



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.08
文章编号: 2095-1264(2025)05-0630-10

驱动基因阴性 NSCLC
晚期一线治疗格局变化

鞘内注射在非小细胞肺癌脑膜转移治疗中的 研究进展与临床应用^{*}

廖易^{1,2}, 杨丹², 言欢², 曾亮^{2*}, 张永昌^{1,2*}

(¹南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南 衡阳, 421001;

²湖南省肿瘤医院 肺胃肠内科, 湖南 长沙, 410013)

摘要: 脑膜转移是晚期肺癌、乳腺癌等实体瘤的严重并发症, 由于血脑屏障的存在, 系统性治疗效果有限, 患者预后极差。鞘内注射作为局部治疗的核心手段, 能规避血脑屏障限制, 将药物直接递送至蛛网膜下腔, 从而提高中枢神经系统内的药物浓度, 并减少全身性毒性反应。除甲氨蝶呤、阿糖胞苷等传统化疗药物外, 培美曲塞等新型化疗药物、部分靶向药物及免疫检查点抑制剂也逐渐被探索用于鞘内治疗, 并在部分患者中显示出良好的疗效与安全性。但现有证据多基于小样本研究, 其疗效与安全性仍需更多前瞻性研究进一步验证。本文围绕鞘内注射在非小细胞肺癌脑膜转移治疗中的作用机制、常用药物、临床研究进展及疗效评价进行综述, 以期为该治疗的规范应用与未来研究方向提供参考。

关键词: 脑膜转移; 鞘内注射; 非小细胞肺癌; 血脑屏障; 临床应用

中图分类号: R734.2; R739.45; R979.1 **文献标识码:** A

Intrathecal chemotherapy for NSCLC leptomeningeal metastasis: advances and applications^{*}

LIAO Yi^{1,2}, YANG Dan², YAN Huan², ZENG Liang^{2*}, ZHANG Yongchang^{1,2*}

(¹Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; ²Department of Pulmonary and Gastrointestinal Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Leptomeningeal metastasis is a severe complication of advanced cancers such as lung and breast cancer. Due to the blood-brain barrier, systemic treatments are often ineffective, leading to poor prognosis. Intrathecal injection, as a local treatment method, bypasses the blood-brain barrier by delivering drugs directly to the subarachnoid space, thus increasing drug concentration in the central nervous system and reducing systemic toxicity. In addition to traditional chemotherapy drugs like methotrexate and cytarabine, newer agents such as pemetrexed, targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors are being explored for intrathecal therapy, showing promising efficacy and safety in some patients. However, existing evidence is mainly based on small sample studies, and further prospective research is needed to validate their effectiveness and safety. This review aims to summarize the mechanisms, commonly used drugs, clinical advances, and efficacy of intrathecal injection in the treatment of leptomeningeal metastasis in non-small cell lung cancer.

Keywords: Leptomeningeal metastasis; intrathecal chemotherapy; non-small cell lung cancer; blood-brain barrier; clinical application

^{*}基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2023JJ30368)。

作者简介: 廖易, 女, 硕士研究生, 研究方向为肺胃肠道肿瘤诊治。

^{*}通信作者: 张永昌, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肺胃肠道肿瘤诊治; 曾亮, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为肺胃肠道肿瘤诊治。

0 前言

脑膜转移是实体瘤晚期阶段的严重并发症,其中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最为常见^[1]。NSCLC 约占全部肺癌病例的 85%^[2],其晚期患者中脑膜转移的发生率为 3%~5%,且多见于肺腺癌^[3]。脑膜转移的临床表现多样,包括颅高压、认知功能改变及神经功能缺损,严重影响患者的生存质量^[4]。若不进行干预,患者的中位总生存期(median overall survival, mOS)仅 6~8 周,即使接受传统全身化疗、靶向治疗或放疗,mOS 也仅能延长至 3~6 个月,总体预后极差^[5]。脑膜转移主要治疗挑战在于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)限制了药物向脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的有效扩散,导致中枢神经系统(central nervous system, CNS)中药物浓度不足。

鞘内注射是治疗实体瘤脑膜转移的重要手段,对 NSCLC 脑膜转移患者具有重要临床价值。该方法通过腰椎穿刺将药物直接注入蛛网膜下腔,绕过 BBB,使药物在 CSF 中迅速达到有效浓度并直接作用于脑膜病灶,从而提高局部疗效并显著降低全身毒性^[6]。

传统鞘内化疗药物[如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)和阿糖胞苷]虽可带来短期临床改善,但在 NSCLC 中疗效仍较有限,且长期使用可能引起神经毒性或骨髓抑制等不良反应^[7]。随着新型化疗药物及治疗策略的发展,部分药物也逐渐应用于鞘内注射治疗。如培美曲塞鞘内应用为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型 NSCLC 患者的脑膜转移治疗提供了新的选择^[8]。

鞘内注射在 NSCLC 脑膜转移综合治疗中的地位日益重要。本文系统梳理其在药物递送机制、临床疗效及安全性方面的研究进展,并探讨其角色从传统化疗辅助手段逐步转向与靶向、免疫治疗等协同的精准化综合策略的演变。

1 肺癌脑膜转移的疾病特点

1.1 血脑屏障与药物渗透性

BBB 是中枢神经系统内一种能够选择性控制物质从血液进入脑组织的特殊屏障结构^[9]。它包含两个关键屏障:一是由紧密连接的内皮细胞构成的血浆-脑细胞屏障,可阻止大多数物质通过^[10];二是由脉络丛细胞构成的血浆-CSF 屏障,主要负责调控

物质从血液进入 CSF 系统^[11]。该屏障在维持中枢神经内环境稳定的同时,也成为抗肿瘤药物有效治疗脑膜转移的主要障碍^[12]。研究表明,大多数化疗药物通过 BBB 时会受到显著清除,导致其在脑实质中的浓度远低于有效治疗所需水平,从而使药物难以充分递送至脑膜病灶区域^[13]。

BBB 对药物的渗透性受分子量、脂溶性、电荷状态和主动转运机制等因素的显著影响^[14]。具体而言:(1)分子量影响药物通过细胞间隙扩散的能力,通常分子量<400 Da 的小分子更易穿透 BBB^[14];(2)脂溶性是决定跨细胞被动扩散的关键参数,正辛醇/水分配系数(logP)>2 的穿透性更佳^[15];(3)药物电荷对 BBB 穿透的影响因机制而异,小分子被动扩散以中性为优,而纳米载体转胞吞则依赖正电荷促进^[16];(4)主动转运系统可双向调控药物的渗透过程,部分药物可通过内源性转运体增强入脑效率^[17]。这一障碍在临床中直接表现为多数药物的 CSF/血浆浓度比极低。如小分子脂溶性药物(如烷化剂)较易通过被动扩散进入脑组织,而大分子或极性药物(如顺铂、卡铂)的穿透效率则显著受限^[14, 18]。靶向治疗药物同样面临渗透难题,第一、二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)(如吉非替尼、阿法替尼)的 CSF/血浆浓度比极低(分别为约 1.80%、0.59%)^[19-20];第三代 EGFR-TKIs(如奥希替尼 80 mg·d⁻¹)的 CSF 渗透率(0.08%~1.12%)虽然不高,但当剂量增至 160 mg·d⁻¹ 时其渗透率可显著提升至 2.18%,其临床疗效得益于极高的药物效力与可提升的渗透性^[20]。免疫治疗药物由于分子量大、极性高,穿透 BBB 的能力更弱,如程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂在 CSF 中的浓度极低^[21]。这种多层次的药物渗透障碍是导致肺癌脑膜转移治疗失败的核心机制之一。

1.2 脑膜转移的微环境特征

脑膜转移微环境呈现显著的免疫抑制特征^[22]。CNS 作为免疫豁免区域,其固有的免疫调节机制被肿瘤细胞利用以逃避免疫监视^[23]。在脑膜转移患者的 CSF 中,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的比例显著高于非脑膜转移患者(3.82% vs. 0.84%),提示肿瘤微环境向免疫抑制方向倾斜^[24-25]。同时,BBB 的存在不仅严格限制了免疫细胞的浸润^[26],还显著阻碍了免疫治疗药物的渗透^[27]。这些

因素的共同作用导致免疫治疗在脑膜转移中的响应率显著降低。

脑膜转移微环境具有独特的生物学特征,这既带来治疗机遇也构成挑战。一方面,肿瘤细胞沿 CSF 循环播散的特点使得鞘内给药可以覆盖多发病灶^[28];另一方面,其特殊的微环境特征显著限制了药物疗效:(1)物理屏障方面,肿瘤相关成纤维细胞可被转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等因子激活,通过合成并重塑细胞外基质(如胶原蛋白)形成阻碍药物渗透和扩散的物理屏障^[29];(2)代谢环境方面,微环境中的低氧、酸性等条件不仅影响药物活性,还可进一步诱导肿瘤细胞耐药^[30-31];(3)分子异质性方面,脑膜转移灶与原发灶之间的显著差异可导致靶向治疗效果下降,使得单一治疗方案难以取得理想效果^[32]。综上,NSCLC 脑膜转移的独特微环境在限制全身治疗效果的同时,也为鞘内注射治疗策略的合理应用提供了理论依据。

2 鞘内注射的机制与优势

2.1 鞘内注射在脑膜病灶的有效机制

基于 NSCLC 脑膜转移微环境存在的独特挑战(如 BBB 与免疫抑制),鞘内注射作为一种局部给药方式,通过将药物直接注入蛛网膜下腔,可有效规避 BBB 的阻碍,使药物在 CNS 内达到较高的治疗浓度^[33-34]。

鞘内注射药物通过双重机制发挥作用:一是直接杀伤肿瘤细胞。化疗药物如培美曲塞可通过抑制叶酸代谢途径中的关键酶(包括胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶)干扰嘌呤和嘧啶合成,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[35];而靶向药物如 EGFR-TKIs 则通过阻断 EGFR 信号通路抑制肿瘤生长^[36]。二是免疫调节作用。鞘内注射化疗药物可诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡,在此过程中肿瘤细胞释放钙网蛋白、ATP、高迁移率族蛋白 B1 等损伤相关分子,进而激活局部树突状细胞及小胶质细胞,并启动 T 细胞免疫应答^[37]。鞘内注射使药物在 CSF 中维持较高浓度,确保了其对脑膜转移病灶的有效作用。这种直接杀伤与免疫调节的双重机制,使其在脑膜转移治疗中具有独特优势^[38]。

由于鞘内注射药物主要分布于 CNS,而全身暴露量减少,其主要不良反应表现为血液学毒性及肝

功能异常等,总体发生率较低,患者耐受性良好。这些特点使鞘内注射成为 NSCLC 脑膜转移患者的重要治疗选择,尤其适用于传统全身治疗效果不佳的病例^[39-40]。

2.2 鞘内注射的给药途径、优势及局限性

鞘内注射主要可通过腰椎穿刺、脑室穿刺及 Ommaya 储液囊植入三种方式实施^[41]。腰椎穿刺是目前最常用的给药方式,具有操作简便、风险相对较低等优点,但可能引发穿刺相关出血、感染或头痛等并发症,且重复操作会增加患者的治疗负担^[42-43]。脑室穿刺将药物直接注入脑室系统(尤其是侧脑室),可使药物更直接地作用于病灶区域。然而,该操作技术复杂且风险较高,可能引发出血、感染等严重并发症^[44]。Ommaya 储液囊技术通过微创手术植入脑室引流系统,能有效克服传统给药方式的局限性^[45]。其核心优势在于:(1)相较于腰椎穿刺,脑室内给药可使药物在 CSF 中分布更均匀;(2)可实现多次重复给药,避免反复穿刺;(3)兼具 CSF 采样和颅内压监测功能。但需注意,该技术存在导管相关感染风险,尽管一项严格遵循无菌操作的研究报道其感染率可低至 1%^[46]。

综上所述,鞘内注射的核心优势在于能够突破 BBB,增强治疗效果,减少全身毒性反应,并能显著改善患者的神经系统症状^[47]。研究表明,通过鞘内注射培美曲塞治疗经 EGFR-TKIs 治疗失败的 NSCLC 脑膜转移患者,其临床缓解率可达 84.6%,且不良反应可控,患者生活质量得到提升^[48]。然而,该治疗方式仍存在一定局限性:(1)药物主要分布于 CSF 中,对脑实质或深部病灶的渗透能力有限;(2)操作技术要求高,依赖经验性判断;(3)重复给药可增加操作复杂度与感染风险^[49-50]。

3 鞘内注射的临床研究现状

3.1 临床试验及回顾性研究

近年来,多项临床试验发现,鞘内注射在 NSCLC 脑膜转移治疗中具有重要价值,尤其对 EGFR 突变型患者有显著疗效。以下详细分析这些研究的主要发现和临床意义。

哈尔滨医科大学附属第二医院信涛教授团队的研究首次证实了培美曲塞鞘内化疗在 NSCLC 脑膜转移治疗中的疗效。该团队最初在一项纳入 30 例 EGFR 突变 NSCLC 脑膜转移患者的研究中发现,接受 50 mg 培美曲塞治疗的患者 mOS 达 9 个月,临

床缓解率高达 84.6%,且整体不良反应可控^[48]。随后,团队进一步开展的一项包含 132 例患者的单臂 II 期临床试验再次验证了该标准化方案的可行性,mOS 进一步延长至 12 个月。研究还通过详尽的毒性谱分析为临床不良反应的规范管理提供了关键依据,也为后续联合治疗策略的探索奠定了重要的剂量学基础^[8]。

中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院张永昌教授团队的研究表明,鞘内注射培美曲塞治疗 TKIs 耐药的 EGFR 突变 NSCLC 脑膜转移患者,mOS 达 12 个月,6 个月生存率为 68%,且疗效与神经系统症状及 KPS 评分的改善显著相关。治疗相关不良反应以 1~2 级骨髓抑制为主,安全性良好,为该类患者提供了一个潜在的有效治疗选择^[51]。此外,Xu 等^[52]开展的一项针对 29 例难治性 NSCLC 脑膜转移患者的 II 期试验证实,鞘内注射培美曲塞联合地塞米松方案具有显著疗效与良好安全性,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 10.03 个月,mOS 达 20.37 个月,显著优于既往研究报道的历史数据(9.5~12.0 个月)。研究首次提出,将 CSF 肿瘤标志物水平较基线下降或上升 $\geq 35\%$ 分别作为预测治疗有效与疾病进展的阈值,且大多数患者(93.1%)仅出现 1~2 级治疗相关不良事件,进一步证实了该联合方案良好的耐受性。

在给药技术方面,Li 等^[53]的一项 I 期研究首次评估了经 Ommaya 储液囊鞘内注射培美曲塞(30 mg)治疗肺腺癌脑膜转移的安全性、药代动力学及疗效。该研究纳入 23 例多线治疗失败的患者,采用剂量递增设计,结果显示,mPFS 和 mOS 分别为 6.3 个月和 9.5 个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)达 43.5%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 82.6%。研究证实 Ommaya 储液囊给药较腰椎穿刺能显著提高 CSF 药物浓度并延长维持时间,从而提供更高效、稳定的局部暴露,同时减少穿刺相关并发症。

在鞘内注射化疗单药疗效得到验证的基础上,联合治疗策略成为进一步提升疗效的重要研究方向。一项创新性病例研究报道了采用双倍剂量奥希替尼($160 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合鞘内注射培美曲塞(30 mg/次,每 2~3 个月为 1 个疗程,每个疗程注射 2~3 次)的治疗方案^[54]。该患者在完成 3 个疗程后,CSF 中肿瘤细胞被清除,神经功能症状显著改善,仅出现轻微不良反应。该患者自确诊脑膜转移起 OS 已

达 28 个月,表明该方案可能对晚期 EGFR 突变 NSCLC 脑膜转移患者具有良好的治疗效果和可控的安全性。

在这一背景下,鞘内注射免疫检查点抑制剂成为重要的探索方向。Ruan 等^[55]首次报道了 1 例 EGFR 突变肺腺癌脑膜转移患者经鞘内注射纳武利尤单抗和白细胞介素-2(interleukin-12, IL-2)后,其颅内病灶缩小,神经功能获得改善,且未发生 3 级及以上不良事件,为该疗法的可行性提供了初步依据。信涛团队开展的 LMIS 研究是首项评估鞘内注射 PD-1 抑制剂(信迪利单抗)用于难治性 NSCLC 脑膜转移的人体试验。该研究采用“3+3”剂量递增设计,其核心贡献在于确定了 40 mg 为推荐剂量,并证实了该给药途径下信迪利单抗的短期安全性良好(不良事件均为 1~2 级),为后续疗效探索奠定了基础^[56]。

3.2 传统药物的局限性及应用现状

鞘内注射化疗药物是目前治疗脑膜转移的重要手段之一。MTX 通过抑制二氢叶酸还原酶阻断肿瘤细胞 DNA 合成,属于细胞周期特异性药物。其在 CSF 中的半衰期为 4.5~8.0 h,标准方案分为诱导期(每周 2 次,共 4 周)、巩固期(每周 1 次,共 4 周)和维持期(每月 1 次,直至疾病进展),每次给药剂量为 10~15 mg^[28]。一项回顾性研究显示,MTX 鞘内注射可显著缓解临床症状,并改善患者生活质量^[57]。另有前瞻性研究表明,适当提高 MTX 剂量(如 10 mg 与 15 mg 比较)可进一步缓解临床症状^[58]。

塞替派为烷化剂类细胞周期非特异性抗肿瘤药物,其作用机制主要通过引起 DNA 交联损伤以抑制肿瘤细胞增殖。该药的鞘内给药常规剂量为每次 10 mg,其疗程设计与 MTX 基本一致^[28]。目前,塞替派多用于一线治疗失败后的挽救治疗,在乳腺癌和肺癌脑膜转移患者中均表现出良好的安全性和一定的临床缓解率,其主要不良反应为骨髓抑制^[59]。

阿糖胞苷作为嘧啶类核苷类似物,可通过抑制 DNA 聚合酶干扰肿瘤细胞增殖。其标准鞘内给药剂量为 25~100 mg,疗程设计与 MTX 基本一致^[28]。其脂质体制剂能在 CSF 中维持有效浓度达 7~14 d,可每 2 周给药 1 次,显著提高了给药便利性^[34]。研究显示,鞘内注射阿糖胞苷联合全身治疗较单纯全身化疗可使 mOS 延长 3.3 个月(7.3 个月 *vs.* 4.0 个月),并改善脑膜转移相关 PFS(3.8 个月 *vs.* 2.2 个月)^[60]。

联合用药方面,一项随机对照试验显示,MTX 联合阿糖胞苷的鞘内治疗方案在总体缓解率上并未显著优于 MTX 单药,但其疗效在不同肿瘤类型的患者中存在差异:乳腺癌脑膜转移患者对 MTX 单药反应更佳,而肺癌脑膜转移患者则更多从联合方案中获益^[61]。鉴于传统化疗药物的疗效局限,当前的研究重点已逐渐转向新型药物及联合治疗策略。

3.3 鞘内注射联合全身治疗的前景

鞘内注射联合全身治疗为 NSCLC 脑膜转移提供了新的治疗范式。该策略的核心在于实现空间与机制上的双重协同:鞘内注射作为局部精准干预手段,能绕过 BBB,在 CSF 中建立有效药物浓度,直接清除悬浮肿瘤细胞;而全身治疗则承担系统控制职责,可抑制全身其他部位病灶进展,并预防新转移灶的形成。对 BBB 具有穿透性的药物(如奥希替尼)与鞘内注射联合更能形成中枢与外周协同作用的治疗格局,从而增强整体疗效^[62]。

临床研究已证实该联合策略的潜力。Zhong 等^[54]的研究采用双倍剂量奥希替尼($160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)以增强对全身和脑实质病灶的控制力,同时通过周期性鞘内注射培美曲塞清除 CSF 中的肿瘤细胞,使 1 例晚期患者获得了长达 28 个月的生存期,展现了协同治疗在难治性患者中的突破性疗效。

联合治疗的探索并不仅限于靶向药物。Geng 等^[39]的一项回顾性分析显示,鞘内注射培美曲塞联合不同类型的全身方案(包括含铂双药化疗、替吉奥或 TKI 类药物),可使 DCR 达 76.5%,mOS 为 20 个月,且不良事件以 1~2 级血液学毒性为主。提示鞘内治疗与多种作用机制的全身疗法之间存在广泛的兼容性与协同潜力。此外,LMIS 研究探索了鞘内注射信迪利单抗在多重治疗失败患者中的疗效,ORR 为 38.9%,为鞘内免疫治疗在耐药患者中的应用提供了初步临床证据^[56]。

尽管联合治疗展现出协同增效的潜力,但目前证据仍以小样本回顾性研究为主,缺乏高级别循证依据。未来需通过多中心前瞻性试验明确联合用药的时机、顺序及潜在毒性叠加,以推动该策略向标准化、个体化方向发展。

4 疗效评估与安全性监测

4.1 临床疗效评价指标

在评估鞘内注射治疗 NSCLC 脑膜转移的疗效时,需要综合运用生存期、生活质量、影像学改变等

多维指标。这些指标有助于全面评估治疗效果,并为制定个体化治疗方案提供依据^[56,62]。

生存期是评估临床疗效的关键指标,主要包括 OS 和 PFS^[63]。信涛团队开展的大样本研究显示,患者 mOS 达 12 个月,为鞘内注射治疗的疗效提供了明确的终点指标支持^[8]。张永昌团队的研究则进一步揭示,患者卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分的改善与良好的生存结局显著相关,表明治疗不仅延长了生存时间,也提高了生活质量^[51]。

脑膜转移病灶的评估需遵循神经肿瘤反应评估(response assessment in neuro-oncology, RANO)标准,包括神经系统检查、CSF 检测及增强 MRI 影像学评估等多个方面^[64-65]。生活质量评估对于晚期肿瘤患者至关重要,通常采用 KPS 或美国东部肿瘤合作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态(performance status, PS)评分等量表进行评估^[66]。鞘内治疗能有效缓解头痛、恶心呕吐、视力障碍等神经系统症状,这些症状的改善与生活质量的提升密切相关。

Laird 等^[67]的大型研究证实,ECOG PS 评分和症状负担与欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量问卷(Quality of Life Questionnaire C-30, QLQ-C30)量表评分显著相关($P<0.001$)。功能状态尚可(ECOG PS 0~1 分)的患者中,随着健康状况恶化,其整体健康评分从 56.3 分降至 45.3 分,疲劳评分从 44.5 分升至 57.2 分,从而确立了“症状与功能状态恶化导致生活质量量表评分下降”的明确关系。TAX 326 临床试验进一步验证,接受有效化疗的患者在疼痛控制($P=0.03$)和 KPS 评分维持方面表现更佳,并最终在生活质量量表上表现出显著改善($P<0.001$)^[68]。

综上,鞘内注射治疗能有效缓解神经系统症状,而症状缓解正是改善导致生活质量评分下降的核心因素,因此该治疗可通过缓解症状,实现由标准化生活质量量表所衡量的、可观测的改善。

4.2 常见药物不良反应及其管理

鞘内注射化疗药物治疗 NSCLC 脑膜转移具有重要临床价值,但伴随的不良反应主要包括血液学毒性、神经根刺激及肝功能异常^[69-70],其中血液学毒性最为常见。一项 I 期研究中,3 级及以上骨髓抑制发生率为 38.5%,并报告了 1 例致死性事件^[69]。

而通过预防性补充叶酸与维生素 B12 可将其发生率显著降至 17%^[70]。肝功能异常(主要为肝酶升高)发生率为 15.4%,且绝大多数为 1~2 级,未见致死性报告^[69]。神经根反应发生率为 11.8%~38.5%,多数为 1~2 级,3 级及以上发生率为 2.9%~15.4%。所有事件均为暂时性并可自行缓解,无长期后遗症^[70]。

除药物本身的不良反应外,鞘内注射作为有创操作,还可能引发穿刺相关并发症,包括局部出血、感染及低颅压性头痛等^[42, 71]。这些并发症通常可通过严格无菌操作、规范穿刺技术及完善术后护理予以预防。若发生严重并发症,应及时中断治疗并重新评估治疗方案^[72-73]。

总体而言,鞘内注射培美曲塞等药物所致不良反应大多为轻至中度,且多数可通过临床监测(如血常规、肝功能)与积极干预(如补充维生素、对症支持)得到有效控制。随着临床经验积累和给药方案优化,其安全性管理将持续改善,为患者带来更为安全有效的治疗选择。

4.3 长期随访:生存获益显著

鞘内注射治疗 NSCLC 脑膜转移的长期安全性数据对于评估其持续获益与潜在风险至关重要,其临床价值主要体现在三个方面。

首先,不断积累的长期生存病例正在改变临床对脑膜转移预后的传统认知。一项个案报告显示,ALK 阳性患者通过序贯使用劳拉替尼及后续的鞘内注射培美曲塞治疗,自确诊脑膜转移后,生存期长达约 8 年^[74]。表明对于特定分子亚型患者,采用鞘内注射与全身治疗相结合的综合策略有望实现脑膜转移的长期控制,部分患者甚至可实现长期带瘤生存。

其次,鞘内注射治疗为后续治疗创造了宝贵窗口。信涛团队的研究中,患者 mOS 达 12 个月,意味着获得了近 1 年的疾病稳定期^[8]。更重要的是,CNS 的有效控制防止了患者因神经功能恶化而丧失治疗机会,使其后续能够接受新型抗体药物偶联物等治疗。研究证实,能接受≥2 线后续治疗的脑膜转移患者生存获益更佳^[40]。

此外,疾病管理模式正从被动应对转向主动管理。Ommaya 储液囊等植入式装置使鞘内注射治疗可实现“定期、按需”的长期维持^[53]。结合 CSF 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等动态监测手段^[75],医生可主动评估肿瘤负荷,并及时调整治疗频率,实现真正的个体化长周期管理。

长期随访数据显示,鞘内注射治疗不仅显著延长了部分患者的生存期,更通过控制 CNS 病灶,为后续全身治疗创造了机会。随着 Ommaya 储液囊等植入装置与动态监测技术的应用,鞘内注射治疗正逐步实现从被动应对到主动管理的转变,推动脑膜转移向慢性病管理模式演进。

5 未来研究方向与挑战

5.1 新型药物的鞘内应用前景

鞘内注射治疗 NSCLC 脑膜转移的新型药物研发为临床治疗带来新的希望。培美曲塞作为新型叶酸代谢抑制剂,通过阻断嘌呤和嘧啶合成诱导肿瘤细胞凋亡,并表现出良好的安全性特征^[36, 76]。吉林大学第一医院开展的 I 期临床研究显示,10 mg 培美曲塞鞘内治疗用于非鳞 NSCLC 挽救性治疗的 DCR 达到 53.8%,展现出良好的疗效和耐受性^[70],提示对经过选择的脑膜转移患者,采用包含鞘内化疗在内的积极、综合治疗策略可能是实现疾病长期控制的新途径。

鞘内免疫治疗的重要潜力在于其可能直接调节并逆转脑膜转移灶的免疫抑制微环境。LMIS 研究在提供安全性数据的同时,观察到 38.9% 的 ORR,初步证实 PD-1 抑制剂在 CSF 中能够有效激活局部抗肿瘤免疫应答^[56]。该结果与 Ruan 等^[55]报道的鞘内注射纳武利尤单抗联合 IL-2 后颅内病灶缩小的案例相互印证。表明鞘内免疫治疗可通过阻断免疫检查点有效逆转局部免疫抑制状态,从而重建抗肿瘤免疫应答。

更具前沿性的研究方向涉及细胞免疫治疗领域。研究显示,在复发性胶质母细胞瘤患者中,鞘内注射靶向 EGFR 与 IL-13 受体 $\alpha 2$ (IL-13 receptor subunit alpha-2, IL13R $\alpha 2$)的双价 CAR-T 细胞展现出良好的安全性和初步抗肿瘤活性:部分患者实现了影像学可见的病灶缩小,并在 CSF 中检测到 CAR-T 细胞扩增,提示鞘内注射有望成为细胞免疫治疗的新途径^[77]。

此外,部分新型靶向药物(如针对 EGFR exon20 插入突变的抑制剂、MET 抑制剂等)亦有望通过鞘内注射途径在 CSF 中维持有效浓度。然而,这些新型治疗模式在 NSCLC 脑膜转移中的应用尚处于探索阶段,目前仅见于个案报告或早期临床尝试,仍缺乏系统性的研究证据。

5.2 挑战

鞘内注射治疗 NSCLC 脑膜转移虽展现出一定潜力,但仍面临多方面挑战,未来研究需聚焦以下几个方向。

首先,药物研发与方案优化仍显不足。现有化疗药物疗效有限且毒性显著,而培美曲塞等新型药物尚未形成统一的给药方案,剂量范围差异较大,缺乏标准化策略。未来需加强药代动力学研究以推动方案的标准化与个体化。

其次,联合治疗模式仍需深入探索。鞘内注射联合全身治疗虽在个案中显示出协同效应及生存获益,但目前证据多来源于小样本回顾性研究,尚缺乏高级别循证依据。此外,现有研究多聚焦于与 TKIs 的联合,其与全身化疗、免疫治疗等其他模式的组合策略、毒性叠加风险及最佳应用时机均有待进一步明确。

第三,递药系统有待改进。当前腰椎穿刺和 Ommaya 储液囊等给药方式存在操作侵入性强、药物分布不均等局限。尽管脂质体、纳米颗粒等新型递药系统在改善药物分布方面展现出潜力,但其临床转化仍处于早期阶段,安全性与有效性尚需系统验证。

第四,预测性生物标志物缺乏。脑膜转移灶具有高度异质性,不同 EGFR 突变类型对靶向治疗响应存在显著差异。例如,EGFR 19del 突变患者通常比 L858R 突变患者具有更高的缓解率和更长的生存期,而 EGFR 20ins 突变患者则多数对现有 EGFR-TKIs 耐药。CSF ctDNA 检测虽有望动态反映基因谱变化,但与其与治疗反应之间的相关性尚未完全建立^[75],未来需构建基于多组学的动态监测体系,以更好地指导个体化治疗。

最后,新兴技术的应用需稳步推进。CAR-T 细胞免疫疗法在胶质瘤中已取得初步进展,但在肺癌脑膜转移中的应用仍属空白。人工智能辅助疗效预测、新型靶向药物的鞘内转化及基因编辑等技术虽前景广阔,但也伴随潜在风险,需在严格监管与伦理框架下系统开展转化研究,以推动鞘内注射治疗的标准化进程。

6 结论

鞘内注射为 NSCLC 脑膜转移患者提供了突破 BBB 限制的有效治疗途径,通过提高 CSF 中的药物浓度以增强局部抗肿瘤活性,同时降低全身毒性反

应,有助于改善患者的神经系统症状,并为患者生存预后带来积极影响。然而,目前该疗法仍面临标准化方案缺乏、预测性生物标志物不足等挑战。未来需通过多中心临床研究建立规范化的治疗体系,并进一步探索其与靶向治疗、免疫治疗等全身策略的联合应用,以提升其临床价值。

参考文献

- [1] 徐燕,李龙芸,王孟昭.非小细胞肺癌脑膜转移诊疗现状[J].中国肺癌杂志,2015,18(10):626-632. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.10.05.
- [2] ERNANI V, GANTI A K. Immunotherapy in treatment naïve advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(Suppl 3): S412-S421. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.94.
- [3] CHIANG C L, YANG H C, LUO Y H, et al. Leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer after stereotactic radiosurgery for brain metastasis [J]. J Neurosurg, 2022, 139(2): 385-392. DOI: 10.3171/2022.11.JNS221888.
- [4] 马春华,姜榕,李金铎,等.肺癌脑膜转移的研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17(9):695-700. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.09.10.
- [5] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx221.
- [6] WANG X M, YAO C, QUAN L, et al. A review on intrathecal administration of medications for leptomeningeal metastases in solid tumors [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1472945. DOI: 10.3389/fphar.2025.1472945.
- [7] PAN Z Y, CHEN K Z, HE H, et al. A phase II study of concurrent involved-field radiotherapy and intrathecal chemotherapy for leptomeningeal metastasis from solid tumors [J]. Radiother Oncol, 2023, 186: 109740. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109740.
- [8] FAN C, JIANG Z, TENG C, et al. Efficacy and safety of intrathecal pemetrexed for TKI-failed leptomeningeal metastases from EGFR+ NSCLC: an expanded, single-arm, phase II clinical trial [J]. ESMO Open, 2024, 9(4): 102384. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102384.
- [9] ABBOTT N J, PATABENDIGE A A K, DOLMAN D E M, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 13-25. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
- [10] WU D, CHEN Q, CHEN X J, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 217. DOI: 10.1038/s41392-023-01481-w.
- [11] GUAN Z Y, LAN H Y, CAI X, et al. Blood-brain barrier, cell junctions, and tumor microenvironment in brain metastases, the biological prospects and dilemma in therapies [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 722917. DOI: 10.3389/fcell.2021.722917.
- [12] UPTON D H, UNG C, GEORGE S M, et al. Challenges and opportunities to penetrate the blood-brain barrier for brain cancer therapy [J]. Theranostics, 2022, 12(10): 4734-4752.

- DOI: 10.7150/thno.69682.
- [13] HAUMANN R, VIDEIRA J C, KASPERS G J L, et al. Overview of current drug delivery methods across the blood–brain barrier for the treatment of primary brain tumors [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1121–1131. DOI: 10.1007/s40263-020-00766-w.
- [14] TELEANU R I, PREDA M D, NICULESCU A G, et al. Current strategies to enhance delivery of drugs across the blood–brain barrier [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 987. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050987.
- [15] FONG C W. Permeability of the blood–brain barrier: molecular mechanism of transport of drugs and physiologically important compounds [J]. *J Membr Biol*, 2015, 248(4): 651–669. DOI: 10.1007/s00232-015-9778-9.
- [16] SIMONIS B, VIGNONE D, GONZALEZ PAZ O, et al. Transport of cationic liposomes in a human blood brain barrier model: role of the stereochemistry of the gemini amphiphile on liposome biological features [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 627: 283–298. DOI: 10.1016/j.jcis.2022.07.025.
- [17] CORNELISSEN F M G, MARKERT G, DEUTSCH G, et al. Explaining blood–brain barrier permeability of small molecules by integrated analysis of different transport mechanisms [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(11): 7253–7267. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01824.
- [18] BARKER S J, THAYER M B, KIM C, et al. Targeting the transferrin receptor to transport antisense oligonucleotides across the mammalian blood–brain barrier [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(760): eadi2245. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi2245.
- [19] ZHAO J, YE X, XU Y, et al. EGFR mutation status of paired cerebrospinal fluid and plasma samples in EGFR mutant non-small cell lung cancer with leptomeningeal metastases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(6): 1305–1310. DOI: 10.1007/s00280-016-3155-y.
- [20] CHEN G Y, LIANG S K, WEI Y F, et al. Determining plasma and cerebrospinal fluid concentrations of EGFR-TKI in lung cancer patients [J]. *Anal Biochem*, 2023, 669: 115115. DOI: 10.1016/j.ab.2023.115115.
- [21] ZHOU S J, XIE J J, HUANG Z Q, et al. Anti-PD-(L)1 immunotherapy for brain metastases in non-small cell lung cancer: Mechanisms, advances, and challenges [J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 166–179. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.043.
- [22] ZHAO J X, ZENG R, LI X H, et al. Dura immunity configures leptomeningeal metastasis immunosuppression for cerebrospinal fluid barrier invasion [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(12): 1940–1961. DOI: 10.1038/s43018-024-00858-2.
- [23] RUAN H Y, WANG Z, SUN Z W, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the characteristics of cerebrospinal fluid tumour environment in breast cancer and lung cancer leptomeningeal metastases [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(6): e885. DOI: 10.1002/ctm2.885.
- [24] IM K W, HUPPERT L A, MALEVANCHIK L, et al. High-dimensional immune cell profiling of cerebrospinal fluid from patients with metastatic breast cancer and leptomeningeal disease [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 22. DOI: 10.1038/s41523-023-00526-1.
- [25] SCOTT E N, GOCHER A M, WORKMAN C J, et al. Regulatory T cells: barriers of immune infiltration into the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 702726. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702726.
- [26] LAROCHELLE C, ALVAREZ J I, PRAT A. How do immune cells overcome the blood–brain barrier in multiple sclerosis? [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(23): 3770–3780. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.04.066.
- [27] GALSTYAN A, MARKMAN J L, SHATALOVA E S, et al. Blood–brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3850. DOI: 10.1038/s41467-019-11719-3.
- [28] BEAUCHESNE P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 871–879. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70034-6.
- [29] CAO D H, NAIYILA X, LI J Z, et al. Potential strategies to improve the effectiveness of drug therapy by changing factors related to tumor microenvironment [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 705280. DOI: 10.3389/fcell.2021.705280.
- [30] EL-TANANI M, RABBANI S A, BABIKER R, et al. Unraveling the tumor microenvironment: Insights into cancer metastasis and therapeutic strategies [J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216894. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216894.
- [31] KHAWAR IALI, KIM J H, KUH H J. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment [J]. *J Control Release*, 2015, 201: 78–89. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.12.018.
- [32] PELLERINO A, BRASTIANOS P K, RUDÀ R, et al. Leptomeningeal metastases from solid tumors: recent advances in diagnosis and molecular approaches [J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2888. DOI: 10.3390/cancers13122888.
- [33] AJEEB R, CLEGG J R. Intrathecal delivery of macromolecules: clinical status and emerging technologies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 199: 114949. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114949.
- [34] FOWLER M J, COTTER J D, KNIGHT B E, et al. Intrathecal drug delivery in the era of nanomedicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 165/166: 77–95. DOI: 10.1016/j.addr.2020.02.006.
- [35] ADJEI A A. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 5(Suppl 2): S51–S55. DOI: 10.3816/clc.2004.s.003.
- [36] WANG H, DU X H, LIU W W, et al. Combination of betulinic acid and EGFR-TKIs exerts synergistic anti-tumor effects against wild-type EGFR NSCLC by inducing autophagy-related cell death via EGFR signaling pathway [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 215. DOI: 10.1186/s12931-024-02844-9.
- [37] ZHAI J Q, GU X, LIU Y, et al. Chemotherapeutic and targeted drugs-induced immunogenic cell death in cancer models and antitumor therapy: an update review [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2023, 14: 1152934. DOI: 10.3389/fphar.2023.1152934.
- [38] LI J, WU A, KIM S. Mechanistic modeling of intrathecal chemotherapy pharmacokinetics in the human central nervous system [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(7): 1397–1408. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3062.
- [39] GENG D, GUO Q Q, HUANG S Y, et al. A retrospective study of intrathecal pemetrexed combined with systemic therapy for leptomeningeal metastasis of lung cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221078429. DOI: 10.1177/15330338221078429.

- [40] ZHOU T, ZHU S F, XIONG Q, et al. Intrathecal chemotherapy combined with systemic therapy in patients with refractory leptomeningeal metastasis of non-small cell lung cancer: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 333. DOI: 10.1186/s12885-023-10806-5.
- [41] 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. DOI: 10.3389/fonc.2018.00509.
- [42] REIS A E, SPANO M, DAVIS-HAYES C, et al. Lumbar puncture complications: a review of current literature [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2024, 28(8): 803-813. DOI: 10.1007/s11916-024-01262-2.
- [43] COGNAT E, KOEHL B, LILAMAND M, et al. Preventing post-lumbar puncture headache [J]. *Ann Emerg Med*, 2021, 78(3): 443-450. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.019.
- [44] GARG K, GUPTA D, SINGH M, et al. Comparison of a bolt-connected external ventricular drain with a tunneled external ventricular drain: a narrative review and meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(2): 937-949. DOI: 10.1007/s10143-021-01639-6.
- [45] CHEN L Y, HE M Z, SHI L, et al. Effects of modified external ventricular drainage vs. an Ommaya reservoir in the management of hydrocephalus with intracranial infection in pediatric patients [J]. *Front Neurol*, 2024, 14: 1303631. DOI: 10.3389/fneur.2023.1303631.
- [46] PEYRL A, CHOCHOLOUS M, AZIZI A A, et al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(1): 139-145. DOI: 10.1007/s11060-014-1531-1.
- [47] GERNERT M, FEJA M. Bypassing the blood-brain barrier: direct intracranial drug delivery in epilepsies [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 1134. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121134.
- [48] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.018.
- [49] RAHMAN M M, LEE J Y, KIM Y H, et al. Epidural and intrathecal drug delivery in rats and mice for experimental research: fundamental concepts, techniques, precaution, and application [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1413. DOI: 10.3390/biomedicines11051413.
- [50] NAGPAL A S, PROBERT S, BHINDER A, et al. Intrathecal contrast spread pattern in contralateral oblique view during a cervical interlaminar epidural steroid injection [J]. *Pain Med*, 2022, 23(3): 590-591. DOI: 10.1093/pm/pnab302.
- [51] LI L Q, HUANG Z, CHEN Y Q, et al. Intrathecal pemetrexed improves survival outcomes in previously treated EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with leptomeningeal metastases [J]. *Heliyon*, 2024, 10(24): e40703. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e40703.
- [52] XU Q S, HUANG K Y, TONG L Q, et al. Intrathecal pemetrexed efficacy and cerebrospinal fluid tumor marker response in refractory leptomeningeal metastasis of non-small-cell lung cancer: a single-arm phase II trial [J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 301. DOI: 10.1186/s12916-025-04134-7.
- [53] 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): e94-e104. DOI: 10.1016/j.clcl.2022.11.011.
- [54] ZHONG W J, WU L Q, HUANG L X, et al. Double-dose osimertinib combined with intrathecal injection of pemetrexed improves the efficacy of EGFR-mutant non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: case report and literature review [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1377451. DOI: 10.3389/fonc.2024.1377451.
- [55] RUAN Z H, ZENG L, ZHANG J, et al. Intrathecal nivolumab and IL-2 for treatment of leptomeningeal metastases in EGFR-mutated lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2025, 204: 108586. DOI: 10.1016/j.lungcan.2025.108586.
- [56] FAN C J, HU Y Y, TENG C, et al. Intrathecal sintilimab for leptomeningeal metastases of non-small cell lung cancer failed from targeted therapy and intrathecal chemotherapy (LMIS study) [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(6): 1559-1566. DOI: 10.1093/neuonc/noaf025.
- [57] 吴熙, 李峻岭, 肖建平, 等. 甲氨蝶呤鞘内注射治疗脑膜癌病疗效和安全性的临床观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(5): 252-256. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.05.08.
- [58] 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. DOI: 10.1093/jcco/hyab155.
- [59] 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.
- [60] 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. DOI: 10.1093/neuonc/noz201.
- [61] 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. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.10.1655.
- [62] ZHONG W J, WU L Q, QIU Z G, et al. Intrathecal pemetrexed chemotherapy combined with systemic therapy in patients with non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastases: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1545174. DOI: 10.3389/fonc.2025.1545174.
- [63] GYAWALI B, HEY S P, KESSELHEIM A S. A comparison of response patterns for progression-free survival and overall survival following treatment for cancer with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of correlation and differences in effect sizes [J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(2): e180416. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0416.
- [64] WEN P Y, CHANG S M, VAN DEN BENT M J, et al. Response assessment in neuro-oncology clinical trials [J]. *J Clin Oncol*,

- 2017, 35(21): 2439–2449. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7511.
- [65] GRIGUOLO G, ALDEGHERI V, BOTTOSO M, et al. Radiological response of leptomeningeal metastases according to revised RANO criteria is associated with overall survival in breast cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(6): 1217–1226. DOI: 10.1002/ijc.34571.
- [66] LE RHUN E, PREUSSER M, VAN DEN BENT M, et al. How we treat patients with leptomeningeal metastases [J]. *ESMO Open*, 2019, 4(Suppl 2): e000507. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000507.
- [67] LAIRD B J A, FALLON M, HJERMSTAD M J, et al. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2769–2775. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7742.
- [68] GRALLA R J, THATCHER N. Quality-of-life assessment in advanced lung cancer: considerations for evaluation in patients receiving chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(Suppl 2): S41–S47. DOI: 10.1016/s0169-5002(04)80040-0.
- [69] PAN Z Y, YANG G Z, CUI J W, et al. A pilot phase 1 study of intrathecal pemetrexed for refractory leptomeningeal metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 838. DOI: 10.3389/fonc.2019.00838.
- [70] 潘振宇, 宋媛媛, 姜同超, 等. 培美曲塞鞘内化疗治疗实体肿瘤脑膜转移的临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1): 112–119. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200711-00647.
- [71] HACHÉ M, SWOBODA K J, SETHNA N, et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: nusinersen clinical trial experience [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 899–906. DOI: 10.1177/0883073815627882.
- [72] COHEN-PFEFFER J L, GURURANGAN S, LESTER T, et al. Intracerebroventricular delivery as a safe, long-term route of drug administration [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 67: 23–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.022.
- [73] ORBACH-ZINGER S, JADON A, LUCAS D N, et al. Intrathecal catheter use after accidental dural puncture in obstetric patients: literature review and clinical management recommendations [J]. *Anaesthesia*, 2021, 76(8): 1111–1121. DOI: 10.1111/anae.15390.
- [74] GEZELIUS E, PLANCK M, HAZEM B, et al. Intrathecal pemetrexed for leptomeningeal metastases in a patient with ALK-rearranged lung adenocarcinoma: a case report [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2025, 95(1): 6. DOI: 10.1007/s00280-024-04735-8.
- [75] LI M C, CHEN J, ZHANG B S, et al. Dynamic monitoring of cerebrospinal fluid circulating tumor DNA to identify unique genetic profiles of brain metastatic tumors and better predict intracranial tumor responses in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a prospective cohort study (GASTO 1028) [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 398. DOI: 10.1186/s12916-022-02595-8.
- [76] TOMASINI P, BARLESI F, MASCAUX C, et al. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(3): 198–208. DOI: 10.1177/1758834016644155.
- [77] BAGLEY S J, LOGUN M, FRAIETTA J A, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results [J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1320–1329. DOI: 10.1038/s41591-024-02893-z.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 廖易, 杨丹, 言欢, 等. 鞘内注射在非小细胞肺癌脑膜转移治疗中的研究进展与临床应用[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(5): 630–639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.08.

Cite this article as: LIAO Yi, YANG Dan, YAN Huan, et al. Intrathecal chemotherapy for NSCLC leptomeningeal metastasis: advances and applications [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 630–639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.08.