

De waarde van bevacizumab bij nieuw gediagnostiseerd glioblastoom: 2 gerandomiseerde studies

- Bronnen:**
1. Chinot OL, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-22.
 2. Gilbert M, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708.

Auteur: mw. dr. J.E.C. Bromberg, neuro-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:328-9)

Inleiding

Twee gerandomiseerde fase 3-studies onderzochten de waarde van bevacizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) A, bij het nieuw gediagnostiseerd glioblastoom: de Europese AVAglio-studie van Chinot et al. en de Amerikaanse RTOG-0825-studie van Gilbert et al.^{1,2}

AVAglio-studie

In de door Roche gesponsorde AVAglio-studie werden 921 patiënten dubbelblind gerandomiseerd tussen behandeling met standaard radiotherapie en temozolomide met tweewekelijks intraveneus bevacizumab of placebo tijdens de gehele behandeling en nadien elke 3 weken tot progressie of onacceptabele bijwerkingen. De co-primaire eindpunten waren progressievrije overleving en algehele overleving. De groepen waren goed gebalanceerd voor bekende risicofactoren.

De mediane progressievrije overleving was langer in de bevacizumabgroep dan in de placebogroep (10,6 maanden vs. 6,2 maanden; gestratificeerde hazardratio voor progressie of overlijden 0,64; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,55-0,74; $p < 0,001$). De algehele overleving verschilde echter niet tussen de bevacizumab- en placebogroepen met respectievelijk 16,8 en 16,7 maanden; overleving respectievelijk 72,4% en 66,3% ($p = 0,049$) na 1 jaar en 33,9% en 30,1% na 2 jaar ($p = 0,24$). Kwaliteit van leven, gemeten met de EORTC-QLQ-C30 en de specifiek voor patiënten met hersentumoren ontwikkelde BN-20-vragenlijsten, bleef langer intact in de bevacizumabgroep en er was minder steroïdegebruik in de bevacizumabgroep. Er waren echter meer en ernstigere bijwerkingen bij patiënten in de bevacizumabgroep.

RTOG-0825-studie

In de vrijwel gelijktijdig uitgevoerde RTOG-0825-studie werden 637 patiënten dubbelblind gerandomiseerd tussen behandeling met standaard radiotherapie en temozolomide met vanaf week 4 van de bestraling tweewekelijks intraveneus bevacizumab of placebo tot progressie, onacceptabele bijwerkingen of tot het einde van maximaal 12 adjuvante kuren temozolomide. De co-primaire eindpunten waren ook hier progressievrije overleving en algehele overleving. Ook in deze studie werd een verschil gevonden in progressievrije overleving ten voordele van de bevacizumabgroep (10,7 maanden vs. 7,3 maanden; hazardratio voor progressie of overlijden, 0,79 (95%-BI 0,66-0,94; $p = 0,007$), maar niet in algehele overleving (respectievelijk mediaan 15,7 en 16,1 maanden; hazardratio voor overlijden in de bevacizumabgroep 1,13 (95%-BI 0,93-1,37; $p = 0,21$)). In de bevacizumabgroep werd in beperkte mate toename gezien van voorkomen van hypertensie, trombo-embolische complicaties, darmperforatie en neutropenie. Kwaliteit van leven, gemeten met de EORTC-QLQ-C30 en BN-20-vragenlijsten, klinische toestand gemeten met de 'M.D. Anderson Symptom Inventory-Brain Tumor Module' (MDASI-BT), alsmede cognitieve functie gemeten met een neuropsychologische testbatterij namen in de loop van de tijd vaker af bij patiënten in de bevacizumabgroep.

Conclusie

Met deze 2 grote, gerandomiseerde studies is er klasse I-bewijs dat bevacizumab geen verbetering geeft van de overleving bij patiënten met een nieuw gediagnostiseerd glioblastoom. Of de verlenging van de progressievrije overleving een wezenlijk voordeel was of een voornamelijk radiologisch verschil – door de angiogeneseremming kan een pseudo-respons ontstaan met afname van aankleuring zonder afname van het tumorvolume – blijft

onzeker. Ook is onzeker of deze verlengde progressievrije overleving zich vertaalt in een betere levenskwaliteit van de patiënten. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de levenskwaliteit beter zal zijn als er geen progressie is, maar de studies waren op dit aspect niet met elkaar in overeenstemming. Vooral nog is er dus geen reden bevacizumab voor te schrijven voor het nieuw gediagnostiseerde glioblastoom. Of bevacizumab wel van waarde is in de recidiefsetting is nog onzeker. Hoewel de eerste studies hierover zeer hoopgevend waren, zijn er nog onvoldoende grote vergelijkende studies verricht met een controlegroep zonder bevacizumab. In de Nederlandse BELOB-studie was de (9-maands) overleving in de bevacizumab + lomustinegroep echter zodanig hoopgevend, dat vervolgonderzoek zinvol is.³ Er loopt momenteel een

gerandomiseerde fase 3 EORTC-studie (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01290939) die hopelijk het antwoord op deze vraag zal geven.

Referenties

1. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8): 709-22.
2. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370(8):699-708.
3. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):943-53.

<p>Nederlands tijdschrift voor</p> <h1>ONCOLOGIE</h1>	<p>Digitale Congresmailing Oncologie</p> 
<p>Geen tijd om bij elke grote internationale bijeenkomst aanwezig te zijn?</p> <p>Toch behoefte om het nieuws van de recentste ontwikkelingen direct tot u te nemen?</p>	
<p>Meld u dan nu aan voor onze digitale congresmailing Oncologie, een service van het Nederlands Tijdschrift voor Oncologie.</p>	
<p>U kunt zich aanmelden via congresmailing@ariez.nl</p>	<p>Voor meer informatie kunt u zich wenden tot Ariez Publishing, Erma van Zanten, op 075 642 94 20 of via congresmailing@ariez.nl</p>