

· 综述 ·

## 实体瘤软脑膜转移的诊断与鞘内治疗现状

查梦瑶, 曹楷, 李薇\*

南京医科大学第一附属医院乳腺中心, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 软脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)是实体瘤中虽罕见但预后极差的严重并发症,常见于肺癌、乳腺癌及恶性黑色素瘤患者,发生率为1%~5%。LM具有诊断难度高、病程进展快及缺乏统一治疗规范等特点。鞘内给药作为重要治疗策略,可将药物直接输送至蛛网膜下腔,从而显著提高局部药物浓度。传统鞘内化疗药物主要有甲氨蝶呤、阿糖胞苷及塞替哌;近年来,随着药物研发的持续推进,多种新型化疗药物、靶向治疗药物以及免疫检查点抑制剂逐步应用于鞘内治疗。与此同时,对LM发病机制的深入研究,以及脑脊液循环肿瘤细胞和循环肿瘤DNA等先进检测技术的发展,为LM的早期诊断与个体化治疗带来新的机遇。文章系统综述LM的诊断方法及鞘内治疗研究进展。

**[关键词]** 软脑膜转移;鞘内治疗;诊断

**[中图分类号]** R739.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2026)05-751-11

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250992

### Leptomeningeal metastases from solid tumors: current status of diagnosis and intrathecal treatment

ZHA Mengyao, CAO Kai, LI Wei\*

Breast Disease Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Leptomeningeal metastasis (LM) is a rare yet devastating complication of solid tumors, frequently occurring in patients with lung cancer, breast cancer, or malignant melanoma, with an incidence of approximately 1%–5%. Diagnosis remains difficult, prognosis is poor, and no standardized treatment currently exists. Intrathecal administration, as a therapeutic approach, enables the direct delivery of drugs into the subarachnoid space, thereby increasing local drug concentrations. Conventional intrathecal chemotherapeutic agents primarily include methotrexate, cytarabine, and thiopeta. In recent years, with advances in drug development, a variety of novel chemotherapeutics, targeted agents, and immune checkpoint inhibitors have gradually been introduced into intrathecal therapy. Furthermore, in-depth investigation into the pathogenesis of LM, along with the development of diagnostic techniques such as detection of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid is offering new opportunities for LM diagnosis and therapeutic strategies. This review provides a comprehensive summary of the current diagnostic approaches and research progress in intrathecal treatment for LM.

**[Key words]** leptomeningeal metastasis; intrathecal therapy; diagnosis

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(05): 751-761]

软脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)是指肿瘤细胞侵犯软脑膜和/或蛛网膜下腔,并由脑

脊液(cerebrospinal fluid, CSF)播散的恶性肿瘤严重并发症<sup>[1]</sup>。其总发生率为1%~5%,多见于肺癌、乳腺癌及恶性黑色素瘤患者<sup>[1]</sup>。尽管临床上常采用包括放射治疗、鞘内化疗及全身化疗在内的多模式综合治疗,患者预后依然不佳,中位生存期仅2~4个月<sup>[2]</sup>。由于缺乏有效的早期诊断及统一的标准化治疗方案,LM的临床管理仍面临严峻挑战。文章系统

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81772475);青岛市科技计划园区培育计划项目(25-1-1-yqpy-6-qy)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liwei1218@njmu.edu.cn (ORCID: 0009-0008-0225-5791)

综述 LM 的诊断方法及鞘内治疗的最新进展,旨在为临床决策与治疗策略优化提供参考依据。

## 1 诊断

LM 的诊断具有较高的挑战性,需综合神经系统体格检查、神经轴影像学评估及 CSF 细胞学分析等多项结果进行综合判断。LM 的临床表现复杂多样,且缺乏典型特征。其症状主要取决于受累的神系统部位。脑实质受累时,患者可能出现头痛、呕吐、癫痫、意识障碍或情绪行为改变。若累及颅神经,则可能发生视物重影、视力下降、听觉异常或面部肌肉活动受限。当病变波及脊髓及相关神经根时,常见症状包括肢体乏力、感觉减退、神经根性疼痛以及排尿排便障碍。对于具有 LM 可疑临床症状或体征的患者,推荐行脑脊髓磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查(包括平扫及钆造影剂增强扫描)。典型影像学特征包括颅神经根强化、室管膜线性强化、脑沟强化或闭塞以及软脑膜结节状强化。欧洲神经肿瘤学协会-欧洲肿瘤内科学会(European Association of Neuro-Oncology and European Society for Medical Oncology, EANO-ESMO)指南针对 LM 提出了相应的分类标准<sup>[3]</sup>。I 型 LM 定义为 CSF 细胞学检查或组织活检阳性的患者;II 型 LM 则指仅具备典型临床表现及影像学特征的患者。其中,II 型 LM 可进一步分为:II A 型(单纯线性病灶)、II B 型(单纯结节性病灶)、II C 型(同时存在线性及结节性病灶)以及 II D 型(两者均无典型表现)。Le Rhun 等<sup>[4]</sup>的研究证实该分型体系具有预后评估价值:I 型 LM 患者预后劣于 II 型患者;而在 II 型中,II B 型患者的生存不及其他亚型。

目前,LM 诊断的金标准仍为 CSF 中检出恶性肿瘤细胞,然而,部分患者仅可见 CSF 的非特异性改变,如开放压升高、蛋白质水平升高及葡萄糖浓度下降。神经影像学及 CSF 细胞学在 LM 诊断中的灵敏度均有限。CSF 细胞学单次检查的灵敏度为 44%~67%,多次采样仅小幅度提高,为 84%~91%<sup>[5]</sup>。这一不足推动了新型生物标志物的探索,多种 CSF 标志物如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[6]</sup>、糖类抗原 15-3(cancer antigen 15-3, CA15-3)<sup>[7]</sup>及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等<sup>[8]</sup>显示潜在诊断意义。液体活检作为一种微创检测手段,通过分析体液(如血液、CSF)中循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)等实现对肿瘤分子

特征的动态监测,具有早期发现肿瘤、评估治疗反应及识别耐药机制的优势。Wijaya 等<sup>[9]</sup>的研究显示,与血浆相比,来源于 CSF 的 ctDNA 在反映 LM 特征方面更具优势,能更全面地反映 LM 相关的分子图谱特征。采用抗上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体检测 CSF 中 CTC 的诊断特异度为 95%~100%、灵敏度为 76%~100%<sup>[10]</sup>,明显优于传统 CSF 细胞学检测(特异度约 95%,灵敏度约 59%),且可在影像学或细胞学变化出现前动态、定量评估治疗反应。Milojkovic 等<sup>[11]</sup>的前瞻性研究(NCT03713699)进一步证实,在影像学阴性或结果可疑的患者中,EpCAM 抗体检测对 LM 的诊断灵敏度高于细胞学检查。一项涵盖 2000—2022 年诊断准确性研究的系统综述显示,CSF 中 CTC、CSF 中游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA)和 MRI 的汇总灵敏度分别为 87.0%、97.9%和 59.4%,汇总特异度分别为 93.8%、89.0%和 97.6%<sup>[12]</sup>。然而,该综述指出,由于各研究在患者选择、检测方法及参考标准方面存在差异,整体偏倚风险较高。CSF 中 cfDNA 与 CTC 在临床应用上可能具有互补性,但二者联合检测的临床效用仍需进一步验证。另一种颇具潜力的分析策略是联合检测 cfDNA 与外泌体。外泌体是由肿瘤或非肿瘤细胞释放到体液中的细胞外囊泡,其中含有核酸与蛋白质等生物分子。目前一项针对乳腺癌相关 LM 患者的非随机试验(NCT05286684)正在进行,旨在评估 CSF 细胞学结果与基于 CSF 外泌体的蛋白质组学特征之间的关联。

尽管液体活检在 LM 早期检测及疾病监测方面具有显著潜力,其临床价值仍需更多大型前瞻性研究验证。将源于血液或 CSF 的液体活检纳入 LM 的诊断流程,可能有助于显著增加早期识别与精准治疗的可行性。未来,LM 的治疗模式预计将进一步向个体化策略转变,通过精准识别分子靶点并优化多模式治疗方案,为改善患者预后提供更有效的手段。

## 2 综合治疗策略

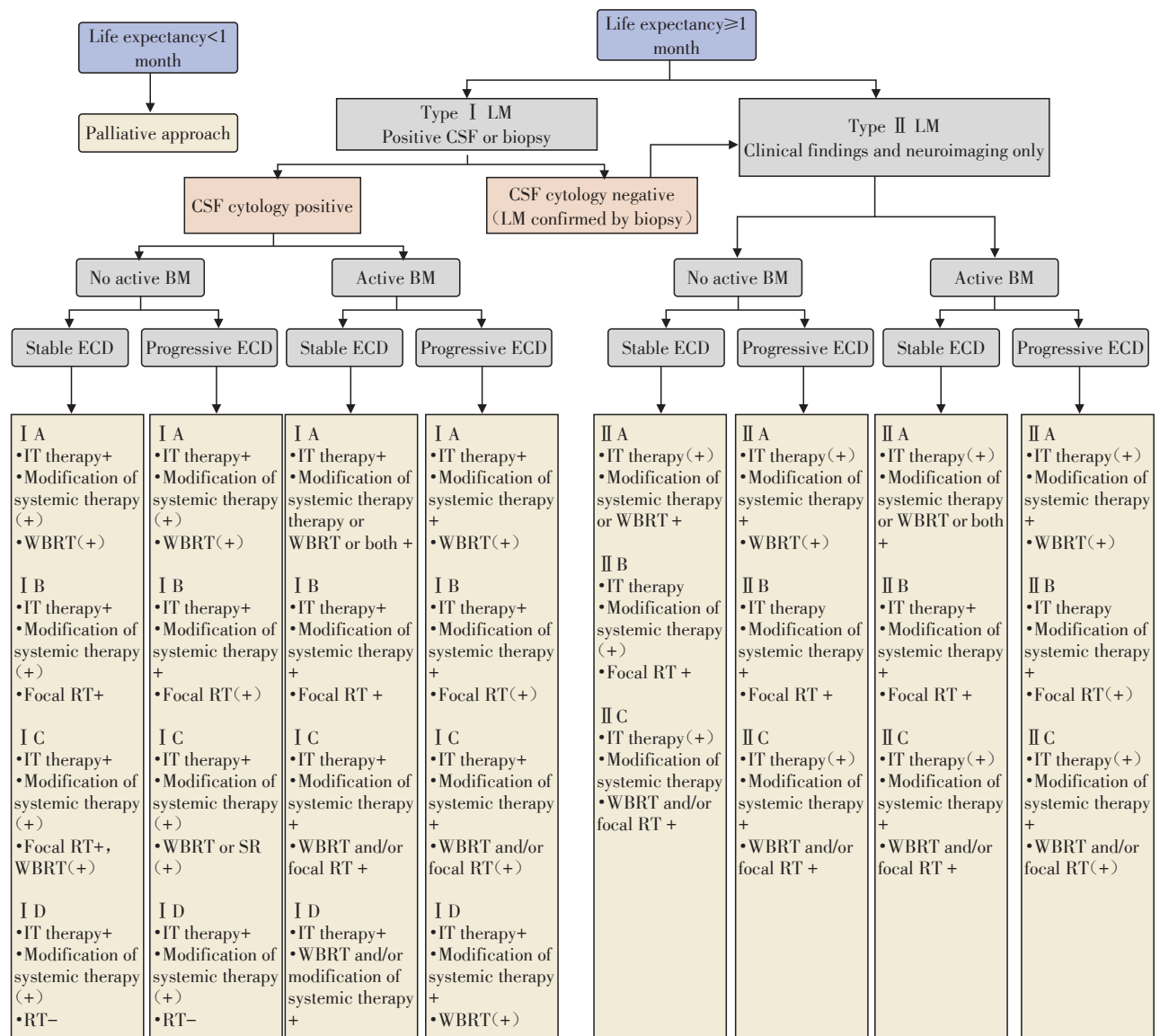
大多数患者在确诊 LM 时,通常已合并广泛的颅外转移及不同程度的器官功能损伤,因此治愈性治疗往往难以实现。在支持治疗的基础上,LM 患者常接受系统性给药的细胞毒性药物、靶向治疗和/或免疫治疗,同时联合中枢神经系统定向治疗措施,如放射治疗(包括受累野放疗及全脑全脊髓照射)以及鞘内给药。与其他颅内恶性肿瘤类似,血-脑屏障仍是限制系统性药物进入中枢神经系统

并对LM发挥作用的关键障碍; 而经其他途径递送的药物, 则受限于LM患者CSF内独特的肿瘤微环境特征及其免疫代谢特性。EANO-ESMO已针对LM治疗提出循证性指南建议<sup>[3]</sup>, 为临床制定综合治疗策略提供重要参考。治疗策略应综合评估肿瘤的病理及分子特征、既往治疗史、患者一般健康状况、是否合并脑实质转移、颅外疾病进展情况, 以及LM的临床表现(图1)。当CSF中检出肿瘤细胞时, 无论MRI所示表现如何, 通常建议给予鞘内治疗。在确诊LM后, 应考虑调整全身治疗方案。对于伴有症状的结节性病灶, 尤其是累及颅神经或马尾的病灶, 应给予局部放射治疗。若CSF检查未检

测到肿瘤细胞, 但影像学显示弥漫或线状脑膜对比增强, 可酌情考虑鞘内治疗。然而, 对于仅存在孤立结节性脑膜病灶的患者, 不建议进行鞘内治疗。

### 3 鞘内治疗

LM患者全身用药受血-脑屏障及血-脑脊液屏障影响, 药物在CSF中难以达到有效治疗浓度。鞘内治疗可直接绕过上述屏障, 将药物精准递送至脑膜病灶, 是LM患者的重要治疗手段之一。由于CSF容量远小于血浆, 鞘内低剂量给药即可获得较高的局部药物浓度, 从而增强抗肿瘤活性并降低全身毒性<sup>[13]</sup>。根据ESMO专家共识<sup>[14]</sup>, 鞘内治疗适用于多



+ : recommended; (+) : optional; - : not recommended; BM: brain metastases; CSF: cerebrospinal fluid; ECD: extracranial disease; IT: intrathecal; LM: leptomeningeal metastases; RT: radiotherapy; WBRT: whole brain radiotherapy.

图1 EANO-ESMO LM的治疗方法

Figure 1 EANO-ESMO therapeutic approach to LM

数CSF细胞学阳性的结节型或线状-结节型(I A/C型)LM患者,以及CSF中肿瘤细胞负荷较高的病例。

### 3.1 鞘内注射给药途径

#### 3.1.1 腰椎穿刺

传统腰椎穿刺途径可将抗肿瘤药物直接注入蛛网膜下腔,从而突破血-脑屏障、血-脑脊液屏障的限制。然而,该给药方式在室管膜下区域所产生的药物扩散距离通常只有数毫米,对局限性或结节性LM灶的治疗效果较差<sup>[15]</sup>。即使在CSF循环异常的情况下,仍存在药物误入硬膜外、硬膜下间隙的风险。此外,多次腰椎穿刺操作可能诱发出血、感染及术后头痛等并发症,并要求患者在术后长时间保持卧床休息,不仅增加了治疗过程的不便,也加重了患者的整体负担。

#### 3.1.2 Ommaya囊途径

Ommaya囊由与侧脑室相连的导管及皮下储液器组成,通过微创手术植入脑室系统内。该装置能够将药物精准注入脑室,从而在CSF循环中实现较为均匀的药物浓度分布。研究显示,经Ommaya囊脑室内给药的药物浓度可达相同剂量腰椎给药的10倍,并可避免腰椎穿刺约10%的给药失败率<sup>[16]</sup>。此外,Ommaya囊在提高患者舒适性与依从性方面具有显著优势,且操作便利。部分研究表明,Ommaya囊治疗可显著延长中位总生存期(overall survival, OS)(9.2个月 vs. 4.0个月,  $P < 0.001$ ),并且植入相关并发症的发生率较低<sup>[17]</sup>。Dupoirion等<sup>[18]</sup>针对乳腺癌LM患者的回顾性研究发现,77%的患者未出现植入并发症,中位OS为158 d。然而,并非所有研究均证实其生存获益,目前尚无充分证据支持接受Ommaya囊治疗的患者在生存结局上优于接受腰椎途径治疗的患者。

#### 3.1.3 脑室-腰大池灌注(ventriculolumbar perfusion, VLP)

CSF动力学障碍是脑室内给药的主要挑战。由于脑室与腰段蛛网膜下腔之间的距离及结构因素,药物可能形成异常浓度梯度,并延长局部滞留时间,增加药物渗入脑实质并引发药物性脑病的风险。VLP通过在脑室与腰大池之间建立持续灌注通路,可改善药物在CSF中的整体分布范围与均匀性。研究显示,VLP在改善下肢运动及感觉障碍、尿失禁等症状方面优于Ommaya囊给药<sup>[19]</sup>。一项I期研究采用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)(24 mg/d)与人工CSF混合,以20 mL/h速率持续脑室-腰池灌注,未见剂量限制性毒性,且相关不良反应较轻<sup>[20]</sup>。随

后的II期研究进一步证实,VLP不仅可提高颅内病灶控制率(76%),还可缓解临床症状、延长生存时间,但相关化疗不良反应发生率高于传统鞘内化疗<sup>[21]</sup>。

在临床实践中,鞘内治疗途径的选择应综合考虑CSF动力学情况、病灶分布特征、患者全身状况及依从性,以实现疗效最大化与安全性的平衡。

### 3.2 鞘内注射药物的选择

#### 3.2.1 化疗药物

MTX是一种叶酸类抗肿瘤药物,通过抑制二氢叶酸还原酶发挥抗肿瘤作用。MTX属于细胞周期特异性药物,主要作用于S期,其在CSF中的半衰期为4.5~8.0 h<sup>[22]</sup>。常用给药方案包括诱导期(每周2次×4周)、巩固期(每周1次×4周)及维持期(每月1次直至疾病进展),剂量多为10~15 mg。Hou等<sup>[23]</sup>开展的单臂、前瞻性、随机研究比较了15 mg与10 mg剂量的疗效与安全性,未发现OS差异(15.7周 vs. 27.1周,  $P=0.116$ ),但高剂量可更快缓解症状且未增加毒性。Boogerd等<sup>[24]</sup>的前瞻性、随机对照研究则提示,已接受全身及局部放疗的乳腺癌LM患者加用MTX,缓解率(59% vs. 67%)或OS(18.3周 vs. 30.3周,  $P=0.32$ )并未改善,反而增加了不良反应。另一项随机对照研究也显示MTX联合阿糖胞苷的总体有效率未优于MTX单药,但不同原发肿瘤的获益存在差异<sup>[25]</sup>:乳腺癌患者中单药优于联合用药(缓解率65% vs. 25%),肺癌患者则相反(缓解率50% vs. 86%)。鞘内注射MTX常见不良反应包括骨髓抑制、胃肠道症状及神经系统并发症(如化学性脑膜炎、迟发性白质病、急性脑病、横贯性脊髓炎)。此外,为最大程度降低MTX引起的全身性毒性风险,建议所有患者常规口服亚叶酸钙10 mg,每日1~2次,连续3 d。

阿糖胞苷属于嘧啶类似物,主要作用于细胞周期的S期,通过抑制细胞DNA聚合酶活性阻断DNA合成,干扰肿瘤细胞增殖。常规鞘内注射剂量为25~100 mg,治疗方案包括诱导期(每周2次,持续4周)、巩固期(每周1次,持续4周)和维持期(每月1次,直至疾病进展)。将阿糖胞苷封装于多层脂质体中可形成一种泡沫状纳米结构,能够在生理条件下延缓药物释放,该系统称为脂质体阿糖胞苷<sup>[26]</sup>。脂质体包裹剂型可延长药物释放时间,在CSF中维持有效浓度7~14 d,半衰期约43 h(游离型约3.4 h),因此给药间隔可延至每2周1次。Glantz等<sup>[27]</sup>的随机对照研究显示,脂质体阿糖胞苷与MTX在OS方面相似,但前者患者无症状及无严重不良反应的时间显著延长

(99 d vs. 28 d,  $P < 0.05$ ),生活质量显著改善。Deposein 研究是一项随机开放标签 III 期研究<sup>[28]</sup>,其进一步证实,联合全身治疗可延长乳腺癌 LM 患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)(3.8 个月 vs. 2.2 个月)和 OS(7.3 个月 vs. 4.0 个月),且不显著增加严重不良反应的风险。多项病例研究报告,鞘内注射阿糖胞苷的常见不良反应包括化学性脑膜炎等。脂质体包裹剂型则以轻至中度的可逆性症状为主,如头痛、恶心和呕吐,但部分患者也可能发生化学性蛛网膜炎、马尾综合征等严重并发症。此外,有研究指出,鞘内注射脂质体阿糖胞苷所致严重不良事件的发生风险可能随累积给药次数的增加而增大<sup>[29]</sup>。

塞替派是一种小分子高脂溶性的乙烯亚胺类烷化剂,在生理条件下可形成不稳定的乙烯亚胺基团与 DNA 双链中的鸟嘌呤发生交联,从而抑制 DNA、RNA 及蛋白质的生物合成,对卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌及消化道肿瘤具有疗效。它具有良好的组织渗透性,也是鞘内化疗药物中半衰期最短的一种,鞘内给药后 4 h 内即可迅速扩散出 CSF。药代动力学研究表明<sup>[30]</sup>,10 mg 鞘注在脑室 CSF 中的达峰浓度  $> 100 \mu\text{g/mL}$ ,8 h 后降至  $1 \mu\text{g/mL}$  以内。塞替派多用作 LM 一线治疗失败后的二线挽救方案。Grossman 等<sup>[31]</sup>开展的一项前瞻性随机对照临床研究对比了鞘内注射塞替派与 MTX 的疗效及安全性,结果显示,两种药物治疗患者的中位生存期相近,分别为 14.1 周和 15.9 周;此外,两者的严重不良反应发生率差异也无统计学意义。Le Rhun 等<sup>[32]</sup>进行的回顾性临床研究纳入了 24 例乳腺癌 LM 患者,该研究报告了一线鞘内注射脂质体阿糖胞苷治疗失败后,采用鞘内注射塞替派作为 LM 二线治疗的结果,显示临床缓解率达 82%,且具有良好的安全性。Cho 等<sup>[33]</sup>的回顾性研究亦表明,以鞘内注射 MTX 为基础的治疗失败后,采用鞘内注射塞替派进行挽救性治疗,可提高 LM 患者的临床缓解率(40%)及中位 OS(19.4 周),且治疗相关不良反应较轻,主要表现为骨髓抑制。鞘内注射塞替派的患者通常耐受良好,不良反应以轻度骨髓抑制为主,偶见短暂感觉异常及罕见脊髓病变。

培美曲塞作为一种新型多靶点抗叶酸类药物,通过破坏参与嘌呤及嘧啶合成的相关酶发挥抗肿瘤作用,目前已获批准用于恶性胸膜间皮瘤和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗,并在乳腺癌等多种实体瘤中显示出单药活性。

然而,静脉注射培美曲塞后在 CSF 中的渗透率极低,限制了其在 LM 中的应用。鞘内给药可有效突破这一瓶颈。动物实验表明,在大鼠蛛网膜下腔鞘内注射  $1 \text{ mg/kg}$  培美曲塞可达到持久且具有治疗意义的 CSF 药物浓度,且安全性良好<sup>[34]</sup>。Li 等<sup>[35]</sup>开展的临床药代动力学研究对 8 例接受 30 mg 鞘内注射培美曲塞的患者进行了序列 CSF 采样分析,结果显示,62.5%(5/8)在给药后 2~4 h 内达到峰浓度,24 h 后 CSF 中仍可维持平均  $93.44 \mu\text{g/mL}$  的有效浓度;药物在 CSF 中呈双相消除模式,血药浓度极低。Fan 等<sup>[36]</sup>开展的 I/II 期临床试验首次系统评估了培美曲塞鞘内注射在 NSCLC 合并 LM 患者中的疗效与安全性。结果显示,其临床有效率为 84.6%,高于既往报告的传统鞘内药物(53%~79%),中位 OS 达 9.0 个月。值得注意的是,研究中多数患者在奥希替尼治疗期间发生 LM,提示培美曲塞在靶向药物耐药后的患者中仍具活性。在治疗策略方面,培美曲塞鞘内给药联合全身治疗可将中位 PFS 延长至 9.6 个月,且安全性可控;对于存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排的 NSCLC-LM 患者,鞘内注射培美曲塞联合相应的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)不仅可以减少治疗相关不良反应,还可将中位 OS 延长至 20 个月,并显著改善患者生活质量。该研究中,基线 ECOG 体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS) $> 2$  的患者比例高达 57%(17/30),进一步凸显该方案对预后不良人群的临床价值。多项病例研究一致表明,培美曲塞在 CSF 中具有稳定的抗肿瘤活性,且无明显体内蓄积风险。其常见不良反应为骨髓抑制和肝功能损伤。

吉西他滨在结构上与阿糖胞苷类似,能抑制 DNA 聚合酶及核糖核苷酸还原酶的活性,广泛应用于膀胱癌、NSCLC、头颈部肿瘤及乳腺癌等实体瘤的全身治疗。其鞘内应用曾首次报道于 1 例 NSCLC 患者:该患者一线接受吉西他滨联合顺铂化疗,二线治疗为异环磷酰胺联合多西他赛,约 2 年后发生 LM,经 Ommaya 囊每周鞘内注射吉西他滨 200 mg,至第 5 次给药后第 3 日因急性心肌梗死去世<sup>[37]</sup>。Bernardi 等<sup>[38]</sup>探讨了不同剂量方案(每周 5 mg;每周 2 次,每次 5 mg;每周 2 次,每次 10 mg)的鞘内吉西他滨注射在 LM 患者中的应用,但因观察到与给药相关的神经系统不良反应,研究结论不支持吉西他滨鞘内注射的进一步临床应用。

依托泊苷是一种通过抑制DNA拓扑异构酶II发挥作用的细胞毒性药物,其机制为形成稳定且可逆的药物-酶-DNA复合物,从而阻断DNA修复过程,最终诱导细胞死亡。该药物在全身给药时对转移性、复发性或难治性脑肿瘤具有疗效,但由于其穿透血-脑屏障的能力极低,进入CSF的比例不足3%,即使在静脉高剂量给药后,CSF中浓度也仅为0.1~0.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[39]</sup>。体外研究显示,依托泊苷在0.1~10.0  $\mu\text{g/mL}$ 时即可对肿瘤细胞产生细胞毒性<sup>[40]</sup>。鞘内注射可直接绕过血-脑屏障,使低剂量依托泊苷在CSF中达到较高浓度。一项病例报道显示,鞘注依托泊苷后,脑室CSF峰浓度为3.6~5.2  $\mu\text{g/mL}$ ,谷浓度为0.2~0.6  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[41]</sup>。另一项研究则发现,鞘内给药后CSF峰浓度较静脉输注高百倍以上,药物呈双指数消除,稳态分布容积和总清除率差异较大,且血浆中未检测到依托泊苷<sup>[42]</sup>。Slavc等<sup>[43]</sup>在一项长期II期研究中评估了鞘内注射依托泊苷治疗11例弥漫性非血液系统转移性脑肿瘤儿童的效果,中位治疗时间为12个月(1~31个月),缓解率为54.5%(6/11),且未见与鞘内用药相关的长期不良反应,提示其在 $\geq 2$ 岁LM患者中的安全有效性。Chamberlain等<sup>[44]</sup>在II期临床研究中纳入27例成人LM患者(中位年龄55岁),鞘内注射依托泊苷后,26%患者神经功能状态改善或稳定,44%患者无应答;应答者的中位PFS为20周,6个月神经系统疾病PFS率为11%。新诊断LM患者的中位OS为10周,3、6、12个月的生存率分别为30%、11%和4%。治疗期间仅5例发生一过性化学性蛛网膜炎,未见血液学毒性。既往研究一致表明,鞘内依托泊苷具有良好的耐受性。这一结论在Park<sup>[45]</sup>首次报道的MTX一线治疗失败的NSCLC患者挽救治疗病例中得到进一步支持。近年来相关研究虽相对有限,但Pajtler等<sup>[46]</sup>在儿童及青年难治性或复发性恶性脑肿瘤中验证了其良好的安全性。不良反应主要为轻度、一过性症状,包括头痛、癫痫发作、恶心及神经心理改变,均未观察到血液学毒性。

拓扑替康作为一种拓扑异构酶I抑制剂,在成人和儿童多种实体瘤的治疗中显示出良好疗效。Blaney等<sup>[47]</sup>开展的一项I期临床研究,采用鞘内注射拓扑替康以评估最佳剂量及剂量限制性不良反应。通过剂量递增试验,确定最大耐受剂量为0.4 mg,剂量限制性不良反应表现为给药后24 h内出现的化学性脑膜炎,临床症状包括发热、恶心、呕吐、头痛及背痛。在可评估的23例患者中,6例达到病情稳定,因

此该剂量被推荐用于后续II期研究。Groves等<sup>[48]</sup>进行的II期非随机单臂研究共纳入62例LM患者,治疗方案为每周2次鞘内注射0.4 mg拓扑替康,持续6周。患者原发肿瘤类型包括乳腺癌(19例)、肺癌(13例)、中枢神经系统肿瘤(14例)及其他类型肿瘤(16例)。研究结果显示,第13周和第26周的PFS率分别为30%(20%~45%)和19%(11%~34%),中位OS为15周(13~24周)。最常见的不良反应为化学性脑膜炎,发生率32%,其中3级不良反应占5%。总体耐受性良好,未观察到新的显著不良反应。Yamada等<sup>[49]</sup>报道了一项针对6例儿童非典型横纹肌瘤患者的研究,采用大剂量化疗联合干细胞救援,续以鞘内注射拓扑替康维持治疗。该方案在避免全脑放疗的同时,有效延长了患者的OS,并改善了中枢神经系统症状。尽管该研究样本量较小,其临床意义仍需通过更大规模的研究加以验证。总之,鞘内注射拓扑替康安全性较好,常见不良反应包括恶心、呕吐、头痛、厌食及发热,剂量限制性不良反应为化学性蛛网膜炎,未见明显血液学不良反应。尽管其疗效未显著优于其他鞘内化疗药物,拓扑替康仍可作为实体瘤相关LM患者的治疗选择之一。

### 3.2.2 靶向治疗药物

曲妥珠单抗是一种靶向人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的单克隆抗体,广泛应用于HER2过表达的乳腺癌患者的全身治疗。然而,由于其分子较大,静脉给药后CSF渗透率极低,血清/CSF药物浓度比约420:1。联合放疗时,该比值显著降至76:1,在合并LM的患者中,该比值进一步降至49:1<sup>[50]</sup>。在HER2阳性乳腺癌伴中枢神经系统转移的大鼠模型中,鞘内注射曲妥珠单抗安全可行,未观察到不良反应事件,且显著延长生存期,优于全身给药或同型对照抗体处理<sup>[51]</sup>。基于动物实验结果及曲妥珠单抗系统给药的安全性,研究者将目光转向其鞘内给药在HER2阳性乳腺癌LM患者中的应用。

Figura等<sup>[52]</sup>回顾性比较了鞘内注射曲妥珠单抗、鞘内MTX单药化疗及全脑放疗在56例乳腺癌LM患者中的疗效与安全性,其中18例接受鞘内曲妥珠单抗治疗。初始剂量为20~50 mg,维持剂量为80 mg,给药间隔不一。结果显示,3组患者6个月中枢神经系统PFS率分别为44%、18%和26%( $P=0.04$ ),6个月总生存率分别为67%、39%和31%( $P=0.01$ ),提示鞘内曲妥珠单抗在疾病控制和生存获益

方面均优于对照方案。I期剂量递增研究发现,当CSF中曲妥珠单抗浓度接近静脉注射时的血清浓度(30 mg/L)时,未观察到剂量限制性不良反应,因此推荐150 mg每周1次作为II期研究剂量,CSF中药物浓度为27.88 mg/L<sup>[53]</sup>。最新II期研究结果显示,接受该方案治疗的患者中位PFS为5.9个月,中位OS为7.9个月,达到了预设的最低疗效阈值(10%),且未报告严重不良事件<sup>[54]</sup>。另一项多中心I/II期临床试验采用每周2次80 mg鞘内注射方案,患者耐受性良好,未观察到剂量限制性不良反应;尽管未达到25%的主要终点反应率,但69%的患者获得临床获益(部分缓解或疾病稳定),中位OS为8.3个月,优于历史对照。药代动力学数据显示,CSF分布容积为(73±48)mL,清除率(14±5)mL/h,表观半衰期(4.1±3.0)h,明显短于静脉给药的18~30 d。重复给药后CSF浓度趋于稳定,表明无蓄积到毒性水平的风险<sup>[55]</sup>。此外,Ahmed等<sup>[56]</sup>在I期临床研究中评估了鞘内曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗及放疗的安全性,纳入9例患者,结果显示方案耐受性良好,无剂量限制性不良反应发生;因随访期短,中位PFS与OS尚未达成,100%患者疾病获得控制。目前,相关II期临床研究正在进行中。

尼妥珠单抗是一种靶向EGFR的单克隆抗体药物,已在多项针对头颈部肿瘤及中枢神经系统恶性肿瘤的临床研究中验证了其安全性与有效性。Ju等<sup>[57]</sup>开展的临床研究纳入20例NSCLC LM患者,采用每周鞘内注射尼妥珠单抗50 mg的方案。结果显示,中位OS为5个月,CSF平均开放压由治疗前的270~338 mmH<sub>2</sub>O显著下降至140 mmH<sub>2</sub>O( $P < 0.001$ )。全部患者在治疗前均存在与LM相关的临床症状(尤其是头痛),治疗后症状均获得缓解,生活质量明显改善。虽然现有关于鞘内应用尼妥珠单抗的临床研究数量有限,但上述结果为其有效性与安全性提供了初步证据,未来尚需更大样本量及多中心研究进一步验证其临床应用价值。

### 3.2.3 免疫治疗药物

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)通过阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1,PD-1)及其配体程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed cell death ligand-1,PD-L1)的信号通路,解除免疫抑制,从而增强T细胞的抗肿瘤活性。

纳武利尤单抗是一种PD-1抑制剂,已获批用于

治疗多种恶性肿瘤,包括NSCLC、头颈部鳞状细胞癌及胃癌等。在一项I/IIb期临床研究中<sup>[58]</sup>,共纳入25例黑色素瘤LM患者,给予双途径联合给药:鞘内注射纳武利尤单抗50 mg(每2周1次)治疗颅内播散病灶,同时静脉注射240 mg(每2周1次)控制颅外病变。结果显示,中位OS为4.9个月,26周和52周生存率分别为44%和26%。值得关注的是,有4例患者在首次鞘内给药后分别生存了74、115、136、143周,远超LM患者在多线治疗后的预期生存。该研究是首个在黑色素瘤LM人群中采用鞘内与静脉“双通路”纳武利尤单抗治疗的临床试验,系统探讨了剂量递增、安全性、推荐鞘内剂量及初步疗效,并为同类患者开展前瞻性试验提供了可行性依据。同时,该试验也是迄今所有肿瘤类型中规模最大的鞘内免疫治疗的前瞻性研究,首次对鞘内使用抗PD-1药物进行了系统评估。尽管研究对象为黑色素瘤患者,其临床意义对其他肿瘤类型LM也具参考价值。该研究标志着LM治疗策略的重要突破,提示未来鞘内治疗有望突破以MTX等传统化疗药物为主的局限,探索与PD-1抑制剂等免疫治疗的联合应用。

帕博利珠单抗是人源化IgG4κ型抗PD-1单克隆抗体,已广泛应用于黑色素瘤及多种其他类型肿瘤的治疗。Ensign等<sup>[59]</sup>报道了1例三阴性乳腺癌LM患者,在接受全身帕博利珠单抗治疗后病情进展,改用鞘内帕博利珠单抗治疗。首次给药耐受良好,未出现不良反应,但第2次给药后出现疼痛、乏力、恶心及复视,并在鞘内治疗开始9周后死亡。最新病例报道描述了1例黑色素瘤LM患者,首次鞘内给药帕博利珠单抗后症状明显缓解(恶心、呕吐、头痛缓解,下肢肌力改善),但第2次给药后症状无进一步改善,并出现呼吸暂停及心脏骤停,最终于2周后死亡<sup>[60]</sup>。上述病例提示,目前尚无法凭个案得出鞘内帕博利珠单抗对LM患者显著获益的结论,其主要作用可能仅限于短期缓解神经症状。此外,鞘内PD-1单抗治疗LM不仅需进一步明确安全性,还需深入比较其与全身给药在疗效和风险上的差异,以指导未来临床应用与联合治疗策略的优化。

## 4 小结与展望

LM的诊断依赖于临床表现、影像学特征及CSF细胞检查。结合预测模型及特定CSF生物标志物,可提高诊断的准确性与敏感性,从而为早期干预创造条件。将液体活检技术纳入LM的诊断流程,对

实现早期检测与实时监测具有重要意义。

虽然近年来LM的鞘内治疗在临床实践中显示出一定的应用前景,但仍面临多重挑战。一方面,最佳药物组合和给药方案尚未达成共识,不同药物及方案组合可能在疗效、不良反应及患者耐受性方面表现差异,急需系统化的临床验证与优化。另一方面,尽管鞘内治疗可减轻全身不良反应,但其长期安全性仍存争议,重复给药可能导致神经系统不良反应,影响生活质量。

此外,LM鞘内治疗的临床研究推进困难,包括入组患者异质性大(如原发肿瘤类型、疾病分期及既往治疗史差异)以及患者相关的伦理考量(例如侵入性操作的风险、复杂的知情同意过程、患者对治疗的理解偏差以及严格的伦理审查要求)等问题。目前可用于鞘内治疗的抗肿瘤药物种类有限,药物选择多依赖经验性用药或早期临床证据,缺乏精准化的患者选择与分层标准。其他制约因素还包括疗效评估标准不统一、安全性监测不足以及长期随访率低等问题。

因此,LM鞘内治疗仍处于探索阶段。未来应重点开展以下工作:①加强基础研究以阐明药物在CSF中的药代动力学、药效学及作用机制;②开展大规模、多中心、随机对照临床试验,优化药物组合及给药策略;③建立统一的疗效与安全性评估标准;④整合液体活检、生物标志物与影像学指标,提升早期诊断与疗效预测能力。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors report no conflicts of interest in this work.

#### 作者贡献声明:

查梦瑶负责稿件的撰写起草、稿件的修改;曹楷参与稿件的撰写起草;李薇提出概念、监督、资金提供。

#### Author's Contributions:

ZHA Mengyao was responsible for writing, reviewing and editing original draft; CAO Kai participated in writing original draft; LI Wei proposed the concept, provided supervision and funds.

#### [参考文献]

[1] GLEISSNER B, CHAMBERLAIN M C. Neoplastic meningitis[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(5): 443-452  
 [2] GAUTHIER H, GUILHAUME M N, BIDARD F C, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2183-2187  
 [3] LE RHUN E, WELLER M, BRANDSMA D, et al. EANO-

ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl\_4): iv84-iv99  
 [4] LE RHUN E, DEVOS P, WELLER J, et al. Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(7): 1100-1112  
 [5] BOIRE A, BRANDSMA D, BRASTIANOS P K, et al. Liquid biopsy in central nervous system metastases: a RANO review and proposals for clinical applications[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(5): 571-584  
 [6] HERRLINGER U, WIENDL H, RENNINGER M, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF)in leptomeningeal metastasis: diagnostic and prognostic value[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 219-224  
 [7] LE RHUN E, KRAMAR A, SALINGUE S, et al. CSF CA 15-3 in breast cancer-related leptomeningeal metastases[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1): 117-124  
 [8] CORSINI E, BERNARDI G, GAVIANI P, et al. Intrathecal synthesis of tumor markers is a highly sensitive test in the diagnosis of leptomeningeal metastasis from solid cancers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(7): 874-879  
 [9] WIJAYA J H, PATEL U D, QUINTERO-CONSUEGRA M D, et al. Liquid biopsy in the setting of leptomeningeal metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2023, 165(3): 431-438  
 [10] KUKSIS M, GAO Y Z, TRAN W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(6): 894-904  
 [11] MILOJKOVIC K 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  
 [12] NAKASU Y, DEGUCHI S, NAKASU S, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid liquid biopsy and MRI for leptomeningeal metastases in solid cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1): vdad002  
 [13] JEYAPALAN S A, BATCHELOR T T. Diagnostic evaluation of neurologic metastases[J]. *Cancer Invest*, 2000, 18(4): 381-394  
 [14] LE RHUN E, WELLER M, VAN DEN BENT M, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO-ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(5): 101624  
 [15] SUBIRÁ D, SIMÓ M, ILLÁN J, et al. Diagnostic and prog-

- nostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(4): 383-391
- [16] GLANTZ M J, VAN HORN A, FISHER R, et al. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis [J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1947-1952
- [17] MONTES DE OCA DELGADO M, CACHO DÍAZ B, SANTOS ZAMBRANO J, et al. The comparative treatment of intraventricular chemotherapy by ommaya reservoir *vs.* lumbar puncture in patients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 509
- [18] DUPOIRON D, AUTIER L, LEBREC N, et al. Intrathecal catheter for chemotherapy in leptomeningeal carcinomatosis from HER2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2023, 26(6): 572-581
- [19] NAKAGAWA H, FUJITA T, KUBO S, et al. Ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate and cytosine arabinoside for meningeal carcinomatosis: a pilot study in 13 patients [J]. *Surg Neurol*, 1996, 45(3): 256-264
- [20] GWAK H S, LIM H S, SHIN S H, et al. Ventriculolumbar perfusion chemotherapy for the treatment of leptomeningeal carcinomatosis: a phase I study with pharmacokinetic data [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(5): 491-499
- [21] GWAK H S, JOO J, SHIN S H, et al. Ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate for treating leptomeningeal carcinomatosis: a phase II study [J]. *Oncologist*, 2014, 19(10): 1044-1045
- [22] RUBIN R, OWENS E, RALL D. Transport of methotrexate by the choroid plexus [J]. *Cancer Res*, 1968, 28(4): 689-694
- [23] HOU L, HAN W X, JIN J, et al. Clinical efficacy and safety of different doses of intrathecal methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis: a prospective and single-arm study [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(12): 1715-1722
- [24] BOOGERD W, VAN DEN BENT M J, KOEHLER P J, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(18): 2726-2733
- [25] HITCHINS R N, BELL D R, WOODS R L, et al. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis [J]. *J Clin Oncol*, 1987, 5(10): 1655-1662
- [26] MORENO L, GARCÍA ARIZA M A, CRUZ O, et al. Liposomal cytarabine for the treatment of leptomeningeal dissemination of central nervous system tumours in children and adolescents [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2016, 85(5): 274-278
- [27] GLANTZ M J, JAECKLE K A, CHAMBERLAIN M C, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(11): 3394-3402
- [28] LE RHUN E, WALLET J, MAILLIEZ A, et al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(4): 524-538
- [29] PHUPHANICH S, MARIA B, BRAECKMAN R, et al. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study [J]. *J Neurooncol*, 2007, 81(2): 201-208
- [30] STRONG J M, COLLINS J M, LESTER C, et al. Pharmacokinetics of intraventricular and intravenous N, N', N"-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa) in Rhesus monkeys and humans [J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1): 6101-6104
- [31] GROSSMAN S A, FINKELSTEIN D M, RUCKDESCHEL J C, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(3): 561-569
- [32] LE RHUN E, TAILLIBERT S, DEVOS P, et al. Salvage intracerebrospinal fluid thiotepa in breast cancer-related leptomeningeal metastases: a retrospective case series [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(10): 1093-1097
- [33] CHO K M, KIM Y J, KIM S H, et al. Salvage treatment with intracerebrospinal fluid thiotepa in patients with leptomeningeal metastasis after failure of methotrexate-based treatment [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5631-5638
- [34] 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
- [35] LI H Y, ZHENG S N, LIN Y J, et al. Safety, pharmacokinetic and clinical activity of intrathecal chemotherapy with pemetrexed *via* the ommaya reservoir for leptomeningeal metastases from lung adenocarcinoma: a prospective phase I study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(2): 94-104
- [36] FAN C J, ZHAO Q Y, LI L, et al. 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) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(8): 1359-1368
- [37] 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
- [38] BERNARDI R J, BOMGAARS L, FOX E, et al. Phase I clinical trial of intrathecal gemcitabine in patients with neoplastic meningitis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(2): 355-361
- [39] KIYA K, UOZUMI T, OGASAWARA H, et al. Penetration of etoposide into human malignant brain tumors after intravenous and oral administration [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 29(5): 339-342
- [40] HENWOOD J M, BROGDEN R N. Etoposide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in combination chemotherapy of cancer [J]. *Drugs*, 1990, 39(3): 438-490
- [41] VAN DER GAAST A, SONNEVELD P, MANS D R, et al. Intrathecal administration of etoposide in the treatment of malignant meningitis: feasibility and pharmacokinetic data [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 29(4): 335-337
- [42] FLEISCHHACK G, REIF S, HASAN C, et al. Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(11): 1453-1459
- [43] SLAVC I, SCHULLER E, FALGER J, et al. Feasibility of long-term intraventricular therapy with mafosfamide (n=26) and etoposide (n=11): experience in 26 children with disseminated malignant brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2003, 64(3): 239-247
- [44] CHAMBERLAIN M C, TSAO-WEI D D, GROSHEN S. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis [J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 2021-2027
- [45] 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
- [46] PAJTLER K W, TIPPELT S, SIEGLER N, et al. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(3): 463-471
- [47] BLANEY S M, HEIDEMAN R, BERG S, et al. Phase I clinical trial of intrathecal topotecan in patients with neoplastic meningitis [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(1): 143-147
- [48] GROVES M D, GLANTZ M J, CHAMBERLAIN M C, et al. A multicenter phase II trial of intrathecal topotecan in patients with meningeal malignancies [J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(2): 208-215
- [49] YAMADA A, KINOSHITA M, KAMIMURA S, et al. Novel strategy involving high-dose chemotherapy with stem cell rescue followed by intrathecal topotecan maintenance therapy without whole-brain irradiation for atypical teratoid/rhabdoid tumors [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2023, 40(7): 629-642
- [50] STEMMLER H J, SCHMITT M, WILLEMS A, et al. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2 - positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier [J]. *Anticancer Drugs*, 2007, 18(1): 23-28
- [51] BOSKOVITZ A, MCLENDON R E, OKAMURA T, et al. Treatment of HER2-positive breast carcinomatous meningitis with intrathecal administration of alpha - particle - emitting (211)At-labeled trastuzumab [J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(6): 659-669
- [52] FIGURA N B, RIZK V T, MOHAMMADI H, et al. Clinical outcomes of breast leptomeningeal disease treated with intrathecal trastuzumab, intrathecal chemotherapy, or whole brain radiation therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3): 781-788
- [53] BONNEAU C, PAINAUD G, TRÉDAN O, et al. Phase I feasibility study for intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2 positive breast carcinomatous meningitis [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95: 75-84
- [54] OBERKAMPF F, GUTIERREZ M, TRABELSI GRATI O, et al. Phase II study of intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer with leptomeningeal metastasis [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(2): 365-374
- [55] KUMTHEKAR P U, AVRAM M J, LASSMAN A B, et al. 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 [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(3): 557-565
- [56] AHMED K A, KUMTHEKAR P U, PINA Y, et al. Radiation therapy followed by intrathecal trastuzumab - pertuzumab for ERBB2-positive breast leptomeningeal disease: a phase 1 nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(7): 984-986
- [57] JU Y F, WANG J L, SUN S J, et al. Nimotuzumab treatment and outcome analysis in patients with leptomeningeal

- metastasis from nonsmall cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(Supplement): C181-C185
- [58] GLITZA OLIVA I C, FERGUSON S D, BASSETT R Jr, et al. Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase I trial interim results [J]. *Nat Med*, 2023, 29(4): 898-905
- [59] ENSIGN S F, YANCEY E, ANDERSON K, et al. Safety and feasibility of intrathecal pembrolizumab infusion in refractory triple negative breast cancer with leptomeningeal disease(2946) [J]. *Neurology*, 2021, 96(15 suppl): 2946
- [60] DAN X, HUANG M X, SUN Z C, et al. Case report: concurrent intrathecal and intravenous pembrolizumab for metastatic melanoma with leptomeningeal disease [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1344829
- (收稿: 2025-09-08; 修回: 2025-10-26; 录用: 2025-11-12)  
(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第750页)

- [85] MA J C, HUANG X, XU J K, et al. SBP1 promotes tumorigenesis of thyroid cancer through TXN/NIS pathway [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 121
- [86] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412-1428
- [87] KHO P F, GLUBB D M, THOMPSON D J, et al. Assessing the role of selenium in endometrial cancer risk: a Mendelian randomization study [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 182
- [88] JANOWSKA M, POTOCKA N, PASZEK S, et al. An assessment of serum selenium concentration in women with endometrial cancer [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 958
- [89] GULBAY G, SECME M, ILHAN H. Exploring the potential of thymoquinone-stabilized selenium nanoparticles: in HEC1B endometrial cancer cells revealing enhanced anticancer efficacy [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(42): 39822-39829
- [90] KLUZA M, PASZEK S, KLUZA K, et al. An assessment of serum selenium concentration in women with ovarian cancer [J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 850
- [91] CHOI J A, LEE E H, CHO H, et al. High-dose selenium induces ferroptotic cell death in ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1918
- [92] HU X L, YUAN Z W, HUANG G N, et al. High-valence selenium nanotherapeutics downregulates MUC16 to drive precise ovarian cancer therapy through redox perturbation [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(22): 2419242
- [93] KUMAR V, KUMARI N, EALLA K K R, et al. Comparative analysis of trace elements in the saliva and serum of patients with oral submucous fibrosis and squamous cell carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2024, 20(3): 18
- [94] BAO X D, CHEN F, LIU F Q, et al. Preoperative serum selenium concentrations and disease-specific survival in patients with oral cancer: a long-term follow-up study [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2024, 82(7): 869-877.e1
- [95] MOTAVAF F, ABBASI M, ASADALIZADEH H, et al. Enhanced antibacterial, anti-biofilm, and anticancer activities of liposome-encapsulated selenium nanoparticles: a novel therapeutic approach [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2025, 26(8): 3005-3017
- [96] DONG J D, HU Y H, CHEN J J, et al. SELENBP1 inhibits the malignant progression and radioresistance of nasopharyngeal carcinoma cells through the KEAP1 - NRF2 signaling pathway [J/OL]. *Biochem Genet*, 2025 [2025-07-19]. DOI: 10.1007/s10528-025-11190-4
- (收稿: 2026-01-09; 修回: 2026-03-30; 录用: 2026-04-01)  
(本文编辑: 戴王娟)