

## ·论著·

术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗复发性脑胶质瘤的临床研究

杨辉 张富强 李文亮 徐欣 李德宇 王重韧 赵明

**【摘要】目的** 探讨复发性脑胶质瘤术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗的近期治疗效果及并发症。**方法** 回顾性分析 58 例复发性脑胶质瘤患者资料, 其中, 23 例患者行单纯手术, 另外 35 例利用计算机三维治疗计划系统于术前或术中制定治疗计划, 术中依据所制定的剂量, 在肿瘤切除后的瘤床上植入  $^{125}\text{I}$  粒子, 处方剂量为 140~188 Gy。术后每 2 个月复查 CT 或 MRI 进行验证和质量评估, 随访 8~32 个月, 比较分析两组患者的肿瘤复发率、生存期及放射性并发症。**结果** 单纯手术组中有 20 例复发, 复发率为 87.0%; 有 3 例死于术后并发症。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组中有 23 例复发, 复发率为 65.7%; 有 5 例死于术后并发症, 4 例发生顽固性脑水肿, 3 例发生放射性脑坏死。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组肿瘤复发时间[(97.5±15.3)周]明显长于单纯手术组[(62.5±13.6)周]( $t=9.21$ ,  $P<0.05$ ), 生存期[(60.3±7.1)周]亦明显长于单纯手术组[(43.1±5.5)周]( $t=13.03$ ,  $P<0.05$ )。单因素变量分析结果显示, 世界卫生组织肿瘤病理分级与肿瘤切除程度是影响患者生存率的独立因素。**结论** 术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗可降低脑胶质瘤的复发率, 有效增加复发性脑胶质瘤患者的生存时间。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法

**Clinical study of operation combined with  $^{125}\text{I}$  seeds implantation in the treatment of recurrent cerebral glioma** YANG Hui\*, ZHANG Fu-qiang, LI Wen-liang, XU Xin, LI De-yu, WANG Zhong-ren, ZHAO Ming. \*Department of Nuclear Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: YANG Hui, Email: 13938276142@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the therapeutic effect and complications of operation combined with  $^{125}\text{I}$  seeds implantation in the treatment of brain glioma. **Methods** A retrospective analysis was underwent in 58 cases of recurrent cerebral glioma patients, among them, 23 patients were treated with simple operation, 35 cases were given treatment plans by three-dimensional treatment planning system in preoperation or intraoperation, and according to the dose set in intraoperation,  $^{125}\text{I}$  seeds were implanted in the tumor bed after tumor resection with the prescription dose was 140~188 Gy. Verification and quality evaluation was performed every 2 months by CT or MRI. After 8~32 months follow-up, tumor recurrence rate, survival time and complications were compared between the two groups. **Results** There were 20 cases of recurrence in the simple operation group and the recurrence rate was 87%, 3 patients died of postoperative complications. There were 23 cases of recurrence in the intraoperative  $^{125}\text{I}$  seeds implantation group and the recurrence rate was 65.7%; 5 patients died of postoperative complications, 4 cases of refractory cerebral edema, 3 cases of radiation necrosis of the brain. The recurrence time in intraoperative  $^{125}\text{I}$  implantation group [(97.5±15.3)weeks] was significantly greater than that in simple operation group[(62.5±13.6)weeks] ( $t=9.21$ ,  $P<0.05$ ), the survival time[(60.3±7.1) weeks] was significantly longer than that in simple operation group [(43.1±5.5) weeks]( $t=13.03$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion**  $^{125}\text{I}$  seeds implantation treatment intraoperative could reduce glioma recurrence rate, effectively improve the survival time in recurrent glioma patients.

**【Key words】** Glioma; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.06.005

作者单位: 450008, 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)核医学科(杨辉, 张富强, 李文亮, 李德宇), 神经外科(徐欣, 王重韧, 赵明)

通信作者: 杨辉(Email: 13938276142@163.com)

复发率高是脑胶质瘤的特点之一, 复发性脑胶质瘤大多经过系统的放疗和化疗, 因不良反应较大限制了再次放疗及化疗等手段的应用, 且总体治疗效果不佳, 这导致复发性脑胶质瘤缺少有效的治疗

手段。 $^{125}\text{I}$ 粒子组织内的射程为 1.7 cm, 既能持续杀伤肿瘤周围及残留肿瘤组织内的癌细胞, 又不造成周围正常脑组织的放射性损伤, 弥补了单纯手术的不足, 为复发性脑胶质瘤提供了一种综合治疗的机会。现对我院于 2005 年 6 月至 2011 年 3 月收集的 58 例复发性脑胶质瘤患者的资料进行回顾性分析, 结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按照治疗方法的不同, 将 58 例患者分为两组。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组 35 例, 男性 21 例、女性 14 例; 年龄 21~66 岁, 平均年龄  $(43.6 \pm 10.1)$  岁; 按世界卫生组织的病理分级为 II 级 9 例、III 级 15 例、IV 级 11 例; 肿瘤位于额叶者 15 例、顶叶者 7 例、颞叶者 8 例、枕叶者 5 例; 肿瘤  $<5$  cm 者 25 例,  $\geq 5$  cm 者 10 例, 复发时间为 32~164 周, 平均  $(97.5 \pm 15.3)$  周。单纯手术组 23 例, 男性 13 例、女性 10 例; 年龄 29~64 岁, 平均年龄  $(45.4 \pm 9.6)$  岁; 按世界卫生组织的病理分级为 II 级 8 例、III 级 9 例、IV 级 6 例; 肿瘤位于额叶者 10 例、顶叶者 4 例、颞叶者 7 例、枕叶者 2 例; 肿瘤  $<5$  cm 者 17 例,  $\geq 5$  cm 者 6 例, 复发时间为 28~172 周, 平均  $(94.5 \pm 17.2)$  周。两组患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤病理分级及复发时间的差异无统计学意义。

### 1.2 治疗方法

58 例患者均行显微手术切除肿瘤, 其中, 术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组、单纯手术组分别有 24 例 (68.6%) 和 18 例 (78.3%) 患者进行了肿瘤全切, 同时对全切者瘤周水肿组织及周围正常脑组织行部分扩大切除; 对肿瘤次全切者在尽量保留功能的前提下切除肿瘤, 两组间全切者例数差异无统计学意义。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组中的所有患者采用计算机三维治疗计划系统于术前或术中制定治疗计划, 肿瘤切除并止血完毕后, 在肿瘤周围及残留肿瘤组织内植入  $^{125}\text{I}$  粒子。按照治疗计划处方剂量 (150 Gy) 均匀植入活度为 14.8~25.9 MBq 的  $^{125}\text{I}$  粒子, 植入深度为 0.5~1.0 cm、间距为 0.7~1.0 cm, 植入部位尽量避开脑室等脑脊液循环部位, 创面贴敷明胶海绵、止血纱布防止  $^{125}\text{I}$  粒子脱落漂移。瘤床周边处方剂量为 140~188 Gy。

### 1.3 术后验证和质量评估

术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组中所有患者均在术后 24~48 h 行 CT 或 MRI 检查, 观察肿瘤切除程度以及粒子放置位置, 做好术后质量验证; 患者植入粒子的中位数量为 27 粒 (10~40 粒), 平均活度为 24.1 MBq。术后每 2 个月对所有患者进行一次随访, 记录患者的生存时间、肿瘤复发时间、患者症状和体征变化情况等。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。组间比较采用两样本  $t$  检验, 用 Kaplan-Meier 法计算生存曲线, Log-rank 法检验两组生存曲线的差别并进行单因素分析; 对单因素生存分析提示有统计学意义的因素用多因素 Cox 法进行回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生存期比较结果

本研究共随访 32~128 周, 平均随访时间为  $(52.8 \pm 14.7)$  周, 术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组中有 23 例复发, 单纯手术组中有 20 例复发, 术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组的肿瘤复发率 (65.7%) 低于单纯手术组 (87.0%), 复发时间  $[(97.5 \pm 15.3)$  周] 明显长于单纯手术组  $[(62.5 \pm 13.6)$  周] ( $t=9.21, P < 0.05$ ), 生存期  $[(60.3 \pm 7.1)$  周] 亦明显长于单纯手术组  $[(43.1 \pm 5.5)$  周] ( $t=13.03, P < 0.05$ )。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组的生存曲线明显优于单纯手术组 (图 1)。

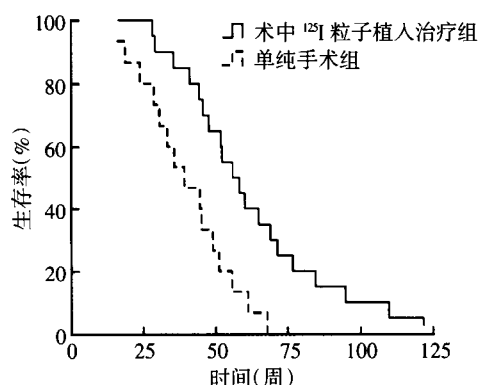


图 1  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗复发性脑胶质瘤患者的生存曲线

### 2.2 影响生存率的因素分析结果

术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组和单纯手术组中按世界卫生组织病理分级为 II 级的患者比 III~IV 级的患者的中位生存期均显著延长 ( $t=6.17$  和  $4.27, P <$

0.05)(表1);单因素变量分析显示,肿瘤组织学分级、肿瘤部位、肿瘤切除程度和放射性并发症是预后影响因素(表2),其中,世界卫生组织肿瘤病理分级与肿瘤切除程度是影响生存率的独立因素。

表1 不同病理分级的复发性脑胶质瘤患者的生存期比较(周)

	例数	Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级
术中 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗组	35	76.7±12.1	55.7±11.3
单纯手术组	23	47.7±8.9	30.6±9.6
<i>t</i> 值		5.57	7.38
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

表2 35例  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗的复发性脑胶质瘤患者预后因素的单因素分析结果

预后因素	例数	1年生生存率(%)	中位生存时间(周)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
卡氏评分					
≤70分	19	57.8	64.9	1.51	>0.05
>70分	16	81.2	62.4		
性别				0.73	>0.05
男性	21	71.4	55.9		
女性	14	71.4	61.3		
年龄				1.89	>0.05
≤60岁	23	78.2	58.3		
>60岁	12	58.3	51.9		
肿瘤大小				2.38	>0.05
≤5 cm	17	76.5	62.3		
>5 cm	18	55.6	54.5		
切除程度				7.86	<0.05
全切	22	77.2	58.3		
部分切	13	84.6	55.2		
放射性脑病				5.69	<0.05
无	32	78.1	58.6		
有	3	33.3	45.7		

注:表中,*t*值为同因素中两组中位生存时间之间比较的结果。

### 2.3 术后并发症比较结果

单纯手术组中有3例患者死于术后并发症。术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组中有5例死于术后并发症;其余7例聚集粒子的病灶无扩大化表现,CT增强也未见肿瘤复发(图2),其中有4例粒子周围出现脑水肿,有3例出现放射性脑坏死,无急性放射性反应患者。经术后验证,术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组的放射剂量为140~188 Gy,有2例出现粒子游走,但无功能损害的表现。

## 3 讨论

脑胶质瘤治疗效果差、复发率高的主要原因包括:①由于其浸润性生长、边界不清、侵袭范围较广,单纯手术很难切除完全;②肿瘤细胞对射线耐

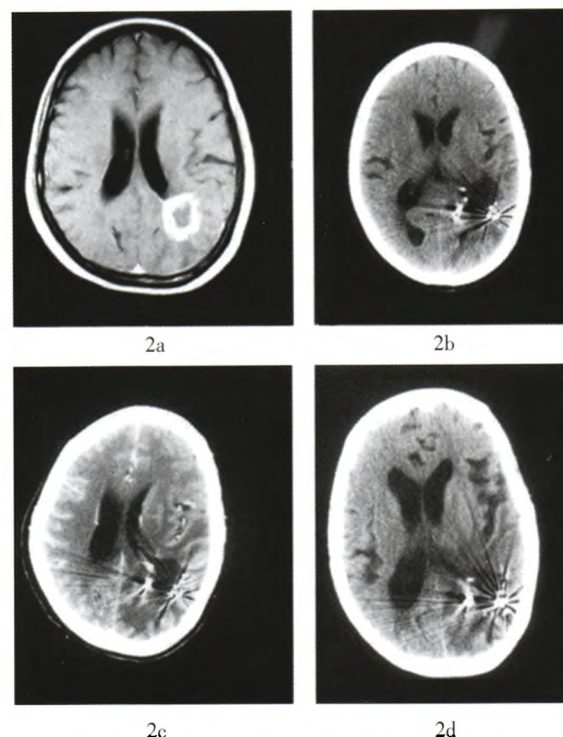


图2 男性,48岁,复发性脑胶质瘤患者,术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗后复查CT示病灶切除彻底,瘤床有  $^{125}\text{I}$  粒子分布,未见复发。图中,2a~2d分别是术前、术后10 d、术后半年和术后1年的CT图像。

受,放疗效果一般;③化疗药物无法通过血脑屏障或者通过血脑屏障后的血药浓度显著下降,效果不佳。因此,寻找一种有效的局部控制脑胶质瘤的方法显得尤为重要。近年来国内外研究表明,  $^{125}\text{I}$  粒子植入组织间内照射治疗可提高复发性脑胶质瘤的局部控制率和延长患者的生存期。Larson等<sup>[1]</sup>同样采用术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入方法对38例复发性脑胶质瘤患者进行治疗,结果发现患者的中位生存期、无进展生存期、生存时间也明显优于单纯手术联合化疗组。Patel等<sup>[2]</sup>报道了40例复发的胶质母细胞瘤术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗患者,结果发现年龄小于60岁的全切患者的治疗效果明显提高,中位生存期达59周。与上述研究结果相似,本研究发现术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗组患者与单纯手术组相比,生存期明显延长,1年生生存率明显提高,且差异有统计学意义,说明  $^{125}\text{I}$  粒子组织间内照射治疗能有效地控制局部肿瘤生长,延迟肿瘤复发时间,延长患者的生存期。

影响复发性脑胶质瘤  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗的预后因素主要包括:年龄、肿瘤组织学类型、肿瘤部位、肿瘤体积等。脑胶质瘤复发的根本原因是肿瘤

细胞的残存,肿瘤的切除程度极大地影响着患者的生存期及生存质量,这个观点得到了大多数学者的赞同<sup>[4-5]</sup>。对复发性脑胶质瘤的治疗最重要的是手术切除,并且力争在显微镜下全切除,甚至在解剖和功能允许的情况下,尽可能把水肿带及部分脑组织一并扩大切除,达到彻底切除隐蔽的残余肿瘤的目的。然而在某些解剖与功能不允许的情况下,无法做到扩大或完全切除,而采用术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗,可以利用<sup>125</sup>I粒子持续的辐射损伤作用杀伤粒子周边1.7 cm组织内的肿瘤细胞,使肿瘤细胞失去增殖能力。本研究通过对卡氏评分、性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤组织学分级、肿瘤切除程度和放射性并发症等进行单因素变量分析,结果显示只有肿瘤病理分级与肿瘤切除程度是影响生存率的独立因素,因此尽量做到显微镜下全切除显得尤为重要。

<sup>125</sup>I粒子植入术后较为常见的远期并发症是顽固性脑水肿和放射性脑坏死,本组有4例患者在粒子周围出现顽固性脑水肿,有3例患者出现放射性脑坏死,无急性放射性反应患者,有2例患者出现粒子游走,但无功能损害的表现。术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗组的并发症发生率高于单纯手术组,但是由于样本量有限,无法判断两组间差异是否有统计学意义。值得注意的是肿瘤切除完全者<sup>125</sup>I粒子植入后的并发症发生率不高,所以术中应尽可能地全切肿瘤,扩大切除非功能区(包括瘤周水肿带和可能受侵袭的正常脑组织),尽可能地减少肿瘤残壁的厚度,以保证单排<sup>125</sup>I粒子的处方剂量能完全覆盖肿瘤边界,还可以避免<sup>125</sup>I粒子植入后脑水肿和脑坏死的发生率。Darachiev等<sup>[9]</sup>对18例原发性胶质母细胞瘤进行术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗,瘤腔中位放射剂量为400 Gy(200~600 Gy),术后即给予60 Gy超分割放疗,结果61.1%(11/18)的患者出现放射性脑坏死,该研究提前结束。研究者推测失败的原因如下:①<sup>125</sup>I粒子剂量和粒子活度超高;②两种放

射治疗间隔时间太短。笔者认为,术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗的并发症可以通过完全切除肿瘤和制定恰当的处方剂量来避免,对术前进行放疗的患者,应充分考虑到放疗剂量和间隔时间,以减少脑坏死或放射性脑水肿的发生。

总之,术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗能有效抑制残留脑胶质瘤细胞的生长,延缓肿瘤复发,达到延长生命的目的<sup>[6-7]</sup>。复发性脑胶质瘤术中<sup>125</sup>I粒子植入治疗时,应充分考虑肿瘤切除程度、肿瘤的级别及术前放疗的剂量与治疗时间,不能机械性地确定<sup>125</sup>I粒子植入治疗处方剂量,照搬术前治疗计划,而是既要把<sup>125</sup>I粒子内照射治疗的作用发挥到极致,还要尽可能减少放射性脑坏死和顽固性脑水肿的发生。

## 参 考 文 献

- [1] Larson DA, Suplica JM, Chang SM, et al. Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*, 2004, 6(2): 119-126.
- [2] Patel S, Breneman JC, Warnick RE, et al. Permanent iodine-125 interstitial implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 2000, 46(5): 1123-1128.
- [3] Hu X, Qiu H, Zhang L, et al. Recurrent gliomas: comparison of computed tomography (CT)-guided <sup>125</sup>I seed implantation therapy and traditional radiochemotherapy. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(10): 840-847.
- [4] 王继跃, 张士刚, 孙学礼, 等. 脑胶质瘤的综合治疗——附72例临床分析. *肿瘤防治杂志*, 2001, 8(5): 520-521.
- [5] Darachiev 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(2): 236-242.
- [6] 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(4): 179-181.
- [7] 肖勇, 刘健, 李玉明, 等. <sup>125</sup>I放射性粒子永久植入治疗脑胶质瘤的临床探讨. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(11): 676-678.

(收稿日期: 2013-07-15)