

文章编号 1006-8147(2019)04-0346-05

论著

射波刀治疗小细胞肺癌脑转移的疗效分析

赵军华¹, 邱鸣寒², 袁智勇¹

(1 天津医科大学肿瘤医院放疗科射波刀中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 2 天津市人民医院肿瘤内科, 天津 300121)

摘要 目的:探讨射波刀立体定向放射外科(SRS)治疗小细胞肺癌(SCLC)脑转移(BM)的有效性及安全性。方法:回顾性分析2006年7月-2015年12月期间SRS治疗的28例SCLC脑转移的患者资料,其中包括全脑放疗(WBRT)与SRS联合治疗13例,SRS挽救性治疗15例。分析总生存时间(OS)、颅内局部控制率(LC)及颅内无远处转移生存(DMFS)情况。结果:中位随访时间为13个月,中位生存期为12个月,1年、2年的OS分别为50.0%、22.2%;1年、2年的LC分别为85.4%、76.8%;6个月、1年、2年的DMFS为73.9%、66.1%、38.2%。治疗后1.5月内,1~2级急性毒副反应发生率为10%,未见3级及3级以上急性毒副反应。结论:SRS治疗SCLC脑转移患者可取得较好的生存率,并且不良反应少,是安全有效的方法。

关键词 小细胞肺癌;脑转移瘤;全脑放疗;射波刀立体定向放射外科;生存

中图分类号 R730.55

文献标志码 A

The effectiveness of CyberKnife for brain metastases from small cell lung cancer

ZHAO Jun-hua¹, QIU Ming-han², YUAN Zhi-yong¹

(1 Department of Radiation Oncology and CyberKnife Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060 China; 2 Department of Medical Oncology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of CyberKnife stereotactic radiosurgery(SRS) in the treatment of patients with brain metastases (BM) from small cell lung cancer(SCLC). **Methods:** A group of 28 patients with brain metastases from small cell lung cancer treated with CyberKnife SRS from July 2006 to December 2015 were retrospectively studied. There were 13 cases of whole brain radiotherapy(WBRT) combined with stereotactic radiosurgery and 15 cases of salvage stereotactic radiosurgery therapy. Overall survival (OS), Local control(LC) and Distant metastases free survival(DMFS) were analyzed to assess the efficacy. **Results:** In a median follow-up of 13 months, the median overall survival was 12 months, 1-and 2-year overall survivals were 50.0% and 22.2%; 1-and 2-year local control were 85.4% and 76.8%, respectively; the median time for distant metastases was 6 months, 1-and 2-year distant metastases free survivals were 66.1% and 38.2%. Within 1.5 months after treatment, the incidence of acute toxic and side effects of grade 1-2 was 10%, and no acute side effects of grade 3 or higher were observed. **Conclusion:** CyberKnife SRS can achieve higher survival rate and less adverse reactions in the treatment of SCLC brain metastasis, and it may be a safe and effective method.

Key words small cell lung cancer; brain metastases; whole brain radiotherapy; stereotactic radiosurgery; overall survival

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占15%~20%。颅内是SCLC的主要转移部位。局限期SCLC的脑转移发生率约为49%,广泛期则高达65%^[1]。脑预防照射(Prophylactic cranial irradiation, PCI)可降低局限期SCLC脑转移(brain metastases, BM)的发生率,延长其生存^[2],已成为其标准的治疗方法。尽管如此,但PCI后仍会有16.8%~33.3%的患者出现脑转移,脑转移1年的发生率为11.9%~14.6%^[2-3],发生脑转移后,全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)仍为目前的标准治疗方法,其治疗的缓解率为50%~

80%^[3]。但在WBRT后的患者中,仍有很高的风险会发生颅内进展。因此如何优化SCLC脑转移的控制手段,仍是SCLC治疗的探索重点。立体定向外科(Stereotactic radiosurgery, SRS)单独治疗各组织来源≤4个的BM病灶能取得与联合WBRT治疗相近的生存率^[4]。SRS在SCLC脑转移的治疗中也有研究^[5-9],可治疗PCI后的新发脑转移病灶^[8],可作为WBRT失败后的挽救性治疗^[5-7],或与WBRT联合治疗^[5]提高颅内控制率,也可作为单独治疗^[9],但研究相对少,且对于SRS作为初始治疗还是WBRT失败后的挽救性治疗的探讨尚未得出一致的结论。因此,本研究收集了天津医科大学肿瘤医院射波刀中心2006年7月-2015年12月治疗的28例SCLC

作者简介 赵军华(1990-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤学(放射治疗学);通信作者:袁智勇, E-mail: Zhiyong0524@163.com。

脑转移患者的资料,旨在探讨射波刀治疗 SCLC 脑转移的疗效。

1 资料与方法

1.1 患者临床资料及治疗情况 收集从 2006 年 7 月-2015 年 12 月期间,临床及随访资料完整的 SRS 治疗的 SCLC 脑转移患者 28 例,其中男性患者 19 例,女性患者 9 例,中位年龄为 57 岁,中位卡氏评分为 80 分,中位脑转移瘤数目为 2 个,中位脑转移瘤直径为 2 cm。治疗前所有患者均行化疗或胸部放疗,原发性肺部肿瘤得到控制。患者的基本资料及治疗资料,见表 1。

表 1 患者的基本临床资料及治疗资料

Tab 1 General conditions and radiotherapy planning data of patients

特征	例数(n=28 例)
一般情况	
性别	
男	19(68%)
女	9(32%)
年龄/岁	
≤57	15(54%)
>57	13(46%)
KPS 评分/分	
<80	14(50%)
≥80	14(50%)
DS-GPA 评分/分	
<2.5	12(43%)
≥2.5	16(57%)
脑转移数目/个	
1	19(68%)
2~3	7(25%)
>3	2(7%)
脑转移瘤最大径/cm	
<2	14(50%)
≥2	14(50%)
GTV/mm ³	
<2 322.7	13(46%)
≥2 322.7	15(54%)
颅外有活性病灶	
肾上腺转移	4(14%)
骨转移	3(11%)
纵隔及锁骨上淋巴结转移	4(14%)
治疗情况	
SRS 前接受过 WBRT/PCI	15(54%)
SRS 与 WBRT 联合治疗	13(46%)
SRS 情况	
SRS 处方剂量/Gy	18(12~35)
分割次数/f	2(1~6)
等剂量线/%	72(65~80)
BED/Gy	30.2(24.35~62.6)

1.2 SRS 情况 治疗机器是第三代射波刀(CyberKnife),为 6MV 的 X 线,拥有靶区定位追踪系统及呼吸追踪系统等监测系统,颅内肿瘤治疗时采用 6D 颅骨追踪进行治疗,所有患者脑转移病灶均由强化 MRI(层厚为 1.5 mm)确定,靶区勾画参照头 MRI-CT 融合图像在射波刀医师工作站进行,肿瘤靶区体积(gross tumor volume, GTV)为影像学能界定的恶性病变,将 GTV 在 X 轴、Y 轴、Z 轴三个方向上外放 1.25~1.5 mm 为计划靶区体积(planning target volume, PTV),同时勾画出眼球、晶状体、视神经、视交叉、丘脑等正常组织(图 1)。

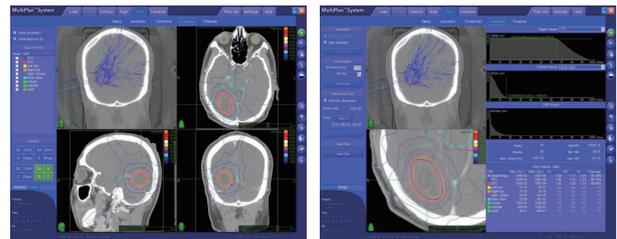


图 1 靶区勾画示意

Fig 1 Target area outline

1.3 随访情况 随访截至 2017 年 1 月 1 日,首次随访为治疗后 1.5 个月,此后每 3 个月随访 1 次,1 年以后根据患者实际情况进行复查,最长不超过半年复查 1 次,若有明显不适症状,随时复查。每次复查均由强化 MRI 评价脑部肿瘤变化情况。

1.4 统计学方法 用 SPSS 22.0 软件进行分析,用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,同时分析影响总生存时间(Overall survival, OS)、颅内局部控制率(Local control, LC)及颅内无远处转移生存(Distant metastases free survival, DMFS)的因素,并使用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。治疗前评价预后分级用 Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)^[10]评分系统。脑部肿瘤治疗评价根据 RANO 疗效评价标准。毒副反应依据 CTCAE 4.0 来评价。

2 结果

2.1 OS 情况 中位随访期为 13 个月,中位生存期为 12 个月(2~90 个月),随访终末,6 例(21%)患者存活,22 例(79%)患者死亡,其中 10 例(45%)属于颅内进展死亡,12 例(55%)属于颅外疾病进展死亡。6 个月、1 年、2 年的 OS 分别为 89.3%、50.0%、22.2%(图 2)。单因素分析显示颅内肿瘤数目与生存相关($P = 0.012, \chi^2 = 6.364$),多因素 Cox 回归分析示颅内肿瘤数目为影响生存期的独立预后因素($P = 0.023, 95\%CI 0.104 \sim 0.849$)(表 2)。

表 2 单因素分析影响生存、局控、颅内远处转移的因素

Tab 2 Univariate analyses of factors associated with overall survival, local control and Distant metastases of brain

因素	生存		局控		颅内远处转移	
	P	χ^2	P	χ^2	P	χ^2
年龄(>57岁)	0.277	1.182	0.041	4.182	0.224	1.479
性别(男)	0.947	0.004	0.655	0.199	0.657	0.197
肿瘤最大径(≥ 3 cm)	0.529	0.396	0.033	4.535	0.604	0.269
脑转移数目(≥ 3 个)	0.012	6.364	0.234	1.416	0.969	0.002
颅内肿瘤单发	0.829	0.047	0.258	1.281	0.793	0.069
KPS 评分(≤ 80)	0.757	0.096	0.985	0.000	0.799	0.065
DS-GPA 评分(<2.5分)	0.891	0.019	0.182	1.784	0.136	2.221
颅外存在活性病灶	0.197	1.665	0.949	0.004	0.430	0.622
WBRT与SRS间隔时间(≥ 3 月)	0.586	0.297	0.326	0.964	0.642	0.216
SRS与WBRT联合	0.586	0.297	0.326	0.964	0.642	0.216

2.2 局部控制率 (LC) 及无颅内远处转移生存 (DMFS)情况 在治疗后 1.5 个月时,通过影像学随访,4 例(14%)达到 CR,20 例(71%)达到 PR,2 例(7%)达到 SD,2 例(7%)达到 PD。6 个月、1 年、2 年的 LC 分别为 96.3%、85.4%、76.8%(图 3)。随访终末,4 例(14%)出现颅内原位复发。6 个月、1 年、2 年的 DMFS 分别为 73.9%、66.1%、38.2%(图 4)。13 例出现颅内远处转移(46%)。在所有出现颅内进展的 15 例患者中,其中 4 例再次行 SRS 治疗,1 例继续化疗,其余 10 例对症处理或未治疗。单因素分析显示年龄和颅内肿瘤最大径与局控相关,无相关因素与 DMFS 相关(表 2)。

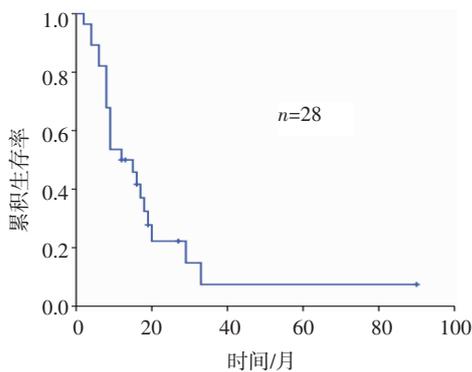


图 2 生存曲线
Fig 2 Survival curve

表 3 放射性脑坏死发生情况

Tab 3 Radioactive brain necrosis

序号	性别	年龄/岁	GTV 体积/ mm ³	治疗模式	WBRT 剂量/ (Gy/f)	SRS 剂量/ (Gy/f)	BED/Gy	颅内肿瘤 位置	脑坏死发生与 SRS 间隔时间/月
1	女	58	3 742.39	计划性 WBRT 与 SRS 治疗	25/10	18/2	26.75	左颞叶	12
2	女	56	1 961.74	计划性 WBRT 与 SRS 治疗	30/10	16/2	26.40	右小脑	2
3	男	45	5 224.30	SRS 挽救性治疗	30/10	27/3	39.0	左顶叶	15
4	男	67	16 415.79	SRS 挽救性治疗	30/10	28/5	30.48	右枕叶	2
5	男	65	30 631.50	SRS 挽救性治疗	25/10	21/3	25.55	左颞叶	8
6	男	47	4 621.61	SRS 挽救性治疗	36/12	26/2	50.8	左颞极	12

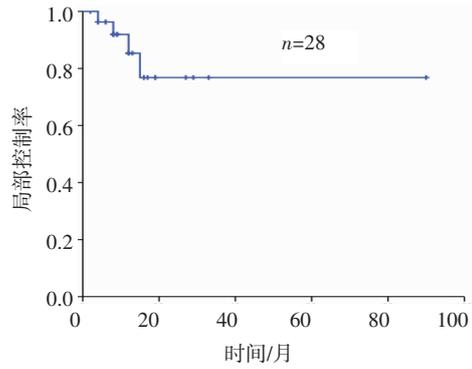


图 3 局部控制曲线
Fig 3 Local control rate curve

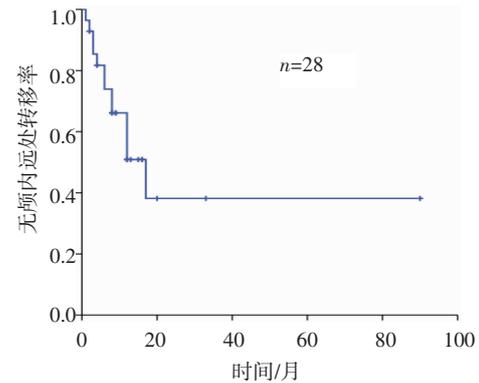


图 4 无颅内远处转移生存曲线
Fig 4 distant metastasis free survival curve

2.3 毒副作用发生情况 经治疗,患者治疗前的不适症状均有所缓解。在立体定向放射外科治疗期间或治疗后 1.5 个月内,共 3 例患者出现了 1~2 级急性毒副作用,包含为 2 例头痛、恶心、呕吐,1 例肢体活动不利,其发生率为 10%,未见 3 级及 3 级以上急性毒副作用。随访终末,共 7 例患者出现了晚期毒副作用,其中 4 例出现了 1~2 级的晚期毒副作用,包含 1 例头痛及 3 例放射性脑坏死(均由影像学确定)(表 3),3 例出现 3 级晚期毒副作用,为 3 例放射性脑坏死(表 3),应用贝伐单抗及甘露醇对症治疗,通过影像学随访,患者颅内水肿范围均较前缩小,临床症状如头痛、呕吐、乏力等有所缓解。1~2 级毒副作用发生率为 14%,3 级毒副作用发生率为 10%。

3 讨论

在 SCLC 的病程中,约有 30%~80% 的患者会发生脑转移^[1],约 40% 的患者在诊断 SCLC 的 1 年内出现中枢神经系转移,颅内转移的出现很大程度上会影响小细胞肺癌患者的生存期及生活质量^[2]。由于化疗及手术的局限性,使得放疗成为了治疗 SCLC 脑转移的主要方法。PCI 可降低化疗完全缓解的局限期及部分缓解的广泛期 SCLC 患者脑转移的发生,并提高总生存期,成为其标准的治疗方法^[2]。随着影像技术的进步,头 MRI 的应用使 SCLC 脑转移的检出率从以前的 10% 提高到 24%^[11],使得 PCI 的临床应用价值受到挑战。Ozawa 等^[12]对 124 例头 MRI 检查排除脑转移的局限期 SCLC 患者进行了分析,显示 PCI 组和无 PCI 组脑转移的发生率($P=0.313$)及中位生存期($P=0.256$)均无明显差异。Takahashi 等^[13]的临床试验也表明,PCI 对于 MRI 证实无脑转移的广泛期 SCLC 患者并不是不可缺少的,只要定期头 MRI 随访即可。近期,Mamesaya^[14]的研究进一步证实,对于 MRI 证实的无脑转移的局限期小细胞肺癌患者来说,即使前期放化疗效果良好,PCI 也不能延长其生存期。这引起了笔者对于 PCI 临床应用的进一步思考。因为 SCLC 脑转移通常为多发,因此 WBRT 仍然为出现脑转移后的标准治疗,SCLC 脑转移 WBRT 后局部及区域失败率仍很高,此时,再次 WBRT 将会引起严重的中枢神经系统并发症^[15],而 SRS 作为挽救治疗的有效性及其安全性值得笔者关注^[5-7]。

此前文献报道 SRS 治疗 SCLC 脑转移的中位 OS 为 3~10 个月^[5-9],而本研究的中位 OS 略高,为 12 个月,原因可能包括:(1)本研究中脑转移瘤直径小(最大径 <3 cm 的占 89%),数目少(单发的占 68%),这是影响 OS 的重要因素^[7-8];(2)本研究中颅外无活性病灶者较多(61%),有利于延长 OS^[5];(3)DS-GPA 评分^[10]是最常用的与 BM 生存相关的评分系统,GPA 为 0 分的预后最差,4 分预后最好,本研究中所有患者的 DS-GPA 分数均 ≥ 1 分,其中 ≥ 2.5 分的为 16 例(57%),可能与延长 OS 相关。单因素分析显示,颅内转移瘤数目对 OS 有明显影响,结果同 Nakazaki 等^[7]的研究一致;而以下因素都对 OS 无明显影响:年龄、性别、KPS 评分等,结果与 Olson 等^[6]一致。因此临床上选择寡转移且病灶直径小,DS-GPA 评分高的 SCLC 脑转移患者,给予积极的 SRS 治疗颅内病灶,可能会获得相对较好的预后。

关于 SCLC 脑转移治疗的局控率及相关毒性反应一直受到广泛关注。WBRT 治疗 SCLC 脑转移的

缓解率达 50%~80%^[3],但是会产生与放射性脑病相关的并发症,多见于高龄患者,包括认知及情绪障碍等,或表现为神经系统障碍,发生在预处理期或治疗后^[16]。研究表明,WBRT 后出现的认知功能下降与海马区损伤相关,因此,WBRT 时采取海马避免照射(hippocampal avoiding WBRT,HA-WBRT)会减少神经干细胞的损伤^[17],从而减少认知功能的下降,已被成功应用于多种组织来源的脑转移瘤的治疗中。然而,Kirakli 等^[18]的研究发现 SCLC 患者中更容易出现海马区的脑转移瘤,发生率约为 32%,尤其在 ≤ 65 岁的患者中发生率更高,因此对于 SCLC 患者来说,海马区的低剂量照射有可能会增加海马区新发转移瘤的风险,HA-WBRT 的应用还需进一步大样本的研究。相较于 WBRT 而言,随着近年来 SRS 的广泛应用,研究显示其治疗 SCLC 脑转移的局控率为 57%~95%,与 WBRT 相近,且治疗后的放射性损伤相对较少^[5-7]。本研究的局控率同以前的研究大致相同,单因素分析发现,年龄及颅内肿瘤的最大径可能会影响局控率。而本研究 SRS 治疗后的不良反应少,也同其他研究结论一致,提示了 SRS 的安全性。

值得提出的是,本研究中在发生放射性脑坏死的 6 例患者中,其中 4 例(67%)为 WBRT 失败后的挽救性治疗(BED 分别为 39.0Gy、30.48 Gy、25.55 Gy、50.8 Gy),2 例(33%)为 WBRT+SRS 联合治疗(BED 分别为 26.75Gy、26.40 Gy),可以发现,联合治疗发生脑坏死的概率较低,而有研究表明放射性脑坏死的发生与 BED 相关^[19],进一步分析显示,联合治疗的中位 BED(27.2Gy)低于挽救性治疗的中位 BED(32.55Gy),这可能是脑坏死发生率较低的原因,提示联合治疗模式可能会降低脑坏死的发生率。另外,Wegner 等^[5]的研究发现,4 周内 WBRT+SRS 联合治疗模式与其余治疗模式相比,前者可提高 OS($P=0.040$),但作者提到由于联合治疗样本量小(仅 6 例),该结论的推广仍需进一步验证。而本研究中,单因素分析联合治疗模式与挽救性治疗模式对 OS 无明显影响($P=0.895$),与上述研究结论相反,可能与联合治疗样本量也较少(仅 13 例)有关,但仍然提示尽管计划性治疗 BED 较低,但并不会降低患者 OS。因此对于颅外肿瘤负荷低的 SCLC 脑转移患者,在 WBRT 治疗后残留的颅内病灶,SRS 及时加量治疗有可能获得较高的颅内控制而且延长生存,并降低了病灶复发进展后挽救治疗的损伤毒性。

目前,在 SRS 治疗 SCLC 脑转移的应用中,SRS 多作为 WBRT 失败后的挽救性治疗^[6-7],其有效性及

安全性得以证实,而本研究单因素分析发现 SRS+WBRT 联合性治疗模式与 SRS 作为挽救性治疗相比,对 OS 无明显影响($P=0.895$),提示联合治疗的有效性。另外,Robin 等^[9]的研究表明 SRS 单独治疗与 WBRT+SRS 联合治疗相比,可以取得较好的生存期(中位生存期为 10.8 个月 vs 7.1 个月, $P<0.001$),提示对于一些患者来说,单独 SRS 治疗可取得较长的生存期,但是还需要前瞻性的研究来进一步证实。

本研究有以下局限性,第一,本研究为回顾性研究;第二,本研究的样本量较小。本研究分析了 SRS 治疗 SCLC 脑转移的临床疗效,提示 SRS 作为 WBRT 失败后的挽救性治疗或与 WBRT 联合治疗均安全有效,同时,WBRT+SRS 联合治疗模式不会降低患者的生存期,并且放射性脑坏死的发生率低,可能为较理想的治疗模式,但是关于 SRS 在 SCLC 脑转移中具体的治疗模式选择还需进一步大样本的数据研究。

参考文献:

- [1] Seute T, Leffers P, ten Velde G P, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100(4): 801
- [2] Slotman B, Faivre C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer-NEJM[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7): 664
- [3] Ramlov A, Tietze A, Khalil A A, et al. Prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer. A retrospective study of recurrence, survival and morbidity [J]. *Lung cancer*, 2012, 77(3): 561
- [4] 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
- [5] Harris S, Chan M D, Lovato J F, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): e53
- [6] Olson A C, Wegner R E, Rwigema J C et al. Clinical outcomes of reirradiation of brain metastases from small cell lung cancer with Cyberknife stereotactic radiosurgery[J]. *J Cancer Res Ther*, 2012, 8(3):411
- [7] Nakazaki K, Higuchi Y, Nagano O, et al. Efficacy and limitations of salvage gamma knife radiosurgery for brain metastases of small-cell lung cancer after whole-brain radiotherapy[J]. *Acta Neurochir*, 2013, 155(1): 107
- [8] Yomo S, Hayashi M. Is stereotactic radiosurgery a rational treatment option for brain metastases from small cell lung cancer? A retrospective analysis of 70 consecutive patients[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):1
- [9] Robin T P, Jones B L, Amini A, et al. Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 88
- [10] Sperduto P W, Berkey B, Gaspar L E, 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
- [11] Seute T, Leffers P, ten Velde G P, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI)[J]. *Cancer*, 2008, 112(8): 1827
- [12] Ozawa Y, Omae M, Fujii M, et al. Management of brain metastasis with magnetic resonance imaging and stereotactic irradiation attenuated benefits of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 589
- [13] Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 663
- [14] Mamesaya N, Wakuda K, Omae K, et al. Efficacy of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-disease small-cell lung cancer who were confirmed to have no brain metastasis via magnetic resonance imaging after initial chemo-radiotherapy [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17664
- [15] Kawabe T P J, Yamamoto M, Kim D G. Treatment of brain metastasis from lung cancer[J]. *Prog Neurol Surg*, 2012, 25(2):148
- [16] Laukkanen E, Klonoff H, Allan B, et al. The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 14(6): 1109
- [17] Gondi V, Pugh S L, Tome W A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3810
- [18] Kirakli E K, Oztekin O. Is Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy risky for patients with small-cell lung cancer? hippocampal metastasis rate and associated risk factors[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(6):1202
- [19] 郭艺航,庄洪卿,袁智勇,等. 射波刀治疗后放射性脑坏死影响因素及其预测因子研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(3):295

(2018-11-12 收稿)