

不同剂量脑预防照射对局限性 小细胞肺癌患者的临床观察

郑晓丽¹, 杨成梁², 葛红²

(1. 郑州大学基础医学院, 河南 郑州 450001;

2. 河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院 放疗科, 河南 郑州, 450003)

摘要: **目的** 观察局限性小细胞肺癌不同剂量预防性全脑照射(PCI)对降低脑转移和生存率的影响。**方法** 将本院收治的84例局限性小细胞肺癌患者随机分组,根据患者治疗要求分为标准PCI剂量组、较高PCI剂量组和对照组。观察患者两年脑转移发生率、总生存率以及放射性脑损伤引发的不良反应。**结果** 标准剂量PCI组与较高剂量PCI组的2年脑转移发生率经比较,差异无统计学差异。发生脑转移患者与未发生脑转移患者的中位生存时间分别为17.6个月和47.4个月;标准剂量组的1年和3年生存率高于较高剂量组,但差异不明显。**结论** 局限性小细胞肺癌术后化疗或放疗后预防性脑照射可以降低脑转移率,25 Gy的PCI仍然应该是局限性小细胞肺癌的标准治疗剂量。

关键词: 小细胞肺癌; 局限性; 预防性全脑照射; 脑转移; 生存率

中图分类号: R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2012)17-0040-02

Clinical observation of different doses of brain prophylactic irradiation for limited stage small cell lung cancer

ZHENG Xiao-li¹, YANG Cheng-liang², GE Hong²

(1. The Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450001;

2. Henan Tumor Hospital Affiliated To Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450003)

ABSTRACT: Objective To observe the impact of different doses of prophylactic cranial irradiation (PCI) to brain metastasis and survival rate for limited stage small cell lung cancer (LSSCLC). **Methods** Eighty-four LSSCLC patients admitted to our hospital were randomized into standard-dose PCI group, higher-dose PCI group and control group. The incidence of brain metastasis, overall survival rate, as well as the adverse reactions caused by irradiative brain injury over a two-year period were observed. **Results** The incidence rates of two-year brain metastases in the standard-dose PCI group and the higher-dose PCI group showed no statistically significant difference. The median survival period of brain metastases patients and brain metastases patients was 17.6 months and 47.4 months, respectively. One-year and three-year survival rates of the standard-dose group were higher than the higher-dose group, but the difference was not significant. **Conclusion** After LSSCLC surgery and chemotherapy or radiotherapy and chemotherapy, prophylactic cranial irradiation can reduce the incidence rate of brain metastases. 25 Gy of PCI should remain the standard treatment dose for LSSCLS.

KEY WORDS: small cell lung cancer; limited stage; prophylactic cranial irradiation; brain metastases; survival rate

肺癌是目前全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。近年来,随着以铂类为基础的化疗

收稿日期: 2012-05-19

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11220116)

通信作者: 葛红, Email: gehong666@162.com

方案的临床应用及放疗技术的提高使肺癌的局控率、生存率都得以明显提高,但是脑转移的发生率并没有下降,其中小细胞肺癌(SCLC)脑转移的发生率可达 40%^[1]。脑转移不但缩短了患者的生存期而且严重影响了患者的生活质量,也是肺癌患者直接致死的主要原因之一,所以脑转移的预防照射尤为重要。从 20 世纪 70 年代起,人们一直在探讨脑预防照射(PCI)在肺癌中的临床价值。肺癌预防性脑照射仍存在很多分歧,多数研究表明^[2-3]PCI 降低了脑转移发生率,但并不能延长总生存期。在此本研究采用 PCI 治疗局限期 SCLC,探讨标准剂量 PCI 和较高剂量 PCI 对患者脑转移发生率和生存率的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2005 年 3 月~2011 年 11 月化疗或放疗后完全缓解(CR)的局限期小细胞肺癌患者 84 例,均经病理组织学或细胞学确诊。患者年龄 34~69 岁,卡氏(KPS)评分 ≥ 70 。根据患者治疗要求分为标准 PCI 剂量组、较高 PCI 剂量组和对照组。标准 PCI 组 30 例,男 20 例,女 10 例,年龄 36~63 岁,平均(49.8 \pm 12.5)岁;较高 PCI 剂量组 28 例,男 18 例,女 10 例,年龄 38~66 岁,平均(43.9 \pm 13.6)岁;对照组 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄 34~69 岁,各组临床资料经比较无统计学差异,结果具有可比性($P>0.05$)。所有入组患者纳入有效分析。肿瘤 CR 评价标准:患者经手术、化疗和放疗后肿瘤全部消退,可供评价方法包括头部 CT、腹部超声检查等。

1.2 方法

1.2.1 化疗和放疗方法: 各组均给予化疗和胸部放疗,依次为两个疗程化疗+胸部化疗+两个周期化疗。采用直线加速器或 60Co 治疗机行胸部放疗,照射区域包括原发灶、患侧肺门、全纵隔及双侧锁骨区,照射角度为垂直照射 36~40 Gy 和前后斜野照射,总剂量 60 Gy。化疗方案为 EP(依托铂甙 100 mg/m²+顺铂 30 mg/m²)。

1.2.2 PCI 治疗: 达 CR 的局限期 SCLC 患者与放化疗后 10~15 d,其中标准剂量 PCI 组接受标准剂量(25 Gy, 2.5 Gy/次, 10 次);较高剂量 PCI 组采用较高剂量(36 Gy)的 PCI,并采用加速超分割(1.5 Gy/次, 2 次/d, 每次间隔 6 h, 共 24 次)或常规分割(2 Gy/次, 共 18 次)放疗。对照组

不予 PCI 治疗。采用双侧野照射,过程中小心采用多叶光栅保护眼睛等重要器官。

1.3 观察指标

主要观察患者两年脑转移发生率、总生存率以及放射性脑损伤引发的不良反应。

2 结果

2.1 随访

采用电话、信访等方法随访,所有病例均随访三年,随访率 100%。

2.2 脑转移发生率

标准剂量 PCI 组与较高剂量 PCI 组的 2 年脑转移发生率分别为 23.3% 和 20.0%,2 组比较差异没有统计学意义($P>0.05$),上述 2 组脑转移发生率与对照组相比差异亦无统计学意义($P>0.05$);见表 1。发生脑转移患者与未发生脑转移患者的中位生存时间分别为 17.6 个月和 47.4 个月,所有患者脑转移的发生都经 CT 或 MRI 证实。

表 1 各组脑转移率和生存率比较

组别	n	脑转移率 [n(%)]	总生存率	
			1 年	3 年
标准剂量 PCI 组	30	8(23.3)	20(66.7)	10(33.3)
较高剂量 PCI 组	28	6(20.0)	17(60.1)	8(28.5)
对照组	26	11(42.3)	11(42.3)	5(19.2)

2.3 1 年和 3 年总生存率

标准剂量 PCI 组的 1 年和 3 年总生存率分别为 66.7% 和 33.3%。较高剂量 PCI 组的 1 年和 3 年总生存率分别为 60.1% 和 28.5%。标准剂量组的 1 年和 3 年生存率高于较高剂量组,2 组 1 年和 3 年生存率分别予以比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与对照组分别进行组间比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.4 放射性脑损伤发生情况

急性放射反应较轻。PCI 组(58 例)的急性不良反应主要包括:疲乏、脱发、胃肠道反应、皮肤反应、情绪变化等。最常见的急性毒性事件是乏力 9 例[(30%) vs. 10 例(35.7%)],头痛[7 例(23.3%) vs. 8 例(28.6%)]和恶心或呕吐[7 例(23.3%) vs. 8 例(28.6%)]。标准剂量 PCI 组和较高剂量 PCI 组因肿瘤进展而死亡的病例数分别为 16 例和 17 例,2 组的严重不良事件分别为 1 例和 0 例,2 组出现放射性脑损伤发生率经比

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

脑转移的影响因素包括组织学类型、年龄、肿瘤分期,全身治疗情况及生存期长短等。大部分非随机对照研究结果显示^[4]脑预防照射可以降低肺癌脑转移率。该结果与本文研究结果不同。早期很多关于 SCLC 患者预防脑照射的随机对照研究显示 PCI 可以降低脑转移率,提高总生存率。一项荟萃分析包括 7 项随机对照研究^[5],共 987 例治疗后获得 CR 的 SCLC 患者,其中 85% 是局限期 SCLC, 15% 是广泛期 SCLC, 随机分为 PCI 组和对照组(不进行 PCI)。经过 3 年随访,结果显示,PCI 组和对照组的 3 年总的生存率分别提高了 20.7% 和 15.3% ($P=0.01$), 3 年无病生存率分别提高了 22.1% 和 13.3% ($P<0.01$), PCI 组 3 年脑转移率降低了 25.3% ($P<0.01$)。结果表明当 PCI 组剂量分别是 8, 24~25, 30, 36~40 Gy, 脑转移率分别降低了 24%、48%、68%、73%, 由此看来 PCI 剂量越高脑转移率越低,但是不同剂量对于总生存期的影响没有明显差异。该脑转移生存率结果与本研究结果一致。2009 年, Le Pechoux 等^[6]报道了预防脑照射协作组进行的局限期 SCLC 最佳 PCI 剂量的 III 期临床随机研究结果,该研究表明 PCI 用较高剂量并不能明显降低总的脑转移率反而增加死亡率,所以 25 Gy/10 次仍是目前 PCI 的最佳剂量。本研究缺点是仅评价了 CR 患者脑预防性照射情况,但在临床工作中,很多患者会出现部分缓解、稳定甚至疾病进展等情况,因此该结果可能影响局限期 SCLC 患者脑转移发生率的统计。本研究鉴于广泛期 SCLC 的生存期较短,远期副反应不是主要考虑的问题,一般推荐 PCI 总剂量是 25 Gy/10 次。

PCI 的急性不良反应主要包括^[7]: 疲乏、脱发、皮肤反应、胃肠道反应等。PCI 的远期不良反应主要包括不同程度的中枢神经功能损伤,如记忆力、认知功能的减退和小脑功能失调等。Slotman 等^[8]报告了 EORTC 关于 PCI 在广泛期 SCLC 副作用的研究结果,经过 3 个月的随访,进行生活质量评估表明,PCI 组对于急性副反应如疲乏、头痛、脱发等的影响高于对照组 ($P<0.01$)。

预防脑照射已成为 SCLC 患者的常规标准治疗;本研究中虽然标准剂量 PCI 组脑转移发生率、总生存率相较较高剂量 PCI 组无统计学差异,但也可以看出,标准剂量组 1 年和 3 年生存率整体上高于较高剂量 PCI 组,可能因为对局限期 SCLC 的 PCI 研究缺乏大规模的临床随机对照研究,且 PCI 毒性问题还需进一步随访评估。本研究推荐局限期 SCLC 患者使用 25 Gy 的标准治疗剂量。

参考文献

- [1] Gore E M, Bae K, Wong S J, et al. Phase III Comparison of Prophylactic Cranial Irradiation Versus Observation in Patients With Locally Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: Primary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 272.
- [2] 王世秀,袁智勇,马青山,等. 局部晚期非小细胞肺癌脑预防性照射的探讨[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(6): 824.
- [3] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7): 664.
- [4] Alexander S, Kyoung-hwa B, Elizabeth MG, et al. Phase III Trial of Prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced Non-Small cell Lung Cancer: Neurocognitive and Quality-of-Life Analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 279.
- [5] Wolfson A H, Bae K, Kornaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1): 77.
- [6] Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 2003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 467.
- [7] Wang S Y, Ye X, Ou W, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(2): 238.
- [8] Slotman B J, Mauer M E, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1): 78.