

## · 论 著 ·

## 脑转移瘤治疗方法的对比研究

焦庆芳 范振增\* 封小强 张成贵

**【摘要】** 目的 比较手术结合全脑放疗、X-刀和 X-刀结合全脑放疗治疗单发脑转移瘤的效果。方法 回顾分析我院自 1996 年 2 月至 2000 年 4 月间经手术结合放射治疗的脑转移瘤 84 例、X-刀和 X-刀结合全脑放疗治疗的脑转移瘤 102 例,从中选择符合条件的脑转移瘤患者 86 例,分成 3 组:手术结合全脑放疗组 36 例;X-刀组 32 例;X-刀结合全脑放疗组 18 例。从临床症状变化,生存时间,局部控制率,肿瘤脑远隔部位生长率,因中枢神经系统病变死亡率等方面比较三种方法的疗效。结果 手术结合全脑放疗组、X-刀组和 X-刀结合全脑放疗组的临床有效率分别为 86.1%(31/36),87.5%(28/32)和 88.9%(16/18);中位生存时间分别为 54 周,50 周和 51 周;1 年生存率分别为 47.2%(17/36),43.8%(14/32) 和 44.4%(8/18)。1 年肿瘤局部控制率分别为 83.3%(30/36),78.1%(25/32)和 77.8%(14/18)。因中枢神经系统病变死亡率分别为 26.7%(8/30),30%(6/20)和 28.6%(4/14),三组之间无明显差异( $P>0.05$ )。肿瘤脑远隔部位发生率分别为 13.9%(5/36),37.5%(12/32)和 11.1%(2/18),X-刀组明显高于其他两组( $P<0.05$ )。结论 对于单发脑转移瘤,单纯 X-刀可以获得与手术结合全脑放疗和 X-刀结合全脑放疗相同的生存时间、局部控制率;全脑放疗可降低肿瘤脑远隔部位生长率,但对生存时间和局部控制率无明显影响。

**【关键词】** 脑转移瘤;X-刀;全脑放疗;显微手术

**【文章编号】** 1009-153X(2003)02-0085-04 **【文献标识码】** A **【中图分类号】** R 739.41; R 651.1\*1

**Observation of Curative Effects of Three Different Method on Metastases of Tumor to Brain**

JIAO Qing-fang\*, FAN Zhen-zeng, FENG Xiao-qiang, et al. \*Department of Neurosurgery, Hebei Red Cross BoAi Hospital, Hebei Shijiazhuang 050061, China

**【Abstract】 Objective** To compare the curative effects of surgery plus whole-brain radiotherapy (WBRT), single X- knife and X- knife plus WBRT on the patients with single brain metastasis (BM). **Methods** Between February 1996 and April 2000, 84 patients with BM received WBRT after the operation for BM and 102 underwent X-knife or X-knife plus WBRT for BM in our hospital. Eight-six patients who were fit for the study were chosen and divided into three groups: operation plus WBRT group (36 patients), X-knife group (32 patients) and X-knife plus WBRT group (18 patients). The curative effects among the three groups was compared. **Results** The clinically effective rate was 86.1% (31/36) in the operation plus WBRT group, 87.5% (28/32) in the X-knife group and 88.9% (16/18) in the X- knife plus WBRT group. The median survival time was 54 weeks in the operation plus WBRT group, 50 weeks in the X- knife group and 51 weeks in the X- knife plus WBRT group. The 1-year survival rate was 47.2% (17/36) in the operation plus WBRT group, 43.8% (14/32) in the X- knife group and 44.4% (8/18) in the X- knife plus WBRT group. The 1-year local tumor control rate was 83.3% (30/36) in the operation plus WBRT group, 78.1% (25/32) in the X- knife group and 77.8% (14/18) in the X- knife plus WBRT group. The CNS disease mortality was 26.7% (8/30) in the operation plus WBRT group, 30% (6/20) in the X- knife group and 28.6% (4/14) in the X- knife plus WBRT group. There is insignificant difference in the above indices among the three groups ( $P>0.05$ ). In the brain area distant to the tumor, tumor recurrence rate (37.5%) in the X- knife group was higher than those in the operation plus WBRT group (13.9%) and in the X- knife plus WBRT group (11.1%) ( $P<0.05$ ). **Conclusions** X-knife is as effective as operation plus WBRT or X- knife plus WBRT in terms of survival time and local tumor control rate in the patients with single BW. WBRT can reduce the tumor recurrence rate in the brain area distant to the tumor, but it has no the effect on survival time and local tumor control rate in the patients with BW.

**【Key Words】** Brain metastasis; X-knife; Whole-brain radiotherapy; Microsurgery

脑转移瘤(brain metastasis, BM)是晚期癌症患者常见的并发症,约 40%为单发。传统的治疗是手术结合全脑放疗。80 年代以来,立体定向放射神经外科

作者单位:河北红十字会博爱医院神经外科(河北石家庄,050061)

\* 河北医科大学第二医院(河北石家庄,050000)

(SRNS)广泛用于 BM 的治疗,文献报告其与手术结合全脑放疗的疗效相同。由于其微创、危险性小、可以治疗多发肿瘤及位于脑重要功能区的肿瘤、对患者的一般情况要求较低等,引起了人们的巨大兴趣。本文的目的是比较手术结合全脑放疗、SRNS 和 SRNS 结合全脑放疗治疗单发 BM 的效果,探讨全脑放疗在 SRNS 治疗 BM 中的作用。

### 1 临床资料和方法

1.1 病例入选标准 ①单发 BM。②位于手术可切除部位。③肿瘤直径 $\leq 4$  cm。④没有严重的全身系统性疾病及肿瘤全身转移,KPS 计分 $\geq 70$ 分。⑤为新发现的 BM,复发性 BM 除外。⑥BM 在本次治疗前未接受过任何治疗。⑦无急需手术干预的颅内压增高症状。⑧原发肿瘤为放疗不敏感肿瘤(小细胞肺癌和恶性淋巴瘤除外)而且已控制。

1.2 病历资料 手术结合全脑放疗组:自 1996 年至 2000 年我院共有 84 例 BM 患者接受手术治疗,选择其中符合条件的 36 例作为研究对象。其中男 25 例,女 11 例,年龄 30~75 岁,平均(54.97 $\pm$ 9.57)岁;KPS 计分为 70~100 分,平均(87.22 $\pm$ 11.11)分;肿瘤直径为 2.0~4.0 cm,平均(3.19 $\pm$ 0.60)cm;原发性肺癌与其它部位原发性肿瘤之比为 21:15。每例患者都在术前做了增强 MR 或 CT 检查,所有病例都接受了显微手术肿瘤切除,术后两周做常规分段全脑放疗,剂量为 40 Gy/4 周,然后缩野照射 10 Gy。手术住院时间约两周。

X-刀组和 X-刀结合全脑放疗组:自 1996 年至 2000 年我院共有 102 例 BM 患者接受了 X-刀治疗。其中 32 例行 X-刀治疗及 18 例行 X-刀结合全脑放疗,符合入选条件。X-刀组 32 例病人中,男 22 例,女 10 例,年龄 27~75 岁,平均(58.94 $\pm$ 11.71)岁;KPS 计分为 70~100 分,平均(78.44 $\pm$ 9.87)分;肿瘤直径为 1.5~4.0 cm,平均(2.675 $\pm$ 0.66)cm;原发性肺癌与其它部位原发性肿瘤之比为 20:12。X-刀+全脑放疗组 18 例病人中,男 12 例,女 6 例,年龄 39~73 岁,平均(60.28 $\pm$ 9.02)岁;KPS 计分为 70~100 分,平均(83.33 $\pm$ 10.29)分;肿瘤直径为 1.5~4.0 cm,平均(2.60 $\pm$ 0.67)cm;原发性肺癌与其它部位原发性肿瘤之比为 11:7。X-刀治疗采用 CT 或 MR 定位,周边剂量 18~25 Gy(中位 21 Gy),80%~95%等剂量曲线包绕肿瘤边缘,分次或大剂量一次治疗,较大肿瘤的边缘剂量相对较低。X-刀结合全脑放疗组在 X-刀治疗后追加全脑放疗 30~35 Gy。

1.3 随访及疗效评价 随访期间依据神经学症状及体征变化、生存时间和影像学上肿瘤体积的变化对疗效进行评价。全部病例均于治疗后 4~6 周及其后每间隔 3~6 个月复查,直到患者死亡或本研究结束。用 KPS 计分评价临床疗效,KPS 计分增大或保持不变持续 6 周为有效;减小为无效。生存时间从手术或第一次 X-刀治疗算起,直到患者死亡或本研究结束。X-刀治疗后肿瘤消失称为完全有效;肿瘤缩小超过 50%称为部分有效;肿瘤缩小不到 50%或增大不超过 25%称为无变化;肿瘤增大超过 25%称为无效。完全有效、部分有效、无变化为肿瘤控制。肿瘤局部复发为肿瘤消失后在原处再次出现。肿瘤远隔部位生长为在原脑肿瘤以外其它脑区出现新肿瘤。

### 2 结果

三组病人在年龄、性别、KPS 计分、肿瘤大小及原发肿瘤中肺癌所占的比例等方面无明显差异( $P > 0.05$ )。

手术结合全脑放疗组死亡 30 例,X-刀组死亡 20 例,X-刀结合全脑放疗组死亡 14 例。其中手术结合全脑放疗组 8 例(8/30)、X-刀组 6 例(6/20)、X-刀结合全脑放疗组 4 例(4/14)死于颅内转移灶进展,其余均死于全身系统性疾病或肿瘤全身转移。手术结合全脑放疗组,X-刀组,X-刀结合全脑放疗组的中位生存时间分别为 54 周,50 周和 51 周;1 年生存率分别为 47.2%(17/36),43.8%(14/32),44.4%(8/18),三者之间无明显差异( $P > 0.05$ )。

手术结合全脑放疗组、X-刀组及 X-刀结合放疗组的临床有效率分别为 86.1%(3/36),87.5%(18/32)和 88.9%(16/18),三者之间无明显差别( $P > 0.05$ )。X-刀及 X-刀结合全脑放疗组的完全有效率分别为 40.6%(13/32)和 38.9%(7/18);部分有效率分别为 37.5%(12/32)和 33.3%(6/18);无进展率 12.5%(4/32)和 16.7%(3/18)。手术结合全脑放疗组、X-刀及 X-刀结合全脑放疗组的 1 年局部控制率分别为 83.3%(30/36)、78.1%(25/32)和 77.8%(14/18),三者之间无明显差异( $P > 0.05$ );脑远隔部位发生率分别为 13.9%(5/36),37.5%(12/32)和 11.1%(2/18),手术结合全脑放疗组与 X-刀结合全脑放疗组之间无明显差异,而此两组与 X-刀组之间均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 X-刀组和 X-刀结合全脑放疗组中有 14 例发生脑远隔部位生长,其中 10 例接受了第二次 X-刀治疗,8 例获得了控制。手术结合全脑放疗组,X-刀及 X-刀结合全脑放疗组中分别有 31 例、28

例和 16 例在接受治疗后 KPS 计分提高或维持不变持续 6 周以上; 分别有 5 例, 4 例和 2 例 KPS 计分降低, 三者之间无明显差异 ( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

随着对颅外系统性疾病治疗手段的改善和人群寿命的提高, BM 的发病率有增加趋势。未经治疗的 BM 患者的中位生存期仅为 1 个月。50 年代全脑放疗广泛应用于 BM 的治疗, 使其中位生存期延长至 3~6 个月, 但仍有 50% 的患者死于颅内转移灶的进展。手术结合全脑放疗可明显地延长患者的寿命和提高生存质量, 被认为是颅内单发 BM 的标准治疗方法。1990 年 Patchell 等<sup>[1]</sup>报道了外科手术结合全脑放疗与单纯全脑放疗治疗单发的、位于手术可切除部位 BM 的随机研究结果。单纯全脑放疗治疗组患者的中位生存时间为 15 周, 局部复发率为 52%; 采用外科手术结合全脑放疗者的中位生存时间为 40 周, 局部复发率为 20%, 说明了外科手术结合全脑放疗可降低局部复发率, 延长生存时间。近年来兴起的 SRNS 广泛应用于 BM 的治疗, 文献报告其效果可与手术结合全脑放疗相媲美, 甚至更优。据报道 SRNS 的肿瘤局部控制率为 82%~91%, 中位存活时间为 6.5~11 个月, 因中枢神经系统疾病死亡率为 25%~31%<sup>[2-4]</sup>。又由于 SRNS 的微创和危险性较低, 可以治疗多发性及位于重要脑结构区的 BM, 对患者的一般情况要求较低等, 引起了人们的巨大兴趣。但 Bindal 等<sup>[5]</sup>1996 年报道的手术和 SRNS 治疗 BM 的回顾性对比研究得出了不同的结论。其手术组 62 例, SRNS 组 31 例, 都有部分患者接受了全脑放疗, 手术组的中位存活时间为 16.4 个月, 1 年生存率为 58%, 而 SRNS 组的中位存活时间仅为 7.5 个月, 1 年生存率为 27%, 两者之间有明显差异, 因此得出手术治疗 BM 优于 SRNS, 可以延长存活时间和提高局部控制率的结论, 建议 SRNS 治疗 BM 应限于不能手术切除或一般情况较差的患者。虽然其病例选择标准上存在一定问题, 但这是手术与 SRNS 治疗 BM 对比研究的首次报道。由此可见, SRNS 在 BM 治疗中的作用尚需进一步研究。

本研究严格规定了病例的入选条件, 三组都是肿瘤位于手术可切除部位的单发 BM 患者。其年龄、性别、KPS 计分、肿瘤大小、原发肿瘤中肺癌所占的比例及原发肿瘤的活动性等可能影响疗效的诸因素基本相同, 是从同期的经手术结合全脑放疗, X-刀和 X-刀结合全脑放疗的 BM 患者中挑选的符合条

件的病例, 具有可比性。三组患者与文献相比均获得了较高的中位生存时间和 1 年生存率, 可能与本研究入选病例的 KPS 计分较高有关, 但三组之间无明显统计学意义。手术结合全脑放疗组的生存时间较长也可能与其 KPS 计分较高和年龄较小有关。本研究中死于 BM 的比例基本相同。BM 是晚期恶性肿瘤的表现, 治疗的目的只是改善患者的生存质量和延长寿命, 避免因 BM 而导致的死亡。从这个意义上讲, 三组之间的疗效也是相同的。治疗后 6 周临床症状改善率也基本相同, 因此本研究说明对于单发 BM 患者, X-刀可以获得与手术结合全脑放疗和 X-刀结合全脑放疗相同的治疗效果。

手术后全脑放疗是非常有效的, 它可以消灭手术灶的残余肿瘤细胞及脑其它部位的亚临床灶, 而全脑放疗与 SRNS 结合的疗效尚不肯定。一些文献报道 SRNS 后结合全脑放疗可以明显提高肿瘤的局部控制率, 因此认为 SRNS 后应进行全脑放疗。Flickinger 等<sup>[2]</sup>的研究认为 SRNS 后全脑放疗可以获得较高的局部控制率但对生存时间无明显影响。Auchter 等<sup>[6]</sup>报道了经 SRNS 结合全脑放疗的适合于手术治疗的一组 BM 患者的结果, 1 年局部控制率为 86%, 1 年生存率为 53%, 与本研究中 X-刀结合全脑放疗组的结果相同。本研究中手术结合全脑放疗组、X-刀、X-刀结合全脑放疗组的 1 年局部控制率分别为 83.3%, 78.1% 和 77.8%, 三者之间无明显差异, 单纯 X-刀可以获得与 X-刀结合全脑放疗相同的局部控制率, 因此 SRNS 与全脑放疗结合可以提高肿瘤局部控制率的说法值得推敲。SRNS 后局部复发的患者可以通过再次 SRNS 治疗获得较好的效果, 本组中 4 例复发后经再次 X-刀治疗后全部得到控制。肿瘤脑远隔部位发生率在 X-刀组明显较高, 与其它两组相比有明显差异, 而手术结合全脑放疗组与 X-刀结合全脑放疗组之间基本相同, 说明全脑放疗有助于消灭不可见的转移灶, 降低肿瘤脑远隔部位发生率。脑远隔部位生长的转移灶也可以通过再次 X-刀治疗获得较好的疗效而且还可减少全脑放疗带来的不良后果。本研究 X-刀组和 X-刀结合全脑放疗组中有肿瘤脑远隔部位发生的 10 例患者接受了第二次 X-刀治疗, 8 例的病灶得到控制, 但 X-刀结合全脑放疗组的并发症高于 X-刀组。

综上所述, 对于单发、直径小于 4 cm、无急性颅内压增高症状、原发灶已控制的 BM, X-刀可以获得与手术结合全脑放疗和 X-刀结合全脑放疗相同的生存时间, 局部控制率; 全脑放疗有助于消灭不可见

的转移灶,降低肿瘤脑远隔部位发生率,但对生存时间和局部控制率无明显影响,复发的脑转移灶可以通过再次 X-刀治疗得到控制,因此 X-刀没有必要与全脑放疗相结合。对于体积较大,有急性颅内压增高症状,不适合 X-刀治疗的 BM,手术结合全脑放疗仍不失为较好的治疗方法。

参考文献

1 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al* . A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322, 494~500.

2 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, *et al* . A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 1994,

28: 797~802.

3 Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, *et al* . Treatment selection factors for stereotactic radiosurgery of intracranial metastasis [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 1995, 32: 1161~1166.

4 Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, *et al* . Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastasis [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 1992, 24: 619~625.

5 Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, *et al* . Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis [J]. *J Neurosurg*, 1996, 84: 748~754.

6 Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, *et al* . A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for respectable brain metastasis [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 1996, 35: 27~35.

(2002-03-12 收稿,2002-09-22 修回)

· 个案报告 ·

# 硬膜外血肿术后伴发甲亢危象及低钠血症 1 例

姚国杰 张振海

【关键词】 硬膜外血肿;甲状腺机能亢进;低钠血症

【文章编号】 1009-153X(2003)02-0088-01 【文献标识码】 B 【中图分类号】 R 651.1+5; R 581.1

## 1 临床资料

患者男性,37岁,于2001年8月19日车祸致伤头部,当即昏迷,大小便失禁,右外耳道流血,头颅CT示右颞部硬膜外血肿,量约50ml,左额叶挫裂伤,右颞骨骨折。查体:神志浅昏迷,呼之不应,对疼痛能定位,双侧瞳孔等大等圆,直径3mm,对光反射灵敏,右外耳道活动性出血,颈软无抵抗,左侧肢体肌力0级,右侧肢体肌力正常。入院后急诊在全麻下行硬膜外血肿清除术。12年前有甲亢手术史。术后第一天,患者神志朦胧,生命体征平稳,拔除硬膜外引流管;第二天神志浅昏迷,呼之不应,咽喉部痰多,行气管切开术;复查CT示硬膜外血肿完全消失,左侧颞额叶、右侧额叶有脑挫伤灶。加强脱水治疗。术后一周意识清楚,伤口拆线。术后10d突发大汗淋漓,高热伴呼吸困难,紫绀,给予高频呼吸机辅助呼吸后好转。急查水电解质、血糖及肝、肾功能发现血钠113mmol/L,给予生理盐水1000ml静滴后病情稍有稳定。上午11:00左右出现心率加快,150次/min,律齐,血压100/60mmHg,听诊双肺呼吸音清晰,未闻及干湿罗音。给予西地兰0.3mg静推后请

内分泌科及心血管内科会诊。考虑为甲亢危象。给予氢化可的松100mg静滴;心得安20mg口服,3/日,减慢心率;他巴唑10mg口服,4/日,抑制甲状腺素水平;浓氯化钠从静脉及肠内两种途径补充,纠正低钠血症;人血白蛋白10g及血浆400ml补充血容量;冰床物理降温。3d后患者一般情况好转,心率90次/分,血压130/70mmHg,神志清楚,术后三周出院。

## 2 讨论

硬膜外血肿术后合并低钠血症已有报道。但同时合并甲亢危象鲜见。甲亢危象多见于甲亢手术后围手术期。本文中病例甲亢危象发作与颅脑手术刺激及气管切开时对甲状腺的骚扰有关。处理上要求在明确诊断后果断应用他巴唑或丙硫氧嘧啶,并予氢化可的松100mg静滴。合并有低钠血症时,应充分补充钠盐。

(2001-09-10 收稿,2001-12-12-30 修回)