

立体定位放射疗法联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果及其对患者预后的影响研究

胡芳, 周霞, 杨波

【摘要】 目的 探讨立体定位放射疗法 (SRT) 联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果及其对患者预后的影响。**方法** 选取2013年1月—2014年3月西南医科大学附属医院收治的高血运性脑恶性肿瘤患者50例, 随机分成对照组20例和观察组30例。对照组患者单用SRT, 观察组患者采用SRT联合脑血管介入栓塞术治疗。比较两组患者术后6个月临床效果及生活质量; 于术后开始随访, 随访截止时间为2016年6月, 比较两组患者无进展生存期、总生存期。**结果** 观察组患者术后6个月临床效果及生活质量均优于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者无进展生存期和总生存期均长于对照组 ($P < 0.001$)。**结论** SRT联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果确切, 能有效改善患者生活质量、延长患者生存时间。

【关键词】 脑肿瘤; 立体定位放射疗法; 血管介入栓塞术; 预后

【中图分类号】 R 739.41 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.009

胡芳, 周霞, 杨波. 立体定位放射疗法联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果及其对患者预后的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (12): 34-37. [www.syxnf.net]

HU F, ZHOU X, YANG B. Clinical effect of stereotactic radiation therapy combined with cerebral vascular interventional embolization on brain malignant tumor with high blood supply and the impact on prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (12): 34-37.

Clinical Effect of Stereotactic Radiation Therapy Combined with Cerebral Vascular Interventional Embolization on Brain Malignant Tumor with High Blood Supply and the Impact on Prognosis HU Fang, ZHOU Xia, YANG Bo. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of stereotactic radiation therapy combined with cerebral vascular interventional embolization on brain malignant tumor with high blood supply and the impact on prognosis. **Methods** A total of 50 brain malignant tumor patients with high blood supply were selected in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2013 to March 2014, and they were randomly divided into control group ($n = 20$) and observation group ($n = 30$). Patients of control group received stereotactic radiation therapy only, while patients of observation group received stereotactic radiation therapy combined with cerebral vascular interventional embolization. Clinical effect and quality of life were compared between the two groups after 6 months of surgery; patients of the two groups were followed up after surgery till June 2016, progression free survival and overall survival were compared between the two groups. **Results** Clinical effect and quality of life of observation group were statistically significantly better than those of control group after 6 months of surgery ($P < 0.05$). Progression free survival and overall survival of observation group were statistically significantly longer than those of control group ($P < 0.001$). **Conclusion** Stereotactic radiation therapy combined with cerebral vascular interventional embolization has certain clinical effect in treating brain malignant tumor with high blood supply, can effectively improve the quality of life and lengthen the survival time.

【Key words】 Brain neoplasms; Stereotactic radiation therapy; Transcatheter arterial embolization; Prognosis

脑恶性肿瘤包括脑转移性恶性肿瘤和脑原发性恶性肿瘤, 其主要治疗方法包括手术、放疗及化疗等, 但部分脑恶性肿瘤患者单用放疗疗效不佳, 患者生存率较

低、中位生存期一般不超过半年^[1]。脑恶性肿瘤多呈浸润性生长, 尤其是脑恶性胶质细胞瘤, 容易侵犯肿瘤周围正常脑组织, 手术根除难度较大且效果差^[2]。近年来, 立体定位放射疗法 (stereotactic radiation therapy, SRT) 已广泛用于治疗颅内转移瘤, 其能精确定位颅内肿瘤所在区域并进行靶点照射, 既能有效照射肿瘤病

作者单位: 646000 四川省泸州市, 西南医科大学护理学院 (胡芳); 西南医科大学附属医院介入科 (周霞, 杨波)

灶, 又能减少对周围正常脑组织造成的损伤^[3]。目前, 临床上常采用脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤, 其作用机制为阻塞靶血管, 使相应组织发生缺血性坏死; 通过破坏或堵塞异常腔隙、血管床和通道而恢复正常血流动力^[4], 但术后患者预后并不十分理想。有研究显示, SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗多发脑转移瘤的临床效果较好^[3], 但其治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果及预后尚不明确。本研究旨在探讨 SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果及其对患者预后的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 患者主要临床表现为肿瘤压迫所致运动障碍 (肢体无力、偏瘫等)、颅内压升高症状 (头痛、呕吐及视盘水肿等) 及意识不清 (记忆力下降、言语混乱等); (2) 行颅脑磁共振成像 (MRI)、CT 平扫 + 增强扫描和/或正电子发射计算机断层显像 (PET) 检查等证实存在脑部病灶; (3) 脑血管造影提示高血运性脑部肿瘤, 主要表现为供血动脉可见增粗或增粗不明显, 一般表现为正常脑组织受压移位, 可见肿瘤血管呈不规则螺旋状及粗细不一, 散发于移位的正常脑血管中间, 并可见肿瘤染色, 引流肿瘤静脉多见异常增多迂曲、过早显影、受压移位及变形, 甚至闭塞; (4) 入组前卡氏 (KPS) 评分 >60 分; (5) 患者术前三大常规 (血常规、尿常规及大便常规)、凝血功能、肝肾功能、生化检查及心电图、肺功能检查等未见明显异常, 不存在手术及放疗禁忌证。排除标准: (1) 存在严重心、肾、肝功能不全者; (2) 存在脏器功能衰竭不能耐受介入治疗者; (3) 存在血小板计数、白细胞计数及凝血功能明显异常者; (4) 严重颅内压升高经脱水治疗无效者。

1.2 一般资料

选取 2013 年 1 月—2014 年 3 月西南医科大学附属医院收治的高血运性脑恶性肿瘤患者 50 例, 其中脑原发性恶性肿瘤 9 例, 脑转移性恶性肿瘤 41 例; 21 例术后病理学诊断为脑恶性肿瘤, 29 例未行手术治疗。影像学诊断结果: 10 例为脑原发性恶性肿瘤, 40 例为脑转移性恶性肿瘤, 均提示高血运性脑恶性肿瘤。

将所有患者随机分成对照组 20 例和观察组 30 例, 两组患者性别、年龄、病程、肿瘤直径、肿瘤类型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。患者及其家属均签署知情同意书。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组

对照组患者单用 SRT, 采用 γ 刀或 X 光刀, 总放射剂量 (DT) 为 50 ~ 65 Gy, 3 ~ 5 Gy/次。当 DT 为 3 Gy/次时, 1 次/d, 1 次/5 周; 当 DT 为 4 ~ 5 Gy/次时, 隔天 1 次, 3 次/周^[5]。放射治疗期间给予高糖营养神经及地塞米松、甘露醇脱水治疗, 降低颅内压、减轻脑水肿等对症治疗; 体质较差者给予营养支持。

1.3.2 观察组

观察组患者采用 SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗, SRT 方法同对照组, 脑血管介入栓塞术具体如下^[6]: 患者术前行全脑血管造影或 CT 血管造影以明确肿瘤及其供血血管位置, 全身麻醉满意后根据肿瘤供血血管位置将 5F 引导导管经动脉导管鞘插入肿瘤侧颈外动脉或颈内动脉或椎动脉, 导管口位置固定在第 2 颈椎下缘水平, 行动脉造影明确目标血管具体位置后全身肝素化, 将导管插入至目标血管后注入无水乙醇, 闭塞肿瘤供血动脉至血管完全栓塞。

1.4 观察指标

1.4.1 术后 6 个月临床效果^[7]

术后 6 个月采用 RTOG9508 疗效标准进行判定: (1) 完全缓解: 影像学检查结果示病灶完全消失; (2) 部分缓解: 影像学检查结果示病灶缩小 $\geq 35\%$; (3) 病情稳定: 神经症状及体征稳定, 影像学检查结果示病灶缩小 $< 35\%$; (4) 疾病进展: 神经症状及体征恶化, 影像学检查结果示出现新病灶或病灶增大或病灶大小基本无变化。

1.4.2 预后

两组患者均随访 6 ~ 34 个月, 平均随访 12 个月, 无失访病例。随访开始时间为患者术后, 随访截止时间 2016 年 6 月。记录患者无进展生存期和总生存期, 无进展生存期为患者首次治疗至末次随访时间或疾病出现进展时间; 总生存期为患者首次治疗至末次随访时间或任何原因导致死亡时间。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	肿瘤类型[n(%)]			
						脑原发性 恶性肿瘤	乳腺癌脑转移	肺癌脑转移	消化道恶性 肿瘤脑转移
对照组	20	13/7	64.1 \pm 3.7	2.9 \pm 1.7	3.2 \pm 0.8	4(20.0)	3(15.0)	9(45.0)	4(20.0)
观察组	30	18/12	63.5 \pm 4.8	2.6 \pm 1.3	3.1 \pm 0.6	6(20.0)	4(13.3)	18(60.0)	2(6.7)
$t(\chi^2)$ 值		0.473 ^a	0.127	0.706	0.505			2.302 ^a	
P 值		0.639	0.721	0.483	0.616			0.512	

注: ^a 为 χ^2 值

1.4.3 生活质量 术后6个月采用KPS评分评估患者生活质量^[8]。(1)明显改善:治疗后患者KPS评分增加 ≥ 20 分;(2)改善:治疗后患者KPS评分增加 ≥ 10 分;(3)稳定:治疗后患者KPS评分无变化;(4)降低:治疗后患者KPS评分下降 > 10 分。

1.5 统计学方法 应用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两独立样本t检验;计数资料采用 χ^2 检验;绘制生存曲线以分析无进展生存期和总生存期。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后6个月临床效果比较 观察组患者术后6个月临床效果优于对照组,差异有统计学意义($u = 2.399, P = 0.016$,见表2)。

表2 两组患者术后6个月临床效果比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups after 6 months of surgery

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展
对照组	20	2(10.0)	6(30.0)	7(35.0)	5(25.0)
观察组	30	9(30.0)	13(43.3)	5(16.7)	3(10.0)

2.2 两组患者预后比较 观察组患者无进展生存期为 (18.1 ± 5.6) 个月、总生存期为 (23.9 ± 6.4) 个月,对照组患者无进展生存期为 (10.8 ± 4.2) 个月、总生存期为 (13.2 ± 4.9) 个月。观察组患者无进展生存期和总生存期均长于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为4.966、6.333, $P < 0.001$,见图1)。

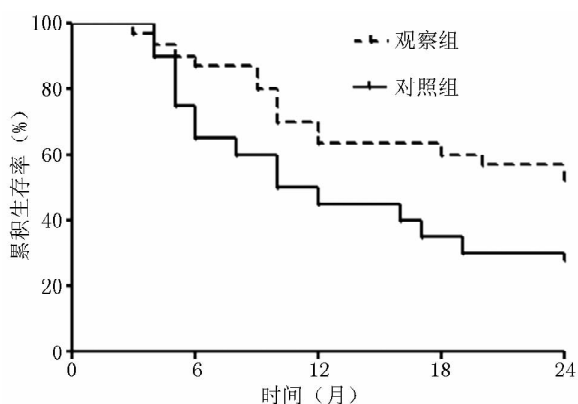


图1 两组患者生存曲线

Figure 1 Comparison of survival curve of the two groups

2.3 两组患者术后6个月生活质量比较 观察组患者术后6个月生活质量优于对照组,差异有统计学意义($u = 2.218, P = 0.025$,见表3)。

表3 两组患者术后6个月生活质量比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of quality of life between the two groups after 6 months of surgery

组别	例数	明显改善	改善	稳定	降低
对照组	20	4(20.0)	5(25.0)	6(30.0)	5(25.0)
观察组	30	15(50.0)	8(26.7)	3(10.0)	4(13.3)

3 讨论

脑恶性肿瘤的主要治疗方法是放疗和手术,但高血运性脑恶性肿瘤多呈浸润性生长,正常组织与病灶之间分界不清,且血供丰富导致手术治疗根除可能性小,需联合化疗及放疗^[9]。全脑放疗针对性差,对正常脑组织损伤较大,且放疗后并发症多,会影响患者术后生活质量。目前,SRT常用于治疗脑恶性肿瘤,其肿瘤局部控制率佳,能保护肿瘤周围正常组织,有利于减少放疗的毒副作用,安全性较高^[10-11]。

介入技术具有定位准确、创伤小等特点。近年来,随着血管介入技术不断进步、完善,使用超选择性或选择性血管造影可确定病灶位置、范围、性质及血供等,且将导管插入血管内可进行腔内血管成形术、血管内栓塞术、血管内药物灌注治疗等^[12-14]。脑血管介入栓塞术治疗肿瘤的作用机制为在肿瘤供血血管内注入人工栓塞材料导致血管闭塞,肿瘤供血中断,使肿瘤细胞缺血坏死而达到治疗的目的^[15]。目前,脑血管介入栓塞术包括弹簧圈栓塞术、液体材料栓塞术、固体材料栓塞术、可脱球囊栓塞术等^[16],其中液体材料栓塞术较常见,而无水乙醇是重要的液体栓塞术材料之一,其可导致肿瘤组织、脏器梗死及血管永久性闭塞^[17]。无水乙醇用于液体栓塞术的优势如下:(1)无水乙醇可使血管蛋白成分发生改变,导致血管内皮细胞功能受损,促使血管内血栓形成^[18];(2)黏附性栓塞剂注入血管后可导致血管壁与微导管粘连,而无水乙醇为非黏附性栓塞剂,可避免黏附性液体栓塞术材料所致不良反应^[19];(3)无水乙醇容易通过细导管注射,采用球囊导管注射后不易反流,适用于选择性栓塞,且安全性较高。无水乙醇最先用于肝癌治疗中,高浓度乙醇可通过固定、脱水及瘤体注射等方式导致肿瘤细胞坏死^[20]。但需要注意的是,应用无水乙醇时应掌握好无水乙醇的注射速度,最适宜的注射速度为 $0.5 \sim 1.0 \text{ ml/s}$,注射速度过快或过慢均能影响患者的治疗效果^[21]。推注无水乙醇约5ml后应暂停3~5min,以利于组织凝固,注射完成后立刻使用少量0.9%氯化钠溶液冲洗可防止无水乙醇残留于导管内而导致凝血^[22]。LIPPITZ等^[23]研究表明,使用血管内介入治疗颅内动脉瘤的效果佳,并具有微

创、有效、安全性高及术后并发症少等优点。

本研究采用 SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤, 结果显示, 观察组患者临床效果优于对照组, 提示 SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果疗效确切。本研究结果还显示, 观察组患者无进展生存期、总生存期分长于对照组, 术后 6 个月生活质量优于对照组, 提示脑血管介入栓塞联合 SRT 能有效改善高血压性脑恶性肿瘤患者术后生活质量, 延长患者生存时间。

综上所述, SRT 联合脑血管介入栓塞术治疗高血运性脑恶性肿瘤的临床效果确切, 能有效改善患者生活质量、延长患者生存时间, 值得临床推广应用。

作者贡献: 胡芳进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 周霞进行实验实施、评估、资料收集; 杨波进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王跃, 谭兵, 蒋勇, 等. 立体定向放疗在肺癌脑转移瘤治疗中的作用研究 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (16): 4338-4340.
- [2] MARGOLIN K, HODI F S. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastase: an open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (5): 459-465.
- [3] 陈秀军, 肖建平, 李祥攀, 等. 立体定向放疗与全脑放疗在多发脑转移瘤治疗中的作用分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21 (1): 1-4.
- [4] PREUSSER M, CAPPER D, ILHAN - MUTLU A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (2): 205-222.
- [5] BOVI J A, WHITE J. Radiation Therapy in the Prevention of Brain Metastases [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14 (1): 55-62.
- [6] 陈秀军, 肖建平, 李祥攀, 等. 乳腺癌脑转移瘤立体定向放疗预后因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21 (6): 496-499.
- [7] 张雷, 陈隆益, 何永生, 等. 放射外科治疗脑星形胶质细胞瘤的病理改变对比研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10 (9): 905-909.
- [8] YAMAMOTO M, SERIZAWA T, SHUTO T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4): 387-395.
- [9] KONG W, JARVIS C R, SUTTON D S, et al. The Use of palliative whole brain radiotherapy in the management of brain metastases [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24 (10): e149-158.
- [10] 李平, 张志, 李国忠, 等. 非小细胞肺癌三维适形放疗中二次定位缩野对肿瘤靶区及肺受照射剂量的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16 (12): 1948-1950.
- [11] 山常国, 蔡林波, 洪伟平, 周青, 王立超. 立体定向放射外科治疗脑动静脉畸形的效果观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (6): 86-87.
- [12] KOCHER M, WITTIG A, PIROTH M D, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases [J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190 (6): 521-532.
- [13] 呼铁民, 田甜, 王昆鹏, 等. 开颅夹闭术与血管内介入动脉瘤栓塞术治疗中青年高危颅内动脉瘤破裂效果的比较研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (7): 81-84.
- [14] 吴汝江, 戴钰辉, 刘亮. 介入栓塞术治疗门脉高压致食管胃底静脉曲张出血的临床观察 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12 (10): 796-798.
- [15] 高红祥, 党亚正. 伽玛刀治疗肺癌脑转移瘤生存与预后分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 11 (9): 2127-2131.
- [16] BARTSCH R, MEHTA M P. Frontiers | Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *ACTA Neuropathol*, 2012, 123 (2): 205-222.
- [17] 黄丹丹, 罗裕坤, 杨家林, 等. 非小细胞肺癌脑转移 165 例治疗及预后分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18 (1): 105-108.
- [18] MEGAN L, LONG G V. The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases [J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26 (2): 222-229.
- [19] 于兰, 徐辉, 王刚, 等. 立体定向放疗挽救治疗全脑放疗后颅内失败的脑转移瘤患者的临床观察 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43 (5): 100-104.
- [20] MASHIMO T, PICHUMANI K, VEMIREDDY V, et al. Acetate Is a Bioenergetic Substrate for Human Glioblastoma and Brain Metastases [J]. *Cell*, 2014, 159 (7): 1603-1614.
- [21] 郝文胜, 张群卫, 蔡和平, 等. NP 方案化疗序贯立体定向放射治疗 IIIB 期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 安徽医学, 2014, 23 (10): 1374-1376.
- [22] 陈志萍, 郑列祥, 叶宁华, 等. 低场 MRI 对单发脑转移瘤的诊断价值 [J]. 安徽医学, 2013, 34 (8): 1206-1209.
- [23] LIPPITZ B, LINDQUIST C, PADDICK I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40 (1): 48-59.

(收稿日期: 2016-10-13; 修回日期: 2016-12-18)

(本文编辑: 谢武英)