

· 综 述 ·

## 肺癌脑转移治疗的新进展

王又君<sup>1</sup>, 张兴旭<sup>1</sup>, 郭静<sup>1</sup>, 周鑫<sup>1</sup>, 赵如涵<sup>1</sup>, 王田田<sup>1</sup>, 吕喜英<sup>2\*</sup>

(承德医学院:<sup>1</sup> 研究生学院,<sup>2</sup> 附属医院肿瘤科, 承德 067000)

**【摘要】** 脑转移瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,其原发灶多来源于肺。肺癌患者一旦发生脑转移,预后差,病死率高。自然生存期约1~2个月,如经积极治疗,其中位生存期也仅有4~12个月。目前研究显示,脑转移肺癌患者的预后与影像学技术、放疗技术、手术方式等密切相关。近年来,随着放疗技术的提高、手术方式的改进、以及靶向药物的不断开发利用,患者的生存时间有了很大延长,生活质量也有了明显提高。本文从肺癌脑转移的放疗、化疗、手术治疗及小分子靶向治疗4个方面系统阐释肺癌脑转移治疗的研究进展。

**【关键词】** 肺癌;脑转移;治疗技术

**【中图分类号】** R734.2

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.113

## Research progress in treatment of lung cancer with brain metastases

WANG You-Jun<sup>1</sup>, ZHANG Xing-Xu<sup>1</sup>, GUO Jing<sup>1</sup>, ZHOU Xin<sup>1</sup>, ZHAO Ru-Han<sup>1</sup>, WANG Tian-Tian<sup>1</sup>, LYU Xi-Ying<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School, <sup>2</sup>Department of Oncology, Affiliated Hospital, Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

**【Abstract】** Metastatic encephaloma is the most common malignant tumor in the brain, and most primary tumors originate in the lungs. Brain metastasis of lung cancer results in poor prognosis and high mortality rate, with a natural survival of about 1–2 months and median survival of only 4–12 months even after active treatment. Current studies have shown that the prognosis of lung cancer patients with brain metastasis is closely related to imaging technology, radiotherapy technology, and surgical modality. With the improvement of radiotherapy technology and surgical methods, and the continuous development and utilization of targeted drugs in recent years, the survival of the patients has been largely prolonged, and the life quality has been significantly improved. This paper reviews systematically the research progress in brain metastasis of lung cancer in the aspects of radiotherapy, chemotherapy, surgical treatment and small molecule targeted treatment.

**【Key words】** lung cancer; brain metastasis; treatment

Corresponding author: LYU Xi-Ying, E-mail: Xiyingle@sina.com

2018年中国癌症数据显示<sup>[1]</sup>,目前肺癌发病率及病死率在恶性肿瘤中排名第一,因其可转移至颅内、骨骼、胃肠道和其他部位,致使患者生存期短。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的脑转移率高达44%<sup>[2]</sup>,尤其腺癌患者发生脑转移的概率更高。脑转移瘤在引起各种中枢神经系统症状的同时,严重降低患者的生存质量,若不采取任何治疗,自然生存时间仅为1~2个月<sup>[3]</sup>,因此脑转移是肺癌患者治疗失败的主要原因。肺癌诊治手段的进步,使得伴有脑转移的肺癌患者生存期较前有所提高。本文综述了近年来放疗、化疗、小分子靶向治疗及外科手术在肺癌脑转移中的治疗现状和进展,以期根据个体化原则制定系统的诊疗方案。

## 1 放疗

### 1.1 全脑放疗

全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是多发脑转移瘤的标准治疗措施,可缓解晚期NSCLC脑转移患者的嗜睡、痴呆及认知功能的下降等神经系统症状,也可增加对脑转移瘤的局控率。对于WBRT的最佳时间、剂量、分割方法尚未定论,其中最常用到的放疗计量为30 Gy/10f和40 Gy/20f两种。无确切的研究结果显示更高的放疗剂量或其他分割方法能改善脑转移患者的预后。全脑放疗过程中可能出现脑组织水肿,进而引起一系列颅内神经系统症状,其中最主要的副作用为放射性脑损伤,

收稿日期: 2019-06-26; 接受日期: 2019-11-01

通信作者: 吕喜英, E-mail: Xiyingle@sina.com

且长期生存的患者会有迟发性脑反应,严重影响患者后期生活质量。WBRT可联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)类药物治疗肺癌脑转移患者。Ma等<sup>[4]</sup>的研究结果表明, NSCLC脑转移患者接受WBRT联合吉非替尼并以吉非替尼维持治疗, 1年生存率为49.9%,显著高于单纯WBRT治疗患者的26.8%。金福军等<sup>[5]</sup>纳入1084例患者的meta分析结果也表明,相比单纯WBRT治疗, WBRT联合TKIs在提高脑转移瘤的局控率和患者1年生存率方面确实有优势。

### 1.2 预防性脑照射

与NSCLC相比,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)肿瘤细胞倍增速度快,恶性程度高,故多发脑转移的发生概率较高。预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)目前已成为预防SCLC患者发生广泛脑转移的主要措施。先前接受PCI的SCLC,治疗后再次出现多发脑转移时,仍可谨慎选择WBRT。Auperin等<sup>[6]</sup>的meta分析显示,联合放疗、化疗治疗后达到完全缓解(complete remission, CR)的局限期SCLC患者适时接受PCI后可显著提高3年生存率。一项回顾性研究将204例接受化疗的局限期SCLC患者分为观察组(45例)和对照组(159例)。观察组给予PCI治疗,对照组患者未接受PCI治疗,对照组中有91例在出现脑转移后接受了WBRT。研究结果显示观察组和对照组的无疾病进展时间(progress free survival, PFS)分别为16.5和12.6个月,2组1年内脑转移率分别为17.1%和55.9%,表明PCI显著降低了脑转移的风险<sup>[7]</sup>。但对于广泛期SCLC患者能否从PCI中获益,目前仍存在争议。在日本进行的一项Ⅲ期临床试验将无脑转移的广泛期患者分为PCI组和观察组,总生存时间(overall survival, OS)分别为11.6及13.7个月,差异无统计学意义。因此,研究人员认为,对于初始治疗有效的广泛期SCLC患者行PCI后并没有总生存的获益<sup>[8]</sup>。

### 1.3 立体定向放射外科治疗

立体定向放射外科治疗(stereotactic body radiation therapy, SRS)主要包括X刀、γ刀和射波刀。因其靶区剂量高,定位准确,并且照射野边缘剂量跌落快,可减少对肿瘤周围脑组织的损伤,较好地保留认知功能,降低毒副反应。SRS可以治疗手术无法达到的地方,是治疗一般状况差且不能耐受手术的脑转移患者的理想手段。通常1~3个脑转移瘤病灶、病灶最大直径≤3 cm的患者从SRS中获益更大。由于颅内转移瘤与周围组织分界不清,难以通过手

术或者SRS达到根治性切除,且复发风险较高,故结合术后的放射治疗尤为重要。与未治疗患者相比, SRS治疗后患者的中位生存期可延长至8~10个月<sup>[9]</sup>。国内有文献报道, WBRT对比WBRT联合SRS,治疗有效率为分别为48.8%和89.0%,且联合治疗组患者症状缓解更明显,毒性不良反应发生率更低<sup>[10]</sup>。因此,在立体定向放射治疗技术不断革新基础上,应根据患者各方面的情况综合考虑放疗方式的选择,制定最佳治疗方案。

## 2 化疗

传统观点认为,由于血脑屏障的存在,颅内难以达到化疗药物的有效浓度,单纯化学治疗对脑转移瘤的效果十分有限。但自20世纪80年代以来,越来越多的关于血脑屏障的研究表明,颅内转移患者的血脑屏障大多受到不同程度破坏,许多药物可以进入脑组织<sup>[11,12]</sup>。因此,在对脑转移瘤患者的治疗中,化疗对脑转移灶也有一定的作用。如替莫唑胺、培美曲塞、拓扑替康等药物可在血脑屏障中达到有效药物浓度,对脑转移瘤有较好的治疗效果,对原发肿瘤也有一定疗效,其与肺癌化疗基本药物铂类联用能进一步提高患者生存率<sup>[13]</sup>。一项研究表明,培美曲塞治疗脑转移的NSCLC临床获益率达69%,颅内转移病灶的反应率为28.2%<sup>[14]</sup>。

## 3 外科治疗

外科手术作为脑转移瘤患者的重要治疗方法,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;并可获得肿瘤组织,明确病理诊断。对于孤立性脑转移颅内肿瘤最大直径>3 cm,且不位于脑干、丘脑、基底节等重要功能区的脑转移瘤,可通过手术切除全部肿瘤而达到局部治愈。关于多发脑转移瘤能否从手术中获益目前尚处于争议之中。但一般认为,若转移瘤的个数不超过3个,同时手术能完全切除,则能取得与单发脑转移瘤患者一样令人满意的疗效。由于多发病灶很难做到完全切除,因此,在目前临床工作中,对多发病灶不推荐手术治疗。文献报道NSCLC患者脑转移瘤手术切除后的MST为7.8~13.2个月,但单纯手术切除后仍易出现脑局部复发或者新发转移灶,肺部原发病灶也可能进展<sup>[15]</sup>。与单独手术相比,手术联合WBRT、SRS或化疗可实现长期无病生存。Patchell等<sup>[16]</sup>通过前瞻性随机对照研究证实,切除单一脑转移并在术后进行WBRT优于单独进行WBRT,可显著延长总体生存期。同时,患者的生活功能在手术组明显改善。

## 4 分子靶向治疗

### 4.1 EGFR 基因突变

在对 NSCLC 患者的基因检测过程中,研究人员发现大约 10%~15% 的白种人患者发生了表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)基因敏感突变,不吸烟的亚裔肺癌患者突变率高达 60%<sup>[17]</sup>。针对 EGFR,开发了小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),将 NSCLC 脑转移的治疗带入了一个崭新的时代。近年已有大量使用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)治疗 NSCLC 脑转移的临床报道,其反应率达 80%,总生存期(overall survival, OS)为 12.9~21.9 个月,无进展生存期(progress free survival, PFS)为 6.6~11.7 个月<sup>[18,19]</sup>。其中第一代 EGFR-TKIs 代表药物有吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等。Wu 等<sup>[20]</sup>研究显示,厄洛替尼治疗无症状 EGFR 基因敏感突变的颅内转移肺癌患者的 PFS 为 10 个月,OS 为 15.2 个月。另有研究首次证实埃克替尼可以显著提高 EGFR 突变多发脑转移 NSCLC 患者的颅内 PFS 和颅外 PFS,获得更优的客观缓解率及疾病控制率。埃克替尼的安全性优于 WBRT,埃克替尼可以作为晚期 EGFR 突变多发脑转移 NSCLC 患者的一线标准治疗推荐方案<sup>[21]</sup>。大多数晚期 NSCLC 使用第一代或第二代 EGFR-TKIs 的患者,在 1~2 年出现肿瘤的复发或者远处转移,产生获得性耐药,EGFR T790M 突变是最常见的耐药机制。第三代 EGFR-TKI 药物奥西替尼是针对 T790M 突变 NSCLC 二线治疗的新标准。对于一线 EGFR-TKI 治疗后进展并伴有 EGFR T790M 突变的 NSCLC 脑转移患者,奥希替尼治疗与培美曲塞联合铂类化疗的 PFS 分别为 8.5 个月和 4.2 个月<sup>[22]</sup>。

### 4.2 间变性淋巴瘤激酶基因突变

约有 3%~5% 的 NSCLC 患者为间变性淋巴瘤激酶(anaplastic cell lymphoma, ALK)重排型<sup>[23]</sup>,其中最常见的是 EML4-ALK 融合基因,在年轻、无吸烟史且无 EGFR 基因突变的患者中更常见。第一代 ALK 融合基因抑制剂的代表药物为克唑替尼。大型回顾性研究 PROFILE 1005 和 PROFILE 1007 报告了克唑替尼对有或无头部放疗史的 ALK 重排 NSCLC 脑转移患者疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓解率(objective response rate, ORR),入组无症状脑转移患者,分为未接受放疗组(109 例)和接受放疗组(166 例),12 周时颅内 DCR

分别为 56% 和 62%,ORR 分别为 18% 和 33%<sup>[24]</sup>;此外,研究人员发现患者整体 PFS 不受基线脑转移的影响;值得注意的是,基线水平有脑转移患者颅内疾病进展率为 71%,无脑转移患者的颅内疾病进展率为 25%,这表明中枢神经系统仍然是克唑替尼获得性耐药的主要部位。克唑替尼对 ALK 重排 NSCLC 脑转移患者的疗效不佳可能与其血脑屏障通透性非常低有关<sup>[25]</sup>。艾乐替尼是一种强效的、高选择性的第二代 ALK 抑制剂,主要针对 EML4-ALK 融合基因。Hida 等<sup>[26]</sup>研究显示艾乐替尼的优势,无论患者基线是否存在脑转移,其 PFS 和安全性均优于第一代克唑替尼。艾乐替尼相较克唑替尼可以使基线无脑转移的非小细胞肺癌患者的中枢神经系统进展风险下降 62%,已有颅内转移的非小细胞肺癌患者中位 PFS 达到 2 年。

综上,肺癌脑转移的发生率逐年增高,预后不佳,生存期短暂<sup>[27]</sup>。外科手术、放射治疗在颅内转移治疗过程中发挥重要的作用,化疗和分子靶向治疗也各有特点。我们认为肺癌脑转移的诊疗应遵循个体化的治疗原则。依据患者个体条件、神经系统功能状态、原发肿瘤和脑转移的大小、数目及部位、病理类型、有无颅外转移等设计治疗方案,以实现提高患者生存率、改善预后为最终目标。

### 【参考文献】

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.  
Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Analysis of the incidence and mortality of malignant tumors in China in 2014[J]. Chin J Oncol, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [2] Tsakonas G, De Petris L, Ekman S, et al. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) — From local treatment to new systemic therapies[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 54:122-131. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.02.004.
- [3] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国肺癌脑转移专家共识(2017 版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-12. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.  
Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. Chinese lung cancer brain metastasis expert consensus (2017 version)[J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(1): 1-12. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.
- [4] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib: a Chinese population[J]. Lung Cancer, 2009, 65(2): 198-203. DOI:10.1016/j.lungcan.2008.10.028.
- [5] 金福军,曾川,张献全,等. 全脑放疗联合靶向药物与单独全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(4): 366-371. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.04.003.

- Jin FJ, Zeng C, Zhang XQ, *et al.* Meta-analysis of the efficacy and safety of whole brain radiotherapy combined with targeted drugs and whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Dis(Electron Ed), 2016, 9(4): 366-371. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-6902. 2016. 04. 003.
- [6] Auperin A, Arriagada R, Pignon J, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission[J]. N Engl J Med, 1999, 341(7): 476-484. DOI: 10.1056/NEJM199908123410703.
- [7] Chen Y, Li J, Hu Y, *et al.* Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer: a retrospective study [J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192(12): 905-912. DOI: 10.1007/s00066-016-1038-0.
- [8] Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, *et al.* Prophylactic cranial irradiation *versus* observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): 663-671. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30230-9.
- [9] Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, *et al.* Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications[J]. Int J Radiat Oncol, 2002, 52(2): 333-338. DOI:10.1016/S0360-3016(01)02645-1.
- [10] Rades D, Huttenlocher S, Hornung D, *et al.* Radiosurgery alone *versus* radiosurgery plus whole-brain irradiation for very few cerebral metastases from lung cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 931. DOI: 10.1186/1471-2407-14-931.
- [11] Donelli MG, Zucchetti M, D'Incalci M, *et al.* Do anticancer agents reach the tumor target in the human brain[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1992, 30(4): 251-260. DOI: 10.1007/BF00686291.
- [12] Lassman AB, Rossi MR, Raizer JJ, *et al.* Molecular study of malignant gliomas treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: tissue analysis from North American Brain Tumor Consortium Trials 01-03 and 00-01 [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(21): 7841-7850. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-0421.
- [13] 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 (GFPC 07-01) [J]. Ann Oncol, 2011, 22(11): 2466-2470. DOI:10.1093/annonc/mdr003.
- [14] 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.
- [15] Koutras AK, Marangos M, Kourelis T, *et al.* Surgical management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer[J]. Tumori, 2003, 89(3): 292-297. DOI:10.1177/030089160308900312.
- [16] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain[J]. N Engl J Med, 1990, 322(8): 494-500. DOI: 10.1097/00006123-199809000-00241.
- [17] Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, *et al.* The impact of initial gefitinib or erlotinib *versus* chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4406-4414. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0357.
- [18] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, *et al.* Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation[J]. Eur Respir J, 2011, 37(3): 624-631. DOI:10.1183/09031936.00195609.
- [19] Park SJ, Kim HT, Lee DH, *et al.* Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation [J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 556-560. DOI:10.1016/j.lungcan. 2012. 05. 092.
- [20] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, *et al.* Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 993-999. DOI: 10.1093/annonc/mds529.
- [21] Yang JJ, Wu YL, 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.
- [22] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, *et al.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/NEJMoa1612674.
- [23] Horn L, Pao W, Heo JY, *et al.* EML4-ALK: honing in on a new target in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4232-4235. DOI:10.1200/JCO.2009.23.6661.
- [24] Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, *et al.* Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1881-1888. DOI:10.1200/JCO.2014.59.0539.
- [25] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, *et al.* CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): e443-e445. DOI:10.1200/JCO.2010.34.1313.
- [26] Hida T, Nokihara H, Kondo M, *et al.* Alectinib *versus* Crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 390(10089): 29-39. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
- [27] 刘晓晴, 汤传昊, 鲍云华, 等. 吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 57 例临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(1): 42-46. DOI:10.3969/j. issn. 1671-5403. 2008. 01. 011.
- Liu XQ, Tang CH, Bao YH, *et al.* Clinical analysis of gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in 57 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2008, 7(1): 42-46. DOI:10.3969/j. issn. 1671-5403. 2008. 01. 011.

(编辑: 温玲玲)