

新的预后指数模型 GPA 在肺癌脑转移中的应用分析

夏耀雄¹⁾, 李文辉¹⁾, 王晓莉¹⁾, 崔建国¹⁾, 夏群¹⁾, 杨梅²⁾

(1) 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院放疗中心; 2) 干疗科, 云南昆明 650118)

[摘要] **目的** 利用有效预测模型评价脑转移瘤患者的预后和制定相关治疗策略. 对比分析新的预测模型 GPA 和 2 个预后模型在肺癌脑转移中的应用. **方法** 回顾性分析昆明医科大学第三附属医院放疗中心 2006 年 6 月至 2008 年 12 月 151 例肺癌脑转移患者的临床资料, 进行单因素分析后通过比例风险模型 (Cox 模型) 进行多因素分析. 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 Log-rank 时序检验. **结果** 单因素分析显示患者的 Karnofsky 评分 (KPS 评分)、脑转移灶数目、有无颅外转移与肺癌脑转移患者生存期有影响 ($P < 0.05$). 多因素分析显示 Karnofsky 评分、有无颅外转移与肺癌脑转移预后相关 ($P < 0.05$). 将相关预后参数在不同预后模型中的生存情况进行统计分析 ($P < 0.01$), 3 个模型对肺癌脑转移预后都有一定的预测作用. **结论** GPA 作为一个新的预后模型, 与 RPA 和 BSBM 相比都是有用的肺癌脑转移预测模型.

[关键词] 肺癌; 脑转移瘤; 预后因素; 预测模型.

[中图分类号] R734.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 06-0113-05

Application of New Prognostic Index GPA in Lung Cancer with Brain Metastases

XIA Yao-xiong¹⁾, LI Wen-hui¹⁾, WANG Xiao-li¹⁾, CUI Jian-guo¹⁾, XIA Qun¹⁾, YANG Mei²⁾

(1) Dept. of Radiotherapy Center; 2) Dept. of Geriatric Medicine, Tumor Hospital of Yunnan Province, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the new Graded Prognostic Assessment (GPA) scale in a prospective validation study to compare it with two published prognostic indexes. **Methods** We reviewed the clinical data of 151 lung cancer patients with brain metastases in our hospital from June 2006 to December 2008. The multivariate analysis was performed with Cox's proportion risk model. Survival analysis was compared with Kaplan-Meier method and log-rank test was used respectively. Statistical significance was defined as $P < 0.05$. **Results** The single factor analysis showed that patients' performance status, gender, the number of brain metastases, the absence or presence of extracranial metastases were related to survival period ($P < 0.05$). The multivariate analysis indicated that patients' performance status and the absence or presence of extracranial metastases were closely related to their prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Our data suggest that the new GPA index is a valid prognostic index as with RPA or BSBM for lung cancer with brain metastases.

[Key words] Lung Cancer; Brain metastasis; Prognostic factors; Predictive index

30%~50%的脑转移瘤来源于肺癌^[1-4]. 肺癌发生脑转移后患者生活质量低下, 预后极差, 未接受治疗的患者中位生存期仅有 1 个月^[5]. 针对脑转移瘤的治疗, 目前主要以全脑放疗为主^[6], 其他文献报道采用外科手术治疗、全脑放疗、立体定向放射治疗或者综合治疗后中位生存期也只有 6.5

~10 个月^[6-10]. 许多临床因素是预后不良的主要原因, 但仍未发现一个临床因素能准确预测患者预后, 通常认为其预后是一个多因素作用的结果. 笔者回顾性分析 151 例肺癌脑转移患者预后因素, 探讨和对比患者预后相关因素在 3 个常用预后预测模型中的分布, 找到 1 个合理的肺癌脑转移后患者预

[作者简介] 夏耀雄 (1981~), 男, 云南宣威市人, 医学硕士, 主治医师, 从事恶性肿瘤放射治疗工作.

[通讯作者] 杨梅. E-mail: meiyangsouhu@com

后预测方法。

1 临床资料

1.1 一般资料

以查病史、门诊随访、电话随访的方式回顾性调查 2006 年 6 月至 2008 年 12 月昆明医科大学第三附属第三医院放疗中心接受全脑放疗的肺癌脑转移患者 151 例，其中男性 102 例，女性 49 例；年龄 30~77 岁，中位年龄 55 岁；病理分型按照世界卫生组织肺癌的组织学分类：肺鳞癌 71 例，肺腺癌 58 例，小细胞肺癌 12 例，其他类型 10 例。

3 种预测模型都是放射肿瘤协作组 (RTOG) 根据患者不同的临床相关数据统计分析后建立，1997 年 RTOG 建立的 RPA (recursive partitioning analysis)^[11,12] 分级是第一个预测预后的评分系统用于脑转移瘤发生后患者的生存预测，该系统将患者生存分为 3 级，1999 年来自荷兰鹿特丹大学的 Lorenzoni 等^[13] 建立的 BSBM (Basic Score for Brain Metastases) 系统，根据不同预后参数将患者分为 3 级，2008 年 Sperduto^[14] 等建立了一个新预测脑转移瘤生存预后的评分系统：GPA (graded prognostic assessment) 系统。详细评分参数见表 1。本观察组 151 例患者在不同的预测模型中的分布情况见表 2。

表 1 3 种预测指数模型详细参数

Tab. 1 The detailed parameters of three prognostic indexes models

预测模型	参数	分值 (分级)
RPA	年龄 < 65 岁, KPS \geq 70, 原发病灶控制, 无颅外转移	(I)
	居于 I 到 III 之间	(II)
	KPS < 70	(III)
GPA	\geq 60/50 ~ 59/<50 岁 (年龄)	0/0.5/1
	< 70/70 ~ 80/90 ~ 100 (KPS)	0/0.5/1
	> 3/2 ~ 3/1 (脑转移数目)	0/0.5/1
	有 / 无 (颅外转移)	0/1
BSBM	50 ~ 70/80 ~ 100 (KPS)	0/1
	未控 / 控制良好 (原发病灶控制)	0/1
	有 / 无 (颅外转移)	0/1

表 2 151 例患者在三个预后指数模型中的分布情况

Tab. 2 The distribution of 151 patients in three prognostic indexes

	患者数目	%
RPA		
I	35	23.2
II	89	58.9
III	27	17.9
BSBM		
0 ~ 1	68	45
1.5 ~ 2.5	68	45
3	10	6.6
3.5 ~ 4	5	3.4
GPA		
0	29	19.2
1	60	39.7
2	41	27.2
3	21	13.9

1.2 统计学处理

本文分析的预后因素为：年龄、性别、病理类型、Karnofsky (KPS 评分)、脑转移灶数目 (单发或多发)、有无颅外器官转移、全脑放疗剂量、放疗分割方式等。生存期与生存率从脑转移诊断日起计算，调查截止日期为 2009 年 12 月 31 日。死亡病例为完全数据，存活病例为截尾数据。运用 SPSS 软件包，通过比例风险模型 (Cox 模型) 进行多因素分析，生存分析采用 Kaplan-Meier 法并描绘生存曲线和进行 Log-rank 时序检验。所有统计结果以 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果

显示患者的放疗前 Karnofsky (KPS 评分)、性别、脑转移灶数目 (单发或多发)、有无颅外器官

转移等对生存期有相关性, 而年龄、病理类型以及 不同放疗模式等对生存期未见有相关性, 见表 3.

表 3 肺癌脑转移患者单因素分析结果

Tab. 3 Univariate analysis of prognosis of lung cancer patients with brain metastases

预后因素	病例数	中位生存期	F	P	
性别	男性	102	9.80	4.440 0	0.036 7
	女性	49	9.50		
年龄	<60 岁	96	9.80	0.914 9	0.343 0
	≥60 岁	55	9.80		
病理	鳞癌	71	10.0	0.078 9	0.971 3
	腺癌	58	9.60		
	小细胞肺癌	12	11.0		
	其它类型	10	11.2		
KPS 评分	90 ~ 100	60	12.0	38.82 6	0.000 0
	70 ~ 80	62	9.00		
	<70	29	7.00		
不同放疗模式	200cGy/f	107	9.80	0.080 7	0.776 7
	300cGy/f	44	9.60		
脑转移瘤数目	单发 (≤3 个)	30	11.0	9.867 4	0.002 0
	多发(>3 个)	121	9.30		
颅外转移	无	35	11.90	21.85 6	0.000 0
	有	116	9.20		

2.2 多因素分析结果

按 $\alpha = 0.05$ 标准, 运用 Cox 模型逐步法对上述有意义的 4 个单因素变量进行多因素分析, 其中影响肺癌脑转移预后的主要因素依次为行为评

分 (KPS 评分)、有无颅外器官转移 ($P < 0.01$), 其中 KPS 评分 90 ~ 100 分、无颅外转移是肺癌脑转移的良好预后因素 (见表 4).

表 4 多因素分析结果

Tab. 4 The multiple factor analysis results

预后因素	回归系数	标准差	Wald 值	P 值
KPS 评分	1.128	0.152	54.808	0.000
颅外转移	-0.665	0.217	9.395	0.002

2.3 3 种预后因素模型生存曲线

3 种预后指数模型都可用于预测肺癌脑转移预后 (3 组 $P < 0.01$). 其中 BSBM 模型中位生存期分别是: 0 级 5.7 个月; 1 级 8.7 个月; 2 级 11 个月; 3 级 12.5 个月; RPA 模型中位生存期分别是: 3 级 5.6 个月; 2 级 9 个月; 1 级 11.4 个月; GPA 组中位生存期分别是: 0 ~ 1 组 7.8 个月, 1.5 ~ 2.5 分组 9.8 个月, 3 分组 11 个月, 3.5 ~ 4 分组 12 个月, 见图 1 ~ 3.

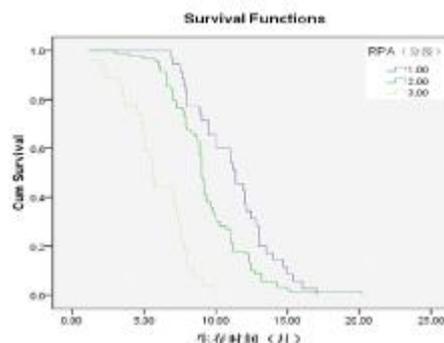


图 1 不同 RPA 分级预后亚组生存率曲线

Fig. 1 The survival rates of RPA

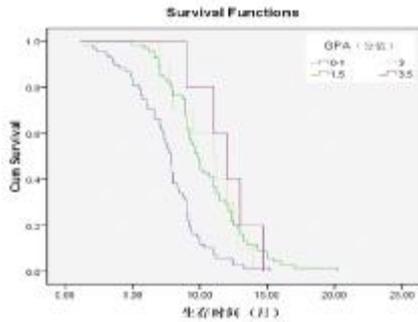


图 2 不同 RPA 分级预后亚组生存率曲线

Fig. 2 The survival rates of RPA

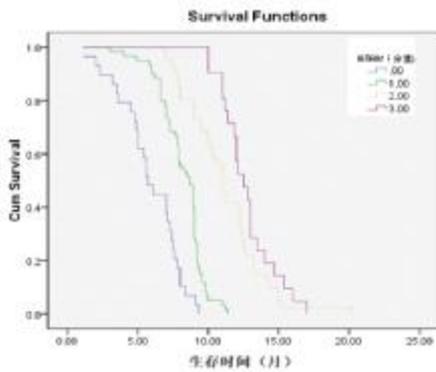


图 3 不同 BSBM 分级预后亚组生存率曲线

Fig. 3 The survival rates of BSBM

3 讨论

国内外很多研究表明^[9,15-18], 关于影响肺癌脑转移的预后因素文献报道很多, 其中比较明确的有脑转移数量的多少、脑转移发生部位、不同病理类型、Karnofsky 评分、全脑放疗的剂量、原发病灶的控制情况、患者年龄以及发生脑转移时是否同时伴有颅外转移都是影响预后的重要因素。本回顾性分析的结果是单因素分析显示患者的 Karnofsky 评分、脑转移灶数目、有无颅外转移与肺癌脑转移生存预后相关。KPS 评分 90~100 分, 70~80 分, <70 分患者的中位生存期分别是 12 个月、9 个月、7 个月且差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 脑转移数目单发 (1~3 个) 和多发 (>3 个) 的中位生存期分别为 11 个月和 9.3 月, 统计学有显著性差异; 无颅外转移和有颅外转移的中位生存期分别为 11.9 月和 9.2 月, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。多因素分析显示 Karnofsky 评分、有无颅外转移是肺癌脑转移独立预后因素。

面对众多可能预后因素, 肿瘤学家试图建立一个可用于预测恶性肿瘤脑转移预后预测模型, 目前常用的有 3 个。1997 年 RTOG 建立的 RAA^[11]系统

是第一个预测预后的评分系统用于脑转移瘤发生后患者的生存预测, 该系统考虑参数包括患者年龄、KPS 评分、有无颅外转移以及原发病灶的控制情况。1999 年来自荷兰鹿特丹大学的 Lorenzoni 等^[13]人建立的 BSBM 系统, 该系统主要包含的参数有 3 个 KPS 评分, 颅外转移情况, 原发肿瘤是否控制。RPA 评分系统是目前应用比较多的, 但是大多数的临床研究报道结果提示, 即使相同的治疗方案, 仍然有许多不同的因素 (包括脑转移本身、肝转移、肺转移、化疗后贫血等), 导致统计分析结果的不一致^[19-21], 所以需要建立 1 个新的更合适的评分系统。2008 年 Sperduto^[13]等分析了 5 个 RTOG 随机临床实验数据, 建立了一个新的评分系统: GPA 系统。通过分析, 他们认为 GPA 系统是最为客观, 易于定量分析和最容易使用的预测指标。本文试图对比目前应用比较广泛的 3 个评分指标, 寻找合适的评价预后指标指导临床工作。通过分析, 3 个系统都能预测肺癌脑转移患者的生存预后, 如何选择合适的预后模型需要临床医生结合多方面的因素, 审慎的考虑和选择应用。

[参考文献]

- [1] KNIGHTS EM J R. Metastatic tumors of the brain and their relation to primary and secondary pulmonary cancer [J]. *Cancer*, 1954, 7(2): 259 - 265.
- [2] GALLUZZI S, PAYNE P M. Brain metastases from primary bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies [J]. *Br J Cancer*, 1956, 10(3): 408 - 414.
- [3] AMER MH, AL-SARRAF M, BAKER L H, et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases: Incidence, diagnosis, treatment and survival [J]. *Cancer*, 1978, 42: 660 - 668.
- [4] LAGERWAARD F J, LEVENDAG P C, NOWAK P J, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(4): 795 - 803.
- [5] ZIMM S, WAMPLER G L, STABLEIN D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment [J]. *Cancer*, 1981, 48(2): 384 - 394.
- [6] PATCHELL R A, TIBBS P A, WALSH J W, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(8): 494 - 500.
- [7] NOORDIJK E M, VECHT C J, HAAXMA-REICHE H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29 (4): 711 - 717.

- [8] ALEXANDER E, MORIARTY T M, DAVIS R B, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(1): 34 - 40.
- [9] 彭红, 马美丽, 韩宝惠. 1742例IV期非小细胞肺癌的预后分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(4): 362 - 366.
- [10] MEKHAIL T, SOMBECK M, SOLLACCIO R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(4): 255 - 258.
- [11] GASPAR L, SCOTT C, ROTMAN M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(4): 745 - 751.
- [12] GASPAR L E, SCOTT C, MURRAY K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2000, 47(4): 1001 - 1106.
- [13] SPERDUTO P W, BERKEY B, GASPAR L E, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG Database [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 510 - 514.
- [14] LORENZONI J, DEVRIENDT D, MASSAGER N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *International journal of radiation oncology [J]. Biology Physics*, 2004, 60(1): 218 - 224.
- [15] OSCAR ARRIETA, CYNTHIA VILLARREAL-GARZA, JESS ZAMORA, et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 166.
- [16] KEPKA L, CIESLAK E, BUJKO K, et al. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis, [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44(4): 389 - 398.
- [17] JUNG SY, ROSENZWEIG M, SEREIKA S M, et al. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(1): 103 - 112.
- [18] MEYNERS T, HEISTERKAMP C, KUETER J D, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 582.
- [19] ITO Y, MASUOKA H, FUKUSHIMA M, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan [J]. *Endocr J*, 2010, 57(6): 523 - 531.
- [20] TENDULKAR R D, LIU S W, BARNETT G H, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 810 - 817.
- [21] RADES D, PLUEMER A, VENINGA T, et al. A boost in addition to whole-brain radiotherapy improves patient outcome after resection of 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients [J]. *Cancer*, 2007, 110: 1 551 - 1 559.

(2012-02-14 收稿)