

Cel pracy: Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią oraz jako terapia uzupełniająca po napromienianiu jest leczeniem rekomendowanym w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych jako skuteczna metoda leczenia pierwszego rzutu w pierwotnym glejaku złośliwym mózgu. Od kilku lat jest on stosowany w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. Celem tego badania było określenie skuteczności leczenia temozolomidem oraz ocena profilu toksyczności tego leku i porównanie uzyskanych wyników z badaniami innych autorów.

Materiał i metody: Do badania włączono 30 pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznie glejakiem wielopostaciowym mózgu, u których zastosowano leczenie skojarzone składające się z teleradioterapii na obszar guza z marginesem do dawki całkowitej 60 Gy w 30 frakcjach oraz temozolomid w dawce 75 mg/m² p.c. w trakcie napromieniania, a następnie jako chemioterapia uzupełniająca w dawce 150 mg/m² p.c./dobę w 6 comiesięcznych kursach, za wyjątkiem pacjentów z rozpoznaną progresją choroby w trakcie terapii. Oceniano przeżycia całkowite, przeżycia wolne od progresji choroby oraz możliwe powikłania zastosowanej terapii.

Wyniki: Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 10 miesięcy (zakres 2–43 miesięcy), 20 pacjentów miało progresję choroby (66%), z czego 19 pacjentów zmarło. Mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby wynoszą odpowiednio 14,6 miesiąca (95% CI: 12,4–16,8) oraz 7,8 miesiąca (95% CI: 5,94–9,66). Tolerancja leczenia była stosunkowo dobra. Z obserwowanych powikłań najczęściej występowała trombocytopenia (20%). Ciężkie powikłania (III i IV stopień wg klasyfikacji EORTC/RTOG) dotyczyły 5 pacjentów (17%).

Wnioski: Temozolomid jest nowym, dobrze tolerowanym i aktywnym lekiem w leczeniu glejaka wielopostaciowego, a wyniki naszej analizy przeprowadzonej na małej, niewyselekcjonowanej grupie pacjentów są zbliżone do rezultatów wielośrodkowego badania EORTC/NCIC.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, temozolomid, radiochemioterapia.

Zastosowanie temozolomidu w nowo zdiagnozowanym glejaku złośliwym mózgu – doświadczenia własne

Using temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme – a single-centre experience

Ewa Ziółkowska¹, Tomasz Wiśniewski^{1,3}, Małgorzata Zarzycka¹, Wiesława Windorbska², Andrzej Lebioda³, Roman Makarewicz³

¹Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

³Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, Collegium Medicum

im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp

Glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme* – GM) jest najczęstszą i najbardziej złośliwą postacią nowotworu wewnątrzczaszkowego w populacji osób dorosłych [1]. Cechuje się on rozlanym naciekaniami otaczającej tkanki mózgowej przez komórki nowotworowe wyglądem przypominające prawidłowe astrocyty, co utrudnia jednoznaczne określenie zasięgu guza [2]. Operacja neurochirurgiczna pozostaje podstawowym sposobem leczenia GM, jednak nawet szerokie wycięcie guza nie jest skuteczną terapią z uwagi na rozsiane naciekanie zdrowej tkanki mózgowej. Z tego względu do standardu postępowania zalicza się uzupełniającą radioterapię, którą początkowo stosowano na obszar całego mózgowia. Obecnie dominuje napromienianie części ośrodkowego układu nerwowego z uwagi na znaczną promieniooporność guza oraz fakt, że 90% wznów występuje w odległości do 2 cm od pierwotnej lokalizacji nowotworu [3]. Niestety, rokowanie w przypadku glejaka złośliwego nadal jest bardzo złe i przeżycia 5-letnie zdarzają się sporadycznie (2–5%), a średnie przeżycia chorych leczonych sięgają 9–12 miesięcy [4, 5]. U pacjentów z najdłuższymi okresami obserwacji wykazano rozsiew guza w całym ośrodkowym układzie nerwowym, co skłoniło badaczy do poszukiwania leków działających systemowo. Przyjęto hipotezę, że równoczesne podanie chemioterapii z radioterapią może zwiększyć apoptozę komórek guza uszkodzonych subletalnie i działać na mikroogniska choroby znajdujące się poza polem napromienianym. Pierwszą grupą leków, która cechowała się wystarczającą penetracją do tkanki nerwowej, były pochodne nitrozomocznika, z których najczęściej stosowano karmustynę (BCNU) i lomustynę (CCNU). Niestety, w żadnym z badań III fazy oceniających skuteczność takiej chemioterapii nie wykazano istotnej poprawy przeżyć odległych w porównaniu z samodzielną radioterapią [5].

Temozolomid, pochodna nidazotetrazyny zaliczana do lipofilnych związków alkilujących II generacji, jest pierwszym chemioterapeutycznym poprawiającym znacznie przeżycia w glejaku wielopostaciowym [6]. Substancja ta ma szereg korzystnych właściwości fizykochemicznych: lek podany doustnie cechuje się niemal 100-procentową dostępnością biologiczną, z łatwością przenika przez barierę krew–mózg, powoduje niewielkie spektrum powikłań, wśród których toksyczność ograniczająca dawkę to sporadycznie występująca mielosupresja, zwłaszcza małopłytkowość [7]. Mecha-

Background: Temozolomide in association with radiotherapy and after irradiation is a treatment recommended in countries of the EU and USA as the first choice in glioblastoma multiforme. For several years this drug has been used in Poland as a non-standard chemotherapy. The aim of this study was to assess the efficacy of treatment and the toxicity profile of this kind of treatment and compare our results with other researchers.

Material and methods: 30 patients with glioblastoma multiforme diagnosed histopathologically were involved in this investigation. Everyone received radiotherapy (60 Gy in 30 fractions) and temozolomide (75 mg/m²) during the irradiation, and then as adjuvant chemotherapy (150 mg/m²) in 6 monthly cycles, except for patients with recognized progression of the disease during the therapy. The OS, PFS and possible complications of applied therapy were evaluated.

Results: During the median follow-up of 10 months (range 2-43) progression of the disease was observed in 20 patients (66%), of whom 19 patients died. Medians of the OS and the PFS were 14.6 months (95% CI: 12.4-16.8) and 7.8 months (95% CI: 5.94-9.66) respectively. Tolerance of the treatment was good with thrombocytopenia as the most often observed complication (20%). Severe complications were observed in 5 patients (17%).

Conclusions: Temozolomide is a new, well tolerated and active drug used in the treatment of glioblastoma multiforme, and the results of our analysis are comparable to the results of the multicentric EORTC/NCIC investigation.

Key words: glioblastoma multiforme, temozolomid, radiochemotherapy.

nizm działania leku polega na uszkodzeniu DNA przez metyzację guaniny w pozycji O-6, co powoduje pęknięcie nici DNA. Naprawę tych uszkodzeń wykonuje enzym – metylotransferaza O6 metyloguaniny (MGMT). Hipermetylacja promotora MGMT prowadzi do inaktywacji genu, przez co zwiększa wrażliwość na temozolomid i jest udowodnionym niezależnym czynnikiem prognostycznym dłuższego okresu przeżycia pacjentów leczonych tym chemioterapeutyką [8]. Zastosowanie temozolomidu skojarzonego z radioterapią wydłuża statystycznie medianę przeżycia z 12,1 do 14,6 miesiąca oraz zwiększa odsetek całkowitych przeżyć 2-letnich z 10,4% do 26,5%, co powoduje względne zmniejszenie ryzyka zgonu o 37% [9].

Celem badania była ocena efektywności i tolerancji leczenia temozolomidem w ramach leczenia uzupełniającego i skojarzonego z radioterapią w warunkach populacji polskich pacjentów i porównanie uzyskanych danych z wynikami innych badaczy.

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów leczonych na Oddziale Radioterapii I Centrum Onkologii w Bydgoszczy od 1 stycznia 2006 r. do 30 listopada 2009 r. Mediana wieku wynosiła 50 lat (29–63 lat). Wśród pacjentów włączonych do badania 57% (17 z 30 osób) stanowili mężczyźni. Podstawowe cechy grupy badanej w odniesieniu do danych pochodzących z innych publikacji przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich osób włączonych do analizy rozpoznanie nowotworu potwierdzono histopatologicznie na podstawie materiału uzyskanego na drodze operacji neurochirurgicznej lub biopsji stereotaktycznej, w tym 40% pacjentów przeżyło operację radykalnego usunięcia guza mózgu ocenioną na podstawie opisu zabiegu chirurgicznego i/lub badania rezonansu magnetycznego głowy wykonanego bezpośrednio po zabiegu. Spośród pozostałej grupy chorych u 43% wykonano zabieg nieradykalnego usunięcia guza, natomiast u pozostałych 17% (5 osób) przeprowadzono jedynie biopsję stereotaktyczną z uwagi na pierwotną nieoperacyjność nowotworu.

Każdy chory otrzymał skojarzone leczenie składające się z radioterapii konformalnej w dawce całkowitej 60 Gy frakcjonowanej po 2,0 Gy przy użyciu promieniowania X o energii 6 MV, wygenerowanego z przyspieszacza liniowego, oraz jednocześnie temozolomid w dawce 75 mg/m² p.c. codziennie, w tym również w weekendy, przez maksymalnie 49 dni podawany ok. 1–2 godz. przed seansem radioterapii. Spełniono w ten sposób warunki określone w badaniu EORTC nr 22981/26981, na podstawie którego lek zarejestrowano. Podczas leczenia skojarzonego większość chorych otrzymała profilaktykę przeciw pneumocystozowemu zapaleniu płuc w postaci trimetoprimu-sulfometoksazolu. Sześciu pacjentów wymagało postępowania objawowego w postaci kortykosteroidów lub leków przeciwwymiotnych. W grupie badanej 7 osób (28%) zażywało leki przeciwpadaczkowe jako kontynuację leczenia rozpoczętego przed radioterapią.

Po zakończeniu leczenia skojarzonego kontynuowano podawanie temozolomidu w dawce 150 mg/m² p.c./dobę przez 5 dni, co 28 dni do łącznej liczby cykli równej 6. Przed każdym cyklem przeprowadzono badanie morfologiczne i biochemiczne krwi pacjentów. Mediana cykli temozolomidu otrzymanego przez pacjentów po zakończeniu leczenia skojarzonego wynosiła 5 (zakres 0–6). Dawka leku była zredukowana w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3.–4. stopnia. W przypadku progresji choroby przerywano dalsze leczenie temozolomidem. W trakcie leczenia pacjenci byli regularnie kontrolowani celem oceny możliwych powikłań leczenia wg kryteriów EORTC, a wyniki tych obserwacji zapisywano w historii choroby.

Kontrola po leczeniu polegała na okresowym badaniu fizykalnym pacjenta oraz wykonaniu kontrolnych badań rezonansu magnetycznego mózgu w odstępach trzymiesięcznych lub wcześniej w przypadku wystąpienia objawów klinicznych wznowy. Progresja choroby została zdefiniowana jako zwiększenie wymiarów guza o więcej niż 25%, pojawienie się nowych ognisk

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów
Table 1. Characteristics of patients

Cecha	Nasze badanie	EORTC/NCIC [9]	Jeon i wsp. [10]	Gauden i wsp. [11]
wiek				
mediana (lata)	50	56	52	62
< 50. roku życia	14 (47%)	90 (31%)	37 (47%)	brak danych
> 50. roku życia	16 (56%)	197 (69%)	42 (53%)	brak danych
liczba pacjentów	30	287	79	31
pleć				
żeńską	13 (43%)	102 (36%)	47 (59%)	12 (39%)
męską	17 (57%)	185 (64%)	32 (41%)	19 (61%)
zasięg operacji				
radykalna	12 (40%)	113 (39%)	59 (74%)	9 (29%)
cytoredukcja	13 (43%)	125 (44%)	14 (18%)	15 (48%)
biopsja	5 (17%)	48 (17%)	6 (8%)	7 (23%)
czas od diagnozy do radioterapii				
mediana (tygodnie)	6	5	4,3	5,7
zakres	2,1–13,0	1,7–10,7	1,4–55,2	0,3–20,6
leki przeciwpadaczkowe				
tak	7 (28%)	brak danych	brak danych	28 (90%)
nie	18 (72%)	brak danych	brak danych	3 (10%)
przeżycia całkowite (miesiące)	14,6	14,6	18,3	17
przeżycia wolne od progresji choroby (miesiące)	7,8	6,9	6,7	11

w badaniu radiologicznym lub pogorszenie stanu neurologicznego niewytłumaczalne radiologicznie i bez powiązania z inną chorobą.

Do analizy statystycznej wykorzystano program Statistica. Przeżycia całkowite obliczono od czasu rozpoznania choroby, który arbitralnie ustalono jako dzień operacji neurochirurgicznej, do daty zgonu. Przeżycia wolne od progresji choroby zdefiniowano jako okres od dnia operacji neurochirurgicznej do daty rezonansu magnetycznego potwierdzającego wznowę lub daty zgonu. Do obu obliczeń wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Posłużono się regresją Coksa do określenia wpływu na przeżycia pacjentów, takich czynników, jak: wiek poniżej 50. roku życia, zakres zabiegu chirurgicznego (radykalny, cytoredukcja, biopsja), grupa prognostyczna wg EORTC/RPA, zażywanie leków przeciwpadaczkowych, objętość guza oszacowana na podstawie badania rezonansu magnetycznego wykonanego przed operacją.

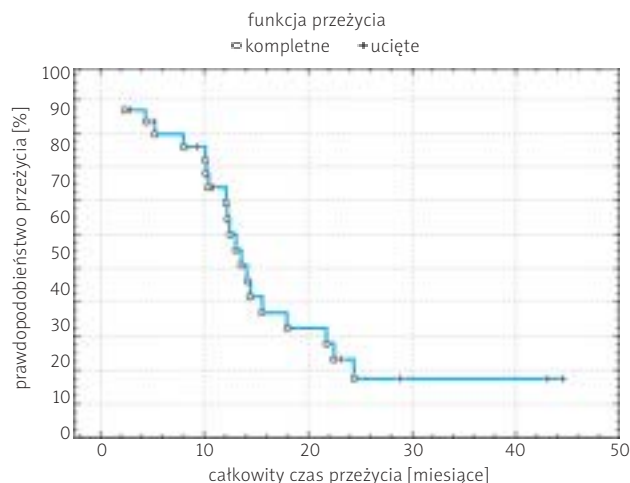
Wyniki

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (zakres 2–43 miesiące). Progresję wykryto u 20 osób (66%), wśród nich 19 pacjentów zmarło. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 12,4–16,8). Odsetek prze-

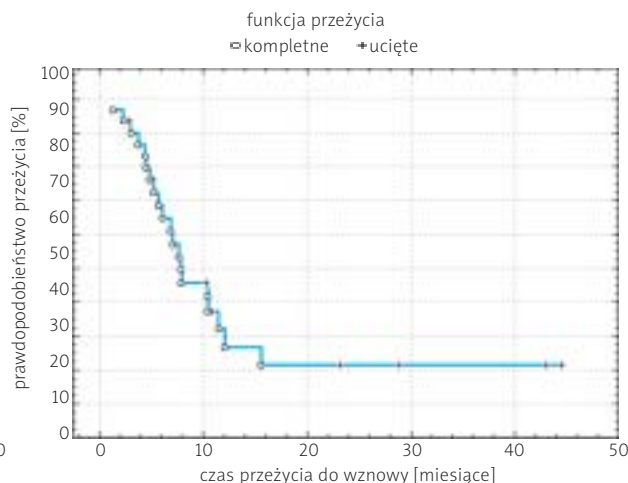
żyć rocznych i 2-letnich wynosił odpowiednio 72% i 23%. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła natomiast 7,8 miesiąca (95% CI: 5,94–9,66) (ryc. 1 i 2.).

Przy użyciu regresji Coksa wykazano, że istotny wpływ na przeżycia całkowite miał zakres zabiegu chirurgicznego ($p = 0,004$) i przynależność do grupy prognostycznej wg EORTC ($p = 0,048$). Nie wykazano wpływu na przeżycie takich parametrów, jak wiek poniżej 50. roku życia ($p = 0,45$), zażywanie leków przeciwpadaczkowych ($p = 0,87$) czy objętość guza w badaniach przedoperacyjnych ($p = 0,4$). Analizując wpływ tych samych parametrów na czas do progresji choroby, otrzymano zbliżone rezultaty, w których zakres operacji jako jedyny uzyskał znaczącość statystyczną ($p = 0,0017$). Resekcja radykalna nowotworu poprawia przeżycia całkowite (mediana 17,38 miesiąca) w stosunku do pacjentów z biopsją guza mózgu (mediana 5,3 miesiąca). W przypadku operacji nieradykalnej poprawa przeżycia całkowitego w stosunku do biopsji wykazuje jedynie cechy trendu statystycznego ($p = 0,064$). Nie występują istotne statystycznie różnice w przeżyciu pacjentów po operacji radykalnej i cytoredukcyjnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2.

Wszyscy pacjenci byli oceniani pod względem możliwych powikłań terapii podczas okresu zażywania temozolomidu.



Ryc. 1. Całkowity czas przeżycia
Fig. 1. The overall survival



Ryc. 2. Czas do progresji choroby
Fig. 2. The progression free survival

Tabela 2. Wpływ zakresu operacji na przeżycie całkowite
Table 2. Impact of the extent of surgery intervention on overall survival

Zakres operacji	Liczba pacjentów	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)	p
radykalna	12	17,38	0,02*
cytoredukcja	13	13,39	0,064*
radykalna + cytoredukcja	25	14,45	0,037*
biopsja	5	5,3	–
radykalna	12	17,38	0,18
cytoredukcja	13	13,39	

*wartość p obliczona przez porównanie danej grupy z grupą z biopsją guza mózgu

Tabela 3. Ocena skutków ubocznych terapii
Table 3. Evaluation of the adverse effects of treatment

	Stopień 1–2. (łagodny)	Stopień 3–4. (umiarkowane/ciężkie)
trombocytopenia	2 (6,7%)	4 (13,3%)
neutropenia	3 (10%)	1 (3,3%)
nudności wymioty	3 (10%)	0
wysypka skórna	1 (3,3%)	0

Lek był bardzo dobrze tolerowany. Z obserwowanych powikłań najczęściej występowała trombocytopenia, która dotyczyła 5 osób (20%) i stała się przyczyną redukcji dawki temozolamid lub przerwy w kolejnych kursach chemioterapii u 2 pacjentów. Jeden pacjent po zakończeniu skojarzonego etapu leczenia wymagał wielokrotnych przetoczeń preparatów krwi z uwagi na aplazję szpiku. W tabeli 3. przedstawiono powikłania zaobserwowane w trakcie leczenia.

Dyskusja

Glejak wielopostaciowy cechuje się złym rokowaniem i pomimo prób kojarzenia różnych sposobów leczenia onkologicznego przeżycia całkowite pacjentów nadal nie uległy znacznemu wydłużeniu. Mediana przeżycia całkowitego 30 pacjentów włączonych do opisywanej analizy retrospektywnej wynosiła 14,6 miesiąca i jest porównywalna z wynikami badania Stuppa i wsp. uzyskanymi z bardzo dużej, prawie 300-osobowej, grupy chorych [9]. Z kolei ośrodek z Seulu, przeprowadzając zbliżoną analizę na grupie 79 chorych uzyskał zaskakująco dobre wyniki, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 18,3 miesiąca, co może wynikać z włączenia do tego badania większego odsetka pacjentów po całkowitej resekcji guza (74% w stosunku do 39% w badaniu Stuppa) [10]. Istotny statystycznie wpływ zakresu zabiegu chirurgicznego na przeżycie pacjentów, który zaobserwowaliśmy w naszym doświadczeniu, został wykazany również przez innych badaczy [9, 11, 12]. Simpson i wsp. udowodnili, że pacjenci z całkowitą lub częściową resekcją guza żyli prawie 2-krotnie dłużej niż ci, którym wykonano wyłącznie biopsję (odpowiednio 11,3 i 10,4 miesiąca w stosunku do 6,6 miesiąca przy biopsji). Co ciekawe, w badaniu tym nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu między chorymi z całkowitą i częściową resekcją nowotworu (11,3 miesiąca w stosunku do 10,4 miesiąca) [12]. Podobne wyniki autorzy niniejszej pracy uzyskali w swoim doświadczeniu, w którym mediany przeżycia dla pacjentów po operacji radykalnej, nieradykalnej i biopsji wynosiły odpowiednio 17,38 miesiąca, 13,19 miesiąca oraz 5,3 miesiąca. Różnice przeżyć między zabiegiem radykalnym i subradykalnym okazały się również nieistotne statystycznie ($p = 0,18$). Z kolei Lacroix i wsp. zaobserwowali, że zdecydowana poprawa przeżycia występuje wtedy, gdy dokona się usunięcia > 97% objętości guza [13]. Z drugiej strony badanie z ośrodka w Korei przeprowadzone na 79-osobowej grupie pacjentów nie wykazało, aby zakres operacji miał wpływ na przeżycia chorych ($p = 0,341$) [10].

Analizując szczegółowo artykuły na temat radiochemioterapii glejaka wielopostaciowego, można stwierdzić, że większy wpływ na wydłużenie przeżycia chorych ma etap leczenia temozolomidem skojarzonym z radioterapią w porównaniu z samodzielną chemioterapią. Pośrednio zostało to potwierdzone przez Sridhara i wsp., którzy u 23 pacjentów z GM zastosowali wyłącznie radiochemioterapię, uzyskując wyniki zbliżone do tych z badania Stuppa: przy okresie obserwacji wynoszącym 26 miesięcy mediana przeżycia całkowitego wynosiła 17,1 miesiąca (95% CI: 11,5–18,6), a przeżycia 2-letnie wynosiły 18% [14]. Sugeruje się, że ten chemioterapeutyk wykazuje działanie synergistyczne z radioterapią. Celem potwierdzenia tej tezy wykazano w badaniu *in vitro*, że temozolomid hamuje migrację komórek guza indukowaną przez samą radioterapię [15]. Przypuszczalnie ucieczka komórek nowotworowych poza obszar napromieniany może być jednym z mechanizmów promieniooporności GM. Udowodniono także, że przewlekła ekspozycja linii komórkowych glejaka na temozolomid prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w bardziej radioczułej fazie G2-M [16].

Jeden z autorów wykazał w badaniach na zwierzętach, że fenytoina nasila metylację białek w mózgu, w tym również promotora MGMT, i przez to może zwiększać skuteczność temozolomidu [17]. Zastanawiano się, czy korzyści te mogą dotyczyć całej grupy leków przeciwpadaczkowych. Sugerowano też, że pacjenci, u których guz ujawnia się napadem padaczkowym, rokują lepiej, ponieważ dzięki temu choroba zostaje wykryta wcześniej [13]. Siedmiu pacjentów (28%) włączonych do badania zażywało w trakcie radiochemioterapii karbamazepinę lub kwas walproinowy. Analiza regresji Coksa nie wykazała, aby ich stosowanie wpływało na przeżycia całkowite i przeżycia wolne od progresji choroby.

Temozolomid był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej obserwowany skutek uboczny terapii zaobserwowany w analizie to mielosupresja objawiająca się głównie łagodną lub umiarkowaną trombocytopenią, co jest zgodne z wynikami innych badaczy [9, 10]. Jednakże u jednego pacjenta, po zakończeniu radiochemioterapii wystąpiła pancytopenia wymagająca wielokrotnych transfuzji krwi. Nie zaobserwowano przypadków ciężkich zakażeń w trakcie leczenia. Pomimo tego u większości pacjentów stosowano profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuca z uwagi na opisywaną zwiększoną częstość występowania tego typu infekcji [18–20]. W piśmiennictwie odnotowano także przypadki uogólnionej salmonellozy w przebiegu terapii temozolomidem, ropnia mózgu spowodowanego *Listeria monocytogenes* lub mięsaka Kaposiego [21, 22]. Nawrocki opisuje z kolei wystąpienie uogólnionej aspergillozy powikłanej zgonem po 45 dniach od rozpoczęcia radiochemioterapii opartej na temozolomidzie [23]. Wyżej wymienionym infekcjom towarzyszył z reguły selektywny niedobór limfocytów T CD4+, który zdarza się u > 60% pacjentów leczonych tym lekiem [21]. Zbliżony deficyt immunologiczny występuje także u pacjentów HIV-pozytywnych, dlatego sugeruje się, że oprócz wyżej wymienionych patogenów temozolomid może wywołać także inne zakażenia oportunistyczne charakteryzujące zespół AIDS. Istotne jest, że niedobór limfocytów T może także wystąpić przy praw-

dłowym lub nieznacznie obniżonym poziomie leukocytów, stąd konieczność rutynowego wykonywania rozmazu krwi obwodowej [21]. Trzeba także pamiętać, że ze względu na krótki okres życia pacjentów nie obserwuje się powikłań odległych terapii. Stupp sugeruje, że po stosowaniu temozolomidu, tak jak i innych związków alkilujących, mogą u chorych wystąpić białaczki lub mielodysplazja szpiku. Nie wiadomo też, czy jednoczesne stosowanie chemioterapii z radioterapią ośrodkowego układu nerwowego nie zwiększa ryzyka wystąpienia indukowanego przez napromienianie deficytu czynności poznawczych [24].

Przedstawione powyżej wyniki badania oraz przeprowadzona dyskusja wykazują, że temozolomid jest dobrze tolerowanym i aktywnym lekiem w leczeniu GM. Wykazano, że zastosowanie tego leku na niewyselekcjonowanej populacji polskich pacjentów dało wyniki zbliżone do rezultatów badania III fazy z randomizacją. Z kolei inne lokalne ośrodki onkologiczne uzyskały nawet dłuższe przeżycia całkowite niż w badaniu Stuppa. Istnieją więc szanse, że dalszy rozwój badań nad chemioterapią w złośliwych glejakach mózgu może przynieść wymierne korzyści w wydłużeniu czasu przeżycia tych pacjentów.

Piśmiennictwo

- Mirimanoff R, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981 – NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2563-69.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 139-52.
- Hochberg FH, Pruitt A. Assumption in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30: 907-11.
- Chandler KL, Prados MD, Malec M, Wilson CB. Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1993; 32: 716-20.
- Klonowicz M, Spych M, Fijuth J. Pooperacyjna radiochemioterapia – nowy standard w leczeniu glejaka wielopostaciowego? *Onkol Prakt Klin* 2007; 3: 28-31.
- Fiveash JB, Nordal RA, Markert JM, et al. High-grade gliomas. *Gunderson LL, Tepper JE (eds.). Clinical Radiation Oncology*. Elsevier Churchill Livingstone 2007; 515-39.
- Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: A review of its discovery, chemical properties, preclinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 35-61.
- Hegi ME, Dierens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1871-4.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
- Jeon HJ, Kong DS, Park KB, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 679-82.
- Gauden AJ, Hunn A, Erasmus A. Combined modality treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme in a regional neurological centre. *J Clin Neuroscience* 2009; 16: 1174-9.
- Simpson J, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-44.

13. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-8.
14. Sridhar T, Gore A, Boiangiu I, Machin D, Symonds RP. Concomitant (without adjuvant) temozolomide and radiation to treat glioblastoma: a retrospective study. *Clin Oncol* 2009; 21: 19-22.
15. Wick W, Wick A, Schulz JB, Dichgans J, Rodemann HP, Weller M. Prevention of irradiation-induced glioma cell invasion by temozolomide involves caspase 3 activity and cleavage of focal adhesion kinase. *Cancer Res* 2002; 262: 1915-9.
16. van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 779-84.
17. Carl GF, Smith ML, Furman GM, Eto I, Schatz RA, Krumdieck CL. Phenytin treatment and folate supplementation affect folate concentrations and methylation capacity in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1214-21.
18. Su YB, Sohn S, Krown SE, et al. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2004; 22: 610-6.
19. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375-82.
20. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, Fels AO. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol* 1991; 48: 406-9.
21. Georgescu G, Isola IM, Youssef S, Adachi J, Rolston K. Disseminated salmonellosis in a patient treated with temozolomide. *J Infect* 2008; 57: 414-5.
22. Ganière V, Christen G, Bally F, Guillou L, Pica A, de Ribaupierre S, Stupp R. Listeria brain abscess, Pneumocystis pneumonia and Kaposi's sarcoma after temozolomide. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 339-43.
23. Nawrocki S, Czeremczyńska-Respekta B, Makowiecki A i wsp. Radiochemioterapia glejaka wielopostaciowego powiktana wielonarządową grzybicą kropidlakową – opis przypadku. *Współcz Onkol* 2006; 10: 434-6.
24. Stupp R, Hegi ME. Recent developments in the management of malignant glioma. In: *ASCO Educational Book* 2003; 779-88.

Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Ziółkowska**
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka
ul. dr I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl