

· 临床研究 ·

SRT 与 3D-CRT 治疗肺癌脑转移瘤价值的临床研究

万 跃, 谭 兵, 黄 锣, 樊春波, 王 颖, 吴永忠[△]

(重庆市肿瘤研究所放疗科 400030)

摘要:目的 对比研究立体定向放疗(SRT)与三维适形放疗(3D-CRT)在肺癌脑转移瘤治疗中的临床价值。方法 回顾分析 2009 至 2011 年间本科收治的 74 例肺癌脑转移瘤患者(脑转移病灶小于或等于 3 个、单个病灶小于或等于 3 cm),分别接受单独三维适形放疗或单独立体定向放疗,比较两组患者中位生存期、局部控制率及放疗不良反应。结果 全组患者中位生存期为 9.3 个月,肿瘤局部控制率分别为 73.5%、79.6%,两组患者放疗不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 SRT 是脑转移瘤患者的一种有效治疗手段,与常规放疗相比,局部控制率、中位生存期无明显差异,放疗不良反应无增加,但治疗时间较 3D-CRT 更短,是一种有效的治疗手段。

关键词:脑转移瘤;SRT;3D-CRT

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2852-02

Clinical research of SRT and 3D-CRT on treatment of brain metastasis form lung cancer

Wan Yue, Tan Bing, Huang Luo, Fan Chunbo, Wang Ying, Wu Yongzhong[△]

(Department of Radiotherapy, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To assess the evaluation of SRT(Stereotactic radiotherapy) and 3D-CRT(Three-dimensional conformal radiotherapy)on treatment of brain metastasis from lung cancer. **Methods** From June 2009 to June 2011,74 patients with multiple brain metastasis(brain metastasis ≤ 3 , tumor mass ≤ 3 cm) from lung cancer were analyzed retrospectively,37 patients received 3D-CRT alone were retrospectively compared with 37 patients who received SRT alone. the results was evaluated by median survival time(MS),local control(LC) and toxicity effect. **Results** The median survival time(MS) was 9.3, which 8.6 months after 3D-CRT, and 10.6 months after SRT. the local control rate was 73.5% for 3D-CRT, and 79.6% for SRT after 3 months, there was no difference between two groups on toxicity effect from stastic. **Conclusion** The SRT was a efficacious methods for the treatment of brain metastasis from lung cancer, which could improve the local control rate, but there was no more toxicity.

Key words: brain metastasis; SRT; 3D-CRT

大约 50% 的恶性肿瘤患者在其病程中会发生脑转移,其中 60% 左右在确诊时已是多发转移^[1],如果不进行相应治疗,其中位生存期约 1 个月,严重影响患者预后^[2]。放射治疗是脑转移瘤的重要治疗方式,它不仅能提高患者的中位生存期,还能改善患者的生存质量^[3]。但受限于各种放疗模式的差异,脑转移瘤患者的预后及疗效受到一定影响^[2-4]。现将本科 2009 至 2011 年收治的 74 例肺癌脑转移患者进行回顾分析,比较单纯三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)和单纯立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)脑转移瘤的临床价值,探讨 SRT 在多发脑转移瘤(脑转移病灶小于或等于 3 个、单个病灶小于或等于 3 cm)治疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院放疗科自 2009 年 6 月至 2011 年 6 月所收治的肺癌脑转移瘤患者 74 例,年龄 42~81 岁,中位年龄 62 岁。所有患者脑转移病灶(脑转移病灶小于或等于 3 个、单个病灶小于或等于 3 cm)。患者均接受单独 3D-CRT 或 SRT 治疗。其中,男 45 例,女 29 例; ≥ 65 岁 38 例, < 65 岁 36 例;KPS 评分小于或等于 70 分 23 例, > 70 分 51 例;非小细胞肺癌 54 例,小细胞肺癌 20 例;1 个脑转移灶 42 例,2~3 个转移灶 32 例;合并其他器官转移 15 例,无其它器官转移 59 例。

1.2 放疗计划 3D-CRT 采用 6 MV X 射线(Varian 23EX,美

国瓦里安),SRT 采用伽马射线(陀螺旋转式钴-60 立体定向放疗设备),热塑面罩固定;螺旋 CT(16 排大孔径螺旋 CT,飞利浦)3 mm 层厚逐层扫描头颅,扫描图像传至治疗计划系统进行放疗计划制定。以脑干、视神经、晶体、眼球为危及靶器官,肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)为 CT 图像下可见的转移灶,计划靶区(planning target volume, PTV)为 GTV 外放 2 mm,90% 等剂量曲线包绕 PTV,通过剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)优化方案以得到最佳包绕曲线。3D-CRT 分割剂量为每次 2 Gy,5 次/周,15 次(30 Gy)后缩野加量至 60 Gy;SRT:50% 肿瘤周边剂量每 10 次 35~50 Gy。

1.3 观察指标 主要评价指标:中位生存期、局部控制率以及中枢神经系统的放疗不良反应。局部控制(local control)采用 WHO 疗效评价标准;CR+PR/总人数,完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progression of disease, PD)。放疗不良反应评价参照 CTCAE3.0 毒副反应评价标准。

1.4 随访 放疗结束后第 1,3 个月复查,以后每 3 个月复查 1 次。所有患者均随访 1 年,随访截止至 2012 年 6 月,随访率 100%。3 例患者治疗中因脑外病情加重,放弃治疗,其余患者均顺利完成治疗计划。所有患者均以增强 CT 或 MRI 复查、评价。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Log-rank 检验生存率影响因

素,对影响生存预后的多因素采用 Cox 比例风险模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果 全组患者中位生存期 9.3 个月,其中 3D-CRT 组 8.6 个月,SRT 组 10.6 个月,较 3D-CRT 组明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 局部控制率评价 治疗结束后 3 个月复查评价局部控制率,全组患者局部控制率为 75.4%,3D-CRT 组与 SRT 组的局部控制率分别为 73.5%、79.6%($\chi^2 = 10.0, P < 0.05$),SRT 组优于 3D-CRT 组,两组间比较差异有统计学意义。

2.3 预后分析 通过单因素分析,结果显示,卡氏(KPS)评分、年龄及转移灶数目对生存期有影响,而性别、病理类型比较差异无统计学意义(表 1)。多因素 COX 分析检验结果提示 KPS 评分及颅脑转移灶数目是独立的预后因素,差异有统计学意义。而患者性别、年龄等因素不是独立的预后因素。

表 1 74 例肺癌脑转移患者单因素分析

项目	n	χ^2	P
性别			
男	45	1.62	0.480
女	29		
年龄(岁)			
≥65	38	9.81	0.004
<65	36		
KPS 评分(分)			
≤70	23	10.86	0.001
>70	51		
治疗方案			
SRT	37	3.98	0.04
3D-CRT	37		
病理类型			
鳞癌	28	2.69	0.12
腺癌	22		
大细胞肺癌	4		
小细胞肺癌	20		
脑转移数目(个)			
1	42	9.08	0.004
2~3	32		
其它转移部位			
有	15	8.54	0.01
无	59		

2.4 放疗不良反应 放疗中出现的主要不良反应为头晕、食欲不振、恶心、呕吐,程度均较轻微。2 例患者因肺部病情加重终止放疗,1 例患者因糖尿病病情加重终止放疗,其余患者经对症处理后均顺利完成放疗计划,相关情况见表 2。

表 2 74 例患者放疗不良反应比较

不良反应	SRT 组	3D-CRT 组	χ^2	P
骨髓抑制	13	17	0.09	>0.05
急性脑水肿	12	7	1.77	>0.05
脑坏死	2	1	0.35	>0.05

3 讨 论

大部分恶性肿瘤的病程中会出现颅脑转移,且常呈多发性,若不接受积极治疗,生存期极短^[1]。目前仍没有一种公认的最有效治疗手段,临床上常根据原发灶病理类型、颅内病情及患者一般情况制定治疗方案(如单发或多发)。但较集中的,

对放、化疗不敏感的可行手术治疗。对放疗敏感的可行放疗;对化疗敏感的(如生殖细胞肿瘤)可行化疗。生存期从数月甚至数年不等。

放疗是脑转移癌的重要治疗方法,具有较手术更广的适应证,较化疗或靶向治疗有更好的疗效,使脑转移患者生存期明显延长^[2]。即便如此,仍有 35%~60% 的患者由于大脑放疗耐受剂量的原因致局部控制失败^[1]。近年,多个国内、外的研究指出,仅行转移病灶的局部放疗,在保证较好疗效的同时,可降低神经毒性风险,且并未明显增加新增脑转移灶的风险,治疗效果显著^[3-5],这为脑转移癌的治疗提供了新的思路。

3D-CRT 技术及伽马刀等立体定向放疗技术的进步越来越受到重视,因其良好技术特性可实现局部转移灶最大限度的剂量包绕,而周围正常组织受到最大限度的保护,使局部病灶高剂量放疗成为现实,从而提高局部控制率。尤其是伽马刀,它通过剂量聚焦的方式,保证了肿瘤局部精确的高剂量,这不仅达到较好的放疗效果,而且改善患者生存质量。本研究发现,SRT 放疗及 3D-CRT 放疗局部转移灶控制率达到 75.4%,这与多个国内外的研究报道结果相近^[3,6]。通过对比作者前期研究发现,单纯 SRT 或 3D-CRT 在局部控制率上较全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)有所升高^[7],但由于两组研究在影响因素上未进行统一,因此存在一定差异,拟在后续进行重新统计分析、比较。通过研究还发现,转移灶越多,正常脑组织受照面积将越多,患者放疗风险明显增高,小部分患者甚至会出现比较严重的放疗不良反应,并终止放疗^[8]。

虽然立体定向放疗能够确切地增加脑转移灶的局部控制率,但有报道^[9-11]指出,单纯 SRT、单纯 WBRT 与 WBRT + SRT 组患者间的生存率比较差异无统计学意义。本课题组研究显示 SRT 能确切增加转移灶的局部控制率,即使对于多发转移灶,SRT 仍能取得较高的局部控制率,且 SRT 组中位生存期为 10.6 个月,与本课题组前期研究比较相比有所升高^[7],与部分其他研究有所差异。针对该结果,将继续深入分析相关影响因素。虽然患者的生存率比较差异无统计学意义,但仅行局部转移灶放疗患者的新发脑转移率明显高于 WBRT 联合局部放疗者,因此,如何让脑转移患者得到最佳获益仍值得商榷。

KPS 评分是影响患者预后的重要因素,本研究也得到相同结果。KPS 评分大于 70 分者在生存期较 KPS 评分小于或等于 70 分者长,而性别与患者生存率无明显相关性,与多个研究报道结果一致^[3,6,12]。KPS 评分是评估肿瘤患者机能状况的重要指标,研究显示,其与预后及治疗疗效存在密切相关性,KPS 评分较高者生存期较评分低者长,并且显示出更好的治疗耐受性^[11]。另外,有研究指出脑转移病灶的大小以及病灶间的距离也对放疗效果具有明显影响,病灶大小对部分患者的生存预后影响甚至大于病灶转移数目^[10]。

化疗及靶向治疗是临床重要的综合治疗手段之一,但受限于血脑屏障,单纯药物治疗效果不佳。目前,已有大量临床研究证明放疗联合药物治疗肺癌脑转移,能取得较单纯放疗或药物治疗更好的效果,但其不良反应也更大,因此临床上部分患者仍首选放疗。

SRT 及 3D-CRT 对于脑转移病灶都具有良好的控制率及耐受性,SRT 在局部控制率较 3D-CRT 有所提升,而且均未引起严重放疗不良反应,但 SRT 总治疗时间较 3D-CRT 明显缩短,从治疗时间上考虑,SRT 具有明显的优势,这对于部分患者,尤其是行动不便的患者具有重要的意义。因此,其临床应用价值是值得肯定,而且有待进一步发掘。(下转第 2856 页)

而降低。支气管黏膜活检和支气管肺泡灌洗液也能准确反映哮喘气道炎症程度,但操作属有创,存在一定危险性,耐受性和重复性差,仅用于科研,未广泛应用于临床,气道反应性测定具有优势。袁红欣等^[12]认为支气管哮喘经正规治疗后气道高反应性降低,表明可降级治疗,而升高则需要升级治疗,单纯根据临床症状及肺功能来指导哮喘患者用药,有可能导致哮喘患者再次遇到刺激因素时复发或急性发作。由此说明气道反应性能反映哮喘的病情程度,并可根据气道反应性调整治疗方案。

AHR 的最佳改善,是哮喘完全控制达到临床治愈的终极目标,而 AHR 是评估哮喘疗效的重要方法,检查方便,操作程序规范。气道反应性成为评价疗效的一个重要客观指标,测定气道反应性能在一定程度上反映气道炎症,是确诊哮喘、评估哮喘的严重程度、药物治疗疗效判断及停药指标之一。

参考文献:

- [1] 李敏,李兰,宋丽,等. 气道反应性监测在儿童哮喘治疗中的指导意义[J]. 临床儿科杂志,2008,5(26):430-431.
- [2] 钟南山,府军,朱元钰. 现代呼吸病进展[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994:345-352.
- [3] 张金蓉,曾春芳,程苏玲. 支气管激发试验阳性结果临床意义分析[J]. 中华现代内科学杂志,2009,6(7):23-25.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及管理方案)[J]. 中华结核与呼吸杂志,2008,31(3):817-822.
- [5] Beasley R. The global burden of asthma report global initiative for asthma (GINA) [EB/OL]. [2011-05-13]. <http://www.ginasthma.org>.

- [6] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test; a survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(5):59-62.
- [7] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention; GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 6(1):143-145.
- [8] 刘春涛,王刚,王雅敏,等. 气道反应性监测对支气管哮喘联合治疗方案调整的指导意义[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(7):498-499.
- [9] National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention revised[J]. NIH Publication, 2002, 3659(2):102-112.
- [10] Radford PJ, Hopp RJ, Biven RE, et al. Longitudinal changes in bronchial hyperresponsiveness in asthmatic and previously asthmatic children[J]. Chest, 1992, 101(3):624-629.
- [11] Zhong NS, Chen RC, Yang MO, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness[J]. Chest, 1992, 102(4):1104-1115.
- [12] 袁红欣,黄英. 支气管激发试验在儿童哮喘中的应用[J]. 国际儿科杂志,2006,26(4):239-242.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-04-15)

(上接第 2853 页)

参考文献:

- [1] Kaal EC, Vecht CJ, Niel CG. Therapeutic management of brain metastasis[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(5):289-298.
- [2] Kevin HP, Glenn. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases[J]. Curr Treat Options Oncol, 2006, 7(6):479-489.
- [3] 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 metastasis: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial[J]. Lancet, 2004, 363(9422):1665-1672.
- [4] Casanova N, Mazouni Z, Bieri S, et al. Whole brain radiotherapy with a conformational external beam radiation boost for lung cancer patients with 1-3 brain metastasis: a multi institutional study[J]. Radia Oncol, 2010, 13(5):1-8.
- [5] 孙曙光,刘菲,尚峰,等. X 线立体定向放射治疗脑转移瘤疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(17):1343-1344.
- [6] 贺铭言,尤庆山,常金. 89 例肺癌脑转移病例放疗疗效分析[J]. 实用肿瘤学杂志,2007,21(3):238-243.
- [7] 万跃,蒋勇,王颖,等. 立体定向放疗在肺癌脑转移瘤治疗中的作用研究[J]. 现代预防医学,2012,39(16):4338-4340.

- [8] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastasis treated with radiotherapy or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11):1037-1044.
- [9] Martin K, Riccardo S, Mueller R, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2):134-141.
- [10] Mueller R, Soffietti R, Kocher M, et al. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastasis: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15):895-902.
- [11] Rades D, Homung D, Schild SE, et al. Single brain metastasis: radiosurgery alone compared with radiosurgery plus up-front whole-brain radiotherapy [J]. Cancer, 2011, 11(118):2980-2985.
- [12] Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, et al. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors[J]. Radiat Oncol, 2006, 29(1):20-24.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-04-11)