



电子、语音版

·综述·

## 复发性脑胶质瘤的临床治疗进展

连露露<sup>1</sup>, 范小璇<sup>2</sup>, 赵晓平<sup>2</sup>, 张志刚<sup>1</sup>, 司泽钰<sup>1</sup>, 封玉宁<sup>1</sup>, 林隆杰<sup>1</sup>, 王凯<sup>3</sup>

1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学附属医院脑外科/陕西省中医脑病临床医学研究中心, 陕西 咸阳 712046

3. 安康市中医医院脑病科, 陕西 安康 735000

**摘要:** 脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤, 大多数脑胶质瘤患者在接受标准疗法治疗后都会复发。目前尚没有复发性脑胶质瘤治疗的标准及共识, 该文就复发性脑胶质瘤的临床治疗进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 84-88.]

**关键词:** 脑胶质瘤; 放射治疗; 化学治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.017

### Advances in the clinical treatment of recurrent glioma

LIAN Lu-Lu<sup>1</sup>, FAN Xiao-Xuan<sup>2</sup>, ZHAO Xiao-Ping<sup>2</sup>, ZHANG Zhi-Gang<sup>1</sup>, SI Ze-Yu<sup>1</sup>, FENG Yu-Ning<sup>1</sup>, LIN Long-Jie<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>3</sup>

1. The first Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China

2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine/Shaanxi Clinical Research Center of TCM Encephalopathy, Xianyang, Shaanxi 712046, China

3. Department of neurology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi 735000, China

Corresponding author: FAN Xiao-Xuan, Email: szfyfx@163.com

**Abstract:** Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, and most patients with glioma will experience recurrence after receiving standard therapy. Currently, there is still no standard or consensus on the treatment of recurrent glioma. This article reviews the advances in the clinical treatment of recurrent glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 84-88.]

**Keywords:** glioma; radiotherapy; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy

脑胶质瘤是最常见的颅内肿瘤, 其治疗方式涉及手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等<sup>[1]</sup>。最大范围安全切除联合放疗和替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)化疗是治疗脑胶质瘤的标准疗法<sup>[2]</sup>。经标准疗法治疗的脑胶质瘤患者预后仍然很差, 复发率高, 尤其是高级别脑胶质瘤(high-grade glioma, HGG)患者, 其复发率高达90%, 5年生存率低于10%<sup>[3-4]</sup>。马文斌教授等<sup>[5]</sup>通过对复发脑胶质瘤相关的4 651篇文献进行科学计量分析发现, 复发脑胶

质瘤的核心问题是: 治疗方式的选择。目前, 大多数神经外科医师和复发脑胶质瘤患者都面临这一难题。本文通过对目前复发脑胶质瘤的治疗方法进行综述, 以期为临床应用提供借鉴。

### 1 手术治疗

目前, 复发性脑胶质瘤是否需要手术尚存在一定分歧, 患者再次手术治疗的获益也缺乏高级别循证医学证据<sup>[1]</sup>。但由于复发脑胶质瘤患者的Kamofsky功能状态

基金项目: 陕西省省级院士工作站建设项目(2019-30); 陕西省中西医结合临床协作创新项目(2020-ZXY-007)。

收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2022-03-21

通信作者: 范小璇(1979—), 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事颅脑损伤、脑血管病及神经系统肿瘤的中西医结合临床研究, Email: szfyfx@163.com; 通讯地址: 陕西省咸阳市秦都区渭阳西路陕西中医药大学附属医院。

(Kamofsky performance status, KPS)评分比既往高,因而再次手术被认为是复发脑胶质瘤患者的必要选择。Ahmadi等<sup>[6-7]</sup>认为,虽然再次手术能够最大限度提高复发脑胶质瘤患者的总生存率,但术前必须对患者功能状态(KPS评分)、年龄、肿瘤类型、复发类型、两次手术之间的间隔时间、既往辅助治疗等进行个体化评估<sup>[8]</sup>。有研究报道,年龄和性别是影响预后的重要因素,患者既往接受的辅助治疗及两次手术之间的间隔时间也会对再次手术的效果产生一定影响。一项回顾性研究表明<sup>[9]</sup>,术前贝伐单抗(Bevacizumab, BEVA)等抗血管生成药物的使用会损害再次手术的伤口愈合,建议术前4周停止此类治疗。同时有Meta分析显示<sup>[10]</sup>,再次手术的时机也会对复发胶质瘤患者的生存结果产生一定影响。Hervey-Jumper<sup>[11]</sup>的一项系统评价报道,良好的功能状态(KPS评分 $\geq 70$ 分)、两次手术之间的间隔时间( $>6$ 个月)、再次手术的切除范围(extent of resection, EOR) $>95\%$ 是提高复发脑胶质瘤患者再次手术后生存率的关键因素。Oppenlander等<sup>[12]</sup>报道,再次手术中EOR $\geq 97\%$ 较EOR $\geq 81\%$ 的中位总生存期(median overall survival, mOS)可延长10个月。Bloch等<sup>[7]</sup>的研究也支持这一结果,并发现再次手术时达到大体全切除(EOR $>95\%$ )的患者,总生存期(overall survival, OS)也会达到最大化,且与初次手术切除范围无关。

上述研究提示,手术治疗是复发胶质瘤患者的首选治疗方案,再次手术应在充分评估患者的KPS评分、年龄、复发类型等条件下达到大体全切除(EOR $>95\%$ ),以得到最大化的OS。但从神经外科手术角度来看,复发脑胶质瘤的手术治疗也是一项重大挑战,因为手术切除复发病灶的同时也需要保护神经功能、维持生活质量的最大化,并且还存在着围手术期并发症等重大风险,因此手术患者的选择及手术适应证的确定是十分必要的<sup>[13]</sup>。KPS评分 $\geq 70$ 分、距上次手术时间 $\geq 6$ 个月、再次手术大体全切除(EOR $>95\%$ )、无弥漫性播散等是胶质瘤复发患者再次手术的适应证,在符合上述条件下尽早行手术治疗可最大程度提高患者生存期及生存质量。

## 2 放射治疗

放射治疗是所有胶质瘤患者普遍接受的治疗方式之一,而再次放射治疗(re-radiotherapy, RE-RT)也已成为大部分复发脑胶质瘤患者选择的治疗方式。一项专家共识认为<sup>[14]</sup>,RE-RT使用小切缘和中等大分割的方法较为妥当,并认为较小病灶中也可以考虑使用立体定向放射外科手术(stereotactic radiosurgery, SRS)和大分割立体定向放射治疗(hypofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT)等方式。一项Meta分析显示<sup>[15]</sup>,RE-RT后患者的OS均得到延长,其中SRS后平均OS为12.2个月,HSRT后为10.1个月,常规分割后为8.9个月,并发现OS与放疗技术相关。Navarria等<sup>[16]</sup>研究显示,复发高级别胶质瘤患者

HSRT后的中位随访时间为18个月,1年和2年的OS为76%和50%,没有严重的毒副反应;且发现放疗效果与手术切除程度高度相关。射波刀(Cyber Knife)作为一种放疗方式也被应用于复发胶质瘤患者的治疗中,据报道<sup>[17]</sup>,接受射波刀治疗的复发胶质瘤患者,其mOS和中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)分别为6.7和7.1个月,引起的急性神经系统和急性非神经系统不良反应发生率分别为3.6%和13.0%。

SRS、HSRT及射波刀等体外放射方式在杀伤胶质瘤细胞的同时,对健康脑组织及周围皮肤等也有一定损伤,并且损伤程度随放射剂量的增加而增大。以<sup>125</sup>I为代表的近距离放射治疗是一种体内放射治疗技术,可以实现短距离、高准确率的治疗目标<sup>[18]</sup>。一项回顾性研究报道<sup>[19]</sup>,接受<sup>125</sup>I近距离放射治疗的复发胶质瘤患者,其中位OS和PFS分别为22和8个月。李伟昌等<sup>[20]</sup>采用手术联合<sup>125</sup>I近距离放射治疗复发胶质瘤时发现,联合组控制率高于对照组,且联合组患者12个月OS率较对照组高27.27%,这一结果提示手术联合<sup>125</sup>I近距离放射治疗可以提高复发胶质瘤患者的生存期及生存质量。

上述研究结果表明,再次放疗可以提高患者的OS和生存率,且可以根据患者KPS评分、年龄、手术切除程度等影响因素选择SRS、HSRT、<sup>125</sup>I近距离放射治疗及射波刀等不同的放射方式。建议复发脑胶质瘤患者在KPS评分 $\geq 70$ 分时尽早行RE-RT。

## 3 化学治疗

胶质瘤一线化疗药物为TMZ,作为烷化剂的一类,其主要通过鸟嘌呤O6位置的甲基化来介导细胞毒性作用,从而发挥抗胶质瘤细胞的效果。O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O6 methyl guanine DNA methyltransferase, MGMT)启动子高甲基化是唯一已知的TMZ反应的生物标志物<sup>[21]</sup>,可提高胶质瘤对TMZ化疗的敏感性,进而延长患者PFS及OS<sup>[22]</sup>。一项回顾性研究报道<sup>[23]</sup>,经TMZ同步放化疗联合TMZ辅助化疗(简称Stupp方案)治疗后复发的胶质瘤患者再次接受TMZ化疗是安全有效的,其6个月和1年生存率可达81.4%和75.1%。而最近一项研究显示<sup>[24]</sup>,TMZ治疗复发胶质瘤患者的益处较为有限,对患者PFS、OS无明显改善。同时发现,与标准治疗之间无治疗间隔后发生疾病进展及MGMT启动子高甲基化的患者均可从TMZ再次治疗中获益<sup>[25-26]</sup>。并有研究报道<sup>[27]</sup>,BEVA联合TMZ治疗复发胶质瘤的6个月无进展生存率为52%,至肿瘤进展的中位时间为5.5个月,可改善患者生存质量。卫润斐等<sup>[28]</sup>通过TMZ联合立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)治疗复发胶质瘤患者,发现经该方案治疗后患者的中位生存期较单纯应用SRT治疗者长3个月,且两者之间不良反应无明显差异,表明TMZ联合SRT是治疗复发胶质瘤的有效方案。

治疗复发脑胶质瘤的常用化疗药物还有亚硝基脲及硝基脲类[卡莫司汀、洛莫司汀(Lomustine, CCNU)等]。研究显示<sup>[29]</sup>,CCNU对复发HGG患者有良好的安全性和有效性,患者中位PFS和OS可达到1.6和7.1个月。Song等<sup>[30]</sup>的研究也支持这一结果,并发现CCNU联合BEVA可延长患者的中位PFS至4.2个月,较单独应用CCNU提高了162.5%。Seystahl等<sup>[31]</sup>研究发现用烷化剂(TMZ及CCNU等亚硝基脲类)治疗的复发胶质瘤患者的中位复发后生存期达到了11.1个月,较单独使用BEVA提高了50%。

目前,尚无针对复发胶质瘤的标准化疗方案<sup>[1]</sup>。上述研究虽然显示TMZ及亚硝基脲、硝基脲类等烷化剂对复发胶质瘤有一定治疗效果,但对患者的PFS及OS提高不是很大,这可能与机体对TMZ等化疗药物产生耐药有关<sup>[32]</sup>。提示广大神经外科医师应积极实施切实可行的临床试验以便发现更为有效的化疗药物。

#### 4 靶向治疗

靶向治疗也是药物治疗方式的一种,临床常用靶向治疗药物为BEVA,该药于2009年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于复发性胶质母细胞瘤的治疗<sup>[33]</sup>。BEVA作为抑制肿瘤血管生成的单克隆抗体,可与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)靶向结合,从而减少新生血管的形成,达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[34]</sup>。一项回顾性研究显示<sup>[35]</sup>,BEVA治疗复发胶质瘤患者的中位OS为10.3个月,较非BEVA治疗提高了145%。Detti等<sup>[36]</sup>的研究结果与之相似,其中6、12及24个月的PFS和OS分别为55.2%、22.9%、89.6%和74.9%、31.7%、10.1%。并发现功能状态(KPS评分)、年龄和皮质类固醇使用情况与PFS密切相关。一项Meta分析显示<sup>[37]</sup>,BEVA的低剂量与标准剂量[5 mg/(kg·周)]治疗的PFS及OS无差异,但相比之下,低剂量治疗带来的副作用更少,治疗成本更低。米始泽等<sup>[38]</sup>研究发现BEVA联合RE-RT治疗的中位OS和PFS分别为6.1和3.8个月,6个月生存率和无进展生存率分别为54.5%和15.7%。并发现KPS评分与治疗效果密切相关。KPS评分 $\geq 70$ 分的患者比KPS评分 $< 70$ 分的患者的中位OS和中位PFS分别提高了72.22%和13.51%。

BEVA等靶向药物的使用可以延长复发胶质瘤患者的生存时间,改善生存质量,让广大患者及神经外科医师看到了希望,但其对患者临床获益的影响仍不清楚,对复发胶质瘤患者的安全性仍存在争议。

#### 5 电场治疗

肿瘤治疗电场(tumor-treating fields, TTF)是通过破坏有丝分裂、诱导细胞周期停滞和细胞凋亡来抑制肿瘤生长的治疗方法<sup>[39]</sup>。FDA于2011年批准TTF用于复发胶质瘤的临床治疗<sup>[40]</sup>。有研究显示<sup>[41-42]</sup>,电场治疗具有

良好的安全性,并且没有出现化疗常见的毒副反应。Fisher等<sup>[43]</sup>研究表明,TTF较标准治疗(最大范围安全切除联合放疗和TMZ化疗)的OS和6个月PFS率分别提高了31.4%和19.0%。一项临床试验显示<sup>[44]</sup>,TTF联合颅骨重塑术治疗复发胶质瘤患者的中位PFS为4.6个月,6个月PFS为36%;中位OS为15.5个月,12个月时的OS为55%。

基于TTF的有效性及安全性,我国已于2020年5月批准上市。上市以来共有超过600例患者使用,其国内初步疗效、依从性、安全性等临床数据对进一步的临床应用提供了参考,并有望作为标准治疗方案进行推广。

#### 6 免疫治疗

免疫治疗的引入改变了癌症治疗的模式,目前常用的肿瘤免疫治疗主要为程序性死亡受体1(PD-1)阻断剂、溶瘤病毒等。研究发现<sup>[45]</sup>,PD-1阻断剂的新辅助给药可增强局部及全身的抗肿瘤免疫反应,其中,治疗组患者的中位OS及PFS较对照组分别提高了6.2和0.9个月。据1项3期临床试验报道<sup>[46]</sup>,与BEVA相比,抗PD-1抗体的纳武单抗(nivolumab)未能延长复发胶质母细胞瘤患者的OS。Lang等研究发现<sup>[47]</sup>,溶瘤病毒DNX-2401的治疗使复发高级别脑胶质瘤患者获得了13.0个月的中位OS。日本于2021年6月13日批准该方法用于胶质瘤的临床治疗。首都医科大学天坛医院刘福生教授团队开展的多项临床试验<sup>[48-49]</sup>均显示,接受溶瘤病毒治疗的复发胶质瘤患者的中位OS为36.0个月,2年生存率超过33%。

尽管免疫治疗取得了理想的疗效,但大多数治疗措施仍在临床试验阶段,实际应用于临床治疗尚有一定距离,且存在费用高昂等限制因素。

#### 7 展望

提高患者生存质量,延长患者PFS、OS是神经外科医师和复发胶质瘤患者一直以来追寻的目标。但目前尚无复发胶质瘤的标准治疗方案及共识。从上述治疗方式来看,手术联合放化疗及靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗方案的综合治疗模式为恰当的治疗方式。开始再次治疗前,患者应有良好的临床功能状态(KPS评分 $\geq 70$ 分),由此可达到理想的临床效果。近年来,靶向治疗、免疫治疗等方案的研究开展十分迅速,取得的临床价值也较为可观,但距离临床应用尚有一段距离,这就需要多学科协作诊治(multidisciplinary team, MDT)及各领域学者的协作研究。随着临床试验的快速推进,复发胶质瘤的治疗一定会取得理想的效果。

#### 参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [2] TAN AC, ASHLEY DM, LÓPEZ GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J

- Clin, 2020, 70(4): 299-312.
- [3] KUMAR AA, ABRAHAM KOSHY A. Regression of recurrent high-grade glioma with temozolomide, dexamethasone, and levetiracetam: case report and review of the literature[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 990.e11-990.e16.
- [4] BARNHOLTZ-SLOAN JS, OSTROM QT, COTE D. Epidemiology of brain tumors[J]. Neurol Clin, 2018, 36(3): 395-419.
- [5] CHEN WL, LEI CX, LIU PH, et al. Progress and prospects of recurrent glioma: a recent scientometric analysis of the web of science in 2019[J]. World Neurosurg, 2020, 134: e387-e399.
- [6] AHMADI R, DICTUS C, HARTMANN C, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients[J]. Acta Neurochir (Wien), 2009, 151(11): 1359-1365.
- [7] BLOCH O, HAN SJ, CHA S, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article[J]. J Neurosurg, 2012, 117(6): 1032-1038.
- [8] ROBIN AM, LEE I, KALKANIS SN. Reoperation for recurrent glioblastoma multiforme[J]. Neurosurg Clin N Am, 2017, 28(3): 407-428.
- [9] CLARK AJ, BUTOWSKI NA, CHANG SM, et al. Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing[J]. J Neurosurg, 2011, 114(6): 1609-1616.
- [10] ZHAO YH, WANG ZF, PAN ZY, et al. A meta-analysis of survival outcomes following reoperation in recurrent glioblastoma: time to consider the timing of reoperation[J]. Front Neurol, 2019, 10: 286.
- [11] HERVEY-JUMPER SL, BERGER MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature[J]. Neurosurgery, 2014, 75(5): 491-499.
- [12] OPPENLANDER ME, WOLF AB, SNYDER LA, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity[J]. J Neurosurg, 2014, 120(4): 846-853.
- [13] FERGUSON SD, MOMIN EN, WEINBERG JS. Surgical management of recurrent intracranial gliomas[J]. Prog Neurol Surg, 2018, 30: 218-231.
- [14] TRIFILETTI DM, MALOUFF TD, MCGOVERN SL, et al. Repeat radiation in the brain: managing patients with locally recurrent glioma[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(3): 218-222.
- [15] SHANKER M, CHUA B, BETTINGTON C, et al. Re-irradiation for recurrent high-grade gliomas: a systematic review and analysis of treatment technique with respect to survival and risk of radionecrosis[J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(2): 144-155.
- [16] NAVARRIA P, ASCOLESE AM, TOMATIS S, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: a new challenge[J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(1): 37-44.
- [17] DE MARIA L, TERZI DI BERGAMO L, CONTI A, et al. CyberKnife for recurrent malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 652646.
- [18] NACHBICHLER SB, KRETH FW. Brachytherapy of intracranial gliomas[J]. Prog Neurol Surg, 2018, 31: 72-86.
- [19] WANG CX, LIU SF, PENG LJ, et al. Permanent iodine-125 brachytherapy for patients with progressive or recurrent high-grade gliomas[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 591.
- [20] LI WC, ZHANG RM, YANG JS, et al. Efficacy and prognosis of surgery combined with <sup>125</sup>I seed implantation in treatment of recurrent glioma[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7201-7206.
- [21] HEGI ME, DISERENS AC, GORLIA T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 997-1003.
- [22] SMITH SJ, TYLER BM, GOULD T, et al. Overall survival in malignant glioma is significantly prolonged by neurosurgical delivery of etoposide and temozolomide from a thermo-responsive biodegradable paste[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 5094-5106.
- [23] PATIL VM, TONSE R, KOTHARI R, et al. Rechallenge temozolomide in glioma: a case series from India[J]. Indian J Cancer, 2017, 54(1): 368-371.
- [24] CHUA J, NAFZIGER E, LEUNG D. Evidence-based practice: temozolomide beyond glioblastoma[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(4): 30.
- [25] PERRY JR, BÉLANGER K, MASON WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12): 2051-2057.
- [26] WELLER M, TABATABAI G, KÄSTNER B, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(9): 2057-2064.
- [27] BADRUDDOJA MA, PAZZI M, SANAN A, et al. Phase II study of bi-weekly temozolomide plus bevacizumab for adult patients with recurrent glioblastoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(4): 715-721.
- [28] 卫润斐, 梁洪磊, 曹付强, 等. 立体定向放射治疗联合替莫唑胺治疗复发性脑胶质瘤的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(13): 2261-2265.
- [29] WICK W, PUDUVALI VK, CHAMBERLAIN MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1168-1174.
- [30] SONG J, XUE YQ, ZHAO MM, et al. Effectiveness of lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma: a meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 3435-3439.
- [31] SEYSTAHL K, HENTSCHEL B, LOEW S, et al. Bevacizumab versus alkylating chemotherapy in recurrent glioblastoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(3): 659-670.
- [32] JIAPAER S, FURUTA T, TANAKA S, et al. Potential strategies overcoming the temozolomide resistance for glioblastoma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2018, 58(10): 405-421.
- [33] COHEN MH, SHEN YL, KEEGAN P, et al. FDA drug approval

- summary: bevacizumab (Avastin®) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Oncologist*, 2009, 14(11): 1131-1138.
- [34] KERBEL RS. Tumor angiogenesis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
- [35] HOFMANN S, SCHMIDT MA, WEISSMANN T, et al. Evidence for improved survival with bevacizumab treatment in recurrent high-grade gliomas: a retrospective study with ("pseudo-randomized") treatment allocation by the health insurance provider[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(2): 373-379.
- [36] DETTI B, SCOCCIANTI S, TERIACA MA, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade glioma: a single institution retrospective analysis on 92 patients[J]. *Radiol Med*, 2021, 126(9): 1249-1254.
- [37] CHEN YL, GUO LB, LI XZ, et al. Reduced-dose bevacizumab vs. standard-dose bevacizumab in recurrent high-grade glioma: which one is better? A meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106239.
- [38] YONEZAWA H, OHNO M, IGAKI H, et al. Outcomes of salvage fractionated re-irradiation combined with bevacizumab for recurrent high-grade gliomas that progressed after bevacizumab treatment[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(7): 1028-1035.
- [39] ZHU P, ZHU JJ. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(4): 41.
- [40] 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.
- [41] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, et al. Effect of Tumor-Treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316.
- [42] BLATT R, DAVIDI S, MUNSTER M, et al. *In Vivo* safety of tumor treating fields (TTFs) applied to the torso[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 670809.
- [43] FISHER JP, ADAMSON DC. Current FDA-Approved therapies for high-grade malignant gliomas[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(3): 324.
- [44] KORSHOEJ AR, LUKACOVA S, LASSEN-RAMSHAD Y, et al. OptimalTTF-1: enhancing tumor treating fields therapy with skull remodeling surgery. A clinical phase I trial in adult recurrent glioblastoma[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa121.
- [45] 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.
- [46] FILLEY AC, HENRIQUEZ M, DEY M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91779-91794.
- [47] 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.
- [48] 朱贵东,刘福生.溶瘤病毒治疗脑胶质瘤新进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2010(05):472-474.
- [49] ZHU G, ZHANG J, LIU F, et al. Enhancement of CD70-specific CAR T treatment by IFN- $\gamma$  released from oHSV-1-infected glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 Mar 6. doi: 10.1007/s00262-022-03172-x. Epub ahead of print. PMID: 35249119.

责任编辑:王荣兵