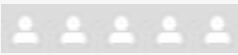


射波刀放射外科治疗成人脑干胶质瘤的临床疗效: 天津射波刀中心 10 年经验及文献综述



张佳琪, 刘群, 袁志勇, 赵路军, 王晓光,



王平*

- 天津医科大学肿瘤医院国家肿瘤临床医学研究中心放疗科

背景: 脑干胶质瘤是一种罕见的脑肿瘤, 预后差, 手术切除困难。我们试图回顾性分析和评估射波刀对脑干胶质瘤的临床疗效。

方法: 从 2006 年到 2015 年, 共有 21 名接受射波刀放射外科治疗的脑干胶质瘤患者参加了这项研究, 18 名患者接受了随访。连续应用射波刀图像引导放射外科系统, 使用射波刀系统的天数为 26 Gy (14-33 Gy), 分两次至 59 次, 中位生物当量剂量为 8.33 Gy (6.76-56.<> Gy)。对临床病理特征、生存率进行分析, 探讨射波刀放射外科治疗脑干胶质瘤的疗效。

结果: 中位随访时间为 54.5 个月, 脑干胶质瘤患者的中位总生存期为 19 个月, 其中五名患者仍然存活。1 年和 2 年总生存率的主要终点分别为 87.5% 和 52.4%。在治疗过程中, 观察到 2 例患者出现假进展, MRI 对占位效应。四名患者出现放射并发症。在 3 例患者和<>例<>级患者中观察到<>级辐射相关毒性。

结论: 用射波刀治疗的脑干胶质瘤的疗效是有效的, 具有轻度毒性。

介绍

脑干胶质瘤 (BSG) 占脑肿瘤的 5-15%, 更可能发生在儿童中 (1)。BSG 至少占儿童脑肿瘤的 20% (2), 高峰年龄为 7-9 岁。相比之下, BSG 在成年人群中很少见, 仅占脑胶质瘤的 1.5-2.5%, 高峰年龄为 40-70 岁 (1)。弥漫性内源性脑桥胶质瘤 (DIPG) 是最常见的 BSG 类型, 可侵犯整个脑干, 包括中脑, 脑桥和髓质, 因此手术切除的挑战最大, 可能不被视为合适的方法。与此同时, 即使最近在 DIPG 的基因组谱上取得了一些进展, 预后仍然很差, 平均生存期为 10-12 个月 (3)。与儿童不同, 成人脑干胶质瘤的病理谱要广泛得多, 其眯眼在放射学和临床上更加多样化。Babu 等人所做的研究报告称, 与恶性 BSG 相比, 成人弥漫性内在低级别 BSG 是预后较差的 BSG 的主要亚组 (4)。

由脑干核和白质束组成的脑干的主要功能是维持呼吸和心跳等基本生命功能, 因此, 切除脑干肿瘤变得具有挑战性。最小侵入性活检程序也是如此, 这将导致并发症的重大风险 (5-7)。因此, 放疗和放化疗是 BSG 的主要方法。

随着射波刀系统 (Accuray, 桑尼维尔, 美国) 的出现, 无框图像引导机器人放射外科解决方案, 选定的辐射束可以以亚毫米级精度交付。因此, 它可以精确地将规定的剂量通过 1-5 个部分输送到目标体积, 同时最大限度地减少周围正常组织接受的剂量。这一特征在关键结构附近肿瘤的治疗中起着非常重要的作用。射波刀还可以跟踪肿瘤的运动, 持续监测并纠正错误。与传统放射治疗相比, 射波刀放射外科系统可以极

大地保护邻近的关键结构，并改善 BSG 患者的预后状况。此外，射波刀是一种无框图像引导放射外科系统，可以减少患者的不适感。

据我们所知，关于用射波刀治疗的 BSG 的临床疗效的研究很少。因此，在我们的研究中，评估了射波刀治疗 BSG 的有效性和不良反应。

材料和方法

患者群体

我们回顾性分析了 21 年至 2006 年间使用射波刀连续 2015 例脑干胶质瘤成年患者。患者纳入标准如下：（1）所有患者均接受颅脑计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI），MRI 序列包括 T1 加权，T2 加权，对比增强 T1 加权 MRI 和 FLAIR，（2）肿瘤由两名或多名诊断放射学医学专家根据此类病变的典型 CT 和 MRI 发现诊断为胶质瘤，（3）肿瘤的中心位于脑干（中脑、脑桥和延髓）。对于其他类型的鉴别诊断，弥漫性内在肿瘤（其中肿瘤和脑干之间的边界不明显），囊性肿瘤和轮廓清晰的背外生性肿瘤的患者可以在 T2w-MRI 上排除，因为更适合放疗或手术（8，9）。收集的临床数据包括性别、年龄、诊断、基线和随后的神经系统症状、病变位置。此外，还获得了处方剂量、计划目标量和同时治疗。

计划和治疗

治疗前，所有患者均接受了切片厚度为 1mm 的增强型 T2 加权 MRI 检查，以用于诊断目的。同时，计划 CT 应用于所有切片厚度为 1.5 mm 的患者。所有这些数据都放在治疗计划系统中。在我们的研究中，基于个体化的造影剂增强 CT 图像和 MRI 扫描确定肿瘤总体积（GTV），计划目标体积（PTV）定义为 CT 引起的总肿瘤体积外 1.6 mm，切片厚度为 1.5 mm。

中位肿瘤体积为 25.44 毫升（范围 17.81-39.64 毫升）。中位处方剂量为 26 Gy（范围 14-33 Gy），中位 BED 为 59.8 Gy（33.6-76.56 Gy），剂量以两到六次（中位数：五）提供，具体取决于连续几天使用射波刀的肿瘤体积和身体状况。中位等剂量线为 80%（72-85%），用于所有覆盖 PTV 的患者。计算生物有效剂量（BED），肿瘤 α/β 比值为 5，脑干为 2（表 1）。脑干照射体积在 26 Gy 以上，最多 1cm³。建议将 31 和 25Gy 作为五部分放射外科手术期间脑干和视通路的最大剂量，以减少辐射（的任何不良反应的发生 10，11）。在放疗期间，<>名患者接受了替莫唑胺治疗。

表 1

Characteristics	Case %
Total tumor volume, median	25.44 (cm ³)
Target volume, median	9.95 (cm ³)
DOSE(Gy)	
≤20	1 (4.8%)
21–30	19 (90.4%)
≥31	1 (4.8%)
FRACTION	
≤2	3 (14.3%)
3–4	7 (23.3%)
≥5	11 (52.4%)

表 1.治疗方案。

后续观察和评估

随访被认为是从射波刀治疗开始的，中位数为 54.5 个月（范围为 6 至 144 个月）。

所有患者都接受了采访和临床评估，以更新他们的临床和个人数据，并评估患者的生活质量（QoL）。治疗评估包括患者病史、上腹部和颈部 B 超超声检查、脑部 MRI 和造影剂 CT、血液学、肾脏和肝功能分析。计划在第一年治疗后每 3 个月随访一次。对于表现出完全缓解（CR）的患者，第二年的随访频率为每 6 个月一次，此后每年随访一次。

除其中三名患者外，所有患者在 MRI 随访中都获得了有关肿瘤体积变化（即减少，不变或增加）的定性信息。

统计分析

分析了 18 例患者的总生存期（OS）和中位无进展生存期（PFS）。OS 定义为从治疗开始到患者死亡或最后一次随访的时间，PFS 定义为治疗开始到首次疾病进展时间或最后一次随访时间。

根据反应评估标准（RECIST 版本 1.1）确定局部进展取决于具有对比度增强的 MRI。为了确认治疗后发生的假进展（PsP），使用并分析了连续 MRI。PsP 定义为放疗后增强异常或占位效应对 MRI 的短暂恶化。根据不良事件通用术语标准 4.03 版（CTCAE v4.03）评估治疗相关毒性。在放射治疗后发生的任何新症状或增加的神经系统症状，而没有通过 MRI 进行放射学疾病进展，都被认为是与放射相关的。

使用 Kaplan-Meier 方法计算生存率，并将结果与对数秩检验的结果进行比较。在多因素分析中，采用 Cox 回归模型分析治疗 OS 的危险因素。 $P \leq 0.05$ 被认为具有统计学意义。所有统计分析均使用 Stata 版本 13.1

结果

患者人口统计学和肿瘤特征

71 例（4.28%）患者为男性，6 例（39.18%）为女性。患者的中位年龄为 70 岁（21-13 岁）。62 例患者有 6 个 BSG，28 例（2%）位于脑桥，10 例（2%）位于髓质，<>例（<>%）位于中脑。同时，<>例患者同时接受 TMZ 放化疗（表<>）。所有患者的诊断均通过病理学或典型的 MRI 和 MRS 确认。

表 2

Characteristics	Number of cases (%)
SEX	
Male	16 (71.4%)
Female	5 (28.6%)
Median age(years)	37 (18–70)
SIGN AND SYMPTOMS PREOPERATIVE	
Headache	5 (23.8%)
Nausea/vomiting	1 (4.8%)
Hypesthesia	10 (47.6%)
Motor deficits	14 (66.7%)
Cranial nerve palsy	18 (85.7%)
LESION SITE	
Midbrain	2 (10%)
Pons	13 (62%)
Medulla	6 (28%)
Concurrent radiochemotherapy	6 (28.6%)
PSEUDOPROGRESSION	
Yes	6 (28.6%)
No	15 (71.4%)

表 2.患者的基线特征。

生存

在 21 名患者中，有 18 名进行了随访。中位 OS 为 19 个月，五名患者仍然活着。1 年和 2 年生存率分别为 87.5%和 52.4%。中位 PFS 为 15 个月，1 年、2 年 PFS 率分别为 68.8%和 40.5%。所有入组患者的头痛和恶心都得到了控制;10 例（60%）感觉增强的患者得到缓解;11 例（78.6%）运动障碍患者得到缓解;15 例（83.3%）颅神经麻痹患者得到缓解。<>名患者患有 PsP。在治疗期间，观察到<>例患者出现头痛、头晕、恶心等放射并发症。

此外，PsP 和无 PsP 患者的中位 OS 分别为 60 个月和 18 个月（ $P=0.362$ ）。MRI 增强肿瘤患者和非增强肿瘤患者中位 OS 分别为 14 个月和 60 个月（ $P=0.043$ ）。MRI 增强肿瘤和非增强肿瘤患者的中位 PFS 分别为 3 个月和 24 个月（ $P=0.088$ ）（图 1, 2）。

图 1

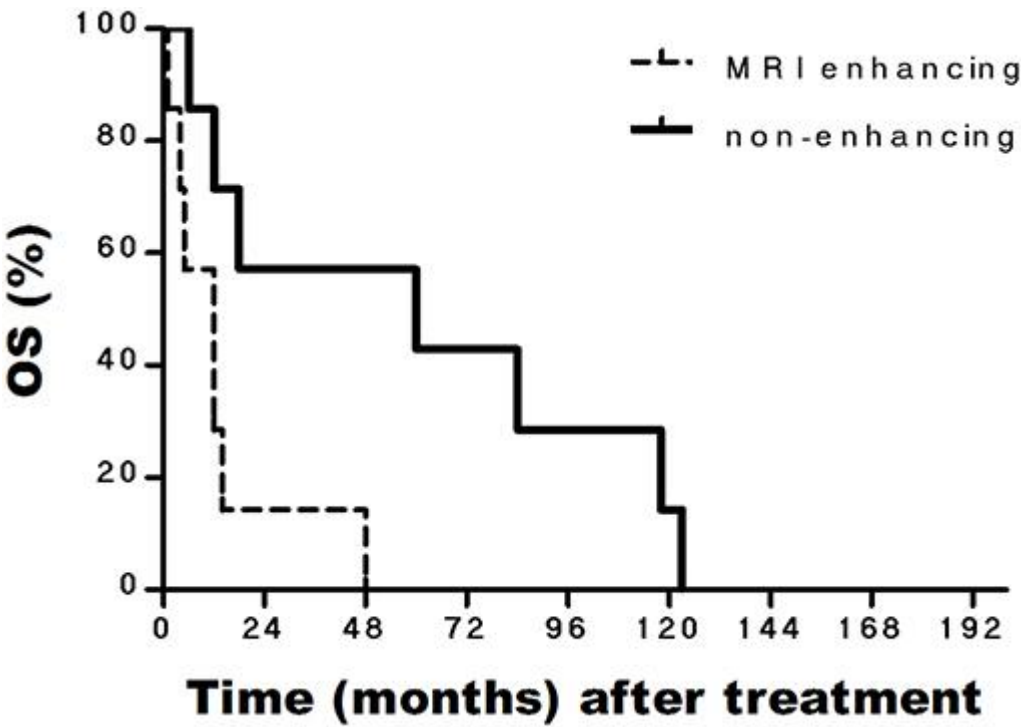


图 1.基于 MRI 增强和非增强的 OS 的 Kaplan-Meier 曲线在 BSG 患者中。

图 2

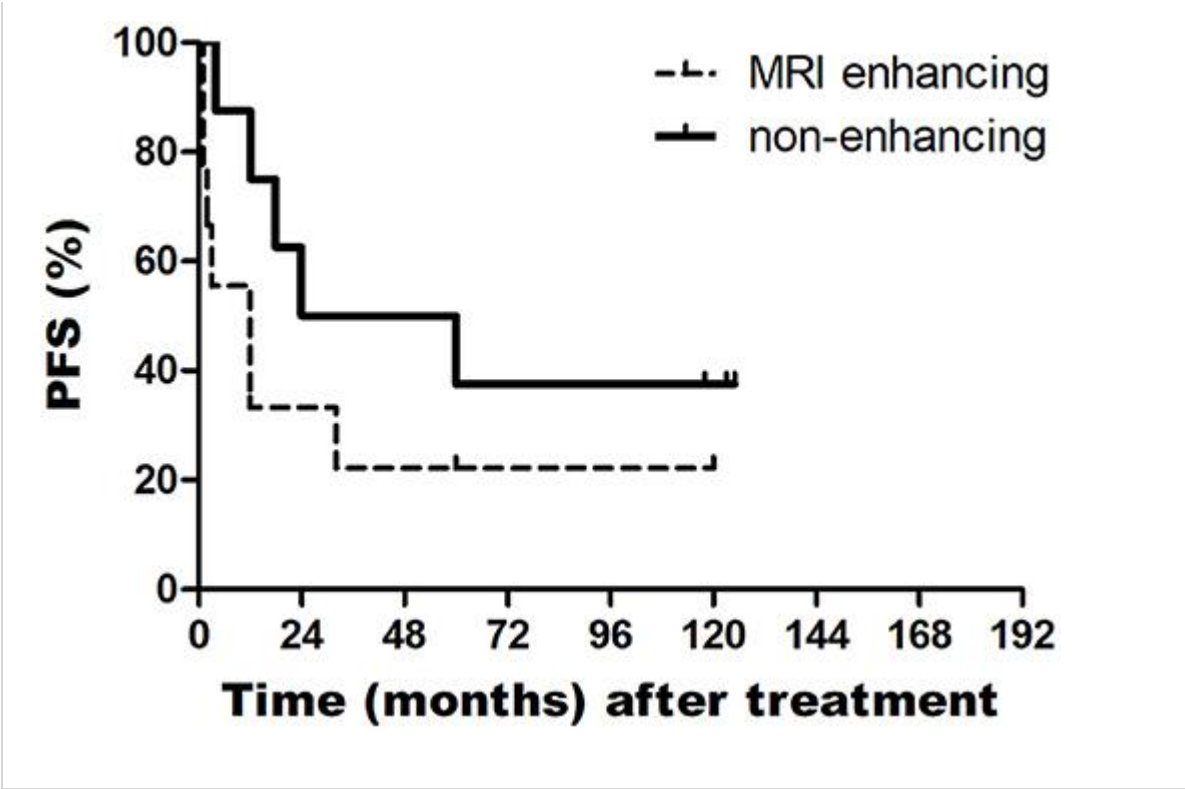


图 2.基于 MRI 增强和非增强的 PSS 的 Kaplan-Meier 曲线在 BSGs 患者中。

采用 Cox 比例风险模型评估变量，包括性别、年龄、剂量、分数、肿瘤体积、假进展、MRI 肿瘤增强、同时接受化疗。多因素分析表明，MRI 中的年龄和肿瘤增强是 BSG 患者的独立预后因素（表 3）。

表 3

Characteristic	RR	95% CI	P-value
Sex	0.098	0.009–1.035	0.053
Age	1.096	1.008–1.193	0.032
Dose	1.001	0.999–1.003	0.266
Fractions	0.093	0.880–5.250	0.093
Tumor volume	0.972	0.855–1.106	0.666
Pseudoprogression	0.478	0.092–2.491	0.381
Enhancing tumor in MRI	3.332	0.943–11.776	0.045
Receipt of concurrent chemotherapy	2.339	0.369–14.838	0.367

MRI, magnetic resonance imaging.

表 3.18 例 BSG 的多因素预后分析.

Radiotherapy-Associated Toxicity

In our study, four patients (19%) were found radiation complications from CyberKnife treatment. Three patients (14.3%) appeared with grade 2 toxicities, one of them with headache and the others displayed persistent dizziness which were managed with NSAIDS, dexamethasone. And one patient (4.8%) with a grade 3 radiation-related toxicity displayed vomiting and dizziness, the symptoms approximately persisted 1 month after CyberKnife treatment and dexamethasone were prescribed for symptoms remission. The median time to development of symptoms for these patients for the toxicity was 3.4 months (range, 1.6–5.3). We considered the reason of these side effect was brain edema which caused by CyberKnife treatment. Treatment-related toxicities were evaluated using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (CTCAE v4.03) (Table 4).

Table 4

Radiotherapy-associated toxicity	<i>n</i> (%)
Symptomatic radiotherapy-associated toxicity	4(19.0%)
Grade 2 toxicities(headache)	1(4.8%)
Grade 2 toxicities(persistent dizziness)	2(9.5%)
Grade 3 toxicities	1(4.8%)

TABLE 4. Radiotherapy-associated toxicity.

Discussion

The brainstem gliomas represent 1.6% of all primary central nervous system (CNS) tumors, 3.6% of CNS tumor, while account for 4.2% in CNS gliomas (3). The morbidity of BSGs in children and adults are different. In pediatric patients, BSGs account for 20% or more of primary glial neoplasms, whereas being rare in adults (1, 2). According to guideline from World Health Organization (WHO), gliomas were classified as Grade I localized gliomas(such as pilocytic astrocytoma) and Grade II to IV infiltrating gliomas such as oligodendrocytic, astrocytic, mixed gliomas, and glioblastomas, all of these maybe detected in the brainstem, as well as have different radiographic features and prognosis.

Due to the location of these tumors and potential influence on the CyberKnife treatment, biopsies are not performed in our series. Most patients enrolled in our study were diagnosed by MRI, MRS features and long time of follow up. MRI is the cornerstone in diagnosing BSGs, the diagnostic accuracy of MRI for brainstem glioma could be up to 95.3% (12), however, histopathological type could not be distinguished by MRI (12, 13). Since the biopsies procedures are hard to implement in our study, the pathological type could not be determined for the all the cases enrolled in our studies, the survival

outcomes might be impacted without biopsy result. The surgical morbidity was not a negligible issue, yet, molecular and biological characterization of brainstem glioma may provide a new way in further for making more effective therapeutic regimen.

Brainstem glioma is a rare brain tumor with a poor prognosis. Its clinical symptoms are associated with the location and the way of tumors' growth and infiltration. The most common neurological symptoms include headache, vertigo, paraesthesias, ataxia, and muscle force degrading etc. BSGs are difficult to treat by surgical resection which may cause serious complications and death, because the tumors invade the brainstem. Radiotherapy is a safe and effective modality for brainstem tumor. The prescribed dose in conventional of radiotherapy is about 50–55 Gy with 1.8–2 Gy per fraction and the therapeutic improvement for symptoms relief has been achieved in at least 60% of the patients with BSGs (13). Shrieve and his co-workers have conducted the study in which that 14 children and 9 adults with BSGs were treated with hyperfractionated radiotherapy, the median survival were 190 weeks for adults and 71.7 weeks for children respectively, 1 and 2 year survivals were 68.4 and 52.6% for adults and 63.4 and 32% for children, respectively (14).

Malignant BSGs have a poor prognosis and insensitive to radiotherapy, it was reported that clinic and radiographic response approaches 13% cases (15–18). Simultaneous chemotherapy of TMZ combined with Bevacizumab can be administrated when patients show failure with radiotherapy (13). Boothe et al. reported results for 11 patients with cerebral radiation necrosis (RN), bevacizumab were used for patients with brain metastases who was treated by SRS and subsequently RN over a 3-year period. After mean 33 days from the end of bevacizumab treatment, The mean shrink in volume from imaging examination was 67.1% for enhancing RN volume and 61.3% for no enhancing RN volume ($P = 0.018$) (19).

Radiosurgery is also a treatment option for brainstem glioma. Several studies have reported that tectal gliomas underwent Gamma Knife radiosurgery have good outcomes. Yen et al.'s study on Gamma Knife radiosurgery for metastatic brainstem lesions enrolled 45 patients, the prescription doses ranged from 9 to 25 Gy and the median OS was 11 months (20). Fuchs et al. also reported Gamma Knife is an effective treatment modality for brainstem gliomas with satisfying tumor control and clinical recovery (21). In an early research by Yoshikawa et al. 25 patients with malignant gliomas received the CyberKnife treatment, patients with well-controlled lesions had significantly better prognosis in comparing with uncontrolled cases (39.8 vs. 16.0 months) (22).

在我们的研究中，BSG 患者接受射波刀治疗，中位生存期为 19 个月，一年，两年生存率分别为 87.5% 和 52.4%。我们系列研究中百分之八十的患者在 MRI 中显示出增强的肿瘤，这就是为什么我们的系列具有较短的 OS。在这项研究中，对比增强与显著缩短的生存期有关 - 非增强肿瘤患者的中位 OS 为 60 个月，而增强肿瘤患者的中位 OS 为 14 个月 ($P < 0.05$)。许多研究表明，BSG 的 MRI 特征可以预测病理特征并估计预后 (12, 13)。对于 BSG，MRI 上没有对比增强是与更有利的病理相关的重要因素 (12)。

射波刀具有良好的一致性和急剧的剂量下降，可以最大化对目标的剂量，并使对相邻关键结构的剂量最小化。虽然 3D 适形放射治疗和调强放射治疗是 BSG 治疗中最常见的应用技术，但治疗增益无法与射波刀相提并论，因为它可以准确地将剂量输送到目标，并在胶质瘤治疗期间最大限度地减少对视神经和视交叉等关键结构的剂量。与伽玛刀提供的基于框架的 SRS 不同，无框射波刀可以提供多会话 SRS，因此更适合大肿瘤的放射外科治疗。

在我们的研究中，平均肿瘤大小为 25.44 毫升，平均 ROL 体积为 9.95 毫升。病变大小大于已发表的研究。而在 Lin 等人的系列研究中，45 例脑干转移的中位肿瘤体积为 0.40cm³，而中位 OS 为 11.6 个月（23）。此外，在 El-Shehaby 等人对 11 例恶性胶质瘤患者的系列研究中，肿瘤体积中位数为 4.5ml，24 例患者发生短暂的神经功能恶化（30）。Valery 等人显示，在 2 例平均肿瘤体积为 82.10ml 的患者中，中位生存期为 25 个月（5）（表<>）。尽管与上述研究相比，我们研究中的肿瘤中位数体积更大，但 OS 或预后是可比的。这些可比的结果表明，增加肿瘤体积可能不会对生存产生负面影响。

表 5

Authors	Total no. of cases	Treatment	ROL volume (ml)	Median overall survival (months)
Liu et al. (26)	66	CyberKnife	0.14	5
El-Shehaby et al. (24)	11	Gamma Knife	4.5	–
Yen et al. (27)	20	Gamma Knife	2.5	–
Jung et al. (28)	32	Gamma Knife	0.71	5.2
Lopez et al. (29)	10	Interstitial radiosurgery	2.76	–
Lin et al. (23)	45	Linac-SRS	0.40	11.6
Valery et al. (25)	30	Linac-radiosurgery	2.82	10
Our study	21	CyberKnife	9.95	19

linac-SRS, linear accelerator-based stereotactic radiosurgery.

表 5.使用放疗治疗脑干胶质瘤的研究摘要。

如先前的研究所述，肿瘤进展和放射性坏死很难在成像上识别。DWI、MRS、PWI 和 FET/PET 可用于区分放射性坏死和肿瘤进展（13）。

PsP 可能发生在 14-31% 的接受放疗治疗的恶性胶质瘤患者中（30-32），并受治疗剂量和肿瘤体积的影响。PsP 通常见于放化疗后的恶性胶质瘤患者，并在 6 个月后发现初始治疗，定义为 MRI 异常增强或占位效应的短暂恶化（图 3）。可以考虑使用 MRS 进行诊断并使用 DXM 和贝伐珠单抗进行治疗。在我们的研究中，PsP 发生在 28 名患者（6.60%）治疗后，并在高剂量区域复发，患者的中位 OS 为 15 个月，而另外 17 名没有 PsP 的患者在我们的研究中中位 OS 为 0 个月。PsP 患者的 OS 比未发生 PsP 的患者长，甚至统计分析为 $P>0.05$ 。这个结果的原因可能是我们研究的局限性是样本量小。

图 3

图 3.假进展患者的磁共振图像。（**A**）MR 诊断为 45 岁脑桥胶质瘤的男性 MRI。（**B**）治疗后 8 个月，MR 发生假性进展。（**C**）治疗后 2 个月。（**四**）治疗两年后，假性进展逐渐消退。（**E**）该患者的 ROI 体积为 2.700 毫升，<>，<> cGy。

结论

使用射波刀治疗 BSG 被认为是有效的。我们的研究表明，通过射波刀治疗脑干 BSG 可提高患者的症状缓解率。治疗的准确性、对相邻关键结构的剂量损伤程度和足够的目标剂量收敛对于射波刀实现高性能的治疗效果至关重要。

道德声明

天津市肿瘤研究所和医院伦理委员会批准了这项研究。从患者那里获得了书面知情同意以参与。

作者贡献

JZ, QL 和 PW 是手稿的主要作者，并为研究的构思和设计做出了重大贡献。样本采集由 XW, LZ 进行，ZY 对手稿进行了最终批准和修改。所有作者都阅读并批准了最终手稿。

利益冲突声明

作者声明，这项研究是在没有任何商业或财务关系的情况下进行的，这些关系可以解释为潜在的利益冲突。

缩写

GBS，脑干胶质瘤；DIPG，弥漫性内源性脑桥胶质瘤；操作系统，总体生存期；BED，生物当量剂量；磁共振成像，磁共振成像；GTV，肿瘤总体积；PTV，计划目标数量；PH，比例危险；中枢神经系统，中枢神经系统；世卫组织、世界卫生组织；RN，放射性坏死；PsP，假进展；直线加速器-SRS，基于直线加速器的立体定向放射外科手术。