

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2006.06.13

• 临床研究 •

111 例非小细胞肺癌脑转移的治疗与预后

吴梅娜 刘叙仪 方健 安彤同 王洁

【摘要】 背景与目的 肺癌脑转移临床表现各异,尚无标准治疗方案。本研究的目的是回顾性分析非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的个体化治疗策略以及全身化疗与全脑放疗的时序对生存期的影响。方法 纳入 111 例 1995 年 9 月至 2004 年 5 月伴脑转移的 NSCLC 患者,根据确诊时有无中枢神经系统(CNS)症状归纳为有症状组(37 例)和无症状组(74 例):前者首选全脑放疗(WBRT)继之全身化疗;后者以全身化疗为主,择期行 WBRT。化疗主要为含铂方案。WBRT:DT 30~40 Gy/20 次。治疗过程中 49 例曾用卡莫司汀(BCNU)或鬼臼噻吩甙(VM-26)治疗。结果 全组中位生存 11 个月,1 年生存率为 40.79%,2 年生存率为 13.26%,有症状组与无症状组生存期差异无统计学意义。无症状组 WBRT 前中位化疗 3 周期(1~6 周期),WBRT 前接受 3 或 4 周期化疗者有预后意义($P=0.0188$, $P=0.0035$)。无症状组治疗中并用 BCNU 或 VM-26 者生存期明显优于未用者($P=0.0219$)。两组患者 III/IV 度血液学毒性差异无统计学意义。COX 多因素回归分析结果显示,脑转移灶数目($P=0.000$)、脑外病灶数目($P=0.022$)及 ECOG 状态($P=0.001$)为独立预后因素。结论 无症状脑转移者 WBRT 前化疗 3 或 4 周期为宜,化疗可部分控制脑转移病灶,治疗中并用 BCNU 或 VM-26 可能有延长生存的优势。

【关键词】 非小细胞肺癌 脑转移 全脑放疗 化疗

【中图分类号】 R734.2

Treatment and prognosis of brain metastases from non small cell lung cancer: A retrospective study WU Meina, LIU Xuyi, FANG Jian, AN Tongtong, WANG Jie. Department of Thoracic Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing University School of Oncology, Beijing 100036, P. R. China

Corresponding author: LIU Xuyi, E-mail: Luixuyi@sohu.com

【Abstract】 **Background and objective** Now the treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastasis is not a standard program. The aim of this study is to summarize the factors related to survival of patients with brain metastases from NSCLC. **Methods** A total of 111 NSCLC patients with brain metastases (from September 1995-May 2004) were defined as symptomatic group (37 patients) and asymptomatic group (74 patients) according to central nervous system (CNS) symptoms. The patients in the symptomatic group were given whole brain radiation therapy (WBRT, DT 30-40 Gy/20 f) first, and then received cisplatin based chemotherapy. The patients in the asymptomatic group were given cisplatin based chemotherapy first, and then received WBRT. During the treatment, 49 patients received chemotherapy of BCNU or VM-26 irregularly. **Results** The median survival time was 11 months. The 1- and 2-year survival rate was 40.79% and 13.26% respectively. The survival time was not significantly different between the symptomatic group and asymptomatic group. Median chemotherapy of asymptomatic group was 3 cycles (1-6 cycles) before WBRT. Those patients who received 3 or 4 cycles of chemotherapy before WBRT had better survival ($P=0.0188$, $P=0.0035$). The treatment of BCNU or VM-26 was a benefit factor for survival ($P=0.0219$) in asymptomatic group. The hematologic toxicity of grade III or IV was not significantly different between the two groups ($P>0.05$). The number of brain metastasis ($P=0.000$), extracranial metastasis ($P=0.022$) and WHO performance status ($P=0.001$) were independent prognostic factors. **Conclusion** The patients with asymptomatic brain metastases receive 3-4 cycles of chemotherapy before WBRT may be reasonable. During the therapy, the patients with administration of BCNU or VM-26 may have survival benefit.

【Key words】 Non-small cell lung cancer Brain metastasis Whole brain radiation therapy (WBRT) Chemotherapy

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 脑转移的总发病率约 20%, 尸检脑转移率为 40%。其治疗目的为改善症状, 提高生活质量, 尽可能地延长生存期。本文回顾性分析了自 1995 年 9 月~2004 年 5 月我科收治的 111 例有脑转移的 IV 期 NSCLC 患者, 就全身化疗与脑转移放疗的时序安排及对预后的影响报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 111 例经组织学和细胞学诊断的、经全面分期检查确诊为有脑转移的 NSCLC 患者进入分析。根据有无中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 症状回顾分析治疗策略及预后的差异。患者临床特点见表 1。

表 1 111 例 NSCLC 脑转移患者临床特点

Tab 1 Characteristics of 111 NSCLC patients with brain metastases

Characteristic	Symptomatic group	Asymptomatic group
<i>n</i>	37	74
Gender		
Male	18	51
Female	19	23
Age (year)	59(30-75)	60(36-75)
Histology		
Adenocarcinoma	31(34.1%)	60(65.9%)
Squamous cell carcinoma	3(27.3%)	8(72.7%)
Others	3(33.3%)	6(66.7%)
ECOG		
0-1	18(25.4%)	53(74.6%)
≥2	19(47.5%)	21(52.5%)
First symptom		
Headache/dizziness/vomiting	12	-
Limbs abnormality/numbness	18	-
Convulsion	3	-
Anemia/mental anomaly	4	-
Cough/bloody sputum	-	36
Chest pain/breath holding	-	26
Health examination	-	9
Others	-	3
Blood metastasis		
≤2	8(44.4%)	10(55.6%)
>3	29(31.2%)	64(68.8%)
Brain metastasis		
Single*	16(32.0%)	34(68.0%)
Multiple	21(34.4%)	40(65.6%)

1.2 治疗方法 伴有 CNS 症状者 (有症状组) 一般首选全脑放疗 (whole brain radiation therapy, WBRT), 继之化疗。无 CNS 症状者 (无症状组) 则首选全身化

疗, 择期行 WBRT。单个脑转移手术治疗者未列入本组。化疗采用标准的含铂一线化疗方案如诺维本 (NVB)/顺铂 (DDP)、吉西他滨 (GEM)/DDP 等, 部分颅内病灶 PR/SD 而其他病灶进展患者用二线方案化疗。WBRT 剂量为 DT 30~40 Gy/20 次/30 天。

脑转移治疗过程中不规则应用卡莫司汀 (BCNU) 或鬼臼噻吩甙 (VM-26) 治疗。选择依据: 在完善分期检查过程中; 经全身化疗和/或 WBRT 或 γ -刀治疗后颅内仍有残留转移灶者, 一般予以 BCNU 125 mg/次, 静脉滴注, 每 6 周一次, 共 2~6 次, 少数予以 VM-26。鞘内注射甲氨喋呤 (MTX) 10 mg 和地塞米松 5 mg, 7~10 天一次, 主要用于治疗中出现 CNS 症状, 多程全身化疗骨髓抑制明显, 或颅内病灶反复接受 γ -刀等治疗、WBRT 难实施者, 治疗次数视病情而定, 一般 2~4 次。

1.3 评价方法 用 WHO 实体瘤疗效评价标准, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 及进展 (PD), CR、PR 至少持续 4 周。疾病控制为 CR + PR + SD。以 WHO 标准评价不良反应。生存期为化疗首日起至死亡日或失访日, 以月计。全部资料经 SPSS11.5 软件统计分析, 方法包括 Kaplan-Meier 生存曲线、log-rank 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效 (表 2) 全组共完成 534 个化疗周期。有症状组 37 例完成 WBRT 后即开始全身化疗, 中位化疗 4 周期。无症状组 74 例先接受一线方案化疗, 中位化疗 5 周期; 无症状组 WBRT 前中位化疗 3 周期 (1~6), 完成全面评价 67 例。两组一线化疗疗效差异无统计学意义 ($P=0.208$)。无症状组中 67 例脑转移病灶 PR 12 例 (17.9%), SD 26 例 (38.8%), 疾病控制率为 56.7%; 评价 PR 及 SD 者定期复查, 颅外病变基本控制时进行 WBRT。

2.2 生存期 (表 2) 本组随访截止日期为 2005 年 5 月 31 日, 失访 2 例 (1.5%), 随访率为 98.5%, 现存活 9 人。全组中位生存 11 月 (95% CI: 10、12 月), 1 年生存率为 40.79% (95% CI: 31.65%~49.93%), 2 年生存率为 13.26% (95% CI: 6.95%~19.57%)。两组间 1 年和 2 年生存率差异无统计学意义 ($P=0.442$, $P=0.319$, 图 1)。全组 49 例患者在治疗中加用 VM-26 或 BCNU。无症状组 31 例治疗中曾用 VM-26 或 BCNU 者与 43 例未用者疗效比较, 差异无统计学意义 ($P=0.102$), 中位生存期分别为 19 月 (95% CI: 5、33 月) 和 11 月 (95% CI: 9、13 月) 1 年 2 年生存率分别

为 52.17% (95% CI: 34.59% ~ 69.75%)、19.57% (95% CI: 5.6% ~ 33.54%) 和 38.84% (95% CI: 24.27% ~ 53.41%)、6.25% (95% CI: -99.43% ~ 13.45%) ($P=0.0219$)。

2.3 化疗毒副反应(表 2) 有症状组与无症状组间, III/IV 度血液学毒性发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。无症状组加 BCNU 或 VM-26 药物者 III/IV 度白细胞减少、血红蛋白下降、血小板减少发生率分别为 32.3% (10/31)、9.7% (3/31)、43.4% (10/31), 其中加用 VM-26 治疗者分别为 54.6%、18.2%、54.6%, 加用 BCNU 治疗者分别为 34.3%、8.3%、35.4%, 各组间 III/IV 度血液毒性差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 预后因素分析 全组 111 例 NSCLC 脑转移发生率占同期 IV 期患者的 28.5% (111/389)。无症状脑转移患者在治疗过程中择期进行 WBRT, 结果显示化疗 3、4 周期后行 WBRT 有预后意义 ($P=0.0188, P=0.0035$)。对组织学等多个可能影响预后的病理生理因素进行单因素分析, 结果显示影响全组预后的单因素为脑外病灶数目 ($P=0.007$)、脑转移病灶数目 ($P=0.000$)、化疗周期 ($P=0.000$)、患者机能状态评分 ECOG ($P=0.000$)。COX 多因素回归分析结果显示: 脑转移灶数目 ($P=0.000$)、脑外病灶数目 ($P=0.022$) 及 ECOG 状态 ($P=0.001$) 为独立预后因素。

表 2 111 例 NSCLC 脑转移患者化疗疗效、血液毒副反应及生存情况
Tab 2 Responses to chemotherapy, hematotoxicity and survival rate of 111

Item	Symptomatic group		Asymptomatic group		P value
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	
Chemotherapy cycles	167		367		
Median cycles (range)	4 (2-9)		5 (1-16)		
Response rate					0.208
PR	24.3	10.48-38.12	23.9	14.96-35.81*	
SD	48.6	32.49-64.70	31.4	20.29-42.51	
PD	27.0	12.19-41.30	44.8	44.94-68.66	
Median survival time (month)	12	(11, 13)	11	(9, 13)	
1-year survival rate	36.17	20.69-51.56	43.11	31.82-54.38	0.442
2-year survival rate	2.7	-3.01-8.41	16.77	8.26-25.28	0.319
Grade III/IV hematotoxicity (%)					
Leukopenia	35.1		29.8		0.563
Anaemia	13.5		11.2		0.369
Thrombocytopenia	21.4		24.4		0.741

* : Sixty seven of 74 patients had complete overall assessment

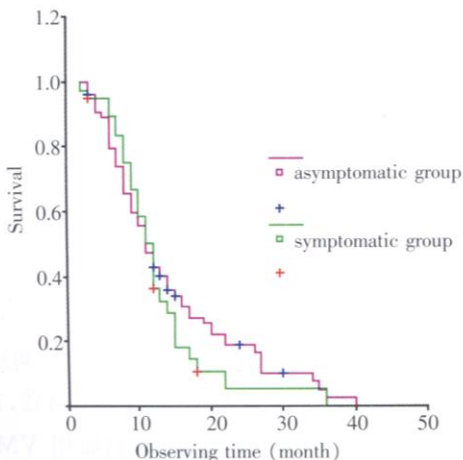


图 1 有症状组与无症状组 NSCLC 脑转移患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curves of the symptomatic and asymptomatic NSCLC patients with brain metastases

3 讨论

肺癌出现脑转移时标志着疾病发展已进入晚期。以往绝大多数患者发现脑转移后, 短时间内出现脑水肿继而出现颅内高压症状, 部分患者病情发展迅速, 常因脑疝死亡。文献报道没有治疗的脑转移瘤患者平均生存时间 1~2 个月。随着肺癌治疗药物及检查技术的发展以及对疾病的认识观念上的改变, 肺癌患者的生存期较以往有明显的提高, 而脑转移发现率的增高, 使肺癌脑转移成为当前关注的问题之一。

脑转移患者采取放射治疗已成为标准治疗方案, 尤其对多发脑转移瘤及有 CNS 症状的脑转移, WBRT 是有效的姑息治疗, 能明显改善症状, 提高生活质量, 延长生存期。文献报道脑转移患者予以放射治疗后平均生存期延长 3~6 个月^[1]。经典的脑转移治疗方法是全脑两侧野对穿照射 剂量为 30~40 Gy/2~3 周。

对单发转移灶再缩野局部追加剂量 5~20 Gy。文献报道脑转移放疗有效率为 60%~80%。近几年,立体定向放疗应用较多,有文献报道,其改善患者生活质量、延长生存期的疗效优于单纯全脑放疗^[2,3]。

脑转移的外科治疗仅适用于肺内原发病灶已切除、局部无复发、脑转移为单发或两个病灶、单侧病灶小于 5 cm 且位于能手术切除的部位、无脑外其他部位转移且一般情况较好者。手术治疗能明显影响患者生存期。文献报道手术切除单发脑转移瘤中位生存期为 14 个月,而术后加全脑放疗中位生存期达 16~19 个月,且能较长时间维持较好的生活质量,局部复发率较低^[4,5]。

以往认为由于存在血脑屏障,只有脂溶性的药物能通过脑内毛细血管,全身用化疗药不能以足够的浓度到达脑转移灶,且大部分 NSCLC 对化疗药物有抵抗性,化疗对脑转移的治疗作用尚未确定。近年来研究发现肺癌脑转移者的血脑屏障已被破坏,许多化疗药物可以进入脑内,常用的化疗药有亚硝胍类如尼莫司汀、司莫司汀、BCNU 等,其他如 DDP、VM-26、紫杉醇等。有报道 DDP+NVB 治疗 NSCLC 脑转移的有效率为 27%^[6],紫杉醇+DDP 对 NSCLC 脑转移的有效率为 38%^[7]。但化疗通常不作为有 CNS 症状脑转移瘤的首选治疗。而对无症状脑转移患者且有其他多部位转移的 NSCLC,在 ECOG 评分较高时,则应首选全身化疗,控制肿瘤发展,定期监测病灶,择期进行 WBRT。

本组通过回顾分析 111 例脑转移 NSCLC 患者的治疗情况,认为对有 CNS 症状者,宜先行 WBRT 或同时给予 BCNU 或 VM-26,待症状控制后行全身化疗。对无 CNS 症状组,则先行化疗再择期 WBRT。两组 1 年生存率差异无统计学意义($P=0.442$)。因此,有症状脑转移患者的积极治疗不影响 1 年生存率。无症状组 2 年生存率有高于有症状组的趋势,且占脑转移病例的 66.67%,提示应重视 IV 期患者的头颅 CT 或 MRI 检查,尽早检出无症状脑转移,合理安排治疗。

本组结果显示以 DDP 为主的化疗对两组患者全身疾病的控制无明显差异($P=0.208$)。无症状组化疗对脑转移的控制率为 56.7%,与一些文献报道相似^[6-8],说明脑转移时血脑屏障已破坏,常规化疗可部分控制脑转移。因此无 CNS 症状者适合首选全身化疗,化疗后颅外病灶达 PR 及 SD 者择期对脑转移灶进行 WBRT。本组结果显示化疗 3、4 周期后行 WBRT 为宜($P=0.0188$, $P=0.0035$),因病例数少有待进一步研究

我们发现治疗中用 BCNU 或 VM-26 较未用者有生存优势。在无症状组化疗时加用 BCNU 或 VM-26 对脑转移的控制率无明显差别,但有预后意义($P=0.0219$)。BCNU 或 VM-26 在特定情况单独或与常规化疗方案并用未显示出血液学毒性增加,而脑转移疗效加强,为此药优势之一。其对生存期的意义有待进一步研究。

单因素分析显示,患者 ECOG($P=0.000$)、颅内转移病灶数目($P=0.000$)、全身转移病灶数目($P=0.007$)、化疗周期数($P=0.000$)有预后意义。COX 多因素回归分析结果显示,脑转移灶数目($P=0.000$)、脑外病灶数目($P=0.022$)及 ECOG 状态($P=0.001$)为独立预后因素。由于本组病例为回顾性分析,并非前瞻随机对照研究,其结果有待进一步验证。

参 考 文 献

- Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*, 1981, 48(2): 384-394.
- Serizawa T, Ono J, Iichi T, et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 484-488.
- Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg*, 2002, 97(6): 1276-1281.
- Shahidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Chest*, 1996, 109(1): 27F-27G.
- Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multi-institutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(1): 27-35.
- Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol*, 2001, 12(1): 59-67.
- Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, et al. Front-line paclitaxel/cisplatin based chemotherapy in brain metastases from non-small cell lung cancer. *Oncology*, 2003, 64(1): 28-35.
- Li JH, Li LB, Kang SJ. VM26 plus CCNU in the prevention of brain metastasis in lung cancer patients. *Chin J Oncol*, 1995, 17(4): 314-315. [李金瀚, 李黎波, 康世均. 鬼臼噻吩甙和环己亚硝胍对肺癌脑转移的预防作用. *中华肿瘤杂志*, 1995, 17(4): 314-315.]