

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.040>

# 1 例非小细胞肺癌软脑膜转移伴昏迷患者临床病理分析

蔡婧<sup>1,2</sup>, 魏建平<sup>1,2</sup>, 刘安文<sup>1,2</sup>

(1. 南昌大学第二附属医院肿瘤科, 南昌 330006; 2. 江西省肿瘤临床转化重点实验室, 南昌 330006)

**[摘要]** 南昌大学第二附属医院肿瘤科收治了1例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)软脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)伴昏迷的患者, 女, 55岁, 因感冒后出现咳嗽就诊, 胸部CT示左肺占位。CT引导下经皮穿刺肺活检病理示肺腺癌, 免疫组织化学: CK(+), NapsinA(+), TTF-1(+), ALK-D5F3(-), Ki-67约15%(+)。EAR基因检测: EGFR 19号位点缺失突变, ALK(-), ROS1(-)。完善相关检查提示肝脏及多发骨转移, 给予易瑞沙靶向治疗。1年后患者出现头晕头痛伴嗜睡及意识障碍, 全脑全脊髓磁共振提示脑实质及LM。脑脊液细胞学检查见腺癌细胞, 脑脊液基因检测阴性。给予奥希替尼联合贝伐珠单抗联合全脑及颈椎椎管放射治疗后患者症状明显缓解。患者体力活动状态(performance status, PS)评分1分, 脑膜转移治疗无进展生存期(progression-free survival, PFS)目前达到了15个月, 仍在继续随访当中。肺癌LM预后差, 如何早期诊断并优化其个体化治疗策略值得探索。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 软脑膜转移; 脑脊液细胞学; 靶向治疗; 放射治疗

## Clinicopathological analysis of leptomeningeal metastasis with coma in patients with non-small cell lung cancer: A case report

CAI Jing<sup>1,2</sup>, WEI Jianping<sup>1,2</sup>, LIU Anwen<sup>1,2</sup>

(1. Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006; 2. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Tumor Clinical Transformation, Nanchang 330006, China)

**Abstract** A case of non-small cell lung cancer with soft meninges metastasis and coma was admitted to Oncology Department of Second Affiliated Hospital of Nanchang University. The patient, a 55-year-old woman, had a cough after a cold. Chest CT showed left lung mass. CT-guided percutaneous lung biopsy showed lung adenocarcinoma, immunohistochemical showed CK (+), NapsinA (+), TTF-1 (+), ALK-D5F3 (-), Ki-67 was about 15% (+). EAR gene detection: EGFR 19 deletion mutation, ALK (-), ROS1 (-). Further examination showed liver and bone metastases and Iressa targeted therapy was used. One year later, dizziness and headache with somnolence

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-04

通信作者 (Corresponding author): 刘安文, Email: [ndefy89028@ncu.edu.cn](mailto:ndefy89028@ncu.edu.cn)

基金项目 (Foundation item): 2018CSCO- 齐鲁研究基金 (Y-Q201802-009)。This work was supported by the 2018CSCO-Qilu Research Foundation, China (Y-Q201802-009).

and disturbance of consciousness appeared. Whole brain spinal cord MRI showed brain parenchyma and leptomeningeal metastasis. Cerebrospinal fluid cytology showed adenocarcinoma cells, cerebrospinal fluid gene detection was negative. The symptoms of the patients were significantly relieved after Osimertinib combined with Bevacizumab combined with whole brain and cervical spinal canal radiotherapy. The performance status (PS) score of the patient was 1, PFS of leptomeningeal metastasis treatment has reached 15 months, and is still being followed up. The prognosis of leptomeningeal metastasis of lung cancer is poor, so how to diagnose early and optimize its individualized treatment strategy is worth exploring.

**Keywords** non-small cell lung cancer; soft meningeal metastasis; cerebrospinal fluid cytology; targeted therapy; radiation therapy

软脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)是指肿瘤细胞转移至软脑膜和蛛网膜下腔,也可称为肿瘤脑膜炎。LM可发生于任何肿瘤,乳腺癌、肺癌、黑色素瘤是最常见发生LM转移,其中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)LM的发生率为3%~5%<sup>[1]</sup>。有56%~82%的肺癌脑转移患者会累及软脑膜<sup>[2]</sup>。NSCLC LM预后极差,若不进行治疗,其中位生存期为6~8周。现有的治疗手段包括分子靶向治疗、鞘内灌注化学药物治疗(以下简称化疗)、全身化疗、全脑放射治疗(以下简称放疗)、针对结节型病灶的立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)、免疫治疗及最佳支持治疗,但NSCLC LM的疗效仍然欠佳。如何优化NSCLC LM个体化综合治疗策略值得探索。南昌大学第二附属医院肿瘤科收治了1例NSCLC LM伴昏迷患者,现报告如下。

## 1 临床资料

患者,女,55岁,因感冒并咳嗽咳痰就诊于当地医院,胸部CT提示左肺病灶,行抗炎等对症处理后症状稍有缓解,后出现持续干咳,为求进一步诊断于2017年2月就诊于南昌大学第二附属医院。入院体检未及阳性体征,胸部及上腹部CT平扫加增强显示左肺下叶后基底段占位(2.0 cm×2.6 cm),考虑中央性肺癌可能性大。肝S8段转移瘤, T10, L1, L3骨质异常(图1)。全身骨显像示: T5, T10, T11, L1骨质异常,转移瘤待排。颅脑MRI平扫加增强未见转移。电子支气管镜及痰细胞学未见阳性异常。2017年2月17日行CT引导下经皮穿刺肺活检病理提示左下肺中分化腺泡型腺癌。EGFR基因检测: EGFR 19号位点缺失突变, ALK(-), ROS1(-)。患者诊断为左肺腺癌(cT1cN0M1c, IVB期, EGFR 19-Del)。遂给予易瑞沙(250 mg口服, 1次/d)靶向治疗。

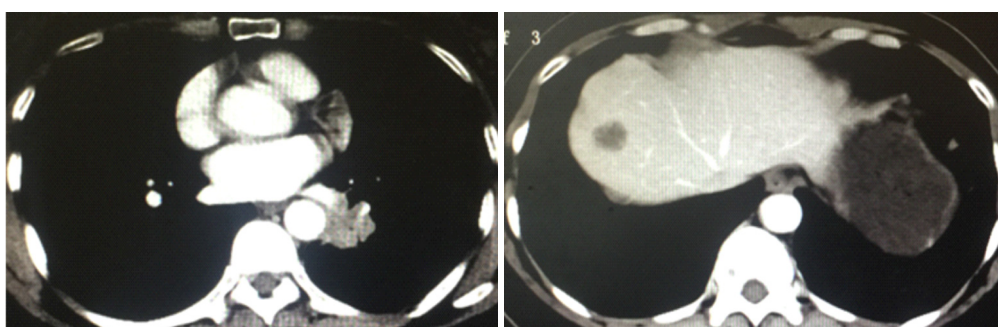


图1 胸腹部CT示左肺下叶后基底段占位(2.0 cm×2.6 cm), 考虑中央性肺癌, 肝S8段转移瘤

Figure 1 CT of the chest shows a mass in basal segment of the left lower lobe (2.0 cm×2.6 cm), considering central lung cancer, and liver S8 metastases

2018年6月因进行性加重头晕头痛、恶心呕吐伴双下肢麻木再次入南昌大学第二附属医院复诊。体格检查: 体力活动状态(performance status, PS)评分为4, 神志淡漠, 嗜睡。全脑全脊髓MRI示: 弥漫脑膜脊髓膜增厚并强化, 脑内多发小点状强化, 考虑脑膜脑转移, 以脑膜转移为主(图2)。胸腹部CT平扫加增强示左下肺病灶及肝脏病灶控制可。二线治疗更换为奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗, 行第3次腰穿及脑脊液细胞学检查, 结果示: 查见肿瘤细胞,

结合病史符合腺癌。脑脊液压力210 mmH<sub>2</sub>O, 行脑脊液及血液二代测序检查示全阴性。患者确诊为肺腺癌脑膜转移IC型。经过奥希替尼(80 mg qd)联合贝伐珠单抗(7.5 mg/kg)治疗后患者精神好转, 但仍有头痛, 需要联合甘露醇降颅压及止痛治疗。2018年7月12日行基于海马保护下全脑加颈椎椎管放疗, 剂量为3 000 cGY/10F(图3)。放疗后患者症状明显缓解, 停用甘露醇、止痛药等对症治疗措施, PS评分为1。

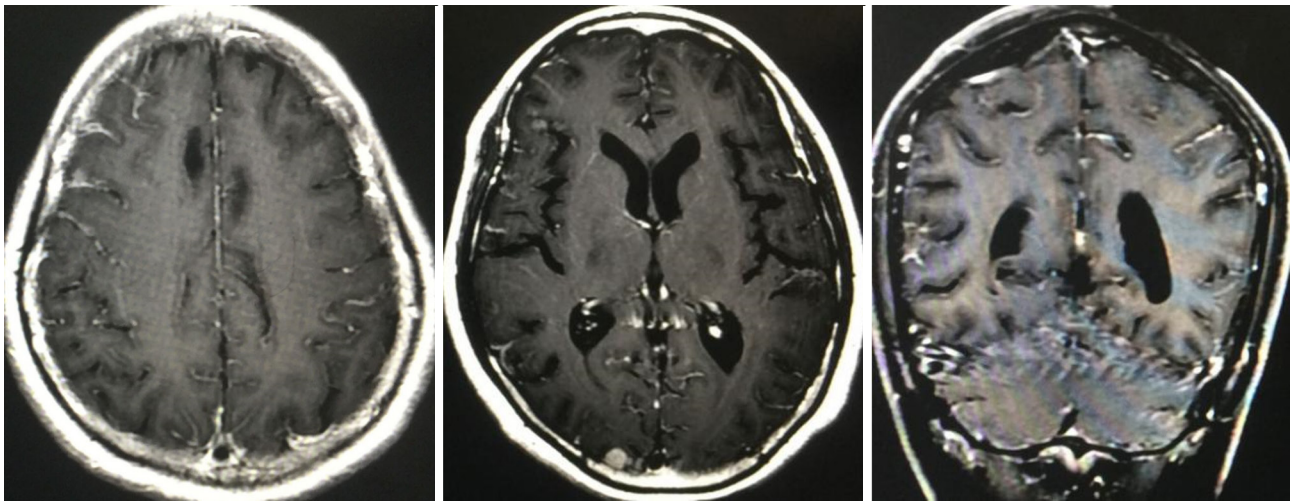


图2 全脑全脊髓MRI示: 弥漫脑膜脊髓膜增厚并强化, 脑内多发小点状强化, 考虑脑膜脑转移, 以脑膜转移为主

Figure 2 MRI of whole brain and spinal cord shows diffuse meningeal membrane thickening and strengthening, and there are multiple punctate enhancement in the brain, considering leptomeningeal brain metastasis, mainly leptomeningeal metastasis

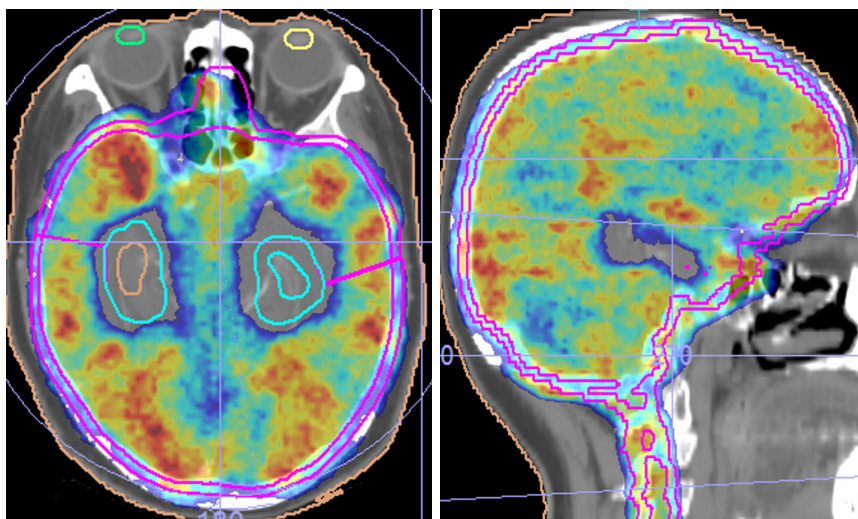


图3 基于海马保护下全脑加颈椎椎管调强MRT放疗

Figure 3 Whole brain and cervical spinal canal intensity MRT radiotherapy based on hippocampus protection

### 1.1 组织学检查及免疫表型

CT引导下经皮穿刺肺活检组织标本HE染色可见癌细胞呈腺样、条索状排列, 细胞异型性明显, 呈浸润性生长(图4)。免疫组织化学示: CK(+), NapsinA(+), TTF-1(+), ALK-D5F3(-), Ki-67约15%(+)。诊断为(左下肺后基底段)中分化腺泡型腺癌(图5)。

### 1.2 脑脊液细胞学

2018年6月22日行第1次腰椎穿刺术送脑脊液液基细胞学检查, 结果示: 数个成熟淋巴细胞, 未见恶性肿瘤细胞, 脑脊液生化: 脑脊液蛋白829.12 mg/L。脑脊液压力240 mmH<sub>2</sub>O。2018年7月3日行第2次腰椎穿刺+脑脊液细胞学检查, 结果示: 较多成熟淋巴细胞, 未见癌细胞。脑脊液压力240 mmH<sub>2</sub>O。2018年7月9日行第3次腰穿及脑脊液细胞学检查, 结果示: 查见肿瘤细胞, 结合病史符合腺癌细胞特征(图6), 脑脊液压力210 mmH<sub>2</sub>O。

### 1.3 随访

2018年8月24日复查胸部及上腹部CT平扫加增强, 结果显示: 与2018年6月25日CT片对比, 肺癌治疗后复查, 左下叶阴影较前无明显变化。左肺上叶尖段小结节, 较前无明显变化。T<sub>12</sub>椎体骨质密度异常, 较前无明显变化, 肝S8段病灶缩小。颅脑MRI平扫加增强显示: “脑膜脑转移”复查,

与2018年6月12日MRI片对比, 双侧大、小脑半球脑沟内脑膜强化明显减少, 右侧枕叶原结节缩小, 提示好转(图7)。

此后每2个月复查1次, 末次复查时间2019年6月11日, 胸腹部CT平扫加增强示: 与2019年4月12日CT片对比, 左肺下叶病灶大致相仿; 左肺尖小结节变化不明显。右肺中叶少许纤维灶(图8), 肝S8段病灶较前无明显变化。颅脑MRI平扫加增强示: “脑膜脑转移”复查, 与2019年2月14日MRI片对比, 脑沟内局部脑膜强化信号变化不大, 原右侧枕叶小结节显示不清(图9)。患者一般情况好, PS评分为1。

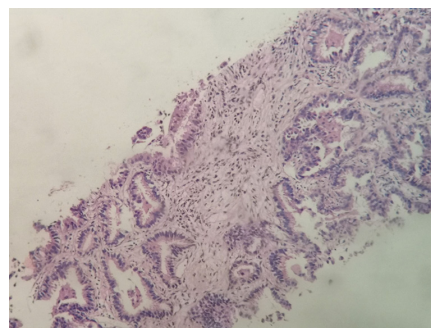


图4 经皮穿刺肺活检组织标本可见癌细胞呈腺样、条索状排列, 细胞异型性明显, 呈浸润性生长(HE, ×100)

Figure 4 Percutaneous lung biopsy specimens shows that the cancer cells are adenoid and strip-like, with obvious cell atypia and invasive growth (HE, ×100)

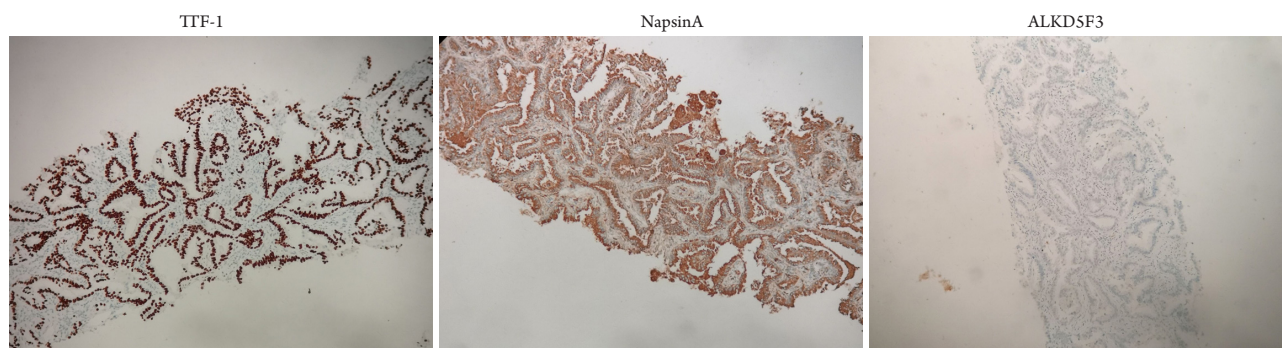


图5 免疫组织化学显示TTF-1(+), NapsinA(+), ALK-D5F3(-)(IHC, ×100)

Figure 5 Immunohistochemistry shows TTF-1 positive, NapsinA positive, ALK-D5F3 negative (IHC, ×100)

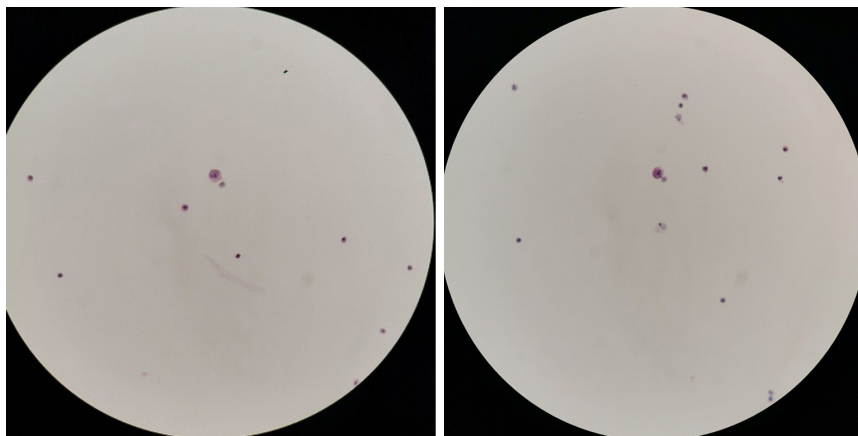


图6 脑脊液液基细胞学可见腺癌细胞(HE, × 400)

Figure 6 Adenocarcinoma cells can be seen in cerebrospinal fluid-based cytology (HE, × 400)

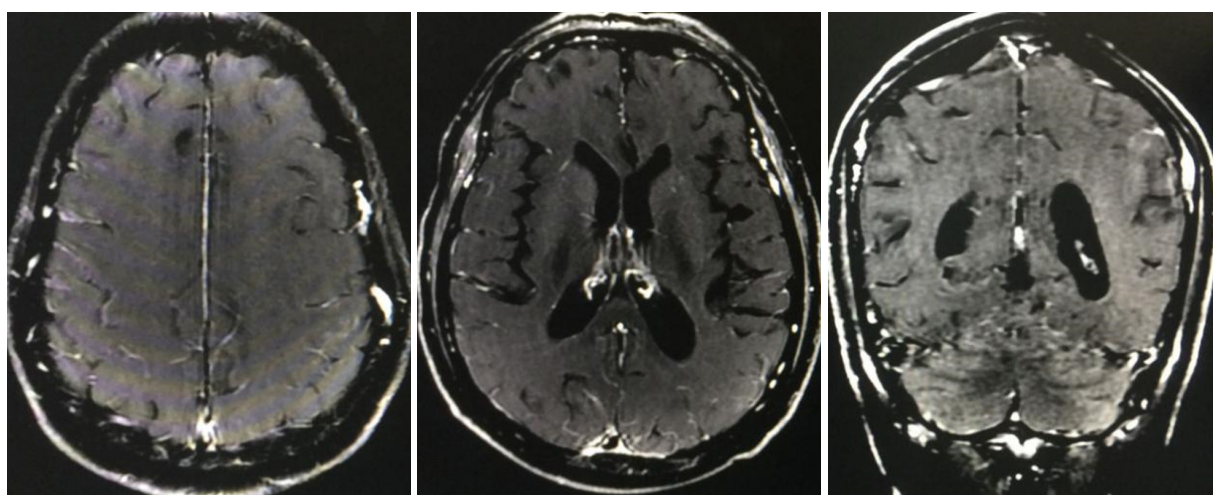


图7 奥希替尼联合贝伐珠单抗联合全脑加颈椎椎管放疗后的疗效

Figure 7 Effect of Osimertinib combined with bevacizumab and whole brain plus cervical spinal canal radiotherapy

颅脑MRI示：双侧大、小脑半球脑沟内脑膜强化明显减少，右侧枕叶原结节缩小。

MRI of the brain shows that the meningeal enhancement in the cerebral sulcus of the bilateral and cerebellar hemispheres are significantly reduced, and the original nodules of the right occipital lobe are reduced.

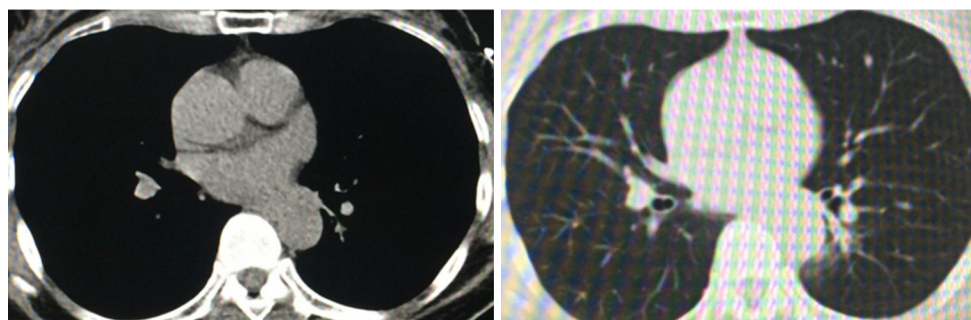


图8 随访至2019年6月，患者肺部病灶控制稳定

Figure 8 The patient's lung lesions were controlled stably until June 2019

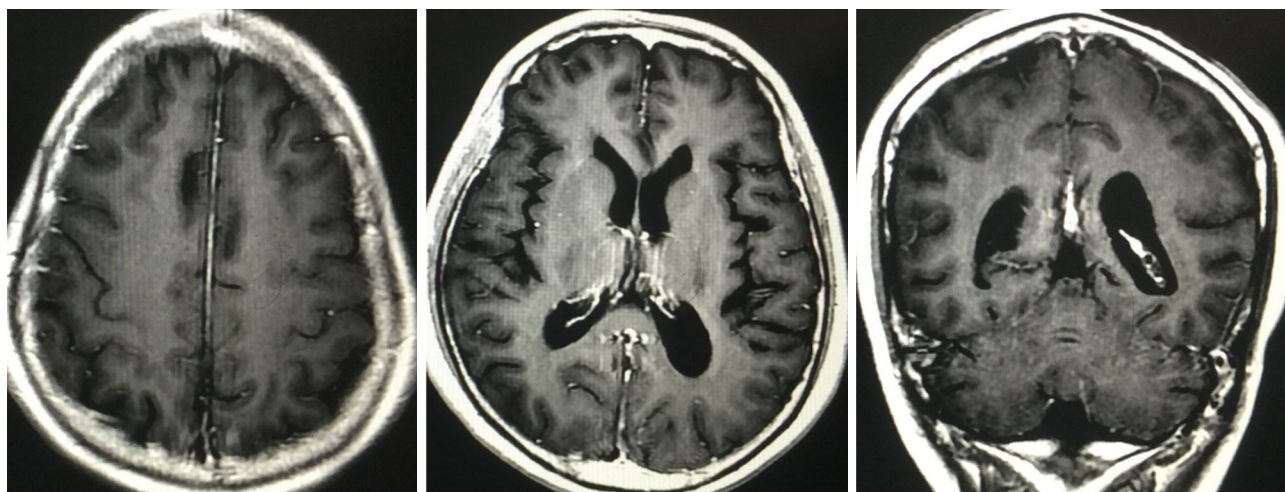


图9 随访至2019年6月，患者脑部病灶控制稳定

Figure 9 The patient's meningeal lesions were controlled stably until June 2019

## 2 讨论

在NSCLC初诊患者中，脑转移发生率为10%~15%，疾病进程中30%~50%会发生脑转移，在NSCLC脑转移患者中有56%~82%累及了软脑膜<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示：在NSCLC中，肿瘤大小、N分期及肿瘤的细胞类型与脑转移的发生率相关，肿瘤直径越大，越晚的N分期以及腺癌和未分化NSCLC患者更容易发生脑实质及LM。另有研究<sup>[5-7]</sup>表明：EGFR突变与脑实质及LM呈显著正相关，ALK阳性的肺癌患者比ALK阴性者有更高风险出现脑实质及LM，这可能与不同的生物学特性、TKI药物不容易透过血脑屏障以及突变阳性患者生存期延长有关。LM不经治疗的中位生存期为6~8周。经过基因靶向治疗和免疫靶向治疗的肺癌LM中位生存期是3~6个月，1年生存率为19%<sup>[8-10]</sup>。

LM症状较单纯脑实质转移症状更严重，通常是多病灶的，常见症状包括头痛、恶心呕吐、精神改变、步履艰难、颅神经麻痹如复视或视觉障碍(颅神经VI, III, IV, II)和听力损失(颅神经VIII)，神经根症状包括乏力、排泄障碍和马尾神经损害，以及集中或放射性(根状)颈部和背部疼痛等。以上症状与脑脊液循环受阻引起的颅内压升高有关，引流脑脊液有助于缓解症状。

全脑脊全髓的1.5 T磁共振是LM患者的神经放射学评估的金标准<sup>[11]</sup>，LM特异性的MRI表现为：脑沟增强或消失，线性室管膜强化，颅神经根强化，软脑膜强化结节，尤其在马尾神经。研究数

据显示：全脑全脊髓MRI用于诊断LM的敏感性和特异性分别为66%~98%和77%~97.5%<sup>[12-13]</sup>。脑脊液分析及软脑膜活检是确诊LM的金标准，90%的LM患者脑脊液常规分析无法得到明确的病理诊断，21%~42%患者颅内压增高(>200 mmH<sub>2</sub>O)，48%~77.5%患者白细胞计数>4/mm<sup>3</sup>，56%~91%的患者蛋白含量>50 mg/dL，22%~63%患者葡萄糖含量<60 mg/dL<sup>[14]</sup>。只有在脑脊液中发现恶性细胞才可以确诊为LM。脑脊液细胞学分析的诊断率及敏感性很低(取决于检查的标本量、送检的脑脊液体积、软脑膜病变程度和标本的获取部位)，特异性高。最新的大样本数据报道，CSF细胞学的阳性率为66%~90%，CSF细胞学检查必须如下报道：1)阳性，定义为CSF中发现恶性细胞；2)可疑阳性，CSF中发现可疑或者不典型细胞；3)阴性，定义为CSF中未发现恶性细胞或者可疑细胞。行脑脊液分析需要有足够的脑脊液量(最好>10 mL，最低不少于5 mL)，留取脑脊液后30 min内送检以及避免血液污染。薄层液基细胞学检查的敏感性更高。对于怀疑LM患者，必须在最佳条件下进行CSF检查，如果CSF检查阴性，第2次的腰椎穿刺必须在优化的条件下进行，可以提高CSF检测的敏感性至80%<sup>[15]</sup>。对于NSCLC LM最常见的病理类型是肺腺癌，其形态学特点包括单个细胞和/或小的细胞簇，细胞大，细胞质丰富以及核偏心。脑脊液里转移性肺腺癌的鉴别诊断包括巨噬细胞、浆细胞和室管膜/脉络丛细胞。巨噬细胞的细胞核较小、染色浅、常有折叠或扭曲，细胞质呈颗粒状或微泡状。浆细胞体积比肺腺癌细胞小，染色质

更加致密, 具有明显的核周凹陷。室管膜/脉络丛细胞在脑脊液中罕见, 通常细胞核呈圆形, 位于细胞的中央。

对于LM患者的药物治疗, 大部分LM患者增加的CSF蛋白水平证实血脑屏障在LM患者是被破坏的, 因此系统性治疗药物到达脑脊液的水平应该是增加的。然而, CSF中漂浮的肿瘤细胞对于系统性药物治疗疗效较差。最好的系统治疗药物决定于原发肿瘤、原发肿瘤细胞的分子学特点、CSF中肿瘤细胞的分子学特点以及原发肿瘤的首选治疗方法。研究<sup>[16]</sup>显示: 在EGFR-TKI中奥希替尼血脑屏障透过率最高。EGFR T790M在脑脊液循环肿瘤细胞中的检出率远低于颅外病灶, 但小样本数据仍显示奥希替尼对于脑脊液内T790阴性的患者有较好的疗效<sup>[16]</sup>。另外有研究<sup>[17]</sup>显示: 抗血管生成药物贝伐珠单抗用于治疗无症状脑转移非鳞NSCLC的疗效及安全性佳。一项美国肿瘤社区实践回顾性队列研究<sup>[18]</sup>显示: 对非鳞状NSCLC, 贝伐珠单抗联合CP方案是有效的治疗策略, 亚组分析显示伴有脑/CNS转移的患者, CP联合贝伐珠单抗较单纯CP治疗显著改善OS及PFS。

目前尚缺乏随机临床试验明确放疗对于LM患者的疗效及耐受性, 局部放疗或者立体定向以及立体定向放射外科治疗都可用于结节性的疾病及症状性脑或脊髓病变。在排除了其他因素的前提下, 局部放疗适用于LM引起的马尾神经综合征、颅神经麻痹。CSF循环障碍与不良预后相关, 通过RT可以使得30%脊髓CSF循环受阻的患者得到缓解, 50%颅内CSF循环受阻的患者得到缓解, 并且可以减轻CSF内化疗的毒性, 提高其疗效<sup>[15]</sup>。根据ESMO专家组建议, 颅神经病变的RT靶区应包括颅底, 基底池以及第1, 2颈椎。马尾神经综合征的靶区应该包括腰骶椎<sup>[15]</sup>。WBRT可以考虑在弥漫性结节或者症状性线型LM或者合并有颅内脑实质转移时使用, 现有的回顾性分析未发现WBRT可以提高LM患者的生存。全脑全脊髓放疗不推荐于成人患者, 因为会导致骨髓毒性、肠炎和黏膜炎<sup>[19]</sup>。

本例患者经全脑全脊髓MRI结合脑脊液细胞学确诊为肺癌脑膜转移后采用了透过血脑屏障最好的第3代EGFR-TKIs结合抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗, 在疗效不显著的情况下加入了全脑及颈椎椎管放疗, 最终取得良好的疗效, 截至2019年9月, 患者PFS达到15个月, PS评分为1, 仍在继续随访当中。

## 参考文献

1. Remon J, Le Rhun E, Besse B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: a continuing challenge in the personalized treatment era[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 128-137.
2. Riess JW, Nagpal S, Iv M, et al. Prolonged survival of patients with non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(3): 202-206.
3. Tan CS, Cho BC, Soo RA. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs?[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 29-37.
4. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases[J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 882-888.
5. Shin DY, Na II, Kim CH, et al. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 195-199.
6. Khalifa J, Amini A, Popat S, et al. Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1627-1643.
7. Preusser M, Winkler F, Valiente M, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion[J]. *ESMO Open*, 2018, 3(1): e000262.
8. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 382-385.
9. Gwak HS, Joo J, Kim S, et al. Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(5): 599-605.
10. Kuiper JL, Hendriks LE, van der Wekken AJ, et al. Treatment and survival of patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: a retrospective cohort analysis[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(3): 255-261.
11. Chamberlain M, Soffiatti R, Raizer J, et al. Leptomeningeal metastasis: a response assessment in neuro-oncology critical review of endpoints and response criteria of published randomized clinical trials[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(9): 1176-1185.
12. Singh SK, Agris JM, Leeds NE, et al. Intracranial leptomeningeal metastases: comparison of depiction at FLAIR and contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2000, 217(1): 50-53.
13. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, et al. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of

- neoplastic meningitis—a single centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(6): 762-768.
14. Kwon J, Chie EK, Kim K, et al. Impact of multimodality approach for patients with leptomeningeal metastases from solid tumors[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(8): 1094-1101.
  15. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): iv84-iv99.
  16. Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): e43-e55.
  17. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(8): 1896-1903.
  18. Lunacsek OE, Ravelo A, Coutinho AD, et al. First-line treatment with bevacizumab and platinum doublet combination in non-squamous non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study in US oncology community practices[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2016, 3(3): 333-343.
  19. Pan Z, Yang G, He H, et al. Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: a prospective and single-arm study[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8): 1864-1872.

**本文引用:** 蔡婧, 魏建平, 刘安文. 1例非小细胞肺癌软脑膜转移伴昏迷患者临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2579-2586. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.040

**Cite this article as:** CAI Jing, WEI Jianping, LIU Anwen. Clinicopathological analysis of leptomeningeal metastasis with coma in patients with non-small cell lung cancer: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2579-2586. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.040