

· 论著 ·

显微手术联合 5-FU 及放射性¹²⁵I 粒子永久植入治疗复发性脑胶质瘤

张广健 郝彩江 葛明芹 杨卫东 刘阳 郝志东

【摘要】 目的 探讨显微外科手术切除与瘤床间质内放化疗治疗复发性脑胶质瘤的临床疗效。**方法** 对 21 例恶性脑胶质瘤患者行开颅显微手术切除,术中于瘤床表面植入¹²⁵I 和 5-氟尿嘧啶(5-FU),每颗粒子活度 0.7~0.8 mCi,¹²⁵I 粒子间距 < 10 mm,非功能区设定为 80 Gy,功能区为 50 Gy,5-FU 总量约为 100~150 mg,植入范围达影像学边界 2 cm,随访 6~25 个月,并与以前随访的 32 例接受肉眼下全切后常规放化疗的脑胶质瘤结果相比较。**结果** 间质放化疗组 1 例于术后 4 周死亡,余 20 例患者均获随访,6 个月内有效 18 例(85.7%),死亡 3 例(14.3%);12 个月内有效 14 例(66.7%),死亡 7 例(33.3%);18 个月内有效 10 例(47.6%),死亡 11 例(52.4%),生存期较对照组明显延长($P < 0.05$),无明显不良反应。**结论** 手术全切除联合瘤床间质内放化疗可提高复发性脑胶质瘤的疗效,值得临床推广。

【关键词】 神经胶质瘤; 外科手术,计算机辅助; 碘放射性同位素; 氟尿嘧啶

Treatment of recurrent malignant brain gliomas by microsurgical excision combined with ¹²⁵I and 5-FU embedded ZHANG Guang-jian, HAO Cai-jiang, GE Ming-qin, YANG Wei-dong, LIU Yang, HAO Zhi-dong. Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Corresponding author: YANG Wei-dong, Email: yangweidongshine@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical curative effect of recurrent malignant brain gliomas by microsurgical excision combined with interstitial chemotherapy and sensitive radiotherapy. **Methods** In 21 patients with recurrent malignant brain gliomas, the tumor was microsurgically removed and ¹²⁵I and 5-FU were embedded in the tumor bed during operation. The patients were followed up for 6-25 months, and the results were compared with 32 cases with the recurrent malignant brain gliomas who received operation, chemotherapy and radiotherapy. **Results** A patient died in 4 weeks. In 6 months, 12 months, 18 months, the effective rate was 85.7%, 66.7% and 47.6%; the mortality rate was 14.3%, 33.3% and 52.4%. All patients had no apparent side-effects. **Conclusions** Microsurgical resection combined with interstitial chemotherapy and sensitive radiotherapy is an effective method for the treatment of recurrent malignant brain gliomas.

【Key words】 Glioma; Surgery, computer-assisted; Iodine radioisotopes; Fluorouracil

脑胶质瘤是中枢神经系统常见的肿瘤,占颅内肿瘤的 45%~50%,多数呈浸润性生长,手术难以完全切除,极易复发,且病理级别多呈进行性恶化。对复发性脑胶质瘤虽可再次手术,但术后再次复发的概率较大,故采用颅外放疗和系统化疗,使一些患者的临床症状得到暂时的改善,但由于副作用较大,并未提高整体生存率,且生存质量不高^[1-2]。天津医科大学总医院神经外科于 2007 年 2 月至 2010 年 6 月收治复发胶质瘤 52 例,对 21 例复发性脑胶质瘤患者采用显微手术肿瘤全切除或次全切除,术中在残瘤腔内植入¹²⁵I 粒子和 5-氟尿嘧啶(5-FU),术后随访效果良好,现报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.09.009

基金项目:天津市科技计划项目(06YFJMJC07900)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科(张广健、杨卫东、刘阳、郝志东);天津市海河医院神经外科[郝彩江(并列第一作者)];临沂市第二人民医院内分泌科(葛明芹)

通讯作者:杨卫东,Email:yangweidongshine@sina.com

资料与方法

一、临床资料

1. 一般资料:本组患者共21例,男14例,女7例,年龄5~65岁,平均 (45.0 ± 0.5) 岁,复发间隔时间6个月至7年,平均15.2个月。全组均接受手术治疗,术后9例接受放疗(常规放疗或X刀);4例接受亚硝基脲类药物化疗;8例同时接受放化疗。

2. 纳入标准:Karnofsky生活质量评分(Karnofsky performance scale, KPS) ≥ 60 ;肿瘤为单发;无室管膜下或脑膜转移;肿瘤位于幕上,不累及间脑和基底神经节;无明显放化疗禁忌证。

3. 临床表现:复发病状为头痛、呕吐12例,偏瘫或轻偏瘫8例,癫痫发作6例,大小便功能障碍3例,视力减退3例,不同程度语言功能障碍1例。KPS评分:60~69分5例,70~79分7例,80~89分6例,90~99分3例。

4. 肿瘤部位、体积及病理:肿瘤部位:额叶11例,颞叶5例,顶叶3例,额顶叶2例(图1)。肿瘤体积: $< 20 \text{ cm}^3$ 7例, $\geq 20 \text{ cm}^3$ 14例。位于重要功能区8例,非功能区13例。肿瘤复发部位距离原发灶 $\leq 2 \text{ cm}$ 17例, $> 2 \text{ cm}$ 4例。本组病例经病理证实星型细胞胶质瘤,分类采用世界卫生组织(WHO)结合Kernohan分类法,星形细胞瘤Ⅱ级5例,Ⅲ级7例,Ⅳ级9例。

二、治疗方法

1. 肿瘤切除:全身麻醉,术中导航定位(图1),选择精确的手术入路,打开硬脑膜后行皮层诱发电位、术中脑电(ECoG)检测,明确脑重要功能区、判断有无痫性放电及其范围。从距离肿瘤表面的最近皮质切入,镜下可见肿瘤位于脑白质内,呈紫红色或鱼肉状。在显微镜下沿肿瘤周围水肿带或胶质增生带分离,边切除肿瘤边用棉条保护脑组织。术中利用导航棒实时导航,观察肿瘤切除范围和程度。近非功能区肿瘤,逐步行肿瘤扩大切除,切除正常脑组织范围 $\leq 2 \text{ cm}$;功能区肿瘤,行皮层诱发电位,明确脑重要功能区,在尽量保留功能的前提下行次全切除。取肿瘤组织行冰冻病理学检查。将肿瘤切除后,于肿瘤周围和瘤床再行ECoG检测,包括瘤床深部:若痫波仍存在,则扩大切除病灶周围的致痫灶;若为重要功能区,则采用双极电凝热灼皮层或行多处软膜下横切,直至癫痫波消失。肿瘤切除后,仔细止血。

2. 5-FU植入:选择化疗药物5-FU(5-fluorouracil,芜湖中人药业有限责任公司),呈棒状,长约5 mm,直径约1 mm。将5-FU植入剂垂直均匀插入到瘤腔周围脑实质内(图2),根据残留腔大小,总量约为100~150 mg。

3. ^{125}I 粒子植入:5-FU植入后,取放射性 ^{125}I 粒子(北京原子能研究院同位素研究所生产),每颗粒子活度0.7~0.8 mCi,熏蒸消毒。根据术前增强MRI结果,将信息输入3D TPS制定的治疗计划,确定残余瘤床靶区剂量、粒子数量和粒子空间排列(图2),总量为50~80 Gy,非功能区设定为80 Gy,功能区为50 Gy。术后常规给予止血、抗感染、激素及抗癫痫治疗。

21例患者手术过程均顺利,其中全部切除13例(61.9%),次全切除8例(38.1%)。术后1~3 d复查头颅CT,了解有无粒子迁移及脑水肿情况。术后1周内查血常规、血生化;1周后行头颅X线片或CT了解 ^{125}I 粒子分布情况(图3)。

三、随访和疗效评价标准

患者治疗后每3个月或临床症状有所进展时复查增强CT或MRI(图4),并与术前进行对照,根据WHO标准判定疗效:完全缓解(CR):肿瘤全部消失,超过1个月;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上,时间 ≥ 4 周;稳定(NC):肿瘤增大 $< 25\%$ 或缩小 $< 50\%$;进展(PD):病变增大 $> 25\%$ 或出现新病灶。记录胶质瘤再次复发时间、患者的生存时间及期间的不良反应。随访结果与我院2005年之前的32例复发性胶质瘤行扩大切除术加普通外放疗和(或)静脉化疗组相比较。两组患者的年龄、性别、KPS评分及肿瘤体积等比较,无统计学差异。

四、统计学分析

数据采用SPSS 13.0统计软件分析。Kaplan-Meier法计算生存率,采用Log-Rank检验差异性,其余数据

用 χ^2 检验。预后的因素分析应用 Cox 比例风险模型和逐步回归分析。

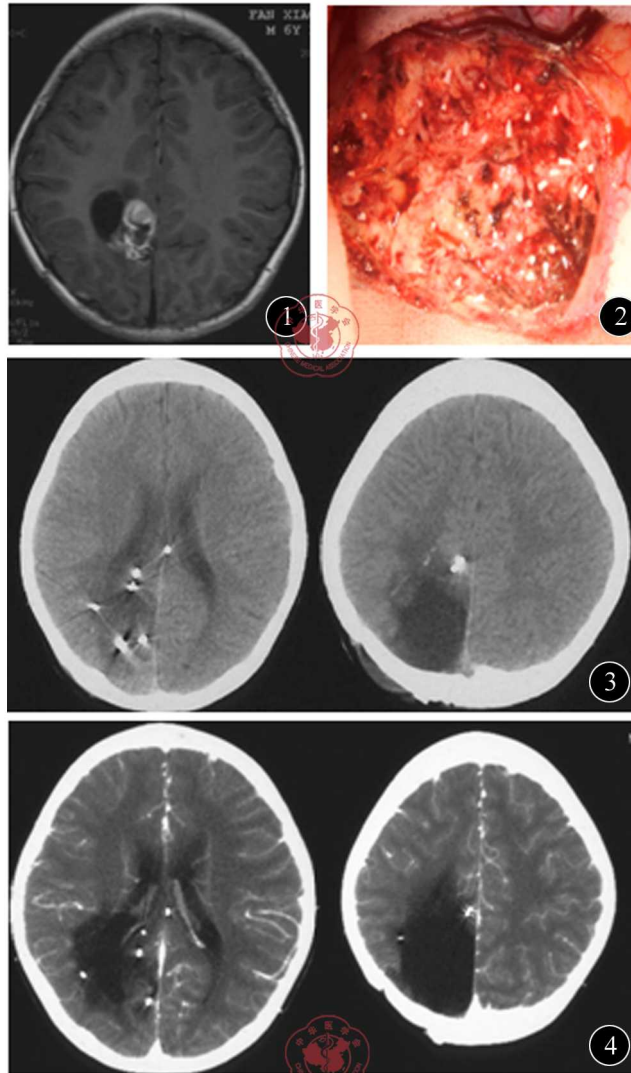


图1~4 患者行神经导航下显微手术肿瘤切除术联合术中永久性植入 ^{125}I 和5-FU。图1 术前强化MR显示肿瘤实性部分明显强化,囊性部分无强化,部分囊壁呈线性强化 图2 肿瘤切除后于瘤床上永久性植入 ^{125}I (金属银色)和5-FU(白色) 图3 术后1周内行CT显示 ^{125}I 分布于瘤周壁 图4 术后6个月强化CT显示 ^{125}I 仍存在,持续照射肿瘤,手术区为肿瘤液化坏死呈低密度影,未见手术区明显肿瘤强化

结 果

1. 治疗效果:统计间质放化疗组 21 例患者 6 个月、12 个月、18 个月有效率、生存率及 Karnofsky 评分,并与普通放化疗组进行比较(表 1~3)。

普通放化疗组先行扩大手术,术后应用颅外放疗、静脉化疗,而间质放化疗组同样行手术切除,不同的是术中瘤床植入缓释 5-FU 和 ^{125}I 粒子,化疗药物避开血脑屏障,直接杀伤肿瘤细胞, ^{125}I 粒子直接局部高剂量增敏辐射作用于肿瘤组织,故治疗后 6 个月、12 个月、18 个月的有效率、生存率、Karnofsky 评分明显高于同期普通放化疗组。

表1 间质放化疗组与普通放化疗组有效率(CR + PR)比较[例,(%)]

组别	例数	6个月	12个月	18个月
间质放化疗组	21	18(85.7)	14(66.7)	10(47.6)
普通放化疗组	32	23(71.9)	17(53.1)	11(34.4)

注:两组比较, $P < 0.05$

表2 间质放化疗组与普通放化疗组生存率比较[例,(%)]

组别	例数	6个月	12个月	18个月
间质放化疗组	21	20(95.2)	16(76.2)	12(57.1)
普通放化疗组	32	27(84.4)	19(59.4)	14(43.7)

注:两组比较, $P < 0.05$ 表3 间质放化疗组与普通放化疗组 Karnofsky 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	6个月	12个月	18个月
间质放化疗组	21	84.1 ± 12.8	71.3 ± 14.2	60.2 ± 13.1
普通放化疗组	32	78.2 ± 15.1	62.3 ± 13.2	46.5 ± 16.9

注:两组比较, $P < 0.05$

2. 不良反应:所有患者未见与放化疗有关的明显毒副作用。术后2例癫痫部分发作,加量抗癫痫药物可控制。术后2~5 d,8例出现头痛或恶心、呕吐反应,CT或MRI显示手术区周围脑水肿明显,经脱水和糖皮质激素治疗症状好转或缓解。2例患者术后偏盲(考虑并发症)。6例偏瘫患者均有不同程度的缓解。术后4周,1例死于术后顽固脑水肿及脑坏死。术后3个月,6例行MRI显示肿瘤周围强化明显,为鉴别脑坏死与肿瘤复发,行¹⁸F-FDG PET检查,明显高代谢为2例,考虑肿瘤复发。术后均定期复查肝肾功能、血常规,未见明显异常。

讨 论

原发恶性脑肿瘤发病率为6.6/10万人(美国),在所有的原发性脑肿瘤中胶质瘤约占50%,其中大多数为高度恶性的星形细胞瘤^[3]。大量研究表明,任何单一治疗手段都难以根除广泛浸润生长的恶性胶质瘤。目前,传统的手术切除加放疗和化疗仍是治疗胶质瘤的常用方法,但治疗效果不佳,手术残留1 mm³大小的肿瘤则意味着残留了10⁹个肿瘤细胞,如果辅以传统放疗和化疗再杀死99%的残余肿瘤,还有10⁷个肿瘤细胞会成为复发根源^[4],其患者的中位生存期仅为25个月,而复发性脑胶质瘤的生存期更短。复发胶质母细胞瘤再手术的中位生存期为19~36周,因此胶质瘤复发后行单纯手术切除治疗效果不佳,须与放化疗、免疫治疗、基因治疗、抗血管生成等新疗法相结合,提高肿瘤治愈率。

脑胶质瘤几乎无颅外转移,以局部浸润生长为主,其复发的80%在原发灶的2 cm范围内。为此我们采用显微手术,在保护脑功能基础上最大程度切除肿瘤,后在瘤床植入放化疗药物,减少颅外放疗和全身化疗的不良反应,同时提高肿瘤细胞放射敏感性、放射剂量和化疗药物浓度,更好地杀灭残留肿瘤细胞,降低肿瘤复发,延长患者生存期,被公认为有效安全的复发胶质瘤治疗方法。

众多资料表明,治疗复发胶质瘤,手术切除仍是不可或缺的,肿瘤的切除程度直接影响后续治疗的质量及患者生存率。我们认为应根据患者具体情况把握复发胶质瘤再手术指征,主要有如下三点:(1)肿瘤引起的占位效应明显;(2)明确为肿瘤复发;(3)患者Karnofsky评分≥60。肿瘤切除时保护周围正常脑组织和远端脑组织的血供是极为重要的,这需要显微外科器械、辅助设备与术者的完美配合。

显微手术的最大优点是能充分利用有限骨窗,更好地暴露肿瘤,帮助术者更清楚地分辨肿瘤组织、肿瘤增生带、瘤周水肿带和正常脑组织,既可明确瘤界切除肿瘤,又可减少脑功能和重要脑血管损害。在显微镜下手术时,对肿瘤分界不清且体积较大者先行瘤内切除,再沿周边胶质增生带逐一切除;对血供丰富的肿

瘤,先自瘤周水肿带分离,将供瘤血管电凝切断,再整块切除肿瘤,以迅速减少肿瘤载负荷,缓解肿瘤导致的脑组织移位,同时尽可能减少新的神经功能损害,也为进一步肿瘤间质内放、化疗奠定基础。

由于胶质瘤浸润性生长的特点,肿瘤周围正常脑组织2 cm以内均可能有肿瘤细胞,所以位于非功能区的肿瘤,可全切除肿瘤及周边水肿脑组织 ≤ 2 cm,或行脑叶切除;位于重要功能区的肿瘤可行皮层诱发电位配合术中导航,明确功能区后,不要强求全部切除,可残留少量肿瘤组织,防止术后出现继发性神经功能障碍^[5]。

脑胶质瘤静脉化疗受血脑屏障的影响,肿瘤药物浓度低,且全身副作用大,而脑胶质细胞瘤复发主要位于肿瘤周围2 cm的范围内,这些特点为脑胶质瘤术中间质内放化疗提供了合理的依据;脑胶质瘤内部的血脑屏障已遭破坏,但肿瘤周围的血脑屏障仍较完整,因此间质内化疗避开了血脑屏障,直接杀伤肿瘤细胞,而且可以保护周围正常脑组织免受化疗药物的影响,同时可使少量药物分散于蛛网膜下腔,预防肿瘤细胞的播散种植。局部用药剂量为静脉化疗的1/6~1/4,大大减少了脑组织以外的血浆药物浓度^[6]。实验证明化疗药物缓释体在脑组织局部浓度是系统给药的113倍,药物在局部组织的弥散距离可达2.5 cm,而且间质化疗可以联合用药,可获得良好的效果^[7]。

本研究应用5-FU缓释植入剂,其具有如下优点:组织渗透性好,从而杀灭广泛播散的胶质瘤细胞;半衰期长,在植入后24 h爆发释放,脑脊液药物浓度在10 d和20 d有两个高峰,降解聚合物的作用时间是3个月左右,可治疗残留或深部胶质瘤^[8];可提高肿瘤细胞的放疗敏感性;药剂外形呈棒状,可均匀置于瘤壁表面,提高残留化疗效果。

为了提高肿瘤局部治疗效果,本组同时选用¹²⁵I行间质放疗,其发出纯弱 γ 射线,半衰期较长,为59.43 d,有28~35 kV能量。治疗肿瘤的机制是利用释放出的 γ 射线破坏肿瘤细胞的DNA双链,使细胞失去增殖能力^[2]。¹²⁵I粒子永久种植治疗脑胶质瘤优势在于:(1)采用精确的低剂量持续照射,可保证照射剂量能覆盖不同增殖周期的肿瘤细胞,提高正常组织亚致死性损伤的修复能力。(2)间质内放疗的射线由肿瘤内部发出,不需穿过正常脑组织到达靶区,对胶质瘤的放疗剂量可以是常规经颅外放疗的3~5倍。(3)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。(4)根据放射治疗剂量和距离的平方成反比的规律,¹²⁵I在外周组织中迅速衰减,以确保能最大限度杀伤肿瘤组织,同时降低正常组织受照射剂量。间质内放疗能对肿瘤局部产生100 Gy左右的高剂量照射,而对周围正常组织的照射剂量低于50 Gy,皮层的耐受剂量是60 Gy,故¹²⁵I在有效杀伤肿瘤细胞的同时,对周围正常组织无明显损伤作用。

术前或术中通过3D-TPS计划出的部位、剂量及分布,将¹²⁵I粒子准确植入靶区组织内,并防止其移动。我们认为粒子植入在治疗计划指导下实施应注意以下几点:(1)开颅后尽可能切除肿瘤组织;(2)¹²⁵I粒子的组织穿透距离为1.7 cm,植入深度为5~10 mm,粒子植入的间隔为 < 1 cm,因为其能量衰减与距离平方成反比;(3)术中采用蛋白胶和速洁沙覆盖可防止粒子移位和再出血;(4)选用低剂量单个粒子,粒子数增多,间距减小可以一定程度上改善治疗效果并减轻并发症。

化疗是触发肿瘤细胞的凋亡而达到杀灭肿瘤细胞的目的,放疗是诱发肿瘤细胞的程序性坏死及射线对瘤细胞的直接杀伤致其死亡两种途径来破坏肿瘤组织的。两者联合可抑制肿瘤细胞的放射性亚致死损伤及潜在致死损伤的修复,具有内在的放疗增敏作用^[9]。

有学者报道222例复发胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ级),结果显示再次肿瘤切除和内化疗(BCNU),患者6个月生存率为56%,中位生存期41周;而空白对照组患者分别为46%($P=0.05$)和30周($P=0.09$);Darachiev等^[10]报道34例双盲对照研究发现,复发性胶质瘤在二次手术时,瘤床内加植入放疗(¹²⁵I)和化疗药物(BCNU),患者中位生存期为69周,12个月生存率66%,而对照组中仅植入化疗药物(BCNU),患者中位生存期为47周($P=0.012$)。由此可见,肿瘤内植入放化疗药物较单纯肿瘤切除明显提高生存率。本研究患者中位生存期为65周,12个月生存率76.2%,Karnofsky评分较对照组明显提高,与上述国外报道数据存在不同,可能为研究人群及影响因素的差异,但所得结论相同。

本研究结果表明,显微手术切除联合间质内放疗和缓释化疗治疗复发性脑胶质瘤,关键是对肿瘤的扩

大切除;在粒子植入时,脑重要结构、功能区及脑脊液循环路径注意保护,以防加重神经功能障碍和(或)脑脊液循环障碍;粒子植入后瘤床表面要敷以蛋白胶和速洁纱,防止粒子移位。由于放化疗药物的刺激,会加重局部脑水肿,建议患者术后要加大脱水药和激素的用量;手术过程中虽是无菌操作,但仍建议术中、术后24 h使用抗生素^[11]。

总之,显微外科手术全切除肿瘤基础上结合术后间质内放化疗治疗脑胶质瘤操作便捷,肿瘤全切率高,手术死亡率低及严重并发症少,延缓了肿瘤再复发,延长了患者生存期,提高了患者生存质量,值得临床重视和进一步推广实践。

参 考 文 献

- [1] 程敬民,顾建文,屈延,等. 手术切除联合放射性粒子永久性植入治疗复发性胶质瘤. 临床神经外科杂志,2008,5:179-181.
- [2] 邵军利,李安民,傅相平,等. 手术联合瘤内近距离放射治疗复发性脑胶质瘤. 临床神经外科杂志,2008,5:35-37.
- [3] Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin, 1995, 45:127-128.
- [4] Pang BC, Wang WH, Lee CK, et al. The role of surgery in high-grade glioma is surgical resection justified? A review of the current knowledge. Ann Acad Med Singapore, 2007, 36:358-363.
- [5] 鞠躬. 神经生物学. 北京:人民卫生出版社,2004:45.
- [6] 步星耀,赵红卫,胡明伟,等. 脑胶质瘤术后敏感药物间质化疗联合增敏放疗的临床分析. 实用诊断与治疗杂志,2004,18:168-170.
- [7] Bodell WJ, Bodell AP, Giannini DD. Levels and distribution of BCNU in GBM tumors following intratumoral injection of DTI-015 (BCNU-ethanol). Neuro Oncol, 2007, 9:12-19.
- [8] 孙建军,王振宇. 恶性肿瘤脑胶质瘤的局部治疗进展. 中华医学杂志,2004,85:1438-1439.
- [9] Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59:928-942.
- [10] Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, et al. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg, 2008, 108:236-242.
- [11] 漆松涛,邱炳辉. 手术切除联合间质内缓释化疗治疗复发性脑胶质瘤. 中华肿瘤杂志,2004,26:58-61.

(收稿日期:2010-03-03)

(本文编辑:郝锐)

张广健,郝彩江,葛明芹,等. 显微手术联合⁵-FU及放射性¹²⁵I粒子永久植入治疗复发性脑胶质瘤[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011,5(9):2543-2548.