

脑胶质瘤靶向和免疫治疗专家共识(2025 版)

中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会

通信作者:姚瑜,复旦大学附属华山医院神经外科,复旦大学神经外科研究所,上海市神经外科临床医学中心,上海 200040, Email:yu_yao@fudan.edu.cn;任晓辉,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070, Email:xiaohui@aliyun.com

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC3401600);国家自然科学基金重大项目(82192894)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1156)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20251017-00392

脑胶质瘤是最常见的起源于神经胶质细胞的原发性颅内肿瘤,目前治疗手段主要包括手术和术后辅助放化疗,但是多数患者对传统治疗并不敏感,总体预后不良^[1-2]。作为新型的治疗手段,靶向和免疫治疗逐渐被证实有利于延缓肿瘤复发,提高疗效。第二版中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识^[3](以下简称第二版共识)在国内引起较大的反响。鉴于近年来该领域有了实质性进展^[4-12],本共识牵头人依托国家神经疾病医学中心和中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,组织国内专家,依据不同级别循证医学证据对第二版共识进行更新,形成《中枢神经系统胶质瘤靶向和免疫治疗专家共识(2025 版)》,对不同治疗策略的应用范围进行评价和推荐(具体推荐级别标准参考第二版共识^[3]),以供广大临床医务工作者参考。

一、共识制订方法

共识的制订过程分为两个阶段。第一阶段为组建起草工作小组,包括执笔团队及秘书处,主要来自神经外科、放疗科、神经肿瘤科、流行病学和统计研究室。其核心职责包括:(1)统筹协调各环节工作并全程记录编写进程。(2)拟定项目进度表和实施路线图。(3)构建临床治疗调研体系,系统梳理胶质瘤靶向和免疫治疗相关问题。(4)建立文献研究矩阵,完成循证医学证据的整合分析。(5)起草共识基础框架,并依据专家反馈意见进行修改。第二阶段为召集跨学科专家论证,专家成员覆盖神经外科、神经肿瘤、放疗等多个学科,其承担 3 个关键任务:(1)审校共识内容的科学性、严谨性及临床适用性。(2)通过多轮专家论证会,形成推荐意见。(3)推动共识成果的临床应用转化及行业推广。外审组由 3 名本领域经验

丰富但未参与共识制订的专家组成,其主要职责为评审共识最终版,对共识存在的重大风险或问题,以及具体的推荐意见内容提出建议。

共识采用专家集中讨论的方式,并以“胶质瘤”“免疫治疗”“靶向治疗”“glioma”“glioblastoma”“targeted therapies”“immunotherapy”等关键词作为检索词,在万方数据库、中国知网、PubMed、Web of Science、Scopus 等数据库中检索近年来胶质瘤免疫和靶向治疗相关临床研究。同时将梳理的推荐意见表发放给共识编写委员会,收集意见并进行论证,对于存在争议的内容进行反复讨论和修改。

二、胶质瘤靶向治疗

(一)抗血管靶向治疗

2009 年美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)用于复发性胶质母细胞瘤(recurrent glioblastoma, rGBM)的治疗^[13]。目前, BEV 单药或联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)、洛莫司汀可快速减轻部分 rGBM 患者的水肿、减少全身激素和脱水药物的用量,延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和神经功能稳定期,但总生存期(overall survival, OS)未获益(Ⅱ级证据)^[14-15],故影像学进展但仍有临床获益的 rGBM 患者可继续维持用药。一线放化疗期间不宜同步使用^[16]。疗效应依据 MRI 等影像以及临床表现综合判读。

BEV 的用法:推荐剂量为 5 mg/kg 或 10 mg/kg, 每 2~3 周静脉注射 1 次直至疾病进展(两种剂量疗效相似)。另外,剂量为 5.0~7.5 mg/kg,持续 2~

4 周的 BEV 可用于放射性坏死的对症治疗。颅内手术前、后 4 周内不推荐使用 BEV。用药前需筛查出凝血相关指标、血栓弹力图、尿蛋白等;出现高血压、脑血管事件或胃肠穿孔时应立即停药,并给予相应处理。

推荐意见:对于 rGBM,抗血管靶向药物的应用可联合化疗药物或其他靶向治疗药物(Ⅱ级证据),同时注意药物相关不良反应。

(二)异柠檬酸脱氢酶(IDH)靶向治疗

IDH 突变是脑胶质瘤的重要分子标志物。IDH 是三羧酸循环的关键酶,突变后可使 α -酮戊二酸水平下调,致癌代谢物 2-羟基戊二酸水平升高,导致细胞分化受损,在早期促使肿瘤发生。

Vorasidenib 是首个具有较高脑渗透性的 IDH1/2 双靶点抑制剂,可有效降低 2-羟基戊二酸水平,Ⅲ期 INDIGO 研究显示,相较于安慰剂,Vorasidenib 能明显改善低级别胶质瘤患者的 PFS(中位时间未达到对比 11.4 个月, $HR=0.35, P<0.0001$)和至下一次干预时间(time to next intervention,TTNI)(中位时间未达到对比 20.1 个月, $HR=0.25, P<0.0001$)(Ⅰ级证据)^[7],表明 Vorasidenib 可延缓疾病进展,允许患者延迟接受放化疗。此外,Vorasidenib 还可以有效降低肿瘤的生长速率(-1.3% 对比 14.4%),维持患者良好的生命质量和神经认知功能,并在探索性分析中显示可使癫痫发作率降低约 64%^[7]。Vorasidenib 在欧美等多个国家陆续获批用于少突胶质细胞瘤,IDH 突变型和星形细胞瘤,IDH 突变型的术后治疗,并被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南(<https://www.caca.org.cn>)和 CACA 指南(https://www.nccn.org/guidelines/category_1)相继纳入推荐药物。

推荐用法和不良反应:Vorasidenib 用于成人和年龄 ≥ 12 岁儿童患者的推荐剂量为,对于体质量 > 40 kg 的患者:40 mg,1 次/d,口服;体质量 < 40 kg 者:20 mg,1 次/d,口服。最常见的不良反应(包括实验室检查指标异常)为谷丙转氨酶升高(38.9%)、天冬氨酸氨基转移酶升高(28.7%)和疲乏(32.3%),整体安全可控。

艾伏尼布已在国内上市,其Ⅰ期临床试验显示,在 IDH1 突变型、世界卫生组织(WHO)2~3 级脑胶质瘤中,非增强型患者的疾病稳定(stable disease,SD)率为 85.7%,中位 PFS 为 13.6 个月;增强型患者的 SD 率为 45.2%^[17]。基于Ⅰ期临床试验及真

实世界数据显示的获益结果^[17-18],艾伏尼布亦已被 NCCN 及 CACA 指南推荐用于胶质瘤的术后治疗。

推荐意见:推荐 IDH1/2 突变型 WHO 2 级胶质瘤患者手术/活组织检查后应用 Vorasidenib 治疗[强烈推荐应用于术后存在残留病灶的患者。Vorasidenib 已在 NCCN 指南中获得推荐(Ⅰ级证据),并显示出良好的疗效和安全性。目前,国内正在开展桥接研究以评估其在中国人人群中的疗效与获益]。Vorasidenib 不可及的情况下,推荐 IDH1 突变的胶质瘤患者术后尝试应用艾伏尼布治疗。

(三)MET 融合靶向治疗

脑胶质瘤中存在多种 MET 异常形式,包括 MET 基因融合(PTPRZ1-MET、CLIP2-MET、ST7-MET 等)、MET 外显子跳跃突变(ex7-8 跳跃突变、ex10 跳跃突变、ex14 跳跃突变、ex19 跳跃突变等)、MET 基因扩增、MET 激活性点突变、MET 蛋白过表达等。多种形式的 MET 异常均可能导致 MET 通路激活。MET 异常是脑胶质瘤的不良预后因素,通过靶向治疗可能使患者得到生存获益^[19]。

中国胶质瘤协作组首次在 WHO 级别恶性进展的胶质瘤中发现了多次重复出现的 PTPRZ1-MET 融合基因及其 4 种不同的融合方式,推动了靶向 MET 通路的药物——伯瑞替尼(vebreltinib)的开发^[20-21]。治疗 MET 异常的高级别胶质瘤患者的Ⅱ/Ⅲ期临床试验(FUGEN 研究)结果表明,与化疗组(替莫唑胺剂量密度方案或顺铂联合依托泊苷方案)相比,伯瑞替尼单药组的死亡风险降低 48%,两组中位 OS 分别为 6.31 个月和 3.38 个月($HR=0.52, P=0.009$),基线肿瘤直径 ≤ 3 cm 的伯瑞替尼组患者 OS 从 4.2 个月增至 32.5 个月,死亡风险下降 73%($HR=0.27, P=0.046$)(Ⅰ级证据,Ⅱ/Ⅲ期、随机对照临床试验)。中国国家药品监督管理局于 2024 年 4 月批准伯瑞替尼肠溶胶囊用于胶质瘤的治疗。目前正在进行一项研究者发起的探索性临床研究(中国临床试验注册中心,ChiCTR2500096587),用以评估伯瑞替尼治疗初发 MET 蛋白过表达胶质母细胞瘤(GBM)的安全性和有效性。

伯瑞替尼的推荐用法和不良反应:起始剂量为 300 mg,2 次/d,口服(早晚各 1 次),直至肿瘤进展。最常见的不良反应为外周水肿、转氨酶升高和 Q-T 间期延长,整体可控。关键监测应聚焦于肝功能、心电图和水盐潴留。伯瑞替尼是 CYP3A4 代谢酶的重要底物,其本身不会显著抑制或诱导 CYP3A4,但应避免与强效 CYP3A4 调节剂联用,或调整剂量,并密切监

测血药浓度及不良反应。

推荐意见:对于既往治疗失败的具有PTPRZ1-MET融合基因的星形细胞瘤, IDH 突变型(WHO 4 级), 或有低 WHO 级别病史的 GBM 成人患者, 推荐使用伯瑞替尼(I 级证据)。应加强对 PTPRZ1-MET 融合基因等 MET 通路异常的检测, 依据分子标志物状态, 指导靶向药物的应用或推荐参加临床试验。

(四) BRAF 靶向治疗

BRAF 基因定位于 7q34, 编码丝裂原活化蛋白激酶通路的关键丝氨酸/苏氨酸激酶。其中 V600E 激活突变最常见, 低级别胶质瘤(毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、神经节胶质瘤) 中的检出率为 15% ~ 60%, 部分成人 GBM、儿童高级别胶质瘤亦可见。BRAF 融合/重排(KIAA1549-BRAF 等) 以毛细胞型星形细胞瘤及 NF1 相关低级别胶质瘤为主。所有疑似或已明确的儿童低级别胶质瘤、成人少见毛细胞型星形细胞瘤/多形性黄色星形细胞瘤、以及影像学上呈胼胝体/脑干外侧生长的高级别胶质瘤均建议进行 BRAF 分子检测, 以指导后续靶向用药^[8-9, 22-24]。

托沃拉非尼于 2024 年 4 月获美国 FDA 加速批准上市, 推荐用法为: 按 380 mg/m² 体表面积口服, 每周 1 次, 且每周最大剂量不超过 600 mg, 可空腹或进食时服用, 其剂型有片剂(100 mg) 和口服混悬液(25 mg/ml) 两种。达拉非尼 + 曲美替尼于 2023 年 3 月获美国 FDA 批准上市, 推荐用法为: 达拉非尼 150 mg, 2 次/d + 曲美替尼 2 mg, 1 次/d, 28 d 为 1 个周期, 空腹服用。

推荐意见:对于毛细胞型星形细胞瘤, 局限性节细胞胶质瘤/神经胶质瘤/胶质神经元瘤, 多形性黄色星形细胞瘤(WHO 2 级), 伴 BRAF V600E 激活突变者, 新发患者的辅助治疗可应用 BRAF/MEK 抑制剂达拉非尼或曲美替尼、威罗非尼或科比替尼^[12]; 对于肿瘤复发或进展者的用药, 除了存在激活突变者可用达拉非尼或曲美替尼、威罗非尼或科比替尼, 存在 BRAF 融合或 V600E 激活突变者选择托沃拉非尼, NF1 突变或存在 BRAF 融合的胶质瘤可考虑应用司美替尼或曲美替尼^[12]。

(五) ONC201 靶向治疗

ONC201 是一种多巴胺受体 D2 拮抗剂, 可在治疗浓度下表现出大脑透过性, 通过干扰关键代谢途径, 逆转 H3K27M 基因突变所导致的异常代谢途径^[11, 25]。ONC201 应用于胶质瘤的研究中, 其基于 RANO 2.0 评估的客观缓解率为 22%。美国 FDA

在 2025 年 8 月 6 日宣布加速批准蛋白酶激活剂 Dordaviprone (ONC201) 用于治疗 1 岁及以上、既往治疗后病情进展的 H3K27M 变异型弥漫性中线胶质瘤成人和儿童患者。

(六) 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶向治疗

GBM 中的 EGFR 突变集中在胞外结构域, 包括框内缺失突变(如常见的“EGFRv III”变异) 和错义突变^[26]。目前, 所有针对 GBM 的 EGFR 靶向关键性临床研究(包括单抗、酪氨酸激酶抑制剂、抗体药物偶联物、疫苗) 均未能在 III 期临床试验中证实其可显著改善胶质瘤患者的 OS 或 PFS^[27-30]。

三、胶质瘤免疫治疗

(一) 抗 PD1/PDL1 治疗

PD1/PDL1 是肿瘤细胞逃离机体免疫杀伤的重要免疫检查点。临床使用的 PD1/PDL1 抗体包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等。但针对 rGBM 的 CheckMate-143 III 期研究以及针对 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT) 非甲基化和甲基化的新诊断 GBM 的 CheckMate-548/CheckMate-498 III 期研究均为阴性结果^[31-33]。

PD1/PDL1 单抗在胶质瘤中的疗效受多重因素限制, 包括肿瘤免疫原性低、T 细胞浸润不足、高度免疫抑制的特殊微环境(如 Tregs、MDSCs 富集)^[10] 以及肿瘤微环境激活的固有免疫通路^[12]。国内学者发现, PDL1 和 B7-H4 两个免疫检查点分子在胶质瘤微环境中呈现互斥表达的模式^[34]。KEYNOTE-164、158、051 三项多队列研究共 504 例微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR) 实体瘤(含 7 例儿童患者), 总体客观缓解率(objective response rate, ORR) 为 33.3%, 其中完全缓解率为 10.3%; 中位缓解持续时间为 63.2 个月, 77% 的患者应答维持 ≥ 12 个月。儿科队列观察到 1 例患儿完全缓解, 安全性特征与成人相仿。上述研究奠定了帕博利珠单抗作为首个“基于生物标志物的泛瘤种”免疫治疗的法规地位, 并为 MSI-H/dMMR 与高肿瘤突变负荷(tumor mutational burden-high, TMB-H) (≥ 10 mut/Mb) 实体瘤, 尤其是缺乏标准治疗方案的儿童患者, 提供了重要的治疗选择^[35-37]。

推荐用法和不良反应:帕博利珠单抗 200 mg, 每 3 周 1 次静脉滴注; 纳武利尤单抗 240 mg, 每 2 周 1 次静脉滴注。常见免疫相关不良反应包括皮疹、甲

状腺功能紊乱、结肠炎、肺炎与肝炎,多于用药后 4~12 周出现。其管理遵循分级处理:不良反应分级 ≥ 2 级停药并予糖皮质激素,必要时停药,早期监测可显著降低重症率。

推荐意见:仅在 MSI-H/dMMR/TMB-H 罕见情形下推荐使用 PD1 单抗(组织无关);常规原发胶质瘤患者应优先参加临床试验。

(二)细胞免疫治疗

细胞免疫治疗是采集人体免疫细胞,经过体外培养,使其大量增殖,并增强其靶向性杀伤功能,然后再回输至人体并发挥抗癌作用。这类技术包括过继免疫细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)以及肿瘤疫苗,尤其是树突状细胞(dendritic cell, DC)治疗等。

1. ACT:ACT 是指向肿瘤患者体内回输具有抗肿瘤效应的免疫活性细胞,特异性或非特异性杀伤肿瘤细胞或者激发体内抗肿瘤免疫应答。ACT 能够扩增活化具有抗肿瘤反应的宿主细胞,如自然杀伤细胞(natural killer, NK)、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)和 T 细胞等。国内学者的回顾性研究发现,经 Ommaya 腔内灌注自体细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)的局部免疫治疗在术后肿瘤全切除且具有较弱免疫抑制微环境的恶性胶质瘤患者中显示出超长期的生存获益作用,但仍需前瞻性对照研究验证^[38]。应用于 GBM 的 ACT 已从非特异性 NK 和 LAK 发展到肿瘤特异性免疫系统,如肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰 T 细胞(即 CAR-T 细胞)。

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)主要指来自肿瘤微环境内部的 T 淋巴细胞群体,利用体外扩增技术实现大量生产后回输人体,并配合使用白细胞介素 2。2024 年 2 月 16 日,美国 FDA 加速批准了首个黑色素瘤 TIL 疗法。1999 年即有研究者将 TIL 注射至 6 例复发性高级别胶质瘤患者的瘤腔内,并观察到了明显的肿瘤抑制现象^[39]。近期国内学者也发起了一项临床试验(NCT03347097),以探讨自体 TIL 和自体基因改造型 TIL 治疗 rGBM 患者的临床安全性和疗效,共 21 例患者入组,未出现严重不良事件。2023 年 ASCO 会议公布的数据显示,接受 TIL 和基因改造型 TIL 的 rGBM 患者的 1 年生存率分别达到 43% 和 86%,提示基于 TIL 的策略不仅具有较好的安全性,而且具有一定的疗效。

推荐意见:对于 GBM,可推荐参加 TIL 相关临床试验。

2. DC 疫苗:DC 是重要的抗原提呈细胞,并可启动获得性免疫。DC 转运至淋巴结,通过主要组织相容性复合体 I 类和 II 类分子提呈肿瘤抗原给 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞,诱导肿瘤特异性免疫反应。因 GBM 的肿瘤相关抗原范围过于广泛,且多属于冷肿瘤,多采用肿瘤裂解物等荷载 DC。复旦大学采用 DC 疫苗治疗 GBM 的 II A 临床试验(NCT01567202)数据表明,DC 疫苗治疗胶质瘤的安全性较好,新诊断 GBM 以及 rGBM 患者中均有部分患者可从干细胞抗原负载的 DC 疫苗所激活的特异性主动免疫中获益(Ⅲ级证据)^[40]。UCLA 一项国际多中心临床Ⅲ期(NCT0045968)前瞻性、外部对照队列研究表明,DC Vax-L 治疗总体安全。在标准治疗基础上增加 DC Vax-L,GBM 患者术后的中位 OS 达到 22.4 个月;对 rGBM 患者,复发后中位 OS 达到 13.2 个月^[41],可将新诊断 GBM 的死亡风险降低 20%,rGBM 的死亡风险降低 42%,且长期生存曲线尾部显著抬高。复旦大学附属华山医院团队(NCT04888611, ASCO2024 会议)评估胶质瘤干细胞诱导激活的 DC 疫苗联合 PD1 单抗治疗在 rGBM 患者中的疗效和安全性,初步发现 PD1 单药组的中位 OS 为 8.2 个月,而联合治疗组则延长至 22.7 个月。

推荐意见:对于 GBM,可推荐参加 DC 相关临床试验。

3. 肽疫苗:常采用 EGFRvⅢ、WT1 及 CMV-pp65 等特异性抗原。对于高度表达 CMV 病毒抗原的患者,CMV-pp65-DC 疫苗在针对 rGBM 的随机 II 期试验中,患者的中位 PFS 达 15.4~47.3 个月,中位 OS 达 20.6~47.3 个月;约半数患者获得 5~13 年的长期生存^[41]。靶向 EGFRvⅢ位点的 Rindopepimut 疫苗联合应用 TMZ 治疗 EGFRvⅢ阳性的新诊断 GBM 患者,其Ⅲ期临床试验宣告失败:与单药 TMZ 相比并未延长患者的生存期^[27]。多肽疫苗通过加载 6~8 条多肽或全瘤裂解物以扩大免疫覆盖范围。ICT-107 的 I 期临床试验结果显示,新诊断 GBM 患者的 PFS 为 16.9 个月、OS 为 38.4 个月;其随机 II 期临床试验在 HLA-A2 阳性队列将 PFS 延长 2.2 个月^[42-43]。多抗原策略可缓解抗原逃逸并适配多种 HLA,但免疫原性不均、生产标准化问题仍是瓶颈。

4. CAR-T 细胞疗法:目前用于复发性高级别胶

质瘤的 CAR-T 细胞临床试验的靶点包括 EGFRv III、IL13R α 2、HER2、GD2、B7-H3 以及干细胞标志物。在靶向 EGFRv III 的 I 期临床试验中,10 例 rGBM 患者接受静脉输注 CAR-T 细胞,这些 CAR-T 细胞在外周血中可以实现短暂扩增并浸润到肿瘤局部,总体安全性良好,1 例患者在随访 18 个月时残留病灶仍稳定,但平均 OS 仅 8 个月^[44]。多项研究以 IL13R α 2 为靶点^[45-47],其中一项 I 期临床试验纳入了以 rGBM 为主的 65 例患者,采取瘤内或脑室内注射 CAR-T 细胞,结果显示,仅出现 1 例治疗相关性脑病和共济失调,疾病控制率达 50%,rGBM 患者的平均 OS 为 7.7 个月^[47]。在靶向 HER2 的临床试验中,17 例 rGBM 患者静脉输注了 HER2 CAR-T 细胞^[48],CAR-T 细胞在外周血持续时间超过 12 个月,总体安全性好,治疗相关副反应均不超过 2 级,平均 OS 分别为 11.1 个月(自第 1 次 T 细胞输注)和 24.5 个月(自诊断后),提示临床获益。靶向 GD2 或 B7H3 的 CAR-T 细胞被用于弥漫性中线胶质瘤, H3K27M 变异型的临床探索^[49-51],在一项临床试验中,11 例患者经静脉给予 GD2 CAR-T 细胞,其中 9 例接受了脑室内输注,由于肿瘤部位的特殊性,所有患者均表现出肿瘤炎性反应相关神经毒性,但在严密监测和护理下,试验总体安全、可控,7 例患者的肿瘤体积减小,9 例患者的神经症状改善^[51]。此外,以胶质瘤干细胞标志物 CD44 和 CD133 为靶点的 CAR-T 细胞可高效识别并杀伤胶质瘤干细胞,避免单一靶点丢失导致的治疗失败,相关临床试验已纳入 10 例 rGBM 患者并进行瘤内给药(NCT 05577091),初步结果显示其安全性良好,未发生全身细胞因子风暴和中枢神经系统毒性,疾病控制率达 80%^[52-53]。通过在 CAR-T 细胞内嵌入 IL12/IL18/IL15 或 PD1 显性阴性模块并结合多靶/逻辑门(AND-gate、synNotch)设计的第四代(Armored) CAR-T 细胞,既可重塑免疫抑制微环境,又能阻断抗原逃逸;IL13R α 2 + PD1 双靶点和 synNotch-EGFRv III $\rightarrow$ IL13R α 2 等相关的早期研究已显示出 CAR-T 细胞的持续扩增及 >70% 的完全缓解率,正加速进入临床验证^[54]。另一种工程化 CAR-NK 细胞——VAR-NK,无移植抗宿主病且全身性炎性反应极低;其 CAR 特异识别与 NKG2D/DNAM-1 固有杀伤双机制可抑制抗原异质性逃逸。HER2/IL13R α 2 CAR-NK 以及 CAR-NK 与 PD1 抑制的协同在动物实验和早期临床试验中均未见 ≥ 3 级毒性,并在 GBM 模型将完全缓解率提升至约 60%,展示了多模态杀伤与微环

境重塑潜力^[55]。

CAR-T 细胞疗法在复发性高级别胶质瘤中的安全性已获初步验证并展示一定疗效,但仍面临肿瘤异质性、免疫抑制微环境及靶点丢失等难题。第四代 CAR-T 细胞通过增强细胞因子支援与抗原覆盖,CAR-NK 细胞则凭借双重识别、安全边际高等特性,为解决上述瓶颈提供了新路径。

推荐意见:对于 rGBM,可推荐参加 CAR-T 细胞相关临床试验。

(三)溶瘤病毒

目前胶质瘤临床研究中使用的病毒种类多样,包括腺病毒(如 DNX-2401、ADV-TK 等)、风疹病毒(如 MV-CEA 等)、单纯疱疹病毒(如 HSV G207 等)、重组非致病性脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体(PVSRIP0)等。国内学者通过改造单纯疱疹病毒(HSV1)代谢重编程(乳酸积累)和免疫激活(IL12)协同清除胶质瘤干细胞的双重机制靶向胶质瘤干细胞^[56]。总体而言,目前,大量溶瘤病毒疗法相关的临床研究正在开展,但其临床疗效还需更高级别的证据支持。

总体而言,免疫治疗对于神经系统肿瘤患者是很有前途的治疗策略。由于免疫治疗引起的炎性反应可能伴随独特的影像学特征,故在接受免疫治疗的患者中,需参考 iRANO^[57]以及最新 RANO 2.0 观点^[58]。

四、联合治疗

(一)穿透疗法

II 期 BELOB 试验证实了 BEV 联合洛莫司汀对 rGBM 患者的潜在获益^[14]。此外,一项随机 II 期临床试验证明,单药 BEV 与 BEV 联合伊立替康对首次或第 2 次复发的 GBM 患者具有显著的抗肿瘤活性(II 级证据)^[15]。基于此,NCCN 指南已推荐 BEV 单独或联合伊立替康/洛莫司汀/TMZ 等用于 rGBM 的治疗。

临床前研究显示,在胶质瘤细胞中抑制 c-MET 通路可使 TMZ 增敏,缓解耐药^[59]。长期应用 TMZ $\pm$ BEV 后,易引起 MET 继发性升高,MET 通路异常激活。同时,MET 通路 VEGF 通路之间存在交互调控效应,同时抑制二者可能发挥协同作用^[60-61]。基于此,首都医科大学附属北京天坛医院领衔成立国内首个脑胶质瘤前沿创新治疗(CURE)联合门诊,并创新性地提出“穿透疗法”,如伯瑞替尼与抗血管生成药物 BEV 和(或)化疗药物 TMZ 联用,用于治疗复发或进展的高级别胶质瘤,以改善和逆转肿瘤的耐药性。截至投稿,经 CURE 门

诊推荐行穿透疗法的患者共 239 例,接受穿透疗法并至少复查 1 次的患者共 122 例,已有生存结局或随访时间 >6 个月的患者 70 例。总体客观缓解率达 47.5% (58/122),临床获益率达 88.5% (108/122),6 个月无进展生存率达 47.1% (33/70)。这一疗法在临床应用中显示出良好的疗效和耐受性,其有效性和安全性尚待后续临床试验进一步证实。

(二) 化疗联合其他靶向治疗

在 GBM 的一线或 rGBM 治疗中, TMZ 联合靶向/生物治疗的大多数 III 期研究未能显著改善患者的 OS。唯一经循证医学证实并写入指南的方案是 TMZ + 肿瘤电场治疗 (tumor treating fields, TTFs)。Riegel 等^[62]的单中心、回顾性真实世界队列研究纳入新诊断 GBM 患者,结果显示,接受 TTFs 患者的 OS 和 PFS 比未接受 TTFs 患者分别延长了 4.2、2.8 个月。国内有学者在 2025 年 ASCO 会议上报道,在放化疗基础上联合多靶点安罗替尼治疗,新诊断 GBM 的中位 PFS 有所延长,中位 OS 尚未达到。因此,受限于血脑屏障、肿瘤异质性及耐药机制,目前仅推荐在临床试验框架内探索。

(三) 免疫治疗联合靶向治疗

在 GBM 的免疫 - 靶向联合治疗领域,大多数 III 期随机研究仍未带来显著的 OS 获益,主要受限于肿瘤的免疫抑制微环境和耐药通路。目前仅对 TMB-H/MSI-H 患者推荐 PD1 单药 (美国 FDA 广谱适应证) 治疗;其余联合策略均建议在临床试验框架内进行。

五、局部用药

胶质瘤的局部微环境具有高度异质性,受血脑屏障、肿瘤浸润范围及间质压力等因素限制,单纯系统给药往往难以在病灶区达到足够的药物浓度,且伴随全身毒性。为突破血脑屏障并提高脑内暴露度,区域性/局部给药途径成为重要补充策略,除了瘤内给药外,其他主要给药方式包括脑室内注射 (intracerebroventricular injection, ICV) 和对流增强给药 (convection-enhanced delivery, CED)。

(一) ICV

ICV 通过置入脑室导管,将药物或细胞制剂直接注入脑脊液循环,实现其在脑内及蛛网膜下腔的广泛分布。临床上常采用 Ommaya 囊置入侧脑室 (多选择经额角) 导管的给药系统,可长期、反复抽取脑脊液和分次给药,构建可靠的中枢神经靶向通路,显著提升脑内生物利用度,并便于药代动力学/生物标志物的监测。近年来多项 ICV CAR-T 早期

研究 (成人 GBM、儿童弥漫性内生型脑桥胶质瘤、脑膜播散型肿瘤等) 显示出可接受的安全性并出现初步疗效信号,提示“脑室 CAR-T”有望突破实体瘤免疫治疗的瓶颈 (IV 级证据)。

(二) CED

CED 借助持续、可控的正压灌注在脑实质内形成体积对流,使药物沿细胞外间隙大范围弥散,突破单纯扩散半径限制,可实现高局部沉积和深度组织穿透,并显著降低系统暴露与回流相关丢失。当前 CED 多在立体定向/影像导航引导下置管,结合实时影像示踪 (如 Gd 示踪、同位素或可视化纳米颗粒) 以优化分布;改良导管设计与输注参数学的调整在克服反流、空腔外泄与分布不均等技术难点中具有非常重要的作用。总体证据仍以早期研究为主,但其在化疗药、免疫靶向等大分子制剂的递送方面已展现出重要潜力。

对于复发性/难治性脑胶质瘤,或局部控制困难、系统治疗受限的患者,可在具备一定经验的中心和临床试验框架内,考虑采用区域性给药策略,并与标准综合治疗 (手术、放化疗、系统靶向/免疫) 协同应用;纳入前需充分告知患者并鼓励其参加规范化临床试验。

六、总结和展望

未来可能的突破方向包括免疫检查点抑制剂、工程化细胞治疗、溶瘤病毒、肿瘤诱导分化与重编程,以及通过有创性或非无创性电刺激干预肿瘤细胞与神经元的相互作用^[63]。国内学者近期整合 3D 生物打印和多算法机器学习方法,建立人工智能融合模型 GlioML^[64],可用于药物筛选、免疫治疗评价和相关机制的研究,此模型对脑胶质瘤的应用研究具有重大的学术意义。此外,应同步引入功能精准医学流程以优化个体化方案:Panovska 和 De Smet^[65] (2022) 提出的功能精准医学分为 3 步: (1) 手术/活组织检查后 ≤2 h 获取 GBM 新鲜组织,建立 3D 微量细胞 - 类器官模型; (2) 48 h 内对 >100 种美国 FDA 批准药物及其组合进行高通量筛选,并与单细胞多组学数据实时整合; (3) 借助机器学习生成个体化“药效热图”,在 5~7 d 内提交多学科治疗决策并标注一线、联合及备用方案。该框架兼顾肿瘤异质性和功能敏感性,预计能为 85% 以上无明确驱动突变的 GBM 患者提供可执行的精准治疗建议,与区域性给药手段形成互补、提升疗效。胶质瘤靶向、免疫以及化疗方法的汇总和推荐意见详见表 1。随着精准医学的进展,越来越多的国内外临床试验结果将问世,本共识将不断更新。

表 1 中枢神经系统胶质瘤靶向/免疫/联合治疗方案循证推荐						
治疗方法	推荐药物或方案	适用人群	关键证据和阶段	证据级别	推荐级别	核心推荐要点
靶向治疗	贝伐珠单抗	复发性胶质母细胞瘤,伴明显水肿或有相关症状	BRAIN、BELOB II 期 RCT	II 级	推荐	快速缓解水肿,延长 PFS
靶向治疗	Vorasidenib	IDH1/2 突变型少突胶质细胞瘤/星形细胞瘤 (WHO 2 级) 术后残留或复发	INDIGO III 期多中心双盲 RCT	I 级	强烈推荐	显著延长 PFS,推迟放化疗干预
靶向治疗	伯瑞替尼 (vebreltinib)	PTPRZ1-MET 融合的 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	FUGEN II/III 期多中心开放 RCT	I 级	强烈推荐	中位 OS 由 3.38 个月延长至 6.31 个月
靶向治疗	ONC201 (dordaviprone) 单药	H3 K27M 变异的DMG/DIPG 患者;复发/进展期,儿童与成人	20 25 年 8 月 FDA 加速批准用于复发性 H3K27M 变异型 DMG	I 级	强烈推荐	H3 K27M 突变型 DMG 首个系统治疗药物;复发阶段优先选择
免疫治疗	PD-1 抑制剂 (Nivo/Pembro)	MSI-H/dMMR/TMB-H 极罕见亚群	CheckMate-143 III 期 RCT (阴性)	I 级	不推荐	常规不推荐,限临床试验
免疫治疗	树突状细胞疫苗	新诊断及复发性胶质母细胞瘤	III 期随访 (交叉设计、外部对照)	III 级	推荐	中位 OS 提升至22.4 个月,安全性良好
免疫治疗	CAR-T 细胞疗法 (EGFRv III/B7-H3/GD2 等)	复发性高级别胶质瘤/DMG	多项 I 期单臂研究	IV 级	可推荐	早期疗效信号,建议在临床试验内使用
联合/穿透治疗	伯瑞替尼 + 贝伐珠单抗和 (或)TMZ (“穿透疗法”)	复发性高级别胶质瘤	真实世界病例系列 (122 例)	IV 级	可推荐	客观缓解率为 47.5%
联合治疗	贝伐珠单抗 + CCNU	复发性胶质母细胞瘤	BELOB II 期随机对照试验	II 级	推荐	OS 获益信号,毒性可管理

注:WHO 为世界卫生组织,IDH 为异柠檬酸脱氢酶,TMZ 为替莫唑胺,RCT 为随机对照试验,PFS 为无进展生存期,OS 为总生存期,DMG 为弥漫性中线胶质瘤,DIPG 为弥漫性内生性脑桥胶质瘤,CAR-T 细胞为嵌合抗原受体修饰 T 细胞,MSI-H 微卫星高度不稳定,dMMR 为错配修复缺陷,TMB-H 为高肿瘤突变负荷

说明 《中枢神经系统胶质瘤靶向和免疫治疗专家共识(2025 版)》是我国胶质瘤领域的学术指导性文件,仅供神经外科及相关专业医生参考,不具备法律效用。对于并未在国内上市以及超适应证药物,请遵循国家和所在执业医院相关政策并充分取得知情同意后再尝试。同时,随着脑胶质瘤靶向、免疫循证医学依据的不断增加,本共识将随之进行修改和完善。《中枢神经系统胶质瘤靶向和免疫治疗专家共识(2025 版)》适用于成人脑胶质瘤患者。

学术顾问 周良辅(复旦大学附属华山医院)、江涛(首都医科大学附属北京天坛医院,北京市神经外科研究所)

专家组组长 姚瑜(复旦大学附属华山医院)、

任晓辉(首都医科大学附属北京天坛医院)

共同执笔 陈灵朝(复旦大学附属华山医院)、单侠(首都医科大学附属北京天坛医院)、王淳(浙江大学附属第二医院)、张军霞(江苏省人民医院)、黄若凡(复旦大学附属华山医院)、蔡金全(哈尔滨医科大学附属第二医院)、陈弟(复旦大学附属华山医院)、陈宝师(首都医科大学附属北京天坛医院)、黄晓明(复旦大学附属华山医院)、胡朗(浙江大学附属第二医院)、周源(复旦大学附属华山医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 陈高(浙江大学附属第二医院)、陈菊祥(海军军医大学第一附属医院)、陈凌(解放军总医院第一医学

中心)、郭铮铮(中山大学肿瘤防治中心)、黄煜伦(苏州大学附属第四医院)、蒋传路(哈尔滨医科大学附属第二医院)、江涛(首都医科大学附属北京天坛医院、北京市神经外科研究所)、李学军(中南大学湘雅医院)、李志强(武汉大学中南医院)、刘福生(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘庆(中南大学湘雅医院)、马文斌(中国医学科学院北京协和医院)、毛颖(复旦大学附属华山医院)、牟永告(中山大学肿瘤防治中心)、秦智勇(复旦大学附属华山医院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、任晓辉(首都医科大学附属北京天坛医院)、陶荣杰(树兰医院)、王樑(空军军医大学第二附属医院)、王裕(中国医学科学院北京协和医院)、吴安华(中国医科大学附属盛京医院)、吴劲松(复旦大学附属华山医院)、杨学军(清华大学附属北京清华长庚医院)、姚瑜(复旦大学附属华山医院)、尤永平(江苏省人民医院)、张伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、张义(复旦大学附属华山医院)、周良辅(复旦大学附属华山医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10 (1) : 33. DOI: 10. 1038/s41572-024-00516-y.
- [2] Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4):299-312. DOI: 10. 3322/caac. 21613.
- [3] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识(第二版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (43) : 3388-3396. DOI: 10. 3760/ema. j. cn112137-20200714-02117.
- [4] Liao 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[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(1):112-121. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2022. 5370.
- [5] Nassiri F, Patil V, Yefet LS, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(6):1370-1378. DOI: 10. 1038/s41591-023-02347-y.
- [6] 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[J]. Nat Med, 2024, 30(5):1320-1329. DOI: 10. 1038/s41591-024-02893-z.
- [7] Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M, et al. Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26 (12) : 1665-1675. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (25) 00472-3.
- [8] Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations[J]. N Engl J Med, 2023, 389 (12) : 1108-1120. DOI: 10. 1056/NEJMoa2303815.
- [9] Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(1):207-217. DOI: 10. 1038/s41591-023-02668-y.
- [10] Lin H, Liu C, Hu A, et al. Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17 (1) : 31. DOI: 10. 1186/s13045-024-01544-7.
- [11] Di Carlo D, Annereau M, Vignes M, et al. Real life data of ONC201 (dordaviprone) in pediatric and adult H3K27-altered recurrent diffuse midline glioma: results of an international academia-driven compassionate use program[J]. Eur J Cancer, 2025, 216:115165. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2024. 115165.
- [12] Hu A, Sun L, Lin H, et al. Harnessing innate immune pathways for therapeutic advancement in cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9 (1) : 68. DOI: 10. 1038/s41392-024-01765-9.
- [13] Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme[J]. Oncologist, 2009, 14 (11) : 1131-1138. DOI: 10. 1634/theoncologist. 2009-0121.
- [14] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (9) : 943-953. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (14) 70314-6.
- [15] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370 (8) : 709-722. DOI: 10. 1056/NEJMoa1308345.
- [16] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8):699-708. DOI: 10. 1056/NEJMoa1308573.
- [17] Mellingshoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (29) : 3398-3406. DOI: 10. 1200/JCO. 19. 03327.
- [18] Mellingshoff IK, Lu M, Wen PY, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial[J]. Nat Med, 2023, 29 (3) : 615-622. DOI: 10. 1038/s41591-022-02141-2.
- [19] Cheng F, Guo D. MET in glioma: signaling pathways and targeted therapies[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38 (1) : 270. DOI: 10. 1186/s13046-019-1269-x.
- [20] Bao ZS, Chen HM, Yang MY, et al. RNA-seq of 272 gliomas revealed a novel, recurrent PTPRZ1-MET fusion transcript in secondary glioblastomas[J]. Genome Res, 2014, 24(11):1765-1773. DOI: 10. 1101/gr. 165126. 113.
- [21] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-targeted trial in brain tumor[J]. Cell, 2018, 175 (6) : 1665-1678. e18. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 09. 038.
- [22] Bouffet E, Geoerger B, Moertel C, et al. Efficacy and safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in pediatric BRAF V600-mutant low-grade glioma[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3):664-674. DOI: 10. 1200/JCO. 22. 01000.
- [23] Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7):1011-1022. DOI: 10. 1016/S1470-2045(19)30277-3.
- [24] Touat M, Gratioux J, Condette Auliac S, et al. Vemurafenib and

- cobimetinib overcome resistance to vemurafenib in BRAF-mutant ganglioglioma [J]. *Neurology*, 2018, 91 (11): 523-525. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006171.
- [25] Arrillaga-Romany I, Gardner SL, Oda Y, et al. ONC201 (Dordaviprone) in recurrent H3 K27M-mutant diffuse midline glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (13): 1542-1552. DOI: 10.1200/JCO.23.01134.
- [26] Francis JM, Zhang CZ, Maire CL, et al. EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (8): 956-971. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0879.
- [27] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (10): 1373-1385. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X.
- [28] Lassman AB, Pugh SL, Wang T, et al. Depatuxizumab mafodotin in EGFR-amplified newly diagnosed glioblastoma: a phase III randomized clinical trial [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25 (2): 339-350. DOI: 10.1093/neuonc/noac173.
- [29] Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (4): 522-532. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.019.
- [30] Lee A, Arasaratnam M, Chan D, et al. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5 (5): CD013238. DOI: 10.1002/14651858.CD013238.pub2.
- [31] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6 (7): 1003-1010. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
- [32] 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 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24 (11): 1935-1949. DOI: 10.1093/neuonc/noac116.
- [33] 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 [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25 (1): 123-134. DOI: 10.1093/neuonc/noac099.
- [34] Chen D, Li G, Ji C, et al. Enhanced B7-H4 expression in gliomas with low PD-L1 expression identifies super-cold tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1): e000154. DOI: 10.1136/jitc-2019-000154.
- [35] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 11-19. DOI: 10.1200/JCO.19.02107.
- [36] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [37] Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (1): 121-133. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
- [38] Duan H, He Z, Chen Z, et al. Long-term survival after local immunotherapy for malignant gliomas: a retrospective study with 20 years follow-up [J]. *BMC Immunol*, 2024, 25 (1): 83. DOI: 10.1186/s12865-024-00676-2.
- [39] Quattrocchi KB, Miller CH, Cush S, et al. Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas [J]. *J Neurooncol*, 1999, 45 (2): 141-157. DOI: 10.1023/a:1006293606710.
- [40] Yao Y, Luo F, Tang C, et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67 (11): 1777-1788. DOI: 10.1007/s00262-018-2232-y.
- [41] Batich KA, Reap EA, Archer GE, et al. Long-term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (8): 1898-1909. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2057.
- [42] Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62 (1): 125-135. DOI: 10.1007/s00262-012-1319-0.
- [43] Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (19): 5799-5807. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0261.
- [44] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (399): eaaa0984. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [45] Brown CE, Badie B, Barish ME, et al. Bioactivity and safety of IL13Rα2-redIRECTED chimeric antigen receptor CD8⁺ T cells in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (18): 4062-4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428.
- [46] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor t-cell therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (26): 2561-2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497.
- [47] Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, et al. Locoregional delivery of IL-13Rα2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30 (4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1.
- [48] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific t cells for progressive glioblastoma: a phase I dose-escalation trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (8): 1094-1101. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [49] Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas [J]. *Nature*, 2022, 603 (7903): 934-941. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4.
- [50] Vitanza NA, Wilson AL, Huang W, et al. Intraventricular B7-H3 car t cells for diffuse intrinsic pontine glioma: preliminary first-in-human bioactivity and safety [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13 (1): 114-131. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0750.
- [51] Monje M, Mahdi J, Majzner R, et al. Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M + diffuse midline gliomas [J]. *Nature*, 2025, 637 (8046): 708-715. DOI: 10.1038/s41586-024-08171-9.
- [52] Zhai Y, Li G, Pan C, et al. The development and potent antitumor efficacy of CD44/CD133 dual-targeting IL7Rα-armored CAR-T cells against glioblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2025, 614: 217541. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217541.
- [53] Zhai Y, Li G, Zhang W, Jiang T, et al. Locoregional bi-specific CAR-T cells targeting CD44 and CD133 in recurrent glioblastoma: the interim results of the first-in-human clinical trial [J]. *Neuro-Oncology*, 2024, 26 (Suppl 5): v1-v2. DOI:

10. 1093/neuonc/noae144. 003.

[54] Agosti E, Garaba A, Antonietti S, et al. CAR-T cells therapy in glioblastoma; a systematic review on molecular targets and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (13) :7174. DOI: 10. 3390/ijms25137174.

[55] Sabahi M, Fathi Jouzdani A, Sadeghian Z, et al. CAR-engineered NK cells versus CAR T cells in treatment of glioblastoma; strength and flaws[J]. J Neurooncol, 2025, 171 (3) :495-530. DOI: 10. 1007/s11060-024-04876-z.

[56] Ning W, Qian X, Dunmall LC, et al. Non-secreting IL12 expressing oncolytic adenovirus Ad-TD-nsIL12 in recurrent high-grade glioma; a phase I trial[J]. Nat Commun, 2024, 15 (1) :9299. DOI: 10. 1038/s41467-024-53041-7.

[57] Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology; a report of the RANO working group[J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (15) :e534-e542. DOI: 10. 1016/S1470-2045(15)00088-1.

[58] Wen PY, van den Bent M, Youssef G, et al. RANO 2. 0; update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (33) :5187-5199. DOI: 10. 1200/JCO. 23. 01059.

[59] Li MY, Yang P, Liu YW, et al. Low c-Met expression levels are prognostic for and predict the benefits of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21141. DOI: 10. 1038/srep21141.

[60] Lu KV, Chang JP, Parachoniak CA, et al. VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET/VEGFR2 complex[J]. Cancer Cell, 2012, 22 (1) :21-35. DOI: 10. 1016/j. ccr. 2012. 05. 037.

[61] Chen TT, Filvaroff E, Peng J, et al. MET suppresses epithelial VEGFR2 via intracrine VEGF-induced endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. EBioMedicine, 2015, 2 (5) :406-420. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2015. 03. 021.

[62] Riegel DC, Bureau BL, Conlon P, et al. Long-term survival, patterns of progression, and patterns of use for patients with newly diagnosed glioblastoma treated with or without tumor treating fields (TTFields) in a real-world setting[J]. J Neurooncol, 2025, 173 (1) :49-57. DOI: 10. 1007/s11060-025-04946-w.

[63] Zhuang Q, Yang H, Mao Y. The oncogenesis of glial cells in diffuse gliomas and clinical opportunities[J]. Neurosci Bull, 2023, 39 (3) :393-408. DOI: 10. 1007/s12264-022-00953-3.

[64] Tang M, Jiang S, Huang X, et al. Integration of 3D bioprinting and multi-algorithm machine learning identified glioma susceptibilities and microenvironment characteristics[J]. Cell Discov, 2024, 10 (1) :39. DOI: 10. 1038/s41421-024-00650-7.

[65] Panovska D, De Smet F. Functional precision oncology; the next frontier to improve glioblastoma outcome? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (15) :8637. DOI: 10. 3390/ijms23158637.

(收稿:2025 - 10 - 17)
(本文编辑:孙丽娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊关于稿件统计学的要求

(1) 统计学符号:统计学符号按 GB/T 3358. 1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体排印。(2) 研究设计:应说明研究设计的名称和主要做法,如前瞻性、回顾性或横断面调查研究;应交代研究对象的抽样方法。(3) 资料的表达与描述:采用表达近似服从正态分布的定量资料,采用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;应用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;应用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;应用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。(4) 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。(5) 统计学结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值 (如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等), P 值精确到小数点后 3 位; P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$,而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计 (如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等) 时,在给出显著性检验结果 (统计量、 P 值) 的同时,给出 95% 置信区间。

中华神经外科杂志编辑部

