

# 惡性腦瘤

腦腫瘤神經外科

腦瘤是引起青年及成年人死亡的主要癌症之一，美國癌症協會的調查報告指出：每年估計約有 170,000 新的腦瘤患者，而每年有 13,000 病人死於原發性腦瘤。兒童及 20~39 歲成年族群，腦瘤是癌症死亡的大二大病因。多形膠質細胞瘤及星狀細胞瘤為 45~60 歲成年人最常見的原發性腦瘤，約佔了 40%，多形性膠質細胞瘤的癒後很差（約一年）是因為腫瘤雖經手術及放射線治療後仍會復發，大多數的低惡性度膠質細胞瘤也是會復發，目前本院治療此類病人是以受術為主，然後再追加放射線治療及化學治療。

（一）手術切除

（二）放射線治療

（A）三度空間順形治療【Three-dimensional conformal radiotherapy】

為何腦瘤，需要接受放射線治療？一般所謂「腦瘤」是指顱內腫瘤，可區分為良性及惡性兩大類。大部分的良性腫瘤可以使用手術方式切除，而毋需放射線治療。但一部份良性腫瘤，因位置特殊，如深藏於腦組織靠近腦幹或重要腦神經旁時，完全切除可能會導致嚴重之後遺症，因此需要放射線治療，以其輔助手術之不足。至於惡性腫瘤，因腫瘤細胞會浸潤侵襲周圍之腦組織，與正常腦組織之分界模糊，故開刀不易完全切除，而更需要放射線治療。除非腦瘤相當惡性或有可能隨著腦脊髓液擴散，一般皆僅需要局部照射。正常腦組織愈少體積暴露於放射線之下，則未來之傷害愈小。但過去受限於治療軟體，僅能做二度空間之計算。因此在治療腫瘤時，亦付出相當的代價-如記憶力減退、聽力障礙、頭髮脫落或神經認知功能之降低等。三度空間順形治療，則完全不受限制；放射線之治療角度可任意設計，電腦不但能施行三度空間之劑量計算、三度空間之劑量展示，更可提供各個組織（包含腫瘤）之劑量體積分佈圖（dose-volume histogram），作為各種不同治療計劃之比較，當然正常組織所接受的計量亦大大地降低。

（B）立體定位放射線手術【Stereotactic radiosurgery】

立體定位放射線手術，最早是在西元 1951 年由 Dr.Leksell 所發展。立體定位放射線手術（或簡稱放射手術），並非真的進行外科手術，而是運用多數量之高能量小 X-光束治療腦深部或顱骨底的病灶。這些高能量的 X-光束，經過三度空間治療計劃電腦計算後，引導至所需治療的部位。由於設束多，從多角度照射，因此周圍正常組織僅受到微量的放射線，且由於採用立體定位技術，故準確度可

達 1mm。放射手術與傳統放射線治療的主要差別，在於治療的病灶較小（一般小於 3cm），且通常只需 1 次治療即可；而且放射手術，不需開顱，只需局部麻醉，固定特殊的立體定位固定架於病人顱骨上。主要適應症為腦部良性病變或腫瘤如：腦內動靜脈畸形、聽神經瘤、腦膜瘤等及小範圍的惡性腦瘤。

### （C）立體定位腦部插種治療【Stereotactic brachytherapy】

惡性腦瘤-如星狀細胞瘤(astrocytoma)對放射線有劑量反應(dose-response)，但一樣受限於正常組織之忍受劑量，若無法有效增加劑量，治療亦注定會失敗。但是，由於惡性腫瘤大多較大，故大部分不適合使用放射手術治療。另一新的技術-立體定位腦部插種治療，可有效的治療較大之惡性腦瘤。使用立體定位之方法，利用電腦斷層影像，不開腦而找出腫瘤之位置，病插入近接治療(brachytherapy)所使用之導管，之後再將放射性元素（銥-192）置入腫瘤周圍，直接治療腫瘤。若以軍事觀點比喻，X-光刀似以上萬枝槍對準一小點從遠距發射子彈，以如此方法達到控制類似開刀的目的。立體定位腦部插種治療則如同將炸彈(放射線射源)埋入腫瘤內，而直接引爆。根據文獻報導此種治療方式，可使原發的多形性膠質母細胞瘤（最惡性之星狀細胞瘤）中值存活期，由 58 個星期提高至 95 個星期，2 年存活率由 12.5%提高至 34%。

### （三）化學治療

#### （A）Temozolomide

正常的腦組織都有腦血管障壁（BBB），此種障壁可以阻止有害的物質經由血流進入腦部，以保護腦部的正常功能。化學治療藥物也因為受到腦血管障壁的阻礙，不易到達腦部，使得化學治療的效果不彰。過去治療惡性腦瘤的化學治療藥物是選擇容易通過腦血管障壁的亞硝基尿素類，代表性的藥物有 BCNU、CCNU、ACNU 等等；此類單一藥物治療惡性腦瘤的反應率約在 20%左右，但此類藥物骨髓抑制時間長，有時可達 6 週，並且骨髓抑制有累積性，會隨著給予次數增加而使骨髓抑制時間延長，其他副作用包括噁心、嘔吐、腎毒性、肺纖維化、滲漏時引起皮膚發炎反應等等；增加了臨床使用的困難。自從 1960 年代使用亞硝基尿素類治療惡性腦瘤以來，一直沒有明顯的突破，直到最近一種新型的口服化學治療藥物-TEMOZOLOMIDE 出現，使惡性腦瘤的化學治療有新的進展。這種藥物採用口服經腸胃道吸收之後，進入血中，在血中的偏鹼性的酸鹼值中就自動分解成具有抗癌活性的中間產物，此中間產物會使去氧核糖核酸中的鹼基發生甲基化，進而造成細胞毒性而達到殺滅腫瘤的功效。在臨床上，對於復發性多形性膠質母細胞瘤的治療方面，治療的反應率為 46%，平均存活期為 7.34 個月，和傳統的 procarbazine 比較，有改善的趨勢。第二項臨床試驗在治療分化不良性星狀細胞瘤病人方面，治療反應率為 61%，平均存活期為 13.6 個月。而進入這些臨床試的

病人有 60%曾經接受過 BCNU 的化學治療。除了上述的良好反應率之外，病人接受 TEMOZOLOMIDE 治療後生活品質也有明顯進步。目前本院接受 TEMOZOLOMIDE 治療的病人有 60 位，治療的反應與國外的報告相差不多。

#### (B) Gliadel

美國食品暨藥物管理局(FDA)於 1996 年通過以 BCNU 裝成之藥片 Gliadel，可直接置於手術後之復發性惡性膠質細胞瘤之腦組織中，讓藥物慢慢釋出做間接化學治療，以強化 BCNU 通過腦血管障壁(BBB)的效率，增進療效。經過多年跨國界的臨床試驗，FDA 於 2003 年通過 Gliadel 可用於原發性的惡性腦瘤，根據文獻報導 Gliadel 可延長原發性及復發性惡性腦瘤之中間存活期。本院將於 93 年 9 月引進，可提供病人一個新的治療方法。

#### (四) 免疫治療

癌症疫苗是近幾年來除了基因療法外另一個非常熱門且有前瞻性的研究議題。樹突細胞功能的逐漸明瞭，讓癌症免疫療法的研究如火如荼的展開，目前較大型的計劃包括，黑色素瘤、攝護腺癌、惡性腦瘤的疫苗研發，其中包括了上市公司經 FDA 核准的第三期臨床試驗。長庚醫院與中研院合作於一年半前經衛生署核准進行惡性腦瘤，免疫療法的臨床試驗，目前已進行了 16 例原發或復發惡性腦瘤的疫苗注射。所謂的腦癌疫苗是採取手術取下的腦瘤細胞與數種細胞素(cytokine)一起培養經放射線照射後再與從病人體內分離出的樹突細胞共同培養，得到大量的腦瘤疫苗，在分 10 次於半年內注射於病人的腋下。樹突細胞是人體免疫系統內的職業性抗原辨認細胞(professional Antigen presentation cell,APC)，它會抓住病毒、細菌或另一個生物等外來入侵者(抗原)的一小塊並發生警報，於是 T 細胞迅速趕來把入侵者給除去。癌症疫苗就是運用樹突細胞的這個特性希望把不屬於正常細胞的癌細胞給根除。或者疫苗可引發長效性免疫反應，將可能使癌症從絕症轉變成穩定的慢性病，即使病人體內仍有一些惡性腫瘤，也得以安享天年。