Anaplastische Oligodendrogliome

Therapiewahl nach 1p/19q-Status?

Fragestellung: Kann der 1p/19q-Status bei der Therapieentscheidung helfen?

Hintergrund: Anaplastische oligodendrogliale Tumoren (WHO-Grad III) sind potenziell chemotherapiesensitiv. Tumoren, die Verluste genetischen Materials auf den Chromosomenarmen 1p und 19q aufweisen, zeigen eine deutlich bessere Prognose. Ob der 1p/19q-Status eine spezifische Responsivität für alkylierende Chemotherapie oder besseres Ansprechen auf genotoxische Therapie generell vorhersagt, bleibt umstritten und lässt sich nur durch Ergebnisse randomisierter Studien beurteilen. Die Studie 9402 der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-9402) ist mit der EORTC-Studie 26951 eine von zwei vor vielen Jahren initiierten randomisierten Studien, deren Langzeitergebnisse nahelegen, dass der 1p/19q-Status bei der Therapieentscheidung helfen kann.

Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337–43

Patienten und Methodik: Zwischen 1994 und 2002 wurden 291 Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen oder Oligoastrozytomen in die Studie eingeschlossen. Randomisiert wurde zwi-

schen Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV), gefolgt von Strahlentherapie (RT; n = 148) oder RT allein (n = 143). Histologische Diagnosen wurden bei Einschluss zentral evaluiert, bei 91 % der Patienten konnte der 1p/19q-Status untersucht werden. Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt.

Ergebnisse: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,3 Jahre. Das Gesamtüberleben in beiden Studienarmen war nicht unterschiedlich (PCV/RT 4,6 Jahre vs. RT 4,7 Jahre). Patienten mit Tumoren, die einen 1p/19q-Verlust aufwiesen, lebten länger als solche ohne diese Veränderung (PCV/RT-Arm 14,7 vs. 2,6 Jahre, $p < 0,001$; RT-Arm 7,3 vs. 2,7 Jahre, $p < 0,001$). Der Unterschied bei den 1p/19q-kodeletierten Tumoren im experimentellen gegenüber dem Standard-Arm war signifikant ($p = 0,03$). Demgegenüber ergab sich mit 2,6 versus 2,7 Jahren kein Unterschied im Überleben in den Behandlungsarmen, wenn die Tumoren ohne 1p/19q-Verlust betrachtet wurden.

Schlussfolgerungen: Die Kombination von PCV und Strahlentherapie ist speziell bei Patienten mit 1p/19q-kodeletierten anaplastischen oligodendroglialen Tumoren wirksam. Da es sich hier um das Ergebnis einer ungeplanten retrospektiven Subgruppenanalyse handelt, müssen die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden.

–Kommentar von Michael Weller, Zürich

Die Konsequenzen sind im Detail nicht klar

Mit RTOG-9402 und EORTC 26951 liegen nun zwei randomisierte Studien vor, die im Langzeitverlauf einen Überlebensvorteil bei Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren zeigen, wenn in der primären Behandlung zusätzlich zur Strahlen- eine Chemotherapie mit PCV eingesetzt wird und die Tumoren eine 1p/19q-Kodeletion aufweisen. Diese spezifische Interaktion zwischen molekularem Status und Art der verabreichten Therapie war bei der ersten Publikation dieser beiden Studien vor sieben Jahren nicht sichtbar. Erste wichtige Konsequenz aus diesem Ergebnis ist die Verpflichtung, bei vergleichbaren Studien in der Neuroonkologie eine mehrjährige Nachbeobachtungszeit der Patienten zu ermöglichen. Zweite wichtige Konsequenz ist die Einführung einer zuverlässigen 1p/19q-Status-Diagnostik für Zentren, die über die Therapie solcher Patienten entscheiden, gegebenenfalls in einem Netzwerk von kooperierenden Zentren. Dritte Konsequenz ist vermutlich der Verzicht auf alleinige Strahlentherapie als Therapieoption bei Patienten mit 1p/19q-kodeletierten Tumoren. Trotz der einheitlichen Ergebnisse beider Studien sind die Konsequenzen, die aus diesen Studienergebnissen zu ziehen sind, im Detail umstritten. Hätte das gleiche Ergebnis möglicherweise auch mit alleiniger PCV-Therapie als Primärtherapie erreicht werden können? Oder auch mit alleiniger Temozolomid-Chemotherapie? Oder zumindest mit konkomitanter

und adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie? Die aktuelle Behandlungspraxis bei Patienten mit diesen Tumoren hat sich in vielen Zentren auf der Basis dieser Studienergebnisse geändert, aber durchaus nicht einheitlich. Zweifelsohne räumen beide Studien aber der Chemotherapie einen höheren Stellenwert ein. Aktuell werden intensive Diskussionen über die Studiendesigns der Zukunft für diese Patientengruppe diskutiert, die aber deutlich dadurch erschwert sind, dass man vorhersehen kann, dass sehr lange Nachbeobachtungszeiten notwendig sein werden, um potenziell neue Standards in der Therapie dieser Tumoren zu definieren.

Prof. Dr. med. Michael Weller,
Zürich, Schweiz

Direktor der Klinik für Neurologie,
Universitätsspital Zürich
E-Mail: michael.weller@usz.ch