

立体定向放疗与全脑放疗局限性脑转移瘤的疗效预后分析

丁颖¹, 黄晓波², 王希成¹, 杨曙¹, 杨帆¹, 张帆¹, 莫凯岚¹

(1. 广东药学院附属第一医院肿瘤科, 广东 广州 510080;
2. 中山大学肿瘤防治中心放疗科, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探讨立体定向放射治疗(SRT)与全脑放射治疗(WBRT)在局限性脑转移瘤治疗中的疗效和预后,为合理应用SRT和WBRT提供依据。【方法】选择2000年1月~2005年12月收治的转移灶 ≤ 4 个且最大径 ≤ 4 cm脑转移患者60例,按照原发肿瘤类型(肺癌和非肺癌)、脑转移灶数目(单发和2~4个)、有无颅外转移和化疗与否四项因素进行匹配设计分为WBRT加SRT、单纯SRT和单纯WBRT治疗组,三组的治疗剂量分别为WBRT 30~36 Gy + SRT 18~20 Gy、SRT 28~32 Gy和WBRT 30~40 Gy,分析全组以及据原发肿瘤类型、脑转移灶数目、有无颅外转移亚组不同治疗方法在局部控制率、局部新病灶发生率(χ^2 检验)和生存率(Kaplan-Meier法和Log-rank检验)的差异。【结果】全组局部控制率与局部新病灶发生率分别为80.0%(48/60)和20.0%(12/60)。全组患者中位生存时间13个月(3~36月),第1、2年生存率分别是38.1%和14.3%。WBRT加SRT、单纯SRT和单纯WBRT治疗组的局部控制率分别为95.0%、80.0%和60.0%($P < 0.05$),而局部新病灶发生率则分别为15.0%、35.0%和10.0%($P < 0.05$)。WBRT加SRT、单纯SRT和单纯WBRT治疗组的中位生存期分别为8、9和6个月,生存分析未显示不同治疗方法影响生存预后($P > 0.05$),分层分析亦未显示不同治疗方法在不同原发肿瘤亚组中影响生存预后($P > 0.05$),然而在单发脑转移患者和无颅外转移患者中,WBRT加SRT和单纯SRT治疗组的生存预后优于单纯WBRT治疗组,中位生存期分别为23、16和5个月($P < 0.05$),以及12、9和5个月($P < 0.05$)。【结论】SRT可明显改善局限性脑转移瘤患者的局部控制率,但未行WBRT治疗的患者局部新发脑转移率明显增加。在预后较好的单发脑转移瘤患者和无颅外转移患者中,联合应用SRT和WBRT能显著提高生存率。

关键词: 脑转移瘤; 放射疗法; 立体定向放射治疗; 预后

中图分类号: R814.43 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2008)04-0453-06

Prognostic Analysis of Whole-brain Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy for Treatment of Local Limited Brain Metastases

DING Ying¹, HUANG Xiao-bo², WANG Xi-cheng¹, YANG Shu¹,
YANG Fan¹, ZHANG Fan¹, MO Kai-lan¹

(1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Guangdong University of Pharmacy, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Radiation Oncology, Cancer Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the effect of stereotactic radiotherapy (SRT) and whole brain radiotherapy (WBRT) for treatment of local limited brain metastasis (BM) in order to provide evidence for the rational options of SRT and WBRT. 【Methods】From January 2000 to December 2005, 60 patients with less than 4 lesions and less than 4 cm tumor volume BMs, were eligible for this retrospective analysis. According to primary tumor category, numbers of BM, whether combining extracranial systemic metastases and chemotherapy, the patients were stratified as WBRT + SRT, SRT alone, or WBRT alone by matched-pairing. A number of treatment results including local control of treated lesions, recurrence of new brain lesions and overall survival were compared between three treatment groups in all patients and subgroups of the patients with different primary tumor category, numbers of BM, whether combining extracranial systemic metastases and chemotherapy, respectively. The significance of local control of treated lesions, recurrence of new brain lesions and overall survival, resulted from χ^2 test and Kaplan-

收稿日期: 2008-03-25

基金项目: 广东省医学科研基金(A2007319)

作者简介: 丁颖(1969-), 女, 山东青岛人, 主治医师, E-mail: w13902400598@126.com; 王希成, 通讯作者, 副教授

Mierer combining with log-rank test, respectively. 【Results】 For the entire cohort, the local control rate and the recurrence rate of new brain lesions were 80.0% (48/60) and 23.3% (14/60), and the median survival from the end of radiation for BM was 13 months, and the actuarial overall survival rate were 38.1% and 14.3% at 1, 2 years, respectively. The local control rates were 95.0%, 80.0%, and 60.0% for SRT+WBRT, SRT, and WBRT alone groups respectively ($P < 0.05$). However, the recurrence rates of new brain lesions were 15.0%, 35.0%, and 10.0% for SRT+WBRT, SRT and WBRT alone groups respectively ($P < 0.05$). The overall median survival were 8, 9, and 6 months for the SRT+WBRT, SRT and WBRT groups respectively ($P > 0.05$). And there was no survival differences by primary tumor category ($P > 0.05$). But in the patients with solitary BM, the patients receiving SRT+WBRT or SRT had better median survival of 23, 16 months compared with 5 months for those receiving WBRT alone ($P < 0.05$). Similarly, the patients receiving SRT+WBRT or SRT had better median survival of 12, 9 months compared with 5 months for those receiving WBRT alone in the patients without extracranial systemic metastases ($P < 0.05$). 【Conclusions】 Local control of the treatment for BM is superior with SRT, however, the risk of developing new brain lesions is higher for patients not receiving WBRT. In the patients either with solitary BM or without extracranial systemic metastases, the treatment of SRT combining WBRT can provide superior survival prognosis.

Key words: brain metastasis; radiotherapy; stereotactic radiotherapy; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(4):453-458]

脑转移瘤发生于约 25% 的恶性肿瘤患者, 全脑放射治疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)是脑转移的标准治疗方法, 接受 WBRT 患者的中位生存期约 5 ~ 6 个月^[1]。病灶局限和转移数目不多于 4 个是脑转移瘤预后较好的重要因素, 立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)已广泛应用于这部分脑转移瘤的治疗并已证实其疗效显著、耐受良好^[1,2]。然而, 如何合理应用 WBRT 与 SRS 治疗局限性脑转移瘤以取得最佳疗效目前尚不明确, 各家报道结果不一^[2-5]。笔者回顾性对比分析不同 WBRT 与 SRT 配合方式治疗局限性脑转移瘤的疗效和预后, 以探讨 WBRT 与 SRT 的治疗价值和优化使用方法。

1 材料与方法

1.1 病例选择标准

①原发恶性肿瘤经病理确诊并已控制; ②影像学(CT 和/或 MRI)诊断为脑转移, 且转移灶数目 ≤ 4 个, 其中最大转移灶直径 ≤ 4 cm; ③年龄 ≤ 70 岁; ④KPS ≥ 60 ; ⑤具有完整的病历、治疗后 3 月的 CT/MRI 复查影像资料和随访资料。

1.2 一般资料

将 2000 年 1 月 ~ 2005 年 12 月我院收治的符合病例选择标准的脑转移瘤患者, 根据原发肿瘤类型(肺癌和非肺癌)、脑转移灶数目(单发和 2 ~ 4 个)、有无颅外转移和化疗与否四项独立预后因素^[6]进行匹配设计, 分为 WBRT 加 SRT 组、单纯

SRT 组和单纯 WBRT 组, 每组各 20 例。全组男性患者 35 例, 女性患者 25 例, 中位年龄为 52 岁(29 ~ 70 岁)。原发肿瘤为非小细胞肺癌 39 例, 乳腺癌 18 例, 头颈鳞癌 3 例。其中 21 例为单发孤立脑转移, 39 例为多发(2 ~ 4 个)脑转移。有无颅外转移的患者各为 36 例和 24 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 放射治疗 WBRT 采用西门子加速器 6MV-X 线两侧平行对穿野照射全脑; SRT 采用奥沃公司 OUR-QGD 伽马刀立体定向放射治疗系统设计非共面弧形照射, 以等中心剂量 80% 剂量曲线包括 80% 以上病灶体积并以此作为处方剂量照射脑转移病灶。其中, WBRT 加 SRT 治疗组, WBRT 全脑照射剂量 30 ~ 36 Gy, 2 ~ 3 Gy/次, 每周 5 次, SRT 局部加量 18 ~ 20 Gy, 4 ~ 5 Gy/次, 隔日照射 1 次; 单纯 SRT 治疗组照射剂量 28 ~ 32 Gy, 4 ~ 5 Gy/次, 隔日照射 1 次; 单纯 WBRT 治疗组全脑照射剂量 30 ~ 40 Gy, 2 ~ 3 Gy/次, 每周 5 次。

1.3.2 其它治疗 45 例患者在放射治疗同期进行了全身化疗 2 ~ 4 个疗程, 根据原发肿瘤病理类型不同分别采用铂类、去甲长春花碱、蒽环类(如多柔比星等)、紫杉类、环磷酰胺、氟尿嘧啶等药物的联合方案, 必须指出的是化疗与否以及所有方案和疗程多为非计划性的, 但所有接受化疗的患者均在脑转移放射治疗同期有进行 1 疗程化疗, 其余疗程为放疗前后进行。有颅内高压患者在放疗期间均予甘露醇加地塞米松等治疗。

1.4 疗效预后分析和统计方法

近期疗效以治疗 3 个月后 CT 或 MRI 结果评定。完全缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶缩小 50%以上;无效 (NC): 病灶缩小少于 50%或增大。局部控制(local control)为 CR + PR。局部复发(local recurrence)指 CT 或 MRI 确诊出现新发脑转移灶。

中远期疗效以中位生存期(MST)和 1、2 年生存率(1,2-year survival rate)为评价指标。生存期从脑转移放疗结束之日开始计算。

分析不同治疗组局部控制率和局部新病灶发生率的差异,采用 χ^2 检验。分析不同治疗组生存的差异,以及分层分析不同治疗方法在不同原发肿瘤类型(肺癌和非肺癌)、脑转移灶数目(单发和 2 ~ 4 个) 和有无合并颅外转移亚组间的生存差异,采用 Kaplan-Meier 法和 Breslow 检验。不同治疗组间化疗频度的均衡性检验采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 疗效评价和随访结果

所有患者均有完整的治疗结束 3 月后 CT/

MR 评价资料和随访资料,病情进展和局部新发脑转移瘤均经 CT/MR 确诊。全组患者治疗 3 月后 CR、PR 和 NC 分别是 10 例、38 例和 12 例,总体局部控制率为 80.0%(48/60)。全组局部新病灶发生率为 20.0% (12/60)。全组患者中位生存时间 13 个月 (3 ~ 36 月),1 ~ 2 年生存率分别是 38.1%和 14.3%。在已死亡的 56 例患者中,死亡原因构成为脑转移进展或复发 33.9%(19/56)、颅外转移 46.4% (26/56)、死因不明 19.7% (11/56)。

2.2 局部控制疗效分析结果

不同治疗组的局部控制率和局部新病灶发生率比较见表 1。由表可见,WBRT 加 SRT 与单纯 SRT 治疗的局部控制率均优于单纯 WBRT 治疗,不同治疗组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单纯 SRT 治疗的局部新病灶发生率明显高于 WBRT 加 SRT 和单纯 WBRT 治疗,不同治疗组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 生存疗效预后分析结果

单因素预后分析生存疗效的结果见表 2,全组中不同治疗方法与单发转移、无颅外转移亚组中不同治疗方法的生存率曲线分别见图 1 ~ 3。由表和生存曲线可见,全组和不同原发肿瘤类型亚

表 1 不同治疗方法的局部控制率和局部新病灶发生率比较

Table 1 Local control rate and local occurrence rate of new brain lesions in different radiotherapy groups					
	WBRT + SRT	SRT	WBRT	χ^2	P
Local control rate (%)	95.0(19/20)	85.0(17/20)	60.0(12/20)	8.125	0.017
Local occurrence rate of new brain lesions (%)	15.0(3/20)	35.0(7/20)	10.0(2/20)	8.012	0.018

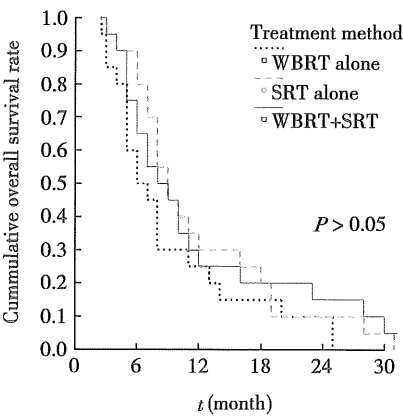


图 1 全组不同治疗方法生存率曲线
Fig.1 Survival curves of the whole cohort in three different radiotherapy groups

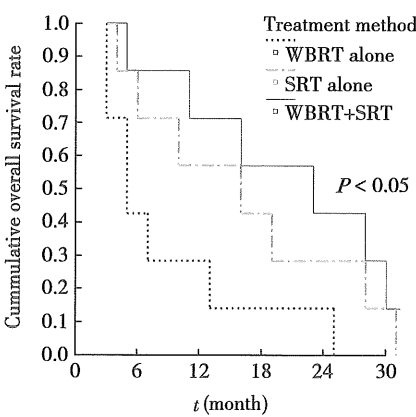


图 2 单发转移亚组不同治疗方法的生存率曲线
Fig.2 Survival curves of the patients with solitary BM in three different radiotherapy groups

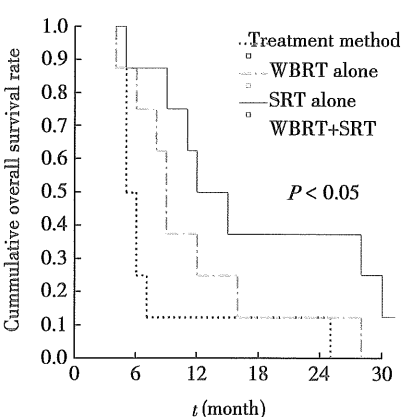


图 3 无颅外转移亚组不同治疗方法的生存率曲线
Fig.3 Survival curves of the patients without systemic metastasis in different radiotherapy groups

组中不同治疗方法对生存预后无显著影响($P > 0.05$)。然而分层分析显示在单发脑转移亚组中, WBRT 加 SRT 与单纯 SRT 治疗的生存预后均优于单纯 WBRT 治疗组($P < 0.05$);而在无颅外转移亚组中, WBRT 加 SRT 的生存预后明显优于单纯 SRT 和单纯 WBRT 治疗组($P < 0.05$)。

表 2 各组生存分析结果

Table 2 Survival results of the patients in three different radiotherapy groups

Groups	Cases	1-year survival rate(%)	2-year survival rate(%)	MST (months)	P
Whole Cohort					
WBRT+SRT	20	25.0	15.0	8.0	0.1672
SRT alone	20	30.0	10.0	9.0	
WBRT alone	20	25.0	10.0	6.0	
Solitary brain metastases					
WBRT+SRT	7	71.4	42.9	23.0	0.0108
SRT alone	7	57.1	28.6	16.0	
WBRT alone	7	28.6	14.3	5.0	
Multiple brain metastases					
WBRT+SRT	13	23.1	7.7	7.0	0.2962
SRT alone	13	15.4	0	8.0	
WBRT alone	13	7.7	0	8.0	
Lung cancer group					
WBRT+SRT	13	23.1	15.4	10.0	0.0517
SRT alone	13	15.4	7.7	9.0	
WBRT alone	13	15.4	0	6.0	
Non-lung cancer group					
WBRT+SRT	7	28.6	14.3	8.0	0.7446
SRT alone	7	42.9	14.3	6.0	
WBRT alone	7	28.6	14.9	5.0	
Without systemic metastases					
WBRT+SRT	8	50	37.5	12.0	0.0187
SRT alone	8	25.0	12.5	9.0	
WBRT alone	8	12.5	0	5.0	
With systemic metastases					
WBRT+SRT	12	16.7	8.3	7.0	0.1071
SRT alone	12	25.0	8.3	8.0	
WBRT alone	12	16.7	0	5.0	
Sequence of WBRT					
WBRT firstly	13	30.8	15.4	9.0	0.8158
WBRT later	7	28.6	14.3	8.0	

2.4 不同放疗组间化疗构成比及化疗频度的均衡性分析

需要说明的是, 本组资料严格根据原发肿瘤类型(肺癌和非肺癌)、脑转移灶数目(单发和 2~4 个)、有无颅外转移和化疗与否四项独立预后因素

进行匹配设计, 分为 WBRT 加 SRT、单纯 SRT 和单纯 WBRT 三个放疗组, 因此根本保障了不同放疗组间的以上因素(包括化疗者比例)构成比的均衡性。全组共 75.0%(45/60)的患者接受化疗, 单发转移亚组中有 85.7%(18/21)的患者接受化疗, 无颅外转移亚组中有 62.5%(15/24) 的患者接受化疗。表 3 列出了全组和分层分析中不同放疗组间化疗频度的均衡性分析结果。可见各组间化疗频度的构成比例均衡, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 不同放疗组间化疗构成比及化疗频度的均衡性分析结果

Table 3 Evaluations of the balance for whether receiving chemotherapy and the chemotherapy frequency between three different radiotherapy groups

Groups	Chemotherapy frequency		P
	1~2 courses	3~4 courses	
Whole Cohort			
WBRT+SRT	9	6	0.241
SRT alone	9	6	
WBRT alone	5	10	
Solitary brain metastases			
WBRT+SRT	4	2	0.135
SRT alone	4	2	
WBRT alone	1	5	
Without systemic metastases			
WBRT+SRT	4	1	0.301
SRT alone	4	1	
WBRT alone	2	3	

3 讨 论

WBRT 一直是脑转移的标准治疗方法, 由于正常脑组织放射耐受剂量的限制, WBRT 最高只能给予 36 ~ 40 Gy 的照射剂量, 而脑转移瘤的原发肿瘤来源 40% ~ 50% 为肺癌, 15% ~ 25% 为乳腺癌, 36 ~ 40 Gy 的照射剂量还远远达不到肿瘤的致死剂量, 仍有 35% ~ 60% 的患者局部控制失败^[1]。近年来, 随着伽玛刀等立体放疗设备的出现和广泛临床应用, SRT 在治疗脑转移特别是转移数目为 1 ~ 4 个的局限性脑转移瘤患者方面取得了较好的疗效。笔者的研究显示 WBRT 加 SRT 与单纯 SRT 治疗组的局部控制率分别为 95.0% 和 85.0%, 均明显优于单纯 WBRT 治疗组的 60.0%

($P < 0.05$), 这与所有关于 SRT 治疗脑转移瘤的报道结果是一致的^[2-5]。而且本组资料的三个治疗组中的照射剂量分别为 WBRT 30 ~ 36 Gy(2 Gy/次) + SRT 局部加量 18 ~ 20 Gy (4 ~ 5 Gy/次), 单纯 SRT 28 ~ 32 Gy(4 ~ 5 Gy/次), 单纯 WBRT 30 ~ 40 Gy(2 ~ 3 Gy/次), 提示随着放疗总剂量的增加局部控制率也得到相应的提高, Nieder 等^[7]和杨新妹等^[8]更是明确报道了照射总剂量与脑转移放射治疗局控率呈正相关。SRT 技术正是以其定位准确、可大剂量集中照射病灶区而肿瘤周围正常组织得到较好的保护的特点, 使得局限性脑转移瘤患者可在不增加甚至减少正常组织放射损伤并发症的前提下, 进一步有效提高局部控制。另一方面, 本研究显示, 单纯 SRT 治疗组的局部新病灶发生率明显高于 WBRT 加 SRT 和单纯 WBRT 治疗组($P < 0.05$)。Chougule 等^[9]的研究结果与本研究完全一致, John 等^[10]更进一步设计了在病灶局限转移数目 1 ~ 3 个脑转移瘤患者中 SRT 加与不加 WBRT 治疗的随机前瞻性临床试验, 亦得出了一致结果, 而局部新发脑转移患者往往需要再行补救 WBRT 治疗。因此, WBRT 对于减少脑转移特别是局限性脑转移瘤患者的局部新发脑转移是至关重要的。

那么, 局部控制率的提高和局部新病灶发生率的减少是否能显著改善局限性脑转移瘤患者的生存预后呢? 这一直是临床医师困惑关注的研究热点。Andrews 等^[11]的研究结果显示, WBRT 后加 SRT 较单纯 WBRT 可显著提高病灶局限转移数目 1 ~ 3 个脑转移瘤患者局控率, 但生存期无显著差异。John 等^[9]报道对于单发或病灶局限的多发脑转移患者, 单纯行 SRT 或 SRT 加 WBRT 对生存期无显著影响。Chougule 等^[9]的随机研究也报道了 SRT 可提高局部控制, WBRT 可降低新发脑转移率, 然而 WBRT 加 SRT、单纯 SRT 和单纯 WBRT 三组的生存率却无明显差异。笔者的研究也显示 WBRT 加 SRT、单纯 SRT 和单纯 WBRT 三组的中位生存期分别为 8、9 和 6 个月, 生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。和本研究相似的是, 以上的研究均是选取病灶局限、转移数目为 1 ~ 3 个或 1 ~ 4 个的脑转移瘤患者入组分析或随机临床试验研究, 但值得说明的是这些研究并没有进行更进一步的预后良好患者的研究分析。对于局限性脑转移瘤患者, 除了治疗方法, 以及 KPS、年龄、脑转移灶大小等影响生存预后的重要因素和可能

因素以外, 还有很多重要的预后影响因素。有学者认为单个脑转移灶的患者生存期显著长于多发脑转移灶患者^[7]。笔者的分层分析结果显示在预后更好的单发脑转移瘤患者中, WBRT 加 SRT 与单纯 SRT 治疗的生存预后均优于单纯 WBRT 治疗组($P < 0.05$), 这与 Minesh 等^[12]的报道结果是相同的。Fokstuen 等^[13]和黄晓波等^[6]均报道有无颅外转移是脑转移瘤患者重要的预后因素。本组资料死亡原因构成比中以颅外转移最高 (46.4%, 26/56), 明显高于脑转移进展或复发 (33.9%, 19/56), 可见颅外转移的死亡风险将显著影响患者的脑转移瘤特异性生存率和总生存率。笔者进一步分层分析的结果同时显示, 在无颅外转移的脑转移瘤患者中, WBRT 加 SRT 的生存预后明显优于单纯 SRT 和单纯 WBRT 治疗组($P < 0.05$)。由此可见, 在预后更好的单发脑转移瘤患者特别是无颅外转移的脑转移瘤患者中, SRT 治疗提高局部控制率和 WBRT 治疗减少局部新病灶发生率, 能够进一步显著提高局限性脑转移瘤患者的生存预后。Chougule 等^[9]还报道了原发肿瘤为乳腺癌的脑转移患者的生存预后优于肺癌脑转移患者。可能因为本组为回顾性资料且病例数局限所致, 未能显示原发肿瘤类型对预后有显著影响。

总之, 在脑转移瘤的放射治疗中, SRT 治疗可明显改善局限性脑转移瘤患者的局部控制率, WBRT 治疗可明显减少患者的局部新发脑转移率, 而在预后较好的单发脑转移瘤患者和无颅外转移患者中, SRT 加 WBRT 能显著提高生存率。因此, 笔者建议在一般情况较好、年龄较轻、原发肿瘤已经控制且为单发脑转移灶和无颅外转移的局限性脑转移瘤患者中, 宜联合应用 SRT 和 WBRT 治疗以提高整体疗效; 并有必要进一步开展关于预后良好脑转移瘤 SRT、WBRT 放射治疗与化疗等综合治疗的前瞻性研究和临床试验, 以探讨优化合理的脑转移瘤治疗方案。

参考文献:

- [1] Kaal EC, Niël CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(5):289-298.
- [2] 王希成, 杨 曙, 王新宁, 等. 全脑放疗加伽玛刀治疗非小细胞肺癌多发脑转移的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(4):396-397.
- [3] Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic

- radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(1): 34-40.
- [4] 孙曙光, 刘 菲, 尚 峰, 等. X 线立体定向放射治疗脑转移瘤疗效分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(17): 1343-1344.
- [5] 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.
- [6] 黄晓波, 蒋国梁, 陈佳艺. 乳腺癌脑转移放射治疗的预后因素分析[J]. *中国癌症杂志*, 2004, 14(1): 44-47.
- [7] Nieder C, Nestle U, Walter K, et al. Dose/effect relationships for brain metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998, 124(6): 346-350.
- [8] 杨新妹, 姚 晖. 脑转移性肿瘤 75 例放射治疗的临床研究[J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(8): 563-564.
- [9] Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(3S): 114.
- [10] John MV, John CF, Ajay N, et al. The impact of whole brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after Gama knife radiosurgery for brain metastasis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4): 1125-1132.
- [11] 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 randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [12] Minesh PM, May NT, Timothy JW. The American Society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) evidence based review of the role of radiosurgery for brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(1): 37-46.
- [13] Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 62(2): 211-216.
- (编辑 张恩健)

(上接 382 页 from page 382)

- [17] 谭 红, 施琪嘉. 创伤后应激障碍患者的创伤记忆提取[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(1): 33-35.
- [18] Simeon D, Knutelska M, Yehuda R, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Dissociative Disorders, Post-Traumatic Stress Disorder, and Healthy Volunteers [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(8): 966-973.
- [19] 宋煜青, 周东丰, 管振全, 等. 张北地震后应激障碍患者神经内分泌和细胞因子的研究[J]. *中华精神科杂志*, 2005, 38(1): 15-18.
- [20] Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhtator NN, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(8): 1227-1230.
- [21] Sher L, Oquendo MA, Li S, et al. Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(2): 203-209.
- [22] Kozaric-Kovacevic D, Karlovic D, Kocijan-Hercigonja D. Elevation of serum total triiodothyronine and free triiodothyronine in Croatian veterans with combat-related posttraumatic stress disorder [J]. *Mil Med*, 2002, 167(10): 846-849.
- [23] Morgan CA 3rd, Rasmusson AM, Winters B, et al. Trauma exposure rather than posttraumatic stress disorder is associated with reduced baseline plasma neuropeptide-Y levels [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(10): 1087-1091.
- [24] 侯彩兰, 李凌江. 创伤后应激障碍和人格特征的关系[J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20(4): 256-258.
- [25] Chung MC, Dennis I, Easthope Y, et al. A multiple-indicator multiple-cause model for posttraumatic stress reactions: personality, coping, and maladjustment [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2005, 67(2): 251-259.
- [26] 王相兰, 陶 炯, 温盛聚, 等. 汶川地震灾民的心理健康状况及影响因素[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(4): 367-371.
- [27] 汶川地震异地治疗伤员创伤后应激症状及影响因素分析[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(4): 361-366.
- (编辑 刘清海)