

文章编号: 1001-098X(2004)01-0018-04

脑肿瘤的组织间近距离放射治疗

陈洪雷 张可领

摘要 组织间近距离放射治疗可提升脑肿瘤局部照射剂量, 对于经过选择的原发和复发恶性脑胶质瘤及单发脑转移瘤患者, 能提高局部控制率, 延长生存期, 且无严重的放射并发症, 是一种安全、有效的辅助性治疗方法。

关键词 脑肿瘤; 近距离放射疗法; 组织间插植

中图分类号 R739.41 文献标识码 A

Interstitial brachytherapy for brain tumors

CHEN Hong-lei ZHANG Ke-ling

(Department of Radiation Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Interstitial brachytherapy could increase local radiation doses of brain tumors. For selective patients with primary and recurrent malignant gliomas and solitary brain metastasis, it was a safe and effective additional method to improve the local control rate and prolong the survival time without severe complications.

Key words brain neoplasm; brachytherapy; interstitial implant

脑肿瘤以综合治疗为主, 但局部复发仍是主要的死亡原因, 如何提高局部控制是脑肿瘤治疗研究中的重点。组织间近距离放射治疗用于脑肿瘤的治疗已有 20 余年的历史, 近年来, 随着医学影像学、计算机技术的发展和新的放射性同位或辐射源的应用, 其靶区剂量高、周围正常组织损伤小的优点得以充分体现, 已成为一种安全、有效的辅助性治疗手段, 可不同程度地提高脑肿瘤的局部控制率, 延长生存期。根据放射性核素的植入方式不同, 脑肿瘤组织间近距离放射治疗分为术中插植和立体定向插植两种, 根据其驻留时间的长短又分为短暂插植(temporary implant, TI)和永久种植(permanent implant, PI)两种。

1 临床疗效

1.1 原发性脑胶质瘤

前瞻性随机对照研究表明, 组织间近距离放射治疗加入原发性脑胶质瘤患者的初程治疗方案并未提高生存率。Selker RG 等^[1]将 270 例新诊断

的恶性胶质瘤患者随机分为两组, 常规组 137 例先给予肿瘤切除术, 术后常规外照射, 同时配合应用卡莫司, 研究组 133 例在此基础上加用 ¹²⁵I 粒子 TI 治疗。随访 3 年, 两组中位生存期分别为 58.8 周和 68.1 周, 无显著性差异, 多因素分析亦表明, 两组累积生存率无统计学差异, 认为 ¹²⁵I 粒子 TI 治疗虽能提高肿瘤局部放疗剂量, 但并不延长患者生存期。类似的研究还有 Laperriere NJ 等人^[2]对 140 例恶性星形细胞瘤患者进行了常规外照射后 ¹²⁵I 粒子 TI 治疗的前瞻性随机对照研究: 入组标准为活检病理证实肿瘤位于幕上区, 直径 ≤ 6cm, 未过中线, 未侵及胼胝体, 年龄 18~70 岁, KPS (Karnofsky performance status) 评分 ≥ 70。常规组接受全脑和局部小野加量照射, 50Gy/(25 次 × 5 周), TI 组在此基础上给予立体定向 ¹²⁵I 粒子 TI 治疗, 肿瘤边缘剂量平均为 60Gy。两组的中位生存期分别为 13.2 个月和 13.8 个月, 无显著差异。

对于高分级的原发性脑胶质瘤, 如多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GM) 和间变性星形细胞瘤 (anaplastic astrocytoma, AA) 的研究

则表明,组织间近距离放射治疗可提高肿瘤局部控制率,延长生存期。Mayr MT等^[3]对61例GM和AA患者实施¹²⁵I粒子T1治疗,中位生存期37周。Liu Z等^[4]用高剂量率¹⁹²Ir后装治疗机对56例GM和AA患者实施T1治疗,中位生存期28个月,1、2、3年生存率分别为92.8%、83.9%、71.4%。Koot RW等^[5]分别用低剂量率¹²⁵I粒子PI或T1治疗45例、高剂量率¹⁹²Ir源T1治疗21例GM患者,同期18例GM患者接受肿瘤切除术和常规外照射作为对照组,结果表明,前两组患者中位生存期无差异,均为16个月,较对照组多6个月,有显著性差异,支持上述观点,并认为剂量率的不同对疗效无影响。

值得注意的是新辐射源的应用。Patchell RA等^[6]用²⁵²Cf中子源对33例恶性脑胶质瘤患者进行了试验性T1治疗,认为该治疗方法是可行的,其对中子最大耐受剂量为1200cGy,但头皮组织比脑组织耐受性差,剂量>900cGy即有10例发生头皮坏死。Cosgrove GR等^[7]用微型X射线发生器对14例瘤体直径<3.5cm的脑肿瘤患者进行了单次大剂量(12.5Gy)T1治疗,该装置发射出的低能X线剂量率可达200cGy/min,结果所有患者均耐受良好,且无神经功能损伤表现,10例局部控制达1.5~36个月,3例有影像学进展,仅1例有肿瘤进展症状,因此,他们认为²⁵²Cf中子治疗是一种安全、可行的脑肿瘤治疗方法。

多数研究者认为,年龄、KPS评分和肿瘤病理类型是影响组织间近距离放射治疗原发性脑胶质瘤预后的主要因素^[1-3]。

1.2 复发的恶性脑胶质瘤

恶性脑胶质瘤治疗后易复发,再次手术或常规放疗难度高、损伤大,常出现危及生命的严重并发症。组织间近距离放疗对正常组织损伤小,有一定的姑息治疗效果,可改善患者生存质量,常单独或与其他方法联合治疗复发的恶性脑胶质瘤。

Gaspar LE等^[8]对病理证实为复发的37例GM和22例AA患者实施¹²⁵I粒子PI治疗,中位生存期分别为0.9a和2.04a,其中15例因肿瘤进展再次行姑息性手术,3例因放射性脑坏死行手术切除,危险因素分析显示,病理为GM、年龄≥60岁、瘤体>17m³、肿瘤位于胼胝体或丘脑者预后

较差。

¹²⁵I粒子PI治疗可以用于术后瘤床照射。Patel S等^[9]对40例复发的GM患者行肿瘤姑息切除后PI治疗,边缘剂量120~160Gy,结果中位生存期47周,7例生存达59周,多因素分析表明,年龄<60岁和肉眼全切者预后较好,但局部复发仍是死亡的主要原因。

剂量率的高低也是临床治疗要考虑的因素之一。Klotas C等^[11]对复发的GM和AA患者实施了高剂量率¹⁹²Ir快速T1治疗,肿瘤边缘剂量分别为30Gy/(6F·3d)和40Gy/(8F·4d),结果中位生存期分别为29周和53周,与低剂量率插植治疗相比无显著差异。高剂量率插植治疗的治疗时间短,患者耐受性好,无严重并发症发生,临床多用于T1治疗。

1.3 其他原发性脑肿瘤

对于其他类型的原发性脑肿瘤,特别是位置较深或位于重要功能区而不能手术者,组织间近距离放射治疗是一种合理的选择。Chuba PJ等^[11]对10例不能手术的儿童脑干肿瘤实施了外照射后¹²⁵I粒子PI治疗,剂量率4cGy/h,肿瘤边缘剂量平均为82.9Gy,结果6例长期存活,死亡的4例病理均为高分级,他们认为¹²⁵I粒子PI治疗对儿童脑干肿瘤有一定作用,而且损伤及并发症轻微,对生长发育和学习生活影响小。Barlas O等^[12]报告了2例拒绝手术的颅咽管瘤患者单独¹²⁵I粒子T1治疗的远期效果:治疗前经立体定向活检证实,其中1例为实性,直径4cm,1例为囊性,直径2.7cm,分别以12及14cGy/h的剂量率使瘤体边缘剂量达到67Gy和60Gy。前者治疗后3个月肿瘤缩小,中心密度降低,12个月后瘤体小于1cm;后者24个月后肿瘤完全消失。两例均随访6年无复发,且神经功能未受影响。

1.4 脑转移瘤

恶性肿瘤的脑转移临床上常见,其中约50%为单发转移灶,且多位于幕上,瘤体较小、形状规则、边界清楚,适合组织间近距离放射治疗,尤其适用于原发瘤已控制、预期生存期>3个月的年轻患者。

Bogart JA等^[13]对15例非小细胞肺癌患者的单发脑转移瘤行手术切除后¹²⁵I粒子PI治疗,未行全脑放疗,结果中位生存期14个月,其中,仅

有单发脑转移而无其他远处转移者中位生存期为26个月, 5例因脑内局部复发或出现多发脑转移而治疗失败, 肿瘤直径 $<2.5\text{cm}$ 者无脑内复发或转移, 复发率与行手术和全脑放疗者无差异, 但患者免除了全脑放疗引起的急性反应和潜在的晚期放射损伤, 认为可选择性用于脑转移瘤的综合治疗。

2 并发症

脑肿瘤的组织间近距离放射治疗的常见并发症有急性放射性脑水肿、出血、放射性头皮坏死和脑坏死等, 但均较常规放疗轻, 多数经对症处理后症状减轻或消失^[3,9]。合理选择治疗体积、剂量及间隔时间可有效地预防其发生。

Kreth FW等^[14]回顾性分析了515例低分级胶质瘤患者行低活度¹²⁵I粒子插植治疗的副作用, 其中PI治疗267例, TI治疗268例, 肿瘤边缘剂量分别为60Gy和100Gy, 结果: 39例(7.6%)出现放射并发症, 28例为一过性症状, 可对症治疗或无需处理, 11例需再次手术; 多变量分析表明, 等剂量线200Gy所照射的体积、治疗后6个月内肿瘤缩小的速度和二次插植是危险因素。等剂量线200Gy体积 $<4.5\text{m}^3$ 者, 放射性坏死发生率 $<3\%$; 6个月内肿瘤缩小 $\geq 50\%$ 者, 因周围的正常组织进入高剂量区使坏死发生率增加, 而TI治疗可较好地避免此种损伤, 因此对颅内小肿瘤应慎用PI, 以免辐射损伤。

Houston SC等^[15]对82例原发恶性脑肿瘤患者行¹²⁵I粒子TI治疗后, 观察到3例(3.7%)GM患者发生了颅外转移, 其中1例治疗后3个月发生头皮转移, 1例治疗后8个月出现颅骨转移, 另1例治疗后4个月颈部淋巴结转移, 而同期310例行手术或立体定向活检术的原发恶性脑肿瘤患者均未发生颅外转移, 认为插植过程可能会增加恶性胶质瘤颅外转移的机会。

3 结语

综上所述, 组织间近距离放射治疗可显著提高肿瘤局部辐射剂量, 对周围正常组织损伤小, 选择性地用于原发和复发的恶性脑胶质瘤、单发脑转移瘤和不能手术的其他脑肿瘤患者, 可提高局部控制率, 延长生存期。医学影像学技术的发

展, 新的放射性核素及辐射装置的应用, 将会推动其进一步发展。

参 考 文 献

- [1] Julow J, Major T, Emri M, et al. The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumors[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000, 142(11): 1253-1258.
- [2] Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 343-355.
- [3] Laperriere NJ, Leung PM, Mckenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(15): 1005-1011.
- [4] Mayr MT, Crocker IR, Butker EK, et al. Results of interstitial brachytherapy for malignant brain tumors[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(4): 817-823.
- [5] Liu Z, Yu X, Guo Y, et al. Interstitial brachytherapy using iridium-192 for malignant brain tumors: clinical results[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1999, 112(2): 139-142.
- [6] Koot RW, Maarouf M, Halshof MC, et al. Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme[J]. *Cancer*, 2000, 88(12): 2796-2802.
- [7] Patchell RA, Yaes RJ, Beach L, et al. A phase I trial of neutron brachytherapy for the treatment of malignant gliomas[J]. *Br J Radiol*, 1997, 70(839): 1162-1168.
- [8] Cosgrove GR, Hochberg FH, Zervas NT, et al. Interstitial irradiation of brain tumors, using a miniature radiosurgery device: initial experience[J]. *Neurosurgery*, 1997, 40(3): 518-523.
- [9] Gaspar LE, Zamorano LJ, Shamsa F, et al. Permanent 125-iodine implants for recurrent malignant gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(5): 977-982.
- [10] Patel S, Breneman JC, Warnick RE, et al. Permanent iodine-125 interstitial implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(5): 1123-1128.
- [11] Kolotas C, Birn G, Baltas D, et al. CT guided interstitial high dose rate brachytherapy for recurrent malignant gliomas[J]. *Br J radiol*, 1999, 72(860): 805-808.
- [12] Chuba PJ, Zamorano L, Hamre M, et al. Permanent I-125 brain stem implants in children[J]. *Childs Nerv Syst*, 1998, 14(10): 570-577.
- [13] Barlas O, Bayindir C, Can M. Interstitial irradiation for craniopharyngioma[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000, 142(4): 389-395.

- [14] Bogart JA, Ungureanu C, Shihadeh E, et al. Resection and permanent I-125 brachytherapy without whole brain irradiation for solitary brain metastasis from non-small cell lung carcinoma[J]. *J Neurooncol*, 1999, 44(1): 53-57.
- [15] Kreth FW, Faist M, Rossner R, et al. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas[J]. *Radiother Oncol*,

[16] 1997, 43(3): 253-260.

Houston SC, Crocker IR, Brat DJ, et al. Extraneural metastatic glioblastoma after interstitial brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(3): 831-836.

(收稿日期: 2003-06-16)

文章编号: 1001-098X(2004)01-0021-04

用于肿瘤治疗的放射性药物

范我

摘要 由于恶性肿瘤靠单一治疗手段往往难以达到根治效果,目前,常采用多学科的综合治疗方法,其中,放射性核素内照射治疗的手段正逐渐受到重视。本文阐述了对放射性治疗药物的要求,对常用的肿瘤治疗放射性药物,包括一般化合物药物、放射性标记的胶体和颗粒,以及放射性导向治疗药物的种类和应用作了简要介绍。

关键词 恶性肿瘤;放射性药物;治疗

中图分类号 R817.5 文献标识码 A

Radiopharmaceuticals for tumor therapy

FAN Wo

(School of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou University, Suzhou 215007, China)

Abstract Recently, multimodality treatment for cancer is used to improve the therapeutic response and prolongate survival of the patients. Radionuclides therapy is a promising technology as a comple-mental method of surgery, chemotherapy and external radiotherapy. The requirements for radionuclide therapy are explicated in this paper. Radiopharmaceuticals including chemical drugs, radio-labeled col-loids and particles, as well as immunotherapeutic agents and peptides directed against malignant tumor in clinical application are illustrated.

Key words malignant tumor; radiopharmaceuticals; therapy

恶性肿瘤靠单一治疗手段往往难以达到根治效果,必须采用多学科的综合治疗方法。放射性核素内照射治疗作为外科手术、化疗、放疗等手段的补充,在肿瘤治疗中的应用正逐渐受到重视。内照射治疗对所用核素有如下的要求:①一般发射 β 或 α 射线,且有较高的能量。有些核素有少量的 γ 射线,有利于定位; α 、 β 辐射根据能量不同对组织的穿透程度也不一样。近期的研究认为俄歇电子可作用于细胞核而导致细胞死亡^[1]。②半

衰期适中,在短时间内即可达到预定的辐射剂量,且可持续作用一段时间,以保证治疗效果。半衰期太长或太短,应用不便,影响治疗效果。③容易标记成适用的制剂,且在体内外均很稳定。表1列出了一些常用于肿瘤治疗的放射性核素。用于肿瘤治疗的放射性药物可分以下几类。

1 化合物类肿瘤放射性治疗药物

1.1 ¹³¹I 标记的肿瘤治疗药物

¹³¹I是目前放射性核素治疗中用得最多的核素,其标记的主要药物有:

①¹³¹I-NaI:主要用于治疗甲状腺癌以及消除