

109 脑转移瘤的循证医学与治疗指南

北京大学第一医院 申文江

恶性肿瘤脑转移是肿瘤最常见的并发症,约 20%~40% 的癌症患者发生脑转移,尤其是好发生在肺癌和乳腺癌患者。临床、影像和尸体解剖显示脑转移病例的一半是孤立性,另一半则为多发性。多发转移病灶,70% 在幕上。脑转移最常见的症状是头痛、精神状态改变和局限性衰弱,大约一半以上患者有较明显症状。接近一半的患者有明显脑转移体征,如癫痫发作,10%~20% 的患者有步态共济失调。

一、脑转移的预后因素

脑转移患者的预后一般都很差,最常用的预后分析系统是美国放射肿瘤协会 (RTOG) 根据递归分割分析 (RPA) 作出的分类。根据患者确诊时的年龄、有无颅外转移灶、体能状态评分 (KPS) 及原发灶的状况,将预后分为 3 级,级别越高预后越差 (表 109-1)。根据这个分析的结果脑转移患者中位生存期 2.3 ~7.1 个月。Sperduto 等根据 RTOG 脑转移数据库的分析结果建议用新的预后因子,另用 3 个指数,制订出修订版的预后评估量表 (Graded Prognostic Assessment, GPA),用影像因

子 (转移个数)、中线偏移、全脑放疗 (WBRT) 后的反应,将预后状况分为 0~4 分,分值升高说明生存状况改进 (表 109-2)。RTOG 递归分割分析数据库认为,原发癌的情况对脑转移预后有明显影响;但对 RTOG 分级预后的评估量表的分析显示,转移灶数目 1 个,2~3 个,或超过 3 个,对判断预后有价值。两个评估系统都未提及原发癌的病理类型对预后的影响。

表 109-1 脑转移瘤 RTOG RPA 分级

分级	病例特点	MST(月)
1	KPS≥70 <65 岁 原发肿瘤控制 无颅外转移	7.1
2	全部其他情况	4.2
3	KPS<70	2.3

RPA:递归分割分析 (Gaspar, 1997)

表 109-2 脑转移瘤 RTOG GPA 预后评估分级

	分 值			GPA 记分	MST(月)	病例数
	0	0.5	1.0			
年龄 (岁)	>60	50~59	<50	0~1	2.6	143
KPS	<70	70~80	90~100	1.5~2.5	3.8	666
CNS 转移数	>3	2~3	1	3	6.9	168
颅外转移	有	—	无	3.4~4.0	11	102

GPA:预后评估量表 (Sperduto, 2008)

二、脑转移的病理生理学和疗效

在全部脑转移中,肺癌占 30%~60%,其他原发癌包括乳腺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌及原发灶不明癌 (表 109-3)。脑转移实质转移灶常发生在灰白质交界处,此处是

动脉血源性播散易发生部位,较粗大的血管分散成管径较小的血管网,血中飘移的癌细胞容易在血管径狭窄处聚集,穿透血管形成转移。血液供应量较大区域更易发生脑转移,大约 80% 的脑转移灶发生在大脑半球,15% 转移灶发生在小脑,脑干约占 <5% 的比例。由于 MRI 对脑转移的分辨率高于 CT,因此, MRI 是诊断脑转移的首选影像学方法。

表 109-3 脑转移瘤的原发癌

原发肿瘤类型	脑转移 (%)	放疗敏感指数
肺	39%	
—NSCLC	24%	中
—SCLC	15%	高
乳腺	17%	中
黑色素瘤	11%	低
结直肠	6%	低
不明原发灶	5%	中

(Nussbaum, 1996)

治疗脑转移瘤的主要目的是消灭脑转移瘤的肿瘤细胞,因为血脑屏障(BBB)的存在,影响了化疗药物的作用,只有放射治疗不受 BBB 的限制,对脑转移有明显的效果。放疗在消灭肿瘤细胞的同时,还需尽可能保护正常脑组织,把正常脑组织的损伤降到最低程度。因为脑转移的肿瘤细胞有丝分裂频率高于周围脑细胞,所以对放射治疗较为敏感。

放射治疗肿瘤脑转移常用 WBRT, 立体定向放射外科(SRS)和分次 SRS, 及常规放疗。3 种放疗方法均可能产生多种潜在的神经系统并发症。WBRT 时因为放射线引起脑组织的水肿、神经细胞的变性甚至坏死,接受放疗的患者可能出现不同程度的头痛、头晕、恶心、呕吐,以及长期效应嗜睡、乏力、认知障碍和记忆力减退,甚至罕见的痴呆。SRS 的设计是将大剂量的放射线分为许多射线束,传输后聚焦在肿瘤病灶靶位上,同时尽可能减少周围正常脑组织的射线剂量,从而减少了副作用。绝大多数的脑转移灶有明确的病理依据和清晰的放射影像轮廓,可能划出精确的治疗靶区。因为放射线束聚焦在靶区,靶区周围的剂量分布,从 90% 或 80% 的等剂量区下降到 20% 以下的等剂量线区,通常仅为 5mm 左右,剂量梯度落差(dose falloff)如此巨大,可使治疗脑转移灶的处方剂量与治疗肿瘤的最大径成反比,较小的病灶(如 <2cm)可能得到较高的剂量,有较好的局部控制率。

SRS 对肿瘤治疗的有效机制并未完全清楚,但很可能与放射线破坏 DNA 有关,提高剂量强度同时也增加了剂量密度,双击 DNA 相应部位断裂,造成 DNA 无法复制修复。此外,放射线造成肿瘤血管损伤,SRS 治疗后的肿瘤标本可见血管内皮细胞凋亡、微血管功能障碍,或诱导出一种针对肿瘤的 T 细胞应答反应。

三、全脑放疗

文献报告,脑转移瘤中一半病例是多发病灶,WBRT 是明确的标准治疗,WBRT 后 MST 是 4~6 个月。WBRT 有多种总剂量和分次方案,每个方案都在前瞻、随机、Ⅲ期临床试验中给予验证,这些方案试验后没有能证明一个方案在生存率或疗效上优于其他方案。大约有一半患者可在放疗后神经症状改善。美国最常用的剂量分次方案是 3000cGy/10 次和 3750cGy/15 次。

按照 RTOG RPA 分级标准,为个体患者选择合适的剂量

分次方案应该很容易,对一般情况较差的患者(PS 较差、老年、有全身进展病灶)应选用短程治疗较为合适(例 1)。对于预后较好的患者,应当充分考虑 WBRT 的晚期作用。1989 年曾有文献回顾分析 12 例患者,用每次 300cGy 放疗后,出现较大的晚期认知障碍。因此,特别强调常规 WBRT 安全的特点(例 3)。

例 1:男,70 岁,新诊断有 4 个脑转移,无症状,MRI 幕上肿瘤可手术,全部转移灶最大径 1~3cm。KPS 50,原发肺腺癌 T₃N₂,同时有骨和肝转移。

治 疗	等级	注 释
单用 WBRT 20Gy/5f	8	KPS 低,有活动的颅外病灶,没有剂量多大能控制
30Gy/10f	8	症状的证据,本例没有延
37.5Gy/15f	6	长治疗方案的正当理由,
40Gy/20f	2	所以适用较短时间的方案
SRS 单用 SRS	1	不推荐 SRS 与任何治疗
SRS+WBRT	2	联合,根据患者和疾病情况,没有获益的证据支持
单手术 切除主要病灶	1	结合患者情况在任何综合治疗方案中,手术都不合适
切除所有病灶	1	
放射增敏剂 +WBRT	1	无证据证明有任何疗效,只用于试验
观察	4	结合患者情况,给予最好的支持护理和最好的药物治疗,都是合理的

投票等级:1:很少使用;9:使用最多

例 2:男,50 岁,新诊断有 2 个脑转移,MRI 幕上,肿瘤可手术,KPS 90,右额区转移灶 3cm,侧小脑转移灶 <1cm,无脑水肿,6 个月前诊断为肺腺癌 T₂N₀ 首选完全切除,无全身转移。

治 疗	等级	注 释
单用 WBRT 20Gy/5f	3	某些临床状态和疾病情况单用 WBRT 有争议。
30Gy/10f	7	某些试验验证患者用分
37.5Gy/15f	7	次短程放疗
40Gy/20f	3	
SRS 单用 SRS	6	使用试验资料推测,临床
SRS+WBRT	8	有明显争议。目前临床资料权重的意见,认为有好处的是 SRS+WBRT,得到证据局部控制率和复发率都有改进
单手术 切除主要病灶	2	还不知道单手术对无症状和多发病灶的好处
放射增敏剂 +WBRT	1	没有证据证明有任何作用,只能进行试验
观察	1	KPS 阻碍这项选择

例 3:男,50 岁,新诊断有 6 个脑转移灶,无症状,MRI 为幕上脑转移(能手术切除和不能手术切除各 3 个),KPS 90。

肺癌(T_2N_0)首选全切除。无全身其他疾病。

治 疗	等级	注 释
单用 WBRT 20Gy/5f	4	WBRT 是多发脑转移有 力的支持治疗,选择方案 依赖于 KPS,虽有随机证 据,迄今未能证明有一个 超过其他的
30Gy/10f	8	
37.5Gy/15f	8	
40Gy/20f	2	
SRS 单用 SRS	1	病灶数目和没有任何有 力的疗效的证据,不能支 持患者用 SRS
SRS+WBRT	2	
单手术 切除主要病 灶	1	病灶数目,无局灶症状, 无证据支持手术对这类 病例的疗效
切除所有病 灶	1	
放射增敏剂 +WBRT	1	没有任何有疗效的证据, 只能进行试验
观察	1	患者无症状,KPS 高,影 响选择

例 4:女,35 岁,新诊断有 2 个脑转移,无症状,幕上转移灶,能手术切除,MRI 大小 <3cm,KPS 100。局部广泛切除术后 1 个月,黑色素瘤,Clark IV 级,无其他转移。

治 疗	等级	注 释
单用 WBRT 20Gy/5f	2	2 个黑色素瘤脑转移,单 用 WBRT 是很不恰当的 治疗
30Gy/10f	5	
37.5Gy/15f	5	
40Gy/20f	2	
SRS 单用 SRS	7	SRS+WBRT 的作用有争 议。治疗少数黑色素瘤, 结合年龄、KPS、无颅外 转移、组织学、多发转移 等某些权重,有远位脑内 复发,支持增加 WBRT
SRS+WBRT	8	
单手术 切除主要病 灶	2	因为患者无症状,没有手 术风险
切除所有病 灶	2	
放射增敏剂 +WBRT	1	无任何有疗效证据,只能 进行试验
观察	1	

一组在 WBRT(30Gy/10 次)中及放疗后,评估神经功能的前瞻 III 期试验,得出结论是神经功能与肿瘤控制有关,如果 WBRT 能使肿瘤控制,神经认知可能较好。肿瘤有明显消退时,神经认知获益,且有较好的生存时间延长。Li 等报告,长期生存者神经功能稳定或改进,相反肿瘤进展对神经功能的影响超过放疗剂量的影响。此外,原发病灶未控和全身有其他转移病灶,脑转移灶进展可能成为主要死亡原因。大约占死亡病例的一半(26%~70%)。

对 WBRT 副作用的新的认识,早在 1989 年 DeAngelis 提出,成人 WBRT 后有 11% 出现严重的痴呆;Surmaaho 在 2001 年提出低度胶质瘤患者术后放疗会引起认知障碍;Welzel 在

2008 年报告 WBRT 后 6~8 周会出现亚急性认知障碍;Chang 等(2010)报告 SRS+WBRT 发生神经认知障碍达 49%;Bantzen 等(2007)报告 WBRT 后 3~5 个月记忆力明显降低。

已知海马区是在神经发生上与记忆功能密切相关,海马颗粒下层的神经干细胞发生新的海马细胞,在颅脑放疗后 2 个月,新生的神经元减少 97%,小的神经胶质分化和活性增加。在神经发生和胶质发生之间有相反关系,受到炎症机制调节。在适形放疗时保护海马区,避免海马区发生放射诱发的炎症反应,及其后发生的神经干细胞变质,就会既控制颅内病灶,同时又不损伤认知功能。RTOG 0933 二期试验将验证其可行性。

四、立体定向放射外科

立体定向放射外科(SRS)典型的定义是用单次剂量治疗颅内最大径 3cm 以下的病灶,且肿瘤作用最小(中线偏移 <1cm)。此时肿瘤体积一般 <10cm³。2006 年美国放射肿瘤学会(ASTRO)和美国神经外科学会(AANS)和美国神经外科医师协会(CNS)一致同意 SRS 的定义不仅包括传统的单次剂量 SRS,还包括 2~5 次的低分次剂量的 SRS(HSRS)。

治疗脑转移瘤有两个困难:肿瘤广泛播散,形成许多微小转移病灶;正常脑组织对放射线的耐受限制了治疗剂量。因此 WBRT 和 SRS 可应对于上述两种情况。WBRT 的适应证是颅内有多发转移灶和亚临床病灶,剂量与脑耐受剂量平衡。SRS 则可用单次或低分次高剂量治疗颅内单个或仅有几个的小病灶。在肿瘤靶区达到高剂量,靶体积之外剂量陡然下降,剂量落差梯度极大。提高肿瘤局部控制率,也保护了周围正常组织。患者固定可用有损的框架或无损的热塑面罩。限制肿瘤最大径 3~4cm。SRS 单次大剂量可能产生难以接受的长期并发症和潜在危险,HSRS 则避免了这些危险,还可获得较好的局部控制率。

HSRS 是有希望的新技术,采用 SRS 的治疗方式及分次治疗的生物学优点,结果得到较好的治疗比。SRS 的最大特点是精确的靶区位置和剂量适形。SRS 和 HSRS 依赖于肿瘤和正常脑组织之间对不同分次的敏感性。广泛使用的线性二次方程(LQ),用 α/β 描述细胞的修复能力。正常脑组织是典型的晚反应组织, α/β 比为 2Gy;而肿瘤的 α/β 比是 10Gy。正常脑组织中的 β 成分相对大于肿瘤,在放疗分次之间,相应的亚致死损伤可更有效的修复。因此,在需要提升剂量破坏肿瘤时,HSRS 可更好的保护正常脑组织。

为评估不同治疗方案的疗效,必须对方案的剂量和分次方法用统一的标准衡量。因此,根据 LQ 公式,得到某一方案的生物等效剂量(biologically effective dose,BED),或用与之相似概念的等值相同剂量(equivalent uniform dose for tumor,EUD)。两者均可测定出标准的治疗方案的质量。比较不同治疗方案的疗效,最常用 EUD。研究不同的 HSRS 方案,用常规放疗每次 2Gy 连续放疗 EUD_{2G} 作为对照的标准值。治疗肿瘤主要观察剂量变化的结果,特别关注靶区内的冷点;对正常组织最关心的是热点的作用。假设用伽玛刀作 SRS(GKSRS),用每次 15Gy 的生物效应与 WBRT 37.5Gy/15 次的生物效应等效于正常组织的耐受和毒性。RTOG 9508 证实这个剂量是合

理的推算。

SRS 的脑转移瘤适应证是:影像学检查(MRI 或 CT)显示边界清楚,球型或类球型病灶,多数病灶的最大径小于 4cm,基本没有浸润,位于灰白质交界。一般 SRS 适用于 4 个以下的多发脑转移病例。

RTOG 9505 方案进行 SRS 单次剂量提升试验,结论是肿瘤≤2cm、2~3cm、3~4cm 的耐受剂量分别为 24Gy、18Gy、15Gy。采用 SRS 和 HSRS,相等与 GKSRS 15Gy/1 次及 WBRT 37.5Gy/15 次的肿瘤 EUD 值列于表 109-4。SRS 和 HSRS(HART)不同剂量分次方案对正常脑组织的 EUD 值列于表 109-5。

表 109-4 HSRT(HSRS)与 GKSRS、WBRT 等值生物效应比较

方法	分次数	分次剂量 (Gy)	总处方剂量 (Gy)	正常脑组织受量 (EUD _{2Gy})Gy
GKSRS	1	15	15	42.2
HSRT	1	17.2	17.2	38.6
	2	11.0	21.8	33.7
	3	8.3	24.6	31.1
	4	6.7	26.8	28.9
	5	5.7	28.6	27.7
	6	5.0	29.8	26.4
	7	4.4	30.8	25.3
	8	4.0	31.8	24.6
	9	3.6	32.4	23.8
	10	3.3	33.2	23.3
	11	3.1	33.6	22.6
	12	2.8	34.2	22.2

表 109-5 HSRT(HSRS)与正常脑组织的放疗等效生物效应

分次数	分次剂量 (Gy)	总处方剂量 (Gy)	正常脑组织受量 (EUD _{2Gy})Gy
1	18.5	18.5	40.3
2	12.7	25.3	44.6
3	10.1	30.3	47.4
4	8.6	34.2	50.2
5	7.5	37.6	52.4
6	6.7	40.5	54.2
7	6.2	43.1	55.9
8	5.7	45.4	57.3
9	5.3	47.5	58.7
10	4.9	49.5	59.9

续表

分次数	分次剂量 (Gy)	总处方剂量 (Gy)	正常脑组织受量 (EUD _{2Gy})Gy
11	4.7	51.3	61.1
12	4.4	53.0	62.1
13	4.2	54.6	63.1
14	4.0	56.1	64.1
15	3.8	57.5	65.0

五、治疗脑转移的循证医学及临床指南

脑转移瘤发病率和死亡率占中枢神经系统的首位。相当多的治疗方案试验,试图改进脑转移瘤的治疗结果。为进行方法和方案的比较,AANS/CNS 联合进行严格的以循证医学为基础的治疗结果评估,并在这一基础上作出临床推荐指南。

(1) WBRT 在治疗脑转移的作用:长期以来,WBRT 都是脑转移的标准治疗。

首先评价的是手术切除+WBRT *vs* 单用 WBRT 的结果。有 7 个研究符合专题讨论入组标准,6 个是单项的,1 个是比较研究。其中 3 个是前瞻、随机、对比(RCT)。Kentucky 大学进行的 RCT 试验,手术+WBRT *vs* 单 WBRT 的 MST 40 周 *vs* 15 周($P<0.0001$)。脑转移部位复发二组为 20% *vs* 52% ($P<0.02$)。这一组 WBRT 剂量为 36Gy/12f。Netherlands 进行的多中心 RCT,WBRT 40Gy/20f。手术+WBRT *vs* 单 WBRT 的 MST 10 个月 *vs* 6 个月($P=0.04$)。加拿大 Mintz 等报告多中心 RCT,手术+WBRT *vs* 单 WBRT,MST 5.6 个月 *vs* 6.3 个月,二组 OS 无区别。上述 3 个 RCT 全部是Ⅱ级证据,证明手术切除+WBRT 要比单用 WBRT 好。

其次探讨 WBRT 的剂量/分次方案,共有 23 个研究入组,其中 17 个是单一的,6 个是有对比的。17 个单一的研究,进入证据分级,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级各有 10 个,6 个和 1 个。比较不同剂量/分次方案,必须用 BED 和 LQ(线性二次方程)计算。 $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$, n =治疗次数, d =每次剂量,设 $\alpha/\beta=10Gy$ 。比较的标准方案是 30Gy/10f,用 BED 公式算,标准方案的 $BED=39Gy_{10}$,以这个标准为基准值, $BED<39Gy_{10}$ 为低剂量方案, $BED>39Gy_{10}$ 为高剂量方案。共有 27 个作者的论文进入评估分析。评估结果,低剂量组和高剂量组与标准剂量相比,6 个月时死亡率分别为 RR 1.05(95%CI 0.90,1.23) ($P=0.52$)和 RR 1.05(95%CI 0.94,1.18) ($P=0.39$),均无差别。

最后,组织病理学对 WBRT 的影响,用 AANS/CNS 证据分级,系统文献综述中没有Ⅰ、Ⅱ级证据的论文。只有 1 篇论文控制肿瘤类型的放射结果比较,结论是 OS 无统计差异,这篇论文属Ⅲ级证据。

作者 Gaspar 等结论认为,手术+WBRT *vs* 单用 WBRT,基本上都是Ⅰ、Ⅱ级可用证据。手术切除能手术的单个转移灶病例,可明显改进生存率。对后颅窝转移和压迫第Ⅳ脑室的转移灶,手术更有好作用。作者最终推荐的指南Ⅰ级水平的是手术+WBRT 用于患者体能状态较好,功能自主,卧床时间

<50%, 颅外病灶局限的病例。

(2) 手术切除在治疗脑转移中的作用: 对于单发脑转移, 手术切除能起到什么作用? 是否需要手术与放疗的综合治疗? AANS/CNS 的指南进行了评估分析。

首先, 手术切除 vs 手术切除 + WBRT, 包括 1 个 RCT 和 3 个回顾队列分析。Patchell 等进行的多中心试验, 手术切除后 WBRT 的剂量 50.4Gy/28f; 另一组术后不放疗。WBRT 组比单手术组复发减少, 9/49 (18%) vs 32/46 (70%) ($P<0.001$); 脑远位转移 7/49 (14%) vs 17/46 (37%) ($P<0.01$); 脑复发时间 WBRT 组较长 ($P<0.001$), 最初脑转移原位复发时间 ($P<0.001$) 及脑内远位复发 ($P=0.04$) 均较长。WBRT 组死于神经学原因的患者较少, 6/43 (14%) vs 17/39 (44%) ($P=0.003$)。2 组生存率无明显不同, WBRT 的 MST 较好, 48 周 vs 43 周。

其次, 手术 ± WBRT/ 部分脑放疗 vs SRS ± WBRT/ 部分脑放疗。这项评估入组文献包括 1 个 RCT 和 9 个回顾队列分析。全部用 SRS, 只有 1 个是分次 SRS, 即 1 次和 2~5 次(分次) 的立体定向放疗。①手术切除 + WBRT vs SRS, 有 1 个较小的 RCT 和 2 个回顾队列研究。德国 Muacevi 等多中心 RCT, 试验因患者获益不理想而提前结束, 手术 + WBRT vs SRS 的 MST 9.5 个月 vs 10.3 个月, 无明显区别, 两组 PFS 无明显区别。1 年局部控制率 82% vs 96.8%。②手术 + WBRT vs SRS + WBRT, 本组无 RCT 研究, 只有 4 个回顾队列研究。其中 3 个队列研究中两组 OS 无区别, 1 个研究手术 + WBRT 比 SRS + WBRT 的 OS 较长 ($P=0.0018$), 且局部无复发时间也较长 ($P=0.0001$)。Schoggl 等报告相反, SRS + WBRT 的局部无复发时间较长 ($P<0.05$)。Garell 等支持这个结论。③手术切除 ± WBRT vs 手术切除 + SRS, 没有任何相关研究。

对手术切除及手术与放疗综合治疗的推荐指南如下: 手术切除 + WBRT 可有 I 级证据支持, 比单手术切除改进脑原发转移部位和远位转移的控制, 因此可作为 I 级指南推荐。同样, 对有较好 PS 和有限的颅外病灶的患者用手术切除 + WBRT, 要比单用 WBRT 好, 有 I 级证据支持, 也作为 I 级指南推荐。手术切除 + WBRT vs SRS + WBRT, 两者都是有效的治疗方法, 有相似的生存率, 可作为 2 级指南推荐。对于 >3cm 的病灶, 或有明显肿瘤作用的病灶(中线偏移 >1cm), 并未对 SRS 进行循证医学的评估。单个脑转移的患者, 单用 SRS 治疗的结果与手术切除 + WBRT 比较, 只有意见不一致的 II 级证据, 因此只能作为 3 级指南推荐。

(3) SRS 在治疗脑转移中的作用: 单个的脑转移, 手术切除或 SRS 治疗, 局部控制率和 OS 两者大致相等。开放式手术对病灶 >3cm, 局限, 适合切除, 危险可以接受者, 有较好的结果。SRS 用于治疗不适合切除的病灶, 或对常规放疗抗拒性的病灶(肾细胞、黑色素瘤等脑转移), 结果局部控制率较好, 可能推迟作为挽救治疗的 WBRT。SRS 能有效治疗的脑转移瘤数目, 现在还没有定论。单用 WBRT vs WBRT + SRS。包括 2 个 RCT (I 级证据) 证明 1~3 个脑转移, WBRT + SRS 比单用 WBRT 明显提高局部控制率。但是用于 KPS ≥ 70 的患者, 患者生存期明显延长。是否 ≥ 2 个的脑转移有生存率的好处, 尚有争议。

1) 单用 SRS vs WBRT + SRS: 1 个 RCT 和 8/10 回顾队列研究都是 II 级证据。这项研究的重点是: ①局部复发的危险, 有

2 个回顾队列分析认为单用 SRS 的局部复发率危险增加, 如有一个文献报告 1 年局部复发 SRS 为 22% vs WBRT + SRS 为 6%; 但 6/10 的回顾研究认为两种治疗方法局部复发危险没有明显不同。所收集到的资料明显存在矛盾。如果单用 SRS, 确实需进一步研究 SRS 的总剂量和剂量率。②全脑远位复发的危险。单用 SRS 或手术, 全脑其他部位还会出现多少脑转移? 4/10 的回顾队列研究, 明确认定只用一次剂量 SRS 治疗时, 远位脑或全脑复发危险明显增加。有 2/10 组未报告远位脑复发情况, 另有 2/10 远位脑复发没有区别。没有充分的研究报告 SRS + WBRT 对神经认知的副作用。

2) 单用 SRS 与单用 WBRT 比较: 4 个 II 级证据评估单次剂量 SRS vs 单用 WBRT, 治疗 1 个或多个发的脑转移。4 个研究均有不足之处, 尽管统计学认为 SRS 在生存期上占明显优势, 但这些资料仅能用作 3 级推荐指南。如 Lee 等报告 SRS vs WBRT, MST 29 个月 vs 6 个月, 但总例数仅 15 例卵巢上皮癌, 且未报告二组剂量。Li 等报告 3 个 RCT, 2 个 SRS 与 1 个 WBRT, MST 9.3 个月 vs 5.7 个月, 其中 CR 和 PR 为 87% vs 38%, 肿瘤中位进展时间 6.9 个月 vs 4.0 个月。

3) SRS + WBRT 与手术切除 + WBRT 的比较: 4 个回顾评估作了这项比较 (II 级证据), 3 个证明 2 个方案之间没有明显生存期差异。其中 2 例倾向于 SRS + WBRT 较好, 1 个倾向于手术 + WBRT 较好。只有 1 个认为手术 + WBRT 有明显延长生存期的好处, Bindal 等回顾队列试验, 手术切除 + WBRT vs SRS + WBRT 的 MST 16.4 个月 vs 7.5 个月, 因肿瘤死亡 19% vs 50%, 且 SRS + WBRT 有 12.9% 发生放射性脑坏死。这个研究为 III 级证据水平。手术和放疗的指南均认为手术切除 + WBRT 作为 2 级指南推荐。

4) SRS 与手术切除 + WBRT 比较: 一个 I 级证据的研究认为手术切除 + WBRT 有较好的结果。Muacevic 等 (2008) 报告多中心 RCT, 手术 + WBRT vs SRS 的 MST 为 9.5 个月 vs 10.3 个月, 远位脑复发 (3% vs 25.8%), 手术切除 + WBRT 没有 1.2 级早晚期并发症。另有 2 个回顾队列研究 (II 级证据), 均为 2 组 MST, 1 年生存率, 1 年局部复发率均无明显区别。上述研究对象均为单个脑转移。此外, Shinoura 等 (2002) 回顾研究报告, 1 个或多个脑转移, 手术切除 + WBRT vs SRS 的 MST 为 34.4 个月 vs 8.2 个月, 中位复发时间 (25 个月 vs 7.2 个月)。

(4) 新放疗增敏剂在脑转移中的应用: 莫特沙芬钆 (Motexafin-gadolinium, MGd) 在肿瘤内的浓度比正常组织内浓度高, 因此用来作放射增敏药, 但确切的作用机制不明。1 个前瞻研究 (III 级证据) 和 2 个随机对照研究 (I 级证据), 进行 WBRT vs WBRT + MGd, 结果两组 MST 和肿瘤反应率均无差别。只有 Meyers 等认为 MGd 可能对肺癌脑转移患者保护记忆和操作功能, 延长神经识别和进展时间有好处。MGd 的结论是 WBRT + 每天用 MGd, 不增加生存时间 (I 级证据)。

乙法昔罗 (Efaproxiral, RSR13) 是血红蛋白变构修饰体, 用药后会与血红蛋白结合的氧进入组织, 增加组织氧含量, 提高放射敏感性。Shaw 等 III 期研究, WBRT + 乙法昔罗, MST 6.4 个月。比 RTOG 历史对照 4.1 个月要好。但另一大组试验乳腺癌脑转移, MST、肿瘤反应率未见改进。

MGd 和 RSR13 的 I 级证据资料均说明不具放射增敏剂的作用。

替莫唑胺(TMZ),有25个使用TMZ的文献,其中2个是I级证据,2个是II级证据,21个是III级证据。福莫司汀(Fotemustine),有6个研究,其中1个I级证据,5个III级证据。这2个化疗药物与WBRT合用时,只对黑色素瘤脑转移的患者有改进生存期的作用。

(5) 类固醇在脑转移治疗中的作用:糖皮质激素典型的用于控制脑水肿的辅助治疗,对脑转移的患者早期使用作为支持和积极的护理手段。一般选择用地塞米松(DF),因其较少副作用和有较长半寿期。也有单用皮质醇作为姑息治疗,联合放疗作首选治疗。大多数患者初始剂量每天4~8mg,给药24~72小时后,75%的脑转移的患者神经症状明显改善,无症状或仅轻微症状患者,用药可能很少有效。因此,脑转移使用类固醇类药物仅作为3级指南推荐。无症状及没有肿块作用的病例,推荐用类固醇的证据不足。有肿块作用的轻度症状3级推荐用DF,有中、重度症状,有颅内压增高及脑水肿,可用DF每天16mg或更多。DF用药应在2周内逐渐减量,基本上是个体化用药方案。

(6) 化疗在脑转移治疗中的作用:综述文献,脑转移化疗有4个分组。

1) WBRT vs WBRT+ 化疗:共有5个研究符合入选标准,其中4个是I级证据,2个是III期RCT,2个是II期RCT。另1个是回顾队列研究,II级证据。Guerrieri等(2004)发表多中心RCT,化疗药选择卡铂。MST、反应率均无差异。Ushio等报告用化疗药洛莫司汀类药(甲基CCNU或ACNU),或替加氟+洛莫司汀。肿瘤控制率和MST均无区别,Antonadou等(2002)选用化疗药替莫唑胺(Temozolomide, TMZ),MST两组无区别,仅反应率为67% vs 96% ($P=0.017$)。加用TMZ未改进生存率,但反应率改进,TMZ改进了神经功能,获I级证据,为今后大组试验奠定基础。Verger等(2003)化疗用TMZ,两组MST、反应率均无区别,仅90天时颅内进展54% vs 70% ($P=0.03$),TMZ组有利。因脑转移死亡69% vs 41% ($P=0.029$)也是TMZ组有利。Kim等(2005)回顾队列研究,化疗用DDP, MST 19周 vs 58.1周 ($P<0.001$)。

2) 化疗 vs 化疗+WBRT: Morone等(2003)报告RCT III期试验,福莫司汀+WBRT vs 福莫司汀,结果病灶控制和生存时间均无差别。但病灶进展时间用药组较好(56天 vs 105天) ($P=0.028$)。属I级证据。Postmus(2000)报告III级RCT试验,比较替尼泊苷(Teniposide) vs 替尼泊苷+WBRT,两组MST相同。I级证据。Moschetti等回顾队列研究,6个中心的病例,化疗用DDP,结果无明显差异。II级证据。

3) 化疗同时WBRT vs 化疗延迟WBRT: Robinet等(1998),化疗方案用DDP+NVB(长春瑞滨)。作者结论两组有相同的生存时间及毒性。I级证据。

4) 化疗+WBRT vs WBRT+ 化疗的两种序贯方式: Lee等(2008),化疗用替加氟+NVB。两组PFS、OS均无不同。化疗在治疗脑转移的作用非常有限,证据分级仍属可靠,但推荐等级不高。且公认这些推荐不用于化疗敏感性肿瘤,如生殖细胞的脑转移。这些研究大部分是NSCLC,扩展至其他组织学类型。因此结论也未必合适。今后仍需做大组病例试验和选择更有效的药物。

在第15届欧洲癌症大会暨第34届欧洲肿瘤内科学会

议(ECCO 15-ESMO 34)上,加拿大Mason等报告,EORTC/NCIC 研究随访5年的结果,GBM同步放疗+TMZ 6个周期辅助化疗的患者 vs 单放疗的5年生存率9.8% vs 1.9% ($P<0.0001$) (表109-6)。联合TMZ的治疗使GBM患者长期受益。

表 109-6 TMZ+ 放疗的长期疗效(EORTC/NCIC)

生存率	单放疗 ($n=286$)	放疗+TMZ (287例)
2年	10.9%	27.2%
3年	4.4%	16.4%
4年	3.0%	12.1%
5年	1.9%	9.8%

吞咽困难、老年、一般状态差、有胃肠道疾病的特殊患者,口服TMZ胶囊有困难,可用TMZ静脉针剂。TMZ在体内自动转化为活性形式,无需肝肾代谢,30%~40%可穿透BBB,安全性与口服制剂相似,不发生预期外的不良事件。

使用TMZ后可能有假性进展,给临床治疗和评估疗效带来困难和不利影响。Brandes等在2001~2007年间观察了GBM患者,放疗联合TMZ治疗后31%的患者出现假性进展。出现假性进展的患者MST 38个月,高于无假性进展和早期进展的患者。作者同时观察MGMT基因的表达,MGMT启动子甲基化患者假性进展比例高(91.3%),而且预后好,MST 43.6个月。目前放射学检查无法分辨真性和假性进展,因此,使用放疗+TMZ的患者,检查MGMT启动子甲基化,有助于判定预后并决定是否继续用TMZ。

TMZ的剂量-密度方案增加了药物作用时间,每日低剂量可有更好的耐受和更低的毒性,TMZ长期攻击肿瘤细胞可能消除MGMT的影响。TMZ作为辅助化疗,5/28天和21/28天的用药方案的结果将于2010年公布,7/7天,7/14天,28/28天方案还在探索中。

参 考 文 献

1. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care—authors reply. *Lancet Oncology*, 2010, 11: 223
2. Videtic GMM, Gaspar LE, Aref AM, et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria on multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75: 961
3. Barnes EA, Chow E, Tsao M N, 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 Neurooncol*, 2010, 96: 17
4. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96: 33
5. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with

- newly diagnosed brain metastases;a systemic reviews and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol, 2010,96:45
6. Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, et al. The role of emerging and investigational therapies for metastases brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. J Neurooncol, 2010, 96: 115
7. Ryken TC, Mc Dermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases;a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol, 2010,96:103
8. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases;a systematic review evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol, 2010,96:71
9. Robinson PD, Kalkanis SN, Linskey ME, et al. Methodology used to develop the ANNS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guideline. J Neurooncol, 2010,96:11
10. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. New Engl J Med, 2010, 362: 19
11. 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 Neurooncol, 2010,96:17

脑转移瘤的循证医学与治疗指南

作者：[申文江](#)
作者单位：[北京大学第一医院](#)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Conference_7389130.aspx