



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.021

• 临床诊疗指南(解读) •

《肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)》更新解读

石宏伟 皮国良

[关键词] 肺癌; 脑转移; 指南; 靶向治疗; 免疫治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

近年来,我国肺癌患者的生存率有了明显提高,肺癌脑转移的发病率呈明显上升趋势。肺癌脑转移患者预后差,肺癌脑转移已成为临床关注的热点之一^[1]。2017 年中国医师协会肿瘤医师分会组织全国专家制定了《中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)》(以下简称 2017 版指南)^[2]。近年来随着肿瘤外科、肿瘤放射治疗和肿瘤内科治疗技术的快速发展,肺癌脑转移患者的生存时间及生活质量均有显著改善。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再次组织全国专家在 2017 版指南的基础上进行了指南更新^[3]。本文结合国内外肺癌脑转移相关文献、指南和共识对《肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)》(以下简称本指南)的更新要点进行解读。

一、本指南的主要内容和修改

本指南除流行病学特点、临床表现、预后、随访部分外,其他部分在内容和结构方面较 2017 版指南有不同程度的更新。辅助检查部分增加了分子病理检测的相关分子检测推荐;治疗部分的变动主要是增加了分子靶向及免疫治疗在脑转移中的应用;对症治疗部分的变动主要是激素在不同程度脑转移中的使用。治疗部分是本指南的主要内容,同时也是修订最多的部分;免疫治疗是新增加的部分。

二、分子病理检测

本指南在分子病理检测方面做了较多更新,2017 版指南中仅指出对于晚期腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌应在诊断的同时常规进行表皮生长因子受体(EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因的检测。而本指南则提出在 EGFR 基因突变和 ALK 融合基因检测基础上,需要加做 c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(ROS1)融合基因检测。如必要可进行转染期间重排融合基因、鼠类肉瘤病毒癌基因、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 b 基因 V600E 突变、人类 EGFR2(HER-2)基因突变、神经营养型受体酪氨酸激酶融合基因、间质上皮转化(MET)基因扩增及 MET 基因 14 号外显子跳跃缺失突变等分子病理检测。结合本指南与美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、中国

临床肿瘤学会(CSCO)指南及欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南,我们建议对肺腺癌或含腺癌成分的患者进行肺癌常见驱动基因检测,但对肺鳞癌或肺大细胞癌等非腺癌的非小细胞肺癌(NSCLC)患者亦可考虑行肺癌常见驱动基因检测。

三、治疗原则

本指南强调肺癌脑转移患者治疗应在全身治疗基础上行针对脑转移治疗,包括外科手术、全脑放疗(WBRT)、立体定向放疗(SRT)及内科治疗在内的多学科综合治疗,目的是治疗转移病灶、改善患者症状和生活质量,最大程度延长患者生存时间。

1. NSCLC 脑转移治疗:(1)EGFR 基因敏感突变且不存在耐药基因突变的晚期 NSCLC 患者脑转移治疗:本指南在 EGFR 基因敏感突变且不存在耐药基因突变的晚期 NSCLC 患者脑转移治疗中更新内容较多,2017 版指南仅指出对这一类无症状 NSCLC 脑转移患者可推荐 EGFR 酪氨酸酶抑制剂(EGFR-TKIs)一线治疗,而本指南则优先推荐第三代和第一代 EGFR-TKIs 治疗,如奥希替尼等。(2)ALK 融合基因阳性脑转移治疗:2017 版指南指出 ALK 融合基因阳性患者推荐第一代 ALK 酪氨酸酶抑制剂(ALK-TKIs)克唑替尼一线治疗,但本指南改为应优先推荐第二代 ALK-TKIs 治疗,如阿来替尼等,第一代 ALK-TKIs 仅作为参考方案,如克唑替尼;ROS1 融合基因阳性患者推荐 ROS1 酪氨酸酶抑制剂(ROS1-TKIs)克唑替尼治疗。(3)其他驱动基因突变的脑转移治疗:对于 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,2017 版指南指出应行全身化疗,本指南指出需参考《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)》^[4]。

2. 小细胞肺癌(SCLC)脑转移治疗:2017 版指南推荐对初治无症状 SCLC 脑转移患者,可先行全身化疗后再行 WBRT;对有症状 SCLC 脑转移患者,应积极行 WBRT。之前接受过 WBRT 的复发患者再次行 WBRT 需谨慎评估。本指南在此基础上进一步指出,对预期生存时间 >4 个月的患者可采用序贯 SRT 或同步加量的调强放疗(SIB-IMRT)对脑转移灶行更高剂量治疗。

四、放射治疗

1. 肺癌脑转移 WBRT 放疗剂量和方式:本指南认为关于肺癌脑转移患者 WBRT 照射剂量及分割方式多采用 30 Gy/10 f 和 40 Gy/20 f,删除了 37.5 Gy/15 f 的分割方式。

2. 海马保护:海马损伤可能导致神经认知功能损伤,主要表现为短期和长期记忆力下降,可降低患者的生活质量,因此

基金资助:2019 年度武汉市第七批中青年医学骨干人才培养工程项目[武卫通[2019]87 号]

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院放疗中心

通讯作者:皮国良, E-mail: piguoliang_2004@163.com

本指南更加强调了海马保护。对 WBRT 患者,应注意将海马区最大剂量限制在 9 ~ 16 Gy, NRG CC001 研究认为,接受 WBRT 联合美金刚组与接受海马区保护的 WBRT 联合美金刚组患者颅内中位无进展生存时间和总生存时间比较差异均无统计学意义,但接受海马区保护的 WBRT 联合美金刚组患者的认知功能障碍发生率接受 WBRT 联合美金刚组减少了 26%^[5]。

3. 立体定向放射手术(SRS)/体部立体定向放射(SBRT)治疗:本指南详细指出 SRS 的放疗时机和剂量。既往接受 SRS 治疗的患者疗效持续时间超过 6 个月,且影像学检查结果认为肿瘤是复发而不是坏死,可再次考虑 SRS。RTOG-9505 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 ≤ 2.0 cm、2.1 ~ 3.0 cm 和 3.1 ~ 4.0 cm 时分别为 24 Gy、18 Gy 和 15 Gy^[6]。

4. 同步加量照射技术:本指南新增了同步加量照射,对不适合 SRS 但预期生存时间仍较长患者,可采用 WBRT 联合转移灶 SIB-IMRT。多项研究显示,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 比较差异无统计学意义。放疗 1 个月内增强 MRI 检查发现脑转移灶离海马距离 > 2 cm 时可使用保护海马的同步加量技术,在提高疗效的基础上可进一步保护记忆和认知功能。

五、化学治疗

本指南更新主要在 SCLC 脑转移的化疗部分。2017 版指南认为对于初治的 SCLC 脑转移患者,环磷酰胺/依托泊苷/长春新碱、顺铂/依托泊苷/长春新碱、环磷酰胺/阿霉素/依托泊苷化疗方案均有一定疗效,脑转移病灶的客观缓解率(ORR)为 27% ~ 85%,但本指南不再推荐三药联合化疗方案,改为推荐含铂的依托泊苷或伊立替康两药联合化疗方案作为 SCLC 脑转移患者的标准一线全身化疗方案。本指南在二线治疗药物选择上删除了对替尼泊苷的描述,仅肯定了拓扑替康对脑转移患者的治疗价值,研究显示,拓扑替康二线治疗 SCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 33%。

六、分子靶向治疗

1. EGFR-TKIs:对于 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 脑转移患者,EGFR-TKIs 治疗可获得较好的 ORR,不同 EGFR-TKIs 治疗脑转移患者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研究或 II 期临床研究,不同研究展现出的颅内 ORR 差异较大,约为 50% ~ 90%。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, 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%, $P=0.001$) 和颅内中位无进展生存期(PFS, 分别为 10.0 个月和 4.8 个月, $HR=0.56$, $P=0.14$)^[7]。

本指南加入了第二代 EGFR-TKIs 在脑转移治疗中的内容。第二代 EGFR-TKIs 包括阿法替尼和达克替尼,其中阿法替尼一线用于 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 脑转移患者的颅内 ORR 为 72.9%, 后线治疗的颅内 ORR 为 35%。LUX-LUNG 7 研究^[8]的脑转移患者亚组分析结果显示,阿法替尼与吉非替尼分别用

于治疗基线伴脑转移的 EGFR 基因敏感突变型 NSCLC 患者的总生存期(OS)差异无统计学意义,达克替尼治疗 NSCLC 脑转移的证据尚缺乏。

本指南也在第三代 EGFR-TKIs 部分进行了诸多更新。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。FLAURA 研究^[9]结果显示奥希替尼一线治疗 EGFR 基因敏感突变阳性 NSCLC 患者的中位无进展生存期(PFS)获益明显优于第一代 EGFR-TKIs。AURA3 系列研究^[10]针对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 个月和 5.6 个月)及颅内 ORR(分别为 70% 和 31%)均较培美曲塞联合铂类化疗组明显提高,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%, 颅内疾病控制率(DCR)为 90.9%。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%。

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,这在 2021 年公布的阿美替尼 III 期 AENEAS 研究中亦得到验证,体现了强大的脑转移亚组获益。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。EGFR-TKIs 联合脑部放疗对比单药 EGFR-TKIs 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($P<0.05$),但不良反应数据缺失^[11]。

第四代 EGFR-TKIs 目前仍在临床研究阶段,预计即将上市,期待更多新的 EGFR-TKIs 肺癌脑转移患者带来更多获益。

2. ALK-TKIs: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,但与二代 ALK-TKIs 比较,其对颅内转移病灶疗效欠佳。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,对脑转移亚组患者分析显示,阿来替尼颅内 ORR 为 81%, 颅内缓解持续时间为 17.3 个月^[12]。塞瑞替尼的 ASCEND 系列研究^[13-14]显示,无论之前是否接受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,颅内 ORR 为 30% ~ 70%。恩莎替尼用于克唑替尼治疗后进展的 ALK 融合基因阳性 NSCLC 脑转移患者颅内 ORR 为 70%。布加替尼在脑转移亚组分析结果显示,布加替尼组和克唑替尼组的颅内 ORR 分别为 78% 和 29%。劳拉替尼与克唑替尼在一线治疗 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的脑转移患者亚组分析显示,劳拉替尼组颅内 ORR 为 82%, 颅内完全缓解(CR)率为 71%^[15]。

3. ROS1-TKIs:本指南提示约 1% ~ 2% NSCLC 患者有 ROS1 融合基因阳性。克唑替尼为目前中国唯一批准的 ROS1-TKIs,可作为 NSCLC 脑转移患者的治疗选择。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%^[16]。

七、抗血管生成治疗

本指南进一步肯定了贝伐珠单抗在非鳞状 NSCLC 脑转移

患者治疗中的安全性,指出经贝伐珠单抗治疗的患者颅内病灶的 ORR 和 DCR 均优于颅内病灶,且不增加脑转移患者的出血风险。此外,贝伐珠单抗对放射治疗导致的脑坏死和脑水肿也有一定效果。类似抗肿瘤血管生成类药物包括恩度、阿帕替尼、雷姆单抗、安罗替尼等,相关基础与临床研究正在进行中。

八、免疫治疗

本指南另一重大更新是增加了免疫检查点抑制剂(ICIs)在脑转移治疗中的内容。程序性死亡受体 1(PD-1)和程序性死亡受体配体 1(PD-L1)对肺癌脑转移具有一定疗效。本指南进一步肯定了常见 ICIs 在脑转移中的治疗价值,其中纳武利尤单抗单药二线及二线以后治疗 NSCLC 脑转移患者颅内 ORR 为 9.0%~28.1%,颅内 PFS 为 2.2~3.9 个月,中位 OS 为 7.5~14.8 个月。一项单中心、开放标签的 II 期临床研究提示,帕博利珠单抗单药对 PD-L1 ≥1% 的 NSCLC 或黑色素瘤未经治疗脑转移患者颅内 ORR 为 29.7% (95% CI 0.16~0.47)^[17]。KEYNOTE-189 研究中对脑转移患者亚组分析显示,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^[18]。Powell 等^[19]探索性回顾分析了晚期 NSCLC 患者的结局,以确定基线脑转移是否影响一线帕博利珠单抗+化疗与单独化疗的疗效。该分析共纳入 1 298 例患者,其中 171 例有基线脑转移,1 127 例无基线脑转移。数据截止时的中位(范围)随访持续时间分别为 10.9(0.1~35.1)个月和 11.0(0.1~34.9)个月。伴和不伴脑转移患者 OS 风险比相似,分别为 0.48(95% CI 0.32~0.70)和 0.63(95% CI 0.53~0.75);PFS 风险比也相似,分别为 0.44(95% CI 0.31~0.62)和 0.55(95% CI 0.48~0.63)。在脑转移患者中,帕博利珠单抗+化疗组和化疗组的中位 OS 分别为 18.8 个月和 7.6 个月,中位 PFS 分别为 6.9 个月和 4.1 个月。在所有 PD-L1 亚组(包括 PD-L1 TPS <1% 的患者)中,无论是否伴脑转移,帕博利珠单抗+化疗与单独化疗相比预后明显改善,且具有可控的不良反应。该方案是晚期 NSCLC 初治患者(包括稳定脑转移患者)的标准选择^[20]。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,接下来仍需前瞻性临床研究加以证实。

九、对症治疗

2017 版指南对于地塞米松在脑转移治疗的应用没有进行细致分类,仅介绍了常用剂量。本指南将脑转移分为 3 类,无占位效应的无症状脑转移、轻微症状性脑转移及有中度至重度占位效应相关症状的脑转移,并依次做出相关推荐。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可应用激素治疗;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。

综上,本指南充分融入目前肺癌脑转移的一些最新进展,并与我国当前国情结合,提出了一些新观点和推荐意见,尤其是靶向治疗、免疫治疗、抗血管生成治疗等多种治疗手段联合及应用时机的具体细节更新,为临床规范化的管理提供了重要参考,有助于提升基层临床一线医生和患者对肺癌脑转移的深刻认知。但肺癌脑转移本身就是一类异质性很强的复杂疾病,部分临床医

生关注的细节问题在本指南中因证据过少没有提及,如几种常见国产免疫检查点抑制剂的联合应用、免疫联合抗血管治疗、罕见驱动基因突变、寡脑转移病灶的外科处理、质子重离子放疗设备的独特应用价值等,这些问题均为该领域未来的热点研究方向。后续可考虑进一步针对这些临床热点问题进行深入的基础科研及临床转化研究,也为本共识的持续更新提供更多证据支持。

参考文献

- [1] 罗虎,胡雪婷,王康,等.晚期肺癌的联合治疗现状及进展[J].临床内科杂志,2020,37(2):86-90.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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]. J Clin Oncol, 2020, 38(10): 1019-1029.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Paz-ares L, Tan EH, OByrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIIb LUX-Lung 7 trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2):270-277.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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, 122:12294-12299.
- [12] Peters S, Camidge DR, Shaw T, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9):829-838.
- [13] Wu YL, Shi Y, Tan DSW, et al. Phase 1/2 study of ceritinib in Chinese patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib: Results from ASCEND-6 [J]. Lung Cancer, 2020, 150:240-246.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, 189, and 407 [J]. J Thorac Oncol, 2021, 12: S1556-0864(21)02287-5.
- [20] 彭文贝,韦晓山,叶琳琳,等.非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展[J].临床内科杂志,2020,37(2):82-86.

(收稿日期:2021-06-13)

(本文编辑:余晓曼)