

颅内肿瘤的靶向药物治疗*

王瀚^{1,2}, 王跃龙¹, 刘志勇¹, 徐建国^{1△}

1. 四川大学华西医院 神经外科(成都 610041); 2. 宜宾市第二人民医院·四川大学华西医院宜宾医院 神经外科(宜宾 644000)

【摘要】 颅内肿瘤严重影响了人类的身心健康,由于肿瘤的性质与生长部位的不同,因此对颅内肿瘤患者进行个体化、特异性的治疗已成为当下研究的热点,而颅内肿瘤的靶向药物治疗作为精准医学的重要分支,更是成为了科学家重点攻坚的对象。目前分子生物学及基因组学的迅速发展,为肿瘤的精准治疗提供了相应的靶点。但是由于血脑屏障、血肿瘤屏障阻碍了药物到达颅内靶点,因此如何提升颅内药物浓度成为了目前靶向治疗颅内肿瘤的关键所在。本文总结了不同颅内肿瘤的靶向药物治疗的现状,探讨了对于不同颅内肿瘤靶向药物治疗的效果,以期为未来靶向药物对颅内肿瘤的治疗提供新的思考。

【关键词】 胶质瘤 脑膜瘤 垂体瘤 神经鞘瘤 颅咽管瘤 靶向药物治疗

Targeted Drug Therapy for Intracranial Tumors WANG Han^{1,2}, WANG Yue-long¹, LIU Zhi-yong¹, XU Jian-guo^{1△}.

1. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Yibin, West China Hospital, Sichuan University, Yibin 644000, China

△ Corresponding author, E-mail: xujg@scu.edu.cn

【Abstract】 Intracranial tumors seriously affect the physical and mental health of humans. Due to variations in the nature and the growth site of tumors, individualized and specific treatment of patients with intracranial tumor has become a hotspot topic of research, and targeted drug therapy of intracranial tumors, an important subspecialty of precision medicine, has become a key issue that scientists are working hard to tackle. At present, the rapid development in molecular biology and genomics has provided corresponding targets for precision therapies of tumors. However, the blood-brain barrier and blood-tumor barrier prevent drugs from reaching intracranial targets. Therefore, finding effective ways to elevate the concentration of intracranial drugs has become the key issue concerning existing targeted therapies for intracranial tumors. Herein, we reviewed the current status of targeted drug therapy for different intracranial tumors and discussed their efficacy, intending to provide new perspectives for the treatment of intracranial tumors with targeted drugs in the future.

【Key words】 Glioma Meningioma Pituitary adenoma Schwannoma Craniopharyngioma
Targeted drug therapy

颅内肿瘤分为起源于神经上皮、脑膜、颅神经、脑组织等原发性肿瘤和其他组织或器官来源的转移至颅内而形成的继发性肿瘤。根据世界癌症报告(GLOBOCAN2012)的数据估计,我国神经系统肿瘤发病率约为 $5.24/10^5$,死亡率约为 $3.77/10^5$ ^[1],均高于全球平均水平。颅内肿瘤已经成为危害中国居民健康的主要肿瘤之一。随着科学的进步,外科手术技术的更新,放射治疗方案的优化和新型化疗药物的研发在颅内肿瘤的治疗中取得了较大成就,但肿瘤位于重要脑功能区和肿瘤恶性程度较高的患者生存结局仍然较差。靶向治疗因既能抑制肿瘤细胞又能保护正常组织,而逐渐成为一种新型的颅内肿瘤治疗策略。本文将对临床中常见颅内肿瘤的靶向

药物治疗及分子机制进行描述及概括(图1),并对目前靶向药物治疗所面临的挑战、争议和未来的方向进行讨论。

1 胶质瘤的靶向治疗

胶质瘤是最常见的颅内原发恶性肿瘤^[2],也是神经外科手术占比第一的肿瘤。目前,胶质瘤的治疗仍以手术切除为主,肿瘤切除的程度与患者预后密切相关^[3],但因胶质瘤呈浸润性生长,其边界与正常脑组织难以区分,故在临床上很难做到真正意义上的生物学全切除^[4]。对胶质瘤中恶性程度最高的胶质母细胞瘤术后进行分次放疗,同时使用烷化剂替莫唑胺进行辅助治疗,该方案于2005年被确立为恶性胶质瘤治疗的金标准^[5]。尽管进行了上述方案的治疗,胶质母细胞瘤患者的平均总生存期仅约15个

* 四川大学华西医院学科卓越发展1-3-5工程项目(No. ZYJC18007)资助

△ 通信作者, E-mail: xujg@scu.edu.cn

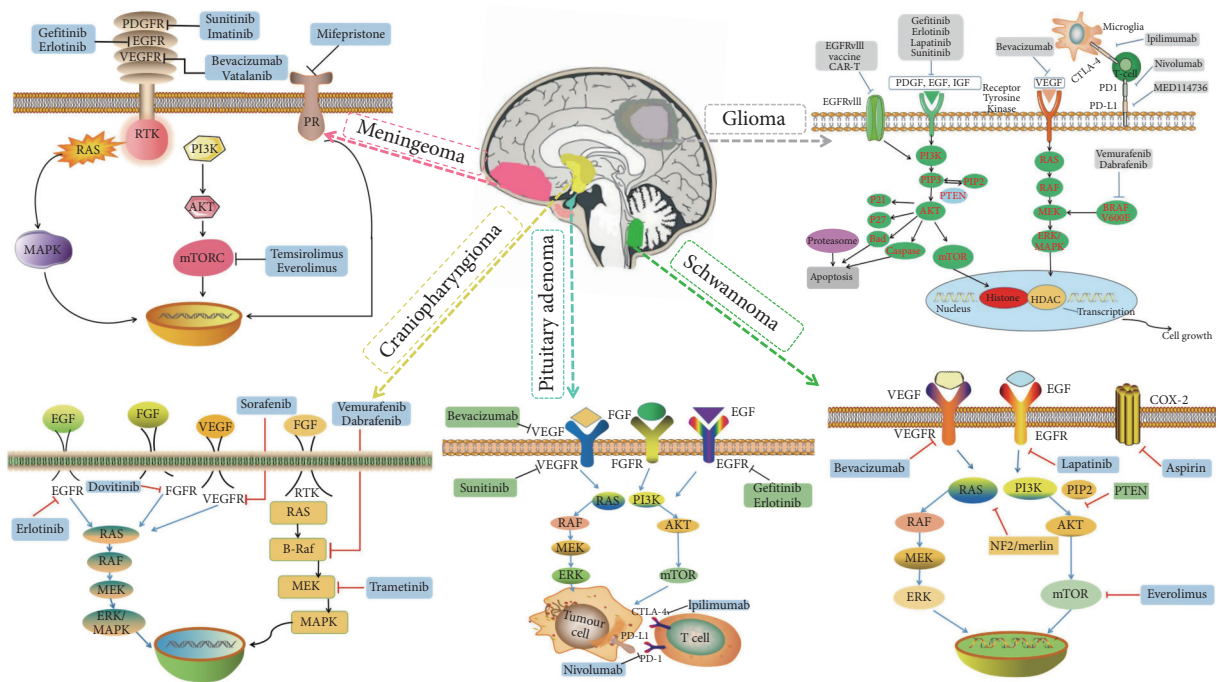


图 1 胶质瘤、脑膜瘤、垂体瘤、神经鞘瘤和颅咽管瘤目前所常用的靶向信号通路，以及每种信号通路的常用靶向药物

Fig 1 Commonly used target signaling pathways for glioma, meningioma, pituitary adenoma, schwannoma and craniopharyngioma, as well as commonly used target drugs for each pathway

AKT: Protein kinase; B-Raf: Proto-oncogene; COX-2: Cyclooxygenase-2; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; EGF: Epidermal growth factor; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ERK: Extracellular signal regulated kinase; FGF: Fibroblast growth factor; FGFR: Fibroblast growth factor receptor; HDAC: Histone deacetylase; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; MEK: Mitogen activates extracellular signal-regulated kinases; IDH: Isocitrate dehydrogenase; mTOR: Mammalian target of rapamycin; NF2: Neurofibromin 2; PDGF: Platelet-derived growth factor; PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor; PD-1: Programmed cell death protein1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PI3K: Phosphatidylinositol-3-kinases; PIP: Phosphatidylinositol phosphate; PR: Progesterone receptor; PTEN: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; RAS: Rat sarcoma; RTKs: Receptor tyrosine kinase; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor.

月,因此迫切需要更多针对此类恶性肿瘤有效治疗方法的研究。随着分子生物学与基因组学的迅速发展,胶质瘤发生、发展过程中所涉及的基因突变逐渐被揭晓,日益普及的新型靶向药物将成为治疗胶质瘤更有效的方式。

1.1 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 通路抑制剂

几乎所有高级别胶质瘤都具有RTKs、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)、大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)通路的遗传改变^[6]。RTKs既是酶,又是受体,包括血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等。具有致癌性的RTKs过度激活受多种机制驱动,例如RTKs基因扩增和过度表达导致配体非依赖性受体寡聚化、受体突变导致组成型激活和配体过度表达。失调的RTKs过度激活会驱动多种致癌过程,例如细胞过

度增殖、异常存活以及激发与肿瘤传播能力密切相关的肿瘤细胞干性^[7]。在成人高级别胶质瘤中,EGFR基因是最常见的扩增基因,大约1/3的胶质母细胞瘤有EGFR基因重排^[8]。尽管EGFR抑制剂在某些恶性肿瘤(例如EGFR突变的非小细胞肺癌)治疗中有效^[9],但多种EGFR抑制剂如厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼等,单独使用亦或联合使用,在多项临床试验中均被证实对高级别胶质瘤的治疗基本无效^[10-12],可能与缺乏持久治疗反应所需的激酶结构域突变、中枢神经系统药物渗透不足或毒性不足等有关。VEGFR主要由胶质瘤血管内皮细胞表达,驱动肿瘤相关血管增殖(即血管生成)。贝伐单抗作为一种研究最广泛的VEGFR通路抑制剂,由于良好的影像学客观数据反馈而获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于复发性胶质母细胞瘤的治疗。但此后进行的两项大型III期临床试验均未能证明其对新诊断的胶质母细胞瘤患者有任何生存获益^[13-14]。相比RTKs抑制剂靶向治疗其他恶性肿瘤成功的分子基础,该途径抑制剂在目前高级别胶质瘤靶向治疗中的结局令人沮丧。

1.2 PI3K/蛋白激B (protein kinase B, AKT) 和雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制剂

大约90%的胶质母细胞瘤患者具有至少一种PI3K信号改变,可能由PI3K本身的激活突变、肿瘤抑制基因磷酸酶和张力蛋白同源物的丢失或RTKs下游的激活所导致^[15]。PI3K的下游效应物包括AKT和mTOR。mTOR复合物由mTORC1和mTORC2组成,它们在细胞代谢、存活和蛋白质翻译中起着关键作用。因此,理论上使用该通路的抑制剂治疗肿瘤应有效;然而,大多数临床试验并未能满足这一期望。第一代mTOR抑制剂,包括雷帕霉素、坦西罗莫司和依维莫司作为单一药物在体外和体内均具有抗肿瘤活性,并已在多个I/II期临床试验中用于治疗新诊断和复发高级别胶质瘤。尽管在接受依维莫司或坦西罗莫司的高级别胶质瘤患者亚组中观察到放射学反应,但在单独使用这些抑制剂或使用这些抑制剂联合贝伐单抗治疗复发性胶质母细胞瘤时,对无进展生存期和总生存期并没有显著影响^[16-18]。近期已完成或正在进行的临床试验侧重于评估依维莫司与替莫唑胺联合治疗成人进展性幕上低级别胶质瘤(NCT02023905)的效果,单药治疗儿童进展性幕上低级别胶质瘤(NCT01734512)和室管膜瘤(NCT02155920)的效果。此外,双重mTORC1/2抑制剂沙帕色替(INK1280)正在进行早期临床研究,以评估在复发性胶质母细胞瘤患者的中枢神经系统中药物的渗透和治疗反应(NCT02133183)。

1.3 纤维肉瘤蛋白 (fibrosarcoma protein, RAF) -丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen activates extracellular signal-regulated kinases, MEK) -细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 通路抑制剂

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)中激活突变的存在可能对抑制高级别胶质瘤发挥作用,这些患者通常具有由鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1(B-Raf proto-oncogene, BRAF)激活V600E的点突变或K11A1549:BRAF的融合^[19]。在BRAF-V600E突变的神经胶质瘤临床试验中对儿童使用BRAF抑制剂达拉非尼(NCT01677741),结果表明达拉非尼在BRAF-V600E突变患者中表现出有意义的临床活性和良好的耐受性。MEK抑制剂曲美替尼(NCT03919071)联合达拉非尼治疗对于初诊后经放射治疗的高级别胶质瘤疗效和安全性的II期临床试验正在进行。值得注意的是,目前为止除达拉非尼外,大多数此类药物的血脑屏障渗透率尚未得到充分研究^[20]。令人兴奋的是,个别病例报

道达拉非尼在BRAF-V600E突变型胶质母细胞瘤的患儿中具有良好的临床反应^[21],然而,由于MAPK的重新激活,药物的临床疗效很难持久,且出现药物相关副作用^[22-23]。因此,相关研究人员提议将达拉非尼与其它MAPK通路抑制剂(如曲美替尼)联合给药,以延迟耐药性的发生并尽量减小与BRAF抑制剂相关的副作用,尤其是皮肤毒性^[24]。

1.4 异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 基因突变抑制剂

致癌基因的激活和肿瘤抑制因子的缺失会导致细胞代谢重编程,致使细胞营养吸收增强和能量供应提高,从而达到维持肿瘤生长和存活的目的。在恶性胶质瘤中,导致代谢重编程的主要致癌突变位于编码IDH的IDH1和IDH2基因内。迄今为止尚未有针对IDH1/2突变所导致代谢途径改变的治疗方法,目前已知的研究方案正处于临床试验和临床前开发阶段。IDH1(AG-120)、IDH2(AG-221)或IDH1/2(AG-881)的突变选择性抑制剂的类似化合物已进入临床试验阶段,其中(NCT02073994)已经证实艾伏尼布(AG-120)在具有IDH1基因突变的胶质瘤人群中表现出良好的临床抗肿瘤活性,患者对该药物耐受性良好,但该药物治疗胶质瘤的最佳剂量仍在进一步的研究中;(NCT02273739)关于成人口服 Enasidenib(AG-221)的研究已经结束,期待最终临床结果的发布;(NCT02481154)目前显示在使用Vorasidenib(AG-881)治疗后,多例低级别胶质瘤患者的肿瘤持续缩小,证明该药物对具有IDH基因突变的低级别胶质瘤具有较好的治疗效果,但对于IDH基因突变的高级别胶质瘤治疗效果欠佳。

1.5 免疫检查点抑制剂

近期大量研究证实了中枢神经系统内存在淋巴系统,并对中枢系统肿瘤逃离免疫系统的关键机制有了新的描述^[25-26],其中包括肿瘤能产生特异性抗原提呈细胞成熟抑制剂和产生对T细胞起作用的细胞毒性因子以及生成其它免疫抑制因子,如程序性死亡受体1(programmed cell death protein1, PD-1)、程序化细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、前列腺素E2等,从而阻止参与免疫抑制的宿主细胞向肿瘤微环境募集^[26]。基于目前T细胞的免疫疗法,特别是嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法在胶质瘤治疗领域正受到关注,在胶质母细胞瘤的治疗中,第二代和第三代CAR-T疗法明显延长了患者生存期。然而,由于胶质母细胞瘤呈浸润生长和极易复发的特殊性,到目前还没有相应的III期临床试验结果,需要进一步的研究来优化CAR-T细胞及其靶标,以提高其临床疗效^[27]。

1.6 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 受体抑制剂

TGF- β 蛋白家族在多种调控途径中起作用,是胶质母细胞瘤肿瘤微环境中T细胞的抑制因子,大约90%的胶质母细胞瘤细胞中表达TGF- β ^[28]。虽然TGF- β 2抑制剂已用于其他癌症的治疗,但目前仍难以作为胶质母细胞瘤的临床治疗靶点。一项联合使用TGF- β 受体激酶抑制剂, Galunisertib与Lumostine(NCT01582269)治疗胶质母细胞瘤的研究证实,该治疗方案对胶质母细胞瘤无效^[29]。最近的研究指出, TGF- β 与替莫唑胺耐药性和甲基鸟嘌呤甲基转移酶表达有关^[30]。可能TGF- β 和替莫唑胺的组合是抑制胶质母细胞瘤的一种新方案。

1.7 细胞因子治疗

肿瘤细胞的免疫微环境产生的细胞因子既可以被肿瘤用来抑制免疫反应,也可以被免疫系统用来诱导免疫反应^[31]。在多种细胞因子中,白细胞介素(interleukin, IL)和干扰素(interferon, IFN)在癌症治疗中的应用最为广泛。IL-2于1986年首次在胶质瘤患者中进行研究,在一项接受IL-4编码基因转染成纤维细胞的胶质瘤细胞疫苗的I期试验中,高级别胶质瘤患者显示出良好的临床反应^[32]。两项关于替莫唑胺联合IFN- α 在胶质母细胞瘤患者的临床II期试验证实,胶质母细胞瘤对该方案的治疗反应表现良好^[33]。此外,一项IFN- β 联合标准放化疗的I期试验表明,该方案能延长胶质母细胞瘤患者的生存期^[34]。然而,使用IFN- γ 和标准放化疗联合治疗胶质母细胞瘤患者,却未见临床受益^[35-36]。

2 脑膜瘤的靶向治疗

脑膜瘤起源于软脑膜的蛛网膜帽细胞,是中枢神经系统中第二常见的原发性肿瘤^[37]。脑膜瘤中约80%至90%为良性(WHO I级),可以长期常规随访或通过手术切除和放射治疗治愈^[38],除此之外对于非典型脑膜瘤(WHO II级)和间变性脑膜瘤(WHO III级或“恶性脑膜瘤”)无论采用手术、放疗还是传统化学疗法,治疗效果均不理想。虽然药物治疗目前在脑膜瘤的治疗中仅起次要作用,但靶向药物治疗为传统方法难治的脑膜瘤提供了一种新的非侵入性治疗手段。

2.1 RTKs通路抑制剂

研究发现在恶性脑膜瘤中监测到RTKs的过度表达,于是越来越多的RTKs抑制剂用于该肿瘤的靶向治疗^[39]。PDGFR作为RTKs的一员,其高表达与恶性脑膜瘤和非典型脑膜瘤的发展密切相关。据报道使用PDGFR抑制剂伊马替尼联合羟基脲治疗复发性或浸润性脑膜瘤的21例患

者中,有67%的患者肿瘤影像学没有发现进展,虽然伊马替尼联合羟基脲耐受性良好,但对II级或III级脑膜瘤的影响很小^[40]。舒尼替尼是靶向VEGFR和PDGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂。一项关于舒尼替尼治疗恶性脑膜瘤的前瞻性、多中心、单臂II阶段的临床研究表明,42%的患者在6个月内未出现肿瘤进展,磁共振灌注成像显示舒尼替尼到达病变部位并在肿瘤的血管系统中发挥作用,但该结论尚需进一步临床验证^[41]。研究发现在60%以上的脑膜瘤中出现了EGFR的过表达^[42],一项使用EGFR抑制剂吉非替尼和厄洛替尼联合治疗25例复发性脑膜瘤患者的研究发现,尽管该方案治疗耐受性良好,但对复发性脑膜瘤无临床反应。以上结果提示EGFR可能并非治疗脑膜瘤唯一的有价值的靶标,因此有必要对多靶点抑制剂和EGFR抑制剂的组合治疗效果进行评估^[43]。一项已经发表的人类脑膜瘤样本的研究发现,VEGF在84%的脑膜瘤中表达,且脑膜瘤中VEGF的表达水平随脑膜瘤等级的增加而增长^[44]。有研究表明,VEGF抑制剂贝伐单抗在手术和放射治疗均困难的脑膜瘤患者中获得临床益处^[45],但由于缺乏患者生存率和关于药物相关毒性的有力临床证据,需要进一步评估使用贝伐单抗治疗脑膜瘤的疗效,最好采用随机对照试验探索此药物在治疗脑膜瘤中的作用^[46]。

2.2 PI3K/AKT和mTOR通路抑制剂

PI3K基因中含有一个名为PIK3CA的催化亚基,PIK3CA基因突变可导致激酶活性增强,继而持续刺激下游AKT,增加细胞侵袭和转移能力,在肿瘤的发生、发展过程中起至关重要的作用。最近有研究发现PIK3CA突变大多数情况富集于颅底病变^[47]。位于颅底的肿瘤在进行外科手术和放射治疗时难度大、风险高,因此针对患有颅底脑膜瘤的患者,靶向PI3K/AKT/mTOR通路的药物可能在将来成为治疗颅底脑膜瘤的新方案。最近的1例脑膜瘤病例报告表明,患者经多次手术切除、放射治疗和其他全身性药物治疗后效果均较差,但该脑膜瘤患者对AKT抑制剂卡帕沙替尼的治疗反应良好^[48]。mTOR中的mTORC1可以通过PI3K和AKT通路减弱RTKs信号,从而形成负反馈回路。mTOR通路抑制剂如替西罗莫司和依维莫司已被证实可有效抑制脑膜瘤的生长^[49]。目前正在进行的1项II期临床试验(NCT03071874),证实了一种双重mTOR抑制剂Vistusertib(AZD2014)能减缓复发的WHO II级和III级脑膜瘤患者的脑膜瘤的生长速度。

2.3 激素受体拮抗剂

孕酮受体(progesterone receptor, PR)的存在是脑膜瘤的有利预后因素,PR状态也与肿瘤分级、复发和有丝

分裂指数呈负相关,有研究发现PR在70%的脑膜瘤患者中表达^[50]。为了研究米非司酮在治疗未能手术切除的脑膜瘤中的作用,美国肿瘤协会进行了一项多中心、前瞻性、随机、对照Ⅲ期试验,结果表明虽然长期服用米非司酮耐受性良好,但对于未能手术切除的脑膜瘤患者,并没有提高其临床生存率^[50]。

2.4 生长抑素受体拮抗剂

生长抑素(somatostatin, SST)在调节正常细胞和肿瘤细胞的增殖中起着重要作用。长半衰期SST类似物被推荐用于不可手术全部切除或放射治疗困难的复发性脑膜瘤的全身治疗^[51]。最近的一项关于SST受体拮抗剂奥曲肽和依维莫司联合治疗复发性脑膜瘤的研究发现,接受联合治疗的脑膜瘤患者6个月和12个月的生存率分别为90%和75%。经过3个月的积极治疗,78%的肿瘤体积增长速度明显下降,下降幅度超过50%,该研究表明奥曲肽和依维莫司的联合用药具有更好的抗脑膜瘤活性^[52]。

3 垂体瘤的靶向治疗

垂体瘤是成人发病率中第三大常见的颅内肿瘤,约占中枢神经系统所有肿瘤的15%^[53]。临床中虽然大部分垂体瘤为良性,可以通过手术治愈,但仍有小部分垂体瘤具有侵袭性,即便手术切除和放射治疗后仍有复发可能。尽管目前替莫唑胺是治疗侵袭性垂体腺瘤和垂体癌证据最充分的药物,但仍有30%的患者接受替莫唑胺治疗表现出疾病进展,并且对于其余治疗有效的垂体瘤患者,停止使用替莫唑胺后,肿瘤又再次出现生长^[54]。由于靶向治疗在其它肿瘤中的成功应用,侵袭性垂体瘤的靶向药物治疗也成为医务工作者研究的对象。

3.1 RTKs通路抑制剂

侵袭性垂体瘤及垂体癌与良性垂体瘤相比,已被证明具有更高的血管密度和更多的VEGF表达^[55],这表明VEGF和血管生成在垂体前叶肿瘤进展中发挥潜在作用。据相关研究报告,在17例侵袭性垂体瘤和垂体癌患者中使用VEGF受体抑制剂贝伐单抗治疗,同时有部分患者使用贝伐单抗联合替莫唑胺治疗,结果显示1例患者影像学完全缓解,4例影像学部分缓解,7例病情稳定,3例出现疾病进展,另外2例分别出现鼻衄和肾炎的并发症^[56]。

3.2 PI3K/AKT和mTOR通路抑制剂

有研究发现PI3K/AKT/mTOR通路在垂体前叶肿瘤中被上调和/或过度激活,并且PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂已被证明在此类肿瘤中具有体外和体内抗肿瘤作用^[57]。目前,依维莫司是目前唯一用于侵袭性垂体瘤和垂体癌患者的该通路抑制剂,迄今为止报告了7例使用依维莫司

治疗的患者(3例促肾上腺皮质激素腺瘤,1例促泌乳素腺瘤和3例未知亚型的肿瘤),结果显示仅有1例在影像学方面表现出稳定性,其余均显示疾病进展^[57-58]。

3.3 免疫检查点抑制剂

最新研究发现在侵袭性垂体瘤及垂体癌中有淋巴细胞浸润并表达PD-L1^[59],所以免疫检查点抑制剂可能成为侵袭性垂体瘤的一种新的治疗方案。目前有研究报道了免疫检查点抑制剂针对其中7例促肾上腺皮质激素腺瘤和3例泌乳素腺瘤患者的疗效。其结果为5例患者影像学部分缓解,2例影像学未见肿瘤继续生长,3例影像学显示肿瘤仍在继续生长^[60-63]。希望两项正在进行的纳武单抗和伊匹单抗联合治疗的临床试验(NCT04042753和NCT02834013)能为该策略有效治疗侵袭性垂体瘤和垂体癌提供更多证据。

4 神经鞘瘤的靶向治疗

颅内神经鞘瘤以前庭神经鞘瘤和三叉神经鞘瘤居多,作为桥小脑区最常见的肿瘤,前庭神经鞘瘤是组织病理学上的良性肿瘤,通常起源于第Ⅷ对颅神经(前庭神经)内的雪旺细胞^[64]。虽然手术治疗是目前前庭神经鞘瘤主要的治疗方式,但手术治疗可能会给患者带来严重的神经功能损伤,因此手术仅在出现脑干受压症状或肿瘤较小但生长迅速的患者中才是首选。随着人们对前庭神经鞘瘤生长相关的信号途径研究的不断的深入,为该病靶向治疗的应用带来了新的希望。

4.1 RTKs通路抑制剂

研究显示表皮生长因子在前庭神经鞘瘤中具有促生长的作用,而作为一种有效的RTKs抑制剂,拉帕替尼可以有效消除这种作用,一项Ⅱ期研究表明,拉帕替尼具有缩小进展性前庭神经鞘瘤患者的肿瘤体积和改善听力的作用^[65]。PLOTKIN等^[66]在21例与2型神经纤维瘤病相关的前庭神经鞘瘤标本的免疫组织化学检测中发现,100%的前庭神经鞘瘤中表达了VEGF,32%的肿瘤血管中表达了VEGFR-2。其中符合指标的10例患者接受VEGF抑制剂贝伐单抗治疗后,9例患者肿瘤缩小,其中6例患者在影像学上肿瘤体积缩小大于20%,4例患者在随访11至16个月期间保持上述缩小比例且未出现肿瘤增长。并且该10例患者中4例患者听力得到改善,2例患者听力稳定。以上结果表明VEGF抑制剂在部分2型神经纤维瘤病患者中起到改善听力和缩小前庭神经鞘瘤体积的作用。

4.2 PI3K/AKT和mTOR通路抑制剂

mTOR作为PI3K/AKT通路的下游信号,可以整合来自多个上游通路和局部细胞内环境的信号。据报道,膜

突样蛋白 (merlin)对mTORC1具有负调节作用,抑制缺乏膜突样蛋白的肿瘤中的mTORC1通路可能是前庭神经鞘瘤的有用治疗靶点^[67]。雷帕霉素的衍生物依维莫司,不仅能够抑制mTORC1,还能够减少肿瘤血管生成。一项研究表明,服用依维莫司可降低55.6%与2型神经纤维瘤病相关的前庭神经鞘瘤患者的中位年肿瘤生长率,使之从治疗前的67%降至治疗期间的0.5%^[68]。

4.3 炎症因子抑制剂

多项研究结果表明环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的免疫组化表达与2型神经纤维瘤病相关的前庭神经鞘瘤增殖有关^[69]。COX-2催化的前列腺素E2与细胞增殖、凋亡、血管生成、炎症和免疫监测有关,因此COX-2抑制剂可能具有抑制前庭神经鞘瘤生长的潜力^[70]。KANDATHIL等^[71]发现阿司匹林与前庭神经鞘瘤生长之间存在显著的负相关性,阿司匹林在抑制前庭神经鞘瘤生长方面可能具有潜在作用。

5 颅咽管瘤的靶向治疗

颅咽管瘤是年龄小于18岁未成年人中最常见的非神经上皮性颅内肿瘤,占该年龄组颅内肿瘤的5%~11%^[72]。它在组织学和基因组学上存在两种不同的类型:牙釉质型颅咽管瘤(adamantinomatous craniopharyngiomas, ACP)和乳头型颅咽管瘤(papillary craniopharyngiomas, PCP)。目前颅咽管瘤尽管可以使用手术切除和辅助放疗治愈,但是仍然具有较高的复发率。在对颅咽管瘤的分子机制研究中,发现了可用于区分ACP和PCP的显著突变。其中超过90%的ACP具有CTNNB1突变,超过90%的PCP具有BRAF-V600E突变^[73]。其分子机制的研究为颅咽管瘤的靶向药物治疗指明了新的方向。

5.1 RTKs通路抑制剂

通过免疫组化检测到EGFR存在于大多数ACP患者中,其位于外周结节簇细胞中,这表明EGFR信号在ACP的细胞迁移和脑浸润中起作用^[74]。HOLSKEN等^[74]通过吉非替尼靶向EGFR信号通路处理11个人源的原代ACP细胞,证明了吉非替尼可以降低肿瘤细胞运动性和肌成束蛋白的表达,在体外验证了EGFR信号传导对颅咽管瘤细胞迁移的影响。EGFR抑制剂可能成为治疗ACP的一种有前景的药物。

5.2 BRAF和MEK抑制剂

研究发现BRAF-V600E基因在PCP中呈现高表达,同时发现MEK抑制剂可以防止黑色素瘤在治疗过程中对BRAF抑制剂产生耐药性^[22]。因此,目前针对大多数

BRAF-V600E突变的肿瘤治疗,选择BRAF抑制剂和MEK抑制剂联合使用。BRASTIANOS等^[75]使用BRAF抑制剂达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼联合治疗1例具有BRAF-V600E突变的术后多次复发的颅咽管瘤男性患者,治疗35 d后,该患者肿瘤体积较入院时减少了85%。ROSTAMI等^[76]报道了1例使用达拉非尼和曲美替尼治疗的手术后5个月肿瘤复发的患者。药物治疗15周后,磁共振显示该患者肿瘤体积缩小91%。希望近期正在进行的一项关于使用BRAF/MEK抑制剂维莫非尼和考比替尼治疗PCP的Ⅱ期试验(NCT03224767)能为BRAF-V600E阳性的PCP患者带来更多有力的临床证据。

5.3 免疫检查点抑制剂

COY等^[77]使用组织的循环免疫荧光来绘制免疫细胞的空间分布,证明了在ACP肿瘤的囊内膜上有PD-L1的表达,并在致瘤干细胞中发现PD-1的表达,同时在PCP增生性肿瘤细胞基质上皮界面发现PD-L1的表达。所以在两种颅咽管瘤亚型中靶向PD-L1和/或PD-1可能是一种有效的治疗策略。

6 靶向药物治疗颅内肿瘤的不足: 思考与创新

虽然已经有多项研究报道,靶向药物在颅内肿瘤治疗中是一种可行的治疗方案,但大多数疗效较好的仍是个别案例及回顾性的研究,还缺乏大量的前瞻性临床试验数据支持。目前靶向药物的开发速度仍然较慢,所以在相应颅内肿瘤的靶向药物治疗方面面临的问题是药物投入临床使用的周期很长,同时,在临床应用靶向药物治疗颅内肿瘤有几个特殊因素需要考虑:一是药物如何透过血脑屏障、血肿瘤屏障到达治疗靶点,二是如何避免或减少药物治疗带来的副作用,三是如何制定治疗是否有效的评价标准。

针对以上靶向药物治疗的不足,我们提出了几种可能的解决办法以及对未来临床的建议:①充分医工结合开发更有效的药物递送系统以穿过血脑屏障,例如用于直接颅内给药的纳米制剂,可以根据不同的肿瘤靶蛋白设计合成相应的小分子结合蛋白;②多种不同靶点抑制药物联合使用,减少单一药物使用带来的副作用,同时进行临床药物试验评估药物毒性与最大耐受量;③与前期文献报道的无进展生存期、肿瘤影像学改变、液体活检等多种相应指标相结合制定新的疗效评价标准。

本文总结了常见的颅内原发性肿瘤靶向药物治疗的现状与前景,目前仅VEGF抑制剂贝伐单抗治疗神经鞘瘤和BRAF抑制剂达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼治疗BRAF-V600E阳性的乳头型颅咽管瘤的疗效相对令

人满意,其余颅内肿瘤靶向药物治疗的效果仍欠佳。我们未来还需要识别和阐明更多复杂的信号通路,需要对肿瘤细胞进行更及时和准确的分子诊断,同时研发出能结合多靶点治疗的药物,进行更多关于肿瘤靶向药物治疗的临床试验,才能为颅内肿瘤的治疗提供更多有效的方法。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] HOWLADER N. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations) based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012. (2012-08-20) [2021-10-01]. <https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975-2009-pops09/results-figure/sect-01-introl-6pgs.pdf>.
- [2] OSTROM Q T, NIRAV P, GINO C, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1–iv96.
- [3] BREM S S, BIERMAN P J, BLACK P, *et al.* Central nervous system cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2005, 3(5): 644–690.
- [4] PUCHNER M J, HERMANN H D, BERGER J, *et al.* Surgery, tamoxifen, carboplatin, and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients. *J Neurooncol*, 2000, 49(2): 147–155.
- [5] STUPP R, MASON W P, VANDEN B M J, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987–996.
- [6] PARSONS D W, JONES S, ZHANG X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008, 321(5897): 1807–1812.
- [7] CARRASCO G E, SACEDA M, MARTINEZ L I. Role of receptor tyrosine kinases and their ligands in glioblastoma. *Cells*, 2014, 3(2): 199–235.
- [8] HEIMBERGER A B, HLATKY R, SUKI D, *et al.* Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFR^{III} in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1462–1466.
- [9] SIEGELIN M D, BORCZUK A C. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Lab Invest*, 2014, 94(2): 129–137.
- [10] HAMER P. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: a systematic review of clinical studies. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3): 304–316.
- [11] RICH J N, REARDON D A, PEERY T, *et al.* Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 133–142.
- [12] FOULADI M, STEWART C F, BLANEY S M, *et al.* A molecular biology and phase II trial of lapatinib in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study. *J Neurooncol*, 2013, 114(2): 173–179.
- [13] GILBERT M R, DIGNAM J J, ARMSTRONG T S, *et al.* A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699–708.
- [14] CHINOT O L, WICK W, MASON W, *et al.* Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 709–722.
- [15] BRENNAN C W, VERHAAK R G, MCKENNA A, *et al.* The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*, 2013, 155(2): 462–477.
- [16] CHINNAIYAN P, WON M, WEN P Y, *et al.* RTOG 0913: A phase I study of daily everolimus (RAD001) in combination with radiation therapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5): 880–884.
- [17] MA D J, GALANIS E, ANDERSON S K, *et al.* A phase II trial of everolimus, temozolomide, and radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: NCCTG N057K. *Neuro Oncol*, 2015, 17(9): 1261–1269.
- [18] LASSEN U, SORENSEN M, GAZIELI T B, *et al.* Phase II study of bevacizumab and temsirolimus combination therapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1657–1660.
- [19] PARK J W, BARRETTE A M, WANG W, *et al.* Mapk pathway inhibition sensitizes to immunotherapy in braf-mutant gliomas. *Neuro Oncol*, 2021, 23(Suppl 1): i3–i4.
- [20] ROCHET N M, DRONCA R S, KOTTSCHADE L A, *et al.* Melanoma brain metastases and vemurafenib: Need for further investigation. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(10): 976–981.
- [21] GARRY C, JAN-MICHAEL W, VERONIKA D, *et al.* Dabrafenib treatment in a patient with an epithelioid glioblastoma and BRAF V600E mutation. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1090.
- [22] FLAHERTY K T, INFANTE J R, DAUD A, *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012, 367(18): 1694–1703.
- [23] NAZARIAN R, SHI H, WANG Q, *et al.* Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, 2010, 468(7326): 973–977.
- [24] HYMAN D M, PUZANOV I, SUBBIAH V, *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 726–736.
- [25] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, 523(7560): 337–341.
- [26] PREUSSER M, LIM M, HAFLER D A, *et al.* Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(9): 504–514.
- [27] ZHU G, ZHANG Q, ZHANG J, *et al.* Targeting tumor-associated antigen: A promising CAR-T therapeutic strategy for glioblastoma treatment. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 661606[2021-10-01]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.661606>.
- [28] KUPPNER M C, HAMOU M F, BODMER S, *et al.* The glioblastoma-derived T-cell suppressor factor/transforming growth factor beta 2 inhibits the generation of lymphokine-activated killer (LAK) cells. *Int J Cancer*, 1988, 42(4): 562–567.
- [29] BRANDES A A, CARPENTIER A F, KESARI S, *et al.* A Phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus omustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*, 2016, 18(8): 1146–1156.
- [30] NIE E, JIN X, MIAO F, *et al.* TGF-β1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated

- MGMT. *Neuro Oncol*, 2021, 23(3): 435–446.
- [31] DRANOF G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 11–22.
- [32] OKADA H, LIEBERMAN F S, WALTER K A, *et al*. Autologous glioma cell vaccine admixed with interleukin-4 gene transfected fibroblasts in the treatment of patients with malignant gliomas. *J Transl Med*, 2007, 5: 67[2021-10-03]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-5-67>. doi: 10.1186/1479-5876-5-67.
- [33] GROVES M D, PUDUVALLI V K, GILBERT M R, *et al*. Two phase II trials of temozolomide with interferon- α 2b (pegylated and non-pegylated) in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*, 2009, 101(4): 615–620.
- [34] WAKABAYASHI T, KAYAMA T, NISHIKAWA R, *et al*. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon- β and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study): The final report. *J Neurooncol*, 2011, 104(2): 573–577.
- [35] FARKKILA M, JAASKELAINEN J, KALLIO M, *et al*. Randomised, controlled study of intratumoral recombinant gamma-interferon treatment in newly diagnosed glioblastoma. *Br J Cancer*, 1994, 70(1): 138–141.
- [36] WOLF J E A, WAGNER S, REINERT C, *et al*. Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol*, 2006, 79(3): 315–321.
- [37] OSTROM Q T, GION C, HALEY G, *et al*. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol*, 2019, 21(Suppl 5): v1–v100.
- [38] SARAF S, MCCARTHY B J, VILLANO J L. Update on meningiomas. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1604–1613.
- [39] RAIZER J J, GRIMM S A, RADEMAKER A, *et al*. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neuro Oncol*, 2014, 117(1): 93–101.
- [40] REARDON D A, NORDEN A D, DESJARDINS A, *et al*. Phase II study of Gleevec[®] plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neuro Oncol*, 2012, 106: 409–415.
- [41] KALEY T J, WEN P, SCHIFF D, *et al*. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1): 116–121.
- [42] ANDERSSON U, GUO D, MALMER B, *et al*. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(2): 135–142.
- [43] NORDEN A D, RAIZER J J, ABREY L E, *et al*. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neuro Oncol*, 2010, 96(2): 211–217.
- [44] RAGEL B T, JENSEN R L. Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol*, 2010, 99(3): 315–324.
- [45] DASANU C A, ALVAREZ A J, LIMONADI F M, *et al*. Bevacizumab in refractory higher-grade and atypical meningioma: The current state of affairs. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(2): 99–104.
- [46] SCERRATI A, MONGAEDI L, VISANI J, *et al*. The controversial role of Bevacizumab in the treatment of patients with intracranial meningioma: A comprehensive literature review. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(3): 197–203.
- [47] ABEDALTHAGAFI M, BI W L, AIZER A A, *et al*. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol*, 2016, 18(5): 649–655.
- [48] WELLER M, ROTH P, SAHM F, *et al*. Durable control of metastatic AKT1-mutant WHO grade 1 meningeothelial meningioma by the AKT inhibitor, AZD5363. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(3): 1–4.
- [49] PACHOW D, ANDRAE N, KLIESE N, *et al*. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1180–1189.
- [50] JI Y L, RANKIN C, GRUNBERG S, *et al*. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterin agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4093–4098.
- [51] FOIANI G, GUELFY G, CHIARADIA E, *et al*. Somatostatin receptor 2 expression in canine meningioma. *J Comp Pathol*, 2019, 166: 59–68.
- [52] GRAILLON T, SANSON M, CAMPELLO C, *et al*. Everolimus and octreotide for patients with recurrent meningioma: Results from the phase II CEVOREM trial. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 552–557.
- [53] BANSKOTA S, ADAMSON D C. Pituitary adenomas: From diagnosis to therapeutics. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 494.
- [54] MCCORMACK A I, DEKKERS O M, PETERSENN S, *et al*. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: Results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(3): 265–276.
- [55] BEN S A, COOPER O. Role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pituitary tumours: From bench to bedside. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(4): 301–305.
- [56] RAVEROT G, MD I L I E, LASOLLE H, *et al*. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 671–684.
- [57] ILIE M D, HELENE L, GERALD R. Emerging and novel treatments for pituitary tumors. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1107.
- [58] ALSHAIKH O M, ASA S L, METE O, *et al*. An institutional experience of tumor progression to pituitary carcinoma in a 15-year cohort of 1055 consecutive pituitary neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol*, 2019, 30(2): 118–127.
- [59] WANG P F, WANG T J, YANG Y K, *et al*. The expression profile of PD-L1 and CD8⁺ lymphocyte in pituitary adenomas indicating or immunotherapy. *J Neurooncol*, 2018, 139: 89–95.
- [60] DUHAMEL C, ILIE M D, SALLE H, *et al*. Immunotherapy in corticotroph and lactotroph aggressive tumors and carcinomas: Two case reports and a review of the literature. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 88.
- [61] LAMB L S, SIM H W, MCCORMACK A I. Case report: A case of pituitary carcinoma treated with sequential dual immunotherapy and vascular endothelial growth factor inhibition therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 576027[2021-10-05]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.576027>.
- [62] SOL B, FILETTE J D, AWADA G, *et al*. Immune checkpoint inhibitor therapy for ACTH-secreting pituitary carcinoma: A new emerging treatment? *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(1): K1–K5.
- [63] MAJD N, WAGUESPACK S G, JANKU F, *et al*. Efficacy of pembrolizumab in patients with pituitary carcinoma: Report of four cases from a phase II study. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001532[2021-10-05]. <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001532.long>. doi: 10.1136/jitc-

- 2020-001532.
- [64] LONG J F, ZHANG Y, HUANG X, *et al.* A review of drug therapy in vestibular Schwannoma. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 75–1585.
- [65] KARAJANNIS M A, LEGAULT G, HAGIWARA M, *et al.* Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*, 2012, 14(9): 1163–1170.
- [66] PLOTKIN S R, STEMMER-RACHAMIMOV A O, BARKER F G, *et al.* Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med*, 2009, 361(4): 358–367.
- [67] JAMES M F, STIVISON E, EAUCHAMP R, *et al.* Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(5): 649–659.
- [68] GOUTAGNY S, RAYMOND E, ESPOSITO-FARESE M, *et al.* Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas. *J Neurooncol*, 2015, 122(2): 313–320.
- [69] DILWALI S, KAO S Y, FUJITA T, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory medications are cytostatic against human vestibular schwannomas. *Transl Res*, 2015, 166(1): 1–11.
- [70] NAKANISHI M, ROSENBERG D W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2): 123–137.
- [71] KANDATHIL C K, DILWALI S, WU C C, *et al.* Aspirin intake correlates with halted growth of sporadic vestibular Schwannoma *in vivo*. *Otol Neurotol*, 2014, 35(2): 353–357.
- [72] MULLER H L, MERCHANT T E, WARMUTH-METZ M, *et al.* Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 75.
- [73] BRASTIANOS P K, TAYLOR-WEINER A, Manley P E, *et al.* Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 161–165.
- [74] HOLSKEN A, GEBHARDT M, BUCHFELDER M, *et al.* EGFR signaling regulates tumor cell migration in craniopharyngiomas. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4367–4377.
- [75] BRASTIANOS P K, SHANKAR G M, GILL C M, *et al.* Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(2): djv310.
- [76] ROSTAMI E, NYSTRM P W, LIBARD S, *et al.* Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir*, 2017, 159(11): 2217–2221.
- [77] COY S, RSSHID R, LIN J R, *et al.* Multiplexed immunofluorescence reveals potential PD-1/PD-L1 pathway vulnerabilities in craniopharyngioma. *Neuro Oncol*, 2018, 20(8): 1101–1112.

(2021-11-26收稿, 2022-06-02修回)

编辑 余琳

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、临床指南、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号。如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <https://ykxb.scu.edu.cn>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部