

- ous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res*, 2012, 1469(12): 103-113.
- [32] Jeong KH, Kim JY, Choi YS, et al. Influence of aspirin on pilocarpine induced epilepsy in mice. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(1): 15-21.
- [33] Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82(82): 247-263.
- [34] Rojas A, Gueorquieva P, Lelutiu N, et al. The prostaglandin EP1 receptor potentiates kainate receptor activation via a protein kinase C pathway and exacerbates status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2014, 70(5): 74-89.
- [35] Jiang J, Ganesh T, Du Y, et al. Small molecule antagonist reveals seizure induced mediation of neuronal injury by prostaglandin E2 receptor subtype EP2. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3149-3154.
- [36] Jiang J, Yang MS, Quan Y, et al. Therapeutic window for cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2015, 76(42): 126-136.
- [37] 何保明, 孙红斌. 抗癫痫药物相关分子作用靶点的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(2): 128-132.

胶质母细胞瘤分子靶向治疗研究进展

李朝晖¹, 韩亮¹ 综述 魏君² 审校

1. 吉林大学中日联谊医院神经外科, 吉林 长春 130031

2. 吉林大学中日联谊医院外科研究所, 吉林 长春 130031

摘要: 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的分子靶向治疗是目前研究的热点。大量针对 GBM 进行分子靶向治疗的临床研究相继开展, 部分靶向药物如贝伐单抗、西地尼布、西仑吉肽、恩扎妥林和尼妥珠单抗已完成了 III 期临床试验。大部分 III 期临床试验未得出预想的阳性结果, 然而, 研究结果也显示某些特定的亚型能从靶向治疗中获益。未来的研究应充分考虑到 GBM 的异质性, 转变试图以一种靶向药物治疗所有 GBM 的观念。寻找能预测特定靶向治疗效果的分子标记物, 在基因和分子分型的基础上进行个体化的精准靶向治疗。

关键词: 胶质母细胞瘤; 靶向治疗; 临床试验; 精准医学

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.023

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是胶质瘤中恶性程度最高的病理类型, 侵袭性强, 极易复发。虽然 GBM 的治疗已发展为手术、放疗和化疗相结合的综合治疗模式, 其预后仍很差, 整体中位生存期 (overall survival, OS) 仅为 15 个月, 5 年生存率不到 10%^[1-3]。随着 GBM 中核心信号通路 RTK/RAS/PI3K 通路、P53 通路及 RB 通路的发现, 靶向抑制这些关键信号通路成为研究的热点^[4]。神经肿瘤研究者对 GBM 的分子靶向治疗进行了大量的临床研究, 分子靶向治疗已成为 GBM 治疗的一个重要方向, 在新近发布的 NCCN 指南、EANO 指南及

中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南中均有提及^[1,2,5]。

在 GBM 的靶向药物中, 目前已完成 III 期临床试验的有: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂贝伐单抗 (bevacizumab)、VEGF 受体抑制剂西地尼布 (cediranib)、整合素抑制剂西仑吉肽 (cilengitide)、蛋白酶抑制剂恩扎妥林 (enzastaurin) 和以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 为靶点的单抗药物尼妥珠单抗 (nimotuzumab)^[6]。本文对上述已完成 III 期临床试验的分子靶向药物研究进行综述。

基金项目: 吉林省卫生计生青年科研课题 (2015Q005)

收稿日期: 2016-10-09; **修回日期:** 2016-12-01

作者简介: 李朝晖 (1982-); 男, 博士, 主治医师, 主要从事胶质瘤的临床及基础研究。

通讯作者: 魏君, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事胶质瘤的基础研究。

1 贝伐单抗

1.1 贝伐单抗在复发 GBM 中的应用

贝伐单抗 (bevacizumab, BEV) 是一种能特异性地与 VEGF 结合的人源性单克隆抗体, 减弱或阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGFR-1、VEGFR-2 结合, 阻断 VEGFR 介导的下游信号通路, 减少肿瘤新生血管的形成。BRAIN 研究是由美国杜克大学的 Friedman 等^[7] 发起的第一个评价 BEV 治疗复发 GBM 疗效的开放多中心非对照的 II 期临床研究, 167 例复发 GBM 患者被随机分为两组, 分别接受 BEV 单药和 BEV 联合伊立替康 (irinotecan, IRI) 治疗。结果发现: BEV 单药治疗组和联合治疗组的 6 个月无进展生存率 (rate of progression free survival at 6 months, PFS-6) 为 42.6% 和 50.3%, OS 分别为 9.2 个月和 8.7 个月。两组的 PFS-6 和 OS 均明显优于历史对照, 提示 BEV 对复发 GBM 有较好的疗效。基于 BRAIN 研究的结果, 2009 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准 BEV 作为抗肿瘤血管生成靶向药物治疗复发 GBM。

BELOB 研究是由荷兰完成的一项评估 BEV 联合洛莫司汀 (lomustine, CCNU) 治疗复发 GBM 疗效的开放多中心随机对照的 II 期临床试验。140 例成年复发 GBM 患者被随机分为 BEV 单药治疗组、CCNU 单药治疗组和联合治疗组, 分别接受 BEV (10 mg/kg, q2W)、CCNU (110 mg/m², q6W) 和 BEV (10 mg/kg, q2W) + CCNU (90 mg/m², q6W) 方案治疗, 主要研究终点为 9 个月生存率。结果发现: BEV 单药治疗组、CCNU 单药治疗组和联合治疗组的 9 个月生存率分别为 38%、43% 和 59%。研究指出, BEV 联合 CCNU 在成年复发 GBM 中达到预期的疗效, 可进一步开展 III 期临床试验。单用 BEV 方案较单用 CCNU 未显示出明显优势。目前 BEV 已被包括美国在内的全球近 40 个国家批准用于复发 GBM 的治疗^[8]。

1.2 贝伐单抗在新诊断 GBM 中的应用

BEV 用于治疗新诊断的 GBM, 目前国际上已经完成的有两项 III 期临床试验。RTOG0825 研究是由美国 Gilbert 等^[9] 完成的一项双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验。该研究评估在一线放疗和替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 治疗的基础上加用 BEV 治疗新诊断 GBM 的疗效。637 例新诊断的 GBM 患者随机分为 BEV 组和安慰剂组, 两组在标准 RT/TMZ 放疗的基础上, 从放、化疗同步的第 4 周开始给

予 BEV (10 mg/kg, q2w) 或安慰剂治疗, 维持化疗达到 12 个周期。疾病进展时, 所分配的治疗方案揭盲, 可交叉接受 BEV 治疗或继续 BEV 治疗。主要研究终点为 OS 和无进展生存期 (progression free survival, PFS), 次要研究终点为安全性、症状负荷、健康相关生活质量和神经认知功能。结果显示: BEV 组和安慰剂组的 OS 分别为 15.7 个月和 16.1 个月, 无明显的差异。BEV 组和安慰剂组的 PFS 分别为 10.7 和 7.3 个月, 有统计学差异。BEV 组的 PFS 较长 (10.7 个月比 7.3 个月), 随着时间的推移, BEV 组出现了更多的症状负担增加、生活质量恶化和神经认知功能下降事件。研究得出的结论为: BEV 一线治疗未改善新诊断 GBM 患者的 OS, PFS 虽明显延长, 但并未达到预先设定的改善目标。

AVAglio 研究是由法国 Chinot 及其合作者完成的一项与 RTOG0825 研究几乎平行的双盲安慰剂对照 III 期临床试验^[10]。在该研究中, 458 例新诊断 GBM 患者接受标准 RT/TMZ 放疗 + BEV 治疗, 463 例新诊断 GBM 患者接受标准 RT/TMZ 放疗 + 安慰剂治疗。与 RTOG0825 不同的是, BEV 或安慰剂从放疗同步的一开始即给予, 主要研究终点为 OS 和 PFS。结果显示: BEV 组和安慰剂组的 OS 分别为 16.8 和 16.7 个月, 无明显的差异。BEV 组和安慰剂组的 PFS 分别为 10.6 和 6.2 个月, 有统计学差异。该研究得出的结论为: 在 RT/TMZ 基础上增加 BEV 能够显著延长新诊断 GBM 患者的 PFS, 但 OS 无明显改善。

RTOG0825 和 AVAglio 研究均得出 BEV 联合标准 RT/TMZ 放疗能延长新诊断 GBM 患者的 PFS, 但未能改善 OS 的结论, BEV 在新诊断 GBM 中的疗效似乎令人失望。然而, 这两项研究对入选的 GBM 患者均未进行分子分型和筛选, 不排除存在某些特定的亚型能够从 BEV 的治疗中获益的可能。为此, 有研究者对 AVAglio 的数据进行了进一步的挖掘分析。美国南旧金山基因技术公司的 Sandmann 等^[11] 对 AVAglio 研究中的 349 例 GBM 患者标本进行基因检测, 按照 Philips 分型标准进一步分为前神经元型、间质型、增殖型和未分类型 4 个亚型。为了排除 IDH1 突变对于结果的影响, 入选病例均为 IDH1 野生型患者。分层分析 BEV 对各亚型 GBM 的治疗效果, 结果发现, 前神经元型的 GBM 能够从 BEV 的治疗中明显获益, OS 由对照组

的12.8个月延长到治疗组的17.1个月。AVAglio研究的主要参与者,Chinot等^[12]对AVAglio研究中新诊断GBM患者的基线MMP2和MMP9水平进行了回顾性的多变量模型分析,结果发现,血浆低MMP9(<第1四分位数)的GBM患者能从BEV的治疗中得到显著的OS和PFS获益。AVAglio研究的这些后续研究结果又给BEV治疗新诊断GBM提供了新的佐证,然而,这些结果需要进一步的前瞻性研究来证实。

对于MGMT启动子非甲基化的GBM, TMZ的治疗效果非常有限。德国波恩大学的Herrlinger等^[13]开展了一项多中心的II期临床试验,比较BEV联合IRI与TMZ方案治疗MGMT启动子非甲基化的GBM的效果。182例新诊断的MGMT启动子非甲基化的GBM患者随机分为两组,BEV+IRI组的治疗方案为:BEV(10mg/kg, q2w)同步放疗+辅助BEV、IRI化疗(BEV, 10mg/kg, q2w, IRI, 125 mg/m², q2w)。TMZ组采用标准的Stupp方案(TMZ/放疗同步+TMZ辅助化疗),主要研究终点为PFS-6和PFS。结果发现,BEV+IRI组与TMZ组相比,PFS明显延长(9.7 m vs 5.99 m),PFS-6也明显提高(79.3% vs 42.6%)。对于新诊断的MGMT启动子非甲基化的GBM,BEV+IRI有望取得较好的效果,结果仍需III期临床试验证实。

1.3 贝伐单抗在手术难以切除的GBM中的应用

对于位置深在的手术难以切除的GBM,目前无规范化的治疗方案。Balana等^[14]开展了一项评价BEV联合RT/TMZ放化疗治疗手术难以切除的GBM疗效的II期临床试验。该研究将102例手术难以切除的GBM患者随机分为TMZ组和BEV+TMZ组,TMZ组治疗方案为:TMZ(85 mg/m², d1-21, 28d一个周期,2个周期)+标准RT/TMZ放化疗。BEV+TMZ组在TMZ(85 mg/m², d1-21, 28d一个周期,2个周期)每个周期的第1、15天和TMZ同步放疗的第1、15、30天分别给予BEV,终点事件为OS和PFS。结果显示:BEV+TMZ组与TMZ组比较,OS和PFS均有延长,但未达到统计学差异。

2 西地尼布

西地尼布是一种口服的小分子受体酪氨酸激酶抑制剂,主要抑制VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3和PDGFR,发挥抗肿瘤血管生成作用。麻省总医院的Batchelor等^[15]率先开展了西地尼布单药治疗复发GBM的临床试验,主要研究终点为PFS-6。

31例复发GBM患者接受西地尼布单药治疗,PFS-6为25.8%,影像学反应率为56.7%。研究指出,西地尼布有望提高复发GBM患者的无进展生存率。在该研究的基础上,Batchelor等^[16]进一步进行了多中心安慰剂对照的III期临床试验,评价西地尼布治疗复发GBM的效果。325例复发GBM患者随机分为3组:西地尼布组、西地尼布联合CCNU组和安慰剂联合CCNU组,分别接受西地尼布单药(cediranib, 30mg)、西地尼布联合CCNU(cediranib, 20 mg + CCNU, 110 mg/m²)和洛莫司汀联合安慰剂(CCNU, 110 mg/m² + 安慰剂)治疗,主要研究终点为PFS。结果显示3组之间PFS无统计学差异。Batchelor并未因此放弃对西地尼布的进一步研究,他所在的团队对该研究中复发GBM患者进行回顾性的亚组分析,结果发现磁共振灌注成像检查肿瘤血流灌注增加的患者能够从西地尼布的治疗中获益,获得较好的预后^[17-19]。他们提出:抗血管生成治疗的机制并不是减少或消除肿瘤的血管,而是使肿瘤异常扩张和高通透性的血管结构和功能正常化,从而改善氧合水平,提高化疗药物的治疗效果。磁共振灌注成像能在活体内监测脑肿瘤血流动力学及微血管增强情况,可以发现能从抗血管治疗中获益的患者亚群。

3 西仑吉肽

西仑吉肽是一种整合素抑制剂,与 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 整联蛋白特异性结合,抑制肿瘤生长及血管生成。Stupp等^[20]率先开展了一项西仑吉肽联合标准RT/TMZ放化疗方案治疗新诊断GBM的I/IIa期非对照临床试验。52例新诊断的GBM患者入选,在标准RT/TMZ放化疗的基础上联用西仑吉肽。结果显示:OS和PFS分别为16.1个月和8.0个月,PFS-6为68%,其中MGMT启动子甲基化的GBM患者的OS可达到23.2个月,明显长于MGMT启动子非甲基化GBM患者的13.4个月。该研究指出,西仑吉肽联合标准RT/TMZ放化疗方案有望提高新诊断MGMT启动子甲基化的GBM患者的疗效。在此基础上,Stupp研究小组进一步开展了西仑吉肽联合标准RT/TMZ放化疗方案治疗MGMT启动子甲基化GBM的III期临床试验。545例新诊断的MGMT启动子甲基化的GBM患者随机分为西仑吉肽联合标准放、化疗组和单纯放、化疗组,主要研究终点为OS。然而,结果显示两组之间的OS无明显差异,联用西仑吉肽并未明显改善新诊断

MGMT 启动子甲基化 GBM 患者的整体生存期^[21]。

3 恩扎妥林

恩扎妥林是一种口服抗肿瘤新药,其选择性抑制蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC),还能阻滞磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号传导通路。欧盟和 FDA 在 2006 年批准恩扎妥林作为治疗 GBM 的罕见病药。德国海登堡大学的 Wick 等^[22]开展了一项比较恩扎妥林和 CCNU 单用治疗复发 GBM 疗效的 III 期临床试验。入组的患者按 2:1 的比例随机接受恩扎妥林单药或 CCNU 单药治疗。试验在完成 266 例后终止,结果发现两组之间 PFS、OS 和 APF6 均无显著性差异。恩扎妥林与 CCNU 相比,在治疗复发 GBM 上并未显示出明显优势。美国波士顿大学的 Oda 等^[23]进行了一项恩扎妥林联合 BEZ 治疗复发 GBM 的 II 期临床试验,结果显示恩扎妥林联合 BEZ 治疗的疗效并不明显优于单用 BEZ。基于一系列的临床试验结果,恩扎妥林已被列入濒于退市的药物。

4 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗是古巴率先研制的人源化抗人 EGFR 单克隆抗体,通过特异性阻断 EGFR 信号通路抑制肿瘤,已被多个国家批准用于 GBM 的治疗。古巴 Solomon 等^[24]于 2013 年公布了一项尼妥珠单抗联合放疗治疗高级别胶质瘤患者的多中心双盲安慰剂对照的临床研究,70 例患者(41 例间变星形细胞瘤,29 例 GBM)随机分为试验组和对照组,试验组接受尼妥珠单抗治疗联合放疗,对照组接受安慰剂治疗联合放疗。研究结果显示:试验组的 OS 为 17.76 个月,对照组的 OS 为 12.63 个月,患者生存期获益显著。该实验有一个明显的缺点是高级别胶质瘤患者术后仅给予尼妥珠单抗和放疗,未联合目前公认对高级别胶质瘤有效的 TMZ 治疗,结果欠缺说服力。为进一步验证尼妥珠单抗治疗 GBM 的疗效,德国汉堡大学的 Westphal 等^[25]发起了一项尼妥珠单抗联合标准 Stupp 方案治疗成人新诊断 GBM 的多中心双盲随机对照 III 期临床试验。149 例患者随机分组,试验组接受尼妥珠单抗治疗联合标准放疗/TMZ 方案治疗,对照组接受标准放疗/TMZ 方案治疗。研究结果发现试验组和对照组的 OS 和 PFS 未达到统计学差异。研究者对该组病例进一步进行亚组分析,结果发现 MGMT 启动子非甲基化并且 EGFR 表达阳性的患者能够从尼妥珠单抗治疗中获益,MGMT 启动子非甲基化 +

EGFR 阳性的患者中,试验组 OS 为 23.8 个月,对照组 OS 为 13.8 个月,有显著性差异。

5 结语

目前大部分关于 GBM 分子靶向治疗的 III 期临床试验未得出预期的阳性结果,然而,这并不能阻碍靶向治疗研究的脚步。在未来的研究中,应充分考虑 GBM 的异质性,认识到 GBM 的发生是由多种细胞因子和多条不同信号通路构成的复杂信号网络调控的,转变试图以一种靶向药物治疗所有 GBM 的观念。在大数据的基础上,找到预测特定靶向治疗的分子和影像标记物。对 GBM 患者进行基因和分子生物学检测,根据检测结果选择合适的靶向药物,制定个体化的治疗方案,是实现胶质瘤精准靶向治疗的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (9): e395-403.
- [2] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. Central Nervous System Cancers, version 1. 2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(10):1191-1202.
- [3] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NICC trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 459-466.
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, 2008, 455 (7216): 1061-1068.
- [5] Chinese Glioma Cooperative Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of central nervous system gliomas. *Chin Med J*, 2016, 96 (7): 485-507.
- [6] Wang H, Xu T, Jiang Y, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. *Neoplasia*, 2015, 17 (3): 239-255.
- [7] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (28): 4733-4740.
- [8] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomized controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (9): 943-953.
- [9] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized

- trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699-708.
- [10] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 709-722.
- [11] Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide; retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2735-2744.
- [12] Tabouret E, Boudouresque F, Farina P, et al. MMP2 and MMP9 as candidate biomarkers to monitor bevacizumab therapy in high-grade glioma. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1174-1176.
- [13] Herrlinger U, Schafer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma; the randomized GLARIUS trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1611-1619.
- [14] Balana C, De Las Penas R, Sepulveda JM, et al. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma; the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol*, 2016, 127(3): 569-579.
- [15] Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2817-2823.
- [16] Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3212-3218.
- [17] Batchelor TT, Gerstner ER, Emblem KE, et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(47): 19059-19064.
- [18] Emblem KE, Mouridsen K, Bjornerud A, et al. Vessel architectural imaging identifies cancer patients responders to anti-angiogenic therapy. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1178-1183.
- [19] Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res*, 2012, 72(2): 402-407.
- [20] Stupp R, Hegi ME, Neyns B, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2712-2718.
- [21] Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1100-1108.
- [22] Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1168-1174.
- [23] Oda Y, Iwamoto FM, Moustakas A, et al. A phase II trial of enzastaurin (LY317615) in combination with bevacizumab in adults with recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol*, 2016, 127(1): 127-135.
- [24] Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer*, 2013, 13(7): 1471-1477.
- [25] Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomized, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer*, 2015, 51(4): 522-532.
- [26] Prados MD, Byron SA, Tran NL, et al. Toward precision medicine in glioblastoma: the promise and the challenges. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1051-1063.