

肺癌脑转移放化疗 63 例预后分析

韩 非, 夏云飞, 卢丽霞, 刘 慧

(中山大学肿瘤防治中心放疗科, 广东 广州 510060)

【摘 要】 背景和目的: 肿瘤脑转移最常见于肺癌患者, 放射治疗是其有效的常规治疗手段。目前的治疗以姑息止痛和减轻症状为目的, 方法差异较大, 对肺癌脑转移预后的认识也不尽相同。本研究通过回顾性分析肺癌脑转移患者放射治疗的疗效, 以探讨其对预后影响的相关因素。材料和方法: 对我院 1994 年 1 月至 2000 年 12 月资料完整的 63 例肺癌脑转移患者临床资料进行回顾性研究, 所有患者接受放射治疗, 其中 42 例合并使用化疗, 放疗中位剂量为 40 Gy (24 ~ 62.4 Gy)。t 检验分析不同因素对平均生存期的差异, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, Cox 比例风险模型对预后因素进行分析。结果: 放疗合并化疗者生存时间平均为 9.5 个月, 单纯放疗者平均为 6.3 个月 ($P=0.043$); 治疗结束时有效和无效者的生存时间分别为 9.3 个月及 5.0 个月 ($P=0.042$); 放疗总剂量大于 50 Gy 者为 10.8 个月, 小于 50 Gy 者 6.7 个月 ($P=0.028$); 单次剂量大于 1.8 Gy 者为 9.0 个月, 小于 1.8 Gy 者 4.8 个月 ($P=0.015$), 差别均有统计学差异。生存分析发现放疗合并化疗及治疗结束时有效的患者预后较好。结论: 放疗合并化疗与否和治疗结束时是否有效是肺癌脑转移放射治疗的独立预后因素。

关键词: 肺肿瘤; 脑肿瘤/转移性; 放射疗法; 化学疗法; 预后

中图分类号: R734.2; R734.14

文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2002)10-1141-04

Analysis of Prognostic Factors for 63 Patients with Brain Metastasis from Lung Cancer after Radiochemotherapy

HAN Fei*, XIA Yun-fei, LU Li-xia, LIU Hui

Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510060, P. R. China

【Abstract】Background & Objective: Brain metastasis is often found in the patients with lung cancer. Radiotherapy is regular and effective method, and it aims at palliating symptoms and prolonging survival time. However, now there are different viewpoints on protocols of radiotherapy and prognostic factors. A retrospective analysis was used to evaluate the results of treatment for 63 cases with brain metastasis from lung cancer and explore the prognostic factors. **Materials and Methods:** Sixty-three patients of brain metastasis from lung cancer from Jan. 1994 to Dec. 2000 were studied retrospectively. All of them have received radiotherapy (RT) and 42 cases received combined chemotherapy. The median dose of radiotherapy was 40Gy (24 ~ 62.4 Gy). Mean survival times from two factors were compared by t-test and the cumulative survival rate was analyzed by Kaplan-Meier estimates, and the influencing factors were screened by Cox proportional hazard model. **Results:** The mean survival times were 9.5 months in the radiochemotherapy group and 6.3 months in radiotherapy alone group (9.3 months in good response group and 5.0 months in the poor response group ($P=0.043$), 10.8 months in the ≥ 50 Gy group and 6.7 months in the < 50 Gy group ($P=0.028$), and 10 months in ≥ 1.8 Gy fraction group and 4.8 months in the < 1.8 Gy fraction group ($P=0.015$). Survival analysis results suggested that the patients with combined chemotherapy and

good response have better prognosis. **Conclusions:** Combined chemotherapy and efficacy at the end of treatment are independent prognosis factors of brain metastasis from lung cancer.

Keywords: Lung neoplasm; Brain neoplasm/secondary; Radiotherapy; Chemotherapy; Prognosis

收稿日期: 2002-07-29, 修回日期: 2002-09-06

* 通讯作者: Tel: 86-20-87343096

Fax: 86-20-87754506

E-mail: gzhanfei@163.com

脑转移是恶性肿瘤一种常见的远处转移方式 , 恶性肿瘤病人脑转移的发生率约为 5% ~ 30% ^[1]。脑转移肿瘤的原发部位以肺癌最常见 , 乳腺癌、黑色素瘤、消化道肿瘤和肾癌也较常发生。脑转移治疗的目的主要是减轻症状 , 提高生活质量和延长生存时间。目前脑转移的治疗方案仍存在很大的差异 , 本文通过回顾性分析肺癌脑转移的放射治疗疗效 , 以了解影响脑转移瘤预后相关的因素。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本中心放疗科 1994 年 1 月至 2000 年 12 月肺癌脑转移瘤住院治疗患者 , 资料完整者共 63 例。其中男性 47 例 , 女性 16 例 , 男女比例 2.93:1。年龄 24 ~ 77 岁 , 中位年龄 56 岁。病理分型 : 腺癌 35 例 , 鳞癌 11 例 , 小细胞未分化癌 5 例 , 见癌细胞但无病理分类者 12 例。

1.2 治疗方法

所有患者接受了放射治疗 , 其中 21 例为单纯

放疗 , 42 例分别在放疗中和 / 或后行 2 ~ 8 疗程的化疗 , 无患者行手术或立体放射治疗。放疗中位剂量为 40 Gy (24 ~ 62.4 Gy) , 放疗方法主要有以下几种方式 : ①全脑照射 30 Gy; ②全脑照射 40 Gy; ③全脑照射 30 Gy 后局部野推量 ; ④全脑照射 40 Gy 后局部野推量 ; ⑤局部扩大野照射 50Gy 或以上。化疗方案主要为顺铂加或不加 MeCCNU (甲基亚硝脲)。

1.3 统计方法

使用 SPSS10.0 统计软件包进行统计分析。计量资料比较采用两独立样本 *t* 检验 ; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法的 log-rank 检验和 Tarone-Ware 检验 , Cox 比例风险模型对预后因素进行分析。所有结果 *P* < 0.05 为有统计学意义。

2 治疗结果

随访至 2002 年 3 月止 , 全组病人生存时间为 1 ~ 26 个月 , 平均 8.46 个月 , 死亡 48 例。各临床因素与平均生存时间关系见表 1。

表 1 肺癌脑转移放疗疗效的相关因素分析

Tab. 1 Analysis of Correlative Factors of Radiotherapy Results in Patients with Brain Metastases from Lung Cancer

		<i>n</i>	Mean survival times (months)	<i>t</i>	<i>P</i>
Age	≥60	20	10.125	-0.008	0.993
	<60	43	7.686		
Gender	Male	47	8.128	-0.657	0.514
	Female	16	9.438		
Other metastases	Yes	33	8.258	-2.440	0.808
	No	30	8.683		
Chemotherapy	Yes	42	9.524	-2.074	0.043
	No	21	6.333		
Pathology	Adenocarcinoma	35	9.043	0.751	0.455
	Non-adenocarcinoma	28	7.732		
KPS	≥60	44	8.034	-0.748	0.457
	<60	19	9.447		
No. of lesion	Single	19	7.421	0.788	0.434
	Multiple	44	8.909		
Irradiation field	WBI-30 Gy	9	6.278	0.489	0.628
	WBI-40 Gy	24	7.271		
Response of treatment	CR + PR	50	9.330	2.073	0.042
	SD + PD	13	5.038		
Total dose	≥50	27	10.796	2.276	0.028
	<50	36	6.708		
Fraction dose	≥1.8	55	9.000	2.718	0.015
	<1.8	8	4.750		
Primary lesion	CR + PR	31	9.000	0.662	0.543
	SD + PD	32	7.938		

WBI: whole brain irradiation; KPS: Karnofsky performance score; No: number; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progress disease

生存分析采用 Kaplan-Meier 分析, 各临床因素中仅是否合并化疗和放疗即时疗效对患者生存时间影响较显著见图 1 和图 2。

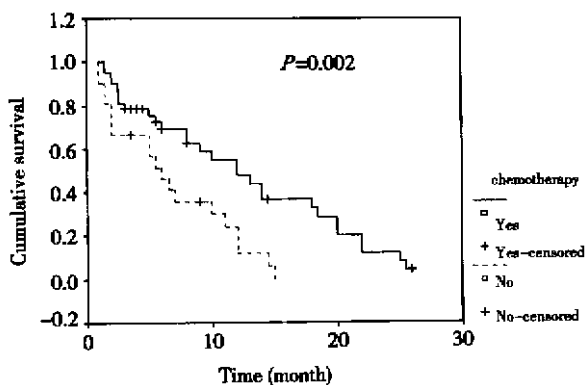


图 1 化疗情况与肺癌脑转移生存关系

Fig. 1 The relationship between chemotherapy and the survival of the patients with brain metastases from lung cancer

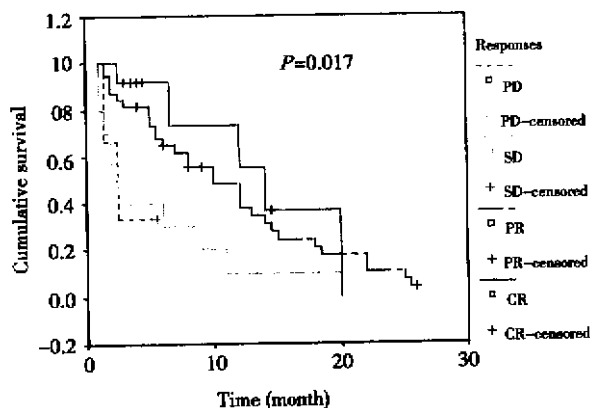


图 2 即时疗效与肺癌脑转移生存关系

Fig. 2 The relationship between responses and the survival of the patients with brain metastases from lung cancer

将性别、年龄、病理类型、化疗、生活状态评分、原发灶状况、其他转移、放疗设野方式、放疗总剂量和单次剂量以及放疗结束时转移灶消退情况等可能影响预后的因素引入 Cox 比例风险模型 (Enter 法) 分析, 结果也显示是否合并化疗和放疗即时疗效为肺癌脑转移患者的独立预后因素见表 2。

表 2 Cox 比例风险模型预后因素分析结果 (Enter 法)

Tab. 2 Multivariate Analysis (Cox Proportional Hazards, Enter Method) of Confounding Factors Affecting the Survival of the Patients with Brain Metastases from Lung Cancer

	Wald	Sig
Chemotherapy	6.857	0.009
Response of treatment	10.569	0.014

3 讨论

肺癌是脑转移瘤最常见的原发肿瘤, 约占各种恶性肿瘤的 40%, 同时约有 25% 肺癌患者会发生脑转移^[2]。当肺癌发生脑转移时, 标志着疾病的发展已步入晚期。脑转移瘤的自然生存时间为 1 个月, 使用糖皮质激素治疗的生存时间约为 2 个月, 经过放射治疗的处理, 生存期可望延长至 6 个月以上^[3], 由于手术、化疗的局限性, 放射治疗目前仍是脑转移瘤的主要治疗手段。

3.1 放射治疗方法及疗效

从既往的经验来看, 脑转移瘤的主要治疗方法是放射治疗, 尤其是多发性脑转移瘤, 全脑放疗是唯一有效的治疗^[4]。放射治疗是一种无创的治疗方式, 可以包括整个脑组织, 在姑息目的要求下能避免手术所造成的痛苦, 本身就是一种优势。放射治疗脑转移瘤的方法多种多样, 在分割方式方面, 有常规分割、大分割 (低分割) 超分割及单次照射等不同方案; 在单次剂量给予方面, 从 50 cGy 至 1000 cGy 均见报道; 在治疗总疗程方面, 从 1 周至 6 周不等。虽然各种方法千差万别, 但总的放疗有效率约为 60% ~ 80%^[5]。各种分次照射方案在有效率、肿瘤进展时间、生存期和姑息指标等方面无明显差异, 但 1 周照射 20 Gy 与 2 周照射 30 Gy 的方案同其他较长时间的方案比较可减少治疗时间、节省开支, 继而成为脑转移瘤放疗的主要方案。本文结果也显示全脑放疗 30 Gy 和 40 Gy 的方案对患者平均生存时间影响不大。但全脑放疗结束后, 针对单个或几个残留的大病灶以小野追加剂量至 50 Gy 以上, 有望提高患者生存时间, 达到满意的姑息治疗目的。本文有 8 例患者的每日单次剂量 < 1.8 Gy, 结果平均生存时间不到 5 个月, 一方面可能是患者一般情况较差而被给予单次低剂量照射, 另一方面也可能表明单次剂量小于常规分割的方法实不可取。

3.2 放疗合并化疗的疗效

放疗后有近 50% 的患者仍死于颅内肿瘤的进展, 因此有必要结合其他治疗手段来加强肿瘤的局部控制率。化疗是临床常用的综合治疗方法, 应用的关键是化疗药物能否通过血脑屏障, 以及对原发灶是否有效。Furuse 等曾报道一组放疗综合化疗的病例, 发现 75.8% 的患者对治疗有效, 中位生存时间 9.7 个月, 1 年生存率达 40%。本文中使用化疗以 DDP 为基础的方案, 合并使用血脑屏障通透性较好的 Me-CCNU 治疗, 平均生存时间达 9.5 个月, 而单

纯放疗的患者平均生存时间仅仅为 6.3 个月,两者差异有统计学意义,证明化疗在肺癌脑转移的治疗中有着重要作用^[6]。

3.3 肺癌脑转移放疗的预后因素

脑转移的发生本身就提示了肿瘤的预后不佳,各家报道肺癌脑转移的平均生存时间长短不一,但大多均为 6~8 个月左右^[6~9],临床也常可见生存期达 2 年以上病例,甚至更长。因此分析肺癌脑转移的预后因素有利于临床治疗的决策。20 世纪 80 年代,学者们曾提出与脑转移瘤生存期预后的四大相关因素:①一般情况好,身体状态评分大于 60;②无原发灶或原发灶已被控制;③年龄小于 60 岁;④无脑以外的其他转移灶。无此四项因素的患者预计生存时间只有 1.8 个月^[10]。从本组分析结果来看,患者年龄、性别、原发灶状况、有无其它转移灶情况及身体状态评分在肺癌脑转移生存时间分析中均未显示明显差异,可能由于回顾性资料局限所致,但也可能是在放疗为主的治疗方式中,放疗及综合治疗对治疗结果的影响权重更大而未体现出以上因素的影响。

肺癌脑转移的特点是多发较单发多见^[11],这是肺癌较其它肿瘤发生脑转移后预后更差的原因之一,但不同作者对肺癌脑转移预后分析结果也不尽相同。本文分析结果提示,化疗、治疗后即时疗效是肺癌脑转移的独立预后因素,表明放疗合并化疗可能是肺癌脑转移治疗的一种有效手段,有待于临床进一步的观察和研究。

[参 考 文 献]

[1] Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al. stereotactic radiosurgery for the definite, noninvasive treatment of brain

metastases [J]. J Natl Cancer, 1995; 87: 34.

- [2] Sen M, Demiral AS, Cetinoguz R, et al. Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis [J]. Radiother Oncol, 1998, 46(1): 33-38.
- [3] Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis [J]. J Neurosurg, 1996, 84: 748.
- [4] Ueoka H. Treatment for brain metastases of lung cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1997, 24 Suppl 3: 426-431.
- [5] 涂明耻,罗汉钰,毛志达,等. 肺癌脑转移的放射治疗 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1996, 2(1): 16.
- [6] Furuse K, Kamimori T, Kawahara M, et al. A pilot study of concurrent whole-brain radiotherapy and chemotherapy combined with cisplatin, vindesine and mitomycin in non-small-cell lung cancer with brain metastasis [J]. Br J Cancer, 1997, 75(4): 614-618.
- [7] Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer [J]. Int J Cancer, 2000, 90(1): 37-45.
- [8] Komaki R, Scott CB, Byhardt R, et al. Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients on four radiation therapy oncology group (RTOG) studies in inoperable non-small-cell lung cancer(NSCLC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42(2): 263-267.
- [9] Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys [J]. 1997, 39(3): 571-574.
- [10] 夏云飞. 脑转移瘤放射治疗进展 [J]. 广东医学, 2002, 23(1): 4-5.
- [11] Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival [J]. Cancer, 1996; 78(8): 1781-1788.

[编辑:钟均行,校对:杨允贵]