

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.011

· 临床研究 ·

阿帕替尼联合放化疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者的近期疗效与安全性

尹雪¹, 胡宗涛¹, 徐秀理¹, 张文康¹, 崔相利¹, 高世乐² (1. 中国科学院合肥肿瘤医院放疗部, 安徽 合肥 230031; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤四科, 安徽 合肥 230031)

[摘要] **目的:** 观察阿帕替尼联合放疗同步多西他赛与顺铂化疗治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移瘤患者的近期疗效和安全性。**方法:** 收集2018年6月至2019年6月在我院收治的NSCLC脑转移患者72例,二代基因测序(NGS)显示驱动基因阴性,数字随机分组法分为对照组36例、治疗组36例,对照组接受多西他赛、顺铂方案化疗2个周期及同步脑转移瘤放疗,治疗组在对照组基础上给予阿帕替尼抗血管生成治疗。主要研究终点:确认有效率(cORR)和疾病控制率(DCR);次要研究终点:无进展生存期(PFS),生存质量(QOL)评分,血清癌胚抗原(CEA),血管内皮生长因子(VEGF)及药物不良事件(AE)发生率。**结果:** 与对照组相比,治疗组cORR和DCR明显提高[41.67%(15/36) vs 33.33%(12/36)、80.56%(29/36) vs 69.44%(25/36),均 $P < 0.05$];中位PFS明显延长(5.9 vs 4.6个月, $P < 0.05$);血清CEA和VEGF值显著降低[(16.5±2.3) vs (22.9±3.7) ng/ml、(291.6±42.6) vs (479.3±50.2) pg/ml, $P < 0.05$];而QOL评分治疗组[(69.5±8.5)分]虽略高于对照组[(64.1±7.3)分],但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在急性脑水肿、胃肠反应、骨髓抑制、肝功能减退发生率的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗组口腔黏膜炎、手足综合征、高血压、蛋白尿发生率明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论:** 阿帕替尼联合放化疗在驱动基因阴性NSCLC脑转移患者中的疗效明显优于单纯放化疗,且不良反应可控,值得临床推荐。

[关键词] 非小细胞肺癌;脑转移;阿帕替尼;同步放化疗;近期疗效;安全性

[中图分类号] R730.54;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0658-06

Short-term efficacy and safety of apatinib combined with chemoradiotherapy in treatment of NSCLC patients with brain metastases

YIN Xue¹, HU Zongtao¹, XU Xiuli¹, ZHANG Wenkang¹, CUI Xiangli¹, GAO Shile² (1. Department of Radiotherapy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, Anhui, China; 2. Fourth Department of Oncology, No.901 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Hefei 230031, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the short-term efficacy and safety of Apatinib combined with radiotherapy and concurrent docetaxel and cisplatin chemotherapy in driver-gene-negative non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases. **Methods:** A total of 72 NSCLC patients with brain metastases, who were treated in our hospital from June 2018 to June 2019, were enrolled in this study. The driver gene was proved to be negative by next generation sequencing (NGS). The patients were divided into control group (36 cases) and treatment group (36 cases) by Digital random grouping method. The control group received 2 cycles of chemotherapy with docetaxel and cisplatin and concurrent radiotherapy for brain metastases, and the treatment group was given Apatinib anti-angiogenic treatment based on the regimen in control group. Primary study endpoints: confirmed objective response rate (cORR) and disease control rate (DCR); Secondary study endpoints: progression-free survival (PFS), quality of life (QOL) score, serum carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), and incidence of adverse drug events (AE). **Results:** Compared with the control group, cORR and DCR in treatment group were significantly improved [41.67% (15/36) vs 33.33% (12/36), 80.56% (29/36) vs 69.44% (25/36), all $P < 0.05$], the median PFS was significantly prolonged (5.9 vs 4.6 months, $P < 0.05$), and serum CEA and VEGF levels were significantly reduced [(16.5±2.3) vs (22.9±3.7) ng/ml, (291.6±42.6) vs (479.3±50.2) ng/L, all $P < 0.05$], while the QOL score was slightly increased, but the difference was not statistically significant [(69.5±8.5) points vs (64.1±7.3) points, $P > 0.05$]. There was no statistically significant difference in the incidence of acute brain edema, gastrointestinal reaction, bone marrow suppression, and

[基金项目] 中国科学院合肥肿瘤医院院长基金(YZJJ2019A02)。Project supported by the Dean Fund of Hefei Cancer Hospital of Chinese Academy of Sciences(YZJJ2019A02)

[作者简介] 尹雪(1991-),女,硕士,住院医师,主要从事肺癌脑转移个体化治疗研究,E-mail:15256596889@163.com

[通信作者] 胡宗涛(HU Zongtao, corresponding author),硕士,副主任医师,主要从事肺癌精确放疗研究,E-mail:huxuyan@163.com;高世乐(GAO Shile, co-corresponding author)硕士,主治医师,主要从事肺癌靶向治疗研究,E-mail:gslhf0551@163.com

liver dysfunction between the two groups of patients (all $P>0.05$); however, the incidences of oral mucositis, hand-foot syndrome, hypertension and proteinuria in the treatment group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** The efficacy of Apatinib combined with radiochemotherapy in driver-negative NSCLC patients with brain metastases is significantly better than that of radiochemotherapy alone, and the adverse reactions can be controlled. It is worthy of clinical recommendation.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); brain metastasis; apatinib; concurrent radiochemotherapy; short-term efficacy; safety
[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(6): 658-663. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.06.011]

肺癌发病率位居全球第一位,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%^[1]。在NSCLC患者中,首次确诊时脑转移瘤发生率高达22%,且50%患者随病程进展会出现颅内转移^[2]。NSCLC脑转移患者自然中位生存期为1~3个月,预后极差^[3]。晚期NSCLC患者的治疗经历了从病理分型到分子分型的历史变革,针对驱动基因阳性的靶向药物显著延长了患者的总生存时间,成为晚期肺癌治疗的重要里程碑。但我国有30%的肺癌患者为驱动基因阴性^[4],这部分患者治疗仍以化疗为基石,生存期短,如何优化治疗方案,提高临床有效率,延长患者生存期,显得尤为重要。阿帕替尼是一种新型多靶点抗肿瘤药物,是血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,其作用机制为阻断VEGF/VEGFR-2信号通路,抑制肿瘤细胞侵袭、增殖、转移,从而发挥抗肿瘤作用。目前广泛运用于食管癌、胃癌、骨肉瘤、肝癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤^[5],而肺癌脑转移的发生与VEGF密切相关^[6]。本课题观察驱动基因阴性NSCLC脑转移患者给予阿帕替尼联合同步放化疗的短期疗效并评价其

安全性,旨在为晚期肺癌治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院2018年6月至2019年6月初诊的NSCLC患者72例,数字随机分组法分为对照组和治疗组各36例。纳入标准:(1)年龄18岁~75岁;(2)纤维支气管镜或肺部病灶经皮穿刺病理证实为NSCLC;(3)肺部病灶蜡块二代基因测序(next generation sequencing, NGS)示驱动基因阴性;(4)经胸部CT和头颅MRI证实为肺癌脑转移,且伴有神经系统症状;(5)未进行其他抗肿瘤治疗;(6)全身至少有一处可测量病灶;(7)预计生存期 ≥ 3 个月;(8)KPS评分 > 60 分。排除标准:(1)其他部位远处转移者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)精神疾病不能合作者;(4)合并二发肿瘤患者;(5)放疗禁忌证或药物过敏史者;(6)严重内科基础疾病(如心、脑、肝、肾功能不全)患者;(7)晚期恶液质患者。本方案经中国科学院合肥肿瘤医院医学伦理委员会审查批准,患者均签署知情同意书。两组患者的一般临床资料见表1。

表1 两组患者临床一般资料比较($n=36$)

Tab.1 Comparison of general information between two groups of patients ($n=36$)

Item	Sex ratio (Male/Female)	Age (t/a)	Pathological type		
			Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Other
Control group	15/21	61.5 \pm 7.3	21	12	3
Treatment group	17/19	63.9 \pm 8.1	19	15	2
Statistics	$\chi^2=0.048$	$t=1.368$		$\chi^2=0.062$	
<i>P</i>	0.817	0.291		0.712	

Item	Average number of tumors in brain metastasis	Mean tumor diameter in brain metastasis (d/cm)	CEA	VEGF	QOL score
			[ρ_B /(ng·ml ⁻¹)]	[ρ_B /(pg·ml ⁻¹)]	
Control group	3.3 \pm 0.6	2.7 \pm 0.4	50.3 \pm 6.8	651.2 \pm 83.4	58.5 \pm 8.7
Treatment group	3.6 \pm 0.7	2.9 \pm 0.5	47.5 \pm 5.7	660.3 \pm 85.9	55.2 \pm 7.9
Statistics	$t=1.526$	$t=1.108$	$t=1.309$	$t=1.627$	$t=1.501$
<i>P</i>	0.185	0.327	0.315	0.139	0.192

1.2 研究方法

所有患者取仰卧位,给予头颈肩热塑面罩固定,

采用菲利普螺旋CT增强扫描,扫描范围为全脑,扫描层厚3 mm。按照RTOG 0933海马区勾画指南基

于CT勾画海马区范围,包括海马、齿状回、下托和围绕胼胝体的海马残体^[7]。靶区勾画方法^[8],大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)为头颅MRI显示病灶范围,临床靶区(clinical tumor volume, CTV)为全脑,包含硬脑膜,计划大体肿瘤体积(plan gross tumor volume, PGTV)在GTV基础上外放3 mm,CTV外放3 mm为计划靶体积(planing tumor volume, PTV)。放疗剂量:PGTV 50 Gy/20 F·4 W, PTV 40 Gy/20 F·4 W, 1次/d。放疗设备为ELEKTA直线加速器AXESSE(LA公司)。对照组患者给予脑转移瘤放疗,放疗第1天给予多西他赛注射液(山东鲁抗晨欣药业有限公司,国药准字:H20093647, 20 mg/0.5 ml) 75 mg/(m²·d)和顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字:H20010743, 20 mg/20 ml) 20 mg/(m²·d_{1,3})方案化疗,3周为1个周期,共化疗2个周期。治疗组在对照组治疗基础上,放疗第1天给予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20140103, 0.25 g/片)持续口服,剂量0.5 g/次,1次/d,直至病情进展。

1.3 疗效观察指标

第2个周期化疗结束后1个月,所有患者复查头颅MRI和胸部CT。主要研究终点:按照Recist 1.1标准评价^[9]分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展期(progressive disease, PD),计算确认有效率(Confirmed objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)。次要研究终点:无进展生存期(progression free survival, PFS), QOL评分采用欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)制定的生命质量核心量表(quality of life questionnaire-

Core, QLQ-C30)^[10]评价,包括患者躯体功能、情绪变化、社会功能、角色功能、认知功能、整体健康状况,按照百分制评分,分值越高生活质量越好。按照试剂盒说明书,采用酶联免疫法检测血清肿瘤标志物CEA和VEGF,CEA参考区间为(0~5) ng/ml, VEGF参考区间为(0~284) ng/L。治疗后由专人通过电话、微信、QQ等通信方式随访。

1.4 不良事件(adverse event, AE)评价

按照国际癌症组织常见不良反应标准(National Cancer Statute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 4.0版^[11]评价AE发生率,分为1~5级。1级:轻度,无症状或轻微症状,仅临床或诊断所见,无需治疗;2级:中度,需要较小、局部或者非侵入性治疗,与年龄相当的日常活动受限;3级:重度,但不会立即危及生命,导致住院时间延长;4级:危及生命,需紧急治疗;5级:发生AE相关死亡。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数数据以百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

主要评价颅内转移瘤变化,若治疗期间原病灶进展或新发转移灶均视为PD。对照组患者达CR、PR、SD、PD和cORR、DCR分别为0例、12例、13例、11例和33.33%、69.44%。治疗组达CR、PR、SD、PD和cORR、DCR分别为0例、15例、14例、7例和41.67%、80.56%。治疗组患者cORR、DCR均高于对照组,近期疗效显著($P < 0.05$,表2)。

表2 两组患者治疗后近期疗效比较(N=36, n)

Group	CR	PR	SD	PD	cORR (%)	DCR (%)
Control	0	12	13	11	33.33(12/36)	69.44(25/36)
Treatment	0	15	14	7	41.67(15/36)	80.56(29/36)
χ^2					3.153	2.861
P					0.015	0.023

2.2 两组患者QOL评分和血清肿瘤标志物变化

与对照组患者相比,治疗组患者QOL评分稍升高但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗组患者血清肿瘤标志物CEA、VEGF测得值及肿瘤负荷显著下降(均 $P < 0.05$,表3)。

2.3 两组患者的治疗不良反应

所有患者治疗期间,按照NCI-CTCAE 4.0版评价AE发生率,两组患者急性脑水肿、胃肠反应、骨髓抑制、肝功能减退发生率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗组患者口腔黏膜炎、手足综合征、高血压、蛋白尿发生率明显高于观察组(均 $P < 0.05$)。两组患者AE发生率多集中在1~2级,仅治疗组发生

3级手足综合征1例,见表4。

2.4 随访结果

随访截止时间2019年10月31日,无失联病例,随访时间2.5~13.6个月,观察组中位PFS明显低于治疗组(4.6 vs 5.9个月, $P < 0.05$)。

表3 两组患者QOL评分和血清CEA、VEGF变化比较
[$\rho_B/(ng \cdot ml^{-1})$]($n=36$)

Tab.3 Comparison of QOL score and changes in serum CEA and VEGF level between the two groups of patients [$\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$]($n=36$)

Group	QOL score	CEA	VEGF
Control	64.1±7.3	22.9±3.7	479.3±50.2
Treatment	69.5±8.5	16.5±2.3	291.6±42.6
<i>t</i>	1.972	2.692	5.423
<i>P</i>	0.083	0.021	0.009

3 讨论

对于NSCLC脑转移患者局部治疗常采用手术切

除、全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)等治疗手段目前已成共识,其中WBRT和SRS是脑转移患者的主要局部治疗手段^[12]。全身治疗除脱水、糖皮质激素、抗癫痫药物等,还需结合患者病理亚型及基因突变状态进行个体化治疗,对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性患者选择酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)联合放疗相比单纯放疗或放疗联合化疗更具优势^[13],间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排患者脑部放疗联合克唑替尼可提高颅内肿瘤控制率和PFS^[14],而其他少见驱动基因阳性患者可选择局部放疗联合相应靶点药物精准治疗,同样取得一定疗效。与驱动基因阳性患者相比,驱动基因阴性NSCLC患者发生脑转移比例较低,在28%~38%^[15]。但我国人口基数庞大,发病绝对人数仍呈上升趋势,全身治疗多选择化疗联合或不联合贝伐珠单抗治疗,中位生存期仅8个月^[16],因此,如何突破治疗瓶颈,提高临床疗效,延长患者生存期,成为临床医师研究热点。

表4 两组患者治疗期间AE发生率比较[%(n/N)]

Tab.4 Comparison of the incidence of AE during treatment between the two groups of patients [%(n/N)]

Group	Acute cerebral edema	Gastrointestinal reactions	Bone marrow suppression	Hypofunction	Oral mucositis	Hand-foot syndrome	Hypertension	Proteinuria
Control	58.33 (21/36)	80.56 (29/36)	52.78 (19/36)	13.89 (5/36)	8.33 (3/36)	5.56 (2/36)	2.78 (1/36)	2.78 (1/36)
Treatment	52.78 (19/36)	83.33 (30/36)	58.33 (21/36)	13.89 (5/36)	19.44 (7/36)	30.56 (11/36)	8.33 (3/36)	5.56 (2/36)
χ^2	1.523	1.305	1.589	1.284	3.142	3.875	2.541	2.108
<i>P</i>	0.067	0.078	0.061	0.082	0.018	0.011	0.025	0.036

恶性肿瘤的生长和转移离不开新生血管,新生血管不仅是肿瘤转移的重要途径,还可为癌细胞提供营养补给^[17]。血管生成在实体瘤发生发展中起重要作用,当瘤体直径超过2 cm时需要产生新的血管支持肿瘤增殖和侵袭。VEGF是肿瘤血管生成的重要物质,在NSCLC患者中表达明显高于肺良性疾病,是NSCLC较好的标志物^[18]。肺癌脑转移的发生、发展是一个多步骤、多环节过程,新生血管在脑转移发展过程同样起重要作用,与VEGF关系同样密切^[19]。传统观点认为,化疗药物由于分子量较大,携带电荷且易与白蛋白结合,因此很难穿透血脑屏障发生抗瘤效应^[20];近期研究^[21]表明,脑转移时血脑屏障已经发生破坏,细胞毒性药物可以使颅内肿瘤消退。但单一化疗或局部放疗作用有限,而抗血管生成治疗

的靶点是肿瘤血管,放疗的主要靶点是肿瘤细胞,两者联合治疗存在协同机制,可提高放疗效应^[22]。因此本研究使用阿帕替尼联合同步放化疗治疗NSCLC脑转移抑制肿瘤进展。

对于晚期NSCLC患者全身化疗可选择含铂两药方案,本研究对于入组患者全身化疗选用多西他赛联合顺铂方案,较培美曲塞联合顺铂化疗可避免提前1周使用维生素B₁₂肌肉注射预处理,缩短住院日,且本地医保患者按照说明书培美曲塞仅限于二线治疗。阿帕替尼联合多西他赛、顺铂和局部放疗在驱动基因阴性NSCLC脑转移瘤患者中研究数据显示,达cORR和DCR分别为41.67%和80.56%,明显高于观察组的33.33%和69.44%($P < 0.05$)。从影像学评价可以反映驱动基因阴性NSCLC患者中,阿帕替尼联

合同步放化疗疗效优于单纯放化疗, 近期疗效肯定。研究数据高于刘军华等^[23]报道的放疗联合吉非替尼和替尼泊昔、顺铂方案在 NSCLC 脑转移瘤患者治疗 3 个周期后的有效率 (60.38%), 但低于张智显等^[24]报道的采用阿帕替尼、替莫唑胺联合伽马刀治疗肺癌脑转移化疗 6 个疗程后的 cORR、DCR (52% 和 84%); 研究结果差异可能为入组患者基因突变状态和化疗周期数不同引起, 这些因素差异能否成为患者预后的相关因素, 期待后期积累更多病例进一步探索研究。

此外, CEA 是一种血清糖蛋白, 于 1965 年首次提出, 是最早发现的肿瘤标志物, 可作为肺癌早期诊断、复发、转移、疗效判定的重要指标^[25], 且与肺癌脑转移呈正相关, 可作为肺癌脑转移的独立预后因素^[26]。本方案两组患者治疗后血清 VEGF 与肿瘤标志物 CEA 较治疗前明显下降, 治疗组患者较对照组患者下降更为明显 ($P < 0.05$)。从实验室检查可以判断在驱动基因阴性 NSCLC 患者中, 阿帕替尼联合同步放化疗疗效优于单纯放化疗, 肿瘤负荷改变与血清 CEA、VEGF 表达呈正相关。此外本方案采用 EORTC 制定的 QLQ-C30 量表评价患者 QOL 改变, 结果显示治疗组患者 QOL 评分虽略高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这可能与放化疗与靶向药物治疗窗口期部分患者出现治疗相关不良反应有关, 随着随访时间的延长, 患者肿瘤负荷的缩小, 临床症状的改善, QOL 评分可能会进一步提升。

在取得治疗疗效的同时, 联合治疗有无增加药物不良反应, 是临床医师关注的另外一个热点。按照 NCI-CTCAE 4.0 版对所有患者治疗期间 AE 发生率进行评价, 两组患者在急性脑水肿、胃肠反应、骨髓抑制、肝功能减退发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但治疗组患者口腔黏膜炎、手足综合征、高血压、蛋白尿发生率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。所有患者 AE 发生率多集中在 1~2 级, 仅治疗组发生 3 级手足综合征 1 例, 经药物对症处理以及阿帕替尼减量为 0.25 g/d 后再次评价药物不良反应为 1 级。研究中出现的 AE, 均为脑转移瘤放疗、化疗和靶向治疗药物常见不良反应, 经对症处理后可缓解, 不影响治疗计划实施。虽然治疗组患者在部分 AE 发生率高于对照组, 但均在可控范围之内, 未出现因此退出研究或致死病例。治疗后随访结果显示, 治疗组中位 PFS 较对照组显著延长 ($P < 0.05$), 说明阿帕替尼联合同步放化疗可有效延长患者生存期。

综上所述, 阿帕替尼联合同步放化疗在驱动基因阴性 NSCLC 脑转移患者中近期疗效肯定, 不良反

应可耐受, 值得临床推荐。研究不足之处为, 因随访时间较短, 该方案能否提高患者的 OS 尚不能得出有效数据, 是课题组后续研究的方向。

[参考文献]

- [1] 姜战胜. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1129-1133. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.10.015.
- [2] 吕进财, 刘百龙, 全晓月, 等. 非小细胞肺癌脑转移放疗研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2019.01.013.
- [3] SPERDUTO P W, YANG T J, BEAL K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (lung-molGPA)[J/OL]. JAMA Oncol, 2017, 3(6): 827-831 [2020-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824323/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3834.
- [4] 赵宁, 任红亮, 潘娜. 非小细胞肺癌组织 PD-L1 的表达及其与临床因素的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(3): 284-289. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.03.012.
- [5] 袁茵, 宫颢, 李永文, 等. 阿帕替尼对肺癌细胞侵袭迁移的影响及其作用机制[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(5): 264-270. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.02.
- [6] 宋春青, 高正兴, 卢桂龙, 等. 抗 VEGF 靶向药物联合化疗对 NSCLC 患者脑转移发生率、生存时间及实验室指标的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 119-122. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201902002.
- [7] 程晓龙, 刘吉平, 王彬冰, 等. 全脑放疗中海马保护的关键问题研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(21): 2334-2338+2342. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.21.2018-1903.
- [8] 程学斌, 肖林. 适形调强放疗同期整合瘤床推量治疗肺癌脑转移瘤的可行性研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(8): 687-692. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.008.
- [9] 余花艳, 任统伟. 肺癌化疗前后增强能谱 CT 成像中碘含量变化与疗效的关系[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.01.020.
- [10] 陈瑞英, 刘雅, 孙婷, 等. 肺康复运动训练对肺癌患者呼吸运动功能、生活质量及总生存期的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(1): 31-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.007.
- [11] 尤静, 于会明, 宋马小薇, 等. 局限期小细胞肺癌加速超分割放疗同步 EP 方案化疗的剂量递增 I 期研究[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 55-60. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.08.
- [12] 韩一旻, 柴维敏, 许赫, 等. 非小细胞肺癌脑转移单中心影像学特点分析—海马保护的全脑放疗安全范围探索[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(9): 798-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.09.002.
- [13] 孔月, 宋正波, 陈明. 非小细胞肺癌伴脑转移患者 TKI 联合放疗研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10): 1218-1221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.10.023.
- [14] 王文慧, 孙鑫, 惠周光. ALK 重排非小细胞肺癌脑转移放疗的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(6): 467-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2019.06.016.
- [15] HSU F, DE CALUWE A, ANDERSON D, et al. Patterns of spread

- and prognostic implications of lung cancer metastasis in an era of driver mutations[J/OL]. *Curr Oncol*, 2017, 24(4):228-233[2020-02-08].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576458/>. DOI: 10.3747/co.24.3496.
- [16] 张爽,柳菁菁,杨长良,等.驱动基因阴性非小细胞肺癌脑转移免疫治疗的研究进展[J].*中国肺癌杂志*, 2018, 21(8): 610-614. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.06.
- [17] 韩真真,衣晓丽,袁胜利,等.阿帕替尼治疗肺癌的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(2): 185-188. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2018.02.019.
- [18] 高世乐,胡宗涛.血管内皮生长因子和黏附分子蛋白CD44变异体6与非小细胞肺癌同步放化疗近期疗效的相关性[J].*中国医药*, 2017, 12(10): 1507-1510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777. 2017.10.017.
- [19] 屈丽岩,耿睿,宋霞.贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J].*中国肺癌杂志*, 2016, 19(8): 515-518. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.08.05.
- [20] 冯宇,胡兴胜.非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展[J].*中国肿瘤临床*, 2018, 45(7): 331-338. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179. 2018.07.990.
- [21] 吴瑶瑶,崔浩,章龙珍.全脑放疗联合靶向治疗与同步放化疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及不良反应的Meta分析[J].*现代肿瘤医学*, 2019, 27(12): 2091-2096. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.12.014.
- [22] 刘梦实,杨海燕,李红梅.贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌脑转移[J].*国际肿瘤学杂志*, 2017,44(11): 864-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.11.015.
- [23] 刘军华,杨琴,刘中华.吉非替尼联合放化疗与单纯放化疗治疗肺癌脑转移疗效比较[J].*现代中西医结合杂志*, 2017,26(27): 3059-3061. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.27.034.
- [24] 张智显,顾后,林劫,等.伽玛刀联合阿帕替尼及替莫唑胺治疗肺癌脑转移的疗效[J].*昆明医科大学学报*, 2018, 39(12): 65-68. DOI:10.3969/j.issn.1003-4706.2018.12.013.
- [25] 吕剑.血清CEA、CA125、CA19-9联合检测在肺癌患者治疗中的临床价值[J].*国际检验医学杂志*, 2018,39(11): 1322-1325, 1328. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.012.
- [26] 赵晓丽,邝先奎,史梦圆,等.4种血清肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌脑转移诊断中的应用价值[J].*肿瘤基础与临床*, 2018, 31(1): 57-60. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2018.01.018.

[收稿日期] 2020-03-10

[修回日期] 2020-05-16

[本文编辑] 阮芳铭