

胶质母细胞瘤的治疗现状

李 壮, 杨 军*, 苏 文

滨州医学院烟台附属医院神经外科, 山东 烟台
Email: 1063212840@qq.com, *13901291211@163.com

收稿日期: 2020年11月15日; 录用日期: 2020年12月3日; 发布日期: 2020年12月10日

摘 要

背景: 胶质瘤是人类最常见的脑瘤。胶质母细胞瘤又称多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM, 简称胶母)是最常见、最具侵袭性的胶质瘤之一, 占原发性脑肿瘤的52%, 占有颅内肿瘤的20%。在欧洲和北美, GBM的发病率为2~3/10万人。GBM患者预后较差, 中位生存期(MS)保持在12~15个月之间, 从诊断开始的5年生存率低于5%。GBM的标准治疗包括手术、放疗、化疗和综合治疗。然而, 新诊断的GBM患者的MS在过去10年中只有轻微的改善。目的: 对胶质母细胞瘤的最新治疗现状进行综述。方法: 通过检索近几年PubMed数据库、中国知网等中英文期刊全文数据库相关内容文章, 并系统整理相关重要文献进行综述。结果与结论: 目前的治疗方法均不能彻底治愈GBM患者, 只能延长其生存期。随着肿瘤基因层面的进展以及最佳联合治疗方式的进一步研究, GBM患者的预后将会更加光明。

关键词

胶质母细胞瘤, 化疗, 免疫治疗, 肿瘤电场治疗, 光动力疗法

Current Status of Glioblastoma Treatment

Zhuang Li, Jun Yang*, Wen Su

Department of Neurosurgery, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong
Email: 1063212840@qq.com, *13901291211@163.com

Received: Nov. 15th, 2020; accepted: Dec. 3rd, 2020; published: Dec. 10th, 2020

Abstract

BACKGROUND: Glioma is the most common brain tumor in humans. Glioblastoma Multiforme (GBM) is one of the most common and aggressive gliomas, accounting for 52 percent of primary brain tumors and 20 percent of all intracranial tumors. In Europe and North America, the inci-

*通讯作者。

dence of GBM is 2 - 3 per 100,000 people. GBM patients have a poor prognosis, the median survival (MS) remains between 12 - 15 months, and the 5-year survival rate from diagnosis is less than 5%. Standard treatment for GBM includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, and combination therapy. However, MS in newly diagnosed GBM patients has improved only slightly in the past 10 years. **OBJECTIVE:** To review the latest treatment of glioblastoma. **METHODS:** By retrieving the articles related to the full-text databases of Chinese and English periodicals such as PubMed database and CNKI in recent years, and systematically sorting out the relevant important literatures for review. **RESULTS AND CONCLUSION:** Current treatment methods cannot completely cure GBM patients, only to prolong their survival. With the progress of tumor gene level and further research on the best combination therapy, the prognosis of GBM patients will be brighter.

Keywords

Glioblastoma, Chemotherapy, Immunotherapy, Tumor Treating Fields, Photodynamic Therapy

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

胶质母细胞瘤是恶性程度最高的星形细胞肿瘤，组织学上，胶质母细胞瘤是有丝分裂活跃的肿瘤，其特征是微血管增生或坏死，或两者兼有，为 WHO IV 级的独特形态学特征[1]。根据 2016 年更新的 WHO 分类，GBM 主要分为 3 大类：① IDH 野生型胶质母细胞瘤(约 90%患者)，基本相当于临床上原发或新发胶质母细胞瘤，好发于 55 岁以上的患者；② IDH 突变型胶质母细胞瘤(约 10%患者)，近似于临床上继发于既往较低级别弥漫胶质瘤病史的胶质母细胞瘤，好发于较年轻的患者；③ NOS 型胶质母细胞瘤，未进行全面 IDH 评估时方用此诊断[2]。一般来说，手术切除的范围直接影响生存，手术切除程度大于体积的 98%和年龄低于 65 岁患者的生存期明显长于部分切除和年龄较大的患者，因此，手术切除程度和年龄是独立的危险因素，但是并不是所有的研究都表明大范围切除肿瘤会提高生存率，若肿瘤主体位于基底节或丘脑，则不适宜手术切除，活检更为适宜，深部胶母活检可以应用立体定向方法，对于皮质下弥漫的胶母也可以开颅活检，但是，由于肿瘤不同部位性质可能不同，活检有可能造成病理诊断错误[3]。胶母恶性程度高，生长快、病程短，不能单独依靠手术治疗，我们简单回顾了目前除手术外常见的其他一些治疗方式。

2. 治疗方法

2.1. 放疗(Radiotherapy, RT)

在最佳手术切除后，GBM 患者应在安全情况下尽早开始放射治疗。2005 年，一项 III 期临床试验证实放疗联合 TMZ 化疗(称为 Stupp 方案)比单纯放疗更有效。接受 TMZ + RT 治疗的患者中位生存期(MST)为 14.6 个月，而单纯接受 RT 治疗的患者 MST 为 12.1 个月。生存优势明显存在，相比单纯放疗组，TMZ + RT 组的长期存活比例更高，2 年生存期分别为 27%和 11%，5 年生存期分别为 10%和 2% [4]。

历史上，全脑 RT (WBRT)用于治疗新诊断的 GBM，但 WBRT 存在多种潜在的长期并发症，包括内分泌疾病、神经认知障碍和 RT 诱发的白质脑病。这些严重的并发症促使研究探索使用受累野放疗(IFRT)以减少毒性。IFRT 将外束放射治疗送到距肿瘤 2~3 cm 的地方，这是因为，放射治疗后，80%~90%的病

例 GBM 复发在原肿瘤位置 2 cm 内[5]。20 世纪 70 年代早期的多项研究证实, IFRT 与 WBRT 相比具有类似或略有提高的生存优势, RT 野内正常组织损伤更少。

为了改善局部控制和限制对正常脑组织的毒性, 已研究了其他技术, 包括碘-125 腔内近距离放射治疗、立体定向放射手术(SRS)和大分割放疗(HFRT)。然而, 这些并没有为新诊断的患者带来显著的生存优势。尽管对新诊断的 GBM 进行放疗的初步回顾性报告很有前景, 但 RTOG 9305 (唯一完成的 SRS 治疗 GBM 的随机研究)显示生存率无差异。因此, SRS 对新诊断的 GBM 的作用尚未得到证实[6]。

2.2. 替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)

替莫唑胺是一种 DNA 烷化剂, 靶向鸟嘌呤在 O-6 和 N-7 的位置。它阻止 DNA 的复制并破坏癌细胞。术后与放疗同步进行, 接下来再应用 6 个疗程已经成为新诊断的 70 岁以下 GBM 患者的标准治疗方案[3]。在一项共有 562 例患者参与的试验中, 随机分组, 每组 281 例, 中位年龄 73 岁(65~90)。放疗联合替莫唑胺组的总生存期长于单纯放疗组(9.3 个月 vs. 7.6 个月), 无进展生存期也是如此(5.3 个月 vs. 3.9 个月)。在 165 例甲基化 MGMT 状态的患者中, 放疗联合替莫唑胺的中位总生存期为 13.5 个月, 单纯放疗的总生存期为 7.7 个月。在 189 例非甲基化 MGMT 状态的患者中, 放疗联合替莫唑胺的总生存期为 10.0 个月, 单纯放疗的总生存期为 7.9 个月[7]。

2.3. 卡莫司汀(Carmustine, BCNU)

通常, 高级别胶质瘤的治疗标准包括大体切除、体外放射治疗和替莫唑胺(TMZ)的全身化疗。然而, 安全性、血脑屏障穿透性和全身化疗的有效性构成了最佳治疗的障碍[8]。卡莫司汀(BCNU)是一种亚硝基脲类药物, 通过抑制 DNA 的合成和修复来干预肿瘤的发生发展。为了有效地使用 BCNU, 可生物降解的聚合物晶片(Gliadel)被插入手术腔内, 更有效地输送药物, 产生比血管内给药更好的结果。然而, 卡莫司汀受到表达高水平 DNA 修复酶的细胞的抵抗, 如 O6-烷基鸟嘌呤-DNA 烷基转移酶(AGT)或 O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)。所以, 能够提高患者生存率的协同治疗变得非常重要。根据 Stupp 等人的伴随和辅助 TMZ 方案, 将 TMZ 与 Gliadel 和放疗联合使用已经成为治疗胶质母细胞瘤的标准程序[9]。McGrit 等人的报道称, 在 Gliadel 和放疗治疗的同时接受 TMZ 治疗可以提高中位生存期(MST)。接受 TMZ 治疗的两年生存率为 39%, 而不接受 TMZ 治疗的两年生存期为 18% [10]。但是, 有研究表明, Gliadel 晶片可产生严重颅内感染、颅内高压和脑脊液泄漏等并发症[11]。

2.4. 洛莫司汀(Lomustine, CCNU)

洛莫司汀是一种硝基脲类药物, 首次通过肝脏后迅速羟基化为烷化代谢物, 半衰期为 16~48 h, 血脑屏障穿透性良好。洛莫司汀与另一种烷化剂甲基苄肼和抗有丝分裂剂长春新碱作为 PCV 方案联合使用时, 具有明显疗效。在 3 项 WHO 分级较低的胶质瘤随机临床试验中, 已证实 PCV 方案联合放疗优于单纯放疗。从这些试验的亚组分析可以得出结论, PCV 在少突胶质瘤中最活跃, 其次是 IDH 突变型胶质母细胞瘤, 而 IDH 野生型胶质母细胞瘤的活性尚不确定[12]。到目前为止, 甲基苄肼和长春新碱在多大程度上有助于 PCV 方案的疗效仍然是一个争议的领域。

长春新碱不能通过血脑屏障, 而且长期使用会引起周围神经病变的显著毒性, 因此, 有人建议将该药物从 PCV 方案中省略, 但是, 目前还没有临床试验将 PCV 方案与 PC 方案进行比较。

甲基苄肼是另一种与替莫唑胺化学相关的烷化剂, 与替莫唑胺相比, 它在复发性胶质母细胞瘤中作为单一剂的活性较低。因此, 有理由通过替莫唑胺取代甲基苄肼和省略长春新碱来设计新的烷化剂组合治疗新诊断的胶质母细胞瘤。在一项小型二期试验 UKT-03 和三期试验 CeTeG 中, 虽然存在患者预

后因素不平衡的因素影响,但总体上仍存在替莫唑胺-洛莫司汀联合治疗较标准治疗生存期延长的信号[13]。

洛莫司汀在胶质瘤治疗中尽管有所局限性,但在欧洲(贝伐单抗未被批准)、EANO指南以及胶质母细胞瘤自适应全球创新学习环境(AGILE)联盟[14]中,它被定义为治疗复发性胶质母细胞瘤的主要标准。此外,洛莫司汀可能是PCV方案的关键组成部分,该方案已成为大多数具有IDH突变的WHO较低级别胶质瘤的标准治疗方案。

2.5. 贝伐珠单抗(Bevacizumab, BV)

贝伐珠单抗(BV)是一种抑制血管内皮生长因子(VEGF)的人类单克隆抗体,于2009年被美国FDA批准用于治疗复发性GBM。在一项167例患者随机参与的II期、多中心、非对比试验中评价了贝伐单抗单独和联合伊立替康治疗复发性胶质母细胞瘤患者的疗效,贝伐单抗组和贝伐单抗联合伊立替康组的6个月无进展生存期(PFS)分别为42.6%和50.3%,中位总生存期分别为9.2个月和8.7个月。贝伐单抗和贝伐单抗联合伊立替康治疗的患者中,分别有46.4%和65.8%的患者发生了3级不良事件,其中贝伐单抗组最常见的是高血压(8.3%)和惊厥(6.0%),贝伐单抗+伊立替康组最常见的是抽搐(13.9%)、中性粒细胞减少(8.9%)和疲劳(8.9%) [15]。欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer)对GBM首次复发患者的26101项试验中,将单药洛莫司汀与洛莫司汀加贝伐单抗进行比较。令人失望的是,联合用药组的总生存期(OS)主要终点仅为9.1个月,而洛莫司汀组为8.6个月,两者无显著差异。虽然联合方案改善了PFS,但在生活质量和神经认知功能方面,加用贝伐珠单抗未观察到获益[16]。对于新诊断的胶质母细胞瘤,在标准治疗中加入贝伐珠单抗并不能提高总生存率,而且与早期不良事件如高血压、血栓栓塞事件等的高发生率相关。贝伐珠单抗可能有助于延长无进展生存期,但在临床实践中,贝伐珠单抗作为新诊断GBM标准治疗的常规补充并不推荐[17]。

2.6. 免疫治疗

2.6.1. 肽疫苗

在原发性GBM和经典GBM亚型中发现的表皮生长因子受体III型突变体(EGFRvIII)等肽疫苗可触发对GBM肿瘤细胞表达的EGFRvIII的免疫。在一项有18名患者参与的II期试验中,接种EGFRvIII疫苗的患者获得了26个月的总生存期,而对照组仅显示出15个月的总生存期[18]。其他正在进行临床试验的可用疫苗包括肿瘤裂解疫苗和树突细胞疫苗(DCVax-L) [19]。

2.6.2. 过继细胞疗法(Adoptive Cellular Therapy, ACT)

将嵌合抗原受体(CARS)引入T细胞(CAR-T),以理想的标记物EGFRvIII为靶点,产生肿瘤特异性T细胞[20],已成为应用最广泛的ACT方法。I期和II期临床试验显示,在接种EGFRvIII表达的GBM肿瘤的患者中,PFS和OS(26个月vs 14.6个月)显著升高[21]。ACT的准确性在治疗GBM方面显示出很大的潜力。

2.7. 基因治疗

2.7.1. Toca 511 和 Toca FC

将杀肿瘤基因整合到病毒载体中的技术在肿瘤学领域已经存在了几年,其中一个例子是Toca 511和Toca FC,通过逆转录病毒复制载体来部署转基因胞嘧啶脱氨酶,该载体催化5-氟胞嘧啶形成活性5-氟尿嘧啶[22]。Toca 511/Toca FC已用于I期和II期临床试验,对高级别胶质瘤患者的生存期产生了积极结果[23]。这种逆转录病毒系统最有趣的是它不会触发宿主的免疫系统,从而使溶瘤剂得以部署并迅速在肿瘤

细胞中扩散。

2.7.2. AAV9-sTRAIL

用病毒基因转移技术对抗 GBM 的另一种方法是使用腺相关病毒(AAV)载体直接注射到 GBM 细胞中,以表达杀瘤作用的基因。Crommentujin 等人已经证实,使用 AAV9 载体产生一种抗癌药物 sTRAIL,与对照组相比,可杀死小鼠模型和转染细胞系中多达 60% GBM 细胞[24]。AAV9 病毒载体因其在静脉注射时具有通过血脑屏障的血清型能力而成为病毒载体的明智选择[25]。

2.7.3. 自杀基因

基因治疗的其他方法包括在单纯疱疹病毒载体中转移自杀基因(胸苷激酶),使细胞毒性核苷类似物磷酸化。这种磷酸化反过来会导致类似物与增殖细胞的 DNA 结合,从而阻止细胞分裂[26]。通过非复制型 5 型腺病毒将外源性肿瘤抑制基因(即 p53、PTEN 和 p16INK4A)引入 GBM 细胞后,细胞增殖、肿瘤发生和肿瘤进展也显著下降[27]。

2.8. 肿瘤治疗电场(Tumor Treating Fields, TTF)

TTF 设备包括 4 个传感器阵列,每个阵列由 9 个绝缘电极组成,置于患者头皮以输送低强度、中频(100~300 kHz)交变电场[28]。2004 年,一项临床前模型证明了 TTF 装置对增殖细胞的抑制作用,而非增殖细胞不受影响。TTF 设备通过将微管蛋白二聚体定位在离微管生长末端更远的地方来干扰有丝分裂纺锤体微管的正常聚合和解聚[29]。从而使有丝分裂被破坏,导致有丝分裂灾难,最终导致有丝分裂细胞死亡。

测试 TTF 设备(EF-11)的第一阶段 III 期临床试验于 2012 年发表,包括 237 名复发的 GBM 患者。这项研究比较了第一代 TTF 设备单独使用(每天佩戴 18~24 小时)与化疗方案。接受 TTF 装置治疗的患者和接受化疗的患者的 MST 分别为 6.6 个月和 6.0 个月($p = 0.27$)。尽管该试验没有证明 TTF 改善总生存期,但其疗效与常用的化疗方案相似。TTF 组报告了较低的毒性和更好的生活质量,包括认知改善和情绪健康。这些患者也出现了较少的化疗相关副作用,如血液毒性、胃肠道不良事件和感染[30]。这项试验的结果导致 FDA 于 2011 年批准第一代 TTF 设备用于治疗复发的 GBM 或对传统疗法无效的 GBM 患者[31]。

由 Roger Stupp 博士领导的一项针对新诊断的 GBM III 期临床试验(EF-14)启动,该试验报告 TTF + TMZ 组的 OS 为 20.9 个月,单 TMZ 组仅为 16.0 个月[28]。因此,FDA 于 2015 年 10 月 5 日批准 TTF 设备用于新诊断的 GBM [31]。

2.9. 光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)

光动力疗法是使用一种化学物质,这种化学物质能够吸收光子,从而引发一个对肿瘤细胞有害的过程[32]。PDT 需要光源、光敏剂(PS)和氧气。PS 定位于靶细胞,当受到特定波长的光时,吸收光子。这会使电子进入激发态,最终引发两种类型的光化学反应。在第一类反应中,直接与生物底物的分子发生相互作用,最终导致自由基的形成。在第二种类型中,激发的 PS 与氧分子相互作用形成单线态氧,这对活细胞有细胞毒性,因为它是一种强大的氧化剂[33]。然而,单线态氧在短距离内扩散(0.02~1.00 μm),且寿命有限(0.04~4.0 μs),有助于局部肿瘤消融,同时最大限度地降低对邻近正常组织的损伤风险[34]。PDT 对肿瘤有害作用主要有三种机制。首先,活性氧(ROS)在细胞质或线粒体中的产生直接损伤蛋白质、脂质、DNA 等分子,导致癌细胞死亡,主要是由于细胞凋亡的激活。其次,一些 PDT 药物可引起微血管的凝血和血栓形成,导致缺血、坏死和肿瘤浸润,这在所有 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)的研究中都被注意到。最后,光动力疗法可以激活免疫细胞和/或刺激细胞因子,以引起对肿瘤细胞的免疫反应[32] [35]。

5-ALA 介导的 PDT 治疗胶质母细胞瘤

在一项初步研究中,对 15 例新诊断的小的(<4 cm)和不能切除的 GBM 患者进行 5-ALA 介导的 PDT 治疗,并与 112 例接受肿瘤完全切除的 GBM 患者进行了比较。所有患者均接受标准放疗和替莫唑胺治疗。PDT 组的 PFS 明显延长,分别为 16.0 个月和 10.2 个月,3 年生存期分别为 56.0%和 21.0% [36]。值得注意的是,PDT 组 15 例患者中有 6 例 PFS 大于 30 个月。

HpD 介导的 PDT 治疗胶质母细胞瘤

在一项包含 78 例 GBM 患者接受 HPD 介导的 PDT 治疗研究中,对肿瘤进行最大限度的安全切除,然后在术中进行光照射。接受 PDT 治疗的 GBM 患者的 OS 为 14.3 个月[37]。

Porfimer Sodium 介导的 PDT 治疗胶质母细胞瘤

在 49 例新诊断和复发 GBM 瘤患者中,在最大程度的肿瘤切除后,在切除腔内放置球囊扩散器或持续输注脂肪乳剂并应用光照射。GBM 患者的 MST 为 30 周,1 年和 2 年的生存期分别为 22.0%和 2.0% [38]。

Talaporfin Sodium 介导的 PDT 治疗胶质母细胞瘤

在一项临床试验中,4 例新诊断的 GBM 患者接受最大安全肿瘤切除后行 Talaporfin Sodium 介导的 PDT 治疗,其 MST 为 26.0 个月(其中 1 例生存期 > 38.0 个月),而 6 例复发的 GBM 患者接受相同治疗后的 MST 为 8 个月。Muragaki 等人在一项使用 Talaporfin Sodium 介导的 PDT 治疗原发性脑肿瘤(包括 13 例 GBM 患者)研究中,所有患者在光动力疗法的基础上加用 TMZ 辅助化疗,其 OS 为 24.8 个月,PFS 为 12.0 个月[39]。

Boronated Porphyrin 介导的 PDT 治疗胶质母细胞瘤

一项 I 期试验评估了 Boronated Porphyrin 治疗高级别 GBM 的安全性,其中包括 7 名新诊断的患者和 9 名复发的 GBM 患者。新诊断的 GBM 患者的 OS 为 5.0 个月,而 PDT 后复发 GBM 患者的 OS 为 11.0 个月[40]。

3. 总结和展望

胶质母细胞瘤是一种不能单独应用手术治疗的恶性肿瘤,完整的切除肿瘤几乎不可实现,尽管采取了一系列积极的术前、术后治疗方案,但是由于肿瘤的高度异质性、侵袭性和血脑屏障的限制,今天的治疗并不能治愈 GBM 患者,只能延长他们的总体生存时间。因此,多靶点联合、多疗法联合以及开发新的治疗方式成为目前研究的一个热点方向,也成为医生和研究人员最具挑战性的任务。同时也需要大量的后续临床试验来证明研究的可行性和有效性。随着对肿瘤机制的进一步了解,以及最佳的联合治疗方式的发展,GBM 的治疗将会有更加光明的未来。

参考文献

- [1] Le Rhun, E., Preusser, M. and Roth, P. (2019) Molecular Targeted Therapy of Glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews*, **80**, 101896. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
- [2] Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathologica*, **131**, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- [3] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 第 2 版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2015: 515-520.
- [4] Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., et al. (2009) Effects of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide versus Radiotherapy Alone on Survival in Glioblastoma in a Randomised Phase III Study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *The Lancet Oncology*, **10**, 459-466.
- [5] Chamberlain, M.C. (2011) Radiographic Patterns of Relapse in Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **101**, 319-323. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0251-4>
- [6] Jennifer, L.S., Gordon, L., Jenny, L.S., et al. (2018) Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for

- Glioblastoma. *Neurosurgery*, **82**, 24-34. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115>
- [7] Perry, J.R., Laperriere, N., O'Callaghan, C.J., *et al.* (2017) Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1027-1037.
- [8] Attenello, F.J., Mukherjee, D., Datto, G., *et al.* (2008) Use of Gliadel (BCNU) Wafer in the Surgical Treatment of Malignant Glioma: A 10-Year Institutional Experience. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, Article No. 2887. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0048-2>
- [9] Bregy, A., Shah, A.H., Diaz, M.V., *et al.* (2013) The Role of Gliadel Wafers in the Treatment of High-Grade Gliomas. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **13**, 1453-1461. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.840090>
- [10] McGirt, M.J., Than, K.D., Weingart, J.D., *et al.* (2009) Gliadel (BCNU) Wafer plus Concomitant Temozolomide Therapy after Primary Resection of Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neurosurgery*, **110**, 583-538. <https://doi.org/10.3171/2008.5.17557>
- [11] Buonerba, C., Di Lorenzo, G., Marinelli, A., *et al.* (2011) A Comprehensive Outlook on Intracerebral Therapy of Malignant Gliomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **80**, 54-68. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.09.001>
- [12] Buckner, J.C., Shaw, E.G., Pugh, S.L., *et al.* (2016) Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1344-1355. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>
- [13] Weller, M. and Rhun, E.L. (2020) How Did Lomustine Become Standard of Care in Recurrent glioblastoma? *Cancer Treatment Reviews*, **87**, 102029. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>
- [14] Alexander, B.M., Ba, S., Berger, M.S., *et al.* (2018) Adaptive Global Innovative Learning Environment for Glioblastoma: GBM AGILE. *Clinical Cancer Research*, **24**, 737-743. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0764>
- [15] Friedman, H.S., Prados, M.D., Wen, P.Y., *et al.* (2009) Bevacizumab Alone and in Combination with Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4733-4740. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8721>
- [16] Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., *et al.* (2017) Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1954-1963. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358>
- [17] Zhang, H., Wang, R., Yu, Y., *et al.* (2019) Glioblastoma Treatment Modalities besides Surgery. *Journal of Cancer*, **10**, 4793-4806. <https://doi.org/10.7150/jca.32475>
- [18] Heimberger, A.B., Hlatky, R., Suki, D., *et al.* (2005) Prognostic Effect of Epidermal Growth Factor Receptor and EGFRvIII in Glioblastoma Multiforme Patients. *Clinical Cancer Research*, **11**, 1462-1466. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1737>
- [19] Sasmita, A.O., Wong, Y.P. and Ling, A.P.K. (2018) Biomarkers and Therapeutic Advances in Glioblastoma Multiforme. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **14**, 40-51. <https://doi.org/10.1111/ajco.12756>
- [20] Del Vecchio, C.A., Li, G. and Wong, A.J. (2012) Targeting EGF Receptor Variant III: Tumor-Specific Peptide Vaccination for Malignant Gliomas. *Expert Review of Vaccines*, **11**, 133-144. <https://doi.org/10.1586/erv.11.177>
- [21] Swartz, A.M., Li, Q.J. and Sampson, J.H. (2014) Rindopepimut: A Promising Immunotherapeutic for the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Immunotherapy*, **6**, 679-690. <https://doi.org/10.2217/imt.14.21>
- [22] Yagiz, K., Huang, T.T., Espinoza, F.L., *et al.* (2016) Toca 511 plus 5-Fluorocytosine in Combination with Lomustine Shows Chemotoxic and Immunotherapeutic Activity with No Additive Toxicity in Rodent Glioblastoma Models. *Neuro-Oncology*, **18**, 1390-1401. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov089>
- [23] Cloughesy, T.F., Landolfi, J., Hogan, D.J., Bloomfield, S., *et al.* (2016) Phase 1 Trial of Vocimagene Amiretrorepvec and 5-Fluorocytosine for Recurrent High-Grade Glioma. *Science Translational Medicine*, **8**, 341-375. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad9784>
- [24] Crommentuijn, M.H.W., Kantar, R., Noske, D.P., *et al.* (2016) Systemically Administered AAV9-sTRAIL Combats Invasive Glioblastoma in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Model. *Molecular Therapy Oncolytics*, **3**, 16017. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.17>
- [25] Gray, S.J., Matagne, V., Bachaboina, L., *et al.* (2011) Preclinical Differences of Intravascular AAV9 Delivery to Neurons and Glia: A Comparative Study of Adult Mice and Nonhuman Primates. *Molecular Therapy*, **19**, 1058-1069.
- [26] Natsume, A. and Yoshida, J. (2008) Gene Therapy for High-Grade Glioma: Current Approaches and Future Directions. *Cell Adhesion & Migration*, **2**, 186-191. <https://doi.org/10.4161/cam.2.3.6278>
- [27] Hong, Y.K., Joe, Y.A., Yang, Y.J., *et al.* (2000) Potentials and Limitations of Adenovirus-p53 Gene Therapy for Brain Tumors. *Journal of Korean Medical Science*, **15**, 315-322. <https://doi.org/10.3346/jkms.2000.15.3.315>
- [28] Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., *et al.* (2017) Effect of Tumor-Treating Fields plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients with Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **318**, 2306-2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>

- [29] Kirson, E.D., Gurvich, Z., Schneiderman, R., *et al.* (2004) Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields. *Cancer Research*, **64**, 3288-3295. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0083>
- [30] Fabian, D., Eibl, G.P., Alnahhas, I., *et al.* (2019) Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor-Treating Fields (TTF): A Review. *Cancers (Basel)*, **11**, 174. <https://doi.org/10.3390/cancers11020174>
- [31] Chinnaiyan, P., Won, M., Wen, P.Y., *et al.* (2018) A Randomized Phase II Study of Everolimus in Combination with Chemoradiation in Newly Diagnosed Glioblastoma: Results of NRG Oncology RTOG 0913. *Neuro-Oncology*, **20**, 666-673. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox209>
- [32] Vasilev, A., Sofi, R., Rahman, R., *et al.* (2020) Using Light for Therapy of Glioblastoma Multiforme (GBM). *Brain Sciences*, **10**, 75. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020075>
- [33] Baptista, M.S., Cadet, J., Di Mascio, P., *et al.* (2017) Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochemistry and Photobiology*, **93**, 912-919. <https://doi.org/10.1111/php.12716>
- [34] Mahmoudi, K., Garvey, K.L., Bouras, A., *et al.* (2019) 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **141**, 595-607. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4>
- [35] Robertson, C.A., Evans, D.H. and Abrahamse, H. (2009) Photodynamic Therapy (PDT): A Short Review on Cellular Mechanisms and Cancer Research Applications for PDT. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **96**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001>
- [36] Schwartz, C., Ruhm, A., Tonn, J.-C., *et al.* (2015) Interstitial Photodynamic Therapy of *De-Novo* Glioblastoma Multiforme WHO IV. *Neuro-Oncology*, **17**, 214-220. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25>
- [37] Stylli, S.S., Kaye, A.H., MacGregor, L., *et al.* (2005) Photodynamic Therapy of High Grade Glioma—Long Term Survival. *Journal of Clinical Neuroscience*, **12**, 389-398. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.01.006>
- [38] Muller, P.J. and Wilson, B.C. (2006) Photodynamic Therapy of Brain Tumors—A Work in Progress. *Lasers in Surgery and Medicine*, **38**, 384-389. <https://doi.org/10.1002/lsm.20338>
- [39] Akimoto, J., Haraoka, J. and Aizawa, K. (2012) Preliminary Clinical Report on Safety and Efficacy of Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium for Malignant Gliomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **9**, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.01.001>
- [40] Rosenthal, M.A., Kavar, B., Uren, S., *et al.* (2003) Promising Survival in Patients with High-Grade Gliomas Following Therapy with a Novel Boronated Porphyrin. *Journal of Clinical Neuroscience*, **10**, 425-427.