

Поступ у місцевому лікуванні гліоми - боротьба з пухлиною

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

Анотація | Попри поступи у нейрохірургії, хіміотерапії і радіотерапії, гліома є однією з найбільш нечутливих до лікування злоякісних пухлин, а її рецидиви неминучі. Більшість рецидивів з'являється в порожнині, що виникла після хірургічного видалення пухлини або біля неї, зазвичай у місці, на яке припала найбільша доза опромінення. Багато нових терапій зосереджуються на боротьбі з даними локальними рецидивами за допомогою застосування лікування безпосередньо у порожнині, що виникла після вирізання пухлини або біля неї. В даній статті обговорюємо найновіші досягнення у сфері лікування гліоми, концентруючись на найновіших доклінічних і клінічних дослідженнях. Обговорювані методи включають нові інтраопераційні техніки, різні способи лікування порожнини, що виникла після вирізання пухлини, стереотаксичні ін'єкції, безпосередньо у пухлину, а також нові досягнення у сфері конвективної подачі препарату та внутрішньоартерійної хіміотерапії.

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.

⁴Відділення нейрохірургії, Медичний центр Haaglanden, Гаага, Голландія.

✉e-mail: tsvansolinge@gmail.com

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

Гліома є однією з найбільш смертельних злоякісних пухлин нервової системи, попри багаторічні зусилля наукового і медичного середовища, спрямовані на перемогу над цією хворобою. З часу впровадження у 2005 році темозоломід у частини стандартного протоколу лікування Ступпа, небагато нових терапій показало ефективність у лікуванні гліобластоми (REF.1). До запровадження протоколу Ступпа, медіана часу виживаності складала близько 12 місяців, згодом продовжилася до 16 місяців завдяки різним удосконаленням, що впроваджувалися у терапію, в тому числі оптимізація протоколу Ступпа, досягненням в області візуалізації та променевої терапії та повної резекції з підтримкою інтраопераційного картування^{2,3}. Крім того, електромагнітна терапія, в якій мітоз гальмується змінними електричними полями, спричинила продовження загального часу виживаності у пацієнтів з первинною або рецидивуючою гліомою^{4,5}.

Попри те, що дана терапія є багатообіцяючою, довготермінові прогнози для пацієнтів з гліомою залишаються дуже поганими. Відсутність нових методів лікування гліоми не зумовлені відсутністю старань: на даний момент у сервісі ClinicalTrials.gov за терміном "гліома" зареєстровано 1593 дослідження. Стійкість гліоми до лікування широко відома і її можна пояснити кількома характерними рисами цієї пухлини. Гліома є гетерогенною, має велику кількість сигнальних шляхів навіть у самій масі пухлини, що обмежує можливості цілеспрямованих терапій^{6,7}. Мікросередовище пухлини посилює стійкість гліоми до радіотерапії і хіміотерапії, а його низька імуногенність ускладнює викликання сильної імунологічної реакції⁹. Крім того, інфільтрація стовбурових клітин гліоми у глибині мозку виключає ефективне успішне лікування, що полягає виключно у його хірургічному усуненні¹⁰. Більше того, гематоенцефалічний бар'єр не дозволяє багатьом хіміотерапевтичним засобам, що вводяться, досягати необхідної концентрації у мозку, не викликаючи значної негативної дії.

На даний момент знаходження ліків від гліоми залишається віддаленою перспективою, а діяльність зосереджується на відтермінуванні появи рецидивів. Близько 80% рецидивів гліоми виникає всередині або по краях поля опромінення, а рецидиви пов'язуються зі значним скороченням часу виживаності без прогресування хвороби¹¹. Більше того, обсяг резекції є суттєвим чинником, який

впливає на результати лікування: у пацієнтів, яким виконано повну резекцію, час виживаності є значно довшим ніж у пацієнтів, яким виконано часткові резекції¹². У деяких осередках помічено покращення результатів після субтотальної резекції¹³, однак ми потребуємо більшої кількості доказів для підтвердження дії цього методу лікування¹⁴. Усі результати вказують, що порожнина після вирізання пухлини є ключовою зоною запобігання раннім рецидивам пухлини. Більше того, ізолювання головного мозку за допомогою гематоенцефалічного бар'єру дозволяє застосовувати агресивне місцеве лікування з обмеженим ризиком виникнення загальносистемної токсичності.

У даному огляді обговоримо сучасні і майбутні місцеві терапії гліоми, аналізуючи лікування порожнини, яка виникла після вирізання пухлини (рис. 1) та інші прямі методи лікування пухлини (рис. 2). Представимо новітні дослідження, щоб здійснити огляд терапій, які були або ж тестуються на даний момент.

Ключова інформація

Гліома практично завжди рецидивує на місці хірургічного видалення або біля нього, в полі радіотерапії.

Місцева терапія дає виняткову можливість подачі великих доз ліків у ділянку з найбільшою концентрацією клітин гліоми, обмежуючи виникнення загальносистемних побічних наслідків.

У випадку гліоми виконано - і надалі виконуватиметься багато досліджень I і II фази, в яких експериментується з різними формами місцевої терапії, багато з них виявило схильність до продовження часу виживаності без поступу хвороби і загального часу виживаності.

Проведення великих рандомізованих досліджень III фази, які порівнюють місцеві терапії зі стандартними методами лікування було ускладнене з огляду на високу вартість, працездатність і труднощі з набором пацієнтів.

Необхідною є тісна співпраця між клінічними працівниками, дослідниками, фірмами та урядовими установами, щоб полегшити перехід від лабораторних досліджень до клінічних досліджень II фази до рандомізованих досліджень.

Методи інтраопераційного лікування

Протягом багатьох років впроваджено немало інструментів, які допомагають хірургам усувати зміни в мозку. Такі винаходи, як хірургічні мікроскопи, зображення з високою роздільною здатністю, флюоресцентна хірургія та нейронавігація широко застосовуються у нейрохірургії і виходять за межі даного дослідження. В даній частині обговорено нові методи інтраопераційного лікування, які безпосередньо допомагають знищувати тканини пухлини під час операції, порушувати гематоенцефалічний бар'єр і зміцнювати імунологічну реакцію організму після операції.

Місцева термотерапія

Термотерапія базується на здатності тепла індукувати апоптоз та некроз в головному мозку¹⁵. Як у дослідженнях *in vitro*, так і в дослідженнях, які проводилися на тваринах виявлено, що клітини гліоми є особливо вразливими до тепла¹⁶, а даний ефект правдоподібно посилюється у пацієнтів через відносно м'яку неоваскуляризацію та гіпоксію мікросередовища гліом. Окрім безпосереднього апоптозу та некрозу, гіпертермія може робити вразливими клітини гліоми до радіотерапії¹⁸ і хіміотерапії¹⁹, викликаючи імунологічну реакцію²⁰ і зумовлюючи тимчасове переривання безперервності гематоенцефалічного бар'єру¹⁵. На даний момент три методи, а саме: лазер-індуктивна інтерстиціальна термотерапія (laser interstitial thermal therapy, LITT), магнітна гіпертермія і сфокусовані ультразвукові імпульси (focused ultrasound, FUS) - перебувають на різних етапах процесу затвердження їх використання у місцевому лікуванні гліоми.

Лазер-індукована інтерстиціальна термотерапія.

У лазерній інтерстиціальній термотерапії оптоволокну стереотаксично впроваджується у пухлину крізь трепанатий отвір (рис. 1a). Тканина згодом підігрівається лазерним світлом (з довжиною хвилі 1064nm або 980nm залежно від системи)²¹ до температури 42,5-45,5°C протягом кількох хвилин, в той час, коли термометрія MRI моніторить температуру в місці зміни в реальному часі²². Постійний моніторинг є необхідним, оскільки оптичні властивості тканини змінюються, особливо в пухлинах. Така терапія була опрацьована у попередніх 90-х роках і різні дослідження підтвердили її безпеку і ефективність у лікуванні гліоми²². Попри те, що разом із впровадженням інтраопераційної термометрії MRI покращилися безпека і ефективність лікування, досі не проведено рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням лазерної інтерстиціальної термотерапії у лікуванні гліоми. Під час ретроспективного аналізу порівняно 24 пацієнтів, в яких виявлено первісну гліому і які лікувалися за допомогою даної терапії, з контрольною групою, що складалася з учасників тієї ж когорти, підібраних з огляду на стать, вік, величину і локалізацію пухлини, яким було виконано лише біопсію²³ (таб. 1).

Не спостерігалися різниці у тривалості часу виживаності без прогресування хвороби або тривалості загального часу виживаності, але у чотирьох з 24 пацієнтів, які отримували дану терапію, настало тривале погіршення неврологічних симптомів. Подібно серед 54 пацієнтів, які хворіли первинною чи рецидивуючою гліомою і лікувалися даним методом, у 15,5% мали місце серйозні побічні наслідки, такі як набряк мозку, судоми і гідроцефалія, при чому двоє пацієнтів померли протягом 30 днів після процедури, а час їхньої виживаності не збільшився²⁴ (Таблиця 1).

Збалансування ефективності лікування з побічними наслідками є викликом у лазерній термотерапії. Обсяг абляції видається важливим чинником, який визначає ефективність лікування: майже повна абляція корелюється із збільшенням часу виживаності без прогресування хвороби, а також загального часу виживаності в окремих дослідженнях^{23,25} і в літературі²¹. Збільшена агресивність лікування правдоподібно збільшує ризик виникнення побічних наслідків, при чому в одній із статей, які стосуються новодіагностованої гліоми відсоток ускладнень склав аж 33%²⁶. В даний час термотерапія може принести користь пацієнтам з пухлинами, які є неоперабельними через їх розташування або поганий функціональний стан органів, може також корисно впливати на оплачуваність лікування у вибраних групах пацієнтів^{27,28}. Однак, аби оцінити реальну ефективність цієї терапії, можливо у поєднанні з іншими методами лікування, необхідні також добре спроектовані дослідження. В даний час тривають або, власне, були завершені дослідження даної терапії у поєднанні із терапією анти-PD1 (ClinicalTrials.gov NCT03341806 і NCT03277638), радіотерапією (NCT04181684), ломустином (NCT03022578) або протоколом Ступпа (NCT02970448).

Магнітна гіпертермія.

Магнітна гіпертермія це техніка, при якій тепло утворюється шляхом стимуляції магнітних наночастинок всередині пухлини або порожнини, що виникла після вирізання пухлини, за допомогою зовнішнього змінного магнітного поля (рис. 1b, 2a). Повторювані цикли термотерапії можуть застосовуватися без необхідності виконання додаткового хірургічного втручання, а такого типу лікування можна доповнити радіотерапією або хіміотерапією. У проспективному дослідженні II фази оцінювалася можливість застосування магнітної гіпертермії у 59 пацієнтів з рецидивуючою гліомою²⁹. Наночастинок оксиду заліза вводилися у пухлину за допомогою стереотаксичної рами, а шість щотижневих одноденних сеансів термотерапії поєднано зі стереотаксичною радіотерапією із застосуванням сумарної дози 30 Гр (Таблиця 1). Спостерігалось можливе збільшення тривалості часу виживаності, хоча у деяких пацієнтів виникли побічні наслідки, такі як судомні напади під час лікування або погіршення порушень руху після лікування²⁹.

Альтернативний підхід полягає у покритті порожнини, яка виникла після вирізання пухлини, суперпарамагнітними наночастинок оксиду заліза після проведення резекції. У дослідженні I фази у шести пацієнтів з рецидивуючою гліомою, в порожнині, що виникла після усунення пухлини, розміщено пасту, що містила такі частинки³⁰ (Таблиця 1). Учасники дослідження також отримали стереотаксичну радіотерапію 60 Гр. Одразу після шести сеансів лікування не спостерігалось жодних значних побічних ефектів, але через 2-5 місяців у всіх пацієнтів відбулося загострення симптомів пухлини з виразним набряком довкола місця введення наночастинок. В результаті виникла необхідність вживання усіма пацієнтами великих доз кортикостероїдів, а чотирьом з шести довелося робити повторну краніотомію з метою усунення частинок. Операція пом'якшила гострі симптоми, але більшість пацієнтів були вимушені протягом тривалого часу застосовувати кортикостероїди, щоб повністю ліквідувати набряк.

Гістологічний аналіз і проточна цитометрія тканини взятої під час обстеження частинок виявили збільшену інфільтрацію лімфоцитів Т CD8+, лімфоцитів Т CD4+ і макрофагів CD63+ на ділянках, які містять велику кількість наночастинок, що вказує на викликану імунологічну реакцію³⁰.

Як лазерна термотерапія, так і магнітна гіпертермія знаходяться на початковому етапі розвитку. Побічні ефекти виникають часто, можуть бути значними і недостатньо вивчені, а ефективність даних методів лікування не була представлена переконливим способом. Як видається, всередині оболонки, магнітна гіпертермія викликає сильну запальну реакцію, а оскільки гліоми є імунологічно “холодними” пухлинами, то така терапія може покращити імунологічну реакцію і/або ефективність імунологічної терапії³¹.

На даний момент механізми і оптимальні стратегії лікування ще не повністю опрацьовані. Тривають роботи над новим дослідженням І фази, метою якого є визначення оптимальної температури (45°C, 50°C або 55°C) при внутрішньошлуночковому лікуванні рецидивуючої гліоми³⁰.

Сфокусовані ультразвукові імпульси. Сфокусовані ультразвукові імпульси швидко стали новим захоплюючим інструментом у лікуванні багатьох неврологічних хвороб³². У випадку гліоми, дії концентруються на використанні ультразвуків для тимчасового переривання гематоенцефалічного бар'єру, що уможливило більш успішне постачання хімотерапевтичних засобів, які зазвичай володіють слабкою можливістю дифузії з огляду на цей бар'єр³³.

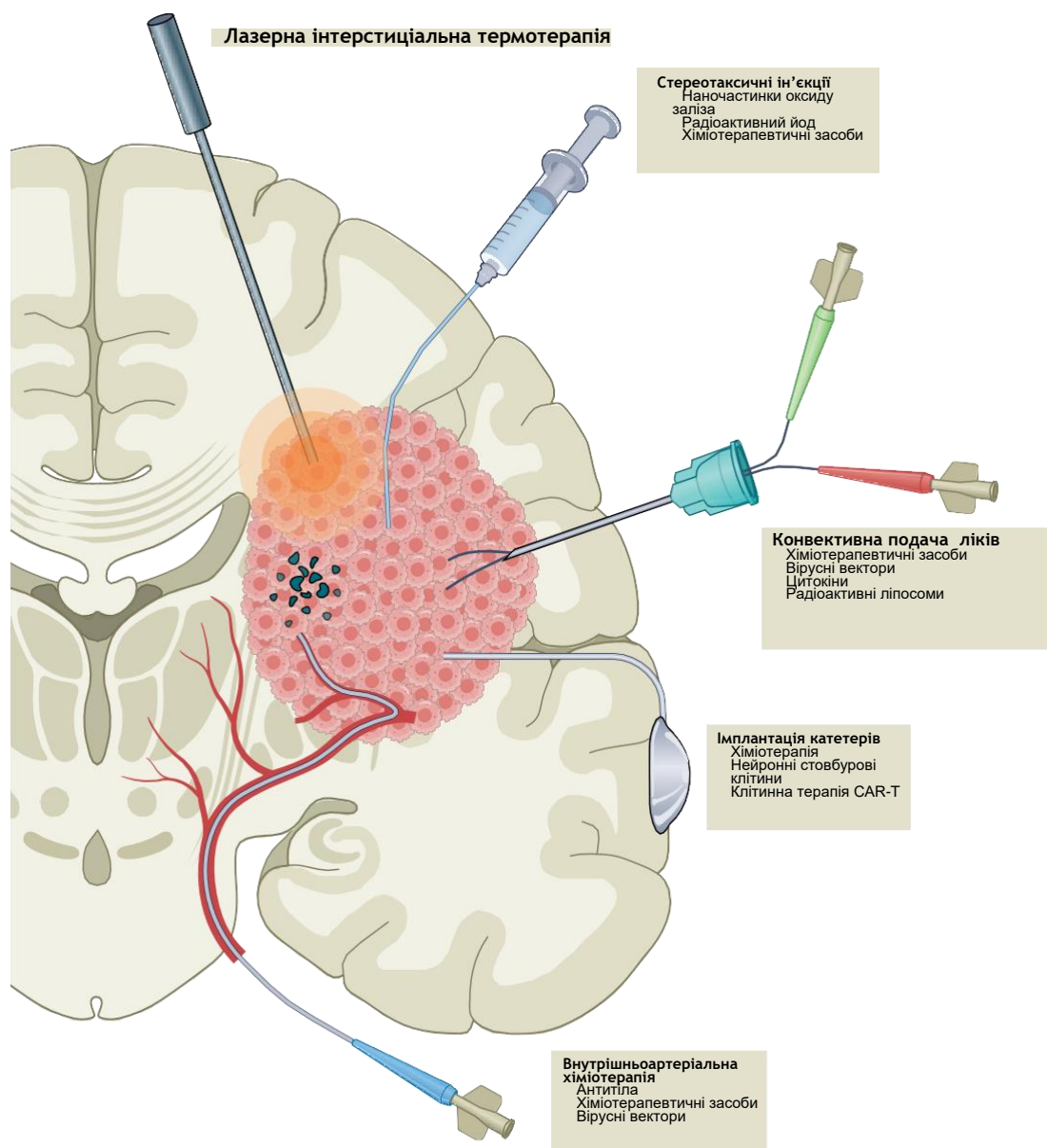


Рис. 1 | Методи місцевого лікування гліоми. У лазерній інтерстиціальній терапії тканина пухлини підігрівається за допомогою лазерного зонду, що викликає знищення тканини і порушення гематоенцефалічного бар'єру, зазвичай під контролем МРТ. Різні сполуки можна стереотаксично вводити безпосередньо у пухлину з допомогою нейронавігації, часто в поєднанні із застосуванням під час операції комп'ютерної томографії або магнітного резонансу. Конвективна подача препарату полягає у постійному введенні різних сполук з використанням градієнта тиску з метою покращення дифузії цих сполук. Можливою є імплантація катетерів-резервуарів Оммая або Rickham-а, що уможливує переривчасте введення сполук протягом довгого часу. Катетери можуть розташовуватися у порожнині пухлини, у порожнині, що виникла після вирізання пухлини або в шлуночках головного мозку. У випадку внутрішньоартеріальної хімотерапії, катетери можна розташовувати безпосередньо в аферентних артеріях, що уможливує локальну подачу великих доз препаратів. Дана техніка може поєднуватися з перериванням цілісності гематоенцефалічного бар'єру. CAR, химерний антигенний рецептор.

Огляд

Ультразвук також може бути застосований для термоабляції та затвердженій Агенцією продуктів харчування і ліків у прикладній таламотомії у пацієнтів з есенціальним тремором³⁴. Досі лише в одному експериментальному дослідженні опублікованому у 1991 році, досліджено застосування ультразвукових імпульсів у лікуванні гліоми³⁵. У цьому дослідженні оцінювалося застосування і оптимальні налаштування одноелементного конвертера, який розташовано всередині пухлини за допомогою краніотомії у 15 пацієнтів з гліомою. Застосовані у даному дослідженні методи віддавна є застарілими, а його результати не становлять істотної інформації для осіб, які займаються сучасним лікуванням гліоми.

Однак сучасні досягнення у техніці лікування із застосуванням ультразвуку, у тому числі значно більша еластичність і точність, можуть відкрити нові можливості у лікуванні гліоми. У дослідженнях, що тривають (наприклад, NCT03712293 і NCT03551249) оцінюється, чи переривання безперервності гемоенцефалічного бар'єру за допомогою ультразвуку може покращити ефективність загальносистемної терапії. Одне із досліджень має на меті дослідження можливості поєднання цієї терапії із сенсibilізацією за допомогою 5-амінолевулінової кислоти (5ALA; NCT04845919), а інше - аналіз можливості використання цього методу лікування разом із радіотерапією (NCT04988750) (таблиця 1).

Фотодинамічна терапія

У фотодинамічній терапії використовуються фотосенсibilізуючі засоби, які після активації за допомогою світла з визначеною довжиною хвилі утворюють реактивні форми кисню³⁶ (рис. 1b). Реактивні форми кисню взаємодіють з ДНК, білками, ліпідами та іншими мікрочастинками, порушуючи багато шляхів клітинного сигналізування, в тому числі викликаючи значне пошкодження ДНК, що призводить до апоптозу клітини³⁷. Більше того, пошкоджуються клітини ендотелію судин, що призводить до локального тромбозу, звуження кровоносних судин і врешті до знищення мікроциркуляції³⁸. Разом дані ефекти зумовлюють також сильну антигліомну імунологічну реакцію, про що свідчить моделювання на мишах³⁹.

Два фотосенсibilізуючі засоби нещодавно досліджувалися у лікуванні гліоми: Photofrin, дозволений Агенцією продуктів харчування і ліків у лікуванні раку стравоходу⁴⁰, а також 5-ALA, допущений з метою візуалізації клітин гліоми під час операції⁴¹.

Поки що опубліковано результати дослідження III фази із застосуванням препарату Photofrin у лікуванні гліоми⁴². У пацієнтів, які отримували п'ять щоденних сесій фотодинамічної терапії за допомогою лазеру введеного в порожнину після вирізання пухлини, підтверджено збільшення тривалості часу виживаності у порівнянні з пацієнтами щодо яких дана терапія не застосовувалася (таб. 1). Основним чинником, який викликає сумніви є факт, що пацієнтам, які піддавалися даній терапії, також виконано резекцію з використанням флуоресцентної діагностики, що само собою веде до отримання кращих результатів⁴¹. Лише 15% пацієнтів в обох групах отримали темозоломід, що обмежує можливість узагальнення результатів.

У дослідженні I фази проаналізовано дію інтраопераційної фотодинамічної терапії з використанням 5-ALA у 20 пацієнтів з рецидивуючою гліомою⁴³ (Таблиця 1). Після резекції здійсненої з використанням 5-ALA, у порожнину, яка утворилася після вирізання пухлини, введено від одного до чотирьох циліндричних лазерних дифузорів. Згодом проведено фотодинамічну терапію при загальній анестезії, що тривало близько 60 хвилин. Післяопераційне дослідження МРТ після введення контрасту виявило цитотоксичний набряк вздовж порожнини, що утворилася після вирізання пухлини, у деяких пацієнтів, який проте зменшився або ж зник через 4-5 місяців. Медіана часу виживаності без прогресування хвороби склала 6 місяців, а отже порівняно як при застосуванні стандартної терапії лікування рецидивуючої гліоми⁴⁴.

Одним з основних обмежень цієї терапії є факт, що світло лазеру має досягнути клітин, що містять сенсibilізуючі чинники. У випадку широко розповсюджених лазерів, що використовуються з довжиною хвилі 630-690 нм, ступінь проникання у більшість тканин рідко перевищує 5 мм⁴⁵.

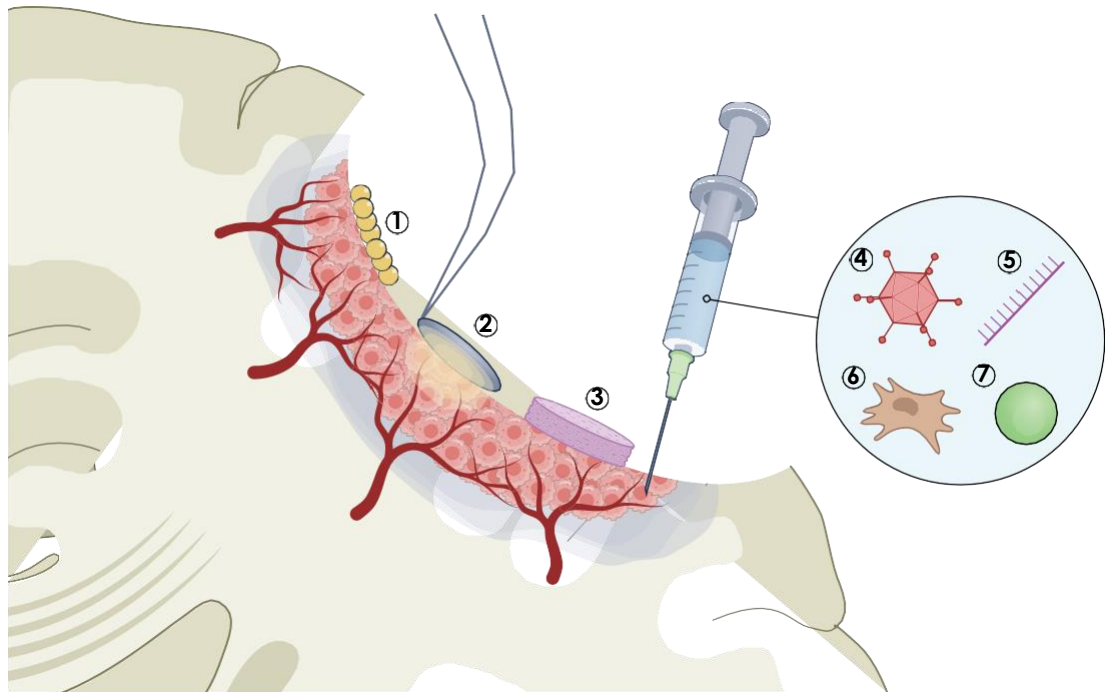


Рис. 2 | Процедури на місці вирізання пухлини в пацієнтів з гліомою. Введення наночастинок оксиду заліза (1) дозволяє застосування магнітної гіпертермії. У фотодинамічній терапії (2) у порожнину, що виникла після вирізання пухлини, вводяться фотосенсibilізуючі засоби, які активуються світлом з визначеною довжиною хвилі з метою формування реактивних форм кисню. Імплантація пластинок (3) призначених для хіміотерапії. Введення вірусних векторів (4), олігодезоксинуклеотидів, які стимулюють імунну систему (5), модифікованих нейрональних стовбурових клітин (6) або Т лімфоцитів з химерним антигенним рецептором (CAR) (7) у стінку порожнини після вирізання пухлини.

Таблиця 1 | Клінічні дослідження гліоми з високим ступенем злоякісності: методи інтраопераційного лікування

Дослідження	Лікування	Тип дослідження	Когорта пацієнтів	Результати	Небажані наслідки (кількість пацієнтів)
Місцева термотерапія					
Kamath та ін. (2019) ⁴⁴	Лазеротерапія, після якої відбувається стандартна хіміотерапія	Ретроспективне когортне дослідження	Glejak pierwotny lub nawrotowy (n=54)	Медіана часу виживаності, 11,5 місяця; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 6,6 місяця	Набряк мозку (3), напад судом (3), гідроцефалія (1), післяопераційне зараження, яке призвело до смерті (1)
Mohammadi та ін. (2019) ²³	Лазеротерапія після стандартної хіміотерапії vs лише хіміотерапія	Ретроспективне пристосоване когортне дослідження	Glejak pierwotny (n=48)	Медіана часу виживаності, 14,4 місяця в групі LITT vs 15,8 місяця в контрольній групі; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 4,3 vs 5,9 місяця.	Транзиторне погіршення неврологічного дефіциту (6), тривалий дефіцит (2)
Maier-Hauff та ін. (2011) ²⁹	Стереотаксичне введення магнітних кульок + радіотерапія 30 Гр	Фаза II	Glejak pierwotny (n=7) lub nawrotowy (n=59)	Медіана часу виживаності, 13 місяців; медіана PFS, 8 місяців	Напади судом (15), транзиторне погіршення неврологічного дефіциту (14)
Grauer та ін. (2019) ⁴⁵	Внутрішньошлуночкові частинки суперпарамагнітного оксиду заліза + радіотерапія 60 Гр	Фаза I	Glejak nawrotowy (n=6)	Медіана часу виживаності, 8,3 місяця; медіана PFS, 6,25 місяця	Запалення і набряк, які вимагають лікування (6), усунення частинок за рахунок ефекту маси(4)
Фотодинамічна терапія					
Schipmann та ін. (2020) ⁴⁶	Періопераційна фотодинамічна терапія порожнини, що виникла після видалення пухлини у пацієнтів, які лікуються 5-амінолевуліновою кислотою	Фаза I	Рецидивуюча гліома з високим ступенем злоякісності (n=20)	Медіану часу виживаності було досягнуто, 75% пацієнтів живі після 6 місяців; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 6,0 місяця; 75% пухлин рецидивувало у місці застосування фотодинамічної терапії	Зараження місця хірургічного втручання (1)
Eljamel та ін. (2008) ⁴⁷	Резекція із застосуванням флуоресценції, а опісля п'ять сесій фотодинамічної терапії + радіотерапія vs резекція без флуоресценції + радіотерапія	Фаза III	Первинна гліома (n=27)	Медіана часу виживаності, 12,2 місяця в групі, що проходить фотодинамічну терапію vs 5,6 місяця у контрольній групі; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 8,6 vs 4,8 місяця.	Тромбоз глибоких вен (3)

LITT, лазер-індукована інтерстиціальна термічна терапія;

Ефекти фотодинамічної терапії можуть сягати дещо далі, при чому МРТ показує середній ступінь проникнення на рівні 9,1 мм (реф. 43), а посмертне гістологічне дослідження вказує на 12,7 мм (реф. 46). Однак глибше розташовані клітини залишаються повністю недоторканими. Що більше, в одному з досліджень показано, що 75% рецидивів пухлини мали місце на ділянці, яка піддавалася фотодинамічній терапії⁴³, це викликає сумніви щодо довготривалих ефектів лікування навіть у самій порожнині, яка утворилася після видалення пухлини. Тим не менше, беручи до уваги клінічну доступність 5-ALA та низький рівень ризику, пов'язаного з цією терапією, видаються обґрунтованими подальші дослідження можливостей її застосування у лікуванні гліоми⁴⁷. Початкові дані з дослідження I фази INDYGO виявили безпеку і можливість застосування фотодинамічної терапії на основі 5-ALA у лікуванні первинної гліоми⁴⁷. Два інші дослідження представляють наступні дані на тему стереотаксичної фотодинамічної терапії у лікуванні первинної (NCT03897491) і рецидивуючої (NCT04469699) гліоми (доповнююча таблиця 1).

Місцеве застосування хіміотерапії

Конвективна подача ліків

Конвективна подача ліків (рис. 1с) є скоріш методом подачі ліків ніж самою терапією. Сполуки, що вводяться безпосередньо у паренхіму головного мозку або пухлину зазвичай слабо розповсюджуються;

наприклад дистрибуція імуноглобуліну 1 мм від місця введення у мозку може тривати до 3 днів⁴⁸. Конвективна подача ліків створює додатний градієнт тиску і може виконуватися протягом довшого часу. Такий підхід покращує просторове розміщення, а для лікування подібної ділянки необхідні нижчі концентрації сполуки. Внутрішньоартеріальна хіміотерапія здійснюється незалежно від молекулярної маси чи здатності поширюватися даного агента⁴⁹.

Попри те, що конвективна подача ліків мала успіх в лабораторних умовах, перенесення її на клінічні дослідження виявилось важким та показало кілька проблем, які слід розв'язати аби могли краще використати дану терапію у пацієнтів⁴⁹. Точне встановлення канюлі є викликом, при чому в одному з великих досліджень (PRECISE, детально розглянутого нижче) визначено, що менш ніж 70% канюль розміщено згідно із положеннями протоколу⁵⁰. Аналіз post hoc виявив, що правильне розміщення катетера корелювало з продовженням часу виживаності. Попри те, що нейрохірурги, які брали участь у цьому дослідженні пройшли навчання, а керівний комітет моніторив встановлення катетерів, крива навчання була крутою. Найкраще було б, якби дослідження виконувалися виключно в осередках з відповідним досвідом у цій сфері.

Іншим важливим чинником є розповсюдження введених ліків всередині пухлини. Гліома має гетерогенну природу, з різними ступенями некрозу, ангиогенезу і метаболізму навіть всередині тієї самої пухлини, що

зумовлює різноманітність взаємодій очищення^{51,52}. Опрацьовуються методи моніторингу вливання та візуалізації розповсюдження препарату всередині пухлини і поза нею. Сполуки на базі гадоліну тестувалися на моделях з використанням тварин^{53,54}, а різні описи випадків^{55,56} вказують, що даний підхід є можливим для реалізації та безпечним. У дослідженні I фази, яке стосується градації дози німустину гідрохлориду (ACNU) здійснювалася подача 1 мМ гадолеїнової тетраазаціклодекантетраоцтової кислоти (GdDOTA) за допомогою внутрішньоартеріальної хіміотерапії пацієнтам з рецидивуючою дифузною гліомою парадонту або рецидивуючою гліомою локалізованою у стовбурі головного мозку⁵⁷ (таб. 2). Обсяг інфузії тісно корелюється зі сигналом МРТ, проте припинив зростати після кількох годин попри постійну подачу GdDOTA. Автори підтвердили, що ретенція GdDOTA після місцевої інфузії була недостатньою, що ускладнювало ретельний моніторинг. Результати лікування були різними, при чому у чотирьох з шести пацієнтів, які отримали найвищі дози ACNU, підтверджено зменшення об'єму пухлини, а в одного - повну ремісію. Перехідне погіршення симптомів відбулося у 11 з 16 пацієнтів і зберігалося у трьох з них.

Таблиця 2 | Клінічні дослідження гліоми з високим ступенем злоякісності: місцеве застосування хіміотерапевтичних засобів

Дослідження	Лікування	Тип дослідження	Когорта пацієнтів	Результати	Небажані наслідки (кількість пацієнтів)
Внутрішньоартеріальна терапія					
Saito та ін. (2020) ⁵⁷	Разова доза ACNU, яку вводять внутрішньовенно	Фаза I, Збільшення дози	Дифузна ідіопатична гліома або рецидивуюча гліома стовбуру головного мозку (n=16)	Зменшення обсягу пухлини у чотирьох з шести пацієнтів після введення найвищої дози	Транзиторне погіршення неврологічного дефіциту (11)
Імплантаційні та ін'єкційні методи					
Westphal та ін. (2003) ⁶⁰	Імплантація біорозкладальних капсул з кармустину або плацебо, а згодом радіотерапія	Фаза III	Первинна гліома з високим ступенем злоякісності або метастази (n=240)	Медіана часу виживаності (лише гліома), 13,5 місяця в групі з кармустином vs. 11,4 місяця в контрольній групі; медіана часу виживаності без прогресування хвороби (лише гліома), 5,9 місяця в обох групах	Підвищена частота внутрішньочерепної та спинномозкової гіпертензії, витоки рідин
De Bonis та ін. (2012) ⁶²	Кармустинові капсули в резекційній порожнині + темозоломід і радіотерапія vs темозоломід + лише радіотерапія	Ретроспективний аналіз	Первинна або рецидивуюча гліома (n=165)	Медіана OS (первинна гліома), 14 місяців в групі кармустину vs 11 місяців у контрольній групі; медіана час виживаності (рецидивуюча гліома), 8 місяців vs 9 місяців.	Збільшена кількість побічних наслідків у пацієнтів, які отримали вісім капсул
Yang та ін. (2018) ⁶⁴	ACNU до порожнини після вирізання пухлини через катетер-резервуар Оммая з транзитним порушенням гематоенцефалічного бар'єру vs стандартна хіміотерапія	Фаза II	Первинна гліома (n=71)	Медіана часу виживаності, 18,5 місяця в групі ACNU vs 16,0 місяці у контрольній групі; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 8,8 vs. 7,0 місяців.	Відсутність збільшення частоти виникнення побічних наслідків
Внутрішньоартеріальна подача					
Boockvar та ін. (2011) ⁶⁸	Разова доза бевацизумабу, що вводиться внутрішньовенно з осмотичним порушенням гематоенцефалічного бар'єру	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=30)	Радіографічне зменшення величини пухлини у більшості пацієнтів, найбільш виразно у пацієнтів, які раніше не отримували бевацизумаб bevacizumab (зменшення посилення пухлини в дослідженні MPT, 34,7% vs 15,2% у групі, що попередньо лікувалися)	Напади судом (2), періопераційний розрив правої передньої мозкової артерії, що спричиняє субарахноїдальну кровотечу та лівий геміпарез (1)
Chakraborty та ін. (2016) ⁷¹	Разова доза цетуксимабу, що вводиться внутрішньовенно з осмотичним порушенням гематоенцефалічного бар'єру	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=15)	Добре толеровані до 250 мг/м2	Анафілаксія (1), напад судом (1), набряк головного мозку з нападами судом (1)
Fortin та ін. (2014) ⁷²	Повторне внутрішньокісткове введення карбоплатину кожні 4 тижні	Фаза II	Рецидивуюча гліома (n=51)	3 загальні реакції, 22 часткових реакції, 14 стабільних випадків хвороби	Транзиторне пошкодження сонної артерії, судом (3)

ACNU, німустину гідрохлорид.

Оскільки гліоми є дуже проникаючими, то мають не лише глибоко проникати в тканину, але також відрізнати злоякісну тканину від здорової, щоб не викликати серйозні побічні дії. Тому у багатьох дослідженнях аналізується конвективна подача сполук спрямованих на пухлини, таких як цитокіни, віруси, генна терапія і антитіла. Нижче обговорено такі підходи більш детально.

Поступ у сфері конвективної подачі препарату є постійним, при чому вдосконалюються будова канюль, плани лікування і моделювання оптимальної подачі ліків^{49,58,59}. Проведено кілька досліджень I фази, що мали на меті дослідження і вдосконалення цієї терапії - в тому числі методів з використанням візуалізації - для введення таких засобів, як ліпосоми з іринотеканом (NCT03086616 і NCT02022644) і MTX110 (NCT03566199) в осіб з дифузною гліомою стовбуру головного мозку або мультиформною гліобластою, які були недавно завершені або ж триває набір пацієнтів для дослідження (таблиця 2), а на дані ще чекаємо.

Методи імплантації та ін'єкції

Напрацьовані біорозкладальні капсули кармустину, які дозволяють вводити великі дози хіміотерапевтичних засобів безпосередньо у порожнину, що виникла після вирізання пухлини (рис. 2с). В одному з рандомізованих контрольних досліджень пацієнтів з первісною гліомою, які пережили операцію та радіотерапію, стверджено, що дані капсули збільшили медіану часу виживаності 11,4 місяця до 13,5 місяця⁶⁰ (таб. 2). Діагноз ставився лише після імплантації

капсули, тому у дослідження також включено пацієнтів з іншими видами пухлин, такими як олігодендрогліома та з метастазами у головний мозок. Однак результати щодо пацієнтів з гліомою не були настільки переконливі, щоб зробити остаточні висновки.

Метааналіз даних зібраних після запровадження протоколу Ступпа виявив, що кармустин приносить обмежену додаткову користь у частині часу виживаності і незначно збільшує ризик виникнення побічних дій у хворих, які отримують темозоломід⁶¹ (Таблиця 2). Варто зауважити, що в одному великому аналітичному дослідженні, в якому порівнюється застосування капсул з кармустином разом із протоколом Ступпа з самим протоколом Ступпа в 165 пацієнтів з первинною або рецидивуючою гліомою, імплантація восьми капсул з кармустином (27 пацієнтів) - але не сім чи менше капсул (20 пацієнтів) - пов'язувалося із збільшенням ризику виникнення побічних дій⁶². У цьому дослідженні виявлено тенденцію, що час виживаності збільшився у пацієнтів з первинною гліомою, які отримували капсули, але результати ще не були підтверджені, щоб могли зробити остаточні висновки. Тим не менше дані результати вказують на можливість віднаходження оптимальної дози кармустину у вигляді пластин-капсул у поєднанні з протоколом Ступпа, із збереженням прийнятної рівня токсичності. В одному із досліджень (NCT03234595) на даний час очікується введення родаваніє *n*-бутилоїденофталіду допомогою капсул. Дані дослідження виявилися багатообіцяючими в попередніх клінічних моделях⁶³ щодо пацієнтів з рецидивуючою гліомою (доповнююча

таблиця 2).

Встановлення катетера-резервуару Оммая або Rickham-а у порожнині після вирізання пухлини або шлуночках головного мозку уможливило подачу великих доз хіміотерапії протягом довгого часу (рис. 1d). Катетер імплантується під шкіру завдяки чому до нього є доступ протягом довгого часу, що забезпечує пацієнту і лікарю більшу еластичність під час лікування. В одному із досліджень 71 пацієнтові з гліомою здійснювалася подача ACNU у порожнину після вирізання пухлини через резервуар Оммая під час лікування темозоломідом і із застосуванням радіотерапії⁶⁴ (Таблиця 2). Кожна ін'єкція поєднувалася з тимчасовим перериванням безперервності гематоенцефалічного бар'єру за допомогою манітолу та дексаметазону. Не відмічено серйозних побічних наслідків, однак продовження тривалості часу виживаності (медіана 18,5 місяця у порівнянні з 16,0 місяцями у випадку стандартної терапії) і часу виживаності без прогресування хвороби (8,8 місяця у порівнянні з 7,0 місяцями) було мінімальне⁶⁴. Крім того, кілька чинників обмежувало можливість інтерпретації результатів: дослідження не було рандомізоване, оскільки пацієнти мали право вибору лікування і мусили могли дозволити собі додаткове лікування; візуальні дані не були доступні; а група, що отримувала ACNU також одержувала манітол і дексаметазон з метою переривання гематоенцефалічного бар'єру. Більш детальне дослідження з рандомізацією могло б пролити більше світла на ефективність цього підходу.

Капсули і резервуари уможливають довготривалу подачу сполук. В актуальній літературі критично оцінюються капсули з кармустином для імплантації з точки зору можливостей покращення ефективності і безпеки даної терапії⁶¹. Конвективна подача ліків видається більш ефективною у дифузії сполук безпосередньо у тканини пухлини, але є також більш інвазивною. Імплантовані катетери можуть виконувати визначені функції у лікуванні порожнини після вирізання пухлини або подачі ліків до шлуночків головного мозку протягом тривалого часу, але для них ще не знайдено визначеного застосування у лікуванні гліоми.

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія

Внутрішньоартеріальне введення хіміотерапевтичних засобів (рис. 1e) розглядалося як багатообіцяючий метод лікування у початковому періоді розвитку гліоми, коли було доступно небагато інших методів⁶⁵. Разом з появою темозоломїду, радіотерапії і покращеної нейрохірургічної техніки зацікавлення введенням хіміотерапевтичних засобів зменшилося наприкінці 90-х років у зв'язку із побоюваннями пов'язаними з нейротоксичністю та іншими небажаними наслідками. Однак сучасні покращення у сфері ангіографії призвели до повторного зростання зацікавлення даним методом, що у 2020 р. описано в роботі D'Amico та ін.⁶⁶ В даній частині коротко обговоримо найбільш значущі досягнення.

Високі дози терапевтичних ліків можна вводити внутрішньоартеріально безпосередньо до місця розташування пухлини за допомогою катетерів. Зазвичай ця техніка поєднується з перехідним перериванням гематоенцефалічного бар'єру, щоб максимізувати проникання сполуки крізь цей бар'єр. Бар'єр можна порушити за допомогою препарату маніпол, або за допомогою використання ультразвукових імпульсів⁶⁷. Деталі, які стосуються порушення безперервності гематоенцефалічного бар'єру не є предметом даного дослідження і їх можна знайти в інших статтях⁶⁷. У кількох дослідженнях І фази протестовано внутрішньоартеріальну подачу бевацизумабу потерпаючим від гліоми і представлено прийнятний профіль безпеки і змінну реакцію на лікування⁶⁸⁻⁷⁰ (таб. 2). На даний момент проводяться різні дослідження І і ІІ фази щодо первинної і рецидивуючої гліоми (наприклад NCT01269853, NCT02285959 і NCT01811498), але не плануються дослідження ІІІ фази (доповнююча таблиця 2). Здійснюються також дослідження внутрішньоартеріального введення цетуксимабу, інгібітора рецептора епідермального фактору росту (NCT02800486 і NCT02861898), після того як в дослідженні І фази виявлено, що введення даного препарату добре толерується, навіть у високих дозах⁷¹ (таб. 2). Стосовно хіміотерапевтичних засобів видається, що внутрішньоартеральне

введення карбоплатину без переривання гематоенцефалічного бар'єру є безпечним для осіб з рецидивуючою гліомою, при чому помічено незначний гематологічний побічний ефект і відсутність неврологічних ускладнень⁷². У дослідженні брало участь 51 пацієнт, а в 25 отримано загальну або часткову реакцію. На даний момент триває дослідження ІІ фази (NCT03672721) (доповнююча таблиця 2).

В цілому, селективна внутрішньоартеріальна терапія у поєднанні з порушенням безперервності гематоенцефалічного бар'єру є багатообіцяючою, і як рятувальна терапія в неоперабельних пацієнтів, так і в поєднання зі стандартами лікування, які застосовуються на даний момент. Досвід, отриманий під час застосування інших методів внутрішньоартеріального лікування мозку, таких як спіраль і тромбоектомія, збільшило доступність і безпеку таких технік, а багато хімічних сполук можна використати для досліджень. Вибір препарату для лікування є важливим, а такі чинники як місцева і системна токсичність, легкість вбирання при першому введенні і тканинна ретенція слід ретельно проаналізувати⁶⁶. Крім того, гідродинамічні чинники варіюють залежно від пухлини, що може впливати на ефективність сполук⁷³⁻⁷⁵. Вважається, що пухлини з низьким рівнем кровопостачання краще реагують на внутрішньоартеріальну хіміотерапію⁷⁵, тому опрацьовуються техніки, що дозволяють перехідне зменшення або затримку кровопостачання під час подачі ліків^{76,77}. У цій сфері були б корисними стандартизовані методи і протоколи лікування, що б уможливило порівняння різних сполук і дозування. Терміново очікуються рандомізовані дослідження ІІІ фази, які дозволять дослідити потенціал внутрішньоартеріальної подачі лікарських засобів у лікуванні гліоми.

Місцева імунотерапія

Імунотерапія є одним з найчастіше досліджуваних нових способів лікування гліоми. Низька імуногенність гліоми у поєднанні з імуносупресивним мікросередовищем пухлини дозволить йому уникнути протипухлинної імунологічної реакції^{8,9,78}. *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}. У зв'язку з цим опрацьовано багато нових системних і місцевих терапій, щоб зміцнити імунну систему та успішно скерувати її проти гліоми. В різноманітних оглядах широко обговорено імунотерапію гліоми^{79,80}; в даному місці зосередьмося на методах місцевого лікування, які виявилися цікавими у клінічних дослідженнях.

Вірусна терапія

Вірусна терапія може бути по-різному застосована у боротьбі з гліомою. У випадку генної терапії віруси не здатні до реплікації можуть слугувати носієм трансгену і зробити так, щоб клітина пухлини почала продукувати терапевтичну сполуку. У свою чергу, онколітичні віруси часто здатні до реплікації і мають завдання вибірково викликати цитотоксичність у злоякісних клітинах⁸¹. Обидва ці підходи мають на меті викликання імунологічної реакції, і тим самим стимулювати протипухлинний опір⁸². Місцеве введення вірусів збільшує ефективність і обмежує загальносистемне розповсюдження вірусного заряду. Багато вірусних терапій застосовувалося у пацієнтів з гліомою і були широко обговорені в інших публікаціях^{81,83}. На даний момент обговорюємо застосовані місцево вірусні терапії, які були протестовані в клінічних дослідженнях з початку ери темозоломїду.

Генна терапія

У лікуванні гліоми розвивається кілька вірусних генних терапій. Одним з найбільш досліджених вірусів є аденовірусний вектор, що здатний до реплікації, відомий як AdvHSVtk, який переносить ген тимідинкінази вірусу herpes simplex типу 1 (HSV1)⁸⁴. Коли згодом вводяться проліки у вигляді противірусного препарату, такого як ганцикловір, тимідинкіназа фосфоризує дані проліки, спричиняючи їх зв'язування з ДНК під час усунення пошкоджень подвійної спіралі (рис. 3). Даний процес порушує мітоз і механізми відновлення ДНК, призводячи до апоптозу і некрозу клітин, а також збільшує вразливість до хіміотерапії^{85,86}.

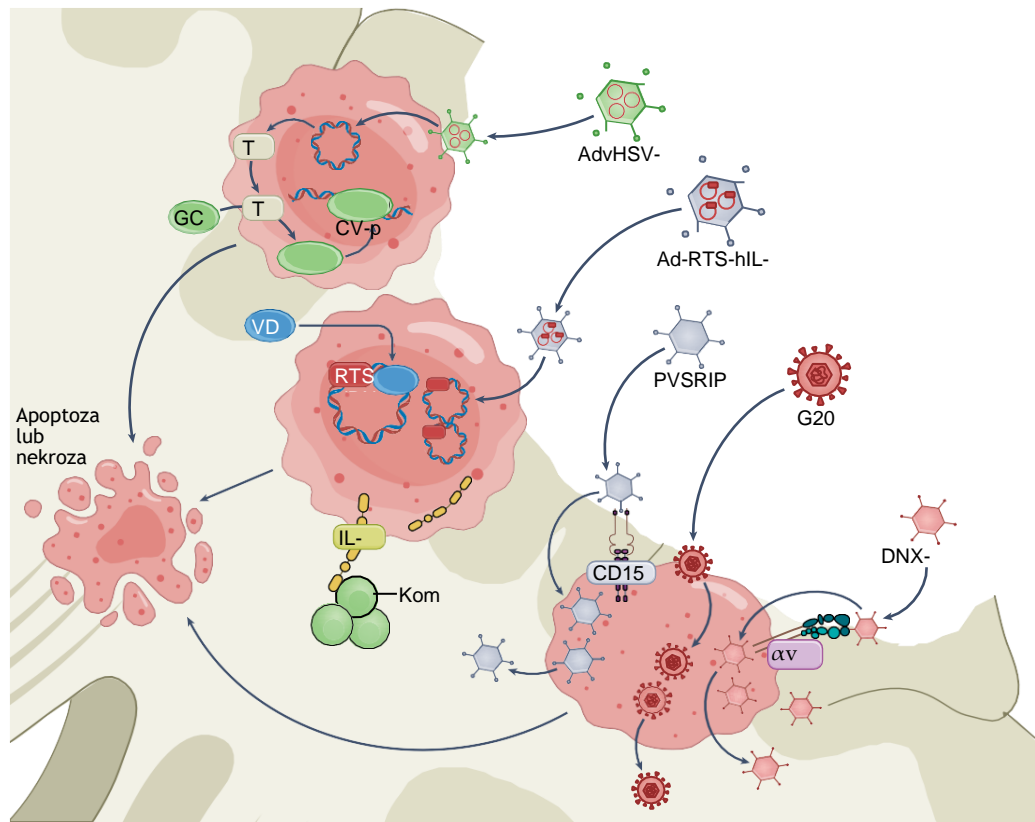


Рис. 3 | Механізми дії місцевих вірусних терапій, які застосовуються у лікуванні гліоми. AdvHSV-tk є нездатним до реплікації аденовірусним вектором, який переносить тимідинкіназу (ТК) вірусу звичайного герпесу типу 1 (HSV-1). Трансген вводиться у клітину, що викликає продукування ТК. ТК фосфорилує ганцикловір, який вводиться системно (GCV), продукуючи GCV-p, який порушує відновлення та реплікацію ДНК, остаточно призводячи до апоптозу або некрозу клітин пухлини. Ad-RTS-hIL-12 це не здатний до реплікації аденовірусний вектор, що кодує IL-12 людини, якому передувало застосування терапевтичної системи RheoSwitch (RTS). Конструкція ДНК вводиться у клітину, але може бути транскрибована лише в присутності weledimex-y (VDX). Коли VDX вводиться системно, продукується IL-12. IL-12 активує Т-клітини і формує протипухлинне середовище. PVSRIPO є здатною до реплікації, онколітичною химерою поліо-риновірусу. PVSRIPO проникає до клітини через CD155, що підлягає експресії у випадку більшості гліом. Згодом вірус реплікується у клітині пухлини, що веде до апоптозу і розповсюдження вірусу. G207 є здатним до реплікації, онколітичним вірусом HSV-1, який був спроектований для реплікації в клітинах пухлини, спричиняючи апоптоз і розповсюдження вірусу. DNX-2401 є здатним до реплікації аденовірусом. Вірус проникає до клітини через інтегрини $\alpha v\beta 3$ і $\alpha v\beta 5$, які присутні в стовбурових клітинах гліоми, і не може реплікуватися, оскільки має місце функціональний шлях так званого закидання у сітку, вірус може спричиняти селективний апоптоз або некроз даних клітин.

Таблиця 3 | Клінічні дослідження гліоми з високим ступенем злоякісності: місцева імунотерапія

Дослідження	Лікування	Тип дослідження	Когорта пацієнтів	Результати	Небажані наслідки (кількість пацієнтів)
Вірусна терапія					
Wheeler та ін. (2016) ⁸⁷	AdvHSV-tk, що вводиться в стінку порожнини після вирізання пухлини + ганцикловір у поєднанні із стандартним лікуванням	Фаза II,	Первинна гліома (n=48)	3×1011 частинок добре толеруються; медіана виживаності 17,1 місяця vs. 13,5 місяця у перевірках постфактум; медіана часу виживаності після повного вирізання пухлини 25,0 vs 16,9 місяця	Погіршення існуючого стану геміпарез (1)
Ji та ін. (2016) ⁸⁸	Багатократне внутрішньовенне введення AdvHSV-tk з порушенням безперервності гематоенцефалічного бар'єру разом із стандартним доглядом vs стандартний догляд	Фаза II	Рецидивуюча гліома III або IV ступеню згідно WHO (n=53)	Медіана часу виживаності, 10,4 місяця в групі AdvHSV-tk vs 3,3 місяця в контрольній групі; медіана PFS, 6,8 vs 3,5 місяця в контрольній групі; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 6,8 vs 3,5 місяця в контрольній групі. 1,9 місяця; визначено спосіб лікування осіб з контрольної групи (операція, хіміотерапія або паліативний догляд.)	Відсутність збільшеного ризику небажаних наслідків
Chiocia та ін. (2019) ⁸⁹	Ad-RTS-hIL-12 в стінці порожнини після вирізання пухлини а + системно веледимекс	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=31)	Максимальна толерована доза weledimex-y, 20 мг; медіана часу виживаності, 12 місяців	Відворотний синдром вивільнення цитокінів (10 ступеню 2, 6 ступеня 3), набряк мозку (1), дезорієнтація (1), асептичний менінгіт (1)
Desjardins та ін. (2018) ⁹⁰	Однократна доза PVSRIPO внутрішньоартеріально	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=61)	Медіана часу виживаності, 12,5 місяця vs. 11,3 місяця у перевірках постфактум	Кровотеча, що призводить до геміпарезу (1), запалення довкола пухлини, яке вимагає бевацизумабу (32), що вимагає операції (4)
Lang та ін. (2018) ⁹¹	DNX-2401 в стінці порожнини після вирізання пухлини	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=37)	20% пацієнтів вижило > 3 років, у трьох відбулася редукція пухлини > 95%; час виживаності, 13,0 місяців	Тимчасова лихоманка, головний біль і погане самопочуття (2)
Markert та ін. (2014) ¹⁰²	Однократна стереотаксична ін'єкція G207 у поєднанні з радіотерапією	Фаза I	Рецидивуюча гліома (n=9)	Шестеро пацієнтів продемонструвало стабілізацію хвороби або часткову реакцію; медіана часу виживаності, 7,5 місяця; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 2,5 місяця.	Напади судом і геміпарез (кількість пацієнтів не з'ясовано)
Friedman та ін. (2021) ¹⁰⁴	Однократна ін'єкція G207 внутрішньоартеріально у поєднанні з радіотерапією	Фаза I	Рецидивуюча гліома з високим ступенем злоякісності у дітей (n=12)	Радіологічна і/або клінічна реакція в 11 пацієнтів; медіана часу виживаності, 12,2 місяця	Небажані наслідки, які б обмежували дозування відсутні
Терапія цитокінами і антитілами					
Kunwar та ін. (2010) ⁵⁰	Однократна ін'єкція IL13-Re38QQR через CED vs капсули-пластини кармустину	Фаза III	Рецидивуюча гліома (n=296)	Медіана часу виживаності, 9,1 місяця в групі IL13-Re38QQR vs. 8,8 місяця в контрольній групі	Збільшена частота легеневої емболії в групі IL13-Re38QQR (16 vs 2 пацієнтів)
Імуностимулюючі олігодексинуклеотиди					
Carpentier та ін. (2010) ¹¹¹	Однократна стереотаксична ін'єкція CpG-ODN	Фаза II	Рецидивуюча гліома (n=31)	Одна часткова реакція і три невеликі реакції; медіана часу виживаності, 6,4 місяця; медіана часу виживаності без прогресування хвороби, 2,1 місяця	Тимчасове погіршення неврологічних дефіцитів (22), смерть через кровотечу (1)
Ursu та ін. (2017) ¹¹²	CpG-ODN введені у стінки порожнини після вирізання пухлини vs. лише стандартний догляд	Фаза II	Первинна гліома (n=81)	Медіана часу виживаності, 17 місяців в групі CpG-ODN vs 18 місяців в контрольній групі; медіана часу виживаності 9 місяців в обох групах	Збільшена частота появи лихоманки і післяопераційна кровотеча

CpG-ODN, олігодеоксинуклеотиди, що містять мотиви неметильованого цитозину-гуанозину; PVSRIPO, рекомендовані непатогенні химери поліо-риновірусу.

Додавання даного лікування до стандартної терапії виявилось багатообіцяючим у лікуванні рецидивуючої і первинної гліоми, а дослідження III фази перебуває на даний момент на етапі розвитку^{87,88} (Табела 3). Підтверджено, що багаторазове внутрішньоартеріальне введення AdvHSVtk і ганцикловіру є безпечним і викональним, це може ще більше збільшити ефективність даного лікування⁸⁸ (таб. 3). В іншому методі генної терапії використовується аденовірусний вектор AdRTShIL12 з умовними здібностями до реплікації, який кодує людський трансген *IL12* під контролем перемикача експресії лігандрикативний⁸⁹ (рис. 3). Вектор вводиться у місце, яке утворилося після вирізання пухлини, у той час як активуючий ліганд, веледимекс, подається перорально. *IL12* володіє сильним протипухлинним

потенціалом завдяки стимулюванню Т клітин щодо продукування IFN γ , формуючи таким чином більш запальне середовище пухлини⁹⁰. Однак загальносистемне введення *IL12* або безпосереднє місцеве введення лімфоцитів, які продукують *IL12*, зумовлює серйозні побічні дії^{91,92}. Даний метод дозволяє регулювати транскрипцію і експресію *IL12*, а рівень даного чинника швидко знижується після припинення подачі веледимексу, що забезпечує швидку реакцію у випадку виникнення побічних дій⁹³.

У дослідженні І фази із застосуванням масштабування дози виявлено, що такий підхід є безпечним, при чому під час повторної резекції підтверджено посилення запального стану та інфільтрації Т CD8+ клітин, які свідчать про експресію PD1⁸⁹ (таб. 3). Ці результати, в поєднанні із збільшенням часу виживаності після терапії ІЛ12, призвели до розпочинання нових досліджень І фази (NCT03636477 і NCT04006119), в яких тестовано вірусну терапію ІЛ12 у поєднанні з інгібіторами контрольних пунктів імунної систем (ніволумабом або цеміплімабом) з метою подальшого покращення ефективності терапії (таб. 3).

511 це ретровірусна терапія, метою якої є викликання експресії цитозин-дезамінази у клітинах пухлини за допомогою здатного до реплікації ретровірусного вектору. Даний ензим перетворює проліки 5флюороцитозин у 5флюороурацил, сильний хіміотерапевтичний засіб, який виявився успішним у лікуванні гліоми⁹⁴. Дослідження І фази показало багатообіцяючі результати у 45 пацієнтів з рецидивуючою гліомою⁹⁵, але дослідження ІІІ фази (NCT02414165) було перерване фірмою після того, як не виявило покращення щодо стандартного лікування.

Онколітична терапія. PVSRIPO - це комбінована здатна до реплікації химера онколітичного поліо-риновірусу, яка досліджувалася в осіб, які потерпають від рецидивуючої гліоми⁹⁶. Інфекція PVSRIPO вимагає експресії CD155, яка має місце у гліомі і в дуже малій мірі в клітинах, які доставляють антиген (рис. 3). Зараження клітин пухлини PVSRIPO зумовлює затримку синтезу білків і викликає онколіз, у той час як зараження клітин, які доставляють антиген поза пухлиною призводить до інтерферондомінуючої активації мікросередовища пухлини і посиленої реакції Т клітин⁹⁷. Після введення пацієнтам PVSRIPO внутрішньоартеріально спостерігається сильна запальна реакція, яка зумовила необхідність здійснення хірургічного втручання у 4 з 61 осіб⁹⁶ (Таблиця 3). У подальшій частині дослідження додавання ломустину видавалося корисним у лікуванні пухлини: приблизно в одній третій пацієнтів, які також отримали даний лікарський препарат, спостерігалися радіографічні ознаки розпаду кісточної пухлини і швидке падіння об'єму пухлини. Не отримано покращення у частині часу виживаності у порівнянні з контрольною групою. На даний момент триває дослідження ІІ фази в пацієнтів з рецидивом гліоми (NCT02986178), а застосування PVSRIPO також досліджується у педіатричних пацієнтів з рецидивом гліоми з високим ступенем злоякісності (NCT03043391) (доповнююча таблиця 3).

Іншим здатним до реплікації онколітичним аденовірусом є DNX2401 (реф.⁹⁸). Даний вектор проникає у клітини, які характеризуються високим рівнем інтегрин $\alpha\beta3$ і $\alpha\beta5$, таких як стовбурові комірки гліоми, але не може реплікувати, коли присутній функціональний шлях так званого закидання у сітку (Rb). Даний шлях регулює контрольний пункт G1 клітинного циклу і часто є неактивним у пухлинах, в тому числі у гліомах^{99,100}. У зв'язку з цим реплікація DNX2401 обмежується клітинами пухлини¹⁰⁰ (рис. 3). DNX2401 вбиває клітини пухлини шляхом прямого онколізу, який викликає також запальну реакцію. У дослідженні І фази виявлено, що стереотаксична ін'єкція DNX2401 у пухлину або стінки порожнини, яка утворилася після вирізання пухлини є безпечною⁹⁸ (таб. 3). Редукція пухлини спостерігалася у 72% пацієнтів, а медіана часу виживаності склала 13,0 місяців. Троє пацієнтів продемонструвало понад 95% редукцію пухлини і жило 3 роки після початку лікування. На даний момент очікуються дані з недавнього проведеного дослідження ІІ фази, в якому поєднано DNX2401 з моноклональним антитілом анти-PD1 пембролізумабом (NCT02798406). У тій самій групі здійснюються також дослідження внутрішньоартеріального введення мезенхімальних стовбурових клітин (MSCs) обтяжених DNX2401 до і після операції у пацієнтів з рецидивуючою гліомою (NCT03896568) (додаткова таблиця 3). G207 - це здатний до реплікації онколітичний вектор HSV1. Усунення діплоїдального гену неуровіруленції $\gamma1$ 34.5 та інактивація вірусної рибонуклеотидної редуктази шляхом вставлення гену lacZ Escherichia coli, що запобігає зараженню здорових клітин, уможливило одночасно реплікацію у клітинах пухлини¹⁰¹ (рис. 3). Дослідженні І фази у пацієнтів з рецидивуючою гліомою виявило, що лік G207, який подається у післяопераційну порожнину є безпечний, може взаємодіяти з радіотерапією і викликає реакцію у більшості пацієнтів¹⁰² (Таблиця 3). Оскільки дослідження ксенографів виявили, що дитячі гліоми показують значно збільшену вразливість до G207, правдоподібно з приводу збільшеної експресії CD111 (нектини 1)¹⁰³, у дослідженні І фази оцінювалася безпека цього вектору у когорті дитячих пацієнтів з гліомою з високим ступенем злоякісності¹⁰⁴ (Таблиця 3). Не підтверджені серйозні побічні дії, а реакція спостерігалася у 11 з 12 пацієнтів. Медіана виживаності склала 12,2 місяця, що є прекрасним результатом у випадку педіатричних пацієнтів з рецидивуючою гліомою з високим ступенем злоякісності. Поєднання з радіотерапією добре толерувалося і такий підхід

далі аналізуватиметься у майбутньому дослідженні ІІ фази (NCT04482933) (доповнююча таблиця 3).

Анотація. Вірусна терапія у лікуванні гліоми викликає велике зацікавлення та емоції. У деяких хворих спостерігається нетипова реакція на цю терапію, а в кількох дослідженнях вказано довгий час виживаності пацієнтів після застосування цієї терапії^{96,98,104}. Однак не всі пацієнти отримують користь від даних методів лікування, у зв'язку з чим слід провести подальші дослідження і проаналізувати чинники, які впливають на реакцію на лікування⁸¹ (рамка 1). Одним з потенційних чинників, який обумовлює реакцію на лікування є факт, що більшість пацієнтів, в яких отримано довгострокову реакцію, демонструвало сприятливі прогностичні чинники, такі як малий розмір пухлини, молодий вік, мутації ізоцитарної дегідрогенази 1 (IDH1) і IDH2, мутації 60-метилогуаніну-ДНК метилації промотора метилотрансферази (MGMT) і хороший фізичний стан⁸¹. Дані спостереження вказують на загальну проблему пов'язану з дослідженням рецидивів гліоми: популяція пацієнтів є зазвичай гетерогенною з точки зору віку, фізичного стану, молекулярного підтипу, попередньої терапії і застосування дексаметазону. Більше того, пацієнти, які обиралися для експериментальних досліджень, це правдоподібно мотивовані особи з високим соціально-економічним статусом - дані чинники загалом зумовлюють кращі результати¹⁰⁵.

Література, яка стосується вірусних терапій у лікуванні гліоми на даний момент у значній мірі складається з досліджень I і II фази¹⁰⁶. Дослідження III фази на великих групах пацієнтів буде необхідне для окреслення справжньої цінності даних терапій. Однак на даний момент жодне подібне дослідження не є зареєстрованим у базі ClinicalTrials.gov (Доповнююча таблиця 3).

Цитокіноterapia

Цитокіни, що вводяться загальносистемно можуть викликати імунологічну реакцію проти пухлини, але пов'язуються із значним ризиком токсичності і побічних дій⁹². У зв'язку з цим опрацьовуються стратегії, які мають на меті локалізацію вивільнення цитокінів, щоб викликати місцеве запалення, уникаючи при цьому загальносистемної реакції.

Рамка 1 | Помилка селекції на попередньому етапі клінічних досліджень

В даному огляді обговорено багато досліджень I і II фази, які стосуються місцевої терапії гліоми, в яких представлено певну форму реакції на лікування або ефективність. Однак досі не вдалося перекласти ці багатообіцяючі результати на вдалі рандомізовані дослідження III фази. До цієї розбіжності могло призвести кілька факторів.

Пацієнти обрані для досліджень I і II фази - це зазвичай підгрупа осіб з добрим фізичним станом, без супутніх хвороб, у відносно молодому віці і з великою мотивацією щодо подальшого лікування. Шведське дослідження продемонструвало, що лише меншість пацієнтів з гліомою виконує актуальні критерії включення у дослідження, а в цій групі вже зараз спостерігається значне покращення медіани часу виживаності - 16,4 місяці у порівнянні з 7,7 місяця у випадку пацієнтів, які не виконують критерії - незалежно від того, чи застосовувалася додаткова терапія¹¹⁸. Порівняння цих пацієнтів з контрольною групою з минулого або тією, що не приймає участі в дослідженні, провадитиме до отримання корисних результатів для досліджуваної когорти.

Подібно у кількох дослідженнях I і II фази в деяких пацієнтів стверджено значне продовження часу виживаності після лікування⁸¹. Однак у шведському дослідженні в 8,6% пацієнтів, які в момент діагностування були відібрані для участі у дослідження, загальний час виживаності склав більше 5 років¹¹⁸. У ретроспективному аналізі пацієнтів з гліомою, яка проводилася в Австралії також зауважено, що участь у клінічному дослідженні пов'язувалася з продовженням часу виживаності, незалежно від застосованого лікування і незалежно від фізичного стану, віку і розміщення пухлини¹¹⁷.

Пацієнти можуть отримати користь від участі у клінічних дослідженнях, оскільки мають доступ до кращого догляду, в тому числі частіших контрольних досліджень, візуальних досліджень і контакту з лікарем. Як наслідок, прогресування хвороби і наслідки ретельно моніторяться і потенційно заздалегідь лікуються у порівнянні з пацієнтами, які не беруть участі у клінічних дослідженнях.

Такі чинники як соціально-економічний статус і раса можуть також впливати на участь у дослідженнях і час виживаності, хоча на даний момент відсутні точні дані на цю тему^{105,148}. Крім того, у дослідженнях I і II фази рецидивуючої гліоми часто беруть участь пацієнти з різними стадіями хвороби, величиною пухлини, раніше застосованими методами лікування і застосуванням дексаметазону. Усі згадані чинники можуть впливати на час виживаності і реакції на лікування^{149,150}. Тому отримання загальних висновків на основі зазначеної групи пацієнтів є утруднене і має здійснюватися з великою обережністю.

У дослідженні PRECISE використано експресію IL13 крізь клітини гліоми, щоб полегшити проникнення екзотоксину А, цитотоксину, який походить з *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁰. Поеднуючи IL13 із зазначеним екзотоксином, дослідники створили рекомбінований химеричний цитотоксин під назвою IL13PE38QQR, який стримує синтез білка і викликає апоптоз¹⁰⁷. Проведено рандомізоване дослідження III фази за участю 296 пацієнтів з рецидивуючою гліомою⁵⁰. Після повного вирізання пухлини учасники були випадковим чином поділені на дві групи. Одна група отримала IL13PE38QQR внутрішньоартеріально, а другій групі імплантовано капсули кармустину. Не виявлено різниці у частині часу виживаності, але частота виникнення легеневої емболії була суттєво вищою в осіб, які проходили лікування IL13PE38QQR, правдоподібно у зв'язку з більш тривалим перебуванням у лікарні та додаткового хірургічного втручання (таб. 3). Як вже згадувалося, відповідне розміщення канюль було викликом - менш ніж 70% катетерів були правильно розміщені. Крім зусиль в напрямку оптимізації подачі IL13PE38QQR, подібні результати викликали занепокоєння і зараз не плануються нові дослідження з використанням даного цитотоксину.

Досі місцеве введення цитокінів виявилось малоефективним. Поява генних терапій, таких як AdRTShIL12 з веледимексом⁸⁹, які можуть регулювати доставку цитокінів протягом часу, без необхідності застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії або повтору операції, може обмежити роль прямого введення цитокінів у пухлину. Нові генні терапії однак вимагають старанного проектування і тестування, а шлях до їх затвердження для лікування є довгим. Пряме введення могло б служити як перший метод оцінки дії цитокінів, до опрацювання більш відповідних методів для їх подачі. На даний момент у дослідженнях I фази тестується внутрішньоартеріальна терапія різних цитокінів і антитіл, в тому числі 124I-омбуртамаб (NCT01502917), анти-CD26 (NCT04608812), анти-CD40 (NCT04547777) і морфогенного білка кістки 4 (NCT02869243) (таблиця 3).

Імуностимуляції олігодезоксинуклеотиди

Щоб зміцнити імунологічну реакцію на злоякісні клітини, опрацьовано імуностимулюючі олігодезоксинуклеотиди, що містять мотиви неметильованого цитозину-гуанозину (CpGODN), які активують рецептор TLR9¹⁰⁸. Оскільки експресія TLR9 має місце в основному в клітинах, які постачають антиген, таких як плазматичні клітини дендритні клітини і мікроглія¹⁰⁹, передбачається, що ін'єкція CpGODN у пухлину збільшує постачання антигену, і як наслідок, покращує імунологічну реакцію. Багатообіцяючі реакції на CpGODN спостережено у миші¹¹⁰. Однак два дослідження II фази, в яких введено CpGODN у стінку порожнини, яка виникла після вирізання первинної або рецидивуючої гліоми, не виявили покращення результатів у поєднанні зі стандартною хіміотерапією^{111,112} (Таблиця 3). Однією з причин може бути те, що антигени, які постачаються мікроглією або дендритними клітинами не викликають імунологічної реакції, якщо не розпізнаються Т лімфоцитами як чужі. Однією з характерних рис гліоми є імуносупресія, з обмеженим проникненням Т клітин у пухлину¹¹³. Дану імуносупресію поглиблює застосування дексаметазону, а в дослідженні II фази у рецидивуючій гліомі лише 4 з 34 пацієнтів не отримувало цього лікарського засобу¹¹¹. Обмеження використання стероїдів до мінімуму і/або поєднання з інгібіцією контрольних пунктів імунної системи може у випадку таких терапій бути корисним. На даний момент дослідження CpGODN у лікуванні гліоми не ведуться.

Місцева радіотерапія

Радіотерапія є основою лікування гліоми вже багато років. Постійно впроваджуються покращення, щоб мінімізувати пошкодження здорових тканин, і одночасно максимізувати дозу, що вводиться у ділянку пухлини. Існуючий стандарт дій охоплює стереотаксичну терапію із загальною дозою 60 Гр, що подається у 30 фракціях по 2 Гр протягом 6 тижнів¹¹⁴. Радіотерапія спрямовується на порожнину, яка виникла після вирізання пухлини, часто з урахуванням її краю, де набряк довкола пухлини візуалізується у секвенціях МРТ з відновленням інверсії зі зменшеним вмістом рідини. Понад 80% рецидивів гліоми виникає у цих полях радіотерапії¹¹. З метою збільшення дози, що вводиться у пухлинний шар, при одночасній мінімізації пошкодження оточуючих тканин, застосовуються різні форми брахітерапії - вид радіотерапії, в якій джерело опромінення імплантується у або поруч з пухлиною - що були досліджені з різними наслідками¹¹⁵. В даному розділі обговоримо найновіші досягнення у цій сфері.

У дослідженні здійсненому у 2019 році на основі бази даних Surveillance, Epidemiology and End Results підтверджено, що час виживаності є довшим у пацієнтів, які отримали якусь форму брахітерапії під час лікування гліоми¹¹⁶. У дослідження загалом включено 60 456 пацієнтів, у яких протягом періоду 1975-2015 рр. діагностовано первинну гліому, і з яких 362 отримало брахітерапію. Багатофакторний аналіз регресії Кокса, що враховувала вік, розмір пухлини, обсяг резекції, а також лікування хіміотерапією і/або радіотерапією, продемонструвала, що брахітерапія у значній мірі зумовлює покращення результатів (подібно як і всі інші враховані змінні). Проте дане дослідження мало багато обмежень. Більшість пацієнтів лікувалася ще до впровадження протоколу Ступпа, пацієнти включені у клінічні дослідження мали правдоподібно кращі результати незалежно від оприділення в ту чи іншу групу лікування^{117,118} і не були доступні дані, що стосувалися аберації *IDH* або *MGMT* у тих групах. Тому на підставі цих даних не можна зробити однозначні висновки.

У двох дослідженнях оцінювано низькодозовану брахітерапію, яка полягала у стереотаксичній імплантації 125 I елементів у хворих з неоперабельною (переважно рецидивуючою) гліомою^{119, 120} (таб. 4). У даних дослідженнях продемонстровано, що процедура є безпечною, небажані дії пов'язані з післяопераційним набряком можна опанувати. Однак у жодному з цих досліджень не знайдено доказів щодо покращення результатів лікування хворих. Schwartz і колеги¹¹⁹ спостерегли, що всі випадки прогресування пухлини виникли поблизу ділянки, яка піддавалася лікуванню, що ставить під сумнів придатність низькодозованої брахітерапії у лікуванні гліоми. На даний час проводиться клінічне дослідження, що оцінює дозу, безпеку та ефективність 186Re наноліпосом, які вводяться внутрішньоартеріально в пацієнтів з рецидивуючою гліомою (NCT01906385). Такі наноліпосоми продемонстрували багатообіцяючу дію у доклінічних моделях¹²¹, однак ще невідомо чи ці результати зможуть перенестися на клінічну реакцію.

Іншою технікою, що опрацьовується є інтраопераційна радіотерапія, яка виявилася багатообіцяючою у лікуванні раку молочної залози та товстої кишки¹²². У ретроспективному аналізі зібрано результати лікування і дані, що стосувалися токсичності від 51 пацієнта з первинною гліомою, щодо яких додатково застосовано інтраопераційну радіотерапію згідно з протоколом Ступпа¹²³ (Таблиця 4).

Більшість пацієнтів отримало інтраопераційну радіотерапію 10 Гр за допомогою сферичного аплікатора у порожнині, яка утворилася після вирізання пухлини. Токсичність обмежувалася некрозом після опромінення в 13 пацієнтів, а результати лікування були позитивні (Таблиця 4). Особливо цікавою є інформація, що прогресування пухлини розпочалася локально лише в 35,5% пацієнтів, у порівнянні зі стандартним для гліоми прогресуванням на рівні 80%¹¹. Здійснюються спроби залучення 314 пацієнтів у велике багатоосередкове дослідження, щоб оцінити, чи радіотерапія як доповнення лікування першої лінії може покращити результати лікування гліоми (NCT02685605) (Доповнююча таблиця 4).

Модифіковані стовбурові клітини та Т лімфоцити

Відомо, що MSC і нейрональні стовбурові клітини (NSC) мігрують у напрямку пошкоджених тканин і пухлин і є здатними вивільняти біоактивні молекули, завдяки чому можуть викликати позитивні імуномодуючі ефекти¹²⁴. У кількох дослідженнях на мишах продемонстровано, що модифіковані MSC і NSC, які вводяться внутрішньовенно, можуть мігрувати у напрямку гліальних пухлин і постачати ліки, такі як паклітаксел¹²⁵, або перетворювати проліки у токсичну сполуку¹²⁴. Ця остання техніка тестувалася у дослідженні I фази в пацієнтів з рецидивуючою гліомою¹²⁶ (Таблиця 5). Людську лінію NSC, HB1.F3, трансдуковано ретровірусно з метою експресії цитозиндеамінази, яка перетворює 5флуороцитозин, нетоксичну сполуку, що перетинає гематоенцефалічний бар'єр, у 5флуороурацил, цитотоксичний засіб. NSC вводяться у стінку порожнини, яка виникла після резекції, а 5флуороцитозин приймається перорально. Досліджувалися три різні дозування NSC, а у шести пацієнтів, які отримали найвищу дозу (5×10^7 NSC), медіана часу виживаності склала 15,4 місяця, у порівнянні із ледве 2,9 місяця у пацієнтів, які отримали нижчі дози. Посмертна патологічна оцінка у двох пацієнтів виявила присутність введених NSC у пухлинній тканині, але й міграцію NSC у віддалені від пухлини місця, перетинаючи мозолісте тіло в одного пацієнта. Беручи до уваги глибоку інфільтрацію клітин гліоми у всьому головному мозку, глибоке розповсюдження NSC є важливим і багатообіцяючим відкриттям. Одним з теоретичних обмежень є факт, що NSC можуть стати злоякісними, оскільки фіксуються шляхом експресії *MYC*¹²⁷, але подібне явище у даному дослідженні не спостерігалось¹²⁶.

Таблиця 4 | Клінічні дослідження гліоми з високим ступенем злоякісності: місцева радіотерапія

Дослідження	Лікування	Тип дослідження	Когорта пацієнтів	Результати	Небажані наслідки (кількість пацієнтів)
Schwartz та ін. (2015) ¹¹⁹	Стереотаксична імплантація кульок 125I	Ретроспективна когорта	Рецидивуюча гліома з високим ступенем злоякісності (n=68)	Mediana czasu przeżycia 41,8 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 8,3 miesiąca; niepowodzenie leczenia zaobserwowano u 57 pacjentów.	Хірургічна ревізія кульок (1), набряк, який вимагає застосування стероїдів і бевацизумабу (6)
Kickingereder та ін. (2014) ¹²⁰	Стереотаксична імплантація кульок 125I vs стандартна терапія	Ретроспективна когорта	Неоперабельна первинна або рецидивуюча гліома (n=201)	Mediana czasu przeżycia 11,1 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 6,2 miesiąca	Тимчасовий набряк, який лікується кортикостероїдами (7), стійкі неврологічні дефіцити через набряк (3), кіста, що вимагає стереотаксичної евакуації (1), абсцес, що вимагає стереотаксичного дренажу (1)
Sarria та ін. (2020) ¹²³	Інтраопераційна радіотерапія стандартне лікування	Ретроспективна когорта	Первинна гліома (n=51)	Mediana czasu przeżycia 18,0 miesięcy; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 11,4 miesięcy	Некроз внаслідок опромінення, що не вимагає інтервенції (12)

Таблиця 5 | Клінічні дослідження гліоми з високим ступенем злоякісності: терапія нейронними стовбуровими клітинами

Дослідження	Лікування	Тип дослідження	Когорта пацієнтів	Результати	Небажані наслідки (кількість пацієнтів)
Portnow та ін. (2017) ¹²⁵	Нейронні стовбурові клітини, що демонструють експресію цитозин-дезамінази в стінці порожнини після вирізання пухлини	Фаза I	Рецидивуюча гліома з високим ступенем злоякісності (n=15)	Mediana czasu przeżycia, 8,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 1,0 miesiąca; wyższa dawka koreluje z dłuższym czasem przeżycia	Смерть через кровотечу (1), токсичне ураження печінки 3 ступеню, що вимагає переривання лікування (1)
Fares та ін. (2021) ¹²⁶	Нейронні стовбурові клітини, які переносять онколітичний аденовірус у стінку порожнини після вирізання пухлини	Фаза I	Первинна гліома з високим ступенем злоякісності (n=12)	Mediana czasu przeżycia, 18,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia bez postępu choroby, 9,1 miesiąca	Менінгіт внаслідок ін'єкції у шлуночок мозку (1)

Крім того, не всі пацієнти можуть отримувати дану терапію, оскільки деякі демонструють експресію антитіл проти HLA класу I або II (3 з 18 в даному дослідженні) алогенних NSC, які демонструють експресію карбоксиестерази з гідрохлоридом іринотекану у хворих з рецидивом гліоми (NCT02192359) (таб. 5). У пілотному дослідженні представлено можливість введення онколітичного аденовіруса (CRAdSpk7) за посередництвом NSC у пацієнтів з первинною гліомою¹²⁸ (таб. 5). Цей метод поєднує злоякісні властивості NSC з тривалими онколітичними властивостями здатного до реплікації вірусу і приніс позитивні результати у моделюванні на тваринах¹²⁹. Ін'єкція NSC у стінку порожнини після вирізання пухлини зумовила надходження T CD8+ клітин до місця розташування пухлини, а в пацієнтів, які піддалися цьому методу лікування, медіана часу виживаності склала 18,4 місяця. Під час повторної резекції або аутопсії підля 4-24 місяця з моменту здійснення ін'єкції не знайдено жодних слідів ні NSC, ні аденовірусних векторів. Недавно завершено дослідження II фази (NCT03072134), результати якого незабаром будуть оприлюднені (Доповнююча таблиця 5).

Терапія із застосуванням химерного антигенного рецептора (CAR) показала привабливі результати у лікуванні злоякісних пухлин, що походять з клітин В і на даний момент розвивається у сфері лікування різноманітних солідних пухлин. Повний огляд актуального стану знань на тему даної терапії у лікуванні гліоми можна знайти в іншій статті¹³⁰. Протягом останніх років звертається увага на можливість доставки Т клітин місцево у пухлину. На даний момент триває прийом на дослідження I фази, в якому пацієнти отримують клітини химеричного антигенного рецептора Т через катетер Rickham-a (NCT02208362) (Доповнююча таблиця 5). У цьому дослідженні Т клітини спрямовані на IL13Ra2 генеруються за допомогою лентивірусної трансдукції збагачених центральних Т клітин та щотижневої ін'єкції у порожнину після вирізання пухлини. В одного з учасників даного дослідження, в якого підтверджено рецидивуючу гліому з численними змінами у головному мозку і спинному мозку, отримано виразну реакцію, хоча зміни повернулися після 8 місяців¹³¹. У багатьох дослідженнях зараз тестуються різні форми терапії даними клітинами, деякі в поєднанні з інгібіцією контрольних пунктів (NCT04003649) або темозоломідом (NCT04165941) (Доповнююча таблиця 5).

Дослідження застосування модифікованих стовбурових клітин і Т клітин у лікуванні гліоми перебувають на ранньому етапі розвитку. Здатність NSC і Т клітин спрямовуватися на пухлину є дуже суттєвою у випадку гліоми, яка до моменту встановлення діагнозу часто проникає глибоко у мозок¹³²⁻¹³⁴. Місцеве введення гарантує, що більшість клітин дійде до ділянки з найбільшою кількістю злоякісних клітин, але такий підхід може бути неефективним при багатократному дозуванні. В одному з досліджень спостережено присутність NSC протягом місяців після введення¹²⁶, однак в іншому вже ні¹²⁸.

Залишаються питання, які стосуються злоякісної трансформації NSC, а динаміка і цикл життя NSC вимагають здійснення подальших досліджень, однак беручи до уваги агресивний характер гліоми, довготривалі побічні дії можуть бути менш важливими ніж у випадку інших пухлин. Основним чинником, що ускладнює терапію Т клітинами у лікуванні гліоми є факт, що вони модифіковані таким чином, аби атакувати злоякісні клітини, які постачають специфічні антигени. Однак гліома гетерогенна, а профілі експресії можуть різко змінюватися, відповідаючи на лікування, що може обмежувати ефективність цієї терапії у довгій перспективі^{135,136}. Додатковим викликом для даної терапії є імуносупресивне мікросередовище пухлини і знос Т клітин, що часто спостерігається при гліомі^{113,137}. Щоб розв'язати дані проблеми, необхідно продовжували подальші клінічні

і доклінічні дослідження. Більше того, терапія Т клітинами є на даний момент дуже працюючою для кліністів і надто дорога для багатьох пацієнтів. Попри швидкий розвиток даної сфери, ще не заплановано досліджень III фази (Доповнююча таблиця 5).

Висновки та перспективи на майбутнє

У випадку гліоми більшість рецидивів виникає у порожнині, яка утворилася після вирізання пухлини або в її околицях¹¹. Спрямовання терапії до порожнини пухлини таким чином може покращити ефективність лікування. Місцеві терапії у випадку гліоми становлять цікаву перспективу, однак більшість нових методів і далі перебуває на початковому етапі свого розвитку. Місцева генна терапія та онколітичні вірусні терапії показують багатообіцяючі результати та очікують на подальші дослідження II-III фази. Головною перевагою місцевої терапії є мінімізація загальносистемних небажаних наслідків і взаємовпливів, що уможлиблює її поєднання з системними терапіями. У багатьох здійснюваних на даних момент клінічних дослідженнях оцінюється комбінація місцевої та системної терапії (Доповнюючі таблиці 1-5). Моніторинг загальносистемної концентрації препаратів, які вводяться місцево виявило, що проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр є звичайним незначним^{104,126}, а більшість досліджень вказує на те, що загальносистемні побічні дії виникають рідко. Тому поєднання місцевої та системної терапії може бути безпечним, принаймні в деяких випадках; однак необхідними є подальші дослідження.

Хоча лікування постопераційної порожнини може збільшити місцевий контроль над пухлиною, воно не атакує клітини гліоми, що глибоко проникли. Продемонстровано, що лише NSC і Т клітини можуть мігрувати по всьому головному мозку і атакувати віддалені вогнища злоякісних клітин^{126,131}. Щоб могли лікувати гліому, терапія повинна мати можливість глибокого проникнення у здорову тканину з метою селективного знищення клітин гліоми. Глибше розуміння терапії NSC, Т клітин, а також інфільтрації самої пухлини гліомою є обов'язковим, щоб збільшити потенціал цих методів лікування.

Гліома є імунологічно "холодною" пухлиною з огляду на низьку інфільтрацію Т клітин і демонструє слабку реакцію на імунотерапію⁷⁸. Крім безпосередньої протипухлинної дії, місцева терапія може викликати і зміцнити місцеву імунологічну реакцію. Cloughesy і колеги ствердили, що неoad'ювантна терапія анти-PD1 у поєднанні з хірургічним втручанням зумовлює продовження часу виживаності¹³⁸. Місцева терапія може додатково зміцнити і продовжити запальну реакцію після операції, що помічено у випадку застосування магнітної термотерапії³⁰, PDT43, аденовірусної терапії IL1²⁸⁹ і терапії G207¹⁰⁴. Поєднання цих методів з системними терапіями, що стримують контрольні, може викликати ефекти синергії - дана можливість на даний момент тестується у багатьох дослідженнях I і II фази, які тривають (Доповнюючі таблиці 1-5).

Місцева терапія може бути опцією лікування першої лінії у хворих з обмеженими можливостями щодо операційного лікування. LITT і внутрішньоартеріальна хімотерапія із застосуванням хіміотерапевтичних засобів і вірусних терапій можуть становити альтернативу для хірургічного лікування, хоча необхідною є подальша оптимізація з огляду на існуючий високий ризик виникнення побічної дії і посилення симптомів - хоча часто і швидкоплинних. При стандартних дозах брахітерапія як видається не приносить додаткової користі і хоча можливе застосування вищих доз, дослідження показали, що при застосуванні високих місцевих доз відбувається непередбачуваний ріст токсичності і побічних дій¹³⁹, а також покращення результатів при застосуванні високих доз¹⁴⁰.

Місцеве введення ліків може також покращити ефективність таких терапій, як бевацизумаб, які принесли обмежену користь при загальносистемному введенні⁶⁶. Навіть ефективність лікарських засобів, які застосовуються на даний момент, таких як темозоломід,

може покращитися після місцевого введення, а недавно завершилося клінічне дослідження про внутрішньоартеріальне введення цього препарату (NCT01180816) за участі пацієнтів.

У лабораторії опрацьовуються різні нові техніки і терапії. Нові методи введення ліків, такі як гідрогелі¹⁴¹, наноліпосомні форми¹⁴², полімерні мікросфери¹⁴³ і канабіноїдні мікрочастинки¹⁴⁴, показали багатообіцяючі результати під час введення ліків у пухлину. Арсенал терапевтичних засобів також розширюється. Носії бактерій¹⁴⁵, терапевтичні засоби інтерференції RNA¹⁴⁶ і незворотна електропорація з високою частотою¹⁴⁷ були протестовані у доклінічних моделях і очікуються на застосування у клінічному лікуванні.

Слід сподіватися, що початкові успіхи місцевої терапії у хворих заохотять до опрацювання нових технік і методів лікування. Нейрохірурги, неврологи, онкологи та інші кліністи повинні долучатися до опрацювання нових терапій на початковій стадії, щоб збільшити можливість їх використання у пацієнтів з гліомою, використати їх у клінічному лікуванні та запроєктувати дослідження I і II фази. Попри те, що проведено вже багато інноваційних досліджень I і II фази, небагато терапій було порівняно зі стандартом лікування у дослідженнях III фази з рандомізацією. На даний момент триває набір пацієнтів до одного дослідження із застосуванням місцевої терапії, в якому оцінюється інтраопераційна радіотерапія у поєднанні із стандартним лікуванням (NCT02685605). Залучення відповідної кількості пацієнтів у дослідження III фази надалі є складним і довготривалим починанням. Слід заохотити до співпраці урядові установи, лікарні і самоврядування на початкових етапах розвитку лікування, щоб полегшити перехід до більших когорт і швидке розширення досліджень до фази III.

Лікування гліоми надалі є викликом, і на даний момент продовжуються роботи над багатьма місцевими терапіями. Майбутнє лікування гліоми правдоподібно не може базуватися на одному підході, а на поєднанні місцевих і загальносистемних терапій пристосованих до потреб пацієнта з метою перемоги над цією смертельною хворобою.

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-year analysis of the 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 microenvironment 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).
11. 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).
12. 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).
13. 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).
14. De Leeuw, C. N. & Vogelbaum, M. A. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro Oncol.* **21**, 179-188 (2019).
15. 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).
16. Watanabe, M., Tanaka, R., Hondo, H. & Kuroki, M. Effects of antineoplastic agents and Hipertermia na cytotoksyczność wobec chronicznie niedotlenionych komórek glejaka. *Int. J. Hyperthermia* **8**, 131-138 (1992).
17. 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).
18. Man, J. et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res.* **75**, 1760-1769 (2015).
19. 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).
20. Frey, B. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int. J. Hyperthermia* **28**, 528-542 (2012).
21. Lee, I., Kalkanis, S. & Hadjipanayis, C. G. Stereotactic laser interstitial thermal therapy for recurrent glioma o wysokim stopniu złośliwości. *Clin. Neurosurg.* **79**, S24-S34 (2016).
22. Holste, K. G. & Orringer, D. A. Laserowa termoterapia śródmiaższowa. *Neurooncol Adv.* **2**, vdz035 (2020).
23. 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).
24. 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).
25. 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).
26. Viozzi, I., Guberinic, A., Overduin, C. G., Rovers, M. M. & ter Laan, M. Laserowa termoterapia śródmiaższowa u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem: przegląd systematyczny. *J. Clin. Med.* **10**, 355 (2021).
27. 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).

28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. Brown, N. F., Carter, T. J., Ottaviani, D. & Mulholland, P. Harnessing the immune system in glioblastoma. *Br. J. Cancer* **119**, 1171-1181 (2018).
32. 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).
33. Bunevicius, A., McDannold, N. J. & Golby, A. J. Strategie zogniskowanych ultradźwięków w terapii guzów mózgu. *Oper. Neurosurg.* **19**, 9-18 (2020).
34. Elias, W. J. et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N. Engl. J. Med.* **375**, 730-739 (2016).
35. 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).
36. 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).
37. 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).
38. Fingar, V. H. Naczyniowe efekty terapii fotodynamicznej. *J. Clin. Laser Med. Surg.* **14**, 323-328 (1996).
39. 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).
40. Bellnier, D. A. et al. Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (Photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinylpyropheophorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg. Med.* **38**, 439-444 (2006).
41. Stummer, W. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: randomized, controlled, prospective study. *Lancet Oncol.* **7**, 392-401 (2006).
42. 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).
43. 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).
44. Linde, M. E. Van et al. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J. Neurooncol.* **135**, 183-192 (2017).
45. 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).
46. 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).
47. Vermandel, M. et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed gliomas: wstępna analiza badania klinicznego INDYGO. *J. Neurooncol.* **152**, 501-514 (2021).
48. Jain, R. K. Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies. *J. Natl Cancer Inst.* **81**, 570-576 (1989).
49. Jahangiri, A. et al. Convection-enhanced delivery in glioblastoma: a review of preclinical and clinical studies. *J. Neurosurg.* **126**, 191-200 (2017).
50. Kunwar, S. et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafer for recurrent glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **12**, 871-881 (2010).
51. Jain, R. K. Vascular and interstitial barriers to delivery of therapeutic agents in tumors. *Cancer Metastasis Rev.* **9**, 253-266 (1990).
52. Smith, J. H. & Humphrey, J. A. C. Transport śródmózgowy i przeznaczeniowa wymiana płynów podczas infuzji do mózgu i tkanki nowotworowej. *Microvasc. Res.* **73**, 58-73 (2007).
53. Gimenez, F. et al. Image-guided convection-enhanced delivery of GDNF protein into monkey putamen. *Neuroimage* **54** (Suppl. 1), 189-195 (2011).
54. Astary, G. W., Kantorovich, S., Carney, P. R., Mareci, T. H. & Sarntinoranont, M. Regional convection-enhanced delivery of gadolinium-labeled albumin in the rat hippocampus in vivo. *J. Neurosci. Methods* **187**, 129-137 (2010).
55. 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).
56. 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).
57. Saito, R. et al. Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. *Neurooncol. Adv.* **2**, vdaa033 (2020).
58. Haar, P. J. et al. Modelling convection-enhanced delivery in normal and edematous brain. *J. Med. Eng. Technol.* **38**, 76-84 (2014).
59. 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).
60. 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).
61. Bregy, A. et al. The role of Gliadel wafer in the treatment of high-grade gliomas. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **13**, 1453-1461 (2013).
62. De Bonis, P. et al. Safety and efficacy of Gliadel wafer do leczenia nowo rozpoznanego i nawrotowego glejaka. *Acta Neurochir.* **154**, 1371-1378 (2012).
63. Tsai, N. M. et al. The natural compound n-butylidenoftalid pochodzący z Angelica sinensis hamuje wzrost złośliwych guzów mózgu in vitro i in vivo. *J. Neurochem.* **99**, 1251-1262 (2006).
64. 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).
65. Wilson, C. B. Chemotherapy of brain tumors by continuous arterial infusion. *Surgery* **55**, 640-653 (1964).
66. 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).
67. Karmur, B. S. et al. Blood-brain barrier disruption in neuro-oncology: strategies, failures, and challenges to overcome. *Front. Oncol.* **10**, 563840 (2020).
68. 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).
69. Galla, N. et al. Apparent diffusion coefficient changes predict survival after intra-arterial bevacizumab treatment in recurrent glioblastoma. *Neuroradiology* **59**, 499-505 (2017).
70. 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).
71. 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).
72. 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).
73. 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).
74. 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).
75. Chow, K. L. et al. Prognostic factors in recurrent glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma treated with selective intra-arterial chemotherapy. *Am. J. Neurosurg.* **21**, 471-478 (2000).
76. Joshi, S. et al. Transient cerebral hypoperfusion assisted intraarterial cationic liposome delivery to brain tissue. *J. Neurooncol.* **118**, 73-82 (2014).
77. Riina, H. A. et al. Balonowa superselektywna śródtętnicza infuzja bevacizumabu do mózgu w leczeniu glejaka złośliwego pnia mózgu: uwagi techniczne. *Interv. Neurosurg.* **16**, 71-76 (2010).
78. Jackson, C. M., Choi, J. & Lim, M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. *Nat. Immunol.* **20**, 1100-1109 (2019).
79. McGranahan, T., Therkelsen, K. E., Ahmad, S. & Nagpal, S. Current state of immunotherapy for treatment of glioblastoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* **20**, 24 (2019).
80. Weller, M. & Le Rhun, E. Immunoterapia glioblastoma: quo vadis? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **16**, 405-406 (2019).
81. 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).
82. Auffinger, B., Ahmed, A. U. & Leśniak, M. S. Onkolityczna wiroterapia glejaka złośliwego: przełożenie wyników badań laboratoryjnych na praktykę kliniczną. *Front. Oncol.* **3**, 32 (2013).
83. Martikainen, M. & Essand, M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma. *Cancers* **11**, 186 (2019).
84. 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).
85. Rainov, N. G. et al. Temozolomide enhances herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir therapy of malignant glioma. *Cancer Gene Ther.* **8**, 662-668 (2001).
86. 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).
87. 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).
88. 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).
89. Chiocca, E. A. et al. Regulable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade glioma: results of a phase 1 trial. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaaw5680 (2019).
90. Trinchieri, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 133-146 (2003).
91. 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).
92. 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).
93. 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).
94. 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).
95. 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).
96. Desjardins, A. et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N. Engl. J. Med.* **379**, 150-161 (2018).

97. Brown, M. C. et al. Cancer immunotherapy with recombinant poliovirus induces IFN-dominant activation of dendritic cells and tumor antigen-specific CTLs. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaan4220 (2017).
98. 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).
99. Maher, E. A. et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev.* **15**, 1311-1333 (2001).
100. Fueyo, J. et al. Preclinical characterization of the antiglioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 652-660 (2003).
101. 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).
102. 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).
103. 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).
104. Friedman, G. K. et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1613-1622 (2021).
105. 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).
106. Rainov, N. G. Ocena kliniczna III fazy terapii genowej kinazą tymidynową i gancyklowirem 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).
107. Kawakami, M., Kawakami, K. & Puri, R. K. Intratumor administration of interleukin 13 receptor-targeted cytotoxin induces apoptotic cell death in human malignant glioma tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* **1**, 999-1007 (2002).
108. Krieg, A. M. Antitumor applications of stimulating Toll-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides. *Curr. Oncol. Rep.* **6**, 88-95 (2004).
109. Meng, Y. et al. Expression of TLR9 within human glioblastoma. *J. Neurooncol.* **88**, 19-25 (2008).
110. 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).
111. Carpentier, A. et al. Intracerebral administration of CpG oligonucleotide for patients with recurrent glioblastoma: a phase II study. *Neuro. Oncol.* **12**, 401-408 (2010).
112. 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).
113. Nduom, E. K., Weller, M. & Heimberger, A. B. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **17** (Suppl. 7), vii9-vii14 (2015).
114. Mann, J., Ramakrishna, R., Magge, R. & Wernicke, A. G. Advances in radiotherapy for glioblastoma. *Front. Neurol.* **8**, 748 (2018).
115. Barbarite, E. et al. The role of brachytherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg. Rev.* **40**, 195-211 (2017).
116. 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).
117. 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).
118. 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).
119. 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).
120. 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).
121. Phillips, W. T. et al. Rhenium-186 liposomes as convection-enhanced nanoparticle brachytherapy for treatment of glioblastoma. *Neuro. Oncol.* **14**, 416-425 (2012).
122. Pilar, A., Gupta, M., Ghosh Laskar, S. & Laskar, S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecamermedscience* **11**, 750 (2017).
123. Sarria, G. R. et al. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: an international pooled analysis. *Radiother. Oncol.* **142**, 162-167 (2020).
124. Aboody, K. S. et al. Neural stem cell-mediated enzyme/prodrug therapy for glioma: preclinical studies. *Sci. Transl. Med.* **5**, 184ra59 (2013).
125. Pacioni, S. et al. Human mesenchymal stromal cells inhibit the tumor growth in orthotopic glioblastoma xenografts. *Stem Cell Res.* **8**, 53 (2017).
126. 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).
127. Kim, S. U. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. *Neuropathology* **24**, 159-171 (2004).
128. Fares, J. et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: badanie fazy 1, w którym po raz pierwszy u ludzi przeprowadzono próbę eskalacji dawki. *Lancet Oncol.* **22**, 1103-1114 (2021).
129. Ahmed, A. U. et al. A preclinical evaluation of neural stem cell-based cell carrier for targeted antiglioma oncolytic virotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 968-977 (2013).
130. 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).
131. Brown, C. E. et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2561-2569 (2016).
132. 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).
133. Choi, S. H. et al. Resekcja guza powoduje rekrutację efektorów T i zwiększa skuteczność terapeutyczną enkapsulowanych komórek macierzystych wykazujących ekspresję IFN β w glejakach. *Clin. Cancer Res.* **23**, 7047-7058 (2017).
134. 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).
135. Nettel, C. et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell* **178**, 835-849.e21 (2019).
136. 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).
137. 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).
138. 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).
139. 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).
140. 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).

141. Puente, Pdela et al. Injectable hydrogels for localized chemotherapy and radiotherapy in brain tumors. *J. Pharm. Sci.* **107**, 922-933 (2018).
142. 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).
143. 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).
144. Hernán Pérez de la Ossa, D. et al. Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor

- wzrost w mysim modelu ksenograftów glioblastoma multiforme. *PLoS ONE* **8**, 2-9 (2013).
145. Mehta, N. et al. Bacterial carriers for glioblastoma therapy. *Mol. Ther. Oncolytics* **4**, 1-17 (2017).
146. 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).
147. 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).
148. 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).
149. Pitter, K. L. et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* **139**, 1458-1471 (2016).
150. 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).

Подяки

Автори висловлюють подяку М.Е. Haeflich-у за виправлення даного документу з точки зору топографічних і граматичних помилок, компетентну допомогу в редагуванні тексту зі сторони S. McDavitta та проникливість X. Breakefielda. M.L.D.B. отримали підтримку у вигляді гранту NIH NCI R35 CA232103. T.S.v.S. підтримується грантами Bontius Stichting, Nijbakker-Morra Fund, Foundation Vrijvrouwe van Renswoude та Bekker-la Bastide Fund. T.S.v.S. і E.A.C. отримали підтримку у вигляді NIH P01 CA069246.

Вклад авторів

T.S.v.S. зібрав дані у статтю. Всі автори внесли значний вклад у дискусію щодо змісту статті. T.S.v.S. і M.L.D.B. написали статтю. Всі автори переглянули і/або здійснили редагування документу до його подання.

Конкурентні інтереси

E.A.C. на даний момент є радником Advantagene, Alcyone Biosciences, Insightec, DNAtrix, Immunomic Therapeutics, Seneca Therapeutics, GlaxoSmithKline і Voyager Therapeutics а також володіє частками у DNAtrix, Immunomic Therapeutics і Seneca Therapeutics; також консультував Oncorus, Merck, Tocagen, Ziopharm, Stemgen, NanoTx, Ziopharm Oncology, Cerebral Therapeutics, Genenta. Merck, Janssen, Karcinolysis, Shanghai Biotech і Sangamo Therapeutics. Отримав дослідницьку підтримку від NIH, Департаменту оборони США, American Brain Tumor Association, National Brain Tumor Society, Alliance for Cancer Gene Therapy, Neurosurgical Research Education Foundation, Advantagene, NewLink Genetics і Amgen. Також є відомим винахідником у сфері патентів пов'язаних з онколітичним HSV-1 і некодуючим РНК. Решта авторів не повідомляли про жодні конкурентні інтереси.

Інформація щодо взаємної оцінки

Nature Reviews Neurology дякує С. Herold-Mende та іншим анонімним рецензентам у їх вклад в оцінку даного опрацювання.

Примітка видавця

Springer Nature залишається нейтральним стосовно судових позовів в опублікованих мапах та інституційних приналежностей.

Критерії огляду

У грудні 2020 року вивчили PubMed і Embase з точки зору досліджень, які використовують будь-яку форму місцевої терапії у лікуванні гліоми. Ключові слова, терміни Mesh і терміни Emtree, в тому числі "гліобlastoma", "гліома", "місцева терапія", "локальна терапія", "convection enhanced delivery", "термотерапія", "брахітерапія", "фотодинамічна терапія" та їх синоніми були поєднанні з метою формування нашого пошукового запиту. Заголовки і анотації були перевірені з точки зору відповідних статей і досліджень. Посилання на статті перевірено з точки зору додаткових досліджень. Статті мали бути написані англійською мовою і опубліковані протягом останніх 20 років. Виключено дослідження, які були здійснені до впровадження протоколу Ступпа, крім випадків, коли їх визнано значущими для сучасних досліджень або догляду за пацієнтом. Також не бралися до уваги описи випадків. Всі автори рекомендували додаткові роботи. З метою знаходження актуальних клінічних досліджень здійснено пошук на сторінці

ClinicalTrials.gov за критерієм хвороба "гліобlastoma" і "гліома" а також усіх досліджень зі статусом "ще не набрані", "набір", "набір за запрошенням", "активні, не набрані" або "доступні".

Додаткова інформація

Онлайн-версія містить матеріали-доповнення, доступні на сторінці <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00621-0>.

© Springer Nature Limited 2022