

- [35] Jeong H, Cohen DE, Cui L, et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat Med*, 2011, 18(1): 159-165.
- [36] Li Y, Yokota T, Gama V, et al. Bax-inhibiting peptide protects cells from polyglutamine toxicity caused by Ku70 acetylation. *Cell Death Differ*, 2007, 14(12): 2058-2067.
- [37] Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, et al. PGC-1 α and PGC-1 β Regulate Mitochondrial Density in Neurons. *J Biol Chem*, 2009, 284(32): 21379-21385.
- [38] Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*, 2007, 26(13): 3169-3179.
- [39] Wang J, Zhang Y, Tang L, et al. Protective effects of resveratrol through the up-regulation of SIRT1 expression in the mutant hSOD1-G93A-bearing motor neuron-like cell culture model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 2011, 503(3): 250-255.

解读 ESMO《高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南》

范存刚 综述 张庆俊* 审校

北京大学人民医院神经外科,北京 100044

摘要:高级别胶质瘤主要指胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤,具有高复发率、致残率和致死率的特点。本文结合最新文献,对欧洲肿瘤内科学会制定的高级别胶质瘤指南中所涉及的流行病学、病理分型、分子标志、预后因素、治疗策略和缓解评估等细则进行详细介绍和解读。

关键词:高级别胶质瘤;恶性胶质瘤;胶质母细胞瘤;放疗;替莫唑胺

高级别胶质瘤(也称恶性胶质瘤)约占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的70%。其中,胶质母细胞瘤占60%~70%,间变性星形细胞瘤占10%~15%,间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤各占10%,间变性室管膜瘤和间变性节细胞胶质瘤等相对少见^[1,2]。

由于高级别胶质瘤呈浸润性生长,即使予以手术、放疗和化疗等综合治疗仍会复发。间变性胶质

瘤的平均生存期为2~3年,而胶质母细胞瘤仅为12~15个月^[2]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, EMSO)在文献系统回顾和评价的基础上,参照美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)的证据类型(表1)和推荐等级(表2)制定了“高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南”^[3],现解读如下,供临床参考。

表1 美国临床肿瘤学会使用的证据水平 [I-V]

水平	证据类型
I级	证据来自多项、设计良好的对照研究的meta分析或假阳性和假阴性错误较低(高效力)的随机试验。
II级	证据来自至少一项设计良好的试验研究或有较高的假阳性和/或假阴性错误(低效力)的随机试验。
III级	证据来自设计良好的准试验研究,如非随机对照单组研究、前-后队列时间配比的病例对照研究。
IV级	证据来自设计良好的非试验研究,如比较研究、相关性描述研究和案例研究。
V级	证据来自病例报告和临床案例。

基金项目:国家自然科学基金青年项目(项目编号:81001009)

收稿日期:2012-9-02;修回日期:2012-12-13

作者简介:范存刚(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑胶质瘤的诊断和治疗、干细胞移植治疗中枢神经系统疾病。

*通讯作者:张庆俊,男,教授、博士生导师,医学博士,主要研究方向为脑血管病和颅内肿瘤的显微外科治疗。

表2 美国临床肿瘤学会的推荐等级 [A-D]

等级	推荐等级
A级	有I级证据或多项结论一致的II、III、IV级证据。
B级	II、III、IV级证据的结论基本一致。
C级	II、III、IV级证据的结论不一致。
D级	很少或没有系统的实证证据。

1 流行病学

恶性胶质瘤的发病率约为5/10万,发病高峰为50~60岁。胶质母细胞瘤的中位发病年龄为64岁,间变性胶质瘤为45岁^[2]。目前已知的危险因素是大剂量电离辐射,约5%的患者与罕见的遗传性综合征(如神经纤维瘤病1型和2型、Li Fraumeni综合征和Turcot综合征)有关^[2]。

2 病理分型与亚型

根据2007年第四版《WHO中枢神经系统肿瘤分类》,恶性胶质瘤的主要病理类型有胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM) [WHO IV级]、间变性星形细胞瘤(WHO III级)、混合型间变性少突星形细胞瘤(WHO III级)和间变性少突胶质细胞瘤(WHO III级)^[1]。GBM与间变性胶质瘤的主要病理区别是肿瘤微血管增殖和/或假栅栏状坏死。基因表达谱分析显示,GBM可进一步分为经典、间充质、神经和前神经4个亚型,其遗传学突变和对治疗的反应性存在很大差异^[4]。

3 分子标志

目前已知染色体1p/19q的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)与胶质瘤对化疗的反应性有关。LOH 1p/19q阳性支持少突胶质瘤的诊断,患者往往生存期较长、预后良好^[5]。甲基鸟嘌呤甲基转移酶(methyl-guanine methyl transferase, MGMT)基因启动子甲基化的表观遗传沉默提示肿瘤修复化疗所致DNA损伤的能力受损,对烷化剂化疗的反应较好[II, B]^[5,6]。然而,免疫组化法检测MGMT缺乏标准化和可重复性,与临床预后的相关性较差[III, C],故以定量PCR方法对MGMT启动子甲基化状态进行精确评估为宜(图1)^[5,6]。此外,GBM四个亚型的血小板源性生长因子受体α(platelet-derived growth factor receptor α, PDGFRα)、异柠檬酸脱氢酶1(socitrate delvdrogenase, IDH1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)和(神经纤维瘤病I型, neurofibromatosis type 1, NF1)等基因表达情况也存在很大差异^[4]。

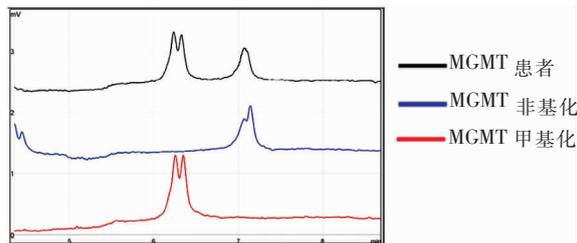


图1 聚合酶链反应-变性高效液相色谱(Polymerase Chain Reaction-Denatured High Performance Liquid Chromatography, PCR-DHPLC)检测MGMT启动子甲基化状态

4 预后因素

恶性胶质瘤的预后主要取决于肿瘤分级和组织学类型。GBM预后最差;纯少突胶质细胞瘤对放、化疗敏感,预后最好;混合型间变性少突星形细胞瘤和间变性星形细胞瘤的预后居中^[1,2]。肿瘤分级低、手术切除范围广、患者年轻(<50岁)、功能状态良好和无神经功能障碍为预后良好的预测因素^[3],GBM患者中表达甲基化诱导沉默子(methylation-induced silencing-1, TMS-1)者生存期也较长^[4]。

5 治疗策略

5.1 激素的使用

大剂量皮质类固醇(如地塞米松8~16 mg/d)往往能够迅速减轻肿瘤相关的水肿并改善患者的临床症状;此后需根据个体情况迅速减量,并注意监测血糖水平。无颅内压增高和神经功能障碍者无需使用皮质类固醇,也无需在肿瘤切除后长期使用或在放疗期间预防性使用激素^[3]。

5.2 抗癫痫药物

以癫痫起病者应予以抗癫痫治疗,但不宜常规预防性抗癫痫治疗^[7][III, C],肿瘤切除后应重新评估抗癫痫药物治疗的指征。第一代抗癫痫药(苯妥英、卡马西平、苯巴比妥及其衍生物)是较强的肝代谢酶(肝细胞色素P-450酶)诱导剂,可能会干扰其他药物(如多种化疗药物,但不包括替莫唑胺)的疗效,因此应首选对肝代谢酶无影响的第三代抗癫痫药物,如左乙拉西坦、拉莫莫三嗪或普瑞巴林等^[3]。

5.3 新诊断的恶性胶质瘤的治疗原则

5.3.1 手术 手术是缩减肿瘤体积、获取组织标本以进行病理诊断和分子分型的首选方法,建议在不造成神经功能损害的情况下最大限度地切除肿瘤^[8][II, C]。肿瘤位置深在或难以耐受切除者可行立体定向活检,诊断率可达95%。与单纯放

疗相比,在放疗前于瘤腔内植入化疗药浸渍药片(如卡莫司汀聚合物)也可延长患者的中位数生存期[II, B],但亚组分析显示未能使GBM患者明显获益^[9]。术中磁共振成像有助于术中评估肿瘤切除程度和及早发现出血、脑室系统梗阻和缺血等并发症,功能磁共振成像有助于运动、感觉、语言和视觉等重要功能区的精确定位,扩散张量纤维束成像有助于识别重要的神经纤维束;这些辅助的手术技术均有助于降低功能区的手术损伤风险^[10]。

5.3.2 放疗 局部分割放疗(60 Gy, 30~33次, 1.8~2 Gy/次,或等效剂量/分割)是肿瘤切除或活检术后的标准治疗[I, A]^[11],老年患者或功能状态不良者可采用短期超分割方案(如40 Gy, 15次分割)^[12][II, B]。70岁以上患者28次×1.8 Gy(总剂量50 Gy)的放疗效果优于单纯支持治疗^[13][II, B]。第一阶段的放疗范围应包括MRI界定肿瘤周边2~3 cm^[11];第二阶段即“锥切”时应包括MRI界定的肿瘤周边0.8~1.0 cm^[14]。

5.3.3 化疗 术后同步放化疗是GBM的标准治疗方案,在放疗期间每日于放疗前1~1.5小时口服替莫唑胺(temozolomide, TMZ)75 mg/m²体表面积^[10]。由于连续服用TMZ引起的淋巴细胞减少和CD4细胞计数下降有增加机会性肺炎的风险,类固醇激素也会造成淋巴细胞计数下降,因此同步放化疗期间应预防性应用潘他米丁吸入剂或甲氧苄嘧啶-磺胺甲恶唑,但在放疗后TMZ辅助维持治疗期间无需使用^[3]。同步放化疗期间应每周检测血常规,血小板低于<75.000/mm³或中性粒细胞计数<1500个/mm³应暂停化疗。TMZ辅助维持阶段应每4周连续5天口服TMZ(150~200 mg/m²),并于第21日和28天检查血常规。放疗对老年GBM患者生存期的改善效果并不优于替莫唑胺单药治疗,故建议老年患者可单独使用TMZ化疗^[15]。

5.4 GBM的治疗

放疗同步TMZ化疗能显著改善GBM患者的中位生存期和2年、5年生存率,已成为70岁以下GBM患者的标准治疗方案[I, A]。放疗期间每日口服TMZ,放疗结束后每4周连续5天口服TMZ进行维持治疗,共计6个周期^[10]。MGMT基因启动子甲基化者能够在同步放化疗中有更大获益[II, B]^[6]。甲基苄肼、洛莫司汀和长春新碱(PCV方案)辅助化疗能否改善患者的生存期结论尚不一致[I, A]^[16]。

5.5 间变性星形细胞瘤、少突星形细胞瘤和少突胶质瘤的治疗

间变性星形细胞瘤和少突星形细胞瘤的标准治疗为术后剂量为60 Gy的放疗,但TMZ同步和/或维持化疗的价值尚有待于前瞻性研究证实[V, D]。PCV辅助化疗能延长新诊断间变性少突星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤患者的无进展生存期,但不能延长总生存期[I, B]^[17]。放疗前或放疗后辅助化疗对化疗反应性有一定影响,但不影响患者总生存期[II, B]^[16]。先接受化疗(首次进展时再接受放疗)或先接受放疗(进展时再接受化疗)的患者出现放、化疗均失败的时间类似[II, B],PCV或TMZ化疗也没有明显的疗效差异[III, B]^[18]。

5.6 复发性高级别胶质瘤的治疗

以前未接受过细胞毒药物治疗且功能状态良好的患者化疗效果较好,间变性星形细胞瘤对TMZ化疗的反应优于GBM[III, B],化疗后发生进展的患者尚无既定的化疗方案。单用亚硝基脲类药物能够抑制某些患者的肿瘤生长,但对未经选择的患者使用厄洛替尼抑制表皮生长因子受体或使用伊马替尼阻断血小板衍生生长因子受体却无明显疗效[II, C]^[3]。贝伐单抗(±伊立替康)能使患者影像学显示的肿瘤明显缩小,但其效果往往短暂,对患者生存期的影响尚有待于进一步研究[III, C]^[19]。再次手术的指征尚不明确[IV, C],再次手术后植入化疗药-浸渍聚合物能略延长患者的生存期[II, B]。

6 治疗缓解评估

恶性胶质瘤的治疗缓解评估主要有赖于神经影像学检查,建议在术后24~48小时行MRI检查评估肿瘤切除程度[III, B]^[3]。放疗结束后4~8周内MRI的对比-增强可能是肿瘤进展或放疗后假性进展所致,以接受TMZ同步放化疗者的假性进展最为常见,尤其应引起重视。就评估标准而言,以往多采用包括神经功能和类固醇激素使用情况在内的MacDonald标准;随着TMZ和抗血管生成靶向治疗药物的应用,近来多采用包括T2加权像和FLAIR加权像在内的RANO标准^[20]。对肿瘤复发和假性进展鉴别有困难者,还可考虑使用氨基酸示踪的PET-CT鉴别[III, B]。

7 随访

患者的临床评估主要包括患者的神经功能、癫痫发作和皮质类固醇使用。接受化疗者应定期监测

血常规,接受皮质类固醇治疗者应监测血糖,使用抗癫痫药物者应监测血常规和肝功能。推荐每3~4个月复查MRI,必要时需根据临床情况调整时间间隔。

8 结语

近年来,随着神经影像学技术的进步及其术中导航的推广、三维适形放疗和调强放疗新技术的发展、替莫唑胺化疗的广泛应用以及贝伐单抗等靶向药物的使用,恶性脑胶质瘤的治疗效果获得了一定改善。此外,基因治疗、免疫治疗、溶瘤病毒、对流增强给药和干细胞治疗等新策略在临床前期实验中也取得了令人鼓舞的疗效^[21]。加之对恶性脑胶质瘤发病的分子分型、肿瘤干细胞作用机制以及胶质瘤对放、化疗抵抗机制的深入研究,有可能为恶性胶质瘤患者的个体化治疗开辟新思路^[22],从而有效地改善恶性胶质瘤患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: International agency for research on cancer, 2007.
- [2] Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 492-507.
- [3] Stupp R, Tonn JC, Brada M, et al. High-grade malignant glioma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v190-193.
- [4] Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 98-110.
- [5] Hofer S, Lassman AB. Molecular markers in gliomas: impact for the clinician. *Target Oncol*, 2010, 5(3): 201-210.
- [6] Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(1): 39-51.
- [7] Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000, 54(10): 1886-1893.
- [8] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 2001, 95(2): 190-198.
- [9] Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: longterm follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148(3): 269-275.
- [10] Moliterno JA, Patel TR, Piepmerier JM. Neurosurgical Approach. *Cancer J*, 2012, 18(1): 20-25.
- [11] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [12] Roa W, Brasher PM, Bauman G. et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1583-1588.
- [13] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1527-1535.
- [14] McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1): 130-136.
- [15] Becker KP, Yu J. Status quo—standard-of-care medical and radiation therapy for glioblastoma. *Cancer J*, 2012, 18(1): 12-19.
- [16] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011-1018.
- [17] van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2715-2722.
- [18] Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5874-5880. Erratum in *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 708.
- [19] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733-4740.
- [20] Quant EC, Wen PY. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(1): 50-56.
- [21] 范存刚, 周景儒, 张庆俊. 间充质干细胞在脑胶质瘤实验性靶向治疗中的应用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(1), 22-25.
- [22] 王明, 周永庆, 徐庆生. 恶性脑胶质瘤个体化化疗的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(6), 548-552.