

贝伐单抗治疗放射性脑坏死疗效观察

Effect of Bevacizumab for the Treatment of Radiation-induced Brain Necrosis

LI Xiang-pan, HU Wei-guo, GONG Hong-yun, et al.

李祥攀¹, 胡伟国¹, 龚虹云¹, 吴晓飞², 宋启斌¹

(1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430062;

2. 广州军区武汉总医院, 湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 分析贝伐单抗对放射性脑坏死的治疗作用。[方法] 回顾性分析 4 例放射性脑坏死患者使用贝伐单抗后的临床表现及核磁共振(MRI)改变。[结果] 1 例肺癌脑转移瘤和 1 例鼻咽癌放疗后脑坏死患者治疗后临床症状、体征消失, MRI 显示 T2WI 水肿带明显缩小, 增强 T1WI 显示病灶强化减弱, 病灶缩小, 1 例脑干占位、1 例胶质瘤放疗后脑坏死患者用药后症状和体征曾有短暂好转, 脑干占位患者死于肿瘤进展后脑疝, 胶质瘤患者手术解除占位, 症状缓解。[结论] 贝伐单抗可以明显减轻放射性脑死后脑水肿, 可以控制患者症状, 但对于肿瘤未控患者, 可以短期减轻患者症状, 随着肿瘤进展, 可能出现症状反复情况。

关键词: 放射疗法; 并发症; 贝伐单抗; 脑坏死

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)04-0345-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B019

在所有肿瘤的治疗过程中, 约 70% 的患者需接受放射治疗, 而对于头颈部肿瘤, 如鼻咽癌、脑转移瘤及胶质瘤, 放射治疗是有效的、甚至是惟一的治疗手段。随着放疗疗效的提高, 患者生存期的延长, 放疗的并发症如放射性脑坏死会严重影响患者的生活质量, 严重者可能会影响患者的生存期。目前对于放射性脑坏死的治疗尚缺乏特异的治疗手段, 激素、脱水药物、高压氧等物理治疗手段可取得一定的效果, 但其疗效难以维持, 临床症状易于反复, 因此有必要寻找更有效的治疗手段。贝伐单抗是一种有效的抗肿瘤血管生成药物, 可以延长肿瘤患者的无病生存期, 在有些肿瘤中可延长生存期, 但在临床实践中医生发现贝伐单抗类抗肿瘤血管生成药物可减轻患者的放射性脑坏死的脑水肿, 改善患者的症状, 提高生活质量^[1-4]。我们在临床实践中使用贝伐单抗治疗了 4 例放射性脑坏死患者, 现予以总结。

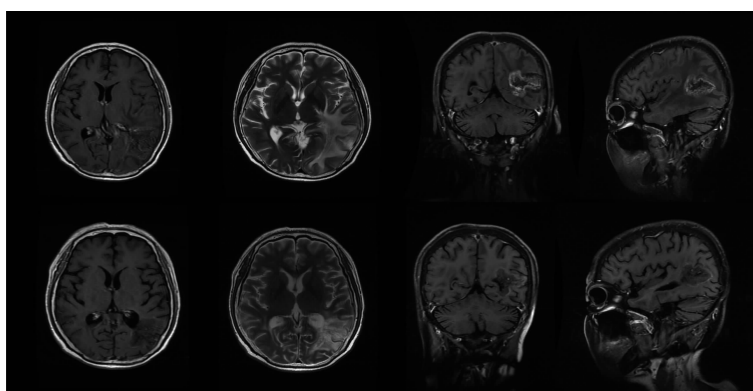
1 临床资料

经过放射治疗的 4 例女性患者, 3 例为脑瘤、1 例为鼻咽癌治疗后出现脑水肿的临床

床表现如: 头痛、肢体活动障碍等; 核磁共振图像(MRI) T2WI 上出现大面积的脑水肿, 使用激素及甘露醇脱水治疗效果不佳, 经患者知情同意, 无明显的使用贝伐单抗的禁忌证, 给予贝伐单抗(安维汀) 7.5mg/kg, 每 3 周 1 次, 给予 2 次, 观察治疗后临床表现及 MRI 改变。

患者 1, 女性, 60 岁, 2006 年 8 月行左下肺癌根治术+淋巴结清扫术, 术后病理: 中分化腺癌, 术后行健择+顺铂化疗 4 个周期。2010 年 11 月因间断头晕, PET-CT 和 MRI 发现左颞叶单发转移灶, 2011 年 5 月在我科行全脑放疗: 36Gy/18f, 2Gy/f 后行 X 刀推量: 36Gy/6f+10Gy/2f, 同时行肺部放疗, 辅助培美曲塞二钠单药化疗 2 个周期。2012 年 5 月开始出现记忆力下降, 双下肢无力, 头颅 MRI 考虑放射性脑坏死伴有大片坏死灶周围脑水肿, 使用地塞米松及甘露醇治疗, 症状减轻, 但停药后症状再次反复, 2012 年 9 月 1 日、9 月 22 日行贝伐单抗 500mg 治疗 2 次。用药后患者记忆力明显好转, 双下肢肌力恢复正常, 无头痛、恶心、呕吐表现(Figure 1)。

患者 2, 女性, 8 岁, 因双眼鼻侧凝视伴行走不稳入神经



The 4 pictures above displayed MRI images with contrast before treatment of bevacizumab, while the 4 pictures below demonstrated MRI images with contrast after treatment of bevacizumab. Before bevacizumab administration, MRI T1WI revealed rosette shaped folds of necrotic lesions, T2WI revealed large perilesional edema. Three weeks after bevacizumab treatment, MRI showed decreased lesion of necrosis in the left temporal lobe, postcontrast enhanced lesion indistinct, while the edema shrank obviously.

Figure 1 MRI of the first case

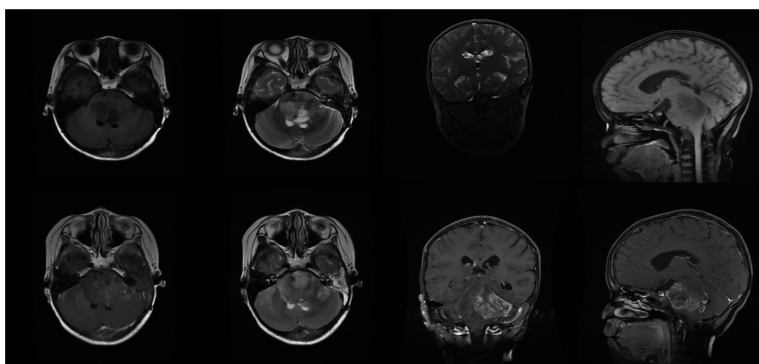
通讯作者: 吴晓飞, 主治医师, 硕士; 广州军区武汉总医院神经内科, 湖北省武汉市武珞路 627 号 (430060); E-mail: lxp008cn@tom.com
宋启斌, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区解放路 238 号 (430062); E-mail: qibinsong1@163.com

收稿日期: 2013-12-10; 修回日期: 2014-02-01

外科,体检发现双眼鼻侧凝视,眼球运动可,四肢肌力及肌张力正常,病理征阴性。2012年3月17日头颅MRI:脑干占位性病变伴脑积水。2012年3月27日行脑室-腹腔分流术。2012年4月9日开始行脑干病灶放疗50Gy/25f,同步行替莫唑胺胶囊(TMZ)化疗,160mg×5d 化疗6个周期,化疗后白细胞I度降低,下肢肌力下降(3级),不能正常行走。2012年10月头颅MRI示病变较前增大,2012年11月8日、12月5日给予贝伐单抗150mg治疗2次,用药后头晕、肢体运动障碍较前好转(Figure 2)。2013年1月9日头颅MRI:脑干病灶增大,水肿带较前改善不明显。1月10日、1月17日行泰欣生200mg治疗2次,治疗后肿瘤未控。2013年2月16日出现双目失明、高热、脑疝死亡(Figure 2)。

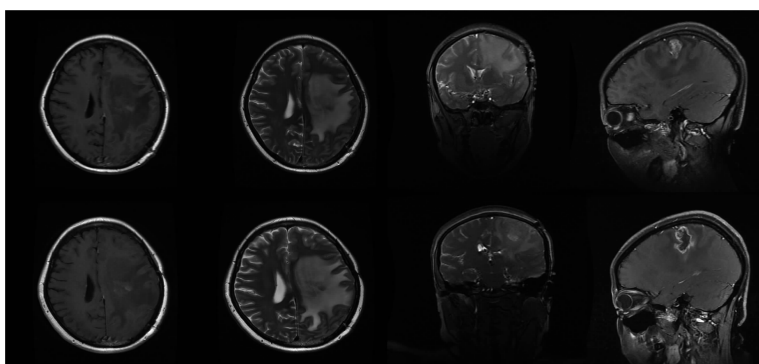
患者3,女性,44岁,2012年3月开始出现右侧肢体无力,行走困难,2012年5月28日行头颅MRI:左侧颞顶叶中后部、顶叶见小片状2.5mm病灶2个。2012年6月12日在神经外科行左颞顶叶占位切除术(顶叶病灶未手术),术后病理:间变性星形细胞瘤WHO 3级,2012年7月在我院行术后放疗,左颞顶叶:60Gy/30f,左顶叶病灶:72Gy/30f,同步行TMZ 100mg qd 化疗,放疗后2012年10月15日患者出现双下肢无力,进行性加重,面肌痉挛,恶心、呕吐,在我院给予脱水、激素治疗后症状消失,行TMZ化疗1个周期,2012年11月再次出现双下肢无力,伴言语不清,2012年11月13日、12月4日行贝伐单抗500mg治疗2次,肢体肌力恢复,言语恢复,2013年1月23日行TMZ化疗1次。2013年3月20日行脑MRI:胶质瘤术后复发可能,体检示右侧肌力4级,肌张力减弱,2013年3月25日行左额顶叶胶质瘤切除术,肿瘤大小约5cm×6cm,术后病理:星形细胞瘤WHO 3级。5月复查脑MRI未见明显肿瘤复发及脑水肿情况(Figure 3)。

患者4,女性,59岁,2008年确诊鼻咽鳞状细胞癌,行鼻咽部二维放疗:76Gy/38f,治疗后鼻咽部肿瘤控制,2013年3月患者运动时出现意识丧失,休息后可缓解,发作性失忆,反应迟钝,认知功能减退,记忆力减退,计算力下降,执行能力下降。头颅MRI检查示双侧颞叶坏死伴有大片水肿带,和原放射



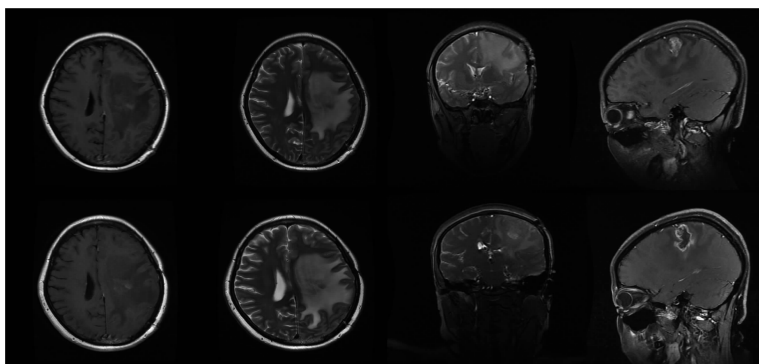
Five months after radiotherapy, cranial MRI revealed enlarged lesion as well as perilesional edema. Treated with 150mg bevacizumab for twice, 3 weeks later cranial MRI revealed: enhanced T1WI brainstem lesion enlarged, T2WI perilesional edema barely improved.

Figure 2 MRI of the second case



Before bevacizumab administration, enhanced MRI T1WI demonstrated rosette shaped folds of lesions, T2WI showed perilesional edema, midline slightly skewed to the right. After 500mg bevacizumab for twice, 4 months later, MRI revealed enlarged lesion, enhancement, and expanded edema.

Figure 3 MRI of the third case



As for those 4 pictures above, T1WI with contrast revealed bilateral temporal lobe necrosis and rosette shaped lesions, T2WI revealed large perilesional edema. As for those 4 pictures below, after 400mg bevacizumab for twice, 3 weeks later, skull enhanced MRI revealed: T1WI showed shrunken brain necrosis, T2WI also showed distinct shrunken perilesional edema.

Figure 4 MRI of the fourth case

野部位一致,在神经内科诊断为症状性癫痫(复杂部分发作),行简明认知功能量表(MMSE)检查评分为24分,2013年7月15日、8月7日给予贝伐单抗400mg 2次,同时给予拉莫三嗪片50mg bid抗癫痫治疗,2013年9月1日复查头颅MRI(Figure 4):脑坏死病灶及其周围水肿带明显缩小;MMSE检查评分为26分。治疗后未再出现昏倒,发作性失忆未再出现。

3 讨论

贝伐单抗是重组的人源化单克隆抗体。通过IgG₁抗体能与血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性。2004年2月26日获得FDA的批准,是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药。2004年已在全球多个国家上市,可用于结肠癌、肺癌、肾癌和脑癌的治疗。2010年在中国被国家食品药品监督管理局批准用于晚期结直肠癌治疗。

本文对临床实践中出现的放射性脑坏死病例使用贝伐单抗治疗进行了临床观察,对于脑水肿疗效较肯定,可以明显减少脑水肿面积及消除水肿带对周围正常脑组织的压迫及占位效应,改善患者的临床症状,提高生活质量,并且疗效可持续,治疗后随访未见症状反复情况。贝伐单抗治疗放射性脑坏死在国外文献中有少量报道,Gonzalez等^[2]首次前瞻性使用贝伐单抗治疗经MRI诊断的8例放射性脑坏死病例,治疗4个周期后所有患者的临床症状均缓解,T1WI强化区域减少,激素用量明显减少,和本文2例脑坏死病例的疗效相似,但本文2例病例主要表现在T2WI相上水肿带明显减少,T1WI强化区略减少。Wong等^[3]使用贝伐单抗治疗了1例鼻咽癌放疗后2年出现的脑坏死患者,用药后患者体力恢复,运动失调消失,记忆及认知功能改善,MMSE评分由26分恢复到满分30分,本文第4例鼻咽癌放疗后5年出现放射性脑坏死患者,使用贝伐单抗2个周期后头晕、抽搐症状消失,但MMSE评分由24分提高到26分,改善并不明显,可能和本文患者治疗到脑坏死时间长及用药周期少有关,有待于进一步随访观察。真正确立贝伐单抗对放射性脑坏死首选治疗地位的是美国Levin等^[1]开展的一项随机对照实验,14例放射性脑坏死患者,随机将7例患者分为贝伐单抗7.5mg/kg每3周1次组和安慰剂组,贝伐单抗治疗组所有患者症状及体征改善或消失,安慰剂组在治疗无效后交叉入贝伐单抗治疗组,同样取得相同疗效。治疗完成后10个月,2例患者症状反复,影像学显示坏死进展,再次使用贝伐单抗同样能控制患者症状和体征。本文2例最终诊断为坏死患者未出现症状和体征反复情况。

但对于肿瘤未控制所引起的占位效应,贝伐单抗对于水肿带的减轻效果有限,并且持续时间较短,随着肿瘤进展,肿瘤压迫症状再次出现,需借助其他手段解除肿瘤占位。基于2009年公布的Ⅱ期BRAIN研究的结果^[5],贝伐单抗目前已被用于复发胶质母细胞瘤(GBM)治疗,欧洲AVAglio和美国RTOG 0825均为Ⅲ期试验^[6,7],在标准的GBM治疗基础上,

加用贝伐单抗延长无病生存期3~4个月,但未延长总生存期,有趣的是AVAglio试验发现使用贝伐单抗较对照组减少了19%患者的激素使用,这可能是贝伐单抗治疗脑水肿作用。本文2例脑肿瘤未控患者在使用贝伐单抗后的2~3个月内症状一度控制,但随着肿瘤的进展,患者症状再次出现,治疗失效。

贝伐单抗在治疗实体瘤中常见的并发症主要为贫血、腹痛、头痛、高血压、腹泻、恶心、呕吐、食欲减退、口腔炎、便秘、上呼吸道感染、鼻衄、呼吸困难、剥脱性皮炎、蛋白尿;最严重的不良反应有:胃肠穿孔/伤口开裂综合征、出血、高血压危象、肾病综合征、充血性心力衰竭。而在治疗放射性坏死病例中少数病例出现了血栓、栓塞、视神经病变等^[1,8]。本文病例均未出现,有待于进一步增加病例数后观察相关并发症的发生。

总之,贝伐单抗可以明显减轻放射性脑死后脑水肿,可以控制患者症状,但对于肿瘤未控制患者,可以短期减轻患者症状,随着肿瘤进展,可能出现症状反复情况。

参考文献:

- [1] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1487-1495.
- [2] Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(2): 323-326.
- [3] Wong ET, Huberman M, Lu XQ, et al. Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34): 5649-5650.
- [4] Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis[J]. *J Neurooncol*, 2009, 94(1): 63-68.
- [5] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733-4740.
- [6] Gilbert M, Dignam J, Won M, et al. RTOG 0825: phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): abstr 1.
- [7] Henriksson R, Bottomley A, Mason W, et al. Progression-free survival (PFS) and health-related quality of life (HRQoL) in AVAglio, a phase III study of bevacizumab (Bv), temozolomide (T), and radiotherapy (RT) in newly diagnosed glioblastoma (GBM) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 2005.
- [8] Kelly PJ, Dinkin MJ, Drappatz J, et al. Unexpected late radiation neurotoxicity following bevacizumab use: a case series[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(3): 485-490.