

上皮性卵巢癌脑转移的现状分析

张莉 综述 郝权 审校

摘要 脑部是上皮性卵巢癌转移的少见部位,但近20年来发生率有所提高。多数患者以头痛症状就诊,诊断依赖于CT或MRI影像学检查。目前尚无一个统一的治疗规范,采取手术和放化疗在内的综合治疗可以使患者受益。特别对于单发脑转移灶者,以手术为主的综合治疗可以改善患者预后。立体定向放疗的应用为该治疗提供了新的前景。该病的预后差,相关预后因素尚有争议,目前一致认为患者一般情况良好和未合并颅外病灶有利于预后。

关键词 上皮性卵巢癌 脑转移 诊断 治疗 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.10.028

The Current Situation of Brain Metastasis from Epithelial Ovarian Cancer

Li ZHANG, Quan HAO

Correspondence to: Li ZHANG; E-mail: zhangli2334@hotmail.com

Department of Gynecological Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Tianjin 300060, China

Abstract Brain is considered an uncommon metastatic site for epithelial ovarian cancer. The incidence has increased during the last two decades. Most patients suffer from headache as the disease relapses at brain. The diagnosis is based on CT or MRI results. Now there is no uniform therapy options. The multimodality treatment including neurosurgery, radiotherapy and chemotherapy benefit the patients with brain metastasis. Especially for those patients with single metastases, neurosurgery combined with other treatments can improve prognosis. Then a prospect arises up with the application of stereotactic radiosurgery. The disease has a poor prognosis. Several prognostic factors are still being discussed today. But only a high performance status and the absence of an extra cranial disease at the time of CNS relapse have been accepted throughout the current literature as having a significant positive impact on survival.

Keywords Epithelial ovarian cancer (EOC); Brain metastasis; Diagnosis; Treatment; Prognosis

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)发病隐袭,就诊时多为临床晚期,是妇女常见死亡原因之一。其常见转移部位为盆腔、腹膜、肝脏、肺、淋巴结等,发生脑转移者少见^[1],脑转移的发生率为1%~2%^[2]。近年随着EOC患者5年生存率有所改善、影像诊断技术发展和对EOC脑转移重视程度的提高,该病发生率有所升高。因发病例数少见,目前尚无统一的治疗规范,相关预后因素也有争议。现就EOC脑转移发生及诊治预后情况进行综述。

1 EOC脑转移的发生率

小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌和生殖细胞肿瘤的脑转移较为常见,但EOC发生脑转移例数非常少见。该病1978年首次被Mayer等^[3]报道,自1973年至1979年对567例EOC患者进行了尸检,发现脑转移发生率为0.9%。在其他EOC尸检研究报道中,脑转移的发生率从1.9%(15/795)^[4]到1%(68/6833)^[5]不等。既往EOC病例脑转移发生率的大宗病例研究结果,发生率为0.60%~2.7%,平均为1.22%(表1)。

近20年来多数学者认为该病发生率较前有所升高,推测发生率升高的原因可能与以下因素相关:

1)影像学诊断技术的发展,既往诊断阴性的病例可更早期得到较为明确的诊断和更敏感地发现;2)早年缺乏有效的治疗手段,EOC患者发生脑转移后很快死亡,也难以明确诊断,而近年由于卵巢癌肿瘤细胞减灭术的广泛开展和手术日趋规范,以铂类为基础的一线化疗的应用改善了EOC患者生存期,但使肿瘤细胞获得了更多转移的机会或者使原微小转移灶生长为影像学可见占位。此外也有学者提出EOC脑转移发生率升高的原因与现代化疗药物的应用破坏血脑屏障,导致肿瘤细胞更容易通过血脑屏障发生种植或者绝大多数化疗药物难以通过血脑屏障,导致脑转移灶得以顺利生长有关^[6]。

另有少数报道认为EOC脑转移发生率明显升高,在EOC分别为42例和52例的2个病例研究中,脑转移发生率分别高达为7.1%^[7]和11.6%^[8]。但本研究发现这些研究样本均偏小,可能存在偏差。一般认为脑转移发生率不超过2.5%,本研究大宗病例分析发生率稳定于0.60%~2.7%,是基于临床病例研究而未包括尸检研究结果。

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院妇科,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

通信作者:张莉 zhangli2334@hotmail.com

表1 上皮性卵巢癌(EOC)脑转移的发生率

作者	研究阶段/年	EOC例数	脑转移例数	发生率/%
Mayer ^[3] 等	1973-1979	576	6	1.00
Rodriguez ^[4] 等	1977-1990	795	15	1.90
Corn ^[17] 等	1965-1994	4 027	32	0.90
Anupol ^[17] 等	1986-2000	1 042	15	1.40
Cohen ^[5] 等	1975-2001	6 833	68	1.00
Kumar ^[15] 等	1991-2001	658	18	2.70
Pectasides ^[12] 等	1983-2004	1 450	17	1.17
Lee ^[24] 等	1983-2005	1 413	18	1.30
Yang ^[14] 等	1986-2007	1 055	7	0.66
CHEN ^[13] 等	2000-2007	539	10	1.86
Stanislawiak ^[27] 等	1998-2008	669	4	0.60
Sehoul ^[25] 等	1981-2008	4 277	74	1.73
合计		23 314	284	1.22

2 EOC脑转移患者原发肿瘤的临床分期、组织学类型和分级

EOC脑转移患者临床分期中FIGOⅢ~Ⅳ期为79.58%;最常见的组织学类型是浆液性,占55.97%,其次为混合性、子宫内膜样、腺肉瘤、黏液性、未分化和透明细胞型;组织学分级未分化型占68.36%(Ⅲ~Ⅳ期),分化型占1.422%(Ⅰ~Ⅱ期)。提示未分化型和晚期患者容易发生脑转移^[6,9](表2)。

表2 EOC脑转移患者原发肿瘤的临床分期、组织学类型和分级
Table 2 The stage, histological types and grade of EOC patients with brain metastasis

脑转移EOC临床特征	例数	发生率/%
FIGO分期		
Ⅰ+Ⅱ	59	20.42
Ⅲ+Ⅳ	230	79.58
共计	289	100.00
组织学类型		
浆液性	103	55.97
黏液性	12	6.52
子宫内膜样	33	13.92
透明细胞	3	1.63
未分化	6	3.26
混合性	27	14.67
共计	184	100.00
组织学分级		
Ⅰ+Ⅱ	75	31.64
Ⅲ+Ⅳ	162	68.36
共计	237	100.00

3 EOC脑转移的诊断和鉴别诊断

EOC脑转移的诊断依赖于脑部影像学检查,EOC患者出现中枢神经系统症状应即刻行脑部CT或MRI检查。MRI较CT分辨率高,尤其当转移灶位于颅后窝时。强化MRI可以发现直径最小1.9 mm的转移

灶。经CT诊断脑转移的患者决定行开颅手术治疗,在术前必须行MRI检查以发现CT漏检的病灶。脑脊液细胞学检查可以发现EOC脑膜转移,但脑膜转移率更低。普通MRI同强化CT都难以发现脑膜转移灶,只能发现脑积水和脑水肿等继发改变,而强化MRI可以通过造影剂强化发现脑膜转移的线样征或微小结节^[10]。在影像上EOC脑转移灶常位于灰白质交界部,可为实性、囊性和混合性,混合性为最常见类型。多数病灶边缘光滑,直径>5 mm的病灶常伴有周围组织水肿。

EOC脑转移的鉴别诊断应与原发脑肿瘤、脑梗塞、脑脓肿和脑出血等疾病相鉴别。Markesbery等^[11]对MRI诊断脑转移癌的单发脑转移灶者进行活检,结果证实11%并非转移灶(50%原发脑肿瘤,余下为炎性病灶)。近来一些新的影像学技术的应用,如大剂量钆MRI延迟成像、MR光谱成像、PET和SPECT,可能为EOC脑转移早期诊断提供新的前景。

4 EOC脑转移的临床特征

4.1 EOC脑转移的发病年龄和间隔时间

EOC脑转移患者年龄与EOC患者相近,确诊时平均年龄为54~56岁,比EOC发病平均年龄(59~62岁)稍低。Pectasides等^[12]比较了发病年龄和发生脑转移的关系,差异无统计学意义($P=0.1884$)。多数患者在诊断EOC后2~3年内发生脑转移,也有少数病例可在EOC确诊同时或确诊前数月、确诊后数天内出现。文献报道从诊断EOC到发生脑转移的间隔时间从15~70个月。几个大样本报道的平均时间间隔分别为29、15.9、24.3和32.7个月^[1,11,13-14]。Cohen等^[5]报道FIGOⅠ~Ⅱ期患者诊断EOC到发生脑转移的中位时间为4.7年,而Ⅲ期者为1.5年。提示晚期者可能较短时间发生脑转移。

4.2 EOC脑转移临床症状

EOC脑转移最常见的临床症状是头痛,由颅内压升高造成,占发病40%~50%,其他常见症状恶心呕吐、肌无力、癫痫、视力障碍、意识障碍、晕厥、失语等。眼底镜检查可以诊断视神经乳头水肿。脑膜受累时可出现大小便障碍。所有以昏迷症状诊断脑转移的EOC患者,均在2d~2w内死亡^[6]。

4.3 EOC脑转移途径、发生部位和数目

目前认为EOC可能通过以下途径发生颅内转移:1)Virchow Robin血管周围间隙直接血行种植;2)淋巴逆行性扩散转移至脑膜,颅骨直接受累后直接累及脑组织。大脑半球为最常见转移部位,其次是小脑。大脑镰和脊髓转移罕见。大脑转移部位依次为顶叶、额叶和颞叶。Kumar等^[1]统计文献后报道脑

转移位于大脑半球者占75%,小脑者11%;病灶数目43%为单发灶,50.1%多发灶,6.3%脑膜转移。

4.4 EOC脑转移伴随的颅外病灶情况

多数EOC脑转移患者伴有其他部位病灶,占到EOC脑转移总数的65%,颅外病灶的部位依次为盆腔,腹膜,肝脏,肺和淋巴结,大约1/3的患者只有脑转移。Kumar等^[1]报道的18例脑转移中,只有5例脑转移,13例合并颅外病灶。

5 EOC脑转移的治疗

因为EOC脑转移发生率低,目前还无统一的治疗规范。治疗方案也不尽相同。但其主要治疗原则是控制症状及改善生活质量,尽管不可治愈,但通过正确的治疗可以有效的提高生活质量和改善患者的生存期。治疗方案的拟定应考虑患者的一般情况、脑转移灶位置、数目、是否伴有颅外病灶和原治疗方案。应包括最佳的支持治疗方法、皮质类固醇激素治疗、手术、放疗和化疗。如出现高血压脑病、梗塞性脑积水等危及生命的并发症,则需行紧急开颅手术行减压等治疗。

5.1 皮质类固醇激素治疗

皮质类固醇激素治疗常可快速明显的减轻患者脑转移症状,尽管研究证实其在给药后6~24 h生效,但临床上70%的患者主诉在治疗后第2天才出现症状缓解。其最大生效时间在给药后3~7 d。

单独激素治疗不会改善患者生存期,中位生存时间为2个月,与其他姑息治疗方法效果近似,而其他非姑息治疗方法(手术、放化疗)可以将EOC脑转移患者生存期延长2~7个月^[5,12-13]。其治疗脑转移的确切作用机制尚不清楚。已知其调高机体对细胞外液的吸收能力,降低毛细血管通透性,从而减轻脑水肿,缓解头痛等症状。临床推荐使用地塞米松,因为其有部分盐皮质激素作用和较少的精神类疾病并发症。需要抗癫痫治疗时,通常使用苯妥英钠、卡巴咪嗪、苯巴比妥和2-丙基戊酸钠等药物,但不推荐预防使用。

5.2 全脑放疗

对于EOC多发脑转移灶者,主要治疗方法是进行全脑放疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)。其技术方法简单易行,可以在很多基层医院开展,但需要注意的是该治疗可能引起比较严重的并发症,如痴呆和脑萎缩,导致患者生活质量下降和出现后遗症。文献报道中30%~50%EOC多发脑转移灶患者接受了单独WBRT治疗,中位生存时间为3~6(1.5~27)个月^[1,5,13,15]。Corn等^[16]报道了5个中心的32例EOC脑转移WBRT结果,中位生存时间为4个月。研究表明,放疗方案20 Gy>1 w和50 Gy>4 w比较效果

无明显差别。因此,对于多发转移灶推荐30 Gy>2 w(10次)WBRT方案^[17]。

5.3 单独手术或手术联合放化疗

43%EOC脑转移患者为单发病灶,其中一半因为颅外病灶进展或不能手术。对于那些可以手术者,手术可以控制症状,改善生活质量,延长生存期^[1]。尽管存在选择偏倚,手术效果可能被夸大,但并不影响手术治疗的有效性。Cohen等^[5]比较单独手术或者单独WBRT治疗EOC脑转移患者的结果,单独手术者中位生存时间为5.6个月,而联合治疗者可以延长到23.1个月($P<0.01$)。Pothuri等^[18]回顾研究了1989年至2001年在MSKCC医院接受开颅手术的EOC脑转移患者,手术联合术后WBRT治疗与单独WBRT治疗比较,可以更加有效控制脑转移灶的进展并明显延长患者的中位生存期,中位生存时间可达到18个月。Cormio等^[19]比较22例手术患者和34例非手术患者的中位生存时间,结果为16个月 vs. 4个月。

目前针对EOC单发脑转移灶的治疗有两个治疗策略最为可信,都被大样本Meta分析验证:一个是手术联合放疗;另一个是手术联合放化疗。比较手术联合放疗与手术联合放化疗的患者中位生存时间结果,Pectasides等^[12]报道为21个月 vs. 20个月,Anupol等^[20]报道为16个月 vs. 22个月。但联合化疗必然带来更多的不良反应,尽管现代化疗药物都有着很好的耐受性,危险可能并不大,但必然会降低患者的生活质量,违背了治疗的初衷,所以在联合化疗时需要医生认真评估化疗的利弊得失。

对于多发脑转移灶者,是否手术存在争议。在一项回顾性研究中,30例非手术治疗者中位生存时间为6个月,而26例全部切除转移灶者中位生存时间为14个月,提示手术效果与单发转移灶者相近^[21]。

5.4 放射外科治疗

立体定向放疗(stereotactic radiosurgery, SRS),是一种治疗脑转移的新方法。采用直线加速器或伽马刀对脑转移灶进行高剂量局部放疗。通常选择少于3个脑转移灶患者。特别对于那些有手术禁忌症或部位不佳无法手术的单发转移灶患者。

目前较少有报道比较SRS和其他方法治疗EOC脑转移的结果。RTOG一项大样本随机研究,对333例脑转移灶患者施行单独WBRT治疗或WBRT治疗后补加SRS治疗,结果发现两者在改善患者预后上无区别(5.7个月 vs. 6.3个月, $P=0.13$),采用何种SRS技术(直线加速器或伽马刀)对结果也无影响^[22]。Lee等^[23]发现SRS治疗EOC脑转移灶较单独WBRT有着明显的生存优势,中位生存时间比较为29个月 vs. 6个月。耶鲁大学医学院1983年至2007年的24例上

皮性卵巢癌和原发腹膜癌BM患者,3例行WBRT联合伽马刀治疗,14例行WBRT治疗,中位生存期比较为20个月 vs. 6个月,7例行单独伽马刀治疗,比较7例伽马刀治疗和14例WBRT治疗的EOC脑转移患者,中位生存期29个月 vs. 6个月($P=0.0061$)^[24]。

5.5 化疗

化疗对EOC脑转移的作用尚有争议,多用于伴有颅外病灶的患者,很少报道单独应用化疗对EOC脑转移的结果。正常情况下,大多数化疗药物不能通过完整的血脑屏障,顺铂穿过BBB后浓度只有血液浓度的0~2%,但随着肿瘤转移的发生,血脑屏障被破坏,使化疗药物获得机会进入颅内杀伤肿瘤细胞。对于EOC脑转移,可使用顺铂和卡铂为基础的化疗方案,特别对于原发肿瘤或未行化疗者^[6]。有个案病例报道,顺铂或卡铂为主的化疗方案使EOC脑转移灶完全消退^[25]。

6 预后因素

EOC脑转移患者死亡原因接近半数由颅内病变引起,肿瘤体积增大并伴有周围组织水肿加重,造成颅压升高导致脑疝发生而死亡。近年来许多研究试图找出对EOC脑转移最重要的预后因子,但至今许多预后因子都存在争议。目前有2个因素被多数学者所接受:1)在诊断脑转移时是否合并颅外病灶,合并者对预后不利^[2,26]。Anupol等^[20]报道合并与未合并颅外病灶的患者中位生存时间比为8个月 vs. 3个月($P=0.005$)。Cohen等^[5]得出结果是12.2个月 vs. 3.5个月($P=0.001$)。2)患者的一般情况,一般情况好者预后较好^[25]。对于单发脑转移灶者,行手术为主的综合治疗也是改善预后的有利因素^[1,12,14]。单发或多发转移灶、诊断EOC到发生脑转移的间隔时间、转移灶的临床症状等因素对预后的影响有所争议,未得到一致结论,原因是缺乏大样本的多因素分析结果。另外一些因素如:肿瘤分期、组织分型、组织学分级、病灶部位、发生脑转移时患者年龄被多数研究证实对预后影响不大^[2]。

7 结语

EOC的脑转移发病少见,但随着EOC患者生存期延长、影像学诊断技术发展,其发生率升高,应引起足够重视。在EOC患者出现可疑神经系统症状时应及时进行脑部影像学检查。一旦发现,特别对于单发转移灶者应积极予以包括手术、放疗、化疗在内的综合治疗方法,可以延长患者生存期和改善生活质量。患者一般情况好和未合并颅外病灶是其重要的预后因素。

参考文献

1 Kumar L, Barge S, Mahapatra AK, et al. Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Con-*

trol,2003, 10(3): 244-253.

2 Pietzner K, Oskay-Oezcelik G, El Khalfaoui K, et al. Brain metastases from epithelial ovarian cancer: overview and optimal management[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2793-2798.

3 Mayer RJ, Berkowitz RS, Griffiths CT. Central nervous system involvement by ovarian carcinoma:a complication of prolonged survival with metastasis disease[J]. *Cancer*, 1978, 41(2): 776-783.

4 Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy and surgery[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(10): 1553-1560.

5 Cohen ZR, Suki D, Weinberg JS, et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma:prognostic factors and outcome[J]. *J Neurooncol*, 2004, 66(3): 313-325.

6 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): e271-e272.

7 Geisler JP, Geisler HE. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 57(2): 246-249.

8 Budd GT, Webster KD, Reimer RR, et al. Treatment of advanced ovarian cancer with cisplatin,adriamycin,and cyclophosphamide:effect of treatment and incidence of intracranial metastases[J]. *J Surg Oncol*,1983, 24(3): 192-195.

9 Pectasides D, Pectaside M, Economopoulos T. Brain metastases from epithelial ovarian cancer:a review of the literature[J]. *Oncologist*,2006, 11(3): 252-260.

10 Pichler BJ, Kolb A, Nägele T, et al. PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(3): 333-336.

11 Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, et al. Treatment for patients with cerebral metastases[J]. *Arch Neurol*, 1978, 35 (11): 754-756.

12 Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G, et al. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer:The Hellenic Cooperative Oncology Group(HeCOG) Experience and Review of the Literature[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25(5): 3553-3558.

13 Chen YL, Cheng WF, Hsieh CY, et al. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma[J]. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2011, 20(1): 44-49.

14 Yang JX, Shen K, Shan Y, et al. Seven cases of epithelial ovarian carcinoma with brain metastasis[J]. *Chin Med Sci J*, 2008, 23(1): 19-22.

15 Ratner ES, Toy E, O'Malley DM, et al. Brain metastases in epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 856-859.

16 Corn BW, Greven KM, Randall ME, et al. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain:analysis of 32 cases[J]. *Obstet Gynecol*, 1995, 86(6): 955-959.

17 Limbrick DD Jr, Lulis EA, Chicoine MR, et al. Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases[J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(3): 280-288.

18 Pothuri B, Chi DS, Reid T, et al. Craniotomy for central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*,2002, 87(1): 133-137.