

Dorota Kwapisz<sup>1</sup>, Andrzej Kawecki<sup>2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Leczenie pooperacyjne chorych w starszym wieku z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym

Postoperative treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly patients

### Adres do korespondencji:

Lek. Dorota Kwapisz  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 Tel.: +48 (22) 546 23 36  
 Faks: +48 (22) 546 23 36  
 e-mail: dmkwapisz@gmail.com

### STRESZCZENIE

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym mózgu u dorosłych. Standardowe leczenie polega na maksymalnie doszczętnym wycięciu guza z następowym napromienianiem, które opcjonalnie kojarzone jest z jednoczesnym i adiuwantowym stosowaniem temozolomidu (TMZ). W grupie chorych z rozpoznaniem GBM w wieku 65 lat lub starszych spodziewany okres przeżycia jest krótki, a wskazania do długotrwałego leczenia są dyskusyjne. Skrócona radioterapia może być wartościową alternatywą dla konwencjonalnie frakcjonowanego napromieniania. Wyniki niektórych badań wskazują, że wyłączna chemioterapia TMZ u starszych chorych może być alternatywą dla radioterapii. Standardowe leczenie u starszych chorych jest możliwe do zrealizowania w wybranych przypadkach charakteryzujących się dobrymi czynnikami prognostycznymi.

**Słowa kluczowe:** glejak wielopostaciowy, chorzy w podeszłym wieku, radioterapia, temozolomid

### ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor in adults. Standard treatment consists of maximally radical tumor excision and consecutive radiotherapy that optionally is associated with simultaneous and adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy. Survival of 65 years old and older patients with GBM is short, and indications to long-term treatment remain controversial. The valuable alternative for conventional fractionated radiotherapy is abbreviated irradiation. The results of some studies show that, chemotherapy with TMZ alone may be an alternative for radiotherapy in elderly patients. Standard therapeutic regimens are feasible in selected cases with good prognostic factors in elderly patients.

**Key words:** glioblastoma multiforme, elderly patients, radiotherapy, temozolomide

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 2: 58–65

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2011, tom 7, nr 2, 58–65  
 Copyright © 2011 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Zachorowalność na glejaka wielopostaciowego (GBM, *glioblastoma multiforme*) rośnie wraz z wiekiem i osiąga swój szczyt w 6.–8. dekadzie życia [1]. Średni czas przeżycia w starszych grupach wiekowych wynosi 4–8 miesięcy [2]. Chorzy w wieku 70 lat i starsi stanowią blisko 22% całej populacji chorych z GBM [3, 4].

Dotychczas nie określono optymalnego postępowania u chorych w starszym wieku, u których rozpoznano GBM. Do niedawna chorych powyżej 65. roku życia nie włączano do badań klinicznych ze względu na ryzyko nieukończenia zaplanowanego leczenia. U chorych w starszym wieku zwykle współwystępują inne choroby oraz stwierdza się upośledzenie stanu sprawności, co zwiększa ryzyko niepowodzenia i wyłączenia z badania. Wiek i stopień sprawności są znanymi czynnikami prognostycznymi. Ponadto u osób starszych przebieg samej choroby może być bardziej dynamiczny, co wiąże się z ryzykiem uzyskania gorszej odpowiedzi na agresywne leczenie przy dodatkowym nasileniu toksyczności w porównaniu z grupą młodszych dorosłych. Uzasadnione jest zatem inicjowanie badań klinicznych dotyczących wyłącznie chorych w starszym wieku w celu opracowania optymalnego schematu postępowania terapeutycznego.

W ciągu ostatnich 10 lat pojawiło się wiele badań klinicznych poświęconych zagadnieniu leczenia starszych dorosłych z rozpoznaniem GBM. Celem obecnej pracy jest usystematyzowanie wiedzy i zwrócenie uwagi na nowe możliwości leczenia pooperacyjnego chorych w wieku od 65. roku życia i starszych z nowo rozpoznanym GBM na podstawie wyników najważniejszych badań klinicznych z ostatniej dekady.

W pracy przytoczono także wyniki dwóch badań dotyczących leczenia chorych w wieku powyżej 60 lat, które uznano za istotne dla omawianego zagadnienia (**tab.** 1) [5, 6].

## Leczenie pooperacyjne

### Radioterapia

Jednym z pierwszych celów badań klinicznych było określenie korzyści odnoszonych przez starszych chorych w następstwie leczenia uzupełniającego oraz najskuteczniejszej postaci wspomnianego postępowania. Keime-Guibert i wsp. w ramach badania z randomizacją porównali grupę chorych, u których stosowano radioterapię: napromienianie łącznie z leczeniem wspomagającym (dawka frakcyjna 1,8 Gy, podawana raz dziennie przez 5 dni w tygodniu, do dawki całkowitej 50 Gy), z grupą chorych poddanych wyłącznie leczeniu wspomagającemu. Wyniki oszacowane na podstawie

oceny 81 chorych w wieku od 70. roku życia i starszych wykazały wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych leczonych radioterapią — wyniósł on 14,9 tygodnia, podczas gdy u chorych otrzymujących wyłącznie leczenie wspomagające 5,4 tygodnia. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 29,1 tygodnia (95% CI: 25,4–34,9) oraz 16,9 tygodnia (95% CI: 13,4–21,4). Oceniono, że 12,2-tygodniowa różnica w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego na korzyść chorych poddanych napromienianiu była niezależna od rozległości resekcji. Zastosowanie radioterapii nie powodowało obniżenia stopnia sprawności według skali Karnofskiego (KPS, *Karnofsky performance status*), pogorszenia jakości życia ani funkcji poznawczych [7]. Należy jednak uwzględnić, że mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła zaledwie 21 tygodni. Wykazano jednoznacznie, że starsi chorzy odnoszą korzyść z zastosowania radioterapii, która jest obecnie niekwestionowaną, podstawową metodą leczenia chorych z GBM po chirurgicznym usunięciu guza.

We wcześniej przeprowadzonym randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym Roa i wsp. dokonali oceny przeżyć w dwóch grupach chorych (ogółem 95 badanych). Chorzy w pierwszej grupie otrzymywali standardową radioterapię (60 Gy w 30 frakcjach przez 6 tygodni), a w drugiej stosowano napromienianie skrócone (40 Gy w 15 frakcjach przez 3 tygodnie). Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie median czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio 5,1 miesiąca i 5,6 miesiąca), stopnia sprawności oraz jakości życia w obu grupach [5]. Uzyskane wyniki są nieco gorsze od obserwowanych w badaniu Keime-Guiberta, co można częściowo tłumaczyć mniejszym odsetkiem resekcji całkowitych i gorszym stopniem sprawności chorych kwalifikowanych do tego badania.

Ponad 2-krotnie dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego (50,6 tygodnia) stwierdzili Idbaih i wsp. w retrospektywnym badaniu, w którym oceniano taki sam schemat skróconej radioterapii, jaki zastosowali Roa i wsp. Analizie poddano wyniki uzyskane u 28 chorych w wieku powyżej 70. roku życia, w stopniu sprawności większym niż 70 według skali KPS, z histopatologicznie potwierdzonym GBM, bez wcześniejszego leczenia chemioterapią. Niepełne dane dotyczące szczegółów leczenia adiuwantowego w pracach wcześniej omawianych oraz zastosowanie w badaniu chemioterapii po napromienianiu u 55% chorych może częściowo tłumaczyć ponad 2-krotną różnicę w uzyskanych wynikach czasu przeżycia całkowitego. U 2 chorych przerwano napromienianie z powodu zaburzeń neurologicznych, u 1 chorego odnotowano obniżenie KPS do 30, a w kolejnym przypadku stwierdzono rozwój encefalopatii. Chorych tych jednak włączono do analizy. Uwzględniając ocenę stopnia sprawności, u chorych z KPS równym lub większym niż 90 stwierdzano znamienne dłuższy

czas przeżycia ( $p = 0,029$ ). Mediana czasu obserwacji wyniosła 58,6 tygodnia [8].

Powyższe wyniki uzasadniają celowość rozważania skróconego napromieniania, które może być opcją leczenia starszych chorych z rozpoznaniem GBM.

Minniti i wsp. w badaniu prospektywnym u 43 chorych w wieku 70 lat i starszych zastosowali hipofrakcjonowaną radioterapię (6 frakcji po 5 Gy, do dawki całkowitej 30 Gy) z następowym podawaniem temozolomidu (TMZ) w dawce 150–200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni, co 28 dni. Mediana czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 9,3 i 6,3 miesiąca. U 2 chorych przerwano radioterapię z powodu powikłań neurologicznych, a u 6 chorych tego typu zaburzenia rozwinęły się w późniejszym czasie. Udokumentowano 2 przypadki leukoencefalopatii u chorych, którzy przeżyli ponad 12 miesięcy. U 12 chorych (28%) odnotowano powikłania hematologiczne 3.–4. stopnia według *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC, wersja 2) [9].

Malmstrom i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy jedynie w postaci zjazdowego doniesienia — do badania włączono 342 chorych powyżej 60. roku życia z nowo rozpoznany GBM, w stopniu sprawności 0–2 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Chorych przydzielono do trzech grup, w których stosowano radioterapię standardową (60 Gy w dawce frakcyjnej po 2 Gy przez 6 tygodni) lub hipofrakcjonowaną (34 Gy w dawce frakcyjnej po 3,4 Gy przez 2 tygodnie), lub 6 cykli TMZ w monoterapii (200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni, co 28 dni). Nie wykazano znamienych różnic pod względem median czasu przeżycia całkowitego — 8 miesięcy dla TMZ, 7,5 miesiąca dla hipofrakcjonowanej radioterapii i 6 miesięcy dla standardowego napromieniania ( $p = 0,14$ ) [6]. Przedstawione wyniki są interesujące, jednak ostateczna ocena ich wartości wymaga analizy pełnej publikacji.

Wyniki badań oceniających alternatywne schematy frakcjonowania radioterapii w leczeniu chorych na GBM stanowiły zachętę do wdrażania nowych projektów. Obecnie toczy się randomizowane badanie kliniczne NCT00482677, którego założeniem jest porównanie chemioradioterapii w połączeniu z adiuwantową chemioterapią oraz wyłącznego napromieniania. W obu grupach wykorzystano skrócone frakcjonowanie radioterapii, a chemioterapia polega na stosowaniu TMZ (badanie prawdopodobnie zakończy się w grudniu 2012 roku) [10].

## Chemioterapia

Pooperacyjna radioterapia wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia chorych, ale wyniki pozostają nadal niezadowolające i uzasadniają próby wykorzystania

leczenia systemowego. W założeniu podawane leki cytotoksyczne lub cytostatyczne muszą mieć zdolność pokonania bariery krew–mózg i aktywność niezależną od fazy cyklu komórkowego. Wspomniane wymogi spełniają lipofilne niskocząsteczkowe pochodne nitrozomocznika [11]. Przed wprowadzeniem TMZ najczęściej stosowanymi lekami z grupy pochodnych nitrozomocznika były karmustyna, nimustyna oraz lomustyna. Skuteczność leków tej grupy oceniła metaanaliza *Glioma Meta-analysis Trialists* (GMT) Group. Uwzględniono w niej 12 badań z doбором losowym, które objęły łącznie 3004 chorych (w tym 1900 chorych z rozpoznaniem GBM, co stanowiło 63%). W każdym badaniu zastosowano przynajmniej jedną pochodną nitrozomocznika, a dawka całkowita napromieniania wyniosła 40–60 Gy (frakcjonowanie konwencjonalne). Wykazano, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii znamienne ( $p < 0,001$ ) obniża względne ryzyko zgonu o 15%, co powoduje wydłużenie przeżycia rocznego o 6% (z 40% do 46%) i 2-letniego o 5% (z 15% do 20%) [11, 12]. Nie stwierdzono wpływu dawki napromieniania na wyniki leczenia [12]. W publikacji nie zawarto danych o liczbie chorych, którzy ukończyli 65 lat (27,8% badanych ukończyło 60. rok życia). W związku z powyższym trudno wnioskować o skuteczności chemioterapii pochodnymi nitrozomocznika w grupie starszych chorych.

Po opublikowaniu wyników randomizowanego badania Stuppa i wsp. podstawowym lekiem cytotoksycznym używanym w leczeniu chorych na GBM stał się TMZ [13]. Obecnie uznanym schematem leczenia dorosłych chorych na GBM jest stosowanie, po operacyjnym usunięciu guza, standardowej radioterapii (60 Gy w dawce frakcyjnej po 2 Gy przez 6 tygodni) połączonej z TMZ podawanym codziennie w trakcie napromieniania (75 mg/m<sup>2</sup>) oraz w leczeniu adiuwantowym (150 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu, a następnie 5 cykli w dawce po 200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 28 dni) [13]. Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu Stuppa i wsp. u chorych otrzymujących TMZ wynosiła 14,6 miesiąca, a w grupie chorych leczonych wyłącznie radioterapią osiągnęła 12,1 miesiąca. Wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego o 2,5 miesiąca odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka zgonu o 37%. W badaniu Stuppa i wsp. mediana wieku chorych włączonych do analizy wynosiła 56 lat, a najstarszy chory poddany leczeniu skojarzonemu miał 70 lat. W związku z tym z ostrożnością podejmowano próby leczenia osób starszych według powyższego schematu. Ekstrapolowanie wyników u chorych, którzy osiągnęli przynajmniej 65. rok życia, mogło okazać się ryzykowne.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TMZ w monoterapii u chorych w wieku powyżej 70. roku życia przeprowadzili Glantz i wsp. [14] oraz Chinot i wsp.

[15]. Glantz i wsp. porównali grupę otrzymującą standardowe napromienianie (60 Gy) z grupą przyjmującą TMZ w monoterapii. Natomiast Chinot i wsp. oceniali stosowanie samego TMZ. Dawki leku w obu badaniach były takie same (150–200 mg/m<sup>2</sup>). Wyniki leczenia w obu pracach okazały się podobne, z medianą czasu przeżycia całkowitego wynoszącą około 6 miesięcy. Nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego między grupą otrzymującą napromienianie (60 Gy) i TMZ w monoterapii [14]. Wyniki analizy nie różniły się znacząco po wykluczeniu z oceny chorych z rozpoznaniem gwiaździkiem anaplastycznym (AA, *anaplastic astrocytoma*). Działania niepożądane uznano za możliwe do zaakceptowania.

Minniti i wsp., Sijben i wsp. oraz Brandes i wsp. w swoich badaniach klinicznych podjęli próby oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia według schematu opracowanego przez Stuppa i wsp. u starszych chorych z rozpoznaniem GBM [13, 16–19]. W każdym z tych badań zastosowano standardową radioterapię (60 Gy) z TMZ (tab. 1).

Minniti i wsp. w badaniu prospektywnym zastosowali u 32 chorych w wieku od 70. roku życia standardową radioterapię (2 Gy/60 Gy) w skojarzeniu z TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) oraz leczenie adiuwantowe TMZ (150–200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 28 dni). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 10,6 miesiąca, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji — 7 miesięcy. Odnotowano neurotoksyczność leczenia u 40% badanych, a powikłania hematologiczne 3.–4. stopnia według klasyfikacji NCI-CTC (wersja 2) u 28% chorych. Najczęstszym powikłaniem innym niż hematologiczne było wyczerpanie (23 chorych) [16]. W 2010 roku Minniti i wsp. dokonali ponownej analizy wyników identycznego leczenia w większej grupie (83 badanych), dodatkowo oceniając metylację promotora genu metylotransferazy O<sup>6</sup>-metyloguaniny-DNA (MGMT) [17]. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 12,8 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji — podobnie jak w poprzednim badaniu — wyniosła 7,5 miesiąca. Autorzy zwrócili uwagę na potencjalną neurotoksyczność leczenia. Obserwowano częste powikłania neurologiczne oraz u 1/3 chorych różnego stopnia pogorszenie funkcji poznawczych, prowadzące do poważnego kalectwa i pogorszenia jakości życia. Ponadto u 30% badanych w trakcie adiuwantowej chemioterapii obserwowano także astenię i mielosupresję [17]. Ze względu na poważne działania niepożądane leczenia Minniti i wsp. uważają, że standardową radioterapię (60 Gy) z TMZ powinno się stosować z rozwagą i tylko u wybranych chorych w starszym wieku. Podobną opinię przedstawili Sijben i wsp., którzy u 42% chorych odnotowali toksyczność takiego leczenia (w tym astenię, zaburzenia elektrolitowe, infekcje oraz mielosupresję) [18]. Sijben i wsp. porównali grupę otrzymującą

napromienianie (2 Gy/60 Gy) łącznie z TMZ z grupą otrzymującą wyłącznie radioterapię (3 Gy/45 Gy). Wykazano nieznamienną różnicę w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego, która wyniosła odpowiednio 8,5 miesiąca oraz 5,2 miesiąca. Autorzy niewielką przewagę leczenia skojarzonego przypisują raczej charakterystyce chorych. W grupie poddawanych leczeniu skojarzonemu znalazły się osoby w młodszym wieku, z lepszym stopniem sprawności według KPS, a większość z nich przeżyła resekcję guza [18].

Brandes i wsp. u 58 chorych w wieku od 65. roku życia stosowali standardową radioterapię (2 Gy/60 Gy) z TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) oraz leczenie adiuwantowe TMZ (150 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 28 dni). W badaniu tym uzyskano najdłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu schematu opracowanego przez Stuppa i wsp., a wyniosła ona 13,7 miesiąca [13, 19]. Wszyscy analizowani chorzy przeżyli jednak wyjściowo resekcję całkowitą lub częściową guza. U 56% chorych wystąpiły powikłania neurologiczne i pogorszenie funkcji poznawczych [19].

W przytoczonych badaniach Sijbena i wsp., Brandesa i wsp. oraz Minnitego i wsp. z 2010 roku oznaczano metylację promotorowego obszaru genu MGMT [17–19]. W badaniu Sijbena i wsp. ocena była możliwa u 29 chorych, z czego wynik dodatni uzyskano w 13 przypadkach [18]. Mediana czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji była podobna u chorych z metylacją promotora genu MGMT lub bez niej. W większej grupie chorych (83 pacjentów) Minniti i wsp. stwierdzili, że metylacja promotora genu MGMT jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym dla korzyści z zastosowania chemioterapii (TMZ) u osób starszych [17]. Wyniki są znamienne zarówno w odniesieniu do mediany czasu przeżycia całkowitego, jak i czasu przeżycia wolnego od progresji (tab. 1) [17].

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Combsa i wsp. u 43 chorych w wieku powyżej 65. roku życia oceniano skuteczność chemioradioterapii z udziałem TMZ. Stosowano napromienianie standardowe (2 Gy/60 Gy), przy czym w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych TMZ w trakcie leczenia skojarzonego podano w dawce zmniejszonej do 50 mg/m<sup>2</sup> (8 chorych otrzymało 75 mg/m<sup>2</sup>). Adiuwantowe leczenie TMZ zastosowano tylko u 5 chorych. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 11 miesięcy, przy czym zależała od rozległości operacji i w przypadku resekcji całkowitej wyniosła 18 miesięcy. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4 miesiące [20]. Jak przewidywano, toksyczność takiego leczenia była mniejsza niż w badaniach, w których zastosowano dawkę standardową TMZ. Część osób z grupy starszych chorych może odnieść korzyść z podawania TMZ w mniejszej dawce przy akceptowalnej toksyczności.

Tabela 1. Chemioterapia (CT) i radioterapia (RT) u chorych w starszym wieku z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym

Table 1. Chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly patients

Autor	N	Płeć K/M	Wiek — mediana (zakres)	Kps — mediana (zakres)	Ramiona badania	Resekcja: całkowita/ częściowa/ biopsja	Rt Dawka frakcyjna/ całkowita	Ct (cykle: mediana/zakres)	Mos (mies.)	Mpfs (mies.)
Keime-Guibert i wsp., 2007 [7]	85 (81 <sup>1</sup> ) I — 42 II — 39	30/51	I — 73 II — 75 (70–85)	BD (70–100)	I — BSC II — BSC + RT	I — 13/7/22 II — 12/7/20	1,8 Gy/50 Gy	— [* 2 z II i 1 z I TMZ po progresji]	I — ok. 4,2 II — ok. 7,27 (p = 0,002)	I — ok. 1,35 II — 3,7 (p < 0,001)
Roa i wsp., 2004 [5]	100 (95 <sup>1</sup> ) I — 47 II — 48	40/55	I — 72,4 <sup>a</sup> II — 71,0 <sup>a</sup> (60–80)	70 (60–80)	I — RT II — skrócona RT	I — 2/25/20 II — 7/24/17	I — 2 Gy/60 Gy II — 2,67 Gy/40 Gy	— [* 4 z I i 4 z II TMZ po progresji]	I — 5,1 II — 5,6 (p = 0,57)	BD
Idbaiti i wsp., 2008 [8]	28	10/18	74,6 (70,1–85,7)	80 (70–100)	I — skrócona RT	10/7/11	2,67 Gy/40 Gy	— [* u 17 CT adjuw.: TMZ, NU, CBDCA]	Ok. 12,65	Ok. 5,4
Minniti i wsp., 2009 [9]	43	22/21	73 (70–79)	70 (60–90)	I — hipofrakcyj- nowana RT → TMZ	7/19/17	5 Gy/30 Gy	TMZ 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (4/BD)	9,3	6,3
Malmstrom i wsp., 2010* [6]	342	59% M BPD	70 (60–88)	PS0-1 — 75% 67,7 <sup>a</sup> (40–70)	I — standardowa RT II — hipofrakcyj- nowana RT III — CT (TMZ)	72% całkowita lub częściowa 28% biopsja	I — 2 Gy/60 Gy II — 3,4 Gy/ /34 Gy	TMZ 200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (do 6 cykli — BPD)	I — 6 II — 7,5 III — 8 (p = 0,14)	BPD
Glantz i wsp., 2003 [14]	86 I — 54 II — 32	33/53	73,8 <sup>a</sup> (70–91)	67,7 <sup>a</sup> (40–70)	I — RT II — CT (TMZ)	I — 11/BD/BD II — 5/BD/BD	1,8 Gy/60 Gy	TMZ 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (3,5/1–12)	5 I — 4,1 II — 6 (p = 0,198)	BD
Chinot i wsp., 2004 [15]	32	17/15	75 (70–81)	70 (60–80)	I — CT (TMZ)	1/6/25	—	TMZ 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (4/2–12)	6,4	5,0
Minniti i wsp., 2008 [16]	32	14/18	73,6 (70–79)	80 (70–100)	I — CTRT (TMZ) → TMZ	7/1/8	2 Gy/60 Gy	TMZ 75mg/m <sup>2</sup> pc. codziennie od 1. do ostatniego dnia RT; + TMZ adiuw. 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (5/BD)	10,6	7,0





Tabela 1. Chemioterapia (CT) i radioterapia (RT) u chorych w starszym wieku z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym — kontynuacja

Table 1. Chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly patients

Autor	N	Płeć K/M	Wiek — mediana (zakres)	Kps — mediana (zakres)	Ramiona badania	Resekcja: całkowita/ częściowa/ biopsja	Rt Dawka frakcyjna/ całkowita	Ct (cykle: mediana/zakres)	Mos (mies.)	Mpfs (mies.)
Minniti i wsp., 2010 [17]	83	38/45	73,2 (70–80)	80 (70–100)	I — CTRT (TMZ) → TMZ	19/32/32	2 Gy/60 Gy	TMZ 75 mg/m <sup>2</sup> pc. codziennie od 1. do ostatniego dnia RT; + TMZ adjuw. 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (do 12; BD/BD)	12,8 MGMT (+) — 15.3 MGMT (–) — 10.2 (p = 0,0001)	7,5 MGMT (+) — 10,5 MGMT (–) — 5,5 (p = 0,0001)
Sijben i wsp., 2008 [18]	39 I — 19 II — 20	14/25	69 (66–73)	75 (60–90)	I — CTRT (TMZ) → TMZ II — RT (*TMZ adjuw./ /po progresji — 2)	I — resekcja (17), biopsja (2) II — resekcja (9), biopsja (11)	I — 2 Gy/60 Gy II — 3 Gy/45 Gy	TMZ 75 mg/m <sup>2</sup> pc. codziennie od 1. do ostatniego dnia RT; + TMZ adjuw. 150–200 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (1/1–6)	I — 8,5 II — 5,2 (p = 0,088)	I — 6,0 II — 4,1 (p = 0,36)
Brandes i wsp., 2009 [19]	58	24/34	68 (65–82)	80 (70–100)	I — CTRT (TMZ) → TMZ	23/35/0	2 Gy/60 Gy	TMZ 75 mg/m <sup>2</sup> pc. codziennie od 1. do ostatniego dnia RT; + TMZ adjuw. 150 mg/m <sup>2</sup> pc. wSPL (do 12; BD/BD)	13,7	9,5 MGMT (+) — 22,9 MGMT (–) — 9,5 (p = 0,005)
Combs i wsp., 2008 [20]	43	14/29	67 (65–76)	≥ 70 — 26; 60% < 70 — 17; 40%	I — CTRT (TMZ) (* TMZ adjuw. — 5)	12/17/14	2 Gy/60 Gy	TMZ 50 mg/m <sup>2</sup> (n = 35) – 75 mg/m <sup>2</sup> (n = 8) pc. codziennie od 1. do ostatniego dnia RT	11	4

N, n — liczba pacjentów; KPS (Karnofsky performance status) — skala sprawności według Karnofskiego; PS (performance status) — stan sprawności; <sup>1</sup> — choroby objęty analizą; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie wspomagające; GBM (glioblastoma multiforme) — glejak wielopostaciowy; AA (anaplastic astrocytoma) — gwiaździak anaplastyczny; <sup>a</sup> — średnia; TMZ — temozolomid; NU (nitrosourea) — poch. nitrozomocznika; CBDCA (carboplatin) — karboplatyna; mies. — miesiące; BD — brak danych; BPD — brak pełnych danych (publikacji); MOS (median overall survival) — mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (median progression free survival) — mediana czasu wolnego od progresji; MGMT — metylotransferaza O<sup>6</sup>-metyloguaniny-DNA; adjuw. — w leczeniu adjuwantowym; pc. — powierzchnia ciała; wSPL — w standardowym podaniu leku; oznacza dawkę dzienną TMZ podawanego doustnie przez 5 kolejnych dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni)

## Perspektywy

Obecnie toczy się kilka badań klinicznych, których celem jest ocena możliwości zastosowania innych leków u chorych na GBM w wieku powyżej 65. roku życia. W trwającym badaniu klinicznym NCT01149850 podjęto próbę oceny skuteczności działania bewacyzumabu stosowanego wraz z TMZ u dorosłych w wieku od 70. roku życia z rozpoznaniem GBM lub glejakomięsaka [21]. Najprawdopodobniej w przyszłym roku zostaną ogłoszone wyniki podobnego badania przeprowadzonego u chorych w wieku od 18. roku życia (NCT00590681) [22]. U chorych na GBM od 18. roku życia ocenia się również skuteczność innych leków dodanych do schematu Stuppa i wsp. [13, 23, 24].

## Podsumowanie

Podstawową metodą postępowania u dorosłych chorych z rozpoznaniem glejakiem wielopostaciowym jest leczenie chirurgiczne uzupełniane chemioradioterapią. W badaniach dotyczących oceny leczenia uzupełniającego niejednokrotnie wskazywano na lepsze przeżycia całkowite u chorych, którzy przebyli radykalną resekcję [18–20]. Dotyczy to wszystkich grup wiekowych. Dotychczas u starszych chorych — ze względu na gorszy stopień sprawności, choroby współwystępujące oraz ryzyko powikłań okołoperacyjnych — rzadziej niż w młodszych grupach wiekowych zdecydowano się na zabieg radykalny.

Autorzy kilku ostatnio opublikowanych prac retrospektywnych poświęconych ocenie wyników leczenia operacyjnego podkreślają, że nie należy unikać agresywnego leczenia chirurgicznego także u chorych po 65. roku życia [25]. Należy jednak indywidualnie i z rozwagą dobierać osoby, które potencjalnie odniosą największe korzyści z takiego leczenia.

Podstawowym leczeniem uzupełniającym nadal pozostaje radioterapia. Coraz częściej u osób starszych standardową radioterapię (60 Gy) zastępuje się napromienianiem skróconym lub hipofrakcjonowanym.

Wykazano, że dodanie TMZ do napromieniania wydłuża wskaźniki przeżycia. Jednak próby zastosowania chemioradioterapii według schematu Stuppa i wsp. u starszych chorych wykazały znaczną toksyczność [13]. W celu poprawy tolerancji można stosować niższe dawki TMZ w leczeniu jednoczasowym [20]. Innym rozwiązaniem może być wykorzystanie radioterapii hipofrakcjonowanej lub skróconej — z TMZ po zakończeniu napromieniania [9].

Wyniki niektórych badań wskazują, że pooperacyjne stosowanie TMZ w monoterapii skutkuje rezultatami zbliżonymi do wyłącznej radioterapii i jest dobrze tolerowane przez starszych chorych [6, 14, 15]. Dla niektórych

z nich może stać się w przyszłości opcją leczenia uzupełniającego. Zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dodatkowych prób klinicznych.

W świetle powyższych danych należy uznać, że u chorych po 65. roku życia z rozpoznaniem GBM powinno się przeprowadzić możliwie doszczętny zabieg usunięcia masy guza z następowym napromienianiem. Wydaje się, że tym pacjentom w pierwszej kolejności powinno się proponować radioterapię skróconą lub hipofrakcjonowaną, a nie radioterapię standardową. Przemawia za tym podobna mediana czasu przeżycia całkowitego, dobra tolerancja leczenia przy dłuższym czasie wolnym od leczenia i zmniejszeniu uciążliwości terapii.

Przedmiotem kolejnych badań powinna być próba oceny ewentualnego zysku chorych z dołączenia do napromieniania niestandardowego jednoczasowej chemioterapii z adiuwantową chemioterapią lub bez niej. Następnym krokiem powinno być rozstrzygnięcie, czy w przypadku leczenia skojarzonego ewentualna poprawa mediany czasu przeżycia łączy się z akceptowalną toksycznością i nie pogarsza znacząco jakości życia w porównaniu z wyłączną radioterapią. Dane z badań Idbaiha i wsp. oraz Minnitiego i wsp. są niewystarczające do rozstrzygnięcia kontrowersji [8, 9]. Duże znaczenie mogą mieć oczekiwane wyniki trwającego badania klinicznego NCT00482677 [10].

Oznaczanie metylacji promotora genu MGMT jako niezależnego czynnika predykcyjnego odpowiedzi na TMZ jest zasadne. Należy pamiętać, że brak metylacji nie musi być podstawą dyskwalifikacji chorego od leczenia TMZ, ale chorzy z metylacją promotora genu MGMT mogą odnieść największą korzyść z leczenia skojarzonego, z wydłużeniem czasu przeżycia [17, 19].

## Piśmiennictwo

1. Klonowicz M., Spych M., Fijuth J. Pooperacyjna radiochemioterapia — nowy standard w leczeniu glejaka wielopostaciowego? *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 28–31
2. Brandes A.A., Compostella A., Blatt V. i wsp. Glioblastoma in the elderly: current and future trends. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 60: 256–266.
3. Fleury A., Menegoz F., Grosclaude P. i wsp. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997; 79: 1195–1202.
4. Chakrabarti I., Cockburn M., Cozen W. i wsp. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer* 2005; 104: 2798–806.
5. Roa W., Brasher P.M.A., Bauman G. i wsp. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1583–1588.
6. Malmstrom A., Gronberg B.H., Stupp R. i wsp. Glioblastoma (GBM) in elderly patients: A randomized phase III trial comparing survival in patients treated with 6-week radiotherapy (RT) vs. hypofractionated RT over 2 weeks vs. temozolomide single-agent chemotherapy (TMZ). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 18S (supl.): abstr. LBA2002.
7. Keime-Guibert F., Chinot O., Taillandier L. i wsp. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1527–1535.
8. Idbaih A., Taillibert S., Simon J.M. i wsp. Short course of radiation therapy in elderly patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Radiother.* 2008; 12: 788–792.

9. Minniti G., De Sanctis V., Muni R. i wsp. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2009; 91: 95–100.
10. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482677>
11. Giliński B., Ząbek M., Urbański J. Glejak wielopostaciowy: impas czy postęp w pooperacyjnym leczeniu adiuwantowym. Część II. *Chemioterapia. Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 2: 59–63.
12. Stewart L.A. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
13. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
14. Glantz M., Chamberlain M., Liu Q. i wsp. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003; 97: 2262–2266.
15. Chinot O.L., Barrie M., Frauger E. i wsp. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 2004; 100: 2208–2214.
16. Minniti G., De Sanctis V., Muni R. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J. Neurooncol.* 2008; 88: 97–103.
17. Minniti G., Salvati M., Arcella A. i wsp. Correlation between 0<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *J. Neurooncol.* 2010; 102: 311–316 (Publikacja online: sierpień 2010).
18. Sijben A.E., McIntyre J.B., Roldan G.B. i wsp. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* 2008; 89: 97–103.
19. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. i wsp. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 2009; 115: 3512–3518.
20. Combs S.E., Wagner J., Bischof M. i wsp. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 987–992.
21. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149850>.
22. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00590681>.
23. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768911>.
24. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01213407>.
25. Chaichana K.L., Garzon-Muvdi T., Parker S. i wsp. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 18: 239–245 (Publikacja online: sierpień 2010).