

A felnőttkori gliómák gyógyszeres kezelése

MANGEL LÁSZLÓ

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Prof. Dr. Mangel László, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, 7624 Pécs, Édesanyák útja 17., tel.: +36-72/536-080, e-mail: mangel.laszlo@pte.hu

Közlésre érkezett:

2023. december 7.

Elfogadva:

2024. január 4.

A felnőttkori gliómák elsősorban lokálisan agresszív betegségeknek tekinthetők, így a kezelésükben is elsődlegesek a lokális terápiás modalitások, azaz a műtét és a sugárterápia. Azonban ezen kezelési formák sokszor nem kellő terápiás effektusa, a gyakori kiújulások miatt régi igény a gliómák ellátásában a hatékony gyógyszerterápiás algoritmusok igazolása. A gyógyszeres kezelések hőskorában a különböző kemoterápiás kombinációk és az alternatív adagolási utak voltak a mértékadók, majd húsz éve került a mindennapos gyakorlatba a mai napig leghatékonyabb „antiglióma” gyógyszer, a temozolomid (önmagában, sugárkezeléssel, vagy más kombinációkban). Emellett az elmúlt két évtizedben a gliómák ellátásában is megjelentek a predikción alapuló célzott terápiák, elsősorban az érújráképződést gátlók (a VEGFR inhibitorai) adásával, és már látszanak ígéretes eredmények a legújabb kori daganatellenes szerek, az immunterápia alkalmazásával is. Az egyre ígéretesebb gyógyszerterápiás kutatások és klinikai eredményesség mellett azonban még mindig elmondható, hogy a gliómák mind elsődleges, mind salvage ellátásában a leghatékonyabb eljárás a lokális kezelési modalitások és a szisztémás kezelések betegségre szabott optimális kombinációja, a képalkotó diagnosztika mindig megfelelő értékelése, és a beteg individualizált általános orvosi ellátása. *Magy Onkol* 68:67-75, 2024

Kulcsszavak: glióma, glioblasztóma, kombináció, temozolomid, bevacizumab, immunterápia

Gliomas are considered as locally aggressive diseases, consequently, surgery and radiotherapy are the basic therapies of the glial tumors. Nevertheless, the long-term ineffectiveness of the local treatment modalities and the frequently observed relapses explain the unmet medical need for the elaboration of effective systemic treatment regimes. In the last few decades of the 20th century, the use of different chemotherapeutic agents and their combinations, and the alternative administration of drugs have been in the therapeutic forefront of gliomas, whereas, later, in the first years of this century temozolomide was introduced to the everyday clinical practice as the most effective „anti-glioma” medicine, and it is still widely used both in monotherapy and in different combinations. Nevertheless, in the last two decades, considering the recognition of different predictive molecular markers, different targeted therapies, e.g. VEGFR inhibitor agents were also introduced into the routine clinical practice, and there have been promising results published in immunotherapy trials in the recent years, as well. Besides the promising results with the novel systemic therapies, it should be emphasized that both in the primary and the salvage care of the glial tumors the most effective treatment options are the individualized combinations of local and systemic treatment modalities, with the proper interpretation of brain imaging data and patient-centered clinical management.

*Mangel L. Systemic treatment of adult gliomas: a narrative review. *Magy Onkol* 68:67-75, 2024*

Keywords: glioma, glioblastoma, combined treatment, temozolomide, bevacizumab, immunotherapy

BEVEZETÉS

A központi idegrendszer (KIR) leggyakrabban előforduló primer daganatai a gliális eredetű tumorok, az asztrocita-, oligodendroglióma-, ependimómaeredetű gliómák, és ezen kategórián belül is a leggyakoribb tumoros entitás és egyúttal a legrosszabb prognózisú 4-es grádusú glioblasztóma (GBM). A gliómák elsősorban lokálisan agresszív daganatos betegségnek tekinthetők (a távoli áttétképződés irodalmi ritkaságnak számít, a likvorn keresztüli szóródás sem túl gyakori, többgócúsággal azonban gyakrabban találkozunk), így a mai napig elsősorban a lokális terápiás modalitásoknak, a műtéti ellátásnak és a sugárterápiának van elsődleges szerepe a gyógyításukban. Azonban az idegsebészeti ellátás céljai (a funkcionális megtartása, a műtéti morbiditás minimalizálása, az elokvens régiók sérülésének a kerülése) és az ezzel együtt járó óhatatlan korlátai, illetve a radioterápia sokszor nem kellő terápiás effektusa és egyéb nehézségei (a funkcionális képpalkotás felhasználása mellett is az ép és daganatos szövetek határainak bizonytalan definíciója, a mély fehérállományi rostok mentén akár több cm-es távolságban is előforduló atípiás daganatsejtek jelenléte, az esetleges multiplicitás, továbbá a nem kifejezett sugárérzékenység mellett a késői neurotoxicitás veszélye) miatt és grádusfüggően előbb vagy utóbb kiújulásokkal kell számolnunk. Összegezve, a fentiek és a gliómasejtek belső órája, eredendő biológiai viselkedése miatt recidívák várhatók, és ilyenkor a lokális kiegészítő ellátások korlátozott lehetőségei abba az irányba mutatnak, hogy mindenképpen szükséges a terápiás paletta kiszélesítése hatékony szisztémás kezelésekkel. Így érthető módon a neuroonkológiai gyógyszerterápiás kutatások már az elmúlt évszázad hetvenes-nyolcvanas éveire vezethetők vissza, de az első igazi forradalmi áttörés csak az ezredforduló magasságában történt meg, a temozolomid klinikai bevezetésével. Sok-sok kutatás, számtalan klinikai vizsgálat és a sajnálatosan korlátozott terápiás eredmények alapján kimondható, hogy talán alig tucatnyi gyógyszerterápiás klinikai kutatási eredmény vitte valóban előbbre a gliómák mindennapos klinikai ellátását. Ide tartozik, hogy az évezred első két évtizedének gyógyszerterápiás forradalma ellenére a nagy onkológiai kongresszusok neuroonkológiai szekcióiban

számtalanszor hangzott el az a mondat, hogy „az elmúlt években komoly előrelépés nem történt a gliómák gyógyszeres terápiájában”. A nagyfokú terápiás eredménytelenség hátterében persze a gliómák eredendő kemoterápia-rezisztenciája mellett a mai napig a KIR speciális keringési és immunológiai státuszát, illetve a vér-agy gát védő szerepét sejtethetjük, de ahogy a későbbiekben is taglaljuk, ezek a sajátosságok is csak részben magyarázzák a terápiás kudarcokat.

A közeljövőben mégis várható továbblépés, fejlődés reményében is fontos áttekinteni az eddigi tapasztalatokat, a közelmúlt legfontosabb vizsgálati eredményeit, illetve a jelen kezelési lehetőségeket és terápiás algoritmusokat, továbbá a legfontosabb sejtszintű és molekuláris terápiás célpontokat, jövőbeni kutatási irányokat. A jelen összefoglaló tematikáját illetően valamiféle történelmi időrendben próbáljuk összefoglalni a gliómák szisztémás kezelésének egyes időszakait, az eredendő nehézségeket, a mérföldkönek tekinthető klinikai vizsgálatokat, illetve a legfontosabb gyógyszeres csoportokat. Azt azonban hangsúlyozni kell, hogy ezen összefoglaló a felnőttkori gliómák gyógyszeres kezelésének egyfajta összegzése, de nem érinti a gyermek-onkológiai kezelések részleteit.

AMI MEGNEHEZÍTI AZ AGYDAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉT: A VÉR-AGY GÁT SPECIÁLIS VÉDŐ SZEREPE ÉS AZ ÖDÉMAKÉPZŐDÉS

A vér-agy gát az agyi kapillárisok, illetve az endotélsejtek szorosan záródó („tight junction”) fiziológiai kapcsolata, amely egy kettős bazális membránt alkot a periciták és a környező gliasejtek nyúlványaival összekapcsolódva. Ez a rendszer egy fizikális és funkcionális szűrőgát, amely az idegrendszer természetes elsődleges védelmi rendszerét jelenti, ezáltal megóvva az agyállományt a keringéssel esetlegesen oda jutó különböző noxáktól, kórokozóktól, toxinoktól, gyógyszerektől vagy egyéb makromolekuláktól. A gliómák, különösen a glioblasztóma esetében azonban nem beszélhetünk teljesen intakt vér-agy gátrendszerrel, a tumoron belül a kóros érhálózat következtében jellegzetesek és gyakoriak a gátrendszer sérülései, többek között a tumor patológiás érújráképződést aktiváló hatásának betudhatóan (1). Ugyanakkor a különböző gyógyszer-molekulák, ha esetleg mégis keresztülhatolnak az intakt gátrendszeren, a mikrokeringési eltérések és a jellegzetes szöveti, extracelluláris túlnyomás miatt egyébiránt sem biztos, hogy kellő koncentrációban bejutnak magába a daganatba. Nem véletlen, hogy az elmúlt évtizedekben számos módszert fejlesztettek ki a vér-agy gátrendszer védőhatásának áttörésére (lásd pl. mannitolinfúzió adása vagy fókuszált ultrahangkezelés), és így az onkológiai gyógyszerek bejuttatásának forszírozására, illetve különböző alternatív lokális gyógyszerbejuttatási stratégiák kialakítására (2–4).

Az idegrendszer mindenféle noxiával szembeni egyik legjellegzetesebb reakciója az ödémaképződés. Agydaganatok esetében maga az alapbetegség és adott esetben a betegségre irányuló terápiás intervenciók is fokozzák a vizenyő-

Rövidítések:

BCNU: bisz-kloro-etil-nitrozourea, **CAR:** kiméra antigénreceptor, **DC:** dendritikus sejt, **EGFR:** epidermális növekedési faktor receptor, **PFS:** progressziómentes túlélés [progression-free survival], **GBM:** glioblasztóma, **IDH:** izocitrát-dehidrogenáz, **KIR:** központi idegrendszer, **MDSC:** mieloid-eredetű szuppresszor sejt (myeloid-derived suppressor cell), **MGMT:** metilguanin-metiltranszferáz, **MHC:** major hisztokompatibilitási komplex, **MMR:** mismatch repair, **NIVO:** nivolumab, **NK:** natural killer, **OS:** teljes túlélés [overall survival], **PD-(L):** programmed death (ligand), **RPA:** recursive partitioning analysis, **RT:** radioterápia, **TGF:** transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor), **TMB:** tumor mutation burden, **TMZ:** temozolomid

termelődési válaszhajlamot. Az agyödéma képződésének hátterében egy többlépcsős kaszkádméchanizmus áll, az agyi kapillárisok fokozott permeabilitása, kontrollálatlan folyadék- és ionvándorlás az extracelluláris tér felé, és biológiailag aktív elemek belépése áll a háttérben. Mindezen folyamat még erősebb az eleve patológiás érstruktúrával rendelkező idegrendszeri tumorok környezetében. A kórfolyamat progressziója térfoglalást, koponyaűri nyomásfokozódást, végül akár életveszélyes állapotot okozhat. A tumoros (vagy éppen a kezelés indukálta) agyvizenyő természetesen terápiát igényel, amely terápia (pl. különböző vízajtók, mannitol, glicerín, szteroidkészítmények adása) azonban adott esetben interferálhat az onkológiai gyógyszeres kezelésekkel, vagy azok hatásosságával [5].

A HŐSKOR: KÜLÖNBÖZŐ KEMOTERÁPIÁS MÓDSZEREK, GYÓGYSZEREK ÉS KOMBINÁCIÓK

Az elmúlt évszázad hetvenes, nyolcvanas éveinek kemoterápiás forradalma és például a hematológiai betegségek, a hererák vagy éppen az emlőrák kezelésében elért látványos eredmények teljesen jogosan vetették fel annak a lehetőségét, hogy ilyen módon lehet esetleg hatékonyabban gyógyítani az elsődleges központi idegrendszeri daganatokat, azaz a gliómákat is. Azonban már a kezdeti klinikai vizsgálatok során egyértelművé vált, hogy az említett vér-agy gátrendszer védőhatása gátat szab a különböző kemoterápiás gyógyszerek korlátlan, avagy csak szükséges agyállományba juttatásának. Így már ezen korai időszakban is elsősorban a kismolekulákat, és lehetőség szerint a zsírolékony vegyületeket keresték, így megelőlegezve a könnyebb átjutást a vér-agy gáton. Számtalan klinikai vizsgálat kapcsán végül a leginkább hatékonynak mutató szereknek az alkiláló típusú citosztatikumok bizonyultak, így elsősorban az ún. nitrozoureákkal, a platinaderivátumokkal, a cukoralkohol-bázisú készítményekkel, vagy például a vinkrisztinnel, az irinotekánnal lehetett terápiás eredményeket elérni. Itt kell feltétlenül megemlíteni Áfra Dénes professzor, a magyarországi neuroonkológia egyik megalapítójának munkásságát, aki számos kemoterápiás kutatás, nemzetközi kooperáció aktív közreműködője volt, és a nevéhez fűződik többek között a hazai fejlesztésű citosztatikum, a dibrómdulcitol klinikai bevezetése is [6–8].

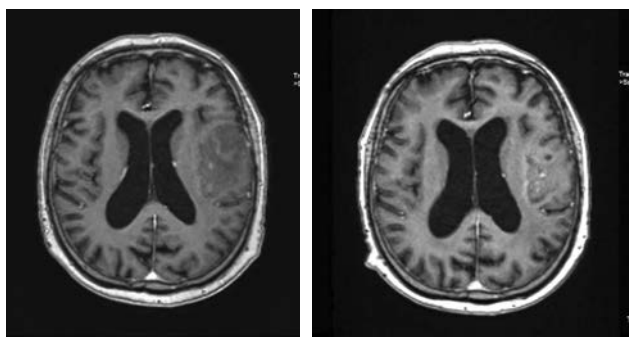
Hosszú távon a gliómák ellátásában végül leginkább a nitrozourák, azaz a BCNU (karmusztin, BiCNU), a CCNU (lomusztin) és részben a metil-CCNU (szemusztin) nyertek létjogosultságot, az előbbieket a mai napig használatos gyógyszeres kategória, monoterápiában vagy kombinációban alkalmazva. Persze az egyes szerek hatásosságának óhatatlan korlátai, a gyorsan kialakuló rezisztencia miatt rövid időn belül különböző kemoterápiás kombinációk bevezetésére is sor került, ezek közül talán a legismertebb és máig a klinikai rutin részének számít a PCV (prokarbazin, CCNU, vinkrisztin) kombináció. Az utóbbi az oligodendroglióma-eredetű gliómák bázis kemoterápiás kombinációs kezelése.

A fenti dilemmák megoldása céljából már a múlt század kutatói közül sokan úgy gondolták, hogy a hatékonyság növelését nemcsak különböző kombinációk alkalmazásával, hanem a citosztatikumok lokális bejuttatásával is el lehet érni. Így számtalan módszert dolgoztak ki a lokális citosztatikus kezelésekre, különböző sztentek, rezervoárok és adagolópumpák alkalmazásával. Főleg a tengerentúlon pedig évtizedeken keresztül a rutin idegsebészeti gyakorlat része volt az, hogy a malignus gliómás betegeknél a műtési üregbe nitrozourea-készítménnyel átitatott szivacszerű anyagot helyeztek be, amelyből hosszú időn keresztül diffundált kifelé az aktív hatóanyag. Ennek a módszernek/készítménynek a neve Gliadel implantátum. A Gliadel alkalmazásával több klinikai vizsgálat bizonyítékai alapján is el lehetett érni a kiújulás késleltetését [9].

A NAGY ÁTTÖRÉS: A TEMOZOLOMID BEVEZETÉSE

2005-ben, a New England Journal of Medicine folyóiratban jelent meg a Roger Stupp svájci kutató nevével fémjelzett, a neuroonkológiai ellátást alapjaiban megváltoztató fázis III-as európai (EORTC) és kanadai (NCIC) tanulmány összefoglalója. 573 glioblasztómás beteg bevonásával történt a vizsgálat, a páciensek egyik része konvencionális 60/2 Gy dózisu posztoperatív sugárkezelésben részesült, a betegek másik része pedig ezen standard kezelés mellé a sugárkezeléssel szimultán (napi 75 mg/m², folyamatosan), majd azt követően adjuváns fenntartó (150–200 mg/m², 5 napon keresztül, 28 napos ciklusokban) temozolomid- (TMZ-) terápiában részesült, összesen 6 ciklusban. A teljes túlélés (OS) mediánértéke 14,6 és 12,1 hónapnak bizonyult ($p < 0,0001$), a medián progressziómentes túlélés (PFS) 6,9 és 5 hónap ($p < 0,0001$) lett, a kombinált kezelési csoport előnyére. A 2 éves túlélők aránya 26 és 10% volt. Súlyos, grade 3/4 hematológiai mellékhatások a szimultán és az adjuváns szakaszban 7, illetve 14%-ban mutatkoztak, a szimultán TMZ-kezelés átmeneti megszakítása 11%-ban, felfüggesztése 12%-ban történt meg. Azt azonban meg kell említeni, hogy az adjuváns TMZ-kezelést illetően mindössze a betegek 47%-a fejezte be a tervezett 6 ciklust. A prognosztikai beosztást jelző, ún. rekurzív partícióanalízissel (RPA) képzett csoportok esetében a következők voltak a túlélési mutatók: RPA III medián OS 18,7 vs. 14,8 hónap, a 2 éves túlélők aránya 40,5% vs. 20,3%, RPA IV medián OS 16,3 vs. 13,3 hónap, a 2 éves túlélők aránya 29,1% vs. 11,3%, RPA V medián OS 10,7 vs. 9,1 hónap, a 2 éves túlélők aránya 9,9% vs. 2,1%. Mindezen adatok azt mutatják, hogy a jobb RPA-beosztás nemcsak jobb prognózist, hanem előnyösebb terápiás választást is jelez. Egyébiránt az alcsoport-analízis szerint a vizsgálatban szereplő betegeknél jobb prognózist jelentett (az RPA-csoportokat meghatározó klinikai faktorokkal nagyrészt egyezve) a fiatal életkor, a radikális műtési ellátás, a jó általános és az intakt pszichés státusz. A vizsgálat 5 éves eredményeinek összefoglalója kapcsán pedig mindenképpen meg kell említeni, hogy a 2, 3, 4 és 5 éves túlélők aránya 27,2, 16,0, 12,1 és 9,8% volt a kombinált

kezelésben részesülőknél, ugyanakkor ezen értékek 10,9, 4,4, 3,0 és 1,9% voltak a kontrollcsoportnál. Itt ki kell emelni, hogy amíg a hagyományos kezelési algoritmusnál az 5 éves túlélő betegek aránya 2% alatt maradt, addig a komplex kezelés hatására ez az arány megemelkedett gyakorlatilag 10%-ra. Ilyen eredményeket pedig glioblasztómás betegeknél ezen vizsgálatot megelőzően semmiféle terápiás algoritmussal sem lehetett elérni. Így nem véletlen, hogy ez a terápiás kombináció nagyon gyorsan a mindennapos rutin részévé vált, a regisztrációs vizsgálat első szerzőjével fémjelvezve „Stupp-protokoll” néven [10–12]. Persze azt is meg kell említeni, hogy a temozolomid önmagában is hatékony kezelési algoritmus a recidív gliómák ellátásában [13] (1. ábra).



1. ÁBRA. Temozolomidkezelés alatt álló malignus gliómás beteg bal oldali temporo-parietális lokalizációban: részleges regresszió (a PTE KK Onkoterápiás Intézet anyagából)

Az előbb említett, EORTC 26981/22981-NCIC CE3 kódjelű vizsgálatnak volt még egy korszakalkotó eredménye, hiszen sikerült egy molekuláris vizsgálat alapján elkülönített GBM-alcsoport esetében igazolni a kombinált kezelés kiemelkedő effektusát. Ez azt jelenti, hogy az ún. MGMT (metilguanin-metiltranszferáz) metilált betegeknél a kombinált kezelés terápiás haszna sokkal látványosabb volt, azaz például 50%-os lett a 2 éves túlélők aránya, ami ebben a betegségben addig szinte lehetetlennek látszott [14]. Az MGMT-metiláció ténye ettől kezdve kedvező prognosztikai, illetve bizonyos értelemben prediktív tényezőnek számít, hozzátevé, hogy a rutin meghatározását elsősorban az a tény akadályozta eddig, hogy a temozolomidbázisú kombinált kezelés előnyösnek bizonyult a metilációs státusztól függetlenül, illetve a nem metilált betegeknél sem állt eddig rendelkezésre hatékonyabb terápiás algoritmus.

KÉRDÉSEK A TEMOZOLOMIDKEZELÉSSSEL KAPCSOLATBAN

Természetesen a temozolomid rutinszerű bevezetése számaltalan további kérdést vetett fel, miszerint a Stupp-protokoll mértékadó része a konkomitáns vagy az adjuváns temozolomidkezelés, lehet-e gondolkodni a neoadjuváns alkalmazásban (rutinszerűen nem), mennyire alkalmazható ez

a protokoll más malignus gliómák esetében, illetve idősebb korban (kellő körültekintéssel igen), lehet-e kiegészíteni ezt a protokollt más kemoterápiás szerekkel, továbbá 6 ciklust követően szükséges-e folytatni (progresszióig és/vagy 2 évig) a fenntartó temozolomidkezelést. Az egyes meg nem válaszolt kérdésekre a későbbiekben még részben visszatérve, a mindennapos gyakorlatban talán a legutóbbi a legfontosabb dilemma, hiszen ebben a kérdésben alapvetően különbözik az európai és a tengerentúli hozzáállás, és hazánkban is a legtöbb esetben az elhúzódozó TMZ-kezelést preferáljuk, ha ezt a beteg toleranciája megengedi. Egy németországi tanulmány szerint, 142 beteg kezelési adatainak retrospektív elemzése alapján a kiterjesztett alkalmazása ugyan megnöveli a medián PFS-értéket (20,5 vs. 17,2 hónap, $p=0,035$), de ez nem jár OS-előnnnyel (32,6 vs. 33,2 hónap, $p=0,126$) [15]. Érdekes módon egy másik, kínai tanulmány 55 beteg kezelése kapcsán éppen OS-előnyt detektált (47,0 vs. 20,6 hónap, $p=0,014$), PFS-hozadék nélkül (17,0 vs. 14,2 hónap, $p=0,133$) [16]. Egy EORTC/RTOG felmérés 4 randomizált klinikai tanulmány és 2214 beteg adatai alapján a következő megállapításokat tette: a kiterjesztett alkalmazás kapcsán a PFS növekedhet (HR: 0,80, $p=0,03$), különösen az MGMT-metilált betegeknél (HR: 0,65, $p<0,01$), de OS-hozadék nem bizonyítható (HR 0,92, $p=0,52$), még az MGMT-metilált csoportban sem (HR 0,89, $p=0,51$) [17]. Végezetül egy 2020-as metaanalízis 7 közlemény összegzése alapján mind a PFS, mind az OS tekintetében szignifikáns előnyt detektált a TMZ kiterjesztett alkalmazása kapcsán [18].

Természetesen az elmúlt másfél évtizedben számtalan klinikai vizsgálat történt azon kérdést felvetve, miszerint a Stupp-protokollt lehet-e intenzívebbé tenni más citosztatikumok (vagy antiangiogén szerek) hozzáadásával. Itt kell kiemelni a CeTeG/NOA-09 vizsgálatot, ahol a konvencionális kezeléshez lomusztin hozzáadása történt MGMT-metilált, újonnan diagnosztizált GBM-es betegek esetében. 141 beteg bevonása kapcsán a medián OS 31,4 hónapról 48,1 hónapra növekedett a kettős kombináció esetén (HR 0,60, $p=0,0492$) [19].

Fontos kérdés még, hogy a 3-as grádusú gliómák esetében szükséges-e alkalmazni a Stupp-protokollt. Erre a kérdésre a CATNON klinikai vizsgálat adta meg a választ, 1p/19q nem kodeletált anaplasztikus gliómák esetében, és 751 beteg kezelése kapcsán. A második interim analízis OS-eredményei alapján a szimultán TMZ nem (66,9 vs. 60,4 hónap, HR 0,97, $p=0,76$), az adjuváns TMZ viszont egyértelműen javította a túlélési esélyeket (82,3 vs. 46,9 hónap, HR 0,64, $p<0,0001$). Így ebben a betegcsoportban az adjuváns temozolomidkezelés a javasolt kezelési stratégia [20, 21]. Erre a kérdéskörre egyébiránt még a low-grade gliómák kemoterápiás ellátása kapcsán is visszatérünk.

EGY ÚJ TÁMADÁSPONT: AZ ÉRÚJRAKÉPZŐDÉS GÁTLÁSA ÉS A BEVACIZUMAB ALKALMAZÁSA

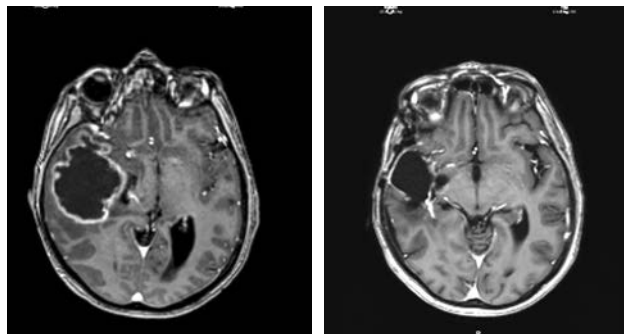
A glioblasztóma köztudottan az erősen erezett daganatos entitások közé tartozik, és ez a típusú fokozott érgazdagság egyértelmű mind a radiológiai diagnózis megállapítása, mind

a műtéti ellátás során. Előbb a daganatos érstruktúra kutatása, majd a neovaszkularizációgátló, VEGF-receptor-inhibitor szerek széles körű megjelenése megalkotta azt a teóriát, miszerint a malignus gliómás betegeknél a különböző VEGF-gátló szerek alkalmazása terápiás előnnyel járhat. Értelmszerűen az első, széles körben vizsgált gyógyszer az onkológia más területein is egyértelműen hatékonynak bizonyuló bevacizumab volt.

A bevacizumab hatását illetően azonban meg kell említeni, hogy a daganatellenes hatáson túl a gyógyszernek van agyödéma elleni hatása, illetve a kezelési algoritmus hatékony része lehet a radionekrózis ellátása során is [22]. Ennek megfelelően a klinikai effektusban nem mindig különíthető el a daganatellenes és/vagy „gyulladáscsökkentő” hatás, illetve radiológiai regresszió esetén sem mindig tudjuk elkülöníteni a bevacizumab okozta ún. pszeudoregressziós hatást (a radiológiai képek analízise amúgy is rendkívül fontos faktor a neuroonkológiában, itt említve pl. a radioterápia után nem ritka pszeudoprogresszió jelenségét). A bevacizumab hatása kapcsán még érdemes hivatkozni arra a metaanalízis-konklúzióra is, miszerint a kombinált irradiációs és gyógyszerterápiás salvage kezelések komolyabb hatásfokban igen gyakran szerepet játszik a bevacizumab ödéma/radionekrózis ellenes hatása is [23].

A hatásosság tekintetében az első közismert klinikai vizsgálat 2007-ben azt bizonyította, hogy relabált GBM esetében a szimultán irinotekán és bevacizumab kezelés egyértelmű hatékonyságot mutat, és ezen kezelés mellett, 35 beteg adatai kapcsán a 6 hónapos PFS-arány 46%-nak, a 6 hónapos OS-arány 77%-nak bizonyult, és a betegek 57%-ánál legalább parciális regresszió mutatkozott [24]. Egy szintén korai retrospektív elemzésben, 51 beteg adatai alapján a bevacizumab + irinotekán kombináció hatékonysági mutatói recidív anaplasztikus asztrocitómák és GBM esetében a következők voltak: 6 hónapos PFS-arány 78,6% és 63,7%, medián PFS 13,4 és 7,6 hónap, 6 hónapos OS-arány 85,7% és 78,0%, 12 hónapos OS-arány 77,9% és 42,6%, és a medián OS GBM esetén 11,5 hónap lett. Fontos megemlíteni, hogy a betegek 71%-ánál parciális vagy komplett radiológiai regresszió, 16%-ánál stabil állapot mutatkozott az első MRI-felmérések során [25]. Ezen vizsgálatok birtokában és ezt követően számtalan újabb és újabb bevacizumabalapú klinikai vizsgálat tervezése történt kombinációkban más daganatellenes szerekkel, vagy éppen radioterápiával [26, 27]. Mindenesetre recidív malignus gliómák esetében a bevacizumabkezelés sokszor elsőként választott terápiaként már a mindennapos klinikai gyakorlat részévé vált [2. ábra].

A bevacizumab bizonyított hatásossága kiújulások esetén értelemeszerűen arra készítette a kutatókat, hogy már az elsődleges ellátás során hozzáadják a bevacizumabot a konvencionális Stupp-féle protokollhoz, és ezen kombináció effektivitásának igazolására tervezték az AVAGLIO vizsgálatot [28]. Sajnálatos módon azonban a vizsgálat nem hozta a várt eredményt, túlélési előny nem mutatkozott a bevacizumab



2. ÁBRA. Recidív glioblasztómás beteg, bevacizumabkezelés megkezdése előtt, majd azt követően közel 1 évvel. A kezelés közel 2 évig volt hatékony (a PTE KK Onkoterápiás Intézet anyagából)

hozzáadásával, egy későbbi adatelemzés viszont azt igazolta, hogy az ún. proneurális és IDH vad típusú tumoroknál már egyértelmű OS-előny észlelhető a kettős kombináció alkalmazása esetén (17,1 vs. 12,8 hónap, HR 0,43, $p=0,002$) [29]. Itt kell talán megemlíteni, hogy egyre inkább különválasztják az egyes, prognosztikailag eltérő GBM-altípusokat (lásd proneurális, neurális, klasszikus és mezenhimális szubttípusok) a terápiás tervezés szempontjából is [30, 31].

A bevacizumabkezelésekkel kapcsolatos zárógondolként érdekes megemlíteni egy ún. network-metaanalízist, amely 22 vizsgálati közlemény és 3423 beteg kezelése kapcsán azt véleményezte, hogy recidív malignus gliómák esetében a mai napig a leghatékonyabb gyógyszeres kezelési algoritmusok a bevacizumabalapú kombinációk (pl. bevacizumab + irinotekán, lomusztin stb.) [32].

Természetesen más anti-angiogenetikus gyógyszerekkel kapcsolatban is történtek klinikai vizsgálatok recidív GBM esetében, részben pozitív eredményekkel. Talán kiemelhető a REGOMA klinikai vizsgálat, ebben az antiangiogén hatással is bíró, multikinázgátló regorafenib összehasonlítása történt a lomusztinkezeléssel, és a medián OS-értékek 7,4 vs. 5,6 hónapnak bizonyultak (HR 0,50, $p=0,0009$) [33].

EGY RENDKÍVÜL TANULSÁGOS VIZSGÁLAT, AMELY MEGVÁLTOZTATTA A LOW-GRADE GLIÓMÁK ELLÁTÁSÁT

A neuroonkológiában mindenképpen, de a teljes onkoterápiás klinikai vizsgálati paletta tekintetében is az egyik legérdekesebb vizsgálat az RTOG 9802 trial, amely az első analízisek alapján nem hozott eredményt, de a hosszabb távú, 5 éven túli betegkövetés és az eredmények ismételt feldolgozása teljesen megváltoztatta az alacsony grádusú gliómák ellátási standardját. Ebben a randomizált vizsgálatban magas rizikójú low-grade gliómás betegek adjuváns PCV (prokarbazin, CCNU, vinkrisztin) kemoterápiában részesültek 6–12 ciklusban a konvencionális 54/2 Gy sugárterápiás kezelést követően, és az előbb említett hosszú távú eredmények alapján a medián teljes túlélés 7,8 évről 13,3-re növekedett (HR 0,59, $p=0,002$),

az adjuváns kemoterápiában nem részesült betegekkel összevetésben. Ezen eredmények azért is különlegesek, mert a kontrollcsoportban szereplő betegek 77%-a a későbbiekben részesült salvage kemoterápiás ellátásban [34]. Nyugodtan kimondható, hogy ezen vizsgálat birtokában teljesen átalakult a low-grade gliómák (LGG) rutin ellátása, hiszen ettől kezdve a kiújulás szempontjából magas rizikójú LGG-s betegeknel (középvonali infiltráció, 6 cm-nél nagyobb átmérő, a szövettani részletek vagy a radiológiai/szövettani kép alapján felmerülő anaplasztikus jegyek/jelek) a sugárkezelést követően 6–12 hónap adjuváns kemoterápia adása javasolt. Vitatott persze, hogy a PCV kombináció helyettesíthető-e a TMZ adásával, itt az a leginkább elfogadott álláspont, hogy oligodendrogliómák esetében mindenképpen a PCV kezelés az ajánlott, asztrociter tumoroknál a TMZ adása is elfogadható [35]. Onkofilozófiai dilemmaként persze felmerülhet, hogy egy alapvetően minimális osztódási rátát mutató tumornál miként lehet ennyire eredményes a kemoterápia hozzáadása, mindenesetre megdőlni látszik egy régi paradigma, miszerint a citosztatikus kezelések csak a gyorsan osztódó daganatsejtek esetében hatékonyak.

MENNYIRE MŰKÖDHEK AZ IMMUNTERÁPIA GLIÓMÁK ESETÉBEN, AVAGY AZ IDEGRENDSZER SPECIÁLIS IMMUNOLÓGIAI STÁTUSZA

A KIR speciális immunológiai státusza régóta ismert tény, nem véletlen a speciális elnevezés, az immunológiai szentély („immunological sanctuary”), hiszen a szisztémás keringéstől elválasztó vér-agy gátrendszer, a konvencionális nyirokutak hiánya, a speciális sejtalkotók és az egyfajta immunuszuppresszív státusz sajátos immunológiai mikrokörnyezetet alakít ki az agyállományban. Persze azért létezik immunválasz a KIR-ben is, az egészséges vér-agy gátrendszeren át is bejutnak immunsejtek, van sajátos és elkülönült nyirokkeringés, mégis speciális immunológiai státuszról kell beszélnünk [36]. Az agyszövetben fiziológiás esetben is kisebb számú immunsejt található, kevésbé fejeződik ki az MHC, az immunfelügyeletet pedig jellemzően a mikroglia-, a makrofág- és a dendritikus sejtek látják el [37]. Patológias körülmények között a KIR daganataiban legalább 30–40%-os a különböző stromális elemek, az asztrocita-, oligodendrogliasejtek aránya, az immunkompetens sejtek pedig a következők: mikroglia-sejtek, makrofágok, DC-, MDSC-, NK-sejtek és különböző, döntően immunuszuppresszív hatású T-limfociták, és természetesen az ezen sejtek által termelt különböző citokinek (lásd pl. TGF, IL, VEGF) is fellelhetők ebben a speciális mikrokörnyezetben. Mindezekhez még hozzátartozik, hogy a gliómák esetében alacsony TMB-státuszról, és általában alacsony PD-L1-kifejeződésről, továbbá kifejezett heterogenitásról beszélhetünk, és mindezek a tényezők szintén megnehezítik az immunológiai felismerést, s így az immunterápia hatékonyságát.

Mindenesetre az említett immunológiai sajátosságok, vagy éppen az agydaganatok esetében gyakran alkalmazott szteroidkezelés megnehezíthetik az immunterápia haté-

konyságát, avagy a mellékhatások sikeres menedzselését. Az ugyanis ismert a neuroonkológiai klinikai gyakorlatban, hogy az elsődleges vagy áttétes agydaganatok ellátása során a leghatékonyabb ödémaellenes szerek a szteroidkészítmények, akár prevencióként is alkalmazva. Sajnos nagyon sok esetben az óhatatlanul kialakuló szteroiddependencia és a tartós szteroidkezelés interferál bármilyen immunterápiával, illetve például ilyenkor jelentősen csökken a perifériás CD4+ és CD8+ T-sejtek száma [38, 39]. Az immunterápiás klinikai vizsgálatok nem is engedélyezik a tartósan magas dózisu kortikoidkezelésben részesülő betegek beválasztását, bár a pontos, terápiát limitáló dózisokat és tényezőket a mai napig nem ismerjük, és az is zavaró tényező, hogy a legtöbb immunmediált mellékhatás bázisterápiája szintén a szteroidok adása. Egyes adatok szerint viszont a szteroidinterferencia kevésbé mutatkozik a KIR immunterápiája során [40]. Érdekes az a megközelítés, miszerint immunterápia során a szteroidkezelés alternatívája lehet a szimultán bevacizumabterápia [36].

KEVÉSSÉ EREDMÉNYES IMMUNOLÓGIAI VIZSGÁLATOK ÉS ÚJABB IMMUNTERÁPIÁS TRENDK

Számtalan más tumoros entitás esetében az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazása forradalmasította akár a korai, akár az előrehaladott kórképek kezelését, így joggal volt elvárható, hogy gliómák esetében is immunterápiás áttörés előtt állunk [39]. Az előbb említetteknek megfelelően azonban az alapvetően immunuszuppresszív háttér, a nem mindig előnyös mikrokörnyezeti és keringési tényezők, és az extrém heterogenitás eddig meggátolták az egyértelmű klinikai hatékonyság bizonyítását. Persze a klinikai kutatások folyamatosak; neuroonkológiai célzattal talán a legtöbb klinikai vizsgálat a PD-1-inhibitor nivolumab és pembrolizumab alkalmazásával történt [41].

A részben lezárult, több vizsgálati kart, összevetést is magában foglaló, fázis III-as CheckMate 143-as vizsgálat nivolumab, illetve kontrollként bevacizumab alkalmazása mellett nem tudott túlélési előnyt felmutatni recidív GBM tumorok ellátása során, a terápiás kudarcot a bevacizumab immunmoduláló hatásával is próbálták magyarázni [42]. Eredményként 9,5 hónapos követés alapján a medián OS-értékek 9,8 és 10,0 hónap voltak (HR 1,04, p=0,76), a 12 hónapos OS-ráta 42% volt mindkét karon, ugyanakkor az ORR jobb volt a bevacizumab alkalmazása mellett (7,8 vs. 23,1%). Meg kell azonban említeni, hogy az immunterápia mellett hosszú távon túlélők között több volt az MMR-deficiens és hipermutált eset [43].

Szintén a CheckMate 143-as vizsgálat egy másik alvizsgálata során és már az újonnan diagnosztizált GBM-es betegeknel a nivolumab (NIVO) hozzáadása a konvencionális kezeléshez érdemleges eredményeket mutatott megfelelő biztonságosság mellett. A medián OS NIVO+RT+TMZ kezelésnél és MGMT-metilált betegeknel 33,38 hónap, nem metilált esetekben 16,49 hónap, míg az utóbbi kohorszban csak

NIVO+RT kezelésnél 14,41 hónap lett. Ugyanezen vizsgálat B részében nem metilált MGMT-státuszú pácienseknél és a kétféle kezelési típus kapcsán a medián OS-érték 14,75 és 13,96 hónapnak bizonyult [44].

A pembrolizumab felhasználását illetően PD-L1-pozitív recidív GBM-es betegeknek a KEYNOTE-028-as vizsgálat szolgáltatót adatokat, ezek szerint a medián PFS 2,8 hónapnak, a 6 hónapos PFS-ráta 37,7%-nak, a medián OS 13,1 hónapnak, a 12 hónapos OS-arány 58%-nak bizonyult pembrolizumab adása mellett. Ezek az eredmények mindenképpen figyelemre méltóak, itt azonban meg kell említeni, hogy a betegek más indikációkkal való összevetésben igen magas dózisz, 2 hetente adagolt 10 mg/kg pembrolizumabkezelésben részesültek [45].

Persze nem csak az immunellenőrzőpont-gátlók klinikai kipróbálása történt meg az elmúlt évtizedben, hanem léteznek más immunmoduláns, immunterápiás kezelési algoritmusok, csak felsorolás szintjén ezek pl. a különböző vakcinációk, a vírusalapú immunterápia, a dendritikus sejtes terápia, vagy éppen a CART-kezelések [5, 36, 46]. Legvégül pedig azt szükséges hangsúlyozni, hogy éppen az immunellenőrzőpont-gátlók nem kellő effektusa miatt a különböző immunterápiás kombinációk, vagy éppen az immunellenőrzőpont-gátlók és a sugárterápia lehetséges együttes alkalmazása számos klinikai vizsgálat célpontja.

A CÉLZOTT TERÁPIÁK HELYE A GLIÓMÁK KEZELÉSÉBEN

A mind szélesebb körű molekuláris patológiai kutatásoknak betudhatóan az elmúlt két évtizedben számtalan célzott terápia algoritmus vált a mindennapok részévé a rutin onkológiai ellátásban. Természetesen az onkoterápia ezen „személyre szabott” módzata nagy reményeket keltett a neuroonkológia területén is, de az említett VEGF-receptor-ellenes kezeléseken túlmenően itt sem történt még jelentős áttörés a gliómák ellátásában, pedig már a rutin patológiai diagnosztika része a mind prognosztikai, mind prediktív jelentőségű IDH-, EGFR-, BRAF- vagy 1p19q deléció státusz meghatározása. Ezzel együtt sok más potenciális molekuláris célpont azonosítására került sor, és számos klinikai vizsgálat zárult le, illetve van folyamatban ezen a területen, természetesen az elsődleges célpopuláció a kiújult glioblasztóma klinikai kategória. Az egyes molekuláris patológiai alterációkat illetően az IDH vad típusú GBM esetén magas arányban mutatkozik az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) amplifikációja, a TERT promotermutációja és a PTEN deléciója. Ugyanakkor az MGMT-promotermetiláció 30–50%-ban figyelhető meg ebben a GBM-típusban. Az epitelioid GBM-re jellemző a BRAF/V600E mutáció [47].

Az EGFR-mutáció megközelítőleg 50%-ban észlelhető az összes GBM-mintát illetően, és ebből több mint 40%-ban génamplifikációval találkozunk. A leggyakoribb mutációs altípus az EGFRvIII (deléció a 2-es és 7-es exonokban), és ez potenciális terápia célpont lehet GBM esetében. Az egyszerűbb multikináz-típusú inhibitorok, mint pl. a gefitinib vagy a dakomitinib nem mutattak hatékonyságot klinikai vizsgálatokban, de sajnos a legtöbb antitesttípusú gyógyszer sem

bizonyult kellőképpen hatékonynak. Az egyik ilyen gyógyszer, a nimotuzumab azonban fokozott effektivitást mutatott az egyúttal aktivált mTOR-útvonallal rendelkező betegeknek. A depatuxizumab (ABT-806) minimális effektusa mellett a depatuxizumab mafodotin (ABT-414), amely egy EGFR-ellenes antitest-gyógyszer konjugátum, azaz ADC gyógyszer, már fokozottabb hatékonyságot mutatott rekurrens GBM esetében, azonban nincs hatása az újonnan diagnosztizált GBM-nél [47].

Az egyéb lehetséges terápia útvonalak közül meg kell említeni az IDH vad típusú GBM esetén igen jellegzetesen aktivált PI3K/mTOR szignáltranszdukciós útvonalat, azonban eddig egyetlen mTOR-inhibitor, így az általános onkológiában leggyakrabban alkalmazott everolimusz vagy temsirolimus sem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. A glioblasztóma betegek kb. 30%-ánál mutatkozik a MET-hiperexpresszió. A multikinázgátló kabozantinib, amely erős MET-inhibitor, úgy tűnik, minimális aktivitással rendelkezik önmagában vagy VEGF-gátló gyógyszerekkel kombinálva recidív GBM esetében, ugyanakkor a szintén MET-inhibitor kapmatinib kombinálva a PI3K-inhibitor buparliszib készítménnyel már semmiféle tumorelles aktivitást nem mutatott. Ezen eredményektől függetlenül egyes kutatók a MET- és a PI3K-útvonal együttes gátlását ígéretesnek tartják recidív GBM esetében [47].

A fibroblaszt növekedési receptor (FGFR) szintén gyakran expresszált GBM esetében, de egyelőre ezen receptor gátlásának a terápia hatása még korlátozott, legfeljebb részleges válaszreakció érhető el például a széles spektrumú FGFR-kináz-inhibitor erdafitinib alkalmazásával, azonban pl. a dovitinib, amely egy orális FGFR- és VEGFR-inhibitor, nem mutatott hatékonyságot sem önmagában, sem más VEGF-receptor-gátló gyógyszerekkel kombinációban. A BRAF-mutáció is több gliómatípusban jellegzetes molekuláris patológiai észlelés, ugyanakkor már nem gyakori a magas grádusú esetekben, így terápia hatás is korlátozottan várható a BRAF-inhibitorok alkalmazásától. Azonban igazolt BRAF-mutáció esetén már akár a mindennapos rutin része lehet a dabrafenib- vagy a vemurafenibkezelés adása főleg alacsony grádusú gliómák esetében [31]. Az NTRK fúziós gént gátló larotrektrinib és entrektinib, mint ún. orphan gyógyszerek szintén hatékonynak mutathozhatnak főleg fiatalok GBM esetében, ezzel is igazolva ezen terápia útvonal létjogosultságát. Persze az említett molekuláris patológiai alterációk mellett más jelátviteli potenciális célpontok is intenzív kutatás alatt állnak, lásd a retinoblasztóma (pRB) vagy a p53 útvonalak, vagy például a TERT-promotermutáció gátlása, amely igen jellegzetes biológiai markere az IDH vad típusú glioblasztómának [47].

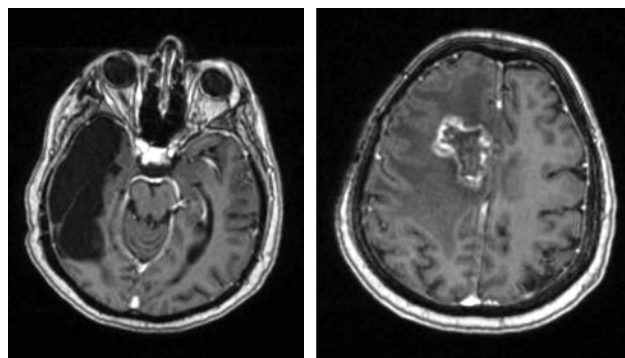
A LEGÚJABB MÉRFÖLDKŐ, AZ IDH-INHIBITOROK ALKALMAZÁSA ÉS AZ INDIGO VIZSGÁLAT

A 2023-as ASCO-kongresszuson hallhattunk először a leg-sikeresebb előadások között az INDIGO vizsgálat eredményeiről, majd a témakört a 2023-as ESMO-kongresszuson is ismertették. Talán nem csoda ennek a vizsgálatnak a kiemelt

kezelése, hiszen a neuroonkológiában, illetve a gliómák ellátásában, közel 20 évvel a Stupp-féle vizsgálat eredményeinek ismertetése után talán ez a következő mérföldkő és bizonyíték arra, hogy a célzott terápiák is működhetnek a primer idegrendszeri, gliális daganatok esetében (a sugárkezelés mellőzésével). Ebben a fázis III-as vizsgálatban reziduális vagy rekurrens, 2-es grádusú és IDH1- vagy IDH2-mutáns gliómás betegeket randomizáltak két karra, a betegek 28 napos ciklusokban vagy voraszidenibet kaptak napi 40 mg dózisban, vagy placebót. Az elsődleges végpont a radiológiai progressziótól mentes túlélés (PFS), a másodlagos végpont a következő onkológiai beavatkozásig eltelt idő volt. Fontos megemlíteni, hogy a betegek előzőleg kizárólagosan csak műteti ellátásban részesülhettek, azaz nem kaphattak semmilyen gyógyszeres vagy irradiációs kezelést. Összesen 331 beteg kezelését végezték el, a medián követési idő 14 hónap volt és ekkor még 226 beteg (68,3%) folytatta valamelyik karon a kezelését. A medián PFS-értékek 27,7 vs. 11,1 hónapnak bizonyultak, a vizsgálati kar javára (HR 0,39; 95%-os CI 0,27–0,56; $p < 0,001$). Így érthető, hogy a következő onkológiai intervencióig eltelt idő is szignifikáns mértékben hosszabbnak bizonyult a voraszidenibkaron (HR 0,26; 95%-os CI 0,15–0,43; $p < 0,001$). Súlyos, 3-as vagy 4-es grádusú adverz események 22,8%-ban fordultak elő az aktív karon és 13,5%-ban a placebót kapó pácienseknél, egyébiránt a májfunkciós enzimértékek emelkedése volt a legjellegzetesebb, voraszidenibkezeléshez köthető súlyos mellékhatás [48]. Ezen eredmények alapján felmerülhet, hogy az IDH-mutáns gliómák esetében az IDH-inhibitorok alkalmazása lesz az új „gold standard” eljárás. Persze a vizsgálat kapcsán még mindenképpen szükséges bevárni a hosszútávú, illetve teljes túlélési eredményeket. Kérdés lehet még a hosszú távú gyógyszeres kezelés toxicitása és költsége, továbbá a sugárkezelés pozicionálása ebbe a fajta terápiás algoritmusba, illetve annak a megítélése, hogy az elsődleges irradiáció vagy az elsődleges gyógyszeres terápia szolgálja-e jobban a betegek gyógyulási érdekeit. Ezen kérdésektől függetlenül azonban az INDIGO vizsgálat mindenképpen mérföldkőnek számít a gliómák gyógyszerterápiás ellátásában.

KÖVETKEZTETÉSEK

A gliómák, elsősorban a glioblasztóma onkológiai gyógyszeres kezelése még mindig nem tekinthető teljes sikertörténetnek, és a temozolomid húsz évvel ezelőtti bevezetése óta egy újabb, széles körben és a legmagasabb szintű evidenciá-



3. ÁBRA. Jobb oldali temporális glioblasztóma adjuváns radiokemoterápiás kezelése után 2 évvel mezőn kívüli recidíva, ennek sugársebészeti ellátása és temozolomidkezelés folytatása, körülírt radionekrózis szteroidkezelése. A kemoterápia befejezése után több mint 5 évvel a beteg kiújulásmentes (a PTE KK Onkoterápiás Intézet anyagából)

val alkalmazható neuroonkológiai gyógyszer színre lépése továbbra is várat magára. Persze a molekuláris patológiai és immunonkológiai kutatások egyre intenzívebbé válása megteremti a reményét annak, hogy ezen rendkívül rossz kórjóslatú betegségben is új és hatékony gyógyszerek bevezetésére kerül majd sor. Addig azonban betegeink érdekében maximálisan ki kell használni a jelenlegi terápiás lehetőségeket, ideértve persze a sugárkezelések különböző formáit. Talán itt kell megemlíteni egy 2023 szeptemberében megjelent metaanalízist, amely 31 klinikai vizsgálat alapján kiújult gliómáknál összevetette a kombinált reirradiáció és szisztémás kezelések eredményeit a csak szisztémás kezelése hatásával, és egyértelműen a kombinációt találta előnyösebbnek, mind PFS (HR 0,57, 95%-os CI 0,41–0,79), mind OS (HR 0,73, 95%-os CI 0,56–0,95) tekintetében (a toxicitás fokozódása nélkül), hozzátevé, hogy a kombinált algoritmusok a sugárkezelési formáknál is hatékonyabbnak bizonyultak, szintén mind PFS (HR 0,52, 95%-os CI 0,38–0,72), mind OS (HR 0,69, 95%-os CI 0,52–0,93) tekintetében [23]. Mindez pedig azt bizonyítja, hogy mindig együtt kell figyelembe venni a lokális és a szisztémás kezelési lehetőségeket. Persze ezenkívül rendkívül fontos a mindenkorai klinikai állapot és a különböző diagnosztikai eredmények megfelelő értékelése, hiszen csak rendkívül odafigyelő orvosi ellátás mellett lehet optimalizálni a rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeket, így elérve az adott betegsége és betegre szabott legjobb klinikai eredményességet (3. ábra).

IRODALOM

1. Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Suciú M, et al. Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers* 4:e1143544, 2016
2. Ahmed MH, Canney M, Carpentier A, et al. Overcoming the blood brain barrier in glioblastoma: Status and future perspective. *Rev Neurol (Paris)* 179:430–436, 2023

3. Lesniak MS, Langer R, Brem H. Drug delivery to tumors of the central nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep* 1:210–216, 2001
4. Krajcer A, Grzywna E, Lewandowska-Lańcucka J. Strategies increasing the effectiveness of temozolomide at various levels of anti-GBL therapy. *Biomed Pharmacother* 165:115174, 2023
5. Mangel L, Najbauer J, Kajtár B, Pongrácz JE. A gliómák immunterápiájának nehézségei és reményei. *Magy Onkol* 63:217–223, 2019

6. Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F, et al. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology* 44:1479–1483, 1994
7. Vitanovics D, Sipos L, Afra D. BCNU-DBD (dibromodulcitol) chemotherapy of recurrent supratentorial anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Neoplasma* 49:342–343, 2002
8. Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, et al. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). *Eur J Cancer* 44:1210–1216, 2008
9. Roux A, Caire F, Guyotat J, et al. Carmustine wafer implantation for high-grade gliomas: Evidence-based safety, efficacy and practical recommendations from the Neuro-oncology Club of the French Society of Neurosurgery. *Neurochirurgie* 63:433–443, 2017
10. 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
11. 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
12. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide 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
13. Sipos L, Vitanovics D, Afra D. Recidív malignus gliómák kezelése temozolomide-dal. *Orv Hetil* 143:1201–1204, 2002
14. 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* 9:29–38, 2008
15. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 88:1422–1430, 2017
16. Quan R, Zhang H, Li Z, et al. Survival analysis of patients with glioblastoma treated by long-term administration of temozolomide. *Medicine (Baltimore)* 99:e18591, 2020
17. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* 19:1119–1126, 2017
18. Alimohammadi E, Bagheri SR, Taheri S, et al. The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: a meta-analysis and systematic review. *Oncol Rev* 14:461, 2020
19. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393:678–688, 2019
20. van den Bent MJ, Baumer B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053–22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-codeleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 390:1645–1653, 2017
21. Van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-codeleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053–22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22:813–823, 2021
22. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 94:63–68, 2009
23. Marwah R, Xing d, Squire T, et al. Irradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high grade glioma: a systematic review and meta analysis of survival and toxicity. *J Neurooncol* 164:505–524, 2023
24. Vredenburg JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25:4722–4729, 2007
25. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 91:329–336, 2009
26. Fu M, Zhou Z, Huang X, et al. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma: a scoping review and evidence map. *BMC Cancer* 23:544, 2023
27. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. *Cancer J* 24:180–186, 2018
28. 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
29. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol* 33:2735–2744, 2015
30. Nessler JP, Schae D, McBride WH, et al. Irradiation to improve the response to immunotherapeutic agents in glioblastomas. *Adv Radiat Oncol* 4:268–282, 2018
31. Wang X, Guo G, Guan H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 38:87, 2019
32. Xu Y, Guan H, Yu K, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 14:1191480, 2023
33. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20:110–119, 2019
34. Van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol* 16:1570–1574, 2014
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers, Version 1.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
36. McGranahan T, Therkelsen KE, Ahmad S, et al. Current state of immunotherapy for treatment of glioblastoma. *Curr Treat Options Oncol* 20:24, 2019
37. Srivastava S, Jackson C, Kim T, et al. A characterization of dendritic cells and their role in immunotherapy in glioblastoma: from preclinical studies to clinical trials. *Cancers (Basel)* 11:537, 2019
38. Maxwell R, Luksik AS, Garzon-Muñdi T, et al. Contrasting impact of corticosteroids on anti-PD-1 immunotherapy efficacy for tumor histologies located within or outside the central nervous system. *Oncoimmunology* 7:e1500108, 2018
39. Preusser M, Lim M, Hafler DA, et al. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nat Rev Neurol* 11:504–514, 2015
40. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 120:86–92, 2017
41. Abid H, Watthanasuntorn K, Shah O, et al. Efficacy of pembrolizumab and nivolumab in crossing the blood brain barrier. *Cureus* 11:e4446, 2019
42. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs. bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:1003–1010, 2020
43. Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 8:91779–91794, 2017
44. Omuro A, Reardon DA, Sampson JH, et al. Nivolumab plus radiotherapy with or without temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: Results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neurooncol Adv* 4:vda025, 2022
45. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1-positive recurrent glioblastoma: Results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer* 127:1620–1629, 2021
46. Agosti E, Zepieri M, De Maria L, et al. Glioblastoma immunotherapy: a systematic review of the present strategies and prospects for advancements. *Int J Mol Sci* 24:15037, 2023
47. Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer* 21:39, 2022
48. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* 389:589–601, 2023