

Treatment Options for Glioblastoma and other Gliomas

Ben A. Williams

Glioblastomos ir kitų gliomų gydymo galimybės

Parengė Ben A. Williams .

Atnaujinimai nuo 2015 m. parašyti Stephen Western. Ben glioblastomos diagnozė: 1995 m. kovo 30 d.

Paskutinį kartą atnaujinta: 2016 m. rugpjūčio 24 d.

Autoriaus teisės 2016

Atsakomybės ribojimas: čia pateikta informacija yra autorių nuomonė. Ji skirta tik informavimo tikslais, nelaikykite jos medicinine konsultacija. Čia pateiktas idėjas aptarkite su savo gydytojais. Jei informacija jums naudinga, prašome paaukoti Musella fondui.

Naujas tekstas, pridėtas 2016 m., pažymėtas tamsiai raudona spalva. Pataisymų sąrašas 2016 m. leidimui pateiktas A priede.

Spustelėkite skyrių pavadinimus arba poskyrius turinyje, kad būtumėte automatiškai nukreipti į juos. Turinio nuorodos ir interneto nuorodos tekste turėtų veikti su PDF peržiūros programomis, tokiomis kaip Adobe, tačiau gali neveikti su kitomis peržiūros programomis (pvz., Microsoft Edge).

[Ivadas](#)

[Smegenų navikų centrų svarba](#)

[1. Pradinio gydymo „auksinis standartas“](#)

[Glioblastoma](#)

[Anaplastinė astrocitoma](#)

Nustatymas, kam gydymas bus naudingas

MGMT vaidmuo

Deksametazonas

2. „Aukšinio standarto" tobulinimo strategijos

Kova su chemorezistencija

Chemoterapijos schemas optimizavimas

Kiek TMZ ciklų?

3. Optune (anksčiau NovoTTF100A), Novocure

Pacientų registro duomenų rinkinys (PRiDe)

Optune kartu su chemoradiacija – naujas gydymo standartas?

4. Kita chemoterapija

CCNU (lomustinas)

BCNU (karmustinas) ir Gliadel (karmustino plokštelės)

Platinos junginiai

Prokarbazinas

Interferonai

Avastin (bevacizumabas)

EGFR inhibitoriai: Iressa, Tarceva ir Erbitux (gefitinibas, erlotinibas ir

cetuksimabas)

Gleevec (imatinibas)

Vorinostatas (Zolinza) ir epigenetikos vaidmuo

5. Hormonai ir vėžio gydymas

Angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)

Beta adrenoblokatoriai (ypač propranololis) ir simpatinės nervų sistemos vaidmuo

Skydliaukės hormono T4 (tiroksino) slopinimas

Melatoninas

Vitaminas D

6. Vaistai, iš pradžių sukurti kitoms paskirtims (perprofiluoti vaistai)

Accutane (izotretinoinas, 13-cis retinoino rūgštis)

Celebrex (ir kiti NVNU)

Chlorokvinas ir hidroksichlorokvinas

Cimetidinas (Tagamet)

Klomipraminas (chlorimipraminas)

Dichloracetatas (DCA)

Disulfiramas (Antabuse)

Keppra (levetiracetamas)

Protonų siurblio inhibitoriai

Tamoksifenas

Talidomidas

Valgancikloviras (Valcyte)

Valproinė rūgštis / natrio valproatas (Depakote)

3 perprofiluotų vaistų ir Temodar tyrimas

CUSP9 (koordinuotas išgyvenimo kelių slopinimas) su 9 perprofiluotais vaistais

7. Nereceptiniai vaistai ir maisto papildai

PSK ir kiti polisacharidai

Gama-linolenų rūgštis (GLA)

Žuvų taukai (omega-3 riebalų rūgščių šaltinis)

Nutriceutikai ir augaliniai preparatai

Genisteinas

Žalioji arbata

Kurkuminas

Silibininas (pieno dyglio sudedamoji dalis)

Likopenas

Sulforafanas

Elago rūgštis

Berberinas

Resveratrolis

Kvercetas

Česnakas

Kanapės

Bosvelio rūgštys

Sinergijos svarba

Perspektyvūs nauji gydymo būdai

8. Imunologiniai metodai

Citokinai

Poli-ICLC

Vakcinos

Individualizuotos vakcinos

DCVax ir kitos lizatu paruoštos dendritinių ląstelių vakcinos

Agenus Prophage (šiluminio šoko baltymo peptidų komplekso 96) vakcina

Su naviku susijusių antigenų vakcinos

ICT107

SL701

Dendritinių ląstelių vakcina, nukreipta prieš citomegalovirusą (CMV)

Rindopepimut: anti-EGFR varianto III (EGFRvIII) vakcina

Wilms naviko 1 peptido vakcina

Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai (vaistai, nukreipti prieš CTLA-4 ir PD-1)

9. Onkolitinė virusoterapija

Genetiškai modifikuotas poliovirusas (PVS-RIPO)

DNX-2401 adenovirusas

Niukaslo ligos virusas

Herpeso virusas

Parvovirusas (su bevacizumabu)

10. Genų terapija

Toca 511 / TocaFC

11. Fotodinaminė terapija

12. Recidyvinės glioblastomos gydymas

Avastin (bevacizumabas)

Avastin kartu su CCNU (lomustinu)

Pakartotinis Temodar skyrimas

Optune (anksčiau NovoTTF), Novocure

Kiti chemoterapiniai vaistai atkryčio metu

13. Spindulinės terapijos vaidmuo

Hiperbarinė deguonis ir kiti radiosensibilizatoriai

Protonų spindulinė terapija

Spinduliuotė per monokloninius antikūnus

14. Baigiamosios pastabos

[A priedas: Pagrindinių pataisymų santrauka](#)

[2016](#)

[2015](#)

[B priedas: Papildomi šaltiniai](#)

[Nuorodos](#)

[1–49](#)

[50–99](#)

[100–149](#)

[150–199](#)

[200–249](#)

[250–299](#)

[300–349](#)

[350–399](#)

Įvadas

Nuo tada, kai 1995 m., būdamas 50 metų, pats gavau glioblastomos (GBM) diagnozę, skyriau nemažai laiko gydymo galimybių tyrimams, o toliau pateikiama diskusija apibendrina tai, ką sužinojau. Didžioji dalis informacijos yra iš medicinos žurnalų ir pagrindinių vėžio konferencijų medžiagos. Dalį informacijos į įvairias internetines smegenų navikų pacientų paramos grupes pateikė kiti žmonės, ir aš ją patikrinau, o dalis gauta tiesiogiai bendraujant su įvairiais gydytojais, vykdančiais aprašomus gydymo būdus. Nuorodos pateikiamos pabaigoje tiems, kurie norėtų, kad jų gydytojai rimtai vertintų šią informaciją. Nors ši diskusija visų pirma skirta aprašyti naujų gydymo galimybių raidą, ją motyvuoja mano įsitikinimas, kad vieno vaisto gydymo protokolai vargu ar bus sėkmingi, ir pacientams geriausiai padedama, kai jie naudoja kelis gydymo būdus ir eina toliau nei „sertifikuoti“ gydymo metodai, kurie pernelyg dažnai yra vienintelės siūlomos gydymo galimybės.

Išsamesnį mano gydymo filosofijos aprašymą ir jos priežastis galima rasti mano (2002 m.) knygoje ***Surviving "Terminal" Cancer: Clinical Trials, Drug Cocktails, and Other Treatments Your Doctor Won't Tell You About.***

Šiuo metu ji prieinama tik Amazon.com, kur taip pat galima rasti knygos atsiliepimų.

Kai pradėjau ieškoti veiksmingų gydymo būdų, turimos galimybės siūlė mažai vilties išgyventi su mano diagnoze. Standartinis gydymas apėmė operaciją, spindulinę terapiją ir nitrozokarbamido chemoterapiją – arba vien BCNU, arba CCNU kartu su prokarbazinu ir vinkristinu (vadinamą PCV kombinaciją). Nors šis gydymas padėjo nedidelei daliai žmonių, jo 5 metų išgyvenamumo rodiklis buvo tik 25 %. Medianinis išgyvenamumas buvo maždaug metai – tai 2–3 mėnesiais ilgiau nei pacientams, gaunantiems vien spindulinę terapiją be chemoterapijos. Laimei, kaip bus aptarta kitame skirsnyje, per pastaruosius dešimt metų atsirado naujas standartinis gydymas naujai diagnozuotiems pacientams: spindulinės terapijos derinys su nauju chemoterapijos vaistu – temozolomidu (prekinis pavadinimas Temodar JAV ir Temodal likusiame pasaulyje). Nors šis naujas standartas,

atrodo, duoda pastebimą pagerėjimą, palyginti su ankstesniais gydymo būdais, jis vis dar toli gražu nėra veiksmingas didžiajai daugumai pacientų.

Taip pat dabar prieinami trys kiti gydymo būdai, turintys FDA patvirtinimą navikams, kurie atsinaujino arba progresavo po pradinio gydymo: Gliadel, Avastin ir elektrinio lauko terapija, pavadinta Optune (anksčiau žinoma kaip NovoTTF). Visi jie laikomi standartiniu gydymu recidyviniams navikams (tai svarbu draudimo tikslais) ir teisėtai gali būti naudojami ir naujai diagnozuotiems pacientams. Kiekvienas bus aptartas toliau šiame straipsnyje.

Aprašomam gydymo požiūriui būdingos trys bendros prielaidos. Pirmoji pasiskolinta iš gydymo metodo, susiformavusio AIDS gydyme. Ir virusai, ir vėžinės ląstelės turi nestabilias genetines struktūras, linkusias mutuoti. Tai reiškia, kad evoliucijos dinamika sukurs naujas formas, atsparias bet kokiam gydymui. Tačiau jei vienu metu taikomi keli skirtingi gydymo būdai (o ne nuosekliai, kas būdinga įprastai praktikai), bet kuri mutacija turi mažesnę tikimybę būti sėkminga. Neseniai buvo sukurtas matematinis modelis, įkūnijantis šias prielaidas, ir parodyta, kad jis aprašo melanomos navikų augimo tendencijas (1).

Antroji prielaida yra ta, kad visų rūšių vėžio gydymas yra tikimybinis savo poveikiu. Nė vienas gydymo būdas neveikia visiems, iš dalies todėl, kad bet kuri vėžio diagnozė yra skirtingų genetinių defektų derinys, kurie skirtingai reaguoja į bet kurį gydymo vaistą. Tai ypač pasakytina apie glioblastomas, kurioms būdingas daugybinis genetinių anomalijų kiekis, labai skirtingas tarp individų ir kartais net to paties individo tame pačiame navike. Dėl to dažnai bet kuris „veiksmingas“ gydymo vaistas padeda tik mažumai pacientų, dažnai 10–35 % ribose, tačiau mažai ką arba nieko neduoda daugumai. Rezultatas – veiksmingo gydymo radimo tikimybė didėja, kuo daugiau skirtingų gydymo vaistų naudojama. Tikimybiniai efektai gali ir iš tiesų sumuojasi.

Svarbi GBM navikų genetinės įvairovės implikacija yra ta, kad atskirai pateikiamų gydymo vaistų tyrimai dažnai žlunga ne todėl, kad jiems trūksta veiksmingumo, o todėl, kad jie nukreipti tik į vieną ar kartais du augimo kelius, paliekant kitus augimo kelius, kurie gali būti suaktyvinti naviko augimui palaikyti. Taigi, net klinikinių tyrimų lygmeniu, atskirų gydymo

vaistų tyrimas izoliuotai gali būti klaidinanti strategija. Vaistas, kuris izoliuotai nepadeda, iš tiesų gali būti veiksmingas, kai derinamas su kitais vaistais, nukreiptais į papildomus alternatyvius augimo kelius.

Trečiasis bendras principas yra tas, kad bet koks sėkmingas gydymas turi būti sisteminio pobūdžio, nes neįmanoma nustatyti visų naviko plitimo į normalų audinį. Be to, vėžinės ląstelės paprastai aptinkamos smegenų vietose, nutolusiose nuo pagrindinio naviko, o tai rodo, kad metastazės smegenyse gali atsirasti, nors didžioji dauguma navikų atkryčių yra pirminio naviko vietos ribose arba šalia jos. Lokalizuotas gydymas, pavyzdžiui, radiochirurgija, gali būti naudingas laiko atžvilgiu, tačiau mažai tikėtina, kad jis užtikrins pasveikimą, išskyrus atvejus, kai navikas aptinkamas anksti ir yra labai mažas. Net jei lokalizuotas gydymas sunaikina 99 % naviko, mažas likusio naviko kiekis plėsis geometrine progresija ir galiausiai sukels reikšmingų klinikinių problemų.

Iki imunologinio gydymo atsiradimo vos prieš kelerius metus, kuris bus aptartas vėlesniame skirsnyje, vienintelis prieinamas sisteminis gydymas buvo citotoksinė chemoterapija, kuri istoriškai buvo neveiksminga, išskyrus nedidelę dalį pacientų. Todėl svarbus klausimas yra, ar galima padaryti chemoterapiją žymiai veiksmingesnę nei ji paprastai būna. Vaistai, palengvinantys arba sustiprinantys jos poveikį, yra itin svarbūs. Kaip bus matyti, nemažai senesnių vaistų, sukurtų kitiems tikslams, laboratoriniais tyrimais parodė veiksmingumą prieš vėžį, dažnai su minimaliu toksiškumu. Šių gydymo būdų prieinamumas suteikia galimybę, kad tam tikra šių naujų vaistų kombinacija gali užtikrinti veiksmingą gydymą, pagrįstą keliais skirtingais nepriklausomais principais. Taigi, AIDS tipo kombinuotas požiūris dabar yra reali galimybė, kurios nebūtų buvę prieš penkiolika metų. Kadangi daugelis šių palyginti netoksiškų naujų vaistų buvo sukurti kitiems tikslams nei vėžys arba kitoms vėžio rūšims, jų naudojimas glioblastomų gydymui yra „ne pagal paskirtį“, todėl daugelis onkologų dvejojo juos skirti. Taigi patys pacientai turi susipažinti su šiais naujais vaistais ir turimais įrodymais apie jų klinikinį veiksmingumą. Yra tikėtina, nors jokių būdų neįrodyta, kad tam tikra šių naujai perprofiluotų vaistų kombinacija siūlo geriausią išgyvenimo galimybę.

Pacientai gali arba negali sužinoti apie gydymo būdus, kurie bus aprašyti, iš savo gydytojų. Norint suprasti kodėl, svarbu suprasti, kaip institucionalizuota amerikiečių medicina. Daugumai medicininių problemų yra priimtas standartas, koks yra geriausias turimas gydymas. Idealiu atveju tokie gydymo būdai grindžiami III fazės klinikiniais tyrimais, kuriuose pacientai atsitiktinai priskiriami gauti naują gydymą arba tam tikrą kontrolinę sąlygą. Gydymo būdai, tirti tik nerandomizuotuose II fazės klinikiniuose tyrimuose, retai bus siūlomi kaip gydymo galimybė, net jei priimtas „geriausias turimas gydymas“ paprastai yra neveiksmingas. Vietoj to pacientai skatinami dalyvauti klinikiniuose tyrimuose. Šio požiūrio problema ta, kad dauguma medicinos centrų siūlo mažai galimybių individualiam pacientui. Taigi, nors tam tikras naujo gydymo tyrimas gali atrodyti labai perspektyvus, pacientai gali dalyvauti tik tuo atveju, jei tas tyrimas siūlomas jų medicinos įstaigoje. Dar problemiščiau yra tai, kad klinikiniai tyrimai su naujais gydymo vaistais beveik visada iš pradžių tiria tą vaistą izoliuotai, paprastai su pacientais, turinčiais recidyvinius navikus ir blogiausias prognozes. Naujai diagnozuotiems pacientams tai yra, geriausiu atveju, paskutinė išeitis. Vietoj to reikia prieigos prie perspektyviausių naujų gydymo būdų, optimaliais deriniais, pradinės diagnozės metu.

Tolesnėje diskusijoje svarbu skirti gydymo galimybes pradinės diagnozės metu nuo tų, kai navikas arba nereagavo į pradinį gydymą, arba reagavo tam tikrą laiką ir po to atsinaujino. Dviem situacijoms dažnai naudojami skirtingi gydymo veiksmingumo matai, todėl kartais gydymo informaciją, gautą viename kontekste, sunku pritaikyti kitame. Recidyvinio naviko situaciją taip pat komplikuoja tai, kad atsparumas pradiniam gydymui gali arba negali apimti naujų gydymo būdų, skiriamų atkryčio metu.

Smegenų navikų centrų svarba

Kai žmogui diagnozuojamas smegenų navikas, jis susiduria su situacija, apie kurią žino labai mažai, tačiau vis tiek turi labai greitai parengti gydymo planą, nes GBM auga labai greitai, jei negydomas. Pirmas žingsnis, jei įmanoma, yra pašalinti kuo didesnę naviko dalį, nes įvairūs duomenys rodo žymiai ilgesnį išgyvenamumą tiems, kuriems atlikta visiška rezekcija, palyginti su tais, kuriems atlikta dalinė rezekcija arba tik biopsija. Todėl pacientams geriausia kreiptis į didelį smegenų navikų centrą, nes ten

neurochirurgai bus atlikę žymiai daugiau navikų šalinimų nei bendrosios praktikos neurochirurgai, paprastai dirbantys bendruomenės sveikatos priežiūros įstaigose. Tai ypač svarbu pastaraisiais laikais, kai chirurginės technikos tapo vis sudėtingesnės ir naudoja procedūras, kurioms bendruomenės gydymo centrai neturi išteklių. Žinau daugelį atvejų, kai vietinis neurochirurgas pasakė pacientui, kad navikas neoperuojamas, tačiau tas pats navikas buvo visiškai pašalintas dideliame smegenų navikų centre.

Papildomas didelio smegenų navikų centro privalumas yra tai, kad jie geriau pasiruošę atlikti naviko audinio genetines analizes, kurios vis svarbesnės priimant gydymo sprendimus. Be to, jie suteikia prieigą prie klinikinių tyrimų.

1. Pradinio gydymo „auksinis standartas“

Glioblastoma

Nors chemoterapija turi ilgą neveiksmingumo istoriją glioblastomos gydyme, didelis randomizuotas Europos ir Kanados klinikinis tyrimas (EORTC tyrimas 26981/22981) parodė aiškią naudą pridėdant naują chemoterapijos vaistą – temozolomidą (prekinis pavadinimas Temodar JAV, Temodal likusiame pasaulyje) prie standartinės spindulinės terapijos (2). Šis gydymas, po kurio sekė 6 ar daugiau mėnesinių temozolomido ciklų, tapo žinomas kaip „Stupp protokolas“ – pagal Roger Stupp, Šveicarijos onkologą, vadovavusį tyrimui. Šiame tyrime viena pacientų grupė gavo tik spindulinę terapiją; kita grupė gavo spindulinę terapiją kartu su Temodar – iš pradžių mažomis kasdienėmis dozėmis per šešias spindulinės terapijos savaites, po to pagal standartinę didesnės dozės Temodar schemą 1–5 dienomis kiekvieno 28 dienų ciklo metu. Medianinis išgyvenamumas buvo 14,6 mėnesio, palyginti su 12 mėnesių medianiniu išgyvenamumu pacientams, gavusiems tik spindulinę terapiją – skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Dar labiau įspūdingas buvo dvejų metų išgyvenamumo rodiklio skirtumas: 27 % pacientų, gavusių Temodar, ir 10 % gavusių tik spindulinę terapiją. Ilgesnio stebėjimo duomenys parodė, kad temozolomido (TMZ) nauda išlieka bent iki penkerių metų: išgyvenamumo rodiklių skirtumas tarp dviejų gydymo grupių buvo 16,4 % ir 4,4 % po trejų metų, 12,1 % ir 3,0 % po ketverių metų bei 9,8 % ir 1,9 % po penkerių

metų (3). Remiantis šiais rezultatais, TMZ skyrimo spindulinės terapijos metu protokolas dabar pripažintas gydymo „auksiniu standartu“. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad visi šie skaičiai yra šiek tiek padidinti, nes vyresni nei 70 metų pacientai buvo pašalinti iš tyrimo.

Anaplastinė astrocitoma

Nors „Stupp protokolas“ – kombinuota temoradiacija (vienalaikė spindulinė terapija ir temozolomido chemoterapija), po kurios seka mėnesiniai temozolomido ciklai – buvo reguliariai taikomas anaplastinės astrocitomos pacientams, perspektyvinis šio naudojimo patvirtinimas

šioje pacientų populiacijoje laukė „[CATNON](#)“ randomizuoto III fazės tyrimo rezultatų

1p/19q nekodeletuotoms 3 laipsnio gliomoms. [Šio tyrimo](#) tarpinės analizės rezultatai pirmą kartą buvo paskelbti ASCO 2016 metiniam susirinkimui. Nuo 2007 iki 2015 m. 748 pacientai buvo randomizuoti gauti: i) tik spindulinę terapiją, ii) spindulinę terapiją su vienlaikiu temozolomidu, iii) spindulinę terapiją, po kurios sekė 12 adjuvantinių mėnesinių temozolomido ciklų, arba iv) spindulinę terapiją su temozolomidu ir vienlaikiai, ir su vėlesniais mėnesiniais ciklais. Tarpinės analizės metu (2015 m. spalį) nustatytas reikšmingas išgyvenamumo be progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas taikant adjuvantinę temozolomido gydymą (grupės iii ir iv). Medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 19 mėnesių grupėse i ir ii (negavusių adjuvantinio temozolomido) ir 42,8 mėnesio (gavusių adjuvantinę temozolomidą). 5 metų išgyvenamumo rodiklis buvo 44,1 % ir 55,9 % atitinkamai grupėse i ir ii bei iii ir iv. Medianinis išgyvenamumas grupėms iii ir iv dar nebuvo pasiektas.

Ši analizė nenagrinėjo temozolomido naudos vienlaikiai su spinduline terapija – klausimo, į kurį bus atsakyta atlikus tolesnį stebėjimą, o IDH1 mutacijos ir MGMT metilinimo poveikio vertinimo tyrimai vis dar vyko.

Nustatymas, kam gydymas bus naudingas

Dvejų metų išgyvenamumo rodiklis, mažesnis nei 30 %, akivaizdžiai negali būti laikomas veiksmingu gydymu, nes didžioji dauguma gydymą

gaunančių pacientų gauna, geriausiu atveju, nedidelę naudą, lydimą reikšmingo šalutinio poveikio (nors Temodar yra daug geriau toleruojamas nei ankstesni chemoterapijos preparatai, ypač kumuliacinio toksiškumo kaulų čiulpams atžvilgiu). Tai kelia klausimus, kaip nustatyti, kam gydymas bus naudingas, ir, svarbiausia, kaip pagerinti gydymo rezultatus.

Vienas būdas nustatyti, ar individualiam pacientui chemoterapija bus naudinga, yra tiesiog išbandyti 1–2 kursus ir pažiūrėti, ar yra naviko regresija. Silpninantis chemoterapijos poveikis paprastai pasireiškia vėlesniuose kursuose, kai kaupiasi kraujo rodiklių sumažėjimas. Stiprus pykinimas ir vėmimas, kuris visuomenės sąmonėje siejamas su chemoterapija, dabar beveik visiškai išvengiamas naudojant vaistus nuo pykinimo, įskaitant Zofran (ondansetroną), Kytril (granisteroną) ir Emend (aprepitantą). Marihuana taip pat gali būti labai veiksminga kontroliuojant šiuos poveikius, o naujausi tyrimai rodo, kad ji turi priešvėžinių savybių. Taigi tiems pacientams, kurie yra pakankamai stiprūs po operacijos ir spindulinės terapijos, tam tikras chemoterapijos eksperimentavimas turėtų būti įmanomas be didelių sunkumų.

Alternatyvus būdas nustatyti chemoterapijos vertę individualiam pacientui yra chemojautrumo tyrimas įvairiems vaistams, kurie galėtų būti skiriami. Tokiam tyrimui paprastai reikia gyvo naviko mėginio, todėl *jis turi būti suplanuotas prieš operaciją*. Gyvų ląstelių kultivavimas dažnai būna problemiškas, tačiau tokias paslaugas siūlo nemažai privačių kompanijų visoje šalyje. Kainos svyruoja nuo 1000 iki 2500 dolerių, priklausomai nuo tiriamų vaistų apimtys. Tokie tyrimai yra ginčytini, iš dalies todėl, kad ląstelių populiacija evoliucionuoja kultivavimo proceso metu, dėl ko ląstelės gali reikšmingai skirtis nuo pirminės naviko ėminio. Nepaisant to, naujausi įrodymai parodė, kad chemojautrumo tyrimas gali pagerinti gydymo veiksmingumą įvairiems vėžio tipams, įskaitant naujausią Japonijos tyrimą, kuriame chemojautrumo tyrimas buvo naudojamas glioblastomos pacientams (4). Tačiau šiame tyrime nebuvo naudojamas ląstelių kultivavimas, o tiesioginis chemojautrumo tyrimas ląstelėms, paimtoms operacijos metu. Apskritai, kai chemojautrumo tyrimas rodo, kad vaistas neveikia paciento naviko, mažai tikėtina, kad vaistas turės klinikinę naudą. Kita vertus, tyrimai, rodantys, kad naviko kultūra yra jautri

konkrečiam vaistui, negarantuoja klinikinio veiksmingumo, tačiau padidina tikimybę, kad vaistas bus naudingas.

MGMT vaidmuo

Reikšmingą pažangą nustatant, kuriems pacientams Temodar bus naudingas, pranešė ta pati mokslininkų grupė, kuri paskelbė lemiamą tyrimą, derinantį mažas Temodar dozes su spinduline terapija. To tyrimo pacientų navikų mėginiai buvo tirti dėl specifinio geno aktyvacijos lygio, lemiančio atsparumą alkilinančiai chemoterapijai (kuri apima temozolomidą ir nitrozokarbamidus – BCNU, CCNU ir ACNU). Tiksliau, MGMT genas gamina fermentą, leidžiantį pažeistoms naviko ląstelėms atsistatyti, dėl ko chemoterapija tampa mažiau veiksminga. Pacientai, kurių MGMT genas inaktyvuotas per geno promotoriaus metilinimą (tai pasitaiko 35–45 % pacientų), turi žymiai didesnę tikimybę reaguoti į Temodar nei tie, kurių genas vis dar funkcionalus (5). Lyginant pacientus, gavusius tik spindulinę terapiją, turintys neaktyvų (metilinuotą) geną turėjo dvejų metų išgyvenamumo rodiklį 23 %, palyginti su vos 2 % turintiems aktyvų (nemetilinuotą) geną. Pacientams, gavusiems ir spindulinę terapiją, ir temozolomidą, turintys neaktyvų geną turėjo dvejų metų išgyvenamumo rodiklį 46 %, palyginti su 14 % turintiems aktyvų geną. Tai reiškia, kad pacientams operacijos metu turėtų būti paimtas naviko audinys MGMT geno metilinimo statuso tyrimui.

Genetinių žymenų naudojimas gydymo rezultatams prognozuoti yra svarbi pažanga, tačiau kol kas jis nėra reguliariai įtrauktas į klinikinę praktiką. Dėl MGMT žymens prognostinės vertės egzistuoja nemažai ginčų, nes keli tyrimai neparodė ryšio tarp šio žymens ir klinikinio rezultato. Tai, atrodo, visų pirma susiję su skirtingomis matavimo procedūromis. Neseniai publikuotame straipsnyje (6) palyginta MGMT baltymo ekspresijos laipsnis naudojant komercinį anti-MGMT antikūną ir MGMT geno promotoriaus srities metilinimo statuso įvertinimą. Du matai koreliavo tik silpnai, ir tik geno promotoriaus metilinimo matas stipriai koreliavo su išgyvenamumo laiku. Neseniai buvo pristatyti nauji metilinimo vertinimo metodai (7), kurie gali išspręsti šį ginčą.

MGMT geno promotoriaus metilinimo statuso prognostinė vertė yra svarbus klausimas, kurį reikia išspręsti, nes temozolomidas, atrodo, duoda mažai išgyvenamumo pagerėjimo tiems, kurių MGMT genas yra aktyvuotas (t. y. MGMT geno promotorius yra nemetilinuotas). Taigi pacientams su aktyvuotu genu galėtų labiau padėti kito chemoterapijos vaisto naudojimas. Ši strategija buvo taikyta neseniai atliktame Japonijos tyrime, kuriame pacientai su aktyvuotu MGMT genu gavo gydymą platinos preparatais – cisplatina arba karboplatina – kartu su etopozidu, o turintys neaktyvų geną gavo ACNU (BCNU ir CCNU giminaitį). Taip pat buvo skirta palaikomoji terapija interferonu. Medianinis 30 GBM pacientų, kurių chemoterapijos protokolas buvo individualizuotas, išgyvenamumas buvo 21,7 mėnesio, o dvejų metų išgyvenamumo rodiklis – 71 % (8). Nors šie rezultatai (ypač dvejų metų išgyvenamumo rodiklis) yra ryškiai geresni nei gauti taikant standartinį gydymą visiems pacientams neatsižvelgiant į MGMT statusą, palyginimą apsunkina tai, kad prie gydymo protokolo buvo pridėtas interferonas. Kaip bus aprašyta vėlesniame skirsnyje, Temodar ir interferono derinys davė geresnius rezultatus nei vien Temodar.

Panaši strategija buvo taikyta Vokietijos klinikiname tyrime (9), apribotame pacientais su MGMT nemetilinuotais (MGMT aktyviais) navikais. Pacientai (N=170) buvo atsitiktinai priskirti gauti arba standartinį Stupp protokolą, arba protokolą, susidedantį iš Avastin spindulinės terapijos metu, po kurio seka Avastin ir irinotekano – chemoterapijos vaisto, dažnai naudojamo storosios žarnos vėžiui gydyti – derinys. Matas buvo pacientų, nepatyrusių progresavimo po šešių mėnesių, procentas (PFS6). PFS6 buvo žymiai didesnis Avastin grupėje (71 %) nei standartinio gydymo grupėje (26 %). Tačiau svarbu pažymėti, kad PFS6 ir bendrasis išgyvenamumas dažnai yra silpnai susiję, kai Avastin buvo naudojamas recidyviniams navikams.

Be chemoterapijos vaisto keitimo, yra ir kitų galimų strategijų pacientams su aktyviu (nemetilinuotu) MGMT genu. Viena susijusi su Temodar dozavimo schema. Alternatyva standartinei 5 dienų per mėnesį schemai yra kasdienė mažos dozės schema. Ankstesni tyrimai, naudojantys metronominę schemą, neparodė jokio MGMT statuso poveikio klinikinam rezultatui. Geriausios Temodar schemas klausimas bus aptartas vėlesniame skirsnyje. Antroji strategija – naudoti vaistus, galinčius slopinti MGMT

ekspresiją (ikiklinikiniuose tyrimuose). Du tokie vaistai yra Antabuse (disulfiramas) ir Keppra (levetiracetamas) (10, 206).

Deksametazonas

Dauguma gliomos pacientų tam tikru metu susidurs su deksametazonu (Decadron), nes šis kortikosteroidas yra pirmojo pasirinkimo vaistas smegenų edemai, kurią sukelia pralaidūs naviko kraujagyslės, kontroliuoti. Daugeliui taip pat reikia deksametazono radioterapijos metu ir galbūt po jos, jei po rezekcijos liko nemaža naviko dalis. Deksametazonas yra organizmo paties kortizolio analogas, bet yra maždaug 25 kartus stipresnis. Nors dažnai būtinas, ilgalaikis deksametazono vartojimas susijęs su daugybe galimų nepageidaujamų šalutinių poveikių, įskaitant raumenų silpnumą, kaulų retėjimą, steroidų sukeltą diabetą, imunosupresiją, svorio padidėjimą ir psichologinius poveikius.

Nauji įrodymai taip pat rodo ryšį tarp deksametazono vartojimo ir sutrumpėjusio glioblastomos pacientų išgyvenamumo laiko. Šiuos įrodymus reikia vertinti atsižvelgiant į tai, kad nekontroliuojama smegenų edema pati savaime gali būti mirtina ir deksametazonas dažnai būtinas jai kontroliuoti. Tačiau visada reikia stengtis naudoti deksametazoną mažiausia veiksminga doze ir, pasiekus edemos kontrolę, mažinti jo vartojimą gydytojo priežiūroje.

Retrospektyviniame 622 glioblastomos pacientų, gydytų Memorial Sloan Kettering Cancer Center, tyrime daugiamatė regresinė analizė parodė nepriklausomą neigiamą steroidų vartojimo spindulinės terapijos pradžioje ryšį su išgyvenamumu (324). Panašus neigiamas ryšys su išgyvenamumo rezultatais nustatytas pacientams lemiamame III fazės tyrime, kuris 2005 m. lėmė temozolomido patvirtinimą glioblastomai gydyti, ir 832 glioblastomos pacientų kohortoje, įtrauktoje į German Glioma Network.

Tolesni tyrimai su pelėmis padėjo paaiškinti šiuos retrospektyvinius klinikinius stebėjimus. Genetiškai modifikuotame PDGFB valdomame glioblastomos pelių modelyje deksametazonas vienas neturėjo poveikio išgyvenamumui, tačiau 3 dienų išankstinis gydymas deksametazonu prieš vieną 10 Gy spindulinės terapijos dozę neigiamai paveikė spindulinės terapijos veiksmingumą. Šis neigiamas deksametazono poveikis spindulinės

terapijos veiksmingumui buvo dar ryškesnis taikant kelias deksametazono dozes prieš 5 gydymo seansus po 2 Gy spindulinės terapijos, kas labiau atitinka tai, ką patiria GBM pacientai. Priešingai, antikūnas prieš VEGF, kuris galėtų būti laikomas peliniu Avastin atitikmeniu, netrukdytų spindulinės terapijos veiksmingumui.

In vivo mechanistinis tyrimas atskleidė, kad deksametazonas gali trukdyti spindulinei terapijai lėtindamas proliferaciją, dėl ko daugiau ląstelių patenka į labiau atsparios spindulinei terapijai G1 ląstelių ciklo fazę ir mažiau ląstelių – į jautresnę spindulinei terapijai G2/M fazę. Šis atradimas turi toli siekiančių pasekmių dėl galimo vaistų su citostatiniais veikimo mechanizmais trukdymo spindulinės terapijos veiksmingumui.

Autoriai baigia siūlydami, kad antikūnai prieš VEGF, visų pirma bevacizumabas (Avastin), galėtų būti naudojami kaip alternatyvus priešedeminis vaistas spindulinės terapijos metu vietoj steroidų. Tačiau šį panaudojimą reikia sverti atsižvelgiant į tai, kad dėl ankstesnio Avastin vartojimo galima netekti galimybės dalyvauti tam tikruose perspektyviuose klinikiniuose tyrimuose, nes ankstesnis Avastin vartojimas kai kuriuose iš šių tyrimų yra pašalinimo kriterijus.

2. „Auksinio standarto“ tobulinimo strategijos

Kova su chemorezistencija

Yra keletas būdų, kuriais vėžinės ląstelės išvengia citotoksinės chemoterapijos poveikio. Jau buvo minėta, kad chemoterapijos padaryta žala greitai atstatoma, dar nespėjus ląstelei žūti (dėl MGMT reparacijos fermento aktyvumo). Antras rezistencijos šaltinis yra tai, kad chemoterapijos agentas pašalinamas iš vėžinės ląstelės prieš kitą ląstelių dalijimąsi (chemoterapija paprastai veikia tik tas ląsteles, kurios dalijasi). Trečias būdas yra tai, kad chemoterapijos agentas neprasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Nors paprastai manoma, kad Temodar efektyviai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, empiriniai jo koncentracijos naviko audinyje tyrimai parodė, kad jo prasiskverbimas yra nepilnas.

Pagrindinis daugelio vėžio tipų chemorezistencijos šaltinis yra glikoproteinų transporto sistemos (techniškai vadinamos ABC transporteriais), kurios pašalina chemoterapijos agentą, kol jis nespėja sunaikinti ląstelės. Tai svarbu, nes chemoterapija veiksminga tik tada, kai ląstelės dalijasi, o bet kuriuo metu dalijasi tik dalis ląstelių populiacijos. Kuo ilgiau chemoterapija išlieka ląstelėje, tuo didesnė tikimybė, kad ji bus ląstelėje dalijimosi metu. Jei chemoterapijos vaisto pašalinimas galėtų būti slopinamas, chemoterapija iš principo turėtų tapti veiksmingesnė. Kalcio kanalų blokatoriai, apimantys plačiai vartojamus vaistus nuo hipertenzijos, tokius kaip **verapamilis**, buvo tiriama šiuo tikslu (11).

Deja, šie agentai turi stiprų poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, todėl pakankamai didelės dozės, galinčios sukelti klinikinę naudą, paprastai nepasiekiamos. Tačiau neseniai atliktas tyrimas (12) parodė didelę klinikinę naudą pacientams su krūties vėžiu, naudojant palyginti mažą dozę (240 mg/dieną). Ankstesnis randomizuotas tyrimas su pažengusiu plaučių vėžiu (13) taip pat parodė reikšmingą verapamilio naudą, naudojant 480 mg/dieną dozę, tiek naviko regresijos dažnio, tiek išgyvenamumo trukmės atžvilgiu. Be to, verapamilio derinys su tamoksifenu (kuris pats blokuoja pašalinimą kiek kitokiu mechanizmu) gali padidinti klinikinę naudą (14). Laboratoriniuose tyrimuose kalcio kanalų blokatoriai nikardipinas ir nimodipinas (15, 16) taip pat parodė efektyvų chemoterapijos veiksmingumo didinimą ir gali turėti tiesioginį poveikį naviko augimui. Chinino dariniai, tokie kaip chinidinas ir chlorochinas, taip pat slopina pašalinimo siurblių. Vienas iš stipriausių pašalinimo siurblio inhibitorių yra įprastas vaistas, naudojamas alkoholizmo gydymui – Antabuse (dar žinomas kaip disulfiramas), nors kol kas jis nebuvo tirtas kliniškai (17,18). Dar viena vaistų klasė, palaikanti chemoterapijos agentą ląstelėje ilgesnį laiką, yra protonų siurblio inhibitoriai, naudojami rūgšties reflukso gydymui (pvz., Prilosec) (19). Vienas iš būdų blokuoti glikoproteinų siurblių be didelių toksinių dozių yra derinti kelis agentus kartu, naudojant mažesnes kiekvieno atskiro agento dozes, nes laboratoriniuose tyrimuose buvo parodyta, kad skirtingų agentų derinimas yra sinerginis (20).

Įvairūs kiti esami vaistai taip pat parodė chemoterapijos veiksmingumo didinimą, dažnai nežinomais mechanizmais. Statinų grupės vaistai, naudojami aukštam cholesterolio kiekiui gydyti, tokie kaip simvastatinas,

laboratoriniuose tyrimuose parodė BCNU poveikio sustiprinimą (21), tačiau dar nebuvo derinami su chemoterapija jokiam paskelbtame klinikiniam tyrimui.

Dar vienas įprastas vaistas, turintis daug žadančių priešvėžinių savybių, yra metforminas, sukurtas II tipo diabeto gydymui. Nedideliame Rumunijoje atliktame tyrimo (22), prieinamame tik santraukos pavidalu, aštuonių naujai diagnozuotų aukšto laipsnio gliomos pacientų naviko audinys buvo testuojamas jautrumui temozolomidui su metforminu arba be jo, ir septyniais atvejais jautrumas temozolomidui buvo žymiai didesnis su metforminu.

Daugiausiai žadantys klinikiniai kovos su chemorezistencija rezultatai gauti pridėjus **chlorochiną**, seną priešmaliarinį vaistą, prie tradicinio chemoterapijos agento BCNU. Žr. *Skyrius 5, Chlorochino skyrių*, kur pateikta daugiau informacijos.

Hematoencefalinio barjero (HEB) sutrikdymas taip pat yra potencialiai labai svarbus ir buvo plačiai tiriamas. Klausimą apsunkina tai, kad naviko audinys jau turi iš esmės sutrikdytą HEB (tai yra kontrastinių medžiagų naudojimo navikui identifikuoti pagrindas). Tačiau šis sutrikdymas yra nepilnas, todėl bet kuris chemoterapijos agentas, kuris neprasiskverbia pro nepažeistą HEB, nepasieks visų naviko dalių. Buvo tiriami įvairūs HEB sutrikdymo būdai, tačiau nė vienas nebuvo visuotinai sėkmingas, daugiausia dėl sisteminio šalutinio poveikio. Tačiau neseniai buvo nustatyta, kad įprasti erekcijos disfunkcijos vaistai (Viagra, Levitra, Cialis) sutrikdo HEB laboratoriniuose gyvūnuose. Žiurkių smegenų naviko modelyje Viagra arba Levitra pridėjimas prie įprasto chemoterapijos agento Adriamycin žymiai pailgino išgyvenamumo trukmę (26). Tačiau nuo šių laboratorinių tyrimų praėjo kelerius metų, ir žmogaus klinikinių rezultatų dar nepaskelbta; dažnai tokie vėlavimai rodo, kad metodas nepasirodė veiksmingas.

Antras agentas, atveriantis HEB, yra metamfetaminas (27). Pažymėtina, kad selegilinas, vaistas, dažnai naudojamas Parkinsono ligos gydymui, katabolizuojamas į metamfetaminą ir galėtų būti patogesnis būdas gauti vaistą be vyriausybinių apribojimų jo vartojimui.

Chemoterapijos grafiko optimizavimas

Standartinis pilnos dozės Temodar vartojimo grafikas yra 1–5 dienos kas 28 dienų ciklą. Didelis EORTC-NCIC tyrimas (2005), aprašytas anksčiau, taip pat pridėjo kasdienį Temodar vartojimą spindulinės terapijos metu mažesne doze, po kurio sekė standartinis penkių dienų grafikas, pasibaigus spindulinei terapijai. Tačiau niekada nebuvo pateikta įtikinamo pagrindimo, kodėl šis standartinis grafikas turėtų būti pirmenybinis prieš įvairias alternatyvas, ir vis labiau abejojama, ar standartinis grafikas iš tiesų yra optimalus. Vienas iš pirmųjų nedidelių klinikinių tyrimų su Temodar naudojo kasdienį grafiką su mažesnėmis dozėmis (28), kuris davė klinikinius rezultatus, atrodo, geresnius nei gauti standartiniu grafiku, nors ir remiantis nedideliu pacientų skaičiumi.

Be standartinio grafiko, buvo tiriami trys kiti grafikai: (1) „metronominis“ mažos dozės kasdienis grafikas; (2) kaitaliojamų savaitinių grafikas; (3) „intensyvios dozės“ grafikas, kai Temodar vartojamas 1–21 dienomis kas 28 dienų ciklą. Nors galima palyginti šių skirtingų tyrimų rezultatus tarp skirtingų klinikinių tyrimų, tik keli tyrimai palygino skirtingus grafikus to paties klinikinio tyrimo viduje.

Viename randomizuotame tyrime su naujai diagnozuotais pacientais kaitaliojamų savaitinių grafikas buvo lyginamas su metronominiu grafiku (29). Vienerių metų išgyvenamumo rodikliai buvo 80% prieš 69%, o dvejų metų išgyvenamumo rodikliai 35% prieš 28% – abu kaitaliojamų savaitinių grafiko naudai. Tačiau nė vienas skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. (Atitinkami skaičiai orientaciniam Stupp tyrimui, palyginimui, buvo 61% ir 27%). Medianinis išgyvenamumas kaitaliojamų savaitinių ir metronominiams grafikams buvo 17,1 prieš 15,1 mėnesio, palyginti su Stupp *et al.* rezultatais – 14,6 mėnesio.

Antras labai didelis randomizuotas tyrimas palygino standartinį 5 dienų grafiką su intensyvios dozės grafiku (21 iš 28 dienų). Intensyvios dozės grafiko pagrindimas buvo tas, kad jis geriau slopintų MGMT fermentą (30). Medianinis PFS palankesnis buvo intensyvios dozės grupei (6,7 mėnesio prieš 5,5 mėnesio nuo randomizacijos momento, $p=0,06$), o medianinis bendrasis išgyvenamumas palankesnis buvo standartiniam grafikui (16,6

prieš 14,9 mėnesio nuo randomizacijos). Nors nė vienas skirtumas nebuvo laikomas statistiškai reikšmingu, intensyvios dozės grafikas turėjo žymiai didesnę toksiškumą ir todėl negali būti rekomenduojamas. Labai panašūs rezultatai buvo gauti ir ankstesniame tyrime (31).

Papildomą informaciją pateikia nerandomizuotas tyrimas (32), kuriame Temodar buvo naudojamas kaip pradinis gydymas po operacijos ir spindulinės terapijos (ir ne kartu su spinduline terapija). Pacientai gavo standartinį grafiką, anksčiau aprašytą kaitaliojamų savaitinių grafiką arba kasdienį grafiką, kai dozė buvo 75 mg/kv. m kūno paviršiaus. Atitinkamas medianinis išgyvenamumas buvo 11,9 mėnesio standartiniam grafikui, 15,7 mėnesio kaitaliojamų savaitinių grafikui ir 29,5 mėnesio kasdieniam grafikui. Atitinkami skirtumai buvo dvejų metų išgyvenamumo rodikliuose: 21%, 30% ir 51% – standartiniam, kaitaliojamų savaitinių ir kasdieniam grafikams. Šis tyrimas buvo paskelbtas santraukos pavidalu 2006 metų kasmetiniam ASCO susirinkimui.

Minėtas tyrimas buvo išplėstas ir paskelbtas Journal of the National Cancer Institute (internete 2015 m. kovą, spausdintame leidinyje 2015 m. gegužę). Šiame naujame tyrime (313) į galutinę analizę buvo įtraukti 40 pacientų, gavusių standartinį 5 dienų temozolomido grafiką, ir 30 pacientų, gavusių kasdienį grafiką (75 mg/m²). Metronominis temozolomido grafikas lėmė labai statistiškai reikšmingą išgyvenamumo be progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo pailgėjimą, tiek vienanarėje, tiek daugianarėje analizėje. Dar svarbiau, šis tyrimas nustatė, kad metronominio grafiko nauda daugiausia pasireiškia tiems pacientams, kurių navikai turi EGFR hiperekspresiją (EGFR baltymo ekspresija daugiau nei 30% naviko ląstelių) arba EGFR geno amplifikaciją. Šis metronominio temozolomido grafiko pranašumas pacientams su EGFR hiperekspresija/amplifikacija buvo nepriklausomas nuo MGMT statuso. Medianinis bendrasis išgyvenamumas pacientams su EGFR hiperekspresija, gydytiems metronominiu temozolomidu, buvo 34 mėnesiai, palyginti su 12 mėnesių standartinio grafiku. EGFR hiperekspresiją turintys pacientai, gydyti metronominiu temozolomidu, turėjo labai statistiškai reikšmingai pagerėjusį išgyvenamumą be progresavimo ir bendrąjį išgyvenamumą, palyginti su visomis kitomis grupėmis (kitos grupės buvo EGFR hiperekspresiją

turintys, gydyti standartiniu grafiku, ir EGFR hiperekspresijos neturintys, gydyti bet kuriuo grafiku).

Minėto tyrimo tyrėjai ėjo toliau nei išgyvenamumo analizė ir tyrė naviko audinių mėginius iš pacientų, kuriems buvo atlikta pakartotinė rezekcija atkryčio metu. Įdomu, kad jie nustatė, jog EGFR hiperekspresiją turinčių navikų, gydytų metronominiu temozolomidu, mėginiuose buvo žymiai mažiau NFkB/p65 teigiamų ląstelių (ląstelių proliferacijos ir išgyvenamumo skatintojo), palyginti su negydytais tų pačių pacientų navikais diagnozavimo metu. Tokio pokyčio nebuvo pastebėta tarp pirminių ir recidyvinių EGFR hiperekspresiją turinčių navikų pacientams, gydytiems standartiniu grafiku. Recidyviniai EGFR amplifikuoti navikai, gydyti metronominiu grafiku, atkryčio metu turėjo mažiau EGFR amplifikuotų ląstelių ir silpnesnį EGFR dažymą, palyginti su pirminiu naviku. Tokio skirtumo nebuvo pastebėta EGFR amplifikuotuose navikuose, gydytuose standartiniu grafiku. Autoriai daro išvadą, kad šis metronominis grafikas efektyviau slopina EGFR ekspresuojančių GBM ląstelių išgyvenamumą nei standartinis grafikas. Tikimasi, kad šie radiniai paskatins tyrimus prospektyviniuose klinikiniuose tyrimuose.

Dažniausias kontekstas, kuriame buvo tiriami skirtingi Temodar grafikai, yra nerandomizuoti II fazės tyrimai su vienu Temodar grafiku, apimantys navikus, kurie atsinaujino po pradinio gydymo. Bet kokie skirtingų Temodar grafikų palyginimai yra tarp skirtingų klinikinių tyrimų, su visais galimais trukdžiais, kuriuos tai sukelia. Dažniausiai šiam palyginimui naudojamas matas buvo pacientų, kurių liga neprogresavo šešis mėnesius po gydymo pradžios, procentas (žinomas kaip PFS6). Ankstesnių II fazės tyrimų, apimančių pacientus su recidyviniais navikais, gydytais įvairiais skirtingais chemoterapijos agentais, statistikos rinkinys pateikė PFS6 reikšmę 15%. Temodar vartojimas panašiam pacientų rinkinyje pateikė PFS6 reikšmę 21%, naudojant standartinį 5 dienų Temodar vartojimo grafiką. Priešingai, kaitaliojamų savaitinių grafikas (t. y. 1–7 ir 15–21 dienos 28 dienų cikle) atrodo duoda žymiai geresnius rezultatus (33). Čia, su pradiniais 21 pacientu, PFS6 buvo 48%. Tolesniame pranešime (34), pacientų skaičiui padidėjus iki 64, PFS6 reikšmė buvo 44%, maždaug dvigubai didesnė nei 21% reikšmė, gauta standartiniu 5 dienų grafiku. Temodar dozė šiame tyrime buvo 150 mg/kv. m kūno paviršiaus. Reikėtų

pažymėti, kad dauguma pacientų šiuose tyrimuose nebuvo gavę Temodar kaip pradinio gydymo, skirtingai nuo dabartinės situacijos, kai didžioji dauguma pacientų gauna auksinio standarto protokolą su Temodar. Tačiau net pacientai, kuriems standartinis temozolomido protokolas nepadėjo, atrodo, kad gauna naudos iš kaitaliojamų savaitinių grafiko. Vokietijoje atliktame tyrime (35) pacientams su aukšto laipsnio gliomomis, kuriems standartinis protokolas nepadėjo, buvo skiriama 150 mg/kv. m 1–7 ir 15–21 dienomis 28 dienų cikle. PFS6 reikšmė buvo 43%, o medianinis laikas iki progresavimo buvo 18 savaičių.

Šiek tiek mažiau teigiamus rezultatus su kaitaliojamų savaitinių grafiku parodė Olandijos tyrimas su 24 GBM pacientais (36), kur PFS6 reikšmė buvo tik 29%. Atsižvelgiant į nedidelį pacientų skaičių, sunku nustatyti, ar variacija buvo dėl atsitiktinio kintamumo.

Taip pat yra keletas klinikinių tyrimų, kuriuose pacientams, kuriems standartinis protokolas nepadėjo, vėl skiriamas temozolomidas, bet metronominiu grafiku. Dalis šio metodo pagrindimo yra ta, kad nuolatinė chemoterapija, net mažomis dozėmis, slopins naujų kraujagyslių, maitinančių naviką, augimą (37, 38). Be to, palyginti su boliusinėmis dozėmis, nuolatinės mažos dozės (vadinamoji metronomnė chemoterapija) turi mažesnę toksiškumą. Ankstyvieji klinikiniai rezultatai (39) pacientams su glioblastoma, kurių navikai progresavo standartinio Temodar protokolo metu, patvirtino eksperimentinių gyvūnų modelių rezultatų bendrumą. Po naviko progresavimo buvo naudojamas kasdienis Temodar grafikas 40 mg/kv. m doze, kuris lėmė papildomą medianinį išgyvenamumą 11 mėnesių ir PFS6 reikšmę 50%, nors reikėtų pažymėti, kad tyrime dalyvavo tik 12 pacientų. Didesniame tyrime (35 pacientai) taip pat buvo skiriamas nuolatinis kasdienis Temodar po to, kai standartinis grafikas nepadėjo, bet čia 50 mg/kv. m kūno paviršiaus doze (40). Pacientai taip pat buvo suskirstyti pagal tai, kada jų navikai atsinaujino: (a) standartinio TMZ protokolo metu (N=21), arba (b) pasibaigus TMZ protokolui (N=14). Atitinkamos PFS6 reikšmės buvo 17% ir 57%.

2008 metų Neuro-onkologijos draugijos susirinkime buvo pristatyti du papildomi tyrimai, kuriuose kasdienis mažos dozės Temodar buvo skiriamas po to, kai standartinis mėnesinis grafikas nepadėjo. Pirmajame, su

13 GBM pacientų (41), buvo naudojama 50 mg/kv. m kasdienė dozė, ir pranešta PFS6 reikšmė buvo 23%. Antrajame tyrime (42), atliktame Pietų Korėjoje, dalyvavo 38 pacientai, gavę 50 mg/kv. m arba 40 mg/kv. m dozę, ir pranešta PFS6 reikšmė buvo 33%.

Naujesniame pranešime apie metronomnių grafikų naudojimą recidyviniams navikams, iš Sloan-Kettering vėžio centro (42), 37 GBM pacientams buvo skiriama 50 mg/kv. m kasdienė dozė, ir pranešta PFS6 reikšmė buvo 19%, o medianinis išgyvenamumas po metronominio gydymo pradžios – 7 mėnesiai. Tačiau dauguma pacientų buvo intensyviai gydyti anksčiau po kelių atkryčių, ir 50% jų Avastin kaip gelbstimasis gydymas nepadėjo. Ši gydymo istorija svarbi, nes tiems, kuriems Avastin nepadėjo, rezultatai buvo daug blogesni: pacientų, anksčiau gavusių Avastin, medianinis išgyvenamumas buvo 4,3 mėnesio ir PFS6 reikšmė 11%, o pacientų, negavusių Avastin, medianinis išgyvenamumas buvo 13 mėnesių ir PFS6 reikšmė 26%. Reikėtų pažymėti, kad 13 mėnesių medianinį išgyvenamumą tikriausiai paveikė tai, kad 50% Avastin negavusių pacientų gavo Avastin, kai metronominis grafikas nepadėjo.

Optimali šio metronominio chemoterapijos grafiko dozė dar turi būti nustatyta, nes besidalijančios kraujagyslių ląstelės yra jautresnės chemoterapijai nei besidalijančios naviko ląstelės, tačiau jos taip pat daug greičiau atsigauna, kai chemoterapija nutraukiama, o tai reiškia, kad bet kokia chemoterapijos pertrauka leis naviką maitinančioms kraujagyslėms greitai ataugti.

Mažiausia metronomnėje chemoterapijoje iki šiol pranešta Temodar dozė buvo skiriama naujai diagnozuotiems glioblastomos pacientams (44). Užbaigus standartinę spindulinę terapiją, buvo naudojamos nuolatinės kasdienės temozolomido dozės, maždaug 1/10 įprastai naudojamos pilnos dozės, kartu su Vioxx (dabar vietoj jo naudojamas Celebrex). Medianinis 13 pacientų išgyvenamumas buvo 16 mėnesių, su minimaliu toksiškumu. Antras tyrimas (45) tos pačios medicinos grupės palygino labai mažos dozės grafiką (20 mg/kv. m) su labiau įprastu metronominiu grafiku (50 mg/kv. m), nors vėlesniojoje grupėje buvo tik šeši pacientai. Taip pat buvo įtraukti pacientai, gavę tik spindulinę terapiją. Medianinis išgyvenamumas buvo 17 mėnesių ir 21 mėnuo atitinkamai dviem metronomnės

chemoterapijos grupėms, palyginti su 9 mėnesiais tik spindulinę terapiją gavusiems pacientams.

Ta pati Vokietijos medicinos grupė (46) taip pat skyrė labai mažos dozės metronominius Temodar grafikus 28 pacientams su recidyviniais navikais po pradinio gydymo standartiniu Temodar protokolu (keturi anksčiau buvo gydyti CCNU arba PCV). Du kartus per dieną 10 mg/kv. m dozė buvo skiriama kartu su 200 mg Celebrex. Medianinis išgyvenamumas nuo metronomnės chemoterapijos pradžios buvo 16,8 mėnesio, o tai labai palankiai lygintina su 7,3 mėnesio, kai standartinis Temodar grafikas buvo naudojamas navikams, atsinaujinusiems po ankstesnio gydymo nitrozourejomis. PFS6 reikšmė buvo 43% prieš 21% standartinio grafiko Temodar, o medianinis laikas iki progresavimo buvo 4,2 mėnesio, palyginti su 2,9 mėnesio Temodar standartiniu grafiku. Skirtingai nuo standartinio Temodar protokolo, toksiškumas praktiškai nebuvo, išskyrus vieną pacientą, kuriam išsivystė limfopenija. Svarbi metronomnio grafiko ypatybė buvo ta, kad net nustačius naviko progresavimą, pacientai galėjo tęsti grafiką kelis mėnesius, kol progresavimas sukeldavo reikšmingų klinikinių problemų. Tačiau taip pat reikėtų pažymėti, kad didelė dalis pacientų (68%) prieš pradėdant metronomnį temozolomido grafiką buvo operuoti dėl recidyvinių navikų. Kiek tai prisidėjo prie teigiamo rezultato, neįmanoma įvertinti.

Teigiami ką tik aprašytų klinikinių tyrimų rezultatai, atrodo, prieštarauja ankstesniam tyrimui, kuriame taip pat buvo naudojamas metronominis grafikas 28 GBM pacientams su recidyviniais navikais po ankstesnio gydymo nitrozourejomis; čia PFS6 reikšmė buvo tik 19%, o medianinis išgyvenamumas buvo 8,7 mėnesio (47). Tačiau tarp dviejų tyrimų buvo keletas svarbių skirtumų. Akivaizdžiausias buvo Celebrex naudojimas kartu su metronominiu Temodar Vokietijos tyrime ir daug mažesnės Temodar dozės naudojimas. Antrajame tyrime kasdienė dozė buvo 75 mg/kv. m, beveik dvigubai didesnė nei Vokietijos tyrime. Antrojo tyrimo pacientams taip pat buvo skiriama chemoterapijos pertrauka po 7 gydymo savaitių. Esminė metronomnio grafiko metodo ypatybė yra ta, kad chemoterapijos agentas turi būti nuolat, kol navikas galiausiai regresuoja dėl badavimo, nes naviką maitinančios kraujagyslės gali ataug labai greitai. Taip pat svarbu, kad antrojo tyrimo pacientai turėjo skirtingą gydymo istoriją.

Papildomų įrodymų, patvirtinančių metronomnės chemoterapijos grafikų naudojimą, pateikia Italijos tyrimas (314), kuriame 43 pacientai su recidyvine GBM gavo 50 mg/kv. m kasdienę dozę. Medianinis KPS buvo 65, neįprastai žemas, atspindintis bendrą žemesnį funkcionavimo lygį ir, tikėtina, blogesnę prognozę. PFS6 buvo 54%, ir 22 iš 43 pacientų vis dar buvo gyvi vienerius metus po atkryčio diagnozavimo, o dešimt pacientų vis dar buvo gyvi po 18 mėnesių. Pacientams su nemetilintu MGMT medianinis PFS buvo 9,6 mėnesio; tiems, kurių MGMT buvo metilintas, medianinis PFS buvo 12 mėnesių, taigi MGMT statusas turėjo tam tikrą poveikį net ir taikant metronomnį grafiką.

Atsižvelgiant į šiame skirsnyje aprašytų rezultatų sudėtingumą, kuris Temodar protokolas yra geriausias? Naujai diagnozuotiems pacientams galima rekomenduoti kaitaliojamų savaitinių grafiką, nors Vokietijos tyrime naudotas protokolas su itin mažomis metronomnėmis dozėmis atrodo palyginamas bendrojo išgyvenamumo statistikos atžvilgiu. Pacientams su recidyviniais navikais po ankstesnio standartinio grafiko Temodar vartojimo, Vokietijos tyrime naudotas metronomnis protokolas turėjo geriausius išgyvenamumo rezultatus, tačiau reikėtų pripažinti, kad išgyvenamumo statistiką gali rimtai iškraipyti tai, kokios gelbstimosios terapijos skiriamos po naviko progresavimo.

Taip pat buvo tiriami įvairūs kiti temozolomido grafikai. Vienas stebinantys rezultatas yra standartinio Stupp protokolo variacija, kurioje TMZ skiriamas tik pirmąją ir paskutiniąją šešių savaitinių spindulinės terapijos savaitę (48) – procedūra, dėl kurios toksiškumas žymiai sumažėja. Čia medianinis išgyvenamumas (tik GBM pacientams) buvo 18 mėnesių, o dvejų metų išgyvenamumas buvo 35%. Tačiau klinikiniam tyrimo dalyvavo tik 25 pacientai.

Kiek TMZ ciklų?

Svarbus klausimas yra, kiek laiko turėtų būti tęsiamas TMZ vartojimas. Stupp klinikiniam tyrimo jis buvo tęsiamas tik šešis ciklus po spindulinės terapijos, tačiau daugelis pacientų tęsė šį protokolą ilgesnį laiką. Anglijoje atliktame klinikiniam tyrimo su 32 pacientais (49) Stupp protokolas buvo tęsiamas iki progresavimo požymių arba nepriimtino toksiškumo. Vidutinis

ciklų skaičius buvo 18, svyruojant nuo 7 iki 31. Vidutiniai išgyvenamumo rodikliai, remiantis Kaplan-Meier įverčiais, buvo 88% vieniems metams, 69% dvejiems metams ir 69% trejiems metams. Dvejų ir trejų metų išgyvenamumo rodikliai buvo žymiai didesni nei standartinio Stupp protokolo.

Du papildomi tyrimai patvirtino ilgesnių temozolomido vartojimo laikotarpių naudą. Indijos tyrime (50) 36 GBM pacientai buvo atsitiktinai priskirti 6 arba 12 temozolomido ciklų, kurie lėmė medianinį PFS 10 mėnesių prieš 18,4 mėnesio. Retrospektyvinis Kanadoje atliktas tyrimas (51) palygino pacientus, gavusius standartinius šešis temozolomido ciklus, su tais, kurie gavo daugiau nei šešis ciklus (iki 12). Pacientų, gavusių šešis ciklus, medianinis išgyvenamumas buvo 16,5 mėnesio, o gavusių daugiau nei šešis ciklus – 24,6 mėnesio.

Naujausi bandymai nustatyti optimalią mėnesinio temozolomido (TMZ) gydymo trukmę buvo paskelbti kaip santraukos SNO 2015 metų kasmetiniam susirinkimui. Pirmajame iš šių tyrimų

([nuoroda 325](#), [santrauka ATCT08](#)), [didelė](#) tyrėjų komanda retrospektyviai analizavo duomenis iš keturių didelių randomizuotų tyrimų, siekdama palyginti 6 mėnesinio TMZ ciklus su >6 ciklų. Buvo įtraukti tik pacientai, kurie buvo užbaigę 6 TMZ ciklus ir kurių liga neprogresavo per 28 dienas nuo 6 ciklo pabaigos. Į analizę buvo įtraukti svarbūs prognoziniai veiksniai, tokie kaip amžius, funkcinė būklė, rezekcijos apimtis ir MGMT statusas. Šiems pacientams gydymas daugiau nei 6 TMZ ciklais buvo susijęs su statistiškai reikšmingai pagerėjusiu išgyvenamumu be progresavimo [HR=0,77, p=0,03], nepriklausomai nuo tirtų prognozinio veiksnio, ir buvo ypač naudingas tiems, kurių MGMT statusas buvo metilintas. Stebėtina, kad bendrasis išgyvenamumas tarp dviejų grupių reikšmingai nesiskyrė (p=0,99).

Antrojoje santraukoje ([nuoroda 326](#), [santrauka ATPS38](#)), [Japonijos](#) grupė bandė išsiaiškinti, ar daugiau nei 12 TMZ ciklų buvo naudingi išgyvenamumo prasme. Šio tyrimo pacientai buvo suskirstyti į keturias grupes: a) 12 ciklų, b) 24 ciklai, c) daugiau nei 24 ciklai iki atkryčio, ir d) daugiau nei 12 ciklų (ši grupė apima b) ir c) grupes). Kiekvienoje iš šių grupių buvo atitinkamai 12, 14, 12 ir 40 pacientų. Nebuvo nustatyta

statistiškai reikšmingo išgyvenamumo be progresavimo skirtumo tarp a) ir b) grupių arba tarp c) ir d) grupių, tai rodo, kad 24 ciklai nėra naudingesni nei 12 ciklų. Išgyvenamumas be progresavimo po paskutinės chemoterapijos dienos taip pat reikšmingai nesiskyrė tarp a) ir d) grupių arba tarp c) ir d) grupių, tai rodo, kad tęsti ilgiau nei 12 ciklų nėra naudos. Svarbu pažymėti, kad pacientai, galėję tęsti TMZ gydymą bent 12 ciklų (visi šio tyrimo pacientai), turėjo medianinį išgyvenamumą be progresavimo 4,3 metų ir medianinį bendrąjį išgyvenamumą 6,3 metų. Šis tyrimas neparodė naudos tęsti TMZ ciklus ilgiau nei 12.

Standartinio gydymo derinimas su papildomais agentais

Nedaugelis onkologų mano, kad gydymas vienu agentu gali būti gydomasis. Problema yra rasti optimalius derinius, remiantis toksiškumu ir veikimo mechanizmu skirtumais. Prieš temozolomido įvedimą PCV derinys iš prokarbazino, CCNU ir vinkristino buvo plačiausiai naudojamas kombinuotas gydymas glioblastomoms, tačiau niekada nebuvo įrodyta, kad jo naudojimas duoda geresnį rezultatą nei gydymas vienu BCNU. Nepaisant to, dabar yra didelis kiekis tyrimų, tiriančių temozolomido derinimo su kitomis terapijomis poveikį, ir dauguma jų patvirtina nuomonę, kad tokie deriniai pagerina gydymo rezultatą, kartais žymiai. Įvairios papildomos terapijos aptariamos tolesniuose skyriuose.

3. Optune (anksčiau NovoTTF-100A), Novocure

2011 m. pavasarį FDA patvirtino ketvirtąjį gydymą glioblastomai. Skirtingai nuo trijų ankstesnių (gliadel, temozolomido ir Avastin), naujasis gydymas neapima jokių vaistų ar chirurgijos, o naudoja elektrodų „šalmą“, kuris generuoja žemo lygio kintamąją elektros srovę. Nedidelė biotechnologijų bendrovė Izraelyje (Novocure) sukūrė įrenginį, pavadintą NovoTTF, remiantis eksperimentiniais duomenimis, kad elektro magnetiniai laukai trikdo naviko augimą, trukdydami ląstelių dalijimosi mitozės stadijai, dėl ko vėžinės ląstelės žūva, užuot proliferavusios (138). Sveikos smegenų ląstelės retai dalijasi, todėl joms poveikio nėra. Gydymas apima elektrodų rinkinio nešiojimą 18 ar daugiau valandų per dieną, kas leidžia pacientui gyventi kitais atžvilgiais normaliai. Dideliame klinikiname tyrime (N=230) su intensyviai gydytomis recidyvinėmis

glioblastomomis, pacientai atsitiktine tvarka gavo arba NovoTTF įrenginį, arba chemoterapiją, kurią parinko jų onkologai (139). PFS6 buvo 21% Novocure grupėje, palyginti su 15% chemoterapijos grupėje. Naviko atsakas pasireiškė 15% Novocure pacientų ir 5% kontrolinės grupės, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Nė vienas rezultatas nėra labai įspūdingas, tačiau reikia pažymėti, kad pacientai, kuriems nepavyko keli ankstesni gydymai, turi apskritai blogą prognozę. Kai buvo atlikta pogrupių analizė pacientams su aukštesniu funkcionalumo lygiu, skirtumas buvo žymiai didesnis. Įrenginio nauda taip pat buvo reikšminga pacientams, kuriems anksčiau nepavyko Avastin. Taip pat verta pažymėti, kad gyvenimo kokybės rodikliai buvo gerokai aukštesni pacientams, naudojantiems įrenginį (140).

Ankstesniame bandomajame tyrime, apimančiame dešimt naujai diagnozuotų pacientų, Novocure įrenginys buvo naudojamas kartu su standartiniu Stupp protokolu ir davė medianinį išgyvenamumą 39+ mėnesių (141). Šiuo metu vyksta didesnis randomizuotas klinikinis tyrimas, lyginantis šį derinį su vien Stupp protokolu. Galutiniai šio III fazės tyrimo rezultatai buvo pristatyti konferencijose 2014 ir 2015 m. ir aprašyti 18 puslapyje, žemiau.

Ilgalaikėje stebėsenoje (142) pradinių 20 pacientų, gydytų TTF laukais bandomuosiuose tyrimuose (10 naudojo TTF kaip vienintelį agentą, 10 naudojo jį kartu su Temodar), keturi buvo be naviko 5–7 metus po gydymo. Pažymėtina, kad kai kuriems iš jų prireikė ilgo gydymo laiko naviko regresijai pasiekti, kai kuriems net po pradinio naviko augimo ankstyvuose gydymo etapuose.

Pacientų registro duomenų rinkinys (PRiDe)

Žurnalo Seminars in Oncology priedas pasirodė 2014 m. spalį, pristatantis kelis naujus NovoTTF100A sistemos, lapkričių pervadintos Optune, tyrimus. Vienas iš šių tyrimų (308) aprašo pacientų rezultatus, gautus iš Pacientų registro duomenų rinkinio (trumpai PRiDe), kuris apima visų recidyvinės glioblastomos pacientų, gydytų Tumor Treating Fields nuo 2011 m. spalio iki 2013 m. lapkričio, įrašus – iš viso 457 pacientus.

Medianinis bendrasis išgyvenamumas nuo NovoTTF terapijos pradžios visai kohortai buvo 9,7 mėnesio. Nors tai ilgiau nei 6,6 mėnesių mediana, gauta pagrindiniame III fazės tyrime, kuris lėmė įrenginio patvirtinimą 2011 m., yra reikšmingų skirtumų tarp dviejų pacientų populiacijų. PRiDe grupėje 33,3% buvo pirmo atkryčio, 26,9% buvo antro atkryčio ir 27,4% buvo trečio–penkto atkryčio. Priešingai, NovoTTF grupėje iš III fazės EF11 tyrimo 9% buvo pirmo atkryčio, 48% antro atkryčio ir 43% trečio–penkto atkryčio. Kadangi PRiDe grupėje buvo žymiai daugiau pacientų pirmo atkryčio metu, nenuostabu, kad medianinis bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis.

Žvelgiant tik į pacientus pirmo atkryčio metu (33,3% PRiDe grupės, arba apie 152 pacientus), randame stebėtinai teigiamą bendrąjį išgyvenamumą – 20 mėnesių nuo NovoTTF terapijos pradžios. Joks kitas didelis glioblastomos tyrimas nepranešė apie tokį ilgą medianinį išgyvenamumą nuo pirmo atkryčio.

Be ankstesnių atkryčių skaičiaus, papildomi prognoziniai veiksniai, kurie buvo statistiškai reikšmingai susiję su ilgesniu bendruoju išgyvenamumu, apėmė laikymąsi reikalavimų (procentas laiko, kurį įrenginys veikia kiekvieną dieną) ir ankstesnę Avastin terapiją. Pacientai buvo suskirstyti į tuos, kurių laikymasis buvo lygus arba didesnis nei 75% (nešiojant įrenginį 18 valandų ar daugiau kasdien), ir tuos, kurių laikymasis buvo mažesnis nei 75% (nešiojant įrenginį vidutiniškai mažiau nei 18 valandų per dieną). Medianinis išgyvenamumas buvo 13,5 mėnesio tiems, kurių laikymasis buvo >75%, ir tik 4 mėnesiai grupėje, kurios laikymasis buvo <75%. Kai pacientų rezultatai buvo stratifikuoti pagal ankstesnį Avastin vartojimą, medianinis išgyvenamumas buvo 13,4 mėnesio pacientams, negavusiems ankstesnio Avastin, ir 7,2 mėnesio tiems, kurie buvo gavę ankstesnį Avastin. Iš viso 55,1% pacientų PRiDe duomenų rinkinyje buvo gavę ankstesnį Avastin gydymą.

Šį tyrimą riboja tai, kad nebuvo pateikti išgyvenamumo be progresavimo duomenys ar informacija apie gretutines terapijas, taikytas kartu su NovoTTF arba prieš pat jį (pavyzdžiui, kiek pacientų turėjo pakartotinę operaciją prieš NovoTTF gydymą?). Nepaisant to, 20 mėnesių medianinis

išgyvenamumas su NovoTTF terapija nuo pirmo glioblastomos atkryčio yra rodiklis, kurį nedaug tyrimų, jei tokių apskritai yra, pasiekė iki šiol.

Optune kartu su chemoradiacija – naujas standartinis gydymas?

EF14 yra III fazės randomizuotas klinikinis tyrimas naujai diagnozuotai glioblastomai, kuris lygina standartinę chemoradiaciją, po kurios skiriamas **Optune (NovoTTF)** ir kasmėnesiniai Temodar ciklai, su chemoradiacija, po kurios skiriami tik kasmėnesiniai Temodar ciklai.

2014 m. lapkritį, kasmetiniame SNO susitikime Majamio paplūdimyje, Roger Stupp pateikė „vėlyvą“ pranešimą perpildytai auditorijai, aprašydamas tarpinius išgyvenamumo rezultatus iš EF14 tyrimo, iš esmės atverdamas tai, kas gali tapti nauju standartiniu gydymu naujai diagnozuotai glioblastomai, laukiant FDA patvirtinimo. *Šis tyrimas yra pirmasis svarbus III fazės tyrimas nuo „Stupp protokolo“ įtvirtinimo 2005 m., pranešęs apie teigiamą, statistiškai reikšmingą išgyvenamumo naudą naujai diagnozuotai glioblastomai.* Iš tikrųjų tyrimas buvo toks sėkmingas, kad buvo nutrauktas anksčiau, ir gruodžio 2 d. Novocure paskelbė, kad FDA patvirtino tiriamojo įrenginio išimties (IDE) papildymą, leidžiantį visiems kontrolinės grupės pacientams EF14 tyrime pradėti gauti terapiją su Optune navikus gydančiais laukais.

Tarpiniai rezultatai, pristatyti Majamyje, buvo paremti pirmaisiais 315 pacientų, įtrauktų į tyrimą, kurių stebėseną buvo bent 18 mėnesių. Iš jų 105 buvo randomizuoti į kontrolinę grupę ir 210 buvo randomizuoti gauti navikus gydančius laukus. Išgyvenamumas ir išgyvenamumas be progresavimo buvo matuojami nuo randomizacijos momento, kuris buvo vidutiniškai 3,8 mėnesio po diagnozės. Medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 7,1 mėnesio Optune grupėje, palyginti su 4 mėnesiais kontrolinėje grupėje (rizikos santykis 0,63, su aukštu statistinio reikšmingumo laipsniu, $p=0,001$). Medianinis bendrasis išgyvenamumas nuo randomizacijos buvo 19,6 mėnesio Optune grupėje, palyginti su 16,6 mėnesio kontrolinėje grupėje (rizikos santykis 0,75, statistiškai reikšmingas, $p=0,034$). 2 metų išgyvenamumas buvo 43% Optune grupėje, palyginti su 29% kontrolinėje grupėje. Reikia nepamiršti, kad visa ši

statistika matuojama nuo randomizacijos, maždaug 4 mėnesius nuo diagnozės, o tai reiškia, kad medianinis bendrasis išgyvenamumas Optune grupėje siekia 24 mėnesius nuo diagnozės.

[2015 m. spalio 5 d. pranešime spaudai paskelbta](#), kad FDA patvirtino Optune kartu su temozolomidu naujai diagnozuotai glioblastomai, nepraėjus nė metams nuo pirmųjų tyrimo išgyvenamumo duomenų paskelbimo. Tai pirmasis terapijos patvirtinimas naujai diagnozuotai glioblastomai nuo temozolomido patvirtinimo šiai indikacijai 2005 m. kovą. Dviem mėnesiais vėliau, 2015 m. gruodį, preliminarūs EF14 tyrimo rezultatai buvo paskelbti Journal of the American Medical Association (327). Ši publikacija detalizavo rezultatus pirmųjų 315 įtrauktų pacientų – tų pačių pacientų, apie kuriuos buvo pranešta SNO 2015 kasmetiniame susitikime. Ankstesniame paragrafe pateikta statistika buvo skirta ketinimo gydyti (ITT) populiacijai. Papildoma išgyvenamumo analizė pagal protokolą vykdytai populiacijai (t. y. neįtraukiant pacientų, nepradėjusių antro temozolomido kurso arba turėjusių didelių protokolo pažeidimų) parodė bendrąjį išgyvenamumą nuo randomizacijos 20,5 mėnesio Optune grupėje ir 15,6 mėnesio kontrolinėje grupėje (tai yra apie 24,3 mėnesio ir 19,3 mėnesio nuo diagnozės) (HR=0,64, p=0,004). Visos populiacijos rezultatų nesitikima anksčiau nei 2016 m. pabaigoje.

Prieš nutraukiant šį tyrimą dėl sėkmės įrodymų, kontrolinės grupės pacientams buvo leista gauti antros eilės chemoterapiją atkryčio metu, o Optune grupės pacientams buvo leista tęsti Optune ir pridėti antros eilės chemoterapiją. Duomenys iš analizės, lyginančios gaunančius antros eilės chemoterapiją (įskaitant Avastin) su Optune *kartu su* antros eilės chemoterapiją (įskaitant Avastin), buvo pateikti SNO 2015 kasmetiniame susitikime

[\(santrauka ATNT19\). Duomenų](#) nutraukimo data buvo 2014 m. gruodis. Medianinis išgyvenamumas nuo atkryčio buvo 11,8 mėnesio Optune kartu su chemoterapija, palyginti su 9,2 mėnesio vien antros eilės chemoterapijai. Statistinė analizė parodė, kad šis skirtumas yra reikšmingas (HR=0,61, p=0,043). Taigi pacientai, kuriems liga progresuoja gaunant Optune, gali gauti naudos tęsdami Optune ir pridėdami antros eilės gydymą, užuot tuo metu atsisakę Optune.

4. Kita chemoterapija

CCNU (lomustinas)

Pranešimas iš Vokietijos sujungė TMZ su CCNU (lomustinu), nitrozourėjos komponentu PCV derinyje (52). Pacientai (N=39) gavo CCNU pirmą kiekvieno 6 savaičių ciklo dieną ir TMZ 2–6 dienomis. Aštuoni pacientai gavo sustiprintas abiejų vaistų dozes, su kiek geresniais išgyvenamumo rezultatais (bet su žymiai padidėjusiu toksiškumu). Šiuo atveju visų pacientų rezultatai yra agreguoti. Medianinis išgyvenamumo laikas buvo 23 mėnesiai, o išgyvenamumo rodikliai buvo 47%, 26%, 18% ir 16% po 2, 3, 4 ir 5 metų atitinkamai. Keturi iš 39 pacientų neturėjo atkryčio 5 metų laikotarpiu. Tik 23 iš 39 pacientų buvo įvertinti dėl MGMT geno būklės. Tie, kurių genas buvo neaktyvus (metilintas MGMT promotorius), turėjo medianinį išgyvenamumą 34 mėnesius, o tie, kurių genas buvo aktyvus (nemetilintas MGMT promotorius), turėjo medianinį išgyvenamumą tik 12,5 mėnesio.

Šie rezultatai, įskaitant 5 metų išgyvenamumo rodiklį 16%, yra vieni geriausių kada nors paskelbtų, nors ir su santykinai nedideliu pacientų skaičiumi. Tačiau taip pat reikia įvertinti, kad pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis, gavo intensyvių įvairių tipų gelbstintį gydymą, kuris galėjo žymiai prisidėti prie išgyvenamumo laiko. CCNU pridėjimas prie

standartinio gydymo naujai diagnozuotai glioblastomai šiuo metu tiriamas [III fazės](#)

[tyrime](#) Vokietijoje.

BCNU (karmustinas) ir Gliadel (karmustino plokštelės)

Temodar derinys su BCNU, tradicine glioblastomų chemoterapija, taip pat buvo tirtas, tačiau jį komplikavo toksiškumo klausimai ir optimalus dozavimo grafikas abiemis vaistams. Tačiau neseniai paskelbtas pranešimas apie pacientus su navikais, atsinaujinusiais po spindulinės terapijos, bet be ankstesnės chemoterapijos, neparodė jokios naudos derinant BCNU su

Temodar, palyginti su vien Temodar, nes PFS6 deriniui buvo tik 21%, lydimas žymaus toksiškumo (53).

Svarbi BCNU naudojimo variacija buvo polimerinių plokštelių, žinomų kaip gliadel, sukūrimas. Kelios tokios plokštelės implantuojamos po visą naviko vietą operacijos metu. Tada BCNU palaipsniui difunduoja iš plokštelių į aplinkinę smegenų audinį. Galima gydymo problema yra ta, kad vaistas difunduoja tik nedideliu atstumu nuo implantavimo vietų, todėl nepasiekia reikšmingų naviko dalių. Tačiau III fazės klinikinis tyrimas parodė, kad recidyvinių aukšto laipsnio gliomų išgyvenamumo laikas yra reikšmingai pailgėjęs naudojant gliadel plokšteles, palyginti su kontroliniais tiriamaisiais, gavusiais plokšteles be BCNU, nors išgyvenamumo laiko padidėjimas, nors ir statistiškai reikšmingas, buvo santykinai kuklus (54). Tikriausiai geriausias gliadel kaip pradinio gydymo naudos įvertinimas gaunamas iš randomizuoto klinikinio tyrimo, atlikto Europoje (55), kuris pranešė apie medianinį išgyvenamumą 13,9 mėnesio pacientams, gavusiems gliadel, palyginti su medianiniu išgyvenamumu 11,6 mėnesio pacientams, kuriems buvo implantuotos placebo plokštelės. Kaip ir kitų chemoterapijos formų atveju, didesni skirtumai buvo matomi ilgalaikiam išgyvenamumui. Po 56 mėnesių stebėsenos laikotarpio 9 iš 120 pacientų, gavusių gliadel, buvo gyvi, palyginti su tik 2 iš 120 gavusiųjų placebo. Tačiau rezultatai nebuvo pateikti atskirai glioblastomoms ir kitoms aukšto laipsnio gliomoms, o tai rodo, kad rezultatai būtų buvę kuklesni vien glioblastomos pacientams.

Kai gliadel buvo derinamas su standartiniu TMZ + spindulinės terapijos protokolu, išgyvenamumo laikas, atrodo, buvo reikšmingai pagerintas, kaip įvertinta trijuose skirtinguose retrospektyviniuose klinikiniuose tyrimuose. Pirmajame, iš Moffitt vėžio centro Floridoje (56), derinys davė medianinį bendrąjį išgyvenamumą 17 mėnesių ir 2 metų išgyvenamumo rodiklį 39%. Antrajame klinikiniam tyrimo, kurį pranešė Johns Hopkins, kur gliadel buvo sukurtas (57), 35 pacientai, gavę derinį, turėjo medianinį išgyvenamumo laiką 20,7 mėnesio ir 2 metų išgyvenamumą 36%. Trečiajame tyrimo, atliktame Duke universitete (58), 36 pacientai, gavę gliadel kartu su standartiniu TMZ protokolu, turėjo medianinį išgyvenamumą 20,7 mėnesio ir 2 metų išgyvenamumą 47%. Duke kohorta taip pat gavo rotacinę chemoterapiją (įskaitant TMZ) po spindulinės

terapijos. Svarbu nepamiršti, kad pacientai, galintys gauti gliadel, turi turėti operuojamus navikus, o tai neapima pacientų, kuriems atlikta tik biopsija ir kurių prognozė dėl to apskritai blogesnė. Šios atrankos paklaidą sunku įvertinti, tačiau tikėtina, kad ji sudaro reikšmingą dalį išgyvenamumo laiko pagerėjimo, kai gliadel +TMZ lyginamas su vien TMZ.

Pagrindinis gliadel privalumas yra tai, kad jis leidžia išvengti sisteminių intraveninio BCNU šalutinių poveikių, kurie gali būti žymūs – ne tik dėl žemų kraujo rodiklių, bet ir dėl reikšmingos didelių plaučių problemų rizikos. Tačiau gliadel sukelia savo šalutinius poveikius, įskaitant padidėjusią intrakranijinių infekcijų ir traukulių riziką. Vis dėlto sisteminio toksiškumo nebuvimas daro gliadel kandidatą įvairiems vaistų deriniams. Ypač pažymėtinas neseniai atliktas II fazės tyrimas su 50 pacientų su recidyviniais navikais, kuriame gliadel buvo derinamas su 06BG – vaistu, kuris išsekina MGMT fermentą, dalyvaujantį chemoterapijos sukeltą pažeidimo taisyme, bet taip pat sukelia nepriimtina kaulų čiulpų toksiškumą, kai chemoterapija skiriama sistemiškai. Išgyvenamumo rodikliai po šešių mėnesių, vieno metų ir dvejų metų buvo 82%, 47% ir 10% atitinkamai (59), o tai atrodo žymiai geriau nei ankstesniame klinikiname tyrime su recidyviniais navikais naudojant gliadel be 06BG, kuriame atitinkami išgyvenamumo rodikliai buvo 56%, 20% ir 10%. Medianiniai išgyvenamumai taip pat buvo žymiai pagerinti pridėjus 06BG (50,3 savaitės, palyginti su 28 savaitėmis).

Panašiai daug žadančius rezultatus davė neseniai atliktas nedidelis tyrimas (16 naujai diagnozuotų pacientų), derinantis gliadel su karboplatina. Viena karboplatinės dozė buvo skirta 3–4 dienas po operacijos, kurios metu buvo implantuotos gliadel plokštelės, o karboplatina buvo atnaujinta užbaigus spindulinę terapiją. Medianinis išgyvenamumas buvo 22 mėnesiai (60).

Platinos junginiai

Rezultatų pagerėjimas, palyginti su gautais vien Temodar, taip pat buvo praneštas, kai Temodar buvo derinamas su cisplatina. Dviejuose klinikuose tyrimuose, atliktuose Italijoje (61, 62) su recidyvinių navikų pacientais, PFS6 buvo 34% ir 35%. Gydomo protokolas naujai diagnozuotiems pacientams, kuris taip pat, atrodo, davė geresnius rezultatus

nei Temodar kaip vieninis agentas, derino Temodar ir su cisplatina, ir su etopozidu (VP16), skirtais per miego arteriją (63). Cisplatina ir etopozidas buvo skirtas po operacijos ir tęstas tris ciklus kas 3 savaites, po to skirtas standartinis spindulinės terapijos ir mažų Temodar dozių protokolai, tada didelės Temodar dozės pagal 1–5 dienų kiekvieno mėnesio grafiką. 15 tirtų pacientų medianinis išgyvenamumas buvo 25 mėnesiai.

Prokarbazine

Temodar taip pat buvo derinamas su prokarbazine (64). Nors to tyrimo pranešimas neapėmė PFS6 statistikos, jis pranešė apie neįprastai didelį naviko regresijos procentą, o tai leidžia manyti, kad šis derinys gali būti veiksmingas.

Interferonai

Standartinis Temodar protokolai taip pat buvo derinamas su imunologiniu agentu – interferonu beta. Japonijos tyrime su 68 pacientais standartinis protokolai buvo taikomas vienas arba kartu su interferonu beta naujai diagnozuotoms glioblastomoms (65). Tik Temodar grupės medianinis išgyvenamumo laikas buvo 12,7 mėnesio, o gaunančiųjų papildomą interferoną – 19,9 mėnesio. Interferono pridėjimas atrodė ypač veiksmingas pacientams su aktyviu MGMT genu; medianinis išgyvenamumas buvo 17,2 mėnesio gaunantiems interferoną, palyginti su 12,5 mėnesio gaunantiems Temodar be interferono.

Tolesniame pranešime, apimančiame 122 pacientus, medianinis išgyvenamumas buvo 20 mėnesių gaunantiems standartinį Stupp protokolą ir 24 mėnesiai gaunantiems papildomą interferoną (315).

Temozolomidas taip pat buvo derinamas su interferonu alfa-2b, kuris davė PFS6 reikšmę 38% recidyvinės glioblastomos pacientams (66), žymiai geriau nei 21%, kai temozolomidas buvo naudojamas kaip vieninis agentas.

Avastin (bevacizumabas)

Reikšmingiausias pokytis vaistų deriniuose buvo antiangiogeninio vaisto Avastin (taip pat žinomo kaip bevacizumabas) pridėjimas prie standartinio

Stupp protokolo. Kaip bus aptarta vėliau, Avastin turi FDA patvirtinimą glioblastomų, kurios atsinaujino ar progresavo po pradinio gydymo, gydymui. Keli klinikiniai tyrimai tyrė jo derinį su auksiniu standartu – Temodar protokolu. Tyrime, atliktame Duke universitete (N=70), mažų dozių Temodar ir Avastin buvo naudojami spindulinės terapijos metu, po to taikyta chemoterapija su Avastin, Temodar ir papildomu chemoterapijos agentu – irinotekanu (67). Medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 14,2 mėnesio, o bendrasis išgyvenamumas – 21 mėnuo. Pradiniame Stupp *et al.* klinikiniame tyrime, naudojant Temodar be Avastin, atitinkami rodikliai buvo 6,9 mėnesio ir 14,6 mėnesio. Taigi Avastin pridėjimas, atrodo, davė žymų išgyvenamumo pagerėjimą.

Papildomas šios naudos patvirtinimas gaunamas iš panašaus tyrimo, atlikto Niujorke (68). Avastin pridėjimas prie Stupp protokolo davė medianinį bendrąjį išgyvenamumą 23 mėnesių (N51), su vienerių metų išgyvenamumu 85% ir dvejų metų išgyvenamumu 43%.

Tačiau kitokią perspektyvą suteikia klinikinis tyrimas, atliktas UCLA (69), kuriame taip pat buvo naudojami ir Temodar, ir Avastin spindulinės terapijos metu ir po jos. Čia išgyvenamumas be progresavimo buvo 13,6 mėnesio, o medianinis bendrasis išgyvenamumas – 19,6 mėnesio, rezultatai panašūs į Duke tyrimo ir taip pat, regis, geresni nei Stupp protokolo. Tačiau pačios UCLA kontrolinė kohorta, gavusi standartinį Stupp protokolą, po kurio Avastin terapija buvo skirta kaip gelbstintis gydymas, kai vien Temodar nepavyko, suteikė antrą palyginimo grupę. Šiai kontrolinei kohortai medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 7,6 mėnesio, o medianinis bendrasis išgyvenamumas – 21,1 mėnesio. Pagal pastarąjį palyginimą, naudojant Avastin kaip pradinės terapijos dalį, išgyvenamumo laiko padidėjimo nematyti, nors išgyvenamumo be progresavimo padidėjimas rodo geresnę gyvenimo kokybę ilgesniam laikotarpiui.

Pastaruoju metu buvo atlikti du dideli randomizuoti III fazės klinikiniai tyrimai, lyginantys Stupp protokolą ir Stupp protokolą + Avastin, naujai diagnozuotiems pacientams. Pirmajame iš jų (70), žinomame kaip AVAglio tyrimas, medianinis PFS buvo 10,6 mėnesio gaunantiems Avastin, palyginti su 6,2 mėnesio gaunantiems tik Stupp protokolą – statistiškai reikšmingas skirtumas. Tačiau medianinis bendrasis išgyvenamumas nesiskyrė (16,8

mėnesio, palyginti su 16,7 mėnesio). Reikia pažymėti, kad kontrolinės grupės pacientai paprastai gaudavo Avastin po naviko progresavimo, todėl palyginimas iš tikrųjų buvo tarp anksti skirto Avastin ir Avastin, skirto tik po atkryčio. Papildomi rezultatai parodė, kad 72% Avastin grupės buvo gyvi po vieno metų, palyginti su 66% kontrolinės grupės, o dvejų metų išgyvenamumas buvo 34%, palyginti su 30%.

Antrajame iš šių didelių tyrimų (71), atliktame RTOG konsorciumo, dizainas buvo iš esmės panašus į AVAglio tyrimą, kaip ir rezultatai. Medianinis PFS buvo 10 mėnesių gaunantiems Avastin, palyginti su 7,3 mėnesio kontrolinėje grupėje (vėl statistškai reikšmingas), o medianinis bendrasis išgyvenamumas buvo 15,7 mėnesio Avastin grupėje, palyginti su 16,1 mėnesio kontrolinėje – nereikšmingas skirtumas.

Geriausia šių rezultatų interpretacija yra ta, kad pacientai turi ilgesnį laikotarpį be naviko progresavimo ir, tikėtina, geresnę gyvenimo kokybę, kai Avastin naudojamas kaip pradinio gydymo dalis. Tačiau bendrajam išgyvenamumui naudos nėra, palyginti su Avastin atidėjimu iki atkryčio nustatymo. Papildomas rezultatų bruožas, kurio autoriai nepabrėžė, yra tai, kad bendrojo išgyvenamumo laikotarpiai nebuvo žymiai geresni, o daugeliu atvejų buvo blogesni, nei gauti derinant Stupp protokolą su įvairiais kitais gydymo agentais.

EGFR inhibitoriai: Iressa, Tarceva ir Erbitux (gefitinibas, erlotinibas ir cetuksimabas)

Šie trys vaistai, turintys FDA patvirtinimą keliems skirtingiems vėžio tipams, turi bendrą bruožą – jie taikosi į augimo signalizacijos kanalą, žinomą kaip epidermio augimo faktorius. EGFR receptorių hiperekspresija ar mutacija dalyvauja daugelio skirtingų vėžio rūšių augime, įskaitant daugiau nei pusę glioblastomų. Apskritai šių vaistų naudojimas kaip vieninių agentų davė nuviliančius rezultatus, nors pasitaikė pavienių ilgalaikių išgyvenusių. Daug žadančių rezultatų gauta, kai EGFR inhibitoriai buvo naudojami kartu su Stupp protokolu.

Kai tarceva buvo pridėta prie standartinio Temodar protokolo naujai diagnozuotiems pacientams, medianinis išgyvenamumas buvo 15,3 mėnesio

(N=97) viename tyrime (72) ir 19,3 mėnesio (N=65) antrajame tyrime (73). Antrojo tyrimo rezultatai buvo palyginti su dviem ankstesniais II fazės tyrimais, apimančiais panašią pacientų populiaciją, kuriuose Temodar buvo derinamas arba su talidomidu, arba su accutane. Tų tyrimų medianinis išgyvenamumas buvo 14,1 mėnesio.

Vidutiniškai teigiami ką tik aprašyto tyrimo rezultatai prieštarauja labai panašiam tyrimui (N=27), atliktam Cleveland klinikoje (74). Tame tyrime medianinis išgyvenamumas buvo tik 8,6 mėnesio, žymiai blogesnis nei rezultatai, gauti naudojant temodar be tarceva. Kaip suderinti prieštarigus rezultatus, neaišku.

Erbitux (taip pat žinomas kaip cetuksimabas) yra monokloninis antikūnas, kuris skiriasi nuo Iressa ir Tarceva, kurie yra mažos molekulės. Kadangi manoma, kad monokloniniai antikūnai nekerta hematoencefalinio barjero, natūralus lūkestis yra, kad Erbitux būtų neveiksmingas prieš smegenų navikus. Kaip vieninis agentas tai, atrodo, tiesa, nes PFS6 buvo tik 10% pacientams su recidyvinėmis aukšto laipsnio gliomomis (75). Tačiau kai Erbitux buvo pridėtas spindulinės terapijos fazėje pagal standartinį temozolomido protokolą 17 naujai diagnozuotiems pacientams (76), 87% pacientų buvo gyvi metų pabaigoje ir 37% neturėjo progresavimo. Medianinis išgyvenamumo laikas nebuvo pasiektas pranešimo metu (santrauka konferencijoje). Galbūt svarbu pažymėti, kad kai kurie tyrėjai mano, kad spindulinė terapija laikinai pažeidžia hematoencefaninį barjerą, o tai leistų monokloniniam antikūnui, tokiam kaip erbitux, pasiekti naviką.

Svarbus pokytis identifikuojant pacientus, kurie gali reaguoti į tarceva, atsirado iš tyrimo (77), kuriame gliomų pacientų navikų patologijos taip pat buvo įvertintos dėl antro baltymo, vadinamo PKB/AKT, lygių. Tai signalizacijos kanalas, atsirandantis dėl PTEN geno – naviko slopintojo geno, dažnai mutuojančio glioblastomose – inaktyvacijos. Nė vienas navikas su aukštais PKB/AKT lygiais nereagavo į gydymą Tarceva, tuo tarpu 8 iš 18 navikų su žemais lygiais reagavo. Šio metodo tobulinimas tyrė tris skirtingus baltymus: PTEN ekspresiją, EGFR ekspresiją ir EGFR baltymo mutaciją, žinomą kaip EGFR variantas III (78). EGFR lygis nebuvo susijęs su klinikiu rezultatu, tuo tarpu EGFR varianto III ir PTEN koekspresija stipriai prognozavo klinikinį rezultatą.

Kadangi PKB/AKT slopinimas turėtų padidinti EGFR inhibitorių veiksmingumą, šiuo metu tirama gydymo strategija – EGFR inhibitorių derinimas su rapamicinu (prekinis pavadinimas rapamune, generinis pavadinimas sirolimus), esamu vaistu, naudojamu organų transplantacijose imuninei sistemai slopinti ir organų atmetimui užkirsti, bet kuris taip pat slopina mTOR kompleksą 1 – naviko augimo skatintoją, esantį žemiau AKT. I fazės tyrime (79) Iressa buvo derinama su rapamicinu 34 pacientams (25 GBM) su recidyviniais navikais; dviem pacientams buvo dalinė naviko regresija ir 13 pacientų pasiekė stabilią ligą. PFS6 buvo 24%. Antrajame klinikiname tyrime (80) su 28 intensyviai gydytais pacientais, turinčiais žemą funkcionalumo lygį (medianinis Karnofsky balas 60), buvo skirtas Iressa arba Tarceva kartu su rapamicinu, ir rezultatas buvo toks, kad 19% pacientų turėjo naviko regresiją, o 50% turėjo stabilią ligą, su PFS6 reikšme 25%. Dar trečiajame klinikiname tyrime (81), derinus tarceva ir sirolimą recidyvinei GBM, rezultatai buvo gerokai blogesni, su PFS6 reikšme tik 3%.

Alternatyvus PKB/AKT signalizacijos kanalo slopinimo metodas buvo pasiūlytas neseniai atliktame *in vitro* tyrime (82), kuriame Iressa ir Tarceva buvo testuojami dėl veiksmingumo prieš glioblastomos ląsteles, esant įprastam anticholesteroliniam vaistui lovastatinui. Vaistų veiksmingumas buvo labai sustiprintas deriniu, o lovastatino stiprinantis poveikis buvo nepriklausomas nei nuo EGFR varianto III lygio, nei nuo PTEN būklės.

Pirmiau aprašyti EGFR inhibitorių naudojimo GBM gydymui rezultatai svyruoja nuo vidutiniškai teigiamų iki minimalaus veiksmingumo. Šio kintamumo priežastys nėra akivaizdžios, nors gydymo veiksmingumas greičiausiai priklauso nuo daugelio genetinių žymenų. Taigi be individualaus naviko genetinės analizės sunku matyti pagrindą rekomenduoti jų naudojimą.

Viename neseniai paskelbtame straipsnyje (83), potencialiai labai svarbiame, pažymėta, kad navikai gali nereaguoti į anti-EGFR vaistus dėl antro augimo faktoriaus geno – insulinui panašaus augimo faktoriaus receptoriaus I (IGF1R) – aktyvacijos. IGF1R taip pat buvo nustatytas kaip atsparumo tamoksifenui ir įvairiems kitiems gydymo agentams šaltinis. Todėl pažymėtina, kad du iš aptariamų maisto papildų – silibininas ir

likopenas – yra žinomi kaip IGF-I inhibitoriai. Tai leidžia manyti, kad silibininas ir likopenas galėtų žymiai padidinti bet kurio gydymo, paremto EGFR slopinimu, veiksmingumą. Metforminas, plačiai naudojamas vaistas nuo diabeto, taip pat žinomas kaip mažinantis IGF-1 lygį ir šiuo metu tiriamas kaip gydymas kelioms skirtingoms vėžio rūšims.

Svarbus klausimas yra, kaip EGFR inhibitorių veiksmingumas yra susijęs su anksčiau aptartais duomenimis, kad metronominis Temodar dozavimo grafikas duoda didelį išgyvenamumo pagerėjimą GBM su EGFR hiperekspresija. Visi šiame skirsnyje aptarti klinikiniai tyrimai naudojo standartinį Temodar grafiką, todėl neaišku, ar metronominis grafikas duotų kitokius rezultatus.

Gleevec (imatinibas)

Gleevec (taip pat žinomas kaip imatinibas), maža molekulė, taikanti specifinį geną, dalyvaujantį tam tikros leukemijos formos augime, sulaukė didelio dėmesio dėl savo beprecedenčio veiksmingumo. Kaip bus aptarta vėliau, ši bendra strategija – augimo signalų identifikavimas naviko augimui ir tada tų signalų ar jų receptorių taikymas – yra viena pagrindinių naujų vėžio tyrimų sričių. Tokie augimo signalizacijos kanalai dažnai dalyvauja keliuose skirtinguose vėžio tipuose. Nors Gleevec buvo sukurtas būtent lėtinei mielogeninei leukemijai, taip pat buvo įrodyta, kad jis slopina bendresnio tipo augimo signalą – trombocitų kilmės augimo faktorių (PDGF), kuris taip pat dalyvauja gliomų ir kitų vėžio formų augime (pvz., smulkialąstelinio plaučių vėžio). Laboratoriniai tyrimai patvirtino šio panašumo svarbą tuo, kad gleevec stipriai slopina gliomų augimą, todėl jau yra atlikta daug tyrimų, pranešančių apie jo naudojimą aukšto laipsnio gliomoms. Kai naudojamas kaip vieninis agentas recidyviniams navikams, jis, atrodo, turi minimalų aktyvumą, nes vienas tyrimas pranešė apie PFS6 reikšmę tik 11%, lydimai padidėjusios intrakranijinio kraujavimo rizikos (84), nors kitas tyrimas, naudojant skirtingus dozavimo lygius, pranešė apie keletą navikų regresijų, kurios vyko labai palaipsniui laikui bėgant (85). Daug žadančių rezultatų gauta, kai gleevec buvo derinamas su hidroksikarbamidu – senesniu vaistu, kuris vienu metu buvo laikomas radiosensibilizatoriumi ir turinčiu kitų funkcijų. Pradiniam tyrimu (86) su šiuo deriniu, atliktame Vokietijoje, 5 iš 14 recidyvinės glioblastomos

pacientų turėjo navikų regresijas, dar 5 turėjo stabilią ligą ir 4 turėjo ligos progresavimą. Tolesnis tyrimas (87) patvirtino šį aktyvumą ir pranešė apie PFS6 reikšmę 32%, su 4 iš 30 pacientų, gyvų be naviko progresavimo požymių daugiau nei dvejus metus po gydymo pradžios. Dar vienas tyrimas, atliktas JAV (88), davė PFS6 reikšmę 27%. Tačiau gerokai didesniame (N=220) daugiacentriniame klinikiniam tyrimo (89) rezultatai buvo kur kas mažiau teigiami, nes PFS6 buvo tik 10% ir medianinis išgyvenamumas buvo 26 savaitės.

Šie apskritai nuviliami gleevec naudojimo smegenų navikams rezultatai galėjo atsirasti dėl kelių skirtingų priežasčių. Jis gali sunkiai kirsti hematoencefalinį barjerą, ir gali sukelti kitokius atsparumo mechanizmus nei kiti gydymo agentai. Gleevec tyrimo leukemijai, pavyzdžiui, buvo stebėti aukšti autofagijos lygiai, kuriuos galima slopinti vienalaikiu chlorochino ar kitų autofagijos inhibitorių naudojimu.

Svarbi gleevec naudojimo variacija buvo apriboti jo naudojimą pacientams su recidyviniais navikais, kuriems nustatyta trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (90) hiperekspresija. PDGFR yra hiperekspresionuojamas 50–65% navikų, ypač navikų, vadinamų antrinėmis glioblastomomis, kurios, kaip manoma, išsivystė iš žemesnio laipsnio navikų (priešingai de novo glioblastomoms, atsirandančioms be tokios evoliucijos). Šiai apribotai pacientų populiacijai PFS6 reikšmė buvo 53%.

Vorinostatas (Zolinza) ir epigenetikos vaidmuo

Nauja svarbi onkologijos tema yra epigenetika – genų ekspresijos modifikavimas kitais ląstelės biologijos aspektais. Vienas genų deaktyvinimo šaltinis yra fermentas, vadinamas histonų deacetilaze (HDAC). HDAC sukelia glaudų chromatino susivijimą, taip trikdydamos tinkamai veikti keliems svarbiems genams, įskaitant tuos, kurie gamina ląstelių ciklo reguliacinius baltymus, atvijimą. Slopindami HDAC, tokie vaistai kaip vorinostatas reaktyvuoja nutildytus genus, sukeldami mutuotų ląstelių apoptozę.

Vorinostatas, kartais žinomas kaip SAHA, FDA patvirtintas odos T ląstelių limfomos gydymui, yra histonų deacetilazės (HDAC) inhibitorius. Iki šiol vienas nedidelis klinikinis tyrimas testavo vorinostatą pacientams su

recidyvine GBM (129). Nors PFS6 buvo tik 15%, keli pacientai turėjo pailgintus laikotarpius be progresavimo. Daug žadančių rezultatų gauta, kai vorinostatas buvo derinamas su avastin ir metronominiu temodar (50 mg/m kv.) 46 recidyvinės GBM pacientams. PFS6 buvo 52%, su 2 visiškais atsakais, 17 dalinių atsakų ir 20 stabilios ligos atvejų (130). Žinoma, kad vorinostatas yra sinerginis su įvairiais kitais agentais, įskaitant gleevec ir chlorochiną, bei kitus. Pavyzdžiui, vieno paciento su pineoblastoma atvejo aprašymas (131) naudojo accutane ir vorinostato derinį, kurio rezultatas buvo visiška regresija, trukusi bent trejus metus (paskutinė stebėseną).

Potencialiai svarbus histonų deacetilinimo aspektas yra tai, kad svarbus brokolių ir ypač brokolių daigų komponentas – sulforafanas – buvo įrodytas kaip galingas histonų deacetilinimo aktyvumo inhibitorius, matuojamas pagal jo lygį cirkuliuojančiame kraujyje. Šis poveikis buvo parodytas su vienkartinę 68 g brokolių daigų doze (207). Tame pačiame straipsnyje taip pat pažymėta, kad česnako junginiai ir butiratas turėjo panašų poveikį.

5. Hormonai ir vėžio terapija

Skirtingai nuo tradicinės vėžio chemoterapijos, kuri naikina vėžines ląsteles tiesiogiai citotoksinais mechanizmais, kitas požiūris taip pat gali pasirodyti veiksmingas: organizmo cirkuliuojančių hormonų pusiausvyros manipuliavimas siekiant sukurti kuo nepalankesnę aplinką navikų augimui.

Angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)

Angiotenzinas II yra peptidinis hormonas, gaminamas iš angiotenzino I angiotenziną konvertuojančio fermento (ACE) veikimu. Pagrindinis angiotenzino II poveikis yra vazokonstrikcija ir dėl to padidėjęs kraujospūdis. Todėl ACE inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai naudojami kaip antihipertenziniai vaistai, ypač esant širdies ligai. Pastaruoju metu šie vaistai buvo perprofiluoti naudojimui vėžio tyrimuose.

Retrospektyviame tyrime, paskelbtame 2012 m. (328), buvo tirtas steroidų taupymo poveikis angiotenzino II inhibitoriais, įskaitant ACE inhibitorius ir angiotenzino II receptorių blokatorius (ARB). Iš bendros 87 naujai

diagnozuotų glioblastomos pacientų kohortos buvo atrinkti 29 pacientai, kurie buvo gydomi nuo aukšto kraujospūdžio prieš spindulinę terapiją. 18 iš jų buvo gydomi ACE inhibitoriais (n=3) arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (n=15). Nors šiame tyrime angiotenzino II inhibitorių nauda išgyvenamumui nebuvo pastebėta, 18 pacientų, gydytų angiotenzino II inhibitoriumi, reikėjo perpus mažesnės steroidų dozės, palyginti su visais kitais tyrimo pacientais (vidutinė prednizolono dozė – 29 mg per dieną, palyginti su 60 mg per dieną), ir šis skirtumas išliko statistiškai reikšmingas daugiaveiksnėje analizėje ($p=0,003$).

Vėlesniame retrospektyviame tos pačios grupės tyrime, paskelbtame 2016 m. sausį (329), dėmesys buvo sutelktas konkrečiai į angiotenzino II receptorių blokatorių klasės vaistus ir jų poveikį vazogeninei edemai glioblastomos pacientams. Šiame tyrime 11 pacientų, vartojančių angiotenzino II receptorių blokatorius (ARB) dėl hipertenzijos, buvo palyginti su 11 atitinkamų pacientų, turinčių panašų amžių, naviko dydį ir naviko vietą, bet nevartojančių vaistų nuo hipertenzijos. Pacientams, vartojantiems ARB, buvo pastebėtas reikšmingas 66 % FLAIR santykio sumažėjimas, palyginti su atitinkamais pacientais, nevartojančiais ARB. Kadangi FLAIR signalas gali rodyti tiek naviko infiltraciją, tiek vazogeninę edemą, perinavikinio FLAIR signalo pobūdis buvo įvertintas naudojant tariamojo difuzijos koeficiento (ADC) kartografavimą. Devyniems vertintiems pacientams, vartojantiems ARB, buvo nustatytas 34 % ADC santykių sumažėjimas, palyginti su jų atitinkamais kontroliniais asmenimis, nevartojančiais ARB, patvirtinant šios vaistų klasės gebėjimą mažinti perinavikinę edemą.

2015 m. tyrimas, taip pat atliktas grupės Prancūzijoje, rodo, kad angiotenzino II inhibitoriai (įskaitant ACE inhibitorius ir ARB) taip pat gali lemti geresnius išgyvenamumo rezultatus (330). Šiame tyrime dalyvavo 81 GBM pacientas. Septyni iš šių pacientų vartojo ACE inhibitorius, o 19 vartojo ARB dėl hipertenzijos. 26 pacientai, vartojantys angiotenzino II inhibitorius, turėjo didesnę išgyvenamumą be progresavimo ir bendrąją išgyvenamumą (8,7 ir 16,7 mėnesio), palyginti su pacientais, nevartojančiais šių vaistų (7,2 ir 12,9 mėnesio). Angiotenzino II inhibitorių vartojimas buvo reikšmingas teigiamas prognostinis veiksnys tiek PFS, tiek OS daugiaveiksnėje analizėje.

Randomizuotas III fazės tyrimas [Prancūzijoje \(NCT01805453\)](#) neseniai baigė dalyvių įtraukimą ir tiria losartano (ARB) poveikį, palyginti su placebo, steroidų dozei, reikalingai edemai kontroliuoti paskutinę radioterapijos dieną. Kitas šios klasės vaistas, telmisartanas, geriau prasiskverbia į centrinę nervų sistemą (331) ir todėl gali būti geresnis pasirinkimas.

Beta adrenoblokatoriai (ypač propranololis) ir simpatinės nervų sistemos vaidmuo

Pastaruoju metu simpatinės nervų sistemos vaidmuo vėžio progresavime ir galimas beta adrenerginių antagonistų (beta adrenoblokatorių) vaidmuo sulaukė dėmesio kai kuriuose vėžio tyrimų bendruomenės sluoksniuose. Ankstyvieji tyrimai, susiejantys stresą su padidėjusiu vėžio progresavimo dažniu, paskatino epidemiologinius tyrimus, rodančius mažesnę vėžio dažnį tarp asmenų, vartojančių beta adrenoblokatorius. Beta adrenoblokatoriai, tokie kaip propranololis, neseniai buvo įtraukti į kontroliuojamus klinikinius vėžio tyrimus.

Simpatinė nervų sistema yra autonominės nervų sistemos dalis, dažniausiai siejama su „kovok arba bėk“ reakcijomis. Simpatinė nervų sistema priklauso nuo katecholaminų, daugiausia epinefrino (adrenalino) ir norepinefrino (noradrenalino), kurie aktyvuoja dvi adrenerginių receptorių klases tiksliniuose audiniuose visame kūne: alfa ir beta adrenerginius receptorius (kurie toliau skirstomi į alfa1, alfa2, beta1, beta2 ir beta3 receptorius).

Tyrimai ir įrodymai, susiję su ryšiu tarp simpatinės nervų sistemos ir vėžio progresavimo, konkrečiau sutelkti į beta adrenerginius receptorius ir signalizaciją. Gyvūnų tyrimai įvairiuose vėžio modeliuose parodė, kad stresas prisidėjo prie naviko progresavimo, ir šiuos poveikius buvo galima blokuoti beta adrenoblokatoriais (333). Tiriami mechanizmai yra įvairialypiai ir apima šiuos pasrovinčius beta adrenerginės signalizacijos poveikius: priešūždegiminių citokinių, tokių kaip interleukinas 6 ir 8, stimuliaciją; padidintą makrofagų įtraukimą į navikus ir padidintą makrofagų genų, tokių kaip TGFB, VEGF, IL6, MMP9 ir PTGS2 (koduojančių COX-2 fermentą), raišką, kurie kartu skatina angiogenezę,

invaziją ir imunosupresiją; 1 ir 2 tipo interferonų slopinimą, slopinant ląstelių tarpininkaujamą priešvėžinį imunitetą, ir sumažėjusią T limfocitų bei natūralių žudikių ląstelių funkciją; transkripcijos faktorių, skatinančių epitelinę-mezencheminę transformaciją, vedančią prie naviko metastazavimo ir invazijos, aktyvavimą; ir padidintą proangiogeninių augimo faktorių ir citokinų, tokių kaip IL6 ir VEGF, gamybą. 2015 m. apžvalgoje apibendrinami dabartiniai simpatinės imuninės sistemos įtakos vėžio progresavimui ir naviko mikroaplinkai įrodymai (334).

Klinikiniai įrodymai patvirtina beta adrenoblokatorių svarbą gydant vėžį. Epidemiologinis tyrimas Taivane (335) parodė, kad vėžio dažnis buvo labai sumažėjęs (30–50 %) tarp asmenų, vartojančių propranololį bent šešis mėnesius, įskaitant galvos ir kaklo vėžio bei stemplės, skrandžio, storosios žarnos ir prostatos vėžio dažnį. Smegenų vėžio dažnis buvo per mažas tiek propranololio, tiek ne propranololio grupėse, kad būtų pasiektas statistiškai reikšmingas sumažėjimas, nors smegenų vėžio rizika taip pat buvo mažesnė propranololio grupėje. Šiuos duomenis patvirtina neseniai JAV atliktas klinikinis kiaušidžių vėžio tyrimas, kuriame pacientės buvo suskirstytos į tas, kurios nevartojo beta adrenoblokatorių, tas, kurios vartojo senesnius nespecifinius beta adrenoblokatorius (tokius kaip propranololis), ir tas, kurios vartojo naujesnio tipo selektyvius beta adrenoblokatorius, specifinius beta1 adrenerginiams receptoriams. Kiaušidžių vėžio pacienčių, nevartojančių beta adrenoblokatorių, medianinis išgyvenamumas buvo 42 mėnesiai, vartojančių beta1 selektyvius agentus – 38 mėnesiai, o vartojančių neselektyvius beta adrenoblokatorius (pvz., propranololį) medianinis išgyvenamumas buvo 95 mėnesiai (336).

Vicus Therapeutics, įsikūrusi Moristaume, Naujajame Džersyje, yra kompanija, kurianti kombinuotą gydymą, vadinamą VT-122, susidedantį iš „chronomoduliuotos“ propranololio (beta adrenoblokatorius, pirmą kartą patvirtintas FDA 1967 m.) ir etodolako (nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, pirmą kartą patvirtintas FDA 1991 m.) formuluotės. Abu vaistai yra nebepatentiniai ir prieinami kaip generikai. Vicus turi tris klinikinius tyrimus, registruotus clinicaltrials.gov: vienas, pradėtas 2007 m., tyrė VT-122 kaip kacheksijos gydymą

nesmulkialąstelinio plaučių vėžio pacientams ([NCT00527319](#)); kitas, pradėtas 2010 m., tiria

VT-122 kartu su sorafenibu hepatoceliulinei karcinomai ([NCT01265576](#)); trečias,

pradėtas 2013 m., tiria VT-122 progresuojančiam prostatos vėžiui ([NCT01857817](#)).

Neregistruotas clinicaltrials.gov yra tyrimas, pristatytas santraukos forma 2015 m. ASCO susitikime, lyginantis mažos dozės kasdienį temozolomidą (20 mg du kartus per dieną) su VT-122 arba be jo recidyvinei glioblastomai. 20 pacientų buvo priskirti vien mažos dozės temozolomidui, o kiti 21 pacientas buvo priskirti mažos dozės temozolomidui plius VT-122. Pacientų charakteristikos santraukoje nepateiktos, išskyrus Karnofsky balą, kuris buvo virš 60 (mediana) abiejose grupėse. Labiausiai pastebimas rezultatas buvo medianinis bendrasis išgyvenamumas 17,6 mėnesio mažos dozės TMZ + VT-122 grupėje, palyginti su tik 9,2 mėnesio mažos dozės TMZ grupėje. VT-122 grupėje buvo 5 visiškas atsakas (24 %) ir 12 atsakų iš viso (57 %), palyginti su atitinkamais 5 % ir 35 % skaičiais grupėje, gavusioje vien TMZ. Vienerių metų išgyvenamumo rodiklis buvo 67 % VT-122 grupėje ir 30 % su vien TMZ. Trombocitopenijos, neutropenijos ir anemijos dažnis buvo didesnis VT-122 grupėje. Statistinio reikšmingumo testai santraukoje nebuvo pateikti. Nors šioje santraukoje trūksta svarbios informacijos (įtraukimo kriterijai, pacientų charakteristikos, išgyvenamumo be progresavimo duomenys, statistinis reikšmingumas ir kt.), medianinis 17,6 mėnesio išgyvenamumas recidyvinei glioblastomai yra intriguojantis, o 9,2 mėnesio medianinis išgyvenamumas mažos dozės TMZ grupėje yra artimesnis vidurkiui recidyvinės glioblastomos tyrimuose.

Skydliaukės hormono T4 (tiroksino) slopinimas

Remiantis pastebėjimais apie ryšį tarp hipotiroidinės būklės (slopinotos skydliaukės funkcijos) ir geresnių rezultatų vėžio pacientams, žinomais bent nuo 1988 m., Aleck Hercbergs ir kolegos iš Cleveland Clinic atliko klinikinį tyrimą, paskelbtą 2003 m., kuriame 22 aukšto laipsnio gliomos pacientai buvo gydomi propiltiouracilu cheminiam hipotiroidizmui sukelti ir didelėmis tamoksifeno dozėmis (349). 15 pacientų turėjo glioblastomos

diagnozę, o likusieji buvo 3 laipsnio gliomos. Pusė pacientų (11 iš 22) pasiekė hipotiroidinę būklę, nors klinikinių hipotiroidizmo simptomų nebuvo pastebėta. Išgyvenamumo analizė nustatė, kad medianinis 11 hipotiroidinių pacientų išgyvenamumas buvo 10,1 mėnesio, o medianinis nehipotiroidinės grupės išgyvenamumas buvo tik 3,1 mėnesio. Pakoregavus dėl jaunesnio hipotiroidinių pacientų amžiaus, išgyvenamumas vis dar buvo ilgesnis hipotiroidinėje grupėje, su ribinio statistinio reikšmingumo rodikliu ($p=0,08$).

Vėliau, 2005 m., atrastos skydliaukės hormonų ląstelės paviršiaus receptoriai ant $\alpha\beta 3$ (alfaVbeta3) integrinų suteikė jų vėžį skatinančio poveikio mechanizmą (350). Šis konkretus integrinas linkęs būti pernelyg ekspresuojamas vėžinėse ląstelėse, o skydliaukės hormonų stimuliacija šio integrino lemia padidėjusią angiogenezę, navikinių ląstelių proliferaciją ir atsparumą apoptozei (351).

Po 2003 m. tyrimo publikavimo daugelis onkologų ir vėžio pacientų kreipėsi į Herbergs, todėl susidarė 23 pažengusio vėžio pacientų kohorta, neformaliai gydyta skydliaukės slopinimo terapija kartu su standartiniais gydymais (351). Pacientai, kurie vartojo sintetinį T4 dėl jau esamo hipotiroidizmo, buvo staigiai perkelti prie sintetinio T3 (Cytomel), ir trims iš šių pacientų buvo pastebėta greita ir ilgalaikė naviko remisija kartu su standartiniais gydymais. Likusiems pacientams buvo naudojamas metimazolas T4 lygiui sumažinti žemiau normos ribų, ir pacientai vėl gavo sintetinį T3 hormoną (Cytomel). To priežastis yra ta, kad nors T3 yra aktyvioji skydliaukės hormono forma, T4 afinitetas skydliaukės hormono receptoriui ant integrino yra didesnis nei T3, ir T4 yra stipresnis vėžinių ląstelių proliferacijos induktorius. T4 slopinimas ir T3 (Cytomel) papildymas todėl laikomas mažinančiu pagrindinį skydliaukės hormonų vėžį skatinantį poveikį, kartu vengiant klinikinių hipotiroidizmo simptomų, tokių kaip nuovargis.

Šiame tyrime dalyvavo keturi glioblastomos pacientai, įskaitant 67 metų vyrą su KPS 70 ir daline rezekcija, kuris išgyveno 36 mėnesius (3 metus), ir 64 metų vyrą su KPS 60, kuriam buvo atlikta tik biopsija ir kuris gyveno 48 mėnesius (4 metus). Abiejų šių pacientų tikėtinas išgyvenamumas buvo 10

mėnesių. Trečia glioblastomos pacientė moteris, 68 metų, turėjo žemą KPS – 40 ir išgyveno 8 mėnesius.

Keli pacientai buvo pašalinti iš tyrimo, kurie arba nepasiekė laisvojo T4 išsekvojimo, arba savanoriškai nutraukė gydymą (galbūt dėl naudos trūkumo suvokimo arba realaus naudos trūkumo). Todėl šiame tyrime pastebėtas 100 % atsako dažnis galbūt yra perdėtas, nors ilgas dviejų iš keturių pažengusios GBM pacientų išgyvenamumas tikrai rodo gydymo poveikį, nes vien standartiniai gydymai retai duoda tokius teigiamus rezultatus. Be to, Hercbergs *et al.* paskelbė atvejo aprašymą 64 metų paciento su regos kelio glioma, progresuojančia po standartinių gydymų, kuris reagavo į T4 išsekvojimą propiltiouracilu, po kurio sekė karboplatinės chemoterapija su 2,5 metų remisijos laikotarpiu ir bendruoju 4,5 metų išgyvenamumu (352).

II fazės klinikinis tyrimas, tiriantis T4 slopinimą metimazolu ir Cytomel (sintetiniu T3) kartu su standartiniu gydymu naujai diagnozuotai glioblastomai, pradėjo

pacientų įtraukimą Tel Avive, Izraelyje, 2016 m. pradžioje ([NCT02654041](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02654041)).

Melatoninas

Tai natūraliai gaminamas hormonas, išskiriamas epifizės, reguliuojantis organizmo paros ritmą. Jis dažniausiai vartojamas dėl lėktuvo laiko skirtumo ir nemigos. Jis lengvai prieinamas bet kurioje sveikos mitybos parduotuvėje ir daugelyje vaistinių. Jo vaidmuo gydant vėžį buvo pagrįstas prielaida, kad jis stiprina imuninę sistemą, o dabartinė hipotezė yra ta, kad jis sustiprina T pagalbininkų ląstelių aktyvumą. Neseniai taip pat buvo įrodyta, kad jis slopina angiogenezę (225). Jis taip pat gali turėti tiesioginį citotoksinį poveikį kai kurioms vėžinių ląstelių rūšims, ypač melanomos ląstelėms. Jis neturi žinomo toksinio šalutinio poveikio.

Klinikiniai melatonino naudojimo vėžiui gydyti tyrimai daugiausia buvo atliekami Italijoje, kur jis buvo naudojamas arba kaip vienas agentas po spindulinės terapijos, arba kartu su įvairiais chemoterapijos ar imunoterapijos režimais, dažniausiai interleukinu 2. Dalis tokių kombinacijų pagrindimo yra ta, kad jis sumažina chemoterapijos šalutinį

poveikį, ypač kraujo rodiklių atžvilgiu. Vienne iš klinikinių tyrimų (226) 30 GBM pacientų buvo atsitiktinai priskirti arba vien radioterapijai (n=16), arba radioterapijai kartu su 20 mg/dieną melatonino (n=14). Melatoninas buvo tęsiamas po radioterapijos pabaigos. Išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis pacientams, gaunantiems melatoniną. Kalbant apie vienerių metų išgyvenamumo rodiklius, 6/14 pacientų, gavusių melatoniną, buvo gyvi, o tik 1/16 pacientų be melatonino buvo gyvas.

Šis GBM tyrimas apėmė palyginti nedidelį pacientų skaičių, todėl poveikis turėtų būti laikomas preliminarium, kol bus atliktas didesnis tyrimas. Tačiau panašūs rezultatai buvo gauti panašios struktūros tyrime dėl melatonino vartojimo pažengusiam plaučių vėžiui (227). Kaip ir GBM tyrime, žymus išgyvenamumo rodiklio padidėjimas buvo pastebėtas pacientams, gaunantiems melatoniną.

Iki šiol buvo atlikta bent tuzinas II fazės klinikinių tyrimų, naudojant melatoniną arba vieną, arba kartu su kitais agentais, ir penki III fazės tyrimai, kuriuose pacientai buvo atsitiktinai priskirti melatonino arba tam tikros kontrolinės grupės grupei. Dauguma jų buvo palyginti nedideli ir apėmė pacientus terminalinėse ligos stadijose, o tai galbūt yra priežastis, kodėl amerikiečių onkologai daugiausia jų nepaisė. Tačiau kai kurie tyrimai buvo gerokai didesni ir, atrodo, palieka mažai abejonių, kad melatoninas reikšmingai padidina chemoterapijos efektyvumą. Vienas didžiausių randomizuotų klinikinių tyrimų apėmė 250 pacientų su pažengusiu metastaziniu įvairių tipų vėžiu (228). Pacientai buvo atsitiktinai priskirti vien chemoterapijai (naudojant skirtingas chemoterapijas skirtingiems vėžio tipams) arba chemoterapijai plius 20 mg melatonino per dieną. Objektivi naviko regresija įvyko 42 (įskaitant 6 visiškas regresijas) iš 124 pacientų, gaunančių melatoniną, bet tik 19/126 (su nuli visišku regresijų) kontrolinių pacientų. Panašus skirtumas buvo pastebėtas ir išgyvenamumo rodiklyje: 63/124 melatoniną gaunančiųjų buvo gyvi po vienerių metų, o tik 29/126 buvo gyvi iš gaunančiųjų vien chemoterapiją. Kitas tyrimas, apėmęs 100 pacientų su metastaziniu nesmulkiaūstelinu plaučių vėžiu (229), palygino vien chemoterapiją su chemoterapija kartu su melatoninu. Su vien chemoterapija 9 iš 51 paciento turėjo dalinę naviko regresiją, o 17 iš 49 chemo + melatonino pacientų turėjo arba visišką (n=2), arba dalinę (n=15) regresiją. Dvidešimt procentų vien chemo pacientų išgyveno vienerius

metus ir nulis – dvejus metus, o atitinkami skaičiai chemo + melatonino grupei buvo 40 % ir 30 %. Melatoninas ne tik padidino chemoterapijos efektyvumą, bet ir reikšmingai sumažino jos toksiškumą.

Didžiausioje ataskaitoje dalyvavo 370 pacientų, suskirstytų į tris skirtingus vėžio tipus: plaučių vėžys (nesmulkialąstelinis), kolorektalinis vėžys ir skrandžio vėžys (230). Apibendrinant visus tris tipus, atsako dažnis (pacientų su naviko regresija procentas) buvo 36 % gydytiems chemoterapija ir melatoninu, palyginti su 20 % gydytiems vien chemoterapija. Atitinkami dvejų metų išgyvenamumo rodikliai buvo 25 % ir 13 %. Melatonino nauda buvo pastebėta visiems trimis įtrauktiems vėžio tipams. Be to, pacientai, gaunantys melatoniną, turėjo mažiau šalutinių poveikių.

Šie tyrimai palieka mažai abejonių, kad melatonino poveikis yra kliniškai reikšmingas. Be to, neseniai atliktas tyrimas parodė, kad naudojant daugialypius epifizės sekrecijos komponentus vietoj vien melatonino, klinikinis efektyvumas dar labiau padidėja (231). Viena pastaba dėl melatonino vartojimo yra ta, kad neseniai atliktas randomizuotas tyrimas palygino spindulinę terapiją metastaziniam smegenų vėžiui su melatoninu ir be jo ir nerado melatonino naudos (232). Atsižvelgiant į tai, kad beveik visi melatonino naudojimą pagrindžiantys įrodymai atsirado jį pridedant prie chemoterapijos, gali būti, kad jis neteikia naudos pridedant prie spindulinės terapijos, galbūt dėl stiprių antioksidantinių savybių.

Vitaminas D

Daugybė laboratorinių tyrimų parodė, kad vitaminas D yra labai citotoksinis vėžinėms ląstelėms dėl kelių skirtingų mechanizmų (nors vadinamas vitaminu, teisingiau jį būtų laikyti hormonu). Nors dauguma tyrimų buvo sutelkti į jo gebėjimą aktyvuoti genus, kurie skatina vėžines ląsteles diferencijuotis į brandžias ląsteles, buvo nustatyti ir kiti poveikiai, įskaitant ląstelių ciklo reguliavimą, insulinui panašaus augimo faktoriaus slopinimą ir angiogenezės slopinimą (246). Tačiau kalcitriolio formos vitaminas D nėra lengvai naudojamas vėžio gydymui, nes dozės, sukeliančios priešvėžinį poveikį, taip pat sukelia hiperkalcemiją, kuri gali būti gyvybei pavojinga (pagrindinė vitamino D funkcija yra reguliuoti

kalcio absorbciją ir rezorbciją iš kaulų ir dantų). Tačiau kaip ir daugelio vitaminų/hormonų atveju, bendrinis pavadinimas reiškia ne konkrečią cheminę struktūrą, o susijusių molekulių šeimą, kuri gali turėti skirtingų įvairių savybių. Vitamino D atveju keletas šių variantų (paprastai vadinamų analogais) parodė, kad efektyviai slopina vėžinių ląstelių augimą be tokio pat toksinės hiperkalcemijos laipsnio. 2002 m. straipsnyje *Journal of Neurooncology* (247) 10 pacientų su glioblastoma ir vienas su III laipsnio AA naviku gavo vitamino D formą, vadinamą alfakalcidoliu, 0,04 mikrogramų/kg per dieną doze, kuri nesukėlė reikšmingos hiperkalcemijos. Medianinis išgyvenamumas buvo 21 mėnuo, o trys iš vienuolikos buvo ilgalaikiai išgyvenusieji (daugiau nei 5 metai). Nors reagavusių į gydymą pacientų procentas nebuvo didelis, tai, kad bet koks palyginti netoksiškas gydymas gali sukelti bet koki ilgalaikių išgyvenusiųjų skaičių, yra pastebėtina. Taip pat yra pagrįstų priežasčių manyti, kad vitaminas D yra sinerginis su retinoidais, tokiais kaip Accutane (248). Jo efektyvumas taip pat padidėja esant deksametazonui (249) ir įvairiems antioksidantams, ypač karnozinei rūgščiai, bet taip pat likopinui, kurkuminui, silibininui ir seleniui (250).

Alfakalcidolis nėra prieinamas JAV, bet prieinamas Europoje ir Kanadoje. JAV gyventojams galima jį įsigyti iš įvairių internetinių parduotuvėlių. Taip pat reikia pažymėti, kad yra prieinami keli kiti vitamino D analogai, kurie taip pat turi gerokai sumažintą hiperkalceminį poveikį. Vienas iš jų, parikalcitolis, buvo sukurtas prieskydinės liaukos sutrikimui gydyti ir neseniai buvo kelių eksperimentinių tyrimų (251, 252, 253) objektas, kurie parodė, kad jis yra labai citotoksinis daugeliui skirtingų vėžio tipų. Atsižvelgiant į tai, kad kitos vitamino D formos buvo parodytos kaip labai citotoksinės glioblastomos ląstelėms ir kad gliomos ląstelės turi vitamino D receptorių, tikėtina, kad parikalcitolis turėtų būti veiksmingas ir glioblastomai. Deja, jo įprastą vartojimą apsunkina tai, kad jis prieinamas tik intraveninei injekcijai skirta forma.

Dažniausia vitamino D3 versija, randama sveikos mitybos parduotuvėse, yra cholekalciferolis, kuris yra kalcitriolio – organizmo naudojamos vitamino D formos – pirmtakas. Neseniai atliktas cholekalciferolio tyrimas su prostatos vėžio pacientais, kurių liga progresavo po standartinės terapijos (254), rodo, kad ši įprastinė vitamino D3 forma gali būti kliniškai naudinga.

Penkiolika pacientų, kuriems nepavyko standartiniai gydymai, gavo 2000 TV per dieną. PSA lygis sumažėjo arba liko toks pat devyniems pacientams, o likusiems buvo nustatytas patikimas PSA didėjimo tempo sumažėjimas. Jokie pacientai nepranešė apie gydymo šalutinius poveikius.

Kadangi vitamino D kiekis serume neseniai buvo parodytas kaip atvirkščiai susijęs su vėžio dažniu, pastaruoju metu vyko nemažai diskusijų apie toksinę dozę. Dozės, siekiančios 5000–10 000 TV per dieną, atrodo saugios. Pastaruoju metu tapo įprasta moterims, kenčiančioms nuo osteoporozės su žemu vitamino D lygiu, skirti net 50 000 TV per dieną trumpiems laikotarpiais. Vis dėlto svarbu pažymėti, kad visos vitamino D formos retkarčiais gali sukelti pavojingą kalcio kiekį serume, iš dalies dėl didelio jų poveikio variabilumo tarp individų. Todėl svarbu stebėti kalcio kiekį kraujyje, ypač nustatant netoksinę dozę.

6. Vaistai, iš pradžių sukurti kitiems tikslams (perprofiluoti

vaistai)

Yra daugybė vaistų, kurie iš pradžių buvo sukurti įvairiems skirtingiems tikslams, tačiau vėlesni laboratoriniai tyrimai parodė, kad jie turi reikšmingų priešvėžinių savybių. Kadangi šie seni vaistai yra naudojami jau daugelį metų, turi gerai apibrėžtus toksiškumo profilius ir paprastai yra pigesni, nes jiems nebegalioja patentai, jie siūlo galimybę padidinti dabartinio standartinio gydymo naudą be reikšmingo papildomo toksiškumo. Tačiau kadangi jų FDA patvirtinimas yra skirtas kitiems tikslams, daugelis, jei ne dauguma neuroonkologų, nenoriai naudojami galima jų nauda kaip gydymo kokteilio sudedamosiomis dalimis. Kai kurie iš šių vaistų buvo tirti kaip atskiri agentai smegenų vėžio gydymui, o kai kurie taip pat buvo derinami su dabar standartiniu Stupp protokolu.

Accutane (isotretinoin, 13-cis retinoic acid)

Kai Temodar buvo derinamas su accutane, retinoidu, naudojamu aknės gydymui (taip pat žinomu kaip 13cisretinoinė rūgštis, arba isotretinoin),

PFS6 (recidyviniams navikams) pagerėjo nuo 21% istorinės Temodar vienai reikšmės iki 32% (96).

Priešingai nei pagerėjimas klinikiniuose rezultatuose, kai accutane buvo derinamas su Temodar recidyviniams navikams, klinikinis tyrimas su naujai diagnozuotais pacientais, derinęs Temodar su accutane, davė mažiau įspūdingus rezultatus (97). Penkiasdešimt penki vertintini pacientai vartojo ir accutane, ir mažos dozės Temodar spindulinės terapijos metu, po to skiriant pilnos dozės Temodar + accutane, ir gavo medianinį išgyvenamumą tik 57 savaites bei dvejų metų išgyvenamumą 20%, abu žemesnius nei išgyvenamumo rodikliai iš didelio klinikinio tyrimo su tuo pačiu protokolu, naudojusių Temodar be accutane. Antras retrospektyvinis klinikinis tyrimas Kanadoje (98), derinęs accutane su Temodar naujai diagnozuotiems pacientams, davė medianinį išgyvenamumą 15,1 mėnesio ir dvejų metų išgyvenamumą 26,7%, abu panašius į Temodar naudojimo atskirai rezultatus.

Nors atrodo, kad accutane nepagerina rezultatų, kai pridedamas prie standartinio Temodar protokolo, jis vis dėlto turi aktyvumo kaip atskiras agentas. II fazės klinikinis tyrimas, vertinęs accutane recidyviniams gliomoms, buvo atliktas M. D. Anderson smegenų navikų centre (99). Medianinis išgyvenamumas buvo 58 savaitės glioblastomos pacientams ir 34 savaitės III laipsnio gliomoms. Sujungus abu navikų tipus (43 vertintini pacientai), 3 pasiekė dalinę naviko regresiją, 7 turėjo mažas regresijas ir 13 turėjo naviko stabilizavimą. Išsamesnis pranešimas, naudojęs accutane su 86 glioblastomos pacientais su recidyviniais navikais, buvo mažiau įspūdingas (100). Medianinis išgyvenamumas nuo gydymo pradžios buvo 25 savaitės, o PFS6 buvo 19%. Accutane dabar M. D. Anderson naudojamas kaip „palaikomoji terapija“ pacientams po pradinio gydymo spinduline terapija ar tradicine chemoterapija. Jis taip pat buvo naudojamas Vokietijoje pacientams, kurie turėjo visišką atsaką į kitus gydymo būdus, kaip palaikomoji terapija (101). Pagrindiniai šalutiniai poveikiai buvo sausa oda, skilę lūpų kampučiai ir galvos skausmai, nors retkarčiais pasitaikydavo ir kepenų toksiškumas. Kraujo lipidų lygio padidėjimas dažnai pasitaiko, neretai reikalaujant priešcholesterolinių vaistų, tokių kaip Lipitor. Accutane taip pat gali sukelti sunkius apsigimimus, jei vartojamas nėštumo metu.

Nors įvairūs duomenys dabar rodo, kad accutane neturėtų būti derinamas su chemoterapija (pavyzdžiui, žr. diskusiją toliau šiame skyriuje, pavadintą *3 perprofiluotų vaistų ir Temodar tyrimas*), keletas tyrimų su įvairiais vėžio tipais, įskaitant kasos, kiaušidžių, storosios žarnos ir melanomą (nors dar ne su smegenų navikais), rodo, kad jis gali būti labai veiksmingas pacientams, kurie gerai reaguoja į pradinį gydymo protokolą. Tai ypač aktualu GBM pacientams, turintiems švarių MRT rezultatų po operacijos arba po gydymo spinduline terapija ir chemoterapija. Protokolo su kiaušidžių vėžiu pavyzdys apėmė 65 pacientės, gavusias standartinį gydymą taksanu ir platinos vaistu (316). Po vienerių metų standartinio gydymo tos, kurios gavo naudos, buvo perkeltos į palaikomąjį gydymą podiniu mažos dozės IL2 ir geriamuoju 13 cRA 0,5 mg/kg doze. Šis planas buvo tęsiamas vienerius metus, po to dozavimo dažnumas buvo palaipsniui mažinamas. Pacientės, gavusios šį gydymo planą, turėjo medianinį PFS 23 mėnesius ir medianinį išgyvenamumą 53 mėnesius. Tuo pačiu metu įvairūs imuninės funkcijos rodikliai (limfocitų skaičius, NK ląstelių skaičius) buvo reikšmingai pagerinti, o VEGF lygis reikšmingai sumažėjo, atspindint angiogenezės sumažėjimą.

Celebrex (ir kiti NVNU)

Kelių tipų kancerogenezėje dalyvauja uždegiminis procesas. Kai prieš uždegiminius vaistus, tokie kaip aspirinas ar ibuprofenas, vartojami reguliariai, storosios žarnos vėžio dažnis sumažėja net 50%. Šis reikšmingas efektyvumas paskatino tirti šios naudos mechanizmus. Vienas uždegiminio proceso komponentų yra angiogenezė, kuri dabar laikoma kritiniu vėžio augimo komponentu. COX2 fermentai atlieka svarbų vaidmenį uždegime, todėl COX2 inhibitoriai turėtų mažinti angiogenezę ir slopinti naviko augimą. Daugelis nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) yra žinomi kaip COX2 inhibitoriai, tačiau dauguma jų (pvz., ibuprofenas) taip pat slopina COX1 fermentus, kurie yra būtini sveikam skrandžio gleivinės palaikymui, todėl daugelis NVNU vartotojų galiausiai ima jų netoleruoti. Todėl pastaruoju metu daug dėmesio buvo skirta naujiems COX2 inhibitoriams, tokiems kaip Celebrex, kurie buvo sukurti siekiant išvengti COX1 slopinimo artrito gydymui. Kadangi angiogenezės slopinimas yra vienas pagrindinių naujų požiūrių į vėžio gydymą, kai kurie onkologai pradėjo pridėti Celebrex prie savo įprastinių gydymo protokolų,

remdamiesi laboratoriniais radiniais, kad COX2 inhibitoriai slopina naviko augimą. Pastarųjų metų Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (ASCO) susitikimuose buvo paskelbta įvairių klinikinių tyrimų, kuriuose vienas ar kitas COX2 inhibitorius buvo derinamas su įprastine spindulne terapija, chemoterapija ir naujais tiksliniais gydymais. Didžioji dauguma jų buvo 2 fazės klinikiniai tyrimai, kurie turėjo tik istorines kontrolines grupes su įprastiniu gydymu vienam, siekiant įvertinti pridėtų COX2 inhibitorių vertę, tačiau dauguma jų padarė išvadą, kad atrodo esąs reikšmingas poveikis. Kai kurie didesni randomizuoti klinikiniai tyrimai (115, 116) parodė reikšmingus rezultatų pagerėjimus, kai celebrex buvo pridėtas prie standartinių chemoterapijos protokolų, tačiau kiti nerado naudos.

Buvo paskelbti du klinikiniai tyrimai, kuriuose celebrex buvo naudojamas gliomų gydymui. Klinikiniame tyrime, atliktame bendrai kelių Niujorko ligoninių, Temodar buvo derinamas su celebrex (117). Iš 46 tyrimo pacientų (37 su GBM), PFS6 buvo 35%. Tačiau taip pat buvo naudojamas neįprastas Temodar tvarkaraštis, todėl neaišku, ar rezultatai buvo dėl naujo tvarkaraščio, ar dėl celebrex. Celebrex taip pat buvo derinamas su CPT11 (118), chemoterapijos agentu, plačiai naudojamu storosios žarnos vėžiui, pacientams su recidyviniais navikais, ir davė PFS6 reikšmę 25%.

Dėl nedidelio NVNU toksiškumo pastaruoju metu buvo nemažai tyrimų, tiriančių jų klinikinio poveikio mechanizmus. Jei pradiniuose tyrimuose daugiausia dėmesio buvo skiriama šios vaistų klasės antiangiogeninėms savybėms, buvo nustatyti keli kiti mechanizmai, įskaitant įvairių imuninės sistemos aspektų stiprinimą ir genų, neleidžiančių pažeistoms ląstelėms patirti apoptozę, slopinimą (119). Svarbu pažymėti, kad daugelis mechanizmų, kuriais veikia NVNU, yra stipriai susiję su aukšto laipsnio gliomų augimu, o ciklooksigenazės fermento, kuris yra COX2 inhibitorių taikiny, ekspresija stipriai koreliuoja su glioblastomos navikų proliferacijos greičiu ir atvirkščiai koreliuoja su išgyvenamumu (120, 121).

Chloroquine ir Hydroxychloroquine

Tyrimų serijoje, atliktoje Meksiko mieste (23, 24, 25), pacientai gavo tradicinį chemoterapijos agentą BCNU su 150 mg kasdienine chloroquine doze arba be jos (atitinkanti 250 mg chloroquine fosfato). Rezultatai buvo

tokie: pacientų, gavusių chloroquine, medianinis išgyvenamumas buvo 25–33 mėnesiai, o gavusių tik BCNU – 11 mėnesių. Chloroquine naudota doze neturėjo aptinkamo toksiškumo. Kadangi BCNU citotoksinis mechanizmas yra panašus į Temodar, atrodo tikėtina, kad chloroquine turėtų padidinti Temodar efektyvumą, nors tai dar nebuvo įrodyta. Vienas iš kelių mechanizmų, kuriais chloroquine padaro chemoterapiją efektyvesnę, yra tai, kad jis slopina autofagiją – viduląstelinį procesą, kurio metu ląstelė virškina kai kurias savo vidines dalis, kad galėtų atitaisyti chemoterapijos sukeltą žalą.

Nuvylė daugiacetris I/II fazės tyrimas, tikrinęs hydroxychloroquine (kuris nuo chloroquine skiriasi tik viena hidroksilgrupe) pridėjimą prie standartinės radiochemoterapijos naujai diagnozuotai glioblastomai – jis neparodė jokio išgyvenamumo pagerėjimo, palyginti su istoriniais vidurkiais. I fazės saugumo ir toksiškumo tyrime visiems 3 tiriamiesiems, gavusiems 800 mg/d hydroxychloroquine kartu su chemoradiacija, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio neutropenija ar trombocitopenija, ir 600 mg/d buvo nustatyta kaip didžiausia toleruojama dozė. 76 pacientai buvo gydomi šia doze 2 fazės kohortoje. Autofagijos slopinimas (siūlomas veikimo mechanizmas) nebuvo nuosekliai pasiektas esant šiai dozei, o pacientų išgyvenamumas (medianinis OS 15,6 mėnesio, dvejų metų išgyvenamumas 25%) nebuvo pagerintas, palyginti su istorinėmis kontrolinėmis grupėmis. Tyrimas padarė išvadą, kad hydroxychloroquine buvo neveiksmingas šiame kontekste esant didžiausiai toleruojamai dozei (304).

Naujausi ikiklinikiniai darbai (305) parodė padidėjusį priklausomumą nuo autofagijos ir jautrumą chloroquine gydymui EGFR peregspresuojančiose gliomos ląstelėse, ir bet kokie būsimi tyrimai su chloroquine aukšto laipsnio gliomoms galėtų gauti naudos iš pogrupių analizės pagal EGFR statusą.

Cimetidine (Tagamet)

Stiprus kandidatas netoksiškam priedui prie standartinio gydymo yra senas skrandžio rūgšties vaistas cimetidine (prekinis pavadinimas Tagamet). Nors dar nėra paskelbtų klinikinių tyrimų su smegenų vėžiu, labai įspūdingi rezultatai buvo gauti naudojant jį su storosios žarnos vėžiu (132), pagrindžiant tuo, kad jis sumažina ląstelių migraciją (ir taip naviko plitimą

už pradinės vietos) paveikdamas kritinius genus, kontroliuojančius ląstelių adhesiją. Jo naudojimą patvirtina naujausias eksperimentinis tyrimas su pelėmis, kurioms buvo implantuoti glioblastomos navikai ir kurios gavo arba temozolomide, arba temozolomide + cimetidine (133).

Išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis pastarojoje grupėje. Vienas svarbus įspėjimas dėl cimetidine yra tai, kad jis gali sąveikauti su daugybe kitų vaistų jų metabolizmo kepenyse atžvilgiu, taip paveikdamas jų efektyvią koncentraciją.

Clomipramine (chlorimipramine)

Šis senas FDA patvirtintas vaistas pirmiausia buvo naudojamas depresijos gydymui, o dabar taip pat ir obsesiniams-kompulsiniams neurozėms gydyti. Jo kaip gliomų gydymo priemonės pagrindimas yra tai, kad jis selektyviai slopina mitochondrijų funkciją gliomos ląstelėse, palikdamas normalias ląsteles nepaveiktas, todėl gliomos ląstelės patiria apoptozę (programuotą ląstelių mirtį). 2005 m. ASCO susitikime buvo pristatytas (122) klinikinis tyrimas, vertinęs jo naudojimo rezultatus 27 pacientams su aukšto laipsnio gliomomis (GBM ir 3 laipsnio navikų pasiskirstymas nebuvo nurodytas santraukoje, kaip ir pacientų klinikinė anamnezė). Chlorimipramine buvo pridėtas prie jų įprastinio gydymo dozėmis nuo 25 mg per dieną, didinant iki 150 mg per dieną. Medianinis išgyvenamumas buvo 27 mėnesiai; 20 iš 27 pacientų parodė dalines naviko regresijas. Tai atrodo kaip perspektyvus naujas gydymas, nors papildomi tyrimai su detalesniu rezultatų pristatymu aiškiai reikalingi. Įdomi chlorimipramine detalė yra tai, kad laboratoriniai tyrimai parodė, jog jis stipriai potencijuoja gleevec toksiškumą gliomos ląstelėms (123).

Dichloroacetate (DCA)

Šis paprastas cheminis junginys buvo naudojamas vaikų laktacidozei, mitochondrijų sutrikimui, kontroliuojančiam ląstelės energijos gamybą, gydyti. Jo naudojimas vėžio gydymui remiasi Warburg efektu – atradimu, kad vėžinės ląstelės daug dažniau naudoja anaerobinį metabolizmą, labai neefektyvų procesą, net esant pakankamai deguonies. DCA veikia mitochondrijų membraną, taip slopindamas anaerobinį metabolizmą, dėl ko pasikeičia ląstelės mikroaplinka ir vėžinės ląstelės gali žūti.

Kadangi DCA yra paprastas cheminis junginys, jį galima lengvai pagaminti, todėl ankstyvi eksperimentiniai pranešimai apie jo efektyvumą prieš vėžį paskatino daugelį vėžiu sergančių pacientų vartoti jį savarankiškai. Tik neseniai buvo paskelbtas klinikinio tyrimo pranešimas, kuris, atrodo, patvirtina ankstesnius laboratorinius rezultatus (124). Grupė iš Albertos, Kanados, pranešė apie penkių GBM pacientų rezultatus – trijų su recidyviniais navikais net po kelių gydymo formų ir dviejų naujai diagnozuotų – kurie gavo DCA kartu su standartiniu temozolomide protokolu. Vienas iš trijų recidyvinių navikų pacientų mirė po trijų mėnesių dėl masinės edemos nuo labai didelio naviko, buvusio prieš DCA gydymą. Visi kiti buvo gyvi stebėjimo laikotarpio pabaigoje, praėjus 18 mėnesių nuo terapijos pradžios. Pacientai buvo gydomi pradine geriamąja doze 12,5 mg/kg du kartus per dieną, didinama iki 25 mg/kg du kartus per dieną. Vienintelis akivaizdus reikšmingas toksiškumas buvo periferinė neuropatija, kuri buvo grįžtama. Dozės 6,25 mg/kg du kartus per dieną nesukėlė neuropatijos. Autoriai pažymėjo, kad serumo koncentracijai pasiekti terapines koncentracijas prireikė 2–3 mėnesių. Svarbus naujausias laboratorinis radinys, naudojant implantuotas GBM ląsteles pelės ksenografo modelyje, parodė dramatišką sinergiją tarp DCA ir Avastin su nuosekliu pagrindimu, kodėl tokia sinergija turėtų atsirasti (125).

Disulfiram (Antabuse)

Šis senas vaistas buvo naudojamas dešimtmečius alkoholio vartojimo prevencijai. Didelis kiekis tyrimų Vokietijoje parodė, kad jis taip pat turi keletą priešvėžinių savybių. GBM gydymo atžvilgiu vienas jo mechanizmų yra glikoproteinų siurblių, kurie išstumia chemoterapijos agentus iš ląstelės kūno, kol šie dar nespėjo būti veiksmingi, blokavimas. Jis taip pat slopina MGMT fermentą, leidžiantį ląstelei atitaisyti gydymo žalą prieš ląstelei patiriant apoptozę (programuotą ląstelių mirtį), ir metaloproteinazės aktyvumą, kuris yra pagrindinis mechanizmas, kuriuo GBM ląstelės įsiveržia į gretimuosius audinius. Galbūt svarbiausia – jis taip pat slopina kamieninių ląstelių augimą, kurios dabar laikomos pagrindiniu gydymo nesėkmių šaltiniu. Kai alkoholis nevartojamas, jo toksiškumas yra minimalus. Taip pat yra įrodymų, kad jo priešvėžiniai poveikiai yra potencijuojami tuo pačiu metu vartojant vario gliukonatą, įprastą maisto papildą.

Disulfiram šiuo metu tiriamas I fazės farmakodinamikos tyrime Vašingtono universitete, Sent Luise, Misūrio valstijoje. Šis tyrimas turi dvi atšakas: vienoje atšakoje pacientams skiriama viena iš dviejų disulfiram dozių (500 mg arba 1000 mg) kasdien, pradedant kartu su mėnesiniais temozolomide ciklais; antroje atšakoje 6 mg vario gliukonato skiriama kartu su disulfiram ir temozolomide. Pirmosios atšakos (disulfiram ir temozolomide be vario) rezultatai buvo paskelbti Journal of NeuroOncology 2016 m. pradžioje (332). Dvylika pacientų buvo įvertinti: septyni 500 mg disulfiram dozėje per dieną ir penki pacientai 1000 mg per dieną. Du iš septynių pacientų 500 mg kohortoje nutraukė disulfiram po 55 ir 80 dienų dėl delyro ir periferinės motorinės neuropatijos. Du iš penkių pacientų 1000 mg per dieną kohortoje patyrė 3 laipsnio delyrą po 15 dienų vartojant disulfiram, ir didžiausia toleruojama disulfiram dozė kartu su adjuvantiniu temozolomide buvo nustatyta 500 mg per dieną. Tyrimo farmakodinaminis galutinis taškas buvo proteasomų slopinimas, ir buvo aptiktas nedidelis proteasomų aktyvumo sumažėjimas pacientų pilname kraujyje 4 savaitę (vidutiniškai 5% slopinimas 500 mg dozei ir vidutiniškai 11% slopinimas 1000 mg dozei). Analizės metu 9 iš 12 pacientų buvo patyrę ligos progresavimą. Tyrimo atšakos, gavusios vario gliukonatą kartu su disulfiram, rezultatai dar nebuvo paskelbti.

Keppra (levetiracetam)

Keppra (levetiracetam) buvo patvirtintas FDA 1999 m. kaip prieštraukulinis vaistas, ir nuo to laiko šis vaistas tapo bene dažniausiai skiriamu agentu traukulių prevencijai smegenų navikų pacientams. Laboratoriniai tyrimai parodė, kad Keppra gali slopinti DNR taisymo fermento MGMT aktyvumą ir padidinti glioblastomos ląstelių jautrumą temozolomide chemoterapijai (206). Be to, retrospektyviniai tyrimai naujai diagnozuotų glioblastomos pacientų rodo, kad Keppra vartojimas chemoterapijos metu gali reikšmingai padidinti išgyvenamumą be progresavimo ir bendrąjį išgyvenamumą. Viename tokiaame Korėjos tyrėjų tyrime (323), 58 glioblastomos pacientai, gavę Keppra mažiausiai tris mėnesius temozolomide chemoterapijos metu, buvo palyginti su 45 pacientais, gavusiais standartinį gydymą be ilgalaikio Keppra vartojimo. Pacientai, gavę Keppra chemoterapijos metu, turėjo medianinį išgyvenamumą be progresavimo 9,4 mėnesio prieš 6,7 mėnesio grupėje, nevartojusioje Keppra – labai reikšmingas skirtumas (HR=0,42,

$p=0,004$ daugiavariantėje analizėje). Taip pat bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis pacientams, vartojantiems Keppra: medianinis OS buvo 25,7 mėnesio prieš 16,7 mėnesio pacientams, nevartojantiems Keppra ($HR=0,31$, $p<0,001$). Ar akivaizdus išgyvenamumo pranašumas pacientams, vartojantiems Keppra standartinės chemoterapijos metu, yra ribotas pacientams su nemetilintu MGMT statusu, dar reikia nustatyti.

Protonų siurblio inhibitoriai

Visų tipų vėžinės ląstelės klesti rūgščioje aplinkoje. Jos taip pat gamina didelius kiekius pieno rūgšties dėl jų priklausomybės nuo anaerobinio metabolizmo. Protonų siurbliai yra kritiškai svarbūs viduląstelinės rūgšties išstūmimui į tarpląstelinę mikroaplinką. Protonų siurblio inhibitoriai, sukurti rėmeniui dėl skrandžio rūgšties pertekliaus, gali sutrikdyti šį išstūmimą ir taip slopinti naviko augimą. Įvairūs naujausi įrodymai rodo, kad vėžinių ląstelių išankstinis apdorojimas PPI padaro ląsteles daug jautresnes citotoksiniams vaistams (19), taip pat ir DCA (126). Svarbu, kad poveikis pasireiškia tik tada, kai PPI pradamas prieš gydymą, nes protonų siurbliui visiškai nuslopinti prireikia 1–3 dienų. PPI klinikinio poveikio (in vivo) įrodymų suteikia naminių šunų ir kačių, sergančių įvairiais vėžio tipais, tyrimas. Trisdešimt keturi katės ir šunys, gavę lansoprazolę (Prevacid) prieš įprastą chemoterapiją, buvo palyginti su 17 šunų ir kačių, gavusių tik chemoterapiją (127). Dvidešimt trys pacientai, gavę PPI, turėjo visišką ar dalinį atsaką, o likusieji turėjo stabilią ligą ir pagerėjusią gyvenimo kokybę. Iš pacientų, gavusių tik chemoterapiją, tik 3 (17%) turėjo dalinį atsaką (trumpalaikį) ir likusieji mirė nuo progresuojančios ligos per du mėnesius.

Protonų siurblio inhibitorių klinikinį efektyvumą žmonėms patvirtina Kinijos tyrimas dėl metastazavusio krūties vėžio (128), kuris palygino įprastą chemoterapiją vieną su chemoterapija kartu su 100 mg nexium du kartus per dieną arba su 80 mg nexium du kartus per dieną. Medianinės PFS reikšmės buvo 7,5 mėnesio gavusiems tik chemoterapiją, 9,5 mėnesio gavusiems 100 mg dozę ir 10,9 mėnesio gavusiems 80 mg dozę. Didesnė PFS reikšmė su mažesne nexium doze rodo, kad net mažesnės dozės taip pat galėtų būti veiksmingos.

Tamoxifen

Šis vaistas yra gerai žinomas dėl jo naudojimo krūties vėžio gydymui. Jo veikimo būdas – konkuruoti su estrogenų receptorių, taip sumažinant estrogeno gebėjimą veikti kaip augimo faktorius kancerogenezei. Šis veikimo būdas mažai susijęs su tamoxifen gebėjimu veikti kaip terapinis agentas gliomoms. Poveikis gliomai vietoj to yra dėl to, kad tamoxifen yra proteinkinazės C aktyvumo inhibitorius – viduląstelinio fermento, dalyvaujančio gliomos ląstelių proliferacijoje. Proteinkinazė C dabar taip pat žinoma kaip turinti reikšmingą vaidmenį stimuliuojant angiogenezę. Norint gauti PKC aktyvumo slopinimą ir taip sulėtinti ar sustabdyti vėžinių ląstelių augimą, naudojamos labai didelės tamoxifen dozės, priešingai nei jo naudojimas krūties vėžiui. Tipinė dozė krūties vėžiui yra 10–20 mg per dieną, o gliomoms naudota dozė svyravo nuo 160 iki 240 mg per dieną. Ši didelė dozė yra potencialiai problemiška ir iš tiesų turi šalutinių poveikių. Svarbiausias yra padidėjusi kraujo krešulių rizika. Moterims taip pat yra padidėjusi gimdos vėžio rizika, o vyrams dažnos problemos yra impotencija ir libido praradimas. Svorio augimas yra dar vienas reikšmingas šalutinis poveikis. Tačiau bendrai tokie šalutiniai poveikiai yra švelnesni, palyginti su tradicine chemoterapija.

II fazės klinikinis tyrimas (102), vertinęs tamoxifen poveikį pacientams su recidyvinėmis gliomomis, sukėlė naviko regresiją 25% pacientų ir naviko augimo stabilizavimą papildomiems 20% pacientų. Pacientų, reagavusių į gydymą, procentas buvo didesnis su III laipsnio astroцитomomis nei su GBM pacientais. Medianinis išgyvenamumas nuo tamoxifen gydymo pradžios buvo 16 mėnesių III laipsnio navikams ir 7,2 mėnesio glioblastomoms. Tai galbūt atrodo kaip minimali nauda (recidyvinių glioblastomų išgyvenamumas paprastai svyruoja nuo 3 iki 7 mėnesių, kai naudojama antros linijos chemoterapija), tačiau taip pat reikia pažymėti, kad dalis tų, kurie turėjo regresiją ar stabilizavimą, turėjo ilgesnį nei dvejų metų išgyvenamumą. Taigi tiems „atsakiusiems“ tamoxifen suteikė didelę naudą.

Tamoxifen buvo tirtas kaip atskiras agentas kartu su spindulne terapija klinikiniame tyrime su 77 naujai diagnozuotais GBM 80 mg/msq. doze

(103). Medianinis išgyvenamumas buvo 11,3 mėnesio, akivaizdžiai ne geresnis nei tyrimuose su spindulne terapija vien. Čia ilgalaikis išgyvenamumas nebuvo akivaizdus, nes tik 9% pacientų gyveno ilgiau nei dvejus metus.

Tamoxifen taip pat buvo naudojamas kartu su tradicine chemoterapija, nes jis turėtų principaliai sumažinti chemorezistencijos lygį, be savo tiesioginio poveikio naviko augimui. Europos klinikinis tyrimas derino tamoxifen su carboplatin kaip pradinį gydymą po spindulinės terapijos (104). Tamoxifen dozės svyravo nuo 40 iki 120 mg/dieną, visos mažesnės nei naudotos tamoxifen atskirai (160–240 mg/dieną). Sujungus visas dozes, 12 mėnesių ir 24 mėnesių išgyvenamumo rodikliai buvo atitinkamai 52 ir 32%.

Pacientams, gavusiems didžiausią tamoxifen dozę, 12 mėnesių išgyvenamumo rodiklis buvo 78%. Palyginimui, suderinta tiriamųjų grupė, gavusi tik carboplatin po spindulinės terapijos, turėjo 12 ir 24 mėnesių išgyvenamumo rodiklius 30% ir 0%. Tačiau antras panašus tyrimas, derinęs tamoxifen su carboplatin (105), pranešė apie medianinį išgyvenamumą tik 55 savaites, kuris buvo tik nežymiai geresnis nei istorinės kontrolės, naudojusios carboplatin vieną (48 savaitės). Tačiau pastarasis tyrimas pažymėjo, kad mažuma pacientų turėjo neįprastai ilgus išgyvenamumo laikus, kurie neatsispindėjo medianiniuose išgyvenamumo laikuose. Carboplatin ir tamoxifen derinys taip pat buvo tirtas su pacientais su recidyviniais navikais. Čia medianinis išgyvenamumas buvo 14 mėnesių, tačiau tik 6 mėnesiai 16 pacientų su GBM pogrupyje (106).

Tamoxifen 240 mg/dieną doze taip pat buvo tirtas kartu su BCNU kaip pradinis gydymas po spindulinės terapijos (107). Medianinis išgyvenamumas buvo 69 savaitės, o 1 metų, 2 metų ir 3 metų išgyvenamumo rodikliai buvo atitinkamai 65%, 45% ir 24%. Reikia pažymėti, kad nors 1 metų išgyvenamumo rodiklis ir medianinis išgyvenamumas yra tik nežymiai didesni nei gauti su BCNU vienu, 2 ir 3 metų išgyvenamumo laikai yra reikšmingai didesni. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad šie skaičiai pagrįsti mažu pacientų skaičiumi (N=23). Ši nauda ilgalaikių išgyvenusiųjų atžvilgiu vėl atspindi faktą, kad tamoxifen yra veiksmingas tik mažumai pacientų, tačiau tiems jo nauda gali būti labai reikšminga. Tai, kad tik mažuma pacientų gauna naudos iš tamoxifen, yra susiję su neigiamais III fazės tyrimo, atlikto Prancūzijoje, rezultatais (108).

Pacientai gavo BCNU vieną arba BCNU kartu su 40–100 mg/dieną tamoxifen (atkreipkite dėmesį, kad šios dozės yra reikšmingai mažesnės nei kitų tyrimų). Medianinio išgyvenamumo padidėjimo nerasta, tuo tarpu tamoxifen pridėjimas reikšmingai padidino sunkių kraujo krešulių dažnį.

Keli klinikiniai tyrimai tyrė tamoxifen kartu su Temodar. Viename preliminariniame pranešime su neišsamiais duomenimis (109) kombinuotas gydymas, pateiktas kaip pradinis gydymas po standartinės spindulinės terapijos, davė rezultatą, kad visi pacientai buvo gyvi praėjus 12 mėnesių po diagnozės. Aiškiai reikia daugiau detalių, tačiau rezultatai, kokie jie yra aprašyti, yra neįprastai perspektyvūs. Tačiau antras paskelbtas tyrimas, derinęs Temodar ir tamoxifen (110), davė ypač neigiamus rezultatus ir iš tiesų buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl žemo atsako dažnio ir toksiškumo dažnio. Tačiau šis toksiškumas greičiausiai atsirado dėl TMZ kasdienio tvarkaraščio, kuris apėmė dozę, akivaizdžiai per didelę intensyviai gydytiems pacientams. Viena svarbi tamoxifen savybė yra tai, kad jo toksiškumas gliomos ląstelėms priklauso daugiausia nuo pirmojo metabolito, kuriam pasiekti asimptotinį lygį reikia 2–8 savaičių. Todėl trumpalaikis vartojimas, net didelėmis dozėmis, greičiausiai nebus veiksmingas.

Trečias tyrimas (111), derinęs tamoxifen su standartiniu Stupp protokolu (N=17), naudojo 100 mg/msq. dozę ir pranešė apie medianinį išgyvenamumą 17 mėnesių ir 2 metų išgyvenamumą 35%, šiek tiek geresnį nei Stupp protokolas vienas.

Naujausias pranešimas (112) apie tamoxifen ir temozolomide derinio naudojimą buvo su recidyviniais navikais (N=32) ir naudojo kaitaliojamą savaitinį temozolomide tvarkaraštį. Pacientai anksčiau buvo gavę temozolomide pagal įprastą tvarkaraštį. Pradėjus naują tvarkaraštį kartu su tamoxifen, medianinis laikas iki naviko progresavimo buvo 7 mėnesiai ir medianinis išgyvenamumas buvo 17,5 mėnesio, neįprastai aukštas recidyviniams navikams. Tamoxifen dozė buvo 80 mg/kv. metras. Be to, autoriai pranešė, kad nebuvo skirtumo rezultatuose priklausomai nuo navikų MGMT statuso.

Svarbi raida tamoxifen atžvilgiu buvo pranešimas (113), kad gali būti įmanoma numatyti, kurie pacientai bus tarp mažumos, gaunančios naudos iš

tamoxifen. Šis Kanados tyrimas palygino pacientus, reagavusius į tamoxifen, su tais, kurie nereagavo, ir pranešė, kad buvo sistemingas skirtumas tamoxifen metabolituose. Tai potencialiai leidžia labai anksti gydymo metu priimti sprendimą, ar tamoxifen verta tęsti.

Tamoxifen efektyvumą galima padidinti slopinant skydliaukės funkciją (114). Skydliaukės hormonai palaiko insulinui panašaus augimo faktoriaus (IGF) lygį, kuris dabar žinomas kaip atliekantis svarbų vaidmenį sukeliant rezistenciją keliems skirtingiems vėžio gydymo būdams. Vienuolika iš 22 pacientų su recidyviniais navikais tapo hipotirodiniais dėl vaistinio gydymo. Jų medianinis išgyvenamumas buvo 10,1 mėnesio, palyginti su 3,1 mėnesio pacientams, kurių skydliaukės funkcija nebuvo efektyviai nuslopinta. Tačiau nėra informacijos apie tai, kaip skydliaukės slopinimas veikia išgyvenamumą nepriklausomai nuo to, ar tamoxifen naudojamas.

Thalidomide

Šis vaistas tapo liūdnei pagarsėjęs 1950-aisiais ir 1960-aisiais, nes sukėlė daugybę apsigimimų, susijusių su nenormaliais ar visiškai trūkstamais galūnėmis. Dabar manoma, kad tai buvo dėl jo poveikio slopinant naujų kraujagyslių augimą, nes galūnių pumpurai yra ypač priklausomi nuo naujų kraujagyslių augimo normaliai vystymuisi. Thalidomide iš pradžių buvo patvirtintas FDA raupsų gydymui, bet dabar taip pat patvirtintas daugybinei mielomai. Jis taip pat turi kelis įprastus neregistruotus naudojimo būdus, įskaitant melanomą, Kaposi sarkomą ir prostatos vėžį. Deja, reikia nemažai dokumentacijos, tiek iš vaistininko, tiek iš gydytojo, tad gauti jį neregistruotam naudojimui nėra taip paprasta, kaip kad gydytojas parašytų receptą. Šie biurokratiniai apribojimai buvo nustatyti nepaisant to, kad dauguma potencialių vaisto vartotojų – vyrai ir moterys po menopauzės – nėra paveikti vaisto teratologinio potencialo.

Thalidomide naudingumas kaip vėžio gydymas kyla iš to, kad jis buvo pirmasis FDA patvirtintas antiangiogeninis vaistas, nors dabar manoma, kad jis turi ir kitų veikimo mechanizmų. Pagrindiniai šalutiniai poveikiai yra mieguistumas (thalidomide iš pradžių buvo pristatytas dėl savo raminamojo poveikio), vidurių užkietėjimas ir neuropatija ilgai vartojant.

Geriausieji rezultatai naudojant thalidomide kaip atskirą agentą yra iš mažo tyrimo, atlikto Šveicarijoje (91). Devyniolika glioblastomos pacientų gavo 200 mg/dieną thalidomide, pradedant po spindulinės terapijos, didinant iki 600 mg/dieną, jei toleruojama. Faktinė medianinė naudota dozė buvo 200 mg/dieną. Medianinis išgyvenamumas buvo 63 savaitės. Medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 17 savaičių. Kai kurie pacientai buvo operuojami dėl recidyvinių navikų, todėl sunku pasakyti, kiek išgyvenamumo buvo dėl papildomos operacijos. Tas pats tyrimas taip pat pranešė apie 25 pacientų, gavusių tą patį thalidomide režimą, bet kartu su temozolomide, rezultatus. Čia medianinis išgyvenamumas buvo 103 savaitės, o medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 36 savaitės.

Vėlesnis tyrimas pateikė konservatyvesnį Temodar + thalidomide derinio naudos vertinimą. Priešingai nei 103 savaičių medianinis išgyvenamumas iš karto tik aprašyto klinikinio tyrimo, šis antras tyrimas, naudojęs Temodar + thalidomide derinį naujai diagnozuotiems pacientams, davė medianinį išgyvenamumą 73 savaites, nežymiai geresnį nei 61 savaitė nuo dabar standartinio Temodar gydymo vieno (92). Du skirtumai jų protokoluose yra akivaizdūs: pirma, pastarasis tyrimas naudojo Temodar ir thalidomide spindulinės terapijos metu, kas vėliau buvo tęsiama po spindulinės terapijos pabaigos; ankstesnis tyrimas pradėjo Temodar ir thalidomide tik po standartinės spindulinės terapijos pabaigos. Antra, thalidomide dozė buvo žymiai mažesnė ankstesniame tyrime. Šis pastarasis skirtumas yra įdomus, nes klinikiniai tyrimai, naudojantys thalidomide kaip atskirą agentą, atrodo turi geresnius rezultatus su mažesnėmis vaisto dozėmis. Yra įmanoma, bet neįrodyta, kad thalidomide dozės ir poveikio kreivė yra nemonotoniška, kaip ir, atrodo, yra kai kuriems kitiems agentams, kurių taikinytis yra angiogenezė.

Tačiau labiausiai tikėtinas skirtumas tarp dviejų tyrimų rezultatų yra tai, kad ankstesnis tyrimas apėmė daug pacientų, kuriems buvo pakartotinai operuojami navikai, kai jie recidyvavo, o vėlesniame tyrime neužsimenama apie pakartotines operacijas. Kai vertinamas pacientų, neturėjusių progresavimo per vienerius metus, skaičius (rodiklis, kuriam neturi įtakos pakartotinės operacijos vaidmuo), abu tyrimai turi iš esmės identiškus rezultatus (28–29%). Bet kuriuo atveju abu tyrimai rodo pagerėjimą, palyginti su standartiniu gydymo protokolu. Tačiau vėlesnis tyrimas nerado

pagerėjimo pridėjus thalidomide (92). Kai Temodar + thalidomide derinys buvo naudojamas pacientams su recidyviniu GBM (93), PFS6 buvo 24%.

Kiti tyrimai derino thalidomide su chemoterapijos agentais, kitais nei temozolomide. Klinikinis tyrimas, apėmęs thalidomide ir carboplatin derinį recidyvinėms glioblastomoms, buvo pristatytas 1999 m. Amerikos klinikinės onkologijos draugijos susitikime (94). Iš 46 pacientų, vertintinų efektyvumui, 5 turėjo dalinę regresiją, 28 turėjo stabilią ligą ir 13 turėjo progresuojančią ligą. Numatomas medianinis išgyvenamumas visiems pacientams buvo 40 savaičių. Kai thalidomide buvo derinamas su BCNU (95) recidyviniam GBM (N=38), PFS6 buvo 27% (9 iš 38 pacientų turėjo tam tikrą naviko regresiją), reikšmingas pagerėjimas, palyginti su 15% PFS6 reikšme iš istorinės duomenų bazės. Taigi, nors pranešimai apie thalidomide efektyvumą buvo nenuoseklūs, įrodymų svoris rodo, kad jis prideda prie gydymo efektyvumo, nors greičiausiai ne daug.

Svarbi išimtis iš apibendrinimo, kad thalidomide turi ribotą naudą, yra Austrijos tyrimas (317), kuriame akivaizdūs išgyvenamumo privalumai buvo riboti pacientams su „antriniu“ GBM, *i.e.* tais, kurie išsivystė iš pradžioje žemesnio laipsnio navikų. Dvidešimt trys pacientai, kurių navikai progresavo po spindulinės terapijos ir chemoterapijos, gavo 100 mg thalidomide nakčia, iš dalies padėti jiems su miegu. Medianinis išgyvenamumas po thalidomide pradžios buvo 18 mėnesių, reikšmingai ilgesnis nei paprastai gaunama su recidyviniu GBM. Reikia pažymėti, kad 100 mg dozė yra daug mažesnė nei tyrimuose, kuriuose thalidomide turėjo ribotą naudą.

Valganciclovir (Valcyte)

Nuo 2002 m. Charles Cobbs ir kiti parodė žmogaus citomegaloviruso vaidmenį skatinant glioblastomos navikų progresavimą, kurių dauguma yra teigiami CMV baltymams. Tai paskatino spėjimą, kad smegenų navikų gydymas anti-CMV vaistais, tokiais kaip valganciclovir (Valcyte), galėtų turėti terapinės naudos. Mažas klinikinis tyrimas, naudojant šį metodą, buvo atliktas Karolinska institute Švedijoje. Keturiasdešimt du pacientai buvo atsitiktinai priskirti standartiniam Stupp protokolui arba Stupp protokolui kartu su Valcyte (173). Nors buvo tam tikrų skirtumų naviko tūryje, jie

nepasiekė statistinio reikšmingumo, kaip ir medianinis išgyvenamumas (17,9 prieš 17,4 mėnesio). Tačiau tyrimo dizainas leido pacientams gauti Valcyte, kai jų navikai progresavo arba po šešių mėnesių, taip supainiojant rezultatų determinantus.

Todėl autoriai atliko post-hoc analizę pacientų, kurie naudojo Valcyte mažiausiai šešis mėnesius. Šiems pacientams medianinis išgyvenamumas buvo 24 mėnesiai ir 4 metų išgyvenamumas 27%. Vėlesnis pranešimas analizavo tyrimo pacientus su mažiausiai šešių mėnesių Valcyte vartojimu kartu su kitais, gavusiais gydymą už tyrimo ribų (174). Šiems pacientams 2 metų išgyvenamumas buvo 70%, o medianinis išgyvenamumas buvo 30 mėnesių.

Valcyte nauda, atrodo, iš dalies priklauso nuo CMV infekcijos laipsnio (175). Pacientams su žemo laipsnio infekcija medianinis išgyvenamumas buvo 33 mėnesiai, o turintiems aukšto laipsnio infekciją – 14 mėnesių.

Aukščiau aprašyta retrospektyvinė analizė sukėlė daug diskusijų, daugiausia apie integruotą šališkumą, būdingą tokiai nuo laiko priklausomai analizei (techniškai vadinamą „nemirtingo laiko šališkumu“). Tinkamai suplanuoti tyrimai bus būtini Valcyte efektyvumui glioblastomai įrodyti. Tuo tarpu daugelis pacientų, sužavėtų retrospektyvinės analizės rezultatais, įtraukė Valcyte į savo gydymo režimus, su savo onkologo palaiminimu ar be jo.

Valproic acid/sodium valproate (Depakote)

Įprastas priešepilepsinis vaistas, valproinė rūgštis (prekinis pavadinimas Depakote), yra histonų deacetilazės inhibitorius (aptartas epigenetikos skirsnyje). Jis taip pat turi pranašumą, kad neindukuoja kepenų fermentų, mažinančių chemoterapijos agentų koncentraciją serume, kas pasitaiko vartojant daugelį kitų priešepilepsinių vaistų (iš tiesų valproinė rūgštis gali padidinti chemoterapijos koncentraciją, todėl standartinės dozės turi būti stebimos dėl toksiškumo).

Retrospektyviniai duomenys

Tai, kad jos, o ne kitų priešepilepsinių vaistų, naudojimas galėtų pagerinti klinikinius rezultatus, patvirtina retrospektyvinis klinikinis tyrimas, palyginęs fermentus indukuojančius antikonvulsantus su valproine rūgštimi. Medianinis išgyvenamumas pirmiesiems (n=43) buvo 11 mėnesių, o medianinis išgyvenamumas gavusiems neindukuojančius fermentų priešepilepsinius vaistus (n=37) buvo 14 mėnesių (203). Valproinė rūgštis buvo pagrindinis priešepilepsinis vaistas šioje pastarojoje grupėje (85%). Panašūs rezultatai buvo gauti post-hoc Stupp tyrimo analizėje, kuri galutinai parodė temozolomide efektyvumą (204). Pacientams, gavusiems kombinuotą temozolomide + spindulinės terapijos protokolą, medianinis išgyvenamumas buvo 14 mėnesių nevartojusiems jokių antikonvulsantų, 14,4 mėnesio vartojusiems kitą vaistą nei valproinė rūgštis ir 17,4 mėnesio vartojusiems valproinę rūgštį. Panašus modelis pasireiškė ir 2 metų išgyvenamumo rodiklyje: 25%, 26% ir 30,6%.

Retrospektyvinis tyrimas iš Sloan-Kettering duomenų rinkinio davė panašų rezultatą. Pacientai, vartojantys valproinę rūgštį, turėjo medianinį išgyvenamumą 16,9 mėnesio prieš 13,6 mėnesio vartojusiems kitus prieštraukulinius vaistus. Kai analizė buvo ribota pacientams, gavusiems valproinę rūgštį spindulinės terapijos metu, atitinkami medianiniai išgyvenamumai buvo 23,9 mėnesio prieš 15,2 mėnesio (318).

Nors pirmiau pateikti rezultatai palaiko valproinės rūgšties naudojimą dėl jos gebėjimo slopinti HDAC, naujausia Korėjos studija tiesiogiai palygino 38 pacientus, prospektyviai įtrauktus gauti Keppra, su 42 pacientais, vartojusiais valproinę rūgštį kaip kontrolinę grupę. Medianinis laikas be progresavimo buvo 9,3 mėnesio Keppra ir 6,5 mėnesio valproinei rūgščiai. Bendrasis išgyvenamumas buvo 26 mėnesiai prieš 16 mėnesių (205). Šioje santraukoje nėra visų detalių apie vaistų dozavimą ar tvarkaraštį, ir yra įmanoma, kad valproinė rūgštis yra veiksmingesnė kaip adjuvantas spindulinės terapijos fazėje, o Keppra gali būti veiksmingesnis mėnesinių temozolomide ciklų metu, ypač navikams su nemetilintu MGMT. *Žr. Keppra (levetiracetam) skirsnį šiame skyriuje (aukščiau) dėl Keppra kaip chemosensibilizatoriaus glioblastomos terapijoje aptarimo.*

Prospektyviniai duomenys

Išpūdingiausi rezultatai su valproine rūgštimi buvo pranešti smegenų navikų centro prie Nacionalinio vėžio instituto 2014 m. SNO susitikime. Prospektyviajame 37 naujai diagnozuotų pacientų tyrime valproinė rūgštis 25 mg/kg per dieną doze buvo naudojama šešių savaičių kombinuotos chemoradiacijos metu. Medianinis išgyvenamumas buvo labai išpūdingas – 29,6 mėnesio, o medianinis PFS buvo 10,5 mėnesio. Tyrimas buvo pilnai paskelbtas 2015 m. liepos mėn. (319).

Besitęsianti diskusija

2016 m. buvo atlikta labai didelė retrospektyvinė analizė (337), paremta duomenimis iš keturių didelių randomizuotų klinikinių tyrimų, siekiant pagrįsti 3 fazės valproinės rūgšties kaip priedo prie standartinio glioblastomos gydymo tyrimo poreikį. Šis bendras duomenų rinkinys buvo paimtas iš AVAglio ir RTOG0825 tyrimų kontrolinių grupių bei abiejų CENTRIC ir CORE klinikinių tyrimų, testavusių cilengitide kartu su standartiniu gydymu, grupių. Ši bendra validavimo kohorta sudarė 1582 pacientus. Pirmoje šios didelės validavimo kohortos analizėje nebuvo rastas reikšmingas skirtumas išgyvenamume be progresavimo (PFS) ar bendrajame išgyvenamume (OS) tarp valproinės rūgšties vartotojų (vienų ar kartu su kitais priešepilepsiniais vaistais) ir nevartotojų tyrimo pradžioje.

Tolesnėje analizėje tendencija link pagerintos PFS ir OS valproinės rūgšties kaip priešepilepsinės monoterapijos vartotojų (palyginti su negaunančiais priešepilepsinės terapijos ar gaunančiais tik fermentus indukuojančius priešepilepsinius vaistus) išnyko po koregavimo dėl kitų prognostinių veiksnių. Kai analizė buvo sutelkta į pacientus, gavusius valproinę rūgštį tiek tyrimo pradžioje prieš radiochemoterapiją, tiek pirmojo kontrolinio vizito po radiochemoterapijos metu, nebuvo rastas reikšmingas PFS ar OS skirtumas, palyginti su pacientais, negavusiais jokių priešepilepsinių vaistų abiejuose laiko taškuose. Ši pastaroji analizė neapėmė pacientų iš RTOG 0825 tyrimo dėl duomenų trūkumo.

Panašios analizės nerado PFS ar OS pranašumo pacientams, vartojusiems levetiracetam (Keppra) pradinėje stadijoje, nei pacientams, vartojusiems levetiracetam tiek tyrimo pradžioje, tiek pirmojo kontrolinio vizito po radiochemoterapijos metu (palyginti su pacientais, nevartojusiais jokių

priešepilepsinių vaistų abiejuose laiko taškuose). Tačiau, kadangi vienas pagrindinių siūlomų levetiracetam išgyvenamumo naudos mechanizmų yra MGMT slopinimas, galima teigti, kad ilgalaikis šio vaisto vartojimas mėnesinių adjuvantinių temozolomide ciklų metu yra labiausiai rūpimas laikotarpis, o ne laiko taškai iš karto prieš ar po chemoradiacijos.

Pažymėtina, kad šio tyrimo koresponduojantis autorius yra Michael Weller, kuris taip pat buvo pirmasis 2011 m. retrospektyvinės analizės, radusios valproinės rūgšties išgyvenamumo pranašumą remiantis lemiama 2005 m. EORTC-NCIC tyrimo duomenimis, autorius. Priešingai nei tas ankstesnis tyrimas, neigiami šio tyrimo radiniai verčia autorius daryti išvadą, kad net jei valproinės rūgšties išgyvenamumo pranašumas būtų įrodytas prospektyviniu randomizuotu III fazės tyrimu, pranašumas greičiausiai būtų toks nedidelis, kad jam patvirtinti reikėtų 5000 pacientų imties. Autoriai taip pat pripažįsta, kad pagrindinis tyrimo trūkumas yra tai, kad pacientai buvo suskirstyti į priešepilepsinių vaistų vartojimo kategorijas pagal vartojimą viename tyrimo pradžios laiko taške (ir antrame laiko taške po radiochemoterapijos pacientų pogrupiui), taip pat kad abiejų vaistų (valproinės rūgšties ir levetiracetam) dozės ir vartojimo trukmė tarp pacientų reikšmingai skyrėsi.

[Atsakydami šio tyrimo kritikams](#) (338), autoriai vėl pripažįsta, kad pagrindinis jų tyrimo trūkumas yra „patikimų duomenų apie valproinės rūgšties dozę ir vartojimo trukmę stoka“. Jie toliau rašo: „Galima manyti, kad geram poveikiui glioblastomai reikėtų ankstyvaus ir didelių dozių gydymo valproine rūgštimi, nors jokie kategoriniai duomenys iš tiesų nepalaiko šio teiginio. Todėl manome, kad tokios analizės, kaip čia pristatytos, nėra tinkamos visiškai atmesti valproinės rūgšties poveikį rezultatams, ypač mažytėse pogrupėse su unikaliomis biologinėmis savybėmis. Tačiau mūsų duomenys yra pakankamai tvirti, kad atmestų bet kokią didelį valproinės rūgšties poveikį, ypač reikšmingose glioblastomos pacientų dalyse“.

Šiame kontekste įdomu prisiminti, kad aukščiau minėtas II fazės valproinės rūgšties kartu su standartine radiochemoterapija tyrimas (319) naudojo gana dideles Depakote dozes (25 mg/kg/dieną), ir kad dauguma pacientų, vartojančių vaistą traukulių kontrolei, gali nevartoti tokių didelių dozių.

Nors EORTC smegenų navikų grupė ir šios naujausios didelės retrospektyvinės studijos autoriai (Happold, Weller ir kt.) daro išvadą, kad valproinė rūgštis turi mažai arba visai neturi išgyvenamumo naudos kaip priešnavikinė terapija neatrinktoms glioblastomos kohortoms, II fazės tyrimo duomenys rodo, kad didesnės valproinės rūgšties dozės (25 mg/kg per dieną) šešių savaičių radiochemoterapijos metu gali suteikti išgyvenamumo naudą, nors prospektyvūs randomizuoti tyrimai dar turi būti atlikti. Problema gali būti ta, kad tipinės prieštraukulinės valproinės rūgšties dozės gali būti nepakankamos nuosekliam HDAC slopinimui. Kaip klausia Happold *et al.*: „ar valproinė rūgštis tikrai yra geriausias histonų deacetilazės inhibitorius tirti šiame kontekste?“. Nauji HDAC inhibitoriai, tokie kaip panobinostat, yra tiriami klinikiniuose glioblastomos tyrimuose, ir nors nauji HDAC inhibitoriai gali būti rasti veiksmingesni nei valproinė rūgštis, pastaroji turi pranašumą – ilgą klinikinę naudojimo istoriją gliomų pacientams, yra be patentų ir nebrangi, todėl prieinama neregistruotam naudojimui.

3 perprofiluotų vaistų ir Temodar tyrimas

Aukščiau pateiktas vaistų sąrašas neišsemia senesnių vaistų, galinčių pagerinti gydymo rezultatus, kai pridedami prie standartinio gydymo, sąrašo. Esminis klausimas yra tai, ar šių vaistų derinių naudojimas iš tiesų pagerina rezultatus klinikoje.

Labiausiai nuvylė gydymo derinio, apėmusio Temodar, thalidomide ir celebrex naujai diagnozuotiems pacientams, rezultatas (134). Penkiasdešimt GBM pacientų gavo standartinę spindulinę terapiją, po kurios sekė standartinis mėnesinis didelių dozių Temodar tvarkaraštis kartu su celebrex ir thalidomide. Medianinis išgyvenamumas nuo diagnozės momento buvo 16,1 mėnesio ir 2 metų išgyvenamumas buvo 21%, atrodo, ne pagerėjimas, palyginti su dabartiniu auksiniu gydymo standartu.

Pozityvesni rezultatai buvo gauti 1 fazės tyrime (135) skirtingų Temodar, thalidomide, accutane ir celebrex derinių. Nors tyrimo tikslas buvo faktorinis dizainas skirtingų 2 ir 3 krypčių derinių, nebuvo įtraukta pakankamai pacientų į įvairias tyrimo grupes, kad būtų galima atlikti planuotus palyginimus pradinio pranešimo metu. Keturiasdešimt du

pacientai buvo paskirti gauti Temodar vieną (kaitaliojamų savaitinių tvarkaraščiu) arba Temodar kartu su vienu ar daugiau papildomų vaistų. Dėl neaiškių priežasčių 19 iš 42 pacientų gavo tik Temodar, o 23 pacientai gavo tam tikrą derinį. Deja, rezultatai buvo pateikti bendrai, neskiriant pacientų, gavusių skirtingus derinius, nei skiriant tuos, kurie gavo tik Temodar, nuo Temodar + papildomos terapijos. Nepaisant to, medianinis išgyvenamumas buvo 20 mėnesių, o dvejų metų išgyvenamumo rodiklis – 40%, nepaisant 12 pacientų, kurie niekada negavo jokių derinių dėl ankstyvos progresijos, įtraukimo. Autoriai taip pat pažymėjo, kad dešimt pacientų buvo gyvi nuo 4,8 iki 6,9 metų nuo įstojimo į tyrimą.

Tęstinis pranešimas apie šio tyrimo 2 fazės dalį, susidedančią iš 155 pacientų, buvo pristatytas 2012 m. ASCO susitikime (136) ir pilnai paskelbtas NeuroOncology 2014 m. rugsėjį (išankstinė internetinė prieiga) (307). Pacientai buvo randomizuoti į vieną iš aštuonių grupių, maždaug po 20 pacientų kiekvienoje:

- Temodar vienas
- Temodar+isotretinoin (Accutane)
- Temodar+celecoxib

- Temodar+talidomidas
- Temodar+izotretinoinas+celekoksibas
- Temodar+izotretinoinas+talidomidas
- Temodar+celekoksibas+talidomidas
- Temodar+izotretinoinas+celekoksibas+talidomidas

Taigi, kiekvienam iš trijų papildomų vaistų buvo keturios grupės, kuriose tas vaistas buvo įtrauktas, ir keturios grupės, kuriose to vaisto nebuvo. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti trijų papildomų vaistų veiksmingumą, lyginant keturias grupes, kuriose vaistas buvo įtrauktas, su keturiomis grupėmis, kuriose to vaisto nebuvo, pagal išgyvenamumą be progresavimo, matuojamą nuo randomizacijos momento. Keturios grupės, kuriose buvo celekoksibas, rodė geresnio išgyvenamumo be progresavimo tendenciją, palyginti su keturiomis grupėmis be celekoksibo (rizikos santykis=0,8), nors poveikis nepasiekė formalaus statistinio reikšmingumo. Keturios grupės su izotretinoinu ir keturios grupės su talidomidu turėjo blogesnius rezultatus nei grupės be šių vaistų (rizikos santykiai atitinkamai 1,3 ir 1,2), nors ir šie skirtumai nepasiekė formalaus statistinio reikšmingumo.

Kai kiekviena iš 8 gydymo grupių buvo lyginama atskirai, Temodar ir izotretinoino derinys davė reikšmingai blogesnius rezultatus nei vien Temodar (rizikos santykiai 2 ir 2,2 atitinkamai išgyvenamumui be progresavimo ir bendrajam išgyvenamumui, palyginti su vien Temodar). Temodar+celekoksibo derinys davė rezultatą, lygiavertį vien Temodar (rizikos santykis=1). Visi kiti deriniai davė prastesnius rezultatus nei vien Temodar, nors kadangi kiekvienoje grupėje buvo tik apie 20 pacientų, tik Temodar+izotretinoino derinys pasiekė statistinį reikšmingumą (blogesnis išgyvenamumas, palyginti su vien Temodar). Taigi, naudojant šiame tyrime taikytas dozes ir schemas, tiek izotretinoinas, tiek talidomidas atrodė antagonistiniai, kai buvo derinami su Temodar, o izotretinoino antagonistinis poveikis Temodar veiksmingumui atrodė ypač reikšmingas. Kiti aukščiau cituoti rezultatai su talidomidu (9195, 317) rodo, kad bent su

kai kuriais vartojimo parametrais talidomidas gali būti veiksmingas, ir yra požymių, kad mažesnės dozės yra veiksmingesnės.

CUSP9 (Coordinated Undermining of Survival Paths) su 9 perprofiluotais vaistais

2013 m. balandį pasirodžiusiame straipsnyje buvo pristatytas „konceptualiai naujas“ požiūris į recidyvinę glioblastomą (10). Šiame straipsnyje įvairūs perprofiluoti vaistai, be metronominio temozolomido, siūlomi kaip plataus gydymo kokteilio dalis, įskaitant aprepitantą (vaistą nuo pykinimo), artezunatą (vaistą nuo maliarijos), disulfiramą (aptartą aukščiau), sertralinę (antidepresantą), kaptoprilį (ACE inhibitorių, naudojamą hipertenzijai gydyti), auranofiną (aukso junginį, naudojamą artritui gydyti), nelinavirą (vaistą nuo ŽIV) ir ketokonazolą (priešgrybelinį vaistą). Atnaujintoje šio derinio versijoje, pavadintoje CUSP9* (306), ritonaviras pakeitė nelinavirą, itraconazolas pakeitė ketokonazolą, vario gliukonatas buvo pašalintas, o celekoksibas pridėtas. Visi šie vaistai turi platų in vitro įrodymų pagrindą, rodantį įvairių biocheminių procesų, lemiančių glioblastomos augimą, slopinimą, tačiau nė vienas dar neturi tradicinių įrodymų iš žmonių klinikinių tyrimų. Vis dėlto pagrindinis straipsnio autorių argumentas yra tas, kad pavienių gydymo priemonių bandymai izoliuotai yra pasmerkti nesėkmei, nes yra daugybė augimo kelių, kuriuos reikia slopinti vienu metu.

7. Nereceptiniai vaistai ir maisto papildai

Aukščiau aptarti gydymo būdai paprastai reikalauja gydytojo bendradarbiavimo juos skiriant. Tačiau yra nemažai nereceptinių priemonių, turinčių perspektyvių priešvėžinių savybių, ir yra pagrindo manyti, kad jos gali padidinti išgyvenimo galimybes. Kai kurios iš jų, turinčios patvirtinančių klinikinių įrodymų (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, tokie kaip Prilosec), buvo aptartos aukščiau. Dažnas konfliktas tarp pacientų ir jų onkologų kyla dėl to, kad pacientai, dažnai desperatiškai ieškantys gydymo priemonių, galinčių pagerinti jų išgyvenimo galimybes, nori naudoti tokį pagalbinį gydymą, o jų onkologai paprastai prieštarauja tokių papildomų priemonių vartojimui, motyvuodami tuo, kad jos gali trukdyti standartiniam gydymui. Nors neigiamos sąveikos yra įmanomos, iki šiol buvo labai mažai, jei apskritai buvo, dokumentuotų atvejų. Atsižvelgiant į niūrią

glioblastomos diagnozės prognozę, mano nuomone, rūpinimasis neigiamu trukdymu yra nepagrįstas ir trukdo potencialiai naudingoms gydymo pagalbinėms priemonėms. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį į įrodymus, patvirtinančius bet kurios konkrečios svarstomoms priemonės naudojimą, nes rinkoje yra daug produktų, kurie yra pernelyg reklamuojami, pagrįsti tik abejotino patikimumo atsiliepimais, o kai kurie gali būti žalingi.

PSK ir kiti polisacharidai

PSK yra polisacharido krestino santrumpa (kartais žinomas tiesiog kaip krestinas), kuris yra ištrauktas iš grybo *Coriolus versicolor*. Jis tapo standartiniu vėžio gydymo protokolų komponentu Japonijoje (kiniškas to paties ekstrakto variantas žinomas kaip PSP) daugeliui skirtingų vėžio rūšių, remiantis prielaida, kad jis yra imuninės sistemos stiprintojas. Tarp nustatytų poveikių imuninei sistemai yra gama interferono gamyba, interleukino 2 gamyba ir T ląstelių aktyvumo padidėjimas. Kiti poveikiai apima matricos ardančių fermentų, lemiančių naviko invaziją į gretimus audinius, slopinimą ir angiogenezės slopinimą. Japonijoje buvo atlikta daug klinikinių tyrimų, lyginančių chemoterapijos schemas su tomis pačiomis schemomis, pridėjus PSK, įvairioms skirtingoms vėžio rūšims, dažniausiai skrandžio ir storosios žarnos vėžiui.

Viename reprezentatyviame tyrime su nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu (233), I stadijos pacientai, gaunantys PSK (3 g/dieną), turėjo penkerių metų išgyvenamumo rodiklį 39%, palyginti su 22% pacientams, negaunantiems PSK. III stadijos pacientams 5 metų išgyvenamumo rodiklis su PSK buvo 16%, palyginti su tik 5% negaunantiems PSK. Abu skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Kelių skirtingų klinikinių tyrimų su kolorektalinio vėžio pacientais (daugiau nei 1000 pacientų) metaanalizė, kurioje pacientai buvo randomizuoti gauti standartinę chemoterapiją arba standartinę chemoterapiją kartu su 3,0 g/dieną PSK, parodė, kad PSK pridėjimas padidino tiek išgyvenamumo rodiklį, tiek išgyvenamumo be ligos trukmę, su santykinėmis rizikomis atitinkamai 0,71 ir 0,72 (234). Trejų metų išgyvenamumo be ligos rodiklis buvo 81% pacientams, gaunantiems PSK, palyginti su 69% gaunantiems tik chemoterapiją. Radau tik vieną tyrimą, kuriame PSK buvo naudojamas gydant gliomą, kartu su ACNU (cheminiu BCNU giminaičiu) ir vinkristinu (235). 25 GBM pacientų išgyvenamumo

rodiklis po vienerių, dvejų ir trejų metų buvo atitinkamai 56%, 37% ir 12%. Nebuvo tirta kontrolinė sąlyga be PSK, todėl tikslus jo poveikis neaiškus. Tačiau atkreipkite dėmesį, kad dvejų ir trejų metų išgyvenamumo rodikliai yra žymiai didesni nei paprastai matomi GBM atveju po tradicinio gydymo vien chemoterapija.

PSK šaltinis, kurį naudoju, yra JHS Natural Products Judžine, Oregone, dabar

[žinomas kaip Mushroom Science](#). Kitų šaltinių neabejotinai galima rasti internete. Kiti grybų ekstraktai, kurie taip pat turi ilgos grandinės polisacharidų (beta gliukanų), kurie, atrodo, yra PSK veiklioji medžiaga, yra lengviau prieinami. Tai maitakė, reišis ir šiitakė grybai. Tačiau nė vienas iš jų neturi tokio pat lygio mokslinių įrodymų apie gydymo veiksmingumą žmonių klinikiniuose tyrimuose. Maitakė D frakcija atrodo ypač perspektyvus grybų ekstraktas, remiantis laboratoriniu tyrimu su chemiškai sukeltais navikais pelėse (236). Naviko augimas buvo slopinamas 90%, kai grybų ekstraktas buvo derinamas su chemoterapija, palyginti su tik 50% slopinimu, kai kontroliniams gyvūnams buvo naudojama tik chemoterapija.

Gama-linolenų rūgštis (GLA)

Šiuo metu rekomenduojame žuvų taukus, turinčius omega-3 riebalų rūgščių, o ne GLA aliejų, nes graužikų tyrimai rodo, kad GLA nepatenka į centrinę nervų sistemą ar smegenų navikus po vartojimo per burną (353). GLA taip pat nenustatomas žmonių smegenų skystyje (likvaras) (be papildymo), o ilgos grandinės omega-3 riebalų rūgštys EPA ir DHA yra aptinkamos (354). Omega-3 riebalų rūgštys iš žuvų taukų yra pigesnės ir kur kas labiau tikėtina, kad pateks į centrinę nervų sistemą po vartojimo per burną. Jų veikimo mechanizmai yra panašūs.

Žuvų taukai (omega-3 riebalų rūgščių šaltinis)

Pagrindinės omega-3 riebalų rūgštys, randamos šalto vandens žuvų taukuose – eikozapentaeno rūgštis (EPA) ir dokozaheksaeno rūgštis (DHA) – taip pat parodė stiprų citotoksinį poveikį vėžinėms ląstelėms įvairiuose laboratoriniuose eksperimentuose. Dalis jų veikimo mechanizmo yra panašus į GLA, nes šių riebalų rūgščių metabolizmas sukuria aukštą

laisvųjų radikalų lygį. Be to, neseniai atliktas laboratorinis tyrimas parodė, kad EPA apdorotuose navikuose pastebėtas reikšmingas ląstelių dalijimosi sustabdymas dėl ciklinų slopinimo G1 ląstelių dalijimosi fazėje, o tai lėmė padidėjusį programuotos ląstelių mirties, žinomos kaip apoptozė, dažnį (241).

Taip pat buvo paskelbtas klinikinis tyrimas, lyginantis žuvų taukų papildus su placebo, kuriame dalyvavo pacientai su keliomis skirtingomis pažengusio vėžio rūšimis (242). Trisdešimt nepakankamos mitybos pacientų, kenčiančių nuo kacheksijos, buvo atsitiktinai paskirti gauti 18 g žuvų taukų per dieną arba placebo – cukraus tabletę. Papildomi trisdešimt tiriamųjų, pakankamos mitybos, gavo panašų atsitiktinį paskyrimą. Abiem grupėms žuvų taukai reikšmingai padidino išgyvenamumą. Nepakankamos mitybos pacientams medianinis išgyvenamumas, apskaičiuotas pagal jų išgyvenimo funkcijas, buvo 110 dienų placebo gaunantiems pacientams ir 210 dienų žuvų taukų grupės pacientams. Pakankamos mitybos pacientams atitinkami skaičiai buvo 350 ir 500 dienų.

Laboratoriniuose tyrimuose (243) taip pat buvo parodyta, kad žuvų taukai didina chemoterapijos ir spindulinės terapijos veiksmingumą. II fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 25 intensyviai anksčiau gydytos metastazinio krūties vėžio pacientės, naudojo 1,8 g/dieną DHA, vienos iš dviejų pagrindinių riebalų rūgščių žuvų taukuose, kartu su standartine antraciklinais pagrįsta chemoterapija (244). Pacientės anksčiau buvo nesėkmingai gydytos tiek chemoterapija, tiek hormonais, ir daugelis turėjo daugybinės metastazės, įskaitant daugelį kepenų metastazių. Kadangi tai buvo II fazės tyrimas, nebuvo kontrolinės grupės, gaununačios tik chemoterapiją, tačiau pacientės buvo suskirstytos pagal jų plazmos DHA lygį. Abi grupės buvo maždaug lygios pagal visus pagrindinius prognostinius rodiklius. Medianinis išgyvenamumas aukšto DHA lygio pacientėms buvo 34 mėnesiai, palyginti su 18 mėnesių žemo DHA lygio pacientėms.

Antrame klinikiame tyrime pacientams su pažengusiu nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu buvo skirta 2200 mg EPA ir 240 mg DHA (245). Pacientai gavo tik standartinę chemoterapijos gydymą arba tą patį gydymą kartu su kasdieniais žuvų taukais. Atsako dažnis (navikų regresijos) buvo 60% žuvų

taukų grupėje ir 26% tarp gaunančių tik standartinį gydymą. Vienerių metų išgyvenamumas buvo 60% žuvų taukų grupėje, palyginti su 39% tarp gaunančių tik chemoterapiją. Chemoterapijos toksiškumas taip pat buvo mažesnis tiems, kurie vartojo žuvų taukus.

Perililo alkoholis / limonenas

Šie glaudžiai susiję cheminiai junginiai yra gaunami iš citrusų aliejų ir buvo plačiai tiriami kaip priešvėžinės priemonės, įskaitant kelis ankstyvos stadijos klinikinius tyrimus. Deja, šių junginių virškinamojo trakto šalutinis poveikis sulėtino jų klinikinę plėtrą. Neseniai atliktas klinikinis tyrimas su recidyvinės gliomos pacientais, atliktas Brazilijoje, išvengė šios problemos, perililo alkoholį skirdamas per nosį keturis kartus per dieną. Pradinėje ataskaitoje, iš 29 GBM pacientų su recidyviniais navikais, gaunančių gydymą, vienas turėjo dalinį atsaką ir 13 turėjo stabilią ligą, PFS6 reikšmė buvo 48% (255). Vėlesniame 89 GBM pacientų, kuriems buvo nesėkmingi mažiausiai trys ankstesni gydymai (ir todėl turėjusių ypač blogą prognozę), tyrime pacientai buvo suskirstyti į turinčius pirminę GBM ir antrinę GBM (navikus, išsivysčiusius iš žemesnio laipsnio navikų), medianinis išgyvenamumas pirminei GBM buvo 5,9 mėnesio, o antrinei GBM – 11,2 mėnesio. Medianinis išgyvenamumas suderintų kontrolinių pacientų grupei, gavusiai tik palaikomąjį gydymą, buvo 2,3 mėnesio (256). Taip pat pastebėta, kad pacientai su navikais vidurinių smegenų srityje labiau naudojo gydymu nei pacientai su navikais smegenų pusrutulio skiltyse.

Nutriceutikai ir augaliniai preparatai

Onkologai nuolat perspėja savo pacientus nenaudoti maisto papildų, paprastai remdamiesi įsitikinimu, kad antioksidantiniai maisto papildai trukdys tiek spindulinei terapijai, tiek chemoterapijai. Nors ši problema yra itin sudėtinga, mano paties susijusių

įrodymų vertinimas griežtai nesutinka su šia nuomone. Todėl paskelbiau savo [paties](#)

[klinikinių įrodymų analizę kaip](#) lydinčiąjį straipsnį šioje svetainėje. Čia išvardiju maisto papildus, kurie, remiantis plačiais laboratoriniais duomenimis, greičiausiai yra veiksmingi. Deja, klinikinių rezultatų,

patvirtinančių eksperimentinius duomenis, yra nedaug, visų pirma todėl, kad maisto papildai negali būti patentuojami; vadinasi, nėra finansinės paskatos plėtoti jų klinikinį naudojimą. Dėl to informacijos apie geriausią dozę ir bioprieinamumą, kuris dažnai kelia problemų, yra mažai. Tačiau daug žinoma apie įvairių maisto papildų veikimo mechanizmus, kurie dažnai sutampa su tradicinės vaistų terapijos mechanizmais. Detalus tokių mechanizmų nagrinėjimas čia neįmanomas, nes tam reikėtų daug molekulinės biologijos žinių. Specialusis žurnalo Cancer Letters numeris (2009, Vol. 269, Issue #2) buvo skirtas daugelio atskirų priemonių molekuliniais taikiniais. Bendresnė apžvalga pateikiama nuorodoje Nr. 257.

Svarstytinų maisto papildų sąrašas yra neišvengiamai selektyvus. Neabejotinai yra daug kitų potencialiai naudingų priemonių, kurios yra praleistos.

Genisteinas

Tai izoflavonas, gaunamas iš sojų produktų (jis taip pat randamas raudonojo dobilo ekstrakto), kuris laboratorijoje parodė slopinantis daugelio skirtingų vėžio rūšių, įskaitant gliomos ląsteles, augimą. Be laboratorinių įrodymų, yra reikšmingų epidemiologinių įrodymų, kad didelis sojų produktų vartojimas per maistą sumažina mirtingumą nuo vėžio maždaug 50%. Taip pat yra įrodymų iš atskirų klinikinių tyrimų, daugiausia prostatos vėžiui. Viena pavyzdys (258) dalyvavo pacientai su lokalizuotu prostatos vėžiu, kuriems buvo numatyta prostatektomija. Viena grupė gavo 30 mg/dieną sintetinio genisteino, likusieji gavo placebo. Genisteinas sumažino PSA, surogatiną naviko augimo matą, 8%, o placebo grupės PSA padidėjo 4% – statistiškai reikšmingas skirtumas.

Genisteinas taip pat buvo tiriamas kartu su kitais maisto papildais prostatos vėžio gydymui (259). Viena tokia tyrimo pacientai, kurių PSA didėjo po pradinio gydymo, gavo sojų izoflavonų, likopeno, silimarino ir antioksidantų derinį arba placebo 10 savaičių, po to sekė išplovimo periodas, o tada pacientams buvo paskirtas atvirkštinis gydymas. Šis eksperimentinis dizainas yra daug galingesnis nei randomizuotas grupinis dizainas, nes leidžia įvertinti gydymą kiekvienam atskiram pacientui. Matas

buvo PSA vertės didėjimo nuolydis. Reikšmingas nuolydžio sumažėjimas pasireiškė maisto papildų periodais, nes PSA padvigubėjimo laikas padidėjo nuo 445 dienų iki 1150 dienų.

Sojomis turtingi racionalai taip pat buvo lyginami su įprastais racionalais prostatos vėžio pacientams. Vienai grupei duona su 50 mg sojų buvo lyginama su duona su lygiaverčiu kiekiu kviečių (260). Kasdien buvo valgomi keturi kiekvieno tipo riekelės. PSA sumažėjo 13% sojų grupėje, bet padidėjo 40% kviečių grupėje – reikšmingas skirtumas.

Sojų ekstraktai, turintys genisteino, yra prieinami daugelyje sveiko maisto parduotuvių. Genisteino koncentracija dažnai nėra tiksliai nurodyta. Svarbiausia, kad nurodyti genisteino kiekiai yra tokie maži, kad mažai tikėtina, jog jie suteiks reikšmingą klinikinę naudą. Didžiausia koncentracija (apie 10 kartų didesnė nei kitų, kuriuos radau) yra

[platinama Life Extension Foundation \(tel.: 8008415433\)](#). Taip pat gali būti įmanoma įsigyti jį didmenomis produkto, pavadinto NovaSoy, forma, gaminamo Archer-Daniels-Midland Corporation.

Naujausi eksperimentiniai tyrimai nagrinėjo mechanizmus, kuriais genisteinas sukelia priešvėžinį poveikį (261). Sutariama, kad tai lemia jo gebėjimas slopinti tirozinkinazės aktyvumą. Tai bendroji viduląstelių signalų klasė, stipriai stimuliuojanti ląstelių dalijimąsi. Genisteinas taip pat, atrodo, slopina proteinkinazę C (aptartą anksčiau dėl tamoksifeno veikimo mechanizmo). Tai savo ruožtu rodo, kad genisteino ir tamoksifeno derinys galėtų būti ypač veiksmingas. Galiausiai vis daugiau įrodymų, kad genisteinas yra angiogenezės inhibitorius.

Ypač įdomus smegenų vėžio pacientams yra laboratorinis tyrimas, kuriame glioblastomos ląstelės buvo gydomos genisteino ir BCNU deriniu (262). Rezultatas buvo labai sinerginis augimo greičio slopinimas. Taip pat buvo parodyta, kad jis didina kitų chemoterapijos priemonių (pvz., karboplatinės, tamoksifeno) ir kitų maisto papildų veiksmingumą (263).

Žalioji arbata

Žalioji arbata buvo vartojama tiek Kinijoje, tiek Japonijoje 5000 metų dėl savo gydomųjų savybių. Neseniai pasirodžiusioje apžvalgoje buvo apibendrinti jos priešvėžiniai poveikiai keliuose skirtinguose gyvūnų modeliuose, naudojant tiek peles, tiek žiurkes (įskaitant reikšmingą glioblastomos ląstelių linijų slopinimą), tiek kai žmonių navikai buvo implantuoti, tiek kai jie buvo sukelti įvairiais cheminiais kancerogenais (264). Reprezentatyviame chemiškai sukeltų navikų tyrime su pelėmis (265), žalioji arbata buvo teikiama kaip vienintelis skysčių šaltinis, 6% koncentracija (6 g arbatos litrai vandens), plaučių navikų dažnis sumažėjo 30%. Tas pats tyrimas nustatė kelis skirtingus veikimo mechanizmus, iš kurių ryškiausias buvo angiogenezės slopinimas.

Pagrindinė žaliosios arbatos veiklioji medžiaga yra epigalokatechino galatas (EGCG), vienas iš molekulių šeimos, žinomos kaip katechinai. Ši molekulė ne tik parodė citotoksinį poveikį gliomos ląstelėms *in vitro*, bet ir reikšmingai padidina tiek cisplatinos, tiek tamoksifeno veiksmingumą (266).

Ypač įdomus yra neseniai atliktas *in vivo* tyrimas, kuriame glioblastomos ląstelės buvo implantuotos į pelių smegenis, po to pelės buvo gydomos tik temozolomidu, tik EGCG arba jų deriniu. Vien EGCG nepadidino išgyvenimo laiko, tačiau jo derinys su temozolomidu labai padidino jo veiksmingumą, palyginti su vien temozolomidu (267).

Neseniai pasirodžiusioje naujojo Nacionalinių sveikatos institutų Alternatyviosios medicinos skyriaus apžvalgoje žalioji arbata buvo nurodyta kaip perspektyviausia iš alternatyviosios medicinos šalininkų siūlomų gydymo būdų. Atitinkamai vykdomi keli klinikiniai tyrimai, tiriantys jos veiksmingumą. Vienintelis iki šiol paskelbtasis naudojo žaliąją arbatą gydant pacientus su nuo androgenų nepriklausomu metastaziniu prostatos vėžiu (268). Dozė buvo 6 g žaliosios arbatos per dieną. Buvo pranešta tik apie ribotą klinikinę naudą. Svarbu pripažinti, kad antiangiogeninės priemonės paprastai reikalauja daug laiko klinikinėms regresijoms pasiekti, veikia geriau esant mažiau pažengusioms ligos stadijoms ir taip pat veikia geriau derinyje su kitomis gydymo priemonėmis.

Antrame klinikiname tyrime buvo naudojamas žaliosios arbatos ekstraktas 2000 mg doze du kartus per dieną pacientams, kuriems diagnozuota lėtinė

limfocitinė leukemija (269). Buvo pastebėtas reikšmingas absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas kartu su reikšmingu limfmazgių, atspindinčių ligos mastą, dydžio sumažėjimu. Tačiau išgyvenimo duomenys nebuvo pateikti.

Žalioji arbata taip pat buvo naudojama pacientams, kuriems buvo pašalinti polipai iš storosios žarnos arba kuriems anksčiau buvo pašalinti navikai – žinomi didelės rizikos veiksniai storosios žarnos vėžio vystymuisi (270). Pacientai gavo apigenino (20 mg), flavonoido, dažniausiai randamo salieruose, ir 20 mg EGCG darinį; likę pacientai negavo maisto papildų. Abiem grupėms buvo atliekamos stebėsenos kolonoskopijos. Maisto papildus gavusioje grupėje (n=31) tik vienam pacientui išsivystė adenoma (7%), o suderintose kontrolinėse grupėse (n=56) 47% pacientų turėjo vėžio atkrytį arba adenomų išsivystymą.

Viena kontraindikacija žaliosios arbatos vartojimui yra derinys su Velcade (Bortezomib). Žalioji arbata jungiasi su boro komponentu vaiste, taip jį inaktyvuodama (271). Tačiau šis trukdymo poveikis, atrodo, būdingas tik Velcade dėl jo cheminės struktūros.

Kurkuminas

Tai indiško virimo prieskonio, ciberžolės, ingredientas. Laboratoriniuose tyrimuose buvo parodyta, kad jis slopina įvairių tipų vėžinių ląstelių augimą daugybe skirtingų mechanizmų (272). Kaip ir genisteinas, jis slopina tirozinkinazės signalizaciją ir taip pat slopina angiogenezę. Bene svarbiausia, kad jis slopina baltymus, kurie neleidžia pažeistoms ląstelėms patirti apoptozę – genų šeimą, žinomą kaip branduolinis faktorius kappa B. Iš visų šiame sąraše esančių maisto papildų jis yra galingiausia priešvėžinė priemonė laboratoriniuose tyrimuose. Tačiau taip pat reikia pažymėti, kad jo bioprieinamumas vartojant per burną yra ribotas, nors bioprieinamumas tariausiai padidėja, kai kurkuminas derinamas su piperinu (pagrindine juodųjų pipirų medžiaga). Life Extension Foundation pardavinėja kurkumino versiją, kuri, jų teigimu, turi daug didesnę bioprieinamumą nei bet kas kita rinkoje. Nepaisant riboto bioprieinamumo, yra tam tikrų klinikinio veiksmingumo įrodymų. Tyrime apie radioterapijos sukeltą dermatitą krūties vėžio pacientams, dvigubai aklame, placebo

kontroliuojamame tyrime buvo lyginamas placebo su kurkuminu (2 gramai tris kartus per dieną), kurie abu buvo vartojami viso spindulinės terapijos gydymo metu. Kurkuminą gaunančioms pacientėms pasireiškė reikšmingai mažiau dermatito (273).

Kurkuminas taip pat buvo naudojamas kartu su antruoju maisto papildu – kvercetinu (žr. toliau) – paveldimos storosios žarnos sutrikimo, kai išsivysto šimtai adenomų ir galiausiai storosios žarnos vėžys, gydymui (274). Penki pacientai su šiuo sutrikimu gavo 480 mg kurkumino ir 20 mg kvercetino tris kartus per dieną. Polipų skaičius ir dydis buvo vertinami pradžioje ir po šešių mėnesių nuo maisto papildų vartojimo pradžios. Visiems pacientams sumažėjo polipų dydis ir skaičius, o tai buvo statistiškai reikšminga.

Silibininas (pienelio ingredientas)

Silimarinas yra ekstraktas iš pienelio augalo, plačiai naudojamas Europoje kaip priešnuodis kepenų toksiškumui dėl grybų apsinuodijimo ir paracetamolio perdozavimo. Jo veiklioji medžiaga yra molekulė, vadinama silibininu. Pastaruoju metu daugybė laboratorinių tyrimų parodė, kad jis turi priešvėžinį poveikį, kuris neseniai buvo apžvelgtas (275). Kaip ir genisteinas bei kvercetinas, jis yra tirozinkinazės inhibitorius, tačiau, atrodo, turi daugybę kitų poveikių, įskaitant į insuliną panašaus augimo faktoriaus (IGF), prisidedančio prie chemorezistencijos vystymosi, slopinimą (276) (žr. skyrių apie tamoksifeno), ir angiogenezės slopinimą (277). Jis taip pat slopina 5-lipoksigenazės uždegiminį kelią ir slopina branduolinį faktorių kappa B, kuris yra pagrindinis apoptozės antagonistas (278). Taip pat atrodo, kad jis apsaugo nuo dažnų chemoterapijos toksiškumų (279), tuo pačiu metu didindamas chemoterapijos veiksmingumą (280).

Likopenas

Tai karotenoidai, kurių gausiausiai randama pomidoruose, tačiau jie pasitaiko ir įvairiose kitose raudonos spalvos daržovėse (įskaitant arbūzą). Skirtingai nuo labiausiai žinomo karotenoido, beta karotino, jis nėra paverčiamas vitaminu A ir todėl neturi kepenų toksiškumo. Nedideliame klinikiniame tyrime su prostatos vėžio pacientais prieš operaciją (281), tie,

kurie vartojo likopeną kelias savaites prieš operaciją, turėjo sumažėjusį tiek navikų dydį, tiek piktybiškumą, palyginti su kontroliniais pacientais, negavusiais likopeno. 54 pacientų su pažengusiu prostatos vėžiu tyrime (282) pacientai buvo randomizuoti gauti kastraciją arba kastraciją ir 2 mg likopeno kasdien. Praėjus dvejiems metams po gydymo pradžios abiejose grupėse sumažėjo PSA lygis: 40% tik kastracijos grupės turėjo visišką PSA atsaką, o 78% turėjo visišką PSA atsaką tarp taip pat gaunančių likopeną. Kaulų skenavimas taip pat parodė didesnę klinikinę naudą gaunantiems likopeną.

Eksperimentiniame tyrime, apimančiame tiek ląstelių kultūras, tiek implantuotus gliomos navikus žiurkėse (283), buvo nustatyta, kad likopenas (ir beta karotinas) reikšmingai slopina naviko augimą abiejuose eksperimentiniuose modeliuose ir iš tikrųjų turėjo didesnę slopinamąją poveikį nei kliniškai dažnai naudojamų retinoidų rinkinys. Dar labiau svarbu gliomoms, kad vienas iš likopeno veikimo mechanizmų yra į insuliną panašaus augimo faktoriaus slopinimas, kuris, kaip minėta aukščiau, dalyvauja atsparumo įvairiems skirtingiems gydymo priemonėms vystymuisi (284). Taip pat įdomu, kad jis sinergizuoja su vitaminu D (285).

Vienintelis pranešimas apie likopeno klinikinį naudojimą gydant gliomas yra iš konferencijos santraukos apie randomizuotą klinikinį tyrimą, atliktą Indijoje su 50 aukšto laipsnio (32 GBM) gliomos pacientais, gaunančiais spindulinės terapijos ir taksolo gydymo protokolą. Pacientai taip pat gavo likopeną (8 mg/dieną) arba placebo (286). Aštuoniasdešimt procentų pacientų, gaunančių likopeną, turėjo visišką arba dalinę naviko regresiją, o tai buvo tiesa tik 44% gaunančių placebo. Išgyvenamumas be progresavimo taip pat buvo didesnis gaunantiems likopeną (40,8 savaitės ir 26,7 savaitės). Tačiau nė vienas skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, naudojant $p < .05$ tikimybės kriterijų.

Sulforafanas

Kryžmažiedžių daržovės, tarp kurių brokoliai, žiediniai kopūstai, Briuselio kopūstai ir kopūstai, jau seniai laikomos turinčiomis priešvėžinių savybių. Pagrindinis šių poveikių šaltinis yra medžiaga, žinoma kaip sulforafanas. Neseniai buvo atrasta, kad 3–4 dienų brokolių daigai turi 10–100 kartų

didesnę sulforafano koncentraciją nei subrendusios daržovės. Siekiant patikrinti, ar vartojant daigus per burną gaunamas priešvėžinis poveikis, džiovinti brokolių daigai buvo įtraukti į žiurkių su chemiškai sukeltais navikais dietą, ir buvo pastebėta reikšminga navikų regresija (287). Brokolių daigai taip pat yra labai skanūs priedai prie salotų. Vėlesni tyrimai parodė, kad sulforafanas yra galingas histonų deacetilavimo inhibitorius, kuris yra kelių naujų vaistų, įskaitant vorinostatą (aptartą ankstesniame skirsnyje), taikiny.

Elago rūgštis

Tai fenolinių junginių šeima, randama vaisiuose ir riešutuose, įskaitant avietės, mėlynės, braškes, granatų sultis ir graikinius riešutus. Laboratoriniuose eksperimentuose buvo parodyta, kad ji stipriai slopina įvairių chemiškai sukeltų vėžių augimą, o poveikio pagrindas yra ląstelių dalijimosi sustabdymas G fazėje, taip sukeliant programuotą ląstelių mirtį, žinomą kaip apoptozė. Nors nebuvo atlikta tyrimų, vertinančių jos klinikinį poveikį smegenų vėžiui, neseniai UCLA atliktas klinikinis tyrimas su prostatos vėžiu parodė jos potencialą (288). Prostatos vėžio pacientai, kurių PSA lygis didėjo po pradinio gydymo operacija arba spinduline terapija, gėrė granatų sultis (8 oz/dieną), kuriose yra daug eligitaninų (elago rūgšties pirmtakų). Priklausomas matas buvo PSA lygio didėjimo tempas, kuris paprastai didėja pastoviu greičiu šiai pacientų kategorijai. Granatų sultys sukėlė PSA padvigubėjimo laiko padidėjimą nuo 15 mėnesių pradinėje stadijoje iki 54 mėnesių po sulčių vartojimo. Iš 46 tyrime dalyvavusių pacientų 85% parodė pastebimą padvigubėjimo laiko padidėjimą, o 16% turėjo PSA sumažėjimą.

Berberinas

Tai alkaloidinis ekstraktas iš *Coptidis rhizoma*, dažnai naudojamas Kinijoje kaip augalinis vaistas. Jis taip pat randamas didelėje koncentracijoje plačiai naudojamame maisto papilde – auksinėje antžolėje. Viena laboratoriniame tyrime, naudojant įvairias gliomos ląstelių kultūras ir implantuotus navikus graužikuose (289), berberino citotoksinis poveikis buvo lyginamas su BCNU ir su berberino ir BCNU deriniu. Vien berberinas sukėlė 91% ląstelių žūtį ląstelių kultūrose, palyginti su 43% BCNU.

Derinys sukėlė 97% žūties rodiklį. Panašūs rezultatai buvo gauti su in vivo implantuotais navikais. Tokie rezultatai rodo, kad berberinas yra viena perspektyviausių gydymo priemonių, tačiau iki šiol apie jo naudojimą pranešta labai mažai. Iš dalies priežastis gali būti ta, kad berberinas blogai absorbuojamas iš virškinamojo trakto. Atrodo, kad berberino struktūra yra glaudžiai susijusi su Ukrain – vaistu, kuris derina alkaloidą iš augalo, pavadinto didžiąja ugniažole, su senu chemoterapiniu vaistu, vadinamu tiotepa. Po daugelio metų, kai Ukrain buvo naudojamas tik alternatyviojoje medicinoje, neseniai jis buvo licencijuotas komerciniam vystymui. Neseniai atliktas klinikinis tyrimas, naudojant jį kasos vėžiui gydyti, davė įspūdingų rezultatų (290).

Resveratrolis

Tai natūraliai pasitaikantis polifenolis, kurio gausiausiai randama vynuogėse ir šilkmedžiuose. Raudonasis vynas yra vienas iš šaltinių. Daugybė eksperimentinių tyrimų parodė, kad jis slopina įvairių vėžio rūšių, įskaitant gliomą, leukemiją, prostatos, krūties ir storosios žarnos vėžį, proliferaciją. Taip pat buvo parodyta, kad jis sinergizuoja su temozolomidu in vivo graužikų modeliuose (291). Tarp jo veikimo mechanizmų yra P53 geno aktyvavimas, proteinkinazės C slopinimas ir naujų kraujagyslių augimo slopinimas. Vieninteliame neseniai atliktame jo naudojimo tyrime su implantuotais gliomos navikais (292), žiurkės gavo poodinius arba intracerebralius naviko ląstelių injekcijas, kurios kontroliniuose gyvūnuose greitai augo ir tapo mirtinos. Su poodiniais navikais 40 mg/kg resveratolio dozė sukėlė reikšmingą augimo slopinimą – 70% žiurkių tapo ilgalaikiais išgyvenusiais. Didesnė dozė (100 mg/kg) buvo reikalinga slopinti intrakranijinių navikų augimą, ir net tada ji buvo tik ribotai veiksminga. Rezultatų skirtumas dviejuose modeliuose rodo, kad resveratrolį gali stabdyti hematoencefalinis barjeras. Tačiau autoriai pažymi, kad jis turėjo reikšmingą antiangiogeninį poveikį, kuris gali būti nepriklausomas nuo hematoencefalinio barjero. Ar resveratrolis turi klinikinę reikšmę smegenų vėžiui, neaišku, nors žinoma, kad įvairių rūšių antiangiogeninės priemonės sinergizuoja su įvairiais tradiciniais gydymo būdais.

Kvercetas

Tai flavonoidų klasės narys, randamas vaisiuose ir susijusiuose augaliniuose produktuose. Jo gausiausi šaltiniai yra svogūnai, šalotai ir obuoliai. Kaip ir genisteinas, jis atrodo esantis tirozinkinazės aktyvumo inhibitorius ir yra sinerginis su genisteinu, kai abu buvo derinami laboratoriniuose tyrimuose su kiaušidžių ir krūties vėžio ląstelių linijomis. Kaip atskiras agentas jis parodė slopinantis kelių gliomos ląstelių linijų augimą in vitro. Šiuo metu jis tiriamas I fazės klinikiniuose tyrimuose.

Česnakas

Česnakas, kaip ir žalioji arbata, buvo naudojamas šimtus metų dėl savo gydomųjų savybių. Neseniai atliktas ląstelių kultūrų tyrimas su glioblastomos ląstelių linijomis parodė stiprų citotoksinį poveikį, kuris buvo tarpininkaujamas jo gebėjimo sukelti apoptozę (293). Jis taip pat yra galingas histonų deacetilazės (HDAC) inhibitorius.

Kanabis

Po daugelį metų trukusio vyriausybinių tyrimų dėl kanabio (augalo, iš kurio gaunama marihuana) slopinimo, pastaraisiais metais prasidėjo tyrimų apie jo veikimo mechanizmus gausėjimas. Vienas iš šių tyrimų rezultatų buvo tai, kad kanabis slopina įvairių vėžinių ląstelių, įskaitant gliomas, augimą (294). Viename neseniai paskelbtame straipsnyje (295) buvo parodyta, kad kanabinoidai reikšmingai slopina angiogenezę pelėms implantuotose gliomose, o tai lydėjo reikšmingas gliomos augimo slopinimas. Vėlesniame straipsnyje su pelių modeliu kanabis buvo derinamas su temozolomidu ir buvo pranešta apie stiprią jų sinergiją (296).

Nedideliame I fazės tyrime grynas THC (viena iš aktyviųjų kanabio medžiagų) buvo infuzuojamas į devynių pacientų su recidyviniais navikais po operacijos ir spindulinės terapijos (o kai kuriais atvejais chemoterapijos) navikus, ir buvo gautas medianinis 24 savaičių išgyvenamumas po gydymo pradžios (297). Nors šis skaičius nėra įspūdingas, reikia pažymėti, kad šis rezultatas yra panašus į pranešamą, kai temozolomidas naudojamas kaip atskiras vaistas recidyviniams navikams gydyti. Taip pat reikia pažymėti, kad intrakranijinė THC infuzija greičiausiai nebuvo idealus vaisto pristatymo būdas dėl visų lokalizuotų gydymo procedūrų apribojimų. Be to,

THC pats savaime yra tik vienas iš kelių aktyviųjų kanabio komponentų. Sisteminis visos kanabio molekulių grupės pristatymas gali duoti geresnį rezultatą.

Tiesioginis priešvėžinis kanabio poveikis yra pastebėtinai, nes jis taip pat yra viena iš veiksmingiausių priešpykinių priemonių, neturinčių daugelio šalutinių poveikių tų vaistų, kurie įprastai naudojami (Zofran ir Kytril). Be to, skysta kanabio forma (Sativex) yra vyriausybiškai patvirtinta tiek Kanadoje, tiek Didžiojoje Britanijoje (neuropatiniam skausmui) ir gali būti naudojama kaip aerozolis, panašiai kaip astmos inhaliatorius. Deja, Jungtinės Valstijos mažai tikėtina, kad paseks šiuo pavyzdžiu, atsižvelgiant į neseniai dabartinio narkotikų kontrolės vadovo paskelbtą pareiškimą, kad marihuana neturi jokios naudingos medicininės paskirties. Matyt, jis nežinojo apie priešingą nuomonę kitose šalyse.

Bosvelio rūgštys

Tai aromatinių rūgščių rinkinys, susijęs su bibliniu prieskoniu – smilkalais. Jo svarba vėžio gydymui yra ta, kad jis yra galingas lipoksigenazės uždegiminės grandinės inhibitorius – vieno iš dviejų pagrindinių uždegimo šaltinių, susijusių su vėžio progresavimu. Ciklooksigenazė yra kitas kelias, kurį gali slopinti celekoksibas. Abu keliai turėtų būti slopinami, kad maksimaliai slopintų uždegimą. Dar tiesioginės svarbos gliomos pacientams yra tai, kad bosvelio rūgštis yra galingas naviko augimo sukeltos edemos inhibitorius – pagrindinė priežastis, dėl kurios daugelis smegenų navikų pacientų turi vartoti steroidus patinimui mažinti. Randomizuotame, dvigubai aklame tyrime, atliktame Vokietijoje, 44 smegenų navikų pacientai gavo arba bosveliją seratą (vieną iš kelių bosvelijų formų) arba placebo (298). Abi grupės taip pat gavo spindulinę terapiją. Palyginti su pradiniu lygiu, bosveliją gavę pacientai turėjo 75% edemos sumažėjimą, o placebo gavę pacientai – 26% sumažėjimą. Reikšmingų bosvelijų šalutinių poveikių nebuvo. Atsižvelgiant į daugelį steroidų šalutinių poveikių, bosvelija siūlo galimybę reikšmingai pagerinti gyvenimo kokybę. Tačiau šiame tyrime naudota bosvelijų dozė buvo 4200 mg/dieną – daug didesnė nei galima lengvai gauti iš įprastų bosvelijų šaltinių, prieinamų sveiko maisto parduotuvėse.

Sinergijos svarba

Taip pat yra įrodymų, kad maisto papildai gali sinergizuoti, kai yra derinami. Eksperimentinis sinergijos tarp maisto papildų su gliomos ląstelėmis pademonstravimas tyrė resveratolio ir sulforafano derinį (299). Mažos bet kurio iš jų dozės izoliuotai sukėlė vidutinį ląstelių augimo slopinimą, tačiau tų pačių mažų dozių derinys sukėlė reikšmingą augimo slopinimą daugybe skirtingų mechanizmų.

Sistemiškiausia sinergijos tarp įvairių maisto papildų analizė buvo nukreipta į dvi skirtingas kasos vėžio ląstelių linijas, žinomas kaip labai atsparias gydymui. Pirmame eksperimentų rinkinyje dozės ir poveikio funkcijos buvo nustatytos atskirai kurkuminui ir sojų izoflavonams (turintiems aukštą genisteino lygį). Kaip ir tikėtasi, naviko ląstelės buvo labai atsparios gydymui. Tada buvo išbandytas priemonių derinys, naudojant dozes, kurios buvo neveiksmingos izoliuotai. Derinys sukėlė stiprų ląstelių augimo slopinimą (300). Antrame eksperimentų rinkinyje buvo naudojama ta pati strategija, bet dabar su keturiomis skirtingomis priemonėmis: kurkuminu, sojų izoflavonais, resveratoliu ir EGCG (žaliosios arbatos veikliąja medžiaga). Ir vėl derinys sukėlė ląstelių augimo slopinimą net mažesnėmis dozėmis nei naudotos dviejų priemonių deriniuose. Sinergija buvo aiškinama tuo, kad kelių maisto papildų naudojimas sukėlė daugybės skirtingų augimo kelių slopinimą, kuris atrodo būtinas, atsižvelgiant į naviko augimą kontroliuojančių signalų daugybę.

Maisto papildų/dietinių komponentų, tokių kaip aptartieji aukščiau, skeptikai teigė, kad laboratoriniuose tyrimuose, pateikiančiuose jų priešvėžinio poveikio įrodymus, buvo naudojamos dozės, kurių niekada negalima pasiekti žmonių pacientams, ir todėl maisto papildai greičiausiai nebus kliniškai naudingi. Be dozės ir poveikio ryšių tyrimo klinikiniuose tyrimuose nėra paprasto būdo įvertinti šį susirūpinimą. Tačiau keliais atvejais įvairių medžiagų tyrinėtojai pažymėjo, kad jų poveikis laboratorijoje buvo gautas dozėmis, palyginamomis su tuo, ką lengvai galima pasiekti papildomu maitinimu, o keliais atvejais yra tiesioginių klinikinių įrodymų, patvirtinančių jų naudojimą. Bet kuriuo atveju, daugumai to, kas buvo aptarta, yra mažai arba visai nėra rizikos vartoti maisto papildus, o vienintelės išlaidos yra finansinio pobūdžio. Priešingai

daugelio onkologų išreikštam susirūpinimui, maisto papildų pridėjimas prie standartinių gydymo protokolų paprastai netrukdo standartiniam gydymui, o daro jį veiksmingesnį (301).

Perspektyvūs nauji gydymo būdai

Aukščiau pateikta diskusija sutelkta į būdus, kaip pagerinti Stupp protokolo, standartinio gydymo naujai diagnozuotiems glioblastomos pacientams, veiksmingumą. Nors įvairūs protokolo pakeitimai ir (arba) papildymai atrodo perspektyvūs, nė vienas neįgijo visuotinio pripažinimo. Alternatyvi strategija naujai diagnozuotiems pacientams yra dalyvauti klinikiniuose tyrimuose. Nors nauji gydymo veiksniai, pirmą kartą tiriami klinikiniuose tyrimuose, yra nežinomos vertės, kai kurie turi preliminarinių rezultatų duomenų, galinčių padėti pacientui priimti sprendimą. Daugelyje klinikinių tyrimų taip pat tiriamas naujas gydymas derinant jį su standartiniu gydymu, o ne kaip atskiri veiksniai. Kai man buvo diagnozuota prieš 20 metų, nedaug klinikinių tyrimų atrodė perspektyvūs. Tačiau dabar daug daugiau jų tikriausiai bus patobulinimas, palyginti su dabartiniu standartiniu gydymu.

8. Imunologiniai metodai

Kadangi vėžinės ląstelės turi genetinę struktūrą, besiskiriančią nuo normalių ląstelių, jos gamina svetimus baltymus, kuriuos iš principo turėtų aptikti imuninė sistema ir sukelti tokią pačią imuninę reakciją kaip bet koks svetimas virusas ar bakterija. Šis pagrindinis faktas rodo, kad imuninės sistemos stiprinimas galėtų būti veiksmingas vėžio gydymo metodas. Toks metodas iš karto patraukia, nes tikrai geriau stiprinti imuninę sistemą, nei nuodyti visą organizmą tikintis, kad vėžinės ląstelės bus sunaikintos anksčiau, nei organizmas neteks gyvybiškai svarbių išteklių. Kad ir kokia patraukli būtų ši filosofija, paversti ją veiksmingu vėžio gydymu pasirodė nepaprastai sunku. Priešingai nei manoma, imunologinis gydymas nėra nekenksmingas. Interferono gydymas turi labai aiškų sekinantį poveikį, kaip ir citokinai, tokie kaip interleukinas 2 ir naviko nekrozės faktorius, nes jų veikimo būdas iš esmės yra sukelti uždegiminę imuninę reakciją, panašią į sunkią alerginę reakciją. Kai šis uždegiminis procesas yra pernelyg stiprus, jis iš tikrųjų gali būti mirtinas.

Citokinai

Vienas iš ankstyvųjų citokinais pagrįsto imunologinio gydymo pavyzdžių buvo aprašytas žurnale *Cancer* 1995 m. (143). Sumaišius atskirų pacientų baltuosius kraujo kūnelius su nesusijusių donorų kraujo kūneliais ir inkubavus kelias dienas, buvo sukurtos limfocitų žudikės ląstelės. Nesusijusių kraujo ląstelių mišinys sukuria „piktas baltąsias ląsteles“, kurios generuoja platų įvairių uždegiminių citokinų spektrą. Šios ląstelės buvo infuzuojamos per intrakranijinę kateterį į naviko ložę kartu su papildomomis IL 2 dozėmis. Pacientai gavo šį režimą daugybę ciklų iki ligos progresavimo. Rezultatai – medianinis išgyvenamumas 53 savaitės pacientams su recidyvine glioblastoma, o tai palankiai lyginasi su 4–7 mėnesių išgyvenamumu, kai recidyviniai navikai gydomi papildoma chemoterapija. Be to, 6 iš 28 pacientų išgyveno ilgiau nei dvejus metus.

Klinikinis tyrimas, naudojant panašų protokolą su pacientais, kurių liga neprogresavo po pradinės spindulinės terapijos (o kai kuriems – ir chemoterapijos), buvo atliktas Hoag vėžio centre Newport Beach mieste, Kalifornijoje (144). Iš 33 GBM pacientų medianinis išgyvenamumas nuo imunologinio gydymo pradžios buvo 14,5 mėnesio, o nuo pradinės diagnozės – 20,5 mėnesio. Dvejų metų išgyvenamumo rodiklis buvo 35 %.

Poly-ICLC

Bendras imunostimuliantas su minimaliu toksiškumu yra Poly-ICLC – dvigrandė RNR, kuri iš pradžių buvo sukurta siekiant paskatinti organizmą gaminti savo interferoną, tačiau dabar manoma, kad ji turi įvairų imuninės sistemos stiprinimo poveikį, įskaitant kol kas nežinomo naviko slopinimo mechanizmo imuninėje sistemoje deaktyvavimą. Šie pastarieji poveikiai, matyt, pasireiškia tik esant mažoms dozėms ir yra slopinami didelių Poly-ICLC dozių. Pradiniai jos rezultatai AAIH navikams buvo išskirtiniai: pradiname klininiame tyrime su Poly-ICLC (derinant su CCNU maždaug pusei pacientų) buvo pranešta, kad visi, išskyrus vieną pacientą su AAIH navikais, buvo gyvi, kai medianinis stebėjimo laikas buvo 54 mėnesiai (145). Ji buvo mažiau veiksminga glioblastomų atveju, kai medianinis išgyvenamumas buvo 19 mėnesių (tačiau atkreipkite dėmesį, kad tai taip pat viršija standartinį gydymą). Šalutinis poveikis buvo minimalus, išskyrus

nedidelę karščiavimą gydymo pradžioje (145). Tačiau naujesnis daugiacentris klinikinis tyrimas su recidyviniais AAIII navikais davė mažiau įspūdingus rezultatus (146), nes pradinės pacientų kohortos PFS6 vertė buvo tik 23 %. Tačiau atkreipkite dėmesį, kad pastarasis tyrimas apėmė pacientus su recidyviniais navikais, o ankstesnis tyrimas – pacientus po pradinės diagnozės.

Neseniai buvo paskelbti du tyrimai, naudoję Poly-ICLC su naujai diagnozuotais glioblastomos pacientais. Pirmajame Poly-ICLC buvo skiriamas kartu su standartinė spinduline terapija, o vėliau naudojamas kaip atskiras veiksnys (147). Chemoterapija nebuvo taikoma. Vienerių metų išgyvenamumas buvo 69 %, o medianinis išgyvenamumas – 65 savaitės (apie 15 mėnesių). Abi vertės viršija istorinius tyrimus, kuriuose naudota tik spindulinė terapija be chemoterapijos. Antrajame tyrime su 83 naujai diagnozuotais glioblastomos pacientais (148) Poly-ICLC buvo derinamas su standartiniu temozolomido ir spindulinės terapijos protokolu. 97 pacientų medianinis išgyvenamumas buvo 18,3 mėnesio, o 2 metų išgyvenamumo rodiklis – 32 %. Taigi Poly-ICLC pridėjimas padidina išgyvenamumą keliais mėnesiais, palyginti su standartiniu protokolu, ypač su minimaliu papildomu toksiškumu.

Tai, kad imunologinis gydymas davė bent tam tikrą sėkmės laipsnį, yra drąsinantis ir pabrėžia būtinybę kuo labiau stiprinti paciento imuninę funkciją. Melatonino ir grybų ekstraktų, tokių kaip PSK, poveikis, tikėtina, bent iš dalies yra dėl tokio stiprinimo, todėl jie turėtų būti bendrai naudingi.

Vakcinos

Imunologinių vėžio gydymo metodų šventasis gralis yra veiksmingų vakcinų sukūrimas. Iš principo tai turėtų būti įmanoma dėl vėžinių ir normalių ląstelių baltymų struktūros skirtumų. Tačiau reikia įveikti dvi bendras problemas. Pirmoji – skirtingi asmenys turi navikus su skirtingomis antigenų (baltymų) kolekcijomis, todėl bendros vakcinos greičiausiai nebus veiksmingos; taigi reikalingos konkrečiam pacientui skirtos vakcinos. Antroji problema – imuninė sistema nėra veiksmingas naviko svetimų antigenų detektorius. Iš dalies tai lemia naviko sekretuojami fermentai, kurie iš esmės sukuria apsauginę dangą, trukdančią tokiam aptikimui. Kuo

didesnis navikas, tuo stipresni jo gynybos mechanizmai prieš imuninės sistemos aptikimą. Tai yra viena iš priežasčių, kodėl dauguma vakcinų geriausiai veikia, kai naviko masė yra minimali.

Individualizuotos vakcinos

DCVax ir kitos lizatu pulsuotos dendritinių ląstelių vakcinos

Naviko antigenų aptikimo gerinimo metodai dabar yra intensyvių tyrimų objektas įvairių vėžio tipų atveju. Iki šiol sėkmingiausias metodas apima dendritinių ląstelių naudojimą, kurios buvo apibūdintos kaip „profesionalios antigeną pristatančios ląstelės“. Dendritinės ląstelės išskiriamos iš kraujo, po to kultivuojamos kartu su lizatu, paruoštu iš paciento naviko ląstelių, ir stimuliuojamos granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GM-CSF) ir interleukinu 4 (GM-CSF yra augimo faktorius, naudojamas kompensuoti baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą dėl chemoterapijos). Šis augimo faktorius taip pat leidžia padidinti naviko ir dendritinių ląstelių mišinį. Tada šis mišinys suleidžiamas pacientui, sukeldamas sustiprintą imuninės sistemos reakciją.

Šis dendritinių ląstelių panaudojimas buvo taikomas keliems skirtingiems vėžio tipams. Jo taikymą smegenų vėžiui pradėjo dr. Keith Black ir jo komanda UCLA, o vėliau tęsė Cedars Sinai, kai dr. Black komanda persikėlė į šią instituciją. Atskirą programą UCLA tęsė dr. Linda Liau. Kiti centrai, taikantys šį metodą, yra Belgijoje, Kinijoje ir Japonijoje. Viename iš pirmųjų nedidelių klinikinių tyrimų (149) devyni naujai diagnozuoti aukšto laipsnio gliomos pacientai gavo tris atskiras vakcinacijas kas dvi savaites. Naviko mėginiuose buvo aptikta intensyvi T ląstelių infiltracija, o medianinis išgyvenamumas buvo 455 dienos (palyginti su 257 dienomis kontrolinei populiacijai). Vėlesniame pranešime (150), apimančiame 8 GBM pacientus, medianinis išgyvenamumas buvo 133 savaitės, palyginti su 30 savaitėmis medianiniam išgyvenamumui panašios pacientų grupės, gaunančios kitus gydymo protokolus. Po dvejų metų 44 % pacientų neturėjo progresavimo, palyginti su tik 11 % pacientų, gydytų standartiniu Temodar gydymu spindulinės terapijos metu ir po jos. Puikią klinikinių rezultatų ir techninių klausimų, susijusių su vakcinų tyrimais, apžvalgą pateikė Wheeler ir Black (151). Didžiausiame iš pradinių klinikinių tyrimų (152) 34 GBM

pacientai (23 su recidyviniais navikais, 11 naujai diagnozuotų) buvo vertinami pagal jų imunologinę reakciją į vakciną, naudojant interferono produkciją kaip matą, ir rezultatas buvo toks, kad tik 50 % pacientų parodė reakciją. Reakcijos laipsnis buvo vidutiniškai koreliuotas su išgyvenamumu: 642 dienos reagavusiems, 430 dienų nereagavusiems. Penki iš 34 pacientų buvo gyvi pranešimo metu, jų išgyvenamumas svyravo nuo 910 iki 1216 dienų, visi jie buvo klasifikuoti kaip imunologiškai reagavę. Reikėtų pažymėti, kad vidutinis pacientų amžius šiame tyrime buvo 52 metai, tik šiek tiek mažesnis nei tipiškos GBM populiacijos, o daugelyje kitų vakcinų tyrimų dalyvavo daugiausia jaunesni pacientai.

Tarp perspektyviausių rezultatų, naudojant lizatu pulsuotas dendritinių ląstelių vakcinas, yra UCLA tyrimo programos, vadovaujamos dr. Liao, rezultatai. Išsamiausiame rezultatų pranešime (153) 15 naujai diagnozuotų GBM pacientų ir 8 pacientai su recidyviniais navikais (vidutinis amžius = 51) gavo pradinę dendritinę vakciną (po kurios sekė trys sustiprinančios vakcinos derinant su POLY ICLC arba imikimodu (taikomu vietiškai injekcijos vietoje)). Visiems pacientams medianinis laikas iki progresavimo buvo 15,9 mėnesio. Naujai diagnozuotų pacientų medianinis išgyvenamumas buvo 35,9 mėnesio, o 2 ir 3 metų išgyvenamumo rodikliai buvo 77 % ir 58 %. Pacientų su recidyviniais navikais vidutinis išgyvenamumas nuo pradinio įtraukimo į tyrimą buvo 17,9 mėnesio. Vėlesni pranešimai pateikti Northwest Biotherapeutics, biotechnologijų bendrovės, remiančios DCVax tyrimus, spaudos pranešimuose. Išgyvenamumas per ketverius metus buvo 33 %, o 27 % viršijo šešerius metus (154). Šiuo metu vyksta didelis daugiacentris III fazės tyrimas.

2015 m. liepos mėn. III fazės DCVax-L tyrimo rezultatai dar nebuvo paskelbti viešai, nors Northwest Biotherapeutics kovo mėn. paskelbė pacientų rezultatus iš „informacinio

srauto“, gaunančio DCVax-L (žr. spaudos pranešimą [čia](#)). Šį informacinį srautą sudarė 51 pacientas, kuris buvo įtrauktas į III fazės tyrimą, bet pašalintas iš tyrimo dėl ankstyvos ligos progresavimo prieš pirmąją vakcinaciją. Pacientai gavo DCVax injekcijas ir buvo stebimi „Compassionate Use“ pagrindu.

Šios grupės išgyvenamumo rezultatai apibendrin^{ti} [youtube vaizdo įrašė](#), kuriame pristato Marnix Bosch, bendrovės vyriausiasis technologijų vadovas. Šioje 51 paciento grupėje buvo 25 pacientų pogrupis, laikytas „neapibrėžtu“, reiškiančiu, kad jie turėjo ligos progresavimo požymių pradiniam vizite (dėl ko tapo netinkami tyrimui), bet vėliau turėjo arba stabilią ligą, nedidelį progresavimą arba nedidelę regresiją. Pranešama, kad šios pacientų grupės medianinis išgyvenamumas yra 21,5 mėnesio (pranešime neaišku, ar tai skaičiuojama nuo operacijos, ar nuo randomizacijos po spindulinės terapijos). 2015 m. kovo mėn. devyni iš šių pacientų vis dar buvo gyvi po 24 mėnesių stebėjimo, šeši iš šių devynių buvo gyvi po 30 mėnesių stebėjimo, o keturi iš šių devynių buvo gyvi nuo 35 iki daugiau nei 40 mėnesių. Todėl galime tikėtis, kad III fazės tyrimo medianinis išgyvenamumas (pacientai be ligos progresavimo pradiniam vizite) bus bent didesnis nei 21,5 mėnesio. Numatoma III fazės tyrimo pirminė užbaigimo data yra 2015 m. rugsėjis.

Mažiau įspūdingi rezultatai gauti DCVax tyrime, kuriame operacijos metu buvo implantuoti Gliadel plokštelės, po kurių sekė vakcinos protokolas (155). Aštuoniems naujai diagnozuotiems GBM pacientams medianinis išgyvenamumas buvo 25,5 mėnesio, o 15 pacientų su recidyviniais navikais medianinis išgyvenamumas buvo 16 mėnesių. Tyrimai su mažu pacientų skaičiumi, žinoma, yra mažiau patikimi nei didesni tyrimai, tačiau šis tyrimas rodo, kad vakcina tikrai nėra ilgalaikio išgyvenamumo garantija.

Pacientų atrankos svarbą imunologinių tyrimų rezultatams pabrėžia gana didelio klinikinio tyrimo, atlikto Belgijoje, rezultatai (156). Septyniasdešimt septyni naujai diagnozuoti GBM pacientai gavo standartinį Stupp protokolą. Pasibaigus spindulinės terapijos fazei, buvo suleistos keturios indukcinės DC vakcinacijos, po kurių sekė keturios papildomos vakcinacijos palaikomosios chemoterapijos metu. Visų pacientų medianinis išgyvenamumas buvo 18,3 mėnesio. Kai pacientai buvo suskirstyti pagal RPA klasifikaciją, išgyvenamumo laikas labai skyrėsi – 39,7, 18,3 ir 10,7 mėnesio III, IV ir V klasėms atitinkamai. RPA klasifikacijos sistema vertina pacientus pagal prognozę, remiantis Karnofsky balu ir amžiumi, be kitų kintamųjų. Šio tyrimo pacientų vidutinis amžius buvo 40, 58 ir 62 metai III, IV ir V klasėms atitinkamai.

Tačiau vien pacientų atranka negali paaiškinti visų akivaizdžių vakcinacijos gydymo privalumų. Randomizuotame klinikiname tyrime, atliktame Kinijoje (157), 18 naujai diagnozuotų pacientų gavo įprastą Stupp protokolą su papildomu vakcinos gydymu, o 16 kontrolinių pacientų gavo tik Stupp protokolą. Vakcinos grupės 2 ir 3 metų išgyvenamumo rodikliai buvo 44 % ir 17 %, o atitinkamos kontrolinių pacientų vertės buvo 19 % ir 0 % – statistiškai reikšmingi skirtumai. Vakcinos grupės medianinis išgyvenamumas buvo 31,9 mėnesio, o kontrolinės grupės – 15 mėnesių. Taip pat devyni vakcinos pacientai vis dar buvo gyvi stebėjimo laikotarpio pabaigoje, iš kurių keturi vis dar neturėjo progresavimo, o tik vienas kontrolinis pacientas buvo gyvas ir nė vienas neturėjo progresavimo.

Agens Prophage (šiluminio šoko baltymo peptidų komplekso-96) vakcina

Dendritinių ląstelių naudojimo variacija: naviko audinys pirmiausia buvo apdorojamas šiluminiu šoku, siekiant padidinti šiluminio šoko baltymų raišką, kurie buvo išskirti iš kraujo ir inkubuoti su atskirų pacientų dendritinėmis ląstelėmis. Klinikiname tyrime (163), atliktame UCSF ir Kolumbijos universitete pacientams su recidyviniais, intensyviai ankščiau gydytais navikais, vakcina davė medianinį išgyvenamumą 42,6 savaitės (apie 9,8 mėnesio), o tai palankiai lyginasi su 6 mėnesių išgyvenamumu istorinių kontrolių atveju ir yra palyginamas su 9–11 mėnesių, kai Avastin naudojamas pacientams su recidyviniais navikais.

Vėlesniame Agens, Inc, biotechnologijų bendrovės, remiančios tyrimą, naujienų pranešime buvo paskelbti II fazės klinikinio tyrimo rezultatai, kuriame šiluminio šoko dendritinė vakcina buvo derinta su standartiniu Stupp protokolu (164). Medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 17,8 mėnesio, o medianinis išgyvenamumas – 23,8 mėnesio. ***Šis 17,8 mėnesio medianinis išgyvenamumas be progresavimo yra turbūt ilgiausias PFS, kada nors stebėtas bet kuriame pakankamai dideliame II fazės tyrime naujai diagnozuotos glioblastomos atveju.***

Stebėjimo duomenys (nuoroda 339, [santrauka 2011](#)), pristatyti ASCO 2015 konferencijoje, atskleidė, kad pacientai su aukšta PD-L1 raiška (ligandas PD-1 imuninio kontrolės taško imuninių ląstelių paviršiuje, kuris yra

taikiny's terapiniams antikūnams nivolumabui ir pembrolizumabui) turėjo medianinį išgyvenamumą 18 mėnesių, o tie, kurių PD-L1 raiška buvo žema, turėjo medianinį išgyvenamumą 44,7 mėnesio. Šis radinys rodo, kad šiluminio šoko baltymo peptidų vakcinos veiksmingumas galėtų būti žymiai pagerintas kartu skiriant PD-1 antikūnus, tokius kaip nivolumabas ar pembrolizumabas.

Panašus protokolas buvo naudotas nedideliame klinikiniam tyrime, atliktame Kinijoje, naudojant šiluminio šoko vakciną su naujai diagnozuotais GBM pacientais. Pacientai buvo atsitiktinai priskirti standartiniam Stupp protokolui arba standartiniam protokolui derinant su vakcina (165). Iš 13 pacientų, gavusių vakciną, 9 turėjo visišką atsaką arba dalinį atsaką, kai buvo vertinti po 9 mėnesių, o iš pacientų, gavusių tik standartinį gydymą, 3 iš 12 turėjo visišką atsaką arba dalinį atsaką. Medianinis išgyvenamumas buvo 17 mėnesių ir 11 mėnesių vakcinos ir kontroliniams pacientams atitinkamai. Atitinkamas 2 metų išgyvenamumas buvo 40 % ir 0 %.

Su naviku susijusių antigenų vakcinos

ICT-107

Vienas DCVax metodo trūkumas yra tas, kad reikia išskirti smegenų audinį iš kiekvieno paciento, kad būtų pagaminta vakcina. Alternatyvų metodą naudojo dr. Black komanda Cedars Sinai. Dendritinės ląstelės vis dar imamos iš atskirų pacientų periferinio kraujo, tačiau vietoj naviko audinio lizato, maišomo su tomis ląstelėmis, su dendritinėmis ląstelėmis maišomas šešių GBM būdingų baltymų rinkinys, sukuriant imuninę reakciją prieš tuos antigenus, o mišinys grąžinamas pacientui vakcinacijos būdu. I fazės tyrime (158) 20 GBM pacientų (17 naujai diagnozuotų, 3 su recidyviniais navikais) gavo tris vakcinacijas kas dvi savaites. Medianinis PFS buvo 16,9 mėnesio, o medianinis bendrasis išgyvenamumas – 38 mėnesiai. Klinikinio tyrimo ataskaitos metu šeši pacientai nerodė jokių naviko atkryčio požymių. Vėlesnė apžvalga buvo paskelbta ImmunoCellular Therapeutics (159), biotechnologijų bendrovės, remiančios vakciną (dabar vadinamą ICT-107), spaudos pranešime. Trejų metų išgyvenamumo rodiklis buvo 55 %, o 38 % pacientų neturėjo atkryčio požymių. Naujausia klinikinio tyrimo

atnaujinimo informacija (160), pristatyta 2013 m. Pasaulinės neuro-onkologijos federacijos susitikime, pranešė, kad 7 iš pradinių 16 tyrimo pacientų vis dar buvo gyvi, jų išgyvenamumas svyravo nuo 60 iki 83 mėnesių. Vienas papildomas pacientas, kuris po penkerių metų vis dar neturėjo naviko, mirė nuo leukemijos.

Šiuo metu vyksta randomizuotas II fazės tyrimas, kurio tarpinius rezultatus neseniai paskelbė ImmunoCellular Therapeutics (161). Nepaisant aukščiau aprašytų įspūdingų rezultatų, statistiškai reikšmingo skirtumo medianiniame išgyvenamume tarp vakcinos grupės ir placebo gydytųjų nebuvo, nors vakcinos grupė turėjo skaitinį 2–3 mėnesių pranašumą. Tačiau panašus skirtumas buvo išgyvenamume be progresavimo, kuris buvo statistiškai reikšmingas. Bendrovė pabrėžė, kad rezultatai yra preliminarūs ir kad jie tikėjosi, jog skirtumas išgyvenamume be progresavimo ilgai nei atsispindės bendrajame išgyvenamume. Tačiau rezultatai taip pat rodo, kad medianinis išgyvenamumas ir ilgalaikių išgyvenusiųjų procentas gali būti tik silpnai koreliuoti dėl galimybės, kad tik mažuma pacientų gauna naudos iš gydymo, bet tie, kurie gauna, gauna labai didelę naudą.

Atnaujinti II fazės ICT-107 tyrimo duomenys buvo pristatyti 2014 m. birželio 1 d. kasmetiniame ASCO susitikime (309). Svarbi išvada, darytina iš naujų duomenų, yra ta, kad daugiausia pacientai, teigiami HLA-A2 (žmogaus leukocitų antigeno A geno variantas), atrodo, gauna reikšmingą naudą iš vakcinos. HLA yra antigeną pristatantys baltymai, randami ląstelės paviršiuje. HLA-A2 yra dažniausias variantas Šiaurės Amerikoje ir Europoje pagal spaudos pranešimą, ir ši grupė sudarė 62 % randomizuotų pacientų šiame tyrime. Atnaujinti rezultatai pateikiami tik HLA-A2 teigiamiems pacientams, o rezultatai toliau sugrupuoti pagal MGMT metilinimo statusą. Išgyvenamumo rezultatai šiame tyrime matuojami nuo randomizacijos po chemoradiacijos momento, o vidutinis laikas nuo pradinės operacijos iki randomizacijos buvo 83 dienos (2,7 mėnesio).

HLA-A2 teigiamiems pacientams su *nemetilintu* MGMT, ICT-107 vakcinuota grupė turėjo medianinį 4 mėnesių išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo vakcinuota grupe. ICT-107 grupė taip pat turėjo medianinį 4,5 mėnesio pranašumą išgyvenamume be progresavimo. Šie vakcina gydytos grupės pranašumai nepasiekė statistinio reikšmingumo,

nors tai galbūt dėl mažo pacientų skaičiaus šiuose pogrupiuose. 21 % ICT-107 gydytų pacientų vis dar buvo gyvi analizės metu, palyginti su tik 7 % placebo gydytų pacientų.

Medianinis išgyvenamumas dar nepasiektas HLA-A2 teigiamų, *MGMT metilintu* pacientų grupėje, nors šiame pogrupyje ICT-107 gydymas lėmė dramatišką ir statistiškai reikšmingą medianinio išgyvenamumo be progresavimo padidėjimą: 24,1 mėnesio prieš 8,5 mėnesio placebo gydytoje grupėje. Tikėtina, kad šis didžiulis medianinio išgyvenamumo be progresavimo pagerėjimas šiame pogrupyje atspindės reikšmingu medianiniu bendruoju išgyvenamumo pagerėjimu.

SL-701

Panašų metodą naudojo dr. Hideho Okada ir kolegijos Pitsburgo universitete. Bandomajame tyrime, taikant šį metodą pacientams su recidyviniais navikais (162), buvo stebėti keli reikšmingi naviko atsakai. 13 GBM pacientų, dalyvavusių tyrime, medianinis išgyvenamumas buvo 12 mėnesių, o keli pacientai ataskaitos metu vis dar neturėjo progresavimo. Vėlesnė šios terapijos versija, vadinama SL-701, susideda iš trijų sutrumpintų peptidų, atitinkančių su glioma susijusius antigenus, ir dabar testuojama I/II fazės tyrime HLA-A2 teigiamiems pacientams su recidyvine glioblastoma.

[NCT02078648](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02078648)

Dendritinių ląstelių vakcina, nukreipta prieš citomegalovirusą (CMV)

Šis metodas remiasi radiniu, kad dauguma GBM navikų yra užsikrėtę citomegalovirusu – paplitusiu herpeso virusu. GBM turi didelį viruso buvimo dažnį (kai kuriais vertinimais daugiau nei 90 %), o normalios smegenų ląstelės – ne. Naujasis gydymo metodas apima specifinio CMV viruso baltyminio komponento nukreipimą, kuris tada sunaikina virusą ir jį turinčią ląstelę. Naujai diagnozuoti GBM pacientai gavo šią vakciną derinant su standartiniu Temodar gydymo protokolu (172). Medianinis išgyvenamumas nebuvo pasiektas iki ataskaitos (konferencijos santraukos) paskelbimo, tačiau buvo didesnis nei 20 mėnesių.

Nedidelio Duke anti-CMV dendritinių ląstelių vakcinos tyrimo rezultatai su arba be išankstinio parengimo stabligės/difterijos toksoido injekcija buvo paskelbti žurnale Nature 2015 m. kovo mėn. (320). Kiekvienoje grupėje buvo po 6 naujai diagnozuotus glioblastomos pacientus. Iš 6 pacientų, gydytų vakcina be stabligės/difterijos išankstinio parengimo, medianinis išgyvenamumas be progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas nuo diagnozės buvo 10,8 ir 18,5 mėnesio – nežymiai geresni nei istorinės kontrolės. Pacientų grupėje, kuriai injekcijos vieta buvo iš anksto parengta stabligės/difterijos preparatu, trys pacientai buvo

gyvi be ligos progresavimo praėjus 44–47 mėnesiams nuo diagnozės. [Wall Street Journal](#)

[straipsnis, paskelbtas tuo pat](#) metu kaip ir Nature tyrimas, pateikė naujesnę informaciją, atskleidžiančią, kad du iš šių ilgesnio laikotarpio išgyvenusiujų mirė praėjus beveik 5 ir 6 metams nuo diagnozės, o likęs pacientas vis dar buvo gyvas praėjus daugiau nei 8 metams nuo diagnozės.

[Atnaujinimas iš 2016 m. AANS konferencijos at](#)skleidė, kad šis pacientas vis dar buvo gyvas be naviko ataugimo po 120 mėnesių (10 metų). Stabligės/difterijos revakcinacijos tikslas – pagerinti dendritinių ląstelių migraciją į limfmazgius. Nepaisant ryškios anti-CMV dendritinių ląstelių vakcinos, derintos su stabligės/difterijos sustiprinančia injekcija, sėkmės, *randomizuotas* II fazės tyrimas buvo planuojamas pradėti 2015 m. su viena grupe, randomizuota gauti stabligės/difterijos toksoido išankstinį parengimą, ir kita grupe, randomizuota gauti fiziologinį tirpalą (iš esmės placebo). Abi grupės gauna anti-CMV dendritinių ląstelių vakciną

[\(tyrimas NCT02366728\).](#)

Antrasis vienos grupės II fazės tyrimas (ATTAC-GM) derino intensyvaus dozavimo temozolomidą (100 mg/m² 21 dieną iš 28 dienų ciklo) su anti-CMV dendritinių ląstelių vakcina ir stabligės išankstiniu parengimu. 11 pacientų medianinis išgyvenamumas be progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas

buvo puikūs – 25,3 ir 41,1 mėnesio. [Šie duomenys buvo](#) pristatyti 2016 m. kasmetiniame AANS susitikime, juos pristatė Kristen Batich.

[Atskiras tyrimas \(NCT00626483\)](#) Duke universitete naujai diagnozuotos glioblastomos atveju testuoja CMV nukreiptą dendritinių ląstelių vakciną derinant su basiliximabu – CD25 antikūnu,

skirtu slopinti reguliacinių T ląstelių (Treg) populiaciją. [Santraukoje](#), paskelbtoje ASCO 2015 susitikimui, galime perskaityti, kad bandomajame tyrime su septyniais pacientais, gydytais šia kombinuota terapija, medianinis išgyvenamumas be progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas buvo įspūdingi – 23,5 ir 30,3 mėnesio atitinkamai.

Šiuo metu vykdomi klinikiniai tyrimai, testuojantys CMV pp65 vakcinas su arba be stabligės/difterijos išankstinio parengimo ar basiliximabo, apima ELEVATE tyrimą Duke

universitete ([NCT02366728](#)), ATTAC-II tyrimą Floridos universitete

([NCT02465268](#)) ir AVERT tyrimą recidyvinei III laipsnio gliomai ir GBM Duke

universitete ([NCT02529072](#)).

Rindopepimut: anti-EGFR varianto III (EGFRvIII) vakcina

Visiškai kitoks gydymo vakcinos kūrimo metodas, turintis privalumą būti naudojamu „iš lentynos“, be modifikacijos atskiriems pacientams, nukreiptas prieš epidermio augimo faktoriaus receptoriaus mutaciją, žinomą kaip variantas III, kuri pasitaiko 25–40 % GBM atvejų. Viena iš priežasčių, kodėl EGFR inhibitoriai, tokie kaip Iressa, nebuvo veiksmingesni, yra ta, kad jie nukreipti prieš normalų EGFR receptorių, o ne šią mutuotą receptorių. EGFR variantas III taip pat retai pasitaiko kitokuose navikuose nei GBM. Kad būtų tinkami tyrimui, pacientai pirmiausia turi būti testuoti, ar jie turi šią mutaciją.

Pradiniame klinikiname tyrime, naudojant vakciną kaip vienintelį gydymo veiksnį po operacijos ir spindulinės terapijos, medianinis PFS buvo 7 mėnesiai, o medianinis išgyvenamumas nuo diagnozės – 23 mėnesiai (166).

Vakcinos rėmėjas (dabar vadinama rindopepimut arba Rintega) yra Celldex Therapeutics, kuris neseniai pateikė iki šiol gydytų pacientų rezultatų duomenų atnaujinimą. Pacientai, gavę vakciną kaip vienintelį veiksnį po standartinio temozolomido ir spindulinės terapijos pradinio gydymo (N=18), turėjo medianinį PFS 14 mėnesių ir bendrąjį išgyvenamumą 26 mėnesiai. Trys pacientai neturėjo progresavimo daugiau nei ketverius metus po gydymo. Pacientai, gavę vakciną derinant su palaikomuoju temozolomidu po pradinio gydymo (N=22), turėjo medianinį PFS 15,2 mėnesio ir bendrąjį išgyvenamumą 24 mėnesius (167).

2015 m. sausį galutiniai II fazės ACT III tyrimo rezultatai buvo paskelbti internete žurnale Neuro-Oncology (321). Medianinis laikas nuo diagnozės iki randomizacijos buvo 3 mėnesiai. Medianinis PFS buvo 9,2 mėnesio nuo randomizacijos (arba apie 12,3 mėnesio nuo diagnozės). Medianinis bendrasis išgyvenamumas buvo 21,8 mėnesio nuo randomizacijos (arba apie 24,8 mėnesio nuo diagnozės). Šie rezultatai yra gana įspūdingi, ypač atsižvelgiant į tai, kad EGFRvIII teigiami pacientai paprastai turi prastesnę prognozę dėl šios mutacijos.

Nuviliančią žinią Celldex pateikė [spaudos pranešime](#), datuotame 2016 m. kovo 7 d., kai bendrovė paskelbė, kad III fazės ACT IV klinikinis rindopepimuto tyrimas naujai diagnozuotiems glioblastomos pacientams su minimalia liga bus nutrauktas, nepriklausomai peržiūros komisijai nustačius, kad tyrimas greičiausiai nepasieks savo pirminio tikslo (pagerinto bendrojo išgyvenamumo). Nors išgyvenamumo rezultatai atitiko ankstesnius II fazės tyrimus, kontrolinė grupė šiame tyrime turėjo geresnius nei tikėtasi išgyvenamumo rezultatus (medianinis bendrasis išgyvenamumas buvo 20,4 mėnesio rindopepimuto grupėje ir 21,1 mėnesio kontrolinėje grupėje, rizikos santykis = 0,99).

Rindopepimut taip pat testuojamas randomizuotame II fazės tyrime recidyvinei

glioblastomai, vadinamame ReACT, derinant su Avastin. [Duomenys](#), [pri](#)statyti ASCO 2015 susitikime, parodė, kad pirminis tyrimo tikslas (šešių mėnesių išgyvenamumas be progresavimo) buvo pasiektas. PFS6 buvo 30 % rindopepimuto + Avastin grupėje, palyginti su 12 %

kontrolinėje grupėje (pagal protokolą). Papildomi [duomenys](#) (nuoroda 340, [santrauka IMCT-08](#)) buvo pristatyti vėliau 2015 m. SNO susitikime, kur buvo pranešta, kad bendrasis išgyvenamumas taip pat buvo statistiškai reikšmingai pagerintas ir 2 metų išgyvenamumas buvo 25 % rindopepimuto grupėje prieš 0 % kontrolinėje grupėje. Pacientai, gavę rindopepimutą, taip pat turėjo sumažintą priklausomybę nuo steroidų, nes 33 % pacientų galėjo nutraukti steroidų gydymą šešiams mėnesiams ar ilgiau, palyginti su nė vienu kontrolinėje grupėje.

Nors Rintega (rindopepimut) kaip pirmosios linijos gydymas, atrodo, yra nesėkmė, terapija vis dar turi perspektyvų derinant su Avastin recidyvinio naviko atveju, remiantis šių dviejų randomizuotų tyrimų rezultatais.

Wilms naviko 1 peptido vakcina

2015 m. kovo mėn. japonų grupė paskelbė tyrimo, kuriame testuota Wilms naviko 1 peptido vakcina kartu su spinduline terapija ir chemoterapija naujai diagnozuotos glioblastomos atveju, rezultatus (341). Analizėje dalyvavo septyni pacientai, iš kurių keturiems buvo atlikta visiška naviko rezekcija, dviem – dalinė rezekcija, o vienam – tik biopsija. Nė vienas navikas nebuvo teigiamas IDH1 mutacijai. Pacientai gavo iki 24 mėnesinių temozolomido ciklų – šios institucijos standartas. Stebėtina, kad penki iš šių septynių pacientų (71 %) vis dar neturėjo ligos po trejų ar daugiau metų. Tik vienas pacientas patyrė ligos progresavimą analizės metu ir visi vis dar buvo gyvi. Medianinis išgyvenamumas be progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas buvo mažiausiai 43,5 mėnesio (apie 3 su puse metų), o tai buvo medianinis stebėjimo laikas analizės metu. Šie labai įspūdingi rezultatai greičiausiai nebuvo tiesiog dėl pailgintų temozolomido ciklų: toje pačioje institucijoje medianinis PFS ir bendrasis išgyvenamumas su iki 24 TMZ ciklų (bet be vakcinos) yra 10,7 ir 21 mėnuo.

[Santrauka](#) (nuoroda 342, [santrauka IMCT-09](#)) SNO 2015 susitikimui informuoja, kad septynių pacientų medianinis išgyvenamumas be progresavimo dabar viršija 48 mėnesius (4 metus), nes penki iš septynių pacientų vis dar neturėjo progresavimo tuo metu.

Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai (vaistai, nukreipti prieš CTLA-4 ir PD-1)

Kitas imunoterapijos metodas apima dviejų naujų imunologinių veiksmų – ipilimumabo (Yervoy) ir nivolumabo (Opdivo, FDA patvirtintas 2014 m.) – derinį, kuris davė precedento neturintį klinikinį veiksmingumą gydant metastazinę melanomą, vieną iš sunkiausiai gydomomų piktybinių navikų. Pacientams, naudojuosiems derinį didžiausia doze, 53 % patyrė naviko regresiją, visiems sumažėjus 80 % ar daugiau (176). Šis gydymo protokolas dabar testuojamas su įvairiomis vėžio formomis, įskaitant glioblastomą.

2015 m. kasmetiniame ASCO susitikime buvo pristatyti 20 pacientų su recidyvine GBM, gydytų nivolumabu (3 mg/kg) arba nivolumabu (1 mg/kg) plius ipilimumabu (3 mg/kg), rezultatai

(atsisiųsti plakata [čia](#)). Nivolumabo grupėje nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl toksiškumo, o kombinuotoje grupėje 3 iš 10 pacientų nutraukė gydymą dėl vaisto toksiškumo. Nivolumabo monoterapijos grupėje vienas pacientas turėjo dalinį atsaką ir keturi pacientai – stabilią ligą. Kombinuoto gydymo grupėje atsakų nebuvo, o keturi pacientai turėjo stabilią ligą. 9 mėnesių išgyvenamumo rodiklis buvo 60 % abiejose grupėse. Šis tyrimas tęsiasi iki III fazės, kurioje nivolumabas vienas lyginamas su Avastin vienu recidyvinės GBM atveju.

[Daugiau informacijos apie šį tyrimą](#) buvo pateikta 2016 m. kasmetinio ASCO susitikimo metu. Trys gydymo grupės dabar yra palyginamos: nivolumabas vienas (n=10), nivolumabas 1 mg/kg plius ipilimumabas 3 mg/kg (n=10) ir trečia, anksčiau neskelbiama grupė, gaunanti nivolumabą 3 mg/kg plius ipilimumabą 1 mg/kg (n=20). Stabili liga arba atsakas buvo pasiektas 6/10 (60 %) pacientų grupėje, gaunančioje vien nivolumabą, 4/10 (40 %) pacientų, gaunančių nivolumabą plius ipilimumabą (1 ir 3 mg/kg), ir 9/20 (45 %) pacientų, gaunančių nivolumabą plius ipilimumabą (3 ir 1 mg/kg). 12 mėnesių bendrojo išgyvenamumo rodiklis šioms 3 grupėms buvo 40 %, 30 % ir 25 %. Pagal

[naujienu pranešimą](#), medianinis išgyvenamumas trimis grupėms buvo 10,5, 9,3 ir 7,3 mėnesio. Remiantis šiais rezultatais, ipilimumabo pridėjimas prie

nivolumabo terapijos nepagerina atsako ir padidina paciento toksiškumą.

9. Onkolitinė virusoterapija

Genetiškai modifikuotas poliovirusas (PVS-RIPO)

2015 m. šis I fazės tyrimas recidyvinei glioblastomai Duke universitete sulaukė visuomenės

dėmesio, kai jam buvo skirta televizijos laidos [60 minutes](#) serija. Išskirtinai svarbu, kad pirmieji du šiame tyrime gydyti pacientai pasiekė visišką atsaką. 2015 m. kovo mėn. (kai buvo rodoma 60 minutes laida) šie du visiškai atsakę pacientai vis dar buvo gyvi ir be progresavimo praėjus 33 ir 34 mėnesiams nuo gydymo. 11 iš 22 tyrime dalyvavusių pacientų vis dar buvo gyvi, nors šeši iš jų buvo mažiau nei 6 mėnesius nuo gydymo. Svarbu tai, kad PVSRIPO dozės didinimas nepagerino veiksmingumo, ir vėliau į tyrimą įtraukti pacientai buvo gydomi mažesne doze, nei ta, kuria tyrimas

buvo pradėtas. Skaitykite interviu su Darrel Bigner, kuriame aptariamas šis tyrimas [čia](#).

DNX-2401 adenovirusas

Kita virusinė terapija I fazėje parodė išpūdingus rezultatus, palyginamus su PVSRIPO tyrimu. DNX2401 yra modifikuotas adenovirusas, kuris tiesiogiai suleidžiamas į naviką.

[Preliminarūs I fazės tyrimo rezultatai](#), atlikto MD Anderson centre Hiustone, Teksase, buvo pristatyti 2014 m. lapkričio mėn. SNO konferencijoje Majamyje. 37 pacientai su recidyvinėmis aukšto laipsnio gliomomis buvo gydyti, nepranešta apie jokių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su virusu. 3 iš 25 pacientų atsakė į gydymą visiškai, ilgalaikiu atsaku, trukusiu 42, 32 ir 29 mėnesius. Šie trys visiškai atsakę pacientai turėjo stiprius imuninius atsakus, kai interleukino12p70 – citokino, turinčio didelę reikšmę 1 tipo priešnavikiniam imuniniam atsakui – lygis padidėjo nuo 10 iki 1000 kartų.

Niukaslilio ligos virusas

Alternatyvus vakcininio gydymo metodas naudoja virusus. Niukaslilio liga yra mirtina vištų liga, kurią sukelia virusas, nekenkiantis žmonėms ir sukeliantis tik trumpalaikius lengvus ir gripą panašius simptomus. Jis buvo sukurtas kaip vėžio gydymo priemonė Vengrijoje, tačiau šioje šalyje iki šiol buvo beveik ignoruojamas. Straipsnis *Journal of Clinical Oncology* pirmą kartą pranešė apie modifikuoto Niukaslilio viruso naudojimą I fazės tyrime su įvairių tipų pažengusiais navikais (168). Buvo pastebėtos kai kurios navikų regresijos, taip pat aiškūs imuninės sistemos atsakai į naviko audinį. Klinikiniame tyrime (169), naudojant vakciną, pagrįstą Niukaslilio virusu, naujai diagnozuotiems GBM pacientams, atliktas Heidelberge, Vokietijoje. Pacientų (N=23), gavusių vakciną po standartinės spindulinės terapijos, medianinis PFS buvo 40 savaičių, medianinis bendrasis išgyvenamumas – 100 savaičių, o 2 metų išgyvenamumo rodiklis – 39 %. Atitinkamos kontrolinės grupės pacientai (N=87), gavę tik spindulinę terapiją, turėjo medianinį PFS 26 savaites, medianinį išgyvenamumą 49 savaites ir 2 metų išgyvenamumo rodiklį 11 %. Deja, šie perspektyvūs rezultatai, atrodo, nebuvo toliau tiriami.

Herpeso virusas

Kitas vėžio terapijoje naudojamas virusas yra modifikuota herpeso viruso forma. Pirmuosiuose tyrimuose buvo naudojama retrovirusinė versija, kuri infekuoja tik tas ląsteles, kurios dalijosi viruso infuzijos metu. Vėlesniuose tyrimuose buvo naudojama adenovirusinė versija, infekuojanti tiek besidalijančias, tiek nesibesidalijančias ląsteles. Kadangi herpeso virusas, jei jam leidžiama daugintis, gali būti mirtinas smegenims, netrukus po viruso infuzijos pacientai gauna ganciklovirą – veiksmingą priešherpetinį vaistą. Viena tyrime, naudojusiame šią techniką ir atliktame Mt. Sinai ligoninėje Niujorke (170), 12 pacientų su recidyviniais GBM navikais medianinis išgyvenamumas buvo 59 savaitės nuo gydymo pradžios, o 50 % pacientų buvo gyvi praėjus 12 mėnesių po gydymo. Autoriai taip pat pranešė apie toksiškumo nebuvimą, o tai buvo pagrindinis susirūpinimas dėl reikšmingų smegenų pažeidimų, kai procedūra buvo išbandyta su beždžionėmis. Kodėl rezultatai skyrėsi nuo beždžionių tyrimo – neaišku.

Naujesni tyrimai su herpeso virusu buvo sutelkti į viruso formas, kurios buvo sukurtos taip, kad išlaikytų priešvėžines viruso savybes, bet neturėtų jo savybės sukelti neurologinį uždegimą. Pirmas šio modifikuoto viruso panaudojimas klinikiname tyrime buvo Glasgow, Škotijoje. Devyni pacientai su recidyvinėmis glioblastomomis gavo virusą, suleidžiamą tiesiai į naviką. Keturi buvo gyvi tyrimo ataskaitos metu, praėjus 14–24 mėnesiams po gydymo (171).

Parvovirusas (su bevacizumabu)

Pranešimas, pristatytas SNO 2015 metinėje konferencijoje (nuoroda 343, [santrauka](#)

[ATNT07](#)), [pateikė labai padrašinančius](#) preliminarinius rezultatus iš Vokietijos I/II fazės

parvoviruso H1 (ParvOryx) klinikinio tyrimo recidyvinei glioblastomai ([NCT01301430](#)). Santraukoje pranešama apie šešis šio tyrimo pacientus, kurie gavo antrą parvoviruso dozę kartu su Avastin po atkryčio po pradinio gydymo tyrime. Ši antroji parvoviruso injekcija buvo paremta gailestingumo pagrindu. Šiems šešiams pacientams navikas atsinaujino per 4–12,6 (vidutiniškai 7,8) mėnesių po pirmosios parvoviruso injekcijos. Jiems buvo atlikta pakartotinė rezekcija ir antroji parvoviruso injekcija, po kurios sekė chemoterapija (n=1), Avastin (n=5) arba joks papildomas gydymas (n=1). Vidutinis šių pacientų išgyvenamumas po antrosios parvoviruso injekcijos buvo 14,7 mėnesio (intervalas 9–26 mėnesiai). Trys pacientai vis dar buvo gyvi praėjus 9, 11 ir 26 mėnesiams po šios antrosios parvoviruso injekcijos. Penkiems pacientams, gydytiems Avastin po antrosios parvoviruso injekcijos, rezultatai buvo dar geresni: 3 iš 5 parodė „stulbinančias remisijas“, o cenzūruotas vidutinis išgyvenamumas buvo 15,4 mėnesio – labai įspūdingas rezultatas pacientams su antruoju ar vėlesniu glioblastomos atkryčiu.

10. Genų terapija

Toca 511 / TocaFC

Toca 511 yra sukurta pelių leukemijos viruso forma, kuri pernešą specifinį geną į navikines ląsteles, o šios tada pradeda gaminti fermentą, vadinamą citozino deaminaze (CD). Virusui pasklidus po naviką, pacientai gauna geriamojo 5FC kursą – tai 5FU, įprasto chemoterapinio vaisto, provaistas. CD genas paverčia 5FC į 5FU, taip sunaikindamas vėžinę ląstelę. Graužikų modelio duomenys su šiuo metodu buvo itin įspūdingi. Pirmieji žmogaus tyrimai su šiuo vaistu pradėjo įtraukti pacientus keliuose gydymo centruose. Dviejų vykstančių I fazės klinikinių tyrimų duomenys buvo

paskelbti bendrovės (žiūrėkite pranešimą spaudai [čia](#)). Keli daliniai atsakai buvo pastebėti, nors dramatiškas veiksmingumas, matomas graužikų tyrimuose, kol kas nepasikartoję žmonių pacientuose. Randomizuotas II/III fazės tyrimas su šia terapija recidyvinei

GBM arba anaplastinei astrocytomai prasidėjo 2015 m. [pabaigoje \(NCT02414165\)](#). 2016 m. birželį buvo paskelbti Toca 511/TocaFC I fazės tyrimo rezultatai recidyvinių aukšto laipsnio

gliomų pacientams, kuriems buvo atliekama operacija ([NCT01470794](#)), kai Toca 511 buvo tiesiogiai suleidžiamas į rezekcijos ertmę; rezultatai paskelbti Science Translational Medicine (344). Iš viso 43 pacientai buvo vertinami dėl veiksmingumo, iš jų 35 turėjo glioblastomą, o likę aštuoni buvo anaplastinės astocitomos pacientai. Visoje 43 pacientų grupėje buvo 2 visiškai atsakai (abu anaplastinės astocitomos pacientams), 2 daliniai atsakai (abu glioblastomos pacientams), o atsako dažnis sudarė 9,3 %. Ligos stabilizacijos rodiklis buvo 18,6 %, o klinikinio naudingumo rodiklis (atsakai plius stabilizacijos) – 27,9 %. Reikia turėti omenyje, kad tai buvo dozės didinimo tyrimas ir daugelis pacientų greičiausiai buvo gydomi neoptimaliomis Toca 511 dozėmis. Didelės dozės Toca 511 kohorte klinikinio naudingumo rodiklis buvo 36,7 %. 13 pacientų, gydytų mažesnėmis Toca 511 dozėmis, medianinis išgyvenamumas buvo 11,8 mėnesio, o 30 pacientų, gydytų didesnėmis Toca 511 dozėmis, medianinis išgyvenamumas nuo tyrimo pradžios buvo 14,4 mėnesio.

Į tyrimą buvo priimami pacientai su bet koku ankstesnių atkryčių skaičiumi. Medianinis 27 glioblastomos pacientų, turėjusių pirmąjį arba antrąjį atkrytį, išgyvenamumas buvo toks pat kaip visos 43 asmenų grupės

(įskaitant anaplastinės astocitomos pacientus): 13,6 mėnesio. 27 glioblastomos pacientų, turėjusių pirmąjį arba antrąjį atkrytį, rezultatai buvo palyginti su atitinkamos šiuolaikinės kontrolinės grupės, gaunančios lomustino (CCNU) kaip dalį III fazės tyrimo, rezultatais. Medianinis išgyvenamumas nuo gydymo atkryčio pradžios šioje šiuolaikinėje kontrolinėje grupėje buvo 7,1 mėnesio, o ilgesnis išgyvenamumas (mediana 13,6 mėnesio) Toca 511 tyrimo pacientams buvo statistiškai reikšmingas (HR=0,45, p=0,003). Toca 511 grupėje taip pat buvo mažiau rimtų nepageidaujamų reiškinių ir nebuvo hematologinio toksiškumo, palyginti su šiuolaikiniais kontroliniais pacientais, gavusiais lomustino.

Visi Toca 511/TocaFC I fazės tyrimai gliomoms dabar yra uždaryti tolesniam pacientų įtraukimui; naujas randomizuotas II/III fazės tyrimas recidyvinei aukšto laipsnio gliomai dabar įtraukia

([NCT02414165](#)), o I fazės tyrimas naujai diagnozuotai aukšto laipsnio gliomai turėjo prasidėti

2016 m. ([NCT02598011](#)).

11. Fotodinaminė terapija

Kai smegenų naviko ląstelės absorbuoja molekulę, vadinamą hematoporfirinu (ir kitus fotosensibilizatorius), didelio intensyvumo lazerinio šviesinio poveikio metu ląstelės žūva. Šiuo principu pagrįstas gydymas buvo sukurtas Australijoje, naudojamas ten ir kai kuriose Europos vietose, tačiau, kiek man žinoma, ne Jungtinėse Valstijose. Ankstyvieji šio metodo rezultatai nebuvo įspūdingi, tačiau naujausias klinikinių tyrimų rezultatų pranešimas apie pacientus su naujai diagnozuotomis aukšto laipsnio gliomomis rodo didesnę sėkmę. Pacientų su AA III navikais medianinis išgyvenamumas buvo 77 mėnesiai, o glioblastomos pacientų – 14 mėnesių (222). Dar įspūdingesni buvo ilgalaikio išgyvenamumo rodikliai: 73 % III laipsnio pacientų išgyveno ilgiau nei 3 metus, kaip ir 25 % glioblastomos pacientų. Taip pat įspūdingi buvo rezultatai pacientams su recidyviniais navikais. Medianinis išgyvenamumas buvo 67 mėnesiai AAIII pacientams ir 14,9 mėnesio GBM pacientams. Keturiasdešimt vienas procentas pacientų su recidyvine GBM išgyveno ilgiau nei 24 mėnesius, o

37 % – ilgiau nei 36 mėnesius. Tačiau šešių skirtingų klinikinių tyrimų, naudojusią šią procedūrą, apžvalga (223) parodė didelį rezultatų kintamumą: bendras medianinis naujai diagnozuotos GBM išgyvenamumas buvo 14,3 mėnesio, o recidyvinės GBM navikų – 10 mėnesių. Pranešta, kad gydymas turėjo minimalų toksiškumą.

Teigiamesni rezultatai gauti Japonijos tyrime, kuriame naudotas naujas fotosensibilizatorius, vadinamas talaporfino natriu (224), po kurio buvo taikomas standartinis Stupp protokolai. 13 pacientų su naujai diagnozuota GBM medianinis PFS buvo 12 mėnesių, o medianinis bendrasis išgyvenamumas – 25 mėnesiai, tai reikšmingas pagerėjimas, palyginti su rezultatais, gautais taikant vien tik Stupp protokolą.

Pranešimas, pristatytas SNO 2015 metinėje konferencijoje Japonijos mokslininkų komandos, pateikė daugiau detalių apie šį II fazės fotodinaminės terapijos tyrimą piktybinei gliomai, atliktą

nuo 2009 iki 2012 m. (nuoroda [345, santrauka ATCT24](#)). Tyrime dalyvavo 27 pacientai, iš jų 13 su glioblastoma. Praneštas medianinis išgyvenamumas 31,5 mėnesio ir medianinis išgyvenamumas be progresavimo 19,6 mėnesio, nors teisingai vertinant, 3 laipsnio gliomų pacientų rezultatai turėtų būti pateikiami atskirai nuo GBM rezultatų. Dar svarbiau, naviko rezekcija ir fotodinaminė terapija 16 recidyvinės glioblastomos pacientų lėmė vienerių metų išgyvenamumo rodiklį 77,1 % ir medianinį išgyvenamumą 13,8 mėnesio – tai labai palankiai lyginasi su kitais recidyvinės glioblastomos tyrimais. Tačiau tokiam gydymui tiktų tik pacientai su rezekuojamais paviršiniais navikais.

12. Recidyvinės glioblastomos gydymas

Nemaloni glioblastomos navikų savybė yra ta, kad jie paprastai atsinaujina. Kai kaip pradinis gydymas taikomas auksiniu standartu laikomas Stupp protokolai, medianinis laikotarpis be progresavimo iki atkryčio nustatymo yra 6,9 mėnesio. Tai reiškia, kad medianinis pacientas turės ieškoti papildomo gydymo per pirmuosius metus po diagnozės nustatymo.

Kaip minėta aukščiau, yra trys gydymo būdai, turintys FDA patvirtinimą recidyvinės GBM gydymui: Avastin, Gliadel ir Novocure TTF prietaisas. Tačiau tai neišsemia visų galimybių, nes taip pat taikoma papildoma chemoterapija, įskaitant pakartotinį gydymą pačiu Temodar. Iš tiesų visi aukščiau aptarti gydymo būdai, skirti naujai diagnozuotiems pacientams, gali būti taikomi ir recidyvo atveju. Pacientui kyla klausimas, kurį gydymą pasirinkti, kad būtų optimizuotos išgyvenamumo galimybės.

Avastin (bevacizumab)

Šiuo metu dažniausiai taikomas recidyvinės GBM gydymas yra Avastin (bevacizumab) – antiangiogeninis vaistas, plačiai naudojamas daugelio skirtingų vėžio formų gydymui. Ankstesniame skirsnyje apie papildymus prie Stupp protokolo pradiniam gydymui Avastin buvo svarstomas kaip vienas galimas papildymas, tačiau du skirtingi klinikiniai tyrimai neparodė jokio išgyvenamumo rezultatų pagerėjimo, palyginti su vien tik Stupp protokolu, po kurio Avastin buvo taikomas tik nustačius atkrytį. Šiame skirsnyje aptariame Avastin rezultatus gydant recidyvinius navikus. Pirmasis jo panaudojimas smegenų navikams buvo pristatytas 2005 m. Europos neuro-onkologijos konferencijoje (177). Avastin 5 mg/kg doze buvo skiriamas kas dvi savaites 29 pacientams su recidyviniais navikais (matyt, įskaitant ir glioblastomas, ir III laipsnio navikus), po to – kas savaitę infuzijos. Pacientai taip pat gavo CPT11 (irinotecan) kartu su Avastin. Navikų regresijos vyko didelei procentinei daliai pacientų – 19 pacientų turėjo visišką arba dalinę naviko regresiją, kai kurios iš jų buvo akivaizdžios jau po pirmojo gydymo kurso. Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys pranešimo metu dar nebuvo subrendę. Avastin padidina intrakranijinio kraujavimo riziką, tačiau minėtame klinikiniame tyrime tai įvyko tik 1 iš 29 pacientų.

Nuo pradinio ką tik aprašyto tyrimo buvo paskelbti papildomi tyrimai. Didžiausias iš jų, atliktas Duke universitete (178), apėmė 68 pacientus su recidyviniais navikais, iš kurių 35 turėjo glioblastomas. Jiems PFS6 buvo 46%, o medianinis išgyvenamumas – 40 savaičių. Pastarasis skaičius yra nuvyliantis, atsižvelgiant į tai, kad didelė procentinė dalis pacientų turėjo navikų regresijas ankstyvame gydymo etape, nors 10 mėnesių išgyvenamumas GBM pacientams po atkryčio yra palankesnis lyginant su

tipine 5–7 mėnesių verte, kaip parodė retrospektyvinė analizė (179). Iš kitų pranešimų išryškėjo panašus modelis: aukšti atsako dažniai navikų regresijos atžvilgiu, bet vėliau dažnai greitas naviko ataugimas. Ilgesnio stebėjimo Duke tyrimo ataskaita parodė dvejų metų išgyvenamumo rodiklį – 17% (180), neįspūdingą absoliučiais skaičiais, bet žymiai geresnį nei tipinis 0–5% dvejų metų išgyvenamumas recidyvinių navikų atveju.

Vienas susirūpinimas dėl Avastin vartojimo yra tas, kad keli tyrėjai pastebėjo, jog jo vartojimas lemia didesnę naviko plitimo tikimybę į nuo pirminio naviko vietos nutolusius smegenų regionus. Šis klausimas lieka kontroversiškas, iš dalies todėl, kad tolimas naviko plitimas gali vykti taikant daugelį skirtingų gydymo būdų, ne tik tuos, kurie remiasi angiogenezės slopinimu.

Avastin, kaip ir kiti vaistai, paprastai skiriamas iki naviko progresavimo. Tačiau pranešimas 2012 m. ASCO susitikime rodo, kad tai gali būti ne optimalu (182). Pacientai, gavę Avastin dėl recidyvinių navikų iki gydymo nesėkmės (N=72), buvo palyginti su tais, kurie pradėjo Avastin, bet nutraukė dėl kitų priežasčių nei naviko progresavimas (N=18) – arba todėl, kad užbaigė suplanuotą gydymo grafiką, arba dėl toksiškumo. Pastarojoje grupėje išgyvenamumas be progresavimo po 1 metų buvo 83%, o medianinis laikotarpis be progresavimo – 27,6 mėnesio, žymiai geriau nei pacientams, gavusiems Avastin iki gydymo nesėkmės (PFS12 = 25%, medianinis PFS 9,7 mėnesio). Be to, pirmoji grupė rečiau rodė infiltracinį atkryčio modelį.

Svarbus klausimas yra Avastin veiksmingumas kaip atskiro agento be kartu taikomos chemoterapijos. Dideliame (N=167) randomizuotame tyrime (183) Avastin kaip atskiras agentas buvo palygintas su Avastin + CPT11 (irinotecan) pacientams su recidyvine glioblastoma. PFS6 vertės buvo 43% Avastin atskirai ir 50% Avastin + CPT11; atitinkami skaičiai navikų regresijų procentui buvo 28% ir 38%. Tačiau šį kombinuotos grupės rezultatų pranašumą kompensavo didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis (46% prieš 66%). Be to, medianinis išgyvenamumo laikas buvo šiek tiek palankesnis Avastin kaip atskiram agentui (9,3 prieš 8,9 mėnesio). Ilgesnio stebėjimo ataskaita buvo pristatyta 2010 m. ASCO susitikime (184). Dvejų metų išgyvenamumo rodikliai buvo atitinkamai 16% ir 17%. Apskritai,

CPT11 pridėjimas prie Avastin atrodo suteikiantis ribinį išgyvenamumo rezultatų pagerėjimą – naudą, kurią reikia palyginti su papildomu toksiškumu.

Vienas iš pradžių daug žadantis protokolas sujungė Avastin su kasdienine maža Temodar doze (50 mg/kv. metrui) pacientams, kurių navikai progresavo taikant standartinį Temodar režimą 1–5 dienomis kiekvieną mėnesį (185). Nors rezultatai dar buvo preliminarūs, buvo pastebėtas aukštas navikų regresijos ir ligos stabilizavimo dažnis, nors jų trukmė nebuvo nurodyta. Tačiau vėlesnis tyrimas (N=32) tų pačių tyrėjų (186) parodė žymiai mažiau teigiamus rezultatus – PFS6 vertė buvo tik 19%, gerokai mažesnė nei 35–50% intervalas, gautas su Avastin+CPT11 arba vien Avastin. Tačiau šio tyrimo pacientai turėjo platesnę ankstesnių nesėkmingų gydymų istoriją.

Geriausi iki šiol paskelbti rezultatai, kai Avastin buvo taikomas recidyviniams navikams, buvo gauti derinant jį su hipofrakcionuotu stereotaksiniu apšvitinimu, remiantis idėja, kad Avastin užkerta kelią revaskuliarizacijai, reikalingai spindulinės terapijos sukeltos žalos atstatymui. Dvidešimt pacientų su recidyvine GBM gavo standartinės Avastin infuzijas kas dvi savaites kartu su spinduline terapija per pirmuosius penkis ciklus (187). Penkiasdešimt procentų pacientų turėjo navikų regresijas, įskaitant penkis su visišku atsaku. PFS6 vertė buvo 65%, o medianinis išgyvenamumo laikas – 12,5 mėnesio. Teigiami rezultatai buvo gauti antrajame tyrime (188), derinant Avastin ir stereotaksinę radiochirurgiją su intensyviai anksčiau gydytais pacientais. Medianinis PFS buvo 5,2 mėnesio gavusiems kombinuotą gydymą prieš 2,1 mėnesio gavusiems vien stereotaksinę radiochirurgiją. Atitinkami bendrojo išgyvenamumo rezultatai buvo 11,2 mėnesio prieš 3,9 mėnesio.

Avastin taip pat buvo derinamas su Tarceva – vaistu, nukreiptu prieš epiderminio augimo faktoriaus signalizacijos kanalą. Nors didelė recidyvinės GBM pacientų procentinė dalis turėjo navikų regresijas, PFS6 vertė buvo 29%, o medianinis išgyvenamumas – 44 savaitės, rezultatai nežymiai geresni nei Avastin taikytas atskirai (189). Svarbus klausimas, ar skirti Avastin pirmojo ar vėlesnių atkryčių metu, buvo nagrinėtas dideliame retrospektyviniame tyrime (310), publikuotame 2014 m. birželio Neuro-

Oncology numeryje (atsakingas autorius Albert Lai, Neurologijos katedra, UCLA). Didelė 468 glioblastomos pacientų, gydytų Avastin, kohorta buvo ištirta retrospektyviai – tai apėmė 80 pacientų, gydytų Avastin diagnozės metu, 264 – pirmojo atkryčio metu, 88 – antrojo atkryčio metu ir 36 – trečiojo ar vėlesnio atkryčio metu. Tarp visų trijų atkryčio grupių (pirmojo, antrojo ar trečiojo ir vėlesnių) nebuvo rasta reikšmingo skirtumo išgyvenamume be progresavimo taikant Avastin, bendrajame išgyvenamume nuo Avastin gydymo pradžios ar išgyvenamume po Avastin. Kitais žodžiais, gydymas Avastin lėmė „fiksiotus“ medianinius išgyvenamumo be progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo laikus nuo Avastin pradžios, nepriklausomai nuo to, ar Avastin buvo pradėtas taikyti ankstyvųjų, ar vėlyvųjų atkryčių metu. Šio radinio implikacija yra ta, kad atidėtas Avastin taikymas gali būti pageidautinas ir lemti ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą (nuo diagnozės), kai skiriamas vėlesnių, o ne ankstyvesnių atkryčių metu. Ši idėja dar turi būti patikrinta prospektyviniame klinikiname tyrime.

Šis tyrimas taip pat nustatė rizikos veiksnius, dėl kurių neįmanoma gauti tolesnio gydymo atkryčio metu, taip identifikudamas pacientus, kuriems gali būti naudingas ankstyvesnis Avastin taikymas. Rizikos veiksniai, dėl kurių neįmanoma gauti tolesnio gydymo pirmojo atkryčio metu, buvo: amžius virš 60 metų ir tik biopsija. Vienintelis rizikos veiksnys, dėl kurio neįmanoma gauti tolesnio gydymo antrojo atkryčio metu, buvo amžius virš 60 metų. Šio tyrimo išvada yra ta, kad atidėtas Avastin taikymas nėra susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu ir gali būti net pageidautinas tiems pacientams, kurie gali sau leisti atidėti tokį gydymą iki vėlesnių progresavimų. Kita vertus, vyresnio amžiaus pacientams ir pacientams su neoperuojamais navikais, kuriems gresia negalėjimas gauti gydymo vėlesnių atkryčių metu, gali būti naudingas ankstyvesnis Avastin taikymas.

Tyrimas, atliktas MD Anderson vėžio centre ir priėjęs prie panašių išvadų, buvo publikuotas 2014 m. rugpjūčio Journal of Neuro-Oncology numeryje (311). Tai buvo retrospektyvinis tyrimas, apimantis recidyvinės glioblastomos pacientus, gydytus Avastin nuo 2005 iki 2011 m. Iš viso buvo įtraukti 298 pacientų įrašai, padalinti į 112 pacientų, gydytų Avastin pirmojo atkryčio metu, ir 133 pacientus, gydytus Avastin antrojo ar vėlesnio atkryčio metu. Nebuvo reikšmingo skirtumo išgyvenamume be progresavimo taikant

Avastin tarp dviejų grupių (PFS, 5,2 prieš 4,3 mėnesio, $p=0,2$). Priešingai, medianinis bendrasis išgyvenamumas nuo diagnozės buvo reikšmingai trumpesnis grupėje, gydytoje Avastin pirmojo atkryčio metu (OS, 20,8 prieš 25,9 mėnesio, $p=0,005$). Nebuvo reikšmingo skirtumo laike nuo diagnozės iki pirmojo atkryčio tarp dviejų grupių. Autoriai daro išvadą, kad atidėtas Avastin taikymas nėra prastesnis už Avastin taikymą pirmojo atkryčio metu. Akivaizdus bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas pacientams, gavusiems atidėtą, o ne ankstyvą Avastin, reikalauja patikrinimo prospektyviniame klinikiniame tyrime.

Post-hoc analizėje, paremtoje III fazės AVAglio tyrimo rezultatais, kuriame Avastin buvo skiriamas iš karto naujai diagnozuotos glioblastomos atveju, pacientai, kurie negavo tolesnio gydymo atkryčio metu, turėjo reikšmingai pailgintą tiek bendrąjį, tiek išgyvenamumą be progresavimo taikant Avastin iš karto (346). Šis radinys rodo, kad Avastin taikymo iš karto nesėkmė pagerinti bendrojo išgyvenamumo rezultatus, palyginti su placebo grupe III fazės tyrime, buvo dėl to, kad placebo grupės pacientai gavo Avastin atkryčio metu. Šis radinys patvirtina du aukščiau minėtus tyrimus, kuriuose atidėtas Avastin nelėmė prastesnių rezultatų, palyginti su Avastin taikymu iš karto, ir taip pat pabrėžia, kad pacientai, kurie greičiausiai negalės toleruoti tolesnio gydymo atkryčio metu (dėl pažengusio amžiaus ar bendro silpnumo ir pan.), gali gauti naudos iš Avastin taikymo iš karto tiek išgyvenamumo be progresavimo, tiek bendrojo išgyvenamumo atžvilgiu. Šioje post-hoc analizėje, vertinant tik pacientus, kurie negavo tolesnio gydymo ligos atkryčio metu, Avastin taikymas iš karto pagerino tiek medianinį išgyvenamumą, tiek išgyvenamumą be progresavimo 3,6 mėnesio, ir šis pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas tiek PFS ($HR=0,62$, $p=0,0016$), tiek OS ($HR=0,67$, $p=0,01$) atžvilgiu.

Mažesnė Avastin dozė

Išskyrus pradinį dr. Stark-Vance tyrimą, kuriame buvo taikoma 5 mg/kg dozė, beveik visuose kituose tyrimuose buvo taikoma 10 mg/kg dozė kas dvi savaites. Pranešimas, pristatytas 2013 m. Neuro-onkologijos draugijos susitikime (181), rodo, kad mažesnė dozė gali turėti geresnius rezultatus. Keturiasdešimt aštuoni pacientai, gavę 5 mg/kg dozę, buvo retrospektyviai palyginti su visais likusiais pacientais, gavusiais standartinę dozę toje

pačioje institucijoje. Medianinis išgyvenamumas taikant standartinę dozę buvo 8,6 mėnesio, panašus į tipinį rezultatą. Medianinis išgyvenamumas 5 mg/kg pacientams buvo 14 mėnesių – žymus pagerėjimas.

Antroji retrospektyvinė analizė, susijusi su skirtingais Avastin dozavimo režimais, apėmė pacientus, gydytus Northern California Kaiser Permanente ligoninėse nuo 2008 iki 2013 m. (347). Per tą laiką pirmasis tyrimo autorius (Victor A. Levin) gydė pacientus Avastin dozėmis 7,5 mg/kg ar mažesnėmis kas tris savaites – mažiau nei standartinė 10 mg/kg dozė kas dvi savaites. Į šį tyrimą buvo įtraukti 181 pacientas, o šių recidyvinių pacientų medianinė Avastin dozė buvo 3,6 mg/kg per savaitę. Kai pacientai buvo padalinti į gaunančius mažiau arba daugiau nei 3,6 mg/kg per savaitę, pacientai, gavę mažesnes dozes, turėjo ilgesnį medianinį išgyvenamumą nuo Avastin gydymo pradžios nei gavę didesnes dozes – 60 savaičių prieš 45 savaites, reikšmingas skirtumas ($p=0,029$). Siekiant kontroliuoti pseudoprogresavimo galimybę, atskiros analizės buvo atliktos pacientams, kurie progresavo daugiau nei vieną mėnesį po radioterapijos pabaigos, ir daugiau nei tris mėnesius po radioterapijos pabaigos. Visose analizėse pacientai, gavę mažiau nei medianinę Avastin dozę – 3,6 mg/kg per savaitę, išgyveno ilgiau nei pacientai, gavę daugiau nei 3,6 mg/kg per savaitę. Standartinė 10 mg/kg dozė kas dvi savaites sudaro 5 mg/kg per savaitę. Todėl šis tyrimas palaiko mažesnių nei standartinė Avastin dozių taikymą.

Trečioji retrospektyvinė analizė, publikuota vėliau 2015 m. (348), tyrėjų iš Tel Avivo, Izraelio, palygino 87 pacientų, gavusių 5 mg/kg Avastin kas dvi savaites, rezultatus su 75 pacientais, gavusiais standartinę 10 mg/kg dozę kas dvi savaites. Visi pacientai buvo diagnozuoti su recidyvine glioblastoma. Dauguma 5 mg/kg grupės pacientų (65,5%) buvo gydomi chemoterapijos (daugiausia irinotecan) ir Avastin deriniu. Mažuma 10 mg/kg grupės pacientų (20%) buvo gydomi chemoterapijos (daugiausia TMZ) ir Avastin deriniu. Nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo PFS ar OS tarp 5 mg/kg ir 10 mg/kg kohortų. Taip pat nebuvo reikšmingo skirtumo PFS ar OS pacientams, gydytiems 5 mg/kg ar 10 mg/kg Avastin monoterapija (be papildomos chemoterapijos). Maža 15 pacientų pogrupė, gydyta 10 mg/kg Avastin ir chemoterapijos deriniu, turėjo geresnį išgyvenamumą, palyginti su kitomis grupėmis (medianinis išgyvenamumas nuo Avastin gydymo pradžios 14,5 mėnesio, $p=0,007$). Pagerintą

išgyvenamumą šioje mažoje pogrupėje iš dalies galėjo lemti reikšmingai aukštesnis medianinis KPS pradžioje, kaip pasiūlė autoriai, ir iš dalies – temozolomido chemoterapijos pranašumas prieš irinotecan. Šis tyrimas sutinka su ankstesniais retrospektyviniais tyrimais, kad mažesnės Avastin dozės nėra prastesnės už didesnę standartinę dozę ir gali būti skiriamos su žymiai sumažintu su Avastin susijusiu toksiškumu (proteinurija ir hipertenzija).

Šiuo metu yra du kiti antiangiogeniniai vaistai, gavę FDA patvirtinimą, ir keli kiti, kuriems vyksta klinikiniai tyrimai. Du jau prieinami yra Sutent (taip pat žinomas kaip sunitinib) ir Nexavar (taip pat žinomas kaip sorafenib). Abu nukreipti prieš kelis skirtingus signalizacijos kelius, tuo tarpu Avastin nukreiptas tik prieš VEGF – galingiausią naviko gamnamą signalą, skirtą naujų kraujagyslių augimui pritraukti. Abu šie nauji vaistai dabar yra ankstyvojo etapo klinikiniuose tyrimuose su gliomos pacientais, tačiau riboti pranešimai neparodė reikšmingo klinikinio veiksmingumo.

Vienas svarbus Avastin ir kitų VEGF nukreiptų vaistų poveikis yra tai, kad jie sumažina edemą, būdingą smegenų navikams, kuri yra pagrindinė steroidų poreikio priežastis. VEGF sukelia daugybę mažyčių pralaidžių kapiliarų, kurie yra pašalinami, kai VEGF poveikis blokuojamas. Kai kurie teigia, kad pradinis VEGF blokavimo etapas padidina kraujo tekėjimą į naviką ir todėl palengvina chemoterapijos agentų patekimą į naviką bei padidina jų veiksmingumą.

Avastin derinyje su CCNU (lomustine)

Trijų grupių randomizuotas II fazės tyrimas, vadinamas BELOB, atliktas 14 centrų Nyderlanduose, tyrė Avastin atskirai, arba CCNU (lomustine) atskirai, arba Avastin + lomustine derinį glioblastomos pirmojo atkryčio ar progresavimo po standartinės radiochemoterapijos atveju (312). Apskritai, pacientų grupė, gavusi Avastin ir lomustine derinį, turėjo geresnį medianinį PFS, 6 mėnesių PFS rodiklį, medianinį bendrąjį išgyvenamumą ir 12 mėnesių išgyvenamumo rodiklį nei bet kuri iš atskirų agentų grupių. Kai duomenys buvo atskirti pagal MGMT metilinimo statusą, pacientų grupė su metilintu MGMT, gavusi kombinuotą gydymą, turėjo 6 mėnesių išgyvenamumo be progresavimo rodiklį, kuris buvo maždaug dvigubai

didesnis (62%) nei MGMT metilintos grupės, gavusios Avastin atskirai (33%) ar lomustine atskirai (26%). Kaip ir buvo galima tikėtis, pacientai su nemetilintu MGMT prastai reagavo į lomustine atskirai (0% buvo be progresavimo po 6 mėnesių) ir taip pat geriau reagavo į kombinuotą gydymą (6 mėnesių PFS rodiklis 23% prieš 8% su Avastin atskirai). Metilinta grupė turėjo vienodą 9 mėnesių bendrojo išgyvenamumo rodiklį taikant kombinuotą gydymą ar Avastin atskirai (67%), o nemetilinta grupė turėjo geresnį 9 mėnesių bendrojo išgyvenamumo rodiklį taikant kombinuotą gydymą (58%). Kombinuotas gydymas buvo gerai toleruojamas po ankstyvojo dozės sumažinimo nuo 110 mg/m² iki 90 mg/m². Šis tyrimas baigėsi interpretacija, kad kombinuotas gydymas Avastin ir lomustine buvo pranašesnis už gydymą vienu agentu, ir šis derinys dabar tiriamas III fazės

EORTC tyrime ([NCT01290939](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01290939)).

Pakartotinis gydymas Temodar

Kai gydymo vaistas neveikia arba tampa neveiksmingas tęsiant vartojimą, standartinė onkologijos praktika yra nustoti vartoti vaistą tam konkrečiam pacientui. Tačiau didelė šios bendros taisyklės išimtis yra tęsti vaisto vartojimą, bet su kitokiu skyrimo grafiku – paprastai mažesnėmis dozėmis, bet skiriamomis kasdien arba dažniau. Sėkmingiausias šio požiūrio taikymas, kai Temodar iš pradžių neveikė, buvo Vokietijos tyrimas, kuriame Temodar buvo skiriamas labai maža doze (10 mg/kv. m) du kartus per dieną kartu su 200 mg/dieną Celebrex (45). PFS6 buvo 43%, kas yra palyginama su aukščiau aptartais Avastin rezultatais. Medianinis išgyvenamumas buvo 16,8 mėnesio, kas yra pranašiau nei su Avastin, nors tai galėjo būti dėl gelbėjimo gydymo, kuris galėjo apimti Avastin.

Svarbus tyrimas, atliktas Sloan-Kettering, rodo, kad metronominis kasdienės mažos dozės Temodar režimas turėtų būti taikomas prieš Avastin, kad būtų gautas visas abiejų gydymų nuoseklaus taikymo efektas (42). Pacientai, kurių navikai progresavo po standartinio Stupp protokolo, gavo metronominį režimą, naudodant 50 mg/kv. m dienos dozę. Pacientai, kurie anksčiau taip pat buvo gavę Avastin, turėjo žymiai trumpesnį

išgyvenamumo laiką (4,3 mėnesio) nei pacientai, gavę metronomininį Temodar be ankstesnio Avastin vartojimo (13 mėnesių).

Optune (anksčiau NovoTTF), gamintojas Novocure

Žr. 3 skyrių dėl išsamios informacijos apie Optune.

Kiti chemoterapijos agentai atkryčio metu

Nors Temodar dabar yra pasirenkamas vaistas pradiniam glioblastomos gydymui, dauguma pacientų gaus minimalią naudą. Pacientai, kuriems standartinis gydymo protokolas nepadėjo, dažnai pereina prie kitų chemoterapijos vaistų. Tai apima nitrozokarbamidus – BCNU ir CCNU (ir ACNU Europoje bei Japonijoje), taip pat platinos vaistus ir irinotecan – vaistą, sukurtą storosios žarnos vėžiui, taip pat žinomą kaip CPT11.

Nors BCNU dešimtmečius buvo standartinis chemoterapinis glioblastomų gydymas, niekada nebuvo galutinių jo veiksmingumo įrodymų. Naujas tyrimas su pacientais, kurių navikai atsinaujino po spindulinės terapijos, yra tipiškas tokių įrodymų pavyzdys (190). Iš keturiasdešimties pacientų, gavusių BCNU naviko atkryčio metu po spindulinės terapijos, PFS6 vertė buvo 17%, kartu su žymiu kepenų ir plaučių toksiškumu. Dar mažiau daug žadančius rezultatus parodė mažas Australijos tyrimas, kuriame BCNU buvo skiriamas pacientams, kurių liga progresavo vartojant temozolomidą. Čia 23 iš 24 pacientų patyrė nesėkmę per pirmuosius šešis mėnesius (191).

Atsižvelgiant į tai, kad BCNU ir PCV (kuriame yra CCNU, peroralinis BCNU giminaitis) niekada nebuvo parodyta, kad jie veikia skirtingai, kiek stebinantis rezultatas buvo gautas naudojant PCV navikams, atsinaujinusiems po spindulinės terapijos (ir kai kuriems pacientams – po spindulinės terapijos ir ankstesnės chemoterapijos). Gana dideliame 86 pacientų tyrime (192) PFS6 buvo 38% – vertė, pranašesnė nei gauta su Temodar panašiomis sąlygomis, nors su žymiu toksiškumu. Tačiau kitas tyrimas (193), kuriame PCV buvo taikytas pacientams su recidyviniais navikais po Temodar nesėkmės, turėjo PFS6 vertę tik 13%. Vienas tikėtinas paaiškinimas dėl neatitikimo tarp dviejų tyrimų yra ankstesnio nesėkmingo gydymo pobūdis.

Naujas nitrozokarbamidų šeimos narys yra fotemustine, dabar prieinamas Europoje. Naujoje jo taikymo su įvairiais skirtingais režimais pacientams su recidyviniais navikais po standartinio Stupp protokolo gydymo apžvalgoje PFS6 vertė svyravo nuo 26 iki 44% (194). Geriausi rezultatai buvo gauti, kai fotemustine buvo skiriamas kas dvi savaites penkis kartus iš eilės 80 mg/kv. m doze, po to – palaikomasis gydymas kas keturias savaites. PFS6 vertė buvo 61%, medianinis laikas iki progresavimo – 6,7 mėnesio (195). Italijos tyrime, pristatytame 2014 m. SNO susitikime, pacientai, kuriems pradinis standartinis protokolas nepadėjo, gavo arba Avastin, arba fotemustine atkryčio metu. Pagrindinis rodiklis buvo išgyvenamumas šešis mėnesius po atkryčio, kuris buvo šiek tiek didesnis pacientams, gavusiems fotemustine (322).

Platinos vaistai cisplatina ir karboplatina taip pat buvo naudojami kaip atskiri agentai. Karboplatina vis labiau tampa pageidaujamu vaistu, nes ji turi žymiai mažesnę toksiškumą akims, ausims ir inkstams.

Reprezentatyviniame karboplatinės tyrime (196) 4 iš 29 pacientų su recidyvine glioma turėjo dalinę regresiją ir 10 pasiekė stabilią ligą. Tačiau kiti gydymo tyrimai, naudojant platinos vaistus, davė labai skirtingus rezultatus, kurių variabilumo šaltinis nebuvo aiškiai identifikuojamas.

Vienas iš naujesnių chemoterapijos agentų yra CPT11 (taip pat žinomas kaip irinotecan), kuris buvo patvirtintas FDA storosios žarnos vėžio gydymui. Jo taikymą gliomoms pradėjo dr. Henry Friedman iš Duke universiteto, ir dabar vyksta klinikiniai tyrimai daugelyje kitų medicinos centrų. Pradiniai ankstyvojo tyrimo rezultatai buvo tokie: 9 iš 60 pacientų su recidyvinėmis gliomomis turėjo patvirtintą dalinį atsaką, o papildomi 33 pacientai turėjo stabilią ligą, trukusią ilgiau nei 12 savaičių (197). Tačiau kitų paskelbtų tyrimų rezultatai buvo mažiau teigiami (198, 199).

Kaip ir Temodar, CPT11 dabar tiriamas įvairiuose deriniuose su kitais chemoterapijos režimais, ypač Gliadel, intraveniniu BCNU ir Temodar. Kai kurie rezultatai yra prieinami Avastin ir BCNU deriniui, kuris parodė PFS6 vertę 30% pacientams, kuriems temozolomidu paremta pradinė chemoterapija nepadėjo (200). Vienas įdomus CPT11 aspektas yra tas, kad jo sukeliamas virškinamojo trakto toksiškumas, kuris gali būti sunkus, yra žymiai sumažinamas mažomis thalidomido dozėmis (žr. 36–37 puslapius dėl platesnio thalidomido kaip savarankiško gydymo agento aptarimo).

Naujas tyrimas, derinantis CPT11 ir thalidomidą su pacientais, kuriems tiek Temodar, tiek nitrozokarbamidų chemoterapija nepadėjo, parodė PFS6 vertę 28% (201). Galiausiai, CPT11 buvo derinamas su Celebrex pacientams su recidyviniais navikais ir parodė PFS6 vertę 25% (202).

13. Spindulinės terapijos vaidmuo

Daugelį metų vienintelis gydymas (be chirurgijos), siūlomas pacientams su glioblastomomis, buvo spindulinė terapija, nes tai buvo vienintelis gydymas, kuris pagerino išgyvenamumą randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose. Taip buvo ir Europoje iki pastarojo dešimtmečio, tačiau šioje šalyje chemoterapija (dažniausiai BCNU) palaipsniui buvo pripažinta kaip naudinga papildoma gydymo sudedamoji dalis, nepaisant galutinių klinikinių tyrimų įrodymų trūkumo. Viena iš priežasčių, kodėl chemoterapija buvo pripažinta, yra ta, kad labai nedaug pacientų, gaunančių tik spindulinę terapiją, išgyvena ilgiau nei dvejus metus (3–10 %), palyginti su 15–25 % pacientų, kurie taip pat gauna chemoterapiją.

Pradinis spindulinės terapijos naudojimo gliomoms gydyti metodas buvo visos galvos apšvitinimas, tačiau jo buvo atsisakyta dėl didelių neurologinių deficitų, kurie kartais pasireikšdavo praėjus nemažai laiko po gydymo. Dabartinėje klinikinėje praktikoje naudojamas labiau sufokusuotas spinduliuotės laukas, apimantis tik 2–3 cm už naviko vietos periferijos. Dėl spindulinės nekrozės rizikos dabartinis saugiu laikomas spinduliuotės lygis ribojamas iki 55–60 Gy. Net esant šiam lygiui gali atsirasti reikšmingų deficitų, dažnai pasireiškiančių praėjus keleriems metams po gydymo. Dažniausios šių deficitų priežastys yra didelių baltųjų skaidulų mielino pažeidimas – tai pagrindiniai informacijos perdavėjai tarp skirtingų smegenų centrų – ir smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas, dėl kurio smegenys nepakankamai aprūpinamos krauju, taip pat padidėja insultų tikimybė. Papildoma rizika, dar kliniškai neįrodyta dėl tipiškai trumpo glioblastomos pacientų išgyvenamumo, yra antrinių navikų augimas dėl spinduliuotės sukeltų DNR pažeidimų. Tačiau eksperimentiniai darbai su gyvūnų modeliais patvirtino šios rizikos realumą (208). Trejų metų sveikiems rezus beždžionėms buvo atliktas viso smegenų apšvitinimas pagal protokolą, panašų į įprastą žmogaus spinduliuotės protokolą, ir jos buvo stebimos 29 metus po to. Stebėtina, kad 82 % beždžionių per tą stebėjimo laikotarpį

išsivystę glioblastomos navikai. Šiuo metu neaišku, koku laipsniu panaši rizika gresia ilgalaikiam išgyvenimui pasiekusiems pacientams.

Pagrindinis papildomas spindulinės terapijos panaudojimas gydant gliomas buvo lokalizuota spinduliuotė į naviko lauką, baigus išorinės spinduliuotės gydymą (arba kartais vienu metu), naudojant implantuotas radioaktyvias kapsules (paprastai radioaktyvųjį jodą) – procedūra, vadinama brachiterapija, radichirurgija (įskaitant gama peilį) arba įterpiant į naviko ertmę pripučiamą balioną su radioaktyviu skysčiu (gliosite). Ankstesniuose šios gydymo apžvalgos leidimuose šiems gydymo metodams buvo skirta nemažai dėmesio. Tačiau šie gydymo būdai dabar naudojami daug rečiau. Du skirtingi randomizuoti brachiterapijos tyrimai neparodė statistiškai reikšmingo išgyvenamumo pagerėjimo, nors procedūra sukelia didelį toksiškumą spindulinės nekrozės pavidalu (209). Neseniai atliktas randomizuotas radiochirurgijos tyrimas (210) taip pat neparodė naudos. Gliosite dar nebuvo tirtas randomizuotame tyrime.

Įprastas randomizuotų tyrimų nesėkmės aiškinimas yra tas, kad pradiniai tyrimai, rodę išgyvenamumo naudą (dažniausiai pailginę išgyvenamumą maždaug metais), apėmė labai atrinktą pacientų populiaciją, kuri ir taip turėjo gerą prognozę, nepaisant to, ar jie gavo procedūrą. Tačiau atrankos šališkumas, atrodo, nepaaiškina visų procedūros pranašumų. Pavyzdžiui, gliosite naudojimas recidyviniams GBM navikams davė medianinį išgyvenamumą 36 savaitės (211), o tai palankiai palyginama su tik 28 savaičių medianiniu išgyvenamumu, kai gliadel plokštelės buvo implantuotos recidyviniams navikams, nors tinkamumo kriterijai abiem procedūroms buvo panašūs. Be to, kai pacientai, gavę gliosite kaip pradinio gydymo dalį (212), buvo suskirstyti pagal nustatytus prognostinius kintamuosius ir kiekviena grupė buvo palyginta su atitinkama istorine kontrole, išgyvenamumo laikas buvo didesnis gliosite gavusiems pacientams kiekvienoje atskiroje grupėje.

Bene geriausi rezultatai, susiję su spinduliuotės papildymu, gauti derinant nuolatinės radioaktyviojo jodo kapsules su gliadel (212). Medianinis išgyvenamumas pacientams su recidyvinėmis glioblastomomis buvo 69 savaitės, nors lydimas didelės smegenų nekrozės. Vien tik gliadel naudojimas tame pačiame gydymo centre, palyginimui, davė medianinį

išgyvenamumą 28 savaitės, o vien tik radioaktyviųjų kapsulių naudojimas – medianinį išgyvenamumą 47 savaitės.

Išpūdingi rezultatai taip pat gauti pridėjus frakcionuotą radiochirurgiją prie standartinio Stupp protokolo naujai diagnozuotiems pacientams (213). 36 GBM pacientams medianinis išgyvenamumas (nuo diagnozės) buvo 28 mėnesiai, o dvejų metų išgyvenamumas – 57 %. Medianinis išgyvenamumas be progresavimo (nuo įtraukimo į tyrimą) GBM pacientams buvo 10 mėnesių.

Pirmiau pateikti rezultatai rodo, kad papildomos spindulinės procedūros teikia tam tikrą naudą, tačiau svarbu suprasti, kad tik dalis pacientų bus tinkami tokiam gydymui. Taip pat reikia atsižvelgti į gydymo sukeltą spindulinę nekrozę.

Hiperbarinė deguonis ir kiti radiosensibilizatoriai

Potencialiai svarbus standartinių spindulinės terapijos protokolų pakeitimas apima hiperbarinės deguonies naudojimą prieš kiekvieną spinduliuotės seansą. Japonijoje atliktame tyrime (214) 57 aukšto laipsnio gliomos pacientai gavo standartinę spindulinės terapijos protokolą su hiperbarinės deguonies pridėjimu 15 minučių prieš kiekvieną spinduliuotės seansą. Taip pat buvo atlikti keturi chemoterapijos kursai, pirmasis – spindulinės terapijos gydymo laikotarpiu. 39 glioblastomos pacientams medianinis išgyvenamumas buvo 17 mėnesių, o naviko regresijos dažnis buvo labai aukštas. 18 pacientų su anaplastine astrocitoma medianinis išgyvenamumas buvo 113 mėnesių. Dvejų metų išgyvenamumas buvo pateiktas atskirai rekursyvinio skirstymo kategorijoms I–IV ir V–VI, pastarosiose buvo tik glioblastomos pacientai. I–IV kategorijoms dvejų metų išgyvenamumas buvo 50 %; V ir VI kategorijoms dvejų metų išgyvenamumas buvo 38 %.

Ilgalaikis radiacinės onkologijos tikslas buvo rasti radiosensibilizatorių, kuris nedidintų toksiškumo normaliam audiniui. Vienas perspektyviausių žingsnių link šio tikslo buvo pristatytas 2011 m. ASCO susitikime (215). Naujas vaistas, gautas iš taksanų šeimos, pavadintas OPAXIO, buvo derinamas su standartiniu Temodar + spindulinės terapijos protokolu spindulinės terapijos fazėje. Atsako dažnis 25 pacientams (17 GBM) buvo 45 %, o 27 % turėjo visišką atsaką. Esant medianiniam stebėjimo laikui 22

mėnesiai, medianinis išgyvenamumas be progresavimo buvo 14,9 mėnesio (13,5 mėnesio GBM pacientams). Medianinis bendrasis išgyvenamumas pranešimo metu dar nebuvo pasiektas. Atkreipkite dėmesį, kad medianinis PFS standartiniam gydymui be OPAXIO yra 6,9 mėnesio.

Protonų spindulinė terapija

Standartinės rentgeno spinduliuotės alternatyva yra protonų pluoštų naudojimas, nors tik keletas gydymo centrų turi reikiamą įrangą. Iki šiol nebuvo atlikta jokio reikšmingo protonų pluošto spinduliuotės ir įprastos procedūros efektyvumo palyginimo. Tačiau viename neseniai Japonijoje atliktame tyrime buvo pranešta apie neįprastai teigiamus rezultatus, kai abi spinduliuotės formos buvo derinamos – standartinė procedūra ryte ir protonų pluošto spinduliuotė po pietų (216). Taip pat buvo naudojamas ACNU – cheminis BCNU ir CCNU giminaitis. Medianinis išgyvenamumas 20 pacientų buvo 21,6 mėnesio, o vienerių metų ir dvejų metų išgyvenamumo be progresavimo rodikliai buvo atitinkamai 45 % ir 16 %. Tačiau buvo šeši spindulinės nekrozės atvejai, pareiklavę chirurgijos, o tai rodo žymiai didesnę toksiškumą nei paprastai pasitaiko taikant standartinę spindulinės terapijos procedūrą.

Spinduliuotė monokloniniu antikūnų pagalba

Alternatyva papildomai spinduliuotei, viršijančiai standartinę išorinės spinduliuotės zoną, apima radioaktyviojo jodo-131 prijungimą prie monokloninio antikūno, nukreipto į specifinį antigeną – tenasciną, kuris pasitaiko beveik visuose aukšto laipsnio gliomos navikuose ir nesitinka normaliose smegenų ląstelėse. Monokloniniai antikūnai infuzuojami tiesiai į naviko ertmę per kelias dienas ir, kaip pranešama, sukelia daug mažiau spindulinės nekrozės nei brachiterapija ar radiochirurgija. Medianinis išgyvenamumas iš II fazės klinikinio tyrimo šiuo gydymu recidyviniams GBM navikams buvo 56 savaitės (217). Pirmajame tyrime, kuriame šis metodas buvo naudojamas kaip pradinis gydymas (218), pacientai gavo monokloninių antikūnų, po to standartinę išorinės spinduliuotės terapiją ir paskui vienerius metus chemoterapijos. Iš 33 pacientų tik vienam prireikė pakartotinės operacijos dėl spinduliuotės sukulto nekrozinio audinio. Medianinis išgyvenamumas buvo 79 savaitės glioblastomos pacientams (27

iš 33 visų pacientų) ir 87 savaitės visiems pacientams. Numatomas dveju metų išgyvenamumo rodiklis GBM pacientams buvo 35 %. Vėlesniame pranešime apie rezultatus su padidėjusiu pacientų skaičiumi nurodytas vidutinis išgyvenamumas be progresavimo 17,2 mėnesio, palyginti su 4–10 mėnesių kitoms gydymo procedūroms (219). Medianinis bendrasis išgyvenamumas, skaičiuojamas nuo diagnozės nustatymo momento, buvo 24,9 mėnesio. Šiuo metu tačiau tik vienas gydymo centras (Duke universitetas) naudojo šią procedūrą. Buvo planuojamas daugiacetrinis klinikinis tyrimas, tačiau tyrimą remianti bendrovė, atrodo, atidėjo tuos planus neribotam laikui.

Antrasis monokloninio antikūno gydymo tipas, sukurtas Hahneman universiteto medicinos mokykloje Filadelfijoje, nukreiptas į epidermio augimo faktoriaus receptorių, kuris yra pernelyg ekspresuojamas daugumos GBM navikų (220). Pacientams, gavusiems MAB gydymą kartu su standartine spinduline terapija, medianinis išgyvenamumas buvo 14,5 mėnesio; pacientams, gavusiems tą patį protokolą su temodar pridėjimu, medianinis išgyvenamumas buvo 20,4 mėnesio.

Trečiasis monokloninio antikūno tipas, pavadintas Cotara, sukurtas prisijungti prie baltymų, kurie atsiskleidžia tik ląstelėms mirštant, todėl gretimos gyvos naviko ląstelės yra apšvitinamos monokloninio antikūno nešamos spinduliuotės. Šis pagrindimas remiasi tuo, kad GBM navikų centruose yra daug nekrozės. Šį metodą kūrė Peregrine Pharmaceuticals – maža biotechnologijų bendrovė su ribotu finansavimu. Neseniai jie pranešė apie ilgalaikius rezultatus iš 28 recidyvinių GBM pacientų, tirtų per devynerių metų laikotarpį (221). Septyni iš 28 pacientų išgyveno ilgiau nei vienerius metus, o 3 iš 28 išgyveno ilgiau nei penkerius metus (2 ilgiau nei 9 metus). Medianinis išgyvenamumas buvo 38 savaitės.

14. Baigiamosios pastabos

Kiekvienais metais informacija apie gydymo galimybes plečiasi, todėl naujai diagnozuotam pacientui ar jo artimiesiems darosi vis sunkiau nustatyti, kuris gydymo planas yra geriausias. Atminkite, kad aš nesu gydytojas, tiesiogiai bendraujantis su pacientais ir turintis vertingos informacijos, kurią tai suteikia. Kita vertus, mano nuomonės nevaržo

medicinos sistemos konvencijos, kurios dažnai trukdo onkologams apsvarstyti galimas galimybes.

Mano pirmasis patarimas – ieškoti gydymo dideliame smegenų navikų centre. Jų chirurginiai metodai labiau tikėtina atitiks naujausius standartus, o tai savo ruožtu reiškia, kad pacientui bus labiau tikėtina atlikta visiška rezekcija, kuri dabar žinoma kaip svarbus ilgesnio išgyvenamumo veiksnys. Taip pat svarbu, kad dideli centrai bus geriau pasirengę išsaugoti naviko mėginius, kurie leis atlikti įvairius genetinių žymenų tyrimus, turinčius svarbių implikacijų, kurie gydymo būdai labiausiai tikėtina bus sėkmingi konkrečiam pacientui. Pacientai turėtų prieš operaciją paprašyti, kad jų naviko audinys būtų užšaldytas ir išsaugotas vėlesniam naudojimui.

Kitaip nei dar prieš dešimt metų, dabar yra prasmingų pasirinkimų tarp veiksmingų gydymo protokolų, nors keli perspektyviausi vis dar yra klinikiniuose tyrimuose ir nėra plačiai prieinami. Vakcinų ir virusinės terapijos, tokios kaip dendritinių ląstelių vakcina, nukreipta į CMV pp65 (pageidautina derinant su tetanuso-difterijos toksoido išankstiniu kondicionavimu ir/arba basiliximab), ir ICT107 peptidinė vakcina naujai diagnozuotam GBM, taip pat terapijos recidyviniam GBM, tokios kaip poliorinovirusas ir DNX-2401 adenovirusas, parodė ypač stiprius rezultatus ankstyvuose tyrimų etapuose ir šiuo metu priima pacientus. Neseniai pradėti tyrimai, derinantys vakcinas su PD-1 antikūnais, greičiausiai yra kitas

žingsnis imunoterapijos pažangoje aukšto laipsnio gliomai ([NCT02529072](#), [NCT02798406](#)). [Optune](#) (navikus gydantys laukai) buvo patvirtintas FDA ir nuo 2016 m. liepos mėn. buvo įtrauktas į NCCN gaires kaip standartinis naujai diagnozuotos glioblastomos gydymas.

Pacientai, netinkantys perspektyviems tyrimams, vis tiek gali pasinaudoti kitomis šiame dokumente aprašytomis galimybėmis, tokiomis kaip perprofiluoti vaistai, nereceptiniai maisto papildai, mitybos ir gyvenimo būdo intervencijos. Nors toks eksperimentinis požiūris geriausiai įgyvendinamas bendradarbiaujant su kompetentingu gydytoju, tikrai veiksmingo standartinio gydymo nebuvimas šiai ligai reiškia, kad pacientų eksperimentavimas yra neišvengiamas – su licencijuoto gydytojo pagalba ar

be jos. Šio dokumento tikslas – suteikti informaciją, kad toks požiūris būtų kuo labiau informuotas ir pagrįstas, siekiant galutinai pagerinti rezultatus, viršijančius tuos, kurių tikimasi taikant vien tik standartinį gydymą.

Žr. Priedą B papildomiems šaltiniams.

Priedas A: Pagrindinių pakeitimų santrauka

2016

1 skyrius, Anaplastinė astrocitoma skirsnis

1 skyrius, Deksametazonas skirsnis

2 skyrius, Kiek TMZ ciklą? skirsnis: diskusija apie temozolomido ciklą pratęsimą iki 12 ar daugiau nei 12 ciklą.

3 skyrius, Optune kartu su chemoradiacija skirsnis: diskusija apie FDA patvirtinimą Optune naujai diagnozuotai GBM ir Optune tęsimą pirmojo atkryčio metu.

***5 skyrius, Hormonai ir vėžio gydymas skyrius
sukurtas***

5 skyrius, Angiotenzino II receptorių blokatoriai skirsnis

5 skyrius, Beta adrenoblokatoriai skirsnis

5 skyrius, Skydliaukės hormonas T4 skirsnis

6 skyrius, *Disulfiramas* skirsnis: I fazės dozavimo ir farmakodinaminių tyrimų rezultatai glioblastomai.

6 skyrius, *Valproinė rūgštis* skirsnis: tęsiasi diskusija remiantis nauju dideliu retrospektyviniu Happold, Weller ir kt. tyrimu.

**7 skyrius, *Gama-linolen*o rūgštis skirsnis
perrašytas**

**8 skyrius, *Agenus Prophage* vakcina skirsnis: diskusija apie
žymiai geresnius rezultatus pacientams, turintiems mažą PD-
L1 raišką**

8 skyrius, Dendritinių ląstelių vakcina, nukreipta prieš citomegalovirusą skirsnis: diskusija apie išpūdingus preliminarinius rezultatus tyrimuose, derinančiuose CMVpp65 vakciną su stabligės-difterijos toksoido parengimu arba baziliksimabą. Šiuo metu vykdomi CMV pp65 vakcinos tyrimai.

8 skyrius, Rindopepimut skirsnis: III fazės tyrimo (ACT IV) nesėkmė testuojant rindopepimut EGFRvIII teigiamai naujai diagnozuotai glioblastomai. Randomizuoto II fazės ReACT tyrimo sėkmė recidyvinei glioblastomai.

8 skyrius, Wilms naviko 1 peptido vakcina

8 skyrius, Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai skirsnis: nauji duomenys apie nivolumabą su ipilimumabu arba be jo mažoms recidyvinės glioblastomos pacientų grupėms.

9 skyrius, Parvovirusas (su bevacizumabu)

10 skyrius, Toca 511 / TocaFC skirsnis: paskelbti I fazės tyrimo rezultatai, kai Toca 511 buvo švirkščiamas į rezekcijos ertmę recidyvinės aukšto laipsnio gliomos atveju.

11 skyrius, Fotodinaminė terapija: atnaujinti fotodinaminės terapijos rezultatai aukšto laipsnio gliomai Japonijoje.

12 skyrius, Avastin skirsnis: įrodymai, remiantis AVAglis tyrimu, kad Avastin ankstyvasis skyrimas prailgina išgyvenamumą pacientams, negaunantiems tolesnio gydymo ligos atkryčio metu. Naujas poskyris apie mažesnę Avastin dozę apibendrina palankius įrodymus dozėms, mažesnėms nei standartinė dozė.

14 skyrius, naujos Baigiamosios pastabos

2015

2 skyrius, Kova su chemorezistencija skirsnis:
diskusija apie klinikinį hidroksichlorokvino, pridėto prie standartinio gydymo, tyrimą naujai diagnozuotai glioblastomai. Įrodymai apie EGFR peregspresuojančių GBM ląstelių jautrumą chlorokvinui.

2 skyrius, Chemoterapijos schemas optimizavimas skirsnis:
diskusija apie retrospektyvinį tyrimą, rodantį metronominio temozolomido schemas naudą EGFR peregspresuojančiai arba EGFR amplifikuotai glioblastomai.

3 skyrius, Pacientų registro duomenų rinkinys
skirsnis: diskusija apie Optune (Novocure navikų gydymo laukais), įskaitant PRiDe duomenų rinkinį ir naujo III fazės tyrimo rezultatus naujai diagnozuotai glioblastomai.

5 skyrius, Accutane skirsnis: įrodymai apie mažų dozių Accutane kartu su interleukinu-2 kitiems vėžio atvejams

5 skyrius, Keppra skirsnis: Keppra (levetiracetamas) prailgina išgyvenamumą, pridėtas prie standartinės chemoterapijos naujai diagnozuotai glioblastomai

5 skyrius, Talidomidas skirsnis: talidomidas pažengusiai antrinei GBM

5 skyrius, Valproinė rūgštis skirsnis: valproinė rūgštis kartu su chemoradiacija naujai diagnozuotai glioblastomai

5 skyrius, 3 perprofiluotų vaistų tyrimas skirsnis: atnaujinti 3 perprofiluotų vaistų (Accutane, Celebrex, talidomidas) kartu su Temodar tyrimo rezultatai

7 skyrius, DCVax skirsnis: nauji „informacinės grupės“ rezultatai DCVax-L tyrime (t. y. rezultatai pacientams, kurie buvo diskvalifikuoti iš III fazės tyrimo dėl ankstyvo ligos progresavimo, bet gavo vakciną dėl humanitarinių priežasčių)

7 skyrius, ICT107 skirsnis: atnaujinti randomizuoto II fazės ICT107 vakcinos tyrimo rezultatai naujai diagnozuotai glioblastomai

7 skyrius, Dendritinių ląstelių vakcina, nukreipta prieš citomegalovirusą skirsnis: tyrimo, testuojančio prieš CMV nukreiptą vakciną su parengimu stabligės/difterijos toksoidu arba be jo, rezultatai

7 skyrius, Rindopepimut skirsnis: atnaujinti II fazės ACT-III tyrimo rezultatai rindopepimut (anti-EGFRvIII vakcinos) naujai diagnozuotai glioblastomai

7 skyrius, Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai
skirsnis: preliminarūs nivolumabo kartu su
ipilimumabu rezultatai recidyvinei glioblastomai

8 skyrius, Genetiškai modifikuotas poliovirusas (PVS-RIPO)
recidyvinei glioblastomai

8 skyrius, DNX-2401 adenovirusas

9 skyrius, Toca 511 / TocaFC skirsnis: preliminarūs Toca 511/TocaFC terapijos rezultatai recidyvinei aukšto laipsnio gliomai

Chapter 11, Avastin section: discussion of optimal timing of Avastin treatment (upfront versus delayed)

Chapter 11, Avastin combined with CCNU

Appendix B: Additional Resources

Virtualtrials.com

[Surviving Terminal Cancer](#) (film)

[Anti Cancer Alliance](#) (includes information on the proposed CUSPND trial)

Astrocytomaoptions.com

[Our brain tumor cocktails and stories](#) (online forum)

References

1-49

1. Bozic.I., Reiter, J.G., Allen, B., *et al.* Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. *Elife*, 2013, 2 e00747
2. Stupp, R., *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England J. Med*, 2005, 352 (22), 987996
3. Stupp, R., Hegi, M.D., *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in

glioblastoma in a randomized phase III study: 5year analysis of the EORTCNCIC trial. *Lancet Oncol.*, 2009, May; 10(5): 45966. .

4. Iwade, Y. *et al.* Promising survival for patients with glioblastoma multiforme treated with individualized chemotherapy based on in vitro drug sensitivity testing. *British Journal of Cancer*, 2003, Vol. 89, 18961900

5. Hegi, M.E, *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England J. of Med*, 2005, 352(10), 9971003

6. Preusser, M. *et al.* Anti06methylguanine –methyltransferase (MGMT) immunohistochemistry in glioblastoma multiforme: Observer variability and lack of association with patient survival impede its use as a clinical biomarker. *Brain Pathol.* 2008, 18 (4) 52032

7. Vlassenbroeck, I. *et al.* Validation of realtime methylationspecific PCR to determine 06MethylguanineDNA methylationspecific PCR to determine 06 methylguanineDNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma. *Journal of Mol. Diagn.* 2008, 10 (4) 33237

8. Tanaka, S., *et al.* Individual adjuvant therapy for malignant gliomas based on 06 methylguanineDNAmethyltransferase messenger RNA quantitation by realtime reversetranscription polymerase chainreaction. *Oncol. Rep.*, 2008, 20 (1) 16571

9. Herrlinger, U., Schaefer, N., Steinbach, J. P., *et al.* Bevacizumab, irinotecan, and radiotherapy versus standard temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed, MGMTnonmethylated glioblastoma patients: First results from the randomized multicenter GLARIUS trial. *J. Clinical Oncol.*, 31, 2013 (Suppl: abstract LBA2000).

10. Kast, R.E., Boockvar, J. A., Bruening, A., *et al.* A conceptually new treatment approach for relapsed glioblastoma: Coordinated undermining of survival paths with nine repurposed drugs (CUSP9) by the International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care. *Oncotarget*, 2013, 4(4), 502530

11. Bowles, A. P. Jr. *et al.* Use of verapamil to enhance the antiproliferative activity of BCNU in human glioma cells: an in vitro and in vivo study. *Journal of Neurosurgery*, 1990, Vol. 73, pp. 248253
12. Belpomme, D., *et al.* Verapamil increases the survival of patients with anthracyclineresistant metastatic breast carcinoma. *Annals of Oncology*, 2000, Vol. 22, pp. 14711476
13. Millward, M. J., Cantwell, B. M. J., *et al.* Oral verapamil with chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized study. *Br. J. Cancer*. 1993. 67(5): 103135
14. Figueredo, A., *et al.* Addition of verapamil and tamoxifen to the initial chemotherapy of small cell lung cancer: A phase I/II study. *Cancer*, 1990, Vol. 65, pp. 18951902
15. Huang, C. X. *et al.* Growth inhibition of epidermal growth factorstimulated human glioblastoma cells by nicardipine in vitro. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2001, 26, 211214 (article in Chinese but abstract on PubMed)
16. . Durmaz, R, *et al.* The effects of anticancer drugs in combination with nimodipine and verapamil on cultured cells. *Clinical Neurology & Neurosurgery*, 1999, 101, 238244
17. Loo, T.W. & Clarke, D. M. Blockage of drug resistance in vitro by disulfiram, a drug used to treat alcoholism. *J. Natl. Cancer Instit.*, 2000, 92(11), 898902
18. Loo, T.W. Bartlett, M.C., & Clarke, D.M. Disulfiram metabolites permanently inactivate the human multidrug resistance Pglycoprotein. *Mol. Pharm.*, 2004, 1(6), 426433
19. Luciani, F., Spada, M., De Mito, A., *et al.* Effect of proton pump inhibitor pretreatment on the resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, 96(22), 170213

20. Shao, Y. M., Ayaesh, S., & Stein, W. D. Mutually cooperative interactions between modulators of Pglycoprotein. *Biochem Biophys Acta.*, 1997, 1360(1), 3038
21. Soma, M. R., *et al.* Simvastatin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis, shows a synergistic effect with N, N'bis (2chloroethyl)Nnitrosoourea and betainterferon on human glioma cells. *Cancer Research*, 1992, Vol. 52, pp. 43484355.
22. Soritau, O. Tomuleasa, C., Aldea, M., *et al.* Metformin plus temozolomidebased chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas. *J. Buon*, 2011, 16(2), 28289
23. Briceno, E., *et al.* Therapy of glioblastoma multiforme improved by the antimutagenic chloroquine. *Neurosurgical Focus*, 2003, 14(2), e3
24. Sotelo, J., *et al.* Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: A randomized doubleblind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*, 2006, Vol. 144 (5), 337343
25. Briceno, E., *et al.* Institutional experience with chloroquine as an adjuvant to the therapy for glioblastoma multiforme. *Surgical Neurology*, 2007, 67(4), 388391
26. Black, K. L., Yin, D., Ong, J. M., *et al.* PDE5 inhibitors enhance tumor permeability and efficacy of chemotherapy in a rat brain tumor model. *Brain Res*, 2008, 290302
27. Kast. R. E., & Focosi, D. Three paths to better tyrosine kinase inhibition behind the bloodbrain barrier in treating chronic myelogenous leukemia and glioblastoma with imatinib. *Trans. Oncol.* 2010, 3(1), 1315
28. Brock, C. S., *et al.* Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Research*, 1998, Vol. 58, pp. 43634367
29. Clarke, J. L., Iwamoto, F. M., Sul, J., *et al.* Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dosedense or metronomic

temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. J. Clin Oncol., 2009, 27(23): 386167

30. Gilbert, M. R., Wang, M. Aldape, R. *et al.* RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide with a dosedense schedule with newly diagnosed glioblastoma. Proceedings of the 2011 ASCO meeting, Abstract # 2006

31. Brada, M. , Stenning, S., Gabe, R., *et al.* Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent highgrade glioma. J. Clin. Oncol, 2010, 28(30), 46018

32. Buttolo, L., *et al.* Alternative schedules of adjuvant temozolomide in glioblastoma multiforme: A 6year experience. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol. 24, No. 18S, Abstract 1511

33. Wick, W., *et al.* One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide. Neurology, 2004, 62, 21132115

34. Wick, W., & Weller, M., How lymphotoxic is doseintensified temozolomide? The glioblastoma experience. J. Clin Oncol., 2005, 20(18), 42354236

35. Galldiks, N., Berhorn, T., Blau, T., *et al.* “ One week onone week off “efficacy and side effects of doseintensified temozolomide chemotherapy: experiences of a single center. J. of Neurooncology, 2013, 112, 209215

36. Taal, W., Segersvan Rjn, J. M., Kros, J. M., *et al.* Dose dense 1 week on/1 week off temozolomide in recurrent glioma: a retrospective study. J. Neurooncology, 2012, 108(1), 195200

37. Man. S., *et al.* Antitumor effects in mice of lowdose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. Cancer Research, 2002, Vol. 62, 27312735

38. Browder, T., *et al.* Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drugresistant cancer. Cancer

Research, 2000, Vol. 60, pp. 18781886

39. Kong, D. S., *et al.* A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide refractory glioblastoma. *Oncol. Rep.* 2006, 16(5), 11171121

40. Perry, J. R., *et al.* Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The “Rescue” approach. *Cancer* (2008), 113 (8), 215257

41. Ney, D. *et al.* Phase II trial of continuous lowdose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. Proceedings of the 2008 meeting of the Society for NeuroOncology, Abstract MA56

42. Namm, DH, *et al.* Phase II trial of lowdose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. Proceedings of the 2008 meeting of the Society of NeuroOncology, Abstract MA89

43. Omuro, A. Chan, T.A., Abrey, L. E., *et al.* Phase II trial of continuous lowdose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. *Neurooncology*, 2013, 15(2), 242250.

44. Tuettenberg, J., *et al.* Continuous lowdose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme. *J. Cancer Research & Clinical Oncology*, 2005, 112391244

45. Scheda, A., Finjap, J. K., *et al.* Efficacy of different regimens of adjuvant radiochemotherapy for treatment of glioblastoma. *Tumori*, 2007, 93(1), 3136

46. Stockhammer, F. Misch, M., Koch, A., *et al.* Continuous lowdose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2010, Epub, May 06.

47. Khan, R. B., *et al.* A phase II study of extended lowdose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neurooncology*, 2002, 4, 3943

48. Balducci, M., D'Agostino, G. R., Manfreda, S., *et al.* Radiotherapy and concomitant temozolomide during the first and last weeks in high grade gliomas: long term analysis of a phase II study. *J. Neurooncol.*, 2010, 97(1), 95100

49. Brown, I., & Edwards, I. T. The potential benefit of neoadjuvant and extended adjuvant temozolomide with the Stupp regimen in the treatment of glioblastoma. 2009 Meeting of the Society for NeuroOncology, Abstract P185

50-99

50. Bhandari, M., Gandhi, A.K., Julka, P. K., *et al.* Comparative study of six cycles versus twelve cycles of adjuvant temozolomide post concurrent chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma . Proceedings of the 2013 ASCO Meeting, Abstract # e13034

51. Roldan, G. B., Singh, A. D., & Easaw, J. C. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncology*, 2012, 108(1), 1731737

52. Glas, M., Happpold, C., *et al.* Longterm survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide. *J.Clin. Oncol.* 27(8), 12571261

53. Prados, M. D., *et al.* Phase 2 study of BCNU and temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme: North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro oncology*, 2004, 6, pp. 3337

54. Brem, H. *et al.* Placebocontrolled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas: The Polymer BrainTumor Treatment Group. *Lancet*, 1995, Vol. 345 (8956), 10081012

55. Westphal, M. *et al.* A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with

primary malignant glioma. *Neurooncology*, 2003, 5, 7988

56. Pan, E., Mitchell, S. B., & Tsai, J. S. A retrospective study of the safety of BCNU wafers with concurrent temozolomide and radiotherapy and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients. *J. Neurooncol.*, 2008, 88, 353357

57. McGirt, M. J., Khoi, D., *et al.* Gliadel BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg.*, 2009, 110, 583588

58. Affronti, M. L., Heery, C. R., *et al.* Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer*, 2009, 115: 3501 3511

59. Quinn, J .A., Jiang, S.X., Carter J., *et al.* Phase II trial of gliadel plus 06 benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res.*, 2009, 15(3), 106468

60. Limentani, S. A., Asher, A., Heafner, M., e al. A phase I trial of surgery, Gliadel wafer implantation, and immediate postoperative carboplatin in combination with radiation therapy for primary anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol*, 2005, 72(3), 241244

61. Brandes, A. A., *et al.* Firstline chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma Multiforme: A phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di NeuroOncologia. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22, pp. 15981604

62. Silvani, A., *et al.* Phase II trial of cisplatin plus temozolomide, in recurrent and progressive glioma patients. *Journal of Neurooncology*, 2003, 66, 203208

63. Mohin, G., *et al.* Intracarotid chemo followed by radiation with concomitant temozolomide (TMZ) and subsequent maintenance TMZ therapy in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical*

Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol. 24, No. 18S, Abstract 1554

64. Newlands, E.S., *et al.* Phase I study of temozolomide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. *British Journal of Cancer*, 2003, 89, 248251.

65. Motomura, K., Natsume, A., Kishida, Y., *et al.* Benefits of interferonbeta and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter : A multicenter study. *Cancer*, 2011, 117(8), 172130

66. Groves, M.D., *et al.*, A phase II study of temozolomide plus pegylated interferon alfa2b for recurrent anaplastic glioma and glioblastoma multiforme. 2005 meeting of the American Society of Clinical Oncology, Abstract #1519

67. Vredenburgh, J.J., Desjardins, A., Reardon, D. A., *et al.* The addition of bevacizumab to the standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clin. Cancer Res.*, 2011, April 29. (Epub ahead of print)

68. Narayana, A., *et al.* Feasibility of using bevacizumab with radiation therapy and temozolomide in newly diagnosed highgrade glioma. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 2008, 72 (2) 38389

69. Lai, A., Tran A., Nghiemphu, P. L., *et al.* Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J. Cln. Oncol.*, 2011, 29(2), 1428

70. Genentech Press Release, June 1, 2013. Genentech announces final phase III study results of Avastin plus radiotherapy and Chemotherapy in People with an Aggressive form of brain cancer.

71. Plenary Session of ASCO 2013. RTOG0825: Phase III doubleblind placebo controlled trial evaluating bevacizumab (BEV) in patients with

newly diagnosed glioblastoma (GBM). J. Clin. Oncol, 2013, 13
(supplement: abstract #1)

72. Brown, P. D., *et al.* Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group study NO177. J. Clin. Oncol. 2008,26:56035609

73. Prados, M. D., *et al.* Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. J. Clin. Oncol. 2009, 27(4): 579584

74. Peereboom, D. M., Shepard, D. R., Ahluwalia, M. S., *et al.* Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J. Neurooncol. 2010, 98(1), 0.9399

75. Neyns, B., *et al.* A multicenter stratified phase II study of cetuximab for the treatment of patients with recurrent highgrade glioma. Proceedings of the 2008 ASCO meeting, Abstract # 2017

76. Combs, S. E., *et al.* Erbitux (Cetuximab) plus temozolomide as radiochemotherapy for primary glioblastoma (GERT): Interim results of a phase I/II study. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics, 2008, 72(1) Suppl. 1: Pages S10S11

77. HaasKogan, D. A., *et al.* Epidermal growth factor receptor, protein kinase PKB/AKT, and glioma response to erlotinib. Journal of the National Cancer Institute, 2005, 97 (12), 880887

78. Mellinghoff, I. K., *et al.* Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N. Engl. J. Med., 2005, 353 (19), 201224

79. Reardon, D. A., *et al.* Phase 1 trial of gefitinib plus sirolimus in adults with recurrent malignant glioma. Clinical Cancer Research, 2006, 12 (3 Pt. 1) 860868. 80. Doherty, L., *et al.* Pilot study of the combination of EGFR

and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. *Neurology*, 2006, 67(1), 156158

81. Reardon, D. A., Desjardins, A., Vredenburgh, J. J., *et al.* Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2010, 96(2), 219230

82. Cemeus, C., *et al.* Lovastatin enhances gefitinib activity in glioblastoma cells irrespective of EGFRvIII and PTEN status. *J Neurooncol*, 2008. 90(1), 917

83. Chakravarti, A., *et al.* Insulinlike growth factor receptor I mediates resistance to antiepidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3kinase signaling. *Cancer Research*, 2002, Vol. 62, 200207

84. Wen, P. Y., *et al.* Phase I study of STI 571 (Gleevec) for patients with recurrent malignant gliomas and meningiomas (NABTC 9908). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2002, Abstract # 288

85. Raymond, E., *et al.* Multicentre phase II study of imatinib mesylate in patients with recurrent glioblastoma: An EORTC: NDDG/BTG Intergroup study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, Abstract #1501

86. Dresemann, G., *et al.* Imatinib (STI571) plus hydroxyurea: Safety and efficacy in pretreated progressive glioblastoma multiforme patients. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, Abstract #1550

87. Dreseman, G., Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Annals of Oncology*, 2005, epub access, July 20, 2005

88. Reardon. D. A., *et al.* Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(36), 93599368

89. Reardon, D. A., Dresemann, G., Tailibert, S., *et al.* Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. *Br. J. Cancer*, 2009, 101, 19952004.
90. Viola, F. S., *et al.* A phase II trial of high dose imatinib in recurrent glioblastoma multiforme with platelet derived growth factor receptor expression. *J. of Clin Oncology*, 2007 25(18S), Abstract No. 2056
91. Baumann, F. *et al.* Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme. *J. Neurooncology*, 2004, 67(12), 1912001
92. Chang, S.M, *et al.* Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiation Oncology, Biol & Phys.*, 2004, 60 (2), 353357
93. Groves, M.D., *et al.* A North American brain tumor consortium phase II trial of temozolomide plus thalidomide for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neurooncology*, 2007, 81(3)
94. Glass, J. *et al.* Phase I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 1999, Abstract #551
95. Fine, H.A., Wen, P.Y., Maher, E. A., *et al.* Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent highgrade gliomas. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21 (12), 22992304
96. Jaeckle, K. A., *et al.* Phase II evaluation of temozolomide and 13cisretinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: A NABTC consortium study.
97. Butowski, N., *et al.*, A phase II study of concurrent temozolomide and cisretinoic acid with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma. *Int. J. of Rad. Oncol., Biol., & Phys.*, 2005, 61(5), 14541459

98. Pitz, M.W., Lipson, M., Hosseini, B., *et al.* Extended adjuvant temozolomide with cisretinoic acid for adult glioblastoma. *Current Oncology*, 2012, 19(6), 30814

99. Yung, W. K. A. *et al.* Treatment of recurrent malignant gliomas with highdose 13 cisretinoic acid. *Clinical Cancer Research*, 1996 Vol. 2, pp. 19311935

100-149

100. See, S. J. *et al.* 13cisRetinoic acid in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurooncology*, 2004, 6, 253258

101. Wismeth, C., *et al.* Maintenance therapy with 13cis retinoic acid in highgrade glioma at complete response after firstline multimodal therapya phase II study. *Journal of Neurooncology*, 2004, 68, 7986

102. Couldwell, W. T., *et al.* Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral highdose tamoxifen. *Clinical Cancer Research*, 1996, Vol. 2, pp. 619622

103. Robins, H.I., Won, M., Seiferheld, W. F., *et al.* Phase 2 trial of radiation plus highdose tamoxifen for glioblastoma multiforme. *Neurooncology*, 2006, 8,4752

104. Mastronardi, L. *et al.* Tamoxifen and carboplatin combinational treatment of highgrade gliomas. Results of a clinical trial on newly diagnosed patients. *Journal of NeuroOncology*, 1998, Vol. 38, pp. 5968

105. Puchner, M. J., *et al.* Surgery, tamoxifen, carboplatin, and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients. *Journal of Neurooncology*, 2000, 49, 147155

106. Tang, P. *et al.* A phase II study of carboplatin and chronic highdose tamoxifen in patients with recurrent malignant glioma. *Journal of Neurooncology*, 2006, 78 (3), 311316

107. Vertosick, F. T. and Selker, R. G. The treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme using high dose tamoxifen (TMX), radiotherapy and conventional chemotherapy. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 1997, Abstract # 2887
108. Napolitano, M. *et al.* Treatment of a supratentorial glioblastoma multiforme with radiotherapy and a combination of BCNU and tamoxifen: a phase II study. Journal of Neurooncology, 1999, Vol. 45, 229235
109. Beretta C. *et al.* Modified protocol with temozolomide in combination with tamoxifen as adjuvant chemotherapy after surgery of highgrade gliomas. Proceedings of the European Association for Neurooncology, 2002, Abstract No. 71
110. Spence, A.M., *et al.* Phase II study of concurrent continuous temozolomide (TMZ) and Tamoxifen (TMX) for recurrent malignant astrocytic gliomas. Journal of Neurooncology, 2004, 70 (1), 9195
111. Patel,S., DiBiase, S., Meisenberg, B., *et al.* Phase I clinical trial assessing temozolomide and tamoxifen with concomitant radiotherapy for treatment of high grade glioma. Intern. J. Radiation Oncology Biol Phys, (2012). Vol. 82(2), 73942
112. Di Cristofori, A., Carraba, G., Lanfranchi, G., *et al.* Continuous tamoxifen and dosedense temozolomide in recurrent glioblastoma. Anticancer Research, 2013, 33(8)m 338389
113. Preul, M. C., *et al.* Using proton magnetic resonance spectroscopic imaging to predict in vivo the response of recurrent malignant gliomas to tamoxifen chemotherapy. Neurosurgery, 2000, Vol. 46, 306318
114. Hercbergs, A. A., *et al.* Propylthiouracilinduced chemical hypothyroidism with highdose tamoxifen prolongs survival in recurrent highgrade glioma: A phase I/II study. Anticancer Research, 2003, Vol. 23, 617626
115. Mohammadianpanah, M., RazmjourGhalaal, S., Shafizad, A., *et al.* Efficacy and safety of concurrent chemoradiation with weekly cisplatin +/-

lowdose celecoxib in locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a phase III clinical trial. *Journal of Cancer Research & Therapy*, 2011, 7(4), 44247

116. Debucquoy, A., Roels, S., Goethals, L., *et al.* Double blind randomized phase II study with radiation + 5fluorouracil +/- celecoxib for resectable rectal cancer. *Radiotherapy Oncology*, 2009, 93(2), 27278

117. Pannulo, S. *et al.* Phase I/II trial of twicedaily temozolomide and celecoxib for treatment of relapsed malignant glioma: Final Data. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2006, Abstract No. 1519

118. Reardon, D.A., *et al.* Phase II trial of irinotecan plus celecoxib in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer*, 2004, 103(2), 329338

119. Dang, C. T., *et al.* Potential role of selective Cox2 inhibitors in cancer management. *Oncology*, 2004, 16 (supplement 5) 3036

120. New, P. Cyclooxygenase in the treatment of glioma: Its complex role in signal transduction. *Cancer Control*, 2004, 11, 15216

121. Giglio, P., & Levin, V. Cyclooxygenase2 inhibitors in glioma therapy. *American Journal of Therapeutics*, 2004, 11, 141143

122. Beaney, R.P., *et al.*, Therapeutic potential of antidepressants in malignant glioma: clinical experiment with chlorimipramine. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2005, Abstract #1535

123. Bili, A., Eguven, M. Oktem, G., *et al.* Potentiation of cytotoxicity by combination of imatinib and chlorimipramine in glioma. *Int. J. Oncol*, 2008, 32(4), 829839

124. Michelakis, E. D., Sutendra, G., Dromparis, P., *et al.* Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Science Translational Medicine*, 2010, 2 (31), 18

125. Kumar, K., Wigfield, S., Gee, H. E., *et al.* Dichloroacetate reverses the hypoxic adaptation to bevacizumab and enhances its antitumor effects in mouse xenografts. *Journal of Molecular Medicine*, 2013, 91(6), 74958
126. Ishiguro, T., Ishiguro, M., Ishiguro, R. & Iwai, S. Cotreatment with dichloroacetate and omeprazole exhibits a synergistic antiproliferative effect. *Oncology Letters*, 2012, 3, 726728
127. Spugnini, E. P., Baldi, A., Buglioni, S., *et al.* Lansoprazole as a rescue agent in chemoresistant tumors: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. *Journal of Translational Medicine*, 2011, 9 (221) (Dec. 28)
128. Hu, X., Wang, B., Sun, S., *et al.* Intermittent high dose proton pump inhibitor improves progression free survival as compared to standard chemotherapy in the first line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Research*, 2012, 72 (24 Supplement), Abstract nr p61101
129. Galanis, E., *et al.* Phase II trial of vorinostat in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group study. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27(12): 2052 2058
130. Peters, K.B., Vredenburgh, J. J., Desjardins. A. *et al.* Vorinostat, temozolomide, and bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma: A phase I/II trial. 2012 ASCO meeting, Abstract #2027
131. DeBoer, R., *et al.* Response of an adult patient with pineoblastoma to vorinostat and retinoic acid. *J. Neurooncol.* 2009, published online June 9, 2009
132. Matsumoto, S., *et al.*, Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl LewisX and sialyl LewisA epitope expression on tumor cells. *British J of Cancer*, 2002, 86(2), 161167
133. Lefranc, F., *et al.*, Combined cimetidine and temozolomide, compared with temozolomide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts. *J. of Neurosurgery*, 2005, 102(4), 706714

134. Kesari, S., *et al.* Phase II study of temozolomide, thalidomide, and celecoxib for newly diagnosed glioblastoma in adults. *Neurooncology*, 2008, 10 (3) 300308
135. Gilbert, M.R., Gonzalez, J., Hunter K., *et al.* A phase I factorial design study of dosedense temozolomide alone and in combination with thalidomide, Isotretinoin, and/or celecoxib as postchemoradiation adjuvant therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncology*, 2010, 12 (11), 116772
136. Gilbert, M.R., Hess, K.R., Lagrone, L., *et al.* Randomized phase II 8arm factorial study of adjuvant dosedense temozolomide with permutations of thalidomide, Isotretinoin, and/or celecoxib for newly diagnosed glioblastoma. *Proceedings of the 2012 AACR meeting*, Abstract No. 2003
137. Balducci, M., Apicella, G., Mangiola, A., *et al.* Singlearm phase II study of conformal radiation therapy and temozolomide plus fractionated stereotactic conformal boost in highgrade gliomas: final report. *Strahlentherapie Onkology*, 2010, 186(10), 55864
138. Senior, K. Electrical killing fields for cancer cells. *The Lancet Oncology*, 2007, 8 (7), page 578
139. Stupp, R., Wong, E.T., Kanner A. A. *et al.* NovoTTF100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomized phase III trial of a novel treatment modality. *European J. of Cancer*, 2012, 48, 21922202
140. Ram, Z, Gutin, P. H., Stupp, R. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTF100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma. April 15, 2011 news release, *International Medical News*
141. Kirson, E. D., Schneiderman, R. S., Dbaly, V., *et al* Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Medical Physics*, 2009, 9 (1)

142. Rulseh, A. M., Keller, J., Kiener, J. *et al.* Longterm survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumortreating fields. World Journal of Surgical Oncology, 2012, 10:220

143. Hayes, R. L., *et al.* Improved longterm survival after intracavitary interleukin2 and lymphokineactivated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. Cancer, 1995, Vol. 76, pp. 840852

144. Dillman, R. O., Duma, C. M., Ellis, R. A., *et al.* Intralesional lymphokine activated killer cells as adjuvant therapy for primary glioblastoma. J. Immunother, 2009, 32(9), 91419

145. Salazar, A. M., *et al.* Longterm treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinicpolycytidylic acid stabilized with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study. Neurosurgery, 1996, Vol. 38, pp. 10961103.

[Web abstract](#)

146. Chang, S.M., *et al.* Phase II study of POLYICLC in recurrent anaplastic glioma A North American Brain Tumor Consortium Study. J. of Clin Oncology, 2006, 24, No. 18A Abstract No. 1550

147. Butowski, N., *et al.* A phase II clinical trial of polyICLC with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma: a North American Brain Tumor Consortium (NABTC 0105). J. Neurooncol., 2009, 91: 175182

148. Rosenfeld, M. R., Chamberlain, M. C., Grossman, S. A., *et al.* A multi institutional phase II study of polyICLC and radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in adults with newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol, 2010 Jul 8 (Epub ahead of print).

149. Yu, J. S., *et al.* Vaccination of malignant glioma patients with peptidepulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial Tcell infiltration. Cancer Research, 2001, 61, 842847

150-199

150. Yu, J. S., *et al.* Vaccination with tumor lysate pulsed dendritic cells elicits antigen specific, cytotoxic T cells in patients with malignant glioma. *Cancer Research*, 2004, 64, 4973-4979

151. Wheeler, C. J., & Black, K. L. DCVaxBrain and DC vaccines in the treatment of GBM. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009, 118(4), 509-519

152. Wheeler, C. J., *et al.* Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res.*, 2008, 68 (14), 5955-5964

153. Prins, R. M., Soto, H., Konkankit, V., *et al.* Gene expression profile correlates with T cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(6), 1603-1615

154. Press release from Northwest Biotherapeutics, August 3, 2010

155. Rudnick, A., Hu, J., Luptrawan, A., *et al.* The final report of a phase I trial of surgical resection with biodegradable carmustine wafer placement followed by vaccination with dendritic cells pulsed with tumor lysate for patients with glioblastoma. *J. Clinical Oncology*, 2012 (Suppl: abstract 2084)

156. Ardon, H., Van Gool, S. W., Verschuere, T. *et al.* Integration of autologous dendritic cell based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG2006 phase I/II trial. *Cancer immunology and Immunotherapy*, 2012, 61(11), 2033-2044

157. Cho, D.Y., Yang, W.K., Lee, H.C., *et al.* Adjuvant immunotherapy with whole cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma: A phase II clinical trial. *World Neurosurgery*, 2012, 77(56), 736-744

158. Phuphanich, S., Wheeler, C. J., Rudnick, J. D., *et al.* Phase I trial of multi epitope pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed

glioblastoma. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2013, 62, 125135

159. Press Release from ImmunoCellular Therapeutics, Sept 12, 2011

160. Phuphanich, S., *et al.* Longterm remission over 5 years in patients with newly diagnosed glioblastoma treated with ICT107 vaccine: A followup study. (2013). Paper presented at the fourth quadrennial meeting of the World Federation of Neuro oncology, Abstract #IT015

161. Press Release from ImmunoCellular Therapeutics, Sept. 11, 2013

162. Okada, H., Kalinski, P., Ueda, R., *et al.* Induction of CD8+ Tcell responses against novel gliomaassociated antigen Peptides and clinical activity by vaccination with alphaType 1 polarized dendritic cells and polyinosinicpolycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma, *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29 (3), 33036

163. Bloch, Orin *et al.* "Heatshock protein peptide complex–96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, singlearm trial." *Neurooncology* 16.2 (2014): 274279.

[Web article](#)

164. Agenus Brain Cancer Vaccine Shows Extended Survival in Phase 2 Final Data Analysis. July 1, 2014 press release.

[Web link](#)

165. Jie, X., Hua, L., Jiang, W., *et al.* Application of a dendritic cell vaccine raised against heatshocked glioblastoma. *Cell Biochem Biophys*. 2011 Sept.11 (Epub ahead of print.

166. Sampson, J. H., Archer. G. E., Mitchell, D. A., *et al.* An epidermal growth factor receptor variant IIItargeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Ther.* 2009, 8(10), 277379
167. Celldex Therapeutics Press Release, 6/1/2009

168. Pecora, A. L., *et al.* Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, 22512266
169. Steiner, H. H., Bonsanto, M. M., Beckhove, P., *et al.* Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(21). 427281
170. Germano, I. M., *et al.* Adenovirus/herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir complex: preliminary results of a phase I trial in patients with recurrent malignant gliomas. *Journal of Neurooncology*, 2003, 65, 279289
171. Rampling, R. *et al.* Toxicity evaluation of replication competent herpes simplex virus (ICP 34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma. *Gene Therapy*, 2000, Vol. 7, 859866
172. Mitchell, D., *et al.* Efficacy of a phase II vaccine targeting Cytomegalovirus antigens in newly diagnosed GBM. *Proceedings of the 2008 ASCO meeting*, abstract # 2042
173. Stragliotto, G., Rahbar, A., Solberg, N. W., *et al.* Effects of valganciclovir as an add-on therapy in patients with cytomegalovirus positive glioblastoma: A randomized, double-blind hypothesis-generating study. *International Journal of Cancer*, 2013, 133, 120413
174. Söderberg Naclér, C., Rahbar, A., & Stragliotto, G., Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(10), 98586
175. Söderberg Naclér, C., Rashbar, A., & Stragliotto, G. . High survival in GBM patients receiving oral antiviral therapy against cytomegalovirus. Abstract MR029. *Proceedings of the World Federation of Neurooncology*, November 2013
176. Wolchok, J. D., Kluger H., Callahan, M.K., *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(2), 12233

177. StarkVance, V., Bevacizumab (Avastin®) and CPT11 (Camptosar®) in the Treatment of Relapsed Malignant Glioma. Presentation at the meeting of the European Society of Neurooncology, April, 2005

178. Vredenburgh, JJ, et al., Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J. Clin Oncol. 2007, 25 (30) 47279

179. Nghiemphu, P., *et al.* A retrospective single institutional analysis of bevacizumab and chemotherapy versus nonbevacizumab treatments for recurrent glioblastoma. 2008 ASCO Proceedings, abstract # 2023

180. Wagner, S. A., *et al.* Update on survival from the original phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant gliomas. 2008 ASCO Proceedings, Abstract # 2021

181. Avgeropoulos, N., Avgeropoulos, G., ARiggs, G., & Reilly, C. Survival outcomes with lowdose bevacizumab compared to standard dose regimens in recurrent glioblastoma. Abstract # NO009, Proceedings of the 2013 meeting of the Society of

[Neurooncology. Web abstract](#)

182. Anderson, M. D., Puduvalli, V. K., Hamza, M. A., *et al.* Differences in outcome due to bevacizumab (BEV) discontinuation versus BEV failure in adults with glioblastoma. 2012 ASCO Proceedings, Abstract #2030

183. Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J. Clin. Oncol., 2009, 27(228), 473340

184. Cloughesy, T., Vredenburgh, J. J., Day, B., *et al.* Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. 2010 ASCO meeting, Abstract #2008)

185. Maron, R., *et al.* Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme (GBM)) 2008 ASCO Proceedings, Abstract # 2074

186. Desjardins, A., Reardon, D. A., Coan, A., *et al.* Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*, 2011

187. Gutin, P. H., *et al.* Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int. J. Radiation Oncol Biol Phys.*, 2009, 75(1): 156163

188. Park, K.J., Kano, H., Iyer, A., *et al.* Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: A casecontrol study. *Journal of Neurooncology*, 2012, 107(2), 32333

189. Sathornsumetee, S., Desjardins, A., Vredenburgh J. J., *et al.* Phase II trial of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent malignant gliomas: Final results. 2010 ASCO Proceedings, Abstract #2055.

190. Brandes, A. A., *et al.* How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology*, 2004, 63 (7), 12811284

191. Rosenthal, M. A., *et al.* BCNU as second line therapy for recurrent highgrade glioma previously treated with temozolomide. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2004, 11 (4), 374375

192. Schmidt, F., *et al.* PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*, 2006, 66 (4), 587589

193. Nobile, M. *et al.* Secondline PCV in recurrent or progressive glioblastomas: A phase II study. (2006), Abstracts from the Seventh Congress of the European Association for NeuroOncology, Abstract P167

194. Paccapelo, A., Lolli, I, Fabrini, M. G., *et al.* A retrospective pooled analysis of response patterns and risk factors in recurrent malignant glioma patients receiving a nitrosourea-based chemotherapy. *J. Transl. Med.*, 2012, 1186 (May 14), 1479

195. Addeo, R. Carraglia, M., De Santi, M.S., *et al.* A new schedule of fotemustine in temozolomidepretreated patients with relapsing glioblastoma. *J. of Neurooncology*, 2011, 102(3), 41724

196. Yung, W.K., *et al.* Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 1991, Vol. 9, pp. 860864
197. Friedman, H. S. *et al.* Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, Vol. 17, 15161525
198. Buckner, J. *et al.* A phase II trial of irinotecan (CPT11) in recurrent glioma. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2000, Abstract 679A
199. Chamberlain, M. C. Salvage chemotherapy with CPT11 for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neurooncology*, 2002, Vol. 56, 183188

200-249

200. Brandes, A.A., *et al.* Secondline chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after firstline temozolomide chemotherapy: A Phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di NeuroOncologia (GICNO). *J. of Clinical Oncology*, 2004, 22(23), 47274734
201. Puduvalli, V., K., *et al.* Phase II trial of thalidomide in combination with irinotecan in adults with recurrent glioblastoma multiforme. 2005 *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, Abstract #1524
202. Reardon, D.A., *et al.* Phase II trial of irinotecan plus celecoxib in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer*, 2004, 103(2), 329338
203. Oberndorfer, S. *et al.* P450 enzyme inducing and nonenzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J of Neurooncology*, 2005, 72 (3), 255260
204. Weller, M., Gorlia, T., Cairncross, J. G., *et al.* Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma.

Neurology, 2011, 77, 115664

205. Kim, CY, Kim T., Han, J. H., *et al.* Survival benefit of Levetiracetam in glioblastoma treatment: A prospective singlearm and singlecenter study. Proceedings of the 2013 meeting of the Society of Neurooncology, Abstract #N070

206. Bobustuc, G. C., Baker, C. H. Limaye, A., *et al.* Levetiracetam enhances p53 mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. Neurooncology, 2010, 12(9), 91727

207. Dashwood, R. H., & Ho, E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man. Seminars in Cancer Biol., 2007, 17 (5), 36369

208. Lonser, R. R., *et al.* Induction of glioblastoma multiforme in nonhuman primates after therapeutic doses of fractionated wholebrain radiation therapy. Journal of Neurosurgery, 2002, 97 (6), 13781389

209. Vitaz, T. W., *et al.* Brachytherapy for brain tumors. J. of NeuroOncology, 2005, 73, 7186

210. Souhami, I., *et al.* Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 9305 protocol. Int. J. of Radiation Oncology, Biol Phys. 2004, 60(3), 853860

211. Welsh, J., *et al.* Gliosite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiforme: a retrospective multiinstitutional pilot study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007, 89) 1): 159165

212. Darakchiev, B. J., *et al.* Safety and efficacy of permanent iodine125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. J. Neurosurg, 2008, 108 (2), 236242

213. Balducci, Apicella, G., Manfreda, S., *et al.* Singlearm phase II study of conformal radiation therapy and temozolomide plus fractionated

stereotactic conformal boost in highgrade gliomas: final report.
Strahlenther. Onkol., 2010, 186(10), 55864

214. Ogawa, K. *et al.* Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine. And vincristine) for highgrade gliomas: Longterm results. International J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2011, 82 (2), pp. 73238

215. Jeyaapalan, S. A., Goldman, M., Donahue, J., *et al.* Treatment with Opaxio (paclitaxel PoliglueX), temozolomide and radiotherapy results in encouraging progression free survival in patients with high grade malignant brain tumor. 2011 ASCO meeting, Abstract #2036

216. Mizumoto, M., *et al.* Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009, Aug. 19 epub ahead of print

217. Cokgor, G. *et al.* Results of a Phase II trial in the treatment of recurrent patients with brain tumors treated with Iodine 131 antitenascin monoclonal antibody 81C6 via surgically created resection cavities. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2000, Abstract 628

218. Reardon, D. A., *et al.* Phase II trial of murine (131) I labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas. Journal of Clinical Oncology, 2002, Vol. 20, 13891397

219. Reardon, D., *et al.* An update on the effects of the effects of neuradiab on patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Proceedings of the 2008 meeting of the Society for NeuroOncology, Abstract #MA104

220. Li, L., *et al.* Glioblastoma multiforme: A 20year experience using radio immunotherapy and temozolomide. Proceedings of the 2008 meeting of the Society for NeuroOncology, Abstract # IM26

221. Peregrine Pharmaceutical Press Release. Feb. 2, 2010: New Scientific Publication Highlights LongTerm Survival of Brain Cancer Patients Treated

with Peregrine Pharmaceuticals' Cotara ®.

222. Stylli, S. S., *et al.* Photodynamic therapy of highgrade glioma – longterm survival. J. Clin Neuroscience, 2005, 12 (4) 389398

223. Kostron, H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. Methods Mol. Biol. 2010, 635, 261280

224. Muragaki, Y, Akimoto, J., Maruyama, T., *et al.* Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor lasers in patients with malignant brain tumors. Journal of Neurosurgery, 2013, 119, 84552

225. Lissoni, P., *et al.* Antiangiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. Neuroendocrinology Letters, 2001, Vol. 22, 4547

226. Lissoni, P., *et al.* Increased survival time in brain glioblastomas by a radio neuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. Oncology, 1996, Vol. 53, pp. 4346

227. Lissoni, P., *et al.* Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a firstline chemotherapy containing cisplatin. Oncology, 1992, Vol. 49, pp. 336339

228. Lissoni, P., *et al.* Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. European Journal of Cancer, 1999, Vol. 35, pp. 16881692

229. Lissoni, P. *et al.* Five year survival in metastatic nonsmall cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. Journal of Pineal Research, 2003, Vol. 35, 1215

230. Lissoni, P., Biochemotherapy with standard chemotherapie plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. Pathologie Biologie, 2007, 55, 201204

231. Lissoni, P., *et al.* Total pineal endocrine substitution therapy (TPEST) as a new neuroendocrine palliative treatment of untreatable metastatic solid tumor patients: a phase II study. *Neuroendocrinology Letters*, 2003, 24, 259262

232. Berk, L., *et al.* Randomized phase II trial of highdose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, 68 (3) 85257

233. Hayakawa, K., *et al.* Effect of krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer. *Anticancer research*, 1993, Vol. 13, pp. 18151820

234. Sakamoto, J., Morita, S. Oba, K. *et al.* Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer: a meta analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2006, 55(4), 404411

235. Kaneko, S., *et al.* Evaluation of radiation immunochemotherapy in the treatment of malignant glioma. Combined use of ACNU, VCR and PSK. *Hokkaido Journal of Medical Science*, 1983, Vol. 58, pp. 622630

236. Nanba, H. and Kubo, K. Effect of maitake Dfraction on cancer prevention. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1997, Vol. 833, pp. 204207

237. Naidu, M. R., *et al.* Intratumoral gammalinolenic acid therapy of human gliomas. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1992, Vol. 45, pp. 181184

238. Das, U. N. *et al.* Local application of gammalinolenic acid in the treatment of human gliomas. *Cancer Letters*, 1994, Vol. 94, pp. 147155

239. Bakshi, A, *et al.* Gammalinolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition*, 2003, Vol. 19, 305309

240. Kenny, F. S. *et al.* Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *International Journal of Cancer*, 2000, Vol. 85, 643648
241. Palakurthi, S. S. *et al.* Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Cancer Research*, 2000, Vol. 60, pp. 29192925
242. Gogos, C. A., *et al.* Dietary omega3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer*, 1998, Vol. 82, pp. 395 402
243. Hardman, W. E., *et al.* Three percent dietary fish oil concentrate increased efficacy of doxorubicin against MDAMB 231 breast cancer xenografts. *Clinical Cancer Research*, 2001, Vol. 71, pp. 20412049
244. Bougnoux, P., Hajjaji, N., Ferrasson, M. N. *et al.* Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docasaheptaenoic acid: a phase II trial. *Br. J Cancer*, 2009, 101, 19781985
245. Murphy, R. A., Mourtzakis, M., Chu, QW. S., *et al.* Supplementation with fish oil increases firstline chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2011, 117(16), 377480
246. Van den Bemd, G. J., & Chang, G. T. Vitamin D and Vitamin D analogues in cancer treatment. *Current Drug Targets*, 2002, Vol. 3, 8594
247. Trouillas, P, *et al.* Redifferentiation therapy in brain tumors: longlasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under longterm 1alphahydroxycholecalciferol. *Journal of Neurooncology*, 51, 5766
248. Bollag, W. Experimental basis of cancer combination chemotherapy with retinoids, cytokines, 1, 25hydroxyvitamin D3, and analogs. *Journal of Cellular Chemistry*, 1994, Vol. 56, 427435

249. Bernardi, R. J., *et al.* Antiproliferative effects of 1alpha, 25dihydroxyvitamin D (3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology*, 2002, Vol. 143, 2508-2514

250-299

250. Danilenko, M., *et al.* Carnosic acid potentiates the antioxidant and prodifferentiation effects of 1alpha, 25dihydroxyvitamin D3 in leukemia cells but does not promote elevation of basal levels of intracellular calcium. *Cancer Research*, 2003, Vol. 63, 1325-1332

251. Chen, T. C., *et al.* The in vitro evaluation of 25hydroxyvitamin D3 and 19nor1 alpha, 25dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents for prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 2000, Vol. 6, 901-908

252. Kumagai, T., *et al.* Vitamin D2 analog 19nor1, 25dihydroxyvitamin D2: antitumor activity against leukemia, myeloma and colon cancer cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, Vol. 95, 896-905

253. Molnar, I., *et al.* 19nor1alpha, 25dihydroxyvitamin D (2) (paricalcitol): effects on clonal proliferation, differentiation, and apoptosis in human leukemia cell lines. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2003, Vol. 129, 3542-254. Woo, T.C.S., *et al.* Pilot study: Potential role of Vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutrition and Cancer*, 2005, 51(1), 323-6

255. Da Fonseca, C. O., Schwartzmann, G., Fischer, J. *et al.* Preliminary results from a phase I/II study of perillyl alcohol intranasal administration in adults with recurrent malignant gliomas. *Surgical Neurology*, 2008, 70, 259-67

256. Da Fonseca, C. O., Simao, M., Lins, I. R., *et al.* Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, epub, April 18

257. Aggarwal, B. B., & Shishodia, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharm*, 2006, 71, 13971421
258. Lazarevic, B., Boezelin, G., Diep, L. M., *et al.* Efficacy and safety of shortterm genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebocontrolled, doubleblind Phase 2 clinical trial. (2011), 63(6), 88998
259. Schroeder, F. H., Roobol, M. J., Boeve, EE. R., *et al.* Randomized doubleblind, placebocontrolled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: Effectiveness of a dietary supplement. *European Urology*, 2005, 922931
260. Dalais, F. S., Meliala, S., Wattanapenpaiboon, N., *et al.* Effect of a diet rich in phytoestrogens on prostatespecific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urology*, 2004, 64(3), 51015
261. Peterson, G. Evaluation of the biochemical targets of genistein in tumor cells. *Journal of Nutrition*, (1995), 125,S784789
262. Khoshyomn, S., *et al.* Synergistic effect of genistein and BCNU in growth inhibition and cytotoxicity of glioblastoma cells. *Journal of Neurooncology*, 2002, Vol. 57, 193210
263. Ravindranath, M. H., Muthugounder. S., Presser, N., & Viswanathan, S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Advances in Experimental Biology*, 2004, 546, 121165
264. Kuroda, Y. and Hara, Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutation Research*, 1999, Vol. 436, pp. 6997
265. Liao, J., *et al.* Inhibition of lung carcinogenesis and effects on angiogenesis and apoptosis in A/J mice by oral administration of green tea. *Nutrition and Cancer*, 2004, 48, 4453
266. Sherrington, A., *et al.* The sensitization of glioma cells to cisplatin and tamoxifen by the use of catechin. *Mol. Biol. Rep.*, 2008, June 26 Epub ahead of print)

267. Chen, T. C., Wang, W., Golden E. B. *et al.* Green tea epigallocatechin enhances therapeutic efficacy of temozolomide in orthotopic mouse glioblastoma models. *Cancer Letters*, 2011, 302(2), 100108
268. Jatoi, A., *et al.* A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 2003, 97, 14421446
269. Shanafelt, T. D., Call, T. G., Zent, C. S., *et al.* Phase 2 trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2013, 119(2), 36370
270. Hoensch, H., Groh, B., Edier, L., & Kirch, W. Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(14), 218793
271. Golden, E. B., Lam, P. Y., Kardosh, A., *et al.* Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acidbased proteasome inhibitors. *Blood*, 2009, 113 (23), 592737
272. Aggarwal, B. B., *et al.* Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 2003, Vol. 23, 363398
273. Ryan, J. L., Heckler, C.E., Ling, M., *et al.* Curcumin for radiation dermatitis: a randomized doubleblind, placebo controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiation Research*, 2013, 180(1), 3443
274. CruzCorrea, M., Shoskes, D. A., Sanchez, P., Zhao, R., *et al.* Combination treatment with curcumin and Quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006, 4(8), 103538
275. Ramasamy, K., and Agarwal, R., Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Letters*, 2008, 269(2), 35262
276. Singh, R. P., *et al.* Dietary feeding of silibinin inhibits advanced human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases

plasma insulinlike growth factorbinding protein3 levels. Cancer Research, 2002, Vol. 62, 30633069 277. Jiang, C., *et al.* Antiangiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, Vol. 276, 371378

278. Saller, R., *et al.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs, 2001, 61, 20352063

279. Bokemeyer, C., *et al.* Silibinin protects against cisplatininduced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide antitumor activity. British Journal of Cancer, 1996, Vol. 74, 20362041

280. Scambia, G., *et al.* Antiproliferative effect of silibinin on gynecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32A, 877882

281. Kucuk, O. *et al.* Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2001, Vol. 10, 861868

282. Ansari, M.S., & Gupta, N. P., A comparison of lycopene and orchidectomy vs. orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. BJU Int. 2003, 92(4), 37578

283. Wang, C.J., *et al.* Inhibition of growth and development of the transplantable C6 glioma cells inoculated in rats by retinoids and carotenoids. Cancer Letters, 1989, 48, 135142

284. Karas, M., *et al.* Lycopene interferes with cell cycle progression and insulinlike growth factor I signaling in mammary cancer cells. Nutrition and Cancer, 2000, Vol. 36, 101111

285. Amir, H., *et al.* Lycopene and 1,25dihydroxyvitamin D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL60 leukemia cells. Nutrition and Cancer, 1999, Vol. 33, 105112

286. Puri, T., et al., Role of natural lycopene and phytonutrients along with radiotherapy and chemotherapy in high grade gliomas. 2005 meeting of the American Society of Clinical Oncology, Abstract #1561
287. Fahey, J. W., *et al.* Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, Vol. 94 (19), pp. 10367-10372
288. Pantuck, A. J., Leppert, J.T. Zomorodian, N., *et al.* (2006). Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. Clin Cancer Res., 12(13), 4018-26
289. Zhang, R. X., *et al.* Laboratory studies of berberine used alone and in combination with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea to treat malignant brain tumors. Chinese Medical Journal, 1990, 103, 658-665
290. Gansauge F, *et al.* The clinical efficacy of adjuvant systemic chemotherapy with gemcitabine and NSC631570 in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology. 2007 Apr-May; 54(75): 917-20.
291. LIN, C. J, Lee, C.C., Shih, T.Y., *et al.* Resveratrol enhances the therapeutic effect of temozolomide against malignant glioma in vitro and in vivo by inhibiting autophagy. Free Radical Biology & Medicine, 2012, 52(2), 377-91
292. Tseng, S. H. *et al.* Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats. Clinical Cancer Research, 2004, 10, 2190-220
293. Das, A., *et al.* Garlic compounds generate reactive oxygen species leading to activation of stress kinases and cysteine proteases for apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells.
294. Velasco, G., et al., *et al.* Hypothesis: cannabinoid therapy for treatment of gliomas? Neuropharmacology, 2004, 47, 315-323
295. Blasquez, C., *et al.* Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. Cancer Research, 2004, 64, 5617-5623

296. Torres S., Lorente, M., RodriguezFornes, F., *et al.* A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Brit. J Cancer*, 2006, 95, 197203
297. Guzman, M. *et al.* A pilot clinical study of Delta (9)tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer* 2006, 95 (2), 197203
298. Kirste, S., Trier, M., Wehrie, S. J., *et al.* Boswellia serrate acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: A prospective, randomized, placebo controlled, doubleblind pilot trial. *Cancer*, 2011, 117(16), 378895
299. Jiang, H., Shang, X, Wu, H., *et al.* Combination treatment with resveratrol and sulforaphane induces apoptosis in human U251 glioma cells. *Neurochem Res.*, 2009

300-349

300. Wang, Z., Desmoulin, S., Banerjee, S., *et al.* Synergistic effects of multiple natural products in pancreatic cells. *Life Sciences*, 2008, 83, 293300
301. Sarkar, F. H., & Li, Y. Using chemopreventive agents to enhance the efficacy of cancer therapy. *Cancer Research*, 2006,(2006, 66(7), 33473350
302. Landen, J. W., Hau, V., Wang, M., *et al.* Noscaphine crosses the bloodbrain barrier and inhibits glioblastoma growth. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10(15), 51875201
303. Berkson, B.M., Rubin, D. M., & Berkson, A. J. Revisiting the ALA/N (alpha lipoic acid/lowdose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases. *Integr Cancer Ther.* (2009), 8(4), 41622

304. Rosenfeld, Myrna R *et al.* "A phase I/II trial of hydroxychloroquine in conjunction with radiation therapy and concurrent and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme." *Autophagy* 10.8 (2014): 13591368.

[Web abstract](#)

305. Jutten, Barry *et al.* "EGFR overexpressing cells and tumors are dependent on autophagy for growth and survival." *Radiotherapy and Oncology* 108.3 (2013): 479483.

[Web abstract](#)

306. Kast, Richard E, Georg KarpelMassler, and MarcEric Halatsch. "CUSP9* treatment protocol for recurrent glioblastoma: aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir, sertraline augmenting continuous low dose temozolomide." *Oncotarget* 5.18 (2014): 8052.

[Web article](#)

307. PenasPrado, Marta *et al.* "Randomized phase II adjuvant factorial study of dosedense temozolomide alone and in combination with isotretinoin, celecoxib, and/or thalidomide for glioblastoma." *Neurooncology* (2014): nou155.

[Web abstract](#)

308. Mrugala, Maciej M *et al.* "Clinical Practice Experience With NovoTTF100A™ System for Glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe)." *Seminars in oncology* 31 Oct. 2014: S4S13.

[Web article](#)

309. ImmunoCellular Therapeutics Presents Updated ICT107 Phase II Data in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma at the 2014 ASCO Annual Meeting

[Web release](#)

310. Piccioni, David E *et al.* "Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy." *Neurooncology* 16.6 (2014): 815822.

[Web abstract](#)

311. Hamza, Mohamed A *et al.* "Survival outcome of early versus delayed bevacizumab treatment in patients with recurrent glioblastoma." *J Neurooncol.* 2014 Aug;119(1):13540.

[Web article](#)

312. Taal, Walter *et al.* "Singleagent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." *The Lancet Oncology* 15.9 (2014): 943953.

[Web abstract](#)

313. Cominelli, Manuela *et al.* "EGFR Amplified and Overexpressing Glioblastomas and Association with Better Response to Adjuvant Metronomic Temozolomide." *Journal of the National Cancer Institute* 107.5 (2015): djv041.

[Web abstract](#)

314. D'Elia, Alessandro, *et al.* "Extended Daily Schedule of Temozolomide in Recurrent Glioblastoma: Single Institution Report on a Series of 43 Patients." *Journal of Cancer Therapy* 2014 (2014).

[Web article](#)

315. Wakabayashi, Toshihiko *et al.* "AT58JCOG0911 INTEGRA TRIAL: A RANDOMIZED SCREENING PHASE II TRIAL OF CHEMORADIOOTHERAPY WITH INTERFERON β PLUS TEMOZOLOMIDE VERSUS CHEMORADIOOTHERAPY WITH TEMOZOLOMIDE ALONE FOR NEWLYDIAGNOSED GLIOBLASTOMA." *NeuroOncology* 16.suppl 5 (2014): v21v21.

[Web abstract](#)

316. Recchia, Francesco *et al.* "Interleukin2 and 13cis retinoic acid as maintenance therapy in advanced ovarian cancer." *International journal of oncology* 27.4 (2005): 10391046.

[Web abstract](#)

317. Hassler, Marco Ronald *et al.* "Thalidomide as Palliative Treatment in Patients with Advanced Secondary Glioblastoma." *Oncology* 88.3 (2015): 173179.

[Web abstract](#)

318. Barker, Christopher A *et al.* "Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 86.3 (2013): 504509.

[Web abstract](#)

319. Krauze, Andra V., Sten D. Myrehaug, Michael G. Chang, Diane J. Holdford, Sharon Smith, Joanna Shih, Philip J. Tofilon, Howard A. Fine, and Kevin Camphausen. "A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*: 98692.

[Web abstract](#)

320. Mitchell, Duane A *et al.* "Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients." *Nature* 519.7543 (2015): 366369.

[Web abstract](#)

321. Schuster, James *et al.* "A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study." *Neurooncology* (2015): nou348.

[Web abstract](#)

322. Brandes, Alba A *et al.* "AT11 FINAL RESULTS FROM THE RANDOMIZED PHASE II TRIAL AVAREG (ML25739) WITH BEVACIZUMAB (BEV) OR FOTEMUSTINE (FTM) IN RECURRENT GBM." *NeuroOncology* 16.suppl 5 (2014): v10v10.

[Web abstract](#)

323. Kim, YoungHoon, Tackeun Kim, JinDeok Joo, Jung Ho Han, Yu Jung Kim, In Ah Kim, ChangHo Yun, and ChaeYong Kim. "Survival Benefit of Levetiracetam in Patients Treated with Concomitant Chemoradiotherapy and Adjuvant Chemotherapy with Temozolomide for Glioblastoma Multiforme." *Cancer*.

[Web abstract](#)

324. Pitter, Kenneth L *et al.* "Corticosteroids compromise survival in glioblastoma." *Brain* (2016): aww046.

325. Blumenthal, Deborah T *et al.* "ATCT08THE IMPACT OF EXTENDED ADJUVANT TEMOZOLOMIDE IN NEWLYDIAGNOSED GLIOBLASTOMA: A SECONDARY ANALYSIS OF EORTC AND NRG ONCOLOGY/RTOG." *NeuroOncology* 17.suppl 5

(2015): v2v2. [Web abstract](#)

326. Ikuta, Soko *et al.* "ATPS38ASSESSMENT OF OPTIMIZED THERAPEUTIC TERM WITH TEMOZOLOMIDE FOR NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA."

NeuroOncology 17.suppl 5 (2015): v26v26. [Web abstract](#)

327. Stupp, Roger *et al.* "Maintenance therapy with tumortreating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial." *Jama* 314.23 (2015): 25352543.

328. Carpentier, AF *et al.* "Steroid-sparing effects of angiotensin-II inhibitors in glioblastoma patients." *European journal of neurology* 19.10

(2012): 13371342.

329. Kourilsky, Antoine *et al.* "Impact of AngiotensinII receptor blockers on vasogenic edema in glioblastoma patients." *Journal of neurology* 263.3 (2016): 524530.

330. Januel, E *et al.* "Impact of renin-angiotensin system blockade on clinical outcome in glioblastoma." *European Journal of Neurology* 22.9 (2015): 13041309.

331. Michel, Martin C *et al.* "A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists." *Pharmacological reviews* 65.2 (2013): 809848.

332. Huang, Jiayi *et al.* "A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy." *Journal of neurooncology* (2016): 18.

333. Cole, Steven W, and Anil K Sood. "Molecular pathways: betaadrenergic signaling in cancer." *Clinical cancer research* 18.5 (2012): 12011206.

334. Cole, Steven W *et al.* "Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment." *Nature Reviews Cancer* 15.9 (2015): 563572.

335. Chang, PingYing *et al.* "Propranolol reduces Cancer risk: a populationbased cohort study." *Medicine* 94.27 (2015).

336. Watkins, Jack L *et al.* "Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer." *Cancer* 121.19 (2015): 34443451.

337. Happold, Caroline *et al.* "Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma." *Journal of Clinical Oncology* (2016): JCO636563.

338. Fay, Michael F *et al.* "Valproate in adjuvant glioblastoma treatment." *Journal of Clinical Oncology* (2016): JCO672162.

339. Bloch, Orin *et al.* "Newly diagnosed glioblastoma patients treated with an autologous heat shock protein peptide vaccine: PDL1 expression and response to therapy." *ASCO Annual Meeting Proceedings* 20 May. 2015: 2011.

340. Reardon, David A *et al.* "ReACT: longterm survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX110) plus bevacizumab in relapsed. glioblastoma." *Neuro Oncol* 17.suppl 5 (2015): v109.

341. Hashimoto, Naoya *et al.* "Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 64.6 (2015): 707716.

342. Hashimoto, Naoya *et al.* "IMCT09 WT1 peptide vaccination for gliomas; survivals, biomarkers and response assessment." *NeuroOncology* 17.suppl 5 (2015): v109v109.

343. Geletneky, Karsten *et al.* "ATNT07 FAVORABLE RESPONSE OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA AT SECOND OR THIRD RECURRENCE TO REPEATED INJECTION OF ONCOLYTIC PARVOVIRUS H1 IN COMBINATION WITH BEVACICUMAB." *NeuroOncology* 17.suppl 5 (2015): v11v11.

344. Cloughesy, Timothy F *et al.* "Phase 1 trial of vocimagene amiretrorepvec and 5fluorocytosine for recurrent highgrade glioma." *Science translational medicine* 8.341 (2016): 341ra75341ra75.

345. Nitta, Masayuki *et al.* "ATCT24 Role of photodynamic therapy (PDT) for glioblastoma." *NeuroOncology* 17.suppl 5 (2015): v6v7.

346. Chinot, Olivier L *et al.* "Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive secondline therapy: an exploratory analysis of AVAglio." *Neurooncology* (2016): now046.

347. Levin, Victor A *et al.* "Impact of bevacizumab administered dose on overall survival of patients with progressive glioblastoma." *Journal of neurooncology* 122.1 (2015): 145150.

348. Blumenthal, D. T., L. Mendel, and F. Bokstein. "The Optimal Regimen of Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma: Does Dose Matter?" *J Neurooncol Journal of NeuroOncology* 127.3 (2015): 493502.

349. Hercbergs, Aleck A *et al.* "Propylthiouracilinduced chemical hypothyroidism with highdose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study." *Anticancer research* 23.1B (2002): 617626.

350-399

350. Bergh, Joel J., HungYun Lin, Lawrence Lansing, Seema N. Mohamed, Faith B. Davis, Shaker Mousa, and Paul J. Davis. "Integrin α V β 3 Contains a Cell Surface Receptor Site for Thyroid Hormone That Is Linked to Activation of MitogenActivated Protein Kinase and Induction of Angiogenesis." *Endocrinology* 146.7 (2005): 2864871. Web.

351. Hercbergs, Aleck *et al.* "Medically induced euthyroid hypothyroxinemia may extend survival in compassionate need cancer patients: an observational study." *The oncologist* 20.1 (2015): 7276.

352. AshurFabian, Osnat *et al.* "Longterm response in highgrade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature." *Anticancer drugs* 24.3 (2013): 315323.

353. Nasrollahzadeh, Javad *et al.* "The influence of feeding linoleic, gammalinolenic and docosahexaenoic acid rich oils on rat brain tumor fatty acids composition and fatty acid binding protein 7 mRNA expression." *Lipids in health and disease* 7.1 (2008): 1.

354. Guest, Jade *et al.* "Relationship between central and peripheral fatty acids in humans." *Lipids in health and disease* 12.1 (2013): 1.