



# **Glioblastomlarda Multimodal Tedavi**

## *Multimodal treatment in Glioblastomas*

**Ercan Çetin<sup>®</sup>, Serdar Kabataş<sup>®</sup>**

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Atıf/Cite as:** Çetin E, Kabataş S. Glioblastomlarda multimodal tedavi. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):14-25.

**Geliş tarihi / Received:** 07.12.2019 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

### **ÖZ**

Glioblastom en sık görülen primer beyin tümörüdür. Agresif cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulamalarına rağmen ortalama sürvi 14-16 aydır ve 5 yıllık sürvi yalnızca %2'dir. Bu kötü prognoz yeni tedavi modaliteleri geliştirilmesini gerektirmiştir. Elektrik alan tedavisi, moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaçlar, antiangiyojenik moleküller, immün kontrol noktası inhibitörleri, tümör aşılı, kimerik antijen reseptör-T hücreleri, viral onkolitikler ve mezenkimal kök hücre vektörleri hâlen geliştirilmekte olan modalitelerden bazılarıdır.

**Anahtar kelimeler:** Glioblastoma, EAT, elektrik alan tedavisi, viral onkoliz, immün kontrol noktası inhibitörleri, KAR-T, mezenkimal kök hücreler

### **ABSTRACT**

Glioblastomas are the most common primary brain tumors. Despite aggressive resection, radiotherapy and concomitant chemotherapy overall survival is 14-16 months, and 5 year survival rate is only 2%. The poor prognosis required development of new treatment modalities. Tumor Treating Fields, molecularly targetted drugs, antiangiogenic molecules, immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, Chimeric Antigen Receptor-T cell, viral therapy and oncolytic viruse and mesenchymal stem cell vectors are some of the modalities that are currently being developed.

**Keywords:** Glioblastoma, TTF, tumor treating fields, viral oncolysis, immune check point inhibitors, CAR-T, mesenchymal stem cells

---

**Sorumlu yazar / Corresponding author:** Ercan Çetin, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi / drercancetin@gmail.com / 0000-0001-8196-8221

**ORCID:**  
**S. Kabataş** 0000-0003-2691-6861

---

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.  
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.  
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.  
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

## GİRİŞ

Glioblastom (GBM) erişkin çağda en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tanı sonrası agresif multimodal tedavi girişimlerine (cerrahi, radyoterapi [RT] ve kemoterapi [KT]) rağmen, median sürvi 14-16 ay, tümör progresyonu sonrası ise 6-8 aydır. Beş yıllık sürvi oranı yalnızca %2-4'tür. <sup>(1)</sup> Bu durum, hasta sonuçlarını daha iyi hâle getirecek farklı tedavi modalitesi arayışlarını gerektirmiştir. <sup>(2)</sup> Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, primer veya rekürren GBM olgularında temozolamid (TMZ) kadar etkinlik gösterebilen başka hiçbir moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaç, antikor veya küçük molekül inhibitörü saptanmamıştır. Bu makalede, yeni kullanıma giren veya henüz geliştirilmekte olan farklı tedavi modaliteleri hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

### Kısaltmalar

CAR-T: Chimerik Antigene Receptor-T Cell Kimerik Antijen Reseptör- T hücresi  
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4  
DH: Dentritik Hücre  
EGFRvIII: tip 3 epidermal growth faktör reseptör mutasyonu  
Gp-100: Glikoprotein 100  
HSPPC: Heat Shock Protein Peptide Complex-96- Isı şoku protein peptid kompleksi-96  
Her2/neu: Human epidermal büyüme faktör reseptör 2  
IDH: izositrat dehidrojenaz  
IDO: indolamin deoksijenaz  
IL-2Ra2: interlökin-2-reseptör alfa zincir-2  
MHC: Major histocompatibility complex-Majör doku uyumluluk kompleksi  
PD-1: Programmed cell death-1, programlanmış hücre ölümü-1  
TCR: T cell receptor- T hücre reseptörü  
Tim-3: T hücresi immünglobulin domain ve musin domain-3  
Trp-2: Tyrosinase-related Protein 2: tirozinaz

ile ilişkili protein 2

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

### GBM'de Stupp Protokolü ve Temozolomid

Erişkin yaşta (<65 yaş) yeni tanı konulmuş GBM olgularında şu anki güncel standart tedavi protokolü Stupp protokolüdür: Maksimum güvenli tümör rezeksiyonu, ardından radyoterapi (30 fraksiyona bölünmüş 60 Gy RT uygulaması, 6 hafta boyunca haftada 5'er kez 2 Gy uygulanması) ile birlikte adjuvan kemoterapi (günlük oral TMZ 75mg/m<sup>2</sup>); tedavisiz 4 hafta sonrası post-radyoterapi adjuvan KT olarak 6 kez siklik TMZ uygulaması (28 günlük siklusların 5'inde 150-200 mg TMZ/m<sup>2</sup>).

Temozolomid, alkilleyici bir ajan olup, hücrede DNA'nın pürin bazlarına afinite gösterir. TMZ, DNA'daki Guanin'i metiller, yani O6-guanini O6-metilguanin (O6-MeG) hâline getirir. Normal şartlarda metillenmiş olan guanini tamir edecek *O6-metilguanin DNA metiltransferazdır (MGMT)* isimli bir enzim bulunmaktadır. Ancak, bu enzimin transkripsiyonunu sağlayacak DNA promoter bölgesi de metillenmiş ise bu enzim eksprese olamayacak veya çok düşük oranda eksprese olacaktır. MGMT enziminin yetersizliğinde DNA'daki metillenmiş guanin (O6-MeG) hatalı bir şekilde, sitozin yerine timin ile eşleşir. Bu hatalı eşleşmeler DNA tamir mekanizmaları tarafından tamir edilemezse hücre siklüsü durur ve hücre apoptoza gider. <sup>(3)</sup>

Stupp protokolünün etkinliğini gösteren ve bir mihenk taşı çalışma olan faz III çalışma, European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada Trials Group (EORTC/NCIC) tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada, RT+TMZ (n=287) grubunda ortalama sürvi 14.6 ay, yalnızca RT alan grupta(n=286) 12.6 ay olmuştur MGMT-metilasyonlu alt grupta sürvi en yüksek olup, 23.4'e karşı 15.3 ay; MGMT metilasyonu olmayan grupta ise 12.6'ya karşı 11.8 ay olarak

bulunmuştur. Bu sonuçlar TMZ'in etkinliğini göstermenin yanı sıra MGMT enziminin promoter bölgesinin metilasyonunun TMZ'in etkinliğini değiştirebilen bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma sonrası Stupp protokolü yeni tanı almış GBM'ler için standart tedavi hâline gelmiştir. <sup>(1)</sup>

Temozolamid iyi tolere edilen bir kemoterapötiktir. Buna rağmen, TMZ kullanımı ile bulantı sık görülür ve ondansetron (*Zofran*) gibi ajanların profilaktik kullanımını gerektirebilir. EORT/NCIC çalışmasında hastaların %7'sinde hematolojik toksisiteye rastlanmıştır. En sık görülen nonhematolojik toksisite yorgunluktur. Kemoradyoterapi alan hastaların %33'ünde yorgunluk/hâlsizlik görülmekte iken, yalnızca radyoterapi alanlarda bu oran %26'da kalmıştır. TMZ'e bağlı lenfopeni gelişebilir ve bu da *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine neden olabileceğinden *pneumocystis* profilaksisi için trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir. <sup>(4)</sup>

### **Elektrik Alan Tedavisi (EAT, *ing* Tumor Treating Fields)**

Elektrik alan tedavisi son yıllarda GBM tedavisinde 4. modalite olarak ortaya çıkmıştır. "EF-11" ve 2015 yılında yapılan "EF-14" adlı faz III çalışmalar sonrası etkinliği gösterilerek Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımı onaylanmıştır. EAT, radyokemoterapi ile birlikte kombine olarak uygulanmaktadır. Özet olarak çalışma prensibi, yarattığı elektrik alanı sayesinde bazı kilit mitotik proteinlere etki ederek mitozu engellemesidir.

EAT kavramı ilk defa İsrail Teknoloji Enstitüsü'nde Palti ve ark.'nın tümör hücrelerindeki mitotik aktivitenin alternatif akım uygulanarak durdurulabildiğini göstermeleriyle ortaya çıkmıştır. Palti ve ark. 11 farklı tümör tipinde mitotik iğlerin (spindle) alternatif akım uygulanarak bozulduğunu göstermişlerdir. <sup>(5)</sup> EAT,

metafaz aşamasında hücrenin tubulinlerin polimerizasyonunu bozarak hücre bölünmesini engellemektedir. Tubulinler hücredeki en polar moleküllerdendir. Mitozun gerçekleşmesi mikrotübüllerin düzgün hizalanmasına bağlıdır. Elektrik akımına maruz bırakıldıklarında tubulinlerin hizalanması bozulur. Elektrik akımı yönünde dizilmeye zorlanırlar, polimerize olmadıkları için mikrotübülleri meydana getiremezler. Bu durumda, tubulin polimerizasyonu ve depolimerizasyonu arasındaki denge depolimerizasyonu lehine değişir ve mikrotübüller yıkılır. <sup>(6,7)</sup> EAT orta derece frekans (200kHz) ve düşük şiddette (1-3 V/cm) dokularda ısınmaya yol açmadan ve istenmeyen hücre depolarizasyonuna neden olmadan etkisini göstermektedir. EAT tubulinler dışında metafaz ve anafaz safhalarında görevli başka polar moleküllere de tesir ederek etki göstermektedir.

EAT ile ilgili ilk klinik çalışma 2004-2007 yılları arasında yapılmıştır. Nüks GBM'i olan 10 hastada ortalama sürvi 14.4 ay, 1 yıllık sürvi oranı %67,5 olmuştur. İki hastada radyolojik nüks olmaksızın 87 ve 84 aylık sürvi gösterilmiştir. <sup>(8)</sup> Bu çalışmanın ardından nüks GBM'lerde yapılan "EF-11" (faz III) ve yeni tanı konmuş GBM'lerde yapılan "EF-14" (faz III) çalışmaları ile Optune test edilmiştir. 2015 yılında sonuçlandırılan EF-14 çalışmasında, yaş ortalaması 56 olan yeni tanı konulmuş 700 GBM hastası Stupp protokolü tedavisi sonrası "EAT+TMZ" ve "yalnızca TMZ" grupları olarak 2:1 randomize edilmiştir. Hastaların tanı almalarından bu çalışmada randomize edilmelerine kadar geçen süre ortalama 3.8 aydır. Çalışmanın devamında "EAT+TMZ" grubunda 2. yıl sağ kalım oranı %43; 3. yıl %26; 5. yılda %13 iken, yalnızca TMZ alan grupta sırasıyla %31, %16 ve %5 olmuştur. Tedavi amacına yönelik (*ing* intent-to-treat) popülasyonda ortalama sürvi EAT-TMZ kolunda 19.6 ay, TMZ monoterapi kolunda 16.6 ay iken, (HR 0.75; log-rank p=0.034) per-protokol (*ing* per-protocol) popülasyonda 20,5

aya karşı 15,5 olmuştur (HR 0.67; log-rank p = 0.0072). İlginç bir detay olarak, çalışmayı denetleyen bağımsız komite EAT+TMZ'in etkinliğinin belirgin bir şekilde erken sonuçlara yansımaları üzerine çalışmanın erken sonlandırılarak "yalnızca TMZ" grubundaki hastaların da EAT'nden yararlanabilmesi konusunda öneride bulunmuştur. EAT ile sistemik toksisite görülmemiş olmakla birlikte, hastaların %43'ünün kafa cildinde hafif-orta dereceli iritasyon meydana gelmiştir. (9)

FDA tarafından onaylanmış olan EAT, "Optune-NovoTTF-100A" markası olarak tescillenmiş olup, sistem, kafa cildi üzerine yapıştırılan 2 çift enerji aktarıcı ped ve sırt çantası olarak taşınabilen akım jeneratöründen oluşmaktadır. Pedler cilde yapıştırılarak farklı eksenlerde elektrik akımı oluştururlar. Enerji aktarıcılarının kafa cildi ile iyi temas kurabilmesi için saçın çok iyi tıraş edilmiş olması gerekir. Hasta taşınabilir bu cihaz ile günlük işlerini sürdürebilir.

Sonuç olarak, EAT, 22 yaşın üzerinde supratentorial GBM tanısı almış hastalarda maksimum cerrahi rezeksiyon ve standart radyokemoterapi uygulamaları (Stupp protokolü) sonrası temozolamid ile kombine edilerek kullanılabilir.

### **Moleküler Olarak Hedeflendirilmiş İlaçlardan henüz umut yok**

Temazolomidin ve radyoterapinin glioblastomlar için selektif bir tedavi modalite olmamaları ve normal dokularda kollateral hasara neden olarak myelosupresyona ve fırsatçı infeksiyonlara neden olmaları yalnızca GBM dokusuna özgü daha spesifik hedef moleküllerin araştırılmasının yolunu açmıştır. 2005 ile 2015 arasında 190 faz II ve 25 faz III çalışma başlatılmıştır. Toplamda 100 farklı ajan (67 küçük molekül, 32 biyolojik ajan, sınıflanamayan 1 madde) test edilmiştir. (10) Sistemik gözden geçirmeler ve meta-analizler moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaçların RT veya standart tedaviye eklen-

mesinin ortalama sürvi üzerine herhangi olumlu bir etkisinin olmadığı gibi ağır yan etkileri artırdığını göstermiştir. (11)

Yakın zamanda yürütülmekte olan ve birkaç biyomarkerin aynı anda sınımlanabilmesini ve diğer çalışmalardaki başarı/başarısızlık ve hedef nokta belirsizliklerini ortadan kaldırmak üzere dizayn edilmiş INSIGHt çalışmasından söz etmek gerekir. Yeni tanı konulmuş ve MGMT promoter metilasyonu olmayan GBM'lerin alındığı çok kollu faz 2 çalışmasında 3 deneysel kol söz konusudur: neratinib (EGFR, HER2 ve HER4 inhibitörü), abemaciclib (CDK4/6 inhibitörü) ve CC-115 (TORC1/2 and DNA-PK inhibitor) (12) Bu çalışma hâlen devam ediyor. ChemoID adı verilen ve kanser kök hücrelerinin ilaca yanıt değerlendirmesine göre yani kemosenesitivitesine göre kişiselleştirilmiş kanser tedavisi ile standart tedaviyi randomize ederek karşılaştıran çalışmadan da -her ne kadar kişiselleştirilmiş tedavi sözü akla yatkın gelse de- henüz olumlu sonuç alınmamıştır. (13)

### **Antianjiyojenik Moleküler Hedefler**

GBM'in vasküler bir tümör olmasından hareket ederek vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan monoklonal antikor bevacizumabın etkinliğini araştıran RTOG 0825 ve AVAglio isimli faz III çalışmalarda ortalama sürvinin uzamadığı görülmüştür. (14) Antianjiyojenik 7 farklı molekülün çalışıldığı 14 ayrı çalışmanın meta-analizinde konvansiyonel tedaviye ek olarak veya tek başına kullanımda sürvinin artmadığı ortaya konulmuştur. (15) Oldukça maliyetli olan bevacizumab'ın anti-tümöral etkisi nüks GBM olgularında bile belirsizdir. (16) Randomize kontrollü bir faz II çalışmasında (TAVAREC çalışması, n=155), 1p/19q ko-delesyonu bulunmayan ilk nüks gliomlarda TMZ tedavisine bevacizumab eklenmesinin ortalama sürvi üzerine etkisi bulunmadığı görülmüştür. (17)

### İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bilindiği üzere immünoterapi immün sistemin aktive veya pasifize edilmesi suretiyle hastalıkların önlenmesidir. Kanser immünoterapisinde immün sistem stimüle edilerek kanser hücreleri yok edilmeye çalışılır. İmmün kontrol noktaları immün sistemin çalışmasını düzenler. İmmün sistemin kendinden olana tolerans gösterip saldırmamasını immün kontrol noktaları sağlar. Otoimmün hastalıkların oluşmasını engelleyen immün kontrol noktalarıdır. Ancak, kanser hücreleri de bu koruyucu mekanizmaları işleterek ve salgıladıkları çeşitli inhibitör moleküller ile kendilerini immün sistemden korurlar. Bu noktada -teorik olarak- immün kontrol nokta inhibitörleri devreye girer. İmmün kontrol nokta moleküllerine hedeflendirilmiş moleküller immünsistemin “durdurulmasını” önleyerek immün yanıtın yeniden kanser hücrelerine doğru yöneltilmesini sağlayabilir. Bu konudaki ilk jenerasyon antikolarının hedefleri immün sistemden kaçış moleküllerinin en bilinenleridir (CTLA-4, PD-1, PD-L1 ve PD-L2). İkinci ve üçüncü kuşak immün kontrol nokta inhibitörleri ise başka immün yollar üzerinden etkilerini gösterirler. <sup>(18)</sup>

CTLA-4 normalde T hücrelerinden eksprese olan bir moleküldür. Antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki CD80 ve CD86 ligandlarıyla etkileştiğinde ile T hücre yollarının inhibisyonuna neden olur. Glioblastom olgularında CD4+ ve CD8+ hücrelerindeki CTLA-4 ekspresyonu miktarı arttıkça hasta sonuçlarının kötüleştiği bildirilmiştir. <sup>(19)</sup>

PD-1 ve antijen sunan hücre üzerinde bulunan ligandı PD-L1 en önemli immünsüpresör molekülleridir. Etkileştiklerinde T-hücre aktivasyonu suprese olur ve sitotoksik etkileri azalır. İki PD-1 antikoru (Nivolumab ve Pembrolizumab) ile iki PD-L1 antikoru (Atezolizumab ve Avelumab) lisans verilerek çeşitli çalışmalara dâhil edilmişlerdir. <sup>(20)</sup> Gliom hücrelerinde de PD-L1 ekspresyonu bulunmuştur ancak gliom

yüzeyindeki PD-1/PD-L1 ekspresyonlarının klinik ve fonksiyonel yönü henüz bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, sürvi ile PD-1 ekspresyonu arasında bir ilişki kurulamazken <sup>(21)</sup>, bir başka çalışmada, PD-L1 boyanma ve PD-1/PD-L1 ekspresyonu sürvide kısalma ile ilişkilendirilmiştir. <sup>(22)</sup> Bir diğer ilginç bulgu ise, PD-1 ekspresyonu ile tümörün Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grade arasında ilişki olmasıdır. WHO grade IV tümörlerin içinde de IDH1/2 wildtype grupta da IDH1/2 mutasyonlu gruba göre daha yüksek seviyede bulunmuştur. <sup>(21)</sup> Genel olarak PD-1 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, bu molekülün etkisinin kohort çalışmalara araştırılması gereklidir.

Tim-3 (T hücresi immünooglobulin domain ve musin domain-3) ve IDO (indolamin deoksijenaz) da negatif prognostik indikatörlerdendir. Tim-3 T hücreler üzerine süpresyon etkisi gösterirken, IDO, Natural Killer fonksiyonu ve T hücre aktivasyonu üzerinden süpresyon yapar. IDO'nun Epacadostat veya Indoximod ile hedeflenmesi in-vivo modellerde başarılı bir strateji olmuştur. <sup>(23)</sup>

Primer ve nüks glioblastomlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkisini araştıran pek çok çalışma yürütülmektedir.

CTLA-4 bloğu ile bir çalışmada, %80 popülasyonda sağkalım uzaması sağlanırken, diğer iki çalışmada, uzun sürvi oranı %45 ve 20 olmuştur. <sup>(24,25)</sup> PD-1 bloğu bir çalışmada, %56 uzun sürvi sağlarken, diğer bir çalışmada, radyoterapi ile ilişkilendirilmedikçe etki ortaya koyamamıştır. <sup>(26,27)</sup> Fare çalışmalarında, PD-1 ve/veya TIM-3 bloğunun radyoterapi ile kombine edildiğinde güçlü bir antitümöral etki meydana geldiği ve %100 uzun sürvi ortaya çıktığı gösterilmiştir. <sup>(27,28)</sup> Son olarak bütün immün kontrol noktalarını (CTLA-4/PD-L1/IDO) bloke etmenin tedavi edilen farelerde %100 sürvi sağladığı gösterilmiştir. <sup>(26)</sup>

Bu prelinik çalışmalar immün kontrol noktası bloğunun standart tedaviye eklenmesinin mantığına destek olmaktadır. Prelinik çalışmalar umut verici olsa da faz III çalışmalar toksisitelerin ortaya çıkması ve sürviyi uzatmamaları nedeniyle düş kırıklığı yaratmıştır. Bunun olası nedeni GBM'in biyolojik yapısının diğer tümörlerden farklı oluşudur. GBM kemik iliği supresyonu kaynaklı immünsüpresyon yapan solid tümörlerden biridir. Vücuttaki diğer tümörlere kıyasla mutasyonel yükü, yani yüzeyinde sunabileceği neoantijen miktarı düşüktür. Tümör-infiltrate eden lenfosit miktarları azdır. Bu nedenlerden dolayı immünolojik olarak sessiz kalabilmektedir. Peritümöral ödem için verilen steroidler de çoğu zaman immünoterapinin etkinliğini azaltır.

Şu anda FDA'in onay verdiği herhangi bir kontrol noktası inhibitörü bulunmamaktadır. Ancak, faz III çalışmalar sürdürülmektedir. Sonuçları açıklanan tek faz III çalışma NCT02017717 (CheckMate 143)'dir. Altı yüzden fazla hastanın alındığı bir çalışmada, Nivolumab+Ipilimumab kombinasyonu ile 3 hastada kısmi yanıt ile birlikte 8 hastada hastalık stabilize olmuştur. Ancak, çalışma uzatıldığında başarısızlıkla sonuçlandığı için çalışma kolu kapatılmıştır. (29)

### Aşılar

GBM'de denenen aşılar tümöre karşı immün yanıtı ortaya çıkarmayı hedefleyen aşılardır. Tümör ile ilişkili antijenlerin immün sisteme tanıtılmasını sağlarlar. Yalnızca GBM'e özgü antijenler oldukça enderdir, o yüzden "tümör ile ilişkili" (yani genel olarak tümörlerde sık rastlanan) antijenler kullanılır.

### Tümör antijen Aşıları

Kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan anormal proteinler doku uyumluluk kompleksleri (MHC tip I ve II) yardımıyla CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik hücreler tarafından tanınır. Tümör antijenleri "tümöre özgü" veya "tümör ile ilişkili" olabilmektedirler.

Bütün mutasyonlar T hücreler tarafından tanınmazlar. Son zamanlarda teknolojik gelişmeler sayesinde hangi kanser mutasyonunun oluşturacağı immünojen peptidin MHC doku komplekslerine daha iyi tutunabileceğini tahmin eden algoritmalar kullanılarak T hücreler tarafından tanınması olası hedef epitop havuzunun daraltılması suretiyle hastanın bu immünojenik peptidlerle aşılması üzerine çalışılmaktadır. (30,31)

Benzer şekilde normalde immün sisteme antijen sunan bir hücre grubu olan dendritik hücreler (DH) de immünojenik peptidler veya tümör lizatları ile yüklenerek immünoterapi olarak hastaya yine verilebilir. Bu aşılar viral infeksiyonların profilaksisindeki başarı baz alınarak tümörlere karşı aktif immünizasyonu sağlamak üzere dizayn edilmiş olup, büyük ilgi çekmektedirler.

### Peptid aşıları

GBM'e özgü olan en çok üzerindeki çalışılmış antijen "tip 3 epidermal growth faktör reseptör mutasyonu"dur (EGFRvIII) EGFRvIII GBM'lerde %25-30 oranında var olduğu bildirilmiş bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Normal vücut hücrelerinde bulunmaz. (32) (Kayda değer diğer bazı peptid hedefler izositrat dehidrojenaz geni, survivin, sitomegalovirüs ile enfekte GBM'lerin oluşturduğu viral antijenler, Her2/neu, Trp-2 ve gp100 gibi tümörle ilişkili antijenlerdir.) (33-35)

EGFRvIII aşısıyla faz I ve faz II çalışmalarda umut verici sonuçlar alınması (Tanıdan itibaren ortalama sürvi 24 aya uzamıştır.) konjüge bir EGFRvIII-spesifik peptid aşısı olan rindopepimut'un geliştirilmesine ve uluslararası ACT IV faz III çalışmasına geçilmesini sağlamıştır. Faz III çalışmada, "standart tedavi ve rindopepimut" ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın aşı kolunda ortalama sürvi çarpıcı bir şekilde 20.1 aya yükselmesine rağmen, ilginç bir şekilde kontrol grubu, geçmiş çalışma-

larda ortalama sürvi olan 15.1 ay süresinin çok üzerinde sağ kalım göstermiştir (20 ay). Kontrol grubunun bu beklenmedik yüksek performansı EGFRvIII'ün gerçekten negatif bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda kuşkuyla yol açmıştır. Diğer bir bulgu da hem kontrol hem de aşı gruplarında EGFRvIII ekspresyonu azalması ve antijen-negatif tümörün büyümesidir. Bu immünolojik kaçış çok da beklenmedik değildir çünkü nüks tümörlerin %82'sinde EGFRv III'ün bulunmadığını gösteren çalışmalar var olup, immünolojik kaçış yapabilecek tümörler için daha geniş bir antijen repertuarı gerektiğini işaret etmektedir. (36)

### **Kişiyeye özgü aşılarda ve Dendritik Hücre Aşılarda**

Dendritik hücreler immün sisteme antijen sunan ve doğal immünite ile adaptif immünite arasında bağ kuran hücrelerdir. Fagosite ettikleri patojen peptidleri MHC-I ve MHC-II kompleksleriyle T hücrelerine sunarken bir taraftan da T hücrelerini ko-stimüle ederek immün yanıtı hızlandırırlar. Preklinik çalışmalar dendritik hücrelerin humoral ve hücresele immünolojik yanıtı *de novo* başlatabildiğini göstermiştir. (37) Peptid aşılarda alternatif bir yol olarak; periferik kanda bulunan monosit öncü hücrelerden çoğaltılarak elde edilen dendritik hücrelerin *ex vivo* (yani vücudun dışında) ortamda peptidler, tümör antijen RNA'ları ve tümör lizatları ile yüklenerek hastaya verilmesinin *in vivo* CD8+ T hücre yanıtını başlattığı gösterilmiştir. (38,39)

Bir dendritik hücre aşısı olan DC-Vax-L tümör lizatının dendritik hücrelere yüklenmesi oluşturulmaktadır. On yıl önce tanı almış ve bu aşı konusunda yapılmış ilk faz I çalışmasına katılmış olup, hâlen sağ olan hastalar olduğu bildirilmiştir. DC-Vax-L'in faz III çalışması devam etmekte olup, çalışmanın çapraz dizaynı nedeniyle çalışmaya katılan tüm bireyler (% 90'ı DC-Vax-L almıştır.) için ortalama sürvisi 23.1 ay olarak bildirilmiştir. Gene 7 yılı aşan sürvi olguları bildirilmiştir. Bu aşının ayrıca PD-1

inhibitörü olan nivolumab ile kombine faz II çalışması da devam etmektedir.

Yeni tanı almış GBM'lerde faz II çalışması süren bir diğer aşı HSPPC (Heat Shock Protein Peptide Complex)-96 (Profage)'dır. Tek kollu bir faz 2 çalışmada ortalama sürvi 23.8 ay olarak bildirilmiştir. (40)

### **CAR-T (Kimerik Antijen Reseptör – T hücresi)**

CAR-T tedavisi onkolojide yeni bir tedavi türü olup, B hücreli lenfoma ve lösemi için FDA onayı almıştır. (41) Kısaca, CAR-T hücreleri *ex-vivo* olarak modifiye edilmiş ve çoğaltılmış T hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeyinde tümörün antijenlerini tanıyan bir domain, hücrenin içinde ise T hücre aktivasyonunu sağlayacak bir domain vardır. Bu ikili yapıya kimerik antijen reseptörü denir. Tümör hücrelerindeki antijenleri tanıyacak “tümöre özgü T hücrelerini” tümör dokusu üzerinden izole etmenin ve bunları çoğaltmanın çok zor ve neredeyse olanaksız olması nedeniyle bu iş genetik mühendisliği sayesinde, hedeflenen tümör antijenine özgü reseptör genin üretilmesi ve hücreye aktarılması yoluyla sağlanır. Bu reseptörün bütün T hücreleri indükleyebilmesi nedeniyle ortaya çıkan yanıt daha uzun vadeli ve kapsamlıdır. B hücreli hematolojik malignitelerdeki başarının ardından araştırmalar solid tümörlere de kaymıştır

CAR-T tedavisindeki önemli bir avantaj da antijenin normalde T hücrelerin antijeni tanımak için gerek duyduğu T hücre reseptörü (TCR) ile Majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) formasyonuna gerek kalmadan tanınabilmesidir. Bu durum özellikle üzerinde beyin dokusu içinde migrasyon gösteren ve MHC tip I ekspresyonunu azaltarak immün sistemden saklanan GBM'ler açısından önemlidir. (42)

GBM üzerine yapılan CAR-T çalışmalarında, B hücreli lenfomalarda görülen kafa içi basınç artışı sendromunun aksine, hastalarda kontrol

altına alınamayacak derecede bir merkezi sinir sistemi yan etkisi görülmemiştir. <sup>(43)</sup> Kimerik antijen reseptör hedefleri olarak en çok çalışılan antijenler IL-13Ra2, EGFRv III ve Her2'dir. Şu ana kadar çalışmalar için üretilen CAR-T'ler tek bir antijene yöneltilmiş olup, tedavinin etkinliğinin antijen kaçış mekanizmaları ile sınırlanacağı düşünülmektedir.

### **Viral Terapi ve Onkolitik Virüsler**

Viral tedavinin geçmişi yüzyıl öncesine dayanmaktadır. 1912 yılında N.G De Pace, bir kadındaki serviks kanserinin kadının kuduz şüphesi olan bir köpek tarafından ısırılması sonucu yapılan kuduz aşılması sonrası küçülmeye başladığını bildirmiştir. Viroterapi sıklıkla tümörün genetiğini değiştirmek suretiyle onun eksojen ajanlara duyarlılığını artırmak veya anjiogenezi engellemek veya onkojenik defektleri ortadan kaldırmak için kullanılır. <sup>(44-47)</sup> Son zamanlarda viroterapide amaç yalnızca gen aktarma boyutunu aşarak selektif olarak bir tümörü hedef almak, hücre ölümünü sağlamak, çoğalmak ve tümör içinde yayılmak amaçlarına doğru geçiş göstermiştir.

Onkolitik virüsler, canlı, çoğalabilen virüslerdir ancak yalnızca tümör hücrelerinde çoğalabilmeleri için tümöre özgü mekanizmalarla ilişkilendirilmelidir. Bu hedefleme genetik mutasyonlar ile sağlanır. Örneğin, bir onkolitik adenovirüs olan Delta-24-RGD'nin (DNX-2401) selektivitesini sağlayan viral E1A genindeki 24 baz çiftlik bir delesyondur. E1A normalde hücredeki retinoblastoma bağlanarak onu inaktive etmektedir. E1A'daki mutasyon nedeniyle normal hücredeki retinoblastomlara bağlanamazlar ancak GBM'lerde sıklıkla retinoblastom mutasyonu veya defekti olduğundan tümör hücrelerinde çoğalabilirler ve bunları lizise uğratabilirler.

DNX-2401'in faz I çalışmasında nüks GBM'li 37 hastanın 25'ine biyopsi iğnesi yoluyla, kalan 12'sine kateter yolu ile tümör içi tek doz enjek-

siyon yapılmıştır. Doz sınırlayıcı bir etki ortaya çıkmamış ve ilk kohortta hastaların %20'si 3 yıldan uzun yaşamış, 3 hasta 3 yıldan uzun progresyonsuz sürvi göstermiştir. Tedavi sonrası cerrahi rezeksiyonlardaki incelemede, tümör dokusunda DNX-2401'in replike olduğu ve CD8+ ve T hücre infiltrasyonunun indüklendiğini gösterilmiştir. <sup>(48)</sup>

Poliorhinovirus Kimeri (PVSRİPO) ile yapılan bir çalışmada, supratentorial GBM tanılı 61 hastaya kateter yolu ile enjeksiyon yapılmış ve ortalama sürvi 12,5 ay olmuştur.

Viroterapi konusunda yalnızca 2 tedavi yöntemi faz III çalışmalara ulaşabilmiştir. Bunlar ASPECT ve Toca-5'tir. ASPECT'te defektif bir adenovirüs yeni tanı konmuş GBM hastalarında denenmiş, ancak ortalama sürvide bir fark olmamıştır. <sup>(49)</sup>

Toca5'te yüksek gradeli gliomlarda Toca-511 (sitozin deaminaz eksprese eden bir non-litik virüs) ile standart tedavi karşılaştırılmış, ancak henüz veriler ortaya konulmamıştır.

Çalışılmakta olan diğer virüsler HSV1 (G207) ve Parvovirüs (ParvOryx01)'tür. Mezenkimal Kök Hücreler ile Onkolitik Virüs Nakli Onkolitik viroterapideki en önemli zorluk virüsü tümöre iletmenin başlıca yolunun intratümöral enjeksiyon olmasıdır. Şimdiye kadarki çalışmaların çoğunda virüs nakli manyetik rezonans (MR) görüntülerde kontrast tutan tümör bölgesini hedef alan stereotaktik biyopsi iğnesi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. <sup>(50)</sup> Bu yöntem suboptimaldir çünkü sıklıkla virüsler kateterden geriye taşmaktadır, bu da onkolitik virüs kaybı anlamına gelmektedir. Çalışmalara alınan pek çok hastanın virüs nakli yöntemi nedeniyle yeterli dozu alamadıkları düşünülmüştür. Bunun yanı sıra virüs başarılı bir şekilde tümör kütesinin içine bırakılsa dahi gliomların viral replikasyona karşı nekroz, kanama, kist, ödemli doku gibi pek çok bariyeri mevcuttur.



Virüsleri intravasküler olarak vermenin toksisite ve organ hasarı yaratma ve immün sistem tarafından bu çıplak virüslere karşı immün reaksiyon gelişmesi ihtimali gibi pek çok mahsurları söz konusudur.

Bu sorunların üstesinden gelebilmek için araştırmacılar kök hücrelere yönelmişlerdir. Mezenkimal kök hücrelerin bu konudaki fonksiyonu intravasküler olarak verilen bir kök hücrenin ilginç bir şekilde gliomlara yerleşmesi gözlemine dayanmaktadır. Hayvan GBM modellerinde nöral kök hücreler kullanılmasına rağmen<sup>(51,52)</sup> daha sonra daha kolay temin edilmeleri nedeniyle mezenkimal kök hücreler tercih edilmiştir.<sup>(53,54)</sup>

Mezenkimal kök hücrelerin GBM’de kullanılması ile ilgili ilk yayın 2004’te Nakamura ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Araştırmacı ratın tümörlü olmayan beyin yarım küresine mezenkimal kök hücre enjekte edildiğinde bunun kontralateral tarafa geçerek tümör dokusuna yerleştiğini ve anti-tümör IL2 kargosunu taşıyabildiğini göstermiştir.<sup>(55)</sup> Nakamizo ve arkadaşları insan kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin intravasküler enjeksiyon sonrası insan GBM dokusuna yerleştiklerini göstermiştir. Sasportas ve ark. kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin pro-apoptotik proteinleri malin gliom hücrelerine götürebildiklerini göstermişlerdir. Bu bağımsız çalışmalarda, mezenkimal kök hücreler apoptozu indükleyen ligand ile ilişkili tümör nekroz faktörü salgılayabilen lentiform virüs ile transdüksiyona uğratılmışlardır. Enjeksiyon sonrası tümör hücrelerinin apoptoza uğradığı ve tümör büyüklüğünün azaldığı gözlenmiştir.<sup>(56,57)</sup>

Yani anlaşıldığı üzere mezenkimal kök hücrelere tıpkı bir Truva atı gibi proapoptotik ajanları veya onkolitik virüsleri immünsistemden koruyarak doğrudan gliomlara nakledebilen özel taşıyıcılar olarak kullanılmaktadır.

Yong ve ark. hayvan çalışmalarında, Delta-24-RGD ile yüklü mezenkimal kök hücrelerin karotis enjeksiyonu sonrası intrakranial gliom zenograflarına başarılı bir şekilde yerleşerek Delta-24-RGD onkolitik virüsü bıraktıkları ve bu virüslerin gliomları enfekte ederek sağkalımı artırdığını göstermişlerdir.

Yakın zamanda mezenkimal kök hücreler kullanılarak gliom hücrelerine Delta-24-RGD veya başka onkolitik virüslerin naklinin gerçekleşmesini sınavan klinik çalışmaların başlayacağı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Yüksek gradeli gliomlarda maksimum cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolamid (Stupp protokolü) standart tedavi olarak yerini korumaktadır. Buna ek olarak hücre siklusundeki kilit molekülleri yarattığı elektrik alanı yoluyla bozarak hücre çoğalmasını engelleyen ve faz 3 çalışmasını tamamlayarak FDA’dan onay alan “Elektrik Alan Tedavisi” dördüncü bir modalite olarak kullanıma girmiştir. Moleküler olarak hedeflendirilmiş tedaviler henüz belirgin bir etkinlik gösterememiştir. Ancak, immünoterapinin farklı uygulama sahaları olan ve prelinik çalışmalarda başarılı sonuçlar ortaya koyan dentritik hücre aşılması, onkolitik virüsler, immün kontrol noktası inhibitörleri, CAR-T ve mezenkimal kök hücre aracılığıyla onkolitik virüs nakli gibi yöntemlerin yapılmakta olan ve yakın gelecekte başlayacak olan faz I, II ve III klinik çalışmalarının sonuçları merakla ve umutla beklenmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok

**Conflict of Interest:** None

**Funding:** None

## KAYNAKLAR

1. 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 trial. *The lancet oncology* 10, 459-466 (2009). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
2. McLendon, R. E. & Halperin, E. C. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 98, 1745-1748 (2003). <https://doi.org/10.1002/cncr.11666>
3. D'Atri, S. et al. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Molecular pharmacology* 54, 334-341 (1998). <https://doi.org/10.1124/mol.54.2.334>
4. Domingo-Musibay, E. & Galanis, E. What next for newly diagnosed glioblastoma? *Future Oncology* 11, 3273-3283 (2015). <https://doi.org/10.2217/fon.15.258>
5. Kirson, E. D. et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer research* 64, 3288-3295 (2004). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0083>
6. Gutin, P. H. & Wong, E. T. Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: a fourth cancer treatment modality. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 32, 126-31 (2012). [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2012.32.122](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.122)
7. Davies, A. M., Weinberg, U. & Palti, Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1291, 86-95 (2013). <https://doi.org/10.1111/nyas.12112>
8. Rulseh, A. M. et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World Journal of Surgical Oncology* 10, 220 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-220>
9. 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). <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16669>
10. Cihoric, N. et al. Current status and perspectives of interventional clinical trials for glioblastoma-analysis of ClinicalTrials.gov. *Radiation oncology* 12, 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0740-5>
11. Su, J. et al. Molecularly targeted drugs plus radiotherapy and temozolomide treatment for newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis and systematic review. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics* 24, 117-128 (2016). <https://doi.org/10.3727/096504016X14612603423511>
12. Alexander, B. M. et al. Individualized screening trial of innovative glioblastoma therapy (INSIGHT). (2017).
13. Tannock, I. F., Hickman, J. A. & others. Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375, 1289-1294 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMs1607705>
14. Chinot, O. L. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 370, 709-722 (2014). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
15. Lombardi, G. et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology* 111, 94-102 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.018>
16. Song, J., Xue, Y.-Q., Zhao, M.-M. & Xu, P. Effectiveness of lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma: A meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 11, 3435 (2018). <https://doi.org/10.2147/OTT.S160685>
17. Van den Bent, M. J. et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial. *The Lancet Oncology* 19, 1170-1179 (2018). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30362-0)
18. Callahan, M. K., Postow, M. A. & Wolchok, J. D. CTLA-4 and PD-1 pathway blockade: combinations in the clinic. *Frontiers in oncology* 4, 385 (2015). <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00385>
19. Fong, B. et al. Monitoring of regulatory T cell frequencies and expression of CTLA-4 on T cells, before and after DC vaccination, can predict survival in GBM patients. *PloS one* 7, e32614 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032614>
20. Preusser, M., Lim, M., Hafler, D. A., Reardon, D. A. & Sampson, J. H. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nature Reviews Neurology* 11, 504 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.139>
21. Heiland, D. H. et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression in glioblastoma multiforme. *Oncotarget* 8, 42214 (2017). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15031>
22. Nduom, E. K. et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-oncology* 18, 195-205 (2015). <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov172>
23. Hanihara, M. et al. Synergistic antitumor effect with indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibition and temozolomide in a murine glioma model. *Journal of neurosurgery* 124, 1594-1601 (2016). <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS141901>
24. Wang, Z. et al. Molecular and clinical characterization of PD-L1 expression at transcriptional level via 976 samples of brain glioma. *Oncoimmunology* 5, e1196310 (2016). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1196310>
25. Reardon, D. A. et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic,

- immunocompetent model. *Cancer immunology research* 4, 124-135 (2016).  
<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
26. Wainwright, D. A. et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clinical cancer research* 20, 5290-5301 (2014).  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
  27. Zeng, J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 86, 343-349 (2013).  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
  28. Kim, J. E. et al. Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas. *Clinical Cancer Research* 23, 124-136 (2017).  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1535>
  29. Filley, A. C., Henriquez, M. & Dey, M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 8, 91779 (2017).  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
  30. Weinschenk, T. et al. Integrated functional genomics approach for the design of patient-individual antitumor vaccines. *Cancer research* 62, 5818-5827 (2002).
  31. Nielsen, M., Lund, O., Buus, S. & Lundegaard, C. MHC class II epitope predictive algorithms. *Immunology* 130, 319-328 (2010).  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03268.x>
  32. Weller, M. et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *International journal of cancer* 134, 2437-2447 (2014).  
<https://doi.org/10.1002/ijc.28576>
  33. Hodges, T. R., Choi, B. D., Bigner, D. D., Yan, H. & Sampson, J. H. Isocitrate dehydrogenase 1: what it means to the neurosurgeon: a review. *Journal of neurosurgery* 118, 1176-1180 (2013).  
<https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS122282>
  34. Nair, S. K. et al. Recognition and killing of autologous, primary glioblastoma tumor cells by human cytomegalovirus pp65-specific cytotoxic T cells. *Clinical Cancer Research* 20, 2684-2694 (2014).  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3268>
  35. Saikali, S. et al. Expression of nine tumour antigens in a series of human glioblastoma multiforme: interest of EGFRvIII, IL-13R $\alpha$ 2, gp100 and TRP-2 for immunotherapy. *Journal of neuro-oncology* 81, 139-148 (2007).  
<https://doi.org/10.1007/s11060-006-9220-3>
  36. Sampson, J. H. et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of clinical oncology* 28, 4722 (2010).
  37. Ashley, D. M. et al. Bone marrow-generated dendritic cells pulsed with tumor extracts or tumor RNA induce antitumor immunity against central nervous system tumors. *Journal of Experimental Medicine* 186, 1177-1182 (1997).  
<https://doi.org/10.1084/jem.186.7.1177>
  38. Palucka, K. & Banchereau, J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer* 12, 265 (2012).  
<https://doi.org/10.1038/nrc3258>
  39. Fecci, P. E. et al. The history, evolution, and clinical use of dendritic cell-based immunization strategies in the therapy of brain tumors. *Journal of neuro-oncology* 64, 161-176 (2003).  
<https://doi.org/10.1007/BF02700031>
  40. Bloch, O. et al. Autologous heat shock protein peptide vaccination for newly diagnosed glioblastoma: impact of peripheral PD-L1 expression on response to therapy. *Clinical Cancer Research* 23, 3575-3584 (2017).  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1369>
  41. FDA, U. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma, 2017. (2018).
  42. Zagzag, D. et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Laboratory investigation* 85, 328 (2005).  
<https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233>
  43. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nature reviews Clinical oncology* 15, 47 (2018).  
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
  44. Sandmair, A.-M. et al. Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses. *Human gene therapy* 11, 2197-2205 (2000).  
<https://doi.org/10.1089/104303400750035726>
  45. Chiocca, E. A., Broaddus, W. C., Gillies, G. T., Visted, T. & Lamfers, M. L. Neurosurgical delivery of chemotherapeutics, targeted toxins, genetic and viral therapies in neuro-oncology. *Journal of neuro-oncology* 69, 101-117 (2004).  
<https://doi.org/10.1023/B:NEON.0000041874.02554.b3>
  46. Myers, R. et al. Toxicology study of repeat intracerebral administration of a measles virus derivative producing carcinoembryonic antigen in rhesus macaques in support of a phase I/II clinical trial for patients with recurrent gliomas. *Human gene therapy* 19, 690-698 (2008).  
<https://doi.org/10.1089/hum.2008.035>
  47. Wirth, T., Samaranayake, H., Pikkarainen, J., Määttä, A. & Ylä-Herttua, S. Clinical trials for glioblastoma multiforme using adenoviral vectors. *Current opinion in molecular therapeutics* 11, 485-492 (2009).
  48. Lang, F. F. et al. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology* 36, 1419 (2018).  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.8219>
  49. Westphal, M. et al. Adenovirus-mediated gene therapy

- with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14, 823-833 (2013).  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70274-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70274-2)
50. Forsyth, P. et al. A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas. *Molecular Therapy* 16, 627-632 (2008).  
<https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300403>
51. Tyler, M. et al. Neural stem cells target intracranial glioma to deliver an oncolytic adenovirus in vivo. *Gene therapy* 16, 262 (2009).  
<https://doi.org/10.1038/gt.2008.165>
52. Morshed, R. A. et al. Analysis of glioblastoma tumor coverage by oncolytic virus-loaded neural stem cells using MRI-based tracking and histological reconstruction. *Cancer gene therapy* 22, 55 (2015).  
<https://doi.org/10.1038/cgt.2014.72>
53. Ong, H.-T. et al. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth. *Journal of hepatology* 59, 999-1006 (2013).  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.010>
54. Castleton, A. et al. Human mesenchymal stromal cells deliver systemic oncolytic measles virus to treat acute lymphoblastic leukemia in the presence of humoral immunity. *Blood* 123, 1327-1335 (2014).  
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528851>
55. Nakamura, K. et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. *Gene therapy* 11, 1155 (2004).  
<https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302276>
56. Sasportas, L. S. et al. Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Proceedings of the national academy of sciences* 106, 4822-4827 (2009).  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0806647106>
57. Menon, L. G. et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells expressing S-TRAIL as a cellular delivery vehicle for human glioma therapy. *Stem cells* 27, 2320-2330 (2009).  
<https://doi.org/10.1002/stem.136>