
Norwegen
carsten.nieder@nlsh.no

Literatur

1. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA et al (2010) Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol* 96:393–402
2. Minniti G, Amosini V, Salvati M et al (2011) Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 103:683–691
3. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2012) Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:67–76
4. Prados MD, Schold SC, Fine HA et al (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combination with carboplatin administered intravenously for the treatment of recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 5:96–103
5. Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al (2012) NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 48:2192–2202
6. Bent MJ van den, Brandes AA, Rampling R et al (2009) Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 27:1268–1274
7. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC et al (2012) Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:1168–1174