DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0756
文章编号 1671-8852(2025)11-1436-05

T1期肺腺癌同步脑转移危险因素分析

郭 杨[1] 杜春仙[2] 龙 云[1] 甘 甜[1] 李 婷[1] 张可萌[1] 廖美焱[1]
武汉大学中南医院 [1]医学影像科，[2]呼吸与危重症医学科 湖北 武汉 430071

摘要 目的：探讨T1期肺腺癌同步脑转移的危险因素。方法：回顾性分析2017年8月至2023年10月武汉大学中南医院肺腺癌病例资料，筛选T1期肺腺癌同步脑转移病例，根据肿瘤最大径使用倾向性匹配（PSM）T1期无脑转移病例作为对照组，比较两组病例临床信息及CT影像学资料，使用多因素Logistic回归分析筛选T1期肺腺癌同步脑转移的危险因素。结果：45例T1期肺腺癌同步脑转移病例纳入研究，PSM匹配对照组45例，单因素分析显示两组间结节-脊柱距离、血管集束征、表皮生长因子（EGFR）突变状态、血清癌胚抗原（CEA）差异有统计学意义（$P<0.05$）；多因素Logistic回归分析提示EGFR突变状态、CEA是T1期肺腺癌同步脑转移的独立危险因素（$P<0.05$）。结论：T1期肺腺癌EGFR突变、血清CEA升高是同步脑转移的独立危险因素。

关键词 肺腺癌；T1期；脑转移；CT；EGFR基因突变；癌胚抗原
中图分类号 R445.3
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Analysis of risk factors for synchronous brain metastasis in stage T1 lung adenocarcinoma

GUO Yang[1], DU Chunxian[2], LONG Yun[1], GAN Tian[1], LI Ting[1], ZHANG Kemeng[1], LIAO Meiyan[1]
[1]Department of Radiology, [2]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To identify the risk factors for synchronous brain metastasis in stage T1 lung adenocarcinoma. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on lung adenocarcinoma patients treated at Zhongnan Hospital of Wuhan University from August 2017 to October 2023. We screened for T1-stage cases with synchronous brain metastasis and, based on tumor maximum diameter, selected T1-stage cases without brain metastasis by propensity score matching (PSM) as controls. Clinical characteristics and CT imaging features were compared between the two groups, and risk factors for synchronous brain metastasis were identified using multivariable logistic regression. **Results:** Cases of T1 stage lung adenocarcinoma with synchronous brain metastasis were selected, and propensity score matching (PSM) was used to match T1 stage cases without brain metastasis as the control group based on the maximum tumor diameter. Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in nodal-spinal distance, vascular cluster sign, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, and serum carcinoembryonic antigen (CEA) between the two groups ($P<0.05$).

课题来源：武汉大学中南医院临床研发项目（编号：lcyf202104）
作者简介：郭杨，男，1997—，医学硕士生，主要从事胸部肿瘤基础及影像诊断研究，E-mail：1274828536@qq.com；杜春仙，女，1971—，医学博士，主任医师，主要从事支气管哮喘和肺部恶性肿瘤方面的研究，E-mail:duchunxian001@163.com。郭杨和杜春仙为本文共同第一作者
通信作者：廖美焱，男，1968—，医学博士，主任医师，副教授，主要从事肿瘤基础及影像诊断研究，E-mail：liaomy@whu.edu.cn

Multivariable logistic regression analysis suggested that EGFR mutation status and CEA were independent risk factors for synchronous brain metastasis in stage T1 lung adenocarcinoma（$P<0.05$）. **Conclusion:** EGFR mutation and elevated serum CEA were independent risk factors for synchronous brain metastasis in stage T1 lung adenocarcinoma.

Key Words　Lung Adenocarcinoma；T1 Stage；Brain Metastasis；CT；EGFR Mutation；Carcinoembryonic Antigen

肺癌是全球癌症中死亡率最高的肿瘤，在我国发生率和死亡率均排第一位[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）发病率约占肺癌的 85%，其中以肺腺癌最多见[2]。脑转移是 NSCLC 主要转移方式之一，影响治疗和预后。日本肺癌学会和欧洲肿瘤内科学会指南建议对所有 NSCLC 患者进行脑转移筛查，但美国国立综合癌症网络指南不建议对无症状和临床Ⅰ期 NSCLC 患者进行脑转移筛查。脑转移发病率随着影像学检查的增加而升高[3-4]，无临床症状者亦可发生脑转移，临床Ⅰ至Ⅲ期无症状者脑转移率为 5.7%[5]。因此评估肺癌脑转移的风险因素，对高危 NSCLC 患者进行影像学检查具有临床价值[6-7]。文献[4，8]报道肺腺癌脑转移与临床人口学资料、病理资料及血清肿瘤标志物检测结果等相关，对 T1 期肺腺癌同步脑转移危险因素的报道不多。本研究拟分析本院 T1 期肺腺癌病例资料，探讨 T1 期肺腺癌同步脑转移的独立危险因素。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集 2017 年 8 月至 2023 年 10 月武汉大学中南医院经手术或者穿刺病理确诊为 T1 期肺腺癌病例，筛选同步脑转移病例进行研究；对照组根据肿瘤最大径使用倾向性匹配（propensity score matching，PSM）相同数量 T1 肺腺癌无脑转移病例，统计两组患者的临床人口学信息、病理生化结果以及影像学资料。纳入标准：①具有薄层肺部 CT 图像（层厚≤1.5 mm）；②临床、病理及生化检查资料完整；③治疗前病理或临床诊断为同步脑转移。临床人口学资料包含性别、年龄、吸烟史、慢性阻塞性肺疾病及其他恶性肿瘤病史。病理资料包含肺癌分化类型、EGFR 基因检测、肿瘤增殖指数 Ki-57；根据 2021 版国际肺癌研究协会病理委员会浸润性肺腺癌分级系统分为低分化、中-高分化两类[9]；EGFR 基因检测分为 EGFR 突变阳性、阴性两类；血清肿瘤标志物含癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）、糖类抗原 125，采用定量检测结果，以中位数（四分位数间距）[$M(P_{25}$，$P_{75})$]表示。本研究获医院伦理委员会批准（伦理号：2021057）。

1.2　CT 影像学资料　由两名中高年资医师分析影像征象及判断 N 分期，淋巴结短径≥10 mm 为转移标准，两者讨论形成一致结果。影像征象包含肿瘤类型（中央型和周围型）、分叶征、毛刺征、空泡征、胸膜牵拉征、空气支气管征、血管集束征[10]；结节大小指实性成分最大径，结节-脊柱距离指肿瘤最大截面中心点距同层面椎体中心点连线距离（图 1A、1B）。肺结节与胸膜关系分为三类：结节表面直接贴近或接触胸膜表面为胸膜附着性结节，结节与胸膜表面间有至少一个线性标记且与胸膜不接触为胸膜标记结节（图 1C、1D）；结节与胸膜都无关联为胸膜无关结节[11]。

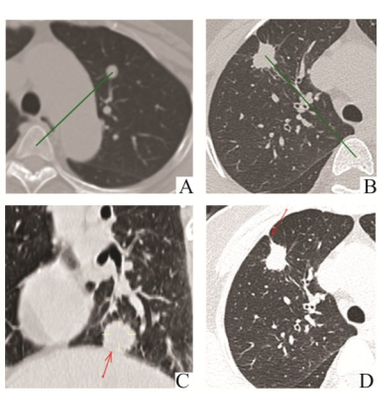


图 1　CT 影像学资料

A、B. 结节-脊柱距离为选取肿瘤最大实性层面中心点距脊柱中心点距离，连线代表肿瘤最大截面中心点距离脊柱中心点距离；C. 胸膜附着性结节为结节直接与胸膜面接触，箭头指肿瘤与胸膜直接接触，呈宽基底相连；D. 胸膜标记结节为与胸膜存在线性连接且与胸膜无接触面，箭头指肿瘤与胸膜存在线性相连且与胸膜无接触面。

1.3　数据分析　采用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行统计学分析，两组比较单因素分析中用卡方检验对分类变量进行分析，用独立样本 t 检验、非参数秩和检验对连续变量进行分析，$P<0.05$ 时为差异

具有统计学意义;将有统计学意义的因素变量纳入多因素Logistic回归分析筛选独立危险因素。

2 结果

2.1 一般资料 T1期肺腺癌1 960例,其中同步脑转移患者45例,均为实性结节;从T1期实性肺腺癌无脑转移患者中PSM匹配45例纳入对照组。单因素分析显示两组间EGFR突变状态、CEA差异有统计学意义($P<0.05$);性别、年龄、吸烟史、慢性阻塞性肺疾病、其他恶性肿瘤病史、肺腺癌分化类型、肿瘤增殖指数(Ki-67)、NSE、CA125等因素在两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 CT影像学资料 两组间结节-脊柱距离、血管集束征差异存在统计学意义($P<0.05$);肿瘤类型、最大径、胸膜关系、分叶征、毛刺征、空泡征、胸膜牵拉征、空气支气管征以及N分期在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.3 多因素Logistic回归分析 将单因素分析结果中EGFR突变状态、CEA、结节-脊柱距离、血管集束征纳入Logistic回归分析,显示EGFR突变状态($OR=8.044$, 95%CI: 1.905~33.958)、CEA($OR=1.050$,95%CI:1.006~1.095)是独立危险因素($P<0.05$)。而结节-脊柱距离、血管集束征不是独立危险因素($P>0.05$,图2)。

3 讨论

肺癌常见转移部位有骨骼、脑、肺部、肝脏和肾上腺,约20%患者在确诊时同步脑转移,25%~50%患者会发展为脑转移[4,12]。脑转移是肺癌患者死亡的主要原因,脑转移主要通过手术切除、放射治疗和针对原发肿瘤的系统治疗,预后很差,早期识别脑转移高危患者尤为重要[12-13]。文献[4,8,12]报道肺癌脑转移独立危险因素有年龄、肿瘤大小、肺癌组织学类型、临床分期、N分期、EGFR突变状态、CEA等。目前关于T1期肺腺癌发生脑转移的危险因素相关报道不多。肺癌从最初的原发肿瘤发展、迁移和内渗、在血流中播散和存活、外渗,到脑组织定植和生长,直至形成转移瘤是一个复杂的过程,通过血液或淋巴系统进入脑组织,少部分肿瘤细胞完成整个过程[14]。肺癌脑转移与血液播散相关,推测肺部肿瘤距离脊柱距离近,可能增加原发肿瘤通过椎静脉系统进入脑组织的风险,本研究首次将结节-脊柱的距离、结节与胸膜关系纳入危险因素进行分析。

我国NSCLC患者的EGFR突变率较高,约为36%~45%[15]。HAN等[16]研究发现EGFR突变型患者发生脑转移的风险高于EGFR野生型患者,且脑转移的发生率随患病时间的延长而增加,EGFR突变是脑转移的独立预测和预后危险因素;本研究显示EGFR突变型患者发生脑转移概率是EGFR野生型患者8.044倍,与文献[16]结果一致。

肺癌血清肿瘤标志物主要包含CEA、NSE、CA125、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白19片段、胃泌素释放肽前体等[17-18]。CACHO-DÍAZ等[19]发现与其他组织学类型相比,肺腺癌患者血清CEA水平升高与脑转移的发生之间存在显著关系,CEA升高是NSCLC脑转移的独立危险因素。我们前期发现NSCLC患者血清CEA阳性率与EGFR基因突变相关,血清CEA水平升高、EGFR基因突变概率亦增加[20]。本研究由于部分资料不全,仅选取了CEA、NSE及CA125进行分析,显示CEA是T1期肺腺癌脑转移独立危险因素,OR值为1.050(95%CI:1.006~1.095),因本组病例均为T1期SCLC,CEA持续升高是否与疾病发展为脑转移有待进一步研究。

NSCLC脑转移的发生与年龄、肿瘤组织学类型、大小、临床分期和N分期相关[4],这些结果尚存在争议,ZHANG等[21]未证实肿瘤的大小和N分期是脑转移的预测因素。本组SCLC结节-脊柱距离、血管集束征在两组之间差异存在统计学意义,多因素Logistic分析未提示为脑转移独立危险因素,可能与样本量有关,这需要更多样本来验证。

本研究存在一些局限性,为单中心回顾性研究,部分病例信息资料不全,总体样本量不多,不可避免存在样本偏倚;本研究未进行影像组学研究,结果不够全面。

综上所述,EGFR突变、CEA升高是T1期肺腺癌同步脑转移的独立危险因素,有助于肺癌脑转移高危人群筛选。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2020, 70

表 1　T1 期肺腺癌脑转移组、无脑转移组资料分析[例；$M(P_{25},P_{75})$]

临床特征/分组		脑转移阳性组	脑转移阴性组	P
性别	男	22	26	0.398
	女	23	19	
年龄/岁		57(50,79)	54(46,72)	0.520
吸烟史	有	16	20	0.389
	无	29	25	
慢性阻塞性肺疾病	有	11	8	0.438
	无	34	37	
其他恶性肿瘤病史	有	2	4	0.673
	无	43	41	
病理类型	低分化	16	20	0.075
	中-高分化	5	18	
分子病理检测	EGFR＋	21	5	＜0.001
	EGFR－	8	16	
Ki-67		42(10,80)	37(5,90)	0.408
肿瘤标志物	CEA/ng•mL^{-1}	11.04(1.50,980.30)	2.98(0.49,177.40)	＜0.001
	NSE/ng•mL^{-1}	12.80(6.66,50.10)	12.76(4.39,31.36)	0.694
	CA125/U•mL^{-1}	21.43(5.40,1 025.40)	17.67(4.17,7 514.00)	0.288
肿瘤类型	中央型	6	2	0.138
	周围型	39	43	
结节最大径/mm		24(12,30)	22(8,30)	0.478
胸膜关系	胸膜无关结节	2	4	0.223
	胸膜附着性结节	27	19	
	胸膜标记结节	16	22	
结节-脊柱距离/mm		62.6(29.5,123.4)	87.9(37.7,131.2)	0.005
分叶	有	37	42	0.108
	无	8	3	
毛刺	有	38	39	0.764
	无	7	6	
空泡	有	12	16	0.362
	无	33	39	
胸膜牵拉	有	33	33	1.000
	无	12	12	
空气支气管征	有	5	9	0.245
	无	40	36	
血管集束征	有	29	40	0.006
	无	16	5	
N 分期	N0	18	25	0.332
	N1	4	1	
	N2	12	9	
	N3	11	10	

(1): 7-30.

[3] KINJ R, HOTTINGER A F, BÖHLEN T T, et al. Long-term results of stereotactic radiotherapy in patients with at least 10 brain metastases at diagnosis[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(9): 1742.

[4] WAQAR S N, SAMSON P P, ROBINSON C G, et al. Non - small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(4): e373-e379.

[5] RICE S R, MOLITORIS J K, VYFHUIS M A L, et al. Lymph node size predicts for asymptomatic brain metastases in patients with non - small-cell lung cancer at diagnosis[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(1): e107-e114.

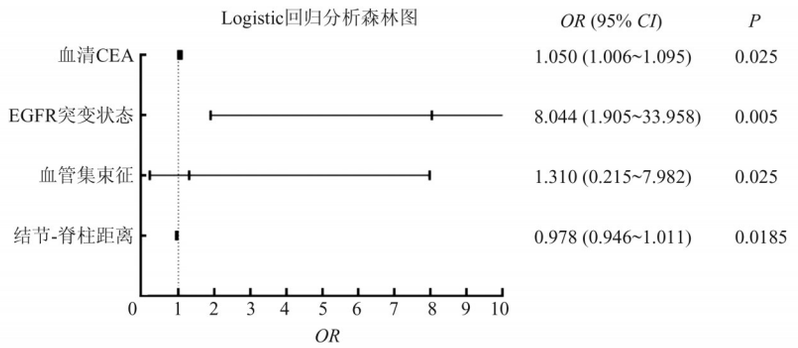


图2 多因素Logistic回归分析森林图

[6] PICHERT M D, CANAVAN M E, MADUKA R C, et al. Revisiting indications for brain imaging during the clinical staging evaluation of lung cancer[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(5): 100318.

[7] MILLIGAN M G, CRONIN A M, COLSON Y, et al. Overuse of diagnostic brain imaging among patients with stage IA non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(5): 547-554.

[8] WINSLOW N, BOYLE J, MILLER W, et al. Development of brain metastases in non-small-cell lung cancer: High-risk features[J]. CNS Oncol, 2024, 13(1): 2395804.

[9] MOREIRA A L, OCAMPO P S S, XIA Y H, et al. A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: A proposal from the international association for the study of lung cancer pathology committee[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1599-1610.

[10] XIAO H, LIU Y, LIANG P, et al. Predicting malignant potential of solitary pulmonary nodules in patients with COVID-19 infection: A comprehensive analysis of CT imaging and tumor markers[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1050.

[11] SUN Q, LI P, ZHANG J, et al. CT predictors of visceral pleural invasion in patients with non-small cell lung cancers 30 mm or smaller[J]. Radiology, 2024, 310(1): e231611.

[12] SUH J H, KOTECHA R, CHAO S T, et al. Current approaches to the management of brain metastases[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17: 279-299.

[13] YOO J, PARK H H, KANG S G, et al. Recent update on neurosurgical management of brain metastasis [J]. Brain Tumor Res Treat, 2022, 10(3): 164-171.

[14] BOIRE A, BRASTIANOS P K, GARZIA L, et al. Brain metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 4-11.

[15] LIN Y, CHEN L, LI R, et al. Survival analysis of patients with advanced non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKI treatment of Yunnan in southwestern China: A real-world study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1156647.

[16] HAN G, BI J, TAN W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: Is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56998-57010.

[17] BI H, YIN L, FANG W, et al. Association of CEA, NSE, CYFRA 21-1, SCC-Ag, and ProGRP with clinicopathological characteristics and chemotherapeutic outcomes of lung cancer[J]. Lab Med, 2023, 54(4): 372-379.

[18] WU H M, WANG Q M, LIU Q H, et al. The serum tumor markers in combination for clinical diagnosis of lung cancer[J]. Clin Lab, 2020, 66(3): DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190533.

[19] CACHO-DÍAZ B, SPÍNOLA-MAROÑO H, MENDOZA-OLIVAS L G, et al. Association of neurologic manifestations and CEA levels with the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(11): 1538-1542.

[20] GAN T, AN W T, LONG Y, et al. Correlation between carcinoembryonic antigen (CEA) expression and EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(4): 991-1000.

[21] ZHANG F R, ZHENG W H, YING L S, et al. A nomogram to predict brain metastases of resected non-small cell lung cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(9): 3033-3039.

(2024-10-02收稿)
编辑 沈建国