

同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤的疗效观察

马雄辉,王玉洲,修良昌,江丹贤,李子庆,官成浓

(广东医学院附属医院,广东 湛江 524023)

摘要: [目的] 评价同期推量调强放疗(SIB-IMRT)联合替莫唑胺(TMZ)治疗脑转移瘤的临床有效性和安全性。[方法] 采用同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗经原发灶病理诊断的脑转移瘤患者 83 例。全脑放疗 30Gy/10F,同期脑转移灶推量调强放疗 50Gy/10F,放疗第一天开始口服替莫唑胺 75mg/(m²·d),连续 14 天,放疗结束后 1 个月继续予 6 个周期替莫唑胺辅助化疗,150mg/(m²·d),连用 5 天,28 天为 1 个周期。[结果] 近期有效缓解率(RR)为 91.56%,中位生存期为 14.38 个月,1 年总生存率为 63.85%。对预后因素行单因素和多因素分析显示 KPS 评分及脑转移个数对总生存有影响($P<0.05$)。I 度和 II 度中性粒细胞下降的比例为 56.63%,I 度血小板下降的比例为 24.1%,I 度和 II 度恶心呕吐的比例为 72.29%,I 度和 II 度头痛的比例为 62.66%,无 IV 度不良反应。[结论] 同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤可延长生存时间,不良反应轻。但是,同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤的治疗是否可以成为脑转移治疗的一种有效方法,还需进一步的临床随机对照试验证实。

主题词: 脑转移瘤;同期推量调强放疗;替莫唑胺

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)08-0653-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B009

Simultaneous Integrated Boost Intensity Modulated Radiotherapy Combined with Concurrent Temozolomide in Treatment of Brain Metastases

MA Xiong-hui, WANG Yu-zhou, XIU Liang-chang, et al.

(Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical efficacy and safety of simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy (SIB-IMRT) combined with concurrent temozolomide(TMZ) in treatment of brain metastases. [Method] Eighty three patients with brain metastases treated by SIB-IMRT combined with concurrent temozolomide were enrolled. Intensity modulated radiation 30Gy/10F was given to brain metastatic lesion and the dose for whole brain radiotherapy was 30Gy/10F. On the first day of radiotherapy, oral temozolomide was given at a dose of 75mg/m² for 14 consecutive days. After one month of radiation therapy patients continued to receive 6 cycles of temozolomide adjuvant chemotherapy[150mg/(m²·d) for 5d with 28d as a cycle]. [Results] The short-term effective rate, median survival time and 1-year overall survival rate was 91.56%, 14.38 months and 63.85%, respectively. The univariate and multivariate analysis showed that KPS score and numbers of brain metastases were associated with overall survival ($P<0.05$). The incidence rates of leucopenia grade I/II, thrombocytopenia grade I, nausea and vomiting grade I/II and headache grade I/II were 56.63%, 24.1%, 72.29% and 62.66%, respectively. There was no grade IV bone marrow suppression observed. [Conclusion] SIB-IMRT combined with concurrent TMZ may prolong the survival time without serious adverse reactions for patients with brain metastases. However, further randomized controlled clinical trials are still needed.

Subject words: brain metastases; simultaneous integrated boost intensity modulated radiation therapy; temozolomide

脑转移瘤是成人最常见的颅内肿瘤,发生率约

为颅内原发肿瘤的 10 倍,全身原发恶性肿瘤有 40%会出现脑转移^[1]。最常出现脑转移的恶性肿瘤是肺癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤^[2]。脑转移瘤患者从有颅脑症状开始,如果不积极进行治疗,中位生存期

通讯作者: 官成浓,教授,主任医师,博士;广东医学院附属医院肿瘤科,广东省东莞市松山湖产业园区新城大道 1 号(524023);
E-mail: guanchengnong@163.com

收稿日期: 2015-12-04; **修回日期:** 2016-03-16

为 1~2 个月^[3]。目前,脑转移瘤的主要治疗方式是全脑放疗(WBRT)、手术、立体定向放射手术(SRS)及立体定向放疗(SRT)^[4,5]。但 SRS 及 SRT 只适合病灶直径<4cm 的患者,直径>4cm 的病灶可行手术,而手术只适合 1~3 个脑转移灶,对于直径>4cm 而且脑转移灶数目>4 个的患者可采用调强放疗。同期推量调强放疗(SIB-IMRT)在全脑放疗时对多个转移病灶进行推量放疗,可以有效提高肿瘤控制率及最大限度减少重要组织损伤。因存在血脑屏障,大部分化疗药物不能透过血脑屏障杀灭脑转移瘤。替莫唑胺是第二代口服烷化剂,可很好透过血脑屏障,已成为胶质母细胞瘤的标准治疗方法。为客观评价同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤的临床疗效及不良反应,本研究通过回顾性分析 2010 年 2 月至 2013 年 2 月我科采用同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤患者的临床资料,评价该方法的临床疗效及不良反应,分析影响其预后的因素,为临床治疗选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我科 2010 年 2 月至 2013 年 2 月收治的初治脑转移瘤患者 83 例,全部患者都有原发灶病理诊断,颅脑增强 MR 或增强 CT 证实脑转移瘤。其中男性 45 例,女性 38 例;年龄 ≥ 60 岁 34 例,小于 60 岁 49 例;KPS 评分 ≥ 70 分 74 例,小于 70 分 9 例;脑转移数大于 3 个 53 例, ≤ 3 个 30 例;合并有骨转移 42 例,无合并骨转移 41 例;采取其他抗肿瘤治疗 42 例(在化疗期间对有骨转移且合并骨痛情况下行局部骨转移灶行止痛放疗),未采取其他抗肿瘤治疗 41 例。

1.2 治疗方法

所有病例均用头部热塑膜面罩固定,采用螺旋 CT 扫描,层厚 3mm,参考脑增强 MR 图像在定位增强 CT 图像上勾画肿瘤体积 GTV,计划肿瘤靶体积(PGTV)给量为 50Gy/10F,勾画全脑组织为 CTV-brain,计划临床靶体积(PCTV-brain)给量为 30Gy/10F,各重要器官组织限量按照 RTOG 头颈肿瘤剂量限制标准设定,采用逆向调强放疗计划,6MV-X 射线,放疗第一天开始口服替莫唑胺 75mg/(m²·d),

连续 14 天,放疗结束后 1 个月继续给予 6 个周期替莫唑胺辅助化疗,150mg/(m²·d),连用 5 天,28 天为 1 个周期。放疗期间,根据病情需要给予地塞米松和甘露醇脱水治疗。

1.3 疗效评定标准

每例患者以治疗前的头颅 MR 或 CT 作为基线,于辅助化疗 6 个周期结束后 1 个月复查头颅 MR 以评价近期疗效,此后每 2 个月复查头颅 MR 评价。采用 RECIST1.1 版的实体瘤治疗疗效评价标准:完全缓解(CR):所有的靶病灶消失;部分缓解(PR):靶病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病进展(PD):靶病灶长径总和增加 $\geq 20\%$,并且其绝对值增加超过 5mm,出现新病灶也视为 PD;疾病稳定(SD):靶病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。完全缓解(CR)+部分缓解(PR)=有效缓解(RR)。不良反应:采用美国国家癌症研究所的癌症治疗评价程序的常见不良事件评价标准(CTCAE V3.0)。以总生存率(OS)作为生存观察指标。总生存时间定义为自治疗开始到死亡或最后一次随访的时间间隔。

1.4 随访

所有患者随访时间开始于第一次接受放疗时,止于死亡或未次随访。末次随访日期为 2015 年 6 月 30 日。随访方式包括电话随访、门诊随访,随访频率为 2 个月 1 次。失访患者按最后一次随访时间计算生存时间作为生存时间的删失数据。

1.5 统计学处理

用 Kaplan-Meier 描述生存过程及绘制生存曲线,Log-rank 检验分析单个因素对生存时间的影响,用 Cox 回归模型分析多个因素对生存时间的影响,所有统计分析由 SPSS20.0 统计软件完成, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

83 例脑转移瘤患者辅助化疗 6 个周期结束后 1 个月复查头颅 MR 评价近期疗效。完全缓解 35 例(42.16%),部分缓解 41 例(49.39%),稳定 5 例(6.02%),进展 2 例(2.40%),近期有效缓解率(RR)为 91.56%。

2.2 中位生存时间及生存率

83 例脑转移瘤患者的中位生存期为 14.38 个月,1 年总生存率为 63.85%,2 年总生存率为 18.07%(Figure 1)。

2.3 预后因素的单因素分析

对 83 例脑转移瘤的预后因素包括性别、年龄、KPS 评分、脑转移灶个数、是否合并骨转移、是否有其他抗肿瘤治疗纳入单因素分析,结果显示 KPS 评分及脑转移个数对总生存有影响 ($P<0.001$ 和 $P=0.003$) (Table 1)。

2.4 预后因素的多因素分析

对 83 例脑转移瘤的预后因素包括性别、年龄、KPS 评分、脑转移灶个数、是否合并骨转移、是否有其他抗肿瘤治疗进行多因素分析,结果显示 KPS 评分及脑转移个数对总生存有影响 ($P=0.005$ 和 $P=0.004$) (Table 2)。

2.5 不良反应

主要的不良反应集中在血液系统及消化系统上,中性粒细胞下降的比例为 56.63%,主要是 I 度和 II 度,程度较轻,无需粒细胞刺激因子治疗,发生血小板下降的比例是 24.1%,主要是 I 度,无需升血小板治疗。发生 I 度和 II 度恶心呕吐的比例为 72.29%,发生 I 度和 II 度头痛的比例为 62.66%,大于 3 个脑转移灶未发现 III 度和 IV 度的恶心呕吐及头痛,经脱水降颅压治疗,恶心呕吐和头痛均能改善。未观察到 IV 度不良反应(Table 3)。

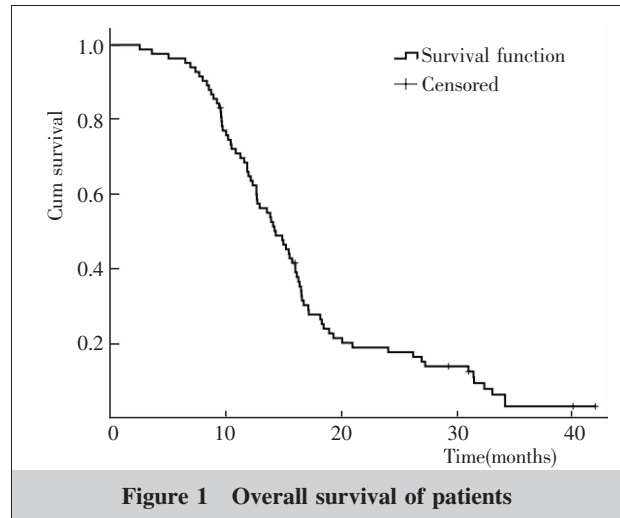


Table 1 Output of Kaplan-Meier survival analysis

Clinical characteristics	N(%)	Median(months)	χ^2	P
Gender				
Male	45(54.21)	13.50	0.041	0.839
Female	38(45.78)	15.40		
Age(years)				
≥ 60	34(40.96)	13.80	0.141	0.708
<60	49(59.03)	14.83		
KPS				
≥ 70	74(89.15)	14.93	15.411	<0.001
<70	9(10.84)	9.57		
Number of brain metastases				
≤ 3	30(36.14)	15.97	8.767	0.003
>3	53(63.85)	10.80		
Bone metastases				
Yes	42(50.60)	12.87	0.322	0.571
No	41(40.39)	14.93		
Other anti-tumor treatment				
Yes	32(38.55)	12.87	0.100	0.752
No	51(61.44)	14.83		

Table 2 Output of Cox regression

Clinical characteristics	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Gender (Male vs Female)	0.135	0.247	0.299	1	0.584	1.145
Age (≥ 60 vs <60)	-0.385	0.259	2.217	1	0.136	0.680
KPS (≥ 70 vs <70)	-1.240	0.437	8.056	1	0.005	0.289
Number of brain metastases (≤ 3 vs >3)	-0.777	0.268	8.390	1	0.004	0.460
Bone metastases (Yes vs No)	0.346	0.301	1.325	1	0.250	1.414
Other anti-tumor treatment (Yes vs No)	0.136	0.236	0.329	1	0.566	1.145

Table 3 Adverse reactions[n(%)]

Adverse reactions	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Leukopenia	36(43.37)	32(38.55)	14(16.87)	1(1.20)	0(0.00)
Thrombocytopenia	63(75.90)	17(20.48)	3(3.61)	0(0.00)	0(0.00)
Nausea and vomiting	23(27.71)	49(59.03)	11(13.25)	0(0.00)	0(0.00)
Liver and kidney	74(89.15)	8(9.63)	1(1.20)	0(0.00)	0(0.00)
Diarrhea	78(93.97)	5(6.02)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Headache	31(37.34)	33(39.75)	19(22.89)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨论

Andrews 等^[6]报道的 RTOG9508 研究显示 WBRT+SRS 不仅能提高单发脑转移瘤患者生存率, 而且能显著改善多发转移瘤患者的脑内局控、一般状态等, 因此, 对于 3 个以下的脑转移瘤灶患者, RTOG 推荐 WBRT+SRS 作为标准治疗。但 WBRT+SRS 治疗需按一定顺序分别制定放疗计划, 在计划之间的衔接、剂量叠加换算等方面存在很多不便, 其次 SRS 因有限光筒只适合病灶直径 <4cm 的转移灶, 对于直径 >4cm 的病灶不能进行治疗, 再者 WBRT+SRS 治疗时间相对较长, 患者的耐受性下降。Bese 等^[7]的随机对照试验显示放疗时间延长会直接降低肿瘤的局部控制率。而同期推量调强技术的优势在于: 一是可以对全脑和脑内单个或多个转移灶用一个计划完成设计, 使脑内各病灶达到剂量最优化; 二是不受病灶大小限制, 对于直径 >4cm 的病灶一样可以进行计划设计, 并得到很好的剂量强度; 三是全脑和脑内各病灶同时治疗, 可以明显缩短治疗时间。

由于能够通过血脑屏障的化疗药物有限, 全脑放疗联合全身化疗的作用一直未能得到肯定^[8]。替莫唑胺是一种新型的口服烷化剂, 可通过甲基化抑制肿瘤细胞 DNA 复制。替莫唑胺经胃肠道吸收入血后分解成具有抗癌活性的中间产物, 会使脱氧核糖核酸中的碱基甲基化, 从而发挥细胞毒作用^[9]。替莫唑胺能有效突破血脑屏障, 生物利用度接近 100%, 脑脊液的药物浓度是血浆浓度的 30%。替莫唑胺诱导肿瘤停滞在 G₂/M 期, 使细胞发生凋亡, 而放疗最敏感的周期就是 G₂/M 期, 使用替莫唑胺同期放疗, 具有很好的协同增敏作用^[10]。并且替莫唑胺没有蓄积的骨髓抑制反应, 不需要因此调整用药剂量或推迟治疗时间。

Antoni 等^[11]对 1 至 2 个不可切除的脑转移瘤患者行全脑放疗 30Gy/10F 加局部病灶加量 (三维适形) 9Gy/3F, 对照组是全脑放疗 30Gy/10F, 结果中位生存期全脑放疗加局部放疗和全脑放疗分别是 5.9 个月和 3.7 个月, 结论是对 1 至 2 个不可切除的脑转移瘤行局部加量放疗可以改善总生存。

Kouvaris 等^[12]的 II 期临床研究将 33 例脑转移瘤患者进行全脑放疗同时予以替莫唑胺 60mg/(m²·d), 连用 16 天, 放疗结束后予 6 个周期替莫唑胺辅助化

疗, 每周期为 200mg/(m²·d), 连用 5 天, 28 天为 1 个周期, 在第 6 周期化疗完成时的客观缓解率为 57.6%, 中位生存期为 12 个月。在 Addeo 等^[13]的研究中使用替莫唑胺 75mg/(m²·d)×10d 联合同期放疗, 放疗结束后第 28 天予替莫唑胺 150mg/(m²·d)×5d 辅助化疗, 28 天为 1 个周期, 共 6 个周期, 中位生存期为 13 个月。毕卓菲等^[14]将 55 例脑转移瘤患者随机分为替莫唑胺联合放疗组和放疗组, 结果显示联合放疗组客观缓解率明显优于放疗组 (76.9% vs 48.0%), 中位无进展生存率明显优于放疗组 (5.0 个月 vs 3.1 个月), 中位生存期明显优于放疗组 (8.0 个月 vs 5.5 个月)。Robins 等^[15]报告的 RTOG0320 对非小细胞肺癌脑转移行全脑放疗 30Gy/10F 加替莫唑胺 75mg/(m²·d), 连续 14 天, 放疗结束后 3 周后继续予 6 周期替莫唑胺辅助化疗, 每周期为 150mg/(m²·d) 至 200mg/(m²·d), 连用 5 天, 28 天为 1 个周期, 对照组是全脑放疗 30Gy/10F, 全脑放疗加替莫唑胺对全脑放疗的颅内反应率是 54% 和 33%, 中位生存期是 8.3 个月和 6.3 个月。上述 4 个试验均证明全脑放疗加替莫唑胺化疗对于全脑放疗均能改善中位生存, 但 4 个试验均未对脑转移灶进行加量放疗。斯琴高娃等^[16]对 60 例非小细胞肺癌脑转移瘤患者行全脑放疗加大分割立体定向放疗 (HSRT), 有效率为 82.2%, 12 个月局部控制率为 66.9%, 12 个月的生存率为 47.6%。

我们对 83 例行同期脑转移灶推量调强放疗加全脑放疗加替莫唑胺同期化疗、放疗结束后行 6 周期替莫唑胺辅助化疗的脑转移瘤患者进行回顾性分析发现: ①近期有效缓解率 (RR) 为 91.56%, 高于斯琴高娃等^[16]行全脑放疗加大分割立体定向放疗 (HSRT) 的有效率 (82.2%); ②中位生存期为 14.38 个月, 高于 Kouvaris 等^[12]的 12 个月和 Addeo 等^[13]的 13 个月; ③1 年总生存率为 63.85%, 高于斯琴高娃等^[16]的 47.6%。对预后因素包括性别、年龄、KPS 评分、脑转移灶个数、是否合并骨转移、是否有其他抗肿瘤治疗纳入单因素和多因素分析, 结果显示 KPS 评分及脑转移个数对总生存有影响 ($P < 0.05$)。主要的不良反应集中在血液系统及消化系统上, 中性粒细胞下降的比例为 56.63%, 主要是 I 度和 II 度, 程度较轻, 无需粒细胞刺激因子治疗, 发生血小板下降的比例是 24.1%, 主要是 I 度, 无需升血小板治疗。

发生Ⅰ度和Ⅱ度恶心呕吐的比例为72.29%,发生Ⅰ度和Ⅱ度头痛的比例为62.66%,经脱水降颅压治疗,恶心呕吐和头痛均能改善,未观察到Ⅳ度不良反应,不良反应可以较好耐受。

所以,我们认为同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤可以延长生存时间,不良反应轻,但是,同期推量调强放疗联合替莫唑胺治疗脑转移瘤的治疗是否可以成为脑转移治疗的一种有效方法,还需进一步的临床随机对照试验证实。

参考文献:

- [1] Nathoo N, Chahlayi A, Barrett GH, et al. Pathobiology of brain metastases [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(3): 237-242.
- [2] Klos K, O'Neill BP. Brain metastases [J]. *Neurologist*, 2004, 10(1): 31-46.
- [3] Daver P, Hoegler D, Ennis M, et al. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2): 173-176.
- [4] Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E, et al. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(1): 31-42.
- [5] Richards GM, Khuntia D, Mehta MP. Therapeutic management of metastases brain tumors [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 61(1): 70-78.
- [6] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [7] Bese NS, Hendry J, Jeremic B, et al. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(3): 654-661.
- [8] Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2003, 13(1): 97-103.
- [9] Antonadan D, Paraskkevaidis M, Sarris G. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 22(3): 2101-2107.
- [10] Vanrijn J, Heimans JJ, Vandenberg J, et al. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and x-rays [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 47(3): 779-784.
- [11] Antoni D, Clavier JB, Schumacher C, et al. 3D radiation therapy boost improves the outcome of whole brain radiation therapy treated RPA II patients with one or two brain metastases [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 7554-7562.
- [12] Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulis VE, et al. Phase II study of temozolomide and concomitant from solid tumors [J]. *Onkologie*, 2007, 30(7): 361-366.
- [13] Addeo R, Caraglia M, Faiola V, et al. Concomitant treatment of brain metastases with Whole Brain Radiotherapy [WBRT] and Temozolomide [TMZ] is active and improves Quality of Life [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 18.
- [14] Bi ZF, Liu YM, He Y, et al. For temozolomide joint whole brain radioterapy curative effect evaluation for the treatment of brain metastases [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2012, 21(4): 412-417. [毕卓菲, 刘易敏, 何艳, 等. 替莫唑胺联合全脑放疗治疗脑转移瘤的疗效评价 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(4): 412-417.]
- [15] Robins HL, Oneil A, Mehta M, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT & SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5): 809-810.
- [16] Si QGW, Li M. The stereotactic radiotherpay treatment for NSCLC clincial observation of brain metastatic tumor [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 19(14): 1098-1100. [斯琴高娃, 李墨. 大分割立体定向放疗治疗 NSCLC 脑转移瘤的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(14): 1098-1100.]