

Johanna Birte Wagner  
Dr. med.

## **Untersuchung zweier Dosierungskonzepte für die Radiochemotherapie mit Temozolomid bei primären Glioblastomen.**

Geboren am 11.03.1982 in Freiburg im Breisgau  
Staatsexamen am 17.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. J. Debus

Das Glioblastom (GB) ist der häufigste primär maligne Tumor des zentralen Nervensystems. Trotz Fortschritten in der Diagnostik und Therapie ist die Prognose immer noch sehr schlecht. Über Jahrzehnte galt allein die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion als gesichert wirksame postoperative Therapiemaßnahme. Aufgrund randomisierter Studien der letzten Jahre wird nun auch die Chemotherapie mit dem Alkylanz Temozolomid (TMZ) zum Standard gezählt. Die grundlegende Studie hierzu veröffentlichten Stupp et al. 2005. Das mediane Gesamtüberleben konnte dabei von 12,1 Monaten bei alleiniger Radiotherapie auf 14,6 Monate durch eine konkomitante und adjuvante Chemotherapie mit TMZ verlängert werden. Die Dosierung von TMZ betrug  $75 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) parallel zur Bestrahlung und 150 bzw.  $200 \text{ mg/m}^2$  KOF während einer sechswöchigen Erhaltungstherapie. Die Nebenwirkungen waren jedoch nicht unerheblich.

Am Universitätsklinikum Heidelberg wurde zur selben Zeit eine Studie mit 53 Patienten mit GB durchgeführt, die nur  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF TMZ und keine Erhaltungstherapie bekamen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate bei besserer Verträglichkeit.

Zur Klärung der Frage, ob die niedrigere Dosis gleich wirksam ist und ob weniger Nebenwirkungen auftreten, machten wir ein Update der Heidelberger Studie bis Januar 2007 und verglichen bei 160 Patienten die Behandlung mit den beiden Dosierungsschemata. 124 Patienten (77 %) bekamen  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF TMZ, 36 Patienten (23 %)  $75 \text{ mg/m}^2$  KOF TMZ. Sowohl das Gesamtüberleben, als auch das progressionsfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen. Die Toxizität war bei  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF TMZ geringer. Das ermöglicht nicht nur, die Patienten einer verträglicheren Dosis auszusetzen und Kosten zu sparen, sondern auch die Kombination mit anderen zum Teil neuen Substanzen, die unter Umständen dasselbe Nebenwirkungsprofil wie TMZ haben.

Bei der Herausarbeitung der prognostischen Faktoren ergab sich wie auch in vielen vorangegangenen Studien ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben durch das Alter, das Ausmaß der neurochirurgischen Resektion und den Karnofsky-Index. Für das progressionsfreie Überleben konnte nur die Abhängigkeit vom Alter und vom Ausmaß der neurochirurgischen Resektion nachgewiesen werden. Das Geschlecht, die Einnahme von Steroiden oder Antiepileptika und das Auftreten neurologischer Symptome hatten keinen Einfluss auf das Überleben.

Vor dem Hintergrund, dass sich die Wissenschaft generell uneinig ist, ob Ältere und Jüngere nach demselben Therapieschema behandelt werden sollten, wurde der Prognosefaktor Alter an 43 mindestens 65-jährigen Patienten genauer untersucht. Die Mehrzahl der Patienten (35) in dieser Subgruppe erhielt  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF TMZ. Die Analyse ergab, dass auch bei älteren Patienten ein signifikant besseres Überleben durch eine Komplet- oder Teilresektion im Vergleich zu einer Biopsie erzielt werden kann. Unter Berücksichtigung der relativ geringen

Nebenwirkungsrate von 21 % und der Abbruchrate von 0,02 % scheint auch die kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ zumindest für eine Subgruppe der mindestens 65-jährigen Patienten mit GB einen therapeutischen Nutzen zu haben.