

# Gliadel

Gliadel es una marca registrada

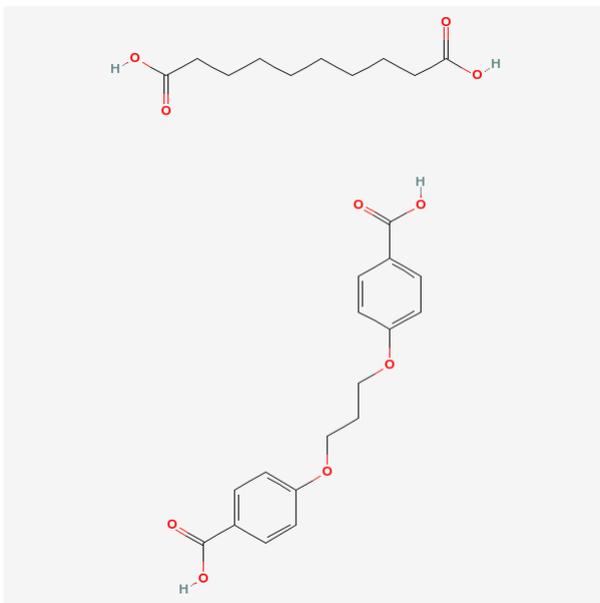
193 Sparrows. Herne, Bushey Health. Hertfordshire, W02 1AJ, Reino Unido.

## Definición

Los implantes de Gliadel són unas pequeñas “oblas” para utilizar intralesionalmente sólo en adultos.

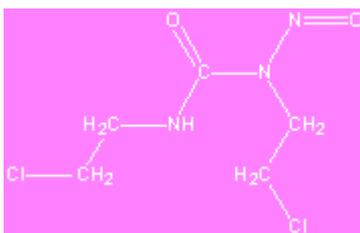
Cada unidad de GLIADEL® Implante contiene 7,7 mg de [carmustina](#), dando como resultado una dosis de 61,6 mg cuando se colocan ocho implantes en la cavidad de resección del tumor.

Excipiente: Polifeprosan



Se recomienda la colocación de un máximo de ocho implantes si el tamaño y la forma de la cavidad de resección lo permite. Pueden utilizarse implantes seccionados por la mitad, pero los implantes fraccionados en más de dos partes, deben ser eliminados en contenedores apropiados para desechos biopeligrosos.

Se recomienda proceder a colocar los implantes directamente del envase interior estéril del producto a la cavidad de resección. Se pueden colocar apósitos de oxichelulosa sobre los implantes para fijarlos a la superficie de la cavidad.



## Indicaciones

aprobado locales después de

GLIADEL® Implante está indicado como terapia adyuvante tras la extirpación quirúrgica de gliomas de alto grado, y en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual esté indicada la resección quirúrgica por los resultados de los estudios de fase III. (Puppa y col., 2011).

## Posología

La dosis recomendada tras la resección de un glioma maligno o de alto grado en un paciente adecuado es de 8 implantes (si el tamaño y forma de la cavidad, lo permite). Si no es así, utilizar el número máximo posible. Se pueden seccionar por la mitad.

La tecnología del polímero -biocompatible y biodegradable-, que constituye el “cuerpo” de los implantes, fue desarrollada por el MIT (Massachusetts Institute of Technology).

Para los gliomas malignos se van produciendo pequeños avances que aportan algo de supervivencia a este tipo de enfermos, como por ejemplo las mejoras en las técnicas de irradiación, en la quimioterapia sistémica (en especial desde la aparición de la temozolomida) y en la quimioterapia local o intersticial, con Gliadel como el primero - y ya comercializado - de entre varios fármacos de este tipo, y que se comercializarán en los próximos años.

## Contraindicaciones

GLIADEL® Implante está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al principio activo, carmustina, o a cualquiera de los excipientes de GLIADEL® Implante.

## Advertencias y precauciones

Los pacientes sometidos a craneotomía por glioblastoma e implantación de GLIADEL® Implante, deben ser controlados de forma estricta para detectar las posibles complicaciones de la craneotomía que incluyen convulsiones, infecciones intracraneales, cicatrización anormal y edema cerebral.

En pacientes tratados con GLIADEL® Implante, se han descrito casos de efecto de masa intracerebral que no responde a los corticosteroides, incluido un caso de hernia cerebral. En los pacientes tratados con GLIADEL® Implante debe realizarse un control meticuloso del edema cerebral/hipertensión intracraneal, con la consecuente utilización de corticoides. Las pérdidas de líquido cefalorraquídeo han sido más frecuentes en pacientes tratados con GLIADEL® Implante. Se debe prestar atención en la obtención de un cierre impermeable de la duramadre y en el tratamiento tópico de la herida.

El desarrollo de edema cerebral con efecto de masa (debido a recurrencia del tumor, infección intracraneal, o necrosis) puede necesitar reintervención y, en algunos casos, retirada de los implantes de GLIADEL® Implante o sus restos.

La comunicación entre la cavidad quirúrgica y las cavidades ventriculares es una contraindicación relativa para la colocación de las obleas por el posible desarrollo de la hidrocefalia. En la actualidad no hay datos publicados sobre este tema a excepción de algunos informes de casos ni propuestas claras excepto el cierre del sistema ventricular (Gallego y col., 2007).

Se requiere más experiencia en estudios prospectivos para aclarar en qué medida la apertura del ventrículo afecta a los datos de seguridad y la mejor manera para reparar los defectos ventriculares cuando se implantan (Puppa y col., 2011).

La tomografía computerizada y la resonancia magnética pueden mostrar un incremento en la densidad del tejido cerebral que rodea la cavidad de resección después de la colocación de las

unidades de GLIADEL® Implante. Este aumento podría reflejar edema e inflamación causados por GLIADEL® Implante, o progresión del tumor.

## Interacciones

Las interacciones de GLIADEL® Implante con otros fármacos o quimioterapia no han sido evaluadas formalmente.

## Embarazo y lactancia de gliadel

Embarazo:

No existen estudios de GLIADEL® Implante en mujeres embarazadas, ni estudios que evalúen la toxicidad de GLIADEL® Implante sobre la reproducción. Cuando se administra de forma sistémica la carmustina, el principio activo de GLIADEL® Implante, puede tener efectos genotóxicos y afectar de forma negativa al desarrollo fetal. Por lo tanto GLIADEL® Implante, normalmente, no debe ser administrado a la mujer embarazada. No obstante, si aun así se considera indicada la utilización de GLIADEL® Implante durante el embarazo debe informarse a la paciente de los potenciales riesgos para el feto. Las mujeres con capacidad potencial para quedarse embarazadas han de ser advertidas de que deben evitar el embarazo mientras estén siendo tratadas con GLIADEL® Implante. En el caso de pacientes que se queden embarazadas durante el tratamiento con GLIADEL® Implante, deberá considerarse la posibilidad de solicitar consejo genético.

Lactancia:

Se desconoce si los componentes de GLIADEL® Implante se excretan por la leche materna. Dado que algunos fármacos se eliminan por leche materna y debido al posible riesgo de reacciones adversas graves de la carmustina en lactantes, está contraindicada la lactancia.

## Presentación y PVP de gliadel

Gliadel® 7,7 mg, Implante, envase de 8 implantes: p.v.p. 8.368,66 €; p.v.p. (i.v.a.) 8.703,41 €.

## Historia

Un estudio multicéntrico americano de 222 pacientes (Brem y col, 1995) demostró que la supervivencia media de los pacientes que recibieron gliadel fué de 31 semanas frente a las 23 semanas del grupo de pacientes que recibieron placebo.

Otro estudio europeo de 32 pacientes (Valtonen y col. 1997) demostró una dsupervivencia de 58,1 semanas en los pacientes tratados con carmustina intersticial frente a las 53,3 semanas de los pacientes que fueron tratados con placebo. El ensayo clínico por cuyas conclusiones se obtuvo la indicación de Gliadel como adyuvante a la cirugía inicial del glioblastoma multiforme, es un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que 240 pacientes fueron randomizados en dos grupos (Westphal et al.). En uno, 120 pacientes recibieron implantes activos durante la cirugía y posteriormente radioterapia. En el otro grupo, los 120 pacientes recibieron implantes de placebo durante la cirugía y posteriormente radioterapia. Los criterios de inclusión fueron edad entre 18 y 65 años, evidencia radiográfica con RMN de una lesión tumoral única supratentorial captadora de contraste, cirugía indicada y realizada en las dos semanas posteriores a dicha RMN y un Karnofsky igual o mayor a 60. La mediana de supervivenciase se incrementó de 11,6 meses con placebo a 13.9 meses con Gliadel ( $p < 0.05$ , log-rank test). La razón de riesgos para el grupo que recibió Gliadel fue del 0.73 (95% ICI: 0.56-0.95). Respecto al deterioro neurológico, los pacientes que recibieron implante activo, tuvieron un deterioro neurológico más lento que el grupo que recibió implantes placebo,

siendo esta diferencia estadísticamente significativa para todos, con la excepción del apartado de signos vitales, en el cual únicamente se mostró una tendencia no estadísticamente significativa. Los efectos adversos (Tabla 5.) fueron muy similares en ambos grupos, con la excepción de las fístulas de líquido cefalorraquídeo (5% en el grupo que recibió implante activo vs. 0.8% en el grupo placebo), y en la hipertensión intracraneal (9.1% en el grupo que recibió implante activo vs. 1.7% en el grupo placebo). Once pacientes permanecían vivos a los 56 meses del tratamiento. De ellos nueve pertenecían al grupo tratado con Gliadel. Únicamente dos casos pertenecían al grupo placebo.

Se ha realizado un estudio prospectivo multicéntrico en 17 centros franceses con un total de 92 pacientes con glioma maligno recientemente diagnosticado tratados con cirugía, obleas de carmustina (Gliadel (®)) seguida de radioquimioterapia concomitante con temozolomida (Temodar (®)).

Un total de 20,6% presentaron eventos adversos durante la cirugía, potencialmente atribuibles a la carmustina, 5 de infecciones graves. El 37,2% de los pacientes mostraron reacciones adversas durante radioquimioterapia y 40 durante la quimioterapia adyuvante con temozolomida.

La mediana de supervivencia sin progresión fue de 10,5 meses, y de 18,8 meses la mediana de supervivencia global. No hubo diferencia estadística significativa con respecto a la edad, la Escala de Karnofsky, o el grado del tumor.

El estudio concluye que el tratamiento multimodal, consistente en asociar implantas de carmustina y radioquimioterapia concomitante con temozolomida parece dar mejores tasas de supervivencia que los que se describen generalmente cuando la carmustina o temozolomida se utilizan solos de forma independiente.

El estudio tendría que ser validado con un estudio de fase 3 (Duntze y col., 2012).

## **Indicaciones**

Gliadel está indicado para pacientes con gliomas de alto grado de nuevo diagnóstico, como adyuvante a la cirugía y radioterapia.

Gliadel también está indicado en pacientes con glioblastoma multiforme recurrente tras la cirugía.

El NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) de Inglaterra recomienda el empleo de Gliadel en los pacientes con glioma maligno en los que la exéresis sea igual o superior al 90%.

## **Supervivencia con Gliadel**

Los pacientes a los que se realice una craniotomía y posterior implantación de Gliadel deben ser monitorizados cuidadosamente. Los principales efectos adversos relacionados con el tratamiento hallados en el principal ensayo clínico se pueden incluir en 5 categorías: crisis focales (33.3% vs 37.5%); edema cerebral (22.5% vs 19.2%); anomalías en la cicatrización (15.8% vs 11.7%) incluyendo fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) (5.0% vs 0.8%); hipertensión intracraneal (9.0% vs 2.0%); e infecciones intracraneales (5.0% vs 6.0%) (siempre respecto a implantes placebo).

## **Reacciones adversas**

## **Situación en España**

En España se han realizado desde Mayo de 2003 hasta el 22 de Marzo de 2004:

93 intervenciones con implante de Gliadel en 33 Servicios de Neurocirugía, de los que se tiene suficiente información referente a patologías tratadas y posibles complicaciones. En 63 casos (68 %) el tratamiento se ha hecho en recidiva de glioblastoma. En 18 casos (19 %) el implante se hizo en el curso de una primera cirugía por glioblastoma y en 12 casos (13%) para tratamiento de otras patologías (4 astrocitomas anaplásicos, 2 astrocitomas de bajo grado, 3 gliosarcomas, 1 recidiva de oligodendroglioma, 1 metástasis y 1 caso con histología no filiada). 2.- En el 64 % de los casos, la aplicación intracerebral de Gliadel no se asoció a complicaciones. En el 31 % de los casos se objetivaron complicaciones, cronológicamente relacionadas con la cirugía y/o la colocación de Gliadel, destacando la aparición de crisis focales (8 % de los casos en que se aplicó), aumento de edema cerebral (en el 14 % de los casos), fístulas de LCR (4% de los casos) e infección de la herida quirúrgica (3 % de los casos). Hubo un 5 % de mortalidad perioperatoria, sin poder determinar si hubo una relación causa efecto entre mortalidad y aplicación intracerebral de Gliadel. 3.- Es prematuro obtener conclusiones acerca de utilidad del Gliadel que se basen en la experiencia de Servicios neuroquirúrgicos españoles todo porque los casos tratados hasta ahora no son homogéneos. En cualquier caso, se constata que, a pesar de estar aprobado únicamente para su uso en recidivas de glioblastoma, cada vez se tiende más a su utilización en tumores cerebrales de diversa histología (gliomas malignos no necesariamente glioblastomas) solicitándose su aplicación en estos casos como medicamento de uso compasivo. Esta tendencia nos lleva a considerar que es lógico esperar una creciente demanda de estos tratamientos por parte de pacientes y familiares 4.- En cualquier caso, existen argumentos convincentes para aceptar que, en determinados casos de glioblastoma multiforme, la implantación de Gliadel consigue aumento significativo de supervivencia, con aceptable calidad de vida, siendo necesario delimitar el perfil clínico de los pacientes que pueden obtener beneficio por ello, nuestro grupo de trabajo hace énfasis en la necesidad de que el tratamiento con Gliadel se haga siempre en el marco de un protocolo que permita recoger suficientes datos acerca de la evolución clínica de cada paciente, naturaleza histológica de cada caso tratado y seguimiento evolutivo tras el tratamiento. 5.- La tendencia en el conocimiento actual acerca de la utilidad del Gliadel es a considerar que posiblemente se obtenga un escaso beneficio clínico, o al menos podría ser cuestionable su utilidad tras una evaluación de coste-beneficio, en los casos de glioblastomas primarios, en pacientes de edad avanzada y con bajos índices en las escalas de situación funcional. Tampoco son buenos candidatos los glioblastomas en ala de mariposa, con extensión bihemisférica o con crecimiento multicéntrico.

Por el contrario, las mayores posibilidades de beneficio clínico parecen obtenerse en el caso de pacientes jóvenes (glioblastomas secundarios) con buena situación funcional en el momento de su aplicación y sobre todo, en los casos en que se consigue una resección amplia del tumor. 6.- Aunque aún no existen datos contrastados a favor de esta apreciación, la experiencia actual derivada de la aplicación de Gliadel como medicamento de uso compasivo, sugiere que el beneficio mayor podría ser esperado en aquellos pacientes relativamente jóvenes en que varios años después de la primera cirugía y posterior radioterapia, se aprecia (con neuroimagen sugerente de transformación anaplásica) la recidiva de un astrocitoma inicialmente filiado como de bajo grado. En estos casos es aceptable plantear una nueva cirugía y el implante intracerebral de Gliadel, teniendo siempre en cuenta la accesibilidad y características de la lesión (posibilidades de nueva resección tumoral amplia). 7.- La indicación para la aplicación de Gliadel, teniendo en cuenta que exige una intervención quirúrgica y por lo tanto una valoración de riesgos y beneficios inherentes al acto quirúrgico, debe ser hecha siempre por el neurocirujano, quien conoce además las características clínicas de los pacientes susceptibles de ser sometidos a este tipo de tratamiento. 8.- Los argumentos de elevado coste del tratamiento, que han dificultado hasta ahora la aplicación de Gliadel en buen número de pacientes, deben considerarse inaceptables, sobre todo teniendo en cuenta el gasto farmacéutico en medicamentos que son ampliamente aceptados para el tratamiento paliativo de otras patologías, actualmente incurables. La Sociedad Española de Neurocirugía debe velar, y en caso necesario actuar ante las Consejerías de Sanidad de nuestras Comunidades Autónomas, para que no se dificulte un

tratamiento aprobado para su uso clínico, comercialmente disponible y cuyos criterios de utilización solo pueden ser planteados, de forma individualizada en cada caso, por los especialistas responsables del tratamiento de los gliomas malignos cerebrales.

Casos de efecto de masa intracerebral que no respondieron a corticosteroides han sido descritos en pacientes tratados con Gliadel.

## **Bibliografía**

Duntze, Julien, Claude-Fabien Litré, Christophe Eap, Etienne Théret, Adeline Debreuve, Nicolas Jovenin, Emmanuèle Lechapt-Zalcman, et al. 2012. "Implanted Carmustine Wafers Followed by Concomitant Radiochemotherapy to Treat Newly Diagnosed Malignant Gliomas: Prospective, Observational, Multicenter Study on 92 Cases." *Annals of Surgical Oncology* (December 2). doi:10.1245/s10434-012-2764-x.

Gallego, J. M., J. A. Barcia, y C. Barcia-Mariño. 2007. Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme. *Acta Neurochirurgica* 149, no. 3 (Marzo 1): 261-265. doi:10.1007/s00701-006-1097-6.

Puppa AD, Rossetto M, Ciccarino P, Denaro L, Rotilio A, d'Avella D, Scienza R. Carmustine wafer implantation when surgical cavity is communicating with cerebral ventricles: technical considerations on a clinical series. *World Neurosurg.* 2011 Jul-Aug;76(1-2):156-9; discussion 67-8. PubMed PMID: 21839967.

1. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *The Lancet*, 345;10081012, 1995
2. Valtonen S, Timonen U, Toivanen MSc, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high grade gliomas: A randomized double-blind study.
3. Brem H, Gabikian P. Biodegradable polymer implants to treat brain tumors. *Journal of controlled release* 74,63-67, 2001.
4. Gururangan S, Cokgor I, Rich JN, et al. Phase I study of Gliadel wafers plus temozolamide in adults with recurrent supratentorial high grade gliomas. *Neuro-oncology*, 246-250, october 2001.
5. Olivi A and Brem H. Interstitial chemotherapy with sustained-release polymer systems for the treatment of malignant gliomas. In *Recent results in cancer research*, 135, 149-154, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1994.
6. Lesniak MS, Langer R and Brem H. Drug delivery to tumors of the central nervous system. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 1:210-221, 2001.
7. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *NeuroOncology*. 2003;5 (2) 79-88.

## **Bibliografía recomendada**

2: Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, McGirt MJ, Grossman R, Weingart JD, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A, Brem H. The efficacy of carmustine wafers for older patients with glioblastoma multiforme: prolonging survival. *Neurol Res.* 2011 Sep;33(7):759-64. PubMed PMID: 21756557.

- 3: Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun;153(6):1211-8. Epub 2011 Apr 9. PubMed PMID: 21479583.
- 4: Panigrahi M, Das PK, Parikh PM. Brain tumor and Gliadel wafer treatment. *Indian J Cancer*. 2011 Jan-Mar;48(1):11-7. Review. PubMed PMID: 21330749.
- 5: Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D, Dufour P, Kehrli P, Maitrot D. Retrospective Comparison of Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy, With or Without Prior Gliadel Implantation (Carmustine) After Initial Surgery in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21300471.
- 6: Bock HC, Cohnen J, Keric N, Kantelhardt SR, Giese A. Occlusion of surgical opening of the ventricular system with fibrinogen-coated collagen fleece: a case collection study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Mar;153(3):533-9. Epub 2011 Jan 6. PubMed PMID: 21210161; PubMed Central PMCID: PMC3040806.
- 7: Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):587-94. Epub 2010 Oct 1. PubMed PMID: 20887095.
- 8: Nagaiah G, Almubarak M, Khan M, Altaha R. Cerebrospinal fluid leak during treatment with bevacizumab and irinotecan after carmustine-impregnated wafers placement in patients with grade 2 oligodendroglioma and glioblastoma multiforme: report of two cases and review of literature. *Cancer Invest*. 2010 Dec;28(10):1048-53. Epub 2010 Sep 27. Review. PubMed PMID: 20873990.
- 9: Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, Schütze M, Koll S, Ketter R, Buchalla R, Rainov N, Kantelhardt SR, Rohde V, Giese A. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev*. 2010 Oct;33(4):441-9. Epub 2010 Aug 13. PubMed PMID: 20706757; PubMed Central PMCID: PMC2936684.
- 10: Della Puppa A, Rossetto M, Ciccarino P, Del Moro G, Rotilio A, Manara R, Paola Gardiman M, Denaro L, d'Avella D, Scienza R. The first 3 months after BCNU wafers implantation in high-grade glioma patients: clinical and radiological considerations on a clinical series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Nov;152(11):1923-31. Epub 2010 Aug 13. PubMed PMID: 20703889.
- 11: Kunwar S, Chang S, Westphal M, Vogelbaum M, Sampson J, Barnett G, Shaffrey M, Ram Z, Piepmeier J, Prados M, Croteau D, Pedain C, Leland P, Husain SR, Joshi BH, Puri RK; PRECISE Study Group. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2010 Aug;12(8):871-81. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20511192; PubMed Central PMCID: PMC2940677.
- 12: Balossier A, Dörner L, Emery E, Heese O, Mehdorn HM, Menei P, Singh J. Incorporating BCNU wafers into malignant glioma treatment: European case studies. *Clin Drug Investig*. 2010;30(3):195-204. doi: 10.2165/11532900-000000000-00000. PubMed PMID: 20155992.
- 13: Giese A, Bock HC, Kantelhardt SR, Rohde V. Risk management in the treatment of malignant gliomas with BCNU wafer implants. *Cen Eur Neurosurg*. 2010 Nov;71(4):199-206. Epub 2010 Jan 8. Review. PubMed PMID: 20063259.
- 14: Glick JA, Graham RS, Voils SA. Candida meningitis post Gliadel wafer placement successfully

treated with intrathecal and intravenous amphotericin B. *Ann Pharmacother.* 2010 Jan;44(1):215-8. Epub 2009 Dec 22. PubMed PMID: 20028954.

15: Metellus P, Coulibaly B, Nanni I, Fina F, Eudes N, Giorgi R, Barrie M, Chinot O, Fuentes S, Dufour H, Ouafik L, Figarella-Branger D. Prognostic impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort. *Cancer.* 2009 Oct 15;115(20):4783-94. PubMed PMID: 19637364.

16: Affronti ML, Heery CR, Herndon JE 2nd, Rich JN, Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS. Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer.* 2009 Aug 1;115(15):3501-11. PubMed PMID: 19514083.

17: Smith KA, Ashby LS, Gonzalez LF, Brachman DG, Thomas T, Coons SW, Battaglia M, Scheck A. Prospective trial of gross-total resection with Gliadel wafers followed by early postoperative Gamma Knife radiosurgery and conformal fractionated radiotherapy as the initial treatment for patients with radiographically suspected, newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2008 Dec;109 Suppl:106-17. Erratum in: *J Neurosurg.* 2009 Jun;110(6):1323-4. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):639. Gonzalez, Fernando [corrected to Gonzales, L Fernando]. PubMed PMID: 19123896.

18: McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, Latterra J, Kleinberg LR, Grossman SA, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2009 Mar;110(3):583-8. PubMed PMID: 19046047.

19: Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin.* 2008 Nov;24(11):3239-57. Epub 2008 Oct 20. Review. PubMed PMID: 18940042.

20: Attenello FJ, Mukherjee D, Datto G, McGirt MJ, Bohan E, Weingart JD, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, Brem H. Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2008 Oct;15(10):2887-93. Epub 2008 Jul 18. PubMed PMID: 18636295.

21: Sardi I, Sanzo M, Giordano F, Sandri A, Mussa F, Donati PA, Genitori L. Intracavitary chemotherapy (Gliadel) and oral low-dose etoposide for recurrent anaplastic ependymoma. *Oncol Rep.* 2008 May;19(5):1219-23. PubMed PMID: 18425379.

22: Lin SH, Kleinberg LR. Carmustine wafers: localized delivery of chemotherapeutic agents in CNS malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Mar;8(3):343-59. Review. PubMed PMID: 18366283.

23: Aoki T, Hashimoto N, Matsutani M. Management of glioblastoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec;8(18):3133-46. Review. PubMed PMID: 18035958.

24: Kim GY, Tyler BM, Tupper MM, Karp JM, Langer RS, Brem H, Cima MJ. Resorbable polymer microchips releasing BCNU inhibit tumor growth in the rat 9L flank model. *J Control Release.* 2007 Nov 6;123(2):172-8. Epub 2007 Aug 15. PubMed PMID: 17884232.

25: Ewend MG, Brem S, Gilbert M, Goodkin R, Penar PL, Varia M, Cush S, Carey LA. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 15;13(12):3637-41. PubMed PMID: 17575228.

- 26: Ducray F, Honnorat J. [What type of adjuvant chemotherapy should be proposed for the initial treatment of glioblastoma?]. *Presse Med.* 2007 Sep;36(9 Pt 2):1249-54. Epub 2007 Mar 12. Review. French. PubMed PMID: 17350791.
- 27: Dyke JP, Sanelli PC, Voss HU, Serventi JV, Stieg PE, Schwartz TH, Ballon D, Shungu DC, Pannullo SC. Monitoring the effects of BCNU chemotherapy Wafers (Gliadel) in glioblastoma multiforme with proton magnetic resonance spectroscopic imaging at 3.0 Tesla. *J Neurooncol.* 2007 Mar;82(1):103-10. Epub 2006 Sep 22. PubMed PMID: 17031552.
- 28: Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E; Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006 Mar;148(3):269-75; discussion 275. Epub 2006 Feb 17. PubMed PMID: 16482400.
- 29: Mehta MP, Khuntia D. Current strategies in whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Neurosurgery.* 2005 Nov;57(5 Suppl):S33-44; discussion S1-4. Review. PubMed PMID: 16237287.
- 30: Chae GS, Lee JS, Kim SH, Seo KS, Kim MS, Lee HB, Khang G. Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and in vitro antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer. *Int J Pharm.* 2005 Sep 14;301(1-2):6-14. PubMed PMID: 16024190.
- 31: Lee JS, An TK, Chae GS, Jeong JK, Cho SH, Lee HB, Khang G. Evaluation of in vitro and in vivo antitumor activity of BCNU-loaded PLGA wafer against 9L gliosarcoma. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005 Jan;59(1):169-75. PubMed PMID: 15567315.
- 32: Giese A, Kucinski T, Knopp U, Goldbrunner R, Hamel W, Mehdorn HM, Tonn JC, Hilt D, Westphal M. Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2004 Feb;66(3):351-60. PubMed PMID: 15015668.
- 33: Westphal M, Lamszus K, Hilt D. Intracavitary chemotherapy for glioblastoma: present status and future directions. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;88:61-7. PubMed PMID: 14531563.
- 34: Hammoud DA, Belden CJ, Ho AC, Dal Pan GJ, Herskovits EH, Hilt DC, Brem H, Pomper MG. The surgical bed after BCNU polymer wafer placement for recurrent glioma: serial assessment on CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 May;180(5):1469-75. PubMed PMID: 12704070.
- 35: Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003 Apr;5(2):79-88. PubMed PMID: 12672279; PubMed Central PMCID: PMC1920672.
- 36: Seong H, An TK, Khang G, Choi SU, Lee CO, Lee HB. BCNU-loaded poly(D, L-lactide-co-glycolide) wafer and antitumor activity against XF-498 human CNS tumor cells in vitro. *Int J Pharm.* 2003 Jan 30;251(1-2):1-12. PubMed PMID: 12527170.
- 37: Fleming AB, Saltzman WM. Pharmacokinetics of the carmustine implant. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):403-19. Review. PubMed PMID: 12074689.
- 38: McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman HS, Friedman AH. Management of tumor bed cysts after chemotherapeutic wafer implantation. Report of four cases. *J Neurosurg.* 2002 May;96(5):941-5. PubMed PMID: 12005403.
- 39: Engelhard HH. The role of interstitial BCNU chemotherapy in the treatment of malignant glioma.

Surg Neurol. 2000 May;53(5):458-64. Review. PubMed PMID: 10874145.

40: Engelhard HH. Tumor bed cyst formation after BCNU wafer implantation: report of two cases. Surg Neurol. 2000 Mar;53(3):220-4. PubMed PMID: 10773252.

41: Weber F, Floeth F, Bojar H. Gene Therapy for Treatment of Brain Tumors (HSV-tKIn Vivo Gene Transfer) : A Case Study. Methods Mol Med. 2000;35:499-509. PubMed PMID: 21390826.

42: Wang CC, Li J, Teo CS, Lee T. The delivery of BCNU to brain tumors. J Control Release. 1999 Aug 27;61(1-2):21-41. PubMed PMID: 10469900.

43: Subach BR, Witham TF, Kondziolka D, Lunsford LD, Bozik M, Schiff D. Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series. Neurosurgery. 1999 Jul;45(1):17-22; discussion 22-3. PubMed PMID: 10414561.

44: Dang W, Daviau T, Brem H. Morphological characterization of polyanhydride biodegradable implant gliadel during in vitro and in vivo erosion using scanning electron microscopy. Pharm Res. 1996 May;13(5):683-91. PubMed PMID: 8860422.

45: Wu MP, Tamada JA, Brem H, Langer R. In vivo versus in vitro degradation of controlled release polymers for intracranial surgical therapy. J Biomed Mater Res. 1994 Mar;28(3):387-95. PubMed PMID: 8077254.

46: Brem H, Mahaley MS Jr, Vick NA, Black KL, Schold SC Jr, Burger PC, Friedman AH, Ciric IS, Eller TW, Cozzens JW, et al. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. J Neurosurg. 1991 Mar;74(3):441-6. PubMed PMID: 1993909.

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - **Neurocirugía Contemporánea**  
**ISSN 1988-2661**

Permanent link:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=gliadel>

Last update: **2025/05/04 00:04**

