

• 指南与共识 •

中国肿瘤整合诊疗指南——脑转移瘤

中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会

【摘要】 脑转移瘤是最常见的颅内恶性肿瘤，其严重危害肿瘤患者的预后、生活质量等。中国抗癌协会神经肿瘤委员会将从流行病学、影像诊断、病理诊断、外科治疗、放射治疗、药物治疗、中医治疗、随访监测等多方面进行综述，就脑转移瘤全程管理中的热点问题提出中国指南推荐。发布《中国肿瘤整合诊疗指南》，体现了肿瘤治疗从多学科诊疗（multi-disciplinary team, MDT）到整合医学（holistic integrative medicine, HIM）的理念。

【关键词】 脑转移瘤；整合诊疗；外科治疗；放射治疗；药物治疗；筛查和诊断；随访与监测

20%–40%的恶性肿瘤发展过程中会出现脑转移^[1]。随着影像技术的不断进步及恶性肿瘤患者生存期延长，脑转移瘤（brain metastases, BM）发生率较之前有所上升。但由于继发恶性肿瘤登记记录不完整，国内外均无BM发病率的准确数据报道。有研究^[2]报道，美国每年新发BM 70,000–400,000例，为最常见的颅内恶性肿瘤，发生率可能达到脑原发恶性肿瘤的10倍以上。

1 脑转移瘤的筛查和诊断

1.1 临床表现

BM与颅内原发肿瘤的临床表现有一定的相似性，主要与肿瘤累及部位有关，主要包括颅内压增高及特异的局限性症状和体征，如精神症状、癫痫发作、感觉障碍、运动障碍、失语症、视力下降、

视野缺损等。小脑转移瘤的临床表现有较大差异，如眼球震颤、协调障碍、肌张力减低、行走困难及步态不稳等。软脑膜转移既往多以剧烈头痛为主要表现，为全头痛或跳痛，部分患者同时伴恶心、呕吐、复视及视物模糊，少数出现失明及颅神经麻痹，眼底可出现视乳头水肿，甚至出血，也有类似脑膜炎表现，如脑膜刺激征、颈强直等，严重者可出现意识障碍，但肢体活动障碍少见。近年来，随着全身药物治疗的不断进展，出现典型脑膜刺激征的患者越来越少，临床表现多为头晕。

1.2 影像诊断

1.2.1 影像检查方法的选择

在无禁忌证前提下，推荐磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）作为确诊或除外BM的首选影像检查方法，包括平扫T1WI、T2WI/液体衰减反转回复（fluid attenuated inversion recovery, FLAIR）序列与增强T1WI或T1WI/FLAIR序列。当临床怀疑脑膜转移时，重点观察平扫T2WI/FLAIR序列与增强T1WI或T1WI/FLAIR序列。患者不宜行MRI检查时，

*通讯作者：肖建平，国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院，jpxiao8@163.com
陈忠平，中山大学肿瘤防治中心神经外科，chenzhp@sysucc.org.cn

增强电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 可以作为 BM 的补充检查手段, 但增强 CT 对于检出较小转移瘤或脑膜转移具有一定局限性。

正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 及 PET/MRI 受脑组织普遍 18 氟-氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 高摄取影响。目前, 对新发 BM 的诊断及鉴别诊断尚待确证, 不作为常规推荐, 但对明确手术指征, 治疗后疗效评价及确定原发灶有一定的价值^[3]。

1.2.2 BM 的 MRI 特征

1.2.2.1 脑实质转移 (parenchymal brain metastasis)

约 80% 的 BM 发生于大脑半球, 15% 发生于小脑半球, 5% 累及脑干。肿瘤细胞主要由血行播散而来, 灰白质交界区血管骤然变细易造成肿瘤栓子堵塞形成转移灶, 因此, 是转移瘤最常发生的部位, 且易形成多发转移灶。典型脑实质转移瘤影像学多表现为圆形或类圆形, 边界清楚, 大小不一, 平扫 T1WI 多为稍低信号或等信号。当病灶内伴出血或为黑色素瘤转移时可表现为高信号, T2WI 或 T2WI/FLAIR 序列多为稍高信号, 也可为等信号; 增强扫描 T1WI 序列呈明显强化, 病灶中心多见无强化坏死区域, 病灶周围可伴范围不等水肿区, 以 T2WI 或 T2WI/FLAIR 序列易于观察。转移瘤伴随的脑水肿常是引起临床症状的主要原因。当水肿明显时, 需注意观察周围组织受压情况、中线移位情况, 以及有无脑疝等需临床紧急处理的情况^[4]。

1.2.2.2 脑膜转移 (meningeal metastasis)

脑膜转移据受累部位不同分为硬脑膜转移 (dural metastasis) 及柔脑膜转移 (leptomeningeal metastasis), 以柔脑膜转移最为常见, 后者包括软脑膜及蛛网膜转移、蛛网膜下腔转移及脑室转移。硬脑膜转移可因颅骨转移累及硬脑膜或血行转移所致。FLAIR 序列表现为颅骨下方条带状高信号影, 不延伸至脑沟内, 增强扫描明显强化, 邻近颅骨可发生转移, 也可表现正常。柔脑膜转移当以软脑膜及蛛网膜受累为主时, 在平扫 T2WI/FLAIR 序列表现为沿脑沟走行的多发条线样高信号影或结节影, 增强扫描呈明显强化。脑室转移相对少见, 多同时伴

软脑膜及蛛网膜转移, 表现为沿脑室壁的条带状、结节状异常信号伴明显强化, 脑室系统多不同程度扩张, 可继发脑室旁白质的间质性脑水肿, 表现为 FLAIR 序列双侧脑室旁白质弥漫高信号, 增强扫描无强化^[5]。

1.3 病理诊断

1.3.1 BM 常见病理类型

BM 最常见是肺腺癌、乳腺癌和黑色素瘤, 肾细胞癌和结直肠癌的 BM 呈上升趋势^[6]。肺鳞状细胞癌、鼻咽癌、前列腺癌、尿路上皮癌和胃癌等也有发生 BM。肺癌脑转移多见于男性, 女性多为乳腺癌脑转移。

1.3.2 BM 大体及镜下表现

在脑实质内形成圆形或融合成界限清楚的灰褐包块。黑色素瘤、肺癌及肾细胞癌比其他转移瘤更易见出血灶。镜下转移瘤的组织形态和原发部位相似, 但可出现低级别向高级别转化, 或肺非小细胞癌向小细胞癌转化。常有出血、坏死和肿瘤围血管生长等。

1.3.3 肺癌脑转移

1.3.3.1 组织学及免疫组化

腺癌常见脑转移, 其次小细胞癌, 鳞癌少见。腺癌镜下分腺泡型、乳头型、微乳头型、复杂腺管状和实性型等, 免疫组化 CK7、TTF-1 和 Napsin-A 辅助诊断及鉴别, 推荐检测。小细胞癌镜下形态呈小细胞或燕麦状, 胞浆少, 核染色质细颗粒状, 一般不见或隐约可见小核仁, 免疫组化表达神经内分泌标记物 (CD56、嗜铬素 A 和突触素)、点状或弱表达广谱上皮标志物, 部分病例表达 TTF-1, 推荐检测。肺癌组织学分型采用《WHO 胸部肿瘤分类 (第 5 版)》^[7]。

1.3.3.2 分子病理学特点

原发肿瘤的分子改变可能会影响脑转移风险, 有 EGFR 基因突变或 ALK 基因融合的非小细胞肺癌发生脑转移风险较高, 肺癌脑转移灶中 15%–35% 检测到 EGFR 突变, 约 5% 检测到 ALK 基因重排。KRAS 突变较为常见, 可达 30%^[8]。肺癌脑转移分子检测推荐 KRAS、EGFR、ROS1、NTRK、ALK、RET、MET、BRAF、TMB 和 PD-L1 等。

1.3.4 乳腺癌脑转移

1.3.4.1 组织学及免疫组化

转移癌形态与原发灶相似，免疫组化表达 GATA3、GCDPF15 和 Mammaglobin 等提示乳腺来源；转移瘤与原发瘤存在异时性和异质性，推荐转移瘤检测雌孕激素受体[雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）]、HER2 及 Ki-67，可辅助判断来源及制订治疗方案。

1.3.4.2 分子病理学特点

HER2 过表达型（Her-2+型）和三阴性（Basal-like 型）乳腺癌脑转移比例高于 Luminal A/B 型^[9, 10]。三阴性乳腺癌脑转移常发生在病程早期，HER2 阳性靶向治疗患者有 50% 于病程中发生脑转移^[9]。16%–22% 的 HER2 阴性乳腺癌患者在脑转移后出现 HER2 扩增和/或突变^[11]。与原发癌比，转移癌 EGFR 拷贝数显著增加，约 21% 发生 PTEN 突变^[12]。转移灶与原发肿瘤分子特点发生改变，推荐对转移灶行分子检测，包括 HER2、BRCA1/2 (BRCAness)、PIK3CA、EGFR、PTEN 和 PD-L1 等。

1.3.5 结直肠癌脑转移

1.3.5.1 组织学及免疫组化

主要病理类型是腺癌。免疫组化检测 CK20、CDX-2、Villin 和 SATB2 等辅助判断结直肠来源。错配修复蛋白 MLH1、MLH2、MSH6 和 PMS2 检测初筛林奇综合征患者，推荐进行上述检测；携带 BRAF 突变的结直肠癌预后不良，HER2 在 RAS/BRAF 野生型肿瘤中过表达率高^[13, 14]，推荐检测 HER2 及 BRAFV600E，以指导治疗。

1.3.5.2 分子病理学特点

转移灶有异质性，推荐对转移灶做分子检测，包括 KRAS、NRAS、BRAF、MSI、HER2、NTRK、PIK3CA 和 TMB 等。

1.3.6 肾细胞癌脑转移

1.3.6.1 组织学及免疫组化

肾透明细胞癌脑转移率最高。各种类型如伴片状坏死和肉瘤变预后差，转移概率增加^[15]。鉴别肾透明细胞癌的标志物包括 PAX2、PAX8、Vimentin、CD10、CAIX 和 EMA，推荐检测。

1.3.6.2 分子病理学特点

用于肾细胞癌来源和分型鉴别，推荐 VHL 基因突变、7 号和 17 号染色体扩增、MET 基因、TFE3 或 TFEB 基因融合。转移性肾细胞癌进入靶向治疗时代，目前与治疗相关的分子检测推荐 PD-L1。

1.3.7 黑色素瘤脑转移

1.3.7.1 组织学及免疫组化

黑色素瘤镜下结构多样可呈肉瘤样、癌巢样和乳头样等。具有以下形态特点：黑素颗粒、细胞异型性明显、核分裂象易见及核仁突出等。免疫组化 S-100、SOX-10、Melan-A 和 HMB-45 等经常联合应用的诊断标志物^[16]。注意发生转移后可出现免疫表达缺失现象。

1.3.7.2 分子病理学特点

BRAFV600E 是最常见的突变（占 40%–50%），脑转移存在更高频的 BRAF（48% vs. 43%）或 NRAS（23% vs. 15%）突变。另外 PI3K、磷酸化蛋白激酶 B（pAKT）和糖原合成酶激酶 3 α/β 等表达增高。推荐分子检测包括 BRAF、MEK、KIT、NF1 和 PD-L1 等。

1.3.8 各种病理类型脑转移推荐进行的分子检测

各种病理类型脑转移推荐进行的分子检测项目见表 1。

1.3.9 脑脊液液体活检

腰椎穿刺检测脑脊液是确诊脑膜转移的金标准，对临床症状、体征和（或）影像学表现高度怀疑脑膜转移的患者推荐行脑脊液活检。脑脊液细胞学检测应包括细胞数、分化情况、蛋白和糖含量鉴定。对实体瘤转移，可考虑循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）鉴定技术；对血液肿瘤脑膜瘤侵犯，流式细胞学检测更有意义。若脑脊液肿瘤细胞系检测结果呈阴性，白细胞数目增高、高蛋白、低糖，也应考虑脑膜转移可能。重复腰穿可能更有帮助。需注意的是，有部分病例 MRI 呈现典型脑膜转移特征，而脑脊液穿刺为阴性，此时需密切结合临床，包括有无颅内高压症状、原发肿瘤临床分期等，并与其他脑膜病变进行鉴别。同样地，脑脊液穿刺确诊为脑膜转移的病例，偶尔也可在 MRI 上无异常发现。

1.4 神经功能评估

BM 患者神经功能评估应贯穿整个诊疗过程，

表 1 肿瘤脑转移分子检测推荐

病理类型	推荐基因检测
肺腺癌	EGFR, ROS1, NTRK, ALK, RET, MET, KRAS, BRAF, PD-L1
肺鳞癌	FGFR1, PD-L1, EGFR, ALK, TMB
乳腺癌	HER2, ER/PR, BRCA1/2 (BRCAness), PIK3CA, EGFR, PTEN, PD-L1
结直肠癌	KRAS, BRAF, NRAS, PD-L1, MSI, HER2, NTRK, PI3KCA, TMB
黑色素瘤	BRAF, KIT, NFI, NRAS, PD-L1
上消化道肿瘤	HER2, MSI, PD-L1
肾细胞癌	PD-L1
尿路上皮癌	PD-L1, FGFR2/3, TMB
子宫内膜癌	MSI, P53, POLE
卵巢癌	ER/PR, BRCA1/2 (BRCAness), MSI
黑色素瘤	BRAF, MEK, KIT, NFI, NRAS, PD-L1

推荐在疗前、中、后期分别进行相关检测。目前常用的量表有：简易精神状态评价量表（MMSE）、改良版长谷川痴呆量表（HDS-R）、韦氏成人智力量表-修改版（WAIS-R）、霍普金斯语言学习测验（HVLIT-R）、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、神经行为认知状态检查（NCSE）等。2017年由欧美神经肿瘤专家提出的神经评估量表（NANO）^[17]通过步态、肌力、共济失调、感觉功能、视野、面部力量、语言、意识状态、日常表现9个方面的问卷评估了神经肿瘤患者的神经功能，建议使用。

2 脑转移瘤的治疗

2.1 BM诊疗流程图

脑转移瘤整合诊疗流程图见图1。

2.2 外科治疗

2.2.1 手术治疗目的

手术治疗的目的是：（1）切除转移瘤，迅速缓

解颅内高压症状，解除对周围脑组织的压迫；（2）获得肿瘤组织标本，明确病理和分子病理诊断；（3）切除全部肿瘤，提高局部控制率^[18,19]。

2.2.2 手术适应证

肿瘤活检适应证：（1）颅外原发灶不明或取材困难，不能明确病理；（2）颅外原发灶病理明确，但脑部病变不典型，与脑原发肿瘤鉴别困难；（3）颅外原发灶病理明确，但脑部肿瘤与原发肿瘤诊断间隔时间长、按原发肿瘤基因检测结果治疗效果不佳；（4）鉴别肿瘤复发与放射性脑坏死；（5）颅外肿瘤多原发不能确定颅内病灶来源者。

肿瘤切除适应证：（1）单发BM：肿瘤位于大脑半球脑叶内或小脑半球内可手术切除部位，有明显脑移位和颅内压增高症状；（2）多发性BM（≤3个病灶）：肿瘤位于手术可切除部位，有明显脑移位和颅内压增高症状，病灶相对集中可通过一个或两个骨窗切除；（3）多发性BM（>3个病灶）：有明显颅内压增高症状，引起颅内压增高的责任病灶

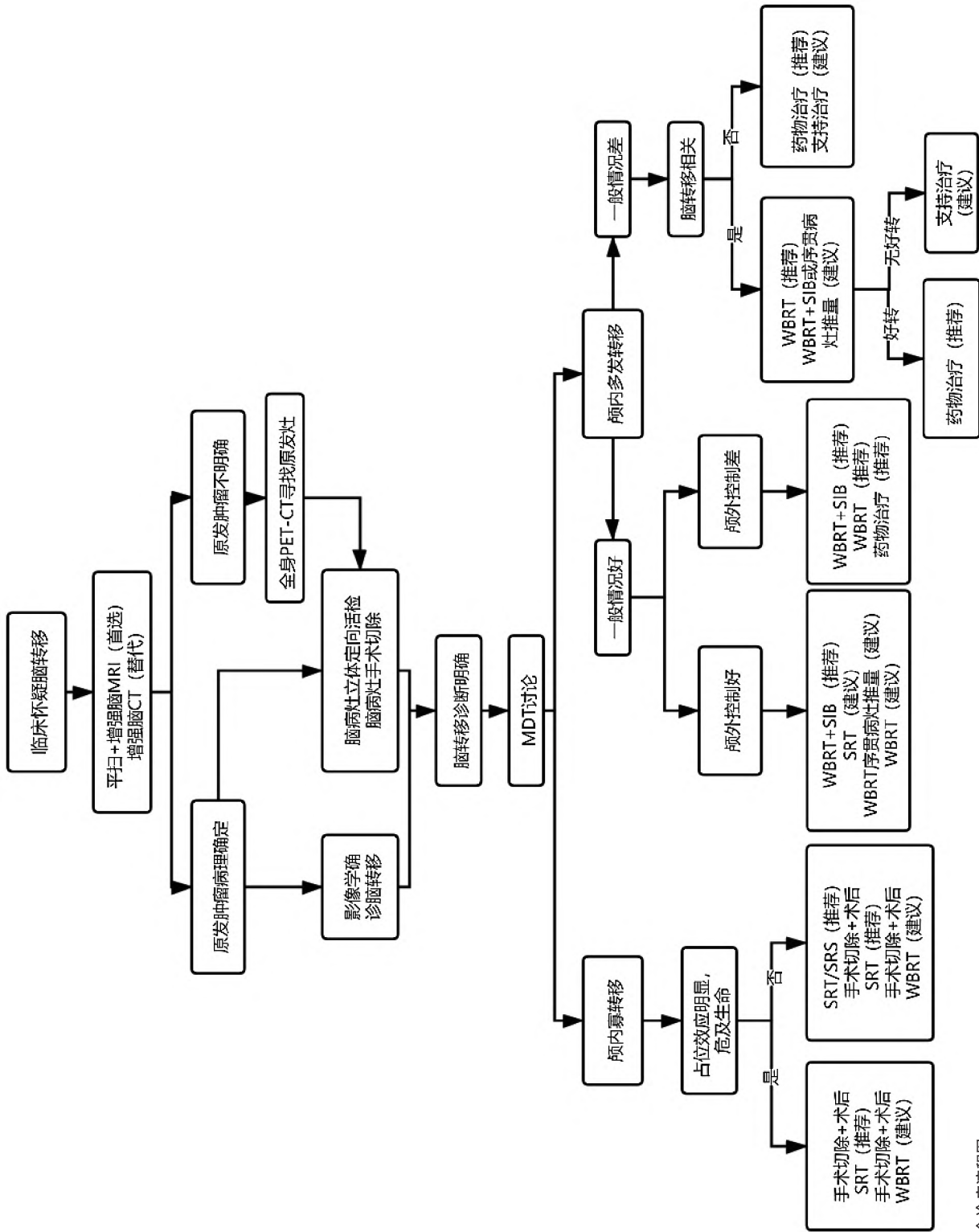


图 1 脑转移瘤整合诊疗流程图
MDT: 多学科讨论; SRT: 立体定向放疗; WBRT: 全脑放疗; SIB: 同步缩野推量。

位于可手术切除部位，无癌症病史或有颅外病灶，无法获得肿瘤标本和病理学诊断者；（4）无癌症病史，颅内病灶不能除外BM者；（5）BM手术、放疗后复发，有脑移位和颅内压增高症状明显者；（6）需要长时间、大量糖皮质激素抗水肿者，激素相关副作用大于激素收益者可考虑切除转移瘤加快激素减量；（7）原发灶控制良好，且预计术后不会引起新的神经症状；（8）免疫治疗入组患者可考虑手术切除BM，减轻糖皮质激素对免疫治疗疗效的影响^[20]。

2.2.3 手术禁忌证

A. 有癌症病史，原发癌为小细胞肺癌、绒癌、生殖细胞肿瘤和淋巴瘤等对放疗或内科治疗敏感者（有严重颅内压增高症状、容易脑疝者除外）；

B. 肿瘤位于丘脑、基底节、脑干等手术不可到达部位（肿瘤活检者除外）；

C. 患者年龄>70岁，有严重基础疾病，一般情况差，KPS评分<70分。

2.2.4 术前评估

A. 完善常规术前检查，评估患者手术耐受性。

B. 评估原发肿瘤控制情况，是否控制良好或有效治疗措施，是否有颅外转移，必要时行全身PET-CT检查。

C. 完善脑CT和脑MRI平扫+增强，评估手术指征和制订手术方案。

2.2.5 术前准备

术前fMRI和DTI纤维束成像有助于制订合适的手术方案，保护重要结构；肿瘤位于功能区附近建议在术中神经电生理监测和术中唤醒麻醉下切除；肿瘤位置偏深者采用术中超声定位，有条件者可采用多模态导航定位，设计合理手术入路，减少手术创伤，避免损伤神经传导束^[21, 22]。应用5-ALA、术中MRI等技术有助于全切肿瘤。多发性BM要设计好手术切口和体位、头位，既要保证肿瘤安全切除，又要尽量减少术中体位改变。手术切除尽可能考虑直线切口，减少创伤和有利于愈合。

2.2.6 手术方法

A. 肿瘤切除方法：选取距离短、对脑功能影响小的路径显露并切除肿瘤。脑转移瘤质地与脑组织不同，瘤周常有明显脑组织水肿带。应遵守无瘤原

则，尽量沿瘤周水肿带完整游离、整块切除肿瘤，避免肿瘤种植播散；对不能整块切除者也应保护好肿瘤周围脑组织和蛛网膜下腔，避免肿瘤细胞污染；对非功能区转移瘤，可适当扩大范围切除；对功能区转移瘤，应紧贴肿瘤边界切除^[23]。

B. Ommaya囊植入术：全身情况较差、不能耐受长时间全麻手术的BM伴大囊变者可行肿瘤Ommaya囊植入术，释放肿瘤囊液减压后再行放疗^[24]。脑膜转移者可行脑Ommaya囊植入脑室内化疗，避免反复腰穿给药。

C. 肿瘤活检方法：（1）立体定向活检：要求定位准确，穿刺点和穿刺通道应避免功能区、脑室、脑沟、蛛网膜池等，保证穿刺组织标本的质和量，可反映颅内病变情况^[25]；（2）开颅手术活检：术前准确定位，注意术区彻底止血，防止术区残余肿瘤出血。

2.2.7 术后处理

2.2.7.1 一般观察处理

密切监测生命体征、意识、四肢活动、瞳孔等；术后12 h内复查脑CT了解术区情况，48 h内复查增强MRI了解肿瘤切除情况；术后酌情给予脱水、抗癫痫、抗感染等治疗。

2.2.7.2 脑水肿的处理

有症状的瘤周水肿患者均应考虑糖皮质激素治疗，糖尿病患者使用胰岛素控制血糖。地塞米松是治疗瘤周水肿的常用药物，抗水肿作用具有剂量依赖性。根据症状调整用量，无症状者无需使用，症状轻微者给予4-8 mg/d；症状明显者首日10 mg负荷剂量+16 mg/d维持剂量，此后维持剂量为16 mg/d^[26]。注意预防激素相关胃肠道并发症、机会性感染和类固醇肌病等不良反应。对难治性水肿，可选用贝伐单抗控制水肿，但围术期禁用^[27]。

2.2.8 术后辅助治疗

推荐术后常规行分子病理检查，指导术后靶向治疗或免疫治疗。推荐手术部位（瘤床）行放疗^[28]，具体见放疗部分。

2.3 放疗

2.3.1 颅内寡转移瘤

颅内寡转移瘤既往定义为1-4个BM，目前，多

项研究^[29,30]结果表明,在总体积有限情况下,BM数目可能不是影响预后的主要因素,4个以上BM应用立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)亦可取得良好局部控制及生存结果,因此目前颅内寡转移瘤定义为可通过SRT代替全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)治疗,并取得相当甚至更好疗效,且能保护认知功能的转移瘤病灶。

对寡转移瘤,放疗首选SRT,尽量延迟WBRT应用,以更好保护神经认知功能,WBRT可作为失败后的挽救手段^[31]。

2.3.1.1 SRT的靶区确定

主要根据脑MRI T1增强与CT定位融合图像确定大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV),推荐采用层厚 ≤ 2 mm的薄层MRI图像以更好确定肿瘤边界。GTV不包括水肿带,GTV边界外扩2 mm定义为计划治疗体积(planning treatment volume, PTV)^[32]。

2.3.1.2 SRT的放疗技术

伽马刀(gamma knife)、射波刀(cyber knife)、X线直线加速器等技术均可实现。

2.3.1.3 SRT的剂量分割方式

综合考虑转移瘤部位、大小、病理类型、周围重要器官、照射技术等因素。

A. 直径 ≤ 2 cm,且位于安全部位,可采用单次SRS照射,剂量20–24 Gy;也可采用多分次SRS如27 Gy/3 f或30 Gy/5 f。如果临近重要危及器官如脑干、视神经,可降低剂量;。

B. 对于直径 $> 2-3$ cm/或位于功能区的肿瘤考虑分次立体定向放疗(hypofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT),最常用分割方式为52–52.5 Gy/13–15 f,体积6 cc及以上的病灶,GTV可内收2 mm形成Boost区,并同步推量至60 Gy/15 f。体积 > 20 cc的病灶可采用60 Gy/20 f的分割方式,GTV同样可内收2 mm形成Boost区,同步推量至66–70 Gy。在完成约2/3疗程放疗后,建议重新复查脑MRI,如肿瘤体积缩小,则根据当前体积重新勾画靶区,并完成剩余剂量照射^[33–35]。

C. 如同时合并大体积及小体积病灶,寡转移可按A、B原则及剂量分别行SRT治疗,或考虑应用一个治疗中心,选用固定野调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、容积旋转调强放疗

(volume rotational intensity modulated radiotherapy, VMAT)以及螺旋断层放疗(helical tomotherapy, TOMO)等技术同步照射,按分割次数多的剂量给量。

D. 寡转移瘤术后放疗,推荐针对术后瘤床区采用SRT治疗或大分割放疗^[36,37],常用剂量:27–30 Gy/3–5 f或52–52.5 Gy/13–15 f。

E. 寡转移瘤复发后SRT治疗,结合肿瘤部位、大小、既往放疗间隔时间、既往放疗剂量及周围正常脑组织受量等因素,慎重考虑。无统一推荐剂量,原则为以控制肿瘤为目的,尽量减少照射体积,增加分次数,以避免严重的脑水肿及放射性坏死等远期毒性。

2.3.2 多发BM

A. 对一般情况好、颅外控制好、预期生存期较长的患者,推荐采用WBRT+病灶同步推量(simultaneously integrated boost, SIB)的方式,放疗技术可选用IMRT、VMAT或TOMO。剂量一般为WBRT 40 Gy/20 f,病灶60 Gy/20 f,脑干及邻近颅内重要结构(如视神经、视交叉等)的病灶予50 Gy/20 f^[38,39]。

B. 对满足A条件且对神经认知功能要求高的患者,在与患者充分沟通取得知情同意后,可考虑采用单纯SRT治疗,并密切随访。如有新发病灶,根据新发灶部位、大小、数目等因素考虑再次SRT或WBRT治疗。

C. 对满足A条件且对神经认知功能要求较高的患者,如条件许可,推荐行保护海马的WBRT^[40]。

D. 对一般情况差,或颅外控制差、无随访条件、预期生存期短的患者,可行单纯全脑放疗,剂量为30 Gy/10 f或37.5 Gy/15 f或WBRT序贯病灶推量^[41]。对老年或一般情况极差的患者,可考虑行20 Gy/5 f的短程姑息WBRT^[42]。WBRT的靶区:对于应用3DCRT或IMRT治疗的WBRT,临床治疗体积(clinical treatment volume, CTV)应包括骨窗内颅骨内全脑组织、筛板、视神经、整个垂体窝、颞叶的最下层及颅底孔道(眶上裂、圆孔、卵圆孔、内耳道、颈静脉孔、舌下神经管等)。PTV应基于各单位的数据,一般为CTV外扩5 mm左右。

E. SRT治疗后失败的多发BM,可行挽救性

WBRT。

2.3.3 脑膜转移瘤

脑膜转移瘤治疗难度大，预后极差，且常伴随脑实质转移。临床上观察到的脑膜转移影像学类型可分为4型：1型为结节强化、2型为线样强化、3型为两者共存、4型为无明显强化病灶但脑沟回变浅^[43]。第4型患者常伴有较明显的中枢神经症状。治疗上须采用整合治疗原则，推荐多学科整合诊疗（multi-disciplinary team, MDT）及参加临床研究。对临床怀疑脑膜转移的患者，均推荐行脑脊液细胞学检测。放疗为脑膜转移瘤重要的局部治疗手段，但需配合系统性药物治疗及鞘内注射化疗，必要时配合外科行脑脊液腹腔分流等降低颅内压手段。

A. 对脑膜刺激症状较轻、影像学上可见明确脑膜强化灶的患者，推荐采用WBRT + 脑膜病灶同步加量的治疗方式，放疗剂量推荐WBRT 40 Gy/20 f，脑膜病灶同步推量至60 Gy/20 f。

B. 对既往接受过WBRT、间隔时间短的患者，可仅针对脑膜转移病灶行放疗，剂量为60 Gy/20 f^[43]。

C. 对无明显强化病灶但从临床症状高度怀疑脑膜转移，脑脊液细胞学检测阳性的患者，可予全脑放疗50 Gy/25 f，结合患者病情严重程度及耐受性选择性加入全脊髓放疗 36 Gy/20 f。放疗后推荐行鞘内注射化疗，常用的化疗药物包括甲氨蝶呤、噻替派、拓扑替康、依托泊苷和阿糖胞苷，用药频率一般每1-2周一次，直至脑脊液细胞学转阴^[44]。

D. 对脑膜刺激征明显、无法耐受放疗的患者，建议先行鞘内注射化疗，待症状好转后尽快行放疗。放疗后视患者症状、体征变化及耐受性酌情进行鞘内注射化疗巩固治疗。

2.3.4 放疗整合药物治疗

A. 放疗整合化疗：化疗目前还未成为BM的主要治疗手段。小细胞肺癌、生殖细胞瘤、绒毛膜癌等BM被认为化疗效果相对较好，非小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、肾癌、大肠癌、卵巢癌、子宫颈癌等效果差。某些化疗药，如替莫唑胺等整合放疗可能会提高局控率和颅内无进展生存期（progress free survival, PFS），但对于总生存期（overall survival, OS）的延长暂无证据^[45]。

B. 放疗整合靶向治疗：驱动基因阳性的非小细胞肺癌脑转移患者应用靶向药物联合放疗可能提高颅内无进展生存，且早期放疗相对于靶向药物服用进展后放疗可能颅内获益更显著，但总生存是否获益暂无证据^[46]。三代酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）在BM中显示良好疗效，但与放疗整合尚无证据。

C. 放疗整合免疫治疗：大分割放疗产生的远隔效应为放疗整合免疫治疗提供了理论基础。目前回顾性研究及meta分析结果显示：SRS同步免疫治疗对比单纯SRS可提高客观有效率，SRS同步免疫治疗比序贯免疫治疗预后获益更显著，序贯免疫组先SRS预后优于先免疫治疗组^[47,48]。

2.4 药物治疗

2.4.1 药物治疗原则

药物选择主要取决于肿瘤组织学类型和分子学特征，与转移瘤所在部位无关。除传统化疗外，可选择烷化剂替莫唑胺和抗血管生成药物贝伐珠单抗^[49]。如果可行，应尽量行BM穿刺，根据BM而不是原发肿瘤的分子遗传学检查，选择肿瘤特异性靶向治疗和免疫治疗。血脑屏障透过率高的药物可能对颅内病灶控制更好。应根据颅内和颅外病变情况、既往治疗情况以及不良反应等，进行治疗决策。

2.4.2 肺癌脑转移的药物治疗

A. 对无驱动基因突变的非小细胞肺癌患者，伴无症状或轻微症状脑转移，应单独采用一线免疫检查点抑制剂（PD-L1表达 \geq 50%），或化疗整合免疫检查点抑制剂（PD-L1表达 $<$ 50%）治疗。可选用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗^[50,51]。程序性死亡受体1（programmed death 1, PD-1）抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic t-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4）抑制剂双免疫治疗，整合或不整合化疗，均对脑转移灶有明显控制作用^[52]。

B. 对于驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者，例如具有EGFR、ALK、ROS1、RET、NTRK、NRG1突变以及MET第14号外显子跳读，应选用相应的TKI治疗^[52-59]。目前，有关KRAS p.G12C和BRAF突变的靶向治疗的临床试验数据仍比较有限。

C. 广泛期小细胞肺癌患者的标准治疗是铂类和

依托泊苷整合化疗为基础的方案，在此基础上可加用免疫检查点抑制剂，可尝试应用于脑转移患者^[60]。

2.4.3 乳腺癌脑转移的药物治疗

A. 对HER2阴性乳腺癌脑转移患者，可用传统化疗药物，如卡培他滨、环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、顺铂、依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨等。对ER(+)/HER2(-)多线治疗的脑转移患者，可尝试应用CDK4/6抑制剂Abemaciclib^[61]。

B. 靶向治疗可使HER2阳性的脑转移的乳腺癌患者获益：

a. 对HER2 阳性的患者，一线治疗应首选以曲妥珠单抗为基础的整合化疗方案，如THP（紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗）方案。对初始无脑转移的患者，加用帕妥珠单抗可延缓脑转移发生^[62]。拉帕替尼整合卡培他滨的方案可作为一线治疗^[63]。

b. 对既往接受过曲妥珠单抗治疗的患者，可选用拉帕替尼整合卡培他滨的方案^[63]。对既往接受过曲妥珠单抗整合紫杉醇化疗的无症状脑转移患者，二线使用恩美曲妥珠单抗较拉帕替尼整合卡培他滨，能进一步延长平均生存时间（26.8 个月 vs. 12.9 个月）^[64]。

c. 对既往接受过2种以上靶向治疗的难治性HER2阳性乳腺癌患者，奈拉替尼整合卡培他滨，较拉帕替尼联合卡培他滨能延迟脑转移相关症状的出现^[65]。接受过抗HER2治疗的进展的晚期乳腺癌患者，在曲妥珠单抗整合化疗的基础上，加用Tucatinib可降低颅内进展风险和死亡率^[66]。

d. 对既往接受过放疗或手术的脑转移患者，可使用奈拉替尼整合卡培他滨^[67]。

2.4.4 结直肠癌脑转移的药物治疗

A. 对微卫星稳定型结直肠癌，可使用化疗整合贝伐珠单抗治疗。

B. 对微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）/错配修复蛋白缺失（deficient mismatch repair, dMMR）的结直肠癌，可使用免疫治疗整合化疗或放疗^[68]。

2.4.5 黑色素瘤脑转移的药物治疗

A. 有多重症状的BRAF突变的黑色素瘤脑转移患者，或类固醇激素控制不佳的黑色素瘤脑转移患

者，应接受达拉非尼整合曲美替尼治疗^[69-72]。

B. 对伴或不伴BRAF突变的黑色素瘤脑转移患者，伊匹木单抗整合纳武利尤单抗均可作为一线治疗的优选方案^[73, 74]。

C. 传统的化疗药物，例如替莫唑胺、达卡巴嗪、福莫司汀等，对黑色素瘤脑转移患者疗效有限^[75]。

2.4.6 鞘内注射化疗

除上述全身治疗方案外，局部药物治疗也可发挥控制脑转移病灶的作用。鞘内注射是通过腰椎穿刺，将化疗药物注入蛛网膜下腔，达到杀伤脑脊液内肿瘤细胞的目的。常用的化疗药物包括甲氨蝶呤和阿糖胞苷。值得指出的是，鞘内注射是脑膜转移重要的治疗手段，但对脑实质转移疗效并不明确。

2.4.7 支持治疗原则

A. 类固醇激素仅考虑用于有症状的患者。

B. 不应给予抗惊厥药物一级预防。出现癫痫发作后，适时使用抗癫痫药物。

C. 甘露醇或利尿剂可用于治疗颅内压升高所致的恶心、头晕、头痛等。

D. 若脑转移导致静脉血栓形成，应给予低分子肝素抗凝治疗。

2.5 中医治疗

脑转移瘤所表现的头痛、头晕，运动、感觉及精神障碍等症状属于中医“头痛”、“头风”、“眩晕”、“中风”、“郁证”及“脏躁”等范畴。中医学认为脑转移瘤的病因未完全明确，可能的病因病机包括：肾精不足、脾肾阳虚、感受外邪等。目前在临床中，对于脑转移瘤的治疗一般以西医治疗为主，中医药各项疗法均可作为辅助治疗手段，主要用于缓解症状、增加疗效等，治则包括化痰散结、通络开窍、熄风止痛、滋阴补肾、行气活血、养血健脾、补益心肺等。

3 随访与监测

3.1 疗效评价

MRI是BM疗效评估的首选影像检查方法。病灶缩小或消失提示患者有较好治疗效果。但值得注

意的是, BM放疗后随诊过程中, 原病灶增大不一定是肿瘤的复发或进展, 有可能是放疗引起的“假性进展”, 其发生率为9%–30%, 多见于放疗结束后3–4月内^[76]。当放疗结束后瘤复发难以鉴别时, MR波谱分析或灌注成像、弥散成像有一定的辅助诊断价值, 结合临床信息、既往影像资料以及随诊也有助于二者的鉴别。

目前提出的针对BM的疗效评价标准多由胶质瘤评价标准演变而来, 其中2015年由国际神经肿瘤疗效评估协作组–BM小组 (RANO-BM) 提出的RANO-BM标准结合靶病灶、非靶病灶的影像学大小改变、有无新病灶、糖皮质激素用量及患者临床状态进行全面评估, 并对可测量病灶、不可测量病灶、MRI检查要求及应用频率、假性进展的判断等进行了详尽的说明, 是目前最为全面的评价标准^[77]。

3.2 随访

随访项目包括: 病史、体检、血清肿瘤标志物检查, 脑MRI、原发病灶及颅外转移灶影像学检查, 神经认知功能、生活质量测评等。频率一般为治疗后每2–3个月随访1次, 病情变化时随时就诊。

参考文献

- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005; 75(1): 5-14.
- Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-oncology.* 2021; 23 (9): 1447-56.
- Francesco F, Ananth S, Harpreet H, Valentina F, Vincenzoa M, George S, et al. The use of multiparametric 18F-fluoro-L-3,4-dihydroxy-phenylalanine PET/MRI in post-therapy assessment of patients with gliomas. *Nuclear medicine communications.* 2020; 41 (6): 517-25.
- 高玉岭, 王帅文, 张艳利, 叶荣, 冯雯, 田水水, 等. 不同病理类型脑转移瘤 MRI 表现特点[J]. 兰州大学学报 (医学版). 2021; 47(02): 65-70.
- Thakkar JP, Kumthekar P, Dixit KS, Stupp R, Lukas RV. Leptomeningeal metastasis from solid tumors *J Neurological Sciences.* 2020; 411:116706-16.
- Boire A, Brastianos PK, Garzia L, Valiente M. Brain metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(1): 4-11.
- 方三高, 陈真伟, 魏建国. 2021年第5版WHO胸部肿瘤分类[J]. *诊断病理学杂志.* 2021; 28 (7): 591-607.
- Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer and Metastasis Reviews.* 2015; 34(4):797-805.
- Pedrosa R, Mustafa DA, Soffiatti R, Kros JM. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro-oncology.* 2018; 20(11):1439-49.
- Hosonaga M, Saya H, Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer and metastasis reviews.* 2020; 39: 711-20.
- Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, Yoneda T, Weil RJ, Stark AM, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain. *Cancer Res.* 2007; 67(9):4190-8.
- Hohensee I, Lamszus K, Riethdorf S, Meyer-Staeckling S, Glatzel M, Matschke J, et al. Frequent genetic alterations in EGFR- and HER2-driven pathways in breast cancer brain metastases. *Am J Pathol.* 2013; 183(1): 83-95.
- Sun J, Wang C, Zhang Y, Xu L, Gu Y. Genomic signatures reveal DNA damage response deficiency in colorectal cancer brain metastases. *Nature communications.* 2019; 10(1): 3190-9.
- Tan RYC, Camat MD, Ng M, Lim TH, Lim AST, Lim KH, et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients. *Annals of oncology.* 2018; 29(7):1598-9.
- Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HAM, Twijinstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002; 94(10): 2698-705.
- Oliva ICG, Schvartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Annals of oncology.* 2018; 29(7):1509-20.
- Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The neurologic assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol.* 2017; 10(5): 625-35.
- Alvarez-Breckenridge CA, Giobbie-Hurder AG, Gill CM, Bertalan M, Brastlanos PK, Stocking J, Kaplan A, et al. Upfront surgical resection of melanoma brain metastases provides a bridge toward immunotherapy-mediated systemic

- control. *Oncologist*. 2019; 24(5): 671-9.
19. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2015; 122(5): 1132-43.
 20. 周先申, 万经海. 多发脑转移瘤手术指征及综合治疗探讨[J]. *中国临床医生杂志*. 2017; 45(04): 69-72.
 21. Chua TH, See AAQ, Ang BT, King NKK. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2018; 120: e1128-e35.
 22. Sammilan JL, Fernandez-Coello A, Fernandex-Conejero I, Plans G, Gabarros A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg*. 2017; 126(3): 698-707.
 23. 胡珂, 万经海. 脑转移瘤的外科治疗策略[J]. *中国临床医生*. 2014; 42(04): 17-9.
 24. Wang H, Liu X, Jiang X, Song Y, Wang X, Wang J, et al. Cystic brain metastases had slower speed of tumor shrinkage but similar prognosis compared with solid tumors that underwent radiosurgery treatment. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 1753-63.
 25. Yu KKH, Patel AR, MOSS NS. The role of stereotactic biopsy in brain metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2020; 31(4): 515-26.
 26. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of steroids in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery*. 2019; 84(3): E189-91.
 27. Gerstner ER, Duda DG, Tomaso ED, Ryg PA, Loeffler JS, Sorensen AG, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(4): 229-36.
 28. Mahajan A, Ahmed S, Mcaleer MF. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncol*. 2017; 18(8):1040-8.
 29. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(4):387-95.
 30. Chang JH, Chang WS, Yong GP, Kim HY, Chang JW. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *Journal of neurosurgery*. 2010; 113 Suppl: 73-8.
 31. Chen X, Xiao J, LI X, Jiang X, Zhang Y, Xu Y, et al. Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases: a retrospective analysis of a single center. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2012;14(8): 599-605.
 32. 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
 33. Jiang X, Xiao J, Zhang Y, Xu Y, Li X, Chen X, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiation oncology (London, England)*. 2012; 7: 36-42.
 34. 马玉超, 肖建平, 毕楠, 刘峰, 刘笛, 赵瑞芝, 等. 大分割放疗联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的前瞻性临床研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2016; 25(4): 320-6.
 35. 马玉超, 肖建平, 毕楠, 张红梅, 徐英杰, 张焯, 等. FSRT联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的对照研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2018; 27(4): 348-53.
 36. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson KS, Carrero XW. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017, 18(8):1049-60.
 37. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, et al. Consensus contouring guidelines for postoperative completely resected cavity stereotactic radiosurgery for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018; 100(2): 436-42.
 38. 马玉超, 肖建平, 毕楠, 徐英杰, 田源, 张红梅, 等. HT全脑+病灶同步推量放疗多发性脑转移瘤剂量学及临床分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2018; 27(5): 435-40.
 39. 刘清峰, 肖建平, 张焯, 张红梅, 田源, 曹莹, 等. 基于核磁定位的多发脑转移瘤全脑+病灶同步推量治疗中新发病灶的影响因素研究[J]. *癌症进展*. 2020; 18(11): 1099-102.
 40. Gondi V, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology*

- and *Oncology*. 2010; 95(3): 327-31.
41. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; 36(5): 483-91.
 42. Rades D, Evers JN, Veninga T, Staplers LJA, Lohynska R, Schild SE. Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011; 81(4): e469-73.
 43. 杨斯苒,刘清峰,肖建平,张红梅,毕楠,张焯,等. 放疗为主的综合方案治疗脑膜转移瘤 II 期临床研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 2020; 29(9):744-50.
 44. Rhun ELE, Weller M, Brandsma D, Bent VD, Azambuja ED, Henriksson RT, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017; 28 (suppl4): iv84-99.
 45. Bi N, Ma Y, Xiao J, Zhang H, Xu Y, Tian Y, et al. A phase ii trial of concurrent temozolomide and hypofractionated stereotactic radiotherapy for complex brain metastases. *The Oncologist*. 2019; 24(9):1-7.
 46. Yang S, Xiao J, Liu Q, Zhang Y, Bi N, Huang X, et al. The sequence of intracranial radiotherapy and systemic treatment with tyrosine kinase inhibitors for gene-driven non-small cell lung cancer brain metastases in the targeted treatment era: A 10-year single-center experience. *Frontiers in oncology*. 2021; 11:732883.
 47. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, Sheehan JP, Quiñones-Hinojosa A, Zaorsky NG, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2019; 130:104-12.
 48. Kotecha R, Kim JM, Miller JA, Juloori A, Chao ST, Murphy ES, et al. The impact of sequencing PD-1/PD-L1 inhibitors and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastasis. *Neuro-oncology*. 2019; 21 (8):1060-8.
 49. Socinski M A, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27(31): 5255-61.
 50. Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, Mahajan A, Herbst RS, Chiang AC, 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. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(5): 655-63.
 51. Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, Lerhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung cancer*. 2018; 116: 62-6.
 52. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(2): 198-211.
 53. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, Hatano K, Nagano O, Itakura M, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung cancer*. 2013; 82(2): 282-7.
 54. Yang J, Zhou C, Huang Y, Feng J, Lu S, Song 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017; 5(9): 707-16.
 55. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced alk-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *Journal of clinical oncology*. 2016; 34(24): 2858-65.
 56. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw A, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(2): 261-70.
 57. Liu L, Bai H, Seery S, Li S, Wang C, Xue P, et al. Efficacy and safety of treatment modalities across EGFR selected/unselected populations with non-small cell lung cancer and brain metastases: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Lung cancer*. 2021; 158: 74-84.
 58. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Soria JC. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The new england journal of medicine*. 2020; 382(1): 41-50.
 59. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival

- data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31(8): 1056-64.
60. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019; 394(10212): 1929-39.
61. Tolaney SM, Sahebjam S, Rhun EL, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020; 26(20):5310-9.
62. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y-H, Quah C, Lee F, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Annals of oncology*. 2014; 25(6): 1116-21.
63. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(1): 64-71.
64. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of oncology*. 2015; 26(1): 113-9.
65. Saura C, Oliveira M, Feng Y, Shen M, Chen S, Hurvitz SA, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *Journal of clinical oncology*. 2020; 38(27): 3138-49.
66. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *Journal of clinical oncology*. 2020; 38(23): 2610-9.
67. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, Melisko ME, Parsons HA, Cropp AM, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *Journal of clinical oncology*. 2019; 37(13): 1081-9.
68. Jiang XB, Yang QY, Sai K, Zhang XH, Chen ZP, Mou YG, et al. Brain metastases from colorectal carcinoma: a description of 60 cases in a single Chinese cancer center. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2011; 32(6):1249-56.
69. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014, 50(3): 611-21.
70. McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Annals of oncology*. 2017; 28(3): 634-41.
71. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(11): 1087-95.
72. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(7): 863-73.
73. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi SF, Moschos SJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *The New England journal of medicine*. 2018; 379(8): 722-30.
74. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(5): 672-81.
75. Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, Krex D, Meier F. Melanoma brain metastases-Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer treatment reviews*. 2020; 89,102083.
76. Vellayappan B, Tan CL, Yong C, Khor LK, Koh WY, Yeo TT,

et al. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front Oncol.* 2018; 8: 395.

77. Nancy UL, Eudocia QL, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncology.* 2015; 16: e270-8.

编委 (姓氏笔画排序)

万经海	中国医学科学院肿瘤医院
于春江	首都医科大学三博脑科医院
马玉超	中国医学科学院肿瘤医院
马 军	首都医科大学附属北京天坛医院
卞修武	中国人民解放军陆军军医大学 第一附属医院
王 洁	中国医学科学院肿瘤医院
王恩敏	复旦大学附属华山医院
邓万凯	湖北省肿瘤医院
冯晓莉	中国医学科学院肿瘤医院
任晋进	山西省人民医院
刘 峰	湖南省肿瘤医院
刘清峰	天津市第一中心医院
刘绮颖	复旦大学附属肿瘤医院
孙晓南	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
孙博洋	中国医学科学院肿瘤医院
庄洪卿	北京大学第三医院
朴浩哲	辽宁省肿瘤医院
毕 楠	中国医学科学院肿瘤医院
牟永告	中山大学肿瘤防治中心
吴君心	福建省肿瘤医院
吴 熙	中国医学科学院肿瘤医院
张红梅	中国医学科学院肿瘤医院

编委 (姓氏笔画排序)

张学新	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
张俊平	首都医科大学三博脑科医院
张 烨	中国医学科学院肿瘤医院
张 莉	华中科技大学同济医学院附属 同济医院
张 蓓	中山大学肿瘤防治中心
李文良	天津医科大学肿瘤医院
李祥攀	武汉大学人民医院肿瘤中心
杨学军	天津医科大学总医院
杨群英	中山大学肿瘤防治中心
沈春英	复旦大学附属肿瘤医院
肖建平	中国医学科学院肿瘤医院
苏 君	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
陈丽昆	中山大学肿瘤防治中心
陈忠平	中山大学肿瘤防治中心
易俊林	中国医学科学院肿瘤医院
林 松	北京神经外科研究所
欧阳汉	中国医学科学院肿瘤医院
罗 林	云南省肿瘤医院昆明医科大学 附属第三医院
姜雪松	江苏省肿瘤医院
胡超苏	复旦大学附属肿瘤医院
赵世光	哈尔滨医科大学附属第一医院
赵 明	河南省肿瘤医院
夏云飞	中山大学肿瘤防治中心
夏海成	新疆医科大学附属肿瘤医院
徐建堃	首都医科大学宣武医院
徐英杰	中国医学科学院肿瘤医院
莫立根	广西医科大学附属肿瘤医院

编委 (姓氏笔画排序)

陶荣杰	山东省肿瘤医院
高献书	北京大学第一医院
曹依群	复旦大学附属肿瘤医院
曹建忠	山西省肿瘤医院
梁 军	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
梁碧玲	中山大学孙逸仙纪念医院
黄圆圆	中山大学肿瘤防治中心
黄晓东	中国医学科学院肿瘤医院
曾 敬	中山大学肿瘤防治中心
鲁海珍	中国医学科学院肿瘤医院
虞正权	苏州大学附属第一医院
薛晓英	河北医科大学第二医院

执 笔

肖建平	中国医学科学院肿瘤医院
马玉超	中国医学科学院肿瘤医院
王 洁	中国医学科学院肿瘤医院
万经海	中国医学科学院肿瘤医院
张红梅	中国医学科学院肿瘤医院
冯晓莉	中国医学科学院肿瘤医院
张 蓓	中山大学肿瘤防治中心

(收稿: 2023-01-30 接受: 2023-04-02 发表: 2023-06-20)

Cite this article as: 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会.
中国肿瘤整合诊疗指南——脑转移瘤. 癌症. 2023; 42(6):
304-18.