

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А. П.  
РОМОДАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ГЛЮБЛАСТОМУ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

## Зміст

Склад робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	3
Скорочення .....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	6
EANO GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIFFUSE GLIOMAS OF ADULTHOOD (2021).....	7
Передмова .....	7
Методологія створення клінічної настанови.....	8
Епідеміологія та профілактика.....	9
Анамнез та клінічне обстеження.....	11
Ключові новітні досягнення у діагностиці та лікуванні гліом (2016-2020 рр.)	12
Доопераційна діагностика .....	13
Ведення хворих у доопераційному періоді .....	14
Одержання зразків пухлинної тканини.....	14
Інтегрована гістомолекулярна класифікація .....	16
Лікування – загальні рекомендації.....	24
Променева терапія .....	26
Фармакотерапія.....	30
Моніторинг та віддалені результати лікування .....	34
Терапія – специфічні рекомендації.....	35
Висновки .....	53
Літературні джерела.....	55

### Склад робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Главацький Олександр Якович	начальник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Борисова Марія Миколаївна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Возняк Олександр Михайлович	керівник Центру нейрохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами (за згодою);
Грязов Андрій Борисович	завідувач відділенням радіонейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Гук Микола Олександрович	лікар-нейрохірург відділення трансфеноїдальної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Земскова Оксана Володимирівна	лікар-радіолог відділення радіонейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Курінний Денис Аркадійович	завідувач лабораторії генетичних та епігенетичних досліджень відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (за згодою);
Островський Олексій Станіславович	лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);
Сілаєва Ольга Святославівна	керівник Центру променевої терапії Універсальної клініки «Оберіг» товариства з обмеженою відповідальністю «Капітал», (за згодою);

## Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна      начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



## Рецензенти

Ковальов Олексій Олексійович      завідувач кафедри онкології державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.м.н., професор

Шпарик Ярослав Васильович      завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, к.м.н., доцент

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

**Скорочення**

БРВ – безрецидивна виживаність

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЗНГМ – злоякісні новоутворення головного мозку

ЄАНО – Європейська Асоціація Нейроонкології

IDH – ізоцитратдегідрогеназа

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РВД – разова вогнищева доза

РНК – рибонуклеїнова кислота

СВД – сумарна вогнищева доза

ЦНС – центральна нервова система

ATRX – ATRX Chromatin Remodeler

BRAF – B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

CBTRUS – Central Brain Tumor Registry of the United States (Центральний реєстр пухлин головного мозку США)

CDKN2A – Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A

CI – Confidence intervals

EANO – European Association of Neuro-Oncology

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

FDA – Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США)

HR – Hazard ratio

IDH – Isocitrate dehydrogenase

MGMT – methylguanine-DNA methyltransferase

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Загальна Національна Онкологічна Мережа США)

NOS – Not otherwise specified

RANO – Response Assessment in Neuro-Oncology

SNO – Society for Neuro-Oncology (Товариство нейроонкології)

TERT – Telomerase Reverse Transcriptase

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

WHO – World Health Organization

## **Передмова мультидисциплінарної робочої групи**

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Для адаптації КН до системи охорони здоров'я України за основу було обрано настанову *European Association of Neuro-Oncology (Європейська асоціація нейроонкології, EANO) «EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood» (2021)* (Настанови EANO з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих), яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні. Оригінальна настанова ЄАНО надає оновлені рекомендації з діагностики та лікування хворих на гліобластому, зважаючи на суттєві зміни діагностичних алгоритмів та публікації завершених результатів великомасштабних клінічних випробувань. Такі рекомендації базуються на сучасній класифікації ВООЗ пухлин центральної нервової системи (ЦНС) (2016 р.) та наступних рекомендацій Консорціуму з інформування щодо молекулярних та практичних підходів у таксономії пухлин ЦНС (неофіційний документ ВООЗ – cIMPACT- NOW).

Адаптація КН передбачала внесення в незмінений текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Коментарі робочої групи також містять окремі критичні зауваження на представлені в оригінальній КН положення та демонструють власні погляди щодо оптимізації складових діагностично-лікувального процесу в нейроонкології.

КН містить довідкові матеріали, призначені для професіоналів, які залучені до лікування хворих на гліобластому, а також для всіх працівників системи охорони здоров'я, які опікуються такими хворими. Цей документ є рекомендаційним, інформує щодо найкращої медичної практики при гліобластомі та не повинен розцінюватися як стандарт. Дотримання положень КН

не гарантує успішного лікування в конкретному випадку. КН не слід розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного хворого. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Враховуючи стрімкий розвиток сучасної медичної галузі, лікарі повинні намагатись використовувати всю доступну інформацію з метою вибору найкращих варіантів лікування.

Остаточне рішення стосовно вибору окремої клінічної процедури або лікувальної тактики в цілому повинно бути прийнято лікарем відповідно до індивідуальних особливостей клінічної ситуації хворого та лікувально-діагностичних можливостей конкретного закладу охорони здоров'я.

Рекомендації, що представлені в поточній КН, базуються на сучасних клінічних доказових даних, які є на момент підготовки настанови.

КН буде актуалізовано відповідно до оновлення доказових даних щодо медичної допомоги хворим на гліобластому.

## **EANO GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIFFUSE GLIOMAS OF ADULTHOOD (2021)**

### **Передмова**

Зважаючи на суттєві зміни діагностичних алгоритмів та публікації завершених результатів великомасштабних клінічних випробувань, Європейська Асоціація Нейроонкології (ЄАНО) визнає за необхідне надати оновлені рекомендації з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих. Керуючись новітніми даними, одержаними на базі критеріїв доказової медицини, робоча група ЄАНО розробила відповідні рекомендації з діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих. В частині діагностики ці рекомендації базуються на сучасній класифікації ВООЗ пухлин ЦНС (2016 р.) та наступних рекомендацій Консорціуму з інформування щодо молекулярних та практичних підходів у таксономії пухлин ЦНС (неофіційний документ ВООЗ – cIMPACT- NOW). Рекомендації в частині діагностики сформульовано на основі результатів нещодавніх клінічних випробувань, які змінили підходи до існуючих методів терапії цих захворювань, а також принципів нейропатологічного та нейрорадіологічного оцінювання. У представлених рекомендаціях визначено

роль основних методів хірургічного та променевого лікування, а також системної фармакотерапії, враховуючи сучасні досягнення. Ми також виходили з того, що слід уникати втручань, які не є необхідними. Крім того, витрати на лікування повинні бути прийнятними. Цей документ містить довідкові матеріали, призначені для професіоналів, які залучені до лікування дорослих хворих на дифузні гліоми, а також для всіх працівників системи охорони здоров'я, які опікуються такими хворими.

Класифікація гліом зазнала значних змін при підготовці нового четвертого видання класифікації ВООЗ пухлин ЦНС<sup>1</sup> (2016 р.). Подальші уточнення до цієї класифікації були запропоновані Консорціумом з інформування щодо молекулярних та практичних підходів у таксономії пухлин ЦНС (неофіційний документ ВООЗ – cIMPACT- NOW)<sup>2-4</sup>. Ці документи дозволяють діагностувати гліобластому, ґрунтуючись не лише на гістології, а й на низці молекулярних маркерів. Запропоновано відмовитись від терміну «гліобластома з мутацією ізоцитратдегідрогенази (IDH)». З урахуванням зазначених змін ЄАНО вважає за необхідне оновити свої рекомендації щодо лікування дорослих хворих на дифузні гліоми (див. вставку 1)<sup>5</sup>. Наведені рекомендації, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, охоплюють питання профілактики, ранньої діагностики і скринінгу, інтегрованої гістомолекулярної діагностики, лікування та ведення таких хворих. Питання диференційної діагностики, побічних наслідків лікування, паліативної та підтримуючої терапії виходять за межі цих рекомендацій.

### **Методологія створення клінічної настанови**

Наведені рекомендації, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, сформульовані робочою групою ЄАНО, організованою Виконавчою Радою ЄАНО за пропозицією Голови комітету ЄАНО з розробки рекомендацій. До робочої групи увійшли спеціалісти з діагностики та лікування дорослих хворих на дифузні гліоми з різних країн. Літературні джерела були відібрані методом пошуку з бази PubMed за наступними пошуковими словами: «гліома», «анапластична астроцитома», «олігодендрогліома», «гліобластома», «клінічні дослідження», «хірургія», «променева терапія», «хіміотерапія». Період пошуку – з січня 2011 р. по липень 2020 р. Пошук проводився також за публікаціями з бібліотек авторів. Обмежувались лише публікаціями англійською мовою. Дані, що наводились лише у формі резюме, використовували лише як виняток. Остаточний перелік посилань формувався, виходячи з їхньої релевантності щодо широкого кола проблем, які були предметом цих рекомендацій. Консенсус досягався шляхом неодноразового розгляду проектів рекомендацій, які



розсилались зацікавленим особам, та відповідних телефонних конференцій з метою обговорення найбільш суперечливих питань. Ключові рекомендації щодо діагностики та лікування дифузних гліом у дорослих хворих винесені в кінці кожного з відповідних розділів із зазначенням класу доказовості (С) та рівня рекомендацій (L)<sup>6</sup>.

### **Епідеміологія та профілактика**

Щорічний показник захворюваності на гліоми у світі складає близько 6 випадків на 100 тис. населення. Гліоми у чоловіків діагностуються у 1,6 разів частіше, аніж у жінок. Більшість випадків гліом є спорадичними. Однак відомі певні спадкові пухлинні синдроми, що асоціюються з гліомагенезом, такі як нейрофіброматоз I типу, туберозний склероз, синдром Турко, синдром Лі-Фраумені та синдром Лінча. Скринінг з проведенням нейровізуалізаційних досліджень для діагностики може бути доцільним лише у цієї групи хворих<sup>8</sup>. При цьому повторні нейровізуалізаційні дослідження не показані, якщо тільки у хворих не виявляють нові неврологічні симптоми, такі як судоми, афазія, геміпарез, сенсорний дефіцит, що може вказувати на внутрішньочерепні ураження. Щодо консультування та скринінгу родичів хворих на гліому – носіїв спадкових мутацій, асоційованих із гліомагенезом, у яких відсутня симптоматика, то тут слід виявляти обережність та проводити обстеження у співпраці із спеціалістами з клінічної генетики. На цей час, будь-які заходи з профілактики цього захворювання невідомі.

***Коментар робочої групи:** Нагальною проблемою, що унеможлиблює прецизійну епідеміологічну оцінку стану проблеми і потребує як найскорішого вирішення, є відсутність реальних статистичних даних щодо захворюваності та смертності на гліобластому в Україні. Зокрема, статистичні відомості в Бюлетені Національного канцер-реєстру представлені основними показниками захворюваності та смертності (грубий (звичайний) показник захворюваності (смертності) (crude rate, CR); стандартизований за віком показник захворюваності (смертності) (age standardized rate, ASR0; стандартна похибка (standard error, SE); показник розповсюдженості захворювання (“контингенти хворих”)) за нозологічною формою «Злоякісні новоутворення головного мозку C71» (ЗНГМ). Такий узагальнюючий підхід до формування вибірки за єдиною нозологічною формою ЗНГМ не дозволяє оцінити епідеміологічні аспекти щодо різних типів нейроонкологічних захворювань, зокрема, гліобластоми. Проте, навіть існуючі узагальнені дані дозволяють зробити окремі висновки щодо актуального стану епідеміології гліобластоми в Україні. Звертає на себе увагу*

зміни показника захворюваності на ЗНГМ у 2019 р. у порівнянні з 2018 р. (український стандарт): – 2,9% у загальній вибірці – 4,6% серед чоловіків та – 1,6 % серед жінок. Слід зауважити, що існує багато факторів, які можуть впливати на показники захворюваності та можуть бути не пов'язаними з істинними змінами в захворюваності цими пухлинами, а саме: демографічні зміни, зміни в гістологічній класифікації, зміни в процедурі реєстрації пухлини. Тому зменшення показника захворюваності на ЗНГМ у 2019 р. в порівнянні із 2018 р. потребує окремого детального аналізу для з'ясування істинних причин такої тенденції. Загальна кількість померлих від ЗНГМ в 2019 р. в Україні за даними Національного канцер-реєстру склала 1321 особи. При цьому не прожили 1-го року з числа вперше виявлених в 2019 р. 46,9% пацієнтів із ЗНГМ. Натомість частка морфологічно підтверджених випадків ЗНГМ склала 72,5%, а охоплення спеціальним лікуванням первинних хворих 63,4%, з яких лише хірургічним лікуванням 20,3%, а комбінованим та комплексним 31,3% відносно загальної кількості первинних хворих. Враховуючи те, що гліобластома є найбільш поширеною серед первинних пухлин ЦНС, представлені вище дані можуть бути екстрапольованими на когорту хворих з цією пухлиною. В цілому такі дані не можуть слугувати відображенням задовільних результатів роботи нейроонкологічної служби України та свідчать про необхідність оптимізації багатьох клінічних аспектів лікування хворих із ЗНГМ, зокрема, гліобластомою.

Додатково зазначимо, що найбільшим популяційним реєстром, сфокусованим виключно на первинних пухлинах головного мозку та інших пухлинах ЦНС, що представляє все населення країни, є Центральний реєстр пухлин головного мозку США (The Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS), розроблений у співпраці з Центром контролю та профілактики захворювань (CDC) та Національним інститутом раку (NCI) США. Звіт, представлений у 2021 р. (The CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018), містить останні наявні дані про первинні пухлини головного мозку на основі популяційних даних і перевіряє всі попередні звіти по повноті та точності, а також є першим звітом CBTRUS, в якому представлено розподіл молекулярних маркерів для окремих гістологічних типів пухлин ЦНС.

Джерело: Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-oncology*, 23(12 Suppl 2), iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>

### **Анамнез та клінічне обстеження**

Розвиток неврологічних симптомів дозволяє оцінити динаміку росту гліоми, а саме, пухлини, які спричиняють симптоми вже за кілька тижнів до встановлення діагнозу зазвичай є такими, що швидко ростуть. І навпаки, якщо симптоматика виявляється впродовж років до встановлення діагнозу, зазвичай є такими, що ростуть повільно. У більшості хворих симптоми, що виявляються впродовж року до встановлення діагнозу, є неспецифічними (наприклад, втомлюваність або головний біль)<sup>9-11</sup>. Вивчення анамнезу хворого може виявити певний спадковий ризик або певні екзогенні фактори ризику (наприклад, опромінення), що асоційовані з розвитком пухлин головного мозку. Для одержання всебічної картини можуть знадобитись відомості стосовно здоров'я родичів хворого. Однак неухильні рекомендації щодо прийняття певних медичних рішень та їхньої часової послідовності, які стосуються, як хворого на пухлини головного мозку, так і його родичів, ще потребують подальшого розроблення<sup>12</sup>.

Характерними клінічними проявами гліоми є вперше виявлені епілептичні напади, вогнищева неврологічна симптоматика (парези, сенсорні розлади), нейрокогнітивні порушення, а також симптоми, що вказують на збільшення внутрішньочерепного тиску. При фізичному обстеженні хворих на пухлини головного мозку слід звернути увагу на наявність можливих протипоказань щодо застосування нейрохірургічного лікування. Слід також чітко відрізнити первинні пухлини головного мозку від інтрацеребральних метастазів інших пухлин. Слід керуватись шкалою, розробленою для неврологічного оцінювання у нейроонкології (NANO) для документування результатів нейроонкологічного обстеження<sup>13</sup>. Застосовують стандартизований набір тестів<sup>14</sup>, окрім оцінювання загального статусу хворого та міні оцінювання статусу психічного стану (MMSE)<sup>15</sup> або оцінювання когнітивного статусу за монреальською шкалою<sup>16</sup>. Незважаючи на певні обмеження, шкала MMSE широко застосовується як інструмент скринінгу для виявлення нейрокогнітивних розладів і є доступною для індивідуального використання.

### ***Рекомендації***

- При прийнятті клінічних рішень слід проводити оцінювання стану за шкалою Карновського, неврологічної функціональності із урахуванням віку та індивідуального співвідношення ризику та користі повинно застосовуватись. С: IV; L: A.

- Скринінг та профілактичні заходи практично не відіграють будь-якої ролі в разі захворювання на гліоми. С: IV; L: С.
- Для хворих із спадковою схильністю до розвитку гліом або з підозрою на спадкові ракові синдроми показано генетичне консультування, можливо, з наступним молекулярно-генетичним тестуванням. С: IV; L: С.

Вставка 1.

### Ключові новітні досягнення у діагностиці та лікуванні гліом (2016-2020 рр.)

Вставка 1. Ключові новітні досягнення у діагностиці та лікуванні гліом (2016-2020 рр.)

- Гліобластому зараз визначають як дифузну астроцитарну гліому без мутацій генів *IDH* або гістону H3, яка характеризується мікроваскулярною проліферацією, некрозом та/або специфічними молекулярними ознаками, включаючи мутацію промотору гена *TERT*, ампліфікацію гена *EGFR* та/або характерною цитогенетичною ознакою +7/-10.

- Гліобластому з мутацією гена *IDH* зараз називають астроцитомою з мутацією гена *IDH*, ступінь злоякисності 4 за класифікацією WHO.

- Гомозиготна делеція за локусом *CDKN2A/B* є молекулярним маркером астроцитом з мутацією гена *IDH*, ступінь злоякисності 4 за класифікацією WHO.

- Дифузні півкульові гліоми з мутацією гістону H3.3 G-34 складають нову нозологічну групу гліом, що відповідають ступеню злоякисності 4 за класифікацією WHO.

- Важливість розрізняти гліоми з мутацією гену *IDH* зі ступенями злоякисності 2 або 3 за класифікацією WHO ставиться під сумнів, і в клінічних дослідженнях, які зараз тривають (CODEL<sup>83</sup> та EORTC 1635<sup>посилання 135</sup>, залучені хворі на гліоми обох ступенів злоякисності.

- В клінічному дослідженні CATNON<sup>89</sup> поєднане застосування темозоломідів та променевої терапії подовжувало термін виживання лише у хворих на гліоми з мутацією гену *IDH* зі ступенем злоякисності 3 за класифікацією WHO. У хворих, у яких діагностували анапластичні гліоми з геном *IDH* немутованого типу, таке поєднане застосування темозоломідів та променевої терапії не впливало на термін виживання.

- Подовження застосування темозоломідів з 6 до 12 циклів не впливало ані на показники виживаності без прогресування, ані на показники загальної виживаності<sup>106</sup>.

- Застосування бевацизумабу не збільшувало як виживаності без прогресування, так і загальної виживаності у хворих з рецидивною гліомою при відсутності коделеції 1p/19q зі ступенями злоякості 2 або 3 за класифікацією WHO<sup>14</sup>.

- Ніволумаб не має переваг перед бевацизумабом у хворих з рецидивною гліобластомою<sup>119</sup>.

- Ніволумаб не має переваг перед темозоломідом у хворих із вперше діагностованою гліобластомою з неметильованим промотором гена *MGMT*<sup>100</sup>.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.04.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстровано.

### Доопераційна діагностика

Золотим стандартом діагностики для виявлення пухлин головного мозку є магнітно-резонансна томографія (МРТ), включаючи одержання послідовностей, зважених за T2, з інверсією-відновленням з пригніченням сигналу від вільної рідини (FLAIR) та 3D послідовностей, зважених за T1, до та після застосування контрастуючого агента на основі гадолінію<sup>17</sup>. Перфузійна МРТ та позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з амінокислотами допомагають у визначенні «гарячих» вузлів для виконання біопсії пухлини, особливо в разі, коли не йдеться про відкриту біопсію з резекцією пухлини<sup>18</sup>. Електроенцефалографія може допомогти у моніторингу асоційованої з пухлиною епілепсії та у визначенні причин змін стану свідомості. У численних дослідженнях показано, що у плазмі та спинномозковій рідині хворих на гліому можна виявити позаклітинну ДНК з пухлинних клітин, однак ще належить встановити, чи може рідинна біопсія використовуватись для скринінгу або ранньої діагностики цієї патології<sup>19</sup>.

### Рекомендації

- Серед методів візуалізації для діагностики перевагу слід віддавати МРТ (до та після застосування контрастуючого агента на основі гадолінію). С: IV; L: B.

- У випадку, коли в перші місяці після виконання локальних втручань, включаючи променеву терапію, виявляється збільшення патологічних вогнищ, які виявляються при застосуванні МРТ та інших методів нейровізуалізації, слід мати на увазі, що це може бути спричинено феноменом псевдопрогресії: С: IV; L: B.

**Коментар робочої групи:** Мультипараметрична нейровізуалізуюча діагностика, яка поєднує різні діагностичні модальності (ПЕТ головного мозку з радіофармпрепаратами класу амінокислот; МРТ/МСКТ перфузія; МРТ

спектроскопія; МР-трактографія з побудовою 3D-моделі провідних трактів головного та спинного мозку, функціональна МРТ) вважається сьогодні найбільш перспективним діагностичним напрямом в нейроонкології, яка дозволяє неінвазивно отримувати детальну інформацію як щодо структурних ознак пухлинних уражень, їх патофізіологічних характеристик (васкуляризації, клітинності, метаболічної активності, молекулярно-генетичних ознак) та диференціювати характер змін в пухлині при лікувальному патоморфозі. Обнадійливо виглядає запровадження технологій штучного інтелекту в нейроонкологічну візуалізацію, що дозволить підвищити точність і специфічність такої діагностики. Рутинне використання мультипараметричної нейровізуалізації обмежене в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я.

Діагностика за допомогою ПЕТ з амінокислотними мітками на сьогодні в Україні відсутній.

### **Ведення хворих у доопераційному періоді**

Ведення хворих у доопераційному періоді регулюється відповідними стандартизованими протоколами. В цей час питання тактики лікування детально обговорюється із залученням спеціалістів різного профілю, включаючи спеціалістів з променевої терапії, нейрохірургів, невропатологів та лікарів-нейроонкологів, які будуть безпосередньо опікуватись лікуванням хворого. В доопераційний період можуть застосовуватись кортикостероїди для зменшення набряків, спричинених пухлиною. Кортикостероїди не можна застосовувати в разі підозри на первинні лімфоми головного мозку або запальні ураження. До застосування осмотичних агентів вдаються лише зрідка. В разі епілептичних нападів застосовують протисудомні засоби. Однак первинна профілактика не зменшує ризик виникнення епілептичного нападу у хворого на гліому, в анамнезі у якого епілептичні напади не були зареєстровані<sup>20</sup>.

**Коментар робочої групи:** Ведення хворих з пухлинами головного мозку необхідно проводити відповідно до рішень мультидисциплінарного нейроонкологічного консилиуму.

### **Одержання зразків пухлинної тканини**

Прийняття рішення щодо тактики лікування хворих на гліому базується на гістологічній діагностиці з урахуванням оцінювання за молекулярними маркерами. Отже відкрите хірургічне втручання виконується як з діагностичними, так і з терапевтичними намірами. Хірургічне лікування хворих на гліому повинно проводитись у великих спеціалізованих нейрохірургічних

центрах<sup>21</sup>. Не слід приймати рішення щодо паліативного лікування без гістологічно підтвердженого діагнозу. Виняток можуть складати лише випадки, коли ризик біопсії розцінюється як занадто високий, зважаючи на можливі наслідки, наприклад, у хворих із серйозними супутніми станами, а також у разі, коли при радіологічному дослідженні виявляють значне за розмірами утворення з типовими ознаками, що вказують на гліобластому. Остаточний гістологічно підтверджений діагноз є важливим для подальших рекомендацій хворим та персоналу, який буде опікуватись хворим, навіть якщо подальше специфічне лікування не рекомендоване.

Якщо мікрохірургічну резекцію безпечно виконати неможливо (наприклад, через локалізацію пухлини або загальний стан хворого), слід вдатись до стереотаксичної біопсії. Стереотаксична біопсія (із стереотаксичною рамою або без неї) дозволяє отримати матеріал для дослідження за найменшого ризику для хворого із високою діагностичною точністю<sup>22,23</sup>. Серійні зразки тканини пухлини повинні бути відібрані за траєкторією руху біопсійної голки, аби уникнути систематичної похибки в одержанні матеріалу. За допомогою цих методик може бути отримано матеріал пухлини, який в подальшому буде передано для визначення молекулярного профілю пухлинних клітин<sup>22</sup>. Мутації гена ізоцитратдегідрогенази (*IDH*) та спільна делеція 1p/19q (1p/19q -codeletion), а також метилювання промотору гена O(6)-метилюганін-ДНК-метилювання (*MGMT*)<sup>24</sup>, що є визначальними молекулярними маркерами, представлені однаково в клітинах з різних ділянок пухлини, тому для аналізу цих маркерів ризик похибки відбору матеріалу при біопсії досить незначний. Однак для інших додаткових маркерів, які можуть становити інтерес для діагностики, коли така гомогенність розподілу в різних ділянках пухлини не доведена, слід відбирати матеріал для аналізу з різних ділянок пухлини. Цей принцип стосується як стереотаксичного методу, так і взяття біопсії при відкритій хірургії. Інтраопераційне застосування флуоресцентного барвника 5-амінолевулінової кислоти може бути корисним, аби гарантувати адекватний відбір матеріалу при проведенні стереотаксичної біопсії<sup>25</sup>. В деяких центрах перевагу віддають біопсії під час відкритої хірургії, що дозволяє належним чином відібрати матеріал пухлини для молекулярних досліджень.

### **Рекомендації**

- Прийняття рішення щодо тактики лікування хворих на гліому без біопсії тканини пухлини з її подальшим дослідженням можливо лише у вкрай виняткових ситуаціях. С: IV; L: незастосовне.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки клінічної настанови в Україні проведення стереотаксичної біопсії при ураженнях головного мозку є обмеженим. Стереотаксична біопсія при ураженнях головного мозку виконується тільки в поодиноких нейрохірургічних центрах. Проте, можливість проведення рамкової або безрамкової біопсії повинно бути забезпечено у кожному медичному закладі, де проводиться лікування хворих із новоутвореннями головного мозку.

Інтраопераційне застосування флуоресцентного барвника 5-амінолевулінової кислоти в Україні неможливе через відсутність державної реєстрації препарату.

Поділ операційного матеріалу з метою одночасної відправки у декілька діагностичних центрів є неприпустимим. Критичні помилки виникають при дослідженні, особливо у випадку стереотаксичної біопсії, коли кількість отриманої для діагностики тканини вкрай обмежена.

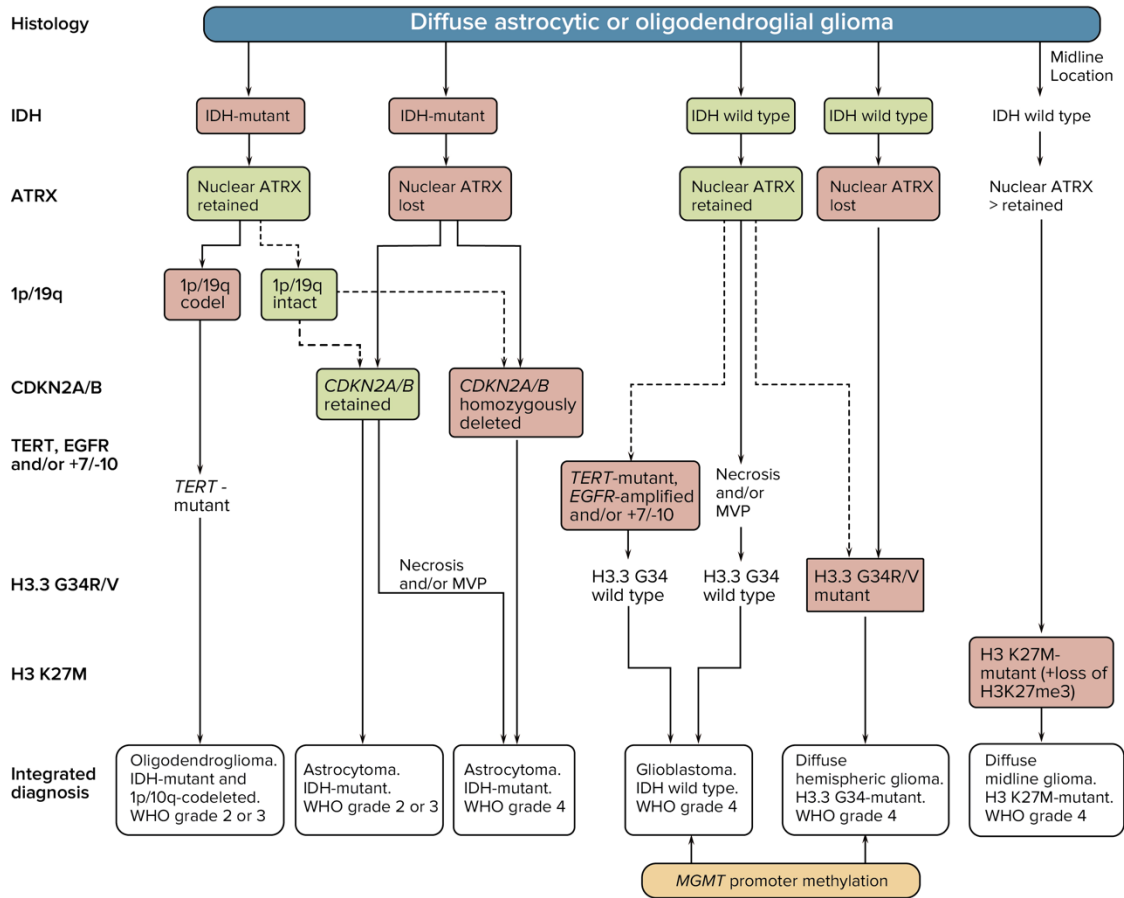
#### **Інтегрована гістомолекулярна класифікація**

Інтраопераційне взяття матеріалу для аналізу цитологічних препаратів або заморожених зрізів пухлинної тканини гарантує адекватний відбір зразків пухлини для встановлення діагнозу.

**Коментар робочої групи:** Близько 5% матеріалу, що надходить у лабораторію, – це діагностично непридатний некротичний детрит або перифокальна тканина з реактивними змінами.

Зразки пухлинної тканини, зафіксовані у формаліні та поміщені у парафін, підлягають гістологічному та імуногістохімічному дослідженню, а також молекулярно-генетичному та цитогенетичному вивченню. Якщо можливо, зразки пухлинної тканини кріоконсервують для молекулярних досліджень, які вимагають належного збереження ДНК та РНК. Діагностичні дослідження виконуються у відповідності до класифікації WHO 2016 р.<sup>1</sup> та наступних рекомендацій cIMPACT- NOW<sup>2-4</sup>. В класифікації гліом інтегроване гістологічне типування пухлини та аналіз молекулярних маркерів (Рисунок 1). Для гліом, які не були протестовані на маркери, що розглядаються як релевантні для діагностики специфічних підтипів цих пухлин або ж таке тестування не дало однозначних результатів, в класифікації використовують термін «не охарактеризовані іншим чином» (NOS)<sup>1</sup>.





**Рисунок 1. Діагностичний алгоритм інтегрованої класифікації більшості дифузних гліом дорослих.**

Зразки тканин, що були отримані при біопсії у хворих на дифузні гліоми, регулярно оцінюються за допомогою імуногістохімії на наявність *R132H*-мutowаної *IDH1* та втрати ядерної експресії *ATRX*. У хворих віком >55 років з гістологічно типовою гліобластою, без попередньої гліоми меншого ступеню злякисності, з не медіанною локалізацією пухлини та за умови збереженої ядерної експресії *ATRX*, імуногістохімічного негативного впливу на *IDH1 R132H* достатньо для класифікації пухлини як *IDH-wild* типу гліобластома<sup>1</sup>. У всіх інших випадках дифузних гліом відсутність імунопозитивності *IDH1 R132H* має супроводжуватись секвенуванням ДНК *IDH1* та *IDH2*, щоб виявити або виключити наявність неканонічних мутацій. Дифузні астроцитарні гліоми *IDH-wild* типу без мікросудинної проліферації або некрозу слід перевірити на ампліфікацію *EGFR*, мутацію промотора *TERT* та наявність цитогенетичної аномалії +7/-10 як молекулярних характеристик *IDH-wild* типу гліобластом<sup>2</sup>. Крім того, наявність гістонових мутацій H3.3 G34R/V слід оцінювати за допомогою імуногістохімії або секвенування ДНК, щоб ідентифікувати дифузні гемісферні гліоми з мутантним H3.3 G34, зокрема, у молодих хворих із гліомами *IDH-wild* типу (наприклад, <50 років із втратою ядерного *ATRX* в пухлинних клітинах). Дифузні гліоми таламуса, стовбура мозку, або спинного мозку слід оцінити на предмет мутації гістону H3 K27M та втрати ядерного K27-триметильованого гістону H3 (H3K27me3), щоб ідентифікувати H3 K27M-мутантні дифузні гліоми. Наявність та відсутність діагностично найбільш релевантних молекулярних змін для кожного типу пухлини виділені червоним та зеленим квадратами. MVP- мікросудинна проліферація.

На основі класифікації WHO 2016 р. та наступних рекомендацій cIMPACT- NOW для віднесення дифузних гліом дорослих хворих до того чи іншого підтипу головними вважаються наступні молекулярні біомаркери: мутація гена *IDH*, мутація гістону H3 K27M, мутація гістону H3.3 G34R/V, мутація промотору гена *TERT*, ампліфікація гена *EGFR*, втрата хромосоми 10 з набуттям хромосоми 7 (характерна цитогенетична ознака +7/-10), гомозиготна делеція 9p21, що охоплює локуси генів *CDKN2A* та *CDKN2B* (гомозиготна делеція *CDKN2A/B*) (Таблиця 1). Місенс-мутації в кодоні 132 гена *IDH1* або кодоні 172 гена *IDH2* є визначальними молекулярними ознаками астроцитом з мутаціями гена *IDH1* та асоційовані з фенотипом метилатора CpG острівців (G-CIMP). Дифузні гліоми, що відповідають гістологічно ступеню злоякісності 2 чи 3 за класифікацією WHO, які, однак, є негативними за *IDH1 R132H* при імуногістохімічному дослідженні, повинні бути проаналізовані методом секвенування на наявність більш рідкісних мутацій генів *IDH1* та *IDH2*. Астроцитоми з мутаціями гена *IDH* зазвичай також характеризуються втратою ядерної експресії *ATRX* та мутаціями *TP53*, однак за визначенням в них немає коделеції 1p/19q<sup>1</sup>. Дійсно, виявлення втрати ядерної експресії *ATRX* в клітинах гліоми з мутаціями гена *IDH* достатньо для діагностування пухлини астроцитарного походження без того, аби вдаватись до аналізу на предмет наявності коделеції 1p/19q. Натомість, виявлення *ATRX* експресії у ядрі в клітинах гліоми з мутаціями гена *IDH* повинно спонукати до проведення аналізу на предмет наявності коделеції 1p/19q для того, щоб відрізнити астроцитому з мутаціями гена *IDH* від олігодендрогліоми з мутаціями гена *IDH* та коделецією 1p/19q. Імуногістохімічне дослідження для виявлення *ATRX* не є необхідним, якщо панель молекулярних маркерів дозволяє одночасно виявити і мутації гена *IDH*, і статус коделеції 1p/19q. Серед астроцитом з мутаціями гена *IDH* зараз у відповідності до класифікації WHO розрізняють такі форми: астроцитома з мутаціями гена *IDH* ступінь злоякісності 2 за класифікацією WHO; астроцитома з мутаціями гена *IDH* ступінь злоякісності 3 за класифікацією WHO (замість терміну «анапластична астроцитома з мутаціями гена *IDH* ступінь злоякісності 3 за класифікацією WHO»); астроцитома з мутаціями гена *IDH* ступінь злоякісності 4 за класифікацією WHO (замість терміну «гліобластома з мутаціями гена *IDH* ступінь злоякісності 4 за класифікацією WHO»)<sup>3</sup>. Термін «гліобластома» більше не використовується у відношенні астроцитарних гліом з мутаціями гена *IDH*, оскільки ці пухлини за біологічними властивостями відрізняються від значно більш поширених гліобластом з немутованим *IDH*, хоча

за гістологічними ознаками вони подібні<sup>3</sup>. Окрім загальноприйнятних гістологічних ознак, таких як наявність некрозу та/або мікроваскулярної проліферації, гомозиготна делеція *CDKN2A/B* вказує на несприятливий прогноз<sup>26</sup> і є маркером ступеню злоякості 4 за класифікацією WHO для астроцитом з мутаціями гена *IDH*<sup>3</sup>. Оскільки діагностичний термін «астроцитома з мутаціями гена *IDH*» може асоціюватись з пухлинами різного ступеню злоякості, а римські цифри II та III легко сплутати, cIMPACT-NOW рекомендує натомість використовувати арабські цифри для позначення ступеню злоякості цих пухлин за класифікацією WHO<sup>3</sup>. В тексті наших рекомендацій ми використовуємо саме арабські цифри у відповідності до шостого видання рекомендацій cIMPACT-NOW<sup>4</sup>.

Таблиця 1.

### Молекулярні маркери для діагностики та лікування гліом

Молекулярний маркер	Біологічна функція уражених генів	Діагностична роль
<i>IDH1 R132</i> або <i>IDH2 R172</i> мутація	Функціональна мутація	Відрізняє дифузні гліоми з мутацією <i>IDH</i> від <i>IDH-wild</i> типу гліобластом та інших гліом <i>IDH-wild</i> типу
1p/19q коделеція	Інактивація передбачуваних генів-супресорів пухлин на 1p (таких як <i>FUBP1</i> ) та 19q (таких як <i>CIC</i> )	Відрізняє олигодендрогліоми, <i>IDH</i> -мутантні та з коделецією 1p/19q, від <i>IDH</i> -мутантних астроцитом
Втрата ядерної експресії <i>ATRX</i>	Проліферація клітин та сприяння довголіттю шляхом альтернативного подовження теломер	Втрата ядерної експресії <i>ATRX</i> в <i>IDH</i> -мутантних гліомах є діагностичною для пухлин астроцитарного ряду
Мутація гістону H3 K27M	Місценс-мутація гістону H3.3 (H3F3A) або гістону H3.1 (HIST1H3B/C), що впливає на епігенетичну регуляцію експресії генів	Визначальна дифузна ознака дифузної гліоми середньої лінії, H3 K27M-мутантної
Мутація гістону H3.3 G34R/V	Мутація гістонів, що впливає на епігенетичну регуляцію експресії генів	Визначальна дифузна ознака дифузної гемісферної гліоми, H3.3 G34-мутантної
Метилування промотору <i>MGMT</i>	Репарація ДНК	Ні, але є предиктивним біомаркером користі від алкілюючої хіміотерапії у хворих із <i>IDH-wild</i> типу гліобластомами
Гомозиготна делеція <i>CDKN2A/CDKN2B</i>	Кодує інгібітори циклін-залежної кінази 2A та 2B та пухлинний супресор ARF, які функціонують як регулятори Rb1 і p53-залежних сигнальних шляхів	Маркер поганого результату та захворювання 4 ступеню злоякості за WHO при <i>IDH</i> -мутантних гліомах

Ампліфікація <i>EGFR</i>	Проліферація клітин, інвазія та стійкість до індукції апоптозу	Ампліфікація <i>EGFR</i> зустрічається в 40-50% випадків <i>IDH</i> -wild типу гліобластом  Молекулярний маркер <i>IDH</i> -wild типу гліобластом, 4 ступеню злоякості за ВООЗ <sup>(3)</sup>
Мутація промотору <i>TERT</i>	Проліферація клітин; сприяння тривалості життя клітин шляхом збільшення експресії <i>TERT</i>	Мутація промотору <i>TERT</i> зустрічається в $\approx 70\%$ <i>IDH</i> -wild типу гліобластом та $>95\%$ олігодендрогліом, <i>IDH</i> -мутантних та з коделецією 1p/19q Молекулярний маркер <i>IDH</i> -wild типу гліобластом, 4 ступеню злоякості за ВООЗ <sup>(3)</sup>
Цитогенетична аномалія +7/-10	Придбання хромосоми 7 (що містить гени, що кодують, зокрема, <i>PDGFA</i> та <i>EGFR</i> ) у поєднанні з втратою хромосоми 10 (що містить гени, включаючи <i>PTEN</i> і <i>MGMT</i> )	Молекулярний маркер <i>IDH</i> -wild типу гліобластом, 4 ступеню злоякості за ВООЗ <sup>(3)</sup>
Мутація <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	Онкогенна мутація драйверу, що призводить до активації MAPK сигнального шляху	Рідко зустрічається в дифузних гліомах у дорослих, але є мішенню для фармакотерапії

Особливу увагу слід звернути на дифузні астроцитомии стовбуру головного мозку або мозочка з гістологією, що відповідає ступеням злоякості 2, 3, 4 за класифікацією ВООЗ. Серед інфратенторіальних астроцитом більш, ніж у 80% випадків, зустрічаються неканонічні мутації гена *IDH*, тоді як в разі астроцитом, що виникають супратенторіально, неканонічні мутації гена *IDH* виявляють менш, ніж у 10% випадків<sup>27,28</sup>. Через це інфратенторіальні дифузні гліоми можуть класифікуватись некоректно, якщо діагноз буде ґрунтуватись лише на імуногістохімічному визначенні *IDH1 R132H*. Тому необхідно проводити секвенування ДНК на предмет виявлення рідкісних мутацій генів *IDH1* та *IDH2*. Окрім того, в клітинах інфратенторіальних астроцитом з мутаціями гена *IDH* не виявляється ядерної експресії *ATRX*, а метилювання промотору *MGMT* визначається лише у половині випадків<sup>27,28</sup>.

Олігодендрогліальні пухлини визначають як гліоми з мутаціями гена *IDH*, які до того ж мають коделецію 1p/19q<sup>1</sup> та поділяються на пухлини ступеню злоякості 2 чи 3 за класифікацією ВООЗ, виходячи з відсутності або наявності гістологічних ознак анаплазії. Поки невідомо, які молекулярні ознаки визначають той чи інший ступінь злоякості у цих гліом. Однак відомо, що аналогічно тому,

що має місце у дифузних астроцитом з мутаціями гена *IDH*, гомозиготна делеція *CDKN2A* за локусом 9p21 асоціюється з меншою виживаністю хворих<sup>29</sup>. У олігоастроцитом немає характерного генетичного профілю, і зараз вони не розглядаються як окремий підтип гліом.

Астроцитарні гліоми з немутованим геном *IDH* та незміненим статусом гістону H3 та за наявності некрозу та/або мікроваскулярної проліферації класифікують як гліобластоми з немутованим геном *IDH* ступеню злякисності 4 за класифікацією WHO<sup>1</sup>. За відсутності некрозу або мікроваскулярної проліферації слід проводити дослідження на предмет виявлення генетичних змін, асоційованих з гліобластомами, зокрема ампліфікації гена *EGFR*, мутацій промотору гена *TERT* та/або наявності цитогенетичної аномалії +7/-10<sup>2</sup>. В разі, якщо виявляють одну з цих ознак, такі пухлини класифікують як гліобластоми з немутованим геном *IDH*, що асоціюється з несприятливим прогнозом, навіть за відсутності некрозу та мікроваскулярної проліферації<sup>1,30</sup>. Дифузні астроцитом без мутацій гена *IDH*, в яких не виявляють вищезазначених генетичних змін і які не можуть бути віднесені до інших нозологій (наприклад, виходячи з профілю метилювання ДНК) частіше виявляють у дітей, підлітків та дорослих молодого віку. Це радше рідкісні варіанти гліом, молекулярні особливості яких ще належить дослідити<sup>31</sup>.

Дифузні серединні гліоми з мутацією H3 K27M ступеню злякисності 4 за класифікацією WHO визначають як гліоми, що локалізуються в серединних структурах, таких як таламус, міст, стовбур головного мозку, а також в спинному мозку. Ці гліоми мають мутацію в гені гістону H3.3 (що кодується геном *H3F3A*) або гістону H3.1 (що кодується генами *HIST1H3B* та *HIST1H3C*)<sup>1</sup>. Ця мутація спричинює заміну лізину на метіонін в положенні 27. При імуногістохімічному дослідженні клітини цих гліом є позитивними за H3 K27M, і, відповідно, триметильований гістон H3 (H3K27me3) не виявляється, що разом є імуногістохімічним маркером пухлин цього типу. Дифузні півкульові гліоми з мутацією H3.3 G34 ступеню злякисності 4 за класифікацією WHO запропоновано виділити як новий підтип злякисних гліом, що характеризуються міссенс-мутаціями в кодоні 34 *H3F3A*<sup>4,31</sup>.

Діагностичне значення метилювання промотору гена *MGMT* досить обмежене, однак ця ознака може бути корисною при плануванні лікування, коли передбачається проведення хімотерапії алкілювальними агентами у хворих на гліобластому або інші гліоми з немутованим геном *IDH*<sup>32</sup>. Як буде показано нижче, наявність метилювання промотору гена *MGMT* дозволяє передбачати

ефективність застосування алкілувальних агентів у хворих на ці пухлини. Статус метилювання промотору гена *MGMT* тестують за допомогою метил-чутливої ПЛР, піросеквенування або скринінгу метилювання на мікрочипах (наприклад, *MGMT-STP27*)<sup>33</sup>. Однак деякі питання ще потребують вирішення, зокрема: 1) необхідно визначити тест-системи, які б дозволяли надійно виявляти статус метилювання промотору гена *MGMT*; результати визначення за допомогою таких тест-систем повинні узгоджуватись при проведенні тестування в різних лабораторіях; 2) необхідно визначити вплив обмеженого метилювання промотору гена *MGMT*, як проміжного статусу між неметилюваний та метилюваний фенотипами, на результат лікування алкілувальними агентами<sup>33</sup>. Імуноцитохімія не є адекватним методом для визначення статусу метилювання промотору гена *MGMT*<sup>34</sup>.

Застосування панелей секвенування нового покоління дозволяє одночасно визначити практично всі генетичні та хромосомні аномалії, релевантні для встановлення діагнозу<sup>35,36</sup>. Крім того, визначення профілю метилювання ДНК за допомогою мікрочипів є новим потужним діагностичним методом, незалежним від гістології, який може бути корисним для рутинного діагностичного обстеження<sup>37</sup>. Методи, які базуються на секвенуванні РНК, є перспективними для виявлення злитих онкогенів, що може стати в пригоді в разі діагностування рідкісних форм дифузних гліом, переважно гліобластом з немутованим *IDH*<sup>38,39</sup>. Резюмуючи, слід зазначити, що молекулярні діагностичні алгоритми для гліом (Рисунок 1) слід стандартизувати таким чином, аби очікування результатів тестування не завадило б своєчасному променевому лікуванню або хіміотерапії.

### **Рекомендації**

- В класифікації гліом слід керуватись останнім виданням класифікації ВООЗ пухлин центральної нервової системи<sup>1</sup>, а також рекомендаціями cIMPACT-NOW<sup>2-4</sup>. С: IV; L: В.

- Імуногістохімічне визначення мутантного гена *IDH1 R132H* та експресії *ATRX* в ядрі клітини повинно бути рутинною складовою для діагностики дифузних гліом. С: IV; L: В.

- В разі, якщо імуногістохімічно *IDH1 R132H* не визначається, необхідно проводити секвенування для з'ясування статусу *IDH1* за кодоном 132 та *IDH2* за кодоном 172. Такий аналіз необхідно проводити для всіх дифузних та олігодендрогліальних гліом ступеню злоякісності 2 за класифікацією ВООЗ, а також для всіх гліобластом у хворих молодше 55 років з метою забезпечення

інтегрального діагнозу у відповідності до класифікації ВООЗ та прийняття рішення щодо тактики лікування. С: IV; L: В.

- Статус щодо коделеції 1p/19q слід визначати для всіх гліом з мутаціями в гені *IDH*, якщо збережена ядерна експресія *ATRX*. С: II; L: В.

- Статус метилювання промотору гена *MGMT* в клітинах гліобластоми слід визначати з тим, аби вирішити питання про застосування темозоломіду, особливо у хворих похилого віку та хворих з поганим загальним станом. С: I; L: В.

- Для діагностики астроцитом з мутаціями гена *IDH* слід застосовувати визначення гомозиготних делецій *CDKN2A/B*. С: IV; L: В.

- Сполучена втрата хромосоми 10 з набуттям хромосоми 7 (характерна цитогенетична ознака +7/-10), мутація промотору гена *TERT*, ампліфікація гена *EGFR* повинні бути предметом тестування в разі дифузних гліом з немутованим *IDH* за відсутності некрозу та мікроваскулярної проліферації як гістологічних ознак гліом ступеню злоякисності 4 за класифікацією ВООЗ, що дозволяє діагностувати гліобластоми з немутованим *IDH*. С: IV; L: В.

- Для дифузних серединних гліом слід проводити оцінювання статусу НЗ K27M. С: IV; L: В.

- Для дифузних гліом з немутованим *IDH* можна проводити визначення мутацій *BRAF<sup>V600</sup>*. С: IV; L: С.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови неможливе рутинне використання в Україні молекулярної діагностика для гліобластом.

Використання секвенування ДНК також не належить до рутинного використання в клінічній практиці.

При відсутності можливості використання секвенування ДНК, в разі, якщо імуногістохімічно *IDH1 R132H* не визначається, для з'ясування статусу *IDH1* за кодомом 132 необхідно проводити сайт-специфічну ПЛР / ПЛР у реальному часі.

Для оцінки наявності цитогенетичних аномалій +7/-10 та коделеції 1p/19q пропонується використовувати інтерфазний FISH (флуоресцентна *in situ* гібридизація).

Дві точкові мутації -124G>A (C228T) та -146G>A (C250T) в промоторній зоні гена *TERT* формують нові точки зв'язування (GGAA) для транскрипційних факторів ETS, що призводить до підвищення експресії теломераз, що можна зафіксувати з використанням кількісної ПЛР.

*Враховуючи низьку доступність та високу ціну аналізу метилювання ДНК за допомогою мікрочипів для рутинного діагностичного обстеження пропонується використання методу метилчутливої ПЛР цільових генів.*

*Для визначення злитих онкогенів доцільно використовувати методи ПЛР ДНК пухлинних клітин, а також ПЛР у реальному часі із зворотною транскрипцією для детекції мРНК хімерних генів.*

### **Лікування – загальні рекомендації**

**Прогностичні фактори.** Молодший вік та кращий загальний стан хворого є основними незалежними від лікування прогностичними факторами, що асоціюються з більш сприятливими результатами лікування дорослих хворих на гліоми<sup>7</sup>. Молекулярно-генетичні маркери, зокрема коделеція 1p/19q та мутаційний статус гена *IDH* в попередніх класифікаціях розглядались як суттєвий прогностичний фактор, однак в класифікації 2016 р. ці ознаки вже розглядаються як характерні для того чи іншого підтипу гліоми, отже вони не мають прогностичного значення в межах певного підтипу. В результаті єдиним найбільш важливим прогностичним фактором, коли більшість дорослих хворих на гліому одержують хіміотерапію, став статус метилювання промотору гена *MGMT*.

**Хірургічне лікування.** Основна мета хірургічного втручання полягає у вилученні якомога більшої маси пухлинної тканини настільки безпечно, наскільки це дозволяє мікрохірургічна техніка. Застосування низки методів, включаючи застосування хірургічних навігаційних систем на базі МРТ або дифузійно-тензорної томографії, ультрасонографії, функціонального моніторингу та флуоресцентної візуалізації пухлинної тканини з 5-амінолевуліновою кислотою допомагають провести втручання так, щоб резидуальний об'єм пухлини був мінімальним, а ризик нових неврологічних ускладнень був би зведений до мінімуму<sup>40</sup>. Аналіз викликаних потенціалів, електроміографія або картування головного мозку у хворих під місцевою анестезією для моніторингу мовних та когнітивних функцій сприяє уточненню меж резекції у функціонально важливих ділянках<sup>41</sup>. Слід зазначити, що запобігання появі нового неврологічного дефіциту, що буде негативно відбиватись на показниках якості життя хворого та може підвищити ризик додаткових післяопераційних ускладнень, є більш важливим, аніж обсяг резекції як такий, оскільки саме лише хірургічне втручання не є достатнім, і лікування дифузних гліом потребує комплексної терапії. Неврологічні дефіцити, які



виникають внаслідок хірургічного втручання, можливо інколи завбачити до операції. У виняткових випадках певні передбачувані незначні наслідки (наприклад, квадрантна анопсія) можуть розглядатись як припустимі, однак тільки після спільного прийняття рішення лікарем та хворим<sup>42</sup>. Хворі та особи, які ними опікуються, повинні бути поінформовані про те, що нейрохірургічні втручання завжди можуть бути асоційовані з певними непередбачуваними ризиками. Післяопераційні неврологічні дефіцити внаслідок хірургічних ускладнень є негативними прогностичними факторами, які можуть вплинути на подальше лікування та якість життя, що є пріоритетом для хворих та осіб, які ними опікуються<sup>43</sup>. Обсяг резекції повинен бути оцінений в межах 24-48 годин після операції шляхом МРТ (або КТ, якщо виконання МРТ неможливе) без контрастування та з контрастуванням. Необхідно також одержати дифузійно-зважені зображення, які можуть дозволити виявлення періопераційної ішемії<sup>44</sup>.

Питання про значення обсягу резекції та об'єму резидуальної пухлинної тканини як прогностичних факторів є суперечливим серед нейроонкологів. Відповідні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження для вирішення цього питання провести вкрай важко, тому відомості про такі дослідження відсутні. Тим не менш, менший обсяг резекції та більший об'єм резидуальної пухлинної тканини є негативними прогностичними факторами для гліом всіх підтипів та ступенів злоякісності<sup>45,46</sup>. Тому технічні удосконалення були спрямовані на те, щоб безпечно збільшити обсяг резекції. Разом з тим, питання про те, чи справді є така суттєва залежність від обсягу резекції, лишається дискусійним. По-перше, клініцистам слід скоріше враховувати не обсяг резекції у відсотках, а абсолютний об'єм пухлинної тканини, яка залишилась, включаючи як пухлинну тканину, що візуалізується із контрастуванням, так і пухлинну тканину, що візуалізується без контрастування<sup>45-47</sup>. По-друге, при порівнянні впливу терміну початку променевої терапії (менше ніж 3 тижні після операції або від 3 до 5 тижнів) на показник загальної виживаності різниці виявлено не було<sup>48</sup>. Ці дані досить несподівані, оскільки можна біло б припустити, що більш тривалий інтервал між хірургічним втручанням та початком променевої терапії мав би сприяти відновленню росту пухлини, що призвело б до погіршення показників загальної виживаності<sup>47</sup>. По-третє, пухлини, які є резектабельними, відрізняються за своїми біологічними ознаками і є в цілому менш злоякісними, ніж нерезектабельні пухлини. Це ставить під сумнів причинний зв'язок між обсягом резекції та виживаністю. Так наприклад, в проспективному дослідженні впливу хірургічної резекції на виживаність з урахуванням статусу гена *IDH* було

показано, що загалом обсяг резекції був більшим в разі пухлин з мутаціями гена *IDH*<sup>49</sup>. Ретроспективні дані свідчать, що перше хірургічне втручання, яке має на меті біопсію, частіше проводиться у хворих з немутованим геном *IDH*<sup>47</sup>. Таким чином, некоректно приписувати більш тривалі показники виживаності при гліомах з мутаціями в гені *IDH* більшому обсягу резекції. Слід однак зазначити, що все зазначене вище аж ніяк не означає, що слід намагатися досягнення якомога більшого обсягу резекції. Ми лише визнали обмеженість даних, одержаних в ретроспективних неконтрольованих клінічних дослідженнях.

### **Рекомендації**

- Обсяг резекції є прогностичним фактором і, таким чином, досягнення якомога більшого обсягу резекції є виправданим для всіх типів гліом. С: IV; L: В.
- Стосовно існуючих зараз підходів до хірургічного лікування гліом, запобігання розвитку нових перманентних неврологічних дефіцитів є більш пріоритетним, ніж обсяг резекції як такий. С: IV; L: С.

### **Променева терапія**

Метою променевої терапії є стримування місцевого росту пухлини без індукованої нейротоксичності. В ряді клінічних досліджень, проведених ще у минулому сторіччі, променева терапія затримувала розвиток неврологічних ускладнень та покращувала показники виживаності<sup>50,51</sup>. Схема променевої терапії, кількість курсів, дози, тривалість визначаються конкретним підтипом гліоми та прогностичними факторами, до яких належать вік хворого, стан хворого за індексом Карновського та резидуальний об'єм пухлини. Променеву терапію починають через 3-5 тижнів після операції<sup>48</sup>. Зазвичай сумарна доза складає 50-60 Гр і поділяється на щоденні фракції в 1,8-2 Гр. Переваг більш високих доз у хворих на гліоми ступеню злоякісності 2 за класифікацією ВООЗ виявлено не було<sup>52</sup>. Щодо більш злоякісних гліом, дані рандомізованих досліджень виступають на користь доз, що перевищують 60 Гр<sup>53</sup>. Гіпофракціонована променева терапія з більш високими дозами на одну фракцію та меншими сумарними дозами (наприклад 15 x 2,67 Гр) показана для хворих у віці 65-70 років, а також у випадках, коли прогноз є несприятливим (показник за індексом Карновського складає менше 70)<sup>54</sup>.

Об'єм резектованої ділянки (ложе видаленої пухлини) разом із об'ємом резидуальної пухлини визначається візуалізацією на зважених по T1 та T2, а також FLAIR МРТ послідовностях, становить загальний об'єм пухлини. Для врахування мікроскопічної інвазії слід додати ще межу в 1-2 см від краю пухлини, що в сумі дасть цільовий об'єм, якій підлягає опроміненню. Певні зміни можуть

бути також внесені за рахунок аномальних ділянок, які виявляються на зважених по T2 та FLAIR зображеннях (наприклад, набряк) та обмежені анатомічними бар'єрами (шлуночки, тензоріум, серп мозочка). Нарешті, додають ще одну межу, зазвичай 0,3-0,5 см для врахування ймовірної невизначеності щодо положення голови хворого та підведення дози<sup>55</sup>. Використання ПЕТ з амінокислотними мітками, такими як [<sup>11</sup>C-метил]-1-метіонін або O-(2-[<sup>18</sup>F]-флуороетил)-1-тирозин для уточнення цільового об'єму аналізували в ряді клінічних досліджень, однак цей метод поки не знайшов свого широкого практичного застосування<sup>18</sup>. Слід також визначити структури, опромінення яких пов'язане з підвищеними ризиком для хворого – зорові нерви, хіазма зорових нервів, сітківка, кришталик, стовбур головного мозку, завиток, гіпокамп. Сучасні методики конформного опромінення, включаючи опромінення з модульованою інтенсивністю для вперше діагностованих пухлин та стереотаксичні методики для рецидивних пухлин дозволяють з високою точністю охопити опроміненням цільову зону в щадному режимі для прилеглої нормальної тканини головного мозку. Опромінення протонами або важкими іонами може застосовуватись в разі, коли пухлина розташована поблизу ділянок, опромінення яких пов'язане з підвищеним ризиком або для запобігання пізньої радіотоксичності при опроміненні пухлин у хворих зі сприятливим прогнозом, однак необхідні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження для визначення стерпності, безпечності та ефективності цих методів у порівнянні зі стандартною променевою терапією<sup>56,57</sup>. Методи конформного опромінення потребують точного позиціонування та візуалізації в процесі опромінення. Як альтернативу зовнішньому опроміненню досліджували інтерстиціальну брахітерапію, однак остання ще не знайшла широкого застосування в клінічній практиці<sup>58</sup>. МРТ сканування через 3-4 тижні після завершення променевої терапії дозволяє провести моніторування подальшого перебігу захворювання.

**Коментар робочої групи:** Чисельні рандомізовані контрольовані дослідження, проведені в останні десятиріччя, продемонстрували, що променева терапія відноситься до основних методів ад'ювантного лікування хворих на вперше діагностовану гліобластому і дозволяє підвищити виживаність та зберегти якість життя хворих. Проте, сьогодні в практичній радіаційній онкології існує деяке протиріччя. За рахунок стрімкого технологічного прогресу та імплементації в клінічну практику апаратів, що надають можливість прецизійного конформного опромінення фотонного чи протонного випромінювання, в радіаційній онкології існує прогалина між

стандартизованими підходами (що були сформовані на основі результатів променевого лікування на менш сучасних апаратах) та іноваційними технологіями, реалізація яких передбачає можливість максимальної ощадливості по відношенню до здорових тканих та прецизійного променевого навантаження на цільову ділянку (модульоване за інтенсивністю опромінення (IMRT/VMAT); радіотерапія з візуалізаційною навігацією (IGRT)). Можливість досягнення пролонгованого локального контролю з мінімальною променевою токсичністю є вкрай важливою для нейроонкологічних хворих, перш за все, враховуючи агресивність біології злоякісних гліом (схильність до локальної прогресії) та вразливість до дії іонізуючого випромінення структур головного мозку.

В Україні існує нагальна потреба розширення технологічного парку апаратів, що здійснюють високотехнологічне прецизійне опромінення; діагностичних машин, що використовуються в супроводі такого лікування (МСКТ, МРТ, ПЕТ-КТ, ПЕТ-МРТ); збільшення кількості спеціалістів відповідного рівня, перш за все, медичних фізиків.

Існує необхідність розробки та впровадження нових підходів та схем променевого лікування нейроонкологічних хворих, зокрема, схем гіпофракційної променевої терапії. Основною перевагою останніх є зменшення тривалості променевого лікування (при забезпеченні адекватного дозового режиму) конкретного хворого та навантаження на медичну систему в цілому. Це є особливо важливим в реальних умовах функціонування медичної системи, враховуючи суттєві обмеження, пов'язані з технологічним парком та епідемією COVID-19 (Trone, J. C., Vallard, A., Sotton, S., Ben Mrad, M., Jmour, O., Magné, N., Pommier, B., Laporte, S., & Ollier, E. (2020). Survival after hypofractionation in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiation oncology* (London, England), 15(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01584-6>; Gregucci, F., Surgo, A., Bonaparte, I., Laera, L., Ciliberti, M. P., Carbonara, R., Gentile, M. A., Giraldi, D., Calbi, R., Caliandro, M., Sasso, N., D'Oria, S., Somma, C., Martinelli, G., Surico, G., Lombardi, G., & Fiorentino, A. (2021). Poor-Prognosis Patients Affected by Glioblastoma: Retrospective Study of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost and Concurrent/Adjuvant Temozolomide. *Journal of personalized medicine*, 11(11), 1145. <https://doi.org/10.3390/jpm11111145>; Noticewala, S. S., Ludmir, E. B., Bishop, A. J., Chung, C., Ghia, A. J., Grosshans, D., McGovern, S., Paulino, A. C., Wang, C., Woodhouse, K. D., Yeboa, D. N., Prabhu, S. S., Weathers, S. P., Das, P., Koong, A. C., McAleer, M. F., & Li, J. (2020). Radiation

*for Glioblastoma in the Era of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patient Selection and Hypofractionation to Maximize Benefit and Minimize Risk. Advances in radiation oncology, 5(4), 743–745. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.040>.*

В квітні 2021 року розпочато III фазу мультицентрового, проспективного, рандомізованого дослідження GRIPS (Glioblastoma Radiotherapy via IMRT or Proton BeamS), яке буде тривати до 2027 року. За результатами дослідження буде порівняно гіпофракційні та нормофракційні схеми опромінення хворих на гліобластому при застосуванні фотонного та протонного випромінювання (König, L., Jäkel, C., von Knebel Doeberitz, N., Kieser, M., Eberle, F., Mütter, M., Debus, J., & Herfarth, K. (2021). Glioblastoma radiotherapy using Intensity modulated Radiotherapy (IMRT) or proton Radiotherapy-GRIPS Trial (Glioblastoma Radiotherapy via IMRT or Proton BeamS): a study protocol for a multicenter, prospective, open-label, randomized, two-arm, phase III study. *Radiation oncology (London, England)*, 16(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01962-8>). Це дослідження привертає значну увагу з огляду на його велику практичну значущість для нейроонкології. Станом на 01.01.2023 року протонні прискорювачі в Україні відсутні.

Інтерстиціальна брахітерія пов'язана із високим ризиком променевої токсичності; такий підхід в променевому лікуванні нейроонкологічних хворих сьогодні в Україні не використовується.

Багато проводили тестування індивідуальної радіочутливості, що надає можливість індивідуалізації променевого лікування відповідно до профілю індивідуальної радіочутливості. В якості об'єкта дослідження пропонується використовувати лімфоцити периферичної крові. Для оцінки індивідуальної радіочутливості пропонується використовувати комбінацію цитогенетичного аналізу та методу електрофорезу окремих клітин (Comet assay). Використання методу електрофорезу окремих клітин дозволяє оцінити частоту клітин в стані апоптозу, частоту клітин з високим рівнем одно-двох- ланцюгових розривів ДНК. Паралельне застосування класичного цитогенетичного аналізу (рівномірно – / диференційне G-забарвлення) дозволяє отримати дані щодо швидкості та якості процесів репарації дволанцюгових розривів ДНК.

Джерела: O. V. Zemskova, D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovsky, O. M. Demchenko, M. G. Romanenko, O. Ya. Glavatsky & S. V. Klymenko Development of Tumor-Induced Bystander Effect and Radiosensitivity in the Peripheral Blood Lymphocytes of Glioblastoma Patients with Different MGMT Gene Methylation Statuses in Tumor

*Cells, Cytol Genet.*, 2021, vol. 55, no. 2, pp. 125–131  
DOI: [10.3103/S0095452721020158](https://doi.org/10.3103/S0095452721020158)

О.В. Земскова, О.Я. Главацький, Д.А. Курінний, О.М. Демченко, С.Р. Рушковський. Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* – 2020. – № 4. – С. 91–98. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091>

Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В., Шуба І.М., Курінний Д.А., Демченко О.М. Оцінка індивідуальної радіочутливості у нейроонкологічних хворих методом кометного електрофорезу. *УРЖ. Укр. радіол. журн.* 2019. Т.27, № 4. С. 250-255.

*Враховуючи обнадійливі результати ефективності опромінення пухлин головного мозку з радіосенсибілізаторами, що були отримані in vitro та продемонстровані в окремих клінічних дослідженнях, опціональним є оптимізація променевого лікування злоякісних пухлин головного мозку за рахунок радіосенсибілізації. Таке лікування рекомендовано проводити в рамках рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.*

### **Фармакотерапія**

Для хіміотерапевтичного лікування хворих на гліому необхідно пересвідчитись у тому, що гематологічні показники, а також лабораторні показники щодо функціонування печінки та нирок у них знаходяться в нормальних фізіологічних межах. Повинні бути виключені серйозна серцева та легенева патологія, інфекційні процеси. У більшості хворих на гліоми на тому чи іншому етапах використовують алкілувальні агенти. Темозоломід є ДНК-алкілювальним агентом, який застосовується перорально та проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Він має досить сприятливий профіль безпечності. Основним дозолімітуючим токсичним явищем є мієлосупресія, особливо тромбоцитопенія<sup>59</sup>. В процесі хіміотерапії темозоломідом необхідно також контролювати функції печінки. На відміну від темозоломїду, алкілувальні агенти класу нітрозосечовини такі, як ломустин, кармустин, німустин, фотемустин спричинюють пізні токсичні ефекти (4-6 тижнів), найчастіше кумулятивну лейкопенію та тромбоцитопенію. Остання може вимагати призупинення курсу хіміотерапії, зменшення дози або навіть остаточне припинення хіміотерапії і перехід на інші методи лікування. Фіброз легень частіше спостерігається при застосуванні кармустину і рідше при застосуванні ломустину<sup>60</sup>. Ломустин нерідко комбінують з прокарбазином та вінкристином (схема PCV). Показано, що імплантація капсул кармустину до ділянки резектованої пухлини забезпечує

помірне подовження загальної виживаності у хворих на вперше виявлені гліоми ступеню злоякісності 3 або 4 за класифікацією WHO або рецидивні гліобластоми<sup>61,62</sup>. Однак, якщо виключити з аналізу виживаності хворих на пухлини ступеню злоякісності 3 (які в більшості своїй містять мутації гена *IDH*), то різниця в загальній виживаності зникає. Користь від хіміотерапії алкілювальними агентами, продемонстрована в ряді клінічних досліджень, повинна бути зважена відносно потенційної довготермінової токсичності та ризику виникнення пухлинних клітин з гіпермутаторним фенотипом, що асоціюється з більшою злоякісністю, особливо у хворих з гліомами, що містять мутації гена *IDH*, у яких очікується більш тривала виживаність<sup>63,64</sup>.

Бевацизумаб, що є моноклональним антитілом проти VEGF, схвалено до застосування в разі рецидивних гліобластом в США, Канаді, Швейцарії та ряді інших країн поза Європейським Союзом. Однак ефект цього препарату відносно показників загальної виживаності не показано<sup>65-67</sup>.

У хворих на гліому, які одержують системну хіміотерапію, повинні бути задокументовані лабораторні показники та відомості щодо ускладнень та протипоказань, що важливо як для тривалого спостереження по закінченні лікування, так і у випадку надходження таких хворих до клінік за ургентними показаннями. Необхідно розроблення стандартних процедур та інструкцій для стандартизованого проведення хіміотерапії хворим на гліому, які б також передбачували необхідну допомогу в разі несприятливих наслідків та ускладнень лікування.

**Коментар робочої групи:** Станом на 01.04.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою німустин в Україні не зареєстровано.

Розробка стандартних процедур та інструкцій для стандартизованого проведення хіміотерапії хворим на гліобластому, що передбачували б необхідну допомогу в разі несприятливих наслідків та ускладнень лікування, є обов'язковим критерієм якості надання медичної допомоги. Проте при розробці таких настанов потрібно враховувати, що стандартизація хіміотерапевтичного лікування нейроонкологічних хворих не повинна бути спрощеною. Принаймні, мають бути враховані молекулярно-генетичні характеристики пухлини та сукупність пацієнт-асоційованих факторів, що впливають на перебіг захворювання. З 2005 року стандартом лікування вперше діагностованої гліобластоми є одночасне (concurrent) опромінення та алкілюючий препарат темозоломід, за яким слідує 6 місяців ад'ювантної терапії темозоломідом. (Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al; European Organisation for Research and

*Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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):459-466. doi:[10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)).*

*Протягом останніх 15 років дослідження неодноразово демонстрували, що саме 45-55% хворих на гліобластому, які мають хоча б парціальне метилювання промотору Об-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази (MGMTp) мають користь від додавання темозоломідом в схему лікування (Hegi ME, Gombau E, Gorlia T, et al. MGMT promoter methylation cutoff with safety margin for selecting glioblastoma patients into trials omitting temozolomide: a pooled analysis of four clinical trials. Clin Cancer Res. 2019;25(6):1809-1816. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-18-3181](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3181)).*

*В декількох дослідженнях було зафіксовано, що виживаність хворих на гліобластому з неметилюваним MGMTp суттєво не знижується, якщо не призначається темозоломід. Проте на сьогодні загальною стандартною практикою залишається рекомендувати хворим з вперше діагностованою гліобластомою одночасне та ад'ювантне лікування темозоломідом, в незалежності від статусу метилювання MGMTp. Пандемія коронавірусу 2019 (COVID-19) надає унікальні можливості для переоцінки рекомендацій хворим з неметилюваним MGMTp, оскільки імуносупресія, викликана темозоломідом, може суттєво підвищити смертність від тяжкого гострого респіраторного синдрому, обумовленого коронавірусною інфекцією (SARS-CoV-2). Відмова від темозоломідом в цій групі хворих може також прискорити клінічні випробування нових експериментальних ліків та підходів в комбінації із стандартним лікуванням, щойно пандемія буде ліквідована, дослідження змінять пріоритет. Відповідно до актуальних уявлень, статус метилювання повинен бути представлений як сильно метилюваний, частково метилюваний та дійсно неметилюваний з допомогою кількісного та напівкількісного аналізу, що було підтверджено даними загальної виживаності при прийнятті клінічних рішень. Невідповідності між установами та аналізами найбільш актуальні для частково метилюваного MGMTp («сіра зона»). Таким чином, відмова від одночасної та ад'ювантної терапії темозоломідом повинна обговорюватись при прийнятті клінічних рішень у випадках вперше діагностованої дійсно MGMTp неметилюваної гліобластомі. Проте необхідним є практичний підхід, оскільки аналіз на MGMTp та секвенування наступного покоління (NGS) можуть*



бути недоступні протягом кількох тижнів після операції. В таких випадках хворих можна поінформувати про те, що темозоломід буде призначений одночасно із опроміненням, але подальше обговорення проводитиметься після остаточних результатів МГМТр та ІДН. Якщо кількісні або напівкількісні дані про метилювання МГМТр недоступні, слід вважати, що хворі мають статус метилювання МГМТр, щоб переконатися, що вони не отримують недостатнього лікування. Зрештою, при прийнятті рішення про застосування темозоломїду слід враховувати переваги хворих, демографічні характеристики, функціональний стан та поширеність COVID-19.

Під час пандемії COVID-19 додаткова імуносупресія та більш часті візити до медичних закладів для здачі аналізів крові та лікування побічних ефектів можуть сприяти погіршенню результатів, оскільки дані, що з'являються, свідчать про більш високі показники смертності від COVID-19, пов'язані із тяжкою лімфопенією. Ці додаткові ризики в умовах, коли терапевтичний ефект темозоломїду мінімальний або відсутній, не відповідають інтересам хворим із невиліковним захворюванням та медіаною виживання близько 1 року (Kamson, D. O., & Grossman, S. A. (2021). *The Role of Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Wild-Type IDH, Unmethylated MGMTp Glioblastoma During the COVID-19 Pandemic. JAMA oncology*, 7(5), 675–676. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6732>).

Враховуючи вищезазначені дискусійні аспекти стандартизації хіміотерапевтичного лікування хворих на гліобластому, доцільно, аби замість того, щоб відмовитися від призначення одночасного та ад'ювантного темозоломїду у хворих з неметилюваним МГМТр, запропонувати гіпофракційний курс ад'ювантної променевої терапії (зокрема, «режим Перрі» Perry, J. R., Laperriere, N., O'Callaghan, C. J., Brandes, A. A., Menten, J., Phillips, C., Fay, M., Nishikawa, R., Cairncross, J. G., Roa, W., Osoba, D., Rossiter, J. P., Sahgal, A., Hirte, H., Laigle-Donadey, F., Franceschi, E., Chinot, O., Golfnopoulos, V., Fariselli, L., Wick, A., ... Trial Investigators (2017). *Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. The New England journal of medicine*, 376(11), 1027–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>), тим самим зменшивши потік хворих у лікувальному закладі та ризик зараження COVID-19.

Власний досвід застосування хіміотерапії темозоломїдом у хворих на гліобластому: Glavatskyi, O. Y., Zemskova, O. V., Khmelnytskyi, H. V., Kardash, K. A., Shuba, I. M., & Stuley, V. A. (2020). *Temozolomide in glioblastoma treatment: 15-*

year clinical experience and analysis of its efficacy. *Experimental oncology*, 42(2), 148–156. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14503>

### **Моніторинг та віддалені результати лікування**

Очікувальні стратегії без гістологічної верифікації сполучені з ризиком недооцінювання ступеню злоякісності пухлини в разі, якщо оцінювання проводиться лише за методами нейровізуалізації, коли вихідні інтервали між скануваннями складають 2-3 місяці. Окрім клінічного обстеження, МРТ є стандартним діагностичним методом для оцінювання статусу захворювання або відповіді на лікування за критеріями RANO (оцінювання відповіді в нейроонкології)<sup>68-70</sup> та ідентичними протоколами МРТ у відповідності з опублікованими рекомендаціями<sup>71</sup>. По закінченні терапії інтервал між скануваннями зазвичай складає 2-6 місяців для більшості хворих, однак в разі пухлин з менш злоякісним перебігом ці інтервали можуть збільшуватись. Необхідно брати до уваги не тільки останні МРТ-скани, а й всю попередню історію сканування, особливо у хворих з повільно ростучими пухлинами, яким не проводили специфічного лікування<sup>72</sup>. В разі підозри на прогресування пухлини слід виконати контрольні МРТ сканування в межах 4-8 тижнів. Псевдопрогресія (після хіміопроменевої терапії або імунотерапії) та псевдовідповідь (наприклад, після антиангіогенної терапії) найбільш ймовірні в межах перших трьох місяців лікування, хоча можуть спостерігатись і в більш віддалені терміни<sup>70</sup>. Тому особливу увагу слід приділяти інтерпретуванню сканів, одержаних в цей період. В разі виникнення сумнівів слід повторити сканування з короткими інтервалами (4-8 тижнів). Перфузійна МРТ та ПЕТ з амінокислотами можуть допомогти відрізнити псевдо прогресію від істинної прогресії<sup>73</sup>. Біопсія не завжди інформативна у цьому відношенні, оскільки в біоптатах завжди будуть виявлятися життєздатні пухлинні клітини, однак їхня присутність не виключає псевдо прогресії.

Хворих з інкурабельними пухлинами повинні консультиувати спеціалізовані психологи та спеціалісти з паліативного лікування для проведення мовної та фізичної терапії та соціальної підтримки<sup>74</sup>.

**Коментар робочої групи:** Питання тривалості терміну між контрольними нейровізуалізаційними обстеженнями, коли обирається очікувальна стратегія без гістологічної верифікації пухлини, є суперечливим. Вихідні інтервали між контрольними нейровізуалізаційними дослідженнями у 2-3 місяці можуть бути сполучені із ризиком суттєвого погіршення клінічної ситуації, пов'язаної із прогресією злоякісної гліоми, розвитком ургентних

нейрохірургічних станів та суттєвими обмеженнями радикальності лікування. Але необхідно також враховувати, що сучасні нейровізуалізаційні технології є високовартісними; існує токсичність при застосуванні контрастних засобів; такі діагностичні модальності як МСКТ та ПЕТ пов'язані із впливом іонізуючого випромінювання. Таким чином, питання оптимального терміну між діагностичними процедурами та вибору типу діагностичної процедури лежить в площині індивідуалізації; більш безпечним є проміжок 4-5 тижнів, принаймні, для перших контрольних обстежень при підозрі на гліобластому. Крім того, обов'язковим є детальне інформування хворого та його родичів щодо можливого перебігу захворювання, симптомів прогресії та подальших дій у таких випадках.

В Україні не існує уніфікованих підходів до нейровізуалізуючої діагностики оцінки відповіді на лікування у хворих на гліобластому.

Питання диференційної діагностики псевдопрогресії та істинної прогресії пухлин головного мозку є наріжним камінням сучасної нейровізуалізації.

Перфузійна нейровізуалізуюча діагностика (МСКТ, МРТ) доступна в Україні; проте є високовартісною та складною діагностичною процедурою, що є залежною від спеціалістів, які її проводять («operator dependent procedure»). Інтерпретація результатів, отриманих за допомогою перфузійних методів нейровізуалізації, не завжди дозволяє диференціювати псевдопрогресію та істину прогресію пухлини, особливо у випадках ранньої прогресії (в перші три місяці після завершення ад'ювантної променевої терапії).

Крім того, до сьогодні у фаховій літературі зустрічаються різні погляди щодо того, в які терміни можливий розвиток псевдопрогресії. Спірним питанням залишається оцінка відповіді на антиангіогенну терапію, з урахуванням специфіки отриманих нейровізуалізуючих даних (псевдовідповідь). Задля подолання вищевказаних обмежень перспективним є підхід, що базується на створенні мультипараметричних радіомікс-моделей, застосування яких може суттєво покращити результати діагностики.

### **Терапія – специфічні рекомендації**

**Олігодендрогліома з мутаціями IDH та коделецією 1p/19q ступеню злоякісності 2 за класифікацією WHO.** Основним методом лікування в разі цього підтипу гліоми є хірургічне лікування. Після операції стратегії очікування виправдані у хворих, яким виконана повна резекція і потенційно також у хворих віком до 40 років з неповною резекцією, якщо пухлина не спричинила неврологічних дефіцитів окрім симптоматичної епілепсії. В разі якщо після операції необхідно подальше лікування, стандартом є променева терапія з подальшою хіміотерапією за схемою PCV<sup>75</sup>. Застосування однієї лише

хіміотерапії знаходиться на стадії вивчення, однак таке лікування може розглядатись як можливий варіант для зниження ризику віддалених когнітивних дефіцитів у хворих з великими за розміром пухлинами тих підтипів, для яких відомий більш сприятливий прогноз<sup>76,77</sup>. В разі рецидивування пухлини вибір подальшого лікування залежить від вихідного лікування (Таблиця 2, рисунок 2).

**Олігодендрогліома з мутаціями IDH та коделецією 1p/19q ступеню злоякисності 3 за класифікацією WHO.** Для пухлин цього підтипу обсяг резекції є прогностичним фактором<sup>78</sup>. Відмінність між двома ступенями злоякисності (2 і 3) гліом з мутаціями гена IDH та коделецією 1p/19q залишається дискусійною. Відповідно, стратегії очікування після повної резекції можуть розглядатись також і для хворих молодших за 40 років з пухлинами ступеню злоякисності 3 за класифікацією WHO, особливо за відсутності гомозиготної делеції CDKN2A/B, однак тільки після повної резекції та за відсутності неврологічних дефіцитів. В двох великих клінічних дослідженнях було показано, що доповнення лікування схемою PCV до чи після променевої терапії подвоює загальну виживаність<sup>79,80</sup>. Хоча ці результати походять з аналізу даних невеликої когорти хворих, в обох дослідженнях було одержано однакові результати, що може пояснювати існуючі зараз стандарти лікування. Однак деякі питання залишаються відкритими: 1) чи зберігаються нейрокогнітивна функція та якість життя у хворих, які вижили впродовж відносно тривалого періоду після променевої терапії та хіміотерапії за схемою PCV<sup>81</sup>; 2) чи можна досягти такого ж покращення загальної виживаності після хіміопроменевої терапії з темозоломідом. Довготермінові результати за даними клінічного дослідження NOA-04 свідчать про те, що застосування однієї лише хіміотерапії (або за схемою PCV, або з темозоломідом) не має переваг перед застосуванням однієї лише променевої терапії за будь-якого молекулярного підтипу анапластичної гліоми. Таким чином, хіміотерапія, що базується на застосуванні алкілувальних агентів, навряд чи може дати такі ж результати, що й променева терапія з наступною хіміотерапією за схемою PCV<sup>82</sup>. Наступні клінічні дослідження CODEL<sup>83</sup> плануються, аби дати відповідь на питання, чи буде хіміопроменева терапія, що базується на застосуванні темозоломідом, такою ж ефективною, що й променева терапія з наступною хіміотерапією за схемою PCV.

Вибір методу лікування при прогресуванні пухлини залежить від того, якою була вихідна схема лікування (рисунок 2). Завжди слід розглядати можливість повторної хірургічної операції. Якщо ані променева терапія, ані алкілувальні агенти не можуть бути застосовані через їхню неефективність як вихідної терапії, для полегшення симптомів можна використати бевацизумаб, однак його протипухлинна ефективність невідома, також не вивчали його поєднане застосування з цитотоксичними агентами в цьому контексті.

**Астроцитома з мутаціями IDH ступеню злоякисності 2 за класифікацією WHO.** У більшості випадків астроцитоми ступеню злоякисності 2 мають мутації гену IDH. Гемістоцитична астроцитома є окремим варіантом астроцитом з мутаціями гену IDH ступеню злоякисності 2 за класифікацією

ВООЗ. Якщо можлива максимальна хірургічна резекція з урахуванням безпечності, це найкращий вибір вихідного лікування<sup>84</sup>. Стратегії очікування без встановлення інтегрованого діагнозу можуть розглядатись лише у виняткових ситуаціях, навіть для хворих з випадково виявленими ураженнями. Для молодших хворих (до 40-45 років) з відсутністю симптомів або лише з епілептичними нападами після повної резекції може бути показано спостереження без додаткових терапевтичних заходів. В разі неповної резекції або у хворих старших за 40 років слід розглянути можливість променевої терапії залучених полів (50 Гр фракціями по 1,8 Гр. Променева терапія на ранніх етапах лікування (на протилежність променевій терапії після прогресування захворювання) продовжує виживаність без прогресування, однак не продовжує загальну виживаність<sup>85</sup>. Застосування однієї лише хіміотерапії як терапії першої лінії знаходиться на стадії дослідження, хоча може бути варіантом лікування в разі, якщо променева терапія неможлива, наприклад в разі пухлин великого розміру. Однак, у хворих на дифузні астроцитомы з мутаціями гену *IDH* ступеню злоякісності 2 за класифікацією ВООЗ виживаність без прогресування при застосуванні темозоломіду ймовірно менше, ніж при застосуванні променевої терапії<sup>86</sup>. За даними клінічного дослідження RTOG 9802 загальна виживаність при приєднанні поліхіміотерапії за схемою PCV до променевої терапії (54 Гр) збільшується з 7,8 років до 13,3 років у хворих на гліоми ступеню злоякісності 2 високого ризику у віці 18-39 років після субтотальної резекції або біопсії або ж у хворих старше за 40 років<sup>75</sup>. Такий позитивний ефект виявляли в разі гліом різних гістологічних підгруп і, хоча, когорти були невеликими, цей ефект виявляли у хворих з астроцитомами з мутаціями гену *IDH* або олігодендрогліомами, але не у хворих з пухлинами з немутованим геном *IDH*<sup>87</sup>. Таким чином, променева терапія з наступною хіміотерапією за схемою PCV є стандартом лікування хворих в разі астроцитом з мутаціями гену *IDH* ступеню злоякісності 2 в разі необхідності терапії після хірургічного втручання.

Лікування у разі прогресування захворювання залежить від неврологічного статусу, характеру прогресування та вихідної терапії (рисунок 2). Слід завжди розглядати можливість повторної операції з наступною променевою терапією у хворих, які раніше не одержували променевої терапії, або з наступною хіміотерапією алкілувальними агентами. В цьому випадку темозоломіду частіше надають перевагу перед схемою PCV через більш сприятливий профіль безпечності та простоту застосування.

**Астроцитома з мутаціями *IDH* ступеню злоякісності 3 за класифікацією ВООЗ.** Стандарт лікування хворих з цим захворюванням полягає у максимальній хірургічній резекції або біопсії з наступною променевою терапією (60 Гр, фракції по 1,8-2 Гр) (таблиця 1). Такий підхід базується на клінічних дослідженнях, в яких хворі з астроцитомою ступеню злоякісності 3 були задіяні разом із хворими на гліобластому. За даними клінічного дослідження NOA-04 показники загальної виживаності та виживаності без прогресування при

застосуванні самої лише хіміотерапії (PCV або темозоломід) були однаковими з відповідними показниками при застосуванні променевої терапії<sup>78,82</sup>. За даними дослідження EORTC 26053 (CATNON) променева терапія із супутньою чи підтримувальною терапією темозоломідом суттєво подовжували загальну виживаність (променева терапія з наступними 12 циклами підтримувальної терапії темозоломідом), хоча роль супутньої терапії темозоломідом залишається до кінця нез'ясованою. Уточнені дані дослідження CATNON продемонстрували помірне поліпшення в плані сприятливих результатів лікування в разі супутньої терапії темозоломідом, причому такий позитивний ефект спостерігали лише в разі пухлин з мутаціями гену *IDH* (як в разі підтримувальної, так і в разі супутньої терапії темозоломідом)<sup>89</sup>.

Вибір терапії в разі рецидивних пухлин залежить від того, яка терапія застосовувалась на початку (рис. 2). В усіх випадках слід розглядати можливість повторного хірургічного лікування. В разі рецидиву після променевої терапії можливий повторний курс променевої терапії після мінімального інтервалу близько 12 місяців, хоча застосування повторного опромінення може обмежуватись через розміри пухлини та характер рецидивування. В разі, якщо хворі не одержували хіміотерапію в разі прогресування захворювання після променевої терапії слід розглянути можливість застосування алкілувальних агентів. В цьому контексті застосування темозоломиду має таку ж ефективність, що й застосування агентів на основі нітрозосечовини<sup>90,91</sup>. При застосуванні бевацизумабу на доповнення терапії темозоломідом в разі рекурентних гліом з мутацією гену *IDH* без коделеції 1p/19q не і виявлено поліпшення ані показників загальної виживаності, ані показників виживаності без прогресування<sup>14</sup>.

### **Рекомендації**

- Стандартом лікування хворих з астроцитомами з мутаціями гену *IDH* ступеню злякисності 2 за класифікацією WHO є резекція, якщо це можливо, або біопсія з наступним опроміненням залучених полів та підтримувальною поліхіміотерапією за схемою PCV (RTOG 9802)<sup>75</sup>. С: II; L: V.

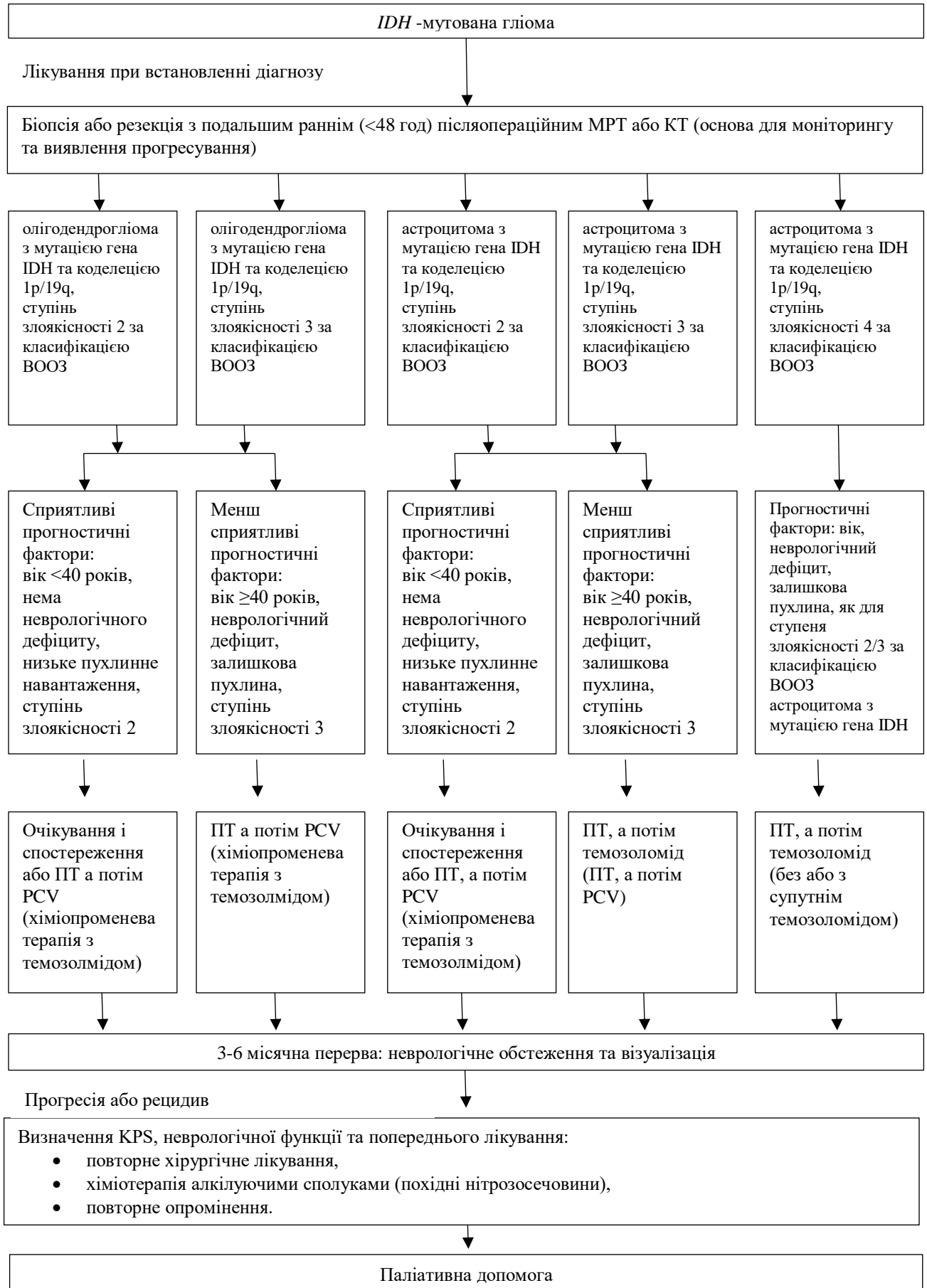
- Стандартом лікування хворих з астроцитомами з мутаціями гену *IDH* ступеню злякисності 3 за класифікацією WHO є резекція, якщо це можливо, або біопсія з наступним опроміненням залучених полів та підтримувальною хіміотерапією темозоломідом (CATNON)<sup>88</sup>. С: II; L: V.

- Хворі з олігодендрогліомами з мутаціями гену *IDH* та коделецією 1p/19q ступеню злякисності 2 за класифікацією WHO потребують променевої терапії з наступною поліхіміотерапією за схемою PCV. С: III; L: V.

- Хворі з олігодендрогліомами з мутаціями гену *IDH* та коделецією 1p/19q ступеню злякисності 3 за класифікацією WHO потребують променевої терапії з наступною поліхіміотерапією за схемою PCV. (EORTC 26951, RTOG 9402)<sup>79,80</sup>. С: II; L: V.

- Хіміотерапія темозоломідом є стандартом лікування при прогресуванні захворювання після хірургічного та променевого лікування для більшості хворих

з гліомами з мутаціями гену *IDH* ступеню злоякісності 2 або 3 за класифікацією ВООЗ. С: П; L: В.





## **Рисунок 2. Клінічні алгоритми при IDH -мутованих гліомах**

KPS – функціональний статус за шкалою Карновського; PCV – прокарбазин, ломустин і вінкрестин.

**Гліобластома з немутованим геном IDH (IDH-wild-type) ступеню злоякисності 4 за класифікацією WHO.** До цих пухлин належать такі гістологічні варіанти як гігантоклітинна гліобластома, гліосаркома та епітеліоїдна гліобластома. Пухлини, які раніше діагностували як гліобластоми з мутаціями гену IDH, зараз відносять до категорії астроцитом з мутаціями IDH ступеню злоякисності 4 за класифікацією WHO. Лікування хворих на ці пухлини проводять за схемами, які застосовуються до гліобластом з немутованим геном IDH або астроцитом з мутаціями гену IDH ступеню злоякисності 3 за класифікацією WHO (таблиця 2).

Хірургічне лікування гліобластоми повинно включати тотальну резекцію у всіх випадках, коли це можливо<sup>46</sup>. Невеликі клінічні дослідження у хворих з гліомою ступеню злоякисності 3 або 4 за класифікацією WHO старших за 65 років на момент діагнозу показали, що загальна виживаність в разі резекції вище, ніж в разі проведення біопсії<sup>92</sup>, однак, питання про те, наскільки ці дані відповідають реальній ситуації, є дискусійним через невелику вибірку та нерівномірний розподіл хворих за статусом за шкалою Карновського в різних групах, які порівнювались.

Впродовж десятиріч променева терапія (60 Гр фракції по 1,8-2 Гр) була стандартом лікування хворих на гліобластому, що дозволяло підвищувати загальну виживаність приблизно вдвічі<sup>50</sup>. Променева терапія (50 Гр фракції по 1,8 Гр) у хворих старших за 70 років з показником за шкалою Карновського вище 70 дозволяла значно поліпшити показник загальної виживаності в порівнянні з таким, коли застосовували найкращі варіанти симптоматичної терапії<sup>51</sup>. У хворих з несприятливими прогностичними факторами (вік, показники за шкалою Карновського) можна застосовувати гіпофракційну променевоу терапію (наприклад, 40 Гр, 15 фракцій)<sup>54</sup>. Подальше гіпофракціонування до 5 x 5 Гр нібито не погіршує загальну виживаність<sup>93</sup>, хоча при цьому виникають несприятливі нейрокогнитивні наслідки, однак в плані віддалених результатів хворі похилого віку можуть жити довше через покращення системного лікування. Режими зі скороченим загальним часом підведення тієї ж загальної дози (прискорений гіпофракціонований чи гіперфракціонований режим), а також брахітерапія, променева хірургія та стереотаксична променевоу терапія не мають переваг перед стандартною променевою терапією в плані впливу на показники загальної виживаності<sup>57</sup>. Сполучена променевоу терапія з хіміотерапією на базі

темозоломідом (75 мг/м<sup>2</sup> щодня впродовж курсу променевої терапії, включаючи вихідні дні) з додатковими курсами темозоломідом в якості підтримувальної терапії (150-200 мг/м<sup>2</sup>, 5 з 28 днів) є стандартом лікування хворих на вперше діагностовано гліобластому у віці до 70 років, із задовільним загальним станом здоров'я та із задовільним неврологічним статусом<sup>59</sup>. При доповненні темозоломідом гіпофракціонованої променевої терапії<sup>54</sup> покращуються показники загальної виживаності у хворих старших за 60 років<sup>94</sup>. Переваги терапії темозоломідом в основному виявляються у хворих з гліобластомою з метильованим промотором гена *MGMT*<sup>94,95</sup>. Результати ряду досліджень<sup>96-98</sup> призвели до того, що тестування статусу метилювання промотора гена *MGMT* було впроваджено в клінічну практику багатьох європейських країн для вирішення питання про лікування хворих похилого віку, яким комбінована терапія не могла бути показана. Якщо у таких хворих в пухлинах метилювання промотору гена *MGMT* не виявляють, слід застосовувати гіпофракційну променеву терапію, а в разі виявлення метилювання промотору гена *MGMT* можна застосовувати монотерапію темозоломідом (5 з 28 днів до прогресування хвороби або впродовж 12 місяців)<sup>97</sup>. До 2016 р. існував консенсус у відношенні того, що результати всіх клінічних досліджень у хворих на пухлини, в яких відсутнє метилювання промотору гена *MGMT*, свідчили, що вилучення темозоломідом<sup>99</sup> зі схеми лікування не позначається негативно на результатах. Це ставило під сумнів точку зору щодо застосування темозоломідом, незалежно від статусу метилювання промотору гена *MGMT*. Однак з'явилися нові дані про те, що доповнення променевої терапії темозоломідом у хворих похилого віку на гліобластому за відсутності метилювання промотору гена *MGMT* дає незначне збільшення показників загальної виживаності у порівнянні із результатами застосування самої лише променевої терапії у цих хворих<sup>94</sup>. Таке ж незначне збільшення показників загальної виживаності для хворих похилого віку з несприятливим результатом лікування було показано в дослідженні CheckMate 498<sup>100</sup>.

У відкритій стадії клінічного дослідження фази III, в якому аналізували результат лікування у разі, коли терапію хворих із вперше діагностованою гліобластомою темозоломідом доповнювали лікуванням в полі змінного струму низької інтенсивності, показано збільшення як загальної виживаності, так і виживаності без прогресування для хворих з пухлинами усіх досліджуваних підгруп<sup>101</sup>, хоча різниці в показниках якості життя відмічено не було<sup>102</sup>. Однак лишаються питання щодо дизайну дослідження без групи плацебо, інтерпретації

даних та впливу на показники якості життя в загальній популяції хворих<sup>103</sup>. Крім того, можливості застосування та співвідношення затрат та ефективності метода лікування в полі змінного струму низької інтенсивності в плані впровадження в стандартну практику лікування залишаються не до кінця з'ясованими та суперечливими<sup>104</sup>. Для хворих з великими та мультифокальними ураженнями в разі низьких показників за шкалою Карновського основна увага повинна бути приділена підтримувальній та паліативній терапії, особливо в разі відсутності згоди на подальше лікування після проведення біопсії<sup>74</sup>.

Підвищення дози темозоломіду у хворих з вперше діагностованими пухлинами, а також подовження такої хіміотерапії за межі шести циклів не призводить до збільшення ефективності лікування<sup>105,106</sup>. Однак комбінування темозоломіду з ломустином може збільшити загальну виживаність у хворих з гліобластомою з метильованим промотором гена *MGMT*<sup>107</sup>. Однак в дослідженні фази III, в якому когорта хворих була невеликою, сполучення темозоломіду з ломустином не виявило збільшення показника виживаності без прогресування, тому ломустин в такому сполученні в багатьох клініках, за винятком деяких німецьких клінік, не застосовується. В двох дослідженнях фази III доповнення хіміопроменевої терапії на базі темозоломіду бевацизумабом продемонструвало подовження виживаності без прогресування на 3-4 місяці, хоча загальна виживаність не змінилась<sup>108,109</sup>. Аналогічні результати були одержані в дослідженні фази II з невеликою когортою хворих похилого віку з гліобластомою з неметильований промотором гена *MGMT*<sup>110</sup>, однак клінічне значення виявленого збільшення виживаності без прогресування не зовсім ясно через сумніви щодо оцінювання прогресії методами нейровізуалізації. Крім того, дані дослідження RTOG 0825 викликають занепокоєння через зниження когнітивних функцій невдовзі після застосування бевацизумабу<sup>109</sup>. Бевацизумаб в багатьох країнах світу не був схвалений для лікування хворих із вперше діагностовано гліобластомою, хоча його застосування може бути корисним у хворих з великими пухлинами, які спричиняють виражену симптоматику в разі, якщо променеву терапію провести не можливо. Щодо імунотерапії, то у клінічних дослідженнях фази III не було одержано позитивних результатів в плані загальної виживаності при застосуванні вакцини, спрямованої проти EGFR, у хворих з EGFRvIII-позитивною гліобластомою<sup>111</sup>, а також при застосуванні ніволумабу як інгібітору імунних контрольних точок у хворих з гліобластомою з неметильований промотором гена *MGMT*<sup>100</sup>.

Стандарти лікування хворих з рецидивними гліобlastомами остаточно не визначені. При виборі лікування виходять зі схеми попередньої терапії із урахуванням віку, статусу за шкалою Карновського, статусу метилювання промотору гена *MGMT* та характеру прогресування захворювання (рисунок 3). Повторне хірургічне втручання є варіантом лікування приблизно для 20-30% хворих із симптомами, у яких рецидив діагностований не раніше, ніж через 6 місяців після першої операції. Повторна операція в разі, коли від першої операції пройшло менш ніж 6 місяців, збільшує ризик того, що втручання буде не виправданим через псевдопрогресію. Навряд чи таке повторне втручання буде мати позитивний ефект в разі, коли перша операція з наступною променевою терапією стримали ріст пухлини не більш, ніж на кілька місяців. Однак можливість повторного хірургічного втручання може бути розглянута при прогресуванні в ранні терміни в разі, якщо хворі не отримали адекватного первинного хірургічного лікування. Повторна операція може поліпшити показник виживаності після рецидивування у хворих, які є кандидатами на проведення тотальної резекції<sup>112</sup>.

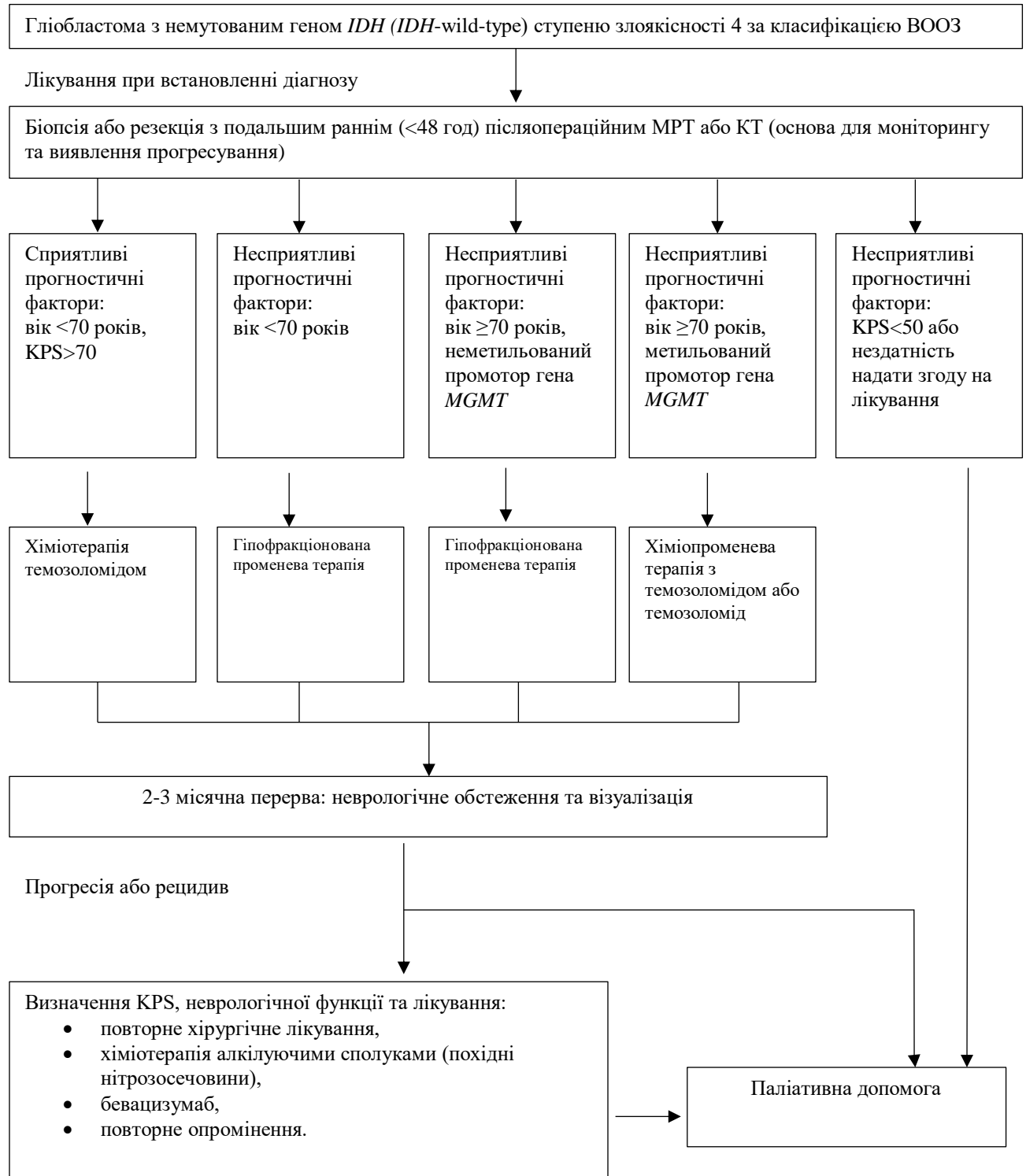
Ефективність повторної променевої терапії та значення ПЕТ з амінокислотами для окреслення цільового об'єму опромінення – це питання, які залишаються предметом дискусії. Фракціонування опромінення залежить від розмірів пухлини. Опромінення пухлин великого розміру потребує менших доз у кожній фракції. Аналізували застосування доз для звичайного фракціонування, а також фракціонування з більш високими дозами на одну фракцію (5-6 Гр) в стереотаксичній гіпофракціонованій променевій терапії при загальній дозі до 30-36 Гр, а також при застосуванні радіохірургії із разовою дозою 15-20 Гр. Всі ці варіанти виявили прийнятні профілі токсичності<sup>113</sup>. В одному клінічному дослідженні застосування бевацизумабу з променевою терапією покращувало показник виживаності без прогресування, але не показник загальної виживаності в порівнянні із застосуванням самого лише бевацизумабу<sup>114</sup>.

Варіантами системного лікування в разі прогресування захворювання є хіміотерапія на основі нітрозосечовини, повторний курс темозоломіду, застосування бевацизумабу або ж включення до клінічного дослідження. В клінічних дослідженнях жодного разу не було показано переваг ломустину (90-110 мг/м<sup>2</sup>) перед іншими агентами<sup>60</sup>, хоча в ряді випадків показана його активність в контрольних групах клінічних досліджень<sup>65,115</sup>. В дослідженні *AGILE*<sup>116</sup> шестимісячна виживаність без прогресування при застосуванні ломустину склала біля 20%<sup>60</sup>. Аналогічні результати були показані при

альтернативних схемах дозування темозоломіду, хоча його активність ймовірно обмежена випадками пухлин з метилюванням промотору гена *MGMT*<sup>117,118</sup>. За даними клінічних досліджень підвищення доз темозоломіду не має переваг в порівнянні зі стандартними його дозами у хворих з рецидивною гліобластомою після перерви у лікуванні темозоломідом.

Бевацизумаб не схвалений для застосування у хворих з рецидивною гліобластомою в країнах Євросоюзу, хоча в ряді країн його застосовують, виходячи з об'єктивної відповіді приблизно у 30% в двох неконтрольованих дослідженнях фази II<sup>66,67</sup>. Бевацизумаб не порівнювали з плацебо. Також не порівнювали ефект його сполучення з ломустинном в порівнянні із самим лише ломустинном в плані загальної виживаності<sup>65</sup>. На сьогодні не виявлено активного препарату, який у сполученні з бевацизумабом поліпшував би показники загальної виживаності. Головним показанням для застосування бевацизумаб у клінічній практиці є тимчасове полегшення симптомів та щадне застосування в комбінації зі стероїдами у хворих з пухлинами великого розміру.

В інших дослідженнях у пошуку потенційних препаратів для лікування хворих з рецидивною гліобластомою не було показано переваг ніволумабу перед бевацизумабом<sup>119</sup>. Не було також показано суттєвих переваг застосування змінних електричних полів низької інтенсивності<sup>120</sup>. Продемонстроване лише обмежене значення таргетної терапії для лікування хворих з рецидивною гліобластомою<sup>12</sup>. Близько 50% епітеліоїдних гліобластом, які залишаються дискусійними у плані визнання як окремої нозології через їхню схожість з анапластичною плеоморфною ксантроастроцитомою, містять мутації *BRAF*<sup>V600E</sup>. Для лікування хворих на такі пухлини можуть застосовуватись інгібітори *BRAF*, по меншій мірі в разі рецидиву<sup>121</sup>.



**Рисунок 3. Клінічний алгоритм при гліобlastомі з немутованим геном *IDH* (*IDH-wild-type*) ступеню злoякісності 4 за класифікацією ВООЗ**

## Рекомендації

- Стандарт лікування хворих з гліобластомою з немутованим геном *IDH* у віці не старше 70 років та з показником за шкалою Карновського вище 70 є резекція пухлини, наскільки це можливо, або біопсія з наступною променевою терапією залучених полів та супутня променева терапія з шістьма циклами підтримувальної терапії темозоломідом (EORTC 26981- NCIC CE.3)<sup>59</sup>. С: I; L: A.
- Темозоломід ймовірно виявляє активність лише в разі пухлин з метильованим промотором гена *MGMT*, в той час його активність в разі відсутності метилювання промотору гена *MGMT* гранична<sup>95</sup>. С: II; L: B.
- Хворі похилого віку, яких не вважають кандидатами для проведення хіміопроменевої терапії з темозоломідом мають отримувати або лише променеву терапію (15 x 2,66 Гр), або лише темозоломід (5 з 28 днів), виходячи зі статусу метилювання промотору гена *MGMT*<sup>96-98</sup>. С: II; L: B.
- В разі рецидивування пухлини стандарти лікування є менш визначеними. Слід розглянути можливість хірургічного втручання та променевої терапії. Варіантами терапії є хімотерапія на основі нітрозосечовини, повторний курс темозоломїду, застосування бевацизумабу. Вплив на показники загальної виживаності залишається не до кінця з'ясованим. За наявності, слід розглянути можливість рекрутування хворих до відповідних клінічних досліджень. С: II; L: B.

## Таблиця 2.

### Основні рекомендації щодо лікування дорослих хворих на дифузні гліоми

Тип пухлини <sup>a</sup>	Лікування при вперше виявленій пухлині <sup>b</sup>	Лікування при прогресії/рецидивуванні пухлини <sup>c</sup>	Коментарі
Астроцитома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 2, включно із гемістоцитарною астроцитомою, <i>IDH</i> - мутованою, WHO grade 2 (сІМРАСТ- NOW, раніше дифузна астроцитома, <i>IDH</i> - мутована, WHO grade 2)	Спостереження або променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр) з наступною РСВ (або хіміопроменева терапія з темозоломідом)	Темозоломід (або препарати нітрозосечовини)	RTOG 9802 (ref. <sup>75</sup> ) і екстраполяція до WHO grade 3 пухлини <sup>88</sup>

Дифузна астроцитома, <i>IDH</i> wild типу, WHO grade 2 <sup>a,e</sup>	Спостереження (?); променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр); променева терапія з наступною РСВ або темозоломід хіміопроменевою терапією (за <i>MGMT</i> статусом?)	Темозоломід; Препарати нітрозосечовини; Бевацизумаб <sup>f</sup>	Гетерогенна група пухлин, що очікує на подальшу субкласифікацію <sup>e</sup>
Дифузна астроцитома, NOS <sup>g</sup> , WHO grade 2	Див. астроцитома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 2	Див. астроцитома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 2	Екстраполяція, так як більшість таких пухлин мають мутацію <i>IDH</i>
Астроцитома, <i>IDH</i> -mutant, WHO grade 3 (сІМРАСТ- NOW, раніше анапластична астроцитома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 3)	Променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр) з наступною хіміотерапією з темозоломідом (або спостереження)	Препарати нітрозосечовини; Темозоломід повторно	<sup>88</sup>
Анапластична астроцитома, <i>IDH</i> wild тип, WHO grade 3	Променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр); темозоломід хіміопроменева терапія (за статусом метилювання промотору <i>MGMT</i> ?)	Темозоломід повторно; Препарати нітрозосечовини; Бевацизумаб <sup>f</sup>	Екстраполяція до <i>IDH</i> - wild тип гліобластоми <sup>32,59</sup>
Анапластична астроцитома, NOS, WHO grade 3	Див. астроцитома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 3	Препарати нітрозосечовини; Темозоломід повторно	Екстраполяція, так як більшість таких пухлин мають мутацію <i>IDH</i>
Олігодендрогліома, <i>IDH</i> - мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	Спостереження; променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр) з наступною РСВ	Темозоломід	Екстраполяція до WHO grade 3 пухлин <sup>79,80</sup> та RTOG 9802 (ref. <sup>75</sup> )



Олігодендрогліома, NOS, WHO grade 2	Див. олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	Див. олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	Екстраполяція, так як більшість таких пухлин мають мутацію <i>IDH</i>
Олігодендрогліома, <i>IDH</i> - мутована та 1p/19q- codeleted, WHO grade 3 (сІМРАСТ- NOW, раніше анапластична олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 3)	Променева терапія (СВД 54–60 Гр; РВД 1,8–2 Гр) з наступною РСV (або спостереження)	Темозоломід	<sup>79,80</sup>
Анапластична олігодендрогліома, NOS, WHO grade 3	Див. олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 3	Див. олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутована та 1p/19q-codeleted, WHO grade 3	Екстраполяція, так як більшість таких пухлин мають мутацію <i>IDH</i>
Олігоастроцитома, NOS, WHO grade 2	Спостереження; променева терапія (СВД 50–54 Гр, РВД 1,8–2,0 Гр) з наступною РСV	Темозоломід	Екстраполяція WHO grade 3 пухлин <sup>79,80</sup> Та RTOG 9802 (ref. <sup>75</sup> )
Анапластична олігоастроцитома, NOS, WHO grade 3	Променева терапія (СВД 54–60 Гр; РВД 1,8–2,0 Гр) з наступною РСV (або спостереження)	Темозоломід	<sup>79,80</sup>
Астроцитома, <i>IDH</i> - мутована, WHO grade 4 (сІМРАСТ- NOW, раніше гліобластома, <i>IDH</i> -мутована, WHO grade 4)	Темозоломід хіміопроменева терапія (СВД 54–60 Гр; РВД 1,8–2,0 Гр) (потенційно без конкомітантного темозоломід)у)	Препарати нітрососечовини; Темозоломід повторно; Бевацизумаб <sup>f</sup>	Екстраполяція <i>IDH</i> -мутована анапластична астроцитома <sup>88</sup> або гліобластома <sup>59</sup>
Гліобластома, <i>IDH</i> wild тип, WHO grade 4;	Темозоломід хіміопроменева	Препарати нітрососечовини; Темозоломід повторно;	<sup>59,94,96–98</sup>

<p>Гігантклітинна гліобластома; Гліосаркома; Епітеліюдна гліобластома</p>	<p>терапія (СВД 54–60 Гр; РВД 1,8–2,0 Гр); для хворих &gt; 65–70 років та пухлиною з неметильованим промотором <i>MGMT</i> променева терапія (СВД 40 Гр; РВД 2.67 Гр); для хворих &gt;65–70 років та пухлиною з метильованим промотором <i>MGMT</i> темозоломід хіміопроменева терапія або темозоломід<sup>h</sup></p>	<p>Бевацизумаб<sup>f</sup> Променева терапія (для хворих, яких раніше не опромінювали).</p>	
<p>Гліобластома, NOS, WHO grade 4</p>	<p>Темозоломід хіміопроменева терапія (СВД 54–60 Гр; РВД 1,8–2,0 Гр); для хворих &gt; 65–70 років та пухлиною з неметильованим промотором <i>MGMT</i> променева терапія (СВД 40 Гр; РВД 2.67 Гр); для хворих &gt;65–70 років та пухлиною з метильованим промотором <i>MGMT</i> темозоломід хіміопроменева терапія або темозоломід</p>	<p>Препарати нітрозосечовини; Темозоломід повторно; Бевацизумаб<sup>f</sup> Променева терапія (для хворих, яких раніше не опромінювали).</p>	<p>59</p>

Відповідно до класифікації ВООЗ 2016 р. <sup>1</sup> та оновленням cIMPACT- NOW 3, 5 та 6 (посилання <sup>2-4</sup>). NOS, не вказано інше; PCV, прокарбазин, ломустин та вінкрістин.

a - Попередні категорії пухлин та NOS виділені курсивом. b - Максимально безпечна резекція рекомендується, коли це можливо, усім хворим з вперше діагностованими гліомами. c - Повторну операцію завжди слід розглядати, але клінічна користь повинна бути обмежена хворими, у яких може бути досягнуто максимальний об'єм резекції. Покази до повторного опромінення залишаються дискусійними. d - Повторна хіміотерапія

темозоломідом та нітрозосечовиною пов'язана із обмеженою ефективністю в пухлинах без метиловання промотора гена *MGMT*. e - Дифузні астроцити *IDH-wild* типу представляють собою гетерогенну групу пухлин, які повинні бути оцінені додатково за молекулярними ознаками, для поділу на злоякісні пухлини з молекулярними ознаками гліобластоми *IDH-wild* типу від індолетних пухлин (наприклад, відповідних дифузним гліомам педіатричного типу). f - Залежить від місцевої доступності. g - Рекомендації щодо лікування категорій NOS включені, проте доказовість низька. Слід відмітити, що у більшість визначаючих клінічні підходи досліджень, які містяться в даному документі, були включені хворі до перегляду класифікації ВООЗ 2016 року. h - Доцільність застосування змінних електричних полів низької інтенсивності залишається суперечливим, не дивлячись на дослідження фази III з позитивними результатами<sup>101</sup>; така терапія не є широкодоступною в Європі.

**Дифузна серединна гліома з мутацією H3 K27M, ступінь злоякісності 4 за класифікацією ВООЗ.** До цієї групи належить більшість дифузних гліом стовбура головного мозку, таламусу та спинного мозку у дітей та дорослих. Хірургічне лікування обмежене. Ефективність методів лікування окрім променевої терапії не з'ясована, оскільки ці пухлини досить рідкісні і їхня терапія в спеціальних клінічних дослідженнях не вивчалась. В клітинах цих пухлин промотор гена *MGMT* зазвичай неметильований. Прогноз несприятливий.

**Дифузна півкульова гліома з мутацією H3.3 G34, ступінь злоякісності 4 за класифікацією ВООЗ.** Виникає переважно у підлітків та дорослих молодого віку. Промотор гена *MGMT* частіше метильований<sup>122</sup>. Раніше ці пухлини класифікували як гліобластоми з немутованим геном *IDH*. Прийнятним підходом до лікування хворих на ці пухлини є хіміопроменева терапія.

**Методи лікування, які не рекомендуються.** Стероїди не слід застосовувати в разі набряків, що не супроводжуються симптомами або за яких симптоми є мінімальними. Дозу стероїдів слід знижувати, як тільки це видасться можливим, зважаючи на несприятливий профіль при тривалому застосуванні цих препаратів. Застосування стероїдів розглядається як негативний прогностичний фактор в плані загальної виживаності хворих на гліобластому, оскільки може негативно впливати на ефективність променевої терапії, хіміотерапії та імунотерапії<sup>123</sup>.

Ми не рекомендуємо застосовувати будь-яке лікування, якщо при його застосуванні попередньо вже мала місце прогресія пухлини, включаючи бевацизумаб та поля змінного струму низької інтенсивності. Ряд препаратів, які застосовуються для лікування хворих на інші пухлини, включаючи іринотекан та сполуки платини, не виявляють активності в разі гліом і тому не повинні застосовуватись для лікування цього захворювання.

Нові концепції лікування дифузних гліом виникають та зникають, так і не будучи випробуваними в контрольованих клінічних дослідженнях. Їхнє застосування поза клінічними дослідженнями не рекомендовано. Прикладами можуть бути CUSP9, канабіноїди, метадон, сульфасалазин, вальпроат.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови в Україні не існує досвіду рутинного використання терапії полями змінного струму низької інтенсивності у хворих на гліобластому. До тепер не існує одностайної думки фахівців щодо ефективності та доцільності залучення такої терапевтичної модальності в комплексне лікування хворих на гліобластому. Враховуючи обмеженість клінічних даних та високу вартість такої технології, опціональним є більш ґрунтовне вивчення питання в мультицентрових рандомізованих клінічних випробуваннях.

У разі наявності мутації  $BRAF^{V600E}$  у хворих на гліобластому (що складає близько 50% епітеліоїдних гліобластом) застосування таргетної терапії  $BRAF$ -та  $MEK$ -інгібіторами розглядається як перспективний підхід, проте сьогодні не має статистично значущих даних щодо ефективності такої терапії в нейроонкології. Необхідно проводити тестування хворих на  $BRAF$ -мутацію при зазначеному субтипі гліобластоми.

Застосування антиангіогенного препарату бевацизумаб є обов'язковим критерієм якості надання медичної допомоги нейроонкологічним хворим, оскільки з поглибленням розуміння особливостей біологічної поведінки гліобластоми зростає також і переконання в доцільності комплексного лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку, з одночасним блокуванням різних сигнальних шляхів – зокрема, й тих, що впливають на ангіогенез пухлини. Результати чисельних клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект антиангіогенної терапії щодо подовження виживаності без ознак прогресування у хворих на злоякісні гліоми та певних паліативних ефектів, зокрема, неврологічного покращення, попри те, що в загальній популяції хворих не виявлено помітного впливу на показник загальної виживаності. Застосування антиангіогенної терапії бевацизумабом може мати перспективи для нейроонкологічних хворих, оскільки цей препарат має позитивний ефект щодо наслідків променевої терапії, зокрема, променевого набряку, променевого некрозу. Антиангіогенна терапія може бути пов'язана із скороченням періоду стаціонарного лікування, амбулаторного медичного супроводу та більш швидким відновленням працездатності нейроонкологічних хворих

Власний досвід антиангіогенної терапії у хворих на гліобластому:

Главацький, О. Я., Земскова, О. В., Хмельницький, Г. В., Кардаш, К. А., Шуба, І. М., Лило, В. В., Чувашова, О. Ю., Грязов, А. Б., Стулей, В. А., & Козаренко, Т. М. (2021). Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні

рецидивних гліобластом. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(1), 34–43. <https://doi.org/10.25305/unj.223479>.

Одним з найбільш перспективних методів терапії в онкології, спрямованих на корекцію специфічної імунної відповіді на пухлину, є імунотерапія дендритними клітинами у складі протипухлинних вакцин. Застосування таких біотехнологій в комплексному ад'ювантному лікуванні хворих на гліобластому відноситься до бажаних критеріїв якості надання медичної допомоги нейроонкологічним хворим. Опціональним є проведення багатоцентрових рандомізованих клінічних випробовувань щодо вивчення ефективності імунотерапії у нейроонкологічних хворих.

Власний досвід імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому:

О. В. Скачкова, О. І. Горбач, Н. М. Храновська, О. Я. Главацький, Г. В. Хмельницький, І. М. Шуба, М. М. Шевельов, О. В. Земскова Імуномоніторинг дендритно-клітинної протипухлинної вакцини у хворих на гліобластому. *Світ Медицини та Біології*, 2021, №3(77), С.152-157 DOI: [10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-152-157)

Храновська Н.М., Скачкова О.В., Горбач О.І., Жукова В.М., Главацький О.Я., Земскова О.В., Хмельницький Г.В., Шуба І.М. Перший досвід використання імунотерапії на основі дендритних клітин в комплексному лікуванні хворих на гліобластому в Україні. *Клінічна онкологія*. 2019. Т9, № 2(34). С. 80–85. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22510)

Репозиціонування препаратів є одним з альтернативних підходів для лікування онкологічних захворювань, який наразі досліджується. Ця стратегія, що ґрунтується на застосуванні неонкологічних лікарських засобів (таких як CUSP9, канабіноїди, метадон, сульфасалазин, вальпроат) для лікування онкологічних хворих, викликає дискусії щодо її доцільності та ефективності.

### **Висновки**

Перегляд класифікації ВООЗ пухлин центральної нервової системи призвів до значних змін у рутинній діагностиці та лікуванні хворих на гліоми. Діагностика та розробка планів лікування повинні базуватись на мультидисциплінарному підході. Слід визначатись, чи буде проводитись лікування у спеціалізованому центрі, чи воно можливо амбулаторно. Слід також враховувати необхідність проведення нейрореабілітаційних заходів. Для багатьох заново окреслених нозологій у новій редакції класифікації ВООЗ поки що немає даних щодо специфічного лікування. Екстраполювання даних

клінічних досліджень слід проводити з обережністю. Добре сплановані клінічні дослідження з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлин важливі для підтвердження деяких із зазначених рекомендацій.

## Літературні джерела

1. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D. & Cavenee, W. K. (eds) World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System (International Agency for Research on Cancer, 2016)
2. Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for ‘Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV’ *Acta Neuropathol.* 2018;136:805–810. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139:603–608. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Louis DN, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30:844–856. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Weller M, et al. European association for neuro-oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18:e315–e329. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Brainin M, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.* 2004;11:577–581. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-Oncology.* 2019;21(Suppl. 5):v1–v100. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Rice T, et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review. *Neurooncol. Pract.* 2016;3:10–16. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Posti JP, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol. Scand.* 2015;131:88–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rasmussen BK, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the danish neuro-oncology registry. *J. Neurooncol.* 2017;135:571–579. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Peeters MCM, et al. Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients’ view. *J. Neurooncol.* 2020;146:293–301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Pace, A. et al. Determining medical decision-making capacity in brain tumor patients: why and how? *Neurooncol. Pract.* 10.1093/nop/npaa040 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
13. Nayak L, et al. The neurologic assessment in neuro-oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology.* 2017;19:625–635. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. van den Bent MJ, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1170–1179. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–198. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Nasreddine ZS, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53:695–699. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14:307–320. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Albert NL, et al. Response assessment in neuro-oncology working group and european association for neuro-oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016;18:1199–1208. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Le Rhun E, Seoane J, Salzet M, Soffietti R, Weller M. Liquid biopsies for diagnosing and monitoring primary tumors of the central nervous system. *Cancer Lett*. 2020;480:24–28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Roth, P. et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumors: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 10.1093/annonc/mdx221 (2020). [[PubMed](#)]
21. Williams M, Treasure P, Greenberg D, Brodbelt A, Collins P. Surgeon volume and 30 day mortality for brain tumours in England. *Br. J. Cancer*. 2016;115:1379–1382. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Eigenbrod S, et al. Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. *Acta Neurochir*. 2014;156:1427–1440. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Hamisch CA, et al. Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield. *Acta Neurochir*. 2019;161:2065–2071. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Grasbon-Frodl EM, et al. Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int. J. Cancer*. 2007;121:2458–2464. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Millesi M, et al. Is intraoperative pathology needed if 5-aminolevulinic-acid-induced tissue fluorescence is found in stereotactic brain tumor biopsy? *Neurosurgery*. 2020;86:366–373. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Shirahata M, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol*. 2018;136:153–166. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Banan R, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. *Acta Neuropathol*. 2020;140:569–581. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Reinhardt A, et al. Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. *Acta Neuropathol. Commun*. 2019;7:163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Appay R, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21:1519–1528. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Tesileanu CMS, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncology*. 2020;22:515–523. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Reuss DE, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol*. 2015;130:407–417. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Wick W, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology*. 2013;81:1515–1522. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Bady P, Delorenzi M, Hegi ME. Sensitivity analysis of the MGMT-STP27 model and impact of genetic and epigenetic context to predict the MGMT methylation status in gliomas and other tumors. *J. Mol. Diagn*. 2016;18:350–361. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Preusser M, et al. Anti-O6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) immunohistochemistry in glioblastoma multiforme: observer variability and lack of association with patient survival impede its use as clinical biomarker. *Brain Pathol*. 2008;18:520–532. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



35. Sahm F, et al. Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. *Acta Neuropathol.* 2016;131:903–910. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Zacher A, et al. Molecular diagnostics of gliomas using next generation sequencing of a glioma-tailored gene panel. *Brain Pathol.* 2017;27:146–159. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Capper D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555:469–474. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Ferguson SD, et al. Targetable gene fusions associate with the IDH wild-type astrocytic lineage in adult gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2018;77:437–442. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Stichel D, et al. Routine RNA sequencing of formalin-fixed paraffin-embedded specimens in neuropathology diagnostics identifies diagnostically and therapeutically relevant gene fusions. *Acta Neuropathol.* 2019;138:827–835. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Stummer W, 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. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2559–2565. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Brennum J, Maier CM, Almdal K, Engelmann CM, Gjerris M. Primo non nocere or maximum survival in grade 2 gliomas? A medical ethical question. *Acta Neurochir.* 2015;157:155–164. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O. The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. *World Neurosurg.* 2011;76:572–579. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Bette S, et al. Patterns and time dependence of unspecific enhancement in postoperative magnetic resonance imaging after glioblastoma resection. *World Neurosurg.* 2016;90:440–447. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Grabowski MM, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J. Neurosurg.* 2014;121:1115–1123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Molinaro, A. M. et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol.* 10.1001/jamaoncol.2019.6143 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
47. Wijnenga MMJ, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro-Oncology.* 2018;20:103–112. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Press RH, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification. *Cancer.* 2020;126:3255–3264. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Beiko J, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncology.* 2014;16:81–91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Walker MD, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J. Neurosurg.* 1978;49:333–343. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Keime-Guibert F, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1527–1535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Breen WG, et al. Final report from Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): a phase III randomized clinical trial of high-dose versus low-dose radiation for adult low-grade glioma. *Neuro-Oncology.* 2020;22:830–837. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Khan L, et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;5:CD011475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Roa W, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:1583–1588. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Niyazi M, et al. ESTRO-ACROP guideline ‘target delineation of glioblastomas’ *Radiother. Oncol.* 2016;118:35–42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Harrabi SB, et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther. Onkol.* 2016;192:759–769. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Malouff TD, Peterson JL, Mahajan A, Trifiletti DM. Carbon ion radiotherapy in the treatment of gliomas: a review. *J. Neurooncol.* 2019;145:191–199. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Nachbichler SB, Kreth F-W. Brachytherapy of intracranial gliomas. *Prog. Neurol. Surg.* 2018;31:72–86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:987–996. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat. Rev.* 2020;87:102029. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Brem H, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet.* 1995;345:1008–1012. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Westphal M, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology.* 2003;5:79–88. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Wen, P. Y. et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*10.1093/neuonc/noaa106 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
64. Touat M, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature.* 2020;580:517–523. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Wick W, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1954–1963. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Friedman HS, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4733–4740. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. 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;27:740–745. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Wen PY, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:1963–1972. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. van den Bent MJ, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12:583–593. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Radbruch A, et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro-Oncology.* 2015;17:151–159. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Ellingson BM, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncology.* 2015;17:1188–1198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Gui C, Lau JC, Kosteniuk SE, Lee DH, Megyesi JF. Radiology reporting of low-grade glioma growth underestimates tumor expansion. *Acta Neurochir.* 2019;161:569–576. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Zikou A, et al. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2018;2018:6828396. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Pace A, et al. European association for neuro-oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol*. 2017;18:e330–e340. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Buckner JC, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:1344–1355. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Wahl M, et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro-Oncology*. 2017;19:242–251. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Rudà R, et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. *J. Neurooncol*. 2019;145:115–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. 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;27:5874–5880. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Cairncross G, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:337–343. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. 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;31:344–350. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Habets EJJ, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J. Neurooncol*. 2014;116:161–168. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Wick W, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-Oncology*. 2016;18:1529–1537. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887146> (2020).
84. Jakola AS, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann. Oncol*. 2017;28:1942–1948. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. van den Bent MJ, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:985–990. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Baumert BG, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1521–1532. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Bell EH, et al. Comprehensive genomic analysis in NRG oncology/RTOG 9802: A phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma. *J. Clin. Oncol*. 2020;38:3407–3417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. van den Bent, M. J. 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* 10.1016/S0140-6736(17)31442-3 (2017). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
89. van den Bent M, et al. ACTR-11. Second interim and 1st molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Neuro-Oncology*. 2019;21:vi14–vi14. [[Google Scholar](#)]

90. Yung WK, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:2762–2771. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Brada M, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4601–4608. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir.* 2003;145:5–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Roa W, et al. International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:4145–4150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Perry JR, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1027–1037. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Hegi ME, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:997–1003. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. 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;13:707–715. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Wick A, et al. Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter-methylated malignant astrocytoma. *Neuro-Oncology*. 2020 doi: 10.1093/neuonc/noaa033. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Malmström 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;13:916–926. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Weller M. Where does O6 -methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation assessment place temozolomide in the future standards of care for glioblastoma? *Cancer*. 2018;124:1316–1318. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617589> (2020).
101. Stupp R, 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;318:2306–2316. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Taphoorn MJB, et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:495–504. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Wick W. TTFIELDS: where does all the skepticism come from? *Neuro-Oncology*. 2016;18:303–305. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Bernard-Arnoux F, et al. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016;18:1129–1136. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Gilbert MR, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:4085–4091. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Balana, C. et al. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond six cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro-Oncology* 10.1093/neuonc/noaa107 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
107. Herrlinger U, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:678–688. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

108. Chinot OL, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:709–722. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Gilbert MR, Sulman EP, Mehta MP. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2048–2049. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Wirsching H-G, et al. Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: the randomized, open-label, phase II ARTE trial. *Ann. Oncol.* 2018;29:1423–1430. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Weller M, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1373–1385. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Suchorska B, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncology.* 2016;18:549–556. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Ryu S, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 2014;118:489–499. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Tsien C, et al. ACTR-32. NRG ONCOLOGY RTOG 1205: randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and re-irradiation vs. bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology.* 2019;21:vi20–vi20. [[Google Scholar](#)]
115. Batchelor TT, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:2817–2823. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Becker Buxton, M. et al. GBM AGILE: A global, phase II/III adaptive platform trial to evaluate multiple regimens in newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS2579 (2020).
117. Perry JR, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:2051–2057. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Weller M, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clin. Cancer Res.* 2015;21:2057–2064. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Reardon, D. A. et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 10.1001/jamaoncol.2020.1024 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
120. Stupp R, et al. NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:2192–2202. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Kaley T, et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: results from the VE-BASKET study. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:3477–3484. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Sturm D, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22:425–437. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Pitter KL, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain.* 2016;139:1458–1471. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Hovey EJ, et al. Continuing or ceasing bevacizumab beyond progression in recurrent glioblastoma: an exploratory randomized phase II trial. *Neurooncol Pract.* 2017;4:171–181. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03763422> (2020).