

论 著

非小细胞肺癌脑寡转移
全脑放疗和局部加量放
疗的疗效分析*

王彦青^{1,*} 宋鹏慧² 徐言东¹
边海波¹

1.长治市人民医院放疗科
2.长治医学院附属和平医院放疗科
(山西 长治 046000)

【摘要】目的 探讨全脑放疗联合局部加量放疗在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑寡转移患者中的临床疗效。方法 选取2020年3月至2023年5月期间收治的73例NSCLC脑寡转移患者,将其分为对照组(37例,接受全脑放疗)和研究组(36例,接受全脑放疗联合局部加量放疗)。通过头部增强MRI检查在放疗前后进行评估,依据实体瘤客观疗效标准(RECIST 1.1版)比较两组的近期疗效、生存时间、脑损伤情况及不良反应发生率。结果 研究组的临床有效率为75.00%(27/36),高于对照组的64.86%(24/37),但差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组中位生存期为8.25个月,而对照组为6.82个月。研究组3个月和6个月的生存率分别为86.11%和69.44%,对照组分别为91.89%和59.46%,差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,研究组12个月生存率为50%,显著高于对照组的21.62%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在放疗期间主要出现1~2级的头痛、头晕、恶心、呕吐、骨髓抑制和食欲下降等不良反应,两组间不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。结论 对于NSCLC脑寡转移患者,全脑放疗联合局部加量放疗可在一定程度上提高临床有效率,并显著改善12个月生存率,同时不增加放疗期间的不良反应,安全性良好。

【关键词】非小细胞肺癌; 脑寡转移;
全脑放疗; 局部加量放疗; 疗效
【中图分类号】R563
【文献标识码】A
【基金项目】2021年度山西省基础研究计划(自由探索类)第二批项目资金
(20210302124004)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.008

Analysis of the Efficacy of Whole Brain
Radiotherapy and Local Radiotherapy for Non-
small Cell Lung Carcinoma Oligometastasis*

WANG Yan-qing^{1,*}, SONG Peng-hui², XU Yan-dong¹, BIAN Hai-bo¹.
1.Department of Radiotherapy, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi Province, China
2.Department of Radiotherapy, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

ABSTRACT
Objective To investigate the clinical efficacy of whole brain radiotherapy (WBRT) combined with local dose-boost radiotherapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 73 patients with NSCLC brain oligometastases treated between March 2020 and May 2023 were divided into a control group (37 cases, receiving WBRT) and a study group (36 cases, receiving WBRT combined with local dose-boost radiotherapy). Short-term efficacy was evaluated using head contrast-enhanced MRI before and after radiotherapy according to RECIST 1.1 criteria. Survival time, brain injury, and the occurrence of adverse reactions were also compared between the two groups. **Results** The clinical effective rate was 75.00% (27/36) in the study group, higher than 64.86% (24/37) in the control group, though the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The median survival time was 8.25 months in the study group compared to 6.82 months in the control group. The 3-month and 6-month survival rates were 86.11% and 69.44% in the study group, compared to 91.89% and 59.46% in the control group, with no significant differences ($P>0.05$). However, the 12-month survival rate in the study group was significantly higher at 50% compared to 21.62% in the control group ($P<0.05$). The main adverse reactions during radiotherapy were grade 1-2 headache, dizziness, nausea, vomiting, bone marrow suppression, and appetite loss. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** WBRT combined with local dose-boost radiotherapy may improve clinical efficacy and increase the 12-month survival rate in patients with NSCLC brain oligometastases without increasing adverse reactions during radiotherapy, indicating a favorable safety profile.
Keywords: Non-small Cell Lung Cancer; Brain Oligometastasis; Whole Brain Radiotherapy; Local Dose Radiotherapy; Curative Effect

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)具有较高的发病率和较差的预后,其中远处转移发生率为20%~50%。脑部是NSCLC常见的转移部位,而脑转移是导致NSCLC患者预后不良的关键因素之一^[1]。研究指出^[2], NSCLC脑寡转移是指肿瘤细胞发生局限性转移,且肿瘤负荷较小,通常转移病灶不超过5个。脑寡转移期的肿瘤生物侵袭性相对温和,是治疗的关键窗口期。然而,由于血脑屏障的存在,常规化疗对脑寡转移病灶的疗效有限,放疗因此成为治疗肺癌脑转移的重要手段。全脑放疗是公认的肺癌脑转移标准治疗方案,能够延长患者的生存时间并改善其生活质量,但仍存在局部病灶无法控制或复发的风险^[3]。有研究表明^[4],局部加量放疗可以有效提高脑转移患者的脑内控制率,并延长其生存期。然而,局部加量放疗在脑转移中的临床应用尚未形成共识。因此,本研究旨在探讨全脑放疗联合局部加量放疗在NSCLC脑寡转移患者中的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月至2023年5月期间收治的NSCLC脑寡转移患者作为研究对象。纳入标准包括:符合NSCLC诊断标准^[5-6],并经病理学或细胞学证实;增强脑MR显示脑转移病灶数 ≤ 5 个;肺部原发灶控制良好;KPS评分 ≥ 60 分,预期寿命 ≥ 12 周;患者同意治疗方案并签署知情同意书。排除标准包括:存在其他部位转移病灶;既往接受过脑转移局部放疗;患有高血压、糖尿病或活动性出血等严重或未控制的全身性疾病;合并脑肿瘤、痴呆、脑血管畸形等脑部疾病;精神疾病,妊娠或哺乳期。最终纳入73例患者,分为对照组(37例)和研究组(36例)。对照组中,男性23例、女性14例,年龄40~78岁,平均(60.08 $\pm$ 8.30)岁;KPS评分为60~70分者27例, ≥ 80 分者10例;原发病灶病理类型包括腺癌26例、鳞癌11例。研究组中,男性25例、女性11例,年龄42~70岁,平均(58.92 $\pm$ 8.30)岁;KPS评分为60~70分者25例, ≥ 80 分者11例;原发病灶病理类型包括腺癌24例、鳞癌12例。两组患者的KPS评分、原发病灶病理类型及基础临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经长治市人民医院医学伦理委员会审批。
1.2 检测方法 使用Synergy直线加速器(瑞典Elekta公司)及配套的计算机三维放射治疗计划系统(TPS),采用6MV-X射线进行外照射。治疗时患者取仰卧位,使用热塑面罩固定头部,进行螺旋CT增强扫描,范围从颅顶至颅底线以下5cm,层间距3mm。将CT影像导入计算机三维放射治疗计划系统(见图1)。

【第一作者】王彦青,男,副主任医师,主要研究方向:肿瘤的放射治疗。E-mail: yanqingwangfl@163.com
【通讯作者】王彦青

1.3 治疗方案 对照组接受全脑放疗。在模拟CT图像勾画临床靶区(CTV)，并向外扩展3mm形成计划靶区(PTV)，照射剂量为2Gy/次，频次为1次/天，每周5次，总剂量为40Gy。研究组在全脑放疗的基础上联合局部同步加量放疗。CTV向外扩展3mm形成PTV，照射剂量为2Gy/次；肿瘤区(GTV)向外扩展3mm形成计划肿瘤靶区(PGTV)，照射剂量为2.5Gy/次，频次为1次/天，每周5次，总剂量为PTV 40Gy，PGTV 50Gy。两组在治疗期间常规给予甘露醇、地塞米松等药物以减轻脑水肿，并进行抗恶心呕吐等对症支持治疗。

1.4 观察指标 (1)近期疗效：治疗结束后，根据实体瘤客观疗效标准(RECIST 1.1版)^[7]评定疗效，通过头部增强MR检查对放疗前后情况进行对比分析，疗效分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展。客观有效率=(完全缓解+部分缓解)/总病例数×100%，疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总病例数×100%。

(2)生存时间：治疗后随访1年，记录总生存时间(OS)，OS定义为从首次接受放疗至死亡或末次随访的时间，并计算中位生存期。

(3)安全性评价：随访所有患者的不良反应发生情况，包括头痛头晕、恶心呕吐、骨髓抑制、食欲下降等。

1.5 统计学方法 本研究采用SPSS 22.0进行统计分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料以[n(%)]表示，采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 近期疗效分析 治疗期间，两组均未出现死亡病例。研究组的临床有效率为75.00%(27/36)，显著高于对照组的64.86%(24/37)，但两组的疾病控制率均为100%，组间差异无统计学意义(P>0.05)，见表1。

表1 两组近期临床疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	临床有效率	疾病控制率
对照组	37	11(29.73%)	13(35.14%)	12(32.43)	1(2.70%)	24(64.86%)	36(97.30%)
研究组	36	15(41.67%)	12(33.33%)	8(22.22%)	1(2.78%)	27(75.00%)	35(97.22%)
χ^2						0.890	
P						0.446	

2.2 生存时间比较 研究组的中位生存期为8.25个月，而对照组为6.82个月。研究组3个月和6个月的生存率分别为86.11%和69.44%，对照组分别为91.89%和59.46%，两组间差异无明显统计学意义(P>0.05)。然而，研究组12个月的生存率为50.00%，显著高于对照组的21.62%，差异具有统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.3 安全性评价 两组因不良反应中断或放弃治疗的病例数均为0例。统计结果显示，两组在放疗期间主要出现头痛、乏力、恶心、呕吐、骨髓抑制和食欲下降等不良反应，均为1~2级。两组不良反应发生率之间的差异无统计学意义(P>0.05)，见表3。

2.4 案例分析 患者黄某，男，62岁，诊断为NSCLC伴脑寡转移。在治疗前，患者行头部增强MR检查，显示颅内存在转移性肿瘤

(图2A)。基于影像学评估，制定了放疗方案：临床靶区(CTV)外扩3mm形成计划靶区(PTV)，肿瘤区(GTV)外扩3mm形成计划肿瘤靶区(PGTV)。患者接受了全脑放疗联合局部加量放疗的治疗方案，其中PTV接受了总剂量为40Gy的辐射，而PGTV接受了更高的总剂量50Gy，以确保肿瘤区域得到充分治疗。治疗后，患者再次行头部增强MR检查，显示肿瘤病灶明显缩小，治疗效果显著。剂量曲线图分析进一步展示了治疗过程中各靶区及周围正常组织的剂量分布情况(图2B-2C)。结果显示，GTV和PGTV分别接受了约5000 cGy的辐射剂量，而PTV接受了约4000 cGy的剂量，符合治疗方案的预设。正常组织受到了有效保护，其辐射剂量保持在较低水平，降低了不良反应的发生风险。

表2 两组不同时间生存率比较

组别	例数	3个月	6个月	12个月
对照组	37	34(91.89%)	22(59.46%)	8(21.62%)
研究组	36	31(86.11%)	25(69.44%)	18(50.00%)
χ^2		0.625	0.793	6.408
P		0.479	0.465	0.015

表3 两组放疗期间不良反应发生情况对比

组别	例数	头痛头晕	恶心呕吐	骨髓抑制	食欲下降
对照组	37	20(54.05%)	10(27.03%)	6(16.22%)	14(37.84%)
研究组	36	21(58.33%)	9(25.00%)	8(22.22%)	11(30.56%)
χ^2		0.136	0.390	0.425	0.430
P		0.815	0.995	0.564	0.624

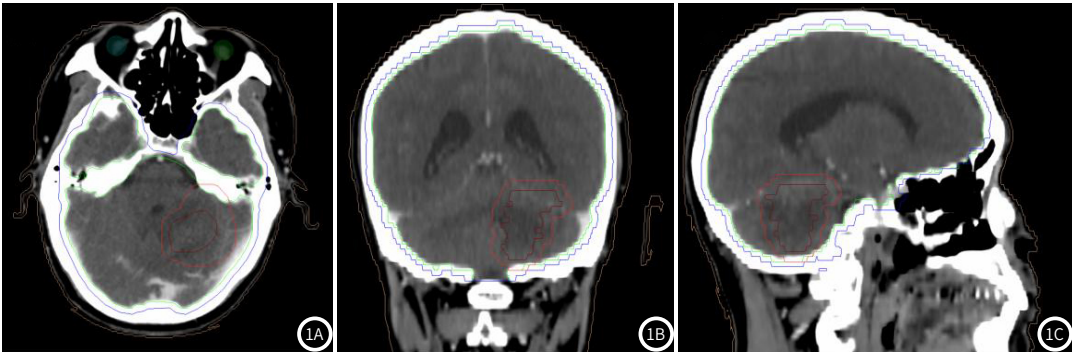


图1A-图1C 放射治疗前NSCLC脑寡转移患者的CT影像图。1A: 患者的横断面CT影像，显示肿瘤在脑部的分布及其与周围解剖结构的关系。1B: 冠状面CT影像，进一步展示了肿瘤在左右半球之间的延展情况，并与周围脑组织的相对位置。1C: 矢状面CT影像，提供了肿瘤在前后方向上的分布，显示了肿瘤与颅底及大脑其他部分的关系。

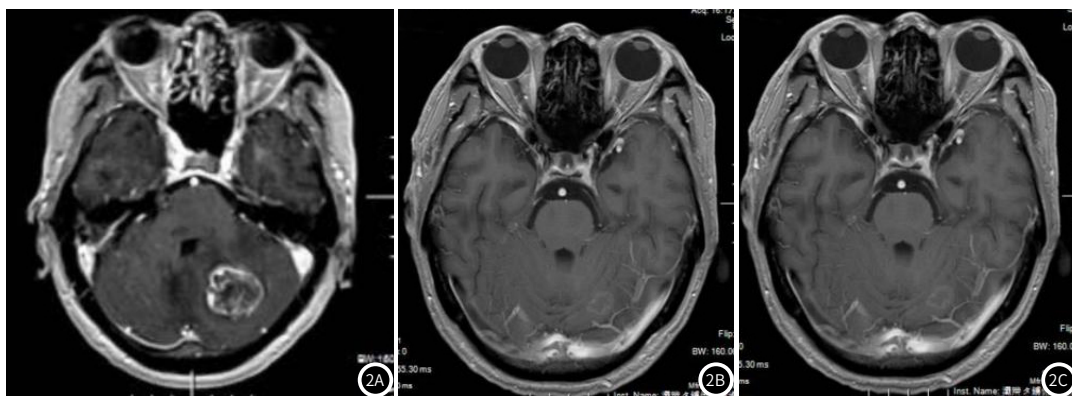


图2A-图2C NSCLC脑寡转移患者治疗前后的MRI影像对比。2A: 治疗前的MRI横断面影像, 显示了患者脑部的转移性肿瘤病灶及其在脑组织中的位置。2B: 治疗后的MRI横断面影像, 显示肿瘤病灶缩小的情况, 表明放疗的初步效果。2C: 治疗后再次随访的MRI横断面影像, 进一步确认了肿瘤控制效果, 显示持续的治疗反应。

3 讨论

最新的肿瘤调查研究数据显示^[8], 2022年我国新增肺癌病例106.06万例, 因肺癌死亡的人数达到73.33万。肺癌仍然是我国恶性肿瘤发病率和死亡率的首要原因。肺癌常转移至脑、肾上腺、骨骼、肝脏等器官, 其中脑部转移的发生率较高, 超过40%。临床研究显示^[9], 肺癌脑转移患者的中位生存期仅为7个月, 预后较差。目前, 肺癌脑转移的治疗主要以控制转移病灶、改善症状和生活质量、延长生存时间为目标。主要的治疗方法包括外科手术、靶向治疗、化学治疗和放射治疗, 其中放疗仍然是治疗脑转移的常用手段, 包括全脑放疗、调强放疗和立体定向放疗。全脑放疗被广泛认为是首选方法^[10], 但研究指出^[11], 单纯全脑放疗对30%以上的肺癌脑转移患者的局部控制效果不理想, 因此需要联合其他治疗方案以进一步改善患者的预后。

全脑放疗是一种广泛用于治疗脑转移瘤的放射治疗方法, 其通过高能量的射线穿透血脑屏障, 杀伤肿瘤细胞核, 以消灭或控制颅内肿瘤。常规的全脑放疗剂量方案包括40Gy/20F、30Gy/10F、37.5Gy/15F等, 尽管各方案间疗效无显著差异^[12-13]。然而, 全脑放疗对剂量的控制要求非常严格, 低剂量无法有效遏制肿瘤进展, 而高剂量则可能损伤脑神经, 导致诸多不良反应。近年来, 越来越多的研究^[14-15]表明, 全脑放疗联合局部加量放疗在治疗乳腺癌、消化道肿瘤和黑色素瘤等恶性肿瘤的脑转移中取得了良好的效果, 并且安全性较高。张倩等人^[16]的研究也指出, 全脑放疗后联合 γ -刀局部加量治疗有助于抑制颅内肿瘤的生长, 其客观缓解率较单纯全脑照射有所提升。

本研究结果显示, 研究组的临床有效率为86.11%, 显著高于对照组的61.11%; 研究组的中位生存期为7.3个月, 6个月和12个月的生存率分别为88.89%和75%, 明显优于单纯全脑放疗组。这些结果提示, 全脑放疗联合局部加量放疗能够提高肺癌脑寡转移患者的临床有效率和生存率, 与相关文献报道结果一致^[17-18]。笔者分析认为, 局部加量放疗通过对靶病灶进行高剂量照射, 进一步加强了对转移病灶的抑制和杀灭作用, 同时通过精确的剂量分配, 减少了对周围正常组织的损伤。

脑部放射治疗的常见不良反应是神经功能损伤, 由于照射范围较大, 射线可能对脑组织, 尤其是对海马区域的神经干细胞造成损伤。此外, 放疗还可能损伤脑内微血管, 导致血脑屏障的破坏, 引起脑组织缺血、缺氧和血管病变, 进而导致神经细胞受损, 引发认知功能下降或认知功能障碍^[19]。本研究发现, 研究组在1、3、6个月时的认知障碍发生率分别为13.89%、19.44%和27.78%, 与对照组相比均无显著差异; 两组的放射性脑损伤发生率(研究组11.11%, 对照组8.33%)也无显著差异, 提示全脑放疗基础上联合局部加量放疗不会加重放射性脑损伤, 安全性较高, 与相关文献报道一致^[20]。此外, 本研究监测到的两组放疗期间的不良反应主要包括头痛、乏力、恶心呕吐、骨髓抑制和食欲下降等, 均为1~2级, 两组不良反应发生率之间无统计学差异, 提示全脑放疗联合局部加量放疗不会增加不良反应的发生风险, 安全性良好。

综上所述, 针对NSCLC脑寡转移患者, 联合全脑放疗和局

部加量放疗能够在一定程度上提高临床有效率, 延长6个月和12个月的生存率, 并且不会增加认知障碍或放射性脑损伤的发生风险, 具有较高的安全性, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 曹胜男, 郝艳, 李想, 等. 能谱CT在预测肺癌脑转移中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(7): 49-51.
- [2] 庞然然. 不同分割模式调强放疗NSCLC脑部寡转移的疗效及放射性脑损伤发生情况分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(2): 266-269.
- [3] 田智峰, 杜德希, 朱明琪, 等. 小细胞肺癌全脑放疗后再发灶立体定向放疗的临床分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(5): 447-455.
- [4] Dobi Á, Fodor E, Maráz A, et al. Boost Irradiation integrated to whole brain radiotherapy in the management of brain metastases[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 149-157.
- [5] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(4): 217-249.
- [6] 李艺, 彭英. 放射性脑损伤诊治中国专家共识解读[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(5): 269-270.
- [7] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2000, 92(3): 205-216.
- [8] Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. [Cancer incidence and mortality in China, 2022]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3): 221-231.
- [9] 朱池豪, 王天伟, 杨溪, 等. 预测肺癌脑转移瘤预后的列线图研究[J]. 临床神经外科杂志, 2023, 20(6): 658-663.
- [10] 吴立业, 蒋锡雨, 黄子龙, 等. SWI在不同病理类型肺癌脑转移瘤诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 55-57.
- [11] Li X, Wu D, Tang J, et al. The efficiency and safety of temozolomide and PD-1/L1 inhibitors in pretreated NSCLC with brain metastasis: a retrospective cohort[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2024, 150(5): 271-271.
- [12] Mcetyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis[J]. Surg Neurol Int, 2023, 4(Suppl 4): S236-S244.
- [13] Akhtar MS, Kousar F, Fatmi S, et al. Quality of life and symptoms control in brain metastasis after palliative whole brain radiotherapy using two different protocols[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 22(5): 311-316.
- [14] 官晨, 王建华, 付秀根, 等. 静态多野MLC调强和容积调强方式在脑转移瘤全脑联合同期局部加量放疗中的剂量学研究[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(6): 905-909.
- [15] 张修龙, 张丽华. 同期化疗辅助全脑放疗联合三维适形调强局部加量治疗乳腺癌脑转移的临床研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(12): 1449-1452.
- [16] 张倩, 胡力宏, 宋旭旭, 等. 全脑放疗联合 γ -刀局部加量治疗脑转移瘤的临床疗效[J]. 医疗卫生装备, 2016, 37(7): 87-89, 100.
- [17] Scoccianti S, Olmetto E, Pinzi V, et al. 免疫疗法联合立体定向放疗治疗非小细胞肺癌脑转移: 一项AIRO多中心回顾性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(4): 291-306.
- [18] 王志伟, 姜原, 朱倩倩, 等. 全脑放疗联合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移的预后及对患者血清CEA水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(12): 1985-1988.
- [19] 庞然然. 不同分割模式调强放疗NSCLC脑部寡转移的疗效及放射性脑损伤发生情况分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(2): 266-269.
- [20] 任丽丽, 宋艺玲, 徐倩倩, 等. 全脑放疗对肺癌脑转移瘤近期神经认知功能及预后的影响分析[J]. 河北医学, 2022, 28(8): 1298-1303.

(收稿日期: 2024-08-15)

(校对编辑: 翁佳鸿)