



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo de Atenção à Saúde Tratamento das Neoplasias do Sistema nervoso Central

Área(s): Oncologia clínica

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, em 01/06/2021 utilizando os descritores de interesse para câncer de SNC no adulto: "glioma" and "adult", filtrados por interesse clínico e revisões sistemáticas ou metanálises e consensos estabelecidos em literatura ou cochrane database ou NCCN.org guidelines ou NCI.org ou INCA.org. ou Uptodate.com.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Tumores, SNC, câncer do sistema nervoso central, glioma, glioblastoma e astrocitoma.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 30 artigos relevantes entre os anos 1990-2021

2- Introdução

Para o Brasil, no ano de 2019, estimam-se 5.440 casos novos de câncer do Sistema Nervoso Central (SNC) em homens e 4.830 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,50 casos novos a cada 100 mil homens e 4,68 para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do

SNC em homens é o oitavo mais frequente no Distrito Federal (4,26/100 mil).¹

De todos os tumores malignos no mundo, cerca de 2% correspondem ao câncer do SNC. Em termos de incidência, o câncer do SNC é o 14º tipo mais frequente em homens com o risco estimado de 3,9/100 mil e o 15º entre as mulheres, com o risco estimado de 3,0/100 mil. As maiores taxas de incidência encontram-se nos países europeus. Apesar de esse tipo de tumor ser relativamente raro, contribui, de forma significativa, para a mortalidade no mundo inteiro.²⁰ A incidência e a mortalidade de câncer do SNC têm aumentado durante os últimos anos, e parte desse aumento se deve à melhoria da tecnologia, principalmente no que tange aos exames menos invasivos. Alguns exemplos são a tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET Scan). Estudo recente indica que a expressão da proteína CD 150 em tumores do SNC pode ser considerada um marcador de diagnóstico. Com esse fato, surge mais um elemento com potencial para novas abordagens terapêuticas e aumento do diagnóstico dessa neoplasia. Grande parte dos tumores do SNC origina-se no cérebro, nervos cranianos e meninges. Os gliomas são o tipo histológico mais frequente e representam cerca de 40% a 60% de todos os tumores primários do SNC, sendo mais comum na faixa etária adulta. Os tipos histológicos de câncer do SNC são os meningiomas, representando entre 20% e 35% dos casos; e os neurilemomas (de 5% a 10%). Existem ainda tipos histológicos mais raros, como os adenomas pituitários, meduloblastomas e tumores da medula espinhal e nervos periféricos. A incidência dos tumores do SNC é ligeiramente mais alta no sexo masculino em comparação ao sexo feminino. Quanto maior o nível socioeconômico, maiores são as taxas de incidência desse tipo de tumor. Uma boa parcela desse fenômeno deve-se à melhora do acesso às tecnologias diagnósticas e, como consequência, observam-se diferenças entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. As causas do aparecimento de tumores do SNC ainda são pouco conhecidas, tendo apenas alguns fatores reconhecidos, como a irradiação terapêutica.¹⁰ Traumas físicos na região da cabeça e traumas acústicos (casos de trabalhadores expostos a alto nível) também são possíveis fatores de risco. Algumas ocupações também são consideradas como possíveis fatores de risco, como trabalhadores do setor de radiologia, da indústria nuclear, de minas subterrâneas, entre outros, por estarem mais expostos às radiações ionizantes. Alguns estudos sugerem que radiação gerada por radiofrequência, telefonia móvel e telecomunicação possa estar associada à etiologia dos gliomas; porém esse assunto permanece inconclusivo. A herança genética também é citada como risco para alguns tipos de câncer do SNC. Essa patologia possui elevada mortalidade em adultos, situação pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis.¹

Este protocolo registra a conduta terapêutica geral para os tumores neuroepiteliais do cérebro mais comuns no adulto, os gliomas. Não se aplica aos tumores com elementos

embrionários (meduloepitelioma, tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma e ependimoblastoma), tumores da região selar (adenoma hipofisário, carcinoma hipofisário e craniofaringeoma), tumores de origem hematopoética (linfomas, plasmocitoma e sarcoma granulocítico), tumores de células germinativas (germinoma, carcinoma embrionário, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma e tumores germinativos mistos), tumores das meninges (menigioma, sarcomas e tumores melanocíticos), tumores dos nervos cranianos e espinhais (neurofibroma, neurinoma e Schwannoma manigno) e metástases cerebrais.

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com Tumores do Sistema nervoso Central, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais. O objetivo desse protocolo da SES-DF é normatizar conduta dos profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes oncológicos.

Vale a pena destacar que essa ferramenta possui caráter de apoio, não restringindo a liberdade prescritiva do profissional — até porque cada paciente e cada situação clínica podem apresentar peculiaridades que não tenham sido previstas nos protocolos clínicos.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C 71 – Neoplasia maligna da próstata.

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

A avaliação inicial compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é avaliada por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada, quando disponível, por ressonância magnética (RM) e espectroscopia.⁸ A radiografia de crânio, a arteriografia cerebral e a mielografia são exames adicionais indicados ocasionalmente com base na avaliação médica individual. O diagnóstico definitivo é essencial para o planejamento terapêutico, sendo firmado pelo estudo histopatológico de espécime tumoral obtido por biópsia estereotáxica ou a céu aberto. Recomenda-se que o patologista seja sempre informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem. A biópsia ou cirurgia não são procedimentos necessários ou recomendáveis rotineiramente para o diagnóstico de gliomas tectais ou pontíneos difusos fora do contexto de estudos clínicos, sendo suficiente para este fim a avaliação por ressonância magnética.^{11, 13,14,17}

Estadiamento e Classificações Funcionais

A gradação dos tumores é baseada em aspectos, quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose. Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de tumores astrocíticos e oligodendrogliais difusos⁹:

TABELA 1

Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de tumores astrocíticos específicos

Tumor	Grau do tumor			
	I	II	III	IV
Astrocitoma de células gigantes subependimal	X			
Astrocitoma pilocítico	X			
Astrocitoma difuso (mutação IDH)		X		
Xantastrocitoma pleomórfico		X		
Oligodendroglioma (IDH-mutado e deleção dos braços 1p/19q)		X		
Astrocitoma anaplásico (mutação IDH)			X	
Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico			X	
Oligodendroglioma anaplásico (IDH-mutado e deleção dos braços 1p/19q)			X	
Gliomas difusos de linha média (H3K27M-mutant)				X
Glioblastoma (IDH-selvagem ou IDH mutado)				X

Adaptado do The 2016 World Health organization classification of tumors of the CNS. Acta Neuropathologica 131 (6):803.820, 2016.

TABELA 2

Fatores prognósticos e preditivos moleculares	
Mutação	Observação
Mutação de ATRX	Incidência elevada em astrocitomas com mutação de IDH, menos frequente em oligodendrogliomas e glioblastomas.
Metilação do promotor para MGMT	É fator prognóstico favorável e possivelmente preditivo positivo para resposta a quimioterapia com alquilantes.

Mutação dos genes IDH1 e IDH2	É importante fator prognóstico favorável e possivelmente preditivo positivo de resposta a quimioterapia e radioterapia
Co-deleção cromossômica 1p/19q	Importante fator prognóstico favorável
Legenda: MGMT = O6-metilguanina DNA metiltransferase; IDH = isocitrato desidrogenase; ATRX= α -talassemia / síndrome de retardo mental ligada ao cromossomo X	

Adaptado do The 2016 World Health organization classification of tumors of the CNS. Acta Neuropathologica 131 (6):803.820, 2016.

6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de tumor maligno primário do Sistema nevosos Central.
- Ressonância Magnética de Crânio para todo paciente com suspeita de glioma de alto grau.
- Performance Status, ECOG (Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group):0-2.
- Expectativa de vida superior a 03 meses.
- Idade igual ou maior de 18 anos e \leq 70 anos.
- Relatório do neurocirurgião, por escrito, indicando o percentual de ressecção cirúrgica de 50-100%.

7- Critérios de Exclusão

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, neurocirurgia, neurologia e neurorradiologia.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação do tumor, segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, estado funcional e condições clínicas e anuência do doente.

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna de alto grau do Sistema Nervoso central devem ser atendidos exclusivamente em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico que seja habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS-DF. O acompanhamento do doente com essa patologia desde o diagnóstico até os cuidados paliativos deve seguir o orientado nesse protocolo da SES-DF.

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica

8.2 Tratamento Não Farmacológico

A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização desfavorável permite apenas citorredução ou biópsia da lesão ou doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal, em cuidados paliativos. A gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse.

Os Gliomas de baixo grau (grau II) devem ser submetidos a ressecção máxima com preservação de função neurológica, considerar seguimento em casos selecionados (lesões pequenas, minimamente sintomáticas).

A radioterapia é indicada na complementação cirúrgica, no tratamento paliativo em caso de tumor cerebral inextirpável ou recorrente, isoladamente ou associada à quimioterapia. Busca estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes. A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e apresentando contra- indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia estereotáxica fracionada.²¹ Os pacientes com mais de 70 anos com diagnóstico de glioma de alto grau também devem ser tratados com radioterapia exclusiva. Estudo randomizado incluindo 85 pacientes comparou radioterapia externa na dose de 1,8 Gy administrada por 5 dias da semana até a dose total de 50 Gy versus tratamento de suporte somente. Em seguimento mediano de 21 semanas, o braço que recebeu tratamento radioterápico apresentou redução do risco de morte da ordem de 0,47 (IC de 95%: 0,29-0,76; p=0,002).^{2, 15}

Nos Gliomas de baixo grau (grau II) os pacientes de alto risco: > 40 anos, tumor > 5 cm, ressecção incompleta, histologia astrocitária, IDH selvagem, ausência de codel1p19q devem receber radioterapia adjuvante, pacientes sem fatores de risco podem receber conduta expectante com monitorização.

8.3 Tratamento Farmacológico

A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. Pacientes com astrocitoma de grau III ou anaplásico têm sobrevida mediana de 2 a 3 anos, e pacientes com glioblastoma, tem

sobrevida mediana de 12 meses. Para os indivíduos com gliomas de alto grau parece haver benefício em termos de sobrevida global com as ressecções totais.⁵

O uso de pró-droga, derivada da imidazotetrazina (agente alquilante) concomitante com RT para o glioblastoma multiforme (GBM) baseia-se em estudo multicêntrico de fase III que incluiu 286 pacientes (< 50 anos), randomizados, para receber somente RT e 287 para RT concomitante à pró-droga, 75 mg/m²/dia, por 6 semanas (cobrindo todo o período da RT), seguida de 6 ciclos, 200 mg/m²/dia VO, do D1 ao D5, a cada 4 semanas. Com seguimento mediano de 28 meses, o braço de QT e RT mostrou aumento da sobrevida após 2 anos (27,2 versus 10,9%) e 5 anos (9,8 versus 1,9%)

com redução do risco de morte de 40% (HR=0,6; IC de 95%: 0,5-0,7; p<0,0001)^{6, 26}. O benefício da adição da pró-droga à radioterapia aos pacientes com mais de 70 anos com diagnóstico de glioma de alto grau é ainda incerto.

Se o diagnóstico for de glioblastoma, as opções adjuvantes dependem principalmente do estado funcional do paciente e da ocorrência de ressecção macroscópica total do tumor. Pacientes com ≤70 anos de idade e escore de Karnofsky ≥70 devem ser submetidos à radioterapia com pró-droga, agente alquilante concomitante e adjuvante (recomendação de categoria 1). Para aqueles com escore de Karnofsky <70, as opções incluem: radioterapia isolada, quimioterapia isolada ou tratamento combinado e sempre cuidados paliativos gerais. Idosos (>70 anos), mas com um escore de Karnofsky ≥70 podem receber radioterapia padrão ou hipofracionada.²⁷ Glioblastoma multiforme recém-diagnosticado Foram randomizados 573 pacientes para receber temozolomida + radioterapia [T+RT] (n = 287) ou radioterapia isoladamente [RT] (n = 286). Os pacientes do grupo T+RT receberam temozolomida concomitante (75 mg/m²) uma vez ao dia, iniciando no primeiro e indo até o último dia de RT, durante 42 dias (com o máximo de 49 dias). Este esquema foi seguido por temozolomida em monoterapia (150 a 200 mg/m²) nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias durante até 6 ciclos, iniciando 4 semanas após o final da RT. Os pacientes do grupo controle receberam apenas RT. A profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) foi necessária durante os dois esquemas de tratamento. A temozolomida foi utilizada como tratamento de resgate nas fases de acompanhamento em 161 pacientes dos 282 (57%) no grupo da RT isoladamente e em 62 pacientes dos 277(22%) pacientes no grupo da T + RT.

A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associada ao melhor prognóstico.^{23,24} A metilação do promotor do gene MGMT (metil-guanina-DNA-metil-transferase) tem valor prognóstico e não preditivo²¹ nos gliomas de alto grau.

8.3.1 Fármaco(s)

Temozolomida

Apresentações e locais de dispensação:

18529 temozolomida cápsula 5mg - Policlínica de Taguatinga

18459 temozolomida cápsula 20mg - Policlínica de Taguatinga

10329 temozolomida cápsula 100mg - Policlínica de Taguatinga

21445 temozolomida cápsula 140mg - Policlínica de Taguatinga

10246 temozolomida cápsula 250mg - Policlínica de Taguatinga

8.3.2 Esquema de Administração

Pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado: O medicamento deve ser administrado em combinação com radioterapia focal (fase concomitante), seguida por até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² de superfície corporal. Fase concomitante à Radioterapia: O medicamento deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m² ao dia por 6 semanas (42 dias), concomitantemente à radioterapia (60 Gy administrados em 30 frações) seguida de administração adjuvante de temozolomida por 6 ciclos. Fase adjuvante: Quatro semanas após completar a Fase concomitante, o medicamento deve ser administrado por 6 ciclos adicionais em tratamento adjuvante. A dosagem no Ciclo um (adjuvante) é de 150 mg/m² uma vez ao dia por 5 dias, seguidos por 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo dois a dose deve ser aumentada para 200 mg/m². Pacientes adultos com glioma maligno recorrente ou progressivo: Em pacientes não tratados anteriormente com quimioterapia, a temozolomida deve ser administrada na dose de 200 mg/m², uma vez ao dia, durante 5 dias, em ciclos de 28 dias. Para os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m² uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m² diariamente.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tratamento pode continuar até que ocorra progressão da doença por, no máximo, 2 anos.

9- Benefícios Esperados

A utilização do temozolomida mostrou os seguintes benefícios³⁰:

- aumento da sobrevida mediana
- aumento da sobrevida livre de doença
- aumento da taxa de resposta

10- Monitorização

Exames laboratoriais prévios à quimioterapia: hemograma, creatinina sérica, aminotransferases/transaminases, gama-glutamyltransferase e glicemia. - Exames laboratoriais durante a radioquimioterapia: hemograma semanal. - Exames de neuroimagem: pré-tratamento, 45-90 dias após a radioquimioterapia e ao término da quimioterapia pós-operatória.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Exame clínico ambulatorial, no mínimo a cada três meses no primeiro ano, quadrimestral no segundo ano, semestral no terceiro ano e anual após, por toda a vida do doente. Exames laboratoriais e de neuroimagem devem ser solicitados em bases individuais, de acordo com sintomas e sinais notados durante o acompanhamento.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. Para ter acesso ao TER de cada medicamento: <https://www.saude.df.gov.br/medicamentos-oncologicos/>

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

As ferramentas utilizadas pela ASCCAN – Assessoria de Política de Prevenção e controle do Câncer - para a avaliação desse protocolo consistem na avaliação da sobrevida mediana dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida.

14- Referências Bibliográficas

- 1 - BRASIL, Instituto Nacional do câncer - INCA, 2017.
- 2 - Florence Keime-Guibert, M.D., Olivier Chinot, M.D., Luc Taillandier, M.D. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med* 356:1527, 2007
- 3 - Lesley S, Burdett S. Chemotherapy for high-grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002(4):CD003913.
- 4 - Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1993 Jul;3(3):255-68.
- 5 - Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. *Neuro Oncol* 10:1025, 2008; *J Clin Oncol* 27:abstr e 13029, 2009.
- 6 - Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent. *N Engl J Med* 352:987, 2005; *Lancet Oncol* 10:459, 2009.
- 7 - Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinsty RC. *N Engl J Med* 352:987, 2005; *Lancet Oncol* 10:459, 2009.
- 8 - Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, Sgnolf A, Mauad F, Sanches RA. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of highgrade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2009 Jun;67(2A):250-3.
- 9 - WHO classification of tumours of the central nervous system, revised 4th ed, Louis

- DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016.
- 10 - Blomgren H. Brain tumors. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1996;35 Suppl 7:16-21.
- 11 - Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. Neurosurgery. 2000 Jul; 47(1):1-8.
- 12 – BUZAID, AC; MALUF, FC; LIMA, C. M. R.; CUTAIT. MOC - Manual Prático de Oncologia Clínica do Brasil. 10ª ed. São Paulo: Dendrix, 2016.
- 13 - Tsiitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurosurgery. 2010 May;112(5):1020-32.
- 14 - Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Evidencebased review of the role of radiosurgery for malignant glioma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005 Sep 1;63(1):47-55.
- 15 - Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. British journal of cancer. 1991 Oct;64(4):769-74.
- 16 - Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. Anticancer research. 1998 Nov-Dec;18(6B):4693-7.
- 17 - Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Sykora R, Castillo R, Ballman KV, et al. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. Neuro-oncology. 2006 Apr;8(2):156-65.
- 18 – Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.
- 19 - Gregory Cairncross, Meihua Wang, Edward Shaw, Robert Jenkins. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 940, J Clin Oncol 31:337-343.
- 20 – National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines In Oncology. Central Nervous System Cancer. V.2.2016.
- 21 - American society of Clinical Oncology . Annual'13 Meeting: Chicago, Illinois, 31 De maio a 4 de junho de 2016.
- 22 - Kirsten GrunnetRigshospitalet, Copenhagen, Denmark,Steinbjørn Hansen, Henrik Schultz, Mats Holmberg, Morten Sorensen, Hans S. Poulsen & Ulrik Lassen, et al. Neuro Oncol 11:80, 2009; Clin Cancer Res 13:1253, 2007.
- 23 - Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC trial. Neurology. 2011 Sep 20;77(12):1156-64.
- 24 - Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine. 2006 Mar 7;144(5):337-43.
- 25 - Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.
- 26 - Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. A review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. Cancer treatment reviews. 1997 Jan;23(1):35-61.
- 27 - Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Cochrane Database of systematic reviews (Online). 2008(4):CD007415.
- 28 - Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. The lancet oncology. 2009 May;10(5):459-66.
- 29 - Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al.

Recurrent high-grade glioma. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4601-8.
30 - Concomitant and Adjuvant Temozolomide (SCH 52365) and Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Randomized Phase 3 Study Protocol No. P00458 - Section 11.4.1.1 Analysis of Efficacy/Survival, pages 73-79.