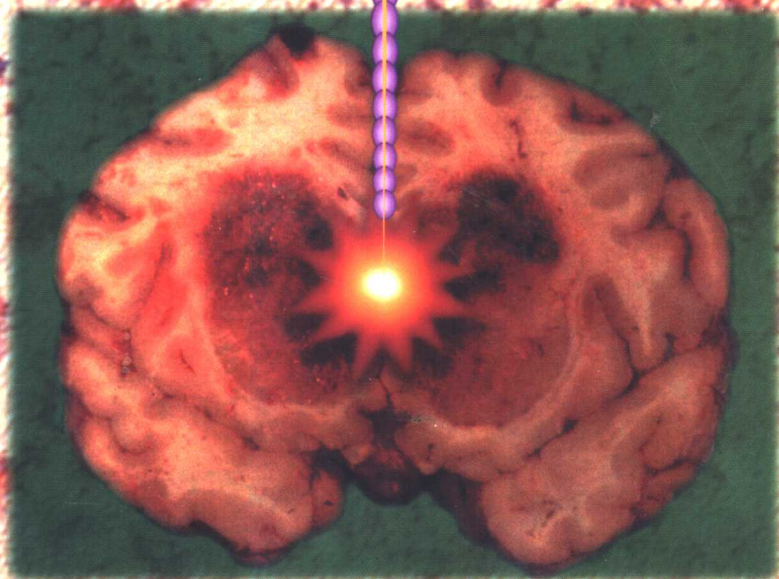


GLIOMAS

黄 强 陈忠平 兰 青 主编

胶质瘤

Jiao Zhi Liu



中国科学技术出版社

胶 质 瘤

黄强 陈忠平 兰青 主编

中国科学技术出版社

·北 京·

主 编 及 其 恩 师



杜子威 教授(恩师)

Prof. Zi Wei Du

苏州医学院名誉院长
苏州医学院神经科学
研究所名誉所长



神野哲夫 教授(恩师)

Prof. Tetsuo Kanno

日本国藤田保健卫生大学
医学部脑神经外科主任
苏州医学院名誉教授



黄强 教授.博导

Prof. Qiang Huang

苏州大学附属第二
医院神经外科主任,
神经科学研究所
副所长



陈忠平 教授.博士

Prof. Zhong Ping Chen

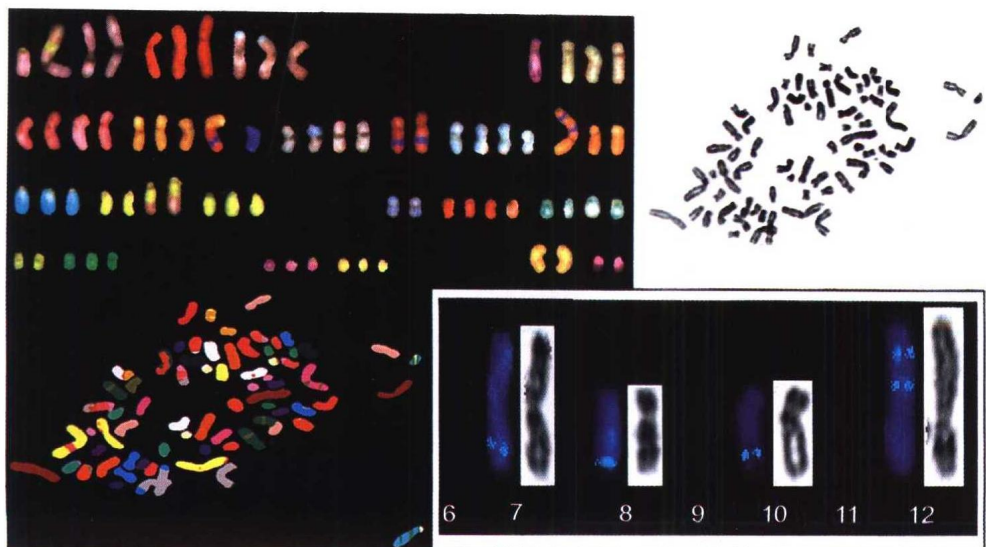
中山医科大学肿瘤医院
神经外科主任



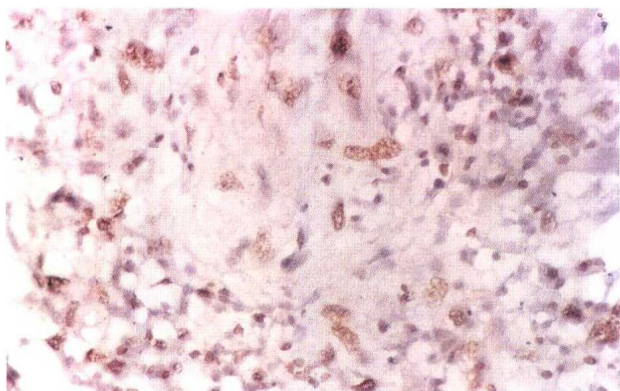
兰青 主任医师.博士

Prof. Qing Lan

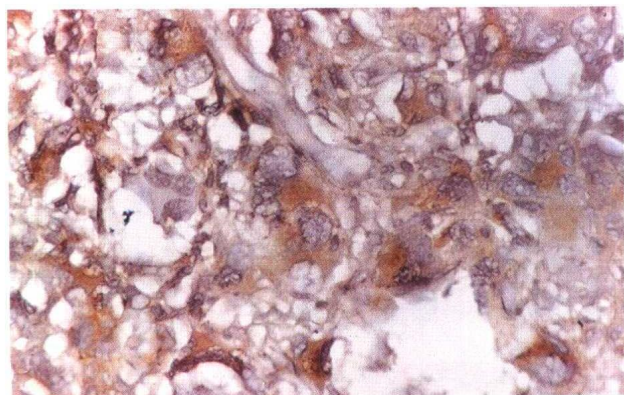
苏州大学附属第二医院
神经外科副主任



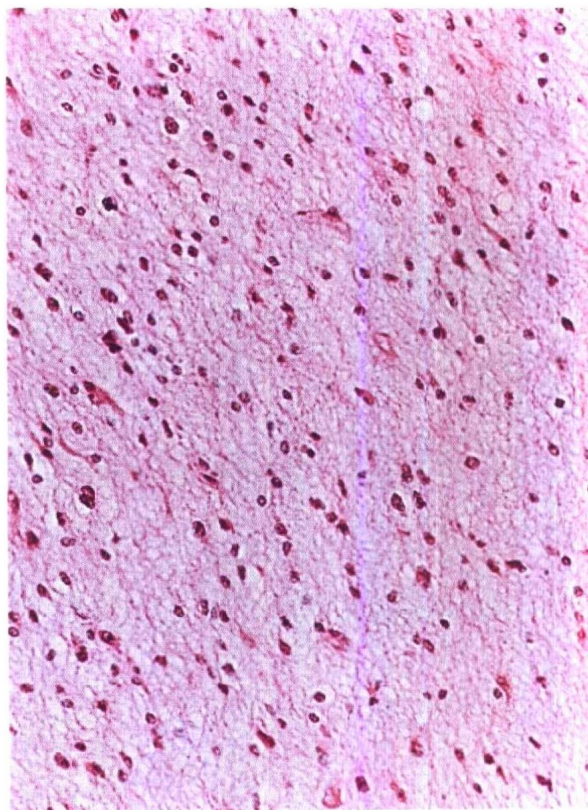
图文前 C1 · 2-5 SKY 应用于人脑多形性胶质母细胞瘤 GBM-1 细胞系的图解，左上图为 SKY 的原始图像分析结果，可见多条结构异常染色体。特别是 8# 染色体，仅存一条完整的，其余部分分别插入到 7#、10# 及 12#。右上图为 DAPI 图像，常可呈现 G 带加 C 带的分带带型，可帮助确认易位片段的具体来源。左下图为计算机根据 SKY 原始图像所赋予的增强的分裂图像，常可帮助肉眼分辨不同的染色体。右下图为 c-myc 作为探针所进行的 FISH 分析。这是在 SKY 染色体分析指导下进一步研究所涉及到的基因的例子。因为已知 8# 染色体长臂中有 c-myc 基因，而本例 GBM-1 的 8# 染色体部分插入到多条染色体上，因此提示 c-myc 可能在其中发挥某种作用。FISH 结果证实所有插入的 8# 染色体部分均含有 c-myc 基因，从而构成了 c-myc 基因在本例 GBM-1 中异常扩增的基础。



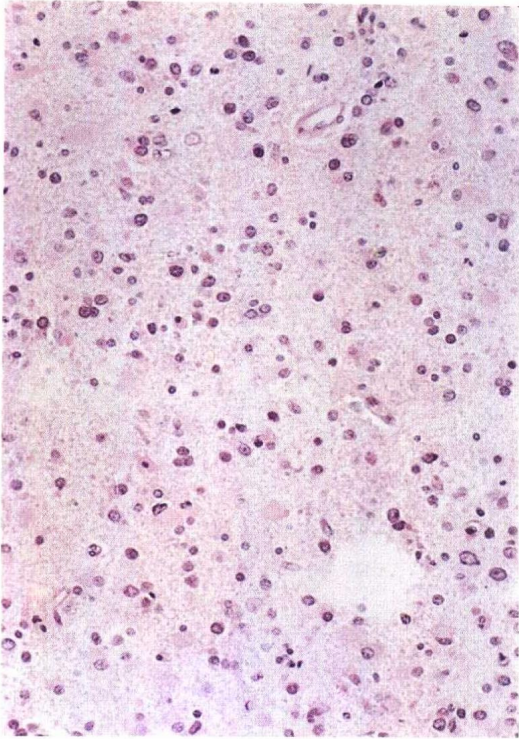
图文前 C2 · 10-1 星形细胞瘤 II 级，凋亡细胞呈簇状分布 TUNEL × 400



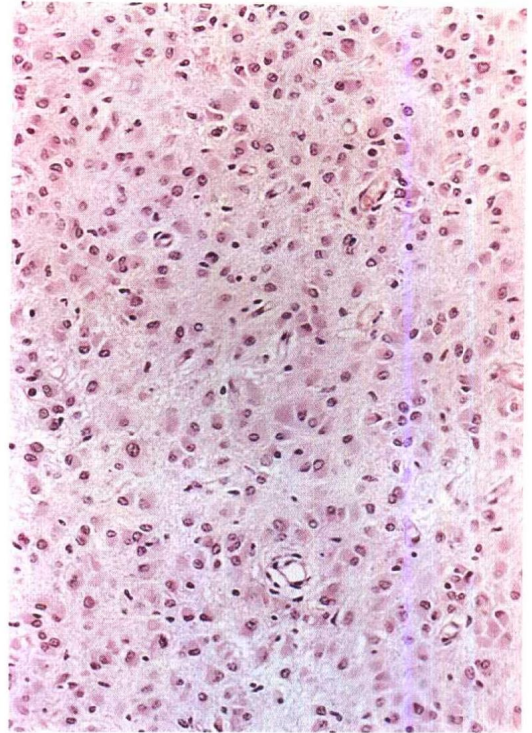
图文前 C3 · 10-2 星形细胞瘤 IV 级，bcl-2 强阳性 S-P × 400



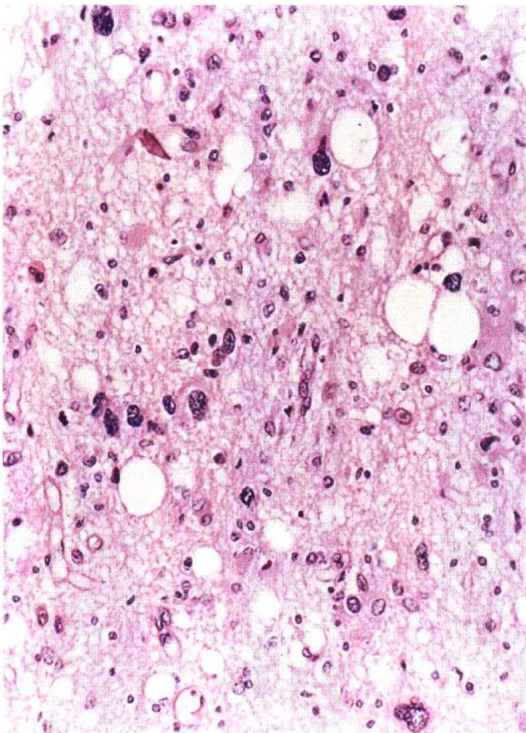
图文前 C4 · 11-1 纤维性星形细胞瘤 (WHO II 级)，瘤细胞具轻至中等核异形，胞浆性突起细长显著，但无核分裂、细胞多形性和高密度(HE)



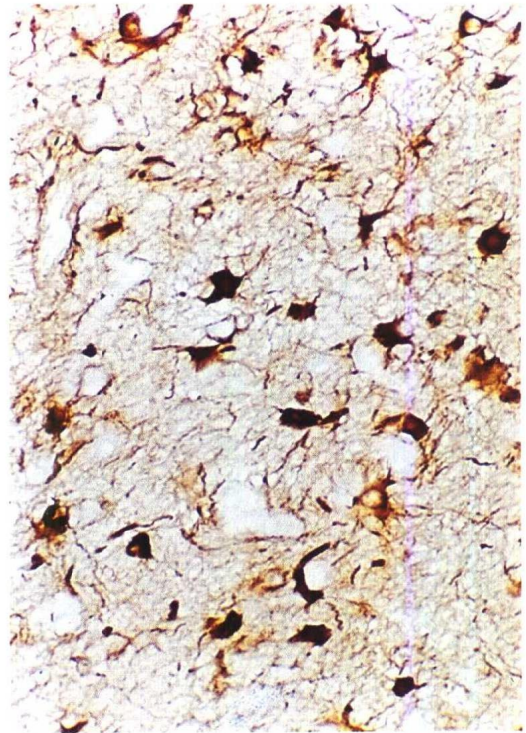
图文前 C5 · 11-2 肥胖细胞性星形细胞瘤(WHO Ⅱ级), 多角形瘤细胞含丰富的嗜伊红细胞质, 深色偏心细胞核, 突起细短, 但细胞多形性和胞核不典型性均轻微(HE)



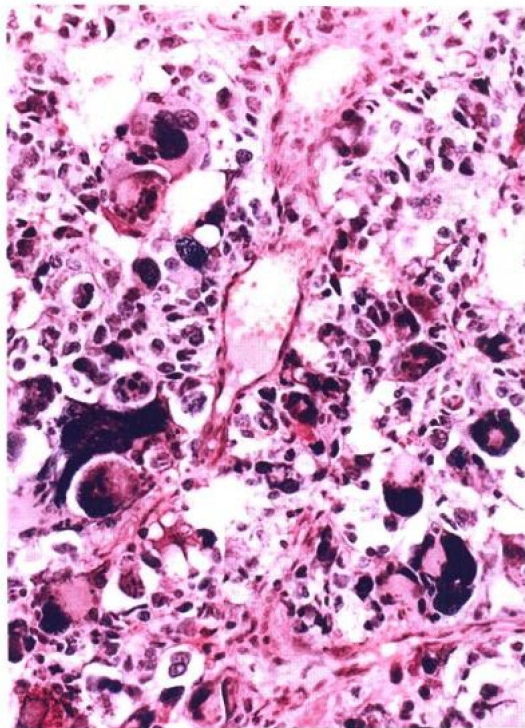
图文前 C6 · 11-3 原浆性星形细胞瘤(WHO Ⅱ级), 瘤组织充满微囊变, 其间瘤细胞核园形, 色中等, 胞质少, 突起细而屈曲不显眼(HE)



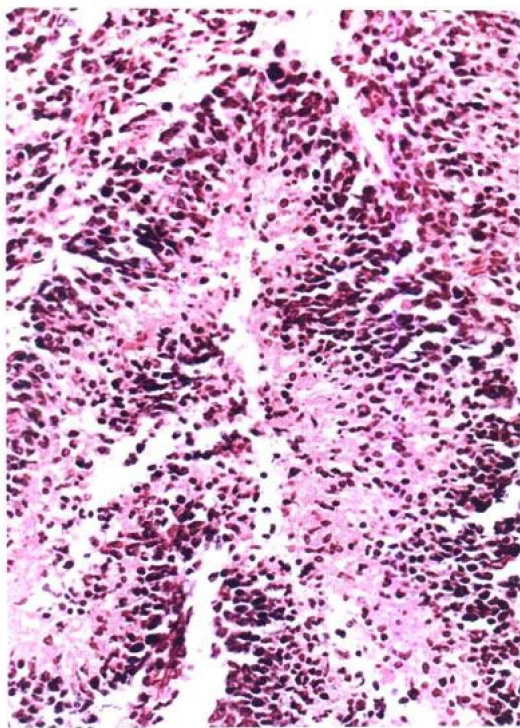
图文前 C7 · 11-4 间变性星形细胞瘤(WHO Ⅲ级), 瘤细胞中高密度, 胞核大而色深, 可见核分裂, 但微血管稀少, 无坏死(HE)



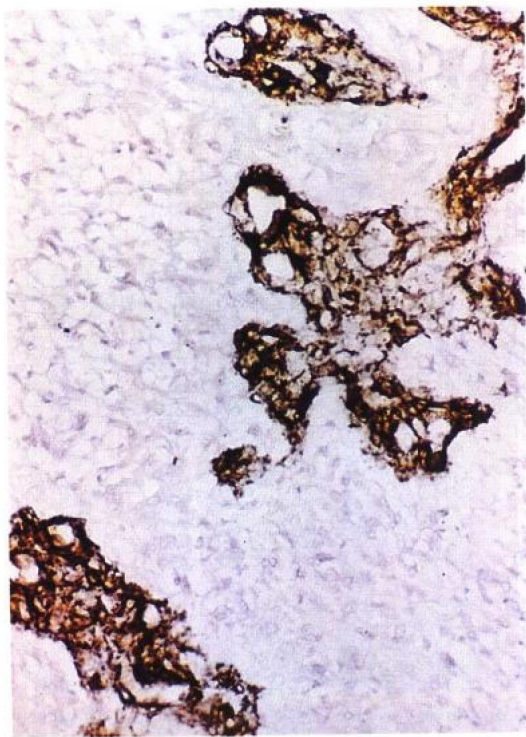
图文前 C8 · 11-5 间变性星形细胞瘤(WHO Ⅲ级), GFAP免疫染色显示丰富异形的瘤细胞为星形细胞性质(GFAP-ABC免疫组化法)



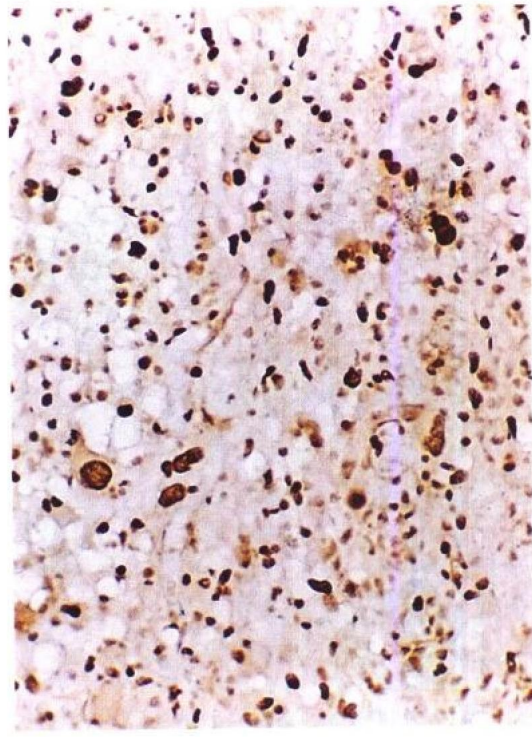
图文前 C9 · 11-6 胶质母细胞瘤(WHO IV级), 瘤细胞高密度和核异形, 伴有微血管增殖(HE)



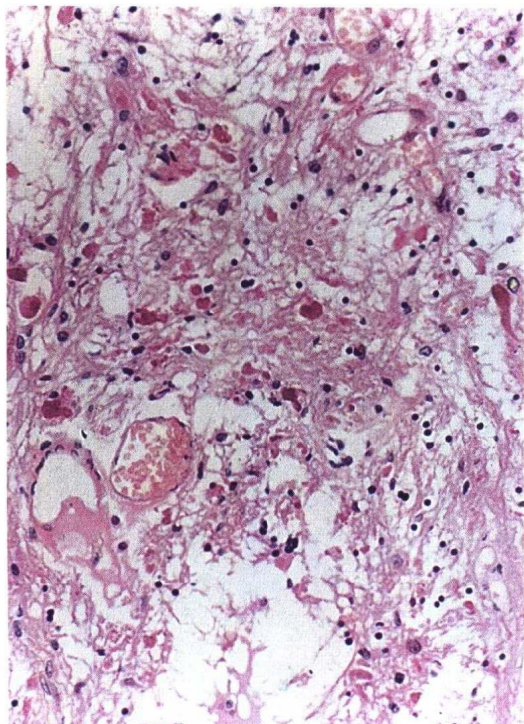
图文前 C10 · 11-7 胶质母细胞瘤(WHO IV级), 地图形坏死灶周围有栅状排列的瘤细胞, 有别于放射性坏死(HE)



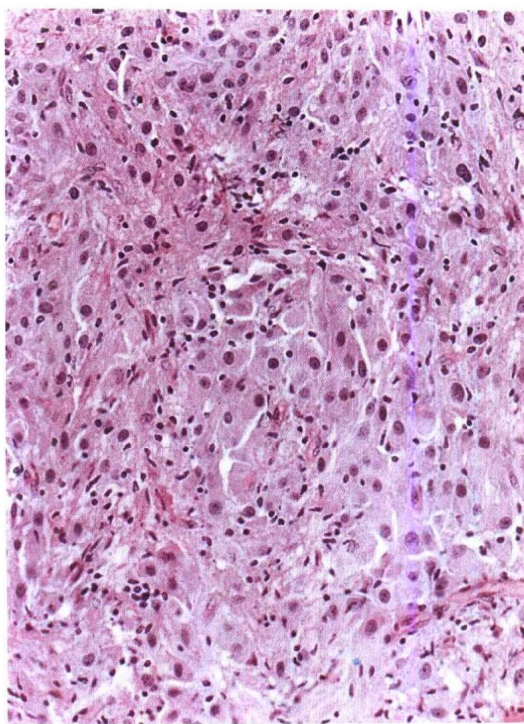
图文前 C11 · 11-8 胶质母细胞瘤(WHO IV级), 微血管增殖如肾小球状(SMA-ABC免疫组化法)



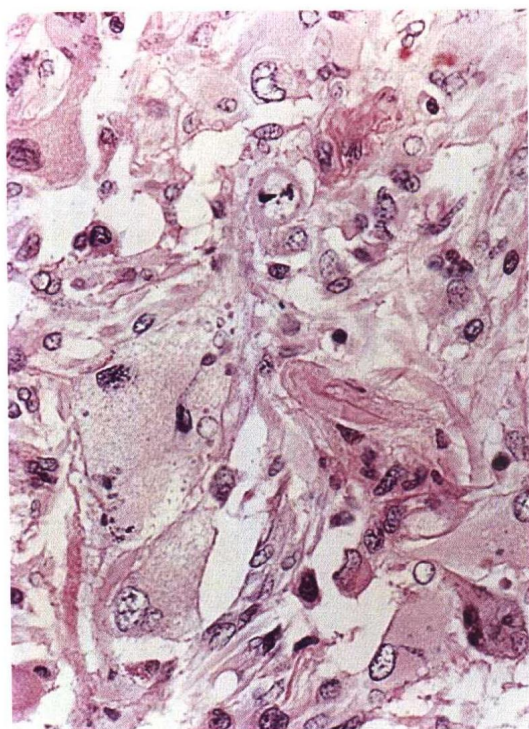
图文前 C12 · 11-9 胶质母细胞瘤(WHO IV级), 显示阳性增殖细胞核数多(PCNA-ABC免疫组化染色)



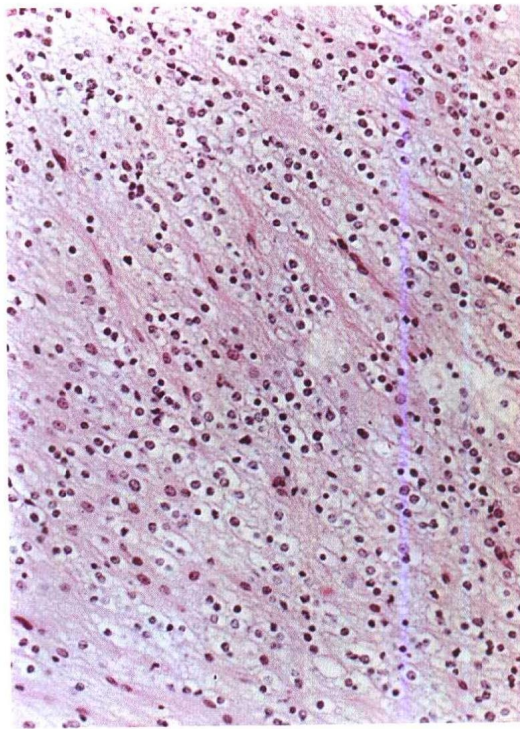
图文前C13·11-10 毛细胞性星形细胞瘤(WHO I级), 由双极性毛样细胞和多极的星状细胞构成, 伴有罗氏纤维(HE)



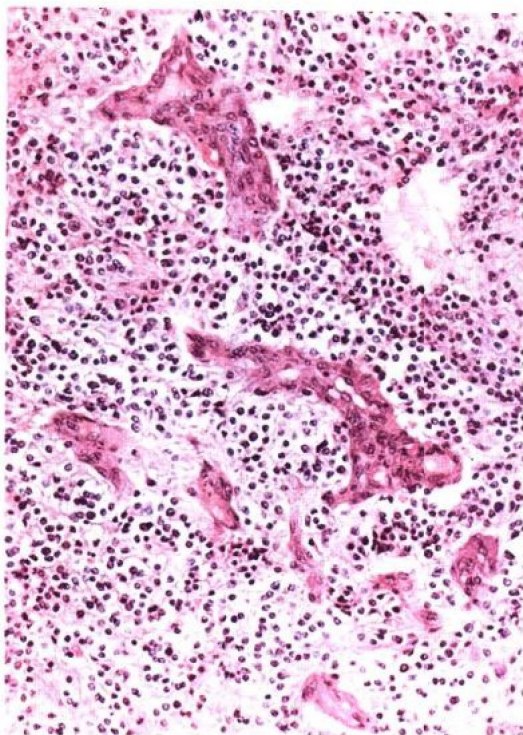
图文前C14·11-11 室管膜下巨细胞星形细胞瘤(WHO I级), 瘤细胞呈多角形, 梭形和小星形细胞, 混合有双核或多核的神经元样细胞(HE)



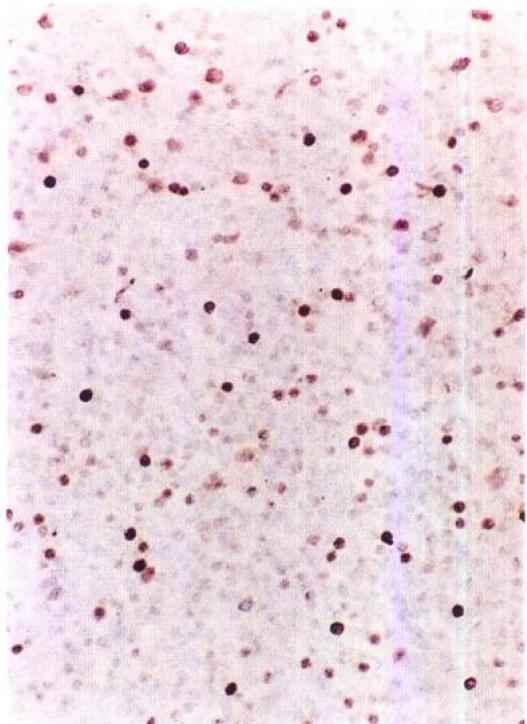
图文前C15·11-12 多形性黄色瘤性星形细胞瘤(WHO II~III级)瘤细胞呈现小多角形, 长梭形和多核巨细胞, 核色深固缩状, 无核分裂、坏死和微血管增生改变(HE)



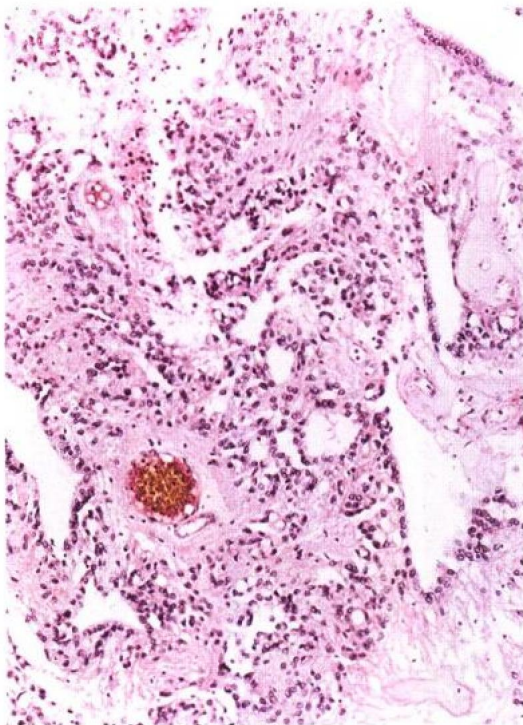
图文前C16·11-13 少枝胶质瘤(WHO II级)瘤细胞均匀分布, 胞核色深圆形规则, 大小一致, 核周有空晕, 血管丰富呈鹿角状分布(HE)



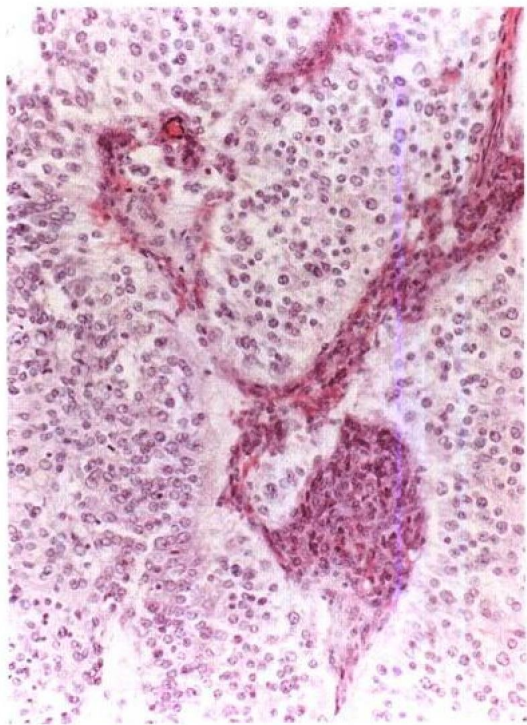
图文前 C17 · 11-14 间变性少枝胶质瘤(WHO Ⅲ级), 多形性瘤细胞, 显示核异形, 核分裂易见, 微血管增殖(HE)



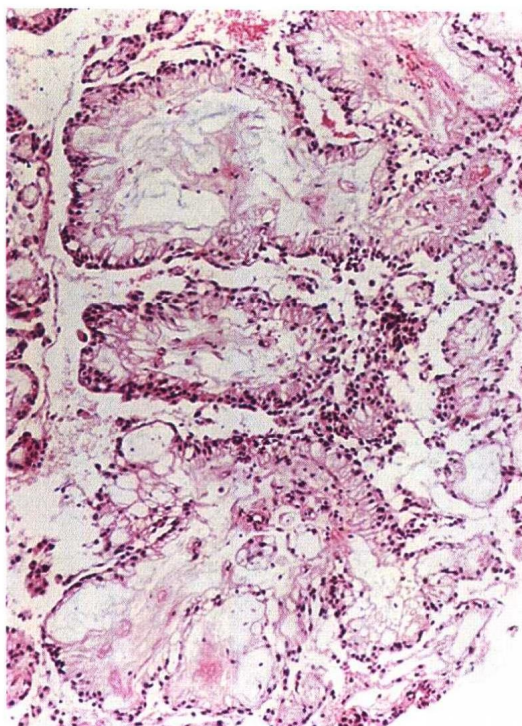
图文前 C18 · 11-15 间变性少枝胶质瘤 PCNA 免疫组化染色显示细胞增殖活性高(PCNA-ABC 免疫组化法)



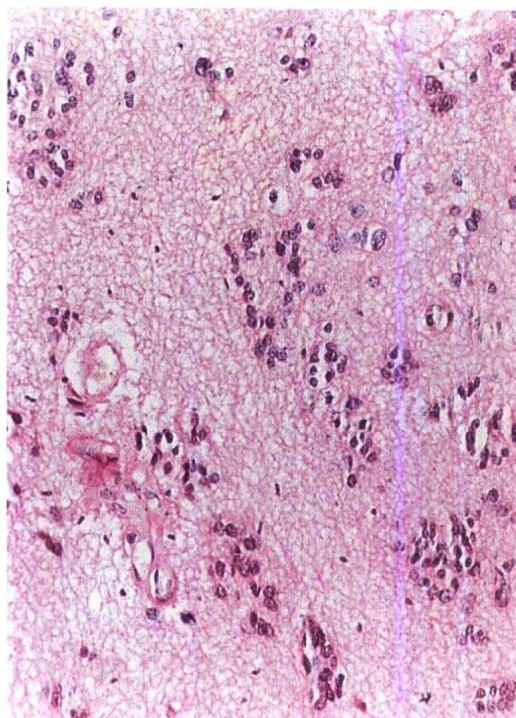
图文前 C19 · 11-16 室管膜瘤(WHO Ⅱ级), 瘤细胞形成腺腔样和血管周无核区, 胞核染色质呈开敞型分布(HE)



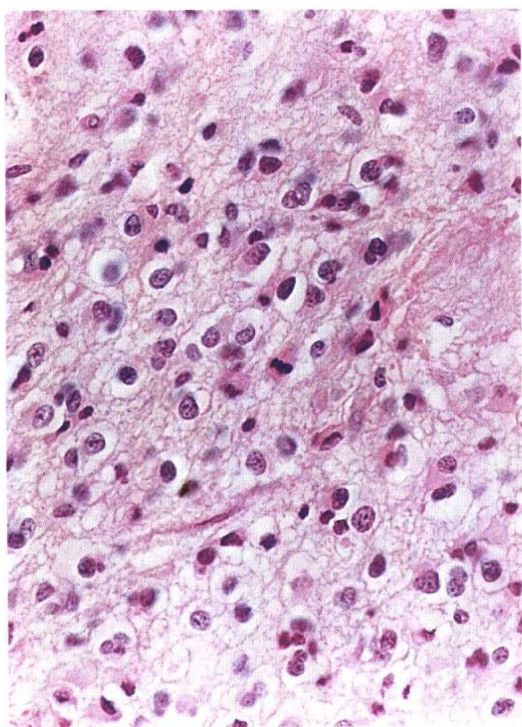
图文前 C20 · 11-17 间变性室管膜瘤(WHO Ⅲ级), 瘤细胞密集, 核分裂多见, 微血管内皮增殖及血管周无核区(HE)



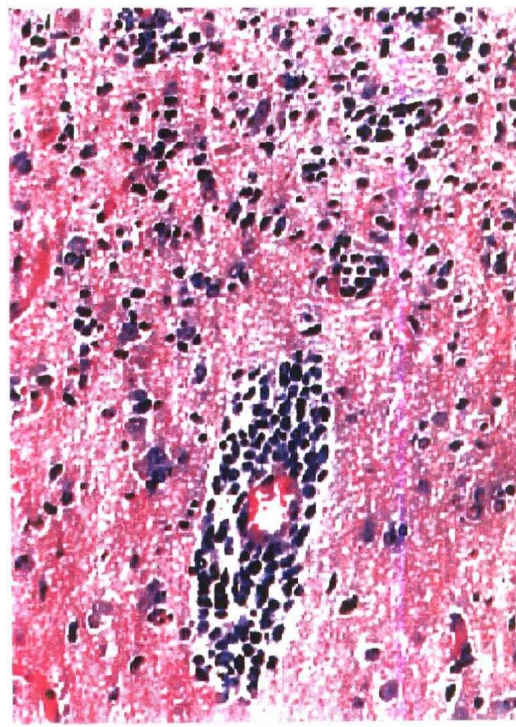
图文前 C21 · 11-18 粘液乳头型室管膜瘤(WHO I级), 瘤细胞以细长突起围于血管上, 血管透明粘液样基质充满其间(HE)



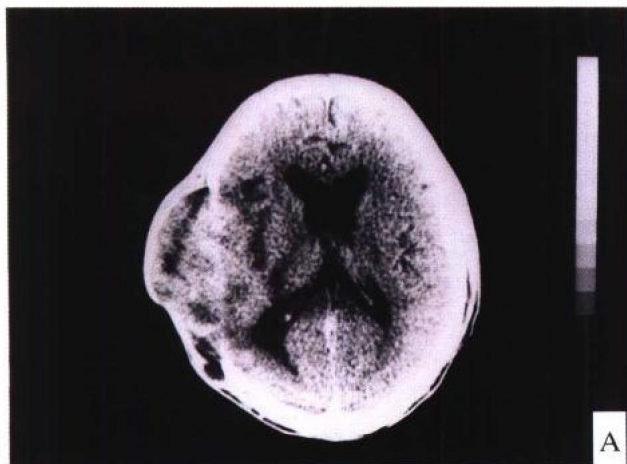
图文前 C22 · 11-19 室管膜下室管膜瘤(WHO I级), 瘤细胞为室管膜细胞和星形细胞, 呈簇状或条状分布于致密的纤维突起基质之中(HE)



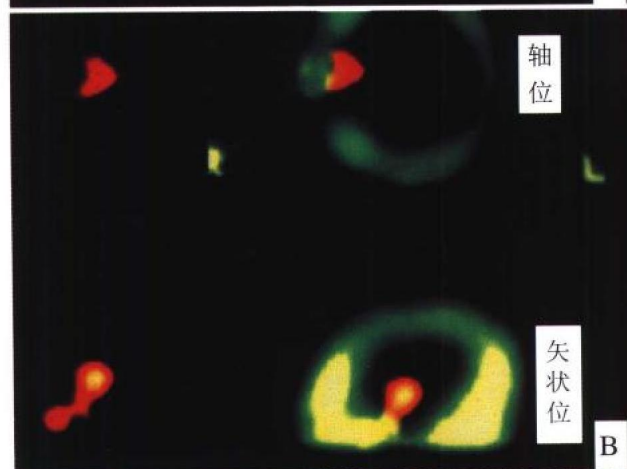
图文前 C23 · 11-20 少枝星形细胞瘤(WHO II级)以少枝胶质细胞为主要成分, 混合以肿瘤性星形细胞(HE)



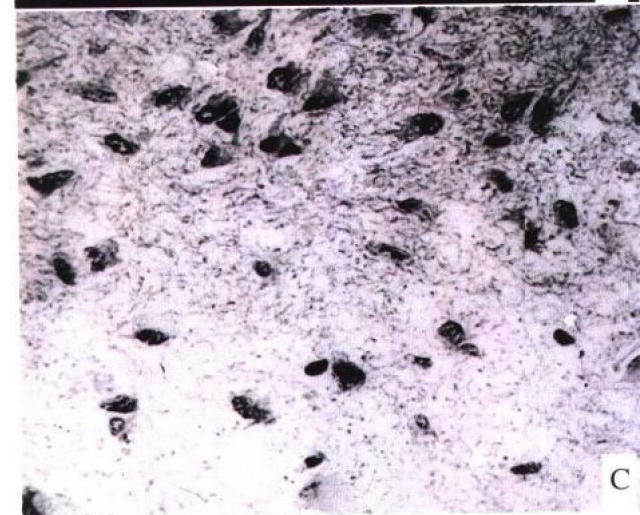
图文前 C24 · 13-1 胶质瘤细胞呈侵袭性生长。取材位于肿瘤组织边缘, 上方瘤细胞呈密集分布, 下方以正常脑组织为主, 见到浸润其中的散在瘤细胞和沿着血管分布的密集瘤细胞。



A



B

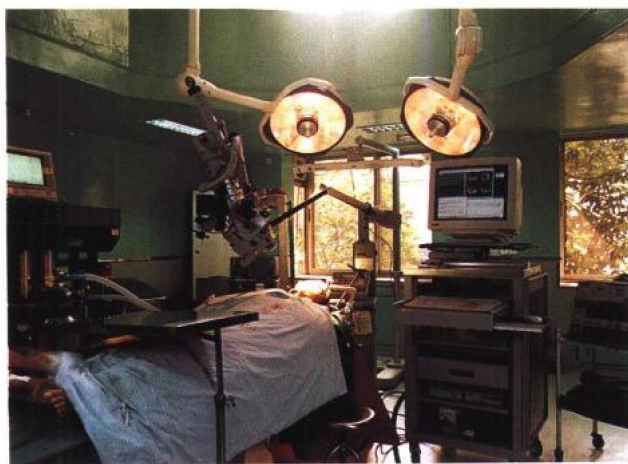


C

图文前 C25 · 18-2 ^{131}I -MabSZ39 导向定性显像诊断胶质瘤 A: 星形细胞瘤 II 级术后 X-CT 复查, 未见占位和增强效应, 未见复发征象;

B: SPECT导向显像, 红色区域为胶质瘤抗原与抗体结合处, 绿色为 $^{99\text{m}}\text{TcMDP}$ 掺入颅骨的影像, 提示肿瘤已经复发;

C: 再次手术后的病理切片, 见到大小不等的胶质瘤细胞, 符合肿瘤复发



图文前 C26 · 25-1 中山医大导航手术系统全貌



图文前 C27 · 45-1 NC 裸鼠荷皮下肿瘤模型

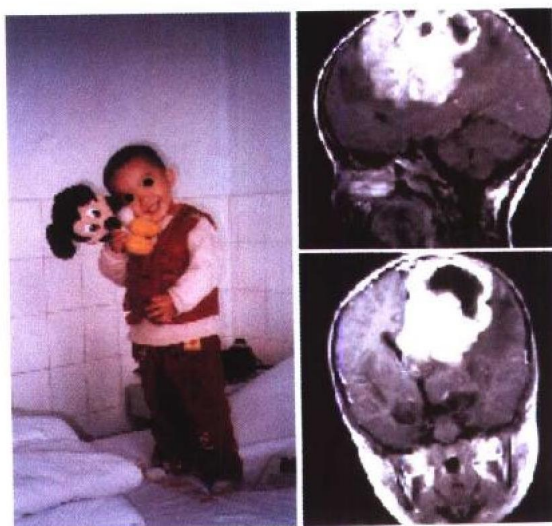


图 C28 · 51-1 男孩, 36 个月, 呕吐为唯一的主诉, 查体发现轻偏瘫, MRI, T1 像增强为分叶状高信号, 有囊性变, 病理学诊断为室管膜瘤, 瘤细胞呈典型的菊花团样排列

目 录

第 I 篇 基础科学

第 1 章	流行病学	许志元	高玉堂 (3)
第 2 章	细胞遗传学	马文雄 李晓楠	黄 强 (11)
第 3 章	分子遗传学	董 军	浦佩玉 (33)
第 4 章	细胞信号传递	孙林泉	黄 强 (36)
第 5 章	肿瘤血管形成		陈忠平 (49)
第 6 章	胶质瘤代谢	罗良生	黄 强 (61)
第 7 章	肿瘤抗原	高宜录	顾晓松 (73)
第 8 章	血脑屏障和血瘤屏障	楼美清	卢亦成 (84)
第 9 章	瘤周水肿	刘恩重 董 军	戴钦舜 (93)
第 10 章	细胞凋亡	谭占国 冯祖荫	朱贤立 (106)

第 II 篇 病理学

第 11 章	病理分类		张福林 (125)
第 12 章	病理解剖学和生长特点		郑 杰 (146)
第 13 章	肿瘤细胞侵袭	吴德明	张全斌 (154)
第 14 章	细胞动力学	施铭岗	黄 强 (162)
第 15 章	脑肿瘤标志物	潘 峻	黄 强 (170)

第 III 篇 影像诊断学

第 16 章	计算机体层摄影	龚建平	钱铭辉 (187)
第 17 章	磁共振扫描	章士正	郑伟良 (201)
第 18 章	单光子断层显像		吴锦昌 (214)
第 19 章	正电子断层显像		吴翼伟 (221)

第 IV 篇 手术治疗

第 20 章	术前准备	高宜录	刘道坤 (237)
第 21 章	手术治疗	刘运生	易声禹 (246)
第 22 章	立体定向术	常 义	刘宏毅 (262)
第 23 章	术中脑功能定位	谭启富	王占祥 (268)
第 24 章	手术定位和术后管理	易声禹	刘卫平 (276)
第 25 章	导航手术	陈明振 王海军	何东升 (283)

第 V 篇 放射治疗学

第 26 章	放疗的基本原理和常规放疗		许昌韶 (295)
第 27 章	放疗增敏剂	田 野	殷蔚伯 (313)
第 28 章	硼中子俘获治疗和其他粒子束的应用	杨伟廉	田 野 (318)
第 29 章	γ 刀和 X 刀治疗	潘 力	王恩敏 (328)

第30章	间质内放疗和加热治疗	朱凤清	(334)
------	------------	-----	-------

第VI篇 化学治疗

第31章	胶质瘤化疗药理学	官卫	刘国卿(343)
第32章	经典化疗	贡志刚	苏芳忠(354)
第33章	大剂量化疗与自体干细胞移植	吴德沛	夏学鸣(362)
第34章	动脉内化疗		沈利明(371)
第35章	瘤腔内化疗	黄长铭	鲁晓杰(375)
第36章	缓释剂化疗		陈忠平(381)
第37章	血脑屏障开放化疗		章翔(388)
第38章	肿瘤耐药基因		陈忠平(397)

第VII篇 免疫治疗

第39章	免疫治疗的理论基础		陈忠平(411)
第40章	免疫交联物治疗	吴建强 兰青	黄强(422)
第41章	免疫细胞与分子治疗	董军	张学光(433)
第42章	超级抗原治疗	王凡 兰青	黄强(443)
第43章	腔内免疫治疗	龚德生	邵耐远(453)

第VIII篇 实验治疗

第44章	细胞培养及其应用	钱志远 兰青	(465)
第45章	胶质瘤动物模型及其应用	兰青	黄强(473)
第46章	分子生物学基础和基因治疗		朱诚(481)
第47章	促肿瘤细胞分化治疗	孙立军 李晓楠	黄强(496)
第48章	光动力学治疗	贡志刚	朱树干(511)

第IX篇 特殊类型胶质瘤

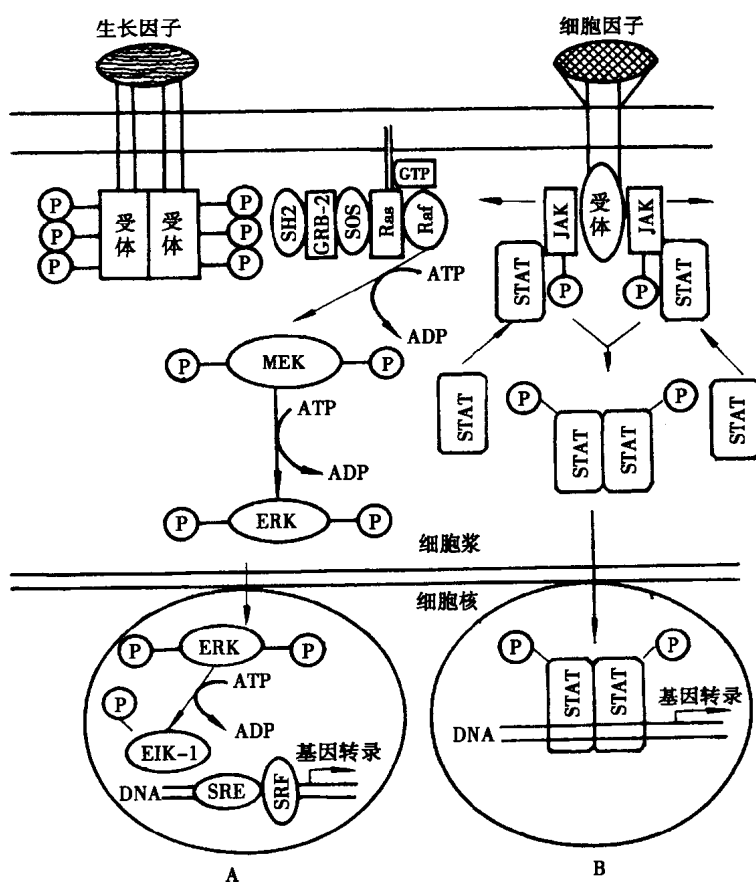
第49章	脊髓与脑干胶质瘤		徐启武(527)
第50章	复发性胶质瘤		何理盛(537)
第51章	小儿胶质瘤	张全斌	黄强(546)
第52章	妊娠期胶质瘤	刘士海	黄强(560)
第53章	胶质瘤的播散、转移和处理		傅震(569)
第54章	大脑半球胶质瘤切除范围与效果		刘伟国(579)
第55章	胶质瘤长期生存的多因素研究	陈锦峰 林志雄	江常震(584)

第X篇 治疗产生的毒副作用

第56章	中枢神经系统的放射损伤和辐射致癌	田野	殷蔚伯(595)
第57章	认知缺损		邵国富(601)
第58章	内分泌功能障碍		石永兵(611)
第59章	深静脉血栓和肺栓塞		胡华成(617)
第60章	化疗的毒副作用	郭晓葵	黄富麟(624)

第 I 篇

基础科学



A. 生长因子所激发的 Ras - Raf - MAP 激酶信号传递通道

B. 细胞因子所激发的 JZK/STAT 信号传递通道。

第 1 章 流行病学

肿瘤流行病学是研究人群中恶性肿瘤的分布及其原因,为采取相应对策和措施提供依据的一门科学。它应包括发病的地区差别和影响时间上升或下降趋势的因素;不同社区间发病率与生活习惯、环境间的关系;患与不患恶性肿瘤人群之间的异同;对可疑恶性肿瘤因素进行干预和评定效果;对发病机制和模型进行定量研究,阐明发病机理。

1996 年国际第 3 次肿瘤控制工作会议(悉尼)指出,恶性肿瘤的发病率和死亡率呈上升趋势,全球肿瘤年发病例数为 900 万,死亡 500 万,预计在今后 25 年内将有 3 亿新发病例,2 亿死亡。在我国,据卫生部疾病控制司 1997 年发表的资料⁽¹⁾,肿瘤总体发病和死亡率也呈上升趋势,70 年代每年新病例在 100 万以下,死亡 70 多万,80 年代每年新病例 117 万,死亡 90 万,目前每年新病例 160 万,死亡 130 万,推算 2000 年新病例超过 200 万。1995 年肿瘤占城市居民死因的首位,占农村居民死因的第 2 位。如此触目惊心的数字,说明研究肿瘤流行病学该有多么重要。然而脑肿瘤的独立流行病学资料十分少见,原因是在十大恶性肿瘤中位居第 9 或 10 位,许多国家和地区尚未把注意力集中到这方面来。尽管原发性脑肿瘤相对少见,但美国脑肿瘤协作组⁽²⁾1995 年统计的一组数据同样令人触目惊心:恶性脑肿瘤占全身肿瘤的 1%~3%,发病率达 10.9×10^{-5} 人口,其中原发恶性脑瘤达 6.1×10^{-5} 人口,该年度共有 108,000 例被诊断为脑或脊髓肿瘤,儿童脑肿瘤超 2200 例,15 岁以下儿童脑肿瘤发病率 $3.7 \times 10^{-5} \sim 4.1 \times 10^{-5}$ 人口,大约只有 6% 的儿童能活到成人阶段,原发性恶性脑肿瘤占肿瘤死亡率的 2.4%,按死亡率排列,34 岁以下为第二大癌症死亡原因,35~54 岁者为第 4 位。因此,美国洛杉矶癌症监测计划(CSP)已把胶质瘤纳入其中,本文的许多资料来自该方面⁽³⁾。我们国家在 1973~1975 年进行全国恶性肿瘤流行病学调查时也注意到了脑肿瘤的死亡情况,在 25 个省市区,8.5 亿人中,恶性脑肿瘤的年死亡率依次是北京、浙江、天津、辽宁、河北、上海、安徽、江苏、内蒙古、西藏、吉林、福建、宁夏、河南、陕西、江西、青海、黑龙江、湖南、山西、山东、新疆、四川、贵州、云南。其中年死亡率高于 2×10^{-5} 的仅北京和浙江。1990~1992 年统计的资料表明,脑肿瘤粗死亡率男 2.15×10^{-5} 人口,女 1.61×10^{-5} 人口,男女合计 1.89×10^{-5} 人口⁽⁴⁾。死亡率与发病率是两个不同的概念,就流行病学而言,研究发病率比死亡率更重要,在发达国家由于诊治水平的提高,有 1/3 恶性肿瘤可以治愈,因而更多应用发病率资料。在我国,尚无全国范围关于脑肿瘤发病率的流行病学资料可查。根据 1987 年上海市肿瘤研究所资料,上海市居民脑肿瘤(包括良性和恶性)发病率(标化后)男性 3.4/10(万·年),女性 3.2/10(万·年)。根据 1997 年上海市杨浦区资料⁽⁵⁾,脑瘤粗死亡率男、女分别是 5.20×10^{-5} 和 3.49×10^{-5} ,位居第 9 位,是否有上升趋势,尚待进一步调查。

1.1 描述性流行病学

流行病学研究方法分描述性、分析性、实验干预性和理论性 4 种,其中描述性是指恶

性肿瘤在时间、空间和人群间的分布。研究内容包括:年龄、性别、人种、地域、宗教、出生地、职业和工种等,并获得包括组织学亚型在内的病理诊断资料。就脑肿瘤而言,目前仅美国洛杉矶 CSP 中有这方面的报告。研究对象为 1972 年至 1991 年中诊断为胶质瘤的 6950 个居民,这些诊断的 95% 以上由组织学证实。国内在 80 年代早期有过一次较大规模的调查,全国 23 所大学附属医院参与,共有 5.2 万余例经病理学证实的颅内肿瘤,从构成比来看,胶质瘤的发生率最高,占全部颅内肿瘤的 35% ~ 60%,其次是脑膜瘤,为 9% ~ 19%,依次还有先天性肿瘤、血管瘤和转移瘤等。这些资料表明,各家报告的颅内肿瘤构成比的差距很大,这种差距与其说是地区发病率的差异,不如说是各家医疗条件,手术种类等非流行病学因素造成。

由于胶质瘤在脑瘤中所占比例最大,疗效最差,在描述性流行病学中对它的研究最多,分下列几方面叙述:

1.1.1 年龄 - 发病曲线

在我国胶质瘤的发病年龄早先的资料⁽⁶⁾表明,有两个相对高峰期,分别是 11 ~ 20 岁和 31 ~ 40 岁,第二个高峰期后随着年龄的增大,发病率明显下降。在美国 15 ~ 19 岁前发病率呈下降趋势,25 ~ 29 岁以后逐渐增长,直到 75 ~ 79 岁以后再次下降。在老龄组的年龄发病高峰,1955 年前的登记资料中 55 岁左右的发病高峰,已明显右移(图 1-1),这种转移很可能归因于早先几十年中 CT 扫描及 MRI 尚未运用,老年脑肿瘤漏诊的较多。

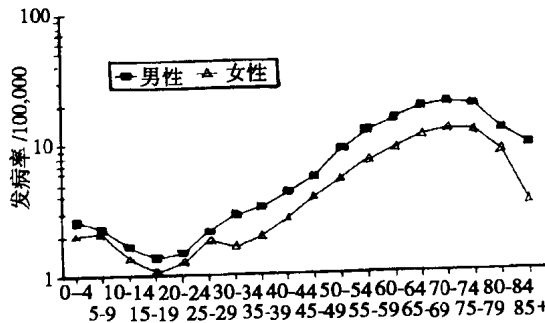


图 1-1 1972 ~ 1991 年间洛杉矶男女人口中胶质瘤的年发病率,总共男性患者 3855 例,女性 2908 例

国际上对 35 岁至 64 岁的调查资料分析显示,年龄发病率曲线的形状用对数尺度时呈一直线,并且男、女斜率相同,均为 2.6,这提示了男女发病率增长随着年龄增长的速度相似。斜率按组织类型不同有相当大的差异:室管膜瘤为 0.4,少枝胶质细胞瘤为 1.0,星形细胞瘤为 1.7,胶质母细胞瘤为 3.9⁽⁷⁾,作者提示与其他胶质瘤相比较,胶质母细胞瘤伴随着年龄增长发病率增长更快,提示该肿瘤不同于其他类型胶质瘤的致癌机制,其侵袭性更强。自

1968 年到 1985 年,75 岁以上的美国居民中原发性脑肿瘤的发病率增长了 1 倍,在欧洲、日本和美国 65 岁以上人群中的脑肿瘤死亡率增长相似,在洛杉矶,70 岁以上人群中恶性脑肿瘤的发病率自 1972 年呈明显增长趋势,尤其是多型性胶质母细胞瘤。

对老年人胶质瘤发病率是否真正增加,尚有争论。一种特别严密的分析推断出发病率的增长归因于以下两种因素:①对老年保健态度的转变;②支持老年病人诊断检查程序的引进,如 CT 扫描和 MRI 使医生们能诊断出脑肿瘤,而这些以往可能会被误诊为中风、老年性痴呆等。最近分析在老年人中胶质瘤发病率增长,而中风下降归因于诊断准确性的提高。

1.1.2 性别、人种和国际差异

胶质瘤发病率的性别比(SR)在年龄,肿瘤亚型及地区分布上有着相当大的差异。例如原始神经上皮肿瘤(PNET)和髓母细胞瘤,主要发生在儿童,男孩较女孩更为常见(SR超过2);相反,大部分其他儿童胶质瘤,SR约为1。

在人种方面,加拿大、美国、欧洲、英国及澳大利亚等白人中脑肿瘤发病率都相对较高,在亚洲黄种人中发病率低。在美国的人种分组中,通常发病率在移民中较出生地人群中更高,这种差异在中国人、黑人和日本人中最为显著,提示在移民中,尽管与诊断效率可能有关,但主要归因于生活方式的变化使他们得脑肿瘤的风险增大。

1.1.3 社会等级

根据社会等级比较了洛杉矶脑胶质瘤发病率。在男人中,存在胶质瘤发病率随社会等级的提高而增加的趋势。这一趋势在白人、黑人和来自中国的男性人口中都存在。在英国和新西兰男性公民中也有相似的趋势⁽⁸⁾。

1.1.4 职业

据美国洛杉矶1972~1991年资料⁽⁹⁾,胶质瘤多发的职业包括:工程师、内科医生、牙科医生、飞机导航员等。在男性中明显胶质瘤多发的产业包括木材和木制品行业、飞机制造、电气物品。在女性中,石化工人多发。上述职业大多数未提示有特异性的致癌原,早期对接触氯乙烯的工人所作的研究中发现这些化合物的实验性结果提示脑肿瘤致死率增加,这一情况是否真实尚在探讨之中。最近,一些研究提示某些新的相关因素,如工作中接触阴极射线管的女工中患胶质瘤的危险度增加,但尚未作进一步调查。

1.1.5 平均存活期

胶质瘤的生存期在组织学亚型及年龄上有着相当大的差别。在0~14岁儿童中5年生存率由20年以前的35%上升到60%,英国的最近一项研究表明,在所有15岁以下被诊断患有脑肿瘤的儿童,五年生存率为51%,未作活检的脑干胶质瘤为13%,而星形细胞瘤达100%⁽¹⁰⁾,澳大利亚在胶质瘤类型上的5年生存率也有相当大的差别:多型性胶质母细胞瘤为5%,室管膜瘤为65%,少枝胶质瘤为61%,髓母细胞瘤为43%,星形细胞瘤为44%,对于大多数组织学亚型来说,男、女生存率相似。

1.1.6 临床关联

脑肿瘤与各种慢性疾病存在相关性,但是这种相关很少得到调查,已发现在糖尿病病人和过敏性疾病的患者中胶质瘤发生率下降。据报道在各种类型的癫痫患者中脑肿瘤多发,作者认为癫痫是肿瘤缓慢发展的一种症状,而并非应用抗癫痫药物所致。有人研究发现,血清胆固醇水平与脑肿瘤发生相关,但其他研究未发现有此相关性,而且该研究未评价胆固醇的摄入情况。相反,脑肿瘤的存在会导致血清胆固醇浓度反应性的增加,这一点已经被提出来了。