

# 非小细胞肺癌脑膜转移诊疗现状

徐燕 综述 李龙芸 王孟昭 审校

**【摘要】** 脑膜转移 (leptomeningeal metastasis, LM) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一个灾难性事件, 患者临床症状重, 预后极差。尽管鞘内注射化疗在晚期NSCLC的LM患者中显示一定的疗效, NSCLC-LM生存期仍仅为12周-14周。肺腺癌是NSCLC-LM患者主要的病理类型 (84%-97%)。其中43.0%-70.5%的NSCLC-LM患者检测到表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 敏感突变。研究表明, 经选择的患者应用EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治疗LM有效, 可延长生存期。未来需要进一步的临床试验来验证EGFR-TKIs治疗的NSCLC-LM患者的疗效。

**【关键词】** 肺肿瘤; 脑膜转移; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗; 鞘内注射化疗

## Diagnosis and Treatment of Leptomeningeal Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer

Yan XU, Longyun LI, Mengzhao WANG

Department of Respiratory Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science  
& Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Mengzhao WANG, E-mail: mengzhaowang@sina.com

**【Abstract】** Leptomeningeal metastasis (LM) is one of the disastrous events in managing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) due to severe clinical symptoms and a grave prognosis. Although intrathecal (IT) chemotherapy show some effects for LM in advanced NSCLC, the prognosis is still poor (12 wk-14 wk). A large majority (84%-97%) of the patients were found to have adenocarcinoma histology. Epidermal growth factor receptor (EGFR) sensitive mutations were detected in 43.0%-70.5% adenocarcinoma patients with LM. EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) showed to be effective for LM in selected NSCLC patients in some reseaches, and confer a survival benefit. Furthermore, future trials need be done to determine the effect of EGFR-TKIs treatment in NSCLC-LM patients.

**【Key words】** Lung neoplasms; Leptomeningeal metastasis; EGFR-TKI; Targeted therapy; Intrathecal chemotherapy

恶性肿瘤脑膜转移 (leptomeningeal metastasis, LM) 又称为脑膜癌病 (meningeal carcinomatosis, MC), 是恶性肿瘤细胞在脑和脊髓的蛛网膜下腔内弥漫转移, 脑和脊髓的软脑 (脊) 膜弥漫性或灶性、局限性肿瘤细胞浸润, 进而引起一系列的临床症状<sup>[1]</sup>。LM在恶性肿瘤中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 转移发病率位于第3位, 且随着患者生存期的延长, LM发生率逐渐增高。随着靶向治疗的突破性的进展, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者生存期进一步延长, 中枢神经系统进展的发生率增高, 其中LM也是中枢神经肿瘤进展的一种重要表现<sup>[2,3]</sup>。LM是NSCLC的一个灾难性的事件, 患者临床症状重, 如不进行治疗, 生存期仅4周-6周。因此, LM的治疗成

为NSCLC治疗的一个难点。

### 1 流行病学

NSCLC易发生中枢神经系统转移, 30%-40%患者出现中枢神经系统转移, 其中约10%患者出现脑膜转移<sup>[4,5]</sup>。确诊发生LM的NSCLC患者中<sup>[6-11]</sup>, 肺腺癌是最常见的病理类型, 约为84%-97%, 肺鳞癌仅占1%-6%, 肺腺癌的患者中, 约43.0%-70.5%为表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 敏感突变, 仅有个例的患者检测到ALK/EML4重排<sup>[10]</sup>。LM可发生在NSCLC治疗的任何阶段<sup>[7,9,11,12]</sup>, 17.4%-22.0%患者诊断NSCLC的同时已发生LM, 其余患者在NSCLC化疗或靶向治疗的过程中出现LM, 此外, LM可作为NSCLC术后的唯一复发病灶, NSCLC发生LM的中位诊断时间为10个月-15个月。

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院呼吸内科 (通讯作者: 王孟昭, E-mail: mengzhaowang@sina.com)

## 2 病理生理

颅骨与脑实质间有三层膜,由外向内为硬脑膜、蛛网膜和软脑膜。蛛网膜与软脑(脊)膜之间为蛛网膜下腔。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)由第三脑室、第四脑室及侧脑室的脉络膜产生,在脑室系统、蛛网膜下隙和脊髓中央管内循环,通过上矢状窦的蛛网膜颗粒循环吸收入血。总量约140 mL,每8 h循环一次。LM肿瘤转移的途径包括:血源转移到脉络膜丛血管/软脑膜血管/Batson静脉丛到达蛛网膜下腔,沿神经或血管鞘进入蛛网膜下腔;颅骨或脑实质的肿瘤转移病灶,局部侵犯至肿瘤细胞进入蛛网膜下腔;医源性治疗检查手段,如脑肿瘤手术等可致肿瘤种植转移。进入蛛网膜下腔的瘤细胞,通过CSF循环播散,造成弥漫性或多灶性软脑膜浸润,多发生于颅底、脊髓背侧及马尾。脉络膜、室管膜等部位形成的肿瘤结节样病灶影响CSF循环和吸收,造成颅高压及脑积水,可造成任何级别的神经轴的损坏;肿瘤侵犯包绕神经的软脑膜可导致颅/脊神经根病变;脊髓膜表面的肿瘤结节侵犯或压迫脊髓可导致脊髓相关症状<sup>[1,13]</sup>。

## 3 临床表现

由于肿瘤细胞在蛛网膜下腔播散,可到达神经系统的各个部位,整个神经轴均可受累,因此LM的临床症状复杂多样,可表现为累及不同水平神经轴产生的多灶性症状和体征。肺癌患者如出现多样性和多发性的神经系统症状和体征,需高度警惕LM,但LM患者也可表现为孤立的神经系统受累表现,如马尾综合征、单发颅神经受累表现。LM主要临床表现为以下三个方面<sup>[13]</sup>:①大脑半球脑膜受累症状:约发生于50%的患者,表现为头痛、恶心、呕吐、头晕、行走困难、精神状态改变、意识丧失、认知障碍、感觉障碍、癫痫发作等;②颅神经受累表现:约发生于40%患者,动眼神经、滑车神经、外展神经受累可表现为眼肌麻痹,进而引发复视,听视神经受累可导致听力下降,视神经受累至视野缺损,面神经受累至周围性面瘫,三叉神经、舌下神经、舌咽神经、迷走神经受累可至咀嚼吞咽障碍;③脊髓和脊神经根受累表现:超过60%患者发生,可表现为肢体无力、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,查体发现颈项强直、腱反射减弱或消失、节段性感觉缺损、直腿抬高试验阳性等。此外,约70%-80%NSCLC-LM患者同时合并脑转移<sup>[6,8,9]</sup>,应注意与脑转移瘤相关症状相鉴别。

## 4 CSF检测

CSF检测包括CSF常规检测、CSF细胞学检测和CSF肿瘤标志物检测等。

**4.1 常规检测** 腰椎穿刺行CSF检查,约40%-50%的患者CSF压力增高<sup>[6,11]</sup>。此外,检查可发现CSF细胞数增多,CSF蛋白增高,葡萄糖降低,氯化物降低。上述检测异常对于LM诊断有提示意义,但缺乏特异性。

**4.2 细胞学检测** CSF找到肿瘤细胞是诊断LM的金标准。然而,首次腰椎穿刺查CSF找肿瘤细胞的阳性率仅约50%,2次CSF检测阳性率可升至80%,而短期内进行3次以上的检查不提高检出阳性率<sup>[14]</sup>。CSF送检的随机性、CSF无法及时送检、CSF肿瘤细胞少、肿瘤细胞异型性少等原因,可降低CSF的检出率。因此,可通过以下措施提高检出率<sup>[15]</sup>:增加CSF送检标本量(超过10 mL),标本及时送检,如高度怀疑LM需重复送检,以及请经验丰富的病理科医生病理读片等等。CSF细胞学免疫组化和CSF循环肿瘤细胞检测可一定程度地提高CSF肿瘤细胞<sup>[16]</sup>的检出率,但目前NSCLC-LM相关研究仍很少。

**4.3 CSF肿瘤标志物** CSF癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经原特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和细胞角蛋白19片断(cytokeratin 19 fragment, Cyfra21-1)升高对于LM有提示意义,且LM患者CSF CEA、NSE及Cyfra21-1的浓度高于血浆浓度<sup>[17]</sup>。以CEA>4.7 m $\mu$ g/L、NSE>14.6 m $\mu$ g/L和CYFRA21-1>5.5 m $\mu$ g/L作为CSF检测阳性判定标准,CEA或Cyfra21-1增高的敏感性为100.0%,特异性91.4%,CEA和Cyfra21-1均增高的敏感性为74.3%,而特异性高达100.0%。三者均阳性其诊断LM的特异性为100.0%,三者之一阳性对于LM诊断的敏感性为100.0%。

**4.4 CSF中EGFR基因突变检测** CSF标本可作为EGFR检测的一个标本来源,无论是CSF中的游离DNA或是CSF肿瘤细胞,均可检测EGFR突变。Yang等<sup>[18]</sup>应用ARMS法检测了30例肺癌中枢神经系统转移患者CSF的EGFR突变情况,其中13例患者的CSF中检测到EGFR敏感突变。与组织中EGFR突变相比,阳性预测值为75%(95%CI: 0.45-1.00),阴性预测值为75%(95%CI: 0.51-0.99),敏感性为67%(95%CI: 0.36-0.97),特异性为82%(95%CI: 0.59-1.00)。其中7例患者合并LM,5例患者检测到EGFR敏感突变。我院对于7例EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)治疗过程中出现脑膜转移的患者进行CSF EGFR突变检测,7例(100.0%)患者CSF均检测到EGFR基因突变。

## 5 影像学表现

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 对于LM诊断具有重要意义, LM患者的标准MRI评估需包括全脑及全脊髓增强MRI评估。LM增强MRI的典型表现包括<sup>[13]</sup>: ①可延伸至脑沟回的线样或絮状强化影, 可为连续或局灶样分布, 也可表现为结节状, 此类的病灶多见于大脑半球的表面、大脑基底池、小脑幕和脑室室管膜表面; ②颅(脊)神经级增强或增厚; ③硬膜下脊髓外位于脊髓蛛网膜腔内增强结节也多报道; ④另有8%-10%患者可发现脑室扩张等脑积水表现。对于合并典型临床症状的NSCLC患者, 增强MRI的典型表现可作为LM的一个诊断依据<sup>[19,20]</sup>。可导致脑膜强化的疾病还包括急性慢性脑膜炎、化学性脑膜炎及自身免疫病等, 需与LM相鉴别。

## 6 诊断

对于NSCLC患者, 如出现多样性和多发性的神经系统症状和体征, 或脑(实质)转移不能解释的神经系统症状体征, 需高度警惕LM。头痛、恶心、呕吐及脑膜刺激征是提示脑膜转移高颅压的典型临床表现, 但仍有很大一部分患者仅表现为颅(脊)神经损害或脊髓病变等神经系统症状体征, 对于此类患者应提高诊断意识。LM早期神经系统损伤小, 肿瘤负荷低, 患者一般情况好, 如能获得早期诊断和治疗, 可改善患者预后。依据2015年NCCN中枢神经系统肿瘤指南(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Central Nervous System Cancer version 1, 2015), 对于NSCLC患者, 如有新发的提示LM的神经系统症状或体征, 需给予详细的神经系统查体评估, 如患者可得到进一步治疗需完善全脑全脊髓的增强MRI, 测定CSF压力、细胞数、葡萄糖、蛋白检测, 并完成细胞学病理诊断。如患者发现CSF肿瘤细胞阳性或影像学LM典型表现, 可诊断为NSCLC-LM。其中, CSF细胞学检测找到肿瘤细胞为诊断LM的金标准。然而, 仍有部分患者CSF细胞学和神经系统影像学表现为阴性, 仅有提示LM的异常CSF表现(高细胞数、蛋白增高、葡萄糖降低), 对于此类患者, 需重复腰椎穿刺复查CSF相关检查(图1)。

## 7 预后

如不进行积极治疗, LM患者的中位生存时间为4周-6周, 死亡原因多为LM相关的进行性的神经功能障碍和/或

全身肿瘤进展<sup>[1,13]</sup>。有效的治疗可以稳定或改善神经功能和症状, 提高患者生活质量, 但即使接受传统治疗包括放疗、鞘内注射化疗等, 患者生存期仅至12周-14周<sup>[9,11]</sup>。近年来, NSCLC治疗有了突破性的进展, 随着EGFR-TKIs的应用, NSCLC-LM患者的生存期较前延长, 将在下文中进行进一步阐述。目前研究<sup>[6,8,11]</sup>发现, 提示LM预后好的指标包括: 肺腺癌、存在EGFR突变、接受系统性治疗(全身化疗或EGFR-TKIs)、鞘内注射化疗(intrathecal chemotherapy, ITC)、脑室腹腔分流(ventriculo peritoneal shunt), 对于治疗有反应; 提示LM治疗效果差的指标包括: 年龄≥60岁、体力评分差[卡氏体力状态(Karnofsky performance status, KPS) <70分或东部肿瘤合作组(Eastern Cooperative Oncology Group, EOCG) >2分]、CSF细胞数高(WBC >7/mm<sup>3</sup>)、CSF蛋白高(>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。LM治疗效果差的原因包括: ①血脑屏障使得系统性治疗药物难以通过血脑屏障达到有效治疗浓度; ②肿瘤细胞在CSF总广泛播散, CSF循环受阻, 使得鞘内注射化疗药物难以到达肿瘤病灶区域; ③鞘内注射可选的药物如甲氨蝶呤和阿糖胞苷对于NSCLC敏感度差; ④患者多为肿瘤晚期, 一般情况差, 难以耐受有效的治疗, 如全脑全脊髓放疗、系统性化疗等; ⑤晚期的NSCLC患者CSF肿瘤细胞可能为耐药细胞, 对治疗效果差。

## 8 治疗

因为肿瘤细胞可经过CSF循环在蛛网膜下腔广泛播散, 脑膜转移的治疗应包括整个神经轴。目前针对NSCLC-LM的治疗手段包括支持治疗、外科治疗、放疗、鞘内注射化疗、全身化疗、靶向治疗等。

**8.1 支持治疗** 对于颅高压的患者需积极给予脱水降颅压治疗, 可选药物包括: 甘露醇、甘油果糖和呋塞米。糖皮质激素可减轻脑水肿, 对于重度颅高压患者可应用, 但不改善预后。对于有癫痫发作的患者, 需加用抗癫痫治疗。疼痛明显患者可给予对症止痛治疗。尽管支持治疗可一定程度上缓解症状, 但如无法进行针对LM的治疗, 单纯支持治疗效果会随着时间的延长效果逐渐减弱。

**8.2 手术治疗** 由于CSF肿瘤细胞在CSF中循环播散, 手术治疗无法达到消除肿瘤的目的, 手术治疗主要作为一种辅助治疗措施, 目前采取的主要策略为手术行Ommaya储液囊植入或VP分流。通过立体定向引导下侧脑室穿刺并植入Ommaya储液囊, 经Ommaya储液囊行脑室内化疗, 可

减少反复行腰椎穿刺而加重的患者心理负担。105例接受脑室内化疗NSCLC-LM患者进行了回顾性分析<sup>[6]</sup>, 59例患者接受了Ommaya储液囊, 46例患者接受了化疗泵(置入方式类似于Ommaya储液囊, 但在颅骨表面进行一定程度的雕刻, 使得化疗泵嵌入于颅骨表面)。这些患者给予规律的脑室内注射化疗, 对于颅内高压的患者抽取多至30 mL的CSF以达到缓解颅内高压的目的。该组患者的中位生存期为3(范围: 0.5-21.5)个月。对于颅内高压脑积水患者行脑室-腹腔分流, VP分流可显著降低患者颅内高压, 可显著缓解颅内高压引起的脑积水, 改善患者颅内高压引发的相关脑病, 患者一般情况(KPS评分), 且VP分流可延长患者生存期<sup>[11,21]</sup>。Lee等<sup>[11]</sup>回顾性分析了149例NSCLC-LM患者的临床资料, 其中23例患者完成了VP分流, 多因素分析显示, VP分流是预后好的因素之一( $P=0.013$ )。多项案例报道<sup>[22,23]</sup>也提示, 对于NSCLC患者行VP分流联合EGFR-TKIs及鞘内注射化疗治疗, 可显著延长患者的生存期(5个月-15个月)。

**8.3 放疗** 放疗是脑转移瘤的一种重要治疗手段, 但是对于LM患者, 疗效是不确定的。由于肿瘤细胞在CSF广泛播散, LM患者需接受全脑全脊髓放疗。由于全脑全脊髓放疗毒性大, 且患者一般情况差, 患者无法耐受, 治疗相关副作用大, 不延长生存期。部分LM患者可接受全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT), 全脑放疗多采取为30 Gy/10 f的治疗模式, 或是针对局部病变进行放疗。部分研究认为WBRT并不能改善预后。实体瘤脑膜转移患者(乳腺癌及肺癌), 如仅接受全脑放疗, 其生存期仅8.1周<sup>[24]</sup>。Morris等<sup>[9]</sup>回顾性分析了125例NSCLC-LM患者, 其中46例接受全脑放疗而59例未接受全脑放疗, 两组患者生存期无显著差异。Umemura等<sup>[8]</sup>回顾分析了91例NSCLC-LM患者资料, 其中21例患者(23%)接受放疗, 研究结果显示放疗

不改善预后。然而, 也有研究提示WBRT可能一定程度地改善预后。Lee等<sup>[11]</sup>的研究中, 149例患者中, 65例患者接受放疗联合其他治疗, 多因素分析显示, WBRT是预后好的指标之一( $P=0.009$ )。放疗对于局灶性病灶的消除从而降低CSF中瘤负荷、改善血脑屏障通透性使得系统性治疗药物CSF浓度增高以及放疗对于脑实质内肿瘤病灶的治疗, 可能是其改善预后的原因。值得注意的是, 由于放疗可导致一过性的脑水肿, WBRT需在LM患者颅压控制的前提下进行。综上, 全脑放疗对于NSCLC-LM患者疗效不确定, 多数研究认为单纯全脑放疗在总生存期上无获益, 但是有研究显示全脑放疗联合系统治疗可一定程度改善预后。因此, 全脑放疗联合化疗或者分子靶向治疗有可能在一定程度上改善NSCLC-LM患者的预后, 值得临床进一步研究。

**8.4 鞘内注射化疗** 鞘内注射化疗是LM治疗的主要手段之一, 将药物直接注入蛛网膜下腔, 使得CSF中达到一定的药物浓度, 从而杀伤肿瘤细胞。目前可采取鞘内注射治疗的途径包括: 经腰椎穿刺将药物打入蛛网膜下腔, 或行Ommaya储液囊植入术经Ommaya储液囊行脑室内化疗。由于化疗药物的毒性因素, 仅有少数药物可用于鞘内注射化疗, 如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、阿糖胞苷(Cytarabine, Ara-C)、噻哌啶等, 但此类药物鞘内注射用药多为参考血液肿瘤脑膜转移治疗方案, 对肺癌细胞仅中度敏感。鞘注化疗药物同时给予鞘注糖皮质激素, 可减轻化疗药物对神经系统的毒性作用; 并抑制肿瘤细胞对中枢神经系统的毒性作用, 暂时改善并缓解临床症状。目前NSCLC-LM可选的方案<sup>[1]</sup>包括: ①MTX: 诱导治疗为MTX 10 mg-15 mg, 每周2次, 共4周, 此后每周1次, 共4周, 行巩固治疗, 再给予每月1次维持治疗; ②Ara-C: Ara-C每次25 mg-100 mg, 每周2次, 共4周, 行诱导治疗, 此后每周1

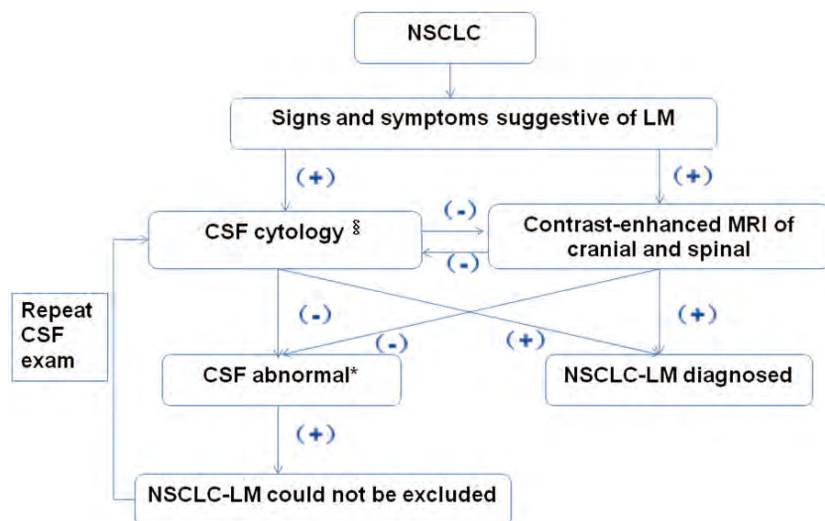


图1 NSCLC-LM的诊断流程

Fig 1 Diagnostic approach to ascertain NSCLC-LM. §CSF analysis utilizes cytopathology to identify tumor cells. \*: High WBC, low glucose and high protein. NSCLC: non-small cell lung cancer; LM: leptomeningeal metastasis; CNS: central nervous system; MRI: magnetic resonance imaging.

次,共4周,行巩固治疗,再给予每月1次的维持治疗;③脂质体阿糖胞苷(DepoCyt)<sup>[25]</sup>:DepoCyt 50 mg每2周1次,共8周为诱导化疗,此后50 mg每4周1次,共24周,为维持治疗;④三药联合方案:MTX 15 mg+Ara-C 30 mg/m<sup>2</sup>+氢化可的松15 mg/m<sup>2</sup>,每周2次,至CSF肿瘤细胞转阴后每周1次维持<sup>[26]</sup>。行鞘内注射化疗可改善NSCLC-LM患者预后,但不同药物对于患者生存期的影响差异不明显<sup>[1]</sup>。Lee等<sup>[11]</sup>的回顾性研究中,109例(73.2%)患者接受鞘内注射化疗(MTX 15 mg,每周2次),接受鞘内注射化疗的中位次数为9次(范围:1-27),仅15例患者实现细胞学转阴,研究提示鞘内注射化疗是改善预后的重要指标( $P<0.001$ )。Gwak等<sup>[6]</sup>分析了105例患者,行脑室内注射化疗,40例接受MTX单药化疗(MTX 15 mg),65例接受了三药联合化疗[MTX 15 mg+Ara-C 30 mg/m<sup>2</sup>+氢化可的松(hydrocortisone) 15 mg/m<sup>2</sup>],上述方案每周2次,直至CSF转阴,或完成VP分流,或患者拒绝。平均每例患者完成了5次脑室内注射化疗。经鞘内注射化疗后,经过鞘内注射化疗8例患者细胞学转阴,42%患者头痛症状改善,仅18%(7/38)患者精神心理状态好转,仅15%(2/13)例患者马尾综合征症状缓解,13%(2/16)患者颅神经症状改善。该组患者治疗过程中有29例患者新发精神心理状态改变,14例患者新发马尾综合征,4例患者出现颅神经病变。该组患者中位生存期为3个月。

**8.5 全身化疗** NSCLC系统性化疗有效的药物,血脑屏障的通透性差,且NSCLC-LM患者一般情况差,通常难以耐受标准化疗方案。然而,由于LM患者的血脑屏障受一定程度的破坏,如患者可耐受的情况下,全身化疗可改善患者预后。目前关于NSCLC-LM可选的化疗药物包括培美曲塞、长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、顺铂、替莫唑胺等。Gwak等<sup>[6]</sup>的研究中,24例患者鞘注的同时或序贯给予全身化疗,多因素分析提示全身化疗可改善患者预后。Park等<sup>[7]</sup>报道了8例接受全身化疗的患者,分别应用多西他赛、长春瑞滨、吉西他滨联合顺铂以及培美曲塞的治疗,患者生存期延长。替莫唑胺血脑屏障通过率高,对于脑胶质瘤相关的脑膜转移有一定效果,但一项II期临床研究<sup>[27]</sup>发现,对于肺癌及乳腺癌的脑膜转移患者临床获益率仍很低[3/19(15.8%)],其中位生存期仅43天。有研究发现,应用培美曲塞联合厄洛替尼<sup>[28]</sup>或吉非替尼<sup>[29]</sup>,可能对于EGFR-TKIs治疗过程中发生脑膜转移的患者有效。

## 8.6 靶向治疗

**8.6.1 EGFR-TKIs治疗** 对于存在EGFR敏感的NSCLC患者,EGFR-TKIs靶向治疗可显著延长患者生存期。通过

本文对于NSCLC-LM流行病学总结发现,NSCLC-LM患者以腺癌为主要病理类型(84%-97%),EGFR突变发生率高(43.0%-70.5%)。EGFR-TKIs可用于具有敏感突变的NSCLC-LM患者。由于EGFR-TKIs毒副作用小,即使患者ECOG评分差也可接受治疗。

EGFR-TKIs是小分子的靶向治疗药物,能一定比例透过血脑屏障。我中心关于肺腺癌患者CSF吉非替尼药物浓度监测的研究<sup>[30]</sup>发现,CSF与血浆吉非替尼浓度比为(1.3%±0.7%)。且脑转移可导致CSF吉非替尼浓度增高。另有研究<sup>[31-33]</sup>表明,厄洛替尼也可一定程度地透过血脑屏障,CSF与血浆浓度比约为4%-7%。因此EGFR-TKIs对于NSCLC的原发灶、脑转移灶乃至LM都有治疗作用。

EGFR-TKIs治疗可显著延长NSCLC-LM患者生存期。Yi等<sup>[34]</sup>回顾了11例EGFR敏感突变或是高度提示EGFR突变的LM患者,其中9例患者接受厄洛替尼150 mg,每天1次,2例患者大剂量吉非替尼(500 mg/d和750 mg/d)继以厄洛替尼治疗,其中6例患者为应用吉非替尼的过程中出现病情进展。9例患者同时给予MTX鞘内注射,4例患者接受全脑放疗。经治疗后9例患者临床症状改善。该组患者的生存期为2.5个月-18.6个月,中位总生存期(overall survival, OS)未达。Park等<sup>[7]</sup>回顾了50例细胞学确诊的NSCLC-LM患者,其中14例患者接受了EGFR-TKIs治疗患者,其中位OS达19.2个月,生存期明显延长。

EGFR突变情况对于NSCLC-LM治疗具有重要意义。Umamura等<sup>[8]</sup>回顾了91例NSCLC-LM临床资料,51例患者接受EGFR-TKIs治疗,接受EGFR-TKIs治疗的患者较未接受EGFR-TKIs治疗患者生存期明显延长(5.3个月 vs 2.3个月, $P<0.001$ )。其中30例行EGFR突变检测,结果显示,7例患者为野生型,10例患者为21外显子点突变,13例患者为19外显子缺失突变。经EGFR-TKIs治疗,敏感突变患者一般情况明显好转,而无突变的患者情况无改善。野生型患者OS为1.4个月,有趣的是,而21外显子点突变患者OS为7.1个月,而19缺失突变患者的生存期可达11个月( $P<0.001$ )。研究结果显示EGFR 19外显子缺失突变NSCLC-LM生存期更长。

靶向治疗药物对于NSCLC-LM治疗有一定影响。Lee等<sup>[35]</sup>对25例接受EGFR-TKIs的患者进行了回顾性研究。其中9例有21外显子点突变,8例为19外显子缺失突变,野生型3例,不详5例,9例此前接受EGFR-TKIs治疗。最终14例患者接受厄洛替尼治疗,11例患者接受吉非替尼治疗,所有患者均行鞘内注射化疗,4例患者接受WBRT。结果显示厄洛替尼组患者CSF细胞学转阴率高(64.3% vs 9.1%,

$P=0.012$ )。厄洛替尼组OS为9.5个月,吉非替尼组患者OS为4.4个月,由于样本量小,二者无统计学差异( $P=0.960$ ),需进一步大样本临床试验进行验证吉非替尼与厄洛替尼在治疗LM中的疗效差异。由于厄洛替尼的CSF通过率高,在CSF中可达到有效抗肿瘤浓度<sup>[31-33]</sup>,吉非替尼治疗过程中发生LM可改用厄洛替尼治疗<sup>[22]</sup>。

综合治疗也至关重要。由于EGFR-TKIs毒副作用小,患者可耐受靶向治疗的同时进行综合治疗。在上述研究中,接受EGFR-TKIs治疗的患者同时也接受了鞘内注射化疗,部分患者行全脑放疗或全身化疗,另有极少的患者行VP分流。以靶向治疗为基础的综合治疗显著延长患者的生存期。

**8.6.2 间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK)抑制剂治疗** ALK重排阳性的NSCLC可应用ALK-TKIs治疗,克唑替尼是第一个上市的ALK-TKI药物。由于ALK阳性NSCLC发生率低,ALK重排的NACLC-LM更为罕见<sup>[10]</sup>,仅有个例报道<sup>[36-38]</sup>。未接受克唑替尼治疗的LM患者给予克唑替尼效果好,克唑替尼治疗过程中发生LM,治疗效果差。

**8.6.3 贝伐珠单抗(Bevacizumab)** LM患者CSF的表皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)增高,因此,贝伐珠单抗可能对于LM有效。有案例<sup>[39]</sup>报道全身应用贝伐珠单抗联合化疗对于乳腺癌脑膜转移有一定疗效,但对于NSCLC,目前尚无相关报道,需进一步研究和探讨。鞘内注射贝伐珠单抗目前尚处于动物研究阶段。

## 9 结论

LM是NSCLC的一个灾难性事件,如不进行治疗,患者预后极差。LM的临床症状复杂多样,可表现为累及不同水平神经轴产生的多灶性症状和体征。对于怀疑LM的患者需行腰椎穿刺进行CSF细胞学检测并完善神经系统MRI,以尽快明确诊断并进行积极治疗。鞘内注射化疗、全脑放疗、全身化疗以及VP分流是NSCLC-LM治疗的可选择的治疗措施。NSCLC-LM中腺癌是一个重要病理类型,NSCLC-LM患者EGFR突变发生率高。对于存在EGFR敏感突变的患者,EGFR-TKIs为基础的综合治疗可改善患者症状,显著延长患者生存期。新的治疗模式需进一步大样本的临床分析进行验证。

## 参 考 文 献

1 Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Semin Neurol*, 2010,

30(3): 236-244.

2 Omuro AM, Kris MG, Miller VA, *et al.* High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with non small cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer*, 2005, 103(11): 2344-2348.

3 Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, *et al.* EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non small cell lung cancer. *Neuro Oncol*, 2010, 12(11): 1193-1199.

4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013.* *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.

5 Chen AM, Jahan TM, Jablons DM, *et al.* Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain. *Cancer*, 2007, 109(8): 1668-1675.

6 Gwak HS, 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 Thorac Oncol*, 2013, 8(5): 599-605.

7 Park JH, Kim YJ, Lee JO, *et al.* Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 387-392.

8 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. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 134-139.

9 Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, *et al.* Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 382-385.

10 Riess JW, Nagpal S, Iv M, *et al.* Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(3): 202-206.

11 Lee SJ, Lee JI, Nam DH, *et al.* Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 185-191.

12 Christoph DC, Wittkowski L, Stattaus J, *et al.* Very late and isolated leptomeningeal relapse of a pulmonary adenocarcinoma presenting as dementia. *Onkologie*, 2011, 34(6): 316-320.

13 Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*, 2006, 5(5): 443-452.

14 Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*, 1982, 49(4): 759-772.

15 Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, *et al.* Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer*, 1998, 82(4): 733-739.

16 Le Rhun 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. *BMC Clin Pathol*, 2012, 12: 21.

- 17 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. *Cancer Biomark*, 2013, 13(2): 123-130.
- 18 Yang H, Cai L, Zhang Y, *et al.* Sensitive detection of *EGFR* mutations in cerebrospinal fluid from lung adenocarcinoma patients with brain metastases. *J Mol Diagn*, 2014, 16(5): 558-563.
- 19 Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, *et al.* The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol*, 1999, 246(9): 810-814.
- 20 Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol*, 1995, 38(1): 51-57.
- 21 Lee SH, Kong DS, Seol HJ, *et al.* Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis. *J Neurooncol*, 2011, 104(2): 545-551.
- 22 Nagano T, Kotani Y, Kobayashi K, *et al.* Long-term outcome after multidisciplinary approach for leptomeningeal carcinomatosis in a non-small cell lung cancer patient with poor performance status. *Intern Med*, 2011, 50(24): 3019-3022.
- 23 So T, Inoue M, Chikaishi Y, *et al.* Gefitinib and a ventriculo-peritoneal shunt to manage carcinomatous meningitis from non-small-cell lung cancer: report of two cases. *Surg Today*, 2009, 39(7): 598-602.
- 24 Gani C, Muller AC, Eckert F, *et al.* Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(2): 148-153.
- 25 Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, *et al.* A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(11): 3394-3402.
- 26 Kim DY, Lee KW, Yun T, *et al.* Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(12): 608-612.
- 27 Segura PP, Gil M, Balana C, *et al.* Phase II trial of temozolomide for leptomeningeal metastases in patients with solid tumors. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 137-142.
- 28 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. *Target Oncol*, 2015, 10(1): 135-140.
- 29 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. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 235.
- 30 Zhao J, Chen M, Zhong W, *et al.* Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(2): 188-193.
- 31 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. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1465-1469.
- 32 Deng Y, Feng W, Wu J, *et al.* The concentration of erlotinib in the cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(1): 116-120.
- 33 Broniscer A, Panetta JC, O'Shaughnessy M, *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1511-1515.
- 34 Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, *et al.* 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. *Lung Cancer*, 2009, 65(1): 80-84.
- 35 Lee E, Keam B, Kim DW, *et al.* Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(8): 1069-1074.
- 36 Ahn HK, Han B, Lee SJ, *et al.* ALK inhibitor crizotinib combined with intrathecal methotrexate treatment for non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis. *Lung Cancer*, 2012, 76(2): 253-254.
- 37 Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, *et al.* CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): e443-e445.
- 38 Riess JW, Nagpal S, Neal JW, *et al.* A patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with development of leptomeningeal carcinomatosis while on targeted treatment with crizotinib. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(4): 389-394.
- 39 Chen IC, Lin CH, Jan IS, *et al.* Bevacizumab might potentiate the chemotherapeutic effect in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *J Formos Med Assoc*. 2015 Apr 15. pii: S0929-6646(15)00133-3. doi: 10.1016/j.jfma.2015.03.005. [Epub ahead of print]

(收稿: 2015-04-30 修回: 2015-07-06)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Xu Y, Li YL, Wang MZ. Diagnosis and Treatment of Leptomeningeal Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(10): 626-632. [徐燕, 李龙芸, 王孟昭. 非小细胞肺癌脑膜转移诊疗现状. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(10): 626-632.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.10.05