

がんの最新治療

各論 (14) 神経膠腫に対する治療と今後の展望

東京女子医科大学脳神経外科

マルヤマ タカシ ムラガキ ヨシヒロ ニッタ マサユキ イセキ ヒロシ オカダ ヨシカズ
丸山 隆志・村垣 善浩・新田 雅之・伊関 洋・岡田 芳和

(受理 平成 25年 11月 20日)

Current Treatment of Cancer

Section (14) Status of Glioma Treatment

Takashi MARUYAMA, Yoshihiro MURAGAKI, Masayuki NITTA,
Hirosi ISEKI and Yoshikazu OKADA

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Astrocytic tumors comprise a wide range of neoplasms that differ in their location within the central nervous system, age and sex distribution, growth potential, extent of invasion, tendency for progression, and clinical course. Despite maximal standard treatments, prognosis of patients with glioblastoma (GBM) is poor. Randomized clinical trials for astrocytic tumors are needed to improve outcomes of tumor removal, chemotherapy, and radiation therapy in patients with grade II/III glioma. Temozolomide (TMZ) is a new alkylating agent that can be orally administered for the treatment of malignant glioma. However, over the past several years, response to TMZ has been unsatisfactory in improving the prognosis of GBM patients. In this paper, current glioma treatment strategies have been summarized.

Key Words: glioma, glioblastoma, standard therapy, radiation therapy

背 景

脳腫瘍は脳を構成する神経細胞, 神経膠細胞 (グリア細胞) などが個々に変異して生じたとされているため, 起源となる細胞によって形態学的に多彩な像を示し, 病理学的分類も非常に複雑である. 本邦におけるその発生頻度は, 神経膠腫 27%, 髄膜腫 27%, 下垂体腺腫 18%, 神経鞘腫 11%, 胚細胞腫瘍 2.7%, リンパ腫造血器腫瘍 3.1% である. 原発性脳腫瘍は腫瘍の形態学, 細胞学, 分子遺伝学, 免疫組織学的特徴を併せて評価する WHO 分類 (2007 年版) の grading が広く普及し, 疾患予後を表す指標となっている. 予後の良好な方から不良の方へグレード 1~4 に分類され, 神経膠腫グレード 3/4 を悪性神経膠腫と総称している. グレード 1 は小児発生が多く, 成人ではグレード 2, 3, 4 の発生が主で脳内に浸潤性に発育するとされる. 1980~90 年代にはグレード 2, 3 は, 星細胞腫系 (星細胞腫 astrocytoma : A,

退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma : AA) と乏突起膠細胞系 (乏突起膠腫 oligodendroglioma : O, 退形成性乏突起膠腫 anaplastic oligoastrocytoma : AO) と区別して分類していた. しかし 2000 年代にはこれら星細胞系と乏突起膠細胞系が混在した混合腫瘍が数多く存在することから乏突起星細胞腫 oligoastrocytoma (OA, 退形成性乏突起星細胞腫 anaplastic oligoastrocytoma : AOA) が新たに病理分類に加わった.

グレード 1 : 小児に発生する増殖能力の低い腫瘍であり, 外科的切除のみによって治療が可能である.

グレード 2 : 浸潤性の性質を持ち, 増殖能力が低いにもかかわらず, しばしば再発する腫瘍である. 一部のグレード 2 の腫瘍は, より高いグレードの腫瘍へと変異することもある. 通常 5 年以上の生存が可能である.

グレード 3 : 核異型や活発な核分裂活性など, 組

織学的に悪性所見を示す腫瘍で2~3年の生存期間である。

グレード4：組織学的に極めて悪性で、核分裂活性が高く、壊死を起こしやすい腫瘍であり、急速に増大し浸潤や播種を起こやすく、1年前後で死の転帰を取るものである。

今回対象とする神経膠腫は、支持細胞である星状膠細胞 (astrocyte) や、中枢神経系の髄鞘を形成する乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) から発生する腫瘍で、悪性度はグレード1~4に分類される。

グレード2 神経膠腫

本腫瘍は比較的予後良好な腫瘍であるために標準治療がまだ確立しているとは言い難い。過去、グレード4と比較して5年生存率70%以上であることから、'良性'と定義された時代もある。しかし10年生存率50%以下、20年生存率20%程度と、他の癌腫と比較した場合決して'良性'とは言い難い腫瘍である。しかし、前向き臨床試験では長期間を要することからエビデンスレベルの高いデータが得られにくい腫瘍である。

グレード2の標準治療の礎となった報告は2005年のEORTC 22845試験である¹⁾。後治療として摘出術後早期の放射線照射 (early RT) に対して術後経過観察を行い再発後に照射を行う (delayed RT) が比較された。無増悪生存期間 (PFS) は5.3ヵ月に対して3.4ヵ月と有位差がみられたものの、生存中央値ではそれぞれ7.2ヵ月、7.4ヵ月と有位差はみられなかった。付随して1年後のてんかん制御率はそれぞれ75%、59%とearly RTで有意に減少することが示された。放射線照射量に関してはEORTC22844にて45Gy (5週間) と59.4Gy (6.6週間) が比較され、5年間のPFSはそれぞれ47%、50%と有位差は認められなかった²⁾。これら試験からグレード2神経膠腫の予後不良因子として、①40歳以上、②腫瘍径6cm以上、③対側への進展、④星細胞腫、⑤神経症状が挙げられた。

本疾患群に対する化学療法に関してはRTOG 9802において、予後良好な40歳未満で全摘出群では経過観察 (arm1)、それ以外の症例に対しては54Gyの局所照射単独 (arm2) と54Gyの局所照射+PCV療法 (arm3) が比較された。全摘出群では約半数が5年以内に再発するものの5年生存率は94%であった。一方、放射線照射群では5年間のPFSは46%、63% (p=0.005)、5年全生存期間 (OS) では63%、72% (p=0.33) であり、化学療法の追加に

よる統計学的有位差は認められなかった³⁾。

以上の結果より、現時点での標準治療は全摘出達成群では経過観察、残存腫瘍が認められる場合には追加放射線照射を行うことと考えられている。これらを踏まえて、国内外ではテモゾロマイド (TMZ) の有効性を求めて放射線+TMZを試験 arm とする比較臨床試験が計画されている。

グレード3 悪性神経膠腫

グレード3グリオーマに対する治療は、これまでのランダム化比較試験 (RCT) の結果からは標準と規定できる結果が示されておらず、治療開発が現在行われている対照群である。従来、星細胞系腫瘍のAAと、膠芽腫が悪性神経膠腫 (malignant glioma) として同一の疾患集団として扱われ、世界的に両者を含めた治療開発が行われてきた。しかし国内臨床試験である日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 0305では標準治療群の1年生存割合はAA/GBMそれぞれ100%/67.3%、2年生存割合87.5%/42.3% AAと膠芽腫の予後には大きな差があることや、遺伝子学的背景の異なる腫瘍と考えられるようになってきたことから、近年では両者を分けた治療開発が主流となっている⁴⁾。グレード3神経膠腫は、星細胞系と乏突起膠細胞系の割合によって、AA、AOA、AOの3種類の病理組織に分類される。星細胞系であるAAは乏突起細胞系 (AOA, AO) と比較して5年生存割合で30%程度下がるために、すべての組織型を同じ対象に含めるのは妥当ではないとの考えがある。しかし、星細胞系と乏突起膠細胞系の鑑別は形態分類であるため、両者が混在している場合には割合を判定することは難しい。また、診断する標本の割合によっても両者の割合は変化しうる。このため、現時点において適格基準としてAA、AOA、OAを正確に分類した上での治療方針決定は困難である。グレード3グリオーマの分類方法として、形態学的な分類以外に1p19q欠損やIDH1などの遺伝子異常で分類する試みが始まっているが、国際的なコンセンサスは得られておらず、現時点では従来の病理組織に基づいた分類を用いることが妥当であると考えられる。

悪性神経膠腫 (n=6,395) に関する全国調査によると、全摘出群と95%以上摘出群と95%未満摘出群では、5年生存割合がそれぞれ43%、24%、15%以下と生存期間で有意差を認めている⁵⁾。欧米のグレード3グリオーマのRCT (RTOG9402, EORTC26951) の結果からも、摘出度によって予後に差異が認めら

れた⁶⁷⁾。近年摘出度向上のために、術中ナビゲーションや脳機能マッピングなどによって手術の技術が向上してきており、MRIでのT2強調像における異常陰影部位の摘出が目標となっている。

1980年Walkerら⁸⁾はグレード3グリオーマ467人に対する術後補助療法として、lomustin(CCNU：日本未承認)単独、RT(全脳照射60Gy)単独、RTとcarmustine(BCNU：日本未承認)、RTとセムスチン(MeCCNU)、の4群でRCTを行い、化学療法単独に対して他の放射線治療を含む3レジメンがOSで有意に優れていることを報告した。この試験は全脳照射であったが、現在は拡大局所照射が広く行われ、日米欧ともグレード3グリオーマの標準治療は拡大局所照射である。グレード3グリオーマ(AA, AOA, AOのすべてあるいは一部)を対象とした欧米のRCTでは、放射線治療の照射方法として60Gy/30分割あるいは59.4Gy/33分割を採用している。

本邦でも照射方法を組織で区別しないとする施設が多く(14施設/JCOG関連24施設)、中でも60Gy/30分割を採用しているのが10施設と最多で、予後良好群(組織学的にAOA/AOあるいは1p19q欠損あり)には54Gy/27分割に減量して照射しているのが2施設であった。一方、AAに60Gy/30分割を超える照射群での予後が良い⁹⁾という報告があり、AOに対して線量を下げた場合に60Gyと同等との成績は示されていないため、拡大局所60Gy/30分割あるいは59.4Gy/33分割が標準的な照射方法と考えられている。

1) TMZ承認前の化学療法

アルキル化剤のニトロソウレア系薬剤は、血液脳関門(blood-brain barrier:BBB)を通過することから悪性神経膠腫の治療薬の基本として開発が行われた。主な薬剤は日本で開発された水溶性の塩酸ニムスチン(ACNU)、欧米で使用されている脂溶性のBCNU、BBB通過性のより高い経口剤であるCCNUがある。このうち、本邦で使用可能なACNUはBCNUと比較し骨髄抑制や肺合併症の頻度が低い。前述のWalkerらの報告では、ニトロソウレア系薬剤と放射線治療を含む群の予後が良好であったことから、全世界でニトロソウレア系薬剤が中心的な化学療法剤となった。ニトロソウレア系薬剤の併用の有無について直接比較したRCTはないが、RT単独よりもニトロソウレア系薬剤の併用で、1年生存割合を10.1%増加させたというRCTのメタアナリシ

ス(16RCT, n>3,000)がある¹⁰⁾。悪性神経膠腫に対するニトロソウレア系薬剤の効果を比較したメタアナリシス(n=24,193)では、化学療法なし群と比較してBCNUはOSに対し上乗せ効果は認められなかったが、CCNUでは5.3ヵ月、ACNUでは8.9ヵ月の上乗せ効果が認められた¹¹⁾。本邦ではAAと膠芽腫が対象の試験で、RT+ACNU群がRT単独群と比較しOSで有意差が認められなかった(AAに対する3年生存割合48.9%vs59.0%)¹²⁾が、RT+ACNU群が点推定値では生存で上回っていたことやBCNUが米国での標準となっていたことから標準治療とみなされた。また、ビンクリスチン(VCR)やインターフェロン(IFN)¹³⁾を加えた変法(以下ACNU base)を含め、悪性神経膠腫、特にAAとGBMに対する標準治療としてRT+ACNUが広く用いられ、先行のJCOG0305でもRT+ACNUを標準治療とした。一方AOやAOA(1p19q欠損を認める腫瘍が多い)の場合は、CCNUが国内では未承認のため、PCV療法のCCNUをACNUに変えたPAV(PCZ, ACNU, VCR)療法+RTが標準治療として広く行われた。

2) TMZ承認後の化学療法

TMZは第2世代のアルキル化剤で、経口投与が可能でありBBBを通過しやすいという利点をもつ。1996年のNewlandsらの症例報告以降、TMZの悪性神経膠腫に対する有効性を示唆する報告が急増した¹⁴⁾。本薬剤は、最初に初発膠芽腫を対象として、RT単独(n=286)とRT+TMZ(n=287)の比較試験が欧州・カナダ共同のRCTとして行われた(EORTC 22981/26981, NCIC CE.3)。RT単独とRT+TMZのOSは、それぞれ12.1ヵ月、14.6ヵ月であり統計学的有意差をもってTMZの有効性が証明され、RT+TMZが膠芽腫の標準治療となった¹⁵⁾。この結果を受け国際的にはグレード3グリオーマに対するRT+TMZのエビデンスは確立されていないが、国内では多くの施設がGBMと同様のRT+TMZを使用するようになった。国内腫瘍大学施設であるJCOG脳腫瘍グループでは半数以上の施設でグレード3グリオーマに対してRT+TMZが行われており、RT+TMZをみなし標準治療と判断された。当時、JCOG脳腫瘍グループはJCOG0305試験を実施していたが、EORTC 22981/26981, NCIC CE.3の結果と比較すると、ACNUによる有害事象の発生割合が多かったことから試験を中止し、初発悪性神経膠腫の標準治療は、「初期治療(RT+

TMZ) + 維持治療 (TMZ) へと変遷した。しかし、この投与法はグレード3グリオーマを対象としての有効性や安全性のデータは未だ報告されていないことから、本邦においても両者をランダム化した比較臨床試験が行われる予定である。

グレード4 膠芽腫

本邦においては、脳腫瘍の粗罹患数は、人口10万人に対し約8~10人と推定されているが、病理学的には膠芽腫が統計上は最も多い¹⁶⁾。この悪性神経膠腫は極めて難治性であり、初期治療後再発した場合に有効な治療手段はなく、2000年時点での5年生存率は8%にすぎない¹⁷⁾。2006年7月に本邦で承認された脳腫瘍への効果が高いとされているTMZを使用しても、2年生存率は26%にとどまり、5年生存率は20%以下となるとされている¹⁵⁾。

初期治療において、グレード2,3グリオーマと同様に手術による最大限の摘出が統計学的にも有効とされている。膠芽腫において98%以上の摘出群ではMSTが13ヵ月であるのに対し、98%未満の摘出では8.8ヵ月であるという報告をはじめ、摘出率が高い症例は予後が改善されることが示されている¹⁸⁾¹⁹⁾。脳腫瘍全国統計第12版でも同様の結果が示されており、全摘出群、95%以上摘出群、75~95%摘出群、生検術の5年生存率はそれぞれ18.3%、11.3%、6.2%、3.6%と報告されている。しかし、悪性神経膠腫のうちの膠芽腫は特に浸潤性に発育し、病理学的には腫瘍塊から4cm離れた正常脳組織にまで腫瘍細胞が存在しているともいわれ、いわゆる拡大摘出またはlobectomyが達成される症例は少ない²⁰⁾。このような膠芽腫に対しての予後因子として、年齢、karnofsky performance status (KPS)、手術摘出率などが報告されてきた。大規模な症例解析を変数に基づいて逐次二分することにより高リスク者の同定感度が最高になる変数の組み合わせを求める再帰分割解析 (recursive partitioning analysis: RPA) による予後因子の解析が試みられており、年齢50歳以上、KPS 70以下、低摘出度は臨床試験におけるリスクとして関連が示唆されている²¹⁾。

放射線療法の有効性に関しては、108例の膠芽腫に対して術後放射線の有無を無作為比較試験にて解析し、手術単独と手術+全脳照射45Gy照射とを比較し、6ヵ月および1年生存率が有意に向上した²²⁾。また、Walkerらによる467例のグレード3,4の悪性神経膠腫に対する術後補助療法としてBCNU (carmustine) + 全脳照射60Gy, CCNU (lomustine) + 全脳

照射60Gy, 全脳照射60Gy, CCNU単独の4群での比較試験が行われ、MSTがそれぞれ49, 43, 37, 31週とCCNUによる化学療法に対して、放射線照射を含む3群が生存率にて有意に勝っていることが報告された。これらの結果をもってTMZ出現までニトロソウレア剤を用いた放射線化学療法が標準治療とされた⁸⁾。

化学療法では、過去に行われたニトロソウレア系薬剤による12の臨床試験(3,004例)についてのメタアナリシスの結果では、膠芽腫を含む悪性神経膠腫において放射線単独群に比べ放射線化学療法群でMSTは2ヵ月程度、1年生存率が40~46%に延長することが示された²³⁾。しかし、化学療法も統計学的に有効とされているものの、化学療法による延命効果は中央値で2ヵ月にとどまる²⁴⁾。その結果、これらすべての治療を行ってもほぼ全例が再発・増悪し、PFS中央値は最新のTMZを使用しても6.9ヵ月、他の薬剤では3.3~6.1ヵ月¹⁶⁾²⁵⁾²⁶⁾、全生存期間の中央値はTMZを使用しても14.6ヵ月である¹⁵⁾。

膠芽腫に対する治療開発して本邦ではIFN-βの上乗せ効果を検討するJCOG0911が行われ、2012年1月に登録が終了し、現在追跡中である。IFNはアポトーシス増強による抗腫瘍作用や免疫調整作用をもつ。米国におけるBCNU vs BCNU + IFN-αによる第三相試験の結果は、MSTがそれぞれ11.7ヵ月、9.9ヵ月でIFN-α追加による統計学的有意差は示されなかった¹⁶⁾。国内ではIFN-βが膠芽腫に対する治療薬として承認されており、RT + TMZ vs RT + TMZ + IFN-βによるランダム化第二相試験の結果が待たれている。

膠芽腫は血管新生の亢進が特徴とされ、これを誘導する血管内皮増殖因子(VEGF)の発現亢進が認められているために、分子標的薬であるVEGF抗体(bevacizumab)が本邦でも本年6月に認可された。本薬剤はbevacizumab vs bevacizumab + irinotecan (CPT-11)併用による米国第II相臨床(BRAIN)試験の結果、PFS-6はそれぞれ42.6%、50.3%で、奏効率は28.3%、37.8%、再発後の生存期間中央値は9.2ヵ月、8.7%との報告から、再発膠芽腫に対してbevacizumab単独での投与が新たな治療手段として認識された²⁷⁾。初発膠芽腫に対してはRT + TMZ vs RT + TMZ + bevacizumabによるdouble blind RCT (RTOG0825, AVAGlio試験)が日本を含む18ヵ国で行われた。しかしながらプラセボ群(RT + TMZ)と治療群(RT + TMZ + bevacizumab)では生

存中央値はそれぞれ 16.1 ヶ月, 15.7 ヶ月と統計学的有意差は証明されず, PFS 中央値のみ 7.3 ヶ月, 10.7 ヶ月と有意差が示された²⁶⁾. これより, 初発膠芽腫に対する新規治療には至らず, 現時点では再発時の臨床症状改善効果を期する効果として使用されることとなった.

考 察

いまだ有効な手段として普遍的な治療手段には至っていない腫瘍ではあるものの, 新たな治療手段の開発が進められている. 特に予後予測因子, 治療反応性因子など網羅的な遺伝子解析の結果による治療手段の選択が可能となれば, 本腫瘍に対する治療に大きく貢献する可能性がある. ただし, 治療効果に対するインパクトとして手術による摘出度が大きく関与すること, 使用可能な治療薬の選択肢の少ないことなどから, 免疫療法や光線力学を応用した治療など新たな治療手段の開発も期待されている. 稀に長期生存を果たしている症例も少数ながら存在することから, 術前の患者の年齢, KPS, 画像診断をもとに十分なインフォームドコンセントを前提として新規治療に挑戦する姿勢が重要と考えられている. 高齢者に発生した場合には, 放射線照射による早期の高次機能障害や手術合併症による PS の低下など, 単に摘出率の向上だけではなくその後の社会生活まで含めての治療戦略が求められている. いずれにしても, 今後の治療開発においてデザインされた臨床試験の結果が大きく反映するために, 多施設による大規模な比較臨床試験により積極的な治療開発が待たれる.

本稿における申請すべき利益相反はない.

文 献

- 1) **van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al:** Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* **366**: 985–990, 2005
- 2) **Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK et al:** Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* **34**: 1902–1909, 1998
- 3) **Shaw EG, Wang M, Coons SW et al:** Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* **30**: 3065–3070, 2012
- 4) **Shibui S, Narita Y, Mizusawa J et al:** Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol* **71**: 511–521, 2013
- 5) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1993) 10th edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **40** (Suppl): 1–106, 2000
- 6) **Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al:** Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* **24**: 2707–2714, 2006
- 7) **Van den Bent MJ, Khe HX, Brandes AA et al:** Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). *Journal of Clinical Oncology* **30**: 2012
- 8) **Walker MD, Green SB, Byar DP et al:** Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* **303**: 1323–1329, 1980
- 9) **Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T et al:** Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg* **106**: 575–581, 2007
- 10) **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al:** Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* **71**: 2585–2597, 1993
- 11) **Wolff JE, Berrak S, Koontz Webb SE et al:** Nitrosourea efficacy in high-grade glioma: a survival gain analysis summarizing 504 cohorts with 24193 patients. *J Neurooncol* **88**: 57–63, 2008
- 12) **Takakura K, Abe H, Tanaka R et al:** Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* **64**: 53–57, 1986
- 13) **Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A et al:** Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *J Neurooncol* **72**: 57–62, 2005
- 14) **Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG et al:** The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* **32A**: 2236–2241, 1996
- 15) **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al:** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352**: 987–996, 2005
- 16) **Buckner JC, Schomberg PJ, McGinnis WL et al:** A phase III study of radiation therapy plus carmustine with or without recombinant interferon-alpha in the treatment of patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Cancer* **92**: 420–433, 2001
- 17) **Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR et al:** A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* **95**: 190–198, 2001

- 18) **Sanai N, Berger MS**: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* **62**: 753–764; discussion 264–266, 2008
- 19) **Sawaya R**: Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol* **42**: 303–305, 1999
- 20) **Wilson CB**: Glioblastoma: the past, the present, and the future. *Clin Neurosurg* **38**: 32–48, 1992
- 21) **Shaw EG, Seiferheld W, Scott C et al**: Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **57**: S135–S136, 2003
- 22) **Andersen AP**: Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* **17**: 475–484, 1978
- 23) **Stewart LA**: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* **359**: 1011–1018, 2002
- 24) **Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S et al**: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* **20**: 1375–1382, 2002
- 25) **Buckner JC, Ballman KV, Michalak JC et al**: Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 Trials. *J Clin Oncol* **24**: 3871–3879, 2006
- 26) **Grossman SA, O’Neill A, Grunnet M et al**: Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *J Clin Oncol* **21**: 1485–1491, 2003
- 27) **Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al**: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* **27**: 4733–4740, 2009
- 28) **Lai A, Tran A, Nghiemphu PL et al**: Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* **29**: 142–148, 2011