

A valproátterápia túlélésre gyakorolt hatása gliomás betegekben

Alternatív terápiás lehetőség a radiokemoterápia eredményességének javítására

Mezei Tamás dr.^{1, 2*} ■ Mészáros Dávid dr.^{1*} ■ Pollner Péter dr.^{3, 4}
 Bagó Attila György dr.² ■ Fedorcsák Imre dr.²
 Banczerowski Péter dr.^{1, 2} ■ Sipos László dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

²Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Budapest

³MTA-ELTE Statisztikus és Biológiai Fizika Kutatócsoport, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ, Budapest

Bevezetés: A gliomák, ezen belül a glioblastoma kezelése továbbra is megoldatlan onkológiai problémát jelent. A szekunder szimptomás epilepsziabetegség megjelenése pozitív prognosztikai faktornak tekinthető a korai diagnosztizálás és az antiepileptikumok potenciális tumorelles hatásának köszönhetően. A valproát túlélést hosszabbító hatása már több mint 20 éve az alap- és klinikai kutatások tárgyát képezi. Napjainkban ismert citotoxikus, proapoptotikus, anti-angiogenetikusan és hiszton-deacetiláz-gátló hatásmechanizmusa.

Célkitűzés: Kutatásunk célja a valproát túlélést hosszabbító hatásának vizsgálata egy hazai gliomás betegcsoportban.

Módszer: Egycentrumos, retrospektív klinikai vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatba 122 felnőtt beteget vontunk be, akiknél 2000 januárja és 2018 januárja között supratentoriális glioma miatt műtét történt, és rohamtevékenység miatt antiepileptikumot (valproát, levetiracetám, karbamazepin) szedtek. Egyúttal gyógyszerrel nem szedő kontrollcsoportot is kialakítottunk. A populációt vizsgálati és kontrollcsoportokra osztottuk 28 : 52 arányban. Leíró statisztikai, Kaplan–Meier- és log-rank analízist végeztünk.

Eredmények: A vizsgált szövettani kategóriák túlélési analízise az irodalmi adatokkal megegyező értékeket mutatott. A progressziómentes (PFS: $p = 0,031$) és a teljes (OS: $p = 0,027$) túlélés tekintetében is szignifikáns eltérés mutatkozott a különböző antiepileptikumot szedő betegcsoportok között, amely még kifejezettebbé vált a valproátot és az egyéb antiepileptikumot szedő betegek túlélési idejének összehasonlítása során (PFS: $p = 0,006$; OS: $p = 0,015$).

Következtetés: Vizsgálatunkban a valproát betegek PFS- és OS-idejének meghosszabbodását eredményezte. Az irodalmi adatok és kutatásunk alapján megfontolandónak tartjuk a valproát első vonalban történő alkalmazását onkoterápiában részesülő, epilepsziás, agyi gliomás betegekben.

Orv Hetil. 2021; 162(24): 960–967.

Kulcsszavak: valproát, epilepszia, glioma, glioblastoma, túlélés

Supplementary valproate therapy for glioma patients

An alternative opportunity to enhance the efficiency of radio-chemotherapy

Introduction: Gliomas still prove to be a serious oncological problem. The presence of epilepsy may present a favorable prognosis due to early diagnosis and the potential antitumor effects of antiepileptic drugs. The survival prolongation effect of valproate has been studied for more than 20 years, nowadays its proapoptotic, anti-angiogenetic, cytotoxic and histone deacetylase inhibitory effects are well known.

Objective: Our goal was to investigate the survival-enhancing effects of valproate in a Hungarian patient cohort of primary brain tumors.

Method: A single-center based retrospective clinical trial was designed. In our study, we included 122 patients harboring supratentorial glioma who underwent surgery and experienced seizures between 2000 January and 2018 January. The patients were grouped by the antiepileptic therapies and survival analysis was performed.

*Megosztott első szerzők.

Results: The Kaplan–Meier curves of the histological categories showed the survival values consistent with the data of the literature. The progression-free (PFS; $p = 0.031$) and the overall (OS; $p = 0.027$) survival of the antiepileptic drug categories were significantly different. It was performed by comparing the valproate group and the population formed by the other groups which also showed a significant increase in the survival values (PFS: $p = 0.006$; OS: $p = 0.015$).

Conclusion: Our results show that valproate increases the PFS and OS period of glioma patients in comparison to other antiepileptic drugs. Our data suggest that the use of valproic acid should be considered as a first-line antiepileptic agent in certain well-selected epileptic patients with glioma as a supplement to the oncotherapy.

Keywords: valproic acid, epilepsy, glioma, glioblastoma, survival

Mezei T, Mészáros D, Pollner P, Bagó AGy, Fedorcák I, Banczerowski P, Sipos L. [Supplementary valproate therapy for glioma patients. An alternative opportunity to enhance the efficiency of radio-chemotherapy]. *Orv Hetil.* 2021; 162(24): 960–967.

(Beérkezett: 2020. november 11.; elfogadva: 2020. december 23.)

Rövidítések

5-AzaC = 5-azacitidin; AED = (antiepileptic drug) antiepileptikus gyógyszer, antiepileptikum; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CBZ = karbamazepin; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; HDACi = hiszton-deacetiláz-inhibitor; HGG = (high-grade glioma) nagy gradusú glioma; LEV = levetiracetám; LGG = (low-grade glioma) kis gradusú glioma; MTA–ELTE = Magyar Tudományos Akadémia–Eötvös Loránd Tudományegyetem; n = esetszám; NA = (not available) nem elérhető; non-GB HGG = (non-glioblastoma, high-grade glioma) nem glioblastoma, nagy gradusú glioma (kivéve glioblastoma); OS = (overall survival) teljes túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PKC = (protein kinase C) proteinkináz C; TMZ = temozolomid; VEGF = (vascular endothelial growth factor) éreredetű növekedési faktor

A primer központi idegrendszeri tumorok a felnőttkori daganatos megbetegedések 2%-át teszik ki [1], ezen belül a glioblastoma rendelkezik a legmagasabb incidenciadatokkal (5,26 fő/100 000 fő) [2]. Malignitás esetén az első lépés a maximális, ugyanakkor megfelelő neurológiai funkciót biztosító műtéti eltávolítás, majd radioke-moterápia és adjuváns monokemoterápia. A medián túlélési idő azonban így is alig éri el a 2 évet [3–5].

Irodalmi adatok alapján a gliomában szenvedő betegek 60–75%-ánál alakul ki másodlagos epilepsziabetegség; ennek valószínűsége az alacsony gradusú, lassan növekvő, corticalis laesiók esetén a legmagasabb, és az esetek közel egyharmadában a betegség prezentációs tünete-ként jelenik meg [6–8]. A roham megjelenése pozitív prognosztikai faktornak tekinthető, a korai diagnózis-alítás és az antiepileptikumok (AED-k) potenciális anti-tumorhatásának köszönhetően [9–11].

A valproát fokális epilepsziás rosszullétek esetén másodvonalban használandó AED [12], amelynek anti-tumorhatására a klinikusok lettek figyelmesek. A 2000-es évek elején derült ki, hogy a szer hiszton-deacetiláz-inhibitor (HDACi) [13]; ezenkívül leírtak több szignálutat

is, amelyen keresztül antitumorhatását kifejezheti, de az előbbi a legjelentősebb. Hatására hiperacetilált hiszton-molekulák keletkeznek, amelyek epigenetikai úton csökkentik a kromatin fenntartásához nélkülözhetetlen fehérjék expresszióját, fokozzák a 3-as hiszton metiláltságát. Emellett citotoxikus, proapoptotikus, antiangiogenetikus hatású, és képes fokozni egyes kemoterapeutikumok (például 5-AzaC, doxorubicin, ciszplatin, topoizoméráz-II-inhibitorok stb.) hatását [14, 15]. Felvetették, hogy a HDACi-k a normál testi sejtekre protektív módon hatnak a radioterápia során, így annak hatékonyságát a mellékhatások mérséklésével emelni képesek [16]. A fenti eredményekre támaszkodva több retrospektív vizsgálat indult a szer klinikai hatásának statisztikai úton történő bizonyítására.

Vizsgálatunk célja volt a valproát élettartamra gyakorolt hatásának vizsgálata egy magyar gliomás betegcsoportban, ezzel új szupportív terápiás lehetőség megismerése.

Módszer

Retrospektív adatbázist készítettünk az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (korábban: Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet) beteganyagából. A beválogatás során felnőtt, műtéten átesett, supratentorialis gliomában szenvedő betegeket kerestünk, akik alapbetegségéhez epilepsziás rosszullét is társult, és betegségük fennállása alatt onkoterápiában részesültek. A szűrés során elsődleges szempont volt a valproátkezelés megléte. A vizsgált időintervallum 2000 januárjától 2018 januárjáig terjedt.

A keresés során az Intézet Hospitaly® programját használtuk. Az 1. táblázat mutatja, mely BNO-kódok segítségével szűkítettük keresésünket. Az elsődleges szűrés után 622 beteget gyűjtöttünk ki a fent említett kategóriáknak megfelelően, miszerint supratentorialis, nagyagylebenyt érintő daganatuk volt, illetve ehhez epilepsziás rosszullét is társult. A következő lépésben kiszűr-

1. táblázat | A BNO-kódok szerint listázott betegek esetszámai

BNO-kód	G4010 (n)	G4020 (n)	G4090 (n)
C7110	76	34	50
C7120	101	52	54
C7130	21	4	18
C7140	8	0	2
C7180	0	12	26
C7190	3	18	31
C7290	0	2	1
D4300	21	49	39

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása

tük adatbázisunkból a metasztatikus eseteket, és csak a primer központi idegrendszeri gliómában szenvedő betegeket vizsgáltuk, azok részletes szövettani besorolásától függetlenül. Ezt követően kiválogattuk a fenti periódusban valproátkezelésben részesült eseteket. Ennek megfelelően a fő betegcsoportunk 31 pácienset tartalmazott (kis gradusú [LGG-] és nagy gradusú gliomás [HGG-] eseteket egyaránt). Az összehasonlíthatóságért hasonló esetszámú és szövettan szerinti eloszlású kontrollcsoportokat hoztunk létre levétiracetám (LEV)-, kar-

bamazepin (CBZ)-terápiában részesülő betegekből, illetve antiepileptikus kezelésben nem részesülő (Kontroll) betegekből.

Adatbázisunk ekkor 122 beteg adatait tartalmazta (valproát – 31 fő, LEV – 30 fő, CBZ – 31 fő, „Kontroll”, gyógyszerert nem szedő betegek – 30 fő). Minden betegről további információt gyűjtöttünk, a pre-, intra-, posztoperatív időszakokra vonatkozóan (a beteg életkora, neme, anamnesztikus adatai, fő prezentációs tünete, egyéb neurológiai góctünete[i], epilepsziabetegségének típusa, az alkalmazott gyógyszeres kezelés típusa, annak napi mennyisége, a tumor lokalizációja, az operációk időpontja, a tumor pontos szövettani típusa, a kórházi tartózkodás ideje, a műtétet követő onkoterápia alakulása, az esetleges reoperációk ideje és száma, az első műtét utáni radiológiai és/vagy klinikai progresszió kialakulásának időpontja, a posztoperatív állapot alakulása, a halál időpontja).

A túlélési adatok tovább szűkítették az esetszámot, aminek oka, hogy külföldi betegek is szerepeltek a populációban, illetve az esetek egy részében a páciensek nem Magyarországon folytatták az onkológiai kezelést, vagy jelentési hiba folytán nem kerültek rögzítésre a Nemzeti Rákregiszter adatbázisában. 80 páciens adataival dolgoztunk a statisztikai kiértékelés során. Az egyes jellemzők eloszlását a 2. táblázatban részletesen közöljük.

2. táblázat | Populációnk demográfiai és leíró statisztikai adatai

	Glioblastoma (GB) (n = 36)	Nem glioblastoma, nagy gradusú glioma (non-GB HGG) (n = 24)	Kis gradusú glioma (LGG) (n = 20)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)	61 év (35–74 év)	44 év (35–74 év)	43 év (24–72 év)
Nem (%)	Férfi: 58% (n = 21) Nő: 42% (n = 14)	Férfi: 58% (n = 14) Nő: 42% (n = 10)	Férfi: 40% (n = 8) Nő: 60% (n = 12)
Tumorprogresszió (%)	77,8% (n = 28)	54,2% (n = 13)	65% (n = 13)
Radiokemoterápia TMZ-vel (%)	72% (n = 26)	50% (n = 12)	25% (n = 5)
Epilepszia mint első, betegség prezentáló tünet (%)	31% (n = 11)	38% (n = 9)	80% (n = 16)
Egyéb gyakori jelentkező tünetek (%)	Aphasia: 27,8% (n = 10) Végtaggyengeség: 16,7% (n = 6)	Végtaggyengeség: 17% (n = 4)	Végtaggyengeség: 10% (n = 2) Aphasia: 5% (n = 1)
Szövettani diagnózis (%)	GB: 100%	Astrocytoma: 58% (n = 14) Oligodendroglioma: 42% (n = 10)	Astrocytoma: 15% (n = 3) Oligodendroglioma: 60% (n = 12) Egyéb kis gradusú glioma: 25% (n = 5)
Szedett antiepileptikum (%)	VPA: 25% (n = 9) CBZ: 25% (n = 9) LEV: 25% (n = 9) no AED: 25% (n = 9)	VPA: 37,5% (n = 9) CBZ: 16,7% (n = 4) LEV: 33,3% (n = 8) no AED: 12,5% (n = 3)	VPA: 50% (n = 10) CBZ: 20% (n = 4) LEV: 30% (n = 6) no AED: 0% (n = 0)
Átlagos napi dózis	VPA: 850 mg CBZ: 600 mg LEV: 1200 mg	VPA: 1100 mg CBZ: 500 mg LEV: 1600 mg	VPA: 700 mg CBZ: 600 mg LEV: 1200 mg
Kórházban töltött idő (nap)	6,1 nap (3–21 nap)	6,6 nap (3–23 nap)	7,2 nap (3–21 nap)
Reoperáció (%)	27,8% (n = 10)	33,3% (n = 8)	40% (n = 8)
Másodvonalbeli terápia	13,9% (n = 5)	20,8% (n = 5)	25% (n = 5)
Tumorlokalizáció (%)	Frontalis: 42% (n = 15) Temporalis: 33% (n = 12) Parietalis: 25% (n = 9)	Frontalis: 67% (n = 16) Temporalis: 12% (n = 3) Parietalis: 21% (n = 5)	Frontalis: 45% (n = 9) Temporalis: 45% (n = 9) Parietalis: 10% (n = 2)

AED = antiepileptikum; CBZ = karbamazepin; LEV = levétiracetám; TMZ = temozolomid; VPA = valproát

Statisztikai analízis

Leíró statisztikát készítettünk a betegek adatainak ismeretetéséhez. A csoportok progressziómentes túlélési (PFS-) és teljes túlélési (OS-) értékeit is vizsgáltuk, amihez Kaplan–Meier-formulát használtunk, majd log-rank tesztet végeztünk. A vizsgálat során 5%-os szignifikanciahatárt szabtuk. A statisztikai próbák elkészítéséhez R szoftvert használtunk.

Eredmények

Leíró statisztikai adatok és a szövettani kategóriák túlélési analízise

A 2. táblázat tartalmazza a demográfiai és a klinikumra vonatkozó leíró statisztikai adatokat. A kiértékelés során 3 kategóriát képeztünk a hisztológiai karakterisztika alapján, így alakultak ki a glioblastoma (n = 36 fő), a „nem glioblastoma, magas gradusú glioma” (non-GB HGG) (n = 24 fő) és az LGG (n = 20 fő) csoportok. Tumorrecidívának minősítettük azon eseteket, melyekben klinikai és/vagy radiológiai progresszió került leírásra. A fennmaradó hányad a stabil állapotú eseteket jelenti, nem a meggyógyult betegek százalékos arányát. A reoperációk és a másodvonali kezelések során tapasztalt alacsonyabb százalékos értékek a recidív esetekhez képest azért fordultak elő, mivel a betegség progressziója során kialakulhatott onkoterápiára alkalmatlannak minősített 'performance status' (teljesítményállapot) a

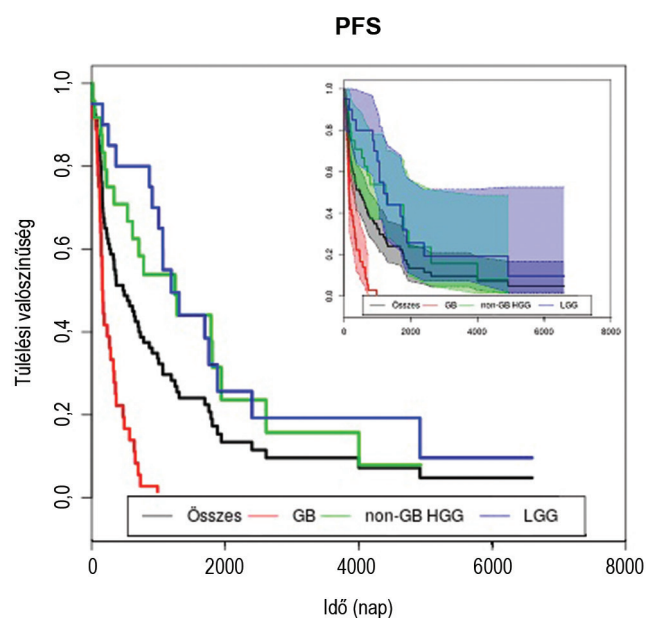
betegeknél, akiknél ezután már csak szupportív kezelés történt. Fontos megjegyezni, hogy a statisztikai elemzések az alacsony betegszám miatt fenntartásokkal kezelendők.

Az 1. ábra mutatja a szövettani kategóriák PFS-analízisének Kaplan–Meier-görbéit, és a kontrollidőpontokhoz tartozó PFS-valószínűségeket. Log-rank tesztel szignifikáns különbség mutatkozott a kategóriák között ($p = 4.63e-09$). A medián PFS-ideje glioblastomacsoport esetén 163 napnak (95% CI: 135–325 nap), a non-GB HGG csoport esetén 1249 napnak (95% CI: 612–4002 nap), az LGG-csoport esetén 1193 napnak (95% CI: 1003–NA nap) adódott.

A 2. ábrán láthatók a szövettani kategóriák által képzett csoportok OS-idejének analízise során nyert Kaplan–Meier-görbék, amelyek log-rank analízise során ismét szignifikáns különbség mutatkozott ($p = 4.02e-10$). Csoportonként a következő medián túlélési időket találtuk: glioblastoma: 531 nap (95% CI: 322–662 nap), non-GB HGG: 1782 nap (95% CI: 1245–NA nap), LGG: 2145 nap (95% CI: 1359–NA nap).

Az antiepileptikumok hatása a túlélésre

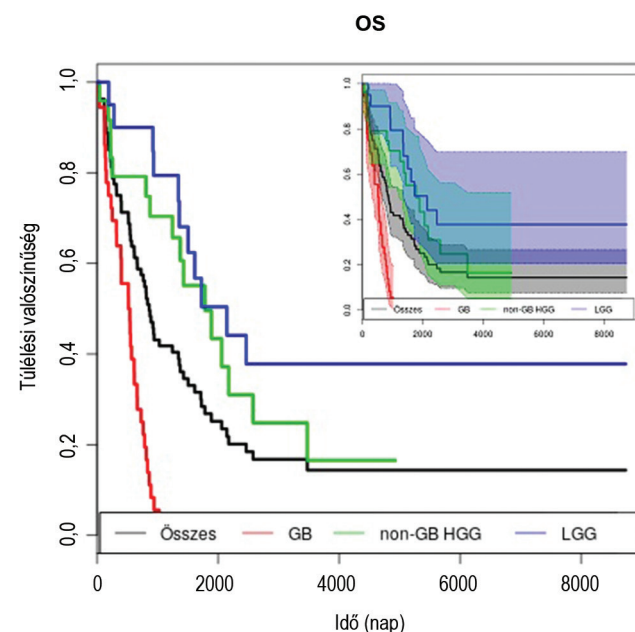
Az AED-k túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata során 4 csoportot alakítottunk ki: a valproát-, a LEV- és a CBZ-terápiában részesülő betegek csoportját és egy „Kontroll” csoportot, melybe antiepileptikus terápiában nem részesülő betegek kerültek. Az analízis során cél volt a lehetőség szerinti homogén kategóriák kialakítása



1. ábra

A szövettani kategóriák PFS-analízisének Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

GB = glioblastoma; LGG = kis gradusú glioma; non-GB HGG = nem glioblastoma, nagy gradusú glioma (kivéve glioblastoma); PFS = progressziómentes túlélés



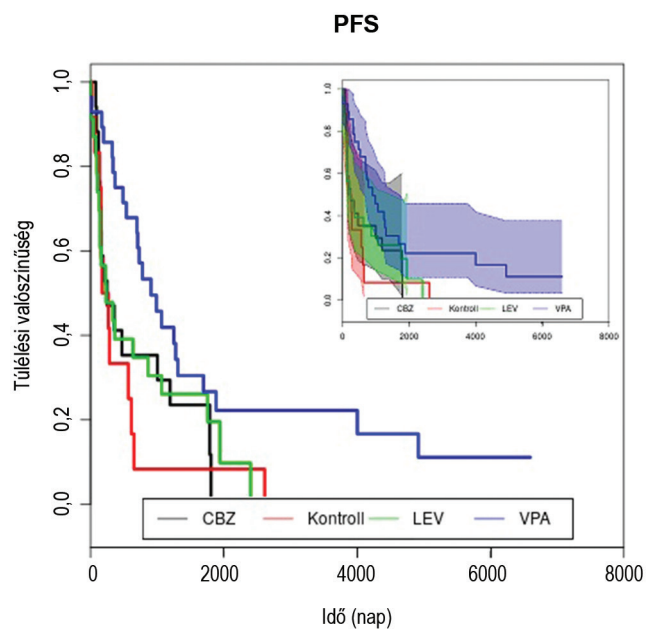
2. ábra

A szövettani kategóriák OS-analízisének Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

GB = glioblastoma; LGG = kis gradusú glioma; non-GB HGG = nem glioblastoma, nagy gradusú glioma (kivéve glioblastoma); OS = teljes túlélés

a retrospektív vizsgálat hátrányainak mérséklésére és az adatok hiteles interpretálására.

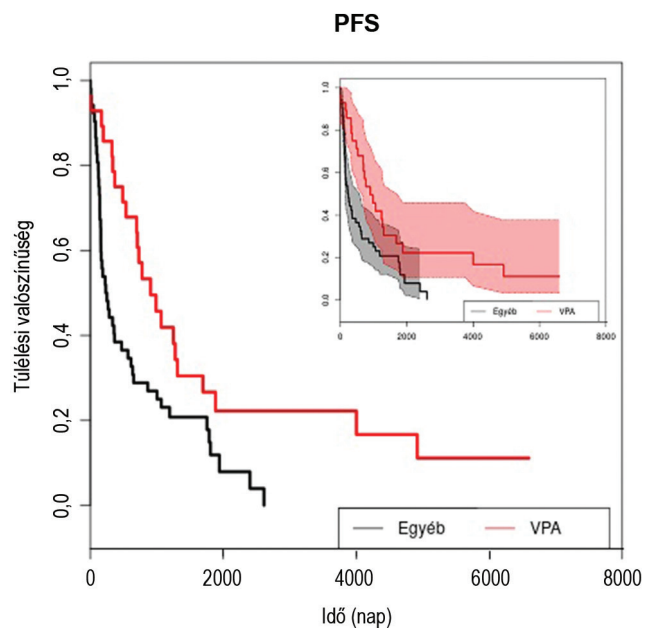
Kaplan–Meier-féle analízist végeztünk, mely grafikonja a 3. ábrán látható. A PFS tekintetében log-rank tesztel szignifikáns különbséget találtunk a kategóriák között ($p = 0,031$), amely az AED-t szedő betegpopulációk



3. ábra

A gyógyszeres terápia alapján képzett csoportok PFS-analízisének Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

CBZ = karbamazepin; LEV = levetiracetám; PFS = progressziómentes túlélés; VPA = valproát

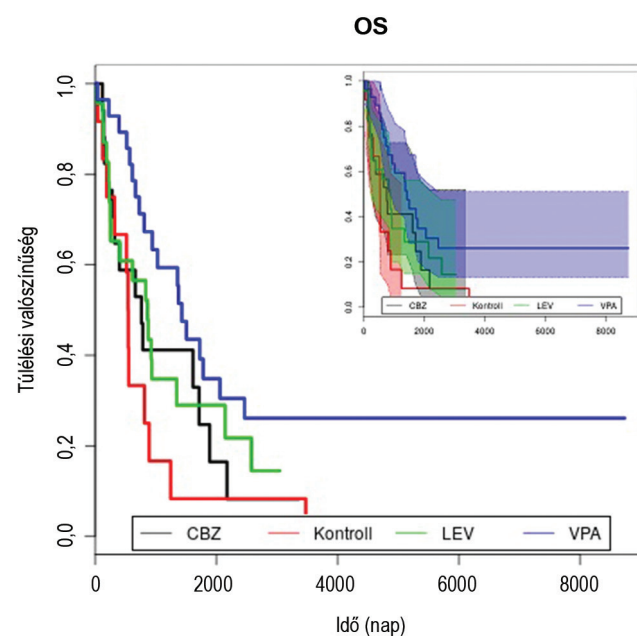


4. ábra

A VPA és a többi csoportból képzett populáció PFS-értékeiből képzett Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

PFS = progressziómentes túlélés; VPA = valproát

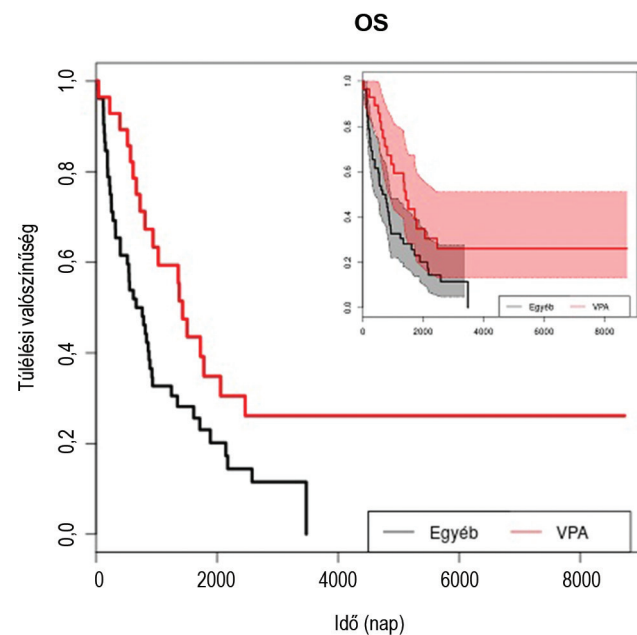
időbeli előnyét mutatja a gyógyszert nem szedő betegcsoporthoz képest: „Kontroll”: 220 nap (95% CI: 157–NA nap), CBZ: 249 nap (95% CI: 154–NA nap), LEV: 232 nap (95% CI: 142–1754 nap), valproát: 907 nap (95% CI: 696–1883 nap). A valproát PFS-re gyakorolt hatását a valproátcsoport és a többi csoportból képzett



5. ábra

A gyógyszeres terápia alapján képzett csoportok OS-analízisének Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

CBZ = karbamazepin; LEV = levetiracetám; OS = teljes túlélés; VPA = valproát



6. ábra

A VPA és a többi csoportból képzett populáció OS-értékeiből képzett Kaplan–Meier-görbéi (a jobb felső sarokban a konfidenciaintervallummal kiegészített görbék láthatók)

OS = teljes túlélés; VPA = valproát

populáció összehasonlításával végeztük. A Kaplan–Meier-féle analízis eredményét a 4. ábra mutatja. Log-rank teszttel szignifikáns különbséget találtunk a két kategória túlélési értékeit tekintve ($p = 0,0058$); a csoportok medián PFS-ideje a következő volt: valproát: 907 nap (95% CI: 696–1883 nap), „Egyéb”: 240 nap (95% CI: 157–612 nap).

Az OS-t vizsgálva kedvezőbb eredményeket kaptunk. A Kaplan–Meier-analízis eredményeit az 5. ábra mutatja. A valproátcsoportban a teljes medián túlélés 1429 napnak (95% CI: 942–NA nap) adódott. LEV esetében 862 nap (95% CI: 254–2578 nap), CBZ esetében 763 nap (95% CI: 322–NA nap), az AED-vel nem kezelt betegpopulációban ez az érték 544 nap (95% CI: 319–NA nap) volt. Log-rank teszttel összehasonlítottuk a Kaplan–Meier-görbéket, és a túlélési valószínűség szignifikáns különbségét találtuk a kategóriák között ($p = 0,0273$). A valproát OS-re gyakorolt hatását a valproátcsoport és a többi csoportból képzett populáció („Egyéb”) összehasonlításával is elvégeztük. A Kaplan–Meier-analízis eredményei a 6. ábrán láthatók. A valproáttal kezelt páciensek medián túlélése 1429 nap (95% CI: 942–NA nap) volt, a többi csoport esetén ugyanez az érték 712 napnak (95% CI: 401–934 nap) adódott. Log-rank tesztet végeztünk a kategóriák túlélési idejének összehasonlítására: szignifikánsan magasabb OS-valószínűséget találtunk a valproátot szedő betegpopuláció esetén ($p = 0,015$).

Megbeszélés

A glioblastoma, a non-GB HGG és az LGG onkológiai kezelése az utóbbi évek eredményei ellenére is megoldatlan problémát jelent. A maximális, biztonságos műtéti reszekció és az azt követő radioterápia jelentik a terápia bázisát, ami a pontos szövettani diagnózis ismeretében kemoterápiával (temozolomiddal – TMZ), másodvonalban biológiai terápiával (VEGF-inhibitor bevacizumabbal) egészíthető ki. A betegek medián túlélési adatai korrelálnak az irodalmi értékekkel, mely a glioblastomás betegcsoport esetén 17,7 hónapnak, non-GB HGG-s betegek esetén 59,4 hónapnak, az LGG-s betegpopuláció esetén 71,5 hónapnak adódott [17–19].

Az onkoterápia limitált lehetőségei miatt – az új terápiás lehetőségek kutatása mellett (például tirozin-kináz-inhibitorok, tumorelles vírusok, termoterápia stb.) – a jelenleg használt onkoterápia eredményességét kedvezően befolyásoló módszerek vizsgálata is folyamatosan zajlik. A radikális vagy szubtotális eltávolítást követő radioterápia időzítésével kapcsolatban találtak szignifikáns eredményeket a kutatók. *Buszek és mtsai* [20], *Amsbaugh és mtsai* [21] a műtétet követően 2 hónapnál később megkezdett radioterápia esetén számoltak be a túlélési idő csökkenéséről, így a radioterápia megfelelő időzítése is pozitívan befolyásolhatja a betegek túlélését. Ismert a malignus gliomák esetén a glükóz- és glutaminmetabolizmus jelentősége a daganat növekedésében (Warburg-

effektus). Több állatkísérletben bebizonyosodott, hogy a ketogén diéta (magas zsír-, alacsony szénhidrát- és fehérjearányú makronutriens-bevitel) mellett kialakult metabolikus változások képesek fokozni a radiokemoterápia hatásosságát [22, 23]. Klinikai vizsgálatok bizonyították: a diéta biztonságosan használható, felnőtt és gyermek páciensek esetén is [24, 25], ám nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek a gyakorlati hatásosság alátámasztására.

A valproát potenciális tumorelles hatására a klinikusok lettek figyelmesek, amikor a szekunder epilepsziás roszszullétek miatt valproátterápiában részesülő betegek túlélési idejének növekedését észlelték az AED-ben nem részesülő populációhoz képest. *In vitro* vizsgálatokban bebizonyosodott a valproát erős antitumorhatása; *Lee és mtsai* [26] glioblastoma-sejtkultúrán vizsgálták az AED-k növekedést gátló hatását. A kísérlet során a TMZ-n kívül a valproát és az oxikarbazepin esetén detektáltak 50%-ot meghaladó növekedésinhibíciót. *Krauze és mtsai* [27] a fázis II. vizsgálatuk eredményei alapján ajánlják a valproátterápia további, fázis III. vizsgálatát. *Watanabe és mtsai* a valproátterápiában részesült páciensek túlélési idejének növekedéséről és a radioterápia okozta hajhullás csökkenéséről számoltak be [28]. Az előző publikációhoz hasonlóan munkacsoportunk is a túlélési idő szignifikáns ($p = 0,0273$) növekedését észlelte a valproátterápiában részesülő betegeknél az OS tekintetében („valproát”: 47,6 hónap, „Kontroll”: 18,1 hónap). Esetünkben jelentős különbség, hogy szövettani szempontból nem homogén a populáció, LGG, non-GB HGG és glioblastoma egyaránt előfordul. A PFS tekintetében is szignifikáns különbséget ($p = 0,0058$) tapasztaltunk, a túlélési értékek javuló tendenciáját észleltük a gyógyszerrel nem szedő kontrollcsoporthoz viszonyítva. Egyes publikációk megkérdőjelezzik a valproát onkológiai hatékonyságát [29, 30], például *Redjal és mtsai* [31] csak glioblastoma esetén bizonyították az antitumorhatást, egyéb gliomák esetén egyenesen az OS-értékek csökkenését írták le.

Gyermekek esetében hasonló eredményekre jutottak a kutatók. Különbség, hogy gyermekeknél több szövettani típust is vizsgáltak a központi idegrendszeri daganatok közül. *Felix és mtsai* [32, 33] vizsgáltak supra-, infratentorialis és agytörzsi HGG-s, medulloblastomás, ependymomás betegeket egyaránt. Nem találtak szignifikáns mértékű növekedést a túlélési időben a profilaktikusan alkalmazott valproátterápia mellett, de a gyógyszerben részesült páciensek OS-értékében növekedés volt megfigyelhető. *Wolff és mtsai* bizonyították a 3 év feletti korosztály valproátterápiájának biztonságosságát [34], és a „HIT-GBM” protokoll valproáttal történő kiegészítése során a túlélési idő szignifikáns növekedését találták agytörzsi és egyéb lokalizációjú gyermekkori HGG-k kezelése kapcsán [35].

Kutatásunk során nehézséget okozott a valproátterápiában részesült/részesülő betegek esetszámának növe-
lése. Ennek egyik oka a vizsgálat retrospektív jellege,

azonban sebészi indok is létezik. Ismert az irodalomban a valproát thrombocytadiszfunkciót és thrombocytopeniát okozó mellékhatása [36, 37], mely intracranialis beavatkozások során nagy jelentőséggel bír a vérzéses szövődmények valószínűségének növelésével. *Hauser és mtsai* [38] lineáris összefüggést találtak a szedett valproát dózisa és a thrombocytaszám csökkenése között. *Verrotti és mtsai* [39] terápiás (átlag 60 µg/ml) valproát-szérumszint mellett észlelték a thrombocytopenia kialakulását betegeiknél. *Nasreddine és mtsai* [40] ennél magasabb szérumszintek mellett írták le a vérlemezkeszám csökkenését (nők: 100 µg/ml, férfiak: 130 µg/ml). A vérzéses szövődmények kockázatát tovább növeli, hogy a számbeli csökkenés mellett aggregációs működésbeli problémát is okozhat a gyógyszer. Antiaggregáns hatásának egyik oka az intracelluláris adenosin-trifoszfát szintjének csökkenése. *Hahn és mtsai* [41] kutatásuk során a valproát és a lítium hatását vizsgálták a proteinkináz C (PKC) aktivációjára és ezen keresztül a G-protein-kapcsolt jelátviteli útvonalakra. Eredményeik értelmében a lítium és a valproát is az adagolás második hetét követően csökkentette a PKC transzlokációját – és így aktivitását – a citoszolikus és a membránhoz kötött formákban.

Habár a valproát vérlemezke-diszfunkciót okozó hatását közvetlenül – az aszpirinhez vagy a klopidozgrélhez hasonlóan – monitorozni nem tudjuk, a fenti eredményekre tekintettel javasoljuk terápiás dózisban valproátterápiában részesülő betegek intracranialis műtéténél a thrombocytatranszfúzió profilaktikus alkalmazását!

Következtetés

Számos tudományos közlemény foglalkozik az AED-k tumorellenes hatásával, és e tekintetben a valproát kapta a legnagyobb figyelmet az *in vitro* és *in vivo* kísérletek során nyert eredmények alapján. A klinikai vizsgálatok és a publikációk többsége a biztonságos használatát és a túlélésre gyakorolt pozitív hatását bizonyítja.

Vizsgálatunk során magyar, supratentoriális gliómában szenvedő betegpopulációt vizsgáltunk egy országos intézmény adatai alapján. Az AED-t szedő betegek PFS- és OS-értékeiben pozitív változásokat észleltünk az AED-t nem szedő kontrollcsoporthoz képest. Alacsony esetszámú vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy a valproátot szedő betegek hosszabb túlélést mutatnak ugyanazon standard idegsebészi és onkológiai kezelés mellett. Az irodalmi adatok és kutatásunk alapján megfontolandónak tartjuk a valproát első vonalban történő alkalmazását onkoterápiában is részesülő, epilepsziás, gliómában szenvedő betegek esetén, amennyiben annak hatásosságát jól kontrollált, nagyobb esetszámú prospektív kohorszvizsgálat is alátámasztja.

Anyagi támogatás: A kézirat az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-3-I kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. A kutatást részben az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) támogatta a Semmelweis Egyetem Digitális Biomarker tématerületi programja keretében, és az NKFIH K128780. számú pályázat.

Szerzői munkamegosztás: M. T.: A kutatási terv felállítása, a kutatás megszervezése, az adatok kiértékelése, a kézirat megírása és szerkesztése. M. D.: A retrospektív betegpopuláció adatbázisának felépítése, irodalomkutatás. P. P.: Statisztikai kiértékelés, a kézirat megírása. B. A. Gy.: Idegsebész-onkológusként a betegek kezelőorvosa, irodalomkutatás, a kézirat szerkesztése. F. I.: Idegsebész-onkológusként a betegek kezelőorvosa, a kézirat szerkesztése. B. P.: A kutatás tervezése, adatelemzés, a cikk megírása és szerkesztése. S. L.: A kutatás vezetője, idegsebész-onkológusként a betegek kezelőorvosa, a kézirat megírása és szerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Kenessey István főorvos úrnak és a Nemzeti Rákregiszter munkatársainak a közreműködést, a halálozási adatok rendelkezésünkre bocsátását.

Irodalom

- [1] Lukas RV, Wainwright DA, Ladomersky E, et al. Newly diagnosed glioblastoma: a review on clinical management. *Oncology* (Williston Park, United States) 2019; 33: 91–100.
- [2] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 1842–1850.
- [3] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352: 987–996.
- [4] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 459–466.
- [5] Czegléczki G, Sinkó D, Benkő Zs, et al. The effect of bevacizumab monotherapy on progression-free survival in recurrent glioblastoma. [A bevacizumab-monoterápia hatása a progressziómentes túlélésre rekurrens glioblastómában szenvedő betegek esetében.] *Ideggyógy Szle*. 2019; 72: 153–158. [Hungarian]
- [6] Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134: 267–285.
- [7] Kim OJ, Yong Ahn J, Chung YS, et al. Significance of chronic epilepsy in glial tumors and correlation with surgical strategies. *J Clin Neurosci*. 2004; 11: 702–705.
- [8] Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol*. 2010; 67: 336–342.

- [9] Blümcke I, Luyken C, Urbach H, et al. An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. *Acta Neuropathol.* 2004; 107: 381–388.
- [10] Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, et al. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 98–102.
- [11] Stupp R, Janzer RC, Hegi ME, et al. Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003; 30(6 Suppl 19): 23–28.
- [12] Chen DY, Chen CC, Crawford JR, et al. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol.* 2018; 139: 13–21.
- [13] Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001; 20: 6969–6978.
- [14] Hrebackova J, Hrabeta J, Eckschlagler T. Valproic acid in the complex therapy of malignant tumors. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 361–379.
- [15] Hosein AN, Lim YC, Day B, et al. The effect of valproic acid in combination with irradiation and temozolomide on primary human glioblastoma cells. *J Neurooncol.* 2015; 122: 263–271.
- [16] Brown SL, Kolozsvary A, Liu J, et al. Histone deacetylase inhibitors protect against and mitigate the lethality of total-body irradiation in mice. *Radiat Res.* 2008; 169: 474–478.
- [17] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science review”. *Neurooncol.* 2014; 16: 896–913.
- [18] Nayak L, Reardon DA. High-grade gliomas. *Continuum lifelong learning. Neurooncology* 2017; 23: 1548–1563.
- [19] Schiff D. Low-grade gliomas. *Continuum lifelong learning. Neurooncology* 2017; 23: 1564–1579.
- [20] Buszek SM, Al Feghali KA, Elhalawani H, et al. Optimal timing of radiotherapy following gross total or subtotal resection of glioblastoma: a real-world assessment using the National Cancer Database. *Sci Rep.* 2020; 10: 4926.
- [21] Amsbaugh MJ, Yusuf M, Gaskins J, et al. The impact of timing of adjuvant therapy on survival for patients with glioblastoma: an analysis of the National Cancer Database. *J Clin Neurosci.* 2019; 66: 92–99.
- [22] Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *J Lipid Res.* 2015; 56: 5–10.
- [23] Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Commun Biol.* 2019; 2: 200.
- [24] van der Louw EJ, Olieman JF, Catsman-Berreoets CE, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919853958. Doi: 10.1177/1758835919853958.
- [25] van der Louw EJ, Reddingius RE, Olieman JF, et al. Ketogenic diet treatment in recurrent diffuse intrinsic pontine glioma in children: a safety and feasibility study. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27561.
- [26] Lee CY, Lai HY, Chiu A, et al. The effects of antiepileptic drugs on the growth of glioblastoma cell lines. *J Neurooncol.* 2016; 127: 445–453.
- [27] Krauze AV, Myrehaug SD, Chang MG, et al. A phase 2 study of concurrent radiation therapy, temozolomide, and the histone deacetylase inhibitor valproic acid for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92: 986–992.
- [28] Watanabe S, Kuwabara Y, Suehiro S, et al. Valproic acid reduces hair loss and improves survival in patients receiving temozolomide-based radiation therapy for high-grade glioma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 357–363.
- [29] Happold C, Gorlia T, Chinot O, et al. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 731–739.
- [30] Tsai HC, Wei KC, Tsai CN, et al. Effect of valproic acid on the outcome of glioblastoma multiforme. *Br J Neurosurg.* 2012; 26: 347–354.
- [31] Redjal N, Reinshagen C, Le A, et al. Valproic acid, compared to other antiepileptic drugs, is associated with improved overall and progression-free survival in glioblastoma but worse outcome in grade II/III gliomas treated with temozolomide. *J Neurooncol.* 2016; 127: 505–514.
- [32] Felix FH, Trompieri NM, de Araujo OL, et al. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood—results from a retrospective observational cohort study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28: 556–570.
- [33] Felix FH, de Araujo OL, Da Trindade KM, et al. Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. *Child’s Nerv Syst.* 2013; 29: 195–197.
- [34] Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer* 2010; 116: 705–712.
- [35] Wolff JE, Kramm C, Kortmann RD, et al. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2008; 90: 309–314.
- [36] Anderson GD, Temkin NR, Chandler WL, et al. Effect of valproate on hemostatic function in patients with traumatic brain injury. *Epilepsy Res.* 2003; 57: 111–119.
- [37] Koenig S, Gerstner T, Keller A, et al. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 375–382.
- [38] Hauser E, Seidl R, Freilinger M, et al. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev.* 1996; 18: 105–109.
- [39] Verrotti A, Greco R, Matera V, et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol.* 1999; 21: 611–614.
- [40] Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438–445.
- [41] Hahn CG, Umopathy, Wang HY, et al. Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *J Psychiatr Res.* 2005; 39: 355–363.

(Mezei Tamás dr.,
Budapest, Amerikai út 57., 1145
e-mail: mezei.tamas@semmelweis-univ.hu)