

复发性胶质母细胞瘤的研究进展

丁德智 侯现增 刘广存

【摘要】 胶质母细胞瘤 (GBM) 是成人最常见且恶性程度最高的原发性颅内肿瘤, 即使采用手术、放射治疗和化学治疗等综合治疗, GBM 患者仍极容易复发且很快死于肿瘤。近年来, 复发性 GBM 的生物学基础知识才渐渐浮现出来。该文回顾了目前对复发性 GBM 的研究成果, 并且提出能否通过治疗来改变肿瘤内部的异质性、分子特性和 GBM 的生长方式, 在某种程度上来帮助我们制定治疗策略。通过描述和预测复发性 GBM 在治疗过程中所引起的变化有助于将 GBM 控制在慢性疾病的状态。

【关键词】 复发性胶质母细胞瘤; 分子生物学; 个体化治疗

Research progress on recurrent glioblastoma Ding Dezhi, Hou Xianzeng, Liu Guangcun. Taishan Medical University, Taian 271000, China

Corresponding author, Liu Guangcun, E-mail: 13791126712@139.com

【Abstract】 Glioblastoma (GBM) is the most common malignant primary intracranial tumor in adults. GBM is likely to recur and leads to death even after combined treatment of surgery, radiotherapy and chemotherapy. In recent years, fundamental biological knowledge of recurrent GBM has been gradually understood. Here, current research progress on recurrent GBM was summarized to investigate whether intra-tumor heterogeneity, molecular traits and growth pattern of GBM can be changed by clinical interventions, which provides certain evidence for establishing therapeutic regime. Description and prediction of the changes of recurrent GBM during the course of treatment contributes to maintaining the chronic state of GBM.

【Key words】 Recurrent glioblastoma; Molecular biology; Individual therapy

大多数新诊断的 GBM 患者的治疗标准包括手术切除肿瘤和术后放化疗。然而, 几乎所有的肿瘤患者最终都将复发, 并且对于复发肿瘤的治疗效果不如原发肿瘤敏感, 且多数情况下复发肿瘤已经侵袭了脑功能区, 失去了二次手术切除的机会^[1,2]。目前, 复发性 GBM 没有明确的治疗标准, 多数患者在初次诊断后的 12 ~ 15 个月里死于肿瘤^[2]。目前对于 GBM 的研究主要集中在原发性 GBM, 而对于复发性 GBM 的生物学方面的了解较少, 我们可以在某种程度上断定复发性 GBM 的分子生物学知识将有助于我们完善其治疗方案。在此, 我们将回顾复发性 GBM 的现有研究成果, 并且提出问题, 能否通过治疗来改变肿瘤内的异质性、分子特性、免疫原性和 GBM 的生长模式, 并将此应用于治疗方案的制定上。

一、GBM 的复发类型

GBM 的复发多数是局部的, 即约 2/3 的肿瘤复发位于原发肿瘤边缘 2 cm 内^[3]。1/3 的复发性 GBM 远离原发肿瘤, 即位于不同的脑叶、对侧大脑半球, 甚至位于幕下。直到现在, 原发肿瘤和远处复发肿瘤的基因关系在很大程度上仍然是未知的。一些研究推测, 首次手术后的 5 ~ 10 年的远离原发肿瘤的远处复发, 实际上是新的原发肿瘤, 这些肿瘤独立生长且可能是由于辅助放射、化学治疗而产生的。然而, 另一些研究发现远处复发肿瘤和原发肿瘤之间充分的基因相似性, 认为远处复发肿瘤是原发肿瘤在远处的复发, 而不是独立的原发 GBM^[4]。

在最近的一项大型研究中, 研究者发现原发和复发肿瘤之间存在较高的突变基因保留率, 而年

龄、性别、基因表达亚型、放射治疗、化学治疗、异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1)/O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT) 状态、肿瘤位置和驱动突变的类型等方面无统计学相关性, 唯一例外的是, 低突变基因保留率和远处复发肿瘤之间具有相关性^[5]。事实上, 远处复发肿瘤与原发肿瘤的相同的突变基因平均只有 25%, 而原位复发肿瘤与原发肿瘤达到了 70%。基于这些研究结果, 研究者推断远处复发确实起源于原发肿瘤, 但是源于疾病早期弥漫性侵犯脑组织的肿瘤细胞。毫无疑问, 这项研究对于远处复发患者的靶向治疗具有临床意义, 尤其是对于那些不能进行二次全切手术的患者。

二、肿瘤干细胞 (GSC)

GSC 作为 GBM 肿瘤中的一小部分亚细胞群, 具有高度增殖、自我更新、分化的能力, 并且增加了对放射、化学治疗的抵抗性和高成瘤潜能, 因此被看作是肿瘤易复发的主要原因^[6-7]。关于 GSC 如何导致肿瘤的治疗抵抗及复发, 主要包括两个理论。一是与正常干细胞类似, GSC 增强了放射治疗的抵抗性, 例如通过 DNA 损伤修复酶的过表达以及活化 DNA 损伤检测点, 使肿瘤细胞能够在低氧状态下生长, 从而抵抗放射治疗。二是 GSC 增加了与耐药性相关的膜蛋白的表达, 造成肿瘤对于化学治疗药物的高度抗药性^[8]。然而, 最近的研究发现 GSC 在 GBM 复发中有另一个作用, 即 GBM 进行不对称细胞分裂, 使肿瘤细胞快速繁殖生长, 包括治疗敏感的肿瘤细胞以及 GSC 这类耐药肿瘤细胞^[9-12]。通过旁分泌和细胞接触, 相邻的肿瘤细胞似乎可以使 GSC 处于休眠状态, 这与增加耐药性相关 (因为化学治疗药物主要是针对增殖细胞)^[12]。静止细胞具有保留其自我更新的潜力, 并且与周围 (抑制) 细胞隔离后可以重新获得增殖能力, 因此, 静止 GSC 可能有治疗后再生肿瘤以及致使邻近增殖细胞死亡的能力, 从而导致 GBM 复发。基于这一点, 复发性 GBM 细胞中 GSC 应该是丰富的。CD133 是复发性 GBM 中 GSC 的最常用的标记物之一^[13]。一些报道将较差的患者生存率与原发性 GBM 组织中 CD133 的表达增加相联系, 并发现在复发性 GBM 组织中 CD133 阳性细胞富集^[14-16]。大多数的报道仅仅假设了 GSC 在肿瘤复发中的作用, 但是对于复发性 GBM 的 GSC 研究的实际数据仍然是稀缺且必要的。

三、GBM 的个体化治疗

1. 手术切除

目前一些研究证据表明, 原位肿瘤手术切除方

式可以影响复发的模式和时间。例如, De Bonis 等^[3]的研究发现切除范围对肿瘤复发位置的影响。接受“扩大切除”的患者 (切缘距离原位肿瘤边缘 1~2 cm) 与接受“边界切除”的患者 (切缘在肿瘤边缘) 相比, 他们存活率更高, 且复发类型多为远处复发。

2. 替莫唑胺化学治疗

替莫唑胺是原发性 GBM 的一线治疗药物, 所以了解其对 GBM 的基因型的影响对于复发性 GBM 的治疗至关重要。Johnson 等^[17]报道应用替莫唑胺治疗低级别胶质瘤会诱导一部分肿瘤产生超突变表型, 这些肿瘤复发为 GBM, 且与原发性肿瘤相比具有高于 10 倍的突变率, 这些基因突变与替莫唑胺相关, 且导致肿瘤进一步获得耐药性。Andor 等^[18]也发现接受放射治疗和替莫唑胺治疗的 GBM 患者与没有接受放射、化学治疗的患者相比表现出一种趋势, 即在复发时有更高的基因突变率。

另一方面, Kim 等^[5]在 21 例 GBM 患者中发现 1 例复发样本为超突变表型, 这些突变涉及了错配修复基因 PMS1 和 MSH5。有趣的是此例样本还携带了 IDH1 突变, 相比之下, 另外 20 例 IDH1 野生型肿瘤的突变总数无显著增加, 他们认为研究样本中 IDH1 基因突变可能是超突变的诱因。IDH1 被公认为诱导胶质瘤的超甲基化表型, 也可能沉默 MGMT 从而提高替莫唑胺对肿瘤的治疗效果^[19]。Kim 等^[5]研究的 GBM 患者平均接受 5.1 个周期的带有替莫唑胺的联合放射、化学治疗, 而 Johnson 等^[17]发现低级别胶质瘤患者接受明显较高剂量的替莫唑胺治疗 (11.7 个周期)。这就引出了一个问题, 即是否长期应用替莫唑胺能够导致超突变, 是否替莫唑胺治疗后 IDH1 突变诱发超突变, 又或是两者在超突变样本中共同发挥作用, 这些问题有待更深入的研究, 且对于复发性 GBM 的治疗具有重大意义。

3. 放射治疗

Brandes 等^[20]评价了 95 个诊断为原发性 GBM 患者的 MGMT 甲基化状态, 且这些患者接受了放射、化学治疗, 并进行了 MRI 随访。有趣的是, MGMT 非甲基化状态的 GBM 患者的肿瘤复发位于放射治疗范围内或其边缘 (占 85%), 而 MGMT 甲基化患者的肿瘤复发位于放射治疗范围外 (占 57.9%)。似乎证明了肿瘤细胞复发位置的某种治疗相关性。放射外科通常不作为一线放射治疗手段, 但在复发时可以采用^[21]。再次放射治疗的选

择主要与前次治疗的剂量、靶体积、肿瘤的部位和体积以及与本次的时间间隔有关,其中以肿瘤体积较小、自诊断至复发的时间较短和患者年龄较小者立体定向放射外科(SRS)治疗的效果较好^[22]。Park等^[23]报道了11例复发GBM,既往均进行了术后外照射+替莫唑胺,应用SRS进行再放射治疗,剂量16Gy(13~18Gy)。SRS治疗后有7例出现病情进展,进展时间为13.7个月(4.6~28.3个月),无进展生存期(PFS)为15个月,半年、1年PFS为73%、55%,SRS后中位总生存期为18个月,1年生存率73%,仅1例出现较重的放射反应,与既往未用贝伐单抗的44例患者对比,本组PFS和总生存期显著延长,放射治疗反应明显减轻。SRS治疗联合替莫唑胺、贝伐单抗等药物,治疗复发性GBM有较好疗效,然而对于有关细节,如放射治疗的联合治疗方式、剂量分割模式及药物应用的适应证等需要进行更加深入的研究。

4. 贝伐单抗

应用抗血管生成药物贝伐单抗治疗复发病灶也与一些分子变化相关,这些分子变化与血管内皮生长因子(VEGF)通路联系^[24-25]。近几年,随着人们对GBM形成的分子机制研究的不断深入,在许多临床研究中应用贝伐单抗作为潜在的放射治疗增敏剂。有研究模型证明肿瘤血管通过上调VEGF的表达而降低放射治疗的敏感性,贝伐单抗通过高度选择性地作用于VEGF来阻断肿瘤生长的同时增加放射治疗敏感性^[26]。另一方面,贝伐单抗能够提高正常血管功能并降低肿瘤间液压力,从而提高肿瘤对于化学治疗的敏感性。最近一项研究结果也证实,复发GBM患者应用贝伐单抗联合放射治疗的疗效较好。应用贝伐单抗联合SRS治疗20例复发性GBM患者,患者的6个月无进展生存率达65%,PFS达7.3个月,总体生存期达12.5个月;而且其副作用与贝伐单抗联合化学治疗的副作用相当^[27]。应用贝伐单抗治疗的复发性高级别胶质瘤的患者在影像学上往往表现出对比增强及水肿程度的显著降低,但是却并没有相应的临床缓解表现,这种现象被称之为假性有效反应,这是由于抗血管生成药物贝伐单抗使具备高渗透性的肿瘤血管正常化,从而修复了其血脑屏障^[28]。Kothari等^[29]报道对于应用抗血管生成药物治疗后,限制性光谱成像对于患者的影像学表现上的肿瘤反应的解读有着显著的优势,从而抵抗假性有效反应。

5. 免疫治疗

GBM具有独特的免疫逃避机制,包括减少其微环境中免疫应答细胞CD8⁺T细胞水平,增加免疫抑制T细胞水平,低表达甚至不表达大脑中协同刺激分子而表达协同抑制分子如B7-H1,形成抑制免疫应答的胶质瘤干细胞以持续破坏宿主的抗肿瘤免疫应答等^[30-31]。免疫治疗的主要原则是通过适当增强免疫效应功能,促使宿主的免疫系统杀灭肿瘤细胞。目前主要肿瘤免疫治疗策略包括细胞因子治疗、被动免疫治疗以及主动免疫治疗。很多研究已尝试将上述3种治疗用于复发性GBM中。细胞因子疗法利用增殖的介质和免疫激活来诱导抗肿瘤免疫反应。目前已被研究的细胞因子有IL-2、IL-15、IL-21、IL-7和IL-12等^[12]。IL-7、IL-12在一项临床前胶质瘤模型研究中显示出能增加局部炎症反应、免疫反应、肿瘤排斥等效能^[32]。然而,由于细胞因子治疗的免疫效应无特异性,常会导致广泛的毒性反应,并且在肿瘤微环境中存在着多种免疫逃避机制,比如免疫检查点的相互作用,持续抑制免疫活性而影响到细胞因子在GBM治疗上的成功应用。

被动免疫疗法是利用免疫检查点的靶向抑制或肿瘤抗原产生抗体而杀灭肿瘤。由于肿瘤能通过在局部建立免疫抑制的微环境而出现免疫逃逸,影响了应用肿瘤相关抗体的治疗效果。因此对于免疫通路也就是免疫检查点的靶向抑制剂的研究至关重要,并以此克服免疫耐受。CTLA-4是一种白细胞分化抗原,能与效应T细胞上的CD28相互竞争位于抗原呈递细胞(APC)表面的B7家族免疫分子受体,来抑制效应T细胞的反应,增加免疫抑制T细胞活性。依匹单抗是一个针对CTLA-4的人源单克隆抗体,依匹单抗可以同贝伐单抗、亚硝基脲等联合应用于复发GBM,且安全性高,同贝伐单抗联用可以减少激素用量。肿瘤主动免疫疗法具有独特的优势,疫苗刺激免疫细胞能靶向杀灭每个细胞周期的细胞,且对肿瘤有高度特异性,能克服化学治疗过程中的原发性或者获得性的药物耐受。最近,一项Ⅱ期多中心研究评估了一种靶向对抗表皮生长因子受体Ⅲ型突变体(EGFRvⅢ)免疫区的肽类疫苗的疗效,EGFRvⅢ普遍存在于GBM中^[33]。新诊断的具有EGFRvⅢ表达的GBM患者被纳入这项疫苗研究,在11个复发性GBM中,82%在复发时丢失了EGFRvⅢ免疫区,这个结果表明GBM患者在一段PFS后出现了免疫逃

逸。另外一项随机、双盲 II 期临床研究正在进行,旨在阐明 EGFRv III 疫苗联合贝伐单抗对 EGFRv III 过表达的复发 GBM 患者 PFS 的影响。如果研究得到阳性的临床结果,EGFRv III 疫苗将对于复发性 GBM 的治疗具有重大意义。

6. 分子标志物

GBM 的分子生物学标志能更好地指导针对不同患者的个体化治疗,从而提高 GBM 的诊断水平并改善患者预后。GBM 的分子标志物包括 IDH 突变、MGMT 启动子甲基化、染色体 lp/19q 缺失、EGFR 扩增和 EGFRv III 重排、PTEN 基因突变、TP53 基因突变、BRAF 融合和点突变、Ki-67、iR-181d。IDH 突变型的患者预后较好。MGMT 启动子甲基化提示 GBM 患者预后较好,对于年龄 > 70 岁的老年患者,如果有 MGMT 启动子甲基化,放射治疗联合辅助化学治疗或单纯化学治疗可以延长生存期,改善生活质量;无 MGMT 启动子甲基化的老年患者不建议辅助化学治疗。对于有 lp/19q 联合缺失的少突或间变性少突胶质细胞瘤患者,推荐化学治疗或联合放射、化学治疗。有 EGFR 扩增的大于 60 岁的 GBM 患者预后差。miRNA-181d 对于 GBM 是一个预测预后的可靠指标。临床检测 miRNA-181d 的表达水平能提示 GBM 患者对替莫唑胺化学治疗的敏感性。

四、复发性 GBM 的肿瘤微环境变化

复发性 GBM 的治疗与肿瘤微环境的变化相关,例如受骨髓细胞影响的血管生成因子的分泌亦或是氧含量的降低^[34-35]。低氧环境被认为会产生替代血管生长因子例如成纤维细胞生长因子 2,血小板源生长因子 α 和其他生长因子,这些生长因子替代了 VEGF 在肿瘤细胞和内皮细胞之间所起的作用。成纤维细胞生长因子 2 可直接刺激血管生成,类似于成纤维细胞生长因子 2,VEGF 受体 2 (VEGFR2) 导致了肿瘤对贝伐单抗的耐药性^[35]。VEGFR2 似乎通过 VEGF 以自分泌的方式被激活,并与促进细胞增殖、肿瘤生长及血管样结构的形成有关,进而使肿瘤独立于正常血管内皮源性血管系统^[36]。

五、结论和展望

过去 GBM 被看做是具有刚性遗传特性的均质且静态的肿瘤,而现在我们渐渐对这种肿瘤有了一个更全面的认识。通过回顾近期有关复发性 GBM 的开创性研究,拓宽了我们对于 GBM 发生和进展的理解,但是一些相关问题也有待进一步的研究,

且有可能影响治疗决策的制定。复发性 GBM 的研究进一步表明了 GBM 是持续进化改变的。沿着这一思路,对于复发性 GBM 患者可能需要采取一种新的治疗方案。因此,预测肿瘤变化并使 GBM 维持在一个慢性疾病的状态也许是治疗复发性 GBM 的目标。治疗复发性 GBM 在神经肿瘤学中最具挑战性,因此治疗策略的设计必须考虑到原发性及复发性 GBM 的分子生物学知识。

参 考 文 献

- [1] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JC, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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.
- [2] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? *Neuro Oncol*, 2013, 15 (1): 4-27.
- [3] De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, Lauriola L, Maira G, Mangiola A. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115 (1): 37-43.
- [4] van Nifterik KA, Elkhuisen PHM, van Andel RJ, Stalpers LJ, Leenstra S, Lafleur MV, Vandertop WP, Slotman BJ, Hulsebos TJ, Sminia P. Genetic profiling of a distant second glioblastoma multiforme after radiotherapy: recurrence or second primary tumor? *J Neurosurg*, 2006, 105 (5): 739-744.
- [5] Kim J, Lee I-H, Cho HJ, Park CK, Jung YS, Kim Y, Nam SH, Kim BS, Johnson MD, Kong DS, Seol HJ, Lee JI, Joo KM, Yoon Y, Park WY, Lee J, Park PJ, Nam DH. Spatiotemporal evolution of the primary glioblastoma genome. *Cancer Cell*, 2015, 28 (3): 318-328.
- [6] Bao S, Wu Q, Li Z, Sathornsumetee S, Wang H, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth. *Cancer Res*, 2008, 68 (15): 6043-6048.
- [7] Li Z, Bao S, Wu Q, Eyler C, Sathornsumetee S, Shi Q, Cao Y, Lathia J, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells. *Cancer Cell*, 2009, 15 (6): 501-513.
- [8] Liu Q, Nguyen DH, Dong Q, Shitaku P, Chung K, Liu OY, Tso JL, Liu JY, Konkankit V, Cloughesy TF, Mischel PS, Lane TF, Liao LM, Nelson SF, Tso CL. Molecular properties of

- CD133 + glioblastoma stem cells derived from treatment-refractory recurrent brain tumors. *J Neurooncol*, 2009, 94 (1): 1-19.
- [9] Lathia JD, Hitomi M, Gallagher J, Gadani SP, Adkins J, Vasanji A, Liu L, Eyler CE, Heddleston JM, Wu Q, Minhas S, Soeda A, Hoepfner DJ, Ravin R, McKay RD, McLendon RE, Corbeil D, Chenn A, Hjelmeland AB, Park DM, Rich JN. Distribution of CD133 reveals glioma stem cells self-renew through symmetric and asymmetric cell divisions. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e200.
- [10] Richichi C, Brescia P, Alberizzi V, Fornasari L, Pelicci G. Marker-independent method for isolating slow-dividing cancer stem cells in human glioblastoma. *Neoplasia*, 2013, 15 (7): 840-847.
- [11] Deleyrolle LP, Harding A, Cato K, Siebzehnubel FA, Rahman M, Azari H, Olson S, Gabrielli B, Osborne G, Vescovi A, Reynolds BA. Evidence for label-retaining tumour-initiating cells in human glioblastoma. *Brain*, 2011, 134 (Pt 5): 1331-1343.
- [12] Campos B, Gal Z, Baader A, Schneider T, Sliwinski C, Gassel K, Bageritz J, Grabe N, von Deimling A, Beckhove P, Mogler C, Goidts V, Unterberg A, Eckstein V, Herold-Mende C. Aberrant selfrenewal and quiescence contribute to the aggressiveness of glioblastoma. *J Pathol*, 2014, 234 (1): 23-33.
- [13] Campos B, Herold-Mende CC. Insight into the complex regulation of CD133 in glioma. *Int J Cancer*, 2011, 128 (3): 501-510.
- [14] Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B, Dictus C, Helmke BM, Becker N, Lichter P, Unterberg A, Radlwimmer B, Herold-Mende CC. Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (1): 123-129.
- [15] Tamura K, Aoyagi M, Ando N, Ogishima T, Wakimoto H, Yamamoto M, Ohno K. Expansion of CD133-positive glioma cells in recurrent de novo glioblastomas after radiotherapy and chemotherapy. *J Neurosurg*, 2013, 119 (5): 1145-1155.
- [16] Pallini R, Ricci-Vitiani L, Montano N, Mollinari C, Biffoni M, Cenci T, Pierconti F, Martini M, De Maria R, Larocca LM. Expression of the stem cell marker CD133 in recurrent glioblastoma and its value for prognosis. *Cancer*, 2011, 117 (1): 162-174.
- [17] Johnson BE, Mazar T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science*, 2014, 343 (6167): 189-193.
- [18] Andor N, Harness JV, Müller S, Mewes HW, Petritsch C. EXPANDS: expanding ploidy and allele frequency on nested subpopulations. *Bioinformatics*, 2014, 30 (1): 50-60.
- [19] Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, Pan F, Pelloski CE, Sulman EP, Bhat KP, Verhaak RG, Hoadley KA, Hayes DN, Perou CM, Schmidt HK, Ding L, Wilson RK, Van Den Berg D, Shen H, Bengtsson H, Neuvial P, Cope LM, Buckley J, Herman JG, Baylin SB, Laird PW, Aldape K; Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*, 2010, 17 (5): 510-522.
- [20] Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amistà P, Morandi L, Spagnoli F, Ermani M. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (8): 1275-1279.
- [21] 陈正和, 陈忠平. 脑胶质瘤的治疗进展. *新医学*, 2015, 46 (7): 417-422.
- [22] Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18): 3048-3053.
- [23] Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Niranjana A, Flickinger JC, Lieberman FS, Lunsford LD, Kondziolka D. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol*, 2012, 107 (2): 323-333.
- [24] Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, DeAngelis LM, Lassman AB. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*, 2009, 73 (15): 1200-1206.
- [25] Poulsen HS, Urup T, Michaelsen SR, Staberg M, Villingshøj M, Lassen U. The impact of bevacizumab treatment on survival and quality of life in newly diagnosed glioblastoma patients. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 373-387.
- [26] Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, Calvin DP, Mauceri HJ, Salloum RM, Seetharam S, Koons A, Hari DM, Kufe DW, Weichselbaum RR. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res*, 1999, 59 (14): 3374-3378.
- [27] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75 (1): 156-163.
- [28] Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32 (11): 1978-1985.
- [29] Kothari PD, White NS, Farid N, Chung R, Kuperman JM, Girard HM, Shankaranarayanan A, Kesari S, McDonald CR, Dale AM. Longitudinal restriction spectrum imaging is resistant to pseudoresponse in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (9): 1752-1757.
- [30] Di Tomaso T, Mazzoleni S, Wang E, Sovena G, Clavenna D,

- Franzin A, Mortini P, Ferrone S, Doglioni C, Marincola FM, Galli R, Parmiani G, Maccalli C. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. Clin Cancer Res, 2010, 16 (3): 800-813.
- [31] Wei J, Bar J, Kong LY, Wang Y, Wu A, Sharma AK, Gumin J, Henry V, Colman H, Priebe W, Sawaya R, Lang FF, Heimberger AB. Glioblastoma cancer-initiating cells inhibit T cell proliferation and effector responses by the STAT3 pathway. Mol Cancer Ther, 2010, 9 (1): 67-78.
- [32] Gunnarsson S, Bexell D, Svensson A, Siesjö P, Darabi A, Bengzon J. Intratumoral IL-7 delivery by mesenchymal stromal cells potentiates IFN gamma-transduced tumor cell immunotherapy of experimental glioma. J Neuroimmunol, 2010, 218 (1-2): 140-144.
- [33] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE 2nd, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol, 2010, 28 (31): 4722-4729.
- [34] Keunen O, Johansson M, Oudin A, Sanzey M, Rahim SA, Fack F, Thorsen F, Tact T, Bartos M, Jirik R, Miletic H, Wang J, Stieber D, Stühr L, Moen I, Rygh CB, Bjerkvig R, Niclou SP. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (9): 3749-3754.
- [35] Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, Herndon JE 2nd, McLendon RE, Desjardins A, Friedman HS, Dewhirst MW, Vredenburgh JJ, Rich JN. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. J Clin Oncol, 2008, 26 (2): 271-278.
- [36] Yao X, Ping Y, Liu Y, Chen K, Yoshimura T, Liu M, Gong W, Chen C, Niu Q, Guo D, Zhang X, Wang JM, Bian X. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) plays a key role in vasculogenic mimicry formation, neovascularization and tumor initiation by Glioma stem-like cells. PLoS One, 2013, 8 (3): e57188.

(收稿日期: 2016-09-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

