

# 脑转移瘤患者单纯手术治疗与手术联合术后脑部放疗对比分析

王月坤 刘磊 陈琬琦 王裕 马文斌

**【摘要】 目的** 总结脑转移瘤单纯手术和手术联合术后脑部放疗的治疗经验,并筛查此类患者放疗获益的相关影响因素。**方法** 纳入北京协和医院脑转移瘤数据库中 2011 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的成人脑转移瘤患者 141 例,根据不同治疗方案分为单纯手术组(91 例)和手术联合术后脑部放疗组(联合治疗组,50 例),收集性别、年龄、脑转移瘤数目和部位、神经系统症状、颅外转移、治疗方案等临床资料,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,并通过亚组分析、单因素 log-rank 检验和多因素 Cox 回归分析筛查预后相关影响因素,构建预后评分系统。**结果** 原发肿瘤主要为非小细胞肺癌和乳腺癌,以单发脑转移瘤、单纯幕上肿瘤、存在神经系统症状为主。与单纯手术组相比,联合治疗组原发肿瘤局部治疗比例较高( $P = 0.018$ ),中位生存期较长( $P = 0.009$ )。多因素 Cox 回归分析显示,女性( $RR = 0.209, 95\%CI: 0.077 \sim 0.567; P = 0.002$ )、年龄  $\geq 65$  岁( $RR = 2.994, 95\%CI: 1.066 \sim 8.411; P = 0.037$ )、原发肿瘤为非小细胞肺癌( $RR = 0.175, 95\%CI: 0.062 \sim 0.496; P = 0.001$ )、脑转移瘤位于幕下( $RR = 0.065, 95\%CI: 0.009 \sim 0.462; P = 0.006$ )以及同时位于幕上和幕下( $RR = 0.130, 95\%CI: 0.020 \sim 0.864; P = 0.035$ )是患者生存预后的影响因素。根据上述结果构建预后评分系统,对于评分  $> 4$  的患者,联合治疗组中位生存期长于单纯手术组( $P = 0.023$ )。**结论** 手术联合术后脑部放疗可使脑转移瘤患者生存获益;女性、年龄  $\geq 65$  岁、原发肿瘤为非小细胞肺癌、幕下肿瘤是患者生存预后的影响因素;预后评分系统  $> 4$  的患者推荐手术联合术后脑部放疗,评分  $\leq 4$  的患者可根据个体情况决定单纯手术或手术联合术后脑部放疗。

**【关键词】** 肿瘤转移; 脑肿瘤; 转移瘤切除术; 放射疗法; 预后; 存活率分析

## Comparison of neurosurgery combined brain radiotherapy versus neurosurgery alone for patients with brain metastases

WANG Yue-kun, LIU Lei, CHEN Wan-qi, WANG Yu, MA Wen-bin

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Yu (Email: ywang@pumch.cn)

**【Abstract】 Objective** To summarize the single-center experience on neurosurgery and neurosurgery combined radiotherapy of brain metastases, and determine factors for prolonged survival time after brain radiotherapy for patients undergoing neurosurgery for brain metastases. **Methods** A total of 141 adult patients diagnosed with brain metastases between January 1st, 2011 and December 31st, 2018 were included in this retrospective study, and were divided into neurosurgery group ( $n = 91$ ) and neurosurgery combined radiotherapy group ( $n = 50$ ). Clinical data, including patients' age, sex, diagnosis type of primary tumor, neurological symptoms, number and location of brain metastases, plans of brain treatment, systematic treatment and status of extracranial metastasis (ECM), were extracted retrospectively. Survival analysis, subgroup analysis and univariate log-rank and multivariate Cox analysis were applied to predict factors and prognosis scores. **Results** The major primary tumor types were non-small cell lung cancer and breast cancer. The patients included mainly had single and supratentorial lesions and neurological symptoms. The neurosurgery combined radiotherapy group had a statistically higher rate of local treatment of primary tumor ( $P = 0.018$ ). Multivariate Cox analysis showed that female ( $RR = 0.209$ ,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.03.007

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科

通讯作者:王裕,Email:ywang@pumch.cn

95%CI: 0.077–0.567;  $P = 0.002$ ), age  $\geq 65$  years ( $RR = 2.994$ , 95%CI: 1.066–8.411;  $P = 0.037$ ), non-small cell lung cancer (NSCLC;  $RR = 0.175$ , 95%CI: 0.062–0.496,  $P = 0.001$ ) and infratentorial tumor ( $RR = 0.065$ , 95%CI: 0.009–0.462;  $P = 0.006$ ) or supratentorial plus infratentorial metastases ( $RR = 0.130$ , 95%CI: 0.020–0.864;  $P = 0.035$ ) were associated with prognosis. Compared with neurosurgery group, neurosurgery combined radiotherapy group had significantly prolonged median survival time (13.9 months vs. 21.9 months,  $P = 0.009$ ). The prognosis score was defined accordingly: for patients with a prognosis score  $> 4$ , those in neurosurgery combined radiotherapy group had a significantly prolonged survival time (29.6 months vs. 13.9 months,  $P = 0.023$ ). **Conclusions** For patients with brain metastases, neurosurgery combined with radiotherapy can prolong survival time and female, age  $< 65$  years, NSCLC and infratentorial tumor are associated with better prognoses. A prognosis score was defined in our study, whereby neurosurgery combined radiotherapy is recommended for post-operative patients with a prognosis score  $> 4$ . For patients with a prognosis score  $\leq 4$ , local management should be designed on an individual basis.

**【Key words】** Neoplasm metastasis; Brain neoplasms; Metastectomy; Radiotherapy; Prognosis; Survival analysis

**Conflicts of interest:** none declared

脑转移瘤是成人最常见的颅内恶性肿瘤,是导致死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。约 30% 的实体肿瘤患者病程中可发生脑转移<sup>[2]</sup>。脑转移瘤患者的预后与多种因素相关,主要包括原发肿瘤类型及分子亚型、年龄、Karnofsky 功能状态评分(KPS)、颅外转移、脑转移瘤数目等<sup>[3]</sup>。目前,对于脑转移瘤数目较少(1~3 个)、体积较大(直径  $\geq 3$  cm)和(或)产生占位效应及相关神经系统症状的脑转移瘤,推荐手术治疗<sup>[4]</sup>;对于单发脑转移瘤,推荐手术联合全脑放射治疗(WBRT)为一线方案<sup>[5]</sup>。研究显示,针对单发脑转移瘤或存在 1~3 个转移灶、无相关神经系统症状的新诊断脑转移瘤患者,单纯手术治疗与局部治疗即手术联合术后脑部放疗[包括 WBRT 和立体定向放射外科(SRS)治疗]均可降低局部复发率,但对生存期的影响无显著差异<sup>[6]</sup>;但有生存分析结果与之相反,认为行术后全脑放射治疗的患者生存期显著延长<sup>[7]</sup>,提示手术联合术后脑部放疗可显著降低脑转移瘤患者脑部病灶复发率,但能否延长生存期尚无高级别循证医学证据。中国医学科学院北京协和医院脑转移瘤数据库建立于 2017 年,目前已纳入在我院单中心行脑部手术、脑部放疗和(或)就诊于脑转移瘤多学科诊疗模式(MDT)门诊的脑转移瘤患者共 462 例,本研究基于我院脑转移瘤数据库,总结脑转移瘤手术联合术前或术后脑部放疗的诊疗经验,并探究此类患者放疗获益的相关影响因素。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)北京协和医院脑转移

瘤数据库中 2011 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日诊治的脑转移瘤患者。(2)年龄  $> 18$  岁。(3)脑转移瘤的诊断经术后组织病理学证实,原发肿瘤的诊断依据术后脑转移瘤组织病理学诊断、影像学和(或)颅外肿瘤组织病理学诊断。(4)排除原发肿瘤不明的患者。

2. 一般资料 根据上述纳入与排除标准共纳入新诊断脑转移瘤患者 141 例,男性 64 例,女性 77 例;年龄 23~78 岁、平均( $55 \pm 11$ )岁,其中  $\geq 65$  岁 26 例(18.44%)、 $< 65$  岁 115 例(81.56%)。原发肿瘤分别为肺癌 76 例(53.90%),其中非小细胞肺癌 69 例(48.94%)、小细胞肺癌 7 例(4.96%),乳腺癌 29 例(20.57%),消化系统肿瘤 14 例(9.93%),泌尿系统肿瘤 9 例(6.38%),妇科肿瘤 9 例(6.38%),其他肿瘤为 4 例(2.84%);接受原发肿瘤局部治疗 93 例(65.96%),未接受局部治疗 48 例(34.04%);接受原发肿瘤系统治疗(化疗或靶向治疗)110 例(78.01%),其中单纯化疗 75 例(68.18%)、单纯靶向治疗 7 例(6.36%)、先后行化疗和靶向治疗 28 例(25.45%),未接受系统治疗 31 例(21.99%);发生颅外转移 40 例(28.37%),其中发生肺转移占 11.35%(16/141)、骨转移占 8.51%(12/141)、肝转移占 6.38%(9/141)、肾上腺转移占 4.26%(6/141),无颅外转移占 71.63%(101/141)。脑转移瘤呈单发 112 例(79.43%),呈多发 29 例(20.57%);肿瘤位于幕上 106 例(75.18%),幕下 24 例(17.02%),幕下和幕上 11 例(7.80%);出现神经系统症状 122 例(86.52%),无神经系统症状 19 例(13.48%);单纯手术(单纯手术组)91 例(64.54%),手术联合术后脑部放疗(联合

治疗组) 50 例 (35.46%), 其中行 WBRT 10 例 (7.09%)、局部放疗 24 例 (17.02%)、方案未知 16 例 (11.35%)。联合治疗组患者原发肿瘤局部治疗比例高于单纯手术组 ( $P = 0.025$ ), 其余各项临床资料组间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 1)。

## 二、研究方法

1. 病例资料收集 本研究回顾性纳入患者临床数据, 主要来源于医院信息系统 (HIS) 和随访记录, 包括患者性别、年龄、原发肿瘤类型、神经系统症状、脑转移瘤数目和部位、脑部手术和术后放疗方案、系统治疗方案以及颅外转移情况。术后每 6 个月随访 1 次, 评估患者是否生存。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 和 R 语言 3.6.2 进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。生存分析起始事件为接受手术治疗或术后放疗, 终点事件为死于脑转移瘤。生存时间为开始手术或放疗至出现死亡结局的时间间隔, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较两组患者生存期。全部患者进行亚组分析并制作森林图, 采用似然比检验计算交互作用  $P$  值。联合治疗组预后相关影响因素的筛查采用单因素 log-rank 检验和多因素 Cox 回归分析 ( $\alpha_{\lambda} = 0.05$ ,  $\alpha_{\text{世}} = 0.10$ )。进一步根据筛查的影响因素构建预后评分系统并进行生存分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

Kaplan-Meier 生存曲线显示, 单纯手术组患者中位生存期为 13.9 个月, 联合治疗组为 21.9 个月, 组间差异有统计学意义 ( $P = 0.009$ , 图 1)。为探究接受脑部手术治疗的患者可以从联合治疗显著获益的亚组, 对性别、年龄、脑转移瘤数目和部位、神经系统症状、颅外转移、治疗方案进行亚组分析, 结果显示, 尽管联合治疗组年龄  $< 65$  岁 ( $P = 0.009$ ) 和原发肿瘤为非小细胞肺癌 ( $P = 0.003$ ) 等的患者生存获益优于单纯手术组, 但联合治疗方案与各亚组之间并无交互作用 (均  $P > 0.05$ ), 即各亚组之间手术联合术后脑部放疗的生存获益与单纯手术治疗无明显差异 (图 2)。

对联合治疗组进行预后影响因素筛查, 单因素 log-rank 检验显示, 是否为非小细胞肺癌 ( $P = 0.027$ )、不同脑转移瘤数目 ( $P = 0.048$ ) 和部位 ( $P = 0.002$ ) 对应的生存曲线分布不同且差异具有统计学

表 1 单纯手术组与联合治疗组患者一般资料的比较 [例 (%)]

Table 1. Comparison of baseline characteristics of patients in neurosurgery group and neurosurgery combined brain radiotherapy group [case (%)]

观察指标	单纯手术组 (n=91)	联合治疗组 (n=50)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.012	0.914
男性	41 (45.05)	23 (46.00)		
女性	50 (54.95)	27 (54.00)		
年龄			0.653	0.419
$\geq 65$ 岁	15 (16.48)	11 (22.00)		
$< 65$ 岁	76 (83.52)	39 (78.00)		
原发肿瘤类型			0.035	0.851
非小细胞肺癌	44 (48.35)	25 (50.00)		
其他肿瘤	47 (51.65)	25 (50.00)		
原发肿瘤局部治疗			5.004	0.025
有	54 (59.34)	39 (78.00)		
无	37 (40.66)	11 (22.00)		
原发肿瘤系统治疗			0.000	0.998
有	71 (78.02)	39 (78.00)		
无	20 (21.98)	11 (22.00)		
颅外转移			1.209	0.272
有	23 (25.27)	17 (34.00)		
无	68 (74.73)	33 (66.00)		
脑转移瘤数目			0.559	0.455
单发	74 (81.32)	38 (76.00)		
多发	17 (18.68)	12 (24.00)		
脑转移瘤部位			0.740	0.691
幕上	69 (75.82)	37 (74.00)		
幕下	14 (15.38)	10 (20.00)		
幕上和幕下	8 ( 8.79)	3 ( 6.00)		
神经系统症状			2.829	0.093
有	82 (90.11)	40 (80.00)		
无	9 ( 9.89)	10 (20.00)		

意义 (表 2)。结合单因素 log-rank 检验结果以及纳入与剔除标准将上述因素纳入多因素 Cox 回归模型, 同时纳入临床认为的影响因素——性别、年龄、原发肿瘤类型、治疗方案等, 结果显示, 女性 ( $RR = 0.209$ , 95%CI: 0.077 ~ 0.567;  $P = 0.002$ )、年龄  $\geq 65$  岁 ( $RR = 2.994$ , 95%CI: 1.066 ~ 8.411;  $P = 0.037$ )、原发肿瘤为非小细胞肺癌 ( $RR = 0.175$ , 95%CI: 0.062 ~ 0.496;  $P = 0.001$ )、脑转移瘤位于幕下 ( $RR = 0.065$ , 95%CI: 0.009 ~ 0.462;  $P = 0.006$ ) 以及同时位于幕上和幕下 ( $RR = 0.130$ , 95%CI: 0.020 ~ 0.864;  $P = 0.035$ ) 是倾向患者生存获益的影响因素 (表 3, 4)。

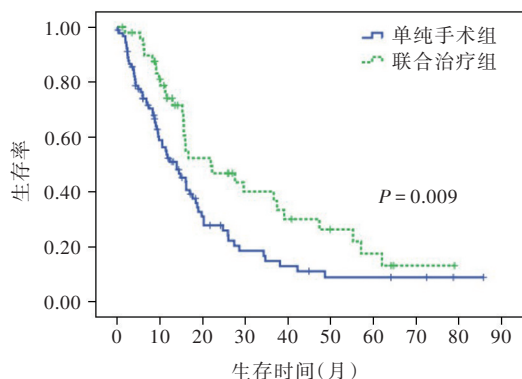
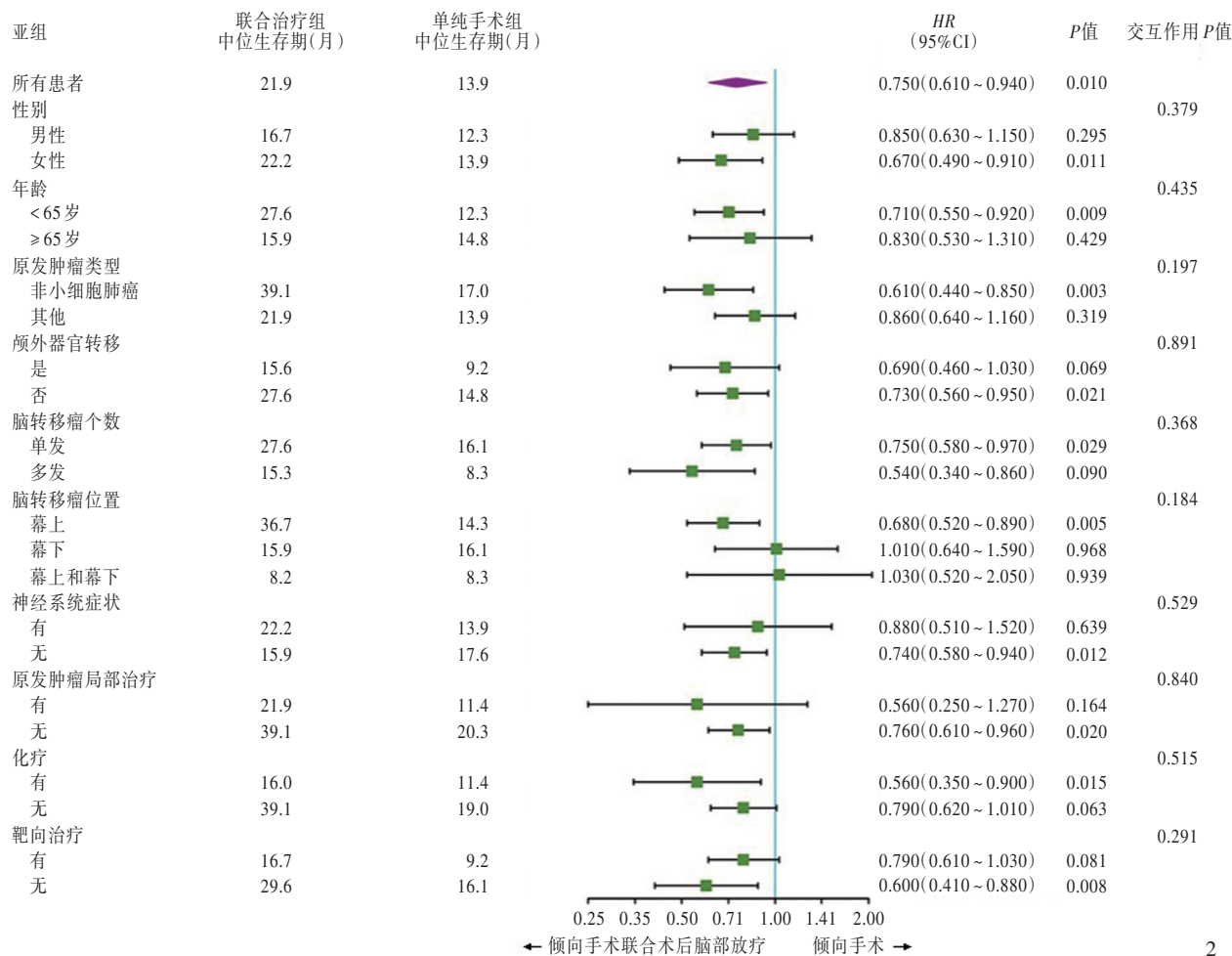


图1 Kaplan-Meier生存曲线显示,联合治疗组患者中位生存期为21.9个月,长于单纯手术组的13.9个月( $P=0.009$ ) 图2 单纯手术组与联合治疗组患者生存获益亚组分析的森林图

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves showed that the median survival time of neurosurgery combined radiotherapy group was 21.9 months, and statistically longer than neurosurgery group with a 13.9 months of median survival time ( $P=0.009$ ). Figure 2 Forest plot of subgroup analysis between neurosurgery group and neurosurgery combined radiotherapy group about the survival benefit.



根据多因素Cox回归分析结果建立预后评分系统,预后评分系统总分为性别、年龄、原发肿瘤为非小细胞肺癌、脑转移瘤部位这4项影响因素评分的总和(表5)。对于评分>4患者,联合治疗组中位生存期29.6个月,长于单纯手术组的13.9个月( $P=0.023$ );评分≤4患者中位生存期组间差异无统计学意义(11.6个月对8.8个月, $P=0.813$ ;图3)。

## 讨 论

本研究回顾性纳入在北京协和医院单中心接受手术联合术后脑部放疗的脑转移瘤患者,原发肿瘤主要为非小细胞肺癌和乳腺癌,脑转移瘤以单发幕上肿瘤为主,多数患者存在神经系统症状;生存分析显示,与单纯手术患者相比,手术联合术后脑

**表 2** 联合治疗组患者生存获益相关影响因素的单因素 log-rank 检验

**Table 2.** Univariate log-rank analysis of survival time in neurosurgery combined radiotherapy group

变量	$\chi^2$ 值	P值
性别(女性/男性)	0.963	0.327
年龄( $\geq 65$ 岁/ $< 65$ 岁)	2.353	0.125
非小细胞肺癌(是/否)	4.901	0.027
颅外转移(有/无)	1.418	0.234
脑转移瘤数目(单发/多发)	3.909	0.048
脑转移瘤部位(幕上/幕下/幕上和幕下)	12.432	0.002
神经系统症状(有/无)	0.039	0.844
原发肿瘤局部治疗(有/无)	1.101	0.294
化疗(有/无)	3.129	0.077
靶向治疗(有/无)	0.082	0.774

**表 3** 联合治疗组患者生存获益影响因素变量赋值表

**Table 3.** Variable assignments of survival analysis in neurosurgery combined radiotherapy group

变量	赋值		
	0	1	2
性别	男性	女性	
年龄	$< 65$ 岁	$\geq 65$ 岁	
非小细胞肺癌	否	是	
颅外转移	无	有	
脑转移瘤数目	单发	多发	
脑转移瘤部位	幕上	幕下	幕上和幕下
神经系统症状	无	有	
原发肿瘤局部治疗	无	有	
化疗	无	有	
靶向治疗	无	有	

**表 4** 联合治疗组患者生存获益影响因素的多因素 Cox 回归分析

**Table 4.** Multivariate Cox analysis for survival time in neurosurgery combined radiotherapy group

变量	<i>b</i>	SE( <i>b</i> )	Wald $\chi^2$	P值	RR	RR 95%CI
女性	-1.563	0.508	9.453	0.002	0.209	0.077 ~ 0.567
年龄 $\geq 65$ 岁	1.097	0.527	4.329	0.037	2.994	1.066 ~ 8.411
非小细胞肺癌	-1.745	0.532	10.741	0.001	0.175	0.062 ~ 0.496
颅外转移	0.839	0.522	2.586	0.108	2.314	0.832 ~ 6.432
脑转移瘤多发	0.413	0.482	0.735	0.391	1.511	0.588 ~ 3.883
脑转移瘤位于幕下	-2.736	1.002	7.450	0.006	0.065	0.009 ~ 0.462
脑转移瘤位于幕上和幕下	-2.036	0.965	4.457	0.035	0.130	0.020 ~ 0.864
神经系统症状	0.400	0.520	0.591	0.442	1.492	0.538 ~ 4.137
原发肿瘤局部治疗	-0.353	0.528	0.445	0.505	0.703	0.250 ~ 1.980
化疗	0.603	0.664	0.825	0.364	1.828	0.497 ~ 6.723
靶向治疗	0.167	0.484	0.119	0.730	1.181	0.458 ~ 3.050

部放疗的患者中位生存期延长,但能否延长总生存期仍存争议。

Schackert 等<sup>[8]</sup>发现,与单纯脑部手术相比,多发脑转移瘤患者手术联合术后 WBRT 可延长总生存期(8 个月对 1 个月,  $P=0.03$ ),而对于单发脑转移瘤患者,无论是术后联合 WBRT 还是 SRS 总生存期均无明显变化。针对存在神经系统症状的结直肠癌脑转移以及多种原发肿瘤来源的幕下转移病例的回顾性研究显示,脑部手术联合术后放疗可显著延长总生存期<sup>[9-10]</sup>。Chaichana 等<sup>[11]</sup>对多种原发肿瘤来源的幕下转移病例进行多因素 Cox 回归分析,发现手术联合术后脑部放疗是总生存期延长的影响因素,其中术后 WBRT 与生存期延长呈正相关( $RR=0.458, 95\%CI:0.291 \sim 0.715; P=0.0006$ ),而术后 SRS 与生存期无显著关联性。

Sakamoto 等<sup>[12]</sup>纳入 65 例非小细胞肺癌脑转移患者,其中转移瘤数目为 1~3 个 41 例(63.08%)、 $\geq 4$  个 20 例(30.77%),脑部放疗可显著延长患者生存期,但并非患者预后影响因素。Mahajan 等<sup>[13]</sup>开展一项 III 期临床试验(试验编号:NCT00950001)纳入 132 例脑转移瘤患者,脑转移瘤数目均为 1~3 个,经过平均 11.1 个月的随访,发现单纯手术与手术联合术后 SRS 的生存期无明显差异(17 个月对 18 个月,  $P=0.24$ )。WBRT 和 SRS 方案对脑转移瘤患者预后的改善作用仍不确切。一项针对单发脑转移瘤患者的 III 期临床试验(试验编号:NCT01372774)显示,术后联合 SRS 还是 WBRT 对生存期无明显影响,但联合 WBRT 的患者入组后 6 个月认知功能恶化率高于联合 SRS 的患者<sup>[14]</sup>。另一项临床试验对比单纯 SRS 与 SRS 联合 WBRT 对脑转移瘤患者(转移瘤数

表5 预后评分系统

Table 5. Formula of prognosis score

变量	评分				
	0	1	1.5	2	2.5
性别	男性			女性	
年龄	≥65岁			<65岁	
原发肿瘤为非小细胞肺癌	否			是	
脑转移瘤部位	幕上	幕下	幕上和幕下		

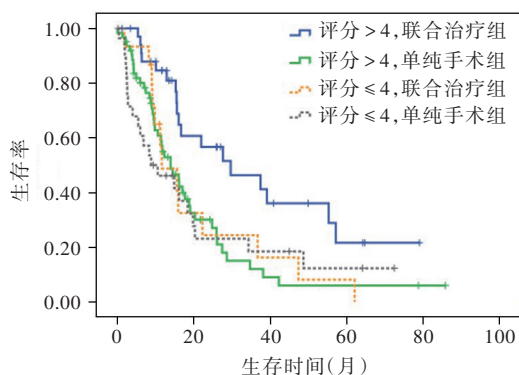


图3 Kaplan-Meier生存曲线显示,对于评分>4的患者,联合治疗组中位生存期为29.6个月,长于单纯手术组的13.9个月( $P=0.023$ );评分≤4的患者中位生存期组间差异无统计学意义(11.6个月对8.8个月,  $P=0.813$ )

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves for patients with different prognosis score between neurosurgery group and neurosurgery combined radiotherapy group showed that with a prognosis score > 4, those in neurosurgery combined radiotherapy group had a significantly prolonged median survival time (29.6 months vs. 13.9 months,  $P=0.023$ ). For patients with a prognosis score ≤ 4, there was no difference on the median survival time between 2 groups (11.6 months vs. 8.8 months,  $P=0.813$ ).

目1~3个)预后的影响,结果显示,SRS联合WBRT并不能有效延长生存期,且显著降低认知功能<sup>[15]</sup>。

Rotta等<sup>[16]</sup>纳入71例原发肿瘤以肺癌和乳腺癌为主的脑转移瘤患者,肺癌脑转移29例、乳腺癌脑转移24例,单因素log-rank检验显示,术后放疗并非生存获益的影响因素。一项针对非小细胞肺癌脑转移患者的回顾性研究亦显示,术后WBRT和(或)SRS并非生存获益的影响因素,但与术前未放疗或者术前单纯WBRT或SRS的患者相比,术前WBRT和SRS的患者生存期缩短( $HR=9.197, 95\%CI: 1.717\sim 49.261; P=0.001$ )<sup>[17]</sup>。尽管非小细胞肺癌脑转移患者的脑部治疗获益因素尚不明确,但手术联合术后脑部放疗仍有意义,即在驱动基因突变靶向治疗快速发展的背景下,脑转移瘤与原发肺癌基因

组学特征存有较大差异这一论点的提出,提示尽可能行脑部手术获得病理标本有助于靶向治疗决策的制定<sup>[18-19]</sup>。一项纳入351例表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的非小细胞肺癌脑转移患者的单中心回顾性研究探讨SRS或WBRT联合靶向治疗的生存获益,结果显示,SRS联合靶向治疗的患者生存期显著延长,中位生存期达46个月<sup>[20]</sup>。Leone等<sup>[21]</sup>总结单中心行手术治疗的58例乳腺癌脑转移患者的诊疗经验,发现与未放疗患者相比,SRS和(或)WBRT对生存期的影响无显著差异;进一步筛查预后影响因素发现,雌激素受体(ER)阳性、孕激素受体(PR)阳性、人类表皮生长因子受体2(HER2)阳性的病理亚型并非预后影响因素。

欧洲神经肿瘤协会(EANO)2017年发表于*Neuro Oncol*的《脑转移瘤指南》、美国神经外科联盟(AANS)2019年发表于*Neurosurgery*的《脑转移瘤诊疗指南》以及美国国立综合癌症网(NCCN)发布的《中枢神经系统肿瘤指南2020年第2版》均指出,直径≥3cm的脑转移瘤推荐手术切除,同时应综合一般情况和神经系统症状等评估结果;直径<3cm或体积<20cm<sup>3</sup>的脑转移瘤推荐SRS<sup>[4]</sup>。对于单发脑转移瘤患者,手术全切除患者的生存期长于次全切除患者(10.6个月对8.7个月,  $P=0.007$ )<sup>[22]</sup>,但手术切除程度对手术联合术后脑部放疗的影响尚未明确。肿瘤大小和手术切除程度与脑转移瘤患者生存获益的相关性有待进一步研究。

为优化脑转移瘤患者手术联合术后脑部放疗方案,应进一步探究从该治疗方案中生存获益的亚组患者的临床特点和预后相关影响因素。本研究亚组分析和多因素Cox回归分析显示,女性、年龄<65岁、原发肿瘤为非小细胞肺癌、脑转移瘤位于幕下以及同时位于幕上和幕下患者,手术联合术后脑部放疗可使其生存获益。Ayas等<sup>[23]</sup>对手术联合术后脑部放疗的单发脑转移瘤患者的预后进行分析,发现年龄较小、KPS评分较高(≥80)、既往未行脑部放疗与总生存期较长呈正相关。一项II期临床试验纳入29例手术联合术后SRS的脑转移瘤患者,进行平均12个月的随访,非小细胞肺癌、肿瘤直径<3cm的患者局部复发率降低,而幕下肿瘤复发风险增加,但该项研究并未对总生存期进行分析<sup>[6]</sup>。

本研究根据单因素log-rank检验及多因素Cox回归分析筛查出的预后影响因素进行分析并构建预后评分系统,评分>4的患者推荐手术联合术后

脑部放疗。目前,递归分区分析评分(RPA)及基于诊断的分级预后评分(ds-GPA)是临床广泛应用的脑转移瘤预后评分系统<sup>[3]</sup>。RPA评分包括年龄、KPS评分、原发肿瘤控制情况及有无颅外转移,可显著区分对手术和放疗方案不同应答的脑转移瘤患者<sup>[24]</sup>。ds-GPA评分包括年龄、KPS评分、颅外转移、脑转移瘤数目和特殊亚组,该评分对不同原发肿瘤来源的脑转移瘤建立不同的预后评分公式,至少包含上述因素的一项,对ds-GPA > 1.0者推荐积极的手术联合术后脑部放疗的局部治疗方案<sup>[25]</sup>。Nieder等<sup>[26]</sup>对脑转移瘤患者进行的生存分析表明,ds-GPA评分可有效评估手术和术后WBRT的生存获益,但对总生存期 < 4个月的患者可能存在对生存期长短的误判。Aoyama等<sup>[27]</sup>对一项Ⅲ期临床试验(JROSG 99-1)的再分析表明,ds-GPA > 2.5的非小细胞肺癌患者,SRS联合WBRT较单纯SRS更能延长患者生存期。Churilla等<sup>[28]</sup>对Ⅲ期临床试验(EORTC 22952-26001)的进一步分析得出不同结论,不同ds-GPA评分的非小细胞肺癌患者,单纯手术或SRS与手术或SRS联合WBRT对生存期的影响无显著差异,提示患者存在个体异质性,可以从手术联合术后脑部放疗中获益的患者亚群仍待进一步探究。

本研究尚存在一定局限性:(1)为单中心回顾性研究,纳入样本量有限,且患者之间存在异质性,数据记录的缺失和偏倚也不可避免,这种样本量和缺失信息的限制,在亚组分析和预后影响因素分析中,可能存在未发现的混杂因素,进而影响统计分析结果。(2)未对肿瘤大小、手术和放疗时间间隔等因素<sup>[29]</sup>对生存期的影响进一步分析。(3)未对不同放疗方案进一步分析<sup>[14]</sup>。(4)仅在具有手术适应证的患者中进行统计分析,可能不适用于其他患者。(5)单纯手术与手术联合术后脑部放疗对预后评分 ≤ 4的患者生存曲线差异无统计学意义,但未对相关神经系统症状和生活质量等进行分析,尚待进一步研究。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:1511-1521.
- [2] Pruitt AA. Epidemiology, treatment, and complications of central nervous system metastases [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23(6, Neuro-oncology):1580-1600.
- [3] Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design[J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4:18.
- [4] Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:162-174.
- [5] Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, Kuo JS, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of surgery in the management of adults with metastatic brain tumors [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84:E152-155.
- [6] Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, Chan TA, Lymberis SC, Narayana A, Tabar V, Gutin PH, Ballangrud Å, Lis E, Beal K. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88:130-136.
- [7] Sivasanker M, Madhugiri VS, Moiyadi AV, Shetty P, Subi TS. Surgery for brain metastases: an analysis of outcomes and factors affecting survival[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 168: 153-162.
- [8] Schackert G, Steinmetz A, Meier U, Sobotta SB. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study[J]. *Onkologie*, 2001, 24:246-255.
- [9] Aprile G, Zanon E, Tuniz F, Iaiza E, De Pauli F, Pella N, Pizzolitto S, Buffoli A, Piga A, Skrap M, Fasola G. Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135:451-457.
- [10] Yoshida S, Takahashi H. Cerebellar metastases in patients with cancer[J]. *Surg Neurol*, 2009, 71:184-187.
- [11] Chaichana KL, Rao K, Gadekare S, Dangelmajer S, Bettgowda C, Rigamonti D, Weingart J, Olivi A, Gallia GL, Brem H, Lim M, Quinones-Hinojosa A. Factors associated with survival and recurrence for patients undergoing surgery of cerebellar metastases[J]. *Neurol Res*, 2014, 36:13-25.
- [12] Sakamoto J, Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakajima D, Yamada T, Nakayama E, Takahashi T, Sato T, Chen F, Bando T, Date H. Prognostic factors for patients in postoperative brain metastases from surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19:50-56.
- [13] Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomized, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1040-1048.
- [14] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC • 3): a multicenter, randomized,

- controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1049-1060.
- [15] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316:401-409.
- [16] Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, Abreu BM, Kamimura F, Sousa UO, Botelho RV, Oliveira MF. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2018, 64:717-722.
- [17] Huang Y, Chow KKH, Aredo JV, Padda SK, Han SS, Kakusa BW, Hayden Gephart M. Epidermal growth factor receptor mutation status confers survival benefit in patients with non-small-cell lung cancer undergoing surgical resection of brain metastases: a retrospective cohort study [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125:e487-496.
- [18] Metellus P, Bialecki E, Le Rhun E, Dhermain F. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies[J]? *Chin Clin Oncol*, 2015, 4: 19.
- [19] Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, Van Allen EM, Lawrence MS, Horowitz PM, Cibulskis K, Ligon KL, Taberner J, Seoane J, Martinez-Saez E, Curry WT, Dunn IF, Paek SH, Park SH, McKenna A, Chevalier A, Rosenberg M, Barker FG 2nd, Gill CM, Van Hummelen P, Thorner AR, Johnson BE, Hoang MP, Choueiri TK, Signoretti S, Sougnez C, Rabin MS, Lin NU, Winer EP, Stemmer-Rachamimov A, Meyerson M, Garraway L, Gabriel S, Lander ES, Beroukhim R, Batchelor TT, Baselga J, Louis DN, Getz G, Hahn WC. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5:1164-1177.
- [20] Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, Beal K, Amini A, Patil T, Kavanagh BD, Camidge DR, Braunstein SE, Boretta LC, Balasubramanian SK, Ahluwalia MS, Rana NG, Attia A, Gettinger SN, Contessa JN, Yu JB, Chiang VL. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:1070-1077.
- [21] Leone JP, Lee AV, Brufsky AM. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy[J]. *Cancer Med*, 2015, 4:989-994.
- [22] Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms SA, Jin T, Suh JH. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66:810-817.
- [23] Ayas AW, Grau S, Jablonska K, Ruess D, Ruge M, Marnitz S, Goldbrunner R, Kocher M. Postoperative local fractionated radiotherapy for resected single brain metastases [J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194:1163-1170.
- [24] Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, Gonsalves C. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42:155-159.
- [25] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:419-425.
- [26] Nieder C, Geinitz H, Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for surgically treated patients with brain metastases[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28:3015-3017.
- [27] Aoyama H, Tago M, Shirato H; Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1:457-464.
- [28] Churilla TM, Handorf E, Collette S, Collette L, Dong Y, Aizer AA, Kocher M, Soffietti R, Alexander BM, Weiss SE. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28:2588-2594.
- [29] Yusuf MB, Amsbaugh MJ, Burton E, Nelson M, Williams B, Koutourousiou M, Nauta H, Woo S. Increasing time to postoperative stereotactic radiation therapy for patients with resected brain metastases: investigating clinical outcomes and identifying predictors associated with time to initiation [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136:545-553.

(收稿日期:2021-03-08)

(本文编辑:袁云)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(四)

生长激素 growth hormone(GH)

世界卫生组织 World Health Organization(WHO)

视觉模拟评分 Visual Analog Scales(VAS)

疏水跨膜 transmembrane(TM)

随机森林 random forest(RF)

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin(HbA1c)

梯度回波序列 gradient echo sequence(GRE)

体重指数 body mass index(BMI)

通用实践研究数据库

General Practice Research Database(GPRD)

同源性磷酸酶-张力蛋白

phosphatase and tensin homologue(PTEN)

无进展生存期 progression free survival(PFS)

细胞表面抗原4F2重链

cell surface antigen 4F2 heavy chain(4F2hc)

细胞色素C氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)