



迟喻丹, 复旦大学脑科学转化研究院, 复旦大学附属华山医院, 医学神经生物学国家重点实验室, 教育部脑科学前沿科学中心研究员。获得国家海外优青、上海市求索青年研究组长、上海市青年东方学者、上海市海外高层次人才等荣誉。主要从事中枢神经系统肿瘤与炎症研究, 关注病理微环境的变化规律、中枢神经系统药物递送与靶向治疗。2016年于中国科学院上海巴斯德研究所获得微生物学博士学位; 2017—2020年于美国纪念斯隆凯瑟琳癌症中心从事软脑膜转移瘤的研究。迄今, 已在*Science*等国际高水平学术期刊上发表论著10余篇, 拥有3项国内专利和2项国际专利, 其主要参与的软脑膜转移瘤铁螯合剂治疗已通过FDA审批进入临床试验。主持包括国家海外优青项目、上海市自然科学基金面上项目、脑科学与类脑研究中心求索项目、美国癌症协会Pfizer Breast Cancer Fellowship项目在内的多个科研项目。

## 脑转移瘤微环境响应与新治疗模态展望

洪艳哲<sup>1,2</sup> 毛映惠<sup>1,2</sup> 寇蓝文<sup>1,3</sup> 易雪莹<sup>1</sup> 迟喻丹<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学脑科学转化研究院, 教育部脑科学前沿科学中心, 医学神经生物学国家重点实验室, 上海 200032;

<sup>2</sup>复旦大学附属华山医院神经外科, 上海 200040;

<sup>3</sup>同济大学数学科学学院, 上海市智能计算前沿科学研究基地, 上海 200092)

**摘要** 脑转移瘤是中枢神经系统以外的肿瘤延及脑内形成的肿瘤, 是癌症患者致残、致死的重要原因。近期, 关于中枢神经系统微环境的研究引起神经肿瘤学界的广泛关注。与颅外病变的肿瘤微环境不同, 中枢神经系统环境具有独特的细胞类型、营养限制条件和特殊的免疫环境。血源肿瘤细胞入侵中枢屏障后, 经历休眠、定植、扩增、病灶沉积等一系列过程, 最终形成继发性肿瘤。在此过程中, 微环境与处于不同阶段的肿瘤细胞相互作用、相互依存, 共同形成肿瘤脑转移的演进基础。该文重点探讨不同类型脑转移瘤的发病机制、微环境变化、新治疗手段, 通过宏观到微观的系统论述与总结, 揭示疾病发生发展规律与关键驱动因素, 全面推进脑转移瘤的临床精准医疗。

**关键词** 脑转移瘤; 肿瘤微环境; 中枢神经系统屏障; 治疗手段

## Microenvironmental Response and New Treatment Modalities in Brain Metastasis

HONG Yanzhe<sup>1,2</sup>, MAO Yinghui<sup>1,2</sup>, KOU Lanwen<sup>1,3</sup>, YI Xueying<sup>1</sup>, CHI Yudan<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Institute for Translational Brain Research, MOE Frontiers Center for Brain Science, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040,

China; <sup>3</sup>School of Mathematical Sciences, Tongji University,

Shanghai Intelligent Computing Frontier Science Research Base, Shanghai 200092, China)

收稿日期: 2022-01-30 接受日期: 2022-03-07

上海市自然科学基金(批准号: 21ZR1403400)、上海市科学技术委员会脑科学与类脑科学研究中心项目(批准号: 20JC1419500)和美国癌症协会基金(批准号: 20-40-49-CHI)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-54237056, E-mail: chiy@fudan.edu.cn

Received: January 30, 2022 Accepted: March 7, 2022

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shanghai (Grant No.21ZR1403400), the Shanghai Municipal of Science and Technology Project (Grant No.20JC1419500) and American Association for Cancer Research (Grant No.20-40-49-CHI)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-54237056, E-mail: chiy@fudan.edu.cn

**Abstract** Brain metastasis, the most common type of intracranial neoplasm originating outside the CNS (central nervous system) is the major cause of morbidity and mortality in cancer patients. Recent advances in the compartment of the CNS microenvironment has attracted wide attention of neuro-oncologists and scientists. Different from the microenvironmental setting of extracranial lesions, the CNS environment has unique characterizations such as cell types, nutritional constraints, and a specific immune environment. Bloodborne cancer cells invade into the CNS barriers and finalize to the formation of secondary tumor, undergoing the sequential processes with dormancy, colonization, proliferation, and local deposition. The interaction and ecosystem between the CNS microenvironment and cancers cells at different stages underlie the evolutionary basis of brain metastasis. The review discusses recent progress that is enabling pathological mechanism, tumor microenvironment, and therapeutic advances in treating both micro- and macrometastases. These studies reveal both the nature and driver of brain metastases to promote the precision treatment and improve patient outcomes.

**Keywords** brain metastasis; tumor microenvironment; central nervous system barrier; therapeutic management

脑转移瘤(brain metastasis)是癌症患者治疗失败和死亡的重要原因。作为最常见的肿瘤转移靶器官之一,脑的解剖结构极为复杂、细胞类型多样、具有重要的生理功能。血液循环中的肿瘤细胞通过多种方式转移至脑内的各个区域,其局域微环境的条件明显不同。由于脑转移瘤的高度空间异质性以及中枢神经系统(central nervous system, CNS)屏障受限,临床使用的干预措施难以达到预期效果。因此,针对不同类型的脑转移形成过程,应深入探究肿瘤微环境响应机制,积极探索新药靶点,为改善脑转移患者预后、脑转移新治疗模式提供全新视角。

## 1 脑转移瘤的流行病学

按照转移位置的不同,中枢神经系统转移瘤可以分为脑实质转移瘤(brain metastasis, BrM)、软脑膜转移瘤(leptomeningeal metastasis, LM)和硬脑膜转移瘤(dural metastasis, DM),不同转移瘤之间存在显著的流行病学差异。脑实质转移瘤是最常见的中枢神经系统转移瘤类型,主要来自血行扩散,常见于大脑中动脉分布的灰白质交界处,以及大脑中动脉和大脑后动脉之间的动脉循环交界区域。在实体瘤中,BrM的发生比例为20%~40%,其发病率是原发恶性脑肿瘤的10倍<sup>[1]</sup>。BrM最常见的原发类型依次是肺癌(40%~50%)、乳腺癌(15%~30%)、黑色素瘤(5%~20%)和直肠癌(3%~8%)<sup>[2]</sup>,中位生存期一般为3~6个月。LM是恶性癌症的并发症,肿瘤细胞扩散到脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和蛛网膜下腔形成多灶性或者弥漫性生长。LM一般发生在疾病

晚期,乳腺癌、肺癌、黑色素瘤是导致LM最常见的原发肿瘤。在乳腺癌与肺癌患者中,LM发病率为5%~20%。鉴于该病临床表现缺乏特异性,生存期短(4~8周),难以在人群中精确判断其发生率,因此,LM的发病率被严重低估。DM病灶主要位于硬膜外腔,在癌症病人中的发病率为9%,导致DM两种最常见的原发性癌症是乳腺癌和前列腺癌<sup>[3]</sup>。有报道显示,DM具有骨转移的倾向,更容易定植于紧贴颅骨的硬脑膜环境,部分硬脑膜转移瘤患者同时并发BrM或LM<sup>[4]</sup>。DM患者的中位生存期约为6个月,发病隐匿,临床尚未得到足够的重视,缺乏有效的治疗手段和动物模型研究。

近年来,随着神经影像学的进步和癌症新疗法的研发,更有效的临床干预使原发肿瘤患者的总生存期延长。肿瘤发生中枢神经系统转移的风险窗口逐年增加,脑转移瘤的防控应引起临床研究和基础研究的足够重视<sup>[5]</sup>。

## 2 肿瘤细胞侵袭中枢的主要途径

尽管中枢神经系统存在天然的保护屏障,但是血源肿瘤细胞仍能通过不同的方式进入中枢神经系统。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)由内皮细胞和神经实质细胞共同构成,其作为主要的中枢-外周物质交换的屏障结构,帮助CNS主动摄取营养物质,阻挡有害物质的进入,保障CNS的正常生理稳态<sup>[6]</sup>。脑转移过程中,肿瘤逐步扩增、血管异质化、BBB屏障结构受损。处在增殖阶段的肿瘤细胞通过BBB选择性吸收营养物质,维持高度活跃的代谢水平,进

一步损害血管和神经元的正常功能。乳腺癌细胞分泌的神经肽P(neuropeptide substance P, SP)可以诱导人脑微血管内皮细胞表达TNF- $\alpha$ 和Ang-2,严重影响组成血脑屏障的紧密连接蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)的定位和分布以及claudin-5的结构变化,从而增加血脑屏障的通透性<sup>[7]</sup>。此外,黑色素瘤细胞释放的丝氨酸蛋白酶(serine proteases)可降解内皮间的连接复合物<sup>[8]</sup>,而肝素酶在脑转移过程中的高表达<sup>[9]</sup>显著增加了癌细胞在中枢神经系统中的侵袭深度<sup>[10]</sup>。BOS等<sup>[11]</sup>从乳腺癌晚期患者肿瘤组织中分离出了脑转移倾向强的细胞,通过分析这些细胞和临床样本,确定了环氧化酶COX2、EGFR配体HBEGF、 $\alpha$ 2,6-木糖基转移酶和 $\alpha$ 2,6-唾液酸转移酶ST6GALNAC5在脑转移过程中特异性上调,促进肿瘤细胞穿越血脑屏障。

肿瘤细胞亦可通过突破血脑脊液屏障(blood-CSF barrier, BCSFB)进入脑脊液循环,形成远端脑膜转移瘤。近期报道显示,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)具有中枢神经系统转移的显著特征。肿瘤细胞能够通过椎骨或小腿骨髓和蛛网膜下腔的血管特异性迁移到软脑膜,却很少累及实体神经组织<sup>[12]</sup>。此外, Batson丛<sup>[13]</sup>、脊神经和颅神经丛<sup>[14]</sup>能够提供肿瘤细胞从外周进入神经系统的直接途径,但目前该方式仍缺乏深入的机理研究。硬脑膜转移一般来自颅骨转移灶的直接延伸(如鼻咽癌晚期)或来自血行转移,在特殊情况下也能由实质转移压迫至硬脑膜及周围组织<sup>[15]</sup>。尽管硬膜外环境被认为孤立于中枢神经系统,但是随着硬膜外转移瘤的生长,肿瘤压迫邻近的血管、神经根和脊髓,导致局部疼痛、神经根病和脊髓疾病<sup>[16]</sup>。

### 3 脑转移瘤微环境特征

作为新生肿瘤细胞的“土壤”,微环境赋予了脑转移瘤的异质性与新特征。鉴于脑内解剖结构的复杂性与免疫环境的差异,不同类型的脑转移瘤随疾病的发展呈现出不同的演化轨迹(图1)。

#### 3.1 脑实质微环境

脑实质中不同的细胞类群塑造了复杂多变的微环境。脑实质指大脑、小脑、脑干所组成的中枢神经系统的实体部分,包含大量的神经网络细胞,如神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等。癌细胞能够通过突变和筛选,获得生长优

势,利用周围营养物质进行生物合成,并获得神经样特性,以适应神经网络的微环境<sup>[17]</sup>。ZENG等<sup>[18]</sup>证明了乳腺癌脑转移细胞能取代星形胶质细胞,在神经突触中发挥作用,与谷氨酸能神经元之间形成假三联突触,肿瘤细胞从突触间隙中摄取谷氨酸,刺激癌细胞中的GluN2B-NMDAR信号轴,以激活和维持NMDAR依赖性的侵袭性生长。脑转移细胞定植、生长的过程中,肿瘤微环境的改变能够影响机体免疫系统的监视,逃避机体免疫系统识别和攻击,在实体环境中生存和增殖。研究发现,转移细胞能够诱导静息状态的星形胶质细胞,并通过激活这群活化的星形胶质细胞中的STAT3信号通路,调节固有免疫和获得性免疫系统,激活并维持自身的前转移活动,促进肿瘤细胞入侵中枢系统<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 软脑膜微环境

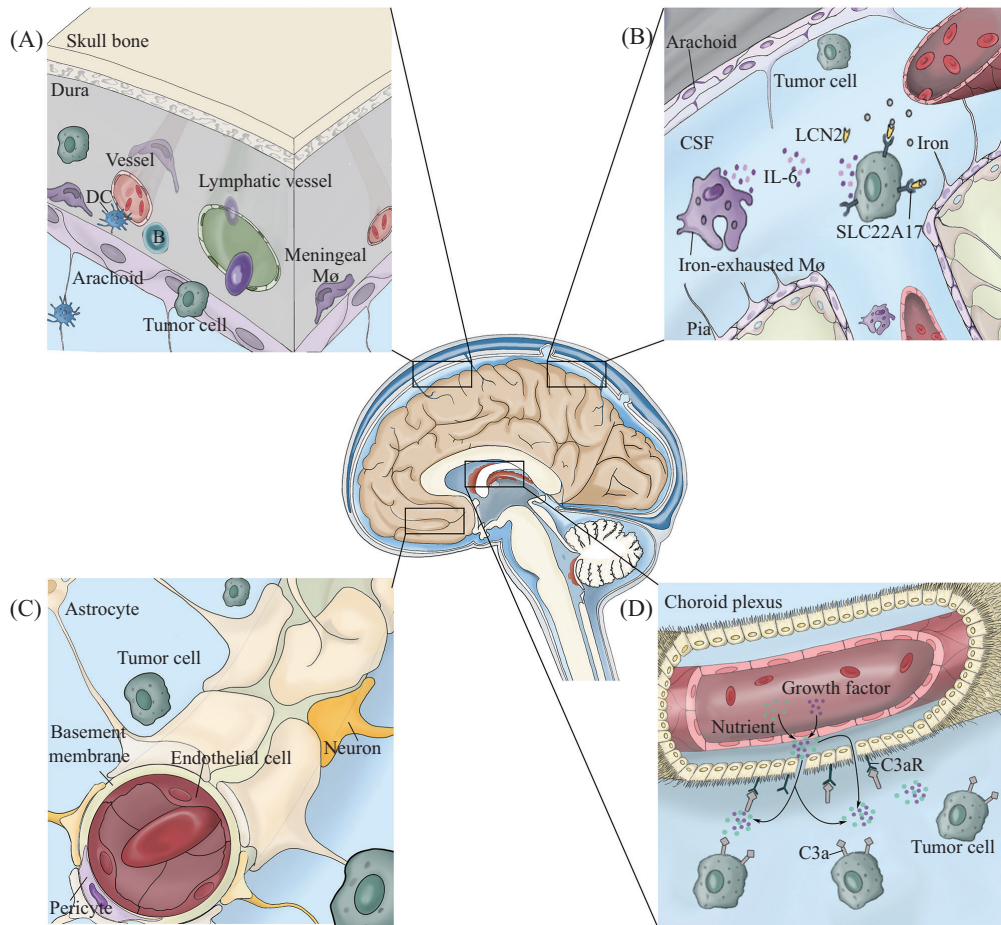
软脑膜是紧贴于实体的单层膜,由结缔组织的胶质纤维和弹力纤维构成,位于脑膜的最下方。由于BCSFB屏障的存在,脑脊液微环境具有显著的无细胞、缺氧、营养物质缺乏等特征<sup>[20]</sup>。代谢中间体与营养素浓度低等严峻外环境条件,对肿瘤细胞的生长提出了严峻的挑战。因此,LM的入侵、定植、扩增机制与BrM的不同,肿瘤细胞在蛛网膜下腔的脑脊液中逐步适应和进化。

CNS通常被认为是一个免疫豁免的器官,免疫细胞难以进入到脑脊液微环境中<sup>[6]</sup>。但在LM患者脑脊液中,发现大量免疫细胞包含单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞以及淋巴细胞浸润<sup>[21]</sup>。BOIRE等<sup>[22]</sup>研究发现,具有软脑膜转移能力的肿瘤细胞高表达C3(complement component 3),与脉络丛(choroid plexus, CP)上皮细胞中的C3a受体结合,破坏BCSFB屏障结构并导致血浆成分,包括双调蛋白(amphi-regulin)和其他有丝分裂原(mitogen)等营养物质进入脑脊液循环中,促进癌细胞的增殖和生长,使肿瘤细胞更好地适应软脑膜微环境。恢复血脑屏障的完整性可抑制转移的发生和发展,这将成为靶向软脑膜转移药物设计的新思路。

#### 3.3 硬脑膜微环境

与软脑膜环境不同,硬脑膜本身是一个免疫细胞丰富的神经-免疫界面。硬脑膜窦是硬脑膜内外层之间分离而构成的颅内静脉管道,发挥重要的免疫监视作用<sup>[23]</sup>。近期,多项报道证明硬脑膜是大脑免疫细胞的贮存池。CNS来源的抗原随CSF循环积





A: 硬脑膜免疫细胞丰富, 对脑转移瘤进行有效的免疫监视。硬脑膜中含有淋巴管和血管, 淋巴管内的T细胞能识别CNS来源的抗原。硬脑膜巨噬细胞也是构成硬脑膜微环境的重要组成部分, T细胞识别巨噬细胞表面抗原并释放趋化因子。硬脑膜的血管内还有来自血液的各类免疫细胞, 如B细胞、树突状细胞。B: 当肿瘤发生软脑膜转移时, 脑脊液微环境内含有淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞。巨噬细胞释放促炎因子IL-6/8, 炎症因子诱导肿瘤细胞上调癌细胞高亲和力的铁转运系统LCN2/SLC22A17, “劫持”微环境中稀有的铁元素, 影响巨噬细胞的吞噬功能, 以维持肿瘤细胞自身的生长。C: 脑实质转移瘤的主要入侵方式是血脑屏障。血脑屏障由脑的连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞脚板共同构成。D: 脉络丛产生脑脊液, 是BCSFB的主要组成部分。脉络丛是反复分支成丛的血管与室管膜上皮共同构成的脉络组织。在软脑膜转移时情况下, 肿瘤细胞高表达C3, 与脉络丛上皮细胞C3a受体结合, 破坏BCSFB屏障, 从血浆中获得营养物质和生长因子, 促进癌细胞自身增殖和生长。

A: dura mater is rich in immune cells that can do immunological surveillance effectively. The dura contains lymphatic vessels and blood vessels. T cells in the lymphatic vessels recognize antigens originated from CNS. Dura macrophages are also an important part of the dura microenvironment. T cells recognize macrophage surface antigens and release chemokines. The blood vessels in the dura harbor various immune cells, such as B cells and dendritic cells. B: in leptomeningeal metastasis, CSF microenvironment consists of lymphocytes, macrophages, and dendritic cells. The pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 from macrophages induce the LCN2/SLC22A17, a high-affinity iron transport system in cancer cells, which hijacks rare iron in the microenvironment and affects the phagocytic function of macrophages to maintain the growth of tumor cells themselves. C: in the setting of parenchymal metastasis, tumor cells disrupt the BBB to further adhere into the brain parenchyma. The BBB is composed of continuous capillary endothelium and tight connections between cells, complete basement membrane, pericytes, and astrocyte footplate. D: the choroid plexus producing cerebrospinal fluid is a major component of BCSFB. Choroid plexus is a collection of vascular and ependymal epithelium. Cancer-cell derived C3 binds to the C3a receptor in the choroid plexus epithelium. The disruption of BCSFB due to the process allows plasma components, like nutrients and growth factors, enter the CSF circulation and promote cancer cell growth.

图1 肿瘤脑转移不同解剖位置的微环境

Fig.1 Tumor microenvironment of brain metastasis at different anatomical sites

聚在硬脑膜窦周围, 被局部抗原呈递细胞捕获并呈递给硬脑膜T细胞, 脑脊液来源抗原的T细胞识别能促进硬脑膜内的免疫细胞组织驻留并发挥免疫监测功能<sup>[24]</sup>。硬膜巨噬细胞是构成硬脑膜免疫微环境的重要组成部分, T细胞能够识别脑膜巨噬细胞表面抗

原并释放趋化因子。硬膜巨噬细胞具有多态性, 巨噬细胞迁移到非炎症组织以执行免疫监视或迁移到炎症组织提供效应功能<sup>[25]</sup>。此外, 中枢神经系统内颅骨和椎骨骨髓中产生的B淋巴细胞可以通过淋巴管到达硬脑膜<sup>[26-27]</sup>, 它们介导的脑膜免疫参与不同

的神经炎症反应,在硬脑膜转移及其他多种神经系统疾病发生发展过程中发挥了关键的作用。

#### 4 微环境响应与肿瘤发展进程

肿瘤的入侵打破了中枢神经系统的稳态平衡,微环境对外源细胞产生响应,从而影响肿瘤发展进程。在新环境的选择压力下,单个细胞或者亚群发展为具有高空间异质性的转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN),呈现多种肿瘤细胞亚类,与原发肿瘤特征存在明显差异。相应地,肿瘤细胞启动新的适应机制时,微环境系统重塑以达到新的生态平衡。在LM动物模型中,CSF中浸润大量的巨噬细胞,并释放促炎因子IL-6和TNF,炎症因子作用于肿瘤细胞,并上调高亲和力的铁转运系统LCN2/SLC22A17,以“劫持”微环境中稀有的铁元素,降低巨噬细胞的吞噬功能,逃避免疫监视,维持自身在软脑膜空间的生长<sup>[21]</sup>。在脑实体转移瘤形成早期,乳腺癌和肺癌细胞高表达PCDH7,与星形胶质细胞相互作用,促进由Cx43组成的癌-星形胶质细胞间隙连接(gap junction)的组装,脑转移瘤细胞利用该通道将cGAMP转运到星形胶质细胞中,激活STING通路以及其下游的STAT1和NF- $\kappa$ B通路,影响脑转移的浸润与扩增<sup>[28]</sup>。此外,星形胶质细胞表达靶向PTEN的microRNA,通过外泌体转运到肿瘤细胞,抑制PTEN的表达,从而活化PI3K/AKT/mTOR通路,增加CCL2的分泌,招募髓系细胞,减少细胞凋亡,促进肿瘤生长<sup>[29]</sup>。

微环境的响应机制与肿瘤类型紧密相关。多项数据分析显示,原发肿瘤、脑转移瘤、胶质瘤的微环境生态存在巨大的差别,微环境的改变取决于细胞亚类的功能、位置和特征<sup>[30-31]</sup>。在黑素瘤脑转移患者的脑组织中存在大量的T细胞,乳腺癌脑转移患者的组织中以中性粒细胞为主要细胞类群,胶质瘤中含有丰富的巨噬细胞和小胶质细胞,但几乎没有T细胞浸润。针对脑实质转移瘤,GONZALEZ等<sup>[32]</sup>利用血管内皮细胞和壁细胞的分子特征重新注释脑实质转移瘤中形成的血液-肿瘤界面(blood-tumor-interface, BTI),揭示了微环境中的功能性T细胞在单细胞水平上从激活到失能的变化与代谢和微环境重编程有关。因此,针对不同类型的脑肿瘤微环境响应的机制解析为开发免疫疗法提供了理论基础与指导。

#### 5 治疗

脑转移患者的治疗是在全身治疗的基础上进行针对脑转移的治疗,常见的治疗方式包括外科手术和放化疗。如前文所述,微环境响应机制可对脑转移瘤的发生发展产生重要的影响,因此靶向微环境是临床治疗的重要途径。在免疫微环境调控中免疫检查点分子在抗肿瘤治疗中的作用日益凸显,活化的效应细胞浸润肿瘤组织,广泛地重塑肿瘤微环境。临床试验正积极开展免疫检查点与传统治疗结合的多学科综合治疗,这种联合治疗方法能有效抑制脑转移细胞的生长,改善患者症状和提高生活质量,延长患者的生存时间,优先保留神经系统正常功能(表1)。

##### 5.1 手术治疗

外科手术对于脑转移患者的重要性不言而喻<sup>[33-35]</sup>。自1990年以来,PATCHELL等<sup>[36]</sup>将脑转移患者根据治疗方式的不同分为手术组、全脑放疗组、手术与全脑放疗组并进行比较。与全脑放疗组相比,手术与全脑放疗联合治疗患者的局部复发率从52%降低到20%,中位生存期从15周提高到40周。随着神经外科领域从功能性神经成像到术中超声和荧光引导手术等多学科新技术的不断涌现,手术治疗对脑转移瘤患者发挥了积极的作用。

转移性病灶的外科手术治疗虽不属于软脑膜转移瘤的标准治疗方案,却能够有效针对脑脊液高压微环境特点,有效减少阻塞性脑积水和降低颅内压<sup>[37]</sup>。治疗软脑膜转移瘤引起的脑积水可以通过脑室腹腔分流术(ventriculoperitoneal shunt, VPS),降低颅内压,缓解患者临床症状,避免鞘内化疗所需的反复腰穿<sup>[38-39]</sup>。因此,VPS系统是恶性软脑膜转移患者的有效选择,作为一种姑息疗法,能够显著提高此类患者的生活质量。但是,VPS系统在使用过程中存在一定的风险,例如:产生感染、出血等并发症,临床上应积极探寻更加安全的治疗手段。

##### 5.2 放化疗

对症状部位进行放射治疗是标准的姑息治疗模式,针对病灶的集中治疗方式对神经细胞组成丰富的脑实质微环境疗效更佳。目前已有多种放疗方式包括颅脊髓放疗、全脑放疗(WBRT)或对大块疾病区域的局灶放疗(立体定向照射)等可供选择<sup>[40-41]</sup>。WBRT能够缓解脑转移患者的神经系统症状,改善肿瘤局部控制情况,但不具有显著的生存优势<sup>[42-43]</sup>。

表1 脑转移常用靶向药物与临床进展

Table 1 Overview of targeted drugs and clinical progress in brain metastasis

靶向药物 Targeted agent	靶点 Target	无进展生存期/月 Progression-free-survival /month	总生存期/月 Overall survival /month	试验阶段 Phase of trail
Iniparib	PARP	21.40	NA	IV
Abemaciclib	CDK4/6	6.00	22.32	II
Everolimus	P13K/Akt	>6.00	15.80	II
Veliparib	PARP	6.30	11.20	III
Lapatinib	HER2, EGFR	6.60	22.70	III
Neratinib	Her2	8.80	24.00	III
Rituximab	CD20	64.80	102.00	II
Trastuzumab	HER2	8.05	27.30	III
Dabrafenib	BRAF	7.20	24.30	II
Vemurafenib	BRAF	3.68	8.87	II
Trametinib	MEK1, MEK2	4.90	15.60	III
Osimertinib	EGFR	11.10	22.80	III
Alectinib	ALK	10.90	27.80	III
Lorlatinib	ALK, ROS1	5.60	NA	II

数据来源: <https://clinicaltrials.gov/>, NA代表由于有反应的受试者数量不足, 无法获得数据的95%置信区间。

Source: <https://clinicaltrials.gov/>, NA: 95% CI (confidence interval) could not be estimated due to insufficient number of participants with response.

立体定向照射相对全脑放疗有更强的靶向性, 但由于其伴随显著的骨髓抑制, 使得骨髓中的血细胞前体活性下降, 影响了患者的造血及免疫功能, 严重限制了该方案在化疗患者治疗中的应用<sup>[40]</sup>。此外, 颅脊照射(craniospinal irradiation, CSI)在儿童和成人脑转移的多学科治疗中也发挥着重要作用, 术后CSI配合化疗不仅是目前髓母细胞瘤的治疗标准, 也可用于在脑脊液中扩散的脑转移瘤<sup>[44]</sup>。放疗技术的进步正在打破研究者对于传统放疗的刻板认知, 并为脑转移患者的病情缓解提供了新的可能性。

鞘内给药能够使药物跨越血脑屏障到达软脑膜空间, 该方法是针对软脑膜疾病给药的常见方法, 但此技术相比全身给药尚未完全成熟。鞘内化疗可通过腰椎穿刺或使用手术放置的Ommya囊将鞘内化疗药物直接递送进入软脑膜腔或直接进入腰椎池<sup>[45]</sup>。鞘内给药的副作用尚无法规避, 其中鞘内甲氨蝶呤、塞替派和阿糖胞苷给药的毒性相似, 其毒副作用包括头痛、恶心、呕吐和发热, 属于化学性脑膜炎和蛛网膜炎的常见后遗症<sup>[46]</sup>。

### 5.3 免疫检查点治疗

长期以来, 脑转移患者的治疗选择仅局限于放、化疗, 手术等几种传统的癌症治疗方式, 而这几种治疗方式对软脑膜空间缺乏针对性, 因而疗效欠佳。免疫检查点治疗利用脑转移微环境中特有的细胞类型,

通过对微环境中免疫机制的精确调控发挥作用, 为患者提供了新的治疗方案。T细胞表面受体具有免疫负调控作用, 可以避免对自身抗原的过度免疫。虽然这种免疫负调控作用避免了炎症的发生, 但是也为肿瘤逃逸免疫系统监视提供了契机。免疫检查点治疗是通过抑制T细胞表面具有免疫副调控作用的受体, 从而增加T细胞对肿瘤的杀伤作用。Ipilimumab是目前临床上应用较多的免疫检查点治疗的药物之一, 它能有效抑制T细胞表面受体CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), 阻断CTLA-4配体B7对T细胞的抑制作用<sup>[47]</sup>。Nivolumab、Pembrolizumab则通过抑制T细胞表面程序性死亡受体-1(programmed death protein-1, PD-1), 阻止了其与其程序死亡配体-1(programmed death protein-ligand 1, PD-L1)结合, 从而避免了T细胞活性被抑制, 使T细胞具有持续的杀伤作用。Durvalumab通过结合T细胞表面的PD-L1, 阻断其与PD-1结合, 从而避免PD-L1/PD-1对T细胞的免疫抑制作用。

临床试验数据证明, 免疫检查点治疗的相关药物在脑转移治疗中表现出积极疗效。2016年报道的Pembrolizumab治疗非小细胞肺癌和黑素瘤脑转移患者的II期非随机、开放标签的临床试验中, 参与试验的18名黑素瘤患者和18名非小细胞肺癌患者, 达到RECIST(response evaluation criteria in solid tu-



mors)评估标准的比例分别为22%和33%,且在随访时间内疗效稳定。与未经治疗的非小细胞脑转移患者中位生存期仅为4~6周相比,接受了Pembrolizumab治疗的患者中位生存期可达7.7个月<sup>[48]</sup>。2018年报道的Ipilimumab和Nivolumab联合治疗脑转移黑色素瘤的II期双盲临床试验中,参与的94例患者中,2%的患者无进展生存期可达6个月。根据RECIST评估标准,治疗后颅内客观缓解率达到55%,颅内临床获益率达到57%<sup>[49]</sup>。2019年发表的关于D(Durvalumab)和EP(Platinum-Etoposide)治疗非小细胞肺癌脑转移的临床试验中,与只接受EP治疗的269名患者相比,268名接受D+EP联合治疗的患者的无进展生存期和生存率更高<sup>[50]</sup>。在Pembrolizumab治疗软脑膜转移瘤的II期单组别双盲临床试验中,20名患者接受治疗后,其中60%患者生存期可达3个月<sup>[51]</sup>。

虽然目前临床上已展开软脑膜转移瘤治疗相关的试验,但是软脑膜转移免疫微环境响应机制、细胞之间相互作用、脑脊液与神经网络炎症效应尚无定论。此外,在对脑转移瘤实施免疫治疗时,应考虑一些不良反应带来的潜在风险。免疫治疗会过度激活免疫系统,引发细胞因子风暴,从而导致中枢炎症的副作用。例如,免疫检查点治疗可能会加剧病灶周围水肿,还会增加先前放射部位的放射坏死风险<sup>[52]</sup>,其他不良反应还包括颅内出血、癫痫和头痛等<sup>[53]</sup>。如何规避免疫治疗剂的毒副作用也将成为未来免疫检查点治疗相关研究的焦点。

## 6 展望

目前,脑转移瘤的特异性靶点以及治疗方法十分有限。随着对于脑转移瘤微环境的研究深入,一些潜在的靶点与治疗策略不断被发现和验证。在单细胞测序技术和液体活检技术进入大众视野后,肿瘤微环境的研究取得了爆发式的进展。单细胞测序从细胞图谱的角度出发,通过探测细胞特异性以及细胞间的差异研究细胞间的协同运作方式,极大程度满足了肿瘤异质性研究的需要。此外,除根据细胞层面的特征对疾病进行深度刻画除外,还可以结合空间组学研究,充分展示微环境的时空异质性与肿瘤脑转移演进规律,通过分子靶向治疗实现精准治疗。

### 参考文献 (References)

[1] GAVRILOVIC I T, POSNER J B. Brain metastases: epidemiol-

- ogy and pathophysiology [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(1): 5-14.
- [2] BARNHOLTZ-SLOAN J S, SLOAN A E, DAVIS F G, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan detroit cancer surveillance system [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2865-72.
- [3] POSNER J B, CHERNIK N L. Intracranial metastases from systemic cancer [J]. *Adv Neurol*, 1978, 19: 579-92.
- [4] NAYAK L, ABREY L E, IWAMOTO F M. Intracranial dural metastases [J]. *Cancer*, 2009, 115(9): 1947-53.
- [5] NOLAN C, DEANGELIS L M. Overview of metastatic disease of the central nervous system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 149: 3-23.
- [6] BILLINGHAM R E, BOSWELL T. Studies on the problem of corneal homografts [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1953, 141(904): 392-406.
- [7] RODRIGUEZ P L, JIANG S, FU Y, et al. The proinflammatory peptide substance P promotes blood-brain barrier breaching by breast cancer cells through changes in microvascular endothelial cell tight junctions [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1034-44.
- [8] FAZAKAS C, WILHELM I, NAGYOSZI P, et al. Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endothelial tight junctions and melanoma-released serine proteases [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20758.
- [9] VORNICOVA O, BOYANGO I, FELD S, et al. The prognostic significance of heparanase expression in metastatic melanoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74678-85.
- [10] MURRY B P, BLUST B E, SINGH A, et al. Heparanase mechanisms of melanoma metastasis to the brain: development and use of a brain slice model [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(2): 217-25.
- [11] BOS P D, ZHANG X H, NADAL C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain [J]. *Nature*, 2009, 459(7249): 1005-9.
- [12] YAO H, PRICE T T, CANTELLI G, et al. Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system [J]. *Nature*, 2018, 560(7716): 55-60.
- [13] GLOVER R L, BROOK A L, WELCH M R. Teaching neuroimages: leptomeningeal lung carcinoma [J]. *Neurology*, 2014, 82(21): e183-4.
- [14] KOKKORIS C P. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid [J]? *Cancer*, 1983, 51(1): 154-60.
- [15] LAIGLE-DONADEY F, TAILLIBERT S, MOKHTARI K, et al. Dural metastases [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(1): 57-61.
- [16] BYRNE T N. Spinal cord compression from epidural metastases [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(9): 614-9.
- [17] BOIRE A, BRASTIANOS P K, GARZIA L, et al. Brain metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 4-11.
- [18] ZENG Q, MICHAEL I P, ZHANG P, et al. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis [J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 526-31.
- [19] GADGEEL S, PETERS S, MOK T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2214-22.
- [20] SPECTOR R, ROBERT SNODGRASS S, JOHANSON C E. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: focus on adult humans [J]. *Exp Neurol*, 2015, 273: 57-68.
- [21] CHI Y, REMSIK J, KISELIOVAS V, et al. Cancer cells deploy

- lipocalin-2 to collect limiting iron in leptomeningeal metastasis [J]. *Science*, 2020, 369(6501): 276-82.
- [22] BOIRE A, ZOU Y, SHIEH J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1101-13, e13.
- [23] RADJAVI A, SMIRNOV I, DERECKI N, et al. Dynamics of the meningeal CD4<sup>+</sup> T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(5): 531-3.
- [24] RUSTENHOVEN J, DRIEU A, MAMULADZE T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface [J]. *Cell*, 2021, 184(4): 1000-16, e27.
- [25] ALVES DE LIMA K, RUSTENHOVEN J, KIPNIS J. Meningeal immunity and its function in maintenance of the central nervous system in health and disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 597-620.
- [26] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-41.
- [27] CUGURRA A, MAMULADZE T, RUSTENHOVEN J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma [J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf7844.
- [28] CHEN Q, BOIRE A, JIN X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 493-8.
- [29] ZHANG L, ZHANG S, YAO J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth [J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 100-4.
- [30] FRIEBEL E, KAPOLOU K, UNGER S, et al. Single-cell mapping of human brain cancer reveals tumor-specific instruction of tissue-invading leukocytes [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1626-42, e20.
- [31] KLEMM F, MAAS R R, BOWMAN R L, et al. Interrogation of the microenvironmental landscape in brain tumors reveals disease-specific alterations of immune cells [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1643-60, e17.
- [32] GONZALEZ H, MEI W, ROBLES I, et al. Cellular architecture of human brain metastases [J]. *Cell*, 2022, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.043.
- [33] KELLNER C P, D'AMBROSIO A L. Surgical management of brain metastases [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, doi: 10.1016/j.nec.2010.08.003.
- [34] RANASINGHE M G, SHEEHAN J M. Surgical management of brain metastases [J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(3): E2.
- [35] VECHT C J, HAAXMA-REICHE H, NOORDIJK E M, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery [J]? *Ann Neurol*, 1993, 33(6): 583-90.
- [36] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial [J]. *JAMA*, 1998, 280(17): 1485-9.
- [37] SENER U, KUMTHEKAR P, BOIRE A. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of leptomeningeal disease [J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(Suppl 5): v86-v95.
- [38] OMURO A M, LALLANA E C, BILSKY M H, et al. Ventriculo-peritoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis [J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1625-7.
- [39] NIGIM F, CRITCHLOW J F, KASPER E M. Role of ventriculo-peritoneal shunting in patients with neoplasms of the central nervous system: an analysis of 59 cases [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(6): 1381-6.
- [40] MEHTA M, BRADLEY K. Radiation therapy for leptomeningeal cancer [J]. *Cancer Treat Res*, 2005, 125: 147-58.
- [41] YAN W, LIU Y, LI J, et al. Whole brain radiation therapy does not improve the overall survival of EGFR-mutant NSCLC patients with leptomeningeal metastasis [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 168.
- [42] 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): 382-5.
- [43] GANI C, MULLER A C, ECKERT F, et al. Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(2): 148-53.
- [44] AJITHKUMAR T, HORAN G, PADOVANI L, et al. SIOPE-brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 128(2): 192-7.
- [45] NAYAR G, EJKEME T, CHONGSATHIDKIET P, et al. Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73312-28.
- [46] BEAUCHESNE P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 871-9.
- [47] LAUKO A, THAPA B, VENUR V A, et al. Management of brain metastases in the new era of checkpoint inhibition [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10): 70.
- [48] 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): 976-83.
- [49] TAWBI H A, FORSYTH P A, ALGAZI A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 722-30.
- [50] AZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-39.
- [51] BRASTIANOS P K, LEE E Q, COHEN J V, et al. Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1280-4.
- [52] TRAN T T, JILAVEANU L B, OMURO A, et al. Complications associated with immunotherapy for brain metastases [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(6): 907-16.
- [53] BERGHOFF A S, VENUR V A, PREUSSER M, et al. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35: e116-22.