

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.01.011

胶质瘤研究进展*

郭鹏超[▲] 综述 靳峰[△] 审校

(济宁医学院, 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 胶质瘤是恶性原发性脑肿瘤的最常见形式,呈弥漫性、浸润性增长,其发病机制尚不明确,肿瘤增殖/凋亡理论认为肿瘤的发生是由于细胞增殖与细胞凋亡失衡所致,细胞内的抗凋亡基因过表达导致细胞凋亡减少,细胞发生恶性增殖,进而诱导肿瘤的发生。过去的几年里关于脑胶质瘤的研究,尤其关于低级别胶质瘤(WHO II级和III级),其分类和治疗的研究取得了实质性的进展,FDA也批准了新诊断胶质母细胞瘤的新疗法。本文将综述脑胶质瘤的发生机制、诊断及治疗方式等方面的最新进展。

关键词 胶质瘤;诊断;治疗

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)02-047-04

Progress in glioma research

GUO Pengchao, JIN Feng

(Jining Medical University, Jining 272067, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Glioma is the most common form of malignant primary brain tumor showing diffuse, invasive growth. The pathogenesis of glioma is unclear. Tumor proliferation/apoptosis theory suggests that the tumor is caused by the imbalance of cell proliferation and apoptosis, and the intracellular antiapoptotic gene overexpression leading to decreased apoptosis, malignant proliferation of cells, and then inducing tumorigenesis. In the past few years, substantial progress has been made in the classification and treatment of glioma, especially low-grade glioma (WHO class II and III). The FDA has also approved new diagnoses and new treatments of glioblastoma. This article will review the latest developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of glioma.

Keywords: Glioma; Diagnosis; Treatment

神经上皮细胞肿瘤是最常见的神经系统肿瘤,其包括两大类:一类由神经系统的间质细胞(即胶质细胞)形成,称为脑胶质瘤(Glioma cerebri, GC),而“脑胶质瘤”的概念由 Nevin 于 1938 年首次提出;另一类由神经系统的实质细胞(即神经元)形成。GC 是最常见的神经上皮细胞肿瘤类型,具有神经胶质细胞弥漫性增生^[1]。陆建勋等^[2]研究显示胶质瘤中最多的是星形胶质细胞瘤。近年来大量的研究显示,无论是胶质瘤组织或胶质瘤细胞系中,均存在少量的胶质瘤干细胞(Glioma Stem Cell, GSC)^[3]。GSC 的生物学特性不同于普通胶质瘤细

胞,GSC 被认为是胶质瘤发生发展与维持的基础,与肿瘤的复发、转移和对药物治疗抵抗有关^[4]。许蓓等^[5]发现 GC 组织中有肿瘤干细胞,为进一步研究 GC 的细胞生物学和分子生物学特征提供新途径。

1 GC 发病机制

胶质瘤的病因尚不明确,目前已确定的两个相关危险因素:1)暴露在高剂量电离辐射中;2)罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变。对于高剂量电离辐射,可以加大防护力度,避免客观人为地暴露在辐射中,减少胶质瘤的发病率;对于基因突变遗传,可以运用检测基因手段,减少高外显率基因突变胶质瘤的携带者,从而减少胶质瘤的发病

* [基金项目] 山东省高等学校科技计划项目(J16LL05)

△ [通信作者] 靳峰, E-mail: jinfengsdjn@163.com

▲ 郭鹏超, 济宁医学院 2016 级研究生

率。

1.1 增殖/凋亡通路及基因学说

国内外诸多相关肿瘤细胞来源的理论,肿瘤细胞增殖/凋亡理论为其中代表之一。对于 Livin 基因与肿瘤细胞增殖/凋亡亦是国内外相关研究的热点之一,这些研究当中也证实了 Livin 基因与 GC 细胞增殖/凋亡存在某种联系^[6]。桂焱等^[7]在 siRNA 沉默 Livin 基因对胶质瘤 TJ905 干细胞多重耐药蛋白 1(MRP1)和 3(MRP3)表达的影响中,发现 Livin 基因可能在化疗耐药机制中发挥重要作用。同时其他关于 Livin 基因的研究也取得了积极的进展,例如研究发现 Livin 基因的 shRNA 导入 C6 胶质瘤细胞后显著地诱导 C6 细胞发生凋亡;发现 Livin β 基因在胶质瘤的发生、发展中起着重要的作用。

1.2 分子遗传学及细胞遗传学学说

分子遗传学及细胞遗传学研究当中,主要认为肿瘤细胞的产生与细胞周期调控通路存在某种联系,细胞通路调控着肿瘤细胞的增殖与凋亡,通过阻断其某种细胞通路,能够有效地杀死肿瘤细胞,从而达到治愈疾病的目的。其中关于 p53 (p14ARF-MDM2-p53 途径)和 Rb (p16/p15-CDK4/CDK6-Rb 途径)细胞周期通路研究中,发现通过调控这两条细胞通路可以影响肿瘤细胞的增殖与凋亡,阻断上述两条路径能够有效地杀死肿瘤细胞;同时有关 cAMP 通路的研究也在不断地深入,通过调控 cAMP 通路能够显著地影响肿瘤细胞的增殖与凋亡^[8-10]。相信随着国内外学者不断地深入研究,与 GC 发生发展相关的基因和通路将会逐渐被发现。

2 GC 的诊断

2.1 临床表现

GC 在各个年龄阶段均可发病,中年人居多,其发病率每年为 8/10 万。主要有 4 种病理起源类型:星形细胞型、少突胶质瘤型、室管膜细胞型和星形细胞-少突胶质细胞混合型,其中以星形细胞型最多见,约占 75%。临床上多数患者起病缓慢隐匿、临床表现复杂多样,早期往往缺乏特征性的临床表现,常以不同程度性格和精神改变为主,同时可伴有偏瘫、共济失调、癫痫、脑干受累、视乳头水肿、头痛等症状出现,例如:大脑半球病变通常有颅压增高症状(头痛、呕吐、视盘水肿三主征)、癫痫及相关脑叶的局灶性症状;此外有新生儿颅内

出血、类似于蛛网膜下腔出血等相关病例报道。

2.2 辅助检查

常用影像学检查:1)CT GC 病变通常表现为低密度,边界往往显示不清,但恶性胶质瘤伴有出血时或肿瘤钙化时呈特异性高密度。增强扫描时恶性胶质瘤有不同程度强化,低级别胶质瘤通常无或轻度强化。2)MRI 平扫 GC 在 T1W 为等信号或低信号,T2W 为不均匀高信号,恶性程度较高的 GC,往往伴有出血、坏死或囊变,瘤周水肿及明显占位。MRI 增强:恶性 GC 呈不规则结节状或花环状强化,低级别 GC 或 GC 多无强化或轻微斑片状强化,少数恶性 GC 可无明显强化,少数低级别 GC 也可有明显强化。MRI 平扫加增强检查不仅可鉴别 GC 与部分非肿瘤病变,避免一些外科手术治疗,还有助于 GC 分级、明确侵犯范围,帮助活检区域选择,有利于手术切除和预后评估。MRI 检查在 GC 鉴别诊断及确定肿瘤侵犯方面强于 CT。目前相关检查技术发展迅速,其他可供选择的影像学检查:①DWI 和 DTI ②MRS ③PWI ④BOLD-fMRI ⑤PET 或 SPECT 等相关检查。结合病史、临床表现、体格检查,影像学常常作为一种辅助检查,有助于临床上确诊 GC。

3 GC 治疗方案

国内外对 GC 的治疗仍在探索阶段,关于疾病的治疗未曾达成共识^[6];国内外对于 GC 的传统治疗手段主要包括手术、药物、放射治疗。而随着医疗技术、相关研究及临床试验的持续发展,人们对于 GC 的认识不断深入,GC 患者对于其预后、生活质量要求的提高,各种新的治疗理念和治疗手段的不断出现,不仅对于 GC 的治疗方法有了更多的选择,对于人类最终能够战胜 GC 提供了新思路。

3.1 手术疗法

GC 病变范围广,即使诸多手术方式也难以达到完全切除病灶。为了明确颅内肿瘤病理及分型,有人建议对多发病灶进行切除并活检,比如立体定向活检术^[11],切除病灶、明确诊断。也有部分人认为,手术的原则在尽可能保留病灶附近的脑神经及功能,尽可能地切除病灶,达到手术治疗效果。而对于 GC 晚期的患者,采取手术疗法是姑息疗法的手段之一,只是尽可能地改善患者的临床症状,而对于预后无改观,为临床治疗带来了一定的难题。目前相关研究已证实手术对 GC 治疗效果有限,但对于明确诊断、改善症状仍是主要手段。

3.2 药物疗法

药物疗法在临床是恶性肿瘤治疗的必不可少的手段,往往早期化疗疗效比较显著。替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 作为临床常规使用的一线药物,能够有效地通过血脑屏障,发挥细胞毒性作用,达到杀死肿瘤细胞的效果^[12-13]。目前研究虽肯定了 TMZ 的抗肿瘤疗效和低毒副作用, TMZ 为胶质母细胞瘤患者提供生存益处,但在低级别胶质瘤患者中的价值尚不清楚^[14-16]。临床上其他化疗药物,例如贝伐单抗,很多情况下需配合用药,单用是无效的,不像 TMZ 可以单用,常常可以选择贝伐单抗 + TMZ,或者是贝伐单抗 + 其他药。

3.3 放疗疗法

随着放射设备和技术的快速发展,放疗^[17]已成为国内外治疗 GC 的主要手段之一。图像引导放射治疗及调强适形放射治疗作为国外的主流放疗技术,已取得了减少正常组织损伤的良好效果。而研发的容积弧形调强放射技术是更加精准的个体化放疗手段^[18]。有关研究立体定向放射外 (stereotactic radiosurgery, SRS) 的学者^[19],相信在某些此类情况下,伽玛刀手术 (Gamma Knife surgery, GKS) 对于低级别 GC 的治疗可能在未来取代显微外科手术,但目前对这种观点必须谨慎调整,直到积累了更多的数据,而随着 GKS 技术的不断运用,其数据积累达到一定的程度, GKS 最终会成为一项治疗低级别胶质瘤的一把利器,并减少对于正常脑组织细胞以及其他细胞的杀伤力。放射治疗技术亦在不断地发展、运用得更加成熟,随着其相关研究不断地深入,并取得一定的进展成果,可以预见未来放疗技术会更多地运用到临床,更加有效地治疗 GC。

3.4 联合疗法

联合疗法鉴于胶质瘤的特性,任何一种疗法^[20]单独使用往往难以控制疾病进展,其中研究发现接受放疗和 PCV (丙卡巴肼,洛莫司汀和长春新碱) 治疗的患者中位生存时间显著延长,中位无进展生存时间^[21]明显长于单纯放疗患者。对于 GC 的治疗,应尽早地诊断,必要时可行立体定向活检,然后根据病情及对放化疗的敏感性,进而决定联合疗法。目前高级别 GC (IV 级胶质瘤) 的标准治疗方案是采取手术切除,术后同步放化疗。但 GC 患者即使接受包括手术切除、放化疗在内的综合治疗后,其预后仍较差,低级别的 GC 也没有完全治愈的,而最近研究表明低级别的 GC^[19]的分类

诊断,对于提高其治疗、生存期及预后有着重要作用。

3.5 靶向和干细胞疗法

基因精准治疗处于萌芽阶段,其治疗手段可能是未来治疗发展的主要趋势之一,而 Derikx 等^[22]发现 21 世纪的肿瘤治疗趋势倾向于“靶向和控制”,预示着靶向治疗等相关研究必将为 GC 的诊疗带来一片新天地。最新有关干细胞 (SC) 研究治疗 GC^[23]中,一些临床前研究已进入 I 期临床试验,预示着使用 SC 作为载体来递送各种抗肿瘤剂,亦可能成为未来 GC 患者有价值的治疗选择。

3.6 其他疗法

国内外临床上、实验室等对于胶质瘤的相关研究不胜枚举,新技术新疗法亦不断出现,其中声动力疗法^[24]是一种尚在验证阶段的癌症新疗法,联合超声波、光敏剂协同作用于癌症细胞,在体内外的实验中已取得了显著效果。

4 小结

近些年来,颅内肿瘤占神经系统疾病的比例愈来愈高,其中 GC 所占比例超过一半。低级别 GC 的患者治疗后仍避免不了复发,而对于高级别 GC 的患者,前期对于临床工作者以及患者是否治疗,采取何种治疗手段,带来了一定的挑战。即使采取手术 + 放化疗等手段,后期其预后也不容乐观。这不仅对临床工作者、国内外研究者来讲是一项极大的挑战,而且对于患者及其家属来说亦是一项沉重的负担。但关于胶质瘤研究的脚步没有停歇,在各种治疗新技术和新理念的发展,人们取得了很大的进步,并把这些新技术和理念付诸之行动,例如诊断方面,CT 和 MRI 对于诊断 GC 有诸多帮助,而近期研究的 3D 诊断技术,相信随着 3D 诊断技术的日趋完善,对于 GC 的诊断能够更加精准和快捷。治疗方面,传统的疗法包括手术、放疗、化疗,其基因疗法、干细胞克隆疗法等新理念的提出、逐渐发展并运用到临床,相信精准疗法未来会成为胶质瘤治疗大主要手段。最重要的是对于 GC 治疗技术不断进步的同时,不仅为临床及患者提供更多诊疗方法和手段,更需要对 GC 的病因和发病机制进行更加深入地研究,总结引起 GC 的各种因素及诱因,做到早诊断、早治疗,最终减少 GC 的发病率以及提高 GC 患者的预后,并及大地改善其生活质量。

参考文献:

- [1] 丁晓杰,陈弟,唐超,等. 全外显子测序技术在脑胶质瘤精准诊疗中的作用及进展:3 例报道[J]. 复旦学报(医学版)2018,45(4),590-593. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.04.027.
- [2] 陆建勋. 中枢神经系统神经上皮细胞肿瘤的流行病学研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(11),48-50.
- [3] Qemo I,Porter LA. Cell cycle dynamics in Glioma cancer stem cells[J]. Methods Mol Biol,2019,1869:117-126. DOI:10.1007/978-1-4939-8805-1_11.
- [4] Noh H,Zhao Q,Yan J,et al. Cell surface vimentin-targeted monoclonal antibody 86C increases sensitivity to temozolomide in gliomastem cells[J]. Cancer Lett,2018,433:176-185. DOI:10.1016/j.canlet.2018.07.008.
- [5] 许蓓,江高峰,李爱群. 胶质瘤干细胞研究现状[J]. 公共卫生与预防医学,2017,28(2):85-88.
- [6] 亢志强,钱若兵. 脑胶质瘤病的诊疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(5):436.
- [7] 桂燧,李银华,冯嵩,等. siRNA 沉默 Livin 基因对胶质瘤 TJ905 干细胞多重耐药蛋白 1 和 3 表达的影响[J]. 济宁医学院学报,2017,40(3):199-204. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.03.012.
- [8] Lv P,Wang W,Cao Z,et al. Fsk and IBMX inhibit proliferation and pro-apoptotic of glioma stem cells via activation of cAMP signaling pathway[J]. J Cell Biochem,2018. DOI:10.1002/jcb.27364.
- [9] Hisab AS. Effects of cyclic AMP on the differentiation and bioenergetics of rat C6 glioma cells[J]. Int J Neurosci,2018;1-15. DOI:10.1080/00207454.2018.1526798.
- [10] Oh J, Kim Y, Che L, et al. Regulation of cAMP and GSK3 signaling pathways contributes to the neuronal conversion of glioma[J]. PLoS One,2017,12(11):e0178881. DOI:10.1371/journal.pone.0178881.
- [11] Qin F, Huang ZC, Cai MQ, et al. Stereotactic biopsy in the accurate diagnosis of lesions in the brain stem and deep brain[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2018,98(22):1771-1774. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.009.
- [12] Liu N, Hu G, Wang H, et al. PLK1 inhibitor facilitates the suppressing effect of temozolomide on human brain glioma stem cells[J]. J Cell Mol Med,2018,22(11):5300-5310. DOI:10.1111/jcmm.13793.
- [13] Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide[J]. Neurology,2004,63(2):354-356.
- [14] Hafazalla K,Sahgal A,Jaja B,et al. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review[J]. Oncotarget,2018,9(72):33623-33633. DOI:10.18632/oncotarget.25890.
- [15] Choi S, Yu Y. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas[J]. Neuro Oncol,2018,20(10):1300-1309. DOI:10.1093/neuonc/noy016.
- [16] Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, et al. Risk factors for malignant transformation of low-grade glioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2018,100(4):965-971. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.12.258.
- [17] Wu J, Kim C, Bai HX, et al. Comparison of radiation therapy alone and chemotherapy alone for low-grade gliomas without surgical resection[J]. World Neuro Surg,2019,122:e108-e120. DOI:10.1016/j.wneu.2018.09.109.
- [18] Ganz JC. Stereotactic Radiosurgery of intracranial low-grade gliomas[J]. Prog Neurol Surg,2018,31:62-71. DOI:10.1159/000467067.
- [19] Wen PY, Reardon DA. Neuro-oncology in 2015: Progress in glioma diagnosis, classification and treatment[J]. Nat Rev Neurol,2016,12(2):69-70. DOI:10.1038/nrneurol.2015.242.
- [20] Buckner J. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG9802 with Alliance, ECOG, and SWOG[J]. Clin Oncol,32(Suppl 5),2000(2014).
- [21] Narita Y, Shibui S. Trends and outcomes in the treatment of gliomas based on data during 2001-2004 from the Brain Tumor Registry of Japan[J]. Neurol Med Chir(Tokyo),2015,55(4):286-295.
- [22] Derikx RL, van Waarde JA, Verwey B, et al. Effects on intracranial pressure of electroconvulsive therapy[J]. JECT,2012,28(2):23-24. DOI:10.1097/YCT.0b013e31824d9b69.
- [23] Parker KBC, Hossain A, Yamashita S, et al. Stem cell therapy of gliomas[J]. Prog Neurol Surg,2018,32:124-151. DOI:10.1159/000469686.
- [24] 张宇,程松,王凌青,等. 脑胶质瘤中基因表达情况及诊断的研究[J]. 实用癌症杂志,2018,33(8):1277-1279. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.08.018.

(收稿日期 2019-01-09)

(本文编辑:石俊强)