

## · 标准与规范 ·

## 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)

《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组

## 第一章 概述

胶质瘤是指起源于神经胶质细胞的肿瘤,是最常见的原发性颅内肿瘤,WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为 WHO I ~ IV 级, I、II 级为低级别胶质瘤, III、IV 级为高级别胶质瘤<sup>[1]</sup>。本指南主要涉及低级别胶质瘤、高级别胶质瘤、大脑胶质瘤病和室管膜瘤的诊治。

近 30 年来,原发性恶性脑肿瘤发生率逐年递增,年增长率为 1% ~ 2%,在老年人群尤为明显<sup>[2]</sup>。根据美国脑肿瘤注册中心(Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS)统计,胶质瘤约占所有中枢神经系统肿瘤的 27%,约占恶性肿瘤的 80%;在原发性恶性中枢神经系统肿瘤中,胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM, WHO IV 级)的发病率最高,占了 46.1%,约为 3.20/10 万,且男性多于女性;其次是弥漫性星形细胞瘤,发病率为 0.53/10 万。GBM 的发病率随着年龄的增长而增加,最高发的年龄为 75 ~ 84 岁,新诊断的中位年龄是 64 岁<sup>[3]</sup>。

胶质瘤发病机制尚不明了,目前确定的两个危险因素是:暴露于高剂量电离辐射和与罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变。近年来,高级别胶质瘤发病机制研究的热点包括:等位基因的杂合性缺失及基因的遗传性变异研究, DNA 错配修复,细胞信号通路紊乱(如 EGFR 及 PDGF 通路),PI3K/Akt/PTEN、Ras 和 P53/RB1 通路基因突变和肿瘤干细胞研究等。

胶质瘤临床表现主要包括颅内压增高及神经功能缺失。目前,诊断主要依靠 CT 及 MRI 检查等影像学诊断,一些新的 MRI 序列,如磁共振弥散加权成像和弥散张量成像(DWI 和 DTI)、磁共振灌注成像(PWI)、磁共振波谱成像(MRS)和功能磁共振成像(fMRI)开始应用于临床,对提高诊断水平及判断预后具有重要意义。正电子发射计算机断层显像(PET)和单光子发射计算机断层成像术(SPECT)对于鉴别肿瘤复发与放射性坏死有一定帮助。但最终诊断还需要通过肿瘤切除术或活检术获取标本进行病理学诊断加以明确。组织学检查仍是病理诊断的基础,一些分子生物学标志物对确定分子亚型和进行个体化治疗及判断临床预后具有重要

意义,如 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyl-transferase, MGMT)启动子甲基化、染色体 1p/19q 杂合性缺失(1p/19q LOH)、异柠檬酸脱氢酶 1(Isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)基因和 α-地中海贫血/智力缺陷综合征 X 染色体连锁基因(α-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX)表达;其他常用分子标志物:胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、Ki67 抗原和 p53 蛋白等(I 级证据)。

胶质瘤治疗以手术切除肿瘤为主,结合放疗、化疗等综合治疗方法。手术可以缓解临床症状,延长生存期,并获得足够标本用以明确病理学诊断和进行分子生物学研究。手术治疗应安全并最大范围切除肿瘤(I 级证据),而常规神经导航和(或)功能神经导航(functional neuronavigation)、术中神经电生理监测技术(例如,皮质功能定位和皮质下刺激神经传导束定位)和术中 MRI 实时影像(intraoperative imaging)等新技术有助于实现最大范围安全切除肿瘤。放疗可杀灭或抑制残余肿瘤细胞,延长患者生存期,分割外放射治疗已经成为高级别胶质瘤的标准疗法。胶质瘤具有原位复发特点,且 90% 发生在距原发灶 2 cm 的范围之内,故优化局部放疗方案是治疗的焦点。近年来多种剂量分割方法、多种放疗方式(三维适形放疗、调强放疗、间质内近距离放疗、立体定向外科等)以及新放疗设备的应用,进一步提高了放疗效果。胶质瘤的化疗一直采用单药和多种药物联合应用的方案。欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)和加拿大国立癌症研究院(NCIC)的大规模 III 期临床试验证实,替莫唑胺(TMZ)联合同步放疗,继以 6 周期 TMZ 辅助化疗可延长患者生存期,2 年生存率由 10.4% 提高到 26.5%。手术后, TMZ 同步放疗联合辅助化疗已成为新诊断 GBM 的标准治疗方案。如何预知高级别胶质瘤对化疗药物的反应性,降低化疗抗性是目前关于化疗的讨论焦点。内源性 MGMT 启动子甲基化水平、1p/19q LOH 和 IDH1 是否突变可分别预测 GBM、少突胶质细胞瘤和低级别胶质瘤的预后。分子靶向药物治疗、免疫治疗、基因治疗等新疗法开始在胶质瘤治疗中得到尝试,但疗效尚需大样本、随机和对照研究加以验证。

目前,胶质瘤治疗效果欠佳。成人高级别胶质瘤的 1 年及 5 年生存率分别约为 30% 和 13%,间变性胶质瘤及 GBM 的中位生存时间分别约为 2 ~ 3 年和 1 年。GBM 明确的预后相关因素包括:肿瘤的组织病理学特点、患者年龄和一般身体状况等。

胶质瘤治疗需要神经外科、放射治疗科、神经肿瘤科、病理科和神经康复科等多学科合作,遵循循证医学原则,采取

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.003

通信作者:毛颖,200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科,Email:maoying@fudan.edu.cn;周良辅,200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科,Email:lfzhou@126.com

个体化综合治疗,优化和规范治疗方案,以期达到最大治疗效益,尽可能延长患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),提高生存质量。为使患者获得最优化综合治疗,医生需要对患者进行密切随访观察,定期影像学复查,兼顾考虑患者的日常生活、社会和家庭活动、营养支持、疼痛控制、康复治疗和心理调控等诸多问题。

### 第二章 影像学评价

不同种类或级别的胶质瘤影像表现不同。影像学评价包括:病变性质判定、可能的级别或边界,以及各种治疗后疗效随访评价。目前的影像检查方法主要包括 CT、MRI 和 PET 等。

#### 一、胶质瘤影像学检查流程(图 1)

图 1 诊断均为影像学诊断,非病理学诊断;边界为影像学边界,不代表肿瘤真正边界;分级为影像学分级,不代表病理分级;治疗后影像学评价参照 RANO 标准;多模态 MRI 一般指常规 MRI + 多种 MRI 新技术扫描,建议和影像科医生一起解释影像表现。CT 是显示钙化、出血、脂肪的首选检查方法。有时对鉴别肿瘤和非肿瘤病变有特殊价值。MRI 序列及断层基本要求:平扫应该包括 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 和 FLAIR 序列,增强后行 T<sub>1</sub> 扫描。平扫及增强至少包括 2 个断层方向。强烈推荐增强前、后扫描矢状面和横断面 T<sub>1</sub>、平扫横断面 T<sub>2</sub> 和 FLAIR。可根据临床需要增加特殊序列和断面(如重 T<sub>2</sub> 和冠状面等)。DWI 对鉴别胶质瘤与超急性脑梗死、脑脓肿和淋巴瘤等有价值。胶质瘤 DWI 高信号区提示肿瘤细胞密度高,可用于指导活检和判断肿瘤残留或复发。MRS 指 1H 的波谱。建议首选多体素核磁共振波谱成像 MRS,有条件时可多体素 + 单体素 MRS。应注意波谱成像中胆碱(Cho)峰增高并非仅见于肿瘤,也可见于炎症及急性脑梗死等病变。建议应全面评价各主波(如 NAA, Cr, LIP 等)和对照侧正常脑组织的波谱图。Cho 最异常区域可能是活检最佳靶点。MRS 可能对鉴别肿瘤与非肿瘤、肿瘤与放射性坏死、肿瘤分级及评价治疗反应有帮助。PWI 包括灌注和渗透性成像两法,分别测量肿瘤的血容量情况和血管渗透性情况。扫描操作及处理过程复杂,影响结果因素多,解读不一致性高。相

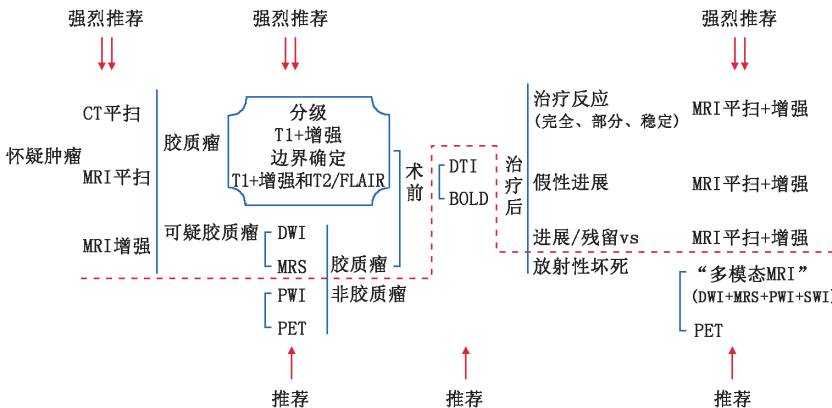


图 1 胶质瘤影像学检查流程图

对脑血容量(rCBV)对鉴别胶质瘤与淋巴瘤有价值。DTI 可用于胶质瘤重要皮质纤维束显示。BOLD 可用于胶质瘤重要皮质功能区显示。PET-CT 或 PET-MR 可能对鉴别肿瘤和放射性坏死、肿瘤分级有帮助,或提示活检最佳靶点。示踪剂有 FDG、MET 和 FET,前者是含糖,后两者是氨基酸,建议有条件者选用后两者。

#### 二、胶质瘤影像学诊断要点(表 1)<sup>[1]</sup>

#### 三、胶质瘤影像学边界确定

1. CT 平扫难以确定肿瘤边界,增强 CT 可以显示部分胶质瘤强化边界。

2. MRI 增强后 T<sub>1</sub> 强化仅代表血脑屏障破坏的边界,不代表胶质瘤浸润的真实边界。

3. MRI T<sub>2</sub>/FLAIR 信号异常:鉴别水肿与无强化肿瘤成分表现包括:占位效应,提示肿瘤;皮质侵犯,提示肿瘤;异常信号区位于放射野外,提示肿瘤;信号特征:水肿 T<sub>1</sub> 更低, T<sub>2</sub> 更高,且信号均匀;肿瘤 T<sub>1</sub> 呈略低信号, T<sub>2</sub> 略高或等或略低信号,且信号欠均匀。注意,上述表现均非特异性,须结合其他有关检查,加以鉴别。

#### 四、胶质瘤影像学分级

1. 推荐使用常规 MRI T<sub>1</sub>W 增强。除部分 II 级胶质瘤(如多形性黄色星形细胞瘤、毛黏液样型星形细胞瘤、第三脑室脊索瘤样胶质瘤和室管膜瘤等)外, MRI 有强化提示胶质瘤 III 级或以上。同时伴有坏死,提示胶质母细胞瘤。有无 MRI 强化及强化程度受到很多因素影响:如使用激素,注射造影剂的量,机器型号及扫描技术等。

2. 采用多种功能 MRI 检查。DWI 高信号区域,提示细胞密度大,可能为高级别病灶区;PWI 高灌注区域,提示血容量增多,可能为高级别病灶区;MRS 中 Cho 和 Cho/NAA 比值升高,可能与肿瘤级别正相关。

#### 五、胶质瘤治疗后的影像学评价<sup>[4-6]</sup>

1. 推荐使用 RANO 标准评价治疗反应。与 Mac Donald 标准比较, RANO 标准的显著变化之一是增加了不可测量病灶的评价(具体参照 RANO 标准)。

2. HGG 术后 ≤72 小时(最好 <24 小时)需要复查 MRI 增强, LGG 术后任何时间至 12 周,查 T<sub>2</sub>/FLAIR。作为基线 MRI,用于后续比较。

3. 假性进展:多见于放化疗后 3 个月内,少数患者可见于 10 个月内。常表现为原强化增加,需要结合临床谨慎判断。4 周后复查 MRI 增强,以确定为假进展还是真正肿瘤进展/复发。

4. 假性反应:抗血管生成药物常导致血管渗透性破坏的恢复,表现为原有 MRI 强化减少。甚至用药后 1 天即可表现为强化显著减少。此时需要用 T<sub>2</sub>/FLAIR 和 DWI 进行判断。

5. 放射性坏死:常规放疗放射性坏死多见于放疗 6 个月后,目前尚无特异性

表 1 胶质瘤影像学诊断要点

肿瘤种类	影像学特征性表现(要点)
低级别胶质瘤(Ⅱ级) 主要指弥漫性星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形胶质细胞瘤 3 种。 特殊类型还包括:多形性黄色星形细胞瘤(PXA)、第三脑室脊索瘤样胶质瘤和毛黏液样型星形细胞瘤等	弥漫性星形胶质细胞瘤信号相对均匀, T <sub>1</sub> W 低信号, 多无强化, T <sub>2</sub> W 和 FLAIR 高信号; 少突胶质细胞瘤 MRI 表现同弥漫性形胶质瘤, 但信号不均匀, 常有大块状钙化。 PXA 多见于额叶, 位置表浅, 有多发小囊变、强化显著和邻近脑膜强化是其特征。 第三脑室脊索瘤样胶质瘤位于第三脑室内。 毛黏液样型星形细胞瘤实性为主, 常见于鞍上。
间变胶质瘤(Ⅲ级)	当 MRI 考虑的星形细胞瘤或少突细胞瘤出现强化时, 提示间变可能大。
Ⅳ级胶质瘤	胶质母细胞瘤最主要特征为不规则形周边强化和中央大量坏死。强化外可见脑水肿。 胶质肉瘤依肉瘤或胶质瘤成分优势, 分别表现实性不均匀强化肿块或胶母样表现。
大脑胶质瘤病	MRI 要求累及 2 个脑叶或以上。 常见 T <sub>2</sub> /FLAIR 弥漫信号异常, 或局部脑灰白质增厚。多数无强化, 有强化区域提示病理学Ⅲ级或以上。
室管膜瘤	室管膜瘤边界清楚, 位于脑室内, 信号可混杂, 出血、坏死、囊变和钙化可并存, 瘤体强化常明显。 黏液乳头型室管膜瘤好发于马尾。

检查手段鉴别放射性坏死和肿瘤残留/复发。推荐采用常规 MRI 增强 + 多模态 MRI 辅助判断。

#### 影像评价结果分类

1. 完全缓解(CR): 所有可测量和不可测量的强化病灶完全消失, 持续 4 周; 无新病灶; 稳定或缩小的非强化灶病灶(T<sub>2</sub>/FLAIR); 停用激素或仅使用生理替代量; 临床症状稳定或改善。

2. 部分缓解(PR): 所有可测量强化病灶下降 ≥ 50%, 持续 4 周; 不可测量的强化病灶无进展; 无新病灶; 在同一或更低剂量激素使用下, 非增强病变稳定或改善; 临床症状稳定或改善。

3. 稳定(SD): 不能分为其他三类的。与基线比较, 激素用量相同或减少, 稳定的非强化灶病灶(T<sub>2</sub>/FLAIR), 且临床状态稳定。

4. 进展(PD): 有以下任意一条: 激素用量不变或增加下, 与基线最小肿瘤测量相比, 强化灶增加 ≥ 25%; 明显增加的 T<sub>2</sub>/FLAIR 非强化病灶; 出现新病灶; 不可测量病灶增加; 排除其他原因或激素剂量减少引起的临床症状显著恶化。

### 第三章 病理学诊断及分子生物学标记

#### 一、胶质瘤的病理学诊断

胶质瘤是一组具有胶质细胞表型特征的神经上皮肿瘤的总称, 是颅内最常见原发性肿瘤。以 Bailey 和 Cushing 的胚胎学说和 Kernohan 的间变学说为框架, 1979 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 首次发布了《中枢神经系统肿瘤的组织学分型》, 历经 1993 年, 2000 年和 2006 年多次修订, 于 2007 年颁布了第 4 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》蓝皮书<sup>[1]</sup>。目前, 该蓝皮书是世界各国对中枢神经

系统肿瘤进行诊断和分类的重要依据(Ⅰ级证据), 胶质瘤的分类和分级见表 2。

1. 胶质瘤定性和分类: 按肿瘤发生部位、细胞形态、排列方式、分化特征、免疫表型、超微结构和分子遗传学改变进行病理诊断和分类。组织形态观察仍然是病理诊断的基础, 但对胶质瘤进行分子生物学标记是现代诊断病理学的重要步骤之一, 同时必须清楚现有生物学标志物并不是特异或专门针对某一种类肿瘤, 随着科学技术发展一定会有更多生物学标志物, 因此在临床诊断时, 应使用多种生物学标志物进行综合评估<sup>[7-8]</sup>。有条件的医院推荐使用以下生物学标志物对胶质瘤进行选择检测。

强烈推荐: GFAP(推荐克隆号: 6F2) 对胶质瘤进行免疫组织化学标记。GFAP 为胶质细胞特有的一种中间丝蛋白, 广泛分布于星形胶质细胞质和突起内。具有向星形胶质细胞分化特征的胶质瘤及 60% ~ 70% 少突胶质细胞瘤对 GFAP 呈阳性表达<sup>[9]</sup>(Ⅰ级证据)。

强烈推荐: IDH1(推荐克隆号: H09) 基因第 132 位点的杂合突变出现于 80% 以上的低级别胶质瘤, 包括星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤以及继发性胶质母细胞瘤, 进一步研究显示 IDH1 突变型的预后明显好于野生型<sup>[10-11]</sup>。因此, 对于 IDH1 基因突变的确定是病理学诊断和预后评估的重要参考指标。同时, 可通过免疫组织化学方法检测 IDH1 基因突变的表达产物 mIDH1R132H 的特异性抗体, 有利于胶质瘤标记和鉴别诊断<sup>[12]</sup>(Ⅰ级证据)。

推荐: ATRX(推荐 Lot No: E97092, 多克隆) 在大部分星形细胞胶质和混合型少突星形胶质瘤中表达缺失, 而在毛细胞型星形细胞瘤中未见表达缺失, 对鉴别毛细胞型和弥漫性星形细胞瘤具有重要的参考价值, 尤其是在小活检样本时<sup>[13-14]</sup>。ATRX 突变、联合 IDH 突变及 1p/19q 状态, 有助于

高级别胶质瘤患者的预后评估<sup>[12-13,15]</sup> ( I 级证据)。

**表 2** 神经上皮组织起源的肿瘤[第 4 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》对胶质瘤的分类和分级(2007)]

肿瘤名称	WHO 分级	ICD-O <sup>a</sup>
星形细胞来源的肿瘤		
毛细胞型星形细胞瘤	I	9421/1
毛黏液样型星形细胞瘤	II	9425/3 <sup>b</sup>
室管膜下巨细胞星形细胞瘤	I	9384/1
多形性黄色星形细胞瘤	II <sup>c</sup>	9424/3
弥漫性星形细胞瘤(纤维型、肥胖型、原浆型)	II	9400/3
间变性星形细胞瘤	III	9401/3
胶质母细胞瘤	IV	9440/3
巨细胞型胶质母细胞瘤	IV	9441/3
胶质肉瘤	IV	9442/3
大脑胶质瘤病 <sup>b</sup>	III	9381/3
少突胶质细胞来源的肿瘤		
少突胶质细胞瘤	II	9450/3
间变性少突胶质细胞瘤	III	9451/3
少突星形细胞来源的肿瘤		
少突星形细胞瘤	II	9382/3
间变性少突星形细胞瘤	III	9382/3
室管膜上皮来源的肿瘤		
室管膜下瘤	I	9383/1
黏液乳头型室管膜瘤	I	9394/1
室管膜瘤(细胞型、乳头型、透明细胞型、伸长细胞型)	II	9391/3
间变性室管膜瘤	III	9392/3
脉络丛上皮来源肿瘤		
脉络丛乳头状瘤	I	9390/0
非典型脉络丛乳头状瘤	II	9390/1 <sup>b</sup>
脉络丛癌	III	9390/3
其他神经上皮性肿瘤		
星形母细胞瘤	d	9430/3
第三脑室脊索样胶质瘤	II	9444/1
血管中心性胶质瘤	I	9431/1 <sup>e</sup>

注:<sup>a</sup> 肿瘤学国际疾病分类的形态学编码(ICD-O)和系统化医学术语详见(<http://snomed.org>);生物学行为按以下标准编码:0为良性肿瘤;3为恶性肿瘤;1为交界性肿瘤或生物学行为不明确的肿瘤。<sup>b</sup> 大脑胶质瘤病是一种广泛累及中枢神经系统的弥漫浸润性生长的胶质瘤(通常为星形细胞肿瘤),至少累及二个脑叶,常累及双侧大脑半球和(或)深部灰质,常延续至脑干和小脑,甚至脊髓。大脑胶质瘤病多为星形细胞肿瘤,少突细胞肿瘤和混合性少突星形细胞肿瘤也可见。WHO III级。<sup>c</sup> 当核分裂 $\geq 5$ 个/10HPF和(或)有小灶性坏死时诊断为“有间变特征的多形性黄色星形细胞瘤”,不再使用“间变性多形性黄色星形细胞瘤 WHO III级”一词;尽管这种病例预后稍差,但仍为 WHO II级。<sup>d</sup> 因其生物学行为是多变的,由于缺乏足够的临床和病理资料,本次 WHO 分类未对其作出明确分级,但以往认为该肿瘤可为 WHO II~IV级。<sup>e</sup> 编号为第四版 ICD-O 建议的临时编号。它们将被收入到下一版 ICD-O 中,目前将保留被修改的可能

推荐:少突胶质细胞特异性核转录因子(oligodendrocyte lineage-specific basic helix-loop-helix transcription factors,

Olig2)(推荐 Lot No:1B-327,多克隆)对少突胶质细胞瘤进行标记,但不具有特异性。Olig2 主要表达在少突胶质细胞核,也较为广泛表达于星形细胞肿瘤,采用免疫组化技术与其他抗体联合使用,对鉴别少突细胞及星形细胞来源的胶质瘤具有一定参考价值,其表达缺失有助于中枢神经细胞瘤或室管膜瘤诊断<sup>[16]</sup> ( I 级证据)。

推荐:上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)(推荐 GP1.4)对室管膜肿瘤进行免疫组织化学标记。在室管膜瘤中,瘤细胞核旁呈特征性的点状阳性表达( I 级证据)。

强烈推荐:p53 蛋白(p53 protein)(推荐 D0-7)对星形细胞肿瘤进行免疫组织化学标记。TP53 是一种抑癌基因,分为野生和突变 2 种亚型,其基因的表达产物 p53 蛋白存在于多种肿瘤组织中。TP53 基因突变或缺失是导致肿瘤发生的原因之一。同时,p53 蛋白也是细胞凋亡的调控因子。在星形细胞起源的胶质瘤或继发性胶质母细胞瘤中,TP53 基因突变率达 65% 以上<sup>[17]</sup>。p53 免疫组化显示,10% 以上弥漫星形细胞肿瘤瘤细胞呈强阳性表达,高度提示 TP53 基因突变<sup>[18]</sup> ( I 级证据)。

推荐:表皮生长因子受体 v III(EGFRv III)对高级别胶质瘤进行免疫组织化学标记,EGFR 过表达和突变体均与肿瘤发生发展有密切关系,基于此优点成为目前肿瘤治疗的新靶点。EGFR 突变体广泛存在于肿瘤细胞,正常组织不表达。目前发现 3 种 EGFR 胞外缺失突变体以 EGFRv III 最常见。由于 EGFRv III 仅表达于肿瘤组织,采用特异性 EGFRv III 单抗检测高级别胶质瘤,作为靶向治疗的突破口,已应用于临床<sup>[19]</sup> ( I 级证据)。

推荐:对高级别胶质瘤进行 MGMT 检测。MGMT 为一种 DNA 修复酶。细胞内 MGMT 的水平直接反映了它能耐受的 DNA 损伤程度。一般认为,没有或低水平表达 MGMT 的肿瘤细胞对烷化剂类药物有效;反之意味着耐药。利用免疫组化检测胶质瘤细胞 MGMT 活性操作简单易行,但缺乏特异性,因为,MGMT 在正常神经元、胶质细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞广泛表达,需要有经验的神经病理医生进行观察和计数。因此,对有条件单位提倡检测 MGMT 启动子甲基化与免疫组化相结合,结果更可靠,对临床进行疗效观察和预后判断有一定帮助<sup>[20]</sup>。然而,对于低级别胶质瘤,检测 MGMT 酶的水平与术后辅助治疗及临床预后无关。

强烈推荐:细胞增殖活性标志物 Ki67 抗原(推荐 MIB-1)对胶质瘤进行免疫组织化学检测。Ki67 抗原为一种细胞增殖的核抗原,主要用于判断肿瘤细胞的增殖活性。研究表明,Ki67 增殖指数与肿瘤的分化程度、浸润或转移及预后有密切关系,是判断肿瘤预后的重要参考指标之一<sup>[21]</sup> ( I 级证据)。

推荐:神经元特异核蛋白(NeuN)(推荐 A60)特异性地与趋于成熟的神经元细胞核的抗原结合,该抗体可以与中枢神经系统多种类型的神经细胞反应,包括来自小脑、大脑皮质、海马锥体神经元、丘脑和脊髓的神经细胞。采用免疫组

化技术,抗原性主要定位于神经细胞的细胞核,特异性强,对判断肿瘤中的神经元成分具有重要意义,主要用于胶质神经元肿瘤及神经细胞瘤的诊断及鉴别诊断<sup>[22]</sup>(I 级证据)。

推荐:最近发现 BRAF<sup>V600E</sup> 错义突变常发生于小脑外毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤及节细胞胶质瘤<sup>[23]</sup>。运用免疫组化检测 BRAF (VE1) 抗体的表达与 BRAF<sup>V600E</sup> 错义突变具有较好的一致性,因此 BRAF (VE1) 免疫标记在毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤及部分上皮样胶质母细胞瘤等鉴别诊断中具有重要意义<sup>[24]</sup>(I 级证据)。

2. 胶质瘤分级:强烈推荐:采用 2007 版 WHO 分级标准对胶质瘤进行分级 (I 级证据),分级基本标准见表 3。

表 3 胶质瘤分级

级别	特点
I	边界清楚的几种胶质瘤,包括毛细胞型星形细胞瘤,血管中心性胶质瘤,室管膜下巨细胞型星形细胞瘤,黏液乳头室管膜瘤
II	细胞核的非典型性,一般不出现核分裂象,MIB-1 增殖指数 < 5%
III	细胞密度增高,具有明显的细胞核异形性和分裂象,MIB-1 增殖指数 5% ~ 10%
IV	细胞密度增高,明显细胞核异形性,分裂象,微血管增生和(或)坏死,MIB-1 增殖指数 > 10%

注:(1)少突胶质细胞瘤和室管膜瘤最高级别为 III 级,在前三级的基础上可以出现微血管增生和(或)坏死,MIB-1 增殖指数 > 10%。(2)脉络丛肿瘤另有独立的分级标准

3. 胶质瘤病理学诊断流程(图 2)。

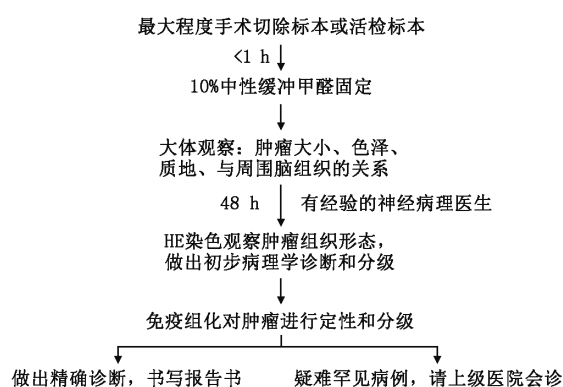


图 2 胶质瘤病理诊断流程

4. 病理报告格式:病理报告应包括以下内容:(1)肿瘤部位;(2)精确的病理诊断、组织学类型及分级;(3)合适的标志物对肿瘤细胞进行免疫组化或组织化学分析;(4)特殊情况备注。

## 二、胶质瘤的分子病理学

2008 年公布了人类脑胶质瘤的癌基因图谱,并确定了在成瘤过程中 RTK/RAS/PI-3K、P53 及 RB 是 3 条关键的分子信号通路。根据基因表达谱的差异性,研究发现原发性胶

质母细胞瘤包涵神经元前体型 (proneural)、神经元型 (neural)、经典性 (classical) 和间叶型 (mesenchymal) 4 种分子亚型。2013 年进一步结合 mRNA 及甲基化芯片结果,将神经元前体型分为全基因组高甲基化神经元前体型 (G-CIMP + Proneural) 和全基因组低甲基化神经元前体型 (G-CIMP- Proneural)<sup>[25]</sup>。中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese glioma genome atlas, CGGA) 于 2012 年共利用了 225 例脑胶质瘤的样本进行了分子亚分型,将全级别脑胶质瘤分为 3 个亚型 (G1、G2 和 G3)。G1 亚型包含了极度高发的 IDH 突变,主要见于年轻患者,有良好预后。而相对于 G1 亚型,G3 亚型预后较差,主要见于年老的患者,包含了非常低的 IDH 突变率。G2 亚型的以上临床特点介于 G1 和 G3 亚型之间,但是 1p/19q 的缺失在 G2 亚型中比 G1 和 G3 的发生率要高<sup>[26]</sup>。约 80% 以上的低级别胶质瘤,包括星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤以及继发性胶质母细胞瘤的患者有 IDH1 基因突变,应用 IDH1 突变型特异性抗体 (mIDH1-R132H) 的免疫组织化学方法能精确区分胶质增生和低级别胶质瘤。通过免疫荧光原位杂交技术发现,约有 80% 以上的少突胶质细胞瘤有 1p/19q LOH,提示患者预后良好并对烷化剂类化疗药物有效。通过免疫组织化学方法检测 MGMT 的水平,利用 PCR 技术检测 MGMT 启动子甲基化状态及胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤岛 (CpG 岛) 甲基化表型状态对高级别胶质瘤患者的预后判断具有参考价值。

组织形态学改变仍然是病理学诊断的基础。胶质瘤分子生物学标记对确定分子亚型、个体化治疗及临床预后判断具有重要意义,目前,对胶质瘤进行分子生物学检测的常用方法包括免疫组织化学技术、荧光原位杂交技术 (FISH)、聚合酶链反应技术 (PCR)、DNA 测序技术和比较基因组杂交技术 (CGH) 等,有条件医院推荐使用以下生物学标志物对胶质瘤进行选择检测。

强烈推荐:(1) IDH1 基因第 132 位点的杂合突变出现于 80% 以上的低级别胶质瘤,包括星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤以及继发性胶质母细胞瘤,间变性星形细胞瘤突变率约为 70%,原发性胶质母细胞瘤中仅为 5%,IDH1 突变型的预后明显好于野生型。因此, IDH1 基因突变是病理学诊断和预后评估的重要参考指标,已被国内外研究证实并被 Cochrane 数据库引用。目前,检测 IDH1 基因突变的表达产物 mIDH1R132H 的特异性抗体已经商品化,可通过免疫组织化学方法对胶质瘤进行标记和鉴别诊断 (I 级证据)。(2) 对少突胶质细胞瘤进行 1p/19q LOH 检测。1p/19q 杂合性缺失的患者对烷化剂类抗肿瘤药物敏感,无瘤生存期延长 (I 级证据)。目前,检测 1p/19q 杂合性缺失的方法有 PCR、FISH 和 CGH 等,有条件医院可选择开展。

推荐:(1) 星形细胞肿瘤 p53 蛋白免疫组织化学标记 (见前述)。(2) 表皮生长因子受体 (EGFR) 及其表皮生长因子受体 v III (EGFRv III) 对高级别胶质瘤进行免疫组织化学标记或 PCR 测序,EGFR 过表达和突变体均与肿瘤发生发展有密切关系 (见前述)。(3) 胶质母细胞瘤的 MGMT 检测。

(4)端粒酶逆转录酶(TERT)启动子区突变。在多种肿瘤中都有特征性的端粒延长,这跟端粒酶的作用密不可分。大量研究发现在胶质瘤中存在 TERT 基因启动子区的特征性突变,C228T 和 C250T,总体频率约 55%,主要集中于原发性胶质母细胞瘤(55%~83%)和少突胶质细胞瘤(74%~78%)中。发生突变的肿瘤中 TERT 的表达量是野生型样本的 6.1 倍。TERT 启动子突变与 1p/19q 杂合性缺失重合性极高(98%)。结合 TERT 启动子突变和 IDH1/2 突变等其他分子遗传学事件可用于胶质瘤的分子分型及预后判断(Ⅱ级证据)<sup>[27-29]</sup>。(5)毛细胞型星形细胞瘤的 KIAA1549-BRAF 融合基因检测,BRAF 是位于 7q34 的原癌基因,至今发现约有 60%~80%的毛细胞型星形细胞瘤患者伴有该基因突变,被认为是毛细胞型星形细胞瘤的分子生物学的特征性改变。通过 FISH 或 RT-PCR 等方法对 KIAA1549-BRAF 融合基因进行检测,在低级别胶质瘤的鉴别诊断中能发挥一定作用(见表 4)。

胶质瘤病理学诊断的操作流程:在胶质瘤的病理学诊断过程中,病理科医师应获取最大程度的肿瘤组织标本,并由神经病理专科医师参与复检,有条件的医院可开展分子病理学检查,具体流程见图 3,检测方法依据推荐级别排序,应根据各医院条件选择。

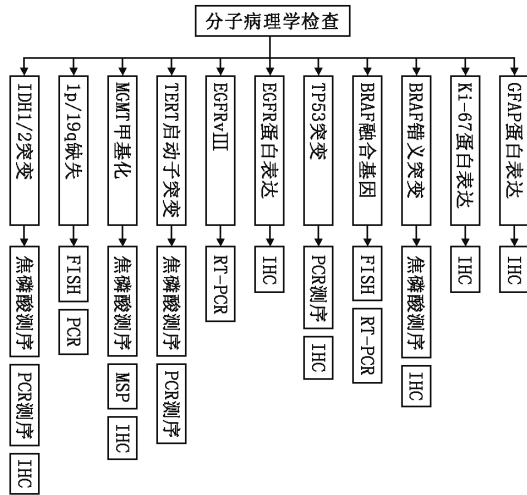


图 3 胶质瘤病理学诊断操作流程

2016 年最新版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》颠覆性地改变了胶质瘤传统形态学分型方法,并第一次以分子分型作为肿瘤分型的核心依据,基因型结合表观型的新分型方法增加了诊断准确性,可以更好判断患者预后,精准指导治疗。但目前尚未正式公布,我们将在今后的改版中提及和建议。

#### 第四章 手术治疗

本章所指低级别胶质瘤(WHO Ⅱ级),包括弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形胶质细胞瘤;所指高级别胶质瘤(WHO Ⅲ~Ⅳ级),包括间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤和胶质母细胞瘤等。本章并不涉及局限性胶质瘤(如毛细胞型星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤)的手术治疗。因为,这类局限性胶质瘤边界清楚,很少恶性转化,患者生存期长,单独手术可能治愈。

脑胶质瘤是否实施手术需要考虑下述因素:患者年龄、身体状态、肿瘤数目和部位、新发还是复发肿瘤、复发距离前次手术时间、是否存在其他非肿瘤疾患、手术与非手术的利弊以及预计生存期等。

弥漫性胶质瘤通常呈浸润性膨胀生长,但局部易受脑沟、脑回的限制,多沿白质纤维束走向扩展,手术切除的总原则是最大范围地安全切除肿瘤,即以最小程度的组织和神经功能损伤获得最大程度的肿瘤切除(强烈推荐)<sup>[30-31]</sup>。基于胶质瘤浸润膨胀的生长方式及血供特点,推荐采用显微神经外科技术及术中导航技术,以脑沟、脑回为边界,沿肿瘤的可识别边界作解剖性切除,如果可行则力争以皮质及皮质下重要功能结构为临界做超范围切除。

胶质瘤手术活检的推荐适应证:(1)老年患者或患有严重合并疾病;(2)术前神经功能状况较差(KPS < 70);(3)优势半球浸润性生长广泛或侵及双侧半球;(4)位于功能区皮质、白质深部或脑干部位,临床无法满意切除的病灶;(5)脑胶质瘤病。活检主要包括立体定向(或导航下)活检和开颅手术活检。立体定向(或导航下)活检适用于位置更加深在的病灶,而开颅活检适用于位置浅表或接近功能区皮质的病灶。开颅活检比立体定向活检可以获得更多的肿瘤组织,满足精确诊断需要。

手术切除辅助新技术有助于实现最大范围地安全切除脑胶质瘤。推荐:常规神经影像导航、功能神经影像导航<sup>[32]</sup>、术中神经电生理监测技术(例如,皮质功能定位和皮质下神经传导束定位)<sup>[33]</sup>和术中 MRI 实时影像神经导航<sup>[34]</sup>。可推荐:荧光引导的显微手术<sup>[35]</sup>和术中 B 超影像实时定位;术前及术中 DTI 技术以明确肿瘤与周围神经束的空间解剖关系和 BOLD-fMRI 作皮质功能定位。

脑胶质瘤手术是否全切及切除程度的判断:强烈推荐 HGG 以术后 < 72 小时所复查增强 MRI, LGG 以 T<sub>2</sub>/FLAIR 的容积定量分析为标准,并以此影像作为判断后续治疗疗效或肿瘤进展的基线。

表 4 依据组织学分级推荐检测分子标志

级别	IDH1/2	MGMT	1p/19q	EGFRv III	TERT	TP53	Ki-67	BRAF
I						推荐		推荐
II	推荐(与胶质增生鉴别)		推荐(少突)		推荐(少突)	推荐	推荐	
III	推荐	推荐	推荐		推荐	推荐	推荐	
IV	推荐(少突)	推荐	推荐	推荐	推荐	推荐	推荐	推荐

## 一、高级别胶质瘤

对于高级别胶质瘤,如果可行,强烈推荐最大限度地安全切除<sup>[36-37]</sup>。手术目的是获得精确病理诊断,缓解由颅压高和压迫引起的症状,降低肿瘤细胞负荷,为辅助放疗创造条件,降低类固醇药物使用,维持较好的生存状态,延长生存期。高级别胶质瘤患者前瞻性研究表明,与单纯活检相比,尽可能切除肿瘤是影响预后的重要因素<sup>[38]</sup>,但由于高级别胶质瘤的浸润特性,完全切除肿瘤常较困难。

新手术辅助技术有助于高级别胶质瘤的最大范围地安全切除。这些技术包括:神经导航、荧光引导等<sup>[35]</sup>。对高级别胶质瘤,还推荐术野局部附加治疗,如在手术残腔置留 BCNU 缓释膜片<sup>[39]</sup>。

推荐术后 72 h 内进行影像学复查。可用于判断肿瘤的手术切除程度。但术后 MRI 对比增强的程度和分布还取决于血脑屏障完整性,而不单纯是肿瘤体积的改变。因此,手术和其他可以导致血脑屏障功能不完善的因素,可以出现类似肿瘤残留的对比增强,有时需要 MRS 和 rCBV 等技术加以鉴别。

患者的术后预后相关因素:(1)肿瘤级别;(2)年龄( $\leq 65$  岁比  $> 65$  岁);(3)术前神经功能状况(KPS  $\geq 70$  比  $< 70$ );(4)肿瘤切除程度(全切除比非全切除);(5)病灶部位(额叶胶质瘤的预后优于颞叶和顶叶,脑叶胶质瘤的预后优于深部);(6)初发还是复发。

## 二、低级别胶质瘤

低级别胶质瘤约占胶质瘤的 30%,发病年龄比高级别胶质瘤年纪要轻,常位于或靠近重要功能区,如运动、语言、视空间和记忆。关于低级别胶质瘤的治疗策略和治疗时机存在不同意见。尤其是偶然发现的无症状低级别胶质瘤,或患者仅有癫痫症状又可被药物良好控制,或肿瘤较小时。由于功能区手术可能致残,在影像学稳定的状态下,有观点认为允许“观察-等待”。但是,这类肿瘤无可避免要持续生长并伴发恶性转化,逐步进展为高级别肿瘤。推迟手术可能面对处理更大的肿瘤。在低级别胶质瘤,尤其是弥漫性星形细胞瘤的组织学背景中,可能已经出现转化病灶,肿瘤部分切除可能残留这部分高级别病灶。

对于低级别弥漫性胶质瘤,如果可行也推荐最大程度的安全切除肿瘤<sup>[30-31]</sup>。手术切除目标:明确组织病理学和分子病理学诊断;降低肿瘤细胞负荷,为辅助放疗创造有利条件;降低颅内压;缓解神经功能障碍;维持可接受的生活质量;延长患者生存期。

新手术辅助新技术,尤其是脑功能定位,可以增加患者影像学全切除和次全切除比例,减少术后永久性神经功能障碍可能。唤醒手术技术扩大了在功能区实施手术的指征。针对非功能区或临近功能区的低级别胶质瘤,脑功能定位技术可以识别与关键脑功能有关的皮质和皮质下结构,尤其是语言,使手术切除规模扩大到重要功能结构的临界,以实现低级别胶质瘤最大限度地安全切除,包括影像学全切甚至超范围切除。对于只能部分切除的功能区低级别胶质瘤,由于

脑功能存在重塑机制,部分切除后再次手术时仍可能实现安全地全切。

术后 72 小时内进行影像学复查,现更改为 12 周复查。肿瘤切除程度的判定主要依据 MRI T<sub>2</sub> 或 FLAIR 高信号影像,应与术前影像比较。

低级别胶质瘤患者术后的不良预后因素包括:组织学为弥漫性星形细胞瘤,年龄  $\geq 40$  岁, KPS  $< 70$ , 最大径  $\geq 6$  cm, 肿瘤跨中线,术前存在轻度以上的神经功能障碍, 1p/19q 仅有 1 个或缺失, IDH1 或 IDH2 野生型。具有 3 个或 3 个以上不良预后因素,即判定为高危险。

## 三、支持推荐意见的证据

1. 肿瘤切除程度是高级别胶质瘤的独立预后因素之一,肿瘤全切除与手术后复发间期和生存时间密切相关(多个一致性 II 级证据; III 级证据)<sup>[36-37, 40]</sup>。切除  $\geq 98\%$  肿瘤体积,患者中位生存期为 13 个月,而低于 98% 则仅 8.8 个月,生存获益显著。进一步研究显示,只有切除 78% 以上的肿瘤,才可以显示生存获益,并且随着切除体积增加而获益增加<sup>[40]</sup>。针对 21 783 个病例的分析结果,全切加放疗与次全切加放疗比较,中位生存期相应为 11 个月比 9 个月<sup>[36]</sup>。

2. 在手术切除基础上,在术腔局部使用 BCNU 缓释膜片联合多种治疗策略,显著延长高级别胶质瘤患者的生存期(II 级及多个 III 级证据)<sup>[39]</sup>。

3. 低级别胶质瘤生存期长,除手术切除因素以外,患者生存期还受其他变量影响,有关手术切除程度对预后的作用仍缺乏 I 级证据。目前认为,如果技术上可行,全切肿瘤而又不明显致残应该作为低级别胶质瘤的手术目标,患者具有生存获益。最大范围安全切除肿瘤有助于延长低级别胶质瘤的复发间期。低级别胶质瘤部分切除与全切除相比,病变复发风险为 1.4 倍,死亡风险为 4.9 倍(多个 II 级及 III 级证据)<sup>[31, 41]</sup>。

4. 弥漫性低级别胶质瘤可以发生恶性转化,进展为高级别胶质瘤。手术全切可以降低恶性变的风险(III 级证据)<sup>[30]</sup>。

5. 活检的诊断准确率高于影像学诊断,但是受肿瘤的异质性和靶区选择等因素影响仍存在误诊率。一项回顾性分析研究显示与开颅手术相比较,立体定向活检的术后并发症较低(12.3% 比 3.7%),但误诊率高达 49%(III 级证据)。针对 565 例高级别胶质瘤患者的前瞻性研究,与单独活检相比,扩大切除肿瘤是强预后因素(II 级证据)<sup>[38]</sup>。

6. 多模态神经导航联合术中皮质及皮质下定位,可进一步提高手术安全性,保护神经功能,有利于最大限度地安全切除(多个一致性的 III 级证据)<sup>[42-43]</sup>。功能神经导航可提高运动区高级别脑胶质瘤全切率,降低术后致残率,改善患者远期生活质量,并使患者术后死亡风险降低 43.0%(II 级证据)<sup>[32]</sup>。据文献报道,250 个优势半球胶质瘤患者,在术中定位语言功能,术后即刻的语言障碍率为 14%,随访 6 个月时仅 1.6% 仍存在语言障碍,其他患者完全恢复<sup>[44]</sup>。神经电生理监测及皮质皮质下神经功能定位有助于高级别胶质瘤

的超范围切除<sup>[33]</sup>。术中 MRI 实时影像导航技术可以提高脑胶质瘤手术全切除率,改善临床预后(Ⅱ级证据和Ⅲ级证据)<sup>[34]</sup>。

7. 荧光引导手术有助于高级别胶质瘤的全切除和延长 PFS<sup>[35]</sup>。5-ALA 诱导的 PpIX 荧光对于术中识别间变病灶是有力的标志<sup>[45]</sup>。

## 第五章 放射治疗

### 一、高级别胶质瘤

高级别胶质瘤以手术治疗为主,辅以放疗、化疗等综合治疗。高级别胶质瘤术后放疗可以取得生存获益(Ⅰ级证据)。强烈推荐术后尽早开始放疗(Ⅱ级证据),建议采用 3D-CRT 或 IMRT 技术进行肿瘤局部放疗,以总剂量 ≤ 60 Gy,常规剂量分割的方式进行。新一代烷化剂替莫唑胺(TMZ)在治疗高级别胶质瘤中的疗效得到肯定,TMZ 同步放化疗加辅助化疗联合治疗已经成为新诊断 GBM 的标准治疗(Ⅰ级证据)。

1. 放射治疗的时机与模式:Kristiansen 等和 Walker 等的 2 个多中心Ⅲ期临床试验结果表明:术后放疗组生存时间延长(Ⅰ级证据),高级别胶质瘤术后放疗是重要的辅助治疗手段。高级别胶质瘤的生存时间与放疗开始时间密切相关<sup>[46]</sup>,术后早期放疗能有效延长高级别胶质瘤的生存期。

研究显示,局部放疗与全脑放疗的疗效相当,而放射性神经毒副作用明显降低。推荐放射治疗照射总剂量为 54 ~ 60 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次,分割为 30 ~ 33 次。Walker 等对 420 例患者数据进行了剂量-效应分析,总剂量从 50 Gy 提高到 60 Gy 时,治疗组患者的中位生存期也随之从 28 周延长至 42 周。Bleehen 等分析了 443 例患者,同样显示,总剂量 60 Gy 与 45 Gy 相比,生存期有明显的优势(12 个月比 9 个月,  $P = 0.007$ )(Ⅰ级证据)。

美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)和东部肿瘤协作组(ECOG)的临床研究证实了高剂量与标准剂量治疗无显著生存差别(Ⅰ级证据)。尽管 3D-CRT 或 IMRT 具有提高靶区适形度、能够给予更高的放疗剂量,且不增加周围组织危险的优势,但提高剂量后的疗效尚未得到证实,在应用时应慎重。总之,目前推荐采用常规分割的 X 线外照射,总剂量通常为 54 ~ 60 Gy。

Shahed 等对 GBM 患者进行了生存的多因素分析和放疗剂量递增的研究<sup>[47]</sup>,得出结论:患者年龄和手术切除率与 PFS 密切相关,而年龄、手术切除率、KPS 评分以及 MGMT 启动子的甲基化状态与 OS 密切相关,剂量递增试验提示,高剂量的放射治疗并不能改善大部切除术后患者的 PFS 和 OS。有研究显示,应用放射外科或腔内后装剂量与常规的外照射相比较并无任何生存优势<sup>[48]</sup>。以上进一步证实局部高剂量放疗未显示生存优势。

近年有些临床中心对于 WHO Ⅲ级星形细胞瘤患者或者病灶范围较广泛的患者采取稍降低总剂量和分次剂量的治疗策略,以减少放射治疗的后期反应,结果患者生存期与常

规治疗相当<sup>[49-50]</sup>。有多项研究数据显示,低分割放疗对老年 GBM 患者是有效可行的。来自 CBTRU 2005—2009 年(2012 年)的数据显示,GBM 的高发年龄段是在 65 ~ 84 岁,随之而来的是多项针对老年 GBM 患者治疗的研究。一项针对 60 岁以上,WHO 执行评分 > 2 分 GBM 患者的研究结果显示,术后替莫唑胺化疗或低分割放疗与常规分割放疗比较,同样可以取得较好的生存获益<sup>[51]</sup>。鉴于 GBM 多发于老年患者,对老年患者的年龄界定目前国际上尚无统一标准,欧洲和北美的几项研究多以 65 岁或 70 岁以上为老年患者,目前国内多以 65 岁为年龄界限。老年患者治疗方案可以根据 KPS 评分 < 60 分和 MGMT 启动子是否甲基化为选择基础,做如下选择<sup>[52]</sup>:(1) 标准同步放化疗 + 辅助化疗(TMZ);(2) 低分割放疗 + 同步化疗 + 辅助化疗(TMZ);(3) 低分割放疗 + 辅助化疗(TMZ);(4) 低分割放疗/标准放射治疗;(5) 单药化疗(TMZ);(6) 支持治疗/姑息对症处理。

2. 靶区的确定:高级别胶质瘤以局部治疗为主,尽管 GBM 有转移和播散可能,目前尚缺乏有效预测工具,多个研究结果提示全脑放疗与局部放疗相比并没有体现生存优势,相反带来更多的放射性脑损伤,因此,GBM 的治疗推荐局部放疗。

目前,对高级别胶质瘤放疗靶区的范围有争议,其焦点主要是最初的临床靶区(Clinical target volume 1, CTV1)是否需要包括瘤周的水肿区? RTOG 推荐 CTV1 需包括瘤周水肿区外 2 cm 区域,给予 46 Gy;缩野后 CTV2 需在 GTV(Gross tumor volume, GTV)外扩 2 cm,剂量至 60 Gy。欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)推荐的 CTV 设定并不强调一定要包括所有瘤周水肿区。最新的Ⅲ期临床试验 RTOG 0525/EORTC26052-22053 的结果经 COX 分析显示:总生存时间(OS)与所采用的两种放疗靶区设定方法(EORTC/RTOG)无关<sup>[53]</sup>。最近两项关于 GBM 放疗靶区设定的研究表明,CTV1 过大并不能降低射野边缘或野外复发率,反而会增加脑损伤<sup>[54]</sup>(Ⅱ级证据)。

综合多项研究推荐术后 GBM 放疗靶区的设定如下: GTV 为术后可见病灶和 T<sub>2</sub>/FLAIR 异常信号区, GTV 向外扩展 1 ~ 2 cm 得到 CTV, CTV 的勾画应是放射治疗医师根据解剖结构进行修正后产生 CTVs,在此基础上外扩 0.3 ~ 0.5 cm 即 PTVs。推荐 GTV 的剂量 60 Gy, CTVs 的剂量 40 ~ 50 Gy。总之,靶区勾画中放疗医生对靶区范围的修正非常重要,除了避开正常重要结构外,还应参考术前 MRI,区分术后改变和肿瘤残留。

3. 放疗和 TMZ 同步应用:(1) GBM: 强烈推荐 TMZ 75 mg/m<sup>2</sup> 化疗同步放疗,和随后 6 个周期的 TMZ 辅助化疗。在放疗中和放疗后应用 TMZ,显著延长了患者生存,这一协同作用在 MGMT 基因启动子甲基化的患者中最明显<sup>[55]</sup>。同时也有文献报道, MGMT 基因启动子甲基化的 GBM 患者其 TMZ 治疗效果受 P53 表达影响,因此在 GBM 综合治疗中要充分考虑到分子生物学标记情况(参见 GBM 化疗)。(2) AO、AOA: I/Ⅱ期试验初步显示了 TMZ 对 WHO Ⅲ级肿瘤的治疗



疗有显著疗效(Ⅱ级证据)。存在 1p/19q 杂合子联合缺失的患者对化疗和放疗更敏感,预后更好已被研究证实。Li 等<sup>[56]</sup>研究表明, IDH1 的突变也影响 AO 和 AOA 的预后。目前研究 TMZ、放疗、1p/19q 三者关系的 2 项大型临床随机试验正在进行中。AO 和 AOA 应根据患者具体情况,包括一般状态、分子生物学标记和治疗需求等采用个体化治疗策略,治疗选择包括术后单纯放疗,放疗结合 TMZ 同步和(或)辅助化疗等。(3) AA 由于其生物学行为和 GBM 非常相似,治疗策略上可推荐 STUPP 方案(参照 GBM)。

4. 疗效的影像学评估:胶质瘤经放/化疗后,可出现多种影像学变化,如无进展、早期进展、假性进展、复发和放射性坏死等;在联合 TMZ 同步治疗的患者中,常见假性进展,发生率有 21%~31%,常发生于治疗结束后 3~6 个月左右,且多无临床症状和体征。假性进展是与治疗相关的反应,与肿瘤进展无关,其发生率与放疗剂量有关。MGMT 启动子甲基化患者假性进展发生率明显高于非甲基化患者。由于胶质瘤放化疗后假性进展、复发和坏死等多种反应的并存,影像学检查 PW、DW、MRS、PET 等仅作参考,必要时需活检证实。假性进展如无症状,一般不需要治疗。

对早期无临床症状的影像学进展的病变,原则上应继续使用 TMZ 辅助化疗,并密切随访脑 MRI。如患者有明显临床症状,或增强病灶短期快速增大,需对症治疗改善症状,必要时考虑手术干预。

5. GBM 复发后的再放疗:目前复发 GBM 的再放疗尚缺乏有力证据。基于回顾性病例报告,再次放疗应使用高、精、准放疗技术,进行分次立体定向放疗。高精度放疗技术可考虑作为姑息治疗手段,用于 KPS 评分较高和复发病灶较小患者。

## 二、低级别胶质瘤

本节主要讨论 WHO Ⅱ级胶质瘤放疗。放疗是治疗低级别胶质瘤的重要手段,但对术后放疗的最佳时机和远期放射性神经毒性风险一直存在争议。通常根据患者预后风险高低来制订治疗策略。RTOG9802 研究肯定了 PCV 方案在 LGG 的治疗作用<sup>[57]</sup>,放疗后辅助化疗除 PCV 外, TMZ 在辅助化疗中的疗效也有研究给予了肯定。是否需要同步放化疗和辅助化疗?有研究显示是有获益,特别是对 MGMT 启动子未甲基化的患者。(见化疗篇)。

1. 影响预后的因素:经 EORTC 22844 试验数据建立的临床预后因素模型证实,年龄 $\geq 40$ 岁、星形细胞瘤、肿瘤最大径 $\geq 6$ cm、肿瘤跨中线和术前神经功能缺损是独立的预后不良影响因素,按这些因素建立了低危组和高危组,其中位 OS 时间分别为 7.7 年和 3.2 年(Ⅰ级证据)。这一结果也被另一项大型多中心研究(Intergroup 86-72-51)所证实<sup>[58]</sup>(Ⅰ级证据)。此外,1p/19q 杂合性缺失是少突胶质细胞来源的低级别胶质瘤患者预后较好的独立预后因素<sup>[59]</sup>(Ⅰ级证据)。

2. 放疗时机:术后低级别胶质瘤患者选择早期放疗还是随访观察存在争议。目前,前瞻性随机对照研究显示术后

高风险低级别胶质瘤早期放疗可明显延长患者的 PFS,但对 OS 并无明显改善(Ⅰ级证据)<sup>[57]</sup>。对年龄较大( $>40$ 岁)或术后有残留预后较差的患者,一致推荐术后尽早放疗。

3. 放疗剂量:强烈推荐低级别胶质瘤放疗的总剂量为 45~54 Gy,分次剂量一般推荐为 1.8~2.0 Gy。其依据主要来自于以下两项大型前瞻性对照研究的结果。一项是 EORTC 的随机对照试验(EORTC 22844),另一个是由 NCCTG 联合 RTOG 和 ECOG 完成的随机对照试验,针对低级别胶质瘤患者术后放疗剂量和生存的研究,分别为高剂量组(64.8 Gy)和低剂量组(50.4 Gy),结果两组间的 5 年 OS 差异无统计学意义,但高剂量组的 2 年严重放射性坏死发生率(5%)却高于低剂量组(2.5%)<sup>[60]</sup>(Ⅰ级证据)。分次剂量超过 2 Gy 会增加低级别胶质瘤患者发生远期认知能力障碍的风险<sup>[61]</sup>(Ⅱ级证据)。

4. 靶区确定:大多数低级别胶质瘤的 MRI 不强化,因此确定其大体肿瘤靶区(GTV)主要是根据 T<sub>2</sub>/FLAIR 上的异常信号区域,术后低级别胶质瘤患者在放疗前应行 MRI 复查以确定肿瘤是否残留,并以此作为确定 GTV 的依据,同时强调参考术前 MRI 以排除由手术创伤所致的异常信号干扰。绝大多数研究都是以 GTV 外扩 1~2 cm 边缘作为低级别胶质瘤的临床靶区(CTV)。近期有研究显示应用<sup>11</sup>C-蛋氨酸(MET)-PET/CT 有助于确定低级别胶质瘤术后残留肿瘤的范围和监测治疗后的反应<sup>[62]</sup>(Ⅲ级证据)。

5. 放疗技术:与常规二维放疗相比,3D-CRT 和 IMRT 技术在靶区剂量的覆盖率、适形性及对正常组织保护方面均具有明显的优势,尽管目前尚未有证据显示 3D-CRT 和 IMRT 可提高低级别胶质瘤的疗效,但临床随访结果表明适形放疗可降低晚期并发症的发生率<sup>[63]</sup>(Ⅱ级证据)。SBRT(立体定向放射外科)在低级别胶质瘤上的治疗优势并不明显<sup>[64]</sup>。

6. 远期放射性神经毒性:低级别胶质瘤患者放疗后有生存获益,随之而来的是远期神经毒性反应,主要表现为认知能力减退和脑组织局灶性坏死。最近, Douw 等<sup>[65]</sup>通过长达 12 年的随访和追踪调查,发现接受过放疗的患者注意力逐渐下降,而那些没有接受过放疗的患者,其认知功能则保持稳定(Ⅱ级证据)。因此,在制订治疗计划时,还应充分考虑这种由放疗引起的远期风险。

7. 复发后再治疗:复发患者的治疗首选再手术,术后或不能手术时可以进行化疗,尤其是对于过去曾经做过放射治疗,当原化疗也无效时可依次如下处理:(1)更换化疗方案;(2)可考虑再放疗;(3)支持对症处理。一般放疗 1 年以后复发的患者,再放疗也是一个良好的选择,主要针对以下情况:(1)新病灶在原靶区范围之外;(2)复发病灶较小;(3)复发病灶的几何位置更有优势。对于之前未做过放疗的复发患者,首选能否再手术,术后或无法手术者可考虑进行放化疗。再手术后组织病理有改变者,应重新评估,进行新的治疗方案制定。

## 三、大脑胶质瘤病

大脑胶质瘤病(Gliomatosis cerebri, GC)是一种少见的

原发脑恶性肿瘤。2007 年版 WHO 神经系统肿瘤分类中将 GC 归类于神经上皮组织肿瘤中的星形细胞肿瘤,其生物学行为相当于 WHO III 级。GC 的诊断标准为:弥漫浸润性的星形细胞瘤,累及  $\geq 2$  个脑叶,主要累及脑白质,常侵犯双侧大脑半球可累及脑干、小脑、甚至延伸至脊髓。Taillibert 等<sup>[66]</sup>对 296 例 GC 患者进行了综合分析,发现几乎所有患者均有颅高压症状,在治疗方案的执行中对颅高压的正确处理非常重要。

根据 GC 的影像学和组织病理学特征,可将 GC 分为两种类型: I 型即经典型,肿瘤细胞呈弥漫浸润性分布,累及脑组织肿胀体积增大,但未见局灶性肿块形成,此类型多包含低级别胶质瘤成分。II 型即肿块型,患者初诊时在 2 个以上脑叶受侵的弥漫性病变中有局灶性肿块形成,增强 MRI 上有强化,此类型多包含高级别胶质瘤成分,肿瘤恶性度高,一般认为由 I 型演变发展而来。临床上依据 GC 的两个不同类型的病理和影像特征,预判患者的预后,选择不同的治疗策略,为患者制定个体化的治疗方案。

GC 的标准治疗并未确定,外科手术可取肿瘤组织进行病理学检查和缓解颅内压,主要治疗依赖于个体化的放疗和(或)化疗。

1. 放疗的作用:放射治疗是 GC 的主要治疗手段,研究证实放射治疗对 59% 的患者有效,并且能够增加总生存率。回顾性分析显示,接受放疗后中位生存为 11 ~ 24 个月<sup>[67]</sup>。MD Anderson 医院回顾性分析了 30 例接受放射治疗的大脑胶质瘤病患者,发现 87% 的患者获得影像学改善或者稳定,70% 的患者出现临床症状改善。美国加州大学对 22 例患者进行了长达 10 年的随访,结果显示:放疗和(或)化疗组与未治疗组间有显著差异<sup>[68]</sup>。但是,还需要进行多中心前瞻性临床试验来肯定放疗的作用。

2. 靶区和剂量:有关 GC 放疗重要参数,如照射野和照射剂量的研究比较少。GC 肿瘤细胞恶性程度高、浸润力强,具有沿神经纤维束扩散的能力,靶区变化较大,过去采用全脑放疗或扩大野照射,长期的随访发现放疗范围过大会加重认知功能障碍。因此,对放疗靶区范围的研究更为重要。推荐以 MRI T<sub>2</sub>/FLAIR 异常信号区域外放 0.8 ~ 2 cm 作为局部照射野的靶区。根据国内外多项临床研究结果,靶区勾画应以 MRI 为基本图像,照射技术推荐用 IMRT 或 3D-CRT。

I 型 GC 靶区范围设定如下:GTV<sub>1</sub> = MRI T<sub>2</sub>/FLAIR 上异常区域,CTV<sub>1</sub> = GTV<sub>1</sub> + 0.7 cm (0.5 ~ 1.5 cm),PTV<sub>1</sub> = CTV<sub>1</sub> + 0.3 cm (0.3 ~ 0.5 cm)。II 型 GC 靶区范围设定如下:GTV<sub>2</sub> = 强化病灶(增强 MRI 上的强化灶),CTV<sub>2</sub> = GTV<sub>2</sub> + 0.5 cm (0.2 ~ 0.5 cm),PTV<sub>2</sub> = CTV<sub>2</sub> + 0.3 cm。

勾画靶区的同时,应勾画出需限定的重要保护器官,对重要器官进行受照剂量限定。有强化病灶(增强 MRI 上)或之前有手术部分切除的区域应给以补加照射剂量。

照射剂量多采用总剂量 45 ~ 60 Gy。放疗剂量必须要考虑临床获益与放射毒性的平衡。综合国内外的放疗经验,推荐 PTV<sub>1</sub> = 45 ~ 54 Gy,PTV<sub>2</sub> = 60 Gy,分次剂量 1.8 ~ 2.0 Gy/次。

手术或活检证实有高级别胶质瘤成分的 GC 推荐参考高级别胶质瘤的治疗,建议 TMZ 同步放化疗加辅助化疗。化疗方案见化疗章节。

#### 四、室管膜瘤

手术是室管膜瘤的首选治疗方法,WHO II、III 级的室管膜瘤术后需要辅助放疗。通常采用局部放射治疗或全脑全脊髓照射。而对治疗后短期内复发或年幼不宜行放疗的患者,可选择化疗作为辅助治疗,但是疗效不肯定。

1. 放疗的作用:虽然缺乏临床随机研究的证据,但许多回顾性研究显示辅助放疗能够显著提高肿瘤控制率和生存率,5 年生存率为 33% ~ 88%<sup>[69-70]</sup>。对于间变性室管膜瘤,术后辅助放疗成为标准治疗。Rodríguez 等<sup>[71]</sup>对 SEER 数据库共 2 408 例室管膜瘤病例做了分析,放射治疗之后的 10 年生存率达 50% 以上,显示未全切的室管膜瘤放射治疗有生存获益。

2. 靶区和剂量:室管膜瘤(WHO II 级)的放疗范围一直有争议。病变同时原发于脑和脊髓的概率相对较低,局部放疗和预防性全脑全脊髓放疗的疗效相当。Swanson 等<sup>[72]</sup>报道了接受术后放疗的 44 例患者复发的状况,有 95% 复发在瘤床区,仅有 5% 出现脊髓播散,Vanuytsel 等回顾性分析了 93 例患者接受术后放疗,发现绝大部分死亡原因仍是原位复发,扩大野照射并没有提高无进展生存,故不推荐。

间变性室管膜瘤(WHO III 级)的放疗范围:可选择局部照射或者全脑全脊髓照射(CSI)。推荐对患者常规做脊髓增强 MRI,必要时做脑脊液找脱落细胞检查,对脊髓 MRI 或 CSF 检查为阴性的患者行肿瘤局部照射;对于上述检查阳性的病例,必须行 CSI(IV 级证据)。

局部靶区的限定,研究显示在切除范围外扩大 1 ~ 2 cm 是安全有效的。Merchant 等<sup>[73]</sup>报道了一项前瞻性 II 期临床试验,受试者接受手术及术后三维适形放疗(3D-CRT)。CTV 定义为肿瘤或者瘤床边缘外放 1 cm,PTV 为 CTV 外放 0.5 cm。总剂量为 54 Gy 或 59.4 Gy(85.6% 患儿采用),获得良好的疗效,7 年的局部控制率、无事件发生生存率(EFS)和 OS 分别为 87.3%、69.1% 和 81.0%,该研究也显示了放疗的不良反应,CRT 与常规放疗相比显著降低了认知功能的损伤<sup>[74]</sup>。结合国内国际的经验,推荐室管膜瘤的放射治疗模式:局部野照射、全脑全脊髓照射、原发脊髓室管膜瘤的照射。具体如下:(1)局部野照射:远离室管膜腔的原发于颅内的室管膜瘤根据术前和术后的影像(通常用 MRI 的增强 T<sub>1</sub> 和 FLAIR/T<sub>2</sub>)来限定颅内肿瘤的靶区范围,GTV 是术前肿瘤的边缘和术后显示的所有异常区域,CTV = GTV + 1 ~ 2 cm,给予照射剂量 54 ~ 59.4 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次。(2)全脑全脊髓照射:全脑包括硬脑膜以内的区域,全脊髓上起第一颈髓、下至尾椎硬膜囊,全脑全脊髓照射总剂量 36 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次,后续颅内病灶区缩野局部追加剂量至 54 ~ 59.4 Gy,脊髓病灶区追加剂量至 45 Gy。(3)脊髓室管膜瘤照射范围:原发于脊髓的室管膜瘤术后无脑脊液播散证据的,推荐局部照射,总剂量 45 ~ 50.4 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次,如果

肿瘤位于脊髓圆锥以下时,总剂量可以提高至 60 Gy。术后有脑脊液播散证据的,推荐 CSI 照射,总剂量 36 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次,随后对脊髓病灶可考虑增加剂量至 45 Gy,颅内病灶局部加量至 54 ~ 59.4 Gy。

目前,应用于室管膜瘤放射治疗后还需要巩固性化疗,化疗方案主要包括以铂类为基础的方案,或依托泊苷和环磷酰胺等(参见化疗章节)。

## 第六章 化学治疗

### 一、高级别胶质瘤

近来国际大型随机对照研究(RCT)提示,辅助化疗能延长高级别胶质瘤患者的生存时间<sup>[75]</sup>。国内学者也报道成人高级别胶质瘤患者在手术后同步放化疗组生存率明显优于单纯放疗组。利用化疗可以进一步杀灭实体肿瘤的残留细胞,有助于提高患者的无进展生存期及总生存期。

1. 胶质瘤化疗基本原则:(1)绝大多数化疗药物作用于增殖活跃的肿瘤细胞,且遵循一级药代动力学原则,即每次化疗药物只能杀灭一定数量肿瘤细胞。当肿瘤体积较小时,增殖细胞的比例最大,化疗效果最好。因此,在化疗前,应在保留脑功能的前提下,尽量切除肿瘤,以减轻肿瘤负荷。(2)术后尽早开始化疗,并可与放疗同步进行化疗,以取得较好的肿瘤控制结果。(3)联合化疗。因为胶质瘤的瘤内异质性,使得一个实体病灶中含有药物敏感性不同的亚克隆。因此,选择作用机制不同及毒性不重叠的药物进行联合化疗,可提高疗效。(4)充分化疗,采用最大耐受化疗剂量并以尽可能短的间歇期以获得最佳的治疗效果(剂量强度原则,即每周药物按体表面积每平方米的剂量)。(5)合理的化疗疗程,并注意保护患者的免疫力。(6)根据病理学诊断和分子标志物检查结果,选择化疗药物。(7)某些抗肿瘤药物(如 BCNU、顺铂)可能会导致抗癫痫药物的血清浓度降低,而诱发癫痫发作。因此要注意化疗药物与抗癫痫药物的相互影响。(8)由于抗癫痫药物诱导肝酶活性增强,降低了某些经 P-450 肝酶途径代谢的抗肿瘤药物的血清浓度(如伊立替康、洛莫司汀、长春新碱、他莫昔芬、紫杉醇、依托泊苷);因此,在应用这类抗癫痫药物时,应酌情调整化疗药物的剂量。

2. 胶质瘤化疗药物概况:目前高级别胶质瘤的主要化疗药物有:(1)TMZ:胶质瘤化疗的一线药物,是甲基化药物,亦被认为是二代烷化剂。该药口服吸收后自动分解并形成有活性的 5-(3-甲基基-1-基)咪唑-4-酰胺(MTIC),MTIC 进一步分解为 5-氨基-咪唑-4-酰胺(AIC)与重氮甲烷。重氮甲烷被认为是活性的烷基化物质,其细胞毒性是对 DNA 甲基化,甲基化发生主要在鸟嘌呤 O6 和 N7 位置,导致错配系统修复失败,使得 DNA 子链有缺口形成,最终阻碍 DNA 复制启动而致细胞凋亡。该药透过血脑屏障较好,脑脊液的药物浓度是血浆浓度的 30%。本药的代谢物主要通过肾脏排泄。本药可以单药化疗亦可进行联合化疗及与放疗同时进行。本药的主要毒副作用为恶心、便秘、疲乏以及轻中度的

骨髓抑制,骨髓抑制是非蓄积性的,一般 1 ~ 2 周内即可恢复。(2)亚硝脲类:代表药物为洛莫司汀(CCNU),卡莫司汀(BCNU),以及欧洲及日本的尼莫司汀(ACNU)。亚硝脲类具有高脂溶性及良好的血脑屏障穿透力。该类药物主要使肿瘤细胞 DNA 在多位点烷基化,导致 DNA 交联并发生单链或双链断裂以及谷胱甘肽耗竭,最终抑制 DNA 修复及 RNA 合成。该类药物的主要毒副作用为骨髓抑制,这种毒性是延迟的和蓄积性的,且有不可逆的肺纤维化。在 TMZ 作为一线标准化疗方案之前,亚硝基脲类单药或联合方案如 PCV 方案常用于高级别胶质瘤的一线化疗。(3)丙卡巴肼(PCBZ):是一种口服烷化剂,在肝酶的代谢下生成中间体再生活性产物氧化偶氮甲基化合物,后者使 DNA 甲基化从而抑制细胞增殖。本药虽可进行单药化疗,但多为联合化疗 PCV(PCBZ + CCNU + VCR)的组成部分。本药的主要毒副作用为骨髓抑制、恶心、疲乏和皮疹。(4)植物类药物:包括长春碱、喜树碱和鬼臼毒类药物。长春碱类主要来源于长春花植物(夹竹桃科),其代表药物有长春新碱(VCR)和长春碱(VLB)。该类药物是细胞周期特异性化疗药物,主要作用于微管蛋白,阻止聚合作用和诱导细胞增殖中期停顿。本药常用于联合化疗,是 PCV 化疗方案的药物之一。该类药物有一定的外周神经毒性。在鬼臼毒类化疗药中,代表药物为替尼泊苷(VM-26)和依托泊苷(VP-16)。替尼泊苷是鬼臼毒的半合成衍生物,为高度脂溶性药物,分子量小易通过血脑屏障,且毒性较低。替尼泊苷主要作用于 DNA 拓扑异构酶 II,其作用机制是通过干扰 DNA 拓扑异构酶 II 使得 DNA 单链和双链断裂,诱导肿瘤细胞停滞在 G2 期,另外该药还与微管蛋白结合阻止微管形成。本药多作为联合化疗的一部分。主要的毒副反应为消化道和血液毒性。在喜树碱类化疗药物中,代表药物是伊立替康(CPT-11)。喜树碱类药物是通过抑制细胞存活中一种必需酶 DNA 拓扑异构酶 I (Topo I)来实现其细胞毒作用的。研究表明,多种肿瘤细胞(包括胶质瘤细胞)的拓扑酶 I (Topo I)含量高于正常组织,尤其在 S 期肿瘤细胞中活性大幅提高。伊立替康使拓扑异构酶 I 失活,引起 DNA 单链断裂,阻碍 DNA 复制和 RNA 合成,最终抑制细胞增殖。本药物主要剂量限制性毒性为迟发性腹泻与中性粒细胞减少。少数患者出现急性胆碱能综合征。(5)铂类抗肿瘤药物:代表药物为顺铂(PDD)及卡铂(CBP),属细胞周期非特异性药物,具有细胞毒性。其在细胞低氯环境中迅速解离,以水合阳离子的形式与生物大分子结合,主要靶点为 DNA,可形成 DNA 链内交联、链间交联、DNA-蛋白质交联,破坏 DNA 的复制及抑制肿瘤细胞的增殖。与蛋白的结合可致蛋白交联和构象改变,影响膜结构;与膜磷脂作用可改变其构象,影响膜流动性、通透性;药物还可结合胞内金属硫蛋白等及谷胱甘肽等小分子,抑制酶活性;药物与骨架蛋白作用影响微丝、微管自组装过程可抑制癌细胞的 DNA 复制过程,并损伤其细胞膜上结构,该类药物治疗有较广谱抗癌作用,为治疗多种实体瘤的一线用药及二线用药(如针对复发胶质瘤)。肾毒性是顺铂的剂量限制性

毒性,临床可采取水化、利尿剂稀释尿液和使用巯基化合物减小肾毒性损害;顺铂的另一剂量限制性毒性是神经损伤。铂类药物的另一常见不良反应表现为胃肠道反应,用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗药昂丹司琼、格拉司琼等以及地塞米松可明显减轻恶心、呕吐症状。(6)以 VEGF 为靶标的分子靶向药物:贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 是作用于血管内皮生长因子 (VEGF) 的一种单克隆抗体。在复发胶质母细胞瘤及复发间变胶质瘤治疗中已被美国食品与药品监督管理局 (FDA) 批准,并被美国国家综合肿瘤网 (NCCN) 指南推荐 (具体参见“复发的治疗与随访”章节)。在新发胶质瘤虽然对 PFS 有改善,但 OS 没有延长,所以不推荐常规用于新发胶质瘤一线治疗。

3. 胶质瘤化疗应用概况:(1) 化疗和放疗同步进行:2002 年的一项高质量荟萃分析指出化疗和放疗联合治疗可以为胶质瘤患者带来益处:联合治疗的患者比单纯放疗患者的中位生存时间延长 2 个月,同时 2 年生存率也提高了 5%<sup>[76]</sup> (I 级证据)。相似的结果早在 1993 年便被证实 (I 级证据)。2005 年由 Stupp 等<sup>[75]</sup> 组织的一项大规模 RCT 结果发现, TMZ 联合放疗较单纯放疗可延长胶质母细胞瘤 (GBM) 患者的中位生存时间 2.5 个月,同时 2 年生存率提高了 16%, 5 年生存率由 2% 提高至 9.8% (I 级证据)。同年由 Athanassiou 等<sup>[77]</sup> 组织的另一项 RCT 也证实 TMZ 联合放疗较单纯放疗可明显延长 GBM 患者生存时间 (从 7.7 个月延长到 13.41 个月)。没有足够的证据表明联合治疗中采用多药化疗方案比单药方案好。1998 年一项 RCT 指出采用多药方案的患者生存率似乎较单药方案的患者高,但是两者差异无统计学意义 (I 级证据),故并不提倡常规采用多药方案。Shapiro 等也没有发现 BCNU 单药和以 BCNU 为基础的多药方案之间的区别 (I 级证据)。同样,Chang 等和 Prados 等也没有发现差异 (I 级证据)。(2) TMZ 化疗:对于新诊断的 GBM 患者,强烈推荐术后 TMZ 同步放疗联合 TMZ 辅助化疗至少 6 个周期 (I 级证据)。该方案又简称 STUPP 方案,具体为:同步化疗期间 TMZ 75 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>, 连服 42 天;辅助化疗期间 TMZ 150 ~ 200 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>, d1 ~ 5, 每 28 天重复,共 6 个周期。STUPP 方案被美国 NCCN 指南、加拿大 GBM 共识、英国卫生与临床优秀成果研究所 (NICE) 以及澳大利亚成人胶质瘤临床诊疗指南推荐,目前被认为是新诊断的 GBM 的标准治疗方案。国内学者也发现了类似的结果 (III 级证据)。由于 TMZ 的低毒性,有研究分析其长周期 (>6 个周期) 使用的疗效和毒性。一项双中心、回顾性分析显示:58 例成年 GBM 患者均接受 TMZ + RT 同步放化疗,其中 38 例 TMZ 化疗 6 个周期,20 例化疗 ≥9 个周期,结果:6 周期治疗组和 ≥9 周期治疗组比较,死亡风险显著增加 (HR 3.88, P = 0.001), 疾病进展风险显著增加 (HR 2.25, P = 0.03), 延长 TMZ 疗程未显著增加毒性<sup>[78]</sup>。另一项多中心、回顾性分析显示,128 例高级别胶质瘤患者接受至少 12 个周期 (或至少 12 个月) TMZ 化疗,其中 73 例为一线 TMZ 化疗,65 例为复发后 TMZ 化疗。结果显示:一线 TMZ 化疗患

者自诊断起的中位肿瘤进展时间 TTP 为 14 个月,复发后 TMZ 化疗患者自开始 TMZ 治疗起的中位 TTP 为 15.5 个月,仅少部分患者出现 III ~ IV 级毒性反应<sup>[79]</sup>。因此,对于 TMZ 治疗中有持续改善且毒性可耐受的患者,可考虑延长辅助化疗的治疗周期,参考目前国际多中心临床研究方案,推荐辅助化疗 12 个周期。最近,中国一项多中心临床试验对新诊断的 GBM 患者,在 STUPP 方案基础上增加手术后 2 周开始 TMZ 早期治疗 14 天 (75 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>), 虽然 PFS 没有明显延长,但显示 OS 比单纯 STUPP 方案组明显延长 (17.6 个月比 13.2 个月, P = 0.021), 而毒副反应没有明显增加<sup>[80]</sup>。因此,在手术后早期 (2 周后) 如果没有化疗禁忌证,特别是后续放疗不能及时进行的患者,可以在放疗开始前就给予 TMZ 化疗。在辅助化疗过程中,建议每 2 个疗程进行 1 次影像学评估,若发现肿瘤复发进展 (需排除假性进展),则需要改用其他化疗方案或需要再手术或再放疗 (包括放射外科治疗) (参见本指南复发胶质瘤治疗一部分内容)。对于高龄的高级别胶质瘤患者,有研究指出 TMZ 也有益处。老年及虚弱患者可采用单独 TMZ 化疗,老年但身体状况良好的患者可采用标准 STUPP 方案 (I 级证据)。Brandes 等<sup>[81]</sup> 发现,对于 65 岁以上 GBM 患者,放疗联合 TMZ 化疗比单独放疗或放疗联合甲基苄肼有明显的生存获益 (III 级证据)。Glantz 等<sup>[82]</sup> 也发现老年患者使用 TMZ 与标准的分次放疗同样有效 (III 级证据)。新近挪威胶质瘤临床试验组发起了一项对 >60 岁的老年 GBM 患者进行 TMZ5/28 标准方案化疗对比放疗的 III 期临床试验,结果表明,两组的治疗效果大致相当<sup>[83]</sup>。一项前瞻性、多中心、随机 III 期临床研究中,342 例新诊断的老年 GBM 患者 (≥60 岁) 入组。其中 291 例患者被随机分为 3 个组,93 例接受 TMZ 治疗,98 例接受低分割放疗,100 例接受标准放疗。另外 51 例随机分为 2 个组,26 例接受 TMZ 治疗,25 例接受低分割放疗。在 3 组对比中, TMZ 组比标准放疗组的总生存时间 (OS) 显著延长 (8.3 个月比 6.0 个月, HR 0.60, P = 0.01); 而与低分割放疗组相比差异无统计学意义 (7.5 个月, HR 0.85, P = 0.24)。在 >70 岁的患者中, TMZ 组与低分割放疗组的 OS 比标准放疗组显著延长。在 TMZ 治疗组中, MGMT 启动子甲基化患者的 OS 比非甲基化患者显著延长 (9.7 个月比 6.8 个月, HR 0.56, P = 0.02); 而放疗组无显著差异<sup>[51]</sup>。另一项前瞻性、随机 III 期临床研究中,373 例老年 (>65 岁) 间变性星形细胞瘤或 GBM 患者随机分组,195 例接受 TMZ 化疗 (100 mg/m<sup>2</sup>, d1 ~ 7, q14d), 178 例接受 RT 治疗。结果显示, TMZ 组和 RT 组的中位 OS 分别是 8.6 个月和 9.6 个月 [HR 1.09, P (非劣效) = 0.033]; 中位无事件生存期分别是 3.3 个月和 4.7 个月 [HR 1.15, P (非劣效) = 0.043], MGMT 启动子甲基化的患者较非甲基化患者的 OS 显著延长 (11.9 个月比 8.2 个月, HR 0.62, P = 0.014), MGMT 启动子甲基化患者更易从 TMZ 治疗中获益,非甲基化患者更易从 RT 中获益<sup>[84]</sup>。Hart 等<sup>[85]</sup> 文献荟萃分析发现, TMZ 用于高级别胶质瘤患者主要有以下益处:①延长生存时间;②延长肿瘤无进展期;

③对生活质量没有明显的负面影响;④较低的早期不良事件发生率。TMZ 的不良反应有:恶心、呕吐、脱发、皮疹、疲劳、便秘、白细胞、红细胞、血小板减少、抽搐、虚弱和肝功能异常等。由于高级别胶质瘤患者的生存期总体上较短,故目前尚无长期毒副作用的文献报道。(3)PCV 方案:间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤对化疗要比间变性星形细胞瘤敏感。这些肿瘤患者若有染色体 1p/19q 的联合缺失,则对 PCV 化疗方案(洛莫司汀 110 mg/m<sup>2</sup>,d1 + 甲基苄肼 60 mg/m<sup>2</sup>,d8 ~ 21 + 长春新碱 1.5 mg/m<sup>2</sup>,d8,29)反应率要明显高于 1p/19q 未缺失者(100% 比 23% ~ 31%)。两项大规模的 III 期临床试验推荐放疗后使用 PCV 方案进行化疗(I 级证据)。一项前瞻性随机对照临床研究中,291 例间变性少突胶质细胞瘤(AO)患者随机接受单独放疗或放疗联合 PCV 方案化疗,结果显示,总生存时间两组差异无统计学意义(4.6 年比 4.7 年),但伴 1p/19q 缺失的患者联合化疗的中位生存时间延长(14.7 年比 7.3 年)<sup>[86]</sup>。另一项对照研究中,368 例新诊断的 AO 患者(80 例患者 1p/19q 联合缺失)随机接受单独放疗或放疗联合 PCV 方案化疗,中位随访 140 个月,联合化疗组的中位 OS 延长(42.3 个月比 30.6 个月)<sup>[49]</sup>。虽然目前关于间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤的化疗都采用 PCV 方案,但 TMZ 因为不良反应少也备受重视,有关 TMZ 在 III 级胶质瘤的随机对照研究目前仍在进行中,且尚没有 PCV 和 TMZ 之间比较的研究结果。推荐对于间变性胶质细胞瘤术后辅以放疗和化疗,如类似 GBM 的 TMZ 方案或者 PCV 方案。对于间变性胶质细胞瘤建议根据分子标志物确定个体化治疗方案。(4)亚硝脲类化疗药物:Stewart 对 12 项 RCT 进行了分层 Meta 分析,结果表明:对高级别胶质瘤患者进行化疗可以延长患者的生存期(I 级证据)。Wolff 等<sup>[87]</sup>对 504 项队列研究,共 24 193 例患者(72% 为 GBM,22% 为间变性星形细胞瘤)分析,结果表明:以尼莫司汀(ACNU)为基础的化疗中,患者生存受益 8.9 个月,以洛莫司汀(CCNU)化疗的患者生存受益 5.3 个月。该结果提示以 ACNU 及 CCNU 为基础的化疗效果优于以 BCNU 为基础的化疗。德国肿瘤协会神经肿瘤研究组的随机对照临床试验(I 级证据),以亚硝脲类药物为主的联合化疗,GBM 的全组平均 OS 为 16.5 个月,而间变性胶质瘤为 60 个月,上述结果明显优于以往肿瘤放射治疗研究组(RTOG)结果。亚硝脲类药物用于高级别胶质瘤化疗的具体用法是:①PCV 方案(洛莫司汀 + 甲基苄肼 + 长春新碱);8 周为 1 个疗程,不超过 6 个疗程。口服洛莫司汀(CCNU) 110 mg/m<sup>2</sup>,d1;每日口服甲基苄肼(PCB)60 mg/m<sup>2</sup>,d8 ~ 21;静脉给药长春新碱(VCR)1.4 mg/m<sup>2</sup>(最大剂量为 2 mg),d8,d29。②ACNU 方案:ACNU 单药治疗方案:ACNU 静脉用药 100 mg/m<sup>2</sup>,每 6 周为 1 个疗程,不超过 6 个疗程。该方案目前已较少应用。ACNU 联合用药方案:每 6 周为 1 个疗程,共 4 ~ 5 个疗程。ACNU 静脉用药 90 mg/m<sup>2</sup>,D1;替尼泊苷(teniposide, VM-26),每日静脉用药 60 mg/m<sup>2</sup>,d1 ~ 3。(5)化疗局部应用:局部瘤腔植入的含卡莫司汀(BCNU)的

生物可降解聚合物(Gliadel Wafer)在一项随机对照的 III 期临床试验中,显示出对新诊断的高级别胶质瘤患者平均生存时间从 11.6 个月提高到 13.9 个月(I 级证据)。该植入片能在肿瘤切除术后的数周内缓慢释放,从而杀灭残留的肿瘤细胞。这个临床试验入组的患者随后又被长期随访验证发现有着较好的预后<sup>[88]</sup>(III 级证据)。英国的 NICE 指南提出该缓释片仅仅用于肿瘤切除程度在 90% 以上的患者。在美国 NCCN 指南中,BCNU 缓释片是初治和复发高级别胶质瘤的选择用药。BCNU 缓释片尚未在我国上市,但近年已有国产 BCNU 缓释片 I 期临床试验研究的报道<sup>[89]</sup>。(6)动脉用药和骨髓移植:一项 RCT 研究表明,动脉使用 BCNU 对高级别胶质瘤进行化疗既无效又不安全。与静脉使用该药相比,动脉内化疗反而缩短了生存期(I 级证据)。但亦有通过动脉介入方法给药也取得了较好的效果的报告(III 级证据)。国内学者采用选择性动脉介入方法,用卡莫司汀(BCNU)或尼莫司汀(ACNU)灌注治疗高级别胶质瘤,取得了较满意结果。但这些阳性结果尚无大规模随机对照研究结果的支持,并且费用高、技术要求也高,目前不建议采用。目前,没有证据表明高剂量化疗时需要常规辅助自体骨髓移植。通过对 22 例患者的研究,Mbidde 等发现高剂量化疗时辅助自体骨髓移植能稍微延长生存时间,但是长期生存者的比例似乎没有增加(II 级证据)。Fine 和 Antman 等也指出自体骨髓移植没有充分的证据支持,我们在此也不推荐常规使用。(7)基因标志物:MGMT 是一个重要的 DNA 修复酶,其与烷化剂的耐药有关,近年来研究证实 MGMT 活性是影响预后的重要指标。MGMT 启动子的甲基化能沉默该基因,降低 DNA 修复能力,从而使肿瘤细胞对 TMZ 更敏感。一项随机化研究指出同样使用 TMZ 的 GBM 患者,若 MGMT 启动子有甲基化,则其中位生存时间明显长于无启动子甲基化的患者(21.7 个月对 12.7 个月,I 级证据)<sup>[75]</sup>。放射肿瘤治疗组新近完成的全球多组中心临床研究(RTOG 0525)结果进一步证实 MGMT 启动子甲基化的重要性。我们在这里推荐有条件的单位尽快开展 MGMT 启动子的甲基化 PCR 检查,以便更好地开展高级别胶质瘤的个体化化疗。间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤有染色体 1p/19q 联合缺失者,不但对化疗敏感,而且生存期也明显延长。

## 二、低级别胶质瘤

以往低级别胶质瘤的化疗一直存在争议。随着对化疗新药的不断研发、肿瘤分子遗传学研究的深入和随机对照临床试验(RCT)的开展,化疗在低级别胶质瘤患者中的作用逐渐得到重视和肯定,主要用于高危新诊断患者的辅助化疗和复发患者的挽救化疗。

新发低级别胶质瘤患者的辅助治疗,应根据是否存在高危因素实施个体化的治疗方案。高危患者术后辅助治疗推荐:放疗联合 PCV 方案化疗(I 级证据),或放疗联合替莫唑胺化疗(II 级证据),或放疗联合替莫唑胺同步和辅助化疗。但对 1p/19q 联合缺失的患者可以选择单纯化疗。复发患者的挽救化疗根据患者的情况实施个体化的化疗,包括:替莫

唑胺、亚硝脲类、PCV 方案、铂类为基础的方案(参见复发胶质瘤)。

1. 术后化疗:Pignatti 等<sup>[90]</sup>对两项大型多中心随机研究进行分析,显示年龄 $\geq 40$ 岁、星形细胞瘤、肿瘤最大径 $\geq 6$ cm、肿瘤跨中线和术前神经功能缺损是预后不良的独立影响因素,并以这些因素建立预后危险性评分系统,按分数高低分为低危组(0~2分)和高危组(3~5分),两组的中位 OS 分别为 7.7 年和 3.2 年。对于低级别胶质瘤如能做到手术全切除,预后较好的低危患者则可以观察,但由于半数患者最终肿瘤会继续进展,所以须密切随访。推荐术后对高危低级别胶质瘤患者进行放疗或者化疗。对肿瘤进展和复发的患者,能手术的患者应再次手术。以往没有进行放疗的患者可以选择放疗,已经行放疗的患者应进行化疗。如果化疗后肿瘤继续进展,需考虑:(1)选择另一种化疗方案;(2)考虑再次放疗;(3)更好的支持疗法。

2. 化疗药物:在 TMZ 应用于临床之前 PCV 方案曾是低级别胶质瘤特别是伴有 1p19q 联合缺失的少突胶质瘤化疗的首选。TMZ 在高级别胶质瘤中具有肯定的疗效,毒副反应低,在低级别胶质瘤中越来越多的证据也显示其不但可以延长复发或初治患者的无进展生存期和总生存期,而且有助于癫痫的控制,提高患者的生活质量,因此,推荐 TMZ 作为低级别胶质瘤化疗的首选药物。对于复发低级别胶质瘤患者卡铂/顺铂和替尼泊苷可以提高治疗的总体疗效。

3. 基因标志物:在低级别少突胶质细胞瘤患者中,1p/19q 缺失者对化疗有相当高的反应率,且 70% 的少突胶质细胞瘤和 50% 少突星形细胞瘤可检测到 1p/19q 的联合缺失。因此推荐有条件的单位进行 1p/19q 的检测,若联合缺失者可以先化疗。IDH1 基因第 132 位点的杂合突变出现于 80% 以上的低级别胶质瘤,包括星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤以及继发性胶质母细胞瘤,进一步研究显示, IDH1 突变型对治疗的反应及预后明显好于野生型。但目前尚无充足的证据提示 IDH1/IDH2 突变对化疗的指导作用。

4. 支持推荐意见的证据:RTOG 9802 随机对照研究中, 251 例低级别胶质瘤(Ⅱ级幕上星形细胞瘤、少突星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤)患者被随机分组接受 RT 或 RT 序贯 6 个周期的 PCV 化疗。中位随访 11.9 年, RT + PCV 组比 RT 组的中位生存时间显著延长(13.3 年比 7.8 年,  $P = 0.03$ , HR = 0.59), PFS 显著延长(10.4 年比 4.0 年,  $P = 0.002$ , HR = 0.50), 5 年 OS 分别为 73% 和 64%, 10 年 OS 分别是 62% 和 41%, RT + PCV 是 OS 和 PFS 的优势预后因子。2001 年 Chinot 等首次报道了 TMZ 在少突胶质细胞瘤中的治疗效果,与 PCV 比较, TMZ 有良好耐受性,毒副作用较小,疗效不亚于 PCV。2003 年 EORCT26971 临床试验结果表明,由于其化疗毒性较低,治疗客观有效率较高, TMZ 可作为未行过化疗的低级别少突胶质瘤复发者的化疗的首选治疗(Ⅱ级证据)<sup>[57]</sup>。2007 年 Kaloshi 等<sup>[91]</sup>回顾性地分析了 TMZ 标准化疗方案(5/28 日疗法)治疗单中心 149 例进展的低级别

胶质瘤患者(仅进行过手术治疗,而未进行过放疗)的疗效,平均用药 14 疗程。有效率为 53%, 疾病稳定率为 37%, 中位无进展生存期 28 个月, 86 例患者行 1p/19q 杂合子缺失检测,其中 42% 的患者存在 1p/19q 缺失, 1p/19q 缺失的患者 TMZ 疗效明显好于无 1p/19q 缺失的患者,包括无进展生存期和总生存期,同时该研究证明, TMZ 对于初治的进展性低级别胶质瘤有显著效果(Ⅳ级证据)。

2009 年 Kesari 等<sup>[92]</sup>发表新诊断及复发的低级别胶质瘤Ⅱ期临床试验,结果显示, TMZ 的长疗程方案( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续给药 7 周, 停药 4 周, 11 周为 1 个疗程, 继续下一个疗程直至肿瘤进展或毒副作用不可耐受)和标准的 5/28 日方案比较,患者化疗可耐受性好。12 个月的无进展生存率、中位 PFS 和中位 OS 均有明显的提高。同时, MGMT 启动子甲基化组相对于 MGMT 启动子非甲基化组、1p/19q 缺失组相对于 1p/19q 无缺失组在中位 PFS 和 OS 均有显著的提高(Ⅲ级证据)。RTOG 0424 临床Ⅱ期研究探索了高危低级别胶质瘤患者接受 STUPP 方案治疗的疗效和毒性。129 例高危的低级别胶质瘤患者在 RT 期间同步接受 TMZ 化疗( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 共 6 周), 放疗结束后, TMZ 辅助化疗 12 个周期( $150 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , d1~5, q28d)。中位随访 4.1 年, 中位生存时间未达到, 3 年 OS 率为 73.1%, 显著优于历史对照的 54% ( $P < 0.0001$ ), 3 年 PFS 为 59.2%, 毒性可耐受。因此,对于存在高危因素的低级别胶质瘤患者可以考虑尝试 STUPP 方案治疗<sup>[93]</sup>。

### 三、儿童胶质瘤

中枢神经系统肿瘤是儿童最常见的实体肿瘤。儿童胶质瘤包括低级别胶质瘤(WHO I~Ⅱ级:如毛细胞型星形细胞瘤、毛黏液样型星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤和弥漫性星形细胞瘤等);高级别胶质瘤(WHO Ⅲ~Ⅳ级:AA、间变性少突胶质细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤和 GBM);而弥漫性内生型脑干胶质瘤(DIPG), 大脑胶质瘤病由于其预后差,也归于高级别胶质瘤。

手术切除是大部分胶质瘤的首选治疗方法,对位置深在如脑干胶质瘤以及不能全切的肿瘤,辅助放化疗有着重要作用。由于放疗对 3 岁以下的婴幼儿可能影响其认知、生长和内分泌功能,甚至可导致胶质瘤的恶性发展,因此,化疗的作用显得尤为重要。

对于儿童低级别胶质瘤,首先应争取在安全前提下最大限度的手术切除。手术全切者不推荐其他辅助治疗,出现复发时行放化疗。如果肿瘤未能全切,则需要考虑放疗或化疗。

对于儿童高级别胶质瘤,也应争取在安全前提下最大限度的手术切除,无论切除程度如何术后均推荐行放化疗。 $>3$ 岁可直接行放化疗,  $<3$ 岁者建议先行化疗, 3 岁后再行放疗。目前,小儿高级别胶质瘤尚无标准的化疗方案,而且效果还不理想。

脑干胶质瘤尤其是 DIPG 一般不采用手术治疗。放疗和化疗是可以尝试的治疗手段,但是否能改善预后还有待探讨;其他治疗方法(包括免疫治疗、生物治疗等)的效果不明

确,有待大规模 RCT 研究加以验证。

TMZ 在成人高级别胶质瘤与复发胶质瘤中有良好疗效,但在儿童中的总体疗效不佳,且疗效不一致,可能与生物遗传学上的差异有关。儿童胶质瘤患者中 MGMT 启动子甲基化也与预后相关,因此推荐有条件的单位进行 MGMT 启动子甲基化检测。

支持推荐意见的证据:(1)儿童低级别胶质瘤:1997 年 Packer 等证实长春新碱 + 卡铂( $560 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,每 4 周用 1 次)对术后进展的低级别胶质瘤有良好疗效,耐受性好,毒副作用小,可以有效阻止儿童低级别胶质瘤的进展,为以后的放疗争取更多的时间(Ⅳ级证据)。2008 年 Ater 等<sup>[94]</sup>介绍了 COG A9952 Ⅲ期临床试验结果,结果提示,长春新碱 + 卡铂(CV 方案)与 6-硫鸟嘌呤 + 丙卡巴肼 + 洛莫司汀 + 长春新碱(TPCV 方案)均对于儿童低级别胶质瘤术后残留(未行放疗)的控制发挥作用,CV 方案的中位无进展时间为 3.2 年,而 TPCV 方案的中位无进展时间为 4.9 年。两个方案的毒副作用大致相当(Ⅱ级证据)。2010 年 Massimino 等<sup>[95]</sup>比较了低剂量顺铂( $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )和依托泊苷( $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合化疗与高剂量顺铂( $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )和依托泊苷( $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )的疗效,PFS 和 OS 无明显差异,且低剂量组毒副反应明显降低。因此低剂量顺铂/依托泊苷化疗可作为儿童低级别胶质瘤的治疗方案(Ⅳ级证据)。2007 年, Gururangan 进行的一项Ⅱ期临床试验评估了 TMZ 对儿童复发低级别胶质瘤的效果。26 例之前曾接受过手术或放疗、平均年龄 10 岁的视路胶质瘤(OPG)患者接受 TMZ 化疗( $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 5 天,4 周为 1 周期)。结果显示,总的肿瘤控制率(包括部分缓解、轻微缓解和肿瘤稳定)为 54%,2 年 PFS 49%,2 年 OS 96%,毒性反应较少。结果表明, TMZ 方案具有较好的疗效及良好的耐受性(Ⅲ级证据)<sup>[96]</sup>。2003 年 Kuo 等<sup>[97]</sup>报道了对 13 例手术未完全切除且有进展的儿童低级别胶质瘤给予 TMZ 化疗的疗效。其中 4 例为标准 TMZ5/28d 疗法( $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 5 d,28 天为 1 周期);另外 9 例为低剂量长疗程 TMZ 疗法( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 42 天,56 天 1 周期);结果表明, TMZ 在儿童低级别胶质瘤中有效,尤其是对于已经放疗过的患者。低剂量长疗程较标准疗法的毒副作用低(Ⅲ级证据)。(2)儿童高级别胶质瘤及复发胶质瘤:1989 年儿童肿瘤组(Children's Oncology Group, COG)发表的 CCG-943 临床试验,将 58 例儿童高级别胶质瘤随机分成单纯放疗组以及放疗化疗联合组(长春新碱、CCNU 和泼尼松龙),随访 5 年 EFS 分别为 18% 和 46%,差异有统计学意义,该试验是证实 PCV 化疗在儿童高级别胶质瘤辅助治疗中有效的第一个临床随机试验(Ⅱ级证据)。后来的大规模临床试验 CCG-945,则是研究了 172 例病理学确诊为高级别星形细胞肿瘤的患儿,其中 A 组术后采用 PCV 方案(泼尼松,洛莫司汀,长春新碱),B 组术后采用 8 合 1 方案(长春新碱,洛莫司汀,丙卡巴肼,羟基腺,顺铂,阿糖胞苷,环磷酰胺,甲泼尼龙);结果显示两组 PFS 及 OS 无显著差别。表明,8 合 1 方案较传统剂量的

PCV 方案并无明显优势(Ⅱ级证据)。HIT-91 临床试验将高级别胶质瘤患儿随机分成:先化疗后放疗组(异环磷酰胺、VP-16、甲氨蝶呤、顺铂和阿糖胞苷),先放疗后化疗组(CCNU、长春新碱和顺铂),结果中位生存期分别为 5.2 年和 1.9 年,表明在尽可能全切除的前提下化疗越早患者获益更多(Ⅱ级证据)<sup>[98]</sup>。2011 年公布的 COG 临床试验(ASNS0126)将 107 例各种类型的高级别胶质瘤进行 TMZ 同步放化疗,或者放疗后 TMZ 辅助化疗。随访结果与 CCG-945 临床试验结果相比较,发现 TMZ 的两种治疗方案在 3 年无事件存活率和总生存期上与 PCV 方案间无明显差别(Ⅲ级证据)。该结果与 1998、2002 和 2007 年公布的临床试验结论相吻合。总体上, TMZ 在高级别胶质瘤治疗中,对儿童的疗效不如成人(Ⅲ级证据)<sup>[99]</sup>。(3)脑干胶质瘤: Kim 等<sup>[100]</sup>报道的一项多中心研究选取了 17 例新发 DPG 患儿(平均年龄 8 岁),采取的化疗方案为 TMZ + 沙利度胺,结果显示在完成治疗的 12 例患者中,总的肿瘤控制率达到 92%,总反应率 83%,中位 PFS 为 7.2 个月,中位 OS 为 12.7 个月,该研究提示, TMZ + 沙利度胺方案对脑干胶质瘤的治疗是安全且有效的(Ⅳ级证据)。2010 年 Chiang 等<sup>[101]</sup>的单中心研究表明,对 10 例脑干胶质瘤进行放疗 + TMZ 辅助化疗,另外 8 例进行同步放化疗 + TMZ 辅助化疗。发现两组 PFS 无差异,表明, TMZ 的同步放化疗 + 辅助化疗并不比单纯放疗 + 辅助化疗疗效更好(Ⅲ级证据)。2011 年 COG 开放标签Ⅱ期临床试验(ASNS0126)报道,对新诊断的 63 例桥脑 DIPG 予以 TMZ 同步放化疗( $90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,42 天)和 TMZ 辅助化疗( $90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 5 天,28 天 1 周期,10 个周期),结果 1 年无进展生存率 14% + / - 4.5%,低于 CCG-9941 的无化疗的 1 年无进展生存率 21.9% + / - 5%。表明, TMZ 化疗并不能改善桥脑弥漫性内生型胶质瘤的治疗效果(Ⅲ级证据)<sup>[99]</sup>。

#### 四、大脑胶质瘤病

外科治疗主要局限于诊断和减压,放射治疗是 GC 的主要治疗方法(见放射治疗章节),可以局部或全脑放疗。由于发病率较低,目前缺乏来自大宗病例数的验证辅助化疗在 GC 中治疗价值的前瞻性随机对照研究结果。但多个文献报道,PCV 方案和替莫唑胺方案对 GC 治疗有效<sup>[102-104]</sup>。GC 化疗可参考高级别胶质瘤进行。

#### 五、室管膜瘤

室管膜瘤的治疗原则为手术切除 + 放射治疗(见放射治疗章节)(无中枢神经系统播散的室管膜瘤,术后只针对瘤床行局部放疗;而对于经 MRI 或 CSF 检查证实有脊髓转移的患者,应行全脑全脊髓放疗)。1996 年 Evans 等发表的随机对照Ⅲ期临床试验结果表明,对于儿童后颅窝室管膜瘤患者,全脑全脊髓放疗 + PCV 联合化疗组(洛莫司汀 + 长春新碱 + 泼尼松龙)对比单独全脑全脊髓放疗组并未延长生存(Ⅱ级证据)。化疗在成人初发室管膜瘤辅助治疗中的作用报道不一,缺乏临床 RCT 研究的明确结论。对复发者,建议化疗,具体参见“复发胶质瘤”章节。尽管目前还缺乏

RCT 研究的明确结论,但对于间变性室管膜瘤(WHO III级)患者,在手术及放射治疗后,可以考虑进行化疗。室管膜瘤可选择的化疗包括:以铂类为主联合化疗以及依托泊苷、亚硝脲类化疗。

### 第七章 复发胶质瘤

由于高级别胶质瘤的侵袭性特性,即便经过替莫唑胺同步放化疗和辅助化疗标准方案治疗,胶质母细胞瘤患者无进展生存期为 6.9 个月<sup>[75]</sup>,说明绝大多数高级别胶质瘤患者初次治疗后都会复发,胶质瘤复发或进展是指在治疗过程临床症状恶化,影像学表现为明显肿瘤增大和(或)出现新的肿瘤病灶。其中肿瘤的局部复发是最主要的初次复发方式,其他复发方式还有脑脊液播散及远处复发。随着治疗措施的进步以及对于胶质瘤影像学研究的深入,有关胶质瘤复发的诊断标准逐步清晰,病理学诊断仍是判断复发的金标准。目前公认的胶质瘤复发的影像学诊断标准为 RANO 标准<sup>[105]</sup>(见表 5)。弥漫性低级别胶质瘤如果复发后仍为低级别胶质瘤,治疗方案参照低级别胶质瘤治疗,如果复发后进展为高级别胶质瘤,治疗方案参照复发高级别胶质瘤治疗。复发胶质瘤治疗较为复杂,需要多学科参与,建议采用 MDT 诊疗模式,具体方法参照指南 MDT 部分。

在做出胶质瘤复发的诊断之前,一定要进行假性进展的鉴别诊断。假性进展是指胶质瘤患者在接受放射治疗后较快出现原有影像学增强病灶面积变大现象,假性进展可以在进一步观察过程中逐步变小乃至消失。胶质母细胞瘤患者接受替莫唑胺联合放化疗后,假性进展的发生率约为 20% ~ 30%,肿瘤存在 MGMT 启动子甲基化可使假性进展发生率更高。一般认为,假性进展预示着良好的预后。对于假性进展的诊断,组织病理学仍然是金标准。目前已有的诊断假性进展的影像学方法及其准确性,见表 6<sup>[106-108]</sup>。

1. 复发高级别胶质瘤的手术治疗:对于复发高级别胶质瘤患者进行再次手术是否能使患者受益,目前缺乏高级别循证医学证据。一般认为如肿瘤出现明显占位效应且一般状态良好的患者,经病例选择后可考虑外科手术治疗,手术切除可以进一步明确复发后肿瘤病理学及分子病理学诊断,缓解占位效应,利于后续化疗及和(或)再次放疗的进行,减少糖皮质激素的应用,延长患者的生存期(IV级证据)<sup>[109]</sup>。一般情况下,下列条件可以作为复发高级别胶质瘤选择手术治疗的参考:KPS 评分 > 70,肿瘤位于非功能区的患者,肿瘤体积适中,复发距初次手术间隔时间不宜过短(复发时间过早说明肿瘤的恶性表型较强,对于现有各种治疗反应差)。再手术时应在保障神经功能状态前提下,尽量做到复发肿瘤

表 5 RANO 标准

项目	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	稳定(SD)	进展(PD)
T <sub>1</sub> + 增强	未见	缩小 ≥ 50%	变化在 -50% ~ +25%	增加 ≥ 25% <sup>a</sup>
T <sub>2</sub> /FLAIR	稳定或减小	稳定或减小	稳定或减小	增加 <sup>a</sup>
新增病灶	未见	未见	未见	可见 <sup>a</sup>
皮质激素应用	无需	稳定或减少	稳定或减少	不作为标准
临床表现	稳定或改善	稳定或改善	稳定或改善	恶化 <sup>a</sup>
判断标准所需条件	以上全部	以上全部	以上全部	以上任何一项

注:含<sup>a</sup>的项目出现任何一项即判定进展;不作为标准;如无临床恶化,单纯皮质激素用量的增加不能判定进展

表 6 肿瘤复发、假性进展和远期放射性脑坏死常用鉴别方法

项目	肿瘤复发	假性进展	远期放射性脑坏死
发生时间	任何时间	多见于放化疗后 3 个月内,少数病人可见于 10 个月内	治疗后数月数年
临床症状	恶化	不变或恶化	不变或恶化
MRI 增强	多病灶和胼胝体受侵通常是复发	大片的长 T <sub>1</sub> 和长 T <sub>2</sub> 异常信号灶,内有不规则的 gadolinium 强化灶,占位效应明显。瑞士奶酪样表现(Swiss cheese-like)	MR 增强扫描可见强化。晚期表现为边界清楚的如脑脊液样信号,全脑放疗中颞叶坏死多见
MRI 灌注	通常高灌注	通常低灌注	通常低灌注
MRI 波谱	Cho/NAA, Cho/Cr 较高,常高于 1.71	Cho/NAA, Cho/Cr 较低,常低于 1.71	Cho/NAA, Cho/Cr 较低,常低于 1.71
DWI	高信号	比肿瘤信号低	比肿瘤信号低
葡萄糖 PET	通常高代谢	高代谢或低代谢	通常低代谢
11C-methionine 和 18F-FLT 等示踪剂 PET	高代谢	低代谢	低代谢
好发因素	几乎全部复发	RT + TMZ	RT
发生率	几乎全部	总 20% 左右,在 RT + TMZ,特别是 MGMT 启动子甲基化的患者发生率更高	与剂量有关,大约在 2% ~ 18%



最大程度切除以获得较好的 PFS 及 OS<sup>[110-111]</sup>。可以考虑术中应用间质内化疗贴片提高治疗效果。为提高病灶的切除率,可在术中使用影像引导显微外科技术及术中荧光引导显微外科技术等方法。对于再次手术的患者,术后进行后续化疗较单纯手术在总生存时间上更为获益(IV级证据)<sup>[112]</sup>。

2. 复发高级别胶质瘤再次放射治疗:目前对于复发高级别胶质瘤进行再次放疗缺乏前瞻性研究结果。根据回顾性研究结果,复发患者病灶较小且 KPS 评分较高,现代高精度放疗(如立体定向分割放疗)对于这部分选择的病例而言可以作为姑息治疗的选择方案(IV级证据)。对于部分复发病例,在应用贝伐单抗过程中进行再次放疗后能够延长患者复发后总生存时间及复发后疾病无进展时间(IV级证据)<sup>[109,113]</sup>。

3. 复发高级别胶质瘤化学治疗和靶向治疗:对于在第 1 次治疗过程中没有进行化疗的复发高级别胶质瘤患者,可以采用 TMZ 同步放化疗及辅助化疗方案(STUPP 方案)(I级证据)。一般认为,间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、间变性少突星形胶质细胞瘤较胶质母细胞瘤会有较好的药物反应。对于已经接受了放射治疗却病情仍有进展的间变性少突胶质细胞瘤患者,如存在 1p/19q 联合性缺失,推荐 PCV 化疗<sup>[86, 114]</sup>,无法进行 PCV 化疗者,推荐使用 TMZ 进行化疗(I级证据)<sup>[52]</sup>。在接受放射治疗和 TMZ 治疗均失败后,目前尚没有公认的有效化疗方案。可推荐的方案包括:(1) TMZ 剂量密度方案(II级证据):在 2015 年新近发表前瞻、随机、开放 II 期 DIRECTOR 研究中,105 例经 TMZ 同步放化疗及至少 2 个周期 TMZ 辅助化疗治疗后复发的 GBM 患者随机分到 2 组,组 A (替莫唑胺 120 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,连续服用 1 周休息 1 周)或组 B (替莫唑胺 80 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup>,连续服用 3 周休息 1 周)。这项研究因入组原因提前终止研究,结果显示,两组中位治疗失败时间(time to failure, TTF)并差异并无统计学意义(1.8 个月比 2.0 个月, P = 0.37),总生存率(OS)差异也无统计学意义(9.8 个月比 10.6 个月, P = 0.78),但 MGMT 启动子甲基化的患者较非甲基化患者的治疗失败时间(median TTF)显著延长(3.2 个月比 1.8 个月, P = 0.001 4),MGMT 启动子甲基化的患者较非甲基化患者在 6 个月的无进展生存率(PFS-6)也显著延长(39.7% 比 6.9%, P < 0.000 1)<sup>[115]</sup>。(2)联合治疗方案(如 PCV 方案:铂类为基础的方案, TMZ 为基础的方案等)(IV级证据)<sup>[52]</sup>。(3)抗血管生成治疗:推荐 VEGF 为靶标的分子靶向药物贝伐珠单抗(Bevacizumab)(III级证据,可推荐)。贝伐珠单抗单药治疗(10 mg · kg<sup>-1</sup> · 2 周<sup>-1</sup>或 15 mg · kg<sup>-1</sup> · 3 周<sup>-1</sup>)的研究结果显示,患者 6 个月无进展生存率为 29% ~ 64%。除了单一用药外,多数学者推荐贝伐珠单抗与其他药物(CCNU/BCUN, TMZ、卡铂等)联合应用。近来 BELOB 临床试验结果提示,相比单

药治疗(贝伐珠单抗或洛莫司汀)贝伐珠单抗联合洛莫司汀能够明显提高患者 9 个月总生存率<sup>[116]</sup>。有研究发现贝伐珠单抗治疗的患者可短暂好转后恶化,肿瘤迅速增大和转移播散。因此在评估抗血管生成药物效果时,除了 MRI T1, T2 平扫, T1 增强外,需要 FLAIR 相及 DWI 相进行综合评定,以鉴别是否为药物的假性反应。常见的不良反应包括力、疼痛、高血压、胃肠道不适、蛋白尿等。严重者出现胃肠穿孔/伤口并发症、出血、高血压危象、肾病综合征、充血性心力衰竭、癫痫、血栓形成等。

推荐适合条件的患者参加相应的复发高级别胶质瘤 II 期或 III 期临床试验。

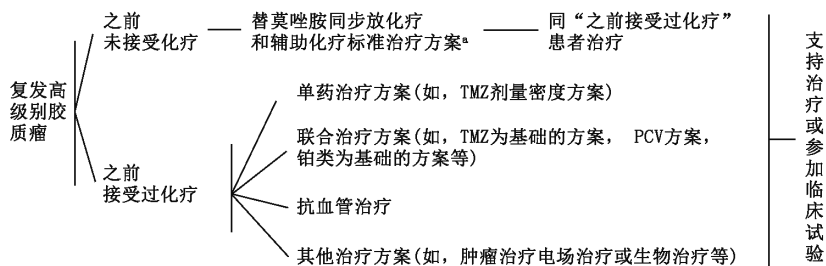
4. 复发高级别胶质瘤其他治疗:包括肿瘤治疗电场治疗,生物治疗(如免疫治疗等)。NovoTTF-100A (tumor treating fields, TTF)是一个便携装置,通过贴敷在头皮的转换片组产生中频低场强肿瘤治疗电磁场用以治疗高级别胶质瘤,一系列临床试验证实这种非化疗的新型治疗方法获得了与挽救性化疗相当的治疗效率及治疗效果,且不良反应明显低于挽救性化疗<sup>[117]</sup>。2011 年美国 FDA 批准将此方法用于治疗复发胶质瘤,并已写入 NCCN 指南,目前北美、欧洲、亚洲十余个国家地区正式开始利用 NovoTTF-100A 设备进行复发高级别胶质瘤的治疗<sup>[52]</sup>。有条件的中国患者可以进行肿瘤治疗电场治疗(I级证据)。

近年来神经肿瘤学者进行了针对胶质瘤的多种免疫疗法临床试验,并在临床上显示了良好的疗效<sup>[118]</sup>。目前有多个复发胶质母细胞瘤免疫治疗的临床试验正在进行中,适合条件的复发胶质母细胞瘤患者可参加相应 II 期或 III 期试验(II级证据)。

不同类型复发高级别胶质瘤的治疗:见图 4。

5. 小儿复发胶质瘤(参见化疗章节)。

6. 复发室管膜瘤:对初治室管膜瘤术后有残留者以及初治间变性室管膜瘤术后者均推荐进行放疗。而对于放疗后出现复发或进展者,推荐的治疗方式有:(1)在保障神经功能前提下再次手术行最大范围病灶切除;(2)未曾进行放疗的患者进行放射治疗;对于已进行过放射治疗的患者,可以选择合适的病例进行再次放射治疗。治疗方式要根据影像学及脑脊液细胞学情况选择[局部放疗或(及)全脑全脊髓放疗](IV级证据);(3)化疗,推荐的药物包括铂类化疗药



\*复发的少突胶质细胞瘤 1p/19q 联合缺失患者, 之前未接受过化疗的患者, 也可选择 PCV 方案

图 4 不同类型复发高级别胶质瘤的治疗

(单药或联合用药), 依托泊苷, 亚硝脲类化疗药物(洛莫斯汀, 卡莫斯汀), 贝伐单抗, 替莫唑胺(Ⅳ级证据)<sup>[52]</sup>。

7. 随访内容、时间和间隔: (1) 随访的定义和目的: 由于胶质瘤的治疗是系统的综合治疗, 在治疗过程中的复查广义上也是随访, 但我们这里的随访特指常规抗肿瘤治疗过程中及结束后对患者进行临床随访和影像学复查。通过随访, 可以评估肿瘤的控制情况, 监测肿瘤引起或治疗引起的病征变化, 为患者及家属提供精神心理方面的医学支持, 指导患者的功能康复和改善患者的生存质量。(2) 随访内容: 对患者进行临床基本情况复查, 主要包括全身情况、认知和精神心理状况、神经系统体征及体格检查、必要的辅助检查以及影像学复查。随访应有多个领域专家的参与, 包括神经外科、放疗和化疗、神经内科、影像、精神心理、护理与康复治疗等专科。评估肿瘤的控制情况首选 MRI 平扫(T1、T2 或 FLAIR、DWI) 及 T1 增强扫描, 除非有禁忌证(Ⅰ级证据)。采用 MRS、灌注 MRI、PET/CT 可辅助区别放射性坏死与肿瘤进展(Ⅱ级证据)。RANO 标准作为判断病灶是否复发进展或假性进展的影像学标准。随访过程中, 监测和处理由肿瘤或治疗引起的病征, 包括控制瘤周水肿及类固醇激素的使用中的不良反应监测, 抗癫痫药物的选择、减量与停药时机, 放疗和化疗的近期及远期不良反应等(Ⅱ级证据)。对中枢神经系统肿瘤所致的患者意识、精神心理和认知状态、神经功能障碍及生存质量的评估, 应采用国际通用的评定手段、量表与技术进行(参考中枢神经系统胶质瘤的康复治疗章节)(Ⅱ级证据)。(3) 随访的时间和间隔: 目前无高级别证据来确定随访的时间及间隔。一般来说, 高级别胶质瘤患者常规随访间隔为 1~3 个月; 低级别胶质瘤为 3~6 个月; 同时还应该结合肿瘤、切除程度和肿瘤残余情况、有无新症状出现、是否参加了临床试验、患者的依从性和健康状态等定出个体化的方案。成人低级别胶质瘤应每 3~6 个月随访 1 次, 持续 5 年; 以后每年至少随访 1 次(Ⅲ级证据)。高级别胶质瘤在放疗后 2~6 周应随访 1 次, 以后每 1~3 个月随访 1 次, 持续 2~3 年, 再以后随访间隔可适当延长(Ⅲ级证据)。成人颅内室管膜瘤应每 3~4 个月随访 1 次, 持续 1 年; 以后每 4~6 个月 1 次, 持续 2 年; 再以后每 6~12 个月进行 1 次。若术前脊髓影像学有阳性提示或存在脑积水的患者, 从首次随访开始, 影像学检查就应包括脊髓 MRI 检查。

## 第八章 对症治疗

脑胶质瘤的对症治疗难规范、易被忽视, 但对最终治疗结果十分重要。对胶质瘤伴发的脑水肿颅内压增高、癫痫、深静脉血栓及精神症状、疼痛等伴随症状进行有效的对症治疗, 可以改善患者的基础临床状态, 提高患者接受手术、放疗和化疗的依从性, 有助于延长生存时间, 保持或提高生活质量。脑水肿、颅内压增高是脑胶质瘤治疗中最常见的症状之一, 高渗透性脱水剂(甘露醇、甘油果糖、高渗盐水和白蛋白等)、利尿剂和皮质类固醇激素是目前治疗脑水肿降低颅内压的最常用手段。

甘露醇脱水降压快, 在短时间内可重复使用, 应注意监测水电解质、血浆渗透压和尿量, 指导补液种类和出入量平衡, 长期使用会损害肾功能, 甚至出现急性肾功能衰竭。甘油果糖溶液脱水效果相对较弱, 可长期使用, 一般无反跳现象, 对血压、电解质和肾功能影响较小, 还能补充热量, 不良反应小。白蛋白作为一种高胶体渗透压药物, 脱水效果缓慢而持久。利尿剂如呋塞米、托拉塞米等脱水作用相对较弱, 易引起电解质紊乱, 与甘露醇合用有协同作用。多项荟萃分析显示, 高渗盐水降低颅内压疗效快, 持续时间长, 但缺乏针对高渗盐水与甘露醇治疗脑水肿的高质量多中心随机对照研究。临床使用较多的有 7.5%、10% 和 23.4% 高渗盐水, 并无可靠研究认为高渗盐水降颅压具有浓度或剂量依赖性。对颅内压增高同时伴有低钠血症、低血容量或肾功能不全者, 可以首选高渗盐水, 如患者已存在高钠血症, 则应慎重<sup>[119]</sup>。

肾上腺皮质激素治疗胶质瘤水肿, 尤其是放射性水肿具有明显优势, 最常使用的是地塞米松和甲基泼尼松龙, 但仍无循证医学证据的被广泛接受的最佳剂量推荐, 最小剂量最短疗程能达到或维持满意疗效为激素的使用原则<sup>[120-121]</sup>。对无症状的影像学瘤周水肿不推荐应用激素, 不推荐在肿瘤切除术后长期使用激素或在放疗期间预防性使用激素。激素不推荐肌肉注射。应注意皮质类固醇药物不良反应<sup>[121]</sup>, 包括体质量增加、肌病、骨质疏松、骨质缺血性坏死、高血糖、血压升高、消化道出血和影响手术伤口的愈合等。建议在用激素同时补充维生素 D 和钙剂, 对消化道出血高风险者, 建议用 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂或质子泵抑制剂<sup>[120]</sup>。

胶质瘤伴有癫痫发作者, 正规抗癫痫药物治疗, 可有效控制癫痫发作、减轻继发性脑损害和提高生存质量<sup>[122-124]</sup>。术前无癫痫发作者, 不建议术后常规预防应用抗癫痫药物, 但如果是颞叶病灶、神经节细胞瘤或胚胎残余肿瘤、手术中皮质暴露 > 4 小时或病灶侵犯皮质或术中皮质损伤严重以及术野局部放置缓释化疗药物者, 在手术麻醉药物停止时, 建议预防应用抗癫痫药, 首选静脉注射抗癫痫药物, 恢复胃肠进食后改为口服, 换药过程有 12~24 h 的时间重叠。静脉用药最常用丙戊酸钠, 口服可选用丙戊酸钠、奥卡西平和左乙拉西坦等。术前无癫痫发作者 2 周内无癫痫发作者, 建议预防应用抗癫痫药在术后 2 周后逐渐停止。如术后已有预防用抗癫痫药术后 2 周仍发作癫痫, 可加大药物剂量(监测血药物浓度), 也可选择转换或添加其他药物。如需转换为新添加的药物, 需在加用的药物达到稳态血药浓度后, 再递减原用药, 原用药逐步减量至停药至少需 10~15 d, 切忌骤停原用药。如正规服药再无癫痫发作者, 建议结合心电图等相关证据 3 个月后停药。对术后 2 周后出现反复的癫痫发作, 可以确定“癫痫”的诊断, 应遵循《癫痫指南》的基本原则进行治疗和随访。以癫痫发作为首发症状或术前病史中有癫痫发作者, 术前术后均应根据《癫痫指南》选用合理的抗癫痫药物。对癫痫发作的药物选择, 参考“癫痫药物应用专家共识”, 可以根据发作类型选用。脑肿瘤伴癫痫的

抗癫痫治疗,比单纯癫痫的抗癫痫治疗更易发生不良反应,因此应密切观察,定期测定血药浓度、血常规和肝功能等。

脑胶质瘤患者由于伴有神经功能障碍(尤其是肢体活动障碍)、血流缓慢、或脱水过度或进食或补液不足,导致血液淤滞,易发生深静脉血栓(VTE)<sup>[120]</sup>。≥75岁的胶质母细胞瘤、有肿瘤残留或复发者,比其他癌症患者更易发生VTE。第一年VTE发生率16%~28%。急性期的深静脉血栓,可并发致命性的肺栓塞,后期的慢性血栓形成,降低患者生活质量。不推荐预防性使用抗凝药物预防VTE,但对肢体偏瘫、血液高凝状态和有深静脉血栓形成者,可皮下注射使用低剂量低分子肝素(Ⅱ级证据),并需密切随访凝血功能。一项回顾分析表明,应用低剂量的低分子肝素或法华林预防VTE复发,在贝伐单抗治疗的胶质瘤患者中也是安全的,另一项大型研究表明,贝伐单抗在抗凝治疗组的出血率高于非抗凝组,但有症状的出血发生率很低(3.1%)。在发生急性近端静脉血栓形成伴有临床或亚临床肺栓塞证据者,可考虑紧急安装腔静脉滤器(Ⅲ级证据),但目前无腔静脉放置滤器和抗凝治疗的随机试验。加强对功能障碍侧肢体的护理,早期被动和主动活动肢、机械疗法如间断性空气压迫及弹力袜(Ⅱ级证据),有助于深静脉血栓的预防<sup>[124-125]</sup>。

有的胶质瘤患者在初诊时即伴有神经精神方面的症状,无论手术,还是放化疗均可影响或加重神经精神症状<sup>[120]</sup>。疲乏是最常见的症状,高级别胶质瘤中更多见,与放化疗、贫血、抗癫痫治疗、抑郁、激素应用和减量过程有关,抗抑郁治疗和激素应用尽可能最低剂量,减少抗癫痫药物并适当应用精神兴奋药物可能有益。抑郁和胶质瘤本身或治疗药物有关<sup>[124, 126]</sup>,93%的患者报告自己在术后即有抑郁,而医生报告仅有15%,术后6个月医生报告的抑郁发病率升高到25%,但患者自己报告达90%。如果胶质瘤伴抑郁诊断确立,抗抑郁治疗可以提高生活质量。放化疗、抗癫痫治疗和激素的应用会加重胶质瘤患者的认知功能障碍,如近事记忆力下降、注意力分散、性格改变、执行力下降、易激惹和精神运动性语言迟钝等。全脑放疗或合并大剂量化疗比单纯大剂量化疗或部分放疗,更易加重认知功能障碍,核磁共振可见脑室旁白质变性改变。应用精神兴奋类药(如美金刚),或认知功能的康复训练对改善症状可能有益。

此外,胶质瘤患者终末期(生命最后1周~3个月),往往颅内压进行性升高,患者头痛,可伴全身疼痛,多数已经过数月的脱水及对症支持治疗,仍进行性加重。对仍有意识和情感的终末期患者,缓解疼痛是WHO癌症控制的优先项目。除了松弛疗法(如中医按摩)、意向性干预法(如音乐疗法)等非药物止痛外,可采用WHO癌症三阶梯药物止痛法,轻度疼痛选择第一阶梯非阿片类镇痛药,如阿司匹林;中度疼痛第二阶梯,选择弱阿片类,如可待因;重度疼痛选择第三阶梯药物,强阿片类,如吗啡等。如患者长期卧床不起、意识逐渐丧失,要注重终末期护理,尽可能预防和减轻并发症,如眼球突出护理、呼吸道、泌尿系、机会性感染发热等护理。在欧美约60%胶质瘤终末期患者最后死于医院,40%在家里

或临终关怀所去世,均有专业的临终护理关怀<sup>[127-131]</sup>。国内对恶性肿瘤的临终关怀护理处于自发状态,缺乏具体统计数据,多数在家中或社区服务中心去世,专业的临终关怀有待加强。

## 第九章 康复治疗

胶质瘤治疗方面的医学进步显著地增加了患者的生存人数,这些生存者中大多存在功能和社会心理方面的障碍,日常活动和社会参与受到限制,生活质量降低。目前,已有许多研究表明,康复治疗能使脑肿瘤患者获得显著的功能进步,这与在脑卒中<sup>[132]</sup>及脑外伤患者身上的研究结果是基本一致的。

1. 胶质瘤所致的常见康复问题:按照国际功能、残疾和健康分类(ICF),胶质瘤所导致的康复问题可分为残损、活动限制和参与受限3个层次。(1)残损:主要包括肢体肌肉无力、感觉缺失、平衡障碍、吞咽障碍、构音障碍、失语症、认知障碍和心理障碍等,这些取决于肿瘤的类型、位置及大小。肢体肌肉无力可用徒手肌力测试评定,感觉缺失可用Fugl-meyer四肢感觉功能评测法进行评定,平衡障碍则可用Berg平衡量表进行评定,吞咽障碍可用洼田饮水试验、视频吞咽造影检查评定,构音障碍可用改良Frenchay法评定,失语症可用波士顿失语诊断性失语检查法(BDAE),认知障碍评定可用简易智力状态检查法(MMSE)、认知与精神测定量表评定,焦虑和抑郁可用汉密顿焦虑和抑郁量表评定。(2)活动限制:主要是上述神经残损导致患者在移动和自我照料方面的困难,如床上移动、床下转移、行走及日常生活活动(如:穿衣、洗澡、如厕)等。可采用Barthel量表、功能独立性量表(FIM)来评定。(3)参与受限:主要指上述神经残损导致患者在就业、家庭生活及社会融合等方面的困难。可采用SF-36生存质量量表来评定。

2. 胶质瘤所致功能障碍的康复治疗:针对上述胶质瘤所致的常见康复问题,推荐采用个体化的综合治疗方案,包括物理治疗(PT)、作业治疗(ST)、言语和吞咽治疗(ST)、认知和行为治疗、娱乐治疗、心理治疗和康复工程(Ⅱ级证据)。除此之外,尚包括康复护理、营养支持和祖国传统医学等治疗方法,另可采用药物治疗来管理疼痛和痉挛以及促进认知功能恢复等。推荐早期康复,中枢神经系统胶质瘤术后或其他治疗后,患者生命体征稳定后即可开始<sup>[133-134]</sup>。(1)物理治疗:以运动疗法为主,包括正确体位的摆放、关节活动度练习、肌力训练、耐力训练、神经肌肉促进技术训练、平衡及协调性训练、步态训练和呼吸训练等(推荐,Ⅲ级证据)。不推荐磁、电等物理因子常规剂量治疗(Ⅱ级证据)。(2)作业治疗:应用与日常生活、工作有关的各种作业活动或工艺过程中的某个运动环节作为训练方式,最终以提高患者在生活自理、工作及休闲活动上的独立能力为目的的治疗方法。主要包括:维持日常生活所必需的基本作业治疗、创造价值的作业治疗、消遣性或文娱性作业治疗、教育性作业治疗及辅助支具使用训练等(Ⅲ级证据)。(3)言语及吞咽治疗:言

语障碍包括失语症及构音障碍,需要根据患者言语康复评定的结果分别采用促进言语功能恢复的训练和非言语交流方式的使用训练,前者包括语音训练、听理解训练、口语表达训练等,后者包括手势语、画图、交流板、交流手册及电脑交流装置使用训练(Ⅲ级证据)。吞咽障碍治疗主要包括营养摄入途径的改变、促进吞咽功能恢复的康复训练、食物性状和进食体位的调整、吞咽康复相关的康复护理和教育 4 个方面。(4)认知和行为治疗:认知障碍主要表现为注意力、记忆力、执行功能、定向力、结构和视空间功能障碍等。认知康复主要包括增强对认知缺损认识和理解的教育、减少认知缺损所造成影响的适应性治疗及针对认知缺损的修复性治疗,其中适应性和修复性治疗时应以患者特定生活方式和工作需要为导向。规范的认知康复有助于认知功能的改善。Gehring 等<sup>[135]</sup>对 140 例胶质瘤致认知障碍患者的随机对照研究中发现,在认知康复干预结束后,干预组患者主观认知功能和自觉负担评分较对照组有明显改善,在干预结束 6 个月,干预组患者在注意力及言语记忆的客观神经心理测试结果较对照组有明显改善,同时心理疲劳感也更少。(Ⅰ级证据)。(5)娱乐治疗:可根据胶质瘤患者既往的爱好,陪同患者参与某些娱乐活动,如打牌、下棋、唱歌、跳舞、听音乐、弹琴、写诗、绘画、太极拳、气功及球类或田径运动等,最终达到缓解患者紧张忧虑情绪、增强身心健康及改善认知功能的目的。(6)心理康复:针对胶质瘤患者出现的焦虑和抑郁,可通过心理干预的方法(如:支持性治疗、认知行为治疗及人际关系治疗等)来缓解和消除(Ⅲ级证据)<sup>[136]</sup>,对于中、重度焦虑或抑郁患者可酌情给予抗焦虑和抑郁的药物。同时应兼顾对患者的家属、护工的心理支持和教育。(7)康复工程:对于胶质瘤患者的肢体无力和平衡障碍,可以通过康复工程制作各种辅助器具,达到改善患者的日常生活能力(Ⅲ级证据)。如:用佩戴踝足矫形器来改善足下垂,用宽基底的四脚杖、标准助行器或半助行器来增加支撑面从而降低步行或站立时的跌倒风险。(8)其他康复治疗方法和祖国传统医学方法:患者在手术前后、放疗或化疗期间,应给予充分的营养支持和护理。针灸、推拿和拳操也可用于脑胶质瘤患者的康复。(9)药物治疗:对于患者康复治疗过程中出现的肢体痉挛或疼痛、肺部及泌尿系统感染、抑郁或焦虑等症状时,酌情使用一些对症药物是很有必要的。

3. 康复的模式:目前国内推广应用的脑卒中三级康复治疗体系,也可以应用到中枢神经系统胶质瘤患者的康复中。“一级康复”是指患者早期在医院急诊室或神经外科的早期康复治疗;“二级康复”是指患者在康复病房或康复中心进行的康复治疗;“三级康复”是指在社区或家中继续进行的康复治疗。

## 第十章 神经肿瘤多学科团队(MDT)

MDT 是序贯循证地应用医疗技术进行神经肿瘤个性化、系统化和综合治疗的组织保障<sup>[137]</sup>。因此,对于复杂的、单一治疗无法解决的脑胶质瘤临床治疗推荐采用 MDT 模

式<sup>[52]</sup>。MDT 目标是整合神经肿瘤相关多学科优势,以患者为中心,提供一站式网状医疗服务(Allied Medical Service)<sup>[52, 137]</sup>。MDT 由医疗相关专科医生和专业人员组成,将分散的知识整合成连贯、循证和个性化的治疗原则。指南推荐根据疾病诊治的不同阶段,以关键临床问题为导向,组织 MDT 核心成员,包括:神经外科、神经影像、神经病理、放射肿瘤、肿瘤内科、神经内科、分子病理、血液病、内分泌、神经心理、神经康复、临床护理、生物样本库、病案库和临终关怀等<sup>[138]</sup>。神经外科医师是 MDT 的核心,承担手术切除肿瘤,获取生物样本,募集临床试验受试者和生物样本捐献者,指导患者后续治疗并随访病例至治疗终点等职责。推荐 MDT 设定医疗秘书,在固定时间(推荐每周或每 2 周 1 次)组织 MDT,并协调患者管理与转诊。MDT 主要组织形式推荐脑肿瘤会议(Brain Tumor Board)和联合门诊(MDT Clinic)<sup>[52]</sup>,可推荐新型移动医疗模式,但需要注意医疗安全和患者隐私保护。MDT 基于循证医学(evidence-based)原则实施医疗决策,引导个性化精准医疗(precision medicine)。MDT 讨论决议应当以一种患者可以理解的方式告知,包括治疗方案、治疗时机、推荐最匹配的专科医师,同时兼顾文化习俗和教育背景。推荐 MDT 在患者知情同意的前提下,收集生物样本和临床信息,记录诊疗决策,随访预后。MDT 兼顾医学教育职能。MDT 应当争取国家、地区和医院卫生管理部门的政策支持。

### 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组成员名单:

组长:周良辅(复旦大学附属华山医院神经外科)、毛颖(复旦大学附属华山医院神经外科)、王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)。

组员(按姓名拼音字母排列):卞修武(第三军医大学西南医院病理科)、陈凌(解放军总医院神经外科)、初曙光(复旦大学附属华山医院影像科)、陈忠平(中山大学附属肿瘤医院神经外科)、冯华(第三军医大学西南医院神经外科)、范建中(南方医科大学南方医院康复科)、费舟(第四军医大学西京医院神经外科)、高培毅(首都医科大学附属北京天坛医院神经影像中心)、何侠(江苏省肿瘤医院放疗科)、江涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、康德智(福建医科大学附属第一医院神经外科)、康静波(解放军海军总医院放疗科)、兰青(苏州大学附属第二医院神经外科)、郎锦义(四川省肿瘤医院放疗科)、雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科)、李光(中国医科大学附属第一医院放疗科)、李青(第四军医大学西京医院病理科)、李维平(深圳市第二人民医院神经外科)、李新钢(山东大学齐鲁医院神经外科)、李学军(中南大学湘雅医院神经外科)、卢德宏(首都医科大学宣武医院病理科)、卢亦成(第二军医大学长征医院神经外科)、马文斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、毛庆(四川大学华西医院神经外科)、漆松涛(南方医科大学南方医院神经外科)、秦智勇(复旦大学附属华山医院神经外科)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院放疗科)、盛晓芳(复旦大学附属华山医院伽玛医院放疗科)、石梅(第四军医大学西京医院放疗科)、王茂斌(首都医科大学宣武医院康复科)、王行富(福建医科大学附属第一医院病理科)、汪洋(复旦大学附属华山医院伽玛医院放疗科)、汪寅(复旦大学附属华山医院病理科)、吴安华(中国医科大学附属第一医院神经外科)、吴劲松

(复旦大学附属华山医院神经外科)、吴少雄(中山大学附属肿瘤医院放疗科)、吴毅(复旦大学附属华山医院康复科)、阎海(杜克大学医学中心病理学终身教授)、杨学军(天津医科大学总医院神经外科)、姚瑜(复旦大学附属华山医院神经外科)、尤永平(江苏省人民医院神经外科)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)、于士柱(天津医科大学总医院神经病理科)、余新光(解放军总医院神经外科)、袁贤瑞(中南大学湘雅医院神经外科)、张建民(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)、张建宁(天津医科大学总医院神经外科)、赵刚(吉林大学附属第一医院神经外科)、赵世光(哈尔滨医科大学第一医院附属医院神经外科)。

后记:(1)本指南对证据的推荐意见是基于当前公开发表的中文文献资料(表7),尚未收录其他语种、会议汇编以及未公开发表的文献。因此,可能存在选择性偏倚。(2)由于中枢神经胶质瘤的诊断和治疗以及相关学科在不断发展,本指南有时限性,编写组将与时俱进,更新指南。(3)本指南供临床医生和有关部门参考应用,但是,不做法律依据。应结合临床和患者具体情况应用。不当应用本指南所产生的不良后果,编写组不负任何法律责任。(4)本指南的编写得到默沙东(中国)公司的支持和协助,在此表示感谢。(5)感谢所有参与指南更新,并提出建议的临床专家。

表 7 循证医学

级别	研究方法
I 级	按特定病种或疗法收集所有质量可靠的随机对照试验(RCT)后,作出系统评价或荟萃分析或大样本多中心 RCT。
II 级	单中心大样本 RCT。
III 级	设对照组非随机分组的研究,病例对照和队列研究。
IV 级	无对照的系列病例观察。
V 级	个案病例、描述性研究、专家意见。

## 参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114: 97-109. DOI: 10. 1007/s00401-007-0243-4.
- [2] Muir CS, Storm HH, Polednak A. Brain and other nervous system tumours[J]. *Cancer Surv*, 1994, 19-20:369-392.
- [3] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(Suppl 4):iv1-iv62. DOI:10. 1093/neuonc/nov189.
- [4] Lucas J, Zada G. Radiology:Criteria for Determining Response to Treatment and Recurrence of High-Grade Gliomas[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(2):269-276. DOI:10. 1016/j. nec. 2012. 01. 006.
- [5] Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (Suppl 3): iii93-iii101. DOI:10. 1093/annonc/mdl050.
- [6] Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):e395-e403. DOI: 10. 1016/S1470-2045(14)70011-7.
- [7] Collins VP, Jones DT, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers [J]. *Acta neuropathol*, 2015, 129(6):775-788. DOI: 10. 1007/s00401-015-1410-7.
- [8] Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(6):809-827. DOI:10. 1007/s00401-015-1424-1.
- [9] Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000) [J]. *Neurochem Res*, 2000, 25(9-10):1439-1451.
- [10] Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers [J]. *J Pathol*, 2012, 226(1):7-16. DOI:10. 1002/path. 2995.
- [11] Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(5):345. DOI:10. 1007/s11910-013-0345-4.
- [12] Reuss DE, Sahn F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma [J]. *Acta neuropathol*, 2015, 129(1):133-146. DOI: 10. 1007/s00401-014-1370-3.
- [13] C Haberler, Wöhrer A. Clinical Neuropathology practice news 2-2014: ATRX, a new candidate biomarker in glioma [J]. *Clin neuropathol*, 2014, 33(2):108-111. DOI:10. 5414/NP300758.
- [14] Kannan K, Inagaki A, Silber J, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma [J]. *Oncotarget*, 2012, 3(10):1194-1203. DOI: 10. 18632/oncotarget. 689.
- [15] Leeper HE, Caron AA, Decker PA, et al. IDH mutation, 1p/19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):30295-30305. DOI: 10. 18632/oncotarget. 4497.
- [16] Otero JJ, Rowitch D, Vandenberg S. OLIG2 is differentially expressed in pediatric astrocytic and in ependymal neoplasms [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104(2):423-438. DOI:10. 1007/s11060-010-0509-x.
- [17] Durand KS, Guillaudeau A, Weinbreck N, et al. 1p/19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(4):619-628. DOI:10. 1038/modpathol. 2009. 185.
- [18] Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry--A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(3):256-265. DOI: 10. 1111/bpa. 12173.
- [19] Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRv III in glioblastoma: prognostic significance revisited [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(12):1113-1121.
- [20] Rodriguez FJ, Thibodeau SN, Jenkins RB, et al. MGMT immunohistochemical expression and promoter methylation in human glioblastoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2008, 16(1):59-65.
- [21] Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, et al. Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for survivin, Ki-67 and epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(11):1198-1203. DOI:10. 1016/j. jcn. 2007. 11. 012.
- [22] Preusser M, Laggner U, Haberler C, et al. Comparative analysis of NeuN immunoreactivity in primary brain tumours: conclusions for rational use in diagnostic histopathology [J]. *Histopathology*, 2006, 48(4):438-444.
- [23] Chappé C, Padovani L, Scavarda D, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF(V600E) mutation and expression [J]. *Brain pathology*, 2013, 23(5):574-583. DOI:10. 1111/bpa. 12048.
- [24] Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF V61 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive

- for BRAF V600E mutation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, m39 (4):528-540. DOI:10.1097/PAS.0000000000000363.
- [25] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [J]. *Cell*, 2013, 155 (2): 462-477. DOI:10.1016/j.cell.2013.09.034.
- [26] Yan W, Zhang W, You G, et al. Molecular classification of gliomas based on whole genome gene expression: A systematic report of 225 samples from the chinese glioma cooperative group [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 (12): 1432-1440. DOI:10.1093/neuonc/nos263.
- [27] Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p/19q loss [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126 (2): 267-276. DOI:10.1007/s00401-013-1141-6.
- [28] Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (15): 6021-6026. DOI:10.1073/pnas.1303607110.
- [29] Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas [J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (6): 1515-1525. DOI:10.18632/oncotarget.1765.
- [30] McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas [J]. *Neurosurgery*, 2008, 63 (4): 700-707. DOI:10.1227/01.NEU.0000325729.41085.73.
- [31] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (8): 1338-1345. DOI:10.1200/JCO.2007.13.9337.
- [32] Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with glioma involving pyramidal tracts [J]. *Neurosurg*, 2007, 61 (5): 935-948.
- [33] Duffau H. Is supratotal resection of glioblastoma in noneloquent areas possible [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82 (1-2): e101-e103. DOI:10.1016/j.wneu.2014.02.015.
- [34] Wu JS, Gong X, Song YY, et al. 3.0-T Intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blinded, parallel-controlled trial [J]. *Neurosurg*, 2014, 61: 145-154. DOI:10.1227/NEU.0000000000000372.
- [35] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7 (5): 392-401. DOI:10.1016/S1470-2045 (06)70665-9.
- [36] Zinn PO, Colen RR, Kasper EM, et al. Extent of resection and radiotherapy in GBM: a 1973 to 2007 surveillance, epidemiology and end results analysis of 21783 patients [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42 (3): 929-934. DOI:10.3892/ijo.2013.1770.
- [37] Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross but not incomplete resection of GBM prolongs survival in the era of radiotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (12): 3117-3123. DOI:10.1093/annonc/mdt388.
- [38] Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99 (3): 467-473.
- [39] La Rocca RV, Mehdorn HM. Localized BCNU chemotherapy and multimodal management of malignant glioma [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (1): 149-160. DOI:10.1185/03007990802611935.
- [40] Sanai N, Polley MY, McDernott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastoma [J]. *Neurosurg*, 2011, 115 (1): 3-8. DOI:10.3171/2011.2.JNS10998.
- [41] Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance [J]. *Cancer*, 2005, 103 (6): 1227-1233. DOI:10.1002/cncr.20867.
- [42] Kumar A, Chandra PS, Sharma BS, et al. The role of neuronavigation-guided functional MRI and diffusion tensor tractography along with cortical stimulation in patients with eloquent cortex lesion [J]. *Br J Neurosurg*, 2014, 28 (2): 226-233. DOI:10.3109/02688697.2013.835370.
- [43] Bello L, Gambini A, Castellano A, et al. 2008 Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas [J]. *Neuroimage*, 2008, 39 (1): 369-382. DOI:10.1016/j.neuroimage.2007.08.031.
- [44] Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (1): 18-27. DOI:10.1056/NEJMoa067819.
- [45] Widhalm G, Kiesel B, Woehrer A, et al. 5-Aminolevulinic Acid Induced Fluorescence Is a Powerful Intraoperative Marker for Precise Histopathological Grading of Gliomas with Non-Significant Contrast-Enhancement [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e76988. DOI:10.1371/journal.pone.0076988.
- [46] Sun MZ, Oh T, Ivan ME, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122 (5): 1144-1150. DOI:10.3171/2014.9.JNS14193.
- [47] Badiyan SN, Markovina S, Simpson JR, et al. Radiation therapy dose escalation for glioblastoma multiforme in the era of temozolomide [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90 (4): 877-885. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.07.014.
- [48] Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, et al. Standard (60 Gy) or Short-Course (40 Gy) Irradiation Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Elderly Patients With Glioblastoma: A Propensity-Matched Analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91 (1): 109-115. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.09.013.
- [49] van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (3): 344-350. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2229.
- [50] Speirs CK, Simpson JR, Robinson CG, et al. Impact of 1p/19q Codeletion and Histology on Outcomes of Anaplastic Gliomas Treated With Radiation Therapy and Temozolomide [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015, 91 (2): 268-276. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.10.027.
- [51] Malmstrom A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (9): 916-926. DOI:10.1016/S1470-2045 (12)70265-6.
- [52] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. CNS Cancers, version 1, 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13 (10): 1191-1202.
- [53] Stupp R, Hegi M, Jaeckle KA, et al. RTOG 0525: A Randomized Phase III Trial Comparing Standard Adjuvant Temozolomide (TMZ) With a Dose-Dense (dd) Schedule in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 Suppl. DOI:10.1200/JCO.2013.49.6968.
- [54] Chang EL, Akyurek S, Avalos T, et al. Evaluation of peritumoral

- edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 144-150. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
- [55] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):997-1003. DOI:10.1056/NEJMoa043331.
- [56] Li S, Yan C, Huang L, et al. Molecular prognostic factors of anaplastic oligodendroglial tumors and its relationship: a single institutional review of 77 patients from China[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(1):109-116. DOI:10.1093/neuonc/nor185.
- [57] Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma; Initial Results of RTOG 9802[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25):3065-3070. DOI:10.1200/JCO.2011.35.8598.
- [58] Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using Intergroup 86-72-51[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1):218-224. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.05.003.
- [59] Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):636-645.
- [60] Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective Randomized Trial of Low- Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma; Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9):2267-2276. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.126.
- [61] Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study[J]. *Lancet*, 2002, 360(9343):1361-1368. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11398-5
- [62] Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with 11c methionine PET in patients with low-grade astrocytoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1):43-52. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00604-0.
- [63] Merchant TE, Kun LE, Wu S, et al. Phase II Trial of Conformal Radiation Therapy for Pediatric Low-Grade Glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3598-3604. DOI:10.1200/JCO.2008.20.9494.
- [64] Roberge D, Souhami L, Olivier A, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2006, 5(1):1-8. DOI:10.1177/153303460600500101.
- [65] Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with long grade glioma: long-term follow-up[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9):810-818. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70204-2.
- [66] Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature[J]. *J Neurooncol*, 2006, 76(2):201-205. DOI:10.1007/s11060-005-5263-0.
- [67] Perkins GH, Schomer DF, Fuller GN, et al. Gliomatosis cerebri: improved outcome with radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4):1137-1146. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00293-1.
- [68] Glas M, Rasch K, Wiewrodt D, et al. Procarbazine and CCNU as initial treatment in gliomatosis cerebri[J]. *Oncology*, 2008, 75(3-4):182-185. DOI:10.1159/000163057.
- [69] Mansur DB, Perry A, Rajaram V, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2):387-391. DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.06.002.
- [70] Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(5):457-460. DOI:10.1002/pbc.10470.
- [71] Rodríguez D, Cheung MC, Housri N, et al. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005)[J]. *J Surg Res*, 2009, 156(2):340-351. DOI:10.1016/j.jss.2009.04.024.
- [72] Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(3):451-457. DOI:10.1007/s11060-010-0344-0.
- [73] Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):258-266. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70342-5.
- [74] Conklin HM, Li C, Xiong X, et al. Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24):3965-3970. DOI:10.1200/JCO.2007.15.9970.
- [75] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):987-996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
- [76] Stewart LA. Chemotherapy in adult high grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311):1011-1018. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08091-1.
- [77] Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomised Phase II study of Temozolomide and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2372-2377. DOI:10.1200/JCO.2005.00.331.
- [78] Darlix A, Baumann C, Lorgis V, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8):3467-3474.
- [79] Hau P, Koch D, Hundsberger T, et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma[J]. *Neurology*, 2007, 68(9):688-690. DOI:10.1212/01.wnl.0000255937.27012.ee.
- [80] Mao Y, Yao Y, Zhang LW, et al. Does Early Postsurgical Temozolomide Plus Concomitant Radiochemotherapy Regimen Have Any Benefit in Newly-diagnosed Glioblastoma Patients? A Multi-center, Randomized, Parallel, Open-label, Phase II Clinical Trial[J]. *Chin Med J*, 2015, 128(20):2751-2758. DOI:10.4103/0366-6999.167313.
- [81] Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly[J]. *Cancer*, 2003, 97(3):657-662. DOI:10.1002/encr.11097.
- [82] Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas[J]. *Cancer*, 2003, 97(9):2262-2266. DOI: 10.1002/encr.11323.
- [83] Malmstrom A, Gronberg BH, Stupp R, et al. Glioblastoma (GBM) in elderly patients: a randomized phase III trial comparing survival in patients treated with 6-week radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus temozolomide single-agent chemotherapy (TMZ)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:18s.
- [84] Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7):707-715. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70164-X.

- [85] Hart MG, Garside R, Rogers G, et al. Temozolomide for high grade glioma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013,4. DOI: 10.1002/14651858.CD007415. pub2.
- [86] Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(3):337-343. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2674.
- [87] Weller M, Müller B, Koch R, et al. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(17):3276-3284. DOI:10.1200/JCO.2003.03.509.
- [88] Whittle IR, Lyles S, Walker M. Gliadel therapy given for first resection of malignant glioma; a single centre study of the potential use of Gliadel[J]. *Br J Neurosurg*, 2003,17(4):352-354.
- [89] Sai K, Zhong MG, Wang J, et al. Safety evaluation of high-dose BCNU-loaded biodegradable implants in Chinese patients with recurrent malignant gliomas[J]. *J Neurol Sci*, 2014,343(1-2):60-65. DOI:10.1016/j.jns.2014.05.022.
- [90] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(8):2076-2084. DOI:10.1200/JCO.2002.08.121.
- [91] Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas; predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome[J]. *Neurology*, 2007,68(21):1831-1836. DOI:10.1212/01.wnl.0000262034.26310.a2.
- [92] Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(1):330-337. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0888.
- [93] Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase II study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015,91(3):497-504. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.11.01.
- [94] Ater J, Holmes E, Zhou T, et al. Results of COG protocol A9952: a randomized phase III study of two chemotherapy regimens for incompletely resected low-grade glioma in young children[J]. *Neuro Oncol*, 2008,10:451-452.
- [95] Massimino M, Spreafico F, Riva D, et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2010,100(1):65-71. DOI:10.1007/s11060-010-0136-6.
- [96] Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2007,9(2):161-168. DOI:10.1215/15228517-2006-030.
- [97] Kuo DJ, Weiner HL, Wiso J, et al. Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003,25(5):372-378.
- [98] Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood; results of the German prospective randomized trial HIT'91[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,46(2):269-279.
- [99] Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Neuro Oncol*, 2011,13(4):410-416. DOI:10.1093/neuonc/nuq205.
- [100] Kim CY, Kim SK, Phi JH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study[J]. *J Neurooncol*, 2010,100(2):193-198. DOI:10.1007/s11060-010-0157-1.
- [101] Chiang KL, Chang KP, Lee YY, et al. Role of temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: experience at a single institution[J]. *Childs Nerv Syst*, 2010,26(8):1035-1041. DOI:10.1007/s00381-010-1106-1.
- [102] Mattox AK, Lark AL, Adamson DC. Marked response of gliomatosis cerebri to temozolomide and whole brain radiotherapy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012,114(4):299-306. DOI:10.1016/j.clineuro.2012.01.030.
- [103] Kong DS, Kim ST, Lee JI, et al. Impact of adjuvant chemotherapy for gliomatosis cerebri[J]. *BMC Cancer*, 2010,10:424. DOI:10.1186/1471-2407-10-424.
- [104] Rudà R, Bertero L, Sanson M. Gliomatosis cerebri; a review[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014,16(2):273. DOI:10.1007/s11940-013-0273-2.
- [105] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(11):1963-1972. DOI:10.1200/JCO.2009.26.3541.
- [106] Kong DS, Kim ST, Kim EH, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011,32(2):382-387. DOI:10.3174/ajnr.A2286.
- [107] Smith EA, Carlos RC, Junck LR, et al. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions[J]. *Am J Roentgenol*, 2009,192(2):W45-W52. DOI:10.2214/AJR.07.3934.
- [108] Lee WJ, Choi SH, Park CK, et al. Diffusion-weighted MR imaging for the differentiation of true progression from pseudoprogression following concomitant radiotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas[J]. *Acad Radiol*, 2012,19(11):1353-1361. DOI:10.1016/j.acra.2012.06.011.
- [109] Kamiya-Matsuoka C, Gilbert MR. Treating recurrent glioblastoma: an update[J]. *CNS Oncol*, 2015,4(2):91-104. DOI:10.2217/cns.14.55.
- [110] Ryken TC, Kalkanis SN, Buatti JM, et al. The role of cytoreductive surgery in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2014,118(3):479-488. DOI:10.1007/s11060-013-1336-7.
- [111] Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature[J]. *Neurosurg*, 2014,75(5):491-499. DOI:10.1227/NEU.0000000000000486.
- [112] De Bonis P, Fiorentino A, Anile C, et al. The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013,115(7):883-886. DOI:10.1016/j.clineuro.2012.08.030.
- [113] Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option[J]. *J Neurooncol*, 2014,117(2):337-345. DOI:10.1007/s11060-014-1394-5.
- [114] van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(3):344-350. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2229.
- [115] Weller M, Tabatabai G, Kästner B, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,



- 21(9):2057-2064. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2737.
- [116] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase II trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):943-953. DOI:10.1016/S1473-0166(14)60111-1.
- [117] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14):2192-2202. DOI:10.1016/j.ejca.2012.04.011.
- [118] Reardon DA, Freeman G, Wu C, et al. Immunotherapy advances for glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(11):1441-1458. DOI:10.1093/neuonc/nou212.
- [119] 陈胜龙, 曾红科. 高渗盐水在脑水肿颅高压患者中的临床应用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(12):1305-1306. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.12.001.
- [120] Behawy JF. Perioperative steroid for peritumoral intracranial edema: A review of mechanisms, efficacy, and side effects [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(3):173-177. DOI:10.1097/ANA.0b013e3182578bb5.
- [121] Pace A, Metro G, Fabi A, et al. Supportive care in neurooncology [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(6):621-626. DOI:10.1097/CCO.0b013e318233e078c.
- [122] 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识 (试行) [J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(7):751-754. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2012.07.034.
- [123] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1):56-65. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.
- [124] Shah U, Morrison T. A review of the symptomatic management of malignant gliomas in Adults [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(4):424-429.
- [125] Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(Suppl 4):iv73-80. DOI:10.1093/neuonc/nou212.
- [126] Jeffrey R, Andrew P. Current understanding and treatment of gliomas [J]. Springer international publishing Switzerland, 2015: 171-184.
- [127] Ford E, Catt S, Chalmers A, et al. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors [J]. *Neuro-Oncology*, 2012, 14(4):392-404. DOI:10.1093/neuonc/nor229.
- [128] Heese O, Vogeler E, Martens T, et al. End-of-life caregivers' perception of medical and psychological support during the final weeks of glioma patients: a questionnaire-based survey [J]. *Neuro-Oncol*, 2013, 15(9):1251-1256. DOI:10.1093/neuonc/nou089.
- [129] Sizoo EM, Pasman HR, Dirven L, et al. The end-of-life phase of high-grade glioma patients: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3):847-857. DOI:10.1007/s11060-014-1393-6.
- [130] Walbert T, Khan M. End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: a systematic literature review [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(2):217-224. DOI:10.1007/S11060-014-1393-6.
- [131] Koekkoek JA, Dirven L, Sizoo EM, et al. Symptoms and medication management in the end of life phase of high-grade glioma patients [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(3):589-595. DOI:10.1007/s11060-014-1591-2.
- [132] Hu YS. Exercise Therapy Applied Research [J]. People's Medical Publishing House, 2010:119-244.
- [133] London Cancer Alliance. LCA Brain/CNS Cancer Clinical Guidelines. 2014.
- [134] Khan F, Amatya B, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1:1-33. DOI:10.1002/14651858.CD009509.pub2.
- [135] Gehring K, Sitskoorn M, Gundy C, et al. Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas: A Randomized, Controlled Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3712-3722. DOI:10.1200/JCO.2008.20.5765.
- [136] Poggi G, Liscio M, Pastore V, et al. Psychological intervention in young brain tumor survivors: the efficacy of the cognitive behavioural approach [J]. *Disabil Rehabil*, 2009, 31(13):1066-1073.
- [137] European Partnership Action Against Cancer Consensus Group. Policy statement on multidisciplinary cancer care [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(3):475-480. DOI:10.1016/j.ejca.2013.11.012.
- [138] Fennell ML, Das IP, Clauser S, et al. The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010, 2010(40):72-80. DOI:10.1093/jncimonographs/lgq010.

(收稿日期:2016-01-04)

(本文编辑:刘小梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》等,本刊对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1)品种、品系及亚系的确切名称;(2)遗传背景或其来源;(3)微生物检测状况;(4)性别、年龄、体重;(5)质量等级及合格证书编号;(6)饲养环境和实验环境;(7)健康状况;

(8)对动物实验的处理方式;(9)研究所遵循的实验动物保护条例名称以及颁布机构的名称。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体 (SPF) 级;四级为无菌级 (包括悉生动物)。卫生计生委课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。