

复发胶质母细胞瘤治疗进展

杨博成,蒋理,谢延风

(重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016)

【摘要】胶质母细胞瘤即使经过最大限度的手术切除及规范放化疗,仍有极高的复发概率;因而针对日益增多的复发胶质母细胞瘤患者,如何达到有效治疗及改善预后一直是神经肿瘤学的巨大挑战。本文拟从多个方面综述现有的多种针对复发胶质母细胞瘤的治疗方式,并对未来可能治疗方向进行预测。

【关键词】复发胶质母细胞瘤;胶质母细胞瘤;治疗;肿瘤电场治疗

【中图分类号】R739.41

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-10-03

Progress in the treatment of recurrent glioblastoma

Yang Bocheng, Jiang Li, Xie Yanfeng

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Glioblastoma still has a high probability of recurrence even after maximum surgical resection and standardized radiotherapy and chemotherapy. Therefore, for the increasing number of recurrent glioblastoma patients, how to achieve effective treatment and improve the prognosis of patients has always been a great challenge in neuro-oncology. This paper aims to review the existing treatment methods for recurrent glioblastoma from multiple aspects, and to predict the possible treatment directions in the future.

【Key words】recurrent glioblastoma; glioblastoma; treatment; tumor treating fields

复发胶质母细胞瘤(recurrent glioblastoma, rGBM)的治疗是神经肿瘤学最大的挑战之一,胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者术后几乎必然复发,且复发后肿瘤侵袭性更强,复发后的中位总生存期(median overall survival, mOS)只有约6个月,复发后的患者通常都意味着生存状态急速恶化,也成为患者死亡的主要原因^[1]。2016年,WHO基于分子诊断和病理诊断,对胶质瘤做了更加明确的分类,这也帮助临床医生更加准确地判断肿瘤的恶性程度、预测可能的复发模式并且制定对应的治疗策略,从而达到更佳的个体化治疗,延长患者的生存期及改善患者生存质量^[2-3]。尽管对这种疾病的认识有所提高,GBM患者总是会复发,并且没有有效的标准治疗方法。本文将回顾目前全球范围内rGBM的治疗方法,并讨论每种治疗方法的科学依据,以及对未来的可能方向进行预测。

1 再次手术

对于GBM患者,实施肿瘤全切除(gross total resection, GTR)对总生存期(overall survival, OS)的收益得到了很好的证实^[4]。然而,手术切除对rGBM患者的收益尚不完全清楚,

作者介绍:杨博成,Email:1462302629@qq.com,

研究方向:功能神经外科及脑肿瘤研究和治疗。

通信作者:谢延风,Email:xyf3058@163.com。

基金项目:青年科学基金资助项目(编号:81701226)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220628.1630.004.html>

(2022-06-30)

目前的证据存在争议。由于回顾性的研究设计和缺乏随机化,rGBM患者进行再次手术与患者OS获益之间的关系并不十分清晰,已有的证据等级也较低^[5-6]。

在1个纳入8项观察性研究的系统回顾中,认为再次手术能够使rGBM患者受益。该研究的1906例rGBM患者中,709例(37%)复发时接受了再次手术。与未手术的rGBM患者相比,再次手术治疗在统计学上具有明显的生存优势($HR=0.722, P<0.001$)。与早期研究相比,近期研究亦倾向于再次手术^[7]。然而,只有20%~30%的rGBM患者适合再次手术^[8]。因手术切除范围对患者生存有影响,故除了手术并发症外,还必须考虑安全切除的病变范围^[6]。Sastry RA等^[6]回顾性分析了368例rGBM患者,其中77例在首次进展时进行了切除,26例(33.8%)完成GTR,51例(66.2%)达到次全切除(subtotal resection, STR)。与未进行手术的患者相比,因首次进展而接受手术的rGBM患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为12.8个月 vs. 7.0个月,中位随访期为21.6个月 vs. 16.0个月。

从目前的证据来看,首次进展的时间、再次手术的切除范围、肿瘤复发的大小和位置、术前及术后的Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)是对rGBM手术生存获益的几项重要因素^[5]。从分子诊断的角度来看,现有证据表明即使预后较差的MGMT启动子未甲基化的rGBM患者,也能从新的再次手术中获益^[9]。Pala A等^[9]回顾性分析了127例rGBM患者,进行再次手术的患者相较于未行再次手术的患者,OS较高(31个月 vs. 14个月)。在亚组分析中,MGMT启动子未甲基化的rGBM也证明了再次手术的收益,GTR患者比STR患者生存时间明显更长(OS:31个月 vs. 15

个月, $P=0.024$)。以上研究的开展,一定意义上肯定了手术治疗的效果,在患者可以耐受手术的情况下,选择手术治疗更有可能比拒绝手术获益。一个重要的问题是,选择其他治疗是否优于手术方案,或者在取得类似疗效的同时是否有必要进行再次手术,仍是一个需要研究的问题。

目前针对 rGBM 手术切除获益的临床疗效缺乏高级别循证医学证据支持,并且对于 rGBM 患者再次手术的证据存在矛盾。患者是否能够再次手术通常受多种内外因素干扰。神经外科医生通常会根据患者的个体情况制定手术策略,故难以形成严谨的临床对照。此外,不同的神经外科医生对 rGBM 的手术观念、技术、技巧等存在差异,前瞻性的多中心临床研究难以形成标准化的手术流程,故需要大规模的真实世界证据得出结论。

2 再放疗

对于 GBM 而言,大多数患者的肿瘤复发位于初始放疗靶区的范围之内^[10]。随着放疗技术及影像技术的进步,对于年轻或 KPS 评分较高的 rGBM 患者,再放疗越来越被认为是可行的。然而,证据来源普遍为回顾性研究或小样本前瞻性研究,在这些研究中,中位 OS 从 8 个月到 12 个月不等^[11-14]。

Laing 等前瞻性地对 22 例 rGBM 患者实施 30~50 Gy/6~10F 的再放疗计划,中位 OS 达 9.8 个月,并且耐受性良好^[11]。Hudes 等前瞻性地对 20 例 rGBM 患者实施 24~35 Gy/8~10F 的再放疗计划,中位 OS 达 10.5 个月,并且没有出现 3 级及以上不良反应^[12]。

立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRS)允许在单个部位进行高剂量放射治疗,主要可以考虑对小且界限分明的病变进行治疗。有回顾性证据表明,SRS 可改善 rGBM 患者预后^[15]。Combs SE 等^[11]回顾性评估了 172 例复发高级别胶质瘤的 SRT 疗效。中位剂量为 36(15, 62) Gy, 分次 5×2 Gy/周, 其中 rGBM 患者的中位 OS/PFS 分别为 8 个月/5 个月。Fogh SE 等^[13]回顾性报道了 147 例复发高级别胶质瘤的 SRT 治疗(35 Gy/10F),中位 OS 达 11 个月。多项研究结果表明再放疗方案作为一种处理 rGBM 的方案取得了预期疗效,但同样的问题仍然存在,如选择放疗方案的时机。患者类型并不明确,如何确定放疗方案作为最优方案或最优方案的组成部分是一个需要继续探索的问题。不过在部分医疗条件受限,或考虑患者个人情况只能选择放疗方案的患者,目前的研究也表明该治疗具备可能性,更重要的是放射技术即使现在不能作为最优解,仍然存在可以继续进步和发展的空间。

但是,再放疗的毒性反应是一个重要问题。急性毒性反应包括头痛、疲劳、永久性脱发和皮炎等。晚期毒性反应较为严重,通常为进行性的和不可逆性的,包括血管病变、神经脱髓鞘病变、放射性坏死和神经认知和功能缺陷,这些晚期不良反应常在长期生存的 rGBM 患者中看到。放射性坏死是晚期不良事件的主要关注点,当剂量 ≥ 60 Gy 时,风险会明显增加^[14]。随着放疗技术的进步和对放疗靶区/剂量理解的深入理解,放疗的毒性反应存在降低趋势^[16]。

在 rGBM 中再放疗似乎是合理的,但因为证据等级较低,并且缺乏对照试验,再放疗对 rGBM 患者的生存益处尚未确定。需要前瞻性的对照研究进行论证。

3 化疗及靶向治疗

尽管缺乏标准方案,但化疗通常是 rGBM 首选的二线治疗方案之一,也得到了循证医学 II 级证据的支持。多项 Meta 分析已经证实 DNA 烷化剂(如洛莫司汀/卡莫司汀)在 GBM 中的疗效。此外,放疗和替莫唑胺(temozolomide, TMZ)联合治疗成为新诊断 GBM 的标准治疗方法后^[17],这些烷化剂也被广泛应用于 rGBM。然而,使用这些药物的 rGBM 患者的中位 PFS 仅约 2 个月^[18]。但在那些可以完成再次手术的 rGBM 患者中,序贯使用洛莫司汀后,PFS 可达 7 个月^[19]。

目前因为洛莫司汀/卡莫司汀在国内存在药物可及性的问题,替莫唑胺的再次使用也是一个合理的治疗选择。然而,目前的证据仅针对 MGMT 启动子甲基化的患者^[20]或距上次使用替莫唑胺已有至少 5 个月间隔的患者^[21]。

贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)是一种分子靶向药物,通过阻断血管生成抑制血管生成 VEGF/VEGFR 信号通路的间接抗肿瘤活性。目前 GBM 中的靶向治疗主要是针对血管的靶向治疗。2009 年, BEV 在美国被批准用于治疗 rGBM。然而,在多项 3 期研究中, BEV 作为单一药物或与化疗联合使用均未显示能延长 rGBM 的 OS^[22],但可改善患者的 PFS^[23]。虽然未显示 OS 延长,且 BEV 对 GBM 的临床益处仍存在争议,但在某些情况下, BEV 仍在继续使用,特别是对于标准治疗失败或不符合再次手术条件的 rGBM。2014 年, Taal W 等^[24]报告了 1 项针对 rGBM 的随机 II 期 BELOB 试验, BEV 联合洛莫司汀治疗 rGBM 有潜在的益处(BEV + 洛莫司汀 vs. BEV vs. 洛莫司汀的中位 PFS: 4 个月 vs. 3 个月 vs. 1 个月; 中位 OS: 12 个月 vs. 8 个月 vs. 8 个月)。然而,在此项 II 期研究基础上进行的 III 期研究却只延长了 PFS, OS 未能获得统计学差异(BEV + 洛莫司汀 vs. 洛莫司汀的中位 PFS: 4.2 个月 vs. 1.5 个月, $P < 0.001$; 中位 OS: 9.1 个月 vs. 8.6 个月, $P = 0.65$)^[22]。虽然 BEV 对 rGBM 患者 OS 的益处尚未得到证实,但联合使用 BEV 可改善患者的 PFS,而单独使用 BEV 在某些情况下可能有好处。药物治疗因其方便性,对医疗条件的依赖性较低,可能作为更多患者首选的方案。从研究的热门程度和文章产出也可看出,针对药物治疗的研究发展可能更快,这对改善患者预后、提高患者生活品质是有利的。更重要的是药物治疗的副作用相对其他治疗来讲可能更低,严重不良反应通过调整药物或停药多能缓解。且患者选择药物治疗的机体条件要求更低。基于此, BEV 也可能是未来治疗 rGBM 的重要出路。

还有多种化疗方案纳入目前国内最新的胶质瘤指南中,但如何利用该类型方案或与其他治疗方案的联合来使 rGBM 患者获取更大的收益,仍需要大样本的临床研究项目来推动。

4 肿瘤电场治疗

肿瘤电场治疗通过对肿瘤细胞施加物理干扰,阻碍肿瘤细胞有丝分裂的正常进行,使其生长变缓甚至停滞、衰亡,达到对肿瘤的治疗效果,改善患者长期预后,是近年较为新颖的治疗思路。并且肿瘤电场治疗的使用也有循证医学二级证据的支持。

EF-11 研究表明单独使用肿瘤电场治疗对 rGBM 进行治疗的患者,也能达到和使用最佳药物化疗方案患者同等的疗效,表现其 PFS 及 OS 无明显统计学差异,但考虑到化疗药物对患者全身的负面影响及不良反应,选择肿瘤电场治疗更为合理^[1]。如果考虑相较于化疗药物对肿瘤细胞的直接杀伤作用,肿瘤电场治疗也需要长时间使用才能达到理想效果^[25],且 rGBM 恶性程度极高,发生进展速度快,具有短时间损害患者生命的可能,使之前研究中部分患者使用肿瘤电场治疗获得的疗效未能完全表现出来,这对最终实验结果产生了不利影响。因而后续研究在排除无法完成至少 1 个疗程治疗的患者后,发现单用肿瘤电场治疗对比化疗方案具有更长的生存获益(7.8 个月 vs. 6.0 个月, $HR=0.69, P=0.009$)^[25]。这也是一项临床证据,支持 NCCN 指南对单独使用肿瘤电场治疗 rGBM 的推荐级别为 2B^[26]。

对于 rGBM 患者,尽管单用肿瘤电场治疗可以获得较好收益,但仍不具备最佳效果;Mrugala MM 等^[27]的 1 项研究已经回顾分析了 457 例或单独使用肿瘤电场治疗,或在化疗或靶向药物治疗基础上联合肿瘤电场治疗 rGBM 的患者,获得的中位 OS 值较 EF-11 单独使用肿瘤电场治疗延长(9.6 个月 vs. 6.6 个月)。这可能涉及多种治疗的协同作用及相关分子学机制的考量,可惜的是现有研究对此并不清楚。

另一方面,如果考虑患者本身胶质母细胞瘤对机体感觉、肢体运动,以及意识、精神状态的巨大影响,肿瘤电场治疗追求有效性的同时,相较放化疗,其安全性高,也可保证患者生活质量。其独立使用情况下不良反应率对比化疗药物明显降低(6% vs. 16%)^[28]。且在联合使用下也不增加 TMZ 不良反应^[29]。唯一会引起患者不适的应当是电场设备与皮肤接触时产生的局限性皮肤毒性反应,43% 的患者出现了轻度至中度的皮肤反应,2% 的患者出现更为严重的皮肤反应^[29-30]。肿瘤电场治疗的出现在一定程度上提供了治疗 rGBM 的新思路,而这种思路现已证实是可行的。沿着这项思路进行下去,是否可以进一步提升治疗预期,减少不良反应,是进一步发展的重点之一。鉴于目前并未发现肿瘤电场治疗与其他治疗联合时出现明显的相互影响,这对更多接受了多种治疗仍有条件接受更进一步治疗的患者是有利的,同时由于 rGBM 的恶性程度高、生长快,直接限制其生长的治疗思路可能对提高其他治疗方案的疗效有支持作用。

肿瘤电场治疗安全性高,不论是独立使用或联合药物使用,都较常规化疗有一定优势,但设计出更好的联合使用方案,应当是肿瘤电场治疗 rGBM 进一步研究的重点,这需要更大规模的Ⅲ期临床试验。

5 免疫检查点抑制剂

巨噬细胞和肿瘤细胞会上调部分细胞表面受体,特别是程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)。PD-L1 与 T 细胞表面的免疫检查点受体(如 PD-1)结合,达到抑制 T 细胞攻击肿瘤细胞的效果。利用免疫检查点抑制剂直接对抗这些抑制通路的免疫检查点封锁,已经在多种实体肿瘤中显示出明确的临床疗效^[31]。

在 GBM 中使用免疫检查点抑制剂拥有数项临床前研究作为支持,并且临床标本也证实 PD-L1 在 GBM 中高表达,并与较差的临床预后相关^[32]。然而,一些临床试验正在评估免

疫检查点抑制剂在 rGBM 患者中的活性,包括帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、伊匹单抗 (ipilimumab) 和纳武利尤单抗 (nivolumab),其结果却不尽如人意^[33]。1 项Ⅱ期研究显示, rGBM 患者在再次手术前给予帕博利珠单抗有希望的结果。35 例 rGBM 并且可手术切除的患者随机接受新辅助治疗(手术前给予帕博利珠单抗,术后继续使用)和辅助治疗(仅术后予以帕博利珠单抗),以评估免疫应答和生存期。与辅助治疗组相比,新辅助治疗组的患者 OS 明显获益(中位 OS: 417 d vs. 228 d, $P=0.04$)^[34]。并且新辅助治疗与 T 细胞和干扰素-γ 相关基因表达上调有关,但肿瘤内细胞周期相关基因表达下调,这在辅助治疗组的患者中是未见的。这些发现表明 PD-1 阻断的新辅助治疗增强了局部和全身的抗肿瘤免疫反应,可能是治疗 rGBM 的更有效方法。但此项研究仅为Ⅱ期,并且样本量较小,仍需要扩大样本规模的研究予以证实。

免疫治疗的发展既往可能受限于实验室条件等多因素的影响,但现阶段研究的热门性和其潜在的优势可能对治疗 rGBM 提供了支持。数项研究的成功试验表明,从免疫检查点等分子机制上对肿瘤进行干预是可行的,对患者是有利的。不可否认的是,尽管免疫检查点抑制剂在治疗其他晚期实体肿瘤方面取得了明显的成功,但迄今为止的证据表明,可能需要新的方法或组合来实现这些药物对 rGBM 患者的临床益处。

6 肿瘤疫苗/溶瘤病毒疗法/CAR-T 疗法

肿瘤疫苗的思路是利用疫苗的基本原理,刺激机体免疫系统产生对肿瘤抗原的免疫反应,并通过长期的免疫记忆提供对肿瘤复发的监视。在 GBM 领域有多项临床研究尝试使用肿瘤疫苗进行治疗。Rindopepimut (CDX-110) 是一种针对 EGFRv Ⅲ 的多肽疫苗。Schuster J 等^[35]在 1 项开放标签的Ⅱ期研究中,针对 EGFRv Ⅲ 高表达的 nGBM, CDX-110 联合辅助 TMZ 治疗, PFS 达 5.5 个月, OS 达 21.8 个月。在针对 EGFRv Ⅲ 高表达的 rGBM 患者中的 1 项Ⅱ期对照研究中,与 BEV 对照相比,CDX-110 联合 BEV 达到提示 PFS 的潜在获益,提示联合治疗的时机选择十分重要^[36]。

溶瘤病毒是经过基因改造后的致病力较弱的病毒,利用靶细胞中的特定基因靶向性地感染肿瘤细胞并在肿瘤细胞中复制,并最终摧毁肿瘤细胞。该疗法还可激发免疫反应,但同时不影响周围正常的脑组织,目前主要通过瘤内注射的方式实施^[37]。PVSRIPO 是一种经改造后的脊髓灰质炎病毒,主要受体为 CD155, 广泛表达于肿瘤细胞, 在 rGBM 的Ⅰ期研究中显示出了一定的治疗潜力^[38]。DNX-2401 是一种基因改造后的肿瘤选择性溶瘤病毒, 临床前研究提示了抗胶质瘤的特性, 在Ⅰ期研究中, 针对复发高级别胶质瘤患者中, 产生了明显的反应和长期生存获益^[39]。此外, 和帕博利珠单抗联合的Ⅱ期研究也正在进行中(NCT02798406, KEYNOTE-192)。

基因修饰 T 细胞的嵌合抗原受体疗法 (CAR-T 疗法) 是另一个迅速扩大的研究领域, 在个别病例中看到了非常良好的治疗反应^[40]。然而目前大部分 CAR-T 疗法仍然处于临床研究阶段, 需要进一步的数据进行证实。

肿瘤疫苗/溶瘤病毒疗法/CAR-T 疗法的出现在一定程度上扩宽了治疗 rGBM 的思路。因其取得一系列成果, 也存在研究下去的前景。但最重要的问题仍然是缺乏标准治疗

方案的前提下,如何选择该类型治疗的标准是模糊的。更多的常用治疗方案可以达到相似疗效的情况下选择该类疗法,是否可以稳定提高患者预后的改善是不确切的,可惜的是这可能是临幊上更为关心的问题。不过对 rGBM 而言,肿瘤疫苗/溶瘤病毒疗法/CAR-T疗法提供了一些针对 rGBM 患者的 I/II 期临床数据,并且部分患者表现出良好的安全性和疗效,但仍然缺乏大型 III 期研究的数据作为支撑。

7 常用临幊治疗方案

目前临幊工作中对 rGBM 并不存在标准的治疗方案,更多的是基于自身条件、依靠不同治疗方案联合应用进行临幊干预,以期获得较好的治疗结果。

常见的联合治疗方案多以靶向药物联合化疗药物多见,1 项研究中 28 名复发胶质瘤患者使用 BEV 联合 TMZ 治疗后的中位 PFS 达 5.7 个月,中位 OS 为 7.2 个月,KPS 评分和生活质量评分较治疗前明显提高,且副作用较小^[41];另 1 项研究发现 BEV 联合非烷化剂治疗 rGBM 的中位 PFS 为 6.3 个月,中位 OS 为 9.1 个月,且副作用较低,在延长患者生存期上也有一定价值^[42]。

再放疗联合药物治疗 rGBM 的部分研究也有一定效果^[14]。1 项前瞻性研究评估了再放疗联合 TMZ 治疗复发脑恶性胶质瘤患者的神经认知功能、生存质量等,认为在该方案在不带来巨大不良并发症的情况下,存在协同治疗,提高患者预后的可能^[43]。另 1 项研究指出 SRS 联合 BEV 的患者中位 PFS 为 5.2 个月,中位 OS 为 11.2 个月,取得了一定疗效^[44]。

另外,肿瘤电场治疗的使用、联合化疗或靶向药物的使用,也对患者预后的改善提供了一定帮助。部分临幊实验发现细胞毒性治疗与免疫治疗的结合将导致协同抗肿瘤疗效,降低神经毒性,并支持细胞毒性-免疫治疗联合策略治疗 GBM 患者的临幊实施^[45]。类似的不同方案联合治疗在世界范围内持续发生,多数也取得了一定效果,但这种有效是基于联合治疗带来的收益还是其中某种方案的收益,仍待解决。

尽管不同的联合方案都似乎在延长患者生存率或提高生活品质方面取得了一定进展。但客观上大部分研究实验都受限于样本量较小,得出的结果说服力不强。因此标准的诊疗方案难以确定,这对改善患者预后是不利的。但目前针对 rGBM 治疗的手段逐渐丰富,不同方案的联合有更多施行的可能,随着更多个案报道和临幊诊疗的进行,标准方案的制订有希望得到进一步发展。

8 总结及展望

尽管经过积极的手术、放疗和全身化疗,rGBM 患者预后几乎都会复发,且复发后的患者往往缺乏标准的治疗方案。胶质瘤治疗方案的中心在于有效提高患者 PFS、OS 和 KPS 评分。尽管手术、放化疗、免疫、靶向药物都有一定的收益,但肿瘤电场治疗目前在 rGBM 的 NCCN 推荐等级为 2B,它具有独特的作用机制以及良好的安全性。其与不同治疗方式的联合也为 rGBM 的治疗提供新的思路。具体的联合方式仍然需要更多临幊经验的积累以及对照临幊试验的

证实。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [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] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6):803-820.
- [4] Brzozowska A, Toruń A, Mazurkiewicz M. The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme[J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(2):279-287.
- [5] Ringel F, Pape H, Sabel M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1):96-104.
- [6] Sastry RA, Shankar GM, Gerstner ER, et al. The impact of surgery on survival after progression of glioblastoma: a retrospective cohort analysis of a contemporary patient population[J]. J Clin Neurosci, 2018, 53:41-47.
- [7] Lu VM, Jue TR, McDonald KL, et al. The survival effect of repeat surgery at glioblastoma recurrence and its trend: a systematic review and Meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2018, 115:453-459.e3.
- [8] Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, et al. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options[J]. Neurosurg Focus, 2006, 20(4):E5.
- [9] Pala A, Schmitz AL, Knoll A, et al. Is MGMT promoter methylation to be considered in the decision making for recurrent surgery in glioblastoma patients?[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 167:6-10.
- [10] Wallner KE, Galichich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 16(6):1405-1409.
- [11] Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34):8863-8869.
- [12] Reynaud T, Bertaut A, Farah W, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as a salvage therapy for recurrent high-grade gliomas: single-center experience[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17:1533033818806498.
- [13] Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):3048-3053.
- [14] Taunk NK, Moraes FY, Escoria FE, et al. External beam re-irradiation, combination chemoradiotherapy, and particle therapy for the treatment of recurrent glioblastoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(3):347-358.
- [15] Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of an American Society for Radiation oncology evidence-based clinical practice guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2016, 6(4):217-225.

- [16] Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2019, 142(1):79–90.
- [17] 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.
- [18] Kim SH, Yoo H, Chang JH, et al. Procarbazine and CCNU chemotherapy for recurrent glioblastoma with MGMT promoter methylation[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(24):e167.
- [19] Jungk C, Chatziaslanidou D, Ahmadi R, et al. Chemotherapy with BCNU in recurrent glioma: analysis of clinical outcome and side effects in chemotherapy-naïve patients[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):81.
- [20] 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.
- [21] Franceschi E, Lamberti G, Visani M, et al. Temozolomide rechallenge in recurrent glioblastoma: when is it useful? [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(11):1063–1069.
- [22] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20):1954–1963.
- [23] Yang SB, Gao KD, Jiang T, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for glioblastoma: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):57337–57344.
- [24] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, 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.
- [25] Kanner AA, Wong ET, Villano JL, et al. Post hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A™ system versus best physician's choice chemotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41:S25–S34.
- [26] Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(11):1537–1570.
- [27] Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: the patient registry dataset (PRiDe)[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41 Suppl 6:S4–S13.
- [28] Kirson ED, Giladi M, Gurvich Z, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7):633–640.
- [29] 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.
- [30] Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24):10152–10157.
- [31] Sampson JH, Maus MV, June CH. Immunotherapy for brain tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21):2450–2456.
- [32] Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2):195–205.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Schuster J, Lai RK, Recht LD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(6):854–861.
- [36] Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Rindopepimut with bevacizumab for patients with relapsed EGFRvIII-expressing glioblastoma (ReACT): results of a double-blind randomized phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7):1586–1594.
- [37] Foreman PM, Friedman GK, Cassady KA, et al. Oncolytic virotherapy for the treatment of malignant glioma[J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2):333–344.
- [38] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2):150–161.
- [39] 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.
- [40] Wang SM, O'Rourke DM, Chawla S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the assessment of anti-EGFRv III chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1):54–56.
- [41] 李庆岗, 刘锐, 张剑宁. 贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗复发胶质母细胞瘤[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(3):144–147.
- Li QG, Liu R, Zhang JN. Bevacizumab in combination with temozolamide capsules for treatment of recurrent glioblastoma[J]. *Transl Med J*, 2018, 7(3):144–147.
- [42] 颜成睿. 贝伐单抗联合化疗治疗复发胶质母细胞瘤的相关回顾性研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- Yan CR. Retrospective study of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of recurrent glioblastoma[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- [43] Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5):873–879.
- [44] Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):2018–2024.
- [45] Candolfi M, Kroeger KM, Muhammad AK, et al. Gene therapy for brain cancer: combination therapies provide enhanced efficacy and safety[J]. *Curr Gene Ther*, 2009, 9(5):409–421.

(责任编辑:冉明会)