

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.012

· 综述 ·

脑脊液液体活检在肺癌脑转移精准治疗中的应用研究进展

Research progress in the application of cerebrospinal fluid liquid biopsy in the precise treatment of brain metastasis of lung cancer

刘美强 综述;张革红 审阅(山西医科大学第一医院 肿瘤科,山西 太原 030001)

[摘要] 液体活检作为精准医疗的新兴焦点,在肺癌脑转移患者靶向治疗中发挥着重要作用。循环肿瘤DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTC)和微小RNA(miRNA)是液体活检的主要检测标志物,它们可以从脑脊液和其它体液中被分离出来。而在中枢神经系统中,脑脊液易获得且是最能反映肿瘤遗传特征的液体介质,通过分析脑脊液中的基因组数据可以获得患者肿瘤特征的详细信息。目前已经开展多项脑脊液液体活检对肺癌脑转移患者靶向治疗作用的研究,利用靶向治疗前脑脊液液体活检标志物基因组特征,以及对脑脊液进行连续采样分析脑脊液活检标志物在治疗过程中的变化,能够监测患者病情活动、预测对靶向治疗的反应和检测耐药性等,从而临床指导患者进行个性化治疗。因此,脑脊液液体活检技术在肺癌脑转移患者精准治疗中已经显示出重要的临床应用价值和巨大潜力,针对脑脊液液体活检的分析可能成为转移性脑肿瘤靶向治疗的新型治疗手段。

[关键词] 肺肿瘤;脑转移;液体活检;脑脊液;循环肿瘤DNA;靶向治疗

[中图分类号] R734.2;R446 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0173-05

肺癌侵袭性强,极易发生转移,其中脑转移发生率最高,约占所有转移的40%~50%,是肺癌最严重的并发症^[1]。脑转移包括脑实质转移和脑膜转移。未经治疗的脑转移患者中位生存时间仅为1~2个月,预后极差^[2]。在临床上,脑转移的首要治疗手段为手术,其他治疗方法主要包括全脑放射治疗、立体定向放射治疗及全身系统治疗包括化学疗法、靶向疗法和免疫疗法等,患者通过相关治疗可以提高OS率和生存质量^[3]。组织活检是脑转移病理学检查最可靠的手段,但它具有高度创伤性和异质性,只能提供有限的信息^[4]。因此,相较于传统组织活检,具有创伤小、风险低、经济、省时、可重复监测和可操作性强等诸多优势集一身的液体活检新技术被开发出来,它可从血液、脑脊液、尿液、唾液等体液中获得来源于组织的生物标志物^[5]。液体活检技术在肿瘤领域具有巨大潜力和广泛临床应用前景,是肿瘤精准医疗的研究热点^[4,6]。在中枢神经系统中,脑脊液与脑部恶性肿瘤保持密切接触且不断更新,包含与疾病进展和治疗反应相关的各种标志物^[7]。近年来,多项研究表明脑脊液液体活检与肺癌脑转移患者的治疗有关。本文针对脑脊液液体活检对肺癌脑转移患者在靶向治疗中的作用进行综述,并简述其在耐药性检测中的价值。

1 脑脊液活检可用于肺癌脑转移靶向治疗选择及治疗反应监测

在原发肺癌病灶组织中发现的一些基因突变可能会导致脑转移的发生,主要为EGFR、ALK、ROS1

等^[8]。颅内转移灶中可以获得与原发性肿瘤和其他颅外转移灶不同的新致癌基因突变,且在治疗中可出现获得性基因突变,从而发生耐药和疾病进展^[9]。许多研究^[10-12]表明,靶向药物已改善越来越多肺癌脑转移患者的预后。在病程中监测患者对治疗的反应非常重要,通常通过临床表现、影像学检查和肿瘤生物标志物进行评估。但遗憾的是,由于影像学检查存在假进展或不准确性,因此在监测治疗反应方面不够准确,且不能提供有关肿瘤遗传改变等信息^[13]。从患者脑脊液中可获得肿瘤分子图谱,有利于临床指导癌症患者个性化治疗方案,还可监测患者的治疗反应和检测耐药性。脑脊液被证明能更敏感地检测出突变,更有利于患者治疗^[9]。在肺癌脑转移患者的靶向治疗中,脑脊液活检具有更高的普适性和及时性,因而有助于预后改善^[14]。

1.1 循环肿瘤DNA(ctDNA)与肺癌脑转移靶向治疗

肿瘤细胞释放循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的过程与细胞凋亡和细胞死亡有关^[15]。ctDNA仅占循环中无细胞循环DNA(cell free DNA, cfDNA)总量的0.01%,是高度碎片化的核酸片段^[16-17]。研究结果^[18-19]表明,在颅内转移的情况下,由于脑脊液中非肿瘤来源的DNA水平较低,因此脑脊液中ctDNA的水平远高于血清,说明在中枢神经系统中,脑脊液是一种比血浆更可靠的材料。脑脊液

[基金项目] CSCO-齐鲁肿瘤研究基金资助项目

[作者简介] 刘美强(1997—),女,硕士生,主要从事肿瘤细胞生物学研究,E-mail: 785219001@qq.com

[通信作者] 张革红,E-mail: lz188666@163.com

ctDNA 检查比影像学 and 脑脊液细胞学以及生物学检查更灵敏,且可能更能代表肿瘤基因组的改变,能更准确地跟踪肺癌脑转移患者的病情进展^[20-21]。ctDNA 是一种有前途的肿瘤生物标志物,其在检测患者对治疗反应、疗效和耐药性等方面现已得到较为广泛的临床应用^[22-24]。

目前,脑脊液 ctDNA 检测可以指导肺癌脑转移患者靶向治疗。一项前瞻性研究^[23]发现,脑脊液 ctDNA 测序可揭示肺癌脑转移患者中驱动基因的特定突变模式。同样,ZHENG 等^[25]报告称,对于 EGFR 基因突变的肺癌脑膜转移患者,脑脊液 ctDNA 可揭示奥希替尼治疗前和治疗进展后的基因组图谱,其对 EGFR 敏感突变的总体检测率大于 93%。说明 ctDNA 可用于指导肺癌脑转移患者临床治疗的药物选择。研究^[26]表明,ctDNA 水平在治疗后可以随着肿瘤细胞被杀死而激增,待死亡波平息之后下降;因此它的水平不仅可度量肿瘤负担,还可动态及时反映肿瘤细胞死亡。例如,JIANG 等^[27]报道,1 例肺乳头状癌脑转移患者经脑脊液二代测序发现 BRAF V600E 基因突变,应用达拉非尼联合曲米替尼治疗后出现 BRAF S365L 基因突变,予以维穆拉非尼联合贝伐单抗治疗后初次评效为稳定,作者及同事观察到在达到疾病稳定时,脑脊液中 BRAF S365L 基因突变显著减少。同样,还有一项研究^[28]收集了转移性脑肿瘤患者在不同时间点的脑脊液 ctDNA,发现 DNA 的突变等位基因频率在全身治疗后降低,但随着肿瘤进展而增加。这些结果表明,脑脊液 ctDNA 水平随时间纵向波动,并跟随脑肿瘤负荷变化,可为监测肿瘤进展和对治疗的反应提供生物标志物。张昆煜等^[29]的研究结果也确证了这一点,作者对确诊为肺癌脑膜转移的 6 例患者给予口服奥希替尼治疗,在治疗过程中的多个时间点连续检测脑脊液,发现虽然脑脊液中 ctDNA 升高,但当时评价病情为稳定,下一次复查时临床评效却为病情进展。说明脑脊液中 ctDNA 丰度变化可早于临床疾病变化出现,而且动态监测脑脊液 ctDNA 对肺癌脑转移患者的临床疗效具有提示意义,在复发监测方面具有巨大潜力。因此,脑脊液 ctDNA 分析不仅有助于表征肿瘤突变谱,还可以监测治疗效果,从而进一步定制肿瘤管理计划。

1.2 miRNA 与肺癌脑转移靶向治疗

差异表达的 miRNA 可以区分脑转移瘤和原发脑肿瘤,且 miRNA 对脑肿瘤具体组织学亚型方面的潜力已得到证实,可作为分级和预后的标志物^[30]。一些转移性脑瘤患者病灶组织中被检测到 miRNA 含量丰富,而在健康的大脑组织中检测不到^[31]。在某些情况下,即使在没有检查到肿瘤阳性细胞的情况下也能

检测到肿瘤特异性 miRNA。

miRNA 被证明在监测肺癌脑转移患者的治疗方面具有重要价值。KARIMPOUR 等^[32]研究发现,在缓解期肺癌脑转移患者的脑脊液中检测到的 miRNA 缺失或较低,而在临床和影像学进展期间则可检测到 miRNA 上升,miRNA 可能反映了患者脑转移的疾病活动。TEPLYUK 等^[33]为证实肺癌脑转移患者脑脊液中 miRNA 的作用,采集了包括 28 名肺癌脑转移患者在内的 118 名患者的脑脊液样本,发现肺癌脑转移患者的脑脊液中 miR-10b 和 miR-21 的水平显著增加,但在癌症缓解病例的脑脊液中未检测到 miR-10b。同时发现,与治疗前的转移性脑癌病例相比,癌症缓解病例的 miR-21 水平明显降低,明显表明这些 miRNA 可能反映了患者脑转移的疾病状态。此外,在厄洛替尼治疗过程中,脑脊液 miR-10b 和 miR-200 含量与影像学表现具有相关性,表明脑脊液中的 miRNA 可以作为监测肺癌脑转移进展和治疗反应的生物标志物。

1.3 循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)与肺癌脑转移靶向治疗

CTC 最初从原发肿瘤中被分离,经循环定植于远处的靶组织,是转移的直接种子,CTC 基因表达和基因突变图谱可以反映原发性和转移性肿瘤成分^[34]。外周血和脑脊液中的 CTC 检测可用于预后估计、监测治疗效果和检测耐药性^[35-36]。在血液中,CTC 只能在很短的一段时间内以很低的浓度存在,因此临床研究多以脑脊液为样本^[37]。脑脊液中 CTC 的检测可为评估脑肿瘤负担、揭示基因组改变和预测患者生存期提供更灵敏的工具^[23,25]。

一项关于 HER-2 阳性上皮癌脑转移患者鞘内注射曲妥珠单抗的临床试验中,作者注意到在发生疾病进展的患者中,脑脊液 CTC 在影像学改变前已经增加,提示其可以监测肿瘤治疗反应^[38]。然而,由于目前关于脑脊液 CTC 与脑转移治疗方面的研究多为乳腺癌,因此该结果是否适用于肺癌脑转移患者仍值得商榷。一项包含 27 名肺癌脑转移(47%)患者在内的研究^[39]或许可以提供一些支持证据,该研究中,患者接受放疗联合靶向药物治疗(多为奥希替尼),采集脑脊液 CTC 和影像学信息发现,治疗前脑脊液 CTC < 53 个细胞/3 mL 的患者与脑脊液 CTC ≥ 53 个细胞/3 mL 的患者相比中位 PFS 更长(12.0 个月 vs 6.0 个月, $P < 0.01$)。说明脑脊液 CTC 可能在预测靶向治疗效果方面有一定作用。但该实验并未完全专注于靶向治疗,纳入样本患者也并非全部为肺癌患者,因此对肺癌脑转移靶向治疗作用的结论受限。

2 脑脊液活检可用于肺癌脑转移患者的耐药检测

对肺癌脑转移靶向治疗中不可忽视的重要问题是患者的耐药。EGFR T790M 基因突变是中枢神经系统获得性耐药的最常见原因^[40]。当前,奥希替尼是发生 EGFR 基因突变肺癌脑转移患者的一线治疗药物,尤其是对 T790M 基因突变的患者,可获得显著临床获益^[41],但仍可能会出现新的耐药基因突变如 L858R^[42]和 C797S^[43],这对临床治疗是一个挑战。靶向治疗耐药性的高发使得持续监测患者的治疗反应至关重要,可预测何时需要更换靶向药物。检测脑脊液中的 ctDNA 可能是揭示耐药突变的一种选择,具有显著的敏感性和特异性^[44]。例如,BERSANELLI 等^[45]在肺癌脑转移患者脑脊液中发现 EGFR L718Q 基因罕见突变,因出现此基因突变的患者在脑脊液检测前有奥希替尼用药史,可推测 EGFR L718Q 基因突变是患者出现耐药的表現,提示脑脊液基因检测结果可揭示患者耐药的分子机制。LI 等^[46]研究结果也得出同样结论。另有研究^[16]发现,MET、KRAS 和 ERBB2 的多拷贝数变异以及脑脊液 ctDNA 中 TP53 杂合性的缺失可能是肺癌脑膜转移潜在转移和获得性耐药的分子机制。这些研究结果提示,当血液样本或肿瘤活检标本中突变检测结果为阴性时,应在所有疑似脑转移病例中使用脑脊液样本进行遗传分析,可能使患者从靶向治疗耐药后产生不良预后时受益。脑脊液活检可以早期识别耐药基因突变,在影像学尚未确定进展时针对这些耐药基因突变进行治疗,可以有效改善患者预后。

3 小结与展望

脑脊液液体活检作为精准医疗的新技术在指导肺癌脑转移靶向治疗、监测靶向治疗效果和检测耐药性等领域具有独特的技术优势和广泛的临床应用价值,但仍有较多限制:(1)脑脊液活检存在相关活检标志物丰度低、样品制备过程中会对肿瘤细胞造成一定的损伤、不同时间段的脑脊液样本存在差异以及生物信息学分析十分复杂等问题;(2)目前多数研究的最终应用仍处于临床早期阶段,纳入样本量较少且所纳入脑转移患者的原发肿瘤并非全部为肺癌;(3)通过腰椎穿刺提取脑脊液具有一定侵袭性,此操作有致脑疝的风险,而妨碍脑脊液活检标志物在有脑积水或颅内压升高症状的患者中的使用。因此,未来需要对更多患者进行更大规模的研究来验证脑脊液活检技术在肺癌脑转移临床实践中的应用。此外,在临床实践中建议实施标准化液体活检方案和临床试验设计,使精准医疗更规范。

脑脊液活检新技术在临床靶向治疗中已经发挥出很大的应用价值,但仍有继续开发的巨大空间。一方面,肿瘤治疗已经进入免疫治疗时代,随着肺癌脑转移患者免疫治疗研究的不断深入,期望脑脊液活检技术在肺癌脑转移患者免疫治疗中的价值研究将会得到更深更广地开拓。另一方面,通过脑脊液活检技术,可以指导研究者开发出更多新型靶向药物,进而延缓或防止脑转移患者发生进一步肿瘤转移及疾病进展。目前已有相关研究正在进行中,有望改善患者的预后,并改变目前临床上治疗癌症患者的方式。此外,在未来临床研究中可以将液体活检与影像学、肿瘤标志物、血清学指标(肿瘤标志物、炎性免疫指标等),以及患者个体情况等相结合,综合性指导肺癌脑转移患者治疗。

[参考文献]

- [1] MORAVAN M J, FECCI P E, ANDERS C K, *et al.* Current multidisciplinary management of brain metastases[J]. *Cancer*, 2020, 126(7): 1390-1406. DOI: 10.1002/cncr.32714.
- [2] LIU W, ZHAO J, WEI Y J. Association between brain metastasis from lung cancer and the serum level of myelin basic protein[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 1048-1050. DOI: 10.3892/etm.2015.2195.
- [3] VOGELBAUM M A, BROWN P D, MESSERSMITH H, *et al.* Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 492-516. DOI: 10.1200/JCO.21. 02314.
- [4] STAEDTKE V, DILDAR A DZAYE O, HOLDHOFF M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(7): 338-349. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.06. 003.
- [5] PINZANI P, D'ARGENIO V, DEL RE M, *et al.* Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(7): 1181-1200. DOI: 10.1515/cclm-2020-1685.
- [6] BROCK G, CASTELLANOS-RIZALDOSE, HU L, *et al.* Liquid biopsy for cancer screening, patient stratification and monitoring[J/OL]. *Trans Cancer Res*, 2015, 4(3): 280-290[2022-11-05]. https://www.researchgate.net/publication/301633860_Liquid_biopsy_for_cancer_screening_patient_stratification_and_monitoring. DOI: 10.3978/j. issn. 2218-676X.2015.06.05.
- [7] GHERSI-EGEA J F, STRAZIELLE N, CATALA M, *et al.* Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 337-361. DOI: 10.1007/s00401-018-1807-1.
- [8] NOVELLO S, BARLESI F, CALIFANO R, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v1-v27. DOI: 10.1093/annonc/mdw326.
- [9] BRASTIANOS P K, CARTER S L, SANTAGATA S, *et al.* Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets[J/OL]. *Cancer Discov*, 2015, 5(11): 1164-1177[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916970/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0369.
- [10] ERICKSON A W, HABBOUS S, WRIGHT F, *et al.* Assessing the

- association of targeted therapy and intracranial metastatic disease [J]. *JAMA oncol*, 2021, 7(8): 1220-1224. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1600.
- [11] 尹雪, 胡宗涛, 徐秀理, 等. 阿帕替尼联合化疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者的近期疗效与安全性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(06):658-663. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.011
- [12] ZHAO Y, LI S, YANG X, *et al.* Overall survival benefit of osimertinib and clinical value of upfront cranial local therapy in untreated EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer with brain metastasis[J]. *Int J Cancer*. 2022, 150(8): 1318-1328. DOI:10.1002/ijc.33904.
- [13] NICHELLI L, CASAGRANDA S. Current emerging MRI tools for radionecrosis and pseudoprogression diagnosis[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(6): 597-607. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000793.
- [14] MIMURA C, YAMAMOTO M, NAMETA M, *et al.* A case of multiple brain tumors successfully diagnosed with liquid biopsy and treated with osimertinib[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2021, 48(5): 677-679.
- [15] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):131[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9465933/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01351-y.
- [16] LI Y S, JIANG B Y, YANG J J, *et al.* Unique genetic profiles from cerebrospinal fluid cell-free DNA in leptomeningeal metastases of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a new medium of liquid biopsy[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 945-952. DOI: 10.1093/annonc/mdy009.
- [17] PENTSOVA E I, SHAH R H, TANG J B, *et al.* Evaluating cancer of the central nervous system through next-generation sequencing of cerebrospinal fluid[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2404-2415[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981784/>. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6487.
- [18] PAN C C, DIPLAS B H, CHEN X, *et al.* Molecular profiling of tumors of the brainstem by sequencing of CSF-derived circulating tumor DNA[J/OL]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(2):297-306[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523750/>. DOI: 10.1007/s00401-018-1936-6.
- [19] NEVEL K S, WILCOX J A, ROBELL L J, *et al.* The utility of liquid biopsy in central nervous system malignancies[J/OL]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8): 60[2022-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876874/>. DOI: 10.1007/s11912-018-0706-x.
- [20] XU L Q, WANG Y J, SHEN S L, *et al.* Early detection of circulating tumor DNA and successful treatment with osimertinib in thr790met-positive leptomeningeal metastatic lung cancer: a case report[J/OL]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(22): 7968-7972[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9372865/>. DOI:10.12998/wjcc.v10.i22.7968.
- [21] DIEHL F, SCHMIDT K, CHOTI M A, *et al.* Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 985-990. DOI: 10.1038/nm.1789.
- [22] KELLER L, BELLOUM Y, WIKMAN H, *et al.* Clinical relevance of blood-based ctDNA analysis: mutation detection and beyond [J/OL]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 345-358[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852556/>. DOI: 10.1038/s41416-020-01047-5.
- [23] MA C H, YANG X L, XING W G, *et al.* Detection of circulating tumor DNA from non-small cell lung cancer brain metastasis in cerebrospinal fluid samples[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 588-593[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049513/>. DOI: 10.1111/1759-7714.13300.
- [24] HUSAIN N, HUSAIN A, MISHRA S, *et al.* Liquid biopsy in CNS tumors: current status & future perspectives[J/OL]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65(Supplement):S111-S121[2022-11-085]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35562141/>. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1058_21.
- [25] ZHENG M M, LI Y S, TU H Y, *et al.* Genotyping of cerebrospinal fluid associated with osimertinib response and resistance for leptomeningeal metastases in EGFR-mutated NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 250-258. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.008.
- [26] GIROTTI M R, GREMEL G, LEE R, *et al.* Application of sequencing, liquid biopsies, and patient-derived xenografts for personalized medicine in melanoma[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(3): 286-299. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1336.
- [27] JIANG J N, GAO J Q, WANG G, *et al.* Case report: vemurafenib treatment in brain metastases of BRAFV600E-mutant lung papillary cancer by genetic sequencing of cerebrospinal fluid circulating tumor DNA detection[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 688200[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226071/>. DOI:10.3389/fonc.2021.688200.
- [28] DE MATTOS-ARRUDA L, MAYOR R, NG C K Y, *et al.* Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8839[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426516/>. DOI:10.1038/ncomms9839.
- [29] 张昆煜, 戴朝霞, 刘思雅, 等. 脑脊液 ctDNA 对非小细胞肺癌脑膜转移患者的临床价值[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(12): 1039-1048. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.42.
- [30] NIKOLOVA E, GEORGIEV C, LALEVA L, *et al.* Diagnostic, grading and prognostic role of a restricted miRNAs signature in primary and metastatic brain tumours. Discussion on their therapeutic perspectives[J/OL]. *Mol Genet Genomics*, 2022, 297(2): 357-371[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3573938/>. DOI: 10.1007/s00438-021-01851-5.
- [31] BIRKS D K, BARTON V N, DONSON A M, *et al.* Survey of microRNA expression in pediatric brain tumors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(2): 211-216. DOI: 10.1002/pbc.22723.
- [32] KARIMPOUR M, RAVANBAKHSR, MAYDANCHI M, *et al.* Cancer driver gene and non-coding RNA alterations as biomarkers of brain metastasis in lung cancer: A review of the literature[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112190[2022-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560543/>. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112190
- [33] TEPLYUK N M, MOLLENHAUER B, GABRIELY G, *et al.* MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity[J/OL]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(6): 689-700[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367845/>. DOI: 10.1093/neuonc/nos074.
- [34] BROWN H K, TELLEZ-GABRIEL M, CARTRON P F, *et al.* Characterization of circulating tumor cells as a reflection of the tumor heterogeneity: myth or reality?[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3): 763-772. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.017.

- [35] LI J P. Significance of circulating tumor cells in nonsmall-cell lung cancer patients: prognosis, chemotherapy efficacy, and survival [J/OL]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 2680526[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8594996/>. DOI: 10.1155/2021/2680526.
- [36] HANSEN A, LOGES S, PANTEL K, *et al.* Detection of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5: 207[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4585270/>. DOI: 10.3389/fonc.2015.00207.
- [37] GORGES K, WILTFANG L, GORGES T M, *et al.* Intra-patient heterogeneity of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in blood of melanoma patients[J/OL]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(11): 1685[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896052/>. DOI: 10.3390/cancers11111685.
- [38] MALANI R, FLEISHER M, KUMTHEKAR P, *et al.* Cerebrospinal fluid circulating tumor cells as a quantifiable measurement of leptomeningeal metastases in patients with HER2 positive cancer [J/OL]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 599-606[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438284/>. DOI: 10.1007/s11060-020-03555-z.
- [39] WIJETUNGA N A, BOIRE A, YOUNG R J, *et al.* Quantitative cerebrospinal fluid circulating tumor cells are a potential biomarker of response for proton craniospinal irradiation for leptomeningeal metastasis[J/OL]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab181[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717892/>. DOI: 10.1093/oaajnl/vdab181.
- [40] SEQUIST L V, WALTMAN B A, DIAS-SANTAGATA D, *et al.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132801/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003.
- [41] AHN M J, CHIU C H, CHENG Y, *et al.* Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases associated with EGFR T790M-positive advanced NSCLC: the AURA leptomeningeal metastases analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 637-648. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.113.
- [42] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, *et al.* Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [43] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560-562[2022-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771182/>. DOI: 10.1038/nm.3854.
- [44] ROLFO C, MACK P C, SCAGLIOTTI G V, *et al.* Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1248-1268. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.030.
- [45] BERSANELLI M, MINARI R, BORDI P, *et al.* L718Q mutation as new mechanism of acquired resistance to AZD9291 in EGFR-mutated NSCLC[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): e121-e123 [2022-11-05]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30494-4/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30494-4/fulltext). DOI:10.1016/j.jtho.2016.05.019.
- [46] LI S, KE L P, MENG X, *et al.* Next generation sequencing in the management of leptomeningeal metastases of non-small cell lung cancer: a case report and literature review[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(1): 108-116. DOI: 10.2174/1574892815666201127114224.

[收稿日期] 2022-11-15

[修回日期] 2023-02-05

[本文编辑] 阮芳铭