

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТЕМОЗОЛОМИДА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ

*Т.М. Шарабура, О.Н. Давыдова, М.М. Пименова,
А.А. Ложков, К.Н. Сыролева*

*Челябинский областной клинический онкологический диспансер,
Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск*

Цель: оценка переносимости темозоломида при пероральном приеме и внутривенном введении для оптимизации лечения больных со злокачественными глиомами. С августа 2012 по декабрь 2013 г. 18 больных со злокачественными глиомами головного мозга получали последовательно темозоломид перорально (24 цикла) и внутривенно (29 циклов) в процессе адъювантной химиотерапии (АХТ) в дозе 150–200 мг/м² 5 дней 28-дневного цикла. Тошнота 1–2-й степеней тяжести отмечена всеми больными (n = 18), получавшими капсулы темозоломида в течение всех 24 циклов АХТ. Рвота 1-й степени тяжести была у 16 из 18 больных при проведении 18 из 24 циклов АХТ. Диспепсия 1-й степени тяжести отмечена у 10 из 18 больных в процессе 12 из 24 циклов АХТ с применением капсул темозоломида. При внутривенном введении темозоломида тошнота 1-й степени была у 2 из 18 больных, во время проведения 4 из 29 циклов АХТ. Все больные, включенные в исследование и получавшие темозоломид в двух лекарственных формах, отметили лучшую переносимость внутривенной инфузии в сопоставлении с пероральным приемом капсул. Ограничения применения лиофилизата связаны с необходимостью нахождения больного в медицинском учреждении. Вместе с тем низкая токсичность темозоломида при внутривенном введении позволила рекомендовать проведение инфузий и в условиях дневного стационара или амбулаторно. В процессе проведения адъювантной химиотерапии риск нежелательных негематологических эффектов несколько выше и в связи с этим шире показания к внутривенному введению темозоломида у больных с нарушением глотания различной этиологии и у детей младшего возраста.

Ключевые слова: темозоломид, глиомы, лиофилизат для внутривенной инфузии.

Лечение злокачественных глиом является одной из самых сложных проблем в нейроонкологии. Среди всех злокачественных глиом особое место занимают глиобластомы, отличающиеся агрессивным течением и резистентностью к стандартной терапии. Наиболее значимых успехов в лечении этих опухолей за последние 10 лет удалось добиться за счет включения в схему лечения нового алкилирующего препарата – темозоломида.

В 2004 г. в исследовании III фазы, проведенном Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), получены результаты, указывающие на увеличение медианы выживаемости и 2-летней выживаемости у больных глиобластомой, которые получали лучевую терапию и одновременно, а затем и адъювантно принимали темозоломид [1]. Преимущество химиолучевой терапии отмечено во всех клинических прогно-

стических подгруппах, включая больных 60–70 лет. Наиболее значимым фактором, позволяющим предсказать результат лечения и эффективность темозоломида, было метилирование промотора MGMT. Определение метилирования гена MGMT позволило выделять подгруппу больных, которым применение темозоломида позволило обеспечить наибольшую выживаемость [2, 3]. С момента получения результатов исследования комбинированный режим, включающий проведение лучевой терапии с ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 40-й дни лучевой терапии) с последующими 6 циклами темозоломида в адъювантном режиме (150–200 мг/м²/сут внутрь 1–5-й дни каждые 28 дней), стал стандартом лечения злокачественных глиом.

Вместе с тем, не всем пациентам можно назначать пероральную форму препарата. К этой группе относятся пациенты с наруше-

нием функции глотания вследствие повышения внутричерепного давления или поражения ствола головного мозга; пациенты, неспособные принимать препараты внутрь из-за нарушения проходимости желудочно-кишечного тракта, неукротимой тошноты и рвоты или другой сопутствующей патологии, нарушающей системное всасывание лекарственного средства, а также дети. Решить эту проблему и расширить возможности применения темозоломида удалось благодаря разработке внутривенной формы препарата.

Результаты ряда исследований, проведенных на приматах (кроме человекообразных) [4], собаках и крысах [5], показали одинаковые профили фармакокинетики (ФК) темозоломида в плазме после приема внутрь или внутривенного введения. Профиль фармакокинетики двух лекарственных форм в эквивалентных дозах оказался сопоставимым при внутривенном введении лиофилизата в течение 90 мин [6].

Заслуживают внимание результаты многоцентрового открытого рандомизированного перекрестного исследования по сравнению ФК внутривенной и пероральной форм темозоломида [7]. Основной целью исследования была оценка сопоставимого системного действия (C_{max} и AUC) темозоломида и его активного метаболита МТТС при внутривенном введении и пероральном приеме. Были рандомизированы 22 пациента, получавшие терапию темозоломидом в течение 5 дней (пероральный прием препарата один раз в день в течение 4 дней и однократное внутривенное введение темозоломида на 3-й или на 4-й день). В этом исследовании для внутривенного введения была выбрана доза темозоломида 150 мг/м^2 , утвержденная для первого цикла лечения пациентов с рецидивами глиом. Результаты этого исследования показали, что внутривенное введение в течение 90 мин и пероральный прием темозоломида в эквивалентной дозе соответствовали критериям эквивалентности доз, исходя из отношения средних величин AUC и C_{max} для темозоломида и МТТС [7]. Авторы исследования отметили хорошую переносимость внутривенной формы темозоломида. Возникшие во время применения препарата нежелательные явления соответствовали ранее зарегистрированным у пациентов с рецидивирующей глиомой, принимавших пероральную форму темозоло-

мида, за исключением местных реакций при внутривенном введении. Реакции в месте инъекции были легкими и преходящими [7]. Полученные результаты позволили рекомендовать внутривенное введение темозоломида по показаниям и схемам, утвержденным для пероральной формы препарата.

В России темозоломид зарегистрирован для применения в комплексной терапии злокачественных глиом в 2001 г. Накопленный опыт показал эффективность и хорошую переносимость препарата в форме капсул для перорального приема. В 2012 г. зарегистрирована новая лекарственная форма темозоломида – лиофилизат – для приготовления раствора для внутривенной инфузии. Присутствие в клинической практике двух лекарственных форм послужило основанием для сопоставления переносимости и оценки побочных эффектов темозоломида при различных путях введения.

Цель исследования заключалась в оценке переносимости и нежелательных эффектов темозоломида при пероральном приеме и внутривенном введении для оптимизации выбора лекарственной формы препарата и улучшения качества жизни в процессе лечения больных со злокачественными глиомами.

Материал и методы. В радиологическом отделении Челябинского областного клинического онкологического диспансера с августа 2012 по декабрь 2013 г. темозоломид в форме лиофилизата получили 18 больных со злокачественными глиомами в возрасте от 30 до 67 лет; характеристика представлена в табл. 1. Все больные были оперированы и имели морфологическую верификацию. Преобладали больные с первичной глиобластомой ($n = 13$). У 5 больных был рецидив анапластической астроцитомы.

Четырем больным темозоломид вводился внутривенно за час до сеанса облучения в дозе 75 мг/м^2 в течение 40 дней курса лучевой терапии (ЛТ) с последующей адъювантной химиотерапией. Назначение внутривенной инфузии было связано с проблемами проглатывания капсул или обострением желудочно-кишечных заболеваний в процессе лечения. Лучевая терапия проводилась на ускорительном комплексе ElektaSynergy с 3D-планированием до суммарной дозы 60 Гр, подводимых за 30 фракций в течение 6 недель.

Таблица 1
Характеристика больных,
включенных в исследование

Признак	n = 18
Медиана возраста, лет	50,8
Пол, n (%):	
– мужчины	11 (61)
– женщины	7 (39)
Индекс Карновского, n (%):	
– 70	6 (34)
– 80	4 (22)
– 90	8 (44)
Морфологический вариант, n (%):	
– глиобластома	13 (72)
– анапластическая астроцитома (рецидив)	5 (28)
Вариант химиотерапии, n:	
1. ЛТ + ХТ (лиофилизат), число больных	4 18
2. Адьювантная ХТ, число больных:	
– количество циклов (капсулы)	24
– количество циклов (лиофилизат)	29

Восемнадцать больных получали последовательно темозоломид перорально (24 цикла) и внутривенно (29 циклов) в процессе адьювантной химиотерапии (АХТ) в дозе 150–200 мг/м² 5 дней 28-дневного цикла. Непосредственно перед инфузией лиофилизат во флаконе разводили 41 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор, содержащий 2,5 мг темозоломида в 1 мл, вводили через центральный или периферический венозный катетер в течение 90 мин.

Результаты исследования. Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Оценить характер и тяжесть нежелательных эффектов, связанных с применением темозоломида перорально и внутривенно.

2. Оценить преимущества каждой лекарственной формы.

3. Определить показания для назначения внутривенной формы темозоломида.

Тяжесть нежелательных явлений оценивалась по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), ver. 4.0.

Гематологические показатели оценивались на 21-й и 28-й дни цикла. Гематологическая токсичность темозоломида оказалась невысокой (табл. 2). При назначении темозоломида одновременно с ЛТ на протяжении всего курса лечения гематологических токсических реакций не отмечено. Из 18 больных, получавших АХТ, гематологическая токсичность

имела место в единичных случаях. Анемия и тромбоцитопения 1-й степени тяжести, лейкопения 1–2-й степеней, нейтропения 1-й степени по критериям CTCAE, ver. 4.0, развивались после 3–4 циклов независимо от способа введения препарата.

Среди негематологических нежелательных эффектов заслуживают внимания реакции со стороны пищеварительной системы (табл. 3). Тошнота 1–2-й степеней тяжести отмечена всеми больными (n = 18), получавшими капсулы темозоломида в течение всех 24 циклов АХТ. Рвота 1-й степени тяжести была у 16 из 18 больных при проведении 18 из 24 циклов АХТ. Как правило, рвота возникла в первые 1–2 дня приема капсул темозоломида в дозе 200 мг/м². Стандартная антиэметическая терапия включала назначение дексаметазона в дозе до 8,0 мг в сутки и метоклопромида в дозе 2,0 мл в/м 3–4 раза в день. Диспепсия 1-й степени тяжести отмечена у 10 из 18 больных в процессе 12 из 24 циклов АХТ с применением капсул темозоломида. Все больные с диспепсией имели в анамнезе хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

Таблица 2
Характеристика
гематологических нежелательных эффектов
при АХТ с темозоломидом

Характер реакции (n = 18)	Степень тяжести по критериям CTCAE, ver. 4.0		
	0	1	2
Лейкопения	13	4	1
Нейтропения	17	1	0
Тромбоцитопения	14	4	0
Анемия	14	4	0

При внутривенном введении темозоломида тошнота 1-й степени была у 2 из 18 больных, во время проведения 4 из 29 циклов АХТ.

Появление слабости 1-й степени тяжести отметили 7 женщин и 5 мужчин в течение первых двух недель после завершения 18 и 16 циклов с применением капсул и лиофилизата темозоломида соответственно.

Не отмечено каких-либо нежелательных эффектов при внутривенном введении темозоломида в дозе 75 мг/м² ежедневно одновременно с ЛТ. Местных реакций, связанных с внутривенным введением препарата в дозах 75 мг/м² и 150–200 мг/м², также не зафиксировано.

Характеристика негематологических нежелательных эффектов при АХТ с темозоломидом

Характер реакции	Лекарственная форма темозоломида			
	Капсулы		Лиофилизат	
	Число больных (n = 18)	Количество циклов (n = 24)	Число больных (n = 18)	Количество циклов (n = 29)
Тошнота: n / %	18/100	24/100	2/11	3/7
Рвота: n / %	16/89	18/75	0	0
Диспепсия: n / %	10/57	12/50	0	0
Слабость: n / %	10/ 57	18/75	9/50	16/55

Обсуждение. До настоящего времени темозоломид является наиболее эффективным препаратом в лечении злокачественных глиом. По результатам рандомизированного исследования III фазы EORTC-NCIC, представленным в работе R. Stupp и соавт. [3], медиана выживаемости больных с глиобластомами, получавшими комплексную терапию с темозоломидом, увеличилась на 2,5 месяца и составила 14,6 месяцев (2-летняя выживаемость составила 27,2 % в группе комбинированной терапии по сравнению с 10,9 % в группе лучевой терапии). Анализ 5-летних результатов показал, что преимущества в выживаемости в группе химиолучевой терапии сохранялись до 5 лет и достигали уровня статистической значимости даже у больных с плохим прогнозом (возраст старше 60 лет, прогностический класс V). 5-летняя выживаемость в общей группе комбинированной терапии составила 9,8 % по сравнению с 1,9 % в группе лучевой терапии. В группе благоприятного прогноза (возраст моложе 50 лет, соматический статус 0-1 и полная резекция опухоли) 5-летняя выживаемость составила 28,4 % [3].

Тем не менее, прогноз при данной морфологической форме остается неблагоприятным. Низкая продолжительность жизни при длительности комплексной терапии около 9-10 месяцев заставляют уделять особое внимание качеству жизни не только после завершения, но и в процессе лечения.

Токсичность и безопасность внутривенной формы темозоломида оценивались в исследовании K. Motomiga и соавт. [8]. 8 пациентов со злокачественными глиомами в возрасте от 3 до 40 лет получали внутривенную форму темозоломида по стандартной схеме R. Stupp. Поводом для назначения внутривенной формы являлось наличие дисфагии у больных с опухолью ствола головного мозга или затрудненное проглатывание крупных капсул у детей. Токсические реакции при

внутривенном введении темозоломида не отличались от наблюдаемых при пероральном его приеме в других исследованиях. Сопоставимой оказалась и биоэквивалентность обеих форм препарата [8].

В нашем исследовании в процессе проведения АХТ у большинства больных, принимающих капсулы темозоломида в дозе 150–200 мг/м², возникали диспептические реакции. Внутривенное введение препарата оказалось менее токсичным. Все больные, получавшие темозоломид в обеих лекарственных формах, отметили лучшую переносимость внутривенной инфузии в сравнении с приемом капсул.

Полученные результаты позволяют рекомендовать внутривенное введение темозоломида в следующих ситуациях: при нарушении глотания вследствие неврологического дефицита, затрудненном проглатывании капсул, тяжелой тошноте и рвоте при предшествующем приеме капсул, при хронических заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта, а также у детей. Ввиду хорошей переносимости возможно проведение инфузий в условиях дневного стационара или амбулаторно.

Преимущества темозоломида в форме капсул реализуются наиболее полно в процессе лучевой терапии в связи с хорошей переносимостью препарата в дозе 75 мг/м² и необходимостью ежедневного его приема перед сеансом облучения с целью радиосенсибилизации. Однако у больных с нарушением глотания возможно только внутривенное введение темозоломида. В этих случаях необходимо предусмотреть установку центрального венозного катетера на весь период лечения.

Таким образом, полученные нами результаты по сравнению внутривенного и перорального введения темозоломида в отношении нежелательных явлений свидетельствуют о невысокой токсичности препарата. Наличие

двух лекарственных форм расширяет возможности применения темозоломида у больных со злокачественными глиомами.

Литература / References

1. Stupp R., Mason W.P., van der Bent M.J. Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.*, 2005, no. 10, vol. 352, pp. 87–96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330
2. Gerson S.L. Clinical Relevance of MGMT in the Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2002, no. 9, vol. 20, pp. 88–99. DOI: 10.1200/JCO.2002.06.110
3. Stupp R., Hegi M.E., Mirimanoff R.O. Effects of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide Versus Radiotherapy Alone on Survival in Glioblastoma in Randomized Phase III Study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *The Lancet Oncology*, 2009, no. 5, vol. 10, pp. 59–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
4. Patel M., McCully C., Godwin K. Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of

Intravenous Temozolomide in Non-Human Primates. *J Neurooncol.*, 2003, no. 3, vol. 61, pp. 203–207. DOI: 10.1023/A:1022592913323

5. Reyderman L., Statkevich P., Thonoor C.M. Disposition and Pharmacokinetics of Temozolomide in Rat. *Xenobiotica*, 2004, no. 5, vol. 34, pp. 487–500. DOI: 10.1080/00498250410001685737

6. Jen J.F., Cutler D.L., Pai S.M. Population Pharmacokinetics of Temozolomide in Cancer Patients. *Pharm Res.*, 2000, no. 10, vol. 17, pp. 1284–1289. DOI: 10.1023/A:1026403805756

7. Diez B.D., Statkevich P., Zhu Y. Evaluation of the Exposure Equivalence of Oral Versus Intravenous Temozolomide. *Ottaviano Cancer ChemotherPharmacol.*, 2010, no. 4, vol. 65, pp. 727–734. DOI: 10.1007/s00280-009-1078-6

8. Motomura K., Natsume A., Wakabayashi T. Intravenous Administration of Temozolomide as a Useful Alternative Over Oral Treatment with Temozolomide capsules in Patients with Glioma. *J Neurooncol.*, 2012, no. 1, pp. 209–211. DOI: 10.1007/s11060-011-0651-0

Шарабура Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), Tatyana.1612@yandex.ru.

Давыдова Ольга Николаевна, врач-радиолог, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), Olga.davydova_641@mail.ru.

Пименова Марина Михайловна, врач-радиолог, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), Pimenovamm@mail.ru.

Ложков Алексей Александрович, врач-радиолог, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), Al615@mail.ru.

Сыролева Ксения Николаевна, врач-радиолог, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), Wixi88@mail.ru.

Поступила в редакцию 15 сентября 2015 г.

EXPERIENCE OF USING THE LYOPHILIZED FORM OF TEMOZOLOMIDE IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIOMAS

*T.M. Sharabura, Tatyana 1612@yandex.ru,
O.N. Davydova, Olga_davydova_641@mail.ru,
M.M. Pimenova, Pimenovamm@mail.ru,
A.A. Lozhkov, Al615@mail.ru,
K.N. Syroleva, Wixi88@mail.ru*

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to evaluate toxicity of temozolomide when administered orally and intravenously in order to optimize treatment of patients with malignant gliomas. From August 2012 to December 2013 18 patients with malignant gliomas of the brain consistently received oral temozolomide (24 cycles) and intravenously (29 cycles) in the course of adjuvant chemotherapy (ACT) at a dose of 150–200 mg/m² 5 days 28-day cycle. Nausea grade 1–2 was noted by all patients (n = 18) who were treated with temozolomide capsules for all 24 cycles ACT. Grade 1 vomiting was observed in 16 of 18 patients during 18 cycles of 24 ACT. Grade 1 dyspepsia was observed in 10 of 18 patients during 12 cycles of 24 ACT using temozolomide capsules. When temozolomide was administered intravenously, Grade 1 nausea was observed in 2 of 18 patients during the 29 cycles of 4 ACT. All patients involved in the study and treated with temozolomide in two medicinal forms noted better tolerability of intravenous infusion in comparison with oral administration of capsules. Limiting the use of lyophilisate was related to the necessity of finding a patient in a medical facility. However, the low toxicity of intravenously administered temozolomide allowed a recommendation of infusions both in a daily hospital or outpatient use. In the course of adjuvant chemotherapy nonhematological risk of unwanted effects is a little higher that results in wider indications for intravenous administration of temozolomide in patients with swallowing disorders of various etiologies and in young children.

Keywords: temozolomide, malignant gliomas, lyophilisate for intravenous infusion.

Received 15 September 2015

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Опыт применения лиофилизированной формы темозоломида у больных злокачественными глиомами / Т.М. Шарабура, О.Н. Давыдова, М.М. Пименова и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 53–58. DOI: 10.14529/ozfk150409

FOR CITATION

Sharabura T.M., Davydova O.N., Pimenova M.M., Lozhkov A.A., Syroleva K.N. Experience of Using the Lyophilized Form of Temozolomide in Patients with Malignant Gliomas. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2015, vol. 15, no. 4, pp. 53–58. (in Russ.) DOI: 10.14529/ozfk150409