

胶质母细胞瘤的管理：最新技术和未来方向

洛佩兹·哈斯鲁 阿什丽·吉赛尔

北卡罗来纳州肿瘤内科 美国 27201

【摘要】：胶质母细胞瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤。总的来说，本病患者的预后较差，中位生存期不到 2 年。男性略占优势，发病率随年龄增长而增加。新诊断情况下的标准治疗方法包括手术后同步放疗替莫唑胺和进一步辅助替莫唑胺。提供低强度交变电场的肿瘤治疗场也可以与辅助替莫唑胺同时给予。复发时，没有标准的护理；然而，根据患者的情况，手术、放疗以及化疗或贝伐珠单抗的全身治疗都是可能的选择。在多模式管理方法的整个病程中，支持性和姑息性治疗仍然是重要的考虑因素。最近修订的基于分子谱分析的胶质母细胞瘤分类，特别是异柠檬酸脱氢酶（IDH）突变状态，是对疾病潜在发病机制的深入了解的结果。因此，需要更好的治疗选择，并且需要付出大量努力来探索免疫疗法和精准肿瘤学方法。然而，与其他实体瘤相比，生物因素，如血脑屏障和独特的肿瘤和免疫微环境，代表了新疗法开发中的重大挑战。需要采用生物标志物富集策略的创新临床试验设计，以最终改善胶质母细胞瘤患者的预后。

【关键词】：化疗；胶质母细胞瘤；免疫治疗；放疗；手术；靶向治疗

DOI:10.1241/2705-098X.23.10.024

Management of Glioblastoma: State of the Art and Future Directions

Lopez Khasraw, Ashley Giselle

Division of Medical Oncology USA North Carolina 27201

Abstract: Glioblastoma is the most common malignant primary brain tumor. Overall, the prognosis for patients with this disease is poor, with a median survival of less than 2 years. There is a slight predominance in males, and incidence increases with age. The standard approach to therapy in the newly diagnosed setting includes surgery followed by concurrent radiotherapy with temozolomide and further adjuvant temozolomide. Tumor-treating fields, delivering low-intensity alternating electric fields, can also be given concurrently with adjuvant temozolomide. At recurrence, there is no standard of care; however, surgery, radiotherapy, and systemic therapy with chemotherapy or bevacizumab are all potential options, depending on the patient's circumstances. Supportive and palliative care remain important considerations throughout the disease course in the multimodality approach to management. The recently revised classification of glioblastoma based on molecular profiling, notably isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status, is a result of enhanced understanding of the underlying pathogenesis of disease. There is a clear need for better therapeutic options, and there have been substantial efforts exploring immunotherapy and precision oncology approaches. In contrast to other solid tumors, however, biological factors, such as the blood-brain barrier and the unique tumor and immune microenvironment, represent significant challenges in the development of novel therapies. Innovative clinical trial designs with biomarker-enrichment strategies are needed to ultimately improve the outcome of patients with glioblastoma.

Keywords: chemotherapy, glioblastoma, immunotherapy, radiotherapy, surgery, targeted therapy

引言

胶质母细胞瘤，也称为 IV 级星形细胞瘤，是一种生长迅速且具有侵袭性的脑肿瘤。它侵入附近的脑组织，但一般不会扩散到远处的器官。胶质母细胞瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤，约占所有胶质瘤的 57% 和所有原发性恶性中枢神经系统（CNS）肿瘤的 48%。它从头出现在大脑中，也可以从较低级别的星形细胞瘤进化而来。在成人中，胶质母细胞瘤最常发生在大脑半球，尤其是大脑的额叶和颞叶。这是一种毁灭性的脑癌，如果不加以治疗，可能会在六个月或更短的时间内导致死亡；因此，必须立即寻求专家神经肿瘤学和神经外科护理，因为这会影响整体生存。

由于以下几个原因，胶质母细胞瘤提出了独特的治疗挑战：肿瘤在大脑中的定位；对常规疗法的固有抵抗力；大脑自我修复能力有限；恶性细胞迁移到邻近的脑组织；不同程度地破坏了肿瘤的血液供应，从而抑制了有效的药物输送；肿瘤毛细血管渗漏，导致肿瘤周围积液（瘤周水肿）和颅内高压。

尽管胶质母细胞瘤的多模式治疗最近取得了进展，包括手术、放疗、全身治疗（化疗、靶向治疗）和支持治疗，但总体预后仍然很差，长期生存很少见。此外，与神经功能和生活质量进行性下降相关的发病率可能对患者、护理人员和家庭等产生毁灭性影响。精准肿瘤学和免疫治疗的时期预示着开发更有效和更耐受的疗法来对抗这种疾病的希望侵袭性疾病。这篇综

述涵盖了胶质母细胞瘤治疗的最新进展以及精准肿瘤学和免疫治疗方法的未来方向。

1 病理学和分类

胶质母细胞瘤和其他神经胶质瘤被认为起源于神经胶质祖细胞。2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类修订版重组了神经胶质瘤的分类,除了组织病理学外观外,主要结合了分子特征。重要的是为了诊断胶质母细胞瘤,包括了IDH突变状态的确定,从而产生了不同的亚组,即胶质母细胞瘤、IDH-野生型和胶质母细胞瘤、IDH-突变型。另一个亚组,胶质母细胞瘤,不是否则,保留用于无法执行完整IDH评估的情况。在组织学上,这两种胶质母细胞瘤亚型的特征仍然是包含微血管增生和/或局灶性坏死区域的高级别星形细胞肿瘤。然而,在IDH-野生型胶质母细胞瘤中,也存在几种特定的组织学变异。巨细胞胶质母细胞瘤包含大的、高度多形性的多核巨细胞。胶质肉瘤显示出具有高级恶性星形细胞特征和肉瘤样间质化生的交替区域。最后,上皮样胶质母细胞瘤是一种新近接受的变体,其特征是肿瘤细胞具有显著的上皮样形态。这种变体以高比例著称(大约二分之一)携带BRAF V600E突变。然而,目前,治疗建议并没有因组织学变异而不同。IDH-野生型胶质母细胞瘤对应于临床定义的原发性胶质母细胞瘤,其特征是从头发展,没有可识别的前体病变。该队列代表了胶质母细胞瘤患者的绝大多数(约90%),在老年患者中更常见,并且具有更具侵袭性的临床病程。相反,IDH突变型胶质母细胞瘤或继发性胶质母细胞瘤通常起因于前体弥漫性或间变性星形细胞瘤。该队列约占患者的10%,在诊断时的中位年龄为44岁的年轻患者中占主导地位,通常预后较好。

2 管理

2.1 多模式方法

肿瘤的标准初始方法为手术切除,这样可以进行准确的组织学诊断、肿瘤基因分型和缩小肿瘤体积。对于胶质母细胞瘤,根据2005年发表的关键3期试验,随后进行放疗(60戈雷[Gy]超过6周),每日同时使用替莫唑胺和另外6个周期的替莫唑胺维持治疗。与单独放疗相比,患者体能状态良好(Karnofsky 体能状态 ≥ 60),放疗联合替莫唑胺的中位总生存期(OS)为14.6个月,而单纯放疗为12.1个月。添加肿瘤治疗场(TTF)——由换能器阵列传递的低强度交变电场应用于头皮进行抗有丝分裂治疗,并在维持替莫唑胺期间给予——也延长了幕上疾病患者的生存期。3期试验证明TTF加替莫唑胺维持治疗的无进展生存期(PFS)提高了6.7个月,而单独使用替莫唑胺的无进展生存期(PFS)提高了4.0个月。

复发或复发情况下的治疗选择不太明确,没有既定的护理标准,也没有任何延长OS的干预措施的证据。事实上,很大

一部分患者甚至可能不符合二线治疗的条件。选择包括进一步手术切除、再放疗、洛莫司汀或贝伐珠单抗等全身治疗、联合治疗或单独支持治疗。在新诊断和复发情况下,考虑年龄、体力状况和基因型等因素也很重要。

2.2 外科手术

安全可行的最大切除是胶质母细胞瘤手术的指导原则。虽然没有随机临床试验来确定手术范围,但如果可行,通常建议进行大体全切除术(GTR)。回顾性分析表明,GTR可能会改善生存结果,即使在老年患者中也是如此。无论分子状态如何,最大切除也可能会改善生存率。来自一项使用5-氨基乙酰丙酸进行荧光引导切除术的随机试验的前瞻性数据(5-ALA)也证明了PFS的改善。术后应在48小时内进行对比增强MRI,以确定切除范围并作为后续治疗干预的基线研究。对于无法进行手术或显微手术切除的情况,例如医疗禁忌症或患者拒绝,立体定向活检或开放活检也是一种选择。这不仅对组织学诊断很重要,对进一步的分子检测也很重要,可以决定后续治疗。有许多术前和术中手术辅助手段可用于促进安全可行的切除并最大限度地减少手术并发症。这些包括术前影像学研究,例如功能性MRI和弥散张量成像纤维追踪,特别是当肿瘤位于大脑功能区附近或涉及大脑功能区时。更常见的是,通过术中皮质电极进行运动和语言映射的清醒开颅手术可能使用5-ALA的术中荧光引导手术也越来越多地使用,并且前面提到的随机试验导致6个月的PFS率为46.0%,而传统手术为28.3%白光显微外科手术。然而,5-ALA的成本和对专用设备的需求限制了其应用。术中MRI成像引导也可能有助于确定残留肿瘤体积并优化切除范围。同样,对专门的MRI兼容手术室设备的要求、额外的培训和成本限制了其在专业中心的使用。在复发情况下,如果可行,应考虑GTR,特别是如果自初次手术后已过去6个月以上且体能状态良好的年轻患者。DIRECTOR试验的亚组分析(替莫唑胺的两种给药方案的比较在进行性或复发性胶质母细胞瘤患者中;ClinicalTrials.gov标识符NCT00941460),尽管它不是为了回答这个问题而设计的,但表明GTR可能会改善生存和生活质量。目前还没有专门研究生存益处的随机试验在复发性环境中进行手术。

肿瘤切除腔中放置卡莫司汀聚合物薄片也被批准用于初始和复发设置,并且可以考虑。然而,关于生存结果的强有力的前瞻性数据有限,特别是在标准放疗和伴随替莫唑胺之后,在新诊断的胶质母细胞瘤中,安全性问题仍然存在。在复发时,在恶性胶质瘤患者中进行的一项安慰剂对照随机试验证明了在不增加毒性的情况下提高了生存率。尽管如此,最近的数据,特别是结合我们的进展缺乏对胶质母细胞瘤中不同分子亚群的了解。

2.3 放疗

放射疗法长期以来一直用于治疗胶质母细胞瘤，以改善局部控制和生存，并且它仍然是一种重要的方式。目前，手术后的常规放疗与替莫唑胺联合使用 6 周，每次 60 Gy，每次 2 Gy。尽管已经研究了其他剂量方案，但没有明显的益处。尤其是，分割剂量 >60 Gy 没有指征。同步化疗引起的放射性坏死风险取决于受照射的脑体积，关键结构的剂量是重要的考虑因素。例如，对于脑干受累或肿瘤体积非常大的情况，可以使用 54 至 55.8 Gy 的 1.8 Gy 分次或 57 Gy 的 1.9 Gy 分次的稍低剂量。肿瘤体积是根据术前和术后 MRI 成像和增强 T1 和液体衰减反转恢复（FLAIR）/T2 序列来定义的，首先确定肿瘤的总容积。根据当地机构实践，临床肿瘤体积边缘和使用 2 个阶段（主要体积和加强体积）或 1 个阶段（单一体积）来定义目标体积存在一些细微差异。其他辅助或新技术来提供辐射也进行了研究。到目前为止，还没有一种方法显示出优于标准分次放疗的疗效。

复发时，在特定情况下再照射是合适的选择。通常，这将保留给身体状况良好的年轻患者。与手术类似，没有随机试验证明生存获益。然而，有回顾性证据表明立体定向放射外科（SRS）和短程大分割立体定向放射治疗的结果有所改善，因为大多数复发发生在先前受过照射的脑内。立体定向放射外科手术在这种情况下安全性已在 1 期研究中得到证实。尽管没有与 SRS 直接比较，但大分割立体定向放疗可能会降低放射性坏死的风险。在剂量分割方案、靶体积或立体定向系统方面没有标准。将再放疗与全身治疗相结合，尤其是贝伐珠单抗，也进行了前瞻性探索，并可能降低放射性坏死率。

2.4 全身疗法

骨髓抑制，尤其是血小板减少和中性粒细胞减少，多见于辅助治疗期间。替莫唑胺的益处可能主要是由具有 MGMT 启动子甲基化的患者驱动的，这在表观遗传学上沉默了该基因。MGMT 在 DNA 修复活动中至关重要，导致对替莫唑胺治疗产生耐药性。因此，对于 ≥ 70 岁且体能状态良好且 MGMT 启动子甲基化的患者，辅助替莫唑胺的同步放化疗仍然是治疗的选择。没有直接比较放化疗与替莫唑胺单药治疗的数据。然而，在该患者群体中（或体能状态不佳的 MGMT 甲基化年轻患者，其中担心耐受性或由于患者偏好，单药替莫唑胺（每 28 天第 1-5 天 150-200 mg/m²）根据之前的试验，手术后 6 个周期是一个选择。没有证据表明长期或剂量密集的替莫唑胺治疗方案有任何益处，并且如此高的剂量与更大的毒性以及功能和质量的恶化有关已在 2 项大型随机试验中研究了使用贝伐珠单抗（一种抑制 VEGF 的人源化单克隆抗体）进行抗血管生成治疗。尽管在这两项试验中延长了 PFS，但贝伐珠单抗与毒性增加相关，而 OS 没有差异。

2.5 局部治疗

基于在开放标签 3 期 EF-14 试验中证明的 PFS 和 OS 益处，TTF 被批准作为与替莫唑胺联合使用的辅助疗法（NovoTTF-100A 与替莫唑胺一起治疗新诊断的多形性胶质母细胞瘤的效果；ClinicalTrials.gov 标识符 NCT00916409）。早期的 3 期 EF-11 试验（NovoTTF-100A 复发性多形性胶质母细胞瘤的作用；ClinicalTrials.gov 标识符 NCT00379470）也证明了在复发情况下的疗效，客观缓解率为 14%，而医生选择的缓解率为 9.6%化疗，尽管未达到 OS 的主要终点。实际上，TTF 由 4 个换能器阵列组成，每天至少 18 小时应用于剃光头皮并连接到便携式设备。尽管 FDA 批准，关于 TTF 的证据和使用。尤其是 EF-14 试验的非盲性和随机化延迟时间是突出的问题。成本、治疗依从性和皮肤毒性是限制采用这种治疗方式的额外障碍。然而，对 EF-14 试验的二次分析表明，除了皮肤瘙痒增加外，使用 TTF 对健康相关生活质量没有影响。因此，TTF 可被视为自愿且符合条件的患者的一种选择。

2.6 支持治疗

胶质母细胞瘤患者在整个病程中经常会出现明显的进行性神经系统症状，既有原发性肿瘤本身的原因，也有因为治疗的毒性。这会影响日常功能和正常的生活活动，通常会导致无法工作；因此，这些患者通常需要更高水平的护理和社会支持。此外，这些问题在临终阶段可能变得更加明显和突出。在胶质母细胞瘤的多模式管理方法中，支持性护理仍然是最重要的，高达 80% 的患者可能会在疾病过程中的某个时间发生癫痫发作，许多患者需要长期抗癫痫治疗。抗癫痫治疗的原则应以控制癫痫发作的最低剂量为目标，以避免副作用并尽量减少药物相互作用。左乙拉西坦已在胶质母细胞瘤患者中进行了最广泛的研究，它是安全的，并且与其他常用药物的相互作用相对较少。不建议在没有癫痫病史的患者中常规预防性使用抗癫痫药物，尽管它们可能在围手术期临时使用。

皮质类固醇经常用于减轻瘤周血管源性水肿以改善症状。地塞米松通常是首选，因为它缺乏盐皮质激素活性。副作用限制了皮质类固醇的长期使用；因此，建议在尽可能短的时间内使用最低剂量。越来越多的证据表明，皮质类固醇的使用可能与较短的生存期有关，可能与放疗和化疗引起的基因毒性应激的保护作用有关。胶质母细胞瘤和其他高级别胶质瘤具有静脉血栓栓塞（VTE）的高风险，这种情况在 1 年时发生在多达 20% 的患者身上。导致这种风险增加的因素有多种，包括胶质母细胞瘤中凝血因子和凝血酶的激活增加、神经外科手术的需要以及肢体运动受损的高发生率。应在术后 24 小时内、麻醉诱导后开始使用低分子肝素预防 VTE，以降低围手术期颅内出血的风险。围手术期后延长 VTE 预防也会增加颅内出血的风险。治疗除非有禁忌症，否则低分子肝素的 VTE 通常是终生的，并且缺乏关于新型口服抗凝剂的证据。淋巴细胞减

少症通常发生在使用皮质类固醇、替莫唑胺化疗和放疗时，每种治疗方式都会对淋巴细胞造成毒性。因此，特别是在新诊断的胶质母细胞瘤同步放化疗期间，患者有发生机会性感染的风险，例如卡氏肺囊虫肺炎，因此建议使用抗生素卡氏肺囊虫肺炎进行预防。最后，积极和早期参与姑息治疗服务的重要性越来越大认识到胶质母细胞瘤患者及其护理人员对复杂护理需求的认识有所提高。疲劳、情绪和行为障碍、认知障碍等症状的管理以及高级护理计划都是改善生活质量和减轻症状负担的重要组成部分。

3 未来发展方向

3.1 免疫疗法

免疫疗法已经改变了许多癌症的管理，因此对基于免疫的胶质母细胞瘤治疗方法进行了大量调查和研究。CNS 具有独特的免疫微环境，长期以来一直被认为只是一个免疫特权部位。然而，现在已知 CNS 中的免疫监视和骨髓细胞的作用要复杂得多。一般来说，胶质母细胞瘤的肿瘤浸润淋巴细胞相对较少；存在的淋巴细胞表明 CD4 阳性 T 细胞和 FoxP3 阳性调节性 T 细胞的比例增加。可能会诱导抑制免疫反应的信号通路，例如 IDO 酶的表达和 STAT3 信号传导。此外，标准疗法手术、放疗、替莫唑胺化疗和皮质类固醇都可能具有免疫抑制作用，进一步强调了针对新疗法的免疫反应的机会。在胶质母细胞瘤中研究过的免疫治疗方式可大致分为疫苗疗法、免疫检查点阻断、溶瘤病毒疗法和嵌合抗原受体 T 细胞疗法。

参考文献：

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):iv1-iv86.
- [2] Taphoorn MJ, Sizoo EM, Bottomley A. Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. *Oncologist.* 2010;15:618-626.
- [3] Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014. *JAMA Oncol.* 2018;4:1254-1262.
- [4] Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017;19:1553-1564.
- [5] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25:867-890, vii.
- [6] Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99: 1544-1550.
- [7] Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, et al. Approaching a scientific consensus on the association between allergies and glioma risk: a report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:282-290.
- [8] Scheurer ME, Etzel CJ, Liu M, et al. Familial aggregation of glioma: a pooled analysis. *Am J Epidemiol.* 2010;172: 1099-1107.
- [9] Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: a review. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175:664-678.
- [10] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190-198.

3.2 精准肿瘤学和靶向治疗

新一代测序技术的进步使人们能够更好地了解胶质母细胞瘤的分子基础和基因组景观。随后确定可靶向和可操作的驱动基因组改变有望扩大治疗选择列表。瘤内异质性、克隆选择和肿瘤随时间的演变，尤其是对治疗的反应，对于指导治疗的选择和排序也至关重要。新出现的证据表明，最强的选择压力可能发生在胶质母细胞瘤发展的早期，研究强调了前期、全面的分子谱分析对于优化管理的重要性。除了免疫疗法外，还探索了使用酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的 EGFR 靶向疗法。尽管早期试验是在未经选择的人群中进行的，而且靶向效应的证据各不相同，但它们在很大程度上未能证明显著疗效。Depatuxizumab mafodotin 是一种靶向 EGFR 的抗体药物偶联物，最近在与替莫唑胺联合治疗复发性 EGFR 扩增的胶质母细胞瘤的 2 期试验中显示出有希望的活性。然而，depatuxizumab 的 3 期试验 mafodotin 联合标准疗法治疗新诊断的 EGFR 扩增的胶质母细胞瘤因无效而提前停止，并且在中期分析中未观察到 OS 获益。

4 结论

胶质母细胞瘤的多模式方法仍然是新诊断环境中治疗方法的基石。许多新疗法在复发或复发的情况下显示出有希望的疗效迹象，可以在患有这种侵袭性癌症的患者中实现更持久的反应。最终，这必须与改进的支持和姑息治疗相结合，不仅可以改善生存结果，还可以提高患者和护理人员的生活质量。