

(TNF- $\alpha$ )<sup>[10]</sup>的广泛浸润,预后不良。因此,对于出血量超过 20~40 mL 的患者不必过分强调内科保守治疗<sup>[11]</sup>,尽早手术解除站位效应更具有优越性<sup>[12]</sup>,避免炎症免疫瀑布级联反应,阻断危及生命的恶性循环,最大限度改善预后<sup>[13]</sup>。ICH 患者的预后与脑组织结构是否偏移以及偏移的程度显著正相关<sup>[14]</sup>。杨文博等<sup>[15]</sup>研究显示脑中线结构偏移患者 30 d 内的死亡风险是无偏移者的 2.933 倍。本资料脑中线结果偏移者的风险比为 1.776,95%CI 为 1.043~3.024>1,说明影像学提示的脑组织结果移位是预后不良的重要危险因素。

本文得出的死亡风险模型: $h(t, X)/h_0(t) = \exp(Q_{.115}NIHSS \text{ 评分} + Q_{.560}GCS \text{ 评分} + Q_{.016} \text{ 出血量} + Q_{.574} \text{ 脑中线结构偏移})$ ,预测死亡的 ROC 曲线下面积为 0.851 (95%CI 0.797~0.905),敏感度 80.33%,特异度 81.11%,总体一致率 80.94%。说明以 NIHSS、GCS、出血量和脑中线结构偏移 4 个指标综合评估可以为 ICH 患者 30 d 内预后提供中等强度的预测效果,但模型仍有一定的改进空间。

总之,ICH 患者病死率高,本研究对 ICH 患者近期预后评估做了有益的探索。从临床常用的 NIHSS、GCS、出血量和脑中线结构偏移指标中建立了有效区分死亡与生存的模式,为 ICH 患者预后评估提供了一个方便的工具,也希望同仁对本模型校准验证。

#### 4 参考文献

- [1] 李海欣,汪培山,田桂玲,等. 脑卒中患者生存率及其影响因素的 7 年随访研究[J]. 中华流行病学,2005,26(9):716-719.
- [2] 盛雪平,岳高峰,陈万民,等. 脑卒中五年生存的队列研究[J]. 西南军医,2010,12(2):247-249.
- [3] 杨期东,周艳宏,王文志,等. 中国 3 个城市社区人群脑卒中死亡及其类型分布特征[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2003,5(1):39-42.
- [4] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] Tan GL, Duan WT, Yang SY, et al. Prognosis of patients with intracerebral hemorrhage[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2010, 90(37):2 640-2 642.
- [6] 柴宗举,孙红卫,亢自强,等. 出血性脑卒中术后患者近期预后及其死亡风险方程[J]. 实用医学杂志,2012,28(7):1 091-1 094.
- [7] Nilanont Y, Phattharayuttawat S, Chiewit P, et al. Establishment of the Thai version of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and a validation study[J]. J Med Assoc Thai, 2010,93(1):S171-178.
- [8] Cheung CM, Tsoi TH, Hon SF, et al. Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage[J]. Hong Kong Med J, 2008,14(5):367-370.
- [9] 杜敢琴,黄丽娜,富奇志,等. 脑卒中预后的影响因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2005,4(1):57-59.
- [10] Hanafy KA, Grobelny B, Fernandez L, et al. Brain interstitial fluid TNF-alpha after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2010,291(1-2):69-73.
- [11] 岳高峰,黄梅,张莲菊,等. 内外科治疗高血压中等量脑出血的效果比较[J]. 西南军医,2009,11(6):1 076-1 077.
- [12] 韩战栓,韩战栓,王红涛,等. 高血压脑出血微创穿刺引流术与保守治疗的随机平行对照研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2009,9(1):92-94.
- [13] 雷阳,李雷雷,梁文慧,等. 微创血肿清除术治疗高血压性脑出血现状与疗效评价[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(9):1 301-1 304.
- [14] 徐恩,邓兵梅,梁睿,等. 脑梗死患者近期预后影响因素的分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2004,12(2):61-63.
- [15] 杨文博,刘秋菊,郎颖淑,等. 脑卒中近期预后相关因素分析[J]. 青岛医药卫生,2010,42(3):168-171.

(收稿 2013-03-23)

## 不同治疗方法对非小细胞肺癌软脑膜转移患者预后的影响

李 晓 张晓菊 汪 铮 轩伟霞 马希涛<sup>△</sup>

郑州大学人民医院呼吸内科 郑州 450003

【关键词】 非小细胞肺癌;软脑膜转移;放疗;鞘内化疗

【中图分类号】 R739.41 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-5110(2013)16-0050-02

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取我院 2002-01—2012-12 收治的 60 例非小细胞肺癌软脑膜转移患者为研究对象。纳入标准:(1)脑脊液中发现恶性细胞的细胞学证据;(2)神经影像学(磁共振钆增强 T<sub>1</sub> 加权像)支持脑膜转移。男 26 例,女 34 例;平均年龄 57 岁;Kamofsky 评分(KPS)中位数 70(30~100);病理类型:腺癌 45 例(75%,其中女性 26 例),鳞癌 4 例,大细胞癌 2 例,其他 9 例。

1.2 方法 全脑放射治疗 21 例,鞘内化疗 6 例,全身化疗 33 例,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 7 例,姑息疗法 18 例。分析入选患者的一般资料、治疗方法及预后。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率。生存分析比较用 Log-Rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

本组患者从非小细胞肺癌诊断到软脑膜转移平均 11 个

月(0~40 个月)。发生脑实质转移 46 例(77%);26 例(43%)有颅高压症状和体征;所有病人均已死亡。统计分析发现,非小细胞肺癌软脑膜转移患者中位生存期是 3 个月(95%可信区间,2~4 个月)。腺癌的生存率比其他组织类型的非小细胞肺癌生存率高( $P = 0.04$ )。见图 1。

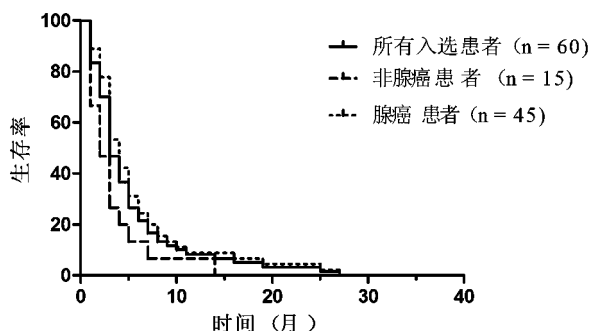


图 1 非小细胞肺癌软脑膜转移患者生存率

<sup>△</sup>通讯作者:马希涛,E-mail:maxitao@163.com

软脑膜转移诊断成立后,21 例患者接受了 WBRT 治疗。患者进行两侧野对穿照射,用 SIEMENS 直线加速器 6 MV-X 照射,200 cGy/次,1 野/(次·d),总照射剂量 4 000 cGy/4 周。与 39 例未接受 WBRT 治疗的患者相比,生存率比较差异无统计学意义( $P=0.428$ )。见图 2。

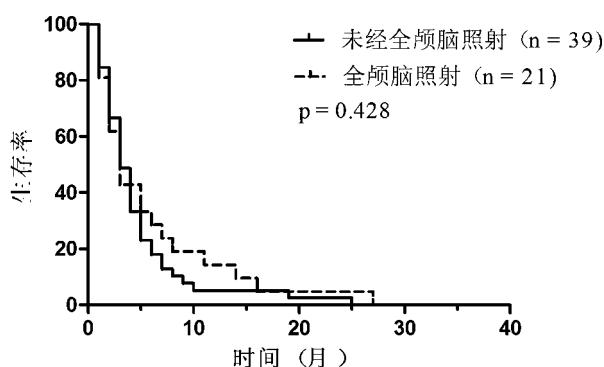


图 2 全颅脑照射治疗对非小细胞肺癌软脑膜转移患者生存率的影响

7 例鞘内化疗患者经腰穿鞘内注射甲氨蝶呤(MTX, 15 mg/次)加地塞米松(DXM, 5 mg/次)。1 次/周,共 4 次。其中位生存期为 14 个月,与未接受鞘内化疗的 53 例患者(3 个月)相比生存期延长( $P=0.001$ )。见图 3。

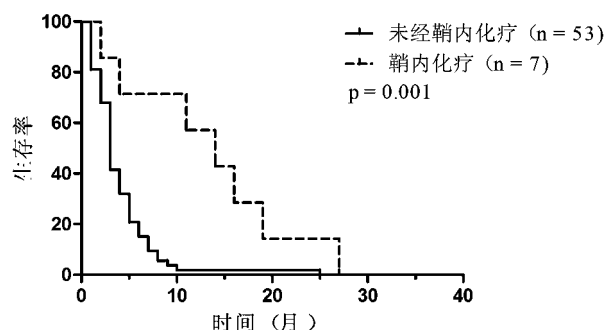


图 3 鞘内化疗对非小细胞肺癌软脑膜转移患者生存率的影响

病理学诊断为腺癌患者中 7 例(4 例女性)存在 EGFR 突变。腺癌诊断后发展到软脑膜转移的中位时间为 15 个月(1~36 个月)。其中 1 例接受过 IT, 2 例接受过 IT 与 WBRT 联合治疗。均在治疗过程不同时间段接受了 EGFR TKI 治疗。其中位生存期 16 个月,而未进行 EGFR TKI 治疗的 38 例患者中位生存期为 3 个月,两者相比较有显著差异( $P<0.001$ )。见图 4。

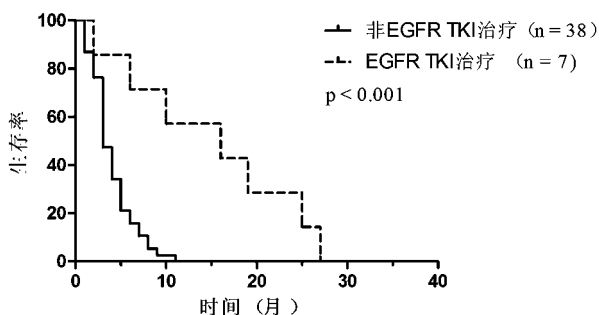


图 4 EGFR TKI 治疗对非小细胞肺癌软脑膜转移患者生存率的影响

### 3 讨论

肺癌在全世界范围和我国都已经成为发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。非小细胞肺癌(NSCLC)约占全部肺癌的 75%,且有逐年增高的趋势。尽管新的治疗方法相继问世,非小细胞肺癌的 5 a 生存率仍未超过 16%。目前软脑膜转移的临床治疗比较棘手,开发新的治疗方法迫在眉睫。

本研究显示,WBRT 治疗对改善 NSCLC 软脑膜转移患者的生存期无明显作用。该研究与前人研究结论相似<sup>[1]</sup>。作者认为虽然 WBRT 可以控制症状,但现有的证据显示它不能改善生存期。相反全脑放射治疗会导致脑水肿加重,引起头痛和神经功能障碍,影响生活质量。但一项最新的回顾性研究显示,WBRT 治疗是 NSCLC 软脑膜转移患者预后相对较好的预测因素<sup>[2]</sup>。因此,WBRT 在 NSCLC 软脑膜转移中的价值尚需进一步证实,特别是在不同人种和不同人群中的作用。我们的研究还显示,鞘内化疗的疗效显著。由于血脑屏障的存在使化疗药物难以到达软脑膜,外周静脉输注化疗的应用受到限制。鞘内注射可以在局部达到较高的血药浓度,从而达到治疗脑脊髓膜转移癌的目的。全身化疗对 NSCLC 软脑膜转移可能有助于提高生存期,但尚无对照研究显示患者可以从中受益<sup>[3]</sup>。

本研究显示 EGFR TKI 治疗者有 16 个月的相对较长的生存期,这种临床疗效与之前的一些病例报道一致。这可能是因本研究 7 例选用 EGFR-TKI 的患者 EGFR 基因突变检测均提示为突变型,且不吸烟女性居多(占 75%)。吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼均为小分子量物质,在各种组织中有较好的渗透作用,能透过血脑屏障,在脑组织和脑脊液中浓度相对较高。另外有研究显示,每周大剂量的厄洛替尼能提高脑脊液渗透性,从而提高生存率<sup>[4]</sup>。值得注意的是,EGFR-TKIs 初始治疗有效者,随着治疗时间延长,均可出现获得性耐药性。该现象也发生见于非小细胞肺癌软脑膜转移患者。目前认为 EGFR 基因位点突变、c-MET 基因活化激活 ErbB3-PI3K 信号通路可能是 EGFR-TKIs 获得性耐药的主要机制。此类 TKI 耐药者和无 EGFR 突变者需要其他的有效治疗策略,而其中贝伐单抗显示出显著作用<sup>[5]</sup>,可能成为治疗非小细胞肺癌软脑膜转移的方法。

### 4 参考文献

- [1] Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7: 382-385.
- [2] Lee SJ, Lee JI, Nam DH, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8: 185-191.
- [3] Park JH, Kim YJ, Lee JO, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era[J]. Lung Cancer, 2012, 76: 387-392.
- [4] Clarke JL, Pao W, Wu N, et al. High dose weekly erlotinib achieves therapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer[J]. J Neurooncol, 2010, 99: 283-286.
- [5] De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. J Neurooncol, 2010, 100: 443-447.

(收稿 2013-05-15)