

ALK阳性非小细胞肺癌脑转移患者的治疗

吕嘉林 张权 秦娜 杨新杰 张新勇 吴羽华 李曦 张卉 王敬慧 张树才

【摘要】背景与目的 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阳性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的一个重要亚型。ALK阳性NSCLC脑转移患者的治疗尚无标准模式。**方法** 本研究对我院2013年3月-2016年3月期间确诊的ALK阳性NSCLC脑转移患者的临床资料和治疗情况进行回顾性分析, 探讨不同治疗模式患者的转归。**结果** 84例晚期ALK阳性NSCLC患者中, 22例初诊时有脑转移, 剔除3例合并表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 双突变患者, 共19例纳入分析。中位颅内疾病进展时间 (progression-free survival, PFS) 为12.0个月, 一线脑部局部治疗 ($P=0.021$) 及一线克唑替尼治疗 ($P=0.030$) 可延长PFS; 一线克唑替尼联合脑部局部治疗的中位颅内PFS为27.0个月, 而单纯克唑替尼治疗的PFS仅为4.2个月。**结论** 一线克唑替尼联合脑部局部治疗有助于延长ALK阳性晚期NSCLC患者的颅内PFS, 因例数少, 尚有待大样本多中心前瞻性临床研究证实。

【关键词】 肺肿瘤; ALK; 脑转移

Treatment of Patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases

Jialin LV, Quan ZHANG, Na QIN, Xinjie YANG, Xinyong ZHANG, Yuhua WU, Xi LI, Hui ZHANG, Jinghui WANG, Shucai ZHANG

Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital, Capital Medicine University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Jialin LV and Quan ZHANG contributed equally to this paper.

Corresponding author: Jinghui WANG, E-mail: jhwang@ccmu.edu.cn;

Shucai ZHANG, E-mail: sczhang@ccmu.edu.cn

【Abstract】Background and objective Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) is an important subtype of lung cancer. The standard modality of ALK-positive NSCLC with brain metastases remains uncertain. **Methods** We collected data on clinical characteristics and treatment of patients with ALK-positive NSCLC and brain metastases between March 2013 and March 2016 and retrospectively analyzed patient outcomes. **Results** In 84 ALK-positive patients with advanced NSCLC, 22 (26.2%) had brain metastases during the initial diagnosis of lung cancer, among which 3 patients with EGFR mutation were excluded, and 19 patients were analyzed. Median intracranial progression-free survival (PFS) was 12.0 months. PFS for patients who received first-line local brain therapy ($P=0.021$) and crizotinib therapy ($P=0.030$) was superior to PFS for patients without such therapies. PFS for patients who received first-line crizotinib combined with local brain therapy was 27.0 months and only 4.2 months for those who received crizotinib alone. **Conclusion** First-line crizotinib therapy combined with local brain treatment can improve intracranial PFS for ALK-positive NSCLC with brain metastases. This finding should be confirmed further through multicenter, prospective clinical trials with large sample size.

【Key words】 Lung neoplasms; ALK; Brain metastases

全球范围内, 肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤的前列。大多数患者由于确诊时已为晚期, 5年总生存率仅为16%。随着基础研究及药物研发的进展, 近10

年来, 靶向治疗已成为晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的重要治疗模式之一。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 在EGFR突变患者中的显著疗效, 给肺癌的治疗带来革命性的改变^[1,2]。间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排是继EGFR突变之后被发现的肺癌另一个重要

吕嘉林和张权为共同第一作者

作者单位: 101149 北京, 首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科, 北京市结核病胸部肿瘤研究所 (通讯作者: 王敬慧, E-mail: jhwang@ccmu.edu.cn; 张树才, E-mail: sczhang@ccmu.edu.cn)

的驱动基因^[3]。ALK阳性患者占NSCLC 5%-8%，一系列ALK抑制剂的大样本随机对照试验结果奠定了克唑替尼一线治疗的地位，克唑替尼治疗ALK阳性晚期NSCLC的客观缓解率为59.8%-74%，中位疾病无进展生存期为7.7个月-10.9个月^[4-6]。

肺癌脑转移比例超过40%，脑部也是ALK阳性晚期NSCLC的常见转移部位，脑转移的治疗效果是影响患者预后的重要因素。至此，ALK阳性脑转移患者的治疗模式尚无前瞻性随机对照的循证医学证据，报告也较少。本研究对我院确诊的ALK阳性NSCLC脑转移患者进行回顾性分析，了解ALK阳性脑转移患者的治疗状况及生存情况，为临床医生提供思路。

1 资料与方法

1.1 入组患者 北京胸科医院2013年3月-2016年3月期间，确诊IV期ALK阳性NSCLC患者共84例，22例（26.2%）确诊时有脑转移，3例合并EGFR突变被剔除，19例纳入分析。全部患者接受胸计算机断层扫描（computed tomography, CT）、头核磁共振/CT、骨扫描、腹部CT或核磁、浅表淋巴结彩超等分期检查。记录患者的临床资料，包括性别、年龄、吸烟状况、美国东部协作肿瘤组体力活动状态（Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS）评分、分期、组织学类型、治疗情况及转归等。肿瘤-淋巴结-转移（tumor-node-metastasis, TNM）分期以美国癌症联合会（American Joint Committee for Cancer, AJCC）第七版分期系统为标准。

1.2 治疗方案

1.2.1 化疗 化疗方案包括培美曲塞、吉西他滨、紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨等联合铂类的方案。

1.2.2 靶向治疗 克唑替尼250 mg, bid, po, 如有明显药物相关不良反应，可减量至200 mg, bid, po。

1.2.3 放疗 全脑放疗（whole brain radiotherapy, WBRT）的剂量为30 Gy/10 f；立体定向放射外科治疗（stereotactic radiosurgery, SRS）在外院进行。

1.3 疗效评价 疗效评价采用实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.1版。疗效判定包括完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、疾病稳定（stable disease, SD）及疾病进展（progressive disease, PD）。客观缓解率（objective response rate, ORR）包括CR和PR，疾病控制率（disease control rate, DCR）包括CR、PR和SD。

初始治疗1个月后进行脑部病灶的疗效评价，之后每2个月-3个月随访一次。

1.4 ALK重排检测方法 每例福尔马林固定石蜡包埋的组织标本或胸水细胞块切取4 μm厚度的切片，采用D5F3兔克隆抗体（Cell Signal Technology, U.S.）、Optiview DAB IHC检测试剂盒和Optiview放大试剂盒在Benchmark XT（瑞士）自动免疫组化染色机上检测（操作方法按照Benchmark XT自动组化染色机操作规程及ALK检测程序进行），每例设兔单克隆IgG阴性。由病理科医师负责判读结果，任何比例的肿瘤细胞胞浆呈强染色即为ALK阳性，肿瘤细胞胞浆无强染色为阴性。

1.5 统计学方法 颅内疾病无进展生存期（progression-free survival, PFS）为一线治疗开始至脑部疾病进展或死亡的时间，总生存期（overall survival, OS）为从确诊脑转移至任何原因导致死亡的时间，全组随访日期截止至2016年5月31日。采用统计软件SPSS 22.0进行数据分析。PFS和OS采用Kaplan-Meier法计算，组间差异采用Log-rank分析。P<0.05为差异有统计学意义，P值均采用双侧检验。

2 结果

2.1 一般情况 84例患者IV期ALK阳性NSCLC中，中位年龄52岁，男性45例，腺癌76例，不吸烟57例。其中22例为初诊脑转移患者，脑转移发生率为26.2%，剔除3例EGFR与ALK双突变患者，共19例患者可供分析，其中2例为胸部病灶术后的脑转移患者，17例为晚期。19例患者的一般情况见表1。

2.2 治疗情况 19例脑转移患者中，4例未接受任何抗肿瘤治疗，其余15例患者的一线治疗情况：化疗5例（26.3%），化疗+SRS 1例（5.3%），克唑替尼3例（15.8%），克唑替尼+WBRT 3例（15.8%），克唑替尼+SRS 1例（5.3%），手术2例（10.5%）。全程治疗中共10例接受局部治疗（WBRT/SRS/手术），10例接受克唑替尼治疗，其中一线7例，二线及以上3例。

2.3 疗效 15例中13例可评价疗效，2例CR，1例PR，10例SD，颅内ORR为23.1%（3/13），DCR为100%。

2.4 PFS 13例患者中9例（69.2%）进展，4例（30.8%）未进展，中位颅内PFS为12个月（95%CI: 1.845-22.155）。分析显示，患者的临床特征，包括性别、年龄分组（<60岁与≥60岁）、颅内转移灶数量、是否有神经系统症状、是否有颅外转移与PFS无相关性，差异均无统计学意义（P>0.05）。因PS评分、吸烟状态及病理类型各亚组例

表1 患者的一般情况

Tab 1 Patient characteristics (n= 19)

	n
Age (year)	
Range	36-73
Median	55
Gender	
Male	8 (42.1%)
Female	11 (57.9%)
ECOG PS	
0	2 (10.5%)
1	14 (73.7%)
2	3 (15.8%)
Smoking status	
Non-smoking	15 (78.9%)
Smoking	4 (21.1%)
Histology type	
Adenocarcinoma	18 (94.7%)
Squamous	1 (5.3%)
Source of sample	
Surgery sample	2 (10.5%)
Bronchoscopy	8 (42.1%)
Pulmonary biopsy	5 (26.3%)
Pleural effusion	3 (15.8%)
Lymph node	1 (5.3%)
Symptoms of brain	
Yes	8 (42.1%)
No	11 (57.9%)
Number of brain metastases	
1	10 (52.6%)
>1	9 (47.4%)
Extracranial metastases	
Yes	13 (68.4%)
No	6 (31.6%)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

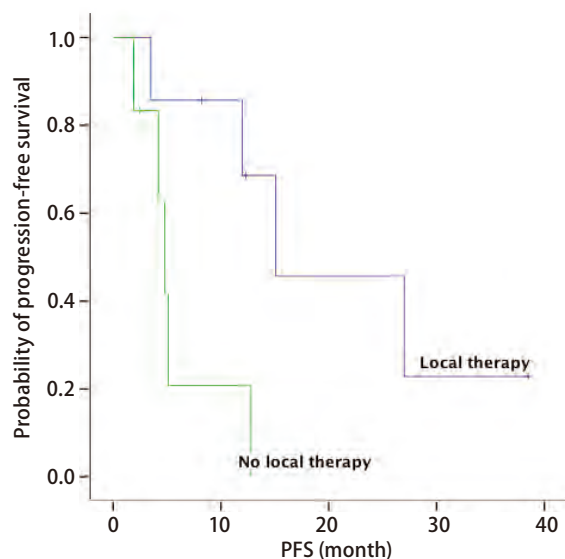


图1 一线是否接受脑部局部治疗患者的颅内PFS

Fig 1 Intracranial PFS for patients according first-line brain local therapy

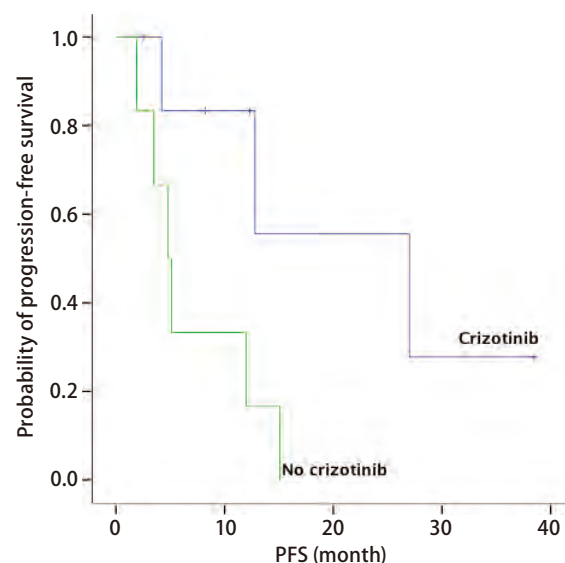


图2 一线是否接受克唑替尼治疗患者的颅内PFS

Fig 2 Intracranial PFS for patients according first-line crizotinib therapy

数不均衡，未做统计学处理。一线接受局部治疗患者的PFS优于未接受局部治疗患者（图1），一线接受克唑替尼治疗的患者PFS优于未接受克唑替尼治疗患者（图2）。因例数少未做Cox多因素分析（表2）。但需要注意的是，一线接受克唑替尼治疗的7例患者中4例同时接受了脑部的局部治疗，这4例患者的中位颅内PFS为27.0个月，3例单纯克唑替尼治疗患者的中位PFS仅为4.2个月，因例数少，尚不能进行统计学分析，但上述结果显示

克唑替尼联合局部治疗较单纯靶向治疗对延长PFS的明显优势。

2.5 OS 全组19例患者12例（63.2%）存活，6例（31.6%）死亡，1例（5.3%）失访，因生存事件不足50%，尚不能统计生存结果。12例存活中的9例均接受了克唑替尼和脑部的局部治疗（图3）。

2.6 脑转移进展后的治疗 本组患者中6例脑转移进展后的治疗：1例克唑替尼，1例WBRT，1例靶向联合WBRT

表 2 患者的颅内PFS
Tab 2 Intracranial PFS for patients

Characteristics	<i>n</i>	Events	Median PFS (Month)	95%CI (Month)	<i>P</i>
Gender					
Male	5	5	5.1	3.168-7.032	0.050
Female	8	4	15.1	0-35.409	
Age (year)					
<60	9	6	12.0	2.992-21.008	0.931
≥60	4	3	4.8	0-21.199	
Symptoms of brain					
Yes	7	5	15.1	3.260-26.940	0.280
No	6	4	5.1	4.474-5.726	
Number of brain metastases					
1	6	4	15.1	0-34.700	0.133
> 1	7	5	12.0	3.300-20.700	
Extracranial metastases					
Yes	7	4	12.0	6.874-17.126	0.588
No	6	5	5.1	0-18.183	
Local therapy					
Yes	7	4	15.1	0.683-29.517	0.021
No	6	5	4.8	3.548-6.052	
Crizotinib therapy					
Yes	7	3	27.0	3.714-50.286	0.030
No	6	6	4.8	2.880-6.720	

PFS: progression-free survival.

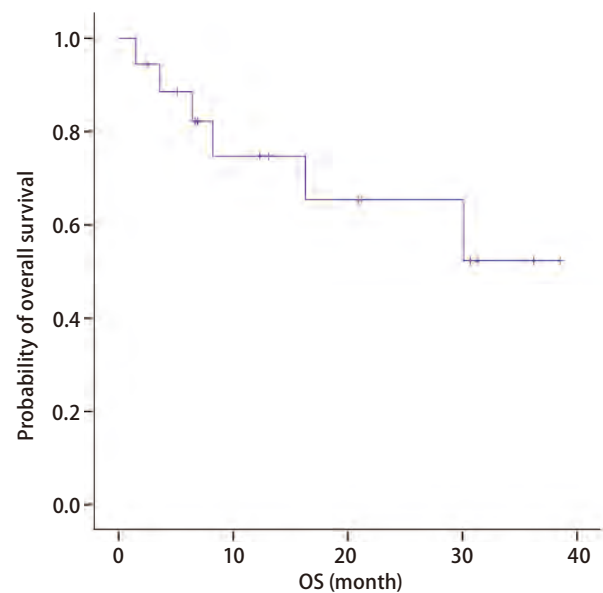


图 3 全组患者的OS曲线
Fig 3 OS for all of patients. OS: overall survival.

和SRS，3例WBRT并继续服用克唑替尼，其中3例患者均为既往接受过克唑替尼治疗，6例患者均在随访中。

3 讨论

肺癌脑转移患者的自然病程仅3个月，尽管传统化疗对脑转移患者也有一定的效果，但作用有限；WBRT、SRS和手术是脑转移患者重要的局部治疗方法，其中WBRT应用最为广泛。随着肺癌驱动基因研究的进展，NSCLC患者分型越来越细，靶向治疗成为EGFR突变、ALK阳性等患者的重要治疗手段，EGFR-TKIs和ALK抑制剂等均为小分子药物，可通过血脑屏障，起到治疗脑转移的作用，因此对脑部转移病灶有很好的治疗作用。但是，对于ALK阳性脑转移患者的治疗，放疗、靶向药物如何选择，尚无前瞻性随机对照临床证据。文献^[5,7,8]报告，ALK阳性NSCLC脑转移的发生率为20%-35%，而且脑转移也是克唑替尼治疗后发生耐药的

主要进展部位, 约占60%, 研究探讨此类患者的治疗模式对于指导临床实践有重要意义。

本研究共入组84例IV期ALK阳性NSCLC患者, 临床特征分析显示中位年龄52岁, 多见于腺癌、不吸烟患者, 其中22例为初诊脑转移患者, 脑转移发生率为26.2%, 较以往研究相似。近些年来, 对于多驱动基因发生共突变的现象已屡有报道, Bar等^[9]研究显示8.3%的NSCLC患者肿瘤组织中存在2种或者2种以上的驱动基因突变。在本研究中, 存在3.6% (3/84) 的ALK/EGFR共突变。

我们对19例初诊ALK阳性NSCLC脑转移患者的临床资料进行回顾性分析, 15例经过化疗或克唑替尼联合或不联合WBRT/SRS, 颅内疾病ORR为23.1%, 中位颅内PFS为12.0个月, 存活患者为63.2%, 中位OS还未达到, 克唑替尼与局部治疗能良好地控制患者的颅内疾病, 延长生存期。

Costa等^[8]对Profile1005和Profile1007两项前瞻性临床试验中的脑转移患者进行分析, 其中109例未治疗过的无症状脑转移患者, 克唑替尼治疗后的颅内ORR为18%, 12周的DCR为56%, 颅内PFS为7个月, 显示克唑替尼对ALK阳性NSCLC脑转移患者的良好控制。另外一项研究报告克唑替尼治疗40例脑转移的ORR为25%, PFS为7个月^[10]。Solomon等^[11]对Profile 1014研究中脑转移患者进行分析, 证实克唑替尼对全身疾病和颅内疾病的控制均优于化疗。本组患者颅内PFS为12.0个月, 高于上述文献报告的结果, 原因有两个, 一是本组例数较少, 二是与本组有些患者接受克唑替尼治疗, 有些患者同时接受克唑替尼及局部治疗 (WBRT或SRS) 有关, 本组患者中PFS较长的几例均接受了克唑替尼治疗联合WBRT或SRS治疗, 因此, 强烈提示靶向治疗联合局部治疗能够明显延长PFS。Johung等^[12]对来自六个研究中心的90例ALK阳性NSCLC脑转移患者 (包括27例初诊时脑转移及治疗后出现的63例脑转移) 分析发现, 发生脑转移后的中位OS为49.5个月, 中位颅内PFS为11.9个月, 研究的结论是SRS和/或WBRT联合TKI可延长ALK阳性脑转移患者的生存, 同时研究者建议一线使用SRS。本文结果与此项研究相似。

三项研究显示ALK阳性NSCLC患者的OS超过4年, 也包括脑转移患者, 证实晚期ALK阳性NSCLC脑转移患者同样可以获得长期生存^[12-14]。生存获益一方面来自于靶向治疗 (包括一代、二代ALK抑制剂)、局部治疗, 另一方面也同样来自于化疗、重复使用ALK抑制剂及支持治疗等。本组患者由于存活患者比例占63.2%, 尚不能

统计生存资料, OS范围为1.5个月-38.5个月, 存活时间最短的患者未做任何抗肿瘤治疗, 现仍存活的12例患者中9例接受了克唑替尼治疗和局部治疗, 提示ALK抑制剂与局部治疗联合可明显延长ALK阳性脑转移患者的生存。

文献^[15-17]报告克唑替尼治疗后出现的脑内转移患者, 接受WBRT或SRS并继续克唑替尼口服仍可获得数月的PFS, 生存仍可获益。对于克唑替尼治疗的脑转移患者, 脑转移再次进展后的治疗, 目前尚无循证医学证据。本组9例治疗后颅内进展的患者中的6例接受了补救性治疗, 分别为1例WBRT, 1例靶向治疗, 1例口服克唑替尼联合SRS和WBRT治疗, 3例行WBRT同时继续靶向治疗, 其中3例患者均为既往接受过克唑替尼治疗, 目前这6例颅内疾病均得到控制, 处于随访中。脑转移再次进展后的治疗, 如局部治疗 (WBRT/SRS/手术)、化疗、一代/二代ALK抑制剂等方案可根据患者的病情进行选择。研究证实, 二代ALK抑制剂, 色瑞替尼、alectinib对脑转移患者也有很好的疗效, 也包括对克唑替尼耐药的病例^[18-20]。色瑞替尼 (NCT02336451, II期)、Brigatinib (NCT01449461, I期/II期) 治疗ALK阳性NSCLC脑转移的临床研究正在进行中。此外, Alectinib、AP26113、PF-06463922也可透过血脑屏障, 对脑转移有效。

WBRT和SRS联合可提高颅内控制, 但有多项前瞻性研究证实对于转移数目少的患者仅行SRS并不降低OS^[21,22]。然而, 对于脑内多发转移, 应常规行WBRT。WBRT的缺点是局部控制劣于SRS或手术, 而且伴有神经认知的损害。日本一项大样本的研究显示, SRS对于5个-10个转移灶的控制并不劣于2个-4个^[23]。ALK阳性患者生存期长, 需认真考虑WBRT对神经认知功能的损害。本组患者3例一线接受WBRT, 2例一线接受SRS, 补救性治疗中5例接受WBRT, 1例同时接受SRS, 本文统计分析显示, 接受一线脑部局部治疗的患者的PFS优于未接受一线局部治疗患者。局部治疗作为重要的脑转移控制手段, 如何与全身治疗配合, 使患者的生存获益是临床医生面临的挑战。

综上所述, 克唑替尼联合局部治疗可使ALK阳性NSCLC脑转移患者获得良好的颅内疾病控制, 脑转移进展后继续克唑替尼治疗联合局部治疗仍可继续延长PFS。本文的不足在于例数偏少, 治疗不统一, 尚不能做OS分析, 我们将对全组患者继续随访。鉴于在ALK阳性脑转移患者中, ALK抑制剂与局部治疗 (WBRT/SRS) 的最佳顺序尚不明确, 因此, 今后有必要开展多中心的前瞻性对照研究, 以靶向治疗为基础, 权衡靶向

治疗与局部治疗的合理顺序,探索最佳的治疗模式,做好患者的全程管理,使得患者生存获益最大化。

参 考 文 献

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 1011-1019.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced *ALK*-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385-2394.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, *et al.* Brain metastases in patients with *EGFR*-mutated or *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 108-111.
- Costa DB, Shaw AT, Ou SH, *et al.* Clinical experience with crizotinib in patients with advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1881-1888.
- Bar J, Damianovich M, Hout Siloni G, *et al.* Genetic mutation screen in early non-small-cell lung cancer (NSCLC) specimens. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(2): 159-165.
- Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, *et al.* CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): e443-e445.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, *et al.* Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced *alk*-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol*, 2016 [Epub ahead of print]
- 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 Clin Oncol*, 2015, 34(2): 123-129.
- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, *et al.* Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*, 2014, 311(19): 1998-2006.
- Gainor JF, Tan DS, De Pas T, *et al.* Progression-free and overall survival in *alk*-positive *nscl* patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2745-2752.
- Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical Impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for *ALK* rearrangement. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(5): 654-657.
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, *et al.* Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1807-1814.
- Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, *et al.* Clinical benefit of continuing *ALK* inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced *ALK*-positive NSCLC. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 415-422.
- Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, *et al.* Alectinib salvages CNS relapses in *ALK*-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(2): 232-236.
- Kim DW, Mehra R, Tan DS, *et al.* Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-rearranged (*ALK*+) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the ASCEND-1 trial. *ASCO Meet. J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl. 15): Abstr.8003.
- Ou SI, Ahn JS, Petris LD, *et al.* Alectinib in crizotinib-refractory *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 661-668.
- 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. *JAMA*, 2006, 295(21): 2483-2491.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, *et al.* Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1037-1044.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, *et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 387-395.

(收稿: 2016-06-24 修回: 2016-07-03 接受: 2016-07-15)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Lv JL, Zhang Q, Qin N, *et al.* Treatment of Patients with *ALK*-positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(8): 519-524. [吕嘉林, 张权, 秦娜, 等. *ALK*阳性非小细胞肺癌脑转移患者的治疗. 中国肺癌杂志, 2016, 19(8): 519-524.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.08.06