

颅内转移瘤最新治疗进展和策略

杨辉 吕胜青

【关键词】 肿瘤转移； 脑肿瘤； 神经外科手术； 放射外科手术； 抗肿瘤联合化疗方案； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.005

颅内转移瘤亦称脑转移瘤(brain metastases),是临床常见的成人颅内肿瘤,见于10%~40%的癌症患者^[1]。随着人口老龄化和影像学检查方法的不断进步,颅内转移瘤的发病率呈逐渐升高之趋势。恶性肿瘤颅内转移的主要途径包括血行转移、邻近部位直接浸润和蛛网膜下隙或淋巴系统转移。颅内转移瘤主要分布于大脑中动脉供血区域或颅底,可以单发亦可多发,肿瘤周围水肿明显。其生物学特性和患者全身情况是治疗方案实施的重要依据,2010年,美国 *Journal of Neuro-Oncology* 第1期发表了8篇以循证医学为依据的颅内转移瘤的最新治疗指南,笔者根据该项指南和最新研究进展,对颅内转移瘤的治疗作一全面介绍。

一、常见颅内转移瘤的来源

非小细胞肺癌(NSCLC)颅内转移是最常见的颅内转移瘤,约占颅内转移瘤的50%~80%,主要通过血行转移,病灶多位于大脑中动脉供血区域和小脑半球,呈球形或椭圆形,肿瘤周围水肿明显,可伴有出血和坏死,单发和多发均可见到。其次是乳腺癌颅内转移,占10%~20%;黑色素瘤和肾细胞癌颅内转移,约占10%。此外,还有胃肠系统肿瘤、绒癌和甲状腺癌颅内转移,约为10%。其他如精原细胞瘤和骨肿瘤偶见颅内转移^[1,2]。鼻咽癌一般通过直接浸润的方式,首先破坏颅底骨质和硬脑膜,然后侵犯颅内。由于原发病灶对不同治疗方式的敏感性不同,对颅内转移瘤的治疗亦需依据其敏感性采取相应的治疗方法。

二、影响颅内转移瘤临床疗效的相关因素

有一系列因素可影响颅内转移瘤的治疗效果及预后,例如年龄、Karnofsky 活动状况(KPS)评分、

颅内转移瘤病灶数目、原发和(或)全身性肿瘤活性、原发肿瘤性质和原发肿瘤诊断时间等均对颅内转移瘤治疗方案的实施和预后评价具有重要临床意义。其中KPS评分是判断患者生存和预后最为重要的影响因素^[2]。目前,对依据不同肿瘤亚型而制订的预后影响因素的研究业已取得了显著进展,放射治疗肿瘤学组(RTOG)对接受全脑放射治疗(WBRT)的1200例患者采用3层回归分割分析(RPA)法进行预后判断,其结果显示:采用该分析方法可有效地预测颅内转移瘤患者的预后^[3]。其他影响因素还有立体定向放射外科治疗的预后评价指数研究,该项评价指数不仅基于患者年龄、KPS评分和系统性疾病情况,而且还须考虑肿瘤灶的数目和最大损伤体积^[4]。2008年,Sperduto等^[5]提出一项新的预后评价指标,即分级预后评价(GPA)方法,共1960例患者均来源于放射治疗肿瘤学组数据库,该项指标不仅考虑颅内转移灶数目且需考虑年龄、KPS评分和颅外转移灶情况,对结果判断更为客观。

三、颅内转移瘤的手术治疗

1. 神经外科手术治疗 自1980年以来,对于肿瘤部位表浅、器官功能良好、无颅外系统严重疾病且为新诊断的颅内转移瘤患者,手术切除颅内单发转移瘤已成为标准的治疗方案^[6]。循证医学证据(I级)表明,对颅内单发转移瘤采用手术切除和全脑放射治疗可明显延长患者生存期,并提高生存质量^[6];而对于预后分类评价不良的颅内单发转移瘤患者,则应严格掌握手术适应证。有研究显示,对于转移的肿瘤灶数目较少的部分颅内多发转移瘤且KPS评分>80分的患者,手术切除所有转移灶或主要病灶仍可获得较好的治疗效果,但其前提是须接受手术后全脑放射治疗^[2]。多数回顾性研究显示,就提高生存率而言,立体定向放射外科(SRS)手术和外科手术效果相似^[4];唯有 Bindal等^[7]开展的

一项小样本临床试验结果表明外科手术疗效优于放射外科治疗。由于目前尚缺乏这两种治疗方法的大样本随机对照临床试验报告,故治疗时应根据肿瘤位置、大小,以及患者症状与体征等相关因素,制订个体化治疗方案。对于颅内单发转移瘤患者,应选择神经外科手术并瘤腔内留置卡莫司汀多聚晶片(polymer wafers),手术后辅助全脑放射治疗,经此方案治疗后几乎无一例局部复发,颅内其他部位复发率约 16%,脊髓内复发率 8%;患者平均生存期约为 33 周,其中 33% 的患者生存期达 1 年,25% 可长达 2 年,并且不良反应轻微。以上结果提示,对于能够耐受放射治疗的颅内转移瘤患者,手术切除辅助局部药物化疗对降低肿瘤复发具有潜在的临床意义,但尚需大样本病例-对照研究进一步证实其疗效^[8]。软脑膜播散(LMD)是颅后窝转移瘤手术治疗的并发症之一,对于接受外科手术或立体定向放射外科手术的颅后窝转移瘤患者,采取分块切除方式者出现软脑膜播散的比例明显高于采取完整切除方式者^[2]。

2. 立体定向放射外科手术治疗 立体定向放射外科手术是将放射线聚焦于局部脑组织,以高剂量放射线损毁局部转移灶,其最大有效范围为 3.00 ~ 3.50 cm,而周围正常脑组织可免于放射性损伤^[9]。由于肿瘤体积小,呈球形,而且影像学和解剖学边界清晰,因此大多数颅内转移瘤病灶均为放射外科治疗的理想靶点^[10]。对放射治疗耐受的颅内转移瘤,接受放射外科治疗可以达到与放射治疗敏感性肿瘤相似的治疗效果。此外,放射外科手术可对包括脑干在内的几乎所有颅内病灶实施放射外科治疗;尤其是 RPA 分级 I ~ II 级患者多为颅内多发转移瘤,施行放射外科手术比全脑放射治疗更加有效。据文献报道,放射外科治疗最严重的并发症为肿瘤卒中,但发生率较低^[4]。RTOG 9508 的 3 项随机回顾性临床研究显示:放射外科手术与全脑放射联合治疗颅内单发转移瘤,患者生存率显著高于单纯全脑放射治疗,而对颅内多发转移瘤则其优越性不十分明显^[11]。在以循证医学为依据的颅内转移瘤最新治疗指南中推荐:对于肿瘤病灶为 1 ~ 4 个、KPS 评分 \geq 70 分的颅内转移瘤患者,可采用放射外科手术与全脑放射联合治疗方案;该治疗方案对 KPS 评分 $<$ 70 分的患者亦可起到控制肿瘤局部生长的目的^[10]。

四、全脑放射治疗

对于不愿接受或不能耐受手术或放射外科手术治疗的颅内单发或多发转移瘤患者,全脑放射治疗不失为一种治疗选择,对约 60% 的患者可完全或部分有效,且能够改善临床症状。全脑放射治疗后肿瘤体积缩小,可伴随患者生存期延长和认知功能改善。然而,全脑放射治疗一般仅作为神经外科手术或立体定向放射外科手术的辅助治疗方案应用于颅内转移瘤患者,以达到控制肿瘤生长、延长患者生存期的目的^[12]。考虑到肿瘤原发部位或颅内远隔部位可能存在显微病灶,即使神经外科手术完全切除或放射外科手术治疗,患者亦需要辅以全脑放射治疗。对于一些颅内转移瘤患者,全脑放射治疗剂量、时间和间歇期对平均生存期无显著影响。因此,对于预后不良的颅内转移瘤患者采取短疗程全脑放射治疗是较为合理的治疗策略,可以避免长时间放射治疗造成的迟发性神经毒性作用。

迄今为止,放射治疗增敏药物尚不能取代传统的放射治疗给颅内转移瘤患者提供更多帮助。但对于非小细胞肺癌颅内转移瘤患者(III 期)施行全脑放射治疗时,加入莫特沙芬(motexafin)较单纯全脑放射治疗对改善神经功能效果更佳;乳腺癌颅内转移瘤患者(III 期)全脑放射治疗过程中加用放射治疗增敏药物(efaproxiral),也可延长 1 倍的生存期。这些前瞻性临床研究结果提示:不同的放射治疗增敏药物可能对某种颅内转移瘤的特殊亚型具有一定疗效^[2]。

五、药物化疗和靶向治疗

既往认为,由于血-脑屏障的存在,限制了亲水性和大多数化疗药物进入中枢神经系统,因此药物化疗被认为在颅内转移瘤治疗中不具有重要地位。其实,颅内转移瘤患者的血-脑屏障已被部分破坏,许多化疗药物能够在肿瘤组织中达到有效的治疗剂量^[2]。肿瘤细胞对化疗药物的敏感性是其对药物化疗反应的关键因素,对大多数化疗药物敏感的肿瘤,其颅内转移瘤对化疗药物的敏感性在放射治疗前后基本一致。小细胞肺癌对化疗药物的反应率为 30% ~ 80%;乳腺癌为 30% ~ 50%;非小细胞肺癌较低,为 10% ~ 30%。但经药物化疗后是否需要全脑放射治疗,其临床疗效如何,仍然值得商榷^[13]。近年来,采用新型烷化剂替莫唑胺(TMZ)治疗颅内转移瘤的临床研究不断增多,大多数文献报

道显示,替莫唑胺与常规放射治疗方法相结合,对颅内转移瘤也有一定疗效^[14]。

近年来,分子靶向治疗在颅内转移瘤的研究中逐渐引起重视。(1)非小细胞肺癌颅内转移:铂类化疗药物对非小细胞肺癌颅内转移瘤的临床疗效并不十分显著,其肿瘤细胞对化疗药物的反应率仅为 29%^[15],对于无神经系统症状或病情控制良好的患者仍建议进一步接受药物化疗。目前进入 II 期临床试验的新型化疗药物有新型口服喜树碱类药物(gimatecan)、抗叶酸药物(培美曲塞,premetrexed)和微管稳定药(帕土匹龙,patupilone)。非小细胞肺癌颅内转移瘤对表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,如吉非替尼(gefitinib)和埃洛替尼(erlotinib)有反应。两项观察吉非替尼疗效的大规模前瞻性临床研究结果显示,肿瘤细胞对化疗药物的反应率可达 10%~38%,且平均反应时间可持续 9.00~13.50 个月;血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂单独与其他抗肿瘤药物联合应用对治疗进展期非小细胞肺癌颅内转移瘤患者具有良好的活性作用,例如贝伐单抗(bevacizumab)、血管内皮生长因子融合蛋白、索拉非尼(sorafenib)和舒尼替尼(sunitinib,小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂),以及 enzastaurin(蛋白激酶 C 抑制剂)等靶向制剂互相结合^[2]。(2)乳腺癌颅内转移:多种药物化疗方案均对乳腺癌颅内转移瘤有效,诸如环磷酰胺(CTX)、氟尿嘧啶(FU)、甲氨蝶呤(MTX)、长春新碱(vincristine)、顺铂(DDP)和依托泊苷(etoposide)。在一项 II 期临床试验中以 HER-2 表达阳性的乳腺癌颅内转移瘤患者作为受试对象,采用以曲妥珠单抗(trastuzumab)为主的系统性药物化疗和全脑放射治疗方法,其结果显示,表皮生长因子受体和 HER-2 酪氨酸激酶双重抑制剂拉帕替尼(lapatinib)具有一定疗效^[16]。(3)黑色素瘤颅内转移:福莫司汀(fotemustine,肿瘤细胞药物反应率为 5%~25%)单独与替莫唑胺应用或联合全脑放射治疗,被认为是治疗黑色素瘤颅内转移瘤患者最为有效的方案^[17]。

六、复发和(或)进展性颅内转移瘤的治疗

既往曾经接受过神经外科手术、放射外科手术或全脑放射治疗的患者,仍然可能存在原位或其他部位转移,此类患者的临床治疗十分棘手,尤其是曾经接受过全脑放射治疗的患者。循证医学证据(Ⅲ级)推荐:对复发和(或)进展性颅内转移瘤患者

采取个体化治疗方案,方案的实施应根据患者全身情况、疾病进展情况、转移灶体积或数目、肿瘤部位,以及前期治疗方案的疗效等综合考虑^[18]。

肿瘤复发危险因素的判断,对早期采用最合理的治疗方案至关重要。Soffiatti 等^[2]的研究结果显示,对转移灶 < 4 个、无颅外疾病及黑色素瘤分化特征的颅内转移瘤进行单纯放射外科手术治疗,患者发生远隔部位转移的风险明显降低。Jagannathan 等^[19]对 912 例接受放射外科手术的颅内转移瘤患者进行长期随访,结果发现,其中 15 例患者出现疾病恶性进展,肿瘤周围组织水肿加重,并有脑疝形成,被迫采取神经外科手术,病理检查提示肿瘤复发或肿瘤细胞发生放射性坏死,以及血管反应性增生、胶质增生等改变,其结论为:肿瘤发生放射性坏死或放射线耐受是导致患者需施行神经外科手术的直接原因。

七、全脑放射治疗后预防认知功能障碍的新方法

局部放射治疗是神经外科手术切除转移瘤后替代全脑放射治疗的一种方式,因为其作用于最容易复发的瘤腔。全脑放射治疗亦可用于治疗新发远隔部位转移瘤,而瘤腔区域的放射外科手术治疗能够降低局部肿瘤复发率。

放射相关性认知功能障碍可能部分由于放射线对海马区前体神经元增殖的损伤所致,这些干细胞迁移可能是全脑放射治疗后保护记忆功能的重要神经发生机制。动物实验观察业已证实,以低剂量放射线照射海马区即可造成啮齿类动物明显的短时程记忆功能损害。对于颅内转移瘤患者,甚至在非进展期,记忆功能也似乎对全脑放射治疗比较敏感。基于此考虑,全脑放射治疗过程中避免海马受损已成为新的课题:采用图像引导放射治疗技术,可使大多数脑区达到全效治疗剂量而在海马区照射剂量则相对较低,以降低全脑放射治疗诱发的神经功能障碍^[20]。放射性脑损伤可造成类似小血管疾病引起的痴呆表现,值得高度重视。

八、颅内转移瘤的预防

其他部位肿瘤的颅内转移主要发生于原发部位肿瘤得到有效治疗后,颅内成为微转移瘤的易发之处,因此治疗亚临床疾病可阻止或减少肿瘤向颅内转移。其中最为有效的预防方法,是预防性脑放射治疗(PCI),它能有效地降低两年内发生肿瘤颅

内转移之风险,提高非小细胞肺癌患者的生存率并使其达到临床完全康复,而非小细胞肺癌患者接受预防性脑放射治疗后两年认知功能减退情况并不十分明显^[21]。对于 HER-2 表达阳性的乳腺癌颅内转移瘤患者,预防性脑放射治疗或提高血-脑屏障穿透力的新型药物可以发挥一定的治疗作用,这些药物的联合应用能够进一步降低预防性脑放射治疗的照射剂量^[2]。

九、结论

包括全脑放射治疗、放射治疗、神经外科手术治疗、立体定向放射外科手术治疗,以及全身和局部的药物化疗等治疗方案,越来越多地应用于颅内转移瘤患者^[22];致力于提高患者预后,其中预防或治疗神经认知功能障碍的新策略是目前的研究热点。总而言之,未来对于颅内转移瘤患者的治疗不应单纯停留于新仪器和新药物的应用上,也应注意提高新的治疗方案对患者预后的改善程度。

参 考 文 献

[1] Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 2005, 75:5-14.

[2] Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20: 676-684.

[3] Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47:1001-1006.

[4] Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46:1155-1161.

[5] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70:510-514.

[6] Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:33-43.

[7] Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*, 1996, 84:748-754.

[8] Ewend MG, Brem S, Gilbert M, et al. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:3637-3641.

[9] Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med*, 2010, 362:1119-1127.

[10] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:45-68.

[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. *Lancet*, 2004, 363:1665-1672.

[12] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:17-32.

[13] Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:71-83.

[14] Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61:185-191.

[15] Moscetti L, Nelli F, Felici A, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer*, 2007, 109:274-281.

[16] Lin N, Dieras V, Paul D, et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2007, 25:S35.

[17] Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer*, 2007, 109:306-312.

[18] Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:85-96.

[19] Jagannathan J, Bourne TD, Schlesinger D, et al. Clinical and pathological characteristics of brain metastasis resected after failed radiosurgery. *Neurosurgery*, 2010, 66:208-217.

[20] Gutiérrez AN, Westerly DC, Tomé WA, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69:589-597.

[21] Lester JF, MacBeth FR, Coles B. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small-cell lung cancer: a Cochrane Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63:690-694.

[22] Mintz A, Perry J, Spithoff K, et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*, 2007, 14:131-143.

(收稿日期:2010-08-29)

本期广告目次

尼膜同(拜耳医药保健有限公司)	封二
步长倍通(菏泽步长制药有限公司)	对封二
醒脑静(无锡济民可信山禾药业股份有限公司)	前插1
倍清星(广东世信药业有限公司)	对封三
健朗星(湖南健朗药业有限公司)	封三
海奥生物膜(烟台正海生物技术有限公司)	封四