

# 中枢神经系统肿瘤的临床诊断与治疗进展

于福华 陈旨娟 杨卫东

中枢神经系统肿瘤是神经系统疾病中一类具有特殊临床意义的病种, 致残、致死率很高, 是除脑血管病及颅脑损伤外最常见的中枢神经系统疾患。因此, 探索肿瘤的发生、发展规律, 临床表现, 有关实验室检查、影像学、病理学、各种医疗方法的临床应用及预后评估等, 历来是神经学科最重要的研究内容。

## 一、流行病学

根据国内流行病学资料统计, 颅脑肿瘤的每年发病率约为(7~9)/10万人, 而脊髓肿瘤的年发病率在(0.9~2.5)/10万。最常见的颅内良性肿瘤是脑膜瘤; 星形细胞瘤包括胶质母细胞瘤是最常见的颅内恶性肿瘤。颅脑恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的1.5%~2.0%, 并可导致大量患者死亡。在美国, 原发性颅内恶性肿瘤是儿童实性肿瘤致死的首要原因, 同时在青少年和中年癌症中位列第三<sup>[1]</sup>。但是, 即使是良性肿瘤, 如果不能全切或者放化疗, 在封闭的颅腔内, 随着肿瘤的渐进性生长可导致患者死亡。一般来说, 颅内肿瘤的总体患病率男性略高于女性。但是某些颅内肿瘤女性多见, 如脑膜瘤、垂体腺瘤。新近有一些临床研究表明, 在上述治疗的基础上再联合化疗可以进一步提高局部控制率, 进而提高远期生存率。而对于多发的脑转移灶或脑转移是全身转移的一部分时, 全身化疗或全脑放射治疗是主要的选择。不幸的是, 尽管最初的疾病得到控制, 颅内恶性肿瘤的死亡率仍然居高不下。

## 二、病因

神经系统肿瘤发病原因并不明确。目前较为大家所接受的是由正常组织或胚胎残留组织受到遗传的、生物的、化学的或物理的刺激因素, 引起间变, 一方面无限制增殖, 另一方面细胞程序性死亡(凋亡)减少, 从而导致肿瘤的发生发展。近年来分子生物学研究表明<sup>[2]</sup>, 导致细胞间变的分子基础为癌基因的过量表达及抑癌基因的突变或丢失, 而这种癌基因的诱导表达或抑癌基因的突变或丢失, 均为逐渐发展而形成的。在病毒、射线、化学致癌物等各种因素的刺激下, 出现细胞基因的改变, 细胞失去正常的增殖规律而癌变。

## 三、组织学分类

2007年6月第三版《WHO 神经系统肿瘤分类(2000)》改版并更名为《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》<sup>[3]</sup>, 基于命名新类型的肿瘤需要紧密结合临床特点的思想, 即肿瘤命名要在病理学表现、发病部位、年龄分布和生物学行为方面可靠识别特征, 也要与临床预后相关, 因此在新版分类中增加了8种新的肿瘤实体(非典型性脉络丛乳头瘤, 血管中心性胶质瘤, 脑室外神经细胞瘤, 乳头状胶质神经元肿瘤, 形成菊形团的第四脑室胶质神经元肿瘤, 松果体区乳头肿瘤, 垂体细胞瘤, 腺垂体梭形细胞嗜酸细胞瘤)和3个组织学亚型(毛细细胞黏液样星形细胞瘤, 间变型髓母细胞瘤和伴有广泛结节的髓母细胞瘤), 并对某些肿瘤进行了再分类或概念修订。

肿瘤的分级目前已成为临床选择治疗方法的重要因素, 在新版分类中肿瘤分级标准分为4级。I级: 肿瘤增殖能力低, 手术切除可能治愈; II级: 浸润性生长肿瘤, 增殖活性虽低, 但常复发, 有些肿瘤有可以进展为更高级别恶性肿瘤的倾向; III级: 组织学上有恶性肿瘤证据, 包括异型性、核分裂, 此级别肿瘤需术后接受放射治疗和化学治疗; IV级: 肿瘤具有明确细胞学上的恶性表现, 即显著增加的核分裂象、坏死, 病程进展快。向周围组织广泛浸泡和脑、脊髓播散是一些IV级肿瘤的特点。

## 四、病理生理

中枢神经系统肿瘤生长于脑实质内、颅底处、脑室内或在蛛网膜下腔。肿瘤本身及瘤周水肿、肿瘤卒中常破坏脑组织的结构和功能。因此肿瘤所产生的临床症状取决于肿瘤的部位、肿瘤的生长方式及肿瘤的生长速度。由于脑组织、脑血管及脑脊液在一定时间内可通过代偿机制维持稳定的颅内压, 因此, 相同体积的肿瘤生长迅速较生长缓慢的更易出现颅高压症状。

神经系统肿瘤可对脑组织产生压迫、浸润或破坏, 从而使脑组织缺血、缺氧。同时, 肿瘤细胞可与正常脑组织争夺营养物质, 改变代谢递质与电解质的细胞内浓度, 而且, 细胞因子与自由基的扩散改变神经细胞的微环境, 均可破坏神经元与神经胶质的功能, 以致出现神经功能缺损现象, 或异常兴奋现象而引起癫痫发作。

随着瘤体的不断增大, 肿瘤对脑组织压迫不断加

重, 肿瘤周围脑组织水肿和(或)脑脊液循环受阻, 使脑组织顺应性下降, **Monroe-Kellie** 代偿机制破坏, 使颅内压增高。其次, 肿瘤对脑组织的浸润、包绕及压迫又可使肿瘤阻塞脑血管, 引起静脉淤血扩张, 产生脑组织代谢性障碍, 脑血管自动调节功能破坏, 使颅内压进一步升高。

此外, 当肿瘤长入脑室内或自外部压迫脑室, 或肿瘤异常分泌大量脑脊液, 如脉络丛乳头状瘤, 亦可影响脑脊液的产生与吸收平衡。肿瘤可阻断脑脊液通路, 肿瘤出血或坏死碎片可妨碍蛛网膜颗粒对脑脊液的吸收, 导致脑室系统扩大及脑积水, 加重颅内高压。

### 五、细胞生物学特性

研究发现生长因子及其受体通过自分泌或旁分泌作用对其的调节作用对脑肿瘤的生长有着密切关系, 尤其是肽类生长因子, 如碱性成纤维生长因子(**bEGF**)、表皮生长因子(**EGF**)等, 对控制肿瘤增殖、新生血管形成及脑肿瘤的浸润性有着重要作用<sup>[4]</sup>。同时, 大量研究表明, 机体对脑肿瘤并非无免疫反应, 而是免疫反应异常或受到破坏。在胶质瘤中细胞介导的免疫反应的低下, 且肿瘤分泌非特异性抑制性体液因子。尽管具有肿瘤相关抗原性, 但有免疫阻止因子的存在, 肿瘤相关体液免疫与启动补体介导的细胞毒反应的能力差。这些均为脑肿瘤的免疫治疗提供了理论基础。**Jie** 等<sup>[5]</sup>研究证明: 提高免疫水平能够明显降低肿瘤的生长速度, 提高患者的存活率。

### 六、临床表现

由于颅脑肿瘤的大小、发生部位、组织学类型、生物学特性等各有不同, 其临床表现亦不尽相同, 但是颅脑肿瘤有以下共同表现。

1. 内压增高: 肿瘤的占位效应、水肿反应、脑脊液循环障碍等因素均可引起颅内压增高, 临床主要表现为头痛、呕吐及视神经盘水肿。

2. 局灶性症状和体征: 肿瘤侵及局部神经组织, 可产生不同的临床定位体征, 例如额叶的肿瘤可有癫痫发作, 情感障碍, 智力、记忆力下降, 嗅觉丧失; 额叶深部肿瘤可有颅内压增高; 中央沟附近的肿瘤, 可有全身或局灶性癫痫发作, 一侧肢体无力或偏瘫, 深反射亢进, 而位于优势半球的肿瘤可有失语; 枕叶肿瘤可有视野缺损、同侧偏盲、幻视等; 颞叶肿瘤可有精神运动性癫痫、幻视、幻嗅等; 小脑肿瘤可有共济失调、眼震; 桥小脑角区肿瘤可有耳鸣、听力下降; 第四脑室肿瘤可出现颅内压增高。

### 七、诊断

中枢神经系统肿瘤的诊断应包括定位和定性两部分。患者的临床症状与体征是定位与定性诊断的主要

依据, 能初步确定病变的部位。根据病史、病程特点, 可初步明确病变是否为肿瘤及好发的肿瘤类型。然后, 根据特殊检查的结果来肯定或排除神经系统肿瘤的性质及所在部位。常用的神经系统特殊检查有以下几项。

1. 脑脊液检查: 对有颅内压增高的患者应谨慎检查, 若腰穿脑脊液释放过快, 可形成枕骨大孔疝导致死亡。脑脊液检查包括测定压力、细胞计数、细菌培养及生化测定。炎性病变有白细胞增多、糖降低; 出血性病变有红细胞增多; 在神经鞘瘤、脑室肿瘤中脑脊液的蛋白量升高。脑脊液离心沉淀细胞中检查肿瘤的脱落细胞。在髓母细胞瘤、室管膜母细胞瘤、脉络丛癌等病例中可得到阳性结果。

2. 传统 X 线检查: 颅骨 X 线片简便、经济、无损伤性, 为基本检查项目。用以显示颅骨本身病变, 能较完整地观察骨质的整体改变以及肿瘤所致颅骨的各种异常改变。例如: 根据胶质瘤、脑膜瘤的钙化, 可以判定肿瘤所在部位, 分析其钙化特点, 有利于做出定性诊断; 根据蝶鞍、内听道扩大及其骨质改变的特点, 可以做出垂体瘤及听神经瘤的诊断。在鞍上区发现钙化, 有利于做出颅咽管瘤的诊断; X 线片显示松果体区及三角区钙化增大及移位, 有利于做出松果体区肿瘤及颅内占位病变的诊断等。虽然颅骨 X 线片诊断颅脑肿瘤有限度, 但是在一定程度能提供可靠的诊断信息。

3. CT 扫描: CT 以其图像清晰、扫描速度快、安全、无创伤等优点, 已基本作为神经系统首选检查方法。通过不同的层面、不同的窗位可明确肿瘤与周围结构的关系。在 CT 平扫中可见: (1) 肿瘤的质地, 如: 囊性变、出血、坏死、钙化等; (2) 周围脑组织水肿的情况; (3) 中线结构移位情况; (4) 冠状位 CT 对鞍区肿瘤、矢状窦旁及镰旁肿瘤有价值; (5) 骨窗位 CT 可见骨质改变情况, 如垂体瘤鞍底骨质破坏的情况, 听神经瘤内听道扩大的情况等。通过增强 CT 检查, 不但可了解肿瘤的血供情况, 而且可对脑肿瘤的定性有较大价值, 如脑转移瘤呈典型的环形增强影, 囊性血管网状细胞瘤可见有增强的瘤壁结节等。但是普通 CT 也有不足之处, 如低级别胶质瘤与正常脑组织密度相近且增强 CT 可能无法强化病灶, 还有后颅窝病灶显示欠佳。

CT 血管造影(**CTA**)可获得颅内血管与周围神经结构及肿瘤组织的相对关系。此外通过 **CTA** 可鉴别鞍区动脉瘤与脑膜瘤或垂体瘤、动静脉畸形与某些血管性肿瘤, 如海绵状血管瘤等。

4. MRI 检查: MRI 软组织对比度高, 图像清晰, 显示神经系统肿瘤的效果优于 CT。MRI 与 CT 相似,

也是依靠肿瘤的大小、边缘、均匀度、信号强度、部位、数目等形态学特点及伴随改变等进行综合分析而做出诊断的。由于MRI的软组织对比分辨力最高,可发现小至5 mm以下的病变;其多方位直接成像的能力,十分有利于做出颅脑肿瘤的空间定位诊断;借助“流空效应”可清楚显示血管结构,无颅骨伪影的干扰,对观察后颅窝等靠近颅底的脑组织极为有利;MRI对显示血脑屏障损害比CT更敏感,适用于对碘过敏而不能进行CT增强扫描的患者。所以,MRI在颅脑肿瘤诊断中比CT更有临床实用价值。但是,MRI显示钙化和骨皮质不如CT敏感,不能显示较小的钙化灶;而钙化对肿瘤的定性诊断很有帮助。因此,有时MRI需要结合CT所见进行综合分析,才能做出肿瘤的诊断和鉴别诊断。

需要特别强调的是,功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)是近几年MRI硬件和软件技术都有迅速发展后出现的一项新的检查技术。脑fMRI是借助快或超快速MR扫描技术,测量人脑在感觉(如视、听觉)和运动等高级神经功能活动时相应脑区脑组织的血容量、血流速度、血氧含量以及局部灌注状态等的变化,并将这些变化显示于MRI图像上:供肿瘤周边皮质运动功能区(BOLD技术);重建白质传导束,明确侵袭性生长肿瘤和白质纤维束的关系(DTI技术);可判断术中、术后是否有脑缺血或梗死(DWI技术)和肿瘤细胞侵袭范围(MRS技术)信息等。

脑fMRI可确定脑组织的功能部位。通过fMRI检查在术前识别并保护功能区可以避免手术损伤,在手术后通过fMRI检查了解功能区残留和对侧功能区的代偿状况,指导术后功能恢复的治疗。对癫痫病例可准确定位癫痫病灶,了解邻近的功能区皮质,指导手术方法和范围。也可对卒中偏瘫患者脑的恢复能力进行评估,以及进行精神疾病神经活动的研究等。Chen等<sup>[6]</sup>应用术中磁共振弥散张量成像技术联合神经导航手术治疗功能区病变,大大提高了手术精确度,使术后并发症明显降低。Nimsky等<sup>[7]</sup>报道应用术中1.5 T MRI行功能神经成像联合神经导航手术治疗一组胶质瘤病例,使全切除率由27%提高到40%,仅2.9%的患者术后发生新的神经功能障碍。

5. 正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)技术: PET技术的原理是将含有发射正电子的放射性核素显像剂注入或吸入人体,放射性核素衰变产生的正电子与组织内负电子结合湮灭,进而生成两个能量相等、方向相反的 $\gamma$ 光子,通过探测 $\gamma$ 光子并经计算机重建获得影像,但PET空间分辨率差,须与CT或MRI等进行影像融合(如PET-CT),

以获得更准确清晰的影像,准确显示脑肿瘤的功能和代谢的异常改变。Mertens等<sup>[8]</sup>通过对24例患者的研究证实:早期和晚期行PET检查均有利于肿瘤的鉴别。但是,在解剖定位上精确度不及CT与MRI。PET主要在以下方面发挥重要作用<sup>[9-10]</sup>:(1)评价肿瘤病灶局部血流量;(2)评价肿瘤灶代谢状况;(3)评价肿瘤恶性程度及进行组织学分级等;(4)评价治疗效果;(5)早期发现肿瘤复发;(6)评估预后;(7)脑功能区的定位<sup>[11]</sup>:通过给予感觉、运动等相关的刺激,PET可以通过检测脑组织代谢和生化等改变获得功能影像,进而对各种脑功能区进行定位;(8)分子影像诊断和分子靶向治疗:PET/CT分子影像技术是目前应用最广泛、最成熟的技术,它运用正电子核素标记的分子探针<sup>[12]</sup>对人体内的分子和细胞事件进行实时和非侵袭的生理、生化水平成像,而达到对肿瘤的高效超前诊断,另外,通过不断研发具有良好生物学兼容性、合理药代动力学和高生物杀伤效应的分子探针,使其穿透血脑屏障、细胞膜等生理屏障,高特异性结合肿瘤相关靶向分子,干扰、阻断肿瘤发生发展。

#### 八、治疗与预后

绝大多数中枢神经系统肿瘤的治疗以手术为主,随着肿瘤综合性研究取得了重大进展,放射、化学、免疫等疗法不断取得成效。目前,对大部分中枢神经系统肿瘤,综合治疗是较为合适的治疗方案。

1. 手术治疗:手术是治疗脑肿瘤的主要方法之一,根据肿瘤大小、部位、数目、良恶性以及继发性改变等,可以进行肿瘤全切除根治术或肿瘤部分切除术等。肿瘤部分切除的目的大于减小肿瘤体积,减缓颅内压升高,以减轻临床症状,同时明确肿瘤病理性质,并为放射治疗或化学治疗提供依据<sup>[13]</sup>。术中MRI引导立体定向活检几乎可以获取颅内包括脑干在内任何部位的病变组织,对中枢神经系统淋巴瘤或生殖细胞瘤等初次治疗就涉及放疗或化疗的患者有重要意义<sup>[14]</sup>。

2. 放射治疗:不同肿瘤对放射治疗的敏感度不同,通常恶性肿瘤对放射治疗较敏感,例如胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、恶性淋巴瘤及部分转移瘤,经放射治疗后常可收到良好效果。部分良性肿瘤,例如垂体瘤对放射治疗也较敏感。Patchell等<sup>[15]</sup>通过临床试验进一步证明:放射治疗与手术结合比单纯手术治疗相比,颅内肿瘤患者的复发率和死亡率都有一定程度的下降。

3. 化学治疗:脑肿瘤的化疗必须建立在对脑肿瘤手术切除的基础上。术后残余肿瘤越少,化疗效果越显著,因此化疗是恶性脑肿瘤手术治疗的必要补充,可在手术后与放射治疗并用,或用于术后肿瘤复发而不能进行再次手术的患者。如:替莫唑胺作为最常

用的化疗药物,能够穿透完整的血脑屏障并对颅内胶质瘤发挥作用。但是,化疗只对小部分胶质瘤患者的长期生存有帮助。人们正致力于肿瘤异常信号通路,如表皮生长因子受体(EGFR)和血管生成抑制因子的研究,Lv等<sup>[16]</sup>证明以EGFR为靶点的药物在早期的临床实验中初显成效。

4. 介入治疗:近年来,颅脑肿瘤的介入治疗也发挥了重要作用。经动脉穿刺栓塞颅脑肿瘤的供血动脉,阻断肿瘤的血供,使肿瘤组织发生坏死,从而达到治疗的目的。另外,经鼻腔和蝶窦直接进行垂体瘤切除,避免开颅手术对脑组织的损害,取得了良好的效果。

5. 其他治疗:免疫治疗<sup>[17]</sup>、光动力治疗<sup>[18-19]</sup>、热能治疗<sup>[20]</sup>以及基因治疗<sup>[21]</sup>正处于探索研究阶段,相信未来会对中枢神经系统肿瘤提供更多的治疗手段。

6. 预后:中枢神经系统肿瘤患者的预后与肿瘤的性质及生长部位有关。恶性肿瘤预后较差,绝大多数肿瘤在手术、放疗、化疗等综合治疗后仍有复发可能。肿瘤间变程度越高,复发越早。恶性脑肿瘤除少数可在蛛网膜下腔播散外,一般不发生颅外转移。但由于恶性肿瘤的浸润生长,对神经组织破坏性大,并使手术不能全切除。良性脑肿瘤恶变的机会很少。良性肿瘤如能彻底摘除可得到根治。然而,部分良性肿瘤患者的预后却类似该部位的恶性肿瘤,这与肿瘤的大小、生长部位及生物学特性有关。如生长在颅底或其他深在部位的脑膜瘤,手术可能加重症状或引起新的神经系统体征,并不易全切除。又如尽管在病理学上表现成良性特征的毛细胞型星形细胞瘤,由于其好发于视神经与下丘脑,手术可能导致失明并有较高的手术风险,出现下丘脑损害表现而导致死亡。巨大侵袭性垂体瘤虽属良性肿瘤,但其却具有恶性肿瘤浸润性生长的特性,极易复发,且出现垂体功能低下,预后并不乐观。

近二三十年,成像技术与手术技术的提高、各种放射治疗措施与计划及化疗药物与方案的应用,一定程度上促进了颅内肿瘤的诊治,一旦发现,应及时治疗。Senft等<sup>[22]</sup>研究证实:采用术中MRI的试验组比对照组颅内肿瘤的全切率高,且术后两组患者的神经功能缺失没有明显差异。方恒虎等<sup>[23]</sup>研究证实:脑干胶质瘤患者在接受6个疗程的替莫唑胺化疗之后,再行三维适形放射治疗与替莫唑胺化疗联合,临床效果更好且没有严重的药物毒性反应。但在临床的实际工作中仍面临很多困难:(1)尽管手术的原则强调全切,但实际上许多因素限制这一手术目的实现。恶性胶质瘤往往累及深部白质、呈浸润性生长并与及脑组织无

明显边界,即使影像学与肉眼可以见到“边界”,肿瘤细胞浸润也早已超过这一界限,因而限制了术中肿瘤范围的识别和切除程度的判定;位于脑干等重要功能区的肿瘤很难做到全切。(2)放射治疗作为颅内肿瘤的重要辅助治疗,也受到一定局限:治疗剂量必须限制在正常脑组织可以耐受的范围;会严重影响儿童的脑发育,限制了在低龄患者中的应用;会引起认知功能障碍,影响患者生存质量。(3)化疗显效的重要前提上“可见”肿瘤的全切、选用有效的化疗药物、术后尽早开始并与放射治疗合用、最大耐受剂量、按计划一定时间内持续。但是个体差异与肿瘤组织的特异性或敏感性,都会影响化疗效果,进而影响患者的生存质量。

目前,我们可以结合患者条件与先进的影像资料,选用最佳的手术方案,最大限度切除肿瘤,术后采用综合治疗措施,延缓肿瘤复发并提高患者的生存质量。相信在不远的将来,随着影像技术的进步、新药研发及治疗计划与方案的探索,中枢神经系统肿瘤必将能得到满意的控制。

#### 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007,57: 43-66.
- [2] Dubuc AM, Northcott PA, Mack S, et al. The genetics of pediatric brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010,10: 215-223.
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007,114: 97-109.
- [4] Wildeboer D, Naus S, Amy Sang QX, et al. Metalloproteinase disintegrins ADAM8 and ADAM19 are highly regulated in human primary brain tumors and their expression levels and activities are associated with invasiveness. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006,65: 516-527.
- [5] Jie X, Hua L, Jiang W, et al. Clinical application of a dendritic cell vaccine raised against heat-shocked glioblastoma. *Cell Biochem Biophys*, 2012,62: 91-99.
- [6] Chen X, Weigel D, Ganslandt O, et al. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of a brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol*, 2007, 68: 285-291.
- [7] Nimsy C, Ganslandt O, Fahlbusch R.I. 5 T: intraoperative imaging beyond standard anatomic imaging. *Neurosurg Clin N Am*, 2005,16: 185-200.
- [8] Mertens K, Bolcaen J, Ham H, et al. The optimal timing for imaging brain tumours and other brain lesions with 18F-labelled fluoromethylcholine: a dynamic positron emission tomography study. *Nucl Med Commun*, 2012,33: 954-959.
- [9] Iagaru A, Mitra E, Mosci C, et al. Combined 18F-fluoride and 18F-FDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial. *J Nucl Med*, 2013, 54: 176-183.
- [10] Lammertsma AA. PET/SPECT: functional imaging beyond flow. *Vision Res*, 2001, 41: 1277-1281.
- [11] Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, et al. Localization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: a comparison with intraoperative cortical stimulation. *J Neurosurg*, 1999,90: 478-483.
- [12] Danthi SN, Pandit SD, Li KC. A primer on molecular biology for imagers:

- VII. Molecular imaging probes. Acad Radiol, 2004,11: 1047-1054.
- [13] Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, et al. Central nervous system tumors. Mayo Clin Proc, 2007,82: 1271-1286.
- [14] 杨超,刘金龙,柯春龙,等. MRI 引导下立体定向活组织检查诊断中枢神经系统淋巴瘤. 新医学, 2011, 42: 711-713.
- [15] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA, 1998,280: 1485-1489.
- [16] Lv S, Teugels E, Sadones J, et al. Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab. Int J Oncol, 2012, 41: 1029-1035.
- [17] Gardner SL, Ahmed N, Okada H. Immunotherapy for pediatric central nervous system tumors. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16: S75-81.
- [18] 陈利锋,柯以铨,杨志林,等.光动力学疗法与间质内化疗联合治疗脑胶质瘤的临床研究. 第一军医大学学报, 2005,25: 116-118.
- [19] 肖虹. ALA 光动力诊断与光动力治疗恶性脑肿瘤的疗效及机制研究. 第三军医大学, 2009.
- [20] 潘春华,罗荣城. 高强度聚焦超声治疗肿瘤原理及应用原则. 中国肿瘤, 2003,12: 530-533.
- [21] Assi H, Candolfi M, Baker G, et al. Gene therapy for brain tumors: basic developments and clinical implementation. Neurosci Lett, 2012, 527: 71-77.
- [22] Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. Lancet Oncol, 2011, 12: 997-1003.
- [23] 方恒虎, 聂青, 康静波, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺化疗治疗弥漫性脑干胶质瘤. 中华肿瘤杂志, 2011, 33: 707-709.

(收稿日期: 2013-05-15)

(本文编辑: 郝锐)

于福华, 陈旨娟, 杨卫东. 中枢神经系统肿瘤的临床诊断与治疗进展 [JCD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(14): 6231-6235.

