

19例复发性高分级胶质瘤再程放疗的经验

汪 洋 盛晓芳 董 伟 高 伟 倪春霞 戴嘉中 孙 磊 潘 力

摘要 目的:回顾性分析采用IMRT技术再程放射治疗加或不加化学治疗后,复发性高分级胶质瘤(HGG)患者的不良反应、近期疗效和生存率。方法:2007年1月~2009年12月19例复发性HGG患者接受再程常规分割放射治疗,两次放射治疗间隔时间为9~156个月,中位32个月;剂量为40~60Gy,17~30fx,28~45d,中位剂量48Gy,24fx,35d;放射治疗采用IMRT技术;按L-Q模式计算等效生物剂量;记录放射治疗不良反应和近期疗效,计算总体生存率、无局部复发生存率和无放射坏死生存率。结果:本组BED_{α/β=10}中位值58Gy(48~72Gy)。急性反应主要是消化道反应、头痛和神经功能障碍加重,为1~2级,经对症治疗能明显减轻,未发现3级以上急性反应;有5例发生后期放射性脑坏死;PR 3例,SD 13例,PD 3例;KPS提高5例,不变10例,下降4例。1、2年总体生存率为62.4%和34.0%;间变性星型细胞瘤和胶质母细胞瘤的中位生存时间分别为11个月和10个月;1、2年无局部复发生存率为45.6%和26.1%;1、2年无放射坏死生存率为68.8%和55.0%。结论:初步结果显示采用IMRT技术和合适的放射剂量(中位BED_{α/β=10} 58 Gy)再程放射治疗加或不加化学治疗治疗复发性HGG安全有效。但本组病例数较少,值得进一步探索。

关键词 放射治疗 再程放射治疗 高分级胶质瘤 调强适形放射治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.20.009

Re-irradiation of 19 Cases of Recurrent High-grade Gliomas

Yang WANG, Xiaofang SHENG, Wei DONG, Wei GAO, Chunxia NI, Jiazhong DAI, Lei SUN, Li PAN

Correspondence to: Yang WANG, E-mail: wangdoctor@fudan.edu.cn

Department of Radiation Oncology, Shanghai Gamma-knife Hospital, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Abstract Objective: To retrospectively analyze the toxicity, short-term effects, and survival rate of patients with recurrent high-grade gliomas after re-irradiation with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with or without chemotherapy. **Methods:** From January 2007 to December 2009, 19 patients with recurrent gliomas were re-irradiated with conventional fractionated IMRT. The interval between radiation courses was 9-156 months (median: 32 months). The radiation dose was 40 - 60 Gy, 17 - 30 fx, 28 - 45 d (median: 48 Gy, 24 fx, 35 d). The biologically effective dose was calculated using the linear quadratic model. Radiation toxicity and short-term efficacy were recorded. The overall survival rate, relapse-free survival rate, and radiation necrosis-free survival rate was calculated. **Results:** The median biological equivalent dose was 58 Gy (48-72 Gy) in this group. Grades I and II of acute digestive tract side effects, headache and aggravation of neurologic dysfunction, were observed, which were relieved with symptomatic treatment. Toxicity of more than grade III was not found. Five cases with radiation necrosis were found. Among the 19 cases, 3 cases had partial remission, 13 cases had stable disease, and 3 cases had progressive disease. Up to 5 cases had increased Karnovsky performance status, 4 cases had declined Karnovsky performance status, and 10 cases had no change. The 1- and 2-year overall survival rates were 62.4% and 34.0%. The median survival time of the anaplastic gliomas and glioblastomas were 11 and 10 months, respectively. The 1- and 2-year relapsed-free survival rates were 45.6% and 26.1%. The 1- and 2-year radiation necrosis-free rates were 68.8% and 55.0%. **Conclusion:** The preliminary results demonstrate that re-irradiation with IMRT and modest dose (median BED_{α/β = 10} = 58 Gy) with or without chemotherapy for recurrent HGG appear to be effective and safe. With the limited number of patients in this group, re-irradiation could be used for treating recurrent gliomas with caution, which deserves further study.

Keywords Radiotherapy; Re-irradiation; High-grade glioma; IMRT

高分级胶质瘤(High-grade glioma, HGG)是临床上常见的难治性神经系统恶性肿瘤。近年来放疗联合同期替莫唑胺(temozolomide, TMZ)治疗HGG,与单纯放疗比较,疗效有所改善^[1-3]。但由于HGG呈浸润性生长,复发率几乎高达100%,其中90%的复发病灶

位于原先照射过的靶区内^[4]。复发性HGG的治疗包括再手术、化疗、靶向治疗以及再程放疗等,其中再程放疗的临床实践较少。本院采用调强放疗技术(IMRT)再程放射治疗复发性HGG 19例,现作回顾性分析。

作者单位:复旦大学附属华山医院脑病中心,上海伽玛刀医院肿瘤放疗中心(上海市200235)

通信作者:汪洋 wangdoctor@fudan.edu.cn

1 材料与方法

1.1 临床资料

2007年1月~2009年12月本院接受再程放疗的HGG 19例,年龄7~55岁,中位42岁。其中13例经再次手术病理证实是HGG[WHO III~IV级,按神经系统肿瘤WHO(2000年)分类],6例未行再次手术,但第一次手术病理是HGG,经增强MRI、MRS和FDG-PET检查提示为肿瘤复发。19例病例复发类型为局部复发,位于前次照射野内。本组中18例接受第二次放疗,首程放疗剂量为50~60Gy,25~30fx,32~45d,中位剂量56Gy,28fx,39d。其中12例采用局部大野平行对穿照射40Gy/20fx后缩野IMRT推量,2例采用平行对穿局部野照射,4例采用适形放疗技术。有1例接受第三次放疗,该病例1995年因少突胶质瘤II级照射60Gy/30fx,2005年复发再次手术病理为间变性少突胶质瘤,术后予适形放疗60Gy/30fx,2008年再次复发,手术做部分切除,病理为间变性少突胶质瘤,残留病灶接受第三程放疗45Gy/18fx。表1显示19例病例临床资料。

1.2 再程放射治疗方法

两次放疗间隔时间为9~156个月,中位32个月。再程放疗剂量为40~60Gy,17~30fx,28~45d,中位剂量48Gy,24fx,35d。放射治疗采用IMRT,CTV为增强MRI显示复发病灶外放1cm,分割剂量为2~2.5Gy(中位2Gy)。CTV目标剂量还包括允许接受低于处方剂量的靶区容积比(一般<5%)、最小剂量(一般为95%的处方剂量)和最大剂量(一般为107%的处方剂量)等,并对邻近危及器官限定最小剂量、最大剂量和照射百分体积允许范围(如晶体D_{max}为4Gy,视神经D_{max}为20Gy,垂体D_{max}为20Gy,脑干D_{max}为25Gy等)。PTV为CTV外放0.3cm。本组病例采用MRI-CT融合确定靶区。IMRT采用VARIAN-600C直线加速器(6MV X线)、多叶调强准直器(NOMOS公司)和CORVUS6.2(NOMOS公司)治疗计划系统。

由于本组病例照射总量和分割剂量不一,笔者按L-Q模式计算等效生物剂量(Biological effective dose, BED),包括:再程放疗早反应组织(肿瘤组织)BED、以往放疗晚反应组织BED、再程放疗晚反应组织BED和晚反应组织累积BED。BED=nd(1+d/α/β),nd=总的物理剂量,d=分次剂量,n=分次数,α/β=组织修复能力,早反应组织α/β值取10,晚反应组织α/β值取2^[5],晚反应组织累积BED等于以往放疗BED_{α/β=2}加再程放疗BED_{α/β=2}。

1.3 药物治疗

本组中有14例接受化疗。其中10例采用TMZ

同期放化疗方案,即放疗期间75 mg/m²,每天口服,放疗结束休息4周后循环口服化疗,第1疗程150 mg/m²/d,连续口服5天,第2疗程起200 mg/m²/天,28天1个疗程,中位4个疗程(3~6个);4例放疗后接受了尼莫司汀方案:2.5 mg/Kg,静脉滴注,常规6周为1个疗程,中位3个疗程(3~4个疗程)。有6例接受了尼妥单抗注射液200 mg或100 mg(<14周岁的患者)注射,放疗期间每周1次,中位5次(4~6),其中4例为TMZ联合尼妥单抗治疗。

表1 19例病例临床资料

Table 1 Characteristics of the patients

项目		例数	百分比(%)
性别	男性	13	68.4
	女性	6	31.6
病灶部位	顶叶	1	5.3
	额叶	9	47.4
	脑干	2	10.5
	颞叶	5	26.3
	丘脑	1	5.3
	枕叶	1	5.3
病理类型	间变性星形细胞瘤	6	31.6
	胶质母细胞瘤	7	36.8
	间变性少突胶质细胞瘤	6	31.6
再程放疗物理剂量(Gy)	40~49	12	63.2
	50~59	6	31.6
	60	1	5.3
卡氏评分(KPS)(分)	50~70	8	42.1
	80~100	11	57.9
再次手术情况	未手术	6	31.6
	部分切除	3	15.8
	次全切除	7	36.8
	肉眼全切	3	15.8

1.4 随访

患者在放疗期间每周随诊一次,放疗结束后1个月复查脑增强MRI,作近期疗效评价和记录卡氏评分,以后每3个月复查增强MRI。总体生存率、无局部复发生存率和无放射坏死生存率从再程放疗开始日算起。

1.5 统计学方法

记录放疗不良反应,分级参照2003年公布的CTCAE3.0。近期疗效评价参照RECIST实体肿瘤客观疗效评定标准(2000年)。应用SPSS10.0软件作统计分析,用Kaplan-Meier法计算总体生存率、无局部复发生存率和无放射坏死生存率。

2 结果

2.1 BED计算

再程放疗BED_{α/β=10}中位值58Gy(48~72 Gy);以

往放疗BED_{α/β=2}中位值120 Gy(100~240 Gy);再程放疗BED_{α/β=2}中位值96 Gy(80~120 Gy);累积BED_{α/β=2}中位值216 Gy(191~341 Gy);再程放疗处方剂量计划靶体积(PTV)中位值82 mm³(26.5~171.6 mm³)。

2.2 放疗不良反应

2.2.1 急性反应 本组病例急性反应主要是放疗过程中(包括部分同期化疗病例)出现的消化道反应、头痛和神经功能障碍加重,为1~2级,经过对症治疗后症状能明显减轻,未发现3级以上急性反应。

2.2.2 后期放射反应 有5例出现MRS提示的放射性坏死,其中2例伴肿瘤复发,3例为单纯性放射性坏死;发生时间为放疗开始后4、5、6、8、8个月;放射坏死分级:2例为Ⅱ级,3个例为Ⅲ级;其中1例曾做过两次放疗,此次放疗后3个月出现顽固性水肿和组织坏死,长期对症处理,目前已随访28个月,MRI显示坏死病灶逐渐缩小,未发现肿瘤复发。1例胶质母细胞瘤患者再程放疗后6个月出现假性进展,经对症处理后病灶消失。

2.3 近期疗效和生存情况

近期疗效:PR 3例(15.8%),SD 13例(68.4),PD 3例(15.8%);KPS提高5例,不变10例,下降4例。本组末次随访时间为2010年10月,已有11例患者死亡,其中9例死于肿瘤局部进展,2例为脑内多发播散。1、2年总体生存率为62.4%和34.0%。其中,间变性星型细胞瘤中位生存时间11个月,胶质母细胞瘤(GBM)中位生存时间10个月。12例患者局部复发,其中3例伴脑内播散,1、2年无局部复发生存率为45.6%和26.1%;表2显示不同病理类型的患者总体生存率和无局部复发生存率情况,结果提示间变性少突胶质瘤再程放疗预后较好,GBM预后最差,3组差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,本组病例1、2年无放射坏死生存率为68.8%和55.0%。

表2 不同病理类型的HGG患者生存率情况

Table 2 The survival rate of different types of pathology

病理分型	总体生存率(%)		无局部复发生存率(%)	
	1年	2年	1年	2年
间变性少突胶质瘤(n=6)	83.3	83.3	83	83
间变性星型细胞瘤(n=6)	22.2	22.2	22.2	0
GBM(n=7)	21.4	0	14.2	0

3 讨论

复发性HGG再程放疗的目的是:1)抑制肿瘤细胞快速生长;2)改善患者神经功能症状;3)同期放疗阶段与化疗药物互为增敏;4)射线破坏血脑屏障的完整性,有利于大分子药物包括靶向药物通过血脑屏障。

正常脑组织放射耐受量较低,采用常规技术再程放疗容易引起放射性脑坏死,所以很少采用。放射性脑坏死的发病机理与放射剂量和体积相关的血管和神经胶质细胞损伤等因素有关^[6]。IMRT能实现高剂量区与靶区高度适形,同时调节邻近危及器官的照射强度,减少危及器官的照射剂量。

迄今有关HGG再程放疗的研究多是回顾性的,运用的剂量、容积和技术各不相同,尚无标准方案。本研究显示采用合适的放疗剂量(中位48 Gy)和IMRT技术治疗复发性HGG急性放射反应小,有5例(26.3%)出现了后期放射性脑坏死,其中2例伴肿瘤复发。Mayer等^[4]汇总了21组再程放疗的资料后认为只要采用合适的放疗技术和剂量,再程放疗还是比较安全的。Nieder采用超分割方法再程放疗恶性胶质瘤,放射性脑坏死发生率6%,18个月实际危险预计为26%,经过换算,认为30~45 Gy的常规分割再程放疗不会引起严重的毒性反应^[7]。不过,我们运用L-Q模式计算再程放疗剂量时需小心,因为L-Q模式运用前提是两次照射之间正常组织完全修复,而常规放疗照射间隔时间不足以完成正常神经组织的亚致死性损伤修复。

本组间变性星型细胞瘤中位生存时间11个月,GBM为10个月,与文献报道基本相仿。Nieder等^[8]汇总了1987~2000年发表的HGG再程放疗的报道,GBM的中位生存期为19~28周,间变性星型细胞瘤为25~48周。Veninga等^[9]报道再程放疗GBM 17例,首程放疗剂量50~60 Gy,再程放疗中位剂量46Gy,两次放疗间隔最短为11个月,中位生存26周。

再程放疗能否提高患者生活质量,Eenst-Stecken等^[10]前瞻性研究采用FSRT再程放疗15例胶质瘤,中位BEDcum237.7Gy,中位随访时间9个月,结果显示患者体力、疲乏度和认知能力和放疗前相仿,未出现Ⅵ级以上放射性脑坏死。本研究显示放疗结束后1个月有5例患者KPS较放疗前提高,有4例KPS下降,下降的原因是这些患者的病灶靠近运动功能区,放疗后局部水肿加重了神经症状,不过经对症处理后KPS大多能逐步恢复。值得说明的是本组1例患者行第三次放疗后出现长期顽固性放射性坏死,虽经2年多对症治疗后病灶已缩小,但考虑到给患者带来的痛苦和长期运用激素的副作用,笔者建议应尽可能避免第三次放疗。

由于本组再程放疗剂量和累积剂量不高,加上随访时间较短,放射性脑坏死病例数不多,相关性分析也未发现与放射性脑坏死相关的预后因子。Hudes等^[11]报道显示两次放疗间隔时间(3~50个月)与放射性脑坏死发生率没有明确相关性,而BEDcum

与放射性脑坏死关系更为紧密,同时作者认为首程放疗剂量大小也较为重要,如剂量较小,正常组织修复就比较好,再程放射耐受量相对较高;同期化疗也可能影响放射性脑坏死发生率,化疗和放疗联用时,BEDcum不宜超过200 Gy。Mayer的报道显示影响放射性脑坏死发生的主要因素是放疗总剂量,两次放疗累积剂量大于100 Gy后,发生率逐渐增高;尽管该研究放疗间隔时间最少只有3个月,但结果显示两次放疗间隔时间和放射性脑坏死未明确相关性^[4]。不过,Neider等^[12]仍然建议两次放疗间隔时间尽可能要大于6个月。

迄今为止,手术和化疗治疗复发性HGG的价值尚不确定。本研究初步显示采用IMRT技术和合适的放射剂量(中位BED _{$\alpha/\beta=10$} 58 Gy)再程放疗加或不加化疗治疗复发性HGG安全有效。最近,文献报道贝伐单抗可能会逆转放射性脑坏死^[13]。但考虑到本组病例数少,再程放疗应用于复发性HGG仍需谨慎,并值得进一步探索。

参考文献

- 1 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.
- 2 汪 洋,盛晓芳,董 伟,等.常规加IMRT推量放疗联合化疗治疗高分级胶质瘤[J].*中国肿瘤临床*,2009,36(4):184-187.
- 3 李方明,田增民,聂 青,等.恶性脑胶质瘤TMZ联合同步放疗临床疗效探讨[J].*中国肿瘤临床*,2009,36(13):721-724.
- 4 Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1350-1360.
- 5 Nieder C, Grosu AL, Anderatschke NH, et al. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(3): 851-855.
- 6 Hopewell JW, Millar WT, Ang KK. Toward improving the therapeutic ratio in stereotactic radiosurgery: selective modulation of the radiation responses of both normal tissues and tumor[J]. *J Neurosurg*, 2007, 107(1): 84-93.
- 7 Nieder C, Nestle U, Niewald M, et al. Hyperfractionated reirradiation for malignant glioma[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 1999, 33: 150-157.
- 8 Nieder C, Grosu AL, Moll M. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas[J]. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26(6): 397-409.
- 9 Veninga T, Langendijk HA, Slotman BJ, et al. Reirradiation of primary brain tumors: survival, clinical response and prognostic factors[J]. *Radiother Oncol*, 2001, 59(2): 127-137.
- 10 Eenst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht L, et al. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma[J]. *J Neurooncol*, 2007, 81(3): 287-294.
- 11 Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent of recurrent malignant glioma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(2): 293-298.
- 12 Nieder C, Adam M, Moll M, et al. Therapeutic option for recurrent high-grade glioma in adult patients: recent advances[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 60(3): 181-193.
- 13 Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of Bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1487-1495.

(2010-11-29收稿)

(2011-05-09修回)

(郑莉校对)

声 明

《中国肿瘤临床》自实行在线投稿以来,得到了广大作者的热忱支持与积极配合,在此我们表示衷心的感谢。最近有某些网站假冒《中国肿瘤临床》编辑部之名接收在线投稿并收取相应费用,对作者造成严重损失,破坏我刊声誉。在此《中国肿瘤临床》编辑部郑重声明:我刊没有委托任何机构或单位代收稿件,请直接登陆www.cjco.cn进行在线投稿或查询,以免耽误您的稿件处理。

联系电话:022-23527053 E-mail: cjcotj@sina.com, cjco@cjco.cn