

مهارکننده‌های IDH و درمان هدفمند گلیوما

سخنرانی تخصصی (ارائه آنلاین) • متن کامل و ویراسته

عنوان ارائه	آیا مهارکننده‌های IDH بالاخره سیر طبیعی بیماری را تغییر داده‌اند؟ — مروری بر درمان سیستمیک گلیوم گرید پایین
سخنران	دکتر کاظم انوری، استاد رادیوانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
تخصص	رادیوانکولوژی
نوع ارائه	سخنرانی تخصصی، به صورت آنلاین، با یک نوبت رأی‌گیری زنده از سالن
مدت ویدئو	۲۵ دقیقه و ۳۵ ثانیه
زمان تقریبی مطالعه این متن	حدود ۱۶ دقیقه
برچسب‌های موضوعی	گلیوم گرید پایین • جهش IDH • vorasidenib و مطالعه INDIGO • PCV در برابر temozolomide • مارکرهای مولکولی و ESCAT
کد ویدئو در آپارات	voc3nan

خلاصه در یک نگاه

- در گلیوم‌های محدود (circumscribed) مثل pilocytic astrocytoma و PXA، اگر رزکسیون کامل باشد هیچ درمان اضافی — از جمله رادیوتراپی — لازم نیست؛ IDH در طبقه‌بندی این گروه نقشی ندارد، برخلاف گلیوم منتشر.
- بالاترین سطح شواهد در میان مارکرهای گلیوما مربوط به جهش BRAF V600E است که dabrafenib و trametinib در آن standard of care شده‌اند؛ برای SEGA، everolimus در بالاترین رتبه است.
- NCCN و EANO در اینکه کدام مارکر «ضروری» است اختلاف دارند — MGMT، افزایش کروموزوم ۷ و کاهش کروموزوم ۱۰، EGFR amplification و CDKN2A/B نمونه‌های این اختلاف‌اند.
- ستون فقرات درمان کمکی در astrocytoma با جهش IDH همچنان رادیوتراپی به‌اضافه PCV است، بر پایه RTOG ۹۸۰۲: بقای میانه ۷/۸ سال با رادیوتراپی تنها در برابر ۱۳/۳ سال با افزودن PCV.
- temozolomide بر پایه RTOG ۰۴۲۴ یک آپشن است، نه هم‌ارز اثبات‌شده؛ هیچ مطالعه انجام‌شده‌ای PCV و temozolomide را سربسرم مقایسه نکرده است.

- مطالعه INDIGO نشان داد مهارکننده IDH بقای بدون پیشرفت را از ۱۱ ماه در گروه placebo به ۲۷ ماه می‌رساند و زمان تا مداخله بعدی را به‌طور معنادار عقب می‌اندازد، با تحمل خوب و عمدتاً افزایش آنزیم‌های کبدی به‌عنوان عارضه گرید سه.
- در رأی‌گیری زنده سالن برای یک کیس ۲۹ ساله رزکسیون‌شده و بدون علامت: ۷۸ نفر watch and wait، ۴۹ نفر رادیوتراپی به‌اضافه PCV، و تنها ۶ نفر رادیوتراپی به‌اضافه temozolomide.

پرسش‌های بی‌پاسخ این ارائه

فقط مواردی که خود گوینده صریحاً گفته شواهد قطعی نداریم، مطالعه‌ای وجود ندارد، یا این امکان در ایران در دسترس نیست. جمله خود گوینده عیناً نقل شده است.

۱. هیچ مطالعه‌ای PCV و temozolomide را سربه‌سر مقایسه نکرده است.

«تا حالا هنوز مطالعه‌ای که PCV با temozolomide را head to head مقایسه کرده باشد — هرچند ongoing داریم، ولی انجام‌شده نداریم.»

۰۳:۱۲:۰۰

۲. زمان شروع مداخله پس از جراحی، و ترکیبی یا متوالی بودن درمان، هنوز حل نشده است.

«هنوز اینکه چه زمانی مداخله‌ای انجام بدهیم بعد از عمل جراحی، و آیا درمان ترکیبی انجام بدهیم و یا sequential انجام بدهیم — در واقع نوع کموتراپی، duration کموتراپی، اینکه temozolomide بدهیم یا PCV — هنوز می‌دانیم که اینها controversial هست.»

۴۵:۱۱:۰۰

۳. نقش IDH در طبقه‌بندی گلیوم‌های محدود مشخص نیست.

«در مورد circumscribed glioma نقش IDH در classification مشخص نیست و الان در حال حاضر رولی ندارد.»

۲۶:۰۲:۰۰

۴. مهارکننده‌های ایست ایمنی در گلیوم بالغین پاسخ معناداری نداده‌اند.

«بیماران را با tumor mutation burden بالا و MMR deficiency که با immune checkpoint inhibitorها درمان شدند — اینها response significant نداشتند و score سه A در حقیقت داده شده به آن؛ و اینها باید در clinical trial و prospective registration درمان کنیم.»

۲۹:۰۹:۰۰

۵. شیمی‌درمانی تنها شواهد کافی ندارد.

«واقعاً شیمی‌درمانی تنها خیلی evidence زیادی ندارد، ولی مطالعه خیلی مهمی دارد.»

۲۵:۲۱:۰۰

۶. معیارهای Pignatti از دوران پیش از IDH مانده‌اند.

«ما در واقع دیگر از Pignatti ... خیلی قبل [است و] IDH شامل نشده.»

۴۱:۲۳:۰۰

۷. مارکرهای با رتبه پایین‌تر همچنان پژوهشی‌اند.

«ESCAT‌های پایین‌تر دیگر *investigational* هستند و *evidence* خیلی قطعی، حداقل در [؟]، ندارند.»

۴۷:۰۴:۰۰

فهرست مطالب

#	بخش	تایم‌کد در ویدئو
۱	مقدمه و دامنه بحث	۱۲:۰۰:۰۰
۲	گلیوم‌های محدود و مارکرهای مولکولی	۰۵:۰۱:۰۰
۳	مقیاس ESCAT و مارکرهای قابل هدف‌گیری	۲۹:۰۴:۰۰
۴	اختلاف NCCN و EANO در مارکرهای ضروری گریپدینگ	۰۲:۰۶:۰۰
۵	به‌روزرسانی EANO ۲۰۲۵ برای درمان هدفمند	۱۰:۰۸:۰۰
۶	تمرکز بر IDH، و کیس ۲۹ ساله	۵۳:۱۰:۰۰
۷	شواهد: معیارهای Pignatti و مطالعه ۹۸۰۲ RTOG	۵۱:۱۲:۰۰
۸	مطالعه ۰۴۲۴ RTOG و جایگاه temozolomide	۵۱:۱۵:۰۰
۹	مطالعه INDIGO و مهارکننده IDH	۱۵:۱۷:۰۰
۱۰	NCCN، شیمی‌درمانی تنها، کودکان و پاسخ کیس	۱۹:۱۹:۰۰

متن کامل ارائه

علامت [؟] یعنی تشخیص گفتار در آن نقطه قابل بازسازی نبوده و حدس زده نشده است. فهرست کامل این موارد در پیوست پایان سند آمده.

۱. مقدمه و دامنه بحث

۱۲:۰۰:۰۰ — در ویدئو

سلام و صبح بخیر خدمت همه اساتید و دوستان و همکاران گرامی. تشکر می‌کنم از آقای دکتر اربابی و خانم دکتر شاهین به خاطر این همایش، و همچنین آقای رئیس محترم. خدمت اساتید سلام عرض می‌کنم. صدای من هست؟

از سالن: بله آقای دکتر.

بخشید که حضوری نتوانستم بیایم، به خاطر اینکه یک همایشی هم امروز داشتیم ما. آقای دکتر اربابی خواستند دوشنبه که من در رابطه با IDH mutant astrocytoma صحبت کنم، و توافق کردیم که یک مروری بر درمان‌های سیستمیک و کلاً درمان‌های گلیوم گرید پایین (low-grade glioma) داشته باشیم.

۲. گلیوم‌های محدود و مارکرهای مولکولی

۰۵:۰۱:۰۰ — در ویدئو

وقتی از astrocytoma گرید پایین صحبت می‌کنیم، یکی از آن‌ها — در واقع یک دسته بزرگشان — astrocytomaهای محدود (circumscribed) هستند، مثل pilocytic astrocytoma، PXA یا pleomorphic xanthoastrocytoma، و ganglioglioma.

اینها اگر رزکسیونشان کامل (total) باشد، نیاز به درمان خاصی ندارند. حتی اگر رزکسیونشان کامل هم نباشد ولی برای رزکسیون در دسترس (accessible) باشند، باز هم کار خاصی از جمله رادیوتراپی برایشان انجام نمی‌دهیم — مگر اینکه باقی‌مانده بیمار در منطقه‌ای باشد که جراحی مجدد امکان‌پذیر نباشد، یا اینکه علامت نورولوژیک قابل توجهی برایش بوجود ایجاد کند یا ایجاد کرده باشد.

بررسی‌های BRAF را به جهت درمان‌های سیستمیکی که بر ضد BRAF هست هم چک می‌کنیم. SEGA یکی از آن‌هاست که در حقیقت با سطح شواهد (level of evidence) بالاتر، الان درمان‌های سیستمیک می‌تواند جایگزین درمان local در [موارد] شاید خاص بشود.

نمای تصویربرداری اینها typical است؛ معمولاً محدود هستند، جزء mural دارند، جزء کیستیک دارند. خب ما باید در واقع چشمان به اینها آشنا باشد که بتوانیم همبستگی (correlation) بین پاتولوژی و تصویربرداری را برقرار کنیم.

در مورد گلیوم محدود، نقش IDH در طبقه‌بندی مشخص نیست و الان در حال حاضر نقشی ندارد — برخلاف astrocytoma منتشر (diffuse) که نقش خیلی مهمی در حقیقت در طبقه‌بندی‌شان بازی می‌کند.

ولی مارکریایی مثل BRAF — چه fusion، چه mutation — مثل PXA و ganglioglioma که خیلی‌هایشان در واقع ممکن است دچار alteration شده باشند؛ یا در مورد KIAA1549-BRAF fusion که در pilocytic astrocytoma هست؛ در مورد FGFR1 mutation که در تومورهای شبه‌گلیوم RTK [؟] ممکن است دچار جهش باشد؛ و H3 K27M که در گلیوم غیرمحدود هست، ولی معمولاً در diffuse midline glioma ممکن است دچار alteration بشود؛ و MYB و MYBL1 هم که در گلیوم گرید پایین کودکان نقش مهمی در بررسی درمانی و طبقه‌بندی اینها دارد.

اکثر astrocytomaهای گرید یک کودکان دچار BRAF-fusion می‌شوند، و با تعداد کمتری. BRAF mutation و BRAF-fusion با پیش‌آگهی بهتری همراه است در astrocytoma کودکان. و گلیوم گرید پایین در شصت تا هشتاد درصد PXA بروز می‌کند؛ در ganglioglioma ممکن است، در DNET، و در پنج درصد گلیوبلاستوما بروز می‌کند.

گلیوم گرید پایین کودکان با BRAF-fusion معمولاً سیر آرام (indolent) دارند و همراه هستند با عود گاه‌گاهی، و کمتر منجر به مرگ بیمار می‌شوند. ولی BRAF mutationها ممکن است با پیش‌آگهی بدتری نسبت به fusionها همراه باشند؛ و کارآزمایی‌های در جریان (ongoing) هم وجود دارد که در حقیقت روی درمان‌های اینها بر اساس این مارکرها بیشتر و اختصاصی‌تر کار کند.

۳. مقیاس ESCAT و مارکهای قابل هدف‌گیری

۲۹:۰۴:۰۰ — در ویدئو

ESMO یک هرمی در حقیقت پیشنهاد کرده تحت اسم Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) که سطح شواهد هر کدام از مارکرها را در گلیوما در واقع ارزیابی می‌کند. ESCATهای یک آن‌هایی هستند که در واقع قابل درمان هستند؛ ولی ESCATهای پایین‌تر دیگر پژوهشی (investigational) هستند و شواهد خیلی قطعی، حداقل در [۹]، ندارند.

این کمک می‌کند که ما ببینیم چه mutationها یا fusionها، چه alterationهایی الان نقش درمانی دارند. مثلاً فرض کنید عدد زیادی هستند: ALK هستند، FGFRها هستند، EGFRها هستند، NTRKها هستند که دیگر صحبت کردیم. اکثر اینها در واقع در ESCATهای بالایی هستند.

ولی مثلاً فرض کنیم که در SEGA یا subependymal giant cell astrocytoma، الان دیگر everolimus ESCAT یک دارد که قابلیت درمان در آن‌ها وجود دارد.

در ادامه این اسلاید، با ESCAT بالاتر — در حقیقت بالاترین ESCAT — مربوط به **BRAF V600E mutation** است که می‌شود از dabrafenib و trametinib به‌عنوان standard of care در درمان این بیماران استفاده کرد.

در مورد نقص ترمیم جفت‌نشدن (MMR deficiency)، alteration، و بار جهشی بالا: خب مثل nivolumab، ipilimumab، pembrolizumab [۹] — اینها در واقع ثبت‌شده و در کارآزمایی هستند که در گلیوم بالغین ممکن است گاهی در حقیقت صحبت از آن‌ها بشود.

۴. اختلاف NCCN و EANO در مارکهای ضروری گریدینگ

۰۲:۰۶:۰۰ — در ویدئو

یک جدول خوبی هست که در طبقه‌بندی و گریدینگ گلیوما، NCCN و EANO اختلافاتی با هم دارند: چه ضروریاتی وجود دارد که در حقیقت ما برای گریدینگ گلیوما بخواهیم از آن‌ها استفاده کنیم.

مثلاً کودلیشن 1p/19q تقریباً در همه گایدلاین‌ها هست. در اکثر ATRX mutation هست. IDH که خب از همه مهم‌تر است. MGMT promoter methylation را مثلاً بعضی از گایدلاین‌ها مثل NCCN توصیه می‌کنند ولی EANO

به طور روتین توصیه‌اش نمی‌کند؛ یا KSNO [؟] که مال کره است، مثلاً آن‌ها باز توصیه‌اش می‌کنند. اینها مارکرهای ضروری‌اش هستند، و مارکرهای در واقع اضافه‌تر مثل NTRK fusion، BRAF fusion، [؟] و MEK — اینها ممکن است استفاده شود.

در EANO مثلاً افزایش کروموزوم هفت و از دست رفتن کروموزوم ده را، یا EGFR amplification را هم جزو ضروری (essential) گفته. چرا؟ چون اگر اینها حتی در یک astrocytoma که گرید چهار نباشد جهش داشته باشند، یا alteration داشته باشند، یا gain کروموزوم داشته باشد، بیمار ویژگی گلیوبلاستوما را دارد.

یا CDKN2A/B — این هم مارکری است که در EANO توصیه می‌شود: در بیمار IDH mutant astrocytoma، اگر این دچار کودلیشن یا کودلیشن موزائیک باشد، باز بیمار ویژگی astrocytoma گرید چهار یا گلیوبلاستوما را در حقیقت دارد. یا [؟] mutation که در diffuse midline glioma استفاده می‌شود. بنابراین ممکن است که کشورهای مختلف برای خودشان در واقع مارکرهای ضروری و اضافی را برای طبقه‌بندی تفاوت‌هایی داشته باشند.

خب این یک کیس SEGA است — subependymal giant cell astrocytoma با tuberous sclerosis — که چندین سال پیش، شاید پانزده سال پیش، بیمار عود کرده بود و ما مثلاً مجبور شدیم رادیاسیونش کنیم. ولی الان در این کیس دیگر ما اگر همچین موردی باشد، دیگر این را درمان local نمی‌کنیم؛ سعی می‌کنیم — چون کودک هستند — سعی می‌کنیم که از درمان‌های سیستمیک مثلاً در موردشان اگر نیاز باشد اول استفاده کنیم.

۵. به‌روزرسانی EANO ۲۰۲۵ برای درمان هدفمند

۱۰:۰۸:۰۰ — در ویدئو

خب EANO هم یک به‌روزرسانی گایدلاین در رابطه با اینکه چه مارکرهایی را به‌عنوان درمان هدفمند (target therapy) چک کنیم و استفاده کنیم، در ۲۰۲۵ داده، که من یک دو سه تا اسلاید خلاصه از این را باز برایتان می‌گویم.

در مورد RET fusion: خب اگر مثلاً fusion داشته باشد، می‌شود از داروی selpercatinib استفاده کرد. خب امتیازش خیلی بالاست، و توصیه می‌شود که در خط‌های مقدم کار نشود و فقط زمانی که دیگر درمان‌های سیستمیک مؤثری ندارد — همه درمان‌ها را آزمایش کرده‌اید — در آن موقع استفاده کنید.

در مورد MMR deficiency هم، در بیمار تازه‌تشخیص‌داده‌شده (newly diagnosed)، تست MMR mutation را فقط در بیمار بالغ جوان و جوانان و نوجوانان توصیه کرده که به‌طور روتین چک بشود.

در مورد گلیوم بالغین، بر اساس مطالعات آینده‌نگر و کوهورت گذشته‌نگر: بیمارانی را با بار جهشی توموری (tumor mutation burden) بالا و MMR deficiency که با مهارکننده‌های ایست ایمنی (immune checkpoint inhibitors) درمان شدند — اینها پاسخ معناداری نداشتند و امتیاز سه A در حقیقت داده شده به آن، و اینها باید در کارآزمایی بالینی و ثبت آینده‌نگر در حقیقت — اگر بخواهیم بیمار را درمان کنیم — درمان کنیم.

در مورد بیماری که درمان شده و بار جهشی توموری بالا دارد: واقعاً اگر بخواهیم از این درمان‌های مهارکننده ایست ایمنی استفاده کنیم، باید همه درمان‌های استاندارد را در واقع رفته باشد و بیمار از درمان‌های سیستمیکی که گرفته تمام‌ظرفیت (exhaust) شده باشد؛ و شاید در آن موقع با سطح شواهد پایین ممکن است که در نظر گرفت.

در مورد بیمارانی که پس از عوامل آلکیل‌کننده (alkylating agents) عود کرده‌اند: بررسی بار جهشی توموری یا [؟] فقط در این بستر کارآزمایی بالینی، در بیمارهایی که IDH mutant glioma دارند، می‌شود انجام داد. در مورد آن‌هایی که MGMT promoter methylation دارند، IDH wild type هستند، گلیوبلاستوما هستند، یا در بیمارهایی که در حقیقت دیگر ما هیچ درمان دیگری نداریم — ممکن است که در واقع با سطح شواهدی در نظر گرفت. ولی بیشتر بازهم پژوهشی در حقیقت توصیه می‌شود که باشند.

۶. تمرکز بر IDH، و کیس ۲۹ ساله

۵۳:۱۰:۰۰ — در ویدئو

در مورد ایزوسیترات دهیدروژناز (isocitrate dehydrogenase)، خب این امتیاز یک دارد خوشبختانه، که خب اسلایدها را توضیح خواهم داد — که خب شاید تمرکز بحث من باشد.

ما یک مطالعه‌ای انجام دادیم در مورد IDH که ببینیم چقدر... آن مطالعه [۲۰۰۸] در اسلاید پوستر هم در EANO ارائه شده. ما در بیمارانمان پنجاه و پنج درصد IDH‌شان در گرید دو mutant بود. ولی خب می‌دانیم که این عدد بیشتر است: در اکثر مطالعات، astrocytoma گرید دو با مورفولوژی، حدود هفتاد درصدشان را خب می‌دانیم IDH mutant هستند.

در گرید دو اگر یک اشاره بکنیم: علی‌رغم اینکه خب در گلیوما ناشایع نیستند، ولی هنوز اینکه چه زمانی مداخله‌ای انجام بدهیم بعد از عمل جراحی، و آیا درمان ترکیبی انجام بدهیم و یا متوالی (sequential) انجام بدهیم — در واقع نوع کموتراپی، مدت کموتراپی، اینکه temozolomide بدهیم یا PCV — هنوز در واقع می‌دانیم که اینها بحث‌برانگیز (controversial) هست. و تا حالا هنوز مطالعه‌ای که PCV را با temozolomide سر به سر (head to head) مقایسه کرده باشد — هرچند در جریان داریم، ولی انجام‌شده — نداریم.

بنابراین ممکن است که بر اساس شواهد، از روش‌های مختلف درمانی از یک کیس استفاده کنیم. این اتفاقاً یک کیس بود که در خدمت آقای نوید طاهری سخنران گذاشتند، گفتند که برای ورود به بحثشان: یک کیس بیست و نه ساله هست که رزکسیون کامل شده. در تصویربرداری دیده می‌شود، در پاریتال خلفی سمت راستشان، علامت ندارد. astrocytoma گرید دو بوده.

شما watch and wait می‌کنید؟ رأی‌گیری کردند: رادیوتراپی می‌کنید و temozolomide می‌دهید؟ یا رادیوتراپی می‌کنید بعد PCV می‌دهید؟

۷. شواهد: معیارهای Pignatti و مطالعه ۹۸۰۲ RTOG

۵۱:۱۲:۰۰ — در ویدئو

برای اینکه به این سؤال جواب بدهیم، باید برگردیم ببینیم شواهد چه هستند. Pignatti یک کسی بود که آمد از مطالعات EORTC [۴] استفاده کرد ببیند که در گلیوم گرید پایین، کدام یک از مارکرها را می‌توانیم به‌عنوان مارکر بد حساب کنیم که ممکن است بیمار در آینده عود کند.

و بعد مشخص شد که تومورهایی که بیشتر از شش سانتی‌متر هستند، بیماری که سن چهل و بالاتر داشته باشد، اگر astrocytoma باشد از نظر بافت‌شناسی [در برابر] الیگو، اگر از خط میانی عبور کرده باشد، اگر نقص نورولوژیک داشته باشند — اگر سه تا یا بالاتر از این شش مارکر را داشته باشند، بقای میانه بیمار سه ساله، سه و دو دهم ساله است؛ در حالی که اگر کمتر داشته باشد، هفت تا هفت و نیم ساله است.

بنابراین شاید یکی از روش‌هایی که در کلینیک ما در واقع به‌صورت روتین استفاده می‌کردیم و می‌کنیم، همین معیارهای Pignatti است.

در مورد اینکه اگر یک بیماری فقط بیوپسی شده باشد — مثلاً به خاطر تشنج یک گلیوم گرید پایین تشخیص داده بشود و بیوپسی بشود — آیا این را حتماً باید درمان کرد؟ خب شاید یک استراتژی نسبتاً شایع در خیلی از بیماران بوده، ولی در حال حاضر توصیه نمی‌شود؛ و توصیه می‌شود که این حداقل رزکسیون کامل بشود و بعد بیمار پیگیری بشود. بنابراین استراتژی صرفاً پیگیری بعد از بیوپسی، استراتژی‌ای به نظر نمی‌رسد که منطقی باشد.

اما خاستگاه تجویز PCV به‌عنوان standard of care در بیماران diffuse glioma با جهش IDH چیست؟ مطالعه ۹۸۰۲ RTOG است؛ مطالعه‌ای که به‌روزرسانی هم شده و خیلی مطالعه طولانی‌مدتی هست. در [«سی و پنجاه و یک»] بیمار دیده شده که وقتی رادیوتراپی با PCV دنبال می‌شود، در مقایسه با رادیوتراپی تنها، در بیمارانی که پرخطر (high risk) هستند — یعنی سن بالاتر از چهل دارند و یا رزکسیون ناکامل (subtotal) شده‌اند — بقای میانه از هفت و هشت دهم [سال] در گروه بدون درمان کمکی، در مقایسه با سیزده و سه دهم [سال] با PCV کمکی، در واقع افزایش پیدا می‌کند.

و بنابراین وقتی تحلیل زیرگروهی انجام شده، دیده شده به‌طور کلی باعث افزایش بقا می‌شود. در الیگوها — زیرگروه‌های الیگو — هم باعث افزایش معنادار بقا می‌شود. الیگوآستروسیتوما مرزی معنادار است، ولی در مورد astrocytoma [معنادار] کلی نشده. ولی وقتی رفتند بعداً به‌صورت گذشته‌نگر IDH را ارزیابی کردند، دیدند که به‌صورت معنادار در واقع باعث افزایش بقا می‌شود. بنابراین ممکن است — خب تقسیم‌بندی غالباً متفاوت شده، چون دیگر اگر IDH mutant نباشد که ما اصلاً کلاً astrocytoma گرید دو تلقی‌اش نمی‌کنیم.

و بنابراین استناد در IDH mutant بر همین اساس است که بقای ده‌ساله از چهل درصد به شصت درصد در رادیوتراپی به‌اضافه PCV رسیده؛ و بنابراین رادیوتراپی به‌اضافه PCV، standard of care در بیماران astrocytoma با جهش IDH است که نیازمند درمان کمکی هستند.

۸. مطالعه ۰۴۲۴ RTOG و جایگاه temozolomide

۵۱:۱۵:۰۰ — در ویدئو

اما در رابطه با اینکه آیا چرا temozolomide را ندهیم، از مطالعه ۰۴۲۴ RTOG می‌توانیم کمک بگیریم. یک مطالعه تک‌بازویی (single arm) هست که در بیماران پرخطر — گروه‌های پرخطر بودند — temozolomide را هم همزمان، هم کمکی [داده]. در واقع یکی از بازوهای CATNON trial هست که الان می‌دانیم در astrocytoma گرید سه، فقط دوز رادیوتراپی شصت گری به پنجاه و چهار تبدیل شده.

این گروه مطالعه تک‌بازویی، بازوی مشاهده نداشته؛ و بقای پنج‌ساله‌اش شصت درصد، بقای بدون پیشرفت چهل و شش درصد؛ ده‌ساله سی و چهار درصد، بقای بدون پیشرفت بیست و پنج درصد. با گروه تاریخی (historical) که مقایسه شده، نشان داده شده حدود یازده درصد در واقع افزایش بقا ایجاد می‌کند؛ و بنابراین می‌شود به‌عنوان یک آپشن در واقع از آن استفاده کرد.

در مورد EANO چه درمانی توصیه می‌کند؟ EANO در مورد الیگودندروگلیوما، PCV را به‌عنوان استاندارد توصیه می‌کند — خب می‌دانیم که الیگودندروگلیوما کودلیشن داشته باشد. در مورد astrocytoma هر دو پروتکل را توصیه می‌کند: PCV را به‌صورت بولد می‌نویسد، به‌صورت خط اول. در astrocytoma گرید سه، temozolomide خط اول هست در واقع و PCV جایگاهی در گرید سه ندارد.

۹. مطالعه INDIGO و مهارکننده IDH

۱۵:۱۷:۰۰ — در ویدئو

می‌خواهم یک اشاره بکنم فقط به گایدلاین‌ها. اما در مورد [؟] که آقای Martin van den Bent در حقیقت در EANO گزارش کردند — و قبلش هم با آقای [؟ طهرآبادی] یک عکس یادگاری هم از ایشان گرفتیم — مطالعه INDIGO را در واقع صحبت کردند.

مطالعه INDIGO چه مطالعه‌ای هست؟ می‌گوید اگر بیماری باشد که جراحی شده باشد، باقی‌مانده نداشته باشد و یا اینکه باقی‌مانده‌اش محدود باشد، و اندیکاسیون و یا شرایط مناسب برای رادیوتراپی و شیمی‌درمانی کمکی نباشد، می‌شود به او در واقع داروی مهارکننده IDH داد.

مهارکننده IDH کارش این است که در واقع آنزیم ایزوسیترات را مهار می‌کند و نهایتاً از تبدیل آلفا-کتوگلوئارات به دو-هیدروکسی‌گلوئارات پیشگیری می‌کند. چون این دو-هیدروکسی‌گلوئارات در این سلول IDH mutant بد عمل می‌کند، و بنابراین ممکن است باعث تمایززدایی (de-differentiation) سلول بشود.

وقتی که حجمش کم می‌شود، در واقع بیماری پایدارتر (stable) می‌شود؛ در واقع تمایزات یا تغییرات اپی‌ژنتیک کمتر می‌شوند. و باعث شده که در حقیقت میانهٔ بقای بدون پیشرفت (PFS) از یازده ماه در گروه placebo، به بیست و هفت ماه افزایش پیدا کند. بنابراین PFS به‌طور معناداری افزایش پیدا می‌کند.

و مداخلهٔ بعدی — یعنی مثلاً جراحی بعدی، یا رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی — به‌طور معناداری [زمانش] افزایش پیدا می‌کند. ببینید، در گروهی که در واقع placebo گرفتند هنوز به میانهٔ مداخلهٔ بعدی نرسیدند، در حالی که میانهٔ مدت زمان برای مداخلهٔ بعدی هفده و هشت ماه بود.

خب از نظر سمیت، عوارض گرید سه‌اش هم قابل قبول بوده؛ بیشتر سمیت‌هایش در واقع گرید سه نبودند. تغییرات در SGPT و SGOT را افزایش داده. سردرد، خستگی، تهوع، سرگیجه و تشنج از عوارضش بوده. در مجموع تحمل دارو خوب بوده.

۱۰. NCCN، شیمی‌درمانی تنها، کودکان و پاسخ کیس

۱۹:۱۹:۰۰ — در ویدئو

یک اشاره فقط به گایدلاین NCCN هم بکنم. NCCN هم در الیگودندروگلیوماهایی که بیماری باقی‌مانده (no residual disease) نداشته باشند یا بیماری قابل اندازه‌گیری (no measurable disease) نداشته باشند، می‌شود مشاهده کرد، می‌شود مهارکنندهٔ IDH داد در بیمار.

ولی اگر اندیکاسیون [باشد] و یا در بیمارانی که بیماری باقی‌مانده دارند و بیماری قابل اندازه‌گیری دارند، یا عود کرده‌اند بعد از بیوپسی یا بعد از جراحی، ولی برای شیمی‌درمانی و رادیوتراپی مقدم (upfront) مناسب نیستند و این درمان، درمان ترجیحشان نیست — باز مهارکننده‌های IDH جزو درمان‌هاست. و غیر از اینها که دیگر standard of care را به‌عنوان PCV کمکی، و یا در واقع استانداردهای دیگر هم وجود دارد مثل همان temozolomide و temozolomide همزمان. حتی در بیماران با وضعیت عملکردی ضعیف هم می‌شود در واقع مهارکنندهٔ IDH را به کار گرفت.

در مورد astrocytoma تقریباً همین شرایط را دارد. ببینید در این جدول، الیگودندروگلیوما را مجدد در حقیقت در جدول آوردیم. اینجا در NCCN هم standard of care را در واقع در بستر کمکی، PCV ذکر کرده؛ هرچند temozolomide هم جزو درمان‌هاست، چه به‌صورت همزمان و در واقع کمکی، و چه به‌صورت کمکی تنها.

خب ما از کمکی تنها دیگر الان بیشتر استفاده می‌کنیم اگر بخواهیم temozolomide بدهیم، چون دیگر CATNON trial نشان داده بود که همزمان در واقع با temozolomide بر اساس آنالیز دومش سودمندی ندارد؛ و بنابراین الان روند به سمت این است که در حقیقت [temozolomide] همزمان دیگر داده نشود. در کتاب [؟] جدید هم به‌عنوان مرجع انکولوژی، در واقع همزمان را دیگر توصیه نمی‌کند در حال حاضر.

اینجا هم ببینیم که در astrocytoma، ترجیحی (preferred) و در واقع standard of care را PCV کمکی می‌گوید.

شیمی‌درمانی تنها چه؟ واقعاً شیمی‌درمانی تنها خیلی شواهد زیادی ندارد، ولی مطالعه خیلی مهمی دارد. واقعاً اگر تومور خیلی بزرگ باشد که درمان local مؤثری نمی‌توانیم برایش انجام بدهیم، یا عوارض جانبی زیادی همراه است، ممکن است در نظر گرفت — بر اساس مطالعه مهمی که خود آقای Martin Brandes و [؟] بودند. ممکن است که بتوانیم در واقع در نظر بگیریم برای بیمار. مشخص شده که PFS در واقع کوتاه‌تر می‌شود، ولی در آن مطالعه بقای کلی (OS) تحت تأثیر منفی قرار نگرفته.

در مورد گلیوم گرید بالای کودکان یک اسلاید دارم. در بیمارانی که CMMRD دارند — یعنی نقص ترمیم جفت‌نشدن مادرزادی (constitutional mismatch repair deficiency) — در اینها از temozolomide نمی‌شود استفاده کرد، چون یک وضعیت فنوتیپ پرجهش (hypermutant phenotype) در بیمار ایجاد می‌کند و بیمار بدتر می‌شود. این هم نکته‌ای هست که در مورد گلیوم‌های گرید پایین، البته در کودکان، استفاده می‌شود.

برگردیم به آن کیسی که مطرح شد. رأی‌گیری چه‌جوری بود؟ رأی‌گیری این‌جوری بود که هفتاد و هشت نفر از آن‌هایی که جواب دادند watch and wait را پیشنهاد کردند، شش نفر رادیوتراپی به‌اضافه temozolomide، و چهل و نه نفر رادیوتراپی به‌اضافه PCV. در آن گروه هم در واقع temozolomide در واقع کمتر از [؟] بود. الان هم که در دسترس هست، خوراکی هست، ولی بازهم آنجا در سالن رأی بیشتر به watch and wait بود.

باید ویژگی‌های اینها را در نظر داشته باشیم. ظاهر تصویربرداری ممکن است گرید دو باشد، astrocytoma گرید دو باشد، وضعیت عملکردی خوب باشد. MGMT ممکن است متیله‌نشده (unmethylated) باشد. [در این کیس] IDH wild type بود، EGFR amplification داشت، افزایش کروموزوم هفت و از دست رفتن کروموزوم ده داشت.

این بیماری بوده که در تومور بور آلمان — یکی از تومور بوردهای کشور آلمان — مطرح شده. ببینید، بعد از یازده ماه از درمانی که بر اساس گلیوبلاستوما درمان شده، بیمار یک [؟] گلیوبلاستوما شده. بنابراین این امضای مولکولی (signature) خیلی اهمیت زیادی پیدا کرده.

خب از خانم دکتر [؟ طباطبایی] سؤال کردند که در این بستر شما الان چه بیمارانی را و چطوری درمان می‌کنید — astrocytoma گرید دو را.

خانم دکتر جواب دادند که ما در واقع دیگر از Pignatti... خب خیلی قبل [است و] IDH شامل نشده، و بنابراین خیلی کاربردی هست؛ ولی ما در حال حاضر الیگودندروگلیوما گرید دو و سه را، اگر کاملاً رزکسیون شده باشد — حتی سه را — و نقص نورولوژیک نداشته باشد، وضعیت عملکردی خوب باشد، ما بحث می‌کنیم که به او watch and wait را پیشنهاد کنیم.

ولی در بیمارانی که رزکسیون ناکامل شده باشند، یا از خط میانی عبور کرده باشند، یا مثلاً نقص نورولوژیک داشته باشند، ما در حقیقت درمان را به او پیشنهاد می‌کنیم، یا تشویقشان می‌کنیم که در کارآزمایی CODEL اصلاح‌شده قرار بگیرند که در آن تصادفی‌سازی پس از عمل انجام می‌دهیم: بیماران را با رادیوتراپی — یک گروه بعد PCV می‌دهیم — در مقایسه با اینکه رادیوتراپی ندهیم و ترکیب CCNU و temozolomide بدون رادیوتراپی بدهیم. چون CODEL اصلی در واقع رادیوتراپی را با temozolomide در مقایسه با رادیوتراپی با PCV مقایسه می‌کند.

اینجا در واقع به سمت حذف الیگودندروگلیوما از کارآزمایی‌اش رفته. ولی در مورد astrocytoma گرید سه و گرید چهار mutant که کاملاً مشخص است، صرف‌نظر از همهٔ وضعیت‌هایش، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی را در نظر می‌گیریم.

در مورد INDIGO هم اشاره کردند — البته چون من آخر سال بیست و سه از ایشان پرسیدند، گفتند که در بیست و چهار هم به احتمال زیاد در کارآزمایی بالینی خواهد آمد، که آمد. دارویی در واقع [؟] که در مورد INDIGO بحث کردیم. خیلی ممنون.

گردانندهٔ جلسه: با تشکر از استاد انوری. سؤالی از ایشان اگر هست...

واژه‌نامه

اصطلاح انگلیسی	معادل فارسی
(LGG) low-grade glioma	گلیوم گرید پایین
circumscribed astrocytoma	آستروسیتومای محدود
diffuse glioma	گلیوم منتشر
pilocytic astrocytoma	آستروسیتومای پیلوسیتیک
pleomorphic xanthoastrocytoma — PXA	زانتوآستروسیتومای پلئومورفیک
DNET / ganglioglioma	گانگلیوگلیوما / تومور نورواپیتلیال دیس‌امبریوپلاستیک
subependymal giant cell — SEGAs astrocytoma	آستروسیتومای سلول ژانت ساب‌اپاندیمال
tuberous sclerosis	اسکلروز توبروز
isocitrate dehydrogenase — IDH	ایزوسیترات دهیدروژناز
wild type / IDH mutant	دارای جهش IDH / بدون جهش
۲-hydroxyglutarate (۲-HG)	دو-هیدروکسی‌گلوئارات — انکومتابولیت جهش IDH
alpha-ketoglutarate	آلفا-کتوگلوئارات
۱p/۱۹q co-deletion	کودلیشن ۱p/۱۹q
ATRX mutation	جهش ATRX
MGMT promoter methylation	متیلاسیون پروموتر MGMT
CDKN۲A/B homozygous deletion	حذف هموزیگوت CDKN۲A/B
EGFR amplification	تکثیر EGFR
loss chr ۱۰ / gain chr ۷	افزایش کروموزوم ۷ / از دست رفتن کروموزوم ۱۰

اصطلاح انگلیسی	معادل فارسی
BRAF V600E mutation	جهش BRAF V600E
KIAA1549-BRAF fusion	فیوژن KIAA1549-BRAF
H3 K27M	جهش H3 K27M
MYBL1 / MYB	مارکرهای گلیوم گرید پایین کودکان
FGFR1 fusion / ALK / RET / NTRK	فیوژن‌های قابل هدف‌گیری
CMMRD / MMR deficiency	نقص ترمیم جفت‌نشدن / نوع مادرزادی
tumor mutation burden — TMB	بار جهشی توموری
hypermutant phenotype	فنوتیپ پرجهش
(ESMO) ESCAT	مقیاس ESMO برای کاربردپذیری بالینی اهداف مولکولی
level of evidence	سطح شواهد
standard of care	درمان استاندارد
investigational	پژوهشی — هنوز خارج از درمان روتین
PCV	رژیم پروکاربازین، لوموستین، وین‌کریستین
lomustine — CCNU	لوموستین
(TMZ) temozolomide	تموزولوماید
trametinib + dabrafenib	مهار دوگانه BRAF و MEK
everolimus	اورولیموس — مهارکننده mTOR
selpercatinib	سلپرکاتینیب — مهارکننده RET
immune checkpoint inhibitor	مهارکننده ایست ایمنی
concurrent / adjuvant	کمکی / همزمان
subtotal resection	رزکسیون ناکامل
watch and wait	مشاهده و انتظار
OS / PFS	بقای بدون پیشرفت / بقای کلی
CATNON · RTOG ۰۴۲۴ · RTOG ۹۸۰۲ INDIGO · CODEL	کارآزمایی‌های کلیدی این ارائه

پیوست: موارد نیازمند تأیید

هر جایی که در متن علامت [؟] خورده، اینجا با تایم‌کد و عین شکل ثبت‌شده در زیرنویس فهرست شده است تا پیش از انتشار بررسی شود. هیچ‌کدام از اینها در متن حدس زده نشده‌اند.

تایم‌کد	شکل ثبت‌شده در زیرنویس	وضعیت
۱۸:۰۰:۰۰	آقای تو اربابی • خانم تو شاهین	«تو» در هر دو مورد «دکتر» است. تصحیح شد.
۵۵:۰۱:۰۰	subependymal giant cell — SEGAsubtendimal giant cell • Segas • Iseg	astrocytoma تصحیح شد.
۵۴:۰۲:۰۰	KII BRAF-fusion	KIAA1۵۴۹-BRAF fusion تصحیح شد.
۰۳:۰۳:۰۰	RTK glioma-like tumorها	نامفهوم؛ حدس زده نشد.
۰۷:۰۳:۰۰	HTK۲۷M	H۳ K۲۷M تصحیح شد.
۱۴:۰۳:۰۰	MYPL1	MYBL1 تصحیح شد.
۲۹:۰۴:۰۰	ESMA	ESMO تصحیح شد.
۳۷:۰۴:۰۰	SCOT • SCOTهای یک	ESCAT — چون گوینده خود عنوان کامل مقیاس را می‌گوید، تصحیح شد.
۳۷:۰۵:۰۰	بیش ششصد mutation	E.۷۶۰۰ با توجه به dabrafenib و trametinib در همان جمله، تصحیح شد.
۴۶:۰۵:۰۰	CMRD • ADMR • MR deficiency	MMR deficiency و CMMRD تصحیح شد.
۵۰:۰۵:۰۰	ipilimumab ,nimotuzumab ,epilimumab	به احتمال زیاد nivolumab و pembrolizumab؛ چون قطعی نیست علامت‌گذاری شد.
۳۹:۰۶:۰۰	TSNO مال کره است	به احتمال زیاد KSNO (انجمن نوروانکولوژی کره). علامت‌گذاری شد.
۳۱:۰۷:۰۰	HTRAY/V mutation	با توجه به diffuse midline glioma احتمالاً H۳ K۲۷M؛ حدس زده نشد.
۱۵:۱۱:۰۰	اون مطالعه ۲۰۰۸	مشخص نیست عدد سال است یا شماره مطالعه.
۲۰:۱۲:۰۰	آقای طهرآبادی	نام فرد؛ املا تأیید نشده. سه بار در فایل تکرار شده.
۵۵:۱۲:۰۰	URT۳ مطالعات	با توجه به Pignatti به احتمال زیاد EORTC. علامت‌گذاری شد.
۲۹:۱۴:۰۰	در سی و پنجاه یک بیمار	عدد مخدوش است. حدس زده نشد — این عدد باید از خود مقاله تأیید شود.
۵۶:۱۵:۰۰	RTG صفر چهارصد و سی چهار	RTOG ۰۴۲۴ تصحیح شد. همچنین «RTG نود و هشت صفر دو» → RTOG ۹۸۰۲
۱۰:۱۶:۰۰	CAPTION trial • CATNIP trial	CATNON تصحیح شد.

تایم‌کد	شکل ثبت‌شده در زیرنویس	وضعیت
۱۷:۱۷:۰۰	راهزادینی	نامفهوم. حدس زده نشد.
۴۹:۱۸:۰۰	میانهٔ زمان تا مداخلهٔ بعدی	گوینده می‌گوید گروه placebo به میانه نرسیده و عدد ۱۷/۸ ماه را جداگانه می‌آورد. عیناً همان‌طور که گفته شده ثبت شد؛ ترتیب دو گروه باید با خود مقاله تطبیق داده شود.
۱۳:۱۹:۰۰	تغییرات در SCOT, HCPT	SGOT و SGPT با توجه به بحث سمیت تصحیح شد.
۱۶:۱۹:۰۰	نوزاد · دیزنس · سیجر	تهوع (nausea)، سرگیجه (dizziness)، تشنج (seizure). تصحیح شد.
۲۷:۱۹:۰۰	NSG island	NCCN تصحیح شد.
۰۴:۲۱:۰۰	کتاب DW جدید	احتمالاً DeVita؛ تأیید نشد.
۴۲:۲۱:۰۰	Ashutosh و Martin Brandes Tejasarja	نام اول احتمالاً Alba Brandes؛ نام دوم نامفهوم. حدس زده نشد.
۲۵:۲۳:۰۰	خانم دکتر تب و تبایی	به احتمال زیاد «طباطبایی». علامت‌گذاری شد.
۱۷:۲۴:۰۰	improve code trial · code اصلی	CODEL تصحیح شد.
۲۶:۲۴:۰۰	CC Nieu	CCNU (lomustine). تصحیح شد.
۱۴:۲۵:۰۰	داروی Indivo · morozdinib	Indivo همان INDIGO است و تصحیح شد؛ نام دارو نامفهوم ماند.
—	«اسلاید بعد»	حدود سی و پنج بار به‌عنوان دستور به اپراتور تکرار شده؛ به‌عنوان تکرار کلامی حذف شد. هیچ محتوای علمی همراه آن نبود.

یادآوری: اعداد و درصدهای این متن مستقیماً از گفتار سخنرانان استخراج شده و هیچ‌کدام گرد نشده‌اند. پیش از انتشار، یک بار توسط متخصص مرور شوند.