



Novosti v sistemskem zdravljenju možganskih tumorjev pri odraslih Innovations in the systemic treatment of brain tumors in adults

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.^{1,2,3}

1. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

3. Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Izvleček

Glioblastom je najpogostejši maligni primarni možganski tumor pri odraslih, s srednjo starostno pojavnostjo od 55 do 60 let. Od revizije klasifikacije tumorjev osrednjega živčevja (CNS) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2021 so glioblastomi razdeljeni na dve ločeni diagnozi, ki temeljita predvsem na statusu mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) in sicer: glioblastom, IDH-divji tip, CNS WHO stopnje 4 in astrocitom, IDH-mutiran, CNS WHO stopnje 4. Na osnovi tega so se prilagodila tudi priporočila za sistemsko zdravljenje in raziskave z novimi zdravili, ki prihajajo. Večino bolnikov z glioblastomom zdravimo s kombiniranim pristopom, ki vključuje adjuvantno postoperativno obsevanje in adjuvantno kemoterapijo s temozolomidom po začetni operaciji. Ob ponovitvi je najboljšo zdravljenje v okviru kliničnih raziskav, če jih ni na voljo pa bevacizumab ali lomustin. Pri bolnikih z mutacijo BRAF zdravljenje z dabrafenibom in kobimetinibom, pri tumorjih z fuzijo NTRK pa z entrectinibom ali larotrectinibom. Na splošno ne ponujamo same kemoterapije kot začetne terapije za bolnike z astrocitomi z mutacijo IDH, saj ti tumorji niso tako občutljivi na kemoterapijo kot oligodendrogliomi. Potencialna izjema so bolniki z obsežnimi tumorji, ki bi zahtevali zelo veliko RT polje, čeprav je preživetje brez napredovanja bolezni verjetno krajše s temozolomidom kot RT pri bolnikih z astrocitomi. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH se priporoča takojšnja pooperativna RT in adjuvantna kemoterapija, ne glede na stopnjo resekcije ali druge dejavnike tveganja. Pri ponovitvah lahko uporabimo enako terapijo kot pri ponovljenih glioblastomih. Ker pa imajo astrocitomi IDH1 mutacijo so preiskovali tudi Ivosidenib in vorasidenib, ki sta se v zgodnjih raziskavah izkazala za učinkovita, čakamo pa še rezultate faze 3 raziskave INDIGO, preden bo tovrstno zdravljenje postalo standardno.

Ključne besede: glioblastom, molekularni profil, sistemsko zdravljenje

Abstract

Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults, with a median age of incidence of 55 to 60 years. As of the 2021 revision of the World Health Organization (WHO) classification of central nervous system (CNS) tumors, glioblastomas are divided into two separate diagnoses based primarily on isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status: glioblastoma, IDH-wild type, CNS WHO grade 4 and astrocytoma, IDH-mutated, CNS WHO grade 4. Based on this, recommendations for systemic treatment and research with new drugs that are coming have also been adjusted. Most patients with glioblastoma are treated with a combination approach that includes adjuvant postoperative radiation and adjuvant chemotherapy with temozolomide after initial surgery. In case of recurrence, the best treatment is within the framework of clinical trials, and if these are not available, bevacizumab or lomustine. In patients with BRAF mutation, treatment with dabrafenib and cobimetinib, and in tumors with NTRK fusion with entrectinib or larotrectinib. We generally do not offer chemotherapy alone as initial therapy for patients with IDH-mutated astrocytomas, as these tumors are not as sensitive to chemotherapy as oligodendrogliomas. A potential exception is patients with bulky tumors who would require a very large RT field, although progression-free survival is likely to be shorter with temozolomide than RT in patients with astrocytomas. Immediate postoperative RT and adjuvant chemotherapy are recommended for patients with newly diagnosed stage 3 astrocytoma with an IDH mutation, regardless of the extent of resection or other risk factors. The same therapy as for recurrent glioblastomas can be used for recurrences. However, since astrocytomas have an IDH1 mutation, Ivosidenib and vorasidenib were also tested, which proved to be effective in early studies, and we are still waiting for the results of phase 3 of the INDIGO study before this type of treatment becomes standard.

Key words: glioblastoma, molecular profile, systemic treatment

1. Uvod

Glioblastom je najpogostejši maligni primarni možganski tumor pri odraslih, s srednjo starostno pojavnostjo od 55 do 60 let. Od revizije klasifikacije tumorjev osrednjega živčevja (CNS) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2021 so glioblastomi razdeljeni na dve ločeni diagnozi, ki temeljita predvsem na statusu mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) in sicer: glioblastom, IDH-divji tip, CNS WHO stopnje 4 in astrocitom, IDH-mutiran, CNS WHO stopnje 4. Na osnovi tega so se prilagodila tudi priporočila za sistemsko zdravljenje in raziskave z novimi zdravili, ki prihajajo.

Večino bolnikov z glioblastomom zdravimo s kombiniranim pristopom, ki vključuje adjuvantno postoperativno obsevanje in adjuvantno kemoterapijo po začetni operaciji. Tudi pri maksimalni terapiji ima glioblastom visoko stopnjo ponovitve in slabo splošno preživetje, ki znaša od 1,5 do 2 let.

Izbira ustrezne sistemske terapije za bolnike z glioblastomom in drugimi infiltrativnimi gliomi je vedno bolj odvisna od ustrezne molekularne karakterizacije. Za glioblastom je treba vzorce tumorjev testirati na metilacijo promotorja O6-metilgvanin-DNA metiltransferaze (MGMT) in na mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) tipa 1 ali tipa 2. Medtem ko prisotnost mutacije IDH1/2 še ne vpliva na prvo linijo zdravljenja v redni klinični praksi, pa vpliva na znatno izboljšano prognozo in lahko vpliva na upravičenost do kliničnega preskušanja novih zdravil v prvi liniji. Poleg tega večina IDH1/2-mutantnih astrocitomov stopnje 4 kaže tudi metilacijo promotorja MGMT, kar je pomembno za izbiro zdravljenja in tudi prognozo. Metilacija promotorja MGMT v glioblastomu vodi do utišanja genov in izgube izražanja proteina za popravilo DNK MGMT, kar napoveduje korist kemoterapije z alkilirajočim agensom in napoveduje izboljšano preživetje.

2. Zdravljenje glioblastomov

Za bolnike z novo diagnosticiranim glioblastomom, metiliranim z MGMT, ki so mlajši od 70 let, priporočamo sočasno uporabo temozolomida v kombinaciji z obsevanjem, ki mu sledi mesečni adjuvantni temozolomid. Dvojni režim temozolomida in lomustina v kombinaciji z radioterapijo je alternativna možnost, ki jo ponekod uporabljajo pri mlajših, zdravih bolnikih z MGMT-metiliranimi tumorji, čeprav podatki, ki podpirajo izboljšano učinkovitost, niso prepričljivi in je toksičnost lahko večja.

Učinkovitost sočasnega in adjuvantnega zdravljenja s temozolomidom pri odraslih z glioblastomom je prvič pokazala odprta raziskava Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka/Nacionalnega inštituta za raka Kanade (EORTC/NCIC), v kateri je sodelovalo 573 bolnikov, starih od 18 do 70 let. so bili naključno razporejeni tako, da so prejeli samo obsevanje ali obsevanje in sočasno dnevno dajanje temozolomida, ki mu je sledilo do šestmesečno adjuvantno zdravljenje s temozolomidom. Pri medianem spremljanju več kot pet let je dodajanje temozolomida obsevanju izboljšalo mediano splošno preživetje v primerjavi s samim obsevanjem (14,6 v primerjavi z 12,1 meseca, razmerje tveganja [HR] 0,63, 95 % IZ 0,53–0,75). Pri dolgoročnem spremljanju je bilo preživetje še naprej boljše v roki s temozolomidom pri dveh letih (27 proti 11 odstotkom) in petih letih (10 proti 2 odstotkom). Hematološka toksičnost stopnje 3 ali 4 je bila pogostejša v roki s temozolomidom, predvsem trombocitopenija (12 odstotkov) in limfopenija (7 odstotkov), vendar se je kakovost življenja, povezana z zdravjem, ohranila. Koristi adjuvantnega temozolomida so opazili pri vseh podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, starejšimi od 60 let, in tistimi z drugimi slabimi prognostičnimi dejavniki. Podobne rezultate so opazili v drugem, manjšem preskušanju faze II pri bolnikih z glioblastomom. V analizi podskupine 206 bolnikov v preskušanju EORTC/NCIC, za katere je bil status metilacije MGMT določen retrospektivno, je bila metilacija promotorja MGMT glavni napovedni dejavnik za izboljšano preživetje in je napovedovala korist kemoterapije. Pri tistih z metilacijo MGMT (45 odstotkov primerov) je bil dodatek temozolomida povezan s podvojitvijo dvoletnega celokupnega preživetja v primerjavi s samim obsevanjem (46 v primerjavi s 23 odstotki; mediana celotnega preživetja 21,7 v primerjavi s 15,3 meseca, HR 0,45, 95 % IZ 0,32-0,61). Pri tistih brez metilacije MGMT je bila manjša razlika v preživetju, ki ni bila statistično pomembna (dvoletno preživetje 14 v primerjavi z <2 odstotki; mediana celotnega preživetja 12,7 v primerjavi z 11,8 meseca, HR 0,69, 95 % IZ 0,47-1,02). Bevacizumab, monoklonsko protitelo, ki se veže na vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), ni priporočljiv za rutinsko uporabo pri bolnikih z na novo diagnosticiranim glioblastomom. Čeprav ima bevacizumab močne antiedemske učinke, ki lahko izboljšajo klinično delovanje in zmanjšajo potrebe po glukokortikoidih pri izbranih bolnikih, ne izboljša splošnega preživetja, če se uporablja kot del začetne terapije, in poveča tveganje za neželene učinke.

Ponavljajoči se gliomi visoke stopnje so povezani z mediano celotnega preživetja manj kot eno leto in veliko bolnikov ima znatne simptome in obolevnost, povezane s tumorjem. Medtem ko lahko posegi, kot

so sistemska terapija, ponovna operacija in ponovno obsevanje, koristijo izbranim bolnikom, so vsa zdravljenja paliativna in povezana s tveganji in neželenimi učinki. Nadaljnja terapija, tudi če je uspešna, le redko obnovi že izgubljeno nevrološko funkcijo. Ne glede na to, ali se nadaljuje z zdravljenjem, pa je potrebno bolnikom ponuditi maksimalno podporno zdravljenje z vključitvijo v paliativno oskrbo. Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov za korist ponovnega zdravljenja je stanje zmogljivosti. Drugi dejavniki, ki so koristni pri napovedovanju verjetnosti dobrobiti zdravljenja drugega reda, vključujejo obseg bolezni, histološko stopnjo, interval brez ponovitve in vzorec ponovitve (tj. lokalna proti difuzni). Bolniki z lokaliziranim ponovnim pojavom, zlasti po daljšem obdobju stabilnosti, in tisti s predhodnim tumorjem nizke stopnje, ki je napredoval v gliom visoke stopnje, se bodo bolje odzvali na zdravljenje. Najboljše možnost zdravljenja je vključitev v klinične raziskave. Kjer pa to ni mogoče in niso na voljo pa bolnike lahko zdravimo z reindukcijo temozolomida, bevacizumabom ali lomustinom.

2.1. Terapije, usmerjene v genotip

Vse več somatskih genskih sprememb se je pojavilo kot gonilne mutacije pri različnih vrstah raka, vključno z gliomi. Metode za presejanje bolnikov glede mutacij, ki jih je mogoče uporabiti, in onkogenih fuzij genov se razvijajo, enotne standardne platforme za testiranje pa še ni. Kadar je to izvedljivo, spodbujamo sekvenciranje naslednje generacije ali druge metode testiranja vzorcev tumorja pred ponovitvijo ali napredovanjem pri standardnih terapijah in idealno v času diagnoze pri bolnikih z glioblastomom. Testiranje lahko identificira kandidate za klinično preskušanje kot tudi potencialno uporabne ciljne terapije za trenutno odobrena zdravila pri majhni podskupini bolnikov z malignimi glioma. Regulativne agencije pa so začele odobravati zdravila na tkivno-agnostičen način, specifičen za genotip.

Fuzije, ki vključujejo enega od genov nevrotrofične receptorske tirozin kinaze (NTRK), povzročijo fuzijski onkoprotein tropomiozinske receptorske kinaze (TRK), ki poganja signalizacijo navzdol in rast tumorja. Razširjenost fuzije NTRK je približno 1 do 2 odstotka pri odraslih glioblastomih, 4 odstotke pri pediatričnih gliomih in do 40 odstotkov pri infantilnih gliomih visoke stopnje (starost <3 leta).. Dva zaviralca TRK, larotrektinib in entrektinib, sta odobrena za uporabo pri odraslih in otrocih s TRK fuzijski pozitivnimi solidnimi tumorji brez znane pridobljene rezistentne mutacije, ki so metastatski ali pri katerih bo kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolevnosti in nimajo zadovoljivega alternativnega zdravljenja ali pa je njihov rak po zdravljenju napredoval. Zaradi visokih stopenj odziva in trajnih remisij, opaženih pri zaviralcih TRK pri tumorjih, pozitivnih na fuzijo TRK, so nekateri priporočili zaviralec TRK za prvo linijo zdravljenja pri bolnikih z napredovalimi oblikami raka, pri glioblastomih je zaenkrat priporočen ob ponovirvi oziroma progresu.

Mutacije BRAF V600E so zaznali pri približno 3 odstotkih glioblastomov. Pri takšnih tumorjih je ciljna terapija z dvojno inhibicijo: BRAF in inhibicijo protein kinaze kinaze (MEK), aktivirane z mitogenom, razumna strategija. Korist kombinacije dabrafeniba in trametiniba je bila prikazana v 2. fazi odprtega preskušanja ROAR, ki je vključevalo 45 bolnikov s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje malignosti (69 odstotkov glioblastoma), predhodno zdravljenih bolnikov z obsevanjem in kemoterapijo prve izbire. Pri medianem spremljanju 12,7 meseca je bila stopnja objektivnega odgovora 31 odstotkov (3 popolni in 11 delnih), mediano trajanje odgovora pa 13,6 meseca po neodvisnem radiološkem pregledu; mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 4,5 meseca, mediano skupno preživetje pa 17,6 meseca. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so se pojavili pri 53 odstotkih bolnikov v preskušanju, najpogosteje utrujenost, nevtropenija in glavobol.

2.2. Imunoterapija

Zgodnje izkušnje z zaviralci madzornih točk, kot sta pembrolizumab in nivolumab, pri bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje so pokazale le skromno aktivnost zato uporaba zaviralcev nadzornih točk pri neizbranih bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje ni priporočljiva. Raven izražanja liganda programirane smrti 1 (PD-L1) ne pomaga identificirati bolnike, pri katerih je verjetneje, da se bodo odzvali na zdravljenje. Največja študija nivolumaba z enim zdravilom je bila odprta raziskava CheckMate 143, v kateri je bilo 369 bolnikov z glioblastomom ob prvi ponovitvi naključno razporejenih v skupino, ki je prejela nivolumab (3 mg/kg) ali bevacizumab (10 mg/kg) vsaka dva tedna. Pri medianem spremljanju 9,5 meseca je bilo celokupno preživetje podobno v skupinah z nivolumabom in bevacizumabom (9,8 v primerjavi z 10,0 meseci, razmerje ogroženosti [HR] 1,04, 95 % IZ 0,83–1,3), stopnja objektivnega odziva pa je bila višja za bevacizumab (25 proti 8 odstotkom). Naključno pilotno preskušanje pri bolnikih z resekcijo ponavljajočega se glioblastoma je pokazalo, da bi uvedba

pembrolizumaba pred operacijo lahko izboljšala rezultate v primerjavi z uvedbo terapije po operaciji, vendar so potrebne nadaljnje študije. Raziskano je bilo tudi kombinirano zdravljenje. V preskušanju faze I z nivolumabom z ipilimumabom in brez njega pri 40 bolnikih s ponavljajočim se glioblastomom so nivolumab bolje prenašali kot kombinirano zdravljenje in delni odziv so opazili pri treh bolnikih (eden zdravljen z monoterapijo, dva s kombinirano terapijo). Dodatnih osem bolnikov je imelo stabilno bolezen ≥ 12 tednov (dva sta bila zdravljena z monoterapijo z nivolumabom). Ekspresija PD-L1 ≥ 1 odstotek je bila prisotna v 68 odstotkih vzorcev tumorjev, vendar ni bila v korelaciji s kliničnim odzivom. Drugo preskušanje faze I je pokazalo izvedljivost kombinacije pembrolizumaba in bevacizumaba ter hipofrakcioniranega stereotaktičnega ponovnega obsevanja.

2.3. Terapije, ki vključujejo tako sistemske kot lokalne metode zdravljenja

Konjugat protitelesa in zdravila depatuksizumab mafodotin (sestavljeno iz monoklonskega protitelesa receptorja epidermalnega ravnega faktorja [EGFR], konjugiranega z zaviralcem tubulina) in temozolomida je bil povezan s trendom izboljšanja preživetja v primerjavi z lomustinom ali temozolomidom pri bolnikih s ponavljajočim se glioblastomom, ojačanim z EGFR (HR 0,71, 95 % IZ 0,50-1,02). Vendar teh ugotovitev ni podprlo ločeno preskušanje pri na novo diagnosticiranih glioblastomih, v katerem dodajanje depatuksizumab mafodotina temozolomidu in obsevanju ni izboljšalo rezultatov v času vmesne analize, kar je vodilo v zgodnjo prekinitve zaradi neuporabnosti.

Nekatere genetsko spremenjene lokalne virusne terapije, kot so rekombinantni poliovirus, vocimagene amiretrorepvec in herpes simpleks virus tipa 1 (HSV-1) G207, so bile povezane tudi s spodbudnim številom trajnih odzivov v zgodnjih študijah pri odraslih in otrocih. Preskušanje faze II/III z zdravilom Vocimagene amiretrorepvec pri več kot 403 bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje pa ni potrdilo koristi v primerjavi s standardno oskrbo z enim samim zdravilom.

3. Zdravljenje astrocitomov

Difuzni astrocitomi predstavljajo najpogostejšo skupino infiltrativnih primarnih možganskih tumorjev pri odraslih. Obstajajo v spektru biološke agresivnosti, vendar so vsi neozdravljivi in velika večina omejuje življenje. Od odkritja pomena mutacij izocitrat dehidrogenaze (IDH) v patogenezi in prognozi difuznih gliomov se je klasifikacija astrocitomov razvila, odločitve o zdravljenju pa se zdaj obravnavajo ločeno za astrocitome z mutacijo IDH.

Na splošno ne ponujamo same kemoterapije kot začetne terapije za bolnike z astrocitomi z mutacijo IDH, saj ti tumorji niso tako občutljivi na kemoterapijo kot oligodendrogliomi. Potencialna izjema so bolniki z obsežnimi tumorji, ki bi zahtevali zelo veliko RT polje, čeprav je preživetje brez napredovanja boleznih verjetno krajše s temozolomidom kot RT pri bolnikih z astrocitomi. Tako PCV kot temozolomid sta razumni možnosti za dodatno zdravljenje skupaj z RT pri bolnikih z astrocitomi stopnje 2 z mutacijo IDH in ni nobenih preskušanj, ki bi ta dva režima primerjali neposredno. Vse bolj dajemo prednost temozolomidu, ker je podprt s podatki o astrocitomih z mutacijo IDH stopnje 3, ga je lažje dajati, bolniki ga bolje prenašajo in je v nekaterih regijah bolj dostopen. Po drugi strani pa je uporaba PCV pri bolnikih z gliomi nizke stopnje podprta z rezultati preskušanja RTOG 9802, ki je vključevalo tako astrocitne kot oligodendroglialne tumorje in pokazalo korist pri preživetju PCV in RT v primerjavi s samim RT. Pomembno je, da kadar temozolomid izberemo za tumorje stopnje 2, običajno zdravimo z 12 cikli temozolomida po RT in izpustimo dnevni temozolomid med RT, na podlagi rezultatov preskušanja CATNON pri tumorjih stopnje 3. Največja prospektivna raziskava z RT in temozolomidom pri gliomih stopnje 2 je študija RTOG 0424 z eno roko, v kateri je sodelovalo 129 bolnikov z gliomom nizke stopnje in tremi ali več dejavniki tveganja (starost ≥ 40 let, histologija astrocitoma, tumor na bihemisferi, predoperativni tumor premer >6 cm, predoperativni status nevrološke funkcije >1) so bili zdravljeni s sočasnim obsevanjem (54 Gy v 30 frakcijah) z dnevnim temozolomidom, ki mu je sledil mesečni temozolomid. Pri medianem času spremljanja devet let je bilo petletno preživetje brez napredovanja boleznih 47 oziroma 61 odstotkov. Mediano celokupno preživetje je bilo 8,2 leta, 10-letno skupno preživetje pa 34 odstotkov. Ti rezultati so boljši od rezultatov preteklih kontrol, zdravljenih samo z RT, vendar pa razlike v merilih upravičenosti onemogočajo primerjavo z RT in PCV. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so se pojavili pri 44 oziroma 10 odstotkih bolnikov; večina neželenih učinkov je bila hematoloških. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH se priporoča takojšnja pooperativna RT in adjuvantna kemoterapija, ne glede na stopnjo resekcije ali druge dejavnike tveganja. Osnova dokazov za RT in kemoterapijo pri bolnikih z na novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH je

sestavljena iz več ključnih randomiziranih raziskav, ki kažejo, da dodatek kemoterapije (bodisi PCV ali temozolomida) k RT izboljša preživetje v primerjavi s samim RT. Vsa preskušanja so vključevala bolnike pred revidirano klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) leta 2016 in so zato vključevala mešanico tumorjev stopnje 3 s spremenljivo kodeleccijo 1p/19q in statusom mutacije IDH. Čeprav temozolomid in PCV v tej nastavitvi nista bila neposredno primerjana, je temozolomid bolj primeren in manj toksičen, njegova uporaba pa je podprta z randomiziranimi podatki pri astrocitomih 3. stopnje z mutacijo IDH.

Pri ponovitvah lahko uporabimo enako terapijo kot pri ponovljenih glioblastomih. Ker pa imajo astrocitomi IDH1 mutacijo so preiskovali tudi Ivosidenib, IDH1 inhibitor. V preskušanju faze I pri 66 bolnikih z napredujočim IDH1-mutantnim astrocitomom, oligodendrogliomom ali glioblastomom so med 35 bolniki s progresivnimi gliomi ugotovili delni odziv ali stabilno bolezen i pri 3 oziroma 86 odstotkih bolnikov z mediano preživetja brez napredovanja bolezn 13,5 meseca. Pri povečanju tumorjev ni bilo objektivnih odzivov, čeprav so pri nekaterih bolnikih opazili zmanjšanje volumetrične stopnje rasti.

Dvojni mutant-IDH1/2 zaviralec, vorasidenib, je bolj učinkovit kot ivosidenib, kar so pokazali rezultati primerjalne raziskave faze 1-2. V fazi III preskušanja pri bolnikih z neokrepljenim IDH1/2-mutantnim gliomom stopnje 2. (INDIGO), ki trenutno poteka, preiskujejo vorasidenib, na rezultate še čakamo, upamo pa, da bodo pozitivni in da bo le ta prešel v rutinsko priporočeno uporabo pri IDH mutiranih bolnikih.

Literatura:

- Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al. Mgmt methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2009; 73:1509.
- Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:707.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:2306.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:2535.
- Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1954.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4733.
- Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016; 18:1304.
- van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. 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; 390:1645.
- van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22:813.

- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. 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; 31:344.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31:337.
- Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol* 2020; 38:3398.
- Mellinghoff IK, Peters KB, Cloughesy TF, et al. Vorasidenib (VOR; AG-881), an inhibitor of mutant IDH1 and IDH2, in patients with recurrent/progressive glioma: Updated results from the phase I non-enhancing glioma population. *J Clin Oncol* 2020; suppl:abstract #2504.