

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.008

复发高级别胶质瘤应用 IMRT 再程放疗的临床评价^{*}

丁建明,汪庚明,江 浩[△]

蚌埠医学院第一附属医院放疗科,安徽蚌埠 233000

摘要:**目的** 探讨复发高级别胶质瘤应用调强放疗(IMRT)再程放疗的疗效及安全性,分析影响预后的因素。**方法** 筛选 28 例复发高级别胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析,所有患者均行 IMRT 再程放疗,20 例患者联合替莫唑胺(TMZ)进行化疗,评价 IMRT 的疗效及安全性,分析影响预后的因素。**结果** 近期疗效:完全缓解(CR)3 例(10.7%)、部分缓解(PR)10 例(35.7%)、稳定(SD)9 例(32.1%)、进展(PD)6 例(21.5%),有效率为 46.4%、稳定率为 78.6%;3 年的累计生存率达 37.04%,中位无进展生存时间 17.8 个月,6 个月和 12 个月的中位无进展生存率分别为 62.96%和 51.85%,平均生存时间为 21.6 个月;不良反应多为轻度、可逆;复发时年龄、病理分级、卡氏功能状态量表(KPS)评分、复发距首次治疗结束时间与预后有关($P<0.05$)。**结论** IMRT 治疗复发高级别胶质瘤患者有效且安全性佳;复发时年龄、KPS 评分、病理分级等因素影响患者的预后。

关键词:复发胶质瘤; 再程放疗; 调强放疗

中图分类号:R739.41 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)22-3244-03

Clinical evaluation of re-radiotherapy by using intensity modulated radiation therapy for recurrent high-grade glioma^{*}

DING Jianming, WANG Gengming, JIANG Hao[△]

Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract:**Objective** To investigate the efficacy and safety of re-radiotherapy by using intensity modulated radiation therapy (IMRT) for recurrent high-grade glioma, and to analyze the factors affecting the survival and prognosis. **Methods** The clinical data in screened 28 cases of recurrent high-grade glioma were retrospectively analyzed, all cases underwent IMRT re-radiotherapy, among them 20 cases received the temozolomide (TMZ) combined chemotherapy. The efficacy and safety were evaluated. The factors affecting prognosis were analyzed. **Results** The short-term efficacy: complete response (CR) in 3 cases (10.7%), partial response (PR) in 10 cases (35.7%), stable disease (SD) in 9 cases (32.1%), progressive disease (PD) in 6 cases (21.5%), the effective rate (CR+PR) was 46.4%, the stability rate (CR+PR+SD) was 78.6%; the 3-year cumulative survival rate was 37.04%, the median progression-free survival (PFS) time was 17.8 months, 6-month and 12-month PFS rate were 62.96% and 51.85%, respectively, the average survival time was 21.6 months; the adverse reactions were mild and reversible; the age at recurrence, pathological grade, KPS score, time from recurrence to the initial treatment end were related with prognosis. **Conclusion** IMRT is effective in treating recurrent high-grade glioma with good safety; the factors such as age at recurrence, KPS score, pathological grade etc. affect the prognosis of the patients.

Key words: recurrent glioma; re-radiotherapy; intensity modulated radiation therapy

恶性胶质瘤每年的发病人数高居成人颅内原发性恶性肿瘤之首,手术及术后辅以放疗、化疗是当前主要的应对手段,但居高不下的复发率以及复发后更大的治疗难度使得本病成为神经外科、放疗科及相关科室十分棘手的问题。放疗是复发胶质瘤的重要治疗手段之一,其中调强放疗(IMRT)作为一种先进的

高精度放疗技术已广泛应用于临床。该技术可根据肿瘤的三维形状通过调节或控制放射线强度使剂量更加准确,相对于传统放疗技术,应用 IMRT 对复发胶质瘤患者行再程放疗可对肿瘤区域施加更高的剂量,且更好地保护正常组织和器官。本研究纳入 28 例复发高级别(病理分级Ⅲ~Ⅳ级)胶质瘤患者,通过

^{*} 基金项目:安徽省卫生厅“十二五”临床重点专科建设项目(01Z33)。

作者简介:丁建明,男,医师,主要从事恶性肿瘤的放疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:jianghao1223@163.com。

本文引用格式:丁建明,汪庚明,江浩. 复发高级别胶质瘤应用 IMRT 再程放疗的临床评价[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3244-3246.

相关数据分析,评价 IMRT 治疗复发高级别胶质瘤的临床疗效及安全性,并分析了可能的预后因素,以供同仁参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在蚌埠医学院第一附属医院放疗科行 IMRT 再程放疗的 28 例复发高级别胶质瘤患者作为研究对象,入选患者均通过病理和(或)影像学检查判定为复发。患者年龄 28~67 周岁,中位年龄 50 岁;组织病理学分级:Ⅲ级 14 例,Ⅳ级 14 例;卡氏功能状态量表(KPS)评分均>60 分,其中 70 分及以上者 15 例,70 分以下者 13 例。纳入标准:(1)病理分级Ⅲ~Ⅳ级;(2)治疗前后的影像学资料完整;(3)治疗前无主要脏器严重功能障碍;(4)预计生存期超过 3 个月;(5)患者可配合完成随访;(6)第 1 阶段治疗采用放疗,之后复发。排除标准:(1)无完整影像学资料;(2)存在可能影响生存的严重基础疾病;(3)患者拒绝或因各种原因无法完成随访。本研究所有研究对象均知情同意,且本研究获得本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 所有研究对象均行 IMRT 再程放疗,放疗计划由本科两名具有副主任医师及以上职称的医师修改、审核、提交及确认执行,部分靶区范围采用磁共振(MRI)成像技术辅助判定,必要时请影像科医师协助;处方剂量范围 30~54 Gy(中位剂量 40 Gy),使用常规分割模式执行放疗计划。

1.2.2 化疗方法 20 例患者在放疗期间及放疗后接受了替莫唑胺(TMZ)化疗,放疗过程中每日口服 1 次,剂量 75 mg/m²;同步治疗完成后视患者体能情况及前期治疗期间的药物耐受情况执行 3~6 个周期的辅助化疗,每日口服 1 次,连续 5 d,剂量 150 mg/m²,1 个周期为 4 周。

1.3 近期疗效评价 根据复查的 MRI 结果结合复查时患者的健康状况进行评价,近期疗效按世界卫生组织公布的实体瘤临床疗效评价标准统一进行评价,评价工作由本科具有副主任医师及以上职称的医师参与完成。近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%,稳定率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。对因治疗而引发的不良反应,根据肿瘤放疗协作组急性放射损伤分级标准如实进行评价。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。采用 Kaplan Meier 法分析生存结果并绘制生存曲线;筛选可能的预后因素,应用 Log-rank 检验进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 随访至 2019 年 12 月,28 例患者 10 例存活,17 例死亡,失访者 1 例(失访率 3.6%),远期

生存情况评价结果已排除失访数据。

2.2 疗效观察

2.2.1 近期疗效评价结果 所有患者分别在放疗结束后第 1、3 个月复查了脑部 MRI,影像学评价结果:CR 者共 3 例,占 10.7%;PR 者共 10 例,占 35.7%;SD 者共 9 例,占 32.1%;PD 者共 6 例,占 21.4%;有效率为 46.4%,稳定率为 78.6%。

2.2.2 远期生存情况评价结果 剔除 1 例失访病例数据,27 例患者 3 年累积生存率为 37.04%,中位无进展生存时间(PFS)为 17.8 个月;6、12 个月的中位无进展生存率分别达 62.96%和 51.85%;27 例患者的平均生存期达 21.6 个月(图 1、2)。

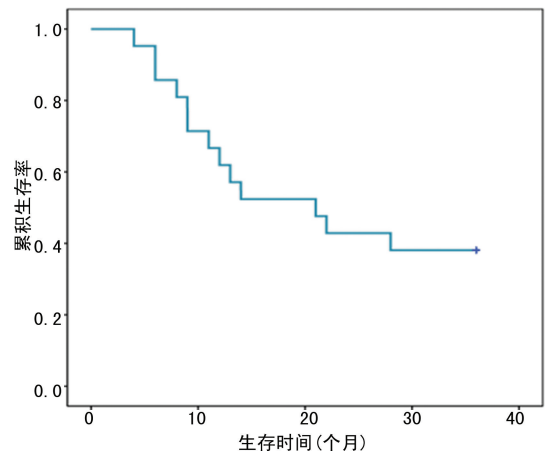


图 1 累积生存曲线

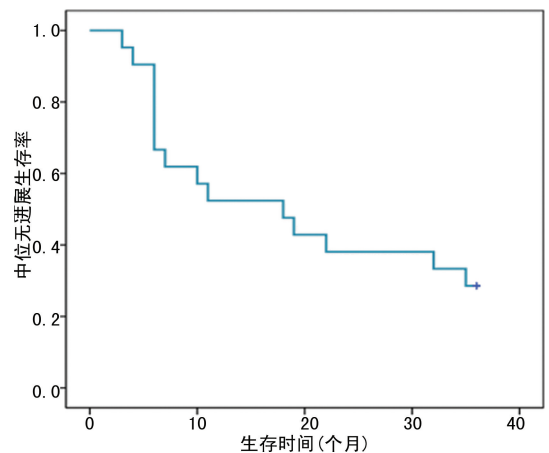


图 2 中位无进展生存率曲线

2.2.3 治疗相关不良反应 多数病例表现为乏力、食欲缺乏、恶心、I~II 度骨髓抑制及轻度的头皮放射反应;共有 7 例患者在放疗过程中出现了Ⅲ级急性放射性脑水肿反应,占 25.0%,表现为不同程度的颅内压增高,经对症支持治疗后可完成后续治疗。所有患者在治疗期间未出现不可接受的不良反应,如重度骨髓抑制、重度肝肾功能障碍等,未发生治疗直接导致的死亡。

2.3 预后因素分析结果 排除 1 例失访数据,对纳入的 27 例患者可能影响预后的因素分别进行分析,结果如下:复发时年龄、组织病理分级、KPS 评分及复

发距首次治疗结束的时间与预后相关($P<0.05$);而联合 TMZ 化疗和放疗剂量与预后无关($P>0.05$)。见表 1。

表 1 预后因素分析结果(n)

影响因素	存活人数 ($n=10$)	死亡人数 ($n=17$)	χ^2	P
复发时年龄(岁)			5.08	<0.02
>50	4	14		
≤50	6	3		
病理分级			9.97	<0.01
Ⅲ级	8	6		
Ⅳ级	2	11		
KPS 评分(分)			3.84	<0.05
>70	8	7		
≤70	2	10		
复发距首次治疗结束的时间			3.89	<0.05
>半年	9	9		
≤半年	1	8		
联合 TMZ 化疗			0.71	>0.05
是	8	11		
否	2	6		
放疗剂量(Gy)			0.04	>0.05
>40	6	10		
≤40	4	7		

3 讨 论

作为神经外科、放疗科等相关科室医师最棘手的疾病之一,高级别胶质瘤恶性程度高,缺乏有效治疗手段,极易复发,复发后治疗更为困难,患者往往生活质量严重降低且很快死亡^[1]。IMRT 作为一种新型放疗技术,现已广泛应用于放疗科常见肿瘤的治疗,其具有定位精准、靶区剂量分布均匀等特点,极大地提高了肿瘤的照射剂量,也最大限度地减少了需保护区域的照射剂量。IMRT 显著提高了胶质瘤的疗效并降低了放射性脑病的发生率,一篇 Meta 分析搜集了过去 20 多年复发高级别胶质瘤患者的临床资料,发现应用再程放疗进行干预相较于其他治疗手段(如再手术、化疗、免疫疗法)在总生存期方面有着明显的优势^[2]。国内一项研究回顾性分析了 52 例再程放疗患者,显示出了良好的远期生存率及安全性^[3]。本研究选择 2014—2016 年在本科行 IMRT 治疗的复发高级别胶质瘤患者 28 例,结果也显示出了令人满意的近期疗效和远期生存率,且不良反应多为轻度、可耐受,安全性佳,再一次验证了放疗尤其是新型的高精度放疗技术应用于复发胶质瘤的治疗是可行的。

以往的研究显示,复发时患者的年龄、健康状况、手术方式、复发肿瘤的体积大小、组织病理分级以及再程放疗的剂量分割模式等可能为复发胶质瘤再程放疗患者预后的影响因素,但不同中心的研究结果有所不同,甚至大相径庭^[4-7]。本研究显示,治疗前患者的 KPS 评分、复发时年龄、病理组织分级、复发距首次治疗结束的时间均可影响预后($P<0.05$),即健康状况越好、年龄越小、病理分级越低、复发距首次治疗

结束时间越久的患者治疗效果可能越好,而放疗剂量的高低(40 Gy 分界)及是否联合 TMZ 化疗与预后无关($P>0.05$)。诸多可能的因素中,放疗的最适剂量一直是各种恶性肿瘤的研究热点。AUTHORITY 等^[8]认为当放疗总剂量超过 35 Gy,患者的生存期有所延长;CHAN 等^[9]分别以 50 Gy 和 60 Gy 为界进行剂量-生存研究,结果差异无统计学意义($P>0.05$);ARCHAVLIS 等^[10]的研究也显示了不同剂量亚组(30、40、50 Gy)的患者生存时间的差异无统计学意义($P>0.05$)。笔者期待更多更权威的临床研究,进一步探讨并明确复发胶质瘤的最适剂量区间。

综上所述,本研究认为 IMRT 技术应用于复发高级别胶质瘤患者,近期疗效较好,远期生存率较高,且不良反应均在可接受范围,也再次验证了放疗尤其是新型的高精度放疗技术应用于复发胶质瘤的可行性,推荐临床实践中选取符合条件的患者使用 IMRT 技术进行治疗。

参考文献

[1] 何远秀,钟文君,李悦,等.复发脑胶质瘤的诊断及治疗进展[J].海南医学,2021,32(2):246-249.

[2] KLINE C, FELTON E, ALLEN I E, et al. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis[J]. J Neurooncol, 2018, 137(1):103-110.

[3] 吕爽,张海波,徐莹,等.复发脑胶质瘤再程放疗的远期疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(6):411-415.

[4] 乔冠群,李英斌,马俊.影响脑胶质瘤预后的因素分析[J].中国临床研究,2016,28(8):1007-1009.

[5] COMBS S E, EDLER L, RAUSCH R, et al. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma[J]. Acta Oncologica, 2013, 52(1):147-152.

[6] 樊庆荣,王恩任,张列,等.75 例脑胶质瘤患者手术治疗效果及复发影响因素分析[J].检验医学与临床,2017,14(17):2544-2546.

[7] 周晗,汪遼,邓民强.脑恶性胶质瘤术后放化疗复发再行手术治疗的临床分析[J].实用癌症杂志,2018,33(11):1847-1849.

[8] AUTHORITY E F S. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):3048.

[9] CHAN T A, WEINGART J D, PARISI M, et al. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GlioSite brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(4):1133-1139.

[10] ARCHAVLIS E, TSELIS N, BIRN G, et al. Salvage therapy for recurrent glioblastoma multiforme: a multimodal approach combining fluorescence-guided resection, interstitial irradiation, and chemotherapy[J]. Neurolog Res, 2014, 36(12):1047-1055.