

非小细胞肺癌脑转移的治疗进展

李 丹 毛伟敏 苏 丹 应丽莎

摘 要 脑转移瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,其原发灶通常来源于肺部。肺癌最常见的病理类型是非小细胞肺癌,有超过 50% 的进展期非小细胞肺癌患者在疾病进展过程中发生脑转移。一旦发生脑转移,患者预后差,病死率高。自然生存期约 3 个月,如经积极治疗,其中位生存期也仅有 4~12 个月。目前研究显示,脑转移患者的预后与影像学技术、放疗技术、手术方式等密切相关。20 世纪中期,采用肾上腺皮质激素,可将中位生存期延长至 2~3 个月,20 世纪 70 年代,全脑放疗(whole brain therapy, WBRT)使中位生存期延长至 3~6 个月。近期来,随着放疗技术的提高,手术方式的改进,以及新药的不断开发利用,患者的生存时间有了很大延长,生活质量也有了明显提高。本文就目前脑转移的主要治疗策略进行综述。

关键词 肺肿瘤 脑转移 治疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.003

根据 2015 年国家癌症中心统计显示,肺癌发生率为 48.32/10 万(男性 63.9/10 万,女性 37.86/10 万)。同期,我国肺癌死亡人数为 39.27 万,占恶性肿瘤死因的 25.04%(男性 27.08%,女性 21.47%)。肺癌病死率为 27.96/10 万(男性 39.94/10 万,女性 16.68/10 万)^[1]。导致肺癌如此高病死率最主要的原因是局部复发以及远处转移,其中较常见的远处转移部位是脑部。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最主要的病理类型,约占肺癌总数的 80%。其中大约有 2/3 患者在诊断时已处于进展期^[2]。统计显示,7.4% NSCLC 患者在初诊时已有脑转移^[3],25%~30% 的患者在疾病进展过程中发生脑转移。对死亡的肺癌患者进行尸检,大约 60% 死亡者发生脑转移^[4]。其中非鳞癌的 NSCLC 患者脑转移发生率高于鳞癌患者,并且随着肺癌发生率的上升以及现代影像学检查技术的不断进步,NSCLC 脑转移的检出率也逐年升高^[5,6]。NSCLC 脑转移患者预后很差,其自然中位生存期为 1~2 个月,即使经过治疗,中位生存时间(median survival time, MST)也仅有 3~6 个月^[7,8]。1 年生存率和 2 年生存率分别为 14.0%、7.6%^[9]。总的来说,出现中枢神经系统症状的患者比没有中枢神经系统症状的患者预后差,其 MST 分别为 7 个月、4.5 个月^[9]。目前,手术切除、放疗、化疗、靶向治疗仍是 NSCLC 脑转移的主要治疗手

段。当然也要根据患者的临床特点、病理类型、组织分型妥善选择治疗方式。本文旨在对当前有效的治疗方式及策略进行综述。

一、全脑放疗

在 20 世纪 60 年代,全脑放疗(whole-brain radiation therapy, WBRT)已被认为是 NSCLC 肺癌脑转移的标准治疗方案,尤其适用于体力状态(performance status, PS)评分差、高龄、颅内多发转移灶的患者。采用两侧野全脑对穿照射,目前对 WBRT 的最佳分割剂量一直没有确切定论,30Gy/10f 或 40Gy/20f 是最常用的放疗方案。联合使用糖皮质激素或者脱水剂可缓解放疗引起的颅内压增高,放疗增敏剂能够提高短期疗效。但是有的患者对放疗引起的不良反应不能耐受,或者原发病灶没有得到很好的控制,治疗总的缓解率仅有 60%~80%,中位生存时间也仅有 3~6 个月。全脑放疗主要的毒性不良反应有脑水肿诱发的颅内压增高,长期生存的患者会出现延迟性脑损伤,主要表现为头痛、意识障碍、认知下降。但总的来说全脑放疗带来的生存获益仍是远远大于它引起的不良反应^[10]。目前多在 WBRT 治疗后局部加量照射,可提高远期生存。预防性的 WBRT 能有效降低局部进展期 NSCLC 的脑转移发生率,但总生存时间(overall survival time, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)并没有明显延长,反而毒性不良反应增多,生活质量下降。目前指南不推荐 NSCLC 行脑预防照射^[11]。

二、立体定向外科

近年来,立体定向外科(stereotactic radiosurgery,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81472203)

作者单位:310022 杭州,浙江中医药大学

通讯作者:毛伟敏,电子信箱:maowm1218@163.com

SRS) 也已成为 NSCLC 脑转移的主要治疗手段之一, 具有小野、三维、单次、大剂量等特点。与全脑放疗相比, SRS 定位准确, 剂量集中, 因此对正常脑组织损伤较轻, 对于一些外科手术难以到达的病灶、多发病灶也能够进行治疗, 也被称为 X-刀和 γ -刀。治疗总有效率在 80% ~ 90%, 中位生存时间约 10 ~ 16 个月^[12]。治疗后毒性不良反应少, 仅有 4% 患者需要再次手术处理。而且有文献报道, 之前接受过 SRS 治疗的患者病情进展后也可以再次接受 SRS 治疗^[13]。对于单发转移灶行 γ -刀治疗, MST 可达 10 ~ 16 个月^[12]。但是 SRS 也受到病灶直径、转移瘤个数限制, (通常认为病灶最大直径 ≤ 3 cm、转移瘤个数 < 3 个可获得较好疗效), 而且 SRS 难以获得病理结果^[12]。所以, SRS 尚不能完全取代全脑放疗以及手术切除。有文献报道, WBRT 联合 SRS 可取得更好疗效。病灶 ≤ 3 个时, 与单一接受 WBRT 组相比较, 联合治疗组不能够延长 NSCLC 脑转移患者的总生存时间(OS 为 17.3 个月 vs 15.7 个月, $P = 0.14$), 但能够改善单发脑转移病灶患者的生存(MST 为 8.5 个月 vs 5.7 个月, $P = 0.03$)。且联合治疗组患者的 PS 评分在 6 个月内更稳定, 甚至有所改善^[14]。Aoyama 等^[15] 得到一个类似的 OS 结果, 进一步提出, 当转移病灶 ≤ 4 个时, 联合治疗能够降低 1 年复发率(46.8% vs 76.4%, $P = 0.000$) 以及 1 年新病灶实际发生率。国内有文献报道, WBRT 对比 WBRT 联合旋转式伽马刀, 治疗有效率为 48.80%、89.06%。且联合治疗组患者症状缓解更明显, 毒性不良反应更轻^[16]。目前对于病灶数目 ≤ 3 个, 最大直径 ≤ 3 cm, 推荐 WBRT 联合 SRS 治疗。对于单发转移灶, 根据患者具体情况, 症状缓解后可考虑 SRS 或者手术切除。

三、手术治疗

外科手术常用于单发脑转移灶, 可以迅速缓解颅内压迫症状, 提高患者生活质量, 同时也可获得病理组织样本。有证据表明, 肺癌患者合并单发脑转移病灶, 并不表示其他部位有远处转移。这一研究成为肺癌合并单发脑转移采取手术治疗的理论依据。目前脑转移瘤手术治疗指针已比较明确, 根治性手术适用于颅内单发转移瘤且肺部病灶已得到较好控制。位置比较表浅或者不在重要功能区, 卡氏评分较高能耐受手术的患者也可行根治性手术。对于手术无法完全切除的病灶可行减症手术, 术后辅助放化疗。急性颅内高压患者应立即行减症手术, 可挽救患者生命, 延长生存时间^[17]。一篇关于 NSCLC 同期单发脑

转移患者接受脑部手术治疗的 Meta 分析显示, 手术患者比非手术患者的患者预后更好, 胸内淋巴结阴性的患者相比阳性的患者从手术治疗中获益更大。接受脑部病灶手术治疗的肺癌患者可获得 3 年甚至更长的生存期^[18]。但手术后还是可能会出现脑局部复发或者新发转移灶, 肺部原发病灶也可能会有进展。数据表明手术联合 WBRT、SRS 或者化疗可获得更好的疗效。有关文献指出, 术后联合 WBRT 与单一接受 WBRT 治疗相比, 患者的生存期明显延长, MST 可达 16 ~ 19 个月^[19]。术后联合 WBRT 能够明显的预防脑转移瘤的复发率, 手术部位 2 年复发率从 59% 降至 27%, 新发病灶 2 年复发率从 42% 降至 23%^[20]。由于多发病灶很难做到完全切除, 因此, 在目前临床工作中, 对多发病灶不推荐手术治疗。

四、化 疗

化疗药物分子质量一般都大于 150kDa, 亲水, 携带电荷, 进入体内后通常与蛋白质结合, 所以传统观点认为, 化疗药物很难穿过血-脑脊液屏障, 因此, 化疗对脑转移瘤的治疗效果十分有限^[21]。但是, 近年越来越多的研究表明, 血-脑脊液屏障的作用被高估了。首先, 头颅 CT 或者磁共振检查提示癌周水肿以及增强后强化, 表明转移瘤发生时, 血-脑脊液屏障已经有部分破坏^[22]。其次, WBRT 和脱水剂也可使血-脑脊液屏障开放。已知抗癌药通常能溶解于脂类, 在正常 pH 值时不解离, 分子质量小的药物容易通过血-脑脊液屏障。非小细胞肺癌脑转移患者接受培美曲塞联合顺铂治疗后, 颅内控制率为 40% ~ 68%, 中位生存时间为 39 ~ 40 周, 明显高于自然生存期^[23]。无症状的肺腺癌脑转移患者, 使用培美曲塞联合顺铂化疗 2 周期后, 肺部病灶及脑转移灶均有一定缩小^[24]。有文献对两项大型随机 III 期临床试验进行回顾性分析, 得出培美曲塞无论是一线还是二线化疗, 都可以降低有症状脑转移的发生率^[25]。WBRT 联合化疗(顺铂、卡铂、托泊替康、长春瑞滨)在化疗反应率及 OS 方面并没有明显改善。但是, 也有文献指出, 在脑转移灶行 SRS 后继续给予培美曲塞化疗, 可抑制脑转移瘤复发。替莫唑胺常用来治疗脑胶质瘤, 目前认为其对脑转移瘤也有效。一项前瞻性多中心二期临床试验报道, 单用替莫唑胺, NSCLC 脑转移患者有效率 26%, 其中 2% 的患者可完全缓解, MST 可达 172 天。替莫唑胺联合其他化疗药物, 其局控率和中位生存时间无明显改善。替莫唑胺联合放疗与

单纯放疗相比,联合组的客观缓解率是放疗组 1.55 倍,但同时 3~4 度骨髓抑制发生率是放疗组的 2.47 倍。因此,目前替莫唑胺的使用仍有很大争议。早期的亚硝基脲药物虽可穿过血-脑脊液屏障,但对脑部病变疗效差,因此,临床上应用较少。福莫司汀是第 3 代亚硝基脲药物,前期临床研究也显示对 NSCLC 脑转移有一定疗效,单药有效率约为 10%~24%,联合铂类总有效率约为 28%~37%。目前主张放化疗联合治疗 NSCLC 脑转移。同步治疗毒性不良反应大,患者往往不能耐受。因此,临床上更多使用序贯治疗。Lee 等比较了化疗(长春瑞滨或吉西他滨)后行 WBRT 以及 WBRT 后再化疗,结果两组在反应率及生存时间上无明显差异。

五、靶向治疗

近年来,各种癌症驱动基因的发现以及针对其突变进行治疗的靶向药物有了很大进展,一些分子靶向药物已经在进展期的 NSCLC 患者中进行疗效研究,但是其中仅有少量临床试验涉及到未治疗的脑转移患者。目前主要药物有表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)、间变性淋巴瘤激酶融合基因抑制剂(anaplastic lymphoma kinase inhibitor, ALK)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)拮抗剂。抗 EGFR 突变的药物吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼的一线临床试验,患者客观反应率(objective response rates, ORRs)可达 55%~83%,大多数在 70%以上。一项 III 期临床试验比较了 EGFR-TKIs 药物以及以铂类为基础的两药联合化疗疗效,结果靶向治疗组 PFS 获益大于 4 个月,症状改善明显,生活质量显著提高。目前关于克唑替尼用于治疗 NSCLC 脑转移的临床资料还很少,一项 III 期二线临床试验比较了 ALK 基因重排的 NSCLC 患者接受克唑替尼或者多西他赛/培美曲塞化疗的疗效,ORR 达到 65%,PFS 约 7.7 个月,而化疗组仅有 3.3 个月。有文献报道第 2 代 ALK 抑制剂色瑞替尼的 I 期临床试验研究,ORR 为 58%,其中既往接受过克唑替尼治疗进展的患者再次接受色瑞替尼治疗,ORR 可达到 56%。通常临床使用颅外病灶的病理标本来检测突变状态,国内有报道对 136 例 NSCLC 脑转移患者进行突变分析,57%的颅内病灶检测到 EGFR 突变,与原发灶突变一致率达到 93.3%,说明原发病灶 EGFR 突变状态能够很好地代替颅内病灶。同样的患者群中,EGFR 突变组中,中位 OS 达到

24.5 个月,而 EGFR 野生组,中位 OS 只有 15 个月,也有其他类似研究证实 EGFR 突变状态是脑转移患者预后因子之一。

肺癌脑转移的发生率逐年增高,手术、WBRT、SRS 在脑转移治疗中占有重要位置,化疗和靶向治疗也各有其特点,系统治疗仍是目前主要治疗方案。随着脑转移发病机制的深入研究,一些新的治疗靶点得以发现以及关注,在使用靶向药物时,最重要的是要筛选相应亚型的患者人群。在遵循循证医学的基础上,遵循个体化的治疗原则,最终达到提高患者生存率、改善预后的目标。

参考文献

- 1 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015,24(1):1-10
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. Cancer Clin, 2012,62(1):10-29
- 3 Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncology, 2014,4:248
- 4 杨龙海,赵传多,刘向阳. 肺癌合并脑转移的外科治疗可行性探讨[J]. 中国临床医生, 2014,4:20-22
- 5 曹霞,汪安兰,杨鎔. 局部晚期非小细胞肺癌脑转移危险因素研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2012,24(1):24-27
- 6 Goldberg SB, Contessa JN, Omay SB, et al. Lung cancer brain metastases[J]. Cancer J, 2015,21(5):398-403
- 7 Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis[J]. Rev Medi Chile, 2008,136(10):1321-1326
- 8 Ampil F, Caldito G, Milligan S, et al. The elderly with synchronous non-small cell lung cancer and solitary brain metastasis: Does palliative thoracic radiotherapy have a useful role? [J]. Lung Cancer, 2007,57(1):60-65
- 9 de Cos JS, González MAS, Montero MV, et al. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis: survival and prognostic factors[J]. Lung Cancer, 2009,63(1):140-145
- 10 Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care[J]. Lancet Oncol, 2010,11(3):221-222
- 11 Topkan E, Yildirim BA, Selek U, et al. Cranial prophylactic irradiation in locally advanced non-small cell lung carcinoma: current status and future perspectives[J]. Oncology, 2009,76(3):220-228
- 12 胡越峰,徐向英. 非小细胞肺癌局限性脑转移的治疗现状及研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2014,28(2):182-187
- 13 Mariya Y, Sekizawa G, Matsuoka Y, et al. Repeat stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Tohoku J E Med, 2011,223(2):125-131
- 14 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]. J Neuro-oncol, 2010,96(1):45-68

(转第 9 页)

- 11 Vasseur S, Afzal S, Tomasini R, *et al.* Consequences of DJ-1 up-regulation following p53 loss and cell transformation[J]. *Oncogene*, 2012,31(5):664-670
- 12 Yao Y, Wei H, Liu L, *et al.* Upregulated DJ-1 promotes renal tubular EMT by suppressing cytoplasmic PTEN expression and Akt activation[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011,31(4):469-475
- 13 Zhu XL, Sun W, Lei WB, *et al.* DJ-1 - induced phosphatase and tensin homologue downregulation is associated with proliferative and invasive activity of laryngeal cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2):2003-2008
- 14 He X, Zheng Z, Li J, *et al.* DJ-1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by activating SRC/ERK/uPA[J]. *Carcinogenesis*, 2012,33(3):555-562
- 15 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, *et al.* DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression[J]. *Br J Cancer*, 2014,110(5):1298-1306
- 16 Chen Y, Kang M, Lu W, *et al.* DJ-1, a novel biomarker and a selected target gene for overcoming chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012,138(9):1463-1474
- 17 Zeng HZ, Qu YQ, Zhang WJ, *et al.* Proteomic analysis identified DJ-1 as a cisplatin resistant marker in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2011,12(6):3489-3499
- 18 Kawate T, Iwaya K, Kikuchi R, *et al.* DJ-1 protein expression as a predictor of pathological complete remission after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013,139(1):51-59
- 19 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, *et al.* 2'-Benzoyloxybenzaldehyde-mediated DJ-1 upregulation protects MCF-7 cells from mitochondrial damage[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012,35(6):895-902
- 20 Shen Z, Jiang Z, Ye D, *et al.* Growth inhibitory effects of DJ-1 - small interfering RNA on laryngeal carcinoma Hep-2 cells[J]. *Med Oncol*, 2011,28(2):601-607
- 21 Landon MR, Lieberman RL, Hoang QQ, *et al.* Detection of ligand binding hot spots on protein surfaces via fragment-based methods: application to DJ-1 and glucocerebrosidase[J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2009,23(8):491-500
- 22 He XY, Liu BY, Yao WY, *et al.* Serum DJ-1 as a diagnostic marker and prognostic factor for pancreatic cancer[J]. *J Dig Dis*, 2011,12(2):131-137
- 23 Lisitskaia KV, Eremina LS, Ivanov AV, *et al.* Study of Dj-1 protein in tissue specimens, cultured cells and serum of prostate cancer patients[J]. *Biomed Khim*, 2011,57(4):392-401
- 24 Kawate T, Iwaya K, Koshikawa K, *et al.* High levels of DJ-1 protein and isoelectric point 6.3 isoform in sera of breast cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2015,106(7):938-943
- 25 Zong M, Jia L, Li L. Expression of novel tumor markers of pancreatic adenocarcinomas in intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Onco Targets Ther*, 2013,6:19-23
- 26 Liu S, Yang Z, Wei H, *et al.* Increased DJ-1 and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010,57(102-103):1247-1256
- 27 Krause K, Prawitt S, Eszlinger M, *et al.* Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(6):3066-3074
- 28 Chen W, Shi X, Liu Y, *et al.* Differential expression of DJ-1 and HSP27 in invasive and non-invasive pituitary adenomas[J]. *Zhong nan Daxue Xuebao Yixueban*, 2012,37(5):481-484
- 29 Miyajima Y, Sato Y, Oka H, *et al.* Prognostic significance of nuclear DJ-1 expression in astrocytoma[J]. *Anticancer Res*, 2010,30(1):265-269
- 30 Schumann C, Taratula O, Khalimonchuk O, *et al.* ROS-induced nanotherapeutic approach for ovarian cancer treatment based on the combinatorial effect of photodynamic therapy and DJ-1 gene suppression[J]. *Nanomedicine*, 2015,11(8):1961-1970
- 31 Zhang HJ, Siu MK, Jiang LL, *et al.* Overexpression of the Parkinson disease protein DJ-1 and its regulator PTEN in gestational trophoblastic disease[J]. *Int Gynecol Pathol*, 2010,29(5):468-475
- 32 Tsuchiya B, Iwaya K, Kohno N, *et al.* Clinical significance of DJ-1 as a secretory molecule: retrospective study of DJ-1 expression at mRNA and protein levels in ductal carcinoma of the breast[J]. *Histopathology*, 2012,61(1):69-77

(收稿日期:2015-11-04)

(修回日期:2015-11-19)

(接第12页)

- 15 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
- 16 刘敬聘,秦坤明,王仁生,等. 全脑放疗联合旋转式伽马刀治疗肺癌转移瘤的疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014,21:73
- 17 Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012,114(1):1-8
- 18 Lee JJ, Nam DH, Ahn YC, *et al.* Surgical treatment of non-small cell lung cancer with isolated synchronous brain metastases[J]. *J Korean Med Sci*, 2006,21(2):236-241
- 19 贾克刚,丛伟,薛洋,等. 非小细胞肺癌合并孤立脑转移灶的手术疗效观察[J]. *华西医学*, 2012,27(11):1634-1637
- 20 Tsao MN, Rades D, Wirth A, *et al.* Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2012,2(3):210-225
- 21 Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2004,45:S253-S257
- 22 陈红,宋文广,王瑞林,等. 血脑屏障紧密连接在脑转移瘤和胶质细胞瘤中的变化和意义[J]. *中国老年学杂志*, 2014,16:36
- 23 Bailon O, Chouahnia K, Augier A, *et al.* Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma[J]. *Neuro-oncology*, 2012:nos004
- 24 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(21):3543-3551
- 25 Ortuzar W, Hanna N, Pennella E, *et al.* Brain metastases as the primary site of relapse in two randomized phase III pemetrexed trials in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012,13(1):24-30

(收稿日期:2015-10-19)

(修回日期:2015-11-20)