

颅脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移 30 例

孙宗文, 张 妍

(济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000)

摘 要: [目的] 观察全脑放疗与全脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 脑转移的疗效、生存时间及不良反应。 [方法] 60 例 NSCLC 伴脑转移患者随机分为放射治疗组(放疗组 30 例)和放射治疗联合化疗组(联合组 30 例)。放疗组: 全脑放疗剂量 D_T 40Gy/20F/4W。联合组: 放疗方法与放疗组相同, 放疗同步替莫唑胺治疗剂量为 $75\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-28} 。 [结果] 放疗组和联合组总有效率分别为 43.3%(13/30)、63.3%(19/30) ($P=0.07$); 中位生存时间放疗组为 4.3 个月, 联合组为 8.5 个月 ($P<0.01$)。联合组骨髓抑制和胃肠反应高于放疗组 ($P>0.05$)。 [结论] 全脑放疗联合替莫唑胺可以作为 NSCLC 脑转移患者的治疗选择, 治疗不良反应可耐受。

主题词: 非小细胞肺癌; 脑肿瘤; 肿瘤转移; 放射疗法; 替莫唑胺

中图分类号: R734.2; R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)01-0053-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.01.B011

Whole Brain Radiotherapy Combined with Temozolomide in the Treatment of 30 Cases with Brain Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer

SUN Zong-wen, ZHANG Yan

(The First People's Hospital of Jining City, Jining 272000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the therapeutic effect, survival and toxicity of whole brain radiotherapy alone or radiotherapy combined with temozolomide (TMZ) in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer(NSCLC). [Methods] Sixty NSCLC patients with brain metastasis were randomly divided into radiotherapy group (30 cases) and chemoradiotherapy group (combination group, 30 cases): radiotherapy group with whole brain conventional radiotherapy dose D_T 40Gy/20F/4W; combination group with the same radiation method as the radiotherapy group, concurrent with TMZ dose of $75\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-28} . [Results] The response rate of radiotherapy group and combination group was 43.3%(13/30) and 63.3%(19/30) ($P=0.07$) respectively; and the median survival was 4.3 months and 8.5 months ($P<0.01$) respectively. Bone marrow suppression and gastrointestinal toxicities in combination group were higher than those in the radiotherapy group ($P>0.05$). [Conclusion] Whole brain radiotherapy combined with TMZ might be used as a treatment option for NSCLC patients with brain metastasis, with tolerable toxicities.

Subject words: non-small cell lung cancer; brain neoplasms; neoplasm metastasis; radiotherapy; temozolomide

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%^[1]。多数患者就诊时已为局部晚期或有远处转移、失去根治性手术治疗机会, 放化综合治疗是这部分患者的主要治疗手段。NSCLC 患者颅脑转移

的发生率为 20%~40%, 一旦发生颅脑转移患者预后差, 报道中位生存时间仅 1~2 个月^[2]。颅脑转移瘤的传统治疗方法为手术和/或者放疗, 全脑放疗是 NSCLC 脑转移患者的标准治疗模式^[3], 全脑放疗后患者生存期可延长至 3~6 个月^[4]。

近些年研发的新型口服烷化剂替莫唑胺(temozolomide, TMZ)能通过血脑屏障, 在治疗恶性胶质瘤方面疗效确切。廖恺等^[5]的 Meta 分析显示, 替莫唑

通讯作者: 张妍, 主治医师, 博士; 山东省济宁市第一人民医院呼吸内科, 山东省济宁市任城区健康路 6 号(272000); E-mail: writetozy@sina.com

收稿日期: 2015-09-16; **修回日期:** 2015-11-18

胺联合全脑放疗治疗 NSCLC 脑转移患者有较好的疗效。Mehta^[6]报道多线治疗以后的脑转移瘤患者应用替莫唑胺获得了 37% 的症状控制率等。

本研究纳入 2010 年 10 月至 2014 年 11 月在济宁市第一人民医院住院治疗的 60 例 NSCLC 脑转移患者,随机分为放射治疗组与放射治疗联合替莫唑胺化疗组,观察其疗效、生存期及不良反应等情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 10 月至 2014 年 11 月济宁市第一人民医院收治的 60 例 NSCLC 脑转移患者。入组条件:①年龄≤75 岁;②经病理学确诊为 NSCLC;③脑转移瘤均经颅脑 MRI 平扫+强化扫描证实;④评估一般状况能耐受放化疗,无严重心肺疾病,血常规及肝肾功能、心电图等无明显异常;⑤有客观可评价病灶;⑥ECOG 功能状态评分≤2 分;⑦入组患者既往未行脑部放疗、未服用过替莫唑胺;⑧签署放化疗知情同意书。两组患者的总体情况见表 1(Table 1)。

Table 1 The clinical data in radiotherapy group and combination group(%)

Variables	Radiotherapy group(n=30)	Combination group(n=30)	t/χ^2	P
Age(years old)	58.50±7.61	59.00±6.93	0.23	0.87
ECOG score	0.97±0.67	0.90±0.66	0.57	0.81
Gender				
Male	16(53.33)	17(56.67)	0.07	0.79
Female	14(46.67)	13(43.33)		
Number of metastasis				
1	4(13.33)	5(16.67)	0.35	0.95
2	12(40.00)	11(36.67)		
3	10(33.33)	11(36.67)		
4	4(13.33)	3(10.00)		

1.2 方 法

60 例患者随机分为全脑放疗组(放疗组),全脑放疗+替莫唑胺化疗组(联合组)。所有患者均采用热塑膜头部面罩行体位固定,模拟定位采用 GE 公司 Lightspeed plus CT 行扫描,扫描所得定位 CT 图像传输至医科达公司 Xio 4.62 计划系统,采用 MRI 强化扫描图像与定位 CT 图像融合进行靶区勾画,靶区勾画完成后进行放疗计划制定,然后在 Lightspeed plus CT 上进行放疗前位置校正,校正完成后

的治疗计划由医科达公司 Synergy 加速器执行治疗。

放疗组及联合组的全脑放疗均选用 6MV X 射线行水平 2 野对穿全脑放疗,照射剂量为 40Gy/20F/4W。联合组患者的同步化疗方案为:替莫唑胺(蒂清,天士力药业)剂量 75mg/(m²·d),全脑放疗第 1d 开始服用替莫唑胺,直至第 28d 放疗结束为止。放疗及放化疗期间常规予以对症支持治疗,治疗期间出现的骨髓抑制予以人粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗,胃肠道及颅脑反应予以止呕、甘露醇和/或地塞米松等治疗,合并头皮损伤的行观察或对症治疗,其它如肺癌患者伴随的咳嗽等症状按常规内科治疗。治疗期间每周查血常规 1~2 次,每 4 周查肝肾功能 1 次。若治疗过程中出现患者病情进展则停用替莫唑胺。

1.3 评价标准

采用治疗前 4 周内的颅脑平扫+强化 MRI 检查作为基准图像,治疗结束后 4 周复查颅脑平扫+强化 MRI 评价近期疗效。此后每 3~4 个月复查颅脑平扫+强化 MRI 评价疗效。疗效评价参照 RECIST 1.1 版的标准评价肿瘤的近期治疗效果,以完全缓解(CR)+部分缓解(PR)计算有效率(RR)。自放疗开始之日计算生存时间。不良反应的评价标准按照美国国立癌症研究所通用毒性标准即 NCI-CTC 3.0 版评价不良反应。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,两组间 ECOG 评分比较采用 t 检验,疗效比较采用 Wilcoxon-W 秩和检验,有效率比较采用卡方检验;治疗后生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效评价

60 例患者可评价近期疗效。两组患者治疗后生活质量有不同程度改善,其中联合组的 ECOG 评分低于放疗组(P=0.04);联合组的有效率(63.33%)高于放疗组(43.33%)(P=0.07)(Table 2)。

Table 2 The comparison of short-term response between radiotherapy group and combination group(%)

Groups	N	ECOG score	CR	PR	SD	PD	RR(CR+PR)
Radiotherapy group	30	0.83±0.65	3(10.00)	10(33.33)	13(43.33)	4(13.33)	13(43.33)
Combination group	30	0.50±0.57	4(13.33)	15(50.00)	8(26.67)	3(10.00)	19(63.33)
t/Z/ χ^2		2.11			-1.322		3.27
P		0.04			0.186		0.07

2.2 生存情况

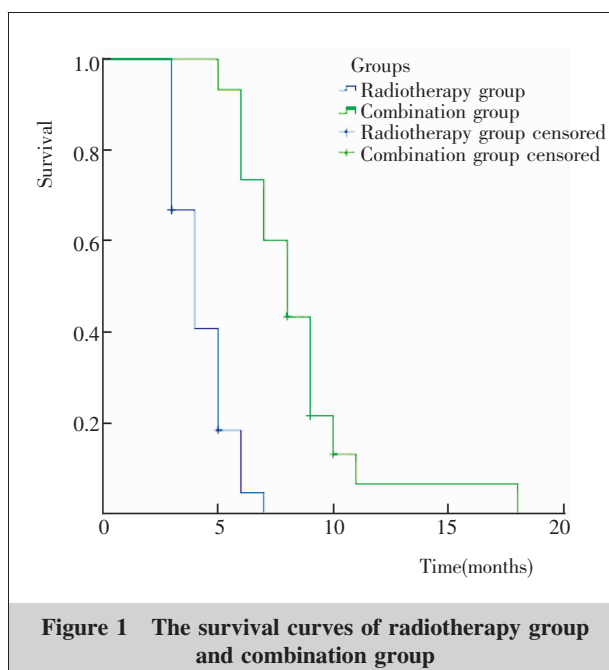
随访至 2015 年 5 月, 随访时间 3.0~18.0 个月, 中位随访 9.8 个月, 随访率 100.0%。放疗组患者中位生存时间 4.3 个月, 联合组为 8.5 个月, 两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。生存曲线见图 1(Figure 1)。

2.3 不良反应发生情况

两组患者的主要不良反应为骨髓抑制及消化道反应, 以 I~II 度为主, 联合组有 III 度反应发生, 均无 IV 度反应发生。不良反应经对症支持治疗均可恢复, 其它如头皮损伤等副作用发生率两组均少, 两组不良反应均无差异($P>0.05$)(Table 3)。

3 讨论

NSCLC 一旦发生脑转移即为 IV 期, 预后差、生存时间短, 全脑放疗是脑转移瘤的主要治疗手段, 可改善患者的颅脑症状、恢复神经功能。Costa 等^[7]报道脑部放疗后血脑屏障通透性可由原来的 22.1% 升高到 74.7%, 这提示全脑放疗后血脑屏障开放, 为同步放化提高治疗效果提供了理论基础。近年来关于脑转移瘤化疗的报道逐渐增多, 在全脑放疗的基础上有必要联合化疗来提高 NSCLC 脑转移患者的生存期和生存质量。脑转移瘤化疗药物中, 研究较多的是替莫唑胺, 该药物是新型的口服化疗药, 能有效突破血脑屏障, 在脑组织中迅速达到有效浓度, 且在发挥细胞毒性作用的同时有放疗增敏作用^[8]。Stupp 等^[9]报道替莫唑胺的毒性蓄积对骨髓抑制影响较小, 治疗过程中不到 5% 的患者会出现骨髓抑制。邬德东等^[10]报道替莫唑胺联合全脑放疗治疗 NSCLC 脑转移患者, 发现近期治疗有效率、中位复发时间、



中位生存期时间分别较单纯放疗组提高或延长。

本研究显示联合组患者治疗后的 ECOG 评分优于放疗组, 提示替莫唑胺联合全脑放疗能更好地改善患者的一般状况及生活质量, 联合组的治疗有效率有优于放疗组的趋势, 但无统计学差异 ($P=0.07$), 考虑为本组患者样本量较小所致。两组患者的生存曲线分开, 联合组有更长的生存时间。两组患者的骨髓抑制及胃肠道反应以 I~II 度主, 均未发生严重的副作用, 治疗风险可控, 这与国内学者的报道结果类似^[11,12]。

全脑放疗联合替莫唑胺治疗 NSCLC 脑转移患者, 近期疗效满意, 骨髓抑制及胃肠道反应等治疗风险可控, 可作为 NSCLC 脑转移治疗选择。本研究观

Table 3 Toxicities in radiotherapy group and combination group

Toxicities	Radiotherapy group				Combination group				χ^2	P
	I	II	III	IV	I	II	III	IV		
Digestive tract toxicities	1	2	0	0	2	3	1	0	0.60	0.74
Bone marrow depression	2	3	0	0	5	5	2	0	1.09	0.58
Others	3	2	0	0	2	2	0	0	0.09	0.76

察例数较少,随访时间较短,放化疗同步治疗后的长期疗效和晚期并发症需进一步研究。

参考文献:

- [1] Zhi XY, Shi YK, Yu JM. Standard for diagnosis and treatment of primary lung cancer in China (2015)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37 (1): 67-78. [支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.]
- [2] Ricciardi S, de Marinis F. Multimodality management of non-small cell lung cancer patients with brain metastases [J]. Curr Opin Oncol, 2010, 22(2): 86-93.
- [3] Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, et al. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(1): 1383-1411.
- [4] Rudat V, El-Sweilmeen H, Brune-Erber I, et al. Identification of breast cancer patients with a high risk of developing brain metastases: a single-institutional retrospective analysis [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 289-295.
- [5] Liao K, Bi ZF, He Y, et al. Whole brain radiation therapy plus temozolomide in the treatment of brain metastases from non small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. National Medical Journal of China, 2012, 92 (45): 3199-3203 [廖恺, 毕卓菲, 何艳, 等. 全脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(45): 3199-3203.]
- [6] Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. J Neurooncol, 2010, 96(1): 71-83.
- [7] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): e443-e445.
- [8] Barazzuol L, Jena R, Burnet NG, et al. Evaluation of poly (ADPribose) polymerase inhibitor ABT-888 combined with radiotherapy and temozolomide in glioblastoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 65-75.
- [9] Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours [J]. Lancet Oncol, 2001, 2(9): 552-560.
- [10] Wu DD, Yang F, Yao DZ. Observation of temozolomide combined with radiotherapy for brain metastasis of non small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2013, 21(9): 1997-1998. [郭德东, 杨芬, 姚定珠. 替莫唑胺联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(9): 1997-1998.]
- [11] Peng JY, Zeng JL, Zhu ZW, et al. Efficacy evaluation of concurrent radiotherapy combined temozolomide for the treatment of brain metastasis in non small cell lung cancer [J]. Practical Clinical Medicine, 2008, 9(11): 37-38. [彭济勇, 曾建伦, 朱泽文, 等. 口服替莫唑胺同步放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效评价 [J]. 实用临床医学, 2008, 9(11): 37-38.]
- [12] Zhou L, An GY, Yue ZD, et al. Clinical study of combined radiotherapy for brain metastasis of non small cell lung cancer [J]. China Pharmacy, 2011, 22 (22): 2072-2074. [周蕾, 安广宇, 岳振东, 等. 替莫唑胺联合放疗在非小细胞肺癌脑转移中的临床研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(22): 2072-2074.]

本刊启事

近期发现有人恶意向《肿瘤学杂志》投稿作者发送虚假性、欺骗性内容的留言、通知,进行诈骗活动。他们主要通过短信方式通知稿件作者缴纳稿件相关费用,或者假冒《肿瘤学杂志》工作人员向用户索取用户名或密码。对这种恶劣的违法行为,本刊将持续保持关注,并向公安机关举报。同时郑重地提醒广大作者:

本刊版面费收取通知是以邮件形式(zlxzz04@126.com)发送到作者在投稿系统注册时使用的电子邮箱,同时附文稿的校对清样(PDF 格式),并以《肿瘤学杂志》投稿系统发送短信提醒作者查看相关邮件,但该短信中不会提及具体的收费金额等,请务必以邮件内容为依据!作者均可自行登录投稿系统查看并核对稿件的有关信息。

本刊不收审稿费,不收取任何形式的加急费等额外费用。请各位作者收到类似诈骗短信时,务必提高警惕,有任何问题可及时联系编辑部,电话:0571-88122280(编务办公室),0571-88122556(主任办公室)。

《肿瘤学杂志》网址 <http://www.chinaoncology.cn> 电子邮箱: zlxzz04@126.com