

# 脑 胶 质 瘤

## 名誉主编

樊代明

## 主 编

江 涛 马文斌

## 副主编

蒋传路 尤永平 毛 颖 邱晓光 康春生 朴浩哲 李 刚 毛 庆

杨学军 秦智勇 刘志雄 王伟民 魏新亭 牟永告 于如同 余新光

康德智 李文斌 赵晓平 冯 华 马 杰 万 锋

## 编写组组长

张 伟 王 樑 王 裕

## 编写组成员（按姓氏拼音排序）

保肇实 柴睿超 陈宝师 樊 星 方晟宇 郭琤琤 李冠璋 李守巍

刘 幸 刘彦伟 宁晓红 单 侠 王 海 王 政 王引言 王志亮

吴陈兴 颜 伟 杨 沛 杨群英 游 赣 张 忠 张传宝

## 学术委员会（按姓氏拼音排序）

蔡林波 陈 凌 陈谦学 窦长武 费 舟 胡 飞 吉宏明 姜 炜

焦保华 焦宇辰 李 良 李维平 李文良 林志雄 刘艳辉 罗 林

吕中强 马晓东 牟永告 牛朝诗 庞 琦 朴浩哲 屈 延 盛晓芳

陶荣杰 万经海 王 磊 王 樑 王茂德 吴安华 吴 昊 吴劲松

夏鹤春 夏之柏 许在华 詹仁雅 张剑宁 张世忠 张志文 赵 刚

诸葛启钊 季 楠 步星耀 蔡 润 曹培成 陈保东 陈菊祥

陈来照 陈礼刚 陈若琨 陈伟明 陈益民 陈英准 陈媛媛 程化坤

|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 出良钊 | 戴黎萌 | 戴宜武 | 邓贺民 | 董 军 | 段德义 | 樊小龙 | 范月超 |
| 方 川 | 冯世宇 | 冯思哲 | 高宇飞 | 葛 明 | 葛鹏飞 | 郭琤琤 | 郭海涛 |
| 郭洪波 | 韩振民 | 杭春华 | 郝春成 | 胡广原 | 胡国汉 | 胡 漫 | 胡韶山 |
| 花 玮 | 黄广龙 | 黄立敏 | 黄 玮 | 黄晓东 | 黄煜伦 | 黄再捷 | 霍 钢 |
| 霍 真 | 计 颖 | 江晓春 | 姜晓兵 | 鞠 延 | 孔 琳 | 况建国 | 蓝胜勇 |
| 李 聪 | 李 飞 | 李 钢 | 李桂林 | 李国庆 | 李环廷 | 李 杰 | 李荣清 |
| 李少武 | 李守巍 | 李 威 | 李小勇 | 李学军 | 李 岩 | 李志强 | 李 智 |
| 连 欣 | 梁 鹏 | 刘宜敏 | 刘跃亭 | 楼 林 | 楼美清 | 陆雪官 | 陆云涛 |
| 吕胜青 | 马常英 | 马 越 | 孟凡国 | 莫立根 | 潘 灏 | 彭小忠 | 朴月善 |
| 乔 俏 | 秦 俭 | 邱永明 | 任鸿翔 | 任晋进 | 邵耐远 | 施 炜 | 石长斌 |
| 疏 云 | 宋飞雪 | 宋 涛 | 孙崇然 | 孙建军 | 孙 健 | 田新华 | 仝海波 |
| 汪 洋 | 汪 寅 | 王 峰 | 王加充 | 王 健 | 王 磊 | 王向宇 | 王晓光 |
| 王 裕 | 王云波 | 王知非 | 王 忠 | 魏启春 | 温福刚 | 吴陈兴 | 吴 慧 |
| 吴 南 | 吴少雄 | 吴 喜 | 吴永刚 | 吴赞艺 | 吴 震 | 谢明祥 | 辛 涛 |
| 薛晓英 | 闫晓玲 | 杨 光 | 杨 杰 | 杨 军 | 杨 堃 | 杨 铭 | 杨群英 |
| 姚 瑜 | 于书卿 | 张 波 | 张方成 | 张俊平 | 张 恺 | 张 弩 | 张 强 |
| 张 锐 | 张 伟 | 张晓东 | 张学新 | 张 志 | 章龙珍 | 赵海康 | 赵宁辉 |
| 赵贤军 | 赵兴利 | 周大彪 | 周庆九 | 周文科 | 朱 丹 | 朱国华 | 祝新根 |
| 王江飞 | 姜中利 | 汤 颀 | 杜莎莎 | 李海南 | 赵 阳 | 王佳甲 | 陈 乾 |
| 宫 杰 | 顾 硕 | 郭文龙 | 贺晓生 | 李春德 | 李方成 | 李 强 | 梁 平 |
| 刘景平 | 吕 峰 | 马云富 | 毛承亮 | 汪立刚 | 王保成 | 王广宇 | 王举磊 |
| 杨孔宾 | 杨 雷 | 杨 明 | 叶 桓 | 张 荣 | 张旺明 | 郑建涛 |     |



# 第一章

## 概述

脑胶质瘤（Glioma）是一种起源于神经胶质细胞的肿瘤，是最常见的原发性颅内肿瘤，约占所有脑肿瘤和中枢神经系统肿瘤的30%，以及所有恶性脑肿瘤的80%。脑胶质瘤具有高致残率、高复发率特征，严重威胁患者生命，影响患者生活质量，给患者个人、家庭乃至社会带来沉重的经济和心理负担。

2022年中国抗癌协会发布了第一版面向中国人群为主体的脑胶质瘤整合诊疗指南。为了紧随前沿诊疗方案，在前期版本指南基础上，本版对脑胶质瘤整合诊疗指南进行了更新，以期为脑胶质瘤诊疗从业人员提供最新诊疗指导，使相关从业人员能够与时俱进，更好地服务于患者，推进我国脑胶质瘤临床医学与基础研究发展。

## 第二章

# 流行病学

---

根据全球最新统计，2016年至2020年期间中枢神经系统肿瘤发病率约为每10万人24.83例。中国是中枢神经系统肿瘤发生病例和死亡病例最多的三大国家之一。据国家癌症中心调查统计显示，2022年我国恶性脑肿瘤新发病例约8.75万人，死亡病例约5.66万人，年龄标化发病率和死亡率分别为4.21/10万和2.52/10万。我国脑肿瘤年龄标化发病率低于美国、欧洲、北美洲等地区。

脑胶质瘤是中枢神经系统原发恶性肿瘤中最常见的组织学类型，起源于星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜胶质细胞等。全世界每年每10万人中约有5~6例发病。发病率男性约为女性的1.5~1.6倍。脑胶质瘤的总体生存预后与患者年龄、基础状况、肿瘤级别、肿瘤部位、切除程度、分子变异、治疗反应和社会家庭等多种因素相关。总体讲，WHO 2级、WHO 3级和WHO 4级的中位生存时间分别约为78.1、37.6和14.4个月。

## 第三章

## 诊断与评估

## 第一节 临床表现

脑胶质瘤临床症状缺乏特异性，主要包括颅内压增高、神经功能和认知功能障碍以及癫痫发作。

## 1 颅内压增高

主要由肿瘤占位效应引起，表现为头痛、呕吐和视乳头水肿。头痛是颅内压增高最常见的表现形式，多在额部和颞部，可向前后扩散，头痛程度与颅内压增高程度密切相关，并可随肿瘤生长进行性加重。头痛剧烈时可伴恶心及喷射性呕吐，严重者可致体重下降和水电解质紊乱。颅内压增高患者查体可见视乳头充血、水肿，长期颅内高压者可继发视神经萎缩，导致视力下降甚至失明。急性颅内压增高可引发意识障碍、基础生命体征不稳等脑疝相关征象，危及患者生命。

## 2 神经功能和认知功能障碍

脑胶质瘤可直接刺激、压迫和破坏大脑皮层及皮层下结构，导致神经功能和认知功能障碍。临床表现与肿瘤累及的脑功能区直接相关：累及初级运动感觉区，可引起对侧肢体活动和感觉障碍；累及优势半球语言区（Broca区、Wernicke区）、弓状束，可引起运动性和感觉性语言功能障碍；累及视觉皮层及视觉传导通路，可引起视力视野异常；累及下丘脑可引起内分泌障碍；累及脑干则可引起颅神经功能障碍、交叉麻痹、意识障碍等症状。此外，肿瘤位于额叶、颞叶及胼胝体者，可引起认知功能、执行能力、记忆及情感等功能障碍。

## 3 癫痫

脑胶质瘤因肿瘤的直接压迫、浸润或异常代谢，常可继发癫痫发作症状。胶质

瘤相关癫痫发病率高，约65%~90%的低级别胶质瘤和40%~64%的高级别胶质瘤患者伴有癫痫发作。癫痫发作可表现出多种形式，主要包括全面性发作或部分性发作，发作类型与肿瘤所在部位有关。位于额叶者多数表现为全身大发作；位于颞叶、海马者常表现为幻嗅、幻听等精神性发作。伴有癫痫发作者，常需结合脑电图检查确诊及明确癫痫灶位置，给予相应抗癫痫治疗。

## 第二节 影像学检查

神经影像学检查对脑胶质瘤的诊断和治疗非常重要。首先是用于定位诊断，确定肿瘤大小、范围与周围重要结构（包括重要动脉、皮质静脉、皮质功能区及神经纤维束等）的毗邻关系及形态学特征等，这对制定脑胶质瘤手术方案具有重要作用；其次是提出功能状况的诊断要求，如肿瘤生长代谢、血供状态及对周边脑组织的侵袭程度等，这对术后的整合疗效评估具有关键作用。

### 1 CT

主要显示肿瘤病变组织与正常脑组织的密度差值；特征性密度表现如钙化、出血及囊性变等；病变累及部位、水肿状况及占位效应等；含有少突成分的胶质瘤往往伴有散在斑片状钙化，CT显示钙化明显优于MRI，可辅助判断肿瘤性质。

### 2 MRI

是术前诊断脑胶质瘤最重要的常用影像学检查，能显示肿瘤出血、坏死、水肿组织等不同信号强度差异及占位效应，并可显示病变的侵袭范围。除基础T1、T2、增强T1等常规序列，多模态MRI序列如DWI、PWI、MRS等，不仅能反映脑胶质瘤的形态学特征，还可显现肿瘤组织功能及代谢状况。DWI高信号区域提示细胞密度大，代表高级别病变区；PWI高灌注区域提示血容量增多，多为高级别病变区；MRS中胆碱（Cho）和Cho / N-乙酰天门冬氨酸（NAA）比值升高，与肿瘤级别呈正相关。DTI、BOLD等功能MRI序列，可明确肿瘤与重要功能皮层及皮层下结构的关系，为手术切除过程中实施脑功能保护提供证据支持。

### 3 PET

不同级别脑胶质瘤的PET成像特征各异。目前广泛使用的示踪剂为<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖（<sup>18</sup>F-FDG）。低级别脑胶质瘤一般代谢活性低于正常脑灰质；高级别脑胶质瘤的代谢活性可接近或高于正常脑灰质，但不同级别脑胶质瘤之间<sup>18</sup>F-FDG的代谢活性存在较大重叠。氨基酸肿瘤显像具有良好的病变本底对比度，对脑胶质瘤的分级评



价优于 $^{18}\text{F}$ -FDG，但仍存在一定重叠。临床诊断怀疑脑胶质瘤拟行活检时，可用PET确定病变代谢活性最高的区域。与 $^{18}\text{F}$ -FDG相比， $^{11}\text{C}$ -MET具有更高的信噪比和病变对比度。而氨基酸PET可提高勾画肿瘤生物学容积的准确度，发现潜在的被肿瘤细胞浸润/侵袭的脑组织，联合常规MRI有助于准确界定脑胶质瘤的放疗靶区。

### 第三节 组织病理与分子病理整合诊断

#### 1 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准（2021 版）

脑胶质瘤是一组具有胶质细胞表型特征的神经上皮肿瘤的总称。2021年发布的第五版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》，整合了肿瘤的组织学特征和分子表型，提出了新的肿瘤分类标准。这一标准是目前脑胶质瘤诊断及分级的重要依据（表1-3-1）。

表 1-3-1 2021 版 WHO 中枢神经系统胶质瘤分类标准

| 成人型弥漫性胶质瘤                    |
|------------------------------|
| 星形细胞瘤，IDH 突变型                |
| 少突胶质细胞瘤，IDH 突变和 1p/19q 联合缺失型 |
| 胶质母细胞瘤，IDH 野生型               |
| 儿童型弥漫性低级别胶质瘤                 |
| 弥漫性星形细胞瘤，MYB 或 MYBL1 变异型     |
| 血管中心型胶质瘤                     |
| 青年人多形性低级别神经上皮肿瘤              |
| 弥漫性低级别胶质瘤，MAPK 通路变异型         |
| 儿童型弥漫性高级别胶质瘤                 |
| 弥漫性中线胶质瘤，H3 K27 变异型          |
| 弥漫性半球胶质瘤，H3 G34 突变型          |
| 弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3 野生和 IDH 野生型  |
| 婴儿型半球胶质瘤                     |
| 局限性星形细胞胶质瘤                   |
| 毛细胞型星形细胞瘤                    |
| 有毛样特征的高级别星形细胞瘤               |
| 多形性黄色星形细胞瘤                   |
| 室管膜下巨细胞星形细胞瘤                 |
| 脊索样胶质瘤                       |
| 星形母细胞瘤，MN1 变异型               |
| 室管膜肿瘤                        |
| 幕上室管膜瘤                       |
| 幕上室管膜瘤，ZFTA 融合阳性型            |
| 幕上室管膜瘤，YAP1 融合阳性型            |
| 后颅窝室管膜瘤                      |
| 后颅窝室管膜瘤，PFA 组                |

续表

|                |
|----------------|
| 后颅窝室管膜瘤，PFB组   |
| 脊髓室管膜瘤         |
| 脊髓室管膜瘤，MYCN扩增型 |
| 黏液乳头型室管膜瘤      |
| 室管膜下瘤          |

2 脑胶质瘤常用分子病理检测指标

根据2021版《WHO中枢神经系统肿瘤分类标准》与中枢神经系统肿瘤分类分子信息和实践方法委员会（the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy, cIMPACT-NOW）的推荐建议，胶质瘤的病理诊断应整合组织学分型和相关分子标记物。组织病理学可为胶质瘤提供基本的形态学诊断，分子病理学可提供更多的肿瘤分子遗传学变异特征，可直接影响临床预后及治疗方案的选择。尽管如此，分子病理学诊断并不能完全取代组织病理学诊断，后者仍是病理诊断的基石。目前常规推荐用于胶质瘤分子病理诊断及治疗指导的分子标记物见表1-3-2。

表 1-3-2 胶质瘤常用分子病理学检测指标推荐

| 标志物       | 遗传学变异形式     | 临床意义                                                                                                                                              |
|-----------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IDH1      | 突变（R132）    | 诊断：成人型弥漫性胶质瘤分类的关键分子指标，用于弥漫性胶质瘤与其他星形细胞起源的肿瘤、胶质增生的鉴别。<br>预后：提示预后相对良好；在临床试验中常作为重要分组指标；与MGMT启动子甲基化密切相关；对放疗和烷化剂相对敏感；潜在的治疗靶点（例如Ivosidenib、Vorasidenib）。 |
| IDH2      | 突变（R172）    | 诊断：诊断“少突胶质细胞瘤，IDH突变和1p/19q联合缺失”的关键分子指标（必须是1p和19q整臂缺失）。<br>预后：提示预后相对良好；对于放疗和烷化剂相对敏感。                                                               |
| 染色体1p/19q | 联合缺失        | 诊断：诊断“弥漫性中线胶质瘤，H3 K27变异型”的关键分子指标；偶见于PFA组后颅窝室管膜瘤、室管膜下瘤等肿瘤。<br>预后：预后相对较差；可作为潜在治疗靶点（例如EZH2抑制剂）。                                                      |
| H3 K27    | 突变（K27 M/I） | 诊断：诊断“弥漫性半球胶质瘤，H3 G34突变型”的关键分子指标。<br>预后：生存期比胶质母细胞瘤略长，但比WHO 4级IDH突变型星形细胞瘤短。                                                                        |
| H3 G34    | 突变（G34 R/V） | 诊断：ATRX核表达缺失，可在不检测1p/19q的情况下诊断IDH突变型星形细胞瘤；在弥漫性中线胶质瘤、弥漫性半球胶质瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤中可见。                                                        |
| ATRX      | 突变          | 诊断：星形细胞瘤辅助诊断指标；用于弥漫性胶质瘤与其他星形细胞起源的肿瘤、胶质增生的鉴别；在胶质母细胞瘤（特别是巨细胞型胶质母细胞瘤）、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、弥漫性中线胶质瘤、弥漫性半球胶质瘤和“弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3野生和IDH野生型”中可见。                  |
| TP53      | 突变          |                                                                                                                                                   |

| 标志物      | 遗传学变异形式            | 临床意义                                                                                                                                     |
|----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDKN2A/B | 纯合性缺失              | 诊断：是“星形细胞瘤，IDH突变型”和“少突胶质细胞瘤，IDH突变和1p/19q联合缺失型”的分级分子指标；在多形性黄色星形细胞瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤、胶质母细胞瘤中可见；诊断“弥漫性低级别胶质瘤，MAPK通路变异型”必须除外CDKN2A/B纯合性缺失。     |
| TERT     | 启动子突变（C228T/C250T） | 诊断：在组织学缺少坏死和微血管增生的情况下，是“胶质母细胞瘤，IDH野生型”的诊断分子指标之一；在少突胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、H3野生和IDH野生型弥漫性儿童型高级别胶质瘤中可见。                                   |
| 染色体7/10  | +7/-10             | 诊断：在组织学缺少坏死和微血管增生的情况下，是“胶质母细胞瘤，IDH野生型”的诊断分子指标之一。<br>预后：在IDH野生型弥漫性胶质瘤中预后较差。                                                               |
| EGFR     | 扩增、突变              | 诊断：在组织学缺少坏死和微血管增生的情况下，EGFR扩增是“胶质母细胞瘤，IDH野生型”的诊断分子指标之一；是“弥漫性中线胶质瘤，H3 K27变异型，EGFR突变亚型”的诊断分子指标之一；是“弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3野生和IDH野生型，RTK2亚型”的诊断分子指标。 |
|          | EGFRvIII重排         | EGFRvIII发生在约半数EGFR扩增的胶质母细胞瘤中，是靶向治疗的潜在靶点。                                                                                                 |
| BRAF     | 突变（BRAF V600E）     | 诊断：在毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、弥漫性儿童低级别胶质瘤、上皮样胶质母细胞瘤及混合性胶质神经元肿瘤中可见。<br>预后：靶向治疗的靶点（例如vemurafenib）。                                              |
|          | 融合                 | 诊断：在毛细胞型星形细胞瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤和混合性胶质神经元肿瘤中可见。                                                                                              |
| MGMT     | 启动子甲基化             | 预后：在胶质母细胞瘤中预后较好；替莫唑胺治疗效果较好；与IDH突变和G-CIMP亚型相关。                                                                                            |
| MYB      | 结构变异/基因融合          | 诊断：是“弥漫性星形细胞瘤，MYB或MYBL1变异型”和血管中心型胶质瘤的诊断分子指标，其中MYB::QKI融合常见于血管中心型胶质瘤。                                                                     |
| MYBL1    | 结构变异/基因融合          | 诊断：是“弥漫性星形细胞瘤，MYB或MYBL1变异型”的诊断性分子指标                                                                                                      |
| FGFR     | 基因融合               | 诊断：FGFR1基因融合可见于毛细胞型星形细胞瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤及混合性胶质神经元肿瘤；FGFR2基因融合可见于青年人多形性低级别神经上皮肿瘤；FGFR3基因融合可见于胶质母细胞瘤、青年人多形性低级别神经上皮肿瘤等。<br>预后：FGFR抑制剂治疗靶点。   |
|          | 激酶结构域重复（TKD）、突变    | 诊断：“弥漫性低级别胶质瘤，MAPK通路变异型”的诊断分子指标之一；在弥漫性中线胶质瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤中可见。                                                                 |
| PDGFRA   | 扩增、突变              | 诊断：是“弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3野生和IDH野生型，RTK1亚型”的诊断分子指标；在胶质母细胞瘤、弥漫性中线胶质瘤、混合性胶质神经元肿瘤中可见。<br>预后：在IDH突变型星形细胞瘤中预后较差。                                    |

续表

| 标志物    | 遗传学变异形式                              | 临床意义                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MYCN   | 扩增                                   | 诊断：是“弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3野生和IDH野生型，MYCN亚型”和“脊髓室管膜瘤，MYCN扩增型”的诊断分子指标；在伴原始神经成分的胶质母细胞瘤中可见。<br>预后：发生该扩增的脊髓室管膜瘤患者预后相对较差；在IDH突变型星形细胞瘤中预后较差。 |
| MET    | 基因融合（PTPRZ1::MET）、突变（METex14）、扩增、过表达 | 诊断：MET基因融合是“婴儿型半球胶质瘤”的诊断分子指标之一；在高级别“星形细胞瘤，IDH突变型”中可见。<br>预后：在IDH突变型星形细胞瘤中预后较差；MET抑制剂（如伯瑞替尼）治疗靶点。                                |
| NTRK   | 基因融合                                 | 诊断：是“婴儿型半球胶质瘤”的诊断分子指标之一；在IDH野生型胶质母细胞瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤中可见。<br>预后：NTRK抑制剂（如拉罗替尼）治疗靶点。                                                |
| TSC1/2 | 突变                                   | 诊断：诊断室管膜下巨细胞星形细胞瘤的分子指标。<br>预后：mTOR信号通路抑制剂（如依维莫司）治疗靶点。                                                                           |
| PRKCA  | 突变                                   | 诊断：诊断脊索样胶质瘤的分子指标。                                                                                                               |
| MN1    | 基因融合                                 | 诊断：诊断“星形母细胞瘤，MN1变异型”的分子指标。                                                                                                      |
| ZFTA   | 基因融合                                 | 诊断：诊断“幕上室管膜，ZFTA融合阳性型”的分子指标。<br>预后：发生该融合的幕上室管膜瘤患者预后相对较差。                                                                        |
| YAP1   | 基因融合                                 | 诊断：诊断“幕上室管膜，YAP1融合阳性型”的分子指标。<br>预后：发生该融合的幕上室管膜瘤患者预后相对较好。                                                                        |
| NF1    | 突变                                   | 诊断：在毛细胞型星形细胞瘤、有毛样特征的高级别星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、IDH野生型胶质母细胞瘤、弥漫性儿童型高级别胶质瘤，H3野生和IDH野生型及混合性胶质神经元肿瘤中可见。                                    |
| NF2    | 突变                                   | 诊断：在脊髓室管膜瘤中可见。                                                                                                                  |

3 常用分子病理学检测技术

中枢神经系统分子病理学检测应选择同类方法中结果稳定、重复性佳、特异性高的技术，同时亦应考虑样本量、肿瘤异质性、检测项目多少等，综合选择适宜的检测方法。检测过程中须严格进行标准化操作和质量控制。

3.1 免疫组化染色

免疫组化染色是一种经济、便捷、稳定的检测技术，利用抗体与组织内抗原的特异性结合，对抗原进行定性、定位和相对定量检测，是临床实践最常用的分子病理学检测方法。除鉴别肿瘤起源、明确分化方向、判断增殖活性外，其在分子诊断方面的应用还包括：①直接反映分子变异类型和位点，如应用IDH1 R132H（H09）、BRAF V600E（VE1）等突变特异性抗体。②通过编码蛋白表达水平或模式反映该基因变异，如胞核 ATRX 表达缺失、胞核 INI-1 表达缺失等。③通过相关蛋白的表达推断基因变异，如L1CAM 阳性与ZFTA::RELA 融合等。由于NGS等其他高通量分子检

测技术耗时长、费用高、对样本和检测设备要求较高，通过寻找不同免疫组化指标替代其他分子检测方法仍是目前病理学研究的方向之一。

### 3.2 荧光原位杂交

荧光原位杂交（FISH）系通过荧光标记的 DNA 探针与胞核内 DNA 靶序列杂交，并在荧光显微镜下观察分析其结果的分子细胞遗传学技术，可对基因缺失、基因扩增、基因重排（断裂分离探针）、基因融合（融合探针）等进行检测。FISH 技术空间定位精确，敏感性和特异性较好，可检测隐匿或微小的染色体畸变和复杂核型，目前广泛应用于临床。中枢神经系统肿瘤的一些重要分子改变，如 1p/19q 共缺失、EGFR 扩增、MN1 重排、KIAA1549::BRAF 融合等均可行 FISH 检测，但该项技术对操作和结果判读要求较高，且成本昂贵，通量低，故需多个分子诊断指标联合分析时，局限性较大。同时，整合 FISH 检测结果时还应注意潜在的假阳性或假阴性结果，如染色体 1p/19q FISH 探针仅覆盖 1p36 和 19q13 区域，无法区分部分缺失和整臂缺失。

### 3.3 Sanger 测序、焦磷酸测序及其他基于聚合酶链反应的检测技术

（1）Sanger 测序：系经典的 DNA 序列分析方法，可检测已知和未知的变异位点，包括少见的突变形式和确切的突变类型，如点突变、片段缺失，被认为是基因分型的“金标准”。但敏感性较低，等位基因突变率>20% 方可检出且通常要求肿瘤细胞比例≥50%。

（2）焦磷酸测序（pyrosequencing）：系一种可定量检测样品中单核苷酸突变水平的方法，适用于对已知短序列进行重测序分析，在表观遗传学研究中逐渐成为数据分析的“金标准”，检测灵敏度为 10%，重复性和精确性可与 Sanger 测序媲美，且通量较高，但缺点是无法对长片段进行分析。

（3）其他基于聚合酶链反应（PCR）的检测技术：扩增阻滞突变系统（ARMS）-PCR、高分辨率熔解曲线（HRM）、数字 PCR（digital PCR）、荧光实时定量 PCR 等，目前已用于中枢神经系统肿瘤 TERT 启动子突变、IDH 突变、MGMT 启动子甲基化等的检测。NanoString 数字化基因分析系统（NanoString nCounter Technology）系通过对探针上颜色分子条形码标记直接探测、计数以实现多重定量检测的技术，敏感性和准确性与荧光实时定量 PCR 相当，通量高，操作流程便捷。该项技术通过对髓母细胞瘤核心基因表达进行检测，从而快速、稳定进行肿瘤分子分型，是目前髓母细胞瘤分子诊断的重要方法。

### 3.4 第二代测序技术

NGS 亦称大规模平行测序，可高通量地检测分析肿瘤驱动基因变异或治疗靶点，给患者带来治疗和生存获益。该项技术用于中枢神经系统肿瘤的分子诊断可以一次性获得覆盖基因组特定区域（启动子、外显子、内含子等）的高通量数据，同时可以检测多种基因变异形式（突变、插入或缺失、重排、拷贝数变异等）。然而，传统



NGS仅覆盖部分常见融合基因，无法检测所有可能出现的基因融合。因此，mRNA第二代测序（next-generation mRNA sequencing）有助于发现肿瘤诊断、分类和靶向治疗重要的、少见的、新的融合基因。检测过程中采用的NGS技术平台应符合技术诊断标准，达到有效测序深度要求，遵循标准化检测流程，纳入必需的分子指标、试剂和方法以进行严格的管理和质控、对每个基因变异位点进行明确的注释和合理的遗传咨询。

### 3.5 DNA 甲基化谱

基于DNA甲基化特征的分析已经成为中枢神经系统肿瘤分类的重要方法之一，不仅可获得肿瘤的甲基化信息，还可获得拷贝数变异（扩增、缺失等）。当与其他标准技术（如组织学）共同应用时，DNA甲基化分析是脑和脊髓肿瘤分类的有效辅助方法，尤其对于特征不显著、罕见的肿瘤类型和亚型。与其他诊断技术一样，判读检测结果时须考虑组织学特征（如肿瘤细胞数目和纯度）。新版肿瘤分类假定几乎所有（但是并非所有）肿瘤类型均具有特征性DNA甲基化谱。

## 4 脑胶质瘤整合病理诊断流程

当前推荐的脑胶质瘤整合病理诊断流程见图1-3-1，主要整合了脑胶质瘤的组织学分型和分子特征。分子特征可以提供肿瘤生物学行为相关信息，并可对患者预后或治疗反应进行初步判断，已被推荐进入临床诊断。此外，非特指（NOS, Not otherwise specified）的诊断是指以下情况：①无法进行WHO诊断所必需的诊断检测；②必要的诊断检测失败；未知类型（NEC, Not elsewhere classified）的诊断是指已经进行了必要的分子检测（例如IDH1/2和1p/19q状态），但结果并不能适配到WHO现有类型。对肿瘤恶性度级别的诊断，以阿拉伯数字（1-4）取代原来的罗马数字（I-IV）。

对IDH1/2突变状态，如果免疫组化检测显示IDH1 R132H突变蛋白阴性，且测序亦提示IDH1 R132和IDH2 R172基因突变为阴性，则可做出IDH野生型诊断。值得注意的是，55岁以上罹患胶质母细胞瘤中几乎不存在IDH1 R132H和IDH2突变，因此此类患者在IDH1 R132H免疫组化检测结果阴性情况下，可无需进一步测序。

少突胶质细胞瘤以IDH突变和染色体1p/19q联合缺失为特征，并根据组织学特征分别诊断为WHO 2级或3级，其他诊断性指标还包括TERT启动子突变、CIC和/或FUBP1突变等。然而，分子变异在少突胶质细胞瘤分级诊断中的作用尚未明确，有报道称染色体9p21位点CDKN2A纯合性缺失与此类型患者的不良预后有关。少突星形细胞瘤因缺乏特征性的分子遗传学变异，不再作为单独亚型纳入胶质瘤分型体系。

## 5 病理报告整合和分层诊断

胶质瘤病理报告应当标准化、规范化，并按照新版分类进行整合及分层诊断。内容应包括：①整合诊断；②组织病理分类；③CNS WHO 级别；④分子信息，应注明标本类型、检测方法、变异类型等详细信息。同时，病理报告中还应该包括患者基本临床信息、肿瘤部位及特殊情况备注等。

根据 IDH 基因突变状态，弥漫性星形细胞瘤分为两大类：IDH 野生型和 IDH 突变型。IDH 野生型星形细胞瘤常具有“胶质母细胞瘤样”的基因突变和拷贝数变异，例如 EGFR、PDGFRA、CDK4、MDM2 和 MDM4 扩增，PTEN、NF1、RB1、CDKN2A/B 突变或缺失，染色体 10q 缺失以及 PI3K 基因扩增或突变等。如果 IDH 野生型星形细胞瘤伴有 EGFR 扩增、染色体 7 号获得/10 号缺失或者 TERT 启动子突变（胶质母细胞瘤的典型分子特征），即使缺乏坏死和/或微血管增生，也诊断为“胶质母细胞瘤，IDH 野生型，WHO 4 级”。如缺乏“胶质母细胞瘤样”变异，尤其对年轻患者，需考虑“儿童型弥漫性低级别胶质瘤”，条件允许时可行 MYB 或 MYBL1 变异、H3 变异等分子遗传学检测以进一步明确诊断。另外，上皮样胶质母细胞瘤、巨细胞胶质母细胞瘤和胶质肉瘤也归类于 IDH 野生型胶质母细胞瘤。

IDH 突变型星形细胞瘤常伴有 ATRX 和 TP53 突变，以及染色体 17q 杂合性缺失，此类肿瘤的预后优于 IDH 野生型星形细胞瘤。IDH 突变型星形细胞瘤目前分为三个类型：星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 2 级；星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 3 级（取代“间变性星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 3 级”）；星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级（取代“胶质母细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级”）。术语“胶质母细胞瘤”不再用于指 IDH 突变型星形细胞瘤，因为这些肿瘤尽管在组织学特征上与 IDH 野生型胶质母细胞瘤类似，但在遗传学特点上差异显著。IDH 突变型星形细胞瘤中，CDKN2A/B 纯合性缺失提示预后不良，如果组织学诊断 2-3 级的 IDH 突变型星形细胞瘤，伴有 CDKN2A/B 纯合性缺失，无论其是否具有微血管增生或坏死的组织学特征，均诊断为“星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级”。

弥漫性中线胶质瘤，H3 K27 变异型，WHO 4 级被定义为位于中线结构的弥漫性胶质瘤，如丘脑、脑桥、脑干和脊髓，H3 K27me3 表达缺失，进一步可分为 H3 K27 突变型、EGFR 突变型和 H3 野生/EZHIP 过表达型。这类肿瘤包含了先前的弥漫性桥脑胶质瘤（DIPG）。H3 K27 变异也存在于其他类型脑瘤中，包括室管膜瘤、毛细胞型星形细胞瘤、小儿弥漫性星形细胞瘤和节细胞胶质瘤等。因此，术语“弥漫性中线胶质瘤，H3 K27 变异型，WHO 4 级”应仅用于弥漫性、中线部位（例如丘脑、脑干和脊髓等）并伴有 H3 K27 变异的胶质瘤，而不适用于 H3 K27 变异的其他肿瘤。另外，弥漫性半球胶质瘤，H3 G34 突变型，WHO 4 级被认为是一种新的恶性胶质瘤亚

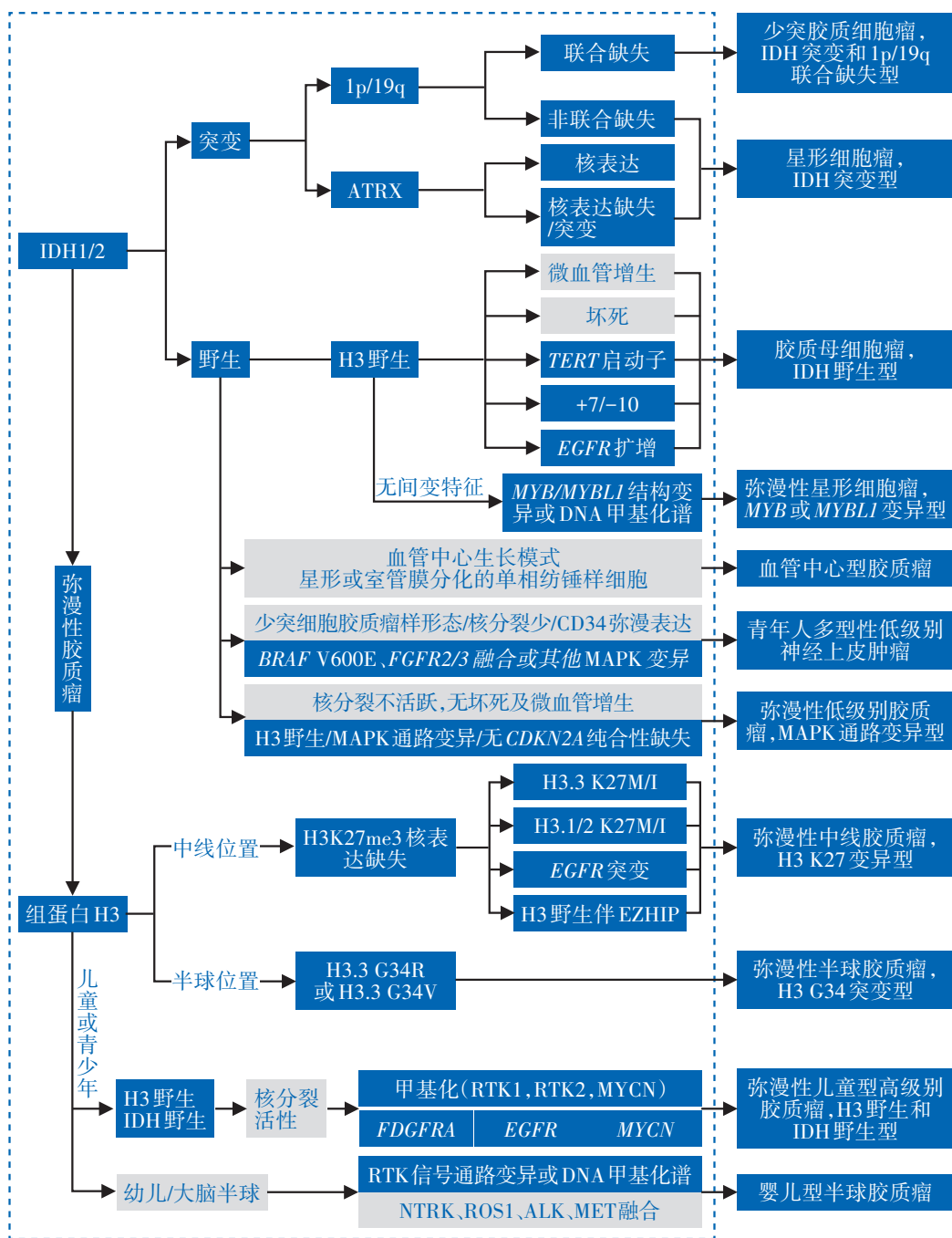


图 1-3-1 胶质瘤整合病理诊断流程

型，临床预后较差，其特征是H3F3A第34位密码子发生错义突变。

MGMT启动子甲基化的诊断价值有限，但伴MGMT启动子甲基化的胶质瘤对烷化剂敏感，可用于指导胶质母细胞瘤或其他IDH野生型胶质瘤是否使用烷化剂化疗。



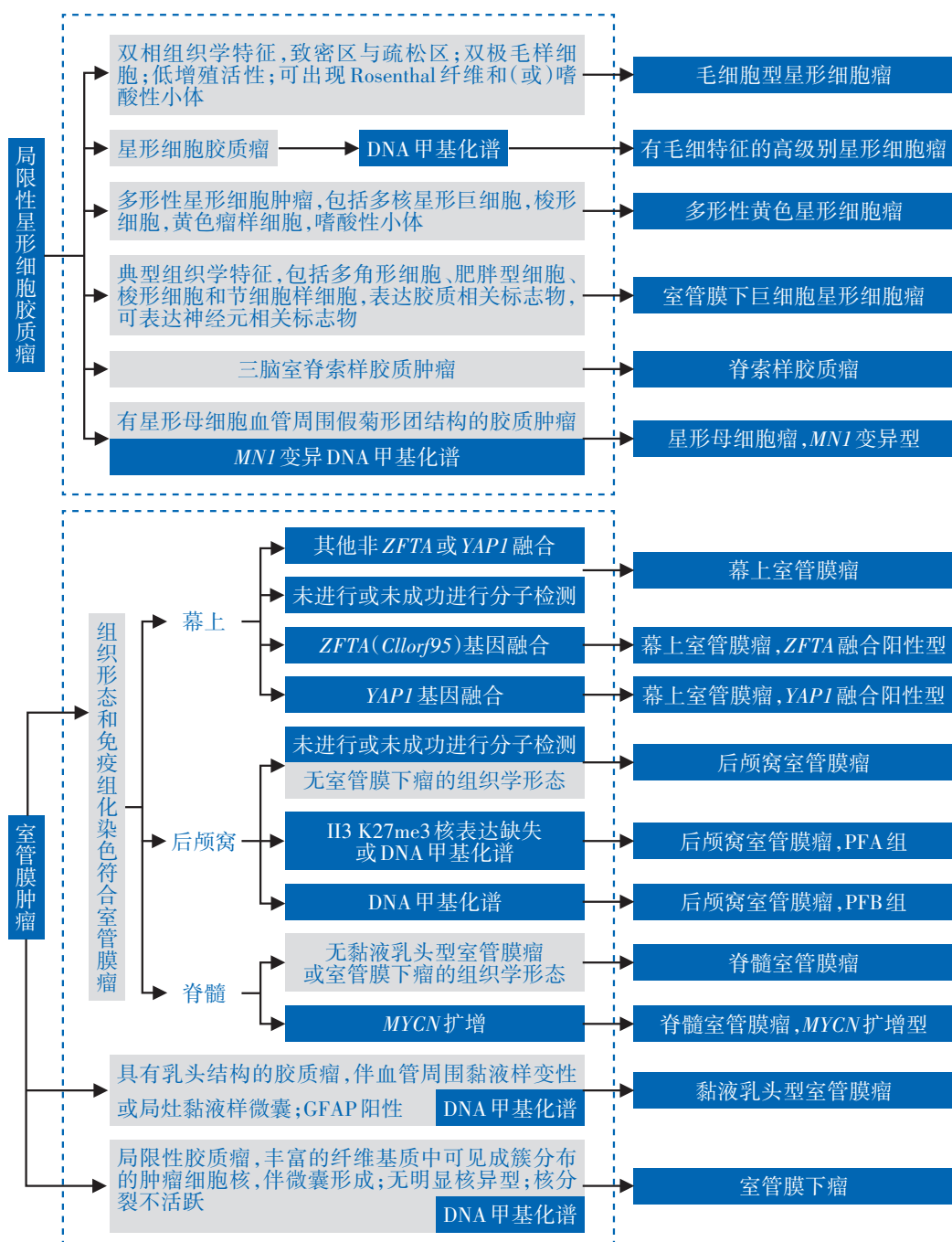


图 1-3-1 胶质瘤整合病理诊断流程 (续)

## 第四章

# 常规治疗策略

### 第一节 总体建议

脑胶质瘤的治疗需要开展多学科整合诊治（MDT to HIM），包括手术切除、放射治疗、全身系统性治疗和支持治疗等。在脑胶质瘤的治疗过程中，需整合考虑患者年龄、基础状态、病情状态和肿瘤分子分型等综合因素。

患者确诊时的年龄和病情状态是与成人胶质瘤生存预后最主要的影响因素。在分子诊疗时代，肿瘤分子遗传学特征在胶质瘤的诊疗计划制定和预后判定方面具有重要价值。WHO在2021年发布了最新《脑肿瘤诊断和分类指南》，对胶质瘤的分子分型进行了详细定义。不同分子分型的肿瘤对手术切除、放疗和化疗、免疫靶向治疗等具有不同的敏感性。根据不同的肿瘤类型和分子特征，结合患者的基础状态制定个体化的诊疗方案，可以提高患者的治疗依从性及治疗效果。

### 第二节 外科手术治疗

外科手术是脑胶质瘤的首选治疗，最大限度的安全切除是弥漫性胶质瘤的手术切除原则。术前应基于术前影像和患者功能状态，为不同级别胶质瘤制定个性化手术计划，进行超范围的最大程度切除，同时利用所有术中多模态辅助手段定位和保护功能区皮层和皮层下区域，尽量减少术后神经功能缺损，以提高手术切除效果。围手术期的加速康复外科（ERAS）可以有效降低患者的手术应激，加速患者术后康复，提高治疗依从性。

#### 1 术前计划

##### 1.1 影像学评估

手术计划最重要的参考信息是详细的影像学检查结果。推荐进行高分辨率T1加

权序列平扫/增强、T2/FLAIR 序列、弥散加权成像、磁敏感加权成像、灌注成像、波谱成像，MRA、MRV 等序列。某些影像学特征，如 T2-FLAIR 错配、中心坏死、外周增强、弥散限制和与皮层的连续性等特征可用于预测病变是低级别还是高级别，甚至可用于预测肿瘤分子表型。

弥散张量成像（DTI）利用成像水分子扩散的各向异性计算得到空间图像并可追踪纤维走行，可以直观显示投射纤维（皮质脊髓束、皮质脑干束和丘脑辐射），联络纤维（弓状束、上纵束、下纵束、下额枕束、钩束、额斜束）和联合纤维（胼胝体）与肿瘤的毗邻关系。

血氧水平依赖功能磁共振（BOLD-fMRI）显示功能区域激活图，可用于术前感觉运动区、语言区定位和优势半球定侧的支持证据。当 MRI 提示肿瘤与功能区距离过近时（ $<4\text{mm}$ ），fMRI 定位不准确的概率会显著增高，需谨慎对待这类病人的定位结果。

术者还可以在术前评估期间根据术前影像结果，利用虚拟现实技术和 3D 打印模型等来辅助制定手术计划。

当疾病进展时，MRI 常规成像序列通常不足以区分真正的肿瘤进展与治疗相关的变化或假性进展。可以采用功能 MRI、多种核素的 PET 扫描等来辅助区分治疗相关反应和胶质瘤复发，帮助鉴别不明确的病变。

## 1.2 患者的术前评估

术前患者评估包括：语言评估，行为 and 心理学评估，生活质量评分。肿瘤位于语言区附近的患者应行术前语言评估，以确定基线的语言状态水平；计划进行唤醒麻醉手术的，需向患者介绍术中将要进行的功能测试任务。当患者存在抑郁或焦虑时，可考虑行为和心理健康评估。此外，生活质量评分可在手术决策讨论中发挥重要作用，特别是对低级别或复发性病变的患者。

## 2 手术策略与治疗方式

### 2.1 肿瘤切除术原则和目的

外科手术是脑胶质瘤的首选治疗，切除的原则是最大范围安全切除肿瘤（maximal safe resection）。

手术切除的目的包括：解除占位征象和缓解颅内高压症状；解除或缓解因脑胶质瘤引发的相关症状，如继发性癫痫等；获得病理组织和分子病理，明确诊断；降低肿瘤负荷，为后续整合治疗提供条件。

无论弥漫性胶质瘤的组织学、肿瘤突变特征或分级如何，与仅行增强区域疾病的完全切除术（GTR）相比，在增强区域病灶 GTR 的同时，残留最少量的非增强病灶（nCE）的超范围切除术，可提供更好结果。因此，推荐在安全范围内最大切除肿

瘤，包括增强区与非增强区域。

## 2.2 手术治疗方式

脑胶质瘤的手术治疗方式主要分为肿瘤切除术和病理活检术。

### (1) 肿瘤切除术适应证和禁忌证

① 适应证：CT或MRI提示颅内占位；存在明显颅内高压及脑疝征象；存在由肿瘤占位引起的神经功能障碍；有明确癫痫发作史；患者自愿接受手术。

② 禁忌证：严重心、肺、肝、肾功能障碍及复发患者，一般状况差不能耐受手术；其他不适合接受神经外科开颅手术的禁忌证。

### (2) 病理活检术意义及适应证和禁忌证

虽然最大范围安全切除是适合切除病变手术治疗的主要目标，但某些患者和肿瘤因素导致手术风险评估的变化，仅支持活检。推荐在神经导航辅助下确定活检样本的位置，并尽可能采用一种标准化方法来对收集的组织的位置进行分类和表述。病理活检术适应证和禁忌证：

① 适应证：合并严重疾病，非常高龄、极度虚弱、术前神经功能状况差；肿瘤广泛浸润性生长，累计超过3个脑叶的病变（以前称为大脑胶质瘤病）且无占位效应的患者；肿瘤位于功能区皮质、白质深部或脑干部位，无法满意切除；辅助治疗后出现的新病灶在疾病复发与假性进展的诊断之间无法通过无创的影像学明确鉴别的病例；个人患者只能接受活检的意见。

② 禁忌证：严重心、肺、肝、肾功能障碍及复发患者，一般状况差不能耐受手术；其他不适合接受神经外科手术的禁忌证。

## 3 术中辅助技术

新型手术辅助技术有助于准确判定脑胶质瘤的边界范围，提高手术切除程度并实施术中脑功能保护，进而最大程度降低术后神经功能障碍的发生率。推荐：常规神经影像导航、功能神经影像导航、术中神经电生理监测技术（例如，皮质功能定位和皮质下神经传导束定位）和术中MRI实时影像技术。多模态神经导航联合术中皮质及皮质下定位，可进一步提高手术安全性，保护神经功能，有利于最大范围安全切除。可推荐术中肿瘤荧光显像技术和术中B超实时定位技术。

### 3.1 术中影像学技术

(1) 神经导航：将术前获得的结构及功能影像通过神经导航，辅助确定手术入路与定位目标区域。尤其使用术中导航确定中央沟等重要解剖结构，有利于缩短术中功能定位时间。

神经导航结合术前功能磁共振（BOLD、DTI）；可以整合到整体手术影像检查计划中。DTI可用于预测白质束的位置，有助于手术计划，并可能指导何时开始术中电

刺激功能定位 mapping；功能性 MRI（fMRI）可以帮助识别特定任务中涉及的脑功能区域。但是，基于 DTI 和 fMRI 的“连接组学”图谱目前还不够可靠，无法在术前确定功能区或制定肿瘤切除计划。

（2）术中 MRI：术中磁共振可纠正脑移位，实时更新导航，判断肿瘤是否残留以及显示功能区、纤维束与残留病变之间的位置关系，有助于提高胶质瘤的切除程度。唤醒麻醉和术中磁共振两种技术的整合，有助于最大程度安全切除功能区脑胶质瘤。

（3）术中超声：操作简单，能实时指导术者对病变的定位及其切除程度的判定，易于推广。使用高频多普勒超声，还能同时提供病变周围及内部血流情况。超声造影可观察肿瘤血流灌注情况及增强特点，对识别边界有一定帮助。缺点是图像易受切面、空气、水肿带等影响。

（4）荧光标记：最常用的荧光标记物是 5-ALA 和荧光素。荧光引导识别肿瘤辅助下的手术切除是明确切除过程中是否存在残留肿瘤区域的有效手段。

### 3.2 术中神经电生理监测与直接皮层电刺激

术中神经电生理监测（Intraoperative neurophysiological monitoring, IONM）是运用各种神经电生理手段，动态监测麻醉状态下神经功能的完整性，尽早发现术中可能造成的神经损害，可以显著提高手术精准性、降低手术风险。术中常用的项目包括体感诱发电位（SEP）、运动诱发电位（MEP）、脑干听觉诱发电位（BAEP）和脑电图（EEG）及肌电图（EMG）等。推荐在胶质瘤术中应用神经电生理监测，辅助确定功能脑区及预警神经功能损伤。

直接皮层电刺激（Direct electrocortical Stimulation, DES）通过电刺激绘制皮质和皮质下功能的功能脑区，是脑功能区定位的“金标准”，应用 DES 可以最大限度切除肿瘤并可降低患者术后神经功能障碍的并发症。研究发现，功能脑区定位可将晚期严重神经功能缺损的风险显著降低。重要的是，最大限度减少术后功能缺失，不仅可以改善患者的生活质量，还可保留积极手术切除的生存获益。

清醒麻醉状态下，应用双极刺激器在皮层或皮层下，采用低频（50~60Hz）双相脉冲是明确语言区定位的重要基础方法。多种语言任务可用于识别语言功能区，包括识别语言功能中的语义、语音和句法成分等至关重要的位点，其中图片命名是术中语言区定位的主要手段。

运动区直接电刺激定位有多种刺激模式，对降低术后发生偏瘫风险至关重要，偏瘫会抵消大范围切除对生存期延长的获益，并极大地影响患者的生活质量。为了保持较高的生活质量，患者需要保留执行复杂运动技能的能力，这些技能需要多个肌肉群的收缩和协调。通常，术中运动诱发电位（MEP）较基线水平下降超过 50% 表明术后存在永久性功能缺损。运动区电刺激定位的多项技术进步促进了中央区皮层内或附近胶质瘤的安全切除，这些技术的进步促进了清醒麻醉和全麻状态下皮层



和皮层下运动纤维的安全检测。

## 4 功能区胶质瘤手术策略

### 4.1 功能区胶质瘤唤醒麻醉手术的适应证与适应证

现代神经科学认为，大脑的功能区分布是高度复杂的拓扑网络结构，各部分之间既相对独立又高度统一，所有认知功能都是这个巨大网络内互动的结果。功能区胶质瘤往往侵犯拓扑网络结构的关键节点或连接，可直接或间接造成运动、语言、认知和记忆等神经功能损伤。

强烈推荐功能区胶质瘤在唤醒状态下完成最大限度安全切除。唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术已被神经外科视为最大限度安全切除脑功能区胶质瘤的重要技术。

适应证主要包括：①病变累及脑功能区或手术切除范围涉及脑功能区皮质及皮质下白质纤维的胶质瘤。②年龄>14 周岁。③无明确精神病史或严重精神症状。④意识清醒，认知功能基本正常，术前能配合完成指定任务。

禁忌证主要包括：①年龄<14 周岁（相对禁忌）或心理发育迟滞者。②明确精神病史。③认知功能差，术前不能配合完成指定任务者。④严重心、肺、肝、肾功能障碍不能进行手术者。⑤其他不适合接受神经外科开颅手术的禁忌证。⑥拒绝接受唤醒手术者。⑦睡眠呼吸暂停综合征病人。

### 4.2 功能区胶质瘤的皮层功能定位与切除策略

强烈推荐直接电刺激定位功能区皮质及皮质下功能通路。推荐：神经导航结合术前功能磁共振（BOLD、DTI）；皮质体感诱发电位定位中央沟，持续经皮质运动诱发电位监测运动通路完整性，可进一步提高手术安全性，保护神经功能，有利于最大范围安全切除。

通过皮层电刺激技术定位功能脑区，通过术中影像技术辅助确定肿瘤侵犯范围，有助于最大范围安全条件下切除功能区胶质瘤。病变切除策略是在保留重要功能结构前提下，同时注意保护正常动脉及脑表面重要引流血管，选择适当的手术入路实现最大限度切除病变。通常先切除重要功能区附近肿瘤，切除过程持续监测病人功能状态。对可疑存在皮质下重要功能通路，应及时进行皮质下电刺激，以及时发现重要皮质下功能结构并予以妥善保护。切除病变时，可用术中磁共振扫描、术中超声或荧光造影等技术观察，确认有无残余肿瘤。

## 5 围手术期术后加速康复外科措施

术后加速康复外科（ERAS）的核心是尽量减轻术中机体的应激反应，阻断传入神经对应激信号的传导，减轻患者心理及机体的损伤，预防并发症。胶质瘤患者的

围术期推荐按照ERAS执行的若干条目进行全面准备。术者、麻醉医师，病房和手术室护士、营养师和药师等形成的ERAS团队，应针对患者疾病和基本状态制定个体化的加速康复策略，辅助围术期准备。

ERAS处理核心项目包括术前访视、术前神经功能状态评估、围术期营养状态评估及管理、术前精神状态评估、围术期消化道禁食与饮食管理、围术期气道管理、围术期血栓与出血风险评估管理、围术期液体治疗和循环管理、围术期PONV 风险评估及管理、围术期疼痛评估管理、围术期癫痫评估管理、术中压疮风险评估管理、术中麻醉与镇痛、术中体温管理、术中预防性应用抗生素、术后管道管理、术后应激性黏膜病变管理和术后神经康复治疗管理等，尤其重视微侵袭手术措施的重要性。

此外，如果患者术前出现明显颅内高压症状，应及时给予脱水药物缓解颅内高压；若存在明显脑积水，可考虑先行脑室腹腔分流术或脑室穿刺外引流术。术后需根据颅内压情况选择是否用脱水药物降颅压治疗，并适当使用激素稳定神经功能状态。若术后出现发热，需及时腰椎穿刺采集脑脊液化验，积极防治颅内感染；术后应常规监测电解质，积极纠正电解质紊乱。

## 6 术后影像学检查与手术切除程度的判定

肿瘤切除后，通常在72小时内（强烈推荐48小时内）进行MRI扫描以评估肿瘤切除。术后早期MRI既能显示任何残留的增强或非增强疾病，又能通过DWI显示任何术后缺血变化，这些变化可能会在随访影像学检查中出现增强而被误认为是肿瘤进展。发现缺血性改变都有助于确定术后神经功能缺损的病因。可以考虑术后弥散张量成像来确定瘤腔周围白质束的完整性。

肿瘤切除程度是脑胶质瘤生存预后的重要影响因素之一，切除程度的判定主要依据肿瘤切除的百分比和残留肿瘤的体积。RANO手术切除组最新手术切除分类标准中，主要参考手术切除前后残留的增强肿瘤大小和非增强肿瘤体积进行判定，推荐将胶质瘤手术切除程度分为四个等级，分别是增强区域超全切除（Class1），增强区域最大切除（Class2），增强区域次全切除（Class3）和活检（Class4）。其中Class1定义为增强区域肿瘤残留 $0\text{cm}^3$ 同时非增强区域肿瘤残留小于 $5\text{cm}^3$ ；Class2分为两个级别，Class2A为增强区域完全切除，定义为增强区域肿瘤残留 $0\text{cm}^3$ 同时非增强区域肿瘤残留大于 $5\text{cm}^3$ ，Class2B为增强区域次全切除，定义为增强区域肿瘤残留小于 $1\text{cm}^3$ ；Class3分为两个级别，Class3A为增强区域次全切除，定义为增强区域肿瘤残留小于 $5\text{cm}^3$ ，Class3B为增强区域部分切除，定义为增强区域肿瘤残留大于 $5\text{cm}^3$ ；Class4定义为肿瘤体积未见减少。



## 7 脑胶质瘤分子特征与手术获益

在分子神经病理学时代，最新研究证实弥漫性胶质瘤中分子生物标志物与肿瘤切除程度密切相关。随着基于术前影像学的分子亚型分析或术中快速分子病理学技术的发展，目前可在术前或术中进行脑胶质瘤的分子病理学诊断。对于某些分子病理亚型的肿瘤，全切除（GTR）甚至超全切除是必须的，而对于另一些分子病理亚型，全切除不但不能提高生存获益，反而会增加术后并发症风险。

一项对WHO 2级胶质瘤的回顾性研究，按IDH突变状态进行分组研究显示，提高肿瘤切除程度可明确延长IDH野生型患者的生存期，但不能延长IDH突变型患者的生存期。还有研究发现，提高肿瘤切除程度可延长弥漫性星形细胞瘤患者的总生存期，但对有IDH突变和染色体1p/19q联合缺失的少突胶质细胞瘤患者的生存期则无明显影响。因此，对于IDH突变和1p/19q联合缺失的少突胶质细胞瘤，在制定手术方案时，应充分考虑肿瘤位置和全面功能保护，通常不建议以功能受损为代价强行全切除。另外，为了进一步提高手术效果，建议通过超全切除（即切除范围超出MRI显示异常范围）来减少残余肿瘤细胞数量，特别是对于IDH野生型星形细胞瘤。

对于WHO 3-4级胶质瘤，最大程度切除MRI T1增强区域可明显改善生存期。一项针对新诊断胶质母细胞瘤的临床队列研究发现，无论IDH突变与否和MGMT启动子甲基化状态如何，手术切除增强区域肿瘤都可明显延长生存期。而对较为年轻（≤65岁）的胶质母细胞瘤，在手术切除肿瘤增强区域的基础上进一步扩大切除非增强区域，可进一步延长生存期。因此，对65岁以上新诊断胶质母细胞瘤患者，建议最大程度手术切除肿瘤增强区域；而对65岁以下患者，则建议在保证功能情况下最大程度切除肿瘤增强区域和非增强区域。

此外，对分子肿瘤特征的进一步重视使组织标本的基因组测序变得越来越重要。因此在进行部分切除或活检时，需要确保获取足够数量和质量的组织样本，从而进行准确的分子和病理学检测。脑胶质瘤患者接受外科手术治疗后，应特别鼓励有条件及符合条件的患者在不同疾病阶段参加适当可行的临床试验。

### 第三节 放疗

放疗通常是在肿瘤病理明确后，采用6~10MV直线加速器，常规分次、择期进行的X线放射治疗。推荐采用适形调强技术（IMRT/VMAT），可提高靶区剂量的覆盖率、适形度及对正常脑组织保护，缩小不必要的照射体积，降低晚期并发症发生率。放疗前图像验证（CBCT或EPID）是放疗质控不可缺少的环节。立体定向放疗（SRT）不适用于胶质瘤的初始治疗。

## 1 弥漫性低级别脑胶质瘤

弥漫性低级别胶质瘤主要指2级IDH突变星形细胞瘤和IDH突变伴1p/19q联合缺失少突胶质细胞瘤，术后放疗适应证、最佳时机、放疗剂量等一直存在争议，目前临床根据预后风险的高低来制订治疗策略。

### 1.1 危险因素

年龄>40岁、肿瘤未全切除、星形细胞瘤成分、瘤体大、跨越中线、术前神经功能缺损及分子病理差等是预后不良因素。对肿瘤未全切除或年龄>40岁者，推荐积极行早期放疗和（或）化疗。年龄≤40岁且肿瘤全切除者，可选择密切观察，肿瘤进展后再行治疗。低级别胶质瘤术后观察5年内超过一半患者会复发，需严格筛选低危观察患者。低级别胶质瘤复发常伴恶性级别升高，放疗能够抑制恶性进展，尤其是星形细胞瘤，越来越多的证据表明术后应积极放疗。

### 1.2 放疗剂量

强烈推荐低级别胶质瘤放疗总剂量为45~54Gy，分次剂量1.8~2.0Gy。随着适形调强放疗和分子分型在临床普遍应用，进一步提高放疗剂量（54~60Gy）对部分低级别胶质瘤患者可能获益，尤其对分子病理定义的星形细胞瘤或MGMT启动子非甲基化患者。分次剂量超过2.0Gy会增加远期认知障碍的发生风险。

### 1.3 靶区确定

大体肿瘤靶区（Gross Tumor Volume, GTV）主要是根据手术前、后MRI T2/FLAIR异常信号区域，或T1增强区域确定，需正确区分肿瘤残留和术后改变及细胞性水肿和血管源性水肿。推荐以GTV外扩1~2cm作为低级别胶质瘤的临床靶区（Clinical Target Volume, CTV）。CTV外扩3~5mm形成计划靶区（Planning Target Volume, PTV）。遇解剖屏障适当修回。

### 1.4 联合放化疗

年龄>40岁或未全切的高风险2级少突胶质细胞瘤推荐放疗联合PCV辅助化疗，也可联合TMZ化疗；高风险2级星形细胞瘤推荐放疗联合PCV或TMZ辅助化疗，或放疗联合TMZ同步和辅助化疗。肿瘤体积、星形细胞瘤成分及KPS评分等高危因素也应作为方案制定的重要参考。

## 2 高级别脑胶质瘤

高级别胶质瘤主要指IDH野生的GBM、IDH突变的3级星形细胞瘤、IDH突变4级星形细胞瘤和IDH突变伴1p/19q联合缺失3级少突胶质细胞瘤。手术是高级别胶质瘤的基础治疗，放/化疗是不可或缺的重要辅助治疗手段，术后放疗可取得显著的生存获益。

## 2.1 放疗时机

高级别胶质瘤生存时间与放疗开始时间密切相关，术后早期放疗能有效延长高级别胶质瘤患者生存期，应在伤口愈合和身体条件允许情况下尽早开始放疗，一般术后4~6周进行。

## 2.2 放疗剂量

推荐放疗照射总剂量为54~60Gy，1.8~2.0Gy/次，分割30~33次，肿瘤体积较大和（或）位于重要功能区及3级胶质瘤，可适当降低照射总剂量。尽管调强技术能够提高靶区适形度，减少正常组织受量，最大限度地缩小照射体积，能够给予靶区更高的放疗剂量，但提高剂量后的疗效尚未得到证实，盲目提高照射总剂量或提高分次量，应十分慎重。

## 2.3 靶区确定

大体肿瘤靶区（GTV）主要是根据手术前、后MRI T1增强、T2/FLAIR异常信号区域确定，GTV外扩1~2cm形成CTV。如果水肿区域包括在GTV中，推荐采用二程放疗策略，一程的CTV1给予46Gy/23次，二程增量区（Boost）给予14Gy/7次，GTV2应仅仅包括残余肿瘤或术后瘤腔，外扩1~2cm形成CTV2。CTV外扩3~5mm形成PTV。遇解剖屏障适当修回。目前包括水肿区的二程方案和不特意考虑水肿区的一程方案在肿瘤控制方面无明显差别。

靶区勾画原则是在安全的前提下，尽可能保证肿瘤达到60Gy的照射剂量，应参考术前和术后MRI，正确区分术后肿瘤残存与术后改变。在临床实践中，医生应根据靶区剂量、位置、体积、患者年龄和KPS评分等因素综合考虑，灵活运用以上关于靶区设定的建议，平衡照射剂量、体积与放射性损伤之间的关系。

## 2.4 联合放化疗

（1）GBM：强烈推荐成人初治GBM应用放疗联合TMZ同步化疗，再随后6个周期TMZ辅助化疗的方案，在放疗中和放疗后应用TMZ，可显著延长生存期，这一协同作用在MGMT启动子甲基化患者中最为明显。对分子病理定义的GBM，采用相同的同步和辅助化疗方案能使该类患者获益。

（2）3级胶质瘤：存在1p/19q联合缺失3级少突胶质细胞瘤对放疗和化疗更敏感，放疗联合PCV辅助化疗是一线治疗方案。目前放疗联合TMZ对该类肿瘤的治疗初步显示疗效，但单独TMZ化疗无效。针对TMZ和PCV方案的疗效比较试验正在进行中。对无1p/19q联合缺失的3级星形细胞瘤，放疗联合12周期TMZ辅助化疗显著改善生存期，同步化疗获益不明显。

（3）4级星形细胞瘤：对IDH突变的4级星形细胞瘤尽管目前无治疗证据，但考虑该类肿瘤恶性度较高，推荐给予与GBM相同的高剂量放疗联合化疗。

总之，胶质瘤放疗和化疗联合应根据患者一般状态、分子生物学标记和治疗需

求等采用个体化治疗策略，治疗选择包括术后单纯放疗、放疗结合TMZ同步和（或）辅助化疗等。

### 3 室管膜肿瘤

手术是室管膜肿瘤首选治疗方法。室管膜肿瘤全切后多数学者主张无需辅助治疗，部分切除的室管膜瘤和3级室管膜瘤是放疗适应证。而对放疗后短期复发或年幼不宜行放疗者，选择化疗作为辅助治疗，但疗效并不确定。室管膜肿瘤术后3周，需行全脑全脊髓MRI和（或）脑脊液脱落细胞学检查，无脑或脊髓肿瘤播散证据者，推荐局部放疗，反之则推荐全脑全脊髓放疗。

#### 3.1 局部放疗

根据术前和术后MRI确定肿瘤局部照射范围，常采用增强T1像或FLAIR/T2加权像上异常信号为GTV，且包括部分术前肿瘤紧邻的组织结构，GTV外扩1~2cm形成CTV，每日分割1.8~2.0Gy，颅内肿瘤总剂量为54~59.4Gy，脊髓区肿瘤剂量45Gy。肿瘤整体位于脊髓圆锥以下时，总剂量可提高至54~60Gy。

#### 3.2 全脑全脊髓放疗

全脑包括硬脑膜以内的区域，全脊髓上起第一颈髓、下至尾椎硬膜囊，全脑全脊髓照射总剂量36Gy，1.8~2.0Gy/次，后续颅内病灶区缩野局部追加剂量至54~59.4Gy，脊髓病灶区追加剂量至45Gy，同样，肿瘤整体位于脊髓圆锥以下时，总剂量可提高至54~60Gy。

### 4 复发脑胶质瘤

评估复发胶质瘤再放疗的安全性时，应充分考虑患者的个体情况，肿瘤位置及大小，既往放疗剂量、靶区和周围重要结构的受量，及放疗间隔时间等。由于复发前多接受过放疗，对复发的较小病灶回顾性研究多采用立体定向放射外科治疗（SRS）或低分割SRT技术，而对传统分割的调强放疗研究多集中在体积相对较大的复发病灶，部分患者给予35Gy/10f能够获益。放疗前应充分考虑脑组织的耐受性和放射性脑坏死的发生风险。低级别胶质瘤复发因间隔时间较长，再次放疗的安全性大大提高。放疗联合药物治疗可推荐贝伐珠单抗及TMZ，联合治疗能延长部分患者的PFS和OS。

### 5 放射性脑损伤

放疗对脑组织损伤依据发生时间和临床表现分为三种类型：急性（放疗后6周内发生）、亚急性（放疗后6周至6个月发生）和晚期（放疗后数月至数年）。

### 5.1 急性和亚急性放射损伤

急性和亚急性放射损伤可能为血管扩张、血脑屏障受损和水肿所致。MRI表现为新出现的强化灶，伴弥漫性水肿，好发于脑室壁周围。急性损伤表现为颅高压征象，如恶心、呕吐、头痛和嗜睡等。常为短暂且可逆，应用皮质类固醇、贝伐单抗、高压氧或活血化瘀等可缓解症状。亚急性放射性损伤表现为嗜睡和疲劳，通常可在数周内自愈，必要时予皮质类固醇类药物控制症状。

### 5.2 晚期放射损伤

晚期放射反应常为进行性和不可逆，包括白质脑病、放射性坏死和其他各种病变（多为血管性病变）。患者的个体差异、放疗总剂量、照射体积、分割剂量等与放疗后白质脑病的发生直接相关。非治疗相关因素包括一些使血管性损伤易感性增加的伴随疾病，如糖尿病、高血压及高龄等，均可使白质脑病的发生率增加。同步化疗是另一个危险因素。胶质瘤TMZ同步放化疗后假性进展发生率明显增高，其本质是早期放射性坏死。放疗最严重的晚期反应是放射性坏死，发生率约为5%~30%。放疗后2~3年出现高峰。放射性坏死的临床表现与肿瘤复发相似，如初始症状再次出现，原有神经功能障碍恶化和影像学出现进展，不可逆的强化病灶，周围有相关水肿。引起严重症状的放射性坏死需贝伐单抗治疗，甚至手术处理，而减少放射损伤根本在于预防，合理规划照射总剂量，分次量及合适的靶区体积可有效减少放射性坏死发生率。

## 第四节 药物治疗

化疗可提高脑胶质瘤患者生存期。对高级别脑胶质瘤，由于生长及复发迅速，积极有效的个体化化疗更有价值。其他药物治疗手段还包括分子靶向治疗、免疫治疗等，目前大多在临床试验阶段。鼓励有条件及符合条件的患者，在疾病不同阶段参加药物临床试验。

### 1 基本原则

①肿瘤切除程度影响化疗效果。推荐化疗应在最大范围安全切除肿瘤的基础上进行。②术后应尽早开始化疗和足量化疗。在保证安全的基础上，采用最大耐受剂量的化疗以及合理的化疗疗程，可获得最佳的治疗效果，同时应注意药物毒性和患者免疫力。③选择作用机制不同及毒性不重叠的药物进行联合化疗，减少耐药的发生率。④根据组织病理和分子病理结果，选择合适的化疗方案。⑤某些控瘤药物和抗癫痫药物会产生相互影响，同时使用时应酌情选择或调整化疗药物或抗癫痫药物。⑥积极参与有效可行的药物临床试验。⑦体外药敏试验（如类器官模型、PDX模型



等)指导下的化疗可考虑作为个体化化疗的选择性参考。

## 2 弥漫性低级别脑胶质瘤

目前对弥漫性低级别脑胶质瘤的化疗还存在一定争议,主要包括:化疗时机、化疗方案的选择、化疗与放疗次序的安排等。根据目前证据,对高危因素的弥漫性低级别脑胶质瘤,应积极考虑包括化疗在内的辅助治疗。伴有1p/19q联合缺失的患者,可优先考虑化疗,而推迟放疗时间。高风险低级别脑胶质瘤的推荐化疗方案包括:PCV方案;TMZ单药化疗;TMZ同步放化疗等。对存在残留或复发灶的IDH突变型低级别胶质瘤,IDH抑制剂 vorasidenib 或 ivosidenib 分子靶向治疗可能是一种延迟化疗和放疗的方法。

## 3 高级别脑胶质瘤

### 3.1 经典化疗方案

(1) Stupp方案:在放疗期间口服TMZ 75mg/m<sup>2</sup>/d,连服42天;间隔4周,进入辅助化疗阶段,口服TMZ 150~200mg/m<sup>2</sup>/d,连用5天,每28天重复,共6个周期。

(2) PCV方案:甲基苄肼(PCB) 60mg/m<sup>2</sup>/d第8~21天,洛莫司汀(CCNU) 110mg/m<sup>2</sup>/d第1天,长春新碱(VCR) 1.4mg/m<sup>2</sup>第8、29天,8周为1个周期。

其他可用于胶质瘤治疗的化疗药物还有亚硝基脲类(司莫司汀、卡莫司汀、尼莫司汀等)、伊立替康、替尼泊苷或依托泊苷、顺铂或卡铂、环磷酰胺或异环磷酰胺等。

### 3.2 WHO 3级胶质瘤化疗

对WHO 3级胶质瘤,目前尚无标准方案,推荐在分子病理指导下选择放疗联合TMZ辅助化疗,放疗同步联合辅助TMZ化疗,放疗联合PCV化疗,或参加可行的临床试验。

对具有1p/19q联合缺失的WHO 3级少突胶质细胞瘤,推荐放疗联合PCV方案化疗,放疗联合同步或者辅助TMZ化疗;对无1p/19q联合缺失者,推荐放疗联合辅助TMZ化疗。

对KPS<60的WHO 3级胶质瘤,推荐短程放疗或常规放疗联合TMZ化疗。

### 3.3 GBM化疗(年龄≤70岁)

对KPS≥60的患者,若存在MGMT启动子区甲基化,推荐常规放疗加同步和辅助TMZ化疗加肿瘤电场治疗,或推荐常规放疗加同步和辅助TMZ化疗,还可推荐常规放疗加同步和辅助替莫唑胺联合洛莫司汀化疗,或接受可行的临床试验;对MGMT启动子区非甲基化和甲基化情况不明确者,推荐放疗加同步和辅助TMZ化疗加或不加电场治疗,单纯标准放疗,或接受可行的临床试验。



对 KPS<60 的患者，推荐在短程放疗基础上，加或不加同步和辅助 TMZ 化疗；有 MGMT 启动子区甲基化者，也可单独采用 TMZ 化疗，或姑息治疗。

### 3.4 间变性室管膜瘤的化疗

常在肿瘤复发或出现全脑全脊髓播散的情况下选择化疗。常用药物：铂类药物（顺铂或卡铂）、替尼泊苷或依托泊苷、亚硝基脲类（洛莫司汀、卡莫司汀、司莫司汀、尼莫司汀等）以及 TMZ 等，或接受可行的药物临床试验。

## 4 复发脑胶质瘤

目前尚无针对标准治疗后复发脑胶质瘤的标准化疗方案。如为高级别复发脑胶质瘤，建议接受适当可行的临床试验；如无合适的临床试验，可采用以下方案：

（1）低级别脑胶质瘤复发后可选方案：①放疗加辅助 PCV 化疗；②放疗加辅助 TMZ 化疗；③放疗联合同步和辅助 TMZ 化疗；④既往无 TMZ 治疗史的患者还可使用 TMZ；⑤洛莫司汀、卡莫司汀或司莫司汀单药或联合化疗；⑥PCV 联合方案；⑦以卡铂或顺铂为基础的化疗方案；⑧如有 BRAFV600E 激活突变或 NTRK 融合者可推荐相应的靶向药物。⑨如有 IDH1/IDH2 突变可考虑 IDH 抑制剂 vorasidenib 或 ivosidenib 治疗。

（2）WHO 3 级胶质瘤复发后可选方案：①TMZ；②亚硝基脲类药物如洛莫司汀、司莫司汀或卡莫司汀；③PCV 联合方案；④贝伐单抗；⑤贝伐单抗加化疗（卡莫司汀/洛莫司汀/司莫司汀、TMZ、伊立替康）；⑥替尼泊苷或依托泊苷；⑦以卡铂或顺铂为基础的化疗方案；⑧如有 BRAFV600E 激活突变或 NTRK 融合者可推荐相应的靶向药物。

（3）WHO 4 级 IDH 突变型星形细胞瘤复发后可选方案：①贝伐单抗，瑞戈非尼、安罗替尼或阿帕替尼；②TMZ；③有 PTPRZ1-MET 融合基因者可予伯瑞替尼为基础的治疗；④亚硝基脲类药物如洛莫司汀、司莫司汀或卡莫司汀；⑤PCV 联合方案；⑥贝伐单抗加化疗（卡莫司汀/洛莫司汀/司莫司汀、TMZ、伊立替康）；⑦替尼泊苷或依托泊苷；⑧以卡铂或顺铂为基础的化疗方案；⑨如有 BRAFV600E 激活突变或 NTRK 融合者可推荐相应的靶向药物。

（4）WHO 4 级 IDH 野生型 GBM 复发后可选方案：①贝伐单抗；②TMZ；③亚硝基脲类药物如洛莫司汀、司莫司汀或卡莫司汀；④PCV 联合方案；⑤瑞戈非尼、安罗替尼或阿帕替尼；⑥贝伐单抗加化疗（卡莫司汀/洛莫司汀/司莫司汀、TMZ、伊立替康）；⑦替尼泊苷或依托泊苷；⑧以卡铂或顺铂为基础的化疗方案；⑨如有 BRAFV600E 激活突变或 NTRK 融合者可推荐相应的靶向药物；⑩对有 PTPRZ1-MET 融合基因的 IDH 突变型星形细胞瘤或有低级别病史的胶质母细胞瘤，可考虑伯瑞替尼治疗。

## 第五节 特殊建议

### 1 局限性胶质瘤

对可完全切除的局限性胶质瘤，如毛细胞型星形细胞瘤（PA）、神经节细胞胶质瘤、多形性黄色星形细胞瘤（PXA）、胚胎发育不良性神经上皮瘤（DNET）、胶质神经元肿瘤等，可行密切观察。若不完全切除，活检，或位于手术无法接近的部位，可考虑密切观察，或在明显增长或神经系统症状出现时考虑放疗（RT）；如 BRAF V600E 激活突变，考虑 BRAF 和 MEK 抑制剂。对室管膜下巨细胞型星形细胞瘤（SEGA），可考虑行结节性硬化症相关检查并转介遗传咨询；若出现症状或肿瘤持续生长时考虑使用 mTOR 抑制剂（如依维莫司）治疗。

### 2 少突胶质细胞瘤或星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 2 级

对 KPS $\geq$ 60 的患者：年龄 $\leq$ 40 岁的肿瘤全切除后接受观察，定期随访，并且应在与患者及其家人进行充分讨论后，再考虑是否需要在后期进行辅助治疗，才能做出最终决策；对 $>$ 40 岁、次全切或行活检、肿瘤直径 $\geq$ 6cm、有认知障碍的高危患者则适用术后辅助治疗策略，即单纯放疗联合辅助 TMZ 治疗或放疗同步/辅助 TMZ 化疗。对 KPS $<$ 60 的患者：①单纯放疗联合辅助 TMZ 治疗或放疗同步/辅助 TMZ 化疗；②单纯 TMZ 治疗；③最佳营养支持对症治疗。

### 3 IDH 突变型 WHO 3 级弥漫性胶质瘤

WHO 3 级（间变性）胶质瘤患者的标准治疗方案包括最大程度的安全手术切除或活检，然后放疗（每次分割计量为 1.8~2.0Gy，总剂量为 60Gy）和辅助化疗。化疗方案根据患者的特征而不同，例如 KPS、1p/19q 联合缺失或 MGMT 启动子甲基化。对星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 3 级，EORTC 26053 试验（CATNON）的中期分析表明，放疗加 12 疗程 TMZ 化疗的患者比未接受 TMZ 化疗的患者具有更长总生存期；也可考虑在放疗时同步使用 TMZ 化疗。对 KPS $\geq$ 60 的少突胶质细胞瘤，IDH 突变、1p/19q 联合缺失、WHO 3 级，可以放疗加辅助 PCV 化疗或放疗加同步或辅助 TMZ 化疗两种治疗方案。

### 4 胶质母细胞瘤，IDH 野生型，WHO 4 级

胶质母细胞瘤，IDH 野生型，WHO 4 级占 GBM 的绝大部分（约 90%）。巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤和上皮样胶质母细胞瘤的三种形态学变种也包括在该诊断中，尽管针对这些变种无具体的治疗建议，但约 50% 的上皮样胶质母细胞瘤具有可靶向

的 BRAF V600E 突变，其作为治疗靶点的价值需要系统评估。此外，MGMT 甲基化状态也是需要关注的一个指标。

年龄 $\leq 70$ 岁，MGMT 基因启动子甲基化阳性，一般情况好，KPS $\geq 60$ 的患者：①采用常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗加肿瘤电场治疗（优选推荐）。在患者身体一般情况允许下，主张在保护患者神经功能的状态下安全、最大范围地切除肿瘤。术后 2~4 周开始放疗，局部照射标准剂量为 60Gy，2Gy/次/日，每周 5 次（共 6 周时间）。放疗期间同时口服 TMZ 75mg/m<sup>2</sup>，1 次/日，总共疗程 6 周，放疗结束后 4 周，开始 TMZ 辅助化疗，口服 TMZ 150mg/m<sup>2</sup>，1 次/日，连用 5 天，休息 23 天，每 28 天为一周期。若耐受性良好，第一个周期后患者血常规检查结果显示白细胞计数、中性粒细胞计数及血小板计数等均未见明显异常，且患者肝肾功能未受明显影响，第二周期治疗时可将剂量增加至 200mg/m<sup>2</sup>。推荐 TMZ 辅助化疗 6 个周期，辅助化疗同步使用肿瘤电场治疗，直至出现第二次疾病进展考虑停用肿瘤电场治疗。②常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗（推荐）。③常规放疗加同步和辅助 TMZ 联合亚硝脲类药物化疗。如给予 CCNU 口服（甲环亚硝脲、ACNU 等可替代 CCNU 使用），剂量为 100mg/m<sup>2</sup>/d，第 1 天，TMZ 100~200mg/m<sup>2</sup>/d，第 2~6 天，每 6 周为一周期。

年龄 $\leq 70$ 岁，MGMT 基因启动子甲基化阴性，一般情况好，KPS $\geq 60$ 者：①采用常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗加肿瘤电场治疗（优选推荐）。②常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗（推荐）。③常规放疗。

年龄 $\leq 70$ 岁，一般情况较差，KPS $< 60$ 者：①采用短程放疗，加或不加同步和辅助 TMZ 化疗，单纯放疗的方式目前有短程放疗（30~50Gy/6~20 次）与常规放疗（56~60Gy/28~30 次，4~6 周）（2 级证据）。②采用单独 TMZ 化疗，口服 TMZ 150~200mg/m<sup>2</sup>/d，连用 5 天，每 28 天为 1 个周期（2 级证据）。③最佳对症支持治疗或姑息治疗。

年龄 $> 70$ 岁，MGMT 基因启动子甲基化阳性，一般情况好，KPS $\geq 60$ 者：①采用常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗加肿瘤电场治疗（推荐）。②短程放疗联合同步和辅助 TMZ 化疗（推荐）。③常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗。④单纯 TMZ 治疗。⑤单纯短程放疗。

年龄 $> 70$ 岁，MGMT 基因启动子甲基化阴性，一般情况好，KPS $\geq 60$ 者：①常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗加电场治疗（推荐）。②短程放疗联合同步和辅助 TMZ 化疗。③常规放疗加同步和辅助 TMZ 化疗。④单纯短程放疗。

年龄 $> 70$ 岁，一般情较差，KPS $< 60$ 者：①短程放疗。②单独 TMZ 化疗。③最佳对症支持治疗或姑息治疗。

肿瘤电场治疗（TTFields）是以中等频率（100~500kHz）交替出现的低强度电场，产生抗有丝分裂作用，从而以有限的毒性抑制瘤细胞分裂。有针对新诊断 GBM 的随机 III 期临床试验显示，与标准 Stupp 方案相比，在辅助 TMZ 化疗期间使用 TT-

Fields 治疗可延长患者无进展生存期和总生存期。

## 5 星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级

星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级，既往定义为继发性 GBM，其病史较长或以前有较低级别的弥漫性胶质瘤史，且发生于相对年轻者中。尽管这些患者的总体预后优于 IDH 野生型 GBM，但常用与 GBM 相似方法进行治疗。

## 6 弥漫性中线胶质瘤，H3 K27 突变型，WHO 4 级

该肿瘤类型包括儿童和成人中发生在脑干、丘脑和脊髓部位的大多数弥漫性胶质瘤。其对外科手术效果非常有限，且因临床罕见，相关临床试验较少，放疗以外其他治疗方法的获益尚未明确。在这些肿瘤中，MGMT 启动子通常是非甲基化的，患者的临床预后很差。推荐治疗方案包括：①单纯放疗 54~60Gy（每次分割计量为 1.8~2Gy）；②Stupp 同步放化疗方案。③参加包括 ONC201 等靶向/免疫药物在内的临床试验。肿瘤复发或进展后，可采用再次放疗，亚硝脲类药物（CCNU、ACNU、MeCCNU、BCNU 等）、TMZ 或贝伐单抗进行尝试性治疗。

## 7 弥漫性大脑半球胶质瘤，H3 G34 突变型，WHO 4 级

该型肿瘤大多发生于青少年和年轻成人，以前归类为 IDH 野生型 GBM，MGMT 启动子区甲基化的发生率较高，因此，推荐治疗方案为替莫唑胺标准同步放化疗方案或在辅助化疗期间进行替莫唑胺+洛莫司汀（CCNU）联合治疗。肿瘤复发或进展后，可采用再次放疗，亚硝脲类药物（CCNU、ACNU、MeCCNU、BCNU 等）、TMZ 或贝伐单抗进行尝试性治疗。

## 8 儿童胶质瘤

胶质瘤是最常见的儿童中枢神经系统肿瘤,其中以儿童低级别胶质瘤（Pediatric Low-Grade Gliomas, PLGG）最多见，约占儿童神经系统肿瘤的 25%~40%，儿童高级别胶质瘤（pediatric high-grade glioma, PHGG）约占儿童所有颅内肿瘤的 6%~15%。与成人不同，发生于儿童的胶质瘤具有其独特的分子病理学特征和机制，相应的治疗策略也不同于成人胶质瘤。儿童胶质瘤疗效评估也较为复杂，需要根据病变所在部位，肿瘤组织类型，WHO 高低级别的不同，利用不同的儿童神经肿瘤治疗反应评估（Response Assessment in Pediatric Neuro-oncology, RAPNO）标准进行。

PLGG 手术前需认真权衡积极手术切除肿瘤的相关风险与潜在的神经功能障碍风险，建议术前通过多学科讨论确定手术目的和切除程度。肿瘤全切除的 PLGG 患儿 10 年总生存率可达 90%。放疗主要应用于以下患儿：①年龄>3 岁且肿瘤未全切除，伴

有神经功能缺损症状；②肿瘤持续进展；③多线治疗失败的患儿。年龄 $\leq 3$ 岁的患儿建议通过化疗延迟放疗或避免放疗。婴幼儿PLGG未手术或手术未全切除者，不予观察，马上开始化疗；3岁以上PLGG手术未全切除且有症状者，或随访观察期间肿瘤进展者，予以化疗。化疗方案推荐CV方案（卡铂+长春新碱）。对于BRAF突变PLGG可以考虑采用BRAF突变抑制剂和（或）MEK抑制剂，TSC1/2基因突变的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤可以采用mTOR选择性抑制剂治疗，TRK融合阳性的PLGG可以考虑使用TRK抑制剂，如拉罗替尼和恩曲替尼。

PHGG手术治疗的目标是最大限度地安全切除肿瘤，缓解颅内压升高、减轻肿瘤占位效应引起的症状，延长患儿的生存时间，并获得足够的组织用于病理学和分子诊断。术前需对PHGG患儿进行充分的评估，包括患儿一般情况的评估、实验室检查、影像学检查和多学科讨论。放疗作为年龄 $> 3$ 岁PHGG患儿的标准治疗方案，推荐术后4~8周内尽早开始放疗。推荐放疗联合同步替莫唑胺化疗，及辅助替莫唑胺（单药或联合亚硝基脲类）全身化疗。对于年龄 $< 3$ 岁的婴幼儿，推荐仅行化疗，待患儿3岁后再行放疗，化疗可采用环磷酰胺、长春新碱、顺铂和依托泊苷，或长春新碱、卡铂和替莫唑胺组成的方案。对于TRK融合阳性患儿可考虑选用拉罗替尼或恩曲替尼。

综上所述，脑胶质瘤临床综合诊疗流程与推荐证据级别见图1-4-1。

## 第六节 临床疗效评估与随访

神经肿瘤治疗反应评估工作组（RANO）主要致力于改善神经肿瘤反应评估质量和治疗终点选择，特别重视各项临床试验的评估工作。目前，脑胶质瘤治疗反应的评估主要依据RANO2.0标准（表1-4-1）。

对接受手术治疗的脑胶质瘤患者，推荐在术后24~48小时内行MRI检查，与术前MRI对照，以评估肿瘤的切除程度。考虑到手术相关影像伪差的影响，术后72小时到术后2~3周内不建议复查MRI。首次术后复查推荐在术后2~3周后进行，随后规律随访。放疗结束后的MRI检查作为辅助治疗的评价基线资料，建议每间隔3~6个月行神经科查体和MRI复查，如临床病情出现变化（出现癫痫或神经功能障碍等），可视情况调整MRI复查时间与频次。

根据RANO 2.0新版推荐，放疗后初次MRI（平扫+增强）宜作为脑胶质瘤术后基线影像学资料。常规建议在完成治疗后3~6个月，复查MRI评估治疗效果。放疗结束后4~8周影像学增强灶，可能是放疗后产生的反应（假性进展）。如何准确鉴别放疗反应和肿瘤进展目前仍是一个挑战。RANO工作组建议在怀疑出现假性进展或假性反应时，采用治疗后再次复查MRI的方式确证前次评价是否为真性进展，如复查MRI



能确定为真性进展，则进展时间定义为疑似进展确定的时间，如复查MRI仍不能确定为真性进展，则继续判定为疑似进展，需继续治疗后再次复查MRI以确定。由于难以区分假性进展和真性进展，因此RANO工作组建议避免在放化疗完成后3个月内将患者纳入复发性疾病的临床试验，除非证实为真性肿瘤复发。对免疫疗法等可引起影像学改变的治疗方案，治疗过程中如果出现符合RANO疾病进展标准的影像学特点（包括出现新病灶）时，RANO工作组建议，如果其临床表现无明显恶化（包括出现新病灶），可以再持续影像学随访进一步评估治疗反应。

表 1-4-1 神经肿瘤临床疗效评价方法（RANO2.0 标准）

| 增强病灶的判定标准                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 完全缓解（CR）                                                                                         |
| CR 需要满足以下全部条件（与基线扫描相比）：                                                                          |
| （1）所有可测量、非可测量增强病灶和非靶病灶完全消失，持续4周以上。                                                               |
| （2）无新发病灶。                                                                                        |
| （3）患者须停用皮质类固醇激素或仅使用生理替代量。                                                                        |
| （4）临床症状稳定或改善。                                                                                    |
| 注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为CR，最优的可能评价是SD。                 |
| 部分缓解（PR）                                                                                         |
| PR 要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：                                                                          |
| （1）所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $\geq 50\%$ ，或体积之和减少 $\geq 65\%$ ，持续4周以上。                                |
| （2）无新发病灶。                                                                                        |
| （3）非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。                                                                             |
| （4）皮质类固醇激素使用量须稳定在不高于基线扫描时的剂量。                                                                    |
| （5）临床症状稳定或改善。                                                                                    |
| 注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为PR，最优的可能评价是SD。                 |
| 疾病稳定（SD）                                                                                         |
| SD 仅在患者不满足CR，PR，PD的条件，并要求（与基线扫描相比）：                                                              |
| （1）在影像学上增强的靶病灶稳定。                                                                                |
| （2）无新发病灶，除放疗反应之外，T2或FLAIR未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。                                                   |
| （3）非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。                                                                             |
| （4）皮质类固醇激素使用量应稳定在不高于基线扫描时的剂量。                                                                    |
| （5）临床症状稳定或改善。                                                                                    |
| 疾病进展（PD）                                                                                         |
| PD是指与基线或治疗开始后的最佳反应相比，满足以下任意一条：                                                                   |
| （1）在皮质类固醇剂量稳定或增加的情况下（并非因为放射反应、水肿或其他合并症等原因导致的），增强靶病灶的垂直直径乘积总和增加 $\geq 25\%$ ，或总体积增加 $\geq 40\%$ 。 |
| （2）出现新发病灶或增强病灶。                                                                                  |
| （3）出现明确的脑膜转移病灶。                                                                                  |
| （4）非可测量病灶明确进展（垂直直径增加至少 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 至 $\geq 10\text{mm} \times 10\text{mm}$ ）。 |
| （5）现有非靶病灶的明确进展。                                                                                  |



|                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (6) 排除由于皮质类固醇激素剂量的减少或除肿瘤以外的其他原因导致的明确的临床症状恶化。                                                                                                                                                        |
| (7) 未能进行进一步随访评估者，除非引起死亡或病情恶化的原因与本疾病无关。                                                                                                                                                              |
| 注：如果无与肿瘤相关临床恶化情况出现，单独增加皮质类固醇激素剂量，不作为判定为PD的决定因素。有稳定影像学表现者，如其皮质类固醇激素的剂量因与肿瘤相关的临床恶化以外的原因而增加，不足以作为判定SD或PD的条件，应进一步密切观察。如皮质类固醇激素用量能够减少到基线水平，则将被判定为SD；如与肿瘤相关的临床症状恶化逐渐明显，则被判定为PD。PD的日期定义为首次增加皮质类固醇激素剂量的时间点。 |

#### 非增强病灶的判定标准

##### 完全缓解 (CR)

CR 要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) T2 或 FLAIR 像显示靶病灶完全消失。如果存在增强病灶，增强病灶必须完全消失。
- (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2 或 FLAIR 未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。
- (3) 所有非靶点病变消失。
- (4) 患者须停用皮质类固醇激素或仅使用生理替代量。
- (5) 临床症状稳定或改善。

注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为PR，最优的可能评价是SD。

##### 部分缓解 (PR)

PR 要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) 在 T2 或 FLAIR 像显示所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $\geq 50\%$ ，或体积之和减少 $\geq 65\%$ ，持续4周以上。
- (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2 或 FLAIR 未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。
- (3) 非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。
- (4) 皮质类固醇激素使用量须稳定在不高于基线扫描时的剂量。
- (5) 临床症状稳定或改善。

注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为PR，最优的可能评价是SD。

##### 微小缓解 (MR)，仅适用于非增强病灶

MR 要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) 在 T2 或 FLAIR 像显示所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $25\% \sim 50\%$ ，或体积之和减少 $40\% \sim 65\%$ ，持续4周以上。
- (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2 或 FLAIR 未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。
- (3) 非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。
- (4) 皮质类固醇激素使用量应稳定在不高于基线扫描时的剂量。
- (5) 临床症状稳定或改善。

注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为MR，最优的可能评价是SD。

##### 疾病稳定 (SD)

SD 仅在患者不满足CR，PR，MR，PD的条件，并要求（与基线扫描相比）：

- (1) 在 T2 或 FLAIR 像显示非增强靶病灶稳定。
- (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2 或 FLAIR 未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。
- (3) 非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。
- (4) 皮质类固醇激素使用量应稳定在不高于基线扫描时的剂量。

续表

(5) 临床症状稳定或改善。

#### 疾病进展 (PD)

PD是指与基线或治疗开始后的最佳反应相比，满足以下任意一条：

- (1) 在皮质类固醇剂量稳定或增加的情况下（并非因为放射反应、水肿或其他合并症等原因导致的），在T2或FLAIR像显示病灶的垂直直径乘积总和增加 $\geq 25\%$ ，或增强靶病变总体积增加 $\geq 40\%$ 。
- (2) 出现新发病灶或增强病灶。
- (3) 出现明确的脑膜转移病灶。
- (4) 非可测量病灶明确进展（垂直直径增加至少 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 至 $\geq 10\text{mm} \times 10\text{mm}$ ）。
- (5) 现有非靶病灶的明确进展。
- (6) 排除由于皮质类固醇激素剂量的减少或除肿瘤以外的其他原因导致的明确的临床症状恶化。
- (7) 未能进行进一步随访评估者，除非引起死亡或病情恶化的原因与本疾病无关。

注：如无与肿瘤相关临床恶化情况出现，单独增加皮质类固醇激素剂量，不作为判定为PD的决定因素。有稳定影像学表现者，如其皮质类固醇激素的剂量因与肿瘤相关的临床恶化以外的原因而增加，不足以作为判定SD或PD的条件，应进一步密切观察。如皮质类固醇激素用量能够减少到基线水平，则将被判定为SD；如与肿瘤相关的临床症状恶化逐渐明显，则被判定为PD。PD的日期定义为首次增加皮质类固醇激素剂量的时间点。

#### 同时存在增强和非增强病灶的判定标准（与瘤周水肿无关）

##### 完全缓解 (CR)

CR需要满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) 所有可测量的增强和非增强的靶病灶以及所有不可测量病灶和非靶病灶完全消失。
- (2) 除放疗反应外，无新发强化病灶，无新发T2或FLAIR异常信号。
- (3) 患者须停用皮质类固醇激素或仅使用生理替代量。
- (4) 临床症状稳定或改善。

注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为CR，最优的可能评价是SD。

##### 部分缓解 (PR)

PR要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) 增强病灶以及在T2或FLAIR像显示靶病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $\geq 50\%$ ，或体积之和减少 $\geq 65\%$ ，持续4周以上。
- (2) 除放疗反应之外，无新发增强病灶，无T2或FLAIR异常信号。
- (3) 可测量、非可测量病灶或非靶病灶均未发生进展。
- (4) 皮质类固醇激素使用量须稳定在不高于基线扫描时的剂量。
- (5) 临床症状稳定或改善。

注：如果根据强化病变的缩小来确定PR，则非强化病变必须至少达到SD，反之亦然。

注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为PR，最优的可能评价是SD。

##### 微小缓解 (MR)，仅适用于非增强病灶

MR要求满足以下全部条件（与基线扫描相比）：

- (1) 在T2或FLAIR像显示所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $25\% \sim 50\%$ ，或体积之和减少 $40\% \sim 65\%$ ，持续4周以上。
- (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2或FLAIR未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。
- (3) 非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。

续表

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| (4) 皮质类固醇激素使用量应稳定在不低于基线扫描时的剂量。                                                   |
| (5) 临床症状稳定或改善。                                                                   |
| 注：只有当增强病灶至少达到稳定以上时，才能确定为MR。                                                      |
| 注：在尚未完成4周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确定为SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为MR，最优的可能评价是SD。 |

| 疾病稳定（SD）                                        |
|-------------------------------------------------|
| SD 仅在患者不满足CR，PR，MR，PD的条件，并要求（与基线扫描相比）：          |
| (1) 增强和非增强靶病灶稳定。                                |
| (2) 无新发病灶，除放疗反应之外，T2或FLAIR未出现异常信号，无新出现或增大的增强信号。 |
| (3) 非可测量病灶或非靶病灶未发生进展。                           |
| (4) 皮质类固醇激素使用量应稳定在不低于基线扫描时的剂量。                  |
| (5) 临床症状稳定或改善。                                  |

| 疾病进展（PD）                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PD是指与基线或治疗开始后的最佳反应相比，满足以下任意一条：                                                                                                                                                                     |
| (1) 在皮质类固醇剂量稳定或增加的情况下（并非因为放射反应、水肿或其他合并症等原因导致的），增强或非增强靶病灶或两者兼有的垂直直径乘积总和增加≥25%，或增强靶病变总体积增加≥40%。                                                                                                      |
| (2) 出现新发增强或非增强病灶。                                                                                                                                                                                  |
| (3) 出现明确的脑膜转移病灶。                                                                                                                                                                                   |
| (4) 非可测量病灶明确进展（垂直直径增加至少5mm×5mm至≥10mm×10mm）。                                                                                                                                                        |
| (5) 现有非靶病灶的明确进展。                                                                                                                                                                                   |
| (6) 排除由于皮质类固醇激素剂量的减少或除肿瘤以外的其他原因导致的明确的临床症状恶化。                                                                                                                                                       |
| (7) 未能进行进一步随访评估者，除非引起死亡或病情恶化的原因与本疾病无关。                                                                                                                                                             |
| 注：如无与肿瘤相关临床恶化情况出现，单独增加皮质类固醇激素剂量，不作为判定为PD的决定因素。有稳定影像学表现者，如其皮质类固醇激素的剂量因与肿瘤相关的临床恶化以外的原因而增加，不足以作为判定SD或PD的条件，应进一步密切观察。如皮质类固醇激素用量能够减少到基线水平，则将被判定为SD；如与肿瘤相关的临床症状恶化逐渐明显，则被判定为PD。PD的日期定义为首次增加皮质类固醇激素剂量的时间点。 |

第七节 肿瘤复发与进展

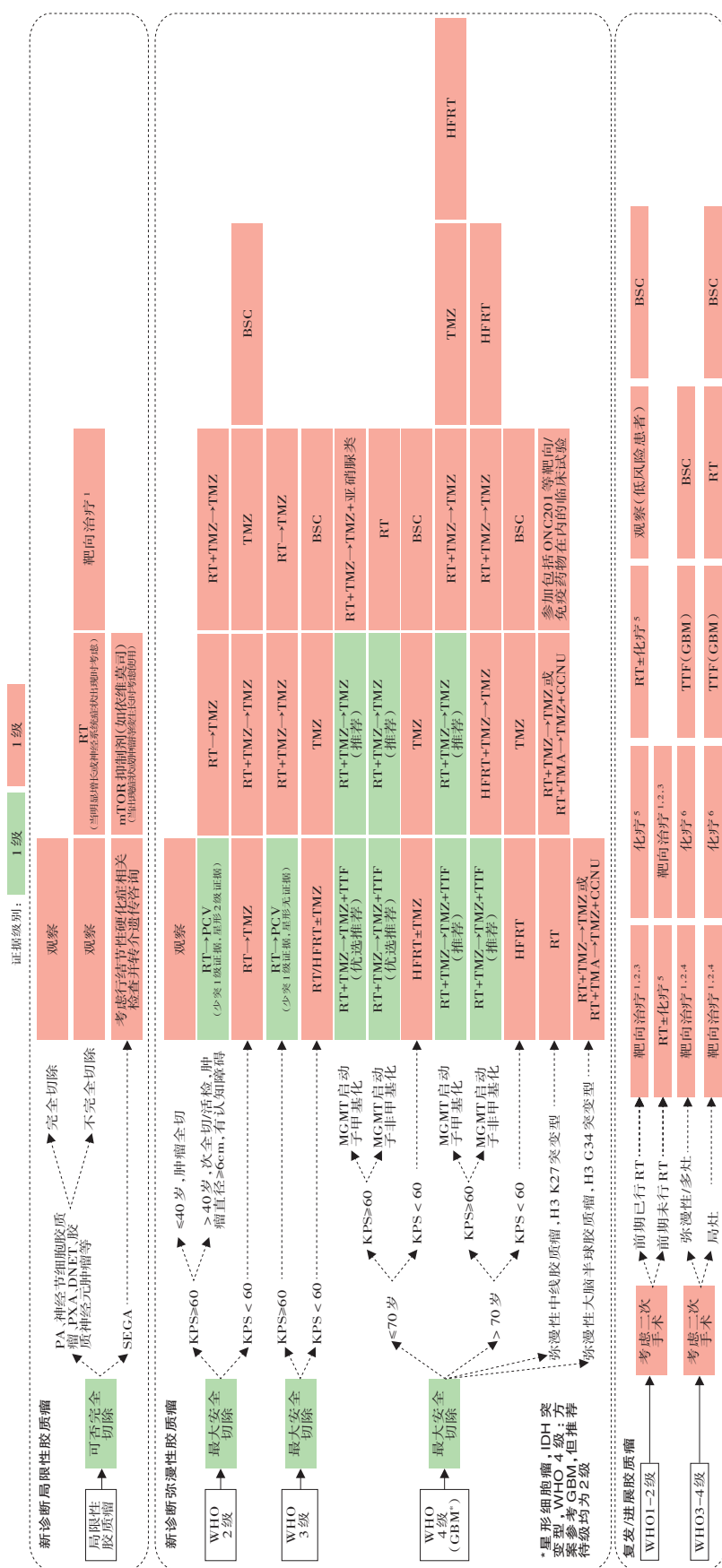
目前，脑胶质瘤复发/进展后的治疗标准并不统一。多项指南均推荐胶质瘤复发后首选药物临床试验。此外，常用治疗选择包括再次手术切除、再次放疗、更改原有化疗方案、采用免疫靶向治疗等系统性治疗以及支持治疗等，方案的选择具体取决于患者年龄、神经功能状态、KPS评分、复发/进展模式和先前的治疗方法等。

当患者处于以下情况时，将考虑第二次手术：①有症状但范围局限的病变；②第一次手术后超过6个月或第一次手术切除不完全的早期复发/进展。第二次手术的切除程度与预后直接相关，根据RANO手术切除组的最新报道，第二次手术需要的切除程度达到Class 1切除程度（小于1cm<sup>3</sup>的增强区域肿瘤残留），才可以从再次手术中获益；同时再次手术后进行以化疗为主的辅助治疗方式，才可巩固再次手术中取得的

生存获益。

在第二次手术之后（或无法行第二次手术时），通常可对先前未接受过放疗者进行放疗，或者如果新病变在先前放疗的目标范围内，再次放疗需要与第一次放疗间隔至少12个月。再次化疗的方案需要个体化选择，对之前未接受过化疗的肿瘤，可考虑使用烷化剂药物（通常是TMZ或亚硝基脲）化疗。对接受过TMZ治疗者，可选择改变给药方案再次化疗，尽管化疗反应性可能仅限于具有MGMT启动子甲基化的肿瘤。亚硝基脲类药物，包括卡莫司汀（BCNU）、洛莫司汀（CCNU）和福莫司汀，也曾报道可用于治疗复发胶质瘤。有报道显示使用肿瘤电场治疗后复发的患者，继续使用肿瘤电场治疗仍有可能获益。

贝伐单抗（血管内皮生长因子抑制剂）已获准用于治疗复发GBM，伯瑞替尼获准用于既往治疗失败的具有PTPRZ1-MET融合基因>IDH突变型星形细胞瘤（WHO 4级）或有低级别病史的胶质母细胞瘤成人患者。推荐符合条件的患者在胶质瘤复发后参加适当可行的药物和不同治疗方法的临床试验，但目前针对复发后胶质瘤的多种治疗方案尚无足够充分的推荐证据。



备注: 1. BRAF V600E 激活突变; 考虑相应的靶向药物; 2. NTRK 融合; 考虑相应的靶向药物; 3. IDH1/2 突变; 考虑相应的靶向药物; 4. PTPRZ1-MET 融合基因; 考虑相应的靶向药物; 5. 低级别胶质瘤复发后的可选放化疗方案: ① RT→PCV ② RT→TMZ ③ RT+TMZ→TMZ ④ TMZ (既往未使用) ⑤ 亚硝基胍类 ⑥ PCV ⑦ 以卡铂或者顺铂为基础的化疗方案; 6. 高级别胶质瘤复发后的可选放化疗方案: ① BEV+化疗 (亚硝基胍类、TMZ、伊立替康) ② TMZ ③ 亚硝基胍类 ④ PCV ⑤ 替尼泊苷或依托泊苷 ⑥ 以卡铂或顺铂为基础的化疗方案 ⑦ 瑞戈非尼、安罗替尼或阿帕替尼 (WHO 4 级)。缩略词: RT, radiotherapy; PCV, procarbazine, lomustine and vincristine regimen; TMZ, temozolomide; BSC, best supportive care; HFRT, hypofractionated radiotherapy; KPS, Karnofsky performance status; TTF, tumor-treating fields; PA, pleomorphic astrocytoma; PXA, pleomorphic xanthoastrocytoma; DNET, dysembryoplastic neuroepithelial tumor; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma.

## 第五章

# 新型辅助治疗策略

### 第一节 肿瘤电场治疗

肿瘤电场治疗（tumor treating fields, TTFields）是一种主要通过抑制瘤细胞有丝分裂的局部物理治疗，是一种便携式居家治疗设备，通过贴敷于头皮的转换片产生中频低强度的交变电场（100~500kHz）而发挥控瘤作用。Ⅲ期临床研究EF-14显示，对完成同步放化疗的新诊断GBM患者，TTFields联合TMZ相比单用TMZ，PFS（6.7个月 vs. 4.0个月）和OS（20.9个月 vs. 16.0个月）均显著获益。主要不良事件为轻至中度头皮反应，未增加癫痫发作频率，对生活质量无显著影响，故优选推荐TTFields与TMZ联合治疗新诊断GBM。此外，基于Ⅲ期临床研究EF-11结果，TTFields也可用于复发GBM的治疗。

国内的真实世界研究显示，TTFields联合TMZ治疗新诊断GBM，PFS（16个月 vs. 11个月）和OS（21.8个月 vs. 15个月）也均有显著获益。TTFields联合二线化疗治疗复发GBM中位PFS可达8.33个月。近期一项针对新诊断GBM患者的初探性Ⅱ期研究（2-THE-TOP）表明，同步放化疗后TTFields+帕博利珠单抗+TMZ维持治疗组相较于匹配的历史对照组在PFS和OS上均显著提高（PFS 12.0个月 vs. 5.8个月；OS 24.8个月 vs. 14.7个月）。

此外，TTFields的疗效与患者佩戴设备的总时长呈显著正相关，在EF-14研究中的TTFields平均使用时长达8.2个月。基于EF-14亚组分析，在使用TTFields的受试者中，当出现首次进展后继续使用TTFields+化疗的患者相比单用化疗的患者，OS（自首次复发，11.8个月 vs. 9.2个月）有显著提升，故建议TTFields使用至出现第二次疾病进展后考虑停用。总之，采用TTFields需充分考虑患者的总治疗时长，平均每日治疗依从性、患者的病情状态及预期生存期等临床因素。



## 第二节 分子靶向治疗

随着肿瘤分子遗传学的不断发展，医学肿瘤学的研究也取得了巨大进步。融合基因通常由染色体易位导致，其表达的融合蛋白往往产生了新功能。自首次报道FGFR3-TACC3融合基因以来，胶质瘤领域已有多种致癌融合基因的报道。一些临床前期或早期临床试验已经证实，这些融合基因有望成为胶质瘤的治疗靶点。MET融合基因（例如TFG-MET、CLIP2-MET和PTPRZ1-MET）存在于约10%的儿童GBM和约15%的成人继发性GBM患者（PTPRZ1-MET）中。实验研究发现MET抑制剂可抑制异种移植瘤模型中伴有MET融合基因的肿瘤生长，同时一例携带PTPRZ1-MET融合基因的儿童GBM患者接受克唑替尼治疗后获得了肿瘤体积缩小和症状缓解。伯瑞替尼（Vebreltinib）治疗脑胶质瘤的Ⅰ期和Ⅱ/Ⅲ期临床试验（NCT02978261，NCT06105619）结果显示，相较于TMZ剂量密度方案或顺铂联合依托泊苷方案，伯瑞替尼单药方案中位生存期为6.31个月，对照组为3.38个月，降低了48%的死亡风险。基于此，中国国家药监局于2024年4月批准伯瑞替尼肠溶胶囊用于治疗经放疗和TMZ治疗后复发或不可耐受的，具有PTPRZ1-MET融合基因的IDH突变型WHO 4级星形细胞瘤或既往有较低级别病史的成人GBM患者。FGFR-TACC融合基因在IDH野生型Ⅱ级或Ⅲ级胶质瘤中的发生比例为3.5%，在GBM中的比例为2.9%，该融合基因与IDH1/2突变和EGFR扩增互斥，而往往伴随CDK4扩增。既往已有病例报道携带FGFR3-TACC3融合基因的复发GBM患者接受FGFR抑制剂治疗具有一定疗效。GBM中也经常发生EGFR融合基因（EGFR-SEPT14，3.7%；EGFR-PSPH，1.9%）。临床前研究发现，EGFR-SEPT14融合基因可激活STAT3信号通路，与EGFR抑制剂的敏感性有关。MGMT融合基因（例如NFYC-MGMT、BTRC-MGMT和SAR1A-MGMT）在复发GBM中也有报道，这与肿瘤克隆进化有关，也可作为潜在治疗靶点。

受体酪氨酸激酶（RTK）-PI3K、TP53和RB信号通路被认为是GBM最常见的癌变通路。EGFR是一种重要的RTK，已作为多种受体酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）的治疗靶点。然而，在一系列的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中，大部分RTK-PI3K通路抑制剂所显示出的疗效非常有限。不过，一项随机Ⅱ期临床试验证实，与CCNU相比，口服多激酶靶点抑制剂瑞戈非尼（Regorafenib）可提高复发GBM患者的总生存期。MAPK通路也是泛癌种中重要的变异通路，最常见导致其激活的是BRAF-V600E突变，可见于15%-20%的儿童低级别胶质瘤（LGG），而在成人和高级别胶质瘤（HGG）患者中相对较低。近期一项针对携带BRAF-V600突变的儿童LGG患者的Ⅱ期临床试验表明，达拉非尼联合曲美替尼治疗相比卡铂联合长春新碱的标准化疗明显提高客观缓解率（47% vs. 11%）并延长患者的无进展生存期（20.1个月 vs. 7.4个月）。目前，达拉非尼联合曲美替尼已被FDA批准作为一线治疗用于1岁以上需要系统治疗的携带

BRAF-V600E突变的儿童LGG患者。此外，一项达拉非尼与曲美替尼联合治疗的Ⅱ期篮子研究（ROAR）中纳入了13名成人LGG患者和45名成人HGG患者，结果显示客观缓解率分别为54%和33%，中位无进展生存期分别为未达到和5.5个月，中位总生存期为未达到和17.6个月。

IDH1/2基因突变在胶质瘤中较为常见，大多数低级别胶质瘤都伴有IDH1 R132和IDH2 R172位点的突变。IDH1突变后导致2-羟基戊二酸的合成，该代谢产物可通过调节细胞死亡、表观基因组和细胞代谢对肿瘤产生重大影响。在临床前研究中，已证实多种IDH1/IDH2抑制剂可发挥抑瘤作用。艾伏尼布（Ivosidenib）是首个IDH1抑制剂。针对IDH1突变的进展性胶质瘤的Ⅰ期临床研究显示，该药物耐受性良好，影像非强化组的客观缓解率和疾病稳定率分别为2.9%和85.7%，影像强化组的疾病稳定率为45.2%。影像非强化和强化组的中位无进展生存期分别为13.6个月和1.4个月，探索性分析提示艾伏尼布降低了非强化肿瘤的体积和生长速率。Vorasidenib是IDH1/2双重抑制剂，针对残留或复发IDH突变2级胶质瘤患者的Ⅲ期临床试验（INDIGO）显示，该药物明显改善患者无进展生存期（27.7个月 vs. 11.1个月），并延长距下次干预的时间，安全性可接受。对IDH1突变的LGG患者，艾伏尼布和Vorasidenib具有相似的疗效和安全性。此外，新的IDH1抑制剂Olutasidenib和Safusidenib对复发性IDH1突变型胶质瘤患者也具有一定疗效。

尽管目前大部分针对胶质瘤的靶向治疗临床研究都提示疗效有限，但已有个别取得了令人惊喜的效果，包括伯瑞替尼针对PTPRZ1-MET融合基因阳性的IDH突变4级胶质瘤，达拉非尼联合曲美替尼针对BRAF-V600E突变胶质瘤，Vorasidenib针对IDH突变2级胶质瘤。

### 第三节 免疫治疗

GBM在肿瘤免疫学上被认为是一种“冷肿瘤”，肿瘤免疫微环境表现为免疫抑制性细胞（例如髓源性抑制细胞、小胶质细胞、M2型巨噬细胞、调节性T细胞）浸润为主，伴有CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞耗竭或失能，肿瘤分泌抑制性细胞因子增加。为了克服GBM的免疫抑制特性，临床前研究和临床试验对免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗接种、溶瘤病毒和CAR-T细胞治疗等免疫治疗方法均进行了探索。

免疫检查点抑制剂是免疫检查点的抗体，可减少免疫检查点对T细胞活化的负性调节，从而增强T细胞的控瘤作用。过去十年内，免疫检查点抑制剂已在肺癌、肝癌、胃肠道恶性肿瘤等多种癌症中取得了重大突破。GBM中免疫检查点PD-1/PD-L1呈高表达状态，然而，利用免疫检查点抑制剂治疗新诊断和复发GBM的临床试验结果并不令人满意。针对复发GBM的Ⅲ期CheckMate-143临床试验比较了PD-1抑制剂

Nivolumab与贝伐单抗，两组的中位总生存期相当，而贝伐单抗组的客观缓解率更高。对MGMT启动子甲基化阳性和阴性的新诊断GBM，两项Ⅲ期临床试验（CheckMate-548；CheckMate-498）发现在标准治疗基础上增加Nivolumab均不能延长患者的总生存期。然而，两项临床研究采用术前PD-1抑制剂新辅助治疗方案，结果显示复发GBM患者具有良好的局部免疫反应，且生存率也有所改善。此外，在最近的Ⅱ期2-THE-TOP研究中，新诊断GBM患者接受TTFIELDS+帕博利珠单抗+TMZ维持治疗后PFS和OS明显延长。

肿瘤疫苗接种可以诱导胶质瘤患者主动的免疫微环境，并增强适应性免疫系统的控瘤活性，其发挥作用依赖于适应性免疫系统对肿瘤抗原的处理、提呈、识别和攻击等免疫过程。目前针对GBM研究较多为肽疫苗和树突状细胞疫苗。Rindopepimut（CDX-110）是靶向EGFRvⅢ的多肽疫苗，在针对表达EGFRvⅢ的新诊断GBM的Ⅱ期临床试验（ACTⅢ）中与标准治疗联用具有良好疗效、患者生存期延长，但在大规模Ⅲ期临床试验（ACTⅣ）中却未见明显生存获益。对复发EGFRvⅢ阳性GBM，双盲随机Ⅱ期ReACT研究表明，相比单用贝伐单抗，联用Rindopepimut总生存期有获益。目前多种树突状细胞疫苗已经完成在新诊断或复发GBM患者中的Ⅱ/Ⅲ期临床试验，效果存在差异。2022年11月，DCVax-L树突状细胞疫苗Ⅲ期临床试验结果公布，对新诊断GBM患者，在标准治疗基础上增加DCVax-L治疗显著延长了总生存期，术后中位总生存期达到22.4个月；对复发GBM患者，复发后中位总生存期为13.2个月，相比外部对照组明显延长。

溶瘤病毒利用靶细胞中抑癌基因的失活或缺陷选择性感染瘤细胞，在其内大量复制并最终摧毁瘤细胞。同时它还能激发免疫反应，吸引更多免疫细胞来继续杀死残余瘤细胞。PVSRIPO是一种重组脊髓灰质炎病毒，一项PVSRIPO瘤内给药治疗复发GBM的剂量探索研究表明，接受PVSRIPO治疗的患者2年和3年存活率均高于对照组，目前正在进行Ⅱ期临床试验。G47Δ是三重突变的第三代溶瘤HSV-1，Ⅱ期临床研究发现，19例复发GBM患者接受G47Δ瘤内给药后1年生存率为84.2%，中位总生存期和无进展生存期分别为20.2个月和4.7个月，使其成为日本首个获批用于脑胶质瘤治疗的溶瘤病毒。此外，最新研究发现溶瘤腺病毒DNX-2401和溶瘤疱疹病毒CAN-3110也在部分患者中表现出较好疗效。但迄今为止，尚无针对溶瘤病毒治疗的大规模Ⅲ期临床试验。

嵌合抗原受体（CAR）T细胞疗法使用表达嵌合抗原受体的工程化T细胞，这些T细胞通过胞外抗原结合域识别肿瘤特异性抗原，并在胞内T细胞激活结构域和共刺激结构域的帮助下实现活化增殖、发挥免疫效应、杀伤瘤细胞。目前CAR-T治疗主要在血液系统肿瘤中获批应用，在GBM中进行了小规模Ⅰ期临床试验的探索，包括EGFRvⅢ、EphA2、HER2、IL13Rα2等靶标，在一些患者中表现出临床获益。

CARv3-TEAM-E T细胞是一种新CAR-T产品，它通过第二代CAR靶向EGFRvⅢ的同时，可分泌针对野生型EGFR蛋白的T细胞结合抗体分子（TEAM），最新的Ⅰ期IN-CIPIENT临床试验发现，3名EGFRvⅢ阳性的复发GBM患者接受CARv3-TEAM-E T细胞脑室内给药后肿瘤均快速且显著缩小，然而疗效持久性有限。

当前绝大多数针对恶性胶质瘤的免疫治疗临床试验都无很积极的结果，除了DCVax-L树突状细胞疫苗的Ⅲ期临床试验。逆转GBM的免疫抑制微环境仍是一个重要的突破点，筛选潜在的获益患者以及免疫与多种治疗方式的联合可能是未来的方向。

## 第六章

# 中医药治疗

传统中医对“脑胶质瘤”并无专门记载，其多属于“中风病”、“真头痛”、“癫痫”“厥逆”等范畴；根据其病理性质可归于“积证”“岩证”等范畴。现代中医认为，脑胶质瘤发病多由脏腑气血亏虚和邪气侵犯等多重因素所致，与风、火、痰、瘀、毒、虚等致病因素有关，多为本虚标实、虚实夹杂之证。临床表现为气滞血瘀、痰瘀互结、毒瘀交夹、肝肾阴虚及气阴两虚等证候。在治疗上，诸多医家对中药汤剂治疗脑胶质瘤的疗效进行了探索，也收获了部分临床效果，但多为小样本研究，尚未见到系统性大样本研究。

临床常用的治疗脑胶质瘤的软坚化痰类中药有白僵蚕、半夏、南星、天葵子等，活血散结类中药有红花、蜈蚣、全蝎等。中医药现代化的发展为中药成分研究注入了活力。通过现代工业技术从中筛选提取出单体成分，成为化学药物，是继承和发扬中药价值的重要途径。当前提取的部分中药活性成分，如川楝子、姜黄醇等，能通过抑制细胞周期、诱导凋亡、抑制血管增生和阻断细胞侵袭和迁移等多种机制对胶质瘤细胞进行拮抗和/或杀伤，具有一定的临床应用潜力。然而，目前大多数治疗脑胶质瘤的中药制剂或有效成分仍处于临床前研究阶段，一方面，体外研究的有效成分进入体内后作用明显衰减；另一方面，这些有效成分是否能代表中药的实际作用尚不清楚，也是当下研究人员需要深入探讨和创新的重点。

中医药配合西医技术治疗脑胶质瘤可有效减轻临床症状，并能减轻化疗和放疗的毒副作用，可用于术前、术后恢复、放疗化疗和缓和治疗期。脑胶质瘤术前多以气滞血瘀、痰瘀互结、肝肾阴虚为主，核心病机为肝肾阴虚、肝风内动，虚阳扰动清窍，炼液为痰、灼津为瘀、凝而为癥，阻滞气机，脑络不通，属本虚标实、虚实夹杂之证，以实邪为主要矛盾，治疗上当以祛瘀、化痰、通络为主，滋肝养阴为辅，可以半夏白术天麻汤、化坚丸为基础加减；术后多以气滞血瘀、气虚血瘀、心脾两虚等证为主，核心病机为心脾两虚、化生乏力、元气亏耗、增补乏源，气虚无力行血则血瘀，气机郁滞、碍血畅行而致瘀，属本虚标实之证，以本虚为主要矛盾，治

疗上当以健脾养心，益气活血通络为主，辅以化痰利水，可以补阳还五汤、补中益气汤为基础加减；放疗化疗期多以毒瘀交夹、气虚血瘀、气阴两虚、肝肾阴虚等证为主，核心病机为药毒侵犯、元气亏耗、阴津受损、正气不足、无力抗邪，毒瘀交夹侵犯致体弱并易使瘤复发，属正虚邪恋之证，以正邪交攻为主要矛盾，治疗上当以益气祛瘀、解毒为主，辅以健脾、滋补肝肾之法，可以益气祛瘀解毒方、六味地黄丸为基础加减。

同时，中药还能通过补益脾肾、调和气血和活血化痰等功效，改善患者基础健康状态，为患者创造更好的治疗条件，提高患者生活质量。



## 第七章

# 康复及缓和治疗

脑胶质瘤患者术后大多存在不同程度的生理功能和社会心理方面的障碍，因而限制患者的日常活动和社会参与度，降低患者生活质量。合理适度的康复治疗能有效降低脑胶质瘤相关致残率，是脑胶质瘤临床管理中不可或缺的重要环节。此外，脑胶质瘤患者在整个疾病发展过程中需要全面的缓和治疗，适当的缓和治疗可有效减轻脑胶质瘤患者的症状负担，并改善患者（特别是终末期患者）的生活质量。以上两类治疗的临床管理同样需要脑胶质瘤治疗团队的关注。

### 第一节 常见康复治疗策略

脑胶质瘤患者的康复治疗涉及多学科跨领域合作，需要遵循集体协同的整合康复工作模式，其康复治疗策略涵盖范围也较广，具体如下：

#### 1 运动障碍治疗

脑胶质瘤患者的运动功能障碍并非一定由胶质瘤本身造成，也可能是手术、放疗以及化疗的并发症。其康复治疗以运动疗法为主，包括正确体位的摆放、关节活动度练习、肌力训练、耐力训练、神经肌肉促进技术训练、平衡及协调性训练、步态训练和呼吸训练等。运动疗法的时机、种类、强度以及持续时间应当与患者的临床状态相符。对身体条件能支持正常锻炼的胶质瘤患者，包括美国运动医学学院（The American College of Sports Medicine）、美国癌症协会（American Cancer Society）以及英国运动与运动科学协会（British Association of Sport and Exercise Science）的各专长组织建议每周进行至少150分钟的中强度或75分钟的高强度有氧运动，并进行两组主要肌群的强化锻炼。此外，基于脑功能拓扑网络学说，针对部分术后出现运动功能障碍的患者，可采用经颅磁刺激的方式，对重要的功能网络节点进行刺激，促进这些重要节点的功能重塑，加快脑功能拓扑网络结构的恢复，缩短患者术后一

过性功能障碍的持续时间，减少永久性功能障碍发生率。

## 2 感觉障碍治疗

在脑胶质瘤患者中，感觉障碍通常由包括初级感觉皮质在内的体感通路的直接损伤引起。例如，化疗诱导的神经病变可能伴有严重的本体感觉丧失，使患者无法正常行走或进食。在有效治疗原发肿瘤或停用引起并发症的化疗药物后，感觉障碍可能会得到明显缓解或改善。患有感觉障碍者需要接受适当的康复治疗以防止其感觉功能进行性下降，物理疗法通常是针对患者的静态姿势、转移和步态进行训练，并鼓励患者更多的依赖视觉而不是感觉去感知周围环境。此外，可训练患者在行走和上下楼梯时使用拐杖一类的辅助设备，通过手持辅助设备接受的触觉刺激可补偿下肢本体感觉敏锐度的降低。

## 3 言语-语言障碍治疗

言语-语言障碍包括构音障碍及失语症等，需要根据患者言语-语言评定的结果分别采用促进言语功能恢复的训练和非言语交流方式的使用训练。前者包括语音训练、听觉理解能力训练、口语表达训练等，后者包括手势语、画图、交流板、交流手册及电脑交流装置使用训练。

## 4 吞咽障碍治疗

约2/3（63%）的脑肿瘤患者在早期康复治疗中会出现吞咽障碍，吞咽障碍通常都会逐渐改善，50%的患者在出院时可恢复正常饮食。吞咽障碍的康复治疗策略主要包括营养摄入途径的改变、促进吞咽功能恢复的康复训练、食物性状和进食体位的调整、吞咽康复相关的康复护理和教育四个方面。

## 5 认知障碍治疗

脑胶质瘤及其相关治疗可导致认知功能的跨领域损害，并可能影响患者的生活质量。认知障碍可由胶质瘤本身、胶质瘤相关癫痫、治疗（手术、放疗、抗癫痫药物、化疗或应用皮质类固醇药物）及心理因素引起，多表现为记忆缺陷（主要是工作记忆）、执行功能、注意力、定向力和视空间功能障碍等。认知康复是基于大脑的神经可塑性原则的一种康复治疗，旨在改善各类认知领域，如注意力、记忆、语言和执行/控制方面的功能。既往研究已证实，规范的认知康复有助于脑胶质瘤患者认知功能的改善。认知康复治疗的内容主要包括增强对认知缺损认识和理解的教育、减少认知缺损所造成影响的适应性治疗及针对认知缺损的修复性治疗，其中适应性和修复性治疗应以患者的生活方式和工作需要为导向。

## 6 心理治疗

针对脑胶质瘤患者出现的焦虑和抑郁，可通过心理干预的方法来缓解和消除。对中、重度焦虑或抑郁患者可酌情给予抗焦虑和抑郁药物。同时应兼顾对患者的家属、护工的心理支持和教育。

## 7 作业治疗

作业治疗是指以应用与日常生活、工作有关的各种作业活动或工艺过程中的某个运动环节作为训练方式，最终提高患者在生活自理、工作及休闲活动上的独立能力为目的的治疗方法。主要包括维持日常生活所必需的基本作业治疗、创造价值的作业治疗、消遣性或文娱性作业治疗、教育性作业治疗及辅助支具使用训练等。

## 8 康复工程

对脑胶质瘤患者的肢体无力和平衡障碍，可通过康复工程制作各种辅助器具，以改善患者的日常生活能力。如：用佩戴踝足矫形器来改善足下垂，用宽基底的四脚杖、标准助行器或半助行器来增加支撑面从而降低步行或站立时的跌倒风险等。

## 9 药物治疗

患者康复治疗过程中出现肢体痉挛或疼痛、肺部及尿路感染、抑郁或焦虑等症状时，酌情使用一些对症药物很有必要。但与此同时，应当慎重使用对症支持性药物，因为这些药物可能是导致认知功能障碍的潜在原因。此外，不建议基于预防或治疗认知功能下降的原因对脑胶质瘤患者进行相关药物治疗。

## 第二节 脑胶质瘤患者的缓和治理

缓和治理，旧称“姑息治理”，是给予生存期有限的患者（包括恶性肿瘤以及非肿瘤患者，如恶性肿瘤被确诊为晚期时、慢性充血性心力衰竭晚期、慢性阻塞性肺疾病末期等）及家属全面的整合治理和照护，尽力保障终末期患者的生存质量，同时也帮助其家属渡过这一艰难时期的治理形式。缓和治理的主要目的不是延长生命或治愈疾病，而是减轻患者症状，维持或改善其功能和生活质量。WHO指出，缓和治理“应在疾病早期，与其他旨在延长生命的疗法整合使用”。由于大多数脑胶质瘤患者无法治愈，因此缓和治理在这一患者群体中显得尤为重要，特别是在生命终末期阶段。根据欧洲神经肿瘤协会（EANO）在2017年发布的胶质瘤患者缓和治理指南，生命终末期被定义为临终前的最后3个月。此外，老年患者的脑胶质瘤发病率明

显更高，且由于基础合并症多、治疗耐受差等原因整体预后更差，因此全病程的整合评估和管理以及缓和治疗的早期介入需求更大。

## 1 缓和治理的基本原则

临床医师在进行缓和治理的过程中需注意以下基本原则：

- (1) 以患者为中心，而非以患者家属为中心。
- (2) 关注患者的意愿、舒适和尊严，而非首先考虑家属的意愿、舒适和尊严。
- (3) 不以治愈疾病为焦点，需要缓和治理的疾病基本已被认定难以甚至无法治愈。
- (4) 接受不可避免的死亡，除了患者本人及家属，医务人员更需要学会接受死亡接近的事实，并做出积极的应对和准备，而非试图以“先进的医疗科技手段”抗拒死亡。
- (5) 不加速也不延缓死亡，不使用药物加速死亡（如安乐死），也不对死亡进程已经无法逆转者使用各种手段试图延缓其死亡进程。死亡是自然过程，应得到尊重，而非“用科技对抗”。

## 2 缓和治理过程中的症状管理

症状控制是缓和治理的基础和核心内容。减轻症状，尽可能让患者保持身体上的舒适，是在心理、社会等其他层面对患者进行照顾的基础。胶质瘤患者根据疾病性质、部位、治疗等不同，其临床症状也具有较强的个体差异。其中头痛、癫痫、静脉血栓、疲劳、情绪和行为障碍是常见的问题。对症处理是帮助终末期患者的第一步，对症处理的方案需随患者病情变化不断调整，直至达到最佳效果。

癫痫发作是胶质瘤患者的常见症状，尤其是低级别、含有少突胶质成分、IDH突变型的患者。胶质瘤相关性癫痫（glioma-related epilepsy, GRE）在2017年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）癫痫分类系统中按照病因学属于结构性癫痫，发作类型为局灶性起源，形式包括局灶性有意识发作、局灶性意识障碍性发作、局灶性进展为双侧强直-阵挛性发作。符合ILAE癫痫诊断标准的患者，需长期抗癫痫治疗。原则应以控制癫痫发作的最低药物剂量为目标，并且避免使用有肝药酶诱导作用的抗癫痫药，以避免药物副作用并最大程度减少与细胞毒性化疗药、靶向药、皮质类固醇等药物之间的相互作用。左乙拉西坦的药物相互作用小、治疗滴定迅速、一般耐受性好，常作为单药治疗的首选。达到至少1~2年无癫痫发作的患者，可以考虑逐渐减停抗癫痫药物。但是，肿瘤治疗后残留或疾病进展合并癫痫的患者，应无限期抗癫痫治疗。预防性用药方面，美国神经肿瘤学会（Society for Neuro-Oncology, SNO）和欧洲神经肿瘤学会（European Association of Neuro-Oncolo-

gy, EANO) 实践指南更新指出, 无癫痫病史的新诊断患者不应使用抗癫痫药物来降低癫痫发作的风险 (A 级推荐)。此外, 对接受手术治疗的患者, 现有临床证据不足以支持围术期预防性抗癫痫治疗能够降低围术期及术后癫痫发作的风险 (C 级推荐)。然而, 目前最常见的方案仍是在开颅和幕上肿瘤切除术后抗癫痫治疗 1~2 周。

高级别胶质瘤生长速度较快、瘤周水肿明显, 经常导致恶心、呕吐等颅内压增高症状和水肿相关神经功能缺损。此外, 放疗对脑组织的急性或亚急性损伤可能导致血管扩张、血脑屏障受损和脑水肿, 表现为颅高压征象。目前常用甘露醇和/或皮质类固醇激素控制肿瘤和放疗导致的脑水肿, 改善临床症状。然而, 皮质类固醇激素可能影响放疗、化疗和免疫治疗的疗效, 与胶质母细胞瘤患者更短的总生存期相关。并且长时间使用皮质类固醇激素存在淋巴细胞减少、感染、骨质疏松症和库欣综合征等副作用。因此, 对病程中无脑水肿相关症状或症状轻微的患者, 应限制皮质类固醇激素的使用, 包括术前无需使用皮质类固醇激素, 术后减少皮质类固醇激素的使用并尽早停用, 放疗期间也无需使用皮质类固醇激素预防脑水肿。贝伐珠单抗靶向肿瘤血管生成, 可以减轻脑水肿、控制颅高压症状、避免激素依赖, 且不良反应相对可控, 目前也常用于脑水肿明显的患者。

胶质瘤患者发生静脉血栓栓塞的风险明显增加, 在胶质母细胞瘤患者中的发生率可达到 30%, 而在低级别胶质瘤患者中的发生率相对较低, 约为 10%。一般危险因素包括静脉血栓栓塞既往史、年龄增加、肢体瘫痪、功能状态差和非 O 型血, 肿瘤相关危险因素包括高级别、大小 >5cm、位于幕上和术后血小板减少, 治疗相关危险因素包括次全切除或活检、手术时间 >4 小时、化疗、使用类固醇激素和使用贝伐珠单抗。需要注意的是, 以上危险因素的结果大多来自回顾性研究, 在患者选择、随访时间等方面存在异质性。此外, 近期研究表明, 相比于 IDH 野生型胶质瘤, IDH 突变型胶质瘤产生的促凝物质组织因子和平足蛋白 (podoplanin) 减少, 患者发生静脉血栓栓塞的风险降低。鉴于胶质母细胞瘤患者围术期静脉血栓栓塞的风险较高, 根据欧洲围术期预防静脉血栓栓塞指南神经外科分册, 患者若无法下地活动, 术前即启用间歇充气加压泵 (intermittent pneumatic compression, IPC) (1C 级推荐); 患者若存在运动障碍、手术时间较长等其他危险因素, 术后判断出血风险较小时应加用低分子肝素 (2C 级推荐), 一般至少是术后 24 小时 (2C 级推荐)。目前关于预防血栓治疗的持续时间尚不统一, 包括直至患者恢复下地活动、术后 7~10 天、患者出院等。对已经发生静脉血栓栓塞者, 除非有胃肠道或泌尿生殖道出血等适应证, 常需使用低分子肝素或口服抗凝药长期治疗。



### 3 脑胶质瘤患者生命终末期的护理

#### 3.1 谵妄

大多数脑胶质瘤患者在疾病终末阶段会出现意识障碍，在临终前3个月，71%的患者中可观察到意识障碍，而在临终前1周，该比例会上升到95%。有研究显示奥氮平、利培酮、阿立哌唑和氟哌啶醇对治疗谵妄都有较好效果。然而近期有更高级的证据表明，利培酮和氟哌啶醇对接受缓和治理患者的谵妄症状并无显著效果。对出现谵妄症状的脑胶质瘤患者，首先应明确其谵妄的潜在原因并予以对因治疗，如谵妄仍难控制，可尝试用低剂量氟哌啶醇治疗。

#### 3.2 营养与呼吸支持

吞咽困难是脑胶质瘤患者生命终末期最常见的症状之一。吞咽困难会影响患者进食、进水、口服药物。此外，由于唾液吞咽困难，还会导致误吸，使患者出现呼吸系统症状。目前看，在脑胶质瘤患者生命终末阶段，肠外营养和补液并不能使其明显获益，而伴发的呼吸系统症状也并无行之有效的治疗药物。

#### 3.3 预立治疗规划

预立治疗规划是医师与患者为其即将到来的生命终末期制订医疗护理目标的过程。脑胶质瘤患者由于认知障碍、精神错乱、沟通困难、意识丧失以及神经症状的快速发展，参与治疗决策的能力会不断下降。预立治疗规划有助于改善患者的疾病管理，提高终末期医护工作的质量，提高患者及家属的满意度，并降低患者家属的压力、焦虑和抑郁情绪。

#### 3.4 医患沟通与组织工作

医务人员有义务告知患者及家属，面对“终点”的选项并不是唯一。使患者及家属有选择的机会，除了在重症监护病房（ICU）接受气管插管/心脏按压/电击等有创救治措施，还可选择不采用有创救治措施、尽量减轻患者离去时的痛苦。患者及家属有权利知道如何让自己或亲人尽量少痛苦地离去。医务人员可组织患者家属进行讨论，围绕相关问题进行沟通，无论最终作何选择，医务人员的工作基本都能获得患者及家属的认可。



## 参考文献

- [1]国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南 (2022版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38 (8): 757-777.
- [2]樊代明. 整合肿瘤学·临床卷·头胸部肿瘤分册 [M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [3]樊代明, 江涛. 《中国肿瘤整合诊治指南》(CACA) 脑胶质瘤分册 (2022版) [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- [4]Fan D, Jiang T, Ma W, et al. CACA guidelines for holistic integrative management of glioma. *Holist Integr Oncol*. 2022; 1 (1) .
- [5]Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (12 Suppl 2): iv1-iv99.
- [6]郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3): 221-231.
- [7]樊代明. 《中国肿瘤整合诊治技术指南》(CACA) (2023版) [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2023.
- [8]Oldrini B, Vaquero-Siguero N, Mu Q, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 3883.
- [9]Wang K, Wang Y, Fan X, et al. Regional specificity of 1p/19q co-deletion combined with radiological features for predicting the survival outcomes of anaplastic oligodendroglial tumor patients. *J Neurooncol*. 2018; 136 (3): 523-531.
- [10]Li G, Li L, Li Y, et al. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas. *Brain*. 2022; 145 (3): 1151-1161.
- [11]Chai RC, Zhang KN, Chang YZ, et al. Systematically characterize the clinical and biological significances of 1p19q genes in 1p/19q non-codeletion glioma. *Carcinogenesis*. 2019; 40 (10): 1229-1239.
- [12]Zhang K, Liu X, Li G, et al. Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse gliomas in China (2011-2017): a multicenter retrospective study from CG-GA. *Cancer Biol Med*. 2022; 19 (10) .
- [13]Suchorska B, Giese A, Biczok A, et al. Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro Oncol*. 2018; 20 (2): 279-288.
- [14]Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol*. 2018; 135 (4): 639-642.
- [15]Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV." *Acta Neuropathol*. 2018; 136 (5): 805-810.
- [16]Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol*. 2019; 137 (4): 683-687.
- [17]《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南 (2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, (7): 485-509.
- [18]Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor. *Cell*. 2018; 175 (6): 1665-1678.e18.

- [19]Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. *Cancer Lett.* 2021; 499: 60–72.
- [20]Cheng C, Wang D, Yu M, et al. Diffuse Isocitrate Dehydrogenase-Mutant Gliomas With Histone H3 Alterations Are Distinguished by Unique Clinical Characteristics, Molecular Expression Profile, and Survival Prognosis. *Neurosurgery.* 2023; 93 (4): 802–812.
- [21]Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18 (3): 170–186.
- [22]Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2019; 21 (12): 1519–1528.
- [23]Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (8): 1231–1251.
- [24]中国医师协会脑胶质瘤专业委员会.中国神经外科术后加速康复外科（ERAS）专家共识[J].中华神经外科杂志, 2020, 36 (10): 973–983.
- [25]Kamble AN, Agrawal NK, Koundal S, et al. Imaging-based stratification of adult gliomas prognosticates survival and correlates with the 2021 WHO classification. *Neuroradiology.* 2023; 65 (1): 41–54.
- [26]Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res.* 2017; 23 (20): 6078–6085.
- [27]Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol.* 2018; 20 (10): 1393–1399.
- [28]中国脑胶质瘤协作组, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会.唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南（2018版）[J].中国微侵袭神经外科杂志, 2018, 23 (8): 383–384.
- [29]Wu J, Zhou Z, Wu Z, et al. Consensus of Chinese experts on glioma multidisciplinary team management (2nd edition) . *Chin Med J (Engl)* . 2024; 137 (11): 1267–1270.
- [30]Karschnia P, Young JS, Dono A, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (5): 940–954.
- [31]Li Z, Song Y, Farrukh Hameed NU, et al. Effect of high-field iMRI guided resection in cerebral glioma surgery: A randomized clinical trial. *Eur J Cancer.* 2024; 199: 113528.
- [32]Wang Y, Xue YF, Zhao BF, et al. Real-World Implementation of Neurosurgical Enhanced Recovery After Surgery Protocol for Gliomas in Patients Undergoing Elective Craniotomy. *Front Oncol.* 2022; 12: 860257.
- [33]Li L, Wang Y, Li Y, Fang S, Jiang T. Role of molecular biomarkers in glioma resection: a systematic review. *Chin Neurosurg J.* 2020; 6: 18.
- [34]Lu CF, Hsu FT, Hsieh KLC, et al. Machine Learning-Based Radiomics for Molecular Subtyping of Gliomas. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (18): 4429–4436.
- [35]Ding X, Wang Z, Chen D, et al. The prognostic value of maximal surgical resection is attenuated in oligodendroglioma subgroups of adult diffuse glioma: a multicenter retrospective study. *J Neurooncol.* 2018; 140 (3): 591–603.
- [36]Koriyama S, Nitta M, Kobayashi T, et al. A surgical strategy for lower grade gliomas using intraoperative molecular diagnosis. *Brain Tumor Pathol.* 2018; 35 (3): 159–167.
- [37]Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol.* 2018; 20 (1): 103–112.

- [38]Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (4): 495–503.
- [39]Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81 (1): 218–224.
- [40]Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (9): 2267–2276.
- [41]Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016; 374 (14): 1344–1355.
- [42]Liu Y, Gao D, Chen H, et al. IDH-mutant grade 4 astrocytoma: a comparison integrating the clinical, pathological, and survival features between primary and secondary patients. *J Neurosurg.* 2023; 140 (1): 94–103.
- [43]Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (11): 1872–1884.
- [44]Liu Y, Chen H, Li G, et al. Radiotherapy delays malignant transformation and prolongs survival in patients with IDH-mutant gliomas. *Cancer Biol Med.* 2022; 19 (10) .
- [45]Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (29): 3407–3417.
- [46]Liu Y, Liu S, Li G, et al. Association of high-dose radiotherapy with improved survival in patients with newly diagnosed low-grade gliomas. *Cancer.* 2022; 128 (5): 1085–1092.
- [47]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. *Pract Radiat Oncol.* 2016; 6 (4): 217–225.
- [48]Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352 (10): 997–1003.
- [49]Qiu X, Chen Y, Bao Z, Chen L, Jiang T. Chemoradiotherapy with temozolomide vs. radiotherapy alone in patients with IDH wild-type and TERT promoter mutation WHO grade II/III gliomas: A prospective randomized study. *Radiother Oncol.* 2022; 167: 1–6.
- [50]Jaecckle KA, Ballman KV, van den Bent M, et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (3): 457–467.
- [51]Van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053–22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): 813–823.
- [52]Bernhardt D, König L, Grosu AL, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 2: treatment. *Strahlenther Onkol.* 2022; 198 (11): 971–980.
- [53]Bernhardt D, König L, Grosu A, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 1: classification and a multistep approach for diagnosis. *Strahlenther Onkol.* 2022; 198 (10): 873–883.
- [54]Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023; 389 (7): 589–601.

- [55]Karschnia P, Dono A, Young JS, et al. Prognostic evaluation of re-resection for recurrent glioblastoma using the novel RANO classification for extent of resection: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (9): 1672–1685.
- [56]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. *JAMA.* 2017; 318 (23): 2306–2316.
- [57]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. *Eur J Cancer.* 2012; 48 (14): 2192–2202.
- [58]Grossman R, Bokstein F, Blumenthal D, et al. Tumor Treating Fields combined with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: final safety and efficacy results from a pilot study. *Neuro-Oncology.* 2019; 21 (Supplement\_3): iii84–iii84.
- [59]Kesari S, Ram Z, EF-14 Trial Investigators. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol.* 2017; 6 (3): 185–193.
- [60]Tran DD, Ghiaseddin AP, Chen DD, Le SB. Final analysis of 2-THE-TOP: A phase 2 study of TT-Fields (Optune) plus pembrolizumab plus maintenance temozolomide (TMZ) in patients with newly diagnosed glioblastoma. *JCO.* 2023; 41 (16\_suppl): 2024–2024.
- [61]Bao ZS, Chen HM, Yang MY, et al. RNA-seq of 272 gliomas revealed a novel, recurrent PTPRZ1-MET fusion transcript in secondary glioblastomas. *Genome Res.* 2014; 24 (11): 1765–1773.
- [62]International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project. Recurrent MET fusion genes represent a drug target in pediatric glioblastoma. *Nat Med.* 2016; 22 (11): 1314–1320.
- [63]Bao Z, Li S, Wang L, et al. PTPRZ1-MET Fusion GENE (ZM-FUGEN) trial: study protocol for a multicentric, randomized, open-label phase II/III trial. *Chin Neurosurg J.* 2023; 9 (1): 21.
- [64]Di Stefano AL, Picca A, Saragoussi E, et al. Clinical, molecular, and radiomic profile of gliomas with FGFR3-TACC3 fusions. *Neuro Oncol.* 2020; 22 (11): 1614–1624.
- [65]Wang Y, Liang D, Chen J, et al. Targeted Therapy with Anlotinib for a Patient with an Oncogenic FGFR3-TACC3 Fusion and Recurrent Glioblastoma. *Oncologist.* 2021; 26 (3): 173–177.
- [66]Wang J, Cazzato E, Ladewig E, et al. Clonal evolution of glioblastoma under therapy. *Nat Genet.* 2016; 48 (7): 768–776.
- [67]Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013; 155 (2): 462–477.
- [68]Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020; 22 (5): 684–693.
- [69]Lassman AB, Pugh SL, Wang TJC, et al. Depatuxizumab mafodotin in EGFR-amplified newly diagnosed glioblastoma: A phase III randomized clinical trial. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (2): 339–350.
- [70]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. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (1): 110–119.
- [71]Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023; 389 (12): 1108–1120.
- [72]Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023; 29 (5): 1103–1112.
- [73]Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009; 360 (8): 765–773.

- [74]Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (29): 3398–3406.
- [75]Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med*. 2023; 29 (3): 615–622.
- [76]de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: A multicenter, open-label, phase Ib/II trial. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (1): 146–156.
- [77]Natsume A, Arakawa Y, Narita Y, et al. The first-in-human phase I study of a brain-penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001 in patients with recurrent or progressive IDH1-mutant gliomas. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (2): 326–336.
- [78]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. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (7): 1003–1010.
- [79]Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (1): 123–134.
- [80]Lim M, Weller M, Idhah A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol*. 2022; 24 (11): 1935–1949.
- [81]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. *Nat Med*. 2019; 25 (3): 477–486.
- [82]Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med*. 2019; 25 (3): 470–476.
- [83]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. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (6): 854–861.
- [84]Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (10): 1373–1385.
- [85]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. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (7): 1586–1594.
- [86]Liau LM, Ashkan K, Brem S, et al. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9 (1): 112–121.
- [87]Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med*. 2018; 379 (2): 150–161.
- [88]Todo T, Ito H, Ino Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28 (8): 1630–1639.
- [89]Ling AL, Solomon IH, Landivar AM, et al. Clinical trial links oncolytic immunoactivation to survival in glioblastoma. *Nature*. 2023; 623 (7985): 157–166.
- [90]Nassiri F, Patil V, Yefet LS, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med*. 2023; 29 (6): 1370–1378.
- [91]Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nat Med*. 2024; 30 (5): 1320–1329.

- [92]Lin Q, Ba T, Ho J, et al. First-in-Human Trial of EphA2-Redirected CAR T-Cells in Patients With Recurrent Glioblastoma: A Preliminary Report of Three Cases at the Starting Dose. *Front Oncol*. 2021; 11: 694941.
- [93]Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2024; 390 (14): 1290-1298.
- [94]黄子明, 马玉杰, 曹海红, 等. 中药复方在脑瘤治疗中的临床应用与实验研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48 (1): 198-202.
- [95]Zhang C, Gao H, Liu Z, et al. Mechanisms involved in the anti-tumor effects of Toosendanin in glioma cells. *Cancer Cell Int*. 2021; 21 (1): 492.
- [96]Lv X, Sun J, Hu L, Qian Y, Fan C, Tian N. Curcumin inhibits malignant biological behaviors and TMZ-resistance in glioma cells by inhibiting long noncoding RNA FOXD2-As1-promoted EZH2 activation. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (21): 24101-24116.
- [97]Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (22): 3712-3722.
- [98]Andrejeva J, Volkova OV. Physical and Psychological Rehabilitation of Patients with Intracranial Glioma. *Prog Neurol Surg*. 2018; 31: 210-228.
- [99]Boele FW, Douw L, de Groot M, et al. The effect of modafinil on fatigue, cognitive functioning, and mood in primary brain tumor patients: a multicenter randomized controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013; 15 (10): 1420-1428.
- [100]王雅宁, 王月坤, 孔梓任, 等. 老年高级别胶质瘤的临床特点和治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36 (2): 146-150.
- [101]Avila EK, Tobochnik S, Inati SK, et al. Brain tumor-related epilepsy management: A Society for Neuro-oncology (SNO) consensus review on current management. *Neuro Oncol*. 2024; 26 (1): 7-24.
- [102]Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521.
- [103]Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021; 23 (11): 1835-1844.
- [104]Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016; 139 (Pt 5): 1458-1471.
- [105]Jo J, Diaz M, Horbinski C, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review. *Neuro Oncol*. 2023; 25 (8): 1381-1394.
- [106]Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol*. 2016; 132 (6): 917-930.
- [107]Riedl J, Preusser M, Nazari PMS, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017; 129 (13): 1831-1839.
- [108]Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (2): 90-95.
- [109]中华医学会儿神经外科学分会小儿神经外科学组. 中国儿童低级别胶质瘤诊疗指南 (2024版) [J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40 (8): 774-784.
- [110]中华医学会儿神经外科学分会小儿神经外科学组. 中国儿童高级别胶质瘤诊疗指南 (2024版) [J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40 (9): 869-879.
- [111]Fangusaro J, Witt O, Hernáiz Driever P, et al. Response assessment in paediatric low-grade glioma: rec-



- ommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): e305–e316.
- [112]Cooney TM, Cohen KJ, Guimaraes CV, et al. Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): e330–e336.
- [113]Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, et al. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): e317–e329.
- [114]Lindsay HB, Massimino M, Avula S, et al. Response assessment in paediatric intracranial ependymoma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (8): e393–e401.