1 例度伐利尤单抗联合放疗治疗三阴性乳腺癌脊髓转移的病例分析

于慧敏[1]，闵学雅[2]，乔诗淇[2]，高　贞[1]，底学敏[1]，张宏涛[1]*
（1. 河北省人民医院肿瘤一科，河北石家庄 050051；2. 河北医科大学研究生学院，河北石家庄 050017）

摘要：脊髓转移瘤是一种非常罕见的神经系统疾病，发病率低、死亡率高、生存期短，目前相关的临床特征报道较少，尚缺乏足够认识，不易诊断及治疗。继发于三阴性乳腺癌脑转移、脑膜转移、脊髓转移的则更为罕见，临床治疗困难。该文报告了 1 例罕见三阴性乳腺癌异时性发生脑转移、脑膜转移、脊髓转移的 62 岁女性患者，经过放疗、度伐利尤单抗免疫治疗及贝伐珠单抗治疗后，患者临床症状有所改善，MRI 显示患者脑、脑膜及脊髓转移病灶均有所好转，自确诊脊髓转移后患者获得了 7 个月生存期。该病例提示，对于晚期多发中枢神经系统转移的三阴性乳腺癌难治性的患者，积极放疗联合免疫治疗可能会提高患者生存期并改善生活质量。

关键词：脊髓髓内转移；三阴性乳腺癌；脑膜转移；度伐利尤单抗；程序性死亡配体-1 抑制剂；放疗
中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188 (2022) 05-0609-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.020

Durvalumab combined with radiotherapy for treatment of rare spinal cord metastasis of triple-negative breast cancer

YU Huimi[1], MIN Xueya[2], QIAO Shiqi[2], GAO Zhen[1], DI Xuemin[1], ZHANG Hongtao[1]*
(*1. Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China;*
2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China)

Key words: spinal cord intramedullary metastasis; triple-negative breast cancer; meningeal metastasis; durvalumab; PD-L1 inhibitor; radiotherapy

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤，约占全球女性癌症病例总数的四分之一，占所有癌症死亡人数的 15%[1]。三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）约占所有乳腺癌的 15.0% ～ 20.0%，异质性显著[2]。TNBC 高复发、易转移、难治疗，转移性 TNBC 患者 5 年生存率不足 30%[3]，与其他类型的乳腺癌相比，其中位生存期仅 14 ～ 15 个月[4]。目前化疗仍是 TNBC 的标准治疗方案，但临床疗效欠佳，患者难以获得长期生存[5-6]。近年来研究发现 TNBC 的肿瘤微环境中，肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TILs）和程序性死亡配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）表达水平更高[7]，一方面，TILs 可对 TNBC 患者的预后及疗效进行预测；另一方面，TNBC 更有可能从靶向程序性死亡 -1（programmed death-1，PD-1）/PD-L1 的免疫检查点抑制剂的治疗中获益。

本研究介绍了 1 例 TNBC 合并脑转移伴罕见脊髓转移的患者，通过放疗联合 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗治疗，患者获得部分缓解，生存期延长，生活质量改善且未见神经系统并发症。

1　资料与方法

患者，女，62 岁。因左乳腺肿块 1 年入当地医院，并于 2008-06-24 行左乳腺癌根治术。术后病理如下，

收稿日期：2021-10-15
作者简介：于慧敏，主治医师，研究方向：放射性粒子植入治疗肿瘤剂量学及基础研究。
通信作者：张宏涛，副主任医师，研究方向：放射性粒子植入治疗肿瘤剂量学及3D打印技术研究。

左乳浸润性导管癌Ⅲ级；癌肿大小：3 cm×2 cm×2 cm，乳头下方及腋窝淋巴结（1/10）查见癌累及，底切缘未见癌累及；免疫组化：ER 阴性，PR 阳性，C-erbB-2 阳性，上皮钙黏素（E-cadherin）阳性，Ki-67 阳性率 80%。术后患者规律行 4 周期化疗，具体方案如下：D1，环磷酰胺 800 mg＋吡柔比星 60 mg＋多西他赛 60 mg；D2，多西他赛 60 mg，患者化疗后规律复查未见异常。

2018-12-29 患者因双眼视物重影就诊于某医院，头颅 MRI：轻度脑白质变性，头颅 MRA 及 MRV 成像未见狭窄形成，给予营养神经、改善循环后病情好转出院。2019-02-17 患者复查发现骨转移，于当地医院行左肩胛骨占位穿刺，病理结果：查见癌，考虑乳腺来源，免疫组化：CK7 阳性，CK 阳性，Gata-3 阳性，ER 阴性，PR 阴性，HER 阴性。随后患者行 6 周期紫杉醇（白蛋白结合型）联合卡培他滨化疗，并给予唑来膦酸规律治疗骨转移。后患者出现恶心、呕吐、双眼失明，于 2019-10-16 就诊于河北省人民医院。头部 MRI：双侧大脑半球、右侧基底节区、右侧小脑半球及小脑蚓部多发转移瘤；双侧顶部及左侧颞、枕部硬脑膜及双侧大脑半球部分脑膜转移可能性大；颅骨骨质信号欠均匀，考虑转移。患者乳腺癌术后化疗后，脑转移，脑膜转移。给予全脑放疗，GTV：30 Gy（每次 3 Gy，共计 10 次），脑干＜ 54 Gy，双眼＜ 50 Gy，视神经、视交叉＜ 50 Gy，患者按疗程完成放疗出院。因患者拒绝化疗，于 2019-11-24、2019-12-10、2019-12-24 入院行 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗 500 mg 免疫治疗＋贝伐珠单抗 0.2 g 抗血管生成药物治疗，并给予唑来膦酸抗骨转移治疗。2020-01-14 患者入院查头颅 MRI，与 2019-10-18 比较：本次检查左侧额顶枕叶转移瘤较前范围减小，余双侧大脑半球、右侧基底节区、右侧小脑半球及小脑蚓部多发转移瘤均未见显示。双侧顶部及左侧颞、枕部硬脑膜及双侧大脑半球部分柔脑膜转移可能性大，较前范围减小。颅骨骨质信号欠均匀，考虑转移，强化程度较前减低，范围较前明显缩小。2020-01-14 查 PET-CT：脊柱、双锁骨、双肩胛骨、双肱骨头、左侧肱骨上段、胸骨、双髋、双股骨上段及双侧多根肋骨多发骨转移，与 2019-10-18 的 PET-CT 结果比较，代谢明显减低，左侧肱骨上段新发高代谢病变，左侧肾上腺内侧肢高代谢结节，考虑转移，为新发病变。因患者腰骶部不适并伴有双下肢肌力较前明显下降，进一步查胸腰椎 MRI：所见胸腰骶椎椎体及部分附件多发骨转移。T11、L1、L4 椎体变扁，不除外病理性骨折。椎管内多发结节状强化，考虑转移可能性大。患者脊髓转移不除外，行腰椎穿刺术送病理：未查见癌细胞，见淋巴细胞样细胞。结合患者最新检查结果分析：患者多发脑转移经放疗联合免疫及静脉滴注抗血管生成治疗后完全缓解，全身 20 余处多发骨转移，经免疫及抗血管生成治疗后 PET-CT 显示代谢明显减低，仅有左侧肱骨上段新发高代谢病变及左侧肾上腺内侧肢新发高代谢结节，椎管内多发结节状强化，考虑转移，考虑为缓慢进展。给予度伐利尤单抗 500 mg 免疫治疗＋贝伐珠单抗 0.2 g 静脉滴注抗血管生成治疗后，行全脊髓放疗，PTV：40 Gy（每次 2 Gy，共计 20 次），患者放疗至 PTV 38 Gy（每次 2 Gy，共计 19 次），要求出院。放疗过程中患者双下肢肌力减低明显好转，患者脊髓放疗后，继续给予度伐利尤单抗 500 mg 免疫治疗＋贝伐珠单抗 0.2 g 静脉滴注抗血管生成治疗＋唑来膦酸治疗骨转移，患者出院后下肢肌力明显好转，由截瘫恢复到可应用助力器独立行走，视力由失明到出现光感并出现短暂的可见模糊影像，后未规律应用免疫及抗血管生成治疗。2020-05-25 复查头颅增强 CT，与 2020-01-15 比较：左侧额顶叶转移瘤较前略减小，左枕叶转移瘤未见明显改变。双侧顶部及左侧颞、枕部硬脑膜及双侧大脑半球部分柔脑膜转移可能性大，较前范围缩小。胸椎 MRI：T7-8 椎间隙水平及下胸段脊髓转移较 2020-01-18 好转。MRI 示患者脊髓转移灶有缓解，生活质量有提高，后患者未规律治疗，2020-08 因多器官衰竭死亡。患者自确诊脊髓

转移后获得近 7 个月生存期。患者影像资料详见图 1、图 2。

2 讨论

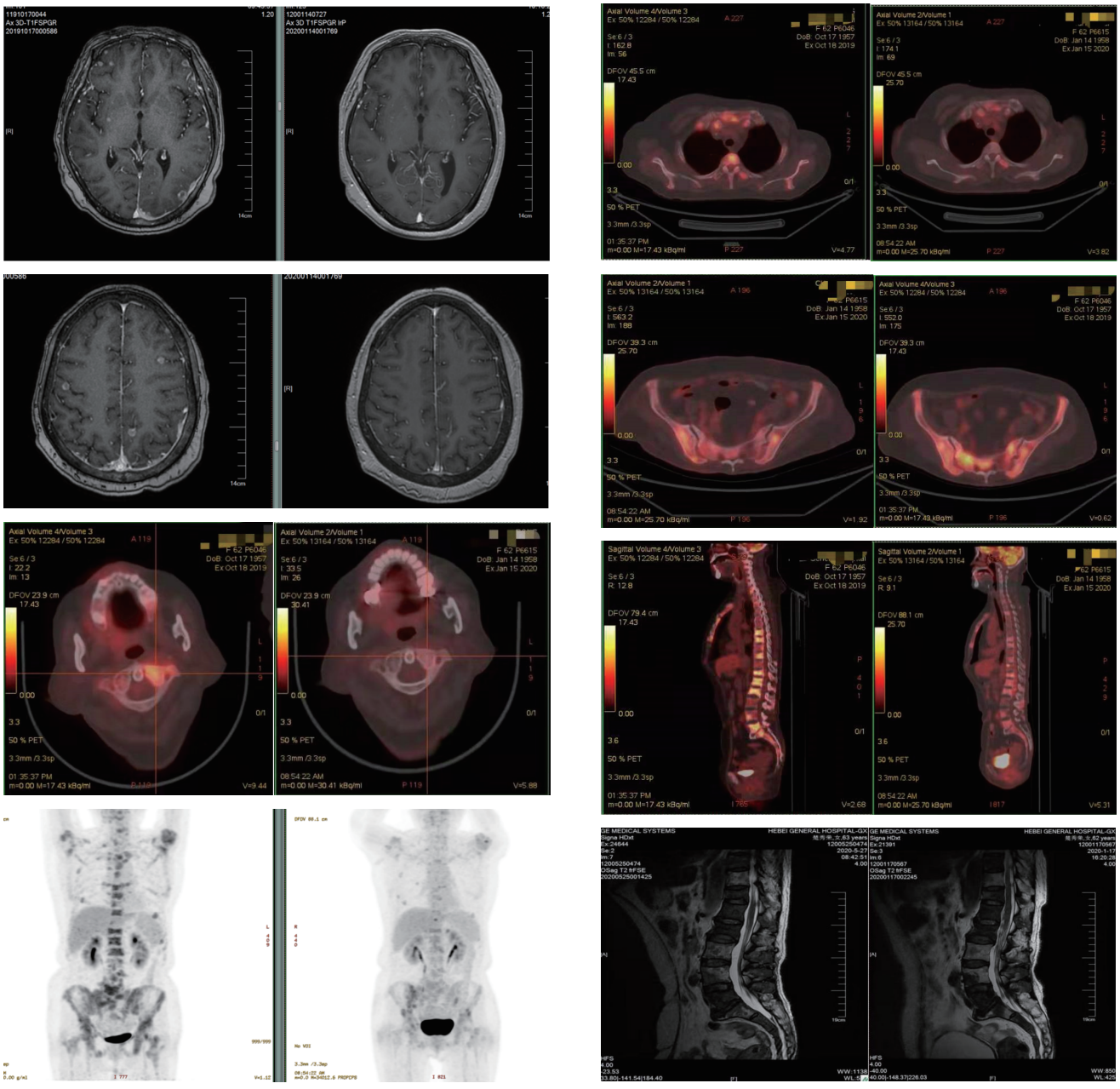
TNBC 是一种难治性乳腺癌，虽仅占新发乳腺癌病例的 11.2% 左右，但却是乳腺癌相关死亡的主要原因 [8]。含铂两药联合方案仍为一线主要推荐方案 [9]。脊髓髓内转移瘤 (intramedullary spinal cord metastasis，ISCM) 临床较为罕见，其发生率仅为 0.1% ～ 0.4%[10]，尸检 ISCM 的发生率小于 2%，常发生在恶性肿瘤晚期，原发肿瘤以肺癌和乳腺癌常见，乳腺癌中枢系统转移中，ISCM 约占 8.5%。近年来，由于生存期延长、新药的应用及诊断水平进步，ISCM 患者人数有所增加 [11]。由于发生率低，目前仍缺少标准治疗方案，临床未见关于应用免疫抑制剂联合放疗治疗 TNBC 脊髓转移的文献报道。

ISCM 发生率低，症状多不典型，且常伴全身其他部位转移，尤其大多数出现在脑转移后，临床症状多易被忽视，导致诊断率低，病程晚期，进展快，中位生存期仅为 3 ～ 4 个月 [10]，只有 5% 的患者在生前确诊，大部分患者在确诊后 3 ～ 6 个月死亡。ISCM 临床表现通常为疼痛、感觉改变、肌力减退、大小便功能障碍等神经系统表现 [12]，临床症状进展迅速，通常为数天到数周。Duransoy 等 [13] 报道了 1 例 ISCM 患者，仅 1 周时间患者由双下肢疼痛麻木进展为双下肢瘫痪。Lee 等 [14] 报道了 11 例脊髓转移患者，自确诊脊髓转移至死亡平均生存期仅为 3.9 个月。本例患者以骶尾部麻木不适为首发症状，随即出现下肢肌力进行性减退直至瘫痪卧床，提示由于 ISCM 缺乏特异性临床表现，当恶性肿瘤患者出现快速恶化的神经系统症状时，要警惕 ISCM 的可能。ISCM 的转移机制主要有血行转移、经软脑膜转移及直接侵犯三种 [15]，可发生在脊髓各段，单发或多发，常见于颈胸段脊髓。脑脊液检查通常无特异性，多数细胞检查呈阴性，诊断主要依靠 MRI 检查，定位、定性诊断均有价值，具体表现为 T1WI 为等或低信号，T2WI 多为高信号病灶，增强后可表现为斑片状、环形、斑点状及结节状强化病灶，以斑片状及环形强化为主，并不一定伴有相邻椎体的破坏。诊断上根据原发肿瘤病史、常伴有其他脏器的转移性病灶、脊髓压迫症的临床表现、辅助检查结果尤其是 MRI 检查可明确诊断，同时应与髓外肿瘤、脊髓副肿瘤综合征进行鉴别。

脊髓转移目前尚无标准治疗方案，手术为首选治疗手段，能获得最佳的减压方式并为后续治疗提供诊断指导 [16]，但脊髓转移多发生于晚期，患者一般情况差且伴全身多发转移，手术往往难以进行。激素治疗在脊髓侵犯症状持续恶化的患者中，可通过缓解脊髓水肿、降低硬脊膜张力，以缓解疼痛、改善神经功能。单纯化疗较少用于 ISCM，因为药物很难通过血脑屏障，且部分学者认为化疗并不能给患者带来任何生存获益 [17]。

多项临床研究结果证实放疗对 ISCM 的疗效十分肯定，但由于 ISCM 发生率低，相关研究较少，目前尚无统一的标准放疗模式。Lee 等 [14] 通过 20 ～ 30 Gy 放疗剂量治疗 11 例脊髓转移癌，其中 2 例运动功能获得暂时缓解。有研究发现接受放疗的患者中位生存期为 4 个月，而未接受放疗患者仅 2 个月 [18]。但放疗作用有限，且大部分患者神经系统症状改善并不明显 [19]。靶向治疗在 ISCM 中的应用尚不成熟。1 例报道恶性脑胶质瘤脊髓转移应用贝伐珠单抗，抗血管生成治疗获得了一定的疗效 [20]，但在 TNBC 脊髓转移中未见报道。

近年来，有研究证实 TNBC 可从免疫治疗中获益，Mittendorf 等 [21] 发现 PD-L1 在 TNBC 中具有高表达性，约在 20% TNBC 患者中有转录和蛋白表达，高于其他类型乳腺癌患者，推测 PD-L1 表达与 TNBC 严重程度呈正相关。2019 年 FDA 批准了全球首款用于 TNBC 的免疫治疗药物阿替利珠单抗。这是首个在 TNBC 治疗中彰显出总生存期改善的免疫药物，Ⅲ期临床研究显示，在表达 PDL-1 抗体的 TNBC 中，中位总生存期从 15.5 个月延长至 25 个月，且未增加严重 3 ～ 4 级不良反应。这些数据表明，



A B A B

图 1 治疗前（A）和治疗后（B）影像学检查

Figure 1 Imaging examination before (A) and after (B) treatment

阻断 PD-1/PD-L1 以及破坏调节性 T 细胞的模式可能是一种可行的、有希望的治疗方法[22]，遗憾的是目前免疫疗法入组的晚期 TNBC 病例中尚无脊髓转移患者。

度伐利尤单抗是一种人免疫球蛋白 1κ 单克隆抗体，可抑制 PD-L1 与其受体 PD-1 和 CD80 的结合，目前已经应用于晚期 TNBC 的治疗并取得一定疗效[23]。本例 TNBC 患者，脑转移、脑膜转移经放疗及度伐利尤单抗治疗后，脑转移病灶、脑膜转移病灶明显好转，甚至部分病灶完全缓解，多发骨转移高代谢在 PET-CT 上均有缓解，考虑免疫治疗联合抗血管生成治疗对中枢转移有效，这与 IMpassion130



A B

图 2 治疗前（A）和治疗后（B）的脊髓转移 MRI 影像
Figure 2 MRI of spinal cord metastasis before（A）and after（B）treatment

研究对于晚期 TNBC 脑转移经阿替利珠单抗免疫治疗有效一致。该例患者随后出现脊髓转移，给予脊髓转移病灶 38 Gy 局部放疗联合度伐利尤单抗全身免疫治疗＋贝伐珠单抗抗血管生成治疗，患者 MRI 示脊髓转移病灶完全缓解，临床症状显著改善，患者从截瘫转为可应用助力器行走，从双眼失明到有感光性并出现短暂的模糊视物，生活质量得到一定提高，并且神经系统症状并未加重，未见明显不良反应，提示放疗联合免疫治疗可能对脊髓转移灶也有疗效。该例患者脊髓转移确诊前已经出现多发脑转移、脑膜转移、骨转移，并且经过多周期化疗，获得 7 个月生存期实属不易，最终患者死于多脏器衰竭。免疫联合其他方式的综合治疗方案为转移性晚期 TNBC 脊髓转移的患者带来了希望，提供了一种可能有效的治疗手段。

TNBC 出现脊髓转移较为罕见，尚无有效治疗方法，ISCM 预后差、进展快、死亡率高，早期诊断对缓解症状非常重要，目前仍无有效的标准治疗指南，免疫联合放疗等综合治疗手段可能提高 TNBC 脊髓转移患者的生存率和预后，为 TNBC 脊髓转移患者的治疗提供了新的治疗方案。

参考文献：

[1] Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Giriyappa DK, *et al*. Worldwide trends in breast cancer incidence from 1993 to 2012: Age-period-cohort analysis and joinpoint regression[J]. J Res Med Sci, 2020, 25(1): 98.

[2] Hwang SY, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. Pharmacol Ther, 2019, 199: 30-57.

[3] Shu S, Lin CY, He HH, *et al*. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer[J]. Nature, 2016, 529(7586): 413-417.

[4] Shi J, Liu F, Song Y. Progress: targeted therapy, immunotherapy, and new chemotherapy strategies in advanced triple-negative breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 9375-9387.

[5] Cardoso F, Costa A, Senkus E, *et al*. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) [J]. Ann Oncol, 2017, 28(12): 3111.

[6] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment[J]. Cancer Discov, 2019, 9(2): 176-198.

[7] Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, *et al*. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3): e175-e186.

[8] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al*. Triple-negative-breastcancer: clinical features and pattern sofrecurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4429-4434.

[9] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 781-797.

[10] Lunardi P, Corinaldesi R, Lunardi T, *et al*. Solitary intramedullary spinal cord metastasis from colon carcinoma: a case report and literature review[J]. Open J Modern Neurosurg, 2014, 4(1): 47-51.

[11] Aiello D, Mazzola R, Gregucci F, *et al*. Surprising complete response of intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer: a case report and literature review[J]. Tumori, 2017, 103(S1): e28-e30.

[12] O'Neill AH, Phung TB, Lai LT. Intramedullary spinal cord metastasis from thyroid carcinoma: Case report and a systematic pooled analysis of the literature[J]. J Clin Neurosci, 2018, 49: 7-15.

[13] Duransoy YK, Mete M, Selçuki M, *et al*. Isolated solitary intramedullary spinal cord metastasis presenting as the first

manifestation of small-cell lung cancer: report of a rare case[J]. Case Rep Neurol Med, 2012, 2012: 617280.

[14] Lee SS, Kim MK, Sym SJ, *et al*. Intramedullary spinal cord metastasis: a single-institution experience[J]. J Neurooncol, 2007, 84(1): 85-89.

[15] Liu WC, Chung CL, Chai CY, *et al*. Metachronous brain and intramedullary spinal cord metastases from nonsmall-cell lung cancer: a case report[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28(5): 289-293.

[16] Tan LA, Kasliwal MK, Nag S, *et al*. A rare intramedullary spinal cord metastasis from uterine leiomyosarcoma[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(9): 1309-1312.

[17] de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, *et al*. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome[J]. J Neurooncol, 2011, 104(2): 565-572.

[18] Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome[J]. Neurology, 1996, 47(4): 906-912.

[19] Hashii H, Mizumoto M, Kanemoto A, *et al*. Radiotherapy for patients with symptomatic intramedullary spinal cord metastasis[J]. J Radiat Res, 2011, 52(5): 641-645.

[20] Lomax AJ, Yannakou CK, Rosenthal MA. Spinal cord metastasis in a patient treated with bevacizumab for glioblastoma[J]. Target Oncol, 2013, 8(2): 153-155.

[21] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, *et al*. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 361-370.

[22] Schmid P, Adams S, Rugo HS, *et al*. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.

[23] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, *et al*. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer(MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(9): 1155-1164.

(编辑：刘玲玲)

(上接第 608 页)

[12] 谭小萍 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. 中国药业 , 2018, 27(Z1): 75.

[13] 丁菱 , 何善治 , 王敏 , 等 . 艾拉莫德对老年类风湿关节炎的疗效及其骨代谢分析 [J]. 吉林医学 , 2019, 40(6): 1269-1270.

[14] 杨浩杰 , 王治伦 , 王莉 , 等 . UBASH3A 和 SYNGR1 基因遗传变异与汉族类风湿性关节炎疾病活动度和严重性的关联性研究 [J]. 世界临床药物 , 2019, 40(6): 409-415.

[15] Fraenkel L, Bathon JM, England BR, *et al*. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1108-1123.

[16] Nozaki Y. Iguratimod: novel molecular insights and a new csDMARD for rheumatoid arthritis, from Japan to the world[J]. Life(Basel), 2021, 11(5): 457.

[17] 伍嘉琪 , 杨俏雯 , 陈秀敏 , 等 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性和安全性的系统评价和 meta 分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学 , 2018, 23(10): 1132-1140.

[18] Gong X, Liu WX, Tang XP, *et al*. Traditional Chinese medicine qingre huoxue treatment *vs.* the combination of methotrexate and hydroxychloroquine for active rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 679588.

[19] 孙静 , 张琨 , 吴丽萍 , 等 . 甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗类风湿关节炎的疗效及安全性的系统评价 [J]. 浙江医学 , 2018, 40(20): 2273-2277.

[20] 丁瑞 , 阳毅 , 侯俊霞 , 等 . 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β-CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2017, 23(3): 318-321.

[21] 王欣燕 , 刘建红 , 黄显元 . 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2020, 26(3): 412-415.

(编辑：史琦琪)