

胶质瘤的疗效评价

赛 克 陈忠平

【关键词】胶质瘤;治疗;疗效评价
【文章编号】1009-153X(2016)06-0321-02 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是成人中枢神经系统(central nervous system, CNS)最常见的原发性肿瘤,约占原发性CNS肿瘤的30%^[1],即使行手术、放疗及化疗,多数难免复发,病死率、致残率高。基于影像学的疗效判断,如总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS),是评价疗效的主要标准。近20年来,由于新型治疗手段的出现,胶质瘤的疗效评价体系也随之进行了相应的修订。

1 实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)及Macdonald评价标准

RECIST 是 世 界 卫 生 组 织(world health organization, WHO)制订的用于评价实体瘤治疗效果的标准,被广泛应用于恶性实体瘤的临床实践及科研^[2]。回顾性研究表明,无论是旧版RECIST中的二维测量,还是新版中的一维测量,都与胶质瘤的体积有较好的相关性。但由于缺乏前瞻性研究的验证,RECIST评价标准并未在神经肿瘤领域内广泛应用。

传统上,Macdonald评价标准是胶质瘤治疗与科研中最常用的评价系统。1990年,Macdonald标准被报道用于评价幕上恶性胶质瘤Ⅱ期临床试验中的治疗反应^[3]。Macdonald标准是基于恶性胶质瘤治疗前后在增强CT或MRI的最大垂直径线乘积的变化来判断疗效。随后的研究表明,Macdonald标准能够较客观地反应胶质瘤治疗前后的变化,并在临床研究中具有较好的可比性,因此被沿用了近20年。

但是,由于Macdonald标准是以“肿瘤必强化,非强化亦非肿瘤”作为前提,因此,其在临床使用中的局限性也逐渐显露出来^[4]。首先,多数低级别胶质瘤

及部分高级别胶质瘤CT及MRI并不强化,因此,无法用Macdonald标准测量。另外,胶质瘤治疗后的某些非肿瘤性改变(如术后瘢痕及放射性脑损伤)可在MRI中可表现为强化灶,若按Macdonald标准判断,则夸大了肿瘤的存在。再者,恶性胶质瘤在接受某些治疗后(如抗血管治疗),肿瘤体积无明显缩小,甚至增大,但在增强影像学上却表现为增强的弱化乃至消失,如果仍按照Macdonald标准评价,则必然得出肿瘤治疗有效的错误结论。

2 神经肿瘤疗效评价(response assessment in neuro-oncology, RANO)标准

为了克服Macdonald评价标准的局限性,自2010年起,神经肿瘤相关领域专家(包括神经外科、神经肿瘤科、放疗科及影像科)共同制订了RANO标准^[5]。RANO标准不单纯依靠病灶的增强影像学表现,还将MRI T₂/FLAIR序列表现、患者的状态及激素使用量的增减纳入评判标准,旨在更加准确评估胶质瘤治疗后的变化,用于指导临床治疗及临床试验的设计与实施。

2.1 手术切除程度的影像学判断 胶质瘤的切除程度是重要的预后影响因素。早期胶质瘤切除程度由神经外科医生主观判断,误差极大。CT及MRI成像技术出现后,胶质瘤切除程度评价的准确性有了显著的提高,但术后进行影像学复查的时间点尚不统一,从术后1 d至术后1个月不等。大量的研究表明,胶质瘤术中放置的止血材料、术区炎症反应及脑组织的瘢痕化在术后72 h MRI上可表现为不同程度的增强,干扰了肿瘤切除程度的判断^[6]。因此,目前国内外指南建议胶质瘤术后应在24~48 h内(最晚不超过72 h)复查,以增加肿瘤切除程度判定的准确性。

2.2 假性进展的影像学判断 术后同期放化疗再行辅助化疗是胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.06.001
作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心神经外科(赛 克、陈忠平)

GBM)的标准治疗方案。约有 40%的 GBM 在同期放化疗后复查 MRI 时可见到局部的增强灶范围的扩大,其中 50%的病例并不是肿瘤进展,其增强灶在后续治疗随访过程中逐渐减轻,这种现象称为假性进展。假性进展是一种治疗相关性反应,是放疗引起的局部血管通透性增加所致。假性进展在同期放化疗的患者中更易出现^[7]。早期经验不足时,易将假性进展误判为真性进展,从而终止有效的治疗,或将其按“复发胶质瘤”纳入临床研究从而产生错误的结论。虽然有研究使用 PET 及多种 MRI 成像序列(如灌注及波谱分析等)鉴别假性进展,但到目前为止,尚无临床证明具有较高特异性及敏感性的影像学手段来区分真性进展及假性进展。目前的建议是,同期放化疗结束 3 个月内出现增强病灶扩大的 GBM,若肿瘤增殖指数不高,细胞异型性不明显,复查增强病灶未超出放疗 80%等剂量曲线范围,患者一般情况较稳定,可暂按“假性进展”处理,维持原有治疗方案,并进行密切的随访观察。

2.3 假性有效 高级别胶质瘤在进展过程中分泌大量的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),增加了血管通透性,进而导致水肿的产生以及造影剂的外渗。以贝伐单抗为代表的抗血管生成靶向药物能够中和 VEGF,使肿瘤血管正常化,降低血管的通透性及瘤周水肿。在影像学上,抗血管生成药物能在较短时间内减弱胶质瘤的增强效应,与肿瘤有效治疗后的影像学表现相似,这种现象称作假性有效^[8]。近来的研究表明,抗血管生成治疗后,胶质瘤的增强减弱,但却增加了其侵袭性。假性有效反应使用常规 T₁增强成像可得出治疗有效的错误结论。在 RANO 标准中,T₂及 FLAIR 序列被建议用于抗血管治疗的疗效判断。

2.4 低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG) LGG 的发病率较高级别胶质瘤低,患者生存期较长,在疗效评价上难度更大。首先,90%的 LGG 在恶性进展前在 MRI 上表现为非增强病灶,形态亦多不规则,难以测量。另外,部分 LGG 治疗后,在影像学上无明显变化,但患者的临床症状(如癫痫发作)明显改善,此时,治疗效果较难界定。再者,LGG 放疗后所致非强化表现的脑白质病及强化表现的假性进展都可干扰疗效的评价。

目前,RANO 标准的建议为:①LGG 生长缓慢,相邻单个时间点复查影像学资料较难发现差异,须对比治疗前后一系列的 T₂及 FLAIR 成像随访进行评估;②LGG 进展的两个依据分别为病变新出现增强

病灶及病变在 T₂与 FLAIR 成像上持续增大;③多种成像手段如 MRI 灌注成像、波谱分析及葡萄糖或氨基酸 PET 检查等都辅助用于 LGG 的疗效评价;④ LGG 疗效评价在使用影像学手段的同时,也应将患者生活质量等相关因素纳入评估内容^[9]。

总之,制定统一科学的胶质瘤疗效评价标准对于临床实践及科研工作具有至关重要的意义。在过去的 20 年中,胶质瘤疗效评价标准有了较大改观,但同时仍面临很多困难。随着新型影像手段及治疗方式发展,胶质瘤疗效评价标准必定会进一步完善。

【参考文献】

- [1] Zeng T, Cui DM, L Gao. Glioma: an overview of current classifications, characteristics, molecular biology and target therapies [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20: 1104–1115.
- [2] Fojo AT, A Noonan. Why RECIST works and why it should stay—counterpoint [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5151–5158.
- [3] Cairncross JG, Eisenhauer EA, Macdonald DR, *et al.* Phase II study of trimetrexate in recurrent anaplastic glioma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study [J]. *Can J Neurol Sci*, 1990, 17(1): 21–23.
- [4] van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, *et al.* End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 2905–2908.
- [5] Galanis E, Wu W, Cloughesy T, *et al.* Phase 2 trial design in neuro-oncology revisited: a report from the RANO group [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): e196–204.
- [6] Lescher S, Schniewindt S, Jurcoane A, *et al.* Time window for postoperative reactive enhancement after resection of brain tumors: less than 72 hours [J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 37(6): E3.
- [7] Huang RY, Neagu MR1, Reardon DA, *et al.* Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy—detecting illusive disease, defining response [J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 33.
- [8] Butowski N, SM Chang. Endpoints for clinical trials and revised assessment in neuro-oncology [J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(6): 780–785.
- [9] van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, *et al.* Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 583–593.

(2015-11-10 收稿, 2016-04-14 修回)