

开
栏
语

大脑是人体最神奇、最复杂精密的器官，谈到脑部肿瘤更让人觉得神秘莫测。脑胶质瘤是最常见的神经系统恶性肿瘤，占所有脑恶性肿瘤的80%以上。近年来，随着诊断技术、治疗药物的发展，关于脑胶质瘤的研究已取得一定进展。为更好地给患者带来科普，帮助其更好地就医；促进神经外科医生就脑胶质瘤诊疗进展、规范化诊疗的交流，由中国抗癌协会脑胶质瘤专委会主任委员、北京市神经外科研究所副所长、北京天坛医院神经外科副主任江涛教授和广东省医学会神经外科分会主任委员、南方医院神经外科主任漆松涛教授共同担任主编，中国医师协会脑胶质瘤专业委员会、中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会共同开设《医师报》脑胶质瘤专栏，从而传递脑胶质瘤的最新学术动态、临床经验和诊疗规范。

优化适应证选择 提高脑胶质瘤靶向治疗获益

▲中山大学肿瘤防治中心神经外科、神经肿瘤科 牟永告

尽管测序技术的进步使大家对胶质母细胞瘤（GBM）分子病理机制有了更全面深入的认识，但有效的分子靶向治疗研究进展仍然有限。目前，已完成Ⅱ期或Ⅲ期临床试验的GBM靶向治疗药物包括靶向VEGF的贝伐珠单抗，靶向BRAF V600突变的维莫非尼、达拉非尼和曲美替尼，靶向EGFR扩增的Depatuxizumabmofodotin（ABT414），靶向FGFR和FGFR-TACC融合基因的AZD4547和Infigratinib（BGJ398），靶向mTOR的依维莫司和替西罗莫司，靶向PI3K的Buparlisib，靶向CD95L的Asunercept，靶向细胞核转运蛋白Exportin 1的Selinexor，以及多靶点激酶抑制剂卡博替尼和瑞戈非尼等。



牟永告 教授

GBM 靶向治疗缺乏突破性进展

多个大型临床研究已证实，无论对于初发还是复发GBM，贝伐珠单抗均能延长患者无进展生存期（PFS），但不能延长患者总生存期（OS）。除欧盟外，包括美国和中国在内的许多国家批准贝伐珠单抗用于治疗复发GBM。笔者团队研究发现，PDGF/NF-κB/Snail介导的血管内皮细胞间充质转化是贝伐珠单抗治疗失败的重要原因。值得注意的是，许多临床试验将接受了贝伐珠单抗治疗的患者排除在外。因此，应在复发GBM患者接受贝伐珠单抗治疗前考虑将其纳入临床试验。此外，贝伐珠单抗对放射性脑坏死也具有一定疗效。

在一项纳入119例复发GBM患者的Ⅱ期临床研究中，接受瑞戈非尼治疗患者中位生存期（7.4个月）相较于接受洛莫司汀治疗患者中位生存期（5.6

个月）显著延长（风险比为0.50，P=0.0009）。因此，2020版NCCN中枢神经系统肿瘤指南将瑞戈非尼作为复发GBM治疗选择之一。

靶向BRAF V600突变对于上皮样GBM也有一定疗效，但该型GBM较少见且诊断时易与间变多形性黄色星形细胞瘤（PXA）混淆。同样，拉罗替尼、恩曲替尼被FDA批准治疗存在NTRK融合基因的实体肿瘤，但NTRK融合基因在GBM中并不常见。尽管大多数GBM都存在端粒酶逆转录酶（TERT）启动子突变导致的TERT表达升高，但特异性靶向TERT启动子突变仍较困难，而TERT在正常细胞中具有一定功能，如TERT缺失与猫叫综合征相关，因此靶向TERT可能会对正常细胞造成无法预计的毒性。

全面了解肿瘤分子特征基础上选择有潜在获益的患者

GBM靶向治疗尚无突破性进展可能有以下原因：较高肿瘤异质性、对肿瘤基因改变认识不足、药物对靶点抑制作用不足、对肿瘤内药物浓度监测不足、肿瘤动态进化等。

GBM较高的肿瘤异质性提示联合靶向治疗可能比单药靶向更有效。但迄今为止，联合靶向治疗收效甚微且毒副作用更大。

在对一些临床试验进行亚组分析时观察到，试验药物可能对某些特定患者有效。如贝伐珠单抗可能使Proneural亚型的GBM患者生存获益；mTOR抑制剂替西罗莫司联合放疗可能对存在mTOR Ser2448磷酸化的初发MGMT启动子非甲基化GBM患者有效等。这些发现提示，在全面了解肿瘤分子特征基础上选择有潜在获益可能的患者纳入临床试验将有助于得到阳性结果。

目前，已有一些正在进行的靶向治疗临床试验优化了患者的纳入方式。N2M2试验是一项针对IDH1野生型且MGMT启动子非甲基化GBM患者的开放、多中心Ⅰ/Ⅱa期“雨伞试验”，旨在通过肿瘤分子特征发现安全且潜在有效的靶向治疗药物。

INSIGHT试验是一项针对IDH1野生型且MGMT启动子非甲基化GBM的适应性平台试验。起初将患者随机平均分配到HER2抑制剂来那替尼、CDK4/6抑制剂阿贝西利、mTOR/DNA-PK抑制剂CC-115三个试验组及对照组，试验过程中新纳入患者分配到各试验组的随机概率会根据不同分子特征患者的PFS进行调整，且疗效差的试验组会退出，新的试验组会加入。

此外，放疗和化疗引

起肿瘤DNA损伤仍是除手术外治疗GBM最为有效的方法。靶向DNA损伤修复（DDR）能提高肿瘤对放疗和化疗的敏感性。目前主要靶点包括PARP、ATM、DNA-PK和

Wee1。其中涉及最多的为PARP抑制剂，但PARP抑制剂联合替莫唑胺会加重骨髓抑制。因此，寻找具有GBM特异性的DDR靶点是开展安全有效的DDR抑制剂联合放化疗的关键。



中山大学肿瘤防治中心神经外科建于2000年，是国内肿瘤专科医院中最早设立神经外科的单位之一。现任科室主任为中国临床肿瘤学会神经肿瘤专家委员会主任委员、广东省抗癌协会神经肿瘤专业委员会主任委员牟永告教授。团队研究方向集中在脑胶质瘤免疫微环境及免疫治疗、脑转移瘤相关基础及临床研究、3D打印生物医学应用等。团队成员中3名团队成员拥有宾夕法尼亚大学，哈佛大学访学经历。团队已发表SCI论文80余篇，相关研究发表在《Nature Communications》《Neuro-oncology》等杂志。

(下转B11版)

脑胶质瘤
专栏编委会

主 编：江 涛 漆松涛
执行主编：牟永告

副主编（按姓氏拼音排序）：
陈 凌 牟永告 牛朝诗
乔 慧 杨学军 于书卿
诸葛启钊

编委（按姓氏拼音排序）：
李 博 康铁邦 郑利民
姚茂金 李宁宁 吴少雄
邓美玲 吕衍春 吕晓飞
赛 克 王 翦 蒋小兵
陈银生 张 继 柯 超
张湘衡 杨群英 郭铮铮
陈正和 林富华 李德培
何振强 段 昊 钟 升
胡宏荣 蔡金全



脑胶质瘤靶向治疗的研究进展

▲哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科 秦杰、蔡金全

抗血管生成的靶向药物

RTOG-0825和AVAglio两个Ⅲ期临床研究表明，对于原发GBM，贝伐单抗联合替莫唑胺使患者PFS延长，但不能延长OS。TAVAREC研究表明，替莫唑胺联合贝伐单抗治疗无1p/19q共缺失的复发WHOⅡ级和Ⅲ级胶质瘤患者疗效并不优于替莫唑胺单药治疗。

EGFRⅢ重排疫苗制剂 美国一项Ⅱ期试验（ReACT）研究表明，当Rindopepimut与贝伐单抗联合给药时，能针对表达

EGFRvⅢ突变的GBM患者产生特异性的免疫应答，改善这些患者的6个月无进展生存率；Rindopepimut疫苗联合贝伐单抗治疗组中患者PFS6为28%，贝伐单抗单药对照组中PFS6为16%，且Rindopepimut疫苗联合贝伐单抗治疗组中客观缓解率（ORR）达30%，而单用贝伐单抗的ORR为18%。该试验为胶质瘤的靶向免疫治疗提供了新策略，但样本量小需进一步验证。

异柠檬酸脱氢酶（IDH）突变靶向药物 一项IDH1抑

制剂-DS-1001b的Ⅰ期研究显示，影像学上9例无强化的IDH突变胶质瘤患者中，2例部分缓解，7例肿瘤稳定；另外29例强化患者中，1例完全缓解，3例部分缓解，10例肿瘤稳定。但该结果运用到临床还需很长时间。

MET激酶抑制剂伯瑞替尼 针对PTPRZ1-MET融合基因的MET激酶抑制剂-伯瑞替尼Ⅰ期临床试验显示，中位缓解期和无进展生存期分别为62.5d和80d。伯瑞替尼的出现为复发性胶质瘤的治疗提供了新的治疗

策略。目前其Ⅱ/Ⅲ期多中心临床试验正在国内开展。

结 语

靶向药物在胶质瘤治疗中取得了一定效果，但缺乏能充分运用于临床的突破性进展。运用多靶点结合与多疗法联合治疗来避免耐药性和提高药物疗效是研究热点。随着越来越多分子标记物的发现，我们对胶质瘤发生与发展机制的认知得到进一步加深，越来越多的靶向药物将被开发用于胶质瘤的治疗。