

# 双倍剂量埃克替尼治疗 *EGFR* 基因敏感突变肺腺癌柔脑膜转移疗效初探

刘梅 穆宁 马春华 李金铎 李林 姜榕

**【摘要】** **目的** 报告 1 例肺腺癌柔脑膜转移患者的诊断与治疗经过,探讨脑脊液基因检测对临床治疗的指导意义,以及双倍剂量埃克替尼治疗伴 *EGFR* 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移的疗效与安全性。**方法与结果** 初诊女性肺腺癌柔脑膜转移患者,56 岁。脑脊液及血液双标本基因检测显示,脑脊液 *EGFR* 基因外显子 19 缺失突变、血液标本呈阴性。予埃克替尼 250 mg/次(3 次/d)口服,每间隔 8 周复查胸部 CT 和头部增强 MRI,肺部肿瘤灶呈渐进性缩小,柔脑膜强化程度减轻。通过右侧侧脑室-腹腔分流术降低颅内压、缓解症状与体征。截至 2019 年 9 月 21 日已治疗 589 天,病情稳定,主要药物不良反应为皮疹,仍继续服药并随访。**结论** 对于肺腺癌柔脑膜转移患者,脑脊液基因检测 *EGFR* 基因敏感突变状态可指导临床制定治疗策略;双倍剂量埃克替尼治疗伴 *EGFR* 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移疗效确切,耐受性和安全性良好。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺; 肿瘤转移; 脑膜; 受体,表皮生长因子; 脑脊髓液; 基因; 突变; 药物疗法

## Preliminary study on double - dose icotinib successfully treated leptomeningeal metastasis in lung adenocarcinoma patient with *EGFR* gene sensitive mutation

LIU Mei, MU Ning, MA Chun-hua, LI Jin-duo, LI Lin, JIANG Rong

Department of Intervention, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China

Corresponding author: MA Chun-hua (Email: mch8178@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To report the diagnosis and treatment of a patient with meningeal metastases from lung adenocarcinoma, and explore the significance of cerebrospinal fluid (CSF) gene detection for clinical treatment and the efficacy and safety of double - dose icotinib in the treatment of meningeal metastases from lung adenocarcinoma with *EGFR* gene sensitive mutation. **Methods and Results** A 56-year-old female patient with meningeal metastasis from lung adenocarcinoma was examined for CSF and blood double-sample genes. The CSF had an exon 19 deletion mutation in the *EGFR* gene, and no sensitive mutations were found in blood sample. Oral icotinib hydrochloride 250 mg/time (3 times/d), and chest CT and head MRI enhanced scans were re - examined every 8 weeks, suggesting that the lung tumor was significantly reduced, and the degree of jumbo meningeal enhancement was lessened than before. Right lateral ventricle-peritoneal shunt was performed to effectively reduce intracranial pressure (ICP) and relieve clinical symptoms. Up to September 21, 2019, patient had been taking double doses of icotinib for 589 d, and her condition was stable. The main adverse drug reaction is rash. She is still taking medication and is being followed up. **Conclusions** For patients with meningeal metastases from lung adenocarcinoma, CSF gene detection of *EGFR* gene sensitive mutation can guide clinical development of treatment strategies. Double-dose icotinib is effective in treating meningeal metastases from lung adenocarcinoma with *EGFR* gene sensitive mutation, and is well tolerated and safe.

**【Key words】** Carcinoma, non - small - cell lung; Neoplasm metastasis; Meninges; Receptor,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.11.013

基金项目:天津市环湖医院科研基金资助项目(项目编号:HHYKY202001)

作者单位:300350 天津市环湖医院肿瘤介入治疗科 天津市脑血管与神经变性重点实验室[刘梅、马春华(现在天津市人民医院肿瘤诊治中心 天津市中西医结合肿瘤研究所,邮政编码:300131)]

通讯作者:马春华,Email:mch8178@163.com

epidermal growth factor; Cerebrospinal fluid; Genes; Mutation; Drug therapy

This study was supported by Hospital Science and Technology Fund Project of Tianjin Huanhu Hospital (No. HHYYKY202001).

**Conflicts of interest:** none declared

中枢神经系统是肺腺癌最为常见的转移部位之一,其中柔脑膜转移率占 5%~10%,患者预后极差<sup>[1-2]</sup>,特别是存在 *EGFR* 基因敏感突变者更易发生脑或柔脑膜转移<sup>[3-4]</sup>。2018 年发布的中国《肺癌脑(膜)转移诊断治疗共识》推荐:具备实验室检测条件的医疗机构均可开展对肺腺癌柔脑膜转移患者的脑脊液基因检测,以指导临床治疗<sup>[5]</sup>。既往研究显示,双倍剂量的吉非替尼或者厄洛替尼冲击治疗伴 *EGFR* 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移患者,可有效控制肿瘤进展、延长生存期<sup>[6-8]</sup>。埃克替尼推荐剂量为 125 mg/次(3 次/d),但是采用双倍剂量(250 mg/次、3 次/d)埃克替尼治疗肺腺癌柔脑膜转移病例,目前尚未见诸文献报道,本文报告 1 例经脑脊液基因检测确诊的 *EGFR* 基因外显子 19 缺失突变致肺腺癌柔脑膜转移初诊、初治病例,经双倍剂量埃克替尼治疗后取得较好临床疗效且不良反应轻微,现报告如下。

### 病例资料

患者 女性,56 岁。因顽固性头痛 10 周,间断性呕吐胃内容物、耳鸣 6 周,于 2018 年 1 月 31 日首次入院。患者入院前 10 周无明显诱因出现持续性头部钝痛,无明显加重或缓解因素;6 周前开始出现喷射性呕吐,呕吐物为胃内容物,发作时伴耳鸣、双耳听力轻度下降,病程中无头晕、眩晕症状。入院前曾于我院门诊行头部增强 MRI 扫描(2018 年 1 月 25 日),可见双侧小脑上沟、脑干腹侧、右侧颞枕叶、双侧顶叶、左侧额部柔脑膜明显强化,考虑柔脑膜转移性病变(图 1)。既往无吸烟史、肿瘤史或家族性肿瘤遗传史。为查找原发肿瘤和判断肿瘤有无其他部位转移,于外院行 PET/CT 显像(2018 年 1 月 29 日),发现右肺下叶内基底段软组织密度肿物并代谢增高,大小 3.30 cm×2.80 cm×4.00 cm,考虑(右肺)肺癌;右侧锁骨上淋巴结和纵隔多发淋巴结代谢增高,肿瘤转移可能;小脑幕弥漫性代谢增高,不排除柔脑膜转移。遂于 2018 年 1 月 30 日在外院门诊行 B 超引导下右侧锁骨上淋巴结穿刺活检术,病

理诊断为转移性腺癌。患者自发病以来头痛症状呈渐进性加重,并伴随肢体不自主抽搐,为求进一步诊疗遂至我院就诊,门诊以肺腺癌柔脑膜转移首次收入院。

首次入院后体格检查 患者体温 36.5℃,心率 90 次/min,呼吸为 20 次/min,血压为 125/83 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志欠清晰,精神较差,查体不合作;右侧锁骨上可触及多个肿大淋巴结,质地韧、边界不清,无压痛;粗测听力下降;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音;四肢肌力 4 级、肌张力正常,共济运动和感觉系统检查不合作;生理反射存在,病理征阴性,脑膜刺激征阳性。

诊断与治疗经过 入院诊断为右肺周围型肺癌(T2N3M1:柔脑膜和淋巴结转移,IV 期),体力活动状况(PS)评分为 4。患者自发病以来顽固性头痛症状不断加重,同时伴喷射性呕吐、肢体不自主抽搐,入院后予甘露醇 250 ml/次(4 次/d)静脉滴注脱水、降低颅内压,丙戊酸钠 1 g/次(2 次/d)口服抗癫痫,同时辅以静脉营养支持治疗。此外,为实施针对性抗肿瘤治疗,于入院次日(2018 年 2 月 1 日)行腰椎穿刺脑脊液基因检测[压力为 300 mm H<sub>2</sub>O(80~180 mm H<sub>2</sub>O,1 mm H<sub>2</sub>O=9.81×10<sup>-3</sup> kPa)],以明确是否存在 *EGFR* 基因突变以及基因突变状态。共采集脑脊液 15 ml,10 ml 采用第二代测序技术(NGS,珠海市丽珠基因检测科技有限公司)进行检测,5 ml 进行常规、生化、免疫学和细胞学检查;同时抽取外周静脉血 10 ml 行 NGS 测序(珠海市丽珠基因检测科技有限公司)。其中,脑脊液癌胚抗原(CEA)为 23.03 ng/ml,细胞学检查可观察到肿瘤细胞;血清 CEA 4.90 ng/ml(0~5 ng/ml)。入院 1 周(2018 年 2 月 7 日)再次行脑脊液检测,颅内压力为 280 mm H<sub>2</sub>O,缓慢引流脑脊液 15 ml、于鞘内缓慢注射经生理盐水(9 ml)稀释的甲氨蝶呤 10 mg+地塞米松 1 ml。化疗 2 天后(2018 年 2 月 9 日)基因检测回报:脑脊液 *EGFR* 基因外显子 19 缺失突变、突变频率 63.28%;血液基因检测呈阴性,临床诊断为肺癌柔脑膜转移。遂改为双倍剂量(250 mg/次、3 次/d)埃克替尼

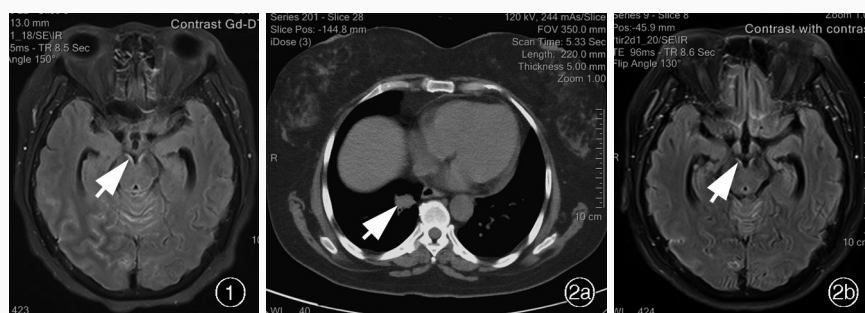


图 1 首次(2018 年 1 月 25 日)就诊头部横断面抑脂增强 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像显示,双侧小脑上沟、脑干腹侧、右侧颞枕叶、双侧顶叶、左侧额部柔脑膜明显强化征象(箭头所示),考虑肺腺癌柔脑膜转移 图 2 再次入院影像学检查所见 2a 胸部 CT 纵隔窗(2018 年 3 月 30 日)显示,右肺下叶脊柱旁占位性病变,大小 1.80 cm × 1.70 cm × 3.00 cm(箭头所示),考虑肺癌 2b 头部横断面抑脂增强 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像(2018 年 4 月

3 日)显示,双侧小脑半球脑沟少许异常强化影,右侧颞叶、双侧顶枕叶脑沟信号强度较前降低(箭头所示)

**Figure 1** Head axial enhanced T<sub>2</sub>-FLAIR with fat saturation on January 25, 2018 at the first outpatient visit showed bilateral superior cerebellar sulcus, ventral part of brainstem, right temporo-occipital lobe, double parietal lobes and left frontal meninges were obviously strengthened (arrow indicates), considered as meningeal metastases from lung adenocarcinoma. **Figure 2** Imaging findings on re-admission Chest CT mediastinal window on March 30, 2018 showed paraspinal space occupying lesion in the lower lobe of the right lung, with a size of 1.80 cm × 1.70 cm × 3.00 cm (arrow indicates), and considered as lung cancer (Panel 2a). Axial enhanced T<sub>2</sub>-FLAIR with fat saturation on April 3, 2018 showed some abnormally enhanced signals in bilateral cerebellar hemispheres of cerebral sulcus, with slightly hyperintensity signals, while right temporal lobe and bilateral parieto-occipital lobe sulcus enhancement signals were reduced compared with January 25, 2018 (arrow indicates, Panel 2b).

口服治疗,3天后顽固性头痛、肢体不自主抽搐症状明显好转,1周后面部出现少量皮疹(I级不良事件),未予特殊处理。2018年2月24日再次脑脊液检查,压力为170 mm H<sub>2</sub>O,缓慢引流脑脊液15 ml,鞘内注射甲氨蝶呤(方案同前),同时复查脑脊液和血清肿瘤标志物CEA,脑脊液4.54 ng/ml、血清为3.36 ng/ml。患者共住院26天。出院后继续服用埃克替尼(剂量同前)。

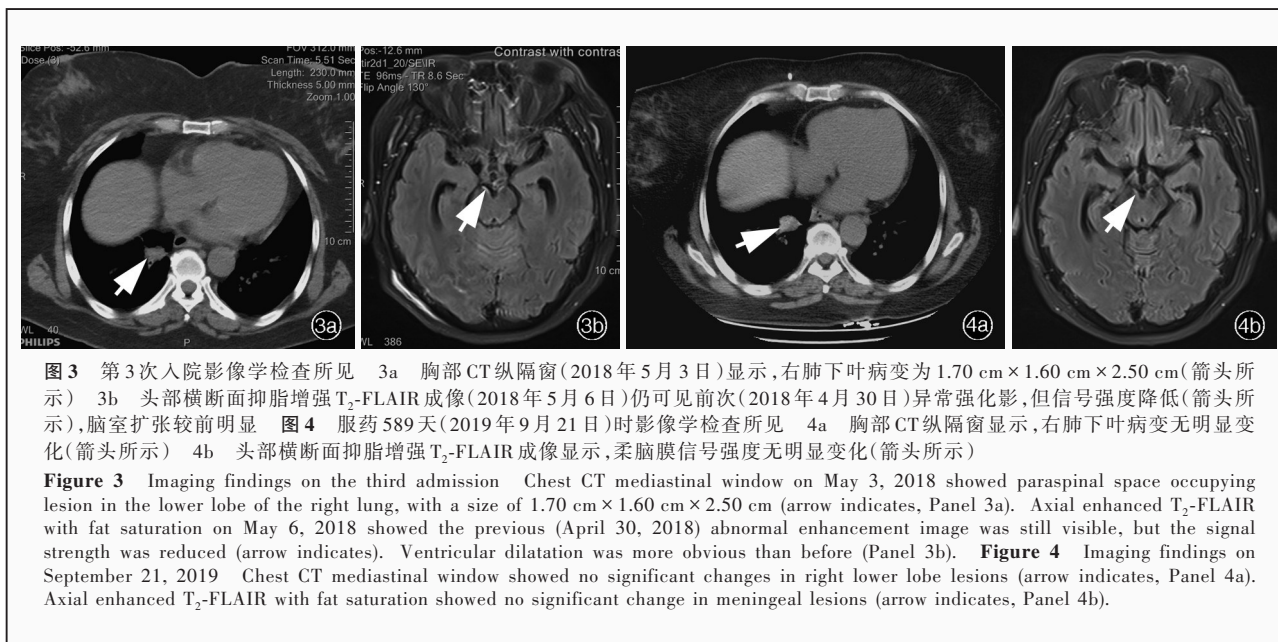
二次入院诊断及治疗经过 1个月后(2018年3月29日)再次入院复查:顽固性头痛和肢体不自主抽搐症状明显缓解,PS评分为2,但听力症状缓解不明显,经耳鼻咽喉头颈外科会诊后考虑前庭蜗神经损伤。胸部CT(2018年3月30日)显示,右肺下叶脊柱旁占位性病变,大小1.80 cm × 1.70 cm × 3.00 cm,考虑肺癌(图2a)。头部增强MRI扫描(2018年4月3日)显示,双侧小脑半球脑沟少许异常强化影,右侧颞叶、双侧顶枕叶脑沟强化,FLAIR成像呈稍高信号,信号强度较前(2018年1月25日)降低(图2b)。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)-v1.0<sup>[9]</sup>,客观疗效为部分缓解(PR)。对治疗过程中出现的面部和躯干部少量皮疹未予特殊处理,无口腔溃疡或腹泻等药物不良反应。复查脑脊液压力200 mm H<sub>2</sub>O,缓慢引流脑脊液15 ml,于鞘内注射化疗药物(治疗方案同前);脑脊液细胞学涂片未见肿瘤细胞。复查脑脊液和血清肿瘤标志物CEA,脑脊液3.55 ng/ml、血清1.56 ng/ml,共住院17天。出院后仍继续服用埃克替尼(剂量同前)。

三次入院诊断及治疗经过 于治疗45天后(2018年5月2日)第3次入院复查:听力下降症状仍未改善,胸部CT(2018年5月3日)显示,右肺下叶病变大小为1.70 cm × 1.60 cm × 2.50 cm(图3a);头部增强MRI(2018年5月6日)仍可见前次(2018年4月30日复查)异常强化影,但信号强度降低,脑室扩张较前明显、脑水肿程度加重(图3b)。脑脊液和血清学检测,脑脊液压力220 mm H<sub>2</sub>O、CEA 3.10 ng/ml,血清CEA 2.36 ng/ml。考虑患者出现脑积水且颅内压持续增高,遂请神经外科会诊,并于2018年5月14日全身麻醉下行右侧侧脑室-腹腔分流术。术后7天(2018年5月22日)再次行脑脊液检测,压力160 mm H<sub>2</sub>O。患者共住院31天。出院后持续服用埃克替尼(剂量同前),期间每隔8周复查胸部CT和头部增强MRI,均提示病情稳定。

截至2019年9月21日,患者已服用埃克替尼589天,复查胸部CT显示,右肺下叶病变无明显变化(图4a);头部增强MRI显示柔脑膜病变无明显变化(图4b)。脑脊液压力为120 mm H<sub>2</sub>O、细胞涂片未见肿瘤细胞;脑脊液和血清肿瘤标志物CEA分别为2.94和1.75 ng/ml(2018年9月23日)。嘱继续服用埃克替尼(剂量同前),目前仍在随访中。

## 讨 论

目前对肺腺癌柔脑膜转移的发生机制尚不明确,进入蛛网膜下腔的肿瘤细胞侵犯脑实质、脑神经和脊髓而致相关症状,临床表现复杂多样,缺乏



**图 3** 第 3 次入院影像学检查所见 3a 胸部 CT 纵隔窗(2018 年 5 月 3 日)显示,右肺下叶病变为 1.70 cm × 1.60 cm × 2.50 cm(箭头所示) 3b 头部横断面抑脂增强 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像(2018 年 5 月 6 日)仍可见前次(2018 年 4 月 30 日)异常强化影,但信号强度降低(箭头所示),脑室扩张较前明显 图 4 服药 589 天(2019 年 9 月 21 日)时影像学检查所见 4a 胸部 CT 纵隔窗显示,右肺下叶病变无明显变化(箭头所示) 4b 头部横断面抑脂增强 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像显示,柔脑膜信号强度无明显变化(箭头所示)

**Figure 3** Imaging findings on the third admission Chest CT mediastinal window on May 3, 2018 showed paraspinal space occupying lesion in the lower lobe of the right lung, with a size of 1.70 cm × 1.60 cm × 2.50 cm (arrow indicates, Panel 3a). Axial enhanced T<sub>2</sub>-FLAIR with fat saturation on May 6, 2018 showed the previous (April 30, 2018) abnormal enhancement image was still visible, but the signal strength was reduced (arrow indicates). Ventricular dilatation was more obvious than before (Panel 3b). **Figure 4** Imaging findings on September 21, 2019 Chest CT mediastinal window showed no significant changes in right lower lobe lesions (arrow indicates, Panel 4a). Axial enhanced T<sub>2</sub>-FLAIR with fat saturation showed no significant change in meningeal lesions (arrow indicates, Panel 4b).

特异性,常规影像学检查(CT 和 MRI)难以早期诊断,易误诊或漏诊。目前,国内通用的肺癌脑膜转移诊断标准为:(1)有明确的肿瘤病史。(2)临床出现新发神经系统症状与体征。(3)脑脊液细胞学检查可见肿瘤细胞。(4)有典型的 MRI 表现。凡同时具备第(1)、(2)、(3)项或(1)、(2)和(4)项者,即可确诊。脑脊液细胞学检查可见肿瘤细胞仍是肺癌脑膜转移诊断之“金标准”<sup>[2]</sup>。肺腺癌柔脑膜转移的治疗方法主要有保守治疗、药物化疗、全脑放射治疗(WBRT)和 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗,但是综合疗效并不满意,患者中位生存期仅为 4.5 个月<sup>[2,10]</sup>,但伴 EGFR 基因敏感突变患者经 EGFR-TKIs 治疗可获得较好疗效<sup>[11-12]</sup>,故明确肺腺癌柔脑膜转移患者 EGFR 基因突变状态对指导临床治疗十分重要。Fan 等<sup>[13]</sup>行 NGS 测序对 11 例肺腺癌柔脑膜转移患者的原发性肿瘤和脑脊液标本进行检测,发现两种标本 EGFR 基因变异信息高度一致,提示脑脊液标本是基因检测的有效补充途径。

本文患者因顽固性头痛、呕吐、耳鸣至我院门诊就诊,头部增强 MRI 提示柔脑膜转移性病变,外院 PET/CT 显像发现肺部原发性肿瘤和锁骨上淋巴结转移,经淋巴结穿刺活检证实为转移性腺癌。由于患者病情进展迅速,发病后很快出现神志不清伴肢体不自主抽搐,甘露醇脱水降低颅内压和甲氨蝶呤+地塞米松鞘内化疗效果甚微。鉴于其淋巴结穿刺活检未能满足基因检测需要,且患者不能配合再次淋巴结活检术,故而入院后我们采集其脑脊液和

血液进行双标本基因检测,结果显示,脑脊液 EGFR 基因外显子 19 缺失突变、突变频率为 63.28%,而血液基因检测呈阴性。Li 等<sup>[14]</sup>对诊断明确的 26 例肺腺癌柔脑膜转移患者的脑脊液循环游离 DNA(cfDNA)、脑脊液循环肿瘤细胞(CTCs)循环肿瘤 DNA(ctDNA)和血浆 cfDNA 样本进行 NGS 测序,所检测到的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),提示与血浆和原发肿瘤检测相比,脑脊液 cfDNA 具有独特的遗传谱,被认为是伴 EGFR 基因敏感突变的非小细胞肺癌(NSCLC)柔脑膜转移最具代表性的液体活检介质。因此笔者认为,肺腺癌柔脑膜转移患者的脑脊液基因检测较血液检测在敏感性上更具优势。

盐酸埃克替尼(凯美纳,贝达药业股份有限公司)为口服 EGFR-TKIs,属于“国家化药 1.1 类新药”,其化学结构与吉非替尼(易瑞沙,英国 Astra Zeneca 公司)、厄洛替尼(特罗凯,瑞士 Roche 公司)相似<sup>[15]</sup>,是我国自主研发、拥有自主知识产权、全新分子实体的 EGFR-TKIs,临床试验证实其与吉非替尼和厄洛替尼的疗效相当且安全性更高<sup>[16]</sup>。埃克替尼的安全剂量范围较广、安全治疗窗较大,为 100~625 或 150~625 mg/次(3 次/d)。治疗窗系治疗浓度与中毒浓度之间的范围,治疗窗与无效剂量的倍数代表药物有效治疗剂量的安全范围,倍数越大、安全范围越广泛。埃克替尼最大耐受剂量的稳态血药浓度分别是厄洛替尼和吉非替尼的 2 和 4 倍<sup>[15,17-18]</sup>。2014 年,欧洲临床肿瘤学会(ESMO)公布解放军总

医院第五医学中心开展的非小细胞肺癌单中心、单臂、开放临床试验结果:埃克替尼 125 mg/次(3 次/d)治疗后肿瘤进展者,继续增加剂量使治疗剂量达到 250 或 375 mg/次(3 次/d),入组患者均对大剂量埃克替尼耐受良好,提示埃克替尼 125 mg/次(3 次/d)治疗后病情继续进展者再增加剂量仍可使其获益,尤其是常规剂量治疗后无进展生存期超过 3 个月的患者,增加剂量后获益更加明显。国内开展的非小细胞肺癌 II 期临床试验——INCREASE 实验,采用埃克替尼 250 mg/次(3 次/d)治疗 EGFR 基因外显子 21 敏感突变的晚期肺癌患者,近期和远期疗效均明显提高,患者治疗期间均可耐受<sup>[19]</sup>。表明埃克替尼双倍剂量治疗 EGFR 基因外显子 21L858R 突变的非小细胞肺癌可以作为新的标准治疗模式。

根据国外文献报道,大剂量厄洛替尼或吉非替尼冲击治疗肺腺癌柔脑膜转移具有良好的临床疗效<sup>[2]</sup>,但有关埃克替尼增加剂量(250 或 375 mg/次、3 次/d)治疗肺腺癌柔脑膜转移的研究鲜有文献报道。本文病例脑脊液基因检测为 EGFR 基因外显子 19 缺失突变,埃克替尼 250 mg/次(3 次/d)口服治疗第 3 天临床症状即明显改善,虽然服药 1 周后面部出现少量皮疹(I 级不良事件),但未予特殊处理自愈;每间隔 8 周复查胸部 CT 和头部 MRI 增强扫描,均提示肺部肿瘤灶逐渐缩小,柔脑膜强化程度明显减轻,证实双倍剂量埃克替尼疗效确切且不良反应轻微。双倍剂量埃克替尼治疗后 3 个月复查头部增强 MRI 提示,柔脑膜异常强化程度减轻,但脑室扩张明显、水肿程度加重,而且脑脊液压力略升高,对症治疗行右侧侧脑室-腹腔分流术,术后脑脊液压力逐渐下降,临床症状随之缓解。对于埃克替尼治疗过程中出现的脑积水伴颅内压升高患者,可通过侧脑室-腹腔分流术引流脑脊液、降低颅内压,从而改善因脑积水引起的相关症状与体征<sup>[20]</sup>。目前该患者病情已稳定 589 天,仍在继续服药并随访中。

本文病例提示,对于伴 EGFR 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移病例,脑脊液基因检测较血液基因检测对提示 EGFR 基因突变状态更具优势,治疗原则以双倍剂量埃克替尼冲击治疗辅助甲氨蝶呤为首选,不仅疗效良好且不良反应轻微。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Jiang BY, Li YS, Guo WB, Zhang XC, 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,姜镛,李金铎,王斌,孙立伟,吕远.肺癌柔脑膜转移的研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17:695-700.]
- [3] Shin DY, Na H, Kim CH, Park S, Baek H, Yang SH. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9:195-199.
- [4] Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2016, 96:101-107.
- [5] Wu YL, Liu XQ, Mao WM, Wang QM, Feng JF, Liu AW, Hu YP, Chen HQ, Yang XN, Chuai SK, Lu S, Chen M, Xu L, Huang B, Yang JJ, Zhou JY, Dong XR, Xu SD, Cui JW, Yan H, Wang CL, Zhou CC, Wang LH, Jiang BY, Zhang L, Song QB, Chen KN, Zhao Q, Mu JW, Liao ML, Chen XY, Wang J, Zhang L, Zhang XC, Hu CP, Zhu GY, Zhang ZF, Wang LP, Zhou DX, Guan ZZ, Cheng Y, Huang C, Zhou QH, Chen LK, Fu XL, Song Y, Chen Y, Li Q, Zhong WZ, Sun H, Fan Y, Wu G, Chen C, Liu YP, Zhou Q, Cai XY, Han BH, Tu HY, Wang Q, Zhao MF, Yang F, Wu L, Hu J, Chang JH, Huang YC, Ma ZY, Li JL, Qiao GB. Diagnosis and treatment consensus of brain and leptomeningeal metastasis from lung cancer [J]. Xun Zheng Yi Xue, 2018, 18:193-200.[吴一龙,刘晓晴,毛伟敏,王启鸣,冯继锋,刘安文,胡艳萍,陈海泉,杨学宁,揣少坤,陆舜,陈明,许林,黄颺,杨衿记,周建英,董晓荣,徐世东,崔久嵬,阎海,王长利,周彩存,王绿化,江本元,张力,宋启斌,陈克能,赵琼,牟巨伟,廖美琳,陈晓媛,王洁,张力,张绪超,胡成平,朱广迎,张真发,王丽萍,周德祥,管忠震,程颖,黄诚,周清华,陈丽昆,傅小龙,宋勇,陈元,李强,钟文昭,孙浩,范云,伍钢,陈椿,刘云鹏,周清,蔡修宇,韩宝惠,涂海燕,王群,赵明芳,杨帆,邹麟,胡洁,常建华,黄宇超,马智勇,李峻岭,乔贵宾.肺癌脑(膜)转移诊断治疗共识[J].循证医学,2018,18:193-200.]
- [6] Clarke JL, Pao W, Wu N, Miller VA, Lassman AB. High dose weekly erlotinib achieves therapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer [J]. J Neurooncol, 2010, 99: 283-286.
- [7] Jackman DM, Cioffredi LA, Jacobs L, Sharmeen F, Morse LK, Lucca J, Plotkin SR, Marcoux PJ, Rabin MS, Lynch TJ, Johnson BE, Kesari S. A phase I trial of high dose gefitinib for patients with leptomeningeal metastases from non-smallcell lung cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6:4527-4536.
- [8] How J, Mann J, Laczniak AN, Baggstrom MQ. Pulsatile erlotinib in EGFR-positive non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal brain metastases: review of the literature [J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18:354-363.
- [9] Ding J, Dai X, Meng XY, Wang G. Research progress of response evaluation criteria in solid tumors [J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu, 2015, 22:1150-1152.[丁婕,戴旭,孟宪运,王冠.实体瘤疗效评价标准的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22:1150-1152.]
- [10] Liao BC, Lee JH, Lin CC, Chen YF, Chang CH, Ho CC, Shih JY, Yu CJ, Yang JC. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancerpatients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10:

- 1754-1761.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Tan FL, Zhang L, Zhao Q, Liu DY, Hu YY, Liu Y, Ding LM, Hu B, Wang YX. Pharmacology and clinical evaluation of icotinib hydrochloride [J]. Zhongguo Xin Yao Za Zhi, 2009, 18: 1691-1694. [谭芬来, 张力, 赵琼, 刘东阳, 胡云雁, 刘勇, 丁列明, 胡蓓, 王印祥. 国家一类新药盐酸埃克替尼的药理与临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18:1691-1694.]
- [16] Li X, Qin N, Wang JH, Yang XJ, Zhang XY, Lü JL, Wu YH, Zhang H, Nong JY, Zhang Q, Zhang SC. Clinical observation of icotinib hydrochloride for advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR status identified [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18:734-739. [李曦, 秦娜, 王敬慧, 杨新杰, 张新勇, 吕嘉林, 吴羽华, 张卉, 农婧颖, 张权, 张树才. 盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18:734-739.]
- [17] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, Eckhardt SG, Tolcher A, Britten CD, Denis L, Ferrante K, Von Hoff DD, Silberman S, Rowinsky EK. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. J Clin Oncol, 2001, 19:3267-3279.
- [18] Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, Miller V, Averbuch S, Ochs J, Morris C, Feyereislova A, Swaisland H, Rowinsky EK. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial [J]. J Clin Oncol, 2002, 20:2240-2250.
- [19] Xi Li, Li Zhang, Da Jiang, Yan Wang, Aimin Zang, Cuimin Ding, Min Zhao, Wuyun Su, Yan Zhang, Diansheng Zhong, Jin Wu, Cuiying Zhang, Guangyu An, Xingsheng Hu, Gang Cheng, Huaqing Wang, Yongqun Li, Xiaohui He, Junli Liu, Li Liang, Lieming Ding, Li Mao, Shucui Zhang. Routine-dose and high-dose icotinib in patients with advanced non - small cell lung cancer harboring EGFR exon 21 - L858R mutation: the randomized, phase II , INCREASE trial [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26:3162-3171.
- [20] 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.

(收稿日期:2021-06-04)  
(本文编辑:彭一帆)

【点评】 该文报道 1 例肺腺癌柔脑膜转移患者的诊断与治疗经过,探讨脑脊液基因检测对临床诊断与治疗的指导意义以及双倍剂量埃克替尼治疗伴 EGFR 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移的有效性和安全性。最终证实,对于肺腺癌柔脑膜转移患者,脑脊液基因检测 EGFR 敏感突变可以指导临床治疗决策的制定,而且双倍剂量埃克替尼治疗伴 EGFR 基因敏感突变的肺腺癌柔脑膜转移疗效确切,耐受性和安全性良好。

(天津医科大学总医院肺部肿瘤外科 陈军教授)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95%CI。