



中国医学临床百家

毛颖 / 著

胶质瘤 GLIOMA

毛颖 2016 观点

中国医学临床百家

毛颖 / 著

胶质瘤 GLIOMA

毛颖 2016 观点



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

胶质瘤毛颖2016观点 / 毛颖著. —北京: 科学技术文献出版社, 2016. 6
ISBN 978-7-5189-1361-9

I. ①胶… II. ①毛… III. ①神经胶质瘤—诊疗 IV. ① R730.264

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 102573 号

胶质瘤毛颖2016观点

策划编辑: 孔荣华 责任编辑: 孔荣华 责任校对: 赵 瑗 责任出版: 张志平

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部	(010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部	(010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部	(010) 58882873
官 方 网 址	www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	虎彩印艺股份有限公司
版 次	2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 次印刷
开 本	880 × 1230 1/32
字 数	120千
印 张	8 彩插6面
书 号	ISBN 978-7-5189-1361-9
定 价	88.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

序一

Foreword

中国的临床医学科研正在崛起，以北京天坛医院牵头的 CHANCE 研究成果改写美国脑血管病二级预防指南为标志，中国一批临床专家的科研成果正在走向世界。为记录、展现中国临床医学专家奋进的脚步，提高广大临床医师的诊疗水平，科学技术文献出版社出版了这套高端医学专著——《中国医学临床百家》丛书。“百家”，既指我国临床各学科的权威专家，也取百家争鸣之意。

目前，我国权威临床专家的科研成果多数首先发表在国外期刊上，之后才在国内期刊及会议中展现，

在国内的传播速度大打折扣。如果出版专著，又为多人合著，专家个人的观点和成果精华被稀释。为缓解这种学术成果展现之痛，本丛书采取浓缩专家科研成果、成批集中展现的方式，以每年百余种的速度持续出版，每一本书展示一名权威专家对一种疾病的年度观点，重点阐述目前最新的研究成果及其临床经验，强调医学知识的权威性和时效性，以期细致、连续、全面地记录我国临床医学的发展成果。

与其他医学专著相比，本丛书具有出版周期短、持续性强、主题突出、内容精炼、阅读体验佳等特点。在图书出版的同时，还通过万方数据库等互联网数字平台进入全国的医院，让各级临床医师和医学科研人员通过数据库检索到专家观点，并能迅速在临床实践中得以参考应用。

科学技术文献出版社隶属中华人民共和国科学技术部，正积极配合科技部临床科研转型战略，为国家临床医学研究基地的科研成果展现、人才培养提供支持，这是我们的使命。我们将充分利用各种有利条件

和资源，打造好这套在互联网时代出版与传播的高端医学专著，为中国临床医学的创新并提高广大临床医师的诊疗水平而做出贡献。

我们将不辱使命！

《中国医学临床百家》为中国临床医学的进步而诞生，为中国临床专家的奋斗而鼓呼。

《中国医学临床百家》以为各级临床医师提供学习平台为己任，以书写中国医学科研崛起的历程为使命，以展现中国临床医学专家迈向世界的脚步而骄傲。

科学技术文献出版社

2016 年 春

序二

Foreword



2014年，全国肿瘤登记中心公布了2010年中国人体10大致死肿瘤，其中脑肿瘤位列第9位。上海市疾病预防控制中心公布的数据显示：脑肿瘤发病率为7~8/10万，高于全国发病率（5/10万）；病死率中脑肿瘤居第8（女性）和第9（男性）位。而在脑肿瘤中，胶质瘤发病率占第一位，可见脑胶质瘤是我们面临的巨大挑战。

虽然脑胶质瘤被发现已有百余年，现代科学也取得了巨大进步，但是脑胶质瘤，特别是恶性者，目前仍不能根治。尽管如此，近年来通过人们不懈的努力，脑胶

质瘤的诊断和治疗还是取得了长足的进步，这得益于：神经影像、麻醉、外科治疗、放射治疗、化学治疗以及分子生物学等知识和技术的进步。当前，脑胶质瘤的标准治疗是包括外科手术、放射治疗和化学治疗的综合性治疗。由于诊疗技术的进步，脑胶质瘤外科手术的病死率已由 20 世纪 50 年代的近 50%，逐渐下降到 21 世纪初的 1% ~ 2%，在复旦大学附属华山医院神经外科其病死率现已接近零。由于脑胶质瘤呈浸润性生长，当肿瘤毗邻或累及神经功能结构时，即使应用手术显微镜，也不可能既安全切除肿瘤，又不损伤神经结构。现在，借助于特殊神经影像、神经导航（包括术中 MRI）、术中电生理监测等技术，神经外科医师不仅可以最大程度地安全切除肿瘤，而且可以最大程度地保护神经结构，从而提高患者的生存质量、延长患者的生存期。现在的术后放疗和化疗技术也今非昔比。过去损伤大的全脑放疗已被适形调强的局部放疗取代，即可根据肿瘤的大小、部位、形态、与重要功能结构的关系，精心设计放射剂量分布，准确地照射肿瘤及保护正常组织。而化疗（如替

莫唑胺)与放疗同步应用和放疗后追加数个疗程化疗,是另一进步。目前,可根据生物靶标,对不同患者进行选择化疗,既可有的放矢,提高疗效;又可避免盲目用药,减少损害。

近20年来,分子生物学的进步对脑胶质瘤的研究和诊治产生了深远的影响,择要如下。

脑胶质瘤的分类:脑胶质瘤的分类已从单纯的组织形态学发展到组织形态学与分子生物学相结合。由于脑胶质瘤内细胞的异质性,加之不同类型胶质瘤的形态可相互重叠,因此,传统的组织形态诊断不仅不全面,而且不能反映肿瘤的生物学特性。如同样是低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG),有的患者可长期生存;而有的却迅速恶化,如同高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)的多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)一样。目前的研究发现,前者多有异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*) 1或*IDH* 2的突变、染色体1p/19q杂合性丢失、*TERT*启动子突变或*IDH*突变、*TP53*突变和*ATRX*突变;后者则

见 *IDH* 野生型。这说明肿瘤的异常生物学行为可通过检测生物标志物来发现。

早期诊断和治疗：大量的生物学和临床研究显示，脑胶质瘤的发生发展涉及多基因、多步骤以及它们的累积效应。目前的研究发现，*IDH1/IDH2* 突变见于大多数 LGG，提示它是胶质瘤发生的早期生物学事件。其他基因改变则发生在胶质瘤的发展过程中。例如，1p/19q 杂合性丢失见于少突胶质细胞瘤或少突星形细胞瘤，*TP53* 突变和 17p 丢失见于星形细胞瘤。9p 丢失和 *RB1* 通路异常均见于间变少突胶质细胞瘤、间变星形细胞瘤和间变少突星形细胞瘤。10q 和 19q 丢失则分别见于间变少突胶质细胞瘤和间变星形细胞瘤。我们的课题组发现，偶然发现的 LGG 不仅瘤小、多位于非功能区和额叶，且多有 *IDH* 突变和 1p/19q 丢失。肿瘤切除后，10 年总生存期（overall survival, OS）见于 74.3% 的患者。因此，我们认为偶然发现的 LGG 属早期胶质瘤，通过 MRI 等检查可早期发现。对这些肿瘤不应等待和观望，因为一旦肿瘤增大或出现症状再手术，不仅难以全部切除，且

肿瘤易发生恶变。

脑胶质瘤的治疗从盲目乐观到理性思考：继人类基因组（2001年）和胶质母细胞瘤基因组（2008年）问世后，一些政治家和科学家乐观地预言——攻克脑胶质瘤指日可待，但实际上仍遥遥无期，深入的研究和发现使人们从浮躁心态变成冷静思考。有识之士指出，人类基因约2万个，相应的蛋白质却超过50万个（相差25倍）。从基因转录为mRNA，再从mRNA翻译为蛋白质，暂不计其间的复杂性和多变性，仅蛋白质要表达其功能，起码要经“6化”的修饰：磷酸化、泛素化、甲基化、乙酰化、糖基化和亚硝基化。因此，从基因水平寻找蛋白质是困难重重。这也是迄今为止基因治疗脑胶质瘤未见临床成功报告的原因。同理，致力于信号通路的研究也不顺利。如，曾寄希望的靶向治疗，贝伐珠单抗（Avastin）虽可抑制脑胶质瘤血管的VEGFR，但却激活瘤细胞原癌基因c-met表达蛋白MET；而MET磷酸化水平的提高，不仅促使瘤细胞增殖和迁移，且可诱发肿瘤间叶恶变。该机制可解释这一临床现象：应用贝伐珠

单抗早期，临床表现和影像学常提示“好转”，但很快病情急转直下。可见，我们还未找到脑胶质瘤的关键基因和关键信号通路（如果它们存在的话）。值得庆幸的是，现在的研究模式已从用实验室研究来证实假说，转变为先收集大量数据（实验室和临床的），再从中寻找生物学规律的全新时代。

免疫治疗和其他：由于脑胶质瘤的标准治疗效果不理想，加之基因和靶向治疗仍难奏效，因此即使花很大代价，GBM 患者的 5 年 OS 仍不到 10%。近来免疫治疗受到重视，理由如下：胶质瘤的异质性，不同克隆细胞并存，且有不同的信号通路；各种化疗包括酪氨酸激酶抑制剂、基于抗体或基于 RNA 的治疗均不能杀灭瘤内的所有细胞群；瘤细胞可通过改变信号通路等产生对药物的耐受性或抵抗性，最终使它们失效。虽然肿瘤异质性也会影响免疫治疗，但是疫苗可通过改变或提高机体的免疫功能对抗肿瘤，通过激活多个特异免疫反应，以杀灭瘤细胞。因此，免疫治疗 GBM 展现了诱人的前景。据不完全统计，在美国 Clinical Trial 网站注册的 DC

疫苗治疗 GBM，已完成临床 I、II 期试验 13 项及在研的 I ~ III 期试验 14 项，均显示毒副反应轻或少，患者无进展生存期（progression free survival, PFS）和 OS 有不同程度延长。另外，一种新颖的物理疗法——肿瘤治疗场（tumor treating fields, TTF），又称交流电场（AC electric fields, AEF）被用来治疗 GBM。2011 年，美国 FDA 批准将 TTF 用于复发 GBM 的治疗。近来治疗新发 GBM 的中期报告显示，TTF 联合标准治疗比标准治疗效果更好，PFS 和 OS 分别为 7 个月、4 个月及 21 个月、16 个月， P 均 < 0.05 。TTF 的治疗原理是通过电场选择性破坏瘤细胞的有丝分裂，使钙网蛋白和高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）沉着在细胞膜表面。此种死亡细胞称为免疫源性死亡细胞，可诱发机体的过继免疫反应，杀伤残瘤和瘤干细胞。TTF 已被收入 2015 年 10 月发表的美国中枢神经系统肿瘤治疗指南。

综上所述，攻克脑胶质瘤虽然前景光明，但是道路崎岖，任重道远。我们还须加倍努力，再接再厉，并不断总结经验，勇往前进。在此时刻，毛颖教授不失时

机，组织华山医院神经外科有志于脑胶质瘤研究的专家，收集国内外文献，结合自己的经验，编写了《胶质瘤毛颖 2016 观点》。本书参与作者都是活跃于临床一线的青年医师和研究生，他们学术思想活跃，掌握最新科学进展，善于开拓进取。因此，可以说本书既反映了当今脑胶质瘤研究的国内外现状，又反映了复旦大学附属华山医院脑胶质瘤研究的阶段性成果。希望本书的出版能为神经外科医师提供一本有用的参考书，更希望本书能为攻克脑胶质瘤添砖加瓦。

值此猴年伊始之际，应主编邀请，欣然命笔，写下上面的读书随感，权以当序。

中国工程院院士

复旦大学神经外科研究所所长

复旦大学上海医学院华山医院神经外科主任

周良辅

作者简介

Author introduction

毛颖，医学博士，师从周良辅院士，复旦大学附属华山医院神经外科教授、主任医师，教育部特聘长江学者，现任复旦大学附属华山医院副院长，华山医院神经外科常务副主任。曾于日本大阪市立大学医学部及美国哈佛大学麻省总医院研修脑血管病和颅底外科的临床诊治，并于美国密歇根大学 Crosby 实验室进行脑缺血的博士后研究。

现主要从事脑肿瘤、脑血管病的临床和应用基础研究。主要学术业绩：①在国际上率先采用“多影像融合定位”新技术，证实功能神经导航技术可显著提

高运动区脑肿瘤手术疗效；②牵头制定我国首个脑胶质瘤诊治指南，发布我国胶质瘤分子诊疗指南，进一步深化胶质瘤个体化治疗的临床应用；③围绕肿瘤干细胞及其微环境中的负性共刺激分子初步阐释胶质瘤的免疫逃逸机制，并成功研发具有自主知识产权的肿瘤干细胞样抗原致敏 DC 疫苗；④在国内率先开展脑血流重建技术，使难治性脑动脉瘤由“不治”变为“可治”。

已发表论文 200 余篇，其中 SCI 收录 100 余篇，担任主编或副主编出版专著 5 部。以第二和第三完成人获国家科技进步二等奖 2 项，省部级奖项 8 项。主持国家杰出青年科学基金（优秀结题）、国家科技支撑计划（十一五、十二五攻关计划）及多项国家自然科学基金、省部级基金课题。先后获得“卫生部有突出贡献中青年专家”“全国优秀科技工作者”、教育部直属高校“国家百千万人才工程”、上海市“领军人才”、上海市“十大科技精英”、上海市首届青年科技

杰出贡献奖等荣誉。

现任中华医学会神经外科学分会副主任委员，中华医学会神经外科学分会脑血管外科学组名誉组长，中国脑胶质瘤协作组长，中国医师协会神经外科学分会副会长，中国医师协会脑胶质瘤专业委员会副主任委员，中国脑血管病外科专家委员会主任委员，上海医学会神经外科专科分会主任委员，上海市神经科学学会副理事长，上海市抗癌协会副理事长及神经肿瘤专业委员会主任委员。担任《Neurosurgery》国际编委及《World Neurosurgery》session editor，《中华神经外科杂志》副总编辑，《中国临床神经科学杂志》副主编，《中华外科杂志》等 11 本国内权威或核心期刊编委。