

脑胶质瘤优化放疗在综合治疗中的应用进展

蒋教华, 张国荣, 郁志龙

(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要: 脑胶质瘤的治疗一直是临床医学的一大难题, 单一的治疗方法并不能取得令人满意的治疗效果。尽管单纯放疗技术的发展已经达到了较高水平, 其规范化治疗也已公布, 但胶质瘤预后仍未有大的改善。随着现代医学技术的发展, 各种综合治疗手段的应用, 为改善患者的预后提供了可能, 全文对脑胶质瘤综合治疗中放疗的优化应用作一综述。

关键词: 胶质瘤; 放疗; 综合治疗

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)05-0395-04

Application Progress in Optimized Radiotherapy in the Comprehensive Treatment for Glioma

JIANG Jiao-hua, ZHANG Guo-rong, YU Zhi-long

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhehaote 010000, China)

Abstract: Glioma treatment has been a major problem in clinical medicine, and single treatment can not obtain satisfactory effect. Despite the development of radiotherapy technology has reached a high level, even its standardized treatment has been published, but prognosis glioma for still didn't get a great improvement. With the development of modern medical technology, various comprehensive treatments have been applied, and it becomes possible to improve the patient's prognosis. This article summarized optimized radiotherapy application in the comprehensive treatment for glioma.

Subject words: glioma; radiotherapy; combined modality therapy

胶质瘤尽管采用了手术加放化疗的优化综合治疗方法, 但预后仍然不佳, 尤以胶质母细胞瘤为主, 平均生存期仅 14.5 个月左右^[1], 虽然现在的靶向治疗受到越来越多的关注, 但放射治疗仍是临床上最有效的治疗方式^[2]。本文就目前国内外放疗在脑胶质瘤综合治疗中的优化应用进展作一综述。

1 干预分子生物发病机制加强放疗效应

从放射生物学角度来说, 影响胶质瘤放疗疗效的主要原因在于两方面: 一是肿瘤细胞的乏氧性, 二是肿瘤细胞的耐放射性。改善肿瘤细胞的氧合一直是传统的放疗增敏方法, 越来越多的证据表明, 肿瘤组织是由对辐射敏感性不同的异质性细胞群体组成, 研究表明耐放射性的 CD133 阳性的胶质母细胞

瘤干细胞样细胞在缺氧条件下会优先增殖起来, 专门针对 CD133 胶质母细胞瘤肿瘤干细胞样的治疗以及调节胶质母细胞瘤的微环境(内皮细胞、细胞外基质、细胞因子、一氧化氮、氧含量)会导致更持久的放疗效应^[3]。而随着胶质瘤分子生物机制的研究进展, 开始探索优化放射生物学效应在放疗中的运用。一方面, 在肿瘤抗辐射生物反应途径的研究中, 突出靶向药物与放射治疗的结合, 抑制放疗中肿瘤放射损伤的修复; 另一方面, 已有资料表明, 肿瘤细胞的死亡过程是一种编程性凋亡, 放疗的不敏感主要为细胞的抗凋亡, 通过结合靶向药物, 调节肿瘤细胞的编程性凋亡过程, 规避细胞凋亡的阻力, 从而增加放疗的敏感性^[4]。肿瘤周期性乏氧已是一个公认的现象, 而 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 则是参与肿瘤乏氧及肿瘤进展的一个关键的中介酶, 台湾的研究发现 NOX4 在胶质母细胞瘤的肿瘤微环境中起着促进抗辐射的重要作用, 因此, 定位 NOX4 可能是一个用于阻断周期缺氧导致抗辐射的有吸引力的治疗策略^[5]。

通讯作者: 张国荣, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士; 内蒙古医科大学附属医院肿瘤放疗科, 内蒙古自治区呼和浩特市回民区通道北街 1 号 (010000); E-mail: yourour@public.hh.nm.cn.

收稿日期: 2013-01-18; **修回日期:** 2013-02-23

中国同济大学借助使用 lentivirus 提供的短发夹 RNA(shRNA)关闭了活跃的细胞周期检测点激酶 Chk1, 明显改善了胶质母细胞瘤(GBM)干细胞样细胞的放射敏感性, 增加细胞的凋亡率, 关闭 Chk1 组与控制 GSCs 组相比, 增加细胞的凋亡率为(37.87%±0.32%), 降低 G₂M 期阻滞的程度为(22.37%±2.01%)^[6]。已证实 STAT3 信号转导通路与 GBM 肿瘤的恶性程度和复发密切相关, 而白藜芦醇(RV)可明显提高依靠 STAT3 信号通路的 GBM 肿瘤放射敏感性^[7], 临床应用前景广泛。而未来越来越多的胶质瘤信号转导路径将被阐释, 例如 3-磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/AKT 信号通路在 GBM 经常出现, 这些都为提高放疗效应提供了可能。

2 精确放疗靶区体积剂量分布的优化应用

2.1 大分割容积调强旋转放疗

1998 年 Charles 等^[8]人研究发现胶质瘤放疗剂量超过 60Gy 的升级并不会改善疾病的控制和患者的生存, 与同年 Nakagawa 等^[9]人报道 60~90Gy 的高剂量适形放射治疗胶质母细胞瘤并不能提高生存率的结果是一致的, 现在认为提高总剂量的治疗方式并没有增加更多的好处, 因此大分割放射治疗计划(HFRT)被认为是一个趋势, 埃及南部癌症研究所^[10]尝试 49.5Gy/15 次/3W 治疗 54 例脑胶质瘤患者, 中位生存期为 33 个月, 建议临床实践中可以考虑选择。英国 Hingorani 等^[11]检索分析了 Pubmed 自 1990 年来大分割放疗(HFRT)研究报告, 认为高剂量分割调强适形放疗(IMRT)放射治疗是一种安全可行的治疗选择。高剂量放射治疗成功实施的关键取决于最佳的靶区体积剂量分布, 即高度适形性下给予安全的高剂量, 同时随着质子磁共振波谱或 PET-CT 成像技术新生的生物靶区(BTV)概念也逐渐加入到了临床靶区(CTV)中考虑, 尽管其可能扩大了 CTV。加拿大多伦多大学放射肿瘤学系证明了容积调强旋转治疗(VMAT)在复杂的胶质瘤靶区设计及计算比 IMRT 拥有更快的速度及更好的剂量分布, 更好地保护了脊髓及视神经等重要组织器官^[12]。非洲癌症杂志比较了三维适形放射治疗(3D-CRT)、IMRT 和锐速刀放射治疗(RA), 得出同样的结论^[13], 可为

HFRT 所用。

2.2 螺旋断层放射治疗

螺旋断层放射治疗系统(TOMO Therapy Hi-Art), 集 IMRT、影像引导调强适形放疗(IGRT)、剂量引导调强适形放疗(DGRT)于一体, 是目前世界尖端的肿瘤放射治疗设备, 其独创性的设计以螺旋 CT 旋转扫描方式, 结合计算机断层影像导航调校, 突破了传统加速器的诸多限制, 不再从几个固定射野进行照射, 而是在 CT 引导下 360°聚焦断层照射肿瘤, 对恶性肿瘤患者进行高效、精确、安全的治疗。TOMO 放射治疗系统的成像和治疗采用同一放射源——兆伏级射线, 在放疗的同时即可采集 CT 数据, 使放射治疗和螺旋 CT 流畅结合。CT 成像探测器会在放疗的同时收集穿透患者身体后的 X 线, 从而推算出肿瘤实际吸收的射线能量, 为以后的放疗剂量提供科学准确的参考数据, 实现自适应放疗, 动态跟踪定位, 做到肿瘤剂量适形度更高、肿瘤剂量强度调节更准、肿瘤周围正常组织剂量调节更细。意大利罗马 S Camillo-Forlanini 医院观察了 11 例视交叉或脑干附近(距离<0.5cm)的高级别胶质瘤螺旋断层放疗, 5 例(45%)没有复发或进展的迹象或症状, 证明 TOMO 是可以提供高剂量放疗的有效和安全的治疗方式^[14]。

2.3 中子俘获技术靶向放疗

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)通过在肿瘤细胞内的原子核反应来摧毁癌细胞, 它的原理是先给患者注射一种含硼的特殊化合物, 这种化合物与癌细胞有很强的亲和力, 对人体无毒无害, 对癌症也无治疗作用。再用一种超热中子射线进行照射, 这种射线对人体的损伤不大, 但中子与进入癌细胞里的硼能发生很强的核反应, 释放出一种杀伤力极强的射线, 射程很短, 只有一个癌细胞的长度, 所以只杀死癌细胞, 不损伤周围组织。这种有选择地只杀死形状复杂的癌细胞而不损伤正常组织的技术, 称为硼中子俘获治疗技术。赫尔辛基大学中心医院经 L-Boronophenylalanine 介导的硼中子俘获疗法治疗恶性脑胶质瘤手术和外照射后的 I 期研究表明治疗是可行的^[15]。日本观察了 23 例 GBM 患者 BNCT(单一处理)治疗的临床效果, 与单纯常规放疗的历史数据相比具有明显优势, 平均生存期为 19.5 个月, 有 5 位患者诊断后存活超过 3 年^[16]。常规放射治疗儿童恶性脑肿瘤可能会延长寿命, 但

会导致严重的慢性神经功能及认知功能障碍,Nakagawa 等^[17]研究了 29 例 BNCT 治疗的儿童胶质瘤,只观察到 1 例放射性脑坏死造成的偏瘫,其他患者损伤很小,BNCT 治疗后存活 10 年以上的有 7 例,认为 BNCT 治疗儿童胶质瘤明显优于常规放疗。BNCT 可以说开启了靶向放疗的大门。

3 化疗与热疗的放疗增敏作用优化应用

3.1 联合多药物化疗

临床已经证实单纯放疗或化疗效果不如联合放疗,化疗药基本上都可以作为放疗的增敏剂,2005 年,Stupp 等^[18]首次在前瞻性随机对照研究中证实了替莫唑胺同期放疗及替莫唑胺辅助化疗能够延长新诊断胶质母细胞瘤患者的生存时间,但其总体预后仍不容乐观,而且只有 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)基因启动子甲基化的胶质母细胞瘤患者能从放疗联合替莫唑胺化疗中获益,而缺乏甲基化的患者生存时间并未延长。如今已从与胶质瘤有关的分子遗传和信号转导通路中取得了许多有针对性的药物,包括表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂如埃克替尼、血管生成抑制剂如贝伐单抗、整合酶抑制剂如西仑吉肽等,放疗的配伍范围由此增大,疗效提高的几率亦随之增大。在联合方式上,约旦安曼侯赛因国王癌症中心在评估放疗联合替莫唑胺治疗胶质瘤时发现同步化放疗优于序贯化放疗($P=0.0001$)^[19]。在化疗药输送方式上长庚分子医学研究中心 400kHz 超声聚焦显著增强 BCNU 血脑屏障的渗透,增加了脑肿瘤局部化疗药的浓度,动物实验(胶质母细胞瘤大鼠模型)已经支持了临床上的可行性^[20],动物的生存改善治疗与 BCNU 单独相比(中位生存时间增加 15.7%, $P=0.023$),可以取得更理想的同步放化疗效果。

3.2 结合磁流体热疗(MFH)

肿瘤细胞摄取纳米磁性粒子的能力是正常细胞的 8~400 倍,纳米磁性粒子的表面涂层经修饰后在肿瘤细胞内部的富集能力更强。磁流体是指经表面活性剂处理的磁性纳米粒子均匀分散在基液(载液)中形成磁性胶体溶液。利用磁流体的流动性可以方便地在肿瘤组织注射给药或在外加磁场的作用下让磁流体在肿瘤组织富集;纳米粒子在交变磁场中较

高的发热效率和肿瘤细胞吞噬磁性纳米粒子的特性可以实现精确的“细胞内热疗”。使用磁性纳米粒子热疗结合放疗治疗胶质瘤 66 例(59 例复发性胶质母细胞瘤),中位生存期为 23.2 个月,尽管复发之间的时间间隔中位数为 8.0 个月,证明是安全和有效的,且具有降低辐射剂量并延长总生存期的优势^[21]。

综上所述,未来胶质瘤放疗技术及其他同步辅助放疗技术的发展必是日新月异,只有放眼全球与未来,以及各学科共同的发展,放疗在胶质瘤的治疗上才会走向更高的水平。

参考文献:

- [1] Sarkar B, Goswami J, Basu A, et al. Dosimetric comparison of three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in high grade gliomas [J]. Polish Journal of Medical Physics and Engineering, 2011, 17(2): 75-84.
- [2] Sheehan JP, Shaffrey ME, Gupta B, et al. Improving the radiosensitivity of radioresistant and hypoxic glioblastoma [J]. Future Oncol, 2010, 6(10): 1591-1601.
- [3] Mannino M, Chalmers AJ. Radioresistance of glioma stem cells: intrinsic characteristic or property of the microenvironment-stem cell unit? [J]. Mol Oncol, 2011, 5(4): 374-386.
- [4] Jiang YG, Peng Y, Koussougbo KS. Necroptosis: a novel therapeutic target for glioblastoma [J]. Med Hypotheses, 2011, 76(3): 350-352.
- [5] Hsieh CH, Wu CP, Lee HT, et al. NADPH oxidase subunit 4 mediates cycling hypoxia-promoted radiation resistance in glioblastoma multiforme [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(4): 649-658.
- [6] Wu J, Lai G, Wan F, et al. Knockdown of Checkpoint Kinase 1 is associated with the increased radiosensitivity of glioblastoma stem-like cells [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 226(4): 267-274.
- [7] Yang YP, Chang YL, Huang PI, et al. Resveratrol suppresses tumorigenicity and enhances radiosensitivity in primary glioblastoma tumor initiating cells by inhibiting the STAT3 axis [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(3): 976-993.
- [8] Charles BS, Charles S, Urtasun K, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(1): 51-55.
- [9] Nakagawa K, Aoki Y, Fujimaki T, et al. High dose confor-

- mal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,1998,40(5):1141-1149.
- [10] Aboziada MA,Abo-Kresha AE. Hypofractionated conformal irradiation of patients with malignant glioma[J]. J Egypt Nat Canc Inst,2012,24(3):139-143.
- [11] Hingorani M,Colley WP,Dixit S,et al.Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? [J].Br J Radiol,2012,85(1017):e770-e781.
- [12] Davidson MT,Masucci GL,Follwell M,et al. Single arc volumetric modulated arc therapy for complex brain gliomas: is there an advantage as compared to intensity modulated radiotherapy or by adding a partial arc? [J]. Technol Cancer Res Treat,2012,11(3):211-220.
- [13] Goswami B,Banerjee S,Mitra S,et al. Optimal planning strategies for high-grade gliomas : a dosimetric study on ten patients[J].African Journal of Cancer,2012,4(3):168-170.
- [14] Donato V,Caruso C,Bressi C,et al. Evaluation of helical tomotherapy in the treatment of high-grade gliomas near critical structures[J]. Tumori,2012,98(5):636-642.
- [15] Kankaanranta L , Seppälä T , Koivunoro H , et al. L-boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a phase I study[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,80(2):369-376.
- [16] Kageji T,Mizobuchi Y,Nagahiro S,et al. Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma [J].Appl Radiat Isot,2011,69(12):1823-1825.
- [17] Nakagawa Y,Kageji Y.Boron neutron capture therapy for children with malignant brain tumors[J]. Neutron Capture Therapy,2012,11(3):505-511.
- [18] Stupp R,Mason WP,van den Bent MJ,et al.Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J].N Engl J Med,2005,352(10):987-996.
- [19] Hashem SA,Salem A,Al-Rashdan A,et al. Radiotherapy with concurrent or sequential temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme[J].J Med Imaging Radiat Oncol,2012,56(2):204-210.
- [20] Liu HL,Hua MY,Chen PY,et al. Blood-brain barrier disruption with focused ultrasound enhances delivery of chemotherapeutic drugs for glioblastoma treatment [J].Radiology,2010,255(2):415-425.
- [21] Maier-Hauff K,Ulrich F,Nestler D,et al.Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme [J].J Neuro oncol,2011,103(2):317-324.

