

述,2009,15(2):183-185

- 2 Park SK, Kim HI, Yang YI, *et al.* Effects of methotrexate on vascular endothelial growth factor angiopoietin 1 and angiopoietin 2 in nasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(4): 129-132
- 3 Slattery ML, Herrick JS, Lundgreen A, *et al.* Genetic variation in the TGF- β signaling pathway and colon and rectal cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(1): 57-69
- 4 中华医学会耳鼻咽喉科学分会, 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准(1997年,海口)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(3): 134
- 5 许良中, 杨文涛. 免疫组化反应结果的判定[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231
- 6 Weidner N. Current Pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumor[J].

Breast Cancer Res Treat, 1996, 36(2): 169-180

- 7 范秋虹, 顾永平, 冯一中, 等. TGF- β 1、VEGF 表达和微血管密度与结直肠癌侵袭转移的关系[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2008, 28(4): 604-606
- 8 Meulmeester E, Dijke P. The dynamic roles of TGF- β in cancer[J]. *Pathol*, 2011, 223(2): 206-211
- 9 徐春英, 吴平, 郑明秀, 等. 血管内皮生长因子及其受体在多发鼻息肉中的表达[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(4): 238-239
- 10 马晓峰, 陈冬, 柴丽, 等. 血管内皮生长因子和微血管密度在鼻息肉形成中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(23): 1077-1079

(收稿日期: 2014-06-23)

(修回日期: 2014-09-17)

手术治疗非小细胞肺癌合并孤立 脑转移灶的回顾性临床观察

陈 峰 姜健飞 蒋 利

摘 要 **目的** 研究外科手术治疗非小细胞肺癌(NSCLC)合并孤立性脑转移灶(SBM)的有效性和生存期。**方法** 本研究为临床资料的回顾性观察研究。收集 2008 年 1 月~2014 年 6 月笔者科室收治的 NSCLC 伴随 SBM 病例 52 例, 52 例患者均行原发灶及脑内转移灶肿瘤根治性切除术, 其中, 女性 14 例, 男性 38 例; 患者年龄 36~71 岁, 平均年龄 53.25 ± 14.39 岁; 手术中 6 例为全肺切除, 46 例为部分肺叶切除, 术后所有患者均联合脑部放疗(WBRT), 41 例患者行联合化疗 3~6 个周期。随访所有患者收集其生存时间, 进行 *Log-rank test* 分析其生存率。**结果** 肿瘤组织病理报告示鳞癌 18 例, 腺癌 30 例, 大细胞癌 2 例, 其他肿瘤类型 2 例。患者平均生存期 28.61 ± 4.17 个月(*kaplan-meier* 法), 中位生存期 24 个月; 1、2、3 年生存率分别为 81.47%、40.73%、15.26%。*Log-rank test* 结果示腺癌患者生存期长于非腺癌患者($P=0.002$), 纵隔淋巴结转移为 N_0 和 N_1 者生存率高于 N_2 者($P=0.026$)。**结论** 非小细胞肺癌合并孤立性脑转移灶的手术有确切的临床疗效, 其中, 淋巴结转移为 N_0 、 N_1 和腺癌患者生存期更长。

关键词 孤立性脑转移 非小细胞肺癌 回顾性临床观察

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.042

A Retrospective Clinical Observation of Surgical Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer Combined with Solitary Brain Metastases.

Chen Feng, Jiang Jianfei, Jiang Li. *Neurosurgery of Guangfu Hospital, Zhejiang 321000, China*

Abstract Objective To investigate the effectiveness and the survival of the patients who got the non-small cell lung cancer (NSCLC) combined with solitary brain metastasis (SBM) after surgeries. **Methods** This was a retrospective study. Clinical data of 52 patients with both NSCLC and SBM were collected from January 2008 to June 2014. All of them were treated with the resection of the primary and the brain's metastasis tumor. There were 14 females and 38 males with the age from 36 to 71 years old, and the mean age accounting for 53.25 ± 14.39 years old. Six patients were treated with pneumonectomy, and the other 46 patients got partial lobectomy. All the patients were taken brain WBRT after surgeries, of which 41 patients accomplished 3 to 6 chemotherapy cycles. Their survival times were collected, and then the survival rate was analyzed with Logrank test. **Results** The pathological report of the tumor tissue revealed that the number of the squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma and other tumor types amounted to 18, 30, 2 and 2 accordingly. The average survival time was 28.61 ± 4.17 months (*kaplan-meier* method), with a median survival of 24 months. The survival rates after 1, 2 and 3 years accounted for 81.47%, 40.73% and 15.26% respectively. The results from *Log-rank test* presented

作者单位: 321000 浙江金华广福医院神经外科

that the patients with adenocarcinoma had a longer survival time than those with non - adenocarcinoma ($P=0.002$), and the survival rate of mediastinal lymph node metastasis of N_0 and N_1 were higher than N_2 ($P=0.026$). **Conclusion** Surgical treatment is of a significant curative effect for non - small cell lung cancer combined with solitary brain metastasis. Patients with adenocarcinoma or lymph node metastasis of N_0 and N_1 have a longer survival time.

Key words Solitary brain metastasis; Non - small cell lung cancer; Retrospective clinical observation

临床研究表明肿瘤患者中有高达 30% 的概率发生脑部转移,其中在原发性肺癌和乳腺癌患者中,脑转移的发生率更高^[1]。临床文献报道小细胞肺癌(non - small - cell lung carcinoma, NSCLC)脑转移的发生率约为 20%,而肺癌发生脑转移的概率约为 35%^[2]。纵然在接受放疗或化疗等保守疗法后,患者的中位生存时间(median survival time, MST)仍不多于半年^[3]。然而治疗 NSCLC 伴随脑转移的权威方案并未确定,所以研究一套具有显著疗效,能使患者生存时间延长,生存质量提高的治疗方案已显得急需而迫切。笔者收集并研究行外科治疗 NSCLC 伴孤立性脑转移(solitary brain metastases, SBM)的 52 例患者的临床资料,对其进行疗效和生存期的分析,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:本研究为临床资料的回顾性观察研究。收集 2008 年 1 月~2014 年 6 月笔者科室收治的 NSCLC 伴随 SBM 病例 52 例,45 例为确诊 NSCLC 时发现伴随 SBM,7 例行 NSCLC 切除术后复查时确诊伴随 SBM,术后复查时间 4~26 个月,平均复查时间 14.87 ± 10.16 个月。所有患者年龄 36~71 岁,平均年龄 53.25 ± 14.39 岁;其中女性 14 例,患者年龄 39~70 岁,平均年龄 51.94 ± 15.37 岁;男性 38 例,患者年龄 36~71 岁,平均年龄 54.68 ± 13.39 岁。术前患者均行三大常规检查、肺功能检查、核素骨扫描、支气管镜检查、腹部 B 型超声、胸部及脑部 CT 等检查进行术前评估,52 例患者均为单纯性脑转移不伴发其他组织和器官的转移,SBM 均行病理检查排除多发肿瘤可能,确诊为肺部 NSCLC 转移。
2. 治疗:确诊 NSCLC 时发现伴随 SBM 的患者切除颅内肿瘤转移灶,术后平均 35.16 ± 14.82 天行 NSCLC 根治性切除术。7 例行 NSCLC 切除术后复查时发现伴随 SBM 的患者须先行 PET - CT 检查及核素骨扫描,排除不伴发其他组织和器官的转移后,切除颅内转移灶。术中 4 例左侧全肺叶切除,13 例左侧肺上叶切除,8 例左侧肺下叶切除;2 例右侧全肺叶切除,16 例右侧肺上叶切除,9 例右侧肺下叶切除。术后 52 例患者均行全脑放射疗法(whole brain radiation therapy, WBRT),剂量一般为 30~40Gy,放射治疗 10~20 次。WBRT 结束后有 41 例患者行第 3 代化疗药联合化疗,化疗方案为吉西他滨加铂类、长春瑞宾、紫杉醇的两药联合,进行 3~6 个周期。
3. 统计学方法:生存时间起点为颅内转移灶切除,终止于

随访结束,在末次随访时仍存活的患者终止时间为末次随访时间(2014 年 6 月),用 kaplan - meier 法计算患者生存率曲线。采用 Log - rank test 对不同年龄、性别、肺叶切除大小、左右肺切除、肿瘤病理类型、肿瘤分期和脑肿瘤与肺肿瘤切除顺序相关的生存期进行比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 手术情况及病理报告:所有患者术中无重大意外,无修正术前诊断,无术后严重并发症发生,无住院治疗期间死亡患者。术后肿瘤组织病理报告示:鳞癌 18 例,腺癌 30 例,大细胞癌 2 例,其他肿瘤类型 2 例; T_1N_0 者 12 例, T_2N_0 者 15 例, T_3N_0 者 4 例, T_2N_1 者 4 例, T_1N_2 者 9 例, T_2N_2 者 5 例, T_1N_2 者 3 例,详情见表 1。典型患者术前 X 线检查,CT 检查及病理报告详见图 1。

表 1 52 例患者术后 NSCLC 病理报告结果

分期	n	比例(%)	分期	n	比例(%)
T_1N_0	12	23.08	T_1N_2	9	17.31
T_2N_0	15	28.85	T_2N_2	5	9.62
T_3N_0	4	7.69	T_3N_2	3	5.77
T_2N_1	4	7.69			

3. 随访情况:所有患者得到 9~61 个月随访,平均随访时间 33.72 ± 24.16 个月,此期共有 23 例生存,19 例患者未发现肿瘤复发,4 例出现胸部肿瘤复发;共有 29 例死亡,死亡病例中 1 例死于急性心肌梗死,1 例死于因骨折住院引起的难治性肺部感染及多器官衰竭,剩余为肿瘤复发所导致。在有神经系统功能相关病变表现的 40 例患者中,术后缓解者 36 例(90.00%)。
2. 生存分析:患者平均生存期 28.61 ± 4.17 个月(kaplan - meier 法),中位生存期 24 个月;1、2、3 年生存率分别为 81.47%、40.73%、15.26%。纵隔淋巴结转移为 N_0 和 N_1 患者 MST 为 26 个月,纵隔淋巴结转移为 N_2 患者 MST 为 15 个月,Log - rank test 表明 N_2 患者低于 N_1 和 N_0 患者生存率($P=0.026$);肿瘤类型为腺癌患者 MST 为 34 个月,非腺癌患者 MST 为 15 个月,Log - rank test 分析表明非腺癌患者短于腺癌患者生存率($P=0.002$);其他多变量对生存率的影响差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

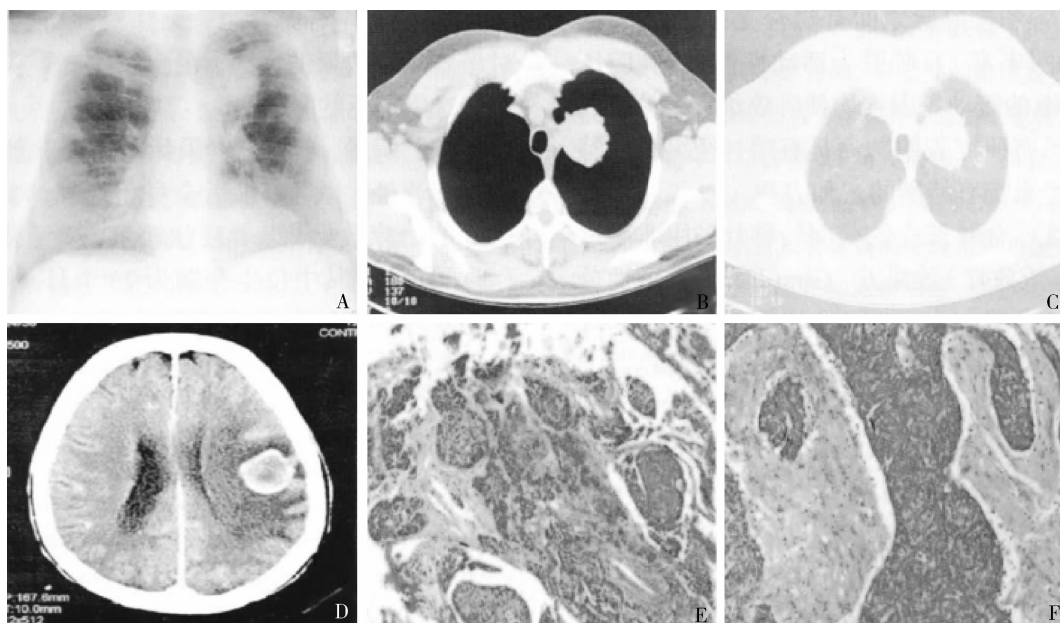


图1 患者,男性,52岁,手术前影像结果及术后病理报告

A. X线胸片;B、C. CT检查示肿瘤体积 $5\text{cm} \times 6\text{cm} \times 4\text{cm}$,位置在左肺上叶;D. 头颅CT示左脑孤立肿瘤体积 $2.5\text{cm} \times 3.0\text{cm} \times 2.0\text{cm}$,伴周围脑组织水肿;E. 肺部肿瘤组织病理结果示鳞癌(HE, $\times 100$);F. 颅内肿瘤组织病理结果示肺部鳞癌转移(HE, $\times 100$)

表2 52例患者多变量对生存率影响的

Log-rank test 分析结果($\bar{x} \pm s$)

变量	χ^2	P
年龄(≥ 60 岁, < 60 岁)	0.363	0.790
性别(男性,女性)	0.192	0.831
肺部手术位置(左侧肺部,右侧肺部)	0.201	0.775
手术方式(肺叶切除,全肺切除)	0.280	0.806
肿瘤类型(腺癌,非腺癌)	11.068	0.002
肿瘤N分级(N_0 和 N_1 、 N_2)	7.101	0.026
肿瘤T分级(T_0 和 T_1 、 T_2)	0.544	0.459
脑部与肺部肿瘤切除先后顺序(先脑部,先肺部)	0.595	0.530

讨 论

因肺组织遍布丰富毛细血管及淋巴管,加之肺脏的呼吸运动、咳嗽、喷嚏等,反复的肺内压力变化导致肿瘤细胞的脱落和扩散,溢出肺组织的肿瘤细胞进入血管或淋巴管导致肿瘤的转移^[4];有文献称肺癌细胞对神经细胞及组织有一定的亲和性,另外脑组织中血管与椎静脉的交叉吻合较为丰富,很容易导致NSCLC合并SBM,因NSCLC合并SBM属于肿瘤IV期,而患者预后一般不佳^[5]。

传统内科保守治疗NSCLC伴随SBM具有很大的局限性,Girard等^[6]在临床研究发现,内科保守治疗的NSCLC患者2年生存率仅有5%左右,而行外科手术治疗的NSCLC患者2年生存率已达到42%。

而文献称对于NSCLC伴随SBM患者行肺部和颅内肿瘤切除术后MST为28个月,而姑息治疗的NSCLC伴随SBM患者MST仅为11个月,而外科治疗生存率比行内科姑息治疗的患者高^[7]。另有文献称NSCLC伴随SBM患者为单纯性扩散,即除脑部扩散外无其他组织和器官的肿瘤细胞转移灶^[8]。故外科治疗NSCLC伴随SBM具有大量的理论和临床研究支持。本研究的患者平均生存期为 28.61 ± 4.17 个月(kaplan-meier法),中位生存期为24个月;1、2、3年生存率分别为81.47%、40.73%、15.26%,也和上述研究结果相符。

本研究应用Log-rank test分析单变量对患者生存率的影响的程度。数据表明患者肿瘤类型为腺癌且纵膈淋巴结扩散为 N_0 及 N_1 的情况下,其生存率有显著性提高,次结果与国外Bonnette等^[9]和Iwasaki等^[10]的研究相符,Bonnette等^[9]通过对来自多中心的103例NSCLC伴随SBM患者进行回顾性临床研究发现,通过影像学检查和纵膈镜观察淋巴结为 N_0 的患者MST是12.4个月,1年生存率为56%,5年生存率为11%。Iwasaki等^[10]研究了70例NSCLC伴随SBM患者后同样支持腺癌、 N_0 和 N_1 分期且癌胚抗原水平正常的患者外科治疗后生存率明显提高。

本研究52例患者术后27例因肿瘤复发而死亡,

截止末次随访仍有 4 例患者胸部肿瘤复发,共有 31 例(59.62%)为肿瘤复发,化疗药物无法透过血脑屏障,对脑部肿瘤转移灶效果并不显著,故对于合并颅内转移灶的 NSCLC 患者不推荐^[11,12]。而本研究中对于颅内转移灶采取 WBRT,而 WBRT 的对颅内肿瘤转移灶效果并不确定,有研究者认同 NSCLC 伴随 SBM 患者外科切除术后给予 WBRT 能延长生命,而部分学者考虑到放射疗法抑制患者免疫,导致各种放疗不良反应,且对生存期的延长并不确切。有研究称 WBRT 对于 NSCLC 伴随 SBM 患者外科切除术后是必须的, WBRT 可有效提高生存质量,显著提高生存期, MST 可达 15~20 个月,肿瘤复发率也较常规降低^[13,14]。而也有文献称 WBRT 对于 NSCLC 伴随 SBM 患者外科切除术后对生存率的改善并不明确^[15]。因为所有患者术后均行全脑放射疗法,故不能对其进行 *Log-rank test* 分析其对生存率的影响,需日后加以研究。

综上所述,本研究行手术切除肺部肿瘤转移灶及单纯性颅内转移灶,术后给予合理化学疗法和全脑放射疗法,患者生存期延长,中位生存期为 24 个月。其中非小细胞肺癌属腺癌、淋巴分级为 N₀ 及 N₁ 的患者疗效更佳。

参考文献

- 1 贺铭言, 尤庆山, 常金. 89 例肺癌脑转移病例放疗疗效分析 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(3): 238-243
- 2 Ebert BL, Niemierko E, Shafer K, *et al.* Use of temozolomide with other cytotoxic chemotherapy in the treatment of patients with recurrent brain metastases from lung cancer [J]. *Oncologist*, 2003, 8(1): 69-75
- 3 Pierluigi G, Stefano M, Antonio D, *et al.* Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 9(20): 361-366
- 4 周兴芹, 季斌. 肺癌脑转移的治疗进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 2(10): 1119-1122
- 5 Yun OH, Taylor S, Bekele BN, *et al.* Number of metastatic sites is a

- strong predictor of survival in patients with non-small cell lung cancer with or without brain metastases [J]. *Cancer*, 2009, 115(13): 2930-2938
- 6 Girard N, Cottin V, Tronc F, *et al.* Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases [J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(12): 51-58
- 7 Wron'ski M, Arbit E, Burt M, *et al.* Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991 [J]. *J Neurosurg*, 1995, 83(4): 605-616
- 8 I H, Lee JI, Nam DH, *et al.* Surgical treatment of non-small cell lung cancer with isolated synchronous brain metastases [J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(2): 236-241
- 9 Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, *et al.* Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases [J]. *Chest*, 2001, 119(10): 1469-1475
- 10 Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, *et al.* Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(11): 488-493
- 11 贾云龙, 郭胜, 景建超, 等. 肺癌脑转移的综合治疗的临床分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(12): 1436-1437
- 12 Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, *et al.* A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis [J]. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(8): 27
- 13 Yang SY, Kim DG, Lee SH, *et al.* Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases [J]. *Cancer*, 2008, 112(8): 1780-1786
- 14 Scorsetti M, Alongi F, Navarra P, *et al.* Overall and disease-free survival greater than 12 years in metastatic non-small cell lung cancer after linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis [J]. *Tumori*, 2012, 98(2): 31e-34e
- 15 Burt M, Wronski M, Arbit E, *et al.* Resection of brain metastases from non-small cell lung carcinoma. Results of therapy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103(6): 399-411

(收稿日期:2014-07-23)

(修回日期:2014-08-29)

腹腔镜手术治疗胆囊管结石 62 例临床研究

桑畅野 蔡 振

摘 要 目的 总结腹腔镜手术治疗胆囊管结石的经验。**方法** 对 2007 年 1 月~2013 年 12 月笔者医院普外科诊治 62 例胆囊管结石行腹腔镜胆囊切除术(LC)的临床资料进行回顾性分析。**结果** 经超声、CT 或磁共振检查,术前诊断胆囊管结石 28