

局限期 SCLC 预防性脑照射后脑转移的危险因素分析

裘国勤 周霞 包婺安 张丹红 杜向慧 季永领 程蕾 陈影

310022 杭州,浙江省放射肿瘤学重点实验室 浙江省肿瘤医院放疗科

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.008

【摘要】 目的 评价预防性脑照射后高危脑转移因素,为个体化治疗提供依据。**方法** 回顾分析 2005—2010 年间本院诊治的接受 PCI 的局限期 SCLC 患者 188 例。*Kaplan-Meier* 法计算累计脑转移率,采用 *Logrank* 法单因素分析和 *Cox* 模型多因素分析与累计脑转移发生可能的因素。**结果** 188 例患者中 31 例出现脑转移(16.5%),其中 1、2、3 年累计脑转移发生率分别为 4%、15%、20%。单因素分析显示治疗前Ⅲ期、肿瘤标记物升高、化放疗后未达 CR、局部区域复发患者具有较高的脑转移率($P=0.044, 0.037, 0.005, 0.007$),多因素分析显示化放疗结束时未达 CR、化放疗后局部区域复发患者 PCI 后脑转移率高($P=0.003, 0.040$)。**结论** 化放疗后未达 CR 或化放疗后局部区域复发者 PCI 后具有较高的脑转移率。对这部分患者密切的中枢神经系统随访加挽救性脑放疗可能是较好的替代 PCI 的方法。

【关键词】 小细胞癌,肺/预防性脑照射; 脑转移; 危险因素

An analysis of risk factors for brain metastases after prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer Qiu Guoqin, Zhou Xia, Bao Wuan, Zhang Danhong, Du Xianghui, Ji Yongling, Cheng Lei, Chen Ying

Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Radiation Oncology in Zhejiang, Hangzhou 310022, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the high-risk factors for brain metastases after prophylactic cranial irradiation (PCI), and to provide a basis for personalized treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed in 188 patients with limited-stage small-cell lung cancer who received PCI in our hospital from 2005 to 2010. The *Kaplan-Meier* method was used to calculate the cumulative rate of brain metastases. The log-rank test and the *Cox* model were used for the univariate and multivariate analyses of the potential factors for the cumulative incidence of brain metastases, respectively. **Results** In the 188 patients, 31 (16.5%) had brain metastases. The 1-, 2-, and 3-year cumulative incidence rates of brain metastases were 4%, 15%, and 20%, respectively. The univariate analysis showed that staged III disease before treatment, elevated levels of tumor markers, incomplete remission after chemoradiotherapy, and local-regional relapse were risk factors for high incidence of brain metastases ($P=0.044, 0.037, 0.005, 0.007$). The multivariate analysis revealed that incomplete remission after chemoradiotherapy and local-regional relapse after chemoradiotherapy were risk factors for high incidence of brain metastases after PCI ($P=0.003, 0.040$). **Conclusions** Patients with incomplete remission or local-regional relapse after chemoradiotherapy have high incidence of brain metastases after PCI. For those patients, a frequent follow-up of the central nervous system plus salvage cranial irradiation might provide an alternative to PCI.

【Key words】 Small cell carcinoma, lung/prophylactic cranial irradiation; Brain metastasis; Risk factor

同步化放疗是局限期 SCLC 标准的治疗手段^[1],但化放疗后 2 年累计脑转移发生率高达 58% 左右^[2]。PCI 明显降低脑转移发生率,且可提高生存率,是局限期 SCLC 同步化放疗后标准治疗手段^[3],但 PCI 后仍有约 1/3 患者出现脑转移^[3-5]。对

这部分患者来说,过早 PCI 还有可能对神经认知功能造成潜在的损害^[6],且一旦复发对此后的挽救性治疗选择也会带来非常大的麻烦^[7]。近年来,随着影像诊断技术进步,脑转移早期检出率明显提高^[8],加上更为有效的挽救性治疗手段^[9],PCI 的价

值不断受到质疑^[10]。来自日本的一项回顾性研究初步确定了颅脑 MRI 随访加复发后挽救性 SRS 代替常规 PCI 在局限期 SCLC 治疗中的可能性^[11]。因此,个体化 PCI 可能是未来的一个方向。我们回顾分析 2005 年 3 月到 2010 年 12 月间在浙江省肿瘤医院治疗的接受过 PCI 的局限期 SCLC 患者,试图寻找与 PCI 后脑转移有关的危险因素,为个体化 PCI 提供临床依据。

材料与方法

1.入组标准:(1)组织或细胞学证实的临床 I—III 期 SCLC;(2)化疗或化放疗后达 CR 或 PR;(3)化放疗后接受了 PCI。

2.排除标准:(1)伴有第二恶性肿瘤;(2)对侧锁骨上区淋巴结转移;(3)化疗周期数≤2 个;(4)胸部放疗剂量<40 Gy;(5)混合有鳞癌或腺癌成分;(6)化疗或化放疗期间肿瘤进展。

3.一般临床资料:2005 年 3 月到 2010 年 12 月间共 479 例局限期 SCLC 在浙江省肿瘤医院接受治疗,经排查后有 188 例纳入分析。分期检查内容包括颈部上腹部 B 超、胸部 CT (增强扫描)上腹部 CT (平扫或增强扫描)、脑 MRI 或 CT 检查(平扫或增强扫描)、全身 ECT。分期标准按第 7 版 AJCC 分期标准。肿瘤标记物检测包括 CEA、NSE、Ca125、Ca199。化放疗疗效评价一般在治疗结束后 1 个月内完成。患者一般情况见表 1。

4.治疗方法:3 个以上周期含铂二药联合化疗。胸部放疗与化疗同步、序贯或交替。胸部放疗采用 3DCRT 或 IMRT。放疗靶区包括原发肿瘤、同侧肺门、纵隔,如有上纵隔淋巴结转移或锁骨上区淋巴结转移,则将同侧锁骨上区包括在内。常规分割照射,放疗剂量 40~60 Gy。PCI 照射野包括颅骨外缘外放 1 cm。6 MV X 线平行对穿野照射,中平面剂量 20~40 Gy。PCI 在化放疗结束后进行。

5.疗效评价和随访:化疗或化放疗结束后 1 月内进行疗效评价,内容包括胸部 CT (平扫或增强扫描)、上腹部 CT 或 B 超、脑 CT 或 MRI 检查(平扫或增强扫描)。所有治疗结束后 2 年内每 3 个月随访 1 次,包括血液学检查、胸部 CT (平扫或增强扫描)、腹部 B 超检查,此后,每 6 个月随访 1 次。如有头痛或有神经系统症状,则行脑 CT 或 MRI 检查。

6.统计方法:采用 SPSS 13.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算累计脑转移率,Logrank 法单因素和 Cox 模型多因素分析与累计脑转移发生可能有关的因

素。纳入分析变量为年龄、性别、吸烟史、ECOG 评分、疗前体重下降、疗前分期、疗前肿瘤标记物检查、胸部放疗、胸部放疗剂量、一线化疗疗效、化放疗结束疗效、PCI 剂量、起始化疗到 PCI 开始时间、PCI 前局部区域复发。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 188 例局限期 SCLC 经 PCI 后脑转移的 Logrank 单因素分析

临床病理因素	病例数	累计脑转移例数	P 值
年龄			
<50 岁	66	11	0.727
50~65 岁	104	16	
>65 岁	18	4	
性别			
男	147	26	0.281
女	41	5	
吸烟			
吸烟	133	21	0.419
不吸烟	55	10	
ECOG 评分			
0 分	48	6	0.601
1 分	136	25	
2 分	4	0	
治疗前体重下降			
<5%	174	29	0.585
≥5%	14	2	
治疗前分期			
I+II 期	75	7	0.044
III	113	24	
治疗前肿瘤标记物			
升高	80	19	0.037
正常	64	7	
胸部放疗			
有	179	30	0.546
无	9	1	
胸部放疗剂量			
<50 Gy	12	2	0.899
>50 Gy	167	28	
一线化疗疗效			
完全缓解	56	8	0.750
未完全缓解	132	23	
胸部放疗结束疗效			
完全缓解	152	19	0.005
未达完全缓解	36	12	
预防性脑照射剂量			
<25 Gy	6	2	0.376
25~30 Gy	153	23	
>30 Gy	28	6	
预防性脑照射开始时间			
<24 周	93	18	0.197
≥24 周	95	13	
脑转移前局部区域复发			
有	58	16	0.007
无	130	15	

结 果

随访截止日期 2015 年 3 月 31 日,中位随访时间 28 个月(5~99 个月),83 例患者生存。中位生存时间 28 个月,1、2、3 年生存率分别为 95%、69%、55%。188 例患者中 31 例出现脑转移(16.5%)。一线化疗开始到脑转移中位时间 26 个月,从 PCI 开始到脑转移的中位时间为 11 个月。1、2、3 年累计脑转移发生率分别为 4%、15%、20%。

单因素分析显示疗前Ⅲ期、至少一项肿瘤标记物升高、化放疗后未达 CR、局部区域复发患者具有较高的脑转移发生率,详见表 1。CR 者和未达 CR 者 1、2、3 年累计脑转移发生率分别为 3%、11%、15%和 11%、31%、48%,详见图 1。脑转移前无局部区域复发和有局部区域复发者 1、2、3 年累计脑转移发生率分别为 5%、12%、14%和 3%、20%、34%,详见图 2。多因素分析显示只有化放疗结束时疗效及化放疗后局部区域复发与脑转移存在显著相关性,详见表 2。

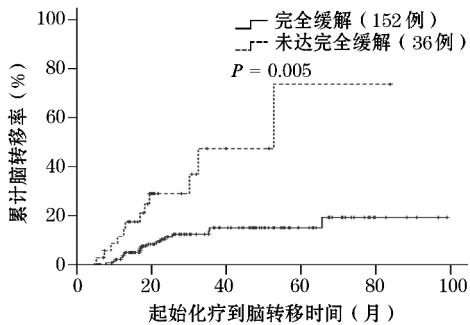


图 1 188 例局限期 SCLC 患者诱导治疗疗效与累计脑转移发生率

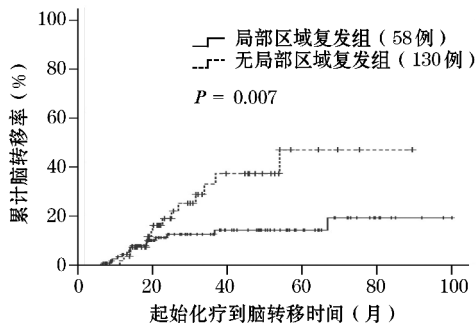


图 2 188 例局限期 SCLC 患者局部区域复发与累计脑转移发生率

表 2 188 例局限期 SCLC 经 PCI 后脑转移的 Cox 模型多因素分析

临床因素	β 值	SE 值	P 值	RR 值
疗前肿瘤标记物	0.487	0.519	0.349	1.627
疗前分期	0.785	0.505	0.120	2.191
化放疗结束时疗效	1.438	0.481	0.003	4.211
局部区域复发	0.961	0.467	0.040	2.614

讨 论

尽管 PCI 已广泛应用于临床,但有关 PCI 后脑转移及与复发有关的危险因素分析报道极少。笔者组 PCI 后 3 年累计脑转移发生率 20%,与 Manapov 等^[12]的报道较为一致,低于 Meta 分析结果^[3]。分析原因可能与笔者组 PCI 前所有患者接受了脑 CT 或 MRI 检查排除了脑转移可能,而 Meta 分析中大多数研究并未在 PCI 前进行任何神经系统影像学检查,因此存在有一定比例的无症状脑转移患者可能。笔者对与 PCI 后脑转移可能有关的临床因素进行单因素和多因素分析显示,化放疗后未达 CR 及局部区域复发与 PCI 后脑转移有明显关系;尽管单因素分析治疗前肿瘤标记物升高及临床Ⅲ期与 PCI 后脑转移有明显关系,但多因素分析并未得到证实。

PCI 最广泛接受的观点是 PCI 前颅内已有亚临床病灶存在,而由于血脑屏障而很难被全身化疗药物彻底清除,成为以后脑转移的根源。据此提高 PCI 剂量理应能明显降低脑转移,但前瞻性研究当 PCI 剂量从标准 25 Gy 提高到 36 Gy 时脑转移并未明显下降^[4]。PCI 一般在化放疗结束后有限的时间内完成,因此不能完全排除这些亚临床病灶有可能出现在 PCI 完成后。笔者研究发现化放疗后未达 CR 及化放疗后局部区域复发与 PCI 后脑转移具有显著相关性;而化放疗后残存或复发肿瘤细胞更具有侵袭性和转移性,这些肿瘤细胞引起的继发性血道播散可能是 PCI 后脑转移另一主要根源之一。对这部分患者密切的 MRI 随访及挽救性治疗可能是常规 PCI 较好的替代手段^[8-11]。

早期研究显示 PCI 获益仅限于诱导治疗阶段取得 CR 患者^[3,13]。在另外一项比较同步化放疗中早胸部放疗与晚胸部放疗的前瞻性随机对照研究中,对诱导治疗有效者进行 PCI,结果显示早胸部放疗组 PFS (15.5 个月:12.0 个月, $P=0.021$) 和 OS (21.2 个月:16.0 个月, $P=0.008$) 明显优于晚放疗组,脑转移发生率早放疗组也明显低于晚放疗组 (18%:28%, $P=0.043$)^[14-15]。来自日本的一项前瞻性随机对照研究比较化放疗同步与化放疗序贯疗效,二组均接受 4 周期 EP 方案化疗,胸部放疗采用加速超分割放疗(45 Gy 分 30 次 3 周完成),化放疗后 CR 或接近 CR 者接受 PCI;结果发现同步组在 CR 率、PFS、OS 均优于序贯组,同步组脑转移发生率低于序贯组^[1]。一项国际多中心研究比较化放疗后 CR 的局限期 SCLC 患者高剂量 PCI (36 Gy) 与常规剂量 PCI (25 Gy) 疗效,发现两组 2 年脑转移发

生率分别为 29% 和 23% ($P=0.18$), 2 年胸内复发率分别为 48% 和 40% ($P=0.02$), 推测高的胸内复发引起的继发脑转移可能抵消了高剂量 PCI 的潜在益处^[4]。而目前认为同步化放疗局部区域 CR 率及控制率优于序贯治疗, 同步化放疗中早胸部放疗局部区域 CR 率及控制率优于晚胸部放疗^[16-17]。Manapov 等^[12]的研究也显示原发肿瘤对化放疗疗效与脑转移发生率及无脑转移生存率具有显著相关性。以上研究结果也提示早期良好的胸内病变控制对降低 PCI 后脑转移的重要性。

化放疗后疗效评价目前缺乏统一的评价手段和标准, 本研究在治疗结束时未进行纤维支气管镜检查, 也很少有患者接受 PET-CT 检查, 但常规进行脑 CT 或 MRI、胸腹部增强 CT 检查。CR 指增强胸部 CT 检查未发现肿块样病灶, 但可以允许有纤维条索状改变, PR 为有肿块样病灶存在, 但较治疗前缩小 50% 以上。以上疗效评价标准可能不能准确反映病理缓解情况, 但与局部区域复发可能有一定相关性 ($P=0.088$); 但在早期一些研究中, 胸部 CT 并未常规用于胸部肿瘤疗效评价, 因此可能会高估或低估 CR 率, 对判断诱导治疗疗效与局部区域复发及脑转移之间的关系也会产生干扰^[16-17]。Aupérin 等^[3]的 Meta 分析尽管纳入患者为诱导治疗后 CR 者, 但部分研究以胸片作为诱导治疗疗效评价手段, 与更为精确的诊断手段如 CT 等比较可能会高估 CR 率, 这可能也是 PCI 后高脑转移率的因素之一。

总之, 强调早期局部区域控制对降低 PCI 后脑转移的重要性, 对未达 CR 者密切的中枢神经系统 MRI 随访挽救性脑部放疗可能是 PCI 较好的一个替代方法。

参 考 文 献

- [1] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (14): 3054-3060. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071.
- [2] Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation [J]. *Cancer Treat Rep*, 1981, 65 (9-10): 811-814.
- [3] Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341 (7): 476-484. DOI: 10.1056/NEJM199908123410703.
- [4] Le Péchoux 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 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 467-474. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70101-9.

- [5] Baas P, Belderbos JS, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94 (5): 625-630. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602979.
- [6] Lishner M, Feld R, Payne DG, et al. Late neurological complications after prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer: the Toronto experience [J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8 (2): 215-221.
- [7] Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34 (3): 585-590. DOI: 10.1016/0360-3016(95)02156-6.
- [8] Lo SSM, Gore EM, Bradley JD, et al. ACR Appropriateness Criteria® pre-irradiation evaluation and management of brain metastases [EB/OL]. [2015-01-20]. <https://acsearch.acr.org/docs/69384/Narrative/>.
- [9] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4): 387-395. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
- [10] Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): results of a Japanese randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (15): 7503.
- [11] Ozawa Y, Omae M, Fujii M, et al. Management of brain metastasis with magnetic resonance imaging and stereotactic irradiation attenuated benefits of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15 (1): 589. DOI: 10.1186/s12885-015-1593-2.
- [12] Manapov F, Klöcking S, Niyazi M, et al. Primary tumor response to chemoradiotherapy in limited-disease small-cell lung cancer correlates with duration of brain-metastasis free survival [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109 (2): 309-314. DOI: 10.1007/s11060-012-0894-4.
- [13] Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer: potential benefit restricted to patients with complete response [J]. *Am J Med*, 1983, 74 (4): 615-624. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91019-7.
- [14] Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The national cancer institute of Canada clinical trials group [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (2): 336-344.
- [15] Coy P, Hodson DI, Murray N, et al. Patterns of failure following loco-regional radiotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28 (2): 355-362. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90058-2.
- [16] Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12 (9): 1231-1238. DOI: 10.1023/A:1012295131640.
- [17] Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (24): 3823-3830. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3181.