

Ukr Neurosurg J. 2022;28(3):3-8
doi: 10.25305/unj.258545

Основні принципи сучасної хіміотерапії злоякісних гліом головного мозку

Главацький О.Я.

Відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 08.06.2022
Прийнята до публікації 27.07.2022

Адреса для листування:

Главацький Олександр Якович,
Відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: oleksandr.glavatskiy@gmail.com

З урахуванням клінічних настанов NCCN 2021 (The National Comprehensive Cancer Network), рекомендацій EANO (The European Association for Neuro-Oncology), cIMPACT-NOW (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) та багаторічного досвіду відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України висвітлено сучасний погляд на місце антибластичної хіміотерапії в клінічній нейроонкології та обґрунтовано основні принципи її застосування в комплексі лікування злоякісних гліом головного мозку.

Злоякісні гліоми – гетерогенна група найчисленніших первинних пухлин центральної нервової системи, різних як за ступенем злоякісності, так і за прогнозом перебігу захворювання. Згідно з класифікацією ВООЗ (2021) це «дифузні гліоми» мозку, тобто сам термін свідчить про інфільтративний характер їхнього росту, що обмежує можливості хірургічного видалення та потребує мультимодального підходу до їх лікування для максимальної редукції пухлинної тканини.

Нова ера хіміотерапії в нейроонкології, як і в онкології в цілому, розпочалася з вивчення молекулярного профілю пухлин, що має важливе значення як для прогнозу перебігу захворювання, так і для вибору тактики хіміотерапевтичного лікування злоякісних гліом. Наприклад, за відсутності мутації гена *IDH* та ко-делеції локусів хромосоми 1p/19q при дифузних гліомах 2-го ступеня анаплазії прогноз перебігу захворювання не відрізняється від такого при мультиформній гліобластомі. Тому в сучасній нейроонкології визначення молекулярно-генетичних маркерів злоякісних гліом є обов'язковим для персоналізації лікування цієї патології.

Ключові слова: злоякісні гліоми головного мозку; хіміотерапія; молекулярні маркери; MGMT статус; темозоломід; схема поліхіміотерапії PCV; бевацизумаб; мутація гена *IDH*; ко-делеція 1p/19q

У лікуванні злоякісних гліальних пухлин застосування антибластичної хіміотерапії є необхідною складовою. Тактику хіміотерапії при гліомах визначає їхній гістологічний діагноз, який є основним прогностичним критерієм як перебігу захворювання, так і ефективності лікування.

Морфологічний діагноз гліальної пухлини встановлюють за результатами світлооптичного дослідження гістологічних препаратів. Обов'язкові імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження пухлинної тканини дають змогу уточнити ступінь її злоякісності та гістологічний підтип і виявити прогностичні маркери.

На сучасному етапі розвитку нейроонкології визначення молекулярно-генетичних особливостей пухлини має вирішальне значення для прогнозування перебігу захворювання та результатів ад'ювантного лікування, насамперед хіміотерапії (ХТ). З урахуванням молекулярно-генетичного профілю пухлини побудовані класифікації пухлин центральної нервової системи 2016 і 2021 рр. [1,2].

За даними багатоцентрових рандомізованих досліджень, застосування антибластичної хіміотерапії

є важливим статистично значущим чинником сприятливого прогнозу щодо виживаності хворих із злоякісними гліомами 3-4-го ступеня анаплазії, а у певних клінічних ситуаціях – із гліомами 2-го ступеня анаплазії [3, 4].

Предиктивне значення для ефективності ХТ мають такі чинники, як вік хворого та радикальність видалення пухлини при первинній хірургії [5, 6]. Ефективність ХТ також залежить від функціонального статусу хворого і агресивності її застосування [6].

Прогностичні молекулярно-генетичні маркери гліом, впроваджені в рутинну клінічну практику при застосуванні антибластичної хіміотерапії

1. Проліферативний індекс Ki-67 є незалежним предиктором несприятливого перебігу захворювання при злоякісних гліомах. Білок Ki-67 експресується в ядрах клітин, які перебувають в активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2, мітоз). Індекс проліферативної активності Ki-67 визначають імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл [7].



2. Ко-делеція 1p/19q (поєднана делеція хромосомних локусів 1p36 та 19q13) є важливим прогностичним маркером, характерним лише для гліальних пухлин, корелює з більшою виживаністю та чутливістю до ХТ, трапляється у 70% олігодендрогліом 2-го та 3-го ступеня анаплазії. Втрата алелей 1p/19q незалежно від ступеня анаплазії олігодендрогліом завжди пов'язана з позитивною відповіддю на режим поліхіміотерапії за схемою PCV (ломустин-прокарбазин-вінкристин) [8, 9]. За наявності ко-делеції 1p/19q для поліпшення якості життя хворих та усунення побічних ефектів поліхіміотерапії перспективним є призначення темозоломіду [10].

3. Статус MGMT (O⁶-метилгуанін-метилтрансфераза) – дослідження метилування промотору гена MGMT методом полімеразної ланцюгової реакції та імуногістохімічне дослідження наявності експресії білка MGMT. Останній є продуктом експресії гена MGMT, виконує репаративні функції та усуває пошкодження ДНК у положенні O⁶-гуаніну. Ген MGMT – перший молекулярний маркер для гліобластоми, який може бути не лише прогностичним чинником тривалої виживаності, а і предиктором ефективної відповіді на ХТ алкілювальними сполуками [11–13].

4. Мутація IDH1/IDH2 – прогностичний маркер для дифузних гліом (астроцитом IDH-mutant 2–4-го ступеня анаплазії та олігодендрогліом IDH-mutant 2–3-го ступеня анаплазії). Наявність мутації в генах ізоцитратдегідрогеназ 1 і 2 (IDH1/IDH2) визначає сприятливий прогноз при цих пухлинах більшою мірою, ніж гістологічний діагноз, але не є предиктивним маркером відповіді на ХТ [14, 15].

Розподіл дифузних гліом 2-го та 3-го ступеня анаплазії на підтипи за молекулярним профілем (наявність мутації IDH1/IDH2 та ко-делеції 1p/19q)

Використовуючи лише мутації IDH1/IDH2 та ко-делецію 1p/19q, більшість дифузних гліом 2-3-го ступеня анаплазії можна розподілити на три молекулярні підтипи:

- 1) мутація IDH1 або IDH2 з ко-делецією 1p/19q;
- 2) IDH-мутація без ко-делеції 1p/19q або з ізольованою втратою локусу 1p або 19q;
- 3) відсутність мутації IDH1 або IDH2 (IDH wild type).

Такий розподіл гліом на підтипи має діагностичне і прогностичне значення для показань та ефективності ХТ, а також пов'язаний з поліпшенням виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнтів з дифузними гліомами 2-3-го ступеня анаплазії.

У цілому молекулярно-генетична характеристика не замінює стандартну гістологічну оцінку, а доповнює її, надаючи додаткову діагностичну та прогностичну інформацію, яка може значно поліпшити точність діагностики, вплинути на вибір лікування і прогноз захворювання. За допомогою генетичного та молекулярного тестування гістологічно подібні новоутворення центральної нервової системи можна точніше характеризувати щодо прогнозу та персоналізованих підходів до лікування гліальних пухлин мозку.

Ад'ювантна хіміотерапія дифузних гліом 2-го ступеня анаплазії (low-grade glioma)

Установлено, що специфічні маркери, які використовують для визначення молекулярних

підтипів дифузних гліом 2-го ступеня анаплазії, мають важливе значення (ко-делеція 1p/19q і статус гена IDH) [2, 15, 16].

Обов'язково слід застосовувати диференційований підхід до ХТ пацієнтів з дифузними гліомами 2-го ступеня анаплазії залежно від наявності прогностично сприятливих та несприятливих чинників [17].

До чинників ризику, окрім загальновідомих несприятливих чинників, таких як вік >40 років, функціональний стан за шкалою Карновського (індекс Карновського (КК)) <70 балів, розмір пухлини >6 см з поширенням у підкіркові утворення або за середню лінію, неврологічний дефіцит до операції, відносна підвищена перфузія при нейровізуалізації, відсутність ко-делеції 1p/19q, відсутність мутації генів IDH1 та IDH2.

Наявність двох чинників ризику суттєво впливає на безрецидивний період та виживаність хворих [18].

При візуально повному видаленні пухлини у хворих з низьким ризиком можливе динамічне спостереження без додаткових методів лікування.

За наявності ко-делеції 1p/19q призначають поліхіміотерапію у режимі PCV. У разі олігодендрогліом за наявності мутації генів IDH1 та IDH2 визначення ко-делеції 1p/19q не є обов'язковим, оскільки ці мутації у більшості випадків споріднені. Призначають також поліхіміотерапію у режимі PCV.

Застосування однієї лише ХТ можна розглядати як варіант при ризикі віддалених когнітивних розладів у хворих з великими за розміром (>6 см) пухлинами, прогнозу щодо яких є сприятливим [19].

У пацієнтів віком понад 40 років з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання, особливо у разі часткової резекції або біопсії пухлини, поліхіміотерапія у режимі PCV після попередньої променевої терапії (ПТ) є обов'язковою за наявності ко-делеції 1p/19q при олігодендрогліомах і IDH-mutant при астроцитомах 2-го ступеня анаплазії. За відсутності ко-делеції 1p/19q при олігодендрогліомах та IDH-mutant при астроцитомах 2-го ступеня анаплазії призначають ХТ темозоломідом (TMZ) у конкомітантному режимі (на тлі ПТ) з наступною ад'ювантною терапією TMZ за протоколом [19–21].

У пацієнтів літнього віку або осіб з обтяженим соматичним статусом слід уникати призначення поліхіміотерапії за схемою PCV через більшу її токсичність. Препаратом вибору є TMZ з/без ПТ.

У разі рецидивування гліом 2-го ступеня анаплазії ХТ можна призначати відразу після реоперації, якщо пацієнти після первинної операції отримували лише ПТ. У разі прогресування захворювання можливе застосування іншого режиму ХТ після визначення молекулярного профілю пухлини. Найчастіше перевагу віддають TMZ.

Променеву терапію з ХТ темозоломідом (конкомітантний і ад'ювантний режим) є варіантом лікування пацієнтів з гліомами, що рецидивують або прогресують, які не отримували раніше ПТ. Також можливе призначення ПТ з ад'ювантною поліхіміотерапією в режимі PCV і ПТ з ад'ювантним використанням TMZ.

Ад'ювантна хіміотерапія дифузних астроцитом 3-го ступеня анаплазії

Молекулярно-генетична характеристика цих пухлин надає додаткову інформацію, яка підвищує точність діагностики та допомагає з вибором ХТ.

Для післяопераційного лікування астроцитом 3-го ступеня анаплазії, особливо при IDH-mutant у пацієнтів з ІК ≥ 60 балів, конкомітантний режим застосування TMZ має перевагу перед ПТ з одночасним призначенням препаратів нітрозосечовини. Ломустин, кармустин, фотемустин та інші препарати нітрозосечовини мають високу токсичність, що зумовлює передчасне припинення такої ХТ у великій кількості випадків. Пріоритетним залишається режим конкомітантної терапії TMZ з наступною ад'ювантною терапією TMZ за протоколом або ад'ювантним застосуванням TMZ після ПТ [22, 23]. Як варіант можливе призначення в ад'ювантному режимі монокіміотерапії препаратами нітрозосечовини.

Поєднане застосування TMZ і ПТ збільшує термін виживання лише у хворих із гліомами 3-го ступеня анаплазії з мутацією генів *IDH1* та *IDH2*. У хворих із гліомами з/без мутації гена *IDH* поєднане використання TMZ і ПТ не впливає на термін виживання [23].

У пацієнтів з ІК >70 балів при первинних астроцитомах 3-го ступеня анаплазії без мутації гена *IDH* варіантом вибору є ад'ювантний режим PCV після ПТ. У разі прогресування астроцитом 3-го ступеня анаплазії після ПТ слід застосовувати ХТ алкілувальними сполуками, як TMZ, так і препаратами нітрозосечовини [24, 25].

Ад'ювантна хіміотерапія олігодендрогліом 3-го ступеня анаплазії

Численні рандомізовані дослідження виявили, що для олігодендрогліом 3-го ступеня анаплазії ко-делеція 1p/19q і мутації генів *IDH1* та *IDH2* корелюють з тривалішим безрецидивним періодом і загальною виживаністю [26]. Крім того, ці ознаки відрізняють їх від гліобластом при встановленні гістопатогенетичного діагнозу.

Додавання поліхіміотерапії в режимі PCV до ПТ для вперше діагностованих олігодендрогліом 3-го ступеня анаплазії у разі виявлення ко-делеції 1p/19q є загальноприйнятним стандартом в їх ад'ювантному лікуванні [27, 28]. Зазвичай слід планувати 6 циклів PCV. У разі виникнення гострої гематологічної токсичності та неможливості її корекції можливе зменшення кількості курсів.

У пацієнтів молодого та середнього віку з ко-делецією 1p/19q, високим ІК (>70 балів) та нормальними гематологічними показниками можливе проведення до 4 курсів поліхіміотерапії в режимі PCV до ПТ [28].

У разі ІК <60 балів та наявності супутніх захворювань незалежно від віку пацієнтів і особливо в осіб віком понад 70 років рекомендують ПТ з TMZ у конкомітантному режимі з наступним застосуванням TMZ в ад'ювантному режимі [22].

За наявності олігодендрогліом 3-го ступеня анаплазії без ко-делеції 1p/19q також рекомендується ПТ з TMZ у конкомітантному режимі з наступним застосуванням TMZ в ад'ювантному режимі (6–12 курсів). Кількість курсів залежить від переносності терапії та вираженості мієлосупресії [29].

У пацієнтів віком понад 70 років при низькому ІК (<60 балів) за наявності метилування промотору гена *MGMT* альтернативою ПТ може бути застосування лише TMZ в ад'ювантному режимі за протоколом.

Слід наголосити, що при всіх підтипах дифузних гліом 2–3 ступеня анаплазії з мутацією генів *IDH1*

та *IDH2* у разі прогресування захворювання після хірургічного втручання та ПТ стандартом лікування має бути ХТ TMZ.

Застосування антиангіогенної терапії бевацизумабом при рецидивних гліомах 2-3-го ступеня анаплазії не збільшує як загальну, так і безрецидивну виживаність, за відсутності ко-делеції 1p/19q [30].

Ад'ювантна хіміотерапія гліобластом IDH wild type

Комбінована хіміопроменева терапія (конкомітантне застосування препаратів з алкілувальним механізмом дії, насамперед TMZ) стала новим стандартом лікування пацієнтів молодого та середнього віку з гліобластомою, якщо ІК >70 балів, незалежно від статусу гена *MGMT*. Продовжувати ХТ TMZ в ад'ювантному режимі не менше ніж 6 курсів [11]. Кількість курсів TMZ 6 або 12 є предметом дискусії [31]. Тактику обирають індивідуально залежно від переносності та рівня мієлосупресії при ХТ. За відсутності прогресування пухлини кількість курсів може становити понад 12 [6].

Однак призначення терапії TMZ лише в ад'ювантному режимі до 6 курсів не поліпшує результати виживаності навіть у разі метилування промотору гена *MGMT* [32].

Слід ураховувати, що у пацієнтів молодого та середнього віку з ІК >70 балів навіть за відсутності метилування промотору гена *MGMT* за наявності резидуальних ділянок пухлини обов'язково призначають конкомітантну ХТ із ад'ювантною терапією TMZ до 6 курсів під контролем магнітно-резонансної томографії один раз на 3 міс. За відсутності прогресування пухлини слід збільшити кількість курсів ад'ювантної терапії TMZ до 12, в окремих випадках з урахуванням рівня токсичності ХТ можлива більша кількість курсів [6].

У пацієнтів з вперше діагностованою гліобластомою з ІК <60 балів незалежно від віку можлива ХТ TMZ у монорежимі з відстроченою ПТ або без ПТ.

У пацієнтів старшого і похилого віку тактика лікування залежить від функціонального стану хворого:

- для пацієнтів віком <70 років з вперше діагностованою гліобластомою у задовільному функціональному стані (ІК ≥ 70 балів) призначають стандартну ПТ на тлі TMZ як радіомодифікатора (конкомітантна терапія) з наступною ад'ювантною терапією TMZ за протоколом [11];

- для пацієнтів віком ≥ 70 років у задовільному функціональному стані за відсутності метилування промотору гена *MGMT* застосовують терапію TMZ у конкомітантному і ад'ювантному режимах у поєднанні з гіпофракційною радіотерапією. У разі метилування промотору гена *MGMT* можлива монокіміотерапія TMZ з відстроченою гіпофракційною РТ [33];

- у пацієнтів похилого віку у разі метилування промотору гена *MGMT* монокіміотерапія TMZ може бути альтернативою ПТ навіть при поганому функціональному стані (ІК <60 балів) для запобігання когнітивним розладам [34].

При лікуванні рецидивних дифузних гліом 3-4-го ступеня анаплазії та гліобластом IDH wild type, якщо тривалість періоду від початку застосування ХТ до прогресування пухлини становить понад рік, то обґрунтованою другою лінією ХТ можуть бути

препарати, які пацієнт отримував під час первинного лікування. У разі метилування промотору гена *MGMT* призначають препарати з алкілувальним механізмом дії, насамперед TMZ. Відсутність метилування промотору гена *MGMT* обґрунтовує режими ХТ, що ґрунтуються на препаратах нітрозосечовини (ломустин, кармустин, фотемустин), або поліхіміотерапії у режимі PCV [35–37].

Якщо при злоскісних гліомах з олігодендрогліальним компонентом, зокрема з гліобластою, під час первинної терапії застосовували TMZ, то як другу лінію терапії призначають поліхіміотерапію за схемою PCV. Обов'язкове її призначення за відсутності метилування промотору гена *MGMT*.

У разі рецидивування дифузних астроцитом 3–4-го ступеня анаплазії та вираженої судинної мережі пухлини (за даними МРТ-перфузії) призначають антиангіогенну терапію препаратом бевацизумаб у поєднанні з TMZ. За відсутності метилування промотору гена *MGMT* застосовують іринотекан [38–40].

Варіантом терапії при рецидиві злоскісної гліоми є інтраопераційне використання пластин біополімеру, які містять такі препарати, як кармустин, цисплатин тощо [41]. Можливе локальне застосування хіміопрепаратів через резервуар Омайя [42].

Терапія супроводу

Терапія супроводу передбачає застосування антиеметичної та протисудомної терапії, антигістамінових блокувальних стимуляторів гемопоєзу. Антиеметичну терапію (за потреби) препаратами осетрон, ондансетрон тощо проводять до, після або одночасно із ХТ.

У разі застосування протисудомної терапії слід уникати використання антиконвульсантів, що індукують ферменти гепатобіліарної системи (наприклад, Фінлепсин® або карбамазепін). Можливе застосування таких препаратів, як Кеппра®/Левіцитам®, Депакін®, Ламотрин®, Ламіктал®, Епілентал® [43].

За наявності мієлосупресії для корекції тромбоцитопенії та лейкоцитопенії призначають стимулятори колонієстимулювальних факторів (філграстим, ленограстим, метилурацил, Револад™ тощо). Застосування алкілувальних препаратів з іншими речовинами, які пригнічують функцію кісткового мозку (наприклад, карбамазепіну), може збільшити ризик розвитку мієлосупресії.

При ХТ часто застосовують антигістамінові блокатори (блокатори H_1 -, H_2 -рецепторів гістаміну) омегапрозол, ранітидин, ларатадин, фамотидин тощо.

При проведенні ХТ слід враховувати критерії токсичності, пов'язані з ХТ, насамперед гематотоксичність, в окремих випадках – гепатотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, кардіотоксичність, дерматотоксичність тощо.

Показання до проведення ХТ визначають лише клінічні онкологи, хіміотерапевти і «нейроонкологи».

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не потрібне.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
- Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1;30(25):3065-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8598
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 7;374(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wien).* 2003 Jan;145(1):5-10. doi: 10.1007/s00701-002-1030-6
- Glavatskyi OY, Zemskova OV, Khmelnytskyi HV, Kardash KA, Shuba IM, Stuley VA. Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-year clinical experience and analysis of its efficacy. *Exp Oncol.* 2020 Jun;42(2):148-156. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503
- Chen WJ, He DS, Tang RX, Ren FH, Chen G. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(2):411-20. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.2.411
- Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006 Oct 15;66(20):9852-61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1796
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):344-50. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2229
- Jaecckle KA, Ballman KV, van den Bent M, Giannini C, Galanis E, Brown PD, Jenkins RB, Cairncross JG, Wick W, Weller M, Aldape KD, Dixon JG, Anderson SK, Cerhan JH, Wefel JS, Klein M, Grossman SA, Schiff D, Raizer JJ, Dhermain F, Nordstrom DG, Flynn PJ, Vogelbaum MA. CODEL: phase III study of RT, RT+ TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol.* 2021 Mar 25;23(3):457-467. doi: 10.1093/neuonc/noaa168
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

- Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330
12. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):997-1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331
 13. Bady P, Delorenzi M, Hegi ME. Sensitivity Analysis of the MGMT-STP27 Model and Impact of Genetic and Epigenetic Context to Predict the MGMT Methylation Status in Gliomas and Other Tumors. *J Mol Diagn.* 2016 May;18(3):350-361. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.11.009
 14. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH wild type, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.* 2018 Nov;136(5):805-810. doi: 10.1007/s00401-018-1913-0
 15. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T, Kros JM, Louis DN, McLean C, Perry A, Reifenberger G, Sarkar C, Stupp R, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020 Mar;139(3):603-608. doi: 10.1007/s00401-020-02127-9
 16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2007 Nov;114(5):547
 17. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):2076-84. doi: 10.1200/JCO.2002.08.121
 18. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, Curran WJ, Abrams RA, Schiff D, Shaw EG. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):218-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003
 19. Rudà R, Pellerino A, Pace A, Carapella CM, Dealis C, Caroli M, Faedi M, Bello L, Migliore E, Marchese G, Bertero L, Cassoni P, Soffietti R. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. *J Neurooncol.* 2019 Oct;145(1):115-123. doi: 10.1007/s11060-019-03277-x
 20. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Weiler M, Tabatabai G, von Deimling A, Gramatzki D, Westphal M, Schackert G, Loeffler M, Simon M, Reifenberger G, Weller M. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology.* 2013 Oct 22;81(17):1515-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95680
 21. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, Lin Y, Perry A, Haas-Kogan DA, Costello JF, Dayal M, Butowski N, Clarke JL, Prados M, Nelson S, Berger MS, Chang SM. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1;19(2):242-251. doi: 10.1093/neuonc/now176
 22. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golfinoopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1645-1653. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31442-3.
 23. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Wick W, Clement PM, Baurain JF, Mason W, Wheeler H, Weller M, Aldape K, Wesseling P, Kros JM, Tesileanu CMS, Golfinoopoulos V, Gorlia T, Baumert BG, French PJ. PL3.3 Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Neuro Oncol.* 2019 Sep;21(Suppl 3):iii3. doi: 10.1093/neuonc/noz126.006
 24. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoon S, Levin VA. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2762-71. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2762
 25. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4601-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1932
 26. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5874-80. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6497
 27. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperrriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):337-43. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674
 28. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):344-50. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2229
 29. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, Sabel MC, Wick A, Koeppen S, Ketter R, Vajkoczy P, Eyupoglu I, Kalf R, Pietsch T, Hoppold C, Galldiks N, Schmidt-Graf F, Bamberg M, Reifenberger G, Platten M, von Deimling A, Meisner C, Wiestler B, Weller M; Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol.* 2016 Nov;18(11):1529-1537. doi: 10.1093/neuonc/now133
 30. van den Bent MJ, Klein M, Smits M, Reijneveld JC, French PJ, Clement P, de Vos FYF, Wick A, Mulholland PJ, Taphoorn MJB, Lewis J, Weller M, Chinot OL, Kros JM, de Heer I, Verschuere T, Coens C, Golfinoopoulos V, Gorlia T, Idhah A. 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. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1170-1179. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30362-0
 31. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, Hegi ME, Zhang P, Golfinoopoulos V, Perry JR, Hyun Nam D, Erridge SC, Corn BW, Mirimanoff RO, Brown PD, Baumert BG, Mehta MP, van den Bent MJ, Reardon DA, Weller M, Stupp R. Is more better? The impact of extended

- adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol.* 2017 Aug 1;19(8):1119-1126. doi: 10.1093/neuonc/nox025
32. Glavatskyi AY, Kardash KA. [Efficacy of different regimes chemotherapy with temozolomide in patients with malignant brain gliomas]. *Klinicheskaya onkologiya.* 2012;8(4):172-175. Russian.
 33. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvert L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1027-1037. doi: 10.1056/NEJMoa1611977
 34. Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, Felsberg J, Weyerbrock A, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Vesper J, Debus J, Meixensberger J, Ketter R, Hertler C, Mayer-Steinacker R, Weisang S, Bölting H, Reuss D, Reifenberger G, Sahm F, von Deimling A, Weller M, Wick W. Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2020 Aug 17;22(8):1162-1172. doi: 10.1093/neuonc/noaa033
 35. Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, Del Maestro R, Bélanger K, Fulton D, Macdonald D; Canadian Glioblastoma Recommendations Committee. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol.* 2011 Jun;18(3):e126-36. doi: 10.3747/co.v18i3.755
 36. Scoccianti S, Detti B, Sardaro A, Iannalfi A, Meattini I, Leonulli BG, Borghesi S, Martinelli F, Bordi L, Ammannati F, Biti G. Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience. *Anticancer Drugs.* 2008 Jul;19(6):613-20. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283005075
 37. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, Amistà P, Gardiman M, Labianca R, Bianchini C, Ermani M, Reni M. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Sep;64(4):769-75. doi: 10.1007/s00280-009-0926-8
 38. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):740-5. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055
 39. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idhah A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1954-1963. doi: 10.1056/NEJMoa1707358
 40. Glavatskyi OY, Zemskova OV, Khmelnytskyi HV, Kardash KA, Shuba IM, Lylo VV, Chuvashova OY, Gryazov AB, Stuley VA, Kozarenko TM. Current state of antiangiogenic therapy in neuro-oncology and own experience of its use in the radiosurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2021;27(1):34-43. doi: 10.25305/unj.223479
 41. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003 Apr;5(2):79-88. doi: 10.1093/neuonc/5.2.79
 42. Glavatsky AY, Khmelnytsky GV, Lysenko SN. [The use of Ommaya reservoir in neurosurgery]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2002;(4):3-10. Ukrainian. Available from: <http://theunj.org/article/view/94516>.
 43. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, Coomans M, Giusti R, Jordan K, Nishikawa R, Winkler F, Hong JT, Ruda R, Villà S, Taphoorn MJB, Wick W, Preusser M; EANO Executive Board. Electronic address: office@eano.eu; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):171-182. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.003