

# К вопросу о возможностях персонализации применения химиотерапии опухолей мозга на примере темозоломида

О.И. Щербенко<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Щербенко Олег Ильич, профессор, доктор мед. наук, заведующий научно-организационным отделом Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.  
Тел.: +7 (916) 573-4272  
E-mail: sherbenko@mail.ru

Широкое внедрение в протоколы лечения больных с опухолями ЦНС химиотерапии позволило улучшить прогноз для многих из них. В то же время у части больных использование адъювантной химиотерапии не дает желаемого эффекта, существенно повышает стоимость лечения, сопровождается токсическими осложнениями. На примере использования темозоломида (ТЗМ) в лечении глиом показано, что его применение позволяет улучшить результаты лечения только у части больных, имеющих комплекс положительных клинико-биологических и молекулярных характеристик. У остальных препарат не дает значимого эффекта и существенно повышает стоимость лечения. Опыт применения ТЗМ свидетельствует о возможности персонализации программы лечения на основании уже установленных факторов прогноза. Их использование позволит отказаться от стандартного применения химиопрепаратов по данным только патогистологической или только клинико-рентгенологической диагностики и руководствоваться индивидуализированными показаниями, основанными на имеющих прогностическое значение клинико-биологических параметрах и молекулярных характеристиках данной опухоли. Это позволит снизить стоимость лечения при сохранении его эффективности и уменьшении токсических осложнений.

**Ключевые слова:** глиомы головного мозга, лучевая терапия, химиотерапия, темозоломид, дети, взрослые.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90

## To a question of personalisation opportunities of application of chemotherapy brain tumors on the example of a temozolomid

O.I. Shcherbenko<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Russian Research Centre of Roentgenradiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Widespread introduction in the protocols of treatment of patients with tumors of a CNS of a chemotherapy allowed to improve the prognosis for many patients. At the same time, for a part of patients use of an chemotherapy does not give desirable effect, significantly increases treatment cost, and followed by toxic complications. On the example of use of a temozolomid in treatment of gliomas it is shown that its application allows to improve results of treatment only at a part of patients with the concrete positive clinico-biological and molecular characteristics. For the others patients medicine does not give positive results and significantly increases treatment cost. Experience of application of a temozolomid demonstrates that it is possible to personalize programs of treatment on the basis of already established prognostic factors. Their use will allow to refuse reference application of drugs according to only morphologic or only clinico-radiological diagnostics and to be guided by the individualized indications based on the clinico-biological parameters and molecular characteristics of this tumor. It will allow to reduce treatment cost at preservation of its effectiveness and decrease of toxic complications.

**Key words:** brain gliomas, radiation therapy, chemotherapy, temozolomide, children, adults.

## Correspondence:

Oleg I. Shcherbenko,  
MD, DSc, Professor, Head of  
Scientific-organizational Department  
of the Russian Scientific Center  
of Roentgenology and Radiology,  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.  
Russia 117997, Moscow,  
86 Profsoyuznaya street  
E-mail: sherbenko@mail.ru

**В** 2015 году в России было выявлено 8896 первичных больных с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), в том числе 655 детей в возрасте до 17 лет. По сравнению с 2005 годом прирост заболеваемости детей опухолями ЦНС составил 16,5% [1]. Наиболее частая гистологическая форма опухолей мозга у взрослых и детей – глиомы разной степени злокачественности [2]. По прогнозу, они относятся к числу неблагоприятных форм новообразований, что связано с трудностями радикального удаления и высокой злокачественностью ряда морфологических вариантов.

До середины XX века основным методом лечения глиом ЦНС оставалась хирургия, возможности которой до сих пор ограничены инфильтративным ростом опухоли и риском повреждения жизненно важных структур во время радикального удаления. К концу XX века в арсенале онкологов появились новые возможности для лечения многих форм злокачественных новообразований, в том числе опухолей мозга. Был разработан и внедрен в практику ряд химиопрепаратов, позволивших улучшить результаты лечения, особенно при эмбриональных опухолях, но результаты

лечения опухолей глиальной природы оставались неудовлетворительными. С надеждой встретили клинические онкологи появление в конце XX века нового алкилирующего препарата 2-го поколения группы имидазотетразинов – темозоломида (ТЗМ).

ТЗМ был синтезирован в Великобритании в 1984 году и прошел почти 20-летний путь изучения в экспериментальных клинических условиях. Доклинические и первые фазы клинических испытаний показали, что ТЗМ имеет ряд преимуществ перед другими препаратами этого семейства: простота применения (*per os*), 100%-я биодоступность, относительно небольшая кумулятивная миелотоксичность, высокая способность проникать через гематоэнцефалический барьер за счет небольших размеров молекулы и липофильности, независимость клиренса от возраста, функции печени и почек. При попадании в организм ТЗМ подвергается спонтанному гидролизу, превращаясь в активный метаболит 5-(3-*methyltriazene-1-yl*) *imidazole-4-carboxamide*, а затем – в реактивный ион метилдiazониум. Именно метилдiazониум повреждает опухолевые клетки за счет метильной группы. Основным механизмом противоопухолевого эффекта ТЗМ заключается в процессе присоединения метильных групп к определенным участкам ДНК (метилировании), нарушающем структуру ДНК опухолевых клеток. В конечном итоге это приводит к многочисленным разрывам цепочки ДНК и нарушению клеточного цикла. Кроме того, ТЗМ обладает способностью подавлять в клетках опухоли активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК, в первую очередь 06-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (06-*methylguanine-DNA-methyltransferase*, MGMT) [3–6].

Разработку и клинические исследования ТЗМ проводили в то время, когда механизм его действия не был до конца понятен, но положительные результаты, полученные на моделях глиом, позволили включить его в большинство клинических протоколов лечения злокачественных глиом (ЗГ). Накоплен значительный опыт применения ТЗМ в клинике, что позволяет критически оценить результаты и понять, насколько оправдано использование этого препарата у всех больных с глиомами, имеет ли смысл дифференцированный подход к его назначению с учетом выявленных факторов прогноза, аналогично тому, как назначают антибиотики при лечении бактериальных и вирусных инфекций с учетом чувствительности флоры к данному агенту. С этой целью мы провели анализ публикаций, посвященных использованию ТЗМ у пациентов с разными вариантами опухолей ЦНС, в системе *Medline* за последние 15 лет.

### Темозоломид в лечении злокачественных глиом

В обзорной статье [7] проанализированы результаты рандомизированных исследований. Авторы констатируют, что применение ТЗМ в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) при первичной глиобластоме (ГБ) у 745 пациентов способствовало увеличению общей выживаемости по сравнению с применением только ЛТ, при этом использование ТЗМ не влияло на качество жизни и увеличивало риск гематологических осложнений. По данным метаанализа [8], медиана продолжительности жизни у больных с ГБ, получавших химиолучевое лечение, колебалась между 13,4 и 19 мес., а у больных, получавших только ЛТ, – от 7,7 до 19 мес.

В 2009 году были опубликованы результаты III фазы исследования [9], основанного на наблюдении за 573 больными с ЗГ, 286 из которых в период 2000–2002 годов получали только ЛТ, а 287 – сочетание ЛТ с химиотерапией (ХТ) ТЗМ с последующей цикловой адьювантной химиотерапией ТЗМ. К моменту анализа в первой группе умерли 97% пациентов, а во второй – 89%. Трехлетний срок пережили 4,4% больных в первой группе и 16% – во второй, 5 лет – соответственно 1,9 и 10,9%. Эта работа, как и многие другие [10–14], подтверждает значение степени метилирования (инактивации) промоторной области гена *MGMT*, белковый продукт которого – ключевой элемент в процессе прямой репарации повреждений ДНК для реализации противоопухолевого эффекта ТЗМ. Исследования показали, что использование ТЗМ приводит к улучшению выживаемости преимущественно у пациентов с высокой степенью метилирования *MGMT*.

В последние годы, кроме степени метилирования промоторной области *MGMT*, выявлен ряд молекулярных характеристик ЗГ (гиперэкспрессия *Akt*, *EGFR*, мутации *Histone H3*, *BRAF V600E* [15–18] и др.), что позволило выделить новые молекулярные подгруппы глиом высокой степени злокачественности, имеющих наряду с клиническими факторами (возраст больного, его состояние, объем хирургического вмешательства) важное прогностическое значение не только относительно результатов всех видов специального лечения, но и естественного течения болезни.

Представляются перспективными разработки методов модификации противоопухолевого эффекта ТЗМ. Среди них – методика TTFIELDS (*Tumor Treating Fields*) – электрических полей низкой интенсивности с промежуточной частотой (200 kHz), благодаря которой, как предполагается, блокируется деление опухолевых клеток. В обзоре [19] показана возможность существенного увеличения общей и безрецидивной выживаемости первичных больных с ГБ при сочетании этого физического фактора и ТЗМ.

В целом анализ доступных публикаций позволяет сделать вывод о несомненном положительном вкладе в результаты лечения 3Г внедрения ТЗМ в лечебный комплекс [20]. По данным авторов работы [21], медиана выживаемости больных с ГБ после терапии ТЗМ+ЛТ составила 14,2 мес.

Вместе с тем часть авторов до сих пор оценивает вклад ТЗМ в результаты лечения первичных больных с 3Г довольно сдержанно. В работе [22] по результатам лечения 67 больных анапластическими астроцитомами (АА) установлено, что основными факторами прогноза были общее состояние больного и степень радикальности операции, при этом существенного эффекта от ТЗМ авторы не отметили. Это позволило авторам сделать вывод об отсутствии значимого эффекта ТЗМ на показатели выживаемости первичных больных с АА. К аналогичным выводам пришли авторы работы [23]: по результатам лечения 62 больных они также не наблюдали улучшения результатов ЛТ при дополнении ее химиотерапией ТЗМ.

Информация об эффективности применения ТЗМ в детской популяции разноречива. Авторы работы [24] провели 215 циклов терапии ТЗМ у 55 больных с рецидивами 3Г и не отметили положительного результата. В работе [25] приведены результаты исследования ACNS 0126, в котором 90 детей с 3Г получили после операции ЛТ в сочетании с ТЗМ. Полученные результаты сравнивали с опубликованными ранее результатами исследования CCG-945, в котором использовали послеоперационную ЛТ без ТЗМ. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при АА в исследовании ACNS 0126 составила  $13\pm 6\%$ , а в исследовании CCG-945 –  $22\pm 5,5\%$ . Для больных с ГБ эти же показатели оказались в пределах соответственно  $7\pm 4\%$  и  $15\pm 5\%$  ( $p > 0,05$ ). В работе [26] ТЗМ использовали у 52 детей с рецидивами различных опухолей ЦНС, медиана продолжительности жизни больных составила 7,8 мес.

Прогностическое значение молекулярных параметров для течения и результатов лечения 3Г у детей показано в работе [27]. Согласно данным этого исследования, существует группа морфологически типичных, но имеющих особые молекулярные характеристики ГБ, течение которых аналогично течению глиом низкой степени злокачественности.

Разнообразие факторов, влияющих на естественное течение и результаты лечения 3Г как у детей, так и у взрослых, не позволяет оценить окончательный вклад применения ТЗМ в результаты лечения на основе лишь анализа ранее опубликованных данных, авторы которых не располагали полной информацией о вновь выявленных факторах прогноза, возможно, рассчитывая только на ориентировочный результат. Не исключено, что в процессе дальнейшего набора клинических наблюдений и

анализа результатов лечения с учетом вновь выявленных факторов прогноза оценка эффективности ТЗМ при 3Г может меняться.

#### **Темозоломид при глиомах низкой степени злокачественности**

Простота использования и сравнительно малая токсичность позволили расширить сферу применения ТЗМ у больных глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ). Так, в работе [28] из 26 больных с пилоцитарной астроцитомой зрительных нервов после цикловой химиотерапии ТЗМ частичный эффект получен у 11% пациентов, стабилизация процесса – у 38%. В работе [29] авторы отметили стабилизацию опухолевого процесса после применения ТЗМ у детей с ГНСЗ на срок от 1,5 до 41,8 мес. (медиана – 6,7 мес.). По данным авторов работы [30], медиана безрецидивного течения для 15 пролеченных взрослых больных с ГНСЗ достигла 9,5 мес. При этом в кооперированном исследовании [31] показана важность молекулярных параметров ГНСЗ для достижения эффекта ТЗМ. Авторы наблюдали 707 пациентов с ГНСЗ, из них 477 – рандомизированы; только ЛТ получали 240 человек, только ТЗМ – 237. При медиане срока наблюдения 48 мес. медиана срока стабилизации заболевания составила 39 мес. в группе получавших ТЗМ и 46 мес. – в группе получавших ЛТ. Одновременно анализировали молекулярный профиль опухоли у 318 больных: установлена существенная зависимость выживаемости без прогрессирования заболевания у больных, получавших ТЗМ, от особенностей молекулярного профиля. В остальных случаях результаты лучевой терапии были лучше. Авторы пришли к выводу, что необходима индивидуализация показаний к использованию ТЗМ на основании молекулярных особенностей ГНСЗ.

Достаточно важный эффект – установленная способность ТЗМ снижать частоту судорожных приступов у детей с ГНСЗ [32], что коррелировало с эффектом химиотерапии.

#### **Темозоломид при лечении рецидивов опухолей мозга**

Ряд публикаций посвящен использованию ТЗМ – одного или в сочетании с ЛТ – при лечении рецидивов злокачественных глиом и других опухолей ЦНС. При рецидиве АА у 72 больных ТЗМ обеспечил объективный эффект в 24% случаев, в том числе у 11% больных зафиксирован полный ответ, стабилизация процесса – у 32% [33]. Другие авторы сообщают о применении ТЗМ у 113 детей с различными формами рецидивных опухолей мозга: частичная ремиссия получена у одного больного из 23 с АА и у одного из 21 с ГНСЗ; полная ремиссия получена у одного из 25 больных с медуллобластомой [34]. Эффекта при

рецидиве эпендимомы, опухолей ствола мозга или других видов опухолей не наблюдалось.

Более эффективным представляется использование при рецидивах сочетания разных препаратов и ТЗМ с ЛТ. Так, в работе [35] при рецидивах АА использовали комбинацию ломустина и ТЗМ. При этом медиана безрецидивного течения (БРТ) составила 4,5 мес. (от 1,5 до 12 мес.), а медиана продолжительности жизни – 9,5 мес. Авторы работы [36] проводили у 29 больных при рецидивах ЗГ химиолучевую терапию с ТЗМ, при этом доза ЛТ составляла 30–40 Гр. В результате лечения у двух больных получена полная ремиссия, у четырех – частичная; средняя длительность БРТ – 10,1 мес. Попытка применения ТЗМ в сочетании с бевацизумабом в большом рандомизированном исследовании на взрослой популяции пациентов (978 зарегистрированных больных, 637 – рандомизированных) [37] свидетельствуют о том, что использование бевацизумаба в сочетании с ТЗМ в первой линии терапии не улучшило общую выживаемость пациентов с впервые выявленной ГБ (медиана – 15,7 мес.; для сравнения: без бевацизумаба – 16,1 мес.). Выживаемость без прогрессирования была продлена (10,7 и 7,3 мес.), но не достигла заданной цели – улучшения. В группе больных, получавших бевацизумаб, наблюдалось умеренное увеличение частоты гипертонии, тромбоэмболических событий, перфорации кишечника и нейтропении. Со временем тяжесть симптомов увеличилась, что не улучшало качества жизни; кроме того, отмечено снижение нейрокогнитивной функции в группе пациентов, получавших бевацизумаб.

### **Темозоломид при диффузно растущих опухолях ствола мозга**

Особого внимания заслуживают результаты применения ТЗМ при диффузно растущих опухолях ствола мозга, для морфологической верификации которых редко используют биопсию, но большинство из которых – глиомы высокой степени злокачественности. Данный вид опухолей – основная причина смерти у детей с опухолями ЦНС. В течение последних 50 лет медиана выживаемости пациентов составляет 9 мес. [38]. Добавление к ЛТ различных видов ХТ, в том числе ТЗМ, как видно из доступных публикаций [39–42], не привело к улучшению показателей выживаемости и БРТ, а в некоторых случаях сопровождалось миелотоксическими осложнениями. Лучевая терапия сегодня остается единственным методом, позволяющим стабилизировать рост опухоли. Длительность достигаемой стабилизации полностью зависит от степени агрессивности опухоли: наиболее длительные сроки живут больные с ГНСЗ [43].

Очевидно, что оценить перспективы использования ТЗМ при данной локализации опухоли можно

только при наличии морфологической верификации опухоли с определением молекулярных маркеров, а назначение препарата только по клинико-рентгенологическим данным не оправдано ни с клинических, ни с экономических позиций. В Европе активно проводят исследования, посвященные оценке молекулярно-генетических особенностей гистологического материала опухолей ствола, полученного в результате биопсий. Известен французский протокол, который предусматривает выполнение стереотаксической биопсии ствола, определение биомаркеров PTEN, EGFR, PDGFR, H3.3, ACVR1 с перспективой применения таргетных препаратов [44].

### **Оптимальная длительность лечения темозоломидом**

Действующие рекомендации по применению ТЗМ при глиомах предусматривают после этапа химиолучевой терапии проводить цикловую монохимиотерапию ТЗМ, хотя мнения о ее эффективности и оптимальной длительности различны. Так, авторы работы, наблюдавшие 126 больных с АА [45], не отметили улучшения результатов при использовании адьювантной терапии ТЗМ, проведенной после ЛТ с ТЗМ. По их данным, количество циклов применения ТЗМ более шести не улучшает результаты лечения [46]. Напротив, авторы работы [47] получили лучшие результаты при более длительном адьювантном применении ТЗМ, но только в случае его назначения с учетом степени метилирования *MGMT* как основного фактора прогноза.

### **Побочные эффекты применения темозоломида**

Основной токсический эффект при применении ТЗМ – миелодепрессия с преимущественным угнетением тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков. По данным различных авторов, обратимая миелодепрессия 3–4-й степени при использовании ТЗМ наблюдается у 25–60% больных [48]. При сочетании ЛТ и ТЗМ чаще, чем только при ЛТ, наблюдаются некрозы опухоли [49]. Описан случай развития острого лейкоза через 134 мес. после лечения ТЗМ [50].

### **Экономические аспекты лечения темозоломидом**

Существенный фактор при использовании любого препарата – финансовые затраты в сопоставлении с эффектом лечения. Эта проблема обсуждается в ряде публикаций, посвященных применению ТЗМ. Так, применение ТЗМ при ГБ увеличивает продолжительность жизни больных в среднем на 2,5 мес. и длительность безрецидивного течения на 1,9 мес. [50], однако при этом общая стоимость лечения возрастает на 74–105 тыс. долл. По данным испанских авто-

ров [51], применение ТЗМ у 292 больных стоило 1 млн евро (в среднем ~ по 35 тыс. долл. на одного больного). В обзорной статье при анализе 18 публикаций [52] установлено, что при опухолях мозга операция и последующая ЛТ стоят от 50 600 до 92 700 долл., а добавление химиотерапии ТЗМ увеличивает эту стоимость еще на 50 000 долл. Несомненно, что в условиях ограниченных материальных ресурсов этот фактор следует учитывать при выборе метода лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ доступной информации позволяет констатировать некоторое увеличение продолжительности жизни и периода ремиссии заболевания для части больных злокачественной глиомой полушарий головного мозга после внедрения ТЗМ в клиническую практику. В то же время использование ТЗМ у многих больных с глиомой полушарий и ствола мозга не улучшает результаты лучевой терапии, но увеличивает токсичность и требует дополнительных ассигнований. Несомненные достоинства препарата – простота его применения и сравнительно малая кумулятивная токсичность. К его недостаткам относятся высокая стоимость и малая предсказуемость окончательного эффекта от его применения при использовании без учета факторов прогноза, а также непредсказуемый риск развития миелодепрессии. Достоверно установлено, что эффективность его

применения в лечебном комплексе полностью зависит от особенностей опухоли и организма больного: молекулярных характеристик опухоли, степени ее злокачественности, исходного состояния пациента и объема хирургического вмешательства. Это позволяет сделать вывод о том, что его применение заведомо оправдано только при наличии уже выявленных положительных маркеров прогноза, среди которых наиболее доказанным является степень метилирования промоторной области гена *MGMT*. С нашей точки зрения, применение ТЗМ «вслепую» при опухолях, не исследованных на наличие маркеров эффективности и не подтвержденных морфологическим и молекулярно-генетическим исследованием (как в случаях неоперабельных опухолей ствола мозга), не оправдано ни с клинических, ни с экономических позиций. Такой подход позволит персонализировать использование ТЗМ, опираясь на уже установленные факторы прогноза.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**О.И. Щербенко** <http://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

**Э.В. Кумирова** <http://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

## Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017., илл., 250 с. [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2015.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf)
- Дяченко А.А., Субботина А.В., Измаилов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы)//Вестник РНЦПР, 2013, вып. 13.
- Plowman J., Waud W.R., Koutsoukos A.D., et al. Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: Efficacy against human brain tumors xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res* 1994; 54 (14): 3793–9. [PubMed]
- Newlands E.S., Blackledge G.R.P., Slack J.A., et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045; M&B 39381; NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65 (1): 287–91. [PubMed]
- Barone G., Maurizi P., Tamburrini G., Riccardi R. Role of temozolomide in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2006; 22 (7): 652–61. [PubMed]
- Stupp R., Dietrich P.Y., Ostermann Kraljevic S., et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1375–82. [PubMed]
- Koukourakis G.V., Kouloulas V., et al. Temozolomide with Radiation Therapy in High Grade Brain Gliomas: Pharmaceuticals Considerations and Efficacy; A Review Article. *Molecules* 2009; 14 (4): 561–77. [PubMed]
- Feng E., Sui C., Wang T., Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *Eur Neurol* 2017; 77 (3–4): 201–10. [PubMed]
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., 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 (5): 459–66. [PubMed]
- Esteller M., Garcia-Foncillas J., Andion E., et al. Inactivation of the DNA-repair gene *MGMT* and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343 (19): 1350–4. [PubMed]
- Hegi M.E., Diserens A.C., Godard S., et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (6): 1871–4. [PubMed]
- Capdevila L., Cros S., Ramirez J.L., et al. Neoadjuvant cisplatin plus temozolomide

- versus standard treatment in patients with unresectable glioblastoma or anaplastic astrocytoma: a differential effect of MGMT methylation. *J Neurooncol* 2014; 117 (1): 77–84. [PubMed]
13. Minniti G., Scaringi C., Arcella A., et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol* 2014; 118 (2): 377–83. [PubMed]
  14. Bobola M.S., Alnoor M., Chen J.Y., et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity is associated with response to alkylating agent therapy and with MGMT promoter methylation in glioblastoma and anaplastic glioma. *BBA Clin* 2015; 3: 1–10. [PubMed]
  15. Pollack I.F., Hamilton R.L., et al Akt activation is a common event in pediatric malignant gliomas and a potential adverse prognostic marker: a report from the Children's Oncology Group. *J Neurooncol* 2010; 99 (1):155–63.
  16. Thorarinsdottir H.K., Santi M., McCarter R., Rushing E.J., Cornelison R., Jales A., MacDonald T.J. Protein expression of platelet-derived growth factor receptor correlates with malignant histology and PTEN with survival in childhood gliomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (11): 3386–94.
  17. Wu G., Broniscer A., et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 2012; 44 (3): 251–3.
  18. Schiffman J.D., Hodgson J.G., et al. Oncogenic BRAF mutation with CDKN2A inactivation is characteristic of a subset of pediatric malignant astrocytomas. *Cancer Res* 2010; 70 (2): 512–9.
  19. Hottinger A.F., Pacheco P., Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. *Rev Neuro Oncol* 2016; 18 (10): 1338–49. [PubMed]
  20. Badaoui N., Meyronet D., Cartalat-Carel S., et al. Patterns of care and survival of glioblastoma patients: a comparative study between 2004 and 2008 in Lyon, France. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170 (3): 222–7. [PubMed]
  21. McNamara M.G., Lwin Z., Jiang H., et al. Conditional probability of survival and post-progression survival in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era. *J Neurooncol* 2014; 117 (1): 153–60. [PubMed]
  22. Gumusay O., Cetin B., Ozet A., et al. Factors predicting recurrence in patients with grade III glial tumors: Impact of adjuvant temozolomide on recurrence. *J BUON* 2014; 19 (4) 1035–40. [PubMed]
  23. Tham C.K., See S.J., Tan S.H., et al. Combined temozolomide and radiation as an initial treatment for anaplastic glioma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013; 9 (3): 20–25. [PubMed]
  24. Lashford L.S., Thiesse P., et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (24): 4684–91.
  25. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T., et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011; 13 (3): 317–23. [PubMed]
  26. De Sio L., Milano G.M., Castellano A., et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47 (1): 30–6. [PubMed]
  27. Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subsets of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015. DOI 10/1007/s00401-015-1405-4 [PubMed]
  28. Gururangan S., Fisher M.J., Allen J.C., et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007; 9 (2): 161–16. [PubMed]
  29. Khaw S.L., Coleman L.T., Downie P.A., et al. Temozolomide in pediatric low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (6): 808–11. [PubMed]
  30. Reyes-Botero G., Laigle-Donadey F., Mokhtari K., et al. Temozolomide after radiotherapy in recurrent "low grade" diffuse brainstem glioma in adults. *J Neurooncol* 2014; 120 (3): 581–6. [PubMed]
  31. Baumert B.G., Hegi M.E., van den Bent M.J., von Deimling A. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (11): 1521–32. [PubMed]
  32. Koekkoek J.A., Dirven L., Heimans J.J., et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (4): 366–73. [PubMed]
  33. Gwak H.S., Yee G.T., Park C.K., et al. Temozolomide salvage chemotherapy for recurrent anaplastic oligodendroglioma and oligo-astrocytoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 54 (6): 489–95. [PubMed]
  34. Nicholson H.S., Kretschmar C.S., Krailo M., et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2007; 110 (7): 1542–50. [PubMed]
  35. Chamberlain M.C. Salvage therapy with lomustine for temozolomide refractory recurrent anaplastic astrocytoma: a retrospective study. *J Neurooncol* 2015; 122 (2): 329–38. [PubMed]
  36. Osman M.A. Phase II trial of temozolomide and reirradiation using conformal 3D-radiotherapy in recurrent brain gliomas. *Ann Transl Med* 2014; 2 (5): 44. [PubMed]
  37. Mark R., Gilbert J., et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New Eng J Med* 2014; 370 (8): 699–708.
  38. Karajannis M.A., Zagzag D. Molecular Pathology of Nervous System Tumors. Biological Stratification and Targeted Therapies. Springer Science+Business Media, NY2015.
  39. Broniscer A., Iacono L., Chintagumpala M., et al. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer* 2005; 103 (1): 133–9. [PubMed]
  40. Chiang K.L., Chang K.P., Lee Y.Y., et al. Role of temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: experience at a single institution. *Childs Nerv Syst* 2010; 26 (8): 1035–41. [PubMed]
  41. Chassot A., Canale S., Varlet P., et al.

- Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2012; 106 (2): 399–407. [PubMed]
42. Rizzo D., Scalzone M., Ruggiero A., et al. Temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: a broken promise? *J Chemother* 2015; 27 (2): 106–10. [PubMed]
43. Щербенко О.И., Зорина Е.В., Зелинская Н.И., Пархоменко Р.А. Диффузно растущие опухоли ствола мозга как модель для оценки современных возможностей консервативного лечения неоперабельных глиом // *Детская онкология*, 2013; 3: 71–4.
44. Cohen K.J., Jabado N., Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas-current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? *Neuro Oncol* 2017; Mar 24. [PubMed]
45. Barker C.A., Chang M., Beal K., Chan T.A. Survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma. *Radiol Oncol* 2014; 48 (4): 381–6. [PubMed]
46. Balañá C., Vaz M.A., Lopez D., et al. Should we continue temozolomide beyond six cycles in the adjuvant treatment of glioblastoma without an evidence of clinical benefit? A cost analysis based on prescribing patterns in Spain. *Clin Transl Oncol* 2014; 16 (3): 273–9. [PubMed]
47. Barbagallo G.M., Paratore S., Caltabiano R., et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 2014; 37 (6): P.E4. [PubMed]
48. Broniscer A., Chintagumpala M., Fouladi M., et al. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J Neurooncol* 2006; 76 (3): 313–19. [PubMed]
48. Shonka N.A., Theeler B., Cahill D., et al. Outcomes for patients with anaplastic astrocytoma treated with chemoradiation, radiation therapy alone or radiation therapy followed by chemotherapy: a retrospective review within the era of temozolomide. *J Neurooncol* 2013; 113 (2): 305–11. [PubMed]
49. Peponi E., Tourkantonis I., Tasiou I., et al. Prognostic factors in glioblastoma patients managed with radiotherapy combined with temozolomide. *J BUON* 2014; 19 (3): 718–23. [PubMed]
50. Momota H., Narita Y., Miyakita Y., et al. Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 577–9. [PubMed]
51. Messali A., Villacorta R., Hay J.W. A review of the economic burden of glioblastoma and the cost effectiveness of pharmacologic treatments. *Pharmacoeconomics* 2014; 32 (12): 1201–12. [PubMed]
52. Raizer J.J., Fitzner K.A., Jacobs D.I., et al. Economics of Malignant Gliomas: A Critical Review. *J Oncol Pract* 2014; Dec 2. pii: JOP.2012.000560. [Epub ahead of print] [PubMed]