

脑膜转移瘤诊疗与临床研究共识(2026版)

北京肿瘤学会临床研究专业委员会 中国医院协会肿瘤医院分会

通信作者:王书航,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院廊坊院区药物临床试验研究中心,廊坊 065001, Email: wangshuhang@cicams.ac.cn; 李宁,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心,北京 100021, Email: lining@cicams.ac.cn

【摘要】 脑膜转移瘤是晚期恶性肿瘤的严重并发症之一,恶性程度高,预后差。北京肿瘤学会临床研究专业委员会、中国医院协会肿瘤医院分会组织多学科专家总结了脑膜转移瘤最新的诊断标准和治疗进展,涵盖了外科手术、放疗、系统化疗和鞘内化疗等传统疗法,并强调了靶向治疗和免疫治疗等新兴策略在脑膜转移瘤治疗中的潜力。此外,着重探讨了脑膜转移瘤临床研究设计的关键要素,提出了治疗反应评估和临床试验终点标准化的必要性。为了优化脑膜转移瘤临床研究设计,共识建议采用随机化和盲法设计,结合生物标志物分析和选用适当的统计学工具,以提高临床试验的质量和效率,为脑膜转移瘤的治疗提供更多循证医学支持证据。

【关键词】 脑膜转移瘤; 临床试验设计; 疗效评估; 临床试验终点

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2508500);国家自然科学基金(82272951,82272953)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN725)

Consensus on diagnosis, treatment and clinical research of meningeal metastasis (2026 edition)

Beijing Association of Oncology Clinical Research Committee, China Hospital Association Cancer Hospital Branch

Corresponding authors: Wang Shuhang, Clinical Trial Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital Langfang Campus, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Langfang 065001, China, Email: wangshuhang@cicams.ac.cn; Li Ning, Clinical Trial Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: lining@cicams.ac.cn

【Abstract】 Meningeal metastasis is one of the serious complications of advanced malignant tumors, characterized by high malignancy and poor prognosis. Beijing Association of Oncology Clinical Research Committee and China Hospital Association Cancer Hospital Branch organized multidisciplinary experts to summarize the latest diagnostic criteria and therapeutic advances for meningeal metastasis, covering traditional therapies such as surgical intervention, radiotherapy, systemic chemotherapy, and intrathecal chemotherapy. It also emphasizes the potential of emerging strategies, including targeted therapy and immunotherapy, in the treatment of meningeal metastasis. Furthermore, this consensus focuses on the key elements of clinical research design for meningeal metastasis, highlighting the necessity of standardizing treatment response assessment and clinical trial endpoints. To optimize the design of clinical studies for meningeal metastasis, this consensus recommends the adoption of randomized and blinded designs, combined with biomarker analysis

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250122-00033

收稿日期 2025-01-22 本文编辑 苏在明

引用本文:北京肿瘤学会临床研究专业委员会,中国医院协会肿瘤医院分会.脑膜转移瘤诊疗与临床研究共识(2026版)[J].中华肿瘤杂志,2026,48(3):375-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250122-00033.



and the use of appropriate statistical tools. These measures are aimed at enhancing the quality and efficiency of clinical trials, thereby providing more evidence-based medical support for the treatment of meningeal metastasis.

【Key words】 Meningeal metastasis; Clinical trial design; Efficacy assessment; Clinical trial endpoints

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2508500); National Natural Science Foundation of China (82272951, 82272953)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN72)

实体瘤脑膜转移是晚期恶性肿瘤(如肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等)的一种严重并发症,是指恶性肿瘤通过血液系统转移、脑脊液种植播散或邻近肿瘤直接侵犯脑膜等途径形成转移性病变。脑膜根据解剖结构可分为硬脑膜、蛛网膜、软脑膜三层,并形成硬脑膜下腔、蛛网膜下腔两间隙。实体瘤脑膜转移根据转移发生的具体部位可以分为软脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)和硬脑膜转移(dural metastasis, DM)^[1-2]。LM是指肿瘤细胞在软脑膜表面和蛛网膜下腔内的扩散,几乎全部恶性肿瘤都可能转移到软脑膜,尤其在实体肿瘤如肺癌、乳腺癌、黑色素瘤,以及血液系统恶性肿瘤如白血病和淋巴瘤中较为常见。在实体肿瘤患者中,LM的发病率约为5%~8%,而在血液系统恶性肿瘤患者中则高达5%~15%;LM预后通常较差,接受传统治疗方法的LM患者的总生存期(overall survival, OS)仅有2~4个月^[3-5]。相比之下,由于硬脑膜主要起保护和支持作用,硬脑膜下腔液体较少,故DM更为罕见,据报道,有症状的DM发生率为0.007%~0.04%,但尸检研究提示大约8%~9%的全身性肿瘤患者存在DM^[6-7]。一项包含122例DM患者的回顾性研究发现DM最常来源于乳腺癌、前列腺癌、肺癌、头颈癌和血液系统恶性肿瘤,DM患者的预后稍优于脑实质转移和LM患者,中位OS可达9.5个月^[8]。

肿瘤细胞转移至脑膜的过程复杂,可能涉及多种途径:(1)血源性扩散:肿瘤细胞可能通过血液循环直接侵犯脉络丛或脑实质中的微血管,破坏这些区域的血管内皮屏障,从而进入软脑膜空间。此外,无瓣膜的椎静脉系统(Batson丛)也为前列腺癌等肿瘤逆行播散至硬脑膜提供了途径。(2)神经周围浸润:肿瘤细胞可以利用颅神经、脊髓神经和周围神经的神经间隙迁移进入脑膜,这一途径为肿瘤细胞入侵脑膜提供了便利,尤其当肿瘤细胞通过该途径到达中枢神经系统(central nervous system,

CNS)所需跨越的距离最短时,如头颈部肿瘤沿脑神经转移、脊柱肿瘤沿脊神经根转移。(3)邻近转移病灶的继发性转移:肿瘤细胞可能从其他转移部位继发性侵犯脑膜,特别是当病灶位于易接近脑膜的位置时,如骨髓、脑实质和颅骨的转移灶。(4)淋巴系统转移:有研究发现小鼠的脑膜淋巴管可能参与脑脊液引流,提示淋巴管可能为肿瘤细胞提供了另一条进入软脑膜的潜在途径,然而,该途径在人类脑膜转移中的作用和机制仍需进一步研究来阐明^[9]。这些途径的发现和理解对于揭示肿瘤细胞如何扩散至CNS具有重要意义,并可能为开发新的治疗策略提供线索。

尽管脑膜转移瘤的诊疗已取得了一些进展,但仍面临着重大挑战。因此,应进一步研究以更好地理解脑膜转移瘤的病理生理学,开发更有效的治疗方法,综合考虑转移病灶、原发肿瘤和患者的整体状态来制定治疗方案,并在大型随机对照临床试验中进行严格的测试和验证,为脑膜转移瘤治疗策略的选择提供更多循证支持。当前治疗的局限性突显了个性化治疗的必要性,以及开发新的治疗策略的重要性。为了进一步规范中国脑膜转移瘤的临床研究方法,提高脑膜转移瘤的临床研究水平,推动脑膜转移瘤新药获批,提高临床疗效并改善患者的预后,为各级临床医务人员提供专业的循证医学建议,北京肿瘤学会临床研究专业委员会联合中国医院协会肿瘤医院分会,组织肿瘤内科、外科、影像科和病理科专家,经过共识会议制定了《脑膜转移瘤诊疗与临床研究共识(2026版)》。

一、共识制定方法

共识制定工作小组以脑膜转移瘤、软脑膜转移瘤、硬脑膜转移瘤、meningeal metastasis、leptomeningeal metastasis、dural metastasis等为关键词,检索中国知网、维普网、万方数据知识服务平台、Medline、Web of Science、Embase、Cochrane等数据库,纳入脑膜转移瘤相关临床试验、系统综述、荟

萃分析和指南共识等文献,检索时限为建库至 2024 年 12 月 31 日,并参照 2001 年牛津循证医学中心分级标准对临床证据进行评判。在确定共识草案后,由专家组成员进行多轮讨论并投票,直至达成共识。共识推荐级别分为 3 个等级:(1) I 级推荐:≥90% 的专家委员会成员同意;(2) II 级推荐:75%~<90% 的专家委员会成员同意;(3) III 级推荐:50%~<75% 的专家委员会成员同意。

二、脑膜转移瘤的诊断方法进展

脑膜转移瘤的诊断依赖神经症状、影像学及脑脊液细胞学等证据。脑膜转移瘤的临床表现多样,可表现为全身或局部、严重或轻微的中枢神经系统症状,临床症状取决于受累的中枢神经系统区域,常为多种神经定位症状及体征并存。常见的症状和体征包括颅高压症状(头痛、恶心、呕吐等)、脑积水症状(认知功能障碍、步态异常、小便失禁等)、颅神经受累症状(复视、视觉障碍、面瘫、听力受损、吞咽困难、咀嚼无力等)和神经根症状(下肢无力、肌力减退或颈部和背部疼痛等),DM 还可能合并硬膜下血肿^[1,10-11]。脑脊髓 MRI 是诊断和随访脑膜转移瘤患者或疑似患者的推荐成像方法,应重点观察 MRI 平扫 T2WI 液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)序列与增强 T1WI 或 T1WI/FLAIR 序列,增强 3D MRI 是检测脑膜转移瘤最敏感的技术,特别是结合 FLAIR 延时成像^[12-13]。LM 典型的 MRI 表现包括小脑叶和脑沟、基底池、颅神经、脑表面、侧脑室壁和腰神经根(尤其是马尾神经)的对比增强,软脑膜病变可呈线状或结节状,可分为 5 种主要亚型:线型软脑膜病(A 型);结节型软脑膜病(B 型);线型和结节型混合型软脑膜病,每种类型至少占 20%(C 型);仅为脑积水(D 型-脑积水)或无 LM 神经影像学证据(D 型-正常)。但 MRI 检查结果不具有特异性,应结合特定的临床背景进行解释,并考虑各种鉴别诊断^[1]。DM 通常表现为硬脑膜的异常增强,在 T1 加权对比增强 MRI 图像上可以看到沿着硬脑膜的线性增强。转移性病变更导致硬脑膜的增厚,这可能在 MRI 上呈现为硬脑膜的弥漫性或局部性增厚,可被分类为结节型(从硬脑膜向内生长的圆形体)或弥漫型(沿硬脑膜生长)^[14-15]。脑脊液细胞学检查发现肿瘤细胞(异型细胞)是确诊 LM 的金标准,也可用于监测治疗效果,但较高的假阴性率(可高达 50%)限制了该方法的临床应用^[16]。在临床实践中,腰椎穿刺应在神经影像学检查后进行,以避免穿刺导致的假阳性检查

结果和穿刺带来的风险,例如由于脑转移引起的脑疝或局部大块病变引起的并发症。

推荐意见 1:脑膜转移瘤的诊断应结合神经症状、影像学及脑脊液细胞学等证据,根据临床症状和影像学表现初步确定诊断,对于高度怀疑 LM 但影像学表现阴性的患者,应将脑脊液细胞学检查作为确诊的金标准(推荐级别: I 级)。

三、脑膜转移瘤的干预方式进展

脑膜转移瘤患者预后较差,且神经系统症状和体征通常难以通过治疗干预得到改善。因此,应考虑在全身治疗的基础上采用多学科综合治疗,目标是治疗转移病灶,预防或延缓神经系统症状的恶化,改善患者生活质量,最大程度地延长患者的生存时间^[17]。目前针对脑膜转移瘤的治疗策略包括鞘内药物治疗、全身药物治疗、放疗和外科手术治疗,通过鞘内注射、手术和(或)放疗控制神经系统症状,和(或)全身系统治疗来实现对疾病的综合管理^[18-19]。由于硬脑膜不存在血脑屏障,因此 DM 患者更可能在全身化疗中获益。对于携带特定基因突变的脑膜转移瘤患者,小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和单克隆抗体等靶向治疗为 LM 提供了新颖有效的治疗策略^[20]。以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为代表的免疫治疗也在一些 LM 患者中显示出治疗潜力^[21]。

外科手术在 LM 治疗中通常用于获取部分肿瘤组织用于明确病理和分子病理诊断;也可行 Ommaya 囊置入,提供脑脊液给药的通道;或行侧脑室腹腔分流术以减轻梗阻性脑积水和颅内压升高,改善患者的生活质量^[10,22-23]。DM 的临床表现通常与硬膜下血肿相似,常常累及硬脑膜的范围较大,有时甚至可能诱发硬膜下血肿。对于占位效应不明显的 DM,外科手术主要用于组织活检,明确病理和分子病理诊断;对于占位效应明显者,手术减压可能是一种合理的姑息治疗手段,然而手术干预似乎未能改善患者预后^[24]。考虑到发生脑膜转移瘤的患者均为肿瘤晚期,手术适应证的选择应该更加慎重。

推荐意见 2:外科手术在脑膜转移瘤治疗中应慎重考虑,主要用于病理诊断、提供给药通道及减轻脑积水,对占位效应症状明显的患者可考虑姑息性手术(推荐级别: I 级)。

《中国肿瘤整合诊疗指南——脑转移瘤》推荐对脑膜刺激症状较轻且影像学上可见明确脑膜强

化灶的患者采用全脑放射治疗(whole-brain radiation therapy, WBRT)(40 Gy/分 20 次完成)+脑膜病灶同步加量治疗(60 Gy/分 20 次完成);对既往接受过 WBRT 且间隔时间短的患者,可仅针对脑膜转移瘤病灶行放疗(60 Gy/分 20 次完成);对临床症状高度怀疑脑膜转移瘤但影像学上无明显强化病灶的患者,如脑脊液细胞学检测阳性,可进行 WBRT(50 Gy/分 20 次完成),并结合患者病情严重程度及耐受性选择加入全脊髓放疗(36 Gy/分 20 次完成),放疗后行鞘内化疗直至脑脊液细胞学转阴;对脑膜刺激征明显且无法耐受放疗的患者,建议先行鞘内化疗,待症状好转后尽快行放疗,随后视患者症状、体征变化及耐受性酌情进行鞘内化疗巩固治疗^[13]。WBRT 是对于广泛结节性或线性强化合并症状或同时具有脑实质转移的 LM 最常用的放疗方式和有效的姑息治疗手段,通常耐受性良好,能够缓解症状并改善神经功能,有助于延长患者 OS^[25-26]。对于仅发生 DM 的患者, WBRT 治疗也可改善症状并预防 DM 相关的死亡^[27]。但 WBRT 可能造成神经认知能力减退和脑萎缩等不良反应,为此,目前正在探索海马保护性的 WBRT 联合美金刚等新策略对认知功能的保护作用^[28-29]。立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)的特点是将高剂量照射集中于较小的目标区域,由于 LM 在脑膜表面播散, SRS 无法阻止 LM 沿整个神经轴的进展,并不适合作为 LM 的一线放疗方案,但 SRS(11~20 Gy, 50%~80% 等剂量体积)可考虑用于既往接受过放疗患者局灶性复发或有症状性放射不良反应的挽救选择^[30]。对于 DM 患者,标准治疗联合辅助 SRS 有助于更好地控制局部疾病,增加患者 OS^[31]。相比于 SRS, 质子全脑全脊髓放疗(proton craniospinal irradiation, pCSI)可以覆盖整个软脑膜室,利用质子的特性在精确靶向软脑膜内肿瘤细胞的同时最小化对周围健康组织的损害,更适用于 LM 患者^[32]。一项关于 pCSI 与光子受累野放疗(包括 WBRT 和/或局灶性放疗)治疗乳腺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) LM 的 II 期随机对照试验表明,相比于传统放疗策略, pCSI(3 Gy×10 次, 每天)提供了显著的生存获益,同时未增加重度放疗不良反应^[33]。质子放疗在 DM 治疗中也可能具有潜在优势,尤其适合治疗手术风险高或无法手术切除的转移病变,以及对常规放射治疗反应不佳的患者,需更多的临床研究来进一步验证该技术在脑膜转移瘤治疗中的安全性和

有效性。

推荐意见 3:对于脑膜转移瘤患者, WBRT 是常用的姑息治疗手段,对于广泛结节性或线性强化合并症状或同时具有脑实质转移者,可考虑采用海马保护性 WBRT 联合药物以减少认知损害。SRS 适用于局灶性复发或有症状性放射不良反应的挽救治疗,质子放疗可能为无法手术或对常规放疗反应不佳的患者提供更好的治疗选择, pCSI 能为需要全脑脊髓照射的患者提供更有效且不良反应更小的治疗选择(推荐级别: I 级)。

欧洲神经肿瘤学协会(European Association of Neuro-Oncology, EANO)和欧洲内科肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)联合发布的《实体瘤软脑膜转移: EANO-ESMO 临床实践指南诊断、治疗和随访》推荐,对脑脊液细胞学或活检阳性、MRI 下具有典型的线性病变或不伴结节性病变的 LM 患者,应考虑鞘内治疗;在条件允许时,应尽量通过脑室而不是腰椎穿刺途径进行给药;大多数结节性病变或不伴线性病变的 LM 患者应考虑基于原发肿瘤和既往治疗的全身药物治疗^[1]。

系统化疗适用于病灶体积较大或脑脊液循环障碍的 LM 患者,可作为无驱动基因突变的 LM 患者的首选治疗方法^[18, 34-35]。LM 系统化疗的常用药物包括高剂量甲氨蝶呤(3~8 g/m²)和高剂量阿糖胞苷(3 g/m², 尤其针对血液系统疾病)、紫杉醇类和卡培他滨(尤其是用于乳腺癌)、铂类和培美曲塞(主要用于肺癌)、替莫唑胺等^[4]。系统化疗的使用需要根据原发肿瘤类型和患者的具体情况进行个体化选择,可与放疗、靶向治疗和免疫治疗等其他治疗手段联合使用,以实现最佳的治疗效果和最小的不良反应。

脑脊液化疗通过将药物直接注入脑脊液中来绕过血脑屏障,在最小化全身不良反应的同时实现对转移灶的高浓度药物暴露,是非结节性和非块状 LM 的最常见治疗方法^[1, 36]。常用药物包括甲氨蝶呤、(脂质体)阿糖胞苷、培美曲塞、噻替哌^[37]。一项 I/II 期临床试验表明,对于靶向治疗失败的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的 NSCLC-LM 患者,使用 50 mg 培美曲塞进行脑脊液化疗(第 1 周第 1、5 天给药,后每 3 周 1 次行 4 周期给药,然后每月 1 次给药)是安全有效的,接受该方案治疗的患者临床缓解率为 84.6%,中位 OS 达 9 个月,显著优于传统的治疗方案^[38]。



单药甲氨蝶呤通常按照 10~15 mg 1 周 2 次诱导治疗共 4 周, 1 周 1 次巩固后每月 1 次维持治疗模式给药。在一项探索不同剂量甲氨蝶呤脑脊液化疗治疗 LM 的 II 期前瞻性临床试验中($n=53$), 15 mg 剂量并未带来显著生存获益, 但可在不增加不良反应发生率的情况下更有效地缓解临床症状^[39]。噻替哌脑脊液化疗在临床研究中探索作为脑脊液化疗方案耐药或不耐受的 LM 患者的替代或挽救治疗, 10 mg 每周 2 次为常用给药剂量^[40-41]。脑脊液化疗联合放疗方面, 一项 II 期研究提示, 脑脊液化疗(甲氨蝶呤 15 mg 或阿糖胞苷 50 mg, 每周 1 次)与受累野放疗(总计 40 Gy, 2 Gy/次)同时进行使得常见实体瘤来源的 LM 患者的中位 OS 达到 6.5 个月, 既往接受过靶向治疗的患者中位 OS 为 6.3 个月, 提示脑脊液化疗联合放疗对于 LM 也是一种有效且安全的治疗选择, 包括接受靶向治疗期间发生 LM 的患者^[37]。脑脊液化疗联合全身治疗(包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗的单独或联合治疗)也有助于改善乳腺癌 LM 患者的预后($HR=0.47$, 95% $CI: 0.35 \sim 0.62$)^[42]。一项 III 期随机对照试验表明, 在全身治疗中加用鞘内脂质体阿糖胞苷(每 14 d 注射 50 mg, 持续注射 5 次, 随后每月注射 50 mg)可改善 LM 相关的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[43]。鞘内注射靶向或免疫治疗药物在 LM 治疗中也展现出重要作用。一项 II 期研究发现, 每周鞘内注射 150 mg 曲妥珠单抗使得人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性乳腺癌 LM 患者的中位 OS 达 7.9 个月, 且未出现到 3 级以上不良反应^[44]。在一项 I 期试验中, 对黑色素瘤 LM 患者同时进行程序性死亡受体 1 (programmed death protein-1, PD-1) 抑制剂纳武利尤单抗的鞘内注射(每 2 周 50 mg)和静脉注射(每 2 周 240 mg)治疗, 具有潜在疗效且耐受性良好(包括既往接受过抗 PD-1 治疗的患者), 中位 OS 达 4.9 个月, 且未观察到剂量限制性毒性^[45]。值得注意的是, 鞘内注射的药物应根据其药理特性和患者的具体情况慎重选择, 以实现最佳的治疗效果。例如, 一项回顾性研究提示, 接受甲氨蝶呤脑脊液化疗的乳腺癌 LM 患者比接受阿糖胞苷/噻替哌脑脊液化疗治疗的患者预后更佳^[42]。此外, 考虑到通过腰椎穿刺蛛网膜下腔注射、经 Ommaya 储液囊行脑室内给药和新兴的生物材料药物输送系统等不同的方式进行鞘内给药后, 药物在脑脊液的分布效果可能存在差异, 脑脊液化疗的最佳给药方式还需要

进一步探索^[46-47]。未来需要进行更大规模的研究, 根据给药方式、注射药物、原发癌种等因素对患者进行分层, 最大程度地释放脑脊液化疗在 LM 治疗中的潜能。

推荐意见 4: 脑脊液化疗是治疗非结节性和非块状 LM 的常见方法, 并可与放疗、系统化疗、靶向治疗、免疫治疗等联合应用, 以提高治疗效果和患者生存期。鞘内治疗的最佳给药方式和药物选择应根据药物特性和患者状况慎重决定(推荐级别: I 级)。

脑脊液基因检测可以明确脑膜转移瘤相关基因异常, 对于评估病情及预后、指导治疗均具有重要意义^[48]。新一代靶向药物具有更强的血脑屏障渗透性, 对具有特定基因突变的 LM 患者可能有效, 例如, 第三代 EGFR-TKI 奥希替尼(160 mg, 每天 1 次)使得 EGFR 突变的 NSCLC-LM 患者中位 OS 达到 11 个月^[49]、第三代间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)/c-ROS 原癌基因 1 (c-ROS oncogene 1, ROS1) TKI 劳拉替尼(100 mg, 每天 1 次)使 ALK+ 或 ROS1+ 的 NSCLC-LM 患者中位 PFS 达到 9.3 个月^[50]、HER-2-TKI 奈拉替尼(240 mg, 每天 1 次)和卡培他滨(750 mg/m², 每天 2 次, 连续 14 d, 然后暂停 7 d)联合治疗使经过大量预处理的 HER-2+ 乳腺癌 LM 患者中位 OS 达到 10 个月^[51]、靶向 HER-2 的德曲妥珠单抗使得 HER2+ 乳腺癌 LM 患者中位 OS 达到 10.4 个月^[52]。抗血管生成药物贝伐珠单抗(7.5 mg/kg, 每 3 周 1 次)与奥希替尼(80 mg, 每天 1 次)联合使用有助于促进 TKI 渗透到脑脊液中, 改善 LM 患者症状和身体状况, 可能为 EGFR-TKI 单药治疗失败的 LM 患者提供可行的治疗选择^[53-54]。针对其他靶点的抑制剂也对 LM 展现出了治疗潜力, BRAF 抑制剂康奈非尼和 MEK 抑制剂贝美替尼联合治疗在 BRAF 突变的黑色素瘤脑转移患者中实现了 33% 的颅内客观缓解率^[55]; TRK 抑制剂拉罗替尼治疗在脑转移患者中展现出 71% 的客观缓解率^[56]; KRAS G12C 突变抑制剂 Adagrasib 对既往接受过治疗的稳定 NSCLC CNS 转移显示出抑制作用, 客观缓解率为 33.3%^[57]。这些研究结果为探索针对新靶点的靶向治疗在 LM 治疗中的应用提供了初步依据。

推荐意见 5: 个体化治疗方案应综合考虑患者基因型、治疗史和药物的血脑屏障渗透性。对于携带特定基因突变的脑膜转移瘤患者, 推荐优先考虑使用新一代靶向药物。联合抗血管生成药物治疗

或者联合脑脊液化疗可能有助于提高疗效并为耐药或难治性患者提供新的治疗选择(推荐级别: I 级)。

脑膜转移瘤的免疫治疗也是一个不断发展的研究领域。PD-1、程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂以及新型 ICI 能够激活抗肿瘤免疫。回顾性分析支持 ICI 治疗可使实体瘤 LM 患者受益,并具有可耐受的安全性^[58-59]。一项 II 期临床试验发现,帕博利珠单抗治疗(200 mg, 每 3 周 1 次)在 LM 患者中实现了 38% 的 CNS 反应率和 4.9 个月的中位 OS^[60]。单细胞测序分析发现,对 PD-1 治疗有反应的黑色素瘤 LM 患者脑脊液中 T 细胞和树突状细胞水平升高^[61]。为改善脑膜转移瘤患者的预后,需要进一步研究确定能从 ICI 治疗获益的患者亚群。

免疫细胞疗法是一种新型治疗方法,在一些恶性肿瘤中已显示出显著疗效,但在脑膜转移瘤治疗中的应用仍在探索中^[62]。例如,靶向 B7H3 的异体通用型嵌合抗原受体- $\gamma\delta$ T 细胞药物 QH104 细胞注射液鞘内给药治疗高级别胶质瘤的临床试验(NCT06018363)正在评估该药物的安全性和初步疗效,QH104 细胞注射液治疗脑膜转移瘤的临床试验也将要开展。细胞治疗有助于提高脑膜转移瘤治疗的靶向性和有效性,但其安全性和制造成本等问题仍然需要进一步的研究来解决。

推荐意见 6: 建议将 ICI 纳入治疗考虑,特别是对于对传统治疗不敏感的患者群体,同时鼓励开展进一步研究以确定从 ICI 治疗中获益的患者亚群。免疫细胞疗法作为新型治疗手段应受到关注,需在确保安全性的前提下探索其在临床实践中的应用前景(推荐级别: I 级)。

四、脑膜转移瘤注册临床试验设计亟需更新

脑膜转移瘤较为罕见,患者的 OS 通常只有几个月,加上血脑屏障的阻碍,使得许多药物无法达到治疗所需的脑脊液浓度,临床试验中往往排除脑膜转移瘤的患者,这导致近年来脑膜转移瘤注册临床试验的数目较为稀少(扫描本文首页二维码查看附录 A^[21,38-39,43,45,63-85])。目前对于脑膜转移瘤的治疗反应缺乏标准化评估手段,现有的临床试验纳入标准也存在异质性,使得临床试验设计和结果解释存在困难。因此,在设计脑膜转移瘤的临床试验时,应当依据标准化的诊断和治疗准则严格挑选符

合临床实践要求的患者群体,明确界定包括原发肿瘤类型、神经系统症状、影像学特征和脑脊液细胞学状况在内的关键基线特征;脑膜转移瘤干预性临床试验中所用的终点指标也需要进一步标准化,以便于更准确地评估治疗效果。考虑到某些类型的肿瘤更易发生脑膜转移瘤,如 NSCLC 和乳腺癌,需要设计针对特定患者群体的临床试验,或对脑膜转移瘤患者按照预先设定的计划进行分组或亚组分析,并采用适当的统计方法解释结果。目前,诸如 pCSI、靶向治疗、免疫治疗和基因分型指导的精准治疗等新方法已在脑膜转移瘤的治疗中显示出潜力,但针对脑膜转移瘤的临床试验在探索和优化这些新疗法方面更新不足,需要开展更多高质量的临床试验来评估其有效性和安全性^[86]。设计临床试验时还需要考虑脑膜转移瘤患者的预后和生活质量,遵循“以患者为中心”的理念,仔细权衡治疗策略的潜在风险和益处。

五、脑膜转移瘤临床试验的终点选择

2021 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布了《肿瘤中枢神经系统转移患者的抗癌用药评估指南》^[87],建议将修正版实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版^[88]和神经肿瘤-脑转移反应评估标准(response assessment in neuro-oncology-brain metastases, RANO-BM)^[89]等公认标准用于评估 CNS 转移患者的治疗反应,以确保评估的准确性和一致性。特别地,对于 LM 患者, FDA 强调依据诊断时采用的影像学或细胞学方法进行随访来确认患者对治疗的反应,并建议将临床症状也纳入评估和随访。由于 LM 可能波及整个 CNS,除了鞘内注射等优先作用于 LM 的疗法, FDA 建议在评估 LM 其他治疗方式对 LM 疗效的同时,应考虑其对 CNS 实质疾病的影响。另外,在确证性临床试验中,患者主观评估和生活质量等指标也是衡量治疗效果全面性的关键组成部分,为确保研究结果能够真实反映患者的整体健康状况和生活质量,在试验设计时应予以考量。

推荐意见 7: 对于脑膜转移瘤临床试验,建议结合诊断时的影像学或细胞学方法对患者进行定期随访,条件允许情况下可联合脑脊液循环肿瘤细胞计数/脑积液微小残留病灶监测,并纳入临床症状评估。同时,评估 LM 治疗方案时,应综合考虑其对整个 CNS 的影响。在确证性临床试验中,患者生活质量和主观评估指标应作为衡量治疗效果



的重要维度,以全面反映患者的健康状况和生活质量(推荐级别: I 级)。

在脑膜转移瘤的影像学评估中,应采用经过验证的、精准、稳定且具备可追溯性的评估方法,以支持临床试验的高标准要求。由于 LM 的弥漫性特征,难以识别一个可重复测量的病变,传统的基于单一可测量病变的影像学疗效评估方法面临挑战^[90]。2016 年,神经肿瘤治疗反应评估(response assessment in neuro-oncology, RANO)协作组发布了 LM 疗效评价标准的提案,根据脑脊髓 MRI 表现制定了记分卡来对 LM 进行综合评估,以减少 LM 神经影像学评估的主观性。然而,该版本的 MRI 记分卡在临床验证中遭遇失败,在此基础上,RANO 开发了修订版的记分卡,内容包括 LM 相关的影像学表现(脑部蛛网膜下腔或脑室结节、脊柱蛛网膜下腔结节、脑或脊柱软脑膜线性增强、脑积水)是否存在,分别记录 3 个最大可测量结节($>5\text{ mm}\times 5\text{ mm}$)的尺寸,并简化为 3 级评分(好转、无改变、恶化)来量化病灶与前次评估相比的变化程度。简化后的评分系统在临床验证中对 LM 总体反应评估的一致性为中等,展现出在临床实践和临床试验中应用的潜力^[91-93]。鉴于神经影像学在 LM 反应评估中的固有复杂性,尤其是对于 MRI 表现不明显的 LM 患者,在实际应用中仍需要对记分卡进行持续的优化和标准化,以确保评估方法的准确性和一致性。未来需要开展多中心前瞻性研究,以收集和分析不同临床环境中脑膜转移瘤患者的评估数据,进一步制定统一的评估标准和操作流程,为临床决策提供坚实的基础。

推荐意见 8: 在脑膜转移瘤的影像学评估中,推荐采用经过前瞻性验证的修订版 RANO MRI 记分卡,以实现治疗效果精准、稳定评估。鉴于影像学评估的复杂性,建议持续优化记分卡,并开展多中心前瞻性研究,以确立统一的评估标准和操作流程,确保评估的准确性和一致性,支持临床决策(推荐级别: I 级)。

脑脊液细胞学检查可以揭示异常细胞的存在,监测 LM 疾病进展和治疗效果,即使 MRI 结果为阴性,脑脊液分析也可能揭示重要的病理信息^[94]。脑脊液细胞学检查的结果可分为阴性、非典型、可疑或阳性,但在随机对照试验中,脑脊液细胞学检查的结果往往被归类为阳性或阴性,而非典型被报告为阴性,可疑被认定为阳性^[3]。脑脊液细胞学检查结果转阴的持续时间是评判 LM 完全反应

(complete response, CR) 的一个重要指标,RANO-LM 工作组和 EANO-EMSO 指南均将脑脊液细胞学的 CR 定义为检查结果由原先的阳性转为阴性并持续阴性至少 4 周,并提供了详细的脑脊液反应评估标准。对于来源于血液肿瘤的 LM 患者,脑脊液流式细胞检测灵敏度更高,但在炎症性疾病的患者中可能出现假阳性,且在极少数脑脊液细胞学检查阳性的患者中可能出现假阴性,因此,应与细胞学检查联合应用于治疗反应的评估。对于通过脑室通路装置进行脑脊液给药的 LM 患者,如果初始检测时仅腰椎脑脊液检测阳性,在评估治疗反应时需要采集腰椎和脑室 2 个部位的脑脊液样本进行检测,这是由于脑室通路装置提供的脑脊液样本可能无法全面代表整个脑脊液的状况。需要注意的是,脑脊液细胞学检查的敏感性较差,单次检测通常不灵敏,脑脊液中存在肿瘤细胞但因未发现而误判为治疗响应的可能性高达 50%,为此,可以考虑通过增加脑脊液采样次数、获得足够体积的脑脊液(理想情况下 $>10\text{ ml}$,至少为 5 ml)以及取样后及时处理样本来提高诊断准确性^[1,3,53]。对于已经达到 CR 的 LM 患者,可考虑参与进一步临床试验。在将这些患者纳入其他临床试验时,需要确保其满足研究方案中定义的 CR 标准以及纳入和排除标准,能够耐受研究采用的治疗或干预措施,并需要定期监测和评估,以确保疾病状态稳定,未出现复发或进展。

新方法的出现为通过脑脊液进行治疗反应评估提供了更准确的手段,但尚未被纳入常规反应测定。脑脊液中循环肿瘤细胞的动态变化能够更加灵敏地对治疗反应进行动态、定量评估。在乳腺癌 LM 患者的前瞻性研究中,脑脊液循环肿瘤细胞计数的增加最早可在 MRI 检测到相应变化前 2~3 个月被检测到,而此时脑脊液细胞学仍为阴性^[95]。另外,脑脊液中游离的肿瘤衍生 DNA 检测也有助于提升乳腺癌 LM 的诊断准确性和疗效监测。连续监测结果表明,脑脊液中肿瘤衍生 DNA 的减少与更长的 OS 相关^[96]。

推荐意见 9: 在脑膜转移瘤的治疗反应评估中,推荐将脑脊液细胞学检查作为关键的辅助手段,尤其对于 MRI 结果阴性的情况。对于高度怀疑 LM 而脑脊液细胞学检查阴性的患者,可考虑结合循环肿瘤细胞计数等新技术以辅助诊断。建议采用标准化评估流程,确保至少采集 5 ml 以上的脑脊液样本,并及时处理以提高检测准确性。对于

血液肿瘤来源的 LM 患者,推荐结合流式细胞检测以提高灵敏度,同时注意鉴别炎症性疾病中的假阳性。对于通过脑室通路装置进行鞘内化疗的患者,建议同时采集腰椎和脑室的脑脊液样本,以全面评估治疗效果(推荐级别: I 级)。

鉴于脑膜转移瘤管理的核心目标之一在于控制神经系统症状和体征,可以考虑将标准化的神经学检查评分量表纳入临床试验的主要研究终点,用于评估治疗对患者症状缓解和生活质量的影响。例如由 RANO 协作组开发的 LM 患者神经学检查工具,包含对 LM 主要累及的 CNS 区域的评估,旨在标准化 LM 试验中的反应定义,提高临床试验结果的可比性,但该量表仍有待在前瞻性试验中进行验证。为确保临床试验中神经系统评估的准确性和可靠性,需对患者和评估者进行培训,使其熟悉评估工具和标准化流程,并应尽可能让同一名有经验的评估者于稳定一致的环境下在基线检查和所有预定的后续评估中进行操作,以减少不同评估者之间主观判断差异导致的变异性。

推荐意见 10:在脑膜转移瘤临床试验中,推荐纳入标准化神经学评分量表评估治疗效果,确保评估准确性。建议通过培训使得患者和评估者熟悉评估流程,并优先选择经验丰富的评估者,以减少评估的变异性(推荐级别: I 级)。

在肿瘤临床试验中,生存期和疗效评估指标被视为评估疗效的关键。由于脑膜转移瘤对患者生存期的显著影响,有必要将生存期和疗效评估指标纳入脑膜转移瘤临床试验的终点指标,以全面反映治疗对患者生存期、疾病控制和生活质量的影响,尤其是 OS 和 PFS 等生存指标,因其直接和关键性,常被视为肿瘤临床试验的金标准。此外,客观缓解率(objective response rate, ORR)、完全应答率、缓解持续时间(duration of response, DOR)以及患者报告结果(patient-reported outcomes, PROs)等疗效评估指标能够提供对疾病反应和症状改善的即时反馈,有助于早期评估治疗的潜在效果。然而,脑膜转移瘤患者的整体 OS 受到多种变量的共同作用,包括原发肿瘤特性、其他器官转移状态、基线健康状况、肿瘤负担及既往治疗等。疗效评估指标虽然能够快速反映治疗效果,但可能受到评估者主观性的影响,或者在某些情况下可能不够敏感,无法准确捕捉微小但可能具有临床意义的变化^[97]。需考虑采用分层分析和多变量分析等统计学手段剔除或降低潜在混杂因素的影响,确保所得结论的科

学性和客观性,为临床治疗决策提供更为精确的依据。

基于实验室指标和临床参数构建的预后模型也被证明是评估治疗效果和预测患者 OS 的有力工具,可以作为辅助指标纳入临床试验终点评估,如 molGPA 评分(包含 EGFR/ALK 基因状态、Karnofsky 表现评分和颅外转移情况)和脑脊液基因分型。在接受奥希替尼治疗的 LM 患者中,EGFR 19 外显子缺失患者的预后优于 EGFR 21 外显子 L858R 突变的患者,EGFR T790M 阳性的患者预后优于阴性患者,T790M 阴性患者中 EGFR 19 外显子缺失或未检测到 FGF3 共突变的患者也可受益^[86,98]。这些预后模型仍需要在更大规模的患者群体中进行验证,通过进一步的优化调整,预后模型有望成为评估脑膜转移瘤患者治疗反应和预后的标准化工具。

在临床试验中,平均住院时间、生活质量等指标同样值得关注,这些指标能够全面反映治疗对患者生活质量的影响。患者其他临床相关指标变化,如脑脊液生化指标、认知功能和营养状态等,也可作为次要终点加以考量,以获得对治疗效果更深入的理解。此外,不良反应的详细记录对于评估治疗方法的安全性和耐受性至关重要。综合考量这些次要终点有助于更全面地评价治疗手段的利弊,为临床决策提供更为丰富的信息。

推荐意见 11:在脑膜转移瘤的临床试验中,建议探索将基于实验室指标和临床参数构建的预后模型作为辅助指标纳入评估体系,以提高临床试验的科学性和客观性(推荐级别: I 级)。

推荐意见 12:在脑膜转移瘤的临床试验中,推荐将 OS 和 PFS 作为主要终点指标,同时纳入 ORR、DOR 和 PROs 等疗效评估指标,并考虑平均住院时间、脑脊液生化指标、不良反应等次要终点,以全面评估治疗对患者生存期、疾病控制和生活质量的影响和治疗的安全性(推荐级别: I 级)。

六、脑膜转移瘤临床试验的优化设计

为提升脑膜转移瘤临床试验的实施质量,可从以下方面考虑优化策略。首先,随机化设计可以通过确保不同治疗组在基线时的可比性,有效减少选择偏差和混杂因素的影响,并增强研究的内部和外部有效性。其次,盲法设计可以防止研究人员和(或)患者的预期和偏见影响,确保治疗效应评估的客观性和准确性,进一步提高研究的内部有效性。再者,样本量的准确计算有助于确保临床试验具有足够的统计功效来检测有意义的治疗效果,而适应



性试验设计则提供了在收集和分析数据的过程中根据中期结果调整试验方案的灵活性,两者结合可以在确保科学严谨性的同时提高临床试验的效率和适应性。此外,纳入生物标志物分析可以提高诊断敏感性、指导个性化治疗决策、监测疾病动态变化以及预测治疗反应,增强试验的科学性和临床相关性。最后,对于可能受到后线全身治疗影响的主要或次要终点,应考虑多变量分析和敏感性分析等统计方法,更深入地理解影响临床结局的相关因素,为临床决策提供更可靠的依据。

推荐意见 13: 为提高脑膜转移瘤临床试验的质量,推荐优化结果判读和疗效评价标准,并整合生物标志物分析以增强研究的科学性和临床相关性,对后线治疗影响的终点建议采用多变量和敏感性分析(推荐级别: I 级)。

七、总结

本文深入探讨了脑膜转移瘤的诊断方法、治疗策略及临床试验设计方法,形成共识。作为晚期恶性肿瘤的严重并发症,脑膜转移瘤的诊断依赖于脑脊液细胞学检查和脑脊髓 MRI。治疗上,除了传统的外科手术、放疗和化疗外,靶向治疗和免疫治疗展现出新的治疗潜力。本文特别强调了临床试验设计的重要性,提出了治疗反应评估和临床试验终点标准化的必要性,并讨论了通过随机化和盲法设计、结合生物标志物分析以及采用适当的统计工具等方法来优化临床试验设计的策略,以提高研究的内部和外部有效性。为了全面反映治疗对患者的综合影响,本文建议将生存期、疗效评估指标和生活质量等多维度指标纳入临床试验终点。这些指标不仅能够全面反映治疗效果,而且有助于早期评估治疗的潜在效果。总之,本文为脑膜转移瘤的临床治疗和研究提供了新的见解和建议,旨在推动更有效的治疗策略的发展和临床试验设计的优化,以改善患者的预后和生活质量。

专家组组长 李宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、王书航(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院廊坊院区药物临床试验研究中心)、万经海(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院神经外科)、王展(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心运动障碍性疾病科)、陈蕾(四川大学华西医院神经内科)、张永辉(清华大学药学院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 蔡洪庆(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院神经外科)、陈昇[津渡生物科技(北京)有限公司]、丛明华(国

家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院综合科)、丁佳统(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、杜君(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院办公室)、杜瀛瀛(安徽医科大学第五附属医院肿瘤科)、龚倩(湖南省肿瘤医院药物临床试验研究中心)、郭会芹(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、何翰卿(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、黄慧瑶(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、蒋雅乐(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、李娟(山东第一医科大学附属肿瘤医院 I 期临床研究中心)、李坤艳(长沙泰和医院国家药物临床试验机构)、李响(大连大学附属中山医院临床试验机构办公室和研究型病房)、马培文(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、亓姝楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放射治疗科)、齐琳琳(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、史业辉(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、汤骐羽(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、王彩娥(河南科技大学第一附属医院药学部)、王建波(山东大学齐鲁医院肿瘤放疗科)、王晓华(江苏省肿瘤医院内科)、吴求吉(武汉大学中南医院妇科肿瘤放疗科)、邢淑君(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、杨农[湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)肿瘤中心]、杨雅平(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心)、易俊林(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放射治疗科)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、赵世俊(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、周家伟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)

执笔人 马培文(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、丁佳统(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101624.
- [2] Harrison RA, Nam JY, Weathers S, et al. Intracranial dural, calvarial, and skull base metastases[J]. Handb Clin Neurol,

- 2018, 149: 205-225. DOI: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00014-1.
- [3] Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(4): 484-492. DOI:10.1093/neuonc/now183.
- [4] Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: review and update on management[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 21-35. DOI: 10.1002/cncr.30911.
- [5] 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.
- [6] Cozzi FM, Ampie L, Laws MT, et al. The role of the dura mater in cerebral metastases[J]. *Neurosurg Focus*, 2023, 55(2):e17. DOI:10.3171/2023.5.FOCUS23229.
- [7] Peters N, Zemeer MZZ, Waters C, et al. Dural spread from metastatic prostate cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(4): e239726. DOI:10.1136/bcr-2020-239726.
- [8] Nayak L, Abrey LE, Iwamoto FM. Intracranial dural metastases[J]. *Cancer*, 2009, 115(9): 1947-1953. DOI: 10.1002/cncr.24203.
- [9] Remsik J, Boire A. The path to leptomeningeal metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(7): 448-460. DOI: 10.1038/s41568-024-00700-y.
- [10] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(3): 269-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009.
- [11] Kokot K, Dzierzanowski J, Krakowiak M, et al. Dural metastasis of prostate carcinoma mimicking intracranial hematoma: a case report and literature review[J]. *J Surg Case Rep*, 2024, 2024(2): rjae014. DOI: 10.1093/jscr/rjae014.
- [12] Derks SHAE, van der Veldt AAM, Smits M. Brain metastases: the role of clinical imaging[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130):20210944. DOI:10.1259/bjr.20210944.
- [13] 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 中国肿瘤整合诊疗指南——脑转移瘤[J]. *癌症*, 2023, 42(6): 304-318.
- [14] Ahn SJ, Joo B, Park M, et al. Dural metastasis in breast cancer: MRI-based morphological subtypes and their clinical implications[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(4): 1105-1112. DOI:10.4143/crt.2024.138.
- [15] Kurokawa R, Kurokawa M, Isshiki S, et al. Dural and leptomeningeal diseases: anatomy, causes, and neuroimaging findings[J]. *Radiographics*, 2023, 43(9): e230039. DOI:10.1148/rg.230039.
- [16] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 脑脊液细胞学临床规范应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(11): 875-881. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200726-00580.
- [17] Rhun EL, 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.
- [18] 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. DOI: 10.1093/noonadv/vdab108.
- [19] Ackerl M, Loyoddin M, Barbara HM, et al. Dural metastases in 14 patients with systemic cancer: an exploratory retrospective study (P4.232) [J]. *Neurology*, 2016, 86(Suppl 16): P4.232. DOI: 10.1212/WNL.86.16_supplement.P4.232.
- [20] Meng Y, Zhu M, Yang J, et al. Treatment advances in lung cancer with leptomeningeal metastasis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(9): 910-919. DOI: 10.2174/0115680096276133231201061114.
- [21] Brastianos PK, Lee EQ, Cohen JV, et al. Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8):1280-1284. DOI:10.1038/s41591-020-0918-0.
- [22] Thon N, Karschnia P, von Baumgarten L, et al. Neurosurgical interventions for cerebral metastases of solid tumors[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(10): 162-169. DOI:10.3238/arztebl.m2022.0410.
- [23] 赵海林, 王璐璐, 罗冬冬, 等. 脑室-腹腔分流术对脑膜转移瘤的治疗效果分析[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2022, 8(6): 335-340. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2022.06.004.
- [24] Sukumaran M, Mao Q, Cantrell DR, et al. Holohemispheric prostate carcinoma dural metastasis mimicking subdural hematoma: case report and review of the literature[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2022, 83(1): e23-e28. DOI: 10.1055/s-0042-1744127.
- [25] Hirano Y, Konishi K, Ejima Y. Utility of whole brain radiation therapy for leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(7): 1432-1439. DOI: 10.1007/s10147-020-01668-z.
- [26] Barbour AB, Kotecha R, Lazarev S, et al. Radiation therapy in the management of leptomeningeal disease from solid tumors[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2024, 9(2): 101377. DOI: 10.1016/j.adro.2023.101377.
- [27] Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Whole-brain radiation therapy for breast cancer patients with dural metastasis without concomitant brain metastasis and leptomeningeal metastasis[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11):6405-6411. DOI:10.21873/anticancer.13001.
- [28] Gui C, Chintalapati N, Hales RK, et al. A prospective evaluation of whole brain volume loss and neurocognitive decline following hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer [J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(2): 351-358. DOI: 10.1007/s11060-019-03235-7.
- [29] Gondi V, Deshmukh S, Brown PD, et al. Sustained preservation of cognition and prevention of patient-reported symptoms with hippocampal avoidance during whole-brain radiation therapy for brain metastases: final results of NRG Oncology CC001[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(3): 571-580. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.030.
- [30] Wolf A, Donahue B, Silverman JS, et al. Stereotactic radiosurgery for focal leptomeningeal disease in patients with brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(1): 139-143. DOI:10.1007/s11060-017-2497-6.
- [31] Hintenlang LL, Miller DH, Kaleem T, et al. Treatment of a glioblastoma multiforme dural metastasis with stereotactic radiosurgery: a case report and select review of the literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 48:118-121. DOI:



- 10.1016/j.jocn.2017.11.003.
- [32] Yang TJ, Wijetunga NA, Yamada J, et al. Clinical trial of proton craniospinal irradiation for leptomeningeal metastases[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 134-143. DOI: 10.1093/neuonc/noaa152.
- [33] Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E, et al. Randomized phase II trial of proton craniospinal irradiation versus photon involved-field radiotherapy for patients with solid tumor leptomeningeal metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(33):3858-3867. DOI:10.1200/JCO.22.01148.
- [34] Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): e43-e55. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30689-7.
- [35] Park JH, Kim YJ, Lee J, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 387-392. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.11.022.
- [36] Rhun EL, 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.
- [37] Pan Z, Chen K, 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.
- [38] Fan C, Zhao Q, 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.
- [39] Hou L, Han W, 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/jjco/hyab155.
- [40] Cho K, Kim YJ, Kim SH, 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.
- [41] Jamison T, Haque E, Muhsen IN, et al. Revisiting intrathecal thiotepa: efficacy and safety in secondary CNS malignancies[J]. *Med Oncol*, 2024, 41(7): 177. DOI: 10.1007/s12032-024-02401-w.
- [42] Carausu M, Carton M, Darlix A, et al. Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3):100150. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100150.
- [43] Rhun EL, 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.
- [44] Florence O, Maya G, Olfa TG, 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. DOI:10.1093/neuonc/noac180.
- [45] Oliva ICG, Ferguson SD, Bassett R, et al. Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(4):898-905. DOI:10.1038/s41591-022-02170-x.
- [46] Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections[J]. *N Engl J Med*, 1975, 293(4):161-166. DOI:10.1056/NEJM197507242930402.
- [47] Ajeeb R, Clegg JR. Intrathecal delivery of macromolecules: clinical status and emerging technologies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 199: 114949. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114949.
- [48] Wang P, Zhang H, Chen P, et al. The presence of genomic instability in cerebrospinal fluid in patients with meningeal metastasis[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 4853-4863. DOI:10.2147/CMAR.S295368.
- [49] Yang JCH, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: the BLOOM study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6): 538-547. DOI:10.1200/JCO.19.00457.
- [50] Zhu VW, Lin Y, Kim D, et al. An international real-world analysis of the efficacy and safety of lorlatinib through early or expanded access programs in patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory ALK-positive or ROS1-positive NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(9): 1484-1496. DOI:10.1016/j.jtho.2020.04.019.
- [51] Pellerino A, Soffiotti R, Bruno F, et al. Neratinib and capecitabine for the treatment of leptomeningeal metastases from HER2-positive breast cancer: a series in the setting of a compassionate program[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5):1192. DOI:10.3390/cancers14051192.
- [52] Alder L, Trapani D, Bradbury C, et al. Durable responses in patients with HER2+ breast cancer and leptomeningeal metastases treated with trastuzumab deruxtecan[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1):19. DOI: 10.1038/s41523-023-00519-0.
- [53] Jia C, Xu Q, Zhao L, et al. Therapeutic role of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with leptomeningeal metastasis[J]. *Transl Oncol*, 2024, 39:101832. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101832.
- [54] Lu ZQ, Cai J, Wang X, et al. Osimertinib combined with bevacizumab for leptomeningeal metastasis from EGFR-mutation non-small cell lung cancer: a phase II single-arm prospective clinical trial[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(2):172-180. DOI:10.1111/1759-7714.13738.
- [55] Holbrook K, Lutzky J, Davies MA, et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: a case series [J]. *Cancer*, 2020, 126(3): 523-530. DOI: 10.1002/cncr.32547.
- [56] Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(3): 298-305. DOI: 10.1038/s41379-021-00913-8.
- [57] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2):120-131. DOI:10.

- 1056/NEJMoa2204619.
- [58] Chu Z, Lin H, Zhan Q, et al. A retrospective analysis of first-line PD-1 monoclonal antibodies treatment in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(3):582-589. DOI: 10.1177/10781552221074622.
- [59] Palmisciano P, Haider AS, Nwagwu CD, et al. The role of immune checkpoint inhibitors in leptomeningeal disease: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(11): 5333-5342. DOI:10.21873/anticancer.15346.
- [60] Naidoo J, Schreck KC, Fu W, et al. Pembrolizumab for patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors: efficacy, safety, and cerebrospinal fluid biomarkers[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8):e002473. DOI:10.1136/jitc-2021-002473.
- [61] Smalley I, Chen Z, Phadke M, et al. Single-cell characterization of the immune microenvironment of melanoma brain and leptomeningeal metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 4109-4125. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1694.
- [62] Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies[J]. *Cell*, 2020, 181(1):46-62. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.001.
- [63] Jang S, Gwak H, Joo J, et al. The efficacy of slow-rate ventriculolumbar perfusion chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis: a phase II study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2024, 166(1): 117. DOI: 10.1007/s00701-024-05989-0.
- [64] Trifanescu OG, Gales LM, Ciornei A, et al. Association of intrathecal trastuzumab to standard therapy in patients with leptomeningeal metastasis in HER2 positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16):e13021. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13021.
- [65] Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, et al. 4920-Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) associated with EGFRm advanced NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 9): ix151-ix152. DOI: 10.1093/annonc/mdy425.003.
- [66] Pan Z, Yang G, He H, et al. Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: a prospective and single-arm study[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8):1864-1872. DOI:10.1002/ijc.30214.
- [67] Pan Z, Yang G, Li Y, et al. Concurrent intrathecal methotrexate and radiotherapy for the treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors with adverse prognostic factors: a prospective, single-arm, and open-label study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl 15): e20556. DOI:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e20556.
- [68] Kumthekar Priya U, Avram Michael J, Lassman Andrew 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. DOI: 10.1093/neuonc/noac195.
- [69] Olivier LT, Nicolas A, Claire B, et al. Antigen mass may influence trastuzumab concentrations in cerebrospinal fluid after intrathecal administration[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(1):210-219. DOI:10.1002/cpt.2188.
- [70] Nosaki K, Yamanaka T, Hamada A, et al. Erlotinib for non-small cell lung cancer with leptomeningeal metastases: a phase II study (LOGIK1101)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(12): e1869-e1878. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0640.
- [71] Nosaki K, Shiraishi Y, Hirai F, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients with leptomeningeal metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): e20596. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e20596.
- [72] Wu P, Lin C, Kuo C, et al. A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:299. DOI:10.1186/s12885-015-1290-1.
- [73] Bonneau C, Paintaud 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. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.032.
- [74] Cho BC, Ahn MJ, Lee JS, et al. Phase I study (BLOOM) of AZD3759, a BBB penetrable EGFR inhibitor, in EGFRm NSCLC patients with leptomeningeal metastasis (LM) who progressed after other anti-cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15):2069. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2069.
- [75] Barlesi F, Kim DW, Bertino EM, et al. 3900-Efficacy and safety of ceritinib in ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with leptomeningeal metastases (LM): results from the phase II , ASCEND-7 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): v143-v144. DOI: 10.1093/annonc/mdz243.
- [76] Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, et al. Abstract P1-19-01: A phase 2 study of abemaciclib in patients with leptomeningeal metastases secondary to HR+ , HER2-breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4):P1-19-01. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS18-P1-19-01.
- [77] Basu E, Mora J, Streby K, et al. LBA3 Compartmental radioimmunotherapy (cRIT) 131I-OMBURTAMAB in patients with neuroblastoma (NB) central nervous system (CNS) and/or leptomeningeal (LM) metastases: updated results from pivotal trial 101[J]. *Immuno-oncol Technol*, 2022, 16(Suppl 1): 100364. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100364.
- [78] Brastianos PK, Strickland MR, Lee EQ, et al. Phase II study of ipilimumab and nivolumab in leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5954. DOI: 10.1038/s41467-021-25859-y.
- [79] Naidoo J, Schreck KC, Hu C, et al. Anti-PD-1 for patients with leptomeningeal metastasis from advanced solid tumors: efficacy, safety, and biomarkers of response[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15): e14506. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e14506.
- [80] Li H, Lin Y, Yu T, et al. 346P The safety and efficacy of intrathecal chemotherapy with pemetrexed via the Ommaya reservoir for leptomeningeal metastases from lung adenocarcinoma: a prospective study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 9): S1577. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.384.
- [81] Planchard D, Toffart AC, Madroszyk Flandin AC, et al. 1326P Osimertinib in patients with EGFR-mutated NSCLC



- and leptomeningeal or brain metastases: results of the IFCT-1804 ORBITAL trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S765-S766. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.2359.
- [82] LaFrance N, Brenner A, Kumthekar P, et al. TIP24-199: Rhenium (Re-186) obisbameda {Re-186-nanoliposome (186RNL)} in leptomeningeal metastases [LM] phase 1/2A dose escalation trial: update of initial safety and feasibility through cohorts 1-4[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(2.5):TIP24-199. DOI:10.6004/jnccn.2023.7222.
- [83] Yu HA, Chen MF, Hui AB, et al. A phase 2 study of amivantamab plus lazertinib in patients with EGFR-mutant lung cancer and active central nervous system disease[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): 8517. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8517.
- [84] Wilcox J, Modelevsky LR, Thomas T, et al. A phase I a/ I b study of intrathecal deferoxamine in patients with leptomeningeal metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16): TPS2074. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS2074.
- [85] Wang H. 1369TiP A dose exploration study of almonertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) -mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with newly diagnosed or recurrent brain/leptomeningeal metastasis (ARTISTRY) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S1038. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1970.
- [86] Zheng MM, Li YS, Tu HY, 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.
- [87] U. S. Food and Drug Administration. Evaluating cancer drugs in patients with central nervous system metastases [EB/OL]. (2021-07-02) [2025-01-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluating-cancer-drugs-patients-central-nervous-system-metastases>.
- [88] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [89] Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e270-e278. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4.
- [90] Palmer JD, Trifiletti DM, Gondi V, et al. Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1):vdaa034. DOI:10.1093/oaajnl/vdaa034.
- [91] Rhun EL, Devos P, Winkhofer S, et al. Prospective validation of a new imaging scorecard to assess leptomeningeal metastasis: a joint EORTC BTG and RANO effort[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(10): 1726-1735. DOI: 10.1093/neuonc/noac043.
- [92] Rhun EL, Devos P, Boulanger T, et al. The RANO Leptomeningeal Metastasis Group proposal to assess response to treatment: lack of feasibility and clinical utility and a revised proposal[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(5):648-658. DOI:10.1093/neuonc/noz024.
- [93] Niikura N, Yamanaka T, Nomura H, et al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM) [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1):82. DOI:10.1038/s41523-023-00584-5.
- [94] Wilcox JA, Li MJ, Boire AA. Leptomeningeal metastases: new opportunities in the modern era[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(6): 1782-1798. DOI: 10.1007/s13311-022-01261-4.
- [95] Rachna M, Martin F, Priya K, et al. Cerebrospinal fluid circulating tumor cells as a quantifiable measurement of leptomeningeal metastases in patients with HER2 positive cancer[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 599-606. DOI:10.1007/s11060-020-03555-z.
- [96] Fitzpatrick A, Irvani M, Mills A, et al. Assessing CSF ctDNA to improve diagnostic accuracy and therapeutic monitoring in breast cancer leptomeningeal metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1180-1191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3017.
- [97] Moustgaard H, Bello S, Miller FG, et al. Subjective and objective outcomes in randomized clinical trials: definitions differed in methods publications and were often absent from trial reports[J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(12):1327-1334. DOI:10.1016/j.jclinepi.2014.06.020.
- [98] Yin K, Li Y, Zheng M, et al. A molecular graded prognostic assessment (molGPA) model specific for estimating survival in lung cancer patients with leptomeningeal metastases[J]. *Lung Cancer*, 2019, 131: 134-138. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.015.