

## ·综述 General review·

## 胶质细胞瘤诊断及介入治疗研究进展

李 盈, 周伟生

【摘要】 MRI 与超声技术在胶质细胞瘤的诊断中不断改进, 增强了临床诊断价值。超选择血管内灌注化疗/放疗具有创伤小、局部疗效明显、不良反应较轻等优势, 治疗上较重视抑制血管生成, 以药物化疗为主, 具有广阔应用前景。有待加强对药物作用机制、肿瘤复发机制方面的研究。降低诊断成本, 提高新技术的准确性、可靠性, 加强超选择血管内灌注与化疗药物配合使用的研究, 在今后研究中具有重要意义。

【关键词】 胶质细胞瘤; 磁共振成像; 血管生成; 超选择血管内灌注

中图分类号: R730.264 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-04-0284-03

**Evolvements on diagnosis and interventional therapy of glioblastoma** LI Ying, ZHOU Wei-sheng. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China

【Abstract】 MRI and ultrasound technique have improved the diagnosis of glioblastoma and increased clinical value for themselves. Superselective intravascular perfusion chemotherapy/radiotherapy bring less damage, more local effectiveness and less adverse reactions, presenting bright future with involvement of anti-angiogenesis. Mechanisms of drug effect and recurrence of glioblastoma should be put in more emphasis for research work. Reducing diagnostic cost, promoting veracity and reliability of new techniques and intensifying the combination of Superselective intravascular perfusion and chemotherapeutic drugs will provide important significance for researches in the near future. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 284-286)

【Key words】 Glioblastoma; MRI; Angiogenesis; Supraselective intravascular perfusion

胶质细胞瘤是神经上皮肿瘤中恶性程度最高者, 好发于额、顶、颞叶等部位, 生长快, 浸润范围广, 迅速导致颅内高压或神经功能障碍表现。诊断方面, 目前主要依靠 CT 和 MRI, 但难以估计浸润范围及程度, 改进后灌注 MRI、强对比超声等技术可通过示踪药物、统计学处理等方法揭示影像表现与肿瘤性质的相关性, 显著加强临床诊断价值, 具有无创、无辐射、可重复性强等特点<sup>[1]</sup>。治疗方面, 由于难以估计浸润范围, 手术几乎不可能根除病灶, 且对正常脑组织的损伤不可避免; 一般放疗、化疗因血脑屏障阻挡, 局部剂量不足, 全身不良反应明显; 超选择介入血管内灌注化疗/放疗可最大限度减少创伤, 明显提高局部治疗作用, 最大限度避免全身不良反应, 具有广阔应用前景。

## 1 影像学检查进展

胶质细胞瘤的诊断主要依靠影像手段, 测量体

积、血流量、相对脑血流量(rCBV)等指标。

### 1.1 MRI 技术

在儿童中, 胶质细胞瘤与原发性神经外胚层瘤、室管膜瘤、良性星形细胞瘤等难以区分, 应用弥散 MRI、灌注 MRI<sup>[2]</sup>和 MR 频谱分析可通过对肿瘤血流分析、血管增生程度的评估, 借助统计处理区别这些肿瘤<sup>[3]</sup>。儿童胶质细胞瘤在 3 种 MR 下共同表现为白质、视丘、基底核等部广泛浸润性团块状病灶伴出血改变。

灌注 MRI<sup>[4]</sup>通过观察肿瘤体积, 包括总体积、存活部分体积及液化坏死部分体积, 结合 rCBV 分析, 对照组织病理学分级<sup>[5]</sup>, 可了解胶质细胞瘤血管增生、坏死状况。通过灌注 MRI 观察, 应用 T<sub>2</sub> 加权回波灌注 MRI<sup>[6]</sup>、多区回声平面灌注 MRI<sup>[7]</sup>技术, 对比肿瘤分级, 发现胶质细胞瘤的 rBCV 显著高于原浆型胶质瘤 (anaplastic gliomas) 及低级胶质瘤 (low-grade gliomas)<sup>[8]</sup>。该技术能有效评估手术前肿瘤等级, 提供传统 MRI 无法提供的信息, 如灌注区的异常改变等, 对定向活检极具价值<sup>[9]</sup>。

作者单位: 510405 广州中医药大学第一附属医院介入中心

通讯作者: 周伟生

在  $T_1$  加权下,表面扩散系数(ACD)与胶质细胞瘤实质缺血水肿程度呈正相关,与 rCBV 呈负相关<sup>[10]</sup>,增强程度取决于肿瘤血管化程度及血脑屏障的损害程度<sup>[11]</sup>。胶质细胞瘤 rCBV 与其总体积呈负相关,提示内部血管过度增生、构筑不良、坏死显著。而相对良性的脑脊髓膜瘤 rCBV 与其总体积呈正相关,提示微循环与细胞生长处于相对平衡状态。

MRI 技术除用于诊断也可用于指导治疗和评估疗效<sup>[12,13]</sup>,如以 C-蛋氨酸正电子发射体层摄影(MET-PET)及 I-alpha 甲基酪氨酸(IMT)单光子计算机体层摄影(SPECT)评估高分化胶质瘤体积,指导介入栓塞治疗,可以显著提高患者的生存期<sup>[14]</sup>。量化的动态增强对比 MRI(quantitative dynamic contrast-enhanced MRI)<sup>[15]</sup>可通过测量血管外细胞外 K 空间技术( $K_{trans}$ )及血管外细胞外分布容积( $V_e$ )了解化疗药物的药动学,有助于评价其疗效。

## 1.2 强对比超声检查(CEU)

超声检查在反映血流分布、流动等方面具有优势,但单纯应用多普勒或 CEU 未能达到理想的诊断效果。Ellegala 等<sup>[16]</sup>用 echistatin 包裹的脂溶性微粒追踪胶质细胞瘤新生血管内皮细胞  $\alpha_v$  整合素的表达,了解血管生长情况。在共聚焦显微镜下可见微粒保留于肿瘤血管内,尤其是  $\alpha_v$  整合素高表达、血管增生活跃的部位,使 CEU 信号显著增强,能明确显示肿瘤体积及 rCBV 增长。 $\alpha_v$  整合素表达水平、肿瘤体积及 rCBV 之间呈良好相关性。该技术可早期检测胶质细胞瘤血管增生,具有无创、操作简便的优点。

## 2 治疗进展——超选择血管内灌注技术

肿瘤血管增生现象已引起越来越多的重视,成为肿瘤诊断与治疗的研究热点,近几年对胶质细胞瘤的治疗思路大多在于抑制其血管生成方面,以药物超选择动脉内灌注化疗为主,在研究治疗方案同时也加深了对药物作用机制、肿瘤复发机制等方面的认识。

### 2.1 超选择动脉内灌注卡铂

此法对肿瘤生长抑制有一定疗效<sup>[17]</sup>。能显著提高局部血药浓度,缩小肿瘤体积或延缓其扩大速度,但并发症较多,如癫痫、暂时性神经功能缺失、缺血性卒中等,联合应用 RMP-7(一种缓激肽模拟物)可降低并发症发生风险。治疗中有导致急性闭角型青光眼、视神经萎缩的案例报道<sup>[18]</sup>。而动脉内灌注化疗与静脉内灌注化疗效果无明显差异<sup>[19]</sup>。

### 2.2 血栓粘合剂(TSP-1)

TSP-1 是一种分子量 420 ku 的糖蛋白,在血管内环境稳定中起到核心作用,过度表达则抑制肿瘤生长,明显降低胶质细胞瘤体积增长程度及血管化程度<sup>[20]</sup>,在 TSP-1 表达最高的 E<sub>9</sub> 株尤为显著。尽管如此,却不能完全阻止肿瘤血管增生及体积增大。而且长期单独使用可刺激肿瘤细胞产生耐受的亚群<sup>[21]</sup>。由此可见抗血管生成疗法对肿瘤血管增生的影响机制及肿瘤耐药、复发机制尚未明确,有待深入研究以完善该疗法。

### 2.3 血管生成素抑制剂

恶性肿瘤血管增生提示联合使用血管生成素抑制剂比单一用药更有效,但哪些药物联用能达到增效目的,至今仍未明确。Abdollahi 等<sup>[22]</sup>把血管生成素直接抑制剂(内皮他丁)联合间接抑制剂(SU5416)应用于胶质瘤细胞体外培养及大鼠异种移植模型上,效果均显著优于单独用药,能显著降低瘤体内毛细血管密度、血流量。可能的机制在于内皮他丁从多个途径抑制肿瘤血管生成,SU5416 可特异性抑制肿瘤血管内皮细胞生长因子信号的释放<sup>[23]</sup>,此外,内皮他丁还可以抑制由 SU5416 导致的肿瘤血管增生上调反应。Schuurin 等<sup>[24]</sup>以 SU5416 化疗联合放疗应用于裸鼠胶质细胞瘤模型,亦发现联合疗法优于单独使用,能使肿瘤血管发生更大范围的变性坏死,再生缓慢。但以上研究并未涉及药物不良反应。

## 3 研究展望

### 3.1 降低诊断成本,提高准确性、可靠性

尽管新的 MRI 技术、超声技术层出不穷,结合统计学处理,使胶质细胞瘤的检查朝无创、无放射、简便、准确的方向发展,但技术的日趋复杂将导致诊断成本、价格日趋升高,限制其临床推广应用。而且新技术诞生时间短,可靠性有待在临床实践中继续观察;统计技术能提高诊断的准确性,但无法揭示规律背后的原理,论证强度不足。故降低诊断成本,开展进一步研究揭示统计学规律背后的意义,提高新技术的准确性、可靠性,在今后研究中具有重要意义。

### 3.2 超选择血管内灌注与化疗药物配合使用

介入技术的日益成熟使血管内灌注的选择性进一步增高,达到最大限度提高局部血药浓度,增强疗效,减少不良反应的目的。另一方面,有良好抗肿瘤作用的化疗药物也在不断研究开发,其中不少

蕴含巨大的研究价值,如植物提取物 *Angelica sinensis*<sup>[25]</sup>、白喉毒素与白介素 13 的结合物 DTIL-13 等<sup>[26]</sup>。研究化疗药物与超选择血管内灌注技术的配合使用,不但能较准确地评价药物的临床应用效果,亦能减少因药物本身不良反应造成的对该药物研究开发的束缚。

#### [参 考 文 献]

- [1] Vonken EP, van Osch MJ, Willems PW, et al. Repeated quantitative perfusion and contrast permeability measurement in the MRI examination of a CNS tumor [J]. *Eur Radiol*, 2000, 10: 1447 - 1451.
- [2] Nasel C, Schindler E. Xenon-CT and perfusion MRI in the diagnosis of cerebral gliomas[J]. *Radiologe*, 1998, 38: 930 - 934.
- [3] Chang YW, Yoon HK, Shin HJ, et al. MR imaging of glioblastoma in children: usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI and MR spectroscopy[J]. *Pediatr Radiol*, 2003, 33: 836 - 842.
- [4] Principi M, Italiani M, Guiducci A, et al. Perfusion MRI in the evaluation of the relationship between tumour growth, necrosis and angiogenesis in glioblastomas and grade 1 meningiomas[J]. *Neuroradiology*, 2003, 45: 205 - 211.
- [5] Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas[J]. *Am J Roentgenol*, 1998, 171: 1479 - 1486.
- [6] Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging [J]. *Radiology*, 1999, 211: 791 - 798.
- [7] Preul C, Kuhn B, Lang EW, et al. Differentiation of cerebral tumors using multi-section echo planar MR perfusion imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2003, 48: 244 - 251.
- [8] Lee SJ, Kim JH, Kim YM, et al. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade [J]. *Korean J Radiol*, 2001, 2: 1 - 7.
- [9] Maia AC, Malheiros SM, da Rocha AJ, et al. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *J Neurosurg*, 2004, 101: 970 - 976.
- [10] Muti M, Aprile I, Principi M, et al. Study on the variations of the apparent diffusion coefficient in areas of solid tumor in high grade gliomas[J]. *Radiol Med*, 2002, 104: 87 - 91.
- [11] Aprile I, Muti M, Principi M, et al. A Magnetic Resonance comparative study between enhancement, rCBV and ACD in brain glioblastomas[J]. *Radiol Med*, 2002, 104: 87 - 91.
- [12] Matheus MG, Castillo M, Ewend M, et al. CT and MR imaging after placement of the GliSite radiation therapy system to treat brain tumor: initial experience[J]. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 1211 - 1217.
- [13] Oh J, Henry RG, Pirzkall A, et al. Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline-to-N-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 19: 546 - 554.
- [14] Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET(SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, Oct 1: 63: 511 - 519.
- [15] Jackson A, Jayson GG, Li KL, et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma[J]. *Br J Radiol*, 2003, 76: 153 - 162.
- [16] Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3[J]. *Circulation*, 2003, 108: 336 - 341.
- [17] Qureshi AI, Suri MF, Khan J, et al. Superselective intra-arterial carboplatin for treatment of intracranial neoplasms: experience in 100 procedure[J]. *J Neurooncol*, 2001, 51: 151 - 158.
- [18] Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T, et al. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 240: 1033 - 1035.
- [19] Silvani A, Eoli M, Salmaggi A, et al. Intra-arterial ACNU and carboplatin versus intravenous chemotherapy with cisplatin and BCNU in newly diagnosed patient with glioblastoma[J]. *Neurol Sci*, 2002, 23: 219 - 224.
- [20] Kragh M, Quistorff B, Tenan M, et al. Overexpression of thrombospondin-1 reduces growth and vascular index but not perfusion in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 15, 62: 1191 - 1195.
- [21] Filleur S, Volpert OV, Degeorges A, et al. In vivo mechanisms by which tumors producing thrombospondin 1 bypass its inhibitory effect[J]. *Genes Dev*, 2001, 15: 1373 - 1382.
- [22] Abdollahi A, Lipson KE, Skell A, et al. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 8890 - 8898.
- [23] Vajkoczy P, Menger MD, Vollmar B, et al. Inhibition of tumor growth, angiogenesis, and microcirculation by the novel F1k-1 inhibitor SU5416 as assessed by intravital multi-fluorescence videomicroscopy[J]. *Neoplasia*, 1999, 1: 31 - 41.
- [24] Schuurin J, Bussink J, Bernsen HJ, et al. Irradiation combined with SU5416: microvascular changes and growth delay in a human xenograft glioblastoma tumor line [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61: 529 - 534.
- [25] Tsai NM, Lin SZ, Lee CC, et al. The antitumor effects of *Angelica sinensis* on malignant brain tumors in vitro and in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 3475 - 3484.
- [26] Rustamzadeh E, Hall WA, Todhunter DA, et al. Intracranial therapy of glioblastoma with the fusion protein DTIL13 in immunodeficient mice[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 2594 - 2601.

(收稿日期:2006-08-29)