

· 指南/共识 ·

放射外科治疗后放射性脑损伤诊断、预防与治疗的专家共识

中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会 中国生物医学工程学会精确放疗技术分会
中国老年保健协会肿瘤多学科诊疗分会

通信作者:潘绵顺,武警上海总队医院肿瘤放射诊疗中心,上海 201103, Email: panmianshun@126.com; 初曙光,同济大学附属东方医院医学影像科,上海 200120, Email: chushu1018@hotmail.com; 汤可,解放军总医院第八医学中心神经外科,北京 100091, Email: tkshoushudao@sina.com

【摘要】 放射外科是治疗头颈部和脑部原发及转移肿瘤的重要方法。该方法将立体定向几何原理和放疗技术结合,使照射靶区内放射剂量很高,靶区周围的正常组织放射剂量很小。与传统放疗技术相比,放射外科集中高剂量的优势明显,但高剂量意味着放射性脑损伤的风险增加。为了有效区分放射性脑损伤的类型以及鉴别放射性脑损伤与肿瘤进展,由中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会牵头,组织头部放射外科和相关学科的专家共同讨论,基于专家经验和循证医学证据,归纳出放射外科治疗后放射性脑损伤的诊断、预防和治疗等方面的专家共识,旨在为放射外科治疗后放射性脑损伤的规范诊疗提供参考。

【关键词】 放射外科治疗; 放射性脑损伤; 多模态影像; 生物等效剂量; 预防

Chinese expert consensus on diagnosis, prevention and treatment of radiation-induced brain injury following radiosurgery

Brachytherapy and Intelligent Radiotherapy Division of Chinese Nuclear Society, Precise Radiotherapy Technique Committee of Chinese Society of Biomedical Engineering, Tumor Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Branch of Chinese Aging Well Association

Corresponding authors: Pan Mianshun, Tumor Radiology Diagnosis and Treatment Center, Shanghai Armed Police Corps Hospital, Shanghai 201103, China, Email: panmianshun@126.com; Chu Shuguang, Department of Medical Imaging, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China, Email: chushu1018@hotmail.com; Tang Ke, Neurosurgery Department, the Eighth Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100091, China, Email: tkshoushudao@sina.com

【Abstract】 Radiosurgery is a critical approach to treating primary tumor and metastasis of the head, neck and brain. This approach combines stereotaxic principles and radiotherapy techniques, and delivers high radiation dose to the target and low radiation dose to the surrounding normal tissues. Compared with conventional radiotherapy techniques, radiosurgery has the advantage of delivering high dose, which means high risk of radiation-induced brain injury (RIBI). To identify the pathotypes of RIBI and differentiate it from tumor progression, the Brachytherapy and Intelligent Radiotherapy Division of Chinese Nuclear Society led a joint discussion with the specialists of head radiosurgery and relevant disciplines, and summarized the expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20241126-00198

收稿日期 2024-11-26 本文编辑 江深清

引用本文:中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会,中国生物医学工程学会精确放疗技术分会,中国老年保健协会肿瘤多学科诊疗分会.放射外科治疗后放射性脑损伤诊断、预防与治疗的专家共识[J].中华转移性肿瘤杂志,2025,8(2):141-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20241126-00198.



about the diagnosis, prevention and treatment of RIBI following radiosurgery, based on the expert experience and evidence from evidence-based medicine. The consensus provides reference for standard diagnosis and treatment of RIBI following radiosurgery.

【Key words】 Radiosurgery; Radiation-induced brain injury; Multimodal imaging; Biologically effective dose; Prevention

·本共识是中国放射外科行业内共识性文件,不具备法律效力。

·随着放射外科临床应用研究的不断进步以及相关循证医学证据的不断增加,本共识将随之修改和完善。

·本共识适用于放射外科治疗后放射性脑损伤的成人患者。

·本共识仅供放射外科及相关专业医生参考。

放射外科是治疗头颈部和脑部原发及转移肿瘤的重要方法。该方法将立体定向几何原理和放疗技术结合,使照射靶区内放射剂量很高,靶区周围的正常组织放射剂量很小^[1]。与传统放疗技术相比,放射外科集中高剂量的优势明显,但依然存在着放射性脑损伤的风险。尤其在治疗体积较大的病灶时,放射性脑损伤发生的风险增加,是头部放射外科和相关学科专家面临的共同挑战^[2]。在放射性脑损伤的组织学改变中,血脑屏障破坏、放射性坏死以及迟发放射性组织损伤逐渐得到认识,但区分这些放射性脑损伤的类型以及鉴别放射性脑损伤与肿瘤复发具有挑战性^[3]。这个挑战性给放射外科治疗后放射性脑损伤的诊断、预防和治疗造成困惑。因此,由中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会牵头,联合放射外科和相关学科的专家共同讨论形成本共识,旨在为放射外科后放射性脑损伤的诊断和治疗提供参考。

一、放射性脑损伤的定义和病理学特征

放射性脑损伤是指电离辐射后出现的脑组织损伤,是一种非肿瘤性的继发性改变,可以发生在电离辐射后的任何时间,以照射结束后 6~47 个月最为常见^[4]。从广义上来说,放射性脑损伤是指放疗后颅内神经、血管和间质组织等受损后出现的一系列病理生理改变及过程。从狭义上来说,放射性脑损伤的内涵包括白质损伤、灰质损伤、脑血管损伤、颅神经损伤等。放射性脑损伤的发生率根据诊断标准不同,在 5%~30% 之间^[5]。

放射性脑损伤的主要病理特征为损伤部位的凝固性坏死,中央血管纤维素样坏死、玻璃样变性、管腔阻塞,周围反应性胶质细胞增生。伴随的病理生理变化有营养不良性钙化、血管周围淋巴细胞

和浆细胞浸润以及代表血管反应的毛细血管扩张。免疫组织化学显示增生的胶质细胞缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α) 阳性表达。这些基本病理特征成为放射性脑损伤的病理诊断基础^[6]。恶性肿瘤(如脑转移瘤、脑胶质瘤)进行放射外科治疗后,肿瘤区域可能出现放射性脑坏死和肿瘤进展并存的情况,对医师做出病理和影像诊断以及开展后续治疗构成挑战^[7]。

二、放射性脑损伤的形成机制和病理诊断分类

血管损伤理论和脑胶质细胞反应性增生理论是基于放射性脑损伤的临床表现以及伴随的 2 种常见的病理生理学改变而提出的,然而潜在的原因很可能还包括炎症和免疫反应等因素^[8]。

(一) 血管损伤理论和病理诊断

放射性脑损伤总是与放射性血管损伤伴随出现。放射损伤发生后,脑组织的中、小血管管壁增厚,淀粉样变性、透明变性和纤维素样坏死促进内皮增生,血栓形成,最后可致血管腔闭塞。血脑屏障通透性增加,血管周围水肿和血管萎缩,微循环障碍影响血流供应,从而导致缺血或代谢障碍,表现为脑组织缺血和不可逆性坏死。HIF-1 α 是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的反式激活因子。HIF-1 α 上调使星形胶质细胞 VEGF 的表达增加,引起血管新生^[9]。然而,新生血管的脆性和渗透性较高和血脑屏障不完整导致血管周围脑组织水肿,可进一步加重脑组织缺血缺氧,从而形成坏死—水肿—坏死的恶性循环。这是放射性坏死急性期的特征。

(二) 胶质细胞反应性增生理论和病理诊断

胶质细胞反应性增生主要见于受到放射性损伤后的脑白质。在放射性脑损伤病灶及其病理生理发展过程中,星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经祖细胞在肿瘤瘤巢及其周边增生最常见,这些增生的胶质细胞与神经元细胞竞争性消耗血供和氧气,使得神经元细胞处于缺血缺氧状态并出现异常的细胞生理活动^[10]。这些变化在头颅 MRI 的 T1 增强像上常常表现为壁厚不均一的强化灶,是脑放射性坏死的早期延迟阶段的特征。这个阶段的这些特征可能难以与肿瘤进展相鉴别。在脑放射性坏



死的不可逆延迟阶段,增生的神经胶质细胞出现自限性活跃度下降,神经元细胞出现不可逆的坏死性变化;在头颅 MRI 的 T1 增强像上常表现为强化减弱,提示放射性坏死病灶的边界趋于稳定。

(三)放射性脑损伤的病理诊断分类

血管损伤理论和脑胶质细胞反应性增生理论在放射性脑损伤的病理学检查上得到验证。典型的放射性坏死通常发生在放射外科治疗后的 6~18 个月。在病理切片上可以观察到损伤的神经胶质细胞以及严重的毛细血管管壁增厚、淀粉样变性、透明变性和纤维素样坏死,内皮增生,血栓形成等改变。坏死灶周边神经元细胞常可表现为细胞间隙增大、细胞肿胀,提示存在着大面积脑水肿^[11]。迟发性放射性组织损伤发生在放射外科治疗后几个月到几年不等,在病理切片上常可见到白质间隙肿胀减轻、神经元细胞坏死固缩、腔隙性梗死灶和血管实质性钙化等多种表现并存^[12]。

三、放射性脑损伤的影像学诊断

放射外科治疗后发生的放射性脑损伤可以通过手术获得病理,但很多情况下,手术存在困难。在缺乏病理诊断金标准的背景下,放射性脑损伤的诊断主要依赖于影像学检查,其中多模态 MRI 提供的信息对放射性脑损伤的诊断具有重要意义^[13]。

(一)CT 检查

肿瘤由于细胞密度通常较高,部分胶质瘤或转移瘤在 CT 平扫上呈略高密度;而放射性脑损伤,以水肿、坏死为主,一般不会出现高密度表现。CT 增强延迟扫描、CT 灌注成像均有一定的鉴别作用。但是,无论放射外科治疗前后,原发以及转移性脑肿瘤都可能伴有出血,此时 CT 图像均可能表现不同程度密度增高,因而往往难于鉴别。

(二)常规 MRI 检查

平扫 T1 提供的诊断信息有限。在 T2 上,肿瘤组织本身及周边水肿、坏死组织及伴发的水肿均表现为高信号,但程度和形态不同。一般来说,水肿 T2 信号更高、更均匀,常沿着白质延伸至皮层下 U 纤维,即通常所称的“指状水肿”。指状水肿可以出现在肿瘤组织周边,也可以出现在放射性坏死后强化组织的周边,鉴别二者缺乏特异性。肿瘤组织本身以及放射外科治疗后的坏死脑组织 T2 信号常常混杂,增加了诊断难度。

弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)利用水分子在体素内的随机布朗运动进行成像,在正常和病变的脑组织中信号不同。肿瘤组织

细胞密度大导致水分子弥散受限,在 DWI 呈现不同程度高信号,而坏死组织则相反,从而可以提供鉴别诊断信息。但实践中,除淋巴瘤外,胶质瘤通常细胞密度不足以形成非常高的 DWI 高信号,而坏死组织内炎症反应细胞的增多也会导致 DWI 信号增高^[14]。放射性坏死发生囊性变时,水分子弥散受限也会导致 DWI 呈高信号图像^[15]。

注射对比剂后的 T1 加权序列(即 T1 增强)是常规 MRI 在诊断放射性脑损伤中最有价值的序列^[15]。放射性脑损伤在 T1 增强图像上最常见表现为病灶的环形强化及病灶周围水肿,这在很多时候和高级别胶质瘤表现类似,从而给鉴别胶质瘤进展和放射性坏死带来了挑战。另外,随着免疫治疗的日益推广,免疫应答反应相关的假性进展也会出现类似的强化病灶。尽管如此,将病灶特点、治疗方案与影像学特征结合进行综合判断,有助于诊断放射性坏死^[16]。例如,放射性坏死更多见于脑白质内;放射性坏死多在高剂量放疗区域,或者高生物等效剂量(biologically effective dose, BED)区域出现局灶强化;放射性坏死在 T1 增强图像上多表现为病灶区域瑞士奶酪样的边缘强化加内部点状强化,或者薄壁波浪状强化。另外,病灶附近的正常脑组织区域,在进行治疗计划系统规划时,将其包括在放疗范围内,而后新出现的强化灶则高度提示放射性坏死;如果原发肿瘤为高级别胶质瘤出现强化灶,肿瘤进展可能性更高。

上述检查一般称为常规 MRI 或结构 MRI,在日常检查中已经普遍使用。一些特殊 MRI 序列,或者称为功能 MRI,可以补充提供组织血流或代谢信息,在放射性脑坏死诊断中有一定价值。

(三)多模态 MRI

多种 MRI 序列的组合,即称为多模态 MRI。目前使用较多的多模态 MRI 组合包括上述常规 MRI,以及部分特殊 MRI 序列,如灌注成像、波谱成像、磁敏感加权成像等。

MRI 灌注加权成像包含动态磁敏感对比、动态对比增强和动脉自旋标记等多种灌注成像技术。这些技术可以定量评估脑组织血流动力学变量,如脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和脑血容量(cerebral blood volume, CBV)。CBF 是单位体积的组织在单位时间内的血液供应量,反映出所研究组织的血流供应情况;CBV 反映的是组织微血管内所含有的血量占整个组织的体积比。CBF 和 CBV 在脑放射性坏死中呈下降趋势,而在进展的肿瘤组织



中呈上升趋势,可以辅助鉴别脑放射性坏死和肿瘤进展^[17]。

MR 波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 是功能 MRI 成像技术的一种。该技术可以在预先选定的区域内,检测某些代谢物是否存在以及浓度^[18]。目前主要采用的是氢质子波谱,检测脑组织中一些含氢化合物的相对浓度变化,以化合物浓度波峰、而非图像的形式呈现。MRS 检测到的胆碱(choline, Cho)峰值增高提示组织代谢快,与肿瘤细胞增殖、进展活跃有关。N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)峰值反映神经元组织活性,在神经损伤时降低。乳酸(lactic acid, LA)峰提示脑组织缺血、缺氧等病理状态。肌酸(creatine, Cr)峰值诊断特异性较低,但具有较高的稳定性,一般作为一种内源性参照。脑放射性坏死的 MRS 常显示为 NAA 峰降低, NAA/Cr 比值降低。在肿瘤尤其是脑胶质瘤进展的 MRS 常显示为 Cho 峰值高, Cho/Cr 比值增高^[19]。在部分放射性坏死病例中,可以看到 LA 峰升高,对诊断放射性脑坏死有一定辅助作用。需要注意的是,肿瘤坏死组织中也会出现 LA 峰。

(四)正电子发射断层成像

正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 是一种核物理成像技术,通过静脉注射放射性标记 18-氟脱氧葡萄糖 (18-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 进行成像。肿瘤组织的高葡萄糖代谢形成较高的 ¹⁸F-FDG 摄取,表现为局部高代谢成像。坏死组织的葡萄糖利用较低,导致 ¹⁸F-FDG 的摄取较低,从而有助于鉴别脑放射性坏死和肿瘤进展^[20]。在鉴别胶质瘤放疗后改变时,条件许可时可选用 ¹⁸F-氟乙基酪氨酸 [¹⁸F-fluoroethyl tyrosine, ¹⁸F-FET] 作为示踪剂,具有一定的临床价值。

需要注意的是,上述多种影像具有各自的优势和局限性,诊断存在假阳性和假阴性。放射性脑损伤的相关影像学征象仍缺乏 I 级循证医学证据佐证。放射外科治疗集中高剂量的特征可能导致照射靶区内组织的影像表现更加复杂。因此,放射性脑损伤和肿瘤进展的鉴别诊断需要结合肿瘤的治疗史和肿瘤周围的组织环境进行综合判断。活检组织病理检查仍然是放射性脑损伤诊断的重要标准之一。

四、放射性脑损伤诊断的分型分级

(一)放射性脑损伤的临床表现分型

放射性脑损伤根据出现时间分为急性型、早迟

发反应型、晚迟发反应型^[8]。

1. 急性型:常为急性放射综合征中多器官损伤的一部分。症状常发生于放疗过程中或照射后数天至 1 个月,多数在照射初期表现为头痛、恶心、呕吐、记忆力减退等症状。严重者可迅速出现意识障碍、定向障碍、共济失调,部分可在数日内出现昏迷并死亡。

2. 早迟发反应型:该型常发生于照射后 1~6 个月,表现为嗜睡、恶心、呕吐、易怒、记忆力减退等,也可表现为一过性的疲劳感或局部神经系统症状的恶化,可见嗜睡综合征、脑干脑炎、肿瘤假性进展等临床亚型。

3. 晚迟发反应型:又称晚发性放射性脑损伤,该型出现于照射结束 6 个月后,是放射性脑损伤最常见的临床类型,常见于脑部照射剂量 >50 Gy 者。根据影像学表现和特点,晚迟发反应型可分为无病灶期、水肿期、坏死期,各期表现可能同时或先后出现在同一患者脑部的不同部位。(1)无病灶期:患者在影像学上无可见病灶,但具有脑损伤的临床表现,包括头痛、认知功能障碍、癫痫发作、神经功能障碍(如肢体麻木)等放疗后新发脑损伤症状。动态磁敏感对比检查对部分患者可提示影像学变化。(2)水肿期:头颅影像学检查发现脑损伤病灶以脑白质水肿为主要特点,边界模糊。(3)坏死期:脑组织病灶局部出现坏死,可伴有出血或渗血,头颅 MRI 显示信号不均,增强扫描可见奶酪样边缘强化。在组织坏死基础上可以发生囊性变,患者头颅 MRI 显示放射性脑损伤病灶边界清晰并囊性变,信号接近游离水信号,有或无占位效应。囊性变病灶可较长时间稳定,但也可能急性增大引起脑疝,患者出现意识水平下降,昏迷甚至死亡。

(二)放射性脑损伤的分级

放射性脑损伤的分级目前常沿用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准推荐的放疗后不良反应评价标准^[21]。其将放射性脑损伤分为 6 级:0 级,无症状;1 级,症状轻微;2 级,中等症状,使用工具的日常生活能力受限;3 级,严重症状,生活自理能力受限;4 级,出现威胁生命的并发症,需要医疗手段介入;5 级,死亡。

五、放射外科治疗后放射性脑损伤的影响因素和预防策略

(一)放射外科治疗后放射性脑损伤的个体差异

在放射敏感性方面,患者之间存在显著的差



异^[22]。在相同的放疗方案下,年老患者、年幼患者、有基础疾病的患者脑组织可能对放射损伤更加敏感;尤其是儿童脑组织放射敏感性更强,年龄越小放疗引起的认知功能障碍越明显。而且脑组织各个部位的放射损伤耐受情况也有所不同,神经传导束密集的脑白质如脑干,对放射更加敏感。放射性脑损伤还与许多临床因素互相影响,这些临床因素包括患者年龄、性别、基础认知水平、教育水平、合并抑郁焦虑、合并脑血管疾病等^[22]。

(二)放射外科治疗后放射性脑损伤的放射剂量相关因素

一般来说,脑组织能耐受的累积放疗总剂量为 50~60 Gy,放射性脑损伤的发生率随着累积放疗总剂量的增加而明显升高。全脑 2/3 体积接受 50 Gy 放疗剂量导致的脑损伤风险与全脑 1/3 体积接受 60 Gy 放疗剂量风险相当。因此,权衡脑照射体积与肿瘤治疗剂量后,减少脑部照射体积可减少患者放疗后认知功能受损的风险^[23]。放射外科治疗后,如果将病灶体积和数目结合起来考虑,则可以采用病灶总体积作为治疗参考指标。Rivers 等^[24]的研究显示当脑转移瘤的所有病灶体积总和 > 25 cm³ 时,患者脑组织接受放射外科治疗的累积能量 > 3 J (发生放射性脑损伤的风险阈值)。

在放射外科治疗中,放射生物效应是细胞放射损伤和细胞修复作用的共同结果,常受物理剂量高低、剂量率大小、射线照射间隔时间长短和组织剂量反应是否敏感等因素影响^[25]。此外,放射外科治疗的准直器类型和剂量分割方案也增加了产生放射生物效应的复杂性。BED 的计算模型有助于形成规范的剂量分割模式,并且提供预防放射外科治疗后放射性脑损伤的评价指标。在放射外科治疗中优化剂量分割模式也是在保证有效肿瘤控制率的同时,降低放射性脑损伤的重要措施^[26]。根据 Millar 等^[27]推荐的公式计算的 BED 可能为放射外科治疗后预防放射性脑损伤提供参考依据,一般推荐重要的脑白质纤维束单次放射外科治疗接受剂量 ≤ 15 Gy。研究提示,根据 Millar 推荐的放射外科 BED 计算方法^[27],多次放射外科治疗计算 BED ≤ 45 Gy ($\alpha/\beta=2.47$ Gy) 或 40 Gy ($\alpha/\beta=2.47$ Gy) 覆盖锥体束或者其他重要的脑白质纤维束的体积 ≤ 1 cm³ 时,有助于预防放射性脑损伤^[28]。与此同时,不能忽视患者的个体差异对放射性脑损伤发生风险产生的影响,因此探索个体化的组织剂量反应 (α/β 值) 具有重要意义。

对于接受挽救性放射外科治疗的大型病灶,即使分次治疗方案,发生放射性坏死及其他严重并发症的风险依然较高。在剂量分割基础上,进一步联合血管生成药物可降低放射性脑损伤风险。国内学者提出的“三明治”方案并用于大型的后颅窝、脑干、运动区脑转移瘤病灶的治疗,为放射外科治疗后放射性脑损伤的预防提供了可选策略^[29-31]。“三明治”方案,即在两次放射外科治疗中间加用贝伐珠单抗治疗,这样既能发挥贝伐珠单抗的抗水肿作用,又能与放射外科发挥协同治疗作用。研究结果表明,“三明治”方案可以显著降低放射性脑损伤的发生率,同时可以在短期内实现病灶的良好控制,快速改善大型病灶引起的系列症状,较快恢复患者受损的神经功能。

六、放射外科治疗后放射性脑损伤的治疗与随访

放射外科治疗后放射性脑损伤的治疗策略包括随访观察、支持性药物治疗、高压氧治疗以及手术治疗,但是这些相关的治疗方案大多循证医学证据级别不高。

(一)放射外科治疗后放射性脑损伤的随访观察

放射性脑损伤患者病程一般较长,而且病情会出现反复甚至进行性加重。原则上要早期诊断、早期治疗。与肿瘤治疗不同,治疗放射性脑损伤的目标不是延长生存期,而是减少症状和改善生活质量。研究显示一些患者的脑放射性坏死可自行消退^[12]。因此对于小的且无症状的病变,应采取连续临床随访联合连续诊断成像,每 6~8 周进行随访复查,直到病变稳定或缩小。放射外科治疗后放射性脑损伤的随访检查项目包括定期的神经系统专科体格检查、血常规、血生化常规、心肺功能检查、头颅影像学检查、脑电图检查、颈部血管彩色超声筛查、认知功能评估、垂体轴功能检查。

记忆力受损是放射性脑损伤患者常见的临床表现,需要医师配合使用认知功能评定量表协助诊断^[32],临床常用的认知功能评定量表包括简易智能精神状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表^[33]。由于蒙特利尔认知评估量表涉及更多的认知功能域,尤其是视觉空间和执行能力方面的检测,对于放射性脑损伤患者重点推荐。另外,放射性脑损伤导致患者出现新发癫痫或者原有癫痫进展为顽固性癫痫的潜在风险也不容忽视。国内一项多中心研究表明,转移瘤病灶位于皮质或者海马区域、水

肿体积 $>20.3\text{ cm}^3$ 、患者接受放射外科治疗前有癫痫病史是后期发生癫痫的独立预测因子^[34]。因此,对于此类患者,在放射外科后随访过程中需要密切关注、及时干预,最大程度降低放射性脑损伤后的癫痫风险。

(二)放射外科治疗后放射性脑损伤的支持性药物治疗

1. 糖皮质激素:对于有症状的患者,皮质类固醇如地塞米松,由于其抗炎潜力和减少血脑屏障渗漏,长期以来一直是脑放射性坏死治疗的一线治疗。脉冲式皮质类固醇给药能有效地在短期内缓解脑放射性坏死症状^[35]。通常使用的地塞米松剂量从 $4\sim 16\text{ mg/d}$ 分1次或2次服用,至4~6周后逐渐减量。此外,及时发现皮质类固醇难治性脑放射性坏死非常重要。皮质类固醇难治性脑放射性坏死应考虑尽早选择替代疗法,以便预防长期使用类固醇的不良反应,例如骨质疏松、肌肉病变、消化道出血、感染(口腔念珠菌病、口腔黏膜溃疡和肺孢子菌肺炎)、类固醇诱发的精神障碍、肝功能损伤、血糖升高以及肾上腺功能不全等。

2. VEGF 抑制剂:在临床实践中,VEGF 抑制剂贝伐珠单抗可用于治疗皮质类固醇难治性脑放射性坏死。贝伐珠单抗是一种针对 VEGF 的人源化鼠单克隆抗体,通过结合 VEGF 阻止其与血管内皮细胞表面受体结合,起到调节血管通透性和减轻脑坏死引起的脑水肿,进而治疗脑放射性坏死。贝伐珠单抗半衰期长(约3周),可以间隔给药^[36]。2011年,Levin 等^[37]的随机对照双盲研究显示贝伐珠单抗能够有效逆转脑放射性坏死,并提供了循证医学 I 级证据。国内潘绵顺团队研究表明贝伐珠单抗能够缓解脑水肿和放射性坏死临床症状,即使极低剂量的贝伐珠单抗治疗脑放射性坏死的效果仍然较好且不良反应更低^[38]。因此推荐贝伐珠单抗治疗放射性坏死的剂量为 $\leq 5\text{ mg/kg}$,每2~3周给药1次,或视其临床症状缓解情况按需治疗。另有研究显示,沙利度胺能够有效治疗放射性脑血管损伤^[39],值得关注。

(三)放射外科治疗后放射性脑损伤的高压氧治疗

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)是放射性脑损伤的辅助治疗手段。通过增加氧气浓度、提高氧分压来改善氧合,从而抑制炎症因子释放,进而调节炎症和免疫功能、刺激血管生成、恢复坏死病变的血液供应;最终缓解脑水肿,

促进神经元功能恢复。高压氧联合药物治疗放射性脑病可明显缩小病灶体积,提高患者的生活质量^[40]。患者采用单舱 HBOT 治疗,空气加压面罩吸纯氧,压力为 $0.2\times 10^6\text{ Pa}$ 。治疗过程为升压20 min,稳压40 min,减压30 min。治疗时间为90 min,1个疗程为30 d,治疗1~3个疗程。

(四)脑保护药物的应用

唐亚梅教授牵头制定的放射性脑损伤诊治中国专家共识提出,脑保护治疗药物的应用有一定的疗效,如胞二磷胆碱、维生素 E、依达拉奉等,对改善脑功能有一定的帮助^[41]。部分放射性脑坏死患者可以伴有认知功能障碍,症状程度不一,盐酸多奈哌齐有一定的治疗作用。放射性脑损伤视其损伤面积大小、损伤部位、病程长短,其临床表现各有特点,常伴有焦虑障碍、抑郁等症状,可给予相应的药物治疗。头面部神经病理性疼痛是放射性脑损伤患者常见的症状,普瑞巴林能够有效缓解放射性脑损伤患者的头痛,且对情绪障碍和睡眠障碍也有治疗作用。一项前瞻性随机对照 II 期临床研究显示,神经生长因子可有效地逆转鼻咽癌放疗后的颞叶损伤^[42]。

(五)放射外科治疗后放射性脑损伤的手术治疗

1. 开颅手术切除:药物治疗难治的脑放射性坏死可能需要手术干预以减轻病变的占位效应^[43]。此外,手术可以提供组织病理诊断,排除肿瘤进展。尽管手术切除减轻了占位效应,但是坏死病灶以外的水肿可能需要几周的时间才能消散,应该进行密切监测。由于患者既往经历多种治疗,合并症多,可能身体一般情况差,手术并发症风险高;尤其与手术切口愈合有关的并发症风险和术后死亡率较高,因此手术适应证需严格把握。手术适应证包括:①药物治疗失败的患者;②能够耐受全身麻醉;③病变的位置可以手术暴露;④手术并发症风险较低。

2. 激光间质热疗(laser interstitial thermotherapy, LITT)手术:LITT将电磁辐射波传送至靶区组织,靶组织吸收热能并通过传输和传导重新分配热量,导致病变的凝固性坏死;同时消融功能失调的内皮细胞和星形胶质细胞,从而产生抗血管生成作用来缓解放射性脑损伤。在已报告的 LITT 治疗脑放射性坏死病例中,已显示出明显的症状改善和坏死病灶的消退^[44]。提示 LITT 可作为治疗放射外科治疗后放射性脑损伤的一种有前途的治疗方式。



七、放射外科治疗后放射性脑损伤诊断、预防与治疗的专家推荐

(一)放射外科治疗后放射性脑损伤的诊断

放射性脑损伤根据出现时间分为急性型、早迟发反应型、晚迟发反应型;根据手术获取的病理特征分为血脑屏障破坏、放射性坏死、迟发放射性组织损伤。放射性脑损伤根据临床表现严重程度分为 6 级(同前)。放射外科治疗后放射性脑损伤的诊断主要依赖于随访和影像学检查。在放射外科治疗后的高剂量区域出现 MRI 的 T1 加权序列的强化病灶,推荐多模态影像帮助进一步诊断。有助于诊断放射性脑损伤的征象包括:①MRI 的 DWI 序列 ADC 值增加;②MRI 的灌注加权成像序列显示 CBF 和 CBV 降低;③MRS 显示 NAA/Cr 比值降低, LA 增高;④PET 显示 ^{18}F -FDG 的摄取降低。通过皮质类固醇激素或者贝伐珠单抗治疗后出现影像学缓解,除了考虑诊断放射性脑损伤外,也不能排除肿瘤进展,所以临床上需要密切随访。

(二)放射外科治疗后放射性脑损伤的预防

当颅内所有病灶总体积 $>25\text{ cm}^3$ 时,放射外科宜采用分次治疗方案来降低病灶周围脑组织的 BED,从而降低放射性脑损伤风险。后颅窝病灶体积 $>4\text{ cm}^3$ 、脑干病灶体积 $>2\text{ cm}^3$ 、运动区病灶体积 $>20.1\text{ cm}^3$ 时,可以考虑选择“三明治”方案进行治疗。重要的脑白质纤维束单次放射外科接受剂量限制为 15 Gy。多次放射外科治疗建议计算 BED,通常 $\leq 45\text{ Gy}(\alpha/\beta=2.47\text{ Gy})$ 或 $40\text{ Gy}(\alpha/\beta=2.47\text{ Gy})$ 且覆盖重要的脑白质纤维束的体积 $\leq 1\text{ cm}^3$ 。

(三)放射外科治疗后放射性脑损伤的治疗

通常使用的地塞米松剂量从 4~16 mg/d 分 1 次或 2 次服用,至 4~6 周后逐渐减少。贝伐珠单抗治疗放射性坏死的剂量为 $\leq 5\text{ mg/kg}$,每 2~3 周给药 1 次。HBOT 治疗采用空气加压面罩吸纯氧,压力 $0.2\times 10^6\text{ Pa}$,升压 20 min,稳压 40 min,减压 30 min,治疗时间 90 min,1 个疗程为 30 d,治疗 1~3 个疗程。通过药物和高压氧治疗,多数放射性脑损伤病灶稳定或缩小。放射外科治疗后放射性脑损伤的手术方式包括开颅手术和 LITT,适应证包括:①药物治疗失败的患者;②能够耐受全身麻醉;③病变的位置可以手术暴露;④手术并发症风险较低。

编写组专家信息

专家组组长 潘绵顺(武警上海市总队医院),孙时斌(首都医科大学附属北京天坛医院),吴瀚峰(上海伽玛医院),宋长龙(广东省农垦中心医院)

执笔人 汤可(解放军总医院第八医学中心),汪洋(复旦大学附属华山医院),李勇(海军军医大学第三附属医院),汪金锋(广东省农垦中心医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序) 蔡利红(开封市肿瘤医院),陈海宁(中国科学技术大学附属第一医院),陈群(江苏省人民医院),出良钊(贵州医科大学附属医院),初曙光(同济大学附属东方医院),丁广成(郑州大学第五附属医院),樊跃飞(山东大学第二医院),高德智(首都医科大学附属北京天坛医院),高伟达(哈尔滨医科大学附属第二医院),何永生(四川省人民医院),贺选(宝鸡市第三医院),胡漫(山东省肿瘤医院),黄润生(广州中医药大学金沙洲医院),康静波(解放军总医院第六医学中心),李崇国(西南医科大学附属成都三六三医院),李楠(昆明医科大学第二附属医院),李文涛(西安交通大学第一附属医院),李勇(海军军医大学第三附属医院),厉民(浙江省人民医院),梁军(陕西省肿瘤医院),梁军潮(南部战区总医院),廖洪飞(西南医科大学附属成都三六三医院),刘东(天津医科大学第二医院),刘海涛(南京大学附属连云港市肿瘤医院),刘明洋(黑龙江省第二肿瘤医院),刘晓民(天津市环湖医院),刘英超(山东省立医院),龙浩(南方医科大学南方医院),马志明(中南大学湘雅医院),孟喜君(西安交通大学第一附属医院),潘力(复旦大学附属华山医院),潘隆盛(中国人民解放军总医院),潘绵顺(武警上海市总队医院),潘斯俭(上海交通大学医学院附属瑞金医院),宋长龙(广东省农垦中心医院),孙时斌(首都医科大学附属北京天坛医院),塔伊尔(新疆维吾尔自治区人民医院),汤可(解放军总医院第八医学中心),童鹰(浙江大学医学院附属第一医院),汪金锋(广东省农垦中心医院),王嘉嘉(南部战区总医院),王亮(重庆红岭医院),王伟(首都医科大学宣武医院),王伟(四川大学华西医院),王峥(浙江省人民医院),吴瀚峰(上海伽玛医院),向思诗(首都医科大学宣武医院),徐立新(首都医科大学宣武医院),许自强(郑州大学第五附属医院),叶成坤(中国科学技术大学附属第一医院),于得全(空军军医大学附属唐都医院),于利莉(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院),袁芳(新疆军区总医院),张国荣(内蒙古医科大学附属医院),张金伟(哈尔滨医科大学附属第二医院),张南(复旦大学附属华山医院),张旭东(徐州医科大学第二附属医院),甄鹏(赤峰市肿瘤医院),周佳(浙江省人民医院),朱玉存(南京医科大学附属明基医院),宗建海(西安国际医学中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, et al. Stereotactic radiosurgery for postoperative metastatic surgical cavities: a critical review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 111(1): 68-80. DOI:



- 10.1016/j.ijrobp.2021.04.016.
- [2] Vellayappan B, Lim-Fat MJ, Kotecha R, et al. A systematic review informing the management of symptomatic brain radiation necrosis after stereotactic radiosurgery and international stereotactic radiosurgery society recommendations[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(1): 14-28. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.07.015.
 - [3] Vellayappan BA, McGranahan T, Graber J, et al. Radiation necrosis from stereotactic radiosurgery-how do we mitigate? [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(7): 57. DOI: 10.1007/s11864-021-00854-z.
 - [4] Lehrer EJ, Gurewitz J, Bernstein K, et al. Radiation necrosis in renal cell carcinoma brain metastases treated with checkpoint inhibitors and radiosurgery: an international multicenter study[J]. *Cancer*, 2022, 128(7): 1429-1438. DOI: 10.1002/cncr.34087.
 - [5] Jablonska PA, Muniz T, Ribeiro M, et al. Toxicity and outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: the risk of subsequent symptomatic intracranial hemorrhage exceeds that of radiation necrosis[J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(1): 199-209. DOI: 10.1007/s11060-023-04404-5.
 - [6] Tran TA, Fuller GN, Whitman GJ, et al. Radiologic-pathologic conferences of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center delayed cerebral radiation necrosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(1): 70. DOI: 10.2214/ajr.180.1.1800070.
 - [7] Kim PH, Suh CH, Kim HS, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy may increase the incidence of treatment-related necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(6): 4114-4129. DOI: 10.1007/s00330-020-07514-0.
 - [8] Bernhardt D, König L, Grosu A, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 1: classification and a multistep approach for diagnosis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(10): 873-883. DOI: 10.1007/s00066-022-01994-3.
 - [9] Duan C, Perez-Torres CJ, Yuan L, et al. Can anti-vascular endothelial growth factor antibody reverse radiation necrosis? A preclinical investigation[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(1): 9-16. DOI: 10.1007/s11060-017-2410-3.
 - [10] Park C, Buckley ED, Van Swearingen AED, et al. Systemic therapy type and timing effects on radiation necrosis risk in HER2+breast cancer brain metastases patients treated with stereotactic radiosurgery[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 854364. DOI: 10.3389/fonc.2022.854364.
 - [11] Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas[J]. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(6): 633-638. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328332363e.
 - [12] Bernhardt D, König L, Grosu AL, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 2: treatment[J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(11): 971-980. DOI: 10.1007/s00066-022-01973-8.
 - [13] Bourbonne V, Ollivier L, Antoni D, et al. Diagnosis and management of brain radiation necrosis[J]. *Cancer Radiother*, 2024, 28(6-7): 547-552. DOI: 10.1016/j.canrad.2024.07.014.
 - [14] Daou BJ, Palmateer G, Wilkinson DA, et al. Radiation-induced imaging changes and cerebral edema following stereotactic radiosurgery for brain AVMs[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(1): 82-87. DOI: 10.3174/ajnr.A6880.
 - [15] Lasocki A, Sia J, Stuckey SL. Improving the diagnosis of radiation necrosis after stereotactic radiosurgery to intracranial metastases with conventional MRI features: a case series[J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 33. DOI: 10.1186/s40644-022-00470-6.
 - [16] Lee DH, Park JE, Kim N, et al. Tumor habitat analysis by magnetic resonance imaging distinguishes tumor progression from radiation necrosis in brain metastases after stereotactic radiosurgery[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1): 497-507. DOI: 10.1007/s00330-021-08204-1.
 - [17] Kuo F, Ng NN, Nagpal S, et al. DSC perfusion MRI-derived fractional tumor burden and relative CBV differentiate tumor progression and radiation necrosis in brain metastases treated with stereotactic radiosurgery[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(5): 689-695. DOI: 10.3174/ajnr.A7501.
 - [18] Huang RY, Lin A. Whole-brain MR spectroscopy imaging of brain tumor metabolites[J]. *Radiology*, 2020, 294(3): 598-599. DOI: 10.1148/radiol.2020192607.
 - [19] Zhang H, Ma L, Wang Q, et al. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(12): 2181-2189. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.09.018.
 - [20] Lovinfosse P, Ben Mustapha S, Withofs N. Editorial commentary to "(18)F-Fluorocholine PET uptake correlates with pathologic evidence of recurrent tumor after stereotactic radiosurgery for brain metastases" by Grkovski and colleagues[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1340-1341. DOI: 10.1007/s00259-019-04651-7.
 - [21] Chung AE, Shoenbill K, Mitchell SA, et al. Patient free text reporting of symptomatic adverse events in cancer clinical research using the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2019, 26(4): 276-285. DOI: 10.1093/jamia/ocy169.
 - [22] Andruska N, Kennedy WR, Bonestroo L, et al. Dosimetric predictors of symptomatic radiation necrosis after five-fraction radiosurgery for brain metastases[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 156: 181-187. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.011.
 - [23] Milano MT, Grimm J, Niemierko A, et al. Single-and multifraction stereotactic radiosurgery dose/volume tolerances of the brain[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(1): 68-86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.013.
 - [24] Rivers C, Tranquilli M, Prasad S, et al. Impact of the number of metastatic tumors treated by stereotactic radiosurgery on the dose to normal brain: implications for brain protection[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95(5): 352-358. DOI: 10.1159/000480666.
 - [25] Jones B, Hopewell JW. Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of "protective" dose modification factors[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1093): 20180111. DOI: 10.1259/bjr.20180111.
 - [26] 潘绵顺, 王猛, 李勇, 等. 结直肠癌脑转移瘤的单次 SRS 与多次 SRT 治疗比较研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2022,



- 31(4): 347-351. DOI: 10.3760/cma. j. cn113030-20220207-00055.
- [27] Millar WT, Hopewell JW, Paddick I, et al. The role of the concept of biologically effective dose (BED) in treatment planning in radiosurgery[J]. *Phys Med*, 2015, 31(6): 627-633. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.04.008.
- [28] Tang K, Zhang N, Yuan XD, et al. Conservation of pyramidal tract in radiosurgery for brain metastases of lung adenocarcinoma: three-dimensional analysis of biologically effective dose[J]. *Radiother Oncol*, 2023, 179: 109451. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.109451.
- [29] Wang Z, Chen HN, Chen Q, et al. 'Sandwich treatment' for posterior fossa brain metastases with volume larger than 4 cm³: a multicentric retrospective study[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2023, 40(5): 415-422. DOI: 10.1007/s10585-023-10220-y.
- [30] Wang Z, Chen HN, Chen Q, et al. Outcomes of 2-SSRS plus bevacizumab therapy strategy for brainstem metastases (BSM) over 2 cm³: a multi-center study[J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 47(1): 137. DOI: 10.1007/s10143-024-02369-1.
- [31] Wang Z, Chen HN, Chen Q, et al. Multi-institutional study of 'Sandwich treatment' for motor area large brain metastases (LBM) with diameter over 3 cm[J]. *Radiol Oncol*, 2024, 58(1): 145-152. DOI: 10.2478/raon-2024-0002.
- [32] Islam N, Hashem R, Gad M, et al. Accuracy of the Montreal cognitive assessment tool for detecting mild cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(7): 3235-3243. DOI: 10.1002/alz.13040.
- [33] Jia XF, Wang ZH, Huang FF, et al. A comparison of the mini-mental state examination (MMSE) with the Montreal cognitive assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 485. DOI: 10.1186/s12888-021-03495-6.
- [34] Wang Z, Chen HN, Chen Q, et al. The incidence and predictive factors of secondary epilepsy in patients with supratentorial brain metastases (st-BMs) after stereotactic radiosurgery: a multicenter retrospective study[J]. *Epilepsy Behav*, 2024, 157: 109870. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109870.
- [35] Wang XS, Ying HM, He XY, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.027.
- [36] Moore A, Yust-katz S, Icht O, et al. Bevacizumab for stereotactic radiosurgery-induced radiation necrosis in patients with non-small cell lung cancer treated with immune check-point inhibitors[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 427: 117556. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117556.
- [37] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1487-1495. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- [38] 潘绵顺,李勇,邱书珺,等. 贝伐珠单抗治疗放射性脑坏死初步疗效分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(4): 434-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.04.020.
- [39] Cheng JP, Jiang JR, He BX, et al. A phase 2 study of thalidomide for the treatment of radiation-induced blood-brain barrier injury [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(684): eabm6543. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm6543.
- [40] Smith JA, Fenderson JL. Diving into radiation necrosis: hyperbaric oxygen therapy in cerebral radiation necrosis [J]. *JCO Oncol Pract*, 2020, 16(8): 519-521. DOI: 10.1200/OP.20.00058.
- [41] 中国放射性脑损伤多学科协作组, 中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会. 放射性脑损伤诊治中国专家共识[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(6): 541-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.001.
- [42] Wang XS, Ying HM, He XY, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.027.
- [43] Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 48. DOI: 10.1186/1748-717X-6-48.
- [44] Sankey EW, Grabowski MM, Srinivasan ES, et al. Time to steroid independence after laser interstitial thermal therapy vs medical management for treatment of biopsy-proven radiation necrosis secondary to stereotactic radiosurgery for brain metastasis[J]. *Neurosurgery*, 2022, 90(6): 684-690. DOI: 10.1227/neu.0000000000001922.

