

Temozolomid, doustny cytostatyk z grupy pochodnych imidazotetrazyn, budową przypomina prokarbazynę i dakarbazynę. Małe rozmiary i właściwości lipofilne powodują, że dobrze przenika barierę krew-mózg, osiągając w płynie mózgowo-rdzeniowym 30 proc. stężenia w surowicy. *In vitro* Temozolomid wykazuje aktywność w glejakiach złośliwych, czerniaku, raku piersi, jajnika, stercza, jelita grubego, niedrobnokomórkowym raku płuca, międzybłoniaku opłucnej, chłoniakach i mięsakiach. Najwyższą aktywność wykazuje w glejakiach i czerniaku złośliwym.

Od lipca 1999 do lipca 2002 r. w Centrum Onkologii – Instytucie Oddział w Gliwicach leczono Temozolomidem 9 chorych (3 kobiety i 6 mężczyzn) z guzami mózgu, w wieku od 25 do 60 lat (średnia wieku 42 lata). Siedmiu chorych (77,7 proc.) z nawrotem glejaków złośliwych, dwóch (22,3 proc.) z przerzutami czerniaka do mózgowia. Chorzy z pierwotnym guzem mózgu byli leczeni po stwierdzeniu nawrotu lub progresji po przebytej radioterapii, chorzy z przerzutami czerniaka po zakończeniu paliatywnego napromieniania. Temozolomid stosowano w dawce 150–200 mg/m<sup>2</sup>, przez 5 dni, co 28 dni. Chorzy otrzymali od 1 do 8 cykli leczenia. Oceniono odpowiedź na leczenie, czas do progresji, toksyczność leczenia oraz czas przeżycia. W grupie chorych z pierwotnym guzem mózgu całkowitą remisję uzyskano u 1 chorego (14,2 proc.), remisję częściową u 2 chorych (28,4 proc.), u 2 pozostałych (28,4 proc.) stwierdzono progresję choroby. Współczynnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 3 (42,8 proc.). U 2 chorych z przerzutami czerniaka do mózgowia nie obserwowano obiektywnych odpowiedzi. U obydwu chorych wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia. Toksyczność leczenia była niewielka. Obserwowano 2-krotnie (5,6 proc.) neutropenię bez gorączki neutropenicznej 1. i 2. stopnia wg WHO,

# Zastosowanie Temozolomidu w leczeniu guzów mózgu

## *Temozolomid and treatment of brain tumours*

Grzegorz Słomian<sup>1</sup>, Leszek Miszczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Gliwicach;

<sup>2</sup> Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Gliwicach

### WSTĘP

Temozolomid jest nowym, doustnym cytostatykiem, należącym do grupy leków alkilujących. Pierwotnie zsyntetyzowany w 1984 r., zbudowany jest z pierścienia imidazolowego i tetrazynowego, połączonych ze sobą atomem azotu. Zaliczany jest obecnie do grupy nowych pochodnych imidazotetrazyn. Budową przypomina Dakarbazynę i Prokarbazynę [1]. Ze względu na małe rozmiary cząsteczki i właściwości lipofilne, lek ten dobrze przenika przez barierę krew-mózg, osiągając w płynie mózgowo-rdzeniowym ok. 30 proc. stężenia w surowicy [2]. Temozolomid jest prolekiem, lecz do jego aktywacji nie jest konieczne przejście przez procesy metabolizmu wątrobowego. Po absorpcji w przewodzie pokarmowym ulega samoistnej, spontanicznej hydrolizie pod wpływem sprzyjających warunków środowiska (pH powyżej 7) do aktywnego związku MTIC (methyltriazen-1-yl imidazol-4-carboxyamid), hamującego wbudowywanie nukleotydów purynowych do DNA i w efekcie zahamowanie replikacji DNA.

*In vitro* Temozolomid wykazuje aktywność antyproliferacyjną i cytotoxycyzość w nowotworach, takich jak glejaki złośliwe, czerniak, rak piersi, rak jajnika, rak stercza, niedrobnokomórkowy rak płuca, międzybłoniak opłucnej, chłoniaki złośliwe, mięsaki oraz rak jelita grubego [1, 3].

Najwyższą aktywność Temozolomid wykazuje w przypadku leczenia glejaków złośliwych i czerniaka złośliwego. Wśród cytostatyków stosowanych w leczeniu glejaków, największą aktywność wykazują pochodne nitrozomocznika (lomustyna, karmustyna) i prokarbazyna stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych [18, 20]. W porównaniu z Prokarbazyną w leczeniu nawrotów glejaków i Dakarbazyną w leczeniu czerniaka, Temozolomid wykazuje podobną lub nieco wyższą skuteczność przy wyraźnie lepszym profilu toksyczności [4–6].

### MATERIAŁ I METODA

Materiał obejmuje grupę 9 chorych z guzami mózgu, leczonych Temozolomidem w Centrum Onkologii – Instytucie Oddział w Gliwicach od lipca 1999 do lipca 2002 r. Analizowana grupa była złożona z 6 mężczyzn i 3 kobiet. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 25 do 60 lat (średnia 42 lata). Siedem przypadków (77,7 proc.) stanowili chorzy z nawrotem lub progresją pierwotnego guza mózgu, 2 przypadki (22,3 proc.) chorzy z przerzutami czerniaka do mózgowia.

Dokładną charakterystykę histopatologiczną grupy leczonych chorych przedstawiono w tabeli.

Chorzy z pierwotnym guzem mózgu byli leczeni operacyjnie.

jeden (2,8 proc.) incydent trombocytopenii 3. stopnia wg WHO oraz 2-krotnie (5,6 proc.) nudności i wymioty w stopniu 1. i 2. wg WHO. Czas do progresji wyniósł od 6 tyg. do 30 mies., (średnio 14,4 mies.) w grupie z pierwotnymi guzami mózgu i 3 tyg. i 2 mies. odpowiednio u 2 chorych z przerzutami czerniaka. Przeżycie całkowite wyniosło od 7 tyg. do 30 mies., (średnio 15,1 mies.) w grupie chorych z pierwotnymi guzami mózgu i odpowiednio 5 tyg. i 3 mies. u 2 chorych z przerzutami czerniaka.

Jeden chory z pierwotnym guzem mózgu po uzyskaniu częściowej remisji kontynuuje leczenie Temozolomidem.

Temozolomid w formie doustnej umożliwia długotrwałe leczenie chorych z nawrotowymi glejakami złośliwymi i przerzutami czerniaka do mózgu, wykazując umiarkowaną skuteczność przy w pełni akceptowalnej toksyczności, co skłania do kontynuowania badań klinicznych również w skojarzeniu z innymi lekami.

**Słowa kluczowe:** Temozolomid, guzy mózgu, chemioterapia.

**Tab. Charakterystyka histopatologiczna grupy chorych**

	Liczba chorych	Odsetek
pierwotny guz mózgu:		
GBM	1	11,1 proc.
<i>astrocytoma anaplasticum</i>	1	11,1 proc.
<i>astrocytoma</i> (G1-G2)	4	44,4 proc.
PNET	1	11,1 proc.
guzy przerzutowe:		
czerniak	2	22,3 proc.

U dwóch z nich zabieg chirurgiczny miał charakter radykalny. Po operacji wszyscy chorzy byli napromieniowani na łożę guza z marginesem, z intencją leczenia radykalnego przy użyciu dawki frakcyjnej 2,0 Gy/g do dawki całkowitej 54 Gy/g (1 chory) i dawki całkowitej 60,0 Gy/g (6 chorych). Chorych z przerzutami czerniaka do mózgowia napromieniano paliatywnie dawką frakcyjną 4,0 Gy/g do dawki całkowitej 20,0 Gy/g.

U jednego chorego z guzem pierwotnym leczenie Temozolomidem poprzedzone było chemioterapią pierwszego rzutu w oparciu o Lomustynę (CCNU) – chory otrzymał 7 cykli leczenia.

U jednego chorego z przerzutami czerniaka do mózgowia stosowano immunoterapię, polegającą na jednokrotnym podaniu szczepionki BCG.

U chorych z pierwotnym guzem mózgu leczenie Temozolomidem rozpoczęto po stwierdzeniu nawrotu lub progresji po zakończeniu radioterapii.

Chorych z przerzutami czerniaka do mózgowia poddano chemioterapii Temozolomidem po zakończeniu paliatywnego napromieniania.

Temozolomid stosowano w dawce: 150–200 mg/m<sup>2</sup>, przez 5 kolejnych dni w rytmie co 28 dni. Chorzy otrzymali od 1 do 8 cykli leczenia (średnio 3,9 cyklu). W sumie podano 35,5 cykli leczenia. Zakres dawek należnych wynosił od 160 mg do 400 mg/dawkę (średnio 312,2 mg/dawkę).

U wszystkich chorych przeanalizowano odpowiedź na leczenie,

jego toksyczność, obliczono czas do progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego. W odpowiedzi na leczenie oceniano stan ogólny wg skali Zubroda, stan neurologiczny oraz u 3 chorych wielkość guza w tomografii komputerowej.

## WYNIKI

Obiektywne odpowiedzi uzyskano jedynie u chorych z nawrotem pierwotnego guza mózgu, w tym całkowitą remisję (*complete remission* – CR) uzyskano u 1 chorego (14,2 proc.), remisję częściową (*partial remission* – PR) u 2 chorych (28,4 proc.), stabilizację choroby (*stable disease* – SD) u 2 chorych (28,4 proc.), u 2 pozostałych chorych z przerzutami czerniaka złośliwego (28,4 proc.) nastąpiła progresja choroby (*progression disease* – PD) w trakcie leczenia. Współczynnik obiektywnych odpowiedzi (*response rate*) RR (CR + PR) w tej grupie chorych wyniósł RR-3 (42,8 proc.).

Toksyczność leczenia Temozolomidem była stosunkowo niewielka i w pełni akceptowalna. Zaobserwowano jedynie 2-krotnie (5,6 proc.) neutropenię bez gorączki neutropenicznej 1. i 2. stopnia wg WHO, 1 (2,8 proc.) incydent trombocytopenii 3. stopnia wg WHO, bez klinicznych objawów skazy krwotocznej oraz 2-krotnie (5,6 proc.) nudności i wymioty w stopniu 1. i 2. wg WHO.

Czas do progresji wyniósł od 6 tyg. do 30 mies., (średnio 14,4 mies.) w grupie chorych z pier-

*Temozolomide, an oral cytostatic drug is imidazotetrazinon related to dacarbazine and procarbazine. This drug is rapidly absorbed after oral administration and achieves high concentration in the cerebrospinal liquid. Temozolomide is active in astrocytomas, malignant melanoma, the breast, ovarian, prostate, colorectal and non-small lung cancer, mesothelioma, malignant lymphomas and sarcomas. A group of 9 patients (3 women and 6 men) treated with Temozolomide due to brain tumours at the Cancer Centre in Gliwice was analysed. The age of patients ranged from 25 to 60 (mean age 42). Seven of them (77.7%) were treated due to astrocytoma relapses after surgery and radiotherapy and two (22.3%) due to progression of melanoma brain metastases after palliative irradiation. Temozolomide was administered 150–200 mg/m<sup>2</sup> on five consecutive days every 28 days. Patients received 1 to 8 cycles of treatment. In the group of patients with primary brain tumours a complete regression was achieved in one case (14.2%), partial regression in two cases (28.4%) and disease progression during treatment in two cases (28.4%). The response rate was 3 (42.8%). Patients with melanoma brain metastases did not achieve the objective response. Temozolomide was generally well tolerated. The toxicity was moderate and acceptable. The grade 1 and 2 (WHO) neutropenia appeared in two cases (5.6%), grade 3 thrombocytopenia in one case (2.8%) and grade 1 and 2 nausea and vomits in two cases. The time to progression ranged from 6 weeks to 30 months (mean 14.4) in patients with primary brain tumours and 3 weeks and 2 months, respectively, in 2 patients with melanoma brain metastases. Overall survival ranged from 7 weeks to 30 months (mean 15.1) in the patient group with primary brain tumours and 5 weeks and 3*

wotnym guzem mózgu oraz 3 tyg. i 2 mies. odpowiednio u dwóch chorych z przerzutami czerniaka do mózgowia.

Przeżycie całkowite wyniosło od 7 tyg. do 30 mies., (średnio 15,1 mies.) w grupie chorych z pierwotnym guzem mózgu oraz 5 tyg. i 3 mies. odpowiednio u 2 chorych z przerzutami czerniaka.

Jeden chory z pierwotnym guzem mózgu po uzyskaniu częściowej remisji kontynuuje leczenie Temozolomidem.

## DYSKUSJA

Nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek gleju wypustkowego (*astrocytoma malignum*) stanowią ok. 60 proc. wszystkich pierwotnych guzów złośliwych mózgu u dorosłych. Charakteryzują się wysokim odsetkiem nawrotów po pierwotnym leczeniu i wysoką śmiertelnością. Średnie przeżycie od rozpoznania nie przekracza 3–4 lat. Wśród tej grupy nowotworów wyodrębniono *astrocytoma anaplasticum* (AA) i *glioblastoma multiforme* (GBM), różniące się zarówno obrazem histopatologicznym, jak i przebiegiem klinicznym oraz rokowaniem. Standardowym leczeniem obu tych typów pierwotnych guzów mózgu pozostaje leczenie chirurgiczne z następową radioterapią [7]. Rola uzupełniającej chemioterapii pozostaje nadal kontrowersyjna, aczkolwiek w niektórych badaniach klinicznych wykazano korzyść z uzupełniającej chemioterapii wg schematu PCV (prokarbazyna, lomustin, winkrystyna) u pacjentów z niezróżnicowanymi gwiaźdzakami (*astrocytoma anaplasticum*) [8, 19].

W chwili obecnej nadal nie ma ustalonego standardowego leczenia w przypadku nawrotów guzów typu *astrocytoma anaplasticum* i *glioblastoma multiforme*. Lekami wykazującymi najwyższą aktywność są pochodne nitrozomocznika, lecz ich przydatność jest istotnie ograniczona z powodu niekorzystnego profilu toksyczności oraz prokarbazyna [7]. Brandes i współpracownicy [20]

w grupie 58 chorych leczonych z powodu nawrotu *glioblastoma multiforme* przy pomocy schematu prokarbazyna, karmustyna i winkrystyna osiągnęli współczynnik odpowiedzi całkowitych 29,3 proc., w tym 10,3 proc. to całkowite remisje. Sześciu- i dwunastomiesięczny okres wolny od choroby osiągnęło odpowiednio 42,3 proc. i 15,4 proc. Obserwowano jednak znaczący odsetek objawów niepożądanych.

Współczynniki obiektywnych odpowiedzi (odpowiedzi całkowite i częściowe CR + PR) u chorych leczonych z powodu nawrotów glejaków złośliwych wynoszą od 11 do 47 proc. Nieco wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitych obserwowano u chorych z nowo rozpoznanymi glejakami złośliwymi. Sześciomiesięczny okres wolny od choroby osiągało więcej niż 20 proc. chorych [1]. Wśród chorych z nawrotem guza typu *astrocytoma anaplasticum* leczonych Temozolomidem współczynnik obiektywnych odpowiedzi i 6-miesięczny okres wolny od choroby wynosił odpowiednio od 11 do 35 proc. i od 22 do 49 proc. [8, 9]. Wśród chorych leczonych Temozolomidem z powodu nawrotów glejaka wielopostaciowego współczynniki odpowiedzi całkowitej wynosiły od 8 do 22,5 proc. [9, 10].

W badaniach trzeciej fazy, porównujących skuteczność leczenia Prokarbazyną i Temozolomidem chorych z nawrotem GBM uzyskano 6-miesięczny okres wolny od choroby i 6-miesięczne przeżycie odpowiednio 8 i 21 proc. oraz 44 i 60 proc. [3].

Wśród aktualnych możliwości leczenia czerniaka złośliwego w stadium przerzutowym (4. stopień klinicznego zaawansowania) można zastosować chemioterapię, immunoterapię lub połączenie tych metod, czyli tzw. biochemioterapię. Do najbardziej aktywnych cytostatyków należą dakarbazyna, pochodne nitrozomocznika i cisplatyna. Monoterapia dakarbazyną pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie

months, respectively in 2 patients with melanoma brain metastases. One patient with primary brain tumour continues treatment. The discussion and obtained results (considering a small group) allow to conclude that oral Temozolomide chemotherapy is a safe and easy treatment modality for patients with recurrent gliomas and brain metastases of malignant melanoma giving moderate effect and probably should undergo further prospective clinical trials.

Key words: Temozolomide, brain tumours, chemotherapy.

u 15 do 25 proc. chorych [5]. Leczenie wielolekowe zwiększa ten odsetek, lecz nie wydłuża okresu wolnego od choroby, ani nie wpływa na przeżycia całkowite, w sposób istotny zwiększając toksyczność leczenia. Immunoterapia z zastosowaniem interferonu-alfa, interleukiny-2 lub połączenia tych leków pozwala na uzyskanie całkowitych odpowiedzi odpowiednio u 15, 6–22, 6–27 proc. chorych, również bez wpływu na przeżycia odległe [16, 20, 21]. Biochemioterapia daje obiecujące wstępne wyniki, lecz nadal brak potwierdzenia wpływu na wydłużenie przeżyć całkowitych [11, 17].

Aktywność Temozolomidu w leczeniu rozlanego czerniaka złośliwego potwierdzono w badaniach 1. i 2. fazy. W badaniu 3. fazy porównano skuteczność leczenia przerzutów czerniaka Dakarbazyną i Temozolomidem, uzyskując współczynniki odpowiedzi całkowitej odpowiednio 12,1 i 13,5 proc. [12]. Różnica nie miała znamienności statystycznej. Również czas do progresji i przeżycia całkowite były nieco korzystniejsze w grupie leczonej Temozolomidem, jednak także bez znamienności statystycznej. Zaobserwowano dodatkowo, że wśród chorych leczonych Temozolomidem z powodu zmian przerzutowych czerniaka złośliwego (z wyjątkiem przerzutów do OUN) rzadziej dochodziło do ujawnienia się przerzutów do mózgowia w przyszłości, co może świadczyć o tym, że leczenie Temozolomidem zapobiega rozwojowi przerzutów do mózgu – być może na skutek dobrego przenikania leku do OUN i niszczenia potencjalnych ognisk mikroprzerzutów [13].

Toksyczność leczenia Temozolomidem jest w pełni akceptowalna. Leczenie jest dobrze tolerowane. Obserwowane objawy toksyczne miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego (G1 i G2 wg WHO). Hematologiczne objawy niepożądane występowały u mniej niż 10 proc. chorych [1, 5, 8, 13].

## WNIOSEK

Uzyskane wyniki oraz przeprowadzona dyskusja pozwalają na sformułowanie wniosku, że Temozolomid jest cytostatykiem, którego doustna forma umożliwia długotrwałe stosowanie u chorych z nawrotowymi glejakami złośliwymi i przerzutami czerniaka do mózgu, wykazuje umiarkowaną skuteczność przy w pełni akceptowalnej toksyczności, co skłania do kontynuowania badań klinicznych również w skojarzeniu z innymi lekami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Darkes MJ, Greg L, Plosker, Jarvis B. *Temozolomid. A review of its Use in the Treatment of Malignant Gliomas, Malignant Melanoma and Other advanced Cancers.* Am J Cancer 2002; 1 (1): 55-80.
2. Patel M, McCully C, Godwin K, et al. *Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of temozolomid.* Proc Am Clin Oncol 1995; 14: 461a.
3. Carter CA, Waud WR, Plowman J. *Responses of human melanoma, ovarian, and colon tumor xenografts in nude mice to oral temozolomid.* Proc Am Assoc Cancer Res 1994; 35: 297.
4. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. *Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma.* Clinical Cancer Research 2000 July, Vol. 6, 2585-97.
5. Agarwala SS, Kirkwood JM. *Temozolomide, a Novel Alkylating Agent with Activity in the Central Nervous System, May Improve the Treatment of Advanced Metastatic Melanoma.* The Oncologist 2000; 5: 144-51.
6. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. *A phase II study of Temozolomide vs. Procarbazine in patient with glioblastoma multiforme at first relaps.* British Journal of Cancer 2000; 83 (5); 588-93.
7. Young WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. *Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patient with Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse.* Classic Papers and Current Comments 2000; Vol. 5, No 2: 254-64.
8. Levin VA, Silver P, Hannigam L, et al. *Superiority of postradiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 321-4.

9. Brandes AA, Ermani M, Basso U, et al. *Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study.* Ann Oncol 2001; 12: 255-7.
10. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. *Multicenter phase II trial of Temozolomide in patient with Glioblastoma Multiforme at first relaps.* Ann Oncol 2001; 12: 149-50.
11. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. *Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine and tamoxifen alone or in combination with interferon alfa-2b.* J Clin Oncol 1999; 17: 968-75.
12. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. *Randomized phase III study of Temozolomide versus Dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.* J Clin Oncol 2000; 18: 158-66.
13. Paul MJ, Summers Y, Calvert AH. *Effect of Temozolomide on central nervous system relaps in patients with advanced melanoma.* Melanoma Research 2002: Vol 12; 175-8.
14. Chinot OL, Honore S, Dufour H. *Safety and Efficacy of Temozolomide in Patients With Recurrent Anaplastic Oligodendrogliomas After Standard Radiotherapy and Chemotherapy.* J Clin Oncol, Vol. 19, No 9, May 2001: 2449-55.
15. Khayat D, Coeffic D, Antoine CE. *Overview of Medical Treatments of Metastatic Malignant Melanoma ASCO 2000.* Educational Book 1092-9118/00/414-427.
16. Prados MD, Scott C, Curran WJ. *Procarbazine, Lomustine, and Vincristine (PCV) Chemotherapy for Anaplastic Astrocytoma: A Retrospective Review of Radiation Therapy Oncology Group Protocols Comparing Survival With Carmustin or PCV Adjuvant Chemotherapy.* J Clin Oncol 1999; Vol. 17, No. 11, pp. 3389-95.
17. Ron IG, Gal O, Vishne TH. *Long-term follow-up in managing anaplastic astrocytoma by multimodality approach with surgery followed by postoperative radiotherapy and PCV-chemotherapy: phase II trial.* Am J Clin Oncol 2002 Jun; 25 (3): 296-302.
18. Brandes AA, Turazzi S, Basso U. *A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme.* Neurology 2002, Jul 25; 58 (12): 1759-64.
19. Pawlicki M, Zemełka T, Ziobro M. *Ocena toksyczności i skuteczności interleukiny-2 podawanej drogą podskórną w leczeniu rozlanego raka nerki i czerniaka złośliwego.* Współczesna Onkologia 2001; vol. 5: 90-4.
20. Pawlicki M, Ziobro M. *Postępy w leczeniu czerniaka złośliwego.* Współczesna Onkologia 2001; vol. 5; 6: 260-5.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

lek. med. **Grzegorz Słomian**  
Klinika Onkologii Klinicznej  
Centrum Onkologii  
– Instytut Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-100 Gliwice