

伽玛刀治疗颅内转移瘤的疗效分析

宗建海 王 樑 刘华锋 张江红 冯富强 冀培刚 高国栋

摘要 **目的** 评价伽玛刀治疗颅内转移瘤的疗效。**方法** 回顾性分析 476 例接受伽玛刀治疗的转移瘤患者。伽玛刀治疗中位处方剂量 20Gy (13 ~ 30Gy), 等剂量曲线 80%。**结果** 所有接受伽玛刀治疗的转移瘤患者中 3 个月生存率为 91.2% (434/476), 6 个月生存率 75.4% (359/476), 12 个月生存率 38.0% (181/476)。**结论** 颅内转移瘤接受伽玛刀治疗可以很好地提高生存期, 提高生活质量, 复发的患者仍可以再次接受伽玛刀治疗。

关键词 伽玛刀治疗 脑内转移瘤

Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery (GKRS) for Brain Metastases. Zong Jianhai, Wang Liang, Liu Huafeng, Zhang Jianghong, Feng Fuqiang, Ji Peigang, Gao Guodong. Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Shanxi 710038, China

Abstract Objective To assess the efficacy of gamma knife radiosurgery (GKRS) for brain metastases. **Methods** A total of 476 cases with brain metastasis who undergone GKRS were retrospectively analyzed. The median prescription dose was 20Gy (13 ~ 30Gy) delivered to the 80% isodose line. **Results** Overall survival rate in 3 months was 91.2%, in 6 months was 75.4%, in 12 months was 38.0%. **Conclusion** GKRS to the brain metastases achieves better outcome. Patients of recurrent metastases can obtain repeat therapy with gamma knife.

Key words Gamma knife radiosurgery (GKRS); Brain metastases

脑转移瘤的成年人中最常见的恶性肿瘤, 其发生率大约是颅内原发性脑肿瘤的 10 倍以上。大约 40% 左右的全身各部位恶性肿瘤会发生颅内转移。由于肿瘤恶性程度高, 而且大多数多发, 手术完全切除比较困难, 本文回顾性分析笔者医院神经外科伽玛刀中心自 2005 年 1 月 ~ 2010 年 12 月应用头部伽玛刀治疗脑转移瘤患者 876 例, 报告如下。

对象与方法

1. 研究对象: 自 2005 年 1 月 ~ 2010 年 12 月, 第四军医大学唐都医院神经外科伽玛刀中心共治疗脑转移瘤患者 476 例, 男性 227 例, 女性 249 例, 平均年龄 63.4 岁, KPS 评分 ≥ 70 分 392 例, < 70 分 84 例。临床表现主要为头痛、呕吐等 235 例, 肢体运动感觉障碍 158 例, 语言功能障碍 98 例, 其他神经功能缺失 105 例。伽玛刀治疗前有颅内病理结果的 382 例, 仅有外周病理结果的 68 例, 无病理结果仅根据影像学 and 实验室检查诊断的有 26 例。原发肿瘤为肺癌的 292 例, 胃肠道 84 例, 肝癌 6 例, 生殖系统来源 57 例, 黑色素瘤 3 例, 其他部位来源 11 例, 不明来源的 23 例。肿瘤多发 125 例, 单发 351 例。

2. 治疗方法: 手术后患者一般在术后伤口拆线后 1 ~ 5 天进行伽玛刀治疗, 头部安装立体定向框架后, 采用 1.0T 磁共振增强扫描定位 (图 1), 在伽玛刀治疗计划系统上根据肿瘤

大小、位置、是否多发, 肿瘤病理性质及手术野情况制定治疗计划。处方剂量 13 ~ 30Gy, 中位剂量 18Gy, 剂量曲线 80%。其中 29 例患者曾采用伽玛刀治疗, 参考首次伽玛刀治疗靶区及剂量设计治疗计划。病灶数量 > 3 个的 75 例患者中有 51 例进行了全脑补充放疗。



图 1 肺癌脑转移瘤伽玛刀治疗前 MRI 表现

3. 随访: 所有患者均进行门诊或电话随访, 随访时间 2 ~ 30 个月, 中位随访时间 9.4 个月。1 年内每 3 个月, 1 年后每半年进行磁共振检查随访。

4. 疗效评价: 完全缓解 (CR): 病变完全消失 (图 2); 部分缓解 (PR): 病变缩小 50% 以上; 稳定 (SD): 病变缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$, 进展 (PD): 病变增大超过 25%。分别采用 3

个月、6 个月疗效以及总生存时间为评价指标。

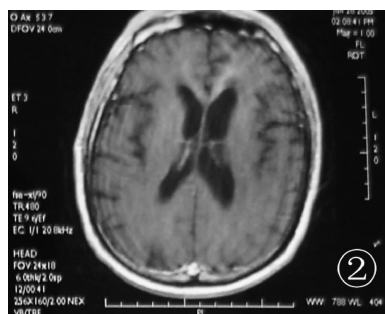


图 2 伽玛刀治疗后 2 个月复查 MRI

结 果

1. 临床症状及影像学随访结果:伽玛刀术后 1 周内临床症状明显改善 109 例,好转 161 例,稳定 198 例,加重 28 例。加重的 28 例,经过对症治疗 6 例进行了手术治疗,其余 22 例均在 2 周内好转。3 个月随访,症状明显好转 208 例,好转 147 例,稳定 67 例,好转后加重 22 例,死亡 25 例,失随访 17 例。影像学复查 297 例,其中 CR 103 例,PR 114 例,SD 53 例,PD 21 例。6 个月随访症状明显好转 151 例,好转 135 例,稳定 64 例,死亡 76 例,失随访 41 例。影像学复查 305 例,其中 CR 123 例,PR 74 例,SD 59 例,PD 49 例。12 个月随访症状明显好转 84 例,好转 53 例,稳定 44 例,死亡 174 例,失随访 121 例。影像学复查 235 例,其中 CR 83 例,PR 68 例,SD 19 例,PD 65 例。

2. 生存期情况:本组 476 例患者伽玛刀治疗后 3 个月生存率为 91.2% (434/476),6 个月生存率 75.4% (359/476),12 个月生存率 38.0% (181/476)。

讨 论

恶性肿瘤极易发生脑转移,尤其是肺癌,全身其他肿瘤也常发生中枢神经系统转移。患者一旦确诊为脑转移瘤一般预后不良,不经治疗的中位生存时间仅为 4 周,经过治疗后的中位生存期约为 1 年^[1-4]。手术治疗是单发病变的最好治疗方法,但是对于多发病变,或者位于重要功能区的病变,手术治疗不能完全切除肿瘤。而且,无论手术能否完整切除肿瘤,术后的局部放疗和全身化疗仍是延长患者生存期的有效手段和方法。目前常用的放疗方法有伽玛刀治疗,X 刀治疗,三维适形放射治疗,间质内放射治疗等。伽玛刀放射治疗具有治疗周期短、剂量率高、对周围组织影响较小等特点,在脑转移瘤的治疗中逐渐成为手术后或未手术患者的首选治疗方案^[2,3]。

伽玛刀治疗一般在手术伤口拆线后 2 天 ~ 2 周

内进行,脑转移瘤属于放射早反应组织,尽早实施术后的辅助放疗可以及早对残余的肿瘤细胞进行杀伤,本组病例实施伽玛刀的时间在拆线后 1 ~ 5 天内进行,个别有手术并发症或伤口愈合不良的可延长实施时间。伽玛刀的放射剂量直接影响治疗的效果,但是放射剂量并不是越大越好,较大的放射剂量往往造成不可逆的放射性损伤。一般认为处方剂量为 18 ~ 20Gy。但是还需要考虑肿瘤的位置和大小等,临近脑干、背侧丘脑等重要结构的应该注意保护正常脑组织,位于大脑半球的应该尽可能达到最大处方剂量。本组病例肿瘤处方剂量 13 ~ 30Gy,中位剂量 18Gy,剂量曲线 80%,取得良好的效果。由于伽玛刀治疗周边剂量衰减很快,对于多发的病灶,在伽玛刀治疗后还应该给予补充全脑放疗,保证多发病灶及周围脑组织有足够的放射剂量。有关伽玛刀联合普通放疗针对单发病灶的疗效还存在争议,尽管脑转移瘤患者进行手术治疗,术后辅助伽玛刀或联合放疗,部分患者还针对病理特点进行针对性的化疗,但是患者仍不免原位或异位复发,复发后的患者有手术指征的应该进行手术,病灶为异位复发的可以再次进行伽玛刀治疗,如果原位复发,需要考虑与前次伽玛刀治疗的时间间隔,短期内重复给予伽玛刀治疗可能会增加放射性坏死的概率,可以先给与化疗或其他治疗,之后再行伽玛刀治疗。本研究应用伽玛刀系统治疗颅内单发或多发脑转移瘤病灶,取得良好的疗效,3 个月生存率达到 91.2%,1 年生存率达到 38.0%。与国内外相同治疗组治疗结果相当^[4,5]。

肿瘤发生远处转移预示着患者预后较差,针对颅内的转移病灶进行的手术、放疗或化疗等可以有效地控制肿瘤的生长,但是由于原发肿瘤尚未消除,以及可能存在体部转移,并存在循环、呼吸、代谢等相关症状,因此治疗过程中应充分考虑原发肿瘤的性质及患者的一般状况制定个体化的治疗方案,部分患者的死亡原因并非由于脑转移瘤引起的神经系统症状,也可能是由于原发病灶或慢性恶液质导致死亡。总之,伽玛刀是颅内脑转移手术后或未手术患者的重要治疗方法,可以有效地控制疾病的进展,延长患者的生存期。伽玛刀术后复发还可以再次应用伽玛刀治疗。

参考文献

- 1 Park HS, Chiang VL, Knisely JP, et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole - brain radiotherapy for brain metastases: an update [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(11): 1731 - 1738
- 2 Siu TL, Jeffree RL, Fuller JW. Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence - based review [J]. J Clin

- Neurosci, 2011, 18(11):1429-1434
- 3 Rwigema JC, Wegner RE, Mintz AH, *et al.* Stereotactic radiosurgery to the resection cavity of brain metastases: a retrospective analysis and literature review[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2011, 89(6):329-337
- 4 Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, *et al.* Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors[J]. World Neurosurg, 2011, 75(5-6):673-683
- 5 王宏伟, 窦长武, 张国荣, 等. 伽玛刀治疗脑转移瘤的疗效观察[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(1):65-68
- (收稿日期: 2012-06-27)
- (修回日期: 2012-11-20)

大鼠心肌微血管内皮细胞缺氧模型的建立

翟仰魁 潘明政 张 宏

摘 要 目的 对大鼠的心肌微血管内皮细胞(myocardial microvascular endothelial cells, MMVECs)离体培养方法进行改良,建立该细胞的缺氧模型。**方法** 取出7日龄左右的Wistar大鼠的心脏,用胰蛋白酶和胶原酶二次消化法获得MMVECs,密度梯度离心法纯化细胞,计算细胞纯度;用免疫细胞化学方法检测微血管内皮细胞特异性第Ⅷ因子、CD34及CD31相关抗原;将原代培养的细胞置于持续通入体积分数为1% O₂、5% CO₂和94% N₂的自制缺氧装置中,并在37℃孵箱中分别缺氧处理4、6、12、18、24h,各时间段均设置正常对照组;用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色实验检测缺氧对大鼠MMVECs增殖活力的影响,Hoechst33342染色观察缺氧诱导该细胞凋亡形态学变化。**结果** 细胞形态特征及相关抗原检测证实:与仅用二次消化法培养细胞相比,密度梯度离心纯化后所得MMVECs纯度提高($P < 0.01$);MTT比色实验:随着培养时间的延长,与正常对照组相比,各缺氧组OD值均有所降低,其中缺氧12、18和24h的OD值降低显著(P 均 < 0.01);从缺氧12h开始,各缺氧组的OD值逐渐降低,与12h相比均有显著差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);Hoechst33342染色:缺氧12h细胞开始出现核固缩、碎裂、蓝色浓染等典型的凋亡形态学变化,随着缺氧时间延长该变化更为明显。**结论** 该原代离体培养方法可以获得纯度较高的MMVECs;缺氧对MMVECs的增殖有抑制作用,本方法可以简便、有效地建立MMVECs的缺氧模型。

关键词 心肌微血管内皮细胞 缺氧

Establishment of Hypoxic Model of Myocardial Microvascular Endothelial Cells in Rats. Zhai Yangkui, Pan Mingzheng, Zhang Hong. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China

Abstract Objective To improve the procedures of in vitro culture of the myocardial microvascular endothelial cells (MMVECs) of rats primarily and establish the hypoxic cell model of MMVECs. **Methods** The hearts of the Wistar (about 7 days of age) rats were taken and the method of trypsin and collagenase digestion was used to obtain cells, then the gradient centrifugation was applied to purify the cells and the purity of cells was measured. Factor Ⅷ, CD34 and CD31, the special related antigens of endothelial cells, were tested by immunocytochemistry. The cells were incubated in a closed container with continuous follow of 1% O₂, 5% CO₂ and 94% N₂ for 4, 6, 12, 18, 24h respectively and normal control groups of each time period were established. The viability of cells were evaluated by MTT activity assay and hypoxia induced cell morphologic changes of apoptosis were assessed by Hoechst 33342 staining. **Results** The morphology and immunocytochemistry results showed that the purity of MMVECs was improved by gradient centrifugation ($P < 0.01$). MTT activity assay showed that compared to control groups, the OD value of hypoxic groups decreased, among which the group of 12, 18 and 24h decreased significantly ($P < 0.01$). The OD value of hypoxic groups began to decrease gradually from 12h and differences were significant ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After 12h of hypoxia, cells began to show typical morphologic changes of apoptosis, such as condensation and fragmentation of nucleus and it became obvious with the increasing time of hypoxia. **Conclusion** The improved in vitro culture method of MMVECs can get cells with relative high purity to perform hypoxic tests. The hypoxia inhibits the viability of MMVECs and the present method can establish a successful hypoxic model of MMVECs.

Key words Myocardial microvascular endothelial cells; Hypoxia

作者单位: 100032 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院(翟仰魁、潘明政); 中国医学科学院/北京协和医学院基础医学研究所细胞中心(张宏)

通讯作者: 潘明政, 电子信箱: vip.com@139.com