

Neue Perspektiven in der Diagnostik und Therapie der Gliome

Moderne Therapiemodalitäten und Molekularpathologie

Gliome stellen die grösste Gruppe der hirneigenen malignen Tumoren dar. Sie können in allen Altersgruppen auftreten, wobei die unterschiedlichen histologischen Subtypen jeweils typische Altersgipfel aufweisen (1). In der Therapie der Gliome kommen Chirurgie, Radiotherapie und die systemische Therapie zum Einsatz. Neue Erkenntnisse aus dem Bereich der Molekularpathologie und neue Therapiemodalitäten sowie Substanzen, welche sich derzeit in der klinischen Forschung befinden, versprechen eine Verbesserung der aktuellen Standardtherapie.



Les gliomes représentent le groupe le plus grand des tumeurs malignes primitives du cerveau. Elles peuvent survenir à tous les âges; les différents sous-types histologiques ont chacun un pic d'âge typique (1). Dans le traitement des gliomes la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique sont utilisés. De nouvelles découvertes du domaine de la pathologie moléculaire et de nouvelles modalités de traitement et des substances qui sont actuellement en recherche clinique, promettent une amélioration dans le traitement standard actuel.

Von der Histopathologie zur Molekularpathologie

Die klassische Einteilung der Gliome erfolgt anhand von morphologischen histopathologischen Kriterien durch die WHO Klassifikation. Diese unterscheidet vier Malignitätsgrade. Je höher der WHO Grad, desto geringer differenziert sind die Tumorzellen (2). In der aktuellen diagnostischen und therapeutischen Praxis reicht eine alleinige Einteilung der Gliome nach der WHO Klassifikation jedoch nicht mehr aus. Mit Hilfe der modernen Molekularpathologie kommen zusätzlich molekulare Marker mit prognostischer und prädiktiver Bedeutung zum Einsatz. Von klinischer Relevanz sind derzeit vor allem drei molekulare Marker, die MGMT-Promoter Methylierung, die IDH1 und IDH2- Mutation und die 1p/19q-Codeletion.

Bei der O⁶-Methylguanin- DNA-Methyltransferase (MGMT) handelt es sich um ein DNA-Reparaturprotein, welches Alkylierungen an der O⁶-Position des Guanin repariert. Diese Alkylierungen werden durch Chemotherapeutika der Gruppe der Alkylantien, wie zum Beispiel Temozolomid oder Lomustin (CCNU), hervorgerufen. Die Methylierung des Promoters des MGMT-Gens führt zu einer Stummschaltung des Gens und somit geringeren Verfügbarkeit des Reparatur-Proteins, und somit letztlich zu einer eingeschränkten Fähigkeit der Tumorzelle, die durch die Chemotherapie geschädigte DNA zu reparieren (3). Das Vorliegen einer MGMT-Promoter-Methylierung ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Alkylantien (4), mit anderen Worten Tumore



Wiebke Gulden Sala
Bellinzona



Prof. Dr. med. Roger Stupp
Zürich

mit intakter MGMT Expression (Gen-promoter unmethyliert) sprechen weniger auf die Chemotherapie an und sind resistent, während Tumorzellen mit MGMT-Methylierung durch die Alkylantien letal geschädigt werden.

Die IDH1- und IDH2-Mutation ist ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung. Wird diese Mutation bei einem höhergradigen Gliom wie dem Glioblastom festgestellt, handelt es sich in der Regel um einen sekundär aus einem niedriggradigen Gliom entstandenen Tumor (5). Gliome mit einer IDH-Mutation sind durch eine günstigere Prognose charakterisiert (6).

Die Isozitatdehydrogenase (IDH), ein Enzym des Citratzyklus, katalysiert die oxydative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat, liegt jedoch eine Mutation vor ist der Stoffwechsel gestört und 2-Hydroxyglutarat wird in der Tumorzelle akkumuliert. Die genaue biologische Konsequenz der 1p/19q-Codeletion (eigentlich eine Translokation von Chromosom 1 auf 19), welche auch als Loss of Heterozygosity (LOH) bezeichnet wird, ist bisher unklar. Sie tritt charakteristischerweise bei Oligodendrogliomen auf (3). Gliome mit 1p/19q-Codeletion profitieren von einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie, als alleinige Therapie nach Operation oder in Kombination mit einer Radiotherapie (7–9).

Für die Tumorentstehung wichtig ist vor allem die Störung von Demethylierungsprozessen. Ihre Störung hat bei Gliomen mit IDH-Mutation eine Hypermethylierung von zahlreichen Genloci zur Folge. Dieses wird als glioma-CpG island methylator phenotype (G-CIMP) bezeichnet (10).

Weitere molekulare Marker, welche zunehmend in der diagnostischen Praxis Bedeutung erlangen sind die ATRX-Mutation, die charakteristisch für Astrozytome ist, und die EGFR (epidermal growth factor receptor) vIII-Rezeptorvariante (3). Letztere kommt bei circa 25% der Glioblastome vor und führt zu einer Liganden-

TAB. 1 Die wichtigsten molekularen Marker bei Gliomen und ihre Charakteristika (3)

MGMT- Promoter-Methylierung	IDH1- und IDH2-Mutation	1p/19q-Codeletion	EGFRvIII-Variante
<ul style="list-style-type: none"> • Liegt bei circa 35% der Glioblastome vor • Biologische Funktion: durch mangelnde O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase werden DNA-Alkylierungen mangelhaft repariert • prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Alkylantien 	<ul style="list-style-type: none"> • frühes Ereignis in der Tumorentstehung • biologische Funktion: Bildung von 2- Hydroxyglutarat anstelle von α- Ketoglutarat, dadurch Störung von Stoffwechselprozessen, v. a. Demethylierungen, hierdurch Entstehung des G-CIMP • positiver prognostischer Marker 	<ul style="list-style-type: none"> • charakteristisch für Gliome mit oligodendroglialer Histologie • prädiktiv für ein Ansprechen auf Chemotherapie • positiver prognostischer Faktor 	<ul style="list-style-type: none"> • liegt bei circa 25% der Glioblastome vor • biologische Funktion: Liganden-unabhängige Rezeptoraktivität • therapeutisches Target als Epitop für die Tumorzellvakzine mit Rindopepimut

unabhängigen Aktivierung der Wachstums- Signalkaskade. Sie bietet den therapeutischen Angriffspunkt für eine Tumorzellvakzine mit Rindopepimut (11, 12) (Tab. 1)

Aktuelle Therapie der Gliome

Chirurgische Therapie

Die Basis der Therapie aller Gliome ist die chirurgische Resektion, soweit dies aufgrund der anatomischen Lage ohne bleibende Schäden möglich ist. Die Operation hat sowohl eine diagnostische (Gewinnung von Gewebe zur histologischen Untersuchung) als auch eine therapeutische Funktion und sollte so komplett wie möglich erfolgen, gefolgt von einer sofortigen (innert < 48 Stunden) postoperative Bildgebung. Ein allfälliges residuelles postoperatives Tumolvolumen ist von prognostischer Bedeutung (13, 14). Um eine komplette Resektion erreichen zu können und gleichzeitig allfällige postoperative funktionelle neurologischen Defizite zu minimisieren, werden neue Operationstechniken eingesetzt. Als Beispiele dienen hier die Markierung des Tumorgewebes mit Fluoreszenzfarbstoffen (15), sichtbar intraoperativ im Fluoreszenz-Mikroskop, Operationen im Wachzustand (16), die erlauben, die Funktion des zu resezierenden Gewebes intraoperativ zu überprüfen, oder eine Resektion mit intraoperativer Bildgebung mittels MRI (17) oder Ultraschall (18).

Therapie des Glioblastoms

Seit rund einem Jahrzehnt wird als Standardtherapie des Glioblastoms eine kombinierte Radiochemotherapie nach maximal möglicher chirurgischer Resektion angewendet. Das Therapieschema beinhaltet eine sechswöchige Phase bestehend aus fraktionierter fokaler Radiotherapie bis 60 Gy (verabreicht in Fraktionen von 2 Gy, fünf Tage die Woche) und täglicher Verabreichung von Temozolomid (Temodal®, 75 mg/m²/Tag, sieben Tage pro Woche). An diese konkomitante Therapiephase schliessen sich sechs Zyklen einer Temozolomid-Erhaltungstherapie an, verabreicht über fünf Tage alle 28 Tage (150–200 mg/m²/ Tag) (19).

Patienten mit MGMT- Promoter-Methylierung profitieren aufgrund des eingeschränkten DNA-Reparaturmechanismus besonders von der kombinierten Radiochemotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Obwohl Patienten ohne MGMT-Promoter Methylierung wenig bis nicht von der kombinierten Radio- und Chemotherapie profitieren, fehlt für Patienten mit unmethylierten Tumoren bis dato eine bessere Alternative und insbesondere jüngere Patienten werden meist mit kombinierter Radio- und Chemotherapie behandelt. Bei älteren Patienten

(über 65–70 Jahre) wurde in prospektiven Studien gezeigt, dass Patienten mit einem methylierten Promoter klar von einer Temozolomid-Chemotherapie (auch ohne Bestrahlung) profitieren, und umgekehrt Patienten ohne Promoter-Methylierung das Weglassen der Radiotherapie zu schlechteren Ergebnissen führt. Ob bei diesen Patienten eine Kombination einen weiteren Vorteil bringt, bleibt unklar. Somit wird empfohlen, bei älteren oder fragilen Patienten den Therapieentscheid vom Promoter-Methylierungsstatus abhängig zu machen; Bestrahlung bei Tumoren ohne Methylierung und Temozolomid-Chemotherapie bei Patient mit MGMT-Promoter Methylierung. Aufgrund der insgesamt jedoch schlechteren Prognose älterer Patienten wird häufig ein hypofraktioniertes Radiotherapieschema über 2–3 Wochen (statt der üblichen 6 Wochen) empfohlen (20, 21).

Diverse Versuche, das Standard- Therapieschema zu optimieren, zum Beispiel durch Dosisintensivierung des Temozolomid (22) oder ergänzende Verabreichung von antiangiogenen und antimigratorischen Substanzen wie dem Integrin-Inhibitor Cilengitide (23) oder dem monoklonalen anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Antikörper Bevacizumab, zeigten keinerlei Verlängerung des Überlebens (24, 25).

Eine völlig neuartige Therapieoption ergibt sich durch den Einsatz von elektrischen Wechselstrom-Feldern, welche mit Hilfe von auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden appliziert werden (Abbildung 1). Eine im Dezember 2015 veröffentlichte randomisierte Phase-III-Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens ohne zusätzliche Toxizität beim Einsatz dieser neuen Therapiemodalität während der Phase der Temozolomid-Erhaltungstherapie (26). Diese Therapie scheint sich als neuer Therapiestandard zumindest bei Patienten in gutem Allgemeinzustand durchzusetzen.

Trotz Verbesserungen der Erstlinien-Therapie rezidivieren praktisch alle Glioblastom-Patienten, meist bereits innerhalb der ersten 2 Jahre. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei lediglich 10% (27). Derzeit gibt es keinen universal akzeptierten Standard in der Zweitlinientherapie des Glioblastoms. Eine antitumorale Aktivität wurde für Substanzen wie Lomustin (CCNU) (28) oder Irinotecan (29) nachgewiesen. Auch ein erneuter Einsatz von Temozolomid (30) oder eine erneute Radiotherapie sind möglich. Eine weitere Therapieoption ist Bevacizumab (29, 31). In einer randomisierten Phase-III- Studie konnte allerdings kein Überlebensvorteil für die Kombination von Lomustin und Bevacizumab (Avastin®) im Vergleich zu Lomustin alleine nachgewiesen werden (32). Bei Patienten mit ausgeprägtem peritumoralem Ödem und Entzündung kann

jedoch mit Bevacizumab oft ein dramatischer, wenn auch nur vorübergehender Rückgang des Ödems und der Kontrastmittel-Aufnahme (Wiederherstellung der Blut-Hirnschranke) mit Besserung der durch die Raumforderung verursachten Symptome erreicht werden. Dadurch ist eine Reduktion der zur Entzündungshemmung eingesetzten Steroidtherapie möglich und Langzeitnebenwirkungen der Steroide können vermindert werden. Bei Patienten mit ausgeprägtem peritumoralem Ödem und Ansprechen auf Steroide setzen wir Bevacizumab in niedriger Dosierung (ca. 5 mg/kg) alle 3–4 Wochen gerne ein, was ein vollständiges Absetzen der oftmals schlecht tolerierten Steroide erlaubt (In Studien mit dem Ziel der Hemmung des Glioblastom-Wachstums wurde Bevacizumab in deutlich höherer Dosierung [10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen] eingesetzt, eine Verlängerung des Überlebens konnte nicht gezeigt werden, jedoch bestätigte sich die entzündungshemmende und Steroid-sparende Wirkung).

Therapie der anaplastischen Gliome (WHO Grad III)

Ebenso wie beim Glioblastom ist bei anaplastischen Gliomen (WHO Grad III) eine adjuvante Therapie nach maximal möglicher chirurgischer Resektion indiziert.

Sowohl eine initiale Chemotherapie gefolgt von einer Radiotherapie bei Progression bzw. Rezidiv als auch eine initiale Radiotherapie gefolgt von einer Chemotherapie zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (33). Ob als adjuvante Therapie eine kombinierte Radiochemotherapie einer alleinigen Radiotherapie oder Chemotherapie vorzuziehen ist, ist derzeit unklar.

Bestimmte Subgruppen, wie zum Beispiel Patienten mit Gliomen mit 1p/19q Codeletion, profitieren vom frühzeitigen Einsatz einer Chemotherapie. Langzeitergebnisse der RTOG 9402-Studie zeigten für diese Untergruppe nach Behandlung mit adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von circa sieben Jahren (8). 10 Jahre nach Abschluss der EORTC 26951-Studie, eine Studie mit ähnlichem Studiendesign, war in dieser Studie für die Patienten mit 1p/19q Codeletion die mittlere Überlebenszeit noch nicht erreicht (9).

Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass auch für die Gruppe der Patienten mit oligodendroglialer Histologie und IDH-Mutation der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie von Nutzen sein könnte (34). Ebenso könnte ein Teil von Patienten mit Gliomen ohne 1p/19q Codeletion oder IDH-Mutation von einer frühen Chemotherapie profitieren. Eine Stratifizierung der Studienpopulation der EORTC 26951-Studie anhand von Genexpressions-Profilen zeigte



Abb. 1: Patientengruppe mit TTF (tumor treating fields)-Geräten; zu erkennen sind die auf dem Kopf befestigten Elektroden sowie die Tasche, in der der Feldgenerator (kleines Bild rechts) getragen wird



für eine Untergruppe einen Vorteil für die adjuvante Chemotherapie. Nur bei einem Teil der Patienten dieser Untergruppe lag zusätzlich eine 1p/19q-Codeletion oder IDH-Mutation vor (35).

Für Patienten mit anderen Subtypen eines anaplastischen Glioms bleibt fraglich, inwieweit diese von einer frühen adjuvanten Chemotherapie profitieren. In der laufenden CATNON-Studie wird die Rolle und der Zeitpunkt des Einsatzes einer Chemotherapie mit Temozolomid für anaplastische Gliome ohne Codeletion untersucht (NCT00626990). Erste Daten einer Interimsanalyse werden am ASCO 2016 erwartet.

Ob die alleinige Chemotherapie die alleinige Radiotherapie als Therapieform ersetzen könnte, bleibt derzeit nicht untersucht.

Therapie der low-grade Gliome (WHO Grad II)

Auch bei den low-grade Gliomen wird in der Regel die Durchführung einer maximal möglichen chirurgischen Resektion empfohlen, da durch diese eine Transformation in einen höheren Malignitätsgrad vermindert und das Gesamtüberleben verlängert werden kann (36, 37). Liegen ungünstige prognostische Faktoren vor (Alter \geq 40 Jahre, rein astrozytäre Histologie, Tumordurchmesser $>$ 5–6 cm, Überschreitung der Mittellinie, neurologische Defizite vor Operation) (38) wird eine adjuvante Therapie empfohlen. In einer randomisierten Phase-III-Studie (RTOG9802) wurde eine adjuvante Chemotherapie nach dem PCV-Schema (Procarbazin, Lomustin [CCNU], Vincristin) bei 251 Patienten (43% Oligodendrogliome) mit hohem Risiko vergleichend untersucht. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von fast 12 Jahren zeigte sich ein Unterschied in der 10-Jahres Überlebensrate von 20% (60 vs. 40%) für Patienten, die eine frühzeitige (adjuvante) Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie erhalten hatten im Vergleich zu den Patienten, welche ausschliesslich eine adjuvante Radiotherapie erhielten (39). Im Analog-Schluss wird heute häu-

(Abbildungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Novocure GmbH)

fig das PCV-Regime durch das besser verträgliche Temozolomid ersetzt.

Die EORTC22033-Intergroup Studie untersucht, ob allenfalls durch eine alleinige Chemotherapie und das Aufschieben der Bestrahlung bis zu einem allfälligen Tumorprogress das progressionsfreie Überleben verlängert und mögliche durch die Bestrahlung induzierten kognitive Spätschäden verhindert, bzw. hinausgezögert werden können. Erste Resultate zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (für eine Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens ist die Beobachtungsdauer von 4 Jahren noch zu kurz) (Baumert et al. unveröffentlichte Daten). Ob alle WHO Grad II-Gliom-Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (s.o.) einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie zugeführt werden sollten, wird unter Experten kontrovers diskutiert, neuere Entwicklungen der molekularen Klassifizierung werden hier wahrscheinlich eine bessere Stratifizierung und prognostische, bzw. prädiktive Vorhersage erlauben. Sind keine ungünstigen prognostischen Faktoren vorhanden, bleibt eine lediglich engmaschige Nachsorge (Neuro-Onkologische Spezialprechstunde inkl. MRI alle 6 Monate [cave: Bilder müssen über die vorhergehenden Jahre verglichen werden, nicht lediglich mit neuesten Vorbildern]) die Therapie der Wahl.

Ausblick

Die Kenntnis über molekulare Marker wird in Zukunft zur besseren Therapiestratifizierung dienen und Angriffspunkte für neue Substanzen bieten. Es wurde gezeigt, dass bestimmte molekulare Veränderungen, wie zum Beispiel die IDH-Mutation und die 1p/19q-Codeletion, über die Grenzen der histologischen Subtypen hinaus ihre prognostische Aussagekraft behalten. Weitere molekulare Marker sind, unabhängig von der Histologie, charakteristisch für die Art der Entstehung und den natürlichen Verlauf der Gliome. Eine Einteilung in prognostische Untergruppen anhand von mole-

kularen Markern wird also in Zukunft immer wichtiger werden und die Einteilung anhand der Histologie obligat ergänzen (40, 41). Des Weiteren erlauben die molekularen Profile Rückschlüsse auf die Tumor-Genese was wiederum neue therapeutische Ansätze erlaubt. So wie bei zahlreichen anderen Tumorentitäten, wird auch bei Gliomen die Immuntherapie intensiv untersucht. Im Rahmen von Phase-II-Studien konnte zum Beispiel die Wirksamkeit einer Tumorzellvakzine mit Rindopepimut bei Patienten mit Glioblastom mit der EGFRvIII- Rezeptor- Variante demonstriert werden (11, 12). Diese Daten werden derzeit im Rahmen einer Phase-III-Studie überprüft (ACT IV, NCT01480479). Auch der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren erscheint vielversprechend. Diesbezüglich wird derzeit ebenso eine Phase-III-Studie durchgeführt (CheckMate 143, NCT02017717).

Wiebke Gulden Sala

Instituto Oncologico della Svizzera Italiana
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli, 6500 Bellinzona

Prof. Dr. med. Roger Stupp

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
roger.stupp@usz.ch

Interessenkonflikt: Dr. med. Wiebke Gulden Sala hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Prof. Dr. med. Roger Stupp: Advisory board für Debbiopharm, Ipsen, MSD, Merck-Serono, Novartis, Novocure, Roche/Genentech. Allfällige Honorare zu Gunsten Universität Zürich. Internationaler Hauptprüfer von Klinischen Studien mit Temozolomid (Temodal®) und Tumor Treating Fields (Optune™) bei Hirntumoren.

Take-Home Message

- ◆ Die moderne Molekularpathologie hat entscheidend zu Verbesserungen der Diagnostik von Gliomen beigetragen und liefert prognostische und prädiktive Informationen.
- ◆ Die MGMT- Promoter- Methylierung ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit Alkylantien.
- ◆ Die 1p/19q- Codeletion kennzeichnet eine Subgruppe mit in der Regel oligozytärer Histologie, welche besonders gut auf eine Chemotherapie ansprechen.
- ◆ Bei Vorliegen einer IDH- Mutation besteht eine günstige Prognose.
- ◆ Neue Therapiemodalitäten, wie der Einsatz von elektrischen Wechselstrom- Feldern und die Immuntherapie, zeigen vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf eine Verbesserung der Standardtherapie.
- ◆ Die Erkenntnisse aus der Molekularpathologie bieten die Möglichkeit zur besseren prognostischen Stratifizierung der Gliome und Angriffspunkte für neue Therapieoptionen.

Messages à retenir

- ◆ La pathologie moléculaire moderne a contribué de manière significative à l'amélioration du diagnostic des gliomes, et fournit une information pronostique et prédictive.
- ◆ La méthylation du promoteur de MGMT est prédictif de la réponse au traitement avec des agents alkylants.
- ◆ La 1p / 19q- Codélétion identifie un sous-groupe avec l'histologie généralement oligocytaire répondant particulièrement bien à la chimiothérapie.
- ◆ La présence d'une mutation IDH- est un pronostic favorable.
- ◆ De nouvelles modalités de traitement, telles que l'utilisation de champs électriques alternatifs et l'immunothérapie, ont montré des résultats prometteurs en termes d'amélioration de la thérapie standard
- ◆ Les résultats de la pathologie moléculaire offrent la possibilité d'une meilleure stratification pronostique des gliomes et des cibles pour de nouvelles options thérapeutiques

Referenzen

1. Ostrom QT et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol* 2013;15 Suppl 2:ii1-56
2. Louis DN et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109
3. Weller M et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013;14(9):e370-9
4. Hegi ME et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003
5. Yan H et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-73
6. Kloosterhof NK et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol* 2011;12:83-91
7. Cairncross JG et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-9
8. Cairncross G et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-43
9. van den Bent 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;31:344-50
10. Yang H et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012;18:5562-71
11. Sampson JH et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4722-9
12. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro-oncology*. 2015;17(6):854-61
13. Keles GE et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg* 2006;105:34-40
14. Pichlmeier U et al. Group ALAGS. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-Oncol* 2008;10:1025-34
15. Stummer et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392-401
16. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Technical nuances of awake brain tumor surgery and the role of maximum safe resection. *J Neurosurg Sciences* 2015;59:351-60
17. Senft C et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:997-1003
18. Sosna J et al. Intraoperative sonography for neurosurgery. *J Ultrasound Med* 2005;24:1671-82
19. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96
20. Wick W et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707-15
21. Malmstrom A et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916-26
22. Gilbert MR et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4085-91
23. Stupp R et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1100-8
24. Gilbert MR et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708
25. Chinot OL et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-22
26. Stupp R et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:2535-43
27. 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. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66
28. Wick W et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1168-74
29. Friedman HS et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40
30. Perry JR et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051-7
31. Kreisl TN et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-5
32. Wick W et al. Phase III Trial Exploring the Combination of Bevacizumab and Lomustine in Patients with First Recurrence of a Glioblastoma: The EORTC26101 Trial. *Neuro-Oncol* 2015;17:v1-v
33. Wick W et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-80
34. Cairncross JG et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783-90
35. Erdem-Eraslan L et al. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:328-36
36. Smith JS et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-45
37. Berger MS et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994;74:1784-91
38. Pignatti F et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84
39. Bruckner JC et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG and SWOG. *J Clin Oncol* 2014;32:suppl (May 20 Suppl.):00
40. Eckel-Passow JE et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-508
41. Ceccarelli M et al. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell* 2016;164:550-63