

复发胶质瘤恶性进展的回顾性分析

刘 征 张新元 伍 杰 王在贵 徐国政

【摘要】目的 探讨复发胶质瘤恶性进展的临床特点。方法 对 2010~2015 年收治的 48 例多次手术复发胶质瘤的临床资料进行回顾性分析。结果 48 例病理结果中,11 例(22.9%)病理结果在第二次手术后发生恶性进展,WHO 分级有所提高。结论 复发胶质瘤存在病理结果恶性进展的情况,其影响因素十分复杂,该方向深入研究有助于改善复发胶质瘤的预后。

【关键词】复发胶质瘤;恶性进展;临床特征

【文章编号】1009-153X(2016)04-0230-02 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤侵袭性高,易复发^[1,2];而且,越来越多的临床回顾性分析发现一部分复发胶质瘤存在着组织病理学恶性程度进展的现象^[3]。根据过去 20 年的文献报道,17%~73%的成人低级别胶质瘤会恶性进展成为高级别胶质瘤,中位间隔时间为 2.1~10.1 年^[4]。本文对 2010~2015 年收治的 48 例再次手术的复发胶质瘤临床资料进行回顾性分析,探讨复发胶质瘤恶性进展的临床特征。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组男性 23 例,女性 25 例;年龄 8~66 岁,平均 40.8 岁。

1.2 术后放化疗 术后给予放疗/化疗 39 例,病理示无进展 31 例,进展 8 例(20.5%);术后未给予放化疗 9 例,病理示无进展 6 例,进展 3 例(33.3%);两者进展率无统计学差异($P<0.05$)。

1.3 病理结果 本组 48 例复发手术时间均为 2007 年以后,但其中有 6 例初次手术时间为 2007 年以前。由于复发后手术病理均参照《2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类》诊断,因此,我们参照新的胶质瘤病理分级,将该 6 例初次手术后病理进行严密对比,并未见分级差异。所有 48 例病理结果中,11 例(22.9%)病理结果在第二次手术后发生恶性进展,WHO 分级有所提高;8 例多次手术患者中,存在 1 例二、三次手术后病理分级较第一次术后病理分级降低的情况,考虑可能为多次手术中肿瘤标本取材于不同部位所致。详见表 1、2。

2 讨论

一直以来,人脑胶质瘤的易复发性是困扰临床治疗的重要问题,尤其是,部分复发胶质瘤发生的恶性程度进展问题,也让临床治疗十分棘手。目前,关于胶质瘤的复发、侵袭及恶性进展等临床及基础研究很多。关于复发胶质瘤的恶性进展问题,目前的研究主要集中在肿瘤基因分子生物学、放化疗辅助治疗及肿瘤干细胞三方面。

基因分子生物学研究是目前热点,其涉及基因突变、癌基因过表达、抑癌基因失活、肿瘤微环境改变、细胞增殖分化、细胞凋亡等诸多方面。在成人低级别胶质瘤和复发的高级别胶质瘤中,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenases, IDH)1 和 IDH2 的突变现象十分常见^[5,6],而关于 IDH 突变引起的瀑布式分子功能改变的分析,也大大促进了对成人复发胶质瘤的认知^[7]。目前基因组技术在胶质瘤研究进行了大量的实验,但考虑到肿瘤的遗传全景是在不

表 1 11 例复发胶质瘤恶性进展病理分级对比

初次手术后病理	再次手术后病理
星形细胞瘤(Ⅱ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
星形细胞瘤(Ⅱ)	间变型星形细胞瘤(Ⅲ)
间变型少突胶质细胞瘤(Ⅲ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
透明细胞室管膜瘤(Ⅱ)	间变型室管膜瘤(Ⅲ)
星形细胞瘤(Ⅱ)	星形细胞瘤(Ⅲ)
胶质细胞瘤(Ⅰ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
胶质细胞瘤(Ⅱ)	多形性胶质母细胞瘤(Ⅳ)
少突胶质细胞瘤(Ⅱ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
少突胶质细胞瘤(Ⅱ)	间变型少突胶质细胞瘤(Ⅲ)
星形胶质细胞瘤(Ⅱ)	间变型星形细胞瘤(Ⅲ)
胶质细胞瘤(Ⅰ)	胶质细胞瘤(Ⅱ)

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.04.012
作者单位:430060 武汉,广州军区武汉总医院神经外科(刘 征、张新元、伍 杰、王在贵、徐国政)

表 2 8 例三次手术复发胶质瘤病理分级

初次手术后病理	二次手术后病理	三次手术后病理
星形细胞瘤(Ⅱ)	间变型星形细胞瘤(Ⅲ)	间变型星形细胞瘤(Ⅲ)
间变型少突胶质细胞瘤(Ⅲ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
室管膜瘤(Ⅱ)	室管膜瘤(Ⅱ)	室管膜瘤(Ⅱ)
胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
胶质细胞瘤(Ⅰ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
胶质母细胞瘤(Ⅳ)	星形细胞瘤(Ⅱ)	星形细胞瘤(Ⅱ)
胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)	胶质母细胞瘤(Ⅳ)
胶质细胞瘤(Ⅰ)	胶质细胞瘤(Ⅱ)	胶质细胞瘤(Ⅱ-Ⅲ)

断演变的,因此,这可能是复发肿瘤研究治疗的一大障碍。通过基因突变,术后残存的肿瘤细胞可以进展成一种更具侵袭性的状态,即病理恶性程度分级的提升;而且,这种恶性进展的发生是可变并不可预见的。

关于放化疗等辅助治疗在胶质瘤复发及恶性进展中的作用也是目前研究的方向。目前指南认为大部分低级别胶质瘤不需要放化疗辅助治疗,而高级别胶质瘤则相反,这主要取决于影响预后的各种因素。Brett 等^[8]试验证实了低级别胶质瘤恶性进展的一个重要途径就是替莫唑胺的辅助化疗作用。这对更早期的关于胶质瘤母细胞瘤、非配对的复发肿瘤及细胞培养模型试验进行了极大的补充。当然,为进一步明确替莫唑胺化疗致肿瘤基因突变及恶性进展的可能性,需要更多的基础及临床研究。

此外,胶质瘤干细胞的发现,及其在肿瘤复发及恶性进展中的作用研究也成为了一个快速深入的领域^[9,10]。与干细胞相同,胶质瘤干细胞的增殖分化都受微环境因素的作用。目前已经确认胶质瘤干细胞中至少存在两种小生境,即异常血管相关增殖和缺氧相关的坏死^[8]。另外,Vogelstein 等^[11]通过对人类癌症的全面基因组学研究分析了大量的基因变异,以识别那些能确定促进肿瘤发生的基因突变,在 12 个信号通路中确定了一些“驱动基因”,这些信号通路在细胞增殖分化、存活以及基因修复过程中起到至关重要的作用,其中更为关键的是 Notch、Hedgehog 和 Wnt 通路。虽然胶质瘤这三种途径的成分突变不频繁,但他们似乎是肿瘤干细胞至关重要的小生境有利因素。

总之,对胶质瘤恶性进展的研究是个复杂的工程。早期评估胶质瘤术后恶性进展的可能性,以及有效的干预措施,将对减缓胶质瘤复发,特别是延长低级别胶质瘤进展,提高患者生存期具有重要的意

义。

【参考文献】

[1] 刘 宁,程 光. 恶性胶质瘤免疫治疗研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2013,18:251-253.

[2] 林婷婷,李 钢. 脑胶质瘤的综合临床治疗的研究进展 [J]. 中国临床神经外科杂志,2013,18:316-319.

[3] 颜 青,张华楸,王和平,等. 1 077 例胶质瘤的临床和病理学分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2010,15:267-269.

[4] Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults [J]. J Neurosurg, 2011, 115: 948.

[5] Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. Science, 2008, 321: 1807-1812.

[6] Yan H, Parsons DW, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. N Engl J Med, 2009, 360: 765-773.

[7] Johnson BE, Mazor T, Hong C, *et al.* Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma [J]. Science, 2014, 343(6167): 189-193.

[8] Filatova A, Acker T, Garvalov BK. The cancer stem cell niche(s): the crosstalk between glioma stem cells and their microenvironment [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830: 2496-508.

[9] 汪 宇,丁建军. 脑胶质瘤干细胞 Hedgehog 信号通路研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2014,19:763-765.

[10] 宫崧峰,丁建军,汪 宇,等. 抑制 Hedgehog 信号通路对人脑胶质瘤肿瘤干细胞体外增殖的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20:96-98.

[11] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, *et al.* Cancer genome landscapes [J]. Science, 2013, 339: 1546-1558.

(2015-11-06 收稿,2015-11-26 修回)