

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01440

## 松果体生殖细胞肿瘤多次分割近距离内放疗后瘤内出血吸收加快

Fractionated brachytherapy accelerates absorption of intratumoral hemorrhage in intracranial germ cell tumors

郑慈娜,王金林\*,肖湘生,刘士远,施增儒,孟小茜

第二军医大学长征医院影像科,上海 200003

[关键词] 脑肿瘤;生殖细胞瘤;放射疗法;近距离放射疗法;出血

[中图分类号] R 736.5 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2009)12-1440-02

松果体区胚生殖细胞瘤部位深在,手术切除风险较高,但对放射治疗敏感<sup>[1-2]</sup>。因此,临床上常对此类患者采用影像(CT/MRI)引导下的立体定向放射治疗,取得较好疗效<sup>[2-3]</sup>。颅内血肿的吸收是一个复杂的过程,单纯颅内血肿的吸收通常要经过数周时间,肿瘤内的出血吸收比良性血肿的吸收时间更长,一般要经过数月甚至更长的时间。我们在临床实践中对松果体生殖细胞瘤患者采用立体定向间质内近距离放疗,发现该治疗方法下的肿瘤内出血吸收较快,获得一些治疗经验,现总结如下,为后续研究奠定基础。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 1993年4月至2003年3月共收治9例男性松果体区生殖细胞瘤患者,年龄5~27岁,平均(14.6±9)岁;所有患者均有不同程度的头痛,均出现恶心、呕吐,其中8例有双侧视神经乳头水肿。所有患者均行近距离内放射治疗,7例在接受立体定向治疗前先给予脑室分流以减轻阻塞性脑积水,其余2例未行脑室分流。MRI检查:9例松果体区肿瘤中,7例肿瘤为分叶状,2例为类圆球形。患者均有顶盖侵及,4例

侵及丘脑,2例侵及小脑,2例侵及胼胝体;2例蛛网膜下隙种植,其中1例为弥漫性种植,1例为多发性种植。

1.2 立体定向植入 治疗前1 d行MRI检查,在MRI的矢状、冠状面上确定立体定向手术的穿刺通道、活检区、入颅点(图1A、1B)及后续治疗的区域(planned treatment volume, PTV)。7例患者用右侧顶颞叶作为立体定向入路,2例因肿瘤侵及幕下而用幕下入路。整个植入过程在局麻下进行。在立体定向引导下应用同轴导管系统,外源性导管在立体定向引导下通过经皮小孔植入,同时行活检以获得组织学诊断。活检后通过事先设定的通道植入单根后装导管(图1C)。最后将硅胶后装导管与皮肤缝合固定。立体定向手术完成后,患者先进行CT检查确定有无术后出血,再进行术后MRI检查,确定后装治疗管的位置,验证与术前的符合度,在MRI矢状、冠状、横断面上对肿瘤与后装管的空间位置进行全方位测量,确定治疗范围(given treatment volume, GTV),将测量参数输入后装机放射治疗计划系统,进行模拟计划设定,并与MRI上肿瘤空间分布进行比较,经确定后实施内放射治疗。

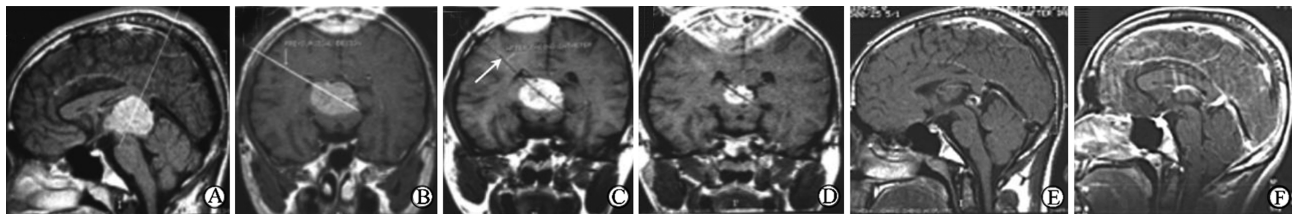


图1 近距离放射治疗过程中MRI定位及疗效观察

A, B: 术前MRI定位; C: 后装管(箭头)的植入; D: 治疗第4天肿瘤体积; E: 治疗结束时肿瘤体积; F: 治疗结束后5年肿瘤未见复发

1.3 近距离内放射治疗 以<sup>192</sup>Ir作为放射源,分割剂量为100~150 cGy/次,20~30次,2次/d,共12~18 d。首次GTV包括90%以上的肿瘤体积,等剂量曲线位于肿瘤边缘。放疗结束后患者回病房观察及进行常规治疗。治疗期间每3~5 d行MRI及CT观察肿瘤体积变化及导管位置。根据肿瘤体积

变化及时调整放射等剂量曲线。在肿瘤接受30 Gy总剂量照射后,后装导管拔除,第2天患者即可出院。肿瘤体积的测定根据MRI上长短轴距离进行测算。

1.4 后续治疗及复查 7例患者接受常规全脑全脊髓放射治疗(总量30 Gy),每天1.5~2.0 Gy。随访包括治疗后前6

[收稿日期] 2009-09-22 [接受日期] 2009-11-15

[基金项目] 上海市科委重点基础研究课题(07JC14073). Supported by the Science and Technology Commission of Shanghai Municipal Government (07JC14073).

[作者简介] 郑慈娜,硕士生. E-mail: mycinema@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81886032, E-mail: wangjinlin2003@yahoo.com.cn

个月每月做1次临床随访及MRI复查,后6个月每2个月做1次,第2年每3个月1次,第3年后每半年1次临床随访和MRI复查。随访66~154个月,平均(125±30)个月。患者总生存率用Kaplan-Meier方法分析。

## 2 结果

**2.1 术后病理学结果及疗效观察** 所有患者活检病理学确诊为生殖细胞瘤(1例内胚窦瘤),其中2例甲胎蛋白(AFP)水平升高,1例人绒毛膜促性腺激素(HCG)升高。9例患者肿瘤完全消失,其中4例治疗1个月后消失,2例2个月后消失,3例3个月后消失。治疗期间未发现发热、蛛网膜下隙出血等并发症。1例接受脑脊髓放疗的内胚窦瘤患者在治疗后6个月,发生了额颞区蛛网膜下隙种植,并于10个月后死亡。7例经过近距离放疗后接受脑脊髓放射治疗的患者,其中1例于治疗后8个月出现蛛网膜下隙种植,13个月后死亡。1例降低放

射剂量的患者随访6年未见肿瘤复发。随访中的7例患者未见肿瘤复发,1例有3个病灶的患者遗留轻微神经缺陷。总5年、10年生存率均为7/9,平均生存期为(9±3)年。

**2.2 内放射治疗中肿瘤体积的变化** 7例分叶状肿瘤体积缩小后趋于圆形,且肿瘤直径最大处缩小得最快。2例未接受脑室分流的患者,放疗开始后,随肿瘤体积缩小,其脑水肿和肿块引起的临床症状迅速缓解。经过3~5 d治疗后肿瘤体积平均减小(56.5±12.2)% (图1D),治疗结束时缩小为(85.3±9.6)% (图1E),术后5年肿瘤未见复发(图1F)。

**2.3 内放射治疗中瘤内出血的吸收** 治疗3~5 d后,所有患者均出现多发、散在、点状的瘤内出血,后随着肿瘤缩小,瘤内出血也被吸收(图2),未见肿瘤出血引起的临床症状。治疗后期,6例瘤内出血消失,2例1个月后消失,1例2个月消失。MRI T<sub>1</sub>加权出现短暂高信号,提示正铁血红蛋白存在5~9 d,平均(7±2)d。

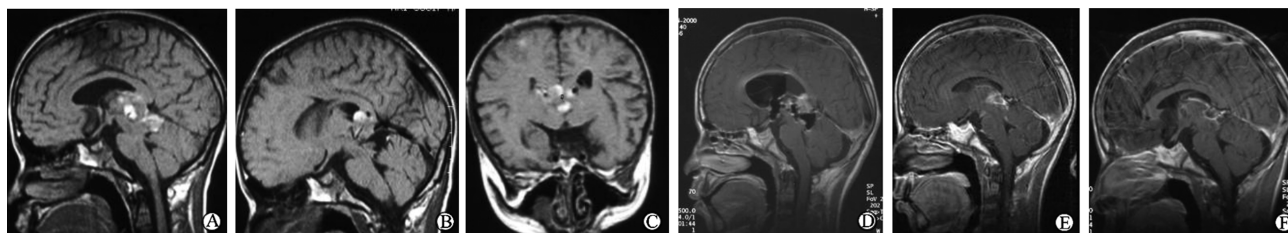


图2 近距离放射治疗过程中肿瘤内出血的演变

A: 治疗第4天肿瘤内可见散在多灶性出血;B,C: 治疗第7天部分出血吸收,部分出血增加;D: 治疗结束肿瘤体积缩小至90%;E: 治疗结束1个月后肿瘤体积进一步缩小;F: 治疗结束3个月后肿瘤基本消失

## 3 讨论

乏氧肿瘤细胞对放射治疗不敏感,乏氧细胞的存在是恶性肿瘤放射治疗失败的重要因素<sup>[4]</sup>。临床肿瘤学家尝试了包括吸入高压氧、输入携氧能力高的人工血液替代品、应用乏氧细胞放射增敏剂、升高体温、增加血红蛋白等多种方法来解决这一难题<sup>[4-5]</sup>,但收效甚微。氧合良好的肿瘤组织对放射治疗的敏感性是乏氧肿瘤细胞的3倍,只有放疗期间有氧气存在才能创造一个有氧的放疗反应条件<sup>[5]</sup>。

本研究临床实践发现,在内放射治疗松果体瘤3~5 d后,随肿瘤缩小,肿瘤内部出现普遍的瘤内出血,而肿瘤边界也在持续缩小;且放射治疗过程中肿瘤瘤内出血吸收持续5~9 d,平均(7±2) d,明显快于瘤卒中及单纯颅内出血。瘤卒中及单纯颅内出血吸收较慢,颅内良性出血的吸收通常要数周,而恶性肿瘤内出血的吸收通常需要经过数月,可能与肿瘤内深部缺氧有关<sup>[6]</sup>。

放射治疗期间瘤内出血的加速吸收可能与以下因素有关:(1)氧供丰富的生殖细胞瘤比内皮细胞对放射敏感性更高,初始的放疗杀死大部分氧供丰富的肿瘤细胞,使得氧供不佳的肿瘤细胞得到更多氧气。(2)残余肿瘤内血管密度增加,不仅增加氧化的有效性,而且加快降解、吸收坏死肿瘤细胞。(3)随放射剂量的累积,肿瘤内部的微小血管内皮细胞也会被破坏,引起多发、散在、点状出血。(4)死亡的肿瘤细

胞、血管内皮细胞、间质组织细胞会被进一步降解、吸收,肿瘤的血管密度比治疗前更高,加速瘤内出血的吸收。当然,这些因素分析仅仅是对本研究现象的推测和分析,并没有得到确切的实验支持,其确切机制仍有待后续研究进一步深入。

## [参考文献]

- [1] Matsumoto K, Higashi H, Tomita S, Ohmoto T. Pineal region tumours treated with interstitial brachytherapy with low activity sources (192-iridium)[J]. Acta Neurochir (Wien), 1995, 136 (1-2): 21-28.
- [2] Krethä F W, Schätz C R, Pagenstecher A, Faist M, Volk B, Oestertag C B. Stereotactic management of lesions of the pineal region[J]. Neurosurgery, 1996, 39: 280-289.
- [3] Lafay-Cousin L, Millar B A, Mabbott D, Spiegler B, Drake J, Bartels U, et al. Limited-field radiation for bifocal germinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65: 486-492.
- [4] Kalra S K, Vaid V K, Jaiswal A K, Behari S, Jain V K, Kumari N. Primary midbrain germinoma [J]. Clin Neurosci, 2008, 15: 1282-1284.
- [5] Maruya J, Narita E, Nishimaki K, Heianna J, Miyauchi T, Minakawa T. Primary cystic germinoma originating from the mid-brain [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16: 832-834.
- [6] Atlas S W, Grossman R I, Gomori J M, Hackney D B, Goldberg H I, Zimmerman R A, et al. Hemorrhagic intracranial malignant neoplasms: spin-echo MR imaging [J]. Radiology, 1987, 164: 71-77.

[本文编辑] 贾泽军