

贝伐单抗治疗放射性脑坏死 1 例

Cerebral Radiation Necrosis Treated with Bevacizumab: Report of One Case

YUAN Xiang-kun, SUN Yun-chuan, ZUO Xiao-na, et al.

袁香坤, 孙云川, 左晓娜, 张永侠, 郜 蕾, 苗珺珺

(沧州市中西医结合医院, 河北 沧州 061001)

主题词: 放射性脑坏死; 贝伐单抗; 病例报告

中图分类号: R730.6 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2016)09-0774-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.09.B019

放射性脑坏死是放射治疗后最严重的并发症之一, 虽有别于肿瘤复发, 但亦有致残后果。放射性脑坏死在治疗上尚无特效方法, 目前常规的治疗方法^[1], 如药物治疗包括类固醇激素、皮质醇、抗凝药和维生素等, 但效果往往不甚理想; 此外还有高压氧治疗、手术治疗等。高压氧治疗可在一定程度上缓解症状, 但有研究^[2]证实, 高压氧治疗会增加已完全缓解的头颈部肿瘤患者复发的风险。而手术治疗仅适用于少数患者, 加之恶性肿瘤患者此时已历经多种治疗手段如手术、放疗、化疗等, 再次行颅脑手术风险较大。对于放射性脑坏死的治疗, 贝伐单抗在国内外相关报道中开始崭露头角。研究普遍认为放射性脑坏死与放射线导致血管损伤有关, 而贝伐单抗可抑制血管内皮生长因子(VEGF)的生物学活性, 减少血管通透性。沧州市中西医结合医院应用贝伐单抗治疗放射性脑坏死 1 例, 取得显著效果, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 53 岁, 主因“咳嗽、咳痰 1 个月”就诊, 于 2010 年 5 月 27 日查胸部 CT 提示右肺上叶明显肿块, 考虑肺癌, 2010 年 5 月 31 日行右肺上叶切除术, 术后病理提示: 低分化腺癌, 淋巴结转移癌(9/21); 3 组(3/6), 4 组(3/6), 7 组(1/4), 11 组(2/3)。后于北京中国医学科学院肿瘤医院会诊行 DNA 双向测序分析: 表皮生长因子受体(EGFR)基因第 21 外显子突变, 于 2010 年 6 月 30 日开始予培美曲塞+顺铂方案化疗 4 个周期, 并在我院行右肺癌适形放疗, 处方剂量 D_T: 56Gy/28f。2011 年 2 月 18 日复查头部 CT 发现左小脑转移瘤。2011 年 2 月 23 日查头颅 MRI 示: 左小脑转移瘤 1.5cm, 左顶叶转移瘤 0.5cm, 第 4 颈椎转移瘤。2011 年 3 月 8 日开始服用吉非替尼, 复查头颅 MRI 提示 3 个病灶逐渐消失。2012 年 2 月 17 日头颅强化 MRI 发现左顶叶转移瘤约 2.8cm, 左小脑转

移瘤约 0.8cm, 又发现左颞叶 0.4cm 新转移灶。2012 年 2 月 27 日至 3 月 2 日行射波刀治疗。处方剂量: 左顶叶 D_T: 36Gy/3f, 左颞叶 D_T: 23Gy/1f, 左小脑 D_T: 22Gy/1f。2012 年 9 月初患者出现头痛, 复查头颅 MRI 示: 左顶叶可见明显强化病灶, 其内见不强化低信号影, 病变周围大片状水肿带, 结合波谱分析诊断为放射性脑坏死 (Figure 1A)。遂于我院行贝伐单抗治疗。治疗前 0.9%氯化钠注射液 100ml+地塞米松 5mg 静点; 0.9%氯化钠注射液 100ml+西咪替丁 0.4g 静点; 苯海拉明 40mg 肌注; 硝酸甘油 0.5mg 舌下含服。0.9%氯化钠注射液 100ml+贝伐单抗 300mg(5mg/kg) q4w。使用贝伐单抗 1 周后患者头痛症状完全缓解。2 周期后复查头颅强化 MRI 示: 坏死灶缩小, 无明显强化, 水肿带消失 (Figure 1B)。6 周期后复查头颅强化 MRI 示: 坏死灶局限, 无明显水肿 (Figure 1C)。患者贝伐单抗治疗 10 个周期, 未出现高血压、血栓、贫血、恶心、呕吐等不良反应。复查颈、胸部强化 CT 及头颅强化 MRI, 颅内坏死灶及肿瘤未见新进展。患者一般状况好, 各项生命体征平稳, 生活质量良好, 活动如常人。

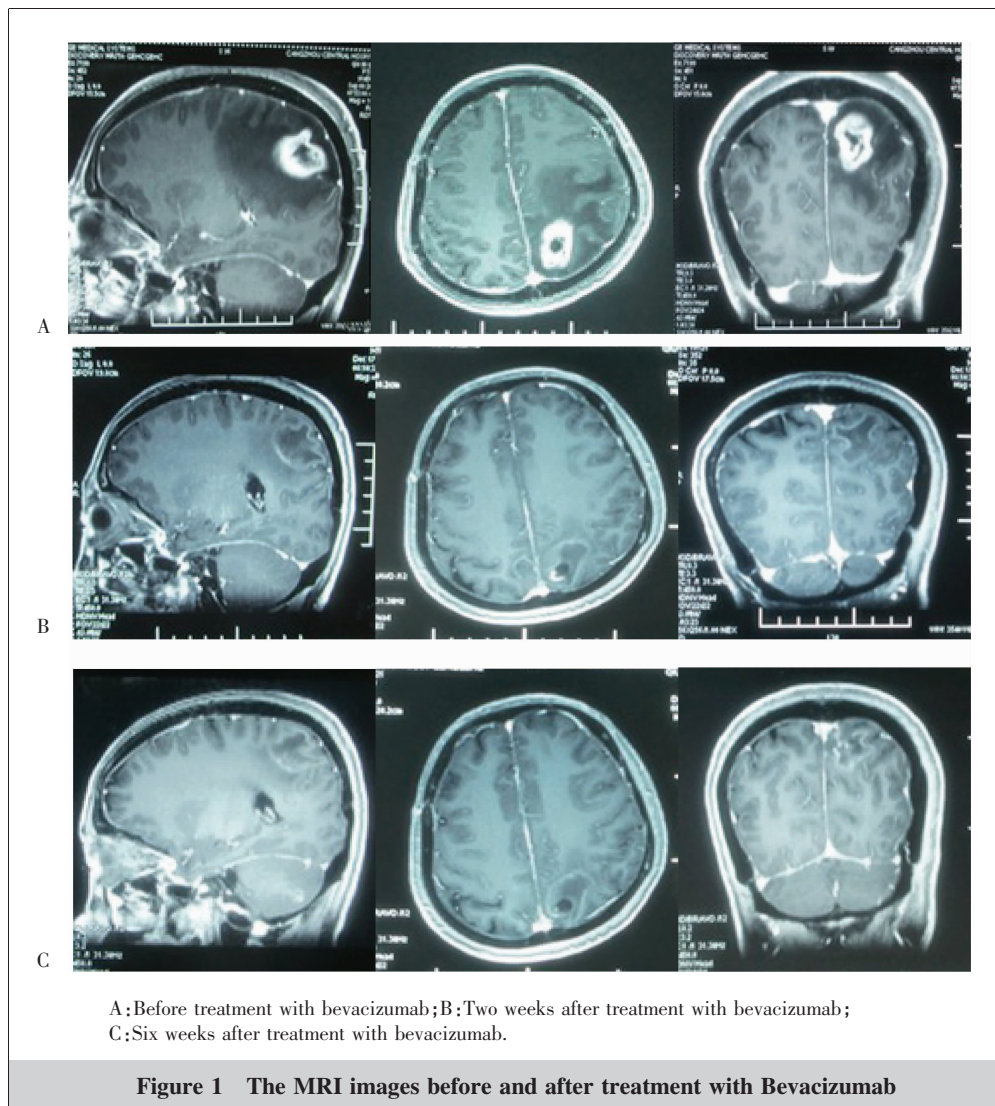
2 讨论

对于放射性脑坏死的分类, 姚成军等^[3]根据症状发生的时间, 将其分为急性、早迟发性、晚迟发性三类。急性放射性脑坏死指发生在照射开始后数天或数周; 早迟发性发生在照射完成后 1~6 个月; 晚迟发性反应具不可逆性, 可发生在放射治疗 6 个月或多年以后。

本例患者从 2012 年 2 月 27 日至 3 月 2 日开始行首次脑部放射治疗至 2012 年 9 月初出现头痛, 诊断为放射性脑坏死, 按上述分类方法属于早迟发性放射性脑坏死, 仍为可逆性, 此时应用贝伐单抗而取效, 参阅国外文献, 仅见几项小样本临床研究。如 Torcuator 等^[4]回顾了 6 例组织学证实的放射性脑坏死患者, 在使用贝伐单抗后, 所有患者均呈现明显的影像学改善。Gonzales 等^[5]进行的一项回顾性研究中报道了 8 例出现放射性脑坏死的患者, 在使用贝伐单抗(5mg/kg, q2w 或 7.5mg/kg, q3w)平均 8.1 周后出现影像学上的显著好转, 而且患者使用地塞米松的剂量也不同程度地减少。Levin 等^[6]报道了 14 例患有头颈癌、脑膜瘤或胶质瘤的患者在接受放射治疗后, 在入组前 2 周内, 经 MRI 和/或手术活检证实存在放射性脑坏死。将 14 例患者随机分组, 其中 7 例患者接受 2 个

通讯作者: 孙云川, 主任, 主任医师; 河北省沧州市中西医结合医院放疗科, 河北省沧州市黄河西路 31 号(061001); E-mail: sunyunchuan@163.com

收稿日期: 2015-12-23; 修回日期: 2016-02-03



疗程的贝伐单抗治疗:7.5mg/kg,q3w;另一组则接受安慰剂治疗。6周后,贝伐单抗组患者较对照组,MRI证实坏死灶呈现显著改善($P<0.01$)。因贝伐单抗组在治疗过程中显著缩小了坏死灶体积,并改善了患者症状,几名安慰剂组患者中途跨组进行贝伐单抗治疗,均获得影像学显著改善。该研究中一共12例患者最终接受了贝伐单抗治疗,其中3例患者出现病情进展需要其他治疗,6例患者出现血栓等不良事件。该研究为贝伐单抗治疗放射性脑坏死提供了I类证据。Boothe等^[7]的研究中报道了11例非小细胞肺癌和乳腺癌脑转移的患者,经立体定向放疗后经影像学证实为脑坏死,给予贝伐单抗后症状得到明显缓解,而激素用量明显降低,证明贝伐单抗应用于放射性脑坏死的治疗安全且有效。潘绵顺等^[8]也报道了19例放射性脑坏死患者经贝伐单抗治疗5mg/kg,q2w治疗后明显改善了临床症状并提高了生活质量。

以上临床研究均表明贝伐单抗对治疗放射性脑坏死作用显著。贝伐单抗治疗放射性脑坏死的机制却未见详细阐

述,值得临床医师进一步探寻。

放射性脑坏死的发生机制目前仍无统一定论。目前主要学说有直接损伤学说、自身免疫反应学说、血管损伤学说及自由基损伤学说^[9]。

我们推测贝伐单抗治疗放射性脑坏死的机制可能与血管损伤机制有关。刘强^[10]认为放射性脑坏死血管损伤学说的基本观点为:血管内皮细胞死亡增加使血管损伤,引起缺血最终导致晚期迟发性脑坏死发生。Kamiryo等^[11]采用电镜扫描脑部并经 γ 射线照射大鼠脑组织,结果发现照射区毛细血管网增粗,基膜空泡形成,早期脑组织中的小血管内皮细胞损伤,血管通透性升高。晚期血管壁增厚、管腔狭窄,管壁变性坏死,最终导致血栓形成加速脑组织的缺血坏死。由此可知血管内皮损伤,血管通透性增加为早期放射性脑

坏死发生机制关键所在。

贝伐单抗是一种重组的人类单克隆IgG1抗体,它结合到VEGF配合基,直接阻止通过VEGF受体1和2的VEGF信号,抑制人类VEGF的生物学活性^[12]。而VEGF能很强烈地增加血管的通透性,效应比组胺还强5000倍。当有肿瘤、损伤、组织缺氧时,VEGF含量增加引起血管通透性增加导致水肿^[13]。由此推测贝伐单抗治疗放射性脑坏死的机制可能与其抑制VEGF的生物学活性,减少血管通透性,减轻脑水肿有关。

本例患者为肺癌多发脑转移,应用吉非替尼治疗有效后复发,射波刀治疗半年出现放射性脑坏死,就诊我科应用贝伐单抗治疗取得显著疗效,且用药安全方便。通过对贝伐单抗治疗放射性脑坏死机制的探寻也提示贝伐单抗对放射性脑坏死的治疗愈早介入效果愈好。但本例仍存在一些不足,例如未测量患者的VEGF表达量,贝伐单抗治疗性脑坏死是直接作用效果还是间接效果,都尚不明确。这些都值得临床探讨。

贝伐单抗在放射性脑坏死治疗方面具有广阔的前景,但

目前关于贝伐单抗治疗放射性脑坏死的报道,主要是病例报道,回顾性分析,或小样本的前瞻性分析,确定其临床效果,还需要更大样本的前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Liang Y, Chen FC, Zhang JQ. Research progress of cerebral radiation necrosis[J]. Military Medical Journal of South China, 2013, 27(2): 142-145. [梁燕, 陈福慈, 张继青. 放射性脑损伤的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(2): 142-145.]
- [2] Lin HY, Ku CH, Liu DW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necrosis: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? [J]. Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(4): 1077-1082.
- [3] Yao CJ, Pan L. Pathology and imaging progress of radioactive brain necrosis[J]. Foreign Medical Sciences Section on Neurology & Neurosurgery, 2004, 31(3): 237-240. [姚成军, 潘力. 放射性脑坏死的病理及影像学进展[J]. 国外医学: 神经病学·神经外科学分册, 2004, 31(3): 237-240.]
- [4] Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis[J]. Neuro Oncol, 2009, 9(1): 63-68.
- [5] Gonzales J, Kumar AJ, Conrad CA, et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain[J]. Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(2): 323-326.
- [6] 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]. Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1487-1495.
- [7] Boothe D, Young R, Yamada Y, et al. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(9): 1257-1263.
- [8] Pan MS, Li Y, Qiu SJ, et al. Preliminary efficacy of bevacizumab for cerebral radiation necrosis [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2015, 24(4): 434-436. [潘绵顺, 李勇, 邱书郡等. 贝伐单抗治疗放射性脑坏死初步疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(4): 434-436.]
- [9] Wei X, Niu DL, Sun JC, et al. Research progress of post-radiation brain injury[J]. Chinese Journal of Neuro-Oncology, 2011, 9(3): 203-207. [魏旋, 牛道立, 孙建聪, 等. 放射性脑损伤的研究进展[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2011, 9(3): 203-207.]
- [10] Liu Q. Present investigation of radiation brain injury [J]. Foreign Medical Sciences Section of Radiation. Medicine and Nuclear Medicine, 2004, 28(4): 178-180. [刘强. 放射性脑损伤研究现状[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2004, 28(4): 178-180.]
- [11] Kamiryo T, Lopes MB, Kassell NF, et al. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neocortex of the brain neuropil[J]. Neurosurgery, 2001, 49(2): 409-415.
- [12] Feng YF, Lei J, Fu DX, et al. Vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2005, 40(19): 1519-1520. [封宇飞, 雷静, 傅得兴, 等. 血管内皮生长因子抑制剂——贝伐单抗[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(19): 1519-1520.]
- [13] Wang BY. Progress of vascular endothelial growth factor and its application in ischemic cerebrovascular disease[J]. Neurology and Neurorehabilitation, 2003, 2(1): 47-49. [王冰雁. 血管内皮生长因子的研究进展及其在缺血性脑血管病的应用前景 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2003, 2(1): 47-49.]

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>), 作者登录网站后, 请在左上角选择《肿瘤学杂志》, 选中后进入首页, 首次投稿作者请先注册, 在完成稿件上传、作者信息填写等程序后, 请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”, 填写后1周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部, 本刊确认收到上述材料后, 该文稿才能进入审稿编辑流程。