

第三届中国脑胶质瘤学术大会会议纪要

李佳博 王旭亚 张亮 解杨 易立 杨学军

【关键词】 神经胶质瘤； 药物疗法； 放射疗法； 免疫疗法

【Key words】 Glioma; Drug therapy; Radiotherapy; Immunotherapy

Minutes of the 3rd Annual Meeting of Society for Neuro-Oncology of China

LI Jia-bo, WANG Xu-ya, ZHANG Liang, XIE Yang, YI Li, YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

Conflicts of interest: none declared

2019年3月14-16日,由中国医师协会、中国医师协会脑胶质瘤专业委员会主办,中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会、首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学脑胶质瘤临床诊疗与研究中心、北京市神经外科研究所、美国癌症研究基金会共同协办,空军军医大学唐都医院承办的第三届中国脑胶质瘤学术大会暨中国医师协会脑胶质瘤专业委员会第三届年会在陕西省西安市成功举办。会议特别邀请了美国哈佛医学院神经科学中心 Patrick Y. Wen 教授和美国德州大学 MD 安德森癌症中心 W.K. Alfred Yung 教授等 30 余位国外神经肿瘤领域著名专家,以及中国工程院院士郝希山教授、陈志南教授和中国科学院院士赵继宗教授等国内享有盛誉的肿瘤或神经肿瘤领域专家,同时还吸引了 1100 余位国内神经肿瘤相关专业临床医师和学者。大会开幕式由首都医科大学附属北京天坛医院李文斌教授主持,大会主席、中国医师协会脑胶质瘤专业委员会主任委员、首都医科大学附属北京天坛医院江涛教授致开幕词,并介绍了自 2015 年中国医师协会脑胶质瘤专业委员会成立 3 年来我国脑胶质瘤领域的研究成果和发展。与会的陕西省卫生健康委员会、中国医师协会和空军军医大学领导分别致词,热烈欢迎来自海内外神经外科领域的各位专家和学者,并对此次大会的顺利召开致以美好

的祝愿。

一、脑胶质瘤治疗研究进展

Patrick Y. Wen 教授和 W.K. Alfred Yung 教授分别进行了“Challenges and opportunities in the treatment of gliomas”和“Novel Therapy on Glioma”的大会报告,系统回顾了恶性脑胶质瘤已经完成和正在进行的 II 期和 III 期临床试验结果,对胶质母细胞瘤 (GBM) 靶向药物治疗、免疫治疗和溶瘤病毒治疗等的研究进展进行总结和分析。

1. 靶向药物治疗 近年关于靶向药物治疗恶性脑胶质瘤的研究层出不穷,主要靶点包括表皮生长因子受体 (EGFR) 扩增、*BRAF* V600E 突变、组蛋白 *H3* K27M 突变、*MET* 基因突变、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (*CDK4/6*) 基因突变等,但目前尚无能够通过 III 期临床试验的药物。靶向药物治疗缺乏进展的原因主要有:(1) 缺乏良好的动物模型。(2) 靶向药物不易透过血-脑屏障 (BBB)。(3) 缺乏简单直接的靶点。(4) 过多的信号转导通路。(5) 空间和时间的异质性。(6) 肿瘤干细胞 (TSCs) 抵抗。(7) 肿瘤免疫抑制性微环境的影响。Depatux-M (ABT-414) 是一种单克隆抗体药物耦联物,可以直接靶向 EGFR 并扩增,II 期临床试验结果显示,与替莫唑胺 (TMZ) 或洛莫司丁 (lomustine) 单药治疗相比,Depatux-M 联合替莫唑胺可以显著延长患者生存期,其 III 期临床试验正在进行中。原癌基因 *BRAF* 是丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路的重要分子,约 60% 的神经胶质瘤和多形性黄色星形细胞瘤可发生 *BRAF* V600E 突变,仅 1%~3% 的胶质母

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.014

作者单位: 300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者: 杨学军, Email: ydenny@126.com

细胞瘤发生该基因突变。一项Ⅱ期临床试验采用 BRAF 激酶抑制剂达拉菲尼(dabrafenib)联合丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂曲美替尼(trametinib)治疗 BRAF V600E 突变的复发性或难治性高级别脑胶质瘤,结果显示,世界卫生组织(WHO)Ⅳ级恶性脑胶质瘤治疗反应率达 28.57%(6/21);8 例有治疗反应的患者中 6 例仍继续该方案治疗,其中 5 例治疗时间超过 1 年,目前尚未报道治疗效果。瑞戈非尼(regorafenib)是血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管生成素 2(ANG-2)、血小板源性生长因子受体(PDGFR)、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)等多重激酶抑制剂,其治疗复发性胶质母细胞瘤的Ⅱ期临床试验显示,瑞戈非尼较洛莫司丁对延长患者总生存期的效果更佳。组蛋白 H3 K27M 突变主要发生于儿童和青年中线胶质瘤患者,预后较差。OCN201 是首个用于治疗肿瘤的多巴胺 D2 受体阻断药,可以透过血-脑屏障,在动物实验中表现出良好的抗脑胶质瘤作用,目前正在进行Ⅱ期临床试验,1 例存在组蛋白 H3 K27M 突变的脑胶质瘤患者经 OCN201 治疗 6 个月后肿瘤体积缩小 42%。此外,江涛教授研究团队研发出针对 PTPRZ1-MET 融合基因的 MET 激酶抑制剂伯瑞替尼(PLB1001),其Ⅰ期临床试验所纳入的受试者均为 PTPRZ1-MET 基因融合和(或)MET 基因外显子 14 跳跃(METex14)的高级别脑胶质瘤患者,观察结果显示,伯瑞替尼具有良好的药代动力学和药效学,初步显示出积极的药物疗效,可将继发性胶质母细胞瘤患者的总生存期延长至少 50%,且未发现剂量限制性毒性作用。该项研究于 2018 年发表于 *Cell*,并最终确定其Ⅱ期临床试验的推荐剂量。

2. 免疫治疗 恶性脑胶质瘤的免疫治疗是近年临床试验的热点。胶质母细胞瘤患者免疫系统受到抑制,与免疫抑制性物质例如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10(IL-10)水平升高和调节性 T 细胞(Treg)数目增加等密切相关;且放射治疗和替莫唑胺化疗可以引起淋巴细胞减少症,激素的应用也可以引起免疫抑制。目前,恶性脑胶质瘤的免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂治疗、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗、溶瘤病毒治疗和疫苗治疗。(1)免疫检查点抑制剂治疗:主要靶点包括细胞程序性死亡受体 1(PD1)/细胞程序性死亡受体 1-配体 1(PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)。一项针对复发性胶质母细胞瘤的Ⅲ期

临床试验 Checkmate143,受试者被随机分为 PD1 单抗纳武单抗(nivolumab)组、PD1 单抗联合 CTLA-4 单抗伊匹单抗(ipilimumab)组和贝伐单抗组,其结果公布于 2017 年 5 月的世界神经肿瘤联盟年会,PD1 单抗并未延长患者的总生存期。目前正在进行的Ⅲ期临床试验有 Checkmate498 和 Checkmate548。另一种针对复发性胶质母细胞瘤的 PD1 单抗派姆单抗(pembrolizumab),可用于新辅助治疗,即术前予派姆单抗、术后继续应用派姆单抗治疗,结果显示,新辅助治疗患者总生存期较辅助治疗(即仅术后应用派姆单抗治疗)显著延长。(2)嵌合抗原受体 T 细胞治疗:该方法作为最重要的免疫治疗进展,也进入了恶性脑胶质瘤治疗的临床试验阶段。针对胶质母细胞瘤表皮生长因子受体变体Ⅲ(EGFRvⅢ)的嵌合抗原受体 T 细胞的Ⅰ期临床试验显示,嵌合抗原受体 T 细胞可以透过血-脑屏障到达颅内肿瘤,安全性良好;治疗后胶质母细胞瘤细胞 EGFRvⅢ 水平降低,而 PD-L1 水平明显升高。因此,后续试验将采用嵌合抗原受体 T 细胞联合 PD1 抑制剂,目前正在进行中。由于胶质母细胞瘤存在异质性,且肿瘤微环境对嵌合抗原受体 T 细胞呈现免疫抑制,提示嵌合抗原受体 T 细胞在胶质母细胞瘤治疗的临床应用中真正显效仍有较大障碍。(3)溶瘤病毒治疗:根据 T 细胞及其他免疫细胞的浸润深度,肿瘤可分为“热”肿瘤和“冷”肿瘤,胶质母细胞瘤浸润的 T 细胞较少而认为是“冷”肿瘤。将“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤是肿瘤治疗的重要策略,从而使 PD1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂更好地发挥作用。溶瘤病毒治疗可以使“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤,目前研究较为广泛的病毒有脊髓灰质炎病毒(poliovirus)、腺病毒(adenovirus)、Toca 511/Toca FC 联合治疗等。重组脊髓灰质炎病毒是一种重组病毒,将Ⅰ型脊髓灰质炎病毒的核糖体进入位点替换为人类Ⅱ型鼻病毒,称为重组非致病性脊髓灰质炎鼻病毒嵌合体(PVSRIP0)。复发性胶质母细胞瘤患者经 PVSRIP0 治疗后中位生存期可延长至 12.5 个月,约 21% 患者治疗 3 年后仍生存。腺病毒联合派姆单抗治疗复发性恶性脑胶质瘤的Ⅱ期临床试验正在进行中,尚未获得阶段性结果。动物实验证实,腺病毒联合纳武单抗可以显著延长恶性脑胶质瘤小鼠存活期,其临床试验目前正在进行中。(4)疫苗治疗:针对复发性胶质母细胞瘤的个体多肽疫苗目前正在进行Ⅲ期临床试验,尽管未能延长总生存期,

但该项研究显示出个体化多肽疫苗的预后不利因素如年龄、疫苗中某个肽段是否参与等,提示选择性应用个体化多肽疫苗仍可能使患者受益。另两项关于疫苗治疗的临床试验显示,予以新抗原疫苗后,来自外周血的新抗原特异性 T 细胞可以迁移至颅内胶质母细胞瘤;对新诊断的胶质母细胞瘤患者施行个体化疫苗治疗后,肿瘤相关抗原肽可诱导 CD8⁺T 细胞应答,肿瘤特异性抗原肽可诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞应答。

二、《中国脑胶质瘤诊疗规范》(2018 年版)导读

国家卫生健康委员会委托首都医科大学附属北京天坛医院牵头制定的《中国脑胶质瘤诊疗规范》(2018 年版)正式在会上发布。天津医科大学总医院杨学军教授对“规范”进行导读,主要针对星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞来源的高级别和低级别脑胶质瘤的诊断与治疗,分为概述、影像学诊断、神经病理学与分子病理学诊断、治疗(如手术治疗与药物化疗等)、多学科诊疗模式(MDT)共五部分。

1. 影像学诊断 “规范”具体描述了脑胶质瘤的影像学检查方法,提出影像学诊断的规范要求和关键的鉴别诊断,强调 PET 联合 MRI 较单纯 MRI 能够更准确地界定放射治疗靶区,多模态 MRI 对脑胶质瘤的分级诊断具有重要意义。此外,“规范”还以表格的形式列出脑胶质瘤的影像学诊断要点、脑胶质瘤治疗效果评估的 RANO 标准,以及脑胶质瘤复发、假性进展及放射性坏死的鉴别方法。

2. 神经病理学与分子病理学诊断 据 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版的整合式诊断原则,对“规范”中涉及的脑胶质瘤,从定义、大体标本观察、组织学形态、免疫组织化学、分子病理学特征进行了高度归纳,提出了规范化的脑胶质瘤病理报告应包括:(1)患者基本临床信息。(2)肿瘤部位。(3)免疫组织化学和分子病理学检测结果。(4)组织学类型和分级,以及分子病理学诊断和分级。(5)特殊情况备注等。

3. 治疗 治疗是“规范”的重点着墨之处。手术治疗方面,对肿瘤切除与组织活检术的适应证和禁忌证、围手术期的处理、新型手术辅助技术的应用、手术切除程度的判定等方面提出了规范化要求,特别纳入了功能区脑胶质瘤的手术治疗和伴癫痫发作的脑胶质瘤的手术治疗。手术切除程度的判定,强烈推荐术后 24~72 小时内复查 MRI,高级别脑胶质

瘤以 MRI 增强扫描、低级别脑胶质瘤以 T₂-FLAIR 成像容积定量分析为判断标准,并以此作为评价后续治疗效果或肿瘤进展的基线。放射治疗方面,对高级别和低级别脑胶质瘤、室管膜肿瘤、复发性脑胶质瘤的放射治疗时机、技术、剂量、靶区定位、联合药物化疗、危险因素等提出了规范化要求。药物治疗方面,提出药物治疗的基本原则和经典方案,特别纳入了胶质母细胞瘤、间变性脑胶质瘤、间变性室管膜瘤、低级别脑胶质瘤和复发后的药物化疗方案。根据最新循证医学证据,“规范”推荐肿瘤电场治疗(TTFields)可用于治疗新发胶质母细胞瘤(1 级证据)和复发高级别脑胶质瘤(2B 级证据)。鉴于老年脑胶质瘤、弥漫性中线胶质瘤的特殊性,在手术治疗及放射治疗和药物化疗方面均制定了治疗原则。康复治疗方面,包括常见的康复问题和评估、康复治疗个体化综合治疗方案、康复模式等。

4. 多学科诊疗模式 脑胶质瘤是需多学科综合治疗的疾病,包括神经外科、影像科、放疗科、肿瘤科和病理科在内的多学科共同诊断与治疗,因此,多学科诊疗模式应贯穿脑胶质瘤规范化诊断与治疗的全过程。“规范”对脑胶质瘤多学科诊疗模式的组织形式、组织机构、实施路径和流程提出了具体要求。

三、肿瘤电场治疗

关于恶性脑胶质瘤的临床试验,须提及肿瘤电场治疗。患者像戴帽子一样将电场贴片贴于头皮上,通过低强度、中频率(200 kHz)交流电场影响肿瘤细胞的有丝分裂,使肿瘤细胞发生凋亡并抑制其生长。由于正常细胞有丝分裂和肿瘤细胞有丝分裂的电场频率不一致,故肿瘤电场治疗不会对正常细胞造成不良影响。一项针对新诊断的胶质母细胞瘤的 III 期临床试验自 2009 年 7 月至 2014 年 11 月共纳入 695 例患者,随访至 2016 年 12 月,结果显示,与单纯替莫唑胺化疗相比,替莫唑胺联合肿瘤电场治疗的患者总生存期(20.90 个月对 16 个月)和无进展生存期(PFS,6.70 个月对 4 个月)明显延长;不良反应仅表现为局部皮肤瘙痒,而健康相关生活质量(HRQoL)无明显变化;而且,每天进行肿瘤电场治疗超过 22 小时的患者 5 年生存率可提高至 29.3%。肿瘤电场治疗于 2013 年纳入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南,用于指导复发性胶质母细胞瘤的治疗;2015 年纳入《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》,用于有条件的复发性胶质母

细胞瘤的治疗;同年经美国食品与药品管理局(FDA)批准用于新诊断的胶质母细胞瘤的治疗。由于肿瘤电场治疗可以在不缩短胶质母细胞瘤患者生存期的前提下,明显改善生活质量,故“规范”推荐其用于新发胶质母细胞瘤(1级证据)和复发高级别脑胶质瘤(2B证据)的治疗。

大会还设立了“MDT分论坛”,首先举行了国家卫生健康委员会公布的《中国脑胶质瘤诊疗规范》(2018年版)宣讲会的启动仪式;然后对2018年脑胶质瘤临床试验、组织病理学、分子病理学进展进行回顾;再由中南大学湘雅医院脑胶质瘤MDT团队与郑州大学第一附属医院脑胶质瘤MDT团队进行题为《脑胶质瘤诊疗领域的“指南与共识”的临床实践意义》的辩论与讨论;最后是MDT优秀团队展示,分

别为复旦大学附属华山医院脑胶质瘤MDT团队、天津市环湖医院脑胶质瘤MDT团队、中国医学科学院肿瘤医院脑胶质瘤MDT团队、空军军医大学唐都医院脑胶质瘤MDT团队。

本次大会学术活动内容丰富新颖,从高视角、多角度探讨了当前脑胶质瘤的最新资讯和研究成果,充分展示了当前国内外脑胶质瘤领域的学术水平。大会还设立了国际合作杰出贡献奖、脑胶质瘤诊疗卓越MDT团队、优秀青年科技工作者和优秀论文奖等奖项。与会人员一致认为本次大会是一场高水平、高层次和高质量的国际脑胶质瘤盛会。

利益冲突 无

(收稿日期:2019-04-30)

第九届世界华人神经外科学术大会征文通知

由世界华人神经外科协会、北京市王忠诚医学基金会和北京市神经外科研究所主办,武汉医学会、武汉医学会神经外科分会和华中科技大学同济医学院附属同济医院共同承办的第九届世界华人神经外科学术大会拟定于2020年5月7-10日在湖北省武汉市召开。

1. 征文内容 中枢神经系统肿瘤、脑血管病、颅脑创伤、神经外科重症管理、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、小儿神经外科、先天性疾病、神经介入、神经内镜、护理、基础研究(含转化医学)等基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800~1000字,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(注明第一作者或通讯作者)、工作单位、地址、邮政编码、联系方式 and Email地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。

3. 投稿方式 会议接受网络投稿或电子版投稿,请登录会议官方网站 www.icfns.com,在线注册并投稿;或将电子版发送至: master@icfns.com,并于主题中注明“世界华人神经外科学术大会征文”。

4. 截稿日期 2020年2月28日。

5. 联系方式 联系人:何乐。联系电话:(010)59976765,(010)59975633。Email: icfns1212@163.com。联系人:邹宗颖。联系电话:(027)83662448。Email: naowai@tjh.tjmu.edu.cn。详情请登录会议官方网站 <http://www.icfns.com>。

中华医学会第七届全国小儿神经外科学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组主办的中华医学会第七届全国小儿神经外科学术会议拟定于2019年6月21-23日在广东省广州市召开。

1. 征文内容 小儿神经外科疾病,如先天性畸形、外伤、肿瘤、脑血管病等的诊断、治疗及护理。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800字左右,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(注明第一作者或通讯作者)、工作单位、地址、邮政编码、联系方式 and Email地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议官方网站 www.cnsmeeting.com,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号226室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:吕春雨。联系电话:18612976547。Email: cnsmeeting@126.com。详情请登录会议官方网站 <http://www.cnsmeeting.com>。