

文章编号: 1001-098X(2005)02-0089-04

# 脑转移瘤立体定向放射治疗进展

张中民

**摘要** MRI在脑转移瘤的诊断、治疗以及随访中有重要作用。原发灶状况、脑转移瘤的体积、立体定向放疗前后是否加全脑放疗、一般状况评分、回归分割分析(RPA)分级、是否存在颅外转移等是影响脑转移瘤治疗效果的主要因素。单纯立体定向放疗逐渐成为脑转移瘤治疗的主流, 分次立体定向放疗在脑转移瘤治疗中的作用尚未完全明确。

**关键词** 脑转移瘤; 立体定向放射外科; 分次立体定向放疗

中图分类号 R445.2 文献标识码 A

## Progress in stereotactic radiotherapy for patients with brain metastases

ZHANG Zhong-min

(Department of Radiotherapy, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276003, China)

**Abstract** MRI has an important role in diagnosis, treatment and followed up for patients with brain metastases. The volume of metastases, state of the primary disease, kps, extracranial metastases, recursive partitioning analysis (RPA) class, adjuvant whole brain radiation therapy(WBRT) were the most importance factors associated with the effect of stereotactic radiotherapy. Treatment of brain metastases using stereotactic radiosurgery alone will to be the mainstay of management for patients with brain metastases. The value of fraction stereotactic radiotherapy in treatment brain metastases was not confirmed.

**Key Words** brain metastases; stereotactic radiosurgery; fraction stereotactic radiotherapy

脑转移瘤是指源于中枢神经系统以外肿瘤细胞转移到脑组织的颅内常见恶性肿瘤, 占脑瘤的10%~15%。癌症患者有20%~40%发生脑转移, 随着MRI广泛用于早期诊断, 脑转移发生率可能进一步增加。脑转移的肿瘤原发部位以肺、乳腺最常见, 其次还有黑色素瘤、绒毛膜癌、消化道肿瘤和肾癌等, 其中肺癌脑转移占30%~40%, 小细胞肺癌生存2年以上者脑转移率高达80%。脑转移病变可选择激素治疗、外科手术、外照射放疗和立体定向放疗等治疗, 本文主要阐述脑转移瘤立体定向放疗的进展。

### 1 MRI在脑转移瘤的诊断、治疗以及随访中的作用

普通CT和强化CT在脑转移瘤的诊断和治疗以及复查和随访中占有重要的地位, 是检查脑转移瘤的最常用的方法。但是, 脑CT存在发现脑转移瘤的敏感性低、特异性不强、对颅后凹部位的脑转移瘤因伪影易显示不清等不足, 而随着脑转移瘤立

体定向治疗的进展, 脑转移瘤数目对治疗方案的选择、预后、靶区的勾画等都有明显的影响, 在治疗前明确转移瘤的多少、位置、大小及与周围神经器官的关系有重要的意义。MRI和强化MRI检查在脑转移瘤诊断中有明显的优势:

(1) MRI较CT能够发现较小的转移灶, 能够早期诊断转移和发现更多的多发转移灶。Yokoi K等<sup>[1]</sup>对比MRI和CT对无颅脑症状的可手术肺癌脑转移检测能力的研究表明, MRI发现脑转移灶的直径在(12.8±9.1)mm, CT发现脑转移灶的直径在(20.3±7.0)mm; 强化MRI提高了瘤灶发现率, MRI平扫则未显示或不全面显示瘤灶, 包括等信号瘤灶和直径较小的瘤灶, 通过增强扫描能清晰显示; 平扫仅能发现1.0 cm以上的瘤灶, 而增强扫描可发现0.3~0.5cm的瘤灶, 并且对皮质及皮质下的小瘤灶和被水肿掩盖的小瘤灶亦能显示扫描。Suzuki K等<sup>[2]</sup>前瞻性对比研究了强化MRI和强化CT检测无颅脑症状的肺癌患者脑转移瘤的作用: 强化MRI较强化CT提高了发现无症状转移瘤的能力, MRI注射双倍或三倍剂量造影剂的增强扫描更有助于小病灶的

发现。液体衰减翻转回复 (fluid attenuated inversion recovery, FAIR)水抑制成像有利于脑膜转移瘤的发现。CT 诊断脑转移病变时,多发脑转移占 50%以上。MRI 对脑转移的诊断更精确、更早,并能发现更小的病变,多发脑转移占脑转移的 2/3 至 3/4,随着 MRI 技术的进步,多发脑转移的发现将更多,可能达到 80%~90%。

(2) 鉴别瘤体及水肿区。在 MRI 平扫中,瘤体和瘤周水肿的界限总是难以区分,脑转移瘤因严重破坏血脑屏障,瘤体均可有显著异常强化,增强可呈结节状、环状或不规则形,而瘤周水肿及瘤内坏死、囊变区不增强,通过强化,多能清晰勾画出瘤体的轮廓和瘤周水肿的范围。脑转移瘤有时征象不典型,要与脑梗死及其他占位性病变相区别,尤其在临床未证实有原发病灶之前,其鉴别不易,增强扫描则有助于鉴别诊断。

(3) MRI 能够对放疗后的治疗效果做出初步预测和早期评价,早期表现为瘤体中央信号减弱、强化减弱的征象可提示治疗有效,其早于病灶体积的改变。

(4) 立体定向放疗后定期行 MRI 随访有利于早期发现新出现的、尚无症状的转移灶,早期重复立体定向治疗有利于延长治疗效果,为单纯立体定向放疗提供更多的保障,避免全脑放疗 (whole brain radiation therapy, WBRT),避免神经功能的缺失,提高患者的生存质量。

## 2 影响脑转移瘤治疗效果的因素和分级

影响脑转移瘤局部控制率的因素主要有:脑转移瘤的体积、立体定向放疗前后是否加做 WBRT、肿瘤边缘剂量、瘤周水肿程度、瘤体均匀强化等。Shehata MK 等<sup>[3]</sup>研究表明,立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 后加 WBRT 是影响局部控制率的重要因子,其相对危险 (relative risk, RR) 为 6.2,其次是脑转移瘤的体积 (RR 为 2.33)。Aoyama H 等<sup>[4]</sup>研究表明,脑转移瘤的体积、肿瘤边缘和中心剂量是影响局部控制率的主要因素,体积  $>3\text{cm}^3$ 、边缘剂量  $<32\text{Gy}$ 、中心剂量  $<35\text{Gy}$  (分次立体定向放疗) 提示预后不良;肿瘤体积  $>3\text{cm}^3$  患者 1 年局部控制率 (59%) 较肿瘤体积  $\leq 3\text{cm}^3$  的 1 年局部控制率 (96%) 明显减低。Varlotta JM 等<sup>[5]</sup>研究表明,不加 WBRT、肿瘤体积大、瘤体周围水肿明显、处方

剂量线  $<50\%$  的患者,局部控制概率低。

影响生存期的主要因素有:患者年龄、一般状况评分 (karnofsky performance scale, KPS)、回归分割分析 (recursive partitioning analysis, RPA) 分级、原发病灶控制与否、是否存在颅外转移、SIR 分级等。Sneed PK 等<sup>[6]</sup>用单因素分析表明,年龄  $<65$  岁、KPS 高、无颅外转移、原发灶已控、RPA 分级是影响预后的因素,随转移瘤数目的增多,生存率下降,转移瘤数目在 1、2、3 和  $>4$  个的患者的中位生存期 (median survival time, MST) 分别为 8.3、8.7、7.6 和 6.6 月,有统计学意义。Aoyama H 等<sup>[4]</sup>用多因素分析表明,原发灶状况是影响生存期的惟一重要因素。Chidel MA 等<sup>[7]</sup>用多因素分析表明,RPA 分级是影响生存期的独立预后因子,RPA I 级患者的中位生存期为 11.2 月,而 RPA II、III 级患者仅为 6.9 月。

为进一步细分不同的患者进行相应的治疗,Gaspar L 等<sup>[8]</sup>在回顾 3 个肿瘤随机放疗试验的基础上提出了脑转移瘤的 RPA 分级方法:RPA I 级指年龄  $<65$  岁、KPS  $\geq 70$ 、原发灶已控的患者,RPA III 级指 KPS  $<70$  的患者,RPA II 级指其他的患者。RPA I 级患者普通放疗的 MST 为 7.1 月,RPA II 级患者的 MST 为 4.2 月,RPA III 级患者的 MST 为 2.3 月。Chidel MA 等<sup>[7]</sup>研究表明,将 RPA 分级用在立体定向放疗中也具有同样的意义。

## 3 单纯立体定向放疗渐成脑转移瘤治疗的主流

由于 WBRT 后的局部未控达 1/3 以上,推测增加局部放疗的剂量能够提高控制率,进而提高生存期。Kondziolka D 等<sup>[9]</sup>报道了 WBRT 加 X 刀与单纯 WBRT 的随机结果:1 年局部失败率分别为 8% 与 100%,MST 分别为 11 与 7.5 月,WBRT 加 X 刀的疗效好。Andrews DW 等<sup>[10]</sup>对脑转移瘤 WBRT 后 SRS 补量的研究表明,WBRT 加 SRS 的治疗效果好于单用 WBRT,树立了单发脑转移瘤治疗的新标准,即对单发转移瘤行 SRS,对 2 到 3 个脑转移瘤推荐行 WBRT 加 SRS 补量治疗。

对于单发或转移瘤数目不多的转移瘤 (一般指小于 3 或 4 个) 在行立体定向放疗 (单次或分次) 后是否有必要行 WBRT,是争议颇多的命题。立体定向放疗后行 WBRT 的主要目的是治疗现有的影像学手段不能检测到的小的转移瘤 (即亚临床病灶),

但 WBRT 后长期生存的患者神经系统的副反应明显增多。伴随着影像学的进步,亚临床灶的检测水平的提高,单行立体定向放疗后“遗留”亚临床灶的机会降低,且 WBRT (30Gy/10次或40Gy/20次)对亚临床灶的肿瘤控制概率(tumor control probability, TCP)不高,更重要的是随着治疗效果的提高,患者生存期的延长,对 WBRT 后副反应增加的担忧,很多学者对将所有的脑转移瘤患者常规行 WBRT 的做法提出了疑问。有多位学者回顾性分析了单纯 SRS 治疗和 SRS+WBRT 联合治疗脑转移瘤的效果。Sneed PK 等<sup>[11]</sup> 对比研究了单用 SRS 治疗和 SRS+WBRT 治疗脑转移瘤在实际生存率、无进展生存率和无新病灶生存率之间的差别:105 例患者,62 例行单纯 SRS,43 例行 SRS+WBRT,结果实际生存率两组基本相等,MST 在 SRS 组为 11.3 月,SRS+WBRT 组为 11.1 月;1 年和 1.5 年生存率两组分别是 48%、46%和 31%、27%;1 年无新病灶生存率 SRS 组为 37%,低于 SRS+WBRT 组(80%);在 SRS+WBRT 组患者中,外照射的生物效应对无新病灶生存率并无影响,惟一对其有影响的因子是治疗的脑转移瘤数目。Sneed PK 等<sup>[6]</sup> 回顾分析了多中心单用 SRS 治疗转移瘤的疗效,并与 SRS+WBRT 相比较:共有 10 个研究中心 569 例患者,其中 SRS 268 例,SRS+WBRT 301 例,结果 MST 在 SRS 组和 SRS+WBRT 组分别为 8.2 月和 8.6 月,1 年生存率分别是 38% (95% CI: 33%~44%) 和 35% (95% CI: 30%~40%);多因素分析表明,治疗方法(SRS 组和 SRS+WBRT 组)对生存率无影响;SRS 组有 98 例(37%)患者须再次治疗,而 SRS+WBRT 组有 31 例。结果表明,SRS 加或不加 WBRT 对生存率无影响。Jawahar A 等<sup>[12]</sup> 研究表明,SRS 后是否行 WBRT 对局部无进展生存率和总的生存率均无影响。

虽然多数研究表明单纯立体定向放疗对与结合 WBRT 的总生存期影响不大,但仍有几方面的问题需要加以注意:

(1) 单纯 SRS 的局部控制率较 SRS+WBRT 的局部控制力偏低,是否存在治疗处方剂量低的问题,特别是体积偏大的转移瘤,在用  $\gamma$  刀治疗时边缘剂量低,易造成复发。

(2) 单纯立体定向放疗后颅脑新出现病变的概率增多:WBRT 后有 22%~73% 的患者出现新的脑

转移灶<sup>[13]</sup>,单纯立体定向放疗后新出现转移病变的概率在 25%~60%<sup>[4,13,14]</sup>。新出现脑转移相关的因素有脑转移与诊断原发灶之间的时间长短、原发灶是否控制和转移瘤的数目多少<sup>[15]</sup>,其中一部分与放疗时未能发现全部病灶有关,这部分新病灶出现比较早,WBRT 的剂量对其控制率不高,须提高影像学的检查敏感性;另一部分是在治疗时尚未转移,在治疗后由于原发灶未控,继续播散新种植的转移,这部分新发病变较前一类间隔时间可能稍长,WBRT 对其毫无意义,并且造成后续治疗的障碍。不管哪一种类型的新发病变,都需要密切随访复查,使其在尚未出现症状时得以发现和治疗。

(3) 大量的研究表明,虽然立体定向放疗后加 WBRT 改善了局部控制率,却不能转化为生存期的提高,在脑转移瘤患者的生存期提高到 10 个月之后,多数患者的死亡原因不再是转移瘤导致的颅内原因,而是全身疾病的进展。因此,要长期延长脑转移瘤患者的生存期,需要进一步改善整个疾病的综合治疗。

#### 4 分次立体定向放疗在脑转移瘤治疗中的作用尚未完全阐明

分次立体定向放疗较 SRS 有如下几方面的优势:①在放射生物学方面,目前在取得相等治疗效果的前提下,分次立体定向放疗的副反应较单次立体定向放疗的副反应轻;②无创伤性,易被患者接受;③可以治疗体积较大、形状不规则的肿瘤。在 SRS 中,对于体积较大的肿瘤,表面剂量较低,容易造成局部未控或复发。SRS 肿瘤边缘处方剂量一般取 30%~90%,这在大体积肿瘤中造成剂量不均匀,并发症增加;分次立体定向放疗处方边缘剂量在 70%~90%,剂量相对均匀,对于靠近危险器官周围的脑转移瘤可行低剂量分次立体定向放疗治疗。Manning MA 等<sup>[16]</sup> 利用低分割分次立体定向放疗治疗 32 例 57 个转移瘤,平均年龄 58 岁,平均 KPS 评分 80 分,每个转移瘤灶的体积为 2.16cm<sup>3</sup>,平均总剂量为 27Gy (12~36Gy),结果,22 例患者行 CT 和(或)MRI 复查,有效 10 例,稳定 10 例,进展 2 例;新出现病灶 3 例(3/22),结果 MST 为 14.6 月,1 年生存率 44%。Aoyama H 等<sup>[4]</sup> 研究表明,无创伤性分次立体定向放疗与创伤性 SRS 治疗脑转移瘤的局部控制率方面相当,1 年局部控制率(81%)与报道的



SRS 治疗结果 70%~90%相当; 分次立体定向放疗对体积较大和放射抗拒的脑转移瘤的治疗效果未见下降; 单纯行分次立体定向放疗对生存率相对于 SRS+WBRT 未见明显影响。目前对脑转移瘤行分次立体定向放疗的治疗效果与 SRS 效果相当, 治疗脑转移瘤的最适分割剂量及分割次数尚未确定, 其放射生物方面的优势并未显现出来, 但其灵活性和舒适易接受性已得到公认。对于分次立体定向放疗治疗后是否行 WBRT 的争议也依然存在。

### 参 考 文 献

- 1 Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI[J]. Chest, 1999, 115(3): 714-719.
- 2 Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of brain metastases of lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 46(3): 357-360.
- 3 Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases  $\leq 2$  cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(1): 87-93.
- 4 Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(3): 793-800.
- 5 Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(2): 452-464.
- 6 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(3): 519-526.
- 7 Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, et al. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(4): 993-999.
- 8 Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trial[J]. J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37: 745-751.
- 9 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 427-433.
- 10 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 RTOG9508 randomised trial[J]. Lancet, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- 11 Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary?[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(3): 549-558.
- 12 Jawahar A, Willis BK, Smith DR, et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: do patients benefit from adjuvant external beam radiotherapy? An 18-month comparative analysis[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2002, 79(3): 262-271.
- 13 Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R, et al. Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy[J]. J Neurooncol, 2003, 61(2): 143-149.
- 14 Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(2): 333-338.
- 15 Lutterbach J, Cyron D, Henne K, et al. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases [J]. Neurosurgery, 2003, 52(5): 1066-1074.
- 16 Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(3): 603-608.

(收稿日期: 2004-11-30)

### PET—肿瘤高峰研讨会征文通知

由浙江大学医学 PET 中心与《实用肿瘤杂志》编辑部共同主办的正电子发射断层显像(PET)在肿瘤诊断方面的研究学术高峰研讨会将于 2005 年 10 月中旬在杭州召开。会议将邀请国内外核医学及 PET 专家介绍 PET 的最新进展和临床应用。

1. 征文内容: 有关 PET 在肿瘤早期诊断、转移灶探查、疗效评价和复发监测方面应用研究的新成果和新进展。

2. 征文要求: ① 论文未在国内外杂志上公开发表; ② 论文要求提供 4 000 字全文和 400 字的中、英文摘要各一份, 并提供文稿软盘; ③ 加盖单位公章或介绍信, 并注明详细地址、邮编及联系电话。信封上请注明“征文”二字。

3. 截稿日期: 2005 年 6 月 30 日

4. 联系方式: 杭州市解放路 88 号浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部 王欣 邮编: 310009 电话: (0571)87783654