

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

24.1 Chirurgická léčba

Základním léčebným přístupem u většiny mozkových nádorů je neurochirurgický zákrok. Cílem je provést maximální bezpečnou resekci bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku a získání nádorové tkáně pro histologické a molekulárně genetické vyšetření. Rozsah resekce je považován za významný prognostický faktor, který ovlivňuje celkové přežití. Inoperabilní mozkový nádor je nutno alespoň histologicky verifikovat, minimálně stereotaktickou biopsií. K dosažení co největší radikality výkonu může být využito intraoperačních zobrazovacích metod jako UZ, intraoperační MR, operace po aplikaci kyseliny 5-aminolevulinové (5-ALA), nebo jejich kombinace. Pokud chirurgický výkon nemá kurativní potenciál a musí následovat brzká pooperační léčba (např. u gliomů), nemělo by při snaze o maximální resekci dojít k významnému poškození neurologických funkcí. Pooperační stav může zásadně ovlivnit další léčebné možnosti, a tím i celkový osud pacienta. K minimalizaci rizika neurologického deficitu po operaci slouží předoperační plánování (funkční MR a traktografie), intraoperační zobrazení tumoru a intraoperační elektrofyziologické mapování eloquentních oblastí. Pokud je nutno při operaci monitorovat řeč, tak se výkon provádí v bdělém stavu (tzv. awake kraniotomie).

Role neurochirurga je důležitá také při řešení recidiv primárních mozkových nádorů. Indikace reoperace je vždy posuzována individuálně z pohledu možného benefitu a rizika, ideálně cestou multidisciplinárních komisí.

Následující část bude věnována především gliomům, nejčastějším primárním nádorům CNS v dospělém věku.

24.2 Low-grade gliomy (oligodendrogliom G2, astrocytom G2, gliomy pediatrického typu G1)

24.2.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné kromě radikality výkonu zhodnocení dalších rizikových faktorů (astrocytom, věk > 40 let, KPS < 70 %, nádor > 6 cm, přechod přes střední čáru a neurologický deficit před operací). Přítomnost 3 a více faktorů řadí pacienta do skupiny vysokého rizika (high-risk). K posouzení prognózy pacienta nám mohou pomoci i molekulární markery, viz dále.

U pacientů po makroskopicky totální resekci tumoru, případně mladých (< 40 let) s drobným asymptomatickým pooperačním reziduem a pacientů s WHO G1 difúzním gliomem pediatrického typu (polymorfní low-grade neuroepiteliální tumor mladých, angiocentrický gliom, difúzní astrocytom, MYB-, MYBL-alterovaný a difúzní low-grade gliom s alterací MAPK kaskády) lze doporučit pouze sledování (watch and wait strategie).

U rizikových dospělých pacientů, méně vhodných pro sledování (po neradikální resekci a/nebo věk > 40 let), je na základě výsledků studie 3. fáze RTOG 9802 doporučena pooperační radioterapie s následnou chemoterapií (6x PCV). Pokud není možno nebo není vhodné podat režim PCV (vysoké riziko toxicity, nedostupnost cytostatik), lze jako alternativu použít temozolomid. U high-risk low-grade oligodendrogliomů je zatím obecně akceptován režim s konkomitantní chemoradioterapií a adjuvantní chemoterapií s temozolomidem dle Stuppa, i když klinická studie srovnávající Stuppův režim s radioterapií a následným podáním 6 cyklů PCV ještě běží (studie CODEL). Kontroverzní může být načasování léčby. U high-risk pacientů nevhodných nebo odmítajících chemoterapii volíme jen radioterapii. Samotná chemoterapie (temozolomid) je možnou variantou pro situace, kdy radioterapie není vhodná (např. objemný nádor, odmítnutí pacientem). Její výsledky jsou ale z pohledu dlouhodobé kontroly onemocnění pravděpodobně horší než u radioterapie.

Se zavedením nové verze WHO klasifikace z roku 2021 dochází k významným změnám. Na základě průkazu molekulárních biomarkerů se přesouvají některé sporné jednotky morfologicky vyhlížejících adultních low-grade gliomů mezi high-grade gliomy a měly by takto být léčeny. Výsledky molekulárně-genetické analýzy jsou tak nadřazeny nad morfologickým obrazem.

- Pokud je u adultních IDH mutovaných astrocytomů (s absencí nekrotických a mikrovaskulárních proliferátů) prokázána homozygotní delece CDKN2A/B, pak se jedná o high-grade gliom. Přítomnost homozygotní delece CDKN2A/B je molekulární marker pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný.
- Pokud není u adultního astrocytárního gliomu prokázána mutace genu IDH (imunohistochemicky a genovým sekvenováním) a je přítomen další molekulární marker jako mutace genu TERT, amplifikace genu EGFR a/nebo kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu, pak se jedná o glioblastom.

Pooperační možnosti léčby low-grade gliomů (LGG)

- sledování (low-risk skupina) (2A)*,
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6× PCV) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A) u high-risk oligodendrogliomů (studie CODEL)
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (12× temozolomid) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

**Sledování jen u pacienta po sub/totální resekci, < 40 let, neurologicky stabilního nebo asymptomatického a u pacientů s WHO G1 difúzním gliomem pediatrického typu. Difúzní gliomy pediatrického typu jsou všechny IDH-wildtype a dělí se na low-grade a high-grade gliomy. Low-grade difúzní gliomy pediatrického typu mají lepší prognózu než IDH-mutované gliomy adultní.*

Režimy pro adjuvantní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin),
- temozolomid v monoterapii.

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

24.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

Režimy pro paliativní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin), nebo nitrosourea v monoterapii,
- temozolomid v monoterapii,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

24.3 High-grade gliomy (oligodendrogliom G3, astrocytom G3 a G4, glioblastom)

24.3.1 Adjuvantní léčba

24.3.1.1 Oligodendrogliom G3 (IDH mutace a kodelece 1p/19q)

- radioterapie + (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A),
- radioterapie (KI < 60 %) (2A).

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů. Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Zda je lepší konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem vs. radioterapie následovaná režimem PCV řeší studie CODEL. Režim s adjuvantním temozolomidem (s/bez konkomitantního podání s radioterapií) je dnes akceptovanou variantou pro pacienty nevhodné pro režim PCV nebo při jeho nedostupnosti. Samotná radioterapie je vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI < 60 %).

24.3.1.2 Astrocytom G3 a G4 (IDH mutace a non-kodelece 1p/19q)

- radioterapie + adjuvantní temozolomid (12x) (1)*,
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A)**,
- radioterapie (KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie temozolomid při metylaci MGMT (KI < 60 %) (2B).

**Dle dosavadních výsledků studie 3. fáze CATNON bylo potvrzeno prodloužení celkového přežití v rameni s adjuvantní chemoterapií (12 cyklů TMZ) po provedené radioterapii. Pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie byl prokázán jen u IDH mutovaných*

anaplastických astrocytomů G3. Vliv konkomitantní chemoterapie s temozolomidem v průběhu radioterapie na celkové přežití zatím nebyl potvrzen, čeká se na analýzu po delším follow-up.

***Indikaci Stuppova režimu zvážit u astrocytomu G4 (dříve označovaný jako sekundární glioblastom).*

24.3.1.3 Glioblastom (IDH nemutovaný)

- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) + TTF* (1),
- hypofrakcionovaná radioterapie s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem u pacientů > 65 let (Perryho režim) (1), indikace při předpokladu obtížného zvládnání dlouhého šestitýdenního Stuppova režimu
- hypofrakcionovaná radioterapie (preference u pacientů > 70 let bez průkazu metylace MGMT nebo u pacientů s KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie s temozolomidem při metylaci MGMT (možnost u pacientů > 70 let) nebo pacientů s KI < 60 %) (2A).

**Léčbu s TTF (Tumor Treating Fields - systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem, kteří jsou po provedené konkomitantní chemoradioterapii bez známek progresu nebo recidivy nádoru. Léčba s TTF probíhá do progresu onemocnění. O úhradě léčby s TTF ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2023 rozhodnuto.*

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

24.3.1.4 High-grade gliomy pediatrického typu (Difúzní středočarový gliom, H3 K27M-alterovaný, Difúzní hemisférický gliom, H3 G34-mutovaný, Difúzní high-grade gliom pediatrického typu, H3-wildtype, IDH-wildtype, Hemisférický gliom infantilního typu)

Léčebný postup u výše uvedených jednotek odpovídá léčbě glioblastomu. Vždy je vhodná konzultace s dětskými onkology.

24.3.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Individuálně po resekci recidivy glioblastomu, v závislosti na předchozím ozaření, opětovně zvážit pooperační konkomitantní chemoradioterapii následovanou samotnou chemoterapií (3).

24.3.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preference režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

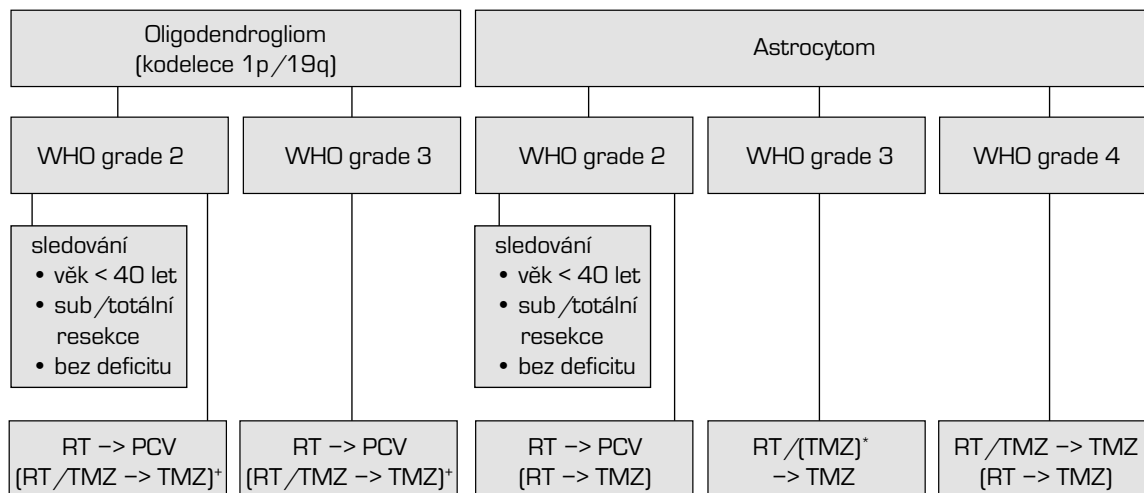
24.3.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:
- temozolomid v monoterapii,
- PCV,
- lomustin (CCNU) v monoterapii,
- režim PEI (pro 3. a další linii),
- režim EP (pro 3. a další linii),
- fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

** Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem. Standardem by dnes mělo být vyšetřování molekulárních markerů - kódelece 1p/19q, mutace IDH, mutace ATRX, metylace promotoru genu pro MGMT, nově též homozygotní delece CDKN2A/B, která je molekulárním markerem pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný a pojí se tedy s horší prognózou. U středočarových WHO G4 gliomů vyšetřovat mutaci H3-K27M. U intrakraniálního supratentoriálního ependymomu (G2/3) vyšetřovat RELA fúzní gen (prognostický faktor). Mutaci genu BRAF V600 vyšetřovat u pilocytického astrocytomu, pleomorfního xantoastrocytomu, gangliogliomu (prediktivní marker pro léčbu BRAF a MEK inhibitory). Individuálně zvažovat vyšetření NTRK fúze (prediktivní marker pro NTRK inhibitory).*

Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku dle molekulárních markerů (upraveno dle EANO guidelines 2021 a WHO klasifikace 2021)

IDH mutovaný gliom



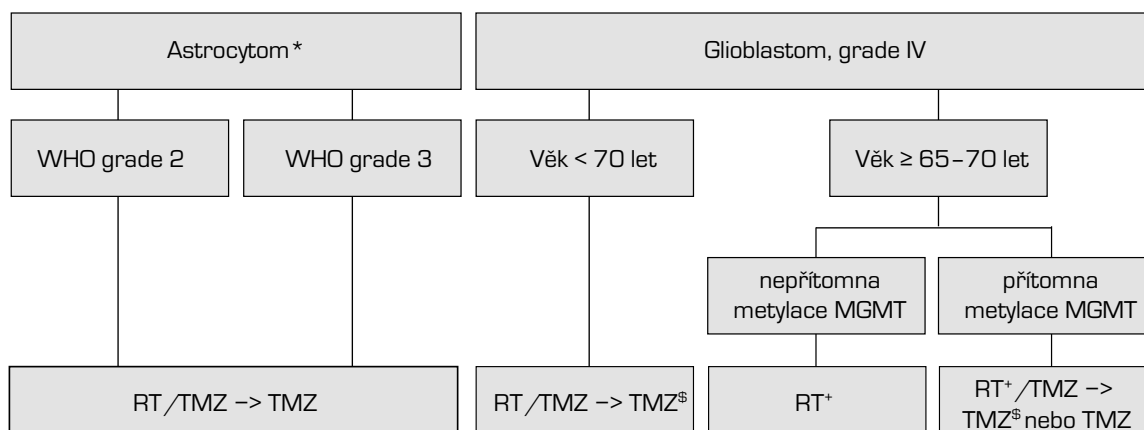
* benefit konkomitantního temozolomidu zatím nebyl prokázán, čeká se na finální analýzu studie CATNON a delší follow-up, standardně dnes konkomitantní TMZ nepodávat

+ efektivitu RT s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem zkoumá studie CODEL, režim možno zvážit při nedostupnosti či nepřijatelné toxicitě režimu PCV

Léčba při progresi nebo rekurenci – dle KPS, neurologického deficitu, předchozí léčby, charakteru a velikosti recidivy

Reoperace, reiradiace, paliativní chemoterapie s alkylačními cytostatiky, experimentální léčba v rámci klinické studie

IDH nemutovaný gliom



* astrocytom grade II a III je dle nové WHO klasifikace 2021 při molekulárních znacích: IDH-wt, TERT mutace, EGFR amplifikace, kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu považován za glioblastom - zvážit Stuppův režim.

⁺ zvážit hypofrakcionační RT režim

[§] TTF (Tumor Treating Fields – systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem bez progresu po provedené konkomitantní chemoradioterapii

Léčba při progresi nebo rekurenci – dle KPS, neurologického deficitu, předchozí léčby, charakteru a velikosti recidivy

Reoperace, reiradiace, paliativní chemoterapie s alkylačními cytostatiky, experimentální léčba v rámci klinické studie

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů(EORTC 26951), à 8 týdnů (RTOG 9802) 6 cyklů po radioterapii
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastom) – Stuppův režim				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, 6 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	
Temozolomid s konkomitantní hypofrakcionovanou RT a následnou aplikací temozolomidu – Perryho režim (glioblastom, pacienti > 65let)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, max. 12 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	
Temozolomid (po samostatné RT a/nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
Temozolomid (EORTC 22033, low-grade gliomy)				
temozolomid	75	p.o.	1.–21.	à 4 týdny, max. 12 cyklů

Paliativní chemoterapeutické režimy PCV

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
EP				
karboplatina	400	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i.v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	

24.4 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na bázi derivátů nitrosourey, temozolomidu, platiny a etoposidu u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

24.5 PNET tumory (meduloblastomy)

U skupiny s **běžným rizikem rekurence** (reziduální nádor <1,5 cm², bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy (standardní nebo volitelně i redukováná dávka) nebo konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

U skupiny s **vysokým rizikem rekurence** (neresekeabilní nebo reziduální nádor >1,5 cm² nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET nebo při nalezení mutace TP53) je indikována pooperační konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy (standardní dávka ozáření) s následnou chemoterapií.

V případě recidivy zvážovat resekční výkon s následnou radioterapií a/nebo chemoterapií nebo high-dose chemoterapií s autologní transplantací PBSC.

Vzhledem k dětskému typu primárního nádoru mozku je vždy vhodná konzultace s dětskými onkology.

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15. 22., 29., 36.	konkomitantně s radioterapií
pauza 6 týdnů, následně				
cisplatina	75	i.v.	2.	à 6 týdnů max 8 cyklů
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	2., 8., 15.	
DEC režim				
cisplatina	25	i.v.	1.–4.	cyklus à 4 týdny max. 8 cyklů
etoposid	40	i.v.	1.–4.	
± cyklofosamid	1000	i.v.	4.	

*U dospělých pacientů možno ozařovat bez vinkristinu (horší tolerance ve srovnání s dětskými pacienty).

24.6 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí radiační a klinický onkolog, neurochirurg, případně praktický lékař. Klinické kontroly probíhají ve spolupráci s neurologem (EEG vyš., antiepileptická léčba).

Histologický typ	Klinické kontroly	MR mozku
Low grade gliomy (grade 1 a 2)	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců	à 3–6 měsíců po 5 let, poté à 6 měsíců
High grade gliomy (grade 3 a 4)	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce po 3 roky, poté à 3–6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců První MR vyšetření za 1–2 měsíce po ukončení radioterapie
Ependymomy	à 3–4 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté à 6 měsíců	à 3–4 měsíce 1. rok, poté à 4–6 měsíců 2. rok, poté à 6–12 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)
Meduloblastomy dospělých a supratentoriální PNET	à 3 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně	à 3 měsíce po 2 roky, poté à 6 měsíců do 5. roku, poté 1× ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)

Laboratorní vyšetření:

- standardně jen při chemoterapii, při kortikoterapii glykémie a kalémie
- při antiepileptické terapii dle indikace hladina antiepileptik v séru, dále KO+dif., jaterní testy.

Zdroj: NCCN guidelines v 2.2022, EANO guidelines 2021.

Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

Literatura:

1. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 10, s. 987-996.
2. Hegi, M.E., Diserens, Gorlia T. et al., MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in Glioblastoma, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 10, s. 997-1003.
3. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012;13(9):916-26.
4. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012;13(7):707-15.
5. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1344-55.
6. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, 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(11): 1521-32.
7. Wick W, Hartmann C, Engel C, 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(35): 5874-80.
8. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 337-43.
9. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 344-50.
10. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014; 16(12): 1570-4.
11. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of radiation therapy oncology group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91(3): 497-504.
12. Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol.* 2016; 18(11): 1529-37.
13. van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet.* 2005; 366(9525): 985-90.
14. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol.* 2014; 32(8): 783-90.
15. Wick W, Meisner C, Hentschel B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013; 81(17): 1515-22.
16. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-20.
17. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl):abstract LBA2000.
18. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). Plenary presentation at: ASCO 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL.
19. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Dec 29. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204. [Epub ahead of print]
20. Kazda T, Pospíšil P, Jančálek R, et al. Novinky a trendy v léčbě glioblastomů. *Acta medicae*, 2016; 5(8): 9-11.
21. Pospíšil P, Kazda T, Šlampa P, et al. Aktuální onkologická léčba high-grade gliomů. *Neurol. praxi* 2016; 17(5): 287-292.
22. Polívka J Jr, Polívka J, Rohan V, et al. Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 534-540.
23. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR*, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).
24. Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. MOÚ, 2014, s. 221-250.
25. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer* 2013; 49:893-903.
26. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol.* 2016 Jun;128(2):235-40. doi: 10.1007/s11060-016-2097-x.
27. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(23): 2306-2316.
28. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge S, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017; 390(10103): 1645-1653.
29. Lakomý R, Kazda T, Šlampa P. Gliomy. Současná diagnostika a léčba. 2. vydání. Maxdorf Jessenius, 2018.
30. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, 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 Oct 10;38(29):3407-3417.
31. Martin J. Van Den Bent, Sara Erridge, et al. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 2000-2000.
32. Berghoff A, van den Bent M. How I treat anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000534. Published 2019 Aug 20. doi:10.1136/esmoopen-2019-000534
33. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: Phase III study of RT, RT + Temozolomide (TMZ), or TMZ for newly-diagnosed 1p/19q Codeleted Oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol.* 2020 Jul 17;noaa168. doi: 10.1093/neuonc/noaa168.
34. Weller M, van den Bent M, Preusser M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Mar;18(3):170-186.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 2.2022.
36. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol.* 2021 Mar 25;23(3):457-467.
37. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
38. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1215-1217.
39. Šlampa P, a kol. Radiační onkologie. Maxdorf Jessenius, Praha, 2022, 772 s.