

- 医药指南,2012,10(35):313-313.
- [8] 刘杰. 针灸联合穴位注射治疗顽固性呃逆疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2016,32(7):698-699.
- [9] 陈春雁. 中医针灸治疗顽固性呃逆的临床疗效[J]. 中国医药指南,2016,14(18):197-197.
- [10] 王婷婷. 中医针灸治疗顽固性呃逆病人的临床效果[J]. 健康大视野,2018,11(7):116-117.
- [11] 孙胜振,王 维. 中药联合穴位注射治疗中风后呃逆45例临床研究[J]. 内蒙古中医药,2016,35(2):13-14.
- [12] 宫媛媛,聂 波,张 红,等. 耳穴神门压籽法对偏头痛病人脑低频振荡振幅影响的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(3):276-280.
- [13] 陆伊人. 体液调节与内分泌疾病[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(40):7898-7899.
- [14] 胡晓倩,郭 婷,田欣源,等. 顽固性呃逆治愈1则[J]. 江苏中医药,2018,50(8):48-49.
- [15] 戴海萍,王小兰,陈 佳,等. 耳穴埋籽联合穴位贴敷治疗顽固性呃逆的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2018,16(29):169-170.
- [16] 姚丽芬. 艾灸治疗顽固性呃逆30例[J]. 四川中医,2007,25(9):110-110.
- [17] 张 扬,姜 毅,李 菲,等. 运用温化痰饮法治疗甲状腺癌放疗后顽固性呃逆[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(12):112-113.
- [18] 金 杰. 穴位注射联合和胃降逆中药治疗重型颅脑损伤继发顽固性呃逆的疗效观察[J]. 中国中医急症,2018,27(1):142-144.

(2019-03-27 收稿,2019-06-05 修回)

颅内转移瘤 X 刀立体定向放射治疗后生存期的影响因素分析

曹 明 洪 洋 侯保森 刘兴瑞 李庆新 徐培坤

【摘要】目的 探讨颅内转移瘤病人 X 刀立体定向放射治疗后生存期的影响因素。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2016 年 12 月 X 刀立体定向放射治疗的 51 例颅内转移瘤的临床资料,采用 Kaplan-Meier 法分析治疗后生存期,采用 Cox 比例风险回归模型分析生存期的影响因素。**结果** 51 例颅内转移瘤的中位生存期为 13 个月。单因素分析结果显示年龄 ≥ 55 岁、治疗前 KPS 评分 ≥ 70 分病人生存期明显延长($P < 0.05$),多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示 KPS 评分 ≥ 70 分的病人治疗后生存时间明显延长。**结论** 治疗前 KPS 评分与生存期有关,同时应考虑病人接受治疗的意愿,以及颅内转移瘤治疗方式的多元化,应根据病人病情及肿瘤来源、性质选择个体化治疗。

【关键词】 颅内转移瘤; X 刀立体定向放射治疗; 生存期; 影响因素

【文章编号】 1009-153X(2019)08-0495-03 **【文献标志码】** B **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 815.2

颅内转移瘤占颅内肿瘤的 3.5%~10%,起病较急、预后较差。及时有效的治疗对改善病人预后具有重要意义。随着影像学、放化疗及手术的发展,颅内转移瘤的检出率和治疗有效率逐步提高。本文回顾性分析 2005~2016 年 X 刀治疗的颅内转移瘤的临床资料,总结经验并分析影响预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 原发灶经病理学证实,颅内转移经 CT、MRI 或 PET-CT 证实;病例资料完整且有详细随

访;未接受开颅手术治疗。有重要脏器功能损害、死于意外的病人被排除。

1.2 研究对象 共纳入 51 例,其中男 35 例,女 16 例;平均年龄(60.7 \pm 13.2)岁。治疗后总生存时间(overall survival, OS)在 3~39 个月,平均 14.1 个月,中位总生存期为 13 个月。治疗前症状:头痛 18 例,头晕 9 例,肢体无力 17 例,行走不稳 5 例,神志改变 3 例,言语不清 4 例。转移瘤数量:1 个 24 例,2 个 18 例,3 个 9 例。来源:肺癌 39 例,肾癌 3 例,食管癌 2 例,胃癌 4 例,乳腺癌 1 例,直肠癌 1 例,结肠癌 1 例。治疗前 KPS 评分 50~80 分,平均(67.3 \pm 8.3)分。立体定向放射治疗后接受替莫唑胺化疗 9 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20 软件分析,采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型,以 $P < 0.05$ 为

有统计学意义。

2 结果

单因素分析结果显示年龄 ≥ 55 岁、治疗前KPS评分 ≥ 70 分病人生存期明显延长($P < 0.05$,表1),而肿瘤个数及来源、应用替莫唑胺对于生存时间无明显影响($P > 0.05$,表1)。多因素Cox比例风险回归模型分析结果示KPS评分 ≥ 70 分的病人治疗后生存时间明显延长(图1)。

3 讨论

随着医学的发展,恶性肿瘤生存期的延长,恶性肿瘤颅内转移的现象也越来越常见,占成人恶性肿瘤的10%~20%,并且有着逐渐升高的趋势^[1]。目前,颅内转移瘤的治疗方式有手术治疗、全脑放疗、立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)、靶向治疗等,全脑放疗作为一线的治疗方式已被广泛接受,也有文献指出手术联合SRS后的转移瘤局部复发率较单纯SRS少且中位生存期较长^[2]。影响颅内转移瘤生存期的非治疗因素较多。本文单因素分析结果显示,年龄及KPS评分与颅内转移瘤X刀治疗后生存时间有关,但是多因素Cox比例回归风险模型分析结果显示KPS评分 < 70 分与生存期缩短独立相关。这与文献[3,4]报道相似。可能KPS评分在一定程度上反映了治疗前病人一般情况,评分越低代表了机体状态越差,对于肿瘤的抵抗能力越差。

本文颅内转移瘤来源中肺癌占首位。这与朱虹等^[3]报道相似。Chang等^[5]根据颅内转移瘤个数设置4个组别,分别为1~5个、6~10个、11~15个以及大于15个,经立体定向放射治疗后,各组中位生存期及局部肿瘤控制率无统计学差异,仅转移瘤大于15个组无进展生存期较短;因此,认为转移瘤个数不是影响总生存期的决定因素。本文结果显示转移瘤数量与颅内转移瘤X刀治疗后生存期无明显相关性。

替莫唑胺多用于颅内恶性肿瘤的化学治疗,副作用较少,应用较为广泛,但对于转移瘤的作用目前并没有得到广泛的认同。有文献报道替莫唑胺剂量密度方案对于颅内转移瘤有一定治疗意义^[6]。本文结果显示替莫唑胺与病人生存期无明显相关性,可能原因是只有部分病人接受替莫唑胺治疗,病例数较少。文献[7]报道在颅内转移瘤的治疗中替莫唑胺的治疗结果并不显著。替莫唑胺较为认同的是应用于胶质瘤的化疗中,并且对于O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA

表1 颅内转移瘤X刀立体定向放射治疗后生存期影响因素的单因素分析结果

影响因素	例数	中位生存期(95%置信区间)	P值
性别			0.274
男	35	11.0(8.1~13.8)	
女	16	16.0(14.0~17.9)	
年龄			0.047
< 55	20	17.0(12.6~21.3)	
≥ 55	31	10.0(8.4~11.5)	
转移瘤数量			0.732
1个	24	11.0(7.2~14.8)	
> 1 个	27	14.0(9.9~18.0)	
转移瘤来源			0.424
肺癌	39	13.0(9.6~16.4)	
其他	12	14.0(7.3~20.7)	
KPS			0.007
< 70	22	10.0(7.2~12.7)	
≥ 70	29	16.0(13.4~18.4)	
替莫唑胺			0.397
否	42	13.0(9.8~16.2)	
是	9	11.0(9.5~12.5)	

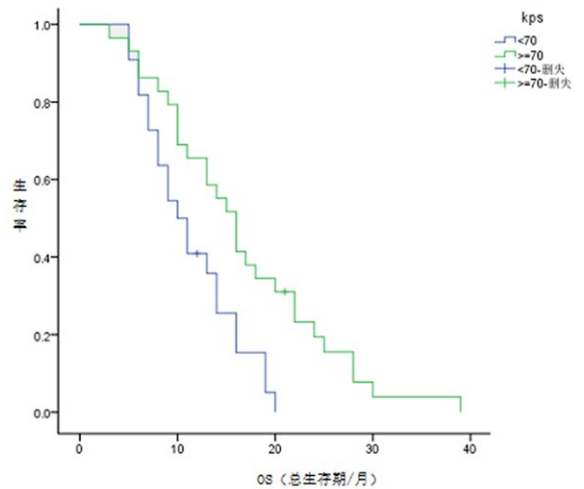


图1 不同KPS评分颅内转移瘤X刀立体定向放射治疗后生存期分析结果

methyltransferase, MGMT)启动子区域甲基化的病人有着积极的治疗意义,但Hashimoto等^[8]发现来源于非小细胞肺癌的颅内转移瘤经手术切除及放疗后,转移瘤MGMT启动子区域高甲基化的病人,生存期较短、肿瘤复发率较高。Wu等^[9]也报道来源于肺癌的颅内转移瘤MGMT启动子区域高甲基化导致MGMT表达的缺失,但MGMT过表达的病人却有着更长的中位生存期,这可能会是导致颅内转移瘤病人应用替莫唑胺无显著结果的原因。有文献报道

SRS联合全脑放疗相比于单独SRS提高了局部转移瘤控制率,可并没有明显增加病人的中位生存期,同时使病人的神经认知功能和生活质量明显下降^[10]。^[11]替莫唑胺对于延长转移瘤病人生存期并无显著结果,但可保护行全脑放疗病人的神经认知功能^[12]。^[13],使全脑放疗后病人的生活质量有所提高。

我们在随访中发现,部分病人进行了基因检测,应用如厄洛替尼等靶向药物并取得了较好的结果,在随访结束时仍未发现颅内肿瘤的进展。有报道表皮生长因子受体T790M突变的肺癌脑转移病人应用塔格瑞斯后在两周内使转移瘤消失^[14]。也有文献指出SRS联合舒尼替尼治疗转移瘤,6个月无进展控制率与SRS联合全脑放疗无明显的差异^[15]。另有文献^[16]报道在SRS后应用免疫疗法较单独行SRS延长了病人的生存期,虽有着脑出血及放射性坏死的风险,但这均可推迟行全脑放疗的时间,毕竟全脑放疗后病人认知功能及生活质量较前明显下降。

综上所述,颅内转移瘤病人X刀治疗后生存期影响因素较多也较为复杂,应综合病人的病情进行个体化治疗,选择更为合适的治疗方案,以延长病人的生存期、提高病人的生存质量。

【参考文献】

- [1] Lin X, DeAngelis LM. Treatment of brain metastasis [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30): 3475-3484.
- [2] Prabhu RS, Press RH, Patel KR, *et al.* Single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus surgical resection and SRS for large brain metastases: a multi-institutional analysis [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 2017, 99(2): 459-467.
- [3] 朱虹,吕博,李云海,等.脑转移瘤放射治疗的预后因素分析及预后模型的建立[J].*中国癌症杂志*, 2014, 24(6):457-462.
- [4] Bennett EE, Angelov L, Vogelbaum MA, *et al.* The prognostic role of tumor volume in the outcome of patients with single brain metastasis after stereotactic radiosurgery [J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 229-238.
- [5] Chang WS, Kim HY, Chang JW, *et al.* Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113: 73-78.
- [6] Siena S, Crinò L, Danova M, *et al.* Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: 655-661.
- [7] Hardee ME. Combining stereotactic radiosurgery and systemic therapy for brain metastases: a potential role for temozolomide [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 99.
- [8] Hashimoto K, Narita Y, Matsushita Y, *et al.* Methylation status of O6-methylguanine-DNA-methyl transferase promoter region in non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14: 31-35.
- [9] Wu PF, Kuo KT, Kuo LT, *et al.* O(6)-Methylguanine-DNA methyltransferase expression and prognostic value in brain metastases of lung cancers [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68: 484-490.
- [10] Rades D, Hornung D, Veninga T, *et al.* Single brain metastasis: radiosurgery alone compared with radiosurgery plus up-front whole-brain radiotherapy [J]. *Cancer*, 2012, 118(11): 2980-2985.
- [11] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, *et al.* Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(4): 401-409.
- [12] Deng X, Zheng Z, Lin B, *et al.* The efficacy and roles of combining temozolomide with whole brain radiotherapy in protection neurocognitive function and improvement quality of life of non-small-cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 42.
- [13] Liu HP, Zheng KB. Efficacy and safety of temozolomide plus whole-brain radiotherapy in the treatment of intracranial metastases [J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13: 785-789.
- [14] Koba T, Kijima T, Takimoto T, *et al.* Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: two case report [J]. *Medicine*, 2017, 96: e6087.
- [15] Ahluwalia MS, Chao ST, Parsons MW, *et al.* Phase II trial of sunitinib as adjuvant therapy after stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 newly diagnosed brain metastases [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124 (3): 485-491.
- [16] Kaidar-Person O, Zagar TM, Deal A, *et al.* The incidence of radiation necrosis following stereotactic radiotherapy for melanoma brain metastases: the potential impact of immunotherapy [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2017, 28(6): 669-675.