

MRI 联合 MRS 辅助立体定向放射治疗复发高级别胶质瘤的疗效观察

梁 鸿,任明亮,姚一搏,许民辉,徐伦山[△]

(陆军军医大学大坪医院神经外科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 评价磁共振波谱分析(MRS)辅助立体定向放射治疗(SRS)小范围复发高级别胶质瘤(HGG)的效果。**方法** 根据 MRS 辅助选择有明确病理诊断的 HGG 且直径小于 3 cm 患者 54 例,分核磁共振(MRI)常规定位组(26 例)和 MRI+MRS 组(28 例)。MRI 常规定位组以增强病灶及周围短 T1、长 T2 区为靶灶范围;MRI+MRS 组则以肿瘤性增强病灶及周围 Cho/NAA 指数(CNI)≥1.6 为靶灶范围。至少随访 12 个月,分析两组疗效。**结果** MRI+MRS 组与常规定位组比较,边缘剂量明显增加(19.46 Gy vs. 13.58 Gy),靶灶平均直径更小(2.6 cm vs. 3.0 cm),无进展生存期更长(6.8 个月 vs. 5.6 个月),1 年生存率更高(78.6% vs. 50.0%),而脑水肿发生情况明显下降(5 例 vs. 17 例),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MRI+MRS 辅助 SRS 有助于精确确定 HGG 范围,近期疗效好。

[关键词] 磁共振波谱学;放射外科手术;复发高级别胶质瘤**[中图分类号]** R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)13-1756-02

The effect of stereotactic radiosurgery treatment for recurrent high grade glioma with MRI and MRS

LIANG Hong,REN Mingliang,YAO Yibo,XU Minhui,XU Lunshan[△]

(Department of Neurosurgery,Daping Hospital of Army Medical University,Chongqing 400042,China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of MRS-assisted stereotactic radiosurgery (SRS) for small recurrent high grade glioma (HGG). **Methods** A total of 54 patients with recurrent HGG were selected, the tumor diameter was less than 3 cm, the patients were divided into the conventional MRI group of 26 cases, and MRI+MRS group of 28 cases. The target region of the conventional MRI group was defined as the enhanced and short T1, long T2 area; MRI+MRS group was defined as the region of Cho/NAA index (CNI) ≥ 1.6 in the surrounding short T1, long T2 and enhanced area. All the patients were followed up at least 12 months, analysed their therapeutic effect. **Results** Compared with the conventional MRI group, MRS+MRI group margin dose increased (19.46 Gy vs. 13.58 Gy), the average diameter of target were smaller (2.6 cm vs. 3.0 cm), progression-free survival was longer (6.8 months vs. 5.6 months), the 1-year survival rate was higher (78.6% vs. 50.0%), and the occurrence rate of brain edema was lower (5 vs. 17), the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** MRI+MRS assisted SRS helps to accurately identify the scope of HGG, its short term effect was superior.

[Key words] magnetic resonance spectroscopy; radiosurgery; recurrent high grade glioma

对于新诊断的高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG),最大程度的手术切除联合同步放化疗已成为标准治疗方案。但对于复发 HGG 目前还没有标准的治疗方案,可以考虑手术切除、二线化疗和生物治疗等。立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)作为一种主要依赖放射剂量特殊分布来达到杀伤胶质瘤、保护正常脑组织的精确放疗手段,可以作为复发 HGG 的补救治疗措施,考虑到容积效应,病灶的大小和治疗的预后密切相关^[1]。而确定病灶大小和治疗靶灶首先必须较精确地明确复发 HGG 范围,根据磁共振波谱分析(MRS)辅助确定病灶大小和靶区,MRS 对非增强及坏死组织的范围的确定优于磁共振(MRI),通过 MRI+MRS 定位对复发 HGG 患

者实施 SRS,有一定效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2010 年 9 月至 2013 年 9 月本院神经外科进行 SRS 的 54 例复发 HGG 患者进行回顾分析,其中男 26 例,女 28 例,平均年龄 54.3(32.0~78.0)岁。43 例患者(79.6%)为胶质母细胞瘤,11 例(20.4%)为 WHO Ⅲ级。所有患者都接受过放疗,其中 48 例患者接受过替莫唑胺同步化疗,MRI+MRS 提示复发,病灶直径小于 3 cm。分为常规定位组 26 例和 MRI+MRS 组 28 例。SRS 治疗前的卡氏(KPS)评分是 82.8 分(50.0~100.0 分),其中 36 例患者 KPS≥70.0 分(66.7%),18 例 KPS>60.0~<70.0 分(33.3%)。

1.2 方法

1.2.1 定位方法 在 1.5 T 或 3.0 T MRI 薄层平扫及增强扫描的基础上,用 MRS 序列(PRESS)进行 1H-MRS 扫描。用 OUR-XGD 旋转式伽玛刀规划系统进行规划和处方剂量计算。常规定位组根据 MRI 增强部分及周围短 T1、长 T2 确定肿瘤的范围和靶灶。MRI+MRS 组根据增强病灶及周围短 T1、长 T2 区间 MRS 呈胶质瘤表现者为靶灶范围^[2]。MRS 胶质瘤表现为:Cho/NAA 指数(CNI)≥1.6。计划参数:等中心数目 1~8 个,等剂量曲线 40%~50%,中心剂量 23.77(17.52~32.11)Gy,边缘剂量 16.63(13.03~26.21)Gy。

1.2.2 随访 治疗后每 2~4 个月进行临床评估和 MRI+MRS 影像随访,随访至少 1 年。使用包括 T2 和 FLAIR 加权在内的 RANO 标准评价治疗反应^[3]。统计无进展生存期(PFS)、1 年生存率和水肿指数。水肿指数较治疗前增大 10%视为有脑水肿发生,并根据水肿情况给予甘露醇和激素治疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的以中位数(四分位间距)表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均按计划完成治疗,两组年龄、性别、病理分级、KPS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。首次 SRS 后平均随访 14.8(12.0~32.0)个月。所有患者进行至少 1 次影像学随访,平均随访 3.3(1.0~6.0)次。影像学检查 4 例患者(7.4%)完全缓解,9 例(16.7%)部分缓解,29 例(53.7%)病情稳定,12 例(22.2%)病情发展。无进展生存期为 6.2(3.0~12.6)个月。22 例患者术后脑水肿,使用了甘露醇和激素。与常规定位组比较,MRI+MRS 组边缘剂量明显增加,靶灶平均直径更小,无进展生存期更长,1 年生存率更高,而脑水肿发生情况明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两种定位方式的比较

项目	MRI+MRS 组(n=28)	常规定位组(n=26)	χ^2/t	<i>P</i>
病灶直径($\bar{x} \pm s$,cm)	2.7±0.2	2.5±0.3	-2.829	<0.01
靶灶直径($\bar{x} \pm s$,cm)	2.6±0.3	3.0±0.2	4.775	<0.01
边缘剂量($\bar{x} \pm s$,Gy)	19.46±2.60	13.58±2.10	-8.821	<0.01
无进展生存期($\bar{x} \pm s$,个月)	6.8±1.9	5.6±1.7	-2.366	0.026
1 年生存率(%)	78.6	50.0	4.826	0.028
脑水肿例数(n)	5	17	12.614	<0.01

3 讨论

HGG 复发常发生在初次放射野内,对于体积较

小的复发灶,再次放疗、手术、药物治疗的效果并不确切^[4],SRS 定位准确、治疗简便、并发症少,可以作为复发 HGG 患者的补救治疗手段。但由于胶质瘤的生长特性以及手术、放化疗的影响,根据 MRI 平扫和增强扫描,病灶大小范围往往难以精确判定,如何选择合适患者、治疗靶灶如何确定,都面临极大困难,成为影响 SRS 临床应用的重要因素^[5]。

临床主要通过 MRI 平扫、增强扫描,短 T1、长 T2 确定脑胶质瘤的范围,即使在 MRI 影像上似有清晰边界,但多数情况下由于肿瘤侵袭的自然特性,胶质瘤的范围也并非肿瘤的实际范围。立体定向活检虽是可靠的鉴别方法,但却因有创操作而引发其他并发症可能。FLAIR、MRS、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)、灌注成像等在脑胶质瘤范围确定中的价值越来越受到重视。MRS 是在 MRI 技术基础上发展起来的,简便易行,一次扫描就可无创性获得肿瘤代谢的信息,并进行定量或半定量分析,且代谢能真实反映生理病理变化。研究显示,胶质瘤有其特定的代谢特征:细胞膜磷脂代谢成分胆碱(Cho)上升,神经元内代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)下降,Cho/NAA 比值明显升高^[6]。

影响 SRS 的效果很重要一点是瘤体直径不能太大,一般认为不超过 3 cm,受周围重要组织耐受剂量的限制,回顾性研究表明,对于 SRS,较小的病灶更有效,毒性风险也更低^[7]。MRI 异常 T2 区域比 MRS 显示的代谢异常区域大,但又不能完全覆盖代谢异常区,目前的研究发现 MRS 预测 HGG 的灵敏度和特异度较 T2 明显升高^[8]。利用 MRS 辅助判断病灶的范围更加精确,能够将病变真实范围较大(直径大于 3 cm)、可能不适合行 SRS 的患者排除在外。同时,明显缩小了治疗范围,不增加脑水肿的风险和程度,有利于发挥 SRS 定位精确、而靶区外放射剂量下降锐利的特点,使边缘剂量显著增加,提高了肿瘤生长控制率,延长了生存期。

总之,本研究显示根据 MRI+MRS 较单一 MRI 常规辅助确定病变范围和靶灶定位,选择肿瘤范围相对较小的 HGG 复发患者,不能耐受手术及拒绝外科手术的患者,应用 SRS 疗效显著,能有效延长无进展生存期,提高 1 年生存率,且并发症更少。本研究结果为 MRI+MRS 引入 HGG 的 SRS 提供了初步依据。由于是回顾性研究,病例同时接受的化疗、生物治疗等不尽相同,所获结果可能存在一定的偏差,有待大样本量、前瞻性、长期随访的进一步研究。

参考文献

- [1] YAZICI G,CENGIZ M,OZYIGIT G,et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol,2014,120(1):117-123.
- [2] 姚一搏,许民辉,徐伦山,等. 1H-MRS(下转第 1762 页)

明确了随机分组的方法^[10-11],所有研究均未采用分配隐藏,均未使用盲法;同时,由于本研究所纳入的文献数量较少,大多数研究未对慢性荨麻疹患者进行中医辨证分型,无法根据不同的中医辨证分型进行分析,而且多数试验的设计不严谨,对系统评价的推荐等级和证据强度有很大的影响。

综上所述,玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹有较好的临床疗效,相对于单用抗组胺药,联合玉屏风散能显著降低荨麻疹的再次复发,且安全性好,不良反应少,可为后续的临床研究提供参考。但由于本次纳入研究的文献质量较低,将来仍需要高质量、大样本、多中心的随机双盲试验研究的证据支持。

参考文献

- [1] MSGES R, LEE D L, ABONG J, et al. Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria; an Asia-Pacific consensus statement[J]. *Asia Pac Allergy*, 2016, 6(1):56-66.
- [2] GAIG P, OLONA M, MUOZ LEJARAZU D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2004, 14(3):214-220.
- [3] KOZEL M M, MEKKES J R, BOSSUYT P M, et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(3):387-391.
- [4] BAIARDINI I, GIARDINI A, PASQUALI M, et al. Quality of Life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy[J]. *Allergy*, 2003, 58(7):621-623.
- [5] ZUBERBIER T, ASERO R, BINDSLEV-JENSEN C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition,

classification and diagnosis of urticaria[J]. *Allergy*, 2009, 64(10):1417-1426.

- [6] 李广瑞. 慢性荨麻疹的中医治疗对策[J]. *中国中西医结合皮肤性病杂志*, 2009, 8(5):325-326.
- [7] 赵明月. 依巴斯汀与玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹 44 例的临床效果探析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016(94):171-171.
- [8] 范宏生. 地氯雷他定联合玉屏风散加味方治疗慢性荨麻疹患者的疗效观察[J]. *中国民康医学*, 2015(6):90, 103.
- [9] 傅长英. 氯雷他定联合玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹 50 例临床观察[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(23):108-109.
- [10] 王晓娟. 玉屏风散加味联合盐酸依匹斯汀片治疗气血两虚证慢性荨麻疹的临床疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [11] 马晓敏, 李河山. 咪唑斯汀联合玉屏风散治疗慢性荨麻疹的疗效观察[J]. *医学研究与教育*, 2013(6):58-60, 64.
- [12] 谢水根, 王尚昆, 吴永生. 氯雷他定联合玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹临床疗效观察[J]. *中西医结合研究*, 2011, 3(6):288-290.
- [13] 郑华生, 林旸, 蔡鑫端. 玉屏风散加味联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹及对患者血清 IgE 和 ECP 的影响[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(20):196-197.
- [14] 谢世松. 加味玉屏风散合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. *广西中医学院学报*, 2011, 14(2):34-35.
- [15] 卢晓燕, 甘才斌, 刘红艳. 加减玉屏风散联合盐酸左旋西替利嗪治疗慢性荨麻疹 74 例[J]. *吉林医学*, 2010, 31(8):1041-1042.
- [16] 殷发. 玉屏风散联合咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的临床疗效观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2007, 9(6):140.

(收稿日期:2017-12-16 修回日期:2018-02-07)

(上接第 1757 页)

- 引导辅助伽玛刀治疗 20 例脑胶质瘤的初步观察[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(18):1881-1883.
- [3] NASSERI M, GAHRAMANOV S, NETTO J P, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(8):1146-1154.
- [4] PALMER J D, SIGLIN J, YAMOA K, et al. Re-resection for recurrent high-grade glioma in the setting of re-irradiation; more is not always better[J]. *J Neurooncol*, 2015, 124(2):1-7.
- [5] NGUYEN M L, WILLOWS B, KHAN R, et al. The potential role of magnetic resonance spectroscopy in image-guided radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2014, 4(4):91.

- [6] COLLET S, VALABLE S, CONSTANS J M, et al. [(18)F]-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8(C):448-454.
- [7] MARTÍNEZCARRILLO M, TOVARMARTÍN I, ZURITA-HERRERA M, et al. Salvage radiosurgery for selected patients with recurrent malignant gliomas[J]. *Bio Res Inter*, 2014, 2014(8):657953.
- [8] DI C A, SCARABINO T, TROJSI F, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach[J]. *Radiol Med*, 2014, 119(8):616-624.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2017-12-27)