

## ·肿瘤介入 Tumor intervention·

## 颅内动脉灌注化疗治疗肺癌脑转移临床观察

马春华, 郭志

**【摘要】 目的** 评价肺癌脑转移瘤患者颅内动脉灌注化疗疗效及预后影响因素。**方法** 27 例初治肺癌脑转移瘤患者接受颅内动脉灌注化疗,以及肺原发肿瘤病灶和颅外转移灶动脉灌注化疗。每 4 周治疗 1 次,连续治疗 3 次,间隔 8 周复查头部增强 MRI 并行疗效评价,直至疾病进展或发生不可耐受性化疗药物不良反应。**结果** 27 例患者均完成 3 次以上治疗,其中 1 例治疗 7 次,无完全缓解病例,部分缓解 15 例(55.6%)、疾病稳定 8 例(29.6%),疾病进展 4 例(14.8%);颅内病灶治疗有效率为 55.6%(15/27),疾病控制率 85.2%(23/27)。中位无进展生存时间为 5 个月,中位生存时间 7 个月,6 个月生存率为 81.5%(22/27),1 年生存率为 18.5%(5/27)。**结论** 颅内动脉灌注化疗是治疗肺癌脑转移瘤的有效方法之一,Karnofsky 功能量表评分(KPS)≥ 60 分和无颅外转移是患者预后良好的因素。

**【关键词】** 肺癌;脑转移瘤;动脉灌注化疗;预后因素

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-09-0692-04

**Intracranial arterial infusion chemotherapy for lung cancer complicated by brain metastases: a clinical observation** MA Chun-hua, GUO Zhi. Department of Intervention, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of intracranial arterial infusion chemotherapy in treating advanced lung cancer with brain metastases and to discuss the factors influencing prognosis. **Methods** From September 2007 to August 2008, a total of 27 patients of lung cancer with brain metastases received intracranial arterial infusion chemotherapy. This procedure was performed every 4 weeks for three times in succession. Follow-up brain MRI was regularly performed at intervals of eight weeks after the treatment in order to evaluate the therapeutic efficacy, which was conducted until the disease became worse or the patient could tolerate the drug toxicity no longer. **Results** All 27 cases were treated 3 times at least, and one case received 7 times. Of the 27 cases, partial response was obtained in 15 (55.6%), stable condition in 8 (29.6%) and deterioration in 4 (14.8%), although no one showed complete alleviation. The effective rate for intracranial lesions was 55.6% (15/27) and the 85.2% of lesions (23/27) were brought under control. Overall median survival time was 7 months. The 6-month survival rate and 1-year survival rate were 81.5% and 14.8%, respectively. **Conclusion** Intracranial arterial infusion chemotherapy is one of the most effective methods for the treatment of lung cancer associated with brain metastases. Karnofsky performance status ≥ 60 and absent of extra cranial metastases are good prognostic factors for lung cancer patients with brain metastases. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 692-965)

**【Key words】** lung cancer; brain metastasis; arterial infusion chemotherapy; prognostic factor

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率呈逐年上升趋势,尤其是中晚期肺癌的放射及化学治疗有效率仅为 20%~40%,5 年生存率为 8%~12%<sup>[1]</sup>。造成肺癌患者预后不良的主要原因是局部复发或远处转移,其中脑转移发生率达 25%<sup>[2]</sup>,

患者预后极差,自然中位生存期仅 1~2 个月<sup>[3]</sup>。脑转移瘤作为晚期肿瘤的姑息治疗,整体疗效仍不能令人满意<sup>[4]</sup>。我院尝试应用颅内动脉灌注药物化疗治疗肺癌脑转移患者,结果显示该方法对改善患者症状、提高生活质量、延长生存时间有一定效果。现回顾性分析自 2007 年 9 月—2008 年 8 月天津市环湖医院共收治初治肺癌脑转移患者 27 例,就其疗效及预后因素分析如下。

作者单位:300060 天津医科大学附属天津肿瘤医院肿瘤介入治疗科,天津市肿瘤防治重点实验室(第一作者现在天津环湖医院)

通信作者:郭志 E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

1.1.1 患者纳入标准 ①经病理证实的肺癌患者;②颅内转移病灶经头颅强化 MRI 诊断,且至少有 1 个可测量的病灶;③既往未接受过抗肿瘤治疗,且拒绝接受手术、放疗、静脉化疗者;④Karnofsky 功能量表(KPS)评分  $\geq 30$  分;⑤预计生存期  $\geq 12$  周;⑥无严重脏器功能障碍者。按照以上入组标准,共有 27 例肺癌脑转移患者进入本研究。

1.1.2 临床资料 所有入选病例均为 2007 年 9 月—2008 年 8 月住院接受颅内动脉灌注化疗的肺癌脑转移初治病例,共 27 例,男 15 例,女 12 例;年龄 39 ~ 79 岁,中位年龄 60 岁。所有患者入院后均经 CT 或 MRI 检查证实脑转移瘤诊断,其中颅内单发转移 10 例,多发转移 17 例;7 例伴颅外转移,以淋巴结、骨、肺及肝转移多见。KPS 评分 30 ~ 80 分,其中 15 例 KPS 评分  $\geq 60$  分;组织学类型分别为鳞癌(7 例)、腺癌(15 例)和小细胞癌(5 例)。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本组患者使用替尼泊苷、尼莫司汀、卡铂联合化疗方案。采用 Seldinger 穿刺技术,经一侧股动脉穿刺,用 Cordis 5 F 单弯导管经主动脉弓超选择进入颅内动脉,分别施行颈内动脉及椎动脉造影,确认肿瘤供养动脉后,以 3 ml/min 的灌注速率依次灌注 20%甘露醇 20 ml,以及经生理盐水或 5%葡萄糖 20 ml 稀释的替尼泊苷 50 mg、尼莫司汀 25 mg 和卡铂 100 mg,对肺内原发病灶及颅外转移灶同时行靶血管动脉灌注化疗;每 4 周灌注治疗 1 次,连续治疗 3 次,间隔 8 周复查头颅强化 MRI 并进行疗效评价,直至疾病进展或发生不可耐受性化疗药物不良反应。手术后对并发颅内压增高的患者继续 20%甘露醇 250 ml 静脉滴注,并根据肿瘤周围脑组织水肿情况及临床表现调整用药频次。

### 1.2.2 疗效评价

1.2.2.1 近期疗效评价:根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)即可测量病灶最大直径总和之变化分为完全缓解(CR),全部病灶消失并维持 4 周以上;部分缓解(PR),病灶缩小至少 30%并维持 4 周以上;疾病稳定(SD),介于部分缓解与疾病进展之间;疾病进展(PD),单发病灶直径扩大  $> 20\%$  或多发病灶增加  $> 20\%$ ,或出现新的病灶。客观有效率(ORR) = CR + PR;疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。

1.2.2.2 生存时间:总生存期(OS)系指患者首次治疗至因任何原因死亡或末次随访日期的时间间隔,

无进展生存期(PFS)则指患者首次治疗至观察出现疾病进展的时间间隔。KPS 标准为 100 分:正常,无症状及体征,无疾病证据。90 分:能正常活动,但有轻微症状及体征。80 分:勉强可进行正常活动,有某些症状或体征。70 分:生活可自理,但不能维持正常生活或工作。60 分:有时需人扶助,但大多数时间可自理,不能从事正常工作。50 分:需要一定的帮助和护理,以及给予药物治疗。40 分:生活不能自理,需特别照顾及治疗。30 分:生活严重不能自理,有住院指征,尚不到病重。20 分:病重,完全失去自理能力,需住院给予积极支持治疗。10 分:病危,临近死亡。0 分:死亡。

1.2.3 药物不良反应评价 根据美国国立癌症研究所制订的通用药物毒性反应标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)3.0 版分级标准,对治疗期间或随访期间出现的各种不良事件进行评价。

### 1.3 统计分析方法

研究数据采用 SPSS17.0 软件进行计算与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,秩和检验进行临床基线特征的亚组分析;生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

本组 27 例患者共接受 3 ~ 7 次治疗,中位治疗次数 3 次,治疗期间无一例死亡。3 次治疗后 8 周对颅内病灶进行增强 MRI 检查,显示 CR 0 例;PR 15 例,占 55.6%;SD 8 例,占 29.6%;PD 4 例,占 14.8%。所有患者颅内病灶治疗有效率(ORR)为 55.6%(15/27),疾病控制率(DCR)为 85.2%(23/27)。

### 2.2 生存分析

本组患者中位 PFS 为 5 个月,中位 OS 为 7 个月,6 个月生存率 81.48%(22/27),1 年生存率 18.52%(5/27)。对 27 例患者进行的临床基础特征的亚组分析显示(图 1),KPS 评分  $\geq 60$  分、无颅外转移的患者,中位生存期显著高于 KPS 评分  $< 60$  分、有颅外转移者( $P < 0.05$ );小细胞肺癌脑转移患者中位 PFS 显著低于非小细胞肺癌脑转移患者( $P < 0.05$ ),但两者中位生存期差异无统计学意义( $P > 0.05$ );性别对患者生存期影响的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );年龄  $< 60$  岁患者中位生存期高于  $\geq 60$  岁者、颅内单发转移灶患者中位生存期高于颅内多

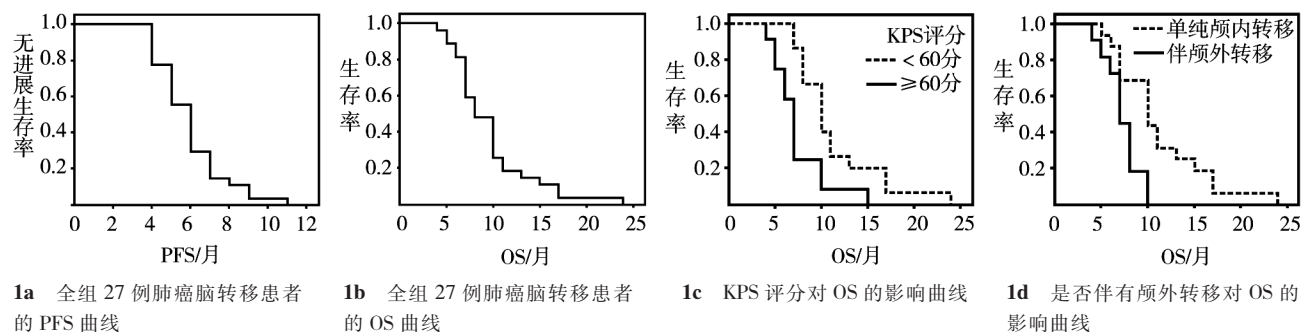


图 1 各型生存曲线图

发转移灶患者，但差异均未达到统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 表 1。

表 1 27 例患者临床基线特征与预后的关系

基线特征	例数	PFS/月	Z 值	P 值	OS/月	Z 值	P 值
病理类型							
小细胞癌	5	3.0	2.168	0.030	6.0	1.328	0.174
非小细胞癌	22	5.0			9.0		
鳞癌	7	6.0	0.935	0.350	9.0	0.036	0.972
腺癌	15	5.0			9.0		
转移数目							
单发	10	6.0	1.949	0.051	9.0	1.702	0.089
多发	17	4.0			7.0		
KPS 评分							
≥60	15	5.0	2.617	0.009	9.0	2.963	0.003
<60	12	4.0			6.0		
颅外转移							
有	11	4.0	2.092	0.036	6.0	2.322	0.020
无	16	5.0			9.0		

### 2.3 药物不良反应及并发症

本组 27 例患者经股动脉穿刺成功率达 100%，手术过程中无一例发生皮下血肿、假性动脉瘤、渗血和下肢动-静脉血栓形成等局部并发症；仅 1 例出现大脑前动脉痉挛，经导管动脉内予缓慢推注用生理盐水 20 ml 稀释的罂粟碱 60 mg 后症状立即缓解，并顺利完成灌注化疗全过程。本组患者与化疗药物相关的不良反应轻微，主要为 I 或 II 度胃肠道反应 37.0% (10/27) 及血液毒性 44.0% (12/27)，本组未发生 III 度以上化疗药物不良反应。

### 3 讨论

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一，约 80% 患者明确诊断时已进展至中晚期，5 年总生存率仅约 10%<sup>[1]</sup>，临床治疗效果亦差强人意。而肺癌脑转移则是肺癌患者生存率低的主要原因之一，无论单发或多发脑转移如不及时行针对性治疗，其自然生存时间仅 1 ~ 2 个月。80% 以上肺癌脑转移瘤发生在大脑半球，15% 发生于小脑，而且尸检

结果表明 60% 以上为多发性脑转移<sup>[3-5]</sup>。颅内转移瘤浸润性生长和机械性压迫正常脑组织可产生脑水肿及脑积水，患者常因颅内压升高而出现神经损伤性临床症状甚至脑疝形成。

颅内动脉灌注化疗可有效克服经静脉化疗的缺点，充分发挥局部化疗的优势：化疗药物不经过体循环和肺循环的稀释，经导管直接送达肿瘤滋养血管，既提高了肿瘤血管内的药物浓度，又可显著增强药物对肿瘤细胞的杀伤力。此外，由于局部给药，药物总剂量仅为全身化疗剂量的 1/3，而且由于药物先经靶区血管回流至静脉系统，而后方进入体循环，从而大大减少了化疗药物对全身各系统的不良作用，提高患者对化疗药物的耐受性<sup>[6]</sup>。近年研究表明，在肿瘤脑转移的过程中可破坏血脑屏障，而且甘露醇等脱水药物亦可使该屏障暂时开放，因此化疗药物可以顺利地通过血脑屏障，进入中枢神经系统杀伤肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。颅内动脉灌注药物化疗方案根据静脉化疗方案制定，采用尼莫司汀、替尼泊甘、卡铂联合化疗方案，灌注化疗药物前经导管灌注甘露醇开放血脑屏障。本组 27 例患者在完成 ≥ 3 次治疗并间隔 8 周后，增强 MRI 检查显示完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展比率分别为 0、55.6% (15/27)、29.6% (8/27) 和 14.8% (4/27)；颅内病灶治疗有效率、疾病控制率为 55.6% (15/27) 和 85.2% (23/27)；中位 FPS 为 5 个月，中位 OS 为 7 个月。目前，全脑放射治疗是脑转移瘤的主要治疗方法之一，据相关文献报道其中位生存期为 3 ~ 6 个月<sup>[7-8]</sup>。根据本研究结果，我们认为本组患者预后主要与 KPS 评分和颅外有无转移有关。观察表明，KPS 评分 ≥ 60 分、无颅外转移的患者，中位生存期显著高于 KPS 评分 < 60 分且伴有颅外转移者 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。由于肺癌各亚型发生率存在性别差异，因此性别对肺癌脑转移患者生存期有无影响尚需大样本临床试验结果提供更具说服力的循证医

学证据。此外本组观察结果还显示,年龄 < 60 岁患者中位生存期高于  $\geq 60$  岁者、小细胞肺癌脑转移患者中位生存期低于非小细胞肺癌脑转移患者、颅内单发转移灶患者中位生存期高于颅内多发转移灶患者,但是差异均未达到统计学意义( $P > 0.05$ )。颅内动脉灌注化疗能够迅速缓解脑转移灶引起的神经症状,控制转移灶局部进展;而且手术创伤小、并发症少、局部区域内化疗药物浓度高,有利于杀伤肿瘤细胞。本组 27 例患者均经股动脉穿刺且成功率达 100%,无一例发生皮下血肿、假性动脉瘤、渗血、下肢动静脉血栓等治疗相关并发症,手术过程中仅 1 例出现大脑前动脉痉挛,考虑与导管、导丝局部刺激血管有关,经导管动脉内缓慢注射罂粟碱后症状立即缓解,并顺利完成化疗药物灌注治疗,术后亦未发生脑血管意外事件。经动脉灌注化疗其药物剂量仅约为全身剂量的 1/3,因此药物相关不良反应轻微,多为 I 或 II 度胃肠道反应及血液毒性,本组患者均未发生 III 度以上不良反应。对原发肿瘤和脑转移瘤,动脉灌注化疗有更广泛的适应证,且不良反应轻微,从而有效提高了患者的生活质量及对姑息性治疗的耐受性。

#### [参考文献]

- [1] Guessous I, Cornuz J, Paccaud F, et al. Lung cancer screening: current situation and perspective [J]. Swiss Med Wkly, 2007, 137: 304 - 311.
- [2] Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 2955 - 2961.
- [3] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis[J]. Rev Med Chil, 2008, 136: 1321 - 1326.
- [4] 李 墨, 张国荣. 肺癌脑转移瘤的治疗进展[J]. 疾病监测与控制, 2011, 5: 285 - 287.
- [5] 莫凯岚, 黄晓波, 刘宜敏, 等. 厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9:404 - 405, 409.
- [6] 姜 镕, 田会铭, 吕大劳. 超选择性动脉内植入导管药盒系统区域性动脉灌注介入治疗颅内恶性肿瘤的研究[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9: 41 - 42.
- [7] Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 221 - 222.
- [8] Patil CG, Pricola K, Garg SK, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 16: CD006121.
- [9] Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases [J]. Curr Treat Options Oncol, 2006, 7: 479 - 489.

(收稿日期:2011-06-21)