

· 综述 ·

消化系统恶性肿瘤脑转移治疗的研究进展

吕嘉¹, 岳丹², 吴洪芬², 刘士新^{3*}

(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130012; 2. 吉林省肿瘤医院放疗五科, 吉林 长春 130012; 3. 吉林省肿瘤医院放疗中心, 吉林 长春 130012)

[摘要] 脑是常见的恶性肿瘤转移部位之一, 但消化道恶性肿瘤脑转移的发生率较低, 多出现在疾病晚期, 提示预后差, 临床较少见。目前随着诊疗技术的提升, 患者的生存期延长, 导致脑转移的发生率有所增高。目前其尚无统一的治疗指南, 多根据患者的个体情况予以手术、放疗、化疗或联合治疗等, 近年来有研究显示靶向及免疫治疗也有一定的益处。本文就目前消化系统恶性肿瘤脑转移治疗的最新研究进展作一综述, 以期为临床实践和后续研究提供参考。

[关键词] 消化道恶性肿瘤; 脑转移; 研究进展

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-7629-(2023)16-0010-03

Advances in the treatment of brain metastases in malignant tumors of digestive system

LV Jia¹, YUE Dan², WU Hongfen², LIU Shixin^{3*}

(1. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130012, China; 2. Department 5 of Radiotherapy, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China; 3. Radiotherapy Center, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China)

[Abstract] Brain is one of the common metastatic sites of malignant tumors, but the incidence of brain metastasis of digestive tract malignant tumors is relatively low, and most of them appear in the late stage of the disease, indicating poor prognosis and rare clinical practice. At present, with the improvement of diagnosis and treatment technology, the survival period of patients is prolonged, resulting in an increased incidence of brain metastases. At present, there is no unified treatment guideline, and surgery, radiotherapy, chemotherapy or combination therapy are mostly given according to the individual conditions of patients. In recent years, studies have shown that targeted and immunotherapy also have certain benefits. This article reviews the latest research progress in the treatment of brain metastases of digestive system malignant tumors, in order to provide reference for clinical practice and follow-up research.

[Key words] digestive tract malignant tumor; Brain metastases; Research progress

约有 25% 的癌症患者在疾病发展过程中会出现脑转移, 其中原发灶为消化系统恶性肿瘤的脑部病变占比不到 10%^[1-2]。有研究指出, 脑转移多继发于黑色素瘤、肺癌和乳腺癌, 消化系统肿瘤的脑转移并不常见。一项汇总了 74 项研究包括 2538 例消化道肿瘤脑转移患者的分析^[3-4]显示, 其中绝大多数为结直肠癌患者, 约占 79.9%。结直肠癌是第三大原发性癌症, 也是全球范围内第四大癌症相关性死亡的原因^[4]。据文献报道, 结直肠癌脑转移的发生率约为 0.59%^[5-6]。

近年来, 消化道肿瘤脑转移的发生率有所增高, 考虑可能是随着原发肿瘤的治疗方案不断优化, 患者的生存期延长, 以及影像学技术作为确诊手段不断发展和优化, 使脑转移灶的发现率增高。另外, 有学者^[7]指出某些治疗原发病灶的化疗药物可能破坏血脑屏障, 使脑转移的发生率增高。

脑转移多为恶性肿瘤晚期表现, 预示患者的预后差, 如不及时治疗, 平均生存期较短。研究表明, 诊断脑转移后接受系统治疗的结直肠癌患者的中位

总生存期为 11 个月, 未接受系统治疗患者为 2.7 个月, 两者相差约 4 倍。目前对消化道脑转移瘤的治疗手段包括神经外科手术切除、全脑放疗 (Whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放疗 (stereotactic radiotherapy, SRT)、化疗以及联合治疗等^[8]。由于消化道恶性肿瘤脑转移发生率相对较低, 缺乏充足的临床研究数据, 目前尚无标准治疗方案, 延长生存期、改善生活质量等为其主要治疗目的, 不同治疗方案的选择对预后的影响有一定差异。本文就目前消化系统恶性肿瘤脑转移治疗的最新研究进展作一综述。

1 手术治疗

外科切除颅内转移灶是目前常用的一种治疗方案, 能够较快缓解症状, 改善患者生活质量, 且术中可获取颅内转移灶病理标本, 有助于进一步明确诊疗方案。手术指征应该考虑颅内肿瘤数目、大小、部位、是否存在脑外转移、是否为复发性脑转移瘤等^[9-10]。常见的参考标准有颅内转移灶数目超过 3 个、转移灶最大直径大于 3 cm 等, 应结合患者具体情况而定。

*通讯作者: 刘士新, E-mail: Liushixin1964@sina.com

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 吕嘉负责起草文章, 岳丹、刘士新和吴洪芬负责论文修改。

对于符合手术指征的患者,进行脑转移灶的切除手术可以适当延长生存期。

有研究表明,在脑转移瘤的局部控制方面手术更具优势,其中位生存时间可达16.2个月,而放疗组仅为5.6个月。其他研究数据也表明,当消化道肿瘤脑转移患者仅接受单一方案治疗时,手术治疗比其他治疗方式的生存期更长。手术治疗后也可行WBRT预防脑转移复发。随着立体定向放疗的发展,部分学者提出了手术治疗后行SRT的治疗方案,且被证明能够实现较好的肿瘤局部控制和低神经毒性。

2 WBRT 治疗

WBRT可以提高局部肿瘤的控制率,减轻神经系统的症状,在过去很长一段时间内属于结直肠癌脑转移的主要治疗方法,尤其适用于肿瘤位置不适合手术切除、多发病灶或身体状况不佳的患者。现阶段,WBRT多应用于多发脑转移瘤(>3个)患者的治疗,以及手术或立体定向放射外科治疗后的辅助治疗,常用的治疗方案有20 Gy/5次、30 Gy/10次、40 Gy/20次。目前尚无治疗指南明确指出消化道恶性肿瘤脑转移患者术后是否应该辅助WBRT,但有数据表明术后联合全脑放疗对患者有益处。Patil CG等的荟萃分析表明,SRS辅助WBRT组患者的体能状态和脑转移灶局部控制明显较好;与WBRT组相比,SRS辅助WBRT组的中位生存期更长(6.5个月 vs 4.9个月)。但有研究指出,WBRT会对正常脑组织进行照射,可能导致神经毒性的发生,影响患者的学习记忆和思维能力,进而导致患者的生存质量降低。研究数据显示,增加WBRT辅助治疗的患者相比不增加WBRT,其颅内局部转移灶得到改善,远处脑转移情况得到控制;但其短期记忆和认知功能下降也更明显。有研究表明,WBRT单次剂量的增加可能会使相关神经认知功能受损的可能性增高,因此针对预计生存时间较长的患者,或可通过提高WBRT的总剂量和降低单次剂量实现相关治疗目的,但是这还需要前瞻性的研究来进一步证实。

3 立体定向放疗

恶性肿瘤颅内转移灶体积较小、神经及血管分布复杂等特点在一定程度上限制了手术的应用,相比之下立体定向放疗是一种安全可行的选择,能够达到令人满意的局部控制目标。其可通过旋转聚焦照射,实现在照射范围较小的情况下高剂量照射靶目标,在保护正常脑组织的同时加强对转移灶的局部杀伤力,以减少相关神经功能障碍的发生。

随着医学技术的发展,立体定向放射外科

(stereotactic radiosurgery,SRS)和SRT两项技术已成为治疗消化道肿瘤脑转移常用的手段,对肿瘤治疗的贡献卓越。立体定向放疗可用于一般状况良好、脑转移病灶<4个、病灶直径<3.5 cm、病变位置较深或靠近运动语言中枢患者的治疗。

对于单发脑转移患者,初始治疗选取SRS能够达到与手术切除相同的颅内局部肿瘤和远处转移控制率,且生存期上没有差异。最新研究显示,脑转移初始治疗方式选择SRS更具有优势,局部肿瘤控制率可达94.2%,90%患者的神经症状能够得到改善。近年来,NCCN指南也开始提出立体定向外科治疗可以作为某些脑转移患者的首选治疗方式^[9]。

4 化疗及靶向治疗

由于大分子量化疗药物无法渗透血脑屏障,导致脑转移瘤对化疗的敏感性不高,所以一般不将化疗作为一线治疗,目前多与贝伐珠单抗联合使用,可以控制脑转移的进展,延长生存时间,其属于姑息疗法^[10]。贝伐珠单抗可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)作用于肿瘤周围血管,抑制肿瘤生长;同时可改良肿瘤微血管结构,提高血管通透性,增加肿瘤细胞对化疗药物的摄取,从而提高其对化疗的敏感性,起到抗肿瘤作用。Finkelmeier F等^[11]的研究显示,贝伐珠单抗联合化疗能够显著控制脑转移进展,治疗后患者的总生存期可延长至26.2个月。使用抗血管生成药物的脑转移患者与未使用的患者相比,中位生存期可有明显改善(151天 vs 59天)。有研究指出,贝伐珠单抗可通过降低血管通透性来减轻脑水肿,其与放疗具有协同作用,可通过联合治疗来缓解患者的症状。由于担心颅内出血的发生,对脑转移患者予以贝伐珠单抗治疗存在争议。近年来,越来越多的相关研究表明,贝伐珠单抗不会增加脑转移患者脑出血的风险,具有良好的安全性。其在结直肠癌脑转移治疗方面有良好的应用前景,但有待更多的临床数据来进一步证实。

5 联合治疗

因消化道恶性肿瘤发生脑转移多为晚期表现,目前临床也可选择采用多种方式联合治疗。相关治疗多遵循以全身治疗为主的综合治疗原则,目的是尽可能提高患者的生存质量、延长生存期、保留神经功能。许多研究都表明,相比采用单一治疗方案的患者,进行联合治疗的脑转移患者其生存期明显更长。国内一项针对64例结直肠癌脑转移患者的研究表明,相较于单纯全脑放疗治疗组,替莫唑胺(一种新型烷化剂)联合全脑放疗治疗组的治疗有效率和疾病控制率明显更佳,且6个月及1年的生存率也更高;提示替莫唑

胺联合全脑放疗比单纯放疗的效果好。但是,目前替莫唑胺治疗结直肠癌脑转移仍缺少足够临床试验结果的支持。

近年来,免疫治疗也逐渐成为脑转移患者联合治疗的可选方法。Amin S等^[12]纳入3112名脑转移患者的研究显示,接受免疫治疗联合其他各项治疗的患者其总生存期均优于未接受免疫治疗的患者,其中位总生存期可延长7.5个月(22.60个月 vs 15.08个月);与仅行全脑放疗的患者相比,加入免疫治疗患者的中位总生存期延长了10.4个月(20.53个月 vs 10.09个月);而进行放化疗加免疫治疗的患者其中位总生存期比对照组延长8.3个月(28.52个月 vs 20.21个月)。立体定向外科治疗联合免疫治疗也被认为在颅内局部控制及延长生存期方面具有一定优势,但具体剂量与组合模式仍不明确,仍需通过前瞻性试验来进一步探索和验证。

6 小结

消化道恶性肿瘤脑转移较为少见,一旦发生提示预后差,因此应尽早对存在高危因素的患者进行影像学筛查,实现早发现早治疗。目前治疗手段多依赖于外科手术及放化疗,期望在延长患者生存期的同时尽可能提高其生存质量。抗血管生成及靶向治疗等在消化道恶性肿瘤脑转移的治疗方面具有一定的应用前景,但这需要更多临床研究数据的支持,这值得我们期待和探索。

参考文献

- [1] 周华,张颖,张楠,等.晚期结直肠癌治疗及临床特点[J].现代肿瘤医学,2016,24(7):1075-1079.
- [2] 王锡山,万经海,任骅,等.中国结直肠癌脑转移多学科综合治疗专家共识(2020版)[J].中华结直肠疾病电

- 子杂志,2020,9(2):109-114.
- [3] 翟志超,王延召,雷福明.结直肠癌脑转移的临床进展[J].中华结直肠疾病电子杂志,2021,10(2):117-121.
- [4] 关高娃,康静波.射波刀治疗>3 cm脑转移瘤的疗效及安全性[J].转化医学杂志,2019,8(1):19-21,32.
- [5] 王玲玲,孙力超,刘正,等.结直肠癌脑转移诊治研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(1):102-106.
- [6] 袁子茗,王贵玉,王锡山.结直肠癌脑转移的临床现状及诊疗进展[J].中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(1):70-73.
- [7] 董奇观,张玉扬,杨玉超,等.替莫唑胺联合全脑放疗治疗结直肠癌脑转移的临床疗效分析[J].中国现代医生,2017,55(26):62-64.
- [8] 邓义飞,苏州,薛建新.立体定向放射外科治疗联合免疫检测点抑制剂在脑转移瘤中的应用[J].华西医学,2021,36(1):125-130.
- [9] Amin S, Baine MJ, Meza JL, et al. Association of Immunotherapy With Survival Among Patients With Brain Metastases Whose Cancer Was Managed With Definitive Surgery of the Primary Tumor[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(9):e2015444.
- [10] Yang L, Chen CJ, Guo XL, et al. Bevacizumab and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain metastases: a meta-analysis[J]. J Neurooncol, 2018, 137(1):49-56.
- [11] Finkelmeier F, You SJ, Waidmann O, Wolff R, et al. Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Colorectal Brain Metastasis[J]. J Gastrointest Cancer, 2016, 47(1):82-88.
- [12] Saber A, Michael JB, Jane LM, et al. Association of Immunotherapy With Survival Among Patients With Brain Metastases Whose Cancer Was Managed With Definitive Surgery of the Primary Tumor[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(9):e2015444.

乳腺癌预后临床病理分子指标的研究进展

黎 骋

(梧州市红十字会医院病理科, 广西 梧州 543002)

[摘要] 乳腺癌是一组异质性非常大的恶性肿瘤,不同类型乳腺癌在临床表现、生物学行为和对治疗的反应上有显著差异。在过去的几十年里,乳腺癌的分类和预后预测主要基于临床病理(即形态学、大小、分级、淋巴结状态等)。但即使是在免疫表型相似的肿瘤中,这些特征也并不是总能提供准确的预后预测信息。随着近年来分子基因学研究的深入,发现通过对疾病的临床病理分子指标进行探究,能为疾病的预后预测提供新思路。本文主要是分析乳腺癌预后临床病理分子指标的研究现状,探究临床病理分子指标对疾病预后的影响,为疾病的临床治疗提供相应的参考依据。

[关键词] 乳腺癌; 临床病理; 分子指标; 预后; 研究进展

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-7629-(2023)16-0012-05