

- 2011,17(21):55-56
- 8 詹维伟. 甲状腺结节的超声诊断进展[J]. 中华医学超声杂志:电子版,2011,8(6):6-15
- 9 Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, *et al.* Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(19): 1788-1796
- 10 Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, *et al.* Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules [J]. Thyroid,2007,17(5):461-466
- 11 谷伟军,赵玲,朱笑笑,等. 甲状腺恶性结节超声危险因素探讨-2453 例甲状腺结节超声特点分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29(7):548-552
- 12 王洪勃,杨扬. 超声弹性评分联合实时超声弹性成像定量参数对良恶性甲状腺结节诊断价值分析[J]. 检验医学与临床,2014,11(3):318-320
- 13 胡越,俞力. 甲状腺结节的鉴别诊断及治疗进展[J]. 检验医学与临床,2014,11(5):682-686
- 14 董宝玮,梁萍,于晓玲. 超声引导粗针与细针穿刺活检比较[J]. 中华超声影像学杂志,2000,9(2):71-73
- 15 Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine needle aspiration biopsy versus spring-activated cor biopsy needle in 102 patients [J]. Vase Interv Radiol, 1994, 5(4): 619-623
- 16 施秉银. 积极推进我国甲状腺结节和肿瘤诊治的规范化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(10):833-834
- 17 Cooper DS,Doherty GM,Haugen BR,*et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid,2009,19(11):1167-1214
- (收稿日期:2014-05-31)
- (修回日期:2014-06-23)

三维适形推量放射治疗配合全脑放射治疗对肺癌脑转移的临床实效性初步评价

孟鸿飞

摘要 目的 对三维适形推量放射治疗(three-dimensional conformal radiotherapy,3D-CRT)配合全脑放射(whole brain radiotherapy,WBCT)治疗肺癌脑转移(brain metastases,BM)的临床疗效进行观察并探讨。**方法** 选择笔者医院自2010年8月~2013年3月接诊的肺癌BM患者68例,随机将患者分为观察组和对照组,观察组34例在WBCT治疗的基础上联合3D-CRT进行治疗;而对照组34例则仅接受WBCT治疗。治疗3个月后对治疗效果进行评价,统计治疗过程中的急性毒性反应,并随访1年获得患者的半年生存率和1年生存率。**结果** 观察组缓解率为91.2%(31/34),对照组缓解率为70.6%(24/34),差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组中位生存期(MST)、生存率和1年生存率分别为14.5个月、79.4%(27/34)和61.8%(21/34),对照组为12.3个月、58.8%(20/34)和38.2%(13/34),差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组急性毒性不良反应相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 3D-CRT联合WBCT治疗肺癌BM可以明显缓解患者症状,提高生存时间,且并未明显加剧患者的急性毒性不良反应。

关键词 三维适形推量放射治疗 全脑放射 肺癌脑转移

中图分类号 R734 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.029

Explore the Effect of Three-dimensional Conformal Radiotherapy Combine with Whole Brain Radiotherapy for Patients with Brain Metastases of Lung Cancer. Meng Hongfei. Tumor Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 310022, China

Abstract Objective To observe and explore the effect of three-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT) combine with Whole brain radiotherapy(WBCT) for patients with brain metastases of Lung cancer. **Methods** Totally 68 patients with brain metastases of Lung cancer in the hospital from August 2010 to March 2013 were selected. Patients were randomly divided into observation group and control group, with 34 cases in each group. Patients in the observation group accepted 3D-CRT combined with WBCT; while the control group only received WBCT. The efficacy was evaluated after 3 months of treatment, and acute toxicity during the treatment was recorded, and patients were followed up for 1 year to get six months and one year survival rate of survival. **Results** Remission rate in the observation group was 79.4% (27/34), and was 61.8% (21/34) in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The median survival time, six months survival rate and 1 year survival rate in the observation group was 14.5 months, 58.8% (20/34) and 38.2% (13/34), respectively, while in the control group was 12.3 months, 58.8% (20/34) and 38.2% (13/34), respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The difference of acute toxicity between observation group and control group was not statistically significant ($P>0.05$).

34) and 38.2% (13/34), and was 12.3 months, 61.8% (21/34) and 23.5% (8/34) in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of acute toxicity between observation group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** 3D-CRT combined WBCT therapy of lung cancer patients with brain metastases can significantly alleviate symptoms and improve survival without increasing side effects.

Key words 3D-CRT; WBCT; Brain metastases of Lung cancer

脑转移瘤是许多恶性肿瘤的常见并发症之一,据统计,约25%~40%的恶性肿瘤在其病程中将发生BM。其中肺癌是发生脑转移最为常见的恶性肿瘤之一,BM发生率高达50%以上,是患者生存率较低的原因,无论BM病灶的多少,若不采取针对性的积极治疗,大多数患者MST仅为1个月,预后极差。肺癌BM的治疗方案存在很大差异,为了提高治疗效果,尽管近年来三大治疗手段(手术、放射治疗和化疗)均有相应的进展,但是生存率仍不乐观^[1,2]。如何寻找合理有效的方案治疗肺癌BM,改善患者的生活质量和生存期仍然是目前需要解决的难题。近年来3D-CRT技术逐渐成熟并应用于临床,目前已经成为放疗技术的主流^[3]。对于BM病灶数目较少的患者,采用WBCT加3D-CRT可以提高局部控制率,并延长生存期。笔者医院在2010年8月~2013年3月期间,对34例肺癌脑转移患者采用3D-CRT结合WBCT进行治疗,取得了较为理想的疗效,现将研究结果汇报如下。

资料与方法

1. 研究对象:选择笔者医院自2010年8月~2013年3月接诊的肺癌BM患者68例,均经头颅CT、MRI和病理证实为肺癌BM。纳入标准:①患者原发灶均经过病理证实为肺癌,并出现脑实质转移;②脑部转移病灶未行任何治疗;③患者KPS评分 ≥ 70 分,能够耐受放疗者;④经笔者医院影像科头部MRI平扫加增强后明确病灶 ≤ 3 个;⑤患者血液学和血生化指标均提示良好;⑥患者病历资料完全,且知情受试。所有患者都有原发灶或转移灶的病理证实;脑转移瘤的最大直径5cm,脑转移瘤数目1~7个。排除标准:①排除肺癌以外其他病种的脑转移患者,如乳腺癌、恶性黑色素瘤等;②排除非实质性转移的患者,如可疑为脑膜转移或伴发脑膜转移的患者,经脑脊液及MRI检查确诊为脑膜转移者;③排除头部曾接受其他治疗的患者,如化疗、立体定向放疗等;④排除总生存期 ≤ 3 个月的患者。随机将患者分为观察组和对照组两组。观察组:男性23例,女性11例,患者年龄36~72岁,平均年龄 62.6 ± 8.8 岁,鳞癌25例,腺癌13例,腺鳞癌1例,肿瘤位置肺上叶22例,肺下叶12例,临床分期ⅢA 14例,ⅢB 20例,KPS评分72~86分,KPS平均评分 76.2 ± 9.2 分。对照组:男性25例,女性9例,患者年龄37~71岁,平均年龄 64.2 ± 7.2 岁,鳞癌27例,腺癌12例,腺鳞癌0例,肿瘤位置肺上叶21例,肺下叶13例,临

床分期ⅢA 18例,ⅢB 16例,KPS评分72~84分,平均评分 75.7 ± 9.5 分。两组患者性别、年龄、肿瘤分期、身体状况等一般资料相比(表1),差异无统计学意义($P > 0.05$),因而在本次研究中具有可比性。本次研究经过笔者医院伦理委员会批准。

2. 方法:(1)对照组:患者取仰卧位,用面罩固定头部,在模拟定位机下拍侧位片定位,在X线片上勾画照射野,以颅底线为下界,上界及前后界开放。然后根据X线片所勾画的照射野制定多叶光栅,两侧对穿野,用6MV高能X线放射治疗,3Gy/次,5次/周,总剂量30Gy。(2)观察组:在对照组的基础上,对残留病灶采取3D-CRT,采用热塑面罩固定后,在CT下3毫米/层从头顶至颅底增强扫描,将图像传输至美国ADAC三维适形放疗计划系统工作站,以大体肿瘤区的边缘外放1~2mm为临床靶区,在此基础上外放2~3mm为计划靶区,继续3Gy/次,采用多叶光栅技术,2野/次照射,推量至60Gy/次^[4]。

3. 观察指标及疗效评定标准:治疗3个月后进行评价,统计治疗过程中的急性毒性反应,并随访1年获得患者的半年生存率和1年生存率,随访截止时间为2014年2月,除随访期间死亡患者,所选病例均完成随访,随访率100%。完全缓解(CR):所有目标病灶完全消失,且至少维持4周;部分缓解(PR):基线病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$,且至少维持4周;病灶稳定(SD):基线病灶最大径之和有减少,但 $< 30\%$ 或有增加但 $< 20\%$,无新病灶出现,且至少维持4周;病情进展(PD):基线病灶最大径之和至少增加20%或有新病灶出现。缓解率(%) = (CR + PR)/总数 $\times 100\%$ 。

4. 统计学方法:采用SPSS 19.0进行统计学分析,计数资料比较采用卡方检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,生存率采用Kaplan-Meier法计算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者肿瘤控制效果比较:治疗结束后,对患者的控制效果进行评价,观察组缓解率为91.2% (31/34),对照组缓解率为70.6% (24/34),差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2. 两组患者生存时间和生存率比较:观察组中位生存期(MST)、半年生存率和1年生存率分别为14.5个月、79.4% (27/34)和61.8% (21/34),对照组为12.3个月、58.8% (20/34)和38.2% (13/34),差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。图1为两组患者的生存率。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男性/女性	年龄	KPS	临床分期	
			(岁)	(分)	Ⅲ A	Ⅲ B
观察组	34	23/11	62.6 ± 8.8	76.2 ± 9.2	14	20
对照组	34	25/9	64.2 ± 7.2	75.7 ± 9.5	18	16
χ^2		0.283	0.689	0.182	0.944	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

表 2 两组患者肿瘤控制效果比较

组别	n	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	缓解率(%)
观察组	34	14	17	2	1	91.2
对照组	34	8	16	6	4	70.6
χ^2						4.660
P						0.031

表 3 两组患者生存时间和生存率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MST(月)	半年生存率	1 年生存率
			[n(%)]	[n(%)]
观察组	34	14.5	27(79.4)	20(58.8)
对照组	34	12.3	21(61.8)	13(38.2)
χ^2/t		2.871	5.645	4.363
P		<0.01	<0.05	<0.05

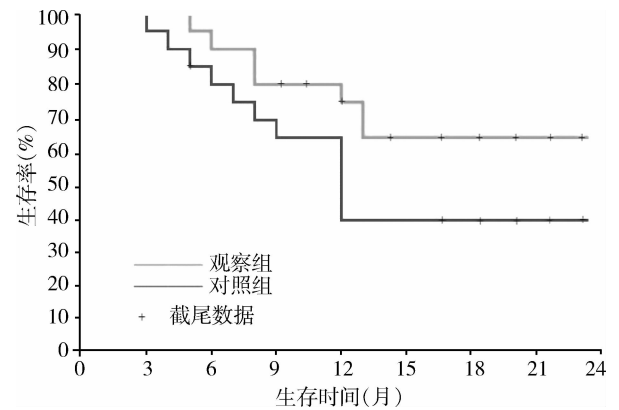


图 1 两组患者生存率

3. 两组患者急性毒性反应比较:观察组和对照组急性毒性不良反应相比,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。

表 4 两组患者急性毒性不良反应比较(n)

组别	n	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	34	4	3	1	1	0
对照组	34	3	2	2	0	1

讨 论

脑转移瘤是颅外恶性肿瘤累及脑实质、脑脊膜、脑神经和颅内血管的转移性肿瘤。目前,随着脑转移

瘤的诊断技术和治疗技术的不断发展,患者的生存率和生存期均有一定程度的延长和提升,但生存质量仍然很差^[5,6]。自从 1954 年被报道以来,WBCT 逐渐成为了脑转移瘤的常规治疗方式,但是患者存在 1/3 ~ 1/2 的局部复发,可见 WBCT 治疗也有一定的局限性^[7]。近年来 3D - CRT 技术逐渐成熟并应用于临床,目前已经成为放疗技术的主流,对于 BM 病灶数目较少的患者,采用 WBCT 加 3D - CRT 能最大限度地降低周围组织照射剂量,可以进一步提高局部控制率,并延长生存期^[8 - 10]。

本研究通过对 34 例老年肺癌 BM 患者采用 3D - CRT 配合 WBCT 治疗,同时对另外 34 例仅给予 WBCT 治疗,以探讨 3D - CRT 配合 WBCT 对肺癌脑转移的治疗效果。此前的研究显示,在一定限度内放疗剂量的增加能够提高对肿瘤的杀伤力,据统计,消灭 1 个直径 5cm 的肺癌组织需要 80 ~ 90Gy,甚至 100Gy 的剂量,而肿瘤组织周围的放疗毒性反应使得常规放疗技术在肺癌中的治疗不可能达到如此之高的剂量^[11]。因此,要提高对肺癌 BM 的局部空置率,必须对放疗技术加以改进。3D - CRT 技术使得放疗高剂量区集中于靶区而周围组织的受照射量保持较低剂量^[12]。应用 3D - CRT 技术,不少研究都显示在不提高甚至减少正常组织放射损伤的情况下获得了肿瘤放疗剂量的提高和控制率的提升^[13,14]。本研究发现,采用 3D - CRT 配合 WBCT 治疗的患者其控制率达到了 91.2%,远高于仅接受 WBCT 放射治疗的患者。

常规 WBCT 治疗的患者长期生存率低,据报道 2 年生存率约为 13% ~ 21%,而 5 年生存率仅为 5% ~ 10%,即使联合化疗,2 年、5 年总生存率仅能提高 2% ~ 4%。而国内外研究显示,3D - CRT 联合 WBCT 能够增加脑转移瘤患者的中位生存期和生存率。本研究发现,3D - CRT 配合 WBCT 治疗的患者中位生存期、半年生存率和 1 年有效率均明显高于仅接受 WBCT 治疗的患者。3D - CRT 治疗的临床安全性也是患者及医师均关注的重点指标,本研究中,3D - CRT 并未明显加剧患者的急性毒性不良反应,患者能够耐受且完成治疗。

综上所述,3D - CRT 联合 WBCT 治疗肺癌 BM 可以明显缓解患者症状,提高生存时间,且不增加不良反应。然而本研究的缺陷在于病例数偏少且随访期偏短,相关研究有待进一步扩大样本量和样本范围,并持续更长时间的随访,以验证 3D - CRT 联合

WBCT 治疗是否在脑转移瘤的远期疗效上具有明显的改善作用。

参考文献

- Hsu F, Carolan H, Nichol A, *et al.* Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1 - 3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010, 76(5): 1480 - 1485
- Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, *et al.* Dosimetric comparison of three - dimensional conformal proton radiotherapy, intensity - modulated proton therapy, and intensity - modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 82(2): 643 - 652
- 郑连喜, 杨科, 邓超, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺及希美钠治疗脑转移瘤的疗效评价 [J]. *重庆医学*, 2014, 12: 1500 - 1502
- 铁山. 脑胶质瘤三维适形放疗与调强适形放疗剂量学对比研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(12): 2700 - 2702
- Ge X, Lin Q, Ren X, *et al.* Phase II clinical trial of whole - brain irradiation plus three - dimensional conformal boost with concurrent topotecan for brain metastases from lung cancer [J]. *Radiation Oncology*, 2013, 8(1): 238
- 肖颖, 房芳, 陈红, 等. 后程三维适形放疗联合紫杉醇化疗治疗老年人乳腺癌伴脑转移瘤的临床观察 [J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(4): 295 - 298
- Su SF, Hu YX, Ouyang WW, *et al.* Overall survival and toxicities regarding thoracic three - dimensional radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage IV non - small cell lung cancer: results of a prospective single - center study [J]. *BMC cancer*, 2013, 13(1): 474
- 陈万泉, 郑灵. 三维适形放射治疗配合全脑放射治疗肺癌脑转移 48 例 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2010, 22(12): 850 - 851
- Yahara K, Ohguri T, Imada H, *et al.* Cancer of the pelvis: definitive three - dimensional conformal radiotherapy for patients with isolated recurrence in the para - aortic lymph nodes [J]. *Journal of Radiation Research*, 2012, 53(5): 735 - 741
- 刘莲花, 杨晓峰, 贺方学, 等. 肺癌脑转移瘤放疗方案比较临床疗效及预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(2): 143 - 146
- Verheeecke M, Halaska MJ, Lok CA, *et al.* Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: Report on 27 cases and review of literature [J]. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(8): 1462 - 1471
- 郭秋峰, 赵俊谦, 李瑞峰, 等. 非小细胞肺癌脑转移的三维适形放疗疗效分析 [J]. *中国美容医学*, 2012, 21(21): 118
- Lin Q, Liu YE, Ren XC, *et al.* Dose escalation of accelerated hypofractionated three - dimensional conformal radiotherapy (at 3 Gy/fraction) with concurrent vinorelbine and carboplatin chemotherapy in unresectable stage III non - small - cell lung cancer: a phase I trial [J]. *Radiation Oncology*, 2013, 8(1): 201
- Xi Z, Weijian Z, Jinsheng H, *et al.* A Comparative Dosimetric Study Between 3D - CRT and IMRT for Brain Metastasis Tumors [J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2011, 5: 15

(收稿日期: 2014 - 06 - 19)

(修回日期: 2014 - 07 - 07)

新型基因重组藻胆蛋白对小鼠 S180 实体瘤 COX - 2 表达的影响

张晓平 侯 林 李慧芬 田景振

摘 要 **目的** 探讨新型基因重组藻胆蛋白对小鼠 S180 实体瘤环氧酶 - 2 (COX - 2) 表达的影响。**方法** 将小鼠腋下接种 S180 细胞荷瘤造模后, 随机分为阴性组、环磷酸胺组、新型基因重组藻胆蛋白组 [50mg/(kg · d)]、藻胆蛋白低、高浓度组 [25mg/(kg · d), 100mg/(kg · d)], 共 5 组, 阴性组给予等量生理盐水, 灌胃给药 11 天后处死, 剥离肿瘤, 采用免疫组化方法检测肿瘤组织中 COX - 2 的表达。**结果** 新型基因重组藻胆蛋白组、藻胆蛋白低、高浓度组突变型 COX - 2 平均阳性表达率分别为 28.64%、42.38%、31.68%, 均低于阴性组 66.12% ($P < 0.05$)。**结论** 新型基因重组藻胆蛋白可明显抑制 COX - 2 表达, 可能对 COX - 2 表达有下调作用。

关键词 新型基因重组藻胆蛋白 COX - 2 表达

中图分类号 R9

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.030

作者单位: 250355 济南, 山东中医药大学药学院

通讯作者: 田景振, 电子信箱: tianjingzhen@163.com