



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20241805

<http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20241805>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):001-003

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 成人胶质瘤(2024. V2)解读

张所军 舒凯

[关键词] 成人；胶质瘤；指南解读

2024 年 7 月 25 日,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)对中枢神经系统肿瘤指南进行了更新,本次更新是继 2024 年 5 月 31 日 2023. V1 升级为 2024. V1 版后的再次更新(2024. V2 版)。胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性颅内肿瘤,发病率约为每年 5/10 万人左右。本文对其中的成人胶质瘤实践指南进行简要解读,以便帮助从事于胶质瘤的相关临床工作人员更好地理解和应用指南中的内容。

一、胶质瘤的诊断

1. 影像学诊断原则:NCCN 指南(BRAIN-A)明确说明,磁共振成像(MRI)是脑和脊髓肿瘤影像诊断的金标准^[1]。MRI 提供一个“静态”的肿瘤图像,其优势在于能够很好地描述肿瘤的轮廓;高级别肿瘤以及有软脑膜播散病灶通常具有强化效应;而低级别肿瘤往往无强化效应。对于胶质瘤以及其他颅内肿瘤的病人应在术后 48 小时内行 MRI 检查判断肿瘤的切除程度。术后脊柱 MRI 应延迟至少 2~3 周,以避免术后出现伪影。MRI 具有多参数、多方位成像的优势,能够清晰显示肿瘤的位置、大小、形态、信号特点以及与周围组织的关系,是胶质瘤诊断的首选方法。包括平扫和增强扫描,增强扫描有助于判断肿瘤的血供情况和是否存在强化。功能磁共振成像可以提供肿瘤的微观结构、血流灌注和代谢信息,进一步帮助鉴别诊断和评估肿瘤的生物学特性。MR 波谱(MRS)检查用于评估肿瘤以及正常组织的代谢。MRS 可用于区分肿瘤和放射性坏死;有助于判断肿瘤级别以及评估治疗缓解。MR 灌注成像用于评估肿瘤内血管的血流量。可用于

评估肿瘤级别或区分肿瘤与放射性坏死;高灌注区域将是活检的最佳靶点。CT 应用于不可行 MRI 检查的病人。脑 FDG-PET/CT 扫描可应用放射性同位素标记示踪剂评估肿瘤和正常组织的代谢。PET/CT 可用于评估肿瘤级别或区分肿瘤与放射性坏死,但有一定的局限性;同样可评估肿瘤级别以及指导穿刺活检的最佳位置。

2. 病理学诊断原则:NCCN 指南里面(BRAIN-E)对脑肿瘤的病理检查也做了具体说明。依据 WHO 2021 版中枢神经系统肿瘤分类,加入相关诊断标记物检测,应该考虑作为标准流程^[2]。分子/遗传学特征对于标准组织学分析是一个补充,它提供更多的诊断和预后的信息,可以明显地提高诊断的准确性,有助于胶质瘤治疗方案的选择,并可能改进临床决策^[3,4]。(1)标准组织学病理:WHO 中枢神经系统肿瘤分类认为,中枢神经系统肿瘤的组织学亚型分类对判断病人预后非常重要。众所周知,因为对特定的组织病理学特征(如星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤的形态学)的解释存在主观性,不同的病理学专家对同一组织的诊断及分级可能存在差异。并且,由于肿瘤的异质性,手术标本也不总能反应整个肿瘤所有的相关诊断特征。虽然如此,传统的组织病理学分型对于区分原发性的中枢神经外胚层来源的肿瘤与其他原发性的中枢神经系统肿瘤,依然是基础。(2)分子及基因特性:遗传学和分子检查的应用,可以把组织相似的中枢神经系统肿瘤进行更精准的分类,从而判断其不同预后,有时也可以预测其针对不同治疗的缓解。近 10 年来,原发性颅脑肿瘤的分子特性对中枢神经系统肿瘤临床试验的风险分层、入组标准产生了重要的影响,而且已经成为神经肿瘤标准诊断与治疗的一部分。尽管分子/基因特性并非已经代替了标准组织病理学诊断,但其作为一种辅助模式可提供更多的诊断及预后信息,从而有助

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82072805)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科

通信作者:舒凯, Email: kshu@tjh.tjmu.edu.cn

于诊疗方案的选择。CpG 甲基化全基因组分析已被证明是一种对脑肿瘤进行分类的有力方法,包括具有模棱两可的组织学特征的肿瘤。弥漫性星形细胞瘤若缺乏胶质母细胞瘤的组织学特征[坏死和(或)微血管增生],但具有胶质母细胞瘤的分子标志,包括以下 1 个或多个:IDH 野生型;EGFR 扩增;染色体 7 +/10 - 及 TERT 启动子突变。这类肿瘤可被诊断为“胶质母细胞瘤, IDH - , WHO 4 级”。因为这类肿瘤的临床预后与典型的 4 级胶质母细胞瘤相似^[5-6]。NCCN 指南专家组鼓励对胶质母细胞瘤进行分子检测,若检测到驱动突变(如 BRAFV600E 突变或 NTRK 融合),使用靶向治疗可能是合理的。基于以病人为中心的原则,或者在临床试验的背景下,病人可能有更多的治疗选择。分子检测在提高诊断准确性和预后分层方面 also 具有重要价值,有助于指导治疗选择。二代测序(NGS)是中枢神经系统肿瘤病理诊断的首选方法,可以同时筛查多个诊断和预后相关的基因突变。

二、胶质瘤的治疗

胶质瘤的治疗需要遵循个体化、多学科协作、综合治疗、随访监测和支持治疗的原则。

1. 手术治疗:NCCN 指南里(BRAIN-B)对脑肿瘤治疗提出总体手术治疗原则:适当的情况下,尽可能全切除肿瘤;最小的手术并发症;明确诊断。(1)手术原则影响因素:年龄、身体状况、手术切除肿瘤减少占位效应的可行性。影响手术可切除性包括病变的数量、肿瘤的位置和距离上次手术的时间(复发病人),以及肿瘤新发还是复发。病理不明确:良性或恶性,或者其他非肿瘤组织,预估自然病;对于 IDH1 突变的病人,有证据表明扩大切除范围是合理的,在确保安全切除的情况下,切除区域不仅可以包括增强区域,还应包括 T2/flair 区域,可以尽可能使用任何一种或多种手术辅助手段^[7]。(2)手术方式:当手术可行时尽量全切除(maximal safe resection)、立体定向活检、MRI 引导下的激光间质热治疗(LITT)(2B 类)、开颅活检或减瘤手术,随后进行观察或辅助治疗,如有指征时进行全身治疗药物的瘤腔植入和卡莫司汀贴片放置在病人的肿瘤切除腔中(考虑在最大程度安全切除期间植入卡莫司汀 BCNU 晶片植入剂(2B 类)^[7-8];卡莫司汀贴片治疗可能会影响辅助临床试验的入组)。最大安全切除是仍是不同版本指南里面专家组的首要认可治疗手段。当手术可行时尽可能实施肿瘤全切,肿瘤全切仍是病人最大获益的保障。最大安全切除可以延长生存期、缓解症状、为后续治疗创造条件、明确病理诊断和提供心理支持。当最大安全切除难以实现时,部分切除或者活检也是有意义的选择。立体定向活检可以为

明确诊断、指导治疗决策、监测治疗效果和避免不必要的手术提供重要依据,在胶质瘤治疗中具有重要的意义^[9]。对活检组织进行分子生物学检测,可以了解肿瘤的分子特征,如 IDH 突变、1p/19q 联合缺失、MGMT 启动子甲基化等。这些分子特征对于选择化疗药物、预测治疗反应和预后具有重要意义。

本次 NCCN 指南更新增加了 MRI 引导下的 LITT(2B)^[10-11]。LITT 可以考虑在不适合手术(开颅术或切除术)的病人中使用^[12]。可能的适应证包括复发的脑转移瘤、放射性坏死、胶质母细胞瘤和其他胶质瘤。MRI 引导下的 LITT 在胶质瘤治疗中具有精准定位、微创、适用范围广、联合治疗潜力和心理支持等重要意义。

2. 胶质瘤的放疗原则:放疗是胶质瘤综合治疗的重要组成部分,对于延长病人生存期、缓解临床症状等具有重要意义。同时,放疗还能为化疗、靶向治疗和免疫治疗创造条件,增强整体治疗效果,提高病人生活质量和延长生存期。(1)成人低级别弥漫性胶质瘤:WHO 2 级少突胶质细胞瘤(IDH 突变型, 1p19q 共缺失), WHO 2 级 IDH 突变型星形细胞瘤。指南推荐肿瘤体积最好使用术前和术后 MRI 来界定,通常应用 MRI T2/FLAIR 序列和 T1 增强序列,来确定肿瘤靶区(GTV)。对临床靶区(CTV)通过将 GTV 向外扩展 1~2 cm 解剖边界来确定。计划靶区(PTV)应接受 50~54 Gy, 1.8~2.0 Gy/f, 剂量低至 45 Gy 也可能是合适的。建议在放射治疗计划中使用新的 MRI,因为占位效应、瘤床和细胞毒性水肿可能会发生变化。在 T2/FLAIR 上区分非增强性肿瘤和血管源性水肿可能具有挑战性,此时可能需要咨询放射科医生以制定放疗计划。对于低级别局限性胶质瘤,较小的 CTV 边缘(1 cm)是合适的^[13]。(2)高级别弥漫性胶质瘤:胶质母细胞瘤, WHO 3 级少突胶质细胞瘤(IDH 突变型, 1p19 共缺失), WHO 3 级或 4 级 IDH 突变型星形细胞瘤模拟和治疗计划^[14-15];同样,肿瘤靶区(GTV)最好的定义是在术前和术后 MRI 的 T1 增强序列和 T2/FLAIR 序列所见。为了更好地处理可疑肿瘤浸润区域,3 级和 4 级肿瘤的 GTV 向外扩大了 1~2 cm(临床靶区 CTV)。考虑对远期预后较好的病人(2 级胶质瘤、3 级 IDH 突变肿瘤、和 1p19q 共缺失肿瘤)可进行质子治疗,以更好地保护与治疗无关的大脑,并保护认知功能。(3)胶质瘤的再程放疗:中枢神经系统肿瘤的再程放疗可以在特定的情况下安全地进行,但需要注意放疗技术,并考虑到病人的特定因素,如预期靶体积的大小、关键部位的既往累积剂量,以及与先前放疗的时间间隔。虽然在部分病人中可以观察到肿瘤控制的改善,但对生活质量(QOL)和总生存率的影响可能

因病理类型和病人状况而异^[16]。在再放射治疗中,可能需要高聚焦技术,如调强放疗(IMRT)、质子治疗或立体定向放射治疗(SRS),以改善关键部位的剂量分布,并减少与先前放射野的重叠。当临床试验的选择和新的全身治疗选择有限时,可以在特定的情况下通过再次放射治疗来控制胶质瘤的复发。可以使用高度集中的 SRS 技术对体积较小的病灶进行治疗,包括针对复发性胶质母细胞瘤可以使用 35 Gy/10 f 剂量的 IMRT 治疗,质子治疗,以帮助保护既往放疗过的正常大脑。对于较低级别胶质瘤的复发,可以考虑延长分割的方案,特别是两个放疗疗程之间的间隔时间较长时。

三、胶质瘤的管理原则

NCCN 指南里(BRAIN-D)强调胶质瘤的管理需要遵循多学科协作、综合治疗、个体化治疗、随访监测和支持治疗的原则^[17]。胶质瘤的管理原则主要包括以下几个方面。

1. 多学科协作:由神经外科、放射肿瘤科、肿瘤内科、病理科、影像科、康复科等多学科专家组成团队,共同制定个性化的治疗方案。各学科专家在诊断、治疗、随访等不同阶段发挥各自的专业优势,为病人提供全面、系统的医疗服务。

2. 个体化治疗:(1)病情评估:根据病人的年龄、身体状况、症状、肿瘤的位置、大小、级别、分子特征等因素进行综合评估。(2)制定方案:针对不同病人制定个性化的治疗方案,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等多种治疗手段的组合。

3. 综合治疗:综合治疗包括手术治疗、放射治疗、化学治疗、肿瘤电场治疗,以及靶向治疗和免疫治疗等。对于新诊断的胶质母细胞瘤病人,肿瘤电场治疗可以与手术、放疗和化疗联合使用。对于复发的胶质母细胞瘤病人,肿瘤电场治疗也可以作为一种单独的治疗方法或与其他治疗方法联合使用。针对特定的分子靶点或利用病人自身的免疫系统进行治疗,为一些特定类型的胶质瘤病人提供新的治疗选择。

4. 支持治疗:(1)症状管理:针对病人的头痛、恶心、呕吐、癫痫等症状进行对症治疗。(2)营养支持:保证病人摄入足够的营养,维持身体的正常功能。(3)心理支持:病人在患病期间可能会出现焦虑、抑郁等心理问题,需要给予心理支持和心理治疗。

5. 随访和监测:病人在治疗后需要定期进行神经系统检查、影像学检查(如 MRI)、实验室检查等,以监测肿瘤的复发和进展。根据复查结果和病人的病情变化,及时调整治疗方案,如再次手术、放疗、化疗或尝试新的治疗方法。

四、总结与展望

目前胶质瘤诊疗主要依靠影像学检查与病理诊断。手术、放疗、化疗仍是主要治疗手段,虽有一定进展但仍面临挑战。肿瘤电场治疗的新兴出现,靶向治疗与免疫治疗等仍处于探索阶段,精准诊断和个体化治疗是未来趋势,但总体疗效仍有待提高。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system[J]. Cancer, 2022, 128(1): 47-58.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2481-2498.
- [4] Weller M, Pfister SM, Wick W, et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(9): e370-e379.
- [5] Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wild-type, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV"[J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(5): 805-810.
- [6] Horbinski C. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(5): 621-36.
- [7] Ewend MG, Brem S, Gilbert M, et al. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(12): 3637-3641.
- [8] Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial[J]. Neurology, 2004, 63(7): 1281-1284.
- [9] Mohammadi AM, Sharma M, Beaumont TL, et al. Upfront Magnetic Resonance Imaging-Guided Stereotactic Laser-Ablation in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Multicenter Review of Survival Outcomes Compared to a Matched Cohort of Biopsy-Only Patients[J]. Neurosurgery, 2019, 85(6): 762-772.
- [10] Kamath AA, Friedman DD, Akbari S, et al. Glioblastoma Treated With Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy: Safety, Efficacy, and Outcomes[J]. Neurosurgery, 2019, 84(4): 836-843.
- [11] Kim AH, Tatter S, Rao G, et al. Laser Ablation of Abnormal Neurological Tissue Using Robotic NeuroBlate System (LAANTERN): 12-Month Outcomes and Quality of Life After Brain Tumor Ablation[J]. Neurosurgery, 2020, 87(3): e338-e346.
- [12] Johnson GW, Han RH, Smyth MD, et al. Laser Interstitial Thermal Therapy in Grade 2/3 IDH1/2 Mutant Gliomas: A Preliminary Report and Literature Review[J]. Curr Oncol, 2022, 29(4): 2550-2563.
- [13] 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[J]. Lancet, 2005, 366(9490): 985-990.
- [14] Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2016, 6(4): 217-225.
- [15] Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1285-1295.
- [16] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(1): 156-163.
- [17] Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(1): 96-112.

(收稿日期: 2024-11-11)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)