

全脑放疗联合后程调强推量治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究

胡云峰,冯谢敏,赵红,杨卫卫,崔洁*

(延安大学附属医院肿瘤科,陕西 延安 716099)

[摘要] 目的:研究全脑放疗(whole brain radiation therapy, WBRT)联合后程调强(intensity modulated reirradiation therapy, IMRT)推量治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及不良反应。方法:62 例非小细胞肺癌脑转移患者随机分为 WBRT 组和 WBRT+IMRT 组, WBRT 组 30 例行全脑放疗,剂量 40 Gy/20 F/4 w, WBRT+IMRT 组 32 例行全脑放疗剂量达 40 Gy/20 F/4 w 后,脑转移瘤应用调强推量至剂量(DT) 60 Gy/30 F/6 w,比较两组患者的肿瘤局部控制率、生存率和不良反应发生率。结果:WBRT 组和 WBRT+IMRT 组局部控制率分别为 70.0%和 93.8%, 差异有统计学意义 ($P=0.014$);WBRT 组和 WBRT+IMRT 组 1 年生存率分别为 30.0%和 40.6%($P=0.764$), 2 年生存率分别为 6.7%和 12.5%($P=0.672$), 差异均无统计学意义;两组患者认知功能($P=0.604$)、生活质量($P=0.810$)、呕吐($P=0.832$)和头痛发生率($P=1.462$)无显著差异。结论:WBRT 联合 IMRT 程推量治疗非小细胞肺癌脑转移能够提高脑转移瘤局部控制率,不良反应可以耐受。

[关键词] 非小细胞肺癌;全脑放疗;调强放疗;后程推量

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)01-110-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160124

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 85%,30%~50%的非小细胞肺癌最终会发生脑转移^[1],一旦发生脑转移,患者生存期仅 3~6 个月^[2]。目前针对肺癌脑转移的最佳治疗方案尚未确定。现将本院应用全脑放疗(whole brain radiation therapy, WBRT)联合后程调强(intensity modulated reirradiation therapy, IMRT)推量治疗非小细胞肺癌脑转移的治疗效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

入组 2007 年 1 月—2011 年 1 月延安大学附属医院肿瘤科 NSCLC 脑转移患者共 62 例,入组标准:脑转移灶采用 CT、MRI 诊断,脑转移灶数目 < 5 个,脑转移灶未行手术或放射治疗;肺部病灶经病理学确诊,其中腺癌 35 例,鳞癌 27 例。患者随机分成全脑放疗组(WBRT 组,30 例)和全脑放疗联合后程调强推量组(WBRT+IMRT 组,32 例),两组患者的临床特征见表 1,在性别、年龄、病理类型、KPS 评分、转移瘤数目、有无颅外转移方面

无显著性差异($P > 0.05$, 表 1)。

1.2 方法

1.2.1 放疗方法

患者仰卧位,选择合适专用头枕,采用热塑模固定头部。螺旋 CT 增强扫描定位(Siemens Somatom Sensation Open CT 模拟定位机),扫描层厚 3 mm,定位图像发送至 TPS 模拟计划系统(Philips

表 1 两组非小细胞肺癌患者的一般特征 (n)

临床特征	WBRT 组	WBRT+IMRT 组	χ^2 值	P 值
性别			0.011	0.915
男	21	22		
女	9	10		
年龄(岁)			0.016	0.901
≤65	24	26		
>65	6	6		
病理类型			0.230	0.632
腺癌	16	19		
鳞癌	14	13		
KPS(分)			0.089	0.765
≤70	12	14		
>70	18	18		
数目			0.012	0.749
单发	11	13		
多发	19	19		
颅外转移			0.031	0.861
无	10	10		
有	20	22		

[基金项目] 延安大学附属医院科研项目(2012YDFY-Y307)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: cuicui780204@163.com

Pinnacle3 9.2 版),进行靶区勾画。WBRT 组勾画全脑及危及器官,全脑(CTV)外放 3 mm 为 PTV,应用直线加速器(Siemens ONCOR 5855)产生的 6 MV-X 线三维适形技术(3-DCRT)行全脑放疗,常规分割,剂量(DT) 40 Gy/20 F/4 w。WBRT+IMRT 组勾画全脑及转移肿瘤、危及器官,全脑(CTV)外放 3 mm 为 PTV,转移肿瘤(GTV)外放 3 mm 为 PGTV,应用 6 MV-X 线 3-DCRT 进行全脑放疗,常规分割,DT 40 Gy/20 F,结束后应用 6 MV-X 线调强技术(IMRT)针对脑转移瘤局部推量至 DT 60 Gy/30 F/6 w。两组治疗过程中均给甘露醇脱水降颅压处理,出现恶性呕吐等不良反应给对症处理。

1.2.2 疗效评价

患者自放疗结束开始随访,中位随访时间 8 个月,放疗结束后 3 个月复查头颅 MRI,评价两组的肿瘤局部控制率,1、2 年生存率。

1.2.2.1 近期疗效评价

根据 CT 或 MRI 检查结果评价肿瘤大小变化。疗效评定标准参照 WHO 实体瘤客观疗效评定标准。完全缓解(CR):肿瘤完全消失并持续 4 周以上,无新病灶出现;部分缓解(PR):肿瘤两径乘积减少 50%以上,并持续 4 周以上,无新病灶出现;稳定(SD):肿瘤两径乘积减少 50%以下或增大 25%以下,并持续 4 周以上,无新病灶出现;进展(PD):肿瘤两径乘积增加 25%以上或出现新病灶。局部控制率为 CR+PR。

1.2.2.2 远期疗效评价

评价指标为中位生存期和 1、2 年生存率,生存期定义为放疗结束开始至死亡或调查截止日期为止,规定 2013 年 2 月为调查截止日期。

1.2.3 不良反应

①参照美国肿瘤放射治疗组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)急慢性放射损伤分级标准及神经系统不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE);②生活质量评定按 Karnofsky (KRS) 评分为指标;③认知功能采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA), ≥ 26 分为正常。

1.3 统计学方法

用 SPSS19.0 统计软件对资料进行分析处理。一般资料的统计学分析和率比较采用 χ^2 检验。应用寿命表法评价两组患者治疗后 1 年和 2 年生存率,应用 Kaplan-Meier 法比较两组生存差异,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

两组患者放疗结束后 3 个月复查头颅 MRI 评价疗效,WBRT+IMRT 组局部控制率(CR+PR)为 93.7%,WBRT 组局部控制率 70.0%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=5.984, P=0.014$)。

2.2 生存分析

随访至 2013 年 2 月,随访率 100%,WBRT 组和 WBRT+IMRT 组 1 年生存率分别为 30.0%和 40.6% ($P=0.764$),2 年生存率分别为 6.7%和 12.5% ($P=0.672$),差异无统计学意义;WBRT 组和 WBRT+IMRT 组平均生存期分别为 9.7 个月和 12.2 个月,中位生存期分别为 8 个月和 10 个月(图 1)。

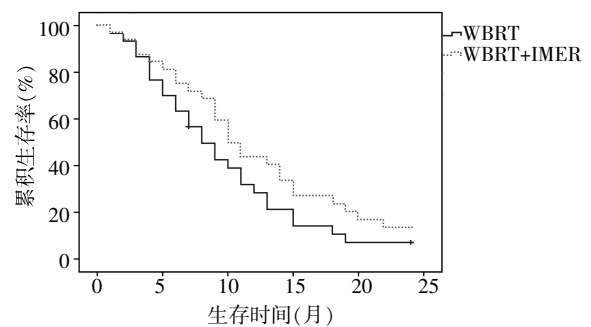


图 1 两组患者生存率

2.3 不良反应

WBRT 组和 WBRT+IMRT 组 2 级以上恶心呕吐发生率分别为 26.7%和 37.5% ($P=0.362$),2 级以上头痛发生率分别为 23.3%和 37.5% ($P=0.227$),两组差异均无统计学意义。两组生活质量($P=0.810$)和认知功能($P=0.604$)差异也无统计学意义(表 2)。

表 2 两组 NSCLC 脑转移患者放疗的不良反应 [(n)%]

不良反应	WBRT 组	WBRT+IMRT 组	χ^2 值	P 值
MoCA(分)			0.269	0.604
≥ 26	25(83.3)	25(78.1)		
< 26	5(16.7)	7(21.9)		
恶性、呕吐			0.832	0.362
≥ 2 级	8(26.7)	12(37.5)		
< 2 级	22(73.3)	20(62.5)		
头痛			1.462	0.227
≥ 2 级	7(23.3)	12(37.5)		
< 2 级	23(76.7)	20(62.5)		
KPS(分)			0.058	0.810
≤ 70	6(20.0)	6(18.8)		
> 70	24(80.0)	26(81.3)		

3 讨论

研究表明各种肿瘤的转移具有器官特异性,在所有脑转移瘤的原发灶来源中,肺癌占 19.9%,排名第一^[3]。随着治疗手段的发展,患者生存期延长,这个比例仍有增高趋势。临床研究发现,控制脑转移瘤后,患者预后较差的原因是脑外进展^[4],因此脑转移瘤的局部控制对于改善预后至关重要。

目前,肺癌脑转移瘤的治疗方法包括激素、手术、全脑放疗、立体定向放疗、化疗和分子靶向治疗等。激素治疗是姑息减征治疗方法,主要作用为脱水降颅压,缓解肿瘤对周围脑组织的压迫,而无法控制脑转移瘤的进展,有资料表明,接受激素加支持治疗的患者中位生存期仅 1~2 个月^[5]。手术是脑转移瘤重要的治疗方法,它可以迅速解除压迫,缓解脑转移瘤引起的神经系统症状,取得很好的局部控制率,但也存在很大局限性,如肿瘤位于重要部位,手术切除困难,无法治疗多发脑转移瘤等。全脑放疗开始于 20 世纪 70 年代,是脑转移瘤的标准治疗方式,RTOG 进行了一系列探索研究,确立了全脑放疗的剂量模式,主要包括 20 Gy/5 F/1 w、30 Gy/10 F/2 w、40 Gy/20 F/4 w 等。但单纯采用 WBRT 会导致脑转移瘤的剂量不足,最终导致肿瘤局部控制失败。立体定向放疗(SRS)包括 X 刀和伽玛刀等,是一种非侵入性的放射治疗方法,具有靶区剂量高,周围剂量低,治疗时间短和局部控制率高的优点^[6],在脑转移瘤的治疗中拥有一席之地,缺点是脑内复发风险高。为了进一步提高脑转移瘤局控率和患者的生存率,学者们进行了更深入探索。RTOG9508 比较了 WBRT、WBRT 联合立体定向放疗的疗效,结果显示 WBRT 联合立体定向放疗组中单发脑转移瘤、鳞癌、RPA1 级、年龄<50 岁患者的生存期明显延长,因此推荐 WBRT 联合立体定向放疗应用于单发脑转移瘤患者^[7]。有学者研究发现 SRS 联合 WBRT 虽然对生存无明显改善,但对于脑转移瘤的局部控制率优于单纯 SRS 组^[8]。国内学者李祥攀等^[9]研究得出相似结论,SRS 加 WBRT 未延长总生存期,但是减少了颅内复发的风险和颅内相关死亡风险。SRS 并不适合于所有患者,具有一定适应证,包括颅内单发或小于 3 个转移灶;肿瘤体积<3 cm;无脑疝征象或严重颅内高压症状等,并且 X 刀或伽玛刀对放疗技术要求较高,基层医院难以大量推广。而三维适形、调强放疗技术目前在基层医院广泛开展,并且有报道显示 IMRT 技术用于 NSCLC 脑转移瘤的治疗能

够明显提高转移瘤剂量,减低正常脑组织剂量,转移瘤数目 ≥ 3 个时效果尤为明显^[10]。因此,WBRT 联合 IMRT 后程推量治疗脑转移瘤有着良好的应用前景和可行性。本研究表明,WBRT 联合后程调强放疗推量组对于肺癌脑转移瘤的局部控制率显著优于单纯全脑放疗组,但对生存无明显改善。而不良反应、认知功能、生活质量两组患者无显著差异,提示 WBRT 联合 IMRT 后程推量治疗 NSCLC 脑转移瘤疗效较好,不良反应可以耐受。既往研究表明 WBRT 与任何局部放疗推量方式的联合均能够提高脑转移瘤的局部控制率,但大部分研究均未观察到生存的改善。亚组分析显示单发、无脑外器官转移、诊断 NSCLC 同时发现脑转移等因素预示生存期延长^[11]。因此,WBRT 联合 IMRT 后程推量治疗肺癌脑转移瘤需进一步研究确定各种治疗方法的获益人群以制定个体化治疗方案,使更多患者获益。既往研究中大部分排除了 KPS 评分<70 分或 ECOG>2 分的患者,而在临床实践中,这部分患者仍占很大比例,如何对这些患者进行治疗,需要更多的临床研究提供循证医学证据。NSCLC 脑转移后,通过各种放疗手段使脑内病灶达到局部控制,但如何治疗原发肺部病灶和脑外其他部位的转移灶,改善生存也需要进一步深入探索。

[参考文献]

- [1] Villarreal-Garza C, De La Mata D, Zavala DG, et al. Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases [J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(1): 6-13
- [2] Barlesi F, Spano JP, Cortot AB, et al. Systemic treatment of brain metastases from lung cancer [J]. *Cancer Radiotherapie*, 2015, 19(1): 43-47
- [3] Lukas RV, Lesniak MS, Salgia R. Brain metastases in non-small-cell lung cancer: better outcomes through current therapies and utilization of molecularly targeted approaches [J]. *CNS Oncol*, 2014, 3(1): 61-75
- [4] Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 716-722
- [5] Kawabe T, Phi JH, Yamamoto M, et al. Treatment of brain metastasis from lung cancer [J]. *Prog Neurol Surg*, 2012, 25: 148-155
- [6] 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