

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.039

非小细胞肺癌脑转移瘤综合治疗的预后影响因素分析*

侯伟良 吕中华 郑宏山 李晨龙 梁 鹏[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:研究综合治疗的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑转移瘤患者生存预后影响因素,为 NSCLC 脑转移瘤的治疗提供更多的参考依据。**方法:**收集 83 例诊断为 NSCLC 脑转移瘤的患者进行回顾性研究,随访后建立临床资料数据库,采用单因素分析及 Cox 回归模型分析不同因素对非小细胞肺癌脑转移瘤患者生存期的影响。**结果:**患者中位生存期为 11 个月,6 月、12 月、18 月的生存率分别为 79.0%、32.7%、19.4%。经单因素和多因素分析结果显示脑转移瘤的病理类型、原发灶控制情况、治疗方式、靶向治疗是 NSCLC 脑转移生存的独立影响预后因素。单发转移瘤中,手术联合全脑放疗(Whole brain radiotherapy, WBRT)与手术相比风险率(hazard rate, HR)为 0.645($P>0.05$),说明联合方式并没有在生存中获益。多发转移瘤中,手术与 WBRT 相结合与单纯手术对比 HR=0.297($P<0.05$),有统计学意义。**结论:**病理类型为腺癌,原发灶未得到控制,治疗方式不当以及未应用靶向治疗是 NSCLC 脑转移瘤的独立危险因素。对于单发脑转移瘤患者的局部治疗,单独手术治疗可能具有更高的优势;对于多发脑转移瘤患者的局部治疗,手术与 WBRT 联合可能具有更多的生存获益。

关键词:非小细胞肺癌;脑转移瘤;综合治疗;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-176-05

Prognostic Analysis of Comprehensive Treatment for Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer*

HOU Wei-liang, LV Zhong-hua, ZHENG Hong-shan, LI Chen-long, LIANG Peng[△]

(Department of Neurosurgery, Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To study the factors influencing the survival and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases, and provide more references for the treatment of NSCLC brain metastases. **Methods:** 83 cases of NSCLC patients with brain metastases were collected for the neurosurgery department of Tumor Hospital affiliated Harbin Medical University from 2014 to 2017. The follow-up rate was 97.6% (81/83). After follow-up, a clinical data database was established. Univariate analysis and Cox regression model were used to analyze the impact of different factors on the survival of patients with NSCLC brain metastases. **Results:** The median survival time of patients was 11 months, and the 6, 12 and 18 month survival rates were 79.0%, 32.7% and 19.4%, respectively. The results of univariate and multivariate analysis showed that the pathological type, primary tumors, treatment and targeted therapy of brain metastases are independent prognostic factors for the survival of NSCLC brain metastases. For the single metastatic tumor, the operation combined with (Whole brain radiotherapy) WBRT compared with the operation, the hazard rate (HR) is 0.645($P>0.05$), indicating that the combination did not benefit survival. For the multiple metastatic tumors, the comparison between surgery combined with WBRT and surgery alone was statistically significant (HR=0.297, $P<0.05$). **Conclusions:** The pathologic type being non-adenocarcinoma, primary lesion uncontrolled, treatment method and failure to apply targeted therapy are independent risk factors for NSCLC brain metastases. For the local treatment of patients with single brain metastases, surgery combined with WBRT did not get survival benefit compared with simple surgery, suggesting that for patients with single brain metastases, the local treatment alone may have higher advantages. For the local treatment of patients with multiple brain metastases, surgery combined with WBRT may have more survival benefits than simple surgery.

Key words: Non-small cell lung cancer; Brain metastases; Comprehensive treatment; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)01-176-05

前言

目前,肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,发病率及死亡率居国内癌症首位^[1]。颅脑是 NSCLC 最常见的转移部位之一,发生率

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H100)

作者简介:侯伟良(1992-),硕士,住院医师,主要研究方向:神经外科肿瘤学,电话:13654605722, E-mail: houweiliangook@163.com

△ 通讯作者:梁鹏,博士生导师,主任医师,主要研究方向:神经外科学, E-mail: liangpengd@yahoo.com

(收稿日期:2019-05-23 接受日期:2019-06-18)

约为 20%-40%^[1]。发生颅脑转移 NSCLC 的预后较差,总生存时间(Overall survival, OS)较短,若不接受积极治疗,其中位生存期(median survival time, MST)仅约为 4 周。

NSCLC 脑转移目前治疗方式包括手术、全脑放射治疗 WBRT, 系统化疗, 立体定位放射外科 (Stereotactic Radio-surgery, SRS) 等综合治疗以及靶向治疗已经在临床上普遍开展^[2],但治疗疗效依然不甚满意。目前,国内外对 NSCLC 脑转移瘤的治疗方案也存在较大争议,本研究旨在探讨 NSCLC 脑转移预后相关因素,以期为其临床治疗的决策提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 6 月至 2017 年 6 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院神经外科首诊 83 例 NSCLC 脑转移瘤的患者,其中失访 2 例,随访率 97.6%。筛选标准:病理诊断为非小细胞肺癌;影像学或病理组织穿刺证实为非小细胞肺癌;首诊颅内转移;病例及随访资料较为完整。

1.2 数据收集

83 例 NSCLC 脑转移患者中,男 44 例,女 39 例。年龄 33~81 岁,中位年龄为 56 岁。其中 <60 岁 46 例,≥60 岁 37 例。身高质量指数(body mass index, BMI):过轻 9 例,正常 44 例,过重 27 例,肥胖 3 例。吸烟患者:37 人,不吸烟 46 人。腺癌患者 74 例,非腺癌 9 例。低分化 44 例,中低分化 7 例,中分化 21 例,不确定 11 例。转移灶出血坏死 5 例,无出血坏死 78 例。KPS 评分 ≥70 分 67 例, <70 分 16 例。存在神经症状 73 例,无神经症状 10 例。单发 51 例,多发 32 例。幕上肿瘤 63 例,幕下肿瘤 7 例,幕上及幕下 10 例,其他 3 例,脑转移病灶直径 <4 cm 病例 63 例,脑转移瘤直径 ≥4 cm 病例 20 例。转移间隔时间 <6 月 71 例,在 6~12 月病例 3 例, >12 月病例 9 例。寡转移 68 例,非寡转移 15 例;颅外其他部位远处转移 8 例,无颅外其他部位转移 75 例。肺癌根治术者 18 例,未行肺癌根治术 65 例。原发灶得到控制 37 例,未得到控制 46 例。姑息疗法 3 例,单纯化疗患者 5 例,单纯放疗患者病例 1 例,放疗化疗联合 2 例,单纯手术 10 例,以手术为主的综合治疗 62 例。给予靶向治疗 16 例,未给予靶向治疗 67 例。

1.3 分析方法

预后因素主要为性别、年龄、BMI、吸烟、病理类型、分化程度、转移灶出血坏死、KPS 评分、脑转移神经症状、转移灶数量、病灶部位、转移灶大小、转移间隔时间、寡转移、颅外其他部位远处转移、肺癌根治术、原发灶控制情况、治疗方式、是否应用靶向治疗,对所有患者进行随访。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件统计数据, Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验单因素分析所有可能影响预后的因素, Cox 回归分析模型进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中位生存期和生存率

患者的总生存期为 1~56 月,到随访日期截止存活的患者共 4 例, MST 为 11 个月, 3 月、6 月、9 月、12 月、18 月的生存率分别为 96.3%、79.0%、54.0%、32.7%、19.4%。

2.2 生存分析评估预后因素

2.2.1 影响患者生存时间的单因素分析 采用 Log-rank 检验单因素分析显示 BMI ($P < 0.005$)、KPS 评分 ≥70 ($P < 0.05$)、肺癌根治术 ($P < 0.05$)、原发灶控制情况 ($P < 0.01$)、转移瘤数目 ($P < 0.05$)、分化程度 ($P < 0.05$)、颅外转移与否 ($P = 0.001$)、治疗方式 ($P < 0.01$)、是否采用靶向治疗 ($P < 0.005$) 均可影响生存。而性别、年龄、是否吸烟、肺癌的病理类型、肿瘤组织是否出血坏死、转移灶的部位、是否寡转移、脑转移瘤的大小、转移的间隔时间、有无脑转移症状 ($P = 0.779, 0.127, 0.117, 0.058, 0.107, 0.393, 0.076, 0.175, 0.224, 0.754$) 无明显统计学意义,提示以上因素与 NSCLC 脑转移瘤患者预后可能无关,详见表 1。

2.2.2 影响患者生存时间的多因素分析 对单因素分析中有意义的变量或接近有意义的变量 ($P < 0.1$) 采用 Cox 回归分析模型进行多因素分析,其中转移瘤的病理类型 ($P = 0.058$),寡转移 ($P = 0.076$) 也将纳入多因素分析中。结果显示影响 NSCLC 脑转移生存的独立预后因素包括病理类型 ($P = 0.012$)、原发灶控制情况 ($P = 0.002$)、治疗方式 ($P = 0.024$)、靶向治疗的参与 ($P = 0.007$),结果详见表 2。其中,治疗方式中,相比单纯化疗,放疗、放化疗联合以及手术治疗、手术综合治疗的 P 值分别为 $P = 0.776, 0.206, 0.506, 0.004$ 。

2.2.3 单发组和多发组患者治疗方式的比较 根据肿瘤数目分组,单发病例 52 例,多发病例 31 例,研究对象为应用局部治疗患者,包括手术、WBRT,以及手术联合 WBRT。单发病例中局部治疗共 49 例,其中手术 32 例, WBRT 2 例,采用 WBRT 联合手术 15 例。计算 6、12、18 月的相应生存率及 MST, MST 分别 11 个月、7 个月、13 个月,无统计学差异 ($P = 0.137$),进一步分析结果显示,局部治疗中,手术联合 WBRT 与手术相比, $HR = 0.645$ ($P = 0.209$),并未从中获益。多发病例中局部治疗共 26 例,其中手术 6 例, WBRT 1 例, WBRT 联合手术 19 例, MST 分别是 6 个月、11 个月、11 个月, 无明显统计学差异 ($P = 0.051$),进一步分析手术和 WBRT 相结合与单纯手术相比 $HR = 0.297$ ($P = 0.028$),差异有统计学意义。详见表 3。

3 讨论

肺癌已成为最常见的恶性肿瘤之一,约一半的 NSCLC 患者在发病过程中发展为脑转移瘤^[3],诊断和治疗方法的多样性提高了脑转移瘤的检出率,适当延长了生存时间,但患者的预后仍然较差^[4],因此,寻找合理的 NSCLC 脑转移瘤的治疗方案尤为重要。在本研究中,患者的 MST 以及 12 月和 18 月的生存率分别是 11 个月、32.7% 和 19.4%,这些结果与先前的研究的结果相类似^[5,6] (MST 约为 9 个月,1 年生存率在 30% 左右,2 年生存率在 5%-12%)。经过单因素及 Cox 多因素统计学分析,结果显示非腺癌组织、原发病灶未得到控制,治疗方式的不当以及未应用靶向治疗是 NSCLC 脑转移预后的独立危险因素。

近年来研究表明肺腺癌脑转移经治疗的预后优于非腺癌脑转移,腺癌被证实为独立的预后因素^[7],这与本次研究的结论相一致。腺癌与生存率提高相关可能是因为近年来靶向治疗药

表 1 83 例 NSCLC 脑转移患者临床特征资料比较

Table 1 Comparison of the clinical characteristics of 83 cases of patients with NSCLC brain metastasis

Clinical data	Classification	Number of case(n)	Survival rate(%)			Log-rank test	
			6 months	12 months	18 months	χ^2	P Value
BMI	Underweight (<18.5)	9	44.4%	0.0%	0.0%	21.561	0.001
	Normal (18.5~23.9)	44	88.4%	36.9%	22.9%		
	Overweight (24~27.9)	27	76.9%	42.3%	26.9%		
	Obese (≥ 28)	3	66.7%	0.0%	0.0%		
Pathologic types	Adenocarcinoma	74	79.2%	35.4%	21.8%	3.601	0.058
	Non-Adenocarcinoma	9	77.8%	11.1%	0.0%		
Differentiated degrees	Poor	44	69.8%	29.1%	18.8%	7.241	0.027
	Moderate and poor	7	85.7%	42.9%	14.3%		
	Moderate	21	90.0%	55.0%	30.0%		
	Uncertain	11					
KPS score	≥ 70	67	80.0%	36.2%	22.7%	4.954	0.026
	<70	16	75.0%	18.8%	6.3%		
Numbers of metastases	Single	51	88.0%	39.0%	23.8%	4.670	0.027
	Multiple	32	64.5%	22.6%	8.6%		
Extracranial metastases	Exist	8	37.5%	0.0%	0.0%	17.202	0.001
	None	75	83.6%	36.3%	21.5%		
Oligometastasis	Exist	68	84.8%	32.5%	22.7%	3.153	0.076
	None	15	53.3%	23.3%	6.7%		
Pulmonary carcinoma	Radical resection	18	83.3%	53.8%	33.7%	4.676	0.031
	Non radical resection	65	77.8%	27.0%	15.5%		
Primary tumor	Controlled	37	88.9%	51.8%	29.6%	8.579	0.003
	Uncontrolled	46	71.1%	17.8%	8.9%		
Treatment	Palliative treatment	3	33.3%	0.0%	0.0%	15.428	0.009
	Chemotherapy	5	60.0%	40.0%	20.0%		
	Radiotherapy	1	50.0%	0.0%	0.0%		
	chemoradiotherapy	2	50.0%	0.0%	0.0%		
	Surgery	10	55.6%	0.0%	0.0%		
	Surgery combined therapy	62	85.2%	40.2%	24.3%		
Targeted therapy	with	15	93.3%	79.4%	49.5%	9.235	0.002
	without	68	75.8%	22.7%	13.1%		

物如 EGFR-TKI 和抗代谢新药培美曲塞的广泛应用,随着新药的深入研究可能会提供更多的生存优势。在本研究中,原发病灶得到控制可明显提高患者 12 月和 18 月的生存率,与 Bhangoo SS^[8]等的结果趋于一致。然而,有研究观点与此相反,他们认为原发灶的控制情况与生存预后无关^[9]。这可能是因为原发病灶控制情况尚无统一标准,还需进一步深入研究。对于原发灶的治疗方式与生存预后的关系争议相对较大,很久以前就曾有临床

随机试验表明原发病灶的治疗方式与提高生存率有关^[10],然而,Chunhua She 等的研究表明原发病灶根治术并不是独立预后因素^[11]。本研究结果显示接受肺癌根治术的患者生存并未获益。

目前,病变数量与生存率之间的关系尚不清楚。Nakagawa 等的研究表明多发脑转移患者比单发转移患者更容易出现急性症状,生存期更短^[12]。然而,近年来的研究显示多发脑转移瘤患者的平均生存期与单发转移患者的无统计学差异^[13]。我们的

表 2 多因素分析 NSCLC 脑转移患者的预后因素

Table 2 Multivariate analysis of the prognostic factors for patients with NSCLC brain metastasis

Variable	P Value	Exp(β)	95%CI for Exp(β)	
			Lower	upper
KPS score	0.201	1.675	0.759	3.699
BMI	0.265	0.322	0.059	1.759
Pathologic types	0.015	3.191	1.250	8.147
Differentiated degrees	0.199	0.395	0.138	1.128
Numbers of metastases	0.188	1.616	0.791	3.302
Pulmonary carcinoma surgery	0.805	1.121	0.452	2.777
Condition of primary tumor	0.002	3.025	1.479	6.187
Oligometastasis	0.113	2.976	0.772	11.475
Extracranial metastases	0.317	0.393	0.063	2.447
Treatment	0.024	0.785	0.607	1.015
Targeted therapy	0.007	3.910	1.449	10.548

表 3 NSCLC 脑转移瘤患者局部治疗方式生存率

Table 3 Survival rate of patients with NSCLC brain metastases treated with local therapy

Clinical data	Number of case(n)	Survival rate (%)			Log-rank test	
		6 months	12 months	18 months	χ^2	P Value
Single metastasis	49				3.975	0.137
Surgery	35	83.9	30.4	19.7		
WBRT	2	50.0	0.0	0.0		
Surgery with WBRT	15	80.0	53.3	24.0		
Multiple metastases	26				5.964	0.051
Surgery	6	40.0	0.0	0.0		
WBRT	1	100.0	0.0	0.0		
Surgery with WBRT	19	63.2	36.8	14.0		

临床数据显示的结果与此相一致。可能是与术后患者会接受不同的药物治疗,转移瘤拥有不同的分子特征,或者患者具有其他疾病有关。

患者的年龄与 NSCLC 脑转移预后的关系还不甚明朗,Chang WY 等回顾性研究了 491 例 NSCLC 脑转移患者的临床、生物学特征,结果表明年轻患者的生存率高于老年患者^[14]。然而,有研究认为患者年龄与生存预后无明显相关性^[15]。本研究中,60 岁以下患者与年老患者生存期无统计学差异。根据国内外的研究,现在基本可以确定的是性别不是 NSCLC 脑转移患者生存期的预后因素。最近,有报道称 BMI 高的脑胶质瘤患者比 BMI 低的患者预后要更好^[16]。然而,关于 BMI 与 NSCLC 脑转移患者预后的相关性,国内外文献鲜有报道,在本研究中通过 Cox 进一步的分析发现患者的身高质量指数并不是 NSCLC 脑转移瘤的独立预后因素。

对于 KPS 评分与 NSCLC 脑转移预后的关系还存在着一一定争议。有观点认为 KPS 评分与 NSCLC 脑转移预后有关, Pojskic M 等和 Sperduto P W 等的结果验证了这一观点^[17,18]。而

另一部分观点认为 KPS 评分并不影响患者的预后^[19]。在本研究中,单因素分析 KPS 评分显示可能影响生存期,进一步 Cox 多因素分析并未显示 KPS 评分 ≥ 70 分组有生存优势,因此并不是独立的预后因素。

目前,临床上还在探索 NSCLC 脑转移最佳的治疗方案,有研究显示 WBRT 联合化疗与单一治疗相比取得了显著的生存优势^[20]。在本研究中,放化疗样本数量过小,虽然也得到了类似的结论,但仍需进一步证实。以手术为主综合治疗较单纯化疗、放疗以及放化疗治疗的预后统计学无明显差异,考虑主要是由于这三者数据样本量过小导致的偏差,需要进一步扩大样本量进行分析。然而,手术为主综合治疗相对于手术治疗效果比较明确,可以明显提高生存率。目前,基因测序和靶向治疗正在临床开展中,由于靶向治疗药物的高度特异性以及小分子可以通过血脑屏障,其疗效得到了广泛的认可^[21]。本研究结果再次验证了临床应用靶向药物可以作为患者生存的独立预后因素。

在局部治疗的方案中,本研究结果显示单发脑转移瘤、手术治疗联合 WBRT 与单纯手术治疗的生存期上差异无统计学

意义。相类似的,有研究表明 SRS 与 WBRT 相结合较单独应用 SRS 生存并未从中获益^[22]。有观点认为 WBRT 联合应用主要是针对远期颅内肿瘤的控制率,因此对预期生存期较长的患者,联合应用 WBRT 可能会增加患者的受益^[23]。在本研究中,对于多发脑转移瘤,手术与 WBRT 联合和单纯手术相比治疗 NSCLC 脑转移的效果更好,患者 MST 从 6 个月提高到 11 个月,表明多发脑转移瘤的治疗联合应用 WBRT,患者可能会生存获益,更深入的分析还需进一步的扩大样本量进行验证。

综上所述,对于腺癌脑转移,原发灶得到控制,在合理的治疗方案下,通过联合应用靶向治疗可以提高患者的生存率,延长其生存时间。

参考文献(References)

- [1] Ostrom Q T, Wright C H, Barnholtz-Sloan J S. Brain metastases: epidemiology[J]. Handbook of clinical neurology, 2018, 149: 27-42
- [2] Lin X, DeAngelis L M. Treatment of brain metastases [J]. Journal of clinical oncology, 2015, 33(30): 3475
- [3] Abraham C, Garsa A, Badiyan S N, et al. Internal dose escalation is associated with increased local control for non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases treated with stereotactic radiosurgery (SRS)[J]. Advances in radiation oncology, 2018, 3(2): 146-153
- [4] 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]. JAMA oncology, 2017, 3(6): 827-831
- [5] Putora P M, Ess S, Panje C, et al. Prognostic significance of histology after resection of brain metastases and whole brain radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clinical & experimental metastasis, 2015, 32(2): 143-149
- [6] Abrahams J M, Torchia M, Putt M, et al. Risk factors affecting survival after brain metastases from non-small cell lung carcinoma: a follow-up study of 70 patients [J]. Journal of neurosurgery, 2001, 95(4): 595-600
- [7] 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]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(2): 123
- [8] Bhangoo S S, Linskey M E, Kalkanis S N. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases [J]. Neurosurgery Clinics, 2011, 22(1): 97-104
- [9] Bae M K, Yu W S, Byun G E, et al. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer [J]. Lung cancer, 2015, 88(2): 195-200
- [10] 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]. New England Journal of Medicine, 1990, 322(8): 494-500
- [11] She C, Wang R, Lu C, et al. Prognostic factors and outcome of surgically treated patients with brain metastases of non small cell lung cancer[J]. Thoracic cancer, 2019, 10(2): 137-142
- [12] Nakagawa H, Miyawaki Y, Fujita T, et al. Surgical treatment of brain metastases of lung cancer: retrospective analysis of 89 cases [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1994, 57(8): 950-956
- [13] Pojskic M, Bopp M H A, Schymalla M, et al. Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment [J]. Surgical neurology international, 2017, 8
- [14] 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
- [15] Smith D R, Bian Y, Wu C C, et al. Natural history, clinical course and predictors of interval time from initial diagnosis to development of subsequent NSCLC brain metastases[J]. Journal of neuro-oncology, 2019: 1-11
- [16] Potharaju M, Mangaleswaran B, Mathavan A, et al. Body Mass Index as a Prognostic Marker in Glioblastoma Multiforme: A Clinical Outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102(1): 204-209
- [17] Pojskic M, Bopp M H A, Schymalla M, et al. Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment [J]. Surgical neurology international, 2017, 8
- [18] Sperduto P W, Deegan B J, Li J, et al. Effect of targeted therapies on prognostic factors, patterns of care, and survival in patients with renal cell carcinoma and brain metastases [J]. International Journal of Radiation Oncology and Biology and Physics, 2018, 101(4): 845-853
- [19] Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C, et al. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors [J]. Lung Cancer, 2002, 37(1): 87-94
- [20] Zhang G, Zeng R, Wang K, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of pemetrexed combined with radiotherapy in treatment of patients with lung adenocarcinoma brain metastasis [J]. Oncology letters, 2019, 17(3): 2874-2880
- [21] Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(7): 629-640
- [22] 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
- [23] Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)[J]. Neuro-oncology, 2017, 19(2): 162-174