

3种放射治疗对非小细胞肺癌脑转移瘤患者近期神经认知功能及日常生活活动能力的影响

柯柳杨, 梁大顺, 宋长龙, 汪金锋 (广东省农垦中心医院放疗二区, 广东湛江 524002)

摘要: **目的** 分析3种放射治疗对非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移瘤患者近期神经认知功能及日常生活活动能力的影响。**方法** 回顾性分析120例NSCLC脑转移瘤患者的临床资料, 根据治疗方法的不同将患者分为A、B、C 3组。A组采用全脑放射治疗(WBRT), B组采用立体定向放射治疗(SRT), C组采用SRT联合WBRT。对比3组患者的近期疗效、精神状态和日常生活活动能力。**结果** B、C组的近期疗效均明显好于A组($P<0.05$)。在放疗结束后3个月时, C组的简易精神状态评价量表评分和日常生活活动能力量表分数均明显高于A、B组($P<0.01$)。**结论** WBRT联合SRT治疗NSCLC脑转移瘤有良好的近期疗效, 同时可明显提高患者的近期神经认知功能及日常生活活动能力。

关键词: 全脑放射治疗; 立体定向放射治疗; 非小细胞肺癌; 脑转移瘤; 神经认知功能; 日常生活活动能力
中图分类号: R 739.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610(2020)01-0029-04

Effect of three kinds of radiotherapy on near-term neurocognitive function and activities of daily living of patients with metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer

KE Liu-yang, LIANG Da-shun, SONG Chang-long, WANG Jin-feng (Radiotherapy Department II, Guangdong Nongken Central Hospital, Zhanjiang 524002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of three kinds of radiotherapy on near-term neurocognitive function and activities of daily living of patients with metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 120 patients with NSCLC metastatic brain tumors were retrospectively analyzed. Patients were divided into Group A, B and C according to different treatment methods. Group A was treated with whole brain radiotherapy (WBRT), Group B was treated with stereotactic radio therapy (SRT) and Group C was treated with SRT combined with WBRT. The near-term efficacy, mental state and activities of daily life were compared among the three groups. **Results** The short-term efficacy of Group B and Group C were significantly better than that of Group A ($P<0.05$). The scores of mini-mental state examination score and activities of daily living score in Group C were significantly higher than those in Group A and Group B ($P<0.01$). **Conclusion** WBRT combined with SRT has a good near-term effect in the treatment of NSCLC metastatic brain tumors, and can significantly improve the near-term neurocognitive function and activities of daily living of patients.

Key words: whole brain radiotherapy; stereotactic radio therapy; non-small cell lung cancer; metastatic brain tumors; neurocognitive function; activities of daily living

脑转移瘤是颅内常见恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑转移瘤最为常见^[1]。NSCLC脑转移瘤是NSCLC患者常见的死亡原因之一, 近年来NSCLC脑转移瘤的检出率呈逐年增长趋势^[2]。NSCLC脑转移瘤发现时常已失去手术机会, 同时由于血脑屏障的作用, 化疗效果不明显^[3], 因此NSCLC脑转移瘤的治疗手段主要是放射

治疗^[4]。随着NSCLC患者生存期的延长, NSCLC脑转移瘤患者的治疗除了要关注局部控制率、总生存率和颅内远处转移控制率外, 对于改善患者神经认知功能及日常生活活动能力也显得日益重要^[5]。本研究通过回顾性分析全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放射治疗(stereotactic radio therapy, SRT)、SRT联合WBRT对NSCLC脑转移瘤患者的近期疗效、神经认知功能及日常生活活动能力的影响, 以期为提高NSCLC脑转移瘤的疗效提供依据。

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目
(No. B2018296)

收稿日期: 2019-09-22; **修订日期:** 2019-11-05

作者简介: 柯柳杨(1978-), 男, 本科, 副主任医师

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年2月-2019年4月在广东省农垦中心医院治疗的120例NSCLC脑转移瘤患者的临床资料。纳入标准: (1)NSCLC经病理活检确诊; (2)NSCLC脑转移瘤由颅脑增强MRI确诊; (3)患者接受规范的放射治疗; (4)随访资料完整。排除标准: (1)痴呆患者; (2)合并影响神经认知功能疾病患者;

(3)失语患者; (4)预计生存期<3个月的患者。根据治疗方法的不同将患者分为A、B、C3组, 每组40例。A、B、C组的年龄分别为(57.9 ± 3.5)、(57.2 ± 2.8)、(56.8 ± 3.1)岁, 转移瘤数目分别为(3.7 ± 1.1)、(3.2 ± 0.7)、(3.5 ± 0.9)个。3组的一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表1。

1.2 方法

表1 3组一般情况比较

($n=40$, 例)

组别	男	其他部位转移	病理类型			颅脑转移数 ≤3个	颅外疾病 得到控制	脑转移瘤病灶 最大径<3cm	既往 化疗史	分子靶向 治疗史	有神经 症状
			鳞癌	腺癌	其他						
A组	27	22	11	24	5	20	14	23	24	9	21
B组	24	18	12	21	7	24	10	22	20	11	23
C组	25	19	14	20	6	26	13	25	22	12	19

3组比较均 $P > 0.05$

A组用WBRT治疗: 6MvX线(医科达Synergy直线加速器)两侧平行对穿野照射全脑, DT 40 Gy, 200 cGy次, 1次/d, 5次/1周, 分20次, 4周完成。B组用SRT治疗(深圳海博SGS-1型超级伽玛刀): 50%等剂量曲线边缘剂量为3~6 Gy/次, 1次/d, 5次/1周, 5~12次完成, 总剂量为36~45 Gy。C组采用SRT联合WBRT治疗: SRT分割模式为3~6 Gy/次, 1次/d, 剂量达6~15 Gy后行WBRT 3 Gy/次 × 10次, 总剂量为36~45 Gy。患者放射治疗结束后均观察3~5 d, 如必要则行激素及脱水等对症治疗。

1.3 评价标准

治疗3个月后, 评价3组的近期疗效(完全缓解、部分缓解、稳定、进展)。统计3组简易精神状态评价量表(MMSE)分数和日常生活活动能力量表(ADL)分数以评估3组的神经认知功能和日常生活活动能力。疗效的评价标准: 肿瘤100%消退, 持续4周以上为完全缓解; 肿瘤体积较前缩小 $\geq 50\%$, 持续4周以上为部分缓解; 肿瘤体积较前缩小 $< 50\%$ 为稳定; 肿瘤增大25%以上或出现新病灶及转移为进展^[6]。MMSE评分标准: 最高得分为30分, 27~30分为正常, < 27 分为认知功能障碍^[7]。ADL评分标准: 满分100分, 分数越低表示日常生活活动能力越差^[7]。

1.4 统计学处理

应用SPSS22.0软件分析数据。有序分类资料采用秩和检验; 计量资料采用单因素方差分析、SNK- q 或 t 检验分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效及局部复发情况

3组近期疗效的差异有统计学意义($P < 0.01$), 其中B、C组的近期疗效均明显好于A组($P < 0.05$), 而B、C组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

表2 3组近期疗效的比较

例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
A组	40	8(20.0)	17(42.5)	13(32.5)	2(5.0)
B组 ^a	40	16(40.0)	19(47.5)	4(10.0)	1(2.5)
C组 ^b	40	17(42.5)	20(50.0)	3(7.5)	0

与A组比较: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

2.2 神经认知功能和日常生活活动能力

B、C组放疗结束后3个月的MMSE、ADL评分均明显高于治疗前($P < 0.01$)。C组放疗结束后3个月的MMSE、ADL评分明显高于A、B组($P < 0.01$)。详见表3。

表3 3组MMSE和ADL评分的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMSE		ADL	
		放疗前	放疗结束后3个月	放疗前	放疗结束后3个月
A组	40	26.5 ± 0.9	26.7 ± 0.7	83.9 ± 6.7	87.0 ± 7.5
B组	40	26.1 ± 1.1	27.0 ± 0.9^c	85.3 ± 5.4	89.6 ± 6.7^c
C组	40	26.3 ± 1.0	28.3 ± 0.8^{abc}	86.0 ± 6.1	95.8 ± 8.0^{abc}

与A组比较: ^a $P < 0.01$; 与B组比较: ^b $P < 0.01$; 与放疗前比较: ^c $P < 0.01$

3 讨论

B组的近期疗效明显好于A组,分析原因可能如下:WBRT受放射性脑水肿和正常脑组织放射耐受剂量的限制,其照射剂量一般只能给予36~40 Gy,而NSCLC脑转移瘤的病理类型多为腺癌和鳞癌,36~40 Gy的照射剂量远远达不到肿瘤所需的治疗剂量^[8],而SRT通过借助MRI、DSA或CT等进行精确定位以及借助头颅固定器准确标志放射靶区,可对放射靶区进行大量放射源实行聚焦照射,能够明显减少治疗的体积和提高单次剂量,给予靶病灶更高的生物等剂量,从而使脑转移患者的近期疗效得到显著提高^[9-10]。C组的近期疗效明显好于A组,分析原因可能如下:WBRT照射范围广,能够较好控制颅内亚临床病灶,但是放疗总剂量偏小,易导致局部复发。SRT靶区剂量高,局部控制率高,但靶区内外体积剂量落差显著,病灶边缘剂量骤降,造成靶区外脑复发率较高。因此SRT的基础上给予WBRT可弥补SRT的不足,近期疗效也显著好于仅给予WBRT^[11]。SRT的近期疗效与WBRT联合SRT之间的差异无统计学意义($P>0.05$),其他地区也有类似的报道^[2]。

A组放疗前后的MMSE评分差异无统计学意义($P>0.05$),这与连一新等^[12]得出的结论一致。这可能与WBRT使NSCLC脑转移瘤患者颅内病灶得到有效控制或缓解从而使神经认知功能能够维持稳定有关^[13]。B组放疗结束后3个月的MMSE评分均明显高于治疗前,分析原因可能如下:(1)SRT治疗可明显改善有神经症状脑转移瘤患者的近期神经认知功能,对无神经症状脑转移瘤患者的近期神经认知功能则无影响,因此SRT可提高整体患者的MMSE评分^[14]。(2)脑转移灶体积缩小的程度与认知功能的改善呈正相关,SRT准确的靶区勾画,不仅可以提高肿瘤照射剂量还能显著减少肿瘤周边组织的剂量,具有使脑转移灶体积明显缩小和避免正常脑组织受到额外照射的效果^[15]。C组放疗结束后3个月的MMSE评分均明显高于治疗前,张春满等^[16]也得出类似的结论。C组放疗结束后3个月的MMSE评分均明显高于A组和B组,原因可能如下:与WBRT和SRT相比,WBRT联合SRT可明显提高NSCLC脑转移瘤患者的信息处理速度和执行功能方面的能力^[16]。值得注意的是,也有治疗后3个月,WBRT联合SRT治疗患者的神经认知功能明显差于单独采用SRT治疗患者的报道^[17],这可能与脑转移瘤患者认知功能

的下降并不完全是放射治疗所致,其亦受到患者的教育水平、基础认知功能、心理因素、转移灶位置、颅内病灶大小、疗效、其他肿瘤药物和颅外疾病负担等诸多因素影响,而每个地区的上述因素均存在差异有关^[12]。

A组放疗前后的ADL分数差异无统计学意义($P>0.05$),提示WBRT对NSCLC脑转移瘤患者的日常生活活动能力无影响,这与连一新等^[12]得出的结论一致,分析原因可能与WBRT在改善无进展生存期和降低颅内进展方面的作用没有转化为生存质量方面的优势有关^[18]。B组和C组放疗结束后3个月的ADL分数均明显高于治疗前,提示SRT和WBRT联合SRT均可有效提高患者的日常生活活动能力,可能与患者治疗后,NSCLC脑转移瘤缩小,从而减轻了转移灶对脑相应功能区域的压迫,降低头痛、恶心等神经症状,进而使患者的日常生活活动能力得到相应恢复有关^[14]。C组的ADL分数均明显高于A组和B组,提示WBRT联合SRT可显著提高患者的日常生活能力,这与张春满等^[16]报道的类似,分析原因可能如下:与WBRT和SRT相比,WBRT联合SRT可明显提高NSCLC脑转移瘤患者的认知功能和物理功能,从而有利于提高患者的日常生活能力^[16]。但也有研究认为单独SRT对保持或改善患者的日常生活活动能力更有优势^[19],分析原因可能与各地区的医护人员技术水平、设备以及采用的放射剂量存在差异,从而使有些地区在行WBRT的过程中过多损伤脑正常组织(主要是海马结构),进而影响到患者的日常生活活动能力有关^[20]。

综上所述,WBRT联合SRT治疗NSCLC脑转移瘤有良好的近期疗效,同时可明显提高患者的近期神经认知功能及日常生活活动能力。

参考文献:

- [1] SHIN D Y, NA I I, KIM C H, et al. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 195-199.
- [2] 朱聪慧,陆亚运,施红芳,等.大分割立体定向放射治疗对非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效评估[J].立体定向和功能神经外科杂志,2017,30(4): 228-231.
- [3] 线胤生,张晓龙,谢丹敏,等.康莱特注射液+胸腺法新+分子靶向药物联合立体定向放疗治疗脑转移瘤23例[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(3): 357-360.
- [4] 王建峰,刘花利,孟喜君. SRS、WBRT及WBRT+SRS治疗1~4个脑转移瘤的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2016,24

- (15): 2443-2448.
- [5] PETERS S, BEXELIUS C, MUNK V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 139-162.
- [6] 魏长宏, 杜海峰, 潘友金, 等. 伽玛刀立体定向放射外科治疗脑转移瘤的疗效观察[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2014(3): 165-167.
- [7] 黄绍鹏, 谭运萍, 杜铭涛, 等. 甲状腺功能减退症老年患者认知功能障碍对日常生活活动的影响[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(19): 184-198.
- [8] 许春本, 朱超华, 陈超敏, 等. 立体定向放疗对脑转移瘤的治疗进展[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2017, 30(5): 313-316.
- [9] 祁艺, 王宏伟, 张国荣. 伽玛刀治疗肺癌脑转移瘤的疗效及影响生存时间和预后的相关因素分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(11): 709-713.
- [10] 张羽, 徐子海, 周燕华. 分次立体定向放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效分析[J]. *医学临床研究*, 2014, 31(5): 916-918.
- [11] 陈龙. 非小细胞肺癌脑转移的放疗与靶向治疗进展[J]. *广西医学*, 2014, 36(7): 945-949.
- [12] 连一新, 周梦耘, 邹莉, 等. WBRT对肺癌脑转移者认知功能及生活质量影响前瞻性研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(12): 1290-1294.
- [13] PINKHAM M B, SANGHERA P, WALL G K, et al. Neurocognitive effects following cranial irradiation for brain metastases[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(11): 630-639.
- [14] 宋长龙, 谢国伟, 康静波, 等. 立体定向放射治疗脑转移瘤对患者近期神经认知功能及日常生活活动能力的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(1): 46-49.
- [15] SZERLIP N, RUTTER C, RAM N, et al. Factors impacting volumetric white matter changes following whole brain radiation therapy[J]. *J Neurooncol*, 2011, 103(1): 111-119.
- [16] 张春满, 郑云峰, 米娟. 立体定向放射治疗和全脑放射治疗脑转移瘤对患者神经认知功能和健康相关生活质量的影响分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(15): 1514-1517.
- [17] SPERDUTO P W, WANG M, ROBINS H I, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5): 1312-1318.
- [18] SOFFIETTI R, KOCHER M, ABACIOGLU U M, et al. A european organisation for research and treatment of cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 65-72.
- [19] CHANG E L, WEFEL J S, HESS K R, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1037-1044.
- [20] 艾美龄, 陈晓渝, 袁亚维. 脑转移瘤的放射治疗进展[J]. *广东医学*, 2019, 40(1): 30-36.

=====

(上接第14页)

- 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(5): 472-474.
- [35] NONAKA M, YAGI K, ABE H, et al. Endoscopic surgery via a combined frontal and suboccipital approach for cerebellar hemorrhage[J]. *Surg Neurol Int*, 2018(9): 68.
- [36] 陈祎招, 徐如祥, 聂永庚, 等. 高血压性小脑出血神经内镜微创手术治疗[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(3): 104-106.
- [37] 阮航, 段发亮, 罗明, 等. 神经导航下内镜手术与脑室外引流术治疗脑室出血的比较[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(5): 299-300.
- [38] 李刚, 陈劲草, 赵东刚, 等. 神经内镜辅助手术治疗高血压脑出血(附21例报告)[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16(4): 209-211.
- [39] 黄毅, 黄建荣, 黄纯真, 等. 内镜下可视化血肿穿刺术治疗高血压脑出血[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19(9): 546-547.
- [40] CAI Q, ZHANG H, ZHAO D, et al. Analysis of three surgical treatments for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(43): e8435.
- [41] 党建安, 郭林现, 周贺, 等. 超早期微创治疗高血压脑出血[J]. *医学信息(手术学分册)*, 2007(5): 401-403.