

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003446

替尼泊昔动脉化疗联合贝伐珠单抗在复发高级别脑胶质瘤的临床回顾性研究

胡丹¹,裴玉春²,张希³,周昌龙⁴

(1.重庆医科大学第五临床医学院,重庆 400042;2.陆军军医大学第二附属医院神经外科,重庆 400037;

3.重庆大学附属肿瘤医院外科,重庆 400030;4.重庆医科大学附属永川医院神经外科,重庆 402177)

[摘要]目的:探索替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗在复发高级别脑胶质瘤治疗的临床疗效和安全性。方法:79例复发高级别脑胶质瘤患者按治疗方法的不同,分为试验组37例(替尼泊昔动脉化疗联合贝伐珠单抗治疗)和对照组42例(贝伐珠单抗单药治疗),比较两组患者脑胶质瘤维持治疗后的客观缓解率、疾病控制率及不良反应率,评估O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶基因启动子甲基化状态对两组患者疾病控制率的影响。结果:试验组和对照组的客观缓解率分别为43.2%和21.4%(P=0.038),疾病控制率分别为78.4%和54.8%(P=0.027)。试验组在轻度消化道反应(P=0.044)、头痛(P=0.044)及白细胞减少(P=0.026)的不良反应发生率高于对照组。试验组年龄小于60岁人群的疾病控制率较对照组明显增加(P<0.05)。结论:在高高级别脑胶质瘤维持治疗中,替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗的疗效优于贝伐珠单抗单药治疗,值得临床进一步推广。

[关键词]替尼泊昔;贝伐珠单抗;复发高级别脑胶质瘤;治疗;疗效**[中图分类号]**R739.4**[文献标志码]**A**[收稿日期]**2023-10-07

A clinical retrospective study of teniposide intra-arterial chemotherapy combined with bevacizumab in treatment of recurrent high-grade glioma

Hu Dan¹, Pei Yuchun², Zhang Xi³, Zhou Changlong⁴

(1. The Fifth Clinical Medical College of Chongqing Medical University; 2. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University; 3. Department of Surgery, Chongqing University Cancer Hospital; 4. Department of Neurosurgery, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University)

[Abstract]**Objective:** To investigate the efficacy and safety of teniposide superselective intra-arterial chemotherapy combined with bevacizumab in the treatment of recurrent high-grade glioma. **Methods:** According to the treatment method, 79 patients with recurrent high-grade glioma were divided into experimental group with 37 patients (teniposide intra-arterial chemotherapy combined with bevacizumab) and control group with 42 patients (bevacizumab monotherapy). The two groups were compared in terms of objective response rate, disease control rate, and the incidence rate of adverse reactions, and the impact of the gene promoter methylation status of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase on disease control rate was analyzed. **Results:** The objective response rate was 43.2% in the experimental group and 21.4% in the control group (P=0.038), and the disease control rate was 78.4% in the experimental group and 54.8% in the control group (P=0.027). Compared with the control group, the experimental group had significantly higher incidence rates of the adverse reactions such as mild gastrointestinal reactions (P=0.044), headache (P=0.044), and leucopenia (P=0.026). Compared with the control group, the experimental group had a significantly higher disease control rate in the population aged <60 years (P<0.05). **Conclusion:** Teniposide superselective intra-arterial chemotherapy combined with bevacizumab has better efficacy than bevacizumab monotherapy in the treatment of recurrent high-grade glioma and thus holds promise for further clinical application.

[Key words]teniposide; bevacizumab; recurrent high-grade glioma; treatment; efficacy

脑胶质瘤作为起源于脑神经胶质细胞的肿瘤,

是最常见的原发性颅内肿瘤之一。根据 2021 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类原则,脑胶质瘤分为 1~4 级,其中,3、4 级为高级别脑胶质瘤。由于大多数高级别脑胶质瘤侵袭性强,肿瘤呈浸润性生长;虽然手术为主要治疗手段,但术后极易复发^[1];如果术后没有积极有效的干预措施,中位生存期仅为半

作者介绍:胡丹,Email:2411231743@qq.com,**研究方向:**神经外科。**通信作者:**周昌龙,Email:582745843@qq.com。**优先出版:**<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240328.0936.012>
(2024-04-01)

年。放疗作为常用的术后辅助治疗手段,可以有效杀伤术区残留肿瘤细胞并预防复发,但对高级别脑胶质瘤的复发预防作用仍有限^[2]。国内外的指南对于高级别脑胶质瘤复发治疗推荐的替莫唑胺用于复发性脑胶质瘤可显著延长无进展生存时间(progression free survival, PFS)至 11~15 个月,但临床预期仍未达到^[3],包括 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(methylguanine methyl transferase, MGMT)、DNA 错配修复途径、药物外排转运蛋白等多种机制被激活导致肿瘤耐药成为影响疗效的主要因素^[4]。替尼泊昔具有血脑屏障通过性高,体内外抗肿瘤活性强,对正常组织毒副反应较小的优点,对脑肿瘤治疗优势明显,成为脑胶质瘤用药的重要推荐^[5]。此外,恶性脑胶质瘤具有富新生血管的特点,抗血管生成药物的治疗成为复发脑胶质瘤的重要推荐^[6]。贝伐珠单抗作为最常研究的抗血管生成药物,可以阻断血管内皮生长因子受体介导的信号通路,使血管生长受阻,缩小脑胶质瘤^[7]。有研究提示对于Ⅲ级高级别脑胶质瘤在替莫唑胺等烷化剂耐药后,推荐使用以贝伐珠单抗为基础的单药或联合化疗的用药方案^[7]。目前国内针对替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗在复发高级别脑胶质瘤的研究较少。因此,本研究通过对 58 例复发高级别脑胶质瘤予以替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗治疗并分析评价治疗效果,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 5 月至 2022 年 10 月重庆大学附属肿瘤医院收治的复发的高级别脑胶质瘤患者,按照不同的治疗方式分为试验组和对照组。其中,对照组给予贝伐珠单抗治疗;试验组给予替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗的治疗方案。纳入标准:①患者经病理确诊为高级别脑胶质瘤(WHO Ⅲ 或 Ⅳ 级);②年龄 18~75 岁;③Karnofsky 功能状态评分标准评分≥60 分;④经颅脑 MRI 提示肿瘤复发或进展;⑤血常规及肝肾功能无明显异常;⑥患者及家属知情同意,能够配合随访;⑦所有患者均至少经过标准一线治疗(Stupp 方案)同步放化疗。排除标准:①哺乳期或妊娠期的妇女;②合并身体其他部位肿瘤的患者;③并发严重的心、肝、肾、凝血功能障碍;④既往接受过抗血管生成治疗;⑤顽固性高血压;⑥合并脑卒中、脑出血、癫痫等严重脑部疾病。

1.2 方法

替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗组:患者给予替尼泊昔超选动脉化疗联合贝伐珠单抗治疗。患者在局麻下经皮穿刺股动脉将 6F 导引导管置入患侧颈内动脉行数字

减影脑血管造影,明确肿瘤血供情况,化疗前半小时使用 20% 甘露醇注射 125 mL 快速静脉滴注开放血脑屏障,减少患者治疗反应。患者经严格消毒、穿刺点局部麻醉后,经股动脉穿刺插管,在导引导管直视下将微导管置入大脑中动脉肿瘤供血动脉近端。动脉化疗前全身肝素化后,将 Enchelon10 微导管在微导丝引导下,将替尼泊昔 100 mg/m² 溶于 0.9% 氯化钠 250 mL 溶液中,通过微量注射泵以 4 mL/min 匀速灌注,介入化疗完毕后,造影显示颅内血管通畅,未见明显异常。患者同时给予贝伐珠单抗(10 mg/kg)抗血管生成治疗,每 2 周给药 1 次。替尼泊昔动脉化疗每 4 周 1 次,连续 2 周期化疗后行头部磁共振成像,定期复查血常规及肝肾功能。共进行 6 周期治疗结束。

贝伐珠单抗组:患者给予贝伐珠单抗单药,剂量为 10 mg/kg。每 2 周 1 次,一周期用药 2 次,连续给药 2 周期后行头部 MRI,定期复查血常规及肝肾功能。共进行 6 周期贝伐珠单抗治疗后结束。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价 按照胶质瘤治疗疗效评价标准^[8],临床疗效分为完全缓解(complete response, CR)即治疗后所有病灶较治疗前完全消失且连续 4 周以上没有出现新的病灶,部分缓解(partial response, PR)即肿瘤病灶的两径之和较治疗前减少>50%,稳定(stable disease, SD)即治疗后肿瘤两径之和较治疗前减少≤50% 或增大<25% 且无新的病灶出现以及进展(progressive disease, PD)即治疗后肿瘤长径增大>25% 或出现新病灶。客观缓解率=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。所有病例在手术治疗前均在本院行头颅 MRI 检查,手术和放疗结束后复查头颅 MRI 作为治疗前影像学评价标准 MRI。6 周期化疗结束后 3 个月再次行头颅 MRI,与化疗治疗前 MRI 检查进行比较,对患者的治疗效果进行统计分析。

1.3.2 安全性评价 对患者化疗后的血常规、肝肾功能、凝血功能等进行检查,并搜集患者的用药后的所有不良事件进行评价。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。其中,计数资料以构成比或率(%)表示,采用 χ^2 检验或采用 Fisher 精确概率;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;等级资料以等级标准,采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般临床资料特征

根据纳入标准和排除标准共筛选出 79 例患者,其中 41 例患者接受试验组治疗,48 例患者接受对照组治疗,随访至 2023 年 2 月,试验组有 4 例脱落,对照组有 6 例出现脱落,最终试验组入组 37 例,对照组入组 42 例。2 组共 79 例患者的一般资料分析如下,2 组患者在性别($\chi^2=0.004, P=0.950$)、年龄($\chi^2=0.79, P=0.374$)、KPS 评分($\chi^2=0.028, P=0.866$)、复发次数($\chi^2=0.319, P=0.572$)、病理分级($\chi^2=0.851, P=0.174$)、分子

分型($\chi^2=0.216, P=0.642$)无明显差异,见表1。

2.2 临床疗效比较

治疗结束后3个月对2组患者进行临床疗效的评价。对照组中达到完全缓解的患者比例为4.8%(2/42),部分缓解的患者比例为16.7%(7/42),疾病稳定的患者比例为33.3%(14/42),疾病进展患者所占比例为45.2%(19/42);试验组中达到完全缓解的患者比例为13.5%(5/37),部分缓解的患者比例为29.7%(11/37),疾病稳定的患者比例为35.1%(13/37),疾病进展患者所占比例为21.6%(8/37)。试验组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)(43.2%)高于对照组(21.4%),试验组的疾病控制率(disease control rate, DCR)(78.4%)也高于对照组(54.8%)。2组之间的客观缓解率($\chi^2=4.328, P=0.038$)和疾病控制率差异有统计学意义($\chi^2=4.877, P=0.027$)(表2)。

2.3 安全性比较

根据抗肿瘤药物的不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE),对2组患者主要的共同不良反应包括胃肠道毒副反应、肝肾毒性、骨髓抑制和血栓事件,此外,试验组还有过敏反应、头痛、脑梗的副反应。通过比较2组患者不良反应发生率,除轻度的消化道反应($P=0.044$)、头痛($P=0.044$)及白细胞减少($P=0.026$)的不良反应试验组高于对照组外,高血压、手足综合征、蛋白尿、血栓不良反应无明显统计学差异,见表3。

2.4 疾病控制率的单因素分析

对2组患者疾病控制率进行单因素分析发现,年龄<60岁人群的试验组的疾病控制率高于对照组($\chi^2=10.621, P=0.001$),差别具有统计学意义,性别、MGMT甲基化状态、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是否突变对两组疾病控制率没有明显影响。见表4。

表1 一般临床资料特征(n,%)

临床资料		试验组(n=37)	对照组(n=42)	χ^2 值	P值
性别	男性	17(45.95)	19(45.24)	0.004	0.95
	女性	20(54.05)	23(54.76)		
年龄(岁)	≥60	15(40.54)	13(30.95)	0.79	0.374
	<60	22(59.45)	29(69.05)		
KPS评分(分)	≥80	24(64.86)	28(66.67)	0.028	0.866
	<80	13(35.14)	14(33.33)		
复发次数	首次复发	26(70.27)	27(64.29)	0.319	0.572
	多次复发	11(29.73)	15(35.71)		
病理分级	WHO III级	16(43.24)	12(28.57)	0.851	0.174
	WHO IV级	21(56.76)	30(71.43)		
分子分型	IDH 突变型	20(54.05)	24(57.14)	0.076	0.783
	IDH 野生型	17(45.95)	18(42.86)		
MGMT启动子甲基化	MGMT启动子甲基化	21(56.76)	26(61.90)	0.216	0.642
	MGMT启动子非甲基化	16(43.24)	16(38.10)		

表2 2组临床疗效比较(n,%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	42	2(4.76)	7(16.67)	14(33.33)	19(45.24)	9	23
试验组	37	5(13.51)	11(29.73)	13(35.14)	8(21.62)	16	29
χ^2 值	-	1.908	0.028	4.877	4.328	4.877	
P值	0.243	0.167	0.866	0.027	0.038	0.027	

表3 2组患者不良反应的比较(n,%)

不良反应发生例数		试验组	对照组	P值
高血压	3级以下	5(83.33)	4(66.67)	0.727
	3级及以上	1(16.67)	2(33.33)	
恶心呕吐	轻度	4(100.00)	0(0.00)	0.044
	中重度	0(0.00)	0(0.00)	
手足综合征	1级	2(66.67)	2(100.00)	1.000
	2级	1(33.33)	0(0.00)	
蛋白尿		2(100.00)	0(0.00)	0.216
头痛		4(100.00)	0(0.00)	0.044
白细胞减少		5(100.00)	0(0.00)	0.026
血栓		2(100.00)	2(100.00)	1.000

表4 疾病控制率的单因素分析(n,%)

因素	试验组		对照组		χ^2 值	P值
	总例数	疾病控制	总例数	疾病控制		
男性	17	15(88.24)	19	13(68.42)	-	0.236
女性	20	14(70.00)	23	10(43.48)	3.051	0.081
≥60岁	15	10(66.67)	13	11(84.60)	-	0.396
<60岁	22	19(86.36)	29	12(41.40)	10.621	0.001
MGMT甲基化组	21	18(85.71)	26	16(61.50)	3.393	0.065
MGMT非甲基化组	16	11(68.75)	16	7(43.80)	3.137	0.077
IDH突变型	20	16(80.00)	24	14(58.30)	2.361	0.124
IDH野生型	17	13(76.47)	18	9(50.00)	2.624	0.105

3 讨 论

高级别脑胶质瘤一直是脑肿瘤治疗的重点及难点。因肿瘤细胞常累及深部白质、呈浸润性生长并与脑组织无明显边界,切除不彻底,残余肿瘤容易复发,复发后恶性程度往往高于之前。对于复发高级别脑胶质瘤的治疗,抗血管生成的靶向治疗药物是重要的治疗药物。目前临床指南推荐的抗血管生成的靶向治疗药物为贝伐珠单抗。贝伐珠单抗是一种结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)发挥抗血管作用的人源化单克隆抗体,可以单药或者与其他化疗药物(洛莫司汀、伊立替康、依托泊苷、替莫唑胺等)联合治疗复发高级别脑胶质瘤,但是目前国际上还没有公认的最佳治疗方案。既往多项Ⅱ期和Ⅲ期临床研究提示,贝伐珠单抗可以延长新诊断或复发脑胶质瘤患者无进展生存期3~4个月^[9-10]。而关于贝伐珠单抗联合化疗方案提示贝伐珠单抗联合剂量密集替莫唑胺的方案在复发脑胶质瘤中6个月无进展生成率接近40%,但不良反应发生风险较高^[11]。在1项关于复发高级别脑胶质瘤治疗疗效的系统评价提示,推荐的贝伐珠单抗联合洛莫司汀方案可以有效提高患者生存时间,但仍存在客观缓解率改善不显著的问题^[12],此外,贝伐珠单抗联合洛莫司汀的联合方案的严重不良事件发生率高于洛莫司汀单药治疗^[13]。与替莫唑胺、洛莫司汀等细胞周期非特异性药物相比,依托泊苷作为细胞周期特异性药物,在复发脑胶质瘤的治疗中提示也有疗效,且安全性高^[14]。但已有的贝伐珠单抗联合依托泊苷的研究提示在复发脑胶质瘤中的治疗效果仍有限^[15]。因此,如何开发疗效更好,而且安全性高的贝伐珠单抗联合化疗

方案是值得探究的问题。

替尼泊苷与依托泊苷同为半合成衍生物,易透过血脑屏障。其全身用药常见的不良反应为胃肠道反应、超敏反应和脱发,具有不良反应较轻,且呈剂量累积性的特点^[16]。替尼泊苷作为抗脑肿瘤的一线治疗药物,其反应率可达50%^[17]。目前在脑胶质瘤的治疗中应用广泛。而化疗药物静脉用药仍然存在全身毒副反应的问题,但通过动脉内给药一方面可以使药物更集中在脑肿瘤组织中达到高浓度,另一方面也减轻全身毒副反应风险^[18],因此在脑胶质瘤的治疗上获得重要推荐。有研究提示恶性脑胶质瘤的治疗效果较差很大部分原因归因于血脑屏障的限制所致药物剂量不足或药物很难到达中枢肿瘤部位^[19]。超选择性动脉内脑灌注,通过将高渗溶液注入目标脑动脉破坏血脑屏障,超选择性导管实现靶向肿瘤周围毛细血管区域及浸润的脑组织,以及在输注中改变药代动力学,改善药物输送,精确提高药物抗肿瘤作用^[20]。目前通过颈动脉灌注化疗治疗新发和复发的脑胶质瘤的9项不同试验的大型回顾性研究结果,颈动脉化疗相较于静脉化疗安全性更高,降低并发症,改善患者生存获益^[21]。本课题组在前期对5例患者实施了替尼泊苷单药超选动脉灌注给药的治疗,发现除了个别患者有头痛的不良反应外,无3级以上的严重不良反应。为本研究的后续开展提供了安全有效的基础。

因此,本研究探索了贝伐珠单抗联合替尼泊苷对复发脑胶质瘤的作用。通过将替尼泊苷超选择性动脉给药,联合贝伐珠单抗对复发高级别脑胶质瘤治疗与单用贝伐珠单抗治疗进行比较,研究结果显示试验组的客观缓解率和疾病控制率均高于对照组,对疾病控制率的单因素分析提示,试验组年

龄<60岁人群的疾病控制率明显优于对照组,提示该年龄段人群更可能从贝伐珠单抗联合替尼泊昔的治疗方案中获益。无论病理分子分型状态,试验组均较对照组的DCR有增加,表明超选择性动脉替尼泊昔联合贝伐珠单抗化疗可以增强抗肿瘤作用,但统计学提示无显著性差异,有待更大样本量的临床研究。此外,虽然试验组较对照组头痛、白细胞减少、消化道反应的副反应较明显,但症状较轻,经对症处理后可缓解。因此,替尼泊昔超选择性动脉给药联合贝伐珠单抗对复发高级别脑胶质瘤的治疗在疗效和安全性方面具有优势,值得推广。此外,本研究作为回顾性分析,容易导致偏倚,且很难避免。因此,在数据分析中,会采用基线资料比较明确是否存在显著的组间差异。如果组间差异较大,通常应该采用倾向值匹配法方法进行匹配,以期减少偏倚风险。但在本研究中,2组基线资料比较的P值均大于0.05,提示两组具有很好的可比性。因此,本研究结论是相对可靠的。但是仍存在样本量较少,观察时间较短等局限性,是否能有效提高患者无进展生存期和总生存期仍需进一步评估。

参 考 文 献

- [1] Luo CK, Xu SC, Dai G, et al. Tumor treating fields for high-grade gliomas[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110193.
- [2] Wang X, Lu J, Guo GC, et al. Immunotherapy for recurrent glioblastoma: practical insights and challenging prospects[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 299.
- [3] 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.
- [4] Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, et al. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(2): 188616.
- [5] Sun YC, Wang J, Guo CC, et al. MiR-181b sensitizes glioma cells to teniposide by targeting MDM2[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 611.
- [6] Jo J, Wen PY. Antiangiogenic therapy of high-grade gliomas[J]. Prog Neurol Surg, 2018, 31: 180–199.
- [7] Annakib S, Rigau V, Darlix A, et al. Bevacizumab in recurrent WHO grades II–III glioma[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1212714.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228–247.
- [9] Le Rhun E, Preusser M, Roth P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 80: 101896.
- [10] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 170–186.
- [11] Gilbert MR, Pugh SL, Aldape K, et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2017, 131(1): 193–199.
- [12] Xu YN, Guan HJ, Yu KF, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1191480.
- [13] McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, et al. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(1): CD013579.
- [14] van der Meulen M, Chahal M, Mason WP. The value of etoposide for recurrent glioma[J]. Can J Neurol Sci, 2023: 1–4.
- [15] Bergman D, Modh A, Schultz L, et al. Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma[J]. J Neurooncol, 2020, 148(2): 353–361.
- [16] Yakkala PA, Penumallu NR, Shafi S, et al. Prospects of topoisomerase inhibitors as promising anti-cancer agents[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(10): 1456.
- [17] Dhawan S, Patil CG, Chen C, et al. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): CD009229.
- [18] D'Amico RS, Khatri D, Reichman N, et al. Correction to: super selective intra-arterial cerebral infusion of modern chemotherapeutics after blood-brain barrier disruption: where are we now, and where we are going[J]. J Neurooncol, 2020, 147(2): 279.
- [19] Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2295–2305.
- [20] Joshi S, Ellis JA, Ornstein E, et al. Intraarterial drug delivery for glioblastoma multiforme: will the phoenix rise again? [J]. J Neurooncol, 2015, 124(3): 333–343.
- [21] Theodotou C, Shah AH, Hayes S, et al. The role of intra-arterial chemotherapy as an adjuvant treatment for glioblastoma[J]. Br J Neurosurg, 2014, 28(4): 438–446.

(责任编辑:李青颖)