

เนื้องอกสมองกลีโมาชนิด high grade: การรักษาและตัวบ่งชี้ทางโมเลกุล

จาริณญ์ จินดาประเสริฐ^{1,2}, โกสินทร์ วิระษร^{1,2}, เข็มแข สุขประเสริฐ^{1,2}

¹หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²มหาวิทยาลัยขอนแก่น กลุ่มวิจัยโรคมะเร็งแบบองค์รวม

High-Grade Glioma: Treatment and Molecular Markers

Jarin Chindaprasit^{1,2}, Kosin Wirasorn^{1,2}, Aumkhae Sookprasert^{1,2}

¹Division of Oncology, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

²Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

เนื้องอกซึ่งมีต้นกำเนิดจากเนื้อสมองพบประมาณร้อยละ 2 ของมะเร็งทั้งหมดและร้อยละ 45 ของเนื้องอกสมองนั้นเป็นเนื้องอกชนิด glioblastoma ถึงแม้จะเป็นเนื้องอกที่พบได้น้อยแต่เป็นโรคที่ทำให้เกิดความทุพพลภาพและการเสียชีวิตมาก การรักษาหลักคือการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ได้มีการรายงานประโยชน์ของการให้ยา temozolomide ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งพบว่า การให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีและตามด้วยยา temozolomide อีก 6 รอบนั้นสามารถเพิ่มระยะการรอดชีวิตได้ การค้นพบตัวบ่งชี้ทางโมเลกุลทำให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของเนื้องอกและตัวบ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อการรักษาใหม่ๆ การกลายพันธุ์ของยีน isocitrate dehydrogenase (IDH) ซึ่งพบบ่อยใน glioblastoma ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากระยะไม่รุนแรงนั้นเป็นตัวบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของยีน methylguanine methyltransferase (MGMT) ด้วยกระบวนการ hypermethylation ที่ตำแหน่ง promoter เป็นทั้งตัวบ่งบอกการดำเนินโรคที่ดีและการตอบสนองที่ดีต่อยาในกลุ่ม alkylating agent ใน glioblastoma

Primary malignant CNS tumors account for approximately 2% of all cancers and glioblastoma represents for 45% of all primary brain tumor. Even though it is a rare tumor, it shares a significant morbidity and mortality disproportionately. The mainstay of treatment was surgery followed by radiotherapy. The benefit of adding temozolomide for patients with glioblastoma has been reported in a recent phase III clinical trial. Adding temozolomide during radiation followed by six cycles of adjuvant temozolomide resulted in improved median survival. The discoveries of molecular markers have provided more understandings about pathogenesis of the tumor and predictors of benefit from novel treatments. Isocitrate dehydrogenase (IDH) gene mutation, which is commonly found in glioblastomas that arise after malignant progression, is a favorable prognostic marker. In addition, inactivation of methylguanine methyltransferase (MGMT) gene by hypermethylation of promoter region is a good prognostic marker and predicts response of alkylating agent in glioblastoma.

สรินครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 212-216. ♦ Srinagarind Med J 2015 ;30 (2): 212-216.

บทนำ

ถึงแม้เนื้องอกในสมองจะพบน้อยกว่ามะเร็งชนิดอื่นๆ ในร่างกายเพียงร้อยละ 2 ของมะเร็งทั้งหมด แต่ภาวะเนื้องอกสมองชนิด Glioblastoma multiforme หรือ anaplastic glioma นั้นพบมากที่สุดของเนื้องอกสมองทั้งหมด โดยมีการดำเนินโรคที่รุนแรงและการพยากรณ์ที่ไม่ดี โดยค่าเฉลี่ยการมีชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานอยู่ประมาณ 14 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัย ทั้งๆ ที่มีการพัฒนาการรักษาทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด¹

การผ่าตัดเพื่อนำเนื้องอกออกให้มากที่สุดโดยยังคงสภาพการทำงานของระบบประสาทได้คือเป้าหมายในการผ่าตัดเนื้องอกสมอง แต่หากเนื้องอกมีการกระจายในสมองมากจนไม่สามารถผ่าตัดออกหมดได้ การผ่าตัดเพียงบางส่วนหรือการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจก็ยังจำเป็นเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง² การฉายรังสีหลังการผ่าตัดเป็นการรักษาที่จำเป็นเนื่องจากถึงแม้จะผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกได้ทั้งหมด แต่อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิม

ก็ยังคงสูง โดยการฉายรังสีหลังการผ่าตัดสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและยังเพิ่มอัตราการรอดชีวิตด้วย³

ยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันในการรักษาเนื้องอกสมอง หลังการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีคือยา temozolomide ซึ่งเป็นยากินในกลุ่ม alkylating agent โดยการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่าการให้ยา temozolamide ร่วมกับการฉายรังสี และให้ยาต่ออีก 6 รอบ เทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียวในผู้ป่วย glioblastoma multiforme สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี คือ ร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 2 (HR 0.63, 95% CI 0.53-0.75)⁴

ถึงแม้จะมีความก้าวหน้าด้านการรักษาในหลายๆ ด้าน แต่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยก็ยังไม่มากนักในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาพบว่ามีการศึกษาด้านชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) และพันธุศาสตร์ของเนื้องอกสมอง โดยการศึกษาทั้งในระดับยีนและ epigenetics ซึ่งทำให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับเนื้องอกสมองมากขึ้น

เนื้องอกสมองกลิโอมา

เนื้องอกสมองกลิโอมา (glioma) เป็นเนื้องอกสมองที่กำเนิดจาก glial cells เช่น astrocytes oligodendrocytes และ ependymal cells โดย glioma เป็นเนื้องอกสมองชนิดที่พบบ่อยที่สุด

การแบ่งชนิด

การแบ่งชนิด glioma นั้น แบ่งตาม grading ตามลักษณะความรุนแรงทางพยาธิวิทยา โดยแบ่งตาม 2007 World Health Organization (WHO)⁵, 2007 แบ่งได้เป็น

Grade I	Pilocytic astrocytoma
Grade II	Oligodendroglioma, Astrocytoma
Grade III	Anaplastic oligodendroglioma/ astrocytoma/oligoastrocytoma
Grade IV	Glioblastoma

โดย high-grade (malignant) gliomas นับตั้งแต่ grade III ขึ้นไป คือรวม anaplastic oligodendroglioma, anaplastic astrocytoma และ glioblastoma

Glioblastoma แบ่งได้เป็น 2 ชนิด⁶ คือ

1. primary glioblastoma คือเนื้องอก glioblastoma ที่เกิดขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงมาจากเนื้องอกกลิโอมาชนิด low grade มักพบในผู้ป่วยอายุมาก ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย glioblastoma มักเป็น primary glioblastoma

2. secondary glioblastoma คือเนื้องอก glioblastoma ที่มีการเปลี่ยนแปลงมาจากเนื้องอกสมองกลิโอมา grade II มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย

GBM Subclassification Schemes

Primary (de novo, ~90%)	Secondary (~10%)
<ul style="list-style-type: none"> Elderly (>62) EGFR amplification PTEN inactivation CDKN2A deletion Shorter survival 	<ul style="list-style-type: none"> Younger (<40) TP53 alteration IDH1 mutation Chromosome 19 loss Longer survival

รูปที่ 1 ชนิดของ Glioblastoma multiforme และการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับแต่ละชนิด (ดัดแปลงจาก Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer, 2011)

โดยทั้ง 2 ชนิดมีรูปแบบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน (รูปที่ 1)

อาการและอาการแสดง

- อาการแสดงนำของผู้ป่วยเนื้องอกสมองแบ่งเป็น
- อาการที่เกิดจากความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นจากการที่มีก้อนในสมอง ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง
 - อาการที่เกิดจากเนื้องอกมีผลต่อระบบประสาทเฉพาะตำแหน่ง ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับตำแหน่งของสมอง
 - หากเนื้องอกอยู่บริเวณสมองน้อยหรือ posterior fossa อาจอุดกั้นการไหลเวียนของทางเดินน้ำไขสันหลัง ส่งผลให้เกิด hydrocephalus ซึ่งทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ อาเจียน หรือไม่รู้สติได้

ตัวบ่งชี้ทางโมเลกุลของเนื้องอกสมองกลิโอมา

ในทศวรรษที่ผ่านมาความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของเนื้องอกสมองกลิโอมาได้เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก มีการค้นพบยีนที่เกี่ยวกับเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดมากขึ้น ซึ่งสามารถบ่งบอกการพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษา

การกลายพันธุ์ของ isocitrate dehydrogenase (IDH)

การกลายพันธุ์ของ IDH ยีน 1 หรือ 2 นั้น เป็นลักษณะซึ่งพบได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของการพัฒนาเป็นกลิโอมา โดยจะตรวจพบในเนื้องอกสมองกลิโอมาชนิดอื่นๆ ได้บ่อยกว่าเนื้องอกสมองชนิด primary glioblastoma⁷

การกลายพันธุ์ของ IDH ยีนเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ดีในกลิโอมาชนิด high grade⁷ และเป็นตัวบ่งชี้ถึงผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วย anaplastic oligodendroglioma และ anaplastic oligoastrocytoma ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร PCV⁸ (procarbazine/lomustine/vincristine)

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมใน glioblastoma

การค้นพบที่สำคัญของ The Cancer Genome Atlas (TCGA) ได้นำไปสู่ความเข้าใจทางพันธุกรรมเกี่ยวกับความหลากหลายของ glioblastoma มากขึ้น⁹ การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่พบบ่อยได้แก่

1. การกลายพันธุ์และการเพิ่มจำนวนของยีน *epidermal growth factor receptor (EGFR)*
2. การเสียของยีน *phosphatase and tensin homolog (PTEN)* ซึ่งเป็นยีนกดการทำงานของกระบวนการเกิดมะเร็ง
3. การขาดหายและการกลายพันธุ์ของยีน *retinoblastoma 1 (RB1)*
4. การขาดหายของ *cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKN2A/B)*
5. การขาดหายและการกลายพันธุ์ของยีน *neurofi-bromin (NF1)*

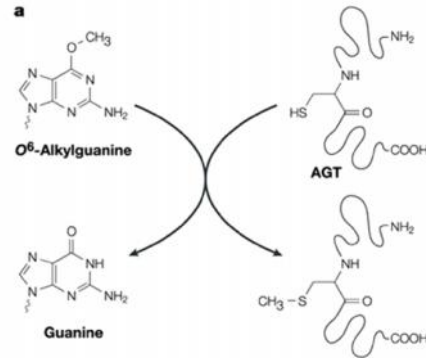
การแสดงออกทางพันธุกรรมของเนื้องอก glioblastoma ทำให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยเป็นชนิดย่อยๆ ได้โดยมีความแตกต่างทางลักษณะทางคลินิกด้วย โดยจัดเป็น proneural classical proliferative และ mesenchymal ซึ่งผู้ป่วยกลุ่ม proneural มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่ม mesenchymal หรือ proliferative¹⁰ และในกลุ่มของ proneural นั้นมี glioblastoma ชนิดที่มี DNA methylation แบบเฉพาะที่เรียกว่า Glioma-CpG island methylator phenotype (G-CIMP) ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดีกว่า¹¹

ภาวะ methylation ของ MGMT promoter

MGMT (methyl-guanine methyltransferase) คือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ซ่อมแซม DNA เมื่อมีการให้ยากกลุ่ม alkylating agent เช่น temozolomide ส่งผลให้เกิดการเมธิเลชันของเบสนิวคลีโอไทด์ใน DNA และจำเป็นต้องใช้ MGMT ในการซ่อมแซม โดยเฉพาะในตำแหน่ง O⁶-methylguanine ซึ่งเป็นตำแหน่งที่รุนแรงให้เซลล์ตายได้¹² (รูปที่ 2)

ความผิดปกติของโปรตีน MGMT เกิดได้ทั้งระดับ genetics คือมีการ mutation ของยีน MGMT ซึ่งพบได้น้อยมาก และความผิดปกติของระดับ epigenetics คือการควบคุมการ methylation ผ่าน promoter gene โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการลำดับเบสในสาย DNA บนยีน MGMT ซึ่งพบว่า MGMT promoter methylation ประมาณร้อยละ 30

ในเนื้องอกสมอง malignant glioma พบว่าการมี MGMT promoter hypermethylation นั้น ส่งผลให้เกิดการแสดงออกของยีน MGMT ลดลง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา temozolomide กล่าวคือ ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี hypermethylation และได้รับการรักษาด้วยยา temozolomide นั้นมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่พบ hypermethylation ของ MGMT promoter



รูปที่ 2 แสดงการทำงานของ alkyl guanine transferase: AGT เอนไซม์ในการนำหมู่ alkyl ออกในภาพคือหมู่ methyl (-CH₃) ที่ตำแหน่ง O⁶- guanine (ดัดแปลงจาก Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2004; 4(4): 296-307.)

(predictive factor) ในขณะที่เดียวกันภาวะนี้ก็ยังคงเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินโรค (prognostic factor) คือผู้ป่วยที่มี MGMT promoter hypermethylation จะมีโอกาสรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี โดยไม่ขึ้นกับการรักษาในผู้ป่วย ที่มี methylated MGMT promoter ที่ได้รับเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 46 เทียบกับร้อยละ 13.8 ในกลุ่มที่ unmethylated MGMT promoter¹³

การตรวจตัวบ่งชี้เหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วย โดยเฉพาะการตัดสินใจในการเลือกการรักษา ซึ่งในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแข็งแรง อายุไม่มากนัก หากไม่มีการรักษาที่ดีกว่าการฉายรังสีร่วมกับการ temozolomide แล้ว ก็อาจไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ methylation status ของ MGMT ทุกรายในทางตรงกันข้ามในผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมีการศึกษา พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพเทียบเคียงได้กับการฉายรังสีอย่างเดียว การตรวจ MGMT status นั้น สามารถนำมาช่วยในการตัดสินใจ กล่าวคือให้ยาเคมีบำบัด สำหรับเนื้องอกที่มี methylation ของ MGMT และฉายรังสีสำหรับเนื้องอกที่มี unmethylation ของ MGMT¹⁴⁻¹⁶

การรักษา

การรักษา malignant glioma ที่ดีที่สุดคือการรักษาแบบผสมผสานคือการผ่าตัด ร่วมกับการฉายรังสีและเคมีบำบัด

Surgical resection

การรักษาหลักของเนื้องอกสมอง glioblastoma นั้นคือการผ่าตัดเพื่อนำเนื้องอกออกให้มากที่สุดโดยยังคงสภาพการทำงานของระบบประสาทได้

การผ่าตัดเนื้องอกสมองกลีโอมามีจุดประสงค์หลัก 2 ประการ

1. การผ่าตัดเพื่อได้ชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัย โดยสามารถได้จากการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกทั้งหมด หรือผ่าตัดชิ้นเนื้อ (biopsy)
2. การผ่าตัดเพื่อนำก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด (tumor removal) พบว่าการผ่าตัดที่นำเนื้องอกออกทั้งหมดนั้น ได้ผลดีกว่าการนำเนื้องอกออกบางส่วน โดยในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีก้อนเนื้องอกเหลืออยู่หลังได้รับการผ่าตัดนั้นมีการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดนำเนื้องอกออกไม่หมดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ 17.9 เดือนเทียบกับ 12.9 เดือน $p < 0.001$ ¹⁷

Radiotherapy

แม้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อนเนื้องอกออกทั้งหมดแล้ว ก็ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง โดยมีการศึกษาพบว่าการฉายรังสีหลังการผ่าตัดสามารถลดการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิมและสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ ในการศึกษาตั้งแต่ในช่วงปี ค.ศ. 1970-1980 พบว่าการฉายรังสีแบบทั้งสมอง (whole-brain radiotherapy) หลังการผ่าตัดสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดหลังการผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 35 สัปดาห์ เทียบกับ 14.5 สัปดาห์¹⁸ ในยุคต่อมาได้มีการพัฒนาเทคนิคในการฉายรังสี และพบว่าการฉายรังสีแบบเฉพาะส่วน (involved-field radiotherapy: IFRT) สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ¹⁹ และสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเนื้องอกสมอง ได้กลายเป็นมาตรฐานในการรักษาโดยฉายรังสี 60 Gy ใน 30 ครั้ง ใช้ระยะเวลาในการรักษา 6-8 สัปดาห์

Chemotherapy

การให้ยาในการรักษาเนื้องอกสมองนั้นมีข้อจำกัดที่สำคัญคือการผ่านของยาเข้าสู่เนื้อสมอง จำเป็นต้องเป็นยาที่ผ่าน blood-brain barrier ได้ดี ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้จึงมีจำกัด

มีการศึกษาการให้เคมีบำบัดในการรักษา glioblastoma ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1970-1980 ซึ่งพบว่าการให้ยาในกลุ่ม nitrosureas สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้²⁰

จากนั้นได้มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วย glioblastoma โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (2 Gy ต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ รวมทั้งสิ้น 60 Gy) และกลุ่มที่ได้รับการให้ยา temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด (75 มก./ตร.ม. ของพื้นที่ผิวร่างกายทุกวันตั้งแต่วันแรกถึงวันสุดท้ายของการฉายรังสี) และให้ยา temozolomide ต่ออีก 6 รอบ (150-200 มก./ตร.ม. ของพื้นที่ผิวร่างกาย 5 วันใน 28 วัน)

โดยกลุ่มที่ได้รับยานั้นมีระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น 2.5 เดือน คือจาก 12.1 เดือนเป็น 14.6 เดือน และเพิ่มอัตราการอยู่รอดที่ 2 ปีจากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 26 โดยมีผลข้างเคียงไม่มาก²¹ ดังนั้นยา temozolomide จึงเป็นยาเคมีบำบัดมาตรฐานในการรักษา glioblastoma ในปัจจุบัน

สรุป

การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น high-grade glioma (ซึ่งรวมทั้ง glioblastoma และ anaplastic glioma) ในปัจจุบันคือการผ่าตัดนำเนื้องอกออกมากที่สุดร่วมกับการฉายรังสีและการใช้ยาเคมีบำบัด temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีและหลังการฉายรังสี การกลายพันธุ์ของ isocitrate dehydrogenase (IDH) และภาวะ methylation ของ MGMT promoter บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดีในเนื้องอกสมอง เพิ่มการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม alkylating agent และเพิ่มอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

เอกสารอ้างอิง

1. Wen PY, Kesari S. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492-507.
2. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkha G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 3117-23.
3. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17: 475-84.
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
6. Dunn J, Baborie A, Alam F, Joyce K, Moxham M, Sibson R, et al. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy. *Br J Cancer* 2009; 101: 124-31.
7. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765-73.

8. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014; 32: 783-90.
9. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013; 155: 462-77.
10. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Review: molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 271-91.
11. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010; 17: 510-22.
12. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 296-307.
13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
14. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, 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.
15. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, 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.
16. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii93-iii101.
17. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, 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.
18. Liang BC, Thornton AF, Jr., Sandler HM, Greenberg HS. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 1991; 75: 559-63.
19. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-43.
20. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-8.
21. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.

