

第二十一章 转移性肿瘤的治疗

第一节 转移性脑肿瘤

脑转移瘤是成人颅内肿瘤中最常见的肿瘤,发病率比原发肿瘤高 10 倍,也是全身各部位肿瘤最常见的神经系统并发症,是癌症患者中枢神经系统功能障碍的第二位原因(仅次于代谢性脑病)。近年来,在脑转移瘤的诊断和治疗方面已有很大发展,现在的治疗已不再像过去那么混乱。经过有效的治疗,多数患者不但不再死于脑转移瘤,而且可有效地缓解其神经症状,并且寿命延长。随着化疗和放射外科学方面的进展及新的抗癌疗法的应用,脑转移瘤的治疗效果将会进一步提高。

当起源于中枢神经系统以外组织的肿瘤发生播散,累及脑组织,即形成脑转移瘤。颅内转移瘤可累及脑实质、颅神经、血管(包括硬膜窦)、硬脑膜、软脑膜和颅骨内板,因为脑实质内的转移瘤最常见,故本章将作重点叙述。

一、发病率

以往认为脑转移瘤发病率较低,根据神经外科的早期历史性资料估计,脑转移瘤仅占颅内肿瘤的 10% 左右。由于过去的外科医生对颅内转移瘤患者(已知患有其他部位肿瘤)的手术持消极态度,故早期的资料显然低估了脑转移瘤的实际发病率。

通过对癌症患者进行现代神经影像检查和更细致的尸体解剖研究,发现脑转移瘤是成年人群中最常见的颅内肿瘤。目前的估计是,20% ~ 40% 的癌症患者可发生脑转移瘤。美国每年新发现的脑转移瘤患者多达 170000 例,并且随着 MRI 对较小肿瘤检查能力的提高,患病人数将进一步增加。另外,还可由于癌症患者生存期延长,脑转移瘤的发病率相应增加。

尽管对儿童期的大脑转移瘤已有相当的认识,但尚未对其进行深入细致的研究。在患有实体瘤的儿童中,脑转移瘤的发病率比成年人低 20% ~ 40%,有两项回顾性研究估计其发病率在 6% ~ 10% 之间。最常见的儿童期实体瘤(不包括原发性脑肿瘤)是神经母细胞瘤和各种肉瘤(包括胚胎性横纹肌肉瘤、Wilms 瘤、尤文肉瘤、成骨肉瘤等)。在 15 岁以上的青少年中,生殖细胞肿瘤发病率最高。神经母细胞瘤出现脑转移的发病率很低,可能与该肿瘤很少发生自肺部血源性播散有关。比较 Vannucci、Baten 和 Graus 等两个时期(1951 ~ 1972 年和 1973 ~ 1982 年)的研究资料发现,Wilms 瘤患者脑实质受累的发病率降低,该变化可能与更有效的全身化疗有关。大脑转移瘤患儿的临床表现和神经症状与成人相似,其诊断和治疗亦相同。

二、播散方式和分布

血行播散是颅脑转移的最常见途径(通常经动脉循环)。在脑转移瘤患者中,有原发性肺癌或其他部位原发性肿瘤发生肺转移表现者占 60% 以上。

灰白质交界以下的区域血管周径变细,狭窄的血管起捕获癌栓的作用,故该处是发生脑转移瘤的最常见部位。脑转移还容易发生在动脉循环的末梢“分水岭区”,即大脑主要血管的周边或交界处。转移瘤在中枢神经系统各区的分布,大致上与各部位的重量(及血流量)一致,约 80% 的脑转移瘤位于大脑半球,15% 在小脑,5% 在脑干。

脑转移可单发亦可多发。“单发脑转移”这一惯用语表示有明显的单个脑组织病灶,而身体其他处未发现病变。另外,术语“孤立性脑转移”则被用来描述相当罕见发生的单发脑转移瘤,并且脑部是体内转移瘤的惟一发生部位。

来源于结肠、乳腺和肾细胞癌的脑转移瘤常为单发,而源于恶性黑色素瘤和肺癌时,则多发的可能性很大。过去的 CT 扫描数据显示,单发脑转移瘤接近 50%,但近来的 MRI 研究显示,单发脑转移瘤的发病率比过去的统计低,仅占脑转移瘤患者的 1/3 至 1/4。随着 MRI 的广泛使用和 MRI 强化剂的进展及分辨率的提高,将来多发性转移瘤的比例可能会进一步增加。

原发性肿瘤的组织学类型与颅内转移瘤的发生有直接关系(表 21-1)。成人脑转移最常来源于肺、乳腺、皮肤(恶性黑色素瘤)及未知的原发灶等,21 岁以下的患者最来源于肉瘤(骨肉瘤、横纹肌肉瘤和尤文肉瘤)和生殖细胞肿瘤。

表 21-1 各类型原发肿瘤的脑转移发病率

原发肿瘤	例 数	百分数
肺	270	48
乳腺	82	15
黑色素瘤	50	9
结肠	26	5
其他已知原发瘤	72	13
未知原发瘤	61	11
合计	561	100

(Pooled data from Markesbery WR, Brooks WH, Gupta CD, et al. Treatment for patients with cerebral metastases. Arch Neurol 1978; 35: 754; and Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 1980; 7: 529)

三、临床表现

脑转移瘤通常有临床症状,在脑转移瘤的病程中,2/3 以上的患者有神经症状。脑转移瘤的发现可先于原发肿瘤(过早出现, precocious pre-sentation),也可同时发现(同步出现, synchronous presentation),但最常见的是原发病的诊断先于脑转移瘤(顺位出现,

metachronous presentation), 80%以上的脑转移瘤发现于原发肿瘤诊断之后。

由于脑转移瘤引起的症状及体征呈多样化,所以,有原发肿瘤的患者只要出现新的神经症状,均应怀疑有脑转移发生。无论为渐进性或急性发病,因其症状几乎无特异性,故不能靠其确诊。进行性神经功能障碍通常与逐渐增大的肿块、合并水肿或与梗阻性脑积水有关。在癫痫发作、转移瘤内出血、肿瘤压迫或侵蚀动脉及瘤细胞栓塞导致中风等情况后,偶尔可见到稍急性的发病。

脑转移瘤的临床表现与其他颅内占位病变相似(表21-2, 21-3),四个最常见的症状是头痛、局灶性无力、认知障碍以及抽风,但有时在步态、言语或视觉方面的异常可能是唯一的症状。

表 21-2 392 例脑转移瘤患者症状

症状	例 数	百分数(%)
头痛	163	42
局灶性神经缺失	107	27
精神改变	121	31
癫痫发作	80	20
步态不稳	65	17
感觉障碍	24	6
语言障碍	40	10

(Pooled data from Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 1980;7:529, and Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer 1981;48:384)

表 21-3 392 例脑转移瘤患者体征

体 征	例 数	百分数(%)
精神状态改变	139	35
轻偏瘫	174	44
偏身感觉缺失	36	9
视乳头水肿	35	9
步态不稳	49	13

(Pooled data from Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 1980;7:529, and Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer 1981;48:384)

脑转移患者约半数出现头痛,常为弥漫性隐痛或双额痛,其定位价值不大,但当局灶性头痛存在时,70%患者的病灶可定位在头痛部位。晨起头痛与颅内压增高有关,占所有头痛患者的半数以下。在多发性转移以及后颅凹转移时,头痛更为常见。后颅凹转移患者的头痛是因为脑水肿或脑积水导致颅内压增高、牵拉疼痛敏感结构(如颅底或颅后的静

脉窦及硬膜)所致,可因体位变化或用力而加剧,可伴有颅内压增高的其他表现,如呕吐、视物模糊、精神错乱及少见的晕厥等。在脑转移瘤初诊时,由于通过及时的神经影像学检查可以做出早期诊断,故现在视乳头水肿(颅内压增高的典型标志)的出现率低于10%。

20%~40%的患者可有局灶性无力,通常为渐进性发病,偏瘫可能轻微而不被患者注意。轻偏瘫的出现通常提示肿瘤累及对侧半球,因肿瘤侵蚀或远隔部位造成的水肿(更常见)而使运动皮层受损。

1/3患者有记忆障碍和情绪或人格改变,但75%的患者有认知障碍(经标准精神状态测验)。症状和体征发生率方面的差异,可以用体征出现缓慢或非优势半球的症状被忽略来解释。

约10%的患者以癫痫作为脑转移的首发症状,但多达40%的患者在病程中出现癫痫,癫痫常表现为局灶性或在局灶性发作后的全身发作。

四、诊断

如患者有其他部位肿瘤的病史并有多发性脑部病灶,则诊断一般没有问题。但是,脑转移必须与原发性脑肿瘤(良性或恶性)、脑脓肿及脑梗塞或脑出血相鉴别,也需与单发转移瘤相鉴别,因其后继治疗不同。

对疑为颅内转移瘤的患者,最好的诊断手段是强化MRI,它比强化CT扫描(包括双剂量延迟造影)或非强化MRI更敏感。CT和MRI显示的多发性病灶是有助于诊断的发现,凭此可将转移瘤与胶质瘤或其他原发性肿瘤相区别。

其他有助于转移瘤诊断的影像表现有:灰白质交界处病变,边缘稍不规则,肿瘤较小但伴有较大范围的血管源性水肿。尽管MRI T2加权像可以敏感地显示血管源性水肿,表现为高信号,但并不是所有转移瘤均有明显水肿。病灶直径小于5mm,可与较大转移灶相邻,可位于颞叶或在皮质和皮层下区域。

临床中常见的情况是,CT或MRI发现脑内肿块,但缺乏身体其他部位肿瘤的病史。由于多数转移是经动脉循环血行播散到脑,所以肺部为脑转移的重要来源。假如原发肿瘤的部位不在肺,则在肿瘤侵入动脉循环到达脑部之前,很可能已经播散到肺。

60%以上的脑转移患者胸片可显示肿块,该肿块可以是原发性肺癌,也可以是身体其他部位的肿瘤转移到肺,因而对疑有脑转移的患者来说,细致的胸部放射学检查是最重要的诊断措施之一。如胸片未显示病变,则通过肺CT或MRI可显示病变并可提示神经障碍的原因。腹部CT或MRI偶尔可发现肾癌。进一步查找原发肿瘤往往收获甚微,特别是在查体无阳性发现、病史也不能提示原发肿瘤时。少数脑转移者的肺部找不到病变,此时的脑转移可能是通过Batson椎静脉丛、通过未闭的卵圆孔(反常栓子)或由仅局部(或镜下)生长的肿瘤经肺部过滤而来。

并非所有的原发肿瘤患者的脑部病变均为转移性,其鉴别诊断包括原发性脑肿瘤(良性或恶性)、脓肿、脑梗塞、出血及脱髓鞘病等,可采用对比强化MRI进行鉴别,如能发现多发性病灶,则极具诊断价值。然而,在近期的一项研究中,其患者均已知有原发肿瘤,并且强化MRI显示有单一病灶,结果有11%的脑部病灶为非转移性,非转移性病变中有一半为原发性脑肿瘤,另一半为感染。诊断多发性脑转移瘤时的假阳性率尚未明了,但肯定

要低于单发病变的 11%。如果影像学对比强化检查后仍存有疑问,则确诊的惟一可靠手段为活组织检查。

五、抗惊厥药物和皮质激素治疗的少见并发症

当患者诊断为脑转移瘤后,通常长期给予抗惊厥药物预防性治疗及应用皮质激素。但有无必要将预防性抗惊厥药物作为常规应用,目前仍为争论焦点。处理脑转移瘤患者时,有时会遇到虽然少见、但却有生命危险的并发症,肿瘤科医生对此应特别注意。

任何服用苯妥英钠的患者均有可能发生皮肤红斑,约 10% 的患者有过敏反应,但常因应用治疗脑水肿的皮质类固醇而掩盖,当皮质激素减量后,这些过敏者可发生弥漫性皮肤丘疹,头皮出现局限性红斑。如果放疗科医生将此归为放射性皮炎而不撤苯妥英钠,过敏反应长期得不到诊断,则可发生 Stevens - Johnson 综合征。苯妥英钠激活肝内微粒体,可加速对其他药物如地塞米松、环己亚硝脒及紫杉醇(paclitaxel)等的代谢。

脑转移瘤患者另一常用的抗惊厥药物是苯巴比妥,少数长期服用的患者可发生特殊的过敏反应,表现为先一侧后双侧的肩关节僵硬,如果忽视这点可发展到冻结肩综合征,如果及早识别,则可通过理疗得以恢复。

皮质激素有许多广为人知的副作用,包括近端肌肉无力、高血糖、失眠、胃炎及痤疮。最须注意的作用为免疫抑制及随后发生的卡氏肺囊虫性肺炎(*Pneumocystis carinii pneumonia*, PCP),对长期服用类固醇的老年人尤应注意。50 岁以上老年患者长期服用类固醇时,建议预防性给予甲氧苄啶—新诺明(trimethoprim - sulfamethoxazole, 即复方新诺明)以对抗 PCP。

六、治疗

(一)外科治疗

本世纪以来对脑转移瘤采取切除的办法。过去由于定位及切除时的技术粗糙,治疗效果常不满意。因为手术死亡率及病残率高、术后生存期短,故早期的神经外科医生认为,脑转移瘤手术治疗的效果不理想。但随着影像学的进展及定位技术、手术技巧的改进,并发症发生率已显著下降,并且生存期延长。目前,在部分脑转移瘤患者的处理中,外科手术已成为一主要手段,近期的报道认为;其生存期为 10~14 个月。

手术切除的理由很简单,肿瘤彻底切除可立即消除颅内高压的效应,并去除肿瘤引起的直接刺激,使病情得到很大程度上的缓解。对孤立性脑转移患者来讲,如能将所有肿瘤细胞全部清除,则有痊愈的可能。但由于常存在微转移灶(全身性或单纯脑部),因此痊愈是很罕见的。即便如此,对病变尚局限的全身转移患者,脑转移瘤切除可使生存期明显延长。转移瘤的诊断需病理证实,这一点至关重要,因为某些临床诊断为转移瘤的患者实际为非转移性病变。

1. 治疗决策

在决定治疗方案时,首先需对以下多种因素进行仔细评估:肿瘤大小、部位及组织学特征;患者年龄、神经功能状况及一般情况;隐匿性颅内转移的可能性;身体其他部位肿瘤

的范围以及对既往治疗的反应;既往治疗对其他器官系统可能产生的损害。对需要手术治疗的患者来说,其他部位肿瘤的范围是最重要的因素,因为肿瘤大范围播散是其主要致死原因。另外,术前的神经分级、单发或多发转移、原发灶诊断到脑转移诊断的间隔期以及原发灶的情况等,均需纳入术前考虑范围。

手术治疗应重点考虑病灶的可接近性(accessibility)及可切除性。可接近性指“患者能够接受的神经损伤的危险及范围”。影响切除术的因素是,手术需经过的脑组织的功能是否重要,由此可能导致术后功能缺损或并发症。例如:众所周知,对位于或接近运动皮层和 Broca 区域的病灶需要特别注意;位于视觉皮层的病灶可导致暂时性或永久性视觉缺失。处理这些病变时,应采用术中监测技术如皮层地形图、超声波等,可有助于减轻重要区域的损伤。准确的术前定位也很关键,每一病灶均需分别予以特别注意。传统上认为无法切除脑实质内部的深在病灶,但通过借助现代技术(术中超声波及立体定向),目前已经可以处理这类深部病变。

关于单发脑转移瘤的最佳治疗方案已争论了近 20 年,目前的两项关于单发脑转移的随机研究中,评估了手术对全脑放疗的辅助作用。在设计这类研究时,必须考虑以下要点:(1)生存期;(2)中枢神经系统(CNS)内的局部控制情况;(3)病变进展类型(限于局部、新发生的 CNS 病灶、全身进展情况);(4)治疗对患者生活质量的效果。但显而易见的是,仅针对单一部位病变的任何治疗方案,只要遗留有其他未治疗区域,则不可能对总生存率产生较大影响。

表 21-4

外科随机试验显示的有利预后因素

研究	有利预后因素
Patchell 等	转移瘤的外科治疗 病变无播散 年轻 转移瘤出现晚
Noordijk, 等 转移瘤的外科治疗	年轻 无全身病变

对单发脑转移采用手术治疗已经多年。不可否认手术切除的优点,即可以迅速缓解肿瘤占位效应引起的神经症状及体征,但在关于手术治疗总效果的非对照回顾性研究中,所显示结果相互矛盾。一些研究认为,与单纯全脑放疗相比,手术结合放疗在局部控制及生活质量方面有一定优势。肯塔基大学医学中心的 Patchell 等在一精心设计的前瞻性随机研究中,首次强调了这一论点。其 48 例单发脑转移瘤的研究结果显示,无论有或无活动性的其他部位癌肿,与单纯全脑放疗(剂量与手术组相同)相比,经外科手术(术后增强 CT 扫描证实)结合全脑放疗(36Gy, 12 次分隔)患者的生存期延长(单纯放疗组 15 周比手

术加放疗组 40 周),中枢神经系统内复发减少(52% 比 20%),中位复发时间延长(59 周比 21 周),生活质量改善。在一项多变量分析中显示,对延长生存率起显著作用的因素有切除转移灶、无颅外疾病、发病到脑转移的间隔期较长及年轻患者(表 21-4)。在肯塔基研究组中,全部患者均接受 MRI 检查,以除外多发性病灶,单纯放疗者均经立体定向活检以确诊,54 例中有 6 例(11%)的病理诊断排除转移瘤,故从本组中剔除。多数研究者认为,在局部控制方面,手术并全脑放疗优于同剂量单纯全脑放疗。虽然部分单发脑转移瘤患者可发生神经功能损害,并且往往死于其病变进展,但其术后生存期延长、生活质量得到改善。在如何恰当处理单发脑转移瘤方面,Patchell 等所做的研究在神经肿瘤学界引发了一场大争论,有人据此认为手术适用于全部患者;而另有人认为,只要给予更高的放疗剂量,其结果与手术加放疗结果类似。

第二个评价手术效果的随机试验是由荷兰的 Noordijk 等近期完成的,与 Patchell 的研究类似,该组的 66 例患者随机分为手术加全脑放疗组及单纯全脑放疗组,总放疗量为 40Gy,分 20 个分隔,每日 2 次,在 2 周内完成。但与 Patchell 研究不同的是,随机分到单纯放疗组的患者不需立体定向活检以证实转移瘤的诊断(1 例在复发时发现恶性胶质瘤),也不需常规强化 MRI 以排除 CT 所不能发现的小的多发性转移灶。该研究结果显示,手术结合全脑放疗比单纯全脑放疗的生存期延长(中位值为 10 个月比 6 个月, $P=0.04$)。在具有非活跃颅外病变的患者中,生存率方面的差异最大,手术结合放疗与单纯放疗的中位生存期分别为 12 个月和 7 个月。进一步分组分析(默认这一统计方法的误导)表明,手术对高龄患者(60 岁以上)以及有活跃颅外病变者的效果不大。对诸多颅内原发或转移瘤患者而言,高龄本身就是最重要的不利预后因素之一,因此,与年轻患者相比,老年患者的生存率降低也就不足为奇了。在中枢神经系统以外部位有活跃的肿瘤病灶者,死于颅外病变的危险性远远大于结合治疗脑转移瘤所可能获得的好处。近来 Noordijk 等在第二个前瞻性随机研究中表明,与单纯放疗治疗单发脑转移相比,手术结合放疗具有改善生存率的优势。从以上两项随机试验可以看出,比常规全脑放疗更积极的治疗,更适用于仅有单发病灶而没有进行性颅外病变的年轻患者。

转移肿瘤的数目是影响可切除性的另一重要因素。直到 1990 年,多数神经肿瘤学者及神经外科医生仍认为,多发转移瘤的手术切除只适用于极少数情况。事实上,其一致的看法是多发性病灶禁忌手术。迫使他们做出手术切除多发转移灶决定的情况仅限于:(1)危及生命的脑干肿物;(2)诊断不明确;(3)一次开颅可切除 2 个或更多的病灶。然而,随着近几年来技术的进展,手术效果已有了进一步改善。

我们近来对手术治疗多发性病灶的效果进行了评估,为此类患者的处理提供了重要的参考。将需行手术切除多发脑转移灶的 56 例患者分为两组:甲组术后仍遗留 1 个或 1 个以上的病灶(30 例),乙组全部病灶均已切除(26 例)。乙组患者根据原发瘤的类型、有无身体其他部位的肿瘤、从原发灶确诊到脑转移灶确诊的间隔期等,进一步与单发转移灶手术组(丙组,26 例)比较。甲、乙及丙 3 组的中位生存期分别为 6、14、14 个月。除甲、乙组之间及甲、丙组之间的生存率有显著性差异外,乙、丙组之间复发或神经学改善率方面相当一致。该结果提示,可全切除的多发病灶术后效果与单发转移灶类似。对于不能将病灶全部切除的患者,有时仍可考虑手术,只要能切除一个或多个症状明显、或危及生命

的瘤灶,即可产生比单纯放疗可能达到的更显著、更迅速的病情缓解。

另一需考虑的重要因素为所预期的生活质量,该因素依靠主观判断。对某一患者来说,数月的神经功能恢复可能至关重要,而另一些患者则不然。Tobler 等于 1986 年报道了首例中脑顶盖区转移灶切除成功,该部位转移灶罕见,占脑转移瘤的 1%~3%,过去认为无法切除。先用 20W 的 CO₂ 激光束将肿瘤气化,再逐步切除中央核心部分肿瘤。对原发肿瘤未能控制者,其无症状脑部病灶的处理尚未定论。

2. 外科技术进展

包括计算机辅助立体定向、术中超声波及皮层地形图等现代技术的应用,使外科医生能对肿瘤精确定位、确定脑皮层切口,可选择直接途径接近肿瘤、避开脑的重要区域,能在肿瘤部位更精确地设计骨瓣,对引起神经损害的难以寻找的肿瘤可以避免大范围的探查。术中超声波及皮层地图技术特别有利于准确地划定肿瘤边界,从而更理想地切除肿瘤组织。

术中超声通常采用实时扇区扫描器,为便携式,有一 22.9cm 监视器。在脑表面轻柔扫描即可确定最直接、最安全的手术路径,也可用以了解手术进程,并可搜索任何残存肿瘤。总之,术中超声波特别有利于对肿瘤定位并划定其边界。

皮层地形图定位(cortical mapping)有两种方法,即通过直接皮层刺激和体感诱发电位(SSEPs)进行。据报道有助于更大范围地切除肿瘤及瘤周受浸润的脑组织,改善对癫痫的控制,降低术后病残率。在切除肿瘤过程中,还有助于手术医生确定下行运动通路。其缺点在于伴随感觉区皮层刺激可产生运动,从而使中央前、后回难以确定,并且必须采用局部麻醉,但这两点均可通过后来的技术而得以克服。局限于运动区或其附近的病灶切除已获极好的效果。SEP 地图技术除有助于降低病残率外,还有助于医生术中调整手术方案。

术前(至少 48 小时)给予皮质类固醇,有助于避免手术暴露肿瘤时的脑组织疝出,恰当、安全的麻醉措施可有效地控制术中水肿。

3. 复发性脑转移瘤的再手术问题

很不理想的是,31%~48%的手术患者发生脑部复发,对已切除肿瘤并放疗后复发的治疗要细致考虑,其治疗选择十分有限。1988 年 Sundaresan 等评价了对复发灶再次手术根治的价值,发现 66%的患者可获得神经症状改善,中位缓解时间为 6 个月,死亡率为 0,仅有 1 例(5%)恶化。他们建议,只要有症状患者的病灶可以手术达到,在采用其他试验治疗之前,优先考虑手术切除。1992 年 Kaye 建议,再手术时应考虑到以下因素:(1)初次手术后的时间;(2)脑内复发位置;(3)肿瘤的放疗敏感性;(4)肿瘤的全身播散情况;(5)患者年龄及一般状况。术后无瘤期愈短,再次手术后成功缓解的可能性愈小。

近来作者回顾了 1984~1993 年期间因脑转移瘤复发再手术的 48 例患者,从初次手术到确诊复发的中位间隔期为 6.7 个月(1.2~28.8 个月),开颅手术后中位生存期为 21.9 个月。多变量分析显示,对生存期有消极影响的因素有身体其他部位肿瘤的情况($P=0.008$)、Karnofsky 一般状况(Karnofsky Performance Status, KPS)70($P=0.008$)、复发时间少于 4 个月($P=0.008$)、40 岁($P=0.051$)及原发瘤的类型(乳腺癌或黑色素瘤, $P=0.028$)等。局

部复发 30 例,远处复发 16 例,局部及远处复发皆有者 2 例。复发时 6 例(12.5%)为 2 个病灶,其他均为单病灶。再手术前后均无症状者 4 例。再手术前及术后 30 日行 KPS 评估显示,44 例有症状者中 33 例(75%)术后改善,11 例(25%)病情稳定,病残率及手术死亡率为 0,无切口感染、裂开及脑脊液漏发生。神经系统检查显示,5 例(10.4%)出现新的神经体征或原有体征加重,其中 3 例体征在术后 30 天内完全缓解。术后中位住院时间为 5 天(2~32 天),6 例(12.2%)再手术后接受全脑放疗。

4. 并发症

讨论手术时一定要考虑其并发症问题。手术死亡通常发生在术后 30 天内,常与下列因素有关:(1)脑水肿及颅内压增高导致脑疝;(2)手术部位或其他转移灶出血;(3)身体其他部位肿瘤得不到有效控制;(4)血栓栓塞现象,如肺栓塞。由于身体其他部位肿瘤得不到控制发生的死亡与脑部无关,故术后死亡率并非全部和神经外科手术有关。其他一般为非致死性并发症,包括血肿、切口感染、假性脑膜膨出及手术引发的神经功能障碍,尽管这些并发症可能表现严重,但常为一过性。在全部脑转移瘤手术中,约 8%~9%的患者发生血肿、感染或假性脑膜膨出,约 10%的患者发生有明显临床表现的血栓栓塞并发症,如深静脉血栓形成或肺栓塞。

本世纪中叶的早期神经外科研究认为,手术并发症发生率很高。由于放射学方法不成熟及不能有效控制脑疝,故有较高的手术死亡率及致残率,并且该现象成为这一时期的特征(死亡率约 15%~50%)。随着诸多新技术(如应用皮质激素、现代麻醉方法、CT 及 MRI、手术显微镜、术中超声、立体定向定位、皮层地图等)逐渐应用,手术死亡率及病残率已稳步下降,几乎所有 1975 年以后的研究均显示手术死亡率低于 10%,而近期的报告为 3%或更低。手术死亡率因脑转移切除范围的不同而不同。比较脑转移瘤肉眼全切除与部分切除表明,全切者手术死亡率最低,部分切除者的死亡危险(术后 30 天内)是前者的 2 倍,因此可能的话,任一手术的目标应是肉眼下全切除。由于有主观因素影响,手术的病残率很难定量分析。病残率定义为术后增添的神经学损害,按期报道显示的病残率一般为 5%甚至更低。区分一过性还是永久性病残相当重要,可以认为一过性病残的重要性不大,不可将其说成是严重的、永久性的损害。

5. 预后因素

在计划行手术治疗的患者中,需注意某些预后因素,以估计其生存期。需强调的是,不管其预后的不利因素如何,具备手术条件的患者通常要比无手术适应证者活得更长,因而对有手术条件者,不可因为有不利的预后因素而放弃手术。预后因素包括身体其他部位肿瘤的状况、神经损害的范围、肿瘤初诊到脑转移的间隔期、病变部位及原发肿瘤的种类等。在这些因素中,以身体其他部位肿瘤的状况及神经损害范围对生存期的影响最大。

由于多数手术的脑转移瘤患者最终死于全身性播散,并且常常没有脑转移瘤复发征象,因此身体其他部位肿瘤的状况相当重要。手术时身体其他部位未发现肿瘤者(甚至包括那些仅有显微性全身病变、仅在晚期方有临床表现者),有希望比具有明显病灶的患者活得更长些。对于身体其他部位未发现肿瘤(或仅为局限性)的患者,只要能够有效地控制脑转移瘤,则其长期生存机会较大。

神经损害的范围是决定术后生存的一个重要因素。按神经损害范围分组的研究表明,范围大者其术后生存期变短。对严重神经损害患者的主要手术目的是缓解病情,切除该类患者的病灶可显著地缓解症状,并可较大幅度地改善其生活质量。

初诊癌症至诊断脑转移的间隔期也是反映预后的一个重要因素。间隔期短可大致反映肿瘤细胞具有生物侵袭性,提示肿瘤有全身转移倾向或对脑有较大亲和性,而不管哪一因素起作用,其预后均不如间隔期长者。虽然间隔期这一指标不如前两项指标意义大,但就相同病理类型的患者来说,这一指标的预后价值最大。如果在原发肿瘤不同的患者中,比较其潜在间隔期与生存期的关系,则因受组织学类型的影响而得不到准确的结果,例如,一般认为黑素瘤的间隔期最长,但其预期寿命最短。

脑转移瘤的部位是一可能的预后因素。大宗病例研究表明,幕上、幕下病灶生存期差别较大,幕下病变者生存率较幕上者为低,其机理尚不清楚。小脑病灶发展成软膜瘤的危险性高,这可能是其预后较差的原因。

原发肿瘤的类型也是影响生存的因素。黑素瘤术后生存率一直比其他肿瘤差,该肿瘤向脑部播散的能力较强,手术时很可能已有隐匿的、难以探测到的病灶,以后病灶逐渐增大,看起来似乎是远离手术部位的复发。黑素瘤具有相对的放疗抵抗性,故术后全脑放疗也难以清除显微性病灶。黑素瘤病程很难预测,有的患者虽然仅有局限的原发肿瘤,但有可能在开颅手术后即引发广泛转移。有研究认为,肾癌脑转移手术切除后的预后相对好一些。由于病例数可达到统计学检验要求的研究较少,因而原发瘤对生存率的影响仍不十分清楚,到目前尚缺乏对相似患者的生存期与不同原发肿瘤之关系的比较研究。

脑转移瘤是颅内肿瘤的最常见类型,晚期肿瘤发生全身性转移的患者中,多数有脑转移,仅需要姑息性治疗。随着全身肿瘤治疗方面的新进展,全身病变尚局限的脑转移瘤患者逐渐增多,对此类患者行积极、有效的治疗变得越来越重要。对许多此类患者来讲,外科手术为最佳方法,但结局仍不理想,即使预后指标最好者,也多在 18 至 24 个月内死亡。少数几种有希望的疗法尚处于研究阶段,在新的治疗模式诞生之前,对全身病变尚局限的患者合理应用现有的技术方法,仍可使其获得最大的缓解及生存机会。

(二)放射治疗

近 40 年来,放疗一直是脑转移瘤的主要治疗手段,CT 及 MRI 等颅脑影像技术的出现,对放疗有极大的促进作用。作者的剂量分隔方案主要基于肿瘤放疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)所做的随机研究。尽管放疗的主要目的是缓解神经症状与体征,但对某些患者来说,放疗还可显著延长生存期。

设计脑转移瘤试验时的研究重点应明确,但遗憾的是,多数报道仅局限于生存期的研究。生存期主要受肿瘤范围、部位及中枢神经系统之外病变的治疗效果等因素影响,而不单纯是脑转移瘤放疗或手术的成败。除生存期之外,局部控制情况、神经方面的生活质量及费用也是研究要点。对少见的长期生存者,在研究设计中还应注意不同放疗计划对神经认知及神经内分泌的作用。

已有许多测定脑转移瘤放疗效果的方法,观察要点包括症状缓解、甾醇类药物需要量、局部控制情况、颅内外病变治疗失败的形式以及总生存率等。报道最多的要点为特定症状缓解,常描述为总体症状有效率、症状全部缓解率、有效出现时间以及有效持续时间

等。测定生活质量的报道较少。肿瘤放疗协作组(PTOG)采用“缓解指数”进行评定,指在治疗后神经功能获改善或稳定的持续时间在生存时间中所占的比例。另一生活质量的量化方法为“功能性自立(functional independence)”,测量患者 Karnofsky 计分在 70% 以上的维持时间。生存期是一重要的疗效观察要点,通常所说的为中位生存期,而报道中更常说的是预期生存期(actuarial survival)以及包括单纯死于神经原因的预期神经生存期(actuarial “neurologic” survival)。

放疗的主要作用是改善其特殊的神经症状,综合所有报道的有效率为 70% ~ 90%。在有头痛、抽风或颅内压增高症状的患者中,全脑放疗的完全缓解率为 50%,其中有效时间在 1 年以上者仅占 65%,40% 患者的颅神经损害可得到改善,此改善程度与诊断到放疗的间隔期长短有直接关系。颅外原发肿瘤患者出现颅神经损害时,应尽可能在 24 小时内行强化 MRI,如果转移瘤发生在颅底或脑膜,应立即放疗并应用皮质激素,预期的神经功能恢复情况取决于开始全脑放疗时的功能分级。多数有明显神经功能障碍的患者经放疗及应用固醇类药物后可获改善,但中度神经功能障碍者治疗后的改善低于 50%。

1. 试验

为制定用于脑转移瘤理想的姑息性全脑放疗方案,肿瘤放疗协作组(RTOG)在近 20 年内已完成了系列研究。初次试验包括 993 例患者,按照射剂量随机分组(分别为 4 周内 40Gy、3 周内 40Gy、3 周内 30Gy 及 2 周内 30Gy)。重复随机试验共 1001 例,剂量分别为 3 周内 40Gy、2 周内 30Gy 及 1 周内 20Gy。这两组试验结果均已发表。即使根据初始的一般状况按层分组,各组之间的治疗效果亦相等,但短程方案组起效快。各组疗效维持时间及病情进展时间类似。两组中约 40% 的患者死于脑转移。作者报告的缓解指数显示,缓解持续时间占患者放疗后生存期的 75% ~ 80%,而与全脑放疗的方案无关。

为了探索快速治疗方案的作用及毒性,RTOG 用 100Gy 1 次分隔治疗 26 例、用 12Gy 分 2 次分隔治疗 36 例患者。结果表明,在显效速度、神经功能改善的比率及总生存率方面,快速方案和早期报告的延缓方案结果相似,但前者的有效持续时间仅 4 周,而延缓放疗组为 10 周。在 RTOG 早期所做的研究中,虽然没有确定能增加有效率和生存率的分隔与剂量方案,但却确定了与生存率有关的临床因素(表 21-5)。乳腺癌而无软组织转移者、未发现原发灶或颅外病灶的非卧床肺癌及无颅外转移的其他非卧床患者,其中位生存期为 28 周,而其余患者为 11 周。即使在有选择的再分组患者中,分隔放疗方案亦未显示出优势。

为检验患者条件较好组中加大放疗剂量的作用,RTOG 对 309 例预后较好者进行研究。将患者随机分为 2 组,一组剂量为 10 次分隔给予 30Gy,另一组为 20 次分隔给予 50Gy。前组中位生存期为 18 周,后者为 17 周,而两组的 1 年生存率、有效率、显效及维持时间、病情再进展的时间均相同。何以剂量高而无改善,其可能的解释为高剂量组有 21% 的患者未完成全部治疗。

另一改善脑转移瘤全脑放疗效果的途径是加速分隔治疗,方法是采用每日多分隔以减少总治疗时间。许多回顾性研究表明,总放疗时间的减少有助于颅外实体瘤的局部控制,并且是最重要的治疗因素之一。RTOG 对单发或多发性脑转移患者进行了加速分隔治疗的 I/II 期试验,选择原发灶控制在稳定状态及无原发灶者、或原发灶虽未控制但尚

无颅外转移者为研究对象。方法为每日2次、每次分隔1.6Gy照射全脑,累计量达32Gy,然后改为每日2次重点包括全部病灶(加强剂量)。在各序列组中加强剂量从16到22.4到32到42.4Gy逐步递增,其中位生存期亦随着累积剂量的变化(从48Gy的4.2个月到54.4Gy的5.3个月、再到60Gy的4.8个月直到70.4Gy的6.4个月)而增加。总量48Gy的1年生存率为15%,其他组为30%。对未切除单发转移灶的153例患者的亚组分析显示,随照射剂量的增加,其生存期的增加有统计学意义,在这一亚组中,有36%死于脑转移瘤。

表 21-5 放疗随机试验显示的有利预后因素

研究	有利预后因素
Gelber, 等	无软组织转移的非卧床乳腺癌患者 缺乏原发病灶或无颅外转移的非卧床肺癌患者
Diener - West, 等	Karnofsky 一般状况 > 70 缺乏原发肿瘤 < 60 岁 转移播散局限于脑
Swift, 等	原始脑 CT 扫描病灶 < 4 个
Harwood, 等	乳腺比肺原发病变预后好 一般状况良好

(Berk L An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. Int J. Radiat Oncol Biol phys 1980;6:1)

已有对放疗增敏剂的探索研究,期望能增强对脑转移瘤的放疗效果。在1979年至1983年间,RTOG将859例患者随机分组:10分隔给予30Gy组和6分隔给予30Gy组,给予或不给予放射增敏剂米索硝唑(misonidazole)。结果未能显示各治疗组间的差异,惟一与生存期增加有相关意义的预后因素是病灶的多少(1~3个病灶者的中位生存期为4个月/3个以上病灶者3.2个月)及放疗时无中线移位(无移位者4.3个月/有移位者3.7个月)。早期试验表明脑转移瘤的BrdUrd标记率高,RTOG据此分2组进行对比试验,一组为单纯全脑放疗(15分隔给予37.5Gy),另一组为全脑放疗并BrdUrd(RTOG89-05)。恶性病灶对卤代嘧啶(halogenated pyrimidine)、BrdUrd的摄取多,而正常脑细胞对其摄取少,故人们多年来的兴趣在于将其用于中枢神经系统肿瘤的治疗。其用法为在放疗的3周内,每周分4天给予,剂量为0.8g/(m²·d)。从1989年10月至1993年3月完成了72例患者的研究,一般能够耐受BrdUrd的毒性,单纯放疗组中位生存期为6.12个月,放疗并BrdUrd组为4.3个月($P=0.9040$)。虽然BrdUrd组的完全缓解率较高(27%比12%),但无统计学意义。由于该研究的样本数仍小,尚不足以显示BrdUrd的优势,还需继续探索如何增强放疗作用的方法,特别是对那些多发性转移者,因目前对其治疗的效果仍不尽人意。

2. 术后放疗

直到 1996 年,术后辅助性全脑放疗的最终作用仍未能得以明确。从理论上讲,术后放疗可杀灭术区及脑内其他部位的镜下残存瘤细胞,达到降低复发率、延长生存期的目的,并可使患者避免再次手术。尽管多数作者提倡术后全脑放疗,但只有 4 项研究对此进行了回顾性分析,其中 3 项显示全脑放疗确实可以降低复发率,只有一项研究显示可使生存期明显延长。由于后一项研究的手术是在 1972 年至 1982 年间进行的,因而不清楚是否全部患者均进行了 CT 扫描,如果未进行这项检查,则许多疑为单发转移灶者实际上很可能潜伏着多发病灶,因而其接受辅助性全脑放疗无疑具有明显优点。另外三项研究显示,辅助性全脑放疗确实能够降低脑部复发率,但对生存期无延长作用,其可能原因是,在接受手术的患者中,颅外全身肿瘤的状态对生存期起最主要的作用,而放疗对生存期则不会有太大影响。只有一项研究未显示放疗的任何效果(无论在降低复发率还是延长生存期方面),该组所选择的患者在手术时均无全身性转移的表现。围绕术后常规全脑放疗的争论,主要集中在放射诱发的认知改变及其他长期神经毒性方面,该内容已在放疗并发症章节讨论。手术切除脑转移瘤的最大好处之一是,可使某些患者争取到长期生存的机会,但如果患者在手术时已因放疗而发生感知障碍,手术价值则显著减低。为了明确全脑放疗的优点及毒性,目前西南肿瘤协作组(Southwestern Oncology Group, SWOG)正在开展有关的随机研究,以探索出一理想的剂量/分隔方案,期望能够降低全脑放疗长期并发症的危险性。

3. 再放疗

偶有脑部复发者再次接受全脑或部分脑放疗,但所占比例很低,原因是大多数中枢神经系统复发患者同时有晚期颅外病变,而仅给予支持疗法。近来有报道回顾了 3 篇这方面的研究(共 189 例),临床总有效率为 42%~75%,再次放疗后的中位生存期为 3.5~5 个月。尽管在是否应用常规技术再放疗方面尚未达成一致意见,但有学者认为,对于初程全脑放疗有效、但 4 个月后又出现神经功能减退、并且全身一般状况良好的患者,可考虑再放疗。再放疗很可能超过脑耐受量,但由于患者的预期寿命有限,故缺乏关于该治疗措施的临床资料。如要考虑再放疗问题,放射外科可能是最好的放射治疗措施,由于采用这些先进设备,可以使正常脑组织的照射剂量显著降低。

4. 放射外科

放射外科属外照射技术,采用多野聚焦照射,在较小的靶体积上产生很高的单次剂量。放射外科系在立体定向引导下,使多束高度准直射束直达经影像学确定的治疗部位。所有立体定向放射技术的特征是,放射剂量在靶边缘迅速衰减。放射外科的生物学效应与小血管栓塞、增殖细胞死亡或生长停止有关,放射外科治疗成功并非必须在病理或临床上出现放射性坏死。

放射外科的技术要求是:(1)确定一个很小的三维的颅内靶体积;(2)在靶体积内释放临床有效的放射剂量;(3)在靶体积之外则避免给予临床有效剂量。放射外科采用三种高能射线技术中的一种:由加速器产生的高能 X 线、产生 γ 射线的 γ 刀或(很少用的)带电粒子如由回旋加速器产生的质子。

前面讨论的两项前瞻性随机研究结果显示,单发脑转移手术加放疗组的生存期较单纯放疗组延长。很明显,对没有晚期颅外病变表现、较年轻的单发脑转移患者,应当采用比标准全脑放疗更积极的治疗,有学者甚至认为放射外科技术可取代手术切除。由于转移灶所具有的生物学及物理学特点(影像学上为孤立、较小、球形、无侵袭的病灶),使其最符合放射外科靶的要求。与手术切除相比,放射外科的优点在于病残率下降及医疗费用低,经其治疗后随访 5~26 个月的资料显示,对脑转移瘤的局部控制率为 73%~98%。在多中心研究的 116 例单发脑转移的放射外科治疗试验中,照射的平均剂量为 17.5Gy,99 例达局部控制(85%),2 年预期肿瘤控制率为 $65\% \pm 8\%$,其中在 18 个月时最高。多变量分析显示,在已经过全脑放疗或其组织类型(如黑素瘤及肾细胞癌)对射线抵抗的患者中,放射外科能使病灶得到更好的局部控制。哈佛放射治疗联合中心近来报道了 248 例共 421 个转移灶的放射外科治疗结果,治疗时有 77 例无颅外其他部位肿瘤,171 例的颅外肿瘤病变稳定。转移灶中 126 个属放射抵抗(包括黑素瘤、肾细胞癌、肉瘤),另 295 个属其他不同病理类型。中位观察期为 26 个月,发现 48 个病灶(占 11%)在靶体积范围内又有进展。1、2、3 年的预期局部控制率分别为 85%、65% 及 65%。抵抗射线的组织类型与其他类型在局部控制率方面无统计学差异。从放射外科治疗开始计算,全组的中位生存期为 9.4 个月。多因素分析显示,延长生存期的两个相关指标是无颅外肿瘤病变(相对率(Relative rate,RR)4.4, $P=0.0001$)及年龄小于 60 岁($RR1.6$; $P=0.002$)。放射外科治疗后 1~22 个月内,18 例(7%)因为占位效应有症状而需手术。6% 的患者有症状性放射坏死,占位效应增加,从而需要再手术及类固醇治疗。

根据放射外科的治疗经验,其效果与 Noordijk 等及 Patchell 等研究中的手术效果极其相似(表 50.1-6)。为比较单发脑转移瘤行放射外科和手术切除的效果,5 年前哈佛放疗联合中心曾开展了一项随机研究,观察指标为生存期、局部控制及生活质量,但由于医生或患者对手术或放射外科的偏向,本研究于 1995 年中断。RTOG 计划选择具有 1~3 个脑转移灶的患者,对单纯全脑放疗与全脑放疗加放射外科的效果进行随机对比研究。由于该试验将包含多发转移灶患者,故有希望获得足够多的病例数以供研究。在缺少对放射外科和手术进行随机比较试验的情况下,Auchter 复习了 4 个机构的放射外科数据库;选出 122 例,所选病例均满足于如下条件:单发脑转移、既往无颅脑手术或全脑放疗史、年龄大于 18 岁、病变可手术切除、KPS 至少为 70、非放射敏感组织类型(如淋巴瘤及小细胞癌。译者注:原文可能有误,应为放射敏感组织类型),这些选择标准与本章讨论的 Patchell 的随机研究相同。Auchter 组患者先接受全脑放疗(37.5Gy),再对病灶施以放射外科治疗(17Gy)。其总的局灶控制率为 86%,预期中位生存期为 56 周,维持 KPS 在 70% 以上 44 周。在总生存期、功能自立生存期及局部控制方面,本组病例与 Patchell 及 Noordijk 的手术组结果的比较见表 21-6。

总之,已有确凿证据显示,与单纯全脑放疗相比,对单发脑转移者采取积极的局部治疗(手术和放射外科),可显著改善生存期及生活质量。然而现有资料提示,积极治疗应限于少数病例,即那些转移灶对生命构成威胁者。对病灶较小的无症状或仅有轻微症状的患者,放射外科可满意地取代手术切除。尽管放射外科属非介入性治疗,亦应采用与手术患者等同的病例选择标准。对进展性的全身肿瘤患者,不可将手术或放射外科作为全脑

放疗的辅助措施。

表 21-6

单发性脑转移瘤患者的治疗比较

	例数	中位生存期 (周)	功能自立期 (周)	中枢神经死亡 所占比重(%)	照射野内 复发率(%)
放射外科 + WBRT	122	56	44	25	14
手术 + WBRT					
Patchell	25 40	38	29	20	
Noordijk	32	43	33	35 -	
单纯 WBRT					
latchell	23	15	8	50	52
Noordijk	31	26	15	33	-

WBRT:全脑放疗

5. 全脑放疗的晚期并发症

某些患者全脑放疗后的晚期并发症可以很重甚至致残,包括脑萎缩、坏死、内分泌功能障碍、伴神经认知障碍的白质脑病及痴呆等。该类并发症的发生率与多种因素有关,包括照射总剂量、分隔大小、年龄、中枢神经累及范围及原先存在的神经功能障碍等。对同一总剂量来说,每日的分隔剂量愈大,则发生并发症的危险愈大。Sloan - Kettering 纪念医院癌症中心治疗了 70 例单发脑转移患者,切除后放疗的每日分隔剂量均较大(至少 3Gy),在生存 1 年的患者中,有痴呆表现者占 11%。因此,对那些具有较好的预后特征(如无颅外转移、年龄小、原发瘤诊断至发现脑转移的间隔期较长)者,或预期生存大于 6 个月者,建议每日分隔剂量小于 2.5Gy。

原先用过或同时使用化疗药物可增加神经毒性的发生率,这与化疗的类型、疗程及给药途径有关。某些化疗药本身即是中枢神经毒素(如硝基脲类、甲基苄胍及长春花碱类),而其他药物如阿霉素及甲氨蝶呤可具有潜在放射效应。当小细胞肺癌要行预防性颅脑放疗时,放疗及化疗的时间特别重要。放疗同时化疗不仅加剧脑症状,对其他部位的毒性也增大,两者互相产生不利影响。

七、化学治疗

脑转移瘤化疗的作用仍不十分清楚,极少见到将化疗作为脑转移瘤治疗的一个组成部分而应用的报道。传统上认为血脑屏障阻碍化疗药物进入脑内病变部位,从而影响了该领域临床研究的开展,然而近期资料显示,血脑屏障可能不是妨碍脑转移瘤成功化疗的因素。自 1970 年以来,已开始对乳腺癌脑转移进行化疗,Rosner 等应用多种药物(如环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、长春新碱、甲氨蝶呤、阿霉素及强地松等)治疗了 100 例乳腺癌患者,该组病例事先均未曾因为颅外全身肿瘤而给予化疗。40% 的患者有神经功能部分缓解,10% 完全缓解,前者的中位持续时间为 7 个月,后者为 10 个月以上。近来 Boogerd 通过 22

例患者(其中7例为全脑放疗后复发)的治疗已对此疗效加以证实,使用药物为环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟脲嘧啶(CMF方案)或环磷酰胺、阿霉素、5-氟脲嘧啶(CAF方案)。经2周期化疗后,76%的患者显示肿瘤缩小,神经功能缓解的中位持续时间为30周,中位生存期为25周(2至83周)。将本组化疗患者与单纯全脑放疗的29例比较发现,无论在神经功能缓解率、缓解持续时间还是中位生存期方面,均以化疗组为好。他们现在对乳腺癌脑转移者推荐CMF方案化疗,不用放疗,但尚需进一步的研究对该结论加以确认。

目前仅有一项关于联合化疗和放疗治疗脑转移瘤的随机研究,将100例肺癌脑转移(包括10例小细胞癌)随机分为3组:(1)单纯放疗;(2)放疗结合甲基-CCNU或ACNU;(3)放疗结合甲基-CC-NU、ACNU及呋氟啶(tegafur,一种5-氟尿嘧啶前体的口服制剂)。结果3组中位生存期相似(分别为27、29及30.5周),CT复查转移瘤完全消失率分别为29%、69%及63%。经统计学处理,化疗有效率优于单纯放疗者。

近来有报道复习了12组共116例转移性小细胞肺癌的化疗结果,单纯化疗的脑部缓解率为76%,全脑放疗后复发患者的缓解率为43%。总之,化疗药物不易通过血脑屏障的理论显然与上述结果不符,至少对某些实体瘤来说,全身化疗对脑部转移灶及其他颅外转移灶的起效快慢及有效率是一致的。

八、总结

脑转移瘤对健康威胁极大,美国每年有近20万人发生有症状的脑实质转移灶,原发肿瘤多为肺癌、乳腺癌、黑素瘤、肾癌及胃肠道癌。尽管脑转移瘤一旦确诊,其中位生存期少于1年,但及时治疗常可恢复或预防进一步的神经功能恶化。与改善其生存有关的预后指标包括:颅外病变无进展、年轻患者、治疗前神经功能状态良好、1~3个病灶(多于3个转移灶则差)、从原发瘤诊断到发生脑转移的间隔期较长。

放疗仍为一种重要的治疗方式,及时放疗可逆转其神经功能恶化。尽管RTOG已经随机研究了数千例患者,但理想的照射时间-剂量模式仍未制订出来,一些措施如增大常规分隔放疗的剂量、加速分隔及应用放射增敏剂等,尚未从宏观改善生存期或放疗效果。

自从本书前一版以来,又有一项随机研究报告证实,在生存期、局部控制及神经功能方面,手术加全脑放疗优于单纯全脑放疗,但仅限于年轻而且无颅外病变进展恶化者。神经外科技术的近期进展可以在降低并发症发生率的同时,使原认为不可手术的病灶能够施行切除术。

可以说在近4年里,脑转移瘤方面最突出的发展是,放射外科技术已得到愈来愈多的应用,就单发脑转移灶而言,放射外科的局灶控制及生存率与手术切除相当,但在目前尚无随机研究结论的情况下,手术切除对适于积极治疗者仍为一种可以接受的方法。

第二节 转移性肺肿瘤

曾经认为恶性肿瘤远处转移后不适宜行外科治疗,转移瘤的出现提示有病变的全身播散,因此曾一致认为手术不能解决根本问题,只能达到有限的局部缓解。然而,对多种肿瘤发生的肺部转移瘤来说,切除手术仍不失为一种重要的治疗方法。肺是各种组织类

型肿瘤发生转移的第二位易发器官,尸检中肺是惟一转移部位占20%者。已有多项研究资料显示,组织学较好的肺转移瘤经手术完全切除后,其患者的生存期比无法手术者延长。但仍有诸多有待明确的问题,如手术对不同组织类型肿瘤的作用、辅助治疗的作用及预后指标的作用等。

一、历史

1882年Weinlechner为一肉瘤患者行胸壁切除时,第一次切除肺部转移瘤。第一次单纯肺转移瘤切除术是由Divis于1927年在欧洲完成。1939年Barney和Churchill在美国首次开展了同样手术,他们将右下肺叶巨大包块切除,证实为肾透明细胞癌转移。该患者后来行肾切除术,并生存23年后死于与肿瘤无关的疾病。该病例与其他报道病例的成功,使人们增强了手术切除肺转移瘤的信心。

自1930年到60年代期间尚很少开展肺转移瘤切除术,并且其适应证受严格限制。很多研究机构认为,手术只适合于原发肿瘤切除后、经过很长的无病间隔期后发生的转移,结节少于3个并且局限于单侧肺内。70年代的经验认为,应适当放宽肺转移瘤切除术的指征。近25年来,随着胸外科和麻醉技术的诸多进步,手术切除已广泛应用于肺转移瘤的治疗。可以预计,肺转移瘤手术治疗效果将会随着全身治疗的进展而不断改善。

二、病理生理学

转移瘤的分布与原发肿瘤的组织学类型和解剖位置有关。很多恶性肿瘤都有先向肺部转移的倾向。肺在解剖上是富含血管的过滤槽,从原发灶的静脉回流系统释放出进入血循环的肿瘤细胞,首先到达这里的毛细血管床。肺是初级过滤部位,播散的肿瘤细胞在此受到机械性滞留。与这种模式一样,随后肺内肿瘤的生长也按这种引流方式进行。以这种方式播散的肿瘤可见头颈部癌、甲状腺癌、肉瘤和黑素瘤。这也可以解释结肠腺癌具有肝脏转移的倾向,但并非所有转移播散都可用这种模式解释。这种解释忽略了一个事实,就是少数转移瘤可见于其他富含毛细血管床的组织(如皮肤或骨骼肌)。

在转移瘤的发生中,器官特异性也起一定作用。肿瘤细胞只能在微环境对它有利的组织中形成转移灶,潜在的转移细胞可播散到各器官,却只能在特定的组织中生长。器官特异性取决于局部生长因子、激素或靶器官分泌的趋化因子,也与内皮与瘤细胞相互作用或组织易于被肿瘤细胞粘附有关。很有可能解剖特征和组织特异性两者决定了肺部易发生转移的倾向。

最常见的肺转移途径是经血行播散和瘤栓。薄壁的肿瘤血管受酶的作用而破坏,瘤栓进入血循环,他们在肺部过滤并滞留在毛细血管前静脉。绝大多数的瘤细胞或因被宿主防御系统清除、或因找不到立足点而无法侵入,估计只有小部分($<0.01\%$)肿瘤细胞具有形成转移的能力。肿瘤细胞必须破坏宿主内皮基膜并浸润肺基质,方能形成转移灶,而局部组织因子和瘤细胞特异因子均可造成转移瘤增生。

一般来说,肿瘤缺乏完善的淋巴管,所以经淋巴转移到肺很罕见。肿瘤细胞首先进入肿瘤外周的淋巴管,随后经肺门或纵隔淋巴结逆行转移到肺。上消化道肿瘤淋巴播散也可经后纵隔、食道周围淋巴结或腹部淋巴结途径。其他极少见的肺转移方式包括经支气