

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肺癌脑转移治疗研究进展

孙君昭, 程岗, 张剑宁

引用本文:

孙君昭,程岗,张剑宁. 肺癌脑转移治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(6): 522-527.

SUN Junzhao, CHENG Gang, ZHANG Jianning. Advances in Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(6): 522-527.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1456>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

系统性免疫炎症指数与非小细胞肺癌患者预后关系的研究进展

Research Progress on Relation Between SII and Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2021, 48(6): 652-656 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1381>

肺癌脑转移颅内放疗联合免疫检查点抑制剂的研究进展

Research Advances in Intracranial Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors on Lung Cancer Brain Metastasis

肿瘤防治研究. 2020, 47(04): 303-308 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1283>

全脑放疗同步瘤床推量治疗肺癌脑转移瘤临床疗效及预后分析

Whole Brain Radiotherapy Combined with Simultaneous Integrated Boost for Brain Metastases of Lung Cancer: Its Clinical Effectiveness and Prognosis

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 587-592 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1223>

EGFR-TKIs治疗敏感突变肺癌脑转移的研究进展

Research Progress on Brain Metastases to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 698-700 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0240>

非小细胞肺癌EGFR突变与脑转移的关系

Relationship Between EGFR Mutation and Brain Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 189-192 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.007>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1456

• 神经系统肿瘤专题 •

肺癌脑转移治疗研究进展

孙君昭, 程岗, 张剑宁

Advances in Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer

SUN Junzhao, CHENG Gang, ZHANG Jianning

Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding Author: ZHANG Jianning, E-mail: jnzhang2005@163.com



张剑宁 解放军总医院第一医学中心神经外科医学部主任、专业技术少将、主任医师、教授、博士生导师。擅长采用显微外科、神经导航等微创手术治疗脑干肿瘤、颅颈区畸形、海绵窦内肿瘤、颅内动脉瘤、脑动静脉畸形、颅底肿瘤及脊髓内肿瘤等疑难复杂疾病。担任中国医促会神经损伤学会主任委员、全军神经外科专业委员会副主任委员,《中华神经外科杂志》等10余种期刊编委。承担军队后勤科研重大课题、863课题、国家自然科学基金面上项目、首都特色项目等研究课题10余项。获国家科技进步二等奖、中华医学科技一等奖、军队科技进步二等奖等多项奖励。2014年度王忠诚中国神经外科医师学术奖,2020年全国第四届“白求恩式好医生”。以第一及通信作者发表学术论文200余篇。享受国务院政府特殊津贴,军队优秀专业技术干部一类特殊津贴,中央军委保健委员会会诊专家。

Abstract: Lung cancer is the malignant tumor with the highest incidence and mortality in China, and is prone to brain metastasis in the process of disease development, which seriously affects the quality of life and survival of patients. The treatment methods for brain metastasis of lung cancer include surgery, chemotherapy, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, molecular targeted therapy, immunotherapy, anti-angiogenesis therapy, etc. It's one of the research hotspots to choose reasonable and effective treatment schemes for different patients. This paper reviews the research progress in the treatment of brain metastasis from lung cancer, to provide reference for selecting more reasonable clinical treatment for the patients.

Key words: Lung cancer; Brain metastasis; Whole brain radiotherapy; Stereotactic radiosurgery; Targeted therapy; Immunotherapy; Antiangiogenesis therapy

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,而且在疾病发展过程中易发生脑转移,严重影响患者的生存质量以及生存期。肺癌脑转移的治疗方法包括外科手术、化疗、全脑放射治疗、立体定向放射外科治疗、分子靶向治疗、免疫治疗以及抗血管生成治疗等。对于不同患者如何选择合理且有效的治疗方案是目前研究的热点之一。本文将对肺癌脑转移治疗相关研究进展进行综述,以期对肺癌脑转移患者选择更合理的临床治疗方案提供参考。

关键词: 肺癌; 脑转移; 全脑放疗; 立体定向放射外科; 靶向治疗; 免疫治疗; 抗血管生成治疗

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

目前,肺癌仍是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年上升。局部复发和转

移使很多肺癌患者预后不佳,其中脑转移发生率达30%~50%^[1],20%~50%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在病程中会发生脑转移^[2],而存活两年以上的小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的脑转移发生率更是高达60%~80%^[3]。脑转移瘤的主要治疗手段有全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)、外科手术和化疗^[4]。近年来随着对脑转移瘤研究的不断深入,治疗技术的不断进步以及多学科治疗

收稿日期: 2021-12-14; 修回日期: 2022-04-19

作者单位: 100853 北京,中国人民解放军总医院神经外科医学部

通信作者: 张剑宁(1964-),男,博士,主任医师,教授,主要从事胶质瘤的基础与临床研究, E-mail: jnzhang2005@163.com

作者简介: 孙君昭(1977-),男,博士,副主任医师,主要从事颅脑损伤及脑出血的基础与临床研究

手段的融合交流,很多分子靶向治疗、抗血管生成治疗乃至免疫治疗也为肺癌脑转移患者带来获益,有效延长患者生存期,改善生活质量^[4]。所以制定综合治疗方案已经逐渐成为临床上个体化治疗的热点,本文就肺癌脑转移的治疗现状及研究进展作一综述。

1 外科手术治疗

手术是脑转移瘤患者重要的治疗选项,可有效地解除症状性占位效应,获取病理标本,进一步行基因检测以及PD-L1表达检测,对放射性坏死与肿瘤复发也可以进行鉴别。在部分患者中,切除多发性脑转移瘤可能是有益的。对于那些有复发性脑转移瘤的患者,也可以考虑手术治疗。手术方法建议整块切除,而不是分块切除,以降低局部复发的风险,尤其是肿瘤位于后颅窝。尽管较大的肿瘤(直径>3 cm)不经内部减压是不可能完全切除的,但在分块切除转移瘤后,软脑膜播散的风险可能较高。患者转移瘤位于重要功能区的皮层区域,术中定位是一种有效的方法,既能进行超出边缘的切除术,又能最大限度地降低运动皮层或皮质脊髓束或其他重要功能区域的围手术期并发症的发生风险。影像学 and 影像引导技术的进步也提高了脑转移瘤患者的全切除率。大量临床试验探索手术与放疗、靶向治疗结合的效果,如最初有试验证实关于NSCLC脑转移患者行手术切除加全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)较单行WBRT更能改善患者的预后、提高生存获益^[5]。

现代外科手术方法通常包括术中神经导航和皮层定位、功能束显像、激光间质热治疗(laser interstitial thermotherapy, LITT)、机器人技术等。所有这些都是用来最大限度地切除肿瘤或控制并发症的发生。对于复发的脑转移瘤患者或SRS治疗后出现放射性坏死的脑转移瘤患者,在一项前瞻性试验中,LITT已被证明是一种有效的治疗方法。颅内肿瘤的数量及手术次数、术后放疗或联合靶向/免疫药物治疗均能影响患者的预后^[6]。

2 放射治疗

2.1 全脑放疗

随着靶向、免疫等内科治疗的进展,越来越多的证据支持使用立体定向放射外科,但WBRT仍然是脑转移瘤一个重要的治疗选项,只是尽可能推迟WBRT,留待作为挽救治疗手段。WBRT

适用于颅内病灶较多(>10个)以及软脑膜播散患者。2018年Cochrane综述的最新结论支持使用10次分割30 Gy的方案,而不是常规的20次分割40 Gy,方案剂量的不同与生存期和神经系统功能的改善有关联。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。全脊髓放疗常采用36 Gy(20次分割)方案。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^[7]。

WBRT迟发性不良反应,包括记忆力下降、思维混乱和脑白质病,通常是患者和医生最关心的。来自198例患者的Ⅲ期试验数据表明,抗胆碱酯酶多奈哌齐可能会改善治疗前有认知功能障碍的患者放疗后的认知症状,但总体而言,该研究没有显示出任何总体获益的效果^[8]。海马保护性WBRT(hippocampal avoidance, HA-WBRT)可能会缓解常规WBRT对神经认知的影响^[9]。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%。有研究显示,如果患者在开始WBRT的3天内接受美金刚治疗,认知能力下降的时间明显较长,而且如果进行WBRT治疗,美金刚现在被认为是标准性治疗^[10]。

2.2 立体定向放射外科治疗

在过去的十几年中,单纯SRS治疗已经成为一般状态良好和1~4处新诊断的脑转移瘤患者的标准治疗。

2.2.1 手术切除联合放射外科治疗 多中心试验显示术后SRS治疗较术后WBRT更能保留神经认知功能。一项单中心研究随机对接受1~3处脑转移瘤切除术后的患者的瘤腔进行SRS治疗,主要终点是手术瘤腔的局部复发。观察组1年的局部控制率为43%,而接受术后瘤腔SRS治疗的患者1年局部控制率为72%($P=0.015$)^[11]。2018年发表的JCOG0504试验结果表明,在手术切除的1~4处脑转移瘤患者中,相对于WBRT,挽救性SRS治疗显示非劣效性,总体生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义。这些研究证实SRS治疗是一种有效的辅助治疗方法,可以降低手术切除后肿瘤床局部复发的可能性^[12]。

术前SRS治疗也被探索作为手术切除的辅助手段,因为手术后短期内瘤腔的形状和大小随时间变化,瘤腔的外形勾画存在困难,术后WBRT

及术后SRS局部复发率更高, 发生软脑膜扩散 (leptomeningeal disease, LMD) 以及放射性坏死的风险更高, 而研究发现术前SRS可提高局部控制率并可以减少软脑膜播散以及放射性坏死的发生^[13]。此外, 随时间变化的瘤腔的形状和大小以及肿瘤在手术通道和硬脑膜中种植播散的风险, 使瘤腔结构的勾画不太明确。术前SRS治疗可以使软脑膜播散发生率最小化^[13]。

2.2.2 多发性 (>4处) 脑转移瘤的放射外科治疗 根据2014年日本多中心前瞻性研究报告, SRS治疗的适应证已经扩大到 ≤ 10 处的脑转移瘤的患者。一项多中心研究显示, 接受SRS治疗的2~4处脑转移瘤患者与5~15处脑转移瘤患者在OS方面差异无统计学意义, 提示使用WBRT或SRS治疗的决定不应该仅仅基于 ≤ 15 处病灶的患者的脑转移瘤数目^[14]。事实上, 脑转移瘤总体累积体积 >12 或 13 cm^3 可能比脑转移瘤总体累积数目更能预测OS^[15]。目前有几项研究正在探索SRS治疗 ≥ 20 处脑转移瘤患者的疗效。

2.2.3 分割放射外科 对于体积较大的转移瘤常常不能用单次SRS治疗进行局部控制, 因此使用分割放射外科治疗 (2~5次分割)。已发表的报告显示, 与单次分割方法相比, 多次分割和分阶段放射外科治疗局部控制水平有所改善, 有可接受的不良反应率。一般来说, 对于体积大的 (直径 $>3 \text{ cm}$)、有术后瘤腔或靠近敏感结构的脑转移瘤患者, 可以考虑分割放射外科治疗^[16]。

2.2.4 多疗程的放射外科治疗 对于复发患者可重复进行SRS治疗, 以推迟使用WBRT, 这一策略已经取得了良好的效果, 也使神经认知功能 (neurocognitive function, NCF) 和生活质量 (quality of life, QOL) 得以维持。未来的研究将有助于确定哪些患者最有可能受益于多个疗程SRS的治疗^[17]。

3 内科治疗进展

3.1 化疗

化疗仍然是肺癌脑转移患者综合治疗手段之一。由于缺乏对血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的穿透性和存在外排泵, 传统的细胞毒性药物在脑转移瘤管理方面的作用有限。对于脑转移瘤来说, 虽然其BBB已经被破坏, 但是化疗药的分布也会受到不同程度的限制。传统上, 一旦所有的手术和放疗选择用尽, 有难治性疾病的患者大多数会使用化疗。几项在脑转移瘤患者中探索系统性药物联合应用的试验, 包括常用的化疗

药物如顺铂联合培美曲塞、顺铂联合长春瑞滨、紫杉醇联合顺铂、培美曲塞联合顺铂、伊立替康联合卡铂、依托泊苷联合顺铂以及依托泊苷联合替莫唑胺等, 都未能显示出令人满意的反应率^[18]。

3.2 分子靶向药物治疗

靶向治疗是NSCLC脑转移患者的重要治疗手段。

3.2.1 EGFR 15%~35%的原发性NSCLC中检测到有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的激活, 在亚裔患者中发现的EGFR突变比例更高。EGFR突变型NSCLC患者发生脑转移瘤的可能性较高, 但与EGFR野生型脑转移瘤患者相比, 预后更好。EGFR抑制剂即表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)。初步报告支持第一代EGFR抑制剂 (吉非替尼和厄洛替尼) 在小型研究系列的患者中的疗效。可随着EGFR基因20号外显子T790M的突变, 第一代EGFR抑制剂会出现耐药情况, 这也是第一代药物最常见的耐药机制。第二代和第三代抑制剂, 如阿法替尼和奥希替尼, 可另外针对EGFR T790M突变。在脑转移患者治疗中, 第三代EGFR TKI奥希替尼的无进展生存期优于第一代EGFR TKI吉非替尼和厄洛替尼。且奥希替尼对经过第一代EGFR TKIs治疗后出现病情进展的患者仍然有效, 现已成为一线首选的治疗方法^[19]。EGFR T790M的突变并不是选择奥希替尼的硬性要求。另一项研究结果显示, 伴有软脑膜转移且EGFR基因敏感突变阳性的NSCLC患者接受奥希替尼治疗组较其他治疗组的OS明显延长 (17.0 vs. 5.5月, $P<0.01$), 且与EGFR T790M的突变状态无关^[20]。

3.2.2 ALK 约4%的NSCLC患者存在ALK重排。中国NSCLC患者ALK融合基因的阳性率为3%~11%。目前, 中国已经获批上市的ALK-TKIs包括克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼和恩莎替尼。在一项随机试验中^[21], 第一代ALK抑制剂克唑替尼与化疗相比, 在颅内活性 (12周和24周疾病控制率) 方面有所改善。新的ALK抑制剂, 如阿来替尼、色瑞替尼、布加替尼和劳拉替尼, 与克唑替尼相比具有较高的血脑屏障穿透水平和较高的颅内活性。一项包含303例患者的随机性试验证实, 阿来替尼组12%的患者有颅内疾病进展, 而克唑替尼组为45% ($HR=0.16$, 95%CI: 0.1~0.28, $P<0.001$)^[22]。一项随机II期试验显示^[23], 在ALK

重排的NSCLC脑转移瘤患者中, 布加替尼的应答率为78%, 而克唑替尼的应答率为29%。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^[24], 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%。因此, 阿来替尼已成为有ALK重排的脑转移瘤患者的一线治疗, 色瑞替尼和布加替尼都被认为是很好的替代选择。劳拉替尼可能是ALK-TKI耐药突变型NSCLC和ALK-TKI治疗后的CNS进展性转移的有效治疗策略^[25]。与使用劳拉替尼作为一线治疗相比, 劳拉替尼在艾乐替尼或色瑞替尼后的序贯治疗可能会延长PFS和OS, 为晚期肿瘤患者带来光明。对于靶向药物的临床应用研究仍在进行, 期待未来有更多新的结果公布。

3.2.3 ROS1 有1%~2%的NSCLC患者具有ROS1融合基因。克唑替尼为目前中国唯一批准的ROS1-TKI, 可以作为NSCLC脑转移瘤患者的治疗选择。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%^[26]。

4 免疫治疗进展

免疫检查点抑制剂程序性死亡受体1 (PD-1) 和其配体1 (PD-L1) 对肺癌脑转移有一定治疗效果。一项Ⅱ期试验显示, 接受抗PD-1抗体派姆单抗治疗的NSCLC脑转移瘤患者, 颅内应答率为33%。目前对EGFR和ALK阴性的高PD-L1 (测定>50%) 表达的NSCLC患者可采用派姆单抗的免疫治疗为一线治疗, 此外如尼鲁单抗和阿特珠单抗可作为晚期NSCLC一、二线治疗; Ⅲ期的NSCLC患者在同步放化疗后使用PD-L1抑制剂PFS明显延长, 耐受性也较好^[27]。帕博利珠单抗单药一线和一线以后治疗PD-L1≥1%的NSCLC脑转移患者的颅内ORR为29.7%。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瘤患者的OS, 分别为19.2和7.5月 ($HR=0.41$, 95%CI: 0.24~0.67)。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, 但这些研究均显示了疗效^[28]。9LA研究是O+Y双免治疗 (Nivolumab+Ipilimumab) 联合2周期短化疗一线治疗晚期NSCLC的临床研究, 基线有脑转移的患者接受双免+短化疗的PFS明显延长, 双免组PFS为

13.5月, 而化疗组仅为4.6月, $HR=0.36$; OS也明显延长, 双免组OS为19.3月, 而化疗组仅为6.8月, $HR=0.43$ 。结果显示, 有脑转移的肺癌患者从双免+短化疗方案中获益更大^[29]。

5 抗血管生成治疗进展

在传统治疗干预基础上, 积极探索联合应用抗血管生成药物治疗成为重要研究方向之一。BRAIN研究中晚期非鳞NSCLC伴无症状脑转移患者接受贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂一线治疗, 6月无进展生存率为56.5%, 中位PFS为6.7月, 中位OS为16.0月, ORR为62.7%, 其中颅内病灶ORR为61.2%, 最常见3级以上不良反应为中性粒细胞减少 (43.3%) 和血小板下降 (11.8%)^[30]。Gubens等^[31]的荟萃分析显示, 贝伐珠单抗联合培美曲塞二线治疗晚期肺癌伴脑转移, PFS和OS分别为7.2和14.8月, 未发生脑出血事件。以上研究提示贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期肺癌伴脑转移具有良好的疗效和安全性, 未增加脑出血风险。

雷莫芦单抗是一种完全人源化的IgG抗体, 高亲和力选择性结合VEGFR-2的胞外域, 特异性阻断VEGFR-2和其配体结合, 进而抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长。REVEL研究证实了多西他赛联合雷莫芦单抗二线治疗铂类药物一线治疗失败的晚期肺癌的有效性和安全性^[32]。

安罗替尼是一种小分子TKI, 具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。对ALTER-0303研究中肺癌脑转移亚组人群进行分析发现, 安罗替尼组较安慰剂组PFS明显延长 (4.17月 vs. 1.30月, $HR=0.29$, $P<0.01$), OS有获益的趋势 (8.57 vs. 4.55月, $HR=0.72$, $P=0.171$), 安罗替尼组患者的颅内病灶客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为14.3%和85.7%。多因素分析显示, 接受安罗替尼治疗与更长的颅内进展时间 (time to brain progression, TTBP) 有关 ($HR=0.11$, $P=0.001$), 安罗替尼组较安慰剂组有较高的神经毒性 (18.4% vs. 8.4%, $P=0.007$) 和精神症状 (49.3% vs. 35.7%, $P=0.008$) 发生率, 但与梗死或脑出血无关, 提示安罗替尼对肺癌脑转移有潜在的疗效^[33]。

6 靶向和免疫治疗联合放射治疗

Yomo等回顾性分析了NSCLC脑转移患者, 根据是否使用EGFR-TKI分为两组: 238例患者在第一次SRS时和 (或) SRS后至少3周接受药物治

疗和370例患者单纯接受SRS治疗。EGFR-TKI组患者的ARE风险倾向较高，但差异未达统计学意义^[34]。在另一项回顾性研究中，196例NSCLC脑转移患者接受TKI（吉非替尼、厄洛替尼或埃克替尼）和SRS联合治疗，结果显示，组合治疗或TKI耐药后的SRS治疗是影响放射性坏死风险的重要因素^[35]。目前，关于EGFR-TKIs联合WBRT或SRS是否可获益、不良反应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^[36]。Johung等研究结果显示，90例ALK重排的NSCLC脑转移患者中，84例患者接受SRS或WBRT治疗，86例患者接受ALK抑制剂（克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼）治疗。KPS>90、无脑外转移、无发生脑转移瘤前ALK抑制剂病史与生存期改善相关^[37]。

为了阐明免疫治疗或靶向治疗在SRS治疗后的安全性和有效性，Cho等^[38]对496例接受SRS治疗的NSCLC脑转移瘤患者进行了回顾性分析，同时接受免疫治疗或靶向治疗的患者在SRS治疗后的生存期明显长于未接受免疫治疗或靶向治疗的患者（ $P<0.001$ ）。SRS治疗时或治疗后，与免疫治疗或靶向治疗相关的放射反应、放射性坏死或病灶内出血的发生差异无统计学意义。在NSCLC脑转移瘤患者中，同步使用SRS与免疫治疗或靶向治疗，总体生存率提高，且与SRS相关的并发症未见增加。

SRS结合免疫治疗，特别是这两种干预手段的实施顺序，对于确定脑转移瘤患者的最佳治疗方法非常重要。考虑到SRS治疗照射一个或多个病变后会增强全身抗肿瘤免疫的潜力，通常被称为远隔效应^[39]。目前具体机制还未完全确定，但合理地将免疫疗法和放射疗法结合起来，增强远隔效应将为抗肿瘤带来更大的获益。免疫治疗仅在部分有良好疗效和耐受性的患者应用，应该对其适应人群、疗效及不良反应等方面进行进一步研究探讨，完善免疫治疗模式即合理地使用免疫联合化疗、放疗等治疗方式，使患者受益。

7 总结

随着手术治疗、化疗、放射治疗、靶向药物治疗、免疫治疗和抗血管生成治疗的发展，肺癌脑转移瘤的治疗效果有了很大的提高，患者的生存时间延长，生活品质提高。通过多学科的联合，个体化治疗越来越接近现实。精准医学的进步将使我们对每位患者进行个体化分析，更好地

描述脑转移瘤的风险，评估患者的预后，并制定出最佳治疗策略，进一步提高患者生存时间及生活质量。

参考文献：

- [1] Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, *et al.* Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(21): 5038-5046.
- [2] Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, *et al.* Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(9): 1474-1480.
- [3] Villano JL, Durbin EB, Normandeu C, *et al.* Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1): 122-128.
- [4] Rosenfelder N, Brada M. Integrated treatment of brain metastases[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(6): 501-507.
- [5] Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(3): E152-E155.
- [6] Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, *et al.* Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis[J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(3): 804-811.
- [7] Tsao MN, Xu W, Wong RK, *et al.* Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD003869.
- [8] Rapp SR, Case LD, Peiffer A, *et al.* Dexamethasone for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1653-1659.
- [9] Giuseppe ZR, Silvia C, Eleonora F, *et al.* Hippocampal-sparing radiotherapy and neurocognitive impairment: A systematic literature review[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(6): 1215-1222.
- [10] Starkweather CK, Choi BD, Alvarez-Breckenridge C, *et al.* Initial Approach to the Patient with Multiple Newly Diagnosed Brain Metastases[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(4): 505-513.
- [11] Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, *et al.* Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1040-1048.
- [12] Kayama T, Sato S, Sakurada K, *et al.* Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, JCO2018786186.
- [13] Routman DM, Yan E, Vora S, *et al.* Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 959.
- [14] Hughes RT, Masters AH, McTyre ER, *et al.* Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional

- Experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1091-1098.
- [15] Hirshman BR, Wilson B, Ali MA, *et al.* Superior Prognostic Value of Cumulative Intracranial Tumor Volume Relative to Largest Intracranial Tumor Volume for Stereotactic Radiosurgery-Treated Brain Metastasis Patients[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(4): 473-480.
- [16] Traylor JI, Habib A, Patel R, *et al.* Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(2): 343-350.
- [17] Kotecha R, Damico N, Miller JA, *et al.* Three or More Courses of Stereotactic Radiosurgery for Patients with Multiply Recurrent Brain Metastases[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(6): 871-879.
- [18] Boire A, Brastianos PK, Garzia L, *et al.* Brain metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 4-11.
- [19] 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.
- [20] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, *et al.* Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 379(21): 2027-2039.
- [24] 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.
- [25] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, *et al.* Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1590-1599.
- [26] 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.
- [27] Takada K, Toyokawa G, Shoji F, *et al.* The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2): 120-129.
- [28] 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.
- [29] Passaro A, Attili I, de Marinis F. CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 157-159.
- [30] Besse B, Le Moulec S, Mazières J, *et al.* Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases(BRAIN): a nonrandomized, phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(8): 1896-1903.
- [31] Gubens MA, Chuang JC, Akerley W, *et al.* A pooled analysis of advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients with stable treated brain metastases in two phase II trials receiving bevacizumab and pemetrexed as second - line therapy[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 219-227.
- [32] Uprety D. Clinical utility of ramucirumab in non-small-cell lung cancer[J]. *Biologics*, 2019, 13: 133-137.
- [33] Jiang S, Liang H, Liu Z, *et al.* The Impact of Anlotinib on Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Post Hoc Analysis of a Phase III Randomized Control Trial (ALTER0303)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): e870-e874.
- [34] Yomo S, Serizawa T, Yamamoto M, *et al.* The impact of EGFR-TKI use on clinical outcomes of lung adenocarcinoma patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery: a propensity score-matched analysis based on extended JLGK0901 dataset (JLGK0901-EGFR-TKI)[J]. *J NeuroOncol*, 2019, 145(1): 151-157.
- [35] Zhuang H, Tao L, Wang X, *et al.* Tyrosine kinase inhibitor resistance increased the risk of cerebral radiation necrosis after stereotactic radiosurgery in brain metastases of non-small-cell lung cancer: a multiinstitutional retrospective case-control study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 12.
- [36] Borius PY, Régis J, Carpentier A, *et al.* Safety of radiosurgery concurrent with systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy, and/or immunotherapy) in brain metastases: a systematic review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(1): 341-354.
- [37] Johung KL, Yeh N, Desai NB, *et al.* Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(2): 123-129.
- [38] Cho A, Untersteiner H, Hirschmann D, *et al.* Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy or Targeted Therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3668.
- [39] Kotecha R, Kim JM, Miller JA, *et al.* The impact of sequencing PD-1/PD-L1 inhibitors and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastasis[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(8): 1060-1068.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 杨卉]

作者贡献:

孙君昭、程岗: 论文撰写

张剑宁: 论文指导及审校