

球囊法 ³²P 内放疗同步内化疗综合治疗 脑胶质瘤的临床研究

付廷刚 王艳芝 相寿长 宋杰 许鹏

【摘要】 目的 比较研究单纯球囊法 ³²P 内放疗和球囊法 ³²P 内放化疗对脑胶质瘤患者的临床疗效。**方法** 将山东省临沂市沂水中心医院收治的脑胶质瘤患者 228 例分为 3 组, A 组 64 例为普通放疗组, B 组 93 例为单纯球囊法 ³²P 内放疗组, C 组 71 例为球囊法 ³²P 内放化疗组, 比较 3 组患者治疗有效率, 平均生存期及 1、3、5 年生存率, 分析其疗效; 比较 3 组患者治疗后的 KPS 评分, 分析治疗副作用。**结果** C 组患者治疗后疗效, 平均生存期及 1、3、5 年生存率高于 A 组、B 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组与 A 组、C 组与 A 组治疗后 KPS 评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 B 组与 C 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 球囊法 ³²P 内放疗治疗胶质瘤患者疗效明显优于普通放疗, 球囊法 ³²P 内放化疗疗效优于单纯球囊法 ³²P 内放疗。普通放疗副作用明显大于单纯球囊法 ³²P 内放疗和球囊法 ³²P 内放化疗, 而单纯球囊法 ³²P 内放疗和球囊法 ³²P 内放化疗副作用差异不大。

【关键词】 球囊法; 内放疗; 内化疗; 神经胶质瘤

【中图分类号】 R740.264 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8925(2009)07-0700-04

Balloon ³²P internal radiotherapy with concurrent local chemotherapy for brain glioma: a clinical evaluation

FU Ting-gang, WANG Yan-zhi, XIANG Shou-chang, SONG Jie, XU Peng. Department of Neurosurgery, Yishui Central Hospital, Linyi 276400, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of balloon ³²P internal radiotherapy with concurrent local chemotherapy in the treatment of brain glioma. **Methods** A total of 228 patients with brain gliomas were enrolled in this study. Of these patients, 64 received conventional radiotherapy (group A), 93 received balloon ³²P internal radiotherapy (group B), and 71 had internal radiotherapy with concurrent local chemotherapy (group C). The response rates, average survival period, and the 1, 3, and 5-year survival rates were compared between the 3 groups to evaluate the clinical efficacy of the treatments. The Karnofsky's Performance Scores (KPS) after the treatments were also compared to assess the adverse effects associated with the treatments. **Results** Significant differences were found in the response rates, average survival period and 1, 3, and 5-year survival rates between the 3 groups. The KPS scores after the treatment differed significantly between groups B and A and between C and A, but not between B and C. **Conclusion** Balloon ³²P internal radiotherapy produces significantly better effect than conventional radiotherapy, and concurrent local chemotherapy even further enhances the effect of balloon ³²P internal radiotherapy. Conventional radiotherapy results in greater adverse effects than the other two procedures, which produce comparable adverse effects.

【Key words】 Balloon method; Internal radiotherapy; Internal chemotherapy; Glioma

脑胶质瘤是最常见的脑肿瘤,具有浸润性生长的特点,手术切除后肿瘤复发率高。临床观察发现 80%~90% 的恶性脑胶质瘤的复发均发生在原发灶周围 2 cm 之内^[1]。因此,为降低复发率,必须杀灭术后原发灶周围残存的肿瘤细胞。山东省临沂市沂水

中心医院神经外科自 1993 年起开始采用球囊法 ³²P 内放疗为主的个体化综合方案治疗脑胶质瘤,取得了一定的效果,现报告如下。

资料和方法

一、临床资料

选择自 1993 年 12 月至 2007 年 6 月在沂水中心医院神经外科住院治疗的脑胶质瘤患者 228 例,

按照随机数字表法分为 A、B、C 3 组, A 组为肿瘤切除术后普通放疗组 (64 例), B 组为肿瘤切除术后球囊法 ³²P 内放疗组 (93 例), C 组为在 B 组基础上行同期内化疗组 (71 例)。各组均给予高压氧及脑保护剂等辅助措施, 其性别、年龄、肿瘤部位、切除程度、病理类型、术后治疗前 KPS 评分等见表 1, 2, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 具可比性。

二、治疗方法

A 组术后行普通放疗, 剂量 50~60 Gy, 治疗前查头颅增强 CT, 以后每 2 月复查。B 组将放疗球囊植入瘤床中心, 球囊尾状导管引至骨窗外, 在骨窗边缘钻孔, 固定注药泵于孔内, 术后通过穿刺注药泵将同位素 ³²P 注射液注入放疗球囊或抽出衰变后的残液, 每 2 月更换一次新的 ³²P, 照射常规剂量为 115.44 Gy, 最大剂量为 288.6 Gy。C 组在 B 组放疗的基础上, 术中植入 Ommaya 化疗囊。术中对冰冻切片病理报告证实为胶质瘤者在无菌条件下将未电灼的肿瘤标本送至肿瘤研究室制备单细胞悬液, 采用 MTT 法检测 8 种化疗药物: 氟尿嘧啶 (Fu)、顺铂 (DDP)、氨甲喋呤 (MTX)、平阳霉素 (Bleomycin)、表阿霉素 (Epirubicin)、阿霉素 (ADM)、洛莫司汀 (CCNU)、威猛 -26 (VM226) 对肿瘤细胞的抑制率, 依据药物敏感检测结果实施间质内化疗, 不同个例分别根据肿瘤细胞体外敏感试验结果选择合适的抗肿瘤化疗药物内放疗同期经皮穿刺 Ommaya 化疗囊, 固定妥后, 向囊内注入总量的 1/3 化疗药物, 观察有无不良反应, 无不良反应者则将

剩余的化疗药物缓慢注入, 机械压迫 Ommaya 囊体, 将药压进瘤槽, 隔日穿刺 Ommaya 囊体, 注入敏感化疗药物, 6~8 次为 1 疗程。B、C 两组均每 2 月复查增强 CT 并巩固治疗 1 疗程, 治疗 3~6 个疗程。

三、随访及疗效判定标准

全部病例均随访至 2008 年 5 月 31 日, 随访 6~100 个月。(1) 根据患者治疗前当日头颅增强 CT 与开始治疗后 6 个月头颅增强 CT 的对照结果, 分析比较 A、B、C 3 组近期治疗效果。疗效判定标准: 显效 (病灶消失), 有效 (病灶缩小 50% 以上), 微效 (病灶缩小 25%~50%), 无变化 (病灶缩小或增大 25% 以内), 恶化 (病灶增大超过 25%)。(2) 统计 A、B、C 3 组 1、3、5 年生存率, 比较其远期治疗效果。(3) 比较 3 组治疗后 6 个月及第 1、3 年的 KPS 评分。

四、统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 q 检验; 计数资料采用列联表资料的卡方检验, 等级资料的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、近期效果

治疗后 6 个月所有患者行增强头颅 CT 进行疗效的比较。治疗后 6 个月 3 组患者的疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 从平均秩次判断, C 组疗效最好, 其次为 B 组、A 组 (表 3)。

表 1 3 组脑胶质瘤患者的部位、切除程度比较 (例)

Tab.1 Position of the brain gliomas and the surgical approaches in the 3 groups (cases)

组别	例数	肿瘤部位							切除程度			
		额叶	颞叶	顶叶	枕叶	丘脑基底节	透明隔胼胝体	小脑	全切	大部切除	部分切除	活检
A 组	64	14	12	11	7	6	5	9	27	18	13	6
B 组	93	25	20	14	9	8	6	11	39	25	21	8
C 组	71	19	15	10	5	6	6	10	30	20	15	6
χ^2 值		1.889							0.168			
P 值		0.999							0.999			

表 2 3 组脑胶质瘤患者的性别、年龄、KPS 评分及病理类型比较

Tab.2 Gender, age, KPS of the patients and pathological classification of the gliomas in the 3 groups

组别	例数	性别比 (男:女)	年龄 (岁)	手术后 KPS 评分	病理类型 (例)			
					I 级	II 级	III 级	IV 级
A 组	64	1.67:1	39.9±26.2	85.87±8.72	11	23	19	11
B 组	93	1.58:1	41.1±28.1	85.63±9.09	18	31	27	17
C 组	71	1.63:1	40.4±27.6	86.02±8.94	15	22	21	13
χ^2/F 值		0.024	0.042	0.043	1.442			
P 值		0.988	0.963	0.961	0.963			

表 3 3 组患者治疗后 6 个月疗效比较(例)

Tab.3 Comparison of the therapeutic effects between the 3 groups at 6 and 12 months after the treatments(cases)

组别	例数	显效	有效	微效	无变化	恶化	平均秩次
A组	64	16	14	10	13	11	131.26
B组	93	29	27	17	12	8	111.82
C组	71	24	21	19	4	3	102.91
χ^2 值				6.883			
P 值				0.032			

二、远期效果

A组、B组、C组治疗后 1、3、5 年存活率比较见表 4。经统计学分析,C组 1、3、5 年生存率均高于 A 组、B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

A 组、B 组、C 组平均生存期分别为(26.7±21.3)个月、(37.8±23.4)个月、(48.3±21.4)个月,经统计学检验差异有统计学意义($F=15.827, P=0.000$)。

三、预后

A 组患者治疗后 6 个月及 1、3 年生存者 KPS 评分分别为 71.32±9.21、67.96±11.32、58.87±11.81; B 组分别为 84.82±9.33、83.96±10.43、81.97±11.01; C 组分别为 84.71±9.46、83.86±11.23、81.07±10.31。方差分析示 3 组间治疗后 6 个月及 1、3 年存活者 KPS 评分差异均有统计学意义($F=47.779, P=0.000$; $F=29.328, P=0.000$; $F=42.563, P=0.000$)。进一步两两比较发现治疗后 6 个月及 1、3 年存活患者中 A 组 KPS 评分较 B 组、C 组明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),而 B 组较 C 组稍有降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

脑胶质瘤是神经系统原发肿瘤中最常见的类型,约占神经系统肿瘤的 40%~50%。尽管手术切除肿瘤是最根本的治疗方法,但对特殊部位及重要功能区肿瘤很难完全切除,只能切除肿瘤的 45%~90%。由于脑胶质瘤的浸润性生长特性以及手术应

以尽可能保护脑功能为前提,手术只是能做到肉眼全切,而不能做到病理学上的全切^[1,2]。因此,单纯手术预后不佳。既往有研究通过试验测算认为,对脑胶质瘤患者即使切除 99.9%的肿瘤,残余肿瘤也可在 78 d 后恢复至原有肿瘤大小^[3]。因此,此类患者术后采用维持治疗极为重要,而目前公认有效安全的维持治疗的手段,是肿瘤残腔同位素间质内放疗,其特点包括:(1)提高了放疗的精度和强度。由于放射性元素的球形辐射模式,瘤腔周围可有效接受近距离、高强度辐射,同时肿瘤辐射累计剂量高。(2)提高神经细胞对放疗的耐受性。间质内放疗每小时仅辐射 0.3~1.0 Gy,这种持续低剂量放疗在杀灭肿瘤细胞的同时利于正常神经组织的修复,可有效防止亚急性脑组织坏死。(3)提高乏氧肿瘤细胞的敏感性。恶性胶质瘤中存在许多乏氧细胞,其对放射线的敏感性差,持续低剂量的内放疗过程中,乏氧的肿瘤细胞可以再氧合而增高对放疗的敏感性,克服了部分癌细胞在外放射治疗时可能“避开”放射线杀伤的缺陷。球囊法为此提供了简便安全的用药途径^[3,4]。

³²P 内放疗可使射线照射范围内的肿瘤细胞一旦进入敏感期即被杀灭,而对正常脑细胞无杀伤作用,疗效持续无间歇,且突破了外放疗放射剂量的限制,因此疗效显著且不会造成神经功能障碍。而应用球囊法 ³²P 内放疗,球囊集放射源不易流失和污染,从而减少了癫痫、造血功能障碍等并发症,较其他 ³²P 内放疗具有疗效好、并发症少、易操作等优点^[3,4]。但由于其射线穿透力差,作用范围有限,尤其是肿瘤周边及较远处得不到有效的治疗,为此,故采用同步间质内化疗弥补。

间质内化疗的最大优点是避开了血脑屏障的限制。虽然多项研究表明,颅内肿瘤中心坏死组织的血脑屏障已遭破坏,但肿瘤边缘的血脑屏障仍完整,因此就有可能保护肿瘤细胞免受化疗药物的杀伤,从而导致肿瘤的复发。而间质内化疗避开了血脑屏障,药物浓度很高,且药物的选择不再受药物的理化特

表 4 3 组患者治疗后 1、3、5 年生存率比较

Tab.4 Comparison of the 1, 3, and 5-year survival rates between the 3 groups

组别	例数	生存率(%)		
		1年(存活例数)	3年(存活例数)	5年(存活例数)
A组	64	54.7(35)	37.5(24)	20.3(13)
B组	93	72.0(67) ^a	58.1(54) ^a	38.7(36) ^a
C组	71	87.3(62) ^{ab}	74.6(53) ^{ab}	54.9(39) ^{ab}
χ^2 值		17.757	19.026	17.020
P 值		0.000	0.000	0.001

与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$

性影响,杀灭胶质瘤细胞效果更佳。间质内化疗的另一个优点是降低了化疗毒性。间质内化疗仅作用于局部,药物直接与肿瘤细胞接触,全身毒副作用少,可以提高患者的生存质量,同时间质内化疗所需药物剂量亦减少,给患者减少了经济负担。

本研究 3 组患者治疗后疗效,平均生存期及 1、3、5 年生存率经统计学分析组间差异均有统计学意义($P<0.05$),表明单纯球囊法 ^{32}P 内放疗疗效明显优于普通放疗,球囊法 ^{32}P 内放化疗可明显提高疗效。3 组患者治疗前 KPS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);而普通放疗组治疗后 6 个月及 1、3 年 KPS 评分较内放疗组、球囊法 ^{32}P 内放化疗组下降明显,差异有统计学意义($P<0.05$);内放疗和同步内放化疗组较治疗前下降微小,两组比较差异也甚微;从各组治疗前及治疗后 6 个月、1 年、3 年 KPS 评分变化看,普通放疗组随着时间的推移下降明显,余两组变化不大,也提示普通放疗的迟发性脑病等并发症的存在及危害。

脑胶质瘤的治疗强调以手术为主的分类、分级、连续、个体化综合治疗,即在尽可能保全重要神经功能的前提下,最大限度地手术切除肿瘤,而肿瘤位于重要脑功能区、手术极度困难而风险又极大者,应尽可能进行立体定向活检^[5]。对每位患者应依据肿瘤的病理分类和分级,结合抗肿瘤药物敏感性试验、肿瘤对放疗的敏感性以及肿瘤的分子生物学特征和患者的免疫状态制定综合治疗方案^[4,6]。目前,脑胶质瘤患者术后综合治疗方案的原则是:(1)低级别胶质瘤:若手术切除彻底,术后仅用一般辅助治疗,严密随访;若术后肿瘤有残留,应推荐球囊法 ^{32}P 内放疗,并依据药敏试验和耐药基因表达情况行个体化

的内化疗。(2)高级别胶质瘤:无论肿瘤手术后有无残留,均应辅以球囊法 ^{32}P 内放疗,综合体外药敏试验结果和耐药基因表达情况给予个体化的内化疗。另外还可结合免疫治疗和其他如高压氧等辅助治疗以提高疗效^[3,4]。本研究中同步球囊法 ^{32}P 内放化疗组的 1、3、5 年生存率分别为 87.3%、74.6%、54.9%,取得了较好的疗效,证明综合治疗脑胶质瘤是科学有效的治疗方案。同时,国内外学者也在个体化治疗脑胶质瘤方面取得丰硕成果^[2,4,6,7]。因此,关于脑胶质瘤的临床治疗,应充分考虑到每个胶质瘤患者的具体情况,即临床治疗必须个体化综合治疗。

参 考 文 献

- [1] Klepper Lla. Method of calculating the equivalent tumor dose as a function as to irradiated tumor tissue volume[J]. Med Tekh, 2001, (4): 15-20.
- [2] 张纪. 深入开展胶质瘤综合治疗及其基础研究[J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19(1): 1-3.
- [3] 付廷刚, 方瑞忠, 相寿长, 等. 球囊法 ^{32}P 内放疗联合高压氧治疗脑胶质瘤临床疗效观察[J]. 山东医药, 2004, 44(24): 38-39.
- [4] 付廷刚, 王艳芝, 相寿长, 等. 球囊法 ^{32}P 内放疗、MTX 内化疗继以局部应用 IFN、IL-2 综合治疗脑胶质瘤 34 例疗效观察 [J]. 山东医药, 1999, 39(2): 22-23.
- [5] 汪文国, 张方成. 立体定向显微手术切除脑内小病灶 26 例分析 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(1): 15-16.
- [6] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial [J]. Lancet, 2005, 366(9490): 985-990.
- [7] 步星耀, 赵越武, 韩倩, 等. 人脑恶性胶质瘤个体化综合治疗的临床观察[J]. 医药世界, 2006, 8(7): 47-49.

(收稿日期:2009-01-19)

(本文编辑:卢丽玉)

(上接 699 页)

操作过程中除弹簧圈外微导管和微导丝均不接触静脉窦壁,故未出现此类并发症。既往暴露眼上静脉时常规切开后直视下穿刺,在切开时易损伤眶上神经和提上睑肌,引起前额部感觉减退和上眼睑下垂。本组患者全部在路径图的指引下直接行经皮穿刺,未出现此并发症。

参 考 文 献

- [1] Kim MS, Han DH, Kwon OK, et al. Clinical characteristics of dural arteriovenous fistula[J]. J Clin Neurosci, 2002, 9(2): 147-155.
- [2] 练学淦, 何旭英, 段传志. 硬脑膜动静脉瘘[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13(6): 568-570.

- [3] Mivachi S. Endovascular treatment for dural arteriovenous fistula [J]. Brain Nerve, 2008, 60(8): 907-914.
- [4] Oishi H, Arai H, Sato K, et al. Complications associated with transvenous embolisation of cavernous dural arteriovenous fistula [J]. Acta Neurochir (Wien), 1999, 141(12): 1265-1271.
- [5] Venturi C, Bracco S, Cerase A, et al. Endovascular treatment of a cavernous sinus dural arteriovenous fistula by transvenous embolisation through the superior ophthalmic vein via cannulation of a frontal vein[J]. Neuroradiology, 2003, 45(8): 574-578.
- [6] Vilela P, Goulao A. Primary dural intracranial arteriovenous lesions [J]. Acta Med Port, 2003, 16(3): 171-178.

(收稿日期:2009-03-26)

(本文编辑:刘凯)