

Opțiuni de tratament pentru glioblastom și alte gliome

Document original creat de Ben A. Williams Actualizări din 2015

scris de **Stephen Western** Ben's Glioblastom Diagnostic: 30
martie 1995 Ultima actualizare: 31 august 2017 Copyright
2017

Disclaimer : informațiile prezentate aici sunt părerea autorilor .

Este doar în scop informativ , nu-l luați în considerare sfaturi medicale . Discutați despre ideile prezentate aici cu
proprii medici . Dacă găsiți informația utilă , vă rugăm să faceți o donație către Musella Fundația .

.....
Noul text adăugat în 2017 este codificat cu culoare **roșu închis**

O listă a revizuirilor pentru ediția din 2017 este prezentată în Anexa A

Faceți clic pe titlurile sau subtitlurile capitolelor din cuprinsul de mai jos pentru a fi redirecționat automat acolo.
Cuprinsul și linkurile web din text ar trebui să funcționeze

Vizualizatoare PDF, cum ar fi Adobe, dar este posibil să nu funcționeze cu alte vizualizatoare (cum ar fi
Microsoft Edge).

Cuprins

[Cuprins](#)

[Introducere](#)

[Importanța centrelor tumorale cerebrale](#)

[1. Standardul de îngrijire pentru tratamentul initial](#)

[Glioblastom](#)

[Astrocitom anaplazic](#)

[Stabilirea cine va beneficia](#)

[Rolul MGMT](#)

[Dexametazonă](#)

[2. Strategii pentru îmbunătățirea standardului de îngrijire](#)

Combaterea chimiorezistenței _____

Optimizarea programului de chimioterapie Câte
cicluri de TMZ? _____

3. Optune (fostă NovoTTE-100A) de la Novocure Optune
plus chimioradiere, următorul standard de îngrijire? _____

4. Alte medicamente pentru chimioterapie și _____

cancer CCNU (lomustina)

BCNU (carmustina) și Gliadel (napolitane cu carmustină) _____

Compușii de platină _____

Procarbazina _____

Bevacizumab (Avastin) _____

Inhibitori EGFR: Iressa, Tarceva și Erbitux (gefitinib, erlotinib și cetuximab) _____

Gleevec (imatinib) _____

5. Hormoni și terapia cancerului _____

Blocanții receptorilor angiotensinei-II (ARB) _____

Beta-blocante (în special propranolol) și rolul sistemului nervos simpatic Hormon tiroidian
T4 _____

(tiroxina) Suprimare Melatonina _____

Vitamina D _____

6. Droguri reutilizate _____

Accutane (izotretinoină, acid retinoic 13-cis) _____

Celebrex (și alte AINS) _____

Clorochina și Hidroxiclorochina _____

Hidroxiclorochina plus rapamicina (Sirolimus) _____

Cimetidină (Tagamet) _____

Clomipramină (clorimipramină) _____

Dicloracetat (DCA) _____

Disulfiram (Antabuse) _____

Keppra (levetiracetam) _____

Metadonă _____

Inhibitori ai pompei de protoni

Tamoxifen _____

Talidomidă _____

Valganciclovir (Valcyte) _____

Acid valproic/valproat de sodiu (Depakote) _____

Un studiu cu 3 medicamente reutilizate plus Temodar

CUSP9 (subminarea coordonată a căilor de supraviețuire) cu 9 medicamente reutilizate

7. Medicamente și suplimente eliberate fără prescripție

medicală PSK și alte polizaharide Acid

gamma-linolenic (GLA)

Alcool periliil/ Limonen Terapie

metabolică cu R lipoat de sodiu plus hidroxicitrat

Nutraceutice și plante medicinale

Berberina

Acizi boswellici

Canabis

Curcumină

Acid elagic

Ulei de peste (sursă de acizi grași omega-3)

Usturoi

Genisteina

Ceai verde

Licopen

Resveratrol

Silibinină (un ingredient al Ciulinului de lapte)

sulforafan

Importanța sinergiei

Noi tratamente promițătoare

8. Abordări imunologice

Vaccinuri

Vaccinuri personalizate

DCVax și alte vaccinuri cu celule dendritice pulsate cu lizat

Vaccin Agenus Prophage (complex de peptide proteice de șoc termic-96).

Vaccinuri antigene asociate tumorilor

ICT-107

SL-701

Vaccin cu celule dendritice care vizează citomegalovirusul (CMV)

Rindopepimut: vaccin anti-EGFR varianta III (EGFRvIII) vaccin

peptidic Wilms Tumor 1 (WT1) Adjuvanți de

vaccin: inhibitori ai punctelor de

control imunitare Poly-ICLC (medicamente care vizează CTLA-4, PD-1, PD-L1 etc.)

Hiperprogresie în urma terapiei anti PD-1/PD-L1

Terapii cu celule T

Terapia cu celule T cu receptorul antigen himeric

[Celulele CAR T direcționate de EGFRvIII](#)

[Celule T cu receptorul antigen himeric țintit IL13R \$\alpha\$ 2 \(celule T CAR\)](#)

[9. Conjugati anticorp-medicament si alti conjugati proteină-medicament ABT-414](#)

[MDNA55](#)

[10. Viroterapia oncolitică](#)

[Poliovirus modificat genetic \(PVS-RIPO\)](#)

[Adenovirusul DNX-2401](#)

[Virusul bolii de Newcastle](#)

[Virusul Herpesului](#)

[Parvovirus \(cu bevacizumab\)](#)

[11. Terapie genică](#)

[Toca 511 / TocaFC](#)

[12. Terapie fotodinamică](#)

[13. Tratamente pentru Glioblastom recurent](#)

[Avastin \(bevacizumab\)](#)

[Doză mai mică de Avastin](#)

[Numărul inițial de neutrofile din sânge prezice eficacitatea bevacizumabului în glioblastomul recurent](#)

[Avastin combinat cu CCNU \(lomustina\)](#)

[Inhibitori ai sistemului angiotensinei plus Avastin](#)

[Reprovocare cu Temodar](#)

[Optune \(fostă NovoTTF\) de la Novocure](#)

[Alți agenți de chimioterapie la recidivă](#)

[VAL-083 \(Dianhidrogalactitol\)](#)

[14. Rolul radițiilor](#)

[Oxigenul hiperbaric și alți radiosensibilizatori](#)

[Radioterapia cu protoni](#)

[Radiția prin anticorpi monoclonali](#)

[Concluzii finale](#)

[Anexa A: Rezumatul revizuirilor majore din 2017](#)

[2016](#)

[2015](#)

[Anexa B: Resurse suplimentare](#)

Referințe

1 - 49

50 - 99

100 - 149

150 - 199

200 - 249

250 - 299

300 - 349

350 - 399

Introducere

De la diagnosticul meu de glioblastom (GBM) în 1995, la vârsta de 50 de ani, am petrecut timp considerabil cercetând opțiunile de tratament și următoarea discuție rezumă ceea ce am învățat. Majoritatea informațiilor provin din reviste medicale și lucrările marilor conferințe despre cancer. Unele informații au fost contribuie de alții către diverse grupuri online de sprijin pentru pacienți cu tumori cerebrale, pe care le-am urmărit, iar unele provin din comunicări directe cu diverși medici care efectuează tratamentele care sunt descrise. Referințele sunt prezentate la sfârșit pentru cei care ar ca medicii lor să ia aceste informații în serios. Deși această discuție este menite să fie în primul rând descriptive ale dezvoltării recente de noi opțiuni de tratament, este motivat de convingerea mea că protocoalele de tratament cu un singur agent este puțin probabil să fie de succes, iar pacienții sunt cel mai bine serviți dacă utilizează mai multe modalități de tratament și treceți dincolo de tratamentele „certificate” care de prea multe ori sunt singurele opțiuni de tratament oferite.

O prezentare mai extinsă a filozofiei mele de tratament și a motivelor acesteia sunt furnizat în cartea mea (2002), *Surviving "Terminal" Cancer: studii clinice, medicamente Cocktailuri și altele nu vor spune despre tratamente, Do you have a choice?* Este disponibil

disponibil.

Când mi-am început căutarea unor tratamente eficiente, opțiunile disponibile au oferit puțin șansa de a supraviețui diagnosticului meu. Tratamentul standard a inclus intervenții chirurgicale, radiații, și chimioterapie pe bază de nitrozuree, fie BCNU singur, fie CCNU combinat cu procarbazine și vincristină (cunoscută ca combinație PCV). În timp ce acest tratament are a ajutat o mică minoritate de oameni, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de doar 2-5%. Median supraviețuirea a fost de aproximativ un an, ceea ce este cu 2-3 luni mai lung decât pentru pacienții care primesc radiații singure fără chimioterapie. Din fericire, așa cum se va discuta în cele ce urmează secțiunea, ultimii zece ani a produs un nou „standard de aur” de tratament pentru nou pacienți diagnosticați: combinația de radiații cu un nou agent de chimioterapie, temozolomidă (denumire comercială Temodar în SUA și Temodal în altă parte în lume). În timp ce acest nou standard pare să producă o îmbunătățire notabilă față de precedentul tratamente, este încă departe de a fi eficient pentru marea majoritate a pacienților.

De asemenea, acum sunt disponibile alte trei tratamente care au aprobarea FDA pentru tumorile care au recidivat sau au progresat după tratamentul inițial: Gliadel, Avastin și an terapie cu câmp electric denumită Optune (cunoscută anterior ca NovoTTF). Toate acestea sunt considerat standard de îngrijire pentru tumorile recurente (care este important pentru asigurare motive) și poate fi utilizat în mod legal și pentru pacienții nou diagnosticați. Fiecare va fi discutat mai târziu în acest articol.

Există trei premise generale ale abordării tratamentului care vor fi descrise. Primul este împrumutat din abordarea de tratament care a evoluat în tratamentul SIDA.

Atât virusurile, cât și celulele canceroase au structuri genetice instabile, susceptibile la mutații. Aceasta implică faptul că dinamica evoluției va crea noi forme care sunt rezistente la orice tratament ar fi. Cu toate acestea, dacă mai multe tratamente diferite sunt utilizate simultan (în loc de secvențial, ceea ce este de obicei cazul), orice mutație dată are șanse mai mici de a avea succes. Un model matematic care instanțiază aceste ipoteze a fost dezvoltat recent și s-a demonstrat că descrie modelul de creștere a tumorii pentru melanom (1).

A doua premisă este că tratamentele pentru cancer de tot felul sunt probabilistice în efectele lor. Niciuna nu funcționează pentru toată lumea, în parte pentru că orice diagnostic de cancer dat este un amalgam de diferite defecte genetice care răspund în moduri diferite la orice agent de tratament dat. Acest lucru este valabil mai ales pentru glioblastoame, care au o multitudine de aberații genetice care variază foarte mult de la un individ și uneori chiar în cadrul aceleiași tumori a unui anumit individ. Ca rezultat, este obișnuit ca orice agent de tratament „eficient” să beneficieze doar pentru o minoritate de pacienți, adesea în intervalul de 10-35%, dar nu face nimic pentru majoritatea. Rezultatul este că șansele de a găsi un tratament eficient cresc cu cât mai mulți agenți de tratament diferiți sunt utilizați. Efectele probabilistice pot și fac sumare.

O implicație importantă a diversității genetice a tumorilor GBM este că testele agenților de tratament prezentați individual vor eșua adesea, nu pentru că nu au eficacitate, ci pentru că vizează doar una sau uneori două căi de creștere, lăsând alte căi de creștere să fie reglate pentru a menține creșterea tumorii.

Astfel, chiar și la nivelul studiilor clinice, testele individuale ale agenților de tratament în mod izolat pot fi o strategie greșită. Un medicament care eșuează izolat ar putea fi efectiv eficient atunci când este combinat cu alte medicamente care vizează căile alternative de creștere suplimentare.

Un al treilea principiu general este că orice tratament de succes trebuie să fie de natură sistemică, deoarece este imposibil să se identifice toate extensiile tumorii în țesutul normal.

Mai mult decât atât, celulele canceroase sunt de obicei evidente în locații ale creierului la distanță de tumora principală, ceea ce indică faptul că pot apărea metastaze în creier, deși marea majoritate a recidivelor tumorale sunt în interiorul sau în apropierea locului tumorii inițiale. Tratamentele localizate precum radiochirurgia pot fi benefice în ceea ce privește câștigarea de timp, dar este puțin probabil să ofere o vindecare, cu excepția cazurilor în care tumora este depistată precoce și este foarte mică. Chiar dacă tratamentul localizat eradica 99% din tumoră, cantitatea mică de tumoră reziduală se va extinde geometric, provocând în cele din urmă probleme clinice semnificative.

Până la dezvoltarea tratamentelor imunologice doar în ultimii câțiva ani, despre care vor fi discutate într-o secțiune ulterioară, singurul tratament sistemic disponibil a fost chimioterapia citotoxică, care istoric a fost ineficientă, cu excepția unui mic procent din

pacienții. O problemă importantă, prin urmare, este dacă chimioterapia poate fi făcută să funcționeze substanțial mai bine decât funcționează de obicei. Agenții care facilitează sau sporesc efectele acestuia sunt extrem de importanți. După cum se va vedea, un număr de medicamente mai vechi dezvoltate în alte scopuri s-a dovedit în studii de laborator a fi eficiente împotriva cancerului, adesea cu toxicitate minimă. Disponibilitatea acestor tratamente ridică posibilitatea ca o combinație a acestor noi agenți să poată fi ambalate care să ofere un tratament eficient bazat pe mai multe principii independente diferite. Astfel, abordarea combinată de tip SIDA este acum o posibilitate reală, în timp ce nu ar fi fost acum cincisprezece ani. Deoarece mulți dintre acești agenți noi relativ netoxici au fost dezvoltați în alte scopuri decât cancerul sau pentru diferite tipuri de cancer, utilizarea lor în tratamentul glioblastoamelor este „off-label”, cu rezultatul că mulți oncologi au ezitat să le prescrie. Astfel, pacienții înșiși trebuie să se familiarizeze cu acești noi agenți și cu dovezile disponibile cu privire la eficacitatea lor clinică. Este posibil, deși deloc dovedit, ca o combinație a acestor agenți nou reutilizați să ofere cea mai bună posibilitate de supraviețuire.

Pacienții pot afla sau nu despre tratamentele care vor fi descrise de la medicii lor. Pentru a aprecia de ce, este important să înțelegem cum a fost instituționalizată medicina americană. Pentru majoritatea problemelor medicale există un standard acceptat privind cel mai bun tratament disponibil. În mod ideal, astfel de tratamente se bazează pe studii clinice de fază III în care pacienții sunt repartizați aleatoriu pentru a primi noul tratament sau un anumit tip de afecțiune de control. Tratamentele care au fost studiate numai în studiile de fază II nerandomizate vor fi rareori oferite ca opțiuni de tratament, chiar dacă „cel mai bun tratament disponibil” acceptat este în general ineficient. Ceea ce se întâmplă în schimb este că pacienții sunt încurajați să participe la studiile clinice. Problema acestei abordări este că majoritatea centrelor medicale oferă puține opțiuni pentru un pacient individual. Astfel, chiar dacă un anumit studiu pentru un nou tratament poate părea foarte promițător, pacienții pot participa doar dacă acel studiu este oferit de unitatea lor medicală. Cu toate acestea, mai problematic este că studiile clinice cu agenți de tratament noi aproape întotdeauna studiază inițial acel agent în mod izolat, de obicei cu pacienți cu tumori recurente care au cel mai rău prognostic. Pentru pacienții nou diagnosticați, aceasta este în cel mai bun caz o ultimă soluție. Ceea ce este nevoie în schimb este accesul la cele mai promițătoare tratamente noi, în combinațiile optime, la momentul diagnosticului inițial.

În discuția care urmează, este important să se facă distincția între opțiunile de tratament la momentul diagnosticului inițial față de cele în care tumora fie nu a răspuns la tratamentul inițial, fie a răspuns pentru o perioadă de timp și apoi a recidivat. Pentru cele două situații sunt adesea utilizate diferite măsuri ale eficacității tratamentului, ceea ce face uneori dificil de aplicat în celălalt informații despre tratament obținute într-un cadru. Situația tumorală recurentă este complicată și de faptul că rezistența la tratamentul inițial se poate generaliza sau nu la noile tratamente administrate la recidivă.

Importanța centrelor de tumori cerebrale

Când cineva este diagnosticat cu o tumoare pe creier, se confruntă cu o situație despre care știe foarte puține, dar totuși trebuie să dezvolte un plan de tratament foarte rapid, deoarece GBM-urile cresc foarte rapid dacă nu sunt tratate. Primul pas, dacă este posibil, este să se elimine cât mai mult din tumoră, deoarece diverse date arată timpi de supraviețuire substanțial crescuți pentru cei cu rezecții complete, comparativ cu cei care au rezecții incomplete sau doar biopsii. În consecință, cel mai bine este ca pacienții să caute tratament la un centru major de tumori cerebrale, deoarece neurochirurgii de acolo vor fi efectuat mult mai multe îndepărtări tumorale decât neurochirurgii generali care lucrează de obicei în cadrul comunității. Acest lucru este deosebit de important în ultima vreme, deoarece tehnicile chirurgicale au devenit din ce în ce mai sofisticate și utilizează proceduri pe care centrele de tratament comunitare nu au resursele pentru a le efectua. Cunosc numeroase cazuri în care un neurochirurg local i-a spus pacientului că tumora este inoperabilă, doar pentru ca aceeași tumoare să fie eliminată complet la un centru major de tumori cerebrale.

Un avantaj suplimentar al utilizării unui centru major de tumori cerebrale este că acestea sunt mai bine echipate pentru a face analize genetice ale țesutului tumoral, care sunt din ce în ce mai importante în ghidarea deciziilor de tratament. În plus, ele oferă o poartă de acces către studiile clinice.

1. Standardul de îngrijire pentru tratamentul inițial

Glioblastom

Deși chimioterapia are o istorie lungă de a fi inefficientă ca tratament pentru glioblastom, un studiu clinic randomizat european-canadian mare (procesul EORTC 26981/22981) a arătat beneficii clare ale adăugării noului agent de chimioterapie, temozolomidă (numele comercial Temodar în SUA, Temodal în altă parte în lume) la tratamentul cu radiații standard (2). Acest tratament, urmat de 6 sau mai multe cicluri lunare de temozolomidă, a devenit cunoscut sub numele de „protocol Stupp” după Roger Stupp, oncologul elvețian care a condus studiul. În acest studiu, un grup de pacienți a primit radiații singur; celălalt grup a primit radiații plus Temodar, mai întâi la doze zilnice mici în timpul celor șase săptămâni de radiație, urmate de programul standard de Temodar cu doze mai mari pentru zilele 1-5 din fiecare ciclu de 28 de zile. Supraviețuirea mediană a fost de 14,6 luni, comparativ cu o supraviețuire medie de 12 luni pentru pacienții care au primit numai radiații, o diferență care a fost semnificativă statistic. Mai impresionantă a fost diferența în rata de supraviețuire la doi ani, care a fost de 27% pentru pacienții care au primit temodar, dar de 10% pentru cei care au primit doar radiații. Urmărirea pe termen mai lung a indicat că beneficiul temozolomidei (TMZ)

persistă cel puțin până la cinci ani: diferența dintre ratele de supraviețuire dintre cele două condiții de tratament a fost de 16,4% față de 4,4% după trei ani, 12,1% față de 3,0% după patru ani și 9,8% față de 1,9% după cinci ani (3). Ca urmare a acestor constatări, protocolul TMZ prezentat în timpul radiațiilor este acum recunoscut drept „standardul de aur” al tratamentului. Rețineți, totuși, că toate aceste cifre sunt oarecum umflate, deoarece pacienții cu vârsta peste 70 de ani au fost excluși din studiu.

În iulie 2016, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a recomandat Optune ca tratament de categoria 2A pentru glioblastom nou diagnosticat în combinație cu chimioterapia standard pe bază de temozolomidă (a se vedea comunicatul de presă aici) . Această evaluare indică un consens uniform din partea NCCN că acest tratament este adecvat. Deoarece NCCN este recunoscut ca stabilește standardele pentru tratamentul cancerului în SUA și în alte țări din străinătate care urmează liniile directe ale sale, Optune în combinație cu chimioterapia standard după radiație ar putea fi acum considerată a fi un nou standard de îngrijire pentru glioblastomul nou diagnosticat. [Vedeți informații mai detaliate despre Optune în capitolul 3.](#)

Astrocitom anaplastic

Deși „protocolul Stupp” de temoradiation combinată (radiații concomitente și chimioterapie cu temozolomidă) urmat de cicluri lunare de temozolomidă a fost aplicat în mod obișnuit la pacienții cu astrocitom anaplastic, confirmarea prospectivă a acestei utilizări la această populație de pacienți a așteptat rezultatele fazei randomizate „CATNON” . 3 încercare pentru gliome de grad 3 necodificate 1p/19q. Rezultatele analizei intermediare pentru [acest studiu](#) au fost publicate pentru prima dată pentru reuniunea anuală ASCO 2016. Între 2007 și 2015, 748 de pacienți au fost randomizați pentru a primi fie i) radiații în monoterapie, ii) radiații cu temozolomidă concomitentă, iii) radiații urmate de 12 cicluri lunare adjuvante de temozolomidă, fie iv) radiații cu temozolomidă atât concomitent, cât și lunar de urmărire. cicluri. La momentul analizei intermediare (octombrie 2015), s-a găsit un beneficiu semnificativ de supraviețuire fără progresie și de supraviețuire globală cu tratamentul adjuvant cu temozolomidă (brațele iii și iv). Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 19 luni în brațele i și ii (fără a primi temozolomidă adjuvant) față de 42,8 luni (primind temozolomidă adjuvant). Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 44,1% și 55,9% în brațele i și ii față de iii și iv. Supraviețuirea medie nu a fost încă atinsă pentru brațele iii și iv.

Această analiză nu a abordat beneficiul temozolomidei concomitent cu radiațiile, o întrebare la care se va răspunde cu o urmărire ulterioară, iar studiile care evaluează impactul mutației IDH1 și al metilării MGMT erau încă în desfășurare.

Stabilirea cui va beneficia

O rată de supraviețuire la doi ani de mai puțin de 30%, evident, nu poate fi considerată un tratament eficient, întrucât marea majoritate a pacienților care primesc tratamentul obțin în cel mai bun caz un beneficiu minor, însoțit de efecte secundare semnificative (deși Temodar este mult mai bine tolerat decât chimioterapia anterioară). tratamente, în special în ceea ce privește toxicitatea cumulativă asupra măduvei osoase). Acest lucru ridică probleme cu privire la modul de a determina cine va beneficia de tratament și, cel mai important, modul de îmbunătățire a tratamentului rezultate.

O abordare pentru a determina dacă un pacient individual va beneficia de chimioterapie este pur și simplu să încerci 1-2 runde pentru a vedea dacă există vreă regresie tumorală. Efectele debilitante ale chimioterapiei apar de obicei în runde ulterioare, moment în care există o scădere cumulativă a numărului de sânge. Greața și vărsăturile extreme asociate cu chimioterapia în mintea publicului neprofesionist sunt acum aproape complet prevenite de agenți anti-greață, inclusiv Zofran (ondansetron), Kytril (granisetron) și Emend (aprepitant). Marijuana poate fi, de asemenea, foarte eficientă în controlul acestor efecte, iar cercetările recente au sugerat că are proprietăți anticancerigene în sine. Astfel, pentru acei pacienți care sunt relativ robusti după intervenții chirurgicale și radiații, o anumită cantitate de experimentare cu chimioterapie ar trebui să fie posibilă fără dificultăți majore.

O modalitate alternativă de a determina valoarea chimioterapiei pentru un pacient individual este utilizarea testelor de chimiosensibilitate pentru diferitele medicamente care sunt posibile tratamente. O astfel de testare necesită de obicei o probă viu a tumorii și, prin urmare, trebuie planificată înainte de intervenția chirurgicală. Cultivarea celulelor vii este adesea problematică, dar o serie de companii private din întreaga țară oferă acest serviciu. Costurile variază între 1000 USD și 2500 USD, în funcție de domeniul de aplicare al medicamentelor care sunt testate. O astfel de testare este controversată, în parte pentru că populația de celule evoluează în timpul procesului de cultură, ceea ce are ca rezultat celule diferite în moduri importante de proba tumorală originală. Cu toate acestea, dovezile recente au arătat că testarea chemosensibilității poate îmbunătăți eficacitatea tratamentului pentru o varietate de tipuri diferite de cancer, inclusiv un studiu recent japonez care utilizează testarea chemosensibilității la pacienții cu glioblastom (4). Cu toate acestea, acest studiu nu a implicat cultivarea celulelor, ci teste directe de chimiosensibilitate pentru celulele recoltate în momentul intervenției chirurgicale. În general, atunci când testele de chimiosensibilitate indică că un agent nu are niciun efect asupra tumorii pacientului, este puțin probabil ca medicamentul să aibă vreun beneficiu clinic. Pe de altă parte, testele care indică faptul că o cultură tumorală este sensibilă la un anumit agent nu garantează eficacitatea clinică, dar cresc probabilitatea ca agentul să fie benefic.

Rolul MGMT

Un progres semnificativ în determinarea pacienților care vor beneficia de Temodar a fost raportat de același grup de cercetare care a raportat studiul definitiv care combină Temodar cu radiații. Specimenele tumorale de la pacienții din acel studiu au fost testate pentru nivelul de activare a unei gene specifice implicate în rezistența la chimioterapia alchilantă (care include temozolomidă și nitrozoureele, BCNU, CCNU și ACNU). Mai precis, există o enzimă produsă de gena MGMT care permite celulelor tumorale deteriorate să se repare singure, astfel încât chimioterapia este mai puțin eficientă.

Pacienții ale căror tumori au o genă MGMT inactivată prin metilarea promotorului genei (care apare la 35-45% dintre pacienți) au șanse semnificativ mai mari de a răspunde la Temodar decât cei pentru care gena este încă funcțională (5). Pentru pacienții care au primit atât radiații, cât și temozolomidă, cei cu MGMT metilat au avut o rată de supraviețuire la doi ani de 46%, comparativ cu 14% pentru cei cu MGMT nemetilat. Acest lucru implică faptul că pacienților ar trebui să li se preleze țesut tumoral în momentul intervenției chirurgicale testat pentru starea de metilare a genei MGMT.

Utilizarea markerilor genetici pentru a prezice rezultatul tratamentului este un progres important, dar până acum nu a fost încorporat în mod obișnuit în practica clinică. Există o controversă considerabilă cu privire la validitatea predictivă a markerului MGMT, deoarece mai multe studii nu au reușit să arate o relație între acel marker și rezultatul clinic. Acest lucru pare să se datoreze în primul rând unor proceduri de măsurare diferite. O lucrare recentă (6) a comparat gradul de exprimare a proteinei MGMT utilizând anticorpi anti-MGMT comerciali și o evaluare a stării de metilare a regiunii promotoare a genei MGMT. Cele două măsuri au corelat doar slab și doar măsura metilării promotorului genei a corelat puternic cu timpul de supraviețuire. Recent au fost introduse noi metode de evaluare a metilării (7) care pot rezolva controversa.

Validitatea predictivă a stării de metilare a promotorului genei MGMT este o problemă importantă de rezolvat deoarece temozolomida pare să producă puțină îmbunătățire a supraviețuirii pentru cei a căror genă MGMT este activă (adică promotorul genei MGMT este nemetilat). Astfel, pacienții cu MGMT nemetilat ar putea fi mai bine serviți prin utilizarea unui alt agent de chimioterapie. **De exemplu, un agent de alchiare bifuncțional cunoscut sub numele de VAL-083 sau dianhidrogallactitol este în prezent testat în studiile de faza 2 și 3 pentru glioblastom recurent. Deteriorează ADN-ul într-un mod care nu este supus reparării de către enzima MGMT și, prin urmare, ar putea fi mai benefic pentru pacienții cu statut MGMT nemetilat. Găsiți mai multe detalii despre VAL-083 în capitolul 13.**

Pe lângă schimbarea agentului de chimioterapie, există și alte strategii posibile pentru pacienții cu promotor nemetilat al genei MGMT. Unul implică programul Temodarului. O alternativă la programul standard de 5 în 28 de zile este un program zilnic cu doze mici. Studiile anterioare care utilizează programe metronomice nu au detectat niciun efect al statutului MGMT asupra rezultatului clinic. Problema celui mai bun program pentru Temodar va fi discutată în o secțiune ulterioară în capitolul 2. A doua strategie este utilizarea medicamentelor care pot inhiba MGMT

expresie (în studiile preclinice). Două astfel de medicamente sunt Antabuse (disulfiram) și Keppra (levetiracetam) (10, 206), discutate în capitolul 6.

Dexametazonă

Majoritatea pacienților cu gliom vor fi expuși la dexametazonă (Decadron) la un moment dat, deoarece acest corticosteroid este tratamentul de primă linie pentru a controla edemul cerebral cauzat de vasele de sânge tumorale care au scurgeri. Mulți necesită, de asemenea, dexametazonă în timpul radioterapiei și poate după acest timp dacă tumora substanțială rămâne după rezecție. Dexametazona este un analog al cortizolului propriu al organismului, dar este de aproximativ 25 de ori mai puternic. Deși adesea este necesar, dexametazona vine cu o listă lungă de reacții adverse potențiale adverse cu utilizarea prelungită, inclusiv slăbiciune musculară, pierdere osoasă, diabet indus de steroizi, imunosupresie, creștere în greutate și efecte psihologice.

Noi dovezi arată, de asemenea, o asociere între utilizarea dexametazonei și timpul de supraviețuire redus în glioblastom. Aceste dovezi trebuie să fie cântărite față de faptul că edemul cerebral necontrolat poate fi fatal în sine și că dexametazona este adesea necesară pentru controlul său. Cu toate acestea, ar trebui să se încerce întotdeauna să se utilizeze dexametazona la cea mai mică doză eficientă și să se reducă utilizarea acesteia după ce se obține controlul edemului, sub îndrumarea unui medic.

Într-un studiu retrospectiv pe 622 de pacienți cu glioblastom tratați la Memorial Sloan Kettering Cancer Center, analiza de regresie multivariată a arătat o asociere negativă independentă a utilizării steroizilor la începutul radioterapiei cu supraviețuirea (324). O asociere negativă similară cu rezultatele de supraviețuire a fost găsită la pacienții din studiul pivot de fază 3 care a condus la aprobarea temozolomidei pentru glioblastom în 2005 și pentru o cohortă de 832 de pacienți cu glioblastom înrolați în rețeaua germană de gliom.

Studiile ulterioare la șoareci au ajutat la elucidarea acestor observații clinice retrospective. Într-un model de șoarece de glioblastom condus de PDGFB modificat genetic, dexametazona în monoterapie nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii, dar pretratamentul cu dexametazonă timp de 3 zile înainte de o doză unică de radiații de 10 Gy a afectat negativ eficacitatea radiației. Acest impact negativ al dexametazonei asupra eficacității radiațiilor a fost și mai dramatic cu doze multiple de dexametazonă administrate înainte de 5 tratamente cu radiații de 2 Gy, care imită mai îndeaproape ceea ce sunt expuși pacienții GBM. În schimb, un anticorp împotriva VEGF, care ar putea fi considerat un surogat murin pentru Avastin, nu a interferat cu eficacitatea radiațiilor.

Examinarea mecanică in vivo a arătat că dexametazona poate interfera cu radiația prin încetinirea proliferării, ceea ce duce la un număr mai mare de celule în faza G1 mai radiorezistentă a ciclului celular și la mai puține celule în G2/M mai radiosensibil.

fază. Această descoperire are implicații de anvergură cu privire la potențiala interferență a medicamentelor cu mecanismele de acțiune citostatice asupra eficacității radioterapiei.

Autorii concluzionează sugerând că anticorpii împotriva VEGF, în special bevacizumab (Avastin), ar putea fi utilizați ca un medicament alternativ anti-edem în timpul radiației în locul steroizilor. Cu toate acestea, această utilizare trebuie să fie cântărită în importanță față de excluderea din anumite studii clinice promițătoare, deoarece utilizarea anterioară a Avastinului este un criteriu de excludere în unele dintre aceste studii.

2. Strategii pentru îmbunătățirea standardului de îngrijire

Combaterea chimiorezistenței

Există mai multe moduri prin care celulele canceroase evită să fie ucise prin chimioterapia citotoxică. Deja menționat este faptul că daunele provocate de chimioterapie sunt reparate rapid înainte de a ucide efectiv celula (datorită activității enzimei de reparare MGMT). O a doua sursă de rezistență este că agentul chimio este extrudat din cancer înainte de următoarea diviziune celulară (chimioterapia afectează de obicei doar acele celule aflate în procesul de divizare). O a treia modalitate este ca agentul de chimioterapie să nu pătrundă în bariera hematoencefalică. În timp ce se crede în general că Temodar traversează eficient bariera hematoencefalică, studii empirice ale concentrației sale în țesutul tumoral au arătat că penetrarea sa este incompletă.

O sursă majoră de chimiorezistență pentru multe tipuri de cancer provine din sistemele de transport de glicoproteine (numite din punct de vedere tehnic transportori ABC) care extrudă agentul de chimioterapie înainte ca acesta să aibă șansa de a ucide celula. Acest lucru este important deoarece chimioterapia este eficientă numai atunci când celulele se divid și doar o fracțiune din populația celulară se împarte la un moment dat. Cu cât chimioterapia rămâne mai mult timp în celulă, cu atât este mai probabil să fie acolo în momentul diviziunii celulare. Dacă extrudarea medicamentului chimioterapic ar putea fi inhibată, chimioterapia ar trebui, în principiu, să devină mai eficientă. Blocanții canalelor de calciu, care includ medicamente utilizate în mod obișnuit pentru hipertensiune arterială, cum ar fi verapamilul, au fost astfel studiați în acest scop (11).

Din păcate, acești agenți au efecte puternice asupra sistemului cardiovascular, astfel încât dozele suficient de mari pentru a produce beneficii clinice de obicei nu au fost realizabile.

Cu toate acestea, un studiu recent (12) a raportat un beneficiu clinic substanțial pentru pacienții cu cancer de sân, cu o doză relativ mică (240 mg/zi). Un studiu randomizat anterior cu cancer pulmonar avansat (13) a demonstrat, de asemenea, un beneficiu semnificativ al verapamilului, folosind o doză de 480 mg/zi, atât în ceea ce privește frecvența regresiei tumorii, cât și timpul de supraviețuire. În

În plus, combinația de verapamil cu tamoxifen (care în sine blochează extrudarea printr-un mecanism oarecum diferit) poate crește beneficiul clinic (14). În studiile de laborator, blocanții canalelor de calciu nicardipina și nimodipina (15, 16) s-au dovedit, de asemenea, că cresc eficient eficacitatea chimioterapiei și pot avea efecte directe asupra creșterii tumorii în sine. Derivații de chinină, cum ar fi chinidina și clorochina, inhibă, de asemenea, pompa de extrudare. Printre cei mai puternici inhibitori ai pompei de extrudare se numără un medicament comun utilizat în tratamentul alcoolismului, Antabuse, cunoscut și sub numele de disulfiram (17,18). O altă clasă de medicamente care mențin chimioterapie în interior pentru perioade mai lungi de timp sunt inhibitorii pompei de protoni utilizați pentru refluxul acid (de exemplu, Prilosec) (19). O abordare a blocării pompei de glicoproteine fără dozele mari toxice este combinarea mai multor agenți împreună, folosind doze mai mici din fiecare agent individual, deoarece combinarea diferiților agenți s-a dovedit a fi sinergică în studiile de laborator (20).

Cele mai promițătoare rezultate clinice pentru combaterea chimiorezistenței au venit din adăugarea de clorochină, un vechi medicament anti-malarie, la agentul tradițional de chimioterapie, BCNU. Consultați Capitolul 5, secțiunea Clorochina pentru mai multe detalii.

Perturbarea barierei hematoencefalice (BBB) este, de asemenea, potențial foarte importantă și a fost investigată pe larg. Problema este complicată de faptul că țesutul tumoral are deja un BBB substanțial perturbat (care stă la baza utilizării agenților de contrast pentru a identifica tumora). Cu toate acestea, această perturbare este incompletă, astfel încât orice agent de chimioterapie care nu traversează BBB intactă nu va intra în contact cu toate porțiunile tumorii. Au fost studiate diferite moduri de a perturba BBB, dar niciuna nu a avut succes în general, în primul rând din cauza efectelor secundare sistemice. Cu toate acestea, recent, s-a descoperit că medicamentele comune pentru disfuncția erectilă (Viagra, Levitra, Cialis) perturbă BBB la animalele de laborator. Într-un model de tumoră cerebrală de șobolan, adăugarea de Viagra sau Levitra la un agent de chimioterapie comun, Adriamycin, a îmbunătățit substanțial timpul de supraviețuire (26).

Optimizarea programului de chimioterapie

Programul standard de utilizare a dozei complete de Temodar este zilele 1-5 din fiecare ciclu de 28 de zile. Studiul mare de fază 3 EORTC-NCIC (2005) a adăugat, de asemenea, Temodar zilnic în timpul radiației la o doză mai mică, urmat de programul standard de cinci zile după finalizarea radiației. Dar nu a existat niciodată o rațiune convingătoare pentru ce acest program standard ar trebui să fie preferat față de diferite alternative.

Pe lângă programul standard, au fost studiate alte trei programe: (1) un program zilnic „metronomic” cu doze mici; (2) un program de săptămână alternativ; (3) un program „intens în doză” în care Temodar este utilizat în zilele 1-21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Deși este posibil să se compare rezultatele acestor studii diferite în cadrul diferitelor studii clinice, doar câteva studii au comparat diferite programe în cadrul aceluiași studiu clinic.

Într-un studiu randomizat cu un singur centru cu pacienți nou diagnosticați, programul de săptămână alternativ de 150 mg/m² în zilele 1-7 și 15-21 a fost comparat cu schema metronomic de 50 mg/m² zilnic (29). Pacienții care au finalizat 6 cicluri de Temodar adjuvant au fost trecuți la terapia de întreținere cu acid retinoic 13-cis (aka Accutane). Ratele de supraviețuire la un an au fost de 80% față de 69% și ratele de supraviețuire la doi ani de 35% față de 28%, ambele favorizând programul de săptămână alternativă. Cu toate acestea, nicio diferență nu a fost semnificativă statistic. Timpii medii de supraviețuire pentru săptămâna alternativă și programele metronomice au fost 17,1 față de 15,1 luni.

Un al doilea studiu randomizat foarte mare a comparat programul standard de 5 zile cu un program cu doze intense (75-100 mg/m² în zilele 1-21). Rațiunea programului de doză intensă a fost că ar epuiza mai bine enzima MGMT (30). PFS mediană a favorizat brațul cu doză densă (6,7 luni față de 5,5 luni de la momentul randomizării studiului, p=0,06), în timp ce supraviețuirea globală mediană a favorizat schema standard (16,6 față de 14,9 luni de la randomizare). Deși nicio diferență nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic, programul cu doze intense a avut o toxicitate substanțial mai mare și, prin urmare, nu poate fi recomandată.

Într-un studiu retrospectiv mai recent (313), au fost incluși în analiza finală 40 de pacienți supuși programului standard de temozolomidă de 5 zile și 30 de pacienți supuși unui program metronomic (75 mg/m²). Schema metronomică cu temozolomidă a condus la creșteri semnificative statistic atât ale supraviețuirii fără progresie, cât și ale supraviețuirii globale, cât și în analiza univariată și multivariată. Și mai important, acest studiu a constatat că beneficiul programului metronomic apare în principal pentru acei pacienți cu supraexpresie EGFR (expresia proteinei EGFR în peste 30% din celulele tumorale) sau amplificarea genei EGFR. Supraviețuirea globală mediană pentru pacienții cu supraexpresie EGFR tratați cu temozolomidă metronomică a fost de 34 de luni, comparativ cu 12 luni cu programul standard. Pacienții cu supraexpresie a EGFR tratați cu temozolomidă metronomică au avut o îmbunătățire semnificativă statistică a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale în comparație cu toate celelalte grupuri (celelalte grupuri fiind supraexpresia EGFR tratată cu program standard și nesupraexpresia EGFR tratată cu oricare dintre scheme).

În plus, anchetatorii au analizat mostre de țesut tumoral de la pacienți care au suferit rezecție repetată în momentul recidivei. Interesant, ei au descoperit că probele din tumorile care supraexprimă EGFR tratate cu temozolomidă metronomică au avut semnificativ mai puține celule pozitive pentru NF-κB/p65 (un promotor al proliferării și supraviețuirii celulare) în comparație cu tumorile netratate de la aceiași pacienți la momentul diagnosticului. Nu a fost observată o astfel de modificare între tumorile care supraexprimă EGFR primar și recurent de la pacienții tratați cu programul standard. Tumorile recurente amplificate cu EGFR tratate cu programul metronomic au prezentat mai puține celule amplificate cu EGFR și o colorare mai slabă a EGFR la momentul recidivei, comparativ cu tumora primară. Nu a fost observată o astfel de diferență la tumorile amplificate cu EGFR tratate

programul standard. Autorii trag concluzia că acest orar metronomic afectează supraviețuirea celulelor GBM care exprimă EGFR mai eficient decât programul standard. Aceste descoperiri vor duce, sperăm, la testare în studii clinice prospective. **O avertizare majoră la revizuirea acestui studiu este că nu există o explicație pentru ce unii dintre pacienți au fost selectați pentru programul metronomic cu doze mai mari, mai degrabă decât pentru programul standard și este posibil ca acești pacienți să fie mai sănătoși la momentul inițial și că prejudecățile de selecție au contribuit la diferite rezultate.**

Cea mai mică doză de Temodar în chimioterapia metronomică raportată până în prezent a fost prezentată pacienților cu glioblastom nou diagnosticați (44). După terminarea tratamentului cu radiații standard, au fost utilizate doze zilnice continue de temozolomidă aproximativ 1/10 din doza completă utilizată în mod obișnuit în asociere cu Vioxx (alias rofecoxib, un inhibitor COX-2 întrerupt, care a fost înlocuit ulterior cu celecoxib în studiile acestui grup) . Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 8 luni și supraviețuirea globală pentru 13 pacienți a fost de 16 luni, cu toxicitate minimă. Un al doilea studiu retrospectiv (45) din același grup medical a comparat schema cu doze foarte mici (20 mg/m²) cu o doză metronomică mai tipică (50 mg/m² pătrat), deși doar 17 pacienți și șase pacienți au fost incluși în primul și ultimul grup. De asemenea, au fost incluși și pacienții care au primit doar radiații.

Supraviețuirea mediană a fost de 17 luni și, respectiv, 21 de luni pentru cele două grupuri de chimioterapie metronomică față de 9 luni pentru pacienții care nu au primit decât radiații.

Deși clinicienii vor rezista probabil oricărei alternative la programul standard de temozolomidă pentru pacienții nou diagnosticați în afara studiilor clinice, un program metronomic cu doze medii este demn de luat în considerare pentru pacienții cu statut MGMT nemetilat și în special pentru acei pacienți cu statut MGMT nemetilat și EGFR amplificat. . Pentru pacienții care nu sunt apti să primească schema standard de doză mare de temozolomidă, o schemă metronomică cu doze foarte mici de TMZ poate oferi un anumit beneficiu, poate prin toxicitatea selectivă pentru celulele supresoare imune și în combinație cu inhibarea COX-2 ca în studiile germane de mai sus.

Câte cicluri ale TMZ?

O întrebare importantă este cât timp trebuie continuată utilizarea TMZ. Studiul clinic Stupp a continuat-o doar șase cicluri după radiație, dar mulți pacienți au continuat acel protocol pentru o perioadă mai lungă de timp.

În ceea ce este probabil singurul studiu randomizat, prospectiv, care compară un număr diferit de cicluri de temozolomidă adjuvantă, 20 de pacienți cu glioblastom nou diagnosticați au fost repartizați la șase cicluri și alți 20 de pacienți au fost alocați la 12 cicluri (355). Rezultatele mediane ale supraviețuirii fără progresie au fost de 12,8 luni în grupul de 6 luni și 16,8 luni în grupul de 12 luni, ceea ce a fost semnificativ statistic limită ($p=0,069$).

Supraviețuirea globală mediană a fost de 15,4 față de 23,8 luni și a atins semnificație statistică

în ciuda numărului scăzut de pacienți incluși în studiu ($p=0,044$). O limitare serioasă a acestui studiu este că nu au fost colectate informații despre starea MGMT a pacienților și, prin urmare, este posibil ca proporția de pacienți cu tumori metilate cu promotor MGMT să nu fi fost egală în cele două brațe.

Un studiu retrospectiv realizat în Canada (51) a comparat pacienții care au primit șase cicluri standard de temozolomidă cu cei care au avut mai mult de șase cicluri (până la 12). Pacienții care au primit șase cicluri au avut o supraviețuire medie de 16,5 luni, în timp ce cei care au primit mai mult de șase cicluri. ciclurile au avut o supraviețuire medie de 24,6 luni.

Cele mai recente încercări de a defini durata optimă a terapiei lunare cu temozolomidă (TMZ) au fost publicate ca rezumate pentru reuniunea anuală SNO 2015. În primul dintre aceste studii (referința 325, rezumat ATCT-08), o echipă mare de investitori a analizat retrospectiv datele din patru studii randomizate mari, cu scopul de a compara 6 cicluri de TMZ lunar cu > 6 cicluri. Au fost incluși numai pacienții care au finalizat 6 cicluri de TMZ și nu au progresat în decurs de 28 de zile de la finalizarea ciclului 6. Factori de prognostic importanți, cum ar fi vârsta, starea de performanță, amploarea rezecției și starea MGMT au fost încorporați în analiză. Pentru acești pacienți, tratamentul cu mai mult de 6 cicluri de TMZ a fost asociat cu o supraviețuire fără progresie semnificativ îmbunătățită [HR=0,77, $p=0,03$] independent de factorii de prognostic examinați și a fost deosebit de benefic pentru cei cu statut MGMT metilat. În mod surprinzător, supraviețuirea globală nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ($p=0,99$).

În al doilea rezumat (referința 326, abstract ATPS-38), un grup japonez a încercat să clarifice dacă mai mult de 12 cicluri de TMZ au fost benefice în ceea ce privește supraviețuirea crescută. Pacienții din acest studiu au fost împărțiți în patru grupuri: a) 12 cicluri, b) 24 de cicluri, c) mai mult de 24 de cicluri până la recidivă și d) peste 12 cicluri (acest grup include grupurile b) și c). 12, 14, 12 și 40 de pacienți au fost incluși în fiecare dintre aceste grupuri. Nu a fost detectată nicio diferență semnificativă de supraviețuire fără progresie între grupurile a) și b), ceea ce implică o lipsă de beneficiu de 24 față de 12 cicluri. Important, pacienții care au putut continua tratamentul cu TMZ timp de cel puțin 12 cicluri (toți pacienții din acest studiu) au avut o supraviețuire mediană fără progresie de 4,3 ani și o supraviețuire mediană globală de 6,3 ani. Acest studiu nu a reușit să arate un beneficiu al continuării ciclurilor TMZ peste 12.

Combinarea tratamentului standard cu agenți adiționali

Puțini oncologi cred că este posibil ca tratamentele cu un singur agent să fie curative. Problema este găsirea combinațiilor optime, bazate pe toxicități și diferențe în mecanismele de acțiuni. Înainte de introducerea temozolomidei, combinația PCV de procarbazină, CCNU și vincristină a fost cea mai utilizată combinație de tratament pentru glioblastoame, dar utilizarea sa nu s-a dovedit niciodată a produce un rezultat mai bun decât tratamentul cu BCNU ca agent unic. Cu toate acestea, acum există un mare

cantitatea de cercetări care studiază efectele combinării temozolomidei cu alte terapii, dintre care majoritatea susțin opinia că astfel de combinații îmbunătățesc rezultatul tratamentului, uneori substanțial. O varietate de terapii suplimentare sunt discutate în capitolele următoare.

3. Optune (fost NovoTTF-100A) de la Novocure

În primăvara lui 2011, FDA a aprobat al patrulea tratament pentru glioblastom.

Spre deosebire de cele trei anterioare (gliadel, temozolomidă și Avastin), noul tratament nu implică medicamente sau intervenții chirurgicale, ci folosește o „cască” de electrozi care generează un nivel scăzut de curent electric alternativ. O companie de biotehnologie numită Novocure a dezvoltat dispozitivul, numit Optune, pe baza constatărilor experimentale conform cărora câmpurile electromagnetice perturbă creșterea tumorii prin interferarea cu stadiul de mitoză a diviziunii celulare, determinând moartea celulelor canceroase în loc să prolifereze (138). Celulele sănătoase ale creierului se divid rareori și, prin urmare, nu sunt afectate. Tratamentul presupune purtarea unei colecții de electrozi timp de 18 sau mai multe ore pe zi, ceea ce permite pacientului să trăiască altfel normal. Această aprobare din 2011 a fost rezultatul unui studiu randomizat de fază 3 pentru glioblastom recurent, în care tratamentul Novo-TTF (acum numit Optune) a fost la fel de eficient ca chimioterapia la alegerea medicului, dar cu toxicitate redusă și o calitate mai bună a vieții (139, 140).

Optune plus chimioradierea , următorul standard de îngrijire ?

EF-14 este un studiu clinic randomizat de fază 3 pentru glioblastomul nou diagnosticat, care a comparat chimioradierea standard de îngrijire, urmată de Optune (NovoTTF) și ciclurile lunare de Temodar, versus chimioradierea urmată de cicluri lunare de Temodar în monoterapie.

În noiembrie 2014, la întâlnirea anuală a SNO de la Miami Beach, Roger Stupp a făcut o prezentare „de ultimă oră” în fața unui public plin, descriind rezultatele intermediare ale supraviețuirii din studiul EF-14, introducând, în esență, ceea ce ar putea deveni noul standard de îngrijire. pentru glioblastom nou diagnosticat. Acest studiu este primul studiu major de fază 3 de când „protocolul Stupp” a fost instituit în 2005 pentru a raporta un beneficiu de supraviețuire pozitiv, semnificativ statistic pentru glioblastomul nou diagnosticat. De fapt, studiul a avut atât de reușit încât a fost încheiat mai devreme, iar pe 2 decembrie, Novocure a anunțat că FDA a aprobat un supliment de exceptare a dispozitivelor investigative (IDE) care le permite tuturor pacienților de control din studiul EF-14 să înceapă să primească terapie cu Optune câmpuri de tratare a tumorilor.

Rezultatele intermediare prezentate la Miami s-au bazat pe primii 315 pacienți înscriși în studiu, care au avut cel puțin 18 luni de urmărire. Dintre aceștia, 105 au fost randomizați în brațul de control și 210 au fost randomizați pentru a primi câmpuri de tratare a tumorii. Supraviețuirea și supraviețuirea fără progresie au fost măsurate din momentul randomizării, care a fost o medie de 3,8 luni după diagnostic. Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 7,1 luni în brațul Optune față de 4 luni în brațul de control (raportul de risc 0,63, cu un grad ridicat de semnificație statistică, $p=0,001$). Supraviețuirea globală mediană de la randomizare a fost de 19,6 luni în brațul Optune față de 16,6 luni în brațul de control (raportul de risc 0,75, semnificativ statistic, $p=0,034$). Supraviețuirea la 2 ani a fost de 43% în brațul Optune față de 29% în brațul de control. Trebuie reținut că toate aceste statistici sunt măsurate prin randomizare, la aproximativ 4 luni de la diagnostic, ceea ce înseamnă că supraviețuirea globală mediană în brațul Optune se apropie de 24 de luni de la diagnostic. Statisticile de mai sus sunt pentru populația cu intenție de tratare (ITT), care include toți pacienții randomizați, spre deosebire de populația așa cum a fost tratată (per-protocol), care exclude pacienții care nu au început al doilea curs de temozolomidă sau au avut încălcări majore ale protocolului.

Un comunicat de presă din 5 octombrie 2015 a anunțat că FDA a aprobat Optune în combinație cu temozolomidă pentru glioblastom nou diagnosticat, la nici un an după ce primele date de supraviețuire din studiu au fost făcute publice. Aceasta este prima aprobare a unei terapii pentru glioblastom nou diagnosticat de când temozolomida a fost aprobată pentru această indicație în martie 2005. Două luni mai târziu, în decembrie 2015, rezultatele preliminare ale studiului EF-14 au fost publicate în Jurnalul Asociației Medicale Americane. (327). Această publicație detaliază rezultatele pentru primii 315 pacienți înscriși, aceiași pacienți despre care au fost raportați la reuniunea anuală a SNO 2015. Analiza suplimentară de supraviețuire a populației per-protocol (spre deosebire de populația cu intenție de tratare) a dat o supraviețuire globală de la randomizare de 20,5 luni în grupul Optune și 15,6 luni pentru grupul de control (adică aproximativ 24,3 luni și 19,3 luni). Luni de la diagnostic (HR=0,64, $p=0,004$).

Rezultatele pentru întreaga populație de studiu de 695 de pacienți au fost publicate pentru conferința SNO din 2016, cu un comunicat de presă actualizat de la Novocure care va veni în aprilie 2017. Confirmând rezultatele analizei intermediare, supraviețuirea mediană fără progresie a fost îmbunătățită semnificativ în grupul Optune cu puțin sub 3 luni (6,7 față de 4 luni de la randomizare). Supraviețuirea globală mediană de la randomizare a fost îmbunătățită cu aproape cinci luni (20,8 față de 16 luni). Rata de supraviețuire la 2 ani de la randomizare a fost de 42,5% în grupul Optune față de 30% în grupul de control. Actualizarea din aprilie 2017 a raportat, de asemenea, rata de supraviețuire la 5 ani, care a fost de 13% în brațul Optune față de 5% în brațul de control.

În iulie 2016, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a dat Optune o listă 2A pentru glioblastomul nou diagnosticat, indicând un consens uniform în rândul grupului NCCN că acest tratament este adecvat. Deoarece NCCN este cunoscut ca stabilirea liniilor directe standard de tratament pentru cancer în SUA, acest lucru formalizează conceptul de Optune ca parte a unui nou standard de îngrijire pentru glioblastomul nou diagnosticat. Deși este

statutul ca parte a unui nou standard de îngrijire poate fi încă contestat de unii, Novocure a anunțat că Optune este acum disponibil la peste 600 de centre de tratament din SUA (faceți clic aici pentru o listă a acestor centre din SUA), precum și în 350 de instituții suplimentare. La nivel internațional, inclusiv locații din Germania, Elveția, Austria și Japonia.

4. Alte medicamente pentru chimioterapie și cancer

CCNU (Iomustina)

Un raport din Germania a combinat TMZ cu CCNU (Iomustina), componenta nitrozouree a combinației PCV (52). Pacienții (N=39) au primit CCNU în ziua 1 a fiecărui ciclu de 6 săptămâni și TMZ în zilele 2-6. Opt pacienți au primit doze intense din ambele medicamente, cu rezultate de supraviețuire ceva mai bune (dar cu toxicitate substanțial crescută). În scopurile prezente, rezultatele tuturor pacienților sunt agregate. Durata mediană de supraviețuire a fost de 23 de luni, iar ratele de supraviețuire au fost de 47%, 26%, 18% și 16% la 2, 3, 4 și, respectiv, 5 ani. Patru dintre cei 39 de pacienți nu au avut recidivă la 5 ani. Doar 23 din cei 39 de pacienți au fost evaluați pentru starea genei MGMT. Cei cu MGMT metilat au avut o supraviețuire medie de 34 de luni, în timp ce cei cu MGMT nemetilat au avut o supraviețuire medie de numai 12,5 luni.

Aceste rezultate, inclusiv o rată de supraviețuire la 5 ani de 16%, sunt printre cele mai bune raportate până acum, deși cu un număr relativ mic de pacienți. Dar, de asemenea, trebuie apreciat că pacienții care au suferit o recidivă au primit terapii de salvare extinse de diferite tipuri, care ar fi putut contribui substanțial la timpul de supraviețuire. Adăugarea CCNU la terapia standard pentru glioblastomul nou diagnosticat este în prezent testată într-un studiu de fază 3 în Germania.

BCNU (carmustina) și Gliadel (napolitane carmustine)

Combinația Temodar cu BCNU, chimioterapia tradițională pentru glioblastoame, a fost de asemenea studiată, dar a fost complicată de probleme de toxicitate și de schema optimă de administrare a dozei pentru cele două medicamente. Cu toate acestea, un raport publicat recent care implică pacienți cu tumori recidivante după radiații, dar nicio chimioterapie anterioară nu a eșuat să arate niciun beneficiu al combinării BCNU cu Temodar, în comparație cu Temodar singur, deoarece PFS-6 pentru combinație a fost de numai 21%, însoțit de o toxicitate considerabilă. (53).

O variație importantă în utilizarea BCNU a fost dezvoltarea plachetelor polimerice

cunoscut sub numele de gliadel. Un număr de astfel de plachete sunt implantate în tot locul tumorii în momentul intervenției chirurgicale. Apoi, BCNU difuzează treptat din napolitane în creierul din jur. O posibilă problemă a tratamentului este că medicamentul va difuza doar la o mică distanță de locurile implantului și, astfel, nu va atinge porțiuni semnificative ale tumorii.

Cu toate acestea, un studiu clinic de fază III a demonstrat că timpul de supraviețuire pentru gliomele recidivante de grad înalt este crescut semnificativ de napolitanele gliadelă comparativ cu subiecții de control care au primit napolitane fără BCNU, deși creșterea timpului de supraviețuire, deși semnificativă statistic, a fost relativ modestă (54).). Probabil cea mai bună estimare a beneficiului gliadelului ca tratament inițial provine dintr-un studiu clinic randomizat, realizat în Europa (55), care a raportat o supraviețuire medie de 13,9 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat gliadel, comparativ cu o supraviețuire medie de 11,6 luni pentru pacienții implantați cu napolitane placebo. Ca și în cazul altor forme de chimioterapie, diferențe mai mari au fost evidente pentru supraviețuirea pe termen lung. După o perioadă de urmărire de 56 de luni, 9 din 120 de pacienți care au primit gliadel erau în viață, comparativ cu doar 2 din 120 dintre cei care au primit placebo. Cu toate acestea, rezultatele nu au fost raportate separat pentru glioblastoame față de alte gliome de grad înalt, sugerând că rezultatele ar fi fost mai modeste numai pentru pacienții cu glioblastom.

Când gliadelul a fost combinat cu protocolul standard de radiații TMZ +, timpul de supraviețuire pare să fie semnificativ îmbunătățit, așa cum a fost evaluat în trei studii clinice retrospective diferite. În primul, de la Moffitt Cancer Center din Florida (56), combinația a produs o supraviețuire globală mediană de 17 luni și o rată de supraviețuire la 2 ani de 39%. Într-un al doilea studiu clinic raportat de Johns Hopkins, în care a fost dezvoltat gliadel (57), 35 de pacienți cărora li s-a administrat combinația au avut un timp mediu de supraviețuire de 20,7 luni și o supraviețuire la 2 ani de 36%. Într-un al treilea studiu efectuat la Universitatea Duke (58), 36 de pacienți care au primit gliadel în plus față de protocolul standard TMZ au avut o supraviețuire medie de 20,7 luni și o supraviețuire la 2 ani de 47%. Cohorta Duke a primit, de asemenea, chimioterapie rotațională (care a inclus TMZ) după radiații. Este important de reținut că pacienții eligibili pentru a primi gliadel trebuie să aibă tumori operabile, ceea ce exclude pacienții care au primit doar o biopsie și ca urmare au un prognostic în general mai prost. Efectul acestei părținiri de selecție este dificil de evaluat, dar este probabil să țină seama de o parte semnificativă a îmbunătățirii timpului de supraviețuire atunci când gliadel + TMZ este comparat cu TMZ singur.

Un avantaj major al gliadelului este că evită efectele secundare sistemice ale BCNU intravenos, care pot fi considerabile, nu numai în ceea ce privește scăderea numărului de sânge, ci și în ceea ce privește riscul semnificativ de probleme pulmonare majore. Dar gliadelul produce propriile efecte secundare, inclusiv un risc crescut de infecții intracraniene și convulsii. Cu toate acestea, lipsa toxicității sistemice face din gliadel un candidat pentru diferite combinații de medicamente. De remarcat mai ales este un studiu recent de fază II cu 50 de pacienți cu tumori recurente care au combinat gliadel cu 06-BG, un medicament care epuizează enzima MGMT implicată în repararea daunelor induse de chimioterapie, dar provoacă și toxicitate inacceptabilă a măduvei osoase atunci când chimioterapia este administrată sistemic. . Rata de supraviețuire la șase luni, un an

și doi ani au fost de 82%, 47% și, respectiv, 10% (59), ceea ce pare mult mai bun decât studiul clinic anterior cu tumori recurente folosind gliadel fără 06-BG, în care ratele de supraviețuire corespunzătoare au fost de 56%, 20% , și 10%. Supraviețuirea mediană a fost, de asemenea, îmbunătățită considerabil prin adăugarea de 06-BG (50,3 săptămâni față de 28 săptămâni).

Compuși de platină

O îmbunătățire a rezultatelor comparativ cu cele obținute numai cu Temodar a fost raportată, de asemenea, atunci când Temodar a fost combinat cu cisplatină. Într-o pereche de studii clinice efectuate în Italia (61, 62) cu pacienți cu tumori recurente, PFS-6 a fost de 34% și 35%. Un protocol de tratament cu pacienți nou diagnosticați care, de asemenea, pare să fi produs rezultate mai bune decât Temodar ca agent unic combinat Temodar atât cu cisplatină, cât și cu etoposid (VP-16), administrate prin artera carotidă (63). Cisplatină și etoposidă au fost administrate după operație și au continuat timp de trei cicluri distanțate la fiecare 3 săptămâni, urmate de protocolul standard de radiație plus Temodar în doză mică, apoi Temodar în doză mare în programul zilelor 1-5 ale fiecărei luni. Pentru 15 pacienți studiați, supraviețuirea mediană a fost de 25 de luni.

Procarbazină

Temodar a fost, de asemenea, combinat cu procarbazină (64). Deși raportul aceluși studiu nu a inclus statistica PFS-6, a raportat un procent neobișnuit de mare de regresii tumorale, sugerând că această combinație ar putea fi eficientă.

Bevacizumab (Avastin)

Cea mai notabilă dezvoltare în combinațiile de medicamente a fost adăugarea medicamentului anti-angiogenic, Avastin (cunoscut și ca bevacizumab), la protocolul standard Stupp. După cum se va discuta mai târziu, Avastin are aprobarea FDA pentru tratamentul glioblastoamelor care au recidivat sau au progresat după tratamentul inițial. Mai multe studii clinice au investigat acum combinația sa cu protocolul Temodar standard.

Recent, au existat două studii clinice mari randomizate de fază III care compară protocolul Stupp și protocolul Stupp + Avastin, pentru pacienții nou diagnosticați. În primul dintre acestea (70), cunoscut sub numele de studiu AVAglio, mediana PFS a fost de 10,6 luni pentru cei care au primit Avastin față de 6,2 luni pentru cei care au primit doar protocolul Stupp, o diferență semnificativă statistic. Cu toate acestea, supraviețuirea globală mediană nu a fost diferită (16,8 luni față de 16,7 luni). Trebuie remarcat faptul că pacienții din grupul de control

a primit de obicei Avastin după progresia tumorii, astfel încât comparația a fost într-adevăr între Avastin administrat timpuriu și Avastin administrat numai după recidivă. Rezultate suplimentare au fost că 72% din grupul Avastin era în viață la un an, comparativ cu 66% din grupul de control, în timp ce supraviețuirea la doi ani a fost de 34% față de 30%.

În al doilea dintre aceste studii mari (71), realizat de consorțiul RTOG, designul a fost în esență similar cu studiul AVAglio, la fel ca și rezultatele. Mediana PFS a fost de 10 luni pentru cei cărora li sa administrat Avastin față de 7,3 luni pentru grupul de control (din nou semnificativ statistic), în timp ce mediana de supraviețuire globală a fost de 15,7 luni pentru grupul Avastin comparativ cu 16,1 luni pentru grupul de control, o diferență ne semnificativă.

Cea mai bună interpretare a acestor rezultate este că pacienții au o perioadă mai lungă de timp fără progresia tumorii și, probabil, o calitate mai bună a vieții, atunci când Avastin este utilizat ca parte a tratamentului inițial. Cu toate acestea, nu există niciun beneficiu pentru supraviețuirea globală, în comparație cu reținerea Avastinului până când este detectată recurența. O caracteristică suplimentară a rezultatelor, care nu a fost subliniată de autorii rapoartelor, este că timpul general de supraviețuire nu a fost în mod semnificativ mai bun și, în multe cazuri, mai rău decât cei obținuți atunci când protocolul Stupp este combinat cu diverși alți agenți de tratament.

Inhibitori EGFR : Iressa, Tarceva și Erbitux (gefitinib, erlotinib și cetuximab)

Aceste trei medicamente, care au aprobată FDA pentru mai multe tipuri diferite de cancer, au caracteristica comună că vizează un canal de semnalizare a creșterii cunoscut sub numele de factor de creștere epidermic. Supraexprimarea sau mutația receptorilor EGF este implicată în creșterea multor tipuri diferite de cancer, inclusiv mai mult de jumătate din glioblastoame. În general, utilizarea acestor medicamente ca agenți unici a produs rezultate dezamăgitoare, deși au apărut ocazional supraviețuitori pe termen lung. Rezultate mai promițătoare au avut loc atunci când inhibitorii EGFR au fost utilizați în combinație cu protocolul Stupp.

Când Tarceva a fost adăugat la protocolul standard Temodar pentru pacienții nou diagnosticați, supraviețuirea mediană a fost de 15,3 luni (N=97) într-un studiu (72) și de 19,3 luni (N=65) într-un al doilea studiu (73). Rezultatele celui de-al doilea studiu au fost comparate cu două studii anterioare de fază II care au implicat o populație similară de pacienți, în care Temodar a fost combinat fie cu talidomidă, fie cu accutan. Supraviețuirea medie pentru aceste studii a fost de 14,1 luni.

Rezultatele moderat pozitive ale studiului tocmai descris sunt în conflict cu un studiu foarte similar (N=27) realizat la Clinica Cleveland (74). În acel studiu, supraviețuirea mediană a fost de numai 8,6 luni, în mod semnificativ mai rău decât rezultatele obținute atunci când temodar a fost utilizat fără tarceva. Cum pot fi reconciliate rezultatele conflictuale nu este clar.

Erbix (cunoscut și sub numele de cetuximab) este un anticorp monoclonal, care diferă de Iressa și Tarceva, care sunt molecule mici. Deoarece se crede că anticorpii monoclonali nu traversează bariera hematoencefalică, așteptarea naturală este ca Erbitux să fie ineficient împotriva tumorilor cerebrale. . Ca agent unic, acest lucru pare să fie adevărat, deoarece PFS-6 a fost de numai 10% pentru pacienții cu gliome de grad înalt recurente (75). Dar când Erbitux a fost adăugat în timpul fazei de radiație a protocolului standard de temozolomidă pentru 17 pacienți nou diagnosticați (76), 87% dintre pacienți erau în viață la sfârșitul unui an și 37% erau fără progresie. Timpul mediu de supraviețuire nu a fost atins la momentul raportului (un rezumat la o întâlnire). Este posibil important de remarcat faptul că unii anchetatori cred că radiațiile perturbă temporar bariera hematoencefalică, ceea ce ar permite unui anticorp monoclonal, cum ar fi erbitux, să ajungă la tumoră.

O dezvoltare importantă pentru identificarea pacienților susceptibili de a răspunde la Tarceva a venit dintr-un studiu (77) pe pacienți cu gliom ale căror patologii tumorale au fost, de asemenea, evaluate pentru nivelurile unei a doua proteine numite PKB/AKT. Acesta este un canal de semnalizare care rezultă din inactivarea genei PTEN, o genă supresoare de tumoră care suferă o mutație frecventă în glioblastoame. Niciuna dintre tumorile cu niveluri ridicate de PKB/AKT nu a răspuns la tratamentul cu Tarceva, în timp ce 8 din 18 tumori cu niveluri scăzute au răspuns la tratament. O perfecționare a acestei abordări a testat pentru trei proteine diferite: expresia PTEN, expresia EGFR și a unei mutații a proteinei EGFR cunoscută sub numele de varianta III EGFR (78). Nivelul EGFR nu a fost legat de rezultatul clinic, în timp ce co-exprimarea variantei III EGFR și PTEN a prezis puternic rezultatul clinic.

Deoarece inhibarea PKB/AKT ar trebui să crească în mod plauzibil eficacitatea inhibitorilor EGFR, o strategie de tratament care se testează acum este combinarea inhibitorilor EGFR cu rapamicina (denumire comercială rapamune, denumire generică sirolimus), un medicament existent utilizat pentru transplanturile de organe pentru a suprima sistemul imunitar și previne respingerea organelor, dar care inhibă și complexul mTOR 1, un promotor de creștere a tumorii în aval de AKT. Un studiu de fază I (79) a combinat Iressa cu rapamicina pentru 34 de pacienți (25 GBM) cu tumori recurente; doi pacienți au avut o regresie parțială a tumorii și 13 pacienți au obținut boala stabilă. PFS-6 a fost de 24%. Un al doilea studiu clinic (80) cu 28 de pacienți intens tratați în prealabil cu status de performanță scăzut (scor median Karnofsky de 60) a primit fie Iressa, fie Tarceva în asociere cu rapamicina, cu rezultatul că 19% dintre pacienți au avut regresie tumorală, în timp ce 50% au avut boala stabilă. , cu o valoare PFS-6 de 25%. Totuși, un al treilea studiu clinic (81) care a combinat tarceva și sirolimus pentru GBM recurent a avut rezultate mult mai proaste, cu valoarea PFS-6 de doar 3%.

Rezultatele de mai sus ale utilizării inhibitorilor EGFR pentru tratamentul GBM variază de la eficacitate moderat pozitivă la minimă. Motivele acestei variabilități nu sunt evidente, deși eficacitatea tratamentului depinde probabil de numeroși markeri genetici. Astfel, fără o analiză genetică a tumorilor individuale, este greu de văzut o bază pentru recomandarea utilizării lor.

O lucrare recentă (83) de importanță potențială majoră a observat că tumorile pot să nu răspundă la medicamentele anti-EGFR din cauza activării genei pentru un al doilea factor de creștere cunoscut sub numele de receptorul I al factorului de creștere asemănător insulinei (IGF1R). IGF1R a fost, de asemenea, implicat ca o sursă de rezistență la tamoxifen și diverși alți agenți de tratament. Este de remarcat, prin urmare, că două dintre suplimentele care vor fi discutate, silibinina și licopenul, sunt cunoscute că inhibă IGF-I. Acest lucru sugerează că silibinina și licopenul ar putea crește substanțial eficacitatea oricărui tratament care se bazează pe inhibarea EGFR.

Metformina, un medicament utilizat pe scară largă pentru diabet, este, de asemenea, cunoscut pentru reducerea nivelului de IGF-1, în prezent este în curs de investigare ca tratament pentru mai multe tipuri diferite de cancer.

O problemă importantă este modul în care eficacitatea inhibitorilor EGFR este legată de constatările discutate mai devreme că programele metronomice ale Temodar produc o îmbunătățire mare a supraviețuirii pentru GBM care au supraexpresie EGFR. Toate studiile clinice discutate în această secțiune au folosit programul Temodar standard, deci nu este clar dacă un program metronomic ar putea produce rezultate diferite.

Gleevec (imatinib)

Gleevec (cunoscut și ca imatinib), o moleculă mică care vizează o genă specifică implicată în creșterea unei forme de leucemie, a primit o mare publicitate datorită eficienței sale fără precedent. După cum va fi discutat mai târziu, această strategie generală de identificare a semnalelor de creștere pentru creșterea tumorii și apoi de direcționare a acelor semnale, sau a receptorilor lor, este unul dintre noile domenii majore în cercetarea cancerului. Astfel de canale de semnalizare a creșterii sunt adesea implicate în mai multe tipuri diferite de cancer. Deși Gleevec a fost dezvoltat special pentru leucemia mielogenă cronică, s-a dovedit, de asemenea, că inhibă un tip mai general de semnal de creștere, factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), care este, de asemenea, implicat în creșterea gliomelor și a altor forme de cancer (de ex. , cancer pulmonar cu celule mici). Cercetările de laborator au susținut importanța acestei similitudini, deoarece s-a demonstrat că gleevec inhibă puternic creșterea gliomului, cu rezultatul că acum au existat o serie de studii care raportează utilizarea sa cu gliome de grad înalt.

Rezultatele în general dezamăgitoare ale utilizării gleevec pentru tumorile cerebrale pot să fi apărut din mai multe motive diferite. Este posibil să nu traverseze cu ușurință bariera hematoencefalică și poate genera mecanisme diferite de rezistență decât alți agenți de tratament. În studiul gleevec pentru leucemie, de exemplu, au fost observate niveluri ridicate de autofagie, care pot fi inhibitate prin utilizarea concomitentă a clorochinei sau a altor inhibitori de autofagie.

O variație importantă în utilizarea gleevec a fost de a restricționa utilizarea acestuia la pacienții cu tumori recurente care au fost testați pozitivi pentru supraexpresia receptorului factorului de creștere derivat din trombocite (90). PDGFR este supraexprimat în 50-65% dintre tumori, în special tumori

glioblastoame secundare marcate, despre care se crede că au evoluat din tumori de grad inferior (spre deosebire de glioblastoamele de novo care apar fără o astfel de evoluție). Pentru această populație restrânsă de pacienți, valoarea PFS-6 a fost de 53%.

5. Hormoni și terapia cancerului

Spre deosebire de chimioterapia tradițională a cancerului, care ucide celulele canceroase prin mecanisme direct citotoxice, o abordare diferită se poate dovedi, de asemenea, eficientă: manipularea echilibrului organismului de hormoni circulanți pentru a obține cel mai nepriștor mediu pentru creșterea tumorilor.

Blocanți ai receptorilor de angiotensină-II (BRA)

Angiotensina-II este un hormon peptidic produs din angiotensina-I prin acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Efectul principal al angiotensinei-II este vasoconstricția și o creștere care rezultă a tensiunii arteriale. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină-II sunt utilizați ca medicamente antihipertensive, în special în bolile de inimă. Mai recent, aceste medicamente au fost reutilizate pentru a fi utilizate în studiile de cancer.

Un studiu retrospectiv publicat în 2012 (328) a examinat efectele de economisire a steroizilor ale inhibitorilor de angiotensină-II, incluzând inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină-II (ARA). Dintr-o cohortă totală de 87 de pacienți cu glioblastom nou diagnosticați, au fost identificați 29 de pacienți care au fost tratați înainte de radiații pentru hipertensiune arterială. 18 dintre aceștia au fost tratați fie cu inhibitori ai ECA (n=3), fie cu blocanți ai receptorilor de angiotensină-II (n=15). Deși în acest studiu nu s-a observat niciun beneficiu de supraviețuire cu inhibitorii de angiotensină-II, cei 18 pacienți tratați cu un inhibitor de angiotensină-II au necesitat jumătate din doza de steroizi comparativ cu toți ceilalți pacienți din studiu (doză medie de prednisolon de 29 mg pe zi față de 60 mg pe zi), iar această diferență a rămas semnificativă în analiza multivariată ($p=0,003$).

Un studiu retrospectiv ulterior al aceluiași grup, publicat în ianuarie 2016 (329) s-a concentrat în mod special pe clasa de medicamente blocante a receptorilor angiotensinei-II și pe efectele acestora asupra edemului vasogenic la pacienții cu glioblastom. În acest studiu, 11 pacienți care au luat blocanți ai receptorilor de angiotensină-II (BRA) pentru hipertensiune arterială au fost comparați cu 11 pacienți cu vârsta, dimensiunea tumorii și localizarea tumorii similare, dar care nu iau medicamente pentru hipertensiune arterială. A existat o reducere semnificativă cu 66% a raportului FLAIR la pacienții care au luat ARB, comparativ cu pacienții care nu au luat ARB. Deoarece semnalul FLAIR poate reprezenta fie infiltrare tumorală, fie edem vasogenic, natura semnalului FLAIR peri-tumoral a fost evaluată cu cartografierea coeficientului de difuzie aparent (ADC). Nouă pacienți evaluabili luați

ARB-urile au avut o reducere de 34% a raporturilor ADC în comparație cu controalele potrivite care nu au luat ARB, confirmând capacitatea acestei clase de medicamente de a reduce edemul peritumoral.

Un studiu din 2015, realizat tot de grupul din Franța, sugerează că inhibitorii angiotensinei II (inclusiv inhibitorii ACE și ARA) pot duce, de asemenea, la rezultate superioare de supraviețuire (330). În acest studiu, au fost incluși 81 de pacienți GBM. Șapte dintre acești pacienți luau inhibitori ai ECA și 19 luau ARA pentru hipertensiune arterială. Cei 26 de pacienți care au utilizat inhibitori de angiotensină-II au avut o supraviețuire globală și fără progresie crescută (8,7 și 16,7 luni) comparativ cu pacienții care nu au luat aceste medicamente (7,2 și 12,9 luni). Utilizarea inhibitorilor de angiotensină-II a fost un factor de prognostic pozitiv semnificativ atât pentru PFS, cât și pentru OS în analiza multivariată.

Un studiu randomizat de fază 3 din Franța (NCT01805453) a finalizat recent recrutarea și testează influența losartanului (un BRA) față de placebo asupra dozei de steroizi necesare pentru a controla edemul în ultima zi de radioterapie. Un alt medicament din această clasă, telmisartanul, are o penetrare superioară în sistemul nervos central (331) și, prin urmare, poate fi o alegere mai bună.

Consultați Capitolul 13 pentru o discuție despre inhibitorii sistemului angiotensinei plus Avastin

Beta-blocante (în special propranolol) și rolul sistemului nervos simpatic

Recent, rolul sistemului nervos simpatic în progresia cancerului și rolul potențial al antagoniștilor beta-adrenergici (beta-blocante) au intrat în atenție în unele colțuri ale comunității de cercetare a cancerului. Studiile timpurii care leagă stresul cu rate crescute de progresie a cancerului au condus la studii epidemiologice care arată rate mai scăzute de cancer la subiecții care iau beta-blocante. Beta-blocantele precum propranololul au intrat mai recent în studii clinice controlate de cancer.

Sistemul nervos simpatic este o diviziune a sistemului nervos autonom, cel mai adesea asociată cu răspunsuri de „luptă sau fugă”. Sistemul nervos simpatic depinde de catecolamine, în principal epinefrina (adrenalina) și norepinefrina (noradrenalina), care activează două clase de receptori adrenergici în țesuturile țintă din tot corpul: receptorii alfa și beta adrenergici (care sunt subdivizați în continuare în alfa-1, alfa-2, receptorii beta-1, beta-2 și beta-3).

Cercetările și dovezile referitoare la legătura dintre sistemul nervos simpatic și progresia cancerului s-au restrâns mai precis pe receptorii beta-adrenergici și semnalizarea. Studiile pe animale în diferite modele de cancer au demonstrat că stresul a contribuit la progresia tumorii, iar aceste efecte ar putea fi blocate cu beta-blocante.

(333). Mecanismele investigate sunt multiple și includ următoarele efecte în aval ale semnalizării beta-adrenergice: stimularea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi interleukina 6 și 8; recrutare crescută de macrofage în tumori și expresie crescută de macrofage a genelor cum ar fi TGFB, VEGF, IL6, MMP9 și PTGS2 (codifică enzima COX-2), care împreună promovează angiogeneza, invazia și imunosupresia; inhibarea interferonilor de tip 1 și 2, scăderea imunității anti-cancer mediată de celule și scăderea funcției limfocitelor T și a celulelor ucigașe naturale; activarea factorilor de transcripție care promovează tranziția epitelial-mezenchimală, ducând la metastazarea și invazia tumorii; și creșterea producției de factori de creștere pro-angiogenici și citokine, cum ar fi IL-6 și VEGF. O revizuire din 2015 rezumă dovezile actuale pentru influența sistemului imunitar simpatic asupra progresiei cancerului și a micromediului tumoral (334).

Dovezile clinice susțin importanța beta-blocantelor în tratamentul cancerului. Un studiu epidemiologic din Taiwan (335) a raportat că incidența cancerului a fost mult redusă (30-50%) la subiecții care au utilizat propranolol timp de cel puțin șase luni, inclusiv incidența cancerului de cap și gât și a cancerelor de esofag, stomac, colon, și prostata. Incidența cancerului cerebral a fost prea scăzută atât în grupul cu propranolol, cât și în cel fără propranolol pentru a obține o reducere semnificativă statistic, deși riscul de cancer cerebral a fost, de asemenea, mai mic în grupul cu propranolol. Confirmarea acestor constatări este un studiu clinic recent în SUA privind cancerul ovarian, în care pacienții au fost împărțiți în cei care nu au folosit beta-blocante, cei care au folosit beta-blocante nespecifice mai vechi (cum ar fi propranololul) și cei care au folosit beta-blocantele mai noi selective. blocante specifice receptorilor beta-1 adrenergici. Pacienții cu cancer ovarian care nu au folosit beta-blocante au avut o supraviețuire mediană de 42 de luni, cele care au utilizat agenți beta-1 selectivi au avut o supraviețuire mediană de 38 de luni, iar cele care au utilizat beta-blocante neselective (de exemplu propranolol) au avut o supraviețuire mediană superioară de 95 de luni (336).

Vicus Therapeutics, cu sediul în Morristown New Jersey, este o companie care dezvoltă un tratament combinat pe care îl numesc VT-122, care constă într-o formulare „cronomodulată” de propranolol (un beta-blocant aprobat pentru prima dată de FDA în 1967) și etodolac (un antiinflamator nesteroidian aprobat pentru prima dată de FDA în 1991). Ambele medicamente nu sunt brevetate și sunt disponibile ca generice. Vicus are trei studii clinice enumerate pe clinicaltrials.gov: unul, începând din 2007, a testat VT-122 ca tratament pentru cașexie la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NCT00527319); un altul, începând din 2010, testează VT-122 în combinație cu sorafenib pentru carcinomul hepatocelular (NCT01265576); un al treilea, începând din 2013, testează VT-122 pentru cancerul de prostată progresiv (NCT01857817).

Nu este listat pe clinicaltrials.gov este un studiu prezentat sub formă de rezumat pentru reuniunea ASCO din 2015, care compară doze mici de temozolomidă zilnică (20 mg de două ori pe zi) cu sau fără VT-122 pentru glioblastomul recurent. 20 de pacienți au fost alocați numai cu doză mică de temozolomidă, iar alți 21 de pacienți au fost alocați cu doză mică de temozolomidă plus VT-122. Caracteristicile pacientului nu sunt date în abstract în afară de scorul Karnofsky, care

a fost peste 60 (mediană) în ambele grupuri. Cel mai remarcabil rezultat a fost o supraviețuire globală mediană de 17,6 luni în grupul cu doză mică de TMZ + VT-122 față de numai 9,2 luni în grupul cu doză mică de TMZ în monoterapie. În grupul VT-122 au existat 5 răspunsuri complete (24%) și 12 răspunsuri în total (57%), comparativ cu cifrele corespunzătoare de 5% și 35% în grupul care a primit numai TMZ. Rata de supraviețuire la un an a fost de 67% în grupul VT-122 și de 30% doar cu TMZ. Ratele de trombocitopenie, neutropenie și anemie au fost mai mari în grupul VT-122. Testele statistice pentru semnificație nu au fost raportate în rezumat. Deși acest rezumat omite informații vitale (criteriile de înscriere, caracteristicile pacientului, date de supraviețuire fără progresie, semnificație statistică etc.), o supraviețuire medie de 17,6 luni pentru glioblastomul recurent este intrigantă, în timp ce supraviețuirea mediană de 9,2 luni în TMZ cu doză mică. grupul singur este mai aproape de media pentru studiile cu glioblastom recurent.

Suprimarea hormonului tiroidian T4 (tiroxina)

Pe baza observațiilor privind relația dintre starea hipotiroidiană (funcția tiroidiană deprimată) și îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu cancer datând cel puțin din 1988, Aleck Hercbergs și colegii de la Clinica Cleveland au condus un studiu clinic, publicat în 2003, în care 22 de gliome de grad înalt pacienții au fost tratați cu propiltiouracil pentru a induce hipotiroidism chimic și cu doze mari de tamoxifen (349). 15 dintre pacienți au avut diagnosticul de glioblastom, iar restul au fost gliome de gradul 3. Jumătate dintre pacienți (11 din 22) au atins statusul hipotiroidian, deși nu au fost observate simptome clinice de hipotiroidism. O analiză de supraviețuire a determinat că supraviețuirea mediană la cei 11 pacienți hipotiroidieni a fost de 10,1 luni, în timp ce supraviețuirea mediană în grupul non-hipotiroidian a fost de numai 3,1 luni. După ajustarea la vârsta mai mică a pacienților cu hipotiroidieni, supraviețuirea a fost încă mai lungă în grupul hipotiroidian, cu semnificație statistică limită ($p=0,08$).

Mai târziu, în 2005, descoperirea receptorilor de suprafață celulară pentru hormonii tiroidieni pe integrinele $\alpha\beta3$ (alphaVbeta3), a oferit un mecanism pentru efectele lor de promovare a cancerului (350). Această integrină particulară tinde să fie supraexprimată pe celulele canceroase, iar stimularea acestei integrine de către hormonii tiroidieni duce la creșterea angiogenezei, proliferarea celulelor tumorale și rezistența la apoptoză (351).

După publicarea studiului din 2003, mulți medici cu cancer și pacienți cu cancer au contactat Hercbergs, rezultând o cohortă de 23 de pacienți cu cancer avansat tratați informal cu terapie de supresie tiroidiană în plus față de tratamentele standard (351).

Pacienții care luau T4 sintetic pentru hipotiroidism preexistent au fost trecuți brusc la T3 sintetic (Cytomel) și la trei dintre acești pacienți s-a observat o remisiune rapidă și durabilă a tumorii în combinație cu tratamentele standard. La pacienții rămași, metimazolul a fost utilizat pentru a scădea nivelurile de T4 sub intervalul de referință, iar pacienții au primit din nou hormonul T3 sintetic (Cytomel). Motivul pentru aceasta

este că, deși T3 este forma activă a hormonului tiroidian, afinitatea pentru T4 la receptorul hormonului tiroidian de pe integrină este mai mare decât pentru T3, iar T4 este un inductor mai puternic al proliferării celulelor canceroase. Prin urmare, se consideră că suprimarea T4 și suplimentarea cu T3 (Cytomel) reduc efectul major de promovare a cancerului al hormonilor tiroidieni evitând în același timp simptomele clinice ale hipotiroidismului, cum ar fi oboseala.

Patru pacienți cu glioblastom au fost incluși în acest studiu, inclusiv un bărbat de 67 de ani cu un KPS de 70 și o rezecție parțială care a supraviețuit 36 de luni (3 ani) și un bărbat de 64 de ani cu un KPS de 60 care a suferit o biopsie. numai și a trăit 48 de luni (4 ani). Ambii pacienți au avut o supraviețuire estimată de 10 luni. O a treia femeie cu glioblastom, în vârstă de 68 de ani, a avut un KPS scăzut de 40 și a supraviețuit timp de 8 luni.

Au fost excluși din studiu câțiva pacienți care fie nu au reușit să obțină depleția liberă a T4, fie care au întrerupt voluntar tratamentul (poate din cauza unei percepții a lipsei de beneficiu sau a unei lipse efective de beneficiu). Prin urmare, rata de răspuns de 100% observată în acest studiu este poate o exagerare, deși supraviețuirea îndelungată a doi din patru pacienți cu GBM avansat sugerează cu siguranță un efect al tratamentului, deoarece numai tratamentele standard conduc rareori la astfel de rezultate pozitive. În plus, Hercbergs și colab. a publicat un raport de caz al unui pacient de 64 de ani cu gliom de cale optică, progresiv după tratamente standard, care a răspuns la depleția T4 cu propiltiouracil urmat de chimioterapie cu carboplatină cu o perioadă de remisie de 2,5 ani și supraviețuire globală de 4,5 ani (352).

Un studiu clinic de fază 2 care testează supresia T4 cu metimazol și Cytomel (T3 sintetic) în plus față de tratamentul standard pentru glioblastom nou diagnosticat a început recrutarea în Tel-Aviv, Israel, la începutul anului 2016 (NCT02654041). _____

Melatonina

Acesta este un hormon natural secretat de glanda pineală care reglează ritmul diurn al organismului. Este utilizat în mod obișnuit pentru tratamentul jet lag și pentru insomnie. Este ușor disponibil în orice magazin de produse naturiste și în majoritatea farmaciilor. Rolul său în tratamentul cancerului s-a bazat pe presupunerea că întărește sistemul imunitar, ipoteza actuală fiind că mărește activitatea celulelor T-helper. De asemenea, recent sa demonstrat că inhibă angiogeneza (225). De asemenea, poate avea efecte citotoxice directe asupra unor tipuri de celule canceroase, în special asupra celulelor melanomului. Nu are efecte secundare toxice cunoscute.

Cercetările clinice privind utilizarea melatoninei pentru tratamentul cancerului s-au făcut în primul rând în Italia, unde a fost utilizat fie ca agent unic după tratamente cu radiații, fie în combinație cu diferite regimuri de chimioterapie sau imunoterapie, cel mai frecvent interleukina-2. O parte din rațiunea pentru astfel de combinații este că scade efectele secundare ale chimioterapiei, în special în ceea ce privește hemograma. Una dintre cele clinice

studiile (226) au repartizat aleatoriu 30 de pacienți GBM fie doar la radiații (n=16) fie la radiații concomitente cu 20 mg/zi de melatonină (n=14). Melatonina a fost continuată după terminarea radiației. Supraviețuirea a fost semnificativ mai mare pentru subiecții care au primit melatonină. În ceea ce privește ratele de supraviețuire la un an, 6/14 pacienți care au primit melatonină erau în viață, în timp ce doar 1/16 pacienți fără melatonină erau în viață.

Acest studiu GBM a implicat un număr relativ mic de pacienți, astfel încât efectele ar trebui să fie considerate tentative până la realizarea unui studiu mai amplu. Cu toate acestea, au fost raportate efecte comparabile într-un design similar pentru utilizarea melatoninei cu cancer pulmonar avansat (227). La fel ca și studiul GBM, a avut loc o creștere substanțială a ratei de supraviețuire pentru pacienții cărora li s-a administrat melatonină.

Până în prezent, au existat cel puțin o duzină de studii clinice de fază 2 care au utilizat melatonină fie singură, fie în combinație cu alți agenți și cinci studii de fază 3 care au implicat repartizarea aleatorie a subiecților la melatonină față de un anumit tip de grup de control. Majoritatea acestora au fost relativ mici și au implicat pacienți în stadiile terminale ale bolii lor, motiv pentru care oncologii americani i-au ignorat în mare măsură.

Cu toate acestea, unele studii au fost mult mai mari și par să lase puține îndoieli că melatonina crește semnificativ eficacitatea chimioterapiei. Unul dintre cele mai extinse studii clinice randomizate a implicat 250 de pacienți cu cancer metastatic avansat de diferite tipuri (228). Pacienții au fost repartizați aleatoriu numai pentru chimioterapie (folosind diferite chimioterapii pentru diferite tipuri de cancer) sau chimioterapie plus 20 mg de melatonină pe zi. Regresia obiectivă a tumorii a avut loc la 42 (inclusiv 6 regresii complete) din 124 de pacienți cărora li s-a administrat melatonină, dar doar la 19/126 (cu zero regresii complete) dintre pacienții de control. O diferență comparabilă a apărut pentru rata de supraviețuire: 63/124 dintre cei care au primit melatonină erau în viață după un an, în timp ce doar 29/126 dintre cei care au primit chimioterapie erau în viață. Un studiu diferit, care a implicat 100 de pacienți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici (229), a comparat chimioterapia singură cu chimioterapia în combinație cu melatonină. Doar cu chimioterapie, 9 din 51 de pacienți au avut o regresie parțială a tumorii, în timp ce 17 din 49 de pacienți cu chimio + melatonină au avut fie o regresie completă (n=2) fie parțială (n=15). Douăzeci la sută dintre pacienții cu chimioterapie au supraviețuit timp de un an și zero timp de doi ani, în timp ce cifrele corespunzătoare pentru chimio + melatonină au fost de 40% și 30%. Melatonina nu numai că a crescut eficacitatea chimioterapiei, dar a redus semnificativ și toxicitatea acesteia.

Cel mai amplu raport a inclus 370 de pacienți, subdivizați în trei tipuri diferite de cancer: cancer pulmonar (non-celule mici), cancer colorectal și cancer gastric (230).

Agregată pe toate cele trei tipuri, rata de răspuns (procentul de pacienți cu regresie tumorală) a fost de 36% pentru cei tratați cu chimioterapie și melatonină, față de 20% pentru cei tratați numai cu chimioterapie. Ratele corespunzătoare de supraviețuire la doi ani au fost de 25% față de 13%. Beneficiile melatoninei au avut loc pentru toate cele trei tipuri de cancer incluse.

Mai mult, pacienții care au primit melatonină au avut mai puține efecte secundare.

Aceste studii lasă puține îndoieli că efectele melatoninei sunt de semnificație clinică.

Mai mult, un studiu recent a arătat că utilizarea mai multor componente ale secrețiilor glandei pineale în locul melatoninei în monoterapie îmbunătățește și mai mult eficacitatea clinică (231).

Un avertisment cu privire la utilizarea melatoninei este că un studiu randomizat recent a comparat tratamentul cu radiații pentru cancerul cerebral metastatic cu și fără melatonină și nu a găsit beneficiul melatoninei (232). Având în vedere că aproape toate dovezile care susțin utilizarea melatoninei provin din adăugarea acesteia la chimioterapie, este posibil ca aceasta să nu ofere niciun beneficiu atunci când este adăugată la radiații, poate din cauza proprietăților sale antioxidante puternice.

Vitamina D

Numeroase studii de laborator au arătat că vitamina D este extrem de citotoxică pentru celulele canceroase, datorită mai multor mecanisme diferite (deși etichetată ca o vitamină, mai corect ar trebui considerată un hormon). În timp ce majoritatea cercetărilor s-au concentrat pe capacitatea sa de a activa genele care determină diferențierea celulelor canceroase în celule mature, au fost identificate și alte efecte, inclusiv reglarea ciclului celular, inhibarea factorului de creștere asemănător insulinei și inhibarea angiogenezei (246). Cu toate acestea, forma calcitriol a vitaminei D nu este ușor de utilizat pentru tratamentul cancerului, deoarece dozele care produc efecte anticancerigene cauzează și hipercalemie, care poate pune viața în pericol (funcția majoră a vitaminei D este de a regla absorbția și resorbția calciului din oase și dinții).

Dar, la fel ca multe vitamine/hormoni, denumirea generică nu se referă la o structură chimică specifică, ci la o familie de molecule înrudite care pot avea proprietăți diferite de diferite tipuri. Pentru vitamina D, mai multe dintre aceste variante (denumite în mod obișnuit analogi) inhibă eficient creșterea celulelor canceroase, dar fără același grad de hipercalemie toxică. Într-o lucrare din 2002 din *Journal of Neuro-oncology* (247), 10 pacienți cu glioblastom și unul cu o tumoră de grad III AA au primit o formă de vitamina D numită alfacalcidol într-o doză de 0,04 micrograme/kg în fiecare zi, o doză care nu a produs hipercalemie semnificativă. Supraviețuirea mediană a fost de 21 de luni, iar trei dintre cei unsprezece au fost supraviețuitori pe termen lung (mai mare de 5 ani). Deși procentul de pacienți care au răspuns la tratament nu a fost mare, este remarcabil faptul că orice tratament relativ netoxic poate produce orice număr de supraviețuitori pe termen lung. Există, de asemenea, motive puternice să credem că vitamina D este sinergică cu retinoizi precum accutane (248). Eficacitatea sa este, de asemenea, crescută în prezența dexametazonei (249) și a unei varietăți de anti-oxidanți, în special acidul carnosic, dar și licopenul, curcumina, silibinina și seleniul (250).

Alfacalcidol nu este disponibil în SUA, dar este disponibil în Europa și Canada. Pentru cei din SUA este posibil să-l obțină de la diverși agenți de marketing online. De asemenea, trebuie remarcat faptul că sunt disponibili câțiva alți analogi ai vitaminei D, care au, de asemenea, efecte hipercalemice mult reduse. Unul dintre aceștia, paricalcitolul, a fost dezvoltat pentru tratamentul unei tulburări a glandei paratiroide și recent a făcut obiectul mai multor studii experimentale (251, 252, 253) care au arătat că este extrem de citotoxic pentru

multe tipuri diferite de cancer. Având în vedere că alte forme de vitamina D s-au dovedit a fi foarte citotoxice pentru celulele glioblastomului și că celulele gliomului sunt cunoscute ca având receptori pentru vitamina D, pare probabil ca paricalcitolul să aibă eficacitate și pentru glioblastom. Din păcate, utilizarea sa de rutină este complicată de faptul că este disponibil doar într-o formă care necesită injectare intravenoasă.

Cea mai comună versiune a vitaminei D3 găsită în magazinele naturiste este colecalciferolul, care este precursorul calcitriolului, forma de vitamina D utilizată de organism. Un studiu recent al colecalciferolului cu pacienți cu cancer de prostată care au progresat după terapia standard (254) sugerează că această formă comună de vitamina D3 poate fi benefică din punct de vedere clinic. Cincisprezece pacienți care nu au eșuat tratamentele standard au primit 2000 UI pe zi. Nivelurile PSA au fost reduse sau au rămas aceleași pentru nouă pacienți și a existat o scădere sigură a ratei de creștere a PSA pentru restul. Fără efecte secundare ale tratament au fost raportate de oricare dintre pacienți.

Deoarece s-a demonstrat recent că nivelurile serice de vitamina D sunt invers legate de incidența cancerului, recent au existat discuții considerabile despre doza care este toxică. Doze de până la 5000-10000 UI pe zi par a fi sigure. Recent, a devenit obișnuit ca femeile care suferă de osteoporoză cu niveluri scăzute de vitamina D să primească până la 50.000 UI/zi pentru perioade scurte de timp. Cu toate acestea, este important de remarcat că toate formele de vitamina D pot produce ocazional niveluri periculoase de calciu seric, în parte pentru că există o mare variabilitate a efectelor lor între indivizi.

Prin urmare, este important ca nivelurile de calciu din sânge să fie monitorizate, mai ales în timp ce se stabilește o doză netoxică.

6. Droguri reutilizate

Există un număr mare de medicamente care au fost dezvoltate inițial în diferite scopuri, pe care cercetările ulterioare de laborator au demonstrat că au proprietăți anticancerigene semnificative. Având în vedere că aceste medicamente vechi au fost utilizate de ani de zile, au profiluri de toxicitate bine definite și sunt în general mai ieftine datorită faptului că nu sunt brevetate, ele oferă posibilitatea de a spori beneficiile tratamentului standard actual fără o toxicitate suplimentară semnificativă. Cu toate acestea, deoarece aprobarea lor FDA este în scopuri diferite, mulți, dacă nu majoritatea neuro-oncologi, au fost reticenți în a profita de posibilele lor beneficii ca componente ale unui cocktail de tratament. Unele dintre aceste medicamente au fost investigate ca agenți unici pentru tratamentul cancerului cerebral, iar unele au fost, de asemenea, combinate cu protocolul Stupp, acum standard.

Accutane (izotretinoină, acid retinoic 13-cis)

Când Temodar a fost combinat cu accutane, un retinoid utilizat pentru tratamentul acneei (cunoscut și ca acid 13-cis-retinoic sau izotretinoin), PFS-6 (pentru tumorile recurente sa îmbunătățit de la valoarea istorică de 21% a Temodar în monoterapie, la 32). % (96).

Spre deosebire de îmbunătățirea rezultatului clinic atunci când accutane a fost combinat cu Temodar pentru tumorile recurente, un studiu clinic cu pacienți nou diagnosticați care a combinat Temodar cu accutane a produs rezultate mai puțin impresionante (97). Cincizeci și cinci de pacienți evaluabili au utilizat atât accutane, cât și Temodar în doză mică în timpul iradierii, urmate de Temodar cu doză completă + accutane și au produs un timp mediu de supraviețuire de numai 57 de săptămâni și o supraviețuire la doi ani de 20%, ambele sub ratele de supraviețuire. din studiul clinic amplu cu același protocol care a folosit Temodar fără accutane. Un al doilea studiu clinic retrospectiv din Canada (98) care a combinat accutane cu Temodar cu pacienți nou diagnosticați a produs o supraviețuire medie de 15,1 luni și o supraviețuire la doi ani de 26,7%, ambele comparabile cu când Temodar a fost utilizat singur.

Deși accutane pare să nu îmbunătățească rezultatul atunci când este adăugat la protocolul standard Temodar, pare să aibă activitate ca un singur agent. Un studiu clinic de fază II care evaluează accutane pentru gliome recurente a fost efectuat la Centrul de tumori cerebrale MD Anderson (99). Timpul mediu de supraviețuire a fost de 58 de săptămâni pentru pacienții cu glioblastom și de 34 de săptămâni pentru gliomele de gradul III. Agregate pe ambele tipuri de tumori (43 de pacienți evaluabili) 3 au obținut o regresie parțială a tumorii, 7 au avut regresii minore și 13 au avut stabilizarea tumorii. Un raport mai complet, folosind accutane cu 86 de pacienți cu glioblastom cu tumori recurente a fost mai puțin impresionant (100). Durata mediană de supraviețuire de la începutul tratamentului a fost de 25 de săptămâni și PFS-6 a fost de 19%. Acum, Accutane este utilizat la MD Anderson ca „terapie de întreținere” pentru pacienții după tratamentul inițial cu radiații sau chimioterapie tradițională. De asemenea, a fost utilizat în Germania pentru pacienții care au avut un răspuns complet la alte modalități de tratament ca terapie de întreținere (101). Efectele secundare majore au fost pielea uscată, buzele crăpate și durerile de cap, deși ocazional a apărut și toxicitate hepatică. Apar frecvent creșteri ale nivelului de lipide din sânge, necesitând adesea medicamente anti-colesterol, cum ar fi Lipitor. De asemenea, Accutane poate produce malformații congenitale severe dacă este luat în timpul sarcinii.

Deși diverse date sugerează acum că accutane nu ar trebui combinat cu chimioterapie (de exemplu, a se vedea discuția de mai jos din acest capitol intitulată A trial of 3 repurposed drugs plus Temodar), o serie de studii cu diferite tipuri de cancer, inclusiv pancreatic, ovarian, colorectal și melanomul (deși nu are încă tumori cerebrale), sugerează că poate fi foarte eficient pentru pacienții care obțin un răspuns bun din protocolul lor inițial de tratament. Acest lucru este relevant în special pentru pacienții GBM care au RMN-uri curate fie după o intervenție chirurgicală, fie după un tratament cu radiații și chimioterapie. Un exemplu de protocol cu cancer ovarian a implicat 65 de paciente care au primit

tratamentul standard al unui taxan și al unui medicament cu platină (316). După un an de tratament standard, cei care au primit un beneficiu au fost mutați la un tratament de întreținere folosind IL-2 subcutanat în doză mică plus 13 cRA oral la o doză de 0,5 mg/kg. Acest plan a fost continuat timp de un an, după care frecvența dozării a fost redusă treptat. Pacienții care au primit acest plan de tratament au avut o SSP mediană de 23 de luni și o supraviețuire medie de 53 de luni. Concomitent, diferite măsuri ale funcției imune (număr de limfocite, număr de celule NK) au fost îmbunătățite substanțial și a existat o reducere substanțială a nivelului de VEGF, reflectând o reducere a angiogenezei.

Celebrex (și alte AINS)

Carcinogeneza de mai multe tipuri implică un proces inflamator. Atunci când medicamentele antiinflamatoare precum aspirina sau ibuprofenul sunt luate în mod regulat, incidența cancerului de colon este redusă cu până la 50%. Această eficacitate substanțială a motivat investigarea mecanismelor acestor beneficii. O componentă a procesului inflamator este angiogeneza, despre care acum se crede că este o componentă critică a creșterii cancerului. Enzimele COX-2 joacă un rol important în inflamație, astfel încât inhibitorii COX-2 ar trebui să reducă angiogeneza și să inhibe creșterea tumorii. Multe medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt cunoscute a fi inhibitori de COX-2, dar majoritatea (de exemplu, ibuprofenul) inhibă și enzimele COX-1, care sunt necesare pentru menținerea sănătoasă a mucoasei stomacului, motiv pentru care mulți utilizatori de AINS în cele din urmă dezvoltă intoleranță la ei. Astfel, multă atenție recentă a fost acordată noilor inhibitori de COX-2, cum ar fi Celebrex, care au fost dezvoltați pentru a evita inhibarea COX-1 în scopul tratamentului artritei. Deoarece inhibarea angiogenezei este una dintre noile abordări majore pentru tratamentul cancerului, unii oncologi au început să adauge Celebrex la protocoalele lor regulate de tratament, pe baza constatărilor de laborator că inhibitorii COX-2 inhibă creșterea tumorii. În ultimele întâlniri ale Societății Americane pentru Oncologie Clinică (ASCO), au fost raportate diferite studii clinice care au combinat unul sau altul inhibitor de COX-2 cu radiații convenționale, chimioterapie și noi tratamente țintite. Marea majoritate dintre acestea au fost studii clinice de fază 2 care au avut doar controale istorice cu tratamentul convențional doar pentru a evalua valoarea inhibitorilor COX-2 adăugați, dar majoritatea au concluzionat că părea să existe un beneficiu semnificativ. Unele studii clinice randomizate mai mari (115 , 116) au arătat îmbunătățiri substanțiale ale rezultatelor atunci când celebrex a fost adăugat la protocoalele standard de chimioterapie, dar alții nu au reușit să găsească un beneficiu.

Au fost raportate două studii clinice care au folosit celebrex în tratamentul gliomelor Într-un studiu clinic efectuat în comun de mai multe spitale din New York, Temodar a fost combinat cu celebrex (117). Pentru cei 46 de pacienți din studiu (37 cu GBM), PFS-6 a fost de 35%. Cu toate acestea, a fost folosit și un program neobișnuit de Temodar, așa că rezultatele s-au datorat noului program sau celebrex este incert. Celebrex a fost, de asemenea, combinat cu CPT-11 (118), un agent de chimioterapie utilizat pe scară largă pentru cancerul de colon, cu

pacienții cu tumori recurente și au produs o valoare PFS-6 de 25%.

Din cauza toxicității ușoare a AINS, cercetări recente considerabile au investigat mecanismele beneficiului lor clinic. Întrucât cercetările inițiale s-au concentrat pe anti-proprietățile angiogene ale acestei clase de medicamente, au fost identificate câteva alte mecanisme, inclusiv îmbunătățirea diferitelor aspecte ale sistemului imunitar și inhibarea genelor care împiedică celulele deteriorate să sufere apoptoză (119). Este esențial de observat că multe dintre mecanismele prin care funcționează AINS sunt puternic implicate în creșterea gliomelor de grad înalt și că expresia enzimei ciclooxigenază care este ținta inhibitorilor COX-2 se corelează puternic cu rata de proliferare a glioblastom și se corelează invers cu timpul de supraviețuire (120, 121).

Clorochina și hidroxiclорochina

Într-o serie de studii efectuate în Mexico City (23, 24, 25) pacienții au primit chimioterapie tradițională BCNU, cu sau fără o doză zilnică de 150 mg de clorochină (echivalentul a 250 mg de clorochină fosfat). Rezultatele au fost că pacienții cărora li s-a administrat clorochină au avut un timp mediu de supraviețuire de 25-33 de luni, în timp ce cei cărora li s-a administrat numai BCNU au avut un timp mediu de supraviețuire de 11 luni. Clorochina la doza utilizată nu a avut toxicitate detectabilă. Deoarece mecanismul citotoxic al BCNU este similar cu cel al Temodar, se pare că clorochina ar trebui să crească eficacitatea Temodar, deși acest lucru nu a fost încă demonstrat. Unul dintre mecanismele prin care clorochina face chimioterapia mai eficientă este acela că inhibă autofagia, un proces intracelular care implică celula să digere unele dintre părțile sale interne pentru a permite repararea daunelor cauzate de chimioterapie.

În mod dezamăgitor, un studiu multicentric de fază I/II care a testat adăugarea de 7hidroxiclорochină (care diferă de clorochină doar printr-un singur grup hidroxil) la radiochimioterapia standard pentru glioblastomul nou diagnosticat nu a reușit să arate nicio îmbunătățire a supraviețuirii față de mediile istorice. În studiul de fază I privind siguranța și toxicitatea, toți cei 3 subiecți cărora li sa administrat hidroxiclорochină 800 mg/zi împreună cu chimioradierea au prezentat neutropenie sau trombocitopenie de gradul 3 sau 4 și s-a stabilit că 600 mg/zi este doza maximă tolerată. 76 de pacienți au fost apoi tratați cu această doză în cohorta de fază 2. Inhibarea autofagiei (mecanismul de acțiune propus) nu a fost obținută în mod constant la acea doză, iar supraviețuirea pacientului (SG mediană 15,6 luni, supraviețuire la 2 ani de 25%) nu a fost îmbunătățită în comparație cu grupurile de control istorice. Studiul a concluzionat că hidroxiclорochina a fost ineficientă în acest context la doza maximă tolerată (304).

Lucrări preclinice recente (305) au arătat o dependență crescută de autofagie și sensibilitate la tratamentul cu clorochină în celulele de gliom care supraexprimă EGFR și orice studii viitoare cu clorochină pentru gliome de grad înalt poate beneficia de o analiză de subgrup bazată pe EGFR. stare.

Hidroxiclorochina plus rapamicina (Sirolimus)

Atât rapamicina (sirolimus), un inhibitor al complexului mTOR 1, cât și hidroxiclorochina și clorochina au fost testate în studii clinice în stadiu incipient pentru glioblastom. În 2016, un grup din Taiwan a publicat o serie de cazuri de trei pacienți cu glioblastom nou diagnosticați, care au fost tratați cu o combinație de rapamicină și hidroxiclorochină în plus față de chimioterapia standard cu radiații și temozolomidă (356). Tratamentul de întreținere cu rapamicină și hidroxiclorochină a fost, de asemenea, administrat după finalizarea ciclurilor cu temozolomidă adjuvantă. Cei trei pacienți aveau 62, 69 și 71 de ani, ceea ce face probabil ca toți trei să fie de tip sălbatic (non-mutant) pentru IDH1.

Pacientul 1 (vârsta de 71 de ani) a fost tratat cu combinația rapamicină plus hidroxiclorochină pentru încă 18 luni după terminarea ciclurilor de chimioterapie. Ea a rămas liberă de recidivă timp de peste 3 ani la momentul publicării. În mod similar, al doilea pacient (vârsta de 62 de ani) a continuat rapamicina plus hidroxiclorochină timp de un an după finalizarea chimioterapiei cu temozolomidă. Ea a rămas fără recidivă în momentul publicării, la 30 de luni de la diagnosticul inițial. În al treilea caz (vârsta de 69 de ani), oboșala de gradul 2 a necesitat reduceri ale dozei de rapamicină și hidroxiclorochină după 2 săptămâni și a rămas pe jumătate de doză pe durata tratamentului. În acest caz, tratamentul a continuat doar o lună după terminarea chimioterapiei. Boala recurentă a apărut la 18 luni de la operația inițială și supraviețuirea globală a fost de 28 de luni.

Deoarece doi dintre cei trei pacienți nu aveau progresie la momentul publicării, PFS mediană și supraviețuirea pentru acești pacienți nu au fost încă atinse, dar au fost de cel puțin 30 de luni (urmărire mediană). Cea mai scurtă supraviețuire a fost la un pacient care a necesitat reduceri precoce ale dozei și întreruperea timpurie a terapiei. Spre deosebire de acești trei pacienți, întreaga cohortă de 20 de pacienți tratați la această instituție în aceeași perioadă de timp, în principal cu radiații și temozolomidă numai după rezecție, a avut o supraviețuire mediană de numai 13,7 luni.

Din păcate, nu au fost furnizate informații despre starea EGFR sau PTEN sau alte modificări genetice pentru acești trei pacienți, care ar fi putut oferi indicii cu privire la biomarkerii de răspuns la tratamentul cu rapamicin plus hidroxiclorochină.

Cimetidina (Tagamet)

Un candidat puternic pentru un adaos netoxic la terapia standard este vechiul medicament acid gastric, cimetidina (numele comercial Tagamet). Deși nu s-au raportat încă studii clinice folosindu-l cu cancerul cerebral, s-au raportat rezultate foarte impresionante din utilizarea sa cu cancerul de colon (132), rațiunea fiind că scade migrația celulară (și, prin urmare, răspândirea tumorii dincolo de locul inițial.) prin afectarea genelor critice care controlează adeziunea celulară. Sprijinul pentru utilizarea sa provine dintr-un studiu experimental recent care a utilizat șoareci cu tumori de glioblastom implantate, cărora li s-a administrat fie temozolomidă, fie temozolomidă + cimetidină (133). Supraviețuirea a fost substanțial mai lungă în ultimul grup. Un avertisment important despre cimetidină este că are potențialul de a interacționa cu numeroase alte medicamente în ceea ce privește metabolismul lor în ficat, afectând astfel concentrația lor eficientă.

Clomipramină (clorimipramină)

Acest vechi medicament aprobat de FDA a fost folosit mai întâi pentru tratamentul depresiei, iar acum și pentru tratamentul nevrozelor obsesiv-compulsive. Motivul său ca tratament pentru gliom este că deprimă selectiv funcția mitocondrială în celulele gliomului, lăsând celulele normale neafectate, determinând celulele gliomului să sufere apoptoză (moarte celulară programată).

Raportat la reuniunea ASCO din 2005 (122) a fost un studiu clinic care a evaluat rezultatul utilizării sale cu 27 de pacienți cu gliome de grad înalt (distribuția GBM față de tumorile de grad 3 nu a fost raportată în rezumat și nici istoricul clinic al pacientii).

Clorimipramină a fost adăugată la tratamentul lor convențional cu doze de la 25 mg pe zi crescând la 150 mg pe zi. Supraviețuirea mediană a fost de 27 de luni; 20 din cei 27 de pacienți au prezentat regresii tumorale parțiale. Acesta pare a fi un tratament nou promițător, deși este în mod clar necesară testarea suplimentară cu raportare mai detaliată a rezultatelor. Un aspect interesant asupra clorimipraminei este că cercetările de laborator au arătat că potențiază puternic toxicitatea gleevec pentru celulele gliom (123).

Dicloracetat (DCA)

Acest compus chimic simplu a fost folosit pentru tratamentul acidozei lactice din copilărie, o tulburare a mitocondriilor care controlează producția de energie a celulei. Utilizarea sa ca tratament pentru cancer se bazează pe Efectul Warburg, constatarea că celulele canceroase sunt mult mai susceptibile de a utiliza metabolismul anaerob, un proces foarte ineficient, chiar și în prezența unui oxigen suficient. DCA afectează membrana mitocondriilor, inhibând astfel metabolismul anaerob, ceea ce are ca rezultat schimbări în micromediul celulei care pot cauza moartea celulelor canceroase.

Deoarece DCA este o substanță chimică simplă, poate fi fabricat cu ușurință, ceea ce a cauzat rapoarte experimentale timpurii despre eficacitatea sa împotriva cancerului pentru a motiva mulți pacienți cu cancer.

să o ia singuri. Doar recent a existat un raport dintr-un studiu clinic care pare să coroboreze rezultatele anterioare de laborator (124). Un grup din Alberta, Canada a raportat rezultatele pentru cinci pacienți GBM, trei cu tumori recurente chiar și după mai multe forme de terapie și doi care au fost nou diagnosticați, care au primit DCA în combinație cu protocolul standard de temozolomidă. Unul dintre cei trei pacienți cu tumori recurente a murit după trei luni, din cauza edemului masiv de la tumora sa foarte mare prezenta înainte de tratamentul DCA. Toți ceilalți erau în viață în perioada de urmărire de 18 luni de la începutul terapiei. Pacienții au fost tratați cu o doză inițială orală de 12,5 mg/kg de două ori pe zi, crescută la 25 mg/kg de două ori pe zi. Singura toxicitate semnificativă aparentă a fost neuropatia periferică, care a fost reversibilă. Dozele de 6,25 mg/kg de două ori pe zi nu au produs neuropatie. Autorii au observat că concentrația serică a necesitat 2-3 luni pentru a atinge concentrațiile terapeutice. O descoperire recentă notabilă de laborator, folosind celule GBM implantate într-un model de xenogrefă de șoarece, a arătat o sinergie dramatică între DCA și Avastin cu o rațiune coerentă a motivului pentru care ar trebui să apară o astfel de sinergie (125).

Disulfiram (Antabuse)

Acest vechi medicament a fost folosit de zeci de ani în scopul prevenirii consumului de alcool. Multe cercetări din Germania au arătat că are și câteva proprietăți anticancerigene. În ceea ce privește tratamentul GBM, unul dintre mecanismele acestuia este blocarea pompelor de glicoproteine care extrudă agenții de chimioterapie din corpul celular înainte ca aceștia să fi avut șansa de a fi eficienți. De asemenea, inhibă enzima MGMT care permite celulei să repare daunele cauzate de tratament înainte ca celula să sufere apoptoză (moartea celulară programată) și activitatea metaloproteinazei, care este un mecanism primar prin care celulele GBM invadează țesutul adiacent. Poate cel mai important, inhibă și creșterea celulelor stem, despre care se crede că sunt sursa majoră a eșecurilor tratamentului. Când nu se consumă alcool, are toxicitate minimă. Există, de asemenea, dovezi că efectele sale anticancerigene sunt potențate de utilizarea concomitentă a gluconatului de cupru, un supliment alimentar comun.

Disulfiram este în prezent testat într-un studiu de farmacodinamică de fază I la Universitatea Washington, St. Louis, Missouri. Acest studiu constă din două brațe: într-un braț, pacienților li se administrează una dintre cele două doze de disulfiram (500 mg sau 1000 mg) zilnic, începând cu ciclurile lunare de temozolomidă; în al doilea braț se administrează 6 mg gluconat de cupru în asociere cu disulfiram plus temozolomidă. Rezultatele pentru primul braț (disulfiram și temozolomidă fără cupru) au fost publicate în Journal of Neuro-Oncology la începutul anului 2016 (332). Au fost evaluați 12 pacienți: șapte cu o doză de 500 mg disulfiram pe zi și cinci pacienți cu 1000 mg pe zi. Doi din șapte pacienți din cohorta de 500 mg au întrerupt disulfiram după 55 și 80 de zile din cauza delirului și a neuropatiei motorii periferice. Doi din cinci pacienți din cohorta de 1000 mg pe zi au suferit de delir de gradul 3 după 15 zile de tratament cu disulfiram, iar doza maximă tolerată de

disulfiram în combinație cu temozolomidă adjuvant a fost determinată ca 500 mg pe zi. Obiectivul farmacodinamic al studiului a fost inhibarea proteazomului și scăderi minore ale activității proteazomului au fost detectate în sângele total al pacienților în săptămâna 4 (inhibare medie de 5% pentru doza de 500 mg și inhibare medie de 11% pentru doza de 1000 mg). La momentul analizei, 9 din cei 12 pacienți prezentau progresia bolii. Rezultatele pentru brațul studiului care a primit gluconat de cupru în plus față de disulfiram nu au fost încă raportate.

Keppra (levetiracetam)

Keppra (levetiracetam) a fost aprobat de FDA în 1999 ca un medicament anti-convulsii, iar de atunci medicamentul a devenit poate cel mai frecvent prescris agent pentru prevenirea convulsiilor la pacienții cu tumori cerebrale. Studiile de laborator au arătat că Keppra poate inhiba activitatea enzimei de reparare a ADN-ului MGMT și poate sensibiliza celulele de glioblastom la chimioterapia cu temozolomidă (206). Mai mult, studiile retrospective la pacienții cu glioblastom nou diagnosticați arată că utilizarea Keppra în timpul chimioterapiei poate duce la o supraviețuire globală și fără progresie crescută semnificativ. Într-un astfel de studiu efectuat de cercetători coreeni (323), 58 de pacienți cu glioblastom care au primit Keppra timp de cel puțin trei luni în timpul chimioterapiei cu temozolomidă au fost comparați cu 45 de pacienți care au primit tratamente standard fără utilizarea prelungită a Keppra. Pacienții care au primit Keppra în timpul chimioterapiei au avut o supraviețuire mediană fără progresie de 9,4 luni față de 6,7 luni în grupul care nu a luat Keppra, o diferență foarte semnificativă (HR=0,42, p=0,004 în analiza multivariată). De asemenea, supraviețuirea globală a fost extinsă și la pacienții cărora li sa administrat Keppra: SG mediană a fost de 25,7 luni față de 16,7 luni la pacienții care nu au luat Keppra (HR=0,31, p=<0,001). Rămâne de stabilit dacă avantajul aparent de supraviețuire pentru pacienții care iau Keppra în timpul chimioterapiei standard este limitat la pacienții cu statut MGMT nemetilat.

Metadonă

O lucrare publicată în 2014 de Claudia Friesen et al. de la Universitatea din Ulm, Germania a arătat un efect chemosensibilizant al metadonei asupra celulelor gliomului in vitro și într-un model de șoarece de gliom subcutanat (365). Această lucrare s-a bazat pe lucrările preclinice anterioare privind utilizarea metadonei plus doxorubicină în modelele de leucemie limfoblastică acută. În aceste lucrări, stimularea cu metadonă a receptorilor mu-opioizi exprimați pe celulele canceroase a condus la blocarea adenilciclazei și, în consecință, la reglarea în jos a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP). Deoarece cAMP are efecte protectoare împotriva apoptozei, rezultatul general a fost o scădere a expresiei proteinelor anti-apoptotice și a crescut foarte mult apoptoza atunci când metadona a fost aplicată în combinație cu doxorubicină, un agent chimioterapeutic. În publicația anterioară (366), combinația de metadonă cu doxorubicină a condus la o reducere semnificativă a volumului tumorii ALL la șoareci.

În studiul cu gliom, metadona singură a dus la o rată de creștere a tumorii ușor redusă la șoareci, dar, în mod inexplicabil, metadona nu a fost combinată cu chimioterapia în acest experiment pe șoareci.

Metadona este un medicament opioid indicat pentru gestionarea durerii severe și ca terapie de înlocuire a dependenței de heroină sau de alte medicamente asemănătoare morfinei. Din cauza potențialului de dependență și abuz, metadona este o substanță controlată din Lista II în SUA. În majoritatea țărilor, metadona este utilizată cel mai frecvent sub formă de amestec racemic, ceea ce înseamnă că conține enantiomerii (R) și (S)- ai moleculei în proporție egală. Aceste două forme de metadonă sunt cunoscute și ca levometadonă și dextrometadonă și sunt imagini în oglindă una ale celeilalte. Metadona racemică se numește deci (R,S)-metadonă sau D,L-metadonă (pentru dextro- și levometadonă). Utilizarea (R)-metadonei pentru dependența de heroină a devenit obișnuită în Germania, deși nu a fost aprobată în Statele Unite.

Deși numai enantiomerul (R) are activitate de agonist al receptorilor opioizi, forma racemică care conține ambii enantiomeri în proporție egală este preferată de autorii studiilor privind cancerul deoarece „Acest efect este cel mai pronunțat cu D,L-metadonă, deoarece D-metadonă se stabilizează. receptorii opioizi și astfel facilitează mai multă legarea L-metadonei.”

Mai mult, s-a demonstrat de asemenea că enantiomerul (S), dextrometadonă, are activitate inhibitoare împotriva receptorilor de glutamat NMDA, care sunt implicați în activitatea convulsivă.

În 2017 a fost publicat un studiu retrospectiv de siguranță și tolerabilitate care a oferit detalii despre 27 de pacienți cu gliom nou diagnosticați și recurenți tratați cu D,L metadonă (367). Dintre aceștia, 12 pacienți cu glioblastom nou diagnosticat au primit metadonă împreună cu regimul Stupp standard de îngrijire. Doza a fost începută cu 5 picături de două ori pe zi (un total de 5 mg pe zi) și crescută treptat până la o doză finală de 15-35 mg pe zi (adică maximum 35 de picături de două ori pe zi).

În timpul perioadei de creștere a dozei, aproape jumătate dintre pacienți au prezentat reacții adverse, cele mai frecvente fiind greața. Efectele secundare s-au rezolvat în majoritatea cazurilor după o lună de terapie cu metadonă. În trei cazuri, constipația (constipația), un efect secundar bine-cunoscut al terapiei cu opioide, a fost o problemă după săptămâna 4.

Cei 12 pacienți cu GBM nou diagnosticat cărora li sa administrat metadonă în combinație cu tratamente standard au fost luați în considerare într-o analiză de eficacitate. Supraviețuirea fără progresie la 6 luni pentru acest grup a fost de 91%. Aceste rezultate par a fi o îmbunătățire față de controalele istorice, deși va fi necesară o urmărire mai lungă pentru a determina cu adevărat o eficacitate îmbunătățită cu metadonă.

În plus față de acest studiu de siguranță și tolerabilitate cu rezultate foarte preliminare de eficacitate sunt rapoartele unor răspunsuri tumorale impresionante la pacienții cu cancer refractar cu combinații de chimioterapie plus metadonă, așa cum se menționează în articolele pe această [temă](#) (aici și [aici](#)).

Inhibitori ai pompei de protoni

Celulele canceroase de toate soiurile se dezvoltă într-un mediu acid. De asemenea, produc cantități mari de acid lactic datorită dependenței lor de metabolismul anaerob. Pompele de protoni sunt implicate critic în extrudarea acidului intracelular în micromediul extracelular. Inhibitorii pompei de protoni, care au fost dezvoltati pentru arsurile la stomac din cauza excesului de acid gastric, pot perturba această extrudare și, prin urmare, pot suprima creșterea tumorii. O varietate de dovezi recente indică faptul că pretratarea celulelor canceroase cu IPP face ca celulele să devină mult mai sensibile la medicamentele citotoxice (19) și, de asemenea, la DCA (126).

Important este că efectul apare numai atunci când PPI este început înainte de tratament, deoarece este nevoie de 1-3 zile pentru a suprima complet pompa de protoni. Dovezile pentru beneficiul clinic al IPP (in vivo) provin dintr-un studiu efectuat pe câini și pisici de companie cu diferite tipuri de cancer. Treizeci și patru de pisici și câini cărora li sa administrat lansoprazol (Prevacid) înainte de chimioterapia lor normală au fost comparați cu 17 câini și pisici care au primit numai chimioterapie (127). Douăzeci și trei dintre pacienții cărora li sa administrat IPP au avut un răspuns complet sau parțial, iar restul au avut o boală stabilă și o îmbunătățire a calității vieții. Dintre pacienții care au primit doar chimioterapie, doar 3 (17%) au avut un răspuns parțial (de scurtă durată), iar restul au murit din cauza bolii progresive în decurs de două luni.

Eficacitatea clinică a inhibitorilor pompei de protoni pentru pacienții umani este susținută de un studiu chinezesc al cancerului de sân metastatic (128) care a comparat chimioterapia convențională singură cu chimioterapia în combinație cu 100 mg nexium de două ori pe zi sau în combinație cu 80 mg nexium de două ori pe zi. Valorile mediane ale PFS au fost de 7,5 luni pentru cei care au primit numai chimioterapie, 9,5 luni pentru cei cu doza de 100 mg și 10,9 luni pentru doza de 80 mg. Valoarea mai mare a PFS cu doza mai mică de nexium sugerează că și dozele mai mici ar putea fi, de asemenea, eficiente.

Tamoxifen

Acest medicament este bine cunoscut pentru utilizarea sa în tratamentul cancerului de sân. Modul său de acțiune este de a concura cu estrogenul pentru atașarea la receptorii de estrogeni ai celulelor mamare, reducând astfel capacitatea estrogenului de a servi ca factor de creștere pentru carcinogeneză. Acest mod de acțiune are puțin de-a face cu capacitatea tamoxifenului de a servi ca agent terapeutic pentru gliome. Efectele asupra gliomului se datorează, în schimb, faptului că tamoxifenul este un inhibitor al activității protein kinazei C - o enzimă intracelulară care este implicată în proliferarea celulelor gliomului. Acum se știe că protein kinaza C joacă un rol semnificativ în stimularea angiogenezei. Pentru a obține inhibarea activității PKC și, astfel, încetini sau opri creșterea celulelor canceroase, sunt utilizate doze foarte mari de tamoxifen, spre deosebire de utilizarea sa pentru cancerul de sân. The

doza tipică pentru cancerul de sân este de 10-20 mg pe zi, în timp ce pentru gliome doza utilizată a variat între 160-240 mg pe zi. Această doză mare este potențial problematică și are într-adevăr efecte secundare. Cel mai important este un risc crescut de cheaguri de sânge. Pentru femei, există și o creștere a riscului de cancer uterin, iar pentru bărbați, impotența și pierderea libidoului sunt probleme frecvente. Creșterea în greutate este un alt efect secundar semnificativ. În general, totuși, astfel de efecte secundare sunt ușoare în comparație cu chimioterapia tradițională.

Un studiu clinic de fază II (102) care evaluează efectele tamoxifenului pentru pacienții cu gliome recurente a produs regresia tumorii la 25% dintre pacienți și stabilizarea creșterii tumorii pentru încă 20% dintre pacienți. Procentul de pacienți cu răspunsuri la tratament a fost mai mare cu astrocitoame de gradul III decât pentru pacienții cu GBM. Durata mediană de supraviețuire de la inițierea tratamentului cu tamoxifen a fost de 16 luni pentru tumorile de gradul III și 7,2 luni pentru glioblastoame. Poate că acesta pare a fi un beneficiu minim (timpul de supraviețuire pentru glioblastoamele recurente variază de obicei între 3-7 luni când se utilizează chimioterapie de linia a doua), dar trebuie remarcat, de asemenea, că un procent dintre cei care au avut fie regresie, fie stabilizare au avut timpi de supraviețuire mai mari. de doi ani. Astfel, pentru acei „respondenți” tamoxifenul a produs un beneficiu major.

Tamoxifenul a fost studiat ca agent unic, în combinație cu radiații, într-un studiu clinic cu 77 GBM nou diagnosticați la o doză de 80 mg/m². (103). Supraviețuirea medie a fost de 11,3 luni, nu în mod semnificativ mai bună decât studiile efectuate numai cu radiații. Aici supraviețuirea pe termen lung nu a fost evidentă, deoarece doar 9% dintre pacienți au trăit mai mult de doi ani.

Tamoxifenul a fost folosit și în combinație cu chimioterapia tradițională, deoarece în principiu ar trebui să reducă nivelul de chimiorezistență pe lângă faptul că are propriile efecte directe asupra creșterii tumorii. Un studiu clinic european a combinat tamoxifenul cu carboplatină ca tratament inițial după radiații (104). Dozele de tamoxifen au variat între 40 și 120 mg/zi, toate fiind mai mici decât cele utilizate atunci când tamoxifenul a fost utilizat singur (160-240 mg/zi). Combinate la toate dozele, ratele de supraviețuire la 12 luni și la 24 de luni au fost de 52 și, respectiv, 32%. Pentru pacienții cărora li s-a administrat cea mai mare doză de tamoxifen, rata de supraviețuire la 12 luni a fost de 78%. În comparație, un set de subiecți care au primit carboplatin singur după radiații au avut rate de supraviețuire la 12 și 24 de luni de 30% și 0%. Cu toate acestea, un al doilea studiu similar care a combinat tamoxifen cu carboplatin (105) a raportat un timp mediu de supraviețuire de numai 55 de săptămâni, care a fost doar puțin superior față de controalele istorice care au utilizat numai carboplatin (48 de săptămâni). Cu toate acestea, ultimul studiu a remarcat că o minoritate de pacienți au avut timpi de supraviețuire neobișnuit de lungi, ceea ce nu s-a reflectat în timpul mediu de supraviețuire. Combinația de carboplatină și tamoxifen a fost, de asemenea, studiată la pacienții cu tumori recurente. Aici timpul mediu de supraviețuire a fost de 14 luni, dar doar 6 luni pentru subgrupul de 16 pacienți cu GBM (106).

Tamoxifenul cu o doză de 240 mg/zi a fost, de asemenea, studiat în combinație cu BCNU ca tratament inițial după radiații (107). Timpul mediu de supraviețuire a fost de 69 de săptămâni,

În timp ce ratele de supraviețuire la 1 an, 2 ani și 3 ani sunt de 65%, 45% și, respectiv, 24%. Trebuie remarcat faptul că, în timp ce rata de supraviețuire la 1 an și timpul mediu de supraviețuire sunt doar marginal mai mari decât cele obținute numai cu BCNU, timpii de supraviețuire de 2 și 3 ani sunt substanțial mai mari. Rețineți, totuși, că aceste cifre se bazează pe un număr mic de pacienți (N=23). Acest beneficiu în ceea ce privește numărul de supraviețuitori pe termen lung reflectă din nou faptul că tamoxifenul este eficient doar pentru o minoritate de pacienți, dar pentru aceștia beneficiile sale pot fi foarte substanțiale. Faptul că doar o minoritate de pacienți beneficiază de tamoxifen este relevant pentru rezultatele negative ale unui studiu de fază III efectuat în Franța (108). Pacienții au primit BCNU singur sau BCNU în combinație cu 40-100 mg/zi de tamoxifen (rețineți că aceste doze sunt substanțial sub cele utilizate în celelalte studii). Nu s-a constatat o creștere a timpului mediu de supraviețuire, în timp ce adăugarea de tamoxifen a crescut semnificativ frecvența cheagurilor de sânge grave.

Mai multe studii clinice au studiat tamoxifenul în asociere cu Temodar. Într-un raport preliminar cu detalii incomplete (109), tratamentul combinat, prezentat ca tratament inițial după radiația standard, a avut ca rezultat ca toți pacienții să fie în viață la 12 luni de la diagnostic. Mai multe detalii sunt în mod clar necesare, dar rezultatele descrise sunt neobișnuit de promițătoare. Cu toate acestea, un al doilea studiu publicat care a combinat Temodar și tamoxifen (110) a produs rezultate deosebit de negative și, de fapt, a fost încheiat devreme din cauza ratei scăzute de răspuns și a frecvenței toxicității. Cu toate acestea, această toxicitate a rezultat cel mai probabil din programul zilnic de TMZ utilizat, care a implicat o doză aparent prea mare pentru pacienții care au fost pretratați intens. O caracteristică importantă a tamoxifenului este că toxicitatea sa pentru celulele gliomului se datorează în principal primului său metabolit, care durează 2-8 săptămâni pentru a atinge nivelurile asimptotice. Astfel, utilizarea pe termen scurt, chiar și cu doze mari, nu este probabil să fie eficientă.

Un al treilea studiu (111) care a combinat tamoxifen cu protocolul standard Stupp (N=17) a folosit o doză de 100 mg/m² și a raportat o supraviețuire medie de 17 luni și o supraviețuire la 2 ani de 35%, puțin mai bună decât numai protocolul Stupp.

Cel mai recent raport (112) privind utilizarea combinației de tamoxifen cu temozolomidă a fost cu tumori recurente (N=32) și a folosit un program alternativ de săptămână de temozolomidă. Pacienții au primit anterior temozolomidă conform programului obișnuit. După începerea noului program combinat cu tamoxifen, timpul mediu până la progresia tumorii a fost de 7 luni și timpul mediu de supraviețuire a fost de 17,5 luni, neobișnuit de mare pentru tumorile recurente. Doza de tamoxifen a fost de 80 mg/mp. metru. În plus, autorii nu au raportat nicio diferență de rezultat în funcție de statusul MGMT al tumorilor.

O evoluție importantă în ceea ce privește tamoxifenul a fost raportul (113) conform căruia ar putea fi posibil să se prevadă care pacienți vor fi printre minoritatea care beneficiază de tamoxifen. Acest studiu canadian a comparat pacienții care au răspuns la tamoxifen cu cei care nu au răspuns și a raportat că există o diferență sistematică a metaboliților din tamoxifen. Acest lucru poate permite o decizie foarte devreme în timpul tratamentului cu privire la dacă

tamoxifen merită continuat.

Eficacitatea tamoxifenului poate fi crescută prin suprimarea funcției tiroidiene (114). Hormonii tiroidieni mențin nivelul factorului de creștere asemănător insulinei (IGF), despre care se știe acum că joacă un rol important în cauzarea rezistenței la mai multe tipuri diferite de tratamente pentru cancer. Unsprezece din 22 de pacienți cu tumori recurente au devenit hipotiroidieni ca urmare a unui tratament medicamentos. Timpul lor mediu de supraviețuire a fost de 10,1 luni, față de 3,1 luni pentru pacienții a căror funcție tiroidiană nu a fost suprimată în mod eficient. Cu toate acestea, nu sunt disponibile informații despre modul în care suprimarea tiroidiană afectează timpul de supraviețuire, indiferent dacă este utilizat tamoxifenul.

Talidomidă

Acest medicament a devenit infam în anii 1950 și 1960, deoarece a produs un număr mare de defecte congenitale care implică membre anormale sau complet lipsă. Acum se crede că acest lucru s-a datorat efectelor sale asupra inhibării noilor vase de sânge, deoarece mugurii membrelor sunt dependenți în special de creșterea noilor vase de sânge pentru dezvoltarea normală. Talidomida a fost aprobată inițial de FDA pentru tratamentul leprei, dar acum este aprobată și pentru mielomul multiplu. De asemenea, are mai multe utilizări comune off-label, inclusiv melanomul, sarcomul Kaposi și cancerul de prostată. Din păcate, este necesară o cantitate considerabilă de documente, atât din partea farmacistului, cât și a medicului prescriptor, așa că obținerea acestora pentru utilizări off-label nu este la fel de simplă ca să-ți scrie medicului o rețetă. Aceste restricții birocratice au fost impuse în ciuda faptului că majoritatea potențialilor consumatori de droguri, bărbați și femei care au trecut de vârsta menopauzei, nu sunt afectați de potențialul teratologic al medicamentului.

Utilitatea talidomidei ca tratament pentru cancer provine din faptul că este primul medicament anti-angiogenic care a fost aprobat de FDA, deși acum se crede că are și alte mecanisme de acțiune. Efectele secundare majore sunt somnolența (talidomida a fost introdusă inițial în scopuri sedative), constipație și neuropatie cu utilizare pe termen lung.

Cele mai bune rezultate folosind talidomida ca agent unic provin dintr-un mic studiu efectuat în Elveția (91). Nouăsprezece pacienți cu glioblastom au primit 200 mg/zi de talidomidă, începând după radiație, crescând la 600 mg/zi dacă a fost tolerat. Doza medie efectivă utilizată a fost de 200 mg/zi. Durata mediană de supraviețuire a fost de 63 de săptămâni (14,5 luni). Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 17 săptămâni (3,9 luni). Unii pacienți au suferit o intervenție chirurgicală pentru tumori recurente, așa că este dificil de știut cât de mult din timpul de supraviețuire sa datorat intervenție chirurgicală suplimentară. Același studiu a raportat, de asemenea, rezultatele a 25 de pacienți care au primit același regim de talidomidă, dar în combinație cu temozolomidă. Aici timpul median de supraviețuire a fost de 103 săptămâni (23,7 luni), iar supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 36 de săptămâni (8,3 luni).

Un studiu ulterior a produs o estimare mai conservatoare a beneficiilor combinației Temodar + talidomidă. Spre deosebire de timpul mediu de supraviețuire de 103 săptămâni din studiul clinic descris recent, acest al doilea studiu folosind combinația Temodar + talidomidă cu pacienți nou diagnosticați a produs un timp mediu de supraviețuire de 73 de săptămâni (16,8 luni), marginal mai bun decât cele 61 de săptămâni. din tratamentul acum standard al Temodarului singur (92). Două diferențe în protocoalele lor sunt evidente: în primul rând, ultimul studiu a folosit Temodar și talidomidă în timpul radiației, care a fost apoi continuată după ce radiația a fost terminată; studiul anterior a început Temodarul și talidomida numai după ce tratamentul standard cu radiații a fost finalizat. În al doilea rând, doza de talidomidă a fost considerabil mai mică în studiul anterior. Această ultimă diferență este interesantă deoarece studiile clinice care utilizează talidomida ca agent unic par să aibă rezultate mai bune cu doze mai mici de medicament. Este posibil, dar nu dovedit, ca curba doză-efect pentru talidomidă să fie nemonotonă, așa cum pare să fie pentru alți agenți care au angiogeneza ca țintă. Cu toate acestea, diferența cea mai probabilă a rezultatelor pentru cele două studii este că studiul anterior a inclus mulți pacienți care au avut re-operații pentru tumorile lor atunci când au recidivat, în timp ce nu se menționează re-operații în ultimul studiu.

Un studiu ulterior nu a reușit să găsească o îmbunătățire a rezultatului prin adăugarea de talidomidă. (92). Când combinația temodar + talidomidă a fost utilizată la pacienți cu GBM recurent (93), PFS-6 a fost de 24%. În timp ce rapoartele privind eficacitatea talidomidei au fost inconsecvente, greutatea dovezilor sugerează că se adaugă la eficacitatea tratamentului, deși probabil nu o cantitate mare.

O excepție majoră de la generalizarea că talidomida are beneficii limitate vine dintr-un studiu austriac (317) în care beneficiile aparente de supraviețuire au fost limitate la pacienții cu GBM „secundar”, adică cei care au evoluat din tumori inițial de grad inferior.

Douăzeci și trei de pacienți ale căror tumori au avansat atât după radiații, cât și după chimioterapie au primit 100 mg de talidomidă pe noapte, parțial pentru a-și ajuta somnul.

Timpul mediu de supraviețuire după începerea talidomidei a fost de 18 luni, substanțial mai lung decât cel obținut în mod obișnuit cu GBM recurent. Trebuie remarcat faptul că doza de 100 mg este mult mai mică decât studiile în care talidomida a avut beneficii limitate.

Valganciclovir (Valcyte)

Din 2002, Charles Cobbs și alții au demonstrat rolul citomegalovirusului uman în promovarea progresiei tumorilor glioblastomului, dintre care majoritatea sunt pozitive pentru proteinele CMV. Acest lucru a condus la presupunerea că tratamentul tumorilor cerebrale cu medicamente anti-CMV, cum ar fi valganciclovir (Valcyte) ar putea avea beneficii terapeutice. Un mic studiu clinic folosind această abordare a fost efectuat la Institutul Karolinska din Suedia. Patruzeci și doi de pacienți au fost repartizați aleatoriu la Stupp standard

protocol versus protocolul Stupp combinat cu Valcyte (173). Deși au existat unele diferențe în ceea ce privește volumul tumorii, acestea nu au atins semnificație statistică și nici durata medie de supraviețuire (17,9 vs. 17,4 luni). Cu toate acestea, designul studiului a permis pacienților să primească Valcyte atunci când tumorile lor au progresat sau după șase luni, confundând astfel determinanții rezultatului.

În consecință, autorii au făcut o analiză post-hoc a pacienților care au utilizat Valcyte de cel puțin șase luni. Pentru acești pacienți, supraviețuirea mediană a fost de 24 de luni și supraviețuirea la 4 ani de 27%. Un raport ulterior a analizat pacienții din studiu cu expunere de șase luni la Valcyte, împreună cu alții care au primit tratament în afara studiului (174). Pentru acești pacienți, supraviețuirea la 2 ani a fost de 70%, iar supraviețuirea mediană a fost de 30 de luni.

Beneficiile Valcyte par parțial dependente de gradul de infecție cu CMV (175). Pentru pacienții cu infecție de grad scăzut, supraviețuirea mediană a fost de 33 de luni, în timp ce cei cu infecție de grad înalt au avut o supraviețuire mediană de 14 luni.

Analiza retrospectivă descrisă mai sus a generat o mare controversă, în cea mai mare parte centrată în jurul prejudecății încorporate inerente unei astfel de analize dependente de timp (numită din punct de vedere tehnic „prejudecată de timp nemuritoare”). Vor fi necesare studii corect concepute pentru a dovedi eficacitatea Valcyte pentru glioblastom. Între timp, mulți pacienți impresionați de rezultatele analizei retrospective au inclus Valcyte în schemele lor de tratament, cu sau fără binecuvântarea medicului oncolog.

Acid valproic / valproat de sodiu (Depakote)

Un medicament antiepileptic comun, acidul valproic (denumirea comercială Depakote), este un inhibitor al histon deacetilazei (discutat în secțiunea despre epigenetică). De asemenea, are avantajul de a nu induce enzime hepatice care reduc concentrația agenților de chimioterapie în ser, ceea ce apare atunci când se utilizează multe alte medicamente antiepileptice (de fapt, acidul valproic poate crește concentrația de chimioterapie, astfel încât dozele standard trebuie să fi monitorizat pentru toxicitate).

Date retrospective

Faptul că utilizarea sa, mai degrabă decât alte medicamente antiepileptice, ar putea îmbunătăți rezultatul clinic este susținut de un studiu clinic retrospectiv care compară anticonvulsivantele inductoare de enzime cu acidul valproic. Supraviețuirea mediană pentru cei dintâi (n=43) a fost de 11 luni, în timp ce supraviețuirea mediană pentru cei cărora li s-a administrat antiepileptice non-inductoare de enzime (n=37) a fost de 14 luni (203). Acidul valproic a fost principalul medicament antiepileptic utilizat în acest ultim grup (85%). Rezultate similare au fost obținute într-o analiză post-hoc a studiului Stupp care a arătat definitiv eficacitatea temozolomidei (204). Pentru pacienții care primesc combinat

temozolomidă + protocolul de radiații, supraviețuirea mediană a fost de 14 luni pentru cei care nu folosesc medicamente anticonvulsivante, 14,4 luni pentru cei care folosesc un alt medicament decât acidul valproic și 17,4 luni pentru cei care folosesc acid valproic. Un model similar a avut loc pentru rata de supraviețuire la 2 ani: 25%, 26% și 30,6%.

Un studiu retrospectiv din setul de date Sloan-Kettering a produs un rezultat similar. Pacienții care au utilizat acid valproic au avut o supraviețuire medie de 16,9 luni față de 13,6 luni pentru cei care au utilizat alte medicamente anticonvulsivante. Când analiza a fost limitată la pacienții care au primit acid valproic în timpul radiațiilor, supraviețuirea mediană corespunzătoare a fost de 23,9 luni față de 15,2 luni (318).

Deși rezultatele de mai sus susțin utilizarea acidului valproic datorită capacității sale de a inhiba HDAC, un studiu coreean recent a comparat direct 38 de pacienți înrolați prospectiv pentru a primi Keppra cu 42 de pacienți care au luat acid valproic ca grup de control. Intervalul median fără progresie a fost de 9,3 luni pentru Keppra față de 6,5 luni pentru acidul valproic. Supraviețuirea globală a fost de 26 de luni față de 16 luni (205). Acest rezumat nu include detalii complete despre dozarea sau programarea medicamentelor și este posibil ca acidul valproic să fie mai eficient ca adjuvant în timpul fazei de iradiere a tratamentului, în timp ce Keppra poate fi mai eficient în timpul ciclurilor lunare de temozolomidă, în special pentru acele tumori cu nemetilare. MGMT. Consultați secțiunea Keppra (levetiracetam) din acest capitol (mai sus), pentru o discuție despre Keppra ca chimiosensibilizant în terapia glioblastomului.

Date prospective

Cele mai impresionante rezultate cu acid valproic au fost raportate de centrul de tumori cerebrale de la Institutul Național al Cancerului la întâlnirea SNO din 2014. Într-un studiu prospectiv pe 37 de pacienți nou diagnosticați, acidul valproic în doză de 25 mg/kg pe zi a fost utilizat în timpul celor șase săptămâni de chimioradiere combinată. Supraviețuirea mediană a fost foarte impresionantă de 29,6 luni, iar PFS mediană a fost de 10,5 luni. Studiul a fost publicat integral în iulie 2015 (319).

Dezbatere continuă

În 2016, a fost efectuată o analiză retrospectivă foarte mare (337) bazată pe date din patru studii clinice randomizate mari, cu intenția de a fundamenta necesitatea unui studiu de fază 3 cu acid valproic ca adaos la standardul de îngrijire pentru glioblastom.

Acest set de date combinat a fost extras din brațele de control ale studiilor AVAglio și RTOG0825 și din ambele brațe ale studiilor clinice CENTRIC și CORE care au testat cilengitide în combinație cu standardul de îngrijire. Această cohortă totală de validare a constat din 1582 de pacienți. În prima analiză a acestei cohorte mari de validare, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) sau supraviețuirea globală (SG) între utilizatorii (fie singuri, fie în combinație cu alte medicamente antiepileptice) și neutilizatorii de acid valproic. la intrarea în studiu.

Într-o analiză ulterioară, tendința de îmbunătățire a PFS și OS la utilizatorii de acid valproic ca monoterapie antiepileptică (față de cei care nu au primit nicio terapie antiepileptică sau cei care au primit doar medicamente antiepileptice inductoare de enzime) s-a pierdut la ajustarea pentru alt prognostic. factori. Când analiza s-a concentrat pe acei pacienți cărora li s-a administrat acid valproic atât la momentul intrării în studiu înainte de radiochimioterapie, cât și la momentul primei vizite de urmărire după radiochimioterapie, nu a existat nicio diferență semnificativă în PFS sau OS față de pacienții care au primit. nici un medicament antiepileptic în ambele momente. Această ultimă analiză nu a inclus pacienții din studiul RTOG 0825 din lipsă de date.

Analize similare nu au găsit niciun avantaj pentru PFS sau OS pentru pacienții care au utilizat levetiracetam (Keppra) la momentul inițial și nici pentru pacienții care au utilizat levetiracetam atât la intrarea în studiu, cât și la prima vizită de urmărire după radiochimioterapie (față de pacienții care nu utilizau niciun medicament antiepileptic). în ambele momente de timp). Cu toate acestea, deoarece unul dintre mecanismele principale propuse pentru un beneficiu de supraviețuire al levetiracetamului este inhibarea MGMT, s-ar putea argumenta că utilizarea susținută a acestui medicament în timpul ciclurilor lunare adjuvante de temozolomidă este perioada de timp de cea mai mare îngrijorare, mai degrabă decât momentele de timp. imediat înainte sau după chimioradierea.

În special, autorul corespondent al acestui studiu este Michael Weller, care a fost și primul autor al analizei retrospective din 2011 care a găsit un avantaj de supraviețuire al acidului valproic pe baza datelor din studiul pivot EORTC-NCIC din 2005. Spre deosebire de acel studiu anterior, constatările negative din studiul de față îi conduc pe autori la concluzia că, chiar dacă un avantaj de supraviețuire al acidului valproic ar putea fi dovedit printr-un studiu prospectiv randomizat de fază III, avantajul este probabil să fie atât de mic încât un eșantion ar fi necesar un număr de 5000 de pacienți pentru a confirma acest lucru. Autorii admit, de asemenea, că o limitare majoră a studiului este că pacienții au fost grupați în categorii de consum de medicamente antiepileptice pe baza utilizării la momentul unic de intrare în studiu (și la un al doilea moment după radiochimioterapie pentru un subset de pacienți) și, de asemenea, că dozele ambelor medicamente (acid valproic și levetiracetam) și durata expunerii ar fi variat semnificativ între pacienți.

Ca răspuns la criticii acestui studiu (338), autorii recunosc din nou că slăbiciunea majoră a studiului lor este „lipsa datelor solide privind doza și durata expunerii la acid valproic”. Ei continuă să scrie că: „Este de imaginat că, pentru un efect benefic în glioblastom, ar fi necesar un tratament precoce și în doze mari cu acid valproic, deși nu există date categorice care să susțină cu adevărat această afirmație. Astfel, susținem că analize precum cele raportate aici nu sunt potrivite pentru a exclude complet un efect al acidului valproic asupra rezultatului, în special pe subseturi minuscule cu caracteristici biologice unice.

Cu toate acestea, datele noastre sunt suficient de robuste pentru a exclude orice efect major al acidului valproic, în special în proporții semnificative de pacienți cu glioblastom”.

În acest context, este interesant de amintit că studiul de fază II cu acid valproic în plus față de radiochimioterapia standard menționată mai sus (319) a folosit doze destul de mari de Depakote (25 mg/kg/zi), și că majoritatea pacienților care folosesc medicamentul pentru convulsii

controlul poate să nu ia medicamentul în doze atât de mari. Deși EORTC Brain Tumor Group și autorii acestui ultim studiu retrospectiv amplu (Happold, Weller, et al.) concluzionează că acidul valproic are un beneficiu de supraviețuire mic, sau chiar deloc, ca terapie antitumorală pentru cohortele neselectate de glioblastom, datele din studiile de fază II. sugerează că doze mai mari de acid valproic (25 mg/kg pe zi) în timpul celor șase săptămâni de radiochimioterapie pot oferi un beneficiu de supraviețuire, deși studiile prospective randomizate rămân de efectuat. Problema poate fi că dozele tipice de acid valproic anti-convulsii nu pot fi suficiente pentru inhibarea consecventă a HDAC. După cum Happold și colab. întrebați, „este acidul valproic cu adevărat cel mai bun inhibitor al histonei deacetilazei de studiat în acest context?”. Noi inhibitori HDAC, cum ar fi panobinostat, sunt studiați în studiile clinice pentru glioblastom și, în timp ce noii inhibitori HDAC pot fi găsiți mai eficienți decât acidul valproic, acesta din urmă are avantajele unui istoric îndelungat de utilizare clinică la pacienții cu gliom și este atât off- brevet și ieftin și, prin urmare, accesibil pentru utilizare off-label.

Un test de 3 medicamente reutilizate plus Temodar

Lista de medicamente de mai sus nu epuizează lista de medicamente mai vechi care au potențialul de a îmbunătăți rezultatul tratamentului atunci când sunt adăugate la tratamentul standard. Problema critică este dacă utilizarea combinațiilor acestor medicamente îmbunătățește de fapt rezultatul în clinică.

Cel mai dezamăgitor rezultat a fost pentru o combinație de tratament care implică Temodar, talidomidă și celebrex pentru pacienții nou diagnosticați (134). Cincizeci de pacienți GBM au primit radioterapie standard, urmată de programul lunar standard de Temodar cu doze mari în combinație cu celebrex și talidomidă. Supraviețuirea mediană de la momentul diagnosticului a fost de 16,1 luni și supraviețuirea la 2 ani a fost de 21%, aparent nu o îmbunătățire față de standardul de aur actual al tratamentului.

Rezultate mai pozitive au fost obținute într-un studiu de fază 1 (135) cu diferite combinații de Temodar, talidomidă, accutane și celebrex. Deși scopul studiului a fost un design factorial al diferitelor combinații cu 2 și 3 căi, nu au fost recrutați suficienți pacienți în diferitele brațe ale studiului pentru a efectua comparațiile planificate la momentul raportului inițial. Patruzeci și doi de pacienți au fost desemnați să primească Temodar singur (cu un program alternativ de săptămână) sau Temodar în combinație cu unul sau mai multe medicamente suplimentare. Din motive neclare, 19 dintre cei 42 de pacienți au primit Temodar în monoterapie și 23 de pacienți au primit o combinație. Din păcate, rezultatele au fost raportate în agregat fără nicio distincție între pacienții care au primit diferite combinații și nici nicio distincție între cei care au primit numai Temodar versus Temodar + terapie suplimentară.

Cu toate acestea, supraviețuirea mediană a fost de 20 de luni și rata de supraviețuire la doi ani a fost de 40%, în ciuda includerii a 12 pacienți care nu au primit niciodată niciuna dintre combinații din cauza progresiei timpurii. Autorii au remarcat, de asemenea, că zece pacienți erau în viață la 4,8 până la 6,9 ani de la intrarea în studiu.

Un raport de urmărire privind faza 2 a acestui studiu, constând din 155, a fost prezentat la reuniunea ASCO din 2012 (136) și publicat integral în *Neuro-Oncology* în septembrie 2014 (acces online în avans) (307). Pacienții au fost randomizați într-unul dintre cele opt brațe, cu aproximativ 20 de pacienți în fiecare braț:

- Temodar singur
- Temodar+izotretinoin (Accutane)
- Temodar+celecoxib
- Temodar+talidomidă
- Temodar+izotretinoin+celecoxib
- Temodar+izotretinoin+talidomidă
- Temodar+celecoxib+talidomidă
- Temodar+izotretinoin+celecoxib+talidomidă

Astfel, pentru fiecare dintre cele trei medicamente suplimentare, au existat patru brațe care au inclus acel medicament și patru brațe care nu includ acel medicament. Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua eficacitatea celor trei medicamente suplimentare prin compararea celor patru brațe care includ un medicament față de cele patru brațe care nu includ acel medicament, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie măsurată din momentul randomizării. Cele patru brațe care au inclus celecoxib au arătat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie în comparație cu cele patru brațe care nu includ celecoxib (raport de risc = 0,8), deși efectul nu a atins o semnificație statistică formală. Cele patru brațe care au inclus izotretinoina și cele patru brațe care au inclus talidomida au avut rezultate mai proaste decât brațele care nu au inclus acești agenți (raporturi de risc de 1,3 și, respectiv, 1,2), deși din nou diferențele nu au atins semnificație statistică formală.

Când fiecare dintre cele 8 brațe de tratament au fost comparate individual, Temodar plus izotretinoină a condus la rezultate semnificativ mai proaste decât Temodar în monoterapie (raporturi de risc de 2 și 2,2 pentru supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală în comparație cu Temodar în monoterapie). Combinația de Temodar+celecoxib a avut un rezultat echivalent cu Temodar în monoterapie (raport de risc = 1). Toate celelalte combinații au avut rezultate inferioare față de Temodar în monoterapie, deși, deoarece numai aproximativ 20 de pacienți au fost incluși în fiecare braț, numai combinația Temodar+izotretinoină a atins semnificație statistică (supraviețuire mai slabă comparativ cu Temodar în monoterapie). Astfel, cu dozele și schemele utilizate în acest studiu, atât izotretinoina, cât și talidomida păreau a fi antagoniste atunci când sunt combinate cu Temodar, efectul antagonist al izotretinoinii asupra eficacității Temodar părând deosebit de semnificativ. Alte rezultate cu talidomida citate mai sus (91-95, 317) susțin că cel puțin cu unii parametri de utilizare, talidomida poate fi eficientă, cu unele indicii că dozele mai mici sunt mai eficiente.

CUSP9 (Subminarea coordonată a căilor de supraviețuire) cu 9 medicamente reutilizate

O lucrare apărută în aprilie 2013 a introdus o abordare „nouă din punct de vedere conceptual” pentru glioblastomul recurent (10). În această lucrare, diferite medicamente reutilizate în plus față de temozolomidă metronomică sunt propuse ca parte a unui cocktail de tratament extins, inclusiv aprepitant (un medicament anti-greață), artesunat (un medicament împotriva malariei), disulfiram (discutat mai sus), sertralină (un medicament anti-greață), depresiv), captopril (un inhibitor ECA utilizat pentru hipertensiune arterială), auranofin (un compus de aur folosit pentru artrită), nelfinavir (un medicament pentru HIV) și ketoconazol (un medicament antifungic). În versiunea actualizată a acestei combinații, numită CUSP9* (306), ritonavirul a fost înlocuit cu nelfinavir, itraconazolul a înlocuit ketoconazolul, gluconat de cupru a fost eliminat și s-a adăugat celecoxib. Toate acestea au dovezi extinse in vitro pentru inhibarea diferitelor procese biochimice care stau la baza creșterii glioblastomului, dar niciunul nu are încă dovezi tradiționale din studiile clinice umane. Cu toate acestea, principalul argument al autorilor articolului este că testele cu agenți individuali de tratament în mod izolat sunt sortite eșecului, deoarece există mai multe căi de creștere care trebuie inhibate simultan.

7. Medicamente și suplimente fără prescripție medicală

Tratamentele discutate mai sus necesită, în general, cooperarea unui medic în prescrierea lor. Cu toate acestea, există o serie de agenți disponibili fără prescripție medicală care au proprietăți anticancer promițătoare și este rezonabil să credem că aceștia pot crește șansele de supraviețuire. Unele dintre acestea cu dovezi clinice susținătoare (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi Prilosec) au fost discutate mai sus. Un conflict frecvent între pacienți și oncologii lor este că pacienții, adesea disperați să găsească agenți de tratament care să le îmbunătățească șansele de supraviețuire, sunt dornici să folosească un astfel de tratament adjuvant, în timp ce oncologii lor se opun, în general, utilizării unor astfel de agenți suplimentari, pe motiv că ar putea interfera cu tratamentul standard. Deși interacțiunile negative sunt posibile, până în prezent au existat foarte puține cazuri documentate.

Având în vedere prognosticul sumbru al diagnosticului de glioblastom, cred că preocupările legate de interferența negativă sunt deplasate și împiedică adjuvanți de tratament potențial utili. Cu toate acestea, este important să se acorde atenție dovezilor care susțin utilizarea oricărui agent specific luat în considerare, deoarece există multe produse pe piață care sunt promovate, susținute doar de mărturii de valabilitate îndoielnică, iar unele au potențial de dăunare.

PSK și alte polizaharide

PSK este abrevierea pentru polizaharid krestin (uneori cunoscut sub numele de krestin),

care este un extract din ciupercă, *Coriolus versicolor*. A devenit o componentă standard a protocoalelor de tratament al cancerului în Japonia (o versiune chineză a aceluiași extract este cunoscută sub numele de PSP) pentru multe tipuri diferite de cancer, bazat pe presupunerea că este un amplificator al sistemului imunitar. Printre efectele asupra sistemului imunitar care au fost identificate se numără producția de gamma-interferon, producția de interleukină-2 și creșterea activității celulelor T. Alte efecte includ inhibarea enzimelor care degradează matricea care stau la baza invaziei tumorale a țesutului adiacent și inhibarea angiogenezei. Au fost efectuate numeroase studii clinice în Japonia, comparând regimurile de chimioterapie cu aceleași regimuri cu PSK adăugată, pentru o varietate de tipuri de cancer diferite, cel mai frecvent cancer de stomac și de colon.

Într-un studiu reprezentativ, cu cancer pulmonar fără celule mici (233), pacienții în stadiul I care au primit PSK (3 g/zi) au avut o rată de supraviețuire la cinci ani de 39%, comparativ cu 22% pentru pacienții care nu au primit PSK. Pentru pacienții în stadiul III, rata de supraviețuire la 5 ani cu PSK a fost de 16% față de doar 5% pentru cei care nu au primit PSK. Ambele diferențe au fost semnificative statistic. O meta-analiză a mai multor studii clinice diferite cu cancer colorectal (peste 1000 de pacienți) care au fost randomizați pentru a primi fie chimioterapia standard, fie chimioterapia standard în combinație cu 3,0 g/zi de PSK a arătat că adăugarea de PSK a crescut atât rata de supraviețuire, și durata supraviețuirii fără boală, cu riscuri relative de 0,71, respectiv 0,72 (234). Rata de supraviețuire fără boală la trei ani a fost de 81% pentru pacienții care au primit PSK, comparativ cu 69% pentru cei care au primit numai chimioterapie. Am găsit un singur studiu care a folosit PSK în tratamentul gliomului, în combinație cu ACNU (un văr chimic al BCNU) și vincristina (235). Rata de supraviețuire pentru 25 de pacienți cu GBM după unul, doi și trei ani a fost de 56%, 37% și, respectiv, 12%. Nu a fost studiată nicio condiție de control care să nu fi primit PSK, așa că exact care a fost efectul său nu este clar. Rețineți, totuși, că ratele de supraviețuire la doi și trei ani sunt substanțial mai mari decât cele observate de obicei pentru GBM după tratamentul tradițional cu chimioterapie în monoterapie.

Sursa pentru PSK pe care am folosit-o este JHS Natural Products din Eugene, Oregon, cunoscută acum ca [Mushroom Science](#). Alte surse pot fi găsite fără îndoială printr-o căutare pe web. Alte extracte de ciuperci care au și polizaharidele cu lanț lung (beta-glucani) care par a fi ingredientul activ în PSK sunt mai ușor disponibile. Acestea includ maitake, reishi și ciuperci shiitake. Cu toate acestea, niciuna dintre acestea nu are același nivel de dovezi științifice pentru eficacitatea tratamentului în studiile clinice umane. Frația D de Maitake pare un extract de ciuperci deosebit de promițător, bazat pe un studiu de laborator al tumorilor induse chimic la șoareci (236). Creșterea tumorii a fost inhibată cu 90% atunci când extractul de ciuperci a fost combinat cu chimioterapie față de o inhibare de numai 50% când chimioterapia a fost utilizată singură pentru subiecții de control.

Acid gamma-linolenic (GLA)

În prezent, recomandăm ulei de pește care conține acizi grași omega-3, mai degrabă decât uleiul GLA, deoarece studiile la rozătoare sugerează că GLA nu trece în sistemul nervos central sau tumorile cerebrale după administrare orală (353). De asemenea, GLA nu este detectabil în lichidul cefalorahidian al oamenilor (fără suplimentare), în timp ce acizii grași omega-3 cu lanț lung EPA și DHA sunt detectați (354). Acizii grași Omega-3 din uleiul de pește sunt mai puțin scumpi și sunt mult mai probabil să intre în sistemul nervos central după administrare orală. Mecanismele lor de acțiune sunt similare.

Alcool perilil / Limonen

Acești compuși chimici strâns înrudiți sunt derivați din uleiurile de citrice și au fost investigați pe larg ca agenți anti-cancer, inclusiv mai multe studii clinice în stadiu incipient. Din păcate, efectele secundare gastro-intestinale ale acestor compuși au întârziat dezvoltarea lor clinică. Un studiu clinic recent cu pacienți cu gliom recurent, efectuat în Brazilia, a evitat această problemă prin administrarea intranasală de alcool perilic de patru ori pe zi. În raportul inițial, din 29 de pacienți GBM cu tumori recurente care au primit tratament, unul a avut un răspuns parțial și 13 au avut boala stabilă, pentru o valoare PFS-6 de 48% (255). Într-un studiu ulterior pe 89 de pacienți cu GBM, care au eșuat cel puțin trei tratamente anterioare (și astfel au avut un prognostic deosebit de prost), pacienții au fost separați în cei care au avut GBM primar față de GBM secundar (tumori care au evoluat din tumori de grad inferior), supraviețuirea mediană pentru GBM primară a fost de 5,9 luni, în timp ce cea pentru GBM secundară a fost de 11,2 luni. Supraviețuirea mediană pentru un set de pacienți de control potriviți care au primit numai îngrijire de susținere a fost de 2,3 luni (256). S-a remarcat, de asemenea, că pacienții cu tumori în zona lor mezencefală au beneficiat mai mult de tratament decât pacienții cu tumori în lobii cerebrali.

Terapie metabolică cu R lipoat de sodiu plus hidroxicitrat

Ca urmare a lucrărilor in vivo și a rapoartelor anterioare cu grupuri mixte de pacienți cu cancer, un grup de cercetare cu sediul în Franța a publicat rezultatele a 11 pacienți cu tumori cerebrale (8 primare, 4 metastatice) tratați cu o terapie metabolică constând din R lipoat de sodiu (o formă de acid alfa-lipoic) și hidroxicitrat (357). La pacienții nou diagnosticați, acest tratament a fost combinat cu radiații și chimioterapie standard, iar la unii pacienți, naltrexonă în doză mică sau dieta ketogenă au fost combinate cu lipoat și hidroxicitrat. Publicațiile anterioare s-au referit la această terapie metabolică ca METABLOC.

În acest studiu, lipoatul de sodiu R a fost forma de acid alfa-lipoic utilizată. Dacă nu se specifică altfel, acidul alfa-lipoic constă de obicei dintr-un amestec racemic (50/50) de forme R și S de acid lipoic. Aceste forme sunt imagini în oglindă unele ale altora, dar au proprietăți diferite. Doar forma R apare în natură. Acidul alfa-lipoic este un cofactor al piruvat dehidrogenazei și, în mod similar cu dicloracetatul, poate crește fluxul de piruvat în mitocondrii, zădărniciind efectul Warburg prin care piruvatul este fermentat în lactat în afara mitocondriilor. Hidroxicitratul este derivat din planta tropicală *Garcinia cambogia* și este un inhibitor al ATP citrat liază, o enzimă implicată în etapele pregătitoare ale sintezei acizilor grași.

În acest studiu, dintre cei opt pacienți cu gliom primar, șase au fost tratați cu R-lipoat și hidroxicitrat înainte de recidiva tumorii, alături de tratamentul standard inițial (radiații și chimioterapie cu temozolomidă).

Un pacient GBM de 59 de ani a murit la 11 luni după începerea terapiei convenționale și la 4 luni după începerea terapiei metabolice, singurul supraviețuitor pe termen scurt dintre cei șase pacienți nou diagnosticați. Restul de cinci pacienți din grupul nou diagnosticat au fost urmăriți timp de 23, 24, 25, 36 și 87 de luni de la diagnostic și erau toți încă în viață la momentul publicării, toți fără progresia bolii, cu excepția supraviețuitorului de 87 de luni. Acest supraviețuitor pe termen mai lung avea 38 de ani și nu putem exclude faptul că statutul IDH1 mutant este responsabil pentru supraviețuirea îndelungată, deoarece nu sunt oferite informații despre statutul IDH. Patru dintre acești pacienți aveau peste 50 de ani și, în afară de un supraviețuitor pe termen scurt, acești pacienți au supraviețuit timp de 2-3 ani de la diagnostic fără progresia bolii, inclusiv un pacient care a avut un glioblastom nerezecabil (3 ani fără progresie, tratat cu temozolomidă, lipoat, hidroxicitrat și naltrexonă în doză mică). Un alt pacient cu glioblastom a avut o contracție tumorală de 60% după inițierea dietei cu lipoat, hidroxicitrat și cetogenă.

În timp ce autorii recunosc că o serie mică de cazuri nu oferă o dovadă certă a eficacității, supraviețuirea fără progresie mai lungă decât cea așteptată la majoritatea acestor pacienți, inclusiv unul cu glioblastom nerezecabil, oferă o justificare pentru un „proces bine realizat”.

Nutraceutice și plante medicinale

Oncologii își avertizează în mod obișnuit pacienții să nu folosească suplimente, de obicei bazându-se pe credința că suplimentele care sunt antioxidante vor interfera atât cu radiațiile, cât și cu chimioterapia. Deși această problemă este extrem de complexă, propria mea evaluare a dovezilor relevante nu este puternic de acord cu această opinie. În consecință, am postat [propria mea analiză a dovezilor clinice](#) ca articol însoțitor pe acest site web. Aici am enumerat suplimentele care par cel mai probabil a fi eficiente, pe baza unui laborator extins

date. Din păcate, puține rezultate clinice sunt disponibile pentru a corobora datele experimentale, în primul rând deoarece suplimentele nu pot fi brevetate; prin urmare, nu există niciun stimul financiar pentru dezvoltarea utilizării lor clinice. Rezultatul este că sunt disponibile puține informații despre cea mai bună doză și despre biodisponibilitate, ceea ce este adesea o problemă. Cu toate acestea, se cunosc multe despre mecanismele de acțiune ale diferitelor suplimente, care adesea se suprapun pe cele ale terapiei medicamentoase convenționale. O analiză detaliată a unor astfel de mecanisme nu este posibilă aici, deoarece ar necesita o mare cantitate de biologie moleculară. Un număr special (2009, Vol. 269, Numărul #2) al revistei, *Cancer Letters*, a fost dedicat ținuturilor moleculare ale multor agenți individuali care trebuie luați în considerare. O revizuire mai generală este oferită în Referința 257.

Lista suplimentelor care trebuie luate în considerare este în mod necesar selectivă. Fără îndoială, există mulți alți agenți care ar putea fi utili care sunt omisi.

Berberina

Acesta este un extract alcaloid din rizomul *Coptidis* folosit în mod obișnuit în China ca medicament pe bază de plante. De asemenea, se găsește în concentrație mare în suplimentul utilizat pe scară largă, *goldenseal*. Într-un studiu de laborator privind utilizarea diferitelor tipuri de culturi celulare de gliom și tumori implantate la rozătoare (289), efectele citotoxice ale berberinei au fost comparate cu cele ale BCNU și cu combinația de berberină și BCNU. Berberina singură a produs o rată de ucidere de 91% în culturile celulare, comparativ cu 43% pentru BCNU. Combinația a produs o rată de ucidere de 97%. S-au obținut rezultate comparabile cu tumorile implantate in vivo. Astfel de rezultate sugerează că berberina se numără printre cei mai promițători agenți de tratament, dar până în prezent au fost raportate foarte puține cercetări care o folosesc. O parte din motiv poate fi că berberina este slab absorbită din tractul gastro-intestinal. Se pare că structura berberinei este strâns legată de Ukrain, un medicament care combină un alcaloid dintr-o plantă numită *celandină* cu un vechi agent de chimioterapie numit *tiotepa*. După ani de utilizare de către Ukrain numai în medicina alternativă, recent a fost autorizat pentru dezvoltare comercială. Un studiu clinic recent care a folosit-o pentru cancerul pancreatic a produs rezultate impresionante. (290).

Acizi boswellici

Aceasta este o colecție de acizi aromatici legați de condimentul biblic, *tămâia*. Relevanța sa pentru tratamentul cancerului este că este un inhibitor puternic al căii inflamatorii lipoxigenazei, una dintre cele două surse majore de inflamație asociate cu progresia cancerului. *Cicloxigenaza* este cealaltă cale, care poate fi inhibată de *celebrex*. Ambele căi ar trebui suprimate pentru a inhiba la maximum inflamația. De

Un interes mai imediat pentru pacienții cu gliom este că acidul boswellic este un inhibitor puternic al edemului cauzat de creșterea tumorii, care este motivul principal pentru care mulți pacienți cu tumori cerebrale au nevoie de steroizi pentru a suprima umflarea. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, realizat în Germania, 44 de pacienți cu tumori cerebrale au primit fie boswellia serrata (una dintre numeroasele forme de boswellia) fie un placebo (298). Ambele grupuri au primit și radiații. Comparativ cu valoarea inițială, pacienții cărora li sa administrat boswellia au avut o reducere de 75% a edemului, în timp ce pacienții cu placebo au avut o reducere de 26%. Nu au existat efecte secundare semnificative ale boswelliei. Având în vedere numeroasele efecte secundare ale steroizilor, boswellia oferă promisiunea de a îmbunătăți substanțial calitatea vieții. Cu toate acestea, doza de boswellia utilizată în acest studiu a fost de 4200 mg/zi, mult mai mare decât poate fi obținută cu ușurință prin sursele obișnuite de boswellia care pot fi obținute din magazinele naturiste.

Canabis

După ani de descurajare guvernamentală a cercetării privind Cannabisul (planta din care este derivată marijuana), în ultimii ani s-a înregistrat o proliferare a cercetărilor privind mecanismele sale de acțiune. Un rezultat al acestei cercetări este constatarea că cannabisul inhibă creșterea diferitelor tipuri de celule canceroase, inclusiv gliomele (294). Într-o lucrare recentă (295), s-a arătat că canabinoizii inhibă în mod semnificativ angiogeneza în gliomele implantate la șoareci, care a fost însoțită de o inhibare semnificativă a creșterii gliomului.

O lucrare ulterioară cu un model de șoarece a combinat cannabisul cu temozolomidă și a raportat o sinergie puternică între ele (296).

Efectul direct anticancer al cannabisului este de remarcat deoarece este, de asemenea, unul dintre cei mai eficienți agenți anti-greață, fără multe dintre efectele secundare ale acelor medicamente utilizate în mod obișnuit (Zofran și Kytril). Mai mult, o formă lichidă de cannabis ([Sativex](#)) a fost aprobat de guvern atât în Canada, cât și în diverse țări europene (pentru durerea neuropatică) și poate fi utilizat ca aerosol, la fel ca un inhalator pentru astm.

Datele preliminare privind eficacitatea din primul studiu cu Sativex pentru glioblastom au fost publicate de GW Pharmaceuticals în februarie 2017. Găsiți comunicatul de presă [aici](#) și [rezumatul conferinței ASCO din 2017 aici](#). În acest studiu [clinic](#), 12 pacienți cu GBM recurenți au fost randomizați pentru a primi Sativex plus temozolomidă cu doză intensă, iar 9 pacienți au fost randomizați pentru a primi temozolomidă cu doză intensă plus placebo. Supraviețuirea mediană de la începutul studiului a fost de 369 de zile (12,1 luni) în grupul placebo + TMZ și de peste 550 de zile (18 luni) în grupul Sativex + TMZ. Supraviețuirea la un an a fost de 56% pentru grupul placebo și 83% în grupul Sativex, diferență care a atins semnificație statistică ($p=0,042$) în ciuda numărului mic de pacienți din studiu. Acest studiu oferă primele date prospective ale studiilor clinice care arată eficacitatea produselor din cannabis în tratamentul gliomelor.

Curcumină

Acesta este un ingredient din condimentul de gătit indian, turmeric. S-a demonstrat că inhibă creșterea celulelor canceroase de diferite tipuri în studii de laborator prin numeroase mecanisme diferite (272). La fel ca genisteina, inhibă semnalizarea tirozin kinazei și, de asemenea, inhibă angiogeneza. Poate cel mai important, inhibă proteinele care împiedică celulele deteriorate să sufere apoptoză, o familie de gene cunoscută sub numele de factor nuclear kappa B. Dintre toate suplimentele de pe această listă, este cel mai puternic agent anti-cancer din studiile de laborator. Cu toate acestea, trebuie remarcat și faptul că biodisponibilitatea sa din aportul oral este limitată, deși se presupune că biodisponibilitatea este crescută atunci când curcumina este combinată cu piperina (ingredientul principal al piperului negru). Life Extension Foundation vinde o versiune de curcumină despre care susțin că are o biodisponibilitate mult mai mare decât orice altceva de pe piață. În ciuda biodisponibilității limitate, există unele dovezi ale eficacității clinice. Într-un studiu asupra dermatitei induse de radioterapie pentru cancerul de sân, un studiu dublu-orb controlat cu placebo a comparat un placebo cu curcumină (2 grame de trei ori/zi), ambele fiind luate pe parcursul tratamentului cu radiații. La pacienții care au primit curcumină au apărut semnificativ mai puține dermatite (273).

Curcumina a fost, de asemenea, utilizată în combinație cu un al doilea supliment, quercetina, (vezi mai jos) pentru tratamentul unei afecțiuni moștenite a colonului în care se dezvoltă sute de adenome și în cele din urmă cancer de colon (274). Cinci pacienți cu această tulburare au primit 480 mg de curcumină și 20 mg de Quercetin de trei ori pe zi. Numărul și dimensiunea polipilor au fost evaluate la momentul inițial și apoi la șase luni după începerea suplimentelor. Pentru toți pacienții a existat o scădere a mărimii și numărului polipilor, care a fost semnificativă statistic.

Acid elagic

Aceasta este o familie de compuși fenolici prezenți în fructe și nuci, inclusiv zmeură, afine, căpșuni, sucul de rodie și nuci. În experimente de laborator s-a demonstrat că inhibă puternic creșterea diferitelor tipuri de cancer induse de substanțe chimice, baza efectului fiind oprirea diviziunii celulare în stadiul G, inducând astfel moartea celulară programată cunoscută sub numele de apoptoză. Deși nu au existat studii care să evalueze efectele sale clinice cu cancerul cerebral, un studiu clinic recent, efectuat la UCLA cu cancerul de prostată, demonstrează potențialul său (288). Pacienții cu cancer de prostată, ale căror niveluri de PSA au crescut după tratamentul inițial fie cu intervenție chirurgicală, fie cu radiații, au băut suc de rodie (8 oz/zi), care conține niveluri ridicate de elagitannin (precursori ai acidului elagic). Măsura dependentă a fost rata de creștere a nivelului PSA, care de obicei crește într-un ritm constant pentru această categorie de pacienți. Produs suc de rodie

o creștere a timpului de dublare a PSA, de la 15 luni la momentul inițial la 54 de luni după consumarea sucului. Din cei 46 de pacienți din studiu, 85% au prezentat o creștere notabilă a timpului de dublare, iar 16% au avut scăderi ale PSA.

Ulei de pește (sursă de acizi grași omega-3)

Principalii acizi grași omega-3 găsiți în uleiul de pește de apă rece, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), au fost, de asemenea, demonstrate că au efecte citotoxice puternice asupra celulelor canceroase în diferite experimente de laborator. O parte din mecanismul lor de acțiune este similar cu cel al GLA, prin faptul că metabolismul acestor acizi grași creează niveluri ridicate de radicali liberi. În plus, un studiu recent de laborator a arătat că tumorile tratate cu EPA au arătat o oprire semnificativă a diviziunii celulare din cauza inhibării ciclurilor în faza G1 a diviziunii celulare, ceea ce a dus la o rată crescută de moarte celulară programată cunoscută sub numele de apoptoză (241) .

De asemenea, a fost raportat un studiu clinic care a comparat suplimentele cu ulei de pește versus un placebo, care a implicat pacienți cu mai multe tipuri diferite de cancer avansat (242). Treizeci de pacienți subnutriți care suferă de cașexie au fost repartizați aleatoriu să primească 18 g de ulei de pește pe zi sau o pastilă de zahăr placebo. Alți treizeci de subiecți, hrăniți corespunzător, au primit o repartizare aleatorie similară. Pentru ambele grupuri, uleiul de pește a crescut semnificativ supraviețuirea. Pentru pacienții subnutriți, timpii medii de supraviețuire, estimați din funcțiile lor de supraviețuire, au fost de 110 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo și de 210 zile pentru pacienții din grupul cu ulei de pește. Pentru pacienții hrăniți corespunzător, numerele corespunzătoare au fost 350 față de 500 de zile.

În studiile de laborator (243) s-a demonstrat, de asemenea, că uleiul de pește crește eficacitatea chimioterapiei și radiațiilor. Un studiu de fază II care a implicat 25 de pacienți cu cancer de sân metastatic pretratați intens, a utilizat 1,8 g/zi de DHA, unul dintre cei doi acizi grași majori din uleiul de pește, în combinație cu chimioterapia standard pe bază de antracicline (244). Pacienții au eșuat anterior atât la chimioterapie, cât și la tratamentele hormonale și mulți aveau metastaze multiple, inclusiv multe metastaze hepatice. Deoarece acesta a fost un studiu de fază II, nu a existat niciun grup de control care a primit chimioterapie singur, dar pacienții au fost subdivizați în funcție de nivelul lor de DHA în plasmă. Cele două grupuri au fost aproximativ egale în ceea ce privește toate variabilele majore de prognostic. Supraviețuirea mediană pentru pacienții cu DHA ridicat a fost de 34 de luni, față de 18 luni pentru pacienții cu DHA scăzut.

Un al doilea studiu clinic a prezentat 2200 mg de EPA plus 240 mg de DHA pacienților cu cancer pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (245). Pacienții fie au primit doar standardul de îngrijire al chimioterapiei, fie același tratament în combinație cu ulei de pește zilnic. Rata de răspuns (regresii tumorale) a fost de 60% în grupul cu ulei de pește și de 26% la cei care au primit doar standardul de îngrijire. Supraviețuirea pe un an a fost de 60% în grupul cu ulei de pește, față de 39% în cazul acestora

primind numai chimioterapie. Toxicitatea chimioterapiei a fost, de asemenea, scăzută la cei care au folosit ulei de pește.

Usturoi

Usturoiul, ca și ceaiul verde, a fost folosit de sute de ani în scopuri medicinale. Un studiu recent de cultură celulară cu linii celulare de glioblastom a demonstrat efectele sale citotoxice puternice care au fost mediate de capacitatea sa de a induce apoptoza (293). Este, de asemenea, un inhibitor puternic al histon de-acetilazei (HDAC).

Genisteina

Aceasta este o izoflavonă derivată din produse din soia (se găsește și în extractul de trifoi roșu) despre care s-a demonstrat în laborator că inhibă creșterea multor tipuri diferite de cancer, inclusiv a celulelor gliom. În plus față de dovezile de laborator, există dovezi epidemiologice substanțiale că aportul alimentar ridicat de produse din soia scad mortalitatea prin cancer cu aproximativ 50%. Există, de asemenea, dovezi din studii clinice dispersate, în principal pentru cancerul de prostată.

Extractele de soia care conțin genisteina sunt disponibile în majoritatea magazinelor naturiste. Concentrația de genisteine nu este adesea bine specificată. Cel mai important, cantitățile enumerate de genisteină sunt atât de scăzute încât este puțin probabil să ofere beneficii clinice mari. Cea mai mare concentrație (de aproximativ 10 ori mai mare decât celelalte pe care le-am găsit) este comercializată de [Life Extension Foundation](#) (telefon: 800-841-5433). De asemenea, poate fi posibil să-l achiziționați cu ridicata sub forma unui produs numit NovaSoy, fabricat de Archer-Daniels-Midland Corporation.

Studii experimentale recente au examinat mecanismele prin care genisteina își produce efectele anticancerigene (261). Consensul este că acest lucru rezultă din capacitatea sa de a inhiba activitatea tirozin kinazei. Aceasta este o clasă generală de semnale intracelulare care stimulează puternic diviziunea celulară. Genisteina pare să producă, de asemenea, inhibarea proteinei kinazei C (discutată mai devreme cu privire la mecanismele tamoxifenului). Acest lucru sugerează, la rândul său, că o combinație de genisteină și tamoxifen ar putea fi deosebit de eficientă. În cele din urmă, există tot mai multe dovezi că genisteina este un inhibitor al angiogenezei.

De interes special pentru pacienții cu cancer cerebral este un studiu de laborator în care celulele glioblastomului au fost tratate cu o combinație de genisteine și BCNU (262). Rezultatul a fost o suprimare extrem de sinergică a ratei de creștere. De asemenea, sa demonstrat că crește eficacitatea altor agenți de chimioterapie (de exemplu, carboplatină, tamoxifen) și a altor

suplimente (263).

Ceai verde

Ceaiul verde a fost consumat atât în China, cât și în Japonia timp de 5000 de ani, pe baza proprietăților sale medicinale. O revizuire recentă a rezumat efectele sale anticancerigene pe mai multe modele animale diferite folosind atât șoareci, cât și șobolani (inclusiv inhibarea majoră a liniilor celulare de glioblastom), atât atunci când au fost implantate tumori umane și când au fost induse de diverși agenți cancerigeni chimici (264). Într-un studiu reprezentativ al tumorilor induse chimic la șoareci (265), ceaiul verde a fost furnizat ca unică sursă de lichid, la o concentrație de 6% (6 g ceai pe litru de apă), incidența tumorilor pulmonare a fost redusă cu 30%. Același studiu a identificat mai multe mecanisme diferite de acțiune, dintre care cel mai proeminent a fost inhibarea angiogenezei.

Ingredientul activ principal al ceaiului verde este galatul de epigalocatechină (EGCG), una dintr-o familie de molecule cunoscute sub numele de catechine. Nu numai că s-a dovedit că această moleculă este citotoxică pentru celulele gliomului in vitro, dar crește substanțial și eficacitatea cisplatinei și a tamoxifenului (266).

De interes deosebit este un studiu recent in vivo în care celulele de glioblastom au fost implantate în creierul de șoarece, după care șoarecii au fost tratați fie cu temozolomidă singur, fie cu EGCG singur, fie cu combinația lor. Numai EGCG nu a crescut timpul de supraviețuire, dar combinația sa cu temozolomidă și-a crescut foarte mult eficacitatea, comparativ cu temozolomida în monoterapie (267).

O revizuire recentă a noii Divizii de Medicină Alternativă a National Institutes of Health a identificat ceaiul verde ca fiind cel mai promițător dintre tratamente susținute de susținătorii medicinei alternative. În consecință, mai multe studii clinice care investighează eficacitatea acestuia sunt în desfășurare. Singurul raportat până în prezent a folosit ceai verde în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic independent de androgeni (268). Doza a fost de 6 g de ceai verde pe zi. Au fost raportate doar beneficii clinice limitate. Este important să recunoaștem că agenții anti-angiogeni durează în general mult timp pentru a produce regresii clinice, funcționează mai bine cu stadiile mai puțin avansate ale bolii și funcționează, de asemenea, mai bine în combinație cu alți agenți de tratament.

Un al doilea studiu clinic a folosit un extract de ceai verde în doză de 2000 mg de două ori pe zi cu pacienți diagnosticați cu leucemie limfocitară cronică (269). S-au observat reduceri semnificative ale numărului absolut de limfocite, împreună cu reduceri substanțiale ale dimensiunii ganglionilor limfatici care reflectă amplasarea bolii. Cu toate acestea, nu au fost raportate date de supraviețuire.

Ceaiul verde a fost folosit și la pacienții cărora li s-au excizat polipi din colon sau cărora le-au fost îndepărtate tumori anterior, factori cunoscuți de risc ridicat pentru dezvoltarea cancerului de colon (270). Pacienții au primit o combinație de apigenină (20 mg), un flavonoid cel mai frecvent găsit în țelină și 20 mg de EGCG; pacienții rămași nu au primit suplimente. Ambele grupuri au avut colonoscopii de supraveghere. În grupul suplimentat (n=31), doar un pacient a dezvoltat un adenom (7%), în timp ce la controalele potrivite (n=56), 47% dintre pacienți au avut recidivă de cancer sau dezvoltare de adenom.

O contraindicație pentru utilizarea ceaiului verde este în combinație cu Velcade (Bortezomib). Ceaiul verde se combină cu componenta de bor a medicamentului, inactivându-l astfel (271). Cu toate acestea, acest efect de interferență pare a fi unic pentru Velcade datorită structurii sale chimice.

Licopen

Acesta este un carotenoid care se găsește cel mai abundent în roșii, dar apare și în diferite alte legume de culoare roșie (inclusiv pepene verde). Spre deosebire de cel mai cunoscut carotenoid, beta-carotenul, acesta nu este transformat în vitamina A și, prin urmare, nu are toxicitate hepatică. Într-un mic studiu clinic care a implicat pacienți cu cancer de prostată pe cale de a fi supuși unei intervenții chirurgicale (281), cei care au consumat licopen cu câteva săptămâni înainte de operație au avut o reducere atât a dimensiunii, cât și a malignității tumorilor lor față de pacienții de control care nu au primit licopen. Într-un studiu pe 54 de pacienți cu cancer de prostată avansat (282), pacienții au fost randomizați pentru a primi castrare sau castrare plus 2 mg de licopen pe zi. La doi ani de la începerea tratamentului, ambele grupuri au avut reduceri ale nivelului PSA, 40% din grupul cu castrare doar având un răspuns complet PSA, în timp ce 78% au avut un răspuns complet PSA pentru cei care au primit și licopen. Scanările osoase au arătat, de asemenea, un beneficiu clinic mai mare pentru cei care au primit licopen.

Într-un studiu experimental care a implicat atât culturi celulare, cât și tumori de gliom implantate la șobolani (283) s-a descoperit că licopenul (și beta-carotenul) inhibă substanțial creșterea tumorii în ambele preparate experimentale și, de fapt, a avut un efect inhibitor mai mare decât a avut o colecție de retinoizi. utilizate frecvent clinic. O relevanță suplimentară pentru gliome este că unul dintre mecanismele de acțiune ale licopenului este inhibarea factorului de creștere asemănător insulinei, care, așa cum sa menționat mai sus, este implicat în dezvoltarea rezistenței la o varietate de agenți de tratament diferiți (284). De asemenea, este de interes și dovezile că se sinergizează cu vitamina D (285).

Singurul raport al utilizării clinice a licopenului cu gliome este dintr-un rezumat al unei reuniuni a unui studiu clinic randomizat efectuat în India cu 50 de pacienți cu gliom de grad înalt (32 GBM) care au primit un protocol de tratament cu radiații + taxol. Pacienții au primit și ei

licopen (8 mg/zi) sau un placebo (286). Optzeci la sută dintre pacienții care au primit licopen au avut regresii tumorale fie complete, fie parțiale, în timp ce acest lucru a fost valabil pentru doar 44% dintre cei care au primit un placebo. Supraviețuirea fără progresie a fost, de asemenea, mai mare pentru cei care au primit licopen (40,8 săptămâni față de 26,7 săptămâni). Cu toate acestea, nicio diferență nu a fost semnificativă statistic folosind $p < .05$ criteriul de probabilitate.

Resveratrol

Acesta este un polifenol natural care se găsește cel mai abundent în struguri și duche.

Vinul roșu se numără printre surse. Numeroase studii experimentale au arătat că inhibă proliferarea diferitelor tipuri de cancer, inclusiv gliom, leucemie, prostată, sân și cancer de colon. De asemenea, s-a dovedit a fi sinergic cu temozolomida în modelele de rozătoare in vivo (291). Printre mecanismele sale de acțiune se numără activarea genei P53, inhibarea proteinei kinazei C și inhibarea creșterii noilor vase de sânge. Într-un studiu recent al utilizării sale cu tumori de gliom implantate (292), șobolanii au primit fie injecții subcutanate, fie injecții intracerebrale cu celule tumorale, care la animalele de control au crescut rapid și au devenit fatale. În cazul tumorilor subcutanate, o doză de resveratrol de 40 mg/kg a produs o inhibare majoră a creșterii, 70% dintre șobolani devenind supraviețuitori pe termen lung. O doză mai mare (100 mg/kg) a fost necesară pentru a inhiba creșterea tumorilor intracraniene și chiar și atunci a fost doar puțin eficientă. Diferența de rezultat pentru cele două preparate sugerează că resveratrolul poate fi împiedicat de bariera hemato-encefalică. Cu toate acestea, autorii notează că a avut efecte anti-angiogenice semnificative, care pot fi independente de bariera hemato-encefalică. Nu este clar dacă resveratrolul are utilitate clinică pentru cancerul de creier, deși se știe că agenții anti-angiogeni de diferite tipuri se sinergiază cu diferite tipuri de tratament convențional.

Silibinină (un ingredient al ciulinului de lapte)

Silimarina este un extract din planta de ciulin de lapte care a fost folosit pe scara largă în Europa ca antidot pentru toxicitatea hepatică, din cauza intoxicației cu ciuperci și a supradozelor de tylenol. Ingredientul său activ este o moleculă numită silibinină. Recent, o mare parte de cercetări de laborator au arătat că are efecte anticancerigene, care au fost revizuite recent (275). La fel ca genisteina și quercetina, este un inhibitor al tirozin kinazei, dar pare să aibă multiple alte efecte, inclusiv inhibarea factorului de creștere asemănător insulinei (IGF) care contribuie la dezvoltarea chimiorezistenței (276) (vezi secțiunea despre tamoxifen) , și inhibarea angiogenezei (277). De asemenea, inhibă calea inflamatorie a 5-lipoxigenazei și suprimă factorul nuclear kappa B, care este un antagonist primar al apoptozei (278). De asemenea, pare să protejeze împotriva toxicităților obișnuite ale chimioterapiei (279), sporind în același timp eficacitatea

chimioterapie (280).

sulforafan

Legumele Brassica, care includ broccoli, conopida, varza de Bruxelles și varza, s-a considerat de mult timp a avea proprietăți anticancerigene. O sursă majoră a acestor efecte este o substanță cunoscută sub numele de sulforafan. Recent s-a descoperit că mugurii de broccoli vechi de 3-4 zile conțin concentrația de sulforafan de 10-100 de ori mai mare decât cea a legumelor mature. Pentru a testa dacă ingestia orală de germeni are efecte anticancerigene, germeni de broccoli uscați au fost incluși în dieta șobolanilor cu cancer induse chimic, rezultând că s-a observat o regresie considerabilă a tumorilor (287).

Germeni de broccoli sunt, de asemenea, adăosuri foarte gustoase la salate. Cercetările ulterioare au arătat că sulforafanul este un inhibitor puternic al deacetilării histonelor, ținta mai multor medicamente noi, inclusiv vorinostat (discutat într-o secțiune anterioară)

Importanța sinergiei

Există, de asemenea, dovezi că suplimentele pot fi sinergice atunci când sunt combinate. O demonstrație experimentală a sinergiei dintre suplimentele cu celule de gliom a studiat combinația de resveratrol și sulforafan (299). Dozele mici ale fiecăreia în mod izolat au produs o inhibare moderată a creșterii celulare, dar combinația aceluiași doze mici a produs o inhibare majoră a creșterii printr-o varietate de mecanisme diferite.

Cea mai sistematică analiză a sinergiei dintre diferite suplimente a vizat două linii celulare diferite de cancer pancreatic, cunoscute ca fiind foarte rezistente la tratament. În primul set de experimente, funcțiile doză-efect au fost stabilite în mod independent pentru curcumină și izoflavone din soia (conținând un nivel ridicat de genisteine). După cum era de așteptat, celulele tumorale au fost foarte rezistente la tratament. Apoi combinația de agenți a fost testată, folosind doze care au fost ineficiente izolat. Combinația a produs o inhibare puternică a creșterii celulare (300). În al doilea set de experimente a fost folosită aceeași strategie, dar acum cu patru agenți diferiți: curcumină, izoflavone de soia, resveratrol și EGCG (ingredientul activ din ceaiul verde). Din nou, combinația a produs inhibarea creșterii celulare la doze chiar mai mici decât cele utilizate cu combinațiile bidirecționale.

Interpretarea sinergiei a fost că utilizarea mai multor suplimente a determinat suprimarea mai multor căi de creștere diferite, ceea ce pare necesar având în vedere multiplicitatea semnalelor care controlează creșterea tumorii.

Scepticii cu privire la suplimentele/componentele dietetice, cum ar fi cele discutate mai sus, au susținut că studiile de laborator care oferă dovezi pentru efectele lor anticancerigene au folosit

doze care nu pot fi niciodată atinse la pacienții umani și, prin urmare, este puțin probabil ca suplimentele să fie utile clinic. Fără un studiu al relațiilor doză-efect în mediile clinice, nu există o modalitate ușoară de a evalua această îngrijorare. Cu toate acestea, în mai multe cazuri, investigatorii diferitelor substanțe au observat că efectele lor în laborator au fost obținute cu doze comparabile cu ceea ce se poate realiza cu ușurință prin suplimentarea alimentară, iar în câteva cazuri există dovezi clinice directe care susțin utilizarea acestora. În orice caz, pentru cea mai mare parte a celor discutate, utilizarea suplimentelor prezintă un risc mic sau chiar deloc, singurul cost fiind de natură financiară. Spre deosebire de îngrijorarea exprimată de mulți oncologi, adăugarea de suplimente la protocoalele standard de tratament, în general, nu interferează cu tratamentul standard, dar face tratamentul mai eficient (301).

Noi tratamente promițătoare

Discuția de mai sus se concentrează asupra modalităților de îmbunătățire a eficacității protocolului Stupp, standardul de aur al tratamentului pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticați. În timp ce o varietate de modificări și/sau completări la protocol par promițătoare, niciuna nu a obținut o acceptare generală. O strategie alternativă pentru pacienții nou diagnosticați este înscrierea în studiile clinice. În timp ce agenții de tratament noi studiați pentru prima dată în studiile clinice sunt cantități necunoscute, unii au date preliminare ale rezultatelor care pot ajuta la decizia pacientului. Multe dintre studiile clinice testează, de asemenea, noul tratament în combinație cu standardul de aur, mai degrabă decât ca agenți singuri. Când am fost diagnosticat acum 20 de ani, puține studii clinice păreau promițătoare. Acum, însă, multe altele par probabil să fie o îmbunătățire față de standardul de aur actual.

8. Abordări imunologice

Deoarece celulele canceroase au o structură genetică diferită de celulele normale, ele generează proteine străine care, în principiu, ar trebui detectate de sistemul imunitar și evocă același tip de reacție imună ca orice virus sau bacterie străină. Acest fapt de bază sugerează că creșterea sistemului imunitar ar putea fi o abordare eficientă a tratamentului cancerului. O astfel de abordare are un apel imediat pentru că este cu siguranță de preferat să întăriți sistemul imunitar decât să otrăviți întregul corp în speranța că celulele canceroase vor fi ucise înainte ca organismul să fie epuizat de resursele vitale. Oricât de atractivă ar fi această filozofie, traducerea ei într-un tratament eficient pentru cancer s-a dovedit a fi extraordinar de dificilă. Contrar credinței generale, tratamentele imunologice nu sunt

benigna de implementat. Tratamentul cu interferon are efecte debilitante foarte clare, la fel ca și citokinele, cum ar fi interleukina-2 și factorul de necroză tumorală, deoarece modul lor de operare este în esență să creeze o reacție imunitară inflamatorie, nu spre deosebire de o reacție alergică severă. Când acest proces inflamator este prea sever, poate fi de fapt fatal.

Vaccinuri

Sfântul Graal al abordărilor imunologice ale tratamentului cancerului este dezvoltarea de vaccinuri eficiente. În principiu, acest lucru ar trebui să fie posibil datorită diferențelor în structura proteinelor celulelor canceroase și a celulelor normale. Dar, două probleme generale trebuie depășite. Primul este că indivizi diferiți au tumori cu colecții diferite de antigeni (proteine), astfel încât vaccinurile generice sunt puțin probabil să fie eficiente; astfel sunt necesare vaccinuri specifice pacientului. A doua problemă este că sistemul imunitar nu este un detector eficient al antigenelor străine ale tumorii. În parte, acest lucru se datorează enzimelor secretoare de tumoră care, de fapt, oferă o mantie protectoare care împiedică o astfel de detectare. Cu cât tumora este mai mare, cu atât mecanismele sale de apărare sunt mai puternice pentru a contracara detectarea sistemului imunitar.

Acesta este unul dintre motivele pentru care majoritatea vaccinurilor funcționează cel mai bine atunci când există o povară tumorală minimă.

Vaccinuri personalizate

DCVax și alte vaccinuri cu celule dendritice pulsate cu lizat

Metodele de îmbunătățire a detectării antigenelor tumorale fac acum obiectul unor cercetări intense, pentru diferite tipuri de cancer. Cea mai de succes abordare până în prezent implică utilizarea celulelor dendritice, care au fost caracterizate drept „celule profesionale prezentatoare de antigen”. Celulele dendritice sunt extrase din sânge, apoi co-cultivate cu un lizat preparat din celulele din tumora pacientului și stimulate cu factor de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite (GM-CSF) și interleukină-4 (GM-CSF este factorul de creștere utilizat) pentru a contracara scăderea numărului de celule albe din sânge din cauza chimioterapiei). Acest factor de creștere face ca amestecul de celule tumorale și dendritice să fie, de asemenea, extins. Acest amestec este apoi injectat în pacient, evocând o reacție crescută din partea sistemului imunitar.

Această utilizare a celulelor dendritice a fost aplicată la mai multe tipuri diferite de cancer. Utilizarea acestuia cu cancerul la creier a fost inițiat de Dr. Keith Black și echipa sa de la UCLA, apoi a continuat la Cedars Sinai când echipa Dr. Black s-a mutat în acea instituție. Un program separat la UCLA a fost continuat de Dr. Linda Liau. Alte centre care folosesc această abordare sunt în Belgia, China și Japonia. Într-unul dintre primele studii clinice mici (149) nouă recent

pacienții diagnosticați cu gliom de grad înalt au primit trei vaccinări separate, la distanță de două săptămâni. Infiltrarea robustă a celulelor T a fost detectată în specișenele tumorale, iar supraviețuirea medie a fost de 455 de zile (comparativ cu 257 de zile pentru o populație de control). Un raport ulterior (150) care a implicat 8 pacienți GBM a produs un timp mediu de supraviețuire de 133 de săptămâni, comparativ cu o supraviețuire medie de 30 de săptămâni a unui set comparabil de pacienți care au primit alte protocoale de tratament. La doi ani, 44% dintre pacienți nu aveau progresie, comparativ cu doar 11% dintre pacienții tratați cu standardul de aur Temodar în timpul iradierii și ulterior. O revizuire excelentă a rezultatelor clinice și a problemelor tehnice asociate cu testele de vaccin este furnizată de Wheeler și Black (151).

În cel mai mare dintre studiile clinice inițiale (152), 34 de pacienți GBM (23 cu tumori recurente, 11 nou diagnosticați) au fost evaluați pentru răspunsul lor imunologic la vaccin folosind producția de interferon ca măsură, astfel încât doar 50% dintre pacienți a prezentat un răspuns. Gradul de răspuns a fost moderat corelat cu timpul de supraviețuire: 642 de zile pentru cei care au răspuns, 430 de zile pentru cei care nu au răspuns. Cinci dintre cei 34 de pacienți erau în viață la momentul raportării, cu timpi de supraviețuire variind de la 910 la 1216 zile, toți fiind clasificați ca respondenți imunologic. Trebuie remarcat faptul că vârsta medie a pacienților din acest studiu a fost de 52 de ani, doar puțin mai mică decât populația tipică GBM, în timp ce multe dintre celelalte studii de vaccin au inclus în principal pacienți mai tineri.

Printre cele mai promițătoare rezultate folosind vaccinuri cu celule dendritice pulsate de lizat a venit din programul de cercetare UCLA condus de dr. Liau. În cel mai detaliat raport al rezultatelor (153), 15 pacienți nou diagnosticați cu GBM și 8 pacienți cu tumori recurente (vârsta medie = 51 de ani), au primit vaccinul dendritic inițial (urmat de trei vaccinuri de rapel în combinație cu POLY ICLC sau imiquimod (aplicat) local la locul injectării). Pentru toți pacienții, timpul median până la progresie a fost de 15,9 luni. Timpul mediu de supraviețuire pentru pacienții nou diagnosticați a fost de 35,9 luni, iar ratele de supraviețuire la 2 și 3 ani au fost de 77% și 58%. Pentru pacienții recurenți, supraviețuirea medie de la momentul înscrierii inițiale în studiu a fost de 17,9 luni. Rapoartele ulterioare au venit din comunicate de presă de la Northwest Biotherapeutics, compania de biotehnologie care sponsorizează studiile DCVax. Supraviețuirea la patru ani a fost de 33 %, iar 27 % au depășit șase ani. (154).

În prezent, este în curs de desfășurare un studiu mare de fază III, multicentric.

Începând cu iulie 2015, niciun rezultat al studiului de fază 3 DCVax-L nu a fost încă făcut public, deși rezultatele pacienților dintr-un „braț informațional” care a primit DCVax-L au fost publicate de Northwest Biotherapeutics în martie (a se vedea comunicatul de [presă aici](#)). Acest braț informațional a constat din 51 de pacienți care s-au înrolat în studiul de fază 3, dar au fost excluși din studiu din cauza progresiei timpurii a bolii înainte de prima vaccinare. Pacienții au primit injecțiile cu DCVax și au fost urmăriți pe bază de utilizare compasivă.

Rezultatele de supraviețuire din acest grup sunt rezumate într-un [videoclip de](#) pe youtube cu Marnix Bosch, directorul tehnic al companiei. În acest grup de 51 de pacienți a fost a

subgrup de 25 de pacienți considerați a fi „nedeterminați”, adică au avut dovezi ale progresiei bolii la vizita de bază (făcându-le neeligibile pentru trial), dar ulterior a avut fie boală stabilă, progresie modestă, fie modestă regresie. Se raportează că acest grup de pacienți are o supraviețuire medie de 21,5 luni (raportul nu precizează dacă acest lucru provine de la o intervenție chirurgicală sau de la randomizare postradiere). În martie 2015, nouă dintre acești pacienți erau încă în viață după 24 de luni de urmărire, șase dintre acești nouă erau în viață după 30 de luni de urmărire și patru dintre aceștia nouă sunt în viață între 35 și peste 40 de luni. Prin urmare, ne putem aștepta la acea supraviețuire medie în studiul de fază 3 (pacienți fără progresia bolii la vizita inițială) va fi cel puțin mai mare de 21,5 luni.

Vaccin Agenus Prophage (complexul peptidei de șoc termic -96)

O variație în utilizarea celulelor dendritice a supus mai întâi țesutul tumoral la un șoc termic tratament pentru a crește expresia proteinelor de șoc termic, care au fost extrase din sânge și incubate cu celule dendritice de la pacienți individuali. Într-un studiu clinic (163) efectuat la UCSF și Columbia pentru pacienții cu tumori recurente puternic tratate anterior, vaccinul a produs o supraviețuire medie de 42,6 săptămâni (aproximativ 9,8 luni), ceea ce se compară favorabil cu timpul de supraviețuire de 6 luni pentru controalele istorice și este comparabil cu cele 9-11 luni când Avastin este utilizat la pacienții cu tumori recurente.

Un comunicat de presă ulterior de la Agenus, Inc, o companie de biotehnologie care sponsorizează cercetarea, a raportat rezultatele studiului clinic de fază II în care a fost vaccinul dendritic cu șoc termic combinat cu protocolul Stupp standard (164). Supraviețuirea mediană fără progresie a fost 17,8 luni și supraviețuirea mediană a fost de 23,8 luni. Aceasta mediană fără progresie supraviețuire este încă văzută ca o realizare în diagnosticat în orice fază substanțial dimensionată ².

Date ulterioare (referința 339, rezumat 2011) prezentate la conferința ASCO 2015 a dezvăluit că pacienții cu expresie ridicată a PD-L1 (ligandul imunului PD-1 punct de control pe suprafața celulelor imune care este ținta terapeutică anticorpilor nivolumab și pembrolizumab) au avut o supraviețuire mediană de 18 luni, în timp ce cei cu expresie scăzută a PD-L1 au avut o supraviețuire mediană de 44,7 luni. Această constatare sugerează că eficacitatea vaccinului cu peptide proteice de șoc termic ar putea fi mult îmbunătățită prin administrarea concomitentă de anticorpi PD-1 precum nivolumab sau pembrolizumab.

Vaccinuri antigene asociate tumorilor

ICT-107

Un dezavantaj al abordării DCVax este că necesită ca țesutul cerebral să fie extras de la pacienți individuali pentru a face vaccinul. O abordare alternativă a fost folosită de echipa Dr. Black de la Cedars Sinai. Celulele dendritice sunt încă extrase din sângele periferic al pacienților individuali, dar în loc ca lizatul de țesut tumoral să fie amestecat cu acele celule, o colecție de șase proteine tipice pentru GBM este amestecată cu celulele dendritice, creând un răspuns imun la acești antigene, cu amestecul a revenit apoi pacientului prin vaccinare. Într-un studiu de fază I (158), 20 de pacienți GBM (17 proaspăt diagnosticați, 3 cu tumori recurente) au primit trei vaccinuri la două săptămâni distanță.

Mediana PFS a fost de 16,9 luni, iar supraviețuirea globală mediană a fost de 38 de luni. La momentul raportului studiului clinic, șase dintre pacienți nu prezentaseră niciun semn de recidivă tumorală. O urmărire ulterioară a fost raportată într-un comunicat de presă de la ImmunoCellular Therapeutics (159), compania de biotehnologie care sponsorizează vaccinul (denumită acum ICT-107). Rata de supraviețuire la trei ani a fost de 55%, 38% dintre pacienți prezentând nicio dovadă de recurență. cei 16 pacienți inițiali din studiu erau încă în viață, cu supraviețuire variind de la 60 la 83 de luni. Un pacient suplimentar care nu era încă fără tumori după cinci ani a murit de leucemie.

În prezent este în desfășurare un studiu randomizat de fază II, ale cărui rezultate intermediare au fost raportate recent de ImmunoCellular Therapeutics (161). În ciuda rezultatelor impresionante descrise mai sus, nu a existat o diferență semnificativă statistic în supraviețuirea medie între grupul vaccin și cei tratați cu un placebo, deși a existat un avantaj numeric de 2-3 luni pentru grupul vaccin. Cu toate acestea, a existat o diferență similară în supraviețuirea fără progresie, care a fost semnificativă statistic. Compania a subliniat că rezultatele au fost preliminare și că se așteptau ca diferența de supraviețuire fără progresie să se traducă în diferențe de supraviețuire globală cu o urmărire mai lungă. Cu toate acestea, rezultatele sugerează, de asemenea, că supraviețuirea mediană și procentul de supraviețuitori pe termen lung pot fi doar slab corelate din cauza posibilității ca doar o minoritate de pacienți să beneficieze de tratament, dar cei care beneficiază foarte mult.

Datele actualizate din faza II a studiului ICT-107 au fost prezentate la 1 iunie 2014 la reuniunea anuală ASCO (309). O concluzie importantă care trebuie trasă din noile date este că, în principal, pacienții pozitivi pentru HLA-A2 (o variantă a genei Human Leucocyte Antigen-A) par să obțină beneficii semnificative de pe urma vaccinului. HLA sunt proteine prezentatoare de antigen care se găsesc la suprafața celulei. HLA-A2 este cea mai comună variantă în America de Nord și Europa, conform comunicatului de presă, iar acest grup a cuprins 62% dintre pacienții randomizați în acest studiu. Rezultatele actualizate sunt prezentate numai pentru pacienții HLA-A2 pozitivi, rezultatele fiind subgrupate în continuare în funcție de starea de metilare a MGMT.

Rezultatele de supraviețuire în acest studiu sunt măsurate din momentul randomizării după

chimioradierea și timpul mediu de la intervenția chirurgicală inițială până la randomizare a fost de 83 de zile (2,7 luni).

Pentru pacienții HLA-A2 pozitivi cu MGMT nemetilată, grupul vaccinat cu ICT-107 a avut un avantaj mediu de supraviețuire de 4 luni în comparație cu grupul vaccinat cu placebo.

Grupul ICT-107 a avut, de asemenea, un avantaj mediu de 4,5 luni în supraviețuirea fără progresie. Aceste avantaje în grupul tratat cu vaccin nu au atins semnificație statistică, deși asta se datorează probabil numărului mic de pacienți din aceste subgrupe. 21% dintre pacienții tratați cu ICT-107 erau încă în viață la momentul analizei, comparativ cu doar 7% dintre pacienții tratați cu placebo.

Supraviețuirea mediană nu a fost încă atinsă în grupul HLA-A2 pozitiv, MGMT metilată, deși în acest subgrup, tratamentul cu ICT-107 a condus la o creștere dramatică și semnificativă statistic a supraviețuirii mediane fără progresie: 24,1 luni față de 8,5 luni la placebo -grupul tratat. Este probabil ca această îmbunătățire uriașă a supraviețuirii mediane fără progresie în acest subgrup se va traduce printr-o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii globale mediane.

Din păcate, în iunie 2017, Immunocellular Therapeutics a anunțat că studiul lor de faza 3 ICT-107 suspendă recrutarea din cauza finanțării insuficiente. În comunicatul de presă se spunea că compania caută un partener pentru colaborarea sau achiziția programului său ICT-107 și, de asemenea, luau măsuri pentru a asigura urmărirea continuă a pacienților deja tratați în studiu.

SL-701

O abordare similară a fost folosită de Dr. Hideho Okada și colegii de la Universitatea din Pittsburgh. Într-un studiu pilot care a utilizat această abordare cu pacienți cu tumori recurente (162) au fost observate câteva răspunsuri tumorale majore. Supraviețuirea mediană pentru cei 13 pacienți GBM din studiu a fost de 12 luni, câțiva dintre pacienți încă fără progresie la momentul raportului. O versiune ulterioară a acestei terapii, numită SL-701, constă din trei peptide scurtate corespunzătoare antigenelor asociate cu gliom și este acum testată într-un studiu de fază I/II pentru glioblastom recurent pozitiv HLA-A2.

[NCT02078648](#)

Vaccinul cu celule dendritice care vizează citomegalovirusul (CMV)

Această abordare se bazează pe constatarea că majoritatea tumorilor GBM sunt infectate cu citomegalovirus, un virus herpes comun. GBM-urile au o incidență mare a virusului

prezent (după unele estimări peste 90%), în timp ce celulele normale ale creierului nu sunt. Noua abordare de tratament implică vizarea unei componente proteice specifice a virusului CMV, care apoi ucide virusul și celula care îl adăpostește.

Rezultatele unui mic studiu pentru vaccinul cu celule dendritice anti-CMV al lui Duke, cu sau fără condiționarea cu o injecție de toxoid tetanos/difteric a fost publicată în Nature în martie 2015 (320). Au fost 6 pacienți cu glioblastom nou diagnosticat în fiecare braț. La cei 6 pacienți tratați cu vaccin, dar fără condiționare pentru tetanos/difteric, diagnosticul median fără progresie și supraviețuire globală a fost de 10,8 și 18,5, nu semnificativ mai bun decât martorii istorici. În lotul de pacienți care au primit condiționare a locului de injecție cu tetanos/difteric, trei dintre pacienți erau în viață fără progresia bolii la 44-47 luni de la diagnostic. Un articol din Wall Street Journal publicat în același timp cu studiul Nature a oferit informații mai actualizate, dezvăluind că doi dintre acești supraviețuitori pe termen lung au murit la aproape 5 și 6 ani de la diagnostic, în timp ce pacientul rămas era încă în viață. peste 8 ani de la diagnosticare. O actualizare de la conferința AANS din 2016 a dezvăluit că acest pacient era încă în viață fără recurență tumorală la 120 de luni (10 ani). Scopul boosterului pentru tetanos/difteric este de a îmbunătăți migrarea celulelor dendritice către ganglionii limfatici. În ciuda succesului izbitor al vaccinului cu celule dendritice anti-CMV combinat cu o injecție de rapel împotriva tetanosului/difteric, un studiu randomizat de fază 2 este programat să se deschidă în 2015, cu un braț randomizat pentru a primi condiționarea toxoidului tetanos/difteric, iar celălalt braț randomizat. pentru a primi soluție salină (în esență placebo). Ambele brațe primesc vaccinul cu celule dendritice anti-CMV (procesul NCT02366728).

Un al doilea studiu de fază II cu un singur braț (ATTAC-GM) a combinat temozolomidă cu doză intensă (100 mg/m² timp de 21 de zile dintr-un ciclu de 28 de zile) cu vaccinul cu celule dendritice anti-CMV și condiționarea tetanosului. Supraviețuirea mediană fără progresie și globală pentru cei 11 pacienți a fost de 25,3 și 41,1 luni. Aceste date au fost prezentate la întâlnirea anuală AANS din 2016 de către Kristen Batich.

Un proces separat (NCT00626483) la Duke, pentru glioblastom nou diagnosticat, testează vaccinul cu celule dendritice vizate de CMV în combinație cu basiliximab, un anticorp CD25 destinat să inhibe populația de celule T de reglementare (Treg). Într-un rezumat publicat pentru întâlnirea ASCO 2015, putem citi că într-un studiu pilot pe șapte pacienți tratați cu această terapie combinată, supraviețuirea mediană fără progresie și supraviețuirea globală a fost impresionantă de 23,5 și, respectiv, 30,3 luni.

În prezent, recrutarea de studii clinice care testează vaccinuri CMV pp65 cu sau fără condiționare tetanos/difteric sau basiliximab includ studiul ELEVATE de la Universitatea Duke (NCT02366728), studiul PERFORMANCE tot la Duke (NCT02864368), studiul ATTAC-II de la Universitatea din Florida (NCT0236672846524368), și studiul AVERT pentru gliom recurent de gradul III și GBM de la Universitatea Duke (NCT02529072).

Rindopepimut: vaccin anti -EGFR III (EGFRvIII)

O abordare foarte diferită a dezvoltării unui vaccin de tratament, care are virtutea de a fi utilizabil „de la raft”, fără modificări pentru fiecare pacient, vizează o mutație a receptorului factorului de creștere epidermic, cunoscut sub numele de varianta III, care apare în 25 de ani. -40% din GBM. Unul dintre motivele pentru care inhibitorii EGFR, cum ar fi Iressa, nu au fost mai eficienți este că vizează receptorul normal EGFR, nu acest receptor mutant. Varianta III EGFR este, de asemenea, rar întâlnită în altceva decât în tumorile GBM. Pentru a fi eligibili pentru studiu, pacienții trebuie mai întâi testați dacă posedă mutația.

Vestea dezamăgitoare a fost oferită de Celldex într-un comunicat de presă din 7 martie 2016, când compania a anunțat că studiul clinic de fază III ACT IV al rindopepimutului pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticați cu boală minimă va fi întrerupt, după ce un comitet de evaluare independent a constatat că Este puțin probabil ca studiul să-și atingă obiectivul principal (supraviețuirea globală îmbunătățită). Deși rezultatele de supraviețuire au fost în concordanță cu studiile anterioare de fază II, brațul de control din acest studiu a avut rezultate de supraviețuire mai bune decât cele așteptate (supraviețuirea globală mediană a fost de 20,4 luni în brațul cu rindopepimut și 21,1 luni în brațul de control, hazard ratio = 0,99).

Rindopepimut este, de asemenea, testat într-un studiu randomizat de fază II pentru glioblastom recurent numit ReACT, în combinație cu Avastin. Datele prezentate la întâlnirea ASCO 2015 au arătat că obiectivul principal al studiului (supraviețuirea fără progresie la șase luni) a fost îndeplinit. PFS-6 a fost de 30% în brațul rindopepimut + Avastin, comparativ cu 12% în brațul de control (pe protocol). Date suplimentare (referința 340, abstract IMCT-08) au fost prezentate mai târziu în 2015, la întâlnirea SNO, unde s-a raportat că supraviețuirea globală a fost, de asemenea, îmbunătățită semnificativ și supraviețuirea la 2 ani a fost de 25% pentru brațul rindopepimut față de 0% în grupul de control. bra . Pacienții cărora li sa administrat rindopepimut au avut, de asemenea, dependență redusă de steroizi, deoarece 33% dintre pacienți au putut întrerupe tratamentul cu steroizi timp de șase luni sau mai mult, față de niciunul din grupul de control.

În timp ce dezvoltarea Rintega (rindopepimut) ca tratament de primă linie pentru GBM este puțin probabil să continue, având în vedere rezultatele acestor studii, terapia este încă promițătoare combinată cu Avastin în cadrul recurent, conform rezultatelor studiului ReACT.

Vaccin cu peptide Wilms Tumor 1 (WT1)

În martie 2015, un grup japonez a publicat rezultatele unui studiu care a testat un vaccin peptidic pentru tumora Wilms 1 (WT1) în plus față de radiații și chimioterapie pentru glioblastomul nou diagnosticat (341). Wilms Tumor 1 (WT1) este o proteină supraexprimată în diferite tipuri de cancer solid și lichid, care nu trebuie confundată cu cancerul pediatric după care poartă numele (Tumora Wilms). Șapte pacienți au fost incluși în analiză, patru fiind supuși rezecției totale a tumorii, doi având rezecție parțială și unul având doar biopsie. Niciuna dintre tumori nu a fost pozitivă pentru mutația IDH1. Pacienții au primit până la 24 de cicluri lunare de temozolomidă, standard la această instituție. În mod remarcabil, cinci dintre acești șapte pacienți (71%) erau încă fără boală la trei ani sau mai mult. Doar un pacient a prezentat progresia bolii la momentul analizei și toți erau încă în viață. Supraviețuirea mediană fără progresie și globală a fost de cel puțin 43,5 luni (aproximativ 3 ani și jumătate), care a fost durata mediană de urmărire la momentul analizei. Aceste rezultate foarte impresionante nu s-au datorat pur și simplu ciclurilor prelungite de temozolomidă: la aceeași instituție, mediana PFS și OS cu până la 24 de cicluri de TMZ (dar fără vaccin) este de 10,7 și 21 de luni.

Un rezumat (referința 342, [abstract IMCT-09](#)) pentru întâlnirea SNO 2015 ne spune că supraviețuirea medie fără progresie pentru cei șapte pacienți este acum de peste 48 de luni (4 ani), deoarece cinci din șapte pacienți erau încă fără progresie la acel moment. .

Adjuvanți de vaccin : Poly-ICLC

Un imunostimulant generalizat cu toxicitate minimă este Poly-ICLC, un ARN dublu catenar, care inițial a fost dezvoltat pentru a induce organismul să producă propriul interferon, dar acum se crede că are o varietate de efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar, inclusiv dezactivarea. un mecanism de supresor tumoral încă necunoscut al sistemului imunitar. Aceste din urmă efecte apar aparent numai la doze mici și sunt suprimate de doze mari de Poly-ICLC. Rezultatele sale inițiale pentru tumorile AA-III au fost excepționale: studiul clinic inițial cu Poly-ICLC (în combinație cu CCNU pentru aproximativ 1/2 dintre pacienți) a raportat că toți pacienții cu tumori AA-III, cu excepția unui singur, erau în viață, cu o urmărire mediană. -timp de funcționare de 54 luni (145). A fost mai puțin eficient pentru glioblastoame, cu un timp mediu de supraviețuire de 19 luni (dar rețineți că și acesta este mai mare decât tratamentul standard). Au existat efecte secundare minime, cu excepția unei febre ușoare la începutul tratamentului (145). Cu toate acestea, un studiu clinic multicentric mai recent cu tumori AA-III recurente a produs rezultate mai puțin impresionante (146), deoarece cohorta inițială de pacienți a avut o valoare PFS-6 de doar 23%. Rețineți, totuși, că ultimul studiu a implicat pacienți cu tumori recurente, în timp ce cel din studiul anterior a implicat pacienți după diagnosticul inițial.

Două studii care utilizează Poly-ICLC cu pacienți cu glioblastom nou diagnosticați au fost raportate recent. În primul, Poly-ICLC a fost administrat în combinație cu radiații standard, urmat de utilizarea sa ca agent unic (147). Nu s-a administrat chimioterapie. Unu-

supraviețuirea anuală a fost de 69% și supraviețuirea mediană a fost de 65 de săptămâni (aproximativ 15 luni). Ambele valori sunt superioare studiilor istorice care utilizează numai radiații fără chimioterapie. În al doilea studiu cu 83 de pacienți cu glioblastom nou diagnosticați (148), Poly-ICLC a fost combinat cu protocolul standard de temozolomidă + radiații. Pentru 97 de pacienți, supraviețuirea mediană a fost de 18,3 luni, cu o rată de supraviețuire la 2 ani de 32%. Astfel, adăugarea de Poly-ICLC crește supraviețuirea cu câteva luni, în raport cu protocolul standard, în special cu o toxicitate suplimentară minimă.

Faptul că tratamentele imunologice au produs cel puțin un anumit grad de succes este încurajator și evidențiază nevoia de a întări cât mai mult funcția imunitară a pacientului. Efectele melatoninei și ale extractelor de ciuperci precum PSK se datorează cel puțin parțial unei astfel de întăririi și, prin urmare, ar trebui să fie în general utile.

Inhibitori de la punctul de control imunitar (medicamente care vizează CTLA -4, PD-1, PD -L1 etc.)

O altă abordare a imunoterapiei implică combinarea a doi agenți imunologici noi, ipilimumab (Yervoy) și nivolumab (Opdivo), care au produs o eficacitate clinică fără precedent în tratamentul melanomului metastatic, una dintre cele mai insolubile dintre toate afecțiunile maligne. Pentru pacienții care au utilizat combinația la cea mai mare doză, 53% au avut regresie tumorală, toți cu o reducere de 80% sau mai mult (176). Acest protocol de tratament este acum testat cu mai multe forme diferite de cancer, inclusiv glioblastomul.

La reuniunea anuală din 2015 a ASCO, au fost raportate rezultatele a 20 de pacienți GBM recurenți tratați fie cu nivolumab (3 mg/kg) fie cu nivolumab (1 mg/kg) plus ipilimumab (3 mg/kg) (descărcați poster aici). În brațul cu nivolumab, niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza toxicității, în timp ce în brațul cu combinație, 3 din 10 pacienți au întrerupt tratamentul din cauza toxicității medicamentului.

Informații suplimentare despre acest studiu au fost oferite împreună cu reuniunea anuală ASCO 2016. Trei grupuri de tratament sunt acum comparabile: nivolumab singur (n=10), nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (n=10) și un al treilea grup neraportat anterior care a primit nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (n=20). Boala sau răspunsul stabil a fost obținut la 6/10 (60%) dintre pacienții din grupul care a primit nivolumab în monoterapie, 4/10 (40%) dintre pacienții care au primit nivolumab plus ipilimumab (1 și 3 mg/kg) și la 9/20. (45%) dintre pacienții cărora li se administrează nivolumab plus ipilimumab (3 și 1 mg/kg). Rata de supraviețuire globală la 12 luni pentru aceleași 3 grupuri a fost de 40%, 30% și 25%. Potrivit unui comunicat de presă, supraviețuirea medie pentru cele trei grupuri a fost de 10,5, 9,3 și 7,3 luni. Pe

pe baza acestor rezultate, adăugarea de ipilimumab la terapia cu nivolumab nu îmbunătățește răspunsul și crește toxicitatea pacientului.

La începutul lunii aprilie 2017, Bristol-Myers Squibb, producătorul nivolumab, a anunțat într- un _____ comunicat de presă că studiul lor de fază 3 Checkmate-143 nu și-a îndeplinit obiectivul principal, care a fost îmbunătățirea supraviețuirii globale cu nivolumab comparativ cu monoterapia cu bevacizumab (Avastin). Un rezumat publicat pentru Federația Mondială a Societăților de Neuro-Oncologie din mai 2017 a oferit detalii suplimentare. 182 de pacienți cu glioblastom recurent au primit tratament cu nivolumab și 165 au primit Avastin. Supraviețuirea globală mediană de la intrarea în studiu a fost de 9,8 luni cu nivolumab față de 10 luni cu Avastin și rata de supraviețuire la 12 luni a fost de 42% în ambele brațe. Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 1,5 luni cu nivolumab față de 3,5 luni cu Avastin. Rata de răspuns a fost de 8% pentru nivolumab față de 23% pentru Avastin. Cu toate acestea, pentru pacienții care au răspuns, răspunsurile au fost mai durabile cu nivolumab - 11,1 luni în medie față de 5,3 luni pentru Avastin. Deși dezamăgitoare, aceste rezultate nu sunt poate surprinzătoare, având în vedere rapoartele anterioare privind ratele scăzute de răspuns (1 din 10 pacienți care au răspuns la nivolumab singur într-o fază anterioară a aceluiași studiu). Sperăm că studiile viitoare care implică inhibitorii ai punctelor de control, cum ar fi nivolumab, vor înrola grupuri specifice de pacienți considerate mai probabil să răspundă la inhibitorii punctelor de control, cum ar fi cei cu recidive hipermutate (NCT02658279), sau să ofere aceste terapii în combinație cu alți agenți, mai degrabă decât ca monoterapii.

Hiperprogresie în urma terapiei anti- PD -1/PD-L1

La sfârșitul anului 2016, a apărut un studiu oarecum deranjant (358) care arată că la o minoritate de pacienți tratați cu anticorpi care vizează punctele de control imun PD-1 sau PD-L1, aceste tratamente pot duce la progresia accelerată a bolii, definită ca o creștere a creșterii tumorii. rata de cel puțin două ori mai mare decât perioada de pretratament. Acest studiu a inclus toți pacienții tratați la Institutul Gustave Roussy în studiile de fază 1 care au testat monoterapie cu anticorpi anti PD-1 sau PD-L1, între decembrie 2011 și ianuarie 2014. Din cei 131 de pacienți evaluați, 12 (9%) s-au dovedit a avea boală hiperprogresivă în urma terapiei. Pentru cei doisprezece pacienți care au răspuns la anticorpii PD-1 sau PD-L1 cu boală hiperprogresivă, rata de creștere a tumorii a crescut cu o medie de 20,7 ori. Deși nu au fost identificați biomarkeri care ar putea prezice ce pacienți ar putea răspunde cu hiperprogresie la aceste tratamente, s-a observat că hiperprogresorii erau în medie mai în vârstă decât non-hiperprogresorii (vârsta medie de 66 față de 55, p=0,007).

La câteva luni după publicarea Institutului Gustave Roussy, un alt grup a publicat un raport care încearcă să identifice modificările genomice asociate cu răspunsul de hiperprogresie la inhibitorii punctelor de control imune (anticorpi împotriva CTLA-4, PD-1 sau PD-L1). Acest studiu a inclus 155 de pacienți cu cancer în stadiul IV tratați cu inhibitorii ai punctelor de control. În mod semnificativ, patru din cinci pacienți (80%) cu tumori amplificate MDM2 au avut hiperprogresie în urma monoterapiei anti PD-1 sau PD-L1. Doi din zece

pacienții (20%) cu modificări EGFR (probabil amplificare sau mutație) au avut hiperprogresie, iar modificările EGFR au fost asociate în mod independent cu un timp scurt până la eșecul tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control. Opt din 10 pacienți cu modificări EGFR au avut timp până la eșecul tratamentului (TTF) mai puțin de 2 luni.

Autorii au concluzionat cu avertismentul „În rezumat, observațiile noastre sugerează că pacienții pentru care este planificată monoterapie anti-PD1/PDL1 ar putea necesita testare genomică pentru a determina dacă tumorile lor prezintă modificări specifice asociate cu hiperprogresia.” Mai exact, cei care au descoperit amplificarea MDM2 în tumorile lor vor face bine să abordeze aceste terapii cu mare prudență.

terapii cu celule T

Terapia cu receptori de antigen himerici cu celule T

Celulele T ale receptorului antigen himeric (CAR) sunt celule T care au fost modificate genetic, în mod obișnuit prin utilizarea unui vector retroviral, pentru a exprima receptori artificiali țintiți în mod specific către un antigen asociat tumorii sau specific tumorii. Celulele CAR T direcționate către CD19 au fost utilizate cu succes impresionant pentru leucemia limfoblastică acută cu celule B (ALL), iar tisagenlecleucel, o terapie cu celule T CAR anti-CD19 a fost aprobată pentru această indicație la 30 august 2017. Pentru glioblastom, Studiile de faza 1 cu celule T CAR sunt în prezent active, rezultatele preliminare fiind acum publicate pentru două dintre aceste studii, după cum se discută mai jos.

Celulele T CAR, direcționate de EGFRvIII

În 2014, un studiu de fază 1 de siguranță și fezabilitate a început recrutarea la Universitatea din Pennsylvania pentru testarea tratamentului cu celule T CAR autologe redirecționate către proteina mutantă EGFRvIII pentru pacienții cu glioblastom recurent EGFRvIII pozitiv. Din 369 de pacienți cu glioblastom, 21% au fost testați pozitiv pentru mutația EGFRvIII. Paisprezece pacienți au suferit leucaferază pentru a obține celule T și 10 au fost în cele din urmă perfuzați cu celule T CAR EGFRvIII. Rezultatele și observațiile bazate pe aceste 10 cazuri sunt descrise într-o publicație apărută în iulie 2017 (359).

Din cauza incertitudinii interpretării imaginilor RMN în contextul imunoterapiei, studiul s-a concentrat pe traficul de celule T CAR în tumori și pe efectele acestora acolo, mai degrabă decât pe ratele de răspuns bazate pe imagistica RMN. Fără capacitatea de a imagina direct celulele T CAR din creier, studiul s-a bazat pe examinarea țesutului tumoral rezecat de la șapte din cei zece pacienți. Patru dintre acești pacienți au avut progresie timpurie înainte de perfuzia cu celule T și

a suferit o rezecție chirurgicală a tumorii în decurs de 14 zile după perfuzia cu celule T. Alți trei pacienți au suferit intervenții chirurgicale „târzii” la 34 până la 104 zile după perfuzia cu celule T, din cauza recurențelor suspectate bazate pe imagistica RMN. Prin urmare, au fost disponibile momente timpurii și tardive pentru analiza traficului de celule T CAR în tumoră.

Studiul a îndeplinit obiectivul principal de siguranță și fezabilitate, deoarece fabricarea cu succes a dozei țintă de celule T CAR și grefarea cu succes în sângele periferic a fost atinsă pentru toți pacienții, în ciuda faptului că aceștia au fost pretratați puternic cu chimioterapie anterioară. Nu s-au observat toxicități limitatoare de doză, deși doi pacienți au fost tratați cu siltuximab anticorp anti-IL-6 din cauza suspectării eliberării intracraniene de citokine.

La cei patru pacienți care au avut rezecție precoce în decurs de două săptămâni după perfuzia cu celule T CAR, celulele T CAR au fost detectate în țesutul tumoral, cu o prevalență mult crescută în tumoră în comparație cu sângele la doi dintre pacienți (concentrații de 3 și 100 ori mai mari). În creier versus sânge periferic). La cei trei pacienți cu rezecții tardive (una până la trei luni) după perfuzia de celule T, celulele T CAR au fost detectate doar într-un caz, la niveluri mai mici decât în sânge. Cinci din șapte probe tumorale rezecate post-perfuzie au arătat o scădere medie a expresiei EGFRvIII în comparație cu probele pereche pre-perfuzie.

Unele probe de tumoră au arătat o infiltrare robustă a celulelor T și a celulelor T CAR după perfuzie, cu celule T citotoxice CD8+ mai activate, deși în toate tumorile cu celule T CAR detectabile, infiltrarea a fost neregulată și inconsecventă.

Deloc surprinzător, tumorile s-au adaptat la terapia cu celule T CAR, provocând reglarea în sus a mecanismelor imunosupresoare și a proteinelor, cum ar fi IDO1, PD-L1 și infiltrarea celulelor T-reglatoare imunosupresoare.

În ceea ce privește rezultatele clinice, trei dintre cei zece pacienți erau încă în viață la aproximativ 100 de zile, 200 de zile și > 18 luni de la perfuzie. Acest ultim pacient a fost fără progresie și încă în studiu. După estimarea Kaplan-Meier, supraviețuirea medie a celor 10 pacienți de la perfuzie a fost de 251 de zile (puțin peste 8 luni), ceea ce este poate mai bine decât se aștepta, având în vedere că opt dintre cei 10 pacienți erau la a treia sau a patra linie de tratament (la a doua sau a patra linie de tratament). a treia recurență), iar nouă dintre cei 10 pacienți au avut boală multifocală, pacientul rămas având o tumoare profundă a talamicului/midencfalului. Astfel, această cohortă a constat din pacienți cu prognostic destul de prost la momentul inițial. Mai ales impresionant este singurul caz cu supraviețuire fără progresie >18 luni.

Autorii au concluzionat pe bună dreptate că, datorită exprimării eterogene a EGFRvIII de către tumori și micromediului din ce în ce mai imunosupresor creat de tumori post-perfuzia CAR T, terapiile și studiile viitoare vor necesita țintirea mai multor antigene pentru a preveni scăderea antigenului și terapii combinate pentru a contracara creșterea crescută. expresia moleculelor imunosupresoare. Terapiile combinate ar putea include utilizarea de medicamente care vizează anticorpilor IDO1 și/sau PD-1/PD-L1.

Celule T de receptori de antigen himeric țintit IL13R α 2 (celule T CAR)

Un studiu de caz remarcabil al unui pacient cu glioblastom recurent în vârstă de 50 de ani tratat cu celule T cu receptorul antigen himeric (CAR) țintit către receptorul alfa 2 al interleukinei 13 (IL13R α 2) a fost publicat la sfârșitul anului 2016 de către anchetatorii studiului City of Hope (360). Acest pacient a suferit de un GBM agresiv recurent, cu metastaze leptomeningeale multifocale, indicând un prognostic prost. Pacientul a fost înrolat în acest moment în studiul cu celule T IL13R α 2 CAR și a primit 6 perfuzii de celule T în cavitatea de rezecție după rezecția a trei din cinci tumori intracraniene. Cu aceste perfuzii intracavitare săptămânale, locul tumorii primare a rămas stabil, în timp ce au apărut mai multe tumori noi, inclusiv două la nivelul coloanei vertebrale, iar tumorile nerezecate au continuat să progreseze. În acest moment, pacientul a fost înscris într-un protocol de utilizare compasiune pentru a primi perfuzii intraventriculare ale celulelor T CAR, cu raționamentul că astfel de perfuzii ar îmbunătăți traficul de celule T către locurile îndepărtate ale bolii multifocale. După tratamentul cu cinci perfuzii intraventriculare, toate tumorile au scăzut cu 77% până la 100%, iar după 10 perfuzii nu au fost detectate tumori prin imagistica RMN sau PET, inclusiv tumorile metastatice ale coloanei vertebrale.

După 7,5 luni și 16 perfuzii de celule CAR T, pacientul a suferit, din păcate, o recidivă a bolii cu patru tumori care au apărut în noi locații. Aceste noi tumori aveau expresia scăzută a IL13R α 2, permițând probabil scăderea lor din terapia cu celule T și acest lucru subliniază nevoia de terapii imune care vizează mai multe antigene, mai degrabă decât un singur antigen.

9. Conjuugați anticorp-medicament și alți conjuugați proteină-medicament

ABT-414

ABT-414 este un conjuugat anticorp-medicament care vizează celulele care supraexprimă EGFR. ABT-414 constă dintr-un anticorp (ABT-806) legat de o citotoxină care vizează microtubuli, numită monometil auristatin F. Anticorpul se leagă de EGFR numai atunci când este în conformația activă, țintind astfel selectiv celulele tumorale care exprimă EGFR și minimizând efectele asupra țesut sănătos.

Rezultatele privind siguranța, găsirea dozei și eficacitatea unui studiu multicentric de fază 1 au fost publicate la sfârșitul anului 2016 (361). Acest studiu de fază 1 nu a cerut pacienților să aibă amplificarea EGFR,

și doar 39% din 38 de pacienți s-au dovedit a avea amplificare EGFR în tumorile lor. Toxicitățile oculare, în special vederea încețoșată, au fost cele mai frecvente efecte secundare, care au apărut la 89% din cei 45 de pacienți.

În analiza exploratorie pentru activitatea antitumorală, supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) pentru toți pacienții (n=45) sau numai pentru pacienții din cohorta de expansiune (n=16) a fost de 6,1 luni pentru ambii. Mediana PFS pentru toți pacienții amplificați cu EGFR (n=15) a fost similară, la 5,9 luni. Supraviețuirea mediană nu a fost încă atinsă la o urmărire mediană de numai 5,8 luni.

Supraviețuirea mediană fără progresie observată în acest studiu nu reflectă o îmbunătățire față de tratamentele standard, deși autorii avertizează că „trebuie folosită prudență în evaluarea parametrilor de eficacitate în acest studiu de fază I, având în vedere dozele variabile administrate, numărul de întreruperi a medicamentului de studiu din cauza toxicităților, a dimensiunii reduse a eșantionului și a numeroși factori de prognostic confuzi care pot contribui la măsurătorile PFS și OS în această boală.”

MDNA55

Medicamentul experimental MDNA55 de la Medicenna este o fuziune a unei forme trunchiate de interleukină 4 (IL-4) cu exotoxina A bacteriană Pseudomonas. Toxina este activă numai în celulă după absorbție prin intermediul receptorilor de interleukină 4 (IL-4R). Prin urmare, această terapie vizează celulele cu expresie ridicată a IL-4R, care este comună în țesutul tumoral și celulele supresoare derivate din mieloide, dar rare în țesutul cerebral normal, economisind astfel celulele sănătoase. Medicamentul este infuzat direct în tumoră prin administrare îmbunătățită prin convecție.

Datele preliminare publicate de Medicenna pe site-ul lor arată că medicamentul are o eficacitate surprinzătoare în studiile incipiente pentru gliomele maligne recurente. Într-un studiu, în care 25 de pacienți cu glioblastom recurent au fost tratați cu o singură perfuzie de MDNA55 și fără rezecție, rata răspunsului a fost de 56%, rata răspunsului complet a fost de 20% și răspunsul + rata de stabilizare a bolii a fost de 68%. Aceste rate de răspuns și răspuns complet sunt printre cele mai mari raportate pentru glioblastomul recurent, unde ratele de răspuns sunt de obicei sub 20% și ratele de răspuns complet sub 5%.

10. Viroterapia oncolitică

Poliovirusul modificat genetic (PVS-RIPO)

În 2015, acest studiu de fază I pentru glioblastom recurent de la Universitatea Duke a primit un impuls în interesul public atunci când i-a fost dedicat un episod din emisiunea de televiziune 60 de minute .

În mod excepțional, primii doi pacienți tratați în acest studiu au fost cu răspuns complet.

În martie 2015 (când a fost difuzat specialul de 60 de minute), acești doi respondenți compleți erau încă în viață și fără progresie la 33 și 34 de luni de la tratament. 11 din 22 de pacienți din studiu erau încă în viață, deși șase dintre acești pacienți aveau mai puțin de 6 luni de la tratament. Este important, creșterea dozei de PVS-RIPO nu a reușit să îmbunătățească eficacitatea, iar pacienții mai recenti din studiu sunt tratați cu o doză mai mică decât studiul început inițial. Citiți un interviu cu Darrel Bigner care discută despre acest proces aici. _____

adenovirus DNX-2401

O altă terapie virală în faza 1 a avut rezultate impresionante, comparabile cu studiul PVS-RIPO. DNX-2401 este un adenovirus modificat care este injectat direct în tumoare.

[Rezultate preliminare](#) a unui studiu de fază 1 la MD Anderson din Houston, Texas au fost prezentate la conferința SNO din noiembrie 2014 din Miami. Au fost tratați 37 de pacienți recurenți cu gliom de grad înalt, fără a fi raportate evenimente adverse atribuibile virusului. 3 din 25 de pacienți au răspuns la tratament cu răspunsuri complete și durabile de 42, 32 și 29 de luni până acum. Acești trei respondenți compleți au avut răspunsuri imune viguroase, cu niveluri crescute de 10-1000 de ori de interleukină-12p70, o citokină cu mare importanță pentru răspunsurile imune anti-tumorale de tip 1.

Virusul bolii de Newcastle

O abordare alternativă a tratamentului cu vaccinuri utilizează viruși. Boala Newcastle este o boală letală a puiului, care este cauzată de un virus care este inofensiv pentru oameni, provocând doar simptome tranzitorii ușoare asemănătoare gripei. A fost dezvoltat ca tratament pentru cancer în Ungaria, dar a fost în mare măsură ignorat în această țară până de curând. Virusul bolii de Newcastle este utilizat în prezent în combinație cu vaccinuri cu celule dendritice autologe de către clinica IOZK din Köln (Köln), Germania.

Virusul Herpesului

Un alt virus folosit în terapia cancerului este o formă modificată a virusului herpes. Încercările inițiale au folosit o versiune retrovirus, care infectează doar acele celule care se divid atunci când virusul a fost perfuzat. Studiile ulterioare au folosit o versiune de adenovirus, care infectează atât celulele în diviziune, cât și cele care nu se divizează. Deoarece virusul herpetic poate fi letal pentru creier dacă este lăsat să prolifereze, la scurt timp după infuzia cu virus, pacienții primesc ganciclovir, un agent anti-herpes eficient. Într-un studiu care a folosit această tehnică efectuat la Spitalul Mt. Sinai din

New York (170), supraviețuirea mediană a 12 pacienți cu tumori GBM recurente a fost de 59 de săptămâni de la punctul de tratament, cu 50% dintre pacienți în viață la 12 luni după tratament. Autorii au raportat, de asemenea, absența toxicității din tratament, care a fost o preocupare majoră din cauza leziunilor cerebrale semnificative atunci când procedura a fost testată cu maimuțe. De ce diferența față de rezultatele studiului maimuțelor este neclară.

Cercetările mai recente cu virusul herpes s-au concentrat pe forme ale virusului care au fost concepute pentru a păstra efectele anti-cancer ale virusului, dar fără proprietatea acestuia de a produce inflamație neurologică. Prima utilizare a acestui virus modificat într-un studiu clinic a fost în Glasgow, Scoția. Nouă pacienți cu glioblastoame recurente au primit virusul injectat direct în tumoră. Patru erau în viață la momentul raportării studiului, la 14-24 de luni după tratament (171).

Parvovirus (cu bevacizumab)

Un rezumat prezentat la reuniunea anuală SNO 2015 (referința 343, abstract [ATNT-07](#)) a oferit câteva rezultate preliminare foarte încurajatoare din studiul german de fază I/II cu parvovirusul H-1 (ParvOryx) pentru glioblastomul recurent (NCT01301430). Rezumatul raportează la șase pacienți din acest studiu care au primit o a doua doză de parvovirus combinat cu Avastin, după recurență după tratamentul inițial din studiu. Această a doua injecție de parvovirus sa bazat pe un acord de utilizare compasivă. Acești șase pacienți au avut recurență tumorală între 4 și 12,6 (în medie 7,8) luni după prima injecție cu parvovirus. Au fost supuși rezecției și unei a doua injecții de parvovirus, urmate de chimioterapie (n=1), Avastin (n=5) sau fără tratament suplimentar (n=1). Supraviețuirea medie a acestor pacienți după a doua injecție de parvovirus a fost de 14,7 luni (interval 9-26 luni).

Trei dintre pacienți erau încă în viață la 9, 11 și 26 de luni după această a doua injecție de parvovirus. Pentru cei cinci pacienți tratați cu Avastin după a doua injecție cu parvovirus, rezultatele au fost și mai bune: 3 din 5 au prezentat „remisii izbitoare” cu o supraviețuire medie cenzurată de 15,4 luni, foarte impresionant pentru pacienții la a doua sau mai multe recidive de glioblastom.

11. Terapia genică

Toca 511 / TocaFC

Toca 511 este o formă de inginerie a virusului leucemiei murine care furnizează o genă specifică celulelor tumorale, care apoi induce celulele tumorale să producă o enzimă numită citozină.

deaminaza (CD). După ce vectorul se răspândește în întreaga tumoră, pacienții primesc un curs de 5-FC oral, un promedicament al agentului de chimioterapie comun, 5-FU. Gena CD convertește 5-FC în 5-FU, ucigând astfel celula canceroasă. Datele modelelor de rozătoare cu această abordare au fost extrem de impresionante. Primele teste umane ale medicamentului au început să includă pacienți în mai multe centre de tratament. Datele din două studii clinice în curs de fază 1 au fost publicate de companie (vezi comunicatul de presă aici). Au fost observate mai multe răspunsuri parțiale, deși eficacitatea dramatică observată în studiile la rozătoare nu s-a extins până acum la pacienții umani. Un studiu randomizat de fază II/III al acestei terapii pentru GBM recurent sau astrocitomul anaplastic a început la sfârșitul anului 2015 ([NCT02414165](#)).

În iunie 2016, rezultatele studiului de fază I Toca 511/TocaFC pentru pacienții cu gliom de grad înalt recurenți supuși unei intervenții chirurgicale ([NCT01470794](#)), cu Toca 511 injectat direct în cavitatea de rezecție, au fost publicate în *Science Translational Medicine* (344). Un total de 43 de pacienți au fost evaluați pentru eficacitate, inclusiv 35 cu glioblastom, iar restul de opt au fost pacienți cu astrocitom anaplastic. Pentru întregul grup de 43, au existat 2 răspunsuri complete (ambele la pacienții cu astrocitom anaplastic), 2 răspunsuri parțiale (ambele la pacienții cu glioblastom), pentru o rată de răspuns de 9,3%. Rata de stabilizare a bolii a fost de 18,6%, iar rata beneficiului clinic (răspunsuri plus stabilizări) a fost de 27,9%. Trebuie reținut că acesta a fost un studiu cu creșterea dozei și că mulți dintre pacienți au fost probabil tratați cu doze suboptimale de Toca 511. O rată a beneficiului clinic de 36,7% a fost observată în cohorta de Toca 511 cu doze mari. 13 pacienți tratați cu doze mai mici de Toca 511 au avut o supraviețuire medie de 11,8 luni, în timp ce 30 de pacienți tratați cu doze mai mari de Toca 511 au avut o supraviețuire medie de 14,4 luni de la începutul studiului.

Studiul a fost deschis pacienților cu orice număr de recidive anterioare. Supraviețuirea mediană pentru cei 27 de pacienți cu glioblastom la prima sau a doua recidivă a fost aceeași ca și pentru întregul grup de 43 (inclusiv pacienți cu astrocitom anaplastic): 13,6 luni. Rezultatele pentru cei 27 de pacienți cu glioblastom la prima sau a doua recidivă au fost comparate cu rezultatele unui grup de control contemporan comparat care a primit lomustină (CCNU) ca parte a unui studiu de fază III. Supraviețuirea mediană de la începutul tratamentului pentru recurență a fost de 7,1 luni pentru acest grup de control contemporan, iar supraviețuirea mai lungă (mediană 13,6 luni) pentru pacienții din studiul Toca 511 a fost semnificativă statistic ($HR=0,45$, $p=0,003$). Au existat, de asemenea, mai puține evenimente adverse grave și o absență a toxicității hematologice în grupul Toca 511, comparativ cu martorii contemporani care au primit lomustină.

Toate studiile de fază I cu Toca 511/TocaFC pentru gliom sunt acum închise pentru recrutare ulterioară, un nou studiu randomizat de fază II/III pentru gliom recurent de grad înalt este acum recrutat ([NCT02414165](#)), iar un studiu de fază I pentru gliom de grad înalt nou diagnosticat este acum încă nu recrutează ([NCT02598011](#)).

12. Terapia fotodinamică

Când celulele tumorale cerebrale absorb o moleculă numită hematoporfirina (și alți fotosensibilizatori), expunerea la lumina laser de mare intensitate va ucide celulele. Un tratament bazat pe acest raționament a fost dezvoltat în Australia, folosit acolo și în unele locuri din Europa, dar nu după cunoștințele mele în Statele Unite. Rezultatele timpurii cu această abordare nu au fost impresionante, dar cel mai recent raport al rezultatelor studiilor clinice cu pacienți cu gliome de grad înalt nou diagnosticați indică un succes mai mare. Pentru pacienții cu tumori AA-III, supraviețuirea mediană a fost de 77 de luni, în timp ce cea pentru pacienții cu glioblastom a fost de 14 luni (222). Mai impresionante au fost ratele de supraviețuire pe termen lung, deoarece 73% dintre pacienții de gradul III au supraviețuit mai mult de 3 ani, la fel ca 25% dintre pacienții cu glioblastom. Impresionante au fost și rezultatele la pacienții cu tumori recurente. Supraviețuirea mediană a fost de 67 de luni pentru pacienții cu AA-III și de 14,9 luni pentru GBM. Patruzeci și unu la sută dintre pacienții cu GBM recurent au supraviețuit peste 24 de luni și 37% după 36 de luni. Cu toate acestea, o revizuire (223) a șase studii clinice diferite care utilizează procedura a indicat o variabilitate mare a rezultatelor, cu o supraviețuire mediană agregată pentru GBM nou diagnosticat de 14,3 luni și pentru tumorile GBM recurente de 10 luni. S-a raportat că tratamentul are toxicitate minimă.

Rezultate mai pozitive au venit dintr-un studiu japonez care a folosit un nou fotosensibilizator numit talaporfin sodium (224), urmat de protocolul standard Stupp. Pentru 13 pacienți cu GBM nou diagnosticat, mediana PFS a fost de 12 luni și mediana de supraviețuire globală a fost de 25 de luni, o îmbunătățire substanțială față de rezultatul obținut cu protocolul Stupp utilizat singur.

Un rezumat prezentat la conferința anuală SNO 2015 de către o echipă japoneză a oferit detalii suplimentare despre acest studiu de fază II de terapie fotodinamică pentru gliom malign efectuat între 2009 și 2012 (referința 345, rezumat ATCT-24). Studiul a inclus 27 de pacienți, inclusiv 13 cu glioblastom. Au fost raportate supraviețuirea mediană de 31,5 luni și supraviețuirea mediană fără progresie de 19,6 luni, deși, în mod echitabil, rezultatele pentru pacienții cu gliom de gradul 3 trebuie date separat de rezultatele GBM. Mai semnificativ, rezecția tumorii și terapia fotodinamică pentru 16 pacienți cu glioblastom recurent au condus la o rată de supraviețuire pe un an de 77,1% și o supraviețuire medie de 13,8 luni, comparativ foarte favorabil cu alte studii pentru glioblastom recurent. Cu toate acestea, numai pacienții cu tumori de suprafață rezecabile ar fi eligibili pentru un astfel de tratament.

13. Tratamente pentru Glioblastom recurent

Natura nefericită a tumorilor de glioblastom este că acestea recidivează de obicei. Când aurul

protocolul Stupp standard este utilizat ca tratament inițial, intervalul median fără progresie înainte de detectarea recidivei este de aproximativ 8 luni de la diagnostic. Aceasta înseamnă că pacientul median va trebui să caute tratament suplimentar cândva în primul an după diagnosticul său.

După cum sa menționat mai sus, există trei tratamente care au aprobarea FDA pentru tratamentul GBM recurent: Avastin, gliadel și dispozitivul Novocure TTF. Cu toate acestea, acestea nu epuizează posibilitățile, deoarece chimioterapie suplimentară, inclusiv o reprovocare folosind Temodar în sine, sunt de asemenea utilizate. Într-adevăr, toate tratamentele discutate mai sus pentru pacienții nou diagnosticați pot fi utilizate și în situația recurentă. Întrebarea pentru pacient este pe care să aleagă pentru a optimiza șansele de supraviețuire.

Avastin (bevacizumab)

În prezent, cel mai frecvent utilizat tratament pentru GBM recurent este Avastin (bevacizumab), medicamentul anti-angiogenic care este utilizat pe scară largă în multe forme diferite de cancer. În secțiunea anterioară privind adăugările la protocolul Stupp pentru tratamentul inițial, Avastin a fost considerat ca o posibilă adăugare, dar două studii clinice diferite nu au reușit să arate nicio îmbunătățire a rezultatului de supraviețuire în raport cu protocolul Stupp în monoterapie, urmat de Avastin utilizat numai după ce a fost recurentă. detectat. În această secțiune discutăm rezultatele Avastin ca tratament pentru tumorile recurente. Prima sa utilizare cu tumori cerebrale a fost raportată la o conferință europeană de neuro-oncologie din 2005 (177). Avastin în doză de 5 mg/kg a fost administrat la fiecare două săptămâni la 29 de pacienți cu tumori recurente (incluzând, aparent, atât glioblastoame, cât și tumori de gradul III), urmate de perfuzii săptămânale ulterioare. Pacienții au primit, de asemenea, CPT-11 (irinotecan) concomitent cu Avastin. Regresiile tumorale au apărut pentru un procent mare de pacienți, 19 pacienți având regresii fie complete, fie parțiale, dintre care unele au fost evidente după primul curs de tratament. Datele de supraviețuire pe termen lung nu erau mature la momentul raportului. Avastin crește riscul de sângerare intracraniană, dar în studiul clinic menționat mai sus, acest lucru a avut loc doar pentru 1 dintre cei 29 de pacienți.

De la studiul inițial tocmai descris, au fost raportate studii suplimentare. Cea mai mare dintre acestea, efectuată la Universitatea Duke (178), a implicat 68 de pacienți cu tumori recurente, dintre care 35 aveau glioblastoame. Pentru aceștia, PFS-6 a fost de 46%, iar supraviețuirea mediană a fost de 40 de săptămâni. Acest din urmă număr este dezamăgitor, având în vedere că un procent mare de pacienți au avut regresii tumorale la începutul tratamentului, deși supraviețuirea la 10 luni pentru pacienții cu GBM după recidivă se compară favorabil cu valoarea tipică de 5-7 luni, așa cum arată o analiză retrospectivă (179). Din celelalte rapoarte a apărut un model similar: rate ridicate de răspuns în ceea ce privește regresia tumorii, dar apoi, deseori, o creștere rapidă a tumorii ulterioare. O urmărire pe termen mai lung a studiului Duke a raportat o rată de supraviețuire la doi ani de 17% (180), nu este impresionantă în termeni absoluți, dar mult mai bună decât cea de 0-5% pe 2 ani.

supraviețuirea tipică pentru tumorile recurente.

O preocupare legată de utilizarea Avastin este că mai mulți anchetatori au observat că utilizarea acestuia are ca rezultat o probabilitate mai mare ca tumora să se răspândească în locații ale creierului aflate la distanță de locul inițial al tumorii. Această problemă rămâne controversată, în parte pentru că răspândirea tumorii la distanță poate apărea pentru multe tratamente diferite, nu doar pentru cele care se bazează pe inhibarea angiogenezei.

Avastin, ca și alte medicamente, se administrează de obicei până la progresia tumorii. Cu toate acestea, un raport la reuniunea din 2012 a ASCO sugerează că acest lucru ar putea să nu fie optim (182). Pacienții cărora li sa administrat Avastin pentru tumori recurente până la eșecul tratamentului (N=72) au fost comparați cu cei care au început Avastin, dar s-au oprit din alte motive decât progresia tumorii (N=18), fie pentru că au îndeplinit un program planificat, fie din cauza toxicității. În ultimul grup, supraviețuirea fără progresie la 1 an a fost de 83%, iar intervalul median fără progresie a fost de 27,6 luni, mult mai bine decât pacienții cărora li sa administrat Avastin până la eșecul tratamentului (PFS-12 = 25% și PFS mediană 9,7 luni. Mai mult, primul grup a fost mai puțin probabil să prezinte un model infiltrativ de recurență.

O problemă importantă este eficacitatea Avastinului ca agent unic fără chimioterapie concomitentă. Într-un studiu randomizat mare (N=167) (183), Avastin în monoterapie a fost comparat cu Avastin + CPT-11 (irinotecan) la pacienții cu glioblastom recurent. Valorile PFS-6 au fost de 43% pentru Avastin în monoterapie și de 50% pentru Avastin + CPT-11; numerele corespunzătoare pentru procentul de regresii tumorale au fost de 28% și 38%. Cu toate acestea, acest avantaj de rezultat pentru grupul combinat a fost compensat de rata mai mare de evenimente adverse (46% față de 66%). Mai mult, timpii medii de supraviețuire au fost ușor în favoarea Avastinului ca agent unic (9,3 față de 8,9 luni). O urmărire pe termen mai lung a fost raportată la reuniunea ASCO din 2010 (184). Ratele de supraviețuire la doi ani au fost de 16%, respectiv 17%. În general, prin urmare, adăugarea CPT-11 la Avastin pare să ofere o îmbunătățire marginală a rezultatului de supraviețuire, un beneficiu care trebuie cântărit față de toxicitatea adăugată.

Cele mai bune rezultate raportate până acum atunci când Avastin a fost utilizat pentru tumori recurente au venit din combinația sa cu iradierea stereotactică hipofracționată, bazată pe ideea că Avastin previne revascularizarea necesară pentru repararea daunelor cauzate de radiații. Douăzeci de pacienți cu GBM recurent au primit perfuzii standard bi-săptămânale cu Avastin în combinație cu radiații în timpul primelor cinci cicluri (187). Cincizeci la sută dintre pacienți au avut regresii tumorale, inclusiv cinci cu un răspuns complet. Valoarea PFS-6 a fost de 65% și durata mediană de supraviețuire a fost de 12,5 luni. Rezultate pozitive au fost obținute într-un al doilea studiu (188) care combină Avastin și radiochirurgia stereotactică cu pacienți pretratați intens. PFS mediană a fost de 5,2 luni pentru cei care au primit combinația față de 2,1 luni pentru cei care au primit numai radiochirurgie stereotactică. Rezultatele corespunzătoare pentru supraviețuirea globală au fost 11,2 luni față de 3,9 luni.

Întrebarea importantă dacă se administrează Avastin la recidivele inițiale sau ulterioare a fost abordată într-un studiu retrospectiv amplu (310) publicat în ediția din iunie 2014 a Neuro-Oncology (autorul corespondent Albert Lai, Departamentul de Neurologie, UCLA). O cohortă mare de 468 de pacienți cu glioblastom tratați cu Avastin a fost examinat retrospectiv, care a inclus 80 de pacienți tratați cu Avastin la diagnostic, 264 la prima recidivă, 88 la a doua recidivă și 36 la a treia recurență sau mai mare. Între toate cele trei grupuri de recurență (prima, a doua sau a treia și mai mare), nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în supraviețuirea fără progresie pe Avastin, supraviețuirea globală de la începutul tratamentului cu Avastin sau supraviețuirea post-Avastin. Cu alte cuvinte, tratamentul cu Avastin a condus la timpi medii „fixați” de supraviețuire fără progresie și de supraviețuire globală de la începutul tratamentului cu Avastin, indiferent dacă Avastin a fost început la recidive precoce sau ulterioare. Implicația acestei constatări este că utilizarea întârziată a Avastinului poate fi de preferat și poate duce la o supraviețuire globală mai lungă (de la diagnostic) atunci când este administrată mai târziu decât recidive mai devreme. Această idee rămâne de testat într-un studiu clinic prospectiv.

Acest studiu a identificat, de asemenea, factorii de risc pentru incapacitatea de a primi tratamente suplimentare la recidivă, identificând astfel pacienții care ar putea beneficia de terapia anterioară cu Avastin. Factorii de risc pentru incapacitatea de a primi tratament suplimentar la prima recidivă au fost: vârsta peste 60 de ani și numai biopsie. Singurul factor de risc pentru incapacitatea de a primi tratament suplimentar la a doua recidivă a fost vârsta peste 60 de ani. Concluzia acestui studiu este că utilizarea întârziată a Avastinului nu este asociată cu o eficacitate redusă și poate fi chiar preferabilă pentru acei pacienți care își permit să întârzie un astfel de tratament. până la progresii ulterioare. Pe de altă parte, pacienții în vârstă și pacienții cu tumori inoperabile, cu risc de a nu putea primi tratament la recidive ulterioare, pot beneficia de utilizarea mai devreme a Avastin.

Un studiu realizat la MD Anderson Cancer Center care a ajuns la concluzii similare a fost publicat în ediția din august 2014 a Journal of Neuro-Oncology (311). Acesta a fost un studiu retrospectiv care a inclus pacienți cu glioblastom recurent tratați cu Avastin între 2005 și 2011. Au fost incluse în total 298 de înregistrări ale pacienților și împărțite în 112 pacienți tratați cu Avastin la prima recidivă și 133 de pacienți tratați cu Avastin la a doua recurență sau mai mare. Nu a existat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea fără progresie pe Avastin între cele două grupuri (PFS, 5,2 vs 4,3 luni, $p=0,2$). În schimb, supraviețuirea globală mediană de la diagnostic a fost semnificativ mai scurtă în grupul tratat cu Avastin la prima recidivă (SG, 20,8 vs 25,9 luni, $p=0,005$). Nu a existat nicio diferență semnificativă în timpul de la diagnostic până la prima recidivă între cele două grupuri. Autorii concluzionează că utilizarea întârziată a Avastinului nu este inferioară utilizării Avastinului la prima recidivă. Îmbunătățirea aparentă a supraviețuirii globale la pacienții care primesc Avastin întârziat, mai devreme decât precoce, necesită testare într-un studiu clinic prospectiv.

Într-o analiză post-hoc bazată pe rezultatele studiului de fază 3 AVAglio cu Avastin inițial pentru glioblastom nou diagnosticat, pacienții care nu au primit tratament suplimentar la recidivă au avut o prelungire semnificativă atât a supraviețuirii globale, cât și a supraviețuirii fără progresie cu Avastin inițial (346). Această constatare sugerează că eșecul Avastin în avans să

Îmbunătățirea rezultatelor globale de supraviețuire față de brațul placebo în studiul de fază 3 sa datorat pacienților din brațul placebo care au primit Avastin la recidivă. Această constatare coroborează cele două studii menționate mai sus, în care Avastin întârziat nu a condus la rezultate inferioare față de Avastin inițial și subliniază, de asemenea, că pacienții care probabil nu vor putea tolera terapia suplimentară la recidivă (din cauza vârstei înaintate sau a slăbiciunii generale etc.) poate beneficia de Avastin în avans atât în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, cât și în ceea ce privește supraviețuirea globală. În această analiză post-hoc, luând în considerare numai pacienții care nu au primit terapie suplimentară la reparația bolii, Avastin a îmbunătățit atât supraviețuirea mediană, cât și supraviețuirea fără progresie cu 3,6 luni, iar această îmbunătățire a fost semnificativă statistic pentru ambele PFS (HR=0,62, p. =0,0016) și OS (HR=0,67, p=0,01).

Doza mai mica de Avastin

Cu excepția studiului inițial al Dr. Stark-Vance, care a folosit o doză de 5 mg/kg, aproape toate celelalte studii au folosit o doză de 10 mg/kg la fiecare două săptămâni. O lucrare prezentată la reuniunea din 2013 a Societății de Neuro-oncologie (181) sugerează că doza mai mică poate avea rezultate mai bune. Patruzeci și opt de pacienți care au primit doza de 5 mg/kg au fost comparați retrospectiv cu toți pacienții rămași care au primit doza standard în aceeași instituție. Supraviețuirea mediană pentru doza standard a fost de 8,6 luni, similar cu rezultatul tipic. Supraviețuirea mediană pentru pacienții cu 5 mg/kg a fost de 14 luni, o îmbunătățire notabilă.

O a doua analiză retrospectivă referitoare la diferite regimuri de dozare a Avastin a inclus pacienți tratați la spitalele Kaiser Permanente din California de Nord între 2008 și 2013 (347). În acest timp, primul autor al studiului (Victor A. Levin) a tratat pacienți cu doze de Avastin de 7,5 mg/kg sau mai mici la fiecare trei săptămâni, mai puțin decât doza standard de 10 mg/kg la două săptămâni. În acest studiu au fost incluși 181 de pacienți, iar doza medie de Avastin pentru acești pacienți recurenți a fost de 3,6 mg/kg pe săptămână. Când pacienții au fost împărțiți în cei care au primit mai puțin sau mai mult de 3,6 mg/kg pe săptămână, pacienții care au primit doze mai mici au avut o supraviețuire medie mai lungă de la începutul tratamentului cu Avastin decât cei care au primit doze mai mari, 60 de săptămâni față de 45 de săptămâni, o diferență semnificativă (p. =0,029). Pentru a controla posibilitatea de pseudo-progresie, au fost efectuate analize separate pentru pacienții care au progresat la mai mult de o lună după terminarea radioterapiei și la mai mult de trei luni după terminarea radioterapiei. În toate analizele, pacienții cărora li sa administrat mai puțin decât doza mediană de Avastin de 3,6 mg/kg pe săptămână au supraviețuit mai mult decât pacienții cărora li s-a administrat mai mult de 3,6 mg/kg pe săptămână.

Doza standard de 10 mg/kg la fiecare două săptămâni este de 5 mg/kg pe săptămână. Prin urmare, acest studiu susține utilizarea de doze de Avastin mai mici decât doza standard.

O a treia analiză retrospectivă publicată mai târziu în 2015 (348) de anchetatorii din Tel Aviv, Israel a comparat rezultatele a 87 de pacienți cărora li sa administrat 5 mg/kg Avastin la fiecare două săptămâni cu 75 de pacienți cărora li sa administrat doza standard de 10 mg/kg la două săptămâni. Toți pacienții au fost

diagnosticat cu glioblastom recurent. Majoritatea pacienților din grupul de 5 mg/kg (65,5%) au fost tratați cu o combinație de chimioterapie (mai ales irinotecan) și Avastin. O minoritate de pacienți din grupul de 10 mg/kg (20%) au fost tratați cu o combinație de chimioterapie (mai ales TMZ) și Avastin. Nu a fost găsită nicio diferență semnificativă statistic în PFS sau OS în cohortele de 5 mg/kg față de 10 mg/kg. De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă în PFS sau OS pentru pacienții tratați cu 5 mg/kg sau 10 mg/kg Avastin în monoterapie (fără chimioterapie suplimentară). Subgrupul mic de 15 pacienți tratați cu o combinație de 10 mg/kg Avastin plus chimioterapie a avut o supraviețuire îmbunătățită în comparație cu celelalte grupuri (supraviețuirea mediană de la începutul tratamentului cu Avastin 14,5 luni, $p=0,007$). Supraviețuirea îmbunătățită în acest subgrup mic s-ar putea să se fi datorat parțial faptului că acest grup a avut o KPS mediană semnificativ mai mare la momentul inițial, așa cum sugerează autorii, și poate fi, de asemenea, din cauza superiorității chimioterapiei cu temozolomidă în comparație cu irinotecan. Acest studiu este de acord cu studiile retrospective anterioare conform cărora dozele mai mici de Avastin nu sunt inferioare dozei standard mai mari și pot fi administrate cu toxicități legate de Avastin substanțial reduse (proteinuare și hipertensiune arterială).

Un efect important al Avastin și al altor medicamente care vizează VEGF este că reduc edemul comun tumorilor cerebrale, care este o cauză majoră a necesității de steroizi. VEGF provoacă un număr mare de capilare mici cu scurgeri, care sunt tăiate atunci când efectele VEGF sunt blocate. Unii au susținut că stadiul inițial de blocare a VEGF crește fluxul de sânge către tumoră și, prin urmare, face ca agenții de chimioterapie să ajungă mai ușor la tumoră și să fie eficienți.

Numărul inițial de neutrofile din sânge prezice eficacitatea bevacizumab în glioblastomul recurent

Pe baza rapoartelor preclinice anterioare conform cărora neutrofilele din sânge pot promova angiogeneza tumorală, un grup de cercetare francez a emis ipoteza că un număr mare de neutrofile poate prezice un răspuns mai bun la terapia antiangiogenă, cum ar fi Avastin (bevacizumab) (362). Pentru a testa această ipoteză, au fost revizuite înregistrările a 265 de pacienți cu glioblastom tratați la institutul lor. 159 dintre acești pacienți au primit Avastin, în principal la recidivă, iar restul de 106 pacienți nu au primit Avastin. Folosind numărul limită de neutrofile de 6000/mm³ (care poate fi, de asemenea, exprimat ca 6×10^3 / μ L sau 6×10^9 /L), pacienții au fost împărțiți în grupuri cu numărul inițial de neutrofile ridicat și scăzut. În grupul cu număr mare de neutrofile, utilizarea Avastin a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită semnificativ față de lipsa Avastin, în timp ce în grupul cu neutrofile scăzut, utilizarea Avastin nu a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea. În grupul care nu a primit Avastin, numărul mare de neutrofile a fost asociat cu o supraviețuire mai proastă, în timp ce în grupul care a primit Avastin, această asociere a fost pierdută și pacienții cu număr mare de neutrofile au avut o supraviețuire similară cu cea din grupul cu neutrofile scăzut. De asemenea, s-a constatat că numărul de neutrofile la recidivă (spre deosebire de momentul inițial) prezice eficacitatea Avastin la acești pacienți. Tendințe similare au fost observate într-o validare

cohorta de 120 de pacienți cu glioblastom nerezecabil care au participat la studiul clinic TEMAVIR.

Într-o serie de 12 cazuri de glioblastom, expresia genei CSF3 (care codifică factorul de stimulare a coloniilor de granulocite sau G-CSF, un factor de creștere a neutrofilelor) în patul tumoral a fost puternic corelată cu numărul de neutrofile. Datele despre glioblastom din Atlasul genomului cancerului au arătat, de asemenea, că expresia CSF3 a fost legată de angiogeneza dependentă de VEGFA. În studiul clinic randomizat BELOB, expresia ridicată a CSF3 a fost legată de o supraviețuire mai bună cu lomustina + Avastin comparativ cu lomustina în monoterapie. În schimb, pentru cei cu expresie scăzută a CSF3, a existat o tendință nesemnificativă către o supraviețuire mai proastă la cei cărora li s-a administrat lomustină + Avastin comparativ cu lomustina în monoterapie. Acest lucru îi determină pe autori să comenteze că producția ridicată de G-CSF (codificat de gena CSF3) de către tumori, ceea ce duce la creșterea angiogenezei dependente de VEGFA, poate fi cauza asocierii observate între numărul mare de neutrofile și răspunsul la Avastin, cu numărul de neutrofile fiind un marker surogat al exprimării ridicate a CSF3.

Avastin combinat cu CCNU (lomustina)

Un studiu randomizat de fază 2 cu 3 brațe numit BELOB, desfășurat în 14 centre din Țările de Jos, a testat Avastin în monoterapie sau CCNU (lomustină) în monoterapie sau Avastin + lomustină combinat pentru glioblastom la prima recidivă sau progresie după radiochimioterapie standard (312). În general, grupul de pacienți care a primit Avastin și lomustină combinate a avut PFS mediană, rata PFS la 6 luni, supraviețuirea globală mediană și rata de supraviețuire la 12 luni mai bune decât oricare dintre grupurile cu agent unic. Când datele au fost separate pe baza stării de metilare a MGMT, grupul de pacienți cu MGMT metilat care a primit terapie combinată a avut o rată de supraviețuire fără progresie de 6 luni care a fost de aproximativ de două ori mai mare (62%) decât grupurile MGMT metilate cărora li sa administrat Avastin în monoterapie. (33%) sau singura lomustina (26%). În mod previzibil, pacienții cu MGMT nemetilat au avut rezultate slabe numai cu lomustina (0% au fost fără progresie la 6 luni) și, de asemenea, s-au descurcat mai bine cu terapia combinată (rata PFS la 6 luni de 23% față de 8% cu Avastin în monoterapie). Grupul metilat a avut o rată de supraviețuire globală egală la 9 luni cu terapia combinată sau Avastin singur (67%), în timp ce grupul nemetilat a avut o rată de supraviețuire globală mai bună la 9 luni cu terapia combinată (58%). Tratamentul combinat a fost bine tolerat după o reducere precoce a dozei de la 110 mg/m² la 90 mg/m². Acest studiu a concluzionat cu interpretarea că tratamentul combinat cu Avastin și lomustine a fost superior terapiei cu un singur agent și combinația este acum studiată într-un studiu de fază 3 EORTC (NCT01290939). _____

Inhibitori ai sistemului angiotensinei plus Avastin

Termenul inhibitor al sistemului angiotensinei (ASI) se referă la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), cum ar fi captopril și lisinopril, și blocați ai receptorilor angiotensinei II (ARA), cum ar fi telmisartan și losartan.

Încurajat de studii precum cele analizate mai sus, Levin et al. a efectuat o analiză retrospectivă a 1.186 de pacienți cu gliom difuz (grade 2-4) din Northern California Kaiser Permanente Tumor Registry tratați între 2007 și 2015 (363). Aproximativ 318 dintre acești pacienți au fost, de asemenea, tratați cu un medicament ASI în timpul tratamentului cu chimioterapie și/sau Avastin. Într-o analiză multivariată (ajustată pentru covariabile cum ar fi vârsta, GBM versus gradul inferior, gradul de rezecție și expunerea la Avastin), utilizarea unui medicament ASI în timpul chimioterapiei și/sau Avastin a fost asociată semnificativ cu supraviețuire crescută (raportul de risc 0,82 pentru ASI). utilizare comparativ cu neutilizare; $p=0,003$). Acest beneficiu aparent al consumului de droguri ASI a fost și mai pronunțat la pacienții cărora li s-a administrat și Avastin (HR 0,75, $p=0,002$).

O cohortă mai mică de 181 de pacienți GBM recurenți tratați cu Avastin (cu rezultate publicate anterior într-un studiu privind dozele mici de Avastin și revizuite în altă parte a acestui document) a fost examinată cu atenție la utilizarea concomitentă a unui medicament ASI pentru hipertensiune arterială. În studiul anterior, pacienții cărora li s-a administrat mai puțin de doza de Avastin de 3,6 mg/kg/săptămână au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât cei cărora li s-a administrat mai mult de 3,6 mg/kg/săptămână (mediana 60 de săptămâni față de 45 de săptămâni sau 13,8 față de 10,4 luni). Doza standard de Avastin de 10 mg/kg la fiecare două săptămâni echivalează cu 5 mg/kg pe săptămână, astfel încât pacienții din grupul cu doză mai mică de Avastin au primit mai puțin de 72% din echivalentul standard de doză săptămânală. În studiul de urmărire, doza mai mică de Avastin, precum și utilizarea unui medicament ASI au fost ambele asociate cu o supraviețuire mai bună (raportul de risc de 0,649 pentru cei care au primit un medicament ASI). Majoritatea pacienților din grupul de expunere la ASI au fost tratați cu inhibitori ECA ($n=78$), comparativ cu numai ARB ($n=9$) sau cu ambele clase de medicamente combinate ($n=15$). În mod surprinzător, pentru toți cei cărora li s-a administrat o doză mică de Avastin ($n=89$), cei care au primit și tratament medicamentos cu ASI ($n=47$) au avut o supraviețuire medie de 99 de săptămâni (22,8 luni) față de 55,6 săptămâni (12,8 luni) pentru cei cărora li s-a administrat o doză mică de Avastin, dar nici un medicament ASI. Supraviețuirea este probabil măsurată de la prima doză de Avastin pentru recidivă, așa cum a fost cazul în publicația anterioară pe această cohortă. Dacă da, acest grup considerabil de 47 de pacienți care primesc doze mai mici de Avastin în timp ce sunt tratați în mod simulat cu inhibitori ai sistemului angiotensinei pentru hipertensiune arterială, supraviețuind pentru o medie de 22,8 luni după recidivă, este cea mai impresionantă statistică pe care acest scriitor a văzut-o pentru glioblastomul recurent. Toate aceleași avertismente se aplică acestui studiu ca și în cazul oricărui studiu retrospectiv, dar în mod clar, doza mică de Avastin combinată cu inhibitori ai sistemului angiotensinei necesită investigații suplimentare și studii clinice prospective.

Reprovocare cu Temodar

Atunci când un medicament de tratament nu este eficient sau devine ineficient cu utilizarea continuă, practica standard în oncologie este de a opri utilizarea medicamentului pentru acel pacient specific. Cu toate acestea, o excepție majoră de la această regulă generală este continuarea utilizării medicamentului, dar cu un program diferit de prezentare, de obicei cu doze mai mici, dar administrate zilnic sau mai frecvent. O parte din rațiunea acestei abordări este că chimioterapia continuă, chiar și la doze mici, va inhiba creșterea noilor vase de sânge care hrănesc tumora (37, 38). Doza optimă pentru acest program metronomic de chimioterapie rămâne de stabilit, deoarece celulele vaselor de sânge în diviziune sunt mai sensibile la chimioterapie decât celulele tumorale în diviziune, dar sunt, de asemenea, mult mai rapid de recuperat atunci când chimioterapia este îndepărtată, ceea ce implică că orice pauză de la utilizarea chimioterapiei va permite vaselor de sânge care hrănesc tumora să recrească rapid.

Un grup medical german a administrat programe metronomice cu doze foarte mici de Temodar la 28 de pacienți cu tumori recurente după tratamentul inițial cu protocolul standard Temodar (patru au avut în schimb tratament anterior cu CCNU sau PCV) (46). O doză de două ori pe zi de 10 mg/m² pătrat de două ori pe zi a fost administrată în combinație cu 200 mg de Celebex. PFS-6 a fost de 43% și supraviețuirea mediană a fost de 16,8 luni de la recidivă. Spre deosebire de protocolul standard Temodar, toxicitatea a fost practic absentă, cu excepția unui pacient care a dezvoltat limfopenie. O caracteristică importantă a programului metronomic a fost că, chiar și după ce progresia tumorii a fost detectată, pacienții puteau continua programul timp de câteva luni înainte ca progresia să producă probleme clinice semnificative. De asemenea, trebuie remarcat faptul că un procent mare de pacienți (68%) au suferit o intervenție chirurgicală pentru tumorile recidivante înainte de începerea programului metronomic al temozolomidei. Cât de mult au contribuit acest lucru, precum și utilizarea Avastinului în urma progresiei pe TMZ metronomic, la rezultatul general pozitiv de supraviețuire este imposibil de evaluat.

Rezultatele pozitive ale studiului clinic tocmai descris par să fie în conflict cu un studiu anterior care a folosit, de asemenea, un program metronomic pentru 28 de pacienți GBM cu tumori recurente după tratamentul anterior cu nitrozuree; aici valoarea PFS-6 a fost de numai 19%, iar supraviețuirea mediană a fost de 8,7 luni (47). Cu toate acestea, au existat câteva diferențe importante între cele două studii. Cea mai evidentă a fost utilizarea Celebex în combinație cu metronomic

Temodar în studiul german și utilizarea sa a unei doze mult mai mici de Temodar. În cel de-al doilea studiu, doza zilnică a fost de 75 mg/m² pătrat, aproape de două ori mai mare decât în studiul german. Pacienții din al doilea studiu au primit, de asemenea, o pauză de la chimioterapie după 7 săptămâni de tratament. O caracteristică critică a abordării programului metronomic este că agentul de chimioterapie să fie prezent în mod constant până când tumora regresează în cele din urmă de la foame, deoarece creșterea vaselor de sânge care hrănesc tumora poate avea loc foarte rapid. De asemenea, important este faptul că pacienții din al doilea studiu au avut istoric de tratament diferit.

Programul săptămânal alternativ a fost studiat și la pacienții care au recidivat după protocolul standard. Într-un studiu realizat în Germania (35), pacienților cu gliome de grad înalt care nu au eșuat protocolul standard au primit 150 mg/m² contor în zilele 1-7 și 15-21

a unui ciclu de 28 de zile. Valoarea PFS-6 a fost de 43%, iar timpul median până la progresie a fost de 18 săptămâni (4,1 luni).

Rezultate ceva mai puțin pozitive cu programul de săptămâni alternate au fost obținute într-un studiu olandez pe 24 de pacienți GBM (36), unde valoarea PFS-6 a fost de doar 29%. Cu toate acestea, având în vedere numărul mic de pacienți, este dificil de știut dacă variația s-a datorat variabilității aleatorii.

Studiul clinic RESCUE, publicat în 2010, a fost un studiu al programului TMZ metronomic de 50 mg/m² pentru pacienții cu gliome maligne recurente (364). 91 de pacienți cu glioblastom au fost împărțiți în trei categorii: B1) cei care au avut progresie tumorală în timpul primelor șase cicluri de TMZ de primă linie; B2) cei care au progresat în timpul ciclurilor extinse ale TMZ de primă linie, adică dincolo de ciclul al șaselea; și B3) cei care au avut progresie la cel puțin 2 luni după finalizarea ciclurilor TMZ de primă linie. Valorile mediane ale PFS, PFS-6 și OS-12 au fost considerabil mai bune în grupurile B1 și B3 comparativ cu grupul B2, ceea ce implică faptul că pacienții cu progresie a bolii în primele șase cicluri sau după finalizarea cu succes a terapiei de primă linie TMZ pot beneficia de TMZ metronomic, în timp ce cei care au progresie a bolii în timpul ciclurilor prelungite de TMZ de primă linie ar putea să nu beneficieze de o trecere la programul metronomic.

Optune (fost NovoTTF) de Novocure

Consultați Capitolul 3 pentru detalii despre Optune.

Alți agenți de chimioterapie la recidivă

În timp ce Temodar este acum medicamentul de elecție pentru tratamentul inițial al glioblastomului, majoritatea pacienților vor primi beneficii minime. Pacienții care au eșuat protocolul standard de tratament trec adesea la alte medicamente pentru chimioterapie. Acestea includ nitrozureele, BCNU și CCNU (și ACNU în Europa și Japonia), precum și medicamentele cu platină și irinotecanul, un medicament dezvoltat pentru cancerul de colon cunoscut și sub numele de CPT-11.

În timp ce BCNU a fost tratamentul standard de chimioterapie pentru glioblastoame timp de decenii, nu a existat niciodată dovezi definitive ale eficacității sale. Un studiu recent al pacienților cu tumori recidivante după tratamentul cu radiații este tipic pentru dovezi (190). Din patruzeci de pacienți care au primit BCNU în momentul recidivei tumorii după radiații, valoarea PFS-6 a fost de 17%, însoțită de toxicitate hepatică și pulmonară considerabilă. Rezultate și mai puțin promițătoare au fost produse într-un mic studiu australian în care BCNU a fost administrat pacienților care au progresat când au utilizat temozolomidă. Aici 23 din 24 de pacienți au eșuat în primele șase luni (191).

Având în vedere că BCNU și PCV (care conține CCNU, un văr oral al BCNU) nu s-au dovedit niciodată a fi diferențiat de eficiență, a fost raportat un rezultat oarecum surprinzător folosind PCV pentru tumorile recurente după radiații (și pentru unii pacienți după radiații și chimioterapie anterioară). Într-un studiu relativ mare pe 86 de pacienți (192), PFS-6 a fost de 38%, o valoare superioară celei obținute pentru Temodar într-un cadru comparabil, deși cu o toxicitate considerabilă. Cu toate acestea, un alt studiu (193) care a folosit PCV pentru pacienții cu tumori recurente după ce Temodar a eșuat a avut o valoare PFS-6 de numai 13%. O explicație plauzibilă pentru discrepanța dintre cele două studii este natura tratamentului anterior care a eșuat.

Un nou membru al familiei nitrozureei este fotemustina, acum disponibilă în Europa. Într-o revizuire recentă a utilizării sale cu o varietate de programe diferite pentru pacienții cu tumori recurente după tratamentul standard cu protocolul Stupp, valoarea PFS-6 a variat de la 26 la 44% (194). Cele mai bune rezultate au fost obținute atunci când fotemustina a fost administrată la fiecare două săptămâni, timp de cinci tratamente consecutive, la o doză de 80 mg/mp, urmată de terapie de întreținere la fiecare patru săptămâni. Valoarea PFS-6 a fost de 61%, cu un timp median până la progresie de 6,7 luni (195). Într-un studiu italian raportat la întâlnirea SNO din 2014, pacienții care nu au eșuat protocolul standard inițial au primit fie avastin, fie fotemustină în momentul recidivei. Supraviețuirea la șase luni după recidivă a fost măsura principală, care a fost ușor mai mare pentru pacienții cărora li s-a administrat fotemustină (322).

Medicamentele de platină cisplatină și carboplatină au fost, de asemenea, utilizate ca agenți unici. Carboplatina a devenit din ce în ce mai mult medicamentul preferat, deoarece are o toxicitate semnificativ mai mică pentru ochi, urechi și rinichi. Într-un studiu reprezentativ al carboplatinei (196), 4 din 29 de pacienți cu gliom recurent au avut o regresie parțială și 10 au atins boala stabilă. Cu toate acestea, alte studii de tratament care utilizează medicamente cu platină au produs rezultate foarte variabile, sursa variabilității neidentificabile în mod clar.

Unul dintre agenții de chimioterapie mai noi este CPT-11 (cunoscut și sub numele de irinotecan), care a fost aprobat de FDA pentru tratamentul cancerului de colon. Aplicarea sa la gliome a fost inițiat de Dr. Henry Friedman de la Universitatea Duke și acum este în curs de studii clinice la o serie de alte centre medicale, de asemenea. Rezultatele inițiale ale studiului timpuriu au fost că 9 din 60 de pacienți cu gliome recurente au avut un răspuns parțial confirmat, în timp ce alți 33 de pacienți au avut o boală stabilă care a durat mai mult de 12 săptămâni (197). Cu toate acestea, rezultatele altor studii raportate au fost mai puțin pozitive (198, 199).

La fel ca Temodar, CPT-11 este acum studiat în diferite combinații cu alte scheme de chimioterapie, în special gliadel, BCNU intravenos și Temodar. Unele rezultate sunt disponibile pentru combinația CPT-11 cu BCNU, care a produs o valoare PFS-6 de 30% pentru pacienții care nu au reușit chimioterapia inițială pe bază de temozolomidă (200). Un aspect interesant despre CPT-11 este că toxicitatea gastro-intestinală pe care o produce, care poate fi severă, este substanțial atenuată de doze mici de talidomidă (a se vedea paginile 36-37 pentru o discuție suplimentară despre talidomidă ca agent de tratament în sine). Un studiu recent care a combinat CPT-11 și talidomidă cu pacienți care nu au reușit atât chimioterapia cu temodar, cât și cu nitrozureea a produs o valoare PFS-6 de 28% (201). În cele din urmă, CPT-11 a fost combinat cu celebex, cu pacienți cu tumori recurente și a produs o valoare PFS-6 de 25% (202).

VAL-083 (Dianhidrogallactitol)

Studiile de faza 2 și 3 sunt în curs de desfășurare pentru testarea glioblastomului recurent VAL-083, o chimioterapie alchilantă bifuncțională. Deoarece VAL-083 depinde de un mecanism diferit în comparație cu alți agenți de alchilare utilizați pentru GBM (temozolomidă și nitrozouree) și provoacă leziuni în ADN în locuri care nu sunt supuse reparației de către enzima MGMT, se speră că VAL-083 va fi eficient indiferent de a statusului MGMT al tumorilor. VAL-083, cunoscut și sub numele de dianhidrogallactitol, este aprobat în China pentru leucemia mielogenă cronică (LMC) și cancerul pulmonar. În plus față de cele două studii clinice GBM, există și un protocol de acces extins pentru pacienții care au epuizat opțiunile standard de tratament pentru a obține medicamentul în afara studiilor.

14. Rolul radiațiilor

Timp de mulți ani, singurul tratament (altul decât intervenția chirurgicală) oferit pacienților cu glioblastoame a fost radiația, deoarece radiațiile fiind singurul tratament găsit pentru a îmbunătăți timpul de supraviețuire în studiile clinice randomizate. Acest lucru a continuat să fie cazul în Europa până în ultimul deceniu, dar în această țară chimioterapia (de obicei BCNU) a ajuns treptat să fie acceptată ca o componentă suplimentară utilă a tratamentului, în ciuda absenței dovezilor definitive din studiile clinice. O parte din motivul acestei acceptări a chimioterapiei a fost faptul că foarte puțini pacienți care primesc numai radiații supraviețuiesc mai mult de doi ani (3-10%), comparativ cu 15-25% dintre pacienții care primesc și chimioterapie.

Abordarea inițială a utilizării radiațiilor pentru tratarea gliomelor a fost radiația integrală a capului, dar aceasta a fost abandonată din cauza deficitelor neurologice substanțiale care au rezultat, uneori apărând la un timp considerabil după tratament. Practica clinică actuală folosește un câmp de radiații mai concentrat care include doar 2-3 cm dincolo de periferia locului tumoral.

Din cauza potențialului de necroză prin radiații, nivelul actual de radiație care este considerat sigur este limitat la 55-60 Gy. Chiar și la acest nivel pot apărea deficite semnificative, apărând adesea la câțiva ani după tratament. Cele mai frecvente cauze ale acestor deficite sunt deteriorarea mielinei fibrelor albe mari, care sunt principalii transmițători de informații între diferite centre ale creierului, și deteriorarea vaselor de sânge mici, ceea ce are ca rezultat o alimentare inadecvată cu sânge a creierului. și, de asemenea, crește probabilitatea de accident vascular cerebral. Un risc suplimentar, încă nedemonstrat clinic din cauza timpilor de supraviețuire scurți tipici ai pacienților cu glioblastom, este creșterea tumorilor secundare din cauza leziunilor radiațiilor la ADN. Cu toate acestea, lucrările experimentale cu modele animale au susținut realitatea acestui risc (208).

Maimuțele rhesus normale în vârstă de trei ani erau

s-a administrat radiații întregului creier folosind un protocol similar cu protocolul comun de radiații umane și apoi a fost urmat timp de 2-9 ani după aceea. Un uluitor 82% dintre maimuțe au dezvoltat tumori de glioblastom în acea perioadă de urmărire. În prezent, nu este clar în ce măsură apare un risc similar pentru pacienții umani care sunt supraviețuitori pe termen lung.

Utilizarea suplimentară majoră a radiațiilor în tratamentul gliomelor a fost radiația localizată în câmpul tumoral, după terminarea tratamentului cu radiații cu fascicul extern (sau uneori concomitent), fie prin utilizarea semințelor de radiații implantate (de obicei iod radioactiv), o procedură cunoscută sub numele de brahiterapie, utilizarea radiochirurgiei (inclusiv cuțitul gamma) sau prin introducerea în cavitatea tumorii a unui balon gonflabil care conține lichid radioactiv (gliazit). Edițiile anterioare ale acestui rezumat tratat au dedicat discuții considerabile acestor tratamente. Cu toate acestea, aceste tratamente sunt acum utilizate mult mai rar. Două studii randomizate diferite de brahiterapie nu au reușit să arate un beneficiu de supraviețuire semnificativ statistic, chiar dacă procedura provoacă o toxicitate considerabilă în ceea ce privește necroza radiațiilor (209). Un studiu randomizat recent al radiochirurgiei (210) nu a reușit, în mod similar, să arate un beneficiu. Gliazitul nu a fost încă studiat într-un studiu randomizat.

Interpretarea obișnuită a eșecului de a găsi un beneficiu în studiile randomizate este că studiile inițiale care indică un beneficiu de supraviețuire (de obicei creșterea timpului de supraviețuire cu aproximativ un an) au implicat o populație de pacienți foarte selectată, care altfel avea un prognostic bun, indiferent dacă au primit procedura. Cu toate acestea, tendința de selecție pare să nu țină seama de toate beneficiile procedurii. De exemplu, utilizarea gliazelului pentru tumorile GBM recurente a produs un timp mediu de supraviețuire de 36 de săptămâni (211), care se compară favorabil cu un timp mediu de supraviețuire de numai 28 de săptămâni când au fost implantate plachete gliadel pentru tumorile recurente, chiar dacă criteriile de eligibilitate au fost similare. Pentru cele două proceduri. Mai mult, atunci când pacienții cărora li s-a administrat gliazit ca parte a tratamentului inițial (212) au fost împărțiți în funcție de variabilele de prognostic stabilite și fiecare partiție a fost comparată cu controlul istoric adecvat, timpul de supraviețuire a fost mai mare pentru pacienții cărora li s-a administrat gliazit în fiecare dintre partițiile separate. .

Poate că cele mai bune rezultate raportate care implică creșterea radiațiilor provin din combinația de semințe de iod radioactiv permanent cu gliadel (212). Supraviețuirea mediană pentru pacienții cu glioblastoame recurente a fost de 69 de săptămâni, deși a fost însoțită de necroză cerebrală considerabilă. Utilizarea gliadelului singur în același centru de tratament, prin comparație, a produs un timp mediu de supraviețuire de 28 de săptămâni, în timp ce utilizarea numai a semințelor de radiații a produs o supraviețuire medie de 47 de săptămâni.

Rezultate impresionante s-au obținut și prin adăugarea radiochirurgiei fracționată la protocolul standard Stupp pentru pacienții nou diagnosticați (213). Pentru 36 de pacienți cu GBM, supraviețuirea mediană (de la diagnostic) a fost de 28 de luni și supraviețuirea la doi ani a fost de 57%. Supraviețuirea mediană fără progresie (de la intrarea în studiu) pentru pacienții cu GBM a fost de 10 luni.

Rezultatele de mai sus sugerează că procedurile suplimentare de iradiere oferă un anumit beneficiu, dar este important de apreciat că toți doar o parte dintre pacienți vor fi eligibili pentru un astfel de tratament. Trebuie luată în considerare și necroza prin radiații cauzată de tratament.

Oxigenul hiperbaric și alți radiosensibilizatori

O modificare potențial importantă a protocoalelor standard de radiație implică utilizarea oxigenului hiperbaric înainte de fiecare sesiune de radiație. Într-un studiu realizat în Japonia (214), 57 de pacienți cu gliom de grad înalt au primit protocolul standard de radiație cu adăugarea de oxigen hiperbaric cu 15 minute înainte de fiecare sesiune de radiații. Au fost administrate și patru runde de chimioterapie, prima în perioada de tratament cu radiații.

Pentru cei 39 de pacienți cu glioblastom, timpul mediu de supraviețuire a fost de 17 luni, cu o rată foarte mare de regresie tumorală. Pentru cei 18 pacienți cu astrocitom anaplastic, supraviețuirea medie a fost de 113 luni. Supraviețuirea la doi ani a fost raportată separat pentru categoriile de separare recursive I-IV și V-VI, acestea din urmă incluzând numai pacienții cu glioblastom. Pentru categoriile I-IV, supraviețuirea la doi ani a fost de 50%; pentru categoriile V și VI, supraviețuirea la doi ani a fost de 38%.

Un obiectiv de lungă durată al oncologiei cu radiații a fost găsirea unui sensibilizator de radiații care nu crește toxicitatea pentru țesutul normal. Unul dintre cele mai promițătoare progrese către acest obiectiv a fost raportat la reuniunea ASCO din 2011 (215). Un nou medicament derivat din familia taxanilor, cu numele OPAXIO, a fost combinat cu protocolul standard de radiație Temodar + în timpul fazei de iradiere a tratamentului. Rata de răspuns pentru 25 de pacienți (17 GBM) a fost de 45%, 27% având un răspuns complet. Cu o urmărire mediană de 22 de luni, supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 14,9 luni (13,5 luni pentru pacienții cu GBM). Supraviețuirea globală mediană nu fusese atinsă la momentul raportării. Rețineți că mediana PFS pentru tratamentul standard fără OPAXIO este de 6,9 luni.

Terapia cu protoni

O alternativă la radiația standard cu raze X este utilizarea fasciculelor de protoni, deși doar câteva centre de tratament au echipamentul necesar. Până în prezent, nu a existat o comparație semnificativă între eficacitatea radiației cu fascicul de protoni și procedura normală. Cu toate acestea, un studiu recent din Japonia a raportat rezultate neobișnuit de pozitive atunci când cele două forme de radiații au fost combinate, procedura standard dimineața și radiația cu fascicul de protoni după-amiaza (216). De asemenea, a fost folosit ACNU, un văr chimic al BCNU și CCNU. Supraviețuirea mediană pentru 20 de pacienți a fost de 21,6 luni, cu rate fără progresie de -1 an și 2 ani de 45% și 16%. Cu toate acestea, au fost șase cazuri de

necroza prin radiații care a necesitat o intervenție chirurgicală, indicând o toxicitate considerabil mai mare decât apare în mod normal cu procedura standard de radiație.

Radiații prin anticorpi monoclonali

O alternativă pentru furnizarea unui impuls de radiație dincolo de radiația standard de câmp extern implică atașarea iodului radioactiv-131 la un anticorp monoclonal care vizează un antigen specific, tenascina, care apare pe aproape toate tumorile de gliom de grad înalt și nu pe celulele normale ale creierului. Anticorpii monoclonali sunt infuzați direct în cavitatea tumorii pe o perioadă de câteva zile și se pare că produc mult mai puțină necroză prin radiații decât brahiterapia sau radiochirurgia. Timpul mediu de supraviețuire dintr-un studiu clinic de fază 2 al acestui tratament pentru tumorile GBM recurente a fost de 56 de săptămâni (217). În primul studiu care a raportat utilizarea acestei abordări ca tratament inițial (218) pacienții au primit anticorpi monoclonali, urmați de radiația standard cu fascicul extern și apoi un an de chimioterapie. Din 33 de pacienți, doar unul a necesitat re-Operație pentru țesutul necrotic cauzat de radiații. Timpul mediu de supraviețuire a fost de 79 de săptămâni pentru pacienții cu glioblastom (27 din 33 din totalul de pacienți) și de 87 de săptămâni pentru toți pacienții. Rata de supraviețuire estimată la doi ani pentru pacienții cu GBM a fost de 35%. Un raport ulterior al rezultatelor pentru un număr extins de pacienți a indicat o supraviețuire medie fără progresie de 17,2 luni, comparativ cu 4-10 luni pentru alte proceduri de tratament (219). Supraviețuirea globală mediană măsurată din momentul diagnosticului a fost de 24,9 luni. În prezent, însă, un singur centru de tratament (Universitatea Duke) a folosit această procedură. A fost planificat un studiu clinic multicentric, dar compania care sponsorizează studiul se pare că a renunțat la aceste planuri pentru un viitor nedefinit.

Un al doilea tip de tratament cu anticorpi monoclonali, dezvoltat la Hahneman University Medical School din Philadelphia, vizează receptorul factorului de creștere epidermic, care este supraexprimat în majoritatea tumorilor GBM (220) Pentru pacienții care au primit tratamentul MAB în combinație cu radiații standard, mediana timpul de supraviețuire a fost de 14,5 luni; Pentru pacienții care au primit același protocol, dar cu adăugarea de temodar, supraviețuirea mediană a fost de 20,4 luni.

Un al treilea tip de anticorp monoclonal, numit Cotara, este conceput pentru a se lega de proteinele care sunt expuse numai atunci când celulele mor, cu rezultatul că celulele tumorale vii adiacente sunt radiate de încărcătura de radiație purtată de anticorpus monoclonal. Această rațiune se bazează pe faptul că centrele de tumori GBM au o cantitate mare de necroză. Această abordare a fost în curs de dezvoltare de către Peregrine Pharmaceuticals, o mică biotehnologie cu finanțare limitată. Recent, au raportat rezultatele pe termen lung de la 28 de pacienți GBM recurenți studiați pe o perioadă de nouă ani (221). Șapte dintre cei 28 de pacienți au supraviețuit mai mult de un an, în timp ce 3 dintre cei 28 au supraviețuit mai mult de cinci ani (2 mai mult de 9 ani). Supraviețuirea mediană a fost de 38 de săptămâni.

Concluzii finale

Cu fiecare an care trece, informațiile despre opțiunile de tratament s-au extins, făcând din ce în ce mai dificil pentru pacientul nou diagnosticat sau pentru familiile acestora să discerne care este cel mai bun plan de tratament de urmat. Rețineți că nu sunt un medic cu contact direct cu pacienții și informațiile valoroase pe care le oferă. Pe de altă parte, părerile mele nu sunt constrânse de convențiile sistemului medical, care deseori îi împiedică pe oncologii în a lua în considerare opțiunile posibile.

Primul meu sfat este să caut tratament la un centru major de tumori cerebrale. Tehnicile lor chirurgicale sunt mai susceptibile de a fi de ultimă generație, ceea ce înseamnă că, la rândul său, pacientul va avea mai multe șanse de a primi o rezecție completă, acum cunoscută a contribui puternic la supraviețuirea mai lungă. De asemenea, important este faptul că centrele majore vor fi mai bine echipate pentru a reține mostre de tumoră care vor permite diverse teste de markeri genetici care au implicații importante pentru care tratamentele sunt cel mai probabil să aibă succes pentru pacientul individual. Pacienții trebuie să solicite înainte de operație ca țesutul lor tumoral să fie înghețat și conservat pentru utilizare ulterioară.

Spre deosebire de acum zece ani, acum există opțiuni semnificative pentru protocoale de tratament eficiente, deși câteva dintre cele mai promițătoare sunt încă în studii clinice și nu sunt disponibile în general. Vaccinul și terapiile virale, cum ar fi vaccinul cu celule dendritice, care vizează CMV pp65 (de preferință combinat cu precondiționare a toxoidului tetanos-difteric și/sau basiliximab) pentru GBM nou diagnosticat și terapiile pentru GBM recurent, cum ar fi polio-rinovirusul și DNX-2401 au adenovirusul DNX-2401. rezultate deosebit de puternice în studiile în stadiu incipient și în prezent recrutează pacienți. Studiile inițiate recent care combină vaccinuri cu anticorpi PD-1 reprezintă probabil următorul pas în progresul imunoterapiei pentru gliom de grad înalt (NCT02529072, NCT02798406). Optune (Tumor Treating Fields) a fost aprobat de FDA și, din iulie 2016, a fost adăugat la ghidurile NCCN ca tratament standard pentru glioblastomul nou diagnosticat.

Pacienții neeligibili pentru studii promițătoare pot folosi în continuare alte opțiuni descrise în acest document, cum ar fi medicamentele reutilizate, suplimentele fără prescripție medicală, intervențiile alimentare și stilul de viață. Deși o astfel de abordare experimentală se realizează cel mai bine în cooperare cu un medic experimentat, absența unui standard cu adevărat eficient de îngrijire pentru această boală înseamnă că experimentarea pacientului este inevitabil, cu sau fără îndrumarea unui medic autorizat. Acest document își propune să ofere informații pentru a face o astfel de abordare cât mai informată și educată posibil, cu scopul final de a îmbunătăți rezultatele dincolo de ceea ce este așteptat doar cu tratamentele standard.

Consultați Anexa B pentru resurse suplimentare.

Anexa A: Rezumatul revizuirilor majore

2017

Capitolul 2, studiu randomizat mic a comparat 6 versus 12 luni de temozolomidă adjuvantă pentru glioblastom nou diagnosticat în Câte cicluri de TMZ? Secțiune

Capitolul 3, date actualizate din studiul EF-14 al Optune pentru GBM nou diagnosticat

Capitolul 6, Rapamicina (sirolimus) plus hidroxiclorochină

Capitolul 6, Metadonă

Capitolul 7, Terapia metabolică cu R lipoat de sodiu plus hidroxicitrat

Capitolul 7, Rezultatele de eficacitate ale studiilor mici randomizate de testare Sativex (THC:CBD) pentru glioblastom recurent. Secțiunea de cannabis

Capitolul 8, Procesul ICT-107 suspendat

Capitolul 8, Monoterapia cu Nivolumab nu este superioară monoterapia cu Avastin în Checkmate-143 proces

Capitolul 8, Hiperprogresie după terapia anti PD-1/PD-L1

Capitolul 8, Celulele CAR T direcționate de EGFRvIII

Capitolul 8, Celulele T ale receptorului antigen himeric țintit IL13Rα2 (celule T CAR)

Capitolul 9, ABT-414

Capitolul 9, MDNA55

Capitolul 13, Numărul inițial de neutrofile din sânge prezice eficacitatea bevacizumabului în glioblastomul recurent

Capitolul 13, Inhibitori ai sistemului angiotensinei plus Avastin

Capitolul 13, secțiunea despre studiul RESCUE rescris în secțiunea Reprovocare cu Temodar

Capitolul 13, secțiune nouă despre VAL-083 (Dianhydrogalactitol)

2016

Capitolul 1, Secțiunea Astrocitom anaplastic

Capitolul 1, secțiunea Dexametazonă

Capitolul 2, Câte cicluri de TMZ? secțiune: discuție despre prelungirea ciclurilor de temozolomidă la 12 sau mai mult de 12 cicluri.

Capitolul 3, Optune plus secțiunea de chimioradiere: discuție despre aprobarea de FDA a Optune pentru GBM nou diagnosticat și continuarea Optune la prima recidivă.

Capitolul 5, capitolul Hormoni și terapia cancerului creat

Capitolul 5, secțiunea Blocante ale receptorilor angiotensinei II

Capitolul 5, secțiunea Beta-blocante

Capitolul 5, secțiunea Hormon tiroidian T4

Capitolul 6, secțiunea Disulfiram : rezultatele studiului de fază 1 privind doza și farmacodinamică pentru glioblastom.

Capitolul 6, secțiunea Acid valproic : dezbateri continue bazate pe un nou studiu retrospectiv amplu realizat de Huppold, Weller și colab.

Capitolul 7, secțiunea Acid Gamma-linolenic rescrisă

Capitolul 8, secțiunea Vaccinul Agenus Prophage : discuții despre rezultate mult superioare la pacienții cu expresie scăzută a PD-L1

Capitolul 8, Secțiunea Vaccinul cu celule dendritice care vizează citomegalovirusul : discuții despre rezultate preliminare impresionante în studiile care combină vaccinul CMV-pp65 cu precondiționarea toxoidului tetanos-difteric sau basiliximab. În prezent, se recrutează studii pentru vaccinul CMV pp65.

Capitolul 8, secțiunea Rindopepimut : eșecul studiului de fază 3 (ACT IV) cu rindopepimut pentru glioblastomul nou diagnosticat pozitiv EGFRvIII. Succesul studiului randomizat de fază 2 ReACT pentru glioblastom recurent.

Capitolul 8, Vaccinul cu peptide Wilms Tumor 1

Capitolul 8, Secțiunea Inhibitori ai punctelor de control imune : date noi despre nivolumab cu sau fără ipilimumab pentru cohorte mici de glioblastom recurent.

Capitolul 9, Parvovirus (cu bevacizumab)

Capitolul 10, Secțiunea Toca 511 / TocaFC : rezultate publicate pentru studiul de fază 1 cu Toca 511 injectat în cavitatea de rezecție pentru gliom recurent de grad înalt.

Capitolul 11, Terapia fotodiamică: rezultate actualizate ale terapiei fotodinamice pentru gliom de grad înalt în Japonia.

Capitolul 12, secțiunea Avastin : dovezi bazate pe studiul AVAglio că Avastin prelungește supraviețuirea la pacienții care nu primesc nicio terapie suplimentară la reparația bolii. O nouă subsecțiune despre doze mai mici de Avastin rezumă dovezi favorabile pentru doze mai mici decât doza standard.

Capitolul 14, noi observații finale

2015

Capitolul 2, Secțiunea Combaterea chimiorezistenței : discuție despre studiul clinic al hidroxiclochinei adăugat la standardul de îngrijire pentru glioblastomul nou diagnosticat. Dovezi pentru sensibilitatea celulelor GBM care supraexprimă EGFR la clorochină.

Capitolul 2, Secțiunea Optimizarea programului de chimioterapie : discuție despre studiul retrospectiv care arată beneficiul programului metronomic de temozolomidă pentru glioblastomul cu supraexprimare sau amplificare cu EGFR.

Capitolul 3, secțiunea Setul de date din registrul pacienților : discuții despre Optune (domenii de tratare a tumorii Novocure), inclusiv setul de date PRiDe și rezultatele recentelor studii de fază 3 pentru glioblastom nou diagnosticat.

Capitolul 5, secțiunea Accutane : dovezi pentru doze mici de Accutane plus interleukina-2 în alte cancere

Capitolul 5, secțiunea Keppra: Keppra (levetiracetam) extinde supraviețuirea atunci când este adăugat la chimioterapia standard de îngrijire pentru glioblastomul nou diagnosticat

Capitolul 5, secțiunea Talidomidă : talidomidă pentru GBM secundar avansat

Capitolul 5, Secțiunea Acid valproic : acid valproic combinat cu chimioradiere pentru glioblastom nou diagnosticat

Capitolul 5, Secțiunea Un studiu cu 3 medicamente reutilizate : rezultate actualizate pentru un studiu cu 3 medicamente reutilizate (Accutane, Celebrex, talidomidă) plus Temodar

Capitolul 7, secțiunea DCVax : rezultate noi pentru „brațul informațional” al studiului DCVax-L (adică rezultatele pentru pacienții care au fost descalificați din studiul de fază 3 din cauza progresiei timpurii a bolii, dar care au primit vaccinul pe baza utilizării compasiune)

Capitolul 7, secțiunea ICT-107 : rezultate actualizate ale studiului randomizat de fază 2 a vaccinului ICT-107 în glioblastomul nou diagnosticat

Capitolul 7, Secțiunea Vaccinul cu celule dendritice care vizează citomegalovirusul: rezultatele testării Vaccin țintit împotriva CMV cu sau fără precondiționare cu toxoid tetanos/difteric

Capitolul 7, secțiunea Rindopepimut : rezultate actualizate ale studiului de fază 2 ACTIII cu rindopepimut (vaccin anti-EGFRvIII) pentru glioblastom nou diagnosticat

Capitolul 7, Secțiunea Inhibitori ai punctelor de control imune : rezultate preliminare ale nivolumab combinat cu ipilimumab pentru glioblastomul recurent

Capitolul 8, Poliovirusul modificat genetic (PVS-RIPO) pentru glioblastom recurent

Capitolul 8, Adenovirusul DNX-2401

Capitolul 9, secțiunea Toca 511 / TocaFC : rezultatele preliminare ale terapiei Toca 511/TocaFC pentru gliom recurent de grad înalt

Capitolul 11, secțiunea Avastin : discuție despre momentul optim al tratamentului cu Avastin (în avans versus întârziat)

Capitolul 11, Avastin combinat cu CCNU

Anexa B: Resurse suplimentare

Virtualtrials.com

[Supraviețuirea cancerului terminal](#) (film)

[Alianta Anti-Cancer](#) (include informații despre studiul CUSP-ND propus)

Astrocytomaoptions.com

[Cocktailurile și poveștile noastre cu tumori cerebrale](#) (forum online)

Referințe

1-49

1. Bozic.I., Reiter, JG, Allen, B., et al. Dinamica evolutivă a cancerului ca răspuns la terapia combinată țintită. *Elife*, 2013, 2 e00747
2. Stupp, R., et al. Radioterapia plus temozolomidă concomitentă și adjuvantă pentru glioblastom. *New England J. Med*, 2005, 352 (22), 987-996
3. Stupp, R., Hegi, MD, et al. Efectele radioterapiei cu temozolomidă concomitentă și adjuvantă comparativ cu radioterapia în monoterapie asupra supraviețuirii în glioblastom într-un studiu randomizat de fază III: analiza pe 5 ani a studiului EORTC-NCIC. *Lancet Oncol.*, 2009, mai; 10(5): 459-66. .
4. Iwadata, Y. et al. Supraviețuire promițătoare pentru pacienții cu glioblastom multiform tratați cu chimioterapie individualizată bazată pe testarea sensibilității la medicamente in vitro. *British Journal of Cancer*, 2003, voi. 89, 1896-1900
5. Hegi, ME, et al. Reducerea genei MGMT și beneficiază de temozolomidă în glioblastom. *New England J. of Med*, 2005, 352(10), 997-1003
6. Preusser, M. i colab. Imunohistochimia anti-06-metilguanină-metiltransferază (MGMT) în glioblastomul multiform: variabilitatea observatorului și lipsa de asociere cu supraviețuirea pacientului împiedică utilizarea sa ca biomarker clinic. *Patologia creierului*. 2008, 18 (4) 520-32

7. Vlassenbroeck, I. et al. Validarea PCR-ului specific metilării în timp real pentru a determina PCR-ul specific metilării 06-metilguaninei-ADN pentru a determina metilarea promotorului genei 06-metilguanină-ADN metiltransferazei în gliom. Jurnalul Mol. Diag. 2008, 10 (4) 332-37
8. Tanaka, S., și colab. Terapie adjuvantă individuală pentru gliome maligne bazată pe cuantificarea ARN mesager 06-metilguanină-ADN-metiltransferază prin reacție în lanț a polimerazei cu transcripție inversă în timp real. Oncol. Rep., 2008, 20 (1) 165-71
9. Herrlinger, U., Schaefer, N., Steinbach, JP, et al. Bevacizumab, irinotecan și radioterapie versus temozolomidă standard și radioterapie la pacienții nou diagnosticați cu glioblastom nemetilat MGMT: Primele rezultate din studiul multicentric randomizat GLARIUS. J. Clinical Oncol., 31, 2013 (Supliment: rezumat LBA2000).
10. Kast, RE, Boockvar, JA, Bruening, A., et al. O abordare conceptuală nouă de tratament pentru glioblastomul recidivat: subminarea coordonată a căilor de supraviețuire cu nouă medicamente reutilizate (CUSP9) de către Inițiativa internațională pentru îmbunătățirea accelerată a îngrijirii glioblastomului. Oncotarget, 2013, 4(4), 502-530
11. Bowles, AP Jr. și colab. Utilizarea verapamilului pentru a îmbunătăți activitatea antiproliferativă a BCNU în celulele gliomului uman: un studiu in vitro și in vivo. Journal of Neurosurgery, 1990, voi. 73, p. 248-253
12. Belpomme, D., et al. Verapamilul crește supraviețuirea pacienților cu carcinom mamar metastatic rezistent la antraciline. Analele Oncologiei, 2000, voi. 22, p. 1471-1476
13. Millward, MJ, Cantwell, BMJ, et al. Verapamil oral cu chimioterapie pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate: un studiu randomizat. Br. J. Cancer. 1993. 67(5): 1031-35
14. Figueredo, A., et al. Adăugarea de verapamil și tamoxifen la chimioterapia inițială a cancerului pulmonar cu celule mici: un studiu de fază I/II. Cancer, 1990, voi. 65, p. 1895-1902
15. Huang, CX și colab. Inhibarea creșterii celulelor de glioblastom uman stimulate de factorul de creștere epidermic de către nicardipină in vitro. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2001, 26, 211-214 (articol în chineză, dar rezumat pe PubMed)
16. Durmaz, R, și colab. Efectele medicamentelor anticanceroase în combinație cu nimodipină și verapamil asupra celulelor cultivate. Neurologie clinică și neurochirurgie, 1999, 101, 238-244

17. Loo, TW & Clarke, DM Blocarea rezistenței la medicamente in vitro de către disulfiram, un medicament utilizat pentru tratarea alcoolismului. *J. Natl. Cancer Institute*, 2000, 92(11), 898-902
18. Loo, TW Bartlett, MC și Clarke, DM Metaboliții disulfiram inactivează permanent glicoproteina P umană cu rezistență la multidrog. *Mol. Pharm.*, 2004, 1(6), 426-433
19. Luciani, F., Spada, M., De Milito, A., et al. Efectul pretratamentului cu inhibitor al pompei de protoni asupra rezistenței tumorilor solide la medicamentele citotoxice. *Jurnalul Institutului Național al Cancerului*, 2004, 96(22), 1702-13
20. Shao, YM, Ayaesh, S. și Stein, WD Interacțiuni de cooperare reciprocă între modulatorii glicoproteinei P. *Biochem Biophys Acta.*, 1997, 1360(1), 30-38
21. Soma, MR, et al. Simvastatina, un inhibitor al biosintezei colesterolului, prezintă un efect sinergic cu N, N'-bis (2-cloretil)-N-nitrozouree și beta-interferon asupra celulelor gliomului uman. *Cancer Research*, 1992, voi. 52, p. 4348-4355.
22. Soritau, O. Tomuleasa, C., Aldea, M., et al. Chimioterapia pe bază de metformină plus temozolomidă ca tratament adjuvant pentru gliomele maligne de gradul III și IV ale OMS. *J. Buon*, 2011, 16(2), 282-89
23. Briceno, E., et al. Terapia glioblastomului multiform îmbunătățită de clorochina antimutagenă. *Neurochirurgical Focus*, 2003, 14(2), e3
24. Sotelo, J., et al. Adăugarea de clorochină la tratamentul convențional pentru glioblastom multiform: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Analele de Medicină Internă*, 2006, Vol. 144 (5), 337-343
25. Briceno, E., et al. Experiență instituțională cu clorochina ca adjuvant al terapiei pentru glioblastom multiform. *Neurologie chirurgicală*, 2007, 67(4), 388-391
26. Black, KL, Yin, D., Ong, JM, et al. Inhibitorii PDE5 sporesc permeabilitatea tumorii și eficacitatea chimioterapiei într-un model de tumoră cerebrală de șobolan. *Brain Res*, 2008, 290-302
27. Kast, RE, & Focosi, D. Trei căi către o mai bună inhibare a tirozin kinazei în spatele barierei hemato-encefalice în tratarea leucemiei mieloide cronice și a glioblastomului cu imatinib. *Trans. Oncol.* 2010, 3(1), 13-15
28. Brock, CS, et al. Studiu de fază I cu temozolomidă folosind un program oral prelungit continuu. *Cancer Research*, 1998, voi. 58, p. 4363-4367
29. Clarke, JL, Iwamoto, FM, Sul, J., et al. Studiu randomizat de fază II a

- chimioradioterapie urmată fie de temozolomidă cu doză densă, fie metronomică pentru glioblastom nou diagnosticat. *J. Clin Oncol.*, 2009, 27(23): 3861-67
30. Gilbert, MR, Wang, M. Aldape, R. și colab. RTOG 0525: Un studiu randomizat de fază III care compară temozolomidă adjuvant standard cu o schemă densă în doză cu glioblastom nou diagnosticat. *Proceedings of the 2011 ASCO meeting*, Abstract # 2006
31. Brada, M., Stenning, S., Gabe, R., și colab. Temozolomidă versus procarbazină, lomustină și vincristină în gliom recurent de grad înalt. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(30), 4601-8
32. Buttollo, L., et al. Scheme alternative de temozolomidă adjuvantă în glioblastomul multiform: o experiență de 6 ani. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Partea I. Vol. 24, nr. 18S, rezumat 1511
33. Wick, W., et al. O săptămână pe/o săptămână liberă: un nou regim activ de temozolomidă. *Neurologie*, 2004, 62, 2113-2115
34. Wick, W. și Weller, M., How lymphotoxic is dose-intensified temozolomide? Experiența cu glioblastom. *J. Clin Oncol.*, 2005, 20(18), 4235-4236
35. Galldiks, N., Berhorn, T., Blau, T., et al. „O săptămână la o săptămână de pauză” eficacitatea și efectele secundare ale chimioterapiei cu temozolomidă intensificată cu doză: experiențele unui singur centru. *J. de Neuro-oncologie*, 2013, 112, 209-215
36. Taal, W., Segers-van Rijn, JM, Kros, JM, et al. Temozolomidă cu doză densă la 1 săptămână/1 săptămână în gliom recurent: un studiu retrospectiv. *J. Neuro-oncology*, 2012, 108(1), 195-200
37. Omul. S., și colab. Efecte antitumorale la șoareci de ciclofosamidă în doză mică (metronomică) administrată continuu prin apa de băut. *Cercetarea cancerului*, 2002, voi. 62, 2731-2735
38. Browder, T., et al. Programarea antiangiogenică a chimioterapiei îmbunătățește eficacitatea împotriva cancerului experimental rezistent la medicamente. *Cercetarea cancerului*, 2000, voi. 60, p. 1878-1886
39. Kong, DS, et al. Un studiu pilot al tratamentului cu temozolomidă metronomică la pacienții cu glioblastom refractar la temozolomidă recurent. *Oncol. Rep.* 2006, 16(5), 1117-1121
40. Perry, JR, și colab. Reprovocarea cu temozolomidă în gliom malign recurent prin utilizarea

un program continuu de temozolomidă: Abordarea „Salvare”. *Cancer* (2008), 113 (8), 2152-57

41. Ney, D. și colab. Studiu de fază II cu temozolomidă continuă în doză mică pentru pacienții cu gliom malign recurent. *Proceedings of the 2008 meeting of Society for Neuro-Oncology*, Abstract MA-56

42. Namm, DH, et al. Studiu de fază II de tratament continuu (metronomic) cu doze mici de temozolomidă pentru glioblastom recurent. *Proceedings of the 2008 meeting of Society of Neuro-Oncology*, Abstract MA-89

43. Omuro, A. Chan, TA, Abrey, LE, et al. Studiu de fază II cu temozolomidă continuă în doză mică pentru pacienții cu gliom malign recurent. *Neuro-oncology*, 2013, 15(2), 242-250.

44. Tuettenberg, J., et al. Chimioterapia continuă cu doze mici plus inhibarea ciclooxigenazei-2 ca terapie anti-angiogenică a glioblastomului multiform. *J. Cancer Research & Clinical Oncology*, 2005, 11239-1244

45. Sceda, A., Finjap, JK, et al. Eficacitatea diferitelor regimuri de radiochimioterapie adjuvantă pentru tratamentul glioblastomului. *Tumori*, 2007, 93(1), 31-36

46. Stockhammer, F. Misch, M., Koch, A., et al. Temozolomidă continuă în doză mică și celecoxib în glioblastomul recurent. *J. Neurooncol.* 2010, Epub, 06 mai.

47. Khan, RB, și colab. Un studiu de fază II al temozolomidei extinse în doze mici în gliomele maligne recurente. *Neuro-oncologie*, 2002, 4, 39-43

48. Balducci, M., D'Agostino, GR, Manfrida, S., et al. Radioterapia și temozolomidă concomitentă în timpul primei și ultimelor săptămâni în gliomele de grad înalt: analiza pe termen lung a unui studiu de fază II. *J. Neurooncol.*, 2010, 97(1), 95-100

49. Brown, I., & Edwards, IT Beneficiul potențial al temozolomidei neoadjuvant și adjuvant extins cu regimul Stupp în tratamentul glioblastomului. 2009 Reuniunea Societății pentru Neuro-Oncologie, Rezumat P185

50-99

50. Bhandari, M., Gandhi, AK, Julka, PK, et al. Studiu comparativ a șase cicluri față de douăsprezece cicluri de temozolomidă adjuvantă după chimioradierea concomitentă în glioblastomul nou diagnosticat. *Proceedings of the 2013 ASCO Meeting*, Abstract # e13034

51. Roldan, GB, Singh, AD și Easaw, JC Temozolomidă adjuvant extinsă pentru tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat. *J Neurooncology*, 2012, 108(1), 173-1737
52. Glas, M., Hoppold, C., și colab. Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu glioblastom tratați cu radioterapie și lomustină plus temozolomidă. *J.Clin. Oncol.* 27(8), 1257-1261
53. Prados, MD, et al. Studiu de fază 2 al BCNU și temozolomidă pentru glioblastom multiform recurent: studiu North American Brain Tumor Consortium. *Neuro-oncologie*, 2004, 6, p. 33-37
54. Brem, H. și colab. Studiu controlat cu placebo privind siguranța și eficacitatea administrării controlate intraoperatorii prin polimeri biodegradabili ai chimioterapiei pentru gliome recurente: Grupul de tratare a tumorilor cerebrale polimerice. *Lancet*, 1995, voi. 345 (8956), 1008-1012
55. Westphal, M. și colab. Un studiu de fază 3 de chimioterapie locală cu napolitan biodegradabile de carmustină (BCNU) (napolitan Gliadel) la pacienții cu gliom malign primar. *Neuro-oncologie*, 2003, 5, 79-88
56. Pan, E., Mitchell, SB și Tsai, JS Un studiu retrospectiv al siguranței plachetelor BCNU cu temozolomidă și radioterapie concomitentă și temozolomidă adjuvantă pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticați. *J. Neurooncol.*, 2008, 88, 353-357
57. McGirt, MJ, Khoi, D., et al. Gliadel BCNU) napolitană plus terapie concomitentă cu temozolomidă după rezecția primară a glioblastomului multiform. *J. Neurosurg.*, 2009, 110, 583-588
58. Affronti, ML, Heery, CR, et al. Supraviețuirea globală a pacienților cu glioblastom nou diagnosticați care primesc plachete cu carmustină urmate de radiații și temozolomidă concomitentă plus chimioterapie rotațională cu mai multe agenți. *Cancer*, 2009, 115: 3501-3511
59. Quinn, J.A., Jiang, SX, Carter J., et al. Studiu de fază II cu gliadel plus 06-benzilguanină la adulți cu glioblastom multiform recurent. *Clin Cancer Res.*, 2009, 15(3), 1064-68
60. Limentani, SA, Asher, A., Heafner, M., colab. Un studiu de fază I de intervenție chirurgicală, implantare de plachete Gliadel și carboplatin imediat postoperator în combinație cu radioterapie pentru astrocitomul anaplastic primar sau glioblastomul multiform. *J. Neurooncol*, 2005, 72(3), 241-244

61. Brandes, AA, et al. Chimioterapia de primă linie cu cisplatină plus temozolomidă fracționată în glioblastomul recurent Multiforme: Un studiu de fază II al Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22, pp. 1598-1604
62. Silvani, A., et al. Studiu de fază II cu cisplatină plus temozolomidă, la pacienții cu gliom recurent și progresiv. *Journal of Neuro-oncology*, 2003, 66, 203-208
63. Mohin, G., et al. Chimioterapie intra-carotidiană urmată de radiații cu temozolomidă concomitentă (TMZ) și terapie de întreținere ulterioară cu TMZ la pacienții cu glioblastom multiform. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Partea I. Vol. 24, nr. 18S, rezumat 1554
64. Newlands, ES, et al. Studiu de fază I al temozolomidei (TMZ) combinată cu procarbazină (PCB) la pacienții cu gliome. *British Journal of Cancer*, 2003, 89, 248-251.
65. Motomura, K., Natsume, A., Kishida, Y., et al. Beneficiile terapiei combinate interferon-beta și temozolomidă pentru glioblastomul primar nou diagnosticat cu promotorul MGMT nemetilat: un studiu multicentric. *Cancer*, 2011, 117(8), 1721-30
66. Groves, MD, et al., Un studiu de fază II al temozolomidei plus interferon alfa-2b pegilat pentru gliomul anaplastic recurent și glioblastomul multiform. Reuniunea din 2005 a Societății Americane de Oncologie Clinică, Rezumat #1519
67. Vredenburgh, JJ, Desjardins, A., Reardon, DA, et al. Adăugarea de bevacizumab la radioterapie standard și temozolomidă urmată de bevacizumab, temozolomidă și irinotecan pentru glioblastomul nou diagnosticat. *Clin. Cancer Res.*, 2011, 29 aprilie. (Epub înainte de tipărire)
68. Narayana, A., et al. Fezabilitatea utilizării bevacizumabului cu radioterapie și temozolomidă în gliom de grad înalt nou diagnosticat. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Fiz.* 2008, 72 (2) 383-89
69. Lai, A., Tran A., Nghiemphu, PL, et al. Studiu de fază II al bevacizumab plus temozolomidă în timpul și după radioterapie pentru pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(2), 142-8
70. Comunicat de presă Genentech, 1 iunie 2013. Genentech anunță rezultatele finale ale studiului de fază III cu Avastin plus radioterapie și chimioterapie la persoanele cu o formă agresivă de cancer cerebral.

71. Sesiunea plenară a ASCO 2013. RTOG0825: Trial de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează bevacizumab (BEV) la pacienții cu glioblastom nou diagnosticat (GBM). *J. Clin. Oncol*, 2013, 13 (supliment: rezumat #1)
72. Brown, PD, et al. Studiu de fază I/II cu erlotinib și temozolomidă cu radioterapie în tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat: studiul North Central Cancer Treatment Group NO177. *J. Clin. Oncol.* 2008,26:5603-5609
73. Prados, MD, et al. Studiu de fază II al erlotinib plus temozolomidă în timpul și după radioterapie la pacienții cu glioblastom multiform sau gliosarcom nou diagnosticați. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27(4): 579-584
74. Peereboom, DM, Shepard, DR, Ahluwalia, MS și colab. Studiu de fază II cu erlotinib cu temozolomidă și radiații la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat. *J. Neurooncol.* 2010, 98(1), 0,93-99
75. Neyns, B., et al. Un studiu multicentric de fază II stratificat al cetuximabului pentru tratamentul pacienților cu gliom recurent de grad înalt. *Proceedings of the 2008 ASCO meeting, Abstract # 2017*
76. Combs, SE, și colab. Erbitux (Cetuximab) plus temozolomidă ca radiochimioterapie pentru glioblastom primar (GERT): Rezultate intermediare ale unui studiu de fază I/II. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Fizica*, 2008, 72(1) Suppl. 1: Paginile S10-S11
77. Haas-Kogan, DA, et al. Receptorul factorului de creștere epidermic, protein kinaza PKB/AKT și răspunsul la gliom la erlotinib. *Jurnalul Institutului Național al Cancerului*, 2005, 97 (12), 880-887
78. Mellinghoff, IK, et al. Determinanți moleculari ai răspunsului glioblastoamelor la inhibitorii kinazei EGFR. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353 (19), 2012-24
79. Reardon, DA, et al. Studiu de fază 1 cu gefitinib plus sirolimus la adulți cu gliom malign recurent. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12 (3 Pt. 1) 860-868.
80. Doherty, L., et al. Studiu pilot al combinației de inhibitori EGFR și mTOR în gliomele maligne recurente. *Neurologie*, 2006, 67(1), 156-158
81. Reardon, DA, Desjardins, A., Vredenburgh, JJ, et al. Studiu de fază 2 cu erlotinib plus sirolimus la adulți cu glioblastom recurent. *J. Neuro-oncol.* 2010, 96(2), 219-230
82. Cemeus, C., et al. Lovastatin îmbunătățește activitatea gefitinib în celulele glioblastomului, indiferent de starea EGFRvIII și PTEN. *J Neurooncol*, 2008. 90(1), 9-17

83. Chakravarti, A., et al. Receptorul I al factorului de creștere asemănător insulinei mediază rezistența la terapia cu receptorul anti-epidermic al factorului de creștere în celulele primare de glioblastom uman prin activarea continuă a semnalizării fosfoinozimid 3-kinazei. *Cercetarea cancerului*, 2002, voi. 62, 200-207
84. Wen, PY, et al. Studiu de fază I al STI 571 (Gleevec) pentru pacienții cu gliome și meningioame maligne recurente (NABTC 99-08). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2002, Rezumat # 288
85. Raymond, E., et al. Studiu multicentric de fază II al mesilatului de imatinib la pacienții cu glioblastom recurent: Un studiu intergrup EORTC: NDDG/BTG. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, Abstract #1501
86. Dresemann, G., și colab. Imatinib (STI571) plus hidroxiuree: Siguranța și eficacitatea la pacienții cu glioblastom multiform progresiv pretratați. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, Rezumat #1550
87. Dreseman, G., Imatinib și hidroxiureea în glioblastomul multiform progresiv pretratat: o serie de pacienți. *Annals of Oncology*, 2005, acces e-pub, 20 iulie 2005
88. Reardon, DA, și colab. Studiu de fază II al mesilat de imatinib plus hidroxiuree la adulți cu glioblastom multiform recurent. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(36), 9359-9368
89. Reardon, DA, Dresemann, G., Tailibert, S., et al. Studii multicentre de fază II care evaluează imatinib plus hidroxiuree la pacienții cu glioblastom progresiv. *Br. J. Cancer*, 2009, 101, 1995-2004.
90. Viola, FS, et al. Un studiu de fază II cu doze mari de imatinib în glioblastomul multiform recurent cu expresie a receptorului factorului de creștere derivat din trombocite. *J. of Clin Oncology*, 2007 25(18S), Abstract No. 2056
91. Baumann, F. și colab. Tratatamentul combinat cu talidomidă și temozolomidă la pacienții cu glioblastom multiform. *J. Neuro-oncology*, 2004, 67(1-2), 191-2001
92. Chang, SM, et al. Studiu de fază II al temozolomidei și talidomidei cu radioterapie pentru glioblastom multiform nou diagnosticat. *Int. J. Radiation Oncology, Biol & Phys.*, 2004, 60 (2), 353-357
93. Groves, MD, et al. Un studiu de fază II al unui consorțiu de tumori cerebrale din America de Nord cu temozolomidă plus talidomidă pentru glioblastom multiform recurent. *Journal of Neuro-oncology*, 2007, 81(3)

94. Glass, J. și colab. Studiul de fază I/II al carboplatinei și talidomidei în glioblastomul recurent. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1999, Abstract #551
95. Fine, HA, Wen, PY, Maher, EA, et al. Studiu de fază II cu talidomidă și carmustină pentru pacienții cu glioame recurente de grad înalt. J. Clin. Oncol., 2003, 21 (12), 2299-2304
96. Jaeckle, KA, et al. Evaluarea de fază II a temozolomidei și acidului 13-cis-retinoic pentru tratamentul gliomului malign recurent și progresiv: un studiu de consorțiu NABTC.
97. Butowski, N., et al., Un studiu de fază II al temozolomidei și acidului cis-retinoic concomitent cu radiații pentru pacienții adulți cu glioblastom supratentorial nou diagnosticat. Int. J. de Rad. Oncol., Biol., & Phys., 2005, 61(5), 1454-1459
98. Pitz, MW, Lipson, M., Hosseini, B., și colab. Temozolomidă adjuvant extins cu acid cis-retinoic pentru glioblastomul adult. Current Oncology, 2012, 19(6), 308-14
99. Yung, WKA et al. Tratamentul gliomelor maligne recurente cu doze mari de acid 13-cis-retinoic. Clinical Cancer Research, 1996 Voi. 2, p. 1931-1935
- 100-149
100. A se vedea, SJ et al. Acidul 13-cis-retinoic în tratamentul glioblastomului multiform recurent. Neuro-oncologie, 2004, 6, 253-258
101. Wismeth, C., et al. Terapia de întreținere cu acid retinoic 13-cis în gliom de grad înalt la răspuns complet după terapia multimodală de primă linie - un studiu de fază II. Journal of Neuro-oncology, 2004, 68, 79-86
102. Couldwell, WT, et al. Tratamentul gliomelor maligne recurente cu tamoxifen oral în doze mari cronice. Clinical Cancer Research, 1996, voi. 2, p. 619-622
103. Robins, HI, Won, M., Seiferheld, WF, et al. Studiu de fază 2 cu radiații plus tamoxifen în doză mare pentru glioblastomul multiform. Neuro-oncologie, 2006, 8,47-52
104. Mastronardi, L. et al. Tratamentul combinat cu tamoxifen și carboplatină al gliomelor de grad înalt. Rezultatele unui studiu clinic pe pacienți nou diagnosticați. Journal of Neuro-Oncology, 1998, Voi. 38, p. 59-68

105. Puchner, MJ, et al. Chirurgie, tamoxifen, carboplatină și radioterapie în tratamentul pacienților cu glioblastom nou diagnosticați. *Journal of Neuro-oncology*, 2000, 49, 147-155
106. Tang, P. și colab. Un studiu de fază II al carboplatinei și tamoxifenului în doze mari cronice la pacienții cu gliom malign recurent. *Journal of Neuro-oncology*, 2006, 78 (3), 311-316
107. Vertosick, FT și Selker, RG Tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat folosind doze mari de tamoxifen (TMX), radioterapie și chimioterapie convențională. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 1997, Rezumat # 2887
108. Napolitano, M. et al. Tratamentul unui glioblastom multiform supratentorial cu radioterapie și o combinație de BCNU și tamoxifen: un studiu de fază II. *Journal of Neuro-oncology*, 1999, voi. 45, 229-235
109. Beretta C. et al. Protocol modificat cu temozolomidă în combinație cu tamoxifen ca chimioterapie adjuvantă după intervenția chirurgicală a gliomelor de grad înalt. *Proceedings of the European Association for Neuro-oncology*, 2002, Abstract No. 71
110. Spence, AM, et al. Studiu de fază II al temozolomidei continue (TMZ) și tamoxifenului (TMX) pentru gliomele astrocitare maligne recurente. *Journal of Neuro-oncology*, 2004, 70 (1), 91-95
111. Patel, S., DiBiase, S., Meisenberg, B., și colab. Studiu clinic de fază I care evaluează temozolomidă și tamoxifen cu radioterapie concomitentă pentru tratamentul gliomului de grad înalt. *Intern. J. Radiation Oncology Biol Phys*, (2012). Vol. 82(2), 739-42
112. Di Cristofori, A., Carraba, G., Lanfranchi, G., et al. Tamoxifen continuu și temozolomidă densă în doză în glioblastomul recurent. *Cercetare anticancer*, 2013, 33(8)m 3383-89
113. Preul, MC, et al. Folosind imagistica spectroscopică prin rezonanță magnetică de protoni pentru a prezice in vivo răspunsul gliomelor maligne recurente la chimioterapia cu tamoxifen. *Neurochirurgie*, 2000, voi. 46, 306-318
114. Hercbergs, AA, et al. Hipotiroidismul chimic indus de propiltiouracil cu doze mari de tamoxifen prelungește supraviețuirea în gliom recurent de grad înalt: un studiu de fază I/II. *Cercetare anticancer*, 2003, voi. 23, 617-626
115. Mohammadianpanah, M., Razmjour-Ghalel, S., Shafizad, A., et al. Eficacitatea și siguranța chimioradioterapiei concomitente cu cisplatină săptămânală +/- celecoxib în doză mică în

carcinom nazofaringian nediferențiat local avansat: un studiu clinic de fază II-III. *Journal of Cancer Research & Therapy*, 2011, 7(4), 442-47

116. Debucquoy, A., Roels, S., Goethals, L., et al. Studiu de fază II randomizat dublu-orb cu radiații + 5-fluorouracil +/- celecoxib pentru cancerul rectal rezecabil. *Radiotherapy Oncology*, 2009, 93(2), 272-78

117. Pannulo, S. et al. Studiu de fază I/II cu temozolomidă și celecoxib de două ori pe zi pentru tratamentul gliomului malign recidivat: date finale. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2006, Rezumat nr. 1519

118. Reardon, DA, et al. Studiu de fază II cu irinotecan plus celecoxib la adulți cu gliom malign recurent. *Cancer*, 2004, 103(2), 329-338

119. Dang, CT, et al. Rolul potențial al inhibitorilor selectivi de Cox-2 în managementul cancerului. *Oncologie*, 2004, 16 (supliment 5) 30-36

120. Nou, P. Cyclooxygenase in the treatment of gliom: Its complex role in signal transduction. *Cancer Control*, 2004, 11, 152-16

121. Giglo, P. și Levin, V. Inhibitori de ciclooxigenază-2 în terapia gliomului. *American Journal of Therapeutics*, 2004, 11, 141-143

122. Beaney, RP, et al., Potențialul terapeutic al antidepresivelor în gliom malign: experiment clinic cu clorimipramină. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2005, Rezumat #1535

123. Bili, A., Eguven, M. Oktem, G., et al. Potențarea citotoxicității prin combinația de imatinib și clorimipramină în gliom. *Int. J. Oncol*, 2008, 32(4), 829-839

124. Michelakis, ED, Sutendra, G., Dromparis, P., et al. Modularea metabolică a glioblastomului cu dicloracetat. *Science Translational Medicine*, 2010, 2 (31), 1-8

125. Kumar, K., Wigfield, S., Gee, HE, și colab. Dicloracetatul inversează adaptarea hipoxică la bevacizumab și îi sporește efectele antitumorale în xenogrefele de șoarece. *Journal of Molecular Medicine*, 2013, 91(6), 749-58

126. Ishiguro, T., Ishiguro, M., Ishiguro, R. & Iwai, S. Cotratamentul cu dicloracetat și omeprazol prezintă un efect antiproliferativ sinergic. *Scrisori oncologice*, 2012, 3, 726-728

127. Spugnini, EP, Baldi, A., Buglioni, S., et al. Lansoprazol ca agent de salvare în tumorile chimiorezistente: un studiu de fază I/II la animale de companie cu

apar tumori. *Journal of Translational Medicine*, 2011, 9 (221) (28 dec.)

128. Hu, X., Wang, B., Sun, S., și colab. Inhibitorul pompei de protoni cu doze mari intermitente îmbunătățește supraviețuirea fără progresie în comparație cu chimioterapia standard în tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer de sân metastatic. *Cancer Research*, 2012, 72 (24 Supplement), Abstract nr p6-1101

129. Galanis, E., et al. Studiu de fază II cu vorinostat în glioblastomul multiform recurent: un studiu North Central Cancer Treatment Group. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27(12): 2052- 2058

130. Peters, KB, Vredenburgh, JJ, Desjardins, A. și colab. Vorinostat, temozolomidă și bevacizumab pentru pacienții cu glioblastom recurent: un studiu de fază I/II. Reuniunea ASCO 2012, Rezumat #2027

131. DeBoer, R., et al. Răspunsul unui pacient adult cu pineoblastom la vorinostat și acid retinoic. *J. Neurooncol.* 2009, publicat online la 9 iunie 2009

132. Matsumoto, S., și colab., Cimetidina crește supraviețuirea pacienților cu cancer colorectal cu niveluri ridicate de expresie a epitopului sialil Lewis-X și sialil Lewis-A pe celulele tumorale. *British J of Cancer*, 2002, 86(2), 161-167

133. Lefranc, F., și colab., Cimetidină combinată și temozolomidă, în comparație cu temozolomidă în monoterapie: creșteri semnificative ale supraviețuirii la șoarecii nuzi purtători de xenogrefe ortotopice multiforme de glioblastom uman U373. *J. of Neurosurgery*, 2005, 102(4), 706-714

134. Kesari, S., et al. Studiu de fază II cu temozolomidă, talidomidă și celecoxib pentru glioblastomul nou diagnosticat la adulți. *Neuro-oncologie*, 2008, 10 (3) 300-308

135. Gilbert, MR, Gonzalez, J., Hunter K., et al. Un studiu de proiectare factorială de fază I al temozolomidei cu doză densă în monoterapie și în combinație cu talidomidă, izotretinoină și/sau celecoxib ca terapie adjuvantă postchimioradiere pentru glioblastomul nou diagnosticat. *Neuro-oncologie*, 2010, 12 (11), 1167-72

136. Gilbert, MR, Hess, KR, Lagrone, L., et al. Studiu factorial randomizat de fază II cu 8 brațe al temozolomidei adjuvant densă în doză cu permutări de talidomidă, izotretinoină și/sau celecoxib pentru glioblastom nou diagnosticat. *Proceedings of the 2012 AACP meeting*, Abstract No. 2003

137. Balducci, M., Apicella, G., Mangiola, A., et al. Studiu de fază II cu un singur braț al radioterapiei conformale și al temozolomidei plus stimularea conformală stereotactică fracționată în gliomele de grad înalt: raport final. *Strahlentherapie Oncologie*,

2010, 186(10), 558-64

138. Senior, K. Câmpuri de ucidere electrice pentru celulele canceroase. *The Lancet Oncology*, 2007, 8 (7), pagina 578

139. Stupp, R., Wong, ET, Kanner AA și colab. NovoTTF-100A versus chimioterapia la alegerea medicului în glioblastomul recurent: un studiu randomizat de fază III al unei modalități noi de tratament. *European J. of Cancer*, 2012, 48, 2192-2202

140. Ram, Z, Gutin, PH, Stupp, R. Analizele de subgrup și calitatea vieții din studiul clinic de fază III al NovoTTF-100A față de cea mai bună chimioterapie standard pentru glioblastom recurent. Comunicat de presă din 15 aprilie 2011, Știri medicale internaționale

141. Kirson, ED, Schneiderman, RS, Dbaly, V., et al. Eficacitatea și sensibilitatea tratamentului chimioterapeutic sunt crescute de câmpurile electrice alternative adjuvante (TTFields). *BMC Medical Physics*, 2009, 9 (1)

142. Rulseh, AM, Keller, J., Kiener, J. et al. Supraviețuirea pe termen lung a pacienților care suferă de glioblastom multiform tratați cu câmpuri de tratare a tumorilor. *Jurnalul Mondial de Oncologie Chirurgică*, 2012, 10:220

143. Hayes, RL, și colab. Supraviețuire îmbunătățită pe termen lung după interleukina-2 intracavitară și celule ucigașe activate de limfokine pentru adulții cu gliom malign recurent. *Cancer*, 1995, voi. 76, p. 840-852

144. Dillman, RO, Duma, CM, Ellis, RA, et al. Celulele ucigașe activate de limfokine intralesionale ca terapie adjuvantă pentru glioblastomul primar. *J. Immunother*, 2009, 32(9), 914-19

145. Salazar, AM, et al. Tratamentul pe termen lung al gliomelor maligne cu acid poliinozinic-policitidilic administrat intramuscular stabilizat cu polilizină și carboximetilceluloză: un studiu pilot deschis. *Neurochirurgie*, 1996, voi. 38, p. 1096-1103.

[Rezumat web](#)

146. Chang, SM, et al. Studiu de fază II al POLY-ICLC în gliom anaplastic recurent - Un studiu al consorțiului nord-american de tumori cerebrale. *J. of Clin Oncology*, 2006, 24, No. 18A Abstract No. 1550

147. Butowski, N., et al. Un studiu clinic de fază II de poli-ICLC cu radiații pentru pacienții adulți cu glioblastom supratentorial nou diagnosticat: un consorțiu nord-american pentru tumori cerebrale (NABTC 01-05). *J. Neurooncol.*, 2009, 91: 175-182

148. Rosenfeld, MR, Chamberlain, MC, Grossman, SA, et al. Un studiu multi-instituțional de fază II al poli-ICLC și radioterapie cu temozolomidă concomitentă și adjuvantă la adulți cu glioblastom nou diagnosticat. *Neuro Oncol*, 8 iulie 2010 (Epub înainte de tipărire).

149. Yu, JS, și colab. Vaccinarea pacienților cu gliom malign cu celule dendritice pulsate de peptide provoacă citotoxicitate sistemică și infiltrarea intracranienă a celulelor T. *Cancer Research*, 2001, 61, 842-847

150-199

150. Yu, JS, și colab. Vaccinarea cu celule dendritice pulsate de lizat tumoral provoacă celule T citotoxice specifice antigenului la pacienții cu gliom malign. *Cancer Research*, 2004, 64, 4973-4979

151. Wheeler, CJ, & Black, KL DCVax-Brain și vaccinuri DC în tratamentul GBM. Opinia expertului. *Investig. Drugs*, 2009, 118(4), 509-519

152. Wheeler, CJ, et al. Vaccinarea provoacă răspunsuri imune și clinice corelate la pacienții cu glioblastom multiform. *Cancer Res.*, 2008, 68 (14), 5955-64

153. Prins, RM, Soto, H., Konkankit, V., et al. Profilul expresiei genice se corelează cu infiltrarea celulelor T și supraviețuirea relativă la pacienții cu glioblastom vaccinați cu imunoterapie cu celule dendritice. *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(6), 1603-15

154. Comunicat de presă de la Northwest Biotherapeutics, 3 august 2010

155. Rudnick, A., Hu, J., Luptrawan, A, și colab. Raportul final al unui studiu de fază I de rezecție chirurgicală cu plasare de plachetă de carmustină biodegradabilă urmată de vaccinare cu celule dendritice pulsate cu lizat tumoral pentru pacienții cu glioblastom. *J. Clinical Oncology*, 2012 (Supliment: rezumat 2084)

156. Ardon, H., Van Gool, SW, Verschuere, T. și colab. Integrarea imunoterapiei pe bază de celule dendritice autologe în tratamentul standard de îngrijire pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticat: rezultatele studiului de fază I/II HGG-2006. *Imunologia cancerului și imunoterapie*, 2012, 61(11), 2033-44

157. Cho, DY, Yang, Wk, Lee, HC., și colab. Imunoterapie adjuvantă cu vaccin cu celule dendritice lizate de celule întregi pentru glioblastom: un studiu clinic de fază II. *World Neurosurgery*, 2012, 77(5-6), 736-44

158. Phuphanich, S., Wheeler, CJ, Rudnick, JD, et al. Studiul de fază I cu multi-

vaccin cu celule dendritice pulsate cu epitop pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticat. *Imunologia cancerului și imunoterapie*, 2013, 62, 125-135

159. Comunicat de presă de la ImmunoCellular Therapeutics, 12 septembrie 2011

160. Phuphanich, S., și colab. Remisie pe termen lung peste 5 ani la pacienții cu glioblastom nou diagnosticat tratați cu vaccin ICT-107: un studiu de urmărire. (2013).
Lucrare prezentată la cea de-a patra întâlnire quadrienală a Federației Mondiale de Neuro-oncologie, Rezumat #IT-015

161. Comunicat de presă de la ImmunoCellular Therapeutics, 11 septembrie 2013

162. Okada, H., Kalinski, P., Ueda, R., et al. Inducerea răspunsurilor celulelor T CD8+ împotriva noului antigen asociat cu gliom Peptide și activitate clinică prin vaccinare cu celule dendritice polarizate alfa-Tip 1 și acid poliinozinic-policitidilic stabilizat de lizină și carboximetilceluloză la pacienții cu gliom malign recurent, *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29 (3), 330-36

163. Bloch, Orin și colab. „Vaccinarea complexului de peptide proteice de șoc termic – 96 pentru glioblastom recurent: un studiu de fază II, cu un singur braț”. *Neuro-oncologie* 16.2 (2014): 274-279.
[articol web](#)

164. Vaccinul Agenus pentru cancerul creierului arată o supraviețuire extinsă în analiza finală a datelor de faza 2. Comunicat de presă 1 iulie 2014.
[Link web](#)

165. Jie, X., Hua, L., Jiang, W., și colab. Aplicarea unui vaccin cu celule dendritice crescut împotriva glioblastomului cu șoc termic. *Cell Biochem Biophys*. 11 septembrie 2011 (Epub înainte de tipărire).

166. Sampson, JH, Archer. GE, Mitchell, DA, et al. Un vaccin vizat de varianta III a receptorului factorului de creștere epidermic este sigur și imunogen la pacienții cu glioblastom multiform. *Mol. Cancer Ther.* 2009, 8(10), 2773-79

167. Comunicat de presă Celldex Therapeutics, 6/1/2009

168. Pecora, AL, et al. Studiu de fază I de administrare intravenoasă a PV701, un virus oncolitic, la pacienții cu cancer solid avansat. *Journal of Clinical Oncology*, Voi. 20, 2251-2266

169. Steiner, HH, Bonsanto, MM, Beckhove, P., et al. Vaccinarea antitumorală a pacienților cu glioblastom multiform: un studiu pilot pentru a evalua fezabilitatea, siguranța și beneficiul clinic. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(21). 4272-81

170. Germano, IM, et al. Complexul adenovirus/herpes simplex-timidin kinază/ganciclovir: rezultate preliminare ale unui studiu de fază I la pacienții cu gliome maligne recurente. *Journal of Neuro-oncology*, 2003, 65, 279-289
171. Rampling, R. et al. Evaluarea toxicității virusului herpes simplex competent pentru replicare (ICP 34.5 mutant nul 1716) la pacienții cu gliom malign recurent. *Terapia genică*, 2000, voi. 7, 859-866
172. Mitchell, D., et al. Eficacitatea unui vaccin de fază II care vizează antigenele citomegalovirusului în GBM nou diagnosticat. *Proceedings of the 2008 ASCO meeting*, abstract # 2042
173. Stragliotto, G., Rahbar, A., Solberg, NW, et al. Efectele valganciclovirului ca terapie suplimentară la pacienții cu glioblastom pozitiv pentru citomegalovirus: un studiu randomizat, studiu dublu-orb generator de ipoteze. *Jurnalul Internațional de Cancer*, 2013, 133, 1204-13
174. Söderberg-Nauclér, C., Rahbar, A. și Stragliotto, G., Supraviețuirea la pacienții cu glioblastom care primesc valganciclovir. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(10), 985-86
175. Söderberg-Nauclér, C., Rashbar, A. și Stragliotto, G. . Supraviețuire ridicată la pacienții GBM care primesc terapie antivirală orală împotriva citomegalovirusului. *Rezumat MR-029. Proceedings of the World Federation of Neuro-oncology*, noiembrie 2013
176. Wolchok, JD, Kluger H., Callahan, MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab în melanomul avansat. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(2), 122-33
177. Stark-Vance, V., Bevacizumab (Avastin®) și CPT-11 (Camptosar®) în tratamentul gliomului malign recidivat. *Prezentare la reuniunea Societății Europene de Neuro-oncologie*, aprilie 2005
178. Vredenburgh, JJ, et al., Bevacizumab plus irinotecan în glioblastomul multiform recurent. *J. Clin Oncol.* 2007, 25 (30) 472-79
179. Nghiemphu, P., et al. O analiză instituțională unică retrospectivă a bevacizumab și chimioterapie versus tratamente non-bevacizumab pentru glioblastom recurent. *2008 ASCO Proceedings*, rezumat # 2023
180. Wagner, SA, et al. Actualizare privind supraviețuirea din studiul original de fază II cu bevacizumab și irinotecan în gliomele maligne recurente. *2008 ASCO Proceedings*, Abstract # 2021

181. Avgeropoulos, N., Avgeropoulos, G., ARiggs, G. și Reilly, C. Rezultatele de supraviețuire cu doze mici de bevacizumab în comparație cu regimurile de doză standard în glioblastomul recurent. Rezumat # NO-009, Proceedings of the 2013 meeting of the Society of Neuro-oncology. [Rezumat web](#)
182. Anderson, MD, Puduvalli, VK, Hamza, MA, et al. Diferențele de rezultat datorate întreruperii tratamentului cu bevacizumab (BEV) versus eșecul BEV la adulții cu glioblastom. 2012 ASCO Proceedings, Abstract #2030
183. Friedman, HS, Prados, MD, Wen, PY, et al. Bevacizumab în monoterapie și în combinație cu irinotecan în glioblastomul recurent. J. Clin. Oncol., 2009, 27(228), 4733-40
184. Cloughesy, T., Vredenburgh, JJ, Day, B., și colab. Siguranța și supraviețuirea actualizate a pacienților cu glioblastom recidivat tratați cu bevacizumab în studiul BRAIN. Reuniunea ASCO din 2010, rezumat #2008)
185. Maron, R., i colab. Bevacizumab și temozolomidă zilnică pentru glioblastom multiform recurent (GBM)) 2008 ASCO Proceedings, Abstract # 2074
186. Desjardins, A., Reardon, DA, Coan, A., et al. Bevacizumab și temozolomidă zilnică pentru glioblastom recurent. Rac, 2011
187. Gutin, PH, i colab. Siguranța și eficacitatea bevacizumabului cu iradiere stereotactică hipofracționată pentru gliomele maligne recurente. Int. J. Radiation Oncol Biol Phys., 2009, 75(1): 156-163
188. Park, KJ, Kano, H., Iyer, A., et al. Radiochirurgie stereotactică cu cuțit gamma de salvare, urmată de bevacizumab pentru glioblastom multiform recurent: un studiu caz-control. Journal of Neuro-oncology, 2012, 107(2), 323-33
189. Sathornsumetee, S., Desjardins, A., Vredenburgh JJ, et al. Studiu de fază II cu bevacizumab plus erlotinib pentru pacienții cu gliome maligne recurente: rezultate finale. 2010 ASCO Proceedings, Abstract #2055.
190. Brandes, AA, et al. Cât de eficient este BCNU în glioblastomul recurent în epoca modernă? Un studiu de faza II. Neurologie, 2004, 63 (7), 1281-1284
191. Rosenthal, MA, i colab. BCNU ca terapie de linie a doua pentru gliom recurent de grad înalt tratat anterior cu temozolomidă. Journal of Clinical Neuroscience, 2004, 11 (4), 374-375

192. Schmidt, F., și colab. Chimioterapia PCV pentru glioblastom recurent. *Neurologie*, 2006, 66 (4), 587-589

193. Nobile, M. și colab. PCV de linia a doua în glioblastoamele recurente sau progresive: un studiu de fază II. (2006), Rezumate de la al șaptelea congres al Asociației Europene pentru Neuro-Oncologie, Rezumat P-167

194. Paccapelo, A., Lolli, I, Fabrini, MG, et al. O analiză comună retrospectivă a modelelor de răspuns și a factorilor de risc la pacienții cu gliom malign recurent care primesc o chimioterapie pe bază de nitrozuree. *J. Transl. Med.*, 2012, 1186 (14 mai), 1479-

195. Addeo, R. Carraglia, M., De Santi, MS, et al. O nouă schemă de fotemustină la pacienții pretratați cu temozolomidă cu glioblastom recidivant. *J. of Neurooncology*, 2011, 102(3), 417-24

196. Yung, WK, et al. Carboplatina intravenoasă pentru gliom malign recurent: un studiu de fază II. *Journal of Clinical Oncology*, 1991, Voi. 9, p. 860-864

197. Friedman, HS și colab. Terapia cu irinotecan la adulți cu gliom malign recurent sau progresiv. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, Voi. 17, 1516-1525

198. Buckner, J. și colab. Un studiu de fază II cu irinotecan (CPT-11) în gliom recurent. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2000, Rezumat 679A

199. Chamberlain, MC Chimioterapia Salvage cu CPT-11 pentru glioblastom multiform recurent. *Journal of Neuro-oncology*, 2002, Voi. 56, 183-188

200-249

200. Brandes, AA, et al. Chimioterapia de linia a doua cu irinotecan plus carmustină în glioblastom recurent sau progresiv după chimioterapia de prima linie cu temozolomidă: Un studiu de fază II al Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J. of Clinical Oncology*, 2004, 22(23), 4727-4734

201. Puduvalli, V., K., et al. Studiu de fază II cu talidomidă în asociere cu irinotecan la adulți cu glioblastom multiform recurent. 2005 *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, Abstract #1524

202. Reardon, DA, et al. Studiu de fază II cu irinotecan plus celecoxib la adulți cu gliom malign recurent. *Cancer*, 2004, 103(2), 329-338

203. Oberndorfer, S. și colab. P450 inductoare de enzime și non-inductoare de enzime

- antiepileptice la pacienții cu glioblastom tratați cu chimioterapie standard. *J of Neuro-oncology*, 2005, 72 (3), 255-260
204. Weller, M., Gorlia, T., Cairncross, JG, et al. Supraviețuire prelungită cu utilizarea acidului valproic în studiul cu temozolomidă EORTC/NCIC pentru glioblastom. *Neurologie*, 2011, 77, 1156-64
205. Kim, CY, Kim T., Han, JH, i colab. Beneficiul de supraviețuire al Levetiracetam în tratamentul glioblastomului: un studiu prospectiv cu un singur braț și un singur centru. *Proceedings of the 2013 meeting of the Society of Neuro-oncology*, Abstract #N-070
206. Bobustuc, GC, Baker, CH Limaye, A., et al. Levetiracetamul mărește inhibarea MGMT mediată de p53 și sensibilizează celulele de glioblastom la temozolomidă. *Neuro-oncologie*, 2010, 12(9), 917-27
207. Dashwood, RH, & Ho, E. Inhibitori dietetici de histone deacetilază: de la celule la șoareci la om. *Seminars in Cancer Biol.*, 2007, 17 (5), 363-69
208. Lonser, RR, et al. Inducerea glioblastomului multiform la primatele neumane după doze terapeutice de radioterapie fracționată a creierului întreg. *Journal of Neurosurgery*, 2002, 97 (6), 1378-1389
209. Vitaz, TW, i colab. Brahiterapie pentru tumorile cerebrale. *J. of Neuro-Oncology*, 2005, 73, 71-86
210. Souhami, I. et al. Comparație randomizată a radiochirurgiei stereotactice, urmată de radioterapie convențională cu carmustină la radioterapie convențională cu carmustină pentru pacienții cu glioblastom multiform: Protocolul Raportului de Radiation Therapy Oncology Group 93-05. *Int. J. de Radiation Oncology, Biol Phys.* 2004, 60(3), 853-860
211. Welsh, J., et al. Amplificarea brahiterapiei cu gliazit ca parte a tratamentului inițial al glioblastomului multiform: un studiu pilot retrospectiv multi-instituțional. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Fiz.* 2007, 89) 1): 159-165
212. Darakchiev, BJ, et al. Siguranța și eficacitatea implanturilor permanente de semințe de iod-125 și a plachetelor de carmustină la pacienții cu glioblastom multiform recurent. *J. Neurosurg*, 2008, 108 (2), 236-242
213. Balducci, Apicella, G., Manfrida, S., et al. Studiu de fază II cu un singur braț al radioterapiei conformale și al temozolomidei plus stimularea conformală stereotactică fracționată în gliomele de grad înalt: raport final. *Strahlenther. Onkol.*, 2010, 186(10), 558-64

214. Ogawa, K. și colab. Studiu de fază II de radioterapie după oxigenare hiperbară cu chimioterapie multi-agenți (procarbazină, nimustină și vincristină) pentru glioame de grad înalt: rezultate pe termen lung. *International J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, 82 (2), p. 732-38
215. Jeyaapalan, SA, Goldman, M., Donahue, J., et al. Tratatamentul cu Opaxio (paclitaxel Poligluel), temozolomidă și radioterapie au ca rezultat încurajarea supraviețuirii fără progresie la pacienții cu tumori cerebrale maligne de grad înalt. Reuniunea ASCO din 2011, Rezumat #2036
216. Mizumoto, M., et al. Studiu de fază I/II de radioterapie cu protoni de stimulare concomitentă hiperfracționată pentru glioblastomul multiform supratentorial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Fiz.* 2009, 19 august epub înainte de tipărire
217. Cokgor, G. și colab. Rezultatele unui studiu de fază II în tratamentul pacienților recurenți cu tumori cerebrale tratați cu anticorp monoclonal Iod 131 anti-tenascină 81C6 prin cavități de rezecție create chirurgical. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2000, Rezumat 628
218. Reardon, DA, et al. Studiu de fază II cu anticorp monoclonal antinascină 81C6 marcat cu I murin (131) administrat în cavitățile de rezecție create chirurgical ale pacienților cu glioame maligne nou diagnosticate. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, Voi. 20, 1389-1397
219. Reardon, D., et al. O actualizare a efectelor efectelor neuradiabului asupra pacienților cu glioblastom multiform (GBM) nou diagnosticat. *Proceedings of the 2008 meeting of Society for Neuro-Oncology*, Abstract #MA-104
220. Li, L., și colab. Glioblastom multiform: o experiență de 20 de ani folosind radioimunoterapie și temozolomidă. *Proceedings of the 2008 meeting of Society for Neuro-Oncology*, Abstract # IM-26
221. Comunicat de presă farmaceutic Peregrine. 2 februarie 2010: O nouă publicație științifică evidențiază supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cancer cerebral tratați cu Cotara® de la Peregrine Pharmaceuticals.
222. Stylli, SS, et al. Terapia fotodinamică a gliomului de grad înalt – supraviețuire pe termen lung. *J. Clin Neuroscience*, 2005, 12 (4) 389-398
223. Kostron, H. Diagnostic și terapie fotodinamică și creierul. *Metode Mol. Biol.* 2010, 635, 261-280
224. Muragaki, Y, Akimoto, J., Maruyama, T., et al. Studiu clinic de faza II pe

terapie fotodinamică intraoperatorie cu talaporfină sodică și lasere semiconductoare la pacienții cu tumori cerebrale maligne. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 119, 845-52

225. Lissoni, P., et al. Activitatea anti-angiogenică a melatoninei la pacienții cu cancer avansat. *Scrisori de neuroendocrinologie*, 2001, voi. 22, 45-47

226. Lissoni, P., et al. Creșterea timpului de supraviețuire în glioblastoamele cerebrale printr-o strategie radio-neuroendocrină cu radioterapie plus melatonină, comparativ cu radioterapia în monoterapie. *Oncologie*, 1996, voi. 53, p. 43-46

227. Lissoni, P., et al. Studiu randomizat cu hormonul pineal melatonina versus îngrijirea de susținere în monoterapie în cancerul pulmonar cu celule non-mici, avansat, rezistent la o chimioterapie de primă linie care conține cisplatină. *Oncologie*, 1992, voi. 49, p. 336-339

228. Lissoni, P., et al. Scăderea toxicității și creșterea eficacității chimioterapiei pentru cancer folosind hormonul pineal melatonina la pacienții cu tumori solide metastatice cu stare clinică slabă. *Jurnalul European de Cancer*, 1999, Voi. 35, p. 1688-1692

229. Lissoni, P. et al. Supraviețuirea de cinci ani la pacienții cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici tratați numai cu chimioterapie sau chimioterapie și melatonină: un studiu randomizat. *Journal of Pineal Research*, 2003, voi. 35, 12-15

230. Lissoni, P., Biochemotherapy with standard chemoterapie plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathologie Biologie*, 2007, 55, 201-204

231. Lissoni, P., et al. Terapia de substituție endocrină pineală totală (TPEST) ca un nou tratament paliativ neuroendocrin al pacienților cu tumori solide metastatice netratabile: un studiu de fază II. *Scrisori de neuroendocrinologie*, 2003, 24, 259-262

232. Berk, L., și colab. Studiu randomizat de fază II cu doze mari de melatonină și radioterapie pentru pacienții RPA clasa 2 cu metastaze cerebrale (RTOG 0119). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, 68 (3) 852-57

233. Hayakawa, K., et al. Efectul krestinului (PSK) ca tratament adjuvant asupra prognosticului după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. *Cercetări anticancer*, 1993, voi. 13, p. 1815-1820

234. Sakamoto, J., Morita, S. Oba, K. et al. Eficacitatea imunochimioterapiei adjuvante cu polizaharidă K pentru pacienții cu cancer colorectal rezecat curativ: o meta-analiză a studiilor clinice controlate randomizate la nivel central. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2006, 55(4), 404-411

235. Kaneko, S., et al. Evaluarea imunochimioterapiei cu radiații în tratamentul gliomului malign. Utilizarea combinată a ACNU, VCR și PSK. Hokkaido Journal of Medical Science, 1983, voi. 58, p. 622-630

236. Nanba, H. și Kubo, K. Efectul fracțiunii D maitake asupra prevenirii cancerului. Analele Academiei de Științe din New York, 1997, voi. 833, p. 204-207

237. Naidu, MR, et al. Terapia intratumorală cu acid gamma-linolenic a gliomelor umane. Prostaglandine, leucotriene și acizi grași esențiali, 1992, voi. 45, p. 181-184

238. Das, UN et al. Aplicarea locală a acidului gama-linolenic în tratamentul gliomelor umane. Scrisori despre cancer, 1994, voi. 94, p. 147-155

239. Bakshi, A, și colab. Terapia cu acid gamma-linolenic a gliomelor umane. Nutriție, 2003, voi. 19, 305-309

240. Kenny, FS și colab. Acid gamma linolenic cu tamoxifen ca terapie primară în cancerul de sân. Jurnalul Internațional de Cancer, 2000, Voi. 85, 643-648

241. Palakurthi, SS et al. Inhibarea inițierii translației mediază efectul anticancer al acidului gras polinesaturat n-3 acid eicosapentaenoic. Cercetarea cancerului, 2000, voi. 60, p. 2919-2925

242. Gogos, CA, et al. Acizii grași polinesaturați omega-3 dietetici plus vitamina E restaurează imunodeficiența și prelungesc supraviețuirea pacienților grav bolnavi cu malignitate generalizată: un studiu de control randomizat. Cancer, 1998, voi. 82, p. 395- 402

243. Hardman, WE, et al. Concentratul de ulei de pește alimentar cu trei procente a crescut eficacitatea doxorubicină împotriva xenogrefelor de cancer de sân MDA-MB 231. Cercetarea clinică a cancerului, 2001, voi. 71, p. 2041-2049

244. Bougnoux, P., Hajjaji, N., Ferrasson, MN și colab. Îmbunătățirea rezultatului chimioterapiei cancerului de sân metastatic cu acid docosaheptaenoic: un studiu de fază II. Br. J Cancer, 2009, 101, 1978-1985

245. Murphy, RA, Mourtzakis, M., Chu, QW. S., și colab. Suplimentarea cu ulei de pește mărește eficacitatea chimioterapiei de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar avansat fără celule mici. Cancer, 2011, 117(16), 3774-80

246. Van den Bemd, GJ și Chang, GT Vitamina D și analogii vitaminei D în

tratament pentru cancer. *Intele curente de droguri*, 2002, voi. 3, 85-94

247. Trouillas, P, et al. Terapia de rediferențiere în tumorile cerebrale: regresia completă de lungă durată a glioblastoamelor și a unui astrocitom anaplazic sub 1-alfa-hidroxicolecalciferol pe termen lung. *Journal of Neuro-oncology*, 51, 57-66

248. Bollag, W. Baza experimentală a chimioterapiei combinate de cancer cu retinoizi, citokine, 1, 25-hidroxitamina D3 și analogi. *Journal of Cellular Chemistry*, 1994, voi. 56, 427-435

249. Bernardi, RJ, et al. Efectele antiproliferative ale 1-alfa, 25-dihidroxitaminei D (3) și analogilor vitaminei D asupra celulelor endoteliale derivate din tumori. *Endocrinologie*, 2002, voi. 143, 2508-2514

250-299

250. Danilenko, M., et al. Acidul carnosic potențează efectele antioxidante și pro-diferențiere ale 1-alfa, 25-dihidroxitaminei D3 în celulele leucemice, dar nu promovează creșterea nivelurilor bazale de calciu intracelular. *Cercetarea cancerului*, 2003, voi. 63, 1325-1332

251. Chen, TC, *și colab.* Evaluarea in vitro a 25-hidroxitaminei D3 și 19-nor-1 alfa, 25-dihidroxitaminei D2 ca agenți terapeutici pentru cancerul de prostată. *Clinical Cancer Research*, 2000, voi. 6, 901-908

252. Kumagai, T., et al. Analog de vitamina D2 19-nor-1, 25-dihidroxitamina D2: activitate antitumorală împotriva liniilor celulare de leucemie, mielom și cancer de colon. *Jurnalul Institutului Național al Cancerului*, 2003, voi. 95, 896-905

253. Molnar, I., et al. 19-nor-1-alfa, 25-dihidroxitamina D (2) (paricalcitol): efecte asupra proliferării clonale, diferențierii și apoptozei în liniile celulare de leucemie umană. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2003, Voi. 129, 35-42

254. Woo, TCS, *și colab.* Studiu pilot: Rolul potențial al vitaminei D (coleciferol) la pacienții cu recădere a PSA după terapia definitivă. *Nutrition and Cancer*, 2005, 51(1), 32-36

255. Da Fonseca, CO, Schwartsmann, G., Fischer, J. *și colab.* Rezultate preliminare ale unui studiu de fază I/II privind administrarea intranasală de alcool perilic la adulți cu gliome maligne recurente. *Neurologie chirurgicală*, 2008, 70, 259-67

256. Da Fonseca, CO, Simao, M., Lins, IR, et al. Eficacitatea perilului monoterpenic

alcool în funcție de rata de supraviețuire a pacienților cu glioblastom recurent. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, e-pub, 18 aprilie

257. Aggarwal, BB și Shishodia, S. Țintele moleculare ale agenților dietetici pentru prevenirea și terapia cancerului. *Biochem Pharm*, 2006, 71, 1397-1421

258. Lazarevic, B., Boezelin, G., Diep, LM, et al. Eficacitatea și siguranța intervenției pe termen scurt cu genisteina la pacienții cu cancer de prostată localizat înainte de prostatectomie radicală: un studiu clinic de fază 2 randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. (2011), 63(6), 889-98

259. Schroeder, FH, Roobol, MJ, Boeve, EE. R., și colab. Studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la bărbați cu cancer de prostată și PSA în creștere: Eficacitatea unui supliment alimentar. *Urologie Europeană*, 2005, 922-931

260. Dalais, FS, Meliala, S., Wattanapenpaiboon, N., et al. Efectul unei diete bogate în fitoestrogeni asupra antigenului specific prostatic și hormonilor sexuali la bărbații diagnosticați cu cancer de prostată. *Urologie*, 2004, 64(3), 510-15

261. Peterson, G. Evaluarea țintelor biochimice ale genisteinei în celulele tumorale. *Journal of Nutrition*, (1995), 125, S784-789

262. Khoshyomn, S., și colab. Efectul sinergic al genisteinei și BCNU în inhibarea creșterii și citotoxicitatea celulelor de glioblastom. *Journal of Neuro-oncology*, 2002, Voi. 57, 193-210

263. Ravindranath, MH, Muthugounder. S., Presser, N. și Viswanathan, S. Potențialul terapeutic anticancerigen al izoflavonei de soia, genisteinei. *Advances in Experimental Biology*, 2004, 546, 121-165

264. Kuroda, Y. și Hara, Y. Activitatea antimutagenă și anticancerigenă a polifenolilor de ceai. *Mutation Research*, 1999, voi. 436, p. 69-97

265. Liao, J., și colab. Inhibarea carcinogenezei pulmonare și efectele asupra angiogenezei și apoptozei la șoarecii A/J prin administrarea orală de ceai verde. *Nutrition and Cancer*, 2004, 48, 44-53

266. Sherrington, A., și colab. Sensibilizarea celulelor gliom la cisplatină și tamoxifen prin utilizarea catechinei. *Mol. Biol. Rep.*, 2008, 26 iunie Epub înainte de tipărire)

267. Chen, TC, Wang, W., Golden EB și colab. Epigallocatechina de ceai verde îmbunătățește eficacitatea terapeutică a temozolomidei în modelele de glioblastom ortotop de șoarece. *Cancer Letters*, 2011, 302(2), 100-108

268. Jatoi, A., et al. Un studiu de fază II cu ceai verde în tratamentul pacienților cu carcinom de prostată metastatic independent de androgeni. *Cancer*, 2003, 97, 1442-1446
269. Shanafelt, TD, Call, TG, Zent, CS și colab. Studiu de fază 2 a Polyphenon E oral zilnic la pacienți cu leucemie limfocitară cronică asimptomatică, stadiul Rai 0 până la II. *Cancer*, 2013, 119(2), 363-70
270. Hoensch, H., Groh, B., Edier, L. și Kirch, W. Comparație prospectivă de cohortă a tratamentului cu flavonoizi la pacienții cu cancer colorectal rezecat pentru a preveni recurența. *Jurnalul Mondial de Gastroenterologie*, 2008, 14(14), 2187-93
271. Golden, EB, Lam, PY, Kardosh, A., et al. Polifenolii din ceaiul verde blochează efectele anticancerigene ale bortezomibului și ale altor inhibitori de proteazom pe bază de acid boronic. *Blood*, 2009, 113 (23), 5927-37
272. Aggarwal, BB, i colab. Potențialul anticancer al curcuminei: studii preclinice și clinice. *Cercetare anticancer*, 2003, voi. 23, 363-398
273. Ryan, JL, Heckler, CE, Ling, M., i colab. Curcumină pentru dermatită prin radiații: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe treizeci de pacienți cu cancer de sân. *Radiation Research*, 2013, 180(1), 34-43
274. Cruz-Correa, M., Shoskes, DA, Sanchez, P., Zhao, R., et al. Tratamentul combinat cu curcumină și quercetină al adenoamelor în polipoza adenomatoasă familială. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006, 4(8), 1035-38
275. Ramasamy, K. și Agarwal, R., Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Letters*, 2008, 269(2), 352-62
276. Singh, RP, et al. Hrănirea alimentară cu silibinină inhibă creșterea avansată a carcinomului de prostată uman la șoarecii nuzi atimici și crește nivelul de proteină-3 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei plasmatice. *Cercetarea cancerului*, 2002, voi. 62, 3063-3069
277. Jiang, C., i colab. Potențialul anti-angiogenic al unui antioxidant flavonoid chimiopreventiv al cancerului, silimarina: inhibarea atributelor cheie ale celulelor endoteliale vasculare și secreția de citokine angiogenice de către celulele epiteliale canceroase. *Comunicații de cercetare biochimică și biofizică*, 2000, voi. 276, 371-378
278. Saller, R., et al. Utilizarea silimarinei în tratamentul bolilor hepatice. *Droguri*, 2001, 61, 2035-2063
279. Bokemeyer, C., et al. Silibinina protejează împotriva nefrotoxicității induse de cisplatină

- fără a compromite activitatea antitumorală a cisplatinei sau ifosfamidei. *British Journal of Cancer*, 1996, voi. 74, 2036-2041
280. Scambia, G., et al. Efectul antiproliferativ al silibininei asupra afecțiunilor maligne ginecologice: sinergie cu cisplatină și doxorubicină. *Jurnalul European de Cancer*, 1996, voi. 32A, 877-882
281. Kucuk, O. i colab. Studiu clinic randomizat de fază II privind suplimentarea cu licopen înainte de prostatectomia radicală. *Epidemiologie a cancerului, biomarkeri și prevenire*, 2001, voi. 10, 861-868
282. Ansari, MS, & Gupta, NP, O comparație a licopenului și orhiectomiei vs orhiectomiei singure în managementul cancerului de prostată avansat. *BJU Int.* 2003, 92(4), 375-78
283. Wang, CJ, i colab. Inhibarea creșterii și dezvoltării celulelor transplantabile de gliom C-6 inoculate la șobolani cu retinoizi și carotenoizi. *Cancer Letters*, 1989, 48, 135-142
284. Karas, M., et al. Licopenul interferează cu progresia ciclului celular și cu semnalizarea factorului de creștere asemănător insulinei I în celulele canceroase mamare. *Nutriție și cancer*, 2000, voi. 36, 101-111
285. Amir, H., i colab. Licopenul și 1,25-dihidroxitamina D3 cooperează la inhibarea progresiei ciclului celular și la inducerea diferențierii în celulele leucemice HL-60. *Nutriție și cancer*, 1999, voi. 33, 105-112
286. Puri, T., et al., Rolul licopenului natural și al fitonutrienților împreună cu radioterapie și chimioterapie în gliomele de grad înalt. Reuniunea din 2005 a Societății Americane de Oncologie Clinică, Rezumat #1561
287. Fahey, JW, i colab. Germeni de broccoli: o sursă excepțional de bogată de inductori de enzime care protejează împotriva agenților cancerigeni chimici. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997, Voi. 94 (19), p. 10367-10372
288. Pantuck, AJ, Leppert, JT Zomorodian, N., et al. (2006). Studiu de fază II al sucului de rodie pentru bărbații cu antigen specific prostatic în creștere după intervenții chirurgicale sau radiații pentru cancerul de prostată. *Clin Cancer Res.*, 12(13), 4018-26
289. Zhang, RX, i colab. Studii de laborator ale berberinei utilizate singură și în combinație cu 1,3-bis (2-cloretil)-1-nitrozuree pentru tratarea tumorilor cerebrale maligne. *Chinese Medical Journal*, 1990, 103, 658-665

290. Gansauge F, et al. Eficacitatea clinică a chimioterapiei sistemice adjuvante cu gemcitabină și NSC-631570 în cancerul pancreatic avansat. *Hepatogastroenterologie*. 2007 apr-mai; 54(75): 917-20.
291. LIN, C. J, Lee, CC, Shih, TY, et al. Resveratrolul sporește efectul terapeutic al temozolomidei împotriva gliomului malign in vitro și in vivo prin inhibarea autofagiei. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52(2), 377-91
292. Tseng, SH et al. Resveratrolul suprimă angiogeneza și creșterea tumorală a gliomelor la șobolani. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10, 2190-220
293. Das, A., et al. Compușii de usturoi generează specii reactive de oxigen care duc la activarea kinazelor de stres și a cistein-proteazelor pentru apoptoză în celulele glioblastomului uman T98G și U87MG.
294. Velasco, G., i colab., i colab. Ipoteza: terapia cu canabinoizi pentru tratamentul gliomelor? *Neuropharmacology*, 2004, 47, 315-323
295. Blasquez, C., et al. Canabinoizii inhibă calea factorului de creștere a endoteliului vascular în gliome. *Cancer Research*, 2004, 64, 5617-5623
296. Torres S., Lorente, M., Rodriguez-Fornes, F., et al. O terapie preclinică combinată cu canabinoizi și temozolomidă împotriva gliomului. *Brit. J Cancer*, 2006, 95, 197-203
297. Guzman, M. i colab. Un studiu clinic pilot al Delta (9)-tetrahidrocannabinol la pacienții cu glioblastom multiform recurent. *British Journal of Cancer* 2006, 95 (2), 197-203
298. Kirste, S., Trier, M., Wehrie, SJ, et al. Boswellia serrate acționează asupra edemului cerebral la pacienții iradiați pentru tumori cerebrale: un studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. *Cancer*, 2011, 117(16), 3788-95
299. Jiang, H., Shang, X, Wu, H., i colab. Tratamentul combinat cu resveratrol și sulforafan induce apoptoză în celulele umane de gliom U251. *Neurochem Res.*, 2009

300-349

300. Wang, Z., Desmoulin, S., Banerjee, S., i colab. Efectele sinergice ale multiplilor produse naturale în celulele pancreatice. *Life Sciences*, 2008, 83, 293-300

301. Sarkar, FH și Li, Y. Utilizarea agenților chimiopreventivi pentru a îmbunătăți eficacitatea terapiei cancerului. *Cercetarea cancerului*, 2006,(2006, 66(7), 3347-3350
302. Landen, JW, Hau, V., Wang, M., et al. Noscipina traversează bariera hematoencefalică și inhibă creșterea glioblastomului. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10(15), 5187-5201
303. Berkson, BM, Rubin, DM și Berkson, AJ Revizuirea protocolului ALA/N (acid alfa-lipoic/naltrexonă în doză mică) pentru persoanele cu cancer pancreatic metastatic și nemetastatic: un raport de 3 cazuri noi. *Integr Cancer Ther.* (2009), 8(4), 416-22
304. Rosenfeld, Myrna R și colab. „Un studiu de fază I/II al hidroxiclorochinei în combinație cu radioterapie și temozolomidă concomitentă și adjuvantă la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat”. *Autophagy* 10.8 (2014): 1359-1368.
[Rezumat web](#)
305. Jutten, Barry et al. „Celulele și tumorile care supraexprimă EGFR sunt dependente de autofagie pentru creștere și supraviețuire”. *Radioterapie și Oncologie* 108.3 (2013): 479-483.
[Rezumat web](#)
306. Kast, Richard E, Georg Karpel-Massler și Marc-Eric Halatsch. „Protocol de tratament CUSP9* pentru glioblastom recurent: aprepitant, artesunat, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazol, ritonavir, sertralină crescând doza continuă de temozolomidă”. *Oncotarget* 5.18 (2014): 8052.
[articol web](#)
307. Penas-Prado, Marta et al. „Studiu factorial randomizat de fază II adjuvant al temozolomidei dense în doză în monoterapie și în combinație cu izotretinoină, celecoxib și/sau talidomidă pentru glioblastom”. *Neuro-oncologie* (2014): nou155.
[Rezumat web](#)
308. Mrugala, Maciej M et al. „Experiență de practică clinică cu sistemul NovoTTF-100A™ pentru glioblastom: setul de date din registrul pacienților (PRIDE).” *Seminarii de oncologie* 31 oct. 2014: S4-S13.
[articol web](#)
309. ImmunoCellular Therapeutics prezintă date actualizate ICT-107 de fază II la pacienții cu glioblastom nou diagnosticat la publicația [web](#) a reuniunii anuale ASCO din [2014](#)
310. Piccioni, David E et al. „Utilizarea amânată a bevacizumabului pentru glioblastomul recurent nu este asociată cu o eficacitate redusă”. *Neuro-oncologie* 16.6 (2014): 815-822.
[Rezumat web](#)

311. Hamza, Mohamed A et al. „Rezultatul de supraviețuire al tratamentului cu bevacizumab timpuriu versus întârziat la pacienții cu glioblastom recurent.” J Neurooncol.

2014 Aug;119(1):135-40.

[articol web](#)

312. Taal, Walter și colab. „Bevacizumab sau lomustina cu un singur agent comparativ cu o combinație de bevacizumab plus lomustină la pacienții cu glioblastom recurent (trial BELOB): un studiu de fază 2 randomizat controlat”. The Lancet Oncology 15.9 (2014): 943-953.

[Rezumat web](#)

313. Cominelli, Manuela et al. „Glioblastoamele amplificate și supraexprimate cu EGFR și asocierea cu un răspuns mai bun la Temozolomide metronomic adjuvant”. Jurnalul Institutului Național al Cancerului 107.5 (2015): djv041.

[Rezumat web](#)

314. D'Elia, Alessandro, et al. „Programa zilnică extinsă a Temozolomidei în glioblastomul recurent: Raport cu o singură instituție pe o serie de 43 de pacienți.” Jurnalul de terapie a cancerului 2014 (2014).

[articol web](#)

315. Wakabayashi, Toshihiko et al. „AT-58JCOG0911 INTEGRA TRIAL: UN TREL DE FAZ II RANDOMIZAT DE DESCRIERE A CHIMORADIOTERAPIEI CU INTERFERON β PLUS TEMOZOLOMID VERSUS CHIMORADIOTERAPIE CU TEMOZOLOMIDA SINGUR PENTRU GLIOBLASTOM NOUL DIAGNOSTIC.”

Neuro-Oncologie 16.suppl 5 (2014): v21-v21.

[Rezumat web](#)

316. Recchia, Francesco et al. „Interleukina-2 și acidul retinoic 13-cis ca terapie de întreținere în cancerul ovarian avansat”. Jurnalul Internațional de Oncologie 27.4 (2005): 1039-1046.

[Rezumat web](#)

317. Hassler, Marco Ronald et al. „Talidomida ca tratament paliativ la pacienții cu glioblastom secundar avansat”. Oncologie 88.3 (2015): 173-179.

[Rezumat web](#)

318. Barker, Christopher A și colab. „Utilizarea acidului valproic în timpul terapiei cu radiații pentru glioblastom asociat cu o supraviețuire îmbunătățită”. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 86.3 (2013): 504-509.

[Rezumat web](#)

319. Krauze, Andra V., Sten D. Myrehaug, Michael G. Chang, Diane J. Holdford, Sharon Smith, Joanna Shih, Philip J. Tofilon, Howard A. Fine și Kevin Camphausen. „Un studiu de fază 2 a terapiei concomitente cu radiații, Temozolomidă și Acidul valproic inhibitor al histonei deacetilazei pentru pacienții cu glioblastom”. Jurnalul Internațional de Oncologie Radiațională*Biologie*Fizică: 986-92.

[Rezumat web](#)

320. Mitchell, Duane A et al. „Toxoidul tetanic și CCL3 îmbunătățesc vaccinurile cu celule dendritice la șoareci și pacienții cu glioblastom”. Nature 519.7543 (2015): 366-369.

[Rezumat web](#)

321. Schuster, James et al. „Un studiu de fază II, multicentric al rindopepimut (CDX-110) în glioblastom nou diagnosticat: studiul ACT III”. Neuro-oncologie (2015): nou348.

[Rezumat web](#)

322. Brandes, Alba A et al. „AT-11 REZULTATE FINALE DIN PROBAREA RANDOMIZĂ DE Fază II AVAREG (ML25739) CU BEVACIZUMAB (BEV) SAU FOTEMUSTINE (FTM) IN RECURRENT GBM.” Neuro-Oncology 16.suppl 5 (2014): v10-v10.

[Rezumat web](#)

323. Kim, Young-Hoon, Tackeun Kim, Jin-Deok Joo, Jung Ho Han, Yu Jung Kim, In Ah Kim, Chang-Ho Yun și Chae-Yong Kim. „Beneficiul de supraviețuire al Levetiracetamului la pacienții tratați cu chimioradioterapie concomitentă și chimioterapie adjuvantă cu Temozolomidă pentru glioblastom multiform”. Cancer.

[Rezumat web](#)

324. Pitter, Kenneth L et al. „Corticosteroidii compromit supraviețuirea în glioblastom”. Brain (2016): aww046.

325. Blumenthal, Deborah T et al. „ATCT-08IMPACTUL TEMOZOLOMIDEI AJUVANT PRELUNS ÎN GLIOBLASTOMUL NOUL DIAGNOSTIC: UN SECUNDAR ANALIZA EORTC ȘI NRG ONCOLOGIE/RTOG.” Neuro-Oncology 17.suppl 5 (2015): v2-v2. [Web abstract](#)

326. Ikuta, Soko et al. „ATPS-38EVALUAREA TERMENULUI TERAPEUTIC OPTIMIZAT CU TEMOZOLOMIDA PENTRU GLIOBLASTOM PROPUS DIAGNOSTIC”.

Neuro-Oncologie 17.suppl 5 (2015): v26-v26. [Rezumat web](#)

327. Stupp, Roger și colab. „Terapia de întreținere cu câmpuri de tratare a tumorilor plus temozolomidă versus temozolomidă în monoterapie pentru glioblastom: un studiu clinic randomizat”. Jama 314.23 (2015): 2535-2543.

328. Carpentier, AF et al. „Efectele care economisesc steroizi ale inhibitorilor de angiotensină-II la pacienții cu glioblastom”. Jurnalul european de neurologie 19.10 (2012): 1337-1342.
329. Kourilsky, Antoine et al. „Impactul blocaților receptorilor de angiotensină-II asupra edemului vasogenic la pacienții cu glioblastom”. Jurnal de neurologie 263.3 (2016): 524-530.
330. Januel, E și colab. „Impactul blocării sistemului renină-angiotensină asupra rezultatului clinic în glioblastom”. Jurnalul European de Neurologie 22.9 (2015): 1304-1309.
331. Michel, Martin C et al. „O comparație sistematică a proprietăților antagoniștilor receptorilor angiotensinei II de tip 1 utilizați clinic.” Recenzii farmacologice 65.2 (2013): 809-848.
332. Huang, Jiayi et al. „Un studiu de fază I pentru a reutiliza disulfiram în combinație cu temozolomidă pentru a trata glioblastomul nou diagnosticat după chimioradioterapie”. Jurnal de neuro-oncologie (2016): 1-8.
333. Cole, Steven W și Anil K Sood. „Căi moleculare: semnalizare beta-adrenergică în cancer”. Cercetarea clinică a cancerului 18.5 (2012): 1201-1206.
334. Cole, Steven W și colab. „Reglarea sistemului nervos simpatic al micromediului tumoral”. Nature Reviews Cancer 15.9 (2015): 563-572.
335. Chang, Ping-Ying et al. „Propranololul reduce riscul de cancer: un studiu de cohortă bazat pe populație”. Medicină 94,27 (2015).
336. Watkins, Jack L et al. Impactul clinic al beta-blocantelor selective și neselective asupra supraviețuirii la pacienții cu cancer ovarian. Cancer 121.19 (2015): 3444-3451.
337. Happold, Caroline et al. „Acidul valproic sau levetiracetamul îmbunătățesc supraviețuirea în glioblastom? O analiză comună a studiilor clinice prospective în glioblastom nou diagnosticat”. Journal of Clinical Oncology (2016): JCO636563.
338. Fay, Michael F et al. „Valproat în tratamentul adjuvant al glioblastomului”. Journal of Clinical Oncology (2016): JCO672162.
339. Bloch, Orin și colab. „Pacienții cu glioblastom nou diagnosticați tratați cu un vaccin autolog cu proteine de șoc termic: expresia PD-L1 și răspunsul la terapie”. Adunarea anuală ASCO 20 mai. 2015: 2011.
340. Reardon, David A et al. „ReACT: supraviețuirea pe termen lung dintr-un studiu randomizat de fază II al rindopemimut (CDX-110) plus bevacizumab în glioblastom recidivat.” Neuro Oncol 17.suppl 5 (2015): v109.

341. Hashimoto, Naoya et al. „Vaccinarea cu peptida tumorii Wilms 1 combinată cu temozolomidă împotriva glioblastomului nou diagnosticat: siguranță și impact asupra răspunsului imunologic”. *Imunologie cancerului, imunoterapie* 64.6 (2015): 707-716.
342. Hashimoto, Naoya et al. „Vaccinarea cu peptidă IMCT-09 WT1 pentru gliome; supraviețuire, biomarkeri și evaluare a răspunsului”. *Neuro-Oncologie* 17.suppl 5 (2015): v109-v109.
343. Geletneky, Karsten et al. „ATNT-07 RĂSPUNS FAVORABIL AL PACIENȚILOR CU GLIOBLASTOM LA A DOUA SAU A TREIA RECUPERE LA INJECTII REPETE AL PARVOVIRUSULUI ONCOLITIC H-1 ÎN COMBINAȚIE CU BEVACICUMAB.” *Neuro-Oncologie* 17.suppl 5 (2015): v11-v11.
344. Cloughesy, Timothy F și colab. „Proba de fază 1 cu vocimagene amiretrorepevec și 5-fluorocitozină pentru gliom recurent de grad înalt”. *Science translational medicine* 8.341 (2016): 341ra75-341ra75.
345. Nitta, Masayuki et al. „ATCT-24 Rolul terapiei fotodinamice (PDT) pentru glioblastom”. *Neuro-Oncologie* 17.suppl 5 (2015): v6-v7.
346. Chinot, Olivier L et al. „Bevacizumab în avans poate extinde supraviețuirea pacienților cu glioblastom care nu primesc terapie de linia a doua: o analiză exploratorie a AVAglio”. *Neuro-oncologie* (2016): acum046.
347. Levin, Victor A et al. „Impactul dozei administrate de bevacizumab asupra supraviețuirii globale a pacienților cu glioblastom progresiv”. *Journal of neuro-oncology* 122.1 (2015): 145-150.
348. Blumenthal, DT, L. Mendel și F. Bokstein. „Regimul optim de bevacizumab pentru glioblastom recurent: contează doza?” *Journal of Neuro-oncology* 127.3 (2015): 493-502.
349. Hercbergs, Aleck A și colab. Hipotiroidismul chimic indus de propiltiouracil cu doze mari de tamoxifen prelungește supraviețuirea în gliom recurent de grad înalt: un studiu de fază I/II. *Cercetare anticancer* 23.1B (2002): 617-626.

350-399

350. Bergh, Joel J., Hung-Yun Lin, Lawrence Lansing, Seema N. Mohamed, Faith B. Davis, Shaker Mousa și Paul J. Davis. „Integrina $\alpha V \beta 3$ conține un site receptor de suprafață celulară pentru hormonul tiroidian care este legat de activarea mitogenului activat

Protein Kinase and Induction of Angiogenesis." *Endocrinology* 146.7 (2005): 2864-871.
Web.

351. Hercbergs, Aleck et al. „Hipotiroxinemia eutiroidiană indusă medical poate extinde supraviețuirea la pacienții cu cancer care au nevoie de compasiune: un studiu observațional”. *Oncologul* 20.1 (2015): 72-76.

352. Ashur-Fabian, Osnat et al. „Răspunsul pe termen lung la gliomul optic de grad înalt tratat cu hipotiroidism indus medical și carboplatină: un raport de caz și o revizuire a literaturii de specialitate”. *Medicamente anti-cancer* 24.3 (2013): 315-323.

353. Nasrollahzadeh, Javad et al. „Influența hrănirii cu uleiuri bogate în acid linoleic, gamma-linolenic și docosahexaenoic asupra compoziției acizilor grași din tumora cerebrală la șobolan și asupra expresiei ARNm a proteinei de legare a acizilor grași”. *Lipidele în sănătate și boală* 7.1 (2008): 1.

354. Guest, Jade et al. „Relația dintre acizii grași centrali și periferici la oameni”. *Lipidele în sănătate și boală* 12.1 (2013): 1.

355. Bhandari, Menal. „Studiu comparativ al Temozolomidului adjuvant în șase cicluri versus 12 cicluri extinse în glioblastomul multiform nou diagnosticat.” *Journal of Clinical And Diagnostic Research*, 2017, doi:10.7860/jcdr/2017/27611.9945.

356. Chi, Kwan Hwa. „Sirolimus și hidroxiclorochina ca supliment la terapia standard pentru glioblastom multiform: raport de caz.” *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics*, voi. 5, nr. 2, 2016, doi:10.4172/2167-7956.1000141.

357. Schwartz, Laurent. „Combinăție de tratament metabolic al tumorii cerebrale primare agresive și metastaze multiple ale creierului.” *Cercetarea cancerului și oncologie: acces deschis*, volumul 2, numărul 3, 2016.

358. Kato, Shumei, et al. „Hiperprogresori după imunoterapie: Analiza modificărilor genomice asociate cu rata de creștere accelerată.” *Cercetarea clinică a cancerului*, voi. 23, nr. 15, 2017, p. 4242-4250., doi:10.1158/1078-0432.ccr-16-3133.

359. O'Rourke, Donald M., et al. „O singură doză de celule CAR T direcționate de EGFRvIII perfuzate periferic mediază pierderea de antigen și induce rezistență adaptativă la pacienții cu glioblastom recurent.” *Science Translational Medicine*, voi. 9, nr. 399, 2017, doi:10.1126/scitranslmed.aaa0984.

360. Brown, CE, și colab. „Bioactivitatea și siguranța celulelor T CD8 cu receptorul antigen himeric redirecționat IL13R 2 la pacienții cu glioblastom recurent.” *Cercetarea clinică a cancerului*, voi. 21, nr. 18, sept. 2015, p. 4062-4072., doi:10.1158/1078-0432.ccr-15-0428.

361. Reardon, David A., et al. „Rezultatele de eficacitate și siguranță ale ABT-414 în combinație cu radiații și temozolomidă în glioblastomul nou diagnosticat.” *Neuro-Oncologie*, 2016, doi:10.1093/neuonc/now257.
362. Bertaut, Aurélie, et al. „Numărul inițial de neutrofile din sânge prezice eficacitatea bevacizumab în glioblastom.” *Oncotarget*, 2015, doi:10.18632/oncotarget.10898.
363. Levin VA, et al. „Efectul inhibitorilor sistemului angiotensinei asupra supraviețuirii la pacienții cu gliom nou diagnosticați și la pacienții cu glioblastom recurent care primesc chimioterapie și/sau bevacizumab.” *Journal of Neuro-Oncology*, 2017. Epub înainte de tipărire. doi: 10.1007/s11060-017-2528-3
364. Perry JR, et al. „Proba de fază II a temozolomidei cu doză intensă continuă în gliom malign recurent: studiu RESCUE.” *Journal of Clinical Oncology*, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5520
365. Friesen, Claudia, et al. „Activarea receptorilor opioizi care declanșează reglarea în jos a cAMP îmbunătățește eficacitatea medicamentelor anti-cancer în tratamentul glioblastomului.” *Ciclul celular*, voi. 13, nr. 10, dec. 2014, p. 1560–1570., doi:10.4161/cc.28493.
366. Friesen, Claudia, et al. „Sensibilizarea morții celulare a celulelor leucemice prin activarea receptorilor opioizi.” *Oncotarget*, vol. 4, nr. 5, 2013, p. 677–690., doi:10.18632/oncotarget.952.
367. „Siguranța și toleranța D,L-metadonei în combinație cu chimioterapia la pacienții cu gliom”. *Cercetarea anticancerului*, voi. 37, nr. 3, 2017, p. 1227–1236., doi:10.21873/anticancer.11438.