

分次立体定向放射治疗全脑放疗后肺癌脑转移瘤 52 例疗效分析

郑中显,徐金发,宋文灿,潘明

(皖南医学院附属池州医院,安徽 池州 247000)

摘要: [目的] 分析分次立体定向放射治疗全脑放疗后肺癌脑转移瘤的疗效及不良反应。[方法] 2007 年 12 月至 2010 年 12 月对 KPS>60 分的 52 例全脑放疗后的肺癌脑转移(病灶数目少于 4 个)患者给予分次立体放射治疗,单次靶区周边剂量为 3~5Gy,总剂量为 15~25Gy,分 3~5 次完成,50%等剂量曲线包绕 PTV。[结果] 截至 2011 年 12 月,46 例患者死亡。自再次放疗开始算起,全组中位生存期为 10.7 个月(95%CI 为 8.5~12.9),1 年及 2 年生存率分别为 28.4% 和 7.2%。全组临床症状缓解率为 73.1%,肿瘤局部控制率为 90.4%。仅 1 例患者出现放射性脑坏死。[结论] 分次立体定向放射治疗用于全脑放疗后疾病进展的肺癌脑转移患者,可以提高生存质量、延长患者生存期,安全性较好,但需严格掌握适应证。

关键词: 分次立体定向放射治疗;脑转移瘤;肺肿瘤

中图分类号: R739.41;R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0819-04

Efficacy of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for 52 Cases with Brain Metastasis from Lung Cancer After Whole Brain Radiotherapy

ZHENG Zhong-xian, XU Jin-fa, SONG Wen-can, et al.

(Chizhou Hospital of Wannan Medical College, Chizhou 247000, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) on brain metastasis from lung cancer after whole brain radiotherapy. [Methods] From December 2007 to December 2010, 52 cases with KPS>60 and 1~4 brain metastases from lung cancer were treated with FSRT after whole brain radiotherapy. A total of radiation dose of 15Gy to 25Gy was prescribed, 3Gy to 5Gy per fraction / 3 to 5 fractions, with 50% of dosage curve covering the target edge. [Results] Up to December 2011, 46 death events occurred. After irradiation, median overall survival was 10.7 months (95%CI, 8.5~12.9), the rates of 1-year and 2-year overall survival were 28.4% and 7.2%, respectively. The clinical symptoms remission rate was 73.1% and local tumor control rate was 90.4% for all patients. Only one patient experienced asymptomatic brain radionecrosis. [Conclusion] FSRT for brain metastasis from lung cancer after whole brain radiotherapy resulted in improved quality of life and prolonged survival with acceptable safety profiles, but strict indications should be considered.

Subject words: fractionated stereotactic radiotherapy; brain metastasis; lung neoplasms

脑转移瘤发生于约 25% 的恶性肿瘤患者,全脑放疗是该部分患者的标准治疗方案,然而控制效果欠佳,中位生存期约 3~6 个月,绝大部分的患者会再次出现肿瘤进展^[1,2]。小细胞肺癌患者行脑部预防性

放疗后,近 1/3 的患者也会发生脑转移^[3]。出于对脑组织损伤的担心,对这部分患者行常规放疗难以实施。近年来,立体定向放射治疗(stereotactic radiation therapy, SRT)技术逐渐成熟,其较常规放疗可更好地保护正常组织,提高肿瘤区域剂量^[4]。本研究报道皖南医学院附属池州医院 2007 年 12 月至 2010 年 12 月收治的既往曾行全脑放疗的 52 例脑转移瘤患者,采取分次立体定向放射治疗(fractionated

基金项目: 安徽省池州市科技计划项目(ZC09008)

通讯作者: 潘明,主任医师,教授,本科;皖南医学院附属池州医院肿瘤科,安徽省池州市百牙中路 3 号(247000); E-mail: zzx19750707@163.com。

收稿日期: 2012-05-22; **修回日期:** 2012-06-22

SRT, FSRT)的疗效和不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年12月至2010年12月,共52例既往接受过全脑放疗的患者在皖南医学院附属池州医院接受了FSRT治疗,既往接受全脑放疗的原因有:脑转移43例,预防性放疗9例,既往中位放疗剂量30Gy(25~40Gy)。全部患者均经脑增强核磁共振检查作出脑转移瘤临床诊断,并由治疗组讨论决定是否接受再次放疗,接受FSRT治疗一般需满足以下条件:KPS>60分,预期寿命超过3个月,1~4个转移灶,距既往全脑放疗的时间至少超过4个月。接受FSRT治疗的患者中,单发脑转移12例,多发脑转移40例。原发病灶情况(包括其他颅外病灶):完全或部分缓解18例,稳定17例,进展17例。47例有症状脑转移,其中头痛25例、肢体无力18例、头晕13例、癫痫7例、视力改变6例、肢体麻木感3例。其中男性35例,女性17例,中位年龄60岁(35~82岁)。全组中位KPS评分为70分(60~100分)。病理诊断的肺鳞癌17例,肺腺癌18例,小细胞肺癌13例,大细胞肺癌4例。距前次放疗的中位时间为8个月(4~26个月)。

1.2 治疗设备

采用上海伽玛星科技发展有限公司陀螺旋转式钴60立体定向治疗系统(GMX-I),剂量率2Gy/min。采用上海伽玛星科技发展有限公司与Gamma Soft Medicine Technology LTD公司联合设计开发的配套GMX-I型陀螺旋转式钴60立体定向治疗系统使用的三维治疗计划系统(3D-treatment planning system)进行剂量计算和评价。

1.3 治疗方法

制作头部固定面模后,定位CT增强扫描,层厚3mm,将扫描资料传送至工作站行三维重建。大体肿瘤体积参考脑增强MRI图像再定位增强CT勾画,计划靶体积在大体肿瘤体积基础上三维外放3mm。处方剂量根据患者一般状况、部位、肿瘤最大径和既往治疗个体化给出,采用分次治疗,5次/周,单次靶区周边剂量为3~5Gy,总剂量为15~25Gy,分3~5次完成,要求50%等剂量曲线包绕PTV。FSRT治疗期间

和治疗后3~5d应用20%甘露醇及地塞米松降颅压。

1.4 疗效及不良反应的评价标准

治疗结束后3个月依据RECIST标准进行近期疗效评价。CR:病灶完全消失、出现失增强效应及瘤体囊性变;PR:病灶缩小30%以上,局部无新病灶;SD:可测量病灶非PR/PD;PD:可测量病灶长径之和增加20%以上,或/和不可测量病灶进展,或/和局部出现新病灶。CR+PR+SD定义为肿瘤局部控制。临床观察头痛明显减轻或运动感觉功能障碍明显缓解持续1个月及以上为临床缓解。急性和后期的毒性评价基于RTOG并发症评分标准。如果MRI显示病灶局部改变伴不规则强化及周围组织水肿,而无明显的实质改变,则考虑为放射性坏死。

1.5 随访

全部治疗结束后每3个月复查一次,复查时常规包括体格检查、血常规、生化常规、胸部CT、脑部增强MRI扫描及腹部B超,有临床症状者根据具体情况决定相关检查。

1.6 统计学处理

采用SPSS11.5统计软件,Kaplan-Meier法计算生存率。

2 结果

2.1 脑部病灶情况及后续治疗

52例患者共96个病灶,其中单发病灶12例,多发40例,中位转移灶数目为2个(1~4个),中位直径为1.3cm(0.5~4.2cm),中位体积为1.6cc(0.2~26cc)。44例患者FSRT后接受了后续的全身治疗,39例行化疗,5例行靶向药物治疗。

2.2 近期疗效

本组治疗后1个月内神经系统症状及体征明显改善者19例,2~3个月内改善者达38例,无变化7例,加重5例,临床缓解率为73.1%。52例患者中,影像学评价达到CR 9.6%(5/52),PR 34.6%(18/52),SD 46.2%(24/52),PD 9.6%(5/52),全组肿瘤局部控制率为90.4%。各种不同病理类型肿瘤的疗效见表1。

2.3 生存分析

截至2011年12月,46例患者死亡,直接死于脑转移病变者占52.2%(24/46),其中15例为照射

表 1 不同病理类型与肿瘤治疗效果的关系

病理类型	CR	PR	SD	PD	局控率(%)
鳞癌	2	7	7	1	94.1
腺癌	1	7	8	2	88.9
小细胞癌	1	3	8	1	92.3
大细胞癌	1	1	2	0	100.0
合计	5	18	24	5	90.4

野外进展(出现新的脑部转移灶),9例为照射野内进展;原发肿瘤进展或其他部位转移者占47.8%(22/46)。自首次诊断脑转移算起,全组中位生存期为18.9个月(95%CI为17.4~20.4);自再次放疗开始算起,全组中位生存期为10.7个月(95%CI为8.5~12.9),1年及2年生存率分别为28.4%和7.2%。单因素分析显示KPS评分 ≥ 70 分($\chi^2=5.973$, $P=0.015$)以及RPA分级高($\chi^2=8.374$, $P=0.015$)的患者预后较好,脑部单发病灶的患者优于多发病灶患者,但未达到统计学差异($\chi^2=3.457$, $P=0.063$)。年龄(≥ 60 岁 vs <60 岁)、首次放疗至FSRT的间隔时间(≥ 8 个月 vs <8 个月)靶向治疗(有 vs 无)以及颅外疾病控制情况(稳定 vs 进展)未发现与患者预后相关。因KPS与RPA分级高度相关,未进一步行多因素分析。

2.4 不良反应

治疗不良反应主要有恶心、呕吐、头痛头晕,以及精神神经症状的加重,有8例出现急性脑水肿,有3例出现迟发性脑水肿,经用脱水及激素治疗大都好转,有1例需要手术减压。1例颞叶肿瘤患者FSRT后14个月出现持续性头痛(首次放疗剂量30Gy/10次,间隔10个月前行FSRT剂量为25Gy/5次),MRI检查考虑放射性坏死,给予对症处理,目前随访中,自脑转移诊断到末次随访生存23.4个月。

3 讨论

随着近年来肿瘤治疗技术的进步和手段的多样化,晚期肿瘤患者较以往有了更多长期生存的可能和接受再次治疗的机会。肺癌脑转移患者大多接受过脑部放疗,其后如出现脑部病灶进展,出于对治疗毒性的担忧,仅有少部分患者再次接受脑部放疗。在本研究中,我们回顾了既往接受过脑部放疗的肺癌患者FSRT的临床资料,结果发现FSRT可以有效地

缓解临床症状,有着较好的短期及长期疗效,且安全性较好。

本研究的患者在应用FSRT后,临床症状缓解率达到73.1%,明显提高了患者生活质量,全组FSRT后中位生存期10.7个月,同文献报道结果一致^[5-7]。对于立体定向放射治疗(SRT)在脑转移肿瘤再次放疗的价值问题,目前仍存在着较多的争议。尽管大多研究显示SRT延长了生存期,由于缺乏前瞻对照的研究,有条件接受SRT治疗的患者本身预后可能比较好,譬如这些研究的入组条件包括KPS >60 分,预期寿命超过3个月,1~4个转移灶,距既往全脑放疗的时间至少超过4个月等^[6,7]。本研究也存在同样的缺陷,不能就此认为SRT可以提高患者生存。

本研究预后因素分析显示KPS及RPA分级和患者的预后相关。RPA是根据患者年龄、KPS评分、原发灶是否控制、颅外转移情况将患者分组^[8],Noel等^[5]的结果同样证实RPA分级和患者生存相关。对于再次接受脑部放疗的患者,也有研究显示年龄、首次放疗和再次放疗的间期、转移灶的数目以及有无颅外活动性病灶和患者预后的相关^[5-7],本研究也就这些因素和患者的预后进行分析,并未发现有统计学差异的相关,仅单发病灶的患者生存期较多发病灶的患者略长,统计学水平达到临界值。

对于再次接受脑部放疗的患者,临床医生在给予处方剂量的时候,更多的是出于对治疗损伤的担忧,而非基于疗效。Mayer等^[9]评估了再次行脑部放疗的风险,推荐两次放疗的累积生物剂量不宜超过200Gy。Maranzano等^[10]应用SRT(单次照射)治疗69例全脑放疗后进展的患者,其中4例出现放射性脑坏死,其累积生物剂量均超过200Gy(280~447Gy)。在本研究中我们采用分次SRT治疗了52例患者,中位生存期和Maranzano等报道的类似,仅1例患者出现放射性脑坏死,其累积生物剂量为163Gy₂(脑组织的 α/β 按晚反应组织计算,设为2),这在一定程度上也能说明FSRT的安全性。

总之,分次立体定向放射治疗用于全脑放疗后疾病进展的肺癌脑转移患者,可以提高生存质量、延长患者生存期,安全性较好,但需严格掌握适应证。

参考文献:

- [1] Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of

- brain metastasis [J]. Lancet Neurol, 2005, 4(5): 289-298.
- [2] 王志慧, 周道安. 84 例肺癌脑转移患者生存分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(4): 320-323.
- [3] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group [J]. N Engl J Med, 1999, 341(7): 476-484.
- [4] 盛巍, 陈延条, 李建彬, 等. 肺癌脑转移不同放射治疗方法的疗效分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(3): 153-157.
- [5] Noel G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients [J]. Radiother Oncol, 2001, 60(1): 61-67.
- [6] Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy [J]. Cancer, 2008, 113(8): 2198-2204.
- [7] Hoffman R, Sneed PK, McDermott MW, et al. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma [J]. Cancer J, 2001, 7(2): 121-131.
- [8] 郭金栋, 赵蕾, 吕长兴, 等. 288 例非小细胞肺癌脑转移全脑放射治疗的预后因素分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6): 495-499.
- [9] Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(5): 1350-1360.
- [10] Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery [J]. Radiother Oncol, 2012, 102(2): 192-197.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。具体格式举例如下:
期刊: [序号] 作者 (3 位以下全部写出, 不同作者姓名中间加逗号, 英文文献作者为姓全称, 加名缩写; 3 位以上时只写前 3 位, 于后加 “, 等.” 或 “, et al.) 文题 [J]. 刊名 (英文为缩写), 年, 卷 (期): 起页-止页。
书籍: [序号] 作者. 书名 [M]. 版本. 出版地 (即城市名): 出版者, 出版年. 起页-止页。
学位论文: [序号] 作者. 学位论文名 [D]. 城市: 培养单位, 年。
电子文献: [序号] 作者. 题名 [电子文献类型]. 可获得的网址, 发表或更新的日期。
其中, 电子文献类型, 是网上期刊时, 用 [J/OL]; 是网上电子公告时, 用 [EB/OL]; 是网上联机数据库时, 用 [DB/OL]。
4. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务/职称、学位、工作单位 (详细到科室)、详细通讯地址 (邮编) 和 E-mail。
5. 请 E-mail 投稿, E-mail: zlxzz04@126.com。请勿投寄给个人。文稿以 Word 排版、附件形式发送, 并在主页上注明单位及详细联系方式。同时请寄纸样打印稿 1 份、单位介绍信、基金证明复印件和稿件处理费 20 元。来稿内容若受国家或省、厅级项目资助请在正文首页脚注中说明, 并附基金资助证明复印件。
为了便于与作者 (通讯作者) 及时联系, 缩短文稿处理的时间, 请作者 (通讯作者) 务必在邮件主页留下手机号码、E-mail 地址! 本刊将通过电子邮件与作者 (通讯作者) 联系, 文稿投出后请随时查看所留 E-mail 地址的电子信箱。
6. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。文稿一般不退, 请作者自留底稿。来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。