

# 难治性小细胞肺癌脑膜转移伴脑转移瘤一例

马玉超 肖建平 张红梅 万丽娟 刘姍 刘昂斯

**【摘要】** 目的 报告 1 例难治性小细胞肺癌脑膜转移伴脑转移瘤患者的诊断与治疗经过。方法与结果 1 例 44 岁男性广泛期小细胞肺癌患者,经根治性放射治疗、药物化疗和预防性脑照射后 1 年 6 个月出现脑膜转移伴脑转移,采取多学科诊疗模式即螺旋断层放射治疗联合替莫唑胺同步化疗、甲氨蝶呤+地塞米松鞘内注射化疗和全身系统性治疗,脑转移后生存期为 16 个月,死于颅外病变进展。结论 对于难治性小细胞肺癌脑和(或)脑膜转移患者,应积极采取多学科诊疗模式,合理应用多种治疗方法、兼顾综合治疗与个体化治疗。

**【关键词】** 小细胞肺癌; 肿瘤转移; 脑膜肿瘤; 脑肿瘤; 放射疗法; 抗肿瘤联合化疗方案

## Refractory brain metastases and leptomeningeal metastases from small cell lung cancer: one case report

MA Yu-chao<sup>1</sup>, XIAO Jian-ping<sup>1</sup>, ZHANG Hong-mei<sup>2</sup>, WAN Li-juan<sup>2</sup>, LIU Shan<sup>3</sup>, LIU Ang-si<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, <sup>2</sup>Department of Radiology, <sup>3</sup>Department of General Treatment, <sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College; National Cancer Center; National Clinical Research Center for Cancer, Beijing 100021, China

Corresponding author: XIAO Jian-ping (Email: jpxiao8@163.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the diagnosis and treatment of refractory brain metastases and leptomeningeal metastases from small cell lung cancer (SCLC). **Methods and Results** An extensive stage SCLC male patient (44-year-old) with diffuse parenchymal meningeal metastases and large volume brain metastasis was treated with multi-disciplinary team (MDT), namely precise helical tomotherapy with concurrent temozolomide chemotherapy, combined with intrathecal chemotherapy and systemic therapy. After intracranial recurrent, intrathecal chemotherapy and radiotherapy were used to release the symptoms. At last, this patient died of extracranial disease and the survival time after the diagnosis of brain metastases was 16 months. **Conclusions** For treatment of brain or leptomeningeal metastases, comprehensive and individualized treatment are needed, and MDT treatment discussion is highly recommended.

**【Key words】** Small cell lung carcinoma; Neoplasm metastasis; Meningeal neoplasms; Brain neoplasms; Radiotherapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

This study was supported by the National Science and Technology Major Project (No. 2016YFC0904603) and "Beijing Hope Run" Special Fund of Cancer Foundation of China (No. LC2014A05).

**Conflicts of interest:** none declared

小细胞肺癌(SCLC)首诊脑转移发生率约为

18%,而处于广泛期的患者确诊2年后累积脑转移率可高达65%~80%<sup>[1-2]</sup>,预后不良。此类患者首选放射治疗,传统全脑放射治疗(WBRT)对患者生存期的延长有限,立体定向放射治疗(SRT)可以增加局部控制率;然而,由于小细胞肺癌缺乏新型全身性治疗药物,患者常因颅内未放射治疗区域出现新发病灶和颅外病变进展而死亡,因此亟待探索合理的综合治疗和个体化治疗方案。中国医学科学院肿瘤医院近年收治1例难治性小细胞肺癌脑膜转移伴脑转移瘤患者,回顾分析其诊断与治疗经过,并

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.011

基金项目:国家科技重大专项课题(项目编号:2016YFC0904603);中国癌症基金会“北京希望马拉松”专项基金资助项目(项目编号:LC2014A05)

作者单位:100021 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院放射治疗科(马玉超、肖建平),影像诊断科(张红梅、万丽娟),综合科(刘姍),神经外科(刘昂斯)

通讯作者:肖建平,Email:jpxiao8@163.com

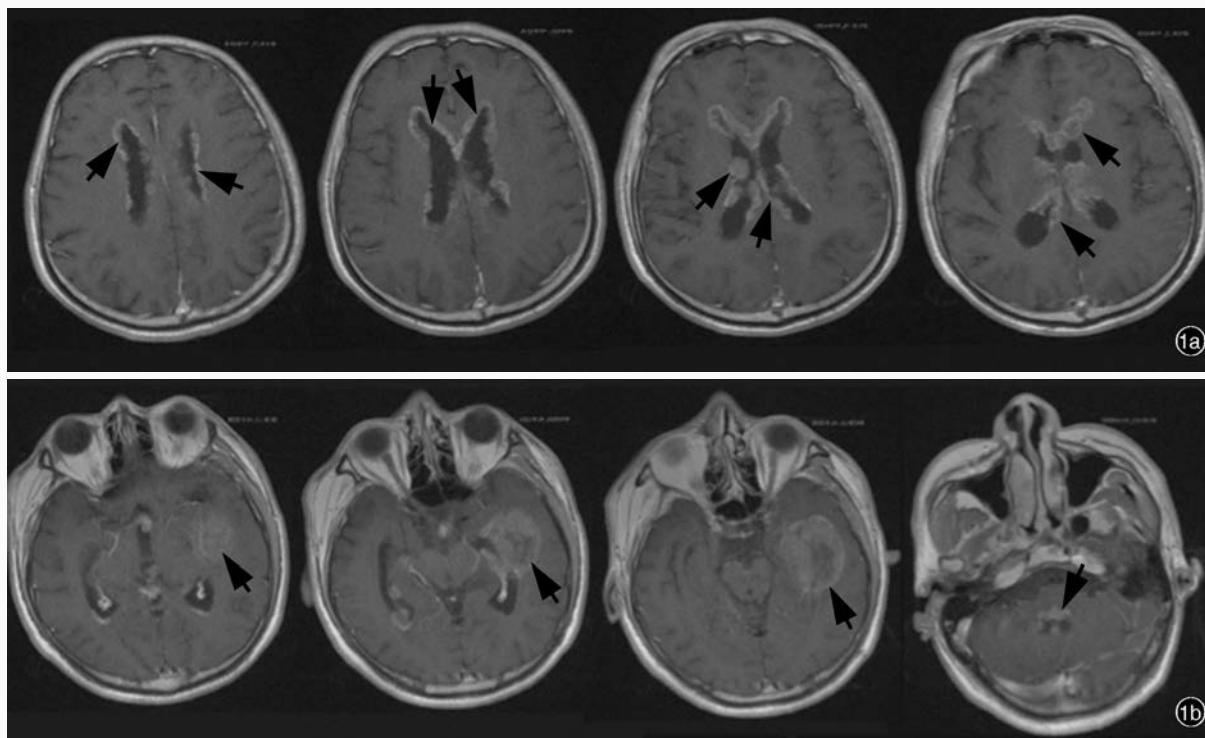


图1 首次放射治疗前头部MRI检查所见(2015年8月14日) 1a 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,双侧侧脑室旁弥漫性脑膜转移灶,呈局部强化征象(箭头所示) 1b 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,左侧颞叶和第四脑室旁大体积脑转移灶,呈局部强化征象(箭头所示)

**Figure 1** Brain MRI findings before the first radiotherapy (August 14, 2015) Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed the diffuse bilateral periventricular leptomeningeal metastases and local enhanced signs (arrows indicate, Panel 1a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed the left temporal lobe and the fourth ventricle large volume brain metastasis, presenting local enhanced signs (arrows indicate, Panel 1b).

结合国内外相关文献探讨多学科诊疗模式(MDT)及个体化治疗方案,以为临床提供治疗思路。

### 病例资料

患者 男性,44岁。因右肺小细胞肺癌放射治疗、药物化疗和预防性脑照射(PCI)后1年6个月,言语不利7天,于2015年8月13日入院。患者于2013年5月经我院胸部CT和支气管纤维镜活检确诊为右肺中央型小细胞肺癌,广泛期(侵犯上腔静脉,右肺动脉干,右锁骨上动脉,纵隔2、4、7区和右肺门淋巴结),2013年8月2日至10月12日予依托泊苷+顺铂化疗(EP方案),共治疗4个周期(具体剂量不详),根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)疗效评价为疾病稳定;2013年11月11日至12月20日行胸部放射治疗,照射剂量为2 Gy/次共30次,总剂量60 Gy,疗效评价为部分缓解;2014年1月20日至2月16日予以环磷酰胺联合伊立替康(CPT-11)化疗2个周期(具体剂量不详),疗效评价为疾病稳定;2014年2月17-28日行预防性脑照射治疗,照射剂量2.50 Gy/次共10次,总剂量为25 Gy;2014年5月

14日至6月7日再次行依托泊苷+顺铂化疗,共2个周期(具体剂量不详),疗效评价为疾病稳定。此后患者定期复查,无明显不适。

脑转移首次放射治疗 2015年8月6日即预防性脑照射后1年6个月,因突发言语不利伴记忆力减退,以及间断性头痛、头晕入院。体格检查:神志清楚,言语不清,表情淡漠,对答尚切题,KPS评分为70分。实验室检查:肿瘤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)20.42 ng/ml(0~16.30 ng/ml),其余各项指标均于正常值范围。影像学检查:头部MRI检查(2015年8月14日)显示,左侧颞叶和脑室系统弥漫性异常信号结节,体积较大者位于左侧颞叶,约4.40 cm×3.70 cm,考虑为多发性脑膜转移瘤伴脑转移瘤(图1)。脊椎MRI未见明显转移征象。胸部CT显示原发肿瘤灶无进展。腹部、盆腔CT未见颅外转移灶。由于肿瘤弥漫性分布于脑室系统,无法通过手术切除,且经多个疗程药物化疗后颅内病变仍进展,因此转入放射治疗科行脑部病灶局部放射治疗。靶区勾画方案:大体肿瘤体积(GTV1)为左侧颞叶大病灶,内收2 mm形成Boost1;GTV2为脑室旁可

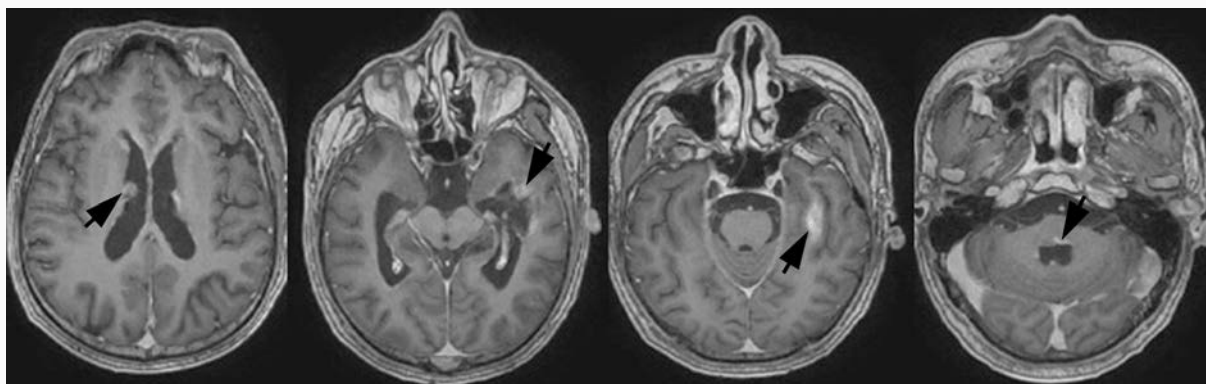


图2 首次放射治疗后横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,脑膜转移灶及左侧颞叶脑转移瘤体积明显缩小(箭头所示)

Figure 2 Brain MRI findings after the first radiotherapy Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed that the leptomeningeal metastases and left temporal metastasis' volume decreased obviously (arrows indicate).

见病灶;临床靶体积(CTV<sub>brain</sub>)为全脑,外放 6 mm 形成计划靶体积(PTV<sub>brain</sub>)。行螺旋断层放射治疗,照射剂量:95%GTV1 为 3.50 Gy/次共 10 次,总剂量为 35 Gy;95%Boost1 为 4.50 Gy/次共 10 次,总剂量为 45 Gy;95%GTV2 为 2.50 Gy/次共 10 次,总剂量为 25 Gy;95%PTV<sub>brain</sub> 为 2 Gy/次共 10 次,总剂量为 20 Gy。并于放射治疗当日予以替莫唑胺口服同步化疗,剂量为 75 mg/(m<sup>2</sup>·d)。放射治疗 10 次后患者言语不利症状好转,头部 MRI 检查左侧颞叶和脑室旁大病灶明显缩小(图 2)。进一步按照体积缩小后的肿瘤范围重新勾画 GTV1 和 GTV2,进行第 2 疗程放射治疗,其照射剂量为:95%P2-GTV1 为 4 Gy/次共 5 次,总剂量 20 Gy;95%P2-GTV2 2 Gy/次共 5 次,总剂量 10 Gy。由于头部 MRI 显示脑室系统脑膜弥漫性转移,高度怀疑脑脊液播散,遂于 2015 年 9 月 15 日即放射治疗第 2 疗程后即行腰椎穿刺术,脑脊液细胞学呈阳性,可见肿瘤细胞,并出现精神障碍、易怒等症状,但脊椎 MRI 未见明显转移征象。根据 MRI 和脑脊液检查结果,以及临床病情变化,2015 年 9 月 15-28 日采取甲氨蝶呤(10 mg/次)联合地塞米松(5 mg/次)鞘内注射化疗方案,2 次/周,共治疗 5 次,之后患者精神行为逐渐改善,脑脊液细胞学检查(2015 年 9 月 24 日)未见肿瘤细胞。2015 年 10 月 13 日至 2016 年 3 月 25 日予 CPT-11 联合顺铂化疗 6 个周期(21 天为一周期)。药物化疗期间间断复查头部 MRI(2015 年 10 月至 2016 年 1 月),可见脑膜转移灶和脑转移灶始终处于完全缓解状态(图 3)。

脑转移第 2 次放射治疗 2016 年 4 月 13 日即首次放射治疗后 7 个月,再次出现记忆力减退,行走不

稳,伴乏力、嗜睡症状,急诊入院。入院后 2 天肿瘤标志物检查(2016 年 4 月 15 日)NSE 12.10 ng/ml, MRI 显示侧脑室旁新发异常信号结节,考虑多发转移瘤,侧脑室、第三脑室和第四脑室室管膜增厚,考虑室管膜转移可能(图 4)。腰椎穿刺脑脊液检查(2016 年 4 月 20 日)压力 180 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81 × 10<sup>-3</sup> kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O),细胞学再次呈阳性,可见肿瘤细胞,考虑肿瘤复发。因患者此次入院中枢神经系统症状较严重,于 2016 年 4 月 20 日至 5 月 13 日行鞘内注射化疗 8 次(治疗方案同前),复查脑脊液(2016 年 5 月 6 日)压力为 100 mm H<sub>2</sub>O,细胞学转阴性。2016 年 4 月 26 日予以口服替莫唑胺 75 mg/(m<sup>2</sup>·d),维持治疗 1 个月。2016 年 5 月 4 日再次行脑部病灶局部放射治疗,勾画双侧侧脑室旁脑膜复发灶、右侧侧脑室旁新发病灶为 GTV,照射剂量:95%GTV 3.50 Gy/次共 13 次,总剂量 45.50 Gy。复查头部 MRI(2016 年 6 月 25 日)可见侧脑室旁病灶基本消失,脑组织呈放射治疗后改变,室管膜增厚区较前缩小(图 5)。

此后患者转至当地医院定期复查并治疗,最终于 2016 年 12 月(确诊小细胞肺癌 3 年 6 个月、脑转移 16 个月后)死亡,死因为颅外病变进展,全身脏器功能衰竭,但脑部病变未进展。

## 讨 论

本文患者为广泛期小细胞肺癌根治性放射治疗、药物化疗和预防性脑照射后 1 年 6 个月出现弥漫性脑室旁脑膜转移伴左侧颞叶转移,发病急骤,病变广泛,传统放射治疗技术如调强放射治疗



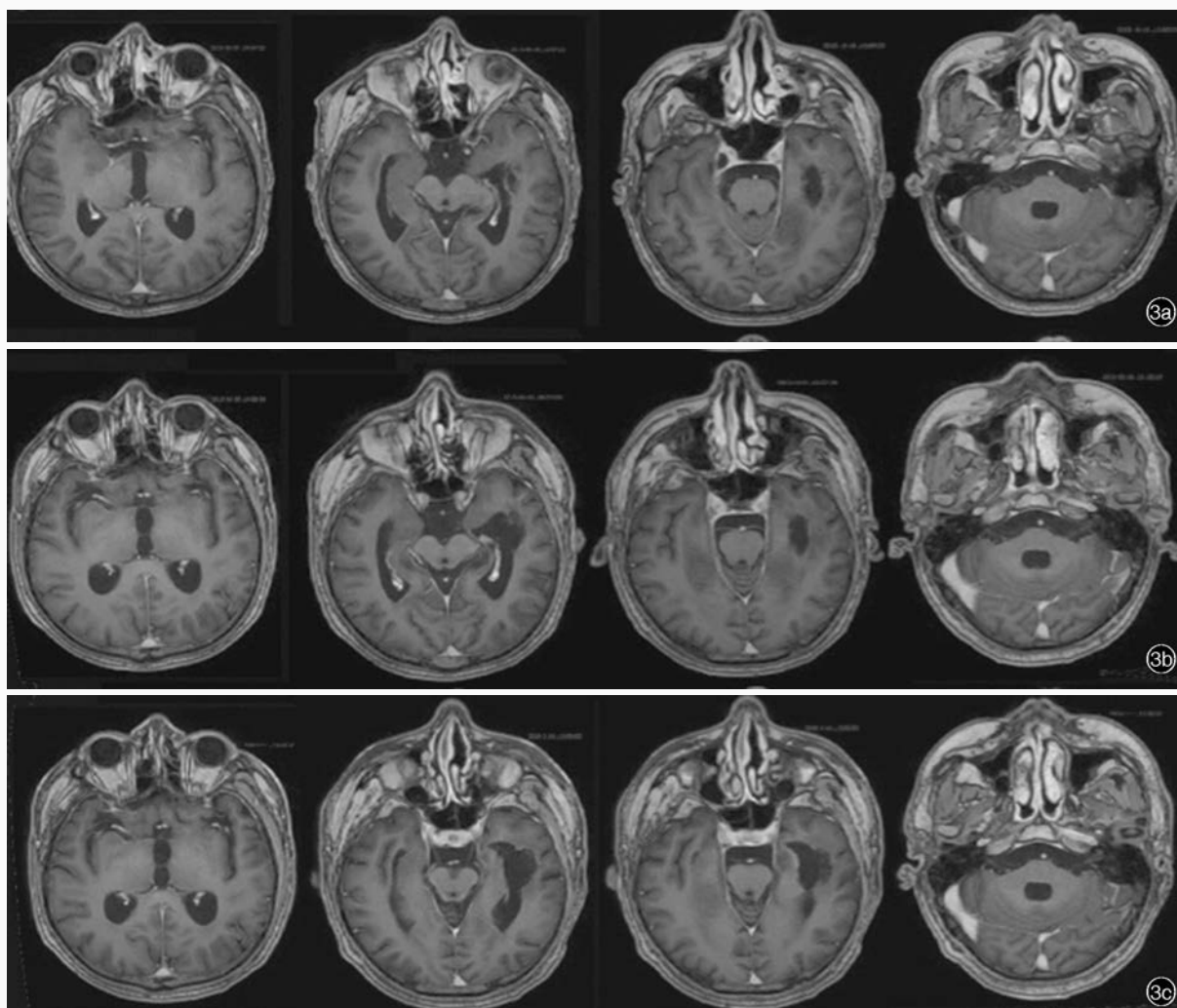


图3 首次放射治疗后随访期间,横断面增强T<sub>1</sub>WI显示颅内肿瘤维持完全缓解状态 3a 治疗后1个月(2015年10月19日) 3b 治疗后2个月(2015年11月26日) 3c 治疗后4个月(2016年1月11日)

**Figure 3** Brain MRI findings in the follow-up period after radiotherapy Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed that all of the leptomeningeal and brain metastases presented complete remission. One month after treatment (October 19, 2015; Panel 3a). Two months after treatment (November 26, 2015; Panel 3b). Four months after treatment (January 11, 2016; Panel 3c).

(IMRT)、容积旋转调强放射治疗(VMAT)等难度极大。螺旋断层放射治疗是一种新型放射治疗方法,由于调制参数较多,具有更强的适形能力,适用于靶区形状不规则病灶;治疗前的图像引导可在治疗过程中降低摆位误差,得以实现精准照射,可对多发性颅内原发灶或转移灶达到立体定向放射治疗的效果;治疗多个病灶可以采用单个治疗中心,避免重复摆位,减少因体位摆放造成的误差,从而提高治疗效果<sup>[3]</sup>。螺旋断层放射治疗的这些优势使其正在逐渐成为难治性多发性脑转移瘤的优选治疗方案。中国医学科学院肿瘤医院既往采用螺旋断层放射治疗技术共治疗43例多发性脑转移瘤患者,中位病灶数6个,中位病灶体积8.74 cm<sup>3</sup>,全脑照射

剂量40 Gy(2 Gy/次共20次),病灶同步推量至60 Gy(3 Gy/次共20次),放射治疗过程中复查头部MRI,如果病灶明显缩小则重新勾画靶区完成剩余剂量的照射,在这种治疗模式下,患者1年肿瘤局部控制率、颅内无进展生存率和总生存率分别为96%、80%和86%,中位生存期为21.3个月<sup>[4]</sup>。

替莫唑胺作为一种可以透过血-脑屏障的小分子化疗药物,既往体内外研究显示,该药除自身细胞毒性作用外,还可以增加放射治疗的敏感性<sup>[5-7]</sup>。美国国立综合癌症网(NCCN)指南推荐,替莫唑胺是小细胞肺癌的挽救治疗方案<sup>[8]</sup>。2016年的一项Meta分析对放射治疗联合替莫唑胺同步化疗治疗脑转移瘤的疗效和安全性进行探讨,共纳入19项随

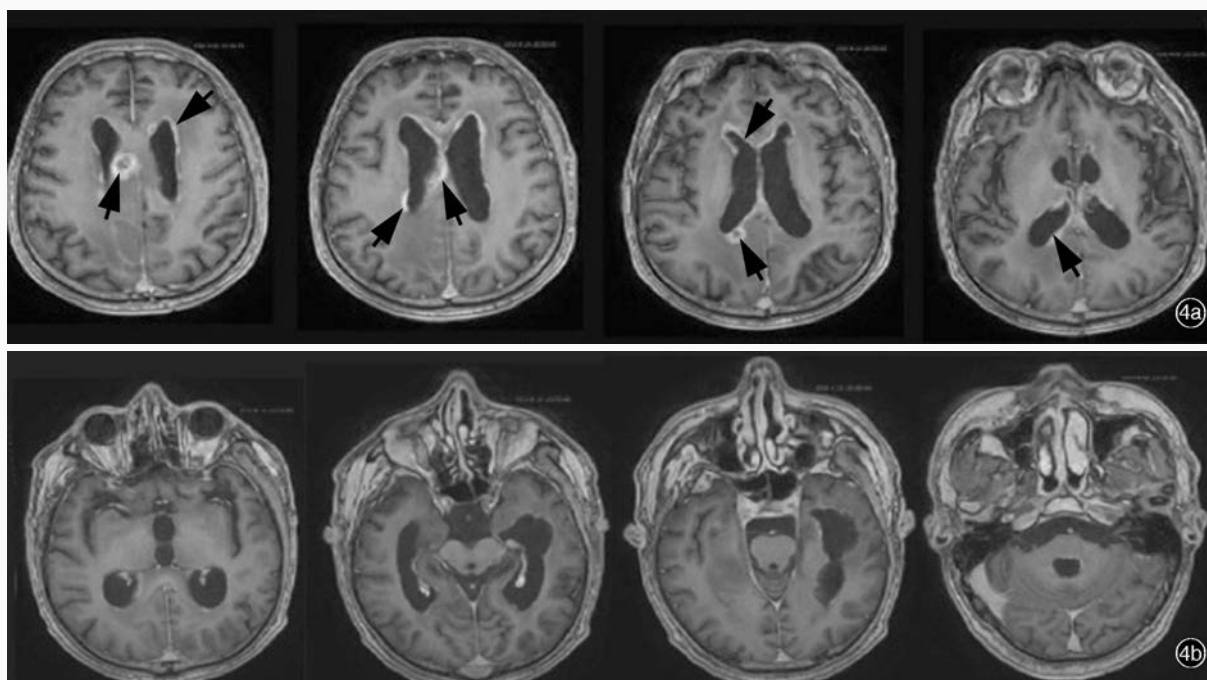


图4 第2次放射治疗前(2016年4月15日)头部MRI检查所见 4a 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,放射治疗范围内侧脑室旁再次出现多发脑膜转移灶(箭头所示) 4b 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,左侧颞叶和第四脑室旁病灶未复发

Figure 4 Brain MRI findings before the second radiotherapy (April 15, 2016) Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed the recurrent periventricular leptomeningeal metastases (arrows indicate, Panel 4a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed no lesion recurrent on temporal lobe and beside the fourth ventricle (Panel 4b).

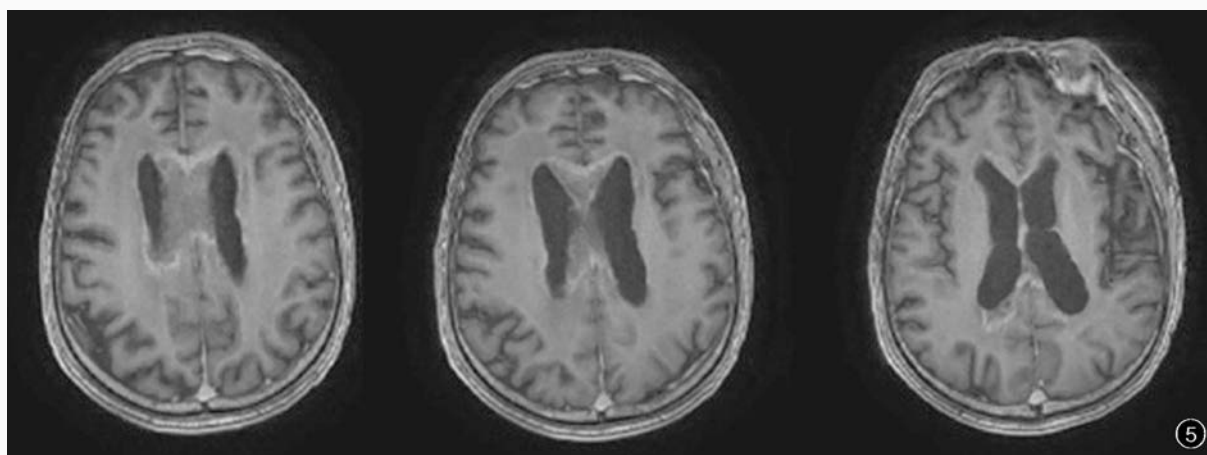


图5 第2次放射治疗后(2016年6月25日)横断面增强T<sub>1</sub>WI显示侧脑室旁复发的肿瘤已完全缓解

Figure 5 Brain MRI findings after the second radiotherapy (June 25, 2016) Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed the recurrent leptomeningeal metastasis lesions had got complete remission.

机对照临床试验,所有病例均采用全脑放射治疗或全脑放射治疗+立体定向放射治疗,结果显示,联合治疗组患者客观缓解率(ORR)优于单纯放射治疗组,但不良反应多于单纯放射治疗组,而两组无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)无明显差异<sup>[9]</sup>。2019年,中国医学科学院肿瘤医院进行的一项单中心Ⅱ期临床试验主要针对难治性脑转移瘤,即大体积、多发性、邻近颅内重要解剖结构的脑转移瘤,在

分次立体定向放射治疗(FSRT)的基础上联合替莫唑胺化疗,结果显示,联合治疗可以提高肿瘤的局部控制率,使患者获得良好的生存结局<sup>[10]</sup>。在该项研究的基础上,进一步对大体积脑转移瘤进行单独分析,联合治疗组患者1年肿瘤局部控制率(97.0%对87.0%, $P = 0.040$ )、颅内无进展生存率(65.7%对48.5%, $P = 0.022$ )、脑转移专项生存率(93.1%对83.2%, $P = 0.045$ )和总生存率(64.3%对62.7%, $P =$

0.013)均优于单纯放射治疗组<sup>[11]</sup>。目前Ⅲ期多中心随机对照试验正在进行病例招募。

对于发生脑膜转移的小细胞肺癌患者,单纯局部治疗难以有效控制肿瘤进展,应联合应用鞘内注射化疗和全身系统性治疗,秉承综合治疗和多学科诊疗模式理念。由于小细胞肺癌缺少新型靶向药物等全身性治疗方法,鞘内注射化疗对延缓本文患者病情进展起到了至关重要的作用,尤其肿瘤复发后中枢神经系统症状严重,无法耐受放射治疗,以甲氨蝶呤+地塞米松鞘内注射化疗(1次/2周)迅速缓解症状<sup>[12]</sup>,为放射治疗提供了条件,该项化疗方案业已纳入2017年欧洲神经肿瘤协会(EANO)-欧洲肿瘤内科学会(ESMO)实体肿瘤脑膜转移诊断与治疗指南<sup>[13]</sup>。除甲氨蝶呤外,阿糖胞苷和噻替派也是常用于鞘内注射的化疗药物,其他用于鞘内注射化疗的新型制剂的疗效和安全性尚在探索中。

总之,本文小细胞肺癌患者之所以在出现弥漫性脑膜转移伴颅内大体积转移后仍能较好地控制颅内肿瘤生长并获得良好的生存结局,是精准放射治疗、鞘内注射化疗和全身系统性治疗的多学科诊疗模式的结果,针对难治性脑转移瘤,综合治疗与个体化治疗仍任重道远,相关研究较少,且大多为回顾性研究或个案报道,期待有更多的高级别研究证据可供参考。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100:801-806.
- [2] Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, Schwartz AG, Wozniak AJ, Gadgeel SM. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data[J]. *Cancer*, 2016, 122:1921-1927.
- [3] Machie TR, Holmes T, Swerdlow S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy[J]. *Med Phys*, 1993, 20:1709-1719.
- [4] Ma YC, Xiao JP, Bi N, Xu YJ, Tian Y, Zhang HM, Zhang Y, Liu QF, Deng L, Wang WQ, Zhao RZ, Yang SR, Yi JL, Li YX. Whole-brain irradiation with simultaneous integrated boost by helical tomotherapy for multiple brain metastases: dosimetric and clinical analyses[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2018, 27:435-440.[马玉超,肖建平,毕楠,徐英杰,田源,张红梅,张焯,刘清峰,邓垒,王文卿,赵瑞芝,杨斯苒,易俊林,李晔雄. HT全脑+病灶同步推量放疗多发性脑转移瘤剂量学及临床分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27:435-440.]
- [5] van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47:779-784.
- [6] Chang JE, Khuntia D, Robins HI, Mehta MP. Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2007, 5:894-902.
- [7] van Nifterik KA, van den Berg J, Stalpers LJ, Lafleur MV, Leenstra S, Slotman BJ, Hulsebos TJ, Sminia P. Differential radiosensitizing potential of temozolomide in MGMT promoter methylated glioblastoma multiforme cell lines[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69:1246-1253.
- [8] NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer[DB/OL]. 2018[2019-10-10]. <http://nccn.org>.
- [9] Ma W, Li N, An Y, Zhou C, Bo C, Zhang G. Effects of temozolomide and radiotherapy on brain metastatic tumor: a systematic review and Meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2016, 92:197-205.
- [10] Bi N, Ma Y, Xiao J, Zhang H, Xu Y, Tian Y, Li J, Zhang Y, Liu Q, Wang K, Deng L, Wang W, Chen X, Liu F, Zhao R, Yang S, Huang X, Yi J, Hu C, Li Y. A phase II trial of concurrent temozolomide and hypofractionated stereotactic radiotherapy for complex brain metastases[J]. *Oncologist*, 2019, 24:E914-920.
- [11] Ma YC, Xiao JP, Bi N, Zhang HM, Xu YJ, Zhang Y, Liu QF, Deng L, Wang WQ, Liu F, Wang K, Zhao RZ, Yang SR, Yi JL, Li YX. Case-control study of fractionated stereotactic radiotherapy combined with temozolomide for large brain metastases[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2018, 27:348-353.[马玉超,肖建平,毕楠,张红梅,徐英杰,张焯,刘清峰,邓垒,王文卿,刘峰,王凯,赵瑞芝,杨斯苒,易俊林,李晔雄. FSRT联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的对照研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27:348-353.]
- [12] Wu X, Li JL, Xiao JP, Yang BY, Yu L, Wu XM, Wan JH, Xu HY, Kong JX. Efficacy and security of intrathecal with methotrexate in the treatment of meningeal carcinomatosis[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19:252-256.[吴熙,李俊岭,肖建平,杨渤彦,于雷,吴晓明,万经海,徐海燕,孔建新. 甲氨蝶呤鞘内注射治疗脑膜癌病疗效和安全性的临床观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19:252-256.]
- [13] Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, Boulanger T, Peters S, Watts C, Wick W, Wesseling P, Rudà R, Preusser M; EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4):84-99.

(收稿日期:2019-11-14)