

恶性肿瘤脑膜转移发生机制及治疗研究进展

闫晓乐^{1*}, 王宏伟^{2#}, 李学丰¹

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院放疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月9日

摘要

脑膜转移(Leptomeningeal metastasis, LM)是多种恶性肿瘤相对罕见却最严重最具挑战性的并发症, 致死率极高。通常癌细胞可通过直接侵犯、血行播散、神经内、神经轴位及血管周围扩散、淋巴系统转移等途径浸润脑膜进入脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)。CSF微环境处于缺氧及无细胞状态, 仅含少量中间代谢产物及微量元素, 癌细胞进入CSF后需要克服CSF微环境的限制并且躲避免疫反应。也有学者发现LM患者的CSF中补体C3 (Complement Component 3, C3)升高, 可进一步提高血脑屏障通透性。对CSF中ctDNA进行检测可帮助了解肿瘤的基因突变特征、LM的发生发展机制及确定新的治疗靶点。目前LM转移的治疗方法有: 鞘内化疗、放射治疗、靶向治疗及免疫治疗。通过对其机制的研究, 后续针对LM治疗方案的制定是十分有益的。本文主要针对LM可能的发生机制及目前最新的相关治疗进展进行综述。

关键词

脑膜转移, 发病机制, 治疗

Research Progress on the Mechanism of Occurrence and Treatment of Leptomeningeal Metastasis of Malignant Tumors

Xiaole Yan^{1*}, Hongwei Wang^{2#}, Xuefeng Li¹

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Radiotherapy, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 8th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 9th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 闫晓乐, 王宏伟, 李学丰. 恶性肿瘤脑膜转移发生机制及治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 407-415. DOI: 10.12677/acm.2024.1482230

Abstract

Leptomeningeal metastasis (LM) is a relatively rare but the most serious and challenging complication of many malignant tumors, with an extremely high lethality rate. Cancer cells usually enter the CSF by infiltrating the leptomeninges through direct invasion, hematogenous dissemination, intra-neural, neuraxial and perivascular spread, and lymphatic metastasis, etc. The microenvironment of the CSF is hypoxic and acellular, and contains only a small amount of intermediary metabolites and micronutrients, so that the cancer cells need to overcome the limitations of the CSF microenvironment and avoid immune responses after entering the CSF. Some scholars have also found that C3 is elevated in the CSF of LM patients, which can further increase the permeability of the blood-brain barrier. Detection of ctDNA in CSF can help to understand the gene mutation characteristics of the tumor, the mechanism of LM development and identify new therapeutic targets. Current treatments for LM metastasis include intrathecal chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy and immunotherapy. The subsequent development of therapeutic regimens for LM is beneficial through the study of its mechanisms. In this article, we summarize the possible mechanisms of LM and the latest therapeutic advances.

Keywords

Leptomeningeal Metastases, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

LM 是恶性肿瘤细胞经中枢神经系统(Central nervous status, CNS)转移后累及软脑膜、蛛网膜、蛛网膜下腔并向 CSF、腔室播散的结果,在多种恶性肿瘤中属于相对罕见的并发症,预后差,致死率极高。在绝大多数恶性肿瘤中都可发生 LM,现如今治疗手段不断进步使得各种恶性肿瘤获得了更好的治疗效果,患者的生存期进一步延长,但与此同时 LM 的发生概率也在不断增加,而且随着影像诊断技术的发展,也进一步提高了 LM 的检出率[1]。在实体瘤中 LM 的发生率为 5%~8% [2],其中原发肿瘤最常见的是肺癌和乳腺癌(5%~25%),其次是黑色素瘤(6%~18%)及胃肠道恶性肿瘤(4%~14%) [3],由于许多未确诊病例是经尸检时发现的,故 LM 发病率可能高达 20% [4]。LM 的诊断和治疗极具挑战性,确诊的金标准是在脑脊液中检测到恶性细胞或在增强 FLAIR 图像上观察到 LM 征象,但阳性率较低,大部分在 LM 晚期才能被检出,通常需要根据患者的临床表现帮助诊断;在 LM 治疗中,放射治疗、鞘内化疗(Intrathecal chemotherapy, ITC)、全身化疗、免疫治疗和靶向治疗的单独或联合应用为 LM 患者提供了更多的治疗选择。但总体来说 LM 患者预后较差,经过治疗后仍无法有效延长患者生存期,因此,探索 LM 的发病机制可以更好地帮助提高治疗疗效。本文将重点关注实体肿瘤引起的 LM,论述 LM 的潜在发生机制及相关治疗进展。

2. LM 的发病机制

LM 一般是经原发肿瘤直接侵犯、血行播散、神经内、神经轴位及血管周围扩散、淋巴系统转移等方式发生的[5]。一旦肿瘤侵及脑膜,即可沿脑膜及室管膜或随 CSF 流动而播散,并破坏蛛网膜颗粒功能,

引起 CSF 流通受阻导致脑积水。血脑脊液屏障、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和脑脊液 - 脑屏障构成了脑屏障, 这些结构保护 CNS 不受侵害, 但同时也是恶性肿瘤细胞的避难所, 阻止多种药物进入脑屏障作用于脑肿瘤[6]。

肿瘤微环境在肿瘤进展过程中起重要作用, 并且在肿瘤 CNS 转移中扮演重要角色。正常生理条件下, CSF 微环境与全身体液循环相隔绝, 处于缺氧且无细胞状态, 仅含有少量中间代谢产物和微量元素, 有丝分裂原及葡萄糖含量较低[7]。而 LM 癌细胞可在扩散至 CSF 中的同时促使机体免疫细胞通过脉络丛渗透至 CSF 中, 使得 CSF 中累积大量癌细胞、淋巴细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞, 因此 LM 癌细胞在这种 CSF 微环境中不仅要躲避机体自身免疫反应, 还需要克服 CSF 微环境中营养代谢限制的困难[8] [9]。Yudan Chi [9]等为研究 LM 细胞克服这种 CSF 微环境限制的机制, 对 5 名 LM 患者的 CSF 进行单细胞 RNA 测序, 其中 3 例原发灶为乳腺癌, 2 例为 NSCLC, 发现 5 名 LM 患者 CSF 中游离细胞的铁转运基因表达上调, 与该解剖间隙内的功能性缺铁表现一致, 并且在 LM 患者 CSF 中检测到铁调素(Hepcidin)浓度高于非 LM 患者, 而 Hepcidin 是一种与引起机体炎症及铁缺乏有关联的蛋白质[10], 但 CSF 中的铁转运体-转铁蛋白的水平在 LM 和非 LM 患者中相当。随后他们发现 CSF 中的巨噬细胞可通过产生相应的细胞因子诱导 LM 癌细胞表达铁结合蛋白脂褐素-2 (Lipocalin-2, LCN2)及其受体 SLC22A17, 通过对生前患有 LM 的患者尸体 CSF 进行免疫荧光检测, 也发现 LM 癌细胞中的 LCN2 和 SLC22A17 表达明显增加, 与上述结果相一致, 但在巨噬细胞或单核细胞群中未见上述表达。随后通过构建 LM 小鼠模型发现 LCN2/SLC22A17 复合物可促进 LM 癌细胞与铁结合, 并帮助 LM 癌细胞在 CSF 微环境中生存增殖, 提出可应用铁螯合疗法抑制 LM 细胞再生的新治疗模式[9]。LM 癌细胞进入 CSF 空间后, 既可以附着于脑膜上, 在核磁共振成像上表现为线性或结节性增强, 也可以在 CSF 中自由漂浮, 可被细胞学检查发现[11]。由于附着于脑膜的癌细胞仅在少数尸检中被发现, 因此目前对于 LM 的分析仅限于浮游型癌细胞, 但它能否代表整个 LM 群体仍然未知。为了再现粘附和浮游 LM 癌细胞亚群动态研究, Jan Remsik 及 Yudan Chi 等人采用人类乳腺癌和肺癌细胞系的钩端膜衍生物, 上述细胞系可再现 LM 在体内和体外两种表型, 他们发现在体外的浮游细胞与粘附细胞相比增值率下降, ATP 含量减低, 但富有三羧酸循环和电子传递链特征, 这可能为 LM 癌细胞如何适应 CSF 严苛的微环境提供了理论依据, 然而他们通过小鼠模型发现在体内植入的浮游细胞侵袭性更高, 可以迅速定植于脑膜, 导致神经系统症状快速进展并死亡, 这一结果在他们对 35 例 LM 患者的回顾性研究中也得到了支持, 提示浮游型 LM 癌细胞的致死率可能更高[12]。

补体是一个复杂且精确调控的蛋白质网络, 由 50 多种血浆成分组成, 主要由肝脏产生并释放, 作为先天性免疫系统的关键参与者, 补体能迅速抵御病原体、触发炎症介质释放并促进吞噬作用及细胞溶解以维持内环境稳定[13]。许多研究发现补体参与免疫反应的同时在恶性肿瘤的发生发展中发挥着重要作用, 肿瘤微环境中的补体表达以及癌细胞产生的补体因子与肿瘤的生长密切相关, 补体可通过多种途径被激活, 目前主要有经典途径、旁路途径及凝集素途径, 经典途径由与循环或表面的免疫复合物结合启动, 而凝集素和旁路途径则由病原体相关分子模式(PAMPs)或受损、坏死细胞上的异常碳水化合物结构触发[14] [15]。Adrienne Boire 等通过构建肺癌及乳腺癌脑膜转移、脑实质转移及其他部位转移的小鼠模型, 发现仅在 LM 的小鼠 CSF 中检测到补体 C3, 而 CSF 微环境因血液 - 脑脊液屏障与体液环境相隔绝, 处于无细胞及缺乏营养物质的状态, 上述发现证实脑脊液中补体 C3 的存在可能是由 LM 癌细胞产生释放所致; 他们又使用 ELISA 法测定了 69 例患有实体肿瘤和 CNS 转移临床症状患者的 CSF 中的 C3 水平, 结果发现 LM 患者 CSF 的 C3 表达水平最高, 而且不同类型恶性肿瘤 LM 患者 CSF 中都存在补体 C3 过表达, 提示补体 C3 的激活与 LM 的发生发展存在一定相关性, 以补体作为靶点的治疗策略值得进一步研究; 随后, Adrienne Boire 等在比较 6 名 LM 患者确诊前后的 CSF 细胞因子组成后发现补体系统可直接破坏颅脑脉络丛上皮, 从而破坏血液 - 脑脊液屏障, 使细胞因子进入 CSF 以支持癌细胞的生长, 进一步

证明补体 C3 可促进 LM 的发生发展[16]。

来自肿瘤细胞的循环 DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA)中携带大量肿瘤突变基因, 可通过聚合链式反应及新一代测序法检测出来[17], 有研究[18]发现肿瘤细胞浸润脑膜后可直接接触 CSF, 使得 ctDNA 可直接进入 CSF, 由于 BBB 的存在, CSF 中的 ctDNA 无法进入血液循环, 表明通过检测 CSF 中 ctDNA 的含量可帮助诊断 LM, 还有助于了解其基因突变特征, 帮助揭示 LM 发生发展的机制并寻求新的治疗靶点。张昆煜等通过对 21 例非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC) LM 患者的 CSF 及外周血样本进行基因测序, 发现与脑膜转移机制有关的如 MYC 基因扩增、CTNNB1、SMAD4 基因突变等多种独有的基因突变, 同时还观察到多种与 PI3K/AKT/mTOR 通路激活相关的如 FGFR3、FGFR4、PIK3R1、AKT3、STK11 基因出现不同程度的表达, 这些基因的表达可帮助癌细胞突破 BBB 进入 CSF, 进一步适应 CSF 微环境, 表明 PI3K/AKT/mTOR 通路的激活可能与 LM 的发生有关[19]。Yun Fan [20]等收集 11 例 NSCLC-LM 患者进行基因测序, 发现 CSF 中表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)突变类型与原发肿瘤高度一致, 提示 CSF 中的 EGFR 突变检测可能帮助诊断并指导 LM 的治疗, 并发现 EGFR 突变的 NSCLC 患者发生 LM 的频率明显高于 EGFR 野生型的患者, 提示 EGFR 信号传导的增强可能促进 LM 的发生。但 Yang-Si Li 等[21]研究发现 EGFR 突变的 NSCLC 患者出现 CNS 转移的几率明显高于野生型 EGFR 患者, 但在这些患者中仅有约 10% 的 EGFR 突变 NSCLC 患者发生 LM, 这提示在 LM 的发生发展过程中可能还存在其他因素的参与。Yun Fan 等再次通过筛选检测在 11 例患者中发现 4 例患者的原发肿瘤和脑脊液中均检测到 PIK3CA E545K 突变, 与 EGFR 突变阳性的未发生 LM 的肺腺癌人群相比, PIK3CA 突变在发生 LM 的人群中表达明显增高, 提示 PIK3CA 突变可能与 LM 相关。同样在肺鳞状细胞癌中发现 PI3K 异常表达增加与肿瘤具有更高的侵袭性以及患者预后不佳密切相关; 另外他们发现与原发肿瘤相比, DNA 双链断裂修复基因如 BRCA2、RAD50 等及错配修复基因 MLH3 和 MSH3 的复发性变异集中在 CSF 中, ARID1B 和 ATRX 等染色质重塑基因的突变也多见于 CSF 中, 提示细胞周期调控与 DNA 损伤反应可能是 CSF 复发性变异的主要途径, 可能促进 LM 的发生发展, 但这种变异与 LM 的治疗方式并无明显相关性[20]。

3. LM 的治疗

LM 治疗困难, 预后差, 目前的主要治疗目标是在改善患者生活质量的前提下尽可能延长生存期, 并稳定神经系统症状。目前 LM 的治疗方法包括鞘内化疗(ITC)、放射治疗、靶向治疗及免疫治疗等, 这些治疗方法可单独使用也可联合应用增强疗效。

3.1. 鞘内化疗

由于 BBB 的存在, 常规的大分子抗肿瘤药物很难进入 CNS 抑制肿瘤细胞生长并消灭肿瘤细胞, 全身化疗的疗效有限, 因此通常采用 ITC 的方法绕过 BBB 将药物直接注入蛛网膜下腔直达病灶, 提高药物在 CSF 中的浓度并杀伤脑脊液循环中的肿瘤细胞, 因药物仅局限于脑脊液中, 因此避免了因化疗引起的全身毒副反应[22]。目前 ITC 的途径主要包括经腰椎穿刺将药物打入蛛网膜下腔中, 或行 Ommaya 储液囊植入脑室内化疗, 考虑到疗效、风险及临床实用性等多方面因素, 许多专家更倾向于 Ommaya 储液囊给药, 因为该种给药途径发生硬膜外及硬膜下化疗药物渗漏的风险较小, 并且疗效优于腰椎给药[23]。ITC 的一线用药主要包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体以及噻替哌等药物[24]。目前有研究[25]认为培美曲塞联合铂类被认为是晚期 NSCLC, 特别是非鳞状细胞癌患者的一线治疗药物, 与甲氨蝶呤相比, 培美曲塞具有更广泛的抗肿瘤作用, 可能在 LM 患者中受益, 然而经全身化疗后培美曲塞在 CSF 中的浓度极低, 因此可采用鞘内注射的方式来克服 BBB 对培美曲塞的阻碍作用。一项评估鞘内注射培美曲塞治

疗酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展的 EGFR 突变 LM 的疗效与安全性的单臂 I 期/II 期临床试验中显示, I 期研究中发现培美曲塞的推荐剂量是 50 mg, 在 II 期研究结果中显示对经过多线治疗后进展的 LM 患者鞘内注射培美曲塞的临床缓解率超过 80%, 中位生存期超过 9 个月, 安全性较好, 值得进一步研究[26]。

李琦等对 76 例 LM 患者进行随机分组对照, 实验组予以甲氨蝶呤 10 mg/(次·周)鞘内注射, 共 3 次, 同时予以鞘内注射 10 mg 地塞米松并联合全脑放疗(WBRT), 对照组予以单纯全脑放疗(WBRT), 最后统计两组的近期疗效, 实验组 DCR 为 25, PD 为 13, 对照组 DCR 为 15, PD 为 23, 远期疗效显示实验组中位 PFS6.3, 中位 OS10.1, 对照组中位 PFS3.1, 中位 OS6.3, 结果表明鞘内注射甲氨蝶呤联合 WBRT 相较于单纯 WBRT 可提高近期疗效并延长无进展生存期及总生存期, 明显提高了患者的生存质量, 但该研究结果因病例数有限还需进一步验证[22]。但早期 Bokstein 等通过对 104 例 LM 患者的回顾性分析表明 ITC 联合全身化疗及放疗与仅使用全身化疗及放疗的 LM 患者中位生存期并无显著差异[27]。上述研究结果表明针对 LM 治疗的疗效仍有待进一步研究。

3.2. 放射治疗

对于因脑部局部巨大病灶造成 CSF 阻塞的患者, 通过局部放射治疗可有效缩小病灶并缓解脑积水症状, 恢复脑脊液流通甚至重建 CSF 循环, 这样可以避免行 CSF 分流术, 增加了后续行 ITC 的机会。由于 LM 可沿神经轴扩散至整个 CNS, 而单一的全脑放疗(Whole-brain radiotherapy, WBRT)或局部脊髓放疗的照射野无法覆盖整个神经轴, 因此不能完全阻止 LM 在 CNS 中的进展。全脑全脊髓放疗(Craniospinal irradiation, CSI)照射范围广, 可消灭 CNS 区域内的所有肿瘤细胞, 可以更好地缓解 CNS 症状并控制病情进展, 但传统 CSI 的毒副作用较强, 如重度骨髓抑制、严重的放射性肠炎和放射性黏膜炎等[4], 患者承受力有限, 使得后续无法与其他治疗相联合。当前更先进的放疗技术如调强适形放射治疗(Intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、螺旋断层放射治疗及质子治疗可以显著降低射线带来的放射性毒副反应[28], 且有效性和安全性较传统放疗技术更高。Yang 等人所进行的质子 CSI 与累及野放疗(Involved-field radiotherapy, IFRT)相对比的随机临床实验中, 将 63 例 NSCLC 与乳腺癌 LM 患者随机分配至质子 CSI 组与 IFRT 组, 观察到质子 CSI 的中枢神经系统位 PFS 为 7.5 个月, 而 IFRT 仅为 2.3 个月, 质子 CSI 的 OS 为 9.9 个月, IFRT 为 6.0 个月, 证明质子 CSI 相比于 IFRT 具有显著的生存获益[29]。但该实验由于纳入样本量少, 仍然需要进一步实验研究来证实质子 CSI 对 LM 患者生存期的影响。

Hirano 等人纳入了 204 名患者, 其中有 22 名 LM 患者和 182 名脑转移患者, 给予 WBRT, 通过随访结果显示 LM 患者的中位总生存期为 440 天, 脑转移患者的中位总生存期为 322 天, 结果证明 WBRT 与 LM 患者的长期生存可能存在关联[30]。同时该项研究发现 WBRT 可以改善大部分 LM 患者头痛、恶心等症状, 但对于癫痫发作及意识障碍等不可逆性神经损害症状的改善并不明显。另有多项回顾性研究显示接受过完整疗程的 WBRT 的 LM 患者的生存期有所延长, 在其中采取多种方式联合治疗的 LM 患者的生存期最长[31] [32]。

3.3. 靶向治疗

第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼有更好的 CNS 渗透性, 且对于 EGFR 突变的 NSCLC-LM 患者给予口服大剂量奥希替尼(每日 160 mg)可显示出不同程度的生存获益[33], 对 EGFR 突变的 NSCLC-LM 患者的治疗中具有重要意义。虽然第一代间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂克唑替尼对 BBB 的穿透性较差, 但有研究显示在 LM 患者经 WBRT 后给予克唑替尼或同时鞘内注射甲氨蝶呤, 可显著延长 PFS (6~10 个月) [34]。第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼在克唑替尼治疗 LM 失败后联合传统化疗或 WBRT 时也可在一定程度上延长 PFS (5~18 个月) [35]。劳拉替尼是目前较新的 ALK 抑制剂之一, 在

一项针对 197 例 ALK 阳性 NSCLC 患者的 II 期临床研究中, 劳拉替尼其中表现出较强的颅内活性[36]。并且一份病例报告指出劳拉替尼具有较高的 CSF 渗透率[37], 可能对于中枢神经系统转移尤其是 LM 患者具有一定疗效。多项研究表明在人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌脑转移患者中, 曲妥珠单抗可缓解 CNS 症状并延长生存期[38], 可能对于 LM 患者的疗效有一定帮助。在另一项关于鞘内注射曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌 LM 患者的研究中, 共招募 34 名乳腺癌 LM 患者, 中位 OS 为 10.5 个月, 在治疗期间未出现明显毒副反应, 具有较高的安全性和有效性, 有希望改善 HER2 阳性乳腺癌 LM 患者预后[39]。Geukes Foppen 等收集分析 39 例黑色素瘤 LM 患者发现采用系统靶向治疗联合免疫抑制剂的治疗模式可增加 LM 总生存期并可能达到长期缓解[40]。目前黑色素瘤主要靶向药物为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF) V600E 抑制剂包括达拉非尼和维罗非尼, 但有研究表明对于黑色素瘤脑转移和脑膜转移患者应用 BRAF 抑制剂效果欠佳, 可能与 BBB 的阻碍作用相关[41], 而且大多数研究主要集中于黑色素瘤脑转移患者的疗效中, 而对于黑色素瘤 LM 患者的治疗急需开展相应研究。

3.4. 免疫治疗

有研究发现抗细胞程序性死亡受体-1 (Programmed death 1, PD-1)、抗细胞程序性死亡受体配体 1 (Programmed death ligand 1, PD-L1)和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)三类药物对 NSCLC 和黑色素瘤来源的 LM 均有不错的疗效[42]。其中伊匹木单抗和纳武利尤单抗可分别阻断 CTLA-4 和 PD-1 单克隆抗体, 在许多实体瘤治疗中取得了显著的疗效, 但在 LM 中的研究仍然很少。其中帕博利珠单抗在两项难治性高级别 LM 患者的临床实验中表现出生存获益, 但仍需更多的相应研究明确免疫药物对 LM 的疗效[43]。在一项研究中纳入对 42 例黑色素瘤 LM 患者, 对其单纯鞘内灌注白介素-2 (IL-2), 显示出一定的生存获益, 中位总生存期(OS)为 9.1 个月, 超过 16% 的患者存活超过 24 个月[44]。目前, 抗肿瘤免疫药物的 BBB 渗透率仍然有限, 还需要对这些药物进行更多研究, 以进一步明确免疫药物对 LM 的疗效。

聚焦超声(Focused ultrasound, FUS)、肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)、嵌合抗原受体(Chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞及 BBB 穿透化合物等针对 LM 的实验性治疗可能对 LM 有一定的临床获益, 但尚无定论, 还需要更多实验及临床研究来证实[45]。

4. 结论

由于恶性肿瘤的微环境、肿瘤细胞固有的侵袭性和 BBB 及脑脊液屏障在一定程度上限制了治疗药物渗透, LM 的治疗方法受限。进一步探索 LM 的病理生理机制可以帮助研究更有效的治疗策略。放射治疗可以在一定程度上改善患者的生活质量, 帮助恢复脑脊液灌注, 为 ITC 提供机会。而靶向及免疫治疗的兴起为治疗 LM 提供了新思路, 根据患者具体情况及原发肿瘤基因特性进行的个性化综合治疗手段可帮助缓解 LM 的 CNS 症状, 改善生活质量。由于目前关于 LM 的病例报告及随机试验研究较少, 且大部分 LM 患者被排除在前瞻性实验之外, 关于 LM 的临床治疗指南大部分来源于小型回顾性分析与专家共识, 因此对于 LM 的最佳治疗方案还未明确, 有必要进行更多前瞻性研究以探索疗效更佳的治疗方法。

基金项目

内蒙古自治区科技计划项目: 2019GG151。

参考文献

- [1] 谢雨文, 方和慧, 程弯弯, 等. EGFR 突变型非小细胞肺癌软脑膜转移研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(5):

- 764-770.
- [2] Wang, N., Bertalan, M.S. and Brastianos, P.K. (2017) Leptomeningeal Metastasis from Systemic Cancer: Review and Update on Management. *Cancer*, **124**, 21-35. <https://doi.org/10.1002/cncr.30911>
- [3] Barbour, A.B., Kotecha, R., Lazarev, S., Palmer, J.D., Robinson, T., Yerramilli, D., *et al.* (2024) Radiation Therapy in the Management of Leptomeningeal Disease from Solid Tumors. *Advances in Radiation Oncology*, **9**, Article ID: 101377. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101377>
- [4] Chamberlain, M., Le Rhun, E. and Taillibert, S. (2013) Carcinomatous Meningitis: Leptomeningeal Metastases in Solid Tumors. *Surgical Neurology International*, **4**, S265-S288. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.111304>
- [5] Le Rhun, E., Weller, M., van den Bent, M., Brandsma, D., Furtner, J., Rudà, R., *et al.* (2023) Leptomeningeal Metastasis from Solid Tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *ESMO Open*, **8**, Article ID: 101624. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101624>
- [6] Thakkar, J.P., Kumthekar, P., Dixit, K.S., Stupp, R. and Lukas, R.V. (2020) Leptomeningeal Metastasis from Solid Tumors. *Journal of the Neurological Sciences*, **411**, Article ID: 116706. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116706>
- [7] Spector, R., Robert Snodgrass, S. and Johanson, C.E. (2015) A Balanced View of the Cerebrospinal Fluid Composition and Functions: Focus on Adult Humans. *Experimental Neurology*, **273**, 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.07.027>
- [8] Dankner, M., Lam, S., Degenhard, T., Garzia, L., Guiot, M., Petrecca, K., *et al.* (2021) The Underlying Biology and Therapeutic Vulnerabilities of Leptomeningeal Metastases in Adult Solid Cancers. *Cancers*, **13**, Article 732. <https://doi.org/10.3390/cancers13040732>
- [9] Chi, Y., Remsik, J., Kiseliovas, V., Derderian, C., Sener, U., Alghader, M., *et al.* (2020) Cancer Cells Deploy Lipocalin-2 to Collect Limiting Iron in Leptomeningeal Metastasis. *Science*, **369**, 276-282. <https://doi.org/10.1126/science.aaz2193>
- [10] Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K., *et al.* (2004) IL-6 Mediates Hypoferremia of Inflammation by Inducing the Synthesis of the Iron Regulatory Hormone Hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*, **113**, 1271-1276. <https://doi.org/10.1172/jci200420945>
- [11] Lin, X., Fleisher, M., Rosenblum, M., Lin, O., Boire, A., Briggs, S., *et al.* (2017) Cerebrospinal Fluid Circulating Tumor Cells: A Novel Tool to Diagnose Leptomeningeal Metastases from Epithelial Tumors. *Neuro-Oncology*, **19**, 1248-1254. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox066>
- [12] Remsik, J., Chi, Y., Tong, X., Sener, U., Derderian, C., Park, A., *et al.* (2020) Leptomeningeal Metastatic Cells Adopt Two Phenotypic States. *Cancer Reports*, **5**, e1236. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1236>
- [13] Lu, P., Ma, Y., Wei, S. and Liang, X. (2021) The Dual Role of Complement in Cancers, from Destroying Tumors to Promoting Tumor Development. *Cytokine*, **143**, Article ID: 155522. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155522>
- [14] Reis, E.S., Mastellos, D.C., Ricklin, D., Mantovani, A. and Lambris, J.D. (2017) Complement in Cancer: Untangling an Intricate Relationship. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 5-18. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.97>
- [15] Shalapour, S. and Karin, M. (2015) Immunity, Inflammation, and Cancer: An Eternal Fight between Good and Evil. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3347-3355. <https://doi.org/10.1172/jci80007>
- [16] Boire, A., Zou, Y., Shieh, J., Macalinao, D.G., Pentsova, E. and Massagué, J. (2017) Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. *Cell*, **168**, 1101-1113.E13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.025>
- [17] Siravegna, G., Mussolin, B., Venesio, T., Marsoni, S., Seoane, J., Dive, C., *et al.* (2019) How Liquid Biopsies Can Change Clinical Practice in Oncology. *Annals of Oncology*, **30**, 1580-1590. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz227>
- [18] Bettegowda, C., Sausen, M., Leary, R.J., *et al.* (2014) Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science Translational Medicine*, **6**, 224ra24.
- [19] Zhang, K., Dai, Z., Liu, S., *et al.* (2020) [Clinical Value of Cerebrospinal Fluid ctDNA in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Meningeal Metastasis]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **23**, 1039-1048.
- [20] Fan, Y., Zhu, X., Xu, Y., Lu, X., Xu, Y., Wang, M., *et al.* (2018) Cell-Cycle and DNA-Damage Response Pathway Is Involved in Leptomeningeal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **24**, 209-216. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-1582>
- [21] Li, Y., Jiang, B., Yang, J., Tu, H., Zhou, Q., Guo, W., *et al.* (2016) Leptomeningeal Metastases in Patients with NSCLC with EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 1962-1969. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.029>
- [22] 李琦, 徐玉秀, 邢海霞. 甲氨喋呤鞘内注射 + 全脑放疗治疗脑膜转移癌疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20): 113-114.
- [23] Lukas, R.V., Thakkar, J.P., Cristofanilli, M., Chandra, S., Sosman, J.A., Patel, J.D., *et al.* (2022) Leptomeningeal Me-

- tastases: The Future Is Now. *Journal of Neuro-Oncology*, **156**, 443-452. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03924-2>
- [24] Meng, Z., Zhang, Q., Hong, K., Han, W., Zhao, Z., Liu, Y., *et al.* (2018) Clinical Outcome and Prognostic Analysis of Meningeal Carcinomatosis Treated by Intrathecal Chemotherapy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, **18**, 455-460. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1467269>
- [25] Li, M., Zhang, Q., Fu, P., Li, P., Peng, A., Zhang, G., *et al.* (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, **7**, e37229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037229>
- [26] Fan, C., Zhao, Q., Li, L., Shen, W., Du, Y., Teng, C., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Intrathecal Pemetrexed Combined with Dexamethasone for Treating Tyrosine Kinase Inhibitor-Failed Leptomeningeal Metastases from EGFR-Mutant NSCLC—A Prospective, Open-Label, Single-Arm Phase 1/2 Clinical Trial (Unique Identifier: ChiCTR1800016615). *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1359-1368. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.018>
- [27] Bokstein, F., Lossos, A. and Siegal, T. (1998) Leptomeningeal Metastases from Solid Tumors: A Comparison of Two Prospective Series Treated with and without Intra-Cerebrospinal Fluid Chemotherapy. *Cancer*, **82**, 1756-1763. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980501\)82:9<1764::aid-cncr24>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980501)82:9<1764::aid-cncr24>3.0.co;2-1)
- [28] El Shafie, R.A., Böhm, K., Weber, D., Lang, K., Schlaich, F., Adeberg, S., *et al.* (2019) Palliative Radiotherapy for Leptomeningeal Carcinomatosis—analysis of Outcome, Prognostic Factors, and Symptom Response. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article 641. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00641>
- [29] Yang, J.T., Wijetunga, N.A., Pentsova, E., Wolden, S., Young, R.J., Correa, D., *et al.* (2022) Randomized Phase II Trial of Proton Craniospinal Irradiation versus Photon Involved-Field Radiotherapy for Patients with Solid Tumor Leptomeningeal Metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3858-3867. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01148>
- [30] Hirano, Y., Konishi, K. and Ejima, Y. (2020) Utility of Whole Brain Radiation Therapy for Leptomeningeal Carcinomatosis. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 1432-1439. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01668-z>
- [31] Buszek, S.M. and Chung, C. (2019) Radiotherapy in Leptomeningeal Disease: A Systematic Review of Randomized and Non-Randomized Trials. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 1224. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01224>
- [32] Yan, W., Liu, Y., Li, J., Han, A., Kong, L., Yu, J., *et al.* (2019) Whole Brain Radiation Therapy Does Not Improve the Overall Survival of EGFR-Mutant NSCLC Patients with Leptomeningeal Metastasis. *Radiation Oncology*, **14**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1376-z>
- [33] Ahn, M., Chiu, C., Cheng, Y., Han, J., Goldberg, S.B., Greystoke, A., *et al.* (2020) Osimertinib for Patients with Leptomeningeal Metastases Associated with EGFR T790m-Positive Advanced NSCLC: The AURA Leptomeningeal Metastases Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 637-648. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.113>
- [34] Ahn, H.K., Han, B., Lee, S.J., Lim, T., Sun, J., Ahn, J.S., *et al.* (2012) ALK Inhibitor Crizotinib Combined with Intrathecal Methotrexate Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis. *Lung Cancer*, **76**, 253-254. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.02.003>
- [35] Dudnik, E., Siegal, T., Zach, L., Allen, A.M., Flex, D., Yust-Katz, S., *et al.* (2016) Durable Brain Response with Pulse-Dose Crizotinib and Ceritinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Compared with Brain Radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience*, **26**, 46-49. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.068>
- [36] Bauer, T.M., Shaw, A.T., Johnson, M.L., Navarro, A., Gainor, J.F., Thurm, H., *et al.* (2020) Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Targeted Oncology*, **15**, 55-65. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>
- [37] Sun, M., Kim, I., Kim, Y., Jung, T., Moon, K., Jung, S., *et al.* (2021) Lorlatinib Therapy for Rapid and Dramatic Control of Brain and Spinal Leptomeningeal Metastases from ALK-Positive Lung Adenocarcinoma. *Brain Tumor Research and Treatment*, **9**, 100-105. <https://doi.org/10.14791/btrt.2021.9.e19>
- [38] Puri, S., Chaudhry, A., Bayable, A., Ganesh, A., Daher, A., Gadi, V.K., *et al.* (2023) Systemic Treatment for Brain Metastasis and Leptomeningeal Disease in Breast Cancer Patients. *Current Oncology Reports*, **25**, 1419-1430. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01468-4>
- [39] Kumthekar, P.U., Avram, M.J., Lassman, A.B., Lin, N.U., Lee, E., Grimm, S.A., *et al.* (2022) A Phase I/II Study of Intrathecal Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2-Positive) Cancer with Leptomeningeal Metastases: Safety, Efficacy, and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics. *Neuro-Oncology*, **25**, 557-565. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac195>
- [40] Geukes Foppen, M.H., Brandsma, D., Blank, C.U., van Thienen, J.V., Haanen, J.B. and Boogerd, W. (2016) Targeted Treatment and Immunotherapy in Leptomeningeal Metastases from Melanoma. *Annals of Oncology*, **27**, 1138-1142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw134>
- [41] Mittapalli, R.K., Vaidhyanathan, S., Dudek, A.Z. and Elmquist, W.F. (2012) Mechanisms Limiting Distribution of the Threonine-Protein Kinase B-RAF^{V600E} Inhibitor Dabrafenib to the Brain: Implications for the Treatment of Melanoma

-
- Brain Metastases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **344**, 655-664. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201475>
- [42] Khosla, A.A., Saxena, S., Ozair, A., Venur, V.A., Peereboom, D.M. and Ahluwalia, M.S. (2022) Novel Therapeutic Approaches in Neoplastic Meningitis. *Cancers*, **15**, Article 119. <https://doi.org/10.3390/cancers15010119>
 - [43] Barden, M.M. and Omuro, A.M. (2023) Top Advances of the Year: Neuro-Oncology. *Cancer*, **129**, 1467-1472. <https://doi.org/10.1002/cncr.34711>
 - [44] Glitza, I.C., Rohlf, M., Guha-Thakurta, N., Bassett, R.L., Bernatchez, C., Diab, A., *et al.* (2018) Retrospective Review of Metastatic Melanoma Patients with Leptomeningeal Disease Treated with Intrathecal Interleukin-2. *ESMO Open*, **3**, e000283. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000283>
 - [45] Bhambhani, H.P., Rodrigues, A.J., Umeh-Garcia, M.C. and Hayden Gephart, M. (2020) Leptomeningeal Carcinomatosis: Molecular Landscape, Current Management, and Emerging Therapies. *Neurosurgery Clinics of North America*, **31**, 613-625. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.010>