

专家共识

DOI:10.16306/j.1008-861x.2023.05.001

脑胶质瘤中西医结合临床诊疗专家共识(上海)

上海市中西医结合学会神经外科专业委员会,“脑胶质瘤中西医结合临床诊疗专家共识(上海)”写作组

【摘要】 脑胶质瘤是一种起源于脑胶质细胞的颅内恶性肿瘤,其常规治疗方案为最大安全范围内的手术切除,术后放疗联合替莫唑胺并辅助替莫唑胺化疗,亦可辅助电场治疗,但临床治疗效果仍不理想。为充分发挥中医药在脑胶质瘤治疗中的作用、延长患者的生存期,上海市中西医结合学会神经外科专业委员会组织相关专家,通过查阅文献及参考名中医临床经验,就脑胶质瘤的西医诊断与分类、中医辨证论治、西医治疗等达成专家共识,以期脑胶质瘤的临床诊疗提供依据。

【关键词】 脑胶质瘤;中西医结合;诊疗;专家共识;上海

Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine clinical diagnosis and treatment of brain glioma (Shanghai)

Neurosurgery Professional Committee of Shanghai Association of Chinese Integrative Medicine, Writing Group of “Expert Consensus on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Diagnosis and Treatment of Brain Glioma (Shanghai)”

ABSTRACT Brain glioma is an intracranial malignant tumor originating from glial cells. The conventional therapeutic regimen is surgical resection within the maximum safe range, postoperative radiotherapy combined with temozolomide and adjuvant temozolomide for chemotherapy, or adjuvant electric field therapy. However, the clinical effect is still not ideal. In order to fully play the role of traditional Chinese medicine in the treatment of brain glioma and prolong the survival period of patients, Neurosurgery Professional Committee of Shanghai Association of Chinese Integrative Medicine organized relevant domestic experts to reach an expert consensus on the diagnosis and classification of western medicine, differentiation and treatment of traditional Chinese medicine, and western medical treatment of brain glioma by consulting relevant literatures and referring to the clinical experiences of famous doctors of traditional Chinese medicine. The aim is to provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of brain glioma.

KEYWORDS brain glioma; integrated traditional Chinese and western medicine; diagnosis and treatment; expert consensus; Shanghai

脑胶质瘤是起源于脑胶质细胞的恶性肿瘤,是最常见的颅内原发性肿瘤,约占颅内肿瘤的 60% ~ 70%^[1]。临床上该病分为 4 级,Ⅰ ~ Ⅱ 级为低级别胶质瘤,Ⅲ ~ Ⅳ 级为高级别胶质瘤。目前,脑胶质瘤治疗以手术为主,手术原则是在保护功能的前提下最大程度地切除肿瘤,常规神经导航和(或)功能神经导航、术中神经电生理监测技术和术中磁共振成像(MRI)实时影像技术有助于实现最大范围地安全切除肿瘤。脑胶质瘤呈浸润性生长,常影响脑功能区,具有高复发率、高病死率的特点,故术后需要接受放疗和(或)化疗。放疗可杀灭或抑制残余肿

瘤细胞,延长患者的生存期,分割外放射治疗已经成为高级别胶质瘤的标准治疗方法。脑胶质瘤的化疗一直采用单药和多种药物联合应用的方案,替莫唑胺同步放疗联合辅助化疗已成为新诊断多形性胶质母细胞瘤(GBM)的标准治疗方案。2020 年 5 月,国家药品监督管理局通过了电场治疗的上市申请,批准将该疗法与替莫唑胺联合用于新诊断 GBM 的治疗,并作为单一疗法用于复发 GBM 的治疗^[2]。尽管手术、放疗、化疗、电场、免疫和靶向等多种治疗方法联合应用延长了脑胶质瘤患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),但患者的 5 年生

[通信作者] 费智敏,主任医师,硕士生导师;E-mail: tommyfei@126.com。朱惠蓉,研究员,博士生导师;E-mail: zhu_huirong@126.com

收稿日期:2023-05-29;修回日期:2023-08-04

存率仍较低、长期预后较差。

中医药治疗脑胶质瘤具有一定优势,特别是在改善临床症状、减轻放疗和化疗的不良反应、提高患者生存质量等方面,中西医结合协同治疗具有明显优势^[3]。然而,由于中医辨证及用药的多样性,导致临床应用难以规范化。基于此,本共识在文献研究的基础上,结合国医大师刘嘉湘、上海市名中医及中医、中西医结合专家的临床经验,从脑胶质瘤的诊断、辨证、治疗等方面形成共识,以期指导和规范脑胶质瘤的临床治疗,提高临床疗效。

1 文献检索

1.1 计算机检索

1.1.1 检索数据库 中国学术期刊网络版(CAJD)、万方医学网、中文期刊服务平台(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网(CNKI)、Web of ScienceTM 核心合集数据库(WOS 核心合集数据库)及 PubMed 数据库,无语言限制,检索时间为各数据库文献收录起始时间至 2022 年 12 月 1 日。

1.1.2 检索策略 中文检索词:#1 证候或证型或辨证分型或证素或辨证论治或方剂或中药或中成药或草药或中医或中西医或刮痧或针刺或针灸或电针或艾灸或穴位或敷贴或贴敷或外治;#2 康复或气功或导引或八段锦或太极或运动疗法;#3 临床研究或横断面研究或病例对照或多中心或随机对照或大样本或队列研究或病案报道或病例报道或个案报道或专家经验或名医经验或专家共识;#4 胶质瘤;#5 #1 和 #3 和 #4;#6 #2 和 #3 和 #4。

英文检索词:#1 “Syndrome” OR “Syndrome type” OR “Syndrome differentiation” OR “Syndrome element” OR “Prescription” OR “Traditional Chinese medicine” OR “traditional Chinese patent medicines and simple preparations” OR “Herbal medicine” OR “Traditional Chinese and western medicine” OR “Scraping” OR “Acupuncture” OR “Acupuncture and moxibustion” OR “Electroacupuncture” OR “Moxibustion” OR “Acupoint” OR “Application” OR “External treatment”; #2 “Rehabilitation” OR “Qigong” OR “Guidance” OR “Baduanjin” OR “Taiji” OR “Exercise Therapy”; #3 “Clinical study” OR “Cross sectional study” OR “Case control” OR “Multicenter” OR “Randomized control” OR “Large

sample” OR “Cohort study” OR “Case report” OR “Expert experience” OR “Expert consensus”; #4 “Glioma” OR “brain tumor” OR “Glioblastoma”; #5 #1 AND #3 AND #4; #6 #2 AND #3 AND #4。

1.2 手工检索 阅读《实用中医肿瘤手册》《跟名中医做临床:肿瘤科难病》等书籍,查找书中关于脑瘤等的相关记载。

1.3 文献选择

1.3.1 纳入标准 文献类型包括指南、专家共识及横断面研究、随机对照研究和其他类型的临床研究(如病例对照研究、队列研究、专家经验、个案报道等);研究对象为脑胶质瘤患者;干预方式为中医药或中西医结合相关疗法;研究结果提示对应的中医药或中西医结合疗法有效或优效。

1.3.2 剔除标准 同一作者内容基本相同的论文,如在期刊论文、会议论文或学位论文中多次出现,保留期刊论文;重复发表的论文,保留发表时间较早的文献。

1.4 推荐原则 因中医古籍中并无“胶质瘤”病名,而脑胶质瘤的临床症状表现复杂多样,故中医药治疗脑胶质瘤的文献存在治法种类多、分析角度多样、医家意见各异等问题。因此,本共识结合传统中医理论、文献研究、专家经验以及临床研究等,由专家组综合参考制定。

2 西医诊断与分类

脑胶质瘤的临床表现主要包括颅内压增高、功能障碍和癫痫发作三大类,临床主要依靠病理学、影像学等检查结果明确诊断^[4-5]。

2.1 临床表现 脑胶质瘤缺乏特异性临床表现,主要包括颅内压增高、神经和认知功能障碍、癫痫发作 3 类症状。

2.1.1 颅内压增高 主要由肿瘤占位效应引起,表现为头痛、呕吐和视乳头水肿,急性颅内压增高可引发意识障碍、基础生命体征不稳等脑疝相关征象,危及生命。

2.1.2 神经和认知功能障碍 脑胶质瘤可直接刺激、压迫或破坏脑组织结构,导致神经和认知功能障碍,其临床表现与肿瘤累及的脑功能区直接相关。

2.1.3 癫痫 脑胶质瘤因肿瘤的直接压迫、浸润或异常代谢,常可继发癫痫。脑胶质瘤相关癫痫发病

率高,约 65%~90% 的低级别胶质瘤和 40%~64% 的高级别胶质瘤患者伴有癫痫发作^[6]。

2.2 病理学诊断 目前脑胶质瘤的诊断及分级主要依据 2021 年发布的《WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准》^[7],该标准将脑胶质瘤组织学特征和相关分子标记物整合到病理学诊断中,见图 1^[8-11]。

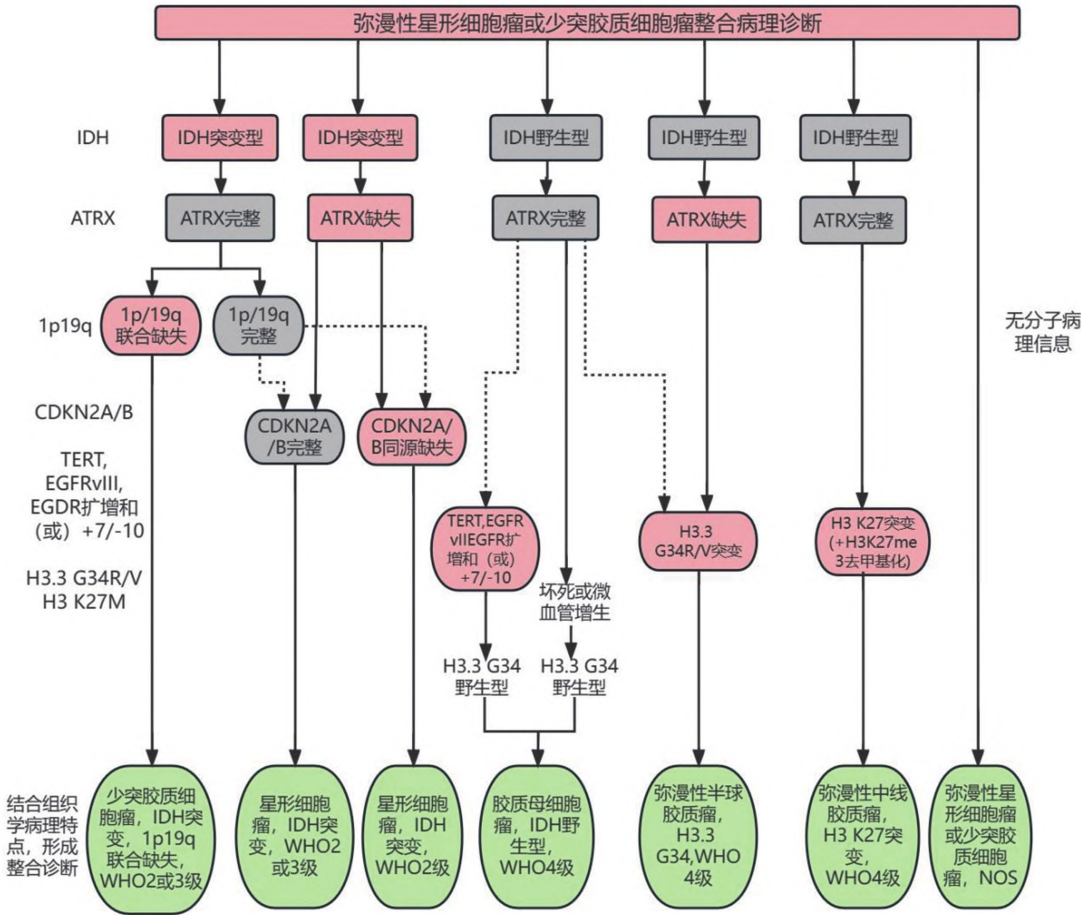


图 1 脑胶质瘤整合病理学诊断

Fig.1 Integrated pathological diagnosis of brain glioma

组织病理学是病理学诊断的基石,可以为脑胶质瘤提供基本的形态学诊断;分子病理学可提供更多的肿瘤分子遗传学变异特征,分子标志物对脑胶质瘤的个体化治疗及临床预后判断具有重要意义,可直接影响临床预后及治疗方案的选择^[12]。然而,分子病理学诊断并不能完全取代组织病理学诊断,确诊需要通过肿瘤切除手术或活检手术获取标本,进行组织病理和分子病理整合诊断,确定病理分级和分子亚型。目前常规推荐用于脑胶质瘤分子病理学诊断及治疗指导的分子标记物见表 1^[4]。

表 1 脑胶质瘤常用分子病理学诊断检测指标

Tab.1 Common detection indicators of molecular pathological diagnosis for brain gliomas

标志物	遗传学变异	检测方法	诊断价值	预后意义
IDH1	突变 (R132H/C/L/S/G)	免疫组织化学,Sanger 测序, 焦磷酸测序,二代测序	脑胶质瘤分类的关键分子变异;可鉴别	提示预后相对良好;潜在的治疗靶点
IDH2	突变 (R172K/M/G/W)	Sanger 测序,焦磷酸测序,二代测序	WHO 1 级胶质瘤与胶质增生	
染色体 1p/19q 联合缺失		FISH,PCR,甲基化芯片/表达谱芯片/二代测序相关方法	少突胶质细胞瘤的关键变异	提示预后相对良好;对于放疗和烷化剂相对敏感

表 1 (续)

标志物	遗传学变异	检测方法	诊断价值	预后意义
H3K27	突变(K27M)		诊断弥漫性中线胶质瘤, H3K27 突变型的关键参与指标	预后相对较差; 可作为潜在治疗靶点(如 EZH2 抑制剂)
H3G34	突变(G34R/V)	免疫组织化学, Sanger 测序, 二代测序	弥漫性半球胶质瘤, H3G34 突变型	生存期比 IDH 突变型胶质母细胞瘤略长, 但比 IDH 突变型 WHO 4 级胶质瘤短
ATRX	突变		ATRX 核表达缺失和(或)p53 突变阳性, 可在不检测 1p19q 的情况下诊断为 IDH 突变型星形细胞瘤	相对于 IDH 突变型胶质母细胞瘤预后较好
TP53	突变		用于诊断 IDH 突变型星形细胞瘤	—
CDKN2A/B	纯合性缺失	FISH, qPCR, MLPA 甲基化芯片/表达谱芯片/二代测序相关方法	组织学缺少坏死和微血管增生的星形细胞瘤, IDH 突变, WHO 4 级胶质瘤的诊断指标之一	在 IDH 突变型胶质瘤中预后较差
TERT	启动子突变 (C228T/C250T)	Sanger 测序, 焦磷酸测序, 二代测序	在缺少组织学坏死和微血管增生的情况下, 是胶质母细胞瘤, IDH 野生型, WHO 4 级的诊断指标之一	在 IDH 野生型胶质瘤中预后较差; 在 IDH 突变型胶质瘤中预后较好
染色体 7/10	+7/-10	FISH, 二代测序, 微阵列芯片		在 IDH 野生型胶质瘤中预后较差
EGFR	扩增	FISH, 数字 PCR, 二代测序, 微阵列芯片	星形细胞瘤, IDH 突变, WHO 4 级胶质瘤的诊断指标之一; 胶质母细胞瘤, IDH 野生型, WHO 4 级胶质瘤的诊断指标之一	—
	EGFRv III 重排	RT-PCR, 数字 PCR, 免疫组织化学 MLPA, 二代测序	EGFRv III 发生在约半数 EGFR 扩增的胶质母细胞瘤中	潜在治疗靶点
BRAF	突变 (BRAFFV600E)	免疫组织化学, Sanger 测序, 焦磷酸测序, 二代测序	在多种胶质母细胞瘤中出现, 包括表皮型胶质母细胞瘤	潜在治疗靶点
MGMT	启动子区甲基化	甲基化特异性 PCR, 焦磷酸测序, 甲基化微阵列	—	在胶质母细胞瘤中预后较好; 替莫唑胺治疗效果较好, 与 IDH 突变和 G-CIMP 亚型相关
FGFR	融合基因 (FGFR-TACC)		在星形细胞瘤, IDH 野生型, WHO 4 级和胶质母细胞瘤, IDH 野生型, WHO 4 级中出现	治疗靶点
MET	融合基因 (PTPRZ1-MET) 突变 (METex14)	Sanger 测序, qPCR, 二代测序	在星形细胞瘤, IDH 突变型, WHO 4 级和胶质母细胞瘤, IDH 野生型, WHO 4 级中出现	在继发性胶质母细胞瘤(星形细胞瘤, IDH 突变型, WHO 4 级)中预后较差; 可作为治疗靶点
miR-181d	高表达	microRNA 表达谱芯片, qPCR, 原位杂交染色	—	在胶质母细胞瘤中表达较高时, 对替莫唑胺化疗效果较好
TSC1/2	突变	Sanger 测序, NGS	诊断室管膜下巨细胞星形细胞瘤的特异性标志物	mTOR 信号通路抑制剂治疗靶点
ZFTA	基因融合 (C11orf95-RELA)		诊断 C11orf95/YAP1 融合阳性型幕上室管膜的特异性标志物	发生该融合的幕上室管膜瘤患者预后相对较差
YAP1	基因融合 (YAP1-MAMLD1)	FISH, NGS		
MYCN	扩增		诊断 MYCN 扩增型髓鞘室管膜的特异性标志物	发生该扩增的髓鞘室管膜瘤患者预后相对较差
NF1	突变	Sanger 测序, NGS	在视路胶质瘤和 IDH 野生型胶质母细胞瘤中突发频率较高	携带该突变的毛细型星形细胞瘤预后相对较好

注: FISH 为荧光原位杂交技术; PCR 为聚合酶链式反应技术; qPCR 为定量聚合酶链式反应技术; RT-PCR 为反转录聚合酶链式反应技术; MLPA 为多重连接依赖探针扩增技术; NGS 为下一代测序。

2.3 影像学诊断

影像学检查可以相对清晰精确地显示脑解剖结构特征及脑胶质瘤病变的形态学特征, 如部位、大小、周边水肿状态、病变区域内组织均匀性、占位效应、血脑屏障破坏程度及病变造

成的其他合并征象等,目前影像学诊断主要包括计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET),具体诊断标准参考相关文献^[4,11]拟定。

2.3.1 CT CT检查示,脑胶质瘤病变组织与正常脑组织密度不同,特征性密度表现如钙化、出血、囊性变等,病变累及的部位会出现水肿状况及占位效应等。

2.3.2 MRI MRI检查示,脑胶质瘤边界不清,表现为长T1、长T2信号影,信号可不均匀,周边水肿轻重不一。因肿瘤对血脑屏障的破坏程度不同,增强扫描征象不一。扩散加权成像(DWI)高信号区域提示细胞密度大,代表高级别病变区;灌注加权成像(PWI)高灌注区域提示血容量增多,多为高级别病变区;磁共振波谱(MRS)中胆碱(Cho)水平和Cho/N-乙酰天门冬氨酸(NAA)比值升高,与肿瘤级别呈正相关。

低级别脑胶质瘤常规MRI呈长T1、长T2信号影,边界不清,周边轻度水肿影,局部轻度占位征象,如邻近脑室可致其轻度受压,中线移位不明显,脑池基本正常,病变区域内少见出血、坏死及囊变等表现;增强扫描病变极少数出现轻度异常强化影。

高级别脑胶质瘤MRI信号明显不均匀,呈混杂T1、T2信号影,周边明显指状水肿影,占位征象明显,邻近脑室受压变形,中线结构移位,脑沟、脑池受压;增强扫描现明显花环状及结节样异常强化影。

2.3.3 PET 不同级别脑胶质瘤的PET成像特征各异,目前广泛使用的示踪剂为氟-18-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)及碳-11 蛋氨酸(¹¹C-MET)。低级别脑胶质瘤一般代谢活性低于正常脑灰质,高级别脑胶质瘤代谢活性可接近或高于正常脑灰质,但不同级别脑胶质瘤之间的¹⁸F-FDG代谢活性存在较大重叠(2级证据)^[13]。

2.4 疾病分类 根据2021版WHO中枢神经系统肿瘤分类^[6],脑胶质瘤主要分为成人弥漫性胶质瘤、儿童弥漫性低级别胶质瘤、儿童弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤。具体分类如下:①成人弥漫性胶质瘤包括星形细胞瘤(IDH突变型),少突胶质细胞瘤(IDH突变型伴1p/19q联合缺失),胶质母细胞瘤(IDH野生型);②儿童弥漫性低级别胶质瘤包括弥漫性星形细胞瘤(伴MYB或MYBL1改

变),血管中心型胶质瘤,青少年多形性低级别神经上皮肿瘤,弥漫性低级别胶质瘤(MAPK信号通路变异型);③儿童弥漫性高级别胶质瘤包括弥漫性中线胶质瘤(H3K27改变),弥漫性大脑半球胶质瘤(H3G34突变型),弥漫性儿童型高级别胶质瘤(H3及IDH野生型),婴儿型半球胶质瘤;④局限性星形细胞胶质瘤包括毛细胞型星形细胞瘤,有毛细胞样特征的高级别星形细胞瘤,多形性黄色星形细胞瘤,室管膜下巨细胞星形细胞瘤,脊索样胶质瘤、星形母细胞瘤(伴MN1改变)。

3 中医辨证及治疗

3.1 发病机制 中医古籍中并无“脑胶质瘤”之病名,根据其临床特点及病灶部位,可归属于“脑瘤”范畴;根据其临床表现,可归属于“头痛”“癫痫”“偏枯”“痿证”“颤证”“痫证”“痴呆”“眩晕”“厥逆”等范畴;根据其病理性质,可归属于“积证”“岩证”“癌毒”等范畴。中医学认为,脑胶质瘤的病位在脑,与肝、脾、肾关系密切,其发病是风、痰、瘀、虚、癌毒等多种病理因素独立或共同作用的结果。该病病机总属本虚标实、虚实夹杂,本虚以肝、脾、肾亏虚,脑髓失养为主,标实责之风、痰、瘀、毒诸邪上扰清窍,脑窍受累所致。初起该病多以风痰瘀阻脑窍为主,易酿毒化热;病程日久,经手术及放、化疗后,常表现为脾肾两虚、气阴不足,或肾虚肝旺、肝风夹痰、瘀阻脑络;久病则气血阴阳俱损,多呈大虚大实之候。

3.2 治疗策略 脑胶质瘤的治疗应该遵循肿瘤治疗普遍采用的多学科合作诊疗模式(MDT),根据患者的病理检查结果,综合临床诊疗优势学科(包括神经外科、神经内科、肿瘤内科、放疗科、放射科、介入科、病理科、中医科等),共同决策综合治疗方案。

中医药可应用于脑胶质瘤治疗的全程,治疗方法应依据病情的轻重、进展速度、患者所处的治疗周期及意愿采取个体化综合措施。建议对可切除病灶者应首选手术治疗;无手术条件或已完成标准治疗者应以中医药治疗为主;西医治疗期间及治疗间歇期可选用中医疗法协同,发挥中医多途径、多靶点、减毒增效的作用。

采用单纯中医或中西医结合疗法治疗应以减轻患者的临床症状、提高生存质量、延长生存期为目标。临床治疗应充分考虑中西医结合的经验和

现状,遵循循证医学原则,兼顾疗效、风险、经济及患者意愿,采取患者获益最优化的个体化综合治疗方案,并对患者进行密切的随访复查。

3.3 辨证论治 中医辨证应采用主症、次症结合舌、脉象进行,在辨病基础上施行辨证论治。脑胶质瘤的病机特点为虚实夹杂、本虚标实,祛邪与扶正是中医辨证治疗的基本原则。祛邪是针对以风、痰、瘀、毒为主的邪实而言,采用软坚散结、活血化瘀、以毒攻毒等攻邪治法;扶正是针对肝、脾、肾等脏腑正虚而言,采用益气健脾、滋补肝肾等扶助虚损治法。在主证治疗的同时应关注相关兼证的治疗,如放、化疗期间火热毒邪、降颅压的高渗脱水所致的耗气伤阴,均需兼顾。

3.3.1 内治 中医辨证应重视局部与整体的密切联系,扶正与祛邪的应用必须从临床实际出发,根据病程、病理类型、病期等灵活应用,相辅相成、不可偏废,以达到“治病留人”的目的。

临床治疗脑胶质瘤的软坚化痰类中药有白僵蚕、半夏、南星、蛇六谷、天葵子等;活血散结类中药有水红花子、蜈蚣、全蝎等;扶正类中药与其他肿瘤的治疗类似。脑胶质瘤的中医治疗强调根据病理因素、辨证与辨病相结合选择用药,并酌情加入清利头目、引经入脑、祛瘀攻毒等药物。

至今,临床尚缺乏脑胶质瘤公认的中医辨证分型标准,结合中医理论及名家名医临床经验,治疗上以扶正和祛邪相结合,推荐以下辨治方案。

(1)邪实—以风为主:主要证候为头痛(多为跳痛或掣痛),或有恶寒发热,口眼喎斜,或面肌抽动,舌淡红、苔白,脉浮紧;治法为祛风通络;方药可选牵正散或川芎茶调饮。

(2)邪实—以痰为主:主要证候为头痛(多为昏痛或胀痛,头痛如裹),眩晕,胸膈痞闷,恶心呕吐,舌苔白腻,脉弦滑;治法为化痰散结;方药可选半夏天麻白术汤合海藻玉壶汤加减。

(3)邪实—以瘀为主:主要证候为头痛(多为刺痛)、固定不移,肢体麻木,半身不遂,舌强语謇,舌暗有瘀斑、苔薄,脉细涩;治法为活血通络;方药可选通窍活血汤合补阳还五汤加减。

(4)邪实—以毒为主:主要证候为头痛如劈,恶心呕吐,或复视,或失语,或半身不遂,神志昏糊或躁狂,大便多干结,小便黄,舌苔薄腻或厚腻,脉滑或数;治法为祛毒醒脑;方药可选化坚丸合羚角钩藤汤加减。

(5)本虚—气血双亏:主要证候为神疲乏力,面色淡白无华,头晕目眩,常伴有粒细胞减少症,舌淡、苔薄,脉沉细;治法为补益气血;方药可选四君子汤合四物汤加减。

(6)本虚—肝肾阴虚:主要证候为头晕目眩,视物不清,腰酸耳鸣,手足心烦热,可伴有情感障碍,舌红、苔少,脉细数;治法为滋补肝肾;方药可选六味地黄丸加减。

3.3.2 外治 中医外治法多用于脑胶质瘤相关并发症的对症处理,包括针灸、推拿等非药物疗法。虽不属于脑胶质瘤治疗的核心,但可对非神经损伤后的肌力减退、颅内压增高后的消化道反应等有一定疗效。

根据脑胶质瘤的临床表现和辨证分型,临床可酌情选择下述穴位进行针刺治疗。

(1)肝风内动型:主要证候为眩晕欲仆,步履不稳,头摇肢颤,语言謇涩,甚至突然昏仆,口眼喎斜,半身不遂,舌红、苔腻,脉弦细有力;治法为平肝熄风、定惊通络;主穴包括百会、风池、太阳、少冲、太冲、阳陵泉、内关、风府、血海、神门、少海、行间。

(2)肝阳上亢型:主要证候为头痛头胀,头晕目眩,健忘耳鸣,失眠多梦,咽干口燥,口苦,腰膝酸软,胁痛,五心烦热,颧红盗汗,男子遗精,女子月经量少或闭经,舌红、少苔,脉细数;治法为平肝潜阳、滋补肝肾;主穴包括风池、百会、内关、太冲、行间、侠溪、太溪、悬钟、三阴交、太阳、阳陵泉。

(3)痰湿内阻型:主要证候为头痛,眩晕,胸膈痞闷,恶心呕吐,舌苔白腻,脉弦滑;治法为健脾化痰、降逆散结;主穴包括足三里、丰隆、气海、关元、神阙、脾俞、胃俞、中脘、阴陵泉、公孙。

(4)痰热内扰型:主要证候为头晕,胸膈痞闷,呕恶吐痰,惊悸不安,口苦心烦,头痛失眠,性情急躁,言语杂乱,反复梦魇,舌质红、苔黄腻,脉弦滑或弦滑数;治法为清热化痰、通窍醒神;主穴包括丰隆、内关、太冲、大椎、曲池、百会、四神聪、隐白、神庭、心俞。

(5)瘀血内阻型:主要证候为头部刺痛、固定不移,肢体麻木,半身不遂,舌强语謇,舌暗有瘀斑、苔薄,脉细涩;治法为补气活血、通络止痛;主穴包括血海、膈俞、阿是穴,肢体麻木加八风、八邪,半身不遂加肩髃、曲池、合谷、足三里、阳陵泉、解溪。

(6)痰毒内陷型:主要证候为头痛如劈,恶心呕吐,或复视,或失语,或半身不遂,神志昏糊或躁狂,

大便多干结,小便黄,舌苔薄腻或厚腻,脉滑或数;治法为祛毒化痰、通络醒脑;主穴包括阿是穴、十宣、合谷、太冲,复视加睛明、太阳,大便干结加支沟、天枢,小便黄加中极、三阴交。

4 西医治疗

脑胶质瘤的西医治疗需要神经外科、神经影像科、放射治疗科、神经肿瘤科、病理科和神经康复科等多学科合作,采取个体化综合治疗措施,达到最大治疗效益,尽可能延长患者的PFS和OS,提高患者的生存质量。

4.1 手术治疗 脑胶质瘤手术治疗的原则是最大范围安全切除病灶,其基本目的包括:解除占位征象和缓解颅内高压症状;解除或缓解因脑胶质瘤引发的相关症状,如继发性癫痫等;获得病理组织和分子病理,明确诊断;降低肿瘤负荷,为后续综合治疗提供条件。

4.1.1 主要术式 脑胶质瘤的手术治疗方式主要分为肿瘤切除术和病理活检术。

存在明显的颅内高压及脑疝征象,或由于肿瘤占位而引起的神经功能障碍,或有明确癫痫发作史的患者,首选手术切除肿瘤。对功能区脑胶质瘤患者,手术时推荐采用术中唤醒配合术中脑功能定位,在提高肿瘤切除范围及切除程度的同时,可有效避免患者出现术后永久性功能障碍。

病理活检术适合肿瘤位于优势半球、广泛浸润性生长或侵及双侧半球的患者;肿瘤位于功能区皮质、白质深部或脑干部位,且无法满意切除的患者;存在严重心、肺、肝、肾功能障碍及复发的患者;一般状况差、不能耐受手术或存在其他神经外科手术禁忌证的患者。活检可分为立体定向或导航下活检和开颅手术活检两类。位置浅表或接近功能区皮质的病变首选开颅活检;位置更加深在的病变多选用立体定向或导航下活检。

4.1.2 手术辅助技术 新型手术辅助技术的应用有助于手术切除程度和肿瘤边界的判定以及术中功能保护。

推荐:神经影像导航、功能神经影像导航(2、3级证据)、术中神经电生理监测技术(如皮质功能定位和皮质下神经传导束定位,3级证据)和术中MRI实时影像神经导航(3级证据)。多模态神经导航联合术中皮质及皮质下定位可进一步提高手术

安全性,保护神经功能,有利于最大范围安全切除肿瘤(3级证据)。

可推荐:荧光引导的显微手术(2级证据)和术中B超影像实时定位。

4.1.3 手术切除程度判定 强烈推荐脑胶质瘤术后24~72 h内复查MRI,高级别脑胶质瘤以MRI增强、低级别脑胶质瘤以T2-FLAIR的容积定量分析为标准,并以此影像作为判断后续治疗疗效或肿瘤进展的基线。推荐分别在术后1~3 d、1个月、3个月、6个月评价患者的Karnofsky功能状态(KPS)评分、语言功能、运动功能及生存质量等,评价过程推荐采用神经影像与行为量表相结合的方式。

4.2 放射治疗 放疗通常是在明确肿瘤病理后,采用6~10 MV直线加速器,常规分次,择机进行,立体定向放射治疗不适用于脑胶质瘤的初始治疗。临床中,手术是脑胶质瘤的基础治疗,放、化疗等是不可或缺的重要治疗手段,高级别胶质瘤术后放疗可以取得显著的生存获益(1级证据)。

4.2.1 基本策略 (1)放疗时机:高级别胶质瘤生存时间与放疗开始时间密切相关,术后早期放疗能有效延长患者的生存期,强烈推荐术后尽早(术后2~6周)开始放疗(2级证据)。

(2)放疗技术:推荐采用三维适形放疗或适形调强技术,常规分次,适形放疗技术可提高靶区剂量覆盖率、适形度及对正常组织保护,缩小不必要照射体积,减少并发症(2级证据)。

(3)放疗剂量:推荐放疗照射总剂量为54~60 Gy,常规分次,肿瘤体积较大和(或)位于重要功能区及3级胶质瘤,可适当降低照射总剂量(1级证据)。

(4)靶区确定:高级别胶质瘤放疗靶区至今存在争议,其焦点主要是最初的临床靶区是否需要包括瘤周水肿区。靶区勾画原则是在安全的前提下,参考术前和术后MRI,正确区分术后肿瘤残存与术后改变,预判肿瘤侵袭路径,尽可能保证肿瘤照射剂量达到60 Gy。临床实践中应根据靶区位置、肿瘤体积、患者年龄、KPS评分等因素综合考虑、灵活运用,平衡照射剂量、体积与放射性损伤之间的关系。

4.2.2 典型方案 (1)成人胶质母细胞瘤初治患者:放疗联合替莫唑胺(75 mg/m²)同步化疗,随后6周期替莫唑胺(150~200 mg/m²)辅助化疗,在放疗

中和放疗后应用替莫唑胺可显著延长患者的生存期(1级证据),这一协同作用在MGMT启动子区甲基化患者中最为明显(2级证据)。

(2)存在1p/19q联合缺失的3级胶质瘤患者:对化、放疗更敏感(1级证据),放疗联合PCV(甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱)化疗是一线治疗方案(1级证据),目前替莫唑胺对3级胶质瘤的治疗初步显示疗效(2级证据),且副反应更少。IDH野生型伴或不伴TERT启动子区突变患者,临床预后最差,应提高放、化疗强度。

4.2.3 其他 对于低级别胶质瘤术后放疗适应证、最佳时机、放疗剂量等存在争议,目前通常根据患者预后风险高低来制订个体化治疗策略。年龄 ≥ 40 岁、肿瘤未全切除、肿瘤体积大、术前神经功能缺损、IDH野生型等是预后不良因素。对肿瘤未全切除或年龄 ≥ 40 岁的患者,推荐积极行早期治疗。年龄 < 40 岁且肿瘤全切除的患者,可选择密切观察,但应综合考虑患者的病情和分子病理后慎重决定。

对于复发脑胶质瘤的再程放疗,应在充分考虑肿瘤位置及大小的基础上严格评估安全性。对较小的复发病灶,回顾性研究多采用立体定向放射外科治疗或低分次立体定向放射治疗技术,传统的常规分次放疗研究多集中在体积相对较大的复发病灶,由于复发前多接受过放疗,再次放疗剂量的叠加可能会造成脑组织的严重损伤,故应充分考虑脑组织的耐受性和放射性脑坏死的发生风险。放疗联合贝伐珠单抗及替莫唑胺能延长部分患者的PFS和OS。

4.3 化学治疗 化疗是采用化学药物杀灭肿瘤细胞的治疗方法,可以延长脑胶质瘤患者的PFS及OS。高级别胶质瘤的生长及复发迅速,进行积极有效的个体化化疗更有价值。其他药物治疗如分子靶向和生物免疫治疗等,目前均处在临床试验阶段。

术后应尽早开始足量化疗,在保证安全的基础上完成既定方案,可获得最佳治疗效果,同时应注意药物毒性,并监测免疫功能。选择作用机制不同及毒性不重叠的药物进行联合化疗,可减少毒性和耐药发生率。根据组织病理和分子病理,可针对性选择合适的化疗方案。

4.3.1 高级别胶质瘤 (1)胶质母细胞瘤经典化疗方案:①Stupp方案,放疗期间同步口服替莫唑胺 $75\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,连服42d;同步放、化疗结束4周,进入

辅助化疗阶段,口服替莫唑胺 $150\sim 200\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,连用5d,每28d重复,共6个周期。②PCV方案,甲基苄肼 $60\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 第8~21天,洛莫司汀 $110\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 第1天,长春新碱 $1.4\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 第8、29天,8周为1个周期。

(2)3级胶质瘤化疗方案:目前没有标准方案,推荐在分子病理指导下选择放疗联合PCV/替莫唑胺的多种化疗方案(2级证据),或参加临床试验。具有1p/19q联合缺失的3级少突胶质细胞瘤,推荐放疗加PCV化疗方案(1级证据)、放疗加同步和(或)辅助替莫唑胺化疗(2级证据);对无1p/19q联合缺失者,推荐放疗加辅助替莫唑胺化疗。KPS评分 < 60 分的3级胶质瘤,推荐短程或常规放疗联合替莫唑胺化疗(2级证据)。

4.3.2 低级别胶质瘤 目前低级别胶质瘤的化疗时机、化疗方案、化疗与放疗次序等均存在争议。根据循证医学证据,对高危低级别胶质瘤患者,应积极考虑放疗联合化疗,推荐化疗方案有PCV方案(1级证据)、替莫唑胺化疗(2级证据)、替莫唑胺同步和(或)辅助化疗(2级证据);对有BRAFV600E激活突变或NTRK融合的低级别胶质瘤患者,可推荐合适的靶向药物。

4.3.3 复发胶质瘤 目前尚无针对标准治疗后复发胶质瘤的标准化疗方案。如为高级别复发胶质瘤,强烈建议优先选择临床试验,如无合适临床试验,可参考以下方案。

(1)低级别胶质瘤复发后可选方案:①放疗加辅助PCV化疗;②放疗加辅助替莫唑胺化疗;③放疗同步和辅助替莫唑胺化疗;④既往没有替莫唑胺治疗史的患者使用替莫唑胺;⑤洛莫司汀或卡莫司汀;⑥PCV方案;⑦以卡铂或顺铂为基础的化疗方案;⑧如有BRAFV600E激活突变或NTRK融合者,可推荐相应的靶向药物。

(2)3级胶质瘤复发后可选方案:①替莫唑胺;②洛莫司汀或卡莫司汀;③PCV方案;④贝伐珠单抗;⑤贝伐珠单抗加化疗(卡莫司汀或洛莫司汀,替莫唑胺);⑥依托泊苷;⑦以卡铂或顺铂为基础的化疗方案;⑧如有BRAFV600E激活突变或NTRK融合者,可推荐相应的靶向药物。

(3)GBM复发后可选方案:①贝伐珠单抗;②替莫唑胺;③洛莫司汀或卡莫司汀;④PCV方案;⑤瑞戈非尼;⑥贝伐珠单抗加化疗(卡莫司汀或洛莫司汀,替莫唑胺);⑦依托泊苷;⑧以卡铂或顺铂为基

础的化疗方案;⑨如有 BRAFV600E 激活突变或 NTRK 融合者,可推荐相应的靶向药物。

4.4 电场治疗 电场治疗与替莫唑胺联合可用于新诊断 GBM 及作为单一疗法用于复发 GBM 的治疗。肿瘤电场治疗的原理是通过中频低场强的交变电场持续影响肿瘤细胞内极性分子的排列,从而干扰肿瘤细胞有丝分裂,发挥抗肿瘤作用。用于脑胶质瘤治疗的电场治疗系统是一种无创便携式设备,通过贴敷于头皮的贴片发挥作用,目前研究显示电场治疗安全且有效,推荐用于新诊断 GBM (1 级证据)和复发高级别胶质瘤的治疗(2 级证据)。

5 无法手术患者的治疗

对于不愿进行手术或没有条件进行手术的患者,可以酌情采用以下中医治疗方案。

5.1 专家特色用药 晚期脑胶质瘤,邪毒流窜浸淫于脑,临证可酌情应用补肾及化痰软坚之品,如夏枯草、蜂房、蛇六谷、天南星、天葵子等,头痛者酌加白芷、川藁本、全蝎、蜈蚣等。另常使用水红花子、川芎、天麻、重楼、七叶一枝花、白蔹、生南星、天葵子、蛇六谷、鬼箭羽、蜂房等具有清热散结、熄风定惊功效的药物,以及熟地黄、生地黄、牡丹皮、山萸肉等凉血补肾中药。合并呕恶者,可采用核心药组包括姜竹茹、生半夏、制南星、生南星、枳实、黄连、柴胡、白芷等;如出现癌性疼痛,口服中药可加入延胡索、徐长卿、乳香、没药,酌情使用土鳖虫、穿山甲等理气化瘀中药,并可外用蟾乌凝胶膏穴位贴敷。

5.2 中成药 以下药物可酌情参考使用。

5.2.1 鸦胆子油注射液 ①主要成分:鸦胆子油。②用法用量:静脉滴注,每次 10~30 mL,每日 1 次(本品须加灭菌 0.9%NaCl 溶液 250 mL,稀释后立即使用)。

5.2.2 榄香烯乳注射液 ①主要成分: β -榄香烯,并有少量的 γ -榄香烯、 δ -榄香烯。②用法用量:静脉注射,每次 0.4~0.6 g,每日 1 次,2~3 周为 1 个疗程。

5.2.3 参芪扶正注射液 ①主要成分:党参、黄芪、0.9%NaCl 溶液(注射用),辅料为焦亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)、依地酸二钠($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8$);②用法用量:静脉滴注,每次 250 mL(1 瓶),每日 1 次,1 个疗程为 21 d;与化疗合用,在化疗前 3 d 开始使用,疗程可与化疗同步结束。

5.2.4 蟾乌巴布膏 ①主要成分:蟾酥、川乌、两面针、重楼、关白附、三棱、莪术、细辛、丁香、肉桂、乳香、冰片等 24 味。②用法用量:外用,每次 1 贴,1~2 d 换药 1 次,或遵医嘱。

参与本《共识》制订专家名单(按姓氏汉语拼音排序):

柴 妮 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

邓皖利 上海中医药大学附属普陀医院(上海 200062)

范忠泽 上海中医药大学附属普陀医院(上海 200062)

费智敏 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203)

胡枢坤 复旦大学附属华山医院(上海 200040)

姜晓东 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

李 欣 上海中医药大学杂志社(上海 201203)

李学民 上海中医药大学附属普陀医院(上海 200062)

李 雁 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

骆 纯 同济大学附属同济医院(上海 200065)

潘卫东 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203)

田建辉 上海中医药大学附属市中医医院(上海 200071)

吴劲松 复旦大学附属华山医院(上海 200040)

严小梅 南昌大学第一附属医院(江西 南昌 330006)

于朝春 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

俞晓飞 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

张静静 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

张秋娟 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

张文川 上海交通大学医学院附属第九人民医院(上海 200011)

张 义 复旦大学附属华山医院(上海 200040)

张 珏 上海中医药大学附属曙光医院(上

海 201203)

张云云 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

郑 岚 上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海 200025)

钟 薏 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

朱惠蓉 上海中医药大学(上海 201203)

参考文献:

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
Medical Administration Bureau of National Health Commission Diagnostic and Treatment Guidelines for Brain Glioma (2018 Edition) [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2019, 35 (3) : 217-239.
- [3] 程孟祺, 秦英刚, 姜菊玲, 等. 中医药治疗脑胶质瘤临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 147-151.
CHENG M Q, QIN Y G, JIANG J L, et al. Clinical Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Glioma [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 22(12): 147-151.
- [4] JIANG T, NAM D H, RAM Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72.
- [5] LIANG S, FAN X, ZHAO M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4527-4535.
- [6] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818.
Brain Glioma Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guidelines for integrative diagnosis and treatment of glioma (abridged version) [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2022, 49 (16) : 811-818.
- [7] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [8] LOUIS D N, WESSELING P, PAULUS W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(3): 481-484.
- [9] ELLISON D W, HAWKINS C, JONES D T W, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF^{V600E} mutation [J]. Acta Neuropathol, 2019, 137(4): 683-687.
- [10] LOUIS D N, WESSELING P, ALDAPE K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading[J]. Brain Pathol, 2020, 30(4): 844-856.
- [11] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.
Compilation group of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Glioma in the Central Nervous System of China. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Glioma in the Central Nervous System of China (2015) [J]. National Medical Journal of China, 2016, 96(7): 485-509.
- [12] HU H, MU Q, BAO Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor [J]. Cell, 2018, 175(6): 1665-1678.
- [13] DUNET V, POMONI A, HOTTINGER A, et al. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(3): 426-434.

(编辑:李 欣)