

· 综述 ·

文章编号:2095-6894(2017)07-77-03

## 术中放疗技术在高级别胶质瘤中的应用前景

潘 灏,王汉东,孙康健 (南京军区南京总医院神经外科,江苏 南京 210002)

### Application prospect of intraoperative radiotherapy in high grade glioma

PAN Hao, WANG Han-Dong, SUN Kang-Jian

Department of Neurosurgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

**[Abstract]** The prognosis of high grade glioma is still very poor even through standard surgery, radiotherapy and chemotherapy. The most important reasons of treatment failure for high grade glioma is in situ recurrence. Intraoperative radiotherapy provides precise high dose irradiation directly to tumor bed after tumor resection, which has been proved to be effective in control of tumor recurrence in situ. Here we briefly introduce the intraoperative radiotherapy and review its theoretical basis, application and prospect in high grade glioma treatment.

**[Keyword]** intraoperative radiotherapy; glioma; in situ recurrence

**[摘要]** 高级别胶质瘤具有增殖快、易复发等特点,临床上即使采取最大范围切除及术后放疗加同步辅助化疗,以及抗血管治疗、免疫治疗等众多新技术,治疗效果依然不佳。高级别胶质瘤的原位复发多为治疗失败的重要原因。术中放疗技术可以在术中针对瘤床或残存肿瘤进行直视下的精确单次大剂量照射,对于肿瘤原位复发控制具有较好的效果,目前在多种肿瘤中已有广泛的应用。本文就术中放疗技术作一简介,并对其在胶质瘤治疗中的理论基础、应用现状及前景进行文献回顾。

**[关键词]** 术中放疗;胶质瘤;原位复发

**[中图分类号]** R739.41 **[文献标识码]** A

## 0 引言

高级别胶质瘤主要包括胶质母细胞瘤(glioblastomas, GBM)和间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytomas, AA)、间变性少突星形细胞瘤(anaplastic oligoastrocytomas, AOA)及间变性少突细胞瘤(anaplastic oligodendrogliomas, AO)。据美国脑肿瘤注册中心(Central Brain Tumor Registry of the United States,

收稿日期:2017-04-14;接受日期:2017-04-30

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81402072);江苏省自然科学基金青年项目(BK20140732);57批中国博士后科学基金面上资助(2015M572716)

作者简介:潘 灏,博士,副主任医师。研究方向:神经肿瘤的化疗耐药。E-mail:panhao\_nz@163.com

通讯作者:王汉东,博士,教授,主任医师。研究方向:神经肿瘤的综合治疗。E-mail:njhdwang@hotmail.com

CBTRUS)在2008~2012年间的统计数据指出,GBM在所有颅脑恶性肿瘤中的比例为46.1%<sup>[1]</sup>。尽管目前临床上对GBM采取如多模态MRI、术中磁共振导航、术中唤醒、荧光导航等多种技术辅助手术以实现保证安全情况下的最大范围切除肿瘤,并辅以术后放疗及替莫唑胺(TMZ)同步辅助化疗,加上抗血管治疗、免疫治疗、靶向药物治疗等新型治疗方案的实施,但是恶性胶质瘤的临床预后仍不尽如人意,其中GBM的2年生存率仅为15.2%,AA为44.0%,而AO则为89.5%<sup>[1]</sup>。其中胶质瘤复发,尤其是原位复发成为肿瘤控制不佳的重要原因。术中放疗技术(intraoperative radiotherapy, IORT)可在手术过程中对残余肿瘤或瘤床进行局部单次大剂量照射,在恶性肿瘤的原位复发控制中有较好的应用前景。本文拟对术中放疗技术在胶质瘤治疗中的应用现状及前景进行回顾。

## 1 IORT 技术现状

IORT技术是在手术治疗过程中使用放疗设备对肿瘤瘤床、残存灶和淋巴引流区等部位施行近距离单次大剂量照射的一种放疗方法。由于其可以在术中直视下对术区残留病灶或者周边瘤床进行单次大剂量的精确照射,因此自其问世以来一直受到临床医生的广泛关注。现有的可进行IORT治疗的设备包括低能X射线系统<sup>[2]</sup>、电子束系统<sup>[3]</sup>等。低能X射线系统的典型范例为蔡司公司的Intrabeam系统,其设备移动方便,小型直线加速器提供50Kv的低能X射线,给予10~20 Gy的治疗剂量,能够满足多种肿瘤的术中瘤床放疗,且对手术室环境的改造要求较低,但照射时间需20~40 min。而电子束系统则是利用高能电子射线直接照射,其优点在于照射时间短,仅需数分钟就能够提供4~12 MeV的照射强度,90%的等剂量区域在13~24 mm。缺点在于需要对手术室进行适当改造,设备相对笨重,对照射角度有一定要求。目前常见的电子束系统包括意大利的Liac系统、Novac7系统以及美国的Mobetron系统。术中放疗技术在多种肿瘤的临床治疗中均得到广泛应用,如乳腺癌<sup>[4]</sup>、妇科及生殖系统肿瘤<sup>[5]</sup>、胰腺肿瘤<sup>[6]</sup>、脊柱转移瘤<sup>[7]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[8]</sup>等,并有多项临床试验正在进行,如针对乳腺癌的TARGIT-A<sup>[9]</sup>、ELIOT<sup>[3]</sup>及针对胶质母细胞瘤的INTRAGO<sup>[8]</sup>等。

## 2 术中放疗在胶质瘤中应用的理论基础

恶性胶质瘤,尤其是胶质母细胞瘤,其生物学行为的特征是高增殖能力、高浸润性生长。由于肿瘤周边的脑组织被肿瘤细胞浸润,因此瘤床周边被认为是胶质瘤复发的高危区域。文献也证实,胶质母细胞瘤即使经过磁共振证实的全切除及标准放化疗方案的辅助治疗,复发也多数位于瘤周区域<sup>[10]</sup>。现有的治疗方案中针对肿瘤原位复发控制的技术有限,目前进入临床的主要是卡莫司汀缓释贴片(carmustine wafer)<sup>[11]</sup>、利用碘 125 的间质照射放疗和常规外照射中的调强适形技术。卡莫司汀缓释贴片被证实可以延长无进展生存期,但是对总存活期无明显延长<sup>[11]</sup>。而碘 125 粒子间质放疗也被证实无法延长生存期<sup>[12]</sup>。与常规外照射相比,IORT 可在直视下直接破坏无法切除和术后残留的肿瘤组织,可部分甚至完全避开照射量限制敏感组织,故可增加对局部瘤床的有效照射量而不对正常组织造成明显损伤。

术后的常规外照射是在术后四周左右进行,这一时间间隔有利于手术切口的愈合,避免了放疗导致的切口愈合不良等并发症。但是对于高级别胶质瘤来说,手术与放疗之间的间隔是残余肿瘤快速增长的机会,利用溴脱氧尿苷对肿瘤组织进行染色标记,结果提示胶质母细胞瘤的潜在倍增时间可能仅为  $4.2 \pm 2.3$  天<sup>[13]</sup>。临床也不乏因此而导致肿瘤原位快速复发进而失去放疗机会的病例。既往研究也证实,随着放疗时间每推迟一周,死亡风险增加 8.9%,而放疗推迟 6 周,理论上中位生存期缩短约 11 周<sup>[11]</sup>。而 IORT 技术是在手术中肿瘤切除满意后立刻进行,单次大剂量的局部照射可以有效抑制残留肿瘤细胞的增殖,并且避免了对头皮伤口等敏感区域的照射。

与常规外照射相比,IORT 可以在术中肿瘤切除满意后直视下即刻进行照射,既避免了对周边重要结构的可能损伤,也缩短了放疗与手术治疗之间的时间间隔,因此在理论上有着无法替代的优势。

## 3 IORT 技术在神经肿瘤中的应用历史及现状

**3.1 治疗效果研究** IORT 技术在神经系统恶性肿瘤中应用的文献报道最早可见于 1984 年,是对一例 GBM 的患儿进行了 1500 rad 的术中照射<sup>[14]</sup>。后继 Matsutani 等<sup>[15]</sup>报道对 30 例 GBM 患者进行 IORT 治疗(平均剂量 18.3 Gy),术后辅以平均剂量 58.5 Gy 的常规外照射,中位生存期达 119 周,两年存活率达 61%。Ortiz 等<sup>[16]</sup>也报道了 17 例高级别胶质瘤患者接受 IORT 治疗的效果,发现 AA 和 GBM 患者的 1 年存活率分别为 76%和 56%,并且未出现 IORT 相关的严重并发症。Usyckin 等<sup>[17]</sup>在 2013 年报道了 IORT 在 17 例新发 GBM 和 15 例复发 GBM 患者中治疗的效

果,给予的平均照射剂量分别为 12.5 Gy 和 10 Gy,术后接受常规外照射,其中位总生存期分别为 14 个月(新发 GBM)和 10.4 个月(复发 GBM)。但是早期研究多为回顾性研究,缺乏对照或随访资料不完整,其结果多提示术中放疗技术适用于神经系统恶性肿瘤的治疗,但是对生存期等预后指标影响不显著<sup>[18]</sup>。Fujiwara 等<sup>[19]</sup>对 20 例胶质瘤患者给予 20~25 Gy 的术中照射,术后辅以常规外照射,与单纯外照射组相比,术中放疗组的平均生存期延长 4 个月,但是该研究未在两组间对肿瘤切除程度及 WHO 级别进行分析,且样本例数较小,故结果可靠性值得商榷。后续报道也发现,对 GBM 患者给予 10~20 Gy 的术中照射剂量,局部病灶控制良好,平均生存期比未进行术中放疗组略有延长,但是差异无统计学意义<sup>[20-22]</sup>。但一项针对光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗 GBM 的研究发现,与单独进行 PDT 相比,IORT 与 PDT 结合能够延长 GBM 患者的生存期达 40 周左右,但是单独 IORT 治疗对生存期影响有限。除了对于原发性神经系统恶性肿瘤外,对于颅内转移性肿瘤的回顾性研究也发现,与全脑放疗相比,IORT 治疗对于转移瘤原位复发的控制效果与全脑放疗相当,中位生存期也无明显差异,但是容易出现远隔部位的转移及脑膜转移病变<sup>[23]</sup>。提示 IORT 作为 GBM 等颅内恶性肿瘤的辅助治疗,在不增加严重并发症的基础上,能够加强对原位肿瘤复发的控制效果,缩短治疗时间,保证患者生存质量,是一种可供选择的重要治疗手段。

**3.2 放射剂量研究** 针对儿童的室管膜瘤,一项一期临床试验结果发现,6 例幕上系统的初发室管膜瘤和 8 例既往接受过放射治疗的四脑室复发室管膜瘤,手术过程中接受 10 Gy 的术中放疗,中位随访 16 个月,8 例实现肿瘤局部控制,仅 3 例出现放射性坏死。因此作者认为对于儿童复发肿瘤,即使既往接受过放疗,给予 10 Gy 的术中照射剂量,照射深度控制在 2 mm 是安全可靠的<sup>[24]</sup>。但是既往研究设定的剂量范围多为 10~20 Gy,均为经验性设置,而缺乏随机对照临床研究或剂量爬坡实验验证。目前利用 Intrabeam 系统的一项多中心的一期剂量爬坡实验 INTRAGO 正在进行<sup>[8]</sup>。Giordano 等<sup>[8]</sup>筛选 50 岁以上 KPS 评分大于 50 分的经术中冰冻切片证实的幕上 GBM 患者,利用低能量射线(50 Kv)进行 IORT 的剂量爬坡实验,评估剂量相关毒性包括伤口愈合困难或感染、IORT 相关的出血或缺血以及需要外科干预或提前终止常规外照射的症状性放射性脑坏死,实验的第二目标是 IORT 对无进展生存期及生存时间的影响。这一实验是在替莫唑胺时代的第一个前瞻性 IORT 临床实验,并且使用 Intra-beam 的球形照射源,照射野能够更好地贴合瘤腔的复杂形态,因此预期能够得到较好的安全剂量及临床

效果,其结果对于指导 IORT 在 GBM 的规范化治疗有着重要意义。

**3.3 IORT 相关并发症** IORT 的早期临床研究有较多的感染、出血、严重脑水肿等并发症报道<sup>[18-19]</sup>,这一现象可能与早期术中放疗设备有关。由于早期的术中放疗多是手术切除满意后将患者转运至加速器所在房间进行照射,这一转运过程增加了感染等相关风险。随着术中放疗设备的更新换代,手术与放疗可以同在手术室中进行,感染、出血等并发症有所下降。而放射性坏死等并发症在 IORT 组与常规放疗组之间多个研究均未见显著差异<sup>[17-18,22]</sup>,提示 IORT 作为一种较为安全的治疗方式,值得进一步研究和探讨。

## 4 展望

由于 IORT 技术能够在术中即刻进行早期的放射治疗干预,对原位复发具有良好的控制效果,可以缩短治疗时间,且没有增加严重并发症,因此在神经系统恶性肿瘤的治疗中具有一定的优势。目前受昂贵的术中放疗设备的影响,该技术在国内外开展并不普遍。但是随着设备和技术的逐渐普及,IORT 在胶质瘤治疗中的作用也越来越受到重视。在今后的临床研究中,仍需要进行多中心、随机性的前瞻性研究来进一步验证 IORT 对胶质瘤的治疗效果,并进一步明确放疗剂量及方式,逐步规范相应治疗流程,给患者带来最大的效益。

## 【参考文献】

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011[J]. *Neuro Oncol*,2014,16 Suppl 4:iv1-63.
- [2] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial[J]. *Lancet*,2014,383(9917):603-613.
- [3] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(13):1269-1277.
- [4] Hanna GG, Kirby AM. Intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer: potential indications and evidence to date[J]. *Br J Radiol*,2015,88(1049):20140686.
- [5] Krengli M, Pisani C, Deantonio L, et al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers[J]. *Radiat Oncol*,2017,12(1):18.
- [6] Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer[J]. *Radiat Oncol*,2017,12(1):8.
- [7] Schmidt R, Wenz F, Reis T, et al. Kyphoplasty and intra-operative radiotherapy, combination of kyphoplasty and intra-operative radiation for spinal metastases: technical feasibility of a novel approach[J]. *Int Orthop*,2012,36(6):1255-1260.
- [8] Giordano FA, Brehmer S, Abo-Madyan Y, et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme-a phase I/II dose escalation study[J]. *BMC Cancer*,2014,14:992.
- [9] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. *Lancet*,2010,376(9735):91-102.
- [10] Petrecca K, Guiot MC, Panet-Raymond V, et al. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma[J]. *J Neurooncol*,2013,111(1):19-23.
- [11] Pallud J, Audureau E, Noel G, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort [J]. *Neuro Oncol*,2015,17(12):1609-1619.
- [12] Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine[J]. *Neurosurgery*,2002,51(2):343-355, discussion 355-357.
- [13] Shibuya M, Ito S, Davis RL, et al. A new method for analyzing the cell kinetics of human brain tumors by double labeling with bromodeoxyuridine in situ and with iododeoxyuridine in vitro[J]. *Cancer*,1993,71(10):3109-3113.
- [14] Rana SR, Haddy TB, Ashayeri E, et al. Intraoperative radiotherapy in childhood malignant astrocytoma[J]. *J Natl Med Assoc*,1984,76(4):409-411.
- [15] Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, et al. Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*,1994,131(1-2):80-90.
- [16] Ortiz de Urbina D, Santos M, Garcia-Berrocal I, et al. Intraoperative radiation therapy in malignant glioma: early clinical results [J]. *Neurol Res*,1995,17(4):289-294.
- [17] Usyckin S, Calvo F, dos Santos MA, et al. Intra-operative electron beam radiotherapy for newly diagnosed and recurrent malignant gliomas: feasibility and long-term outcomes[J]. *Clin Transl Oncol*,2013,15(1):33-38.
- [18] Yamada S, Takai Y, Nemoto K, et al. Treatment results by uneven fractionated irradiation, low-dose rate telecobalt therapy as a boost, and intraoperative irradiation for malignant glioma[J]. *Tohoku J Exp Med*,1992,167(4):259-266.
- [19] Fujiwara T, Honma Y, Ogawa T, et al. Intraoperative radiotherapy for gliomas[J]. *J Neurooncol*,1995,23(1):81-86.
- [20] Shinoda J, Sakai N, Hara A, et al. Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme--a pilot study[J]. *J Neurooncol*,1997,35(1):73-80.
- [21] Schueller P, Micke O, Palkovic S, et al. 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas[J]. *Strahlenther Onkol*,2005,181(8):500-506.
- [22] Nemoto K, Ogawa Y, Matsushita H, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas [J]. *BMC Cancer*,2002,2(1):1.
- [23] Hsieh J, Elson P, Otvos B, et al. Tumor progression in patients receiving adjuvant whole-brain radiotherapy vs localized radiotherapy after surgical resection of brain metastases [J]. *Neurosurgery*,2015,76(4):411-420.
- [24] Kalapurakal JA, Goldman S, Stellpflug W, et al. Phase II study of intraoperative radiotherapy with photon radiosurgery system in children with recurrent brain tumors: preliminary report of first dose level (10 Gy)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2006,65(3):800-808.