

# Glioblastoma multiforme posztoperatív radio-kemoterápiájának eredményei

Lövey József<sup>1</sup>, Fedorcsák Imre<sup>2</sup>, Bajcsay András<sup>1</sup>, Sipos László<sup>2</sup>, Mangel László<sup>3</sup>, Kásler Miklós<sup>1</sup>, Bagó Attila<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest, <sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem ÁOK Onkoterápiás Intézet, Pécs

A glioblastoma multiforme az egyik legrosszabb prognózisú daganat. Kezelésében érdemi fejlődést a nyolc évvel ezelőtt bevezetett temozolomid alapú posztoperatív radio-kemoterápia jelentette. Jelen munkánkban két budapesti centrumban ellátott glioblastomás betegek kezelési eredményeit dolgoztuk fel és hasonlítottuk össze a temozolomid törzskönyvezésének alapjául szolgáló EORTC/NCIC fázis III randomizált vizsgálat eredményeivel. 2005 és 2013 között Stupp-protokoll szerint kezelt 210 glioblastomás beteg adatait elemeztük. Vizsgálatunk végpontjai a teljes túlélés és a kezelés mellékhatásai voltak. Számos klinikai tényező túlélésre való hatását vizsgáltuk és dolgoztuk fel statisztikailag. Az eredményeket a referenciavizsgálattal és a szakirodalomban közzétett egyéb adatokkal hasonlítottuk össze. A medián követés a túlélő betegekre 52 hónap volt, a betegek medián életkora 58 év. Hetvenkét nőt és 138 férfit kezeltünk. A medián teljes túlélés 17 (3–96) hónap, a progressziómentes túlélés 11 (3–96) hónap volt. A radio-kemoterápiás fázist 95,2%-ban, a monoterápiás fázist legalább 6 ciklusig 68%-ban sikerült végigvinni. Egyváltozós elemzés szerint a túlélésre a kor, az ECOG-státusz és az RPA-kategória szerinti beosztás volt szignifikáns hatással, multivariációs analízisben csak az RPA maradt szignifikáns (RR 1,86, 95% CI 1,14–3,05). A grade III vagy annál súlyosabb mellékhatások aránya a radio-kemoterápiás fázisban 3,8%, a monoterápiás fázisban 1,9% volt. Súlyos hematológiai mellékhatás növekedésben szignifikánsan gyakrabban lépett fel. A referenciavizsgálattal összehasonlítva megállapítottuk, hogy a betegek demográfiai megoszlása hasonló volt, de a saját anyagunkban kevesebb volt a rossz prognózisú (ECOG 2, RPA V) beteg, és ez kedvezőbb medián túlélésben mutatkozott meg, mint az eredeti vizsgálatban (17 vs. 14,6 hónap). Glioblastomás betegeink adatainak feldolgozása alapján a magyar populáción is validáltuk a nemzetközi multicentrikus vizsgálatban elért eredményeket. Eredményeink bizonyítékkal szolgálnak arra is, hogy a magyar komplex neuroonkológiai ellátás semmiben nem marad el, ugyanolyan minőségű, mint bármely más, fejlett európai országban. Magyar Onkológia 57:232–239, 2013

**Kulcsszavak:** glioblastoma, sugárkezelés, temozolomid, adjuváns

*Glioblastoma multiforme has one of the worst prognoses of all cancers. A substantial progression in its treatment has been achieved only eight years ago when a new adjuvant radiochemotherapy regimen containing temozolomid has been introduced to the clinical practice. In this paper we evaluate the treatment results in adjuvant radiochemotherapy of glioblastoma carried out by two neurosurgery and oncology centers in Budapest, Hungary and we compared our results to the data of the reference phase III registration trial of the EORTC/NCIC. We analyzed the data of 210 patients treated for glioblastoma between 2005 and 2013. The primary endpoints of our study were overall survival and side effects. We studied and statistically analyzed the influence of multiple factors on survival. We compared our results with the data of the reference study and other results published in the literature. The median follow-up for the surviving patients in our study was 52 months. The median age of our patients was 58 (18–79) years. Seventy-two women and 138 men have been treated. The median overall survival was 17 (3–96) months, the progression-free survival 11 (3–96) months. The radiochemotherapy phase was completed in 95.2% and the monotherapy phase in 68% of all cases. Univariate analysis showed that age, ECOG status and RPA class had significant influence on survival. In multivariate analysis only RPA class remained statistically significant (RR 1.86, 95% CI 1.14–3.05). The proportion of grade III and worse side effects during the chemoradiation phase was 3.8% and in the monotherapy phase 1.9%. These were hematological side effects only. Serious*

Levelezési cím: Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály,  
1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. e-mail: lovey@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2013 október 28. • Elfogadva: 2013. november 1.

*hematological sequelae occurred nearly exclusively in women. Comparing to the reference study the demographic distribution of the patients was similar in our study but among our patients there were less patients with unfavorable prognosis (ECOG 2 or RPA V), and it resulted in a longer median survival than in the original trial (17 vs. 14.6 months). With this analysis of our patients treated according to the Stupp-protocol for glioblastoma multiforme we validated the results of the original EORTC/NCIC study in a Hungarian patient population. Moreover, this comparison proves that the comprehensive Hungarian neuro-oncology service is not at all inferior when compared to any of the developed countries in Europe.*

Lövey J, Fedorcsák I, Bajcsay A, Sipos L, Mangel L, Kásler M, Bagó A. Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Hungarian Oncology* 57:232–239, 2013

**Keywords:** glioblastoma, radiotherapy, temozolomide, adjuvant

## BEVEZETÉS

A rosszindulatú agydaganatok, ezen belül is a glioblastoma multiforme (GBL) kezelése a neuroonkológia egyik legkevésbé megoldott kérdése. Kizárólagos műtéti ellátással a várható élettartam mindössze 3-5 hónap, a műtét radio-terápiával kombinálva pedig 8-11 hónapos medián túlélést biztosít (1, 2). A posztoperatív, illetve definitív frakcionált külső besugárzás Walker 1978-as fázis III klinikai vizsgálata alapján elfogadott eljárás (3). Egészen 2005-ig egyetlen prospektív klinikai vizsgálat sem tudta igazolni a malignus gliomák esetében bármilyen kemoterápiás eljárás vagy radio-kemoterápia szignifikáns élettartam-növelő hatását, bár az ezt megelőző 20 évben számtalan szerző számolt be kombinált kezelésekről, 3-as grádusú gliális daganatok, illetve jobb prognózisú agydaganatok esetében is (4–7). Ebben az időszakban szintén számos klinikai vizsgálat történt a sugárterápiás dóziseszkaláció, illetve különböző sugárterápiás kezelési sémák alkalmazásával (8–13).

A temozolomid (TMZ) a malignus gliomák salvage ellátásában több mint 10 éve alkalmazott kemoterápiás szer, amivel Magyarországon is komoly tapasztalatokkal rendelkezünk (14). 2005-ben az EORTC26981/22981-NCIC CE3 fázis III prospektív randomizált multicentrikus klinikai vizsgálata alapján Stupp és munkatársai közölték a konformális besugárzással kombinált temozolomidkezelés eredményeit a GBL posztoperatív kezelésében. 576 beteg vizsgálata alapján a kontrollkar 12,3 hónapos medián túlélése 14,6 hónapra, a kétéves túlélők aránya 12%-ról 26%-ra nőtt (15). Tekintettel a klinikai vizsgálat eredményére és a statisztikailag bizonyítható teljes túlélési előnyre, ez a módszer vált a glioblastoma adjuváns kezelésének arany standardjává. Magyarországon 2005 őszétől hivatalosan választható terápiás eljárás újonnan diagnosztizált glioblastomás betegek esetében. Jelen közleményünkben az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet és az Országos Onkológiai Intézet által 2005 óta „Stupp-protokollal” kezelt betegek eredményeit tekintjük át, és az elért eredményeket a referenciavizsgálat adataival vetjük össze.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### Kezelés

2005. október és 2013. május között kezelt 255 beteg adatait elemeztük. A betegek adjuváns radio-kemoterápiája az Országos Onkológiai Intézetben történt, az adjuváns monoterápiás fázist az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben, vagy az Országos Onkológiai Intézetben végeztük. A betegeknél lehetőség szerint maximális reszekció történt. A szövettan alapján a multidiszciplináris team adjuváns radio-kemoterápiát javasolt, amennyiben a beteg általános állapota ezt megengedte. Ezt követően a beteg a Stupp-protokoll szerinti radio-kemoterápiában részesült: 60 Gy dózisú konformális sugárkezelés a daganat műtéti területére és a biztonsági zónára, ezzel párhuzamosan napi 75 mg/m<sup>2</sup> temozolomid. A radio-kemoterápiás fázis után négy héttel a monoterápiás fázis kezdődött el. Az első ciklus 150 mg/m<sup>2</sup>, majd a továbbiakban 200 mg/m<sup>2</sup> öt napon keresztül, 28 napos ciklusokban, összesen 6 ciklust tervezve.

### Követés

A radio-kemoterápiás fázis során hetente történt vérképkontroll, a sugárterápiás mellékhatásokat az RTOG-beosztás alapján rögzítettük, a kemoterápiás mellékhatásokat az NCI CTC v3 alapján értékeltük. A radio-kemoterápia befejezése után 6-8 héttel, ezt követően 2 évig háromhavonta, majd 5 évig félévente, ezután évente kontrasztos koponya-MR-vizsgálatot végeztünk. Panasz esetén soron kívüli vizsgálat történt.

### Statisztikai feldolgozás

A feldolgozás elsődleges végpontja a teljes túlélés és a mellékhatások aránya volt, ezenkívül meghatároztuk a progressziómentes túlélést is. A túlélést a műtét időpontjától számítottuk. Az alábbi tényezők összefüggéseit és a túlélésre való hatását vizsgáltuk: nem, kor, általános állapot (ECOG), a reszekció mértéke (biopszia, parciális műtét, makroszkóposan az épből eltávolított daganat), RPA-

beosztás (16, 17), a műtét és a radio-kemoterápia között eltelt idő, a sugárkezelés dózisa, a temozolomid dózisa, hematológiai mellékhatások, hányinger, a monoterápiás ciklusok száma, dózisredukció a monoterápiás fázis során, hematológiai mellékhatások a monoterápiás fázisban, reoperáció, másodvonalbeli gyógyszeres kezelés. A változók közötti esetleges összefüggést Pearson khi-négyzet-próbával vizsgáltuk, a szignifikáns vagy statisztikai trendet mutató változókat multivariációs analízisben Cox-regresszió segítségével elemeztük. A túlélést Kaplan–Meier-módszerrel becsültük, a túlélésbeli különbségeket a log-rank-teszttel vizsgáltuk. A feldolgozáshoz IBM SPSS 20 programot használtunk.

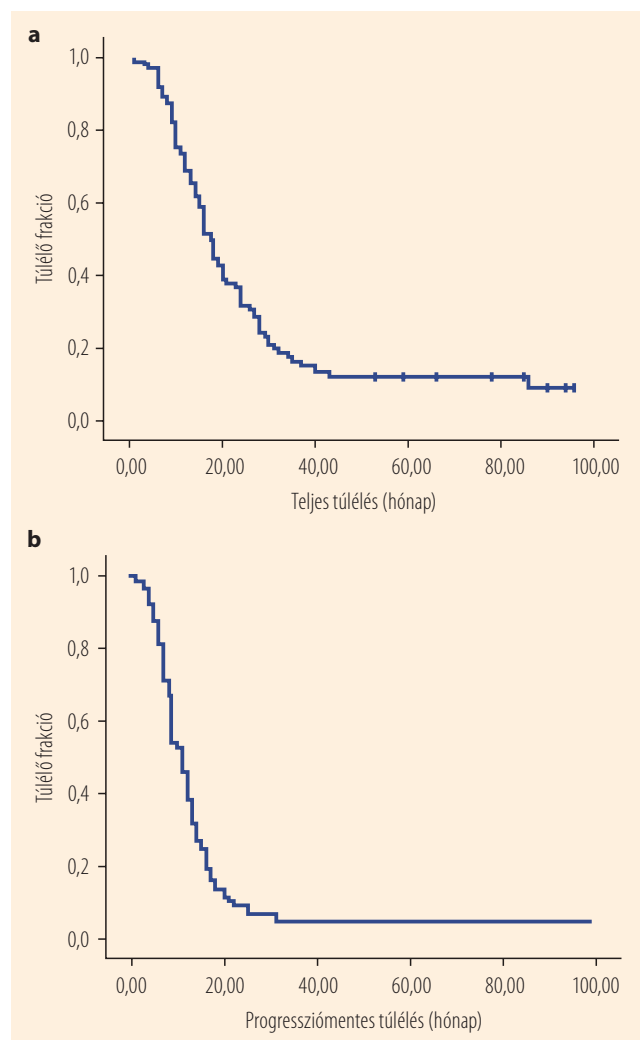
## EREDMÉNYEK

A feldolgozásra 255 beteg adatai álltak rendelkezésre, de a feldolgozásban azokat a betegeket nem vettük figyelembe, akik túlélők, de a követési idő a 12 hónapot még nem érte el, tehát a követési idő még nem elégséges az elemzéshez. 24 beteg elveszett a követés számára, így végül 210 beteg adatait tudtuk teljeskörűen elemezni. A medián követési idő a túlélőkre 52 hónap volt. Hetvenkét hölgyet és 138 férfit kezeltünk. A medián életkor 58 év volt. A betegek és a kezelés fontosabb jellemzői az 1. táblázatban láthatóak.

**1. táblázat.** A kezelt betegcsoport fontosabb jellemzői

	N
<b>Kor</b>	
Medián (tartomány)	58 (18–78) év
<50 év	78 (37%)
>50 év	132 (63%)
<b>Nem</b>	
Nő	72 (34%)
Férfi	138 (66%)
<b>ECOG</b>	
0	86 (41%)
1	113 (54%)
2	11 (5%)
<b>Sebészi beavatkozás típusa</b>	
Makroszkópos komplett reszekció	164 (78%)
Parciális reszekció	25 (12%)
Csak biopszia	21 (10%)
<b>RPA</b>	
III	46 (22%)
IV	140 (66%)
V	25 (12%)

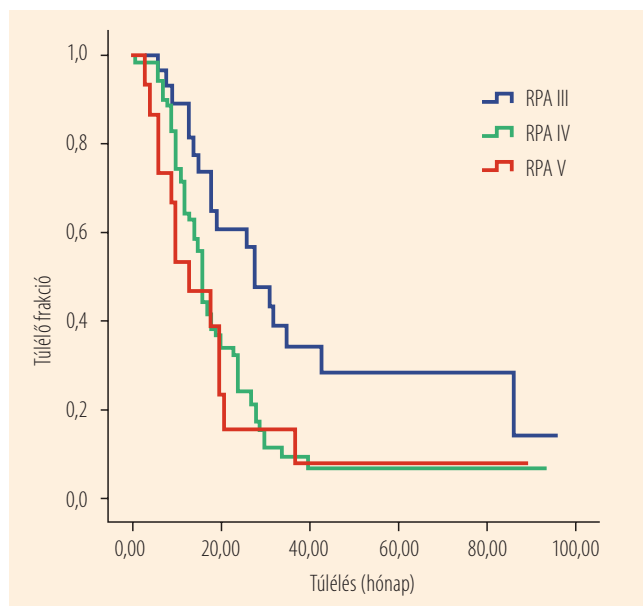
**1. ábra.** Teljes (a) és progressziómentes (b) túlélés az egész betegcsoportra. Medián teljes túlélés 17 hónap (95% CI 15–18,9); medián progressziómentes túlélés 11 hónap (95% CI 9,5–12,5)



## Kezelés

A betegek 95,2%-a megkapta a teljes 60 Gy dózist. A kezelés megszakításának oka minden esetben a progresszió volt. A kemoterápiát a betegek 7%-ában kellett módosítani, illetve teljesen elhagyni. Ennek döntően a hematológiai mellékhatás jelentkezése volt az oka. A radio-kemoterápia medián 34 nappal a műtét után, 70,7%-ban 6 héten belül kezdődött meg. 10 héten túl kezdett radio-kemoterápia nem volt. Statisztikailag szignifikánsan rövidebb idő alatt kerültek kezelésre azok a beteg, akiknél csak biopszia történt (26 vs. 37 nap,  $p=0,02$ ). Az idősebb betegek viszont később kezdték a kezelést, bár ez csak trendet mutat, viszont statisztikailag szignifikáns volt az, hogy az idősebb betegek általános

**2. ábra.** Teljes túlélés RPA-csoportok szerint. Medián túlélések RPA III: 28 hó, RPA IV: 16 hó, RPA V: 13 hó. RPA III csoportban a túlélés a másik két csoporthoz képest szignifikánsan jobb (log-rank  $p=0,01$ )



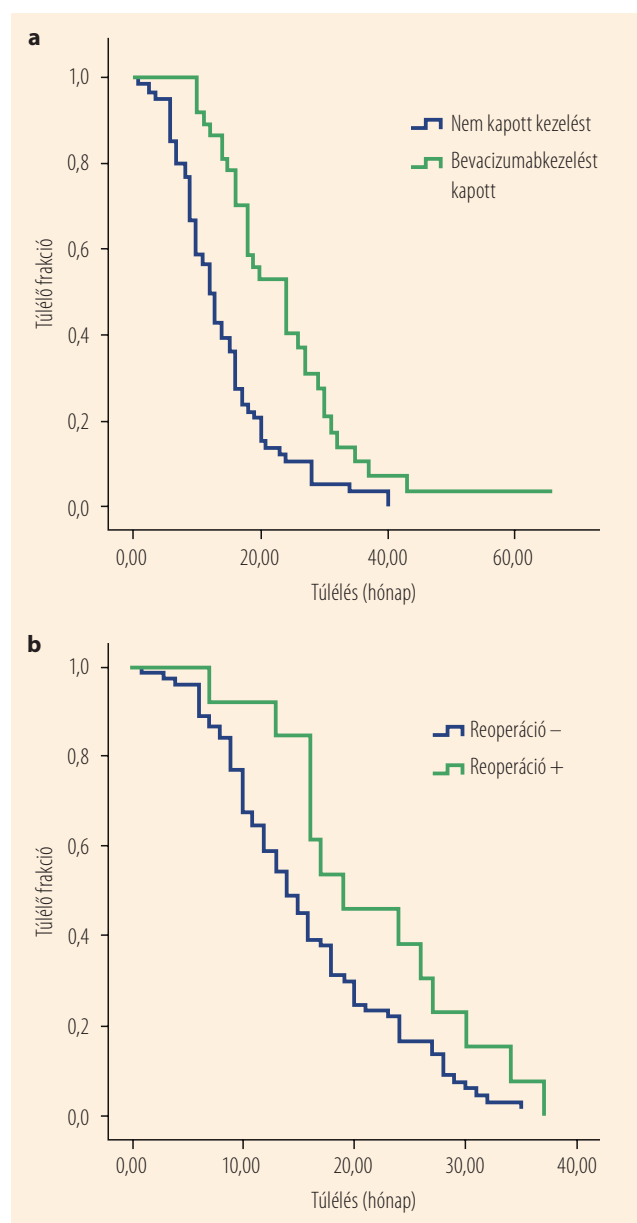
állapota rosszabb volt (Pearson-korreláció 0,231,  $p=0,004$ ). A monoterápiás fázisban a ciklusok számának mediánja 6 volt. A protokollban szereplő legalább 6 ciklust a betegek 68%-a kapta meg. Hematológiai mellékhatások miatt a betegek 2%-ában kellett a kezelést felfüggeszteni, a maradék 30%-ban progresszió lépett fel.

### Túlélés

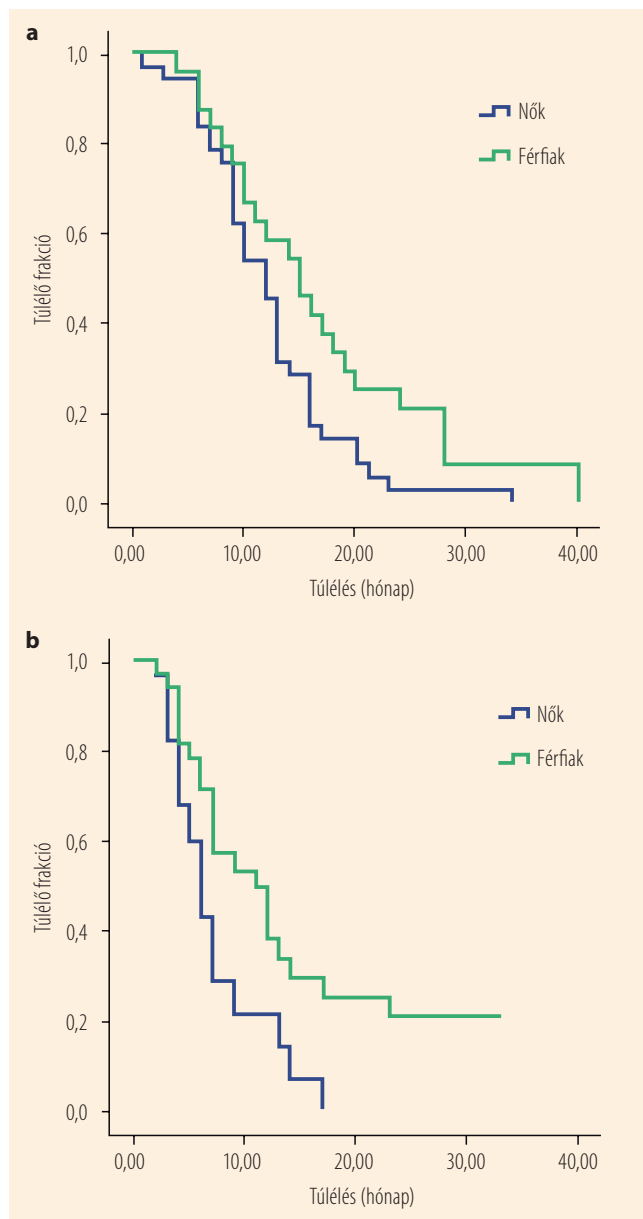
A medián teljes túlélés 17 hónap (3–96) volt (1.a ábra). Az egyváltozós elemzés szerint a teljes túlélésre a kor, az általános állapot és az RPA-kategória szerinti beosztás volt szignifikáns hatással. Nem mutatott összefüggést a túléléssel a műtét és az adjuváns radio-kemoterápia között eltelt idő, a reszekció mértéke, az esetleges dózisredukció, a mellékhatások, illetve a recidíva esetén alkalmazott kiegészítő kezelés. Multivariációs analízisben csak az RPA maradt szignifikáns faktor. RPA IV–V esetén a halálozás relatív rizikója 1,86 (95% CI 1,14–3,05). Ha Kaplan–Meier-módszerrel becsültük a túlélést, akkor az RPA szerinti medián túlélések 21, 16, illetve 13 hónapnak adódtak, de szignifikáns különbség csak az RPA III vs. IV–V csoport között adódott (2. ábra). A kiegészítő kezelések hatását külön is vizsgáltuk. Lényeges számban reoperáció (9%) és másodvonalbeli bevacicumabkezelés (25%) fordult elő. A teljes beteganyagban elemezve a kiegészítő kezelések nem befolyásolták a túlélést. Ha csak a progressziót mutató esetekben vizsgáltuk, a kiegészítő kezelések a Kaplan–

Meier-módszerrel szignifikánsan jobb túlélést mutattak (3. ábra). A túlélési különbség 16 hónaponál multivariációs analízisben a bevacicumabkezelés (RR 2,85, 95% CI 1,78–4,55) és a reoperáció (RR 1,9, 95% CI 1,04–3,48) esetén továbbra is szignifikáns maradt. Az egyéb paraméterek közül meglepetésünkre mind a Kaplan–Meier-beccsléssel, mind

**3. ábra.** (a) Progressziót mutató betegek teljes túlélése bevacicumabkezeléssel és kezelés nélkül. A bevacicumabkezelés szignifikánsan hosszabb túlélést biztosít (24 vs. 12 hónap, log-rank  $p<0,01$ ). (b) Reoperáció eredménye progressziót mutató betegekben. Reoperáció esetén szignifikánsan jobb volt a túlélés (19 vs. 14 hónap, log-rank  $p=0,05$ )



**4. ábra.** (a) Progressziót mutató nők és férfiak túlélése, teljes betegcsoport. A férfiak túlélése szignifikánsan jobb (15 vs. 12 hónap, log-rank  $p=0,035$ ). (b) Nők és férfiak túlélése progresszió után bevezetett bevaczumabkezeléstől számítva. A férfiak túlélése szignifikánsan jobb (7 vs. 11 hónap, log-rank  $p=0,008$ )



multivariációs analízissel a férfiak túlélése szignifikánsan jobbnak adódott (4.a ábra). Továbbvizsgálva ezt a jelenséget, azt találtuk, hogy azok között a betegek között, akik progrediáltak és bevaczumabterápiát kaptak, ugyancsak szignifikánsan jobb a férfiak túlélése a bevaczumabkezelés megkezdésétől (4.b ábra). Az RPA-beosztásban az életkori küszöbérték 50 év. Az utóbbi időben számos publikáció és

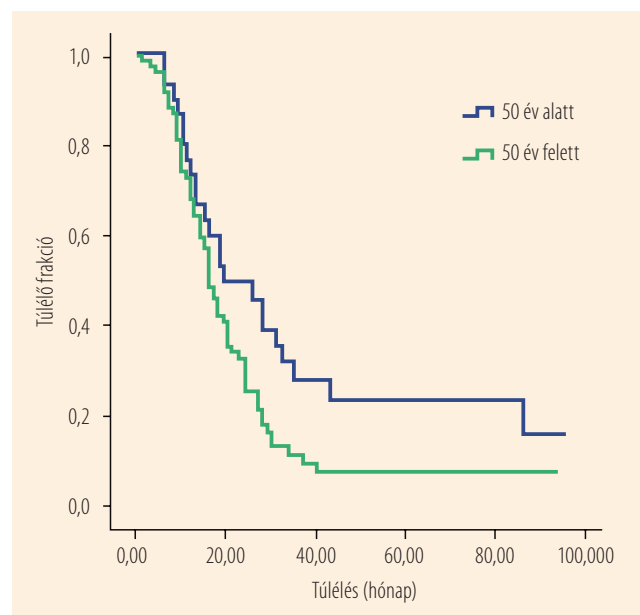
két randomizált vizsgálat (18–22) foglalkozott az idősebb betegek kezelésével, ezért az anyagunkon egy egyszerű cut-off érték vizsgálatot végeztünk, az életkort 40 és 70 év között 5 évenként változtatva. Azt találtuk, hogy csak 45 és 50 év cut-off értéknél van szignifikáns különbség a túlélésben (5. ábra).

A medián progressziómentes túlélés 11 hónapnak adódott (1.b ábra). A progressziómentes túlélés elemzése során hasonló eredményeket találtunk, mint a teljes túlélésnél, ezért az eredményeket nem ismételjük meg.

#### Mellékhatások

A temozolomid tipikusan hematológiai mellékhatásokat okoz, illetve közepesen emetogén. A radio-kemoterápiás fázisban grade III vagy annál súlyosabb thrombocytopeniát 3,8%-ban tapasztaltunk. Egy beteg esetében felmerült, hogy az aplázia következményeként halt meg. Grade III vagy annál súlyosabb hányinger nem fordult elő. A monoterápiás fázisban a grade III vagy annál súlyosabb hematológiai mellékhatást 1,9%-ban tapasztaltunk. Súlyos, elhúzódó thrombocytopenia gyakorlatilag csak nőkben fordult elő, és a túlsúly statisztikailag is szignifikáns volt (nők 6/72, 8,3%, férfiak 1/138, 0,7%,  $p=0,002$ ). Klasszikus túlérzékenységi reakciót nem észleltünk, de két betegnél grade III ekematoid bőrelváltozás jelentkezett. Pontos adatgyűjtés nem történt, azonban számos beteg panaszkodott székrekedésről. A temozolomid előíratában szerepel a székrekedés, mint

**5. ábra.** Teljes túlélés 50 év alatti és feletti betegeknél. 50 év alatt a túlélés szignifikánsan jobb (26 vs. 16 hó, log-rank  $p=0,015$ )



mellékhatás, de a betegek jó része szerotoninantagonista hányinger-csillapítót is szedett a kezelés alatt, mely ugyan-csak obstipatiót okoz. Egy betegnél súlyos obstipatio és diverticulosis mellett diverticulum perforatio következett be, mely miatt akut műtetre volt szükség. Grade III vagy súlyosabb korai és késői sugaras mellékhatást nem rögzítettünk. A korai mellékhatások közül a körülírt alopecia, erythema és a fáradtság volt a leggyakoribb. A késői mellékhatások közül rövid távú memóriazavart észleltünk viszonylag gyakran, de mivel ennek mérésére sem eszközzel, sem felkészültséggel nem rendelkezünk, ennek gyakoriságát és fokát nem tudjuk meghatározni.

## MEGBESZÉLÉS

A glioblastoma multiforme a primer agydaganatok között a legrosszabb prognózisú betegség, gyógyításával kapcsolatban hosszú éveken keresztül csak szerény eredményeket értünk el. Az első komoly áttörést a Stupp és munkatársai által közölt prospektív randomizált multicentrikus klinikai vizsgálat hozta 2005-ben, amely során a konformális sugárkezeléssel kombinált TMZ-terápia a medián túlélési időt 12,3 hónapról 14,6 hónapra növelte, a 2 éves túlélési arányt 12%-ról 26,5%-ra emelte (15). A betegbeválasztási kritériumok a szövettanilag igazolt glioblastoma multiforme, ECOG 0–2 általános státus, illetve az ún. RPA III–V prognosztikus csoportba való tartozás volt. Azóta az említett klinikai vizsgálat 5 éves követési eredményeit is közzétették, és ezek szerint a túlélési előny a 3, 4 és 5 éves követéskor is megmaradt (23).

Annak ellenére, hogy az általunk végzett vizsgálat során retrospektív elemzést végeztünk, az eredményeink hasonlóan alakultak. A legfontosabb paraméterek összehasonlítása a 2. táblázatban látható. Megállapítható, hogy beteganyagunk életkor és a nemek megoszlása alapján nagyban hasonlít a referenciaközleményhez. Azonban az általános állapot, a reszekció mértéke és az RPA-kategória szerinti eloszlásban jelentős különbség észlelhető. Saját anyagunkban jóval alacsonyabb a rossz prognózisú betegek, tehát az RPA V, ECOG 2 és a primeren csak biopsziában részesült betegek aránya. Ez tükröződik a túlélési adatokban is. Összességében és lényegében a mi anyagunkban minden egyes vizsgált alcsoportban a túlélés jobb, vagy legalábbis egyenlő a referenciavizsgálat eredményeivel. Ennek és a prognosztikai csoportokban látható különbségnek az az oka, hogy már hosszabb ideje a rossz prognózisú betegeknél inkább rövid, akcelerált sugárkezelést végzünk, így ezek a betegek nem kerültek bele ebbe a feldolgozásba. Míg a referenciaközleményben a Curran által 1993-ban meghatározott és később az EORTC által módosított RPA szerinti beosztás szerint (16, 17) a különböző (III, IV, V) csoportokban lényegesen

különböző túlélést tapasztaltak, addig a mi anyagunkban az RPA IV és V csoport között nem volt különbség. Ennek is a beteg kiválasztás az oka. Az RPA V csoport az idősebb és/vagy nem reszekálható esetekből áll. A mindennapi rutinban csak a kifejezetten jó állapotú, tehát erősen szelektált, RPA V csoportba tartozó betegeket kezeltük radio-kemoterápiával, ezért a túlélésük jobb, mint azt várhatnánk. Ez a jelenség is jól mutatja, hogy egy gyógyszer vagy gyógyító eljárás esetében a beteg kiválasztás milyen komolyan befolyásolja a kezelés eredményét.

Az RPA-beosztás egyik fontos eleme az életkor, az elválasztó érték itt 50 év. Az utóbbi időben két randomizált vizsgálatot is közöltek az idősebb glioblastomás betegek kezeléséről (21, 22). A Nordic Glioma Trial és a NOA-8 vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a 70 évnél idősebb betegek prognózisa rosszabb, nem profitáltak a hosszú frakcionált sugárkezelésből, viszont a rövid akcelerált sugárkezelés is, az egyedüli temozolomidkezelés is kielégítő eredményt nyújtott elfogadható toxicitási profil és megfelelő életminőség mellett. Mivel az életkor ennyire az érdeklődés középpontjában áll, a saját beteganyagunkon is elvégeztünk egy egyszerűbb életkori elemzést. Azt találtuk, hogy a mi anyagunkban is az 50 – és emellett a 45 – év fontos vízváltó, az 50, illetve 45 év alatti betegek túlélése szignifikánsan jobbnak bizonyult az idősebbekhez képest. Ez teljes mértékben megfelel az RPA-beosztás szerint

**2. táblázat.** A referencia EORTC/NCIC vizsgálat és a jelen feldolgozás fontosabb adatainak összehasonlítása

	Stupp (%)	Jelen közlés (%)
50 év alatt/felett	33/67	37/63
Nő/férfi	36/64	34/66
ECOG 0/1/2	39/47/13	41/54/5
Teljes műtét/parciális műtét/biopszia	40/44 /16	78/12/10
RPA III/IV/V	15/53/32	22/66/12
	Medián túlélés (hónap)	
	Stupp	Jelen közlés
Teljes csoport	14,6	17
50 év alatt/felett	17,4/13,6	26/16
50–60 év között	14,6	16
60 év felett	10,9	16
Biopszia/parciális/teljes műtét	9,4/13,5/18,8	12/16/18
RPA III/IV/V	18,7/16,3/10,7	28/ 16/13

már többek által közölt eredménynek is (17, 23). Mi azonban nem tapasztaltuk, hogy az idős életkor rosszabb túlélést eredményezett volna. Ez természetesen lehet megint a beteg kiválasztás következménye is, hiszen az előbb említett randomizált vizsgálatokban a Stupp-protokoll nem szerepelt. Olyan betegeket kezeltek, akiket nem találtak alkalmasnak radio-kemoterápiára, míg mi nyilván csak jó állapotú idős betegeket kezeltünk.

A kiújulást mutató betegeknél a további kiegészítő kezelések – melyek közül elemzéshez elegendő számban a reoperáció és a bevacizumabkezelés fordult elő – előnyös hatással voltak a túlélésre. Ez nyilván azért is adódik így, mert azokat a betegeket lehet kiegészítő kezelésben részesíteni, akik megfelelő állapotban vannak, és a progresszió viszonylag lassabban halad előre. Azt az óvatos következtetést azért le lehet vonni, hogy aki a kiújulás idején jó állapotban van, annál érdemes a kiegészítő kezelést alkalmazni.

A mellékhatások közül, ahogy az a szakirodalomban is szerepel, a mi betegeinknél is a hematológiai mellékhatások voltak a legfontosabbak, de a súlyos mellékhatások gyakorisága igen alacsony (24–27). Betegeinknél ritkábban kellett félbeszakítani a kezeléseket a referenciavizsgálathoz képest, mind a radio-kemoterápiás (15 vs. 7%), mind a monoterápiás fázisban (6 ciklusra számítva 53 vs. 32%). Ennek oka megint az lehet, hogy a mi betegeink között kevesebb volt a rosszabb általános állapotú, illetve a klinikai vizsgálatban a kezdeti tapasztalat miatt talán óvatosabbak voltak az orvosok. Betegeinknél is megfigyeltük azt, amit már mások is leírtak (28, 29), hogy a hölgyek között a súlyos hematológiai mellékhatások aránya sokkal magasabb. Hosszan elhúzódó, súlyos thrombocytopeniát lényegében csak nőkben láttunk. Ennek magyarázatát egyelőre nem tudjuk.

Ugyancsak a nemek közti különbségre utal, hogy a progressziót mutató betegek között, akár történik további kezelés, akár nem, a nők túlélése szignifikánsan rosszabbnak bizonyult. Erre vonatkozó adatot a szakirodalomban sem találtunk és az okát sem sejtjük. A hölgyekben az ismert prognosztikai faktorok (kor, RPA stb.) nem voltak különbözőek a férfiaktól. Ez a kérdés további vizsgálatot érdemel.

A Stupp és munkatársai által végzett klinikai vizsgálat egyik fontos eredménye az, hogy a TMZ hatásossága függ az ún. MGMT (O-6-metilguanin-DNS-metiltranszferáz) gén promotérének metilációjától (30). Sajnos saját beteganyagunkon nem volt lehetőségünk szisztematikusan ezt a vizsgálatot elvégezni, ezért nem tudjuk az eredményeket összehasonlítani. Az MGMT-promoter metilációs státusa azonban jelenleg úgyis csak tudományos jelentőséggel bír, a klinikai döntést nem befolyásolja.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A saját eredmények és nemzetközi vizsgálatok összehasonlítása alapján elmondhatjuk, hogy a magyarországi gyakorlat eredményei igen hasonlóak a nemzetközi tapasztalatokhoz. Ennek nagy a jelentősége, hiszen a mindennapi klinikai gyakorlatban ugyanazt az eredményt lehetett elérni, mint a nagy erőforrásokkal és különleges minőségbiztosítással lefolytatott referencia klinikai vizsgálatban. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a megfelelő terápiás határfok eléréséhez mindenképpen szükséges, hogy a kezelést olyan betegeknél alkalmazzuk, akiknél várható, hogy egyrésztől a terápia szövődményei is uralhatók lesznek, másrésztől a beteg biológiai tartalékai biztosítják a megfelelő hatékonyságot. A jelen feldolgozás segítségével tehát egyrészt a magyar populáción is validáltuk a nemzetközi eredményeket, másrészt eredményeink bizonyítékul szolgálnak arra, hogy a magyar komplex neuroonkológiai ellátás semmiben nem marad el, ugyanolyan minőségű, mint bármely más, fejlett európai országban.

## IRODALOM

1. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303:1323–1329, 1980
2. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64:259–273, 2002
3. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333–343, 1978
4. Jennings MT, Iyengar S. Pharmacotherapy of malignant astrocytomas of children and adults: current strategies and future trends. *CNS Drugs* 15:719–743, 2001
5. Fountzilias G, Karavelis A, Capizzello A, et al. Radiation and concomitant weekly administration of paclitaxel in patients with glioblastoma multiforme. A phase II study. *J Neurooncol* 45:159–165, 1999
6. Cvitkovic FB, Haie-Meder C, Papadimitrakopoulou V, et al. Pilot study of 6 weeks of chemoradiotherapy with 5 FU and hydroxyurea in malignant gliomas. *J Neurooncol* 15:9–17, 1993
7. Glioma Meta-Analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* CD003913, 2002
8. Mangel L, Julow J, Major T, et al. A szövetségi boost besugárzás és az eltérő frakcionálás, mint új dóziseszkálációs lehetőségek a glioblastoma multiforme sugárkezelésében. *Orv Hetil* 144:223–229, 2003
9. Mangel L, Julow J, Major T, et al. Elsődleges agydaganatok CT-alapú 3D konformális sugárkezelése: Külső és szövetségi besugárzási lehetőségek hazánkban. *Orv Hetil* 141:1703–1709, 2000
10. Graf R, Hildebrandt B, Tilly W, et al. Dose-escalated conformal radiotherapy of glioblastomas – results of a retrospective comparison applying radiation doses of 60 and 70 Gy. *Onkologie* 28:325–330, 2005
11. Monjazebe AM, Ayala D, Jensen C, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated IMRT field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:743–748, 2012
12. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol* 85:e770–781, 2012

13. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, et al. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study. *Strahlenther Onkol* 188:334–339, 2012
14. Sipos L, Vitanovics D, Afra D, et al. Kiújult malignus gliomás betegek kezelése temozolomiddal. *Orv Hetil* 143:1201–1204, 2002
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolimide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996, 2005
16. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:704–710, 1993
17. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolimide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24:2563–2569, 2006
18. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, et al. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolimide for elderly patients with glioblastoma. *Radiation Oncol* 97:382–386, 2010
19. Combs SE, Wagner J, Bischof M, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolimide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:987–992, 2008
20. Kimple RJ, Grabowski S, Papez M, et al. Concurrent temozolimide and radiation, a reasonable option for elderly patients with glioblastoma multiforme? *Am J Clin Oncol* 33:265–270, 2010
21. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. temozolimide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707–715, 2012
22. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, et al. temozolimide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:916–926, 2012
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolimide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466, 2009
24. Eberlein KH, Nagel B, Franz K, et al. Concomitant radiochemotherapy with temozolimide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Anticancer Res* 26:4959–4964, 2006
25. Nieder C, Adam M, Grosu AL, et al. Combined modality treatment of glioblastoma multiforme: the role of temozolimide. *Rev Recent Clin Trial* 1:43–51, 2006
26. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolimide in research studies in the United States. *Clin Cancer Res* 16:2443–2449, 2010
27. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 25:4127–4136, 2007
28. van Genugten JAB, Leffers P, Baumer BG, et al. Effectiveness of temozolimide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neurooncol* 96:249–257, 2010
29. Kocher M, Kunze S, Eich HT, et al. Efficacy and toxicity of postoperative temozolimide radiochemotherapy in malignant glioma. *Strahlenther Onkol* 181:157–63, 2005
30. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolimide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003, 2005