神经胶质瘤的治疗策略

刘华亭[1] 杨天明[2△]

(1 东南大学临床医学院 江苏 南京 210009；2 东南大学附属中大医院神经外科 江苏 南京 210009)

摘要：神经胶质瘤是来源于神经上皮的肿瘤，是颅内最常见的恶性肿瘤，约占中枢神经系统肿瘤的 40%~50%。主要分为星型细胞瘤、胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤等。如何提高胶质瘤的治疗效果，提高病人的生命质量，仍是神经外科医生面临的巨大难题。

关键词：神经胶质瘤；手术；化疗；放射治疗；基因治疗

中图分类号：R739.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2011)05-958-03

Treatment Strategy for Glioma

LIU Hua-ting[1], YANG Tian-ming[2△]

(1 School of Clinical medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: Glioma is derived from neuroepithelial tumor, which is the most common intracranial tumor, and it accounts for about 40% to 50% in central nervous system tumors. It mainly includes astrocytoma, glioblastoma, oligodendroglioma, medulloblastoma, ependymoma, and so on. How to improve the treatment of gliomas and improve the quality of life of patients is still facing great problems for neurosurgeon.

Key words: Glioma; Operation; Chemotherapy; Radiation therapy; Gene therapy

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)05-958-03

胶质瘤细胞呈膨胀性和浸润性生长，具有高发病率、高复发率、高病死率和低治愈率“三高一低”的特点[1]。据统计，在美国每年大约有 13000 脑肿瘤患者死于脑胶质瘤。其治疗方法也是多种多样的，本文就胶质瘤的临床治疗策略做一综述。

1 手术治疗

1.1 显微手术治疗

脑胶质瘤的治疗方法目前采用最多的仍是外科手术治疗，手术切除的程度与病人预后情况密切相关。大量的证据表明，安全地最大限度地切除肿瘤能够获得良好的治疗效果[2]。然而，在功能区及某些解剖位置较特殊区域的肿瘤难以彻底切除，往往采取保守治疗。但随着显微手术、激光、超声吸引及神经内窥镜的广泛应用和改进，手术切除也逐渐成为首选治疗方式。胡成功[3]等对经显微手术治疗的 35 例 MRI 表现呈“蝴蝶状”胼胝胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析。结果显示，手术伞切 27 例，次伞切 8 例。术后癫痫发作 2 例，瘫痪 1 例，死亡 1 例，31 例术后恢复良好。30 例随访 6 个月至 5 年，平均生存期 16 个月。

1.2 神经导航手术治疗

神经导航系统通过计算机把病人的影像学资料和病人术中位置结合起来，准确地显示出颅内肿瘤的三维空间位置及临近的重要神经血管结构，通过定位装置能够对空间内任何一点精确定位，又能达到实时跟踪。它的精确定位功能不仅有助于设计手术入路，还可以实时、客观地指导术中操作，使手术达到更精确、精细的目的。脑功能成像下的神经影像导航技术便是将 MRI 获得的病变和颅脑三维信息与功能成像获得的肿瘤与功能区的关系融合起来，不仅可增大切除范围，提高手术精度，而且还可以减少或者避免对功能区的损伤。术中采用 MRI 成像治疗颅内肿瘤对神经外科具有划时代的意义，它能明显增加肿瘤完全切除的比例，提高了患者术后的生存质量，降低了病灶的复发率。Senft C 等[4]对 43 例脑胶质瘤患者行手术切除，患者平均年龄为 60 岁。其中 10 例（23.3%）在术中 MRI 辅助下行手术切除，33 例行传统手术切除，术后均行高磁场 MRI 成像（1.5T）复查，比较肿瘤的切除程度，结果，术中 MRI 辅助切除组比传统手术组完整切除率明显增高，两者有显著性差异（$P<0.05$）。术后所有病人给予辅助治疗，平均生存期为 70.7 周。本实验中年龄不是影响预后的因素（$P=0.22$）。采用术中 MRI 明显增加了胶质瘤的切除程度，因此提高了患者的生存率。Nimsky C 等[5]报道，在术中 MRI 成像和神经导航条件支撑下，可以做到对胶质瘤的全切而并发症率极低。

1.3 术中荧光实时导航下胶质瘤切除术

实时荧光导航技术术前或术中给入可产生荧光的物质，这些物质通过血流聚集在肿瘤部位，应用荧光手术显微镜便可确定肿瘤所在位置，从而达到实时导航的目的。目前应用于肿瘤荧光导航的物质主要是光敏剂，如 5- 氨基乙酰丙酸(5-ALA)和血卟啉衍生物(HpD)，5-ALA 是血红素代谢中的一种前体物质，给入机体后肿瘤细胞可选择性摄取，转化为原卟啉IX，原卟啉IX可在激发光源下产生荧光，显示肿瘤所在位置；HpD 则可直

作者简介：刘华亭，男，硕士研究生，研究方向：胶质瘤的治疗。

Tel：18951747214，E-mail:huating.liu@163.com

△通讯作者：杨天明，E-mail:tmyangcn@yahoo.com

(收稿日期：2010-11-06 接受日期：2010-11-30)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

接选择性地被肿瘤摄取，术中可直接在激发光源下产生荧光，显示肿瘤所在位置。Díez Valle R.等[6]利用荧光剂 5-ALA 引导手术切除 36 例脑胶质母细胞瘤，并分析其有效性及适用性。对每个病例活检肿瘤中心、肿瘤边缘及周边组织的荧光剂量，利用苏木 - 伊红染色检查，实体瘤荧光的阳性预测值为 100%，实体瘤以外的侵入组织阳性预测值为 97%、阴性预测值为 66%。术前术后的肿瘤体积利用 MRI 图像加以确定。83.3%的患者对比增强的肿瘤体积被切除，所有患者的肿瘤体积被切除 98%以上，平均 99.8%。术后一个月患者死亡率为零，复发及并发症出现率为 8.2%。

2 化疗

胶质瘤的化疗一直是颇受争议的话题，传统化疗药物（卡莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、顺铂、环磷酰胺等）的治疗效果很不理想，主要是因为①血脑屏障限制抗肿瘤药物的进入，只有少量脂溶性制剂能自由地通过血脑屏障，瘤内药物浓度低。②肿瘤的异质性和耐药性，位于肿瘤中央的肿瘤细胞由于大多是休止期细胞，所以对抗癌药治疗具有内在的抵抗，虽然大多数肿瘤细胞是由一个细胞克隆增殖而来的，但由于发生突变，一个肿瘤内的不同肿瘤细胞可在形态和生化特征上有所不同，这种基因突变可能导致了肿瘤的耐药。③化疗的全身副作用大，部分患者难以坚持全身化疗。很多人开始寻找新的化疗药物，近年来常用的新药是福莫司汀（Fotemustine，FCNU）和替莫唑胺（Temozolomide，TMZ），其中 TMZ 易通过血脑屏障，在治疗恶性胶质瘤总体上的有效率比以往的化疗药物要好，且不良反应轻微，然而肿瘤的耐药性仍难以克服。同时，人们在提高药物进入肿瘤的浓度方面也做了多方面的尝试：如化疗前先用甘露醇开放血脑屏障；联合放疗增加药物进入脑内浓度；选择性和超选择性插舒化疗技术能最大限度地增强肿瘤局部区域的药物浓度，减少药物在非肿瘤区聚集，降低药物毒副作用，而且超选技术避开眼动脉，避免化疗药物对视网膜的损害，但是其疗效究竟如何至今尚无统一的结论。由于胶质瘤多局限于原发部位的特点，因而局部治疗一定程度上可预防或延缓肿瘤复发，改善胶质瘤的预后，越来越多的神经外科专家及其他专业人士开始热衷于研究发展间质内化疗技术。间质内化疗通过将化疗药物直接注入瘤内或肿瘤切除后残腔内，具有多方面优点：①瘤内局部化疗药物浓度高，②与肿瘤接触时间久，③避开了血脑屏障，④全身不良反应小。化疗药物的缓释技术，更好的避开了血脑屏障，解决了脑组织内药物浓度低和高浓度药物作用时间短的问题，同时该技术的应用使得脑外药物浓度低，大多数患者未出现化疗引起的严重并发症。杨开军[7]等在 60 例胶质瘤病人在开颅术中或以立体定向方式植入 5 - 氟尿嘧啶(5-FU)多聚缓释体，5-FU 含量 100-150mg，随访 5-24 周。通过影像学检查，计算肿瘤平均径。比较手术前及各随访时间段肿瘤平均径的变化，并观察瘤周水肿情况。结果显示，38 例病人术后病情稳定，无化疗不良反应。肿瘤平均径在术后 5、12 和 24 周以上均有显著缩小。其中第 12 周随访病例肿瘤平均径缩小最显著，肿瘤周边水肿带在开颅手术的病人比较宽，而在立体定向手术病人无明显加重表现。可见低剂量 5-FU 瘤内缓释体植入术治疗脑胶质瘤安全有效，无明显化疗不良反应。Menei 等对 8 例新诊断的脑胶质母细胞瘤患者进行了植入 5-FU 微粒子的研究，年龄 18-68 岁。1 例患者脑水肿复发，其余无明显不适，植入后 3-30d 内脑脊液生物化学及常规检查正常。患者平均存活期为 98 周。

3 放射治疗

放疗在胶质瘤的治疗中有重要作用，能够增加治愈率和延长无疾病进展生存期[8]。常规的放疗手段是外照射，一般每天接受 1.8-2.0Gy，一周 5 次，共 5-6 周，总剂量 50-60Gy，以及由此衍变的超分割照射治疗，加速分割照射治疗，后程加速超分割照射治疗，低分割照射治疗等等。由于受正常脑组织放射耐受剂量的限制，常规放射治疗的剂量对于控制高分级脑胶质瘤来说是远远不够的。随着核物理研究的深入和立体定向技术的发展，立体定向放射外科逐渐发展起来。立体定向放疗技术借助于立体定向装置和影像设备准确勾勒出靶区的空间位置，经计算机三维处理后，通过 γ 线（γ- 刀）或高能 X 射线（X- 刀）聚焦照射，使靶区接受较高剂量照射，从而达到既消灭肿瘤，又保护正常组织的目的。 此法最突出的特征是能够一次性地用窄束的高能射线毁损选定的颅内靶点。它的剂量分布具有小野束照射，剂量分布集中、靶区周边剂量梯度变化大、靶区内及靶区附近剂量分布不均匀的特点。在立体定向照射技术的基础上，又发展了三维适形放射治疗。三维适形技术采用多野照射技术，不但相对提高了照射剂量，更大限度地杀灭了肿瘤细胞，而且更好的保护了肿瘤周围正常组织，提高了患者的生存质量和生存时间，减少并发症。傅志超[9]等对 125 例胶质瘤术后患者分别行三维适形放射治疗和常规放射治疗，适形放疗组 63 例，常规放疗组 62 例，术后 2 周至 1 个月内接受放射治疗，适形放疗组全程采用立体适形放疗，每次剂量 2-2.5 Gy，总剂量 50-60 Gy，时间 4-6 周，常规放疗组采用局部双侧平行对穿野或夹角等中心照射，每次剂量 1.8-2.0 Gy。总剂量 50-60 Gy，时间 5-6 周。结果，三维适形放疗和常规组的 1、2、3 年局部控制率分别为 77.9%、66.5%、57.7%和 67.4%、47.9%、37.9%（P<0.05），1、2、3 年生存率分别是 81.0%、71.3%、63.2%和 80.6%、58.1%、44.8%(P<0.05)，脑水肿发生率分别是 33.3%、51.6%(P=0.001)，胶质瘤术后局部三维适形放射治疗局部控制率及生存率优于常规放疗，不良反应明显少于常规放疗。间质内放疗是胶质瘤放疗的又一大进步，它是指术中胶质瘤大部切除后，或对复发性胶质瘤通过特殊的导管将放射性同位素永久性地植入肿瘤体内，通过局部放射线的持续低剂量照射，对残留肿瘤细胞造成不可逆的致死性损伤，达到治疗的目的。对于直径 <5cm 的小肿瘤也适合此法。与常规外放疗不同，间质内放疗在必要时还可以重复进行。叶建平[10]等对 42 例重要功能区脑胶质瘤术后施行间质内高剂量率后装放射治疗，结果，42 例患者 1 年生存 36 例(86%)，2 年生存 28 例(67%)，3 年生存 22 例(52%)；1 例治疗后死亡。可见术中置管术后对瘤床及残瘤行间质内高剂量率放射治疗脑重要功能区胶质瘤，能延长生存期，改善生存质量，是一种可供选择的综合治疗脑重要功能区胶质瘤的有效方法。然而，放疗的临床效果也还不尽人意，更为有趣的是，很多肿瘤的复发还是在放射区内，其原因可能是肿瘤对所给放射剂量有抵抗，或者放射仅杀灭了敏感的肿瘤细胞。因此，如何消灭

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

不敏感的静止期的肿瘤细胞仍是放射治疗中面临的最大障碍之一。

4 基因治疗

在肿瘤中导入某些具有前药转化酶功能的基因，使低毒或无毒的前药在肿瘤灶局部转化为一种对肿瘤具有毒性的代谢物，从而发挥局部高浓度的化疗药抗肿瘤作用，也被称为自杀基因系统。最早推出的是 HSV-TK 基因，这是与抗病毒药丙氧鸟(ganciclovir, GCV)组合的治疗系统。HSV-TK 被转染到肿瘤细胞后，它的表达可使 GCV 磷酸化成具有药理活性的 GCV-TP，并与瘤细胞 DNA 整合，导致 DNA 合成障碍，最终细胞死亡。这种效应也可对邻近细胞发生作用，即产生“旁观者效应”。随着研究的深入，此后又推出了作用机制类似的大肠杆菌胞嘧啶脱氨酶 /5 氨脲嘧啶 (escherichiacoli cylosine deaminase /5-fluorocylosine, CD -5FC) 和细胞色素酶 / 环磷酰胺(cylochrome P450 2B/cyclophos phamide, phosphoramide musla rd, P450 2B1-CPA) 两个治疗系统，前者是 CD 基因可把无毒的 5FC 转化为众所周知的化疗药 5FU；后者是 P450 2B1 基因可激活环磷酰胺并转化为磷酰胺芥子 (phosphoramide muslard, PM)。靶向毒素 / 蛋白 / 载体系统是被看好的另一类基因治疗系统，原理是用于治疗的重组融合蛋白中有一个配体或单抗活性片断和一个毒素分子功能区，被治疗的肿瘤细胞表面具有与之对应的配体或抗原表达，它们之间的特异性结合可把毒素分子籍细胞的内吞作用带入细胞内，并产生细胞毒作用。此外，其它治疗系统还有修复野生型 P53 功能、反义血管内皮细胞生长因子等。

5 其它疗法

光动力治疗、肿瘤热疗 (磁性纳米铁、激光、射频、微波) 等局部治疗对重要功能区肿瘤手术及延缓肿瘤复发有重要作用，在临床应用上也或多或少的取得了一定发展。

总之，在胶质瘤治疗过程中还面临着诸多难题，还有相当长的路要走，在单一学科不断的改进发展的同时，需要参与神经肿瘤诊治的各个学科密切合作，协调作战，相信随着临床诊疗技术及基础科学研究的发展，胶质瘤终将会被攻克。

参考文献(References)

[1] 雷霆. 脑肿瘤学[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2005:3-9:512-515
LEI Ting. C.T.[M]. Beijing: China Medicine Science and Technology Publisher,2005,3-9:512-515

[2] Nobuhiro MIKUNI,Susumu MIYAMOTO.Surgical Treatment for Glioma:Extent of Resection Applying Functional Neurosurgery [J]. Neurol Med Chir(Tokyo),2010,50:720-726

[3] 胡成功, 刘艳辉, 毛庆, 等. “蝴蝶状”胼胝体胶质瘤的显微手术治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2010,9(1) :35-38
HU Cheng-gong, LIU Yan-hui, MAO Qing, et al. Microsurgery of corpus callosum gliomas with "butterfly sign" [J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research,2010,9(1):35-38

[4] Senft C., Franz K., Blasel S.,et al. Influence of iMRI-guidance on the extent of resection and survival of patients with glioblastoma multiforme[J]. Technology in Cancer Research and Treatment ,2010 , 9:4 (339-346)

[5] Nimsky C, Ganslandt 0, von Keller B, et a1. Preliminary experience in glioma surgery with intraoperative high-field MRI[J]. Acta Neurochir Supppt, 2003,88:21-29

[6] Dí ez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearena M.A.et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. [Article in Press] Journal of Neuro-Oncology 2010

[7] 杨开军, 魏书航, 漆松涛, 等. 5-FU 多聚缓释体植入技术治疗脑胶质瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2004,9(6) :245-247
YANG Kai-jun, WEI Shu-hang, QI Song-tao, et al. Implantation of slow-release polymer of 5-FU for glioma [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery,2004,9(6):245-247

[8] Karim AB, Afra D, Cornu P, et a1. Randomized trail on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: Euorpean Ogranization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BR04: an interim analysis Int[J]. J Radial Oncol Biol Phys,2002,52(2):L316-32

[9] 傅志超, 程惠华, 赖红斌, 等. 125 例胶质瘤术后三维适形放疗临床研究的初步结果 [J]. 中华放射医学和防护杂志, 2007,27(2)：164-167
FU Zhi-chao, CHENG Hui-hua, LAI Hong-bin, et al. Three dimensional conformal radiotherapy for 125 cases with gliomas postoperation [J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2007,27(2):164-167

[10] 叶建平, 詹怀义, 王晓萍, 等. 间质内高剂量率放射治疗脑重要功能区胶质瘤[J]. 临床肿瘤学杂志,2007,12(4) :295-299
YE Jian-ping, ZHAN Huai-yi, WANG Xiao-ping, et al. Gliomas in cerebral main functional areas treated by interstitial brachytherapy[J]. Chinese Clinical Oncology,2007,12(4):295-299

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net