

放射性粒子治疗颅内肿瘤标准化流程 专家共识

中国抗癌协会肿瘤微创治疗委员会粒子治疗分会 中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会 中国医师协会介入分会放射性粒子治疗专家委员会

通信作者:张福君,中山大学肿瘤防治中心微创介入科,广州 510060, Email: zhangfj@sysucc.org.cn; 肖越勇,解放军总医院第一医学中心,北京 100853, Email: xiaoyueyong@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.47.002

放射性粒子治疗颅内肿瘤已有 70 余年历史^[1],大量前瞻性研究和回顾性分析得到一致结论,该疗法微创安全,需要外科干预(清除血肿、置入引流管)的严重并发症的总发生率<1.29%^[2]。由于放射性粒子近距离颅内肿瘤治疗的特殊性,需要跨学科医师,如神经外科、放疗科、物理师、介入科医师共同完成,治疗上的风险以及没有建立标准的治疗流程就成为制约该技术应用的重要因素。各研究报道对放射性粒子治疗颅内肿瘤疗效评价不一,差别较大^[3-10],原因为不同研究者选择患者的标准、手术方法不同,普遍缺乏根据不同类型肿瘤制定的个体化靶区和处方剂量标准,甚至鲜有靶区勾画原则和剂量学描述^[11-15]。因此,从科学研究的角度,应该建立基本统一的治疗流程。

目前放射性粒子治疗颅内肿瘤可用于颅内恶性肿瘤的挽救治疗和经过伦理评价的研究性治疗^[16-22],该治疗须征得患者知情同意并告知替代方案。

放射性粒子近距离治疗颅内恶性肿瘤的疗效并未像治疗其他系统的恶性肿瘤那样结论明确,如前列腺癌、复发性直肠癌、食管癌等^[23-28]。有观点认为,该治疗并不比外放疗更具优势,反倒从技术上更复杂和不可预知,具有争议^[29],分析其原因为,不同的研究者没有治疗的统一标准——颅内恶性肿瘤分类复杂,恶性程度、生长方式、对放射治疗的敏感性不相同,因此不能用一个标准来评价,客观上增加了研究的难度;靶区过小——既往的研究均为临床靶体积(CTV)等同于计划靶体积(PTV),没有个体化靶区,靶区的不同,直接影响到处方剂量所包含的肿瘤范围,过小说明部分肿瘤未在治疗区

域,尤其要考虑到部分颅内恶性肿瘤浸润式生长的生物学特性,应该扩大靶区;剂量过低——顾及到治疗的安全性,既往的研究均以外放射治疗为处方剂量的参考依据。其实,放射性粒子治疗和外放射治疗本质上并不相同,外放射治疗的高剂量分次治疗和放射性粒子治疗的低剂量持续照射治疗,其生物学效应具有本质的差别。目前的研究认为,在靶区和剂量前提下,放射性粒子治疗颅内肿瘤是有效的,应该得到重视,尤其对脑胶质瘤复发的治疗是挽救性治疗的有效方法。

安全性方面的考虑主要为迟发性脑坏死和顽固性脑水肿。有证据表明,即使把靶区扩大到高级别脑胶质瘤可见边界的外 1 cm,把处方剂量逐渐提高到超过外放疗的极限量,超过常见肿瘤放射治疗的根治量,即使达到 90~210 Gy,仍然是安全的。在给予靶区扩大和处方剂量提高后治疗的患者中,放射性脑水肿和穿刺损伤等加重脑水肿的因素并未像预测的那样重,经过内科强力短期脱水和激素治疗,可以控制住脑水肿,肿瘤的活性降低是导致脑水肿降低的主要因素,随着时间逐渐显现。近距离治疗为何引起肿瘤的生物学行为迅速持续降低,机制尚不明确。脑水肿的远期发生率<1.5%。近年来的文献认为,放射性粒子近距离治疗颅内恶性肿瘤有较高的 3 个月局部控制率和较长的中位生存期。

一、病例选择

1. II 级、III 级、IV 级胶质瘤手术后复发:患者拒绝再手术、放疗。

2. 脑胶质瘤初始治疗:无法手术或者患者拒绝手术、放疗(须经过医学伦理)。

3. 寡发脑转移瘤:患者拒绝手术、放疗。

二、适应证

所有病例符合以下条件:肿瘤直径 $<5\text{ cm}$, 单次病灶 <3 个, 预期生存期 ≥ 6 个月, KPS (Karnofsky performance score) 评分 ≥ 60 分。无脑疝形成。

按照疾病分类, 分别符合以下条件:

1. 转移瘤:寡发转移, 或者多发时仅对有症状的责任病灶, 且原发病灶控制良好。

2. 低级别胶质瘤: II 级。

3. 高级别胶质瘤:无室管膜转移, 未侵及脑干等重要功能区。

4. 手术后复发:无室管膜转移。

5. 放疗后复发:无脑白质变性。

6. 其他:非颅底脑膜瘤、垂体瘤经过其他治疗失败者。

三、禁忌证

1. I 级胶质瘤。

2. 无病理依据。

3. 有脑疝或 KPS <60 分、生存期 <6 个月。

四、术前准备

1. 充分的影像学检查:CT 强化或者 MRI 强化, 满足术前、术中、术后剂量和靶区描述。

2. 住院治疗:心电图检查、充分备皮、空腹、体位固定负压袋、建立静脉通道、术中留置导尿管、术中心电监护、做好转入外科手术的准备。

3. 实验室检查:血常规检查, 血凝常规、尿便常规、传染性标志物 4 项检测、生化检查。

4. 药物准备:术前放射性药物活度检测、对比剂、预防癫痫药物(地西洋), 预防出血药物(立芷雪, 肾上腺素), 镇痛药物(羟考酮)。

5. 术前计划、处方剂量。

五、手术方法

颅骨钻孔或者颅骨开窗, 锥形排布放射粒子或者模板引导方法; 周边高剂量或者平均分布放射粒子均可, 剂量验证为唯一的治疗标准。

不同情况推荐以下术式:

1. $<2\text{ cm}$ 病灶: 颅骨钻孔(1 个)。

2. 低级别胶质瘤: 颅骨钻孔(数个)。

3. 手术后复发: 骨瓣通道结合颅骨钻孔。

4. 高级别胶质瘤体积较大者($>2\text{ cm}$): 多个颅骨钻孔或者颅骨开窗。

5. 平均剂量分布, 周边高剂量优先的原则。

6. 锥形分布结合模板法, 推荐术中剂量优化。

7. 病理获取方式: 抽吸、拭子, 不推荐切割。

六、围手术期处理

1. 出血: 内科保守或者外科引流。

2. 腱膜缝合: 预防脑脊液漏, 预防感染。

3. 脱水: 甘露醇+激素, 每日 4 次, 3 d 减半量, 次数不减。7 d 后改口服地塞米松, 每日 6 片(0.75 mg), 3 d 减 1 片, 直至停药。

4. 心电监护并限制活动 $\geq 24\text{ h}$ 。

七、需要统计的指标

1. 一般项目: 姓名、性别、诊断、年龄、联系人、电话。

2. 治疗史: 外科手术, 时间、次数。外放疗, 时间、次数、剂量、放疗方案。化疗, 时间、次数、剂量、化疗方案。

3. 术前情况: KPS 评分, 神经系统症状如头疼、恶心、呕吐、视觉障碍、眩晕。神经系统体征如肌力、视力、听力、失语症、癫痫、感觉障碍。

4. 近距离放疗数据: 肿瘤部位(可以多个, 标明序号)、肿瘤大小(可以多个, 标明序号)、处方剂量、剂量-体积直方图(DVH)、粒子数、穿刺次数、治疗靶体积、粒子活度、并发症、图像资料(术中和术后 CT 图像)。

5. 随访指标: 病灶控制时间、生存期、死亡时间、死亡原因、KPS 评分、神经系统症状、神经系统体征、复发, 随访时间为出院时患者评价、术后 1 个月、以后每 3 个月^[30-33]。

八、安全性措施

1. 钝头针操作。

2. 避开知名血管。

3. 减少穿刺次数。

4. 静脉麻醉。

5. 血肿抽吸、置管。

6. 做好转入外科清除血肿的预案。

九、靶区设定

1. 转移瘤: PTV=肿瘤靶体积(GTV)。

2. 低级别胶质瘤: PTV=GTV。

3. 高级别胶质瘤: PTV 超过 GTV 1 cm。

4. 手术后复发: PTV 超过 GTV 1 cm。

5. 放疗后复发: PTV 超过 GTV 1 cm。

6. 其他(脑膜瘤、垂体瘤等): PTV=GTV。

十、推荐处方剂量

1. 转移瘤: 降低经验剂量, 90~100 Gy。

2. 低级别胶质瘤: 降低经验剂量, 90~100 Gy。

3. 高级别胶质瘤: 维持经验剂量, 110~150 Gy。

4. 手术后复发: 维持经验剂量, 100~150 Gy。

5. 放疗后复发:降低经验剂量,60~90 Gy。

6. 其他(复发性脑膜瘤、复发性垂体瘤等),降低经验剂量,110 Gy^[34-38]。

十一、推荐研究和使用的新技术

1. 图像融合引导技术。

2. 3D 模板引导技术。

3. 放射性粒子自动捡取技术。

4. 真实剂量显示技术(SPECT-CT)。

5. 磁导航穿刺技术。

6. 术中剂量优化技术。

鉴于颅脑的特殊性,无论是神经外科、放疗科、影像科医师单独完成该治疗均有困难,相应研究少,建立放射性粒子治疗颅内肿瘤标准化流程,有利于对颅内恶性肿瘤进行分层研究,克服颅内恶性肿瘤分类复杂,不能像评价其他部位恶性肿瘤的疗效那样容易,导致研究缓慢,不易得到准确结论的现状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔:胡效坤(青岛大学附属医院介入医学中心)

共识编写制定专家:胡效坤(青岛大学附属医院);张福君(中山大学肿瘤医院);王俊杰(北京大学第三医院);郭金和(东南大学附属中大医院);滕皋军(东南大学附属中大医院);张建国(北京大学口腔医院);张开贤(山东省滕州市中心医院);李成利(山东省医学影像学研究所);肖越勇(中国人民解放军总医院第一医学中心);黄学全(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院);张杰(北京大学口腔医院);王若雨(大连医科大学附属中山医院);盖保东(吉林大学中日联谊医院);张宏涛(河北省人民医院);刘士锋(青岛大学附属医院);陆建(东南大学附属中大医院);王从晓(青岛大学附属医院);高阳(北京航空航天大学);Tina Kapur(美国哈佛医学院)

参 考 文 献

- Munding F. Eine einfache Methode der lokalisierten Bestrahlung von Grosshirngeschwulsten mit radioaktiven Gold[J]. Münch Med Wschr, 1956, 98:23-25.
- 胡效坤,彭丽静,刘士锋,等.靶区和剂量控制下¹²⁵I粒子治疗颅内恶性肿瘤的再评价[J].中华医学杂志,2017,97(19):1457-1462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.007.
- Hu X, Qiu H, Zhang L, et al. Recurrent gliomas: comparison of computed tomography (CT)-guided ¹²⁵I seed implantation therapy and traditional radiochemotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2012,13(10):840-847. DOI: 10.4161/cbt.20834.
- 胡效坤,张福君.CT介入治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:349-466.
- 胡效坤,乔志正,梁克山,等.CT引导下¹²⁵I放射粒子植入治疗颅内肿瘤的应用研究[J].中华神经医学杂志,2005,4(7):691-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2005.07.014.
- 胡效坤,张开贤,乔志正.¹²⁵I放射粒子治疗脑胶质瘤60例报告[J].中国微创外科杂志,2008,8(9):828-831. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2008.09.023.
- Devlin PM. Brachytherapy: applications and techniques[M]. Springer Publishing Company,2015.
- Ruge MI, Kickingereder P, Grau S, et al. Stereotactic iodine-125 brachytherapy for the treatment of WHO grades II and III gliomas located in the central sulcus region[J]. Neuro Oncol, 2013,15(12):1721-1731. DOI: 10.1093/neuonc/not126.
- Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998,41(5):1005-1011. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00159-x.
- Zamorano L, Li Q, Tekyi-Mensah S, et al. Permanent iodine-125 interstitial radiation therapy in the treatment of non-glioblastoma multiforme high-grade gliomas[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2003, 81(1-4): 10-17. DOI: 10.1159 / 000075098.
- Tselis N, Kolotas C, Birn G, et al. CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Long-term results[J]. Strahlenther Onkol, 2007, 183(10): 563-570. DOI: 10.1007/s00066-007-1721-2.
- James AP, Dasarthy B. A review of feature and data fusion with medical images[D/OL]. arXiv preprint arXiv:150600097. 2015.
- James AP, Dasarthy BV. Medical image fusion: A survey of the state of the art[J]. Inf Fusion, 2014, 19:4-19. DOI:10.1016/j.inffus.2013.12.002.
- Krempien RC, Daeuber S, Hensley FW, et al. Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3D-brachytherapy treatment planning[J]. Brachytherapy, 2003, 2(3):164-171. DOI: 10.1016/S1538-4721(03)00133-8.
- Dehghan E, Le Y, Lee J, et al. CT and MRI fusion for postimplant prostate brachytherapy evaluation[J]. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging, 2016,2016:625-628. DOI: 10.1109/ISBI.2016.7493345.
- Pietrzyk U, Herholz K, Schuster A, et al. Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT, and MRI[J]. Eur J Radiol, 1996, 21(3): 174-182. DOI: 10.1016/0720-048x(95)00713-z.
- Julow J, Major T, Emri M, et al. The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours[J]. Acta Neurochir (Wien), 2000, 142(11): 1253-1258. DOI: 10.1007/s007010070022.
- Polo A, Cattani F, Vavassori A, et al. MR and CT image fusion for postimplant analysis in permanent prostate seed implants [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004,60(5):1572-1579. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.033.
- Viola A, Major T, Julow J. The importance of postoperative CT image fusion verification of stereotactic interstitial irradiation for brain tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004,60(1): 322-328. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.045.
- Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration[J]. Med Image Anal, 1998,2(1):1-36.
- Cizek J, Herholz K, Vollmar S, et al. Fast and robust registration of PET and MR images of human brain[J]. Neuroimage, 2004, 22(1):434-442. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.016.
- Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol

- Biol Phys, 2005, 63(2):511-519. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
- [23] Schlaier JR, Warnat J, Dorenbeck U, et al. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and a ultrasound system[J]. Acta Neurochir (Wien), 2004, 146(3):271-276. DOI:10.1007/s00701-003-0155-6.
- [24] Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, et al. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994,28(5):1229-1234. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90499-5.
- [25] Parsai EI, Ayyangar KM, Dobelbower RR, et al. Clinical fusion of three-dimensional images using Bremsstrahlung SPECT and CT[J]. J Nucl Med, 1997,38(2):319-324.
- [26] Nishioka T, Shiga T, Shirato H, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI / CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 1051-1057. DOI: 10.1016 / s0360-3016(02)02854-7.
- [27] Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, et al. Validation of a method for automatic image fusion (Brain LAB System) of CT data and 11C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003,56(5):1450-1463. DOI: 10.1016/ s0360-3016(03)00279-7.
- [28] Crook J, McLean M, Yeung I, et al. MRI-CT fusion to assess postbrachytherapy prostate volume and the effects of prolonged edema on dosimetry following transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2004, 3(2):55-60. DOI: 10.1016/j.brachy.2004.05.001.
- [29] Reynier C, Trocraz J, Fourmeret P, et al. MRI / TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results[J]. Med Phys, 2004,31(6):1568-1575. DOI: 10.1118/1.1739003.
- [30] Julow J, Major T, Mangel L, et al. Image fusion analysis of volumetric changes after interstitial low-dose-rate iodine-125 irradiation of supratentorial low-grade gliomas[J]. Radiat Res, 2007,167(4):438-444. DOI: 10.1667/RR0725.1.
- [31] Julow J. Image fusion guided brachytherapy of brain tumors[J]. Ideggyogy Sz, 2010,63(5-6):164-169.
- [32] Giannouli S, Baltas D, Milickovic N, et al. Autoactivation of source dwell positions for HDR brachytherapy treatment planning[J]. Med Phys, 2000,27(11):2517-2520. DOI: 10.1118/ 1.1315315.
- [33] Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note[J]. J Neurosurg, 2000, 93 Suppl 3: 219-222. DOI: 10.3171 / jns. 2000.93. supplement.
- [34] 胡效坤,张福君. 国家限制类医疗技术放射性粒子植入治疗技术管理规范及临床应用质量控制指标解读[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(19):1441-1443. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.001.
- [35] 郭金和, 胡效坤, 滕皋军. 放射性粒子治疗技术行业存在的问题和发展方向[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(19):1444-1445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.002.
- [36] 中国医师协会放射性粒子治疗技术专家委员会 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性粒子植入治疗技术管理规范(2017年版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(19):1450-1451. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.004.
- [37] 中国医师协会放射性粒子治疗技术专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性粒子植入治疗技术临床应用质量控制指标(2017年版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(19): 1452-1454. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2017.19.005.
- [38] Gao Y, Han Y, Nan G, et al. Value of CT-MRI fusion in iodine-125 brachytherapy for high-grade glioma[J]. Oncotarget, 2017, 8(68): 112883-112892. DOI: 10.18632 / oncotarget.22844.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:刘雪松)

·读者·作者·编者·

关于参考文献著录格式要求

参考文献著录格式基本参照此行 GB/T7714-2005《文后参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录,依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出)全部排列于文末。参考文献中的作者,1~3名全部列出,3名以上只列前3名,后加“等”或其他与之相应的文字,如“et al.”。著录作者姓名时将姓放在前,名缩写放在姓后面。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。文献题名项后需标注文献类型标志项目。作者必须将参考文献与其原文核对无误。举例如下。

- [1] 孙宏斌,夏术阶,唐孝达. 前列腺移行带和外周带差异基因表达研究[J]. 中华医学杂志,2005,85(9):610-613. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2005.09.012.(期刊格式)
- [2] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015,372(9):793-795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.(期刊格式)
- [3] 汪敏刚. 支气管哮喘[A]/戴自英. 实用内科学. 8版. 北京:人民卫生出版社, 1991:833-840.(专著中析出文献格式)
- [4] Sodeman WA Jr, Sodeman WA. Pathologic physiology: mechanisms of disease[M]. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1974:457-472.(书籍格式)