

• 综述 •

恶性肿瘤姑息放疗进展

王莹 陈文彰 燕丽香 孙红梅 鲍云华

恶性肿瘤晚期常发生全身远处转移,临床预后差,缺乏有效治愈手段,治疗目的是减轻痛苦,提高生活质量,延长生存期。放疗作为有效的姑息治疗手段具有毒性小、副作用少及资源消耗低等优势,常应用于恶性肿瘤骨转移、颅内转移及肿瘤原发灶的姑息治疗。大剂量短程放疗可有效缓解骨转移所致疼痛及硬膜外脊髓压迫症状,全脑放疗在脑转移综合治疗中占有重要地位。预后良好的患者可获益于手术治疗、立体定向放射外科治疗或高剂量常规放疗等更积极的治疗手段。目前,肿瘤姑息性放疗的剂量分割模式仍是临床研究中的热点,本文就近年来姑息放疗在骨转移性肿瘤、硬膜外脊髓压迫、脑转移瘤的研究进展作一综述。

一、骨转移性肿瘤

恶性肿瘤晚期易发生骨转移,尤以前列腺癌、乳腺癌及肺癌多见,临床主要表现为疼痛、功能障碍、病理性骨折、高钙血症及硬膜外脊髓压迫,严重影响患者生活质量。外照射放疗可明显缓解疼痛,国外学者报道其总有效率为60%~70%,完全缓解率达30%^[1],国内学者陈志霄等^[2]研究指出放疗止痛有效率可高达90%。

1. 骨转移性肿瘤的放疗模式选择:骨转移最常用的放疗模式为多次分次长程放疗(30 Gy分10次、40 Gy分20次等)和少分次短程放疗(20 Gy分5次等)或单次放疗(8 Gy 1次)。Chow等^[3]的荟萃分析通过对比局部骨转移性肿瘤单次放疗和多次分割放疗疗效得出两者在总反应率和完全缓解率上基本一致。美国放射肿瘤协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)研究^[4]显示8 Gy 1次和30 Gy分10次姑息性治疗上疗效相似。Chow等^[3]的研究结果提示单次放疗患者较多次放疗患者再程放疗率高,分别为20%与8%,可能与放疗医师对单次照射患者倾向再治或单次剂量掌握不准相关。单次放疗较多次分割放疗更加方便,适于疼痛明显且体质差、不适宜多搬动的患者。既往研究^[5-6]表明单次大剂量照射急性反应发生率更高,但增多分割次数和延长治疗时间也未见明显获益。基于上述研究结论美国放疗临床实践指南推荐肿瘤骨转移放疗模式为8 Gy 单次放疗。

但是澳大利亚及新西兰的报道表明,放疗医师在实际使用中仍倾向选择多次分割放疗模式^[7]。国际临床研究调查同样证实放疗医师更喜欢选择多次分割治疗模式,Fairchild等^[8]的研究提示亚洲常用的模式是30 Gy分10次。印度和非洲大于70%的放疗中心采用多次分割的模式^[9-10],在美国高达90%以上放疗医师选择30 Gy分10次的分割模式^[8],目前国内放疗中心也以多次分割放疗模式为主,这可能与选择放疗模式在临床应用受医师、患者及治疗中心等多种因素影响相关。另

有研究^[11]提示8 Gy 1次与20 Gy分5次在总体有效率上无差异,但单次放疗组在其他方面较差,包括急性反应发生率、治疗失败的时间等。因此,笔者建议资源允许的情况下行多次放疗,一般状况评分较差或行动不便、有骨折危险以及路途较远的患者适合行单次放疗。

2. 体部立体定向放射治疗在骨转移性肿瘤中的应用:体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是指针对肿瘤放射治疗靶区进行低分割大剂量的放射治疗。椎体转移瘤常引起疼痛,如不及时治疗可能会导致病理性骨折和(或)硬膜外脊髓压迫(ESCC),常规放疗剂量2.5~4 Gy/次,总剂量20~40 Gy可有效缓解肿瘤的椎体转移症状,但治疗剂量常受脊髓的安全剂量限制,特别是对再程放疗的患者^[12]。SBRT采用高剂量靶区放射治疗,有效控制局部肿瘤并最大限度地减少周围正常组织放射性毒副反应^[13],应用更加安全,可作为积极的替代方案应用于部分脊髓转移的患者。

脊柱SBRT通常包括1~5次的高剂量靶向照射,常用处方剂量为24 Gy分3次放疗,16 Gy 单次放疗,放射区域可接受相当于常规外照射放疗4~6倍的生物有效剂量,其目的是最大限度控制转移病灶,减少再治率,同时最大限度地降低放射性/放射性脊髓损伤的风险。SBRT技术作为椎体转移瘤安全、有效的治疗手段比常规放疗更复杂,经济成本高,需要对患者多学科严格筛选。因此,其主要适用于一般状态好,转移瘤体积小和靶区内无重要组织器官的患者。

已公布数据证实SBRT的疗效与传统放疗无明显差异,局部控制率为80%~90%,而毒副作用较轻。但目前的证据仅局限于非随机对照试验和回顾性分析。SBRT的临床优势与传统治疗相比仍存在争议,有待于人们进一步研究探讨。

二、硬膜外脊髓压迫症

硬膜外脊髓压迫症是脊椎或硬膜外腔转移性疾病的重要并发症之一,不及时治疗可导致持续疼痛和严重的神经功能障碍。治疗目标是缓解疼痛,保持和恢复神经功能,改善或维持生活质量。硬膜外脊髓压迫症患者生存期一般为3~6个月。Rade等^[14]研究发现孤立骨转移,无大脑和内脏转移以及原发病与硬膜外脊髓压迫症发病时间间隔长是较好的预后因素。Loblaw等^[15]报道原发肿瘤类型也具有预后判断价值。Rades等^[16]一项研究表明,具有运动障碍的患者接受放疗后运动功能可得到较好的恢复,治疗前神经功能状态是恢复或维持神经功能的最重要的预后因素之一,因此硬膜外脊髓压迫症的早期诊断和治疗至关重要。

1. 硬膜外脊髓压迫症的放疗模式选择:单纯放疗是治疗硬膜外脊髓压迫症的一个重要手段,因为许多患者由于治疗并发症,体力状况差,预计生存期短,或广泛的脊柱受累不适合接受手术治疗。放疗可使60%~80%的患者疼痛得到缓解。Maranzano等^[17]在一份报告中指出,单纯放疗可使90%的患者活动能力得到维持,30%得以改善,但对高位截瘫患者无明显疗效。对患有多发性骨髓瘤、精原细胞瘤、淋巴瘤和乳腺癌等放疗敏感

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.10.047

作者单位:100043 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院肿瘤科(王莹、陈文彰、燕丽香、孙红梅);解放军第307医院肿瘤科(鲍云华)

通讯作者:鲍云华,Email:baoyunhua824@126.com

肿瘤的患者,功能恢复的可能性更大,即使已出现截瘫仍有疗效^[18]。

硬膜外脊髓压迫症治疗的最佳放疗剂量仍未统一。不同剂量分割已有较多报道,范围从8 Gy 单次方案到多次分割方案,如30 Gy 分割为10次。预后较好但不接受手术的患者可能获益于多次分割放疗。一项前瞻性国际性的非随机研究^[19]纳入231例患者,分别接受短程放疗方案(8 Gy 1次或20 Gy 分5次)或长程放疗方案(30 Gy 分10次,37.5 Gy 分15次,或40 Gy 分20次)放疗,数据表明,长程放疗与短程放疗相比可显著改善患者无进展生存率(72%:55%)和1年局部控制率(77%:61%)。此外,Rades等^[20]开展的前瞻性研究显示,40 Gy 分割20次方案与30 Gy 分割10次方案相比在改善功能状态与行动能力上无明显差异。针对预后差的患者放疗方案如何选择,Maranzano等^[17]的随机对照研究指出对部分预后不良的患者,8 Gy 单次放疗方案是有效和安全的。

2. 手术在硬膜外脊髓压迫症中的应用:硬膜外脊髓压迫症的个体化治疗需考虑整体预后、脊柱稳定性、肿瘤组织学、有无骨性压迫和既往脊髓照射情况等多项因素。骨性压迫是放疗后运动功能恢复的不良因素。尽管证据有限,人们普遍认为骨性压迫和(或)脊柱不稳定的相对适应证为手术。手术可迅速解除脊髓受压,改善神经功能障碍。国内王晓光等^[21]对引起脊髓压迫的脊髓转移瘤患者进行手术治疗,结果所有患者神经功能都得到不同程度恢复,疼痛完全消失,二便功能均有改善。对于部分患者,积极的减瘤手术加脊柱固定后放射治疗与单纯放疗相比可明显改善活动能力。Patchell等^[22]在单纯脊髓压迫,截瘫不超过48 h的肿瘤患者(除外淋巴瘤,原发性脊柱肿瘤)中开展了一项临床试验,患者分两组,一组接受单纯放疗(30 Gy 分10次放疗),另一组接受手术减压后放疗。中期分析结果显示,接受术后放疗的患者活动能力提高率显著高于单独放疗组(84%:57%),并保留了较长时间的行走能力(中位数分别为122 d与13 d),这项研究也因此提前终止。放疗过程中及放疗后神经系统疾病进展是手术治疗的另一适应证,Patchell等^[23]报道,30%的患者放疗中或放疗后进展接受手术挽救治疗可恢复活动能力。然而,放疗后手术治疗与开始就接受手术治疗的患者相比相关毒副作用发生率几乎增加了1倍。因此我们建议放化疗敏感的肿瘤患者如无肢体运动障碍,可首选放化疗。对放化疗不敏感的肿瘤患者,应尽早接受手术,以保存肢体运动功能。

三、脑转移瘤

约20%~40%的成年恶性肿瘤患者病程中发生脑转移,皮质类固醇激素、甘露醇脱水治疗和全脑放疗(WBRT)是目前脑转移瘤的主要治疗手段。对于颅内多发转移的患者,全脑放疗使中位生存期由原来单独应用药物时的1个月提高到3~6个月。整体预后是决定最佳治疗方案的关键因素之一。脑转移瘤确诊后决定生存期的一些主要指标包括患者的一般状态,颅外疾病的严重程度和年龄。目前认为原发肿瘤类型及转移瘤数目也是评估预后的重要因素。

1. 脑转移瘤放疗模式选择:全脑照射对于预后不良的患者是否能获益尚无定论。Bezjak等^[24]开展的一项前瞻性观察研究发现使用皮质类固醇和全脑照射1个月后,只有19%的患者有神经系统症状或生活质量的改善,约30%患者神经系统症状较前恶化,27%患者在1个月或治疗后不久死亡。分析全脑放疗的获益较少可能与患者一般状况较差相关,短程放疗对部分患者的必要性有待于进一步评估研究。

部分脑转移<3个病灶的患者可获益于更积极的治疗方案。国内外开展的多项随机试验^[25-28]已证实了除全脑放疗外手术治疗的有效性。其中三项结果提示接受手术治疗组的患者对比全脑放疗的患者具有生存优势。另外一项试验对比两组中位生存期结果无显著差异,可能与纳入标准允许患者卡氏评分低至50分有关。需要特殊指出的是在上述得出阳性结果的试验中,存活率在患有全身性疾病及高龄患者中普遍较差。因此,对于一些预后较好的孤立脑转移瘤患者,手术可以延长生存期,但目前尚无证据支持预后差的患者可以从手术获益。

多项研究比较了不同的全脑放疗方案^[29-34],包括12 Gy 分2次,20 Gy 分5次,30 Gy 分10次,40 Gy 分20次和一项40 Gy 分20次、每日2次的超分割方案。尽管这些方案差异很大,但在生存期、缓解率及毒性方面无显著差异。在这些试验中规模最大的为RTOG研究,患者分别接受以下放疗方案,即40 Gy 分20次,40 Gy 分15次,30 Gy 分15次,30 Gy 分10次或20 Gy 分5次。所有治疗组的临床缓解持续时间和疾病进展时间并无差异,但是短期内接受多次放疗的患者缓解更快。因此,30 Gy 分10次及20 Gy 分5次这两种分割方式成为脑转移瘤姑息治疗的标准治疗模式。

2. 立体定向放射治疗在脑转移瘤治疗中的应用:研究证实立体定向放射治疗可使部分脑转移患者生存期延长。立体定向放射治疗利用多个集中放射束对瘤体进行精确的单次或少分次高剂量照射,放射剂量快速下降,以降低对周围正常组织损伤的风险。RTOG临床试验^[35]证实,在针对1~3脑转移瘤的患者治疗中,全脑放疗联合立体定向放射治疗与单独全脑放疗相比可延长单病灶患者生存期。多个随机临床试验^[36-40]已经证明,在脑转移瘤数目≤4个的患者中,全脑放疗联合局部治疗可降低颅内治疗失败率(包括原发转移灶和颅内其他部位),但对患者生存期无明显影响。

综上所述,姑息放疗可有效缓解恶性转移瘤患者的临床症状,延长患者生存期。个体化疗方案的制订取决于患者一般状态评分、整体预后及放疗模式的疗效等多种因素。总之,少分次分割放疗,或局限性骨转移的单次放疗既可提供有效的治疗又能最大限度地减少对患者的不便,建议作为姑息治疗患者的优选放疗方案。预后相对较好的患者可采取更积极的治疗手段包括手术治疗、立体定向放射外科治疗或高剂量常规放疗。

参 考 文 献

- [1] Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24: 112-124.
- [2] 陈志霄, 周道安. 肺癌骨转移的放疗效果及相关预后因素分析. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16: 313-314.
- [3] Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol, 2007, 25: 1423-1436.
- [4] Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 798-804.
- [5] Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol, 2008, 89: 150-155.
- [6] Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol, 2006, 79: 278-284.

- [7] Roos DE. Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain; an Australian and New Zealand practice survey and literature review. *Radiother Oncol*, 2000, 56:315-322.
- [8] Fairchild A, Barnes E, Ghosh S. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases; evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75:1501-1510.
- [9] Sharma V, Gaye PM, Wahab SA. Patterns of practice of palliative radiotherapy in Africa, Part 1: Bone and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70:1195-1201.
- [10] Gupta T, Sarin R. Palliative radiation therapy for painful vertebral metastases; a practice survey. *Cancer*, 2004, 101:2892-2896.
- [11] Roos DE, Turner SL, O'Brien PC. Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol*, 2005, 75:54-63.
- [12] Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol*, 2007, 17:131-140.
- [13] Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases; a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71:652-665.
- [14] Rades D, Fehlauer F, Schulte R. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*, 2006, 24:3388-3393.
- [15] Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2003, 15:211-217.
- [16] Rades D, Karstens JH. A comparison of two different radiation schedules for metastatic spinal cord compression considering a new prognostic factor. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178:556-561.
- [17] Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression; results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol*, 2009, 93:174-179.
- [18] Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease; what are the options, indications, and outcomes? *Spine*, 2009, 34:S78-92.
- [19] Rades D, Lange M, Veninga T. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73:228-234.
- [20] Rades D, Fehlauer F, Stalpers LJ. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression; final results of a multicenter study. *Cancer*, 2004, 101:2687-2692.
- [21] 王晓光, 刘群, 朴颖哲, 等. 引起脊髓压迫的脊椎转移瘤的手术治疗体会. *中华神经外科杂志*, 2007, 23:289-291.
- [22] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer; a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366:643-648.
- [23] Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 21:1.
- [24] Bezjak A, Adam J, Barton R. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer*, 2002, 38:487-496.
- [25] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990, 322:494-500.
- [26] 祝向东, 朱永坚, 傅伟明, 等. 非小细胞型肺癌伴脑转移的外科治疗. *中华神经外科杂志*, 2008, 24:705-706.
- [27] Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*, 1993, 33:583-590.
- [28] Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29:711-717.
- [29] Komamicky LT, Phillips TL, Martz K, et al. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20:53-58.
- [30] Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol*, 1993, 26:111-116.
- [31] Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol*, 1996, 8:308-315.
- [32] Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases; a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39:571-574.
- [33] Davey P, Hoegler D, Ennis M, et al. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol*, 2008, 88:173-176.
- [34] Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77:648-654.
- [35] 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 randomized trial. *Lancet*, 2004, 363:1665-1672.
- [36] 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. *JAMA*, 2006, 295:2483-2491.
- [37] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation; a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10:1037-1044.
- [38] 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. *Clinical Oncol*, 2011, 29:134-141.
- [39] Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain; a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*, 2008, 87:299-307.
- [40] Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases; review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol*, 2012, 102:168-179.

(收稿日期:2013-01-21)

(本文编辑:吴莹)