Geliş Tarihi: 07.03.2017 / Kabul Tarihi: 13.03.2017

*Derleme*

# Beyin Tümörlerinde Hedefe Yönelik Tedaviler

## Targeted Treatments for Brain Tumors

Meltem EKENEL

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

**ÖZ**

Yazının amacı, kanser tedavisinde standart yöntemler olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak ortaya çıkmış ve yaygın kullanım alanı bulmuş olan hedefe yönelik kanser tedavilerinin güncel durumunu ortaya koymaktır. Glioblastomanın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla tümör patogenezinde önemli rol oynayan anjiogenez, büyüme faktörleri, hücre içi sinyal ileti yolakları ve diğer yolakları inhibe eden hedefli tedaviler geliştirildi. Bu tedavilerin geliştirilmesiyle nöroonkolojideki klinik çalışmalar, geleneksel kemoterapilerden hedefli tedavilere ve bunların kombinasyonlarına doğru hızla kaymaya başlamıştır. Bu derlemede gliomalarda en çok etkilenen yolaklar, bu yolakları inhibe eden ilaçlarla ilgili yapılmış önemli klinik çalışmalar ve klinik kullanım alanı bulmuş güncel gelişmeler özetlenmiştir. Hedefe yönelik tedaviler birçok farklı kanserde olduğu gibi beyin tümörlerinde de gündelik kullanıma girmiş ve hastalık tedavisinde belirgin iyileşme sağlamıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Glioma, Hedefe yönelik tedavi

**ABSTRACT**

Targeted treatments were established as a novel treatment modality in addition to standard treatments including surgery, radiotherapy and chemotherapy. This work aims to summarize the current situation and developments of targeted treatments for brain tumors. With improved understanding of glioblastoma pathogenesis, novel targeted treatments that targeted angiogenesis, growth factors and intracellular and intercellular signaling mechanisms have been designed. The current treatment strategies are trending towards these targeted drugs and their combinations due to efficiency and low toxicity. As it is the case for most other cancers, targeted treatments have made their way into daily clinical use in brain tumors and have significantly improved patient care.

**KEYWORDS:** Glioma, Targeted treatment

## ■ GİRİŞ

Günümüzde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi mültidisipliner tedavi yaklaşımlarına rağmen beyin tümörlü hastaların sağ kalım süreleri oldukça kısadır. Yeni tanı alan glioblastoma (GBM)'da hastaların %5'inden daha azı 5 yıldan uzun yaşamaktadır. Son yıllarda özellikle kanser genom (TCGA) projesi ile birlikte GBM'a özgü önemli genetik ve epigenetik değişiklikler saptandı. GBM'nın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla tümör patogenezinde önemli rol oynayan anjiogenez, büyüme faktörleri, hücre içi sinyal ileti yolakları ve diğer yolakları inhibe eden hedefli tedaviler geliştirildi. Bu tedavilerin geliştirilmesiyle nöroonkolojideki klinik çalışmalar, geleneksel kemoterapilerden hedefli tedavilere ve bunların kombinasyonlarına doğru hızla kaymaya başladı.

Bu derlemede gliomalarda en çok etkilenen yolaklar ve bu yolakları inhibe eden ilaçlarla ilgili yapılmış önemli klinik çalışmalar özetlenmiştir.

## ■ ANTİ-ANJİOGENİK TEDAVİLER

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) tümöral damarlanmada kilit rol oynayan bir moleküldür. VEGF inhibisyonu

**Yazışma adresi:** Meltem EKENEL
**E-posta:** meltemekenel@yahoo.com

hem tümör dokusundaki yeni damar oluşumunu önler, hem de oluşmuş olan mikrodamarların regresyonuna ve diğer damarların normalizasyonuna neden olur. Bu sayede vasküler geçirgenliği azaltarak, kemoterapi ilaçlarının tümör dokusuna daha etkin dağılmasını sağlar. Aynı zamanda vasküler geçirgenliği azalttığı için hastalarda ödemi ve steroide olan bağımlılığı da azaltır (13,14).

Bir monoklonal antikor olan bevasizumabın etkinliğini araştıran birçok klinik çalışma yayınlanmıştır. Özellikle nüks GBM'da bevasizumab ve irinotekan kombinasyonunu, tek ajan bevasizumab ile karşılaştıran 2 önemli faz II çalışmada, artmış cevap oranları ve 6 aylık progresyonsuz sağ kalım (PSK-6) sonuçlarının gösterilmesiyle, 2009 yılında FDA tek ajan olarak bevasizumabın nüks GBM'da kullanılmasına onay vermiştir (9,15).

Nüks GBM'da etkinliği gösterildikten sonra yeni tanı alan hastalarda 2 önemli faz III çalışma (AVAglio ve RTOG 0825) dizayn edildi. Bu çalışmalarda yeni tanı alan GBM hastaları cerrahi sonrası iki kola randomize edildi. Bir kola standart kemoradyoterapi ile birlikte plasebo ve sonrasında 6 ay boyunca temozolomid ve plasebo uygulandı. Diğer kola ise standart kemoradyoterapi ile birlikte bevasizumab (10 mg/kg 2 haftada bir) ve takibinde 6 ay süreyle temozolomid ve bevasizumab (15 mg/kg 3 haftada bir) verildi. Her iki çalışmada da standart tedaviye bevasizumab eklenmesi progresyonsuz sağ kalımı uzatırken, genel sağ kalım (GSK) faydası gösteremedi (4,12). Bevasizumabın etkinliğini artırmak için kemoterapi ajanları ile kombine eden pek çok çalışma yayınlandı (6,22). Bu çalışmalardaki cevap oranları ve PSK-6 oranları, tek başına bevasizumab ile elde edilenlerden daha iyi bulunmadı. İlk olarak BELOB çalışmasında bevasizumab ve lomustin kombinasyonu tek ajan bevasizumab veya lomustin ile karşılaştırıldığında GSK avantajı gösterdi (24). Fakat daha sonra, EORTC 26101 faz III çalışması, lomustin ile lomustin ve bevasizumab kombinasyonu arasında GSK farkı gösteremedi (30).

Bevasizumab sonrası progresyonda ilaç durdurulduğu zaman bir rebound etki olacağı ve beyindeki ödemin artacağı düşünülüyordu. Bunu araştırmak üzere faz II randomize bir çalışma olan CABARET çalışması düzenlendi. Bu çalışmanın ilk bölümünde bevasizumab ile bevasizumab ve karboplatin kombinasyonu karşılaştırıldı. Çalışmanın ikinci kısmında ise her iki koldan birinde progresyon olması durumunda hastalar tekrar bevasizumablı veya bevasizumabsız olmak üzere iki kola randomize edildi. Eğer tek başına bevasizumab aldıysa, karboplatin veya destek tedavi; bevasizumab ile birlikte karboplatin aldıysa karboplatin durdurulup yerine temozolomid, etoposit veya destek tedavi verildi. Birinci tedavi grubundaki 120 hastanın sadece %40'ı ikinci tedavi kısmına geçebildi. Tedaviye bevasizumablı veya bevasizumabsız devam eden hastalarda cevap oranları %0 ve progresyonsuz sağ kalım ise çok kısa bulundu (sırasıyla 1,8 ay vs 2 ay)(8). Sonuç olarak bevasizumab altında progrese olan hastalara tekrar bevasizumab tedavisi önerilmemektedir.

GBM'da kullanılan anti-anjiogenik ajanlardan bir diğeri de integrin inhibitörleridir. İntegrinler yüzey yapışma proteinleridir. Anjiogenez, tümör proliferasyonu ve metastazda önemli görevleri vardır. Cilengitide, selektif bir αvβ3 ve αvβ5 integrin inhibitörüdür. Daha önce yeni tanı almış GBM hastalarında yapılan çalışmada, özellikle 0-metilguanin-DNA-metil transferaz (MGMT) geni metile olan grupta iyi sonuçlar alınması üzerine faz III çalışması (CENTRIC) düzenlendi. Tümörü MGMT metile olan hastalarda bir kola standart radyoterapi ve temozolomid ile birlikte cilengitide, diğer kola ise sadece standart radyoterapi ve temozolomid verildi. Ancak daha önce yayınlanan faz II çalışmanın aksine, standart kemoradyoterapiye cilengitide eklenmesinin bir faydası bulunamadı (23).

## BÜYÜME FAKTÖRLERİNE YÖNELİK HEDEFLİ TEDAVİLER

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR)'ündeki aşırı ekspresyon veya amplifikasyon primer GBM'lu hastaların yaklaşık %40-%50'sinde görülen genetik bir mutasyondur. Ligandın bağlandığı ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler tirozin kinaz domain olmak üzere 3 farklı kısımdan oluşur. Ligandın reseptöre bağlanmasıyla hücre yüzeyindeki reseptörler homodimer veya heterodimer hale gelir ve intrasellüler tirozin kinaz domaini fosforlanır. EGFR ve diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile başta PI3K/Akt/mTOR yolağı olmak üzere pek çok hücre içi sinyal ileti yolağı aktive olur (5).

EGFR'ın intrasellüler domaininde bulunan tirozin kinazları hedefleyen inhibitörler ile yapılan klinik çalışmalar, küçük hücre dışı akciğer kanserinde olduğu kadar GBM'da etkili bulunmadı. EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden gefitinib ile nüks GBM'da yapılan faz II çalışmada PKS-6 %13 ve GSK 39,4 hafta olarak bildirildi (21). Diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib tek ajan olarak nüks hastalarda kullanıldığında radyolojik cevap elde edildi, ancak bu cevaplar kalıcı olmadı (25). Kombinasyon tedavisinde yeni tanı almış hastalarda standart radyoterapi ve temozolomid tedavisine eklendiğinde çelişkili sonuçlar bildirildi (medyan GSK 8,6–19,3 ay) (19).

EGFR'ı hedefleyen antikor tedavileri preklinik çalışmalarda iyi sonuçlar göstermesine rağmen aynı etkiyi klinik çalışmalarda gösteremedi. Bir faz II çalışmada EGFR amplifikasyonuna göre stratifiye edilen hastalara intravenöz setuksimab uygulandı. Tüm grupta medyan GSK 5 ay bulundu. EGFR gen amplifikasyonu ve cevap oranları ve sağ kalım arasında bir ilişki gösterilemedi (18). Bir başka faz III çalışmada ise nimotuzumab, yeni tanı alan GBM hastalarında standart kemoradyoterapiye eklendiğinde GSK farkı oluşturmazken, sadece tümörü MGMT metile olmayan küçük bir grupta GSK farkı yarattı (19 ay vs 13,8 ay) (27).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü de (PDGFR), GBM'da büyüme ve anjiogenezi uyaran bir reseptördür. Bu nedenle, PDGFR, c kit ve bcr-abl füzyon proteinlerini birlikte inhibe eden imitanib de GBM'da çalışıldı. Tek ajan olarak nüks GBM'da etkisi gösterilemedi (26). Daha sonra kemoterapi ile kombinasyon çalışmaları yapıldı (20). Nüks GBM'da imatanib ve hidroksiüre kombinasyonunun sadece hidroksiüre ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada da yine beklenen etki gösterilemedi (PSK-6 %5 vs. %7) (7).

## HÜCRE İÇİ SİNYAL İLETİ YOLAĞI ve İNHİBİTÖRLERİ

EGFR hedefli tedavilerin başarısızlığı PI3K/Akt/mTOR sinyalizasyon yolağının aşırı aktif hale gelmesi ile açıklanabilir. Bu nedenle hücre içi sinyal ileti yolağının farklı birimlerini hedefleyen tedaviler de araştırılmıştır. Büyüme faktörlerinin bu yolağı aktive etmesi, PI3K'ın fosforlanmasına ve Akt'nin aktive olmasına neden olur. Daha sonra ise aktive olan Akt, önemli bir sinyal ileti molekülü olan ve mTOR'u aktive eder (17).

Farklı Pan-PI3K inhibitörleri geliştirilmiş ve bunların içinde BKM120 ve PX-866'nın preklinik çalışmaları iyi sonuçlanması üzerine nüks GBM'da etkinliklerini araştıran tek ajan ve bevasizumab ile kombine klinik çalışmaları düzenlenmiş ve halen devam etmektedir (17). mTOR molekülünün inhibisyonu da iyi bir terapötik hedef olarak düşünülmüştür. Nüks GBM'de bir mTOR inhibitörü olan temsirolimus ile yapılan faz II çalışmada, 65 hastada PKS-6 sadece %7,8 oldu (10). Tek başına nüks GBM'da etkili olmaması nedeniyle VEGF inhibitörleri ile kombine edildi, fakat bu çalışmada da sağ kalım avantajı gösteremedi (16).

Protein kinaz C (PKC) yolağı, hücre proliferasyonuna neden olan EGFR veya PDGFR gibi birçok büyüme faktörünün sinyal iletisinde önemli rol oynar. Bu yolağı hedefleyen en önemli molekül bir PKC-beta inhibitörü olan enzastaurindir. Wick ve ark.nın nüks GBM'da yapmış olduğu faz III çalışmada enzastaurin ve lomustin tedavileri karşılaştırıldı. PSK-6, enzastaurin ve lomustin için sırasıyla %11,1 ve %19, medyan GSK ise sırasıyla 6,6 ay ve 7,1 ay olarak bulundu (28). Tedavi grupları arasındaki sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yeni tanı alan hastalarda radyoterapi ile birlikte kullanımında primer sonlanım noktası olan PSK-6 %51,8 bulunsa da çalışmada hedeflenen PSK-6 değerine ulaşılamadı (29).

## DİĞER HEDEF MOLEKÜLLER

### Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Genetik değişikliklerin yanı sıra, epigenetik değişiklikler de hücrelerde malign dönüşüme neden olabilir. Deoksiribonükleik asit (DNA) ipliklerini paketleyen histonların asetillenip asetillenmemesi, transkripsiyonu yöneten ve gen ifadesini kontrol eden en önemli enzimatik basamaktır. Histon proteinlerinin asetillenmesi daha gevşek bir kromatin yapısına neden olur ve transkripsiyonel aktivasyona izin verir. Diğer yandan nükleozomdaki histon proteinlerinin deasitile edilmesi de daha yoğun bir kromatin yapısına neden olur ve transkripsiyona izin vermez. Bu iki enzim arasındaki denge bozulduğu zaman, normal hücrelerin farklılaşmasına ve çoğalmasına yol açar (2). Pek çok kanser patogenezinde olduğu gibi malign gliomalarda da histon proteinlerindeki bu değişiklikler nedeniyle, histon deasitelaz inhibitörlerinin (HDACi) tedavide etkili olabileceği düşünülmüştür. GBM'da araştırılan HDACi'den bir tanesi vorinostatdır. Ancak nüks GBM'da yapılan faz II çalışmada monoterapi olarak kullanıldığında etkisinin sınırlı olduğu gösterildi (PSK–6 %15,2 ve medyan GSK 5,7 ay) (11).

### Proteazom İnhibitörleri

Proteazomlar, hücrelerin proliferasyonunda ve apopitozunda önemli görevleri olan p53 ve siklin bağımlı kinazların degredasyonuna neden olur. Dolayısıyla proteazom inhibitörleri hücre siklusunun kontrolünü sağlayarak kanserli hücre ölümünü artırırlar (1). Bota ve ark.nın sundukları bir çalışmada, proteazom inhibitörü olan bortezomib, nüks GBM'da bevasizumab ile birlikte kullanıldığında PSK-6 %40,6 olarak rapor edilmesine rağmen, BRAIN çalışmasındaki bevasizumab monoterapisinden daha etkili bulunmadı (3).

## SONUÇ

Hedefli tedavilerle ilgili yapılmış çok sayıda klinik çalışma olmasına rağmen halen daha alkilleyici kemoterapilerden veya bevasizumabdan daha etkili bir tedavi gösterilememiştir. EORTC 26101 çalışmasında, lomustin ve bevasizumab kombinasyonun lomustine bir üstünlüğü gösterilemediği için bevasizumabın da nüks GBM'da yeri net değildir. GBM patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen EGFR ve PI3K/Akt/mTOR yolağının inhibisyonu da tedavide başarılı olamamıştır. Tek bir molekülün inhibisyonu diğer yolakların aşırı aktif olmasına ve tedavilere direnç gelişmesine yol açabilir. Ayrıca EGFR ekspresyonundaki intratümöral heterojenite de, tirozin kinaz inhibitörlerinin veya antikor tedavilerinin nüks GBM'daki sınırlı etkisini açıklayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Adams J: The proteasome: A suitable antineoplastic target. Nat Rev Cancer 4:349-360, 2004
2. Bezecny P: Histone deacetylase inhibitors in glioblastoma: Pre-clinical and clinical experience. Med Oncol 31:985, 2014
3. Bota DA, Eroglu Z, Reardon DA, Fu BD, Norfleet J, Desjardins A, Linskey ME, Peters K, Friedman HS, Vredenburgh JJ: Phase II trial of bortezomib and bevacizumab combination in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol Suppl 29:2056, 2011
4. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370:709-722, 2014
5. Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS: Glioblastoma: From molecular pathology to targeted treatment. Annu Rev Pathol Mech Dis 9:1-25, 2014
6. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE 2nd, Bailey L, Peters KB, Friedman HS, Vredenburgh JJ: Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. Cancer 118:1302-1312, 2012
7. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, Wedding U, Wagner W, Engel E, Heinrich B, Mayer-Steinacker R, Karup-Hansen A, Fluge O, Nowak A, Mehdorn M, Schleyer E, Krex D, Olver IN, Steinbach JP, Hosius C, Sieder C, Sorenson G, Parker R, Nikolova Z: Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. J Neurooncol 96:393-402, 2010

8. Field KM, Simes J, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, Hovey EJ, Brown CS, Barnes EH, Sawkins K, Livingstone A, Freilich R, Phal PM, Fitt G; CABARET/COGNO Investigators, Rosenthal MA: Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. Neuro Oncol 17: 1504-1513, 2015
9. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 27:4733-4740, 2009
10. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Kreisberg JI, Ballman K, Boni J, Peralba JM, Jenkins RB, Dakhil SR, Morton RF, Jaeckle KA, Scheithauer BW, Dancey J, Hidalgo M, Walsh DJ; North Central Cancer Treatment Group: Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. J Clin Oncol 23:5294-5304, 2005
11. Galanis E, Jaeckle KA, Maurer MJ, Reid JM, Ames MM, Hardwick JS, Reilly JF, Loboda A, Nebozhyn M, Fantin VR, Richon VM, Scheithauer B, Giannini C, Flynn PJ, Moore DF Jr, Zwiebel J, Buckner JC: Phase II trial of vorinostat in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. J Clin Oncol 27:2052-2058, 2009
12. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370:699-708, 2014
13. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT: Angiogenesis in brain tumors. Nat Rev Neurosci 8:610-622, 2007
14. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, Batchelor TT, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Fukumura D, Sorensen AG, Jain RK: Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. J Clin Oncol 27:2542-2552, 2009
15. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA: Phase II trial of single agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 27:740-745, 2009
16. Lassen U, Sorensen M, Gaziel TB, Hasselbalch B, Poulsen HS: Phase II study of bevacizumab and temsirolimus combination therapy for recurrent glioblastoma multiforme. Anticancer Res 33:1657-1660, 2013
17. Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, Wang E, Wang L: PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. Oncotarget 7(22):33440-33450, 2016
18. Neyns B, Sadones J, Joosens E, Bouttens F, Verbeke L, Baurain JF, D'Hondt L, Strauven T, Chaskis C, In't Veld P, Michotte A, De Greve J: Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. Ann Oncol 20: 1596-1603, 2009
19. Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS, Brewer CJ, Agarwal N, Stevens GH, Suh JH, Toms SA, Vogelbaum MA, Weil RJ, Elson P, Barnett GH: Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Neurooncol 98:93-99, 2010
20. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS: Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 23:9359-9368, 2005
21. Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, Wikstrand CJ, Van Duyn LB, Dancey JE, McLendon RE, Kao JC, Stenzel TT, Ahmed Rasheed BK, Tourt-Uhlig SE, Herndon JE 2nd, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 22:133-142, 2004
22. Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG, Pasqualetti F, Lolli I, Castiglione A, Ciccone G, Rudà R: Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: A phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). J Neurooncol 116:533-541, 2014
23. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, Aldape KD, Lhermitte B, Pietsch T, Grujicic D, Steinbach JP, Wick W, Tarnawski R, Nam DH, Hau P, Weyerbrock A, Taphoorn MJ, Shen CC, Rao N, Thurzo L, Herrlinger U, Gupta T, Kortmann RD, Adamska K, McBain C, Brandes AA, Tonn JC, Schnell O, Wiegel T, Kim CY, Nabors LB, Reardon DA, van den Bent MJ, Hicking C, Markivskyy A, Picard M, Weller M; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Canadian Brain Tumor Consortium; CENTRIC study team: Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1100-1108, 2014
24. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Berkmortel FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 15:943-953, 2014
25. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, Clement PM, Frenay M, Campone M, Baurain JF, Armand JP, Taphoorn MJ, Tosoni A, Kletzl H, Klughammer B, Lacombe D, Gorlia T: Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. J Clin Oncol 27:1268-1274, 2009

26. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, Abrey LE, Raizer J, Cloughesy TF, Fink K, Gilbert M, Chang S, Junck L, Schiff D, Lieberman F, Fine HA, Mehta M, Robins HI, DeAngelis LM, Groves MD, Puduvalli VK, Levin V, Conrad C, Maher EA, Aldape K, Hayes M, Letvak L, Egorin MJ, Capdeville R, Kaplan R, Murgo AJ, Stiles C, Prados MD: Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. Clin Cancer Res 12:4899-4907, 2006
27. Westphal M, Heese O, Steinbach JP, Schnell O, Schackert G, Mehdorn M, Schulz D, Simon M, Schlegel U, Senft C, Geletneky K, Braun C, Hartung JG, Reuter D, Metz MW, Bach F, Pietsch T: A randomised, 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 51:522-532, 2015
28. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, Liepa AM, Thornton DE, Fine HA: Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. J Clin Oncol 28:1168-1174, 2010
29. Wick W, Steinbach JP, Platten M, Hartmann C, Wenz F, von Deimling A, Shei P, Moreau-Donnet V, Stoffregen C, Combs SE: Enzastaurin before and concomitant with radiation therapy, followed by enzastaurin maintenance therapy, in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation. Neuro Oncol 15:1405-1412, 2013
30. Wick W, Brandes A, Gorlia T, Bendszus M, Sham F, Taal W,Taphoorn M, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Dubois F, Bais C, Platten M, Weller M, Golfinopoulos M, van den Bent M: Phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: The EORTC 26101 trial. Neuro Oncol 17 Suppl 5: v1, 2015