



**Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss der prolongierten adjuvanten Therapie mit Temozolomid
auf die Prognose von primären rezidivierenden anaplastischen
Gliomen und sekundären anaplastischen Gliomen**

Autor: Anna Elisa Janzen
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schmiedek

Die langfristige, adjuvante Behandlung mit Temozolomid bei Patienten mit anaplastischen Gliomen ist mittlerweile angewandte Praxis in vielen neuroonkologischen Zentren. Dies gilt besonders für diejenigen Patienten, die die Therapie gut tolerieren und bei welchen kein Krankheitsprogress zu verzeichnen ist.

Die vorliegende Studie untersucht retrospektiv die Verträglichkeit und die Effizienz der adjuvanten Langzeitadministration von Temozolomid an der Universitätsmedizin Mannheim (UMM). In die Studie mit einbezogen wurden alle Patienten, bei denen im Zeitraum von März 1999 bis August 2010 ein histologisch nachgewiesenes primäres rezidivierendes anaplastisches Gliom (PRAG) oder ein sekundäres anaplastisches Gliom (SAG) neu diagnostiziert wurde. Das therapeutische Vorgehen bei diesen 26 Patienten bestand aus der kompletten Resektion des Tumors. Wenn diese nicht durchführbar war, wurde eine subtotale Resektion oder eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung vorgenommen. Zusätzlich wurden eine perkutane Radiotherapie sowie konkomitant verabreichtes Temozolomid angeschlossen. Die adjuvante Langzeitadministration von Temozolomid wurde bis zum Auftreten von ernsthaften Nebenwirkungen oder eines Tumorprogresses weitergeführt. Verlaufsuntersuchungen wurden routinemäßig alle 3 Monate durchgeführt.

Alle 9 Patienten mit diagnostiziertem PRAG erhielten eine adjuvante Temozolomid-Therapie mit einem Median von 16 Zyklen bei einer Spannweite von 3 bis 40 Zyklen. Alle 17 Patienten mit diagnostiziertem SAG erhielten eine adjuvante Temozolomid-Therapie mit einem Median von 12 Zyklen bei einer Spannweite von 1 bis 42 Zyklen.

Von denjenigen Patienten, die weniger als 6 Zyklen Chemotherapie erhalten hatten, musste aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen in beiden Gruppen nur in einem Fall (5,88 %) – und zwar im Kollektiv der SAG – die Therapie abgebrochen werden.

Nur 22,22 % der Patienten mit PRAG, die 6 oder mehr Zyklen Temozolomid erhalten hatten, brachen die Therapie ab. In keinem Fall geschah dies aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen, sondern aufgrund von Patientenwunsch oder Tumorprogress. Nur 23,53 % der Patienten mit SAG, die 6 oder mehr Zyklen Temozolomid erhalten hatten, brachen die Therapie ab. Auch in dieser Gruppe erfolgte der Therapieabbruch in keinem Fall aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Die Zeit bis zum Progress (TTP) der Grunderkrankung lag beim Patientenkollektiv mit PRAG bei 22,75 Monaten und bei Patienten mit SAG bei 20 Monaten. Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (PFS 6) lag bei Patienten mit PRAG bei 100 %; bei Patienten mit SAG bei 80 %. Dieser Parameter wirkte sich signifikant auf das Gesamtüberleben (OS) aus ($p = 0,0001$ für PRAG und $p = 0,0462$ für SAG).

Das OS des Patientenkollektivs mit PRAG lag im Median bei 61 Monaten (95 % Konfidenzintervall 11–109 Monate) und bei dem Patientenkollektiv mit SAG bei 86 Monaten (95 % Konfidenzintervall 29–235 Monate). Das OS steht in einer direkten proportionalen Beziehung zu der Anzahl der verabreichten Zyklen Temozolomid bei Patienten mit SAG ($p = 0,0931$), sowie zum progressionsfreien Überleben nach 6 Monaten ($p = 0,0001$ für PRAG und $p = 0,2912$ für SAG). Überraschenderweise zeigte das Resektionsausmaß keinen signifikanten Einfluss auf das OS.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass die Langzeitadministration von Temozolomid bei PRAG und SAG sicher und effektiv ist und einen direkten Einfluss auf die Prognose hat. Patienten entwickeln ernsthafte Nebenwirkungen häufiger in der frühen Phase der Therapie (<6 Zyklen). Die Zyklenanzahl scheint ein aussagekräftiger prognostischer Marker zu sein, während das Resektionsausmaß in dieser Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil erbrachte.