

## ZLOČUDNI GLIOMI I ULOGA CITOSTATIKA TEMOZOLOMIDA U NJIHOVOM LIJEČENJU

ANA MIŠIR KRPAN<sup>1</sup>, ANTONIO JURETIĆ<sup>1,2</sup>, FEDOR ŠANTEK<sup>1,2</sup>, LEA GALUNIĆ BILIĆ<sup>1</sup>, ZORAN RAKUŠIĆ<sup>1</sup>, JOSIP JOACHIM GRAH<sup>1</sup>,  
TONKO HERCEG<sup>1</sup>, ZDENKO KRAJINA<sup>1</sup>, KREŠIMIR LONČAR<sup>1</sup>, MARTINA BAŠIĆ KORETIĆ<sup>1</sup>

*Zloćudne gliome čine glioblastomi, koji su ujedno i najčešći, anaplastični astrocitomi, anaplastični oligodendrogliomi i anaplastični oligoastrocitomi. Po svojim biološkim svojstvima to je heterogena skupina tumora, a pojedine "podinačice" tih tumora mogu se smatrati i rijetkim tumorima. U liječenju zloćudnih glioma primjenjuju se uobičajeni postojeći terapijski modaliteti (kirurški zahvati, radioterapija, kemoterapija) ali, nažalost, učinci liječenja su vrlo često razmjerno skromni i nezadovoljavajući; ne postiže se izlječenje ili dugotrajna remisija. Današnji standard liječenja ovih tumora visokog malignog potencijala je maksimalno operativno uklanjanje tumora, jer je time potvrđen izravan utjecaj na preživljenje. Postoperativno se provodi radioterapijsko liječenje. Od 2005. godine u standardnoj se uporabi nalazi temozolomid, oralni alkilirajući citostatik, koji u konkomitantnoj primjeni sa zračenjem i poslije u konsolidacijskoj primjeni u bolesnika s glioblastomima, dovodi do statistički značajnog produljenja prosječnog preživljenja. U Republici Hrvatskoj temozolomid je na popisu tzv. skupih lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, tako da njegovu primjenu u bolesnika koji boluju od glioblastoma trebaju prethodno odobriti odgovarajuća stručna povjerenstva na temelju pismenog zahtjeva i medicinske dokumentacije koju prilaže ordinarijus onkolog. Ako se razmatra primjena temozolomida u drugih zloćudnih glijalnih tumora, uočava se postojanje razlika između Sjedinjenih Američkih Država i zemalja EU-a. Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u Republici Hrvatskoj je njegoova primjena moguća samo u bolesnika s glioblastomima, izvedbenog statusa ECOG 0 do 1 i zadovoljavajućih standardnih laboratorijskih nalaza. Uzimajući u obzir i heterogenost zloćudnih glioma i razlike u primjeni temozolomida između pojedinih zemalja, cilj je našeg prikaza presjek primjene temozolomida.*

Deskriptori: TEMOZOLOMID; GLIOMI-terapija

Incidencija zloćudnih glioma iznosi 5-7/100 000 stanovnika i posljednjih je godina u porastu, posebice u starijoj dobnoj skupini. Zloćudne gliome čine glioblastomi, koji su ujedno i najčešći, anaplastični astrocitomi, anaplastični oligodendrogliomi i anaplastični oligoastrocitomi. Po svojim biološkim svojstvima to je heterogena skupina tumora, a pojedine "podinačice" tih tumora mogu se smatrati rijetkim tumorima. U liječenju zloćudnih glioma primjenjuju se uobičajeni postoje-

ći terapijski modaliteti (kirurški zahvati, radioterapija, kemoterapija), ali, nažalost, učinci liječenja su vrlo često razmjerno skromni i nezadovoljavajući; ne postiže se izlječenje ili dugotrajna remisija. Uz to liječenje bolesnika s tumorima mozga može ograničavati ili otežati nedostatak odgovarajućeg medicinskog osoblja, opreme (dijagnostičke i terapijske) kao i medicinsko-pravna legislativa u svezi s primjenom pojedinih citostatika.

Današnji standard liječenja ovih tumora visokog malignog potencijala je maksimalno operativno uklanjanje tumora, jer je time potvrđen izravan utjecaj na preživljenje (1). Postoperativno se provodi radioterapijsko liječenje, s (TD) 60 Gy u 30 frakcija. Osim navedenoga klasičnog frakcioniranja, u starijih bolesnika te onih slabijeg izvedbenog statusa može se provesti hipofrakcionirano zračenje (primjerice TD 40 Gy/15x).

Od 2005. godine u standardnoj je uporabi temozolomid, oralni alkilirajući citostatik, koji u konkomitantnoj primjeni sa zračenjem i poslije u konsolidacijskoj primjeni u bolesnika s glioblastomima dovodi do statistički značajnog produljenja prosječnog preživljenja (14.6 mj. vs. 12.1 mj.) kao i 2-godišnjeg preživljenja (26.5% vs. 10.4%) (2). Posljednji objavljeni podaci duljeg praćenja bolesnika govore u prilog boljeg 5-godišnjeg preživljenja (10% vs. 2%) (3). Podatci su dobiveni iz prospektivne randomizirane studije koja je uključivala 573-je bolesnika mlađa od 70 godina, izvedbenog statusa ECOG od 0 do 2.

Temozolomid je derivat imidazotetrazina, koji je razvijen kao oralni oblik aktivnog metabolita citostatika dakarbazina (DTIC), koji se inače primjenjuje intravenski. Primarne indikacije za DTIC su melanom, Hodgkinov limfom i mekotkiv-

<sup>1</sup> Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra iz onkologije, Šalata 3

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Antonio Juretić, Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: antonio.juretic@zg.t-com.hr

ni sarkomi. Temozoloamid je prolijek i u tijelu se pretvara u aktivni citostatik imidazol karboksamid (MTIC), koji alkilira (metilira) molekule DNA na O-6 i N-7 poziciji gvanina. Citoksični učinak je posljedica metilacije molekula DNA. Prije nekoliko godina otkriven je bolji odgovor na liječenje bolesnika s glioblastomima u kojih postoji mutacija gena *MGMT* (O6-metilguanin-DNA metiltransferaza). *MGMT* je enzim popravka DNA molekule koji je odgovoran za rezistenciju kemoterapijski i radioterapijski liječenih bolesnika (4). Metilirani *MGMT* ima oko 40-50% bolesnika, no kako još i sad ne postoji druga terapijska opcija za bolesnike s nemetiliranim tumorima, ne preporučuje se rutinsko određivanje mutacije (5). U Republici Hrvatskoj temozolomid je na popisu tzv. skupih lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), tako da njegovu primjenu u bolesnika koji boluju od glioblastoma trebaju prethodno odobriti odgovarajuća stručna povjerenstva na temelju pismenog zahtjeva i medicinske dokumentacije koju prilaže onkolog.

Uloga temozolomida u liječenju anaplastičnih astrocitoma nije potpuno definirana. Naime, ovaj je lijek od 1999. godine u Sjedinjenim Američkim Državama registriran za drugu liniju anaplastičnih astrocitoma, a od 2005. za prvu liniju liječenja glioblastoma kao i anaplastičnih astrocitoma. U Europi je situacija ponešto drukčija. Temozolomid je registriran za liječenje anaplastičnih astrocitoma u drugoj liniji. Takva je registracija i u Republici Hrvatskoj, što znači da nas ne razlikuje od drugih zemalja Europske unije, iako lijek kod nas nije na popisu lijekova HZZO-a. Time je zdravstvenim ustanovama onemogućena njegova primjena u bolesnika s tom vrstom tumora, koji je također prognostički vrlo nepovoljan. U tijeku je klinička studija RTOG 9813 koja u prvoj liniji liječenja anaplastičnih astrocitoma uspoređuje primjenu temozolomida i derivata nitrozoureje primijenjenih konkomitantno sa zračenjem. Rezultati ovog ispitivanja utvrdit će učinkovitost temozolomida u prvoj liniji liječenja anaplastičnog astrocitoma, čime će se definirati njegov registracijski status u Europi.

Za čiste i miješane anaplastične oligodendrogliome visokog gradusa (oligodendrogliomi i oligoastrocitomi) još nema definirane uloge i vrste kemoterapije u prvoj liniji liječenja. Za razliku od ostalih glioma, ovi su tumori kemosenzitivni, po-

sebice oni s kodelecijom kromosoma 1p i 19q čije određivanje treba postati sastavni dio dijagnostike svakog bolesnika (6, 7). Najbolje je potvrđena uloga zračenja, a prema kliničkim ispitivanjima RTOG 9402 i EORTC 26951 dodatak kemoterapije PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) statistički značajno produljuje vrijeme do progresije bolesti, kao i ukupno preživljenje. Nema pouzdanih dokaza potvrđenih kliničkim ispitivanjima o djelovanju temozolomida, no sukladno rezultatima prethodno spomenutih studija smatra se da su oligodendrogliomi osjetljivi na temozolomid (6).

U našoj zemlji postoje određene kontroverze oko primjene temozoloda u bolesnika s glioblastomima starije životne dobi. Dob bolesnika ne bi smjela biti ograničavajući čimbenik u primjeni temozolomida. Glioblastom je tumor starije dobnе skupine, a produljenjem očekivanog trajanja života u populaciji je takvih bolesnika sve više. Štoviše, zračenje starijih bolesnika dovodi do veće neurotoksičnosti te je moguće primijeniti kemoterapiju temozolomidom kao jedini oblik liječenja (8, 9, 10). Kako smjernice HZZO-a odobravaju primjenu temozolomida samo u bolesnika s glioblastomima razmjerno dobrog izvedbenog statusa (ECOG 0 ili ECOG 1), bolesnici slabijeg izvedbenog statusa (ECOG  $\geq 2$ ) ne mogu dobiti temozolomid, iako i u njih najčešće provodimo radioterapijsko liječenje! Kao što je već rečeno, u smjernicama HZZO-a nema primjene temozolomida u drugih zloćudnih glijalnih tumora. Pa ako postoji učinkovitost u glioblastoma, pitanje je zašto se temozolomid ne bi primjenjivao i u bolesnika s drugim prognostički povoljnijim tipovima glijalnih tumora, pogotovu ako npr. postoji usuglašenost između članova odgovarajućeg tima za tumore.

Glioblastom u dječjoj populaciji se javlja rjeđe nego u odraslih i malo se zna o ishodu bolesti u djece. U liječenju se primjenjuje multimodalno liječenje: kirurška resekcija tumora (kompletna ili subtotalna ili samo biopsija), zatim radioterapija i kemoterapija temozolomidom. Nažalost, u slučaju glioblastoma petogodišnje preživljenje u djece se kreće između 5 i 40% (11, 12).

Promotor metilacije gen *MGMT* je prepoznat kao prediktivni faktor u liječenju glioblastoma temozolomidom, ali u pedijatrijskih bolesnika metilacijski status nema tako jasan utjecaj na klinički odgovor. Neke studije su prikazale bolji klinički odgovor i manju učestalost metilacije

nego u bolesnika odrasle dobi s glioblastomom, što upućuje na to da *MGMT* promotor ne igra tako značajnu ulogu kao prognostički čimbenik. Djeca koja boluju od glioblastoma, rijetko imaju metilirani *MGMT* promotor (13). U pedijatrijskoj populaciji bolesnika s glioblastomom češća je prekomjerna ekspresija proteina p53 (14).

Temozolomid je pokazao obećavajuće djelovanje i na recidivirajuće tumore mozga u dječjoj dobi. Podatci su pokazali da je ukupni odgovor na terapiju nizak, oko 35,7% (15). Preporuča se da inicijalna terapija izbora u pedijatrijskih bolesnika s glioblastomom bude radikalna resekcija, koju prati konkomitantna kemoradioterapija te adjuvantna kemoterapija temozolomidom (16).

Liječenje kompozitnih tumora sa zloćudnom gliomskom sastavnicom (primjerice gliosarkoma, glioneuronalnih tumora) često znači problem zbog primjene temozolomida. Kako je glioblastom jedan od najzloćudnijih tumora središnjeg živčanog sustava, baš prisutnost njegove sastavnice određuje lošu prognozu bolesti. Stoga je potrebno provesti liječenje usmjereno baš na ovu komponentu, a to znači operacijom, zračenjem i kemoterapijom temozolomidom (17). U bolesnika u kojih je došlo do progresije glioblastoma nakon duljeg vremena stabilne bolesti (> 2 godine) ponovna primjena temozolomida može dovesti do kliničkog i radiološkog odgovora (6).

Iako su provedena klinička ispitivanja u kojima se uspoređuju druge sheme primjene temozolomida (visoke doze 21/28 dana ili kontinuirana primjena 50 mg/m<sup>2</sup>) još nije dokazana njihova prednost u odnosu na klasičnu primjenu lijeka (18).

Primjena temozolomida ima i medicinskog opravdanja i u bolesnika s moždanim presadnicama, posebice melanoma (19, 20).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.  
Authors declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

1. Laws ER, Paney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003;99:467-73.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352:987-96.
3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. 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;10:459-66.

4. Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol.* 2012;14 (Suppl 4):iv100-iv108.
5. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
6. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines), 2013. Central nervous system cancers, version 1.2013. Dostupno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf).
7. The European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines, 2012. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v190-3. Dostupno na: <http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines.html>.
8. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer.* 2003;97:2262-6.
9. Keime-Guibert PM, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.
10. Nghiemphu PL, Cloughesy T. Glioblastoma therapy in the elderly: one age does not fit all. *Lancet Oncol.* 2012;13:857-8.
11. Jung TY, Kim CY, Kim DS, et al. Prognosis of pediatric high-grade gliomas with temozolomide treatment: a retrospective, multicenter study. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:1033-9.
12. Song KS, Phi JH, Cho BK, et al. Long term outcomes in children with glioblastoma. *J Neurosurg Ped.* 2010;6:145-9.
13. Lee JY, Park CK, Park SH, Wang KC, Cho BK, Kim SK. MGMT promoter gene methylation in pediatric glioblastoma: analysis using MS-MLPA. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1877-83.
14. Srivastava A, Jain A, Jha P, et al. MGMT gene promoter methylation in pediatric glioblastomas. *Childs Nerv Syst.* 2010;26:1613-8.
15. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011;13:317-23.
16. Akyüz C, Demir HA, Varan A, Yalçın B, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Temozolomide in relapsed pediatric brain tumours: 14 cases from a single center. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:111-5.
17. Demirci U, Buyukberber S, Coskun U, et al. Long term experience in high grade glial tumors with temozolomide. *J BUON.* 2012;17:357-62.
18. Johnson DR, Chang SM. Recent medical management of glioblastoma. *Adv Exp Med Biol.* 2012;746:26-40.
19. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2004;22:2101-7.
20. Tatar Z, Thivat E, Planchat E, et al. Temozolomide and unusual indications: Review of literature. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:125-35. doi:10.1016/j.ctrv.2012.06.002

## Summary

### TEMOZOLOMIDE AND ITS ROLE IN THE TREATMENT OF MALIGNANT GLIOMAS

A. Mišir Krpan, A. Juretić, F. Šantek, L. Galunić Bilić, Z. Rakušić, J. J. Grah, T. Herceg, Z. Krajina, K. Lončar, M. Bašić-Koretić

*Malignant gliomas include glioblastomas, which are most common, anaplastic astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas and anaplastic oligoastrocytomas. According to their biological features, they are a heterogeneous group of tumours and some of them can be considered as rare tumours. Standard therapeutic modalities in the treatment of malignant gliomas are operation, radiotherapy and chemotherapy but, unfortunately, results are still poor and unsatisfactory. There is no complete response or long-term remission. Standard treatment of malignant gliomas is maximal surgical reduction of tumour volume since direct impact on survival has been demonstrated. Radiotherapy is used postoperatively. Since 2005, temozolomide has been registered as a standard drug in the treatment of malignant gliomas. It is an oral alkylating cytostatic drug that results in a statistically significantly better survival when used concomitantly with radiotherapy and thereafter as consolidation therapy in glioblastoma patients. In Croatia, temozolomide is on the Croatian Institute of Health Insurance list of so-called "expensive drugs". Its use has to be approved by an expert committee on the basis of medical history and oncologist's written application. If we consider the use of temozolomide in other malignant glial tumours, there are differences between the USA and the European Union countries. According to the Croatian Institute of Health Insurance guidelines, temozolomide can only be used in glioblastoma patients with performance status ECOG 0-1 and normal standard laboratory values. Considering the heterogeneity of malignant gliomas and differences in temozolomide use between countries, the purpose of our presentation is to demonstrate the specificities of its application.*

Descriptors: TEMOZOLOMIDE; GLIOMA-therapy

Primljeno/Received: 13. 4. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 12. 2012.