

Érűjdonképződés-gátló monoklonális antitest alkalmazása a szokásos kezelést követően kiújuló vagy progrediáló glioblastoma multiforme kezelésében

Pikó Béla¹, Bassam Ali¹, Nagy Ágnes Krisztina¹, Török Enikő², Vághy Rita³, Vargáné Tamás Rózsa¹, Puskásné Szatmári Klára¹

Pándy Kálmán Megyei Kórház, ¹Megyei Onkológiai Központ, ²Radiológiai Osztály, Gyula, ³Városi Önkormányzat Réthy Pál Kórháza, Radiológiai Osztály, Békéscsaba

A glioblastoma rossz prognózisú agydaganat, melynek kezelésében a műtét, majd a posztoperatív, temozolomid-szenzitizált radiokemoterápia s az ezt követő temozolomid-monoterápia adja a legjobb esélyeket, illetve a relapszusban is temozolomid adása javasolt (amennyiben a beteg korábban nem kapta a szert). A fenti terápia után kiújult vagy a mellett progrediáló esetekben többféle citosztatikumot és biológiai célpontokra ható szert próbáltak ki, de ezek közül a tumoros érűjdonképződést gátló bevacizumab jutott el az FDA általi (és több országban történt) törzskönyvezésig. A bevacizumab monoterápiában alkalmazva 28,2%-ban eredményezett objektív tumorválaszt, a progressziómentes medián túlélés 4,2 (2,9-5,8) hónap, a teljes túlélés mediánja 9,2 (8,2-10,7) hónap volt. Irinotekánnal kombinálva a fenti adatok a következőképpen alakultak: 37,9%, 5,6 (4,4-6,2) és 8,7 (7,8-10,9) hónap. A mellékhatások a bevacizumab egyéb indikációban való alkalmazásából ismertek voltak, a központi idegrendszeri tünetek szerények, azaz a kezelés nemcsak hatásosnak, hanem biztonságosnak is bizonyult. Az ödéma csökkentése további előnyt jelentett. Hazánkban a készítmény indikáción kívüli alkalmazásra vonatkozó engedély birtokában, méltányossági eljárásban kérelmezhető. Magyar Onkológia 56:166-170, 2012

Kulcsszavak: glioblastoma, bevacizumab, VEGF-gátlás, temozolomid, irinotekán

Glioblastoma is a brain tumor with poor prognosis in the therapy of which operation, postoperative temozolomide sensitized radiochemotherapy followed by temozolomide monotherapy offer the best chances. Administration of temozolomide is also recommended in relapse if the patient is naïve to this treatment. In recurrent or progressive glioblastoma following the above therapy, several biological therapeutic agents were tested, out of which the angiogenesis inhibitor bevacizumab has been approved by FDA (and similar authority of several other countries). Bevacizumab monotherapy resulted in objective tumor response in 28.2%, the median of progression-free survival was 4.2 (2.9-5.8) months, the median of overall survival was 9.2 (8.2-10.7) months. When combined with irinotecan, these results were 37.8%, 5.6 (4.4-6.2) and 8.7 (7.8-10.9) months, respectively. Adverse events were known from the use of bevacizumab in other indications, symptoms affecting the central nervous system were mild, i.e. the therapy proved to be not only effective but safe as well. Reduction of edema provided further advantage. In Hungary the product is available for "off-label" use only through a fairness request process.

Pikó B, Ali B, Nagy ÁK, Török E, Vághy R, Vargáné Tamás R, Puskásné Szatmári K. Administration of angioneogenesis inhibitor monoclonal antibody following standard therapy in recurrent or progressive glioblastoma multiforme. Hungarian Oncology 56:166-170, 2012

Keywords: glioblastoma, bevacizumab, VEGF inhibition, temozolomide, irinotecan

Levelezési cím: Dr. Pikó Béla, Pándy Kálmán Megyei Kórház, Megyei Onkológiai Központ, 5700 Gyula, Semmelweis u. 1.
Telefon: (06 66) 526-526, Fax: osztály: (06 66) 561-650, főorvos: (06 66) 526-662, Email: dr.piko.bela@gmail.com, piko_bhome@freemail.hu

Közlésre érkezett: 2011. május 10. • Elfogadva: 2011. november 27.

A központi idegrendszeri daganatok viszonylag ritkák, az összes malignoma kevesebb, mint 2%-át teszik ki (15, 35, 57). A gliomák több mint fele (9, 10, 37), az összes agytumor 20,3%-a a WHO besorolása szerinti Grade IV glioma, glioblastoma multiforme (GBM) (37, 39). Az elsődleges agydaganatok közül ez a leggyakoribb, s egyben az egyik legrosszabb prognózisú csoport (4, 10, 15, 21, 23, 29, 37, 50).

A GBM optimális kezelésének javaslatában az onkoteam szerepe kiemelkedő jelentőségű (15); jóllehet oki kezelésének alapja ma is a lehetőleg teljes műtéti eltávolítás, melynek részleteire nem térünk ki. A várható túlélés 4 és 17,9 hónap körül van, a daganateltávolítás mértékétől függően (9, 11, 15, 37). Ezért a sugárkezelésnek, mint a daganatellenes terápia másikként, lokális módszerének alkalmazása általában szükséges. Az egyes besugárzási technikák és a dozírozás részletes ismertetése meghaladja a jelen dolgozat kereteit. Annyit viszont megállapíthatunk, hogy a műtét és radioterápia együttes alkalmazása nem jelentette a probléma megoldását, mivel korrektt posztoperatív besugárzással sem sikerül általában a túlélést GBM esetén 12 hónap fölé emelni (14, 35, 37). A széles körben nem elterjedt, speciális besugárzási módszerek már egy évet meghaladó túlélést is eredményezhetnek (15, 37, 57).

A kemoterápia alkalmazását illetően kezdetben szkeptikus volt a szakmai közvélemény, feltételezve, hogy a daganatellenes szerek döntő többsége a vér-agy-gáton nem, vagy csak korlátozottan jut át, és így a központi idegrendszerben nem ér el hatékony koncentrációt. Alapvető szemléleti változást jelentett annak felismerése, hogy a temozolomid (TMZ) (17, 27, 38) – melyet joggal neveztek az „utóbbi évek egyetlen, igazi áttörést jelentő” gyógyszerének (54) – más hatásmechanizmussal, a fenesztrált kapillárisokon keresztül jut az agyszövetbe (15, 32, 37).

Mivel Magyarországon a temozolomid több éve rendelkezésre áll (korábban méltányossági eljárásban kérelmezve, jelenleg a kijelölt centrumok szakorvosai által, kiemelt társadalombiztosítási támogatással, vényen rendelhetően), joggal tekinthetjük a GBM elfogadott és hozzáférhető kezelésének. A kombinált kezelés (radiokemoterápia majd TMZ-monoterápia) eredményeiről Stupp és mtsai számoltak be 2005-ben a „New England Journal of Medicine” hasábjain (56). A progressziómentes túlélés medián értéke egyedüli sugárkezeléssel 5,0 (4,2–5,5) hónap volt, míg kombinált kezeléssel 6,9 (5,8–8,2) hónap, a teljes túlélésé 12,1 (11,2–13,0), illetve 14,6 (13,2–16,8) hónap. Mások is megerősítették a TMZ és sugárkezelés kombinálásának kedvező hatását (5, 31, 35, 43, 54). Korábban műtéttel és besugárzással kezelt GBM esetén is számottevő a TMZ hatásossága: a korai vizsgálatok prokarbazinnal összehasonlítva történtek, és TMZ esetében 21%-ban eredményeztek 6 hónapos

progressziómentességet a kontroll 8%-kal szemben (61), s a monoterápia a kombinációkkal azonos hatásának bizonyult (20). Brandes és mtsai közleményében GBM esetében TMZ adásával a progresszióig eltelt idő 12,1 hét (\approx 3,02 hónap), a teljes túlélés 32,6 hét (\approx 8,15 hónap) volt (8). Sipos és mtsai hasonló esetben 6,8 hónapos progresszióig eltelt időt és 8,75 hónapos medián túlélést értek el TMZ alkalmazásával (53).

Bár tagadhatatlan a TMZ jelentősége a malignus gliomák kezelésében, sajnos a betegek egy részénél effektusa eleve nem megfelelő, illetve általában nem eredményez definitív gyógyulást, s a betegek – sokszor megfelelő általános és pszichés állapotban, csak a képalkotókkal jelzett kiújulás vagy progresszió mellett – további terápiát igényelnek. Ilyen esetekben a sugárkezelés megismétlésére – reirradiációra – elvben van lehetőség, de ez nagyban függ a korábban leadott sugármennyiségtől, frakcionálástól és az előző sugárkezelés óta eltelt időtől (13, 15, 18, 35, 45, 57). Több citosztatikumot és kombinációt vizsgáltak a GBM relapszusa esetében. Ezek – bár pozitív tumorválaszt és a túlélés némi meghosszabbodását eredményezték – nem bizonyultak optimális megoldásnak (9, 12, 15, 37, 43, 54). A GBM genetikájának jobb megismerését követően elméleti megfontolások, majd kísérletes eredmények gyakorlatban való alkalmazásaként számos, biológiai célpontokra ható („target”) kezelés hatáosságát vizsgálták a GBM terápiájában (9, 10, 15, 24, 29, 32, 37, 44, 57).

Jelenleg a szokásos kezeléseket követően kiújult GBM esetében a bevacizumab (BEV) rendelkezik FDA törzskönyvvel (19) és számos más országban is forgalombahozatali engedéllyel. Hazánkban jelenleg a készítmény GBM kezelésére, TMZ-tartalmú terápiát követő progresszióban indikáció kívüli („off-label”) alkalmazásra szóló, a kezelőorvos kérésére a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézete (GYEMSZI OGYI) által kibocsátott engedély birtokában, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Ártámogatási Főosztályára benyújtott betegkérelem alapján, méltányossági eljárás keretében történő finanszírozásban férhető hozzá monoterápiában vagy irinotekánnal kombinálva.

A GBM a bőségesen erezett daganatok egyik iskolapéldája. A tumorban az érújdonképződésért felelős VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) legnagyobb mértékben az endothelialis proliferáció és a daganatban kialakult nekrozisok (azaz hypoxiás részek) területén mutatható ki (28, 39, 48), illetve a nagyobb érdenzitás és a VEGF-expresszió mértéke összefüggést mutat a folyamat klinikai viselkedésével (rosszabb prognózisával) (34, 39, 52, 62). A VEGF-gátlás tehát ebben a kórképben ígéretes terápiás megközelítésnek tűnt.

A BEV alkalmazásáról a GBM kezelésében kezdetben esetismertetések, retrospektív megfigyelések és fázis II vizsgálatok eredményei alapján számoltak be (1, 2, 7, 33, 41, 48, 55, 59). Ezek kedvező, előzetes eredményei után az első prospektív randomizált klinikai vizsgálat eredményeit Friedman és mtsai publikálták 2009-ben a „Journal of Clinical Oncology”-ban (21). Összesen 167, első vagy második relapszusban levő beteget kezeltek BEV-monoterápiával vagy BEV + irinotekán (CPT-11) kombinálásával. A BEV dózisa 10 mg/kg volt kéthetente, a CPT-11 adagja enzim-indukáló antiepileptikus szerek szedése esetén 340 mg/m², egyébként 125 mg/m², ugyancsak kéthetente (21). Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat. Kezelési eredmények relabált GBM-ben BEV és BEV + CPT-11 összehasonlításával (21)

Kezelési eredmény	BEV egyedül (n = 85)	BEV + CPT-11 (n = 82)
Objektív tumorválasz	24 (28,2%)	31 (37,9%)
Teljes remisszió	1 (1,2%)	2 (2,4%)
Részleges remisszió	23 (27,1%)	29 (35,4%)
Medián progressziómentes túlélés	4,2 (2,9–5,8) hónap	5,6 (4,4–6,2) hónap
Medián teljes túlélés	9,2 (8,2–10,7) hónap	8,7 (7,8–10,9) hónap

Kiemelendő a közleményből, hogy mind a monoklonális antitest, mind ennek kemoterápiával történő kombinálása kellően biztonságosnak bizonyult. A BEV ismert mellékhatásai közül a – még nem teljesen ismert prognosztikai jelentőségű – hipertónia (16, 19, 26, 36, 51, 58, 60) fordult elő leggyakrabban. A BEV-karon 35,7%-ban észleltek magas vérnyomást (ebből súlyosat – Grade 3–4 – 8,3%-ban), kombinált kezelés esetén 26,6%-ban (súlyos: 1,3%). A vérzéses szövödmények (minden lokalizációban) a BEV + irinotekán kezelésben részesülőknél 40,5%-ban léptek fel (súlyos: 2%), míg csak érujdonképződés-gátlás mellett 27,4%-ban, s ebből egy sem bizonyult súlyosnak. A BEV ismert mellékhatásai (sebgyógyulási szövödmények, különféle lokalizációkban kialakult perforációk, proteinuria, artériás és vénás tromboembóliás események) ebben a klinikai vizsgálatban is találkozhattunk, gyakoriságuk nem tért el a szokásostól (6, 16, 19, 21, 25, 46, 60). A tumor lokalizációja miatt különösen jelentősek a központi idegrendszeri mellékhatások és szövödmények. Koponyaúri vérzést BEV-monoterápia esetén 2,4%-ban észleltek, ezek

nem voltak súlyosak, a kombinált kezelés során tapasztalt 3,8%-ból 1 betegnél (1,3%) lépett fel súlyos, de nem halálos kimenetelű vérzés. Korábbi feltételezések alapján ezt tekintettük a legnagyobb veszélynek, ezért alacsony kockázatát az irodalomban többen hangsúlyozzák (1, 2, 4, 7, 22, 49,

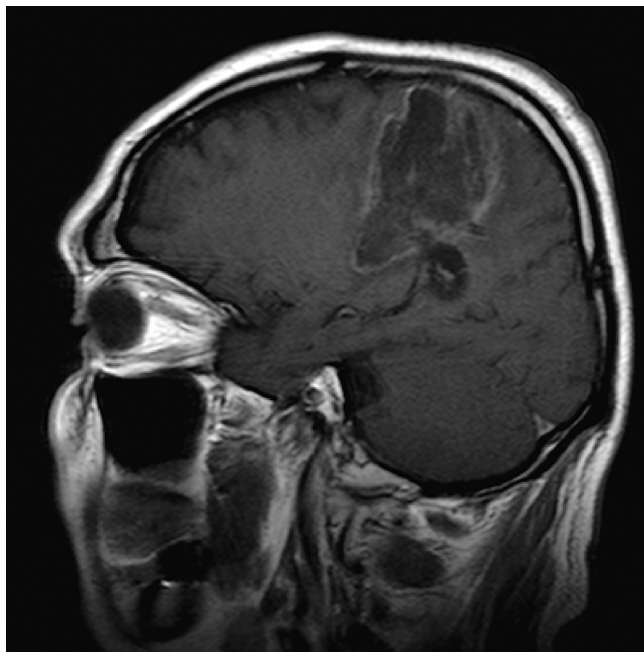
1. ábra. TMZ-kezelés mellett stabil GBM MR-felvétele



2. ábra. Progresszió képe



3. ábra. Három hónapos BEV + irinotekán kezelés után a beteg klinikai állapotának javulása mellett az MR-vizsgálat az ödéma jelentős csökkenését és a GBM megkisebbedését jelzi



55, 59). RPLS (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma) az irinotekánnal kombinált kezeléskor lépett fel egy betegnél (3, 16, 19, 21, 30, 60). Az egyéb, Grade 3–4 súlyosságú idegrendszeri tünetek a következők voltak: afázia (BEV: 3,6%, BEV + irinotekán: 7,6%), zavartság (2,4% vs. 5,1%), konvulziók (6,0% vs. 13,9%), szomnolencia (1,2% vs. 5,1%).

A szerzők (21) kiemelik, hogy mindkét kezelési karon redukálni lehetett a kortikoszteroid dózist; ezt – az intrakraniális nyomás csökkenését jelző – pozitív hatást más vizsgálatok is megerősítették (4, 33, 37, 39, 41, 42, 47, 49) (1, 2, 3 ábra).

A fentiek ismeretében nem meglepő, hogy a legújabb nemzetközi ajánlásokban a GBM kezelésében már szerepel a BEV. Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2011. évi irányelvei (9) éppúgy tartalmazzák, mint az Amerikai Egyesült Államok „National Cancer Institute”-ből származó 2010. évi közlemény (40), vagy a DeVita és mtsai által szerkesztett összefoglaló mű (37), illetve „standard kezelés”-ként ajánló japán cikk (42). Hazánkban a legújabb egyetemi onkológiai tankönyvben is már szerepel (15). Az indikáción túli kezelésekre vonatkozó, korábban jelzett eljárásrend betartásával Magyarországon már közel száz, a szokásos kezelés után kiújult GBM-ben szenvedő beteg kapja a BEV-et, önmagában vagy irinotekánnal kombinálva.

IRODALOM

1. Agha CA, Ibrahim S, Hassan A, et al. Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. *Anticancer Res* 30:609–611, 2010
2. Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. *J Neurosurg* 109:268–272, 2008
3. Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 63:1475–1478, 2006
4. Altaha R. Antiangiogenic therapy for malignant glioma. *Commun Oncol* 6:399–400, 2009
5. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23:2372–2377, 2005
6. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 19:577–582, 2008
7. Bokstein F, Shpigel S, Blumenthal DT. Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer* 112:2267–2273, 2008
8. Brandes AA, Ermani M, Basso U, et al. Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: A phase II study. *Ann Oncol* 12:255–257, 2001
9. Brem SS, Bierman PJ, Brem H, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers. National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cns.pdf
10. Bruce JN, Kennedy B. Glioblastoma Multiforme. *eMedicine*, Updated: Nov 5, 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/283252-print>
11. Chaichana KL, Garzon-Muvdi T, Parker S, et al. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. *Ann Surg Oncol* 18:239–245, 2011
12. Cokgor I, Friedman HS, Friedman AH. Chemotherapy for adults with malignant glioma. *Cancer Invest* 17:264–272, 1999
13. Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, et al. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 74:167–171, 2005
14. Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, et al. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors. *Cancer* 85:485–491, 1999
15. Dóczi T, Mangel L, Molnár P, et al. A központi idegrendszer dagana-tai. In: *Az Onkológia Alapjai*. Szerk. Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011, pp. 821–855
16. European Medicines Agency: Avastin alkalmazási előírás. http://www.emea.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
17. European Medicines Agency: Temodal alkalmazási előírás. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf
18. Fokas E, Wacker U, Gross MW, et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas – a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 18:235–240, 2009
19. Food and Drug Administration U.S. Avastin – Full Prescribing Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0168lbl.pdf
20. Franceschi E, Tosoni A, Bartolini S, et al. Treatment options for recurrent glioblastoma: Pitfalls and future trends. *Medscape Radiology*, 2009. http://www.medscape.com/viewarticle/703516_print
21. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740, 2009

22. Gilbert MR, Wang M, Aldape K, et al. RTOG 0625: A phase II study of bevacizumab with irinotecan in recurrent glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 27(Suppl 15):89s, abstract no. 2011, 2009
23. Grossman SA, Batará JF. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin Oncol* 31:635–644, 2004
24. Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 97:880–887, 2005
25. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 10:559–568, 2009
26. Hurwitz H, Douglas PS, Middleton JP, et al. Analysis of early hypertension (HTN) and clinical outcome with bevacizumab (BV). *J Clin Oncol* 28(Suppl):15s, abstract no. 3039, 2010
27. Jeney A. A génállományt károsító és módosító gyógyszerek. In: *Onkofarmakológia*. Szerk. Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp. 237–271
28. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *J Neurooncol* 7:134–153, 2005
29. Khasraw M, Lassman AB. Advances in the treatment of malignant gliomas. *Curr Oncol Rep* 12:26–33, 2010
30. Koopman M, Muller EW, Punt CJA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by bevacizumab: Report of a case. *Dis Colon Rectum* 51:1425–1426, 2008
31. Koukourakis G, Kouloulis V, Zacharias G, et al. Temozolomide with radiation therapy in high grade brain gliomas: pharmaceuticals considerations and efficacy; a review article. *Molecules* 14:1561–1577, 2009
32. Krakstad C, Chekenya M. Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics. *Mol Cancer* 9:135–149, 2010
33. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:740–745, 2009
34. Leon SP, Folkherth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 77:362–372, 1996
35. Mangel L. A központi idegrendszeri daganatok. In: *Sugárterápia*. Szerk. Németh Gy. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest 2001, pp. 479–499
36. Martel CL, Presant CA, Ebrahimi B, et al. Bevacizumab-related toxicities: association of hypertension and proteinuria. *Commun Oncol* 3:90–93, 2006
37. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al. Neoplasms of the central nervous system. In: *Cancer – Principles & Practice of Oncology*. Eds. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Lippincott Williams and Wilkins a Wolters Kluwer business. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sidney, Tokyo, 2011, pp. 1700–1750
38. Mikala G, Ráthony E, Telekes A. Sejtciklus nem specifikus szerek. In: *Hatóanyagok, készítmények, terápia – Fókuszban az onkológia és az onkohematológia*. Szerk. Dank M, Demeter J. Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest 2006, pp. 57–75
39. Miletic H, Niclou SP, Johansson M, et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: Treatments effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets* 13:455–468, 2009
40. Moustakas A, Kreisl TN. New treatment options in the management of glioblastoma multiforme: a focus on bevacizumab (review). *Oncotargets Ther* 3:27–38, 2010
41. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single institution experience. *Neurology* 72:1217–1222, 2009
42. Nishikawa R. Standard therapy for glioblastoma – a review of where we are. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50:713–719, 2010
43. Omar AI, Mason WP. Temozolomide: The evidence for its therapeutic efficacy in malignant astrocytomas. *Core Evidence* 4:93–111, 2009
44. Omuro AM, Faivre S, Raymond E. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. *Mol Cancer Ther* 6:1909–1919, 2007
45. Patel M, Siddiqui F, Jin J-Y, et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol* 92:185–191, 2009
46. Pereg D, Lishner M. Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword? *Eur Heart J* 29:2325–2326, 2008
47. Pope WB, Lai A, Nghiemphu P, et al. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 66:1258–1260, 2006
48. Pore N, Liu S, Haas-Kogan DA, et al. PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human glioblastoma cells by transactivating the proximal VEGF promoter. *Cancer Res* 63:236–241, 2003
49. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment of patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol* 48:52–58, 2009
50. Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist* 11:152–164, 2006
51. Ryanne WR, Lindenberg PA, Slack R, et al. Evaluation of hypertension as a marker of bevacizumab efficacy. *J Gastrointest Cancer* 40:101–108, 2009
52. Samoto K, Ikezaki K, Ono M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. *Cancer Res* 55:1189–1193, 1995
53. Sipos L, Vitanovics D, Áfra D. Kiújult malignus gliomás betegek kezelése temozolomiddal. *Ideggy Szle* 57:394–399, 2004
54. Sipos L. Felnőttkori intrakraniális daganatok. In: *Hatóanyagok, készítmények, terápia – Fókuszban az onkológia és az onkohematológia*. Szerk. Dank M, Demeter J. Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest 2006, pp. 351–357
55. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. (2005) <http://www.docstoc.com/docs/2969704/Avastin-and-CPT-11-in-the-Treatment-of-Malignant-Glioma>
56. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996, 2005
57. Sugárterápia és Onkológia, 2008. június 16, az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az idegrendszeri daganatok ellátásáról. Készítette: A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Idegsebészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/sugarterapia-onkologia>
58. Van Heeckeren WJ. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: Clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol* 25:2993–2995, 2007
59. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13:1253–1258, 2007
60. Without author. Guidelines for the management of side effects of bevacizumab (Avastin®) in patients with colorectal cancer. <http://www.bccancer.bc.ca/.../17451/BevacizumabAvastinGuidelinesforthemangementofside.pdf>
61. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588–593, 2000
62. Zhou YH, Tan F, Hess KR, et al. The expression of PAX6, PTEN, vascular endothelial growth factor, and epidermal growth factor receptor in gliomas: relationship to tumor grade and survival. *Clin Cancer Res* 9:3369–3375, 2003