

# 非小细胞肺癌脑膜转移的诊疗进展

张 帅 综述, 别志欣 审校

北京医院国家老年医学中心肿瘤内科, 北京 100730

**[摘要]** 脑膜转移是非小细胞肺癌的严重并发症, 其临床表现不特异, 主要包括脑实质受累、颅神经及脊髓、脊神经根刺激症状。诊断主要依据肿瘤病史、临床表现、影像学及脑脊液检测。EGFR-TKIs等靶向治疗药物应用于选择人群可能存在生存获益, 但目前其总体治疗效果仍不满意, 预后差。本文就非小细胞肺癌脑膜转移的流行病学、病理生理、临床表现、诊断及治疗疗效的研究进展进行综述。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 脑膜转移; 诊断; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.07.012

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)07-0593-08

**Advances in the diagnosis and therapies of leptomeningeal metastasis in non-small cell lung cancer**  
ZHANG Shuai, BIE Zhixin (Department of Medical Oncology, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Correspondence to: BIE Zhixin E-mail: zhxbiejn@qq.com

**[Abstract]** Leptomeningeal metastasis (LM) is a serious fatal complication of non-small cell lung cancer (NSCLC), which is lack of specificity in clinical manifestations. Symptoms and signs are classically divided into three domains of neurological function: cerebral hemisphere, cranial nerve and spinal cord, and exiting nerve roots. Apart from a clinical suspicion of LM, diagnosis is based on demonstration of cancer in cerebrospinal fluid or radiographic manifestations as revealed by neuraxis imaging. Although the novel agents including targeted therapies such as EGFR-TKIs have conferred a survival benefit in selected NSCLC patients in some studies, the prognosis is still poor. This review focuses on the pathologic physiology, clinical manifestations, diagnosis and therapies of LM in NSCLC.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; Leptomeningeal metastasis; Diagnosis; Therapy

肺癌是我国目前常见的恶性肿瘤之一, 每年新发肺癌中, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%。随着分子靶向等治疗的发展, 患者生存期逐渐延长, 加之检测水平提高, NSCLC脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)的发生率增加<sup>[1]</sup>。LM是恶性肿瘤细胞在脑和脊髓的软脑(脊)膜弥漫性或多灶性、局限性播散或浸润, 进而表现脑、脑神经和脊髓受损症状<sup>[2]</sup>。LM临床表现缺乏特异性, 早期不易检出, 治疗效果不佳, 预后极差, 临床应给予重视。

## 1 流行病学

NSCLC中5%~10%的患者可发生LM<sup>[3]</sup>。LM可发生于NSCLC的任何阶段, 17.4%~22.0%

的患者诊断NSCLC时即已存在LM, LM亦可作为唯一术后复发病灶出现。病理类型以肺腺癌最多见, 为84%~97%<sup>[4]</sup>, 其中, 43.0%~70.5%存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)敏感突变, 仅个别可检测到ALK/EML4重排<sup>[5]</sup>。从肺癌确诊到LM诊断的时间间隔在10.4~17.0个月<sup>[6-7]</sup>; 而具有*EGFR*基因突变并接受EGFR-TKI治疗的晚期肺癌, 出现LM的平均时间间隔可超过21个月<sup>[8]</sup>。随着肿瘤患者生存期的延长, LM发生率提高。Lee等<sup>[9]</sup>对203例晚期肺腺癌患者随访, LM的第1、2和3年发生率分别为5.3%、10.6%和24.6%。

## 2 病理生理

血行和淋巴侵犯为LM主要发病原因, 途径包括<sup>[10]</sup>: ① 血源转移至脉络膜丛血管/软脑膜

血管/Batson静脉丛到达蛛网膜下腔; ② 沿神经或血管鞘进入蛛网膜下腔; ③ 颅骨或脑实质的肿瘤转移病灶, 局部侵犯进入蛛网膜下腔; ④ 医源性检查治疗手段, 破坏血脑屏障或种植转移等。因脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)流速及重力沉降等原因, LM常累及基底池、后颅窝及马尾。进入蛛网膜下腔的肿瘤细胞, 亦可在脉络膜、室管膜等部位形成肿瘤结节样病灶, 影响CSF循环和吸收, 造成颅高压及脑积水; 侵犯包绕神经的软脑膜, 导致颅/脊神经根病变; 侵犯或压迫脊髓, 导致脊髓相关症状。

### 3 临床表现

因侵犯部位不同, LM临床表现多样, 缺乏特异性, 可为累及不同水平神经轴产生的多灶性症状和体征, 也可为孤立的神经系统受累表现, 仅有1%的患者无任何症状。LM主要临床表现为: ① 脑实质受累及脑膜刺激症状: 约发生于50%的患者, 包括头痛、头晕、呕吐、颈项强直, 行走困难、精神状态改变、癫痫发作及意识、认知、感觉障碍等, 其中头痛最为常见; ② 颅神经受累表现: 约发生于40%患者, 常见受累神经包括第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ和Ⅶ对颅神经等, 表现为眼肌麻痹、复视、听力下降、视野缺损及周围性面瘫等, 以复视、轻度面瘫最常见; ③ 脊髓和脊神经根刺激症状: 超过60%的患者发生, 可表现为下肢无力、肢体感觉异常、感觉性共济失调、膀胱和直肠括约肌功能障碍、神经根性疼痛, 查体可发现节段性感觉缺损、腱反射减弱或消失及直腿抬高试验阳性等。因CSF重吸收障碍和颅内高压所致眩晕、头痛、恶心、呕吐较常见, 并可以出现于LM病程的任何阶段, 但颈项强直仅见于不到15%的病例<sup>[11]</sup>。

### 4 辅助检查

#### 4.1 影像学检查

影像学检查是LM诊断的重要依据, 目前最有诊断价值的为钆造影剂增强MRI, 评估应包括全脑及全脊髓。以增强的T1加权像和液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)最为敏感, 其典型表现包

括<sup>[12]</sup>硬脑膜-蛛网膜强化型(表现为颅骨内板下、大脑镰或小脑幕线条状或结节状强化, 不深入脑沟)、软脑膜-蛛网膜型(表现为脑表面弯曲细线条状强化, 可深入脑沟裂和基底池)、室管膜下强化(表现为脑室周围完全或不完全强化)及脑积水等。蛛网膜下腔结节和软脑膜局部或弥漫强化, 最为常见, 分别见于35%~50%和15%~50%的患者, 15%~25%的患者可观察到脊髓累及。但增强MRI的灵敏度只有76%, 同时需要结合临床症状、体征及CSF检查, 与化脓性脑膜炎、化学性脑膜炎及自身免疫病等相鉴别。对于无法进行MRI增强扫描检查的患者, 脑部增强CT显示脑膜或转移病灶处强化也可作为参考, 其灵敏度仅为23%~38%, 常规平扫CT对脑膜转移的诊断价值不大<sup>[13]</sup>。PET/CT全神经轴评估, 对LM诊断有一定意义, 但由于正常脑组织高生理摄取, 使其应用存在一定局限性, 有个案报道可应用生理摄取量低的蛋氨酸示踪PET/CT辅助诊断LM<sup>[14]</sup>。

#### 4.2 CSF检测

##### 4.2.1 常规检查

约40%~50%的患者行腰椎穿刺可发现CSF压力升高<sup>[4,6]</sup>。此外, 还可发现CSF白细胞计数增多(57%), 蛋白(76%)、乳酸脱氢酶升高, 葡萄糖(54%)、氯化物降低。上述异常可见于超过90%的LM患者, 对于LM诊断有提示意义, 但缺乏特异性。

##### 4.2.2 细胞学检查

CSF中找到肿瘤细胞是诊断LM的金标准。但其阳性率低, 首次仅为45%~55%, 连续2次检查可提高至75%~90%<sup>[15]</sup>, 而3次以上腰椎穿刺诊断获益很小。此外, 可以通过增加CSF送检标本量(超过10 mL)、及时送检等提高检出率。CSF细胞学免疫组织化学法和CSF循环肿瘤细胞检测(circulating tumor cells, CTC)等新技术的应用亦可部分提高检出率<sup>[16-17]</sup>。Milojkovic Kerklaan等<sup>[18]</sup>应用EpCAM相关流式细胞术和细胞学检查同时对29例患者进行CSF检测, CTC的灵敏度(95%CI: 75%~100%)和特异度(95%CI: 79%~100%)均可达到100%, 而细胞学

灵敏度只有61.5%。

#### 4.2.3 肿瘤标志物检测

临床上常用于CSF检测的肿瘤标志物包括CEA、NSE和Cyfra21-1,其升高对LM诊断有提示意义。Wang等<sup>[19]</sup>通过对35例肺癌LM的患者进行血清及CSF肿瘤标志物检测分析,以CEA>4.7 μg/L、NSE>14.6 μg/L、Cyfra21-1>5.5 μg/L为阳性判定标准,CEA或Cyfra21-1任意一项增高的灵敏度为100.0%,特异度为91.4%,CEA和Cyfra21-1均增高的灵敏度为74.3%,而特异度高达100.0%。三者均阳性诊断LM的灵敏度和特异度均达100.0%。

#### 4.2.4 基因突变检测

CSF可以作为EGFR、ALK基因检测的标本来源,Sasaki等<sup>[20]</sup>应用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR),对应用吉非替尼治疗过程中出现LM的患者进行CSF的EGFR基因突变检测,7例(100.0%)患者均检测到EGFR基因敏感突变。而Yang等<sup>[21]</sup>应用ARMS法检测了30例存在中枢神经系统转移肺腺癌患者CSF的EGFR突变情况,其中13例检测到EGFR敏感突变;与组织中EGFR突变情况相对比,阳性预测值、阴性预测值均为75%(95%CI: 0.51~0.99),灵敏度为67%(95%CI: 0.36~0.97),特异度为82%(95%CI: 0.59~1.00)。Shingyoji等<sup>[22]</sup>也证实EGFR基因突变检测对LM诊断有一定帮助,即使CSF细胞学阴性,应用RTFQ-PCR仍可检测到EGFR基因突变(5/16),进而诊断LM。有研究发现,LM患者CSF中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平升高,在乳腺癌、肺癌及恶性黑色素瘤等LM高危人群中对VEGF适时检测,有助于早期诊断<sup>[23]</sup>,但目前各研究中VEGF检测灵敏度(51.4%~100.0%)和特异度(71.0%~100.0%)差异均较大,有待进一步探索。

### 5 诊断

依据2015年NCCN中枢神经系统肿瘤指南,如有新发神经系统症状和体征提示LM可

能,需完善全脑全脊髓增强MRI、CSF检查等。

目前,国内LM诊断多采用以下标准:①明确的肿瘤病史;②临床上新近出现神经系统症状和体征;③典型的CT、MRI影像学表现;④CSF细胞学检查阳性;凡具备①、②项加上③或④项即可确诊LM。CSF细胞学检测找到肿瘤细胞为其诊断金标准。如果患者有原发肿瘤存在,且有明确的影像学表现,即使CSF细胞学检查结果阴性(25%~30%),LM诊断亦成立。但阴性的MRI及CSF细胞学不能除外LM<sup>[24]</sup>。

### 6 治疗

LM诊断成立后,应根据一般状况评分、神经系统缺失情况、中枢神经系统转移瘤负荷、系统性疾病及是否合并脑病等,将患者分组诊治。治疗目的为改善或稳定患者神经功能状态、延长生存时间及提高生活质量。目前尚无统一治疗标准,针对NSCLC-LM治疗手段主要包括最佳支持治疗、手术、放疗、鞘内注射化疗、全身化疗、靶向治疗及联合治疗等。

#### 6.1 支持治疗

对于颅内压升高的患者,应予以积极的脱水、降颅压治疗,药物包括甘露醇、甘油果糖和利尿剂等;糖皮质激素也可减轻脑水肿、改善患者症状。根据情况给予抗抑郁、抗癫痫发作及积极止痛治疗;其他措施还包括心理干预、功能康复锻炼等。单纯的支持治疗,可在一定程度上改善LM患者症状、提高患者生活质量,但随时间延长,疗效明显减弱,对生存亦无改善。

#### 6.2 手术

手术治疗常作为辅助治疗措施,主要为脑室内导管(Ommaya储液囊)植入,或行侧脑室-腹腔(ventriculoperitoneal, VP)分流术。颅内压升高脑室扩张的患者,予VP分流,以控制颅压、缓解脑积水、改善症状,但其作用存在争议。部分研究提示,对于颅内高压的患者,VP分流可能使其生存获益。孙亚方等<sup>[25]</sup>回顾性分析了58例LM患者,在颅内高压亚组(44例),实施VP分流术者中位生存期较保守治疗的患者延长5.5个月,差异有统计学意义(9.0个月 vs 3.5个

月,  $P=0.038$ ); 但VP分流术不是颅内压升高LM患者的独立预后因素, 其生存改善可能更多与患者一般状况较好相关。Jung等<sup>[26]</sup>回顾性分析71例脑膜转移癌患者(其中45例肺癌), 发现经外科治疗的脑积水患者, 对比未经外科治疗的脑积水患者及不合并脑积水者其中位生存期似有改善(5.7、1.7和2.3个月), 但差异无统计学意义。控制颅压可能改善生存, 但以上研究均为回顾性研究且样本量较小。

### 6.3 放疗

放疗是治疗LM的重要手段之一。因肿瘤细胞可随CSF循环播散, LM患者应接受全脑全脊髓放疗, 但因骨髓抑制严重, 致死率高, 目前并不推荐。部分LM患者可接受全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT), 以减轻颅内高压症状、改善疼痛、稳定患者神经功能状态, 但目前疗效不确定。Morris等<sup>[27]</sup>回顾性分析了125例NSCLC-LM患者, 是否接受WBRT生存期差异无统计学意义( $P=0.84$ )。而Liao等<sup>[28]</sup>回顾分析212例NSCLC-LM患者, 其中128例接受WBRT者中位总生存期(overall survival, OS)较未接受者明显延长(10.9个月 vs 2.4个月,  $P=0.002$ ), 提示WBRT是良好预后指标之一。这可能与WBRT部分减轻肿瘤负荷、减轻梗阻、增加血脑屏障通透性以提高CSF内药物浓度等相关。需要注意的是, 由于放疗可导致一过性的脑水肿, WBRT需在控制颅压的前提下进行。局部放疗(如射波刀、 $\gamma$ 刀等), 主要用于急性脊髓压迫, 缓解疼痛及压迫症状, 也可于鞘内注射治疗前改善梗阻、重建CSF循环。

### 6.4 局部化疗

目前局部化疗的主要途径包括Ommaya储液囊脑室内化疗及经腰椎穿刺鞘内注射化疗(intrathecal injection, ITC)。给予局部化疗之前, 应行GSF流体力学评估, 明确有无梗阻<sup>[3]</sup>。经Ommaya储液囊脑室内化疗, 主要用于高颅压且存在腰椎穿刺禁忌或CSF循环障碍的患者, 其可增加给药频率, 有安全、方便、高效及较好的药代动力学等优点。经腰椎穿刺

可将药物注入蛛网膜下腔, 使CSF达到一定的药物浓度, 直接作用于肿瘤部位。目前, 用于局部化疗的主要是甲氨蝶呤(methotrexatum, MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、脂质体阿霉素单药或MTX、Ara-C/脂质体阿霉素、氯化可的松三药联合方案, 国外亦有应用拓扑替康、依托泊苷<sup>[29]</sup>及吉西他滨<sup>[30]</sup>Ommaya储液囊治疗的报道。局部化疗可改善NSCLC-LM患者预后, 不同药物对于患者生存期的影响差异不明显。Lee等<sup>[4]</sup>回顾性分析了149例NSCLC-LM患者, 其中109例接受脑室化疗的患者生存期显著延长(17个月 vs 8个月,  $P<0.001$ ), 脑室化疗是改善预后的重要指标。Gwak等<sup>[6]</sup>回顾性分析了105例局部化疗患者, 其中48例肺癌合并LM者, 接受单药或三药联合ITC, 细胞学反应率为52%, 反应良好者中位OS远好于ITC治疗无反应或恶化者(5.5个月 vs 1.4个月,  $P=0.075$ ), 单因素分析显示, ITC为LM的良好预后因素。但不同研究ITC治疗后反应差异较大, 且目前局部化疗用药除吉西他滨外, 多为参考血液系统肿瘤LM治疗方案, 非NSCLC有效治疗方案。培美曲塞对NSCLC尤其是肺腺癌疗效明显, 有动物实验提示, 培美曲塞可安全用于ITC<sup>[31]</sup>, 但目前无临床人体应用数据。

### 6.5 全身化疗

NSCLC有效化疗药物血脑屏障透过率差, 但LM患者血脑屏障受到一定程度破坏, 全身化疗可改善预后。Liao等<sup>[28]</sup>回顾分析212例NSCLC-LM患者, 细胞毒性药物全身化疗可延长患者中位OS(13.3个月 vs 4.1个月,  $P=0.017$ )。部分试验也提示, 全身化疗联合ITC或WBRT或靶向治疗, 可使患者生存获益<sup>[32-33]</sup>。目前NSCLC-LM全身化疗可选的药物包括培美曲塞、长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛及顺铂等。另有口服卡培他滨联合WBRT使肺大细胞神经内分泌癌患者生存获益的报道<sup>[34]</sup>。替莫唑胺血脑屏障通过率高, 在脑胶质瘤相关LM中有一定疗效, 但其基于肺癌等实体瘤的II期临床研究失败<sup>[35]</sup>, 这可能与替莫唑胺对该类原发肿瘤疗效差有关。

## 6.6 靶向治疗

### 6.6.1 EGFR-TKIs

NSCLC-LM患者以腺癌为主要病理类型，*EGFR*突变发生率高，携带*EGFR*基因敏感突变的NSCLC-LM患者，经EGFR-TKIs治疗，生存获益明显。Park等<sup>[7]</sup>回顾了50例细胞学确诊的NSCLC-LM患者，其中14例接受EGFR-TKIs治疗，中位OS可达19.2个月。TKIs为小分子靶向药物，能以一定程度通过血脑屏障，对于未接受过TKIs治疗的*EGFR*敏感突变患者，常规剂量吉非替尼、厄洛替尼一线治疗有效<sup>[32]</sup>。常规应用剂量下，厄洛替尼血脑屏障通过率及CSF浓度均高于吉非替尼<sup>[36]</sup>。因此对于初次使用EGFR-TKIs治疗的中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移患者，厄洛替尼疗效可能优于吉非替尼。Lee等<sup>[37]</sup>回顾了25例常规剂量TKI治疗的NSCLC-LM患者，厄洛替尼治疗组细胞学转阴率优于吉非替尼组(64.3% vs 9.1%,  $P=0.012$ )，OS有所延长(9.5个月 vs 4.4个月)，但结果差异无统计学意义( $P=0.960$ )。

部分患者CNS肿瘤细胞中，未检测到颅外病灶常见的耐药突变如*T790M*突变<sup>[38]</sup>，因此，EGFR-TKI治疗过程中出现脑膜转移，可换用通透血脑屏障能力更强的厄洛替尼治疗<sup>[39-41]</sup>，或提高药物剂量以提高神经系统药物浓度。考虑常规剂量厄洛替尼已接近其最大耐受剂量(maximum tolerated dosage, MTD)<sup>[42]</sup>，可尝试间断大剂量脉冲给药模式；而吉非替尼常规剂量约为MTD的1/3<sup>[43]</sup>，可直接予以加量。有个案报道证实，间断大剂量脉冲式应用厄洛替尼(1 000~1 500 mg/周)治疗NSCLC-LM，可使其临床症状、CSF及影像学表现等明显好转<sup>[44-46]</sup>；吉非替尼加量至750 mg/d甚至1 000 mg/d，患者症状好转，且药物毒性仍可耐受<sup>[47]</sup>。同时，吉非替尼一线治疗NSCLC-LM失败后，也可尝试厄洛替尼联合培美曲塞/顺铂<sup>[33]</sup>或WBRT<sup>[48]</sup>，或吉非替尼加量(500 mg/d)后联合培美曲塞治疗<sup>[49]</sup>。亦有厄洛替尼治疗失败后，给予高剂量吉非替尼治疗有效的个案报道<sup>[50]</sup>。Lin等<sup>[51]</sup>报道1例EGFR 19外显子缺

失突变的肺腺癌LM患者，先后接受常规剂量吉非替尼及厄洛替尼1 050 mg每周1次脉冲式给药，疾病再次进展后接受联合抗EGFR治疗：阿法替尼40 mg/d联合西妥昔单抗250 mg/m<sup>2</sup>每2周1次给药，治疗1个月后头痛减轻，瞳孔不等大缓解，头部增强MRI见脑膜强化减轻；联合抗EGFR治疗4个月期间，神经系统症状稳定。这给EGFR-TKIs加量治疗后疾病仍进展的患者提供了新的治疗选择。

AZD9291为靶向EGFR激活和抗性(*T790M*)突变的口服、不可逆、选择性抑制剂，针对*T790M*耐药突变的NSCLC患者疗效显著<sup>[52]</sup>。Nanjo等<sup>[53]</sup>应用PC-9/ffluc细胞株，经第1代EGFR-TKI厄洛替尼、第2代阿法替尼诱导耐药，在小鼠体内模拟伴*EGFR*突变的NSCLC-LM，结果提示，对于EGFR-TKI敏感、耐药的模型，AZD9291均能延缓LM进展。2016年美国临床肿瘤学会年会上公布了BLOOM(NCT02228369) I期试验相关数据。共21例LM患者，采用AZD9291 160 mg每天1次给药，无人接受合并放疗或鞘内化疗。7例患者有颅内放射学改善，5例患者出现神经系统功能改善，2例患者连续2次访视中CSF未检出肿瘤细胞。数据截至2016年3月10日，15例患者仍在治疗，其中7例治疗时间超过9个月。AZD9291为经EGFR-TKIs治疗耐药的NSCLC-LM患者提供了进一步的治疗选择。

### 6.6.2 ALK抑制剂

合并*ALK*基因重排的NSCLC-LM较罕见，给予克唑替尼初始治疗效果良好。但克唑替尼治疗过程中约50%的患者可发生CNS转移<sup>[54]</sup>，有个案报道，将克唑替尼剂量加倍，或联合应用培美曲塞，也有专家建议在原有治疗基础上联合WBRT，或换用色瑞替尼治疗后亦有效<sup>[55]</sup>。针对ALK<sup>+</sup>的脑膜及脑转移病例，色瑞替尼目前正在进行ASCEND-7研究，结果值得期待。艾乐替尼CNS转移治疗效果良好，为ALK<sup>+</sup>克唑替尼治疗失败LM患者下一步治疗提供了新的选择。同时Gainor等<sup>[56]</sup>报道，艾乐替尼600 mg每天2次治疗ALK<sup>+</sup>患者脑转移过程中出现有症状的

LM, 将其加量为900 mg每天2次后临床症状和影像学均有好转。

### 6.6.3 单克隆抗体及其他

LM患者CSF的VEGF水平增高, 因此, 贝伐珠单抗可能对于LM有效。目前已有全身应用贝伐珠单抗联合化疗治疗乳腺癌LM<sup>[57]</sup>、联合放疗治疗恶性胶质瘤的报道<sup>[58]</sup>, 但对于NSCLC, 尚无相关报道, 需进一步探讨。鞘内注射贝伐珠单抗目前仍处于动物研究阶段。

### 6.6.4 免疫检查点抑制剂

近年来, 免疫检查点抑制剂因其在恶性黑色素瘤、肾细胞癌及NSCLC等领域临床疗效显著备受瞩目。目前研究和应用最广泛的免疫检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抑制剂Ipilimumab、程序性死亡受体-1抑制剂Nivolumab和Pembrolizumab等。临床前试验已证实该类物质可以透过鼠血脑屏障<sup>[59-60]</sup>。有个案报道, Ipilimumab联合放疗对恶性黑色素瘤LM治疗有效<sup>[60]</sup>。一项II期临床试验(NCT02085070)正在进行中, 评估Pembrolizumab在未经治疗的NSCLC脑转移患者的有效性和安全性, 截至2015年6月共入组11例, 缓解率达45%, 症状缓解率也可达45%<sup>[61]</sup>。目前暂无关于免疫检查点抑制剂治疗NSCLC-LM病例的相关证据, 但综上推测其对NSCLC-LM治疗可能有效。

## 7 预后

LM是NSCLC的致死性合并症, 如不进行化疗, 患者预后极差, 中位生存期为4~6周; 即使接受包括放疗、局部化疗等传统治疗, 其生存期也仅为2~3个月。但初诊肺癌即有LM的患者, 其预后并不差于其它晚期肺癌患者, 经过积极治疗, 也可以获得长期生存。Park等<sup>[7]</sup>回顾了50例经细胞学证实的LM患者, 单参数分析, 初诊肺癌即有LM为良好预后因素(中位OS: 19.2个月 vs 2.4个月), 所有生存期超过12个月的患者, 均为初诊即有LM的患者, 其中有2位生存期已超过3年。有研究发现, LM良好预后指标包括KPS大于70分或ECOG 0-1分、存在EGFR突变、接受系统性治疗(尤其是EGFR-

TKIs)、治疗反应好、无严重不可逆的神经功能缺失及合并系统疾病轻微等<sup>[4,6-7,32]</sup>; 提示LM治疗效果差的指标包括年龄大于等于60岁、KPS小于70分或EOCG大于2分、CSF细胞数高(WBC大于7/mm<sup>3</sup>)、CSF蛋白高(大于40 mg/dL)、不可控制的颅高压、多发神经系统损害及LM相关脑病(急性或亚急性的精神混乱综合征)等。

## [参 考 文 献]

- [1] EICHLER A F, KAHLE K T, WANG D L, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(11): 1193-1199.
- [2] CHAMBERLAIN M C. Leptomeningeal metastasis [J]. Semin Neurol, 2010, 30(3): 236-244.
- [3] NAGPAL S, RIESS J, WAKELEE H. Treatment of leptomeningeal spread of NSCLC: a continuing challenge [J]. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(4): 491-504.
- [4] LEE S J, LEE J I, NAM D H, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(2): 185-191.
- [5] RIESS J W, NAGPAL S, IV M, et al. Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era [J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(3): 202-206.
- [6] GWAK H S, JOO J, KIM S, et al. Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(5): 599-605.
- [7] PARK J H, KIM Y J, LEE J O, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era [J]. Lung Cancer, 2012, 76(3): 387-392.
- [8] CHUANG T Y, YU C J, SHIH J Y, et al. Cytologically proven meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer: clinical observation of 34 cases [J]. J Formos Med Assoc, 2008, 107(11): 851-856.
- [9] LEE Y, HAN J Y, KIM H T, et al. Impact of EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy on the development of leptomeningeal metastasis in never smokers with advanced adenocarcinoma of the lung [J]. J Neurooncol, 2013, 115(1): 95-101.
- [10] KOKKORIS C P. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? [J]. Cancer, 1983, 51(1): 154-160.
- [11] CHAMBERLAIN M C, GLANTZ M, GROVES M D, et al. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment [J]. Semin Oncol, 2009, 36(4 Suppl 2): S35-S45.

- [ 12 ] GLEISSNER B, CHAMBERLAIN M C. Neoplastic meningitis [ J ] . Lancet Neurol, 2006, 5(5): 443-452.
- [ 13 ] 罗学毛, 龙晚生, 胡茂清, 等. 转移性脑膜癌病的MRI表现 [ J ] . 中国CT和MRI杂志, 2009,(03):15-18.
- [ 14 ] D'SOUZA M M, JAIMINI A, TRIPATHI M, et al. F-18 FDG and C-11 methionine PET/CT in intracranial dural metastases [ J ] . Clin Nucl Med, 2012, 37(2): 206-209.
- [ 15 ] WASSERSTROM W R, GLASS J P, POSNER J B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients [ J ] . Cancer, 1982, 49(4): 759-772.
- [ 16 ] LE R E, TU Q, DE CARVALHO BITTENCOURT M, et al. Detection and quantification of CSF malignant cells by the CellSearch technology in patients with melanoma leptomeningeal metastasis [ J ] . Med Oncol, 2013, 30(2): 538.
- [ 17 ] LE R E, MASSIN F, TU Q, et al. Development of a new method for identification and quantification in cerebrospinal fluid of malignant cells from breast carcinoma leptomeningeal metastasis [ J ] . BMC Clin Pathol, 2012, 12: 21.
- [ 18 ] MILOJKOVIC KERKLAAN B, PLUIM D, BOL M, et al. EpCAM-based flow cytometry in cerebrospinal fluid greatly improves diagnostic accuracy of leptomeningeal metastases from epithelial tumors [ J ] . Neuro Oncol, 2016, 18(6): 855-862.
- [ 19 ] WANG P, PIAO Y, ZHANG X, et al. The concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in cerebro-spinal fluid can be useful indicators for diagnosis of meningeal carcinomatosis of lung cancer [ J ] . Cancer Biomark, 2013, 13(2): 123-130.
- [ 20 ] SASAKI S, YOSHIOKA Y, KO R, et al. Diagnostic significance of cerebrospinal fluid *EGFR* mutation analysis for leptomeningeal metastasis in non-small-cell lung cancer patients harboring an active *EGFR* mutation following gefitinib therapy failure [ J ] . Respir Investig, 2016, 54(1): 14-19.
- [ 21 ] YANG H, CAI L, ZHANG Y, et al. Sensitive detection of *EGFR* mutations in cerebrospinal fluid from lung adenocarcinoma patients with brain metastases [ J ] . J Mol Diagn, 2014, 16(5): 558-563.
- [ 22 ] SHINGYOJI M, KAGEYAMA H, SAKAIDA T, et al. Detection of epithelial growth factor receptor mutations in cerebrospinal fluid from patients with lung adenocarcinoma suspected of neoplastic meningitis [ J ] . J Thorac Oncol, 2011, 6(7): 1215-1220.
- [ 23 ] GROVES M D, HESS K R, PUDUVALLI V K, et al. Biomarkers of disease: cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell derived factor (SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma [ J ] . J Neurooncol, 2009, 94(2): 229-234.
- [ 24 ] STRAATHOF C S, DE BRUIN H G, DIPPEL D W, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis [ J ] . J Neurol, 1999, 246(9): 810-814.
- [ 25 ] 孙亚方, 孙增峰, 余春华, 等. 脑膜转移癌58例预后因素分析 [ J ] . 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(18): 1461-1465.
- [ 26 ] JUNG T Y, CHUNG W K, OH I J. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeningeal metastases [ J ] . Clin Neurol Neurosurg, 2014, 119: 80-83.
- [ 27 ] MORRIS P G, REINER A S, SZENBERG O R, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy [ J ] . J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 382-385.
- [ 28 ] LIAO B C, LEE J H, LIN C C, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis [ J ] . J Thorac Oncol, 2015, 10(12): 1754-1761.
- [ 29 ] PARK M J. Prolonged response of meningeal carcinomatosis from non-small cell lung cancer to salvage intrathecal etoposide subsequent to failure of first-line methotrexate: a case report and literature review [ J ] . Am J Case Rep, 2015, 16: 224-227.
- [ 30 ] CHEN Y M, CHEN M C, TSAI C M, et al. Intrathecal gemcitabine chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis—a case report [ J ] . Lung Cancer, 2003, 40(1): 99-101.
- [ 31 ] SUN J M, NAM M H, CHUNG J Y, et al. Safety and pharmacokinetics of intrathecal administration of pemetrexed in rats [ J ] . Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(2): 531-538.
- [ 32 ] UMEMURA S, TSUBOUCHI K, YOSHIOKA H, et al. Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group [ J ] . Lung Cancer, 2012, 77(1): 134-139.
- [ 33 ] YANG H, YANG X, ZHANG Y, et al. Erlotinib in combination with pemetrexed/cisplatin for leptomeningeal metastases and cerebrospinal fluid drug concentrations in lung adenocarcinoma patients after gefitinib failure [ J ] . Target Oncol, 2015, 10(1): 135-140.
- [ 34 ] PAYDAS S, BICAKCI K, YAVUZ S. Dramatic response with capecitabine after cranial radiation to the brain parenchymal and leptomeningeal metastases from lung cancer [ J ] . Eur J Intern Med, 2009, 20(1): 96-99.
- [ 35 ] SEGURA PP, GIL M, BALANÁ C, et al. Phase II trial of temozolomide for leptomeningeal metastases in patients with solid tumors [ J ] . J Neurooncol, 2012, 109(1): 137-42.
- [ 36 ] TOGASHI Y, MASAGO K, MASUDA S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer [ J ] . Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(3): 399-405.
- [ 37 ] LEE E, KEAM B, KIM DW, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer [ J ] . J Thorac Oncol, 2013, 8(8):1069-1074.
- [ 38 ] HATA A, KATAKAMI N, YOSHIOKA H, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase

- inhibitor: Comparison between *T790M* mutation-positive and mutation-negative populations [J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4325-4332.
- [ 39 ] KATAYAMA T, SHIMIZU J, SUDA K, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(11): 1415-1419.
- [ 40 ] MASUDA T, HATTORI N, HAMADA A, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1465-1469.
- [ 41 ] TETSUMOTO S, OSA A, KIJIMA T, et al. Two cases of leptomeningeal metastases from lung adenocarcinoma which progressed during gefitinib therapy but responded to erlotinib [J]. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(2): 155-159.
- [ 42 ] YAMAMOTO N, HORIIKE A, FUJISAKA Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(3): 489-496.
- [ 43 ] FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial) [corrected] [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [ 44 ] CLARKE J L, PAO W, WU N, et al. 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(2): 283-286.
- [ 45 ] GROMMES C, OXNARD G R, KRIS M G, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from *EGFR* mutant non-small cell lung cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(12): 1364-1369.
- [ 46 ] CESSOT A, BLANCHET B, GOLDWASSER F. Erlotinib treatment of meningeal carcinomatosis in lung cancer: more is better [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 2093-2094.
- [ 47 ] JACKMAN D M, CIOFFREDI L A, JACOBS L, et al. A phase I trial of high dose gefitinib for patients with leptomeningeal metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4527-4536.
- [ 48 ] HATA A, KATAKAMI N, KAJI R, et al. Erlotinib for whole-brain-radiotherapy-refractory leptomeningeal metastases after gefitinib failure in a lung adenocarcinoma patient [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4): 770-771.
- [ 49 ] YUAN Y, TAN C, LI M, et al. Activity of pemetrexed and high-dose gefitinib in an *EGFR* -mutated lung adenocarcinoma with brain and leptomeningeal metastasis after response to gefitinib [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 235.
- [ 50 ] JACKMAN D M, HOLMES A J, LINDEMAN N, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4517-4520.
- [ 51 ] LIN C H, LIN M T, KUO Y W, et al. Afatinib combined with cetuximab for lung adenocarcinoma with leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3): 479-480.
- [ 52 ] JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in *EGFR* inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [ 53 ] NANJO S, EBI H, ARAI S, et al. High efficacy of third generation *EGFR* inhibitor AZD9291 in a leptomeningeal carcinomatosis model with *EGFR* -mutant lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 26, 7(4): 3847-3856.
- [ 54 ] COSTA D B, SHAW A T, OU S H, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1881-1888.
- [ 55 ] ARRONDEAU J, AMMARI S, BESSE B, et al. LDK378 compassionate use for treating carcinomatous meningitis in an *ALK* translocated non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8): e62-63.
- [ 56 ] GAINOR J F, CHI A S, LOGAN J, et al. Alectinib dose escalation reinduces central nervous system responses in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer relapsing on standard dose alectinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2): 256-260.
- [ 57 ] CHEN I C, LIN C H, JAN I S, et al. Bevacizumab might potentiate the chemotherapeutic effect in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(4): 243-248.
- [ 58 ] FIORENTINO A, CAIVANO R, CHIUMENTO C, et al. Radiotherapy and bevacizumab for intramedullary and leptomeningeal metastatic glioblastoma: a case report and review of the literature [J]. *Int J Neurosci*, 2012, 122(11): 691-694.
- [ 59 ] FECCI P E, OCHIAI H, MITCHELL D A, et al. Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4+ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2158-2167.
- [ 60 ] REARDON D A, GOKHALE P C, KLEIN S R, et al. Glioblastoma Eradication Following Immune Checkpoint Blockade in an Orthotopic, Immunocompetent Model [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(2): 124-135.
- [ 61 ] GOLDBERG S B, GETTINGER S N, MAHAJAN A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 976-983.

(收稿日期: 2017-01-15 修回日期: 2017-03-10)