

## Kemoterapija glioblastoma i ostalih astrocitnih tumora visokog gradusa

**Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić**

**Firma „ Dren „ Žepče tel/fax 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517**

*Danas se u liječenju glioblastoma i drugih tumora mozga visokog gradusa, u sklopu kemoterapije, najčešće koristi citostatik temodal ( temozolomid ). Kako postoje različite informacije o učinkovitosti ovog lijeka, mi ćemo u sklopu ovog teksta detaljno opisati mehanizam djelovanja i rezultate liječenja koji se postižu temozolomidom. Ovo je važno po najprije zbog toga što oboljeli ili njihova porodica čest, zbog nedostatka sredstava, pokreću kampanju za prikupljanje novca da bi nabavili ovaj nevjerovatno skupi lijek čija cijena ni na koji način ne opravdava rezultate koji se postižu u liječenju oboljelih od glioblastoma i difuznog astrocitoma. Zbog toga ćemo u ovom tekstu opisati istraživanje koje se bavilo dometima ovog lijeka kod različitih grupa pacijenata. Treba napomenuti da se radi o neovisnom istraživanju koje je provedeno u nekoliko kliničkih centara, što ovoj studiji daje veću vjerodostojnost .*

### **Alkilirajući citostatici**

Kod oboljelih od glioblastoma sa povoljnim prognostičkim faktorima ( karnofski indeks ) pravilnim i cjelovitim onkološkim liječenjem može se postići duže preživljavanje. U ovu grupu pacijenta spadaju oni sa dobrim općim stanjem u trenutku dijagnoze, tumorom manjim od 25 mm i relativno malim edemom mozga. Jedan od važnijih prognostičkih faktora je i otpornost tumora na kemoterapiju. Najveće greške u liječenju glioblastoma čine se prilikom liječenja citostaticima.

Mozak je dodatno zaštićen od djelovanja štetnih tvari koje mogu ući u krv tzv. krvno moždanom barijerom. Zbog posebne građe krvnih sudova mozga znatan broj tvari ne može prodrijeti unutar moždanog tkiva, čime je mozak zaštićen od djelovanja većine štetnih tvari i mikroorganizama, ali to u isto vrijeme ometa dotok lijekova u mozak. Zbog toga je kemoterapija glioblastoma, ali i ostalih tumora mozga ograničena samo na lijekove koji mogu proći kroz krvno moždanu barijeru. Među citostatike koji djelomično mogu proći kroz ovu barijeru spadaju tzv. alkilirajući agensi. Najčešće korišteni alkilirajući citostatici u liječenju glioblastoma su temozolomid ( temodal ) i karmustin. Novija istraživanja nedvosmisleno ukazuju da je prije uvođenja ovih lijekova u terapiju glioblastoma, ali i difuznog astrocitoma (tumor gradusa-3 ) nužno analizirati DNA stanica tumora da bi se vidjelo koji su pacijenti pogodni za liječenje temozolomidom (temodalom) ili nekim drugim alkilirajućim citostatikom.

Normalne ćelije našeg organizma, a posebno DNA svakodnevno su izložene djelovanju štetnih tvari iz okoline. Zbog toga su naše ćelije razvile djelotvorne mehanizme zaštite DNA pomoću kojih se štite od oštećenja. Jedan od načina zaštite je popravak grešaka na DNA uslijed djelovanja alkilirajućih supstanci među koje spadaju i lijekovi za liječenje oboljelih od glioblastoma. Ćelije glioblastoma kod dijela oboljelih vremenom gube sposobnost popravka svoje DNA do kojih dolazi djelovanjem alkilirajućih supstanci. Danas postoje metode pregleda DNA tumorskih ćelija kojima je moguće utvrditi da li su one sposobne popravljati ove greške ili su izgubile tu sposobnost. Ako su ćelije tumora sposobne za popravak oštećenja na svojoj DNA, takvi pacijenti nemaju nikakve koristi od kemoterapije temozolomidom i karmustinom, dok korist od liječenja ovim lijekovima mogu očekivati samo oni pacijenti kod kojih su tumorske ćelije izgubile sposobnost

popravljanja grešaka na DNA uslijed djelovanja ovih lijekova. Na ovo ukazuju rezultati istraživanja koje ćemo ovdje predstaviti.

### ***Učinkovitost temodala u liječenju glioblastoma***

Prije nekoliko godina rađena je jedna studija koja je obuhvatila 206 oboljelih od glioblastoma. Cilj j bio utvrditi koja je korist od liječenja temozlomidom kod oboljelih kod kojih su tumorske ćelije zadržale sposobnost popravljanja grešaka na DNA i kod onih kod kojih tumorske ćelije te greške ne mogu popraviti. Treba napomenuti da su u ovo istraživanje uključeni samo pacijenti sa dobrim opštim stanjem, malom preoperativnom veličinom tumora i ograničenim edemom mozga. U istraživanje su svjesno bili uključeni samo oni pacijenti kod kojih se očekivalo duže preživljavanje, da bi se što preciznije mogla utvrditi razlika u preživljavanju. Kod svih njih je nakon operacije uzet uzorak tkiva tumora koj je analiziran da se utvrdi da li imaju sposobnost popravka DNA ili ne. Kod oko 55% njih tumorske stanice su sačuvale sposobnost popravka DNA, dok je kod oko 45% njih utvrđeno da su tumorske ćelije izgubile tu sposobnost.

Obe ove grupe pacijenta bile su podijeljene u dvije podgrupe. Jedni pacijenti su bili liječeni samo radioterapijom, dok su drugi uz radioterapiju tretirani temozlomidom, a nakon završene radioterapije dobili su još 6 ciklusa temozlomida. Najveće preživljavanje postignuto je kod pacijenata kod kojih je oštećen mehanizam popravka DNA, a koji su liječeni i radioterapijom i temodalom i iznosilo u prosjeku 21,7 mjeseci. Kod iste grupe pacijenata koji su liječeni samo radioterapijom prosječno preživljavanje je iznosilo oko 14,7 mjeseci. Kod pacijenata kod kojih su tumorske ćelije zadržale sposobnost popravka DNA prosječno preživljavanje je iznosilo 12,7 mjeseci kod onih liječenih kompletnim protokolom, odnosno 11,8 kod onih liječenih samo radioterapijom. Kao što vidimo kod ove grupe pacijenata uvođenjem temozlomida postignuto je zanemarljivo duže preživljavanje, što dokazuje da je liječenje temozlomidom ili nekim drugim alkilirajućim citostatikom kod ovih pacijenata potpuno nepotrebno.

Kod nas u BiH zdravstveno osiguranje pokriva troškove liječenja temozolomidom samo dok traje radioterapija, odnosno 28-30 dana. Standardni protokol liječenja zahtijeva da se liječenje temozolomidom, nakon završene radioterapije koristi u još 6 ciklusa, tako da svi oni koji žele nastavak liječenja ovim lijekom moraju sami snositi troškove. Ovakav pristup je potpuno pogrešan jer se temozlomid odobrava svim pacijentima, bez uvida u to koji će pacijenti imati korist od ovog lijeka. Tako se jednoj grupi pacijenata lijek daje potpuno nepotrebno i čak šta više, zbog teških nuspojava dodatno im umanjuje kvalitetu života, a sa druge strane pacijentima kojima bi temozolomid mogao pomoći, uskraćuje se kompletno liječenje. Iz gore opisanog istraživanja može se zaključiti da se čak 55% pacijenata nepotrebno liječi kemoterapijom koja u svojoj osnovi ima alkilirajuće citostatike. Imajući u vidu da su ovi citostatici sastavni dio kemoterapije i kod drugih zloćudnih tumora kao što su rak dojke, limfomi, rak pluća ili rak kože-melanom, jasno je da i kod dijela ovih pacijenata alkilirajući citostatici nemaju nikakav uticaj na ishod liječenja.