

本文引用:杨文涛,于喜贞,李正友,等.胶质瘤综合治疗方法研究进展[J].新乡医学院学报,2016,33(1):70-72,77.
DOI:10.7683/xyxyxb.2016.01.021.

【综述】

胶质瘤综合治疗方法研究进展

杨文涛^{1,2}, 于喜贞², 李正友², 靳峰²

(1.新乡医学院,河南 新乡 453003;2.济宁医学院附属医院神经外科,山东 济宁 272000)

摘要: 胶质瘤是成年人最常见的恶性脑肿瘤,生长迅速,浸润性强,极易复发,具有高发病率、高复发率、高病死率和低治愈率等特点。目前,胶质瘤的发病机制尚不完全清楚,仍缺乏安全有效的治疗方法。胶质瘤传统治疗方法是手术切除辅以放射、化学治疗,但预后均不理想,故寻找针对胶质瘤安全有效的治疗方法仍是医学研究工作者的难题。近些年来逐渐出现了免疫治疗、基因治疗、干细胞治疗等方法,为临床工作人员提供了较多的胶质瘤治疗选择。本文就胶质瘤综合治疗方法进行综述。

关键词: 胶质瘤;手术治疗;放射治疗;化学治疗

中图分类号: R739.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)01-0070-04

胶质瘤是成人最常见的原发性颅内恶性肿瘤,也是儿童最常见的颅内恶性肿瘤,其生长迅速,浸润性强,极易复发,主要分为室管膜瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤以及混合胶质瘤等4种类型^[1-2]。肿瘤的常见治疗方法有多种,虽然目前胶质瘤仍选择“手术切除+放射、化学治疗”这种最佳治疗方式,但患者的中位生存时间仅12~18个月,且大多数患者在确诊后2 a内死亡^[3-4]。目前仍无有效根治胶质瘤的方法,近30 a来,胶质瘤5 a生存率也未得到明显改善。本文就胶质瘤的各种治疗方法及其优缺点进行总结介绍。

1 手术治疗

目前,手术治疗是胶质瘤最主要的治疗方法。手术切除肿瘤是胶质瘤综合治疗中最为重要的一步。传统的手术治疗重点是尽量切除病灶,使肿瘤负荷减小。MIKUNI等^[5]通过对大量经手术切除治疗的胶质瘤患者分析表明,在保护瘤周正常脑组织的同时,最大限度地切除肿瘤能取得较佳的治疗效果及预后。

1.1 显微手术治疗 显微手术治疗是在光学放大镜或显微镜下进行颅脑手术,与传统手术方法相比,其手术创伤更小,且手术范围更精确,大大减少了术中对照瘤周正常脑组织的损伤。随着社会发展与科技

进步,显微外科设备如显微镜、神经内窥镜等以及医学影像学得到较快发展和广泛应用,显微外科治疗在神经外科手术中的使用日益广泛,使颅脑肿瘤、颅脑损伤等患者的预后得到较大改善,并大大促进了神经外科的进步与发展。过去曾被认为不能手术的脑肿瘤目前也可以切除,并且在提高患者生存质量的同时也获得了良好的预后效果。胡成功等^[6]对经显微手术治疗的35例“蝴蝶状”胼胝体胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析,结果显示,手术全切27例,次全切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 a,中位生存期16个月。LAIGLE-DONADEY等^[7]报道,经显微手术治疗的脑干胶质瘤患者,术后并发症为常规手术的12%,而恢复良好率则提高了43%,说明显微手术比常规手术治疗方法具有明显优势。

但显微手术也有自身的局限性。CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像设备所显示的肿瘤实体部分多数可以做到镜下“全切”,但肿瘤边缘浸润带、水肿带以及瘤周正常脑组织在显微镜下分辨困难,对其边界难以快速准确判断,对肿瘤难以做到完全切除。

1.2 神经导航手术治疗 肿瘤切除术中采用CT、MRI等影像技术对神经外科具有重要意义,它能极大地提高肿瘤“全切”的比例,并能及时发现术中出现的新发脑内血肿,减少手术并发症,改善患者预后,延长患者生存时间。神经导航系统通过计算机将患者术前影像学资料和术中具体空间位置结合起来,动态显示出颅内肿瘤的精确方位以及临近神经解剖结构,精确定位颅内病灶,并能进行实时跟踪,

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.01.021

收稿日期:2015-03-16

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81071779);山东省中青年科学家科研奖励基金资助项目(编号:BS2010YY006)。

作者简介:杨文涛(1990-),男,河南开封人,硕士研究生在读,研究方向:胶质瘤及其诊治、康复及病因学研究。

通信作者:靳峰(1973-),男,山东济宁人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:胶质瘤的诊治、康复及病因学研究;E-mail:jinfengsdjn@163.com。

使术者精确判定肿瘤边界,避开周围重要结构,提高肿瘤“全切”率,减少正常脑组织的损伤。

1.3 荧光显色引导肿瘤切除术 荧光显色的物质主要是光敏剂,如 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid,5-ALA)和血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative,HPD)。5-ALA 在机体内可选择性进入肿瘤细胞,进而在细胞内转化为原卟啉IX,在激发光源照射下原卟啉IX产生荧光,从而显示出肿瘤方位,有利于术者“全切”。HPD 进入机体后,可选择性进入肿瘤细胞,并可直接在激发光源下产生荧光,显示肿瘤位置。DÍEZ VALLE 等^[8]利用 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,从肿瘤中心、肿瘤边缘及周边组织取活检组织,利用苏木精-伊红染色及 Ki67 免疫染色检测分析荧光剂量,通过 MRI 对术前及术后肿瘤体积进行量化,结果显示,所有患者的肿瘤体积切除比例达 98% 以上,平均比例达 99.8%,术后 1 个月内无患者死亡,且并发症发生率为 8.2%,证实 5-ALA 荧光引导有助于实现肿瘤“全切”。

2 放射治疗

放射治疗包括常规放射治疗、立体定向放射治疗及三维适形放射治疗、强调放射治疗等,在胶质瘤的治疗中具有举足轻重的作用,能够提高肿瘤治愈率,延长患者无疾病进展生存期。目前,手术后放射治疗已成为常规治疗手段,术后早期放射治疗能提高患者 5 a 生存率约 20%^[9]。

2.1 常规放射治疗 常规放射治疗能够在较大范围内对肿瘤进行治疗,对于通过影像设备识别肿瘤侵袭范围的依赖性较低,能有效克服局部治疗的缺点。常规放射治疗的放射范围包括影像学显示的肿瘤实体部分及其周边一定距离的组织,若在放射范围以外还有肿瘤细胞,复发就在所难免。但是受正常脑组织放射耐受剂量的限制,常规放射治疗的剂量往往不能有效控制高级别胶质瘤,故应用放射增敏剂和改进选择放射剂量、放射野、时间间隔成为近几年来放射治疗新的焦点。

2.2 立体定向放射治疗 立体定向放射治疗技术是利用立体定向装置以及影像设备准确显示出颅内肿瘤的三维空间位置,经计算机分析处理后,通过 γ 线或高能 X 线聚焦照射,使靶区接受较高剂量照射,从而杀灭肿瘤细胞,同时又能保护肿瘤周围的正常脑组织。LIZARRAGA 等^[10]研究表明,立体定向放射治疗是安全的,并能有效控制残留的毛细胞型星形细胞瘤的进展。立体定向放射治疗较常规放射治疗定位准确,能 1 次或多次集中给予肿瘤较高剂

量的照射,且肿瘤以外射线剂量会骤降,减少对瘤周正常组织的影响。但是胶质瘤往往呈恶性,表现为浸润性生长,立体定向放射治疗难以对瘤周浸润组织边界予以精确判定,故单用立体定向放射治疗很难消除全部肿瘤细胞。而有研究显示,低分割-立体定向放射治疗方法可能是针对复发性高级别胶质瘤甚至更大肿瘤的安全可行的治疗方案^[11]。

2.3 三维适形放射治疗 三维适形放射治疗采用多野照射技术,与立体定向放射治疗相比提高了照射剂量,能更最大限度地杀灭肿瘤细胞,而且更好地保护瘤周正常脑组织,提高患者生存质量,延长患者生存时间,减少并发症。但其局限性是对影像学识别肿瘤边界的依赖性较大,并不能减少照射野内肿瘤的复发。

2.4 强调放射治疗 强调放射治疗也叫逆向调强放射治疗或适型调强放射治疗,是一种先进的高精度放射线治疗方法。它可根据肿瘤的三维形状,利用计算机控制的 X 线加速器调节辐射的强度,向恶性肿瘤或肿瘤内的特定区域发射精确的辐射剂量。该治疗方法比传统放射治疗定位更精确,不良反应更低。铁山^[12]分别用强调放射治疗和三维适形放射治疗方法治疗 42 例脑转移瘤患者,比较了 2 种方法的靶区剂量、靶区适合度指数、靶区剂量均匀性指数、重要器官的最大剂量及平均剂量,结果表明,采用强调放射治疗处理脑胶质瘤较三维适形放射治疗在靶区适形性方面优势显著,对危及器官的保护也有明显剂量学优势。

3 化学药物治疗

随着化学治疗药物研究的进展,化学药物治疗已成为肿瘤尤其是高度恶性肿瘤的常规治疗方法。目前,治疗胶质瘤的化学药物主要有尼莫司汀(nimustine,ACNU)、卡莫司汀(bischloro nitrosourea,BCNU)、洛莫司汀(chlorethyl cyclohexyl nitrosourea,CCNU)、丙卡巴肼(procarbazine,PCB)、甲氨蝶呤、环磷酰胺、替尼泊苷(vumon,VM-26)、长春新碱(vincristine,VCR)等,常用的化学治疗方案有 PCV(PCB + CCNU + VCR)方案、BVM(BCNU + VM-26)等^[13]。但因为肿瘤细胞本身具有内在的耐药性和异质性,以及颅内存在血-脑脊液屏障,化学治疗药物往往作用有限,且不良反应较大。

替莫唑胺(temozolomide,TMZ)是近几年才出现的烷化剂类抗肿瘤药物。LI 等^[14]研究发现,TMZ 能够有效阻滞胶质瘤细胞周期,抑制胶质瘤细胞增殖,促进胶质瘤细胞凋亡。TMZ 能较好地通过血-脑脊液屏障,可以有效延缓胶质瘤患者病情进展,在延

长患者生存时间和提高生存质量方面有显著优势^[15]。

胶质瘤患者在手术之后通常不能立即进行化学治疗,在手术和化学治疗之间的这段时间,残存的肿瘤细胞可以继续存活生长并进一步侵袭,在肿瘤切除后将化学治疗药物置于瘤腔的表面,有可能可以在手术和化学治疗之间的这段时间内继续杀伤残存的肿瘤细胞,从而延长患者生存时间^[16]。

虽然目前仍无特异性的药物能彻底治愈脑胶质瘤,但随着科技的进步以及新的化学治疗药物和治疗方案的逐渐发展和完善,胶质瘤有望被攻克。

4 免疫治疗

免疫治疗在近几年逐渐被重视,其包括主动免疫治疗和被动免疫治疗,通常以树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为细胞疫苗的研究基础。DCs是目前所发现的体内功能最强的抗原提呈细胞,可以高效摄取、加工和递呈抗原,有效激活初始型T淋巴细胞,引发机体产生抗肿瘤免疫应答^[17]。目前,DCs疫苗主要有胶质瘤抗原肽致敏的DCs疫苗、胶质瘤细胞提取物致敏的DCs疫苗、胶质瘤细胞DCs融合疫苗、胶质瘤细胞核酸分子致敏的DCs疫苗和胶质瘤细胞凋亡小体致敏的DCs疫苗等^[18]。研究表明,DCs疫苗可增强荷瘤大鼠的细胞免疫能力,纠正荷瘤大鼠的免疫缺陷或抑制,启动并加强大鼠的特异性抗肿瘤免疫应答反应,引起肿瘤坏死,显著延长荷瘤大鼠的生存时间^[19]。

NING等^[20]从2种具有免疫活性的小鼠模型中提取出胶质瘤干细胞,并利用它们制备DCs疫苗,发现该疫苗具有强化抗体和增强T细胞选择性靶向胶质瘤干细胞的能力,提示通过脑肿瘤干细胞抗原制备的DCs疫苗治疗胶质瘤值得继续深入研究。

5 基因治疗

基因治疗是指通过病毒或非病毒载体将目的基因导入到人体靶细胞,纠正或补偿异常或缺陷基因,从而达到治疗目的。其治疗方式为纠正肿瘤细胞的重要基因缺陷、抑制血管生成、激活机体免疫反应、单纯疱疹病毒胸苷激酶途径等。常用的目的基因有化学治疗药物敏感基因、肿瘤抑制基因、自杀基因、刺激机体产生抗肿瘤免疫的基因。常用的病毒载体有单纯疱疹病毒、反转录病毒、腺病毒、腺相关病毒等;而非病毒载体有裸露DNA、脂质体、DNA与蛋白质或多聚体复合物等。

MACHEIN等^[21]将胶质瘤细胞与携带突变型血管内皮生长因子受体2基因的反转录病毒载体共注

入大鼠脑内,发现大鼠存活时间较对照组明显延长,且与注射的病毒量成正相关;对皮下种植瘤大鼠进行多次瘤内注射该反转录病毒载体,肿瘤生长受到明显抑制,形态学检查表明肿瘤广泛性坏死,肿瘤内血管密度明显减少。

6 干细胞治疗

神经干细胞(neural stem cell, NSCs)是一种具有高度增殖、自我更新以及多种分化潜能的细胞,其与正常脑组织具有良好的融合性,且在细胞因子等诱导下可以向肿瘤病灶趋化、迁移,这种特性为基因治疗胶质瘤提供了良好的基础。可以通过NSCs携带基因药物进入脑部,药物释放后靶向进入并杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗效果。其作为新的基因治疗载体弥补了其他病毒载体和非病毒载体的一些不足。梅赞等^[22]报道,利用干细胞荷载溶瘤病毒治疗胶质瘤效果显著,且特异性更强,治疗效果更彻底,为胶质瘤的治疗开辟了一条新途径。

7 其他治疗方法

针对胶质瘤的治疗方法除了上述以外,还有一些其他治疗方法,比如中医治疗、光动力治疗及热疗(磁性纳米铁、激光、微波、射频)等,在临床治疗胶质瘤上也取得了一定发展。

8 展望

胶质瘤的治疗方法众多,但目前最主要且常规使用的治疗方案仍是“手术+放射、化学治疗”,其他治疗方法则是在可能的情况下作为辅助治疗手段。目前仍没有能彻底根治恶性胶质瘤的治疗方案,采用上述治疗方法也只能稍微延长患者生存期。但随着对胶质瘤发病机制的深入研究,治疗方法的不断发展,联合治疗方案的不断完善,其治疗效果会不断提高。

参考文献:

- [1] LEVIN V A. Are gliomas preventable[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 174: 205-215.
- [2] 单峤,王新军,王世勋,等. 促红细胞生成素产生肝细胞受体A2在儿童脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(5): 357-360.
- [3] 陈国荣. 恶性肿瘤患者血栓的形成机制与诊断进展[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(9): 891-893.
- [4] TAFANI M, DI VITO M, FRATI A, et al. Pro-inflammatory gene expression in solid glioblastoma microenvironment and in hypoxic stem cells from human glioblastoma[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 32.

congenital heart disease[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 6(5): 836-842.

[22] 郎志斌,范晓珍,张加强,等. 右美托咪定对体外循环法洛四联症矫正术患儿的脑保护效应[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, (5): 525-528.

[23] RAMKIRAN S, IYER S S, DHARMAVARAM S, *et al.* BIS targeted propofol sparing effects of dexmedetomidine versus ketamine in outpatient ERCP: a prospective randomised controlled trial[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(5): 7-12.

[24] GOYAL R. Total intravenous anesthesia with dexmedetomidine and ketamine in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(7): 756-767.

[25] HASEGAWA T, OSHIMA Y, MARUO A, *et al.* Dexmedetomidine in combination with midazolam after pediatric cardiac surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2015, 23(7): 802-808.

[26] SHUPLOCK J M, SMITH A H, OWEN J, *et al.* Association between perioperative dexmedetomidine and arrhythmias after surgery for congenital heart disease[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(3): 643-650.

[27] PASIN L, FEBRES D, TESTA V, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(5): 468-476.

[28] 蒋翠翠,夏满莉,王敏,等. 右美托咪定预处理减轻离体大鼠心脏缺血再灌注损伤的线粒体相关机制[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2013, 42(3): 326-330.

[29] 倪红伟,张瑛,史东平,等. 右美托咪定在全身麻醉中的应用[J]. *医学与哲学*, 2013, 34(12): 73-76.

[30] NASSE J S, TRAVERS J B. Adrenoreceptor modulation of oromotor pathways in the rat medulla[J]. *J Neurophysiol*, 2014, 112(3): 580-593.

[31] WANG X W, CAO J B, LV B S, *et al.* Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 2(8): 828-836.

[32] 邵丽娜,白静慧. 右美托咪定治疗快速性室上性心律失常 1 例[J]. *河北医药*, 2015(2): 319-320.

[33] 韦可聪,朱云中,梁斌,等. 高压氧预处理抑制神经元细胞外信号调节激酶活化及与死亡相关蛋白激酶 1 的相互作用研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(8): 794-798.

[34] 周宁,陈春龙,高珊,等. 右美托咪定预防吗啡耐受及其对脊髓内胶质细胞和 ERK 的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(1): 96-100.

[35] 郭新玲,郭忠英,任会杰,等. 右美托咪定和咪达唑仑在老年人玻璃体手术中应用的对比研究[J]. *眼科新进展*, 2012, 32(8): 784-786.

(本文编辑:杨 博)

(上接第 72 页)

[5] MIKUNI N, MIYAMOTO S. Surgical treatment for glioma: extent of resection applying functional neurosurgery[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50(9): 720-726.

[6] 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.

[7] LAIGLE-DONADEY F, DOZ F, DELATTRE J Y. Brainstem gliomas in children and adults brainstem gliomas in children and adults[J]. *Cur Opin Oncol*, 2008, 20(6): 662-667.

[8] DÍEZ 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[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(1): 105-113.

[9] KORTMANN R D. Radiotherapy in low-grade gliomas: pros[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(6 Suppl 19): 29-33.

[10] LIZARRAGA K J, GORGULHO A, LEE S P, *et al.* Stereotactic radiation therapy for progressive residual pilocytic astrocytomas[J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 129-135.

[11] NAVARRIA P, ASCOLESE A M, TOMATIS S, *et al.* Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: a new challenge[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, [Epub ahead of print].

[12] 铁山. 脑胶质瘤三维适形放疗与调强适形放疗剂量学对比研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(12): 2700-2702.

[13] 曹漫明,吴钢,汪森明,等. 脑胶质瘤化学治疗研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(11): 1177-1181.

[14] LI G, ZHANG H, LIU Y, *et al.* Effect of temozolomide on livin and caspase-3 in U251 glioma stem cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 744-750.

[15] RECINOS V R, TYLER B M, BEKELIS K, *et al.* Combination of intracranial temozolomide with intracranial carmustine improves survival when compared with either treatment alone in a rodent glioma model[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66(3): 530-537.

[16] WAIT S D, PRABHU R S, BURRI S H, *et al.* Polymeric drug delivery for the treatment of glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(suppl 2): ii9-ii23.

[17] 赵清叶,耿云光,李绪彤,等. 树突状细胞联合化疗治疗晚期胃肠道肿瘤前后 IFN- γ 、IL-10、IL-12 的实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2010, 26(8): 702-709.

[18] VAN GOOL S, MAES W, ARDON H, *et al.* Dendritic cell therapy of high-grade gliomas[J]. *Brain Pathol*, 2009, 19(4): 694-712.

[19] 孟庆海,薄勇力,李洛. 树突状细胞疫苗治疗大鼠脑胶质瘤的实验研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2006, 2(1): 55-58.

[20] NING N, PAN Q, ZHENG F, *et al.* Cancer stem cell vaccination confers significant antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1853-1864.

[21] MACHEIN M R, RISAU W, PLATE K H. Antiangiogenic gene therapy in a rat glioma model using a dominant-negative vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(7): 1117-1128.

[22] 梅赞,朱凤仪. 干细胞荷载溶瘤病毒治疗胶质瘤的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(21): 3222-3224.

(本文编辑:李胜利)