



Областной  
онкологический  
диспансер  
(г. Иркутск)

# Применение парентеральной формы препарата Темодал® (темозоломид) в терапии глиобластом

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.В. Снетков, Т.Н. Юкальчук,  
А.В. Шевчук, М.В. Демченкова, А.В. Шелехов

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, duyu558@mail.ru

*В статье на конкретном примере рассмотрена эффективность темозоломида, назначенного на раннем этапе диагностики глиобластомы. Показано, что химиолучевая терапия с использованием темозоломида и последующая монокимиотерапия парентеральным Темодалом (темозоломид) хорошо переносятся, способствуют значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими схемами терапии и являются золотым стандартом первой линии терапии у пациентов с глиобластомой.*

**Ключевые слова:** глиобластома, злокачественные глиомы, химиолучевое лечение, химиотерапия, темозоломид

## Введение

Злокачественные глиомы составляют 50–60% всех первичных опухолей центральной нервной системы. Прогноз их лечения неблагоприятный, а качество жизни больных снижается вследствие тяжелых неврологи-

ческих нарушений и осложнений на фоне применяемой терапии. Алгоритм лечения предусматривает хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией [1]. При глиальных опухолях используются противоопухолевые препараты:

темозоломид, нитрозопроизводные (ломустин, нимустин, кармустин, фотемустин), винкристин, прокарбазин, комбинация «ломустин + прокарбазин + винкристин», производные платины (цисплатин, карбоплатин), этопозид, бевацизумаб (в монотерапии или в комбинации с иринотекаином). Наиболее эффективным препаратом в лечении злокачественных глиом признан темозоломид [2].

Темозоломид – алкилирующий препарат, механизм действия которого состоит в присоединении метильной группы к ДНК, что приводит к нарушению структуры последней и гибели клетки [3]. Пероральный темозоломид обладает 100%-ной биодоступностью, а также быстрой и полной всасываемостью в кишечнике.

Необходимо отметить, что препарат включен в стандарты лечения злокачественных глиом



в России и доступен для пациентов. При лечении злокачественных глиом темозоломид назначают в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> в течение пяти суток каждые 28 дней [4]. Длительный прием темозоломида – в течение всего курса радиотерапии приводит к истощению метилгуаниновой метилтрансферазы (МГМТ) – фермента, обеспечивающего клеточную репарацию ДНК и влияющего на прогноз эффективности химиотерапии, даже в отсутствие метилирования МГМТ, что дает надежду на успех лечения [5, 6]. На сегодняшний день стандартом лечения пациентов с глиобластомой в качестве первой линии после удаления или биопсии (после гистологической верификации опухоли) считается проведение комбинированной химиолучевой терапии с использованием темозоломида (его ежедневный прием во время лучевой терапии с последующими поддерживающими курсами химиотерапии данным препаратом) [2]. Добавление темозоломида к лучевой терапии на самых ранних этапах лечения глиобластомой обеспечивает статистически значимое увеличение общей выживаемости и увеличение времени до прогрессирования [3]. Результаты клинических исследований показали, что все больные, получавшие темозоломид в обеих лекарственных формах, отмечали лучшую переносимость внутривенной инфузии по сравнению с пероральным приемом капсул. Наличие двух лекарственных форм расширяет возможности применения темозоломида при злокачественных глиомах, позволяет проводить лечение с наименьшей токсичностью и обеспечивать наиболее высокое качество жизни пациентов в процессе лечения [4].

### Клинический случай 1

Женщина, 40 лет. Заболела остро в июле 2015 г., имел место приступ с потерей сознания. Пациентка была доставлена в клинику бригадой скорой помощи.

При выполнении компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлена опухоль головки хвостатого ядра с поражением мозолистого тела и паравентрикулярных отделов лобной доли справа. 13 июля выполнена операция – удаление новообразований больших полушарий головного мозга с применением нейрохирургической техники под контролем навигации. Гистологически – глиобластома G4. После операции отмечался небольшой неврологический дефицит, обусловленный онемением в левой верхней конечности. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, проведенной 30 июля, показали наличие опухоли правой височно-лобной области с распространением на базальные ядра мозга справа и передние отделы корпуса мозолистого тела, послеоперационной порэнцефалической кисты правой височно-лобной области. Назначены химиолучевая терапия, затем шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. С учетом наличия в послеоперационном периоде периодических головокружений, тошноты и рвоты после приема пищи выбрана парентеральная форма препарата Темодал®. Лучевая терапия начиналась через 25 дней после операции. 3D-планирование выполнялось на планирующей системе Амфора 2.13 с использованием КТ-топометрии и совмещения данных МРТ-сканирования режима T1 для визуализации остаточной опухоли. Облучению (доза 30 Гр) подвергался весь объем головного мозга, затем уменьшенными полями – остаточная опухоль с краем безопасности 1–2 см (суммарная доза до 60 Гр). Лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования на гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-Р1. Одновременно с лучевой терапией (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) пациентка получала темозоломид в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно внутривенно в течение 42 дней. Во время ле-

чения еженедельно проводилось исследование крови с подсчетом числа клеток. Гематологической токсичности на протяжении всего периода химиолучевой терапии не зарегистрировано. Снижения дозы и временной отмены препарата не потребовалось. Спустя четыре недели по завершении комбинированной терапии выполнено шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. Во время первого курса препарат назначали в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение пяти дней с последующим 23-дневным перерывом. С учетом того что на первом цикле гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано, на втором курсе доза увеличена до 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно. В такой же суточной дозе препарат назначали и в последующих циклах. В каждом цикле пациентка принимала препарат в течение пяти дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. На фоне лечения неврологического дефицита не отмечалось. Контрольная МРТ головного мозга показала значительное уменьшение размера зоны патологического накопления контраста и зоны перифокального отека (рис. 1). Ситуация на март 2016 г.: пациентка жива, продолжает работать и вести активный образ жизни, неврологическая симптоматика полностью купирована. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего периода лечения не зафиксировано. Планируется продолжить монокимиотерапию парентеральной формой темозоломида до прогрессирования заболевания с оценкой эффекта (МРТ головного мозга) каждые три месяца.

### Клинический случай 2

Мужчина, 39 лет. Заболел остро, в конце марта 2015 г. появились выраженные головные боли, слабость в правых конечностях, замедленная речь. Бригадой скорой медицинской помощи пациент был доставлен в клинику. При

Онкология

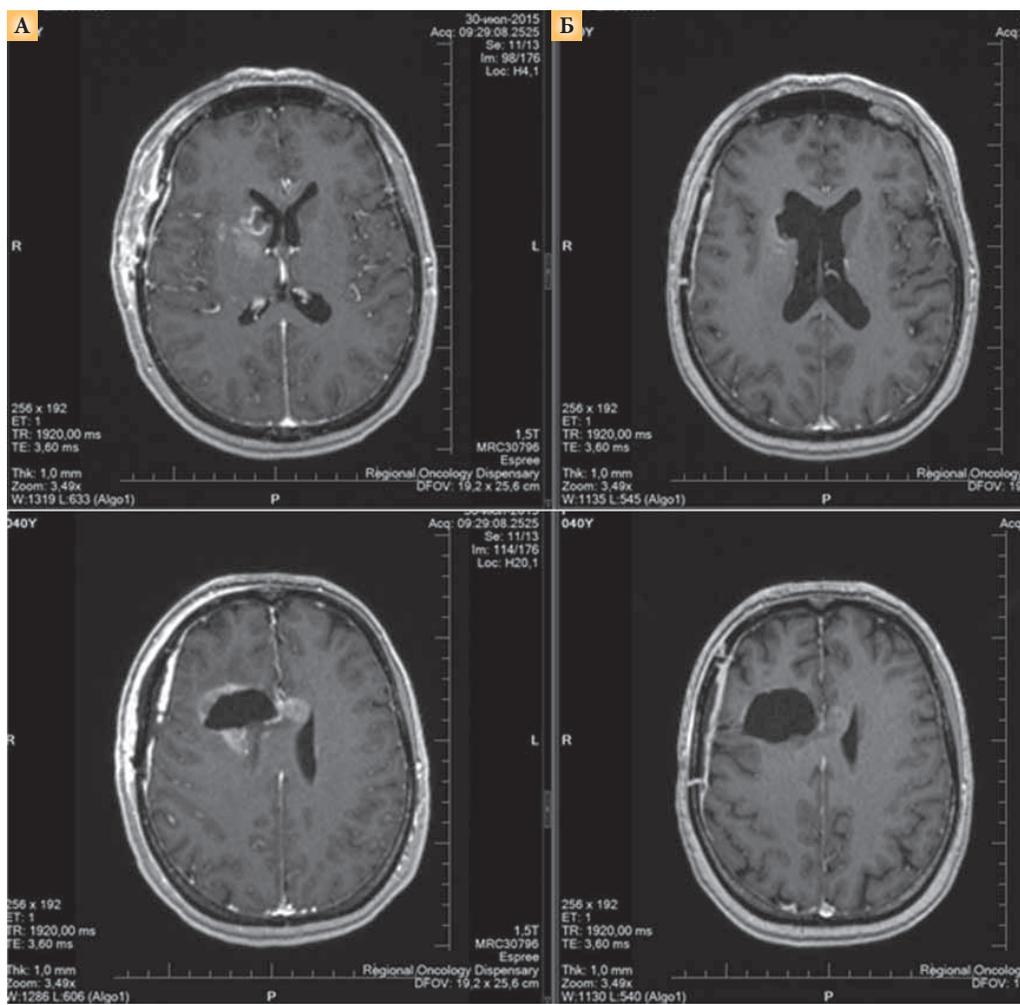


Рис. 1. Результаты МРТ: эффективность химиолучевой терапии у пациентки с глиобластомой (А – после операции, Б – после лучевой терапии и шести курсов монокимиотерапии)

выполнении КТ головного мозга выявлено объемное образование левой лобной доли головного мозга. 13 апреля проведена операция – микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли, островка с применением интраоперационной навигации. Гистологически – глиобластома G4. После операции наблюдался неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза и нарушения речи. Контрольная МРТ головного мозга, проведенная 28 апреля, показала состояние после субтотального удаления опухоли лобно-теменной области головного мозга слева, латеральную дислокацию срединных структур вправо. Лучевая терапия начата через 28 дней

после операции. 3D-планирование выполнено на планирующей системе Амфора 2.13 с использованием КТ-топометрии и совмещения данных МРТ-сканирования режима T1 для визуализации остаточной опухоли. Облучению (доза до 30 Гр) подвергался весь объем головного мозга, затем уменьшенными полями – остаточная опухоль с краем безопасности 1–2 см (суммарная доза до 60 Гр). Лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования на гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-Р1. Одновременно с лучевой терапией (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) пациент получал Темодал® (темозоломид) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно внутривенно в течение

42 дней. Во время лечения еженедельно проводилось исследование крови с подсчетом числа клеток. Гематологической токсичности на протяжении всего периода химиолучевой терапии не зафиксировано. Снижения дозы и временной отмены препарата не потребовалось. Спустя четыре недели по окончании комбинированной терапии проведено шесть курсов монокимиотерапии темозоломидом. Во время первого курса препарат назначали в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение пяти дней с последующим 23-дневным перерывом. С учетом того что на первом цикле гематологической и негематологической токсичности не наблюдалось, во время второго курса дозу увеличили до 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно. В такой же суточной дозе препарат назначали и на последующих циклах. В каждом цикле пациент принимал препарат в течение пяти дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. На фоне лечения наблюдались клинически выраженная положительная динамика, уменьшение неврологического дефицита. Контрольная МРТ головного мозга продемонстрировала значительное уменьшение размера зоны патологического накопления контраста и зоны перифокального отека (рис. 2). Ситуация на март 2016 г.: пациент жив, не работает, но выполняет всю работу по дому, полностью себя обслуживает, сохраняется незначительное нарушение речи. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего лечения не зарегистрировано. Планируется продолжить монокимиотерапию парентеральной формой темозоломида до прогрессирования заболевания с оценкой эффекта (МРТ головного мозга) каждые три месяца.

### Обсуждение

Рассмотренные клинические случаи иллюстрируют потенциальный благоприятный эффект



темозоломида, назначенного на ранних этапах диагностики глиобластомы совместно с лучевой терапией, а также в виде адъювантной монокимиотерапии. Оба пациента продолжают получать парентеральную форму темозоломида с отмечающейся частичной ремиссией.

Данная схема лечения позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования и сохранить качество жизни и социальный статус больных.

Низкая токсичность препарата Темодал® (темозоломид) при внутривенном введении позволяет рекомендовать проведение инфузий в условиях дневного стационара или амбулаторно. При адъювантной химиотерапии риск нежелательных негематологических эффектов выше, в связи с чем расширяются показания к внутривенному введению темозоломида: нарушение глотания, трудности при проглатывании капсул, тяжелая тошнота и рвота при предшествующем приеме капсул, хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Таким образом, наличие двух лекарственных форм расширяет возможности применения темозоломида при злокачественных глиомах [4].

При выборе и проведении терапии глиобластом с дифференцировкой G4 следует учитывать, что заболевание неизлечимо. Медиана выживаемости, как правило, менее года с момента постановки диагноза. Даже в самых благоприятных ситуациях большинство пациентов умирают в течение двух лет. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одно- и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (компенсация неврологического дефицита, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни пациентов [7].

В настоящее время использование лучевой терапии совместно с темозоломидом признано стандартом лечения мультиформной глиобластомы в большинстве стран, в том числе в России. Химиотерапию при глиобластоме предпочтительно начинать совместно с лучевой терапией.

На фоне лучевой терапии и применения темозоломида (75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение всего курса лучевой терапии, а затем 150–200 мг/м<sup>2</sup> в течение пяти суток каждые 28 дней) наблюдалось повышение двухлетней выживаемости при глиобластомах до 27,2%, трехлетней – до 16,7%, четырехлетней – до 13% (при проведении лучевой терапии без темозоломида – 11,2, 3,7 и 3,2% соответственно) [2, 7].

Возможность молекулярной диагностики глиальных опухолей позволяет прогнозировать успех химиотерапии. Пациенты со злокачественными глиомами, у которых отмечается метилирование промотора MGMT, лучше отвечают на терапию темозоломидом. Пациенты с глиобластомой, получавшие терапию темозоломидом на фоне лучевой терапии, при наличии метилированного промотора MGMT имели общую выживаемость 21,7 месяца, а в его отсутствие – только 15,3 месяца. При хромосомном анализе оценка потери гетерозиготности 1p/19q (1p/19q loss) в олигодендроглиальных опухолях предопределяет успех химиотерапии по схеме «ломустин + прокарбазин + винкристин».

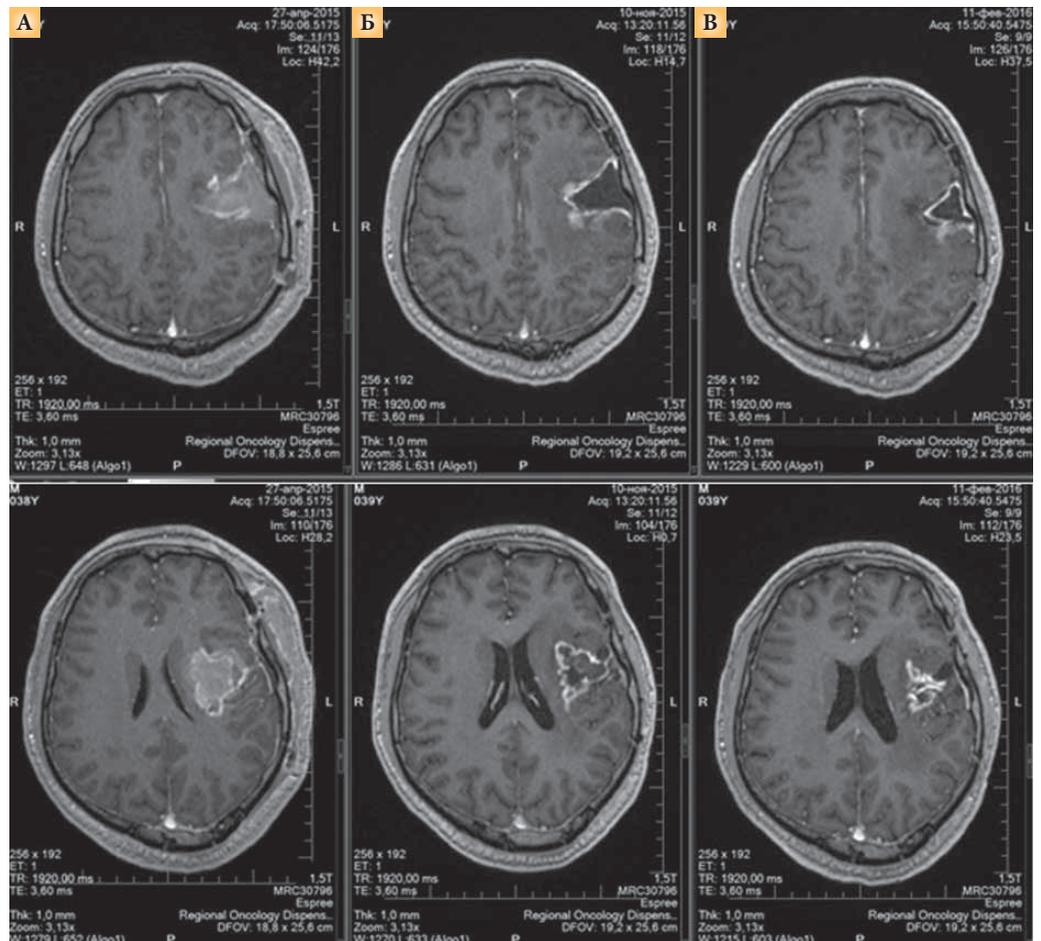


Рис. 2. Результаты МРТ: эффективность химиолучевой терапии у пациента с глиобластомой (А – после операции, Б – после лучевой терапии и монокимиотерапии темозоломидом, В – после шести курсов монокимиотерапии)



тин». Однако результаты ряда работ показывают, что потеря гетерозиготности 1p/19q является показателем меньшей агрессивности опухоли. В лаборатории нашего центра сегодня это становится рутинным исследованием с умеренной стоимостью. Изучается определение корреляции генетических aberrаций в опухолевой ткани и в плазме крови, что позволяет определять тактику лечения и прогноз заболевания на этапе дооперационного обследования [3, 5, 6]. Следующим этапом в развитии лекарственного лечения онкологических заболеваний центральной нервной системы скорее всего станет использование комбинаций современных схем с таргетной терапией. Если предвзятельные данные проводи-

мых исследований подтвердятся, можно будет говорить о том, что выживаемость больных в недалеком будущем увеличится до 25 месяцев при комбинации лучевой терапии с темозоломидом и бевацизумабом. Дальнейшее понимание патогенеза глиальных опухолей поможет разделить их на несколько нозоформ с разным патогенезом, но с общими клиническими и морфологическими проявлениями. Более четкое представление о механизмах развития опухоли будет способствовать целенаправленному и точному использованию таргетных препаратов [8, 9]. Немаловажен и вопрос переносимости химиотерапевтического лечения: в рассмотренных клинических случаях в отсутствие гематологической и негематоло-

гической токсичности удалось сохранить качество жизни и социальный статус пациентов на протяжении всего периода лечения [7, 8].

### Заключение

Химиолучевая терапия с темозоломидом и последующая монокимиотерапия парентеральным препаратом Темодал® (темозоломид) хорошо переносятся и приводят к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими схемами лечения. Подобная схема является золотым стандартом первой линии терапии пациентов с глиобластомой и служит основой для разработки новых высокоэффективных режимов лечения [2, 7–9]. ☺

### Литература

1. Радулеску Г.Г. Темодал – новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом // Онкология. 2002. № 3.
2. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Анисеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 55–79.
3. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 10. P. 987–996.
4. Насхлеташвили Д.Р., Шарабура Т.М. Опыт применения новой лекарственной формы препарата темозоломид: расширяя возможности лечения // Фарматека. 2013. № 8 (261). С. 66–70.
5. Кузнецов В.В. Олигонуклеотидные ингибиторы ДНК-метилтрансферазы 1 человека и их влияние на aberrантное гиперметилование ДНК в раковых клетках: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Кольцово, 2015.
6. Gerson S.L. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 9. P. 2388–2399.
7. Смолин А.В., Конев А.В., Кобяков Г.Л. и др. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга // Фарматека. 2011. № 7. С. 41–49.
8. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment // Genes Dev. 2007. Vol. 21. № 21. P. 2683–2710.
9. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4733–4740.

### Use of Parenteral Temodal® (Temozolomide) in Therapy of Glioblastoma

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.V. Snetkov, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, A.V. Shelekhov

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

*Here we describe a case evaluating efficacy of temozolomide applied at early stage of diagnosing glioblastoma. It was shown that chemo-radiation therapy together with temozolomide and subsequent monochemotherapy with parenteral Temodal (temozolomide) were well tolerated, contributed to significantly increased progression-free survival rate and total survival compared to other therapeutic regimens, and considered as a golden standard of the first-line therapy in patients with glioblastoma.*

**Key words:** glioblastoma, malignant glioma, chemo-radiation therapy, chemotherapy, temozolomide