

· 文献综述 ·

近距离放射源植入术治疗恶性脑胶质细胞瘤

朱京丽 洛小林 乐志仪^①

中日友好医院放射肿瘤科(北京, 100029)

中图分类号 R739.41; R817.8

文献标识 A

文章编号 1009-6604(2002)04-0271-02

【内容提要】 恶性脑胶质细胞瘤的局部控制率不高,因此很少有患者能够获得长期生存。虽然有手术、外放射、化疗等综合治疗手段,但疗效仍然很令人失望。近距离放射治疗提高了肿瘤的照射剂量和照射精度,对于经选择的原发和复发性脑胶质瘤患者,可以改善局部控制和生存期。

恶性脑胶质细胞瘤的局部控制率不高,因此很少有患者能够获得长期生存,一直是困扰神经外科大夫的难题。虽然有手术、放射治疗、化疗等综合治疗,但疗效仍然很令人失望。在临床上 90% 以上的患者在诊断后 5 年内复发,其中多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GM)的患者 50% 在诊断后 1 年内复发或者死亡,能存活 2 年以上的患者很少^[15]。绝大多数恶性脑胶质细胞瘤的患者是由局部复发而导致治疗失败的。复发后再治疗的选择受到肿瘤部位、大小和患者本身状况的限制,只有少数患者适合再手术。但是单纯手术对于生存期的延长是很有限的,化疗可能会取得短期肿瘤的退缩或稳定,而再次外放疗会给正常的脑组织带来严重的损伤。

恶性脑肿瘤的组织间近距离照射(interstitial brachytherapy)已有 20 年的历史,近年来,随着外科领域微创和无创概念的提出,以及计算技术的发展,又有了新的起点^[17]。近距离照射可以提高脑肿瘤的局部剂量,为延长恶性脑胶质细胞瘤患者的生存期发挥独特的作用。

一、脑胶质瘤近距离放射治疗的临床应用

1. 脑胶质瘤近距离治疗放射肿瘤学基础

组织间近距离放疗较之外照射定位更准确,照射范围小,剂量按距离衰减梯度大,从而增加肿瘤与正常组织的剂量分配比,使肿瘤获得较高的剂量分布,邻近正常组织因受量低而得到更好的保护。组织间近距离放疗的低剂量率持续照射,使肿瘤增殖细胞的细胞周期进程延缓,细胞周期再分布形成了对放射的自身增敏作用,剂量率的降低使氧增强比减少,从而加强了对肿瘤细胞的杀伤。

恶性脑胶质细胞瘤放疗的剂量-效应关系表明(45~62 Gy)的照射,随着剂量的升高,生存期延长。但是正常脑组织对剂量的耐受性限制常规的放射技术难以将剂量提高超过 60Gy,而大多数患者在外照射 60Gy 后,仍有肿瘤残存^[6]。

恶性脑胶质细胞瘤 90% 为单个孤立病灶,而且远处转移很少见,复发是治疗失败的主要原因。2/3 的患者第一次复发的部位会在 CT 增强影像或 MRI 显示的肿瘤边缘 2cm 以内^[14]。外照射后的复发,可能与剂量不足有关。

2. 脑胶质瘤近距离放射治疗的临床技术

根据照射方式可以将放射治疗分为体外远距离治疗(teletherapy)和组织间近距离治疗。前者是放射源位于体外一定距离,集中照射人体的某一部位,简称外照射。后者是将放射源密封直接放入被治疗的组织内,或人体的天然腔内、管内进行照射,简称内照射,主要包括组织间放疗、腔内放疗和永久性粒子种植。

脑瘤的近距离治疗多采用组织间插植和粒子永久性植入(permanent implant, PI)。组织间插植也称短暂插植治疗(temporary implant, TI)是通过瘤内置管和后装放疗(afterloading)两个步骤完成的。置管技术分为开颅术中置管和立体定向手术置管。开颅术中置管可先将肿瘤部分切除或仅行探查术,然后在直视下将施源管或空心针插植于肿瘤内并用模板固定。立体定向手术置管采用立体定向仪,在局麻下安装定位头架,然后行 CT 扫描。在 CT 片上选择治疗靶

区,并计算出其三维坐标,用以确定施源管插入的角度和深度。后装放疗是在拍片确认施源管的位置后,经治疗计划系统(treatment planning system, TPS)计算剂量分布,获得满意的结果后,利用自动控制装置将放射源遥控送入施源管或空心针内。经过一定时间达到预期处方剂量照射后,放射源自动退回到储源器中。粒子永久性植入是通过手术、模板和 B 超或 CT 引导下将放射性粒子种植到肿瘤内和肿瘤周围,粒子永久性保留在体内。

为了在尽可能短的时间里达到治疗剂量,PI 多使用高活度的放射性核素,目前所用放射性核素多为¹⁹²Ir 和¹³⁷Cs,剂量率在 0.3Gy/h 以上。PI 常用放射性核素为¹⁹⁸Au、¹²⁵I、¹⁰³Pd,剂量率范围一般为(0.05~0.10 Gy/h),增殖快的肿瘤倾向于用剂量率相对偏高的核素,而剂量率低的核素适于增殖慢的肿瘤^[18,19]。

二、脑胶质瘤近距离放射治疗的临床效果

1. 复发性脑胶质瘤的近距离放射治疗

恶性脑胶质瘤术后复发如不进行治疗,其生存期为(3.2±1.6)个月,多形性成胶质细胞瘤(GM)复发再手术后的中位生存期为(19~36)周。大量研究表明,恶性脑胶质瘤复发后的近距离放射治疗可以使中位生存时间延长至(5.5~18)个月。Gaspar 等^[1]对 59 例复发的恶性胶质细胞瘤患者做了¹²⁵I 放射性粒子永久种植。复发前所有患者都接受过(50~66)Gy 的外照射。种植前经肿瘤部分切除或活检组织病理学证实为复发,其中 GM37 例,非多形性成胶质细胞瘤(NGM)22 例。¹²⁵I 粒子初始剂量率为 0.05Gy/h,种植 1 年后的肿瘤周边剂量为 100Gy。1 年、2 年、3 年生存率在 GM 组分别为 44%、13%、0%,平均生存期为 0.9 年,NGM 组为 76%、55%、32%,平均生存期为 2.04 年。

Shrieve^[2]有相似的报道,32 例术后复发的 GM,¹²⁵I 粒子种植后,中位生存期为 11.5 个月,1 年、2 年生存率分别为 44%、17%。Halligan^[12]报道的 18 例复发的 GM 患者,用手术结合低活度¹²⁵I 粒子永久种植后,中位生存期为 64 周,1 年实际生存率为 59%。而手术加化疗联合治疗同期复发的 GM 患者,中位生存期为 30 周,1 年实际生存率为 18%。手术加近距离放射组明显优于手术加化疗组。

2. 原发性脑胶质瘤的近距离放射治疗

在对复发性脑胶质瘤治疗取得一定临床效果后,近距离放射又在原发性脑胶质瘤的治疗上显示出了一定的优势。Pardos 等^[4]回顾性分析 88 例原发性脑胶质瘤接受¹²⁵I 粒子短暂插植的治疗结果。在 88 例中,56 例为 GM,32 例退行性胶质细胞瘤(AQ, anaplastic glioma),KPS 为 90~100。经过肿瘤大部分或全部切除后,平均 3.4 周,开始外照射。大多数患者接受了局部大野照射,剂量中位数分别为 GM 5950cGy, AG 5940 cGy。外照射完成后的第一个月内进行¹²⁵I 插植,源活度为(10~40)mCi,剂量率为(40~60)cGy/h,处方剂量中位数分别为 GM 5088cGy, AG 5258 cGy。没有 1 例是因为肿瘤进展而进行¹²⁵I 插植的。插植完成后,33 例(59%)GM 患者,24 例(75%)AG 患者,进行了化疗。26 例(46%)GM 和 18 例(56%)AG 因为放射性坏死或肿瘤复发进行了二次手术。GM 的中位生存期为 87 周,29% 存活≥2 年,

① 北京中医药大学附属东直门医院外科(北京, 100700)

14% 存活 ≥ 3 年, AG 的中位生存期为 160 周, 32% 存活 ≥ 3 年。

Scharfen 等^[5]报道 106 例原发性多形性胶质细胞瘤外放疗加¹²⁵I 短暂插植治疗。中位随访时间为 143 周, 中位生存期为 88 周。1、3 年存活率分别为 86%、22%。Malkin^[11]的 20 例患者中位生存期为 22 个月。北京海军医院^[16]报道 56 例恶性胶质瘤经高活度¹⁹²Ir 短暂插植, 中位生存期为 28 个月。Wen 等^[17]做了前瞻性的研究, 56 例原发性成胶质细胞瘤手术切除肿瘤以及外照射后, 对瘤床进行高活度¹²⁵I 短暂插植治疗。中位生存期为 18 个月, 2 年、3 年、4 年存活率分别为 34%、27%、16%。而仅行手术和外照射治疗的对照组患者, 中位生存期为 11 个月 ($P < 0.0007$)。

3. 近距离放射治疗的合并症及影响预后因素

根据临床报道, 在高活度放射性粒子 TI 治疗后, 并发症的发生率和严重程度都比低活度粒子的 PI 治疗高。Koot 等^[8]比较了两组不同活度放射源近距离治疗的结果。Cologne 大学组用低活度¹²⁵I 粒子对 45 例原发性 GM 术后患者进行 TI 和 PI 治疗, 在近距离治疗过程前后均未发生副反应。Amsterdam 中心组用高活度¹⁹²Ir 线源, 对 21 例原发性 GM 术后患者做 TI 治疗, 治疗结束时, 1 例(5%)因插植导管的移出造成动脉出血, 3 例(14%)在插植后(6~12)个月突然出现偏瘫。本组结果分析表明, 高活度¹⁹²Ir 线源短暂植入并发症的发生率高于低活度¹²⁵I 粒子的永久植入。

Scharfen 等^[5]报道的 307 例原发和复发性脑胶质瘤高活度¹²⁵I 短暂插植后, 6.2%(19/307)的患者发生了较严重的急性反应, 4 例持续增加癫痫频率, 7 例术后出现新的神经系统症状, 4 例感染和 3 例颅内出血, 1 例发生肺的栓子。1.0%(3/307)出现危及生命的毒性反应, 表现为 1 例短暂的脑干功能障碍、1 例脑脓肿及 1 例肺的栓子。0.7%(2/307)死于插植并发症, 1 例为致命性的脓肿, 另 1 例为致命性的肺栓塞。Wen 等^[7]报道的 56 例原发性脑胶质瘤患者高活度¹²⁵I 插植治疗后, 4 例出现头皮感染, 1 例在插植治疗后 1 个月因脑脓肿进行了外科引流, 2 例在插植治疗结束后发生颅内出血, 没有出现致命性的并发症。

Patef^[3]分析了复发性 GM¹²⁵I 放射性粒子永久种植后, 肿瘤进展、存活期以及影响预后因素。40 例在肿瘤最大程度切除之后, 对瘤床进行¹²⁵I 粒子种植。中位生存期为 47 周, 大多数患者仍然死于局部复发, 种植后肿瘤复发中位时间是 25 周。多变量分析显示影响预后的最重要因素是年龄 < 60 岁, 和肉眼所见肿瘤全部切除。Laperriere^[20]也认为与生存期有关的因素是年龄和复发后的再手术。

Gaspar 等^[1]认为使预后不良的因素有组织病理学诊断为 GM, ≥ 60 岁, 靶区体积 $\geq 17cc$, 肿瘤位于胼胝体或丘脑。预后与是否进行第二次手术, 二次手术所见是放射性坏死还是肿瘤没有相关关系。种植前 KPS 为 90~100 患者的预后(中位生存期 22.9 个月)优于 KPS 为 60~80 患者的预后(中位生存期 10.5 个月)。本组 40% 的患者粒子种植后, 进一步做手术。其中 5% 为放射性坏死, 25% 为肿瘤原因, 3% 为颅骨合并症包括坏死或感染, 4% 为其它原因。

放射性脑坏死是近距离治疗最严重的并发症, 据报道高活度¹²⁵I 短暂插植治疗复发的恶性胶质瘤, 脑坏死发生率是 5%~25%^[5, 13]。因此, Larson^[9]和 Zamorano^[10]等都提出对复发性脑胶质瘤, 近距离治疗前, 应尽可能切除肿瘤, 使肿瘤厚度小于 5mm, 然后术中种植低活度¹²⁵I 粒子, 以减少脑坏死的发生。

三、结语

死于中枢神经系统恶性肿瘤的患者中, 大多数为恶性胶质瘤, 其中以 GM 和高分级的 NGM 预后最差。近距离放射治疗提高了肿瘤的照射剂量和照射精度, 对于经选择的原发和复发性脑胶质瘤患者, 可以改善局部控制和生存期。但是大多数患者仍死于局部复发, 患者的年龄、肿瘤的切除与否以及肿瘤的部位和病理都是影响预后的最重要因素。对于近距离治疗的远期疗效, 仍然需要大量的前瞻性临床研究。

参 考 文 献

1 Gaspar LE, Zamorano LJ, Shamsa F, et al. Permanent ¹²⁵I iodine implants

for recurrent malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 977-982.

- Shrieve DC, Alexander E, Wen PY, et al. Comparison of stereotactic radio-surgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multi-forme. Neurosurgery, 1995, 36: 275-284.
- Patel S, Breneman JC, Wamick RE, et al. Permanent iodine-125 interstitial implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Neuro-surgery, 2000, 46: 1123-1128.
- Prados MD, Gutin PH, Phillips TL, et al. Interstitial brachytherapy for newly diagnosed patients with malignant gliomas: the USCF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 24: 593-597.
- Scharfen CO, Sneed PK, Wara WM, et al. High activity iodine-125 interstitial implant for gliomas. Int Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 24: 583-591.
- 王俊杰. 放射性粒子组织间种植治疗脑肿瘤. 见: 王俊杰, 唐劲天, 黎功, 主编. 放射性粒子近距离治疗肿瘤. 第一版. 北京: 北京医科大学出版社, 2001: 68.
- Wen PY, Alexander E, Black PM, et al. Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. Cancer, 1994, 73: 3029-3036.
- Koot RW, Maarouf M, Hulshof MCCM, et al. Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multi-forme. Cancer, 2000, 88: 2796-2802.
- Larson GL, Alexander E, Hochberg FH, et al. Interstitial radiogold for treatment of recurrent high grade gliomas. Cancer, 1990, 66: 27-29.
- Zamorano L, Yakar D, Dujovny M, et al. Permanent iodine-125 implant and external beam radiation therapy for the treatment of malignant brain tumors. Stereotact Funct Neurosurg, 1992, 59: 183-192.
- Malkin MC. Interstitial irradiation of malignant gliomas. Rev Neurol, 1992, 148: 448-453.
- Halligan JB, Stelzer KJ, Rostomily RC, et al. Operation and permanent low activity ¹²⁵I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35: 541-547.
- Bernstein M, Laperriere N, Leung P, et al. Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors: preliminary results. Neurosurg, 1990, 26: 371-379.
- Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 16: 1405-1409.
- Leibel SA, Gutin PH, Wara WM, et al. Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 17: 1129-1139.
- Liu Z, Yu X, Guo Y, et al. Interstitial brachytherapy using iridium-192 for malignant brain tumors: clinical results. Chin Med J (Engl), 1999, 112: 139-142.
- McDermott MW, Sneed PK, Gutin PH. Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors. Semin Surg Oncol, 1998, 14: 79-87.
- Sneed PK, McDermott MW, Gutin PH. Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors. Semin Surg Oncol, 1997, 13: 157-166.
- Kolotas C, Bim G, Baltas D, et al. CT guided interstitial high dose rate brachytherapy for recurrent malignant gliomas. Br J Radiol, 1999, 72: 805-808.
- Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41: 1005-1011.

(2002-3-18 收稿)

(2002-5-27 修回)