

脑转移瘤患者治疗的理想模式探讨

李颖¹, 房晓萌¹, 姜达¹, 董倩¹, 崔彦芝¹, 张增叶²

(1. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011;

2. 河北医科大学第三医院, 河北 石家庄 050051)

摘要: [目的] 探讨脑转移瘤患者的合理治疗模式。[方法] 回顾性分析 330 例脑转移瘤患者的临床资料, 根据不同治疗方法进行分组, 比较各组患者的中位生存期; 并分析预后的影响因素。[结果] 综合治疗组与单一治疗组中位生存时间分别为 19 个月和 6 个月 ($P < 0.01$)。综合治疗组中 3 种治疗方式联合组与 2 种治疗方式联合组中位生存时间分别为 29 个月和 12 个月 ($P < 0.01$)。全身+局部治疗组与局部治疗组中位生存时间分别为 21 个月和 6 个月 ($P < 0.01$)。在全身+局部治疗组中 3 种治疗方式联合与 2 种治疗方式联合中位生存时间分别为 29 个月和 13 个月 ($P < 0.01$)。分子靶向药物治疗组与非分子靶向治疗组中位生存时间分别为 37 个月和 9 个月 ($P < 0.01$)。年龄、原发肿瘤病理亚型为影响脑转移瘤患者预后的独立因素。[结论] 脑转移瘤患者最佳的治疗模式为手术、放疗、化疗 3 种治疗方式联合治疗。具有分子靶向药物应用指征的患者, 在原方案基础上联合分子靶向药物治疗效果更佳, 但不同治疗方式的选择时机及联合方式尚需进一步研究。

关键词: 脑转移瘤; 合理治疗模式; 生存期; 预后

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)11-0930-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B012

Discussion of the Treatment Modes of Brain Metastases

LI Ying, FANG Xiao-meng, JIANG Da, et al.

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To explore the different treatment modes for the patients with brain metastases. [Methods] A total of 330 patients with brain metastases were investigated retrospectively. The patients were divided into different groups according to the different treatment measures. Median survival time was compared in different groups and influence factors of prognosis were analyzed. [Results] The median survival time was 19 months for combined treatment group, and 6 months for single treatment group ($P < 0.01$). The median survival time was 29 months for systemic and local treatment group, and 12 months for local treatment group ($P < 0.01$). The median survival time was 37 months for molecular targeted treatment group, and 9 months for non molecular targeted treatment group ($P < 0.01$). In systemic and local treatment group, the median survival time was 29 months for the group of three kinds of treatments combined, and 13 months for the group of two kinds of treatments combined ($P < 0.01$). Age and primary tumor pathological subtype were independent factors affecting the prognosis of patients with brain metastases. [Conclusion] The reasonable treatment for patients with brain metastases is combined treatment with operation, radiotherapy and chemotherapy. Molecular targeted drugs can be used on the basis of original scheme in patients with application of indications, which could have better therapy effect, but the timing of different treatments and joint way still needs further research.

Subject words: brain metastases; rational treatment model; survival; prognosis

脑转移瘤是较常见的颅内肿瘤, 癌症患者脑转移的发生率为 10%~40%^[1]。成人大部分脑转移瘤源自肺癌 (40%~50%)、乳腺癌 (15%~25%)、肾和胃肠

道肿瘤 (4%~6%)、恶性黑色素瘤 (5%~20%)^[2]。近年来, 虽然全脑放疗、手术切除、立体定向放射外科治疗、化疗和新兴疗法等综合治疗手段在脑转移瘤患者症状的缓解和生存期的延长方面发挥了积极作用, 但由于患者的个体化差异较大、治疗方式的选择等诸多因素影响, 如何达到最佳的治疗效果, 仍需进一步探讨。本研究收集就诊于河北医科大学第四医

基金项目: 河北省卫生厅重点科技支撑计划 (20110126)

通讯作者: 姜达, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士; 河北医科大学第四医院肿瘤内科, 河北省石家庄市健康路 12 号 (050011); E-mail: jiangda139@163.com

收稿日期: 2014-06-10; **修回日期:** 2014-08-07

院具有影像学或病理学诊断的 330 例脑转移瘤患者的临床病理资料,对疗效及其影响因素等进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年 2 月至 2012 年 12 月河北医科大学第四医院具有病理细胞学或影像学诊断的 330 例脑转移瘤患者的临床病理资料,包括患者的发病年龄、性别、原发肿瘤病种、脑转移瘤确诊检查、脑转移瘤病灶数、脑转移瘤首发的临床表现、原发病的治疗情况、颅外病灶、脑转移瘤的治疗方案、既往史等。

截止到 2012 年 12 月 30 日,330 例患者中,失访 29 例,随访率为 91.21%。301 例入组的患者中,男性 157 例(52.16%),女性 144 例(47.84%);≤65 岁 227 例(75.42%),>65 岁 74 例(24.58%);91 例患者首诊即存在脑转移(30.23%);原发病理为肺腺癌 90 例(29.9%)、小肺细胞癌 42 例(13.95%)、肺癌(无病理)79 例(26.25%)、消化道肿瘤 27 例(8.97%)、乳腺癌 21 例(6.98%)、肺鳞癌 17 例(5.65%)、恶性黑色素瘤 4 例(1.33%)、肾癌 3 例(1.00%)和其他 18 例(5.98%)。240 例患者有临床表现(79.73%),颅内单发病灶 87 例(28.90%),颅内多发病灶 214 例(71.10%);伴有颅外转移 199 例(66.11%),不伴有颅外转移 102 例(33.89%);伴有高血压、糖尿病、冠心病等合并症的患者 122 例(40.53%),不伴有 179 例(59.47%)。

1.2 试验分组

随访到的 301 例脑转移瘤患者中 261 例患者接受了抗肿瘤治疗,40 例患者仅是选择了对症治疗。将 261 例患者根据治疗方案的不同进行分组:

①根据治疗方法的数量分为综合治疗组与单一治疗组。综合治疗组再细分为 2 种治疗方式联合(如:放疗+化疗、手术+放疗、化疗+分子靶向药物、放疗+分子靶向药物、手术+化疗)和 3 种或 3 种以上治疗方式联合(如:手术+放疗+化疗、放疗+化疗+分子靶向药物、放疗+化疗+手术+分子靶向药物、化疗+手术+分子靶向药物)。单一治疗组指仅接受其中一种治疗方法。

②根据治疗方式的不同分为全身+局部治疗组、全身治疗组、局部治疗组。全身+局部治疗组细

分为 2 种治疗方式联合组与 3 种或 3 种以上治疗方式联合组。

③根据是否应用分子靶向治疗分为靶向药物治疗组和非靶向药物治疗组。

1.3 生存期影响因素分析

将患者性别、年龄、颅外转移部位的个数、既往史、脑转移瘤个数(1 个或多个)、原发病治疗情况、临床表现、肿瘤病理亚型,纳入 Cox 比例风险模型进行分析,研究各项因素对脑转移瘤患者预后的影响。

1.4 随访

随访采用电话或门诊等方式,随访内容包括患者的生存情况及死亡时间、了解患者化疗、放疗等治疗情况。生存期从脑转移瘤诊断之日计算到死亡日,生存患者为随访截止日。对失访的患者本研究未进行统计分析。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,单因素、多因素分析均采用 Cox 比例风险模型,生存分析采用 Kaplan-Meier 法检验。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的生存比较

2.1.1 综合治疗与单一治疗

153 例(50.83%)患者接受了综合治疗,108 例(35.89%)患者接受了单一治疗;中位生存时间分别为 19、6 个月,差异具有统计学意义($P<0.01$)(Figure 1)。37 例患者(12.29%)接受 3 种联合方式治疗,116 例患者(38.54%)接受了 2 种联合方式治疗;中位生存时间分别为 29、12 个月,差异具有统计学意义($P<0.01$)(Figure 2)。

2.1.2 全身治疗与局部治疗

138 例患者(45.85%)接受了全身+局部治疗,85 例患者(28.24%)接受了局部治疗,中位生存时间分别为 21、6 个月,差异具有统计学意义($P<0.01$)(Figure 3)。138 例患者(45.85%)接受了全身+局部治疗,38 例患者(12.62%)接受了全身治疗,中位生存时间分别为 21、6 个月,差异具有统计学意义($P<0.01$)(Figure 4)。在全身+局部治疗中,37 例患者(12.29%)接受了 3 种联合方式治疗,101 例患者

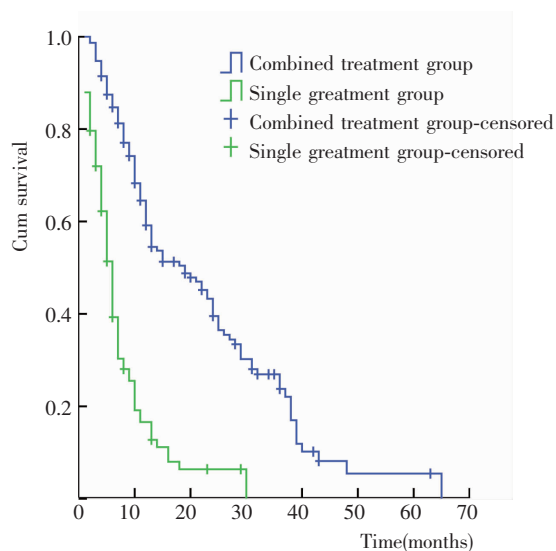


Figure 1 Survival comparison in combined treatment group and single treatment group

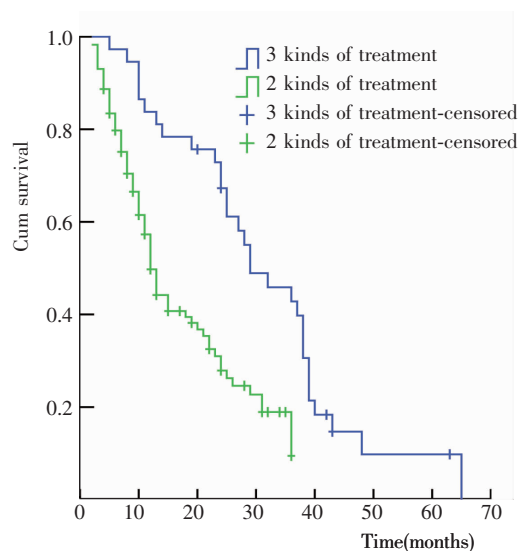


Figure 2 Survival comparison between 3 and 2 kinds of treatment in combined treatment group

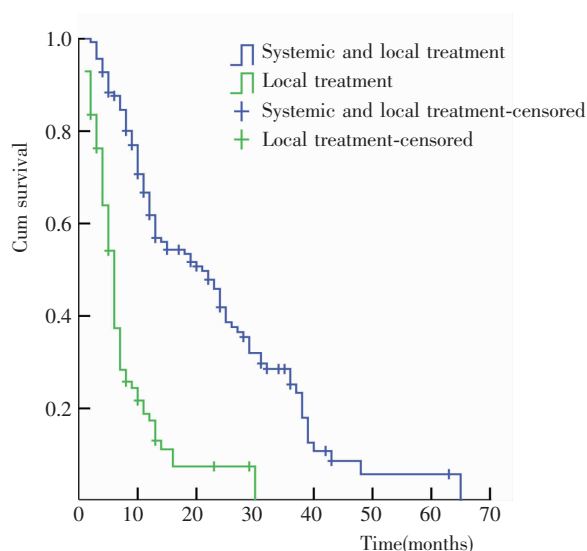


Figure 3 Survival comparison in systemic and local group and local group

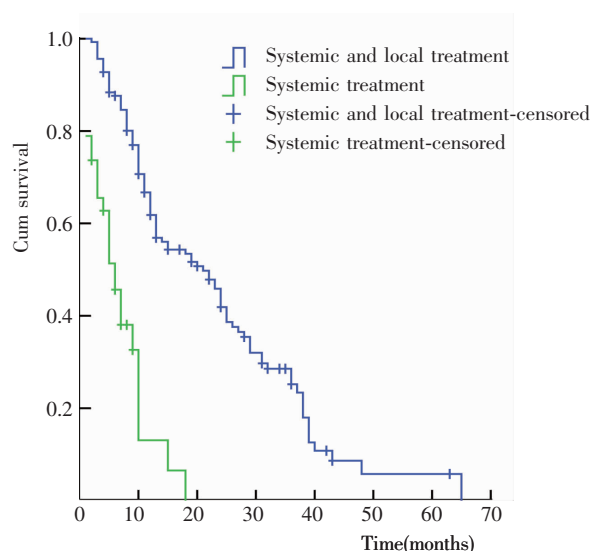


Figure 4 Survival comparison in systemic and local group and systemic group

(33.55%)接受了2种联合方式治疗,中位生存时间分别为29、13个月,差异亦具有统计学意义 ($P < 0.01$)(Figure 5)。

2.1.3 靶向治疗与非靶向治疗

31例患者(10.30%)接受分子靶向药物治疗(EGFR-TKI 29例、曲妥珠单抗2例);230例患者(76.41%)接受了非靶向药物治疗,中位生存时间分别为37.9个月,差异具有统计学意义($P < 0.01$)(Figure 6)。

2.2 预后影响因素分析

对临床资料中的性别、年龄、颅外转移情况、脑转移瘤的个数、既往史、原发病的治疗情况、临床表现、原发肿瘤病理亚型指标纳入Cox风险比例模型进行分析,单因素和多因素结果显示,年龄、原发肿瘤病理亚型为影响脑转移瘤患者预后的独立因素。年龄 ≤ 65 岁患者的生存期较长,肺癌的患者生存期较其他病理类型的生存期长,OR值分别为1.400

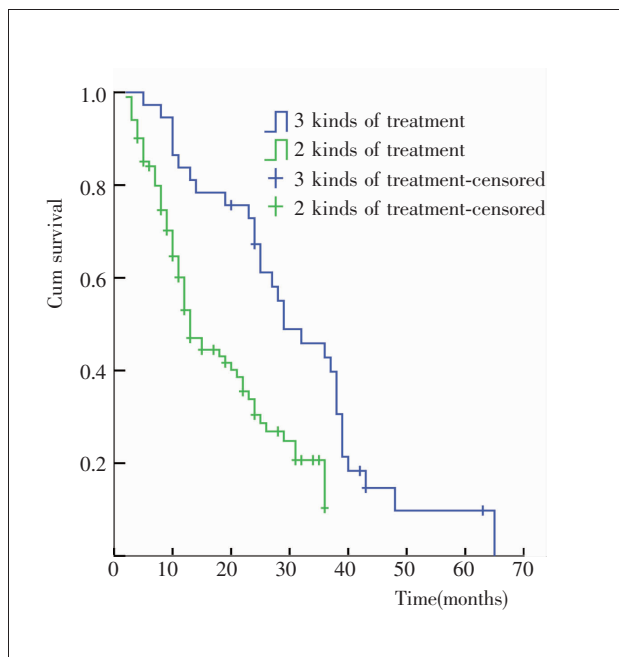


Figure 5 Survival comparison between 3 and 2 kinds of treatment in systemic and local group

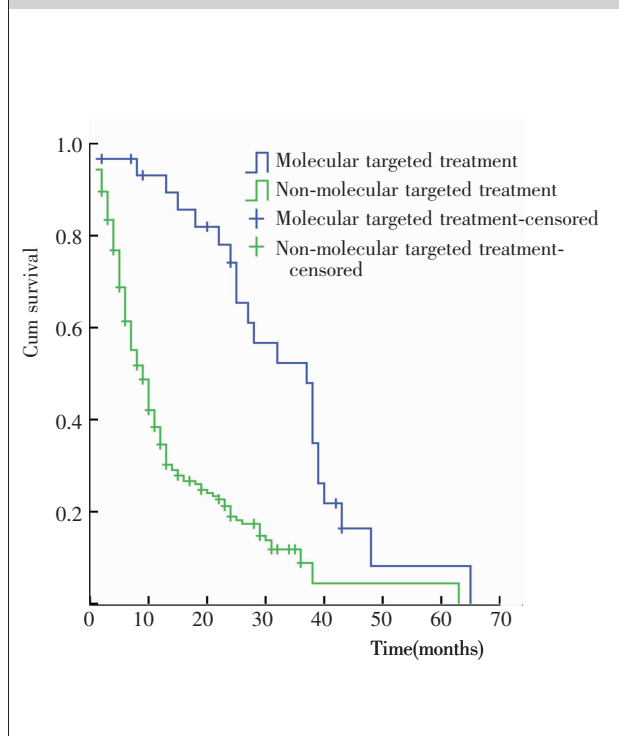


Figure 6 Survival comparison between molecular targeted treatment and non-molecular targeted treatment group

(95%CI:1.028~1.905)和 1.087(95%CI:1.026~1.153), 而性别、颅外转移情况、既往史、临床表现、脑转移瘤的个数与生存期无明显相关(Table 1、2)。

Table 1 The univariate analysis of brain metastases

Factors	N	Median Survival (months)	P
Gender			
Male	157	7	0.424
Female	144	8	
Age(years)			
≤65	227	8	0.031
>65	74	6	
Distant metastases			
0	102	8	0.084
1	70	7	
2	63	8	
3	43	9	
4	23	7	
History of disease			
With	122	8	0.993
Without	179	6	
Number of brain metastases			
1	87	8	0.059
≥2	214	7	
Treatment of primary			
Untreat	114	9	0.572
Single treatment	61	4	
Combined treatment	126	10	
Clinical features			
With	240	7	0.061
Without	61	8	
Pathological types			
Small cell lung cancer	42	10	0.005
Adenocarcinoma of lung	90	13	
Lung squamous cell carcinoma	17	5	
Other lung cancer	79	10	
Breast cancer	21	12	
Gastrointestinal cancer	27	4	
Malignant melanoma	4	2	
Kidney cancer	3	7	
Others	18	6	

Table 2 The multivariate Cox analysis of brain metastases

Factors	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95%CI	
							Lower	Upper
Age	0.336	0.157	4.572	1	0.032	1.400	1.028	1.905
Pathological types	0.084	0.030	7.859	1	0.005	1.087	1.026	1.153

3 讨论

脑转移瘤是恶性肿瘤的晚期表现,约 50%患者死于颅内神经转移瘤而不是颅外肿瘤^[3],其治疗效果差,预后不佳,死因多为颅内高压、脑疝、脑水肿、颅内转移灶出血。脑转移瘤术后给予放化疗、同步放化疗、具有靶向药物适应证的患者放疗联合分子靶向药物等综合治疗,相对于仅行放疗、手术、化疗等单一治疗,能提高患者生活质量、改善神经系统症状。国外文献报道 52 例 NSCLC 脑转移患者,全部给予全脑照射,其中 32 例联合分子靶向药物治疗,结果显示联合治疗组和单一治疗组 1 年生存率分别为 62.6%、29.2%,并且综合治疗组明显改善了患者的生活质量^[4]。本研究中 153 例患者接受了综合治疗,较 108 例接受单一治疗的患者,中位生存时间延长了 13 个月。脑转移瘤患者的综合治疗存在多种治疗方式。国内报道^[5],186 例脑转移瘤的患者分为 I 组(手术+放疗+化疗组)81 例、II 组(放疗+化疗组)66 例、III 组(化疗组)14 例、IV 组(放疗组)14 例及 V 组(支持治疗组)11 例;结果显示, I 组患者颅内高压、神经压迫症状治疗的有效率及平均生存期分别较 II、III 及 V 组明显提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究进一步将接受综合治疗的患者分为 3 种和 2 种联合方式,中位生存时间分别为 29 个月和 12 个月($P < 0.01$)。

目前脑转移瘤的治疗多采取 2 种联合治疗方式,主要为放疗联合化疗,放射线可以破坏血脑屏障,化疗可以增加肿瘤细胞对放射线的敏感性,两者具有协同作用。然而对于一些单发的脑转移瘤仍可采取手术治疗,手术切除肿瘤可达到迅速解除脑水肿、脑组织受压的目的,明确脑转移瘤的病理性质,有利于其他治疗方式的选择。但是否行手术治疗还应结合患者的年龄、KPS 评分、转移瘤的数量和部位、症状、诊断需要和对于预后的判断^[6]。本研究手术组患者,生存期最久的为 1 例 57 岁肺腺癌男性患者,以头痛为首发症状,头颅 MRI 示右侧额颞叶及左侧顶叶占位,考虑转移瘤,胸部 CT 示右肺占位;行右额颞叶部肿瘤切除术,术中分别切除直径为 1、1.5、1cm 肿物 3 个,术后病理为低分化腺癌,术后给予放疗联合化疗,截止到随访日生存期为 63 个月。

本研究已证实综合治疗优于单一治疗,在综合

治疗组中再次提出全身+局部治疗的概念,局部治疗包括手术和放疗,全身治疗包括化疗、分子靶向药物治疗。Kim 等^[7]临床研究报告,129 例肺癌脑转移患者,51 例给予放疗联合化疗,78 例仅给予化疗,1 年生存率分别为 66.67%、58.97%,相对于仅行全身治疗,给予局部联合全身治疗能延长患者的生存期。本研究中全身+局部治疗组较局部治疗组中位生存时间提高了 15 个月;全身+局部治疗组较全身治疗组中位生存时间提高了 15 个月。全身+局部治疗组中进一步分为 3 种联合治疗方式和 2 种联合治疗方式,分析何种治疗模式为脑转移瘤患者的最佳选择,结果显示接受了 3 种治疗方式的患者预后更佳。

对于脑转移瘤患者应用分子靶向药物是否可以提高生存率,目前研究较多的主要是酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的应用。国外研究报道 40 例非小细胞肺癌脑转移患者,给予厄洛替尼治疗,颅内病变 4 例 PR,21 例 SD,15 例 PD,疾病控制率为 62.5%,结果显示颅内颅外病变均得到了控制,多数患者的病情稳定^[8]。朱巍等^[9]研究 11 例经病理证实的非小细胞肺癌脑转移患者,在给予全脑放疗的同期口服埃克替尼,放疗结束后继续口服埃克替尼,结果显示完全缓解 6 例(54.5%),部分缓解 4 例(36.4%),进展 1 例(9.1%),总有效率为 90.9%。本研究与国内外报道较一致,患者应用的分子靶向药物主要为吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和曲妥珠单抗,分子靶向药物治疗组较非分子靶向药物治疗组中位生存时间延长了 28 个月($P < 0.01$)。靶向药物为脑转移瘤患者提供了新的治疗手段,但与其他治疗方式的联合及应用时机的选择仍需大样本前瞻性多中心临床研究。由于受经济条件的限制,应用分子靶向药物组的病例数相对较少,但部分患者应用后效果较好,尤其是肺腺癌给予 EGFR-TKI 的患者。我们收治的 1 例肺腺癌脑转移灶 CR 患者为 56 岁女性,初诊时 CT 示左肺癌,胸水找到腺癌细胞,NP 方案治疗 4 个周期后出现骨转移,二线给予(培美曲塞+卡铂)3 个周期后头晕、头痛伴恶心、呕吐,抽搐 1 次,小便失禁,头颅 MRI 示:双侧大脑半球、小脑、脑干多发强化结节灶,考虑转移,给予吉非替尼 250mg 口服,2 个月后复查疗效评价颅内病灶 CR、肺内原发灶 SD,后继续口服吉非替尼,至随访截止日生存期 21 个月。

本研究显示,患者年龄、原发肿瘤病理亚型为影响脑转移瘤患者预后的独立因素,患者年龄 ≤ 65 岁,生存期较长,与肿瘤放射治疗协作组(RTOG)研究结果略有差别。RTOG 共计收集 3 个临床试验的 1 276 例患者,其中资料齐全可供评价的有 1 200 例,对 1 200 例行单变量分析发现,KPS ≥ 70 、年龄 < 65 岁、脑转移病灶数目(单个转移灶较好)、原发肿瘤是否控制、神经系统有无功能丧失及总照射剂量等 7 个变量显著影响预后^[10]。肺腺癌患者的生存期明显优于其他病理类型的肿瘤,考虑为近几年随着培美曲塞、EGFR-TKI 应用于临床及放疗技术的提高,明显改善了该病理类型的预后。本研究主要注重于脑转移瘤的综合治疗方面,RTOG 收集的主要为接受放射治疗的临床试验,所以结果会有一定的差别。

目前脑转移瘤的治疗模式多种多样,但由于脑转移瘤患者的个体差异较大,究竟选择哪种治疗模式最合理,尚无定论。本研究为回顾性资料,样本量相对少,加之脑转移患者原发肿瘤生物学特征的复杂多样性,因此,脑转移瘤理想的治疗模式值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(1): 5-14.
- [2] Lu-Emerson C, Eichler AF. Brain metastases [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2012, 18(2): 295-311.
- [3] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. *Neurooncol*, 2010, 96(1): 45-68.
- [4] Le Scodan R, Jouanneau L, Massard C, et al. Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 over expression, effect of trastuzumab and cause of death [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 395.
- [5] Huang FX, Zheng Y, Maimaitijiang Kasimu, et al. Comparison of clinical efficacy of individualized treatment plan for intracranial metastatic tumor [J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2013, 39(4): 828-831. [黄福献, 郑艳, 买买提江·卡斯木, 等. 颅内转移瘤患者不同个体化治疗方案疗效比较 [J]. *吉林大学学报*, 2013, 39(4): 828-831.]
- [6] Garber ST, Jensen RL. Image guidance for brain metastases resection [J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3 (Suppl 2): S111-S117.
- [7] Kim KH, Lee J, Lee JJ, et al. Can upfront systemic chemotherapy replace stereotactic radiosurgery or whole brain radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases? [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2): 258-263.
- [8] Bai H, Han B. The effectiveness of erlotinib against brain metastases in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(2): 110-115.
- [9] Zhu W, Yu DD, Wu Y. Primary result of ieotinib combined with concurrent radiotherapy in the treatment for Non-small cell lung cancer with brain metastasis [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2014, 20(1): 75-77. [朱巍, 于德东, 武云. 埃克替尼同步放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的初步结果 [J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(1): 75-77.]
- [10] 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.