

射波刀治疗颅内恶性肿瘤

张春智 王平

【摘要】在脑肿瘤放射治疗的过程中,需要特别关注放射损伤风险,其可能损害正常脑组织,从而造成认知障碍。射波刀对治疗靶的适形性好,且定位准确,因此,可以在分次较少的情况下完成整个治疗。射波刀治疗是迄今为止放射损伤的危险最小的治疗手段,其使得患者的生活质量得到了最大保护。射波刀已被证明了在治疗颅内常见恶性肿瘤性疾病转移瘤方面具有较好的应用价值,但它在治疗颅内恶性胶质瘤方面仍存争议。该文就射波刀在治疗肿瘤上的优势及其在恶性胶质瘤、脑转移瘤中的应用做相关综述。

【关键词】胶质母细胞瘤;星形细胞瘤;脑转移瘤;放射外科手术;射波刀

Intracranial malignant tumors treatment with CyberKnife ZHANG Chun-zhi*, WANG Ping. *Department of Radiation Oncology, Tianjin Huan Hu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: WANG Ping, Email: wangping.99999@yahoo.com.cn

【Abstract】 Of particular concern during radiosurgery of brain tumors is the risk of radiation damage to otherwise healthy tissue, potentially resulting in cognitive impairment. The conformality and precise targeting of the CyberKnife radiation beam enables this risk to be minimized to a greater extent than hitherto possible, which may allow treatment to be completed in a small number of fractions, thereby improving the quality of life for patients. The CyberKnife has proven particularly valuable in the treatment of metastases, which represent the great majority of brain tumors, though its role in the management of malignant glial tumors remains a subject of controversy. This article reviews the published studies on the efficacy of CyberKnife radiosurgery for brain tumors of both glial and metastatic origin, and advantage in the management of malignant tumor.

【Key words】 Glioblastoma; Astrocytoma; Brain metastases; Radiosurgery; CyberKnife

放射治疗一直是颅内恶性肿瘤综合治疗中的重要组成部分,通过放射治疗可以明显延长颅内原发性肿瘤或继发性肿瘤患者的生存期。在传统放射治疗模式中,将全脑放射治疗技术或局部外照射技术作为治疗不可切除的颅内恶性肿瘤的标准治疗手段,不可避免的会造成正常脑组织的损伤,从而导致长期生存的患者(尤其是儿童)在神经心理及认知方面出现损害^[1]。射波刀(CyberKnife)是一种新型影像引导下精确放射治疗肿瘤的技术,由于其临床治疗总精度可达亚毫米级别,被认为是目前世界上最为精确的立体定向放射外科和立体定向放射治疗技术之一^[2]。它已被应用于治疗颅内多种良、恶性肿瘤,如胶质瘤、脑转移瘤、血管外皮瘤、脑膜瘤及

颅咽管瘤等,在取得了较好的局部控制率的前提下较好的保护了正常脑组织^[3-7],以减少对长期生存的患者在神经功能上的损伤。本文对射波刀治疗肿瘤的优势及其治疗颅内常见恶性肿瘤(如胶质瘤和脑转移瘤)的疗效研究进行综述。

1 射波刀在治疗肿瘤上的优势

射波刀在1994年首次用于临床,2001年获得美国食品药品监督管理局批准用于全身的放射外科治疗,截止到2010年底,全球超过90000例患者接受了射波刀治疗,并取得了良好的治疗效果^[8]。

射波刀与以往的放射外科系统相比,主要有3个方面的优点:

(1)通过逆向治疗计划系统,机械臂控制的直线加速器可以在超过1000个位置中选择数十到数百个方向进行照射,从而克服了 γ 刀等中心照射和调强适形放疗系统共面照射的缺点,做到了彻底的非等中心

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.06.012

基金项目:国家自然科学基金(30901772)

作者单位:300060,天津环湖医院放疗科(张春智);300060,天津市肿瘤医院放疗科(王平)

通信作者:王平(Email:wangping.99999@yahoo.com.cn)

和非共面照射,实现了对病灶最大限度的三维适形,同时使周围剂量的衰减在一定程度上可控,最大限度的保护了周围重要结构。这一特点使得射波刀在治疗传统手术不可切除的肿瘤时具有得天独厚的优势,这些不可切除的肿瘤包括脑部关键部位肿瘤、边缘浸润导致边缘与正常组织分界不清的肿瘤^[9]。另外,高度适形的光束能够完成对不规则肿瘤的准确照射,将以往的大剂量单次治疗变成了分次治疗,从而减少了对肿瘤周围正常组织的辐射损伤。此种方式同样也有利于作为外科治疗后的辅助治疗或放射治疗失败患者的再次治疗。由于其高度的适形性,射波刀已被宣称拥有亚毫米级的准确性,进而使正常组织的损害风险降到最低^[9]。

(2) 加速器在每个位置出束之前,都可以利用影像引导技术对加速器的位置进行校正,使它不需要头架固定也可提供与 γ 刀同样或更好的精确度。利用射波刀对三叉神经痛患者6~8 mm长的三叉神经给予单次60~70 Gy的照射,可以使90%的患者疼痛完全缓解,10%的患者疼痛改善^[10]。

(3) 射波刀不需要框架固定,使患者的分次治疗成为可能。由于神经组织属于晚反应组织,对于单次照射剂量比总剂量更为敏感,而肿瘤组织属于早反应组织,对于总照射剂量更敏感,因此分次照射与单次照射相比,前者可以进一步提高治愈率,同时更好的保护重要神经组织,也使较大病灶的放射外科治疗成为可能。同时,由于不需要框架,使患者免于在颅骨上固定坐标仪,这使得患者既不需要进行麻醉,也不会出现出血或感染的危险,并且患者在整个治疗过程中也较为舒适,这点对儿童患者尤为重要。

2 射波刀治疗神经胶质瘤

Yoshikawa等^[11]使用射波刀治疗25例共44个肿瘤(31个胶质母细胞瘤,13个间变性星形细胞瘤)的胶质瘤患者,平均治疗剂量为20.3 Gy(13.9~26.4 Gy),结果显示:在平均21.5个月的随访中,18例胶质母细胞瘤患者的中位生存期为20.7个月;7例间变性星形细胞瘤患者在11.4~52.8个月的随访期中有6例存活;70岁以下患者的中位生存期是37.1个月,而70岁以上患者的中位生存期仅为12.4个月;射波刀治疗后,病灶得到较好控制的患者的中位生存期为39.8个月,而病灶未得到控制的患者的中位生存期为16个月;仅1例胶质母细胞瘤患者出现迟

发性放射性脑坏死。

放射性脑坏死是颅内肿瘤放射治疗后常见的晚期后遗症,射波刀治疗后也可能会出现放射性脑坏死,只是发生率比较低。Sato等^[12]报道的用射波刀治疗的61例胶质瘤患者中,有4例患者出现放射性脑坏死,其中2例需要实施手术,说明射波刀治疗颅内恶性胶质瘤是相对安全的。另外,Oermann等^[13]使用射波刀治疗24例毗邻脑关键部位(眼睛、视神经、视交叉和脑干)的恶性胶质瘤患者,所有患者在术后均给予平均50 Gy(40.0~50.4 Gy)的常规外照射,随后使用射波刀给予10 Gy照射,分5次完成,结果显示:胶质母细胞瘤患者的中位生存期为18个月;在63个月的随访中,间变性星形细胞瘤患者的中位生存期因大部分患者仍生存而未算出,其中4年生存率为71%;在全部患者中未发现发生严重的晚期并发症。这说明,射波刀治疗恶性胶质瘤是安全、有效的。

从上述研究中我们可以看出,射波刀可以作为胶质母细胞瘤的一种可选择的治疗手段,但它更适合治疗新诊断的胶质母细胞瘤还是更适合治疗复发的胶质母细胞瘤?Lipani等^[14]报道,用射波刀辅助治疗20例胶质母细胞瘤术后患者,其中手术全切11例、次全切8例、活检1例,射波刀治疗对边缘剂量为19.99~41.47 Gy(平均34.58 Gy),平均最大剂量为43.99 Gy(23.33~56.89 Gy),分1~8次完成,8例患者还接受了尼莫司丁和长春新碱化疗,但所有患者在术后均未接受其他形式的放射治疗,结果显示:全部患者的中位生存期是16个月,其中,1年生存率为55%,2年生存率为34%;手术全切患者的中位生存期是36个月,而次全切或活检患者的中位生存期仅为8个月。由此可以看出,射波刀作为胶质母细胞瘤术后辅助治疗手段时,患者的整体生存期与以往使用常规外照射的整体生存期相似,只是缩短了治疗周期。

随后的多中心研究比较了射波刀治疗20例新诊断的或初次术后3个月之内的胶质母细胞瘤患者与射波刀治疗26例胶质母细胞瘤复发或肿瘤进展患者的疗效:新诊断组患者在射波刀治疗后的中位生存期是9.5个月(0.25~31个月),而复发组患者在射波刀治疗后的中位生存期是7个月(1~34个月);统计学分析显示,患者生存时间与治疗参数和靶体积无关,外科手术切除越彻底,患者的生存期会越

长,特别是肿瘤全切患者的生存期最长^[5]。从这些数据可以看出,使用射波刀治疗新诊断的胶质母细胞瘤与传统治疗模式比较无生存优势,因此推荐射波刀作为常规放射治疗失败的胶质母细胞瘤患者的治疗手段。

此外,Canazza等^[16]在进行射波刀治疗胶质瘤细胞的体外研究时,将射波刀这种非连续性治疗手段与常规直线加速器的连续性治疗进行比较,结果显示:胶质瘤细胞对射波刀治疗更敏感;两种治疗方法都给予胶质瘤细胞系U87细胞8 Gy照射后,射波刀治疗后的U87细胞生存分数更低,这可能是在治疗胶质瘤时,射波刀较常规直线加速器治疗更有优势。因此,判断射波刀仅适用于治疗复发或治疗失败的胶质瘤还为时尚早,我们还需要进行多中心大宗病例的随机研究,以发现射波刀治疗胶质瘤的适用范围。

3 射波刀治疗脑转移瘤

原发肿瘤以肺癌居多,其次为乳腺癌、黑色素瘤等。在美国,每年脑原发性肿瘤发病数约为39 000人次,而脑转移瘤发病数为170 000人次。由此可见,脑转移瘤是颅内常见恶性肿瘤^[9]。另外,脑转移瘤术后较易复发,因此,术后应常规给予放射治疗。射波刀在治疗颅内单发脑转移瘤的疗效与手术相近,而治疗颅内多发脑转移瘤时具有明显的优势。

Wang等^[17]使用射波刀治疗了39例脑转移瘤患者,共68个转移瘤,它们的原发病灶分别是26例肺癌(20例鳞癌,6例腺癌)、4例乳腺癌(侵袭性导管癌)、4例消化系统癌症(2例鳞癌,2例腺癌)、1例肾癌(透明细胞癌)、4例原发部位不明(1例鳞癌,3例腺癌),放疗总剂量为18~36 Gy(5~25 Gy/次,1~5次),治疗后随访14个月,结果显示:随访3个月后,局部控制率和治疗有效率分别为77.9%和94.1%。3个月、6个月、12个月的生存率分别为97.5%、82.5%、67.5%。

Wowra等^[18]采用配对分析对射波刀与 γ 刀治疗颅内单发脑转移瘤的疗效进行比较,其中 γ 刀治疗423例患者,射波刀治疗73例患者,按照各种治疗参数进行配对,用这两种治疗方式对63例患者进行配对分析,结果发现:两种方式中的不同治疗参数对临床结果没有明显影响,两个治疗组中的惟一差别是射波刀组患者生存期是 γ 刀组患者的2

倍,研究者认为,这可能是由于射波刀的治疗强度较大引起的。

最近,Muacevic等^[19]对射波刀治疗脑转移瘤的疗效及安全性进行了前瞻性分析,他们治疗了333例组织类型不同的恶性肿瘤患者的脑转移瘤,共783个,其中,184例患者为多发性脑转移瘤,脑转移瘤平均体积为1.0 cm³(0.1~26.6 cm³),给予的平均处方剂量为18.5 Gy,结果显示:全部患者的中位生存期为122个月,脑转移瘤6个月、12个月、18个月、24个月的控制率分别为99.0%、95.2%、92.1%、86.0%;69%患者的死因与脑转移瘤无关;21(6.3%)例患者出现治疗相关的不良反应。这些数据说明,射波刀在治疗脑转移瘤上是一种可行的、安全有效的治疗手段。

4 小结

总之,射波刀是颅内恶性肿瘤的新兴治疗手段,而它的关键治疗参数(如放射剂量、分次数、确定靶体积技术等)是作为主要治疗手段还是辅助治疗手段、适合的肿瘤类型等诸多问题都还有待明确。从多项研究中可以看出,射波刀是治疗脑转移瘤的理想方式,治疗疗效与外科相似,但可以给患者提供更好的生活质量。尽管射波刀在恶性胶质瘤上的应用仍存争议,手术、传统模式的放射治疗及化疗仍然是治疗恶性胶质瘤的主要治疗手段,但对于生长在关键部位、治疗失败或复发的恶性胶质瘤患者,射波刀不失为一种有力的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*, 2004, 5(7): 399-408.
- [2] Steffey-Stacy EC. Frameless, image-guided stereotactic radiosurgery. *Semin Oncol Nurs*, 2006, 22(4): 221-232.
- [3] Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, et al. Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma. *J Neurooncol*, 2012, 106(3): 571-577.
- [4] Buchholz RD, Laycock KA, Cuff LE. CyberKnife stereotactic radiosurgery for intracranial neoplasms, with a focus on malignant tumors. *Technol Cancer Res Treat*, 2010, 9(6): 541-550.
- [5] Morimoto M, Yoshioka Y, Shiomi H, et al. Significance of tumor volume related to peritumoral edema in intracranial meningioma treated with extreme hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(5): 609-616.

- [6] Veeravagu A, Jiang B, Patil CG, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery for recurrent, metastatic, and residual hemangiopericytomas. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 26.
- [7] Calcerrada Díaz-Santos N, Blasco Amaro JA, Cardiel GA, et al. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra-and extracranial lesions: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*, 2008, 89(3): 245-253.
- [8] Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al. The CyberKnife robotic radiosurgery system in 2010. *Technol Cancer Res Treat*, 2010, 9(5): 433-452.
- [9] Ju DT, Lin JW, Lin MS, et al. Hypofractionated CyberKnife stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas with and without association to neurofibromatosis Type 2. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 101: 169-173.
- [10] Lim M, Cotrutz C, Romanelli P, et al. Stereotactic radiosurgery using CT cisternography and non-isocentric planning for the treatment of trigeminal neuralgia. *Comput Aided Surg*, 2006, 11(1): 11-20.
- [11] Yoshikawa K, Saito K, Kajiwara K, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for patients with malignant glioma. *Min Invas Neurosurg*, 2006, 49(2): 110-115.
- [12] Sato K, Baba Y, Inoue M, et al. Radiation necrosis and brain edema association with CyberKnife treatment. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 513-517.
- [13] Oermann E, Collins BT, Erickson KT, et al. CyberKnife enhanced conventionally fractionated chemoradiation for high grade glioma in close proximity to critical structures. *J Hematol Oncol*, 2010, 3: 22.
- [14] Lipani JD, Jackson PS, Soltys SG, et al. Survival following CyberKnife radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat*, 2008, 7(3): 249-255.
- [15] Villavicencio AT, Burneikiene S, Romanelli P, et al. Survival following stereotactic radio-surgery for newly diagnosed and recurrent glioblastoma multiforme: a multicenter experience. *Neurosurg Rev*, 2009, 32(4): 417-424.
- [16] Canazza A, Grazia UD, Fumagalli L, et al. In vitro effects of Cyberknife-driven intermittent irradiation on glioblastoma cell lines. *Neurol Sci*, 2011, 32(4): 579-588.
- [17] Wang ZZ, Yuan ZY, Zhang WC, et al. Brain metastasis treated with CyberKnife. *Chin Med J*, 2009, 122(16): 1847-1850.
- [18] Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol*, 2009, 94(1): 69-77.
- [19] Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, et al. Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*, 2010, 97(2): 267-274.

(收稿日期: 2011-07-01)

超声引导下穿刺活检术对颈部淋巴结诊断的现状 及进展

崔玥婵 朱晓琳 张雪君

【摘要】 颈部淋巴结占全身淋巴结约 1/3, 全身各个部位的恶性肿瘤均有可能转移到颈部淋巴结致其肿大, 因此明确其性质对恶性肿瘤分期、治疗计划制定和疗效分析等具有重要意义。目前, 超声引导下穿刺活检术被认为是非手术条件下获取明确病理组织学诊断的最佳方法之一。该文探讨了超声引导下穿刺活检术在颈部淋巴结病变病理学诊断中的临床应用价值及研究进展。

【关键词】 颈; 淋巴结; 淋巴瘤; 淋巴转移; 超声检查; 活组织检查, 针吸

Status and advances of cervical lymph nodes diagnosis by ultrasound-guided core-needle biopsy

CUI Yue-chan*, ZHU Xiao-lin, ZHANG Xue-jun. *Department of Ultrasound, Tianjin Cenral Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100, China

Corresponding author: ZHANG Xue-jun, Email: cuiyuechan.1985@163.com

【Abstract】 Cervical lymph nodes account for approximately 1/3 of the lymph nodes all over the body. The malignant tumor all over the body can metastasize to head and cervical lymph nodes. So it is significant to

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.06.013

作者单位: 300100, 天津市中心妇产科医院超声科(崔玥婵); 300200, 天津医科大学影像系(张雪君); 300060, 天津医科大学附属肿瘤医院超声诊断治疗科(朱晓琳)

通信作者: 张雪君 (Email: cuiyuechan1985@163.com)