

脑转移瘤的放射治疗进展

杜芳芳 郭阳 姜炜

【摘要】 脑转移瘤是肿瘤最常见的神经系统并发症，发病率呈上升趋势。治疗方案已经从传统的全脑放射治疗发展到个体化治疗阶段。放疗仍是当前的主要治疗手段之一。随着放疗技术的不断发展，脑转移瘤患者的生活质量明显改善，生存期明显延长。全脑放疗、立体定向放射外科以及两者联合是目前的主要治疗方法，但在最佳联合方式及患者的选择等方面尚待进一步明确。笔者将对脑转移瘤的放射治疗进展进行综述。

【关键词】 脑肿瘤；放射疗法；放射治疗剂量；立体定向放射外科

Advances in radiotherapy of brain metastases Du Fangfang, Guo Yang, Jiang Wei. Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China
Corresponding author: Jiang Wei, Email: wjianghh@163.com

【Abstract】 Brain metastases are the most common neurologic complication related to systemic cancer and the incidence is expected to increase. Treatment of metastatic brain tumors streamlined from empirical whole brain irradiation to aggressive personalized treatment. Radiotherapy is one of the main treatment modalities. With the development of radiotherapy techniques, the quality of life and survival of patients with brain metastases have been significantly improved. Whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery as well as the combination is the main treatment options, but the best combination method and suitable patients need to be further investigated. The article reviewed the advances in radiotherapy of brain metastases.

【Key words】 Brain neoplasms; Radiotherapy; Radiotherapy dosage; Stereotactic radiosurgery

20%~40%的恶性肿瘤患者在其自然病程中会出现肿瘤的脑转移，其中50%以上为多发脑转移^[1]。近年来脑转移瘤发病率呈上升趋势，分析原因可能与肿瘤患者的总体生存期延长以及影像学技术的发展有关。脑转移瘤的症状进展迅速，不治者生存期不超过3个月^[2]。

放射治疗作为脑转移瘤最为重要的姑息治疗手段，可在有效地改善脑转移瘤患者生活质量的同时延长生存期，但目前对其具体放疗方案(照射范围、最佳剂量及分割方式)仍存较大争议。本文将对转移瘤的放射治疗进展予以综述，同时探讨放疗方案的选择。

1 全脑放射治疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)

20世纪50年代，Eichler和Loeffler^[3]首次应用

WBRT将脑转移瘤患者的生存期从1~2个月提高到3~6个月，治疗有效率达60%。随后，美国肿瘤放射治疗协作组织对WBRT的分割方式的研究结果显示，30 Gy/10次的剂量分割模式较30 Gy/15次、40 Gy/20次、20 Gy/5次能将患者生存期延长3~6周^[4]。Deangelis等^[5]在一项回顾性研究中首次报道了WBRT的相关神经毒性。12例接受WBRT的脑转移瘤患者，在治疗中位时间14个月后均出现了不同程度的认知功能障碍，研究者指出单次剂量低于3 Gy的患者发生神经毒性的风险较低，随后进行的WBRT剂量分割模式疗效对比研究结果指出，WBRT单次剂量大于3 Gy时患者生存期有下降趋势^[6]。最近的一项研究结果指出，多发脑转移瘤患者WBRT的最佳剂量分割为30 Gy/10次^[7]。

近年来，虽然一些离体和活体实验已经开始从细胞及分子层面上研究WBRT相关认知功能障碍的发生机制^[8]，力求找到减轻WBRT所致神经毒性的治疗方法，但目前仍无公认的有效治疗药物。目前已经有研究证实，WBRT所导致的海马区域神经

干细胞损伤与认知功能障碍程度密切相关^[9]。在此理论上出现了基于调强放疗技术的海马躲避 WBRT (hippocampal-avoid whole brain radiotherapy, HA-WBRT)。为此美国肿瘤放射治疗协作组织开展了一项单臂 II 期临床研究(0933), 初步研究终点为 4 个月时的霍普金斯词汇学习测验修订版延迟回忆评分(Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall, HVLDT-DR), 最终结果显示 HA-WBRT 所带来的 4 个月时 HVLDT-DR 下降明显低于历史对照组(7% vs. 30%, $P=0.0003$)^[10]。另外一项有关 HA-WBRT 的临床研究结果显示, 在来自 100 例脑转移瘤患者的 856 个转移灶中仅有 0.4% 的病灶位于海马区, 但是 18.2% 的小细胞肺癌脑转移病灶位于海马区, 故对于小细胞肺癌脑转移患者来说, HA-WBRT 带来的治疗失败风险可能相对较高^[11]。

因此, 当前 WBRT 的分割剂量多数限制在 3 Gy 以内。目前基于 HA-WBRT 的真实应用价值仍缺乏高级别的循证医学证据, 对此希望目前正在进行的两项 III 期研究(NRG-CC001 以及 NRG-CC002)完成后可以给我们一个满意的答复。

1.1 术后辅助 WBRT

手术作为肿瘤患者最为有效的局部治疗手段, 常应用于单发病灶、递归分隔分析 (RPA) I/II 级的脑转移瘤患者中。Patchell 等^[12]针对单发脑转移瘤患者进行的一项随机研究结果显示, 术后+WBRT 组患者的局部以及颅内其他部位肿瘤控制率分别为 90% 及 82%, 对比单纯手术的 54% 及 30%, 差异均具有统计学意义。虽然上述获益未最终转化为生存获益, 但是在此研究结果的推动下, WBRT 逐渐成为了脑转移瘤患者的术后标准治疗方案。近年来几项回顾性研究均得出相似结论^[13-15]: 术后 WBRT 治疗除了可以提高肿瘤局部控制率外, 还可以显著降低颅内其他部位新发转移的风险。因此, 目前美国国立综合癌症网络指南也推荐术后系统疾病稳定的脑转移瘤患者接受 WBRT(I 类)治疗。

1.2 WBRT 联合局部推量放疗

WBRT 虽然可以显著提高患者生存期及生活质量, 但是局部控制率仍然不够理想。因此理论上在 WBRT 的基础上进一步提高可见肿瘤照射剂量则有可能进一步改善治疗效果。立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 采用多个聚焦野, 实现靶区较高照射剂量、靶区边缘剂量迅速跌落的剂

量分布模式。SRS 适用于治疗病灶较小 (直径 < 3 cm) 的转移瘤。在此理论上, 2001 年 Sanghavi 等^[16]首先通过一项多中心的回顾性研究肯定了 SRS 推量放疗在脑转移瘤患者中的应用价值, 该研究共包括 502 例脑转移瘤患者, 最终结果显示, 在 WBRT 的基础上进行 SRS 推量治疗可以带来显著的生存获益。并且该研究还同时指出, SRS 推量放疗所带来的生存获益与递归分隔分析分级无关。随后美国肿瘤放射治疗协作组织^[17]也公布了一项随机对照 I~II 期临床试验结果, 该研究共纳入了 333 例具有 1~3 个病灶且卡氏功能状态评分 > 70 的脑转移瘤患者, 对于 1 个病灶的患者来说接受 SRS 推量放疗可以实现局部控制及生存的双重获益, 而 2~3 个病灶的患者 SRS 推量所带来的局部控制率改善并未能转化为显著生存获益 (5.8 个月 vs. 6.7 个月, $P=0.98$)。因此可以认为对于未接受手术切除的脑转移瘤患者, 在 WBRT 的基础上联合 SRS 推量照射可以显著提高肿瘤局部控制率, 同时对于单发转移灶且原发肿瘤控制良好的患者来说还可以实现显著的生存获益。

但是, SRS 作为 WBRT 治疗后的推量放疗手段也有其使用的局限性, 特别是当转移病灶较大或形状欠规则时。后来出现的适形/调强放疗技术则可以有效地解决上述问题。Assouline 等^[18]回顾性分析了 64 例未接受手术且具有 1~3 个转移灶的脑转移瘤患者, 其中 30 例(47%)患者在 WBRT 的基础上进一步接受了适形推量照射, 结果显示适形推量组患者生存期显著高于单纯 WBRT 组(8.9 个月 vs. 4.0 个月, $P<0.05$)。随着放疗技术的发展, 采用调强放疗技术可以实现 WBRT 和病灶同步推量照射 (simultaneous in field boost, SIB), 理论上可以在不增加正常组织不良反应的前提下, 同一计划内同时实现肿瘤推量照射, 缩短全程放疗时间。目前已经报道了采用上述 SIB 技术治疗脑转移瘤的相关 I 期临床试验结果, 采用螺旋断层调强放疗 SIB 方法治疗具有 1~3 个病灶的转移瘤患者, 全脑剂量为 30 Gy/10 次, 同步局部病灶剂量为 60 Gy/10 次, 结果指出危及器官受量均可耐受, 该治疗方法是安全、可行的^[19]。同样 Rodrigues 等^[20]应用螺旋断层放疗 SIB 技术给予全脑靶区剂量 30 Gy, 局部同期加量至 60 Gy, 未增加任何与治疗相关的不良反应, 患者中位生存期为 5.29 个月, 有效率为 75%。

最近,我国 Zhou 等^[21]采用 SIB 技术治疗 29 例非小细胞肺癌脑转移患者, WBRT 剂量 40 Gy/20 次,在放疗的第 4 周时采用 SIB 技术,病灶处 SIB 剂量 20 Gy/5 次,最终结果显示全组患者颅内肿瘤 1 年局部控制率、复发率及远处转移率分别为 62.9%、13.8% 和 19.2%,更为重要的是全组患者放射性坏死发生率仅为 3.45%,显示出良好的安全性。

目前适形/调强推量放疗较 SRS 推量来说仍缺乏大型随机对照研究结果,但是已经显示出了良好的应用前景。由于 SRS 剂量分布特点带来的应用局限性,若病灶存在病变形状不规则、体积较大(肿瘤直径>3 cm)等因素时不适合进行 SRS 推量,或在不具备 SRS 设备的情况下,推荐在 WBRT 的基础上应用适形调强技术进行推量治疗。

2 SRS 与 WBRT 的相互关系

单纯 SRS 治疗脑转移瘤 1 年局部控制率达 70%~90%。另外,在放疗抵抗的转移瘤(黑色素瘤、肾癌及结直肠癌等)中也有较好的疗效。虽然目前已经有一些回顾性的研究结果显示,对于单发可切除的脑转移瘤患者, SRS 治疗可以获得不低于手术的局部控制率,但仍缺乏高级别的循证医学证据证实对于该类患者来说 SRS 可以替代手术治疗^[22-23]。

鉴于 SRS 带来的良好的局部控制率以及 WBRT 后引起的神经认知障碍,研究者们考虑是否在不降低疾病局部控制率和患者生存期的前提下避免 WBRT。目前已经证实辅助 WBRT 可以显著提高术后脑转移瘤患者的局部控制率,至于未最终转化为生存获益可能与 WBRT 所致神经毒性相关。因此,目前已经有研究尝试应用 SRS 替代 WBRT 进行术后辅助治疗。Choi 等^[24]指出,采用术后辅助 SRS 治疗的单发脑转移瘤患者生存期为 17 个月,1 年局部控制率为 94%,且 72% 的患者可以免于接受 WBRT 治疗。鉴于上述结果所示, SRS 的良好局部控制率以及 WBRT 后引起的神经认知障碍,研究者们考虑可否通过 SRS 避免无法手术的脑转移瘤患者接受 WBRT。以下对几项有关局部治疗联合 WBRT 与单纯局部治疗疗效的重要研究进行介绍。

Aoyama 等^[25]对 132 例颅内具有 1~4 个转移病灶并且卡氏功能状态评分>70 接受 SRS 治疗或者 SRS 联合 WBRT 的患者进行研究,结果显示,虽然联

合治疗组的局部控制率较对照组高,但两组的生存期并没有明显的区别。接受 WBRT 的患者治疗前后的简易精神状态评分没有明显降低。随后 Kocher 等^[26]报道了一致的结果,这项研究中的患者颅内具有 1~3 个转移灶,他们接受手术或者 SRS 治疗后随机分成 WBRT 组和观察组,分析结果显示,两组的生存期和神经功能维持时间没有明显差异,而联合治疗组的无疾病进展生存期和颅内肿瘤的控制率明显优于对照组。最近的一项关于颅内具有 1~3 个转移灶的乳腺癌患者的治疗分析结果显示, SRS 联合 WBRT 较单纯 SRS 对颅内其他部位肿瘤转移有较好的控制,但生存期无明显差异^[27]。可见目前针对单纯 SRS 的研究大多是颅内转移病灶数目较少且体积较小的患者,因此对于该类患者来说,在原发肿瘤控制理想的情况下可以考虑单纯 SRS 治疗,但是对于颅内数目较多的转移灶或体积较大的病灶来说,建议避免单纯 SRS 治疗,应选择包含 WBRT 或手术的联合治疗。

3 小结

脑转移瘤一直为肿瘤治疗的难点。不断改进的放疗技术的应用能够进一步提高疗效。需要指出的是,根据患者的具体情况,制定合理、个体化的治疗方案十分必要。对于体积较大的单发病灶、一般情况较好、原发病灶控制理想的脑转移瘤患者可采用手术联合 SRS 治疗。对于体积较小(直径<3 cm)的有限数目(<3)的病灶,在原发病灶控制理想的前提下可行单纯 SRS 治疗;否则需要行 WBRT 为主的治疗,辅以 SRS 局部加量或者联合 SIB 技术。对于转移灶数目较多或者原发病控制不理想的患者则给予姑息性 WBRT。考虑到 WBRT 给生存期较长患者带来的晚期神经毒性, HA-WBRT 将来也许会成为替代 WBRT 的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学(第四版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:1200.
- [2] 郭阳,姜炜,张文学,等. 立体定向放射治疗脑转移瘤疗效分析[J]. 国际放射医学核医学杂志. 2007, 31(2): 122-124.
- [3] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain Metastases[J]. Oncologist, 2007, 12(7): 884-898.
- [4] Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy

- Oncology Group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980, 6(1): 1-9.
- [5] Deangelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases[J]. *Neurology*, 1989, 39(6): 789-796.
- [6] Meyer A, Steinmann D, Malaimare L, et al. Prediction of prognosis regarding fractionation schedule and survival in patients with whole-brain radiotherapy for metastatic disease[J]. *Anticancer Res*, 2009, 28(6B): 3965-3969.
- [7] Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4: CD003869[2015-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>.
- [8] Lee YW, Cho HJ, Lee WH, et al. Whole brain radiation-induced cognitive impairment: pathophysiological mechanisms and therapeutic targets[J]. *Biomol Ther(Seoul)*, 2012, 20(4): 357-370.
- [9] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors [J/OL]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83 (4): e487-e493 [2015-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209148>.
- [10] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3810-3816.
- [11] Harth S, Abo-Madyan Y, Zheng L, et al. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 109(1): 152-158.
- [12] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(17): 1485-1489.
- [13] Mcpherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(7): 711-719.
- [14] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1): 17-32.
- [15] Stark AM, Stöhning C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(1): 34-38.
- [16] Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 426-434.
- [17] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [18] Assouline A, Levy A, Chargari C, et al. Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(2): 214-217.
- [19] Bauman G, Yartsev S, Fisher B, et al. Simultaneous infield boost with helical tomotherapy for patients with 1 to 3 brain metastases[J]. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30(1): 38-44.
- [20] Rodrigues G, Yartsev S, Yaremko B, et al. Phase I trial of simultaneous in-field boost with helical tomotherapy for patients with one to three brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4): 1128-1133.
- [21] Zhou L, Liu J, Xue J, et al. Whole brain radiotherapy plus simultaneous in-field boost with image guided intensity-modulated radiotherapy for brain metastases of non-small cell lung cancer [J/OL]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 117[2015-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884773>.
- [22] Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84(5): 748-754.
- [23] Schögl A, Kitz K, Reddy M, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2000, 142(6): 621-626.
- [24] Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2): 336-342.
- [25] Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2483-2491.
- [26] Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 134-141.
- [27] Rades D, Huttenlocher S, Hornung D, et al. Do patients with very few brain metastases from breast cancer benefit from whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? [J/OL]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 267[2015-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472758>.

(收稿日期: 2015-03-30)