

# 贝伐珠单抗治疗脑胶质瘤的研究进展

魏梦凡, 王艳婷, 赵红\*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月4日; 录用日期: 2023年8月1日; 发布日期: 2023年8月8日

## 摘要

脑胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤, 也是肿瘤中预后最差的肿瘤之一。目前的常规治疗方法以手术切除为主, 术后放疗联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)同步并辅助TMZ化疗。虽然近年来脑胶质瘤的治疗方法在电场疗法、免疫治疗、靶向治疗、硼中子俘获治疗等疗法都有了新的突破, 但是患者的生存期对比于其他肿瘤还是处于较低水平。2009年贝伐珠单抗(bevacizumab, Bev)在美国被批准用于复发性胶质母细胞瘤(GBM), 这给患者提供了一个新的选择。本文将总结Bev治疗脑胶质瘤的研究进展以及其应用中存在的一些问题。

## 关键词

脑胶质瘤, 贝伐珠单抗, 替莫唑胺

# Research Progress of Bevacizumab in the Treatment of Glioma

Mengfan Wei, Yanting Wang, Hong Zhao\*

Oncology Department, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Glioma is the most common primary brain tumor in adults and one of the tumors with the worst prognosis. Current conventional treatment is mainly surgical resection, with postoperative radiotherapy combined with temozolomide (TMZ) synchronized and adjuvant TMZ chemotherapy. Although the treatment methods of glioma have made new breakthroughs in electric field therapy, immunotherapy, targeted therapy, boron neutron capture therapy and other therapies in recent

\*通讯作者。

years, the survival time of patients is still at a low level compared with other tumors. Bevacizumab (BEV) was approved in the United States in 2009 for recurrent glioblastoma (GBM), which gave patients a new option. This article will summarize the research progress of Bev in the treatment of glioma and some problems in its application.

## Keywords

Glioma, Bevacizumab, Temozolomide

Copyright © 2023 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. 引言

脑胶质瘤是指起源于脑神经胶质细胞的肿瘤，是最常见的原发性颅内肿瘤，我国脑胶质瘤的年发病率为5/10万~8/10万，5年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌。虽然近年来各种治疗方法层出不穷，脑胶质瘤的治疗方法也有了长足的进展，如常规的手术联合放化疗以及电场疗法、免疫靶向治疗、硼中子俘获治疗等新疗法[1]，但是目前还是很难根治脑胶质瘤，患者的生存质量还需进一步的提高。本文将总结贝伐珠单抗用于治疗脑胶质瘤的研究进展。

## 2. 脑胶质瘤的常规治疗方法

国家卫生健康委员会医政医管局脑胶质瘤诊疗指南(2022版)指出：脑胶质瘤治疗以手术切除为主，结合放疗、化疗等综合治疗方法[1]。手术治疗是脑胶质瘤治疗的基础，原则是最大范围安全切除肿瘤。有研究表明，最大范围安全切除肿瘤是脑胶质瘤预后的重要因素[2]，但因为脑胶质瘤的浸润特性，并不能完全通过手术切除肿瘤，尽管近些年来有一些新技术出现，如术中辅助应用神经影像导航、功能神经影像导航、神经电生理监测技术等，但是想通过手术完全切除肿瘤，还是有一定难度。放射治疗作为主要辅助治疗之一，一般在患者术后2~6周开始进行，推荐采用三维适形放疗或适形调强技术，常规分次放疗，一般放疗照射的总剂量为54~60 Gy [1]。替莫唑胺是新一代烷化剂类化疗药，具有易透过血-脑脊液屏障、服用方法简便、有效率高、不良反应小的特点[3]。目前的研究表明，在放疗中加入替莫唑胺化疗可显著延长新诊断的GBM患者的生存期[4]。尽管脑胶质瘤的治疗越来越规范，越来越标准，但仍缺乏突破性的进展，患者的总生存时间及生存质量还有待提高。

## 3. 贝伐珠单抗的发现及作用机制

Bev是一种重组人源化免疫球蛋白G1(IgG1)单克隆抗体，可以结合VEGF-A，抑制其与VEGF受体-2(VEGFR-2)结合，继而抑制VEGF的生物学作用，包括影响血管的渗透性、增生以及内皮细胞迁移与存活[5]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)于20世纪80年代被发现，被认为是正常和异常血管生长的重要调节因子。1993年，有研究表明靶向VEGF的单克隆抗体在体内能显著抑制肿瘤的生长，作为一种分子靶向药物，通过阻断VEGF/VEGF-受体信号通路抑制血管生成，从而产生间接抗肿瘤活性，由此开发了Bev作为抗癌剂[6]。VEGF基因家族在血管生成调控中的作用已经被深入研究了十多年，包括原型成员VEGF-A、胎盘生长因子(PlGF)、VEGF-B、VEGF-C和VEGF-D。原位杂交研究已经证明VEGF mRNA在许多人类肿瘤中表达，包括肺，乳房，胃肠道，肾脏和卵巢癌。1993年，

有实验室报道了一种鼠抗人 VEGF 单克隆抗体 A.4.6.1 对多种肿瘤细胞株在裸鼠体内的生长有较强的抑制作用, 而该抗体在体外对肿瘤细胞没有作用[7]。这是支持肿瘤生长依赖于血管生成假说的第一个直接证据。此后许多实验室也证明了抗 VEGF 方法的肿瘤生长抑制作用。基于以上理论, Bev 则通过与 VEGF 结合来减弱或阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGFR-1、VEGFR-2 结合, 并阻断 VEGFR 介导的下游信号转导通路(VEGFR 的胞外段与 VEGF 结合, 两者结合后 VEGFR 构象发生改变, 导致受体二聚化, 其胞内段酪氨酸位点发生磷酸化), 抑制其生物活性, 以此减少肿瘤新生血管的形成, 抑制肿瘤生长[8]。

多项研究表明抗 VEGF 治疗联合化疗或放疗, 比单独治疗具有更好的抗肿瘤效果。对于这种联合增强的机制, 主流有两种假说。克莱门特等提出, 化疗尤其是低剂量化疗优先损伤内皮细胞, 阻断 VEGF 可减弱内皮细胞的关键生存信号, 从而放大化疗的抗肿瘤效应[9]。Jain 提出抗血管生成治疗使肿瘤血管“正常化”, 导致过度的内皮细胞和血管周围细胞修剪, 血管 TORTUOSITY 减少, 间质压力下降, 从而改善氧合并将化疗递送到肿瘤细胞[10]。并且 Bev 还可以治疗颅内肿瘤放疗常见并发症——放射性脑坏死。血管损伤的机制在放射性脑坏死的发育过程中起着重要作用, 放疗对血管的辐射功能引起血管内皮细胞的纤维蛋白改变, 从而诱发组织缺氧和坏死, 并释放出大量在血管上起作用的细胞因子(如血管内皮生长因子-VEGF), 这些因素逐渐引起血脑屏障功能障碍和脑水肿, 从而影响相应的神经功能, 此外, 辐射可诱发星形胶质细胞损伤, 进一步引起 VEGF 释放, 从而引起血脑屏障损伤和脑水肿的进一步加重[11]。而 Bev 是一种重组人单克隆抗体, 可结合 VEGF, 阻止 VEGF 结合其在内皮细胞表面的受体, 起到修剪血管、调节血管通透性、减少脑坏死引起的脑水肿和治疗脑坏死的作用。基于以上理论, 在联合放疗过程中 Bev 将显示出巨大潜力。

#### 4. 贝伐珠单抗用于治疗脑胶质瘤

2009 年, Bev 在美国被批准用于复发性 GBM。2013 年在日本批准 Bev 作为 GBM 的保险一线药物, 同时进行二线应用。此后, Bev 作为治疗胶质瘤的二线或一线后的治疗选择获得了世界范围内的认可。对于初次诊治的高级别脑胶质瘤, 已有临床试验表明, Bev 作为初始治疗可提高 GBM 患者的无进展生存期(PFS), 并有利于维持患者的体力状态(PS) [12]。然而, 在这些临床试验中并没有显示总生存期(OS)的延长, 并且 Bev 治疗时可能产生假性进展和假性反应, 这表明常规评估脑胶质瘤的 PFS 可能并不适用, Bev 对胶质瘤的作用在 MRI 上可能有其他表达。因此, Bev 对新诊断 GBM 的临床获益仍存在争议。然而, 一项探索性的 AVAglio 研究报道了一线 Bev 延长未接受二线治疗患者的 OS [13]。尽管 Bev 在一些严重的情况(如高龄或不可切除的肿瘤)下可能有一定的临床获益, 但还没有足够证据。总的来说, 很少有研究证明 Bev 对新诊断的 GBM 有益, 因为 Bev 主要用于重症患者, 而且重症患者更容易证明其有效。

对于复发性 GBM, 虽然 Bev 对 OS 可能没有提高, 但是提高了复发 GBM 的 PFS, 特别是标准治疗失败或者不能靶向治疗的复发[14]。而根据美国中枢神经系统肿瘤治疗指南(NCCN), Bev 已成为复发 GBM 化疗的首选药物, 并且欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南指出, 对于复发胶质母细胞瘤, 在给予 Bev 时可观察到肿瘤高缓解率和类固醇保留效应。

#### 5. 联合贝伐珠单抗治疗脑胶质瘤

与 Bev 单药相比, 联合用药是否更有优势? 由此我们联想到 Bev 联合另一抗血管治疗药物——内皮素抑制剂是否疗效更好? 已有实验室研究表明内皮抑素和 Bev 都有抑制肿瘤的作用, Bev 的抑制作用更加明显, 联合内皮素抑制剂使用可获得更好效果, Bev 只对 VEGF-A 有抑制作用(60.8%), 重组人血管内皮抑制素对 VEGF-A/C 都有抑制作用, 而联合用药对 VEGF-A/C 的抑制作用最强[15]。虽然这还只是体外实验, 没有得到临床试验的证明, 但这也为我们的抗血管治疗提供了很好的新思路。近年来多个研究

探讨了 Bev 与多种药物联合治疗的疗效,并显示出一定的优越性。一随机 II 期 BELOB 试验证实了 BEV 联合洛莫司汀对复发性 GBM (Bev + 洛莫司汀 vs. Bev vs.洛莫司汀中位 PFS: 4 vs. 3 vs. 1 个月;中位 OS: 12 个月 vs. 8 个月 vs. 8 个月)患者的潜在获益[16]。还有一随机临床 II 期实验证明单药 Bev 和 Bev 联合伊立替康对首次或第二次复发的胶质母细胞瘤患者具有显著的抗肿瘤活性(BEV vs. BEV + CPT 中位 PFS: 4.2 vs. 5.6 个月; OR 率: 28.% vs. 37.8%; 中位 OS: 9.2 vs. 8.7 个月) [17]。由此, NCCN 指南推荐, Bev 单独或联合伊立替康/洛莫司汀/替莫唑胺等, 可用于复发性 GBM 的治疗。

同时, 有研究指出 Bev 可使 VEGF 水平降低、血脑屏障相对正常化, 从而通过减少毛细血管渗漏和相关脑水肿来减少放射性坏死[18]。然而也有研究指出长期暴露于抗血管生成药物可能导致病变血管的“过度修剪”, 加剧缺氧、坏死和缺血[19], 并且多个研究也指出在 GBM 患者的 TMZ 常规放疗中加入 BEV 没有生存获益, 仅改善了无进展生存期(Bev vs.安慰剂: 10.6 vs. 6.2 个月), 维持了基线生活质量和体能状态, 并没有改善总生存期, 且贝伐珠单抗的不良事件发生率高于安慰剂[20]。所以, Bev 联合 TMZ + 放疗治疗脑胶质瘤仍存在争议。

## 6. 贝伐珠单抗剂量问题

已发表的临床试验使用贝伐珠单抗, 剂量为每 5 mg/kg/2 周, 10 mg/kg/2 周, 10 mg/kg/4 周和 15 mg/kg/3 周, 2009 年 FDA 批准 Bev 治疗复发 GBM 的方案和剂量(10 mg/kg/2 周)获得通过, 但多个实验证实较低剂量的 Bev (5 mg/kg/2 周)与标准剂量(10 mg/kg/2 周)相比, 反应率与总生存期相似, 且不良反应较小, 现阶段关于 Bev 治疗的剂量问题尚有争议, 仍需探索最佳剂量, 已有多个临床试验评估了 Bev 的最佳剂量。BVZ 的药代动力学研究显示其半衰期约为 20 日, 因此对于大多数患者, 每 3 周一次的治疗方案应具有治疗作用, 研究显示 Bev 剂量 5 mg/kg/2 周或 7.5 mg/kg/3 周时, 最低稳态浓度(3 个月时测定)相似[21], 故在临床研究中我们应尽量首选 Bev 剂量为 5 mg/kg/2 周。

Weathers 等的实验比较了低剂量 Bev (5 mg/kg/2 周) + 洛莫司汀与标准剂量 Bev (10 mg/kg/3 周), 发现在首次复发患者中, 低剂量 Bev + 洛莫司汀组 PFS 有改善趋势(低剂量 vs.标准剂量: 4.96 月 vs. 3.22 月); 但 OS 无明显差异, 但在复发性 GBM 中, 低剂量 Bev 组合疗效并不优于标准剂量[22]。还有一回顾性研究中也报道了较低剂量的 Bev (平均剂量 < 3 mg/kg/周)可能更有效, 中位 OS 低剂量组(<3 mg/kg/周) vs. 高剂量组( $\geq 3$  mg/kg/周): 39 vs. 17.3 个月, 且当给药剂量为(<3 mg/kg/周)时, 没有严重不良事件( $\geq 3$  级), 而接受较高剂量( $\geq 3$  mg/kg/周)的患者发生率为 21% (P < 0.01), 低剂量组中位 OS 为 39.0 个月[23]。研究表明高剂量、连续抗血管生成治疗可过度抑制肿瘤脉管系统, 从而过早或永久关闭正常化窗口, 从而减少肿瘤暴露和抗癌药物的摄取, 因此现阶段人们通过降低 Bev 剂量的方案来克服抗血管生成治疗的耐药性, 虽然结果并不理想, 但仍然能观察到低剂量组 PFS 改善的强烈趋势。GBM 的生长和进展依赖于新生血管的形成, 数据表明, 有超过 20% 的 GBM 患者的肿瘤生长与 VEGFA 通路无关, 因此他们不会从抗血管生成治疗中受益。Garcia 等人发现根据 VEGFA 表达水平计算的特定剂量 Bev 会增加小鼠的细胞培养和血清样品对治疗的反应。此外, 在一组 GBM 患者中, 观察到血清中的 VEGFA 水平与 Bev 治疗效果相关, 但血浆中的 VEGFA 水平却没有。他们的数据表明, Bev 剂量调整可以改善胶质母细胞瘤治疗的临床结果, 或进一步预测反应分层[24]。

## 7. 贝伐珠单抗副作用

VEGF 在调节正常血管功能和生理性血管生成中起着重要作用, 当正常血管被 Bev 抗阻断后其内皮细胞的生成和增殖也会受到影响, 从而有可能引起一系列不良反应, Bev 常见且显著的毒性包括高血压、蛋白尿、肾功能衰竭风险、后部白质脑病综合征、静脉和动脉血栓栓塞性疾病、肠穿孔和伤口愈合不良

[25]。有研究表明高血压、蛋白尿可能与 Bev 呈剂量依赖性,而对于血栓栓塞等不良反应,Bev 仅轻微的增加了其风险[26]。对于应用 Bev 引起的不良反应,由于 Bev 作用机制的独特性,其不良反应又与常规化疗药物不同且不叠加,从而增加了 Bev 联合化疗药物应用的安全性。对于应用 Bev 引起的不良反应,临床医生应密切监测和处理,常见不良反应通过常规处理可及时控制,而一些严重不良反应(如出血、血栓栓塞、肠穿孔等)也都可通过用药前全面评估来避免,必要时也可停用 Bev (如:患者发生中度以上的高血压(收缩压高于 160 mmHg,舒张压高于 100 mmHg)、24 h 尿蛋白 > 2 g、尿蛋白 4+或 3+、肾病综合征等)。

并且大量研究报道了 Bev 治疗后的非典型进展模式,如多灶性和广泛播散性疾病,这让人不得不考虑 Bev 是否会增加肿瘤适应和进展到恶性更强和侵袭性更强的阶段的风险。由此可见,抗血管生成治疗是一把双刃剑,即可以缩小肿瘤提高疗效,但也可以推动肿瘤进展为更具侵袭性的表型。

## 8. 贝伐珠单抗治疗效果预测因素

多项研究表明 Bev 对于胶质瘤有一定疗效,但一些大型三期临床研究表明 Bev 并没有提高患者总的生存率,为了将这种相对昂贵的治疗留给有长期反应的病人,并防止其他患者出现不必要的副作用,人们不得不探索什么指标可以预测 Bev 的长期作用。从肿瘤方面看,以往认为 Bev 的作用靶点 VEGF 可以预测,但研究显示此靶点并不能进行预测治疗效果[27]。有研究表明,可溶性程序性死亡受体配体 1 (sPD-L1)水平和可检测性在不同的脑肿瘤实体中存在差异,并且在低级别胶质瘤(LGG)和胶质母细胞瘤(GBM)中观察到与生存相关;GBM 患者在存在 SPD-1 的情况下具有更长的总生存期,LGG 患者在可检测到 sPD-L1 时表现出更差的 OS;这些结果表明 LGG 和 GBM 的免疫表型可能不同,这可能是由于代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG)在异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变肿瘤中的免疫抑制作用[28]。

从影像学方面看,术前 MRI 参数,包括无影像学坏死或较高的表观扩散系数(ADC),可以确定复发 GBM 中总体生存获益患者的亚组[29]。并且对于较大的 MRI 增强的预治疗肿瘤和高 ADC 值,观察到贝伐单抗联合放疗与单纯放疗相比总生存获益;非增强肿瘤并且高 18FET 提示假反应和总生存期差[30]。在无糖皮质激素的患者中,调节性 T 细胞和中性粒细胞的绝对数量可以预测复发 GBM 患者对贝伐单抗的反应,并且研究人员发现 Bev 下最佳预后值是基底中性粒细胞和调节性 T 淋巴细胞(Treg) [31]。

## 9. 展望

1975年首次提出肿瘤性血管生成概念,1986年发现血管内皮生长因子,1997年首次合成了针对 VEGF 的抗体——贝伐单抗,自此人们开始了对肿瘤抗血管治疗的探索。然而随着人们对 Bev 的了解,其治疗效果和临床性价比等也不断成为人们质疑的焦点。多个临床试验证明,Bev 仅能提高患者的无进展生存期,对于总生存期的提高并没有想象中的优势,有研究指出,抗血管生成治疗未能延长 OS 的主要原因是停药后肿瘤的“反弹性生长” [32],使用抗血管生成药物 7 天后动物移植瘤中的微血管密度明显降低,但停药 7 天后又几乎恢复原状。但由于肿瘤的多样性以及病人的特异性,也有些患者能长期生存,在个别试验(AVAPERL)中患者的 OS 甚至达到了 16 个月左右[33],这给我们提供了一个新的思路,如何挑选出对 Bev 最敏感的病人?如何将 Bev 的疗效发挥到极致?相信随着医学的发展,Bev 将会为肿瘤患者带来更好的疗效,人们也将会探索出最适合的联合治疗方案。

## 参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局,中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.

- [2] Laws, E.R., *et al.* (2003) Survival Following Surgery and Prognostic Factors for Recently Diagnosed Malignant Glioma: Data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of Neurosurgery*, **99**, 467-473. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.3.0467>
- [3] Balaña, C., Capellades, J., Teixidor, P., *et al.* (2007) Clinical Course of High-Grade Glioma Patients with a “Biopsy-Only” Surgical Approach: A Need for Individualised Treatment. *Clinical and Translational Oncology*, **9**, 797-803. <https://doi.org/10.1007/s12094-007-0142-0>
- [4] Stupp, R., Mason, W.P., Van den Bent, M.J., *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- [5] Baluk, P., Hashizume, H. and McDonald, D.M. (2005) Cellular Abnormalities of Blood Vessels as Targets in Cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, **15**, Article ID: 102111. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2004.12.005>
- [6] Ferrara, N., Hillan, K., Gerber, H.-P. and Novotny, W. (2004) Discovery and Development of Bevacizumab, an Anti-VEGF Antibody for Treating Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 391-400. <https://doi.org/10.1038/nrd1381>
- [7] Kim, K., Li, B., Winer, J., *et al.* (1993) Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Angiogenesis Suppresses Tumour Growth *in Vivo*. *Nature*, **362**, 841-844. <https://doi.org/10.1038/362841a0>
- [8] 王海兰, 詹正宇, 冯苗, 钟陆行. 贝伐单抗治疗高级别脑胶质瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(16): 1001-1004.
- [9] Klement, G., *et al.* (2000) Continuous Low-Dose Therapy with Vinblastine and Vegf Receptor-2 Antibody Induces Sustained Tumor Regression without Overt Toxicity. *Journal of Clinical Investigation*, **105**, R15-R24. <https://doi.org/10.1172/JCI8829>
- [10] Jain, R.K. (2001) Normalizing Tumor Vasculature with Anti-Angiogenic Therapy: A New Paradigm for Combination Therapy. *Nature Medicine*, **7**, 987-989. <https://doi.org/10.1038/nm0901-987>
- [11] Zhuang, H., Shi, S., Yuan, Z. and Chang, J.Y. (2019) Bevacizumab Treatment for Radiation Brain Necrosis: Mechanism, Efficacy and Issues. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0950-1>
- [12] Narita, Y. (2015) Bevacizumab for Glioblastoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, 1759-1765. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S58289>
- [13] Chinot, O.L., Nishikawa, R., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Cloughesy, T., Garcia, J., Revil, C., Abrey, L. and Wick, W. (2016) Upfront Bevacizumab May Extend Survival for Glioblastoma Patients Who Do Not Receive Second-Line Therapy: An Exploratory Analysis of AVAglio. *Neuro-Oncology*, **18**, 1313-1318. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now046>
- [14] Yang, S.-B., Gao, K.-D., Jiang, T., Cheng, S.-J. and Li, W.-B. (2017) Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Glioblastoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncotarget*, **8**, 57337-57344. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16924>
- [15] 牛牛, 李宝兰, 刘朝阳, 等. 重组人血管内皮抑制素联合贝伐单抗体内抑瘤作用的效果及分析[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(2): 61-66.
- [16] Taal, W., Oosterkamp, H.M., Walenkamp, A.M., Dubbink, H.J., Beerepoot, L.V., Hanse, M.C., Buter, J., Honkoop, A.H., Boerman, D., de Vos, F.Y., *et al.* (2014) 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. *The Lancet Oncology*, **15**, 943-953. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70314-6)
- [17] 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>
- [18] Torcuator, R., Zuniga, R., Mohan, Y.S., *et al.* (2009) Initial Experience with Bevacizumab Treatment for Biopsy Confirmed Cerebral Radiation Necrosis. *Journal of Neuro-Oncology*, **94**, 63-68. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9801-z>
- [19] Jain, R.K. (2005) Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science*, **307**, 58-62. <https://doi.org/10.1126/science.1104819>
- [20] Chinot, O.L., Wick, W., Mason, W., *et al.* (2014) Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **370**, 709-722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
- [21] Blumenthal, D.T., Mendel, L. and Bokstein, F. (2016) The Optimal Regimen of Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma: Does Dose Matter? *Journal of Neuro-Oncology*, **127**, 493-502. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2025-5>
- [22] Weathers, S.-P., Han, X., Liu, D.D., Conrad, C.A., Gilbert, M.R., Loghini, M.E., O'Brien, B.J., Penas-Prado, M., Puduvalli, V.K., Tremont-Lukats, I., *et al.* (2016) A Randomized Phase II Trial of Standard Dose Bevacizumab versus Low Dose Bevacizumab plus Lomustine (CCNU) in Adults with Recurrent Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **129**, 487-494. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2195-9>

- [23] Ajlan, A., Thomas, P., Albakr, A., Nagpal, S. and Recht, L. (2017) Optimizing Bevacizumab Dosing in Glioblastoma: Less Is More. *Journal of Neuro-Oncology*, **135**, 99-105. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2553-2>
- [24] García-Romero, N., *et al.* (2020) Bevacizumab Dose Adjustment to Improve Clinical Outcomes of Glioblastoma. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01610-0>
- [25] Bag, A.K., Kim, H., Gao, Y., Bolding, M., Warren, P.P., Fathallah-Shaykh, H.M., Gurler, D., Markert, J.M., Fiveash, J., Beasley, T.M., *et al.* (2015) Prolonged Treatment with Bevacizumab Is Associated with Brain Atrophy: A Pilot Study in Patients with High-Grade Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **122**, 585-593. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1751-z>
- [26] Zhu, X.L., Wu, S.H., Dahut, W.L. and Parikh, C.R. (2007) Risks of Proteinuria and Hypertension with Bevacizumab, an Antibody against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **49**, 186-193. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.11.039>
- [27] Rana, P., Pritchard, K.I. and Kerbel, R. (2017) Plasma Vascular Endothelial Growth Factor as a Predictive Biomarker: Door Closed? *European Journal of Cancer*, **70**, 143-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.002>
- [28] Mair, M.J., Pajenda, S., Ilhan-Mutlu, A., *et al.* (2020) Soluble PD-L1 Is Associated with Local and Systemic Inflammation Markers in Primary and Secondary Brain Tumours. *ESMO Open*, **5**, E000863. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000863>
- [29] Ellingson, B.M., Sahebjam, S., Kim, H.J., Pope, W.B., Harris, R.J., Woodworth, D.C., *et al.* (2014) Pretreatment ADC Histogram Analysis Is a Predictive Imaging Biomarker for Bevacizumab Treatment but Not Chemotherapy in Recurrent Glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 673-679. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3748>
- [30] Wirsching, H.G., Roelcke, U., Weller, J., *et al.* (2021) MRI and 18FET-PET Predict Survival Benefit from Bevacizumab Plus Radiotherapy in Patients with Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: Results from the Randomized ARTE Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 179-188. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2096>
- [31] Quillien, V., *et al.* (2019) Absolute Numbers of Regulatory T Cells and Neutrophils in Corticosteroid-Free Patients Are Predictive for Response to Bevacizumab in Recurrent Glioblastoma Patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **19**, 871-882. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02317-9>
- [32] Mancuso, M.R., Davis, R., Norberg, S.M., *et al.* (2006) Rapid Vascular Regrowth in Tumors after Reversal of VEGF Inhibition. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 2610-2621. <https://doi.org/10.1172/JCI24612>
- [33] Barlesi, F., Scherpereel, A., Rittmeyer, A., *et al.* (2013) Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab with or without Pemetrexed after First-Line Induction with Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3004-3011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3749>