

阿法替尼治疗 *EGFR* G719A 突变的肺腺癌脑膜转移一例报道并文献复习

穆宁 马春华 李金铎 刘梅 李林 姜榕

【摘要】 目的 报道 1 例存在 *EGFR* 外显子 18 G719A 点突变的肺腺癌脑膜转移患者的诊断与治疗经过。**方法与结果** 男性患者, 34 岁, 晚期肺腺癌诊断明确, 经多周期含铂类药物的静脉化疗方案治疗后病情稳定 14 个月, 继而出现头痛、头晕, 经系统检查后确诊为脑膜转移, 继续行静脉化疗联合全脑放射治疗, 病情仅稳定 4 个月, 随后出现顽固性头痛、双目失明, 为缓解脑积水、颅内高压引起的临床症状, 急诊行右侧侧脑室-腹腔分流术, 因不能耐受鞘内化疗, 行脑脊液基因检测发现 *EGFR* 外显子 18 G719A 点突变, 予阿法替尼靶向分子化疗, 病情稳定 55 周。**结论** 肺腺癌脑膜转移患者脑脊液标本检测到 *EGFR* 基因突变可以指导临床制定治疗策略, 阿法替尼可以有效治疗存在 *EGFR* 外显子 18 G719A 点突变的肺腺癌脑膜转移, 且不良反应可耐受。

【关键词】 肺肿瘤; 脑膜肿瘤; 肿瘤转移; 抗肿瘤联合化疗方案; 受体, 表皮生长因子; 基因; 突变

Afatinib successfully treated leptomeningeal metastasis of lung adenocarcinoma in a patient with *EGFR* G719A mutation in detection of cerebrospinal fluid

MU Ning, MA Chun-hua, LI Jin-duo, LIU Mei, LI Lin, JIANG Rong
Department of Intervention, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China
Corresponding author: JIANG Rong (Email: jiangrong1989@sina.com)

【Abstract】 Objective To report the diagnosis and afatinib treatment of a patient with leptomeningeal metastasis of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon18: G719A mutation, detected in cerebrospinal fluid. **Methods** Cerebrospinal fluid specimens were obtained by lumbar puncture. *EGFR* mutation status was detected by next-generation sequencing (NGS) method. Afatinib molecular targeted drug therapy was given after positive results were obtained. **Results** The cerebrospinal fluid *EGFR* gene test of the patient suggested exon18: G719A mutation. After 8 weeks of afatinib treatment, chest CT showed that the lung lesions were smaller than before, and head MRI showed no obvious intracranial changes. The review indicated that the patient's tumor condition was stable and he had taken the medicine for 55 weeks. The main adverse drug reaction was rash (Grade 1). **Conclusions** *EGFR* mutation in cerebrospinal fluid detection of patients with leptomeningeal metastasis of lung adenocarcinoma can guide the clinical treatment strategy. Afatinib in treating leptomeningeal metastasis of lung adenocarcinoma accompanied by *EGFR* gene exon18: G719A mutation has definite clinical efficacy and is tolerable.

【Key words】 Lung neoplasms; Meningeal neoplasms; Neoplasm metastasis; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Receptor, epidermal growth factor; Genes; Mutation

Conflicts of interest: none declared

随着肺癌诊断与治疗技术的发展以及生存期的延长, 肺癌中枢神经系统转移的发生率和诊断率

不断增加, 其中 3.4% ~ 3.8% 患者发生脑膜转移^[1]。未治疗的脑膜转移患者中位生存期仅 4 ~ 6 周^[2]。肺腺癌是中枢神经系统转移风险最高的病理分型, 有 43.0% ~ 70.5% 的肺腺癌为表皮生长因子受体 (*EGFR*) 基因敏感突变^[3], 此类患者予 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂 (*EGFR*-TKIs) 可以显著延长生存期, 因

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.06.014

作者单位: 300350 天津市环湖医院肿瘤介入治疗科

通讯作者: 姜榕, Email: jiangrong1989@sina.com

此确定 *EGFR* 基因突变状态十分重要。对于无法获得组织标本进行基因检测的肺腺癌脑膜转移患者, 脑脊液标本是基因检测的有效补充^[4-5]。G719X 点突变为非经典突变, 是 *EGFR* 基因外显子 18 最常见的突变类型。研究显示, 第二代 *EGFR*-TKIs 阿法替尼治疗存在 *EGFR* G1719X 点突变的肺腺癌患者可以获得更好的临床疗效^[6]。本文报道 1 例肺腺癌患者, 经多周期药物化疗后发生脑膜转移, 脑脊液基因检测存在 *EGFR* 外显子 18 G719A 点突变, 予阿法替尼治疗后取得良好临床疗效, 为阿法替尼治疗存在 *EGFR* 基因非经典突变的肺腺癌脑膜转移提供了一定的治疗思路。

病例资料

患者 男性, 34 岁, 因肺腺癌药物化疗后 4 个月, 顽固性头痛 6 个月, 双目失明 3 周, 遂于 2018 年 4 月 18 日至我院就诊。患者约 2 年前(2016 年 5 月) 因胸闷就诊于外院, 胸部 CT 提示左下肺占位性病变, 考虑周围型肺癌; 纤维支气管镜活检提示(左下肺)肺腺癌, 予多西他赛 75 mg/m²(第 1 天)联合顺铂 75 mg/m²(第 1~3 天)静脉滴注, 间隔 21 天行第 2 周期, 共 6 个周期, 参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 评价客观疗效为部分缓解。患者 1 年前(2017 年 4 月)复查胸部 CT 提示左肺病变进展, 予二线化疗药物培美曲塞 500 mg/m²(第 1 天)联合卡铂 500 mg[曲线下面积(AUC)=5, 第 1 天]二线化疗药物静脉滴注, 间隔 21 天行第 2 周期, 共 10 个周期, 末次药物化疗时间为 2017 年 12 月。9 个月前(2017 年 6 月)出现头晕伴恶心、呕吐, 外院腰椎穿刺脑脊液细胞学见肿瘤细胞, 头部 MRI 增强扫描提示脑膜转移, 临床诊断为肺癌脑膜转移, 予甘露醇 250 ml/次(2 次/d)静脉滴注脱水降低颅内压。患者 7 个月前(2017 年 9 月)行血液标本基因检测[微滴式数字聚合酶链反应(DDPCR)]未见 *EGFR* 基因敏感突变, 予全脑放射治疗 2 Gy/次、15 次, 共 30 Gy。6 个月前(2017 年 10 月)头晕症状加重, 伴剧烈头痛, 甘露醇剂量逐渐增至 250 ml/次(4 次/d)静脉滴注, 但头痛伴恶心症状仍加重。3 周前(2018 年 3 月)出现双目失明。为进一步治疗至我院就诊, 门诊以“肺癌脑膜转移”收入院。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食较差, 大小便正常, 体重减轻约 10 kg。

既往史、个人史及家族史均无特殊。

入院后体格检查 间断性意识不清, 精神差;

双眼无光感, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 5 mm, 对光反射消失; 脑膜刺激征阳性; 左侧锁骨上触及多个大小 1 cm 的肿大淋巴结, 质地较韧, 活动性较差, 边界不清, 无压痛; 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音; 四肢肌力 4 级。

诊断与治疗经过 临床诊断为左肺周围型肺癌[IV 期, T3N3M1c(脑膜、淋巴结转移)], 美国东部肿瘤协作组行为状态评分(ECOG-PSR)3 分。头部 CT(2018 年 4 月 19 日)显示幕上脑室系统扩张, 脑沟、脑池增宽(图 1)。胸部 CT(2018 年 4 月 19 日)显示左肺下叶不规则实性肿块, 约 4.00 cm × 1.90 cm 大小, 考虑为周围型肺癌(图 2)。腰椎穿刺脑脊液压力(2018 年 4 月 19 日)270 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O)。病程中患者间断出现肢体抽搐伴意识不清, 经神经外科会诊后于 2018 年 4 月 21 日行右侧侧脑室-腹腔分流术。于 2018 年 4 月 25 日复查脑脊液压力 240 mm H₂O, 顽固性头痛和肢体抽搐症状较前缓解。2018 年 5 月 8 日复查脑脊液压力 110 mm H₂O, 同时行鞘内化疗, 即甲氨蝶呤 8 mg + 地塞米松 1 ml 加入生理盐水 9 ml 中缓慢鞘内注射; 2018 年 5 月 11 日再次复查脑脊液并鞘内化疗(同前), 患者出现 III°骨髓功能抑制, 停止鞘内化疗, 并输注白细胞、血小板对症治疗。考虑到患者多周期放射治疗和药物化疗后仍病情进展, 且骨髓功能不耐受鞘内化疗, 于 2018 年 5 月 22 日行腰椎穿刺测定脑脊液压力 160 mm H₂O, 并抽取脑脊液 10 ml 行基因检测[第二代测序技术(NGS)], 提示 *EGFR* G719A 突变, 突变率为 55.63%; 同时抽取外周静脉血 10 ml 行基因检测(NGS 法)仍无 *EGFR* 基因敏感突变。头部 MRI 增强扫描(2018 年 5 月 31 日)显示, 延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号影, 提示软脑膜转移(图 3)。考虑到患者一般状况较差, 予阿法替尼 30 mg/d 分子靶向化疗, 治疗 7 天后头痛症状明显缓解, 但双眼仍无光感。经眼科会诊考虑视神经损伤致双目失明且不可恢复。患者共住院 55 天, 出院后继续服用阿法替尼 30 mg/d 分子靶向化疗。2018 年 7 月 25 日(出院后 6 周)入院复查胸部 CT, 可见左肺下叶形状不规则、密度不均匀肿物, 大小约 3.50 cm × 1.10 cm, 病灶较前缩小(图 4); 复查头部 MRI 增强扫描(2018 年 7 月 31 日), 可见延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号影较前无明显变化(图 5), 根据 RECIST 标准评价客观疗效为部分缓解; 患者出现颜面部、躯干少量皮疹,

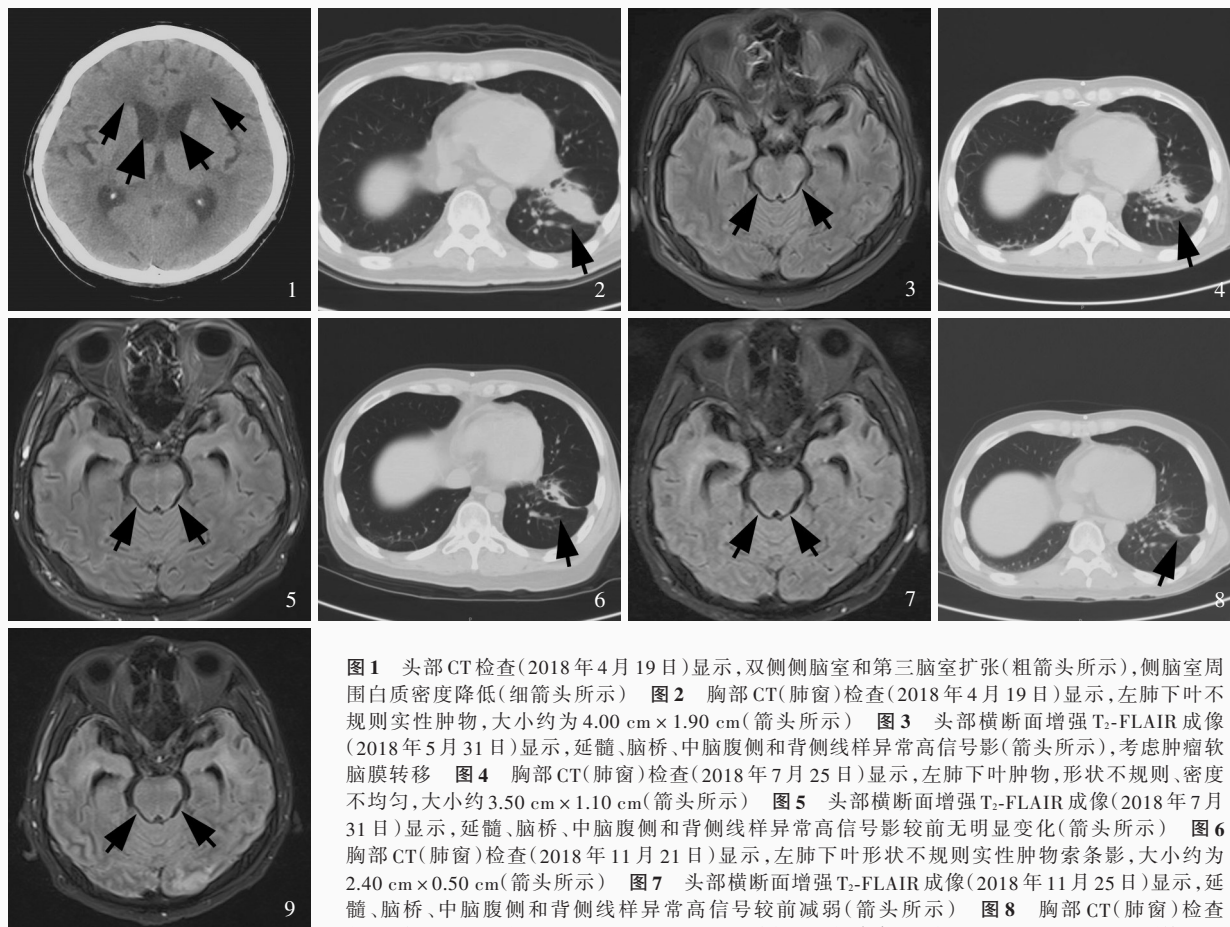


图1 头部CT检查(2018年4月19日)显示,双侧侧脑室和第三脑室扩张(粗箭头所示),侧脑室周围白质密度降低(细箭头所示) 图2 胸部CT(肺窗)检查(2018年4月19日)显示,左肺下叶不规则实性肿物,大小约为4.00 cm×1.90 cm(箭头所示) 图3 头部横断面增强T₂-FLAIR成像(2018年5月31日)显示,延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号影(箭头所示),考虑肿瘤软脑膜转移 图4 胸部CT(肺窗)检查(2018年7月25日)显示,左肺下叶肿物,形状不规则、密度不均匀,大小约3.50 cm×1.10 cm(箭头所示) 图5 头部横断面增强T₂-FLAIR成像(2018年7月31日)显示,延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号影较前无明显变化(箭头所示) 图6 胸部CT(肺窗)检查(2018年11月21日)显示,左肺下叶形状不规则实性肿物索条影,大小约为2.40 cm×0.50 cm(箭头所示) 图7 头部横断面增强T₂-FLAIR成像(2018年11月25日)显示,延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号较前减弱(箭头所示) 图8 胸部CT(肺窗)检查(2019年6月25日)显示,左肺下叶形状不规则实性肿物索条影,大小约2.20 cm×0.40 cm(箭头所示)

图9 头部横断面增强T₂-FLAIR成像(2019年6月25日)显示,延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号较前无明显变化(箭头所示)

Figure 1 Head CT (April 19, 2018) showed bilateral lateral ventricle and third ventricle dilatation (thick arrows indicate), and decreased white matter density around the lateral ventricle (thin arrows indicate). **Figure 2** Chest CT pulmonary window (April 19, 2018) showed irregular solid mass in the lower lobe of the left lung, about 4.00 cm×1.90 cm (arrow indicates). **Figure 3** Head axial contrast-enhancement T₂-FLAIR (May 31, 2018) showed line-like normally high signal shadows in ventral and dorsolateral of medulla oblongata, pons, and midbrain, considering soft meningeal metastasis (arrows indicate). **Figure 4** Chest CT pulmonary window (July 25, 2018) showed the tumor in the lower lobe of the left lung had an irregular shape and uneven density, about 3.50 cm×1.10 cm (arrow indicates). **Figure 5** Head axial contrast-enhancement T₂-FLAIR (July 31, 2018) showed medulla oblongata, pons, midbrain ventral and dorsolateral line-like abnormally high signal shadows, present no significant changes in comparison with MRI findings of May 31, 2018 (arrows indicate). **Figure 6** Chest CT pulmonary window (November 21, 2018) showed irregular solid mass striated shadow in the lower lobe of the left lung, about 2.40 cm×0.50 cm (arrow indicates). **Figure 7** Head axial contrast-enhancement T₂-FLAIR (November 21, 2018) showed ventral and dorsal line-like abnormally high signal shadows of reduced medulla oblongata, pons and midbrain in comparison with MRI findings of July 31, 2018 (arrows indicate). **Figure 8** Chest CT pulmonary window (June 25, 2019) showed irregular solid mass striated shadow in the lower lobe of the left lung, about 2.20 cm×0.40 cm (arrow indicates). **Figure 9** Head axial contrast-enhancement T₂-FLAIR (June 25, 2019) showed medulla oblongata, pons, midbrain ventral and dorsal lateral line-like abnormally high signal shadows, present no significant changes in comparison with MRI findings of November 21, 2018 (arrows indicate).

未见口腔溃疡和腹泻等药物不良反应,头痛症状明显缓解, ECOG-PSR 评分为 2 分,遂将阿法替尼增至 40 mg/d。2018 年 11 月 25 日再次入院复查胸部 CT,可见左肺下叶形状不规则实性肿物索条影,大小约 2.40 cm×0.50 cm,病灶较前缩小(图 6);复查头部 MRI 增强扫描,可见延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号较前减弱(图 7),未发生不可耐受的

药物不良反应,继续阿法替尼 40 mg/d 分子靶向化疗。此后每 8 周复查影像学提示肿瘤稳定。2019 年 6 月 25 日复查胸部 CT 显示,左肺下叶形状不规则实性肿物索条影,大小约 2.20 cm×0.40 cm,病灶较前无明显变化(图 8);复查头部 MRI 增强扫描显示,延髓、脑桥、中脑腹侧和背侧线样异常高信号较前无明显变化(图 9)。随访至今,患者病情稳定,维持阿法替尼 40 mg/d 分子靶向化疗。患者目前仍在随访中。

讨 论

肺癌脑膜转移是恶性肿瘤细胞通过血行转移、淋巴系统转移、脑脊液种植播散至脑膜,或者邻近肿瘤直接侵犯脑膜的严重病变。临床表现为脑实质、脑神经和脊髓损害引起的症状。脑膜转移的临床表现复杂多样,缺乏特异性,常规检查难以早期诊断,临床易误诊和漏诊。目前针对肺癌脑膜转移的治疗方法主要包括对症治疗、全脑放射治疗、外科手术、药物化疗(静脉给药、鞘内给药)、分子靶向化疗^[3]。治疗的主要目标是改善或稳定神经功能、减轻患者痛苦、提高生活质量。综合治疗效果常不令人满意,中位生存期仅 4~6 个月。本文患者因头痛行头部 MRI 增强扫描发现脑膜异常强化,腰椎穿刺脑脊液细胞学发现肿瘤细胞,再结合肺腺癌病史诊断为肺癌脑膜转移,经培美曲塞联合铂类药物静脉化疗、全脑放射治疗等综合治疗,病情稳定仅 4 个月,头痛症状逐渐加重,予甘露醇脱水降低颅内压对症治疗,顽固性头痛伴双目失明 3 周收入院,入院时一般状态极差,间断出现肢体抽搐伴意识丧失, ECOG-PSR 评分仅 3 分,失去进一步抗肿瘤治疗的机会,入院后头部 CT 显示脑室明显扩张、脑间质水肿,腰椎穿刺脑脊液压力明显升高,急诊行右侧侧脑室-腹腔分流术,术后复查脑脊液压力逐渐下降,顽固性头痛症状逐渐缓解,为临床制定进一步治疗方案赢得了宝贵时间。研究显示,对于脑积水伴脑脊液压力明显升高的患者行侧脑室-腹腔分流术,可以通过有效引流脑脊液、降低脑脊液压力而改善因脑积水引起的相关脑病^[7-8]。

分子靶向药物的出现给伴 *EGFR* 基因敏感突变的肺腺癌中枢神经系统转移患者带来了曙光。*EGFR*-TKIs 具有脂溶性好、相对分子质量小、易透过血-脑屏障等特点,予 *EGFR* 基因敏感突变的非小细胞肺癌脑膜转移患者 *EGFR*-TKIs 可以获得较好疗效^[9-10]。*EGFR* 基因突变主要发生于外显子 18、19、20 和 21,其中外显子 19 缺失突变、外显子 21 L858R 点突变的发生率达 40%~45%,定义为经典敏感突变,其余均定义为非经典突变,发生率约 12%^[6,11]。约 3.6%的 *EGFR* 基因突变为外显子 18 突变,尤以 G719X 点突变为最常见类型,其第 719 位甘氨酸被丙氨酸(p.G719A)、半胱氨酸(p.G719C)或丝氨酸(p.G719S)取代。研究显示,该位点突变增加残留的 L718 与 G796 之间距离,使结合 ATP 的位点开放得

更广泛,从而更易结合 *EGFR*-TKIs^[11-12]。体外研究显示,作为驱动突变的外显子 18 突变对第二代 *EGFR*-TKIs 的敏感性高于第一代和第三代^[13]。研究显示,携带 *EGFR* G719X 点突变的患者经第二代 *EGFR*-TKIs 阿法替尼治疗后获得明显疗效,中位无进展生存期(PFS) > 12 个月,客观缓解率(ORR)达 78%^[6]。Fan 等^[4]通过 NGS 法检测 11 例肺腺癌脑膜转移患者的原发肿瘤与脑脊液标本,发现两种标本的 *EGFR* 基因突变信息高度一致,提示对于不能获得组织标本行基因检测的肺腺癌脑膜转移患者,脑脊液标本是基因检测的有效补充。Li 等^[5]通过 NGS 法对比确诊的 26 例肺腺癌脑膜转移患者的脑脊液 cfDNA、脑脊液 CTCs ctDNA、血浆 cfDNA 标本,发现驱动基因敏感突变的灵敏度分别为 100%(26/26)、84.62%(22/26)和 73.08%(19/26);与血浆和组织标本相比,脑脊液 cfDNA 具有独特的遗传谱,被认为是非小细胞肺癌脑膜转移患者 *EGFR* 基因敏感突变的最具代表性的液体活检介质。2018 年版《肺癌脑(膜)转移诊断治疗共识》^[14]推荐,在有条件的情况下可以对肺腺癌脑膜转移患者进行脑脊液基因检测以指导临床治疗。本文患者入院时一般状态极差,急诊行右侧侧脑室-腹腔分流术,术后一般情况较前好转,行鞘内化疗,因骨髓功能抑制被迫终止。结合上述研究结果,行脑脊液和血液双标本基因检测,脑脊液基因检测结果提示 *EGFR* G719A 突变,突变率为 55.63%;但血液标本检测结果呈阴性,与 Huang^[15]等的基因检测结果相一致。Bai 等^[13]的研究显示,静脉化疗可以降低 *EGFR* 基因突变频率。本文患者经多周期含铂类药物的静脉化疗方案治疗后,肺部病灶稳定,但脑膜转移引起的临床症状持续进展,笔者认为血液标本基因检测呈阴性,可能与患者进行基因检测前进行多周期药物化疗有关,由于血-脑屏障的存在以及脑膜转移症状持续进展,故增加脑脊液标本基因检测阳性率。根据脑脊液基因检测结果,予以阿法替尼分子靶向化疗,临床症状明显缓解且未出现不可耐药的不良反应,每 8 周复查胸部 CT 提示肺部病灶明显缩小,头部 MRI 增强扫描提示脑膜强化程度较前减轻。目前患者病情已稳定 55 周,仍在继续服药并随访中。

综上所述,本文患者发病即诊断为晚期肺腺癌,经过多周期含铂类药物的静脉化疗方案治疗后,病情稳定 14 个月,继而出现头痛、头晕,经系统

检查后确诊为脑膜转移,继续行静脉化疗联合全脑放射治疗,病情仅稳定 4 个月,随后出现顽固性头痛、双目失明,为缓解脑积水、颅内高压引起的临床症状,急诊行右侧侧脑室-腹腔分流术,因不能耐受鞘内化疗,行脑脊液基因检测发现 *EGFR* 基因非经典突变,予阿法替尼靶向分子化疗,目前病情已稳定 55 周,仍在继续服药并随访中。本文病例提示,针对肺腺癌脑膜转移患者,脑脊液基因检测对于提示 *EGFR* 基因突变状态可能更具优势,同时为阿法替尼治疗伴 *EGFR* 外显子 18 G719A 点突变的肺腺癌脑膜转移提供了一定的治疗参考。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jiang BY, Li YS, Guo WB, Chen ZH, Su J, Zhong WZ, Yang XN, Yang JJ, Shao Y, Huang B, Liu YH, Zhou Q, Tu HY, Chen HJ, Wang Z, Xu CR, Wang BC, Wu SY, Gao CY, Zhang X, Wu YL. Detection of driver and resistance mutations in leptomeningeal metastases of NSCLC by next - generation sequencing of cerebrospinal fluid circulating tumor cells[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23:5480-5488.
- [2] Ma CH, Jiang R, Li JD, Wang B, Sun LW, Lü Y. Research progress of lung cancer with leptomeningeal metastasis [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2014, 17:695-700.[马春华, 姜榕, 李金铎, 王斌, 孙立伟, 吕远. 肺癌脑膜转移的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17:695-700.]
- [3] Xu Y, Li LY, Wang MZ. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis in non - small cell lung cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18:626-632.[徐燕, 李龙芸, 王孟昭. 非小细胞肺癌脑膜转移诊疗现状[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18:626-632.]
- [4] Fan Y, Zhu X, Xu Y, Lu X, Xu Y, Wang M, Xu H, Ding J, Ye X, Fang L, Huang Z, Gong L, Lu H, Mao W, Hu M. Cell-cycle and DNA - damage response pathway is involved in leptomeningeal metastasis of non - small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24:209-216.
- [5] Li YS, Jiang BY, Yang JJ, Zhang XC, Zhang Z, Ye JY, Zhong WZ, Tu HY, Chen HJ, Wang Z, Xu CR, Wang BC, Du HJ, Chuai S, Han-Zhang H, Su J, Zhou Q, Yang XN, Guo WB, Yan HH, Liu YH, Yan LX, Huang B, Zheng MM, Wu YL. Unique genetic profiles from cerebrospinal fluid cell - free DNA in leptomeningeal metastases of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a new medium of liquid biopsy [J]. Ann Oncol, 2018, 29:945-952.
- [6] Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, Yamamoto N, Yu CJ, Ou SH, Zhou C, Massey D, Zazulina V, Wu YL. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non - small - cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 [J]. Lancet Oncol, 2015, 16:830-838.
- [7] Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8:185-191.
- [8] Lee SH, Kong DS, Seol HJ, Nam DH, Lee JI. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis [J]. J Neurooncol, 2011, 104:545-551.
- [9] Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Kim CS, Heo DS, Bang YJ. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI [J]. Lung Cancer, 2009, 65:80-84.
- [10] Lee E, Keam B, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Chung DH, Heo DS. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non - small - cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8:1069-1074.
- [11] Wang Y, Li M, Hu CP. Rare mutation and targeted therapy of EGFR gene in non-small cell lung cancer [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99:154-157.[王鸯, 李敏, 胡成平. 非小细胞肺癌 EGFR 基因少见突变及靶向治疗进展 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99:154-157.]
- [12] Tamiya M, Shiroyama T, Nishihara T, Nishida T, Hayama M, Tanaka A, Morishita N, Suzuki H, Okamoto N, Hirashima T. Afatinib successfully treated leptomeningeal metastasis during erlotinib treatment in a patient with EGFR - mutant (Exon18: G719S) lung adenocarcinoma as a second - line chemotherapy [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13:e531-533.
- [12] Banno E, Togashi Y, Nakamura Y, Chiba M, Kobayashi Y, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Mitsudomi T, Nishio K. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor [J]? Cancer Sci, 2016, 107:1134-1140.
- [13] Bai H, Wang Z, Chen K, Zhao J, Lee JJ, Wang S, Zhou Q, Zhuo M, Mao L, An T, Duan J, Yang L, Wu M, Liang Z, Wang Y, Kang X, Wang J. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status among patients with non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30:3077-3083.
- [14] Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Anti - Cancer Association Lung Cancer Professional Committee. Consensus on diagnosis and treatment of cerebral (membranous) metastasis of lung cancer [J]. Xun Zheng Yi Xue, 2018, 18:193-201.[中国临床肿瘤学会, 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 肺癌脑(膜)转移诊断治疗共识 [J]. 循证医学, 2018, 18:193-201.]
- [15] Huang R, Xu X, Li D, Chen K, Zhan Q, Ge M, Zhou X, Liang X, Guan M. Digital PCR-based detection of EGFR mutations in paired plasma and CSF samples of lung adenocarcinoma patients with central nervous system metastases [J]. Target Oncol, 2019, 14:343-350.

(收稿日期:2020-04-28)

(收稿日期:彭一帆)