

· 综 述 ·

卵巢癌的脑转移诊疗进展

赵昊云, 张 承, 杨林东 综述, 吴元赭 审校

[摘要] 随着医疗技术的发展, 卵巢癌患者的生存期较以前明显延长, 因此, 晚期卵巢癌转移至脑也较以前明显增多, 本文主要综述晚期卵巢癌脑转移的高危因素、临床症状、诊断、治疗及预后情况。

[关键词] 卵巢癌; 脑转移; 诊断; 治疗

[中图分类号] R737.31 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.022

大多数被确诊的晚期卵巢上皮浆液性癌患者, 其 5 年生存期的占比不到 50%^[1], 目前标准的治疗方法包括减瘤术及术后化疗^[2], 最常用的化疗方案是铂类和紫杉醇, 此化疗方案的反应率高达 80%, 对晚期卵巢癌患者的反应率达到 40%~60%, 晚期卵巢癌的转移主要发生于腹腔和淋巴结, 血行转移也有可能, 但是比较少见, 特别是发生脑转移的患者更是少见。脑作为中枢神经系统的重要器官, 脑转移瘤有独特的临床表现, 脑转移瘤的治疗关乎患者的生存质量, 现将卵巢癌的脑转移研究进展进行综述, 希望提高妇科肿瘤医师对其认识, 从而提高诊治水平。

1 卵巢癌的脑转移高危因素与临床表现

1.1 高危因素 卵巢癌发生脑转移的几率较低, 这说明只有存在一定高危因素的患者才可能发生脑转移, 根据近年来报道的文献, 发现卵巢癌发生脑转移的高危因素包括以下几个方面: ①与卵巢癌的病理学类型有关。在卵巢的脑转移病理分型中, 浆液性囊腺癌占 58.9%, 其次是透明细胞腺癌及子宫内膜样腺癌, 分别占 12.5%, 10.7%^[3]。Sehouli 等^[4]进行一项多中心回顾性研究, 收集了 1981-2008 年 4277 例卵巢癌患者的病例资料, 发现有 74 例患者发生了脑转移, 其中有 53 例患者是浆液性卵巢癌, 占 71.6%; ②与卵巢癌的 FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) 分期及组织学分级密切相关。根据文献报道^[5], FIGO III~VI 期和组织学 2~3 级的卵巢癌患者更容易发生脑转移; ③多药耐药基因-1 (multidrug resistance gene-1

MDR-1) 的过表达是导致卵巢癌脑转移重要因素。多项研究^[6]表明可以通过检测 MDR-1 来预测卵巢癌是否会发生脑转移; ④血清中 CA125 水平的持续升高与卵巢癌患者发生脑转移有一定的相关性, 2009 年 Chen 等^[7]的回顾性研究发现卵巢癌发生脑转移的患者在治疗前血清中 CA125 的平均水平 >35 U/mL, 然而并没有学者推荐通过检测 CA125 水平来预测卵巢癌是否有可能脑转移。

1.2 卵巢癌的脑转移的发生率及临床表现 卵巢癌的脑转移各家统计的发病率略有不同, Stein 等^[8]称上皮类卵巢癌的中枢神经系统转移为 4.5%。1991-2000 年患者统计中脑转移的患者占同期上皮类卵巢癌患者数的 4.32% (7/162)^[9]。Kolomainen 等^[10]回顾了 Royal Marsden 医院 1980-2000 年收治的 3690 患者中有 18 例发生卵巢癌的脑转移。

卵巢癌发生脑转移的临床表现与其他肿瘤发生脑转移的临床表现一样, 根据近几年的国内外临床研究发现大约 40%~50% 的脑转移患者的首发症状是头痛, 还有些患者表现为情绪和行为的异常, 甚至偏瘫、失语、眩晕、共济失调、肢体感觉异常等症状, 由于脑转移一般为多发病灶, 因此患者会同时出现几种不同的临床症状。有研究表明^[11]病变主要累及颞叶, 其次为枕叶、顶叶、额叶, 也有部分患者转移至小脑, 很少有累及脑膜的。

2 卵巢癌的脑转移的诊断

卵巢癌的脑转移诊断主要依据患者的临床表现, 一旦患者出现神经系统侵犯症状, 应在随访及治疗过程中注意行相应的中枢神经系统检查。随着影像学技术的迅猛发展, 脑转移的诊断更加简便易行, 主要通过 CT、MRI, 还有 PET/CT。有文献^[12]提到 MRI 检查优于 CT, 它可以明确分出脑转移瘤, 而不是其他脑部疾病, 例如脑卒中。PET/CT 检查要

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院妇产科

通讯作者: 吴元赭, E-mail: wuzhe860103@sina.com

引用格式: 赵昊云, 张 承, 杨林东, 等. 卵巢癌的脑转移诊疗进展 [J]. 东南国防医药, 2016, 18 (2): 180-181, 208.

比其他两种检查昂贵,而且一般脑转移瘤患者的诊断主要依据临床表现,因此此项检查不作为首选。

3 卵巢癌合并脑转移的治疗及预后

3.1 卵巢癌合并脑转移的治疗方法

3.1.1 手术+全脑放疗 在卵巢癌治疗过程中,满意的减瘤手术及敏感的化疗是卵巢癌治疗的主要手段。上述思想对卵巢癌合并脑转移者同样适用。卵巢癌脑转移的患者大多合并有颅外病灶,对于颅内病灶的处理,结合病灶的数目、位置可以有不同的选择。手术辅以放疗是常见的选择,对于没有手术机会,放疗也可以取得良好的治疗效果。放疗可以杀死颅内隐匿细胞,也可以预防因手术造成的播散,或是直接作用不能切除的病灶,常作为术后的重要辅助治疗手段。早期放疗采取的主要方式即为全脑放疗(whole brain radiation therapy, WBRT)。全脑放疗操作简单,使用普遍,一直扮演着重要的作用,它能缓解神经系统症状,延长生存期。因此颅内孤立病灶的推荐是手术+放疗^[13]。

3.1.2 精确放疗技术 WBRT 会引起患者认知功能障碍^[14],因此为降低 WBRT 的不良反应,人们试图使用更为精确的放射治疗技术,立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)应运而生,其疗效对于 1~3 个颅内转移病灶, WBRT+SRS 相对于 WBRT 来说有更好的临床结果^[15-16]。而且一项系统性回顾研究^[17],证实了 SRS 治疗脑转移具有较好的疗效,病灶受量足,正常细胞杀伤小,使得其有取代 WBRT 的趋势,不仅在多病灶不能切除时应用,在孤立病灶的应用甚至和手术切除效果相当。伽马刀(the Gamma Knife, GK)、射波刀等作为立体放射治疗最新技术的代表,为颅内多发的大的病灶提供了分割治疗的优势^[18]。

3.1.3 化疗的作用 化疗在晚期复发卵巢癌中的作用意义重大,但在卵巢癌的脑转移治疗中的作用一直存在争议。既往认为血脑屏障的存在,阻碍了化疗药物(顺铂)的进入,但是随着多次化疗对血脑屏障的破坏,放疗期间血脑屏障的开放、化疗药物的进步及对颅外病灶的控制,化疗作为颅内治疗的辅助,在患者全身其他病灶的治疗中的确有一定的作用。1983-2004 年 17 例卵巢癌脑转移的患者回顾性研究^[19]提示:WBRT+化疗较单纯 WBRT 效果更好。

3.1.4 多模式治疗 综上所述,将卵巢癌的脑转移患者根据具体情况:如按脑转移病灶的数目、位置、患者的一般情况等进行分类,可以行手术治疗者行手术辅以术后全脑放疗或者辅以放化疗^[20],不能手

术者可以行立体放射治疗等精确放疗辅以全脑放疗或放化疗,都可以提高患者的生存质量,多模式的治疗优势凸显。

3.2 卵巢癌合并脑转移的预后 卵巢癌的脑转移患者预后总体较差,但是通过治疗,一部分患者可以获益,卵巢癌的脑转移患者晚期(Ⅲ~Ⅳ期)癌占 80%,组织分化差占 68%。组织分化差及中晚期卵巢癌患者占了脑转移的绝大多数。患者的一般情况、脑转移瘤的数目、是否合并颅外病灶、治疗模式及顺铂是否敏感等是影响预后的因素。

4 新动向

近年来的研究发现了乳腺癌基因 1/2 (breast cancer1/2, BRCA-1/2) 突变在遗传性卵巢癌中的作用。BRCA-1/2 功能缺失在卵巢癌的脑转移中有所体现^[21-22]。早期有乳腺癌的卵巢癌患者更容易发生脑转移^[23]。上述发现提示我们在 BRCA1/2 突变的卵巢癌患者中应更加注意提防脑转移的发生。针对脑部转移肿瘤和原发灶的基因组测序比较发现:脑的不同转移位点的肿瘤在基因上表现出异质性,为个体化治疗提供一种思路^[24]。

【参考文献】

- [1] Rebecca S, Deepa N, Ahmedin J. Cancer statistics 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Cannistra SA. Cancer of the ovary[J]. N Engl J Med, 2004, 351(24): 2519-2529.
- [3] Nasu K, Satoh T, Nishio S, et al. Clinicopathologic features of brain metastases from gynecologic malignancies: a retrospective study of 139 cases (KCOG-G1001s trial) [J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 198-203.
- [4] Schouli J, Pietzner K, Harter P, et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study [J]. Ann Oncol, 2010, 21: 2201-2205.
- [5] Cormio G, Loizzi V, Falagario M, et al. Central nervous system metastases from epithelial ovarian cancer (prognostic factors and outcomes) [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 816-821.
- [6] Matsuo K, Eno ML, Ahn EH, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) and risk of brain metastasis in epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34(5): 488-493.
- [7] Chen YL, Cheng WF, Hsieh CY, et al. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma [J]. Eur J Cancer Care, 2011, 20(1): 44-49.
- [8] Stein M, Steiner M, Ben-Schachar M, et al. Leptomeningeal involvement by epithelial ovarian carcinoma: a case report [J]. Gynecol Oncol, 1987, 27(2): 241-245.
- [9] Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13(2): 125-129.

(下转第 208 页)

- 并发症的影响[J]. 国际护理学杂志, 2015, 34(9): 1203-1205.
- [2] 阙立燕, 尹岭霞, 袁庆霞. 动静脉内瘘的护理体会[J]. 东南国防医药, 2015, 17(3): 315-316.
- [3] 季爱琴, 江 瑞. 糖尿病肾病终末期患者动静脉内瘘红外线分时段局部照射的效果观察[J]. 护理学报, 2015, 22(6): 46-47.
- [4] 陈香美. 血液净化临床操作和标准操作规程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 38.
- [5] 肖光辉, 王玉柱. 远红外线照射疗法对自体动静脉内瘘成熟的影响[J]. 中国血液净化, 2014, 13(12): 845-847.
- [6] 李惜华, 杨泽婉. 动静脉内瘘早期阻塞的防治及护理[J]. 现代医院, 2009, 9(6): 95-97.
- [7] 徐立敏, 叶建辉, 汪长胜. 仙人掌治疗动静脉内瘘外渗的效果观察[J]. 护理学杂志, 2007, 23(13): 51.
- [8] 丁 红, 顾奇澜, 朱宇莉, 等. 高频超声监测稳定血透患者动静脉内瘘并发症的临床价值再评价[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(2): 118-121.
- [9] 吴惠军. 血液透析患者动静脉内瘘两种穿刺方法的效果[J]. 解放军护理杂志, 2011, 26(12): 47-48.
- [10] 朱高峰, 郑学香, 杨荆远, 等. 生姜煎水在血液透析动静脉内瘘护理中的应用[J]. 护理实践与研究, 2015, 15(2): 30-31.
- [11] 叶君红, 熊 慧, 肖秋金, 等. 人工压力冲击法对改善动静脉内瘘非血栓性狭窄的效果探讨[J]. 中国血液净化, 2015, 14(7): 435-436.
- (收稿日期: 2015-10-22; 修回日期: 2015-12-29)
(本文编辑: 齐 名)

(上接第 181 页)

- [10] Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(4): 982-986.
- [11] 徐漫漫, 李俊东, 黄永文, 等. 卵巢上皮性癌脑转移 13 例临床分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 135-139.
- [12] Nguyen TD, DeAngelis LM. Brain metastases[J]. Neurol Clin, 2007, 25(4): 1173-1192.
- [13] Choo BA, Walji N, Spooner D, et al. Prolonged relapse-free survival in two patients with an isolated brain metastasis from epithelial ovarian carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(17): 271-272.
- [14] Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(5): 1388-1395.
- [15] Hazard LJ, Jensen RL, Shrieve DC. Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases[J]. Am J Clin Oncol, 2005, 28: 403-410.
- [16] 李东石, 程惠华, 陈 苏, 等. 脑转移瘤 X 线立体定向放射治疗临床分析[J]. 东南国防医药, 2002, 4(2): 10-11.
- [17] 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]. J Neurooncol, 2010, 96(1): 45-68.
- [18] Nishizaki T, Saito K, Jimi Y, et al. The role of cyberknife radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors[J]. Minim Invas Neurosurg, 2006, 49(4): 203-209.
- [19] Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilas G, et al. Brain metastases from epithelial ovarian Cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature[J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3553-3558.
- [20] Chiang YC, Qiu JT, Chang CL, et al. Brain metastases from epithelial ovarian carcinoma evaluation of prognosis and managements-a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1): 37-41.
- [21] Sekine M, Yoshihara K, Komata D, et al. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1): 292-296.
- [22] Tuncer ZS, Boyraz G, Yazicioğlu A, et al. Brain metastasis as an initial manifestation of ovarian carcinoma: a case report [J]. Case Rep Med, 2012, DOI: 10.1155/2012/735026.
- [23] Faluyi OO, Gourley C, Smyth JF, et al. High incidence of isolated brain metastases in ovarian Cancer patients with previous early breast cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(9): 1511-1517.
- [24] Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets[J]. Cancer Discov, 2015, 5(11): 1164-1177.
- (收稿日期: 2015-11-03; 修回日期: 2016-01-12)
(本文编辑: 黄攸生)