

Přínos versus toxicita temozolomidu u pacientů s glioblastomem

Kateřina Zycháčková, Markéta Pospíšková, Milan Kohoutek, Michal Filip, Alena Jakšičová, Michal Zycháček
KOC KNTB a.s. Zlín

Primární nádory mozku jsou heterogenním onemocněním. Nejzávažnější diagnózu představuje glioblastoma multiforme, který tvoří 75 % z high grade gliomů. Jedná se o agresivní nádory s omezenými terapeutickými možnostmi a špatnou prognózou. Medián přežití od stanovení diagnózy je bez léčby 4,6 měsíce, s léčbou kolem 12 měsíců. Zlatým standardem terapie je v dnešní době radikální operace, chemoradioterapie a následně adjuvantní chemoterapie temozolomidem. V naší práci jsme se zaměřili na přínos přidání temozolomidu ke standardní radioterapii v porovnání s jeho toxicitou.

Klíčová slova: temozolomid, glioblastoma multiforme, MGMT metylace, chemoradioterapie, chemoterapie.

The benefits versus toxicity of temozolomide in patients with glioblastoma

Primary brain tumors are a heterogeneous disease. The most important is glioblastoma multiforme, which constitutes 75% of the high grade gliomas. These are aggressive tumors with limited therapeutic options and poor prognosis. Median survival from diagnosis is 4,6 months without treatment in the management of around 12 months. The gold standard therapy today is radical surgery, chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide. In our work we focus on the benefit of adding temozolomide to standard radiotherapy compared with its toxicity.

Key words: temozolomide, glioblastoma multiforme, MGMT methylation, chemoradiation, chemotherapy.

Onkologie 2013; 7(1): 52–54

Seznam zkratk

PS – performance status, MGMT

Úvod

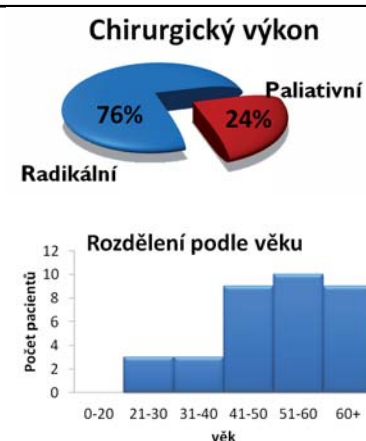
Glioblastoma multiforme je nitrolební nádor, který vychází z vlastní mozkové tkáně, nejčastěji z astrocytů. Pro častý výskyt patří k nejvýznamnějším tumorům CNS. V ČR je ročně diagnostikováno asi 500 high grade gliomů. Incidence multiformního glioblastomu je 4 na 100 000 obyvatel za rok a nejčastěji se vyskytuje ve věku kolem 60 let. Typický je pro něj rychlý růst, vysoká mitotická aktivita, jaderné atypie, nekrózy a vaskulární proliferace. Prognostickými faktory jsou věk, histologie, PS (performance status), rozsah chirurgického výkonu, trvání příznaků. Prediktivním faktorem je metylace promotoru genu reparačního enzymu O6-Methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT). Nejčastějšími klinickými projevy jsou neurologické známky (paréza, plegie končetin, poruchy zorného pole, afázie, poruchy psychiky, mozečkové příznaky aj.), syndrom nitrolební hypertenze či sekundární epileptické záchvaty. Příčinou ložiskového neurologického nálezu může být přímé poškození mozkové tkáně nádorem, okolním edémem a lokálním útlakem. Nitrolební hypertenze je nejčastěji způsobena velikostí tumoru, edémem a obstrukcí likvorových cest. Základními vyšetřovacími metodami je magnetická rezonance a její

modality, dále počítačová tomografie a thymidinová pozitronová emisní tomografie, thaliový SPECT. Tyto metody jsou používány i ke sledování efektu terapie a odlišení pseudoprogrese po léčbě. Zlatým standardem léčby je radikální chirurgická resekce a následně konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie temozolomidem (3). Pokud nelze nádor operovat, provádí se stereotaktická biopsie a dle stavu pacienta paliativní radioterapie. Největší benefit z léčby mají pacienti po makroskopicky totální resekci (5, 6), mladší 50 let, s PS 0–1 a přítomností metylace promotoru genu reparačního enzymu MGMT (2). Efekt konkomitantní chemoradioterapie a následné chemoterapie

byl prokázán na základě několika metaanalýz klinických studií, čtyřleté přežití při kombinované léčbě (chemoradioterapie) je 12,9% versus 3,8% u samotné radioterapie. Stuppova studie (1) z roku 2005 potvrdila vliv konkomitantní léčby a následně adjuvantní chemoterapie s temozolomidem na medián celkového přežití a na prodloužení času bez progresu ve srovnání s pacienty léčenými pouze radioterapií. Pooperační chemoradioterapie prodloužila medián celkového přežití na 14,6 měsíců. Pětileté přežití u pacientů léčených chemoradioterapií s temozolomidem, u kterých byla prokázána metylace MGMT, je 13,8% proti 5,2% u pacientů, kde metylace prokázána nebyla.

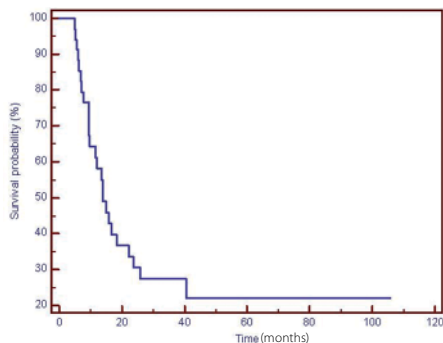
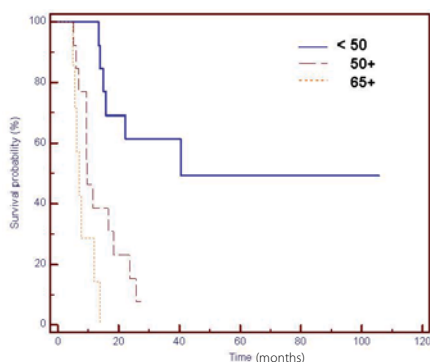
Graf 1. Charakteristika souboru

věk (roky)		
< 50		41 %
> 50		59 %
50–60		27 %
> 60		32 %
věk – medián (roky)		
všichni	51,5	(21–75)
muži	51	(21–75)
ženy	53,5	(31–66)
pohlaví		
muži		59 %
ženy		41 %
medián cyklů CHT	6	(1–21)
ukončeno 6 cyklů adj CHT -%	20	59 %

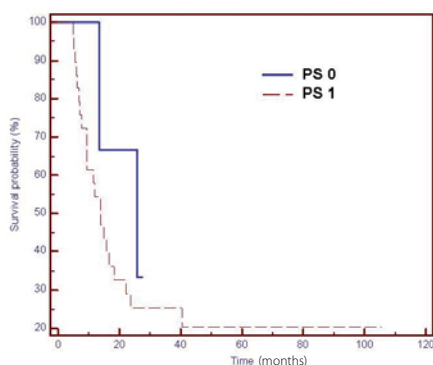


Graf 2. Celkové přežití

Overall survival		
6 měsíců	31	91 %
12 měsíců	19	56 %
18 měsíců	13	38 %
24 měsíců	10	29 %
3 roky	6	18 %
4 roky	1	3 %
5 let	1	3 %

**Graf 3.** Hrubé přežití – věk**Graf 4.** Hrubé přežití – výkonnostní stav

PS 0, KI 100 %	3	9 %
PS 1	29	85 %
KI 90 %	20	59 %
KI 80 %	9	26 %



Cíl

V naší práci jsme se snažili potvrdit výsledky Stuppovy studie z roku 2005. Primárně jsme hodnotili čas od stanovení diagnózy do progresu, relapsu onemocnění (PFS), dvouleté přežití od primární diagnózy (2yOS). Sekundárním cílem bylo vyhodnocení toxicity léčby a medián celkového přežití od stanovení diagnózy (mOS).

Soubor pacientů a metody

Retrospektivně jsme vyhodnotili pacienty starší 18 let léčené na našem pracovišti pro glioblastoma multiforme v letech 2003 až 2011. Jednalo se o pacienty s PS 0–2, kteří byli po operaci indikováni k chemoradioterapii s temozolomidem a následně byli plánováni k adjuvantní chemoterapii. Radikalita operačního výkonu byla hodnocena dle peroperačního nálezu neurochirurga (2D a 3D peroperační UZ) (10, 11) a pomocí zobrazovacích metod po operaci. Temozolomid byl podáván v dávce 75 mg/m² denně, konformní radioterapie byla prováděna fotonovým brzděným zářením lineárního urychlovače energií 6 nebo 18 MV, 2–3 poli, nejčastěji technikou shrinking fields, normofrakcionací 5 × 1,8 Gy–2 Gy denně/týden, celková dávka 60 Gy/6 týdnů, s redukcí objemu po 50 Gy/5 týdnů. Následně bylo aplikováno 6 cyklů adjuvantní chemoterapie temozolomidu 150–200 mg/m² 5 dní a 28 dní se zahájením ve čtvrtém týdnu po chemoradioterapii. Pacienti byli sledováni do roku 2008 pomocí CT a od roku 2008 pomocí MRI. První vyšetření bylo provedeno do 72 hodin po operaci, další za 4 týdny po ukončení chemoradioterapie a dále a 3 měsíce. Při změně klinického nálezu dříve. Progrese byla stanovena na základě recist kritérií (nová léze nebo progrese o více než 20%). Nález na MRI byly probrány v multidisciplinárním týmu (progrese, pseudoprogrese, indikace dalších zobrazovacích metod, posouzení klinického nálezu). Při relapsu byla zvažována reoperace, reiradiace (stereotaktická radioterapie, radiochirurgie), II. linie chemoterapie. Křivky přežití byly sestaveny klasickou Kaplan-Meierovou metodou.

Výsledky

Vyhodnotili jsme data od 34 pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem multiforme, PS 0–2 (PS 2 jen 2 pacienti), ve věku od 21 do 75 let s mediánem 51 let. Soubor tvořilo 57 % mužů a 43 % žen. U 76 % pacientů byla iniciálně provedena makroskopicky radikální resekce nádoru (optimální x suboptimální lze vyhodnotit až po r. 2008, kdy standardně používáme po operaci MRI), u 23 % se jednalo o paliativní resekci a u 3 pacientů byla provedena pouze biopsie (viz tabulka 1, graf 1). Radioterapii dokončilo všech 34 pacientů bez přerušení, konkomitantní chemoterapie byla u jednoho pacienta ukončena na vlastní přání, u jednoho pacienta byla ukončena týden před dokončením radioterapie pro hepatopatii grade 3 a jeden pacient ukončil chemoterapii po 3 týdnech, pro trombocytopenii grade 4. Hematologická toxicita se v průběhu konkomitantní léčby vyskytla jen u 2 pacientů, a to v předchozím textu referovaná trombo-

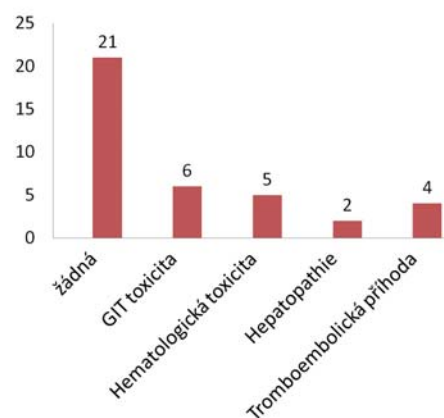
cytopenie grade 4 a dále trombocytopenie grade 3. U tří pacientů jsme zaznamenali gastrointestinální toxicitu, dvakrát toxicitu grade 2 a jedenkrát grade 3. Adjuvantní chemoterapii dokončilo 59 % pacientů, u 41 % byla ukončena předčasně, nejčastěji pro progresi základního onemocnění (29%). Pro hematologickou toxicitu ukončilo chemoterapii 11 % pacientů (dva pro protrahovanou trombocytopenii grade 2, dva pro trombocytopenie grade 3–4). Z další toxicity jsme zaznamenali gastrointestinální toxicitu (maximálně grade 3) s úpravou po navýšení antiemetik. Tato toxicita neovlivnila léčebné schéma. K závažné toxicitě patřily tromboembolické příhody, které se vyskytly u 11 % pacientů, plicní embolie 2,9 %, flebotrombóza 8,8 % (podrobněji toxicita viz tabulka 2). V našem souboru jsme dosáhli mediánu PFS 9,3 měsíců, medián OS 13,9 měsíců (4,8–105,0). U pacientů, u kterých byla provedena totální resekce primárního tumoru, byl delší OS (14,4), ale PFS byl stejný. U pacientů starších 65 let byl medián OS 6,5 měsíců. Dvouleté přežití bylo dosaženo u 29 % pacientů (viz graf 2). Bylo reoperováno 15 % pacientů s relapsem a 21 % pacientů absolvovalo další linii chemoterapie (dle doby do progresu temozolomid – 4 pacienti, eventuálně BCNU + VCR 3 pacienti). Skupina léčených pacientů, bez ohledu na použitou terapii, zaznamenala signifikantně delší přežití od relapsu než pacienti na symptomatické terapii (10,0 vs. 2,0 měsíce). Mezi reoperací a chemoterapií signifikantní rozdíl nebyl zaznamenán (11,0 vs. 9,0 měsíců). Z námi sledovaných pacientů jich již 25 zemřelo, 24 na progresi základního onemocnění a jedna pacientka na masivní plicní embolii.

Diskuze

Ve Stuppově práci z roku 2005 (1) byl zaznamenán signifikantní vliv konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem a následného podání adjuvantní chemoterapie na prodloužení času do progresu onemocnění i mediánu celkového přežití. Doplněné údaje z publikovaného posledního hodnocení z roku 2009 (2) s výsledky pětiletého přežití zaznamenaly přínos této léčby ve všech jím analyzovaných skupinách, bez ohledu na věk či rozsah výkonu. I když největší benefit zůstává pro pacienty mladší 50 let, s PS 0–1, po radikálním výkonu. V našem souboru jsme dosáhli podobných výsledků. Celkové přežití v naší skupině pacientů představovalo 13,9 měsíce proti 14,6 měsíce u skupiny ve studii, s větším benefitem pro pacienty po radikální operaci 14,4 měsíce (viz tabulka 3). Potvrdili jsme také význam věku v době diagnózy na celkové přežití. Medián OS pacientů starších 65 let byl 6,5 měsíce proti 34,2

Graf 5. Toxicita terapie

žádná	21
GIT toxicita	6
nauzea	4
zvracení	2
Hematologická toxicita	5
trombopenie	4
neutropenie	
anémie	1
Hepatopathie	2
Tromboembolická příhoda	4
plicní embolie	1
flebotrombóza	3



měsíců u pacientů mladších 50 let (viz graf 3). Při srovnání s výsledky Stuppova souboru jsme u našich pacientů dosáhli podobného dvouletého i tříletého přežití, nicméně v pětiletém přežití jsou naše výsledky horší (viz tabulka 2), ale jsou podobné jako výsledky publikované Masarykovým onkologickým ústavem v roce 2011 (8). Příčinou je pravděpodobně malý počet námi hodnocených pacientů, navíc naše hodnocení léčebné odpovědi bezprostředně po primární chirurgické léčbě

Graf 6. Efekt terapie srovnání s registrační studií

	CHRT (Zlín)	CHRT (Stupp)
OS (medián)	13,9	14,6
PFS (medián)	9,3	6,9
Počet pacientů bez relapsu		
6 měsíců	76,90 %	53,9 %
12 měsíců	26,90 %	26,9 %
18 měsíců	11,50 %	18 %
24 měsíců	7,70 %	10,7 %

Graf 7. Toxicita terapie srovnání s registrační studií

Toxicita	Zlín	Stupp
Hematologická		
anémie	3 %	1 %
trombocytopenie	11 %	3 %
Nehematologická		
hepatopatie	6 %	neuvedeno
plicní embolizace +	11 %	4 %
flebotrombózy DKK		
GIT toxicita	18 %	neuvedeno

a po chemoradioterapii bylo do roku 2008 limitováno nemožností využít MRI. Vzhledem k minimálnímu počtu pacientů s PS 2 (2) jsme nebyli schopni vyhodnotit vliv PS na celkové přežití, zařazení dva pacienti chemoterapii nedokončili. U těchto pacientů, kteří jsou po operaci v celkově horším klinickém stavu, musí být dobře zvážena indikace konkomitanti chemoradioterapie. Jedná se často o pacienty s dalšími prognosticky nepříznivými faktory, s četnými závažnými komorbiditami často s inoperabilním nádorem a je u nich vhodnější zvolit pouze samotnou radioterapii. Zajímavé bylo i srovnání výskytu hematologické a nehematologické toxicity. V průběhu terapie byla v naší skupině zaznamenána hematologická toxicita v 11 % proti 7 % u srovnávané studie. V průběhu konkomitanti chemoradioterapie se jednalo o trombocytopenii na rozdíl od leukopenie a anémie zaznamenané v průběhu adjuvantní chemoterapie. Nejistili jsme větší výskyt lymfopenií. Vzhledem k tomu, že jsme od roku 2000 u žádného z pacientů léčených konkomitanti radioterapií s temozolomidem nedialgnoztikovali pneumonii, nepodáváme na našem pracovišti profylakticky sumetrolim. Závažným vedlejším účinkem terapie byla tromboembolická nemoc, která u jednoho našeho pacienta vedla k úmrtí. Na rozdíl od Stuppovy studie, kde byl její výskyt 4 %, jsme ji v našem souboru zaznamenali v 11 % (tabulka 4). Významnou součástí terapie je řešení recidiv. Podařilo se nám prokázat význam aktivního přístupu, pravděpodobně díky malému počtu pacientů jsme nepozorovali rozdíl v přežití od relapsu mezi pacienty léčenými reoperací a chemoterapií (graf 4).

Závěr

Temozolomid prokázal jednoznačný benefit v léčbě glioblastomů mozku u pacientů s PS 0–1, bez významnějších komorbidit po radikální operaci. Není však pro všechny pacienty. Dle našich zkušeností léčba vyžaduje multimodální přístup se zvážením všech prognostických faktorů, ze kterých nejdůležitější je celkový stav pacienta.

Literatura

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour 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(10): 987–996.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v 1. 2010. Dostupné z <http://www.nccn.org/index.asp>.
4. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(9): 704–710.
5. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99(3): 467–473.
6. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10(2): 190–214.
7. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in elderly. *Cancer* 2003; 97(3): 657–662.
8. Lakomý R, Fadrus P, Šlampa P, Svoboda T, et al. Výsledky multimodální léčby glioblastomu multiforme: Konsekutivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009. *Klinická Onkologie* 2011; 24(2): 112–120.
9. Hegi ME, Diserens 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(6a): 1871–187.
10. Filip M, Paleček T, Starý M, Lipina R, Mrůzek M, Školoudík D, Bár M, Hoffer R, Černý D, Doležilová V. Ultrazvukový peroperační monitoring glioblastomů v 2D obraze a reálném čase. *Čes. a Slov. Neurol. a Neurochir.* 2004; 67/100, 1: 42–47.
11. Filip M, Linzer P, Šámal F. Peroperační 3D sonografie v neurochirurgii. *Neurol. pro praxi* 2010; 11(6): 415–417.

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2013

MUDr. Markéta Pospíšková

Onkologické centrum KNTB a.s., Zlín
Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
pospiskova@bnzlin.cz