

Postępy w miejscowym leczeniu glejaka - walka z guzem

Thomas S. van Solinge^{1,2} , Lisa Nieland^{1,2}, E. Antonio Chiocca³ i Marike L. D. Broekman^{1,2,4} 

Streszczenie | Pomimo postępów w neurochirurgii, chemioterapii i radioterapii, glejak jest jednym z najbardziej opornych na leczenie nowotworów złośliwych, a jego nawroty są nieuniknione. Większość nawrotów pojawia się w jamie powstałej po chirurgicznym usunięciu guza lub w jej pobliżu, zwykle w miejscu, gdzie wystąpiła największa dawka promieniowania. Wiele nowych terapii skupia się na zwalczaniu tych miejscowych nawrotów poprzez zastosowanie leczenia bezpośrednio w jamie powstałej po wycięciu guza lub w jej pobliżu. W tym artykule omawiamy najnowsze osiągnięcia w zakresie miejscowego leczenia glejaka, koncentrując się na najnowszych badaniach przedklinicznych i klinicznych. Omawiane metody obejmują nowe techniki śródoperacyjne, różne sposoby leczenia jamy powstałej po wycięciu guza, wstrzyknięcia stereotaktyczne bezpośrednio do guza oraz nowe osiągnięcia w zakresie konwekcyjnej podaży leku i chemioterapii dotętniczej.

Glejak jest jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów złośliwych układu nerwowego, pomimo wieloletnich wysiłków środowiska naukowego i medycznego podejmowanych w celu zwalczania tej choroby. Od czasu wprowadzenia w 2005 roku temozolomidu jako części standardowego protokołu leczenia Stuppa, niewiele nowych terapii wykazało skuteczność w łagodzeniu glejaka (REF.1). Przed wprowadzeniem protokołu Stuppa, mediana czasu przeżycia wynosiła około 12 miesięcy, następnie wydłużyła się do 16 miesięcy dzięki różnym udoskonaleniom wprowadzonym w terapii, w tym optymalizacji protokołu Stuppa, postępom w obrazowaniu i radioterapii oraz całkowitej resekcji zabezpieczonej mapowaniem śródoperacyjnym^{2,3}. Ponadto terapia polami elektromagnetycznymi, w której mitozę jest hamowana przez zmienne pola elektryczne, przyczyniła się do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia u pacjentów z pierwotnym lub nawrotowym glejakiem^{4,5}.

Mimo, że ta terapia jest obiecująca, długoterminowe rokowania dla pacjentów z glejakami pozostają bardzo złe. Brak nowych metod leczenia glejaka nie wynika z braku starań: obecnie w serwisie ClinicalTrials.gov pod hasłem "glejak" zarejestrowano 1593 badania. Oporność glejaka na leczenie jest powszechnie znana i można ją wyjaśnić kilkoma charakterystycznymi cechami tego guza. Glejak jest heterogenny, posiada dużą liczbę szlaków sygnałowych nawet w obrębie tej samej masy guza, co ogranicza możliwości terapii celowanych^{6,7}. Mikrośrodowisko guza wzmacnia oporność glejaka na radioterapię i chemioterapię, a jego niska immunogenność utrudnia wywołanie silnej reakcji immunologicznej⁹. Ponadto naciekanie komórek macierzystych glejaka w głąbi mózgu wyklucza skuteczne leczenie polegające wyłącznie na jego chirurgicznym usunięciu¹⁰. Co więcej,

bariera krew-mózg uniemożliwia wielu podawanym chemioterapeutykom osiągnięcie wystarczającego stężenia w mózgu, nie wywołując poważnych działań niepożądanych.

Obecnie znalezienie leku na glejaka pozostaje odległą perspektywą, a działania koncentrują się na opóźnieniu wystąpienia nawrotów. Około 80% nawrotów glejaka powstaje wewnątrz lub na marginesie pola napromieniania, a nawroty wiążą się ze znacznym skróceniem czasu przeżycia bez postępu choroby¹¹. Ponadto zakres resekcji jest istotnym czynnikiem, który wpływa na wyniki leczenia: u pacjentów, u których wykonano całkowite resekcje, czas przeżycia jest znacznie dłuższy niż u pacjentów, u których wykonano resekcje częściowe¹². W niektórych ośrodkach zaobserwowano poprawę wyników po resekcji supratotalnej¹³, jednak potrzebujemy więcej dowodów na potwierdzenie działania tej metody leczenia¹⁴. Wszystkie wyniki wskazują, że jama po wycięciu guza jest kluczowym miejscem przy zapobieganiu wczesnym nawrotom nowotworu. Ponadto, odizolowanie mózgu przy pomocy bariery krew-mózg pozwala na zastosowanie agresywnego leczenia miejscowego przy ograniczonym ryzyku wystąpienia toksyczności ogólnoustrojowej.

W niniejszym przeglądzie omówimy obecne i przyszłe terapie miejscowe glejaka, analizując leczenie jamy powstałej po wycięciu guza (rys. 1) i inne bezpośrednie metody leczenia guza (rys. 2). Zaprezentujemy przełomowe badania, aby dokonać przeglądu terapii, które zostały lub są obecnie testowane.

¹Wydział Neurologii i Radiologii, Massachusetts General Hospital, and NeuroDiscovery Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

²Wydział Neurochirurgii, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia.

³Harvey Cushing Neuro-Oncology Laboratories, Department of Neurosurgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

⁴Wydział Neurochirurgii, Centrum Medyczne Haaglanden, Haga, Holandia.

✉e-mail: tsvansolinge@gmail.com

<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00621-0>

Kluczowe informacje

- Glejak prawie zawsze powraca w miejscu chirurgicznego usunięcia guza lub w jego pobliżu, w polu radioterapii.
- Terapia miejscowa daje wyjątkową możliwość dostarczenia dużych dawek leków do obszaru o największym stężeniu komórek glejaka, ograniczając wystąpienie ogólnoustrojowych efektów ubocznych.
- W przypadku glejaka wykonano - i nadal wykonuje się - wiele badań I i II fazy, w których eksperymentuje się z różnymi formami terapii miejscowej; wiele z nich wykazało skłonność do wydłużenia czasu przeżycia bez postępu choroby i całkowitego czasu przeżycia.
- Przeprowadzenie dużych randomizowanych badań III fazy porównujących terapie miejscowe ze standardowymi metodami leczenia było utrudnione ze względu na wysokie koszty, pracochłonność i trudności w naborze pacjentów.
- Konieczna jest ścisła współpraca między klinicystami, badaczami, firmami i instytucjami rządowymi, aby ułatwić przejście od badań laboratoryjnych, poprzez badania I i II fazy, do randomizowanych badań kontrolowanych na dużą skalę.

Metody leczenia śródoperacyjnego

Na przestrzeni lat wprowadzono wiele narzędzi wspomagających chirurgów w usuwaniu zmian w mózgu. Takie wynalazki, jak mikroskopy chirurgiczne, obrazowanie o wysokiej rozdzielczości, chirurgia fluorescencyjna i neuro-nawigacja są szeroko stosowane w neurochirurgii i wykraczają poza zakres niniejszego opracowania. W tej części omówiono nowe metody leczenia śródoperacyjnego, które pomagają w sposób bezpośredni niszczyć tkanki nowotworowe w czasie operacji, zaburzać barierę krew-mózg i wzmocnić reakcję immunologiczną po operacji.

Termoterapia miejscowa

Termoterapia opiera się na zdolności ciepła do wywoływania apoptozy i martwicy w mózgu¹⁵. Zarówno w badaniach in vitro, jak i w badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że komórki glejaka są szczególnie wrażliwe na ciepło¹⁶, a efekt ten prawdopodobnie wzmacnia się u pacjentów z powodu stosunkowo delikatnej neowaskularyzacji i niedotlenienia mikrośrodowiska glejaków. Oprócz bezpośredniej apoptozy i martwicy, hipertermia może uwrażliwiać komórki glejaka na radioterapię¹⁸ i chemioterapię¹⁹, wywołać reakcję immunologiczną²⁰ i powodować przejściowe przerwanie ciągłości bariery krew-mózg¹⁵. Obecnie trzy metody - laserowa śródmiąższowa terapia termiczna (laser interstitial thermal therapy, LITT), hipertermia magnetyczna i zogniskowane ultradźwięki (focused ultrasound, FUS) - są na różnych etapach procesu zatwierdzenia do zastosowania w miejscowym leczeniu glejaka.

Laserowa termoterapia śródmiąższowa. W laserowej termoterapii śródmiąższowej światłowód jest stereotaktycznie wprowadzany do guza przez otwór trepanacyjny (rys. 1a). Tkanka jest następnie podgrzewana światłem laserowym (o długości fali 1064nm lub 980nm w zależności od systemu)²¹ do temperatury 42,5–45,5°C przez kilka minut, podczas gdy termometria MRI monitoruje temperaturę w miejscu zmiany w czasie rzeczywistym²². Stałe monitorowanie jest niezbędne, ponieważ właściwości optyczne tkanki zmieniają się, zwłaszcza w nowotworach. Ta terapia została opracowana we wczesnych latach 90. i różne badania potwierdziły jej bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu glejaka²². Pomimo tego, że wraz z wprowadzeniem śródoperacyjnej termometrii MRI poprawiły się bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem laserowej termoterapii śródmiąższowej w leczeniu glejaka. Podczas retrospektywnej analizy porównano 24 pacjentów u których wykryto pierwotnego glejaka i których leczono za pomocą tej terapii z grupą kontrolną składającą się z uczestników tej samej kohorty, dobranych pod względem płci, wieku, wielkości i lokalizacji guza, u których wykonano jedynie biopsję²³ (tab. 1).

Nie zaobserwowano różnic w długości czasu przeżycia bez postępu choroby lub długości ogólnego czasu przeżycia, ale u czterech z 24 pacjentów leczonych tą terapią wystąpiło trwałe pogorszenie objawów neurologicznych. Podobnie, wśród 54 pacjentów chorujących na pierwotnego lub nawrotowego i leczonych tą metodą, u 15,5% wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, takie jak obrzęk mózgu, drgawki i wodogłowie, przy czym dwóch pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od zabiegu, a ich czas przeżycia nie uległ wydłużeniu²⁴ (Tabela 1).

Zrównoważenie skuteczności leczenia z działaniami niepożądanymi stanowi wyzwanie w termoterapii laserowej. Zakres ablacji wydaje się być ważnym czynnikiem decydującym o skuteczności leczenia: niemal całkowita ablacja korelowała z wydłużeniem czasu przeżycia bez postępu choroby oraz ogólnego czasu przeżycia w poszczególnych badaniach^{23,25} i w literaturze²¹. Zwiększona agresywność leczenia prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przy czym w jednym z artykułów dotyczących nowo rozpoznanego glejaka odsetek powikłań wyniósł aż 33%²⁶. Obecnie termoterapia może przynieść korzyści pacjentom z guzami, które są nieoperacyjne ze względu na ich umiejscowienie lub zły stan funkcjonalny narządów, może również mieć korzystny wpływ na opłacalność leczenia w wybranych grupach pacjentów^{27,28}. Aby jednak ocenić rzeczywistą skuteczność tej terapii, być może w połączeniu z innymi metodami leczenia, potrzebne są dobrze zaprojektowane badania. Obecnie trwają lub właśnie zostały zakończone badania dotyczące tej terapii w połączeniu z terapią anti-PD1 (ClinicalTrials.gov NCT03341806 i NCT03277638), radioterapią (NCT04181684), lomustyną (NCT03022578) lub protokołem Stuppa (NCT02970448).

Hipertermia magnetyczna. Hipertermia magnetyczna to technika, w której ciepło jest wytwarzane przez stymulację nanocząsteczek magnetycznych w obrębie guza lub jamy powstałej po wycięciu guza za pomocą zewnętrznego zmiennego pola magnetycznego (rys. 1b, 2a). Powtarzające się cykle termoterapii mogą być stosowane bez konieczności wykonania dodatkowego zabiegu chirurgicznego, a tego typu leczenie można uzupełnić radioterapią lub chemioterapią. W perspektywnym badaniu II fazy oceniano możliwość zastosowania hipertermii magnetycznej u 59 pacjentów z nawrotowym glejakiem²⁹. Nanocząstki tlenku żelaza wstrzykiwano do guza za pomocą ramy stereotaktycznej, a sześć cotygodniowych jednogodzinnych sesji termoterapii połączone ze stereotaktyczną radioterapią z zastosowaniem łącznej dawki 30 Gy (Tabela 1). Zaobserwowano możliwe wydłużenie czasu przeżycia, chociaż u niektórych pacjentów wystąpiły działania niepożądane, takie jak napady drgawkowe w trakcie leczenia lub pogorszenie zaburzeń ruchowych po leczeniu²⁹.

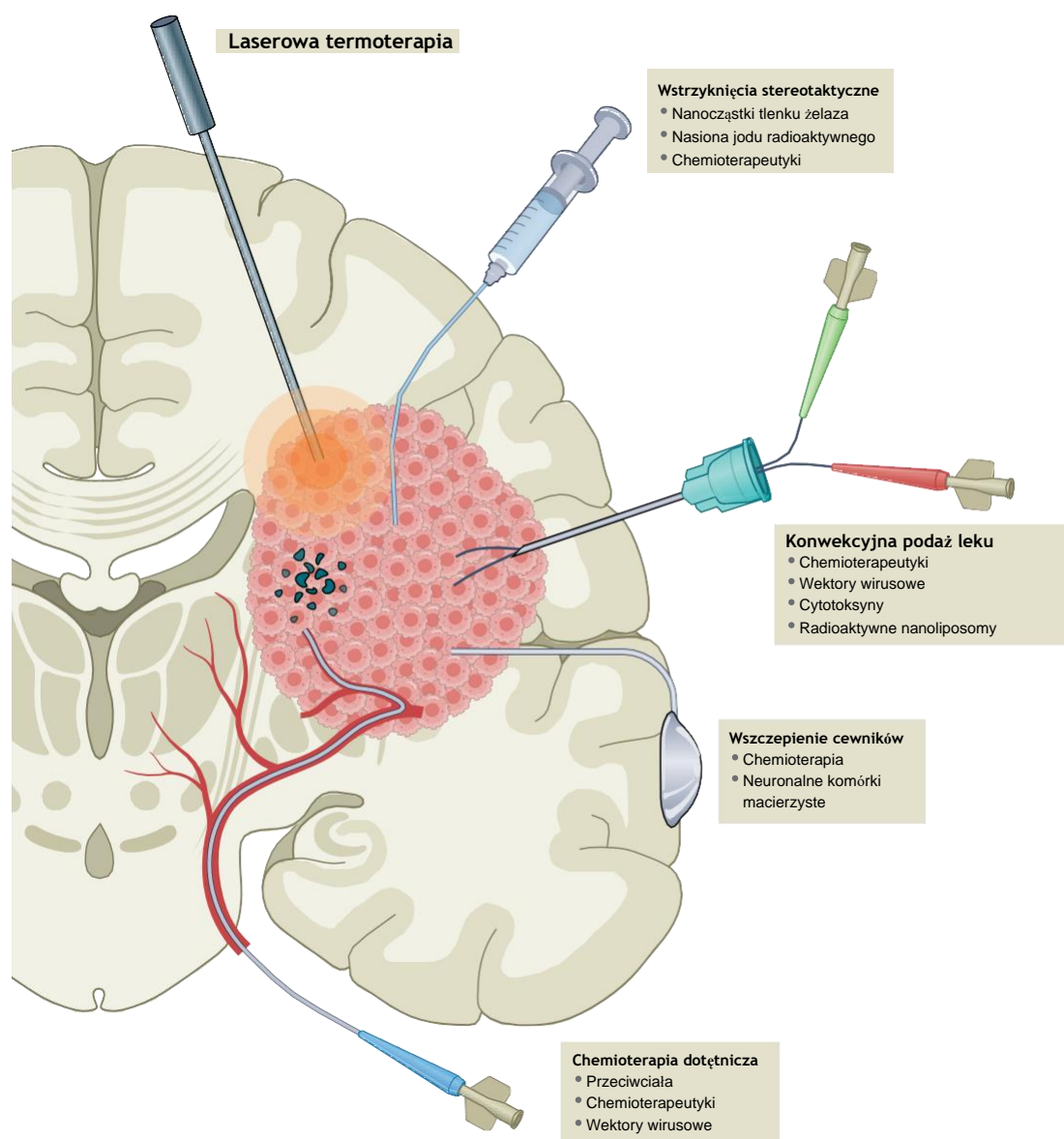
Alternatywne podejście polega na pokryciu jamy powstałej po wycięciu guza superparamagnetycznymi nanocząstkami tlenku żelaza po przeprowadzeniu resekcji. W badaniu I fazy u sześciu pacjentów z nawrotowym glejakiem, w jamie powstałej po usunięciu guza umieszczono pastę zawierającą takie cząstki³⁰ (Tabela 1). Uczestnicy badania zostali również poddani radioterapii stereotaktycznej 60 Gy. Bezpośrednio po sześciu turach leczenia nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych, ale 2-5 miesięcy później u wszystkich pacjentów wystąpiła zaostrenie objawów nowotworu z wyraźnym obrzękiem wokół miejsca podania nanocząstek. W rezultacie wystąpiła konieczność podania wszystkim pacjentom kortykosteroidów w dużych dawkach, a czterech z sześciu zostało poddanych powtórnej kraniotomii w celu usunięcia cząstek. Operacja złagodziła ostre objawy, ale większość pacjentów musiała przez długi czas stosować kortykosteroidy, aby w pełni zlikwidować obrzęk. Analiza histologiczna i cytometria przepływowa

tkanki pobranej podczas usuwania cząstek wykazały zwiększoną infiltrację limfocytów T CD8+, limfocytów T CD4+ i makrofagów CD63+ w obszarach zawierających dużą liczbę nanocząstek, co wskazuje, że doszło do wywołania reakcji immunologicznej³⁰.

Zarówno termoterapia laserowa jak i hipertermia magnetyczna są w początkowej fazie rozwoju. Działania niepożądane występują często, mogą być poważne i są słabo znane, a skuteczność tych metod leczenia nie została wykazana w sposób przekonujący. Wydaje się, że wewnątrz powłokowa hipertermia magnetyczna wywołuje silną reakcję zapalną, a ponieważ glejaki są nowotworami "zimnymi" immunologicznie, terapia ta może poprawić reakcję immunologiczną i/lub skuteczność

terapii immunologicznych³¹. Na ten moment mechanizmy i optymalne strategie leczenia nie zostały jeszcze w pełni opracowane. Trwają prace nad nowym badaniem I fazy, którego celem jest określenie optymalnej temperatury (45°C, 50°C lub 55°C) przy wewnątrzkomorowym leczeniu nawrotowego glejaka³⁰.

Zogniskowane ultradźwięki. Zogniskowane ultradźwięki szybko stały się nowym, emocjonującym narzędziem w leczeniu wielu chorób neurologicznych³². W przypadku glejaka, działania koncentrują się głównie na wykorzystaniu ultradźwięków do przejściowego przerwania bariery krew-mózg, co umożliwia skuteczniejsze dostarczanie chemioterapeutyków, które zwykle mają słabą możliwość dyfuzji ze względu na tę barierę³³.



Ryc. 1 | **Metody miejscowego leczenia glejaka.** W laserowej termoterapii śródmózgowej tkanka guza jest podgrzewana za pomocą sondy laserowej, co powoduje zniszczenie tkanki i przerwanie bariery krew-mózg, zwykle pod kontrolą MRI. Różne związki można wstrzykiwać stereotaktycznie bezpośrednio do guza za pomocą neuronawigacji, często w połączeniu z zastosowaniem śródoperacyjnej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Konwekcyjna podaż leku polega na ciągłym wstrzykiwaniu różnych związków przy użyciu gradientu ciśnienia w celu poprawy dyfuzji tych związków. Możliwe jest wszczepienie cewników Ommaya lub Rickhama, co umożliwia przerywane wstrzykiwanie związków przez dłuższy czas. Cewniki mogą być umieszczane w jamie guza, jamie powstałej po wycięciu guza albo w komorach mózgu. W przypadku chemioterapii dotętniczej, cewniki można umieszczać bezpośrednio w tętnicach doprowadzających, co umożliwia miejscowe podawanie dużych dawek leków. Technika ta może być połączona z przerwaniem ciągłości bariery krew-mózg. CAR, chimeryczny receptor antygenowy.

Ultradźwięki mogą być również stosowane do termoablacji i zostały zatwierdzone przez Agencję Żywności i Leków w talamotomii stosowanej u pacjentów z drżeniem samoistnym³⁴. Dotychczas tylko w jednym badaniu eksperymentalnym, opublikowanym w 1991 roku, zbadano zastosowanie ultradźwięków w leczeniu glejaka³⁵. W badaniu tym oceniano zastosowanie i optymalne ustawienia jednoelementowego przetwornika, który umieszczono w obrębie guza za pomocą kraniotomii u 15 pacjentów z glejakiem. Metody stosowane w tym badaniu są już od dawna przestarzałe, a jego wyniki nie przedstawiają istotnych informacji dla osób zajmujących się nowoczesnym leczeniem glejaka.

Jednak nowoczesne osiągnięcia w technice leczenia z zastosowaniem ultradźwięków, w tym znacznie większa elastyczność i precyzja, mogą otworzyć nowe możliwości w leczeniu glejaka. W trwających badaniach (na przykład NCT03712293 i NCT03551249) ocenia się, czy przerwanie ciągłości bariery krew-mózg za pomocą ultradźwięków może poprawić skuteczność chemioterapii ogólnoustrojowej. Jedno z badań ma na celu zbadanie możliwości połączenia tej terapii z sensybilizacją za pomocą kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA; NCT04845919), a inne zanalizowanie możliwości wykorzystania tej metody leczenia razem z radioterapią (NCT04988750) (tabela 1).

Terapia fotodynamiczna

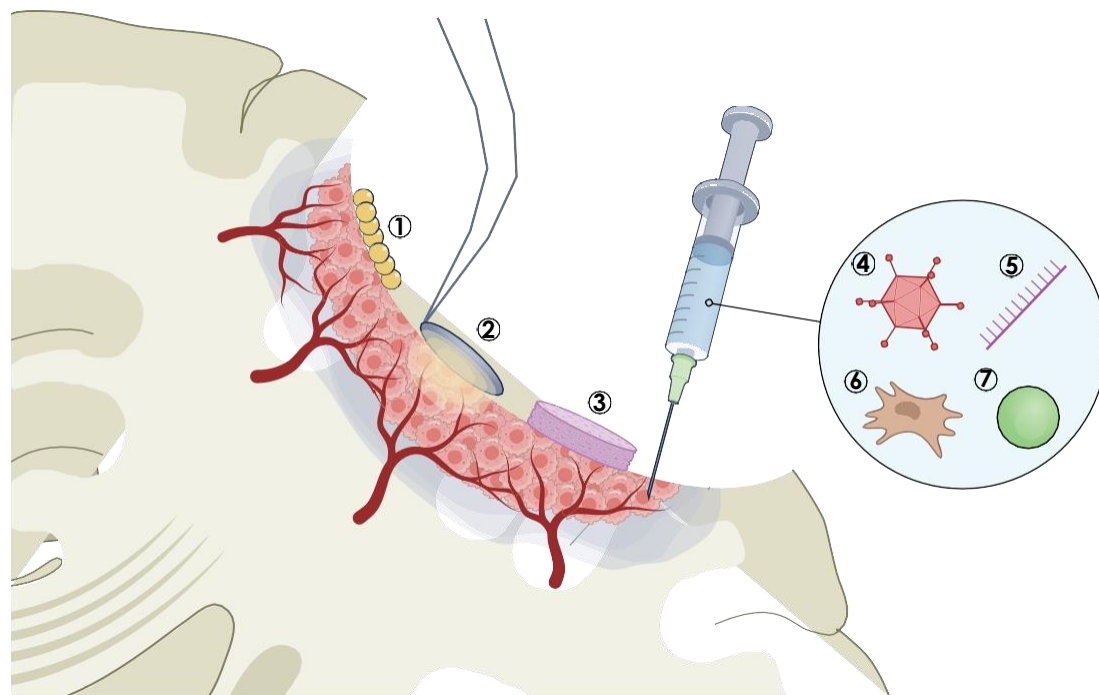
W terapii fotodynamicznej wykorzystuje się środki fotouczulające, które po aktywacji za pomocą światła o określonej długości fali wytwarzają reaktywne formy tlenu³⁶ (rys. 1b). Reaktywne formy tlenu wchodzi w interakcje z DNA, białkami, lipidami i innymi makrocząsteczkami, zakłócając wiele szlaków sygnalizacji komórkowej, w tym powodują rozległe uszkodzenia DNA, prowadzące do apoptozy komórki³⁷. Ponadto uszkadzają komórki śródbłonna naczyniowego, prowadząc do miejscowej zakrzepicy, zwężenia naczyń krwionośnych i ostatecznie do zniszczenia mikrokrążenia³⁸. Łącznie efekty te wywołują również

silną antyglejakową reakcję immunologiczną, jak wykazano w modelach mysich³⁹. Dwa środki fotouczulające były niedawno badane w leczeniu glejaka: Photofrin, dopuszczony przez Agencję Żywności i Leków w leczeniu raka przełyku⁴⁰, oraz 5-ALA, dopuszczony w celu wizualizacji komórek glejaka podczas operacji⁴¹.

Jak dotąd opublikowano wyniki jednego badania III fazy z zastosowaniem preparatu Photofrin w leczeniu glejaka⁴². U pacjentów, którzy otrzymywali pięć codziennych sesji terapii fotodynamicznej za pomocą lasera wszczepionego do jamy po wycięciu guza, stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano tej terapii (tab. 1). Głównym czynnikiem budzącym wątpliwości jest fakt, że u pacjentów, którzy zostali poddani tej terapii, wykonano również resekcję z użyciem diagnostyki fluorescencyjnej, co samo w sobie prowadzi do uzyskania lepszych wyników⁴¹. Tylko 15% pacjentów w obu grupach otrzymało temozolomid, co ogranicza możliwość upowszechnienia wyników.

W badaniu I fazy zbadano działanie śródoperacyjnej terapii fotodynamicznej z użyciem 5-ALA u 20 pacjentów z nawrotowym glejakiem⁴³ (Tabela 1). Po resekcji wykonanej z wykorzystaniem 5-ALA, do jamy po wycięciu guza wprowadzono od jednego do czterech cylindrycznych dyfuzorów laserowych. Następnie przeprowadzono terapię fotodynamiczną w znieczuleniu ogólnym, co trwało ok. 60 minut. Pooperacyjne badania MRI wykazały obrzęk cytotoksyczny wzdłuż jamy po wycięciu guza po podaniu środka kontrastowego u niektórych pacjentów, który jednak ustąpił lub zniknął po 4-5 miesiącach. Mediana czasu przeżycia bez postępu choroby wyniosła 6 miesięcy, a więc porównywalnie jak przy zastosowaniu standardowej terapii leczenia nawrotowego glejaka⁴⁴.

Jednym z głównych ograniczeń tej terapii jest fakt, że światło lasera musi dotrzeć do komórek zawierających czynniki uczulające. W przypadku powszechnie stosowanych laserów o zakresie długości fali



Ryc. 2 | Zabiegi w miejscu wycięcia guza u pacjentów z glejakiem. Wstrzyknięcie nanocząstek tlenku żelaza (1) umożliwia zastosowanie hipertermii magnetycznej. W terapii fotodynamicznej (2) do jamy powstałej po wycięciu guza wprowadza się środki fotouczulające, które są aktywowane przez światło o określonej długości fali w celu wytworzenia reaktywnych form tlenu. Implantacja płytek (3) przeznaczonych do uwalniania chemioterapii. Wstrzykiwanie wektorów wirusowych (4), oligodeoksynukleotydów stymulujących układ odpornościowy (5), zmodyfikowanych neuronalnych komórek macierzystych (6) lub limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) (7) do ściany jamy po wycięciu guza.

Tabela 1 | Badania kliniczne nad glejakiem o wysokim stopniu złośliwości: metody leczenia śródoperacyjnego

Badanie	Leczenie	Typ badania	Kohorta pacjentów	Wyniki	Zdarzenia niepożądane (liczba pacjentów)
Termoterapia miejscowa					
Kamath i in. (2019) ⁴⁴	Laseroterapia, po której następuje standardowa chemioradioterapia	Retrospektywne badanie kohortowe	Glejak pierwotny lub nawrotowy (n=54)	Mediana czasu przeżycia, 11,5 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 6,6 miesiąca	Obrzęk mózgu (3), napady drgawkowe (3), wodogłowie (1), zakażenie pooperacyjne prowadzące do śmierci (1)
Mohammadi et al. (2019) ²³	Laseroterapia po standardowej chemioradioterapii vs tylko chemioradioterapia	Retrospektywne dopasowane badanie kohortowe	Glejak pierwotny (n=48)	Mediana czasu przeżycia, 14,4 miesiąca w grupie LITT vs 15,8 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 4,3 vs 5,9 miesiąca.	Przemijające pogorszenie deficytów neurologicznych (6), trwały deficyt (2)
Maier-Hauff et al. (2011) ²⁹	Stereotaktyczne wstrzyknięcie kulek magnetycznych + radioterapia 30 Gy	Faza II	Glejak pierwotny (n=7) lub nawrotowy (n=59)	Mediana czasu przeżycia, 13 miesięcy; mediana PFS, 8 miesięcy	Napady drgawkowe (15), przemijające pogorszenie deficytów neurologicznych (14)
Grauer et al. (2019) ⁴⁵	Wewnątrzkomorowe cząstki superparamagnetycznego tlenku żelaza + radioterapia 60 Gy	Faza I	Glejak nawrotowy (n=6)	Mediana czasu przeżycia, 8,3 miesiąca; mediana PFS, 6,25 miesiąca	Zapalenie i obrzęk wymagające leczenia (6), usunięcie cząstek ze względu na efekt masy (4)
Terapia fotodynamiczna					
Schipmann et al. (2020) ⁴⁶	Okłooperacyjna terapia fotodynamiczna jamy powstałej po wycięciu guza u pacjentów leczonych kwasem 5-aminolewulinowym	Faza I	Glejak nawrotowy o wysokim stopniu złośliwości (n=20)	Mediana czasu przeżycia została osiągnięta, 75% pacjentów żyje po 6 miesiącach; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 6,0 miesięcy; 75% nowotworów powróciło w miejscu zastosowania terapii fotodynamicznej	Zakażenie miejsca zabiegu chirurgicznego (1)
Eljamel et al. (2008) ⁴⁷	Resekcja z zastosowaniem fluorescencji, a następnie pięć sesji. terapii fotodynamicznej + radioterapia vs resekcja bez fluorescencji + radioterapia	Faza III	Glejak pierwotny (n=27)	Mediana czasu przeżycia, 12,2 miesiąca w grupie poddanej terapii fotodynamicznej vs 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 8,6 vs 4,8 miesiąca.	Zakrzepica żył głębokich (3)

LITT, laserowa śródmiąższowa terapia termiczna;

630-690 nm, stopień wnikania do większości tkanek rzadko przekracza 5 mm⁴⁵. Efekty terapii fotodynamicznej mogą sięgać nieco dalej, przy czym MRI wykazuje średni stopień wnikania na poziomie 9,1 mm (ref. 43), a pośmiertna analiza histopatologiczna wskazuje na 12,7 mm (ref. 46). Jednak głębiej położone komórki złośliwe nadal pozostają całkowicie nienaruszone. Co więcej, w jednym z badań wykazano, że 75% nawrotów nowotworu wystąpiło w obszarze w którym przeprowadzono terapię fotodynamiczną⁴³, co budzi wątpliwości co do długotrwałych efektów leczenia nawet w samej jamie po wycięciu guza. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę dostępność kliniczną 5-ALA i niski poziom ryzyka związanego z tą terapią, uzasadnione są dalsze badania nad możliwością jej zastosowania w leczeniu glejaka⁴⁷. Wstępne dane z badania I fazy INDYGO wykazały bezpieczeństwo i możliwość zastosowania terapii fotodynamicznej opartej na 5-ALA w leczeniu glejaka pierwotnego⁴⁷. Dwa inne badania dostarczą dalszych danych na temat stereotaktycznej terapii fotodynamicznej w leczeniu glejaka pierwotnego (NCT03897491) i nawrotowego (NCT04469699) (Tabela uzupełniająca 1).

Miejscowe podawanie chemioterapii

Konwekcyjna podaż leku

Konwekcyjna podaż leku (ryc. 1c) jest raczej metodą podawania leków niż samą terapią. Związki wstrzykiwane bezpośrednio do miąższu mózgu lub guza zazwyczaj słabo się rozprzestrzeniają; na przykład dystrybucja

immunoglobuliny 1 mm od miejsca wstrzyknięcia w mózgu może trwać do 3 dni⁴⁸. Konwekcyjna podaż leku wytwarza dodatni gradient ciśnienia i może być wykonywana przez dłuższy czas. Takie podejście poprawia rozmieszczenie przestrzenne, a do leczenia podobnego obszaru potrzebne są niższe stężenia związków. Chemioterapia dotętnicza występuje niezależnie od masy cząsteczkowej lub zdolności rozprzestrzeniania się danego środka⁴⁹.

Mimo że konwekcyjna podaż leku odniosła sukces w warunkach laboratoryjnych, przełożenie jej na badania kliniczne okazało się trudne i zidentyfikowano kilka problemów, które należy rozwiązać, aby móc lepiej wykorzystać tą terapię u pacjentów⁴⁹. Dokładne umieszczenie kaniuli stanowi wyzwanie, przy czym w jednym z dużych badań (PRECISE, omówionym szczegółowo poniżej) zaobserwowano, że mniej niż 70% kaniul zostało umieszczonych zgodnie z wytycznymi protokołu⁵⁰. Analiza post hoc wykazała, że prawidłowe umieszczenie cewnika korelowało ze wydłużeniem czasu przeżycia. Mimo, że neurochirurdzy biorący udział w tym badaniu zostali przeszkoleni, a komitet sterujący monitorował zakładanie cewników, krzywa uczenia się była stroma. Najlepiej byłoby, gdyby badania były wykonywane wyłącznie w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie w tym zakresie. Innym ważnym czynnikiem jest rozprowadzanie wlewu w obrębie guza. Glejak ma naturę heterogeniczną, z różnymi stopniami martwicy, angiogenezy i metabolizmu nawet w obrębie tego samego guza, co prowadzi do zróżnicowanych współczynników oczyszczania^{51,52}. Opracowywane są metody monitorowania wlewu i wizualizacji rozprzestrzeniania się środka w obrębie guza i poza nim. Związki na bazie gadolinu były testowane w modelach zwierzęcych^{53,54}, a różne opisy przypadków^{55,56} wskazują, że to podejście jest wykonalne i bezpieczne. W badaniu I fazy dotyczącym stopniowania dawki chlorowodoru nimustyny (ACNU) podawano 1 mM kwasu gadolinowo-tetraazacyklododekanotetraoctowego (GdDOTA) za pomocą chemioterapii dotętniczej pacjentom z nawracającym rozlanym glejakiem przyzębia lub nawracającym glejakiem zlokalizowanym w pniu mózgu⁵⁷ (tab. 2). Objętość infuzji ściśle korelowała z sygnałem MRI, ale przestała wzrastać po kilku godzinach pomimo ciągłego podawania GdDOTA. Autorzy stwierdzili, że retencja GdDOTA po infuzji miejscowej była niewystarczająca, co utrudniało precyzyjne monitorowanie. Wyniki leczenia były zróżnicowane, przy czym u czterech z sześciu pacjentów, którzy otrzymali najwyższe dawki ACNU, stwierdzono zmniejszenie objętości guza, a u jednego całkowitą remisję. Przejściowe pogorszenie objawów wystąpiło u 11 z 16 pacjentów i utrzymywało się u trzech z nich.

Tabela 2 | Badania kliniczne nad glejakiem o wysokim stopniu złośliwości: miejscowe podawanie chemioterapeutyków

Badanie	Leczenie	Typ badania	Kohorta pacjentów	Wyniki	Zdarzenia niepożądane (liczba pacjentów)
Chemioterapia dotętnicza					
Saito et al. (2020) ⁵⁷	Pojedyncza dawka ACNU podawana dotętniczo	Faza I, Zwiększenie dawki	Rozlany samoistny glejak lub nawrotowy glejak pnia mózgu (n=16)	Zmniejszenie objętości guza u czterech z sześciu pacjentów po podaniu najwyższej dawki	Przemijające pogorszenie deficytów neurologicznych (11)
Metody implantacyjne i iniekcyjne					
Westphal et al. (2003) ⁶⁰	Implantacja biodegradowalnych płytek z karmustyną lub placebo po operacji, a następnie radioterapia	Faza III	Pierwotny glejak o wysokim stopniu złośliwości lub przerzuty (n=240)	Mediana czasu przeżycia (tylko glejak), 13,5 miesiąca w grupie z karmustyną vs. 11,4 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby (tylko glejak), 5,9 miesiąca w obu grupach	Zwiększona częstotliwość występowania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i nadciśnienia mózgowo-rdzeniowego, wycieki płynów
De Bonis et al. (2012) ⁶²	Płytki karmustynowe w jamie resekcyjnej + temozolomid i radioterapia vs temozolomid + tylko radioterapia	Analiza retrospektywna	Glejak pierwotny lub nawrotowy (n=165)	Mediana OS (glejak pierwotny), 14 miesięcy w grupie karmustyny vs 11 miesięcy w grupie kontrolnej; mediana czas przeżycia (glejak nawrotowy), 8 miesięcy vs 9 miesięcy.	Zwiększona liczba zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali osiem płytek
Yang et al. (2018) ⁶⁴	ACNU do jamy po wycięciu guza przez cewnik Ommaya z przejściowym przerwaniem bariery krew-mózg vs standardowa chemioradioterapia	Faza II	Glejak pierwotny (n=71)	Mediana czasu przeżycia, 18,5 miesiąca w grupie ACNU vs 16,0 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 8,8 vs. 7,0 miesięcy.	Brak zwiększenia częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych
Podawanie śródotętnicze					
Boockvar et al. (2011) ⁶⁸	Pojedyncza dawka bevacizumabu podawanego dotętniczo z osmotycznym przerwaniem bariery krew-mózg	Faza I	Glejak nawrotowy (n=30)	Radiograficzne zmniejszenie wielkości guza u większości pacjentów, najbardziej wyraźne u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali bevacizumabu (zmniejszenie wzmocnienia guza w badaniu MRI, 34,7% vs 15,2% w grupie uprzednio leczonej)	Napady drgawkowe (2), okołoperacyjne pęknięcie prawej tętnicy przedniej mózgu powodujące krwawienie podpajęczynówkowe i niedowład połowiczy lewostronny (1)
Chakraborty et al. (2016) ⁷¹	Pojedyncza dawka cetuximabu podawanego dotętniczo z osmotycznym przerwaniem bariery krew-mózg	Faza I	Glejak nawrotowy (n=15)	Dobrze tolerowane do 250mg/m2	Anafilaksja (1), napad drgawkowy (1), obrzęk mózgu z napadem drgawkowym (1)
Fortin et al. (2014) ⁷²	Powtarzane co 4 tygodnie śródkostne wstrzyknięcie karboplatyny	Faza II	Glejak nawrotowy (n=51)	3 całkowite reakcje, 22 częściowe reakcje, 14 stabilnych przypadków choroby	Przemijające uszkodzenie tętnicy szyjnej spazmy (3)

ACNU, chlorowodorek nimustyny.

Ponieważ glejaki są bardzo naciekające, związki muszą nie tylko głęboko wnikać w tkankę, ale także odróżniać tkankę złośliwą od zdrowej, aby nie wywołać poważnych działań niepożądanych. Dlatego w wielu badaniach analizuje się konwekcyjną podaż związków skierowanych na guzy, takich jak cytokiny, wirusy, terapie genowe i przeciwciała. Poniżej omówiono bardziej szczegółowo te podejścia.

Postęp w dziedzinie konwekcyjnej podaży leku jest ciągły, przy czym stale udoskonalane są projekty kaniul, plany leczenia i modelowanie optymalnego podawania leków^{49,58,59}. Przeprowadzono kilka badań I fazy mających na celu zbadanie i udoskonalenie tej terapii - w tym metod wspomaganych obrazem - w celu podawania takich środków, jak liposomy irino tecanu (NCT03086616 i NCT02022644) i MTX110 (NCT03566199) u osób z rozlanym glejakiem pnia mózgu lub glejakiem wielopostaciowym, które zostały niedawno zakańczone lub trwa nabór pacjentów do badania (tabela 2), a na dane jeszcze czekamy.

Metody implantacji i iniekcji

Opracowano biodegradowalne płytki karmustyny, które umożliwiają podawanie dużych dawek chemioterapeutyków w obrębie jamy powstałej po wycięciu guza (ryc. 2c). W jednym z randomizowanych badań kontrolowanych u pacjentów z pierwotnym glejakiem, którzy przeszli operację i radioterapię, wykazano, że płytki te zwiększyły medianę czasu przeżycia z 11,4 miesiąca do 13,5 miesiąca⁶⁰ (tab. 2). Diagnozę stawiano dopiero po wszczepieniu płytki, dlatego do badania włączono również pacjentów z innymi rodzajami nowotworów, takimi jak skąpodrzewiak i z przerzutami do mózgu. Jednak wyniki dotyczące pacjentów z glejakiem nie były na tyle przekonujące, aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

Metaanaliza danych zebranych po wprowadzeniu protokołu Stuppa wykazała, że karmustyna przynosi ograniczone dodatkowe korzyści w zakresie czasu przeżycia i

w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych otrzymujących temozolomid⁶¹ (Tabela 2). Warto zauważyć, że w jednej dużej analizie retrospektywnej, w której porównywano zastosowanie płytek karmustynowych razem z protokołem Stuppa z samym protokołem Stuppa u 165 pacjentów z pierwotnym lub nawrotowym glejakiem, wszczepienie ośmiu płytek karmustynowych (27 pacjentów) - ale nie siedmiu lub mniej płytek (20 pacjentów) - wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych⁶². W badaniu tym zaobserwowano tendencję, że czas przeżycia wydłużył się u pacjentów z pierwotnym glejakiem, którzy otrzymywali płytki, ale wyniki nie zostały jeszcze potwierdzone, aby móc wyciągnąć ostateczne wnioski. Niemniej jednak wyniki te wskazują na możliwość znalezienia optymalnej dawki karmustyny w postaci płytek w połączeniu z protokołem Stuppa, przy zachowaniu akceptowalnego poziomu toksyczności. W jednym z badań (NCT03234595) ocenia się obecnie podawanie *nbutyloidenofalidu* za pomocą płytek. Badania te okazały się obiecujące we wstępnych modelach klinicznych⁶³ u pacjentów z nawrotowym glejakiem (tabela uzupełniająca 2).

Umieszczenie cewnika Ommaya lub Rickham w jamie po wycięciu guza lub komorach mózgu umożliwia dostarczanie chemioterapii w dużych dawkach do guza przez dłuższy czas (ryc. 1d). Cewnik zostaje wszczepiony pod skórę dzięki czemu jest do niego cały czas dostęp, co zapewnia pacjentowi i lekarzowi większą elastyczność w trakcie leczenia. W jednym z badań 71 pacjentom z glejakiem podawano ACNU do jamy po wycięciu guza przez cewnik Ommaya podczas leczenia temozolomidem i przy zastosowaniu radioterapii⁶⁴ (Tabela 2). Każde wstrzyknięcie było połączone z przejściowym przerwaniem ciągłości bariery krew-mózg za pomocą mannitolu i deksametazonu. Nie odnotowano poważnych skutków ubocznych, jednak wydłużenie czasu przeżycia (mediana 18,5 miesiąca w porównaniu z 16,0 miesiącami w przypadku standardowej terapii) i czasu przeżycia bez postępu choroby (8,8 miesiąca w porównaniu z 7,0 miesiącami) było minimalne⁶⁴. Ponadto kilka czynników ograniczyło możliwość interpretacji wyników: badanie nie było randomizowane, ponieważ pacjenci mieli prawo wyboru leczenia i musieli móc pozwolić sobie na dodatkowe leczenie; dane obrazowe nie były dostępne; a grupa otrzymująca ACNU otrzymywała również mannitol i deksametazon w celu przerwania bariery krew-mózg. Bardziej szczegółowe badanie z randomizacją mogłoby rzucić więcej światła na skuteczność tego podejścia.

Płytki i zbiorniki umożliwiają długotrwałe dostarczanie związków. W aktualnej literaturze krytycznie ocenia się płytki z karmustyną do implantacji, ale dostosowanie składników, dawki i technik implantacji może poprawić skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii⁶¹. Konwekcyjna podaż leku wydaje się być bardziej skuteczna w dyfuzji związków bezpośrednio do tkanki nowotworowej, ale jest też bardziej inwazyjna. Wszczepione cewniki mogą pełnić określoną funkcję w leczeniu jamy po wycięciu guza lub dostarczaniu leków do komór mózgowych przez dłuższy czas, ale nie znaleziono jeszcze dla nich określonego zastosowania w leczeniu glejaka.

Chemioterapia dotętnicza

Dotętnicze podawanie chemioterapeutyków (ryc. 1e) było postrzegane jako obiecująca metoda leczenia we wczesnym okresie rozwoju glejaka, kiedy dostępnych było niewiele innych metod⁶⁵. Wraz z pojawieniem się temozolomidu, radioterapii i ulepszonych technik neurochirurgicznych zainteresowanie podawaniem chemioterapeutyków dotętniczo zmalało pod koniec lat 90. z powodu obaw dotyczących neurotoksyczności i innych działań niepożądanych. Jednak ostatnie usprawnienia w zakresie angiografii doprowadziły do ponownego wzrostu zainteresowania tą metodą, co w 2020 r. opisano w pracy D'Amico i in.⁶⁶ W tej części pokrótce omówimy najbardziej znaczące osiągnięcia.

Wysokie dawki leków terapeutycznych można podawać dotętniczo bezpośrednio do łożyska guza za pomocą cewników. Zazwyczaj technika ta jest połączona z przejściowym przerwaniem bariery krew-mózg, aby zmaksymalizować przenikanie związku przez tę barierę. Barię można przerwać za pomocą leku mannitol, lub przy użyciu ultradźwięków⁶⁷. Szczegóły dotyczące przerwania ciągłości bariery krew-mózg wykraczają poza zakres niniejszego opracowania i można je znaleźć w innych artykułach⁶⁷. W kilku badaniach I fazy testowano dotętnicze podawanie bevacizumabu u chorych na glejaka, wykazując akceptowalny profil bezpieczeństwa i zmienne reakcje na leczenie⁶⁸⁻⁷⁰ (tab. 2). Obecnie prowadzone są różne badania I i II fazy nad glejakiem pierwotnym i nawrotowym (na przykład NCT01269853, NCT02285959 i NCT01811498), ale nie planuje się badań III fazy (tabela uzupełniająca 2). Prowadzone są również badania nad dotętnicznym podawaniem cetuximabu, inhibitora receptora naskórkowego czynnika wzrostu (NCT02800486 i NCT02861898), po tym jak w badaniu I fazy wykazano, że podawanie tego leku jest dobrze tolerowane, nawet w dużych dawkach⁷¹ (tab. 2). W odniesieniu do chemioterapeutyków wydaje się, że dotętnicze podawanie karboplatyny bez przerwania bariery krew-mózg jest bezpieczne u osób z nawrotowym glejakiem, przy czym zaobserwowano niewielkie hematologiczne działania niepożądane i brak powikłań neurologicznych⁷². W badaniu brało udział 51 pacjentów, a u 25 uzyskano całkowitą lub częściową reakcję. Obecnie trwa badanie II fazy (NCT03672721) (tabela uzupełniająca 2).

Ogólnie rzecz biorąc, selektywna chemioterapia dotętnicza w połączeniu z przerwaniem ciągłości bariery krew-mózg jest bardzo obiecująca, zarówno jako terapia ratunkowa u pacjentów nieoperacyjnych, jak i w połączeniu z obecnie stosowanymi standardami leczenia. Doświadczenie zdobyte podczas stosowania innych metod dotętnicznego leczenia mózgu, takich jak zwijanie i trombektomia, zwiększyło dostępność i bezpieczeństwo tych technik, a wiele

związków chemicznych można wykorzystać do badań. Wybór leku jest ważny, a czynniki takie jak toksyczność miejscowa i ogólnoustrojowa, łatwość wchłaniania przy pierwszym podaniu i retencja tkankowa należy dokładnie przeanalizować⁶⁶. Ponadto czynniki hydrodynamiczne różnią się w zależności od guza, a nawet w obrębie tego samego guza, co może wpływać na skuteczność związków⁷³⁻⁷⁵. Uważa się, że guzy o niskim przepływie krwi lepiej reagują na chemioterapię dotętniczną⁷⁵, dlatego opracowywane są techniki pozwalające na przejściowe zmniejszenie lub zatrzymanie przepływu krwi podczas podawania leków^{76,77}. W tej dziedzinie przydałyby się standaryzowane metody i protokoły leczenia, co umożliwiłoby porównywanie różnych związków i dawek. Pilnie oczekiwane są randomizowane badania III fazy, które pozwolą zbadać potencjał dotętnicznego podawania leków w leczeniu glejaka.

Immunoterapia miejscowa

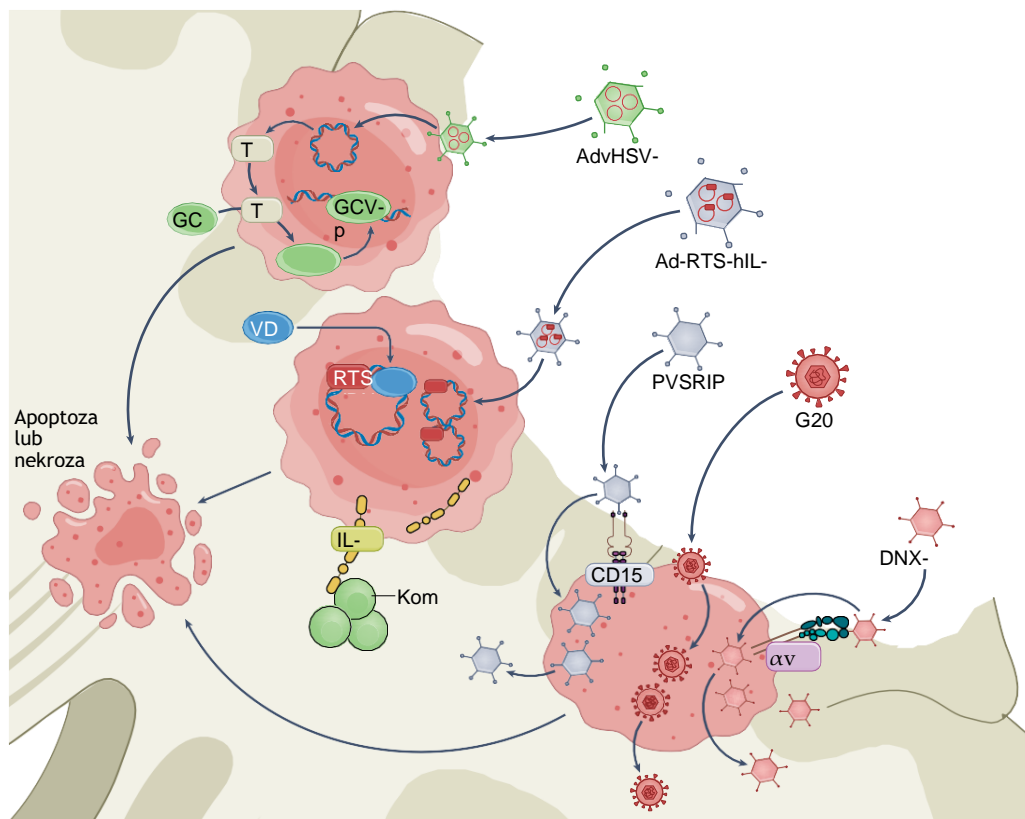
Immunoterapia jest jednym z najczęściej badanych nowych sposobów leczenia glejaka. Niska immunogenność glejaka w połączeniu z immunosupresyjnym mikrośrodowiskiem guza pozwala mu uniknąć przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej^{8,9,78}. W związku z tym opracowano wiele nowych terapii systemowych i miejscowych, aby wzmocnić układ odpornościowy i skutecznie skierować go przeciwko glejakowi. W różnych przeglądach obszernie omówiono immunoterapię glejaka^{79,80}; w tym miejscu skupimy się na metodach leczenia miejscowego, które okazały się interesujące w badaniach klinicznych.

Terapia wirusowa

Terapia wirusowa może być stosowana na różne sposoby w walce z glejakiem. W przypadku terapii genowej wirusy niezdolne do replikacji mogą służyć jako nośnik transgenu i sprawić, aby komórka nowotworowa zaczęła produkować związek terapeutyczny. Z kolei wirusy onkolityczne są często zdolne do replikacji i mają za zadanie selektywnie wywoływać cytotoksyczność w komórkach nowotworowych⁸¹. Oba te podejścia mają na celu wywołanie reakcji immunologicznej, a tym samym stymulację odporności przeciwnowotworowej⁸². Miejscowe podawanie wirusów zwiększa skuteczność i ogranicza ogólnoustrojowe rozprzestrzenianie się ładunku wirusowego. Wiele terapii wirusowych zostało zastosowanych u pacjentów z glejakiem i zostały obszernie omówione w innych publikacjach^{81,83}. W tym miejscu omawiamy miejscowo stosowane terapie wirusowe, które były testowane w badaniach klinicznych od początku ery temozolomidu.

Terapia genowa.

W leczeniu glejaka rozwija się kilka wirusowych terapii genowych. Jednym z najlepiej przebadanych wirusów jest wektor ade-nowirusowy zdolny do replikacji, znany jako AdvHSVtk, który przenosi gen kinazy tymidynowej wirusa herpes simplex typu 1 (HSV1)⁸⁴. Kiedy następnie podawany jest prolek przeciwwirusowy, taki jak gancyklowir, kinaza tymidynowa fosforyluje ten prolek, powodując jego wiązanie się z DNA podczas naprawy uszkodzeń podwójnej helisy (ryc. 3). Proces ten faktycznie zaburza mitozę i mechanizmy naprawy DNA, prowadząc do apoptozy i martwicy komórek, oraz zwiększa wrażliwość na chemioradioterapię^{85,86}.



Ryc. 3 | Mechanizmy działania miejscowych terapii wirusowych stosowanych w leczeniu glejaka.

AdvHSV-tk jest niezdolnym do replikacji wektorem adenowirusowym, który przenosi kinazę tymidynową (TK) wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-1). Transgen jest wprowadzany do komórki, co powoduje wytwarzanie TK. TK fosforyluje podawany systemowo gancyklowir (GCV), wytwarzając GCV-p, który zakłóca naprawę i replikację DNA, prowadząc ostatecznie do apoptozy lub martwicy komórek nowotworowych. Ad-RTS-hIL-12 to niezdolny do replikacji wektor adenowirusowy kodujący ludzką IL-12, poprzedzony zastosowaniem systemu terapeutycznego RheoSwitch (RTS). Konstrukcja DNA jest wprowadzana do komórki, ale może być transkrybowana tylko w obecności weledimexu (VDX). Gdy VDX jest podawany systemowo, wytwarzana jest IL-12. IL-12 aktywuje komórki T i wytwarza mikrośrodowisko przeciwnowotworowe. PVSRIPO jest zdolną do replikacji, onkolityczną chimerą polio-rynowirusa. PVSRIPO wnika do komórki przez CD155, który ulega ekspresji w przypadku większości glejaków. Następnie wirus replikuje się w komórce nowotworowej, co prowadzi do apoptozy i rozprzestrzeniania się wirusa. G207 jest zdolnym do replikacji, onkolitycznym wirusem HSV-1, który został zaprojektowany do replikacji w komórkach nowotworowych, powodując apoptozę i rozprzestrzenianie się wirusa. DNX-2401 jest adenowirusem zdolnym do replikacji. Wirus wnika do komórki przez integriny $\alpha\beta 3$ i $\alpha\beta 5$, które są obecne w komórkach macierzystych glejaka, i nie może się replikować, gdy obecny jest funkcjonalny szlak siatkówczaka. Ponieważ szlak ten jest często nieaktywny w komórkach nowotworowych, wirus może powodować selektywną apoptozę lub martwicę tych komórek.

Tabela 3 | Badania kliniczne nad glejakiem o wysokim stopniu złośliwości: immunoterapia miejscowa

Badanie	Leczenie	Typ badania	Kohorta pacjentów	Wyniki	Zdarzenia niepożądane (liczba pacjentów)
Terapia wirusowa					
Wheeler et al. (2016) ⁸⁷	AdvHSV-tk wstrzykiwany w ścianę jamy po wycięciu guza + ganciclovir w połączeniu ze standardowym leczeniem	Faza II,	Glejak pierwotny (n=48)	3×1011 cząsteczek dobrze tolerowane; mediana przeżycia 17,1 miesiąca vs. 13,5 miesiąca w kontrolach historycznych; mediana czasu przeżycia po całkowitym wycięciu guza 25,0 vs 16,9 miesiąca	Pogorszenie stanu obecnego niedowład połowiczny (1)
Ji et al. (2016) ⁸⁸	Wielokrotne podawanie dożylnie AdvHSV-tk z przerwaniem ciągłości bariery krew-mózg oraz standard opieki vs standard opieki	Faza II	Glejak nawrotowy w III lub IV stopniu wg WHO (n=53)	Mediana czasu przeżycia, 10,4 miesiąca w grupie AdvHSV-tk vs 3,3 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana PFS, 6,8 vs 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 6,8 vs 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej. 1,9 miesiąca; nie określono sposobu leczenia osób z grupy kontrolnej (operacja, chemioterapia lub opieka paliatywna)	Brak zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych
Chiocca et al. (2019) ⁸⁹	Ad-RTS-hIL-12 w ścianie jamy po wycięciu guza + systemowo veledimex	Faza I	Glejak nawrotowy (n=31)	Maksymalna tolerowana dawka weledimexu, 20 mg; mediana czasu przeżycia, 12 miesięcy	Odwracalny zespół uwalniania cytokin (10 stopnia 2, 6 stopnia 3), obrzęk mózgu (1), dezorientacja (1), aseptyczne zapalenie opon mózgowych (1)
Desjardins et al. (2018) ⁹⁰	Pojedyncza dawka PVSRIPO podawana dotętniczo	Faza I	Glejak nawrotowy (n=61)	Mediana czasu przeżycia, 12,5 miesiąca vs. 11,3 miesiąca w kontrolach historycznych	Krwotok prowadzący do niedowładu połowicznego (1), zapalenie okołoguzowe wymagające bevacizumabu (32), wymagające operacji (4)
Lang et al. (2018) ⁹¹	DNX-2401 w ścianie jamy po wycięciu guza	Faza I	Glejak nawrotowy (n=37)	20% pacjentów przeżyło > 3 lata, u trzech nastąpiła redukcja guza o > 95%; czas przeżycia, 13,0 miesięcy	Przemijająca gorączka, ból głowy i złe samopoczucie (2)
Markert et al. (2014) ¹⁰²	Pojedyncze wstrzyknięcie stereotaktyczne G207 w połączeniu z radioterapią	Faza I	Glejak nawrotowy (n=9)	Sześciu pacjentów wykazało stabilizację choroby lub częściową reakcję; mediana czasu przeżycia, 7,5 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 2,5 miesiąca.	Napady drgawek i niedowład połowiczny (liczba pacjentów niejasna)
Friedman et al. (2021) ¹⁰⁴	Pojedyncze wstrzyknięcie G207 dotętniczo w połączeniu z radioterapią	Faza I	Glejak nawrotowy o wysokim stopniu złośliwości u dzieci (n=12)	Reakcja radiologiczna i/lub kliniczna u 11 pacjentów; mediana czasu przeżycia, 12,2 miesiąca	Brak działań niepożądanych ograniczających dawkę.
Terapia cytokinami i przeciwciałami					
Kunwar et al. (2010) ⁵⁰	Pojedyncze wstrzyknięcie IL13-Pe38QQR przez CED vs płytki karmustyny	Faza III	Glejak nawrotowy (n=296)	Mediana czasu przeżycia, 9,1 miesiąca w grupie IL13-Pe38QQR vs. 8,8 miesiąca w grupie kontrolnej	Zwiększona częstotliwość występowania zatorowości płucnej w grupie IL13-Pe38QQR (16 vs 2 pacjentów)
Immunostymulujące oligodezoksynukleotydy					
Carpentier et al. (2010) ¹¹¹	Pojedyncze wstrzyknięcie stereotaktyczne CpG-ODN	Faza II	Glejak nawrotowy (n=31)	Jedna reakcja częściowa i trzy niewielkie reakcje; mediana czasu przeżycia, 6,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 2,1 miesiąca	Przejściowe pogorszenie deficytów neurologicznych (22), zgon z powodu krwotoku (1)
Ursu i in. (2017) ¹¹²	CpG-ODN wstrzyknięte do ściany jamy po wycięciu guza vs. tylko standardowa opieka	Faza II	Glejak pierwotny (n=81)	Mediana czasu przeżycia, 17 miesięcy w grupie CpG-ODN vs 18 miesięcy w grupie kontrolnej; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby 9 miesięcy w obu grupach	Zwiększona częstotliwość występowania gorączki i krwotok pooperacyjny

CpG-ODN, oligodeoksynukleotydy zawierające motywy niemetylowanej cytozyny-guanozyny; PVSRIPO, rekombinowane niepatogenne chimery polio-rynowirusa.

Dodanie tego leczenia do standardowej terapii okazało się obiecujące w leczeniu nawrotowego i pierwotnego glejaka, a badanie III fazy jest obecnie w fazie rozwoju^{87,88} (Tabela 3). Wykazano, że wielokrotne dotętnicze podawanie AdvHSVtk i gancyklowiru jest bezpieczne i wykonalne, co może jeszcze bardziej zwiększyć skuteczność tego leczenia⁸⁸ (tab. 3).

W innej metodzie terapii genowej wykorzystuje się wektor adenowirusowy AdRTShIL12 o warunkowych zdolnościach replikacji, który koduje ludzki transgen *IL12* pod kontrolą przełącznika ekspresji ligandryndukcyjnej⁸⁹ (ryc. 3). Wektor jest wstrzykiwany w miejsce po wycięciu guza, a ligand aktywujący, weledimex, jest podawany doustnie.

IL12 posiada silny potencjał przeciwnowotworowy dzięki stymulacji komórek T do produkcji IFN γ , tworząc w ten sposób bardziej zapalne mikrośrodowisko guza⁹⁰. Jednak ogólnoustrojowe podawanie IL12 lub bezpośrednio miejscowe wstrzykiwanie limfocytów produkujących IL12 powoduje poważne działania niepożądane^{91,92}. Metoda ta umożliwia regulację transkrypcji i ekspresji IL12, a poziom tego czynnika szybko spada po zaprzestaniu podawania weledimexu, co pozwala na szybką reakcję

w przypadku wystąpienia działań niepożądanych⁹³. W badaniu I fazy z zastosowaniem skalowania dawki wykazano, że to podejście jest bezpieczne, przy czym podczas ponownej resekcji stwierdzono nasilenie stanu zapalnego i nacieku komórek T CD8+ wykazujących ekspresję PD1⁸⁹ (tab. 3). Wyniki te, w połączeniu z wydłużeniem czasu przeżycia po terapii IL12, doprowadziły do rozpoczęcia nowych badań I fazy (NCT03636477 i NCT04006119), w których testowana jest terapia wirusowa IL12 w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (niwolumabem lub cemiplimabem) w celu dalszej poprawy skuteczności terapii (tab. 3).

Toca 511 to terapia retrowirusowa, której celem jest wywołanie ekspresji deaminazy cytozyny w komórkach nowotworowych za pomocą retrowirusowego wektora zdolnego do replikacji. Enzym ten przekształca prolek 5-fluorocytozynę w 5-fluorouracyl, silny chemioterapeutyk, który okazał się skuteczny w leczeniu glejaka⁹⁴. Badanie I fazy wykazało obiecujące wyniki u 45 pacjentów z nawrotowym glejakiem⁹⁵, ale badanie III fazy (NCT02414165) zostało przerwane przez firmę po tym, jak nie wykazano poprawy w stosunku do standardowego leczenia.

Terapia onkolityczna. PVSRIPO jest kombinowaną, zdolną do replikacji chimera onkolitycznego polio-rhinowirusa, która była badana u osób cierpiących na glejaka nawrotowego⁹⁶. Infekcja PVSRIPO wymaga ekspresji CD155, która występuje w glejaku i w bardzo małym stopniu w komórkach dostarczających antygen (ryc. 3). Zakażenie komórek nowotworowych PVSRIPO powoduje zatrzymanie syntezy białek i wywołuje onkolizację, podczas gdy zakażenie komórek dostarczających antygen poza guzem prowadzi do interferondominującej aktywacji mikrośrodowiska guza i nasilonej reakcji komórek T⁹⁷. Po podaniu pacjentom PVSRIPO dotętniczo obserwowano silną reakcję zapalną, która spowodowała konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u 4 z 61 osób⁹⁶ (Tabela 3). W dalszej części badania dodanie lomustyny wydawało się korzystne w leczeniu nawrotu: u około jednej trzeciej pacjentów, którzy otrzymali również ten lek, zaobserwowano radiograficzne oznaki rozpadu guza torbielowatego i szybki spadek objętości guza. Nie uzyskano poprawy w zakresie czasu przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Obecnie trwa badanie II fazy u pacjentów z nawrotem glejaka (NCT02986178), a stosowanie PVSRIPO jest również badane u pacjentów pediatrycznych z nawrotem glejaka o wysokim stopniu złośliwości (NCT03043391) (tabela uzupełniająca 3).

Innym zdolnym do replikacji onkolitycznym wirusem adeno jest DNX2401 (ref.⁹⁸). Wektor ten wnika do komórek, które wykazują wysoki poziom integryn $\alpha v\beta 3$ i $\alpha v\beta 5$, takich jak komórki macierzyste glejaka, ale nie może się replikować, gdy obecny jest funkcjonalny szlak siatkówczaka (Rb). Szlak ten reguluje punkt kontrolny G1 cyklu komórkowego i jest często nieaktywny w nowotworach, w tym w glejakach^{99,100}. W związku z tym replikacja DNX2401 ogranicza się do komórek nowotworowych¹⁰⁰ (ryc. 3). DNX2401 zabija komórki nowotworowe poprzez bezpośrednią onkolizację, która wywołuje również reakcję zapalną. W badaniu I fazy wykazano, że stereotaktyczne wstrzyknięcie DNX2401 do guza lub ściany jamy po wycięciu guza jest bezpieczne⁹⁸ (tab. 3). Redukcję guza zaobserwowano u 72% pacjentów, a mediana czasu przeżycia wyniosła 13,0 miesięcy. Trzech pacjentów wykazało ponad 95% redukcję guza i żyło 3 lata po rozpoczęciu leczenia. Obecnie oczekuje się na dane z niedawno przeprowadzonego badania II fazy, w którym połączono DNX2401 z przeciwciałem monoklonalnym anti-PD1 pembrolizumabem (NCT02798406). W tej samej grupie prowadzone są również badania nad dotętniczym podawaniem mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs) obciążonych DNX2401 przed i po operacji u pacjentów z glejakiem nawrotowym (NCT03896568) (tabela dodatkowa 3).

G207 jest wektorem onkolitycznym zdolnym do replikacji HSV1. Usunięcie diploidalnego genu neurowirulencji $\gamma 1$ 34.5 i inaktywacja wirusowej reduktazy rybonukleotydowej poprzez wstawienie lakzu *Escherichia coli* zapobiega zakażeniu zdrowych komórek, umożliwiając jednocześnie replikację w komórkach nowotworowych¹⁰¹ (ryc. 3). Badanie I fazy u pacjentów z nawrotowym glejakiem wykazało, że lek G207 podawany do jamy pooperacyjnej jest bezpieczny, może współdziałać z radioterapią i wywołuje reakcję u większości pacjentów¹⁰² (Tabela 3). Ponieważ badania ksenograftów wykazały, że dziecięce glejaki wykazują znacznie zwiększoną wrażliwość na G207, prawdopodobnie z powodu zwiększonej ekspresji CD111 (nektyny 1)¹⁰³, w badaniu I fazy oceniano bezpieczeństwo tego wektora w kohorcie dziecięcych pacjentów z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości¹⁰⁴ (Tabela 3). Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych, a reakcję zaobserwowano u 11 z 12 pacjentów. Mediana przeżycia wyniosła 12,2 miesiąca, co jest znakomitym wynikiem w przypadku pacjentów pediatrycznych z nawrotowym glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Połączenie z radioterapią było dobrze tolerowane i podejście to będzie dalej analizowane w nadchodzącym badaniu II fazy (NCT04482933) (tabela uzupełniająca 3).

Streszczenie. Terapia wirusowa w leczeniu glejaka wzbudza duże zainteresowanie i emocje. U niektórych chorych obserwuje się niezwykle reakcję na tę terapię, a w kilku badaniach wykazano długi czas przeżycia pacjentów po zastosowaniu tej terapii^{96,98,104}. Jednak nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyści z tych metod leczenia, w związku z tym należy przeprowadzić dalsze badania i przeanalizować czynniki wpływające na reakcję na leczenie⁸¹ (ramka 1). Jednym z potencjalnych czynników warunkujących reakcję na leczenie jest fakt, że większość pacjentów, u których uzyskano długotrwałą reakcję, wykazywało korzystne czynniki prognostyczne, takie jak mały rozmiar guza, młody wiek, mutacje dehydrogenazy izocytrynianowej 1 (IDH1) i IDH2, mutacje 6O-metyloguaniny-DNA metylacji promotora metylotransferazy (MGMT) i dobry stan sprawności⁸¹. Obserwacje te wskazują na ogólny problem związany z badaniem nawrotów glejaka: populacja pacjentów jest zwykle heterogenna pod względem wieku, stanu sprawności, podtypu molekularnego, wcześniejszej terapii i stosowania deksametazonu. Ponadto pacjenci, którzy są wybierani do badań eksperymentalnych, to prawdopodobnie osoby zmotywowane, o wysokim statusie socjoekonomicznym – te czynniki ogólnie powodują lepsze wyniki¹⁰⁵.

Literatura dotycząca terapii wirusowych w leczeniu glejaka składa się obecnie w dużej mierze z badań I i II fazy¹⁰⁶. Badania III fazy na dużych grupach pacjentów będą niezbędne do określenia rzeczywistej wartości tych terapii. Obecnie jednak żadne takie badania nie są zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov (Tabela uzupełniająca 3).

Terapia cytokinami

Cytokiny podawane ogólnoustrojowo mogą wywołać reakcję immunologiczną przeciwko nowotworowi, ale wiążą się z dużym ryzykiem toksyczności i działań niepożądanych⁹². W związku z tym opracowywane są strategie mające na celu zlokalizowanie uwalniania cytokin, aby wywołać miejscowy stan zapalny, unikając jednocześnie reakcji ogólnoustrojowej.

Ramka 1 | Błąd selekcji na wczesnym etapie badań klinicznych

W niniejszym przeglądzie omówiono wiele badań I i II fazy dotyczących miejscowej terapii glejaka, w których wykazano pewną formę reakcji na leczenie lub skuteczność. Jednak jak dotąd nie udało się przełożyć tych obiecujących wyników na udane randomizowane badania III fazy. Do tej rozbieżności mogło się przyczynić kilka czynników.

Pacjenci wybierani do badań I i II fazy to zwykle podgrupa osób z dobrym stanem sprawności, bez chorób współistniejących, w stosunkowo młodym wieku i z dużą motywacją do poddania się dalszemu leczeniu. Szwedzkie badanie wykazało, że tylko mniejszość pacjentów z glejakiem spełnia aktualne kryteria włączenia do badania, a w grupie tej już teraz obserwuje się znaczną poprawę mediany czasu przeżycia - 16,4 miesiący w porównaniu z 7,7 miesiąca w przypadku pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów - niezależnie od tego, czy zastosowano dodatkową terapię¹¹⁸. Porównywanie tych pacjentów z grupą kontrolną z przeszłości lub nieuczestniczącą w badaniu będzie zatem prowadzić do uzyskania korzystnych wyników dla badanej kohorty.

Podobnie w kilku badaniach I i II fazy u niektórych pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu przeżycia po leczeniu⁸¹. Jednak w badaniu szwedzkim u 8,6% pacjentów, którzy w momencie rozpoznania kwalifikowali się do włączenia do badania, całkowity czas przeżycia wyniósł powyżej 5 lat¹¹⁸. W retrospektywnej analizie pacjentów z glejakiem przeprowadzonej w Australii również zauważono, że udział w badaniu klinicznym wiązał się z wydłużeniem czasu przeżycia, niezależnie od zastosowanego leczenia i niezależnie od stanu sprawności, wieku i umiejscowienia guza¹¹⁷.

Pacjenci mogą odnieść korzyści z udziału w badaniach klinicznych, ponieważ mają dostęp do lepszej opieki, w tym częstszych badań kontrolnych, badań obrazowych i kontaktu z lekarzem. W konsekwencji postęp choroby i powikłania są dokładniej monitorowane i potencjalnie wcześniej leczone w porównaniu z pacjentami, którzy nie uczestniczą w badaniach klinicznych.

Czynniki takie jak status socjoekonomiczny i rasa mogą również wpływać na uczestnictwo w badaniach i czas przeżycia, chociaż obecnie brakuje dokładnych danych na ten temat^{105,148}.

Ponadto w badaniach I i II fazy nad nawrotowym glejakiem często biorą udział pacjenci z różnym stopniem zaawansowania choroby, wielkością guza, stosowanymi wcześniej metodami leczenia i zastosowaniem deksametazonu.

Wszystkie te czynniki mogą wpływać na czas przeżycia i reakcję na leczenie^{149, 150}. Dlatego wyciąganie ogólnych wniosków z tej grupy pacjentów jest skomplikowane i powinno być dokonywane z największą ostrożnością.

W celu zwiększenia możliwości uogólniania, konieczne jest przeprowadzenie dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. Jednak ze względu na znaczne przeszkody finansowe i regulacyjne takie podejście nie jest możliwe do realizacji na wczesnych etapach opracowywania terapii. Aby umożliwić ocenę możliwości uogólnienia wyników mniejszych badań, muszą one obejmować obszernie dane dotyczące charakterystyki pacjentów, w tym nie tylko wielkości guza, umiejscowienia, stosowania steroidów i wcześniejszego leczenia, ale także pochodzenia społeczno-ekonomicznego, rasy i wykształcenia. Profilowanie immunologiczne i genetyczne nowotworów staje się coraz szerzej dostępne i powinno być w miarę możliwości włączane do danych pacjentów i analiz wyników.

W badaniu PRECISE wykorzystano ekspresję IL13 przez komórki glejaka, aby ułatwić wnikanie egzotoksyny A, cytotoksyny pochodzącej z *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁰. Łącząc IL13 z tą egzotoksyną, badacze stworzyli rekombinowaną chimeryczną cytotoksynę zwaną IL13PE38QQR, która hamuje syntezę białek i wywołuje apoptozę¹⁰⁷. Przeprowadzono randomizowane badanie III fazy z udziałem 296 pacjentów z nawrotowym glejakiem⁵⁰. Po całkowitym wycięciu guza uczestnicy zostali losowo podzieleni na dwie grupy. Jedna grupa otrzymała L13PE38QQR dotętniczo, a drugiej grupie wszczepiono płytki karmustyny. Nie stwierdzono różnicy w zakresie czasu przeżycia, ale częstość występowania zatorowości płucnej była istotnie wyższa u osób leczonych IL13PE38QQR, prawdopodobnie z powodu dłuższego pobytu w szpitalu i dodatkowego zabiegu chirurgicznego (tab. 3). Jak już wcześniej wspomniano, właściwe umieszczenie cewników stanowiło wyzwanie - mniej niż 70% cewników zostało prawidłowo umieszczonych. Pomimo wysiłków zmierzających do optymalizacji podawania IL13PE38QQR, wyniki te były niepokojące i obecnie nie planuje się nowych badań z użyciem tej cytotoksyny.

Dotychczas miejscowe wstrzykiwanie cytokin okazało się mało skuteczne. Pojawienie się terapii genowych, takich jak AdRTShIL12 z veledimexem⁸⁹, które mogą regulować dostarczanie cytokin w czasie, bez konieczności stosowania chemioterapii dotętnicznej lub powtarzania operacji, może ograniczyć rolę bezpośredniego wstrzykiwania cytokin do guza. Nowe terapie genowe wymagają jednak starannego zaprojektowania i przetestowania, a droga do ich zatwierdzenia do leczenia jest długa. Bezpośrednie wstrzyknięcie mogłoby służyć jako pierwsza metoda oceny działania cytokin, przed opracowaniem bardziej odpowiednich metod ich podawania. Obecnie w badaniach I fazy testuje się chemioterapię dotętniczną różnych cytokin i przeciwciał, w tym 124¹omburtamab (NCT01502917), anty-CD26 (NCT04608812), anty-CD40 (NCT04547777) i białka morfogenetycznego kości 4 (NCT02869243) (tabela 3).

Immunostymulujące oligodezoksynukleotydy

Aby wzmocnić reakcję immunologiczną na komórki nowotworowe, opracowano oligodezoksynukleotydy immunostymulujące zawierające motywy niemetylowanej cytozyny-guanozyny (CpGODN), które aktywują receptor TLR9¹⁰⁸. Ponieważ ekspresja TLR9 występuje głównie w komórkach dostarczających antygen, takich jak plazmacytoidalne komórki dendrytyczne i mikroglej¹⁰⁹, zakłada się, że wstrzyknięcie CpGODN do guza zwiększą dostarczanie antygeny, a w konsekwencji poprawia reakcję immunologiczną. Obiecujące reakcje na CpGODN zaobserwowano u myszy¹¹⁰. Jednak dwa badania II fazy, w których wstrzyknięto CpGODN do ściany jamy powstałej po wycięciu pierwotnego lub nawrotowego glejaka, nie wykazały poprawy wyników w połączeniu ze standardową chemioterapią^{111,112} (Tabela 3). Jedną z przyczyn może być to, że antygeny dostarczane przez mikroglej lub komórki dendrytyczne nie wywołują reakcji immunologicznej, jeśli nie są rozpoznawane przez limfocyty T jako obce. Jedną z charakterystycznych cech glejaka jest immunosupresja, z ograniczonym przenikaniem komórek T do guza¹¹³. Tę immunosupresję pogłębia stosowanie deksametazonu, a w badaniu II fazy w nawrotowym glejaku tylko 4 z 34 pacjentów nie otrzymywało tego leku¹¹¹. Ograniczenie stosowania steroidów do minimum i/lub połączenie z inhibicją punktów kontrolnych układu odpornościowego może być korzystne w przypadku tych terapii. Obecnie nie prowadzi się badań nad CpGODN w leczeniu glejaka.

Radioterapia miejscowa

Radioterapia jest podstawą leczenia glejaka od wielu lat. Ciągłe wprowadzane są ulepszenia, aby zminimalizować uszkodzenie zdrowych tkanek, a jednocześnie zmaksymalizować dawkę podawaną do obszaru guza. Obecny standard postępowania obejmuje radioterapię stereotaktyczną z całkowitą dawką 60 Gy, podawaną w 30 frakcjach po 2 Gy w ciągu 6 tygodni¹¹⁴. Radioterapia jest ukierunkowana na jamę powstałą po wycięciu guza, często z uwzględnieniem jej brzegu, gdzie obrzęk wokół guza jest widoczny w sekwencjach MRI z odzyskiem inwersji ze zmniejszoną zawartością płynu. Ponad 80% nawrotów glejaka występuje w tych polach radioterapii¹¹. W celu zwiększenia dawki podawanej do warstwy guza, przy jednoczesnym zminimalizowaniu uszkodzenia otaczających tkanek, stosuje się różne formy brachyterapii - rodzaj radioterapii, w której źródło promieniowania jest wszczepiane do lub w pobliżu guza - były badane, z różnym skutkiem¹¹⁵. W tym rozdziale omówimy najnowsze osiągnięcia w tym zakresie.

W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku w oparciu o bazę danych Surveillance, Epidemiology and End Results stwierdzono, że czas przeżycia jest dłuższy u pacjentów, którzy otrzymali jakąś formę brachyterapii podczas leczenia glejaka¹¹⁶. Do badania włączono łącznie 60 456 pacjentów, u których w latach 1975–2015 rozpoznano pierwotnego glejaka, z czego 362 otrzymało brachyterapię. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa, uwzględniająca wiek, wielkość guza, lokalizację guza, zakres resekcji oraz leczenie chemioterapią i/lub radioterapią, wykazała, że brachyterapia przyczynia się w dużym stopniu do poprawy wyników (podobnie jak wszystkie inne uwzględnione zmienne). Badanie to miało jednak wiele ograniczeń. Większość pacjentów była leczona jeszcze przed wprowadzeniem protokołu Stuppa, pacjenci włączeni do badań klinicznych mieli prawdopodobnie lepsze wyniki niezależnie od przydziału do grupy leczenia^{117,118} i nie były dostępne dane dotyczące aberracji *IDH* lub *MGMT* w tych grupach. Dlatego na podstawie tych danych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

W dwóch badaniach oceniano brachyterapię niskodawkową polegającą na stereotaktycznej implantacji nasion ¹²⁵I u chorych z nieoperacyjnym (głównie nawrotowym) glejakiem^{119, 120} (tab. 4). W badaniach tych wykazano, że procedura jest bezpieczna, a działania niepożądane związane z obrzękiem pooperacyjnym są możliwe do opanowania. W żadnym z tych badań nie znaleziono jednak dowodów na poprawę wyników leczenia chorych. Schwartz i wsp.¹¹⁹ zaobserwowali, że wszystkie przypadki progresji guza wystąpiły w pobliżu leczonego obszaru, co poddaje w wątpliwość przydatność brachyterapii niskodawkowej w leczeniu glejaka. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne oceniające dawkę, bezpieczeństwo i skuteczność nanoliposomów ¹⁸⁶Re podawanych dotętniczo u pacjentów z glejakiem nawrotowym (NCT01906385). Nanoliposomy te wykazały obiecujące działanie w modelach przedklinicznych¹²¹, ale nie wiadomo jeszcze czy wyniki te przełożą się na reakcję kliniczną.

Inną opracowywaną techniką jest radioterapia śródoperacyjna, która okazała się obiecująca w leczeniu raka piersi i jelita grubego¹²². W retrospektywnej analizie zebrano wyniki leczenia i dane dotyczące toksyczności od 51 pacjentów z pierwotnym glejakiem, u których dodatkowo zastosowano radioterapię śródoperacyjną.

zgodnie z protokołem Stuppa¹²³ (Tabela 4). Większość pacjentów otrzymała radioterapię śródoperacyjną 10 Gy przez aplikator sferyczny w jamie powstałej po wycięciu guza. Toksyczność ograniczała się do martwicy popromiennej u 13 pacjentów, a wyniki leczenia były pozytywne (Tabela 4). Szczególnie interesująca jest informacja, że progresja nowotworu rozpoczęła się miejscowo tylko u 35,5% pacjentów, w porównaniu ze standardową dla glejaka progresją na poziomie 80%¹¹. Do dużego wielośrodkowego badania III fazy próbuje się zrekrutować 314 pacjentów, aby ocenić, czy radioterapia jako uzupełnienie leczenia pierwszego rzutu może poprawić wyniki leczenia glejaka (NCT02685605) (Tabela uzupełniająca 4).

Zmodyfikowane komórki macierzyste i limfocyty T

Wiadomo, że MSC i neuronalne komórki macierzyste (NSC) migrują w kierunku uszkodzonych tkanek i guzów i są zdolne do uwalniania bioaktywnych cząsteczek, dzięki czemu mogą wywoływać pozytywne efekty immunomodulacyjne¹²⁴. W kilku badaniach na myszach wykazano, że zmodyfikowane MSC i NSC, wstrzykiwane dożylnie lub wewnątrzczaszkowo, mogą migrować w kierunku guzów glejowych i dostarczać leki, takie jak paklitaksel¹²⁵, lub przekształcać prolek w związek toksyczny¹²⁴. Ta ostatnia technika była testowana w badaniu I fazy u pacjentów z nawrotowym glejakiem¹²⁶ (Tabela 5). Ludzką linię NSC, HB1.F3, transdukowano retrowirusowo w celu ekspresji deaminazy cytozyny, która przekształca 5fluorocytozynę, nietoksyczny związek przekraczający barierę krew-mózg, w 5fluorouracyl, środek cytotoksyczny. NSC wstrzykiwano w ścianę jamy powstałej po wycięciu guza lub w tkankę nowotworową pozostałą po resekcji, a 5fluorocytozynę podawano doustnie. Badano trzy różne dawki NSC, a u sześciu pacjentów, którzy otrzymali najwyższą dawkę (5×10^7 NSC), mediana czasu przeżycia wynosiła 15,4 miesiąca, w porównaniu z zaledwie 2,9 miesiąca u pacjentów, którzy otrzymali niższe dawki. Pośmiertna ocena patologiczna u dwóch pacjentów wykazała obecność wstrzykniętych NSC w tkance nowotworowej, ale także migrację NSC do miejsc odległych od guza, przekraczając ciało modelowe u jednego pacjenta. Biorąc pod uwagę głębokie naciekanie komórek glejaka w całym mózgu, głębokie rozprzestrzenianie się NSC jest ważnym i obiecującym odkryciem. Jednym z teoretycznych ograniczeń jest fakt, że NSC mogą stać się nowotworowe, ponieważ są nieśmiertelne poprzez ekspresję MYC¹²⁷, ale tego zjawiska nie zaobserwowano w niniejszym badaniu¹²⁶.

Tabela 4 | Badania kliniczne nad glejakiem o wysokim stopniu złośliwości: radioterapia miejscowa

Badanie	Leczenie	Typ badania	Kohorta pacjentów	Wyniki	Zdarzenia niepożądane (liczba pacjentów)
Schwartz et al. (2015) ¹¹⁹	Stereotaktyczna implantacja kulek ¹²⁵ I	Retrospektywna kohorta	Nawrotowy glejak o wysokim stopniu złośliwości ($n=68$)	Mediana czasu przeżycia 41,8 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 8,3 miesiąca; niepowodzenie leczenia zaobserwowano u 57 pacjentów.	Rewizja chirurgiczna kulek (1), obrzęk wymagający zastosowania steroidów i bevacizumabu (6)
Kickingereder et al. (2014) ¹²⁰	Stereotaktyczna implantacja kulek ¹²⁵ I vs standardowa terapia	Retrospektywna kohorta	Nieoperacyjny pierwotny lub nawrotowy glejak ($n=201$)	Mediana czasu przeżycia 11,1 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 6,2 miesiąca	Przemijający obrzęk leczony kortykosteroidami (7), utrzymujące się deficyty neurologiczne z powodu obrzęku (3), torbiel wymagająca ewakuacji stereotaktycznej (1), ropień wymagający drenażu stereotaktycznego (1)
Sarria et al. (2020) ¹²³	Radioterapia śródoperacyjna + standardowe leczenie	Retrospektywna kohorta	Pierwotny glejak ($n=51$)	Mediana czasu przeżycia 18,0 miesięcy; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 11,4 miesięcy	Martwica popromienna, niewymagająca interwencji (12)

Tabela 5 | Badania kliniczne nad glejakiem o wysokim stopniu złośliwości: terapia neuronowymi komórkami macierzystymi

Badanie	Leczenie	Typ badania	Kohorta pacjentów	Wyniki	Zdarzenia niepożądane (liczba pacjentów)
Portnow et al. (2017) ¹²⁶	Neuronalne komórki macierzyste wykazujące ekspresję deaminazy cytozynu w ścianie jamy po wycięciu guza	Faza I	Nawrotowy glejak o wysokim stopniu złośliwości (n=15)	Mediana czasu przeżycia, 8,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 1,0 miesiąca; wyższa dawka koreluje z dłuższym czasem przeżycia	Zgon z powodu krwotoku (1), toksyczność wątroby stopnia 3 wymagająca przerwania leczenia (1)
Fares et al. (2021) ¹²⁸	Neuronalne komórki macierzyste przenoszące adenowirus onkolityczny do ściany jamy po wycięciu guza	Faza I	Pierwotny glejak o wysokim stopniu złośliwości (n=12)	Mediana czasu przeżycia, 18,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 9,1 miesiąca	Zapalenie opon mózgowych w wyniku wstrzyknięcia do komory mózgowej (1)

Ponadto nie wszyscy pacjenci mogą być poddani tej terapii, ponieważ niektórzy wykazują ekspresję przeciwciał przeciwko HLA klasy I lub II (3 z 18 w tym badaniu). W nowym badaniu analizuje się połączenie allogenicznego NSC wykazujących ekspresję karboksysterazy z chlorowodorkiem irinotecanu u chorych na nawrotowego glejaka (NCT02192359) (tab. 5). W badaniu pilotażowym wykazano możliwość podawania adenowirusa onkolitycznego (CRAdSpk7) za pośrednictwem NSC u pacjentów z pierwotnym glejakiem¹²⁸ (tab. 5). Metoda ta łączy właściwości nowotworowe NSC z trwałymi właściwościami onkolitycznymi zdolnego do replikacji wirusa i przyniosła pozytywne wyniki w modelach zwierzęcych¹²⁹. Wstrzyknięcie NSC do ściany jamy po wycięciu guza spowodowało napływ komórek T CD8+ w miejscu guza, a u pacjentów, którzy zostali poddani tej metodzie leczenia, mediana czasu przeżycia wyniosła 18,4 miesiąca. W czasie ponownej resekcji lub autopsji po 4-24 miesiącach od wstrzyknięcia nie znaleziono żadnych śladów ani NSC, ani wektorów ade-nowirusowych. Niedawno zakończono badanie II fazy (NCT03072134), którego wyniki zostaną wkrótce podane do wiadomości publicznej (Tabela uzupełniająca 5).

Terapia z zastosowaniem chimerycznego receptora antygenowego (CAR) wykazała imponujące wyniki w leczeniu nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek B i jest obecnie rozwijana w leczeniu różnych nowotworów litych. Pełny przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat tej terapii w leczeniu glejaka można znaleźć w innym artykule¹³⁰. W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość dostarczania komórek T miejscowo do guza. Obecnie trwa rekrutacja do badania I fazy, w którym pacjenci otrzymają komórki chimerycznego receptora antygenowego T przez cewnik Rickhama (NCT02208362) (Tabela uzupełniająca 5). W tym badaniu komórki T ukierunkowane na IL13Rα2 są generowane poprzez transdukcję lentiwirusową wzbogaconych centralnych komórek T i wstrzykiwane co tydzień do jamy po wycięciu guza. U jednego z uczestników tego badania, u którego stwierdzono nawrotowego glejaka z licznymi zmianami w mózgu i rdzeniu kręgowym, uzyskano wyraźną reakcję, chociaż zmiany wróciły po 8 miesiącach¹³¹. W wielu badaniach testuje się obecnie różne formy terapii tymi komórkami, niektóre w połączeniu z inhibicją punktów kontrolnych (NCT04003649) lub temozolomidem (NCT04165941) (tabela uzupełniająca 5).

Prace nad zastosowaniem zmodyfikowanych komórek macierzystych i komórek T w leczeniu glejaka znajdują się we wczesnym stadium rozwoju. Zdolność NSC i komórek T do ukierunkowania się na guz jest bardzo istotna w przypadku glejaka, który do czasu postawienia diagnozy często nacieka głęboko do mózgu¹³²⁻¹³⁴. Podanie miejscowe gwarantuje, że większość komórek dotrze do obszaru o największej liczbie komórek nowotworowych, ale takie podejście może być nieskuteczne przy wielokrotnym dawkowaniu. W jednym z badań zaobserwowano obecność NSC miesiąc po podaniu¹²⁶, ale w innym już nie¹²⁸.

Pozostają pytania dotyczące transformacji nowotworowej NSC, a dynamika i cykl życia NSC wymagają dalszych badań, jednak biorąc pod uwagę agresywny charakter glejaka, długotrwałe działania niepożądane mogą być mniej istotne niż w przypadku innych nowotworów. Głównym czynnikiem utrudniającym terapię komórkami T w leczeniu glejaka jest fakt, że są one modyfikowane w taki sposób, aby atakowały komórki nowotworowe dostarczając specyficzne antygeny. Jednak glejak jest heterogenny, a profile ekspresji mogą się drastycznie zmieniać w odpowiedzi na leczenie, co może ograniczać skuteczność tej terapii na dłuższą metę^{135,136}. Dodatkowym wyzwaniem dla tej terapii jest immunosupresyjne mikrośrodowisko guza i często obserwowane w glejaku zużycie komórek T^{113,137}. Aby rozwiązać te problemy, konieczne są dalsze badania kliniczne i przedkliniczne. Ponadto terapia komórkami T jest obecnie bardzo pracochłonna dla klinicystów i nieoptymalna dla wielu pacjentów. Mimo szybkiego rozwoju tej dziedziny, nie zaplanowano jeszcze badań III fazy (tabela uzupełniająca 5).

Wnioski i perspektywy na przyszłość

W przypadku glejaka większość nawrotów występuje w jamie powstałej po wycięciu guza lub w jej pobliżu¹¹. Skierowanie terapii do jamy guza może zatem poprawić skuteczność leczenia. Terapie miejscowe w przypadku glejaka stanowią interesującą perspektywę, jednak większość nowych metod jest nadal w fazie rozwoju. Miejscowa terapia genowa i onkolityczne terapie wirusowe wykazują obiecujące wyniki i oczekują na dalsze badania II-III fazy. Główną zaletą terapii miejscowej jest zminimalizowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i wzajemnych oddziaływań, co umożliwia łączenie jej z terapiami systemowymi. W wielu prowadzonych obecnie badaniach klinicznych ocenia się kombinacje terapii miejscowej i systemowej (tabela uzupełniająca 1-5). Monitorowanie ogólnoustrojowego stężenia środków podawanych miejscowo wykazało, że przejście przez barierę krew-mózg jest zwykle nieznaczne^{104,126}, a większość badań wskazuje, że ogólnoustrojowe działania niepożądane występują rzadko. Dlatego łączenie terapii miejscowej i systemowej może być bezpieczne, przynajmniej w niektórych przypadkach; konieczne są jednak dalsze badania.

Chociaż leczenie jamy operacyjnej może zwiększyć kontrolę miejscową guza, nie atakuje ono głęboko naciekających komórek glejaka. Wykazano, że tylko NSC i komórki T mogą migrować po całym mózgu i atakować odległe ogniska komórek nowotworowych^{126,131}. Aby móc leczyć glejaka, terapia musi mieć możliwość głębokiego przenikania do zdrowej tkanki w celu selektywnego zabijania komórek glejaka. Głębsze zrozumienie terapii NSC, komórek T oraz naciekania samego guza glejaka jest konieczne, aby zwiększyć potencjał tych metod leczenia.

Glejak jest guzem "zinnym" immunologicznie ze względu na niską infiltrację komórek T i wykazuje słabą reakcję na immunoterapie⁷⁸. Poza bezpośrednim działaniem przeciwnowotworowym, terapia miejscowa może wywoływać i wzmacniać miejscową reakcję immunologiczną. Cloughesy i wsp. wykazali, że neoadiuwantowa terapia anti-PD1 w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia¹³⁸. Terapia miejscowa może dodatkowo

wzmocnić i przedłużyć reakcją zapalną po operacji, co zaobserwowano w przypadku zastosowania termoterapii magnetycznej³⁰, PDT43, terapii adenowirusowej IL1²⁸⁹ i terapii G207¹⁰⁴. Połączenie tych metod z systemowymi terapiami hamującymi punkty kontrolne może przynieść efekty synergiczne - możliwość ta jest obecnie testowana w wielu trwających badaniach I i II fazy (tabele uzupełniające 1-5).

Terapia miejscowa może stanowić opcję leczenia pierwszego rzutu u chorych z ograniczonymi możliwościami operacyjnymi. LITT i chemioterapia dotętnicza z zastosowaniem chemioterapeutyków i terapii wirusowych mogą stanowić alternatywę dla leczenia chirurgicznego, chociaż konieczna jest dalsza optymalizacja ze względu na obecne wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nasilenia objawów - choć często przemijających. Przy standardowych dawkach brachyterapia nie wydaje się przynosić dodatkowych korzyści i chociaż możliwe jest zastosowanie większych dawek, badania wykazały, że przy stosowaniu dużych dawek miejscowych następuje nieprzewidywalny wzrost toksyczności i działań niepożądanych¹³⁹ oraz poprawa wyników przy zastosowaniu dużych dawek¹⁴⁰.

Miejscowe podawanie leku może również poprawić skuteczność takich terapii, jak bevacizumab, które przyniosły ograniczone korzyści przy podawaniu ogólnoustrojowym⁶⁶. Nawet skuteczność obecnie stosowanych leków, takich jak temozolomid, może ulec poprawie po podaniu miejscowym, a niedawno zakończyło się badanie kliniczne nad dotętnicznym podawaniem tego leku (NCT01180816) z udziałem pacjentów.

W laboratorium opracowywane są różne nowe techniki i terapie. Nowe metody podawania leków, takie jak hydrożele¹⁴¹, pakowanie nanoliposomalne¹⁴², mikrosfery polimerowe¹⁴³ i mikrocząsteczki kannabinoidowe¹⁴⁴, wykazały obiecujące wyniki podczas dostarczaniu leków do guza. Arsenal środków terapeutycznych również się rozszerza. Nośniki bakteryjne¹⁴⁵, terapeutyki interferencji RNA¹⁴⁶ i nieodwracalna elektroporacja o wysokiej częstotliwości¹⁴⁷ zostały przetestowane w modelach przedklinicznych i oczekują na zastosowanie w leczeniu klinicznym.

Należy mieć nadzieję, że wstępne sukcesy terapii miejscowej u chorych zachęcą do opracowywania nowych technik i metod leczenia. Neurochirurdzy, neurologi, onkolodzy i inni klinicyści powinni uczestniczyć w opracowywaniu nowych terapii na wczesnym stadium, aby zwiększyć możliwość ich zastosowania u pacjentów z glejakiem, wykorzystać je w leczeniu klinicznym oraz zaprojektować badania I i II fazy. Mimo że przeprowadzono już wiele innowacyjnych badań I i II fazy, niewiele terapii porównano ze standardem leczenia w badaniach III fazy z randomizacją. Obecnie trwa nabór pacjentów do jednego badania z zastosowaniem terapii miejscowej, w którym oceniana jest radioterapia śródoperacyjna w połączeniu z leczeniem standardowym (NCT02685605). Rekrutacja odpowiedniej liczby pacjentów do badania III fazy jest nadal trudnym i długotrwałym przedsięwzięciem. Należy zachęcić do współpracy instytucje rządowe, szpitale i samorządy na wczesnych etapach rozwoju leczenia, aby ułatwić przejście do większych kohort i szybkie rozszerzenie badań na fazę III.

Leczenie glejaka nadal stanowi wyzwanie, a obecnie trwają prace nad wieloma terapiami miejscowymi. Przyszłość leczenia glejaka prawdopodobnie nie leży w pojedynczym podejściu, ale w łączeniu terapii miejscowych i ogólnoustrojowych dostosowanych do potrzeb pacjenta w celu zwalczania tej śmiertelnej choroby.

Opublikowano w Internecie 11 marca 2022

- 1 Stupp, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 987-996 (2005).
- 2 Zhu, P., Du, X. L., Lu, G. & Zhu, J. J. Survival benefit of glioblastoma patients after FDA approval of temozolomide concomitant with radiation and bevacizumab: a population-based study. *Oncotarget* **8**, 44015-44031 (2017).
- 3 Stupp, R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-letnia analiza badania EORTC-NCIC. *Lancet Oncol.* **10**, 459-466 (2009).
- 4 Stupp, R. et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* **314**, 2535-2543 (2015).
- 5 Mittal, S. et al. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies. *J. Neurosurg.* **128**, 414-421 (2018).
- 6 Patel, A. P. et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* **344**, 1396-1401 (2014).
- 7 Brennan, C. W. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* **157**, 753 (2014).
- 8 Broekman, M. L. et al. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat. Rev. Neurol.* **14**, 482-495 (2018).
- 9 Antunes, A. R. P. et al. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *eLife* **9**, e52176 (2020).
- 10 Jackson, M., Hassiotou, F. & Nowak, A. Glioblastoma stem-like cells: at the root of tumor recurrence and cel terapeutyczny. *Kancerogeneza* **36**, 177-185 (2014).
- 1 Brandes, A. A. et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1275-1279 (2009).
- 2 McGirt, M. J. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma: clinical article. *J. Neurosurg.* **110**, 156-162 (2009).
- 3 Duffau, H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir.* **158**, 51-58 (2016).
- 4 De Leeuw, C. N. & Vogelbaum, M. A. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro Oncol.* **21**, 179-188 (2019).
- 5 Tittsworth, W. L., Murad, G. J. A., Hoh, B. L. & Rahman, M. Zwalczanie ognia ogniem: odrodzenie of thermotherapy for gliomas. *Anticancer. Res.* **34**, 565-574 (2014).
- 6 Watanabe, M., Tanaka, R., Hondo, H. & Kuroki, M. Effects of antineoplastic agents and Hypertermia na cytotoksyczność wobec chronicznie niedotlenionych komórek glejaka. *Int. J. Hyperthermia* **8**, 131-138 (1992).
- 7 Menovsky, T., Beek, J. F., Van Gemert, M. J. C., Roux, F. X. & Bown, S. G. Interstitial laser thermotherapy in neurosurgery: a review. *Acta Neurochir.* **138**, 1019-1026 (1996).
- 8 Man, J. et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res.* **75**, 1760-1769 (2015).
- 9 Schildkopf, P. et al. Biological rationales and clinical applications of temperature controlled hyperthermia - implications for multimodal cancer treatments. *Curr. Med. Chem.* **17**, 3045-3057 (2010).
- 10 Frey, B. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int. J. Hyperthermia* **28**, 528-542 (2012).
- 2 Lee, I., Kalkanis, S. & Hadjipanayis, C. G. Stereotactic laser interstitial thermal therapy for recurrent glejaki o wysokim stopniu złośliwości. *Clin. Neurosurg.* **79**, S24-S34 (2016).
- 2 Holste, K. G. & Orringer, D. A. Laserowa termoterapia śródmiąższowa. *Neurooncol Adv.* **2**, vdz035 (2020).
- 2 Mohammadi, A. M. et al. Upfront magnetic resonance imaging-guided stereotactic laser-ablation in newly diagnosed glioblastoma: a multicenter review of survival outcomes compared to a matched cohort of biopsy-only patients. *Clin. Neurosurg.* **85**, 762-772 (2019).
- 2 Kamath, A. A. et al. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes. *Clin. Neurosurg.* **84**, 836-843 (2019).
- 2 Mohammadi, A. M. et al. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med.* **3**, 971-979 (2014).
- 2 Viozzi, I., Guberinic, A., Overduin, C. G., Rovers, M. M. & ter Laan, M. Laserowa termoterapia śródmiąższowa u pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem: przegląd systematyczny. *J. Clin. Med.* **10**, 355 (2021).
- 2 Leuthardt, E. C., Voigt, J., Kim, A. H. & Sylvester, P. A single-center cost analysis of treating primary and metastatic brain cancers with either laser interstitial thermal therapy (LITT) or craniotomy. *Pharmacoecon. Open* **1**, 53-63 (2017).

- 2 Barnett, G. H., Voigt, J. D. & Alhuwalia, M. S. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań oceniających zastosowanie laserowej termoterapii śródmózgowej mózgu w porównaniu z kraniotomią w leczeniu guzów o wysokim stopniu złośliwości w obszarach lub w pobliżu obszarów eloquentnych: badanie zakresu resekcji i częstości poważnych powikłań związanych z każdym rodzajem operacji. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* **94**, 164-173 (2016).
- 2 Maier-Hauff, K. et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* **103**, 317-324 (2011).
- 0 Grauer et al. Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients. *J. Neurooncol.* **141**, 83-94 (2019).
- 3 Brown, N. F., Carter, T. J., Ottaviani, D. & Mulholland, P. Harnessing the immune system in glioblastoma. *Br. J. Cancer* **119**, 1171-1181 (2018).
- 2 Meng, Y., Hynynen, K. & Lipsman, N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat. Rev. Neurol.* **17**, 7-22 (2021).
- 3 Bunevicius, A., McDannold, N. J. & Golby, A. J. Strategie zogniskowanych ultradźwięków w terapii guzów mózgu. *Oper. Neurosurg.* **19**, 9-18 (2020).
- 3 Elias, W. J. et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N. Engl. J. Med.* **375**, 730-739 (2016).
- 5 Guthkelch, A. N. et al. Treatment of malignant brain tumors with focused ultrasound hyperthermia and radiation: results of a phase I trial. *J. Neurooncol.* **10**, 271-284 (1991).
- 8 Castano, A. P., Demidova, T. N. & Hamblin, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **1**, 279-293 (2004).
- 3 Castano, A. P., Demidova, T. N. & Hamblin, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two- cellular signaling, cellular metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2**, 1-23 (2005).
- 8 Fingar, V. H. Naczyniowe efekty terapii fotodynamicznej. *J. Clin. Laser Med. Surg.* **14**, 323-328 (1996).
- 9 Li, F. et al. Photodynamic therapy boosts anti-glioma immunity in mice: a dependence on the activities of T cells and complement C3. *J. Cell. Biochem.* **112**, 3035-3043 (2011).
- 0 Bellnier, D. A. et al. Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (Photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg. Med.* **38**, 439-444 (2006).
- 1 Stummer, W. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: randomized, controlled, wielośrodkowe badanie fazy III. *Lancet Oncol.* **7**, 392-401 (2006).
- 2 Eljamel, M. S., Goodman, C. & Moseley, H. ALA and Photofrin® fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre phase III randomised controlled trial. *Lasers Med. Sci.* **23**, 361-367 (2008).
- 3 Schipmann, S. et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J. Neurosurg.* **134**, 426-436 (2020).
- 4 Linde, M. E. Van et al. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J. Neurooncol.* **135**, 183-192 (2017).
- 8 Wang, H.-W. et al. Szerokopasmowe pomiary reflektancji przenikania światła, natlenienia krwi, stężenia hemoglobiny i innych czynników. stężenie leku w ludzkich tkankach wewnątrztrzewnowych przed i po terapii fotodynamicznej. *J. Biomed. Opt.* **10**, 014004 (2005).
- 4 Akimoto, J. et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. *Brain Tumor Pathol.* **36**, 144-151 (2019).
- 7 Vermandel, M. et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed pacjentów z glejakiem: wstępna analiza badania klinicznego INDYGO. *J. Neurooncol.* **152**, 501-514 (2021).
- 8 Jain, R. K. Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies. *J. Natl Cancer Inst.* **81**, 570-576 (1989).
- 9 Jahangiri, A. et al. Convection-enhanced delivery in glioblastoma: a review of preclinical and clinical studies. *J. Neurosurg.* **126**, 191-200 (2017).
- 0 Kunwar, S. et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafle for recurrent glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **12**, 871-881 (2010).
- 5 Jain, R. K. Vascular and interstitial barriers to delivery of therapeutic agents in tumors. *Cancer Metastasis Rev.* **9**, 253-266 (1990).
- 3 Smith, J. H. & Humphrey, J. A. C. Transport śródmózgowy i przeznaczyniowa wymiana płynów podczas infuzji do mózgu i tkanki nowotworowej. *Microvasc. Res.* **73**, 58-73 (2007).
- 3 Gimenez, F. et al. Image-guided convection-enhanced delivery of GDNF protein into monkey putamen. *Neuroimage* **54** (Suppl. 1), 189-195 (2011).
- 8 Astary, G. W., Kantorovich, S., Carney, P. R., Mareci, T. H. & Samtineni, M. Regional convection-enhanced delivery of gadolinium-labeled albumin in the rat hippocampus in vivo. *J. Neurosci. Methods* **187**, 129-137 (2010).
- 5 Sampson, J. H. et al. Colocalization of gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid with high-molecular-weight molecules after intracerebral convection-enhanced delivery in humans. *Neurosurgery* **69**, 668-676 (2011).
- 5 Saito, R. et al. Regresja nawrotowego glioblastoma naciekającego pień mózgu po wzmocnionym konwekcyjnie podaniu chlorowodoru nimustyny: opis przypadku. *J. Neurosurg. Pediatr.* **7**, 522-526 (2011).
- 3 Saito, R. et al. Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. *Neurooncol. Adv.* **2**, vdaa033 (2020).
- 8 Haar, P. J. et al. Modelling convection-enhanced delivery in normal and obdematous brain. *J. Med. Eng. Technol.* **38**, 76-84 (2014).
- 9 White, E. et al. An evaluation of the relationships between catheter design and tissue mechanics in achieving high-flow convection-enhanced delivery. *J. Neurosci. Methods* **199**, 87-97 (2011).
- 0 Westphal, M. et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro. Oncol.* **5**, 79-88 (2003).
- 8 Bregy, A. et al. The role of Gliadel wafle in the treatment of high-grade gliomas. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **13**, 1453-1461 (2013).
- 2 De Bonis, P. et al. Safety and efficacy of Gliadel wafle do leczenia nowo rozpoznanego i nawrotowego glejaka. *Acta Neurochir.* **154**, 1371-1378 (2012).
- 3 Tsai, N. M. et al. The natural compound n-butylenediamine pochodzący z Angelica sinensis hamuje wzrost złośliwych guzów mózgu in vitro i in vivo. *J. Neurochem.* **99**, 1251-1262 (2006).
- 4 Yang, D.-Y. et al. Enhanced antitumor effects of radiotherapy combined local nimustine delivery rendezvousing with oral temozolomide chemotherapy in glioblastoma patients. *J. Cancer Res. Ther.* **14**, 78 (2018).
- 5 Wilson, C. B. Chemotherapy of brain tumors by continuous arterial infusion. *Surgery* **55**, 640-653 (1964).
- 6 D'Amico, R. S. et al. Super selective intra-arterial cerebral infusion of modern chemotherapeutics after blood-brain barrier disruption: where are we now, and where we are going. *J. Neurooncol.* **147**, 261-278 (2020).
- 8 Karmur, B. S. et al. Blood-brain barrier disruption in neuro-oncology: strategies, failures, and challenges to overcome. *Front. Oncol.* **10**, 563840 (2020).
- 8 Boockvar, J. A. et al. Safety and maximum tolerated dose of superselective intraarterial cerebral infusion of bevacizumab after osmotic blood-brain barrier disruption for recurrent malignant glioma: clinical article. *J. Neurosurg.* **114**, 624-632 (2011).
- 8 Galla, N. et al. Apparent diffusion coefficient changes predict survival after intra-arterial bevacizumab treatment in recurrent glioblastoma. *Neuroradiology* **59**, 499-505 (2017).
- 0 Shin, B. J., Burkhardt, J.-K., Riina, H. A. Superselektywna śródtętnicza infuzja mózgowa nowych leków po przerwaniu ciągłości krwi-mózg w leczeniu nawrotowego glejaka wielopostaciowego: seria przypadków technicznych. *Neurosurg. Clin.* **23**, 323-329 (2012).
- 7 Chakraborty, S. et al. Superselektywna śródtętnicza infuzja mózgowa cetuximabu po

- osmotycznym przerwaniu bariery krew/mózg w leczeniu nawracających nowotworów złośliwych. glejak: badanie I fazy. *J. Neurooncol.* **128**, 405-415 (2016).
- 2 Fortin, D., Morin, P. A., Belzile, F., Mathieu, D. & Paré, F. M. Intra-arterial carboplatin as a salvage strategy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* **119**, 397-403 (2014).
- 3 Petr, J. et al. Early and late effects of radiochemotherapy on cerebral blood flow in glioblastoma patients measured with non-invasive perfusion MRI. *Radiother. Oncol.* **118**, 24-28 (2016).
- 4 Svensson, S. F. et al. MR elastography-based tissue stiffness in glioblastomas is associated with reduced cerebral blood flow. Preprint w *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258742> (2021).
- 5 Chow, K. L. et al. Prognostic factors in recurrent glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma treated with selective intra-arterial chemotherapy. *Am. J. Neuroradiol.* **21**, 471-478 (2000).
- 6 Joshi, S. et al. Transient cerebral hypoperfusion assisted intraarterial cationic liposome delivery to brain tissue. *J. Neurooncol.* **118**, 73-82 (2014).
- 7 Riina, H. A. et al. Balonowa superselektywna śródżłowa infuzja bevacizumabu do mózgu w leczeniu glejaka złośliwego pnia mózgu: uwagi techniczne. *Interv. Neuroradiol.* **16**, 71-76 (2010).
- 8 Jackson, C. M., Choi, J. & Lim, M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. *Nat. Immunol.* **20**, 1100-1109 (2019).
- 9 McGranahan, T., Therkelsen, K. E., Ahmad, S. & Nagpal, S. Current state of immunotherapy for treatment of glioblastoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* **20**, 24 (2019).
- 8 Weller, M. & Le Rhun, E. Immunoterapia glioblastoma: quo vadis? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **16**, 405-406 (2019).
- 8 Chiocca, E. A., Nassiri, F., Wang, J., Peruzzi, P. & Zadeh, G. Viral and other therapies for recurrent glioblastoma: is a 24-month durable response unusual? *Neuro. Oncol.* **21**, 14-25 (2019).
- 2 Auffinger, B., Ahmed, A. U. & Leśniak, M. S. Onkolityczna wiroterapia glejaka złośliwego: przełożenie wyników badań laboratoryjnych na praktykę kliniczną. *Front. Oncol.* **3**, 32 (2013).
- 8 Martikainen, M. & Essand, M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma. *Cancers* **11**, 186 (2019).
- 8 Harsh, G. R. et al. Thymidine kinase activation of ganciclovir in recurrent malignant gliomas: a gene- marking and neuropathological study. *J. Neurosurg.* **92**, 804-811 (2000).
- 8 Rainov, N. G. et al. Temozolomide enhances herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir therapy of malignant glioma. *Cancer Gene Ther.* **8**, 662-668 (2001).
- 8 Nestler, U. et al. The combination of adenoviral HSV TK gene therapy and radiation is effective in athymic mouse glioblastoma xenografts without increasing toxic side effects. *J. Neurooncol.* **67**, 177-188 (2004).
- 8 Wheeler, L. A. et al. Phase II multicenter study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy as adjuvant to surgical resection for newly diagnosed malignant glioma. *Neuro. Oncol.* **18**, 1137-1145 (2016).
- 8 Ji, N. et al. Adenovirus-mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase administration improves outcome of recurrent high-grade glioma. *Oncotarget* **7**, 4369-4378 (2016).
- 8 Chiocca, E. A. et al. Regurable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade glioma: results of a phase 1 trial. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaaw5680 (2019).
- 9 Trinchieri, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 133-146 (2003).
- 9 Zhang, L. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* **21**, 2278-2288 (2015).
- 2 Car, B. D., Eng, V. M., Lipman, J. M. & Anderson, T. D. The toxicology of interleukin-12: a review. *Toxicol. Pathol.* **27**, 58-63 (1999).
- 9 Cai, H. et al. Plasma pharmacokinetics of veledimex, a small-molecule activator ligand for a proprietary gene therapy promotor system, in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **6**, 246-257 (2017).
- 9 Ostertag, D. i wsp. Wyeliminowanie guza mózgu i wydłużenie przeżycia dzięki konwersji wewnątrzkomórkowej 5-fluorocytozyny do 5-fluorouracylu przy użyciu nielotnego retrowirusowego wektora replikującego. *Neuro Oncol.* **14**, 145-159 (2012).
- 9 Cloughesy, T. F. et al. Phase 1 trial of vocimagene amiretrorepvec and 5-fluorocytosine for recurrent high-grade glioma. *Sci. Transl. Med.* **8**, 341ra75 (2016).
- 8 Desjardins, A. et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N. Engl. J. Med.* **379**, 150-161 (2018).

- 9 Brown, M. C. et al. Cancer immunotherapy with recombinant poliovirus induces IFN- γ -dominant activation of dendritic cells and tumor antigen-specific CTLs. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaan4220 (2017).
- 8 Lang, F. F. et al. Badanie I fazy DNX-2401 (delta-24-RGD) onkolityczny adenowirus: replikacja i efekty immunoterapeutyczne w nawracającym złośliwym glejaku. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1419-1427 (2018).
- 9 Maher, E. A. et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev.* **15**, 1311-1333 (2001).
- 0 Fueyo, J. et al. Preclinical characterization of the anti-glioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 652-660 (2003).
- 0 Mineta, T., Rabkin, S. D., Yazaki, T., Hunter, W. D. & Martuza, R. L. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 w leczeniu glejaków złośliwych. *Nat. Med.* **1**, 938-943 (1995).
- 2 Markert, J. M. et al. A phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol. Ther.* **22**, 1048-1055 (2014).
- 0 Friedman, G. K. et al. Enhanced sensitivity of patient-derived pediatric high-grade brain tumor xenografts to oncolytic HSV-1 virotherapy correlates with nectin-1 expression. *Sci. Rep.* **8**, 13930 (2018).
- 9 Friedman, G. K. et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1613-1622 (2021).
- 6 Liu, E. K., Yu, S., Sulman, E. P. & Kurz, S. C. Racial and socioeconomic disparities differentially affect overall and cause-specific survival in glioblastoma. *J. Neurooncol.* **149**, 55-64 (2020).
- 6 Rainov, N. G. Ocena kliniczna III fazy terapii genowej kinazą tymidynową i gancykloiwrem wirusa opryszczki zwykłej typu 1 jako adiuwantu do resekcji chirurgicznej i napromienianiem u dorosłych z wcześniej nieleczonym glejakiem wielopostaciowym (glioblastoma multiforme). *Hum. Gene Ther.* **11**, 2389-2401 (2000).
- 0 Kawakami, M., Kawakami, K. & Puri, R. K. Intratumoral administration of interleukin 13 receptor-targeted cytotoxin induces apoptotic cell death in human malignant glioma tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* **1**, 999-1007 (2002).
- 6 Krieg, A. M. Antitumor applications of stimulating Toll-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides. *Curr. Oncol. Rep.* **6**, 88-95 (2004).
- 9 Meng, Y. et al. Expression of TLR9 within human glioblastoma. *J. Neurooncol.* **88**, 19-25 (2008).
- 0 Andaloussi, S. E. L., Mäger, I., Breakefield, X. O. & Wood, M. J. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* **12**, 347-357 (2013).
- 1 Carpentier, A. et al. Intracerebral administration of CpG oligonucleotide for patients with recurrent glioblastoma: a phase II study. *Neuro. Oncol.* **12**, 401-408 (2010).
- 2 Ursu, R. et al. Intracerebral injection of CpG oligonucleotide for patients with de novo glioblastoma-a phase II multicentric, randomised study. *Eur. J. Cancer* **73**, 30-37 (2017).
- 3 Nduom, E. K., Weller, M. & Heimberger, A. B. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **17** (Suppl. 7), vii9-vii14 (2015).
- 4 Mann, J., Ramakrishna, R., Magge, R. & Wernicke, A. G. Advances in radiotherapy for glioblastoma. *Front. Neurol.* **8**, 748 (2018).
- 5 Barbarite, E. et al. The role of brachytherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg. Rev.* **40**, 195-211 (2017).
- 6 Bartek, J. et al. Receipt of brachytherapy is an independent predictor of survival in glioblastoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J. Neurooncol.* **145**, 75-83 (2019).
- 7 Field, K. M. et al. Clinical trial participation and outcome for patients with glioblastoma: multivariate analysis from a comprehensive dataset. *J. Clin. Neurosci.* **20**, 783-789 (2013).
- 8 Skaga, E. et al. Real-world validity of randomized controlled phase III trials in newly diagnosed glioblastoma: to whom do the results of the trials apply? *Neurooncol. Adv.* **3**, vdab008 (2021).
- 9 Schwartz, C. et al. Outcome and toxicity profile of salvage low-dose-rate iodine-125 stereotactic brachytherapy in recurrent high-grade gliomas. *Acta Neurochir.* **157**, 1757-1764 (2015).
- 0 Kickingeder, P. et al. Niskodawkowa brachyterapia stereotaktyczna jodem-125 w leczeniu nieoperacyjnego pierwotnego i nawrotowego glejaka: doświadczenie z jednego ośrodka obejmujące 201 przypadków. *J. Neurooncol.* **120**, 615-623 (2014).
- 2 Phillips, W. T. et al. Rhenium-186 liposomes as convection-enhanced nanoparticle brachytherapy for treatment of glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **14**, 416-425 (2012).
- 2 Pilar, A., Gupta, M., Ghosh Laskar, S. & Laskar, S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicalscience* **11**, 750 (2017).
- 2 Sarria, G. R. et al. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: an international pooled analysis. *Radiother. Oncol.* **142**, 162-167 (2020).
- 2 Aboody, K. S. et al. Neural stem cell-mediated enzyme/prodrug therapy for glioma: preclinical studies. *Sci. Transl. Med.* **5**, 184ra59 (2013).
- 3 Pacioni, S. et al. Human mesenchymal stromal cells inhibit the tumor growth in orthotopic glioblastoma xenografts. *Stem Cell Res. Ther.* **8**, 53 (2017).
- 2 Portnow, J. et al. Neural stem cell-based anticancer gene therapy: a first-in-human study in recurrent high-grade glioma patients. *Clin. Cancer Res.* **23**, 2951-2960 (2017).
- 2 Kim, S. U. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. *Neuropathology* **24**, 159-171 (2004).
- 2 Fares, J. et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: badanie fazy I, w którym po raz pierwszy u ludzi przeprowadzono próbę eskalacji dawki. *Lancet Oncol.* **22**, 1103-1114 (2021).
- 2 Ahmed, A. U. et al. A preclinical evaluation of neural stem cell-based cell carrier for targeted anti-glioma oncolytic virotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 968-977 (2013).
- 0 Salinas, R. D., Durgin, J. S. & O'Rourke, D. M. Potencjał terapii chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) T-komórkowymi ukierunkowanej na glejaka. *CNS Drugs* **34**, 127-145 (2020).
- 3 Brown, C. E. et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2561-2569 (2016).
- 3 Spaeth, E., Klopp, A., Dembinski, J., Andreeff, M. & Marini, F. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Ther.* **15**, 730-738 (2008).
- 3 Choi, S. H. et al. Resekcja guza powoduje rekrutację efektorów T i zwiększa skuteczność terapeutyczną enkapsulowanych komórek macierzystych wykazujących ekspresję IFN γ w glejakach. *Clin. Cancer Res.* **23**, 7047-7058 (2017).
- 3 Alayo, Q. A. et al. Glioblastoma infiltration of both tumor- and virus-antigen specific cytotoxic T cells correlates with experimental virotherapy responses. *Sci. Rep.* **10**, 5095 (2020).
- 3 Neftel, C. et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell* **178**, 835-849.e21 (2019).
- 3 Felsberg, J. et al. Epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) positivity in EGFR-amplified glioblastomas: prognostic role and comparison between primary and recurrent tumors. *Clin. Cancer Res.* **23**, 6846-6855 (2017).
- 3 Chongsathidkiet, P. et al. Sequestration of T cells in bone marrow in the setting of glioblastoma and inne nowotwory wewnątrzczaszkowe. *Nat. Med.* **24**, 1459-1468 (2018).
- 3 Cloughesy, T. F. et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat. Med.* **25**, 477-486 (2019).
- 9 Chen, A. M. et al. Phase I trial of gross total resection, permanent iodine-125 brachytherapy, and hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69**, 825-830 (2007).
- 0 Cabrera, A. R. et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* **6**, 217-225 (2016).
- 3 Puente, P. et al. Injectable hydrogels for localized chemotherapy and radiotherapy in brain tumors.

- J. Pharm. Sci.* **107**, 922-933 (2018).
- 2 Chen, P. Y. et al. Comparing routes of delivery for nanoliposomal irinotecan shows superior anti-tumor activity of local administration in treating intracranial glioblastoma xenografts. *Neuro Oncol.* **15**, 189-197 (2013).
 - 3 Floyd, J. A., Galperin, A. & Ratner, B. D. Drug encapsulated polymeric microspheres for intracranial tumor therapy: a review of the literature. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **91**, 23-37 (2015).
 - 4 Hernán Pérez de la Ossa, D. et al. Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor

- wzrost w mysim modelu ksenografów glioblastoma multiforme. *PLoS ONE* **8**, 2-9 (2013).
- 5 Mehta, N. et al. Bacterial carriers for glioblastoma therapy. *Mol. Ther. Oncolytics* **4**, 1-17 (2017).
 - 6 Cohen, Z. R. et al. Localized RNAi therapeutics of chemoresistant grade IV glioma using hyaluronan- grafted lipid-based nanoparticles. *ACS Nano* **9**, 1581-1591 (2015).
 - 7 Sharabi, S. et al. The application of point source electroporation and chemotherapy for the treatment of glioma: a randomized controlled rat study. *Sci. Rep.* **10**, 2178 (2020).
 - 8 Giuliano, A. R. et al. Participation of minorities in cancer research: the influence of structural, cultural, and linguistic factors. *Ann. Epidemiol.* **10**, S22-S34 (2000).
 - 9 Pitler, K. L. et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* **139**, 1458-1471 (2016).
 - 10 Gorlia, T. et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur. J. Cancer* **48**, 1176-1184 (2012).

Podziękowania

Autorzy dziękują M.E. Haeflichowi za korektę niniejszego manuskryptu pod kątem błędów typograficznych i gramatycznych, kompetentną pomoc w redakcji tekstu ze strony S. McDavitta oraz wnikiwość X. Breakefielda. M.L.D.B. otrzymali wsparcie z grantu NIH NCI R35 CA232103. T.S.v.S. jest wspierany przez granty Bontius Stichting, Nijbakker-Morra Fund, Foundation Vrijvrouwe van Renswoude oraz Bekker-la Bastide Fund. T.S.v.S. i E.A.C. otrzymali wsparcie z grantu NIH P01 CA069246.

Wkład autorów

T.S.v.S. zebrał dane do artykułu. Wszyscy autorzy wnieśli znaczący wkład w dyskusję nad treścią artykułu. T.S.v.S. i M.L.D.B. napisali artykuł. Wszyscy autorzy przejrzieli i/lub zredagowali manuskrypt przed jego złożeniem.

Konkurencyjne interesy

E.A.C. jest obecnie doradcą Advantagene, Alcyone Biosciences, Insightec, DNAtrix, Immunomic Therapeutics, Seneca Therapeutics, GlaxoSmithKline i Voyager Therapeutics oraz posiada udziały w DNAtrix, Immunomic Therapeutics i Seneca Therapeutics; doradzał również Oncorus, Merck, Tocagen, Ziopharm, Stemgen, NanoTx, Ziopharm Oncology, Cerebral Therapeutics, Genenta, Merck, Janssen, Karcinolytic, Shanghai Biotech i Sangamo Therapeutics. Otrzymał wsparcie badawcze od NIH, Departamentu Obrony USA, American Brain Tumor Association, National Brain Tumor Society, Alliance for Cancer Gene Therapy, Neurosurgical Research Education Foundation, Advantagene, NewLink Genetics i Amgen. Jest również uznanym wynalazcą w patentach związanych z onkolitycznym HSV-1 i niekodującym RNA. Pozostali autorzy nie zgłosili żadnych konkurencyjnych interesów.

Informacje dotyczące wzajemnej oceny

Nature Reviews Neurology dziękuje C. Herold-Mende i innym anonimowym recenzentom za ich wkład w ocenę tej pracy.

Nota wydawcy

Springer Nature pozostaje neutralny w odniesieniu do roszczeń sądowych w opublikowanych mapach i afiliacji instytucjonalnych.

Kryteria przeglądu

W grudniu 2020 roku przeszukaliśmy PubMed i Embase pod kątem badań wykorzystujących jakąkolwiek formę terapii miejscowej w leczeniu glejaka. Słowa kluczowe, terminy Mesh i terminy Emtree, w tym "glioblastoma", "glejak", "terapia miejscowa", "terapia zlokalizowana", "convection enhanced delivery", "termoterapia", "brachyterapia", "terapia fotodynamiczna" i ich synonimy zostały połączone w celu utworzenia naszego wyszukiwania. Tytuły i streszczenia zostały sprawdzone pod kątem odpowiednich artykułów i badań. Odnośniki do artykułów zostały sprawdzone pod kątem dodatkowych badań. Artykuły musiały być napisane w języku angielskim i opublikowane w ciągu ostatnich 20 lat. Wykluczono badania przeprowadzone przed wprowadzeniem protokołu Stuppa, chyba że uznano je za istotne dla obecnych badań lub opieki nad pacjentem. Nie uwzględniano również opisów przypadków. Wszyscy autorzy rekomendowali dodatkowe prace. W celu

wyszukania aktualnych badań klinicznych przeszukano stronę ClinicalTrials.gov pod kątem chorób "glioblastoma" i "glejak" oraz wszystkich badań o statusie "jeszcze nie rekrutowane", "rekrutacja", "rekrutacja na zaproszenie", "aktywne, nie rekrutowane" lub "dostępne".

Informacje uzupełniające

Wersja online zawiera materiały uzupełniające dostępne na stronie <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00621-0>.

© Springer Nature Limited 2022