

Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury

Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0002-3491-9667

Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-4476-8201

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-1741-1733

¹ Koło Naukowe Onkologii Klinicznej, Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.03/j.filipow/f.grydz/m.zeleznicka/t.sarosiek



STRESZCZENIE

Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury

Filipow J.¹, Grydź F.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.²

¹ Koło Naukowe Onkologii Klinicznej, Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Pierwotne nowotwory mózgu w populacji dorosłych pacjentów są stosunkowo rzadkie, ale cechują się często wysoką złośliwością oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Najczęściej występującym pierwotnym złośliwym guzem mózgu u osób dorosłych jest glejak wielopostaciowy (GBM) klasyfikowany według WHO na IV, najwyższy stopień złośliwości. Ryzyko zachorowania jest wyższe u płci męskiej, wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt między 6. a 7. dekadą życia.

Opis przypadku przedstawia obecnie 46-letniego pacjenta zdiagnozowanego 6 lat temu na GBM. Proces terapeutyczny obejmował nieskuteczną radioterapię, chemioterapię temozolomidem oraz schemat PCV. Dopiero po zastosowaniu niestandardowej terapii metronomicznej (MCT) irynotekaniem uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST. Pacjent otrzymał już ponad 90 cykli i od rozpoczęcia leczenia pozostaje niezmiennie w dobrym stanie ogólnym. Mediana całkowitego czasu przeżycia od momentu rozpoznania u leczonych pacjentów z GBM wynosi ok. 8 miesięcy. Natomiast czas, który upłynął od rozpoznania GBM u opisanego chorego, wynosi już 6 lat i zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie pacjentów.

Opisana sytuacja wskazuje na istotność zastosowania terapii niestandardowych w przypadkach, gdy brak przeciwwskazań, a standardowe terapie nie dały pożądanych efektów w postaci stabilizacji lub regresji choroby. W GBM jest jeszcze wiele nieodkrytych mechanizmów etiopatogenetycznych, które mogłyby być w przyszłości

ABSTRACT

Effective Metronomic Chemotherapy with Irinotecan in a Patient with Glioblastoma Multiforme (GBM) – a Case Report and Literature Review

Filipow J.¹, Grydź F.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.²

¹ The Scientific Circle of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

Primary brain tumors are relatively rare in adults, however, they often exhibit high malignancy and short survival time from diagnosis. The most common primary malignant brain tumor in adults is glioblastoma multiforme (GBM), classified by the WHO as grade IV, the highest malignancy grade. The incidence rate is higher in males and increases with age, reaching its peak in the 6th to 7th decade of life. The case report presents a 46-year-old male patient diagnosed with GBM 6 years ago. The therapeutic process included ineffective radiotherapy, temozolomide chemotherapy, and the PCV regimen. However, after applying non-standard metronomic chemotherapy (MCT) with irinotecan, disease stabilization was achieved according to the RECIST criteria. The patient has already received over 90 cycles and remains consistently in good general condition. The median overall survival from diagnosis in treated patients with glioblastoma multiforme is approx. 8 months. However, the time elapsed since the diagnosis of GBM in the described patient is already 6 years, significantly deviating from the average in this group of patients.

The described situation indicates the relevance of applying non-standard therapies in cases where there are no contraindications and standard treatments have failed to achieve the desired effects in terms of disease stabilization or regression. In GBM, there are still many undiscovered etiopathogenetic mechanisms that could potentially be targeted in future treatments of this disease. Metronomic chemotherapy represents a relatively new and less common treatment approach, characterized by minimal toxicity. Therefore, in

celem leczenia tej choroby. MCT jest stosunkowo nową i mało powszechną metodą leczenia oraz wykazuje minimalną toksyczność. W związku z tym warto uwzględnić jej zastosowanie w poszukiwaniu nowych standardowych terapii, zarówno z użyciem irinotecanu, jak i innych leków.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, irinotecan, chemioterapia metronomiczna, długoletnie przeżycie, stabilizacja choroby

Wstęp

Pierwotne nowotwory mózgu w populacji dorosłych pacjentów są stosunkowo rzadkie, ale cechują się często wysoką złośliwością oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 r. w Polsce odnotowano 2 481 zachorowań na guzy mózgu (6,47 na 100 tys. mieszkańców), z czego większość stanowili mężczyźni – 1 302 przypadki. Jeśli chodzi o liczbę zgonów, zarejestrowano 2 936 przypadków (7,65 na 100 tys. mieszkańców), z czego 1 571 stanowili mężczyźni. Wśród zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce guzy mózgu stanowią ok. 3% u kobiet oraz 2,9% u mężczyzn. Nie licząc populacji dziecięcej, w której nowotwory mózgu stanowią najpowszechniejszą grupę nowotworów litych, zarówno pod względem zachorowalności, jak i umieralności, najczęstszą grupą, w której występują guzy mózgu, są młodzi mężczyźni (20–44 lat). Nie stanowią one najpowszechniejszego nowotworu złośliwego w tej grupie wiekowej, jednakże są wiodącą przyczyną umieralności (14%) [1].

Stopień złośliwości histologicznej nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) określa się wg klasyfikacji WHO, w której wyróżnia się stopnie I–IV. Stanowią one orientacyjny wskaźnik do szacowania mediany przeżycia pacjentów. Dla guzów I stopnia medianę przeżycia szacuje się na >10 lat (np. gwiaździak włosowatokomórkowy), II stopnia 5–10 lat (np. gwiaździak rozlany, skąpodrzewiak, glejaki mieszane), III stopnia 2–5 lat (np. guzy anaplastyczne – gwiaździak, skąpodrzewiak, wyściółczak), a IV stopnia <2 lat (np. glejak wielopostaciowy) [2, 3]. Według danych CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) opublikowanych w 2023 r. mediana całkowitego czasu przeżycia (*median overall survival*, mOS) od momentu rozpoznania okazała się najwyższa u pacjentów z oligodendrogliomą (205 miesięcy), a najniższa u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (łac. *Glioblastoma* / *glioblastoma multiforme*, GBM) – ok. 8 miesięcy [4].

Najczęściej występującymi pierwotnymi guzami mózgu są glejaki (łac. *gliomata*). Stanowią one heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z komórek gleju gwiaździstego (astrocytów), skąpowypustkowego (oligodendrocytów) lub wyściółkowego

the pursuit of novel standard therapies, it is worth considering the use of MCT, both with irinotecan and other medications.

Keywords: glioblastoma multiforme, irinotecan, metronomic chemotherapy, long-term survival, stable disease

(ependymocytów) [5]. Oprócz podziału histologicznego, od niecałej dekady bardzo ważną rolę w ich diagnostyce odgrywają cechy molekularne, uwzględnione pierwszy raz w 4. edycji klasyfikacji WHO guzów OUN w 2016 r. [6]. Najnowsza, 5. edycja klasyfikacji została opublikowana w 2021 r. [7].

U dorosłych najczęściej występują gwiaździaki rozlane (łac. *astrocytoma diffusum*), które na podstawie cech histologicznych podzielono w 2016 r. na 3 grupy: gwiaździak rozlany WHO II, gwiaździak anaplastyczny WHO III (łac. *astrocytoma anaplasticum*) oraz GBM WHO IV. Zmiany dokonane w klasyfikacji w 2021 r. obejmowały rozdzielenie gwiaździaków rozlanych na typ pediatryczny oraz dorosły, w którym wyodrębniono 3 grupy: *astrocytoma* IDH-mutant, *oligodendroglioma* IDH-mutant lub z kodelecją 1p/19q oraz *glioblastoma* IDH-wildtype [5, 6, 7, 8]. Udoskonalenie podziału na podstawie obecności mutacji w genie dehydrogenazy izocytrynianowej 1 lub 2 (*isocitrate dehydrogenase*, IDH) jest o tyle istotne, że brak tej mutacji warunkuje gorszy przebieg kliniczny choroby oraz mniej pomyślne rokowanie – guz o takiej cesze określa się jako IDH-wildtype (typ dziki), co obecnie uważane jest za pojęcie tożsame z *glioblastoma* (WHO IV), który jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem mózgu u osób dorosłych [9].

Ryzyko zachorowania na GBM jest wyższe o ok. 1,5x u płci męskiej oraz wzrasta wraz z wiekiem i osiąga szczyt w 6. i 7. dekadzie życia. Dodatkowo zaobserwowano wyższą zapadalność wśród rasy kaukaskiej w porównaniu do azjatyckiej i afrykańskiej. Jedynym potwierdzonym do tej pory czynnikiem ryzyka zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Potencjalnymi czynnikami ryzyka opisanymi do tej pory w literaturze są m.in. promieniowanie elektromagnetyczne, ekspozycja na nitrozoaminy (dym tytoniowy, przetworzona żywność), nadużywanie alkoholu, urazy głowy czy ekspozycja na pestycydy. Istotną rolę w etiopatogenezie GBM pełnią predyspozycje genetyczne obejmujące zmiany w obrębie takich genów jak, np.: *ATRX* (*alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked*), promotora *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*), *TP53* (*tumor protein p53*), *B-RAF* (mutacja V600E), *GATA4* (*GATA-binding protein 4*), *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*), *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*), *MGMT* (*O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*), *WT1* (*Wilms' tumor gene 1*)

czy *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*). Obecność poszczególnych mutacji może wpływać na wartości prognostyczne oraz predykcyjne choroby, a w przyszłości może warunkować dobór terapii celowanych [10, 11, 12].

Glejak wielopostaciowego do niedawna dzielono na 2 typy: pierwotny (*primary GBM*, pGBM) i wtórny (*secondary GBM*, sGBM). Obecnie pGBM jest pojęciem tożsamym z IDH-wildtype, natomiast sGBM może rozwinąć się w wyniku progresji z nowotworów glejowych o niższych stopniach złośliwości (WHO I–III) i z tego względu wykazywać mutację IDH, a co za tym idzie – lepszą prognozę. Charakteryzuje się on także częstszym występowaniem u młodszych pacjentów. W przypadku, gdy nie jest możliwe określenie mutacji IDH, rozpoznanie histopatologiczne opisuje się jako *glioblastoma NOS* (*not otherwise specified*) [4, 10].

Opis przypadku

Mężczyzna, wówczas 40 lat (obecnie 46) został skierowany do Kliniki Neurologicznej z powodu kilkunastosekundowego epizodu drętwienia prawego kącika ust z następowym zasłabnięciem bez utraty przytomności ok. tydzień przed przyjęciem do szpitala. Epizod drętwienia prawego kącika ust z dodatkowym drętwieniem prawej dłoni powtórzył się dwukrotnie – 2 dni przed oraz dzień przed przyjęciem do szpitala. Pacjent został przyjęty przytomny, w stanie ogólnym dobrym, GCS 15 punktów. W wywiadzie – astma (obecnie pacjent nieleczony przewlekłe), nikotynizm od 15 lat, regularnie spożywał małe ilości alkoholu prawie każdego dnia (ok. 2 porcje standardowe / 20 g etanolu), obecne narażenie zawodowe na szkodliwe substancje chemiczne – pyły, kleje, farby, lakiery (stolarz). Według relacji pacjenta w rodzinie nie występowały uchwytne choroby neurologiczne. W wywiadzie onkologicznym – matka zachorowała na raka piersi w wieku 62 lat. W badaniu neurologicznym nie wykazano żadnych odchyłeń od normy. Celem poszerzenia diagnostyki wykonano badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*, MR) głowy (18.08.2017 r.), w którym opisano: w lewej półkuli mózgu otorebkowana, torbielowata struktura o wymiarach 25 x 24 x 27 mm zlokalizowana w wyspie i strukturach głębokich, otoczona strefą obrzęku z następczym zwężeniem bruzdy bocznej. W części centralnej w obrazach T1 hipointensywna, hiperintensywna w T2, izointensywna w obrazach FLAIR. Po podaniu kontrastu torebka zmiany o grubości 2–7 mm ulega obrączkowatemu, intensywnemu wzmocnieniu. Obraz MR określono jako niejednoznaczny oraz zaproponowano uwzględnienie w różnicowaniu torbielowatej zmiany rozrostowej oraz zmiany zapalnej (w tym pasożytniczej). Podczas hospitalizacji stosowano leczenie przeciwobrzękowe (deksame-

tazon) i przeciwpadaczkowe (karbamazepina). Jednorazowo wystąpił epizod drętwienia prawej połowy twarzy. W badaniu RTG klatki piersiowej oraz EKG nie wykazano nieprawidłowości (21.08.2017 r.). Pacjent został zakwalifikowany do operacji guza lewego płata skroniowego i przeniesiony do innego szpitala w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym.

Pacjent został poddany lewostronnej kraniotomii pterionalnej (25.08.2017 r.), przy pomocy której usunięto część guza zlokalizowanego w lewym płacie skroniowym (dominująca półkula mózgu) – operacja nieradykalna. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań. Badanie histopatologiczne zmiany wykazało obecność *glioblastoma NOS* (WHO IV) z mikromartwicą, komórkami o cechach pleomorfizmu i proliferacją mikronaczyń. Chory został wypisany do domu w stanie ogólnym i neurologicznym dobrym z zaleceniem konsultacji u onkologa radioterapeuty. Do leczenia przeciwpadaczkowego karbamazepiną w dawce 400 mg 2 x dziennie dołączono lewetyracetam w dawce 500 mg 2 x dziennie.

Pacjent został zdyskwalifikowany z jednoczesnej radiochemioterapii adjuwantowej z powodu podwyższonych wartości enzymów wątrobowych (14.09.2017 r.). Zdecydowano o rozpoczęciu radioterapii uzupełniającej (27.09–1.10.2017 r.). Po zastosowaniu dawki 1000 cGy/g stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego, narastające spowolnienie psychoruchowe oraz okresowe bóle głowy. Po włączeniu intensywnego leczenia przeciwobrzękowego uzyskano poprawę stanu ogólnego i wznowiono radioterapię. Chory został wypisany do domu w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym. Podczas kolejnej hospitalizacji (2–26.10.2017 r.) choremu podano na obszar łoża pooperacyjnej i guza resztkowego z marginesem dawkę 5400 cGy/g we frakcjach po 200 cGy/g techniką IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). Tolerancja leczenia była dobra, pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym. Według relacji pacjenta w okresie radioterapii częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień oraz pojawiły się problemy z pamięcią.

Zdecydowano o rozpoczęciu chemioterapii adjuwantowej z zastosowaniem temozolomidu (TMZ) (2.11.2017–18.04.2018 r.). Pacjent otrzymał dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 72 kg, wzrost – 173 cm, powierzchnia ciała (*body surface area*, BSA) – 1,85 m² (wzór DuBois). Pacjent otrzymał TMZ p.o. w dawce 275 mg przez 5 dni w 1. cyklu, a w następnych – 370 mg przez 5 dni w cyklach co 28 dni. Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Com-

prehensive Cancer Network (NCCN) oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. Po podaniu 6 cykli TMZ zakończono leczenie z powodu progresji choroby. Według relacji pacjenta w okresie chemioterapii temozolomidem częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień.

Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii w schemacie PCV (PCB, CCNU, VCR) (1.05.2018–16.11.2019 r.). Otrzymał dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 72 kg, wzrost – 173 cm, BSA – 1,85 m² (wzór Dubois): lomustyna (CCNU) 200 mg p.o. w dniu 1., prokarbazyna (PCB) 100 mg p.o. (2 kapsułki po 50 mg) w dniach 8.–21. (14 dni), winkrystyna (VCR) 2 mg we wlewie i.v. w dniach 8. i 29. w cyklach co 6 tygodni (42 dni). Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, a częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień. W wykonywanych okresowo badaniach MR mózgu powiększały się stopniowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany (początkowo rozważano pseudoprogresję). W badaniu MR mózgu 13.11.2019 r. komponenty torbielowate w obrębie zmiany mierzyły – największa do 46 x 28 mm w płaszczyźnie strzałkowej (poprzednio podobnie mierzone w płaszczyźnie strzałkowej 41 x 28 mm). Zakończono leczenie po podaniu 11 cykli.

Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii niestandardowej z użyciem irynotekanu (CPT-11) ze względu na odnotowaną progresję po CTH PCV. Zastosowano terapię metronomiczną w stałej dawce 200 mg irynotekanu we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni (6.12.2019–10.03.2020 r.). Zaplanowane leczenie nie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN. Tolerancja leczenia była dobra. Z niewiadomych przyczyn leczenie zostało zakończone po podaniu 7 dawek (ostatnia dawka 10.03.2020 r.)

Po zakończonym leczeniu wykonano badanie MR mózgu (18.03.2020 r.), w którym uwidoczniono komponenty torbielowate o stabilnych wymiarach – największa o wymiarach 47 x 28 mm. Zmniejszył się obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza do 10 x 5 mm (poprzednio 12 x 8 mm). Pozostały obraz mózgowia wyglądał podobnie jak poprzednio.

W kwietniu 2020 r. pacjent zgłosił się do innego ośrodka zajmującego się leczeniem onkologicznym. Chorego oceniono w skali Karnofsky'ego na 90 punktów, a w skali ECOG/WHO na stopień 1. Wznowiono chemioterapię z zastosowaniem irynotekanu – leczenie trwa do dzisiaj w stałej dawce 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni. Stosowane leczenie nie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN [2, 13, 14]. Tolerancja leczenia od początku terapii pozostaje dobra. Pacjent niezmiennie w stanie ogólnym dobrym. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST (*stable disease*, SD). Na początku 2022 r. nasiliły się napady padaczkowe – obecnie występują ze zmienną częstotliwością 0–3 na tydzień (pacjent pod opieką neurologa). Aktualnie leczenie przeciwpadaczkowe pacjenta wygląda następująco: karbamazepina 2 x 400 mg/dzień, lewetyrace-tam 2 x 1250 mg/dzień, klonazepam 0,5 mg doraźnie w razie wystąpienia objawów padaczki. Dodatkowo pacjent przyjmuje deksametazon w dawce 2 mg rano i w południe, omeprazol 1 x 20 mg/dzień, potas 600 mg rano, 1200 mg w południe i 600 mg wieczorem. Pacjent od postawienia rozpoznania zrezygnował z palenia papierosów oraz pozostaje w abstynencji. Postanowił nie wracać do pracy oraz zrezygnował z jazdy samochodem ze względu na kłopoty z pamięcią (szczególnie krótkotrwałą), lekkie, ale dokuczliwe spowolnienie psychoruchowe, które pojawiło się po radioterapii i niemożliwe do przewidzenia napady padaczkowe. Kontrolny MR mózgu wykonywany jest co 3 miesiące. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego został przedstawiony w tabeli 1.

Tabela 1. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego

Data	Procedura	Uwagi
18–22.08.2017 r.	hospitalizacja w Klinice Neurologicznej	<ul style="list-style-type: none"> pacjent przytomny, w stanie ogólnym dobrym, GCS 15 w badaniu neurologicznym nie wykazano żadnych odchyśleń od normy; podczas hospitalizacji stosowano leczenie przeciwo-brzękowe i przeciwpadaczkowe; jednorazowo wystąpił epizod drętwienia prawej połowy twarzy pacjent został przeniesiony do innego szpitala w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym w celu wycięcia zmiany
18.08.2017 r.	MR głowy	<ul style="list-style-type: none"> w lewej półkuli mózgu obecna otorebkowana, torbielowata struktura o wymiarach 25 x 24 x 27 mm zlokalizowana w wyspie i strukturach głębokich, otoczona strefą obrzęku z następczym zwężeniem bruzdy bocznej. W części centralnej w obrazach T1 hipointensywna, hiperintensywna w T2, izointensywna w obrazach FLAIR; po podaniu kontrastu torebka zmiany o grubości 2–7 mm ulega obrączkowatemu, intensywnemu wzmocnieniu obraz MR określono jako niejednoznaczny oraz zaproponowano uwzględnienie w różnicowaniu torbielowatej zmiany rozrostowej oraz zmiany zapalnej (w tym pasożytniczej)

Data	Procedura	Uwagi
21.08.2017 r.	RTG klatki piersiowej EKG	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa w odcinku piersiowym; poza tym bez odchyłań • EKG bez nieprawidłowości
22–30.08.2017 r.	hospitalizacja w Klinice Nowotworów Układu Nerwowego	
25.08.2017 r.	kraniotomia pterionalna lewostronna	usunięcie części guza – operacja nieradykalna; bez powikłań pooperacyjnych
29.08.2017 r.	badanie histopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • glioblastoma NOS (WHO IV) • naciek gwałtowny z obecnością mikromartwicy komórek z cechami pleomorfizmu i proliferacji mikronaczyń
27.09– 1.10.2017 r.	radioterapia adjuwantowa	dawka 1000 cGy/g – stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego, narastające spowolnienie psychoruchowe oraz okresowe bóle głowy; włączono intensywne leczenie przeciwozłuszczeniowe, uzyskano poprawę stanu ogólnego i wznowiono radioterapię
2.10– 26.10.2017 r.		dawka 5400 cGy/g we frakcjach po 200 cGy/g techniką IMRT; tolerancja leczenia dobra
2.11.2017 r. – 18.04.2018 r.	chemioterapia temozolomidem	<ul style="list-style-type: none"> • podano 6 cykli • 1. cykl – dawka 275 mg przez 5 dni • cykle 2.–6. – 370 mg przez 5 dni w cyklach co 28 dni • leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią • według relacji pacjenta w trakcie CTH częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień
28.11.2017 r.	MR mózgu	zmiany pooperacyjne w lewej okolicy skroniowej z nieregularną łożą zawierającą krew; przyśrodkowo i powyżej łoża (w wyspie) guzowata zmiana 32 x 34 mm ze wzmocnieniem w części centralnej, o wymiarach 21 x 20 mm w płaszczyźnie poprzecznej z efektem masy pod postacią ucisku okolicznych bruzd, bez obrzęku wokół; innych zmian nie uwidoczniiono
1.02.2018 r.	EEG	zapis wykazuje niewielkie zmiany ogniskowe w lewej okolicy skroniowo-czołowej i centralnej
7.02.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • brak badania do porównania. • guz o średnicy 28 mm (pomiar uwzględnia żywą brzeżną część guza, ulegającą wyraźnemu wzmocnieniu kontrastowemu); guz otoczony strefą obrzęku; minimalny efekt masy z przewężeniem trzonu komory bocznej lewej • na drodze dojścia chirurgicznego rozsiane depozyty hemosyderyny
1.05.2018 r. – 16.11.2019 r.	chemioterapia w schemacie PCV	<ul style="list-style-type: none"> • lomustyna (CCNU) 200 mg p.o. w dniu pierwszym • prokarbazyna (PCB) 100 mg p.o. (2 kapsułki po 50 mg) w dniach 8.–21. (14 dni) • winkrystyna (VCR) 2 mg we wlewie i.v. w dniach 8. i 29. • podano w cyklach co 6 tygodni (42 dni) • leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, a częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień • zakończono leczenie po podaniu 11 cykli – progresja
6.09.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 28.11.2017 r. zmiana guzowata ma odmienne wymiary i obraz morfologiczny; zarys guza bardziej nieregularny • wymiary guza w płaszczyźnie poprzecznej 29 x 18 mm (wcześniej 21 x 20 mm), silniejsze kontrastowe wzmocnienie brzeżne, większy obrzęk wokół guza, efekt masy nie narasta • zmiany w obrazie guza mogą być efektem leczenia – do kontroli w krótszym terminie
5.12.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 28.11.2017 r. nieco mniejsze obszary wzmocnienia kontrastowego brzegów guza • w otoczeniu zmian w obrębie istoty białej – większy obszar nieprawidłowego sygnału T2W – prawdopodobnie nakładające się zmiany po leczeniu • pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
24.04.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 5.12.2018 r. powiększyły się wzmocniające się obwodowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 31 x 25 mm (poprzednio 22 x 17 mm) • komponenta lita zmiany jest nieco mniejsza niż poprzednio – o wymiarach 15 x 10 mm (poprzednio 17 x 11 mm) • pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio

Data	Procedura	Uwagi
30.07.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 24.04.2019 r. powiększyły się wzmacniające się obwodowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 38 x 30 mm (poprzednio 31 x 25 mm) komponenta lita zmiany jest nieco mniejsza niż poprzednio, o wymiarach 12 x 8 mm (poprzednio 15 x 10 mm) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
13.11.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 30.07.2019 r. powiększyły się komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 46 x 28 mm w płaszczyźnie strzałkowej (poprzednio podobnie mierzone w płaszczyźnie strzałkowej 41 x 28 mm) obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza podobny jak poprzednio (12 x 8 mm w płaszczyźnie poprzecznej) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
6.12.2019 r. – 10.03.2020 r.	chemioterapia metronomiczna (MCT) irynotekanem	podano 7 dawek po 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni; przerwano leczenie bez wyjaśnienia, mimo dobrej tolerancji
18.03.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 13.11.2019 r. komponenty torbielowate stabilne – największa o wymiarach 47 x 28 mm zmniejszył się obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza do 10 x 5 mm (poprzednio 12 x 8 mm) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
16.04.2020 r. – do teraz	wznowienie MCT irynotekanem	dawkowanie: 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni; tolerancja leczenia: dobra
29.06.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu od badania z 18.03.2020 r. komponenty torbielowate dyskretnie mniejsze – największa o wymiarach 45 x 25 mm (poprzednio 47 x 28 mm); obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza jak poprzednio do 10 x 5 mm pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
28.08.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 29.06.2020 r. torbielowaty obszar zmian pooperacyjnych nieco mniejszy niż poprzednio, o wymiarach 45 x 17 x 41 mm (poprzednio 48 x 20 x 45 mm) w części litej guza obszar wzmocnienia podobnie jak poprzednio (10 x 5 mm) w przedniej części lewego płata czołowego ognisko wzmocnienia kontrastowego 6 x 5 mm (poprzednio ok. 2 mm) otoczone strefą obrzęku – podejrzenie przerzutu do lewego płata czołowego układ komorowy nieposzerzony, nieprzemieszczony, bez cech ucisku pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
28.09.2020 r.	MR mózgu	stabilizacja zmian w obrębie mózgowia
19.06. 2021	MR mózgu	bez progresji
13.10.2021	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu z poprzednim badaniem bez istotnych różnic punktowe ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą (segment 8. w obu badaniach, obecnie im. 54, poprzednio im. 53) wydaje się śladowo większe/wyraźniejsze – do dalszej kontroli bez uchwytnych nowych ognisk
19.10.2021	trzecia dawka szczepionki na COVID	
27.01.2022	objawy	zwiększenie częstotliwości napadów padaczkowych, przyspieszenie diagnostyki MR mózgu
25.02.2022	MR mózgu	w porównaniu do poprzedniego badania widoczne śladowo niewielkie ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą; pozostałe obszary bez wyraźnych zmian
20.07. 2022	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> bez istotnych różnic w obrazie zmian lewej półkuli poprzednio opisywane punktowe ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą jest niewidoczne brak nowych ognisk wzmocnienia
18.11.2022	MR mózgu	obraz stabilny
08.03.2023	MR mózgu	obraz stabilny
24.05.2023	MR mózgu	obraz stabilny
25.09.2023	MR mózgu	obraz stabilny
5.02.2024	MR mózgu	obraz stabilny

Omówienie

Leczeniem z wyboru w przypadku guzów wewnątrzczaszkowych jest zabieg chirurgiczny, co wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań pooperacyjnych w postaci m.in. deficytów neurologicznych. W tym celu niezbędne jest uprzednie rozpoznanie histologiczne. Jednakże niektóre zmiany z bardzo dużym prawdopodobieństwem mogą być rozpoznane na podstawie badań obrazowych głowy, co stanowi odstępstwo od reguły (m.in. glejaki o typowym obrazie MR). Celem leczenia chirurgicznego w nowotworach OUN może być (w zależności od obrazu klinicznego): radykalne usunięcie makroskopowe guza z pozostawieniem prawidłowej tkanki nerwowej i glejowej lub częściowe usunięcie guza oraz uzyskanie efektu cytoredukcyjnego i zmniejszenie ciasnoty wewnątrzczaszkowej [2]. Jeśli chodzi o glejaki złośliwe praktycznie niemożliwe jest całkowite usunięcie guza ze względu na rozległe naciekający charakter takich zmian, dodatkowym utrudnieniem bywa lokalizacja zmiany w obrębie ważnych czynnościowo struktur. Podsumowując – operacje mają charakter nieradykalny. W przypadku braku efektu leczenia adjuwantowego niezbędna może okazać się paliatywna reoperacja w celu zmniejszenia objawów wynikających z efektu masy spowodowanego przez narastający guz [13]. W opisanym przypadku pacjent został poddany częściowej resekcji guza, głównie ze względu na to, że zmiana dotyczyła półkuli dominującej pacjenta (lewy płot skroniowy). Rozleglejsze wycięcie zmiany mogłoby spowodować duże ubytki w funkcjach neurologicznych pacjenta, czego udało się uniknąć.

Ze względu na to, że glejaki złośliwe mają charakter rozległe naciekający, standardem postępowania jest radioterapia pooperacyjna (RTH). Według wytycznych zalecanym postępowaniem I linii w przypadku GBM jest jednoczasowa radiochemioterapia (RCTH) z zastosowaniem temozolomidu w dawce 75 mg/m² dziennie, a następnie chemioterapia adjuwantowa (CTH) temozolomidem w dawce 150–200 mg/m² przez 5 dni co 28 dni w 6 cyklach (możliwość wydłużenia do 12 cykli) – tak zwany protokół Stupp [15]. Taka forma terapii preferowana jest głównie u chorych ≤70. roku życia w dobrym stanie sprawności ogólnej (w skali Karnofsky'ego ≥60 punktów) [2, 13, 16]. W porównaniu do samej RTH zastosowanie jednoczasowej RCTH u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym (*newly diagnosed GBM*, ndGBM) wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie istotną korzyść w zakresie przeżycia [15]. Najsilniejszym prognostycznym markerem korzystnego wyniku leczenia TMZ w tej grupie chorych jest metylacja promotora genu *MGMT* [17]. W opisanym przypadku odstąpiono od jednoczasowej RCTH ze względu

na podwyższone stężenia enzymów wątrobowych pacjenta. W zamian za to wykonano RTH, po której pacjent rozpoczął adjuwantową CTH temozolomidem w standardowych dawkach.

Chemioterapeutykami względnie dobrze przenikającymi przez barierę krew–mózg (*blood–brain barrier*, BBB) oprócz temozolomidu są m.in. pochodne nitrozomocznika (karmustyna – BCNU, lomustyna – CCNU, nimustyna – ACNU), prokarbazyna (PCB) czy irynotekan [2, 18]. Jeśli CTH adjuwantowa temozolomidem jest nieskuteczna można zastosować chemioterapię w schemacie PCV (PCB, CCNU, VCR – winkrystyna) albo pochodną nitrozomocznika w monoterapii [14, 13]. W przypadku dalszej progresji GBM nadzieją na dalsze leczenie pozostaje zastosowanie innych niestandardowych chemioterapeutyków, immunoterapii lub terapii ukierunkowanych na konkretne cechy molekularne nowotworu. Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne uwzględniały terapię z użyciem m.in. bewacyzumabu w monoterapii lub w połączeniu z irynotekaniem, leków celowanych na EGFR, nivolumabu, etopozydu i innych. Relatywnie nową i obiecującą metodą leczenia ndGBM oraz nawracającego (*recurrent glioblastoma*, rGBM) jest zastosowanie terapii TFields (*Tumor Treating Fields*). Jej celem jest hamowanie podziałów w obrębie komórek nowotworowych poprzez działanie zmiennych pól elektrycznych o niskim natężeniu. Wytyczne NCCN uznają zastosowanie tej terapii w ndGBM jako kategorię 1. zaleceń leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów ocenionych w skali Karnofsky'ego na ≥60 punktów, niezależnie od statusu promotora *MGMT* (obecna metylacja, brak metylacji, status nieokreślony), a w przypadku rGBM lub progresji nowotworu mimo zastosowanego wcześniej leczenia, stanowią kategorię zaleceń 2B [14].

W opisanym przypadku zastosowano leczenie niestandardowe w postaci chemioterapii metronomicznej (*metronomic chemotherapy*, MCT), która polega na podawaniu dostępnych i dobrze poznanych leków przeciwnowotworowych w małej dawce każdego dnia lub w krótkich odstępach czasowych. Taka forma terapii warunkuje lepszą tolerancję leczenia i minimalizuje ryzyko wystąpienia możliwych efektów ubocznych w porównaniu do standardowej CTH [19]. U opisanego pacjenta zastosowano irynotekan, który jest standardem w leczeniu chorych na raka jelita grubego czy raka trzustki w dawce 180 mg/m². Od ponad 4 lat pacjent otrzymuje lek w niezmiennej dawce 200 mg i.v. co 14 dni – do tej pory zastosowano już ponad 90 cykli. Według wytycznych ESMO i NCCN zastosowanie irynotekanu (w połączeniu z bewacyzumabem) może być rozważane przy leczeniu nawracających, opornych na leczenie GBM [13, 14]. Jednakże wytyczne nie uwzględniają zastosowania ani monoterapii ani MCT irynotekaniem.

Wnioski

Mediana całkowitego czasu przeżycia od momentu rozpoznania u leczonych pacjentów z GBM wynosi ok. 8 miesięcy [4]. Natomiast czas jaki upłynął od rozpoznania GBM u opisanego chorego wynosi już 6 lat i zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie chorych. W literaturze można odnaleźć przypadki pacjentów z GBM, których czas przeżycia odbiega od średniej, jednakże żaden z nich nie uwzględnia zastosowania MCT z irynotekaniem [20, 21]. Ogromnym wyzwaniem w terapii nowotworów mózgu jest odnalezienie leków, które po pierwsze będą w wystraszającym stężeniu przekraczać BBB, a po drugie wykażą istotne działanie na komórki nowotworowe, nie atakując przy tym zdrowych komórek. Obiecującą rolę pełni tutaj nanotechnologia – tworzenie celowanych liposomalnych nośników leków. Opisana sytuacja wskazuje na istotność zastosowania terapii niestandardowych w przypadkach, w których brak przeciwwskazań, a standardowe terapie nie dały pożądanego efektów w postaci stabilizacji lub regresji choroby. W GBM jest jeszcze wiele nieodkrytych mechanizmów etiopatogenetycznych, które mogłyby być w przyszłości celem leczenia tej choroby. Chemioterapia metronomiczna jest stosunkowo nową i mało powszechną metodą leczenia oraz wykazuje minimalną toksyczność. W związku z tym warto uwzględnić jej zastosowanie w poszukiwaniu nowych standardowych terapii, zarówno z użyciem irynotekanu, jak i innych leków.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
2. Fijuth J., Dziadziuszko R., Biernat W. i in.: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (aktualizacja z 2014 r.). W: Krzakowski M., Warzocha K., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Gdańsk: Via Medica; 2013. 34–68.
3. Kwaśniewska D.: Pierwotne i wtórne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W: Stec R., Smoter M., Deptała A., red. Onkologia. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 132–140.
4. Ostrom Q.T., Price M., Neff C. i in.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol* 2023; 25(Suppl 4): iv1-iv99.
5. Frosch M.P.: Ośrodkowy układ nerwowy. W: Olszewski W.T., red. Robbins Patologia. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. 1025–1032.
6. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. i in.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820.
7. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. i in.: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology* 2021; 23(8): 1231–1251.
8. Sejda A., Grajkowska W., Trubicka J. i in.: WHO CNS5 2021 Classification of Gliomas: A Practical Review and road Signs for Diagnosing Pathologists and Proper Patho-Clinical and Neuro-Oncological Cooperation. *Folia Neuropathol* 2022; 60(2): 137–152.
9. Brat D.J., Aldape K., Colman H. i in.: cIMPACT-NOW update 5: Recommended Grading Criteria and Terminologies for IDH-Mutant Astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020; 139(3): 603–608.
10. Grochans S., Cybulska A.M., Simińska D. i in.: Epidemiology of Glioblastoma Multiforme – Literature Review. *Cancers* 2022; 14(10): 2412.
11. Hanif F., Muzaffar K., Perveen K. i in.: Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(1): 3–9.
12. Iyer K., Saini S., Bhadra S. i in.: Precision medicine advancements in glioblastoma: A systematic review. *Biomedicine (Taipei)* 2023; 13(2): 1–13.
13. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J. i in.: High-Grade Glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Treatment AND Follow-Up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii93–101.
14. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2024 – May 31, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (accessed: 4.06.2024).
15. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i in.: Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
16. Timmermann C.: 'Just Give me the best Quality of Life Questionnaire': The Karnofsky Scale and the History of Quality of Life Measurements in Cancer Trials. *Chronic Illn* 2013; 9(3): 179–90.
17. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. i in.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003.
18. Takano S., Kamiyama H., Mashiko R. i in.: Metronomic Treatment of Malignant Glioma Xenografts with Irinotecan (CPT-11) Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth. *J Neurooncol* 2010; 99(2): 177–85.
19. Jan N., Sofi S., Quayoom H. i in.: Metronomic Chemotherapy and Drug Repurposing: A Paradigm Shift in Oncology. *Heliyon* 2024; 10(3): e24670.
20. Rojek A., Zub W.L., Waliszewska-Prosół M. i in.: Wieloletnie przeżycie chorych z glejakiem wielopostaciowym – opis przypadków. *Pol Prz Neurol* 2015; 12(2): 107–115.
21. Schwenecker K., Clemm C., Brügel M. i in.: Effective Long-Term Treatment with Bevacizumab for Relapsed Glioblastoma: Case Report and Review of the Literature. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3: 29.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital
LUX MED Onkologia
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl
