



· 指南与共识 ·

驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识 (2019年版)



扫一扫下载指南原文

梁晓华, 黄若凡, 詹琼

复旦大学附属华山医院肿瘤科, 上海 200040

[摘要] 驱动基因阳性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 脑转移是临床关注的热点, 综合治疗是原则, 不同治疗手段的合理组合和顺序安排, 对延长患者生存期和提高生活质量有着重要意义。上海市抗癌协会脑转移瘤专业委员会组织专家制订了本共识, 以规范驱动基因阳性NSCLC脑转移的诊治。

[关键词] 非小细胞肺癌; 驱动基因突变; 靶向治疗; 放射治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.01.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)01-0071-10

Shanghai expert consensus on the management of brain metastasis of non-small cell lung cancer with driver gene mutations LIANG Xiaohua, HUANG Ruofan, ZHAN Qiong (Department of Oncology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Correspondence to: LIANG Xiaohua E-mail: liangxiaohua@cscoc.ac.cn

[Abstract] Brain metastasis of non-small cell lung cancer (NSCLC) with driver gene mutation is becoming a clinical highlight. Rational combination and sequencing of different treatment methods are of great significance for prolonging the survival time and improving the quality of life of patients. Experts from the Committee of Brain Metastases, Shanghai Anti-Cancer Association have formulated this consensus to standardize the diagnosis and treatment of brain metastasis from NSCLC with driver gene mutation.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Driver gene mutation; Targeted therapy; Radiotherapy

1 前言

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤^[1], 10%~15%的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者在初诊时已发生脑转移, 在整个疾病病程中约50%的患者会发生脑转移, 并且驱动基因阳性的肺癌患者脑转移发生率更高^[2-3]。

脑转移包括脑实质转移和软脑膜转移。目前有磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、CT、PET/CT、组织和脑脊液细胞学及分子检测等多种方法用于肺癌脑转移的诊断。各种检测和治疗技术的发展, 给肺癌脑转移的诊断和治疗带来了显著的改变。

NSCLC患者发生脑转移后其生活质量明显降

低, 自然生存期仅为1~2个月, 传统的手术、立体定向放疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 和全脑放疗 (whole brain radiation therapy, WBRT) 的生存期也只有3~6个月^[4]。手术、SRS、WBRT及化疗等治疗手段的综合应用在一定程度上改善了患者的生活质量, 延长了生存期, 尤其是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 及活性氧1 (reactive oxygen species 1, ROS1) 等驱动基因的发现及检测方法的应用 [突变扩增系统 (amplification refractory mutation system, ARMS)、二代测序 (next generation sequencing, NGS) 及微滴式数字聚合酶链反应 (droplet digital polymerase chain

reaction, ddPCR) 等], 以及相关靶向药物的出现 (吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥西替尼、克唑替尼、色瑞替尼及阿来替尼等), 为NSCLC脑转移患者提供了更为简便有效的治疗方法, 进一步延长了生存期^[5]。靶向药物的广泛使用在相当程度上改变了驱动基因阳性NSCLC脑转移的治疗策略, 对于某些治疗方法的应用时机及联合应用等问题尚存在不同的看法。

上海市抗癌协会脑转移瘤专业委员会基于临床研究和实践的现状, 响应国内外该领域的热点问题, 结合国内肿瘤诊疗的现实状况, 按照分级的评估、制订与评价 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 分级系统的原则对现有临床证据进行评价, 充分讨论并对每条建议进行了投票表决, 制订了本共识, 以期更好地规范我国驱动基因阳性NSCLC脑转移的诊断和治疗。

2 GRADE分级系统

本共识的制订遵循GRADE分级系统的原则^[6-7], GRADE分级系统已被超过50个组织广泛采纳。GRADE分级系统为系统评价和指南提供了一个证据质量评价体系, 同时为指南中的推荐强度评级提供了一种系统而明确的指引。

实施GRADE分级系统的主要步骤包括定义问题、证据质量分级和推荐强度的确定。

2.1 定义问题

GRADE分级系统要求指南中的每个问题说明适合实施的对象和环境以及处理措施。

2.2 证据质量分级

GRADE分级系统中证据质量分为4级 (表1)。

表1 GRADE分级系统证据质量分级

证据质量等级	定义
高	进一步研究也不可能改变该评估结果的可信度
中	进一步研究很可能影响该评估结果的可信度, 且可能改变该评估结果
低	进一步研究极有可能影响该评估结果的可信度, 且该评估结果很可能改变
极低	任何评估结果都很不确定

一般来说, 无严重缺陷的随机对照试验属于高质量证据, 无突出优势或有严重缺陷的观察性研究属于低质量证据, 临床经验总结报告、案例报道和其他非对照临床观察性研究都应该明确列为极低质量证据。研究的局限性、结果不一致、间接证据、精确度不够和发表偏倚可能降低证据级别。高效应值、混杂因素掩盖的疗效和剂量-效应关系的存在可能提升证据级别。

2.3 推荐强度

GRADE系统将推荐意见分为“强推荐”和“弱推荐”两级。当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时为强推荐。当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时为弱推荐。推荐意见首先是基于围绕某个临床问题的数个重要结局的证据及每个证据的质量。如果结局不重要, 即使证据级别高, 也是弱推荐。其次推荐强度会受到社会经济等因素的影响。高质量证据不一定意味着强推荐, 低质量证据反倒可以是强推荐。

3 专家共识小组的组成

上海市抗癌协会脑转移瘤专业委员会的从事肺癌诊治的相关专家 (肿瘤内科专家、放疗专家、呼吸病专家、影像医学专家、病理学专家、分子诊断专家及神经外科专家) 和特别聘请的循证医学专家共同组成专家共识小组。

4 专家共识制订流程

首先由相关专家根据临床实践总结归纳相关问题并给出明确的定义, 然后收集已经发表的文献和全球主要学术会议发表的论文摘要等证据, 并对这些证据进行质量评估, 按照GRADE分级系统的标准将这些证据质量分为高、中、低和极低4级, 最后由专家小组讨论后给出诊治措施的推荐意见, 由全体小组成员对推荐意见进行投票表决, 并报告全体小组成员对每条推荐意见的表决结果 (支持或反对的比例)。此外, 还在每条建议后面附上专家组的简要点评。

参与投票的专家共有48人, 其中肿瘤内科18人 (37.5%)、呼吸内科4人 (8.3%)、放疗科20人 (41.7%)、神经外科3人 (6.3%)、其他专业3人 (影像科、病理科及检验科各1人, 合计占6.3%)。

5 共识

5.1 诊断

(1) 脑实质病灶经手术切除或活检证实为肺来源的转移瘤，是确诊肺癌脑实质转移的依据。

证据质量：高。

推荐强度：弱推荐。

专家投票：支持93.8%（45/48），反对4.2%（2/48），弃权2.1%（1/48）。

评论：明确而肯定的病理诊断是确立肺癌脑转移的金标准。但通过手术切除或切取部分病灶进行病理诊断既复杂又有风险，而且经济代价较高，因此，仅在需要通过手术切除病灶解除占位效应或高度怀疑脑占位是其他疾病的可能时，才建议手术切除或活检。

(2) 经病理诊断为NSCLC的患者，有或无脑转移的症状和体征，MRI和（或）CT提示脑内单发或多发病灶，排除其他情况，可以临床诊断肺癌脑实质转移。

证据质量：中。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持93.8%（45/48），反对4.2%（2/48），弃权2.1%（1/48）。

评论：由于脑病灶组织获取比较困难，而且风险大，因此，脑实质转移的诊断主要依靠MRI和CT等影像检查，但需排除原发性脑肿瘤、放射性坏死、脑脓肿、肉芽肿、脑血管病及脱髓鞘病变等^[8-9]。

(3) 增强MRI是发现脑实质转移病灶的首选影像检查。

证据质量：高。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持97.9%（47/48），反对0.0%（0/48），弃权2.1%（1/48）。

评论：MRI软组织分辨率高，对比度好，对微小脑实质转移病灶和脑膜转移病灶较CT（包括增强CT）更为敏感，尤其是位于后颅窝、颅底及颅顶等特殊部位的病灶^[10-12]。MRI图像上小病灶、大水肿是转移瘤特点之一，增强扫描病灶常呈结节或环形强化。增强MRI在脑转移瘤的鉴别方面也最有优势，并能够进行肿瘤治疗效果

评价等。必要时可用双倍剂量造影剂和延迟成像，以提高检出率^[13-14]。

(4) 在存在MRI禁忌或无条件进行MRI检查时，推荐将增强CT作为发现脑转移病灶和评估疗效的影像学替代检查手段。

证据质量：高。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持100.0%（48/48），反对0.0%（0/48），弃权0.0%（0/48）。

评论：尽管CT软组织分辨率较MRI差，但无MRI扫描条件时仍可作为脑转移诊断、评估疗效和随访的重要工具^[15-16]。此外，CT扫描速度快，可用于出血、脑疝及脑积水等严重并发症的快速检查手段之一。

(5) NSCLC患者有或无软脑膜转移的症状和体征，脑脊液细胞学或脑脊液细胞块找到恶性肿瘤细胞，可确立肺癌软脑膜转移的诊断。

证据质量：高。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持97.9%（47/48），反对2.1%（1/48），弃权0.0%（0/48）。

(6) NSCLC患者具有软脑膜转移的症状和体征，同时MRI发现典型的软脑膜强化，排除感染等其他情况，即使脑脊液脱落细胞学阴性，仍可以临床诊断肺癌软脑膜转移。

证据质量：中。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持91.5%（43/47），反对4.3%（2/47），弃权4.3%（2/47）。

评论：关于软脑膜转移的诊断标准，缺乏高质量的临床研究的证据，但多数临床专家认为除了脑脊液中找到肿瘤细胞可以直接诊断软脑膜转移外，在脑脊液脱落细胞学阴性时，如果增强MRI发现软脑膜有典型的结节状或线状强化，排除感染性脑膜炎等临床情况后，可诊断为肿瘤软脑膜转移。

(7) 为确定肺癌软脑膜转移的诊断，可进行多次脑脊液脱落细胞学或脑脊液细胞块病理检查，但以不超过3次为宜。每次抽取脑脊液的量不少于5.0 mL，争取达到10.0 mL。脑脊液标本需在

30 min内进行处理, 最迟不得超过90 min。

证据质量: 低。

推荐强调: 强推荐。

专家投票: 支持81.0% (34/42), 反对9.5% (4/42), 弃权9.5% (4/42)。

评论: 拟诊软脑膜转移时脑脊液采集的适宜次数并没有进行严格的临床研究。有研究发现, 一次脑脊液肿瘤细胞的检出率为55%^[17], 二次达到80%, 但是采集次数更多并没有增加检出率^[17-18]。鉴于肺癌脑膜转移的临床症状和MRI表现常为不典型, 而脑膜活检的手段创伤大, 一般也不容易接受, 相对而言, 腰穿取脑脊液检查简便安全, 所以为了确立软脑膜转移的诊断, 把腰穿采集脑脊液检查的次数定为最多3次是合适的。

研究发现, 每次采集脑脊液的量从3.0 mL增加至10.5 mL时, 恶性肿瘤细胞的阳性检出率也从68%提高至97%。所以我们建议每次采集脑脊液量不少于5.0 mL, 应尽可能达到10.0 mL^[19]。

脑脊液标本处理是否及时也会影响肿瘤细胞检出率。脑脊液采集后30 min, 细胞存活率为50%, 90 min后只有10%的细胞存活, 因此建议脑脊液采集后必须尽快进行标本处理, 尽可能在30 min内处理, 最迟不得超过90 min^[19-20]。

(8) 对于晚期腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌, 应在诊断的同时尽可能常规进行基因特别是EGFR、ALK和ROS1基因的检测。

证据质量: 高。

推荐强度: 强推荐。

专家投票: 支持100.0% (48/48), 反对0.0% (0/48), 弃权0.0% (0/48)。

评论: 肺腺癌的功能性驱动基因的突变率约为60%, 其中EGFR突变、棘皮动物微管相关蛋白4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4-ALK, EML4-ALK) 融合最为常见。鉴于酪氨酸激酶抑制剂相对分子质量小, 脂溶性好, 可明显改善脑内客观缓解率 (objective response rate, ORR), 显著延长NSCLC脑转移患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)^[5, 21-23], 因

此建议诊断的同时进行EGFR、ALK基因检测, 有条件可行ROS1、BRAF、人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2)、RET及c-MET等基因检测。

5.2 治疗

(1) 对于颅外病灶控制良好、体能状态 (performance status, PS) 好的单发肺癌脑转移患者, 推荐外科手术切除脑转移灶或针对脑转移灶进行SRS。

证据质量: 低。

推荐强度: 强推荐。

专家投票: 支持100.0% (46/46), 反对0.0% (0/46), 弃权0.0% (0/46)。

评论: 早年有3项Ⅲ期临床研究比较了单发脑转移时, 单纯WBRT或联合外科手术切除的疗效^[8, 24-25]。其中两个研究中手术切除组的生存期显著长于单纯放疗组, 另外1项研究纳入的是颅外病变控制较差的患者, 手术组和非手术组生存期差异无统计学意义。3项研究的设计都存在缺陷: 后期有交叉的情况; 由于术前没有强制进行MRI检查, 也不排除多发脑转移进行了外科手术的情况, 所以这些研究质量较差。但是总体而言, 如果患者颅外病灶控制良好, 体力状态良好, 可以推荐转移瘤切除术。

(2) 脑转移灶手术切除后建议针对瘤床进行SRS, 而不常规推荐WBRT。

证据质量: 低。

推荐强度: 强推荐。

专家投票: 支持79.5% (31/39), 反对15.4% (6/39), 弃权5.1% (2/39)。

评论: NSCLC单发脑转移灶完整切除后是不是需要再行WBRT, 目前缺乏前瞻性研究。早年只有一个回顾性研究^[26]: 1974—1989年纳入185例患者, 分为两组, 第1组术后未接受WBRT, 第2组接受WBRT, 局部失败率无放疗组为33%, 放疗组为14% ($P=0.05$)。EORTC 22952-26001研究显示, 1~3次脑转移瘤手术或SRS后的辅助WBRT能降低颅内复发率和颅内肿瘤病灶进展致死率, 但未能延长生存时间 (观察组 vs WBRT组: 10.9个月 vs 10.7个月, $P=0.89$)^[27]。考虑

到脑部病灶手术切除后给予酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）治疗的有效性，给予WBRT的获益可能不多，甚至会带来神经认知功能损伤的长期效应，我们建议在脑转移病灶切除后仅针对瘤床进行SRS，而不常规推荐给予WBRT。

(3) 驱动基因阳性NSCLC无其他部位转移，仅有脑实质寡转移（1~4个）时，优先推荐SRS，对于较大的病灶，经评估认为技术可切时，也可考虑手术切除。

证据质量：中。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持91.5%（43/47），反对6.4%（3/47），弃权2.0%（1/47）。

评论：普遍认为1~4个脑转移灶是SRS的适应证^[28-32]。对于不愿意手术或不能耐受手术的脑实质寡转移患者，可考虑SRS，增加肿瘤的局部控制率。手术切除转移瘤可以迅速缓解转移灶占位效应，并且获得肿瘤组织，明确病理诊断，但需根据颅内肿瘤位置、数目及大小等谨慎决定是否手术^[8, 33-34]。

(4) 脑转移灶数目在5~10个之间的，推荐SRS或WBRT。

证据质量：中。

推荐强度：弱推荐。

专家投票：支持77.8%（35/45），反对13.3%（6/45），弃权8.9%（4/45）。

评论：JLGK0901研究以SRS治疗5~10个脑转移灶的患者，总共纳入1 194例患者，总生存期非劣效于WBRT^[35]。所以5~10个脑转移灶既可以选择SRS，也可以选择WBRT^[36]。

(5) *EGFR*敏感突变的NSCLC脑转移患者，一线治疗药物优先推荐三代*EGFR*-TKI（奥希替尼），也可推荐一代或二代*EGFR*-TKI。

证据质量：高。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持95.6%（43/45），反对0.0%（0/45），弃权4.4%（2/45）。

评论：奥希替尼是第三代不可逆*EGFR*-TKI，可抑制*EGFR*敏感突变和*EGFR T790M*耐药突变

的肺癌细胞，并具有抗中枢神经系统（central nervous system, CNS）转移的临床活性。FLAURA研究显示，在*EGFR*敏感突变的NSCLC包括CNS转移患者中，与目前标准一线治疗（厄洛替尼或吉非替尼）相比，奥希替尼将脑转移患者的中位PFS延长至15.2个月，并降低了CNS进展风险^[5, 37]。我们建议根据患者的实际情况包括经济能力推荐适当的药物。

(6) *ALK*重排阳性NSCLC脑转移患者一线治疗推荐一代TKI联合放疗或新一代TKI单药治疗。

证据质量：低。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持86.4%（38/44），反对6.8%（3/44），弃权6.8%（3/44）。

评论：在一项纳入了90例*ALK*重排阳性NSCLC脑转移患者的单臂研究中，局部放疗联合*ALK*-TKI后脑转移的中位PFS达到了11.0个月，中位OS为49.5个月^[38]。克唑替尼治疗后脑转移发生率高^[39]，使用克唑替尼治疗时，建议针对脑转移灶同时进行放疗。阿来替尼等新一代*ALK*-TKI药物对脑病灶控制良好，可以单一药物治疗^[39-40]，观察1~3个月后，若病灶最大径缩小不到30%时可联合放疗。

(7) TKI治疗期间出现脑实质病灶进展时推荐继续TKI治疗同时联合局部治疗（酌情考虑SRS/WBRT/手术）或更换新一代TKI。

证据质量：中。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持95.7%（45/47），反对4.3%（2/47），弃权0.0%（0/47）。

评论：多个回顾性分析显示，驱动基因阳性患者TKI治疗CNS局部进展后，继续TKI治疗联合局部治疗PFS可继续延长4~11个月^[41-45]。

(8) 脑转移危象（脑转移灶引起的肢体运动障碍或颅高压）经脱水降颅压效果不显著，但仍存在有效的抗肿瘤治疗方法，有可能控制全身肿瘤病灶时，建议请神经外科会诊，考虑行手术解除脑转移危象。

证据质量：低。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持95.6% (43/45)，反对2.2% (1/45)，弃权2.2% (1/45)。

评论：患者存在脱水降颅压不能控制的占位效应或颅高压症状，属于脑转移危象，应该及时请神经外科共同处理，评估手术风险后，考虑手术干预，解除脑转移危象，为后续治疗提供机会^[24, 41, 46]。如果已无有效的抗肿瘤治疗方法，则手术解除脑转移危象的价值不大。

(9) 无论是脑实质转移还是软脑膜转移，颅高压症状体征明显、脑室扩张、脱水剂无法缓解颅高压症状及无梗阻性脑积水证据的患者，需要考虑脑室外引流或脑室-腹腔分流。

证据质量：低。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持91.1% (41/45)，反对4.4% (2/45)，弃权4.4% (2/45)。

评论：对于无脑脊液梗阻、脑室扩大及颅高压明显的患者建议进行脑室外引流或脑室-腹腔分流术。分流手术前需要告知可能的种植播散风险^[47]。

(10) 软脑膜转移诊断后，推荐在全身治疗无效后才考虑鞘注化疗药物。可供选择的鞘注化疗药物有甲氨蝶呤或阿糖胞苷。

证据质量：低。

推荐强度：弱推荐。

专家投票：支持76.7% (33/43)，反对14.0% (6/43)，弃权9.3% (4/43)。

评论：目前对于软脑膜转移患者鞘注化疗药物的时机没有临床研究。前瞻性非随机临床研究发现，在进行全身治疗的基础上联合鞘内注射化疗药物未能延长软脑膜转移患者的生存期，因此根据专家意见，不建议常规鞘注化疗药物，仅在全身治疗无效后试用化疗药物鞘注。

能够用于鞘注的化疗药物主要有甲氨蝶呤和阿糖胞苷，但通常效果较差^[48-49]。少数小样本前瞻性非随机临床研究发现，甲氨蝶呤鞘注可以延长实体肿瘤包括NSCLC软脑膜转移患者的生存期，但这些研究多在EGFR-TKI广泛应用之前。针对原发肺癌有效但又能被用来鞘注的药物尚需进一步临床研究。

5.3 随访和监测

(1) 基因检测标本来源首选肿瘤组织（手术切除或穿刺活检），当组织标本获取困难时，也可用血液、胸腹腔积液及脑脊液等标本进行检测。

证据质量：高。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持95.8% (46/48)，反对0.0% (0/48)，弃权4.2% (2/48)。

评论：多项回顾性大样本研究显示，外周血液液循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 中EGFR基因突变检测相比肿瘤组织检测，特异度高 (97.2%~100.0%)，但灵敏度略低 (50.0%~81.8%)^[50-54]。外周血ALK、ROS1、HER2、MET、PI3KCA、RET及KRAS等基因的ctDNA和循环肿瘤细胞检测技术尚不成熟，仅有个案报道和小规模的临床研究支持。因此，当肿瘤组织难以获取时，体液（特别是血液，包括胸腹腔积液及脑脊液）驱动基因的检测是适当的替代和补充^[55-56]。

(2) TKI治疗期间，可定期（每3个月）通过血液或脑脊液液体活检监测基因状态。若出现疾病临床进展或影像学进展，可根据液体活检结果调整用药。

证据质量：低。

推荐强度：弱推荐。

专家投票：支持73.3% (33/45)，反对15.6% (7/45)，弃权11.1% (5/45)。

评论：通过液体活检动态监测驱动基因的突变状态，有助于早期发现耐药及其分子机制。但针对基因突变进行早期干预仅见病例报道和小规模的研究，而且并无证据可改善患者的OS。

(3) 驱动基因阳性NSCLC经TKI治疗后，CNS进展的患者可行脑脊液基因检测指导治疗。

证据质量：低。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持89.1% (41/46)，反对2.2% (1/46)，弃权8.7% (4/46)。

评论：肺癌脑转移组织样本获取困难，脑脊液检测是一种创伤性较低的检查。由于

血脑屏障的存在，脑脊液中的ctDNA可能比血浆中的ctDNA能更好地反映脑部肿瘤的基因变化^[57-58]。小规模的临床研究显示，对于有症状的脑转移患者，脑脊液中*EGFR*突变检出率明显高于血浆^[59-60]。

(4) 增强MRI是疗效评价及患者随访的首选影像学检查，鉴别肿瘤复发和治疗后反应可优先选择多模态MRI。

证据质量：低。

推荐强度：强推荐。

专家投票：支持97.9%（46/47），反对2.1%（1/47），弃权0.0%（0/47）。

评论：MRI软组织分辨率高，对比度好，增强MRI对于治疗前后的脑实质及脑膜病灶均可以很好地显示，并能够发现新病灶，是评价疗效的直观手段^[61-63]。

【参 考 文 献】

- [1] CHEN W, ZHEN R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J] . CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] CHANG W Y, WU Y L, SU P L, et al. The impact of *EGFR* mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis [J] . PLoS One, 2018, 13(2): e0192161.
- [3] GE M X, ZHUANG Y J, ZHOU X L, et al. High probability and frequency of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases [J] . J Neurooncol, 2017, 135(2): 413-418.
- [4] TAN C S, CHO B C, SOO R A. Treatment options for *EGFR* mutant NSCLC with CNS involvement—Can patients BLOOM with the use of next generation *EGFR* TKIs? [J] . Lung Cancer, 2017, 108: 29-37.
- [5] VANSTEENKISTE J, REUNGWETWATTANA T, NAKAGAWA K, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) *EGFR*-TKI as first-line therapy in patients (pts) with *EGFR*-TKI sensitising mutation (*EGFR*m)—positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study [J] . Ann Oncol, 2017, 28(suppl_10).
- [6] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J] . BMJ, 2004, 328(7454): 1490-1494.
- [7] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J] . J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.
- [8] PATCHELL R A, TIBBS P A, WALSH J W, 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.
- [9] DIAZ M E, DEBOWSKI M, HUKINS C, et al. Non-small cell lung cancer brain metastasis screening in the era of positron emission tomography-CT staging: current practice and outcomes [J] . J Med Imaging Radiat Oncol, 2018, 62(3): 383-388.
- [10] YOKOI K, KAMIYA N, MATSUGUMA H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI [J] . Chest, 1999, 115(3): 714-719.
- [11] SCHELLINGER P D, MEINCK H M, THRON A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases [J] . J Neurooncol, 1999, 44(3): 275-281.
- [12] LIGNELLI A, KHANDJI A G. Review of imaging techniques in the diagnosis and management of brain metastases [J] . Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(1): 15-25.
- [13] TSUCHIYA K, AOKI S, SHIMOJI K, et al. Consecutive acquisition of time-resolved contrast-enhanced MR angiography and perfusion MR imaging with added dose of gadolinium-based contrast agent aids diagnosis of suspected brain metastasis [J] . Magn Reson Med Sci, 2013, 12(2): 87-93.
- [14] TATSUNO S, HATA Y, TADA S. Double-dose Gd-DTPA: detectability of intraparenchymal brain metastasis [J] . Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1996, 56(12): 855-859.
- [15] BARAJAS R F Jr, CHA S. Metastasis in adult brain tumors [J] . Neuroimaging Clin N Am, 2016, 26(4): 601-620.
- [16] SZE G, SHIN J, KROL G, et al. Intraparenchymal brain metastases: MR imaging versus contrast-enhanced CT [J] . Radiology, 1988, 168(1): 187-194.
- [17] CHAMBERLAIN M C. Leptomeningeal metastasis [J] . Curr Opin Oncol, 2010, 22(6): 627-635.
- [18] SCOTT B J, DOUGLAS V C, TIHAN T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma [J] . JAMA Neurol, 2013, 70(3): 311-319.
- [19] CHAMBERLAIN M C, JOHNSTON S K. Neoplastic meningitis: survival as a function of cerebrospinal fluid cytology [J] . Cancer, 2009, 115(9): 1941-1946.
- [20] SCOTT B J, DOUGLAS V C, TIHAN T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma [J] . JAMA Neurol, 2013, 70(3): 311-319.
- [21] YANG J J, 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.
- [22] GADGEEL S, PETERS S, MOK T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK⁺) non-small cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study [J] . Ann Oncol, 2018, 29(11): 2214-2222.
- [23] SHAW A T, SPIGEL D R, TAN D S, et al. MINI01.01: whole body and intracranial efficacy of ceritinib in ALK-inhibitor naïve patients with ALK+ NSCLC and brain metastases: results of ASCEND 1 and 3: topic: medical oncology [J] . J Thorac Oncol, 2016, 11(Suppl 11): 256.

- [24] VECHT C J, HAAXMA-REICHE H, NOORDIJK E M, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? [J] . *Ann Neurol*, 1993, 33(6): 583-590.
- [25] MINTZ A H, KESTLE J, RATHBONE M P, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis [J] . *Cancer*, 1996, 78(7): 1470-1476.
- [26] ARMSTRONG J G, WRONSKI M, GALICICH J, et al. Postoperative radiation for lung cancer metastatic to the brain [J] . *J Clin Oncol*, 1994, 12(11): 2340-2344.
- [27] KOCHER M, SOFFIETTI R, ABACIOGLU U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 134-141.
- [28] QIE S, LI Y, SHI H Y, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment: a meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(33): e11777.
- [29] BOUGIE E, MASSON-CÔTÉ L, MATHIEU D. Comparison between surgical resection and stereotactic radiosurgery in patients with a single brain metastasis from non-small cell lung cancer [J] . *World Neurosurg*, 2015, 83(6): 900-906.
- [30] QIN H, WANG C, JIANG Y, et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review [J] . *Med Sci Monit*, 2015, 21: 144-152.
- [31] O'NEILL B P, ITURRIA N J, LINK M J, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(5): 1169-1176.
- [32] MUACEVIC A, KRETH F W, HORSTMANN G A, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma-knife radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases of small diameter [J] . *J Neurosurg*, 1999, 91(1): 35-43.
- [33] WON Y K, LEE J Y, KANG Y N, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis in non-small cell lung cancer [J] . *Radiat Oncol J*, 2015, 33(3): 207-216.
- [34] PRABHU R S, PRESS R H, PATEL K R, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus surgical resection and SRS for large brain metastases: a multi-institutional analysis [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): 459-467.
- [35] YAMAMOTO M, SERIZAWA T, SHUTO T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLJK0901): a multi-institutional prospective observational study [J] . *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 387-395.
- [36] HIGUCHI Y, YAMAMOTO M, SERIZAWA T, et al. Modern management for brain metastasis patients using stereotactic radiosurgery: literature review and the authors' gamma knife treatment experiences [J] . *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1889-1899.
- [37] SORIA J C, 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.
- [38] JOHUNG K L, YEH N, DESAI N B, 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.
- [39] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A 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.
- [40] ELIZABETH G. Alectinib shows CNS efficacy in ALK-positive NSCLC [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): e520.
- [41] MCGRANAHAN T, NAGPAL S. A neuro-oncologist's perspective on management of brain metastases in patients with *EGFR* mutant non-small cell lung cancer [J] . *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(4): 22.
- [42] CONFORTI F, CATANIA C, TOFFALORIO F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung [J] . *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 440-444.
- [43] WEICKHARDT A J, SCHEIER B, BURKE J M, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer [J] . *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1807-1814.
- [44] OU S H, JÄNNE P A, BARTLETT C H, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC [J] . *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 415-422.
- [45] SHUKUYA T, TAKAHASHI T, NAITO T, et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure [J] . *Lung Cancer*, 2011, 74(3): 457-461.
- [46] BARKER F G 2nd. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload [J] . *Cancer*, 2004, 100(5): 999-1007.
- [47] OMURO A M, LALLANA E C, BILSKY M H, et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis [J] . *Neurology*, 2005, 64(9): 1625-1627.
- [48] BEAUCHESNE P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours [J] . *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 871-879.
- [49] ROTH P, WELLER M. Management of neoplastic meningitis [J] . *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(2): 26.
- [50] HOFMAN P. Liquid biopsy and therapeutic targets: present and future issues in thoracic oncology [J] . *Cancers (Basel)*, 2017, 9(11): E154.
- [51] MANICONE M, POGGIANA C, FACCHINETTI A, et al. Critical issues in the clinical application of liquid biopsy in

- non-small cell lung cancer [J] . J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 13): 1346-1358.
- [52] SORBER L, ZWAENEPOEL K, DESCHOOLMEESTER V, et al. Circulating cell-free nucleic acids and platelets as a liquid biopsy in the provision of personalized therapy for lung cancer patients [J] . Lung Cancer, 2017, 107: 100-107.
- [53] SACHER A G, KOMATSUBARA K M, OXNARD G R. Application of plasma genotyping technologies in non-small cell lung cancer: a practical review [J] . J Thorac Oncol, 2017, 12(9): 1344-1356.
- [54] ZHENG D, YE X, ZHANG M Z, et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance [J] . Sci Rep, 2016, 6: 20913.
- [55] DE MATTOS-ARRUDA L, MAYOR R, NG C K, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma [J] . Nat Commun, 2015, 6: 8839.
- [56] ZHAO J, YE X, XU Y, et al. EGFR mutation status of paired cerebrospinal fluid and plasma samples in EGFR mutant non-small cell lung cancer with leptomeningeal metastases [J] . Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(6): 1305-1310.
- [57] PAN W, GU W, NAGPAL S, et al. Brain tumor mutations detected in cerebral spinal fluid [J] . Clin Chem, 2015, 61(3): 514-522.
- [58] OFFIN M, CHABON JJ, RAZAVI P, et al. Capturing genomic evolution of lung cancers through liquid biopsy for circulating tumor DNA [J] . J Oncol, 2017, 2017: 4517834.
- [59] LI Y S, JIANG B Y, YANG J J, et al. Unique genetic profiles from cerebrospinal fluid cell-free DNA in leptomeningeal metastases of EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a new medium of liquid biopsy [J] . Ann Oncol, 2018, 29(4): 945-952.
- [60] HUANG R F, GE M X, ZHOU X L, et al. Epidermal growth factor receptor mutation detection in cerebrospinal fluid of lung adenocarcinoma patients with leptomeningeal metastasis [J] . Cancer Biother Radiopharm, 2018. [Epub ahead of print]
- [61] LIU Y, LIU X, XU L, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of treatment efficacy and prognosis for brain metastases in lung cancer patients after radiotherapy: a preliminary study [J] . Thorac Cancer, 2018, 9(7): 865-873.
- [62] SPARACIA G, AGNELLO F, BANCO A, et al. Value of serial magnetic resonance imaging in the assessment of brain metastases volume control during stereotactic radiosurgery [J] . World J Radiol, 2016, 8(12): 916-921.
- [63] KICKINGEREDER P, DORN F, BLAU T, et al. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature [J] . Radiat Oncol, 2013, 8: 52.

(收稿日期: 2018-11-30 修回日期: 2018-12-25)

《驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治 上海专家共识(2019年版)》 专家组成员

顾问:

廖美琳 上海交通大学附属胸科医院肺部肿瘤临床医学中心
周彩存 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
陆舜 上海交通大学附属胸科医院肺部肿瘤临床医学中心
傅小龙 上海交通大学附属胸科医院放疗科
潘力 复旦大学附属华山医院神经外科伽马医院

召集人:

梁晓华 复旦大学附属华山医院肿瘤科

成员: (按姓名汉语拼音排序)

白永瑞 上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科
蔡旭伟 上海交通大学附属胸科医院放疗科
陈晓霞 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
曹依群 复旦大学附属肿瘤医院神经外科

初曙光 复旦大学附属华山医院放射科
樊旻 复旦大学附属肿瘤医院放疗科
方庆亮 上海中医药大学附属龙华医院放疗科
傅强 海军军医大学附属长海医院肿瘤科
高广辉 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
关明 复旦大学附属华山医院检验科
胡洁 复旦大学附属中山医院呼吸科
江联萍 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤内科
蒋马伟 上海交通大学医学院附属新华医院放疗科
孔琳 上海市质子重离子医院
李勇 上海市浦东新区公利医院肿瘤科
李勇 上海市武警总队医院放疗中心
李云海 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院放疗科