

## 脑胶质瘤疗效评价进展

易立 王旭亚 初曙光 秦智勇 杨学军

**【摘要】** 脑胶质瘤的异质性和治疗抵抗性可能在很大程度上解释脑胶质瘤的不良预后,但临床疗效反应评价体系的不完整性是导致患者预期预后与真实预后混淆的根本原因。目前经典的 Macdonald 标准和神经肿瘤反应评价(RANO)标准已长期用于评价脑胶质瘤的治疗反应,但 Macdonald 标准仅阐述肿瘤的增强对比成分,不能真实反映肿瘤的生长或活性。为抵御这种恶性肿瘤,有必要继续补充评价体系。本文重点介绍经典的 Macdonald 标准的不足之处,同时推荐 RANO 标准及其衍生标准的可行性。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 预后; 磁共振成像; 综述

### Ongoing evolution of response assessment in glioma

YI Li<sup>1</sup>, WANG Xu-ya<sup>1</sup>, CHU Shu-guang<sup>2</sup>, QIN Zhi-yong<sup>3</sup>, YANG Xue-jun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

<sup>2</sup>Department of Radiology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

YI Li and WANG Xu-ya contributed equally to the article

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

**【Abstract】** The complex heterogeneity and therapeutic resistance of malignant glioma may largely account for the poor prognosis of glioma. The incomplete response assessment system of clinical outcomes is an underlying cause for the confounding of true prognostic benefits expected in patients with glioma. The investigation and development of recently introduced agents or radiological measurements caused emergent misunderstandings to the response assessment of glioma. To date, the classical Macdonald's criteria and the Response Assessment of Neuro-Oncology (RANO) criteria have been used successively for the evaluation of glioma outcome. However, the Macdonald's criteria only addresses the contrast-enhancement component of the tumor, which is only a surrogate to true tumor growth and activity. Ongoing efforts on complementary assessments are necessary to combat malignant glioma. In this review, we highlight the shortcomings of the current criteria and introduce the initiative effort of RANO criteria and its offspring.

**【Key words】** Glioma; Prognosis; Magnetic resonance imaging; Review

**Conflicts of interest:** none declared

尽管脑胶质瘤在临床试验和药物研发方面已取得初步进展<sup>[1]</sup>,尤其是在胶质母细胞瘤领域,但是患者临床预后的改善仍相当有限<sup>[2]</sup>。脑胶质瘤复杂的异质性及其对治疗的抵抗性在很大程度上可以解释这种令人失望的疗效现状<sup>[3]</sup>;而临床疗效反应评价体系不完善导致的临床试验获益误判是另一原因。例如,临床试验中采用的新型治疗方法或影

像学技术可能导致某些意外的影像学改变,类似肿瘤状态下的疾病进展或缓解,而误导临床试验的治疗反应评价,最终阻碍药物研发的进程。基于此类情况,神经肿瘤学的反应评价体系需要在 Macdonald 标准<sup>[4]</sup>的基础上进行修订或重建,以减少影像学改变对胶质瘤进展的误判,进而推动药物研究转化为临床效益。

#### 一、当前临床疗效评价体系的缺陷及局限性

1990 年,Macdonald 等<sup>[4]</sup>报告高级别胶质瘤的治疗反应评价标准。该标准主要依靠对 CT 或 MRI 上肿瘤灶的二维测量、临床状态和治疗后类固醇激素需求的变化,标志着从对临床和影像学变化的主观解释转变为以影像学为基础的客观标准<sup>[5]</sup>。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.005

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科(易立,王旭亚,杨学军);200120 上海,同济大学附属东方医院医学影像科(初曙光);200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科(秦智勇)

易立与王旭亚对本文有同等贡献

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

Macdonald 标准认为,肿瘤体积增大是主要测量指标,同时考虑类固醇激素的应用和神经功能状态的变化<sup>[6]</sup>;肿瘤进展定义为:对比增强灶体积增加 $\geq 25\%$ <sup>[4]</sup>。由于 Macdonald 标准在确定治疗反应方面具有一定的客观性,因此在临床试验中被广泛采纳,用于不同干预措施之间的比较。然而,随着新型治疗方法的应用,Macdonald 标准的各种潜在局限性逐渐显现出来,例如,该标准仅涉及肿瘤灶的对比增强成分,故只能间接反映肿瘤生长、活跃情况。有研究显示,肿瘤灶的对比增强及其程度受类固醇激素、炎症反应、手术创伤和放射性坏死等多种因素的影响<sup>[7]</sup>。“假性进展”和“假性反应”概念均强调,肿瘤灶对比增强并不能简单地解释为肿瘤灶的治疗反应<sup>[8]</sup>。

1. 放射治疗和替莫唑胺化疗后的假性进展 自放射治疗和辅助性替莫唑胺化疗作为胶质母细胞瘤的标准治疗方案以来<sup>[9]</sup>,临床医师逐渐认识到,放射治疗联合同步药物化疗结束后 MRI 出现的对比增强,虽然在影像学上表现出类似肿瘤进展,但本质上是亚急性放射治疗反应,称为假性进展<sup>[10]</sup>。假性进展定义为:在肿瘤非真实进展的情况下,MRI 表现为短暂性对比增强,伴或不伴 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 成像改变。在接受放射治疗的胶质母细胞瘤患者中,无论是否应用替莫唑胺,其假性进展发生率均高达 50%<sup>[11]</sup>,既往在接受脑干超分割放疗和卡莫司汀动脉化疗的胶质瘤患者中也曾发现此种现象<sup>[12]</sup>,提示假性进展在接受超分割放疗和卡莫司汀动脉化疗的胶质瘤患者中更常见。值得注意的是,假性进展发生率与患者生存率提高有关,究其原因,假性进展可能代表机体对肿瘤细胞的炎症反应<sup>[13]</sup>;O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化也可诱导假性进展<sup>[14]</sup>。当发生假性进展时,患者神经功能下降、类固醇激素需求增加,但这种现象通常于 3 个月内自行消失。假性进展的发生机制目前尚未完全阐明,可能是由于放射治疗联合同步药物化疗等强化治疗方式造成更高层次的肿瘤细胞杀伤和血管内皮细胞损伤,以及血-脑屏障破坏和继发反应,诸如肿瘤区域水肿和血管通透性异常,继而出现类似肿瘤进展的影像学改变<sup>[15]</sup>。

2. 抗血管生成药物治疗后的假性反应 抑制血管内皮生长因子(VEGF)介导的信号转导或整合素功能,以及靶向胶质母细胞瘤血管生成,一直是肿瘤药物治疗研究关注的热点,可以快速降低肿瘤的对

比增强信号,延长患者无进展生存期(PFS),遗憾的是,始终未达到延长总生存期(OS)的获益<sup>[16]</sup>。在临床试验中,将 MRI 对比增强确定为基础测量,用以反映药物疗效,以贝伐单抗为例,治疗后 18 天 MRI 即可见肿瘤灶对比增强信号降低和患者临床状态改善,但肿瘤的真实负荷并未减轻<sup>[17]</sup>。这种在未真正减轻肿瘤负荷的情况下对比增强信号降低的现象即称为假性反应。假性反应的主要机制是:肿瘤内异常渗透的血-脑屏障“正常化”和肿瘤对血管生成抑制的规避效应<sup>[8,18]</sup>。抗血管生成治疗后的数小时内,血-脑屏障发生快速变化,肿瘤灶对比增强信号降低,这种现象可持续数天或数周,随后肿瘤启动其他血管生成补救途径,甚至刺激所谓的“血管选定(vessel co-option)”。值得注意的是,血管正常化与胶质母细胞瘤患者总生存期和无进展生存期延长相关<sup>[19]</sup>,而贝伐单抗治疗后出现的早期病灶进展则预示总生存期缩短,可以作为抑制血管内皮生长因子治疗失败的影像学标志物<sup>[20]</sup>。

3. 免疫治疗后迟发反应与炎症反应 近年来,肿瘤相关免疫治疗取得了颇具前景的临床进展。美国食品与药品管理局(FDA)相继批准细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂 Ipilimumab (2011 年 3 月)及细胞程序性死亡蛋白 1 (PD1) 抑制剂 Pembrolizumab (2014 年底)和 Nivolumab (2015 年 3 月)用于转移性黑色素瘤以及非小细胞肺癌的治疗<sup>[21]</sup>。T 淋巴细胞是浸润性肿瘤的关键性免疫细胞类型,尽管 T 淋巴细胞免疫检查点抑制剂已进入胶质母细胞瘤的临床试验阶段,但仍需在有效监测免疫反应方面进行相应改进<sup>[22]</sup>。在接受免疫靶向治疗的胶质瘤患者中,影像学随访显示的病灶进行性对比增强常需与肿瘤进展相鉴别;在免疫靶向治疗过程中,肿瘤负荷增加并不代表真实的肿瘤进展,即使在影像学进展后仍有可能发生治疗反应<sup>[23]</sup>。胶质母细胞瘤免疫靶向治疗的早期影像学表现与其后治疗获益之间的脱节主要存在两种原因。首先,有效的抗肿瘤免疫反应需要时间来判断,治疗早期的影像学改变可能确实反映了肿瘤进展,这是由于在抗肿瘤免疫反应被激发前,肿瘤仍生长甚至出现新的病变<sup>[24]</sup>;但抗肿瘤免疫反应被成功激发后,肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)大量进入肿瘤组织中,使肿瘤体积明显增加<sup>[25]</sup>。其次,免疫介导的炎症反应可使浸润性肿瘤区域发生对比增强和水肿区域扩大,类似肿瘤进展的影像学改变<sup>[26]</sup>。

## 二、脑胶质瘤 RANO 标准及其衍生

面对抗血管生成药等新型治疗方法在恶性脑胶质瘤疗效判定方面的挑战,神经肿瘤反应评价(RANO)工作组应运成立,并于 2010 年公布用于高级别胶质瘤临床试验的最新疗效评价标准。RANO 工作组是由神经肿瘤科医师、肿瘤科医师、肿瘤放射科医师、神经放射科医师、神经外科医师组成的国际志愿者合作组织,最初工作重点是评价 Macdonald 标准的优缺点,更新并建立治疗反应评价新体系<sup>[27]</sup>。目前已扩展并建立了与其他中枢神经系统肿瘤相关的 RANO 工作组,包括脑转移瘤、软脑膜转移瘤、椎管肿瘤、脑膜瘤和儿童脑肿瘤等,以及临床试验终点(如临床结局评价、癫痫发作、类固醇激素应用和 PET 显像等),以完善中枢神经系统肿瘤的预后评价标准。下面简要概述脑胶质瘤 RANO 标准相对于 Macdonald 标准更新的主要内容。

1. 高级别胶质瘤 高级别胶质瘤指 WHO III 级和 IV 级胶质瘤,为低分化肿瘤,进展快,恶性程度高,预后差<sup>[5]</sup>。RANO 标准建立在 Macdonald 标准基础上,采用肿瘤灶二维测量法:临床试验招募研究对象涉及的疾病进展定义为,与基线或最佳反应相比,肿瘤灶两条垂直直径的乘积增加  $\geq 25\%$ ;可测量疾病定义为,肿瘤灶两条垂直直径均  $\geq 10$  mm,在两个或多个横断面上可见,无间隔扫描且层厚  $\leq 5$  mm;存在多个病灶的情况下,疗效评价最多可观察 5 个靶病变<sup>[5,28]</sup>。关于假性进展,RANO 标准建议,放射治疗开始后 1~12 周影像学出现的肿瘤进展均应视为假性进展,除非病灶进展明显超出放射治疗范围或有病灶进展的组织病理学证据<sup>[16,29]</sup>。关于假性反应,RANO 标准建议,获得部分或完全反应的患者至少需要进行 4 周的确证性扫描,才能考虑为真性反应。此外,RANO 标准不仅将“肿瘤进展”定义为对比增强面积较基线或最佳反应增加  $\geq 25\%$ ,而且还包括任何可归因于肿瘤生长所引起的 T<sub>2</sub>WI/FLAIR 成像信号增强<sup>[30]</sup>。与 Macdonald 标准完全不同的是,对于影像学改变不明确的病例,RANO 标准仍建议其留在临床试验中,间隔至少 4 周再行重复扫描,若证实肿瘤进展,则进展时间将追溯至最初怀疑肿瘤进展的时间点,这样可以防止患者在影像学表现不明确时被终止试验。

2. 低级别胶质瘤 低级别胶质瘤指 WHO I 级和 II 级胶质瘤,平均生存期约为 7 年<sup>[31]</sup>。此类患者的预后主要取决于组织学(星形胶质细胞和少突胶

质细胞特征)、分子标志物(1p/19q 共缺失, IDH 突变)及其他临床危险因素(年龄、身体状况和癫痫发作)<sup>[32]</sup>。与高级别胶质瘤相比,低级别胶质瘤为偏良性肿瘤,因此其治疗反应评价标准完全不同,主要采用 T<sub>2</sub>WI/FLAIR 成像,而非对比增强,这是由于此类肿瘤强化表现较为少见<sup>[33]</sup>。由于低级别胶质瘤生长缓慢,故需较长时间方能达到病变体积增加 25% 的程度,尽管影像学表现稳定,癫痫发作、症状负担和生活质量也是治疗反应评价不可或缺的条件<sup>[34]</sup>。基于此,RANO 工作组 2011 年公布用于低级别胶质瘤疗效评价的 RANO 标准,即影像学评价主要基于 T<sub>2</sub>WI/FLAIR 成像变化,即病灶出现新的对比增强区域或原有对比增强区域扩大等均提示恶性转化。该标准还引入轻微反应类别,即 T<sub>2</sub>WI/FLAIR 成像高信号病灶体积减小 25%~49%;同时建议采用神经功能、癫痫发作、认知功能、症状负担和生活质量的综合评分制定更详细的临床治疗反应评价标准<sup>[34-35]</sup>。

3. 神经肿瘤免疫治疗反应评价 经免疫治疗后,影像学常出现延迟反应或治疗导致的类似假性进展的炎症反应等改变<sup>[23,26]</sup>,引起临床的误判,因此需对脑胶质瘤患者免疫治疗反应评价标准进行改进<sup>[36]</sup>。在神经肿瘤免疫治疗反应评价(iRANO)标准中纳入 RANO 工作组既往标准,为恶性脑胶质瘤、低级别胶质瘤和脑转移瘤患者制定出完全反应、部分反应、轻微反应、疾病稳定、疾病进展和疾病不可评价等治疗反应状态。iRANO 标准的重点部分是确定接受免疫治疗的神经肿瘤患者疾病进展的特定附加标准,即在评价影像学进展时需考虑临床状态和免疫治疗开始时间。免疫相关反应标准(irRC)指出,如果患者临床状态无明显下降,除非后续影像学检查证实病灶进展,否则早期病灶体积的增加或新病灶的出现不能确定为疾病进展。iRANO 标准建议,对于无临床缓解的患者需要施行 6 个月的免疫治疗,早期影像学进展不能排除后仍可能临床获益;出现影像学进展的患者 3 个月后可复查影像学,并与最初的影像学结果进行比较,以评价疾病进展的潜在变化。只有在复查影像学证实疾病进展的情况下,方可将患者回顾性地归类为疾病进展,并停止免疫治疗;如果重复成像序列显示肿瘤负荷稳定或减少,则应继续免疫治疗<sup>[34]</sup>。当判断影像学进展存在困难时,组织活检术可辅助诊断<sup>[37]</sup>。

4. 神经肿瘤的神经功能评价 临床状态也是主

要评价指标,根据患者生活质量、神经状态或功能判断是否治疗获益。目前的临床状态评估包括KPS评分、简易智能状态检查量表(MMSE)、MD安德森症状评价量表脑肿瘤模块(MDASI-BT)等<sup>[38]</sup>。然而,虽上述评价量表已在全球范围内应用,但缺乏特异性、可重复性,无法准确反映患者神经功能变化。鉴于此,神经肿瘤神经功能评价(NANO)工作组成立,并设计专门的参数评价脑肿瘤患者的临床状态。NANO标准评价幕上、幕下和脑干肿瘤最相关的9个主要神经功能,包括步态、力量、上肢共济失调、感觉、视野、面部力量、语言、意识和行为<sup>[39]</sup>。在RANO标准和经典Macdonald标准中纳入神经功能评价量表,既强调临床状态在总体评价中的优先地位,又提供更全面的治疗反应评价体系。一项前瞻性多中心临床研究证实RANO标准的可重复性,通过日常诊室访视、评价并确定观察者之间的可变性和可行性,发现观察者之间的一致率为90.7%~96.4%,中位评价时间为4分钟。RANO工作组的下一步工作将重点探讨该标准在影像学评价和预测整体预后中的有效性和实用性<sup>[5,39]</sup>。

### 三、评价终点的选择

为选择更为有效的脑肿瘤治疗方法,越来越多的临床试验正在开展对各种治疗方法的甄选和尝试。但是各项临床试验所采用的“最佳”研究终点仍有待商榷,一般而言,早期开展的临床试验主要侧重于确定治疗靶点以引导试验的进一步开展,晚期则更关注如何通过有意义的研究终点以确认治疗效果<sup>[1,40]</sup>。总生存期被认为是判定疗效的“金标准”和最客观的研究终点,然而在对生存期相对较长的肿瘤(如低级别胶质瘤、脑膜瘤)的研究中,这两项指标的应用均受到限制,以及患者在随后可能接受的补救治疗也有可能影响总生存期而混淆治疗药物的真实效果<sup>[41]</sup>。无进展生存期是否适宜作为Ⅲ期临床试验的主要终点或是否仍以总生存期作为主要终点,这些问题尚未达成共识<sup>[42]</sup>。一项新近公布的统计学模型显示,与单独采用上述两项终点指标相比,同时以总生存期和无进展生存期评价胶质母细胞瘤的试验终点更加可靠和有效<sup>[29]</sup>。

### 四、展望

随着肿瘤体积测量、数字减影血管造影术(DSA)和磁共振波谱(MRS)等影像学技术的进步与发展,针对肿瘤体积变化的检测方法越来越精确,但这些技术达到临床预期仍需要时间。此外,涉及

免疫治疗、神经功能评价、脑转移和软脑膜转移的RANO标准不仅需要通过临床实践的验证,而且还应对各项试验结果进行比较、总结。新型治疗方法与联合治疗策略必然增加临床状态的多样性,导致影像学评价难度的增加。病理学诊断虽为“金标准”,但是由于肿瘤样本的潜在异质性和肿瘤组织与正常脑组织混合样本的存在,组织活检术可能存在一定偏差。尽管如此,我们仍相信已公布的RANO标准是基于目前最好的证据而更新的,有助于提高新型治疗方法早期评价的准确性和效率,从而改善中枢神经系统恶性肿瘤的预后<sup>[43]</sup>。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Alexander BM, Galanis E, Yung WK, Ballman KV, Boyett JM, Cloughesy TF, Degroot JF, Huse JT, Mann B, Mason W, Mellinghoff IK, Mikkelsen T, Mischel PS, O'Neill BP, Prados MD, Sarkaria JN, Tawab-Amiri A, Trippa L, Ye X, Ligon KL, Berry DA, Wen PY. Brain malignancy steering committee clinical trials planning workshop: report from the targeted therapies working group[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17:180-188.
- [2] Guishard AF, Yakisich JS, Azad N, Iyer AKV. Translational gap in ongoing clinical trials for glioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47:28-42.
- [3] Jin X, Kim LJ, Wu Q, Wallace LC, Prager BC, Sanvoranart T, Gimple RC, Wang X, Mack SC, Miller TE, Huang P, Valentim CL, Zhou QC, Barnholtz-Sloan JS, Bao S, Sloan AE, Rich JN. Targeting glioma stem cells through combined BMI1 and EZH2 inhibition[J]. *Nat Med*, 2017, 23:1352-1361.
- [4] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8:1277-1280.
- [5] Sharma M, Juthani RG, Vogelbaum MA. Updated response assessment criteria for high - grade glioma: beyond the MacDonald criteria[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6:37.
- [6] van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's criteria [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:2905-2908.
- [7] Ulmer S, Braga TA, Barker FG 2nd, Lev MH, Gonzalez RG, Henson JW. Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma [J]. *Neurology*, 2006, 67:1668-1670.
- [8] Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:1978-1985.
- [9] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:987-996.
- [10] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten

- J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP; Trial Investigators. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376:1027-1037.
- [11] Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9:453-461.
- [12] Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calucci F, Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10: 361-367.
- [13] Gahramanov S, Varallyay C, Tyson RM, Lacy C, Fu R, Netto JP, Nasser M, White T, Woltjer RL, Gultekin SH, Neuwelt EA. Diagnosis of pseudoprogression using MRI perfusion in patients with glioblastoma multiforme may predict improved survival[J]. *CNS Oncol*, 2014, 3:389-400.
- [14] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnoli F, Ermani M. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:2192-2197.
- [15] Lin AL, White M, Miller-Thomas MM, Fulton RS, Tsien CI, Rich KM, Schmidt RE, Tran DD, Dahiya S. Molecular and histologic characteristics of pseudoprogression in diffuse gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2016, 130:529-533.
- [16] Gahrman R, van den Bent M, van der Holt B, Vernhout RM, Taal W, Vos M, de Groot JC, Beerepoot LV, Buter J, Flach ZH, Hanse M, Jasperse B, Smits M. Comparison of 2D (RANO) and volumetric methods for assessment of recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: a report from the BELOB trial[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:853-861.
- [17] Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, Ciampa AS, Ebbeling LG, Levy B, Drappatz J, Kesari S, Wen PY. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence [J]. *Neurology*, 2008, 70:779-787.
- [18] Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009, 9:241-246.
- [19] Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, Chen PJ, Yeo P, Wang M, Jennings D, Wen PY, Lahdenranta J, Ancukiewicz M, di Tomaso E, Duda DG, Jain RK. A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients [J]. *Cancer Res*, 2009, 69:5296-5300.
- [20] Boxerman JL, Zhang Z, Safriel Y, Larvie M, Snyder BS, Jain R, Chi TL, Sorensen AG, Gilbert MR, Barboriak DP. Early post-bevacizumab progression on contrast-enhanced MRI as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 central reader study [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15:945-954.
- [21] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:320-330.
- [22] Antonios JP, Soto H, Everson RG, Moughon D, Orpilla JR, Shin NP, Sedighim S, Treger J, Odesa S, Tucker A, Yong WH, Li G, Cloughesy TF, Liau LM, Prins RM. Immunosuppressive tumor infiltrating myeloid cells mediate adaptive immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:796-807.
- [23] Qin L, Li X, Stroiney A, Qu J, Helgager J, Reardon DA, Young GS. Advanced MRI assessment to predict benefit of anti-programmed cell death 1 protein immunotherapy response in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59:135-145.
- [24] Ranjan S, Quezado M, Garren N, Boris L, Siegel C, Lopes Abath Neto O, Theeler BJ, Park DM, Noluom E, Zaghoul KA, Gilbert MR, Wu J. Clinical decision making in the era of immunotherapy for high grade-glioma: report of four cases [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18:239.
- [25] Preusser M, Lim M, Hafler DA, Reardon DA, Sampson JH. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:504-514.
- [26] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19:3936-3943.
- [27] Chang SM, Wen PY, Vogelbaum MA, Macdonald DR, van den Bent MJ. Response assessment in neuro-oncology (RANO): more than imaging criteria for malignant glioma [J]. *Neurooncol Pract*, 2015, 2:205-209.
- [28] Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13:347.
- [29] Huang RY, Rahman R, Ballman KV, Felten SJ, Anderson SK, Ellingson BM, Nayak L, Lee EQ, Abrey LE, Galanis E, Reardon DA, Pope WB. The impact of T<sub>2</sub>/FLAIR evaluation per RANO criteria on response assessment of recurrent glioblastoma patients treated with Bevacizumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22:575-581.
- [30] Hattingen E, Jurcoane A, Daneshvar K, Pilatus U, Mittelbronn M, Steinbach JP, Bähr O. Quantitative T<sub>2</sub> mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15:1395-1404.
- [31] Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, Bondy ML, Berger M, Jenkins R, Wrensch M. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information [J]. *Neurosurg Focus*, 2015, 38:E6.
- [32] Qian Z, Li Y, Fan X, Zhang C, Wang Y, Jiang T, Liu X. Molecular and clinical characterization of IDH associated immune signature in lower-grade gliomas [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7:E1434466.
- [33] Carceller F, Mandeville H, Mackinnon AD, Saran F. Facing pseudoprogression after radiotherapy in low grade gliomas [J]. *Trans Cancer Res*, 2017, 6 Suppl 2:254-258.
- [34] Eisele SC, Wen PY, Lee EQ. Assessment of brain tumor response: RANO and its offspring [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17:35.
- [35] Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, Ruda R, Wen PY, Weller M, Koekkoek JA, Mittal S,

- Arakawa Y, Choucair A, Gonzalez-Martinez J, MacDonald DR, Nishikawa R, Shah A, Vecht CJ, Warren P, van den Bent MJ, DeAngelis LM. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:12-21.
- [36] Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7:85-96.
- [37] Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, Ellingson BM, Hashimoto N, Pollack IF, Brandes AA, Franceschi E, Herold-Mende C, Nayak L, Panigrahy A, Pope WB, Prins R, Sampson JH, Wen PY, Reardon DA. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16:E534-542.
- [38] Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Gning I, Acquaye A, Gilbert MR, Cleeland C, Mendoza T. The impact of symptom interference using the MD Anderson symptom inventory-brain tumor module (MDASI - BT) on prediction of recurrence in primary brain tumor patients[J]. *Cancer*, 2011, 117:3222-3228.
- [39] Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, Soffiatti R, Macdonald DR, Chamberlain M, Perry J, Jaekle K, Mehta M, Stupp R, Muzikansky A, Pentsova E, Cloughesy T, Iwamoto FM, Tonn JC, Vogelbaum MA, Wen PY, van den Bent MJ, Reardon DA. The neurologic assessment in Neuro - Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:625-635.
- [40] Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, Gaspar LE, Kalkanis SN, Macdonald DR, Mehta MP, Soffiatti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wefel JS, Lee EQ, Wen PY; Response Assessment in Neuro - Oncology (RANO) group. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the response assessment in neuro - oncology brain metastases working group [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19:E33-42.
- [41] Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, Robins HI, Lieberman FS, Fine HA, Fink KL, Junck L, Abrey L, Gilbert MR, Mehta M, Kuhn JG, Aldape KD, Hobbets J, Peterson PM, Prados MD; North American Brain Tumor Consortium. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10:162-170.
- [42] Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, Reardon DA. Progression - free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based Meta-analysis from 91 trials[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16:696-706.
- [43] Khan MN, Sharma AM, Pitz M, Loewen SK, Quon H, Poulin A, Essig M. High - grade glioma management and response assessment: recent advances and current challenges [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23:E383-391.

(收稿日期:2019-11-16)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(四)

- 嵌合抗原受体 T 细胞  
chimeric antigen receptor T cell(CAR-T)
- 25-羟胆钙化醇 25-hydroxycholecalciferol[25-(OH)-D<sub>3</sub>]
- 曲线下面积 area under the curve(AUC)
- 全脑放射治疗 whole brain radiation therapy(WBRT)
- 全球脑胶质母细胞瘤适应性临床创新试验体系  
Glioblastoma Multiforme Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE)
- 全球适应性研究联盟  
The Global Coalition for Adaptive Research(GCAR)
- 全身型重症肌无力 generalized myasthenia gravis(GMG)
- 全外显子组测序 whole exome sequencing(WES)
- 人表皮生长因子受体  
human epidermal growth factor receptor(HER)
- 人肝细胞核因子 4α  
human hepatocyte nuclear factor 4α(HNF4A)
- 热休克蛋白 heat shock protein(HSP)
- 容积旋转调强放射治疗  
volume modulated arc therapy(VMAT)
- 三维磁化准备快速梯度回波  
three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo(3D-MPRAGE)
- 杀伤细胞抑制性受体 killer cells inhibitory receptors(KIRs)
- 上皮间质转化 epithelial-mesenchymal transition(EMT)
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 少突胶质细胞转录因子-2  
oligodendrocyte transcription factor-2(Oligo-2)
- 神经肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)
- 神经外科医师大会 Congress of Neurological Surgeons(CNS)
- 神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 神经肿瘤反应评价  
Response Assessment in Neuro-Oncology(RANO)
- 神经肿瘤免疫治疗反应评价  
Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology (iRANO)
- 神经肿瘤神经功能评估  
Neurologic Assessment in Neuro-Oncology(NANO)
- 实体瘤疗效评价标准  
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)
- 世界卫生组织 World Health Organization(WHO)
- 受试者工作特征曲线  
receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)
- 受体酪氨酸激酶 receptor tyrosine kinase(RTK)
- 树突状细胞 dendritic cells(DC)
- 丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)
- 丝裂原激活蛋白激酶  
mitogen-activated protein kinase(MAPK)