

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.019

引用格式:李 帅,徐姝玫,黎露蔚,等.非小细胞肺癌脑转移的治疗研究进展[J].巴楚医学,2024,7(1):118-123.

非小细胞肺癌脑转移的治疗研究进展

李 帅¹ 徐姝玫¹ 黎露蔚² 何 朗³

(1. 成都中医药大学 医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 成都中医药大学 临床医学院, 四川 成都 611137; 3. 成都市第五人民医院[成都中医药大学 附属第五人民医院 第二临床医学院] 肿瘤科 & 成都市 肿瘤防治所, 四川 成都 611137)

摘要:肺癌是全球范围内常见的高发病率和死亡率的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中较为常见的病理类型。NSCLC 较常出现远处脏器转移,如脑转移。由于血-肿瘤屏障、血-脑脊液屏障等因素的存在,NSCLC 伴脑转移患者治疗效果及预后较差。随着放射治疗技术、肿瘤分子靶向治疗和传统化学治疗的进一步研究,NSCLC 伴脑转移患者的治疗实现了新突破,尤其是以多学科诊疗模式(MDT)为著,MDT 能显著提高 NSCLC 脑转移患者的总生存期。本文总结了近年来 NSCLC 脑转移的相关治疗进展,为临床诊疗提供新思路。

关键词:脑转移; 非小细胞肺癌; 治疗; 多学科诊疗模式

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0118-06

Research Advances in the Treatment of Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer

Li Shuai¹ Xu Shumei¹ Li Luwei² He Lang³

(1. College of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. Department of Oncology, The Fifth People's Hospital and The Second Clinical Medical College Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, The Fifth People's Hospital of Chengdu & Chengdu Institute of Cancer Prevention and Control, Chengdu 611137, China)

Abstract Lung cancer is one of the most common malignant tumors with high morbidity and mortality worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common pathological type of lung cancer. NSCLC often presents with distant metastases, such as brain metastases. Due to the existence of blood-tumor barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier and other factors, the treatment effect and prognosis of NSCLC patients with brain metastases are poor. With the further research of radiation therapy, molecular targeted therapy and traditional chemotherapy, new breakthroughs have been made in the treatment of NSCLC patients with brain metastases, especially the multidisciplinary diagnosis and treatment model (MDT), which can significantly improve the overall survival of NSCLC patients with brain metastases. This article summarizes the recent progress in the treatment of NSCLC brain metastases, providing new ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords brain metastases; non-small cell lung cancer (NSCLC); treatment; multidisciplinary diagnosis and treatment model(MDT)

基金项目: 中华国际医学交流基金会项目(No: Z-2014-06-19389); 希思科-默沙东肿瘤研究基金项目(No: Y-MSD2020-0406); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(No: YYZX2020021)

作者简介: 李 帅,男,硕士在读,研究方向为非小细胞肺癌疾病。E-mail: lishuai980804@163.com

通信作者: 何 朗,男,博士,主任医师,研究方向为肿瘤抗血管生成药物及耐药机制。E-mail: 245651582@qq.com

肺癌的病理类型众多,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)所占比例最大,达85%^[1]。约20%的NSCLC患者在初诊时已出现脑转移。约50%的NSCLC患者在治疗过程中发生脑转移,对于未接受治疗的NSCLC脑转移患者,中位总生存期(overall survival, OS)仅为1个月^[2]。

由于血-脑屏障(blood brain barrier, BBB)和血-肿瘤屏障(blood-tumor barrier, BTB)限制了抗肿瘤药物进入中枢神经系统,导致治疗效果不佳。研究表明^[3],药物可以通过活性转运蛋白(P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和多药耐药相关蛋白)、I期(单胺氧化酶A和B以及细胞色素P450)或II期(UDP葡萄糖醛酸转移酶和甲基转移酶)等相关物质代谢,这使得药物具有极性,从而将癌细胞从脑实质中清除。此外,囊泡转运的缺乏、胞饮作用和转胞作用的减少也在一定程度上限制了药物进入中枢神经系统^[4]。

治疗非小细胞肺癌脑转移灶是临床的重点,其中多学科联合是治疗此病的关键。目前,针对脑转移灶的传统治疗,包括手术治疗、化学治疗及放射治疗等手段对改善NSCLC患者的生存益处较为有限。值得注意的是,因化学药物对神经系统的毒性作用,会使患者的生活质量大打折扣。此外,立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)、全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT)对脑转移灶的缩小有一定的作用。但是,后续产生的神经毒性、性格变化以及认知障碍对患者的预后存在影响。

随着多学科诊疗模式(multi disciplinary treatment, MDT)的提出,越来越多的学者通过该模式为NSCLC伴脑转移患者提供个性化治疗方案,为此类患者的临床诊疗提供参考。

1 手术治疗

外科手术是治疗NSCLC脑转移的重要手段之一,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;获得肿瘤组织,从而明确病理诊断;通过切除全部肿瘤达到局部治愈。该方法适用于症状明显或脑转移灶较少的脑转移患者。She等^[5]对122例NSCLC脑转移患者手术治疗的预后进行回顾性分析,结果显示,此类患者术后预后很差,OS、1年和2年生存率分别为9.8个月、41%和18.6%。在此基础上,Winther等^[6]研究发现,全肿瘤切除术与次全切除术相比,全切除术能够显著提高脑转移患者的生存率。脑转移手术切除范围对患者预后影响重大,但单一的手术治疗将面对术后残存、肿瘤复发及新发转

移灶等一系列问题。

Lee等^[7]研究发现,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和WBRT联合脑部手术切除病灶能够显著增加患者的生存获益,接受TKI+WBRT+脑外科手术的患者相对于接受TKI+WBRT而言,有更高的生存率。该研究还发现,对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型NSCLC和最大脑转移超过1cm的患者来说,接受脑外科手术治疗的患者生存获益存在明显优势。Koutras等^[8]回顾分析NSCLC合并单个脑转移瘤患者的治疗效果,结果显示,手术治疗+WBRT组患者的OS和总1年生存率较非手术患者有所增加。这进一步证实手术切除相比保守治疗能提高NSCLC合并单个脑转移瘤患者的生存率。

2 放化疗

放射治疗和化学治疗在治疗NSCLC脑转移方面起着重要作用,放射治疗通过 α 、 β 、 γ 等不同能量射线抑制和消灭肿瘤,化学治疗则通过化学药物对恶性肿瘤细胞的杀伤作用,使肿瘤细胞发生凋亡。

2.1 WBRT

WBRT是脑转移患者的主要局部治疗手段之一,尤其是多发性脑转移患者最普遍使用的局部治疗手段,该治疗方法可以部分或完全控制颅内进展,且局部复发和新转移的风险较低^[9]。

目前WBRT的标准剂量为30 Gy/10f或40 Gy/20f,然而该治疗方法虽然可提高颅内疾病控制率(disease control rate, DCR),但不可提高患者OS。Liu等^[10]对非EGFR突变型肺癌脑转移患者进行临床研究,结果显示,不同剂量和分次放射治疗的患者颅内无进展生存期(progression free survival, PFS)有显著差异,但OS无差异。刘桂梅等^[11]发现,EGFR突变的NSCLC脑转移患者进行WBRT联合表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗,具有显著疗效。Welsh等^[12]开展EGFR抑制剂厄洛替尼+WBRT的II期试验,结果表明总有效率为86%,且没有患者出现 ≥ 4 级毒性;EGFR突变型患者较野生型患者的中位OS明显延长,进一步证实厄洛替尼联合WBRT可获得良好的客观缓解率及中位生存时间,且耐受性较好。近年来,Wang等^[13]研究发现,海马回避WBRT的患者认知功能评分显著高于非海马回避组,这说明海马回避WBRT可能对认知功能具有保护作用,但对于提高

患者生存率并无优势。Gondi等^[14]进一步研究证实, WBRT治疗脑转移患者期间,采取海马回避可持续保留认知功能,有效预防患者可能出现的神经系统症状、症状干扰和认知症状,但生存率或毒性仍无差异。

2.2 SRS

SRS是一种无创性立体定向放射治疗,用于治疗脑部肿瘤病灶和功能异常等疾病,包括伽马刀和X刀,具有定位精确、剂量集中且损伤相对较小等优点。SRS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。

近年来,随着放疗技术的进步,SRS已在治疗NSCLC伴脑转移患者中取得较好疗效,治疗总有效率为95%,PFS和中位OS均有显著改善^[15]。Minniti等^[16]研究发现,SRS+WBRT组比WBRT组患者的OS更长(10.3月 vs 7.2月),且DCR更高。然而Churilla等^[17]发现,SRS组与SRS+WBRT组患者的中位OS无统计学差异。Brown等^[18]对比SRS和WBRT治疗NSCLC脑转移患者的临床疗效,结果发现两组患者的OS无显著差异,但WBRT治疗组的患者认知功能下降更严重。这说明,NSCLC脑转移切除术后,SRS放射手术应被视为治疗标准之一,可作为WBRT的替代方案。

对于脑转移数目>4个的患者,WBRT仍是大多数脑转移患者的姑息治疗手段。尽管先前SRS的研究主要局限于少发性脑转移(1~4个脑转移瘤)患者,随着SRS的研究深入及广泛应用,使得多发性脑肿瘤患者接受SRS治疗成为可能^[19]。一篇荟萃分析^[20]表明,对于多发性脑转移患者,SRS可延长患者OS且具有较小的认知功能毒性。王玉霞等^[21]研究发现,相比于单用SRS而言,安罗替尼+SRS治疗NSCLC脑转移患者,可明显提高颅内高压缓解率(71.4% vs 12.0%)及PFS,且显著降低放射性脑坏死发生率(3.0% vs 20.0%)。然而,关于SRS联合治疗前瞻性随机III期临床试验甚少,未来有待进一步探索。

2.3 单纯化疗

化疗是NSCLC脑转移患者的重要治疗方法之一,通过全身使用化学药物的方式杀灭肿瘤细胞。临床上常用的化疗药物有铂类、培美曲塞、吉西他滨及替莫唑胺等。

化疗药物的选择要综合考虑患者病理组织学类型、身体状况及既往治疗情况等因素。标准的细胞毒性药物,在NSCLC中具有活性,但通过BBB和BTB对大脑的渗透有限。He等^[22]探讨培美曲塞联合顺铂(PC组)与替莫唑胺(PT组)联合WBRT治疗

NSCLC脑转移患者的疗效,结果显示两组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)、中位PFS及OS无明显差异,但PT组较PC组,显示出更小的毒副作用。因此,培美曲塞加替莫唑胺可能是NSCLC脑转移患者的优选治疗方案。培美曲塞是野生型脑转移患者的首选化疗药物,但疗效尚不确定。Yu等^[23]研究表明培美曲塞在EGFR野生型和未知状态NSCLC脑转移患者中显示出理想的疗效,并且对脑转移病灶具有良好的控制效果,EGFR野生型患者可从培美曲塞持续维持治疗中显著获益。随着靶向药物的出现,He等^[24]进一步探索厄洛替尼和培美曲塞的治疗效果,结果发现,厄洛替尼能明显延长EGFR突变阳性无症状脑转移患者的PFS。

2.4 化疗联合WBRT

化疗联合WBRT是一种针对脑转移的重要治疗措施之一,过去数年,Dinglin等^[25]研究发现,顺铂+培美曲塞+WBRT治疗NSCLC脑转移患者,能显著延长患者的PFS和OS,这证实该联合治疗方法对于NSCLC脑转移患者安全有效。近年来有研究证实^[26],与单独WBRT相比,替莫唑胺联合WBRT治疗NSCLC脑转移患者具有更高的反应率和PFS。Zhu等^[27]研究替莫唑胺+WBRT治疗NSCLC脑转移患者,结果提示该联合疗法与单独WBRT相比,能显著延长患者的ORR(91.1% vs 66.7%)及PFS。

2.5 化疗联合SRS

化疗联合SRS也是治疗脑转移的重要手段之一,随着放射治疗技术的进步,Cagney等^[28]研究发现,患者行SRS后接受培美曲塞治疗可明显提高DCR,降低脑转移病灶的新发概率。BBB和BTB阻碍化疗药物抵达中枢神经系统,所以存在一定局限性。但化疗联合SRS对解决该问题提供了一定的帮助,成为针对NSCLC伴脑转移患者的综合治疗方法之一。

3 靶向治疗NSCLC脑转移患者

靶向治疗是指通过精准识别肿瘤细胞后对其进行杀伤,药物通过特异性的选择并结合致癌位点,在杀灭肿瘤细胞的同时减少对正常细胞的损伤。

3.1 EGFR-TKI

EGFR-TKI是一种小分子EGFR抑制剂,通过内源性配体竞争性结合EGFR来抑制酪氨酸激酶活化,阻断EGFR信号通路,抑制肿瘤细胞增殖转移,对于EGFR突变的NSCLC脑转移患者生存有显著获益。

目前在临床上主要普及的药物有吉非替尼和厄洛替尼等。Kim等^[29]研究发现,约10%~20%的野生型EGFR肺癌患者从EGFR-TKIs治疗中获得了治疗优势。Li等^[30]发现,EGFR的异常激活可诱导野生型EGFR的NSCLC细胞对顺铂产生抗性,而抑制EGFR激活可恢复该细胞对顺铂的敏感性。该实验结果证实,吉非替尼恢复了肿瘤细胞对顺铂的敏感性,EGFR-TKI可能成为顺铂耐药野生型EGFR的NSCLC治疗策略之一。Zhuang等^[31]研究发现,与单药治疗相比,厄洛替尼联合WBRT具有可耐受的毒性,并延长NSCLC合并多发性脑转移患者的颅内PFS和OS。

EGFR-TKI是表皮生长因子受体基因突变NSCLC患者的标准一线治疗方式,该药可延长患者的无进展生存期、生活质量及药物耐受性。相关研究报告^[32-33],第一代的吉非替尼以及二代阿法替尼均可让患者的PFS和OS得到延长,但是却存在EGFR-T90M耐药性。EGFR第三代奥希替尼在脑中浓度更高,且易在脑中聚集,能透过完整的血脑屏障^[34];并且对携带EGFR T790M突变的脑转移患者有效^[35]。研究发现^[36],在携带EGFR突变的脑转移晚期NSCLC患者中,奥希替尼+放疗和单用奥希替尼患者的ORR、PFS和OS无明显差异;在L858R突变亚组中,奥希替尼+放疗组患者的OS较长;而在外显子19缺失突变亚组中,奥希替尼单独治疗组的OS长于奥希替尼+放疗组。

3.2 抗血管生成药物-TKI

3.2.1 抗血管生成药物-TKI单药治疗

肿瘤血管是促使肿瘤生长、转移不可缺少条件之一。肿瘤微环境中促血管生成因子和抗血管生成因子之间的动态平衡常被打破,使得肿瘤细胞分泌大量促血管生成因子,导致血管异常生长。因此,控制肿瘤血管生成也是治疗恶性肿瘤的一种有效方法^[37]。Xiong等^[38]使用安罗替尼治疗80例NSCLC脑转移患者,结果表明ORR和DCR分别为12.5%和70.8%;其中,无EGFR突变患者的中位PFS显著延长,进一步证实安罗替尼在NSCLC患者中表现出良好的耐受性和有效性。

安罗替尼的相对分子量约为476.45 kDa,进入体内到达肿瘤原发部位,经血流扩散到颅内血管,穿越血-脑屏障作用于脑转移病灶,安罗替尼可以破坏紧密连接及颅内肿瘤新生血管系统的完整性,导致肿瘤水肿等引起BBB的破损,有利于TKI穿过BBB,增加其在脑脊液中的药物浓度。TKI的BBB渗透率和脑脊液浓度明显高于一般化疗药,因此TKI靶向

治疗在NSCLC脑转移患者中有重要意义。

3.2.2 抗血管生成药物-TKI联合放射治疗

He等^[39]研究发现,安罗替尼联合颅脑放射治疗NSCLC脑转移可以明显延长患者的颅内PFS。孙开国等^[40]进一步证实,安罗替尼联合放疗对治疗NSCLC脑转移患者有更好的生存获益。TKI联合放射治疗NSCLC脑转移患者可延长患者的OS并有效控制颅内转移灶,但仍存在许多缺陷:如缺乏大规模前瞻性临床研究;TKI联合WBRT治疗NSCLC脑转移患者的敏感性如何,是否可以通过改变WBRT的剂量分割次数以及加入美金刚或海马回避,从而降低远期认知功能障碍;TKI诊治脑转移发生耐药后如何处理等,还仍需进一步研究。

4 免疫治疗

免疫治疗与上述治疗特点不同,通过激活体内免疫效应细胞杀死肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞的发生发展。目前常用的免疫治疗主要是免疫抑制剂,通过激活T细胞发挥抗肿瘤作用,包括PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂及CTLA-4抑制剂等。

近年来,肺癌的治疗迎来免疫治疗时代,使NSCLC脑转移患者的中位OS得到显著延长。免疫治疗效果虽好,但并不适合于每个肺癌患者,主要取决于PD-L1的表达量。Crinò等^[41]对1588例晚期非鳞状NSCLC患者应用纳武利尤单抗进行治疗,结果表明,纳武利尤单抗能显著延长合并脑转移患者的中位PFS和OS。Gadgeel等^[42]对NSCLC脑转移患者行帕博利珠单抗联合化疗,患者的中位OS、PFS和一年生存率明显增加。但是值得注意的是,以上免疫疗法都存在前提,即表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶阴性,所以对于阳性患者来说,效果并未明确,仍需进一步研究。

5 总结和展望

综上所述,针对NSCLC脑转移应根据患者实际情况拟定出个体化精准治疗方案。关于WBRT和SRS的治疗剂量及次数分割、分子靶向药物的运用、外科手术后的联合治疗及患者预后等问题仍有待进一步研究,未来期待通过整合MDT及个体化治疗,从而取得更好的治疗效果。相信随着相关研究的开展以及临床手段的配合,针对脑转移灶的特异性药物和高效治疗方法将会早日为患者带来福音。

参考文献:

- [1] Li Q Q, Wang R, Yang Z L, et al. Molecular profiling of human non-small cell lung cancer by single-cell RNA-seq[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 87.
- [2] Page S, Milner-Watts C, Perna M, et al. Systemic treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132: 187-198.
- [3] Chen J, O’Gorman M T, James L P, et al. Pharmacokinetics of lorlatinib after single and multiple dosing in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase I / II study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(10): 1313-1324.
- [4] Mo F, Pellerino A, Soffiatti R, et al. Blood-brain barrier in brain tumors: biology and clinical relevance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12654.
- [5] She C H, Wang R X, Lu C H, et al. Prognostic factors and outcome of surgically treated patients with brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 137-142.
- [6] Winther R R, Hjermsstad M J, Skovlund E, et al. Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164(10): 2773-2780.
- [7] Lee H H, Chen C H, Chuang H Y, et al. Brain surgery in combination with tyrosine kinase inhibitor and whole brain radiotherapy for epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer with brain metastases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16834.
- [8] Koutras A K, Marangos M, Kourelis T, et al. Surgical management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Tumori*, 2003, 89(3): 292-297.
- [9] Liu L, Chen W Q, Zhang R P, et al. Radiotherapy in combination with systemic therapies for brain metastases: current status and progress[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 910-922.
- [10] Liu H L, Xu X D, Wang J Z, et al. Clinical study on different doses and fractionated radiotherapies for multiple brain metastases of non-EGFR mutant lung adenocarcinoma[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 2003-2012.
- [11] 刘桂梅, 张新勇, 田翠孟, 等. 全脑放疗时间对 EGFR 突变非小细胞肺癌脑转移患者生存的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(8): 501-507.
- [12] Welsh J W, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 895-902.
- [13] Wang B H, Fu S W, Huang Y X, et al. The effect of hippocampal avoidance whole brain radiotherapy on the preservation of long-term neurocognitive function in non-small cell lung cancer patients with brain metastasis[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211034269.
- [14] Gondi V, Deshmukh S, Brown P D, et al. Sustained preservation of cognition and prevention of patient-reported symptoms with hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy for brain metastases: final results of NRG oncology CC001[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023: S0360-3016(23)00438.
- [15] Badellino S, Levis M, Cuffini E M, et al. Role of radiosurgery and stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic non-oncogene addicted NSCLC[J]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1465.
- [16] Minniti G, Salvati M, Muni R, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy for treatment of multiple metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 3055-3061.
- [17] Churilla T M, Ballman K V, Brown P D, et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for limited brain metastases: a secondary analysis of the north central cancer treatment group N0574 (alliance) randomized controlled trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(5): 1173-1178.
- [18] Brown P D, Ballman K V, Cerhan J H, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCCTG N107C/CEC • 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1049-1060.
- [19] Schweppe J A, Potthoff A L, Heimann M, et al. Incurring detriments of unplanned readmission to the intensive care unit following surgery for brain metastasis[J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 155.
- [20] Mahajan U V, Desai A, Shost M D, et al. Stereotactic radiosurgery and resection for treatment of multiple brain metastases: a systematic review and analysis[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(5): E9.
- [21] 王玉霞, 程程, 庄洪卿. 安罗替尼联合立体定向放射外科治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及安全性[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(13): 930-934.
- [22] He Q, Bi X, Ren C, et al. Phase II study of the efficacy and safety of high-dose pemetrexed in combination with cisplatin versus temozolomide for the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4711-4716.

- [23] Yu X Q, Fan Y. Effect of pemetrexed on brain metastases from nonsmall cell lung cancer with wild-type and unknown EGFR status [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e14110.
- [24] He Y, Sun W, Wang Y, et al. Comparison of erlotinib and pemetrexed as second-/ third-line treatment for lung adenocarcinoma patients with asymptomatic brain metastases[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2409-2414.
- [25] Dinglin X X, Huang Y, Liu H, et al. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma; a single-arm phase II clinical trial[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(3): 461-466.
- [26] Han J G, Qiu M, Su L, et al. Response and safety of whole-brain radiotherapy plus temozolomide for patients with brain metastases of non-small-cell lung cancer; a meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(23): 3177-3183.
- [27] Zhu Y, Fu L, Jing W, et al. Effectiveness of temozolomide combined with whole brain radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(9): 1121-1128.
- [28] Cagney D N, Martin A M, Catalano P J, et al. Impact of pemetrexed on intracranial disease control and radiation necrosis in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer receiving stereotactic radiation[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 511-518.
- [29] Kim B, Park Y S, Sung J S, et al. Clathrin-mediated EGFR endocytosis as a potential therapeutic strategy for overcoming primary resistance of EGFR TKI in wild-type EGFR non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 372-385.
- [30] Li A M, Cao W Y, Liu X K, et al. Gefitinib sensitization of cisplatin-resistant wild-type EGFR non-small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(7): 1737-1749.
- [31] Zhuang H Q, Yuan Z Y, Wang J, et al. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1179-1186.
- [32] Greenhalgh J, Boland A, Bates V, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD010383.
- [33] Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, et al. World-wide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Mol Diagn Ther*, 2022, 26(1): 7-18.
- [34] Colclough N, Chen K, Johnström P, et al. Preclinical comparison of the blood-brain barrier permeability of osimertinib with other EGFR TKIs[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 189-201.
- [35] Yamaguchi H, Wakuda K, Fukuda M, et al. A phase II study of osimertinib for radiotherapy-naive central nervous system metastasis from NSCLC: results for the T790M cohort of the OCEAN study (LOGIK1603/WJOG9116L)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2121-2132.
- [36] Zhai X Y, Li W H, Li J, et al. Therapeutic effect of osimertinib plus cranial radiotherapy compared to osimertinib alone in NSCLC patients with EGFR-activating mutations and brain metastases; a retrospective study [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 233.
- [37] Li Y Y, Lin M M, Wang S Y, et al. Novel angiogenic regulators and anti-angiogenesis drugs targeting angiogenesis signaling pathways: perspectives for targeting angiogenesis in lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 842960.
- [38] Xiong Q, Qin B Y, Xin L L, et al. Real-world efficacy and safety of anlotinib with and without immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659380.
- [39] He Z L, Liu J, Ma Y W, et al. Anlotinib combined with cranial radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with brain metastasis; a retrospectively, control study[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6101-6111.
- [40] 孙开国, 姚元虎. 安罗替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤脑转移疗效分析[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(9): 75-78.
- [41] 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.
- [42] 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.

[收稿日期 2023-04-14]