

• 论 著 •

非小细胞肺癌脑转移出现脑膜转移的高危影响因素、治疗方式选择及相关生存时间研究*

周开甲¹, 周 冰², 陈泽磊³, 柯清仙¹, 刘晓莺¹

(1. 福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院/复旦大学附属肿瘤医院福建医院神经肿瘤外科, 福建 福州 350001; 2. 福建医科大学基础医学院, 福建 福州 350001; 3. 福州大学计算机学院, 福建 福州 350001)

[摘 要] **目的** 探讨非小细胞肺癌脑转移患者出现脑膜转移的高危影响因素、治疗方式选择策略及相关生存时间。**方法** 通过回顾性分析方法, 选择福建省肿瘤医院 2014 年 1 月至 2024 年 1 月收治的 170 例非小细胞肺癌脑转移患者, 将其分为合并脑膜转移组(63 例)及无合并脑膜转移组(107 例), 比较 2 组基本临床特征、分子病理特征、生存期、治疗方式; 同时追踪、分析非小细胞肺癌脑转移合并脑膜转移患者的临床生存信息, 分析非小细胞肺癌脑转移患者出现脑膜转移的相关病程进展时间及生存时间。**结果** 121 例表皮生长因子受体(EGFR)突变非小细胞肺癌脑转移患者中 51 例(42.15%)出现了脑膜转移, 而在 EGFR 无突变非小细胞肺癌脑转移患者中只有 24.49%(12/49)出现了脑膜转移($\chi^2=4.663, P=0.031$)。合并脑膜转移患者有 49.20%(31/63)进行了鞘内注射化学治疗, 与无合并脑膜转移组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=64.393, P<0.001$)。而在其他治疗方式, 如手术、放射治疗、化学治疗、靶向、抗肿瘤血管生成及免疫治疗方式选择上, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现肺癌到出现脑膜转移的中位时间为 35 个月, 95% 可信区间为 27.230~42.770; 从发现肺癌脑转移到出现脑膜转移的中位时间为 12 个月, 95% 可信区间为 7.139~16.861。**结论** EGFR 突变是非小细胞肺癌脑转移患者发生脑膜转移的高危因素。对非小细胞肺癌出现脑、脑膜转移患者, 在综合治疗基础上加用鞘内注射化学治疗是一种有前景的治疗方式。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑膜转移; 脑转移; 基因检测; 高危因素

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.002

中图法分类号: R739.4

文章编号: 1009-5519(2024)19-3248-05

文献标识码: A

Study on high risk factors, treatment options and related survival time of meningeal metastasis in non-small cell lung cancer with brain metastasis*

ZHOU Kaijia¹, ZHOU Bing², CHEN Zelei³, KE Qingxian¹, LIU Xiaoying¹

(1. Department of Neurosurgical Oncology, Clinical Oncology School of Fujian Medical University/Fujian Cancer Hospital/Fudan University Affiliated Cancer Hospital Fujian Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. Basic Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China; 3. School of Computer Science, Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors, treatment strategies and related survival time of meningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer with brain metastasis. **Methods** A total of 170 patients with brain metastasis of non-small cell lung cancer in Fujian Cancer Hospital were analyzed retrospectively. They were divided into the combined meningeal metastasis group and the non-combined meningeal metastasis group. The basic clinical characteristics, molecular pathological characteristics, survival time and treatment options were compared between the two groups. At the same time, the clinical survival information of 63 patients with brain metastasis and meningeal metastasis of non-small cell lung cancer was tracked and analyzed, and the progression time and survival time of meningeal metastasis in patients with brain metastasis of non-small cell lung cancer were analyzed. **Results** Among the 121 patients with epidermal growth factor

* 基金项目: 福建省自然科学基金项目(2023J011255); 福建省卫生健康委员会科技计划项目(中青年骨干人才培养项目)(2021GGA044); 2024 年福建医科大学“大学生创新创业训练计划项目(创新训练项目, 一般项目)”(C2024072)。

作者简介: 周开甲(1977—), 博士研究生, 副主任医师, 主要从事神经肿瘤外科方面的工作。

(EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer and brain metastasis, 51 patients (42.15%) had meningeal metastasis. While only 24.49% (12/49) of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer without EGFR mutation had meningeal metastasis ($\chi^2=4.663, P=0.031$). 49.20% (31/63) of patients with meningeal metastasis received intrathecal chemotherapy, compared with no meningeal metastasis, the difference was statistically significant ($\chi^2=64.393, P<0.001$). There was no significant difference in other treatment methods, such as surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeting, anti-tumor angiogenesis and immunotherapy ($P>0.05$). The median time from the discovery of lung cancer to the occurrence of meningeal metastasis in 63 patients with non-small cell lung cancer with meningeal metastasis was 35 months, with a 95% confidence interval of 27.230–42.770. The median time from the discovery of brain metastases to the occurrence of meningeal metastases in 63 patients with brain metastases from non-small cell lung cancer with meningeal metastases was 12 months, with a 95% confidence interval of 7.139–16.861. **Conclusion** EGFR mutation is a high risk factor for meningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer brain metastasis. For patients with brain and meningeal metastasis of non-small cell lung cancer, intrathecal chemotherapy on the basis of comprehensive treatment is a promising treatment.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Meningeal metastasis; Brain metastasis; Genetic testing; High risk factors

非小细胞肺癌患者中, 3%~5% 会发生脑膜转移^[1], 一旦出现脑膜转移, 患者常常出现明显的临床症状, 生活质量明显下降, 通常预示着疾病晚期, 以及较差的预后^[2]。非小细胞肺癌脑膜转移的治疗是一个挑战, 因为目前多数治疗手段难以穿透血脑屏障, 造成颅内血药浓度低, 无法达到理想的杀灭肿瘤浓度, 治疗效果差^[3]。因此, 了解非小细胞肺癌脑转移患者发生脑膜转移的影响因素、疾病发展进程及合理选择治疗方式对于改善患者预后至关重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2024 年 1 月入住福建省肿瘤医院治疗、随访的非小细胞肺癌脑转移患者 170 例。入选标准: (1) 有明确病理证实为非小细胞肺癌, 且患者均做了表皮生长因子受体(EGFR)突变的分子病理检测; (2) 有明确的记录: 临床基本特征(性别、年龄)、治疗方式(手术、放射治疗、化学治疗、靶向、抗肿瘤血管生成、免疫、鞘内注射化学治疗); (3) 由头颅增强磁共振确诊脑转移, 由头颅增强磁共振或腰穿脑脊液找到瘤细胞确诊脑膜转移; (4) 随访终点为患者死亡或随访时间终止节点; (5) 所有入组患者均签署了知情同意, 本研究同时获得福建省肿瘤医院伦理委员会授权同意(伦理号: SQ-2021-121-01)。剔除标准: (1) 病理为小细胞肺癌或其他病理类型; (2) 临床、病理资料及随访信息不全者。

1.2 方法 采用回顾性分析方法, 将 170 例非小细胞肺癌脑转移患者为合并脑膜转移组(63 例)及无合并脑膜组(107 例), 比较 2 组基本临床特征、分子病理特征、生存期、治疗方式; 同时追踪、分析 63 例非小细胞肺癌脑转移合并脑膜转移患者的临床生存信息, 分

析非小细胞肺癌脑转移患者出现脑膜转移的病程进展情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS25.3 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数或构成比表示, 采用 χ^2 检验, 生存曲线采用 K-M 生存分析, 双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 170 例非小细胞肺癌脑转移患者临床基本特征 无合并脑膜转移组和合并脑膜转移组性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。与无合并脑膜转移组比较, 合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者 EGFR 突变率更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在 EGFR 突变非小细胞肺癌脑转移患者中有 42.15% (51/121) 出现了脑膜转移, 而在 EGFR 无突变非小细胞肺癌脑转移患者中只有 24.49% (12/49) 出现了脑膜转移($\chi^2=4.663, P=0.031$)。见表 1。

表 1 170 例非小细胞肺癌脑转移患者临床基本特征(n)							
组别	n	性别		年龄(岁)		EGFR	
		女	男	<58	≥58	无突变	有突变
无合并脑膜转移组	107	62	45	59	48	37	70
合并脑膜转移组	63	39	24	37	26	12	51
χ^2	—	0.258		0.208		4.663	
P	—	0.612		0.648		0.031	

注: —表示无此项。

2.2 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者不同治疗方式比较 合并脑膜转移患者有 49.20% (31/63) 进行了鞘内注射化学治疗, 与无合并脑膜转移比较, 差异有统计学意义($\chi^2=64.393, P<0.001$)。而

在其他治疗方式,如手术、放射治疗、化学治疗、靶向、抗肿瘤血管生成及免疫治疗方式选择上,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者总生存时间比较 无合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者综合治疗后中位总生存时间为 41 个月,95%

可信区间为 35.473~46.527;而合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者综合治疗后中位总生存时间为 45 个月,95%可信区间为 37.222~52.778。2 组中位总生存时间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.209,P=0.648$)。见图 1。

表 2 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者不同治疗方式比较(n)

组别	n	手术		放射治疗		化学治疗		靶向	
		否	是	否	是	否	是	否	是
无合并脑膜转移组	107	65	42	14	93	17	90	11	96
合并脑膜转移组	63	36	27	13	50	4	59	2	61
χ^2		0.214		—		1.692		3.332	
P	—	0.644		0.193		0.068		0.092	

组别	n	抗肿瘤血管生成		免疫		鞘内注射	
		否	是	否	是	否	是
无合并脑膜转移组	107	21	86	77	30	107	0
合并脑膜转移组	63	6	57	44	19	32	31
χ^2	—	3.029		0.087		64.393	
P	—	0.082		0.768		<0.001	

注:—表示无此项。

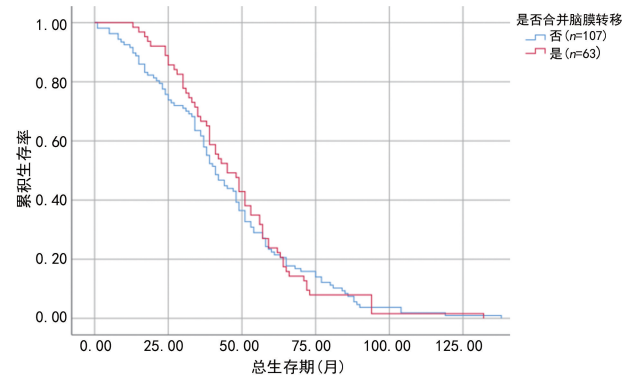


图 1 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者总生存曲线比较

2.4 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现脑转移到死亡的生存时间比较 无合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从首次发现脑转移到死亡的中位生存时间为 17 个月,95%可信区间为 12.331~21.669;而合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从首次发现脑转移到死亡的中位生存时间为 27 个月,95%可信区间为 19.222~34.778。2 组中位生存时间比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.712,P=0.100$)。见图 2。

2.5 63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现肺癌到出现脑膜转移时间 63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现肺癌到出现脑膜转移的中位时间为 35 个月,95%可信区间为 27.230~

42.770。见图 3。

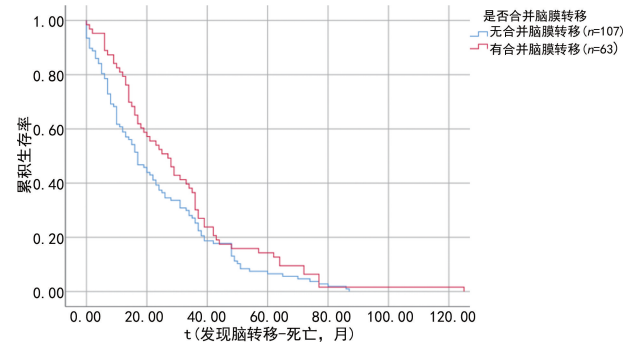


图 2 是否合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现脑转移到死亡的生存曲线比较

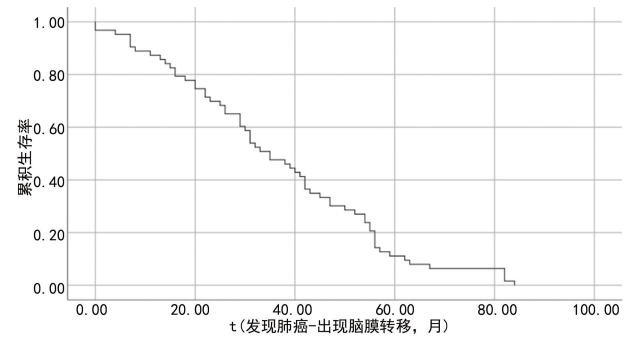


图 3 63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现肺癌到出现脑膜转移时间曲线

2.6 63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现脑转移到出现脑膜转移时间 63 例合并脑膜转

移非小细胞肺癌脑转移患者从发现肺癌脑转移到出现脑膜转移的中位时间为 12 个月,95%可信区间为 7.139~16.861。见图 4。

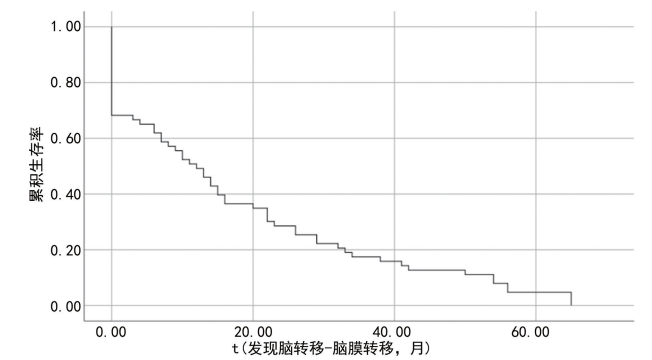


图 4 63 例合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者从发现脑转移到出现脑膜转移时间曲线

3 讨 论

非小细胞肺癌发生脑膜转移的确切机制尚未全明了,有研究表明,肿瘤细胞通过血液或淋巴系统穿透血脑屏障,最终在脑膜内定植生长^[4]。而发生脑膜转移的主要影响因素有 EGFR 突变、ALK 重排等分子标志物阳性的患者脑膜转移风险较高^[5];晚期非小细胞肺癌患者(尤其是Ⅲ期和Ⅳ期)脑膜转移的风险显著增加^[6];腺癌亚型的非小细胞肺癌患者脑膜转移的风险较高^[7];年轻、女性患者脑膜转移的风险较高^[8]。本文在前述研究的基础上,选择发生脑转移后的非小细胞肺癌患者,发现非小细胞肺癌脑转移患者后续发生脑膜转移的高危影响因素仍为 EGFR 突变,而与性别、年龄无关。同时本研究还发现(图 1):非小细胞肺癌脑转移患者出现脑膜转移后,临床症状明显,预期生存时间短,通过综合治疗,尤其结合鞘内注射化学治疗,取得了和无合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者相同的总生存时间,说明鞘内注射化学治疗对延长合并脑膜转移患者生存时间是有益的。另外本研究还发现,非小细胞肺癌脑转移患者从发现脑转移到死亡的生存时间与是否合并脑膜转移无关($P>0.05$),但是图 2 提示,2 组之间曲线有分开的趋势,合并脑膜转移非小细胞肺癌脑转移患者的生存时间似乎长于无合并脑膜转移患者,考虑可能主要在于合并脑膜转移患者中 EGFR 的突变更为常见,靶向治疗的效果更佳,同时推测对脑膜转移患者进行了鞘内注射化学治疗,可能也延长了患者的生存期,有待进一步的大样本研究证实。

本研究图 3、4 展示了 63 例非小细胞肺癌脑转移合并脑膜转移患者的疾病进展过程,在综合治疗过程中,从发现肺部恶性肿瘤到出现脑膜转移,中位时间为 35 个月,而从发现脑转移到出现脑膜转移的中位时间为 12 个月,这在既往的研究中未发现。本研究结果为进一步了解脑膜转移患者的疾病进展过程提供帮助,也提示在非小细胞肺癌诊治过程中,出现脑

转移的高峰发病时间为 3 年左右,在这个时间点,对可以增加脑部影像学检查的频率,以早期发现脑转移,尽早予以相应治疗。同时在出现脑转移后 1 年左右为脑膜转移的高峰发病时间,在这一时间点,应该提高警惕,对于临床出现无特异性的轻微症状体征,影像学无明显表现时,应考虑可能出现脑膜转移,必要时行腰穿送检脑脊液进行明确诊断,早发现、早治疗,改善患者生活质量,延长生存时间。

在治疗方式选择方面,脑膜转移的治疗需综合考虑患者的病理类型、分子生物标志物状态、病情进展及个人偏好等因素^[9]。随着靶向治疗和免疫治疗的发展,部分患者可获得较好的治疗效果^[10]。然而,治疗策略的选择仍需个体化,以最大限度地延长生存时间和改善生活质量。有研究发现,对于携带特定分子标志物的患者,靶向治疗药物能有效控制病情^[11];而全脑放射治疗或局部放射治疗在控制脑膜转移方面疗效存在较大争议^[12];化学治疗药物通过脑脊液循环作用于脑膜转移细胞,能够获得良好的效果^[13],但是药物如何更加高效地透过血脑屏障,提升药物在脑脊液中的浓度目前还面临着挑战。通过腰穿鞘内注射或者脑室鞘内注射化学治疗展现了较好的治疗前景^[14],本研究也证实了这一点:针对脑膜转移患者,在传统综合治疗的基础上,通过鞘内注射化学治疗,可以使发生脑膜转移的非小细胞肺癌脑转移的生存时间与无脑膜转移患者无差异。当然,对于脑膜转移患者,包括疼痛管理、营养支持等在内的对症支持治疗,有助于提高患者生活质量。

综上所述,EGFR 突变是非小细胞肺癌脑转移患者发生脑膜转移的高危因素。对于非小细胞肺癌患者,发现肺癌后 35 个月左右是出现脑膜转移的高峰时间,而出现脑转移后 12 个月左右是出现脑膜转移的高峰时间。在这 2 个时间段,要高度警惕脑膜转移的发生,可以提高影像学的检查频率,必要时尽早行腰穿脑脊液检查,对脑膜转移做到早发现、早干预,改善患者生活质量,延长生存时间。而对非小细胞肺癌出现脑、脑膜转移患者,在综合治疗基础上加用鞘内注射化学治疗是一有前景的治疗方式。

参考文献

[1] ZHU Y Z, CUI Y S, ZHENG X, et al. Small-cell lung cancer brain metastasis: From molecular mechanisms to diagnosis and treatment[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868 (12):166557.

[2] PENG W Y, PU X X, JIANG M L, et al. Dacomitinib induces objective responses in metastatic brain lesions of patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: A brief report[J]. Lung Cancer, 2021, 152:66-70.

[3] SUN Y J, AI X H, LU S. Tagrisso incremental therapy in a case of meningeal metastasis of lung cancer with EGFR mutation: A case report[J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(2): 323-330.

[4] PAN Z Y, SONG Y Y, JIANG T C, et al. Clinical trials on intrathecal pemetrexed treated leptomeningeal metastases from solid tumors[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2022, 44: 112-119.

[5] ZHANG K Y, DAI Z X, LIU S, et al. Clinical value of cerebrospinal fluid ctDNA in patients with non-small cell lung cancer meningeal metastasis[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2020, 23(12): 1039-1048.

[6] KANEKO K, NAGAO M, UEDA K, et al. Simultaneous evaluation of brain metastasis and thoracic cancer using semiconductor C-methionine PET/CT imaging [J]. Ann Nucl Med, 2024, 38(4): 278-287.

[7] STRATMANN J A, ALTHOFF F C, DOEBEL P, et al. Sotorasib in KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: A multicenter real-world experience from the compassionate use program in Germany [J]. Eur J Cancer, 2024, 201: 113911.

[8] QU J, ZHANG T, ZHANG X, et al. MRI radiomics for predicting intracranial progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. Clin Radiol, 2024, 79(4): e582-e591.

[9] LUO S, LI P, ZHANG A Q, et al. G-CSF improving combined whole brain radiotherapy and immunotherapy prognosis of non-small cell lung cancer brain metastases[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130: 111705.

[10] REMON J, SAW S P L, CORTIULA F, et al. Perioperative treatment strategies in EGFR-mutant early-stage NSCLC: Current evidence and future challenges [J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(2): 199-215.

[11] HELENA A Y, GOTO Y, HAYASHI H, et al. HERTHENA-Lung01, a phase II trial of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and platinum-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(35): 5363-5375.

[12] SAWADA H, TANIGUCHI Y, IIZUKA S, et al. Entrectinib response to ROS1-fusion-positive non-small-cell lung cancer that progressed on crizotinib with leptomeningeal metastasis: A case report[J]. Case Rep Oncol, 2023, 16(1): 1558-1567.

[13] DONG W, ZHUGE J K, YU P L, et al. Case report: Successful sequential therapy of crizotinib and entrectinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer with brain metastasis in later-settings[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(51): e36591.

[14] 韩解非, 陈恺, 王策, 等. 甲氨蝶呤鞘内注射对 EGFR 突变型奥希替尼耐药后肺腺癌脑膜转移患者的疗效及生存分析[J]. 癌症, 2023, 42(5): 268-274.

(收稿日期: 2024-03-23 修回日期: 2024-07-03)

(上接第 3247 页)

[28] SLADE D. Maneuvers on PCNA rings during DNA replication and repair[J]. Genes(Basel), 2018, 9(8): 416.

[29] BOEHM E M, POWERS K T, KONDRATICK C M, et al. The proliferating cell nuclear antigen(PCNA)-interacting protein(PIP) motif of DNA polymerase η mediates its interaction with the C-terminal domain of rev1[J]. J Biol Chem, 2016, 291(16): 8735-8744.

[30] SHI Y. Caspase activation, inhibition, and reactivation: A mechanistic view [J]. Protein Sci, 2004, 13(8): 1979-1987.

[31] BRENTNALL M, RODRIGUEZ-MENOCAL L, DE GUEVARA R L, et al. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis[J]. BMC Cell Biol, 2013, 14: 32.

[32] WADEY K S, SOMOS A, CROSS S J, et al. Monitoring cellular proliferation, migration, and apoptosis associated with atherosclerosis plaques in vitro [J]. Methods Mol Biol, 2019: 133-167.

[33] SUN S, XUAN F, FU H, et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of caspase-3 from the oriental river prawn, macrobrachium nipponense when exposed to acute hypoxia and reoxygenation[J]. Fish Shellfish Immunol, 2017, 62: 291-302.

(收稿日期: 2024-01-15 修回日期: 2024-06-13)