

脑转移瘤进入个体化精准治疗时代

蒋小兵, 陈忠平[△]

中山大学肿瘤防治中心神经外科、华南肿瘤学国家重点实验室、肿瘤医学协同创新中心(广东广州 510060)



通信作者简介 陈忠平,教授,主任医师,博士研究生导师,中山大学肿瘤防治中心神经外科/神经肿瘤科微创科主任,胶质瘤首席专家。卫生部颅脑肿瘤专家组成员,中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会主任委员。从事神经外科工作三十余年,在神经外科疾病的诊断和治疗方面拥有丰富的经验。对脑(神经系统)肿瘤的显微外科手术和综合治疗具有较深的造诣,积累了包括胶质瘤、脑膜瘤、脑转移瘤等各类神经系统肿瘤个人手术经验逾4 000例。主持各类神经系统肿瘤的临床和实验研究20多项,包括973分题、国家自然科学基金项目、SFDA注册临床试验研究。主编《神经系统肿瘤》、《胶质瘤》、《神经系统肿瘤化疗手册》、《中枢神经系统常见肿瘤诊疗纲要》等专业参考书。获加拿大神经科学学会奖(1998)和王忠诚神经外科医师学术奖(2006)等多项荣誉。

【摘要】 脑转移瘤已成为成人颅内最常见的恶性肿瘤。得益于肿瘤综合治疗技术的进步,脑转移瘤被认为是“终末期”的理念正在发生改变。在精准医学时代,脑转移治疗模式已发生改变,更加强调个体化和精准化。在传统治疗的基础上,不断探索靶向治疗和免疫治疗的优化组合,使每位患者能从现有治疗中最大获益。

【关键词】 脑转移瘤;精准治疗;个体化

【中图分类号】 R739.41

【文献标志码】 A

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20185308

随着系统性恶性肿瘤诊疗效果的不断提高,脑转移瘤的发病率越来越高。目前,脑转移瘤已经成为成人颅内最为常见的恶性肿瘤之一。肺癌是最常见的原发病灶,其次是乳腺癌、黑色素瘤和肾癌^[1]。脑转移瘤通常被认为是恶性肿瘤的“终末期”,预后极差。但是,近年来,得益于化疗和靶向药物巨大进步,越来越多的患者正在考虑脑转移瘤的积极治疗,并取得了较好的治疗效果。

总体来说,目前脑转移瘤的治疗还是以传统治疗为主,包括手术、放疗和化疗。手术治疗具有明确病理和迅速缓解颅内压的优势^[2];最佳适应证为单发病灶,且全身情况良好的患者。但是,随着神经外科手术水平和辅助技术的进步,手术的安全性明显提高;以前无法实施或高风险的手术成为可能;手术适应证也逐渐增加,手术已经成为脑转移瘤综合管理的一个关键环节。目前,手术对象的选择需综合考虑脑转移瘤的特点、原发病灶的性质以及患者家属的期望等。同时,期待更多研究探讨手术在多发脑转移瘤治疗中的作用和时机。

传统的放疗主要包括全脑放疗(WBRT)和立体定向放射治疗(SRS)。近年的研究结果显示WBRT常并发严重的认知功能障碍,其在脑转移瘤中的作用也因此逐渐弱化。而对于1~3个脑转移瘤,单独SRS可以获得和SRS+WBRT一样的效果;同时,手术后SRS替代WBRT,减少了WBRT相关的认知功能损伤^[3]。对于多个脑转移瘤,可选择SRS而非过早予以WBRT干预,能有较好的神经保护作用 and 更高生存质量^[4]。因

[△]通信作者。E-mail:chenzhp@sysucc.org.cn

此,根据最新的研究结果,对于全身状况较好及肿瘤总体积较小的多发脑转移瘤患者,可首先考虑 SRS 治疗。而 WBRT 目前主要作为脑膜转移后联合靶向治疗的选择。但 SRS 仍需回答更多的疑惑及问题,如最适合单纯 SRS 治疗的转移瘤数量、治疗可重复的次数、何种类型的患者联合 WBRT 治疗更佳、转移瘤直径及病理类型对治疗效果的影响等。此外,对于单发肿瘤、直径 2~4 cm,且全身状况较好的患者,既适合 SRS,也可考虑手术治疗。目前尚没有明确的证据显示这两种治疗方法对这类患者的治疗差异^[5]。

近年来,抗癌药物的最大进展莫过于靶向和免疫治疗。特别是驱动基因阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的治疗已取得很大进展。目前与靶向治疗有关的基因检测主要为表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因和 ROS 融合基因。随着二代测序技术的迅速发展,新的基因突变位点不断被发现,新一代靶向药物仍在不断研发之中,肺腺癌靶向治疗逐渐步入精准时代。对于 EGFR-TKI 及 ALK 抑制剂靶向药物已经成为驱动基因阳性的 NSCLC 的一线治疗方案。但血脑屏障大大降低了其对脑转移瘤的疗效。近年来,新出现的第二代 ALK 抑制剂,具有更高的血脑屏障通过率。该类靶向药物已经在临床研究中显示出良好的疗效。同时,研究结果提示对于 EGFR 突变的多发脑转移瘤患者,第三代 EGFR-TKI 靶向治疗可能是一种较好的治疗方式^[6]。

此外,放疗联合靶向治疗脑转移瘤是目前的研究热点。已有研究显示 SRS 联合靶向治疗,可显著增加 NSCLC 脑转移颅内缓解率、无进展生存期及总生存期;靶向治疗联合 WBRT 治疗脑膜转移,明显改善患者的预后^[7]。以后需要更多的前瞻性研究探讨靶向治疗联合放疗(WBRT/SRS)治疗脑转移瘤的优化配置:包括两者的先后顺序,放疗的方式和治疗的时机等。

免疫检查点抑制剂对黑色素瘤、肺癌、肾癌和膀胱癌等显示了较好的疗效。初步的临床研究显示免疫治疗对肾癌来源的脑转移瘤具有较好的疗效。目前,相关前瞻性的临床实验探讨免疫治疗联合放疗对肺癌及肾癌来源的脑转移瘤的疗效^[8]。

随着医学技术的发展和人民生活水平的提高,脑转移瘤被认为是“终末期”的理念正在发生改变。在精准医学时代,脑转移治疗模式已发生改变,存在着多种治疗模式的选择。其治疗方案应更加个体化和精准化。脑转移瘤往往涉及多学科、多领域,因此,诊疗方案的制定应注重多个学科协同合作。随着血脑屏障穿透能力更强的药物的发展,靶向治疗和免疫治疗在脑转移瘤中的作用越来越大。今后需要更多的临床研究探讨传统治疗(手术、放疗和化疗)和新兴治疗(靶向治疗和免疫治疗)的优化组合。

参考文献

- [1] Bamholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2865-2872.
- [2] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain[J]. N Engl J Med, 1990, 322(8): 494-500.
- [3] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC. 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(8): 1049-1060.
- [4] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4): 387-395.
- [5] Fuentes R, Osorio D, Exposito HJ, et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8: CD0012086.
- [6] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2018; JCO2018783118. [Epub ahead of print]
- [7] Khandekar MJ, Piotrowska Z, Willers H, et al. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors and Radiation in the Management of Brain Metastases from EGFR Mutant Lung Cancers[J]. Oncologist, 2018, 23(9): 1054-1062.
- [8] Lauko A, Thapa B, Venur VA, et al. Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10): 70.