

Glioblastoma multiformében szenvedő betegek célzott terápiás kezelésével szerzett tapasztalataink

Kiss Edina¹, Lahm Erika¹, Vachaja József¹, Nagy Péter¹, Bazsó Péter², Fekete Zsolt², Takácsi-Nagy Zoltán³, Pápai Zsuzsanna¹

MH Egészségügyi Központ, ¹Onkológiai Osztály, ²Idegsebészeti Osztály; ³Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

A leggyakoribb és legagresszívabb felnőttkori primer agydaganat a glioblastoma multiforme (GBM). A betegség standard kezelését jelenleg az idegsebészeti beavatkozást követő radio-kemoterápia jelenti. Progresszió, illetve recidíva esetén egyetlen hatékony terápia áll rendelkezésre, a VEGF-gátló monoklonális antitest, a bevacizumab (BEV), mely az erősen vaszkularizált daganatban célzottan az angiogenezis gátlásán keresztül fejt ki a hatását. A legújabb vizsgálatok az újonnan diagnosztizált daganat adjuváns kezelésének célzott terápiával történő kiegészítésére irányulnak. Célunk az osztályunkon kezelt betegek adatainak feldolgozása, a terápiás válasz, illetve a mellékhatásprofil vizsgálata, nemzetközi adatokkal való összevetése. Az alkalmazott terápiás protokoll a betegek számára jól tolerálható volt, a mellékhatásprofil az ismerteknek megfelelt. A PFS és medián túlélési adatok az irodalmi adatokkal korrelálnak. Az AVAglio vizsgálatban a BEV hozzáadása az adjuváns kezeléshez szignifikánsan emelte a PFS-t. Magyar Onkológia 57:264–268, 2013

Kulcsszavak: glioblastoma multiforme, temozolomid, bevacizumab, AVAglio

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor in adults. The current standard therapy includes surgical resection or biopsy, followed by a combination of radiation and chemotherapy with temozolomide. After progression or recurrence there is only one recommended effective therapy, bevacizumab. Bevacizumab is a monoclonal VEGF inhibitor antibody, inhibiting the angiogenesis in highly vascularized tumors. Recent studies focused on adjuvant treatment with targeted therapy in newly diagnosed tumors. Our purpose is to evaluate the data from patients treated in our department investigate the clinical response and side effects profile and to compare these data with the international results. The applied protocol was well tolerated and side effects corresponded to the already reported ones. The median PFS and survival data correlate with those in the literature. The AVAglio study demonstrated that the addition of bevacizumab to the adjuvant therapy increased PFS significantly.

Kiss E, Lahm E, Vachaja J, Nagy P, Bazsó P, Fekete Z, Takácsi-Nagy Z, Pápai Z. Our experience with targeted therapy in glioblastoma multiforme. Hungarian Oncology 57:264–268, 2013

Keywords: glioblastoma multiforme, temozolomide, bevacizumab, AVAglio

Levelezési cím: Dr. Kiss Edina, MH Egészségügyi Központ, Onkológia Osztály,
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111. 3. emelet, e-mail: edina.kiss.dobos@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013 október 11. • Elfogadva: 2013. november 1.

BEVEZETÉS, BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A központi idegrendszer rosszindulatú daganatainak felosztása a WHO- (World Health Organization) klasszifikáció alapján történik, mely a morfológiát és a daganat differenciáltságát veszi alapul. A beosztás alapján a leggyakoribb és legagresszívabb felnőttkori elsődleges agydaganat a grade IV astrocytoma, vagy más néven a glioblastoma multiforme (GBM) (1). Ritka, az összes malignus daganat kevesebb mint 2%-át adó, elsősorban idősebb életkorban jelentkező daganatos betegség (2). Incidenciája 2-3/100 000, mely az utóbbi időben folyamatosan növekszik. Megjelenését tekintve lehet primer vagy szekunder (alacsonyabb grádusú gliomák transzformációja) (3). Rossz prognózisú betegség, mely az adekvát terápia ellenére gyakran recidivál, illetve progrediál. A kezelési eredmények igen szerények, a glioblastoma 1 és 5 éves teljes túlélése 29% és 3%-nak adódik (4–6).

Az újonnan diagnosztizált daganat standard terápiáját jelenleg az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) és NCIC (National Cancer Institute of Canada) fázis III vizsgálata alapján a műtétet követő konkomittáns kemo-radioterápia, majd temozolomid (TMZ) monoterápia jelenti (7, 8). A kemo-radioterápiás fázis során *Pneumocystis carinii*-profilaxis adása javasolt (9, 10). Az idegsebészeti beavatkozást (műtét/biopszia) követően a betegek a Stupp-protokoll alapján 6 héten át, összesen 60 (30×2) Gy dózisú irradiációban részesülnek, mely mellett naponta 75 mg/m² dózisban temozolomidot kapnak per os. A 4 hetes terápiás szünetet 6 ciklus TMZ-monoterápia követi, az első ciklusban 150 mg/m² dózisban 5 napon keresztül, majd a további ciklusokban 200 mg/m² dózisban, 28 naponta. A temozolomid a dakarbazin imidazotetrazinszármazéka. Az orálisan alkalmazható, vér-agy gáton átjutó alkiláló vegyület hozzáadása a posztoperatív sugárterápiához szignifikánsan emelte a progressziómentes túlélést (PFS, progression-free survival) és a teljes túlélést (OS, overall survival) egyaránt (7–9, 11–13). Magyarországon kijelölt centrumokban, onkológus és sugárterapeuta szakorvosok kiemelt társadalombiztosítási támogatással receptre írhatják.

Recidiváló, illetve progrediáló esetekben a VEGF (vascular endothelial growth factor) gátló humanizált, rekombináns monoklonális antitest, a bevacizumab (BEV) az egyetlen hatékony terápia, mely az erősen vaszkularizált daganatban az angiogenezis gátlásán keresztül, célzottan fejti ki a hatását (14–18). Szelektíven, nagy affinitással kötődik a humán VEGF-hez és semlegesíti a biológiai aktivitását, melynek következtében normalizálja a tumor vaszkulaturáját és csökkenti a hiperpermeabilitást (19, 20). Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatósága (FDA, Food and Drug Administration) 2009.

május 5-én gyorsított eljárással törzskönyvezte ezen indikációban monoterápiaként alkalmazva a Genentech által szponzorált AVF3708g (15) és az NCI (National Cancer Institute) által támogatott 06-C0064E (17) klinikai vizsgálatok pozitív eredményei, a terápiás válasz (RR, response rate) és a 6 hónapos progressziómentes túlélés (PFS-6, progression-free survival at 6 months) alapján (21–24). Az Európai Unióban az EMA (European Medicines Agency) nem engedélyezte ezen indikációban, mivel a teljes túlélési adatok egyik vizsgálatban sem javultak. Hazánkban jelenleg a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) indikáción túli (off-label) engedélyét követően az Országos Egészségügyi Pénztár (OEP) Ártámogatási Főosztályához benyújtott egyedi méltányossági kérelem pozitív elbírálását követően érhető el (25).

Jelenleg a legújabb vizsgálatok az újonnan diagnosztizált daganat standard kezelésének célzott terápiával történő kiegészítésére irányulnak. A vizsgálatok középpontjában a recidiváló esetekben már bizonyított bevacizumab áll (25–29). Célunk az osztályunkon kezelt betegek adatainak feldolgozása, a terápiás válasz, illetve a mellékhatásprofil vizsgálata, nemzetközi adatokkal való összevetése.

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ (MH EK) Onkológiai Osztályán 2007. 07. 01. és 2012. 12. 31. között 28 újonnan diagnosztizált GBM-es beteg adatait dolgoztuk fel. 20 betegünknel a standard terápiát alkalmaztuk. Az idegsebészeti beavatkozás valamennyi esetben az MH EK Idegsebészeti Osztályán történt, ezt követően 60 Gy összdózisú 6 hetes sugárterápiában részesültek temozolomiddal kombinálva, napi 75 mg/m² dózisban. A sugárterápiás kezelést az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Sugárterápiás Ambulanciáján kapták a betegek. A 4 hetes terápiás szünetet követően a kezelést TMZ-monoterápiával folytattuk, az ismert és korábban részletezett alkalmazási előírás alapján progresszióig. A standard kezelés mellett jelentkező, 4 kiújuló esetben bevacizumab-monoterápiát alkalmaztunk kéthetente 10 mg/kg dózisban iv. további progresszióig.

Nyolc beteget beválasztottunk a Roche által szponzorált AVAglio dupla-vak, placebokontrollált, multicentrikus, fázis III klinikai vizsgálatba, melyben az újonnan diagnosztizált glioblastomás betegek standard kezelését bevacizumab/placebo adásával egészítettük ki. A vizsgálati készítmény kéthetente 10 mg/kg dózisban iv. került beadásra a radio-kemoterápia, illetve a 6 széria temozolomidterápia alatt, majd fenntartó monoterápiaként 3 hetente kapták a betegek 15 mg/kg adagban intravénásan (30). A vizsgálat elsődleges célja annak megállapítása, hogy az újonnan diagnosztizált betegségnél a standard terápiához hozzáadott bevacizumab javítja-e a teljes túlélést, illetve a progressziómentes túlélést. További célpontok az életminőség, a mellékhatásprofil és a biztonságosság vizsgálata.

A betegség követése a standard terápiában részesülő betegeknél rendszeres képalkotó (koponya-MR) vizsgálat, illetve klinikai állapotfelméréssel történt. A hematológiai paraméterek szoros kontrollját a teljes vérkép ellenőrzésével végeztük. Az AVAglio vizsgálatban a terápiás válasz értékelése a MacDonald-kritériumok alapján történt, a fenti képalkotó és laborvizsgálatokon kívül rendszeres neurológiai és mentális állapotfelmérés is történt, valamint vizsgáltuk a kortikoszteroid-igényt és az életminőség-változást is (31, 32). A mentális státusz vizsgálata során a neurokognitív funkciót MMSE (mini mental status examination) teszttel (33), az életminőséget pedig a beteg által kitöltött kérdőív (quality of life) elemzésével értékeltük (34, 35).

A glioblastomás betegek túlélési prognosztikai faktorait az EORTC/NCIC (26981/22981-NCIC CE3) klinikai vizsgálat során elemezték (36, 37). Az eredmények alapján a túlélés szempontjából jó prognosztikai faktornak bizonyult a radikális műtét kivitelezhetősége, kemo-radioterápia véghezvitele, fiatalabb életkor, jó általános állapot és neurokognitív funkció, valamint a metilált MGMT státusz. Az MGMT (O6-metilguanin-DNS-metiltranszferáz) egy DNS-helyreállító (repair) enzim. Az MGMT gén promoterének metilációja a gén elnémítását okozza, melynek következtében csökken a DNS-javító aktivitás, ezáltal fokozódik a daganatsejt érzékenysége az alkiláló temozolomiddal szemben. Ebből következik, hogy a promoter-metilált MGMT státuszú betegek fogékonyabbak a TMZ-terápiával szemben, így náluk jobb a betegség prognóza, azonban nem minden betegnél alakul ki megfelelő terápiás válasz, akinél a metiláció

létrejött. Az MGMT gén metilációs státusza tehát nemcsak prognosztikai, hanem a temozolomidterápia hatékonyságának prediktív faktora is (38). Az MGMT által mediált kemorezisztencia áttörésére számos próbálkozás és vizsgálat folyik napjainkban (39, 40).

A malignus gliomában szenvedő betegeket először az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) sorolta az ún. RPA (recursive partitioning analysis) prognosztikai csoportokba az életkor, általános állapot (KPS, Karnofsky performance status), az idegsebészeti beavatkozás jellege és a mentális státusz alapján. Az EORTC/NCIC vizsgálatba csak glioblastomás betegeket választottak be, az általános állapot felmérésére a WHO performance státust alkalmazták, a mentális állapot mérése pedig az MMSE teszttel történt, a korábbi beosztáshoz képest tehát valamelyest módosultak a kritériumok (37, 41).

A GBM-es betegeket az EORTC beosztás alapján az 1. táblázatban látható alcsoportokba sorolják.

EREDMÉNYEK

Intézetünkben 2007.07.01. és 2012.12.31. között 20 újonnan diagnosztizált, standard kezelésben részesülő glioblastomás beteg adatait dolgoztuk fel. A betegség felfedezésekor a betegek átlagéletkora 61 (18–83) év volt, az esetek döntő többségében, 90%-ban lehetőség volt tumorcsökkentő műtét elvégzésére. A vizsgálati időszakban a PFS 11 hónapnak, a medián OS több mint 17 hónapnak adódott. Az EORTC/NCIC vizsgálat során 6,9 hónapos progressziómentes és 14,6 hónapos teljes túlélési adatok, az RPA III-as, IV, illetve V-ös alcsoportokban 21, 16, illetve 10 hónapos medián túlélési adatok születtek (35–37). A kedvezőbb prognosztikai faktorokkal rendelkező betegek életkilátásai tehát jobbak. Saját beteganyagunkban is megvizsgáltuk, hogy észlelhető-e különbség az egyes alcsoportok terápiás válaszában. Az RPA alcsoportanalízisének a legjobb eredmények a vártól eltérően az V-ös alcsoportban születtek, de ezt magyarázhatjuk az alacsony betegszámmal, illetve egy, az V-ös csoportba sorolt betegnél mutatkozott az összes betegünk közül a leghosszabb PFS (40 hónap) és OS (42 hónap).

A betegek leggyakrabban grade 1-2 gyengeséget és fáradékonyságot, valamint émelygést panaszoltak. Egy esetben jelentkező mélyvénás trombózis, egy betegnél a monoterápiás szakasz alatt (10 hónappal a terápia megkezdését követően) 1 alkalommal izolált grade 3 thrombopeniát észleltünk, mely kortikoszteroid adására rendeződött. A követés során egy betegnél 27 hónappal a diagnózis felállítását követően felületes hólyagtumor igazolódott. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

Az AVAglio vizsgálatba (28) 2010. január és 2012. március között 8 újonnan diagnosztizált GBM-es beteget választot-

1. táblázat. Az RPA (recursive partitioning analysis) prognosztikai csoportok glioblastomában az EORTC alapján

RPA alcsoportok	Kritériumok
III	<50 év életkor - jó általános állapot, WHO performance status=0
IV	<50 év életkor - közepes általános állapot, WHO performance status=1 vagy 2
	vagy
	≥50 év életkor - komplett vagy részleges műtét - jó mentális állapot, MMSE ≥27
V	≥50 év életkor - rossz mentális állapot, MMSE <27
	vagy
	biopszia

2. táblázat. Osztályunkon újonnan diagnosztizált, standard terápiával kezelt GBM-es betegek kezelési eredményei

Osztályunkon kezelt betegek (n=20)	
Medián életkor	61 (18–83) év
Tumorcökkentő műtét	90%
Progressziómentes túlélés (PFS)	11 hónap
Medián túlélés	17 hónap
RPA megoszlás III/IV/V	20/75/15%
PFS RPA alapján III/IV/V	13/>12/16 hónap
Medián túlélés RPA alapján III/IV/V	17/>17/20 hónap
Grade 3–4 mellékhatás	10%

tunk be. A betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 62 (49–72) év volt, 1 betegnél csak biopszia volt kivitelezhető, a többieknek megtörtént a debulking műtét. A progressziómentes túlélés 6,5 hónapnak adódott, a medián OS több mint 15 hónap lett, 1 beteg jelenleg is (2010. január óta) gondozásunkban van. A betegek RPA III-as, IV-es, illetve V-ös alcsoportbeli megoszlása 12,5%, 75% és 12,5% volt, az egyes alcsoportokban a PFS-értékek 13, 5, illetve 8 hónapnak, az OS-értékek 20, 14,5, illetve 11 hónapnak adódtak. Az alcsoportanalízis során a legjobb kezelési eredmények a legkedvezőbb prognosztikai csoportban születtek. A leggyakoribb mellékhatásként grade 1–2 fáradékonyságot, gyengeséget észleltünk, egy betegnél mélyvénás trombózis alakult ki. Hematológiai paraméterekben is csak enyhe, grade 1–2 eltérések igazolódtak. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat. Az AVAglio vizsgálatban részt vevő betegek kezelési eredményei

AVAglio vizsgálatban részt vett betegek (n=8)	
Medián életkor	62 (49–72) év
Tumorcökkentő műtét	87,5%
Progressziómentes túlélés (PFS)	6,5 hónap
Medián túlélés	>15 hónap
RPA megoszlás III/IV/V	12,5/75/12,5%
PFS RPA alapján III/IV/V	13/5/8 hónap
Medián túlélés RPA alapján III/IV/V	20/>14,5/11 hónap
Grade 3–4 mellékhatás	12,5%

Az AVAglio vizsgálat 2012. novemberben Washingtonban ismertetett előzetes eredményei biztatóak, 4,4 hónapos szignifikáns előny mutatkozott a PFS-ben a bevacizumab-karon, a szteroidmentes időintervallum és a kielégítő általános állapot időtartama (KPS ≥ 70 státusz átlagos ideje) is hosszabbnak adódott a bevacizumabterápia mellett. A BEV hozzáadása nem emelte jelentősen az ismert mellékhatásokat.

A standard terápia mellett kiújuló, illetve rosszabbodó betegségnek 4 esetben bevacizumab-monoterápiát alkalmaztunk 10 mg/kg dózisban kéthetente intravénásan további progresszióig. A vizsgált betegcsoportban az átlagéletkor 57 (40–67) évnek adódott, a progressziómentes túlélés 4,5 hónap, a teljes túlélés 8 hónap lett a recidívához viszonyítva. A bevacizumabterápiát a betegek jól tolerálták, vérzéses szövődményt, thromboemboliás eseményt, proteinuriát nem észleltünk, 1 esetben grade 2 magas vérnyomás jelentkezett, mely az antihipertenzív terápia módosítása mellett normalizálódott. A hematológiai paraméterekben nem mutatkozott eltérés.

ÖSSZEFOGLALÁS

A glioblastomában jelenleg elfogadott és alkalmazott kombinált kezelés szignifikánsan javítja a betegek progressziómentes és teljes túlélését a korábban alkalmazott (műtét + sugárkezelés) terápiához képest (7, 8). A vér-agy gáton átjutó, a központi idegrendszerben megfelelően koncentrálnódó alkilálószer hozzáadása jelentős előrelépést jelentett a betegség kezelésében. A terápiás protokoll a betegek számára jól tolerálható, a temozolomid orális alkalmazhatósága további könnyebbséget jelent a kezelésben.

A standard terápia mellett jelentkező recidiváló, illetve progrediáló esetekben egyedül a bevacizumab hatékonysága bizonyított (15–17). A humanizált monoklonális antitest a gazdagon erezett daganatban célzottan az érújdonképződés gátlásán keresztül fejti ki a hatását (13, 14). A betegség teljes túlélésében azonban nem hozott előnyt (15, 17).

A fenti pozitív eredmények alapján számos vizsgálat indult, melyek a bevacizumab adjuváns kezelés során történő alkalmazását vizsgálják az újonnan diagnosztizált betegségben (25–29). Az előzetes eredmények alapján a BEV adjuváns terápiában is hatékonynak bizonyul, a PFS-t szignifikánsan javítja. Az antitest glioblastomában történő alkalmazása során jelentkező mellékhatások az ismerteknek megfelelnek, szokásos gyakoriságúak, kezelhetők.

A betegség kezelése a hatékony új terápiák ellenére sem megoldott, a kezelési eredmények a kolorektális vagy emlődaganat kezelési eredményeihez képest szerények. Jelenleg számos vizsgálat során tanulmányozzák egyéb célzott terápiák (tirozinkináz-, mTOR-gátlók, egyéb monoklonális antitestek stb.) hatékonyságát glioblastomában (41–46).

IRODALOM

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 114:97–109, 2007
2. Dóczi T, Mangel L, Molnár P, et al. A központi idegrendszer daganatai. In: *Az onkológia alapjai*. Szerk.: Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011, pp. 821–855
3. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol* 1:44–51, 1999
4. Central Brain Tumor Registry of the United States (2005) (CBTRUS; <http://www.cbtrus.org>)
5. Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, et al. Central Nervous System Tumors. *Mayo Clin Proc* 82:1271–1286, 2007
6. Bruce JN, Kennedy B. Glioblastoma multiforme. *eMedicine*, Updated Nov 5, 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/283252-print>
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide 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
8. 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
9. European Medicines Agency: Temodal alkalmazási előirat. http://www.emea.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf
10. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of pneumocystitis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 82:1052–1059, 2007
11. Mangel L. A központi idegrendszeri daganatok. In: *Sugarterápia*. Szerk. Németh Gy. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest 2001, pp. 479–499
12. Mikala G, Ráthonyi E, Telekes A. Sejtciklus nem specifikus szerek. In: *Hatóanyagok, készítmények, terápia – fókuszban az onkológia és onkohematológia*. Szerk. Dank M, Demeter J, Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest 2006, pp. 55–57
13. Sipos L. Felnőttkori intrakraniális daganatok. In: *Hatóanyagok, készítmények, terápia – fókuszban az onkológia és onkohematológia*. Szerk. Dank M, Demeter J, Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest 2006, pp. 351–357
14. Wong ET, Brem S. Taming glioblastoma: targeting angiogenesis. *J Clin Oncol* 25:4705–4706, 2007
15. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740, 2009
16. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25: 4722–4729, 2007
17. 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
18. Ananthnarayan S, Bahng J, Rooring J, et al. Time course of imaging changes of GBM during extended bevacizumab treatment. *J Neurooncol* 88:339–347, 2008
19. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 6:465–477, 2009
20. Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3749–3754, 2011
21. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: Bevacizumab (Avastin®) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist* 14:1131–1138, 2009
22. Food and Drug Administration US. Avastin – Full Prescribing Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/O125085s0168lbl.pdf
23. National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>
24. European Medicines Agency. Avastin alkalmazási előirat. http://www.emea.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
25. Sugarterápia és Onkológia, 2008. június 16., az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az idegrendszeri daganatok ellátásáról. Készítette: A Sugarterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Idegsebészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával. <http://www.eum.hu/egeszseg-politika/minosegfejlesztes/sugarterapia-onkolologia>
26. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 29:142–148, 2011
27. Cloughsey T, Wick W, Mason W, et al. Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: final progression-free survival and preliminary overall survival results from AVAglio. *Neurology* 80 (Meeting Abstracts 1): PL02.002, 2013
28. Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, et al. A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *JNS* 116:341–345, 2012
29. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al. AVAglio: phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther* 28:334–340, 2011
30. AVAglio a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter Phase III trial of bevacizumab, temozolomide and radiotherapy, followed by bevacizumab and temozolomide versus placebo, temozolomide and radiotherapy followed by placebo and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Protocol BO21990/C* www.clinicaltrials.com
31. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277–1280, 1990
32. Wen PY, Macdonald DR, Readon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972, 2010
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state.” A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198, 1975
34. Taphoorn MJB, Stupp R, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6:937–944, 2005
35. Mauer M, Stupp R, Taphoorn MJB, et al. The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumor and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *Br J Cancer* 97:302–307, 2007
36. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 1:29–38, 2008
37. Mirmanoff RO, Gorlia T, Warren Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26982/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24:2563–2569, 2006
38. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003, 2005
39. Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol* 11:69–79, 2009
40. Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26:4189–4199, 2008
41. 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
42. Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22:133–142, 2004
43. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 96:219–230, 2010
44. Bach F. Current status of a phase III trial of nimotuzumab (ti-EGF-R) in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 29(Suppl): abstr. 2059, 2011
45. Lu-Emerson C, Norden AD, Drappatz J, et al. Retrospective study of dasatinib for recurrent glioblastoma after bevacizumab failure. *J Neurooncol* 104:287–291, 2011
46. Galanis E, Jaeckle KA, Maurer MJ, et al. Phase II trial of vortinostat in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 27:2052–2058, 2009