

# 胶质母细胞瘤的最新治疗进展

艾山·艾麦尔, 亚森·奥斯曼, 穆妮日·图尔贡\*, 刘波#

新疆医科大学第一附属医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月27日

## 摘要

胶质母细胞瘤是中枢神经系统中最常见和高度恶性的原发性肿瘤。经过多年的研究, 胶质母细胞瘤的治疗取得了各种治疗的进展。目前, 胶质母细胞瘤的治疗是基于最大限度的安全手术切除, 放射治疗和替莫唑胺的化疗。最近, 贝伐单抗及肿瘤治疗电场已被加入到治疗。然而, 胶质母细胞瘤患者仍然预后不佳。因此, 在不同的临床研究领域正在做出许多努力寻找一种新的替代方法来改善胶质母细胞瘤患者的总生存率、无进展生存率和生活质量。

## 关键词

胶质母细胞瘤, 治疗进展, 综述

# Recent Advances in the Treatment of Glioblastoma

Aishan Aimaier, Yasen Aosiman, Muniri Tuergong\*, Bo Liu#

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Glioblastoma is the most common and highly malignant primary neoplasm in the central nervous system. After many years of research, the treatment of glioblastoma has made progress in various treatments. Currently, the treatment of glioblastoma is based on maximal safe surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy with temozolomide. Recently, bevacizumab and tumor treatment electric fields have been added to the treatment. However, patients with glioblastoma still

\*穆妮日·图尔贡, 女, 24岁, 籍贯: 新疆, 政治面貌: 团员。

#通讯作者。

have a poor prognosis. Therefore, many efforts are being made in different clinical research areas to find a new alternative approach to improve overall survival, progression-free survival and quality of life in patients with glioblastoma.

## Keywords

Glioblastoma, Therapeutic Advances, Review

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. 前言

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是中枢神经系统的恶性肿瘤之一,也是最常见的原发性脑肿瘤,是神经肿瘤学中的一个重大挑战。由于 Roger Stupp 等人在 15 年前就描述了目前的标准治疗方法,因此预后仍然很差。尽管在基础、转化和临床研究中不断努力,但长期生存率只有轻微的改变[1] [2]。尽管治疗后总是会出现肿瘤复发和进展,但最近多模式治疗的进展已经将中位生存期提高到大约 15 个月(14~21 个月),无进展生存期(PFS)提高到 10 + 1 个月。15 个月(14~21 个月),无进展生存期(PFS)提高到 10 + 1 个月(复发前),一年生存率提高到 41.4%。复发,一年生存率为 41.4%,五年生存率为 6.8% [1]。一方是公认的负面预后因素,如高龄、表现不佳、切除范围不全等。在另一边,分子特征,如异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH-1)、IDH-2 突变和 MGMT 甲基化赋予其良好的预后[2] [3]。在过去的十年中,复发的多种治疗选择已经发展,包括全身治疗,如贝伐单抗(BEV)、亚硝基脲、免疫治疗,溶瘤病毒治疗、检查点抑制剂和 CAR-T 细胞治疗,或溶瘤病毒等。在某些情况下,一线方法可以在递归中再次使用。由于缺乏改善总生存期(OS)的证据,对于肿瘤复发还没有一个明确的治疗标准[3] [4]。

## 2. 目前及最新治疗

### 2.1. 手术治疗

胶质母细胞瘤首选就是手术治疗。在 Stupp 等人于 2005 年发表的试验之前的许多年,最大安全切除手术是治疗金标准的初始技术[1]。该手术的主要治疗目标是在不危及患者功能状态的情况下,尽可能安全地实现大体全切除(Gross total resection, GTR)。肿瘤体积减少、组织学诊断和肿瘤基因分型都是可以通过手术方法实现的,这些都是选择以下治疗阶段的必要因素。如果不能选择手术切除,建议进行立体定向或开放式活检[2] [5] [6]。完全切除包括在 T1 加权图像中切除整个对比度增强的肿瘤。与部分切除或活检相比,完全切除有更高的生存机会。已经开发了一些手术工具来帮助实现肿瘤组织的最大切除,同时尽量避免 尽可能地避免与手术有关的神经功能障碍。这些工具包括带有功能磁共振(fMRI)的手术导航系统、功能监测,术中超声以及用 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)对肿瘤组织进行基于荧光的可视化检查。诱发电位或肌电图已显示出对长期神经系统的有益结果。对长期的神经功能结果有好处[6] [7] [8]。

### 2.2. 唤醒麻醉手术治疗

术中使用运动和言语监测皮质电极的唤醒麻醉手术治疗取得了突出的效果。由于它能够识别和保存皮质和皮质下功能区域,它是目前弥漫性和皮质脑肿瘤切除的金标准技术。唤醒麻醉手术的主要目的是

保持运动和语言功能，实现肿瘤的完全切除[7]。

### 2.3. 术中磁共振成像(I-MRI)

术中磁共振成像(I-MRI)是一种在唤醒麻醉手术治疗中使用的技术。该工具提供实时术中 MRI 图像，检测肿瘤及其残余，提高更好的精度，从而考虑手术中大脑解剖的变化。跟唤醒麻醉结合可以最大限度地切除，同时最大限度地减少神经恶化[7] [9]。

### 2.4. 神经导航技术

术前神经导航系统辅助下可设计手术入路，正确定位肿瘤位置。术中在神经导航系统的辅助下切除肿瘤，可动态示踪、实时导航，保护肿瘤周围脑组织，对肿瘤周围组织损伤较少。术后住院天数和并发症比传统手术较少，肿瘤全切除率比传统手术高。神经导航系统辅助治疗幕上胶质母细胞瘤能最大程度的切除肿瘤，保护肿瘤周围脑组织及损伤少。神经导航系统辅助治疗效果明显[10] [11]。

### 2.5. 术中超声

术中超声(IOUS)被认为是脑肿瘤手术治疗中广泛使用和廉价的辅助工具。过去几十年的几项研究已经证明了它的好处[12]。能实时定位肿瘤位置，避免了术中肿瘤飘逸等问题，对神经外科手术带来了一个技术新点，神经外科医生的知识、技能和经验对这种辅助工具在 GBM 手术治疗中的应用起着决定性的作用。

### 2.6. 放射治疗

放射治疗(RT)在过去的 15 年里一直是 GBM 治疗的基石。放疗的主要目标是在不诱导神经毒性的情况下改善局部控制。目前的指南建议首次治疗的 GBM 给予 60 Gy 放射治疗，连续 6 周，放疗通常在术后 3~5 周开始。在一项回顾性研究中，术后 5 周接受 CT/RT 治疗，观察到 PFS 减少 3 个月。手术与 RT/CT 之间的时间间隔与 PFS 和 OS 呈负相关。然而，肿瘤的复发和进展几乎总是发生在治疗后[2] [6] [13]。

### 2.7. 化疗方法：替莫唑胺(TMZ)

替莫唑胺是一种能穿透血脑屏障的口服 DNA 烷基化药物，是目前治疗 GB 的一线和最常用的系统疗法。在其进入细胞质中，TMZ 会自发水解，形成单甲基化的阳离子甲基重氮。这些 这些甲基化修饰导致了细胞的损伤、细胞凋亡。是目前治疗 GB 的一线和最常用的系统疗法。在同时进行的 RT 期间，每天的最佳剂量是  $75 \text{ mg/m}^2$  为期六周(42 天)，然后是六个周期的  $150\sim 200 \text{ mg/m}^2$  的维持，每 28 天五天。每 28 天维持一次。对于表现不佳的患者(KPS < 70)，建议在手术后单独使用 TMZ，剂量为  $150\sim 200 \text{ mg/m}^2$  术后每 28 天维持 5 天。对于 对于新诊断的 GB，没有证据表明不同的 TMZ 剂量或治疗策略能带来好处[2] [4]。

### 2.8. 肿瘤治疗电场(Tumor-Treating Fields, TTFs)

肿瘤治疗电场是一种新批准的物理治疗方法，使用传感器阵列直接应用于头皮，给予低强度(1~3 V/cm)、中频(200 kHz)交流电场来治疗新诊断或复发的 GBM。在有丝分裂过程中，通过引起神经元去极化和破坏微管形成，在快速分裂细胞中产生选择性毒性。自 2015 年以来，FDA 已批准这种治疗技术作为复发性胶质瘤的辅助治疗[2] [14]。

### 2.9. 贝伐珠单抗(Bevacizumab)

GBMs 是高度血管化的肿瘤，其特点是血管内皮生长因子(VEGF)的过度表达，它是肿瘤相关血管生成的关键调节器。血管内皮生长因子是最近大多数治疗试验中探索的一个主要目标。贝伐单抗(BEV)是一种针对 VEGF 的人源化单克隆抗体。在几个 II 期和 III 期临床试验中，对新诊断的和复发的 GB 有延长

PFS (3~4 个月), 但无对 OS 的益处[5] [15] [16]。

## 2.10. 免疫疗法 Immunotherapy

免疫治疗已被证明是一种高效的治疗实体肿瘤, 如透明细胞肾癌、非小细胞肺癌和黑色素瘤, 这已成为一个重要的 SOC [17]。然而, 到目前为止, 这些新的癌症治疗结果还没有被精确地转向 GB, 这种情况可以用中枢神经系统免疫功能的极端复杂性来解释。由于其独特的微环境和缺乏免疫反应性, 中枢神经系统通常被称为免疫学的避难所。血脑屏障是抵御感染、免疫细胞和抗体的第一道防线; 因此, 几乎完全没有抗原提呈的树突状细胞被小胶质细胞所取代, 小胶质细胞是中枢神经系统的主要抗原提呈细胞, 从而形成了免疫抑制环境。GBM 的免疫逃避和耐药性机制在肿瘤的侵袭性行为和不良预后中起着重要作用。其对免疫反应的非凡适应能力是免疫治疗策略的一个主要挑战。肿瘤内的细胞异质性及其不断的免疫编辑是其适应和耐药性治疗的关键[18] [19]。

## 2.11. 溶瘤病毒治疗(Oncolytic Virus Therapy)

利用溶瘤病毒(OV)介导免疫活性在癌症治疗中具有强大的潜力。OV 可分为天然病毒和转基因病毒两类。然而, 这两类肿瘤都有相同的目标, 即癌细胞的选择性感染和肿瘤内的作用。起初, 这种疗法是用于直接破坏肿瘤细胞的, 但它已经显示出了更广泛的潜在应用。OV 免疫机制包括肿瘤抗原的释放(DAMPs), 抑制肿瘤免疫抑制基因, 促炎物质的肿瘤细胞, 和肿瘤微环境破坏, 等因素支持 T 细胞浸润和更有效的免疫反应对肿瘤。溶瘤病毒不仅通过直接对抗癌细胞, 而且直接影响肿瘤微环境。如前所述, 该治疗的主要机制是由溶瘤病毒的选择性复制驱动的癌细胞死亡, 导致肿瘤抗原的释放, 改善炎症免疫反应[20] [21] [22] [23]。

## 3. 总结

胶质母细胞瘤是一种生物异质性和高度复杂的肿瘤, 是神经肿瘤学研究的一个主要挑战。尽管在治疗研究中付出了巨大的努力, 但实际的管理仍然是基于最大限度的安全切除、放疗和化疗。除去传统的手术治疗, 放射治疗及化学治疗外, 目前还有肿瘤治疗电场及单克隆抗体等方法已用于临床治疗中。新的治疗方法也为 GBM 患者在一定程度上提高了生存时间, 对于治疗的不断创新及探索是推动患者生存预后的重要因素。最新研究将目光放在了免疫治疗, 包括嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法、溶瘤病毒及肿瘤疫苗免疫治疗、免疫检查点抑制剂等等。最新的治疗方案, 突破技术难点对 GBM 患者能够拥有一个完全不同于现在的预后情况和生活质量带来很大的益处。

## 参考文献

- [1] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- [2] Tan, A.C., Ashley, D.M., López, G.Y., Malinzak, M., Friedman, H.S. and Khasraw, M. (2020) Management of Glioblastoma: State of the Art and Future Directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 299-312. <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
- [3] Davis, M.E. (2016) Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, **20**, S2-S8. <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8>
- [4] Altshuler, D.B., Kadiyala, P., Nuñez, F.J., Nuñez, F.M., Carney, S., Alghamri, M.S., *et al.* (2020) Prospects of Biological and Synthetic Pharmacotherapies for Glioblastoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **20**, 305-317. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1713085>
- [5] Le Rhun, E., Preusser, M., Roth, P., Reardon, D.A., van den Bent, M., Wen, P., Reifenberger, G. and Weller, M. (2019) Molecular Targeted Therapy of Glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews*, **80**, Article ID: 101896. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
- [6] Bush, N.A., Chang, S.M. and Berger, M.S. (2017) Current and Future Strategies for Treatment of Glioma. *Neurosurgery*

- gical Review*, **40**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0709-8>
- [7] Dilmen, O.K., Akcil, E.F., Oguz, A., Vehid, H. and Tunali, Y. (2017) Comparison of Conscious Sedation and Asleep-Awake-Asleep Techniques for Awake Craniotomy. *Journal of Clinical Neuroscience*, **35**, 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.10.007>
- [8] Chelliah, S.S., Paul, E.A.L., Kamarudin, M.N.A. and Parhar, I. (2021) Challenges and Perspectives of Standard Therapy and Drug Development in High-Grade Gliomas. *Molecules*, **26**, 1169. <https://doi.org/10.3390/molecules26041169>
- [9] Chowdhury, T., Singh, G.P., Zeiler, F.A., Hailu, A., Loewen, H., Schaller, B., Cappellani, R.B. and West, M. (2018) Anesthesia for Awake Craniotomy for Brain Tumors in an Intraoperative MRI Suite: Challenges and Evidence. *Frontiers in Oncology*, **8**, 519. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00519>
- [10] 叶新运. 神经导航联合“黄荧光”技术在胶质瘤手术治疗中的应用[C]//中国医师协会, 中国医师协会神经外科医师分会. 第十六届中国医师协会神经外科医师年会摘要集. [出版者不详], 2022: 2. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2022.033401>
- [11] 张义松, 张晓军, 韩志桐, 等. 神经导航联合显微镜下荧光素钠引导手术治疗成人胶质瘤的疗效及预后分析(附45例报告) [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 2918-2922.
- [12] Garzon-Muvdi, T., Kut, C., Li, X. and Chaichana, K.L. (2017) Intraoperative Imaging Techniques for Glioma Surgery. *Future Oncology*, **13**, 1731-1745. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0092>
- [13] Frosina, G. (2021) Radiotherapy of High-Grade Gliomas: First Half of 2021 Update with Special Reference to Radiosensitization Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8942. <https://doi.org/10.3390/ijms22168942>
- [14] Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Read, W., Steinberg, D., Lhermitte, B., *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>
- [15] Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J.C., Minniti, G., *et al.* (2021) EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 170-186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- [16] Chinot, O.L., Wick, W., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Nishikawa, R., *et al.* (2014) Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 709-722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
- [17] Desbaillets, N. and Hottinger, A.F. (2021) Immunotherapy in Glioblastoma: A Clinical Perspective. *Cancers*, **13**, 3721. <https://doi.org/10.3390/cancers13153721>
- [18] Khaddour, K., Johanns, T.M. and Anstas, G. (2020) The Landscape of Novel Therapeutics and Challenges in Glioblastoma Multiforme: Contemporary State and Future Directions. *Pharmaceuticals (Basel)*, **13**, 389. <https://doi.org/10.3390/ph13110389>
- [19] Huang, B., Zhang, H., Gu, L., Ye, B., Jian, Z., Sary, C. and Xiong, X. (2017) Advances in Immunotherapy for Glioblastoma Multiforme. *Journal of Immunology Research*, **2017**, Article ID: 3597613. <https://doi.org/10.1155/2017/3597613>
- [20] Suryawanshi, Y.R. and Schulze, A.J. (2021) Oncolytic Viruses for Malignant Glioma: On the Verge of Success? *Viruses*, **13**, 1294. <https://doi.org/10.3390/v13071294>
- [21] Zeng, J., Li, X., Sander, M., Zhang, H., Yan, G. and Lin, Y. (2021) Oncolytic Viro-Immunotherapy: An Emerging Option in the Treatment of Gliomas. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 721830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721830>
- [22] Bai, Y., Hui, P., Du, X. and Su, X. (2019) Updates to the Antitumor Mechanism of Oncolytic Virus. *Thoracic Cancer*, **10**, 1031-1035. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13043>
- [23] Wollmann, G., Ozduman, K. and van den Pol, A.N. (2012) Oncolytic Virus Therapy for Glioblastoma Multiforme: Concepts and Candidates. *The Cancer Journal*, **18**, 69-81. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31824671c9>