

- of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*, 2010, 46(5): 691-699.
- [16] Bonilha L, Jensen JH, Baker N, et al. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology*, 2015, 84(18): 1846-1853.
- [17] Tubbs RS, Miller JH, Cohen-Gadol AA, et al. Intra-operative anatomic landmarks for resection of the amygdale during medial temporal lobe surgery. *Neurosurgery*, 2010, 66(5): 974-977.
- [18] Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 2011, 77(13): 1295-1304.
- [19] Macrodimitris S, Sherman EM, Forde S, et al. Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia*, 2011, 52(5): 880-890.
- [20] Harroud A, Bouthillier A, weil AG, et al. Temporal Lobe Epilepsy Surgery Failures: A Review. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012: 201651.
- [21] Doucet GE, Rider R, Taylor N, et al. Presurgery resting-state local graph-theory measures predict neurocognitive outcomes after brain surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 517-526.
- [22] Mériaux C, Franck J, Park DB, et al. Human temporal lobe epilepsy analyses by tissue proteomics. *Hippocampus*, 2014, 24(6): 628-642.
- [23] Hoyt AT, Smith KA. Selective Amygdalohippocampectomy. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(1): 1-17.

低级别胶质瘤的治疗

魏社鹏¹ 综述 赵继宗² 审校

1. 上海市宝山区大场医院神经外科, 上海 200444

2. 首都医科大学天坛医院神经外科, 北京 100050

摘要: 低级别胶质瘤是一类不常见的、原发性脑肿瘤。通常处于非活动状态,但是大部分最终演变成致命性高级别胶质瘤。最新的文献回顾和分析认为,肿瘤较大或有广泛的神经系统症状时应该立即手术切除。术后年轻、肿瘤已全切且包含特定分子学特点的病人,可以只进行观察随访;有高危因素如:肿瘤残留、年龄大于45岁、神经缺损症状、肿瘤大、有占位效应的病人,建议立即给予辅助治疗。

关键词: 低级别胶质瘤; 放疗; 化疗; 1p19q; IDH

低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)是一类不常见的、WHO分类为I和II级的、原发的中枢神经系统肿瘤。通常处于非活动状态,但是大部分肿瘤最终会演变成致命性的高级别胶质瘤。由于此类肿瘤具有漫长的无症状自然史,对那些病灶局限、症状不多的病人,到底是给予积极的还是延迟的治疗;以及术后放疗和化疗的时机等均无定论。本文将从手术、放疗和化疗三个方面对LGG的治疗进行综述,以期寻找出最适合病人的个体治疗方案。这里提及的LGG仅仅涵盖弥漫性星形细胞瘤、少枝星形胶质瘤和少枝胶质瘤。

1 手术

对于拟诊的LGG,手术切除能够提供组织学和分子学诊断,同时还兼具治疗作用。

1.1 手术时机

肿瘤较大或有广泛的神经系统症状者,通常需立即手术切除肿瘤。肿瘤较小以及症状轻微的病人,究竟是立即切除还是延迟手术,仍存在争议。很多研究者倾向于在确诊为LGG后,做安全范围内的最大切除。文献回顾发现,此方法能够提高患者的生存期^[1-3]。另一种替代方案就是对那些无症状或症状轻微的病人,予以保守治疗。一旦

收稿日期: 2015-06-03; 修回日期: 2015-12-07

作者简介: 魏社鹏(1970-),男,外科学博士,研究方向:脑胶质瘤的循证和微创治疗。

病人影像学上出现肿瘤进展,如难治性癫痫发作、进行性神经系统损害或影像学显示已经转化为高级别胶质瘤时,再进行手术切除或者其它治疗方法^[2]。

来自挪威的一组回顾性队列研究^[4]就早期手术和延迟手术对 LGG 病人预后的影响进行比较后发现,拟诊为 LGG 的病人共 153 例,一个中心的部分病人施以早期最大安全范围的切除(86%的病人),另一个中心的部分病人倾向于诊断性活检和观察随访(71%的病人;最终 50% 的病人施行了肿瘤手术切除);随访结果显示,和延迟手术的病人相比,肿瘤早期手术切除人群的生存期较高(5 年生存率分别为 74% 和 60%)。然而,生存期提高的好处最有可能反应出此种人群较高的手术切除率(89% 对比 50%) 而不是手术的时机。

1.2 切除程度

没有随机对照试验来评价手术切除的程度对病人预后的影响,但是观察研究为更广泛的手术切除提供了证据支持^[5,6]。在一个更为详尽的回顾性观察研究^[5]中,对 216 例半球 LGG 患者的临床资料,经过多元分析后发现,初始切除程度是最重要的预示总生存期的指标;术前小的肿瘤体积和较长的无进展生存期相关。

2 术后治疗

对于 LGG,辅助放疗和/或化疗最终在所有的病人中都是必须的。来自“美国肿瘤放射治疗协作组织”(RTOG)第 9802 号临床试验^[7]的结果表明:和单纯放疗相比,放疗联合化疗(PCV 方案)提高了病人的生存期,这也是目前所推荐的标准治疗。

2.1 观察

“静候(wait and see)”的方法,适合在年轻的、进行过广泛切除,症状仅为癫痫发作的、尤其是分子学提示为 1p/19q 联合缺失的 LGG 病人中采用。和没有 1p/19q 联合缺失的相比,此类肿瘤年生长率极低^[8]。一组 111 例 LGG 前瞻性的研究中,所有病人均进行了手术全切,2 年和 5 年总生存率分别为 99% 和 93%;然而,只有 48% 的病人在第 5 年时依然保持无进展状态。与预后较差相关的因素包括肿瘤较大(直径 ≥ 4 cm),星形细胞或少枝星形细胞瘤成分,以及 MRI 上显示的残留肿瘤直径大于 1 cm^[9]。

2.2 放疗

放疗是 LGG 标准治疗方案之一,但是最佳的治

疗时机尚不确定。当选择给予病人术后立即放疗时需要考虑的因素包括:出现与肿瘤相关症状、以及预后差的高危险因素,后者包括:年龄 ≥ 40 岁、术前肿瘤体积较大(例如 ≥ 5 cm)、累及双侧半球、不全切除、组织学上有星形细胞成分、上升的 MIB-1 指数($>3\%$)、1p19q 的联合缺失以及异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变的缺失。

2.2.1 放疗的时机 研究表明,对 LGG 病人术后立即放疗,增加了肿瘤无进展时间,但对总生存期却没有影响^[10]。那些有很大可能肿瘤进展的患者,以及一直表现为肿瘤相关症状的患者,最有可能从术后立即放疗中受益。

欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)第 22845 号临床试验将 311 例 LGG 病人,随机分成立即放疗组和暂缓放疗组,平均随访 8 年。和暂缓组相比,术后立即放疗显著延长了无进展生存期(分别是 5.4 和 3.7 年),但对总生存期没有影响(分别是 7.4 和 7.2 年)。大部分暂缓放疗的病人(65%)于疾病进展后均接受了放疗。对总生存期没有改善的结果提示,放疗延迟了 LGG 的进展,但并没有阻止其转变为高级别胶质瘤,因此,在影像学上出现进展之后再给以放疗同样是有有效的。尽管生存质量没有被仔细评价,但是癫痫发作在立即放疗组中得到了较好的控制^[10]。

关于术后放疗,我们建议年轻(≤ 40 岁)病人、肿瘤全切后、存在有利的分子学特点的病人术后随访观察;年长的病人、术后有肿瘤残留、且有一项或者多项不利的分子学特点者立即给予术后治疗。对于那些不在上述两类的病人,危险因素越多,我们越倾向于让病人尽早开始放疗。

2.2.2 剂量 一旦决定给予放疗,50~54 Gy 的总剂量为 LGG 病人提供了疗效和毒性之间合理的平衡。来自北美的一组多中心试验^[11]将 203 例幕上 LGG 病人,随机分成 64.8 Gy 和 50.4 Gy 两个放疗组,结果发现,和稍低剂量组相比,稍高剂量组病人的生存率并没有明显改善(两年生存率分别为 85% 和 94%;5 年生存率分别为 64% 和 72%)。另外,严重的放射性坏死率更多见于稍高剂量放疗组(5.0% 和 2.5%)。和传统放疗相比,其它放疗手段包括超分割放疗^[12]和分次立体定向放疗^[13],均未发现能给病人带来更多的益处。

2.3 化疗

RTOG 第 9802 号临床试验^[7]结果认为,选择术

后立即治疗的病人应当同时接受放疗和化疗。251例幕上LGG随机分成术后放疗组,伴随或者不伴随PCV化疗组^[14]。入选的病人中,一部分是18~39岁的次全切除或活检的患者,另一部分是年龄≥40岁的含有任何程度手术切除的患者。两组的放疗剂量均为54 Gy。化疗包括六个周期的PCV方案。病人是由弥漫性星形细胞瘤,少枝胶质瘤和混合胶质瘤病人组成,分别占26%,42%和32%。平均随访5.9年后发现,放疗+化疗组倾向于有更长的生存期(5年生存率72%相对于64%,HR 0.72,95% CI 0.47~1.10)^[14]。在2014年美国临床肿瘤学会会议上随访时间定为平均11.9年。结果发现,术后放疗+PCV相比于单纯放疗,有着明显生存期改善(13.3年相对7.8年,HR 0.59, $p=0.03$)^[7]。平均无进展期也是明显延长(10.4年相对4.0年, $p=0.002$)。进一步研究发现,PCV带来的生存期改善见于所有组织类别中,但最大的效应见于少枝胶质瘤(HR 0.43)和少枝星形细胞瘤(HR 0.56)病人;接受了PCV化疗的星形细胞瘤患者相比于那些只接受放疗的患者而言,平均生存期明显提高(7.7年对比4.4年,HR 0.73, $p=0.31$)^[15]。本临床试验开始实施的时候,尚不具备分子学分析。故目前并不清楚,PCV化疗所带来的改善是否和特定的分子学特点相关。类似的针对间变胶质瘤的随机试验(放疗和或PCV化疗)发现,PCV所带来的改善主要和少枝胶质瘤1p19q双缺失,以及可能的MGMT甲基化,IDH1突变等有关^[16]。

目前,尚没有随机对照试验来对比PCV方案和替莫唑胺在此类肿瘤治疗中的效果。虽然两种药物对LGG都有效,但只有PCV被随机的试验证实能提高患者生存期。RTOG的2期临床试验^[17]评价了替莫唑胺在高风险的LGG中的效果:该研究共包括129例病人,且伴随有3项或者更多项的高危险因素,均给以标准的放化疗方案。平均随访4.1年,3年无进展率和总生存率分别为59%和73%。

2.4 化疗+延迟放疗

含有1p19q双缺失的少枝胶质瘤患者,复发之后给以化疗+放疗,和术后早期给予放疗(有或者无化疗)相比较,长期预后的数据有限。延迟治疗是为了避免放射毒性。含有1p19q双缺失的少枝胶质瘤与其它LGG相比,对化疗更敏感。少枝胶质瘤对化疗敏感性,最初是由放疗之后复发或进展

后使用PCV方案治疗后得到验证^[18]。后续的治疗发现,少枝胶质瘤对替莫唑胺也高度敏感^[19]。

EORTC第22033号临床试验^[20]的结果显示,477例高风险的LGG部分随机接受了12个周期的替莫唑胺化疗,部分接受了放疗(50.4 Gy)。初步的结果显示,在整个的研究群体中,未见到显著性差别:平均无进展期在替莫唑胺化疗后是40个月,放疗组是47个月;同时,还发现含有1p缺失的肿瘤在接受替莫唑胺或放疗之后的无进展生存期分别为55和58个月,而1p完整的患者对替莫唑胺化疗表现出较差的无症状生存期(30相对于41个月, $p=0.06$)。必须注意到,含有1p缺失的LGG患者中的平均无进展期55~58个月,已经远远低于RTOG第9802号研究中放疗+PCV所获得的10年无进展存活期^[7]。

3 LGG复发

采用MRI来区别复发和放射性坏死非常困难,很多时候还需要活检。复发时,可以考虑挽救性的手术,放疗和化疗等的联合治疗。复发之后的病变,既可能是LGG还有可能是高级别胶质瘤。

3.1 放疗

在首次放疗(45和60 Gy)之后,再次的传统外照射治疗通常不可取。一组172例复发的胶质瘤患者中,包括71例2级和101例3级或4级的胶质瘤病人,以前均接受过特定剂量的放疗。复发之后,所有病人再次接受了总剂量36 Gy的18次照射,采用立体定向放疗来提高局部剂量,LGG病人的平均生存期是22个月^[21]。

3.2 化疗

两组研究报道^[22]认为,两类肿瘤(同时包含星形细胞瘤和少枝胶质细胞肿瘤)使用替莫唑胺后的客观反应率是类似的,但是那些不含有1p19q双缺失的病人反应时间较短。一旦肿瘤显示出恶性去分化,则反应率和反应持续时间均类似于复发的间变星形细胞瘤,大约2/3的病人存活并保持了6个月的无进展期^[23]。

4 支持疗法

4.1 癫痫发作

和幕上LGG相关联的癫痫发作和原发性癫痫相比,极难治疗^[24]。在大部分病人,全部切除或者次全切除肿瘤对癫痫发作都会有改善^[25]。放疗和化疗同样能使得许多病人的癫痫发作好转,甚至是在缺乏影像学方面好转的证据之下可见^[32]。

5 治疗后的监测

美国国家综合癌症网络 (NCCN) 建议在 LGG 确诊后最初的 5 年里, 应该每 3 ~ 6 个月随访一次 MRI, 继而每年做一次 MRI^[26]。

6 预后和自然史

尽管 LGG 的自然史差别很大, 但是大部分病人最终会恶化^[27]。很多病人都有一段影像和临床上相对稳定的时间: 星形细胞瘤大约 5 ~ 7 年, 少枝胶质瘤则更长。来自流行病监督及最终结果资料库 (SEER) 的结果阐明了 LGG 的自然史和预后^[28]。研究发现, 病人的预后和诊断时的年龄相关。在 1990 ~ 2001 年间诊断的肿瘤, 生存率相对应于 < 20 岁的、20 ~ 64 岁者和 > 64 岁的患者分别是 86%、53% 和 20%。分子学特点尤其是那些含有 IDH1 和 IDH2 突变的病人, 相比于那些缺乏这种分子学特征的患者, 预后会更好^[29]。最常见的揭示不良预后的临床特点包括: 较大的年龄 (例如 ≥ 40 岁)、功能状态差、非癫痫发作的临床表现 (局灶性神经缺损, 颅内压增高)、位于额叶和顶叶以外、肿瘤较大 (≥ 5 cm) 或 MRI 显示位于肿瘤内部明显的强化、不全切除、星形细胞成分、高的增殖指数 (MIB-1 > 3%)^[30, 31]。

7 总结

肿瘤较大或者有广泛的神经系统症状的患者, 立即手术切除是普遍被接受的治疗方案。那些症状短暂, 体积较小的且没有占位表现的肿瘤, 应密切观察随访。后续的手术治疗可以在病人出现肿瘤加速生长或者肿瘤转变为高级别胶质瘤, 有难治性癫痫发作或者进行性出现的神经系统损害症状之后进行。年轻病人 (≤ 45 岁), 肿瘤全切之后, 并且包含有利的分子学特点的, 例如 IDH 突变和 1p19 联合缺失者, 我们建议手术之后观察随访。此类病人最终会复发, 在肿瘤进展之后仍然需要辅助治疗。含有 IDH 野生型的肿瘤以及含有较差预后因素的, 例如肿瘤残留, 年龄 > 45 岁, 神经缺损症状, 大的有占位效应的肿瘤, 建议术后立即给予辅助治疗。对于不属于上述两类情况的病人, 则危险因素越多, 越倾向于术后立即辅助治疗。对于高危的 LGG, 建议放疗联合化疗, 而不是单独使用。化疗选用 PCV 方案, 而不是替莫唑胺。

参 考 文 献

- [1] Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10(3): 224-231.
- [2] Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2010, 35(2): 65-79.
- [3] Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*, 2011, 115(5): 948-965.
- [4] Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*, 2012, 308(18): 1881-1888.
- [5] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1338-1345.
- [6] 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. *Neurosurgery*, 2008, 63(4): 700-707.
- [7] Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG (abstract). *J Clin Oncol*, 2014, 9802(1): 32: 35.
- [8] Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol*, 2007, 61(5): 484-490.
- [9] Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg*, 2008, 109(5): 835-841.
- [10] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*, 2005, 366(9490): 985-990.
- [11] 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 Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2267-2276.
- [12] Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, et al. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study. *Radiother Oncol*, 1998, 49(1): 49-54.
- [13] Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(4): 996-1003.
- [14] 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 Clin Oncol* , 2012 , 30 (25) : 3065-3070.
- [15] Shaw E , Pugh S , Gilbert M , et al. R9802: Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine , CCNU , and vincristine (PCV) in low-grade glioma: Results by histologic type. *Neuro Oncol* , 2014 , 16 (1) : 111-113.
- [16] 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 Clin Oncol* , 2013 , 31 (3) : 344-350.
- [17] Fisher BJ , Hu C , Macdonald DR , et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2015 , 91 (3) : 497-504.
- [18] Brandes AA , Tosoni A , Vastola F , et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine , lomustine , and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy. A Phase II study. *Cancer* , 2004 , 101 (9) : 2079-2085.
- [19] Brandes AA , Tosoni A , Cavallo G , et al. Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status , 1p and 19q deletions , and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study. *J Clin Oncol* , 2006 , 24 (29) : 4746-4753.
- [20] Baumert BG , Mason WP , Ryan G , et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033 - 26033) . *J Clin Oncol* , 2013 , 31 (2) : 91-102.
- [21] Combs SE , Thilmann C , Edler L , et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* , 2005 , 23 (34) : 8863-8869.
- [22] Pace A , Vidiri A , Galìè E , et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* , 2003 , 14 (12) : 1722-1726.
- [23] Taal W , Dubbink HJ , Zonnenberg CB , et al. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. *Neuro Oncol* , 2011 , 13 (2) : 235-241.
- [24] Glantz M , Recht LD. Epilepsy in the cancer patient. In: *Handbook of Clinical Oncology , Neuro-Oncology-Part III* , Vecht CJ (Ed) , Elsevier , Amsterdam 1997. 9-15.
- [25] Pallud J , Audureau E , Blonski M , et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* , 2014 , 137 (2) : 449-462.
- [26] NCCN guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- [27] Bauman G , Fisher B , Watling C , et al. Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2009 , 75 (5) : 1401-1407.
- [28] Claus EB , Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program , 1973 - 2001. *Cancer* , 2006 , 106 (6) : 1358-1363.
- [29] Leu S , von Felten S , Frank S , et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol* , 2013 , 15 (4) : 469-479.
- [30] Capelle L , Fontaine D , Mandonnet E , et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg* , 2013 , 118 (6) : 1157-1168.
- [31] Gorlia T , Wu W , Wang M , et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol* , 2013 , 15 (11) : 1568-1579.
- [32] Koekkoek JA , Kerkhof M , Dirven L , et al. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: a systematic review. *Neuro Oncol* , 2015 , 17 (1) : 924.