

# 吉非替尼治疗以眩晕为首发表现的肺癌脑膜转移 1 例

Gefitinib in the Treatment for Meningeal Metastasis of Lung Cancer with Vertigo as the First Symptom: One Case Report // HONG Fang-fang, WU Xiao-dong, WANG Zhen-zhong

洪芳芳, 吴晓东, 王振忠

(余姚市人民医院, 浙江 余姚 315400)

主题词: 肺癌; 脑膜转移; 吉非替尼  
中图分类号: R734.2 文献标识码: B  
文章编号: 1671-170X(2014)12-1052-03  
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B018

脑膜转移 (meningeal metastasis, MM) 又称脑膜癌病 (meningeal carcinomatosis, MC), 是恶性肿瘤细胞广泛转移浸润脑膜、蛛网膜下腔的一类疾病。在引起脑膜癌病的原发肿瘤中, 肺癌占 22%~36%, 而肺腺癌脑膜癌病又占肺癌脑膜癌病的 50%~56%<sup>[1]</sup>。脑膜转移早期诊断较困难。最常见症状包括头痛呕吐、四肢乏力、视物模糊、意识改变、癫痫等。现将我科收治的 1 例以眩晕为首发表现的肺癌脑膜转移病例报道如下。

## 1 临床表现

患者, 女性, 58 岁, 因“眩晕 10 天, 加重 2 天”拟“慢性中耳炎”收住五官科。既往有双侧中耳炎病史 40 年, 伴双耳听力下降。入院查体: 意识清楚, 伸舌居中, 口角无歪斜, 颈抵抗可疑阳性, 脑膜刺激征阴性, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 0.25cm, 对光反应迟钝, 胸廓无畸形, 双肺呼吸音清, 双肺未闻及干湿啰音, 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 双侧病理征阴性。双侧外耳道干净, 双侧鼓膜穿孔, 中耳腔肉芽形成。音叉示“RT: 右耳全聋, 左侧阳性; WT: 偏向左侧; ST: 双侧缩短”。入院后常规胸片提示: 两肺弥漫斑点状高密度影。进一步胸部增强 CT 示右肺中叶结节灶、右侧少量胸水、右肺门淋巴结肿大 (Figure 1a)。腹部 B 超: (-)。4 天后因药物治疗后眩晕未见好转, 且神志转嗜睡。头颅增强 MRI 提示脑膜增厚、强化

通讯作者: 洪芳芳, 主治医师, 学士; 余姚市人民医院呼吸内科, 浙江省余姚市城东路 800 号 (315400); E-mail: 531478803@qq.com  
收稿日期: 2014-03-06; 修回日期: 2014-04-17

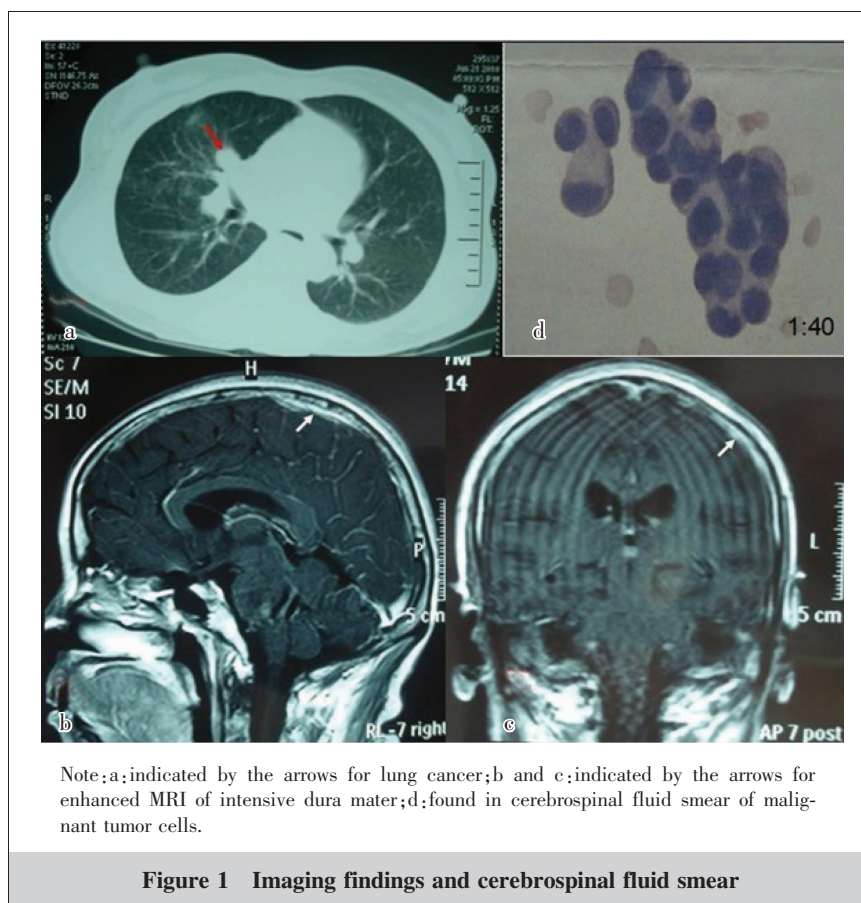


Figure 1 Imaging findings and cerebrospinal fluid smear

(Figure 1b, 1c)。静滴 20% 甘露醇 250ml 后腰穿测压: 150mmH<sub>2</sub>O。脑脊液常规示黄色微混, 白细胞总数 12 个/μl, 葡萄糖 (1.9mmol/L), 氯化物 (107mmol/L), 蛋白定量 (1 136mg/L)。脑脊液找脱落细胞找到少量恶性肿瘤细胞 (Figure 1d)。考虑“脑膜癌病, 肺癌 IV 期, 慢性中耳炎”转入呼吸内科治疗。神志转嗜睡, 下地行走困难。患者及家属拒绝行全脑放疗及全身化疗。结合血 CEA: 1 436.35μg/L, 考虑肺腺癌脑膜转移, 予吉非替尼 0.25g, qd, 口服, 靶向治疗近 1 个月。患者意识转清楚, 可下地活动, 无头痛、眩晕及呕吐症状。因经济原因中间

吉非替尼停药 2 周即出现头痛头晕呕吐症状。后继续吉非替尼 0.25g,qd,口服。住院治疗 3 个月后出院。出院时一般情况可,神志清,能下地行走。出院后存活 3 个月。

## 2 讨论

脑膜转移是由瑞士病理学家 Eberth 于 1870 年在肺癌患者尸解中偶然发现并描述。随着肿瘤患者诊断率提高和生存率延长,临床上发现脑膜转移呈现增多趋势。脑膜转移最常见于肺癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤,其中 9%~25% 肺癌患者出现脑膜转移,黑色素瘤发生率为 23%,乳腺癌为 2%~5%,腺癌是其最常见的病理组织学类型<sup>[2]</sup>。Hammerer<sup>[3]</sup>报道 5%~18% 的肺癌可出现脑膜癌病,尤其以腺癌和小细胞癌常见。脑膜转移通常发生在实体肿瘤的晚期。未经治疗的脑膜转移患者中位生存时间为 4~6 周,治疗后中位生存期仅为 3~4 个月<sup>[4,5]</sup>。本例患者出现症状后经治疗共存活 6 个月。

脑膜转移的临床表现较为多样且无特异性,故极易误诊。脑和脊髓的软脑(脊)膜内转移性肿瘤细胞弥漫性或多灶性、局限性种植、生长,引起脑脊液的回流改变,主要表现为脑、颅神经和脊髓神经根受损以及颅高压和脑膜刺激的症状和体征<sup>[1]</sup>。临床表现主要症状和体征的原因归结为三方面:①脑脊液吸收的通道被肿瘤阻塞而引起脑脊液回流受阻,进而导致颅压增高;②肿瘤通过蛛网膜下隙浸润而引起颅神经和脊神经根丧失功能;③肿瘤直接侵犯而引起脑局部的症状和脊髓功能丧失。本例患者以眩晕为首发症状临床报道较少见。

脑膜癌病的早期诊断较困难。目前秦娜等<sup>[6]</sup>根据参考文献总结诊断标准如下:①有明确肿瘤的病史及诊治经过;②出现脑实质转移难以解释的神经系统症状和体征;③典型的影像学特征;④CSF 肿瘤标志物水平异常;⑤CSF 中发现恶性肿瘤细胞。Pavlidis<sup>[7]</sup>报道增强 MRI 灵敏度为 70%,CT 约为 30%~50%。欧阳汉等<sup>[8]</sup>认为脑膜转移瘤的增强 MRI 表现可分为 4 种类型:①脑积水:伴或不伴有脑膜或室管膜的强化;②硬脑膜—蛛网膜强化型:表现为颅骨内板大脑凸面连续的、粗的弧线形强化,不延伸至脑沟内;③软脑膜—蛛网膜强化型:表现为脑表面连续的、可延伸至脑沟内的细线状或结节状强化;④室管膜下强化。其认为软脑膜—蛛网膜强化最常见,硬脑膜—蛛网膜强化相对少见。脑脊液中找到恶性肿瘤细胞是诊断的金标准,但阳性率不高。一些研究认为 1 次腰穿的细胞阳性率为 50%,3 次腰穿的阳性率可以提高到 90%。王贤军等<sup>[9]</sup>通过脑脊液细胞 DNA 含量的流式细胞仪分析确诊脑膜转移瘤患者 1 例。Wang 等<sup>[10]</sup>研究认为脑脊液中 CYFRA21-1、NSE、CEA 3 种肿瘤标志物水平对于肺癌脑膜转移的诊断,尤其对于那些细胞学和 MRI 检查难以确诊的患者,具有重要的临床意义,联合检测为最佳组合。本例患者胸部 CT 发现肿块,头颅增强 MRI 表现为脑膜增厚、强化,脑脊液中找到恶性肿瘤细胞,考虑肺癌脑膜转移诊断明确,结合血 CEA 增高明显,肺腺癌可能性大。

目前脑膜转移治疗手段主要包括全身化疗、鞘内化疗、

全脑或全脊髓放疗、靶向治疗等。由于全身化疗所应用的药物多数不能透过血脑屏障,全身化疗在脑膜转移癌中的意义尚不明确,化疗药物能否通过血脑屏障到达脑脊液并在脑脊液中达到抑制肿瘤细胞的有效浓度是决定全身化疗疗效的关键<sup>[11]</sup>。鞘内化疗常用药物为氨甲喋呤、阿糖胞苷、噻替哌。鞘内注射化疗药物可以使脑脊液达到足够高的药物浓度来抑制脑脊液及脑膜表面的癌细胞<sup>[12]</sup>。但随机对照试验未能证实鞘内化疗的好处<sup>[13]</sup>。主要考虑是目前常用这些药物对癌细胞并不敏感。全脑或全脊髓放疗为治疗脑膜转移常用方法,报道能改善神经系统症状,但没能延长脑膜转移患者生存期<sup>[14]</sup>。而陈东福等<sup>[15]</sup>认为肺癌脑膜、脊膜转移行姑息性全脑和病变段脊髓照射,对减轻患者痛苦,改善生存治疗,延长生存期有重要意义。全身化疗、鞘内化疗、放疗是治疗脑膜转移常用方法,但上述治疗能否延长生存期尚不能得出确切结论<sup>[16]</sup>。吉非替尼是小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。尽管临床前研究显示吉非替尼在小鼠脑组织中的分布很少,但在临床试验研究中发现其对脑转移癌有一定抑制作用<sup>[17]</sup>。吉非替尼在肺癌中枢神经系统转移的治疗中逐步得到重视。Sudo 等<sup>[18]</sup>报道吉非替尼用于肺癌引起的脑膜癌病可以达到 60% 的疾病稳定率,而其副作用多可耐受。靶向药物吉非替尼和厄罗替尼可以通过血脑屏障,应用吉非替尼治疗可以缓解 EGFR 基因突变的肺腺癌脑膜癌病的症状,延长生存期<sup>[19,20]</sup>。本例患者肺癌脑膜转移诊断明确,患者及家属拒绝放化疗,单独应用吉非替尼治疗后明显改善症状,存活 6 个月。系统应用或鞘内注射靶向药物为脑膜转移的治疗开辟了新的思路。但仍亟需前瞻性的临床研究设计来明确靶向治疗在脑膜转移中的价值。

脑膜转移是肺癌的严重并发症之一,较之脑实质转移有诊断难、症状重、进展快、疗效差的特点,死亡率高,预后差。提高对此病的认识非常重要,包括靶向治疗在内的抗肿瘤治疗能够延长患者生存期,更佳的治疗模式仍有待进一步探索。

## 参考文献:

- [1] Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis[J]. Neurologist, 2006, 12(4): 179-187.
- [2] Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT. Meningeal carcinomatosis in solid tumors [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2011, 69(4): 973-980.
- [3] Hammerer V. Diagnosis and treatment of carcinomatous meningitis in lung cancer[J]. Rev Mal Respir, 2007, 24(8 Pt 2): 6s222-6s225.
- [4] Nagano T, Kotani Y, Kobayashi K, et al. Long-term outcome after multidisciplinary approach for leptomeningeal carcinomatosis in a non-small cell lung cancer patient with poor performance status[J]. Intern Med, 2011, 50(24): 3019-3022.

- [5] Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis [J]. Cancer Treat Rev, 1999, 25(2): 103-119.
- [6] Qin N, Zhang Q, Wang JH, et al. Clinical observation of 35 cases with carcinoma meningitis secondary to lung cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 17(4): 352-355. [秦娜, 张权, 王敬慧, 等. 35 例肺癌脑膜转移的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(4): 352-355.]
- [7] Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis [J]. Ann Oncol, 2004, 15 Suppl 4: iv285-iv291.
- [8] Ouyang H, Zhou CW, Zhang HM. MRI features of brain metastases of lung cancer [J]. Chinese Journal of Oncology, 2004, 26(5): 315-318. [欧阳汉, 周纯武, 张红梅. 肺癌脑转移的 MRI 特点[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(5): 315-318.]
- [9] Wang XJ, Jin WJ. A case report: cerebrospinal fluid flow cytometry analysis of DNA content of meningeal metastasis carcinoma patient [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2004, 27(10): 693. [王贤军, 金文君. 脑脊液 DNA 含量的流式细胞分析脑膜转移癌患者一例[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(10): 693.]
- [10] Wang P, Piao Y, Zhang X, et al. The concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in cerebrospinal fluid can be useful indicators for diagnosis of meningeal carcinomatosis of lung cancer [J]. Cancer Biomark, 2013, 13(2): 123-130.
- [11] Berg SL, Chamberlain MC. Current treatment of leptomeningeal metastases: systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and symptom management [J]. Cancer Treat Res, 2005, 125(1): 121-146.
- [12] Yoshida S, Morii K. Intrathecal chemotherapy for patients with meningeal carcinomatosis [J]. Surg Neurol, 2005, 63(1): 52-55.
- [13] Rudnicka H, Niwińska A, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis-the role of multimodality treatment [J]. J Neurooncol, 2007, 84(1): 57-62.
- [14] Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis [J]. Strahlenther Onkol, 2010, 186(2): 63-69.
- [15] Chen DF, Li JY, Yin WB, et al. Meninges metastases of lung cancer: report on 15 patients [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2000, 9(1): 36-38. [陈东福, 李建英, 殷蔚伯, 等. 肺癌脑膜、脊膜转移 15 例临床分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2000, 9(1): 36-38.]
- [16] Chowdhary S, Chamberlain M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2005, 3(5): 693-703.
- [17] Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, et al. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3496-3502.
- [18] Sudo J, Honmura Y, Kurimoto F, et al. Meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2006, 44(11): 795-799.
- [19] Fukuhara T, Saijo Y, Sakakibara T, et al. Successful treatment of carcinomatous meningitis with gefitinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a mutated EGF receptor gene [J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 214(4): 359-363.
- [20] Kanaji N, Bandoh S, Nagamura N, et al. Significance of an epidermal growth factor receptor mutation in cerebrospinal fluid for carcinomatous meningitis [J]. Intern Med, 2007, 46(19): 1651-1655.

## 本刊启事

近期发现有人恶意向《肿瘤学杂志》投稿作者发送虚假性、欺骗性内容的留言、通知,进行诈骗活动。他们主要通过短信方式通知稿件作者缴纳稿件相关费用,或者假冒《肿瘤学杂志》工作人员向用户索取用户名或密码。对这种恶劣的违法行为,本刊将持续保持关注,并向公安机关举报。同时郑重地提醒广大作者:

本刊版面费收取通知是以邮件形式 (zlxzz04@126.com) 发送到作者在投稿系统注册时使用的电子邮箱,同时附文稿的校对清样(PDF 格式),并以《肿瘤学杂志》投稿系统发送短信提醒作者查看相关邮件,但该短信中不会提及具体的收费金额等,请务必以邮件内容为依据! 作者均可自行登录投稿系统查看并核对该稿件的有关信息。

本刊不收审稿费,不收取任何形式的加急费等额外费用。请各位作者收到类似诈骗短信时,务必提高警惕,有任何问题可及时联系编辑部,电话:0571-88122280(编务办公室),0571-88122556(主任办公室)。

《肿瘤学杂志》网址 <http://www.chinaoncology.cn> 电子邮箱: zlxzz04@126.com