

文章编号: 1001-098X(2004)02-0094-03

多发性脑转移瘤的立体定向伽玛刀治疗

张永权 巴特尔 刘文力

摘要 多发性脑转移瘤(multiple brain metastasis, MBM)由于瘤体散在、多发,成为神经外科疾病治疗难点,近年来,随着立体定向伽玛刀治疗技术的广泛应用,其逐渐成为 MBM 的首选治疗方法。本文主要对立体定向伽玛刀治疗 MBM 的机制、预后因素及治疗新进展进行综述。

关键词 多发性脑转移瘤; 立体定向伽玛刀; 放射治疗

中图分类号 R817.5 文献标识码 A

The treatment on multiple brain metastasis by stereotactic gamma knife

Zhang Yong-quan, Bateer, Liu Wen-li

(Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Lanzhou Medical College, Lanzhou 730030, China)

Abstract Multiple brain metastasis is not easy to treat by neurosurgery due to scatter and multiple. Currently, with application of stereotactic gamma knife, it gradually becomes the primary method of multiple brain metastasis treatment. The author mainly review mechanisms of stereotactic gamma knife treating MBM, factors of prognosis and new development of treatment.

Key words multiple brain metastasis; stereotactic gamma knife; treatment

1 多发性脑转移瘤(multiple brain metastasis, MBM)的生物学特性

脑转移瘤是指躯体其他部位的恶性肿瘤转移到颅内,常发生于黑色素瘤、乳腺癌和肺癌。根据转移瘤的数目可分为单发性脑转移瘤(转移灶 <2)和 MBM(转移灶 ≥ 2)。其中,MBM 占到颅内转移瘤 60%~70%,它一般进展迅速,颅高压症显著,患者一般情况差,早期出现恶病质。根据转移灶所在部位,可将 MBM 分为三型:①全部转移灶在幕上;②转移灶分布在幕上、下;③脑膜弥漫转移。由于 MBM 病灶散在、多发,手术不能全切肿瘤,而立体定向伽玛刀在治疗 MBM 时仅有微侵袭性,治疗时间短,可以在门诊进行,一次多靶点及反复多次治疗等特点,故已成为治疗 MBM 首选^[1]。

2 立体定向伽玛刀治疗 MBM 的机制

立体定向伽玛刀治疗是利用立体定向技术,精确地定出颅内肿瘤的大小形态及其与脑组织的关系,然后通过准直系统将 γ 射线束聚集在靶区,进行毁损治疗。由于伽玛刀治疗 MBM 起步较晚,

故而其治疗机制并未能完全阐明,目前研究认为其主要作用机制可能为以下三方面:

①靶区集中高剂量适形照射:由于立体定向伽玛刀采用立体定向技术,可以将窄束射线经准直器引导精确汇聚于球心,形成焦点,给靶区以致死性的照射,而靶区周围的正常组织和照射路径的脑组织损伤很轻。由于这种靶区和靶中心照射剂量的可控制性,减少了普通照射中因组织耐受的限制使肿瘤所接受的放射剂量受限的问题,从而极大地扩展了立体定向伽玛刀治疗肿瘤的范围,像以往认为有放射抵御作用的肿瘤,如黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌的脑转移瘤等,均可得到有效治疗^[2-4]。

②免疫激活:Nakahara N 等^[5]研究证实,MBM 经立体定向伽玛刀治疗后瘤组织中出现的大量 CD11b/CD11c 细胞浸润,是由于内皮细胞表面粘附分子表达上调,激活单核细胞(如巨噬细胞和单核细胞)的跨膜转移,使其集聚于照射区并释放大量的细胞因子和化学因子,从而有利于效应 T 细胞的聚集,使肿瘤免疫激活;而在伽玛刀治疗的同时辅以免疫增强剂,可以将肿瘤特异性 T 细胞激活,进一步消灭残余肿瘤细胞。

③诱导肿瘤细胞凋亡性坏死:早些年,在对颅

内肿瘤经伽玛刀治疗后其血管内皮病理改变的研究中发现,照射野血管内皮下层和基质中出现小纺锤形细胞的增殖,使血管皱缩、阻塞,导致肿瘤细胞凋亡、坏死,经免疫组化以及电镜观察,这些细胞属于残余的可以产生收缩成分的成纤维细胞的激活形式——肌成纤维细胞。近年来研究提示,MBM经伽玛刀治疗后,瘤组织中的微血管内皮细胞反应属于放疗早反应。通过对由血管内皮分泌并表达于F-8(内皮表面因子-8)相关抗原和CD34抗原的观察发现,临近肿瘤但在适形照射野外的脑组织血管内皮细胞大量表达CD34和F-8相关抗原,而适形照射野下的肿瘤组织内两者的表达均明显减少,在以50%线包绕病灶、周边剂量给予9~16Gy照射中,50%~60%等剂量曲线范围内,照射野血管内皮细胞仅有微弱的CD34和F-8相关抗原表达。镜下,在肿瘤的周边层,相对于60%~70%曲线范围,出现组织结构疏松,细胞缩小,核相对缩小,核仁消失;而在等剂量曲线70%以内区域,由于受到高剂量照射,则无CD34和F-8相关抗原的表达,镜下也无可辨认的血管结构,组织表现为凝固性坏死,提示这是由于肿瘤供血血管破坏后所造成^[6]。

3 立体定向伽玛刀治疗 MBM 的疗效

既往研究认为,立体定向伽玛刀仅适用于MBM(病灶直径<4cm)且无颅外转移瘤的患者,而近年研究表明,单独应用立体定向伽玛刀可以一次性同时治疗25个转移瘤灶而患者无急性副作用^[7]。Amendola BE等^[8]对72例来源不同MBM(病灶数>10)、有颅外转移瘤患者行立体定向伽玛刀治疗,结果平均生存期为4.3个月,远高于MBM的1个月自然生存期。综合世界各地研究中心报告,经GKS治疗后肿瘤局部控制率在81%~93%,平均生存期4.3~11.5个月。

4 影响疗效的因素

4.1 肿瘤的总容积

肿瘤的总容积不仅与生存期有关,同时也与肿瘤的控制率及复发时间相关。Petrovich Z等^[9]对瘤体积<1cm³、1~3cm³、4~9cm³和>9cm³患者随访,生存期分别为11、9、8和6个月。Wowra B等^[2]在对MBM(病灶≥10)患者的回顾性研究中进一步阐明,瘤体积<30cm³者平均生存期要长于瘤体积>

30cm³的患者;对于肿瘤局部控制率(1年随访),瘤体积<3cm³的患者是90%,瘤体积>3cm³的患者是78%。

4.2 系统性疾病

系统性疾病的存在、控制情况直接影响伽玛刀治疗,当原有系统疾病未得到控制,颅内非原位复发概率近48%。在对患者的死因研究中发现,系统疾病进展性恶化占到50%~70%^[2,9],而患者原有系统疾病得到控制后生存期明显延长^[10]。Sheehan JP等^[3]对有和无颅外系统性疾病患者的预后进行对比,发现无颅外系统性疾病患者的平均存活期近16个月,经多因素分析,系统性疾病明显影响生存期,类似的结果Gerosa M等^[19]也有报道。

4.3 治疗前的 KPS(卡氏评分)

KPS作为肿瘤患者生活质量评价标准,可以对患者治疗前后的生存状态进行量化,是评估疗效的可靠指标,而治疗前KPS分值的高低决定着伽玛刀治疗后患者的生存期。Petrovich Z等^[9]认为,KPS>70的患者生存期要长于KPS<70的患者;治疗前患者KPS<70时,不仅对治疗后的生存期有影响,也影响存活质量^[2]。

4.4 治疗剂量

不同组织来源的MBM对射线的敏感程度是不同的(特别是像非小细胞性肺癌、肾细胞癌脑转移瘤等,均认为有放射抵抗作用),另外,颅内存在多发性转移灶,因此合理的剂量规划尤为重要。在目前各试验室研究中,肿瘤边缘剂量由11~35Gy、等剂量曲线在40%~70%的范围变化^[11,12]。Sheehan JP等^[12]经多因素分析发现,肿瘤边缘剂量、最大的治疗剂量与生存期相关;Petrovich Z等^[9]证实,低边缘剂量组肿瘤局部控制率、远期生存率明显低于高剂量组。目前,一般接受的有效治疗剂量是边缘剂量16~22Gy,临近肿瘤组织的脑干和视交叉的最大受量不可超过16Gy。

对于性别、年龄因素的影响,尚存在争议,个别报道称这些因素可以影响伽玛刀治疗后的生存期^[11,12],但是更多试验则认为它们不能作为评估预后的有效指标。对于脑转移瘤数目,目前各报道均证实与生存期无关。

5 立体定向伽玛刀治疗 MBM 的并发症

由于立体定向伽玛刀的精确适形照射,瘤周脑

组织受的辐射量低于组织耐受量, 故而立体定向伽玛刀治疗的并发症明显低于全脑放疗, 但立体定向伽玛刀属于放疗, 也必然存在相关的并发症, 如疲倦、呕吐等, 只是目前研究报道其发生率较低, 这可能与治疗患者的选择有关, 立体定向伽玛刀主要治疗瘤直径<3.5cm 的患者。关于抽搐, 有研究报道占 2.8%, 主要发生在治疗后 7d 以内。迟发性的毒副作用, 多见于行伽玛刀治疗 3 个月后, 但多数属无症状, 仅是在复查的影像资料中提示有瘤周水肿^[9]。关于痴呆, 目前无报道, 这可能与 MBM 生存期相对较短有关。

6 结语

随着立体定向伽玛刀治疗 MBM 研究的深入, 如何提高疗效, 延长生存期等问题摆在人们的面前, 这方面的工作已在以下几方面取得进展:

①免疫疫苗: 立体定向伽玛刀联合细胞因子基因转导肿瘤细胞疫苗可以增加立体定向伽玛刀治疗效果, 明显延长试验动物生存期^[5]。

②PET 结合伽玛刀: 将 PET 的图像进行三维成像后导入立体定向伽玛刀治疗系统, 可以较好地规划治疗剂量, 从而进行更为准确的适形照射^[13]。

③立体定向外科结合立体定向伽玛刀: 对于 MBM 中单个较大的囊性转移瘤, 可同期先行立体定向穿刺抽吸后再行立体定向伽玛刀治疗, 可扩展立体定向伽玛刀治疗 MBM 的范围^[1]。

④多次反复立体定向伽玛刀治疗: 立体定向伽玛刀的毒副作用较小, 有报道, 针对不断新复发的病灶, 间断连续 6 次治疗, 无任何并发症^[2]。对 MBM 二次立体定向伽玛刀治疗后, 患者生存期明显长于仅单次治疗者。

随着新的技术的研究、开发, 相信会有更多的理念融入 MBM 的立体定向伽玛刀治疗中, 从而使难治性 MBM 患者可纳入立体定向伽玛刀治疗的范围。同时, 相信随着立体定向伽玛刀的研究, 其治疗 MBM 的机制也会完全阐明。

参 考 文 献

[1] Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 515-524.
[2] Wowra B, Siebels M, Muacevic A, et al. Repeated gamma

knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(4): 785-793.

- [3] Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(6): 1276-1281.
- [4] Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 494-498.
- [5] Nakahara N, Okada H, Witham TF, et al. Combination of stereotactic radiosurgery and cytokine gene-transduced tumor cell vaccination: a new strategy against metastatic brain tumors[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(6): 984-989.
- [6] Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, et al. Observations of intracranial neoplasms treated with gamma knife radiosurgery[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 623-626.
- [7] Yang CC, Ting J, Wu X, et al. Dose volume histogram analysis of the gamma knife radiosurgery treating twenty-five metastatic intracranial tumor[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998, 70(Suppl1): 41-49.
- [8] Amendola BE, Wolf A, Coy S, et al. Radiosurgery as palliation for brain metastases: a retrospective review of 72 patients harboring multiple lesions at presentation[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 511-514.
- [9] Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, et al. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 499-506.
- [10] Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients[J]. *Int J Urol*, 2002, 9(11): 618-625.
- [11] Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 452-464.
- [12] Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control[J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(2): 342-349.
- [13] Levivier M, Wikler D Jr, Massager N, et al. The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery: a review[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 542-550.