

[文章编号] 1000-2200(2010)07-0668-04

· 临床医学 ·

非小细胞肺癌脑转移瘤的放疗疗效评价及预后分析

张洪波, 张红雁, 罗文广, 程勇, 赵于飞

[摘要] **目的:** 评价非小细胞肺癌脑转移瘤患者接受两种不同放疗的疗效和生存预后因素。 **方法:** 对 54 例非小细胞肺癌脑转移患者进行放疗, 其中行全脑 + 三维适形放疗 37 例, 单纯三维适形放疗 17 例, 用 Kaplan-meier 法统计生存率, 以 Cox 比例风险模型分析影响患者生存的预后因素。 **结果:** 全脑 + 三维适形放疗中位生存期 9 个月, 单纯三维适形放疗中位生存期 7 个月, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论:** 非小细胞肺癌脑转移三维适形放疗联合全脑照射无生存得益, 多因素分析提示分级和脑转移肿瘤个数是影响预后的关键性因素。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 脑转移瘤; 三维适形放疗; 预后

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A

Evalauation effects of radiotherapy for brain metastases of non-small-cell lung carcinoma and muti-factor analysis of the prognosis

ZHANG Hong-bo, ZHANG Hong-yan, LUO Wen-guang, CHENG Yong, ZHAO Yu-fei

(Department of Radiation Oncology, Anhui Provincial Hospital, Hefei Anhui 230000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the therapeutic effects and factors affecting the patients' survival of two different radiotherapies in the treatment of brain metastases of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). **Methods:** In the fifty-four cases of brain metastases of NSCLC receiving radiotherapy, 37 cases were treated with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and whole brain radiotherapy (WBR), while the other 17 underwent 3D-CRT alone. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival rate and local control rate, and Cox proportional hazards model was applied for determining the prognostic factors influencing the patients' survival. **Results:** The median survival was 9 months for the patients who received 3D-CRT and WBR, The median survival was 7 months for the patients who simply received 3D-CRT. Statistics detected no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate analysis showed that the recursive partitioning analysis (RPA) and metastasis numbers were the independent prognostic factors for the patients' survival. **Conclusions:** WBR combined with 3D-CRT did not benefit the patients with brain metastases of NSCLC for their survival. RPA and metastasis numbers were the independent prognostic factors for the patients' survival.

[Key words] non-small-cell lung carcinoma; brain metastasis; three-dimensional conformal radiotherapy; prognosis

脑转移瘤是指源于中枢神经系统以外肿瘤细胞转移到脑组织的颅内常见恶性肿瘤, 占肿瘤的 10% ~ 15% 癌症患者有 20% ~ 40% 发生脑转移^[1], 脑转移的肿瘤原发部位以肺、乳腺最常见, 其中肺癌脑转移占 30% ~ 40%。脑转移病变可选择激素治疗、外科手术、全脑放疗和立体定向放疗等。本文比较我院非小细胞肺癌脑转移患者 54 例两种不同放疗方法的疗效, 并分析相关预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 6 月至 2004 年 6 月, 我院放疗科就诊的原发性非小细胞肺癌经 CT、MRI 或者 PET-CT 证实有脑转移患者 54 例, 其中男 29 例, 女 25 例; 年龄 45 ~ 83 岁, > 65 岁 30 例, < 65 岁 24 例。KPS 评分 ≥ 70 分 40 例, < 70 分 14 例; 脑转

移瘤体积 $\geq 3 \text{ cm}^3$ 26 例, < 3 cm^3 28 例; 确诊原发灶与脑转移瘤的间隔时间 ≥ 2 个月 28 例, < 2 个月 26 例; 原发灶经组织病理学或者细胞学证实腺癌 25 例, 鳞癌 24 例, 其他 5 例, 转移灶经 CT、MRI 或者 PET-CT 证实单发病灶 13 例, 多发病灶 41 例, 原发灶已控制 35 例, 未控制 19 例。治疗方法分为全脑 + 三维适形放疗 (全脑 + 3D-CRT) 37 例和三维适形放疗 (3D-CRT) 17 例; 照射剂量 $\geq 60 \text{ Gy}$ 42 例, < 60 Gy 12 例, 颅外有其它转移灶 34 例, 无转移灶 20 例; 多因素分析分级^[2]: I 级 KPS 评分 ≥ 70 分, 年龄 < 65 岁, 原发灶已控制, 颅外无转移灶; III 级 KPS 评分 < 70 分, II 级除 KPS 外有 1 ~ 3 项不符合。I 级 22 例, II 级 18 例, III 级 14 例。

1.2 放射治疗方法

1.2.1 放疗设备 Picker PQS CT 模拟定位机, Fischer 立体定位框架, Fischer 三维放射治疗计划系统, ACQsim&ACQ plan 软件 (CT 模拟与计划系统), Varian 2100 C 直线加速器。

1.2.2 3D-CRT 方法 患者取仰卧位, 头部用热塑

[收稿日期] 2010-04-09

[作者单位] 安徽省立医院 放疗科, 安徽 合肥 230000

[作者简介] 张洪波 (1971 -), 男, 博士, 主治医师。

[通讯作者] 张红雁, 研究生导师, 主任医师。

面罩固定。螺旋 CT 增强扫描,扫描层厚 3 mm,扫描图像经网络传输到 Fischer 或 ACQsim&ACQplan 计划系统。全脑照射组先行全脑照射,然后缩野至肿瘤转移灶行 3D-CRT,3D-CRT 组仅对肿瘤转移灶行 3D-CRT。全脑照射组采用全脑二对穿野,照射剂量 40 Gy/20 F/4 W 或 30 Gy/10 F/2 W。局灶性照射采用适形放疗技术、大体肿瘤体积(GTV,CT 扫描强化病灶范围),临床靶体积(CTV)与 GTV 相同,计划靶体积(PTV)为 CTV 直径外扩 2~3 mm。通过射野方向观视设计照射野,以 PTV 几何中心为射野等中心及剂量归一点,采用 4~6 个共面或非共面野,规定 90% 等剂量面必须完全包括 PTV,PTV 内部最大剂量不超过处方剂量 5%,将危及器官接受剂量均控制在安全范围内,危及器官包括眼球、视神经、视交叉、垂体、脑干及重要神经功能区。勾画靶体积时参照 MRI 增强扫描图像。用低分割放疗剂量每次 3~10 Gy,3~5 次/周,根据肿瘤体积决定分割剂量,体积越大,单次分割剂量越小。采用 LQ 模型计算生物等效剂量,取肿瘤组织 α/β 值为 10,脑组织是晚反应组织,取 α/β 值为 2.5,使 CTV 总照射剂量达到或超过 55 Gy 的等效常规分割剂量,而周围正常组织总照射剂量在安全范围内。

计划设计完成后,制作铅模或使用片厚 1 cm 的多叶光栅,将治疗计划在治疗机上进行验证模拟,确保各项参数无误并可执行,然后开始治疗。放疗中根据需要配合使用地塞米松或者甘露醇脱水治疗。

1.3 疗效评价 54 例均顺利完成放射治疗,治疗后 1.3 个月,以后每 3 个月为复诊时间,采用 CT/MRI 或 PET-CT 观察转移瘤病灶变化情况。按世界卫生组织(WHO)肿瘤近期疗效报告标准评定近期疗效。完全缓解:可见病变完全消失,超过 1 个月;部分缓解:肿块缩小 50% 以上,时间不少于 4 周;无变化:肿块缩小不及 50% 或增大未超过 25%;进展:一个或多个病变增大 25% 以上或出现新病变。生存时间从脑转移瘤确诊时间开始计算,局部控制是指经过 CT/MRI 或 PET-CT 检查颅内病灶无进展。

1.4 随访 随访时间截至 2006 年 6 月,随访时间 3~38 个月,4 例失访,按死亡计算,生存时间计算为上次随访时间,随访率 92.6%。

1.5 统计学方法 生存率及局部控制率分析用 Kaplan-meier 法,差异显著性检验用 log-rank 法,预后多因素分析用 Cox 比例风险模型。

2 结果

2.1 生存期 全脑 + 3D-CRT 组中位生存期 9 个月,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 76.4%、41.2%、

11.7%。3D-CRT 组中位生存期 7 个月,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 70.3%、27.0%、10.8%。两组差异无统计学意义($\chi^2 = 6.96, P > 0.05$)

2.2 局部控制情况 随访期间全脑 + 3D-CRT 组有 2 例颅内出现新病灶,3D-CRT 组有 3 例颅内出现新病灶,整体 1 年颅内转移灶控制率为 90.7%,全脑 + 3D-CRT 组和 3D-CRT 组 1 年局控率分别为 94.6% 和 82.4%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.88, P < 0.05$)。

2.3 预后因素 单因素分析显示年龄、KPS 评分、颅外有无转移灶、原发灶是否控制、RPA 分级、肿瘤个数、肿瘤体积是影响预后的因素,多因素分析显示 RPA 分级、肿瘤个数是独立的生存预后因素(见表 1、2)。

2.4 毒性反应 全部患者顺利完成治疗,全脑 + 3D-CRT 组均出现脱发,3 例出现颅高压症状;3D-CRT 组 1 例颅高压症状,经甘露醇、激素治疗好转。半年后复查,全脑 + 3D-CRT 组 1 例出现局灶性脑坏死。

3 讨论

脑转移瘤患者预后差,未做正规治疗的脑转移患者自然生存期 1~3 个月^[3]。多数学者^[4]认为脑转移瘤放射治疗可以减轻症状,提高生活质量及延长生存时间。对于生命体征稳定,神经、精神损害情况相对较轻,尚无神经系统症状的或者经治疗症状好转的脑转移患者应及时予以放疗。

脑转移瘤患者单独采用全脑照射,中位生存期提高至 3~6 个月。全脑照射的目的是消灭亚临床灶,预防复发。目前常用的两种时间剂量分割方式为 40Gy/4 周或 30Gy/2 周,二者在缓解症状及生存得益方面同样有效^[5]。但全脑照射剂量低,局部控制失败率较高。3D-CRT 可以在肿瘤靶区形成高剂量,而周边剂量迅速下降,由于其剂量分布优势,在有效消灭肿瘤组织时,正常脑组织得到有效保护。而脑转移病灶的特点是形状规则,且与周围正常脑组织界线清楚,采用大剂量照射,超过 80% 患者放射外科治疗后神经功能障碍得到迅速改善,局部控制率超过 90%,中位生存期提高至 8~12 个月^[6-7]。

本文研究结果表明,整体 1 年颅内转移灶控制率为 90.7%,全脑 + 3D-CRT 组和 3D-CRT 组 1 年局控率分别为 94.6% 和 82.4% ($P > 0.05$)。全脑 + 3D-CRT 组中位生存期为 9 个月,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 76.4%、41.2%、11.7%。3D-CRT 组中

表1 单因素分析影响生存的预后因素

因素	n	生存时间(月)		P
		中位时间	95%可信区间	
性别				
男	29	7	5.250 ~ 8.750	0.928
女	25	7	5.042 ~ 8.958	
年龄(岁)				
≥65	30	9	6.858 ~ 11.142	0.001
<65	24	5	4.200 ~ 5.800	
KPS 评分				
≥70	40	8	6.143 ~ 9.857	0.005
<70	14	4	1.250 ~ 6.750	
肿瘤体积				
≥3 cm ³	26	10	5.018 ~ 14.982	0.000
<3 cm ³	28	6	4.896 ~ 7.104	
放疗剂量				
≥60 Gy	42	7	6.349 ~ 11.651	0.326
<60 Gy	12	9	5.829 ~ 8.171	
RPA 分级				
I	22	13	8.403 ~ 17.597	0.000
II	18	6	5.189 ~ 6.811	
III	14	4	1.250 ~ 6.750	
原发肿瘤控制情况				
控制	35	9	6.541 ~ 11.459	0.003
未控制	19	6	4.172 ~ 7.828	
转移瘤数目				
单个	13	19	3.734 ~ 34.266	0.000
多个	41	6	4.850 ~ 7.141	
治疗方式				
3D-CRT	17	7	5.829 ~ 8.171	0.326
全脑+3D-CRT	37	9	6.349 ~ 11.65	
颅外转移				
有	34	9	6.589 ~ 11.411	0.009
无	20	6	4.356 ~ 7.644	
病理类型				
鳞癌	24	8	6.633 ~ 9.367	0.464
腺癌	25	6	4.784 ~ 7.216	
其它	5	7	2.706 ~ 11.294	
脑转移瘤与原发肿瘤间隔时间				
≥2 月	28	6	4.055 ~ 7.945	0.765
<2 月	26	7	5.339 ~ 8.661	

表2 多因素分析影响生存的预后因素

	B	SE	Wald	sig	Exp(B)	95% CI for Exp	
						Lower	Upper
转移瘤数目	1.335	0.507	6.923	0.009	3.801	1.406	10.276
RPA	0.451	0.206	4.791	0.029	1.569	1.048	2.350

位生存期7个月。6个月、1年、2年生存率分别为70.3%、27.0%、10.8%。两组差异无统计学意义。这提示我们增加全脑放疗对改善生存期并没有帮助,因此是否需要执行全脑放疗值得商榷,当然本研究对象偏少,因此需要多中心来研究。本观点与有些学者^[7-8,11]研究一致,即放射治疗脑转移瘤的生存得益与是否联合全脑照射无关。大多数观点^[9]认为全脑放疗+SRS无论在生存时间和局控率都优于单纯全脑放疗/SRS。

本研究结果单因素分析显示,年龄、KPS评分、颅外有无转移灶、原发灶是否控制、RPA分级、肿瘤个数、肿瘤体积是影响预后的因素,多因素分析显示RPA分级、肿瘤个数是独立的生存预后因素。这就说明患者的预后受到多种因素的控制,但主要是肿瘤个数和RPA分级起着决定性的作用。Sneed等^[8]研究显示脑转移瘤个数唯一影响无新病灶生存率的因子。Gerosa等^[12]多因素分析显示RPA分级是影响患者生存期的独立预后因子。

脑转移瘤患者及时予以放疗,对改善症状和延长生存期有积极意义。是否需要全脑放疗需要多中心研究证实。脑转移瘤个数和RPA分级是影响预后的独立因素,可以成为判断患者预后的指标。

[参考文献]

- [1] 赵森. 转移性恶性肿瘤的治疗[M]//汤钊猷. 现代肿瘤学. 2版. 上海:上海医科大学出版社,2000:542.
- [2] Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(4):745-751.
- [3] 刘振华. 肿瘤预后学[M]. 北京:科学技术文献出版社,1995:807.
- [4] Ranjan T, Abrey LE. Current management of metastatic brain disease[J]. Neurotherapeutics, 2009, 6(3):598-603.
- [5] Zabel A, Debus J. Treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): radiotherapy[J]. Lung Cancer, 2004, 45(Suppl 2):247-252.
- [6] Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C, et al. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors[J]. Lung Cancer, 2002, 37(1):87-94.
- [7] Noel G, Medioni J, Valery CA, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 41(3):333-343.
- [8] Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(3):519-526.

参附注射液改善干扰素所致骨髓抑制临床观察

王 群, 孙学强, 张晨光

[摘要] 目的: 观察参附注射液对使用干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎过程中发生白细胞、中性粒细胞及血小板减少副作用的预防效果。方法: 选择使用 $\alpha 1b$ -干扰素 1 周后白细胞、中性粒细胞、血小板减少的慢性乙型病毒性肝炎患者 68 例, 随机分为治疗组和对照组, 治疗组 34 例采用参附注射液治疗, 对照组 34 例采用利血生、鲨肝醇治疗。每周 1 次静脉取血检测白细胞、中性粒细胞、血小板。结果: 参附注射液治疗后白细胞、中性粒细胞均恢复至治疗前水平 ($P > 0.05$)。乏力、心慌、纳差、失眠等症状明显改善 ($P < 0.01$)。结论: 参附注射液对改善因使用干扰素所致骨髓抑制具有较好的临床效果。

[关键词] 乙型肝炎; 参附注射液; 干扰素; 骨髓抑制

[中国图书资料分类法分类号] R 512.62 **[文献标识码]** A

Shenfu Zhusheye for interferon-alpha-related myelosuppression in chronic hepatitis B patients

WANG Qun, SUN Xue-qiang, ZHANG Chen-guang

(Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of Shenfu Zhusheye in preventing the side effects of interferon-alpha on the white blood cell, red blood cell and blood platelet in chronic hepatitis B patients. **Methods:** A total of 68 chronic hepatitis B patients with interferon-alpha-related myelosuppression were randomly divided into study group and control group. The control group (34 cases) received combination therapy of leucogen and batilol tablets. The study group (34 cases) received Shenfu Zhusheye intravenous injection. The white blood cell count, neutrophil count and the blood platelet count were measured weekly in both groups. **Results:** The levels of the plasma blood cell count and neutrophil count in the study group were significantly lower than those in control group ($P > 0.05$). The scores of debility and agrypnia in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** Shenfu Zhusheye therapy is effective in preventing interferon-alpha-related myelosuppression in chronic hepatitis B patients.

[Key words] hepatitis B; Shenfu Zhusheye; interferon alpha; myelosuppression

1992 年干扰素 (IFN) 被美国食品药品监督管理局批准用于乙型肝炎的治疗, 其后 IFN 在病毒性肝炎抗病毒治疗中得到广泛应用^[1]。但 IFN 应用中有明显的不良反应, 其中由于骨髓抑制而造成的白细胞及血小板减少是其常见的不良反应之一, 约有 25% ~ 30% 的患者因此原因须暂停或中止治疗^[2]。我院应用参附注射液治疗这一不良反应, 取得较好效果, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 3 月至 2009 年 9 月, 我院住院及门诊慢性乙型肝炎患者 68 例, 符合《慢性乙

型病毒性肝炎防治指南》中 IFN 应用适应证。经 IFN 治疗 1 周后, 68 例外周血细胞出现不同程度下降。68 例中男 42 例, 女 26 例。随机分成两组, 治疗组 34 例, 男 22 例, 女 12 例; 年龄 22 ~ 53 岁。对照组 34 例, 男 24 例, 女 10 例; 年龄 19 ~ 55 岁。两组资料具有可比性。

1.2 药品与试剂 注射用重组人 IFN $\alpha 1b$ (赛若金, 深圳科兴生物工程有限公司生产); 参附注射液 (雅安三九药业股份有限公司生产); 利血生 (江苏吉贝尔药业有限公司生产); 鲨肝醇 (江苏鹏鹞药业有限公司生产)。迈瑞 BC-5500 型五分类血液细胞分析仪和血液细胞分析用溶血剂试剂盒, 购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

1.3 治疗方法 两组均使用 IFN $\alpha 1b$ 50 μg 皮下注射, 每日 1 次, 20 天后隔日 1 次。治疗组用参附

[收稿日期] 2009-11-04

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 感染科, 安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 王 群 (1966 -), 男, 主治医师。

.....

[9] Karlovits BJ, Quigley MR, Karlovits SM, et al. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy [J]. Neurosurg Focus, 2009, 27(6): E7.

[10] Patil CC, Pricola K, Garg SK, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 16

(6): CD006121.

[11] Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases [J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(4): 275 - 280.

[12] Gerosa M, Nicolato A, Foroni R. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery [J]. Neurosurg, 2005, 102 (Suppl): 75 - 80.