

· 学术交流 ·

解读 2010 年 AANS/CNS《脑转移瘤治疗的循证医学指南》

范存刚 张庆俊

虽然较早的国内报道称脑转移瘤仅占颅内肿瘤的 3.5%~10.0%^[1];但近来有国外报道指出脑转移瘤的发病率可高达原发性脑肿瘤的 4~5 倍,已成为威胁人类健康的重要疾病^[2]。因此,优化脑转移瘤的治疗方案对延长患者的生存期和改善生存质量具有重要意义。近来,美国神经外科医师联合会(the American Association of Neurological Surgeons, AANS)和神经外科医师大会(the Congress of Neurological Surgeons, CNS)的联合肿瘤分会组织了从事脑转移瘤治疗的显微外科、立体定向外科、放射治疗、药物治疗等学科的专家,在利用 Medline 等数据库对 1990~2008 年间、少数追溯到 1970 年的相关文献系统复习的基础上,制订出 2010 年 AANS/CNS《脑转移瘤治疗的循证医学指南》(以下简称《指南》)。该《指南》共分为八个部分,涵盖了全脑放疗、手术切除、立体定向放射外科治疗和化疗在新诊断的脑转移瘤治疗中的作用,复发性和(或)进展性脑转移瘤的治疗,预防性抗癫痫药物的应用,激素治疗以及新疗法的应用等诸多方面^[2-3]。该《指南》对脑转移瘤的规范化治疗具有参考价值,现解读如下。

一、《指南》中证据分类和推荐力度

1. 证据来源分为 3 类:(1) I 类:由一项或一项以上、设计良好的随机对照临床试验或荟萃分析提供的证据;(2) II 类:由设计良好的临床观察及同期对照提供的证据;(3) III 类:专家意见、个案分析或历史对照研究^[3]。

2. 推荐力度分 3 种:(1)积极推荐(1 级):具有高度的临床可信度、普遍接受的治疗原则;(2)建议采纳(2 级):有临床可信度的治疗方法和技术;(3)慎重考虑(3 级):临床效果尚不确定的治疗策略^[3]。

二、《指南》细则

1. 全脑放疗在新诊断的脑转移瘤治疗中的作用:(1)适应证:主要适用于新诊断的、适合手术切除的成人单发脑转移瘤,但本《指南》的建议不适用于对放疗相对敏感的小细胞肺癌、白血病、淋巴瘤、生殖细胞瘤和多发性骨髓瘤^[4]。(2)手术切除+全脑放疗(whole brain radiation, WBRT)优于单纯 WBRT,在改善肿瘤的初始转移灶控制率和总体控制率方面也优于单纯手术切除(I 类证据)^[4]。《指南》积极推荐对全身功能状态良好(生活自理、卧床时间小于 50%)、颅外病灶局限者行手术切除+术后 WBRT,

但对于功能状态评分差、处于癌症晚期或有多发性脑转移瘤者予以手术切除+WBRT 的证据不足(1 级)^[4]。(3)“标准”WBRT 剂量/分割(30 Gy/10 次)与生物等效剂量(如 39 Gy/10 次)相比,在患者的中位生存期、局部肿瘤控制情况或神经认知功能变化均无明显差异(I 类证据)^[4]。(4)目前尚无足够的证据表明需要根据肿瘤的病理类型选择 WBRT 的剂量/分割方案^[4]。

2. 手术切除在新诊断的脑转移瘤治疗中的作用:(1)适应证:新诊断的、适合手术切除的成人单发脑转移瘤^[5]。(2)手术切除+WBRT 与单纯手术切除相比,前者在转移瘤初发部位和全脑的病变控制方面均优于后者^[5](1 级)。(3)手术切除+WBRT 与立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)±WBRT 均为有效的治疗策略,患者的生存率基本相同。然而, SRS 对直径>3 cm、具有明显占位效应(中线移位>1 cm)肿瘤的治疗效果尚未得到证实(2 级)^[5]。《指南》认为,对单发脑转移瘤患者,如果一旦发现远隔部位的新发转移灶应及时予以补救性 SRS 治疗,则单独 SRS 与手术切除+WBRT 治疗在改善患者的功能和生存率方面的效果相当(3 级)^[5]。(4)国内经验:有作者提出,对于直径大于 2 cm 的病灶的脑转移瘤,只要有手术适应证应首选手术治疗^[6]。这是因为:①脑转移瘤多位于灰质和白质的交界处,位置浅,手术操作简单,并发症少,术后恢复快;②对于多发病灶,如责任病灶相邻近也可以考虑经一次开颅手术切除;③手术治疗不仅可延长患者寿命、提高生活质量,对以转移瘤为首发表现者还可明确病理诊断,从而推断出原发病灶、指导系统的综合治疗^[6]。还有作者在手术切除的 102 例单发脑转移瘤患者回顾性分析的基础上提出,与改善预后相关的因素包括年龄小于 65 岁、无颅外转移、原发灶得到控制、患者 KPS 评分≥70、肿瘤病理为非小细胞肺癌以及立体定向放射外科治疗^[7]。

3. SRS 在新诊断的脑转移瘤治疗中的作用:(1)适应证:新诊断的、最大直径小于 3 cm、占位效应轻微(中线移位小于 1 cm)的成人实性脑转移瘤^[8]。(2)SRS+WBRT 与单纯 WBRT 的比较表明:①对单发脑转移、KPS≥70 分的患者,单次 SRS+WBRT 与单纯 WBRT 相比,前者能够显著延长患者生存期(1 级);②对 1~4 个脑转移灶、KPS≥70 分的患者,单次 SRS+WBRT 在肿瘤的局部控制和患者的功能状态维持方面均优于单纯 WBRT(1 级);③对有 2~3 个脑转移灶的患者,单次 SRS+WBRT 与单纯 WBRT 相比,前者能够显著延长患者生存期(2 级);④对单发或多发脑转移、KPS<70 分的患者,单次 SRS+WBRT 在改善患者的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2010.11.031

作者单位:100044 北京大学人民医院神经外科

通信作者:张庆俊, zhangqjhb@yahoo.com

生存期方面优于单纯 WBRT (3 级)^[8-9]。(3) SRS + WBRT 与单纯 SRS 对改善患者生存期的效果相当 (2 级), 但有 I 类证据表明 SRS + WBRT 能降低远处复发; 故《指南》建议对仅接受 SRS 治疗的患者进行定期监测, 以便能够及早发现局部和远隔病灶复发, 尽快予以补救性治疗^[8]。(4) 手术切除 + WBRT 与 SRS ± WBRT 均为有效的治疗策略, 经两种方案治疗的患者生存期相近; 但 SRS 对体积较大 (>3 cm) 或具有明显占位效应 (中线移位 >1 cm) 病变的治疗效果尚无循证医学依据 (2 级)^[8]。(5) 单纯 SRS 与单纯 WBRT 均为治疗脑转移瘤的有效策略, 但单纯 SRS 在转移灶少于 3 个的患者生存期延长方面要优于 WBRT (3 级)^[8]。(6) 国内经验: 钱伟等^[10]在总结伽玛刀治疗 780 例脑转移瘤的基础上提出: ①以肿瘤平均直径 <3 cm, 最大直径 ≤4 cm 为宜; ②绝大部分患者可一次完成治疗, 一次治疗 4 个病灶以内为宜; ③对于转移瘤直径小于 2 cm 者, 一次可治疗 6~8 个病灶; ④对转移瘤病灶较多、肿瘤体积较大的患者可以分次治疗; ⑤治疗前有颅内高压者不能完全视为禁忌证, 可以在使用甘露醇和激素的同时进行治疗。沈光建等^[11]认为, 对合并使用地塞米松及甘露醇反应良好的脑转移瘤采用放射外科治疗的效果较好, 并建议将其作为选择病例和判断预后的一个粗略而实用的标准, 尤其是对无法获得病理诊断者。

4. 化疗在新诊断的脑转移瘤治疗中的作用: (1) 适应证: 适用于新诊断的成人脑转移瘤, 但本《指南》的建议不适用于对化疗非常敏感的生殖细胞瘤的脑转移灶^[12]。(2) WBRT 与化疗的比较: 《指南》提出, 卡铂、氟乙基亚硝脲类、替加氟和替莫唑胺进行的四项 I 类临床研究均表明, WBRT 后常规应用化疗对患者延长生存期无帮助, 不推荐采用^[12]。然而, 《指南》还强调, 在制定个体化治疗方案时需要注意以下两点: 第一, 目前所收集的绝大多数资料仅限于非小细胞肺癌和乳腺癌, 所以不除外其他病理类型的肿瘤能在 WBRT + 化疗的方案中获益; 第二, 部分临床试验表明 WBRT 时同期化疗可提高治疗反应率, 特别是非小细胞肺癌患者, 故此方面的临床试验值得鼓励^[12]。

5. 复发性或进展性脑转移瘤的再治疗: (1) 适应证: 曾接受 WBRT、手术切除和 (或) 放射外科治疗的成人复发性或进展性脑转移瘤, 即初次治疗后转移瘤又在脑内初发部位和 (或) 其他部位复发或增大者^[12]。(2) 治疗方法的选择: 《指南》建议应根据患者的全身功能状况、疾病程度、原发癌的类型、转移瘤大小和数目、病灶部位以及首次治疗方案的效果制定个体化治疗方案, 如选择支持疗法、手术切除、相对较缓和的化疗方案或再次放疗等 (3 级)^[13]。

6. 预防性抗癫痫治疗在脑转移瘤治疗中的作用: (1) 适应证: 未曾出现过癫痫的成年实性脑转移瘤患者^[14]。(2) 《指南》认为, 对此类患者并不建议常规应用抗癫痫药物 (3 级)^[14]。

7. 激素在脑转移瘤治疗中的作用: (1) 适应证: 诊断为脑转移瘤的成人^[15]。(2) 根据情况选择激素治疗: ①无症

状、无占位效应的脑转移瘤患者无需激素治疗; ②有占位效应但症状轻者可以慎重考虑使用皮质类固醇激素以暂时缓解症状, 推荐的地塞米松起始剂量为 4~8 mg/d (3 级); ③脑转移瘤继发颅内压增高和脑水肿、症状严重者, 建议使用 16 mg/d 或更大剂量的地塞米松 (3 级)^[15]。(3) 激素类型的选择: 《指南》认为地塞米松为最佳选择 (3 级)。(4) 激素的给药时程应在充分理解长期应用激素的不良反应的基础上制定个体化治疗方案, 一般应在 2 周左右逐渐减量, 对有症状者时间可稍长 (3 级)^[15]。

8. 新疗法在脑转移瘤中的作用: (1) 新型放疗增敏剂: 虽然一项大样本前瞻性随机对照研究亚组分析结果显示早期应用莫特沙芬-钆 (motexafin-gadolinium, MGd) 能增加放疗敏感性以延缓患者神经症状的进展, 但《指南》认为常规使用 MGd 的证据并不充分 (2 级)^[16]。(2) 间质内治疗: 由于缺乏足够的循证医学证据, 故新型的或现有的间质内放疗、化疗和 (或) 其他间质内治疗方法尚有待于进一步研究^[16]。(3) 新型化疗药物: 替莫唑胺联合全脑放疗对黑色素瘤脑转移灶治疗有效 (2 级)^[16-17]; 替莫唑胺或福莫司汀 (fotemustine) 也能使部分脑转移瘤患者获益 (3 级)^[16]。(4) 分子靶向药物: 《指南》认为, 表皮生长因子受体抑制劑吉非替尼 (gefitinib) 可用于非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗 (3 级)^[16]。

三、结语

近年来, 脑转移瘤的发病率日益增高。究其原因可能与如下因素有关: (1) 环境因素的影响及老龄化社会的步入使人群肿瘤的总发病率升高; (2) 医疗水平的提高使肿瘤患者的寿命得以延长, 从而有足够的时间形成症状性脑转移灶; (3) 影像技术的改进使无症状的脑转移灶检出率提高等。虽然全脑放疗、手术切除、立体定向放射外科治疗、化疗和新疗法等综合治疗手段在患者症状的缓解和生存期的延长方面发挥了积极作用^[4-12, 16-20], 但由于患者的个体差异较大、治疗依从性较差等诸多因素的影响, 尚无脑转移瘤治疗的指南性文件可循。AANS 和 CNS 的联合肿瘤分会系统回顾文献的基础上提出的本《指南》对临床脑转移瘤个体化方案的治疗具有重要参考价值, 当然也需要在临床实践中不断验证和改进。

参考文献

- [1] 王忠诚. 神经科学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 568.
- [2] Kalkanis SN, Linskey ME. Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of patients with metastatic brain tumors: introduction. J Neurooncol, 2010, 96: 7-10.
- [3] Robinson PD, Kalkanis SN, Linskey ME, et al. Methodology used to develop the AANS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guidelines. J Neurooncol, 2010, 96: 11-16.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 李鹏, 李文良, 王晓光. 脑转移瘤手术治疗的回顾性分析. *中国神经肿瘤杂志*, 2005, 3:276-279.
- [7] 孙国臣, 马晓东, 许百男, 等. 手术切除单发脑转移瘤的预后及相关因素分析. *临床神经外科杂志*, 2008, 5:20-22.
- [8] 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.
- [9] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. Erratum to: 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, 96:69-70.
- [10] 钱伟, 黄润生, 房景玉, 等. 伽玛刀治疗脑转移瘤临床分析: 780 例报告. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2009, 8:551-552.
- [11] 沈光建, 许民辉, 邹咏文, 等. 肺癌脑转移瘤对地塞米松加甘露醇治疗的反应性与伽玛刀治疗效果的关系. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2008, 13:540-541.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:97-102.
- [15] Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010, 96:103-114.
- [16] Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, et al. The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. *J Neurooncol*, 2010, 96:115-142.
- [17] Conill C, Jorcano S, Domingo-Domenech J, et al. Whole brain irradiation and temozolomide based chemotherapy in melanoma brain metastases. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8:266-270.
- [18] Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from nonsmall-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol*, 2004, 15:1042-1047.
- [19] 罗斌, 刘阿力, 孙时斌, 等. 脑转移瘤的伽玛刀治疗. *中华神经外科杂志*, 2008, 24:348-351.
- [20] 林颖哲, 刘群, 李鹏. 手术治疗多发性脑转移瘤 25 例分析. *中华神经外科杂志*, 2006, 22:547-549.
- (收稿: 2010-04-20 修回: 2010-09-23)
(本文编辑: 陈玉平)

· 病例报告 ·

颅骨及周围软组织淋巴肉瘤误诊一例

魏进旺 梁启龙 何家骥 贾创创 杨君 刘凯

患者 女, 62 岁。入院前 10 个月出现右侧额顶部疼痛, 逐渐形成肿块, 并出现破溃, 有黄色黏稠脓样液体流出, 但很快愈合, 右侧额顶部肿块逐渐增大, 并出现右耳听力进行性下降。就诊于当地医院, 行颅脑 CT、MRI 检查考虑: 颅骨骨髓炎, 硬膜外脓肿。就诊于我院后术前准备, 检查未发现其他部位占位性病变。行手术治疗, 术中见帽状腱膜下广泛白色脂肪冻豆腐渣样组织, 厚约 1.0 cm, 予以刮除, 见颅骨骨质疏松, 呈虫蚀样破坏, 切除受破坏颅骨至无破坏颅骨外围 0.5 cm 范围, 硬脑膜表面可见肉芽样增生组织, 呈褐色, 无脓液及脓胎。术后病理检查, 镜下见: 骨腔内及骨膜软组织内有大小较一致的小肿瘤细胞, 弥漫分布, 瘤细胞核大、

空染, 可见明显核仁, 核膜增厚, 核分裂可见, 同时见少许淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞。提示: 右侧额顶部骨髓及骨膜周围软组织非霍奇金淋巴瘤, 多考虑 T 细胞来源。术后给予对症治疗, 伤口愈合。患者因经济原因终止治疗, 未行进一步放、化疗。随访 2 个月, 临床死亡。

讨论 本病例误诊的主要原因是因颅骨及周围软组织淋巴肉瘤临床少见, 局部破溃、肿痛, 具有骨髓炎的临床特点, 同时, 影像学的特点近似于颅骨骨髓炎的影像特点, 以上原因造成本病例误诊, 具有一定的临床价值, 值得深思。

(收稿: 2009-10-13)

(本文编辑: 陈玉平)

作者: 范存刚, 张庆俊
作者单位: 北京大学人民医院神经外科, 100044
刊名: 中华神经外科杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF NEUROSURGERY
年, 卷(期): 2010, 26(11)

参考文献(20条)

1. 孙国臣;马晓东;许百男 手术切除单发脑转移瘤的预后及相关因素分析[期刊论文]-临床神经外科杂志 2008(1)
2. 李鹏;李文良;王晓光 脑转移瘤手术治疗的回顾性分析[期刊论文]-中国神经肿瘤杂志 2005
3. Kalkanis SN;Kondziolka D;Gaspar LE The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline 2010
4. Ryken TC;McDermott M;Robinson PD The role of steroids in the management of brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[外文期刊] 2010
5. Mikkelsen T;Paleologos NA;Robinson PD The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[外文期刊] 2010
6. Ammirati M;Cobbs CS;Linskey ME The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[外文期刊] 2010
7. 王忠诚 神经外科学 1998
8. Linskey ME;Andrews DW;Asher AL Erratum to:The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline 2010
9. Linskey ME;Andrews DW;Asher AL The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidencebased clinical practice guideline 2010
10. Gaspar LE;Mehta MP;Patchell RA The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [外文期刊] 2010
11. Robinson PD;Kalkanis SN;Linskey ME Methodology used to develop the AANS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guidelines[外文期刊] 2010
12. Kalkanis SN;Linskey ME Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of patients with metastatic brain tumors:introduction 2010
13. 林颖哲;刘群;李鹏 手术治疗多发性脑转移瘤25例分析 2006
14. 罗斌;刘阿力;孙时斌 脑转移瘤的伽玛刀治疗[期刊论文]-中华神经外科杂志 2008(5)
15. Ceresoli GL;Cappuzzo F;Gregorc V Gefitinib in patients with brain metastases from nonsmall-cell lung cancer:a prospective trial[外文期刊] 2004(7)
16. Conill C;Jorcano S;Domingo-Domenech J Whole brain irradiation and temozolomide based chemotherapy in melanoma brain metastases 2006
17. Olson JJ;Paleologos NA;Gaspar LE The role of emerging and investigational therapies for

[metastatic brain tumors:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics](#)[外文期刊] 2010

18. [Mehta MP;Paleologos NA;Mikkelsen T](#) The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[外文期刊] 2010

19. [沈光建;许民辉;邹咏文](#) 肺癌脑转移瘤对地塞米松加甘露醇治疗的反应性与伽玛刀治疗效果的关系[期刊论文]-[中国微侵袭神经外科杂志](#) 2008

20. [钱伟;黄润生;房景玉](#) 伽玛刀治疗脑转移瘤临床分析:780例报告[期刊论文]-[中华神经外科疾病研究杂志](#) 2009(6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhsjwkzz98201011031.aspx