

·临床研究·

脑转移瘤 X 线立体定向放射治疗的疗效及影响因素

魏 微^{1,2}, 邓美玲^{1,2}, 吴少雄^{1,2}, 曾智帆^{1,2}, 李凤岩^{1,2},
王汉渝^{1,2}, 包 勇^{1,2}, 高远红^{1,2}, 陈立新^{1,2}

Efficacy of X-ray stereotactic radiotherapy on brain metastases and prognostic analysis

Wei Wei^{1,2}, Mei-Ling Deng^{1,2}, Shao-Xiong Wu^{1,2}, Zhi-Fan Zeng^{1,2}, Feng-Yan Li^{1,2},
Han-Yu Wang^{1,2}, Yong Bao^{1,2}, Yuan-Hong Gao^{1,2}, Li-Xin Chen^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
放射治疗科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong 510060,
P. R. China

2. Department of Radiation
Oncology,
Sun Yat-sen University Cancer
Center,
Guangzhou, Guangdong 510060,
P. R. China

通讯作者: 吴少雄

Correspondence to: Shao-Xiong Wu
Tel.: 86.20.87343384
Fax: 86.20.87342025
Email: wushaox@mail.sysu.edu
.cn

收稿日期: 2009-08-18

接受日期: 2009-09-02

[Abstract] **Background and Objective:** X-ray stereotactic radiotherapy (SRT) is one of the effective treatments for brain metastases (BM). This study was to evaluate the efficacy of SRT on BM, and investigate prognostic factors. **Methods:** Between July 1999 and December 2004, a total of 122 intracranial lesions in 78 patients with BM were treated using SRT in our center. Forty-nine patients had a solitary lesion and 29 had multiple (2-6) lesions. The median SRT dose was 15 Gy (11-24 Gy) in single fraction for 38 lesions, and 24 Gy (11-40 Gy) in 2-6 fractions for 84 lesions. SRT was combined with whole brain radiotherapy (WBRT) of 30-40 Gy for 39 patients. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated by Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were performed by the log-rank test and Cox model, respectively. **Results:** The median survival time was 12.9 months (1.7-77.4 months). The 1-year intracranial PFS rate was 87.4%. The 1- and 2-year OS rates were 53.9% and 25.8%, respectively. Univariate analysis showed that the 1-year OS rates were significantly higher in the patients with pretreatment KPS of ≥ 70 , extracranial lesions controlled and SRT combined with WBRT than in those with KPS of < 70 (60.7% vs. 29.4%, $P = 0.002$), extracranial lesions uncontrolled (69% vs. 44.9%, $P = 0.005$) and SRT alone (64.1% vs. 43.4%, $P = 0.03$). The benefit of treating with WBRT in combination was mainly achieved in patients with extracranial lesions controlled or with more than one intracranial lesion. Multivariate analysis showed that KPS score and status of extracranial lesions were independent prognostic factors for OS. **Conclusions:** SRT is an effective and safe modality for BM. SRT combined with WBRT may prolong the survival time for patients with extracranial lesions controlled or multiple intracranial lesions. Independent prognostic factors for OS are KPS score and status of extracranial lesions.

Key words: Brain metastasis, effect, prognostic, stereotactic radiotherapy

【摘 要】 背景与目的: X 线立体定向放射治疗(X-ray stereotactic radiotherapy, SRT)是治疗脑转移瘤的有效方法之一, 该研究意在评价脑转移瘤患者 SRT 的疗效以及影响预后的因素。方法: 自 1999 年 7 月至 2004 年 12 月止, 78 例脑转移瘤患者在本中心接受 SRT 方式治疗。其中, 49 例为单发病灶, 29 例为多发(2~6 个)病灶, 总病灶数为 122 个。38 个病灶采用 SRT 单次治疗, 中位处方剂量为 15 Gy (11~24 Gy)。84 个病灶采用 SRT 分次(2~6 次)治疗, 中位处方剂量为 24 Gy (11~40 Gy)。39 例 SRT 联合全脑放疗 30~40 Gy。无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 和总生存率 (overall survival, OS) 分析采用 Kaplan-Meier 法, 单因素

和多因素分析分别采用 log-rank 法和 Cox 模型。结果:中位生存时间 12.9(1.7~77.4)个月。1 年颅内 PFS 为 87.4%,1 和 2 年 OS 分别为 53.9%和 25.8%。单因素分析显示治疗前 KPS(karnofsky performance state) ≥ 70 、颅外肿瘤获控制和 SRT 联合全脑放疗的 1 年 OS 明显高于 KPS <70 、颅外肿瘤未控制和单纯 SRT, 分别为 60.7%对 29.4%($P = 0.002$), 69.0%对 44.9%($P = 0.005$), 和 64.1%对 43.4%($P = 0.03$); 联合全脑放疗的获益主要表现在颅外肿瘤获控制或脑病灶数 ≥ 2 个者。多因素分析显示 KPS 评分和颅外病灶是否控制是影响总生存的独立因素。结论:采用 SRT 方式治疗脑转移瘤是有效和安全的, 对颅外肿瘤获控制或颅内多发病灶者, SRT 联合全脑放疗有利于延长患者的生存期。影响总生存的独立预后因素是 KPS 评分和颅外病灶是否控制。

关键词:肿瘤,脑转移;疗效;预后因素;立体定向放射治疗

中图分类号:R730.55 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2010)02-0217-06

脑转移瘤是最常见的颅内恶性肿瘤之一^[1,2], 在因肿瘤死亡的患者中, 尸检发现存在脑转移者占 50%^[3]。随着医学影像学技术的发展及肿瘤患者生存时间的延长, 肿瘤脑转移的发病率有逐年上升趋势^[4]。全脑放疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)作为脑转移瘤的主要治疗手段, 可使患者中位生存时间延长至 3~6 个月^[5,6]。立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)和立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)以其小野集束剂量分布集中, 靶区周边梯度变化大及周围正常组织受量少的特点, 已被广泛应用于脑转移瘤的治疗。本研究总结中山大学肿瘤防治中心应用 SRT 治疗脑转移瘤患者的经验, 并进行单因素和多因素分析, 以探讨脑转移瘤立体定向放射治疗疗效及影响预后的独立因素。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

自 1999 年 7 月至 2004 年 12 月止, 本中心脑转移患者中有 78 例接受 SRT 治疗, 其中, 男性 46 例, 女性 32 例, 年龄 28~75 岁, 中位年龄 55 岁, <65 岁和 ≥ 65 岁患者分别为 60 例和 18 例; 49 例为脑单发病灶, 29 例为脑多发病灶(2~6 个), 总病灶数为 122 个; 病灶位于周围脑实质 71 例、中线部位 7 例。原发肿瘤均经病理证实, 上皮源性来源 72 例, 非上皮源性来源 6 例; 原发肿瘤以肺癌最

多, 共 50 例(64.1%), 其余包括乳腺癌 10 例、结肠直肠癌 5 例、食管癌 2 例、胃癌 2 例、黑色素瘤 1 例、横纹肌肉瘤 1 例、左腋下转移性低分化癌 1 例、恶性纤维组织细胞瘤 1 例、卵巢癌 1 例、非霍奇金淋巴瘤 1 例、甲状腺癌 1 例、肝癌 1 例和肾癌 1 例。全组 KPS ≥ 70 分和 KPS <70 分别为 61 例和 17 例。其中, 颅外肿瘤控制者 29 例, 未控者 49 例。

1.2 SRT 技术及计划设计

SRT 采用国产 CREAT 立体定向放射治疗系统和 PHILIPS 直线加速器 8 MV X 线进行多弧旋转照射。头取仰卧位, 采用专用头架及全封闭热解塑料面罩进行固定, 从头顶至第 2 颈椎下缘, 以 3 mm 层距作连续 CT 增强扫描, 将 CT 资料传输到 SRT 计划系统工作站。然后, 在增强 CT 图像上勾画病灶范围作为肿瘤靶区(gross target volume, GTV), GTV 外加 1 mm 边缘作为计划靶区(planning target volume, PTV), 敏感器官和结构的勾画包括脑干、视交叉、视神经、眼球及晶体等。根据病灶大小选用 15~50 mm 孔径的准直器, 以 70%~90% 等剂量线覆盖靶区用 4~7 个非共面放射弧进行等中心旋转照射。根据截面剂量分布及剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)进行治疗计划评估。计划确认后即给予治疗, 每天 1 次, 每周 2~3 d。

1.3 SRT 处方剂量

处方剂量以覆盖 PTV 的 70%~90% 等剂量线(90% 等剂量线占 90.2%)给予, 剂量大小和分次次数是根据病灶大小、数目、位置、疗前颅内高压程度、是否加全脑照射以及病人全身状况等而定。GTV 的中位最大径为 24 mm(4~47 mm), 中位体积为 3.95 cm³ (0.14~25.56 cm³), 其中体积 ≤ 5 cm³ 和 >5 cm³ 患者分别为 40 例和 38 例。38 个病灶采用单次治疗, 中位处方剂量为 15 Gy(11~24 Gy)。84 个病灶采用 2~6 次治疗, 中位处方剂量为 24 Gy(11~40 Gy), 中位分次剂量为 12 Gy(5~16 Gy)。按下式将 122 个病灶的物理剂量换算成生物有效剂量(biological effective dose, BED), 其中位 BED 为 75 Gy(37.5~100.8 Gy), BED ≤ 75 Gy 和 BED >75 Gy 患者分别为 56 例和 22 例。

$$BED = nd[1 + d/(\alpha/\beta)]$$

式中, d 为 SRT 分次剂量, n 为分次次数, α/β 值取 10 Gy。

1.4 全脑放疗

计划性 SRT 联合全脑放疗(SRT+WBRT 组)和单纯 SRT 组各为 39 例,前者定义为在 SRT 前或后 1 个月内加全脑放疗者。两组脑单发病灶分别为 24 例和 25 例,多发(≥ 2 个)病灶分别为 15 例和 14 例,两组各有 15 例和 14 例的颅外病灶得到控制。SRT+WBRT 组在 SRT 前和后进行全脑放疗分别为 26 例和 13 例,距 SRT 开始或结束的中位时间为 8(1~29)d。全脑放疗用 ^{60}Co 或直加 6~8 MV X 线以两侧平行对穿野(挡双眼)照射,处方剂量为 30~39 Gy/10~13 次或 40 Gy/20 次,每天 1 次,每周 5 次。放疗期间有颅内高压症状者给予脱水或激素治疗。SRT+WBRT 组的 SRT 中位处方剂量为 18(12~30) Gy,中位分次剂量为 12(6~16)Gy。单纯 SRT 组的 SRT 中位处方剂量为 26(11~40) Gy,中位分次剂量为 13(5~24)Gy。

1.5 统计指标和方法

主要观察指标为患者总生存率(overall survival, OS)和颅内无进展生存率(progression-free survival, PFS),颅内进展包括原颅内治疗病灶进展(即影像学两径乘积增大 $>25\%$)或出现新的颅内转移病灶。OS 和颅内 PFS 时间以 SRT 或 WBRT 第 1 天开始至死亡、颅内进展或最近一次随访之日止。用 SPSS12.0 软件进行统计分析,采用 Kaplan-Meier 方法估计 OS 和 PFS,生存曲线之间的差异性检验采用 log-rank 法,预后多因素分析采用 Cox 模型,双侧检验,按 $\alpha=0.05$ 的水准。

2 结 果

2.1 随访及生存率

全组患者采用门诊或电话随访,末次随访日期为 2007 年 1 月 31 日,中位随访时间为 14.8(1.7~77.4)个月,失访 4 例,随访率 94.9%,死亡 63 例(80.7%),其中有病理或影像学证据诊断为颅内原发灶进展 7 例,颅内新发病灶 4 例。全组中位生存时间为 12.9 个月,1 年和 2 年 OS 分别为 53.9%和 25.8%(图 1),1 年颅内 PFS 为 87.4%(图 2)。脑病灶采用单次和多次(≥ 2 次)治疗的 1 年颅内 PFS 分别为 93.7%和 85.2%($P=0.16$);1 年 OS 分别为 55.0%和 53.5%($P=0.61$)。按 RPA(recursive partitioning analysis)分级标准分为 I、II 和 III 级,其 1 年 OS 分别为 71.4%、55.0%和 29.4%(图 3),各级之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

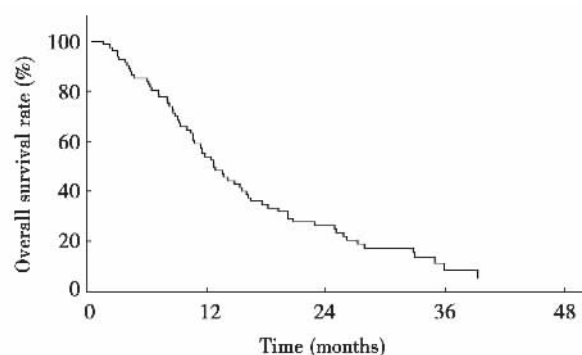


图 1 脑转移瘤治疗后总生存曲线

Figure 1 Overall survival curve of the patients after treatment for brain metastases

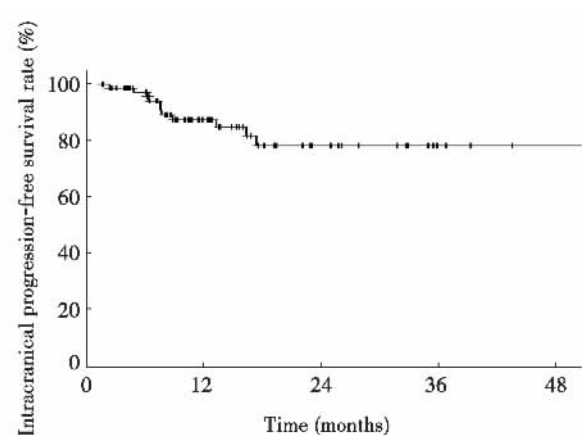


图 2 脑转移瘤治疗后颅内无进展生存曲线

Figure 2 Intracranial progression-free survival curve of the patients after treatment for brain metastases

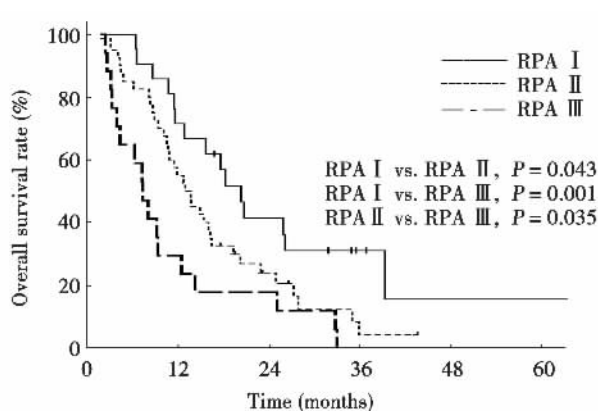


图 3 RPA I、II、III 级总生存曲线比较

Figure 3 Overall survival curves of the patients with RPA I, II, and III brain metastases

2.2 单因素分析

治疗前 KPS \geq 70 和颅外病灶获控制者的 1 年 OS 均高于 KPS<70 和颅外病灶未控者, 分别为 60.7%对 29.4% ($P=0.002$) 和 69.0%对 44.9% ($P=0.005$)(表 1,图 4、图 5)。

表 1 单因素和多因素 Cox 模型分析结果
Table 1 Univariate and Cox multivariate analyses of factors affecting the 1-year overall survival (OS) of patients with brain metastases

Variable	1-year OS (%)	<i>P</i>	Multivariate	
			HR (95% CI)	<i>P</i>
KPS scores				
≥ 70	60.7	0.002	1.888 (1.053–3.385)	0.033
< 70	29.4			
Extracranial lesion status				
Uncontrolled	44.9	0.005	1.824 (1.053–3.162)	0.032
Controlled	69.0			
Treatment modality				
SRT alone	43.4	0.030	0.691 (0.420–1.138)	0.146
SRT + WBRT	64.1			
Gender				
Male	54.4	0.787	0.763 (0.453–1.285)	0.308
Female	53.1			
Primary tumor site				
Lung	54.0	0.250	1.145 (0.886–1.479)	0.301
Breast	60.0			
Colorectal	66.7			
Others	33.3			
Number of lesions				
1	53.1	0.786	1.006 (0.590–1.716)	0.982
≥ 2	55.2			
Age at diagnosis				
< 65 years	55.0	0.290	0.645 (0.329–1.266)	0.202
≥ 65 years	50.0			
Histological status				
Epithelial	55.6	0.344	2.005 (0.711–5.654)	0.188
Non-epithelial	33.3			
Tumor volume				
≤ 5 cm ³	52.5	0.920	1.204 (0.684–2.121)	0.520
> 5 cm ³	55.3			
BED				
≤ 75 Gy	53.6	0.890	1.927 (0.969–3.834)	0.062
> 75 Gy	54.6			

KPS, Karnofsky performance state; SRT, stereotactic radiotherapy; WBRT, whole-brain radiotherapy; BED, biological effective dose.

SRT+WBRT 组和单纯 SRT 组的中位生存期分别为 16 个月和 11.4 个月,1 年 OS 分别为 64.1%

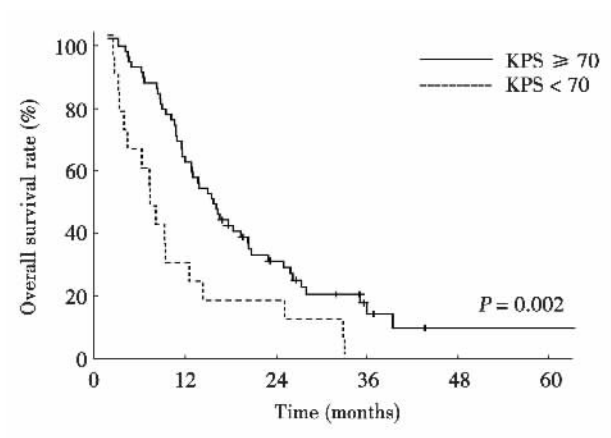


图 4 SRT 前 KPS \geq 70 与<70 的总生存曲线比较
Figure 4 Overall survival curves of the patients with KPS of ≥ 70 and < 70

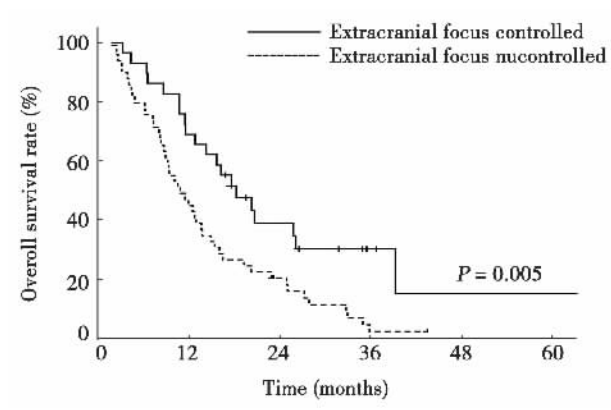


图 5 颅外病灶控制与未控的总生存曲线比较
Figure 5 Overall survival curves of the patients with extracranial lesions controlled and uncontrolled

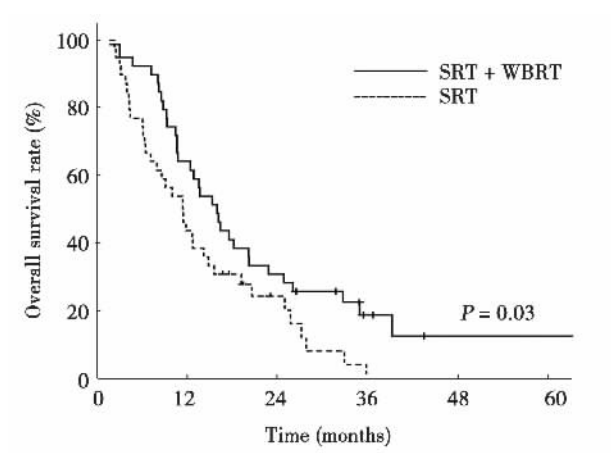


图 6 SRT+WBRT 与单纯 SRT 治疗总生存曲线比较
Figure 6 Overall survival curves of the patients with brain metastases treated by SRT plus WBRT and SRT alone

和43.4%,两组比较差异有显著性($P=0.030$)(表1,图6)。对于颅外肿瘤获控制和脑病灶数 ≥ 2 个者,两组间的1年OS差异有显著性,分别为80%和57.1%($P=0.018$),73.3%和35.7%($P=0.033$);但对于颅外肿瘤未控和脑单发病灶者,两组间的1年OS差异则无显著性,分别为54.2%和36.0%($P=0.524$),58.3%和48.0%($P=0.338$)。

2.3 多因素分析

以性别、年龄(<65 岁与 ≥ 65 岁)、原发肿瘤部位(肺、乳腺、消化道、其他)、病理组织类型(上皮源性与非上皮源性)、治疗前KPS评分(≥ 70 与 <70)、颅外病灶是否控制、脑病灶数目(1个与 ≥ 2 个)、病灶体积($\leq 5\text{ cm}^3$ 与 $>5\text{ cm}^3$)、治疗方式(SRT+WBRT与单纯SRT)和BED大小($\leq 75\text{ Gy}$ 与 $>75\text{ Gy}$)10个因素,采用Cox模型后退法作逐步因子筛选,结果显示KPS评分、颅外病灶是否控制是影响OS的独立预后因素(表1)。

2.4 不良反应

所有患者均能按计划完成SRT±全脑放疗,少数患者在治疗期间出现头痛、恶心和呕吐,经甘露醇脱水及激素治疗后症状均可缓解。

3 讨 论

利用直线加速器X射线进行多弧度等中心旋转照射可实现SRT方式治疗,SRT包括单次大剂量(即SRS)或分次剂量(即分次立体定向放疗, fractional stereotactic radiotherapy, FSRT)治疗,SRS常用于治疗脑转移瘤。据报道,SRS治疗脑转移瘤的局控率可达85%~96%,并使80%以上患者的神经功能障碍得到改善,中位生存时间为3.3~14.2个月^[7-10]。本研究采用SRS或FSRT治疗脑转移瘤患者,全组1年颅内局控率为87.4%,中位生存时间为12.9个月。此结果优于Zable^[7]、Kim等^[8]研究,与Rao等^[9]报道中位生存时间14.2个月相近。

与SRS相比,FSRT具有以下优势:(1)分次剂量较SRS低,有利于保护肿瘤周围的重要结构和器官(如脑干、视通路),尤其适合于治疗脑中线部位病灶;(2)FSRT更适合治疗较大体积病灶,可减少肿瘤周围正常组织的损伤。在本研究中,采用FSRT方式治疗的患者主要为位于中线部位的病灶(7/7)和直径 $>3\text{ cm}$ 的较大病灶(25/32),其疗效与SRS相当,且无严重的急性反应,提示采用FSRT方式治疗中线部位和较大体积的脑转移病灶是有效和安全的。

关于SRT是否需要联合WBRT,目前尚无统一的意见。Pirzkall等^[11]的研究认为SRS联合WBRT可将单纯SRS的中位生存期从8.3个月延长到15.4个月,尤其对于不伴有颅外病灶的患者。然而,最近有2项前瞻性随机研究均显示单纯SRS和SRS+WBRT之间的总生存率差异无显著性,但SRS+WBRT在颅内控制方面较SRS有更多的获益^[12,13]。从本研究的结果来看,SRT+WBRT的中位生存期要长于单纯SRT,获益主要表现在颅外肿瘤获控制或颅内多发(≥ 2 个)病灶者。其原因可能是:(1)颅外病灶控制者在短期内发生颅内再转移或其他部位转移的危险性相对较小,而全脑放疗有助于控制颅内微转移灶,延长患者的生存期;(2)发生脑多发转移提示肿瘤颅内播散概率较大,联合全脑放疗能更好地控制脑微转移病灶。

在脑转移瘤X线立体定向放射治疗的预后影响因素研究中,由于不同肿瘤中心在病例的选择、放疗技术的运用以及统计方法的采用等方面存在差异,所得出的结果也有所不同。据文献^[14-16]报道,影响SRT治疗脑转移瘤的预后因素包括放疗前年龄、KPS评分、脑转移病变数目、颅外原发肿瘤和转移病灶的状态,其中,以KPS评分和颅外肿瘤的控制情况最为重要。在本研究中,由于治疗后患者发生颅内进展的比例(14%)不高(可能与部分患者尚未观察到颅内进展便因为颅外肿瘤进展而死亡有关),故在进行单因素和多因素分析时,均未能得出影响颅内PFS的阳性因素(在结果中未列出)。然而,对OS的分析结果却证实了治疗前KPS评分和颅外病灶是否控制是影响总生存的独立因素,其原因可能与以下因素有关:(1)KPS评分较高,患者一般状况较好,免疫功能状态较佳,因而可获得较好的治疗效果;(2)颅外病灶得到控制可减少颅内再转移及其他远处转移的概率,对延长患者的生存期无疑有益处;(3)原发肿瘤是导致患者死亡的主要原因之一,而脑转移瘤经SRT治疗后发生与神经系统相关死亡仅占患者死亡原因的38%^[12]。因此,治疗前适当运用脱水剂和糖皮质激素,减轻脑水肿、降低颅内压及神经功能损害,改善患者放疗前功能状态,积极治疗颅外原发肿瘤和转移病灶,有利于延长患者的生存期。

为更好地预测脑转移瘤SRT的效果和制定更合理的个体化综合治疗方案,近年来有些作者提出了预后指数及相关分级系统概念,主要

包括 RPA^[17]、GPA (graded prognostic assessment)^[18] 和 BSBM (basic score for brain metastases) 等^[19] 分级系统。其中,目前临床应用较多的是 RPA 分级系统,它是根据患者的 KPS 评分(<70 和 ≥70)、年龄(<65 岁和 ≥65 岁)和颅外原发和转移病灶是否存在三个因素进行分级的,Ⅰ级预后最好,Ⅲ级最差,Ⅱ级介于两者之间。本研究按照 RPA 分级标准进行分级,结果显示Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ级的 1 年 OS 分别为 71.4%、55.0%和 29.4% ($P<0.05$), 证明了 RPA 分级系统对脑转移瘤 SRT 疗效的预测价值。

综上所述,采用 SRT 方式治疗恶性肿瘤脑转移瘤是有效和安全的,对颅外肿瘤获控制或颅内多发(≥2 个)病灶者,SRT 联合全脑放疗有利于延长患者的生存期。治疗前 KPS 评分和颅外病灶是否控制是影响患者总生存的独立因素。

参 考 文 献

- [1] Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB, et al. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer [J]. *Ann Neurol*, 1992,31(3):268-273.
- [2] Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 1996,7(3):337-344.
- [3] Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994,28(4):797-802.
- [4] Patchell RA. The management of brain metastases [J]. *Cancer Treat Rev*, 2003,29(6):533-540.
- [5] Coia LR, Aaronson N, Linggood R, et al. A report on the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992,23(1):223-227.
- [6] Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy: An analysis from Radiation Therapy Oncology Group 91-04 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001,51(3):711-717.
- [7] Zable A, Milker-Zabel S, Thilmann C, et al. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors [J]. *Lung Cancer*, 2002,37(1):87-94.
- [8] Kim YS, Kondziolka D, Flickonger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma

metastatic to the brain [J]. *Cancer*, 1997,80 (11):2075-2083.

- [9] Rao G, Klimo P, Thompson CJ, et al. Stereotactic radiosurgery as therapy for melanoma, renal carcinoma, and sarcoma brain metastases: impact of added surgical resection and whole-brain radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66(4):S20-S25.
- [10] 夏火生,韩守云,李 苹,等. 多发性脑转移瘤立体定向放疗的探讨 [J]. *癌症*, 2005,24(6):711-713.
- [11] Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 1998,16(11):3563-3569.
- [12] Manon R, O'Neill A, Knisely J, et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E 6397) [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(34):8870-8876.
- [13] 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
- [14] Posner JB, Chenik NL. Intracranial metastases from systemic cancer [J]. *Adv Neurol*, 1978,19:579-592.
- [15] Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, 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.
- [16] Rades D, Bohlen G, Pluemer A, et al. Stereotactic Radiosurgery Alone Versus Resection Plus Whole-Brain Radiotherapy for 1 or 2 Brain Metastases in Recursive Partitioning Analysis Class 1 and 2 Patients [J]. *Cancer*, 2007,109(12):2515-2521.
- [17] 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.
- [18] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, 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.
- [19] Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004,60(1):218-224.

[编辑及校对:杨允贵]