

脑胶质瘤治疗 技术与进展

主 审 王任直

主 编 江 涛 马文斌 杨学军



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

脑胶质瘤治疗 技术与进展

主 编 廖建章

副 编 汪 博 何建强 廖建章



脑胶质瘤治疗 技术与进展

主 审 王任直

主 编 江 涛 马文斌 杨学军

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑胶质瘤治疗技术与进展/江涛等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 12

ISBN 978-7-117-15158-0

I. ①脑… II. ①江… III. ①脑肿瘤: 神经
胶质瘤-研究 IV. ①R739.41

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 237193 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

脑胶质瘤治疗技术与进展

主 编: 江涛 马文斌 杨学军

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24

字 数: 584 千字

版 次: 2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15158-0/R · 15159

定 价: 118.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

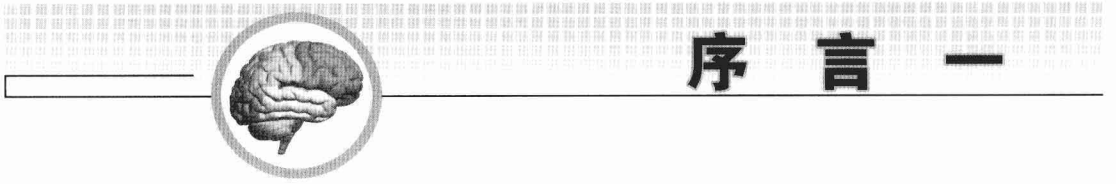


编者

(以姓氏拼音为序)

- | | |
|-----|-------------------------|
| 白红民 | 中国人民解放军广州军区总医院神经外科 |
| 陈宝师 | 首都医科大学 北京天坛医院神经外科 |
| 陈忠平 | 中山大学 中山大学肿瘤防治中心神经外科 |
| 程 光 | 中国人民解放军第四军医大学附属西京医院神经外科 |
| 程 欣 | 中国医学科学院 北京协和医院核医学科 |
| 崔瑞雪 | 中国医学科学院 北京协和医院核医学科 |
| 董 军 | 苏州医科大学附属第二医院神经外科 |
| 费 舟 | 中国人民解放军第四军医大学附属西京医院神经外科 |
| 冯 华 | 中国人民解放军第三医科大学附属西南医院神经外科 |
| 傅相平 | 解放军总医院附属第一医院神经外科 |
| 高 俊 | 中国医学科学院 北京协和医院神经外科 |
| 郭 旭 | 辽宁省肿瘤医院神经外科 |
| 郭 毅 | 中国医学科学院 北京协和医院神经外科 |
| 黄 强 | 苏州医科大学附属第二医院神经外科 |
| 黄 磊 | 首都医科大学 北京天坛医院神经外科 |
| 江 涛 | 首都医科大学 北京天坛医院神经外科 |
| 蒋 磊 | 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院神经外科 |
| 蒋传路 | 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科 |
| 焦保华 | 河北医科大学附属第二医院神经外科 |
| 康春生 | 天津医科大学 天津医科大学总医院神经外科 |
| 康德智 | 福建医科大学附属第一医院神经外科 |
| 雷 霆 | 华中科技大学同济医学院同济医院神经外科 |
| 李 方 | 中国医学科学院 北京协和医院核医学科 |
| 李安民 | 中国人民解放军总医院附属第一医院神经外科 |
| 李桂林 | 中国医学科学院 北京协和医院核医学科 |
| 李少武 | 首都医科大学 北京天坛医院放射科 |
| 李守巍 | 首都医科大学 北京三博脑科医院神经外科 |
| 李文斌 | 首都医科大学 北京世纪坛医院脑肿瘤化疗科 |

- 李新刚 山东大学齐鲁医院神经外科
连 欣 中国医学科学院 北京协和医院放射治疗科
林志雄 福建医科大学附属第一医院神经外科
卢亦成 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院神经外科
马 杰 上海新华医院小儿神经外科
马文斌 中国医学科学院 北京协和医院神经外科
毛 庆 华西医科大学 华西医院神经外科
毛 颖 复旦大学医学院附属华山医院神经外科
曲金荣 河南省肿瘤医院影像科
邱晓光 首都医科大学 北京天坛医院放射治疗科
任 欢 哈尔滨医科大学免疫教研室
沈 冬 中山大学 中山大学肿瘤防治中心神经外科
孙 健 天津医科大学 天津医科大学总医院神经外科
陶邦宝 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院神经外科
田增民 中国人民解放军海军总医院神经外科
万 峰 华中科技大学同济医学院同济医院神经外科
王 健 中国医学科学院 北京协和医学院
王任直 中国医学科学院 北京协和医院神经外科
王伟民 中国人民解放军广州军区总院神经外科
王引言 首都医科大学 北京天坛医院神经外科
王运杰 中国医科大学附属第一医院神经外科
吴安华 中国医科大学附属第一医院神经外科
吴劲松 复旦大学医学院附属华山医院神经外科
谢 昊 中国医学科学院 北京协和医院神经外科
杨学军 天津医科大学 天津医科大学总医院神经外科
杨亚坤 中国医学科学院 北京协和医院神经外科
尹振明 中国医学科学院 北京协和医院神经外科
曾 峥 天津医科大学 天津医科大学总医院神经外科
查炜光 解放军总医院附属第一医院神经外科
张福泉 中国医学科学院 北京协和医院放射治疗科
张俊平 首都医科大学 北京三博脑科医院神经肿瘤化疗科
张 磊 中国人民解放军第四军医大学附属西京医院神经外科
赵世光 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科
朱朝晖 中国医学科学院 北京协和医院核医学科



脑瘤的发病率在人体十大常见肿瘤中,约排第9~10位,但是它的致死率却在青壮年中排第2(男性)和4位(女性)。在儿童中,脑瘤发病仅次于白血病,为第二大常见肿瘤。可见脑瘤的危害性之大。

脑瘤中,近半数是神经上皮来源的肿瘤,又称胶质瘤。大多数胶质瘤属恶性,预后差,五年生存率约25%,其中多形胶质母细胞瘤(GBM)只有3%左右。因此,长期以来脑胶质瘤被认为不治之症。近30年来,随着科学技术的发展,脑胶质瘤的诊治虽然没有突破性进展,但却有长足进步。例如,分子生物学和遗传学研究,明确了少数胶质瘤的性质和生物学行为属良性,如纤毛型星形细胞瘤,预后好;发现恶性胶质瘤中对化疗、放疗敏感的生物标志,如*MGMT*基因启动子甲基化、染色体1p、19q杂合子丢失;癌基因组(TCGA)发现GBM多达47个突变基因,为GBM分型和治疗提供新思路 and 靶点;神经影像学不仅能准确解剖学定位,而且能功能定位;磁共振波谱(MRS)应用为胶质瘤活体定性诊断和生物学边界定位提供了科学依据;神经导航和术中磁共振应用,不仅改变了神经外科虽然有先进的影像学诊断方法,却是落后和主观的手术定位和切除程度判断的局面,而且为安全前提下最大程度切除肿瘤提供了客观、科学依据;术后适形,调强放疗应用,放化疗同步和放疗后追加化疗新理念提出和应用,不仅证实有效,而且可延长病人生存期。目前外科、放疗和替莫唑胺化疗组成的综合治疗已成为新诊断GBM治疗的标准方法(循证医学I级证据)。随着胶质瘤干细胞的发现,胶质瘤免疫和逃逸机制的深入研究、小分子靶向药物研发和应用,胶质瘤治疗迎来了新的机遇,前景宽广。

另外,由于对转化医学的重视,人们不仅加强研究成果从基础向临床转化,而且加强研究方法学的规范、公开和透明,促使高水平的循证医学研究层出不穷,我国和其他各国脑胶质瘤诊治指南问世和不断更新。在此欣欣向荣、百花齐放的春天,我国有志于脑胶质瘤研究的中青年专家群策群力,编写《脑胶质瘤治疗技术与进展》,内容丰富、文字简练,旨在综述国内外最新进展,为有关学科提供了一本有用的参考书。本人受命,欣然动笔,以此为序。

中国工程院院士
复旦大学上海医学院华山医院神经外科教授
周良辅

2011年12月1日

序 言 二



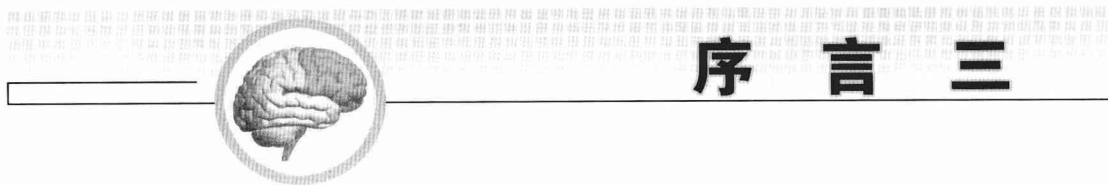
胶质瘤是最常见的神经系统原发性肿瘤,目前仍无确切有效的治愈手段,特别是恶性胶质瘤,大多数患者预后不良。进入 21 世纪以来,随着医学科学的进步,不同学科领域交叉融合,转化医学理念不断深入,促进了胶质瘤临床和基础研究紧密结合。在神经外科、放射科、肿瘤科医师以及基础科研工作者共同努力下,经过一系列循证医学临床试验,对胶质瘤实施手术、放疗、化疗、免疫、分子靶向治疗等综合治疗策略,建立了相应的诊疗指南和规范。

王任直、江涛等多位中青年学者长期从事本专业工作,积累了比较丰富的临床实践经验,合作撰写此书。本书共九章,分别阐述了胶质瘤分子病理研究、影像诊断、手术理念和技术、放射治疗、化疗及分子靶向治疗、生物治疗等内容,同时介绍了我国神经外科诊疗常规相关部分。本书一大特点是各章节中都贯穿着转化医学的主线,在基础研究和临床治疗之间架起一座桥梁,重点介绍了胶质瘤相关的 B to B(Bench to Bed)转化医学平台。另外,还介绍了近年来相关领域的最新成就,例如寻找胶质瘤相关的分子标志物(如 MGMT、1p/19qLOH、IDH1/IDH2 突变),以及分子靶向药物的开发等。

希望本书对相关专业的医学工作者有所裨益,也希望大家更多地关注胶质瘤的诊断治疗,培养更多的具有转化医学理念的新型神经肿瘤科医师,促进中国的胶质瘤诊疗水平整体提高,争取早日迈进国际神经外科先进行列。

中华医学会神经外科分会主任委员
首都医科大学附属北京天坛医院神经外科学系主任
赵继宗

2011 年 12 月 6 日



著名神经外科学家——Rickman John Godlee 应用定位方法于 1884 年完成了第一例脑胶质瘤切除手术。在其后的 120 多年中,随着影像诊断技术的发展、手术理念和设备的进步、放疗技术的逐步更新,以及化疗药物的不断推出,胶质瘤患者的预后得到很大改善。在胶质瘤的治疗学上,以手术切除为基础,结合放疗、化疗和生物治疗的综合治疗策略已经被越来越多的神经外科医师所接纳。如何在保障患者神经功能的前提下最大限度地切除肿瘤;如何更好地利用显微外科技术(包括肿瘤术中荧光显影技术)、术中电生理监测技术、影像引导技术(神经导航、术中磁共振)等更好地完成手术已经成为今后手术治疗胶质瘤的发展方向。近年来,全球多中心高级别胶质瘤的临床研究(涉及了手术、放疗、化疗)为胶质瘤的规范化治疗提供了循证医学证据,而包括我国在内的胶质瘤诊疗指南及共识也为临床工作的开展提供了极其重要的指导意见,使得我国胶质瘤的综合治疗逐步与国际接轨。正是在这一背景下,本书的作者们——有志于献身胶质瘤基础及临床研究事业的具有相当学术造诣且年富力强的中青年学者,在参考国内外最新进展的基础上,结合各自临床实践经验撰写了本书。作为一本神经肿瘤专业书籍,本书在胶质瘤的遗传、病理、手术治疗、放射治疗、化疗及分子靶向治疗等诸多方面作了全面介绍,并对许多前沿技术进行了详细描述,内容丰富,具有很强的可读性和实用性。对于我国神经外科医生、放疗科医生以及从事脑肿瘤基础研究的学者,本书不仅有助于开阔视野,更新观念,而且能将其作为临床工作的参考,规范实践的依据,最终真正使胶质瘤患者受益。

中华医学会神经外科分会主任委员
解放军总医院神经外科教授
全军神经外科研究所所长
周定标

2011 年 12 月 6 日



胶质瘤是最常见的颅内肿瘤,发病率约占全部中枢神经系统肿瘤的一半以上。由于其具有难治性、易局部播散和复发等特点,严重影响胶质瘤患者的预后。以多形性胶质母细胞瘤为代表的恶性胶质瘤被公认为是肿瘤治疗领域五大难以治愈的肿瘤之一,给人类健康带来巨大影响。

随着科学技术的发展,人们已经在胶质瘤病因学、遗传学、病理学、诊断技术和治疗学等方面取得重要进展,同时也促进了胶质瘤整体诊治水平的提高。最近几年,对胶质瘤研究有重要影响和深远意义的成果包括:2005 年有关高级别胶质瘤的表观遗传学研究,使得肿瘤界对甲基化药物耐药中 MGMT 的作用有了深入认识;2008 年肿瘤基因组学图谱研究(TCGA)的第一篇报告(胶母细胞瘤),揭示了在大部分甚至全部胶母细胞瘤中存在 RB, p53 和 RTK/RAS/PI(3)K 通路的失调,提示恶性胶质瘤靶向治疗中靶分子的选择应聚焦于这些信号转导通路;2009 年华人学者阎海有关胶质瘤中异柠檬酸脱氢酶突变(IDH1/IDH2)研究,对肿瘤的代谢研究具有里程碑意义。这些重要研究均为开展胶质瘤的个体化治疗奠定了很好基础。近年来,高级别、低级别胶质瘤的全球多中心临床试验也为胶质瘤的规范化治疗提供了越来越多循证医学证据。这些临床试验不仅涉及了药物治疗(细胞毒药物、分子靶向药物以及抗癫痫、防止血栓性疾病的药物应用),也涉及到放疗(外放疗及间质内放疗)、电场治疗、基因治疗、免疫治疗;作为胶质瘤主要治疗手段的手术治疗,其研究领域亦不断拓宽,从若干年前的单纯肿瘤切除范围与生存时间关系的对比,到目前借助先进的微创技术平台如影像引导手术(导航技术,术中磁共振)、唤醒麻醉技术、电生理监测术中定位技术、术中荧光显影技术等,在功能区肿瘤切除过程中对患者神经功能、语言认知功能的影响以及对肿瘤切除率客观评估的研究。纵观胶质瘤诊疗百余历程,近十余年转化医学、循证医学及微创医学的理念与实践,使得胶质瘤患者的悲惨命运得到了很大改变。我们相信,随着胶质瘤个体化和规范化治疗理念的深入及实践的增多,必将使得恶性胶质瘤成为一种能够长期得到控制的慢性疾病。

正是在这一背景下,本书的作者们——有志于献身胶质瘤基础及临床研究事业,具有一定学术造诣且年富力强的中青年学者,在参考国内、外胶质瘤研究最新进展的基础上,结合各自临床实践经验撰写了本书,希望能够对大家有所帮助。本书在编排方面共分为 9 章,分别对胶质瘤基础与临床的最新研究现状进行了介绍,同时着重介绍了胶质瘤的手术治疗、放射治疗、化疗及分子靶向治疗。另外,本书还介绍了最新版本的美 国 NCCN 指南、欧洲 ESMO

指南及中国高级别胶质瘤治疗共识。书中也对胶质瘤的个体化治疗理念及循证医学、微创外科理念进行了详细介绍及总结。本书作者们除叙述、引用了公认的较权威性的观点、方法之外,还将作者个人多年来积累的成熟学术观点及方法科学地呈现给读者,如术中电生理监测定位下功能区肿瘤切除术、唤醒麻醉下的语言区肿瘤切除术、神经导航-术中磁共振引导下的手术技术。这些研究成果多为原创性,贴近中国国情,不仅使得读者知晓其具体过程,更重要的是有助于各单位同道在临床实践工作中开展类似工作。

与国际同期专业书籍相比,本书无论在内容的时效性、先进性、全面性等方面均为上乘。对于我国神经外科医生、放疗科医生以及从事脑肿瘤基础研究的学者而言,本书不仅有助于开拓视野,更新观念,而且能将其作为研究工作的参考。相信作为案头书籍,本书能够成为胶质瘤研究工作者的良师益友,同时可以使得胶质瘤患者在个体化、规范化治疗中受益。

由于本书是由多位学者集体编写,各位作者的写作深度、广度及用词或语气均不尽相同,内容可能有重复之处。另外,由于水平和能力有限,缺点或不足之处在所难免,敬请读者、同道不吝批评指正。

江涛 马文斌 杨学军

2011年11月30日

目 录



第一章 脑胶质瘤治疗规范——美国/欧洲/中国脑胶质瘤指南与共识	1
第二章 肿瘤病理与分子病理	14
第一节 解读 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类	14
第二节 神经分子病理指导下脑胶质瘤综合治疗	23
第三节 胶质瘤产生抗药性的机制与治疗措施	36
第四节 MGMT 与脑胶质瘤化疗	42
第五节 胶质瘤信号通路的研究进展	48
第六节 星形细胞瘤分子遗传学特征	58
第七节 少突胶质细胞瘤分子遗传学特征	68
第八节 室管膜瘤的分子遗传学特征	74
第九节 脑胶质瘤与遗传性神经肿瘤综合征	79
第十节 脑胶质瘤患者长期存活的多因素分析	86
第三章 神经影像诊断脑胶质瘤新技术	97
第一节 脑部磁共振技术应用	97
第二节 应用 MRI 新技术判断肿瘤的放/化疗疗效	117
第三节 PET/CT 在脑胶质瘤诊疗的进展	124
第四章 儿童脑胶质瘤	133
第一节 儿童脑胶质瘤临床特点	133
第二节 儿童星形细胞瘤的综合治疗	139
第三节 儿童室管膜瘤的综合治疗	144
第五章 脑胶质瘤手术治疗	149
第一节 脑胶质瘤切除的一般技术与原则	149
第二节 脑胶质瘤手术技术	158
第三节 功能区脑胶质瘤手术技术	183
第四节 复发脑胶质瘤及老年胶质瘤治疗策略	208

第五节	荧光显像在脑肿瘤术中应用的研究进展	214
第六节	影像导引技术切除脑胶质瘤	218
第七节	脑胶质瘤的立体定向活检技术	232
第八节	胶质瘤放射免疫治疗的研究现状	248
第六章	脑胶质瘤的放射治疗	254
第一节	脑胶质瘤放射治疗总论	254
第二节	胶质瘤放射治疗各论	266
第七章	脑胶质瘤化学治疗	277
第一节	低级别胶质瘤的化疗	277
第二节	高级别脑胶质瘤的化学治疗	285
第三节	复发脑胶质瘤的化学治疗	290
第八章	中国脑胶质瘤研究进展	298
第一节	脑胶质瘤的分子靶向治疗	298
第二节	脑胶质瘤的免疫治疗	314
第三节	脑肿瘤干细胞研究进展	321
第四节	脑胶质瘤的基因组学与蛋白组学研究	332
第九章	中国脑胶质瘤临床治疗实践——附典型病例	346
第一节	功能区胶质瘤	346
第二节	脑胶质母细胞瘤标准化及个体化治疗的临床范例	350
第三节	应用多模式神经导航切除功能区胶质瘤病例	358
第四节	间变性少突神经胶质细胞瘤标准化及个体化治疗的临床范例	361



脑胶质瘤治疗规范——美国/欧洲/中国 脑胶质瘤指南与共识

现在临床医学已经进入到循证医学时代,任何临床治疗都应在目前最佳的临床可信研究证据的基础上开展。美国 NCCN 指南(National Comprehensive Cancer Network,国家综合肿瘤网,其网站为:www.nccn.org)系由美国著名的肿瘤学家依照临床循证医学的资料制定的肿瘤治疗指南(如 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Central Nervous System Cancer);相应的欧洲肿瘤协会(European Society for Medical Oncology,ESMO)亦根据欧洲国家卫生水平、保险状况及全民福利状态等制定欧洲的临床指南(如 High-grade malignant glioma:ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up)。我国著名肿瘤学家孙燕教授近年率先引入 NCCN 指南,并推动编写了适合我国国情的中国指南或共识(如中国中枢神经系统恶性胶质瘤诊断及治疗共识)。在神经外科领域,近 50 年间发达国家已完成了 60 余项Ⅲ期临床试验,由此高级别的循证医学证据而得出的结论不断地指导全球各国的胶质瘤诊疗的临床实践。就我国而言,美国及欧洲的恶性胶质瘤临床指南引入仅三年多,而恶性胶质瘤国内共识的初稿成文不过一年余,因此在介绍国际最新临床进展同时,结合我国目前神经系统恶性肿瘤治疗的实际认真解读 NCCN、欧洲指南及中国共识,将会推动我国神经系统恶性肿瘤规范化综合治疗的开展,从而使越来越多的医生和患者从中受益。

一、脑胶质瘤手术治疗原则及解读

(一) 美国 NCCN 指南有关神经系统肿瘤手术治疗原则的叙述

对于恶性神经系统肿瘤切除的最大化,与此同时保障手术并发症的最小化;以及对手术标本进行准确病理诊断。

(二) 欧洲 ESMO 指南有关高级别胶质瘤手术治疗原则的叙述

对于初治的患者,进行肿瘤的大部切除或活检病理学检查是通常采用的手术方式。在患者神经系统功能不损害的前提下,最大可能地切除肿瘤,是患者具有相对较好预后的因素(循证医学Ⅱ C 证据)。拟行显微外科切除胶质瘤过程中发现肿瘤深在或评估可能导致患者神经功能损害时,则应进行立体定位活检。虽然有经验的病理科大夫诊断准确率能达到 95% 以上,但对于新鲜组织标本应进行 MGMT 启动子甲基化状态分析,1p/19q 分析。对于

肿瘤全切除患者,肿瘤残腔周壁贴敷小剂量 BCUN 缓释片辅以术后多分割放疗者,较术后仅行放疗者,在中位生存时间延长方面有所获益(Ⅱ, B 证据),然而分层研究却表明对于胶质母细胞瘤患者利用该法进行手术并非使得患者获益。

(三) 中国共识有关胶质瘤手术治疗原则的叙述

1. 恶性胶质瘤首选治疗策略:手术切除。

2. 基本原则:最大范围安全切除肿瘤。即在最大程度保存正常神经功能的前提下,最大范围手术切除肿瘤病灶。(强烈推荐)

3. 不能实施最大范围安全切除肿瘤者,酌情采用肿瘤部分切除术,开颅活检术或立体定向(或导航下)穿刺活检术,以明确肿瘤的组织病理学诊断。(推荐)

(四) 解读

据医学史记载,早在 1888 年以前, Gowers 进行了首例开颅脑胶质瘤切除手术。在随后的 120 余年中,神经外科手术设备、手术技巧以及微创意识的不断进步,胶质瘤病灶切除彻底程度不断提高而并发症、围术期死亡率持续下降。神经外科手术切除肿瘤治疗已被公认为是胶质瘤综合治疗中最重要的组成部分,在综合治疗中起基石作用。就手术切除范围而言,虽然主要由于伦理学原因而缺乏循证医学 I 级证据,但更多的其他级别循证医学证据证实手术切除肿瘤的彻底程度与患者生存时间呈正相关,是预后的独立因素。

胶质瘤手术方式包括:对可切除的区域做病灶大块全切除,立体定向活检,开放活检以及肿瘤的大部切除。影响手术疗效因素包括:年龄大小;临床表现的轻重;手术是否减轻了肿瘤占位效应;肿瘤是否具有可切除性,包括病灶数目、病灶位置以及距前次手术时间(在复发患者);肿瘤是新发抑或是复发肿瘤等。由于神经系统肿瘤存在异质性,为做出准确的病理诊断,除了进行病理诊断的医生应具有较丰富的经验,神经外科医生应为病理诊断医生提供尽可能多的病变组织。为明确了解手术切除范围,应在术后 24~72 小时内进行 MRI 检查。

胶质瘤手术目的在于:①明确诊断;②减少瘤负荷,改善辅助放化疗的结果;③缓解症状,提高生活质量;④延长无进展生存和总生存;⑤提供途径以便对肿瘤进行辅助治疗(如放置 Ommaya 化疗储液囊, Gliasite[®] 间质内放疗装置);⑥降低进一步发生耐药性突变的概率。

对于非功能区肿瘤病灶而言,其手术治疗原则已成共识;但对于功能区肿瘤来说,其手术治疗原则一直有所争论,主要焦点在于如何在肿瘤切除同时减少手术对功能区的影响,最大限度地保留患者神经功能。近些年来,功能区胶质瘤手术已经由单纯解剖模式向解剖-功能模式转化,成为“事先预知,术中把握”,在多种定位和监测技术引导下进行肿瘤切除的综合性微创手术,使手术疗效明显提高。采用的新技术主要有:①术前应用功能影像学技术,包括功能性磁共振成像(fMRI)、弥散张量磁共振成像(DTI)、磁共振波谱成像(MRS)等;②以神经导航为主的“影像学引导手术(IGS)”的手术计划制定及术中应用;③唤醒麻醉技术在术中的安全应用;④术中成像技术实现术中实时精确解剖定位,包括术中 B 超、术中磁共振成像(MRI);⑤以直接皮层电刺激技术为代表术中脑功能定位;⑥术中荧光造影及荧光显微镜的使用。随着人们对于脑解剖学和功能学方面研究的深入,已经发现传统意义上的脑解剖功能区定位常常与临床状况不符,临床上 fMRI 的应用证实了这一结果,即脑功能区有时不仅仅局限于一个区域,它还能分散在各个脑叶中;同时,在产生肿瘤后这些功能区可以发生代偿和移位。这样就为术者实现既保留神经功能又能更多切除肿瘤提供了理论基础。由于中国各中心城市与偏远地区发展的不均衡性,如果不具备功能区手术的软硬件条

件,那么对于功能区或功能区近旁以及深部的肿瘤,进行大部切除/部分切除/活检也是可以接受的。

对于复发恶性胶质瘤再手术是否会使患者受益的问题上目前还有所争议。一般认为,再次手术目的是提高患者的生活质量,并使之有时间接受其他辅助治疗。一项研究表明,对于复发的胶母细胞瘤患者,再次手术后可以使患者的高质量中位生存时间达到 18 周。对于恶性胶质瘤复发后的手术适应证,多数学者认为:①患者一般情况较好;②病灶较易达到,位于非功能区;③肿瘤病灶是导致患者神经系统症状出现的责任病灶。有报道认为,肿瘤复发患者再次手术后,可以提高患者对后续化疗的反应性。对于复发胶母细胞瘤,再次手术后肿瘤残留小于 10cm^3 ,其 6m-PFS 为 32%,而再次手术后肿瘤残余大于 15cm^3 ,则 6m-PFS 仅为 3%。

二、脑胶质瘤放射治疗原则及解读

(一) 美国 NCCN 指南有关神经系统肿瘤放射治疗原则的叙述

1. 低级别胶质瘤(Ⅰ/Ⅱ级) 利用术前及术后 MRI 的 FLAIR 及 T_2 像所显示的异常区域勾画出放疗中的大体肿瘤 GTV,然后将 GTV 放大成临床靶区 CTV(GTV 并加其边界以外 1~2cm),在放射治疗中应对 CTV 给以 45~54Gy 放射量,每分割量 1.8~2.0Gy。

2. 室管膜瘤 局部照射:利用术前及术后 MRI 的 T_1 增强像,FLAIR/ T_2 像确定肿瘤病灶。利用术前肿瘤体积加上术后 MRI 的异常信号确定病灶所在解剖区域的 GTV。临床靶区 CTV(GTV 加 1~2cm 的边界)应接受给以 54~59.5Gy 放射量,每分割量 1.8~2.0Gy。

全脑全脊柱:整个全脑和脊柱(至骶管硬膜囊底)给以 36Gy 放射量,每分割量 1.8Gy,之后给以脊柱病灶 45Gy 局部照射。脑原发灶应接受放疗处方为 54~59.5Gy,每分割 1.8~2.0Gy。

3. 高级别胶质瘤(Ⅲ/Ⅳ级) 利用术前及术后 MRI 的 T_1 增强像,FLAIR/ T_2 像确定肿瘤病灶大小。注意应包括可能含有肿瘤的解剖扩展区域。以肿瘤切除后残腔+MRI 的 T_1 增强像所勾画的 GTV 以及外缘 3cm 为放射靶区 CTV,另外利用“缩野 shrinking field”技术确定 GTV1(FLAIR 像及 T_2 像所显示的病灶区域),GTV2(手术切除后残腔+ T_1 增强像所显示病灶区域)。GTV2 应接受放射治疗处方为 54~60Gy,每分割 1.8~2.0Gy。

(二) 欧洲 ESMO 指南有关放射治疗原则的叙述

局部分割放射治疗(总剂量 60Gy,每次分割剂量 1.8~2Gy,30~33 次分割)是胶质瘤术后或活检术后标准放疗方案(循证医学 I, A 证据)。在放射剂量已达 60Gy 后,再增加放射剂量并未显示出其优势。对于老年患者或一般条件不好的患者,快速低分割方案(如放射剂量 40Gy,15 次分割)是经常考虑采用的(循证医学 II, B 证据)。随机对照的 III 期临床试验(循证医学 II, B 级证据)证实,给予 70 岁以上患者放射治疗(总剂量 50Gy,每次分割剂量 1.8Gy,共 28 次分割)要优于单纯支持治疗。

(三) 中国共识有关胶质瘤放射治疗原则的叙述

1. 方式和方法

- (1) 建议术后 2~4 周左右尽快开始放疗;
- (2) 强烈推荐常规分割(1.8~2.0GY/次,5 次/周)6~10MV 的 X 线外照射;
- (3) 推荐的标准剂量 60GY/30~33 次;
- (4) 不推荐 SRS(X-刀, γ -刀)作为恶性胶质瘤术后首选的治疗方式。

2. 靶区的确定

(1) 最初的临床靶体积(CTV1)为 T1 加权像中增强区域+FLAIR 像/T2 加权像的异常区域+外放 2cm;

(2) 缩野推量时的 CTV2 为 T1 加权像肿瘤增强区域+外放 2cm;

(3) 推荐三维适形放疗(3D-CRT)或调强放疗(IMRT)技术;

(4) 推荐肿瘤局部放疗。

3. 放/化疗联合

(1) GBM:强烈推荐替莫唑胺(TMZ)75mg/m²和放疗同步,随后行 6 个周期的 TMZ 辅助化疗(参见 GBM 化疗);

(2) AA,AO,AOA:推荐以上治疗方案;

(3) MGMT 低表达获益更多。

4. 假性进展

(1) 假性进展是放疗后出现的与治疗相关的影像学变化,与肿瘤进展无关;

(2) TMZ 同步放/化疗后假性进展发生率增加,出现假性进展的时间提前;

(3) 假性进展与复发鉴别困难,需特别关注。

(四) 解读

肿瘤的放射治疗源于 1899 年,至今已百余年历史;现代放射治疗学由放射物理学、放射生物学和临床放射肿瘤学构成。放射线作用于细胞后,其放射生物效应主要针对细胞膜和细胞核。前者表现为细胞膜的肽键断裂,巯基发生氧化使膜蛋白结构受损;后者则为细胞放射损伤的主要目标,导致 DNA 碱基损伤,单链断裂,双链断裂及交联。在临床应用放射治疗时,放射治疗的剂量及分布是:照射肿瘤的放射剂量要准确;对肿瘤区域的照射剂量的分布要均匀;尽量提高肿瘤内的照射剂量,降低照射区的正常组织受量;保护肿瘤周围重要器官免受照射,至少不能接受超过其允许耐受剂量的范围。

中枢神经系统细胞生物学特点是组织细胞处于静止或低速增殖状态,因此其放射生物学特点属于后期反应组织,即对分割剂量敏感,在小分割剂量时具有较好的亚致死损伤修复(SLDR)和潜在的致死性损伤修复(PLDR)。而高级别胶质瘤组织则属于早期反应组织,放射敏感性相对较高,同时又由于瘤内存在部分乏氧细胞,较适合进行多次分割放疗使得乏氧细胞不断氧化并逐步使其被杀死。而仅用单次分割的放射外科似乎难于杀死瘤中心的乏氧细胞和周围浸润的肿瘤细胞;另外恶性胶质瘤一般病灶较大,多属于大病灶,放射外科的剂量梯度并不理想;因此对胶质瘤来说,以 γ 刀为代表的放射外科所起的作用多为补充和加强多分割普通放疗的作用。

1978 年 Walker MD 及 1981 年 Kristiansen K 的两个著名随机前瞻性胶质瘤放射治疗临床试验结果确立了多分割常规放射治疗是治疗胶质瘤最主要的方法。与未进行治疗的患者相比,进行放疗的患者在中位生存时间方面明显受益。目前美国 NCCN 指南,欧洲恶性胶质瘤指南及我国共识均将恶性胶质瘤经手术切除后 4 周左右即开始放射治疗作为恶性胶质瘤综合治疗标准方案。作为发展方向,目前靶区确定已从物理学勾画向生物学勾画转变。一项对 39 例术后病人进行放疗的研究表明,其中 74% 的患者使用 MET-PET 发现的肿瘤体积比 T1 增强 MRI 发现的肿瘤体积要大。利用结构影像学 and 代谢影像学参数确定生物靶区,在恶性胶质瘤术后有活性的肿瘤残留和勾画靶区方面,MET-PET 有指导放疗的意义(循证医学 2 类证据)。