

肺癌脑转移的相关因素分析

李瑞阳, 陈代

(内蒙古医科大学附属医院 硕士研究生, 内蒙古 呼和浩特)

摘要: 肺癌的发病率和死亡率居全球癌症的首位, 出现脑转移使患者生存期变短, 生活质量下降。目前对肺癌发生脑转移的机制尚未明确, 本文对肺癌脑转移相关因素的研究进行综述, 从 NSCLC 和 SCLC 两个方面分析了脑转移发生的危险因素, 旨在为肺癌发生脑转移的研究和临床治疗提供依据。

关键词: 肺癌; 脑转移; 肿瘤标记物; EGFR 基因; CXCR4; E-cad; 肿瘤生物学特性

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.065

本文引用格式: 李瑞阳, 陈代. 肺癌脑转移的相关因素分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72):151-152.

Analysis of Related Factors of Brain Metastasis in Lung Cancer

LI Rui-yang, CHEN Dai

(Master's degree student of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot Inner Mongolia)

ABSTRACT: The incidence and mortality of lung cancer is the first in cancer all over the worldwide. The occurrence of brain metastasis shortens the patient's survival and reduces the quality of life. At present, the mechanism of brain metastasis in lung cancer has not been clarified. This paper researchs on factors related to brain metastasis of lung cancer, and analyzes the risk factors of brain metastasis from non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. It aims to provide a basis for research and clinical treatment of brain metastases in lung cancer.

KEY WORDS: Lung cancer; Brain metastasis; Tumor marker; EGFR gene; CXCR4; E-cad; Biological characteristics of tumor

0 引言

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤, 我们常将肺癌分为两大类, 即非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC), 以 NSCLC 居多, 约占肺癌的 80%。由于肺癌易发生复发、转移, 大部分患者的长期存活率低。肺癌早期临床症状不典型, 故诊断肺癌主要依靠影像学、肿瘤标记物及病理学检查, 多数患者在首诊时就已是晚期患者, 并发脏器转移, 而脑转移患者的生存期较其他部位转移患者的生存期明显缩短。据报道, 肺癌出现脑转移的患者的存活时间仅有 1.5~9 个月^[20,21]。目前的研究中对肺癌发生脑转移的机制尚不明确, 探索其影响因素对预测、干预脑转移及延长患者生存期限有极其重要的意义。

1 小细胞肺癌 (SCLC) 脑转移的相关因素

小细胞肺癌具有生长快、分化低、转移早、恶性度高的特点, 初诊患者中 60~80% 发生远处转移, 超过 18% 的 SCLC 患者在诊断时已经发生脑转移。研究表明, 确诊时血清 NSE 水平升高、是否行 PCI (prophylactic cranial irradiation, 预防性颅脑放疗) 治疗、广泛期与 SCLC 脑转移相关^[1]。

1.1 SCLC 脑转移患者中神经元烯醇化酶 (NSE) 水平升高

NSE 在小细胞肺癌中过量表达, 导致血清中 NSE 明显升高。目前临床上将其作为诊断 SCLC 的肿瘤标记物, 具有特异度高的特点, 且升高水平与病情相关。总结了多个实验研究的一项 meta 分析^[2] 发现, 半数以上的 SCLC 患者血清 NSE 水平升高, 而处于正常值水平的患者生存时间更长, 并指出当 SCLC 患者血清 NSE 水平大于正常值 4 倍时, 其发生脑转移的机率增加, 说明血清 NSE 与 SCLC 脑转移发生相关, 并具有预测价值。

1.2 PCI 治疗与 SCLC 脑转移

SCLC 发生脑转移可能的机制有: 患者在肺原发病灶治疗过程中, 颅内可能已经存在肿瘤细胞转移, 但因肿瘤病灶太小, 影像学检查尚不能明确; 化疗药物一般无法通过血脑屏障, 对脑部可能存在的病灶控制不佳^[3]。PCI 可以降低 SCLC 患者的脑转移发生率, 延长 SCLC 患者的存活时间。Auperin 等进行的一项 meta 分析^[4], 得出 PCI 可以延缓 SCLC 患者脑

转移的发生。未行 PCI 治疗是 SCLC 患者较早出现脑转移的独立危险因素。

2 非小细胞肺癌 (NSCLC) 脑转移的相关因素

2.1 血清肿瘤标志物

CY-FRA21-1 在肺鳞癌中高度表达, 目前被认为是检测肺癌的肿瘤标记物。报道^[5,6] 表明, CY-FRA21-1 是肺癌脑转移的独立危险因素, 且 CY-FRA21-1 水平与生存时间为负相关。CY-FRA21-1 和肺癌发生发展、分化、转移和临床分期、预后均有关, 且随肿瘤大小和淋巴结转移水平递进而增加, 提示该指标能指导和监测肺癌治疗、疗效和预后判断。

CEA 是目前常用的肿瘤标记物, 但很少用于肺癌的筛查。研究发现, 半数以上肺腺癌患者的 CEA 升高, 文献^[8] 通过标准聚合酶链式反应法检测肺癌 CEA mRNA 表达, 发现 CEA mRNA 升高与肺癌脑转移患者的生存时间呈负相关, 说明 CEA 水平升高提示肺癌已经出现转移, 这对于肺癌发生转移的预测有一定的意义, 其研究结果表明 CEA 是肺癌脑转移独立危险因素。

SCC-Ag 是一种肿瘤相关蛋白, 虽然在肺癌中阳性率并不高, 但对于肺癌的检测仍具有一定的诊断价值^[9]。文献称 SCC-Ag 升高与生存时间呈负相关, 并表示这几种肿瘤标志物升高是肺癌脑转移的独立危险因素^[7]。

2.2 肿瘤微环境

根据“种子”与“土壤”学说, 恶性肿瘤的转移取决于癌细胞本身和转移部位的微环境间的相互作用。研究显示脑组织中的星形胶质细胞在出现转移前对癌细胞侵入脑组织具有阻碍作用^[10,11], 而在发生转移后对其有促进作用^[12,13]。

脑组织中的蛋白质的表达也参与了肺癌脑转移的过程。据报道^[14], CXCR4 蛋白的高表达可以改变脑部微环境, 使肿瘤细胞更适宜在脑组织中生长。E-Cad 是细胞间连接的粘附分子, 肿瘤组织中 E-cad 过低表达或功能异常时, 细胞间黏附力减弱, 这就使肿瘤细胞发生远处转移的可能性增大, 当肿瘤细胞转移到脑组织中, E-cad 重新表达, 促进肿瘤细胞在脑组织中生长增殖, 完成转移。E-cad 的过低表达也改变了肿瘤的微环境, 为肿瘤细胞实现转移提供条件。文献^[25]

称 CXCR4 和 E-cad 表达异常是导致 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素,并可以用于预测发生的风险。

除此之外,肿瘤细胞分泌的外泌体、趋化因子等与蛋白质共同改变脑组织微环境,为肿瘤细胞向脑组织转移提供了有利条件。

2.3 EGFR 基因突变和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排

EGFR 基因是表皮生长因子受体家族成员之一。有报道^[17,18]称,在 NSCLC 患者中检测到存在 EGFR 基因突变的患者发生脑转移的几率更高,存在 19 号外显子突变的患者中这种现象更为明显。EGFR 通过 MAPK 通路使细胞发生迁徙和转移,以此为基础设计的小鼠实验^[19]结果表明依赖 EGFR 通路的肿瘤细胞转移能力增强,脑转移发生率高。EGFR-TKIS 靶向治疗对伴有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者较 EGFR 野生型疗效更为明显,这都表明 EGFR 基因突变与 NSCLC 脑转移的发生有密切相关。

ALK 是一种受体酪氨酸激酶,特异性表达于成人脑组织中。ALK 阳性的患者发生脑转移的几率较 ALK 阴性的患者大,除脑实质外,脊髓、软脑膜等部位也可以发生转移^[15]。Dempke 等^[16]使用 ALK 抑制剂治疗肺癌脑转移患者,结果显示有效率达 40%,提示 ALK 抑制剂能使 ALK 阳性的 NSCLC 患者显著获益,ALK 基因重排对肺癌脑转移的发生有促进作用。

2.4 原发肿瘤的大小、肿瘤分化程度和淋巴结转移情况

过去认为原发肿瘤的大小是肺癌的预后因素,近年发现原发肿瘤大小也是肺癌发生脑转移的危险因素,Saynak 等^[24]发现在早期的 NSCLC 患者中,原发肿瘤的大小与脑转移的发生率成明显正相关。而肿瘤的 T 分期是否与脑转移发生相关暂不明确。

基础医学表明,肿瘤分化程度与恶性程度密切相关,低分化的肿瘤细胞恶性度高,相对于高分化的肿瘤,低分化的肿瘤发生远处转移(包括脑转移)的风险也就越大。

有报道^[23]证明出现淋巴结转移的肺癌患者生存期明显缩短,其中一项重要原因是发生淋巴结转移的肺癌患者发生脑转移的风险增加。Bajard^[22]等分析 305 例 NSCLC 患者发现,2-3 个淋巴结转移是 NSCLC 发生脑转移的危险因素。

综上所述,目前世界上对肺癌脑转移尚未有疗效显著的治疗方法,分析相关危险因素对预防干预脑转移的发生,延长肺癌患者的生存率意义重大。近年来靶向药物在肺癌治疗的应用效果显著,但肺癌患者的生存期限并没有显著延长,通过检测肿瘤标记物、EGFR 基因突变、ALK 基因重排、CXCR4 及 E-cad 的表达水平及肿瘤本身的特性如原发肿瘤的大小、肿瘤分化程度和淋巴结转移情况等可以对肺癌发生脑转移起到重要的预测作用,在预防、干预脑转移发生、延长患者生存期限具有临床指导意义。

参考文献

- 陈志盛,唐贤芳,李嘉惠,等.小细胞肺癌脑转移的影响因素分析[J].中国微生态学杂志,2016,28(9):1072-1074.
- Zhao W X, Luo J F. Serum neuron-specific enolase levels were associated with the prognosis of small cell lung cancer: a meta-analysis[M]. Centre for Reviews and Dissemination (UK),2013.
- 管超,黄鲁众,于莉,等.78 例小细胞肺癌患者脑转移发生时间的相关因素初步研究[J].现代医学,2017,45(11):1642-1645.
- Auperin A, Arriagada R J, Le P C, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group (see comments)[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 341(3):183-190.
- Jun Kyong—Hwa, Lee Jung Eun, Kim SeHoon. et al. Clinicopathological significance of N-cadherin and VEGF in advanced gastric cancer brain metastasis and the effects of metformin in preclinical models[J]. Oncology Reports, 2015, 34(4):2047-2053.
- Fischer J S, Canedo N H, Goncalves K M, et al. Proteome analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from a primary gastric melanoma and its meningeal metastasis: a case report[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14(3).
- 符琳琳. 肺癌脑转移与血清肿瘤标志物变化的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(13):2071-2074.
- Heinzmann J, Unrein A, Wickmann U, et al. MicroRNAs with Prognostic Potential for Metastasis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Comparison of Primary Tumors and Distant Metastases[J]. Annals of Surgical Oncology, 2014, 21(3):1046.
- 黄震英, 张淑琴. 血清肿瘤标志物 CYFRA21-1, CEA, SCC, NSE, CA72-4 对肺癌诊断价值的评价[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(3):138-140.
- Obenauf A C, Massagué J. Surviving at a distance: organ specific metastasis[J]. Trends in Cancer, 2015, 1(1):76.
- Malladi S, Macalinao D G, Jin X, et al. Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT[J]. Cell, 2016, 165(1):45-60.
- Obenauf A C, Zou Y, Ji A L, et al. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression[J]. Nature, 2015, 520(7547):368-372.
- David C J, Huang Y H, Chen M, et al. TGF- β Tumor Suppression Through A Lethal EMT[J]. Cell, 2016, 164(5):1015-1030.
- Liang Z, Zhan W, Zhu A, et al. Development of a Unique Small Molecule Modulator of CXCR4[J]. Plos One, 2012, 7(4):e34038.
- Gainor J F, Ou S H I, Logan J, et al. The Central Nervous System as a Sanctuary Site in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2013, 8(12):1570-1573.
- Dempke W C M, Edvardsen K, Shun L U, et al. Brain Metastases in NSCLC - are TKIs Changing the Treatment Strategy?[J]. Anticancer Research, 2015, 35(11):5797.
- Liu T, Jingwang B I, Wang J, et al. Relationship Between EGFR Mutation and Brain Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Cancer Research on Prevention & Treatment, 2017, 44(03).
- 李博, 孙锁柱, 陈秀丽, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 不同突变状态的脑转移发生特点及治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(5):328-331.
- Breindel J L, Haskins J W, Cowell E P, et al. EGF receptor activates MET through MAPK to enhance non-small cell lung carcinoma invasion and brain metastasis[J]. Cancer Research, 2013, 73(16):5053-65.
- Nieder C, Bremnes R M, Andratschke N H. Prognostic scores in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2009, 4(11):1337-1341.
- Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and Cancer staging system[J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(4):282-288.
- Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma[J]. Lung Cancer, 2004, 45(3):317-323.
- 周九鹏, 王丽, 杨海霞, 等. 完全切除的非小细胞肺癌脑转移危险因素分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(10):138-141.
- Saynak M, Hubbs J, Nam J, et al. Variability in Defining T1N0 Non-Small Cell Lung Cancer Impacts Locoregional Failure and Survival[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2010, 90(5):1645-1650.
- 熊海林, 孙爱华, 周思维. 联合检测 CXCR4 与 E-Cad 在非小细胞肺癌中的表达与脑转移的相关性研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(1):1-3.