

脑胶质瘤临床诊疗新进展

李德培 综述 陈忠平 审校

中山大学肿瘤防治中心神经外科/神经肿瘤科, 广东省 广州市 510060

摘要:胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,临床诊疗方面近年取得了一些进展。得益于肿瘤基因组学等研究的深入,越来越多的分子标记物被发现并用于胶质瘤的精准诊断、预后评估和指导个体化治疗,也促进了分子影像学 and 影像组学的发展和临床应用。治疗上,针对传统放化疗、靶向药物以及免疫和电场治疗等新技术的临床研究开展如火如荼,已对胶质瘤的临床实践和研究思路产生影响。本文对胶质瘤特别是近两年来取得的最新进展进行简要回顾。

关键词:胶质瘤;分子病理;靶向治疗;免疫治疗;肿瘤电场治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.019

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,其中约半数数为胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)。GBM的预后差,尽管经过标准的手术和放化疗,患者的中位生存时间仅有16~19个月,因此需要探索更为有效的新疗法。随着肿瘤基因、免疫与微环境研究的深入和新技术的发展,脑胶质瘤的临床诊疗近年有了一些进展,以下将进行讨论,特别是对近两年取得的最新进展进行盘点。

1 诊断进展

1.1 胶质瘤病理学

在2016年版的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)中枢神经系统肿瘤病理分类中,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变和染色体臂1p/19q联合缺失是最关键的两个分子病理指标,目前已被广泛认可并整合到临床诊断要求。由于IDH突变产生2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG),术中通过质谱方法快速检测2-HG水平可用于胶质瘤IDH突变状态的实时诊断并指导手术策略。甲基鸟嘌呤甲基转移酶(methylguanine DNA methyl-transferase, MGMT)启动子甲基化状态与恶性胶质瘤烷化剂化疗抵抗相关,也是一个独立的预后指标,但其在低级别胶质瘤中的作用此前并不明确。Bell等^[1]通过RTOG0424临床研

究中的WHO II级胶质瘤患者的分析,首次证实MGMT启动子甲基化状态与低级别胶质瘤预后密切相关。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变常见于GBM和少突胶质细胞瘤,是另一个重要的分子指标,当GBM和少突胶质细胞瘤发生TERT启动子突变时预后更差^[2]。

近年来还有其他一些分子标志物值得关注,首先对于组织形态学符合且IDH野生型的WHO II/III级星形细胞瘤需要进一步甄别是否具有GBM的分子特征,可用分子指标为EGFR扩增、7号染色体扩增/10号染色体缺失以及TERT启动子突变^[3]。对于IDH突变的星形细胞瘤和GBM,CDKN2A/B基因纯合型缺失可用于进一步的亚型分析,CDKN2A/B缺失者临床预后更差^[4]。此外,IDH突变型的GBM可根据CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, G-CIMP)分为高G-CIMP和低G-CIMP两个亚型,后者预后较差^[5]。最后必须提到的是Pfister等完成的一项浩大的工作,他们建立了完全基于DNA甲基化诊断中枢神经系统肿瘤的新方法,其预后相关性可优于传统的组织病理诊断^[6]。

儿童胶质瘤方面,Yang等^[7]根据分子病理结果

基金项目:广东省科技计划项目(20160213)

收稿日期:2020-01-21;修回日期:2020-02-20

作者简介:李德培(1988-),博士,医师,主要从事神经系统肿瘤特别是胶质瘤的临床和转化研究。

通信作者:陈忠平(1957-),博士学历,主任医师、教授、胶质瘤首席专家,主要从事神经系统肿瘤的临床、基础和转化研究。E-mail: chenzhp@sysucc.org.cn。

把儿童低级别胶质瘤分为低分险 (KIAA1549-BRAF 基因融合或 MYB 扩增)、中风险 (BRAF V600E 突变和/或 CDKN2A 缺失) 和高风险 (TERT 启动子突变或 H3F3A 突变、ATRX 缺失) 等亚型, 而且分子分型与临床预后密切相关。对于儿童脑干胶质瘤或者弥漫性中线胶质瘤等组织活检手术高风险的患者, 液体活检有独特的临床价值, 脑脊液循环肿瘤 DNA^[8] 和血浆细胞外囊泡^[9] 检测可帮助诊断。

1.2 胶质瘤影像学

神经影像学是胶质瘤术前诊断和疗效评估的重要手段, 目前的进展主要是分子影像技术和影像组学的发展, 包括使用多模态磁共振结合深度学习方法无创检测胶质瘤 IDH 突变、1p19q 状态和 Ki-67 指数^[10-12], 并用于规划手术方案和引导定向活检。Elshafeey 等^[13] 使用基于磁共振灌注成像的影像组学方法鉴别胶质瘤复发和“假性”进展, 准确率达 90.8%。在临床研究和医疗实践中, 神经肿瘤疗效评估的 RANO 标准以及整合神经功能评估的 NANO 标准也逐渐得到推广和应用^[14]。

2 治疗进展

2.1 胶质瘤化疗

最大安全范围手术切除联合放疗和替莫唑胺 (trimetazidine, TMZ) 化疗是目前 GBM 的标准疗法。一项 III 期临床研究 (NOA-09) 对比了洛莫司汀联合 TMZ 的强化方案与 TMZ 标准疗法在 MGMT 启动子甲基化的新诊断 GBM 患者中的疗效, 结果显示洛莫司汀联合 TMZ 治疗组患者中位总生存时间 (overall survival, OS) 达 48.1 个月, 显著高于 TMZ 标准治疗组 (31.4 个月)^[15]。此研究是对 GBM 标准疗法的一个挑战, 但应注意联合治疗组的副作用也较多见。TMZ 在国内也是间变性胶质瘤 (WHO III 级) 的一线化疗药物, CATNON 研究是一项大型 III 期临床研究评估放疗同步或辅助 TMZ 方案在 1p19q 非联合缺失的间变性星形细胞瘤中的疗效, 中期结果在美国神经肿瘤学会 2019 年年会上进行了汇报, 发现对于所有入组的患者, 放疗同步 TMZ 化疗并不能改善生存。而亚组分析中, 同步放化疗能延长 IDH 突变患者的 OS; 相反, IDH 野生型患者则没有生存获益。

2.2 胶质瘤靶向治疗

贝伐单抗 (bevacizumab) 是第一个被指南推荐用于复发性 GBM 的靶向药物, 但其仅能延长病人

的无进展生存期, 未能延长 OS。此外, 贝伐单抗在 WHO II/III 级胶质瘤中的作用并不明确, TAVAREC 研究对比了贝伐单抗联合 TMZ 与 TMZ 单药在 1p/19q 非联合缺失的复发性 WHO II/III 级胶质瘤中的疗效, 结果显示两组患者的生存无统计学差异^[16], 并不支持贝伐单抗在此类患者中的应用。IDH 突变是 WHO II/III 级胶质瘤和继发性 GBM 的重要驱动基因事件, 一项 IDH 抑制剂 - DS-1001b 治疗胶质瘤的 I 期临床研究的初步结果显示: 影像学上非强化的 9 名 IDH 突变胶质瘤患者中, 2 名获部分缓解, 7 名肿瘤稳定; 另外 29 名强化的患者中, 1 名获完全缓解, 3 名部分缓解, 10 名肿瘤稳定^[17]。对于 IDH 突变胶质瘤, 聚腺苷二磷酸 - 核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂可以增强 IDH 突变抑制 DNA 损伤修复的作用, 从而有效杀死肿瘤细胞或者增强 TMZ 化疗对肿瘤细胞的作用, 目前也在进行 I 期临床研究^[17]。此外, 国内江涛团队发现继发性 GBM 存在 PTPRZ1-MET 融合基因, 此类患者预后更差, 并在 Cell 杂志上报道了针对 PTPRZ1-MET 融合基因设计的 MET 激酶抑制剂 - 伯瑞替尼, 目前正在国内开展多中心临床试验研究^[18]。瑞戈非尼 (regorafenib) 是一种口服多重激酶抑制剂, 靶向包括 VEGFR、PDGFR、FGFR 等基因, REGOMA 研究结果显示相较于洛莫司汀, 瑞戈非尼能改善复发性 GBM 患者的中位 OS (7.4 比 5.6 个月)^[19]。儿童胶质瘤常见 BRAF 和 NF1 基因改变, 在针对此类患儿的在一项 II 期临床研究中, 靶向 BRAF 通路下游基因 MEK1/2 的抑制剂 - 司美替尼 (selumetinib) 的治疗反应率达 36%^[20]。这些新靶向药物的最终临床研究结果令人期待。

2.3 胶质瘤免疫治疗

以程序性死亡蛋白 (programmed death-1, PD-1) 单抗为代表的免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤免疫治疗的一个热点, 临床研究开展如火如荼。一项 III 期临床研究 (Checkmate 143) 对比了 PD-1 单抗和贝伐单抗在复发性 GBM 中的疗效, 但遗憾并没有发现 PD-1 单抗可延长患者生存^[21]。PD-1 单抗在复发性 GBM 中的治疗有效率 < 10%, 通过基因测序发现 PD-1 单抗治疗有效的患者富集 MAPK 信号通路相关基因突变 (如 PTPN11 和 BRAF) ; 相反, 无效者则富集 PTEN 突变, 这些分子可作为选择 PD-1 单抗的标志物^[22]。PD-1 单抗的疗效还可能

与使用时机有关,一项 II 期临床研究发现对于可手术切除的复发性 GBM,术前使用 PD-1 单抗(新辅助疗法)较术后辅助使用可显著延长患者 OS^[23]。此外,PD-1 单抗治疗新诊断 GBM (Checkmate 498、Checkmate 548 等)以及其他免疫检查点抑制剂的临床研究也在进行,结果有待反馈。

肿瘤基因突变产生的异常蛋白可以充当新抗原而被机体免疫系统识别,并引起抗肿瘤免疫反应。基于此设计的肿瘤疫苗属于主动免疫疗法的范畴,是肿瘤免疫的前沿技术。最近 Nature 杂志报道了 2 个新抗原疫苗治疗 GBM 的 I 期临床研究,使用 RNA 测序等方法鉴别突变位点和新抗原表位后制作的个体化肿瘤疫苗安全性好,且能产生新抗原特异性的 T 细胞浸润和明显的免疫效应^[24, 25]。DNX-2401 是一种具有完全复制能力的溶瘤腺病毒,一项 I 期临床研究纳入 25 名接受 DNX-2401 治疗的复发性 GBM 患者,其中 20% 生存超过 3 年,结果令人鼓舞。同时,在治疗后的肿瘤组织中可以观察到直接的溶瘤效应以及由病毒介导的免疫反应^[26]。

2.4 胶质瘤电场治疗及其他物理疗法

肿瘤治疗电场 (Tumor-Treating Field, TTF) 通过干扰微管蛋白和 Septin 蛋白而抑制肿瘤细胞的分裂和增殖,是治疗胶质瘤的新技术,被目前主流诊疗指南推荐为新诊断 GBM 的一线治疗 (I 级证据) 和复发性 GBM 的可选治疗 (2B 证据),TTF 设备也开始在国内推广。Stupp 等开展的 III 期临床试验结果显示 TTF 联合 TMZ 治疗与 TMZ 标准疗法比较能显著提高新诊断 GBM 的 OS (20.9 比 16.0 个月)^[27],但不能改善复发性 GBM 的预后^[28]。然而,一项基于患者登记数据库的研究调查了 457 名接受 TTF 治疗的复发性 GBM 患者,发现其生存优于临床研究结果 (9.6 比 6.6 个月),原因考虑是数据库研究中 GBM 首次复发后使用 TTF 和 TTF 联合其他治疗手段的比例较高^[29]。目前,新诊断 GBM 术后放化疗同步使用 TTF 以及复发性 GBM 使用 TTF 联合贝伐单抗等方案也在进行临床研究。

抗肿瘤药物不易透过血脑屏障是胶质瘤治疗困难的一个原因,低频脉冲超声能够可逆性地打开血脑屏障,促进细胞毒性药物入脑。一项临床研究 (NCT02253212) 正在评估低频脉冲超声设备在复发性 GBM 中的疗效,I 期结果显示该设备安全并能增加化疗疗效^[30]。此外,纳米颗粒载体药物输送

系统发展迅速,具有临床转化前景。

3 总结

在胶质瘤研究和临床诊疗中,分子病理的引入具有革命性意义。越来越多的分子标记物的发现增加了我们对胶质瘤发生、发展机制的认识,使得临床诊断、病理分型和预后评估更加精准,也促进了胶质瘤治疗的个体优化。胶质瘤基因、免疫与微环境研究的深入加快了靶向、免疫和物理疗法的开发,这些新疗法虽然在 I/II 期临床研究中初显疗效,但能改变临床实践的突破性进展尚未出现。恶性胶质瘤的高度异质性、侵袭性和血脑屏障的限制是新疗法开发困难的重要原因,而多靶点联合和多疗法联合是目前探索的一个热点方向,同时也应重视基础-临床研究相结合和多学科合作,相信胶质瘤的诊疗现状将得到进一步的改善。

参 考 文 献

- [1] Bell EH, Zhang P, Fisher BJ, et al. Association of MGMT Promoter Methylation Status With Survival Outcomes in Patients With High-Risk Glioma Treated With Radiotherapy and Temozolomide: An Analysis From the NRG Oncology/RTOG 0424 Trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (10): 1405-1409.
- [2] Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors [J]. N Engl J Med, 2015; 372 (26): 2499-2508.
- [3] Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136 (5): 793-803.
- [4] Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system (s) for IDH-mutant astrocytic gliomas [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136 (1): 153-166.
- [5] Li KK, Shi ZF, Malta TM, et al. Identification of subsets of IDH-mutant glioblastomas with distinct epigenetic and copy number alterations and stratified clinical risks [J]. Neurooncol Adv, 2019, 1 (1): vdz015.
- [6] Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours [J]. Nature, 2018, 555 (7697): 469-474.
- [7] Yang RR, Aibaidula A, Wang WW, et al. Pediatric low-grade gliomas can be molecularly stratified for risk [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136 (4): 641-655.
- [8] Pan C, Diplas BH, Chen X, et al. Molecular profiling of tumors of the brainstem by sequencing of CSF-derived circu-

- lating tumor DNA [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137 (2) : 297-306.
- [9] Indira Chandran V, Welinder C, Mansson AS, et al. Ultra-sensitive Immunoprofiling of Plasma Extracellular Vesicles Identifies Syndecan-1 as a Potential Tool for Minimally Invasive Diagnosis of Glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (10) : 3115-3127.
 - [10] Yogananda CGB, Shah BR, Vejdani-Jahromi M, et al. A Novel Fully Automated Mri-Based Deep Learning Method for Classification of Idh Mutation Status in Brain Gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2019, Oct 22. pii : noz199.
 - [11] van der Voort SR, Incekara F, Wijnenga MMJ, et al. Predicting the 1p/19q Codeletion Status of Presumed Low-Grade Glioma with an Externally Validated Machine Learning Algorithm [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24) : 7455-7462.
 - [12] Gates EDH, Lin JS, Weinberg JS, et al. Guiding the first biopsy in glioma patients using estimated Ki-67 maps derived from MRI: conventional versus advanced imaging [J]. *Neuro-Oncol*, 2019, 21 (4) : 527-536.
 - [13] Elshafeey N, Kotrotsou A, Hassan A, et al. Multicenter study demonstrates radiomic features derived from magnetic resonance perfusion images identify pseudoprogression in glioblastoma [J]. *Nature Commu*, 2019, 10 (1) : 3170.
 - [14] Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (21) : 2439-2449.
 - [15] 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.
 - [16] van den Bent MJ, Klein M, Smits M, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC) : a randomised controlled phase 2 EORTC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (9) : 1170-1179.
 - [17] No author listed. IDH Inhibitors Target Common Glioma Mutation [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (8) : 992.
 - [18] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor [J]. *Cell*, 2018, 175 (6) : 1665 -1678.
 - [19] Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA) : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1) : 110-119.
 - [20] Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma : a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (7) : 1011-1022.
 - [21] Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, et al. Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma : CheckMate 143 [J]. *Neuro-Oncol*, 2017, 19 (suppl_3) : iii21.
 - [22] Zhao J, Chen AX, Gartrell RD, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (3) : 462-469.
 - [23] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (3) : 477-486.
 - [24] Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial [J]. *Nature*, 2019, 565 (7738) : 234-239.
 - [25] Hiff N, Kuttruff-Cogui S, Frenzel K, et al. Actively personal vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma [J]. *Nature*, 2019, 565 (7738) : 240-245.
 - [26] Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus : Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14) : 1419-1427.
 - [27] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma : A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (23) : 2535-2543.
 - [28] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma : a randomised phase III trial of a novel treatment modality [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (14) : 2192-2202.
 - [29] Mrugala M, Engelhard H, Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100ATM System for glioblastoma : The Patient Registry Dataset (PRiDe) [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41 (suppl 6) : S4-S13.
 - [30] 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.