

Skuteczność temozolomidu w adjuwantowej terapii glejaka wielopostaciowego

Temozolomide efficacy in the adjuvant therapy of glioblastoma multiforme

Ewa Totoń, Aleksandra Romaniuk-Drapała, Natalia Lisiak, Joanna Świdarska, Błażej Rubiś

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Glejaki mózgu stanowią 25% pierwotnych nowotworów tego narządu, a wśród nich ponad połowa to glejak wielopostaciowy (GBM). Etiologia GBM wciąż nie jest dobrze poznana, natomiast duże znaczenie przypisuje się czynnikom genetycznym i środowiskowym. Wczesne objawy guzów mózgu u osób dorosłych zależą od umiejscowienia guza i stopnia złośliwości, często są niespecyficzne, przez co niejednokrotnie utrudniają i opóźniają rozpoznanie choroby. Obecnie w leczeniu GBM najczęściej stosowanym schematem jest protokół Stuppa, zgodnie z którym po chirurgicznym usunięciu guza stosuje się połączenie radioterapii z chemioterapią temozolomidem (TMZ), co wydłuża przeżycie chorych w porównaniu z samodzielną radioterapią. Temozolomid to doustny prolek o działaniu alkilującym, którego lipofilowy charakter i małe rozmiary cząsteczki sprawiają, że dobrze penetruje barierę krew-mózg. Ponadto mała toksyczność leku względem komórek prawidłowych i jego właściwości farmakologiczne sprawiają, że jest obecnie postrzegany jako złoty standard w ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej z pierwotnym glejakiem wielopostaciowym. (*Farm Współ* 2022; 15: 212-219) doi: 10.53139/FW.20221525

Słowa kluczowe: Temozolomid, glejak wielopostaciowy, adjuwantowa terapia przeciwnowotworowa

Summary

Brain gliomas account for 25% of primary brain tumors, and more than half are glioblastoma multiforme (GBM). The etiology of GBM is still not well understood, but genetic and environmental factors are of great importance. Early symptoms of brain tumors in adults depend on the location of the tumor and the degree of malignancy. Moreover, they are often nonspecific, thus making it difficult to (early) diagnose the disease. Currently, the most commonly used regimen in the treatment of GBM is the Stupp protocol. Accordingly, after surgical removal of the tumor, a combination of radiation therapy and temozolomide (TMZ) chemotherapy is used, which prolongs the survival of patients compared to radiation therapy alone. Temozolomide is an oral prodrug with an alkylating activity, whose lipophilic nature and small molecule size make it well penetrating the blood-brain barrier. Moreover, due to the low toxicity of the drug towards normal cells and its pharmacological properties, it is now regarded as the gold standard in systemic adjuvant therapy with primary glioblastoma multiforme. (*Farm Współ* 2022; 15: 212-219) doi: 10.53139/FW.20221525

Keywords: *Temozolomide, glioblastoma multiforme, adjuvant cancer therapy*

Wstęp

Komórki gleju, poza komórkami nerwowymi, stanowią fundamentalną część tkanki nerwowej. Obecnie wiadomo, że podstawowe funkcje jakie one pełnią to odżywianie, ochrona, jak i wspieranie działania neuro-

nów. Wyróżniamy sześć rodzajów komórek glejowych: astrocyty, ependymocyty, oligodendrocyty, mikroglej, komórki Schwanna oraz komórki satelitarne [1].

Guzy pierwotne mózgu obejmują około 3% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u osób

dorosłych. Glejaki mózgu stanowią 25% pierwotnych nowotworów mózgu, a wśród nich ponad połowa (55%) to glejak wielopostaciowy (ang. *glioblastoma multiforme*, GBM) [2]. Glejaki to wyjątkowo zróżnicowane nowotwory, wśród których wyróżnić można wiele typów histologicznych, jak i klas złośliwości [3]. Ze względu na rodzaj komórek, z których się wywodzą wyróżniamy: wyściółczaki (ependymoma), skąpodrzewiaki (oligodendroglioma), gwiazdziaki (astrocytoma) oraz postacie mieszane. W zależności od stopnia złośliwości nowotworu aktualnie obowiązująca klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dzieli glejaki na cztery stopnie złośliwości, od łagodnego (stopień I) do najbardziej złośliwego (stopień IV) [4]. Glejaki o niskim stopniu złośliwości (ang. *low grade glioma*, LGG) są stosunkowo łagodne, wolno rosną i cechują się dobrym rokowaniem po resekcji chirurgicznej. Glejaki o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade glioma*, HGG) cechują się agresywnym przebiegiem klinicznym, obecnością ognisk martwicy, dużą zdolnością proliferacyjną, nasiloną angiogenezą oraz intensywnym naciekaniami na prawidłowe tkanki mózgu [5]. Najbardziej złośliwy wśród glejaków to glejak wielopostaciowy o IV stopniu złośliwości. Rokowanie w stopniu IV jest najgorsze, ze średnim przeżyciem pacjenta ok. 12-14 miesięcy, przy podjętym leczeniu operacyjnym oraz pooperacyjnym leczeniu adjuwantowym [6]. Tylko 3–8% chorych żyje dłużej niż 3 lata. Taki okres przeżycia, równy i większy niż 2,5–3 lat od momentu rozpoznania określany jest mianem wieloletniego przeżycia (ang. *long-term survival*, LTS) [7,8]. Wyróżnia się dwie postaci GBM: pierwotną i wtórną. Pierwotna tworzy się *de novo* w wyniku pojawienia się szeregu zmian genetycznych. Wtórna najczęściej powstaje poprzez transformację z glejaków o niższym stopniu złośliwości, głównie z gwiazdziaka anaplastycznego. Obie postaci glejaków są identyczne pod względem histopatologicznym, natomiast różnią się profilem molekularnym oraz epidemiologicznym [9,10]. W pierwotnych GBM udokumentowano takie zmiany genetyczne jak: amplifikacja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), nadekspresja genu kodującego białko MDM2, delecja genu supresorowego *p16*, nadekspresja surwiwiny i metaloproteinazy 9 (MMP-9) oraz delecja genu supresorowego *PTEN* na chromosomie 10. We wtórnym glejaku spotyka się natomiast: mutację genu *IDH1*, mutację genu *TP53*, utratę heterozygotyczności na chromosomach 10q, 19p, 22q oraz nadekspresję receptora czynnika płytkowego

(PDGFR) [11-13]. Pod względem immunohistochemicznym komórki glejaka wykazują ekspresję markera glejowego – kwaśne białko włóknikowe, GFAP (ang. *glial fibrillary acidic protein*). Ponadto stwierdza się obecność aktyny, alfa-1-antychymotrypsyny, cytokeratyn oraz wysoką ekspresję białka S-100 [14].

Epidemiologia i etiologia glejaka wielopostaciowego

Częstość występowania glejaka wielopostaciowego wynosi 2-4 przypadków na 100 tys. osób. Współczynnik zapadalności jest wyższy dla mężczyzn niż dla kobiet. Ponadto, wykazano większą zapadalność na GBM wśród takich grup etnicznych jak Azjaci, Latynosi oraz osoby rasy kaukaskiej, a mniejszą wśród osób rasy czarnej [6,15]. Glejaki złośliwe występują głównie w 6-8 dekadzie życia. W związku ze starzeniem się społeczeństwa, liczba pacjentów rośnie i problem glejaków staje się coraz bardziej aktualny [16].

Etiologia GBM wciąż nie jest dobrze poznana, jednak aktualny stan wiedzy sugeruje powiązanie czynników genetycznych i środowiskowych. Wśród chorób genetycznych mogących predysponować do wystąpienia glejaka wielopostaciowego wyróżnia się: zespół Li-Fraumeni, zespół von Hippel-Lindau, zespół Burkitta, stwardnienie guzowate czy nerwiakowłóknikowatość typu I i II. Czynniki środowiskowe powiązane z rozwojem GBM to m.in. promieniowanie jonizujące, infekcje wirusowe (wirus Epsteina-Barr – EBV, wirus Johna Cunninghama – JCV), nitrozoaminy oraz węglowodory aromatyczne [5]. Nie stwierdzono natomiast jednoznacznego związku między wystąpieniem glejaka wielopostaciowego a takimi czynnikami jak: palenie tytoniu, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, urazy głowy, narażenie na pestycydy czy telefony komórkowe [6]. Przeprowadzone w 2001 roku badania z użyciem mikromacierzy przyczyniły się do ujawnienia wielu genów, które uczestniczą w mechanizmie rozwoju glejaka. Są to grupy genów, obejmujące łącznie liczbę około 170, a głównie zaangażowane są w regulację cyklu komórkowego, naprawę DNA, regulację transkrypcji oraz inaktywację apoptozy [17,18].

Obraz kliniczny

Wczesne objawy guzów mózgu u osób dorosłych często są niespecyficzne, przez co niejednokrotnie utrudniają i opóźniają rozpoznanie choroby. Objawy kliniczne glejaka wielopostaciowego zależą od umiej-

scowienia guza i stopnia złośliwości. Dzielimy je na ogólne i ogniskowe. Objawy ogólne to bóle głowy, wynikające z nadciśnienia śródczaszkowego będącego konsekwencją stopniowego wzrostu rozmiaru guza, napady padaczkowe, nudności i wymioty nasilające się rano, tuż po wstaniu. Dodatkowo pacjenci uskarżają się na znaczne osłabienie koncentracji oraz zaburzenia pamięci. Objawy ogólne u osób starszych często są subtelne, lub nie występują wcale. Wiąże się to ze zmniejszającą się z wiekiem objętością mózgu osób w podeszłym wieku i powstającą wolną przestrzenią, w której nowotwór może się niezauważenie rozprzestrzeniać. Objawy ogniskowe z kolei zdeterminowane są deficytami neurologicznymi wynikającymi z lokalizacji guza. Najczęściej są efektem zniszczenia tkanki mózgowej w wyniku martwicy i mogą obejmować zaburzenia funkcji poznawczych, zmiany osobowości, zawroty głowy, problemy ze słuchem i wzrokiem, zaburzenia równowagi, chodu, niedowłady kończyn, częściową ataksję oraz nietrzymanie moczu [19,20].

Leczenie glejaka wielopostaciowego

Zazwyczaj pierwszym krokiem w terapii GBM jest chirurgiczna resekcja guza. Nadrzędnym celem operacji jest maksymalnie radykalne usunięcie jak największej masy guza bez uszkodzenia ważnych struktur tkanki mózgowej oraz pozyskanie materiału biologicznego do przeprowadzenia badań histopatologicznych. Często z powodu naciekającego charakteru nowotworu na sąsiednie tkanki, całkowite usunięcie guza staje się niemożliwe. Dane epidemiologiczne wskazują, że mediana przeżycia pacjentów poddanych jedynie zabiegowi operacji wynosi 4 miesiące, stąd też do procesu leczenia glejaka wprowadzono pooperacyjną radioterapię [21]. Celem radioterapii jest zniszczenie komórek guza pozostałych po zabiegu chirurgicznym zwykle promieniami w dawce 50-60 Gy przez 5-6 tygodni. Obszar napromieniania obejmuje miejsce po guzie z marginesem od 1 do 2 cm tkanki prawidłowej [22]. Niestety w wielu przypadkach komórki glejaka wykazują ograniczoną promienioczułość ze względu na obecność ognisk martwicy promujących hipoksję w obrębie nowotworu, co powoduje, że pooperacyjna radioterapia nie przynosi znaczącego efektu.

Do systemowego leczenia GBM wprowadzono zatem kolejną metodę – chemioterapię. Dane literaturowe pokazują, że skojarzenie chemioterapii z radioterapią zwiększa apoptozę komórek nowotworowych [23]. Początkowo, w leczeniu systemowym GBM zasto-

sowanie znalazły pochodne nitrozomocznika, przede wszystkim karmustyna, nimustyna i lomustyna, ze względu na ich zdolność do pokonywania bariery krew-mózg i dobrego przenikania do tkanki nerwowej. Badania kliniczne nie wykazały jednak znaczącej poprawy wskaźników przeżyć po zastosowaniu tej grupy leków [24,25]. Leki inne niż pochodne nitrozomocznika tj. cisplatylna, etopozyd i docetaksel również były poddane badaniom. Dowiedziano w badaniach II fazy, że wykazują one niską skuteczność wobec komórek glejaka wielopostaciowego, stąd nie wprowadzono ich do badań klinicznych w randomizowanych grupach pacjentów [26].

Obecnie w leczeniu GBM najczęściej stosowanym schematem jest protokół Stuppa, nazwany od nazwiska autora, zgodnie z którym po chirurgicznym usunięciu guza stosuje się połączenie radioterapii z chemioterapią temozolomidem [27]. Przeprowadzone przez niego badania w grupie pacjentów z GBM wykazały, że zastosowanie temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią wydłuża przeżycie chorych o 2,5 miesiąca w porównaniu z samodzielną radioterapią. Mediana czasu przeżycia wzrasta z 12,1 miesiąca do 14,6 miesiąca [28]. Zwiększony jest również odsetek 2-letnich przeżyć z 10,4% do 26,5% [29].

W Stanach Zjednoczonych temozolomid został zarejestrowany w 2005 roku przez Agencję Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration*, FDA) jako lek do stosowania w radio-chemioterapii oraz chemioterapii uzupełniającej pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym [30]. W Polsce i w innych krajach Unii Europejskiej lek ten został dopuszczony do leczenia w 2007 roku.

Temozolomid

Temozolomid (TMZ) to doustny prolek o działaniu alkilującym. Jest pochodną imidazotetrazyny. Lipofilowy charakter i małe rozmiary cząsteczki leku sprawiają, że dobrze penetruje on barierę krew-mózg [31]. Lek ten jest obecnie postrzegany jako złoty standard w ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej glejaka wielopostaciowego, czyli leczenia uzupełniającego, stosowanego po wycięciu zmiany nowotworowej, co pozwala na redukcję ryzyka nawrotu choroby lub zgonu pacjentów [32]. TMZ znalazł również zastosowanie w leczeniu gwiazdkiaka anaplastycznego, raka stercza, chłoniaaka złośliwego i przerzutów czerniaka do mózgu [33].

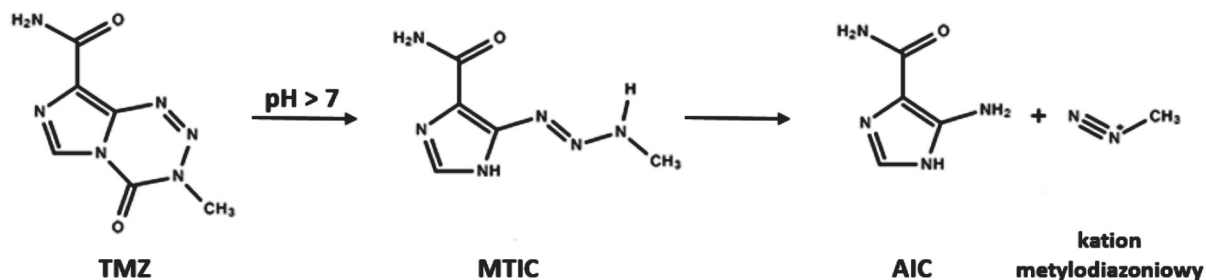
Temozolomid podany doustnie jest szybko wchłaniany z jelit i wykazuje niemal 100% biodostępność. Jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym odpowiada 30% stężeniu w surowicy. Ponieważ TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i ma małe powinowactwo do białek osocza, wykazuje niski potencjał interakcji z innymi lekami [33].

TMZ nie jest bezpośrednim czynnikiem aktywnym w komórkach ludzkich, w terapii pełni rolę proleku – cząsteczki wprowadzanej do organizmu w formie nieaktywnej. Aktywacja temozolomidu zachodzi dopiero w organizmie pacjenta, w zasadowym środowisku dwunastnicy, gdzie prolek ulega spontanicznej przemianie do aktywnego związku pośredniego 3-metylotriazen-1-ylo-imidazo-4-karboksyamidu (MTIC), który dalej ulega rozbiću na kation metyldiazoniowy i 5-aminoimidazo-4-karboksyamid (AIC). Kation metyldiazoniowy, zawierający aktywną grupę metylową metyluje zasady purynowe w DNA i tym samym odpowiada za cytotoksyczne działanie TMZ (rycina 1) [33].

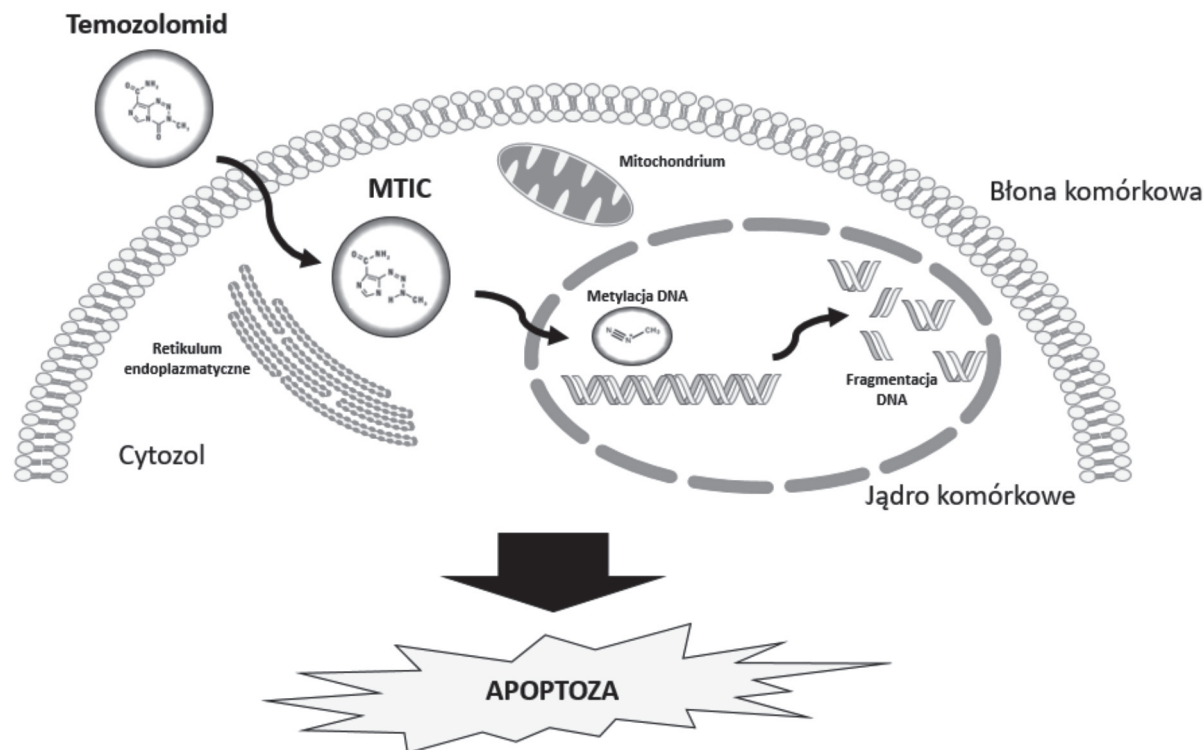
Najczęstszą modyfikacją DNA powstałą podczas terapii TMZ jest metylacja w pozycji N⁷ guaniny. Do reaktywnych miejsc zaliczamy również atom N¹ guaniny, N¹ i N³ adeniny oraz O³ adeniny. Zdecydowanie rzadziej dochodzi do metylacji w pozycji O⁶ guaniny, ale to tę zmianę uznaje się za najbardziej mutageną modyfikację. Powstała O⁶-metyloguanina jest odpowiedzialna za nieprawidłowe sparowania nukleotydów, co powoduje późniejsze błędy podczas transkrypcji, ponieważ metylowana guanina zostaje zastąpiona tyminą. Takie błędne podstawienie guanin w wielu miejscach DNA prowadzi do pęknięcia nici DNA i w konsekwencji zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz śmierci komórki nowotworowej,

głównie na drodze apoptozy (rycina 2) [34-37]. Istnieją jednak systemy naprawy metylowanego DNA – w jeden z nich zaangażowany jest enzym metylotransferaza O⁶-metyloguaniny (ang. *O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase*, MGMT). Zadaniem enzymu jest usunięcie grupy alkilowej z metylowanej O⁶-guaniny co prowadzi do naprawy uszkodzonego DNA wywołanego działaniem leku. Funkcjonowanie tego enzymu jest niezmiernie istotne w przypadku komórek nowotworowych. Obecna w nich wysoka aktywność enzymu MGMT przyczynia się do niepowodzenia terapii środkami alkilującymi poprzez wytworzenie fenotypu opornego na leczenie. Z kolei brak enzymu MGMT w komórkach nowotworowych prowadzi do utrwalenia zmian w rejonie metylowanego DNA wywołanego działaniem chemioterapeutyków i w konsekwencji prowadzi do apoptozy. Istnieją badania, które dowodzą, że wyciszenie genu kodującego enzym MGMT w komórkach GBM poprzez metylację promotora tego genu wydłuża czas przeżycia pacjentów leczonych radioterapią wraz z temozolomidem, w porównaniu do pacjentów leczonych tylko radioterapią [38,39]. Postuluje się, że status metylacji promotora enzymu metylotransferazy O⁶-metyloguaniny oceniany np. metodą pirosekwencjonowania może być wykorzystany jako prognostyczny biomarker u pacjentów z GBM [40].

Stosowanie chemioterapeutyków zawsze obarczone jest występowaniem działań niepożądanych. W przypadku TMZ są one nieliczne, natomiast do tych, które występują najczęściej zaliczamy przewlekłe zmęczenie, zawroty głowy, łysienie, wymioty, nudności, brak apetytu, zaburzenia czucia i smaku oraz bóle stawów, i pleców. Dużo bardziej groźne dla pacjentów, choć występujące sporadycznie (mniej niż



Rycina 1. Schemat aktywacji temozolomidu
Figure 1. Temozolomide activation scheme



Rycina 2. Mechanizm działania MTIC
Figure 2. Mechanism of action of MTIC

10%) są powikłania hematologiczne, głównie zespoły mielodysplastyczne i niedokrwistość aplastyczna [41]. Podczas stosowania TMZ zwiększa się również podatność na przewlekłe infekcje bakteriami takimi jak *Pneumocystis carinii* [42]. Natomiast mała toksyczność leku i jego właściwości farmakologiczne sprawiają, że jest obecnie najlepszym czynnikiem terapeutycznym dla pacjentów z pierwotnym glejakiem wielopostaciowym mózgu.

W Polsce leczenie glejaka wielopostaciowego przeprowadza się zgodnie ze schematem opisanym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 r. Polega on na wykonaniu resekcji całkowitej lub częściowej, w zależności od lokalizacji guza, a następnie włączeniu radioterapii z jednoczesnym stosowaniem temozolomidu. Dawka na guz w radioterapii wynosi łącznie 60 Gy, podawana jest w dawce frakcjonowanej 2 Gy przez 5 dni w tygodniu przez okres 6 tygodni. Temozolomid, w trakcie napromieniania, podawany jest w dziennej dawce 75 mg/m² powierzchni ciała przez 42 dni. Po zakończeniu radio-chemioterapii pacjent

otrzymuje TMZ w dawce 150-200 mg/m² powierzchni ciała przez 5 dni, w sześciu cyklach z odstępem co 28 dni (okres monoterapii). Taki schemat leczenia daje wzrost przeżyć 5-letnich u prawie 10% pacjentów, co pierwotnie w swoich badaniach wykazał Stupp [43]. Leczenie oparte o samodzielną radioterapię powoduje przeżycie 5-letnie tylko u 1,9% pacjentów [43]. Podczas leczenia TMZ skojarzonego z celowaną radioterapią wszystkim chorym dodatkowo podaje się przeciwwymiotnie metoklopramid oraz osłonowo pentamidynę lub trimetoprim-sulfametoksazol w celu profilaktyki zakażenia bakteriami *Pneumocystis carinii*.

Alternatywne strategie leczenia

Wprowadzenie leczenia temozolomidem w roku 2005 było niewątpliwym przełomem w skuteczności leczenia glejaka wielopostaciowego. Niestety od czasu ustanowienia schematu leczenia GBM wg protokołu Stuppa minęło już wiele lat i pomimo ciągle prowadzonych nowych badań przedklinicznych oraz klinicznych nie udało się osiągnąć znaczącego postępu w kwestii

wieloletniego wyraźnego przeżycia pacjentów. 10-letnia analiza pokazuje, że przeżywa tylko 0,71% pacjentów w okresie 10 lat od diagnozy [44]. Za sytuację taką odpowiada m.in. występowanie fenotypu opornego na leczenie temozolomidem (nadekspresja genu kodującego enzym MGMT). U wielu pacjentów konsekwencją tego jest wznowa glejaka wielopostaciowego w krótkim czasie po zakończeniu terapii. Konieczne jest zatem poszukiwanie innowacyjnych terapii, które odwróciłyby dramatyczny los pacjentów.

Badania kliniczne ostatnich lat skupiają się m.in. na poszukiwaniu zamienników dla TMZ. W 2009 roku na podstawie wyników badań klinicznych fazy II przeprowadzonych niezależnie przez Friedmana [45] i Kreisla [46] bewacyzumab (BEV) będący rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁, selektywnie skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), uzyskał zgodę FDA na stosowanie w leczeniu nawrotów GBM [47]. Bewacyzumab neutralizując aktywność biologiczną VEGF zmniejsza unaczynienie guza. Wszyscy pacjenci, którzy są kwalifikowani do stosowania bewacyzumabu wcześniej byli operowani i leczeni wg schematu Stupp. Innym przykładem jest VAL-083, znany również jako dianhydrogalaktytol, który jest środkiem alkilującym ukierunkowanym na DNA powodującym metylację w pozycji N⁷ guaniny, co prowadzi do pęknięć dwuniciowych DNA i śmierci komórki. VAL-083 ma zdolność przekraczania bariery krew-mózg i co ważne jego aktywność cytotoksyczna jest niezależna od statusu enzymu MGMT [48,48]. Innym lekiem jest Selinexor (SEL), pierwszy doustny selektywny inhibitor eksportującego związku jądrowego (ang. *Selective Inhibitor of Nuclear Export*, SINE), którego mechanizm działania polega na blokowaniu w jądrze komórkowym białek p53 i p27 prowadząc do apoptozy [50]. Trwają badanie kliniczne I fazy oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i maksymalną tolerowaną dawkę SEL w połączeniu z TMZ i telera-dioterapią u pacjentów z nowo rozpoznany GBM [51].

Najbardziej obiecującą, innowacyjną metodą leczenia GBM jest immunoterapia z użyciem zmodyfikowanych limfocytów T, tzw. terapia CAR-T (ang. *chimeric antigen receptor*). Terapia ta polega na modyfikowaniu limfocytów T za pomocą chimerycznych receptorów

w taki sposób, aby możliwe było określenie dla nich celu molekularnego na powierzchni komórki nowotworowej [52]. W roku 2017 pierwsze próby z użyciem limfocytów T typu CAR skierowanych na cel molekularny – antygen EGFRvIII zostały przeprowadzone na pacjentach z nawracającym glejakiem wielopostaciowym, niestety duża heterogenność w obrębie nowotworu powoduje, że metoda ta wymaga dopracowania w kontekście dobrania odpowiedniego celu molekularnego [52]. Obecnie trwają badania kliniczne I fazy oceniające możliwość zastosowania limfocytów T w terapii CAR-T skierowanych na komórki posiadające antygen GD2 obecny na komórkach rozlanego glejaka kręgosłupa i rozlanego glejaka pnia mózgu [53].

Podsumowanie

Choć wiele z prowadzonych nowych eksperymentów dostarcza obiecujących wyników, to niestety trwające badania kliniczne dostarczają jedynie skromnych dowodów na wydłużenie przeżycia pacjentów z glejakiem wielopostaciowym. Być może nadzieją dla pacjentów jest pójście w kierunku szybszych, pionierskich metod diagnostycznych w celu wcześniejszej identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka. Innowacyjne metody takie jak sekwencjonowanie RNA (RNA-Seq) oraz poszukiwanie potranskrypcyjnych regulatorów ekspresji genów (miRNA) mogą znacznie zwiększyć możliwości nie tylko wczesnego diagnozowania glejaka wielopostaciowego, ale też ukierunkowania terapii i prognozowania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Ewa Totoń

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3; 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 83 05

✉ etoton@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Mika J. Glej – wróg czy przyjaciel? *Wszechświat*. 2014;115(1-3):8-15.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*. 2014;16:1-63.
3. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
5. Wang Y, Jiang T. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management. *Cancer Lett*. 2013;331:139-46.
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1): 3-9.
7. Krex D, Klinc B, Hartmann Ch, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007;130:2596-606.
8. Johnson D, Ma D, Buckner J, et al. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. *Cancer*. 2012;118:5608-13.
9. Riemenschneider MJ, Jeuken JWM, Wesseling P, et al. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol*. 2010;120: 567-84.
10. Sasmita AO, Wong YP, Ling APK. Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(1): 40-51.
11. Batash R, Asna N, Schaffer P, et al. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. *Curr Med Chem*. 2017;24(27):3002-9.
12. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764-72.
13. Khan I, Waqas M, Shamim MS. Prognostic significance of IDH 1 mutation in patients with glioblastoma multiforme. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(5):816-7.
14. Stoyanov GS, Dzhenev D, Ghenev P, et al. Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Med Oncol*. 2018;31;35(3):27.
15. Iacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life*. 2009;2(4):386-393.
16. Wańkiewicz P, Nowacki P, Glejak wielopostaciowy – postęp wiedzy na temat patogenyzy nowotworu. *Ann Acad Med Stetin*. 2014;60(2):40-3.
17. Van den Boom J, Wolter M, Kuick R, et al. Characterization of gene expression profiles associated with glioma progression using oligonucleotide-based microarray analysis and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. 2003;163(3): 1033-43.
18. Rickman DS, Bobek MP, Misesk DE, et al. Distinctive molecular profiles of high-grade and low-grade gliomas based on oligonucleotide microarray analysis. *Cancer Res*. 2001;61(18):6885-91.
19. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, et al. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ*. 2021;14;374:n1560.
20. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:381-97.
21. Bigos E, Spych MK, Masłowski M, i wsp. Glejak wielopostaciowy mózgu – problem coraz bardziej aktualny. *Medycyna Paliatywna*. 2014;6(1):7-13.
22. Guram K, Smith M, Ginader T, et al. Using Smaller-Than-Standard Radiation Treatment Margins Does Not Change Survival Outcomes in Patients with High-Grade Gliomas. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(1):16-23.
23. Singh V, Khurana A, Navik U, et al. Apoptosis and Pharmacological Therapies for Targeting Thereof for Cancer Therapeutics. *Sci*. 2022;4(2):15.
24. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003;5(2):79-88.
25. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-8.
26. Jendrossek V, Belka C, Bamberg M. Novel chemotherapeutic agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12(12):1899-924.
27. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1375-82.
28. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
29. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012;107: 359-64.
30. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2005;11(19 Pt 1):6767-71.
31. Patel M, McCully C, Godwin K, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of temozolomid. *Proc Am Clin Oncol*. 1995;14:461a.

32. Midgley RS, Kerr DJ. ABC of colorectal cancer: adjuvant therapy. *BMJ*. 2000;321(7270):1208-11.
33. Koprowska K, Czyż M, Dakarbazyna jako lek przeciwczerwiniakowy i referencyjny dla nowych programów terapeutycznych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011;65:734-51.
34. Roos WP, Batista LF, Naumann SC, et al. Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the temozolomide-induced DNA lesion O6-methylguanine. *Oncogene*. 2007;26(2):186-97.
35. Fan CH, Liu WL, Cao H, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. *Cell Death Dis*. 2013;4(10):e876.
36. Minea RO, Duc TC, Swenson SD, et al. Developing a clinically relevant radiosensitizer for temozolomide-resistant gliomas. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238238.
37. Hu Z, Mi Y, Qian H, et al. A Potential Mechanism of Temozolomide Resistance in Glioma-Ferroptosis. *Front Oncol*. 2020;10:897.
38. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
39. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer*. 2009;115(15):3512-8.
40. Zhao H, Wang S, Song C, et al. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):261.
41. Scaringi C, De Sanctis V, Minniti G, et al. Temozolomide-related hematologic toxicity. *Onkologie*. 2013;36(7-8):444-9.
42. Kocher M, Kunze S, Eich HT, et al. Efficacy and Toxicity of Postoperative Temozolomide Radiochemotherapy in Malignant Glioma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:157-63.
43. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66.
44. Tykocki T, Eltayeb M. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018;54:7-13.
45. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4733-40.
46. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:740-5.
47. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009;14:1131-8.
48. O'Brien B, de Groot J, Kamiya-Matsuoka C, et al. Phase 2 study of dianhydrogalactitol (VAL-083) in patients with MGMT-unmethylated, bevacizumab-naïve recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(Suppl 6):vi17.
49. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970447> (dostęp 25.11.2022)
50. Lassman A, Wen P, Van Den Bent MJ, et al. Efficacy and safety of selinexor in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:15_suppl, 2005-2005.
51. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216329 (dostęp 25.11.2022)
52. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2017;9(399):eaaa0984.
53. Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature*. 2022;603(7903):934-41.