

伽玛刀联合尼莫司汀治疗脑转移瘤的临床疗效观察

Clinical Efficacy of Gamma Knife Combined with Nimustine in the Treatment for Brain Metastasis// ZHANG Xu-dong,ZHANG Shi-qiang,WANG Xue-feng,et al.

张旭东,张世强,王雪峰,祁红,倪园园
(徐州医学院第二附属医院,江苏 徐州 221006)

摘要: [目的] 评价伽玛刀联合尼莫司汀治疗颅内脑转移瘤的疗效及安全性。[方法] 选择 65 例脑转移瘤患者为研究对象,其中对照组 30 例单纯采用伽玛刀治疗,观察组 35 例在对照组治疗的基础上联合尼莫司汀化疗,比较两组的近期疗效及不良反应。[结果] 观察组治疗后影像学检查结果表明完全缓解 9 例(25.71%),部分缓解 15 例(42.86%),稳定 8 例(22.85%),进展 3 例(8.57%),有效率为 91.42%,对照组分别为 2 例(6.67%)、12(40.00%)、7 例(23.33%)、9 例(30.00%),有效率为 70.00%,两组完全缓解率和有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。不良反应以脑水肿及尼莫司汀引起的骨髓抑制为主,两组骨髓抑制的发生率具有明显的差异($P<0.05$)。[结论] 伽玛刀联合尼莫司汀治疗脑转移瘤可以获得较好的临床疗效,可推荐临床推广应用。
关键词: 肿瘤转移;脑肿瘤;伽玛刀;尼莫司汀
中图分类号: R739.41 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2014)12-1049-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B017

脑转移瘤是恶性肿瘤一种最常见的远处转移方式,约有 20%~40% 的恶性肿瘤患者在疾病发展过程中发生脑部转移,大部分脑转移瘤患者的预后较差,其治疗手段仍以放疗治疗为主,以提高患者生活质量^[1-3]。近年随着 PET-CT、MRI 等医学影像技术的临床应用,脑转移瘤的早期发现率明显升高^[4],对于脑转移瘤患者的及时治疗及预后起到了积极的作用。目前国内关于伽玛刀联合化疗治疗脑转移瘤的报道较少,本研究对单发脑转移瘤患者采取伽玛刀联合尼莫司汀治疗,取得了较好的协同增效作用,现对其总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在我院行伽玛刀治疗的 65 例脑转移瘤患者为研究对象,所有入选患者脑转移灶均经 CT、MRI 或 PET-CT 检查确诊,且均为单发脑转移瘤,入选患者均有原发肿瘤细胞病理学证据。按照 RPA 分级,所有入选患者均为 I 级,KPS 评分 ≥ 70 ,预计生存期 >3 个月,无颅外病灶存在。由于部分患者拒绝化疗,30 例采取单纯伽玛刀治疗的患者为对照组,其中男性 24 例,女性 6 例;平均年龄(53.8 ± 4.3)岁,原发肿瘤:肺癌 20 例(其中小细胞肺癌 5 例,非小细胞肺癌 15 例),乳腺癌 6 例,结直肠癌 1 例,食管癌 2 例,胃癌 1 例。联合尼莫司汀化疗的 35 例患者为观察组,其中男

性 27 例,女性 8 例;平均年龄(55.6 ± 4.5)岁,原发肿瘤:肺癌 23 例(其中小细胞肺癌 5 例,非小细胞肺癌 18 例),乳腺癌 7 例,结直肠癌 2 例,食管癌 2 例,胃癌 1 例。两组临床资料具有可比性(Table 1),治疗前所有患者均签署治疗同意书。

Table 1 Comparison of basic clinical data between two groups

Factors	Observation group	Control group	P
Age(years)	55.6 $\pm$ 4.5	53.8 $\pm$ 4.3	>0.05
Gender			
Male	27	24	>0.05
Female	8	6	
Primary tumor			
Lung cancer	23	20	>0.05
Breast cancer	7	6	
Colorectal cancer	2	1	
Esophageal cancer	2	2	
Gastric cancer	1	1	
Brain metastasis diameter(cm)	3.9 $\pm$ 1.7	4.1 $\pm$ 1.9	>0.05
Radiotherapy dose(Gy)	18.4 $\pm$ 2.6	17.5 $\pm$ 3.4	>0.05

1.2 治疗方法

采用深圳一体公司生产的 LUNA-260 月亮神伽玛刀,头部用热成型膜固定,美国 GE 1.5T MRI 定位。40%~50%等剂量线覆盖肿瘤周边,总剂量 12~20Gy,平均 15.2Gy。采取剂量分割治疗,一般分 2 次给予剂量,每次 8~10Gy,间隔 48h,治疗后观察临床症状 3~5d,并给予甘露醇、甘油果糖脱水及地塞米松治疗。对照组单纯给予伽玛刀治疗,观察组在伽玛刀治疗的基础上给予尼莫司汀化疗:尼莫司汀 2.5mg/kg,每月 1 次,连用 2~3 次,加入生理盐水 250ml 静滴,化疗期间常规给予止吐以及保护骨髓、肝脏功能等辅助治疗,观察组患者至少连续化疗 3 次以上评价疗效。

1.3 疗效评定

治疗后 3 个月行头颅增强 MRI 扫描判断临床疗效,根据 WHO 对恶性肿瘤的疗效评价标准如下:(1)完全缓解(CR):病灶完全消失超过 1 个月同时头部症状消失;(2)部分缓解(PR):肿瘤体积缩小大于 50%以上,时间不少于 4 周,头部症状明

通讯作者: 张世强,副主任医师,副教授,硕士;徐州医学院第二附属医院伽玛刀中心,江苏省徐州市煤建路 32 号(221006);
E-mail: zhangshiqiang711@163.com
收稿日期: 2014-03-23; **修回日期:** 2014-05-05

显减轻;(3)无变化(SD):肿瘤体积不缩小或缩小小于 50%,头部症状减轻;(4)进展(PD):病变增大或出现新的病灶伴有头部症状加重。

1.4 不良反应

不良反应按美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准评定;化疗不良反应按 WHO 标准评定。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析,计数资料分析方法采用 χ^2 检验,计量资料采取 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 近期临床疗效比较

65 例患者均完成了 1 个周期伽玛刀治疗,其中观察组所有患者均接受了至少 3 个周期尼莫司汀化疗,治疗有效的患者继续化疗至病情进展或不能耐受化疗。全部患者均在伽玛刀治疗结束 3 个月后进行近期疗效评价。统计结果显示,观察组完全缓解 9 例(25.71%),部分缓解 15 例(42.86%),稳定 8 例(22.85%),进展 3 例(8.57%),有效率为 91.42%,对照组分别为 2 例(6.67%)、12(40.00%)、7 例(23.33%)、9 例(30.00%)及 70.00%。两组完全缓解率和有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of short-term response between two groups

Groups	N	CR	PR	SD	PD	RR(%)
Observation group	35	9	15	8	3	91.42
Control group	30	2	12	7	9	70.00
χ^2				4.169		4.928
P				0.041		0.026

2.2 不良反应

所有入选患者的主要不良反应为伽玛刀治疗后引起脑水肿及颅内压增高,临床表现为头疼、恶心、呕吐等不良反应,积极给予甘露醇和地塞米松治疗后上述症状均好转,两组之间无显著性差异($P>0.05$);其次为骨髓抑制,以观察组患者表现明显,骨髓抑制主要以白细胞减少为主,观察组白细胞减少发生率为 31.43%,均为 I~II 度血液毒性反应,临床给予 G-CSF 治疗后好转,而对照组未见明显骨髓抑制表现,统计分析表明两组差异具有显著性($P<0.05$),两组均未发生治疗相关性死亡。

3 讨论

脑是恶性肿瘤常见的转移部位,大约有 30%的恶性肿瘤患者在病程中发生脑转移,其中肺癌是最常见的原发肿瘤,其次为食管癌、胃癌、乳腺癌、肾癌及黑色素瘤等^[5]。脑转移瘤一旦确诊,患者已处于肿瘤晚期,临床主要以姑息治疗为主,由于血脑屏障的存在,化疗药物在脑转移瘤治疗中受到限制。因此,放化疗联合已成为治疗脑转移瘤的一个研究热点。

近年来,随着医学技术的发展,伽玛刀等立体定向放射

治疗设备已广泛应用于脑转移瘤的临床治疗,伽玛刀治疗脑转移瘤具有明显的优势,表现为定位准确、大剂量集中照射病灶区而肿瘤周围正常组织得到较好保护,使得局限性脑转移瘤患者不仅可以减少放射性脑损伤,而且可以进一步提高脑转移瘤局部控制率,目前国内外均有研究证明伽玛刀治疗脑转移瘤临床疗效显著、耐受性好^[6-9]。

尼莫司汀是一种新型亚硝胺类抗肿瘤药物,药理学研究表明,尼莫司汀可通过抑制细胞 DNA 分子合成而控制癌细胞的增殖,通过静脉给药后可迅速分布全身,在体内可转变成脂溶性物质从而能够较好地通过血脑屏障进入脑组织,是目前临床治疗颅内肿瘤较为理想的化疗药物^[10,11]。放射物理研究表明不同增殖周期肿瘤细胞对放疗的敏感性差别较大,其中以 M 期和 G₂ 期细胞对放疗的敏感性较高,而尼莫司汀通过影响细胞增殖周期可以使肿瘤细胞集中在 M 期和 G₂ 期。因此,局部放疗联合尼莫司汀治疗脑转移瘤可以起到协同增效的作用。

本研究采用伽玛刀联合尼莫司汀治疗脑转移瘤,充分利用尼莫司汀直接杀伤肿瘤细胞和放射增敏作用提高疗效。结果表明,与对照组相比,观察组患者完全缓解率为 25.71%,有效率为 91.42%,与对照组相比,差异具有显著性,提示观察组近期疗效明显优于对照组。尽管观察组不良反应增加,但主要以胃肠道反应及骨髓抑制为主,不良反应多为 I~II 度,骨髓抑制多出现在化疗后第 4 周,配合止吐及 G-CSF 治疗后可以恢复正常。由此可见,尼莫司汀联合伽玛刀治疗脑转移瘤具有一定的协同效果,可在一定程度上提高患者的近期疗效,虽然增加了不良反应,但患者能够耐受,对于脑转移瘤患者具有十分重要的临床应用价值,但由于本研究样本量较小,仍需进一步深入研究。

参考文献:

[1] Cheng ZB,Wang SY,Yao FW,et al. Radiotherapeutic effect and prognostic factors of brain metastases cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010,17(19):1551-1554. [程志斌,王思阳,姚芳蔚,等. 脑转移瘤放射治疗疗效及预后因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(19):1551-1554.]

[2] Su J. Progress in the chemotherapy for brain metastases[J]. Chinese Journal of Neuro-oncology, 2010,8(3):177-185. [苏君. 脑转移瘤化疗的研究现状[J]. 中国神经肿瘤杂志,2010,8(3):177-185.]

[3] Fan RT,Zhang HZ,Guo YN,et al. The clinical observation of the effect of fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2008,21(3):236-238. [樊锐太,张洪志,郭艳娜,等. 立体定向放射治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床,2008,21(3):236-238.]

- [4] Kaal ECA, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases [J]. J Neuro Oncol, 2005, 75(1): 15-20.
- [5] Gu XZ, Yin WB. Radiation oncology[M]. 4th Edition. Beijing: China Union Medical University Press, 2008. 1200-1204. [谷铎之, 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学[M]. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 1200-1204.]
- [6] Wang HW, Dou CW, Zhang GR, et al. Research of radiosurgery for brain metastases[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2011, 27(1): 65-68. [王宏伟, 窦长武, 张国荣, 等. 伽玛刀治疗脑转移瘤的疗效观察[J]. 中国神经外科杂志, 2011, 27(1): 65-68.]
- [7] Serizawa T. Radiosurgery for metastatic brain tumors [J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(4): 289-298.
- [8] Samblás JM, Sallabanda K, Bustos JC, et al. Radiosurgery and whole brain therapy in the treatment of brainstem metastases[J]. Clin Transl Oncol, 2009, 11(10): 677-680.
- [9] Wang L, Shan GY, Liu XA. Clinical observation of body γ -knife in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2011, 24(6): 508-509. [王琳, 单国用, 刘兴安. 体部伽玛刀治疗中晚期胰腺癌 76 例临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(6): 508-509.]
- [10] Isobe K, Kobayashi K, Ksaihra S. Phase II study of nimustine hydrochloride (ACNU) plus paclitaxel refractory small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 66(3): 350-354.
- [11] Zheng W, Nie Q, Kang JB, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy for high-grade cerebral glioma[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2011, 10(9): 900-904. [郑伟, 聂青, 康静波, 等. 高级别脑胶质瘤患者术后同步放化疗的临床疗效研究[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(9): 900-904.]

关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须在“作者登录”中先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿,《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话: 0571-88122280。

《肿瘤学杂志》编辑部