

- [31] Cunha LC, Del Bel E, Pardo L, et al. RNA interference with EAG1 enhances interferon gamma injury to glioma cells in vitro. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 865-870.
- [32] Roth P, Silgner M, Goodman SL, et al. Integrin control of the transforming growth factor- β pathway in glioblastoma. *Brain*, 2013, 136(2): 564-576.
- [33] Jin R, Nakada M, Teng L, et al. Combination therapy using Notch and Akt inhibitors is effective for suppressing invasion but not proliferation in glioma cells. *Neurosci Lett*, 2013, 534: 316-321.
- [34] Desestret V, Ciccarino P, Ducray F, et al. Prognostic stratification of gliomatosis cerebri by IDH1 R132H and INA expression. *J Neurooncol*, 2011, 105(2): 219-224.
- [35] Kwon MJ, Kim ST, Kwon MJ, et al. Mutated IDH1 Is a Favorable Prognostic Factor for Type 2 Gliomatosis Cerebri. *Brain Pathology*, 2012, 22(3): 307-317.
- [36] Erpolat OP, Gocun PU, Akmansu M, et al. Hypoxia-related molecules HIF-1 α , CA9, and osteopontin: predictors of survival in patients with high-grade glioma. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(2): 147-154.

胶质母细胞瘤标准治疗后的假性进展

吴若飞, 张鹏 综述 郝淑煜, 高之宪 审校
首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050

摘要: 假性进展指颅脑恶性肿瘤放疗(或同步放化疗)结束后核磁共振提示原肿瘤部位影像增强或出现新病灶,但临床症状无进展,且无严重占位效应,则视为疑似假性进展,后续仍按原方案化疗,再次行头颅MRI复查,病灶长径总和无变化或变小则判定为假性进展。假性进展多见于颅内恶性肿瘤的治疗过程中,如胶质母细胞瘤、间变胶质细胞瘤。本文就目前对于胶质母细胞瘤综合治疗后假性进展的研究背景、发生机制、诊断以及相关治疗做一综述。

关键词: 胶质母细胞瘤; 替莫唑胺; 早期进展; 假性进展

1 研究背景

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是神经系统最常见的恶性肿瘤(WHO分级Ⅳ级),占神经外胚叶来源肿瘤的50%~55%,占成人颅内肿瘤的25%。目前,推荐GBM标准治疗方案为同步放化疗+替莫唑胺(TMZ)辅助化疗,即每天接受2.0 Gy外照射,每周连续5次,共6周,总剂量为60 Gy,同时按75 mg/m²连续口服TMZ 42天,随之按照150~200 mg/m²采用5/28方案(每28天为一疗程,每疗程连续5天服药)辅助化疗。患者放疗结束后应复查头颅MRI,随后每2月复查头颅MRI。患者接受放疗后,早期在影像学上表现为原肿瘤内强化范围增大或出现新的强化区,该现象可发生于肿瘤的早期进展(early progressive disease, ePD)和肿瘤的假性进展(pseudoprogression disease, PsPD)。放射性坏死(Radiation necrosis, RN)是

PsPD的一种特殊表现形式^[1]。

根据MacDonald判定标准,ePD指放疗(或同步放化疗)结束后6个月内、每2疗程化疗后头颅核磁共振成像(MRI)提示基线病灶长径总和增加大于20%或出现新病灶。其中基线病灶长径总和虽增加大于20%,但临床症状无进展,且无严重占位效应,则视为疑似PsPD,后续仍行原方案2疗程化疗,再次行头颅MRI复查,病灶长径总和无变化或变小则判定为PsPD。临床研究表明^[2,3]目前GBM患者在治疗过程中PsPD的发生率为13%~32%。GBM患者治疗过程中出现ePD表明当前治疗无效,应更改治疗方案,而PsPD的出现则表明当前治疗效果良好,应继续目前治疗方案。随着TMZ在GBM患者治疗中的应用,PsPD的发生率有所增加^[4],且临床随访发现^[2,5,6]发生PsPD的患者会有更好的预后。因而PsPD的准确诊断是避免更改有

收稿日期: 2014-06-19; 修回日期: 2014-09-17

作者简介: 吴若飞(1988-),男,硕士,住院医师,研究方向: 脑胶质瘤的综合治疗。

通讯作者: 高之宪(1958-),男,主任医师,副教授,神经外科博士,硕士研究生导师,研究方向: 颅内肿瘤的临床治疗及脑的高级功能研究。

效治疗方案的关键。了解 PsPD 的发生机制,提高 PsPD 的早期诊断,对于保证 GBM 患者的疗效尤为重要。

2 PsPD 的发生机制

关于 PsPD 的生物学发生机制目前尚未完全阐明,但对 PsPD 的发生有以下两种假说:

2.1 血管损伤假说

血管内皮细胞对放射治疗最为敏感,放疗时血管内皮细胞死亡使血脑屏障破坏,引起血管源性脑水肿,同时血管内血小板和白细胞激活使之闭塞,脑组织缺血、缺氧,脑组织的低氧进一步导致血管内皮生长因子的表达上调^[7],血管系统的通透性增加,最终导致脑组织脱髓鞘变及坏死^[7],细胞坏死崩解的产物也可引起细胞毒性反应,促进炎症、水肿的发生。这些变化在影像学上表现为对比增强、范围增加及水肿形成,即 PsPD。

2.2 肿瘤细胞破坏假说

由于 TMZ 在临床中应用后 PsPD 发生率有所增加,Hegi 等提出 TMZ 可以诱导肿瘤细胞增值过程停留在 G2/M 期(此阶段的肿瘤细胞对放射线最敏感),从而增强了射线对 GBM 细胞 DNA 的破坏能力,使肿瘤细胞大量坏死、崩解,引起肿瘤细胞周围炎症渗出、组织水肿,在影像学表现为假性进展。

由于 PsPD 确切机制的复杂性,以上两种假说只是基于临床现象的猜测。“血管损伤假说”即血脑屏障被破坏,造影液外渗^[7,8],可用于解释 PsPD 患者影像学上对比增强。“肿瘤细胞破坏假说”也许可以解释 TMZ 应用于临床后提高了 GBM 患者的生存期^[9]。

3 PsPD 的诊断

目前国际上尚无 PsPD 的明确诊断标准,仅仅依靠传统的 MRI 及其增强影像不能明确区分 PsPD 和 ePD,在组织病理诊断缺乏的情况下,对 PsPD 的诊断应综合考虑患者的临床资料、生物标志物以及影像学检查。

3.1 临床资料

详细询问患者接受放疗病史,确定有无放疗剂量超标,不恰当的放疗是引起 RN 的主要原因;PsPD 患者出现临床症状的时间往往较 ePD 更短,有的患者在放疗末期就会出现头痛等颅高压症状^[10]。

3.2 生物标志物

临床研究发现^[6] MGMT 启动子甲基化患者发

生 PsPD 的机率明显增加。Gunjur 等^[6]在临床研究发现 MGMT 启动子甲基化在 PsPD 治疗组和 ePD 治疗组分别为 91.4% 和 41.3%。Brandes 报道在 PsPD 患者中 MGMT 启动子甲基化率明显高于 ePD 患者组。MGMT 启动子甲基化是预测 GBM 患者预后最有效的生物标志物^[11]。

P53 作为一种抑癌基因,其表达可以抑制 DNA 损伤修复酶 MGMT 活性,从而抑制癌基因的增殖^[12]。P53 的过度表达同样可以作为预测接受同步放化疗及 TMZ 辅助化疗的 GBM 患者是否会发生 PsPD 的生物标志物之一^[12]。Pouveau 等^[13]提出了相似的观点。

另有报道^[8]异柠檬酸脱氢酶-1 (IDH-1) 突变可以作为预测 PsPD 的生物标志物。但有文献报道 IDH-1 基因在间变胶质瘤中的突变率可高达 65%,而在原发性 GBM 中仅 5% ~ 12% 左右。故 IDH-1 的突变一般不用来评估 GBM 综合治疗后的 PsPD。

3.3 影像资料

PsPD 与 ePD 在临床表现以及影像学极为相似,以 MRI 为基础和以 PET 为基础的影像技术对于两者的鉴别可以起到一定的帮助作用。

3.3.1 以 MRI 为基础的影像技术 当肿瘤出现 ePD 或 PsPD 时传统 MRI 都会表现为对比增强、范围增加及水肿形成,在影像学中无鉴别意义,因此传统的 MRI 在区分 ePD 和 PsPD 时存在明显的不足。

核磁共振波谱成像 (MRS) 技术可以观察神经生物学中的多种代谢产物,包括 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)、胆碱 (Cho)、肌酸 (Cr)、乳酸 (Lac) 及脂质 (Lip) 等。肿瘤进展时主要表现为 NAA/Cr 比值明显降低,Cho/Cr 和 Cho/NAA 值明显升高,而放射性坏死表现为 Lip 明显升高、Cho/Cr 值下降或 NAA 等其他所有代谢物峰值均降低或消失,Cho 为诊断 GBM 复发最重要的指标。

磁共振灌注成像 (PWI) 根据示踪原理可显示组织或器官的灌注特征,主要通过观察相对脑血容量 (rCBV) 鉴别 PsPD 和 ePD。Tsien 等^[14]指出对于接受 TMZ 同步放化疗的 GBM 患者,通过比较治疗前与治疗 3 周时基于体素 (voxel by voxel) 的反应参数图 (Parametric Response Map, PRM),可以准确的鉴别 PsPD 和 ePD。Seymour 等^[15]报道将钆特醇 (gadoteridol) 造影剂改为纳米氧化铁 (ferumoxytol),可

提高 ePD 的诊断准确性。但是由于大量的技术要求限制了 PWI 的广泛应用,所以目前 PWI 还没有成为常规鉴别肿瘤进展的有效手段。

磁共振弥散加权成像(DWI)用于鉴别 PsPD 和 ePD 时特异性低,目前已很少用到。

3.3.2 以 PET 为基础的影像技术 氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG) PET 有助于鉴别 GBM 进展和放射性坏死, ^{18}F -FDG PET 根据 GBM 细胞代谢快,对 ^{18}F -FDG 的摄取增加,从而显示出异常浓聚,而坏死组织对其摄取减少,显像存在不足^[4]。但考虑到脑组织对葡萄糖的利用使其背景较高,其敏感性 & 特异性有所降低,新的显像剂 18-氟代多巴(^{18}F -DOPA)在正常脑组织中的摄取明显低下,可提高诊断的敏感性和特异性^[16]。

^{123}I -IMT SPECT 在区别 ePD 和 PsPD 时与 PET 相似,可以通过对感兴趣区域吸收峰值的分析判断该区域的性质,由于 SPECT 空间分辨率低、信噪比低同时价格昂贵,目前并未用于临床鉴别 ePD 和 PsPD^[17]。目前组织病理诊断仍然是鉴别 PsPD 与 ePD 的金标准,但是基于患者的临床资料、生物标记物以及影像学检查的综合诊断同样可以大大提高 PsPD 诊断的正确率。

4 PsPD 的治疗

对于术后 GBM 患者,在同步放化疗治疗结束后的前 6 月随访过程中,对于无临床症状或症状轻微患者,应继续口服 TMZ 治疗,同时进一步定期随访观察;对于可疑肿瘤进展患者,可行大剂量类固醇激素短期试验性治疗,如果治疗效果明显,应继续口服 TMZ,同时进一步定期随访观察,对于占位效应明显,激素治疗效果不佳的患者,若手术相对安全,可以考虑再次手术缓解患者症状^[2, 18, 19],并且术后病理结果可以指导进一步治疗。另有报道^[20]指出贝伐单抗在治疗 PsPD 时效果显著,但具体治疗效果仍有待多中心大样本实验进一步核实。

综上所述,PsPD 是 GMB 治疗过程中常见的影像学现象,特别是接受同步放化疗的患者。对于接受同步放化疗前已行 PRM 患者,可以通过与标准治疗 3 周时所采集的 PRM 进行比较,早期鉴别 PsPD 和 ePD。如遇到疑似 PsPD 且早期未行 PRM 患者,可通过 MRS 和 PET/SPECT 的影像学改变进行评估,是否更换化疗方案需慎重考虑,是否手术治疗更应全面衡量,如果影像学占位明显,临床上严重的颅高压症状,那么手术减压治疗是

必要的,术后病理结果可用于进一步指导临床治疗,随后的密切随访观察仍是鉴别 PsPD 与 ePD 最重要方法。

参 考 文 献

- [1] Kruser TJ, Mehta MP, Robins HI. Pseudoprogression after glioma therapy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(4): 389-403.
- [2] Sanghera P, Perry J, Sahgal A, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol*, 2010, 37(1): 36-42.
- [3] Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, et al. Early Pseudoprogression following Chemoradiotherapy in Glioblastoma Patients: The Value of RANO Evaluation. *J Oncol*, 2013, 2013: 690585.
- [4] Chaskis C, Neyns B, Michotte A, et al. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol*, 2009, 72(4): 423-428.
- [5] Topkan E, Topuk S, Oymak E, et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(3): 284-289.
- [6] Gunjur A, Lau E, Taouk Y, et al. Early post-treatment pseudo-progression amongst glioblastoma multiforme patients treated with radiotherapy and temozolomide: a retrospective analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2011, 55(6): 603-610.
- [7] Siu A, Wind JJ, Iorgulescu JB, et al. Radiation necrosis following treatment of high grade glioma—a review of the literature and current understanding. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(2): 191-201.
- [8] Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, et al. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol*, 2013, 30(2): 67-72.
- [9] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [10] 孙彦辉, 张力伟, 李杰飞. 脑肿瘤放疗后假性进展的诊断及治疗(附 14 例报告). *中华神经外科杂志*, 2010, 26(6): 523-526.
- [11] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.

- [12] Kang HC, Kim CY, Han JH, et al. Pseudoprogression in patients with malignant gliomas treated with concurrent temozolomide and radiotherapy: potential role of p53. *J Neurooncol*, 2011, 102(1): 157-162.
- [13] Pouleau HB, Sadeghi N, Baleriaux D, et al. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 923-928.
- [14] Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2293-2299.
- [15] Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy. *Radiology*, 2013, 266(3): 842-852.
- [16] Jacob MJ, Pandit AG, Jora C, et al. Comparative study of (18) F-DOPA, (13) N-Ammonia and F18-FDG PET/CT in primary brain tumors. *Indian J Nucl Med*, 2011, 26(3): 139-143.
- [17] Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, et al. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol*, 2013, 15(5): 515-534.
- [18] Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge O, et al. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, (196): 31-37.
- [19] Roldán GB, Scott JN, McIntyre JB, et al. Population-based study of pseudoprogression after chemoradiotherapy in GBM. *Can. J. Neurol*, 2009, 36: 617-622.
- [20] Miyatake S, Furuse M, Kawabata S, et al. Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. *Neuro Oncol*, 2013, 15(6): 650-655.

胶质瘤基于组学方法的分子标记物的研究进展

孙红军¹ 荔志云^{2*} 谢守嫔³ 李海龙¹

1. 甘肃中医学院临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州军区兰州总医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

3. 兰州市第一人民医院神经内科, 甘肃 兰州 730050

摘要: 胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤, 约占全部颅内肿瘤的 40% ~ 50%, 采用组学方法获得了一些与其临床病理特征及预后密切相关、生物学意义明确的分子标记物。这些标记物包括: PTEN 基因、IDH 基因变异、1p/19q 杂合型缺失、p53 基因突变、miR-30e、miR-204、lncRNA H19、MGMT 启动子区甲基化、组蛋白乙酰化、Migfilin 蛋白、S100B 蛋白等。总之, 胶质瘤分子标记物的研究为胶质瘤的临床诊断和治疗研究提供了更多分子靶标。

关键词: 胶质瘤; 组学方法; 分子标记物

胶质瘤发生于神经外胚层, 是颅内发生率最高的恶性肿瘤, 占中枢神经系统恶性肿瘤的 80%^[1]。随着医学的发展, 经典的组织病理学诊断方法也日渐凸显出不足之处: 胶质瘤分类、分级的判定具有较大主观性, 具体表现在不同的病理学家对特定级别的胶质瘤的判定结果不尽相同; 对特定胶质瘤样本的诊断不能准确反映患者的预后和生存期; 不能预测患者对于特定治疗的敏感性等。近年来, 通过展开大规模的基因组学、转录组学和蛋

白组学技术的研究和应用, 所发现的分子标记物, 有助于临床对胶质瘤疗效评价、预后判断, 最终为胶质瘤治疗提供个体化的策略。本文就胶质瘤基于组学方法的分子标记物的研究进展作一综述。

1 基因相关分子标记物

1.1 PTEN 基因

PTEN 是一种肿瘤抑制基因^[2], 与 10 染色体上缺失的磷酸酶张力蛋白同源物, 其编码蛋白具有蛋白磷酸酶活性; PTEN 是 PI3K/Akt 信号的一个重要

收稿日期: 2014-08-15; 修回日期: 2014-10-08

作者简介: 孙红军(1986-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事颅内肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者: 荔志云(1962-), 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 主要从事创伤性颅脑损伤与颅内肿瘤的基础与临床研究。