

胶质母细胞瘤治疗现状和困境

刘泓渊¹, 曾辉¹, 李宗平¹, 周良学^{1,2}

1. 绵阳市中心医院, 电子科技大学附属绵阳医院 神经外科 (绵阳 621000); 2. 四川大学华西医院 神经外科 (成都 610041)

【摘要】 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是颅内最常见的原发性恶性肿瘤, 治疗困难, 预后极差。GBM 患者目前一般采用包括手术、放疗和化疗的综合治疗方案, 中位生存期仅 14.6 个月, GBM 复发患者中位生存期不超过 8 个月。新的治疗手段, 如靶向治疗、电场治疗、溶瘤病毒、细胞治疗、肿瘤疫苗等不断涌现, 在一定程度上延长了 GBM 患者生存期。但由于肿瘤恶性程度高、异质性强、免疫抑制性微环境、对现有放化疗响应差等原因, 治疗效果尚未达到预期。本文对 GBM 传统治疗和新兴治疗手段进行分析及评述, 解析其优点与不足, 以为 GBM 的治疗方案选择、设计, 以及新药、新策略、新仪器设备研发等提供参考和思路。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 手术; 放疗; 化疗; 免疫治疗; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R739.4

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.002

Current state and dilemma of glioblastoma treatment

LIU Hongyuan¹, ZENG Hui¹, LI Zongping¹, ZHOU Liangxue^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, Mianyang Central Hospital, Affiliated Mianyang Hospital, University of Electronic Science and Technology, Mianyang 621000, China; 2. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Glioblastoma (GBM) is the most common primary intracranial malignant tumor, standing with treatment prospective and poor prognosis. GBM is treated with a comprehensive treatment regimen including surgery, radiotherapy, and chemotherapy. The median survival for GBM is only 14.6 months, and for recurrence, it is no more than 8 months. New therapies such as targeted therapy, electric field therapy, oncolytic viruses, cell therapy, and tumor vaccines are emerging, which prolong the survival of GBM. Due to the high degree of malignancy, high degree of heterogeneity, immunosuppressive microenvironment, poor response to radiotherapy and chemotherapy, the therapeutic effect has not met the expectation. This article analyzed and reviewed the traditional and emerging treatments for GBM, and analyzed their advantages and disadvantages, in order to provide references and ideas for GBM treatment program selection and design, as well as new drugs, new strategies, new instruments and equipments.

【Key words】 Glioblastoma; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Immunotherapy; Tumor microenvironment



专家简介: 周良学, 教授, 博士, 博士研究生导师, 四川大学华西医院神经外科副主任, 绵阳市中心医院党委书记。四川省有突出贡献的优秀专家, 四川省学术技术带头人, 四川省卫计委学术技术带头人。主要研究方向: 神经系统恶性肿瘤的微环境及免疫干预、脑脊液相关疾病及类/淋巴系统的转化研究、神经系统恶性肿瘤靶向放射性同位素药物治疗等。先后任四川省医学会神经外科专委会青年委员会副主任委员、中华医学会神经外科分会第 8 届委员会青年委员会委员兼秘书、四川省医师协会

神经内镜学组组长、中国医师协会内镜医师分会委员、中国抗癌协会神经外科专委会委员、四川省国际医学交流促进会神经外科分会会长等。担任多本 SCI 杂志审稿人。主持国家科技重大专项和国家自然科学基金在内的国家、部、省、校级等课题 15 项。获中华医学科技奖一等奖等奖励 5 次。参编参译《中枢神经系统肿瘤》等专著 4 部; 在国内外发表论文 100 余篇, 其中以第一/共一作者或者通信/共同通信作者在 *J Neurosurg*、*STTT*、*JITC*、*JAMA Neurol*、*Mol Cancer* 等 SCI 杂志发表高影响力论文 60 余篇, 单篇最高 IF 为 41.444。

基金项目: 国家自然科学基金(81772693); 科技部“十三五”“重大新药创制”国家科技重大专项(2019ZX09301-147)

通信作者: 周良学, E-mail: liangxue_zhou@126.com

引用本文: 刘泓渊, 曾辉, 李宗平, 等. 胶质母细胞瘤治疗现状和困境[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 000-000. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.001.4

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 起源于星形胶质细胞, 是成人最常见的中枢神经系统恶性肿瘤, 约占所有胶质瘤的 50%、所有中枢神经系统肿瘤的 14.5%^[1]。GBM 的标准治疗是最大范围安全切除肿瘤, 术后辅以放疗和化疗, 但预后不佳, 五年总生存率约 5%^[2]。研究者们不断寻找 GBM 新的治疗药物, 如替莫唑胺、洛莫司汀、卡莫司汀、卡莫司汀晶片、贝伐珠单抗等; 也不断研发 GBM 新的放疗手段, 如重离子刀、质子刀等, 在一定程度上延长了 GBM 患者的生存期, 但尚未达到预期的治疗效果^[3]。本文介绍了传统与新兴治疗手段 (如电场治疗、靶向治疗、免疫疗法等) 用于 GBM 治疗的进展和局限性。同时, 也简述了天然化合物、复合材料为载体及非电离能量对 GBM 的治疗, 以为 GBM 的治疗和新药研发提供参考和帮助。

1 当前GBM的治疗与挑战

1.1 手术治疗

对绝大多数GBM患者来说,最大程度安全切除肿瘤是首选方案。手术目的是减小肿瘤体积、解除肿瘤压迫症状、获取肿瘤组织学、病理学及遗传学信息,同时为术后辅助放射治疗、化学治疗创造条件。手术切除病变程度是影响GBM患者预后的重要因素,残留肿瘤体积越小,生存率越高^[4]。新发GBM患者全切后一年存活的可能性提高了61%,两年存活的可能性增加了19%^[4]。因此,不断开发新的技术手段,如术中荧光、术中B超、神经导航、术中MRI等,可提高手术肿瘤切除率^[5]。其中,使用术中荧光、术中MRI可以提高近1倍的全切率^[6-7]。而术中电生理、唤醒手术等可以减少功能区GBM患者术后神经功能障碍的发生率^[5-8]。唤醒手术术后Karnofsky评分比全麻手术后高11.5^[9]。对于术前神经功能状态评分较差、深部或脑干的GBM,可以行肿瘤部分切除、开颅活检或立体定向穿刺活检,目的是保存生存质量,同时明确病理性质^[10]。

1.2 放射治疗

放射治疗是GBM辅助治疗的基石,主要目标是在不诱导神经毒性的情况下控制肿瘤。与单纯的手术比较,放射治疗可以控制肿瘤的生长,也可以上调O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)使肿瘤细胞更容易受替莫唑胺的影响,但是单纯的放射治疗在缺氧微环境及GBM复发患者中具有一定局限性,疗效受限^[11-12]。放射治疗主要包括常规分割放疗、立体定向放疗及适形放疗等。传统放疗对GBM效果有限,且容易出现放射性脑损伤。为减少对正常组织的损伤,改进策略是分割放疗,每次1.8~2.0 Gy,总剂量为54~60 Gy^[10-13]。分割放疗加替莫唑胺化疗GBM患者的中位生存期为14.6个月,两年生存率为26.5%,而单独放疗的两年生存率为10.4%^[14]。立体定向放射治疗具有分次剂量高、治疗时间短、生物效应高等特点,主要针对的是体积小或复发的GBM,然而立体定向放射并没有带来显著的生存优势^[15]。基于伽玛刀放射外科的大分割立体定向放疗治疗复发GBM后局部无进展生存期和总生存期可分别达到8.1个月和11.4个月^[16]。粒子放射治疗(包括使用质子和重离子)亦被用于复发GBM的治疗,接受重离子治疗后中位生存期比接受光子治疗的患者显著增加1.5个月^[17]。粒子治疗联合替莫唑胺治疗GBM患者的12个月和18个月总生存周期率分别为77.4%和61%^[18]。

1.3 化疗

由于血脑屏障的存在,化疗对GBM疗效有限。先后研发出司莫司汀(Me-CCNU)、卡莫司汀(NCNU)、替

莫唑胺(TMZ)等治疗药物。在TMZ出现之前,NCNU晶片被批准用于复发GBM的手术辅助治疗手段,使复发GBM的总生存期提高至7.2个月^[19]。TMZ出现后,因其可以穿过血脑屏障和胞质转化到细胞核,是治疗新发/复发GBM的一线化疗药物。MGMT启动子甲基化可提高GBM的预后和总生存期^[20-21]。2005年,Stupp方案即术后GBM患者接受,总量60 Gy(2 Gy/次)的放射治疗,期间联合TMZ(每天75 mg/m²)治疗^[14],结束后每28天辅助TMZ(每天150~200 mg/m²,5天),持续6个月治疗,可以明显提高患者的两年生存率^[14]。MGMT启动子的非甲基化、DNA修复机制导致GBM对TMZ可产生耐药^[22]。复发、化疗不良反应等问题是TMZ目前治疗GBM主要面临的问题。

除了TMZ,亚硝基脲类药物也容易穿过血脑屏障,通过烷基化DNA和RNA达到治疗GBM的目的^[23]。在MGMT启动子甲基化的GBM患者中发现,洛莫司汀(CCNU)联合TMZ用药可以使中位生存期延长至48.1个月^[23-24]。但亚硝基脲类药物在治疗GBM中的作用仍有待进一步的临床验证。

1.4 贝伐珠单抗靶向治疗

缺氧条件下血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达促进血管生成,因而血管增生是GBM的特征之一。贝伐珠单抗是一种抗VEGF的单克隆抗体药物,可以抑制肿瘤的血管生成。临床试验发现,虽然贝伐珠单抗不能延缓GBM的总生存期,但可以改善无进展生存期,有助于控制脑血管源性水肿^[25-27]。针对复发GBM,贝伐珠单抗可以单独使用或者联合其他化疗药物,其不良反应主要包括高血压、消化道穿孔、出血、血栓形成等^[28]。此外,短期内使用贝伐珠单抗可能影响伤口愈合^[28]。贝伐单抗单药不能彻底治愈肿瘤,且存在上述不良反应,用于GBM的靶向治疗尚存争议。

2 GBM的免疫治疗

GBM患者肿瘤微环境中存在多种类型免疫抑制细胞,这些细胞在GBM的侵袭性、放射耐药性、逃避免疫应答方面发挥重要的作用。由于血脑屏障的存在以及缺乏经典淋巴引流,中枢神经系统被认为具有免疫特权,为肿瘤生长和增殖提供了免疫抑制微环境^[30]。随着研究不断深入,特别是大分子及免疫细胞沿硬脑膜静脉窦引流到颈部淋巴结的发现,极大地改变了人们对大脑免疫环境的概念,增强了研究者对免疫治疗的信心^[31]。大量新型免疫疗法陆续出现,如免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞、溶瘤病毒和疫苗等。

2.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是执行抑制功能的分子受体,通常存

在T细胞、树突状细胞(Dendritic cells, DC)、自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)和B细胞上^[32]。细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗,程序性死之受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和西米普利单抗已被FDA批准用于治疗各种类型的恶性肿瘤^[33]。其他免疫检查点抑制靶点,如T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3(TIM-3)、淋巴细胞活化基因3(LAG3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(TIGIT)和CD96均有望成为治疗GBM的突破点。在前期临床试验中,CTLA-4和PD-1两个抑制靶点在GBM患者中无临床获益^[34-35]。在联合阻断治疗中发现,PD-1和TIGIT提高了GBM患者的疗效和生存率。LAG3与PD-1联合治疗复发GBM处于I期试验中^[36-37]。抗CTLA-4/PD-L1联合治疗在GBM患者中产生III-IV级毒性,其安全性受到质疑^[38]。引发抗肿瘤反应的检查点抑制剂可以伴随着针对正常组织表达抗原的非特异性免疫反应的激活而激活。检查点抑制剂的免疫相关不良事件包括腹泻、结肠炎、肝损伤、皮肤毒性以及内分泌疾病等^[39]。虽然目前免疫检查点抑制剂的研究仍处于探索阶段,结果尚不理想,但仍是治疗GBM的方向之一。

2.2 嵌合抗原受体T细胞

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)是肿瘤免疫治疗方法之一。CAR-T细胞经过工程改造,可以识别和消除特定靶抗原,主要靶点包括IL-13R α 2、EGFRv III、HER2等^[28]。只要特异性抗原在细胞膜上表达,CAR-T细胞就可以特异性识别并裂解肿瘤细胞。CAR-T细胞在治疗血液系统恶性肿瘤取得了良好的临床反应,但在实体肿瘤中的效果仍有待研究。CAR-T细胞具有以下特性,有望成为治疗GBM的潜在方法:可诱发细胞毒性反应,促进炎症因子的释放;可穿过血脑屏障^[40];TTFs不影响其细胞毒性活性^[41]。BROWN等^[42]使用IL-13R α 2 CAR-T治疗复发多灶性GBM取得了一定的效果。以HER2、EGFRv III和H3K27M为靶点的CAR-T细胞正有序的被开发及应用^[43-45]。CAR-T治疗GBM没有严重的不良事件,大多数患者仅出现短暂的不适^[46]。CAR-T细胞治疗GBM的有效性受异质性抗原表达、免疫抑制肿瘤微环境和免疫编辑等影响,最重要风险之一是靶向脱肿瘤毒性。

2.3 溶瘤病毒

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一种能选择性杀伤肿瘤细胞的天然或重组病毒。OVs主要通过直接的溶瘤作用、激发抗肿瘤免疫反应、抗肿瘤目的基因表达及抗血管生成抑制肿瘤活性等途径达到治疗肿瘤的作用。与传统治疗相比,溶瘤病毒治疗具有精确靶向、不

良反应小、有效杀灭率高、不易产生耐药性等优势^[47]。根据病毒基因构成不同,OVs分为单纯疱疹病毒(HSV)、腺病毒(AdV)、牛痘病毒(VV)和细小病毒H1、呼肠孤病毒(RV)、柯萨奇病毒(CV)、新城疫病毒(NDV)及水泡性口炎病毒(VSV)、脊髓灰质炎病毒(PV)、麻疹病毒(MV)。而目前最常用的是AdV、HSV-1、RV等^[48]。

前期的临床研究显示溶瘤病毒给GBM患者带来临床收益^[49-50]。目前不少研究正在对溶瘤病毒治疗胶质瘤/GBM进行临床前及临床评估,溶瘤病毒载体主要使用HSV、AdV、RV、NDV、PV等^[51-53]。溶瘤啮齿动物原细小病毒H-1PV(ParvOryx01)已成功用于复发GBM临床I/II期剂量递增研究^[54]。在日本,一项II期试验显示,HSV(Teserpaturev/G47 Δ)溶瘤病毒明显提升了GBM患者总生存期,被有条件批准用于临床胶质母细胞瘤治疗^[53]。近期的I/II期临床试验研究表明DNX-2401溶瘤病毒联合帕博利珠单抗治疗复发胶质母细胞瘤获得明显的生存收益^[55]。大多数胶质瘤临床试验显示出可耐受的安全性^[56]。但溶瘤病毒导致的不良事件发生很难与GBM进展进行区分。

2.4 疫苗

肿瘤抗原有两种类型:存在于健康组织中并在癌细胞中过表达的肿瘤相关抗原和仅存在于癌细胞上的肿瘤特异性抗原。靶向肿瘤的疫苗主要分为肽/DNA疫苗、树突状细胞疫苗、mRNA疫苗3种。GBM中缺乏特异性和高表达的抗原可导致自身免疫和炎症反应,限制了肿瘤疫苗的耐受性^[57]。部分试验表明肿瘤疫苗能提高患者的生存期^[58]。

肽疫苗可以作为肿瘤特异性抗原来诱导针对肿瘤细胞的免疫反应。这类疫苗是基于肿瘤抗原特异性靶标的肽序列,包括EGFRv III、survivin、IDH等^[28]。IMA950是此类疫苗的一个例子,含有11种旨在激活特定T细胞的肿瘤相关肽。在一项I/II期试验中,IMA950治疗GBM后患者中位总生存期为19个月^[59]。而在个体化多肽疫苗GLIOAVC试验中,6个月总生存期为100%,10个月总生存期为77%,结果令人鼓舞^[28]。

树突状细胞是一种强大的抗原呈递细胞,能够诱导获得性和先天性免疫反应。与肽疫苗相比,树突状细胞疫苗提供高抗原呈递效率和足够的外源性共刺激信号。在一项I/II期前瞻性非对照临床试验中,GBM患者每月接受同种异体树突状细胞疫苗皮内注射,与基因组共享数据库中的患者相比,总生存期明显提高^[60]。然而在随机对照试验中未显示出类似的生存收益^[61]。

到目前为止,治疗性肿瘤疫苗的疗效有限^[62]。如何有效的结合多种抗原、优化疫苗设计及疫苗接种策略可能有助于提高其疗效。

3 其他治疗方法

3.1 物理治疗

肿瘤电场治疗(Tumor Treating Fields, TTF)作为新型物理治疗方式,可通过干扰肿瘤细胞有丝分裂、抑制DNA修复、诱导肿瘤细胞凋亡等作用治疗肿瘤,成为治疗新发、复发GBM的补充手段^[63-64]。TTF和TMZ联合治疗可显著改善中位无进展生存期和总生存期^[3]。对于新诊断GBM的患者,同步放化疗后,在TMZ辅助治疗阶段可加用肿瘤电场治疗;而对于复发GBM,电场治疗应尽早使用^[64]。由于肿瘤电场治疗设备价格昂贵,每天使用平均时间 ≥ 18 小时,需长时间佩戴给患者生活带来的不便使其使用受到限制。

除了电场治疗外,其他类型的GBM物理治疗方式也正在研究、开发中,例如:激光间质热疗、聚焦超声、光动力/声动力疗法、微波和脉冲电场、核素治疗等。在前期试验中,这些新型物理治疗方式对GBM的治疗显示出积极的作用^[65-70]。但是激光间质热疗后神经功能缺损和水肿、GBM与正常脑组织没有明确的边界、微波影响神经递质释放、核素有效通过血脑屏障等问题仍有待进一步的解决。

3.2 光热治疗

光热治疗利用较高的光热转化材料,在近红外光的照射下将光能转化为热能杀死肿瘤细胞,是一种新兴的胶质母细胞瘤治疗手段。与传统治疗方式对比,光热治疗具有更高的选择性、更低的副作用和耐药性。目前光热治疗仍处于实验阶段,通常通过氧化铁、氧化石墨烯等制成的纳米颗粒介导^[71]。光热疗法(photo-thermal therapy, PTT)和光动力疗法(photothermal therapy, PDT)可以明显杀死胶质母细胞瘤^[72]。外泌体包被的普鲁士蓝纳米颗粒特异性靶向和治疗胶质母细胞瘤,可以作为诊断GBM特异性治疗诊断剂,并同时充当光热消融剂^[73]。

3.3 对流增强给药

对流增强给药利用正压梯度原理可以避免血脑屏障,将高浓度药物直接输送到大脑。多种重组毒素/病毒的对流增强给药已用于临床试验,包括转铁蛋白与白喉毒素 CRM107 结合的偶联物(Tf-CRM107)、白细胞介素-4-假单胞菌外毒素偶合物(IL4-PE)、铜绿假单胞菌外毒素 A 修饰形式偶联的白细胞介素-13(IL13-PE38QQR)、携带胸苷激酶基因的单纯疱疹病毒-1(HSV-1-tk)等^[74]。Tf-CRM107使60%的复发GBM体积在磁共振成像上减少50%以上^[75]。IL13-PE38QQR治疗恶性胶质瘤的中位生存期约11个月^[76]。IL4-PE并没有明显改善复发GBM的生存率^[77]。而传统的化疗药物,如紫杉醇、卡铂等,也被用于胶质母细胞瘤的对流增强给药治疗,但对生存率改善不理想^[74, 78-79]。

3.4 天然化合物

天然化合物,如反式藏红花素钠、夹竹桃素等,常被用于治疗GBM。反式藏红花素钠可以增加GBM的放射敏感性^[80]。反式藏红花素钠联合GBM标准治疗可以使GBM患者受益^[81]。在放疗模型中,夹竹桃素(PBI-05204)能增加放疗对GBM的增殖、活性抑制作用^[82]。

3.5 复合材料

复合材料携带肿瘤药物传递至大脑也是目前治疗GBM的方法之一,例如聚合物纳米颗粒携带TMZ、紫杉醇、顺铂、多柔比星、长春新碱等^[83],但是实践中仍有许多问题需待解决。除了复合材料携带药物,也可以设计纳米复合材料有效传递细胞因子、淋巴细胞和治疗剂等,达到治疗GBM的目的,例如:纳米复合材料偶联CCL21、T细胞封装在水凝胶中等^[84-85]。虽然复合材料携带药物或靶向激活免疫系统等方式在体内外实验中证明对GBM的治疗有效^[85-86],但仍需大量的临床试验进行验证。

4 小结

GBM是最常见、最具侵袭性的中枢神经系统肿瘤,也是神经外科的挑战。目前对GBM的治疗仍基于最大安全切除、放射治疗和化疗、电场治疗。耐药性、肿瘤微环境、肿瘤浸润等限制了GBM的治疗效果,复发率较高。虽然免疫治疗的出现极大鼓舞了治疗GBM的信心,但是免疫抑制和逃避等仍是治疗GBM的挑战之一。如何有效的制定联合治疗策略,如手术、放疗、靶向治疗、免疫治疗、天然化合物、物理治疗、光热治疗等,可能是GBM治疗的方向。

5 参考文献

- [1] GROCHANS S, CYBULSKA AM, SIMIŃSKA D, *et al.* Epidemiology of glioblastoma multiforme-literature review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10): 2412.
- [2] OSTROM QT, PATIL N, CIOFFI G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96.
- [3] HOTTINGER AF, PACHECO P, STUPP R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(10): 1338-1349.
- [4] BROWN TJ, BRENNAN MC, LI M, *et al.* Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(11): 1460-1469.
- [5] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012精简版)[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(33): 2309-2313.
- [6] SENDERS JT, MUSKENS IS, SCHNOOR R, *et al.* Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of pre-clinical and clinical results[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(1): 151-167.
- [7] MARONGIU A, D' ANDREA G, RACO A. 1.5-T field intraoperative magnetic resonance imaging improves extent of resection and

- survival in glioblastoma removal[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 578-586.
- [8] 中国脑胶质瘤协作组, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 唤醒状态下切除功能区胶质瘤手术技术指南(2018版)[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(8): 383-384, 后插1-后插4.
- [9] ESEONU CI, RINCON-TORROELLA J, REFAEY K, *et al.* Awake craniotomy vs craniotomy under general anesthesia for perirolandic gliomas: evaluating perioperative complications and extent of resection[J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(3): 481-489.
- [10] 中华医学会神经外科分会肿瘤专业组. 中国中枢神经系统恶性胶质瘤诊断和治疗共识(简化版)[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(43): 3028-3030.
- [11] ERICES JI, BIZAMA C, NIECHI I, *et al.* Glioblastoma microenvironment and invasiveness: new insights and therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7047.
- [12] BATASH R, ASNA N, SCHAFFER P, *et al.* Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(27): 3002-3009.
- [13] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509.
- [14] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [15] BARANI IJ, LARSON DA. Radiation therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2015, 163: 49-73.
- [16] HATIBOGLU MA, AKDUR K, SAKARCAN A, *et al.* Promising outcome of patients with recurrent glioblastoma after Gamma Knife-based hypofractionated radiotherapy[J]. *Neurochirurgie*, 2024, 70(2): 101532.
- [17] RIEKEN S, HABERMEHL D, WUERTH L, *et al.* Carbon ion irradiation inhibits glioma cell migration through downregulation of integrin expression[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 394-399.
- [18] KONG L, WU JS, GAO J, *et al.* Particle radiation therapy in the management of malignant glioma: early experience at the Shanghai Proton and Heavy Ion Center[J]. *Cancer*, 2020, 126(12): 2802-2810.
- [19] BREM H, PIANTADOSI S, BURGER PC, *et al.* Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group[J]. *Lancet*, 1995, 345(8956): 1008-1012.
- [20] LE RHUN E, PREUSSER M, ROTH P, *et al.* Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
- [21] BUSH NAO, CHANG SM, BERGER MS. Current and future strategies for treatment of glioma[J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(1): 1-14.
- [22] ZHANG JH, STEVENS MFG, BRADSHAW TD. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2012, 5(1): 102-114.
- [23] WELLER M, LE RHUN E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 87: 102029.
- [24] HERRLINGER U, TZARIDIS T, MACK F, *et al.* Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 678-688.
- [25] DIAZ RJ, ALI S, QADIR MG, *et al.* The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(3): 455-467.
- [26] TAAL W, OOSTERKAMP HM, WALENKAMP AME, *et al.* 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 943-953.
- [27] FRANCESCHI E, BRANDES AA. The role of bevacizumab in current glioblastoma: new insights from randomized trials[J]. *CNS Oncol*, 2015, 4(3): 117-119.
- [28] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(5): 324-331.
- [29] LOUVEAU A, HARRIS TH, KIPNIS J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 569-577.
- [30] LABANI-MOTLAGH A, ASHJA-MAHDAVI M, LOSKOG A. The tumor microenvironment: a milieu hindering and obstructing antitumor immune responses[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 940.
- [31] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES TJ, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [32] GHOUZLANI A, KANDOUSSI S, TALL M, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in human glioma microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679425.
- [33] DE FELICE F, PRANNO N, MARAMPON F, *et al.* Immune check-point in glioblastoma multiforme[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 138: 60-69.
- [34] REARDON DA, BRANDES AA, OMURO A, *et al.* Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1003-1010.
- [35] BROWN NF, NG SM, BROOKS C, *et al.* A phase II open label, randomised study of ipilimumab with temozolomide versus temozolomide alone after surgery and chemoradiotherapy in patients with recently diagnosed glioblastoma: the Ipi-Glio trial protocol[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 198.
- [36] HUNG AL, MAXWELL R, THEODROS D, *et al.* TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1466769.
- [37] MAIR MJ, KIESEL B, FELDMANN K, *et al.* LAG-3 expression in the inflammatory microenvironment of glioma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 152(3): 533-539.
- [38] OMURO A, VLAHOVIC G, LIM M, *et al.* Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(5): 674-686.
- [39] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.
- [40] MURTY S, HAILE ST, BEINAT C, *et al.* Intravital imaging reveals synergistic effect of CAR T-cells and radiation therapy in a preclinical immunocompetent glioblastoma model[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1757360.
- [41] DIAMANT G, SIMCHONY GOLDMAN H, GASRI PLOTNITSKY L, *et al.* T cells retain pivotal antitumoral functions under tumor-treating electric fields[J]. *J Immunol*, 2021, 207(2): 709-719.
- [42] BROWN CE, ALIZADEH D, STARR R, *et al.* Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569.
- [43] YAGHOUBI SS, JENSEN MC, SATYAMURTHY N, *et al.* Noninvasive detection of therapeutic cytolytic T cells with 18F-FHBG PET in a patient with glioma[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2009, 6(1): 53-58.
- [44] KEU KV, WITNEY TH, YAGHOUBI S, *et al.* Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373): eaag2196.
- [45] JARBOE JS, JOHNSON KR, CHOI Y, *et al.* Expression of interleukin-13 receptor alpha2 in glioblastoma multiforme: implications for targeted therapies[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 7983-7986.
- [46] LIU XD, ZHAO ZH, DAI WF, *et al.* The development of immunotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17): 4308.
- [47] 许青, 陆舜, 朱蕙燕, 等. 溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(3): 231-240.

- [48] CAO GD, HE XB, SUN Q, *et al.* The oncolytic virus in cancer diagnosis and treatment[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1786.
- [49] QI ZB, LONG XY, LIU JY, *et al.* Glioblastoma microenvironment and its reprogramming by oncolytic virotherapy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 819363.
- [50] WEBB MJ, SENER U, VILE RG. Current status and challenges of oncolytic virotherapy for the treatment of glioblastoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 793.
- [51] RIUS-ROCABERT S, GARCÍA-ROMERO N, GARCÍA A, *et al.* Oncolytic virotherapy in glioma tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7604.
- [52] LU VM, SHAH AH, VALLEJO FA, *et al.* Clinical trials using oncolytic viral therapy to treat adult glioblastoma: a progress report[J]. *Neurosurg Focus*, 2021, 50(2): E3.
- [53] SHOAF ML, DESJARDINS A. Oncolytic viral therapy for malignant glioma and their application in clinical practice[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(6): 1818-1831.
- [54] GELETNEKY K, HAJDA J, ANGELOVA AL, *et al.* Oncolytic H-1 parvovirus shows safety and signs of immunogenic activity in a first phase I/II a glioblastoma trial[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(12): 2620-2634.
- [55] NASSIRI F, PATIL V, YEFET LS, *et al.* Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1370-1378.
- [56] SHALHOUT SZ, MILLER DM, EMERICK KS, *et al.* Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160-177.
- [57] NIEDBAŁA M, MALARZ K, SHARMA G, *et al.* Glioblastoma: pitfalls and opportunities of immunotherapeutic combinations[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 437-468.
- [58] ANDREWS DW, JUDY KD, SCOTT CB, *et al.* Phase Ib clinical trial of IGv-001 for patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1912-1922.
- [59] MIGLIORINI D, DUTOIT V, ALLARD M, *et al.* Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multipptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(7): 923-933.
- [60] LEPSKI G, BERGAMI-SANTOS PC, PINHO MP, *et al.* Adjuvant vaccination with allogenic dendritic cells significantly prolongs overall survival in high-grade gliomas: results of a phase II trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1239.
- [61] WEN PY, REARDON DA, ARMSTRONG TS, *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5799-5807.
- [62] SAXENA M, VAN DER BURG SH, MELIEF CJM, *et al.* Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378.
- [63] KARANAM NK, STORY MD. An overview of potential novel mechanisms of action underlying Tumor Treating Fields-induced cancer cell death and their clinical implications[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(8): 1044-1054.
- [64] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识撰写组. 胶质母细胞瘤的肿瘤电场治疗专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(11): 1081-1089.
- [65] ALKAZEMI M, LO YT, HUSSEIN H, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for the treatment of primary and metastatic brain tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2023, 171: e654-e671.
- [66] DE GROOT JF, KIM AH, PRABHU S, *et al.* Efficacy of laser interstitial thermal therapy (LITT) for newly diagnosed and recurrent IDH wild-type glioblastoma[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): v4c040.
- [67] IDBAIH A, CANNEY M, BELIN L, *et al.* Safety and feasibility of repeated and transient blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3793-3801.
- [68] LEROY HA, GUÉRIN L, LECOMTE F, *et al.* Is interstitial photodynamic therapy for brain tumors ready for clinical practice? A systematic review[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 36: 102492.
- [69] RANA JN, MUMTAZ S, CHOI EH, *et al.* ROS production in response to high-power microwave pulses induces p53 activation and DNA damage in brain cells: Radiosensitivity and biological dosimetry evaluation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1067861.
- [70] REULEN HJ, POEPPERL G, GOETZ C, *et al.* Long-term outcome of patients with WHO Grade III and IV gliomas treated by fractionated intracavitary radioimmunotherapy[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(3): 760-770.
- [71] DOMINGO-DIEZ J, SOUIADE L, MANZANEDA-GONZÁLEZ V, *et al.* Effectiveness of gold nanorods of different sizes in photothermal therapy to eliminate melanoma and glioblastoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13306.
- [72] YAO HQ, ZHOU JY. Chlorin e6-modified iron oxide nanoparticles for photothermal-photodynamic ablation of glioblastoma cells[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1248283.
- [73] HILL ML, CHUNG SJ, WOO HJ, *et al.* Exosome-coated Prussian blue nanoparticles for specific targeting and treatment of glioblastoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(16): 20286-20301.
- [74] 丁晓杰, Alfred Jones, 姚瑜. 对流增强给药治疗脑胶质瘤的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2023, 9(4): 418-422.
- [75] LASKE DW, YOULE RJ, OLDFIELD EH. Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors[J]. *Nat Med*, 1997, 3(12): 1362-1368.
- [76] KUNWAR S, PRADOS MD, CHANG SM, *et al.* Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38QQQR) in recurrent malignant glioma: a report by the Cintredekin Besudotox Intracerebral Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 837-844.
- [77] WEBER F, ASHER A, BUCHOLZ R, *et al.* Safety, tolerability, and tumor response of IL4-*Pseudomonas exotoxin* (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma[J]. *J Neuro Oncol*, 2003, 64(1): 125-137.
- [78] LIDAR Z, MARDOR Y, JONAS T, *et al.* Convection-enhanced delivery of paclitaxel for the treatment of recurrent malignant glioma: a phase I/II clinical study[J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(3): 472-479.
- [79] WANG JL, BARTH RF, CAVALIERE R, *et al.* Phase I trial of intracerebral convection-enhanced delivery of carboplatin for treatment of recurrent high-grade gliomas[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244383.
- [80] COLAPIETRO A, MANCINI A, VITALE F, *et al.* Crocetin extracted from saffron shows antitumor effects in models of human glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 423.
- [81] GAINER JL, SHEEHAN JP, LARNER JM, *et al.* Trans sodium crocinate with temozolomide and radiation therapy for glioblastoma multiforme[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(2): 460-466.
- [82] COLAPIETRO A, YANG PY, ROSSETTI A, *et al.* The botanical drug PBI-05204, a supercritical CO₂ extract of *Nerium oleander*, is synergistic with radiotherapy in models of human glioblastoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 852941.
- [83] MAREI HE. Multimodal targeting of glioma with functionalized nanoparticles[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 265.
- [84] SHARMA A, LIAW K, SHARMA R, *et al.* Dendrimer-mediated targeted delivery of rapamycin to tumor-associated macrophages improves systemic treatment of glioblastoma[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(12): 5148-5161.
- [85] VOTH BL, PELARGOS PE, BARNETTE NE, *et al.* Intratumor injection of CCL21-coupled vault nanoparticles is associated with reduction in tumor volume in an *in vivo* model of glioma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(3): 599-605.
- [86] KIM SS, HARFORD JB, MOGHE M, *et al.* A tumor-targeting nanomedicine carrying the p53 gene crosses the blood-brain barrier and enhances anti-PD-1 immunotherapy in mouse models of glioblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2535-2546.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-20;修回日期:2024-06-30)