



胶质瘤 II 级最新的评估和治疗理念

李 钊

(长沙市第三医院神经外科 湖南省长沙 410000)

摘要: 超过 20 年临床和基础研究经验的累积已经提高了对胶质瘤 II 级生物学行为的理解。但还是有相当少部份随机临床试验和以往的临床报道病例的经验使我们更深刻的理解到为什么有的肿瘤的体积迅速的增大, 会累积更多的突变基因, 最后转变为高级别的胶质瘤从而对患者造成更大的身体和机能上的损害。虽然还不能准确的预测胶质瘤转变的时间顺序, 但最近的研究已经开始阐明辅助性治疗的选择标准。关于该疾病持续的生物学行为的研究将有可能提供更多的信息以助于医师能根据患者的生物学和基因特异性选择更精确的治疗措施。有些信息来源于高级别胶质瘤的研究, 但以往的经验证明高级别胶质瘤的研究工作的成果同样适用于低级别胶质瘤[5]。

关键词: 低级别胶质瘤 化学治疗 放射治疗 手术治疗

中图分类号: R256.12

文献标识码: A

文章编号: 1009-5187 (2017) 21-075-02

大量的流行病学研究表明胶质瘤 II 级一般到达临床治疗期是由于中年人继发性癫痫的发作。大部分病变在 MRI 上都有明显的影像学表现, 大量病灶在白质中呈浸润性生长并且通常向脑皮质侵袭, 非间变胶质瘤对比增强后是比低级别胶质瘤更具侵袭性的表现, 但仅靠单纯影像学确诊胶质瘤是不足的。

传统上通过患者的年纪、机能状态、诊断性影像上的增强像和肿瘤体积的大小来判断预后。事实上, 这些性质能够对患者的治疗结果及实施一些特殊的治疗策产生影响。目前的分类体系根据(明确的生长部位、卡诺夫斯基执行能力和进行活动的的能力、年龄、肿瘤的直径)等参数分类胶质瘤 II 级, 并且说明与此相关得到的数据对决定患者的无病生存周期和整个生存周期都是实用的[8]。值得注意的是, 一旦患者进入临床治疗期, 肿瘤的一些特殊治疗方法的实施和这些参数无关。

传统的肿瘤病理学根据细胞的常规形态特征来进行评估。根据肿瘤的形态和体积进行分级的方法易产生主观性错误, 这种方法不再适用于管理治疗决策。GFAP(胶原纤维细胞酸性蛋白)的常规使用、标记物索引(ki67)和 1 号染色体短臂的缺失的增多, 当前, MGMT 表达(PCR)研究的深入能够提供更好的导向来认知肿瘤的预期行为以及其对辅助治疗的反应性[1]。

手术治疗

虽然手术治疗仍然或多或少存在争议, 但是积极的手术切除病灶对那些决定手术治疗的患者来说是一次绝佳的机会来延长肿瘤的控制周期。然而目前的临床试验没有发布关于随机选取的手术或者非手术患者的生存周期研究报告, 但手术病人的回顾性研究发现: 和历史对照相比, 病灶切除能明显的延长病人的生存周期。这个报告已经促进了功能神经外科、神经生理监测和术中影像技术的应用来提高手术切除病灶的安全性。术中的皮质和皮质下定位能指导功能区肿瘤切除时对神经细胞和纤维束的识别与保护[9]。此外, 研究者注意到, 运动传导通路的显著可塑性经过多级切除后会发生一系列的传导延迟。

胶质瘤是呈浸润性生长的, 大多数低级别的胶质瘤病人要做到影像学的“全切”是不可能的。那些积极进行手术治疗、长期进行肿瘤控制治疗的患者能够达到延迟肿瘤间变的目的 [1]。

辅助治疗

虽然大部份 II 级胶质瘤不能全切但能通过其自然病程预测肿瘤的进展和间变, 所以对有症状的患者强烈推荐其行辅助治疗。传统观

点认为, 放射疗法适用于胶质瘤的治疗。随后的 EORTC(欧洲肿瘤研究治疗组织)和 RTOG(美国放射治疗协作组)随机试验证明: 和放射治疗引起肿瘤复发相比, 放射的剂量效应并没有改善患者的生存质量和延迟间变周期, 研究人员已经重新评估了该治疗原则的适用性。虽然辅助性放射治疗能够延长肿瘤的复发周期。但是它不能重复适用, 诊断性辅助治疗应减少放疗的使用, 然而一旦肿瘤复发[7], 通常继续使用放射治疗胶质瘤 II 级, 化疗药物功效的积极研究对受试病人来说是一种可行的选择。

烷化剂抗肿瘤药在高级别胶质瘤的使用经验推动了其在低级别胶质瘤治疗上的应用。明确的研究表明, 在部分类别的低级别胶质瘤中, 间变性少突胶质细胞瘤 1 号染色体缺失与其和治疗反应的相互关系已经被复制出来。然而经过遗传标记鉴定的 1p/19q 杂合性缺失的肿瘤对化疗更敏感, 这个观点更加精确的表明: 1 号染色体短臂的缺失是一种特异且敏感的标记物。染色体的易位导致 1p/19q 杂合性缺失, 影响化疗敏感性的基因位于 1 号染色体, 在这些研究人群中, 几乎所有的 1 号染色体短臂缺失的患者对化疗敏感[2]。

1 号染色体短臂缺失和化疗敏感性的机理仍然未知。最近研究表明 1p 编码的蛋白和微管解聚蛋白和化疗敏感性肿瘤细胞的转移相关。1 号染色体短臂缺失和长生存周期明显的伴随着低的微管解聚蛋白的表达。低微管解聚蛋白的表达和提高患者的化疗反应性相关, 关于微管解聚蛋白和微管相关蛋白的深入研究表明: 这两种蛋白是治疗的敏感性标记物并且是影响肿瘤生物学行为的关键因素。

研究表明含有 MGMT 甲基化启动子的恶性胶质瘤对烷基化活性药物替莫唑胺的敏感性更高。这个观察报告已经促进了类似反应在胶质瘤 II 级中的研究。最近临床数据分析证明: 不仅 1 号染色体短臂缺失和 MGMT 在同一肿瘤中高度相关, 并且具有这些特征的低级别胶质瘤对化学治疗敏感性更高。低表达的 MGMT 和 1 号染色体短臂缺失在肿瘤中更容易发觉。相反, 肿瘤中高表达的 MGMT 伴随着具有完整的等位基因 1 号染色体短臂。这个规律表明: MGMT 在 1 号染色体短臂缺失肿瘤中的低表达决定化疗的敏感性, 而 1 号染色体短臂的缺失仅仅是代表化疗的相对敏感性。应该指出的是: 1 号染色体短臂的缺失和 MGMT 表达相关性并没有在所有的研究中得到论证。事实上, 一些报告指出: MGMT 启动子甲基化增多和肿瘤进展相关, 并且在 1 号染色体保存完好的肿瘤中更加普遍。已知化疗敏感性的原理的进一步阐明和缓慢增长的指标将会有助于定义和决定辅助治疗方法的使用。



•临床研究•

肿瘤复发的后期再次评估和胶质瘤 II 级遗传图谱的纵向研究证实:在大多数病灶中,甚至当肿瘤复发和进展为高级别胶质瘤后仍然存在 1 号染色体短臂的缺失这一发现。也就是说在目前,假如少突胶质细胞瘤有 1 号染色体短臂的缺失,在某个时期,它会逐渐进展为间变性胶质瘤。这个发现表明:累积的基因突变导致的向高级别胶质瘤的转变并不需要缺失的 1 号染色体短臂的逆转。

随着控制胶质瘤 II 级的辅助治疗方法取的相关成就,考虑这些治疗方法对患者生活质量的影响显的更加的重要。放射治疗和抗癫痫药物的应用被证实和潜在的认知缺陷相关。这个观点是很明确的,和未进行治疗的患者对比,当进行较大剂量的分割照射时,经过放疗和化学治疗的病人一般出现主要功能的损伤。纵向研究证据表明:放疗后肿瘤的特性会产生波动,但总体的效应是性能的下降,很可能和疾病的长期性及治疗效应的延迟相关。疾病的进展是导致患者生活质量下降的主要原因之一,这一点是明确的。化疗、放疗和抗癫痫药物的需求和效用在决定患者的福祉是起作用的因素。行为能力、情感、记忆方面的严重损伤使患者本身和家庭的负担沉重并且丧失做出明确的决定能力来接受治疗。

影像学评估

研究人员弄清胶质瘤 II 级 MRI 上的表现和其遗传组成的相关性。1 号染色体短臂的缺失的少突胶质细胞瘤在 T2 加权像上表现为边界不清、信号弥散趋向于更具侵袭性,由于目前的所关注的标准是病理诊断和遗传特性,影像学如何指导治疗的方法仍然有待商定。

高级别胶质瘤对治疗的反应,表现在对比增强的肿瘤体积的缩小,其它影像学序列上的表现也是必不可少的。通常根据异常的 T2 加权像和异常的 FLAIR 序列体积来决定胶质瘤 II 级的体积。异常脑积水量的增多导致序列的异常,最终,实际肿瘤体积被非特异性的替代。最近, PET 影像的应用表明:异常的 FLAIR 序列和 T2 加权像区域的改变和胶质瘤 II 级代谢能力治疗相关的下降并不匹配。除此之外,更多的临床研究证明:普通 MRI 上,对边界清楚、体积缩小的肿瘤需提前治疗数月。这个研究报告指出:评估胶质瘤在 II 级的治疗反应性的可行的敏感的影像学方法仍有待发掘。目前,胶质瘤 II 级放射治疗反应性的评估原则在治疗过程中仍有局限性。

新的影像学技术 MRS 和 DTI 的应用能够早期显示高级别胶质瘤和 II 级胶质瘤的代谢差异。一些原始研究也证明:类似新技术的应用能够决定化疗的敏感性。高场强单位 MRI (3Tesla) 没有普遍应用性,最近的大多数数据来源于此。然而,也许能通过此技术证实:在这些研究对象中治疗反应性的评估更加的有利和明确。表观扩散系数直方图(ADCs)提供了水在脑组织中扩散的相对测量,通过此图检查以确定:星型细胞瘤和少突胶质细胞瘤能否根据无损成像分类。和星型细胞瘤相比,少突胶质细胞瘤已经发现较低的表现系数直方图。星型细胞瘤肿瘤内部的特异性呈现在了表观扩散系数直方图上(ADCs);但是,这种技术是根据细胞密度的变化提供了一种主要的病理组织学分型法则。

胶质瘤 II 级的影像学评估通常能够提供的诊断和治疗的反应性并不精确;然而, MRI 上三位一体的发现,是低级别胶质瘤迅速转变为间变性胶质瘤的预兆。微弱的增强、限制扩散、no T2 shine through (dark on ADC),是细胞肿瘤的特征性表现。这些肿瘤的活体组织检测所产生的非特异性结果使精确的诊断变的困难。但随后的影像学证明:这些肿瘤快速的转变为高级别肿瘤。这种影像学上的群集表现是

低级别胶质瘤几周内快速转变为高级别胶质瘤特征性指标[3]。

讨论

目前的大部份对胶质瘤 II 级的认识来源于高级别胶质瘤的研究结果。逐渐清晰明了的是,通过胶质瘤 II 级评估进展的分类定义的亚组具有变异增长率和治疗反应性。积极的手术治疗是胶质瘤综合治疗的重要组成部分,这是一致公认的。胶质瘤 II 级没有 1 号染色体短臂的缺失和 MGMT 的高水平表达,积极的手术治疗显得更加的重要,这个结论来源于对胶质瘤 II 级预期的更积极的生物学行为的研究。最近的报告中已经提出了关于孤立性胶质瘤的问题。由于预计到有些患者辅助治疗的疗效差和敏感性低,手术切除是确保长期控制疾病的最好的方式。但是,由于大部分胶质瘤 II 级不能完全切除,针对不同病人制定个性化的辅助治疗方案显的尤为重要,并且治疗时机的把握也需要进一步的阐明[4]。

患者放射治疗的常规使用呈下降趋势,在过去的十年,美国 and 欧洲针对这部分患者的随机试验研究结果令人感到沮丧。但是,具有少突胶质细胞瘤特征的一组胶质瘤 II 级,其 1 号染色体短臂的缺失和 MGMT 的低水平表达对化疗敏感。遗憾的是没有一种治疗方法是适用于多数病人的[9]。

参考文献:

- [1] Jian Chen, Renee M. McKay, Luis F. Malignant Glioma: Lessons from Genomics, Mouse Models, and Stem Cells[J]. Cell. 2012, 149(1): 36 - 47.
- [2] Martin J. van den Bent. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective[J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(3): 297 - 304.
- [3] Venkata Ramesh Dasari, Kiranpreet Kaur, Kiran Kumar Velupula, et al. Upregulation of PTEN in Glioma Cells by Cord Blood Mesenchymal Stem Cells Inhibits Migration via Downregulation of the PI3K/Akt Pathway[J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10350.
- [4] Philippe Metellus, Bema Coulibaly, Carole Colin, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis[J]. Acta Neuropathologica, 2010, 120(6), 719-729.
- [5] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma[J]. Am J Pathol. 2007, 170(5): 1445-1453.
- [6] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol. 2007, 114(2): 97-109.
- [7] Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison[J]. Lancet Oncol. 2005, 6(12): 953-960.
- [8] Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators[J]. Mol Cell Biol. 2008, 28(17): 5369-5380.
- [9] Medina R, Zaidi S K, Liu C G, et al. MicroRNAs 221 and 222 bypass quiescence and compromise cell survival[J]. Cancer Res. 2008, 68(8): 2773-2780.