

·循证病例讨论·

[编者按] 疾病的正确诊断和合理治疗是患者和医务工作者共同的心愿。在广东省人民医院肿瘤中心,吴一龙教授指导临床医生应用循证医学理论进行肿瘤的多学科综合治疗,开展临床病例讨论。讨论会上各学科共同围绕一个病例或一个病种进行会诊,临床、病理、B超、放射影像等资料齐全,除相关科室提前准备的中心性发言外,到会人员各抒己见,气氛热烈。参会人员受益匪浅,提高了对疑难病例的诊治水平。为了将他们的诊治经验传播出去,让更多的临床医生获益,本刊开辟“循证病例讨论”栏目,希望广大医务工作者关注此栏目。

非小细胞肺癌有症状多发脑转移的治疗策略探讨

广东省人民医院肿瘤中心

执笔:汪斌超^a, 杨衿记^a, 黄玉娟^a, 谢松喜^a, 林晓风^b, 吴一龙^a

(广东省人民医院、广东省医学科学院 a. 肿瘤中心; b. 神经外科, 广州 510080)

[关键词] 癌,非小细胞肺;脑转移;循证医学;病例讨论

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2009)06-0381-04

Tailored Management of Symptomatic Multiple Brain Metastases Derived from Non-Small Cell Lung Cancer //

WANG Bin-chao^a, YANG Jin-ji^a, HUANG Yu-juan^a, XIE Song-xi^a, LIN Xiao-feng^b, WU Yi-long^a

Key words: carcinoma, non-small cell lung; brain metastases; evidence-based medicine; clinical case conference

Authors' address: a. Cancer Center; b. Department of Neurosurgery, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

1 病历摘要

患者,男性,68岁、供电局退休工人。既往体健,吸烟46年×0.5包/天。因“阵发性头痛7天”于2009年4月12日到广东省人民医院神经外科治疗。当地医院住院胸部CT示:右上肺肿块;头颅CT平扫示:颅内多发病灶。拟诊“右上肺癌脑转移”,2009年4月21日转肺科。经皮肺穿刺确诊“右上肺腺癌 cT2N2M1(多发脑), 期”。入院查体:生命体征平稳,PS=1分。浅表淋巴结(-),心肺(-),腹部(-),神经系统(-)。

辅助检查:

2009-04-09 血常规和肝肾功能:正常。

2009-04-09 佛山市人民医院胸CT示:右上肺肿块(50 mm),纵隔淋巴结肿大(R4,30 mm),见图1。

2009-04-15 广东省人民医院 MRI 见图2。

2009-04-16 经皮肺穿刺病理诊断:肺腺癌。

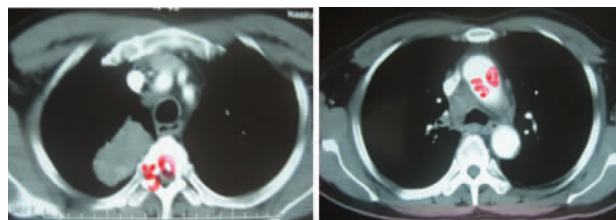
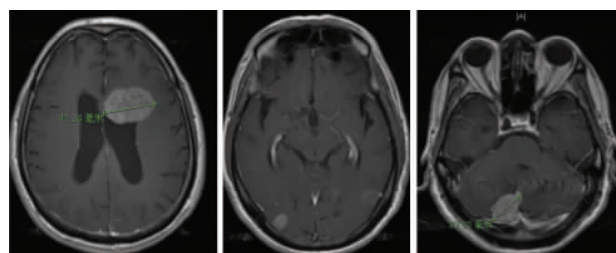


图1 胸部增强CT(T2N2)



左额叶(41 mm) 枕叶(多发非靶) 右侧小脑(29 mm)

图2 脑MRI(M1,多发转移)

2 讨论

汪斌超(呼吸内科副主任医师):汇报病史(略)。提出针对该患者多发脑转移治疗策略探讨:(1)有医生建议首选 γ 刀脑部放疗,是否可行?(2)也有医生推荐口服EGFR TKI靶向治疗,是否正确?(3)基于广东省肺癌研究所目前的条件,还要完善哪些检查?本例的最佳治疗策略?

杨衿记(肿瘤内科副教授):肺癌患者在确诊时大约有15%同时合并脑转移,而在整个疾病诊疗过

程中约45%患者并发脑转移,可见肺癌脑转移很常见。另外,还有一部分患者首发症状为脑转移收神经科诊疗,就像今天我们讨论的这位患者。就肺癌脑转移的治疗而言,既往手段不外乎手术治疗和放射治疗。然而,自从有效的EGFR TKI靶向药物出现以后,目前有证据说明该药对治疗肺癌的脑转移也同样有效。下面请神经外科、放疗科和肺部肿瘤科专家及医师结合本例患者加以讨论。

林晓风(神经外科教授):肺癌脑转移未经治疗的患者生存期只有3个月左右,是造成病人死亡的常见原因。一部分肺癌发生脑转移后病情进展迅速,进行性颅内高压直接威胁病人生命。积极的外科治疗对提高患者生存质量和延长生存时间均有重要意义。就单发脑转移而言,可直接切除肿瘤消除脑水肿根源,迅速解除颅高压。Oldber(1933年)最早报道手术治疗的单发脑转移瘤患者生存期优于接受其他治疗方案的患者。20世纪90年代初期Patchell^[1]确立了手术切除(加术后放疗)是单发脑转移瘤的标准治疗方案。Mintz(1996年)特别强调全身状况,认为全身情况较差的患者手术治疗的效果并不优于全脑放疗。就多发脑转移而言,一般不建议手术治疗。但1993年Bindal等^[2]首先对多发脑转移瘤不能手术治疗的陈旧偏见提出挑战,认为若手术能完全切除病灶(2~4个病灶)则与单发转移瘤一样能获得满意的治疗效果(加术后放疗)。转移肿瘤大小,常常会影响手术决策,如选择手术切除还是选择立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)治疗。一般来说,肿瘤最大径超过3 cm不适合SRS;肿瘤最大径不超过1 cm(0.5 cm)可能更适合SRS;肿瘤最大径在1~3 cm时,手术决策特别受到挑战,常常要考虑肿瘤伴随的脑水肿情况、手术致残的潜在风险、神经功能改善的要求、原发疾病(肺癌)的严重程度、患者的全身状况等。最后,就肿瘤部位(深浅、功能区)而言,脑干、丘脑、基底节的脑转移瘤原则上不积极采取手术治疗。总之,该例患者全身状态较好、脑部转移瘤多发(多于6个)、最大直径41 mm(左额叶)、胸部原发病变不可根治,因此不考虑首选手术治疗。

旁述:NCCN非小细胞肺癌临床指引(2009年版)有关脑转移的治疗策略如下:(1)单发脑转移:手术切除+全脑放疗或立体定向放射外科治疗+全脑放疗。(2)多发脑转移:姑息性外照射,即全脑放疗。

中国肺癌临床共识(中国东莞,2007年)有关

非小细胞肺癌孤立性脑转移处理共识。同期发生的有症状脑孤立性转移,如PS状态良好,建议治疗模式为:手术切除孤立脑转移病灶+全脑放疗→全身化疗→手术切除原发性肺癌;同期发生的无症状脑孤立性转移,如PS状态良好,建议治疗模式为:全身化疗3~4周期→手术切除孤立的脑转移病灶+全脑放疗或脑转移病灶的适形放疗→手术切除原发性肺癌。

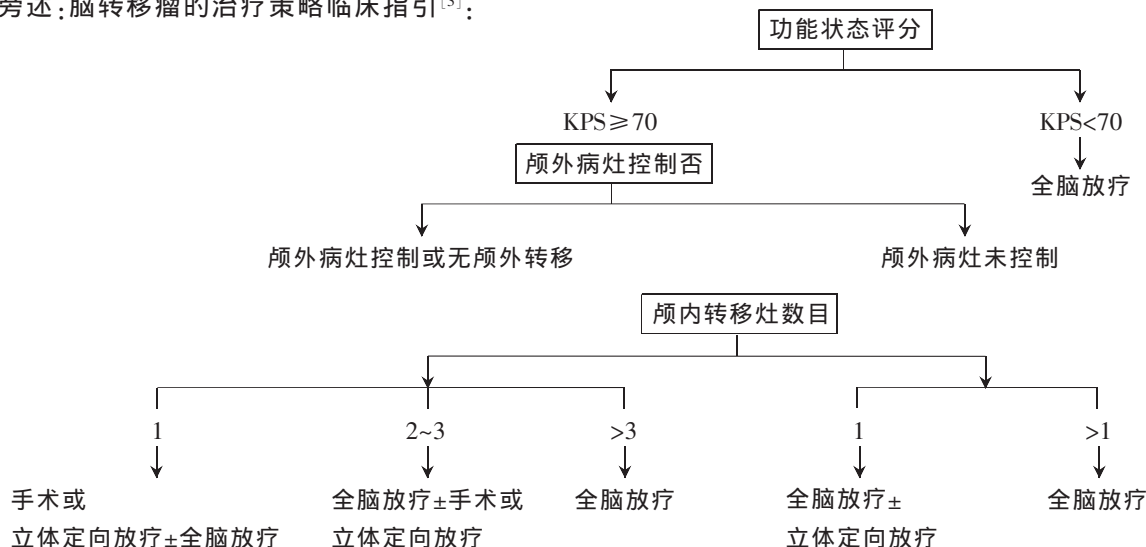
中国肺癌临床指南(2007年):孤立性脑转移而肺部病变又为可切除的非小细胞肺癌,脑部病变可手术切除或采用立体定向放射治疗,胸部原发病变则按分期治疗原则进行。

吴一龙(肿瘤学教授):脑部转移瘤的手术治疗值得关注,尤其是现在,电脑辅助手术技术已在临床应用。我院历年脑转移瘤手术治疗的病例有上千例,是否总结过我们自己的资料来回答哪些患者能从手术中获益这个问题?

林晓风:很遗憾。目前还没有开展这方面的研究工作。我想以后会进行的,争取用我们自己的资料来回答问题。

谢松喜(放疗科副教授):就该例患者谈谈放疗在肺癌脑转移中的应用。目前脑转移瘤的放射治疗手段包括:全脑放疗(WBRT)、立体定向放射外科(SRS/ γ 刀)、三维适形放疗(3DCRT/SRT)、Tomotherapy/Cyberknife等,当然适应证有所不同。就肺癌脑转移的放射治疗疗效而言,单纯皮质激素治疗有1~2个月生存期,单纯全脑放疗有4~6个月生存期,SRS/手术±全脑放疗有11~12个月生存期。放疗会引起水肿,与分割剂量、总剂量和照射面积相关,其中SRS可以引起顽固性水肿,其次是3DCRT,最后是WBRT。解决肿瘤水肿症状的方法是手术优于皮质激素。就目前脑转移的放射治疗决策而言^[3],首先根据PS评分将患者分为两大类,一类是KPS<70,全脑放疗;另一类是KPS≥70。KPS≥70的患者再根据原发疾病的颅外病变的控制情况分为两大类。一类是原发疾病的颅外病变已控制良好,如孤立性脑转移,建议SRS/手术±全脑放疗;如2~3个脑转移灶,建议全脑放疗±SRS/手术;如3个以上的脑转移,建议全脑放疗。另一类是原发疾病的颅外病变未控制,如孤立性脑转移,建议全脑放疗±SRS;如1个以上脑转移,建议单纯全脑放疗。鉴于本例患者有以下特点:患者年龄大于65岁、KPS≥70、颅外病灶分期T2N2未控制、脑部病灶>3个等,因此应该选择全脑放疗。

旁述:脑转移瘤的治疗策略临床指引^[3]:



吴一龙:请大家注意放疗决策图,三个方面,即患者的功能状态好坏、原发病灶的控制与否、脑转移灶的个数,是决策放射治疗的关键。

黄玉娟(肿瘤内科副教授):在讨论靶向治疗脑转移之前,先回顾一下目前脑转移的治疗现状。就生存期而言,未治疗者1~2个月、激素治疗2~3个月、全脑放疗3~6个月、手术+全脑放疗10~16个月、SRS+全脑放疗6~15个月、化疗8~12个月。此前肺癌脑转移的内科治疗方法主要指激素治疗和化疗,但有症状的脑转移仍然以放疗为主。近年肺癌的靶向治疗进展提示其对脑转移和原发病灶同样有效。尽管至今未有随机对照研究的资料,但是2004年Hotta、2004年蔡明俊、2004年Ceresoli、2006年王燕等均对EGFR TKI靶向药物治疗脑转移做了有效报道。另外,Heimberger等^[4]的临床前期研究提示在脑肿瘤EGFR过度表达(A431)裸鼠中,予大剂量吉非替尼[50或100 mg/(kg·d),5天/周×3周]治疗,结果生存期分别延长88%($P=0.009$)和105%($P<0.001$),且无明显的全身或中枢神经系统毒性。Shimato等^[5]的临床研究提示8例脑转移放疗后病例应用吉非替尼治疗,其中3例评价为有效病人均检测到EGFR突变,2例缺失突变,1例点突变;3例评价为无效病人均为野生型,提示吉非替尼治疗脑转移疗效同样与EGFR突变有关。Matsumoto等^[6]报道了肺腺癌脑转移患者基因突变频率研究,19例患者中12例有EGFR突变(突变率63%),6例同时检测肺脑标本具有相同突变,2例第2次脑转移与第1次脑转移具相同突变,提示肺腺癌脑转移突变常见,发生于转移之前,对治疗决策有重要意义。我们自己的数据显示:对

15例资料完整的非小细胞肺癌脑转移患者放射治疗,结果有效率为20%、临床获益率为60%;放疗后进展应用小分子靶向药物治疗,结果有效率为25%、临床获益率为75%、中位进展时间5.5个月、肺和脑病灶疗效一致率100%。结合本例患者特点:肺腺癌、多发脑转移,如果EGFR突变、K-ras野生型,可首先考虑小分子靶向治疗;如果EGFR野生型或/和K-ras突变,则选择全脑放疗。

旁述:NCCN非小细胞肺癌临床指引(2009年)有关一线应用EGFR-TKI治疗策略如下:非小细胞肺癌患者如果存在EGFR基因突变或扩增,可一线应用厄洛替尼治疗。如果存在K-ras突变,则不建议一线应用厄洛替尼治疗。

中国肺癌临床指南(2007年):化疗失败的非小细胞肺癌,推荐吉西他滨(Iressa)和厄洛替尼(Tarceva)二线或三线口服治疗。

杨衿记:补充一点,NCCN早在2008年就推荐EGFR基因突变的肺癌患者中一线治疗可选择厄洛替尼。今年公布的IPASS研究结果进一步支持在靶向人群,即EGFR基因突变的肺癌患者中一线应用小分子靶向治疗。本例患者2009年4月12日开始激素+甘露醇治疗,头痛症状得到控制。2009年4月24日基因分析:EGFR exon19缺失突变、K-ras野生型。2009年4月30日一线厄洛替尼治疗。1个月后疗效评价:靶病灶部分缓解(缩小32%),非靶病灶疾病稳定,总疗效评价部分缓解(见图3~4)。患者目前PS=1分,主要表现为靶向治疗引起的颜面和前胸2度皮疹。下面请吴一龙教授总结。

吴一龙:今天的病例讨论专注于一个问题,即对肺癌脑转移的治疗进行多学科讨论,效果很

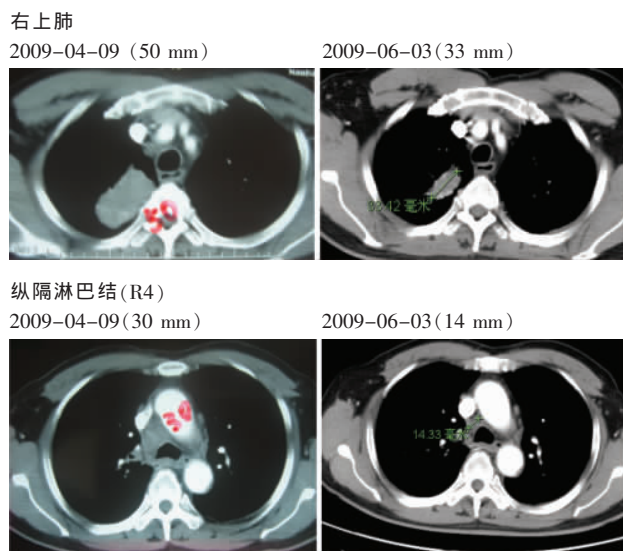


图3 胸部CT疗效评价

好。籍此,我想说说两点:第一是关于诊断,就像今年 ASCO 会议主席 Schilsky 所言,今天的非小细胞肺癌应该可以按 EGFR 基因是否突变分为两大类。原因是循证医学已经显示他们的治疗选择存在差异。因此临床医生接诊每一例肺癌患者时,不但要回答其病理诊断和临床分期,同时还要回答是否有 EGFR 基因突变,强调分子检测的不可或缺性。第二是关于治疗,目前晚期非小细胞肺癌的挽救性治疗应用小分子靶向药物已经成为临床实践的常规。根据 IPASS 研究数据,对于 EGFR 基因突变者,一线应用小分子靶向药物也基本无异议。但是,在局部晚期非小细胞肺癌如何应用小分子靶向药物?在早期非小细胞肺癌如何应用小分子靶向药物?以及在非小细胞肺癌合并有症状脑转移患者如何应用小分子靶向药物?目前尚无高级别的循证医学证据。但这并不是说我们不能挑战现存的公认的治疗方法和策略,相反,只有通过临床研究不断挑战现存的公认的治疗方法和策略,才可能出现新的治疗方法和策略,医学才可能不断向前发展。

[参 考 文 献]

- [1] Patchell RA. Brain metastases [J]. Neurol Clin, 1991,9(4): 817-824.
- [2] Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases [J]. J Neurosurg, 1993,79(2): 210-216.
- [3] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases [J]. Oncologist, 2007,12(7):884-898.
- [4] Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, et al. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase

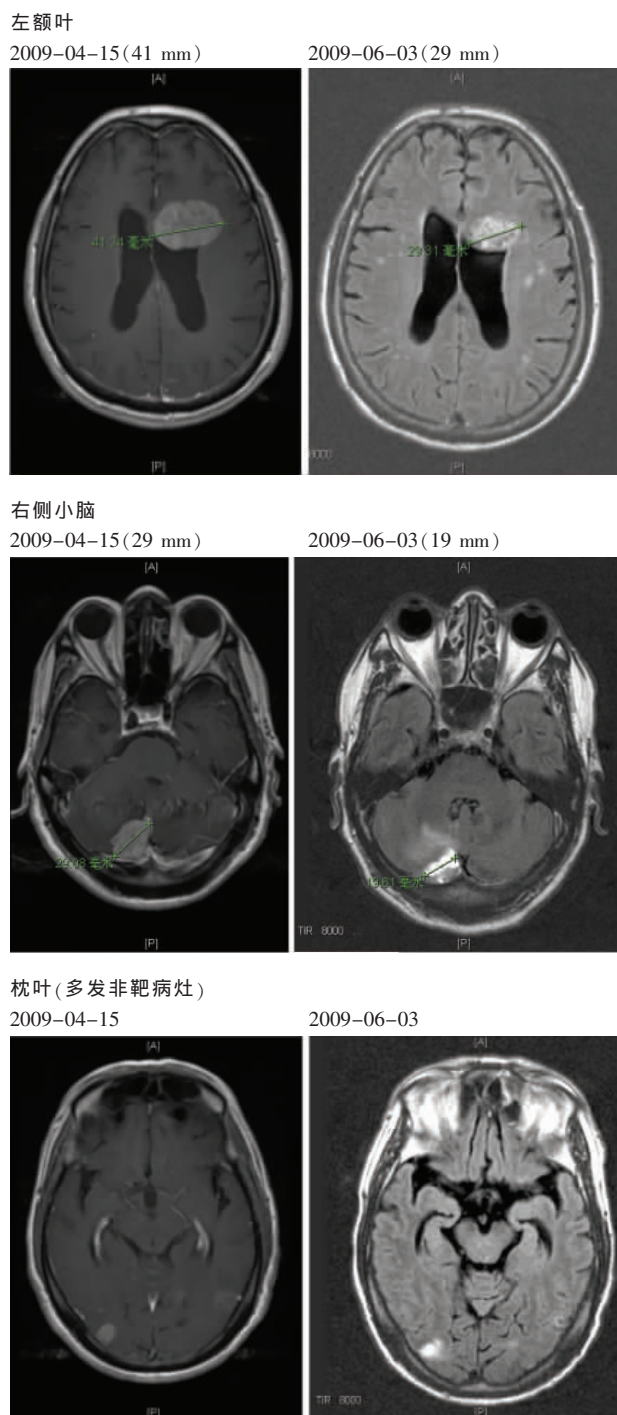


图4 脑MRI疗效评价

- inhibitor ZD1839 (Iressa) [J]. Clin Cancer Res, 2002,8(11):3496-3502.
- [5] Shimato S, Mitsudomi T, Kosaka T, et al. EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: Association with the efficacy of Gefitinib [J]. Neuro Oncol, 2006,8(2): 137-144.
- [6] Matsumoto S, Takahashi K, Iwakawa R, et al. Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma [J]. Int J Cancer, 2006,119(6):1491-1494.

[收稿日期] 2009-08-11