

不同放射治疗分割方式对脑转移瘤患者放疗后的影响

徐雄健¹,程祖胜¹,王亮²,冯江峰³,张群峰⁴

(1.浙江省绍兴市第七人民医院放射科 312000;2.绍兴文理学院附属医院放射科,绍兴 312000;
3.浙江省绍兴市人民医院放射科 312000;4.浙江省湖州市吴兴区中西医结合医院放射科 313000)

[摘要] **目的** 探讨不同放射治疗分割方式对脑转移瘤患者放疗后的影响。**方法** 选取放射治疗的脑转移瘤患者 60 例,按照随机数字表法分为甲组(常规剂量分割方式)和乙组(低剂量分割方式),每组 30 例。甲组采用全脑放疗 2 周,照射剂量(DT)为 30 Gy,分 10 次;局部推量 1 周,10 Gy,分 5 次。乙组采用全脑放疗 4 周,DT 为 40 Gy,分 20 次;局部推量 1 周,10 Gy,分 5 次。治疗结束后观察两组临床疗效、卡氏(KPS)评分,放疗不良反应及精神障碍情况,中位生存期及血清 S-100 β 蛋白水平。**结果** 甲组精神障碍发生率为 60.0%,高于乙组的 10.0%;且放疗后 1、5、14 d 的血清 S-100 β 蛋白水平高于乙组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。甲组总有效率为 26.7%,高于乙组的 60.0%;且中位生存期为 8.3 个月,短于乙组的 11.2 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑转移瘤患者应用低剂量分割方式,其临床疗效较好,精神障碍发生率少,值得推广应用。

[关键词] 放射治疗;分割方式;脑转移;精神障碍

[中图分类号] R81 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3862-04

Effects of different radiation therapy segmentation methods after radiotherapy in patients with brain metastasis

XU Xiongjian¹, CHENG Zusheng¹, WANG Liang², FENG Jiangfeng³, Zhang Qunfeng⁴

(1. Department of Radiology, Shaoxing Municipal Seventh People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 2. Department of Radiology, Affiliated Hospital, Shaoxing College of Arts and Sciences, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 3. Department of Radiology, Shaoxing Municipal People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 4. Department of Radiology, Wuxing District Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of different radiotherapy segmentation methods after radiotherapy in the patients with brain metastasis. **Methods** Sixty patients with brain metastasis treated by radiotherapy were selected and divided into the group A (conventional dose segmentation mode) and B (low dose segmentation mode) according to the random number table, 30 cases in each group. The group A adopted the whole brain radiotherapy for 2 weeks, and the dose of radiation (DT) was 30 Gy, 10 times; the local push amount was for 1 week, 10 Gy, 5 times. The group B adopted the whole brain radiotherapy for 4 weeks, DT was 40 Gy, 20 times; local push amount was 1 weeks, 10 Gy, 5 times. After the treatment end, the clinical efficacy and physical fitness score (KPS) of the two groups were observed. The adverse reactions and mental disorders of radiotherapy, median survival time and serum S-100 β protein level were observed. **Results** The incidence rate of mental disorders in the group A was 60.0%, which was higher than 10.0% in the group B; moreover the serum S-100 β protein levels on 1, 5, 14 d after radiotherapy in the group A were higher than those in the group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate in the group A was 26.7%, which was higher than 60.0% in the group B, moreover the median survival time was 8.3 months, which was shorter than 11.2 months in the group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Adopting the low dose segmentation mode in the tumor patients with brain metastasis is good, and the incidence of mental disorders is low, which is worthy of popularization and application.

[Key words] radiotherapy; segmentation mode; brain metastasis; mental disorders

脑转移瘤是一种常见的颅内肿瘤,多数是由肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等原发性恶性肿瘤转移而来,临床上表现为头痛头晕、呕吐等颅内高压症状,部分可表现为癫痫发作等精神障碍,经过治疗后,大多数存在预后不良的现象,导致脑转移瘤的病死率居高不下^[1]。近年来,随着治疗技术的不断发展,大大提高了脑转移瘤患者的生存期。局部治疗主要是以全脑放射治疗为主,立体定向放射外科可对肿瘤周围脑组织保护相对较好,可延长患者的中位生存时间,但多数患者会出现不同程度的脑损伤,影响正常的放疗计划,且由于患者不耐受,造成放疗被迫中断的现象越来越普遍,直接影响了患者的放疗效果及生存时间。有学者认为小剂量的放射剂量能够减少放射造成的脑损伤,且对患者的影响较小,易坚持^[2-4]。因此,本文通过对脑转移瘤患者实施不同放射治疗分割方式,探讨其临床疗效及精神障碍发生情况,以期能为脑转移瘤患者的治疗提供一种较为有效的方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 7 月至 2017 年 1 月某院脑转移瘤患者 60 例为研究对象,所有患者均符合如下标准:(1)所有患者均经影像学证实为脑转移瘤,原发性恶性肿瘤均为肺癌;(2)病灶呈多发性(>3 个),瘤体直径小于 4 cm;(3)预计生存期大于 3 个月;(4)无精神障碍病史;(5)未合并其他高血压、糖尿病及脑血管疾病等全身性疾病;(6)患者及家属自愿参与本次研究,并签署知情同意书。本次研究经医院伦理委员会批准后实施。

60 例脑转移瘤患者按照随机数字表法分为甲组和乙组,每组 30 例。两组基本临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较

组别	n	男/女(n/n)	平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	平均病程($\bar{x}\pm s$,年)
甲组	30	19/11	49.6±6.5	1.8±0.3
乙组	30	18/12	50.3±6.7	1.9±0.2

1.2 方法 患者入院后,行颅脑 CT 或 MRI 检查,CT 扫描显示脑内多发异常密度影,边界多较为清晰,大病灶者可有低密度坏死区或高密度出血灶,周围有较严重水肿,增强后实体部分明显强化。MRI 检查在 T1 加权上多呈低信号,T2 加权上多呈高信号。增强后的形态变化与 CT 增强所见大致相仿。定位肿瘤部位,勾画靶区,GTV(CT 或 MRI 检查 T1 增强上显示的可见肿瘤)、CTV(全脑)、PTV(CTV+0.5 cm)。海马的勾画:在 MRI 的 T1 加权轴位序列上勾画海马,主要勾画颞角内侧的 T1 低信号区,自侧脑室颞角的新月形成部作为尾侧勾画的起始部位,在脑脊液低信号内侧勾画低密度灰质,海马在侧脑室颞角存在时

一直位于其内侧,在可以见到侧脑室的层面,把它作为内侧标志,当 T1 低信号的结构不在靠近侧脑室边缘时,海马的勾画结束。脑干的勾画,需在 CT 或 MRI 上显示的脑干结构,上界:丘脑下,下界:枕骨大孔。视神经勾画:CT 或 MRI 上显示的视神经结构;视交叉的勾画:CT 或 MRI 显示的视交叉结构。

注意事项:勾画 GTV 时,建议 CT 和 MRI 融合勾画,在全脑放疗时建议勾画双侧海马并外扩 5 mm 给予保护,记录瘤体最长直径。海马剂量分布为:海马 Dmax 为 1 698.9 Gy,海马 Dmean 为 1 183.8 Gy。

甲组采用常规剂量分割方式,具体如下:(1)全脑放疗。每次照射剂量(DT)为 3 Gy,每周 5 次,连续 2 周,DT 总量为 30 Gy;(2)局部推量。每次 2 Gy,5 次/周,连续 1 周,总量为 10 Gy。

乙组采用低剂量分割方式,具体如下:(1)全脑放疗。每次 DT 为 2 Gy,每周 5 次,连续 4 周,DT 总量为 40 Gy;(2)局部推量。每次 2 Gy,5 次/周,连续 1 周,总量为 10 Gy。

1.3 观察指标 观察两组患者的治疗后 1 个月时的卡氏(KPS)评分、临床疗效,放疗后不良反应、精神障碍发生情况,中位生存期,并检测血清 S-100 β 蛋白水平。临床疗效判定:依据 RECIST1.1 标准^[5]评估疗效。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。随访 1 年,计算两组中位生存期。

参照美国精神疾病诊断标准第 4 版^[6]进行分析,并观察精神障碍者的具体情况,其诊断主要依赖于临床,病程至少 3 个月以上,有社会功能明显受损或缺乏现实检验能力,存在 2 项及以上精神症状。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计学处理。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;中位生存期以中位数描述,非参数采用秩和检验。等级数据的比较采用秩和检验。检验标准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放疗后不良反应发生情况比较 放疗后两组不良反应较轻微,多为 I 级和 II 级。不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组放疗后毒性反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	I 级	II 级	III 级	IV 级
甲组	30	9(30.00)	10(33.33)	6(20.00)	5(16.67)
乙组	30	7(23.33)	10(33.33)	10(33.33)	3(10.00)

2.2 两组放疗后精神障碍发生情况比较 甲组精神障碍发生率高于乙组($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组不同时间的中位生存期、血清 S-100 β 蛋白水平比较 两组中位生存期比较,甲组 8.3 个月,短

于乙组的 11.2 个月($P < 0.05$), 见图 1。甲组放疗后 1、5、14 d 的血清 S-100 β 蛋白水平高于乙组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组放疗后精神障碍发生情况比较[n(%)]

组别	n	记忆力下降	计算能力下降	意识下降	癫痫	合计
甲组	30	9(30.0)	6(20.0)	2(6.7)	1(3.3)	18(60.0)
乙组	30	2(6.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)
χ^2						16.48
P						<0.05

表 4 两组不同时间的血清 S-100 β 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	放疗后 1 d	放疗后 5 d	放疗后 14 d
甲组	30	1.8 \pm 0.4	2.2 \pm 0.4	2.6 \pm 0.4
乙组	30	1.2 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3	1.5 \pm 0.4
t		6.573	9.859	10.651
P		0.000	0.000	0.000

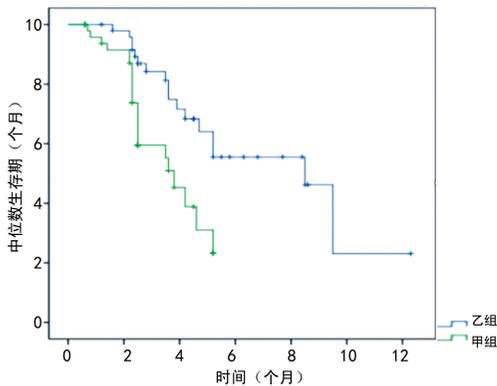


图 1 生存函数

表 5 两组 KPS 评分比较[n(%)]

组别	n	时间	60~<70分	70~<80分	80~<90分	90~<100分
甲组	30	治疗前	20(66.67)	10(33.33)	0	0
		治疗后	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)	22(73.33)
乙组	30	治疗前	20(66.67)	9(30.00)	0	1(3.33)
		治疗后	2(6.67)	3(10.0)	6(20.00)	19(63.33)

表 6 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
甲组	30	2(6.7)	6(20.0)	15(50.0)	7(23.3)	8(26.7)
乙组	30	5(16.7)	13(43.3)	7(23.3)	5(16.7)	18(60.0)
χ^2						6.78
P						0.009

2.4 两组 KPS 评分、临床疗效比较 治疗前后两组 KPS 评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见

表 5。甲组临床疗效的总有效率高于乙组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

脑转移瘤是指原发于身体其他部位的肿瘤细胞进入颅内, 属于继发性恶性肿瘤, 多发生于大脑半球的顶枕叶区, 占颅内肿瘤的 3.5%~10.0%^[7]。脑转移瘤的发展较为快速, 病程短, 可在短时间内表现出脑组织的定位症状及邻近组织受侵及压迫症状。导致脑转移瘤最常见的原发恶性肿瘤主要有肺癌、乳腺癌等, 其中其肺癌最为常见, 且多数为多发, 易导致肺癌患者治疗失败^[8-9]。

放射治疗是脑转移瘤最常用的一种治疗方式, 因部分脑转移瘤为多发性, 目前以全脑放疗(WBRT)作为脑转移瘤的主要治疗方法, 但在放射治疗后, 多数患者会在 1 年内发生精神障碍, 临床上主要表现为意识障碍、智力下降、人格改变、癫痫等, 这可能与放射治疗会造成脑损伤有关。有研究发现, 不同治疗分割方式对患者造成的不同的精神障碍, 大剂量的放射治疗, 会产生精神衰弱、亢进, 甚至痴呆、昏迷等, 部分可导致死亡^[10-12]。因此需探讨一种较为合适的放射治疗分割方式, 以减轻脑损伤, 降低精神障碍的发生率, 提高临床疗效, 延长生存时间。本次研究就两种不同放射分割方式治疗脑转移瘤的临床疗效及精神障碍进行分析, 以便能够为脑转移瘤患者提供一种较为有效的治疗方案。

本次研究结果显示, 甲组治疗总有效率低于乙组, 且中位生存时间短于乙组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这一结果提示, 低剂量分割方式具有更好的治疗效果, 且能够延长患者的生存时间。另外本次研究还就两组患者的精神障碍及脑损伤情况进行了探讨。本研究结果显示: 甲组精神障碍发生率高于乙组, 提示低剂量分割方式能够降低脑转移瘤的精神障碍发生率, 这一结果与金红松等^[13]研究结果一致, 但金红松等^[13]的研究中, 放射分割方式仅为全脑放疗, 并未进行局部推量, 而本次研究中笔者在进行全脑放疗后还进行了局部推量, 且局部推量的剂量更小, 因此本次研究对脑转移瘤患者精神障碍的影响更小。另外金红松等^[13]的研究中, 仅对精神障碍情况进行了研究, 而本次研究还对患者的临床疗效、中位生存期及脑损伤进行了探讨。

S-100 β 蛋白是人体钙离子结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统各部位的星状神经胶质细胞的胞液中, 可刺激神经突触的产生和生长, 促进脑部损伤的修护。正常人体中, S-100 β 蛋白水平是微量的, 难以检测到, 一旦达到可检测水平, 表明脑损害已经产生, 且含量越高, 脑损害程度越严重。一般认为, 中枢神经系统细胞损伤时, S-100 β 蛋白可从胞液中渗出进入脑

脊液中,再经受损的血脑屏障进入血液,因此脑脊液和血液中的 S-100 β 蛋白增高是中枢神经系统损伤的特异度和灵敏度指标^[14]。有研究显示:S-100 β 蛋白在正常情况下,具有修复人体脑部损伤的作用,但当含量过高时,就会造成神经损害^[15]。本次研究结果显示,放疗后 1、5、14 d,甲组患者的血清 S-100 β 蛋白水平平均高于乙组,且呈上升趋势,而乙组 3 次检测结果未见明显升高,这一结果证实,低剂量分割方式对患者的脑损伤更小,安全性更高。这一结果与胡潺潺等^[16]研究相一致,但胡潺潺等^[16]的研究中并未对中位生存时间及精神障碍进行探讨,而本次研究则弥补了这一不足。

总之,本研究中对脑转移瘤患者选取不同放射治疗分割方式,结果证实经低剂量分割方式的患者,可以获得更高的总有效率和更长的中位生存期,即临床疗效更好;同时该组患者的精神障碍发生率更低。本研究结果提示,低剂量分割方式的放疗更宜在临床得到合理的推广应用。但本次研究也具有一定的缺陷,诸如病例数有限,可能对研究结果造成一定的影响;随访时间较短,未对患者的长期疗效进行探讨,仍需深入研究。

综上所述,低剂量分割方式,治疗脑转移瘤具有更好的临床疗效,且可降低精神障碍,值得临床推广。

参考文献

- [1] 庞军,陈浩涛,陈燕,等.伽玛刀分次立体定向放疗治疗脑转移瘤的疗效及预后分析[J].肿瘤,2013,33(8):723-727.
- [2] 沙素娟,吴战友,刘立华.立体定向放疗联合全脑放疗对局限性脑转移瘤的疗效及预后分析[J].基层医学论坛,2017,21(2):179-180.
- [3] 彭雷,戚焕鹏.替莫唑胺联合同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移的临床研究[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(10):795.
- [4] 吕海鹏,吴雁,刘晓,等.多发脑转移瘤行固定野逆向调强放疗与 γ 射线立体定向放疗剂量差异[J].实用医药杂志,2015(3):213-217.
- [5] 鲍云华,李俭杰.介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J].中国肺癌杂志,2005,8(1):77-78.
- [6] 徐子燕,李占江,郭志华,等.精神症状评定量表中文版的信度、效度分析[J].中国临床心理学杂志,2012,20(4):23-25.
- [7] 范存刚,张庆俊.解读 2010 年 AANS/CNS《脑转移瘤治疗的循证医学指南》[J].中华神经外科杂志,2010,26(11):1047-1049.
- [8] 李子煌,李先明,杨东,等.替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效观察[J].广东医学,2017,38(10):1593-1597.
- [9] 高红祥,张晓智,党亚正,等.伽玛刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤预后指标评价[J].西部医学,2015,27(9):1344-1348.
- [10] 王文菁.精神分裂症精神症状、认知和海马、前额叶~1HMRS 的关系[D].昆明:昆明医学院,2003.
- [11] 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.
- [12] 冯莹莹,张广平,王新帅,等.全脑放射治疗或联合立体定向放疗对脑转移瘤疗效评价的 Meta 分析[J].循证医学,2016,16(6):355-361.
- [13] 金红松,任媛媛,王松华,等.不同放射治疗分割方式对 80 例脑转移瘤放疗后出现精神障碍的研究[J].心理医生,2015,21(14):8-9.
- [14] 王馨.两种麻醉深度在老年患者腹部手术中的应用效果[D].唐山:华北理工大学,2018.
- [15] 齐英斌,许卓,李丽,等.急性脑梗死患者血清中 NSE 与 S-100 β 蛋白的表达情况及其与脑损伤严重程度的相关性[J].中国实验诊断学,2015,19(12):2024-2026.
- [16] 胡潺潺,连相尧,王锐.两种放射治疗分割方案对脑转移瘤患者脑损伤的影响[J].医学临床研究,2016,33(7):1374-1376.

(收稿日期:2019-05-29 修回日期:2019-09-10)