

Publieksdag Hersentumoren

Zaterdag 16 april 2011
Inn Style, Maarsse

Dr J.C. Reijneveld

Neuroloog VUmc / AMC, voorzitter
Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie
(LWNO)



In samenwerking met:



ORIGINAL ARTICLE

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma

Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, M.D., Barbara Fisher, M.D., Martin J.B. Taphoorn, M.D., Karl Belanger, M.D., Alba A. Brandes, M.D., Christine Marosi, M.D., Ulrich Bogdahn, M.D., Jürgen Curschmann, M.D., Robert C. Janzer, M.D., Samuel K. Ludwin, M.D., Thierry Gorlia, M.Sc., Anouk Allgeier, Ph.D., Denis Lacombe, M.D., J. Gregory Cairncross, M.D., Elizabeth Eisenhauer, M.D., and René O. Mirimanoff, M.D., for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Glioblastoma, the most common primary brain tumor in adults, is usually rapidly fatal. The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by adjuvant radiotherapy. In this trial we compared radiotherapy alone with radiotherapy plus temozolomide, given concomitantly with and after radiotherapy, in terms of efficacy and safety.

METHODS

Patients with newly diagnosed, histologically confirmed glioblastoma were randomly assigned to receive radiotherapy alone (fractionated focal irradiation in daily fractions of 2 Gy given 5 days per week for 6 weeks, for a total of 60 Gy) or radiotherapy plus continuous daily temozolomide (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy), followed by six cycles of adjuvant temozolomide (150 to 200 mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle). The primary end point was overall survival.

RESULTS

A total of 573 patients from 85 centers underwent randomization. The median age was 56 years, and 84 percent of patients had undergone debulking surgery. At a median follow-up of 28 months, the median survival was 14.6 months with radiotherapy plus temozolomide and 12.1 months with radiotherapy alone. The unadjusted hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-temozolomide group was 0.63 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.75; $P < 0.001$ by the log-rank test). The two-year survival rate was 26.5 percent with radiotherapy plus temozolomide and 10.4 percent with radiotherapy alone. Concomitant treatment with radiotherapy plus temozolomide resulted in grade 3 or 4 hematologic toxic effects in 7 percent of patients.

CONCLUSIONS

The addition of temozolomide to radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma resulted in a clinically meaningful and statistically significant survival benefit with minimal additional toxicity.

From the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland (R.S., R.C.J., R.O.M.); Princess Margaret Hospital, Toronto (W.P.M.); Daniel den Hoed Oncology Center-Erasmus University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands (M.J.B.); the University of Tübingen Medical School, Tübingen, Germany (M.W.); the University of Western Ontario, London, Ont., Canada (B.F.); the University Medical Center, Utrecht, the Netherlands (M.J.B.T.); Hôpital Notre Dame du Centre Hospitalier Universitaire, Montreal (K.B.); Azienda-Ospedale Università, Padova, Italy (A.A.B.); Medical University of Vienna, Vienna (C.M.); Universitätskliniken, Regensburg, Germany (U.B.); Inselspital, Bern, Switzerland (J.C.); Queen's University, Kingston, Ont., Canada (S.K.L.); the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center, Brussels (T.G., A.A., D.L.); the University of Calgary, Calgary, Alta., Canada (J.G.C.); and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Kingston, Ont., Canada (E.E.). Address reprint requests to Dr. Stupp at the Multidisciplinary Oncology Center, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 46, rue du Bugnon, CH-1011 Lausanne, Switzerland, or at roger.stupp@chuv.hospvd.ch.

*Participating institutions and investigators are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2005;352:987-96.
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

Stupp *et al.*
New England
Journal of
Medicine 2005



Tegenwind voor een kankerrem

Farmaceutische bedrijf Merck-MSD gaat minder doen aan hun enzymremmer MK1775, een stof die het zelfherstellend vermogen van bestraalde kankercellen tegengaat. Onderzoekers op het gebied van eierstokkanker en hersenkanker zijn onthutst.

Door Ellen de Visser

Soms lukt het kankercellen om na een bestraling of chemotherapie gewoon verder te delen. Patiënten die dat ongeluk tref, hebben vaak genmutaties die maken dat de cellen ondanks hun dna-schade bepaalde controleposten kunnen negeren. Een specifiek eiwit, cruciaal voor de passage langs het tweede checkpoint, zou de sleutel kunnen vormen voor het aanpakken van die ongeremde celdeling. De eerste studies lopen en artsen zijn voorzichtig maar hoopvol.

Weredijd onderzoekers ziekenhuizen het effect van een chemische stof die de activiteit van dat eiwit (WEE-1) afremt. Maar onlangs heeft bij MerckMSD, de fabrikant van die remmer, op de afdeling oncologie een 'herbeoordeling' plaatsgevonden van de onderzoeksactiviteiten. De productie van de enzymremmer MK1775 gaat wel door, maar de aandacht wordt verlegd naar combinaties van middelen omdat die meer effect hebben.

'Monotherapie past niet meer in de focus van het bedrijf', aldus een woordvoerder. 'Dit heeft internationaal enorme consequenties', zegt hoogleraar Jan Schellens, groepsleider binnen de drie experimentele therapie bij het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Schellens doet onderzoek naar de eiwitremmer bij vrouwen met snel terugkerende eierstokkanker.

Lopende studies gaan door, maar een veelbelovend onderzoek dat binnenkort in Amsterdam zou beginnen naar glioblastomen, een agressieve hersentumor, is afgeblazen. David Noske, neurochirurg in het VUmc noemt de situatie wrang. Jaarlijks worden in zijn ziekenhuis zo'n zeventig patiënten geopereerd die hij geen hoop kan bieden. Van een glioblastoom kan hij alleen het solide deel wegsnijden; de uitlopers zijn geïntegreerd in de hersenen. Gepoogd wordt de achterblijvende kankercellen te bestrijden met bestraling en chemokuren maar de tumor groeit razendsnel weer aan. 'Zonder ingrijpen is de gemiddelde overleving 3 maanden, als we behandelen gemiddeld 15 maanden. Na twee jaar leeft nog een kwart van de patiënten.'

Onderzoek van het VUmc en het AMC heeft vorig jaar uitgezonden waarom die tumoren mogelijk zo slecht reageren op een behandeling: ze bevatten zeer veel van het eiwit WEE-1. Juist bij glioblastomen is onderzoek met die remmer daarom zo interessant, zegt Noske.

Celdood

WEE-1 speelt een rol bij het tweede controlepunt in de celyclus, legt Schellens uit. In zijn werkkamer in het ziekenhuis schetst hij hoe een kankercel met schade door deling toch kan doorgroeiën. Het begint met het gen p53, dat een belangrijke rol speelt bij de celdeling, en dat bij veel kankersoorten gemuteerd is. Als kankercellen worden bestraald of een dosis chemo te verduren krijgen, lopen ze dna-schade op. Daardoor worden ze normaal gesproken al bij de eerste controlepost tegengehouden en krijgen ze een signaal dat hen tot celdood dwingt. Maar bij een kankercel met een haperend p53-gevoeliger voor het signaal niet. Bij het tweede checkpoint wordt de cel opnieuw tegengehouden, maar omdat het signaal haperend is, kan het wat van zijn dna-schade repareren. Er ontstaan twee nieuwe kankercellen die weliswaar beschadigd zijn,

maar die door de reparatie net genoeg overlevingskracht hebben.

WEE-1 is een eiwit dat weer andere eiwitten aanstuurt die in dat tweede checkpoint een rol spelen. Een van die eiwitten is CDC2. En WEE-1 hangt daar een fosfaatgroep aan waarna het eiwit inactief wordt. De cel wordt daardoor tegengehouden en heeft kans om schade te repareren. Als dat WEE-1 kan worden uitgeschakeld, zegt Schellens, wordt de cel niet meer tegengehouden voor dna-reparatie. 'De cel gaat dan door met delen maar heeft zo veel schade dat de celdood onvermijdelijk is.' De stof die de activiteit van WEE-1 kan remmen, is een soort stickertje, legt moleculair biolog Tom Würdinger uit. 'De sticker maakt dat het eiwit de fosfaatgroep niet meer aan dat andere eiwit kan plakken waardoor het actief blijft,

en de controlepost niet meer werkt.'

Würdinger is projectleider van de Neuro-oncology Research Group (NRG) aan het VUmc. Hij beschreef vorig jaar in *Cancer Cell* dat glioblastoomcellen sterk op een eiwitremmer reageren. Dat hij snel resultaat kon boeken, dankt hij aan de samenwerking bij het VUmc tussen laboratorium en kliniek, zegt neurochirurg Noske. 'Die samenwerking is bijzonder. Innovaties moeten uit het lab komen en voor de onderzoekers die daar werken is het inspirerend als een patiëntendokter zich ermee bemoeit.'

Praktische meerwaarde, zegt Würdinger, is dat onderzoekers snel over tumorweefsel kunnen beschikken. 'We mogen het vaak meteen na de operatie aan de overkant van de straat ophalen.'

Würdinger bestudeerde tumorweefsel van patiënten en injecteerde menselijke kankercellen in de hersenen van muizen. 'De remmer maakt de tumor mogelijk veel

gevoeliger voor behandelingen', zegt hij. Bij het

NKI-AVL onderzoekt Schellens bij een specifieke groep patiënten of die veronderstelling klopt. Van vrouwen met eierstokkanker die niet of nauwelijks op een chemokuur reageren, wordt bekeken of ze de p53-mutatie hebben. Vaak is dat zo, zegt Schellens, en dan krijgen ze opnieuw een chemokuur in combinatie met de eiwitremmer.

Schellens heeft nu vijf vrouwen met de remmer behandeld. Bloedonderzoek wijst uit hoe de kankercellen reageren, legt hij uit. 'Er is een eiwit dat alleen door tumorcellen wordt geproduceerd en daarvan meten we de concentratie.'

Agressief

Van de vrouw die net met de remmer is begonnen, zijn nog geen resultaten beschikbaar. Bij drie vrouwen was de ziekte zo agressief dat de behandeling niet goed kon worden uitgevoerd. Schellens: 'We hebben weinig tijd. Eierstokkanker werkt onder meer in op de darmfunctie. Vrouwen zijn al snel te ziek om ze nog een chemokuur te geven. Misschien moeten we ze bij de diagnose eierstokkanker meteen testen op de p53-mutatie en niet eerst afwachten of ze op een behandeling reageren.'

Bij de vijfde vrouw uit de groep nam de concentratie van het kankereiwit met de helft af terwijl ze eerder niet op de behandeling reageerde. 'Dat is het eerste positieve signaal', zegt Schellens. Genezing biedt de remmer niet, benadrukt hij. 'Als het werkt, dan is het levensverlengend.'

Vorige maand was Tom Würdinger nog enthousiast dat zijn laboratoriumresultaten snel zouden kunnen worden getest bij mensen. Patiënten beliden op toen ze ervan hoorden. Het ging weliswaar om een eerste onderzoeksfase, waarbij de veiligheid en de optimale dosis van de eiwitremmer van MerckMSD zouden worden bekeken, maar toch vroegen ze of ze alsjeblieft mochten meedoen. Begrijpelijk, zei hij toen: 'We hebben ze nu niets te bieden.' Vooral snog blijft dat zo.

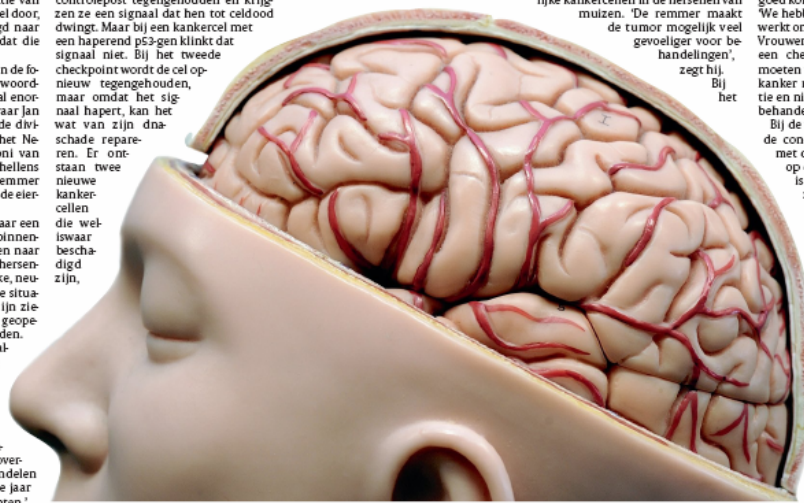


Foto ANP

Volkskrant 26
maart 2011



PROGRAMMA

10.15 – 11.40	PRESENTATIES
11.40 – 12.00	DISCUSSIE EN VRAGEN
12.00 – 13.00	LUNCH
13.00 – 14.30	PRESENTATIES
14.30 – 14.55	KOFFIE
14.55 – 15.40	PRESENTATIES
15.40 – 16.00	DISCUSSIE EN VRAGEN
16.00 – 17.00	AFSLUITING MET EEN DRANKJE

