

非小细胞肺癌脑转移预后预测及其对脑部放疗的意义

金佳男¹,王 谨^{2,3},陈 明^{2,3}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053;2.中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),浙江 杭州 310022;3. 中国科学院肿瘤与基础医学研究所,浙江 杭州 310022)

摘要:发生脑转移的非小细胞肺癌患者为一特殊亚组,其预后差异明显。脑部放疗曾是脑转移患者最主要的治疗手段之一,但近年药物的发展为脑转移患者提供了更多选择。因此,如何预测此类患者的预后并结合药物制定合适的脑部放疗策略显得至关重要。本文总结了目前已构建的脑转移预后预测模型,同时讨论了预后预测在指导脑部放疗中的作用。

关键词:非小细胞肺癌;脑转移;预后预测;放射治疗

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2020)08-0608-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.08.A009

Prediction Models for Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases Under Brain Radiotherapy

JIN Jia-nan¹, WANG Jin^{2,3}, CHEN Ming^{2,3}

(1. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China; 3. Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases are a special subgroup, and their prognosis varies significantly. Brain radiotherapy used to be one of the most important means of treating patients with brain metastases, while the development of drug therapy in recent years has provided more options for patients with brain metastases. Therefore, it is of great importance in predicting the prognosis of such patients and formulating appropriate brain radiotherapy strategies in combination with drug therapy. In this article, the currently established models for predicting the prognosis of brain metastasis are summarized, and the role of prognosis prediction in guiding brain radiotherapy is also discussed.

Key words: non-small cell lung cancer; brain metastases; prognosis prediction; radiotherapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的85%^[1]。脑为NSCLC最常见的转移部位之一。发生脑转移的NSCLC患者异质性较强且预后往往不佳^[2]。放射治疗是治疗颅内转移灶最常用的局部治疗手段之一。因此,如何根据预后对患者进行分层,从而权衡疗效与不良反应的利弊选择合适的脑部放疗方案就至关重要。本文总结了基于不同因素构建的脑转移预后预测模型并讨论了其在指

导脑部放疗时的作用,对于临床上相应患者的预后判断和脑部放疗方案的选择具有一定参考作用,同时可作为开展后续相关研究的依据。

1 预后预测模型的构建

1.1 基于临床特征的预测模型

1997年Gaspar等^[3]以3项美国肿瘤放射治疗协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)临床研究的数据为基础构建了递归分区(recursive

收稿日期:2020-04-19;修回日期:2020-06-22

通信作者:陈 明, E-mail: chenming@zjcc.org.cn

partitioning analysis, RPA) 预后预测模型。RPA 将患者按临床特征分为三级, 其中第一级预后最佳, 代表卡氏评分 ≥ 70 岁、 < 65 岁、原发灶控制且无颅外转移的患者。第三级预后最不理想, 代表卡氏评分 < 70 分的患者。随后, Weltman 等^[4]针对接受颅内立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 治疗的脑转移患者建立了脑转移放射外科评分 (score index for radiosurgery in brain metastases, SIR)。SIR 采用评分制, 除纳入 RPA 采用的卡氏评分及年龄外, 还纳入了颅外病灶控制情况、颅内病灶数量及颅内病灶最大体积。此外, 针对接受脑转移灶 SRS 治疗的患者所构建的预后预测模型还包括脑转移基础评分 (basic score for brain metastases, BS-BM) 等^[5-6], 特点在于均只纳入 3 项指标作为评分标准, 应用更为简便。除针对接受 SRS 患者的预后预测模型外, 也有针对接受全脑放疗 (whole brain radiotherapy, WBRT) 的患者所构建的模型, 如 Rades 等^[7]收集了 882 例接受 $10 \times 3 \text{ Gy}$ 全脑放疗患者所构建的 Rades-WBRT 模型。然而, 上述模型在构建时所纳入患者的颅内转移灶来自不同的实体瘤, 故在应用于某一特定原发灶患者的预测时难免存在误差。Golden 等^[8]基于 479 例不同原发灶来源的脑转移患者建立了 Golden 分级 (golden grading system, GGS), 并在肺癌患者中分别应用 RPA、BSBM、GGS 进行预后预测。结果仅 GGS 显示出了显著的预后相关性。因此针对不同原发灶来源的脑转移患者分别制定相应的预后预测模型迫在眉睫。

已有学者建立了针对 NSCLC 的模型。2008 年 Sperduto 等^[9]基于来自 5 项 RTOG 临床研究的 1960 例脑转移患者首次提出分级预后评估模型 (graded prognostic assessment, GPA), 该模型展现出了较 RPA 更好的预测效能^[9]。随后 Sperduto 等^[10]对 GPA 进行了完善, 使得不同原发灶来源的脑转移患者都有其独立的评分标准, 故称为诊断特异性-分级预后评估模型 (diagnosis-specific graded prognostic assessment, DS-GPA)。其中针对 NSCLC 的评分标准包括年龄、卡氏评分、颅外转移的有无及颅内转移的数量。其他针对 NSCLC 患者的模型还包括 Rades 等建立的 Rades-NSCLC 以及 Rades-WBRT-30-NSCLC, 其中后者的应用范围进一步缩小, 仅针对接受 $10 \times 3 \text{ Gy}$ 全脑放疗的 NSCLC 患者^[11-12]。

应用评分表进行预后预测的优点在于简便, 但其只能预测同一亚组内患者的预后情况, 不能进行个体化的分析。诺莫图 (Nomogram) 是在多因素回归的基础上, 将预后因素刻度化所构建的模型, 其优点在于可个体化地预测预后。Barnholtz-Sloan 等^[13]在 2367 例不同原发灶来源的脑转移患者的基础上构建了 Barnholtz-Sloan-Kattan 诺莫图 (Barnholtz-Sloan-Kattan nomogram, BSKN)。该诺莫图基于 6 项变量估算脑转移患者 6 个月和 12 个月的生存率及中位生存时间。Zindler 等^[14]构建的诺莫图则更具针对性, 其预测对象为接受脑部转移灶 SRS 治疗的 NSCLC 患者。在作者提供的验证组中, 该诺莫图在预测患者早期死亡率和 1 年生存率方面与 RPA、DS-GPA、GGS、SIR 和 Rades-SRS 相比更为准确。

影响 NSCLC 脑转移患者预后的因素较多, 不同模型纳入的因素亦不尽相同。患者的一般临床特征是预测模型的基础, 根据不同的预测目标应选择不同的变量。附表 1 例举了上文所提及的预测模型及纳入的预测因素。几乎所有模型均采用了卡氏评分、年龄以及有无颅外转移作为指标。因此, 若构建新的预测模型, 这 3 项因素应作为基础考量。此外, 唯二纳入颅内转移灶体积的模型均为针对接受脑转移灶 SRS 治疗的患者所构建, 而针对接受 WBRT 患者所构建的模型则未将该指标纳入考量, 这与 SRS 和 WBRT 的治疗特点相符^[15]。另一项被采用较多的指标为颅外病灶的控制情况。但值得注意的是, 4 项针对 NSCLC 患者所构建的预测模型 (DS-GPA、Rades-NSCLC、Rades-WBRT-30-NSCLC 和 Zindler 诺莫图) 均未纳入该指标, 可能的解释是颅内转移灶的情况是影响患者生存更为重要的因素, 而有无颅外转移已足够区分不同的颅外肿瘤负荷情况。在一般临床特征的基础上, 如何将基因表型加入模型是目前更值得探讨的话题。

1.2 基于基因表型的预测模型

研究证实针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的靶向药物表现出了对颅内病灶的良好疗效^[16-17]。FLUARA 研究和 ALEX 研究更是表明一线应用新一代靶向药物能进一步改善颅内病灶控制^[18-19]。因此, 驱动基因突变情况对于脑转移 NSCLC 患者预后的影响日益重要。相

应的,Sperduto 等^[20]对 GPA 进行了第二次更新,在针对 NSCLC 的评分标准中加入了 EGFR 和 ALK 基因的突变情况,并将腺癌与非腺癌分开评分,称为肺癌分子标记分级预后评估模型(lung cancer-molecular markers graded prognostic assessment, lung-mol-GPA)。Lung-molGPA 为目前针对 NSCLC 脑转移患者唯一纳入基因表型的模型。Chen 等^[21]利用真实世界数据验证了 Lung-molGPA 相较传统的 DS-GPA 模型更为有效,但同时发现该模型对于驱动基因野生型患者并未表现出显著效果。诚然,对于驱动基因野生型患者,目前缺乏可供选择的能有效控制颅内病灶的药物。近年,程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) 和程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-Ligand 1, PD-L1) 抑制剂的出现再一次改变了 NSCLC 的治疗格局^[22-23]。一项 II 期单臂临床研究纳入了 42 例伴脑转移的 NSCLC 患者接受 pembrolizumab 治疗,在 37 例 PD-L1 表达阳性的患者中,有 11 例出现了脑转移灶的缓解,治疗的安全性亦可控^[24]。另一项研究分析了来自欧洲 6 个中心接受免疫检查点抑制剂治疗的 NSCLC 患者,发现脑转移并非不利的预后因素,并且 DS-GPA 模型可有效预测预后。但 DS-GPA 的预测指标并未纳入基因表型,而目前主流的观点认为 PD-L1 表达程度将影响免疫检查点抑制剂的疗效^[25]。相应的,Hulsgen 等^[26]的研究发现,对于接受免疫检查点抑制剂治疗的脑转移 NSCLC 患者,PD-L1 表达程度与预后显著相关且呈比例关系。尽管目前相关证据仍不足,但随着临床证据的积累,未来有望将 PD-L1 表达程度也纳入脑转移 NSCLC 患者的预后预测模型中,并更新基于不同基因表型的预测模型。

2 预后预测模型对于脑部放疗的意义

2.1 指导脑部放疗方式的选择

多项前瞻性临床研究已证实,对于存在 1~4 个颅内转移灶的 NSCLC 患者,SRS 联合 WBRT 相较单用 SRS 并不能改善生存时间,因此目前针对脑寡转移 NSCLC 患者,单用 SRS 仍为首选^[27-29]。但对 III 期临床研究 JRSOG99-1 的二次分析得到了不同的结果。Aoyama 等^[30]将来自 JRSOG99-1 研究的 88 例 NSCLC 患者根据 DS-GPA 评分进行分层。结果是在

预后较好的 2.5~4.0 分患者中,SRS+WBRT 组中位生存时间显著占优 (16.7 个月 vs 10.6 个月, $P=0.04$), 而预后不佳的 0.5~2.0 分组合联合 WBRT 则未见生存获益 ($P=0.86$)。此外,在高分组与低分组内,联合与不联合 WBRT 的神经毒性在末次随访时均未见明显差异 ($P=0.77$; $P=0.40$)。由此作者认为对于预后较好的颅内寡转移 NSCLC 患者,SRS+WBRT 仍值得尝试。有学者认为,对于颅内进展导致的死亡风险大于颅外进展的脑寡转移 NSCLC 患者, WBRT 应该是有益的^[30]。且早前的 III 期临床研究中,尽管生存无获益,但联合 WBRT 组较单用 SRS 组还是表现出了更好的颅内控制率^[27,31]。此外,在 Rades-SRS 模型的构建过程中,Rades 等^[6]发现照射野外的颅内复发是影响患者预后最为重要的因素。在神经毒性方面,尽管 WBRT 的远期毒性值得关注,但颅内病灶的良好控制同样也是稳定神经认知功能的重要因素之一^[32]。同时随着海马保护技术的发展,神经认知损伤的风险进一步减小^[33],也为仔细筛选后的脑寡转移患者获益于 WBRT 提供了可能。此外,同步加量调强放疗技术(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT) 也有望在有效保护正常组织的前提下进一步提高病灶剂量以改善局部控制^[34]。但是,Churilla 等^[31]对 III 期随机对照研究 NCCTG N0574 的数据进行了二次分析,纳入 126 例 1~3 个脑转移灶的 NSCLC 患者。发现尽管 SRS+WBRT 的患者其颅内无复发生存时间显著优于单用 SRS ($P<0.001$),但 DS-GPA 评分较高的患者亚组并未因 WBRT 而取得生存获益,且 DS-GPA 亚组与 WBRT 之间在影响 OS 方面未见显著交互作用 ($P=0.53$)。同样的,Churilla 等^[35]对 EORTC 22952-26001 的二次分析也得出了相似的结论。值得注意的是,上述研究中分层所利用的预测模型均为 DS-GPA,但该模型在评分标准中未纳入驱动基因情况^[10]。因此,Churilla 等得出的结果或许是由于当下的筛选方式不够精准导致。若能利用或构建更完善的预后预测模型来为此类患者进行分层,也许能找出可获益于 SRS+WBRT 的脑寡转移 NSCLC 患者。

对于脑转移灶>4 个的 NSCLC 患者, WBRT 目前仍为首选的脑部放疗方式。但前瞻性的观察性研究 JLGK0901 表明,在卡氏评分较高且颅内转移灶总体积较小的患者中,若单独采用 SRS 治疗,5~10

个脑转移灶患者的总生存时间与 2~4 个脑转移灶患者相近^[36],且长期随访的结果显示多发脑转移患者的并发症发生率也未见明显增高。这一结果提示,若经过一定条件筛选,SRS 有望扩大其适应症应用于多发脑转移灶的患者^[37]。而对该研究的多因素回归显示 RPA 是与预后显著相关的因素 ($P<0.0001$)^[38]。类似的,早前的一项回顾性研究分析了 SRS 应用于 ≥ 4 个脑转移灶患者的疗效,发现将患者按 RPA I~III 级分层后的中位生存时间分别为 18 个月、9 个月以及 3 个月 ($P<0.00001$),且多因素回归结果也显示 RPA 分级与预后显著相关^[39]。除此以外,Grandhi 等^[40]和 Salvetti 等^[41]分别对存在 ≥ 10 个或 5~15 个脑转移灶并接受 SRS 的患者进行了分析,均发现 RPA 可有效预测预后。这样的结果提示,适宜的脑转移预后预测模型有助于筛选能获益于 SRS 的多发脑转移患者。需要指出的是,RPA 并未对适用的脑部放疗方式进行定义,前文已提及的 SIR、BSBM 等是仅针对接受 SRS 的脑转移患者所构建的模型,能否利用此类模型或构建更准确的模型(特别是纳入颅内转移灶总体积作为筛选指标^[15])用于筛选潜在获益于 SRS 的多发脑转移患者值得进一步研究。

QUARTZ 是一项多中心的 III 期临床研究,将不可接受手术/SRS 治疗的脑转移 NSCLC 患者随机分入 WBRT+支持治疗组与单纯支持治疗组。最终尽管 WBRT 组的严重不良事件未明显增加,但总生存时间、总体生活质量及地塞米松使用率与支持治疗组相比均无显著差异。且主要研究终点质量调整生命年方面,WBRT 与单纯支持治疗相比仅提高了 4.7 天。该结果对 WBRT 的应用提出了质疑^[42]。Cagney 等^[43]认为,QUARTZ 的结果可能是由于其存在选择偏移,入组患者本身预后不佳导致的。实际上,尽管无统计学差异,QUARTZ 提供的森林图中,卡氏评分较高、RPA 与 GPA 评分较好的患者还是表现出了受益于 WBRT 的倾向^[42]。提示对于预后不佳的 NSCLC 脑转移患者,QUARTZ 的结论或许是适用的。但在预后较好的患者中,WBRT 仍有应用的价值^[43]。QUARTZ 中利用 RPA 与 GPA 分层未见显著获益的亚组,因此亟待寻找其他的预后预测模型将不能获益于 WBRT 的患者精确识别以进行个体化的脑部放疗选择。

2.2 指导脑部放疗剂量的选择

在上文列举的预测模型中,预后最差亚组的中位生存期约为 8~12 周,对于此类患者,如何缩短脑部放疗的疗程值得关注^[3-5,10]。Rades 等^[44]对比了 442 例接受 WBRT 的脑转移患者,其中 232 例接受 $5\times 4\text{Gy}$,210 例接受常规的 $10\times 3\text{Gy}$ 。结果是两种剂量策略导致的不良事件无显著差别,总生存时间与局部控制率也无显著差异。 $5\times 4\text{Gy}$ 的意义在于将治疗周期缩短了 1 周,这对本身预期寿命较短的患者而言至关重要。对于预期寿命较长的患者,由于更小的单次分割剂量可降低神经认知损伤的风险^[45],因此可考虑尝试此类分割方式。Rades 等^[46]的另一项研究筛选并纳入了 184 例具有良好预后因素的脑转移患者,其中 109 例接受 $10\times 3\text{Gy}$ 脑部放疗,75 例接受 $20\times 2\text{Gy}$ 脑部放疗。结果是 $10\times 3\text{Gy}$ 组与 $20\times 2\text{Gy}$ 组的 1 年控制率分别为 28%与 44% ($P=0.047$),1 年生存率分别为 50%与 61% ($P=0.007$)。多因素回归结果显示 $20\times 2\text{Gy}$ 的分割方式与生存改善显著相关 ($P=0.008$),表明预后较好的脑转移患者有可能获益于此类分割方式。而对于预测预后居中的患者,常规的 $10\times 3\text{Gy}$ 可能仍然是最优先考虑的剂量策略^[12]。未来研究的方向是通过预测模型估算患者的大致生存时间,从而权衡生存获益及神经认知毒性以选择合适的分割方案。

3 小 结

对于发生脑转移的 NSCLC 患者,以往缺乏有效控制脑转移灶的药物,这也使得诸如 RPA 等较早构建的预后预测模型仅考虑了患者的一般临床特征^[3]。随着靶向药物的发展,lung-molGPA 首先尝试将驱动基因纳入预测指标^[20]。而药物的发展不曾停滞,诸如免疫检查点抑制剂等药物的出现使得脑转移 NSCLC 患者的治疗选择更为多元化^[47]。此外,放疗技术的进步也在让正常组织所受损伤减轻的基础上改善了对于局部病灶的控制,这使得脑部放疗的指征有望进一步放宽,也对如何根据不同的预期寿命制定合适的脑部放疗方案提出了挑战。因此,未来的研究方向是在药物治疗的基础上基于基因表型精确预测预后,从而选择合适的脑部放疗策略并通过现代放疗技术将其精准地实现。

参考文献:

- [1] Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 849–861.
- [2] Johung KL, Yeh N, Desai NB, 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.
- [3] Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(4): 745–751.
- [4] Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(5): 1155–1161.
- [5] Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1): 218–224.
- [6] Rades D, Huttenlocher S, Dziggel L, et al. A new tool to predict survival after radiosurgery alone for newly diagnosed cerebral metastases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2967–2970.
- [7] Rades D, Dziggel L, Nagy V, et al. A new survival score for patients with brain metastases who received whole-brain radiotherapy (WBRT) alone [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(1): 123–127.
- [8] Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site[J]. *J Neurosurg*, 2008, 109 Suppl: 77–86.
- [9] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 510–514.
- [10] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 419–425.
- [11] Rades D, Dziggel L, Segedin B, et al. A new survival score for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(9): 777–781.
- [12] Rades D, Hansen HC, Schild SE, et al. A new diagnosis-specific survival score for patients to be irradiated for brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2019, 197(3): 321–326.
- [13] Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(7): 910–918.
- [14] Zindler JD, Jochems A, Lagerwaard FJ, et al. Individualized early death and long-term survival prediction after stereotactic radiosurgery for brain metastases of non-small cell lung cancer: two externally validated nomograms [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(2): 189–194.
- [15] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. Central nervous system cancers, version 1.2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(10): 1191–1202.
- [16] 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.
- [17] Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 452–463.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Sperduto PW, Yang TJ, 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]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 827–831.
- [21] Chen K, Yu X, Zhang F, et al. Applicability of the lung-molGPA index in non-small cell lung cancer patients with different gene alterations and brain metastases [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 8–13.
- [22] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage iii NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342–2350.
- [23] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833.
- [24] 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.
- [25] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868–876.
- [26] Hulsbergen AFC, Mammi M, Nagtegaal SHJ, et al. Programmed death receptor ligand one expression may independently predict survival in non-small cell lung carcinoma brain metastases patients receiving immunotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020.[Epub ahead of print]
- [27] Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2483–2491.
- [28] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(4): 401–409.
- [29] Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. 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]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(4): 255–258.
- [30] Aoyama H, Tago M, Shirato H. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the jrosg 99-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 457–464.
- [31] Churilla TM, Ballman KV, Brown PD, 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.
- [32] Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function

附表 1 不同脑转移预后预测模型的基本特征及纳入模型的预测因素

预测模型名称	发表年份	患者治疗时间	患者来源	病例数	治疗手段	卡氏评分	年龄	有无颅外转移	颅内转移数量	颅内转移最大体积	颅外病灶控制情况	驱动基因情况	病理类型	性别	放疗前系统治疗
RPA ^[3]	1997	1979-1993	3 项 RTOG 研究	1200	WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
SIR ^[4]	2000	1993-1997	单中心	65	SRS	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
BSBM ^[5]	2004	1999-2003	单中心	110	SRS	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
GGS ^[8]	2008	1991-2005	单中心	479	SRS	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
DS-GPA ^[10]	2011	1985-2007	多中心	5067	SRS, WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Lung-molGPA ^[20]	2016	2006-2014	多中心	2186	SRS, WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Rades-SRS ^[6]	2015	未说明	未说明	214	SRS	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Rades-WBRT ^[7]	2013	1998-2012	多中心	882	WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
Rades-NSCLC ^[11]	2013	未说明	未说明	514	WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	
WBRT-30-NSCLC ^[12]	2019	1998-2017	未说明	471	WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
BSKN ^[13]	2012	1979-2001	7 项 RTOG 研究	2367	WBRT	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Zindler nomogram ^[14]	2016	2002-2015	多中心	495	SRS	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓

of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radio-surgery alone [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(5): 1388-1395.

- [33] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3810-3816.
- [34] Ferro M, Chiesa S, Macchia G, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in patients with brain oligometastases: a phase I study (ISIDE-BM-1)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 97(1): 82-90.
- [35] Churilla TM, Handorf E, Collette S, et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952 - 26001[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2588-2594.
- [36] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JL-GK0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4): 387-395.
- [37] Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JL-GK0901 study update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(1): 31-40.
- [38] Serizawa T, Yamamoto M, Sato Y, et al. Gamma knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JL-GK0901 multi-institutional prospective study [J]. J Neurosurg, 2010, 113 Suppl: 48-52.
- [39] Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(3): 898-903.
- [40] Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, et al. Stereotactic radiosurgery using the leksell gamma knife perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases [J]. J Neurosurg, 2012, 117(2): 237-245.
- [41] Salvetti DJ, Nagaraja TG, McNeill IT, et al. Gamma knife surgery for the treatment of 5 to 15 metastases to the brain: clinical article[J]. J Neurosurg, 2013, 118(6): 1250-1257.
- [42] Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2004-2014.
- [43] Cagney DN, Alexander BM, Aizer AA. Whole brain radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10077): 1394-1395.
- [44] Rades D, Kieckebusch S, Lohynska R, et al. Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(5): 1509-1513.
- [45] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases [J]. Neurology, 1989, 39(6): 789-796.
- [46] Rades D, Panzner A, Dziggel L, et al. Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis [J]. Cancer, 2012, 118 (15): 3852-3859.
- [47] Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, et al. Outcome of patients with non-small cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(7): 1244-1254.