

肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)

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

通信作者: 石远凯, 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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室 100021, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【摘要】 肺癌患者脑转移发生率高、预后差、自然生存时间短。近年来,随着外科手术、放射治疗和内科治疗水平的不断提高,肺癌脑转移患者的治疗选择越来越多,生存时间得以延长。为了及时反映国内外肺癌脑转移治疗的新进展,进一步提高肺癌脑转移患者的规范化治疗水平,中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家编写了《肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)》,以供临床医师参考。

【主题词】 肺肿瘤; 脑转移; 治疗; 规范

基金项目: 重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304015); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009

Clinical practice guideline for brain metastases of lung cancer in China (2021 version)

Chinese Association for Clinical Oncologists, Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【Abstract】 Brain metastases are common in lung cancer patients, indicating a poor prognosis and short survival time. In recent years, with the development of surgery, radiotherapy and medical therapy, the survival time of lung cancer patients with brain metastases has been prolonged owing to more and more treatment options. In order to reflect the progress in the treatment worldwide timely, and further improve the level of standardized treatment of lung cancer with brain metastases in China, Chinese Association for Clinical Oncologists and Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare organized experts to formulate “Clinical practice guideline for brain metastases of lung cancer in China (2021 version)”.

【Subject words】 Lung neoplasms; Brain metastases; Therapy; Standard

Fund programs: National Major Project for New Drug Innovation of China (2017ZX09304015); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009

原发性肺癌(以下简称肺癌)是中国最常见的恶性肿瘤之一,根据国家癌症中心 2019 年发布的统计数据,2015 年中国新发肺癌病例约为 78.7 万例,发病率为 57.26/10 万,位于恶性肿瘤发病率第 1 位;2015 年中国肺癌死亡病例约为 63.1 万例,死亡率为 45.87/10 万,位于恶性肿瘤死亡率的第 1 位^[1]。肺癌最常见的远处转移部位之一是脑部,肺癌脑转移患者预后差,自然平均生存时间仅为 1~2 个月。外科手术、放射治疗技术和内科治疗的迅速发展为肺癌脑转移患者提供了越来越多的治疗选择,中国 IV

期原发性肺癌的治疗水平在不断提高^[2],改善了肺癌脑转移患者的生活质量、延长了生存时间。为了进一步规范我国肺癌脑转移患者的治疗,中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织全国专家在《中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)》^[3]的基础上,编写了《肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)》。

一、流行病学特点

脑转移性肿瘤包括脑实质转移和脑膜转移。脑实质转移瘤最常见的发生部位为大脑半球,其次为

小脑和脑干^[4]。脑膜转移较脑实质转移少见,但预后更差。近年来,随着肺癌发病率的上升,诊疗技术不断发展,使患者生存时间延长,肺癌脑转移的发生和诊断率也逐年升高。肺癌脑转移发生率明显高于黑色素瘤、乳腺癌、肾癌和结直肠癌^[5],20%~65%的肺癌患者在病程中会发生脑转移,是脑转移性肿瘤中最常见的类型^[6-8]。各组织学类型肺癌脑转移的发生率存在差异,美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库的一项长期随访结果显示,在非转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中,肺腺癌、鳞癌和大细胞癌发生脑转移的风险分别为11%、6%和12%^[9]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者首次就诊时脑转移的发生率为10%,诊疗过程中为40%~50%,生存2年以上的患者脑转移达60%~80%,是影响SCLC患者生存和生活质量的重要因素之一^[10]。

二、临床表现

肺癌脑实质内转移和脑膜转移临床表现有其共性,又各有特点。

(一)脑实质转移

脑实质转移瘤的临床表现主要包括共性的颅内压增高、特异性的局灶性症状和体征。

1. 颅内压增高:颅内压增高的症状和体征主要表现为头痛、呕吐和视神经乳头水肿。除这3个主要症状外,还可出现复视、黑朦、视力减退、头晕、淡漠、意识障碍、二便失禁、脉搏徐缓和血压增高等征象。症状常常呈进行性加重,当转移瘤囊性变或瘤内卒中时可出现急性颅内压增高症状。

2. 局灶性症状和体征:大脑半球功能区附近的转移瘤早期可出现局部刺激症状,晚期则出现神经功能破坏性症状,且不同部位肿瘤可产生不同的定位症状和体征,包括:(1)精神症状:常见于额叶肿瘤,可表现为性情改变、反应迟钝、痴呆等;(2)癫痫发作:额叶肿瘤较多见,其次为颞叶、顶叶肿瘤。可为全身阵挛性大发作或局限性发作;(3)感觉障碍:为顶叶转移瘤的常见症状,表现为两点辨别觉、实体觉和对侧肢体的位置觉障碍;(4)运动障碍:表现为肿瘤对侧肢体或肌力减弱或完全性上运动神经元瘫痪;(5)失语症:见于优势大脑半球语言中枢区转移瘤,可表现为运动性失语、感觉性失语、混合性失语和命名性失语等;(6)视野损害:枕叶和顶叶、颞叶深部肿瘤因累及视辐射,而引起对侧同象限性视野缺损或对侧同向性偏盲。

丘脑转移瘤可产生丘脑综合征,主要表现为:对侧的感觉缺失和(或)刺激症状,对侧不自主运动,并可情感和记忆障碍。

小脑转移瘤的临床表现:(1)小脑半球肿瘤:可出现爆发性语言、眼球震颤、患侧肢体协调动作障碍、同侧肌张力减低、腱反射迟钝、易向患侧倾倒等;(2)小脑蚓部肿瘤:主要表现为步态不稳、行走困难、站立时向后倾倒;(3)肿瘤阻塞第四脑室的早期即出现脑积水和颅内压增高表现。

脑干转移瘤大都出现交叉性瘫痪,即病灶侧脑神经周围性瘫痪和对侧肢体中枢性瘫痪和感觉障碍。根据受损脑神经可定位转移瘤的位置,如第Ⅲ对脑神经麻痹则肿瘤位于中脑;第Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ对脑神经麻痹则肿瘤位居脑桥;第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经麻痹则肿瘤侵犯延髓。

(二)脑膜转移

脑膜转移患者的临床表现常因肿瘤细胞侵犯部位不同而复杂多样,缺乏特异性,有时很难与脑实质转移引起的症状和治疗原发肿瘤出现的毒副反应相鉴别;部分患者因颈肩部疼痛进行性加重而被确诊为脑膜转移。

脑膜转移的主要临床表现有:(1)脑实质受累和脑膜刺激表现:头痛、呕吐、颈项强直、脑膜刺激征、精神状态改变、意识朦胧、认知障碍、癫痫发作和肢体活动障碍等;(2)颅神经受累表现:常见的受累脑神经有视神经、动眼神经、滑车神经、外展神经、面神经、听神经等,表现为视力下降、复视、面部麻木、味觉和听觉异常、吞咽和发音困难等;(3)颅内压增高表现(头痛、呕吐、视神经乳头水肿)和脑积水压迫脑组织引起的进行性脑功能障碍表现(智力障碍、步行障碍、尿失禁)等;(4)如同时伴有脊膜播散则还可出现脊髓和脊神经根刺激表现,这些也有助于脑膜转移的诊断,如神经根性疼痛、节段性感觉缺损、肢体麻木、感觉性共济失调、腱反射减弱或消失、括约肌功能障碍等。

三、辅助检查

1. 头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI):头颅平扫MRI典型脑转移瘤可见T1中低、T2中高异常信号,病灶周围水肿,增强扫描后可见较明显强化。增强MRI对微小病灶、水肿和脑膜转移较增强CT敏感,在肺癌脑转移的诊断、疗效评价和治疗后随访中均具有重要作用,应作为首选的影像学检查方法。

2. 头颅计算机断层扫描(computed tomography,

CT):CT 平扫时脑转移瘤多表现为等密度或低密度,少数为高密度灶。典型脑转移瘤在增强 CT 上强化明显,周围可见水肿。CT 对于肺癌脑转移的诊断、疗效评价和治疗后随访具有重要意义,有头颅 MRI 检查禁忌证的患者应行 CT 检查。

3. 正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT):PET-CT 能够评价肿瘤和正常组织的代谢差异,有助于肿瘤的定性诊断,同时可寻找原发肿瘤。由于正常脑组织对¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG, 简称为 FDG)呈高摄取,故 FDG PET-CT 对脑转移瘤、尤其是小的脑转移灶不敏感,应结合头颅 MRI 或增强 CT 扫描增加检出率。

4. 腰椎穿刺和脑脊液检查:腰椎穿刺可测量脑脊液压力、收集脑脊液并进行脑脊液常规、生化和细胞病理学检查,脑转移尤其是脑膜转移的患者可出现脑脊液压力增高、蛋白含量增高,如细胞学检查发现肿瘤细胞可明确诊断。

5. 血清肿瘤标志物:肺癌相关的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白片段 19(cytokeratin fragment, CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)等,SCLC 具有神经内分泌特征,可有促胃泌素释放肽前体(progastrin-releasing peptide, ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、肌酸激酶 BB(creatine kinase BB, CK-BB)以及嗜铬蛋白 A(chromogranin A, CgA)等异常升高。上述肺癌相关的血清肿瘤标志物可作为监测疗效和病情变化的辅助指标。

6. 分子病理检测:对于腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌,应在进行病理诊断的同时常规进行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因和 ROS1 融合基因检测。如有必要可进行转染时发生重排(rearranged during transfection, RET)融合基因、鼠类肉瘤病毒癌基因(kisten ratsarcoma riral oncogene homolog, KRAS)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)基因 V600E 突变、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)基因突变、神经营养型受体酪氨酸激酶(neurotrophic receptor kinase, NTRK)融合基因、间质上皮转化(mesenchymal to epithelial transition, MET)基因扩增

及 MET 基因 14 号外显子跳跃缺失突变等分子检测。脑脊液标本经细胞病理学诊断后,如发现肿瘤细胞,可以应用脑脊液标本中肿瘤细胞和(或)无细胞脑脊液上清作为基因检测的标本。

四、治疗

(一)治疗原则

肺癌脑转移患者的治疗应该在全身治疗的基础上进行针对脑转移的治疗,包括外科手术、全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)、内科治疗在内的多学科综合治疗,其目的是治疗转移病灶、改善患者症状和生活质量,最大程度地延长患者的生存时间。

1. NSCLC 患者脑转移的治疗:对于无症状的 NSCLC 脑转移患者,可先行全身治疗:(1)EGFR 基因敏感突变阳性的患者优先推荐第三代和第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗,如奥希替尼、阿美替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等;ALK 融合基因阳性的患者优先推荐第二代间变性淋巴瘤激酶融合基因酪氨酸激酶抑制剂(anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs)治疗,如阿来替尼、塞瑞替尼、恩莎替尼等,第一代 ALK-TKIs 作为可选方案,如克唑替尼;ROS1 融合基因阳性患者推荐 ROS1 酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼治疗。(2)EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性、ROS1 融合基因阴性,或上述驱动基因表达状况未知并伴有脑转移的患者,参考《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)》^[2]。

对于有症状脑转移而颅外病灶稳定的 NSCLC 患者,应积极进行局部治疗。如脑转移瘤数目≤3 个,可采用以下治疗方案:(1)手术切除脑转移瘤;(2)SRT;(3)SRT 联合 WBRT。如脑转移瘤数目>3 个,可行 WBRT 或 SRT^[11]。

2. SCLC 患者脑转移的治疗:对于初治无症状的 SCLC 脑转移患者,可先行全身化疗后再行 WBRT;对于有症状的 SCLC 脑转移患者,应积极行 WBRT,预期生存时间>4 个月的患者,可采用序贯 SRT 或同步加量的调强放疗对脑转移灶进行更高剂量的治疗。之前接受过全脑预防照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)等 WBRT 的复发患者,再次进行 WBRT 时要谨慎评估^[12-13],或建议对复发病灶进行 SRT 治疗^[14-15]。

(二)外科手术治疗

与内科治疗和放疗相比,外科手术具有如下优点:(1)全部切除转移瘤可以迅速缓解颅内高压症状,消除转移灶对周围脑组织的刺激;(2)获得肿瘤组织,从而明确病理诊断;(3)外科手术能通过切除全部肿瘤达到局部治愈。

1. 外科手术适应证:(1)活检术:明确组织病理和分子病理诊断,以指导下一步治疗。①肺原发灶隐匿或虽原发灶明确但取材困难;②肺原发灶病理明确,但脑部病变不典型或难于诊断;③明确是肿瘤坏死或复发,评估前期放疗或内科治疗效果。(2)手术切除:脑转移瘤患者是否适合外科手术切除需考虑肿瘤个数、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学类型、患者全身状况等,以上因素要单独评估,但手术选择还应整合所有因素,综合权衡。值得注意的是,脑转移的患者均为晚期,手术选择应该谨慎。①脑内单发、部位适合、易于切除,且肿瘤或其水肿占位效应重或导致脑积水的患者适合外科手术切除。虽为单发,但对放、化疗敏感的病理类型,如 SCLC 等可不首选手术,但下列情况除外:转移瘤和(或)水肿体积大、颅内压失代偿、肿瘤卒中等濒临脑疝、危及生命者应急诊手术,为下一步放疗或内科治疗争取时间和空间。②多发脑转移瘤外科手术治疗目前尚有争议,但一般认为:若肿瘤数目 ≤ 3 个,且手术能完全切除,则与单发脑转移瘤患者同样也能获得满意的治疗效果。 > 3 个脑转移病灶的治疗应首选 WBRT 或 SRT,但如果出现肿瘤卒中、梗阻性脑积水等危及生命的症状和特征时,也应行手术减压。③肿瘤大小:肿瘤最大径 > 3 cm 者,一般不适合放射治疗,宜首选手术;肿瘤最大径 < 5 mm,尤其位于脑深部(丘脑、脑干等)宜首选放疗或内科治疗;如肿瘤最大径为 1~3 cm,则根据患者全身状况、手术风险等综合评估,再决定首选手术还是其他治疗。④肿瘤部位:尽管目前借助神经导航、术中功能定位等技术,神经外科医师的技术可以到达颅内任何一个部位,但脑深部或功能区转移瘤手术的致残率总体上较浅表或非功能区的手术致残率高。因此,对位于脑干、丘脑、基底节的脑转移瘤,原则上不首选外科手术。

2. 外科手术方法:(1)手术辅助技术:目前,多模态神经影像技术、神经导航、术中超声以及术中电生理监测等辅助措施能最大限度地减少手术副损伤,对功能区转移瘤手术十分重要。(2)手术入路:①大脑皮质下转移瘤:经皮质入路,环形切开肿瘤表面薄层脑组织,全切肿瘤。但如肿瘤位居功能区,则严禁此术式,应在肿瘤表面皮质或脑沟进行纵向切

口,先瘤内分块切除,再全切肿瘤,尽量减少对瘤周围脑组织的损伤。②位于脑沟两侧或脑沟深部的转移瘤:经脑沟入路,分开脑沟,在其侧面或底部切除肿瘤。③脑白质深部转移瘤,可经皮质或经脑沟入路切除。④岛叶转移瘤则分开侧裂切除肿瘤。⑤中线部位转移瘤最好经纵裂入路切除。⑥脑室肿瘤则可经胼胝体或皮层入路切除。⑦小脑转移瘤切除则以最短的经小脑实质径路为佳。(3)对于脑膜转移的患者,可植入 Ommaya 储液囊行脑室内化疗,对合并交通性脑积水的患者,可行脑室-腹腔分流术以降低颅内压、缓解症状,但脑室-腹腔分流术可能增加肿瘤腹腔转移的机会。(4)复发脑转移瘤的再次手术:脑转移瘤术后复发有两种情况:手术残留、肿瘤在原位复发和原发部位以外的新发脑转移瘤,如经肿瘤个数、全身状况等因素整体评估适合手术,则再次手术切除也能够改善患者的生活质量和预后。

(三)放射治疗

1. WBRT: WBRT 是脑转移瘤的主要局部治疗手段之一,可以缓解肺癌脑转移患者的神经系统症状、改善肿瘤局部控制情况。WBRT 对颅内亚临床病灶有一定的控制作用,但因其受正常脑组织的剂量限制,难以根治颅内病变,约 1/3 脑转移患者 WBRT 后颅内病变未控,50% 脑转移患者死于颅内病变进展。WBRT 仅可延迟 0.5~1 年颅内新发病灶的出现,甚至有的患者在 WBRT 过程中又出现新的颅内转移灶^[16]。在 SRT 和内科治疗等迅速发展的今天,很多 NSCLC 脑转移患者生存时间明显延长,脑转移进展时间延迟,即使对于多发性脑转移瘤的患者,约 50% 亦可避免接受 WBRT^[17]。因此,对于就医条件许可、随诊方便的 NSCLC 脑转移患者,应尽可能推迟 WBRT,留待作为挽救治疗手段。WBRT 的适应证包括:(1)NSCLC 脑转移患者立体定向放射外科治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)失败后的挽救治疗;(2) > 3 个病灶的 NSCLC 脑转移患者的初始治疗,联合 SRS 局部加量;(3)NSCLC 脑转移患者颅内转移灶切除术后的辅助治疗;(4)对广泛脑膜转移的肺癌患者综合应用 WBRT 与椎管内化疗,对有脊膜转移的肺癌患者可行全脑全脊髓放疗;(5)广泛期 SCLC 伴有脑转移的患者,无论是否有症状,也无论转移病灶多少,均可行 WBRT, SCLC 患者发生脑转移时 WBRT 通常是首选治疗手段,主要原因是多发脑转移的发生概率高;(6)SCLC 患者既往接受过 PCI 治疗,之后出现多发脑转移时,可慎重再次选择 WBRT。

目前总体认为,大部分肺癌脑转移患者 WBRT 照射剂量和分割方式为 30 Gy(分 10 次完成)和 40 Gy(分 20 次完成)。对预后差的脑转移患者,如多发、老年患者,可考虑予以 20 Gy(分 5 次完成)的短疗程 WBRT 分割方案。对于初诊肺癌脑转移且未行全身治疗的患者,不建议予以短疗程 WBRT,主要考虑该原发肿瘤可能对全身治疗比较敏感,患者可能获得生存获益,短疗程放疗会给患者带来晚期毒性反应^[18]。全脑全脊髓放疗的剂量和分割方式为全脑 40 Gy(2 Gy/次,分 20 次完成)、全脊髓 36 Gy(1.8 Gy/次,分 20 次完成)。治疗中应充分考虑患者的症状、脑转移病灶的数目、脑水肿情况以及对认知功能的影响,合理地选择剂量分割,并结合术后、SRT 进行进一步的研究。

随着肺癌脑转移患者生存时间的逐渐延长,必须注意到 WBRT 导致的神经认知功能损伤,主要表现为短期和长期记忆力下降,降低患者的生活质量,这可能与照射诱导海马结构损伤有关^[19]。因此,多项研究对保护海马的 WBRT 进行探索,将海马区最大照射剂量限制在 9~16 Gy,这样可降低神经认知功能下降的发生率,且治疗后海马区出现转移的概率仅为 1.4%~4.5%^[20-23]。Ⅲ期临床研究 NRG CC001 结果显示,接受 WBRT 联合美金刚组对比接受海马区保护的 WBRT 联合美金刚组,颅内中位无进展生存时间和总生存时间差异无统计学意义,但保护海马区组的认知功能障碍发生率比未保护海马区组减少了 26%,且差异有统计学意义^[24]。

2. SRT:脑转移 SRT 包括 SRS、分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)和大分割立体定向放射治疗(hypofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT)。2006 年,美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)和美国神经外科医师协会(American Association of Neurological Surgeons, AANS)联合定义 SRS 为单次剂量或者 2~5 分次的 SRT。SRS 具有定位精确、剂量集中、损伤相对较小等优点,能够很好地保护周围正常组织,控制局部肿瘤进展,缓解神经系统症状,且对神经认知功能影响小,已逐渐成为脑转移瘤的重要治疗手段。最初 SRS 仅推荐用于单发小体积转移瘤的治疗,但随着放疗器和图像引导设备的日渐先进,SRS 与 FSRT 的适应证越来越广泛。目前,SRT 和 FSRT 治疗的主要适应证为:(1)单发直径 4~5 cm 以下的转移瘤(SCLC 除外)的初程治疗;(2)≤4 个转移灶的初程治疗;(3)

WBRT 失败后的挽救治疗;(4)颅内转移灶切除术后辅助治疗;(5)既往接受 SRS 治疗的患者疗效持续时间超过 6 个月,且影像学认为肿瘤复发而不是坏死,可再次考虑 SRS。RTOG 90-05 研究探讨了 SRS 治疗复发性原发脑瘤或脑转移瘤的耐受剂量,以 SRS 治疗后 3 个月内发生 4~5 级或不可逆的 3 级神经毒性为观察终点,结果显示,SRS 的最大耐受剂量在肿瘤最大径≤2 cm、2.1~3 cm 和 3.1~4 cm 时分别为 24 Gy、18 Gy 和 15Gy^[25];(6)局限的脑膜转移灶 WBRT 基础上的局部加量治疗。

对于 1~4 个病灶的脑转移瘤,单纯 SRT 比单纯 WBRT 具有生存优势,且能更好地保留认知功能^[26-29]。多项研究结果表明,>5 个甚至>10 个转移病灶应用 SRT 作为初程治疗,亦可达到不劣于寡转移灶的局部控制率(disease control rate, DCR)^[30-33]。因此,SRT 在多发脑转移瘤的治疗中展现了越来越大的潜力。不可否认的是,接受单纯 SRT 治疗的患者颅内远处失败率高于 WBRT,所以对于多发性脑转移瘤患者,初程 SRT 后需进行密切随访,一般 2~3 个月复查 1 次,监测颅内新发病灶的发生情况,并且对患者进行颅内转移风险分层。颅内转移的高危因素包括>4 个转移灶、颅外疾病未控、转移灶体积>6 cm³以及原发灶诊断和脑转移诊断时间<60 个月等^[34-36],推荐对于高危患者行 SRT 联合 WBRT,反之则行单纯 SRT。

对于大体积病灶(通常为>3 cm),单次 SRS 难以达到良好的局部控制效果,且治疗毒性明显提高,因此建议采用 FSRT。有研究显示,采用 SRS 或 FSRT 或 HSRT 治疗大体积脑转移瘤的 1 年 DCR 为 61%~96.6%,不良反应可耐受^[37-41]。FSRT 的单次剂量建议 3.5~4 Gy,总剂量 52.5~60 Gy。对于体积巨大的病灶,可采用分段放疗的模式,给予 40~50 Gy 后,休息 1~2 个月,待肿瘤缩小后再进行补量。

由于颅内肿瘤具有难以完整切除的特性,单纯手术治疗后患者极易复发,故术后行术区局部调强适形放疗(对术区较大者)或 FSRT 治疗很有必要,尤其是对于一般状况良好和颅外疾病控制的预后较好的患者。对于孤立脑转移患者,包括大体积病灶,术后 SRS 或 FSRT 可以达到 WBRT 联合手术的局部控制效果,同时使 58.4%~81%的患者免于接受 WBRT^[42-45]。

3. 同步加量放疗:对不适合 SRS 但预期生存时间仍较长的患者,可采用 WBRT 联合转移灶同步加量的调强放疗技术(intensity modulated radiation therapy, IMRT)。多个研究显示,采用 IMRT 或螺旋

断层放射治疗技术实现 WBRT 联合肿瘤病灶同步加量,其疗效优于单纯 WBRT,和 SRS 的差异无统计学意义^[46-47]。如果放疗 1 个月内的增强 MRI 检查发现脑转移灶离海马距离 > 2 cm,则可以使用保护海马的同步加量技术,在提高疗效的基础上进一步保护记忆和认知功能^[48-50]。

(四) 内科治疗

1. NSCLC 脑转移患者的化疗: 尽管传统观点认为,化疗药物由于分子量较大,携带电荷并且容易与白蛋白结合,因此很难穿透血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对颅内转移病灶发挥抗肿瘤作用^[51],但化疗仍然是 NSCLC 脑转移患者重要且不可或缺的综合治疗手段之一。以顺铂、卡铂为主的铂类药物为基础,联合第三代细胞毒类药物可给 NSCLC 脑转移患者带来生存获益^[52-54]。

培美曲塞在非鳞 NSCLC 中有良好的抗肿瘤活性,是非鳞 NSCLC 患者一线治疗和维持治疗的重要药物。培美曲塞联合铂类对 NSCLC 脑转移患者的颅内病灶也有控制作用,化疗组患者的总生存时间(overall survival, OS)明显长于自然生存时间。GFPC07-01 研究纳入初治 NSCLC 脑转移患者,应用标准剂量的顺铂联合培美曲塞方案化疗 6 个周期,化疗结束或者脑转移进展时进行 WBRT,脑转移病灶的有效率(overall response rate, ORR)为 41.9%, 颅外病灶的 ORR 为 34.9%,中位 OS 为 7.4 个月^[53]。培美曲塞可以成为 NSCLC 脑转移患者一个有效的治疗选择^[54-55]。

替莫唑胺是一种新型咪唑四嗪类烷化剂,可在人体内转化成有活性的烷化剂前体,能透过血脑屏障,对于控制 NSCLC 脑转移有较好的疗效。对于既往接受过 WBRT 或全身化疗的 NSCLC 脑转移患者,可应用替莫唑胺以提高 DCR、延长 OS^[56]。替莫唑胺(或联合其他化疗药物)与 WBRT 序贯或同步应用,尤其是同步应用,可提高颅内转移灶的 DCR,为 NSCLC 脑转移患者提供新的治疗手段^[57-58]。目前相关报道多为 II 期临床研究,结果显示,替莫唑胺在 NSCLC 脑转移患者的治疗中安全、有效,但由于样本量较少,尚需大规模的 III 期临床研究进一步证实。

2. SCLC 脑转移患者的化疗: 化疗是 SCLC 脑转移患者综合治疗的一种有效手段。含铂的依托泊苷或伊立替康两药方案是 SCLC 患者的标准一线全身化疗方案,对颅内转移病灶也有一定的疗效。对于基线伴脑转移的 SCLC 患者,有研究显示,伊立替康联合卡铂化疗的颅内 ORR 为 65%,依托泊苷联合顺

铂化疗的颅内 ORR 为 37%^[59]。因此,建议对于广泛期 SCLC 伴有无症状脑转移患者的一线治疗可优先采用全身化疗,在全身化疗结束后或脑转移进展时再考虑 WBRT。II 期临床研究结果显示,拓朴替康二线治疗 SCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 33%^[60]。

3. 分子靶向治疗: 靶向治疗是 NSCLC 脑转移患者的重要治疗手段。(1) 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs): 多项研究表明,EGFR-TKIs 治疗具有 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者,均可获得较好的客观缓解率。而对于 NSCLC 脑转移患者,不同 EGFR-TKIs 的颅内缓解情况存在不同程度的差异。第一代 EGFR-TKIs 包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。目前,吉非替尼或厄洛替尼用于 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的研究多为回顾性或 II 期临床研究,不同研究间的颅内 ORR 差异较大,大约为 50%~80%^[61-63]。厄洛替尼的血脑屏障渗透率和脑脊液浓度明显高于吉非替尼。但一项回顾性研究对比了厄洛替尼和吉非替尼分别用于 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的一线治疗,结果显示,两者颅内 ORR 差异无统计学意义^[64]。埃克替尼对比 WBRT±化疗分别用于 EGFR 基因敏感突变 NSCLC 脑转移患者的 III 期随机对照临床研究(BRAIN 研究)结果显示,埃克替尼显著改善了伴有脑转移患者的颅内 ORR(分别为 65%和 37%, $P=0.001$)和颅内中位 PFS(分别为 10 个月和 4.8 个月, $HR=0.56$, $P=0.014$)^[65]。第二代 EGFR-TKIs 包括阿法替尼和达克替尼,在 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的颅内疗效数据均较少。阿法替尼用于 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者后线治疗的颅内 ORR 为 35%,颅内 DCR 为 66%^[66]。阿法替尼一线用于 EGFR 敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的回顾性研究数据显示,颅内 ORR 为 72.9%^[64]。LUX-Lung7 研究的脑转移患者亚组分析结果显示,阿法替尼对比吉非替尼分别用于基线伴脑转移的 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 患者的 OS 差异无统计学意义^[67]。由于 ARCHER1050 研究中未纳入脑转移患者,因此达克替尼治疗 NSCLC 脑转移的证据尚缺乏。第三代 EGFR-TKIs 包括奥希替尼、阿美替尼和伏美替尼,其在控制 NSCLC 患者脑转移病灶方面均显示出较好的疗效。动物实验结果显示,奥希替尼在脑组织中的分布较吉非替尼和阿法替尼更高,药物的峰浓度(maximum concentration, Cmax)脑组织/血浆比

(brain/plasma cmax ratio) 在奥希替尼、吉非替尼和阿法替尼分别为 3.41、0.21 和 <0.36 ^[68]。FLAURA 研究中,脑转移亚组患者的分析结果显示,奥希替尼一线治疗 EGFR 基因敏感突变阳性 NSCLC 患者的中位 PFS 获益明显优于第一代 EGFR-TKIs (分别为 19.1 和 10.9 个月)^[69]。AURA3 研究中,脑转移亚组患者的分析结果显示,奥希替尼治疗 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的颅内中位 PFS (分别为 11.7 和 5.6 个月) 及颅内 ORR (分别为 70% 和 31%) 较培美曲塞联合铂类化疗组均明显提高^[70]。基于中国 NSCLC 脑转移患者的 APOLLIP 研究结果显示,奥希替尼对于 EGFR-TKIs 治疗进展后的 EGFR T790M 突变阳性的脑转移 NSCLC 患者的颅内 ORR 为 68.8%, 颅内 DCR 为 90.9%^[71]。奥希替尼对于脑膜转移的 NSCLC 患者也显示出了良好的疗效, BLOOM 研究结果显示, 对于既往应用第一代或第二代 EGFR-TKIs 治疗进展且伴脑膜转移的晚期 NSCLC 患者, 后续应用奥希替尼治疗的颅内 ORR 为 62%, 颅内缓解时间为 15.2 个月^[72]。AURA 系列研究的回顾性汇总分析结果显示, 对于具有 EGFR T790M 突变且脑膜转移的 NSCLC 患者, 奥希替尼治疗的颅内 ORR 为 55%^[73]。另外一项针对具有软脑膜转移且 EGFR 基因敏感突变阳性的 NSCLC 患者的研究结果显示, 接受奥希替尼治疗组较其他治疗组 (包括其他 EGFR-TKIs、化疗、鞘内注射化疗、免疫治疗、全脑放疗等) 的 OS 明显延长 (分别为 17.0 和 5.5 个月, $P < 0.01$), 且与 EGFR T790M 的突变状态无关^[74]。阿美替尼和伏美替尼为国产第三代 EGFR-TKIs, 在 II 期关键注册临床研究中均纳入了脑转移患者, 阿美替尼治疗 EGFR T790M 突变阳性伴脑转移 NSCLC 患者的颅内 ORR 为 60.9%, 颅内 DCR 为 91.3%, 颅内中位 PFS 为 10.8 个月^[75]。伏美替尼治疗 EGFR T790M 突变阳性伴脑转移 NSCLC 患者的颅内 ORR 为 65.2%, 颅内 DCR 为 91.3%, 颅内中位 PFS 未达到; 其中 160 mg 剂量组的颅内 ORR 为 84.6%, 颅内中位 PFS 为 19.3 个月^[76]。一项 Meta 分析结果显示, EGFR-TKI 联合脑部放疗对比单药 EGFR-TKI 治疗 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的颅内中位 PFS 和总体中位 OS 均明显优于 EGFR-TKI 单药治疗组 ($P < 0.05$), 但是不良反应数据缺失^[77]。目前, 关于 EGFR-TKIs 联合 WBRT 或 SRT 是否可获益、毒性能否耐受的前瞻性研究结论不甚一致, 需要进行更深入的临床研究证实。在临床实践中, 部分初治

NSCLC 脑转移患者服用 EGFR-TKIs 后原发病灶和脑转移灶同时得到缓解, 对这样的患者还应择期适时进行 SRT 或 WBRT。一般脑转移瘤体积越小的患者, 采用 SRS 能获得更好的局部控制和对周围脑组织较小的损伤。(2) 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂 (anaplastic lymphoma-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs): ALK 融合基因是 NSCLC 另一个明确的治疗靶点。NSCLC 患者 ALK 融合基因的阳性率约为 5%^[78]。中国 NSCLC 患者 ALK 融合基因的阳性率约为 3%~11%^[79-80]。目前, 中国已经获批上市的 ALK-TKIs 包括克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼和恩莎替尼。早期对于克唑替尼用于 ALK 融合基因阳性 NSCLC 脑转移患者的治疗效果主要是与化疗进行对比。多项研究结果显示, 与培美曲塞联合铂类化疗相比, 克唑替尼对 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 脑转移患者颅内转移瘤控制率更高^[81-82], 但是与二代 ALK-TKIs 比较, 颅内转移病灶的疗效欠佳。阿来替尼对比克唑替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的 III 期临床研究中, 脑转移亚组患者分析结果显示, 阿来替尼的颅内 ORR 为 81%, 颅内缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 17.3 个月; 克唑替尼的颅内 ORR 为 50%, 颅内 DOR 为 5.5 个月^[83]。此外, 一项研究汇总分析了两项克唑替尼耐药后应用阿来替尼治疗的 II 期临床研究中脑转移 NSCLC 患者的结果, 阿来替尼的颅内 ORR 为 64%, 颅内 DOR 为 10.8 个月^[84]。塞瑞替尼的 ASCEND 系列研究中均纳入不同比例的脑转移患者, 颅内 ORR 为 30%~70%^[85-87]。ASCEND7 研究入组的患者全部为有症状或进展期的脑转移和 (或) 脑膜转移 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者, 结果显示, 无论之前是否接受过克唑替尼治疗或脑部放疗, 塞瑞替尼均显示较好的颅内疗效, 对于伴脑膜转移的 NSCLC 患者, 颅内 ORR 为 20%^[88]。II 期临床研究结果显示, 恩莎替尼用于克唑替尼治疗后进展的 ALK 融合基因阳性 NSCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 70%^[89]。布加替尼 II 期临床研究中, 脑转移患者的亚组分析结果显示, 90 mg 剂量组用于克唑替尼治疗后进展的脑转移患者的颅内 ORR 为 42%, 180 mg 剂量组的颅内 ORR 为 67%^[90]。布加替尼与克唑替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的 III 期临床研究中, 脑转移患者的亚组分析结果显示, 布加替尼组和克唑替尼组的颅内 ORR 分别为 78% 和 29%^[91]。劳拉替尼与克唑替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的 III 期临床研究

中,脑转移患者的亚组分析结果显示,劳拉替尼组的颅内 ORR 为 82%,颅内 CR 率为 71%;克唑替尼组的颅内 ORR 为 23%,颅内 CR 率为 8%^[92]。(3) c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶酪氨酸激酶抑制剂 (c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase-tyrosine kinase inhibitors, ROS1-TKIs): 大约 1%~2% 的 NSCLC 患者具有 ROS1 融合基因^[93]。克唑替尼为目前中国唯一批准的 ROS1-TKI, 可以作为 NSCLC 脑转移患者的治疗选择。ALKA-372-001、STARTRK-1 和 STARTRK-2 临床研究的汇总结果显示,恩曲替尼用于 ROS1 融合基因阳性 NSCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 55.0%^[94]。

4. 抗血管生成药物: 贝伐珠单抗是抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的重组人源化单克隆抗体。贝伐珠单抗联合化疗对于非鳞 NSCLC 脑转移患者是安全、有效的^[95-97]。一项贝伐珠单抗治疗 NSCLC 脑转移患者的荟萃分析结果显示,与对照组相比,贝伐珠单抗治疗组的疗效更好,经贝伐珠单抗治疗的患者颅内病灶的 ORR 和 DCR 均优于颅外病灶,且不增加脑转移患者的出血风险^[98]。除此之外,贝伐珠单抗对于放射治疗导致的脑坏死和脑水肿也有一定效果,多项研究表明,贝伐珠单抗可以在一定程度上减轻脑水肿^[99-100]。

5. 免疫治疗: 免疫检查点抑制剂程序性死亡受体 1 (programmed death protein-1, PD-1) 和程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 对于肺癌脑转移有一定治疗效果。回顾性分析结果显示,纳武利尤单抗单药二线及二线以后治疗 NSCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 9%~28.1%, 颅内 PFS 为 2.2~3.9 个月,中位 OS 为 7.5~14.8 个月^[101-103]。帕博利珠单抗单药一线和一线以后治疗 PD-L1 \geq 1% 的 NSCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 29.7%^[104]。KEYNOTE-189 研究中对脑转移患者的亚组分析显示,与安慰剂联合培美曲塞和铂类相比,帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类显著延长了脑转移患者的 OS, 分别为 19.2 和 7.5 个月 ($HR=0.41$, $95\%CI$ 为 $0.24\sim 0.67$)^[105]。OAK 研究对比了阿特珠单抗或多西他赛二线治疗 NSCLC 患者的疗效,在脑转移的患者中,阿特珠单抗组与多西他赛化疗组的中位 OS 分别为 16 和 11.9 个月,虽然差异无统计学意义,但阿特珠单抗组患者出现新发脑转移灶的中位时间比化疗组明显延长,分别为未达到和 9.5 个月^[106]。因绝大多数肺癌免疫治疗的前瞻性临床研究均排除了脑转移患者,目前 PD-1 和 PD-L1 单

抗治疗肺癌脑转移的研究多为回顾性分析,这些研究均显示了疗效。

6. 鞘内注射: 鞘内注射是将药物直接注入蛛网膜下腔,提高脑脊液内药物浓度,从而杀伤肿瘤细胞。给药途径包括经腰椎穿刺蛛网膜下腔注射化疗药物和经 Ommaya 储液囊行脑室内化疗。与经腰椎穿刺鞘内注射给药相比,经 Ommaya 储液囊给药安全性更好,可避免鞘内注射误将药物注射到硬膜外间隙的风险;对于伴有血小板减少症的患者,可避免硬膜外和硬膜下血肿的发生。鞘内注射常用的化疗药物包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷和塞替派。鞘内注射化疗药物的同时给予糖皮质激素可减轻化疗药物的神经毒性、缓解症状。腰椎穿刺时行脑脊液常规、生化和细胞学检查有助于监测疗效并指导治疗。鞘内化疗是 NSCLC 脑膜转移的重要治疗手段,对于脑实质转移,目前尚无明确支持证据。

(五) 对症治疗

肺癌脑转移患者常伴有颅内压升高导致的头痛、恶心、呕吐等症状,颅内高压的患者属于肿瘤急症,首先是积极给予脱水和利尿治疗以降低颅内压,可选择的药物包括甘露醇、甘油果糖和呋塞米。糖皮质激素,尤其是地塞米松可减轻脑水肿、改善脑转移患者的生活质量,但不改善预后。其次是控制症状,包括抗癫痫和镇痛治疗,由于抗癫痫药物不能降低无癫痫症状的 NSCLC 脑转移患者的癫痫发作风险,因此一般仅用于有癫痫发作症状的患者,不做预防性应用^[107-108]。头痛明显患者可予止痛对症治疗。

1. 甘露醇: 20% 甘露醇 125~250 ml 静脉注射,依据症状每 6~8 h 1 次,同时严密监测血浆电解质和尿量。甘露醇通过提高血浆渗透压,导致包括脑、脑脊液等组织内的水分进入血管内,从而减轻组织水肿,降低颅内压和脑脊液容量及其压力,可用于治疗脑转移瘤引起的脑水肿和颅高压,防止脑疝的发生。既往国内外动物实验和临床研究表明,甘露醇具有暂时性开放血脑屏障、促进化疗药物向患者颅脑病灶渗透、提高颅内血药浓度和疾病缓解率的作用^[109]。

2. 糖皮质激素: 糖皮质激素是脑转移瘤周围水肿重要的治疗用药,具有改善肿瘤颅内转移相关症状的作用。其中地塞米松应用最为广泛,常与甘露醇联合使用。对于没有占位效应的无症状脑转移患者,目前没有足够的证据支持应用激素治疗。对于轻微症状性脑转移患者,推荐使用激素以暂时缓解继发性颅内压增高和脑水肿引起的症状,建议地塞米松的起始剂量为 4~8 mg/d。有中度至重度占位

效应相关症状的脑转移患者,建议提高地塞米松剂量,如 16 mg/d 及以上^[110]。手术切除脑转移瘤前应用糖皮质激素可减轻术前和术后脑水肿,放疗时应用糖皮质激素可减轻早期放疗反应。需警惕糖皮质激素的不良反应,防止消化性溃疡、血糖升高等。糖尿病患者必须慎用糖皮质激素。

3. 利尿剂:呋塞米 20~40 mg 静脉推注,依据颅内压增高程度、临床症状和 24 h 尿量调整剂量和频次,但须严密监测血浆电解质变化,尤其是低钠和低钾血症。

4. 抗癫痫治疗:部分肺癌脑转移患者在确诊前出现癫痫,亦有部分患者在病情发展过程中出现癫痫发作。应根据患者病情适时应用抗癫痫药物,并警惕抗癫痫治疗潜在的副作用,如肝功能异常、认知障碍和共济失调等。

五、预后

在分级预后系统(graded prognostic assessment, GPA)的基础上,根据不同原发肿瘤脑转移的差异进一步提出了诊断特异性 GPA(diagnosis-specific, DS-GPA)。在 DS-GPA 中,肺癌脑转移的预后因素包括年龄、卡氏评分(Karnofsky, KPS)、颅外转移和脑转移数目,具体评分标准如表 1。0~1 分、1.5~2 分、2.5~3 分和 3.5~4 分 NSCLC 患者的中位 OS 分别为 3.02、5.49、9.43 和 14.78 个月;而 0~1 分、1.5~2 分、2.5~3 分和 3.5~4 分 SCLC 患者的中位 OS 分别为 2.79、4.90、7.67 和 17.05 个月。NSCLC 和 SCLC 脑转移患者的中位 OS 分别为 7.0 和 4.9 个月^[111]。

表 1 肺癌脑转移分级预后系统预后评分标准

预后因素	0 分	0.5 分	1 分
年龄(岁)	>60	50~60	<50
卡氏评分(分)	<70	70~80	90~100
颅外转移	有	-	无
脑转移数目(个)	>3	2~3	1

注:-无此项

六、随访

肺癌脑转移患者诊治后应定期随访并进行相应的检查。检查方法包括病史、体格检查、血清肿瘤标志物检查、影像学检查等,频率一般为治疗后每 2~3 个月随访 1 次,病情变化时随时就诊,以根据病情变化采取相应的诊疗措施。

本指南参考了国内外权威的肺癌诊疗指南以及最新的研究进展。由于临床实践中肺癌脑转移患者存在较大的个体差异,需根据具体情况决定每位患者的治疗策略,本指南仅供参考。

专家组顾问 孙燕(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、于金明(山东省肿瘤医院放射治疗科)

专家组组长 石远凯(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

总执笔人 石远凯(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

影像诊断部分执笔人 吴宁(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 PET-CT 中心)

分子病理部分执笔人 王征(国家老年医学中心 北京医院病理科)

血清肿瘤标志物部分执笔人 韩晓红(中国医学科学院北京协和医学院临床药理中心)

神经外科部分执笔人 李学记(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)

放疗部分执笔人 肖建平(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)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 艾斌(国家老年医学中心 北京医院肿瘤内科)、仓顺东(河南省人民医院肿瘤内科)、陈建华(湖南省肿瘤医院肿瘤内科)、陈军(天津医科大学总医院肺部肿瘤外科)、陈骏(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、崔久崑(吉林大学第一医院肿瘤科)、丁翠敏(河北医科大学第四医院呼吸内科)、方健(北京大学肿瘤医院肿瘤内科)、冯国生(广西壮族自治区人民医院临床肿瘤中心)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、顾康生(安徽医科大学附属第一医院肿瘤内科)、郭其森(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、郭忠良(上海市东方医院呼吸内科)、韩晓红(中国医学科学院北京协和医学院临床药理中心)、郝学志(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、何志勇(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、胡兴胜(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、胡长路(安徽省肿瘤医院肿瘤内科)、姜达(河北医科大学第四医院肿瘤内科)、李宝兰(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、李恩孝(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、李醒亚(郑州大学第一附属医院肿瘤科)、李学记(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)、刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤科)、刘晓晴(中国人民解放军总医院第五医学中心肺部肿瘤内科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、卢钊(四川大学华西医院肿瘤科)、聂立功(北京大学第一医院呼吸内科)、曲宝林(中国人民解放军总医院放射治疗科)、石建华(临沂市肿瘤医院肿瘤内科)、石远凯(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、宋飞雪(兰州大学第二附属医院肿瘤内科)、宋霞(山西省肿瘤医院呼吸内科)、宋之乙(中日友好医院胸外科)、王东(第三军医大学大坪医院肿瘤中心)、王华庆(天津肿瘤医院肿瘤内科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医学院呼吸内科)、王希成(广东药科大学附属第一医院放疗科)、王征(国家老年医学中心 北京医院病理科)、王子平(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科)、吴密璐(青海大学附属医院肿瘤内科)、吴宁(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 PET-CT 中心)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、肖建平(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)、肖文华(中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤内科)、杨润祥(云南省肿瘤医院肿瘤内科)、于雁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、余萍(四川省肿瘤医院肿瘤内科)、张翠英(内蒙古自治区人民医院肿瘤内科)、张俊萍(山西白求恩医院肿瘤内科)、张力(中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)、张阳(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、张沂平(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、赵琼(浙江大学附属第一医院胸部肿瘤科)、赵艳秋(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、周明(广州医科大学附属肿瘤医院胸外科)、周宗玖(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)、庄武(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)

学术秘书(按姓氏汉语拼音字母排序) 冯宇(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内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、黄豆(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、史幼梧(北京大学肿瘤医院肿瘤内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] 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. IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 39-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20201009-00884.
- [3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-13. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.
- [4] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases[J]. *Oncologist*, 2007, 12(7): 884-898. DOI: 10.1634/theoncologist.12-7-884.
- [5] Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(10): 2698-2705. DOI: 10.1002/encr.10541.
- [6] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 174-179. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.01.018.
- [7] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2): 205-222. DOI: 10.1007/s00401-011-0933-9.
- [8] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to

- 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2865-2872. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149.
- [9] Gonçalves PH, Peterson SL, Vigneaun FD, et al. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data[J]. *Cancer*, 2016, 122(12): 1921-1927. DOI: 10.1002/encr.30000.
- [10] Murray N, Sheehan F. Limited stage small cell lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2001, 2(1): 63-70. DOI: 10.1007/s11864-001-0017-5.
- [11] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(4): 401-409. DOI: 10.1001/jama.2016.9839.
- [12] Sadikov E, Bezjak A, Yi Q L, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases-single centre experience[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(7): 532-538. DOI: 10.1016/j.clon.2007.06.001.
- [13] Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): e167-e172. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.020.
- [14] Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): e53-e59. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.059.
- [15] Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3): e21-e27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.001.
- [16] Gijtenbeek JM, Ho VK, Heesters MA, et al. Practice guideline 'Brain metastases' (revision) [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2011, 155(52): A4141.
- [17] Chen XJ, Xiao JP, Li XP, et al. Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases: a retrospective analysis of a single center[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(8): 599-605. DOI: 10.1007/s12094-012-0849-4.
- [18] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases[J]. *Neurology*, 1989, 39(6): 789-796. DOI: 10.1212/wnl.39.6.789.
- [19] Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction[J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(6): 659-663. DOI: 10.3109/02841869609083995.
- [20] Ghia A, Tomé WA, fomas S, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 971-977. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.016.
- [21] Gondi V, Tome WA, Marsh J, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RT0933 [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(3): 327-331. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.030.
- [22] Wan JF, Zhang SJ, Wang L, et al. Implications for preserving neural stem cells in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a review of 2270 metastases in 488 patients [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(2): 285-291. DOI: 10.1093/jrr/rrs085.
- [23] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 1244-1252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.039.
- [24] Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors

- and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(2):291-298.
- [25] Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001 [J]. *Clin Oncol*, 2020, 38(10):1019-1029. DOI:10.1200/JCO.19.02767.
- [26] Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2000, 90(1):37-45.
- [27] Lee YK, Park NH, Kim JW, et al. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3):505-509. DOI:10.1016/j.ygyno.2007.11.027.
- [28] Rades D, Pluemer A, Veninga T, et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases [J]. *Cancer*, 2007, 110(10):2285-2292. DOI:10.1002/cncr.23037.
- [29] Kocher M, Maarouf M, Bendel M, et al. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases: a survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis [J]. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(5):263-267. DOI:10.1007/s00066-004-1180-y.
- [30] Serizawa T, Yamamoto M, Sato Y, et al. Gamma knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113 Suppl: 48-52. DOI:10.3171/2010.8.GKS10838.
- [31] Serizawa T, Iuchi T, Ono J, et al. Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy [J]. *J Neurosurg*, 2000, 93 Suppl 3:32-36. DOI:10.3171/jns.2000.93.supplement.
- [32] Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, et al. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(2):237-245. DOI:10.3171/2012.4.JNS11870.
- [33] Kim CH, Im YS, Nam DH, et al. Gamma knife radiosurgery for ten or more brain metastases [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44(6):358-363. DOI:10.3340/jkns.2008.44.6.358.
- [34] Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, et al. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1):181-186. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.05.084.
- [35] Chen XJ, Xiao JP, Li XP, et al. Risk factors of distant brain failure for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiotherapy alone [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6:175. DOI:10.1186/1748-717X-6-175.
- [36] Kress MA, Oermann E, Ewend MG, et al. Stereotactic radiosurgery for single brain metastases from non-small cell lung cancer: progression of extracranial disease correlates with distant intracranial failure [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:64. DOI:10.1186/1748-717X-8-64.
- [37] Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1):159-165. DOI:10.1007/s11060-012-0882-8.
- [38] Jiang XS, Xiao JP, Zhang Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7:36. DOI:10.1186/1748-717X-7-36.
- [39] Han JH, Kim DG, Chung HT, et al. Radiosurgery for large brain Metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1):113-120. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1965.
- [40] Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5):1543-1548. DOI:10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
- [41] 马玉超, 肖建平, 毕楠, 等. 大分割放疗联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的前瞻性临床研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(4):320-326. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.04.005.
- Ma YC, Xiao JP, Bi N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy combined with TMZ for large brain metastases: a prospective research [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25(4):320-326. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.04.005.
- [42] Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3):650-655. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.05.027.
- [43] Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2):336-342. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.12.009.
- [44] Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, et al. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):95-101. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.10.043.
- [45] Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1):187-193. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.06.068.
- [46] Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, et al. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1):253-259. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.03.029.
- [47] Ferro M, Chiesa S, Macchia G, et al. Intensity Modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in patients with brain oligometastases: a phase I study (ISIDE-BM-1) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(1):82-90. DOI:10.1016/j.ijrobp.2016.09.020.
- [48] Hsu F, Carolan H, Nichol A, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1-3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5):1480-1485. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.03.032.
- [49] Gutiérrez AN, Westerly DC, Tomé WA, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2):589-597. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.05.038.
- [50] Kim KH, Cho BC, Lee CG, et al. Hippocampus-sparing whole-brain radiotherapy and simultaneous integrated boost for multiple brain metastases from lung adenocarcinoma: early response and dosimetric evaluation [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(1):122-129. DOI:10.1177/1533034614566993.
- [51] Landon MR, Lieberman RL, Hoang QQ, et al. Detection of ligand binding hot spots on protein surfaces via fragment-based methods: application to DJ-1 and glucocerebrosidase [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2009, 23(8):491-500. DOI:10.1007/s10822-009-9283-2.
- [52] Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1):71-83. DOI:10.1007/s11060-009-0062-7.
- [53] Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFP-C 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11):2466-2470. DOI:10.1093/annonc/mdr003.
- [54] Bailon O, Chouahnia K, Augier A, et al. Up front association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of

- lung adenocarcinoma[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(4):491-495. DOI:10.1093/neuonc/nos004.
- [55] Bearz A, Garassino I, Tiseo M, et al. Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2):264-268. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.06.018.
- [56] Giorgio CG, Giuffrida D, Pappalardo A, et al. Oral temozolomide in heavily pre-treated brain metastases from non-small cell lung cancer: phase II study[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(2):247-254. DOI:10.1016/j.lungcan.2005.05.026.
- [57] Addeo R, De Rosa C, Vincenzo Faiola, et al. Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases [J]. *Cancer*, 2008, 113(9):2524-2531. DOI:10.1002/encr.23859.
- [58] Cortot AB, Gerinière L, Robinet G, et al. Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(9):1412-1417. DOI:10.1093/annonc/mdl146.
- [59] Sun YW, Xu J, Zhou J, et al. Targeted drugs for systemic therapy of lung cancer with brain metastases[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4):5459-5472. DOI:10.18632/oncotarget.23616.
- [60] Korfel A, Oehm C, von Pawel J, et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicentre phase II study[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(13):1724-1729. DOI:10.1016/s0959-8049(02)00140-5.
- [61] Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2):282-287. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
- [62] Fan Y, Xu X, Xie C. EGFR-TKI therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of published data[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:2075-2084. DOI:10.2147/OTT.S67586.
- [63] Jiang Y, Zhang J, Huang J, et al. Erlotinib versus gefitinib for brain metastases in Asian patients with exon 19 EGFR-mutant lung adenocarcinoma: a retrospective, multicenter study[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):171. DOI:10.1186/s12890-018-0734-1.
- [64] Jung HA, Woo SY, Lee SH, et al. The different central nervous system efficacy among gefitinib, erlotinib and afatinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5):1749-1758. DOI:10.21037/tlcr-20-379.
- [65] Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):707-716. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30262-X.
- [66] Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1):156-163. DOI:10.1097/JTO.0000000000000380.
- [67] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):270-277. DOI:10.1093/annonc/mdw611.
- [68] Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5130-5140. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
- [69] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125. DOI:10.1056/NEJMoa1713137.
- [70] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26):2702-2709. DOI:10.1200/JCO.2018.77.9363.
- [71] Xing L, Pan Y, Shi Y, et al. Biomarkers of osimertinib response in patients with refractory, EGFR-T790M-positive non-small cell lung cancer and central nervous system metastases: the APOLLO study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(23):6168-6175. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2081.
- [72] 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.
- [73] Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, et al. Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases associated with EGFR T790M-positive advanced NSCLC: the AURA leptomeningeal metastases analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4):637-648. DOI:10.1016/j.jtho.2019.12.113.
- [74] Lee J, Choi Y, Han J, et al. Osimertinib improves overall survival in patients with EGFR-mutated NSCLC with leptomeningeal metastases regardless of T790M mutational status [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(11):1758-1766. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.018.
- [75] Lu S, Wang QM, Zhang GJ, et al. Abstract CT190: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study: The third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pretreated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement_5). DOI:10.1158/1538-7445.AM2020-CT190.
- [76] Shi Y, Hu X, Liao W, et al. CNS efficacy of AST2818 in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a phase I-II dose-expansion study [EB/OL]. <http://wcl2020.iasc.org>.
- [77] Wang C, Lu X, Lyu Z, et al. Comparison of up-front radiotherapy and TKI with TKI alone for NSCLC with brain metastases and EGFR mutation: a meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122:94-99. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.05.014.
- [78] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247-4253. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993.
- [79] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):8-13. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.09.018.
- [80] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS [J]. *Cancer*, 2009, 115(8):1723-1733. DOI:10.1002/encr.24181.
- [81] Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2858-2865. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5888.
- [82] 刘雨桃, 王子平, 胡兴胜, 等. 克唑替尼对 ALK 融合基因阳性脑转移肺癌患者的疗效分析[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(15):1760-1764.
- Liu YT, Wang ZP, Hu XS, et al. Clinical efficacy of crizotinib for brain metastases in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Chin New Drugs J*, 2015, 24(15):1760-1764.

- [83] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829-838. DOI:10.1056/NEJMoa1704795.
- [84] Gandhi L, Ou SI, Shaw AT, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82:27-33. DOI:10.1016/j.ejca.2017.05.019.
- [85] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):874-886. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
- [86] Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2866-2873. DOI:10.1200/JCO.2015.65.5936.
- [87] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072):917-929. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [88] Chow L, Barlesi F, Bertino E, et al. 4884-Results of the ASCEND-7 phase II study evaluating ALK inhibitor (ALKi) ceritinib in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(suppl_5):v602-v660. DOI:10.1093/annonc/mdz260.
- [89] Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1):45-53. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30252-8.
- [90] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22):2490-2498. DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904.
- [91] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2027-2039. DOI:10.1056/NEJMoa1810171.
- [92] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21):2018-2029. DOI:10.1056/NEJMoa2027187.
- [93] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1011-1019. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- [94] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):261-270. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- [95] De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *J Neurooncol*, 2010, 100(3):443-447. DOI:10.1007/s11060-010-0200-2.
- [96] Zustovich F, Ferro A, Lombardi G, et al. Bevacizumab-based therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: preliminary results[J]. *Chemotherapy*, 2014, 60(5-6):294-299. DOI:10.1159/000376605.
- [97] Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5255-5261. DOI:10.1200/JCO.2009.22.0616.
- [98] Liang P, Wang YD, Wei ZM, et al. Bevacizumab for non-small cell lung cancer patients with brain metastasis: a meta-analysis [J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15(1):589-597. DOI:10.1515/med-2020-0192.
- [99] Wang Y, Wang E, Pan L, et al. A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema[J]. *J Neurooncol*, 2014, 119(2):369-376. DOI:10.1007/s11060-014-1488-0.
- [100] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1487-1495. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- [101] Crinò L, Bronte G, Bidoli P, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129:35-40. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.12.025.
- [102] Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Lung Cancer*, 2018, 116:62-66. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.12.008.
- [103] Zhang G, Cheng R, Wang H, et al. Comparable outcomes of nivolumab in patients with advanced NSCLC presenting with or without brain metastases: a retrospective cohort study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3):399-405. DOI:10.1007/s00262-019-02462-1.
- [104] Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5):655-663. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30111-X.
- [105] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1505-1517. DOI:10.1200/JCO.19.03136.
- [106] Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: exploratory analyses of the phase III OAK study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 128:105-112. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.12.017.
- [107] Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1):97-102. DOI:10.1007/s11060-009-0056-5.
- [108] Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of prophylactic anticonvulsants in the treatment of adults with metastatic brain tumors[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(3):E195-E197. DOI:10.1093/neuros/nyy545.
- [109] Naidoo J, Panday H, Jackson S, et al. Optimizing the delivery of antineoplastic therapies to the central nervous system[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(11):953-962.
- [110] Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of steroids in the treatment of adults with metastatic brain tumors[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(3):E189-E191. DOI:10.1093/neuros/nyy546.
- [111] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4):419-425. DOI:10.1200/JCO.2011.38.0527.