

## **O'Brien 医生:**

这里是 ReachMD 的 CE 节目。我是 Barbara O'Brien 医生，是德克萨斯州休斯顿 MD Anderson Cancer Center 的神经肿瘤学家。今天我将探讨脑转移的治疗策略，重点讨论乳腺癌和非小细胞肺癌。

无论在乳腺癌还是非小细胞肺癌中，脑转移的发生率都在不断上升，其治疗方法也在迅速发展。今天我将重点讨论日常临床决策，特别是如何将全身治疗与局部治疗相结合。

脑转移是成人最常见的颅内肿瘤，影响高达 40% 的癌症患者。

脑转移的筛查工作颇具复杂性。在乳腺癌领域，相关指南不建议对无症状患者进行常规筛查，但这是一个热门话题，未来可能会有变化。鉴于 HER2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌患者的风险较高，我们始终保持着较低的筛查门槛。

对于非小细胞肺癌，晚期患者建议进行 MRI 检查；在临床实践中，无论何时出现新的神经系统症状，都应立即进行脑部影像学检查。

指南仍然主要倾向于局部治疗，但最大的变化在于中枢神经系统活性全身治疗的作用日益凸显。当我评估患者时，我首先考虑是否有全身治疗可以选择，如果有，则考虑这是否是选择该方法的适当时机。当前指南的一个重要见解是：若全身性疾病病情稳定，则不一定需要更换全身治疗方案。我们可能会选择对脑部进行局部治疗。但如果疾病正在进展，在条件允许的情况下，优先考虑采用具有中枢神经系统活性的治疗方案。

现在，就全身治疗而言，这确实是变化发生的地方。在一些患者亚组中变化非常显著。在 HER2 阳性疾病中，TKI 图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨，以及德曲妥珠单抗（以下简称 T-DXd，即抗体药物偶联物），在脑转移和 LMD 中均显示出显著的颅内反应。

此外，针对 HER2 低表达患者的 T-DXd 疗法也出现了新的数据，这为更广泛的乳腺癌脑转移患者群体开辟了全身治疗的选择。在非小细胞肺癌领域，奥西替尼和 ALK 抑制剂同样具有出色的中枢神经系统渗透性，是特定患者的首选一线治疗方案。

在确定治疗方案及治疗顺序时，我们会综合考虑多项因素。其中包括：第一，肿瘤生物学特征，特别是患者癌症的分子亚型，以及该亚型是否具有靶向性。我们还会考虑脑转移灶的数量、大小和位置，即它们位于我们所说的“重要脑区”，还是位于即使脑转移灶有所增长也不会引发病状的脑区。

我们会评估神经系统症状和功能缺损、全身性疾病状况（即患者全身是否存在活动性癌症或病情是否稳定）；以及治疗史，包括患者是否曾接受过任何形式的中枢神经系统放疗，或是否曾接触过 TKI、ADC 或任何能穿透血脑屏障的治疗。

关于全身治疗与局部治疗的顺序安排，我们的思路正在不断演进。但当存在合理且可行的中枢神经系统活性全身治疗方案时，在某些情况下，它可以推迟或替代局部治疗。此时，多学科讨论和多学科协作至关重要。

关于全身治疗与放疗的时机安排，我们通常倾向于避免同步治疗，因为理论上这可能增加症状性放射性坏死的风险。因此，这同样是需要多学科讨论的问题。

最后，脑转移的治疗正在不断发展。越来越多的靶向全身治疗方案，为脑转移患者的治疗带来了巨大的突破。筛查很有讲究。全身治疗再次改变了图景。治疗方案的顺序安排正在不断演变，多学科协作至关重要。

我希望这次简短的讲座能帮助您在日常实践中保持领先。感谢收听。

---

**O'Brien 医生：**

这里是 ReachMD 的 CE 节目，我是 Barbara O'Brien 医生，是德克萨斯州休斯顿 MD Anderson Cancer Center 的神经肿瘤学家。

**Harbeck 医生：**

大家好，我是 Nadia Harbeck 医生。我是德国慕尼黑路德维希-马克西米利安大学附属医院乳腺中心的主任。

让我们从一个病例开始讨论。我们有一名 34 岁女性患者，左侧患有 HER2 阳性、激素受体阴性乳腺癌。临床上，该肿瘤为 cT2 期，约 3 厘米，伴有淋巴结转移。我们发现她存在多处小肝转移灶，以及数处虽小且无症状的脑转移灶。我们首先采用了 T-DXd 联合 P（帕妥珠单抗）的方案，并根据 DB-09 研究及 FDA 批准结果向医保申请报销，但鉴于病情风险极高，我们希望为她提供尽可能最好的一线治疗。

那么，O'Brien 医生，您会如何处理这个病例？

**O'Brien 医生：**

嗯，这是一位年轻女性，她的机能状态似乎非常良好。她此前未接受过任何治疗。她脑部有非常小的无症状转移灶，我们需要同时针对全身性疾病和 CNS 的病变进行治疗。因此，在这种情况下，我更倾向于选择全身治疗，特别是具有 CNS-active 的曲妥珠单抗德鲁替康联合帕妥珠单抗，而非局部治疗（如放疗），更不用说建议手术后进行放疗了。

如今，随着 DESTINY-9 试验的开展，以及 DESTINY-12 试验和其中针对脑转移病灶的具体数据的支持，我们有了这一治疗选择，我对此感到非常高兴。

**Harbeck 医生：**

是的，我完全同意。我认为，我们在观察这位患者时的想法是，她需要全身治疗。脑转移灶较小且无症状，因此我认为曲妥珠单抗德鲁替康联合帕妥珠单抗是最佳选择。

如果参考 DB09 试验的数据，虽然当时没有活动性脑转移，但约 6% 的患者存在稳定脑转移，他们确实从中获益。如果我没记错的话，无 PFS 也与脑转移的存在无关。

当然，我们还有 DB12 试验，这个试验对我来说意义非凡。我对此有些矛盾。我是共同研究者之一。但我认为，我们在活动性脑转移灶中观察到了 T-DXd 的显著疗效，客观缓解率约为 70% 至 80%，且无论这些脑转移灶是活动性还是稳定性，疗效均一致。此外，若观察 DB12 试验中那条对比脑转移患者与非脑转移患者总生存期的曲线，尽管该试验并非随机对照试验，但两组的一年总生存率均达到 90%。我认为这些数据不仅对患者，对我们医生而言也极具鼓舞意义。

我们还有另一组数据是图卡替尼的数据。这是一种有效药物，在稳定的脑转移中也有效。但这属于后期治疗情境，因为 HER2CLIMB 试验是在患者接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗后进行的。图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨的方案实际上疗效显著，且与是否存在脑转移无关。但在存在活动性脑转移的患者中，中位总生存期也有显著延长。

因此，这是一种有效的联合方案，但对于这位患者，我认为并不合适，因为这是后线治疗的情况。在我们当前的 ESMO 指南中，T-DXd 被作为一线治疗选择。那么您会同意吗？

**O'Brien 医生：**

是的，当然。我认为这名患者很可能在某个时间点也会接受图卡替尼治疗。我认为，基于我们现有的证据，再加上德曲妥珠单抗已前移至一线治疗，这完全合理。

我的意思是，我也想重申一下，能为患者提供这两种选择并见证这些疗效，真是太棒了。当患者出现脑转移甚至软脑膜转移，且存在一定程度的 HER2 表达时，我们能够借助这些药物，这总算是不幸中的万幸。

**Harbeck 医生：**

是的。我的意思是，有意思的是，您提到了软脑膜疾病。我们关于这些药物的数据较少，但我认为无论是 T-DXd 还是图卡替尼，都有一些数据表明它们也会有效。不过显然，我们大多数患者要么是因筛查更完善而发现时为无症状性脑转移，要么为症状性脑转移。

那么，如果患者当时已有症状性脑转移，您在一线治疗阶段会采取不同的方案吗？

**O'Brien 医生：**

是的，这是一个很好的问题。因此，如果症状只是轻微的，我的处理方式可能不会有太大不同，或许会先让他们服用低剂量的类固醇，看看能否缓解症状，然后继续执行 T-DXd 的治疗方案。

但如果症状更明显、肿瘤更大，或者位于重要脑区，那我就倾向于采用局部治疗，即放疗或手术加放疗，因为我们有更多证据支持这种方法，特别是如果我们要尽快控制病情的话。

**Harbeck 医生:**

是的。我的意思是，如果患者出现孤立性 CNS 进展呢？

**O'Brien 医生:**

是的，这些就是问题，对吧？我的意思是，我认为最直接的方式就是用局部治疗来处理。但另一方面，这也涉及更广泛的问题——CNS 的远端控制以及最终的预防，这方面我们仍在探索中。但我认为这些都是重要的考虑因素。

我认为更简单的问题是：如果某人在 T-DXd 下实现了全身控制，出现 1 个、2 个或多个脑转移灶，与其从 T-DXd 转换为另一种全身治疗，不如继续使用它以维持这种全身控制。在此基础上，针对这些脑转移灶采用 SRS 进行局部治疗。

**Harbeck 医生:**

这让我想再问一个问题。如果我们决定采用立体定向放射外科治疗，有时会出现放射性坏死，这很难与寡病灶进展或受照射的转移灶区分开来。您能跟我们稍微讲讲这一点吗？您会如何处理？

**O'Brien 医生:**

是的，我的意思是，这是一个非常贴近临床实际的情境。这种情况经常出现，不仅涉及如何处理放射性坏死，还包括在查看影像时，我们究竟看到了什么？这是真正的肿瘤进展，还是放射性坏死？这里有一些背景线索。

其中之一是，放射性坏死通常在治疗后 6 个月、12 个月或更长时间才会显现。但有时我们必须使用一些先进的成像技术来尝试分辨清楚，或者给它一些时间，看看它在影像上如何变化。但这并不是一个罕见的问题。因此，高达 25% 接受 SRS 治疗的患者会出现放射性坏死；对于较大的病灶更常见，当然，对于接受过不止一次治疗的病灶也是如此。

至于预防方面，这是一个很好的问题。我的意思是，放射治疗技术及其优化确实起着一定作用。其中一些全身治疗在放疗前后的给药时机也可能起作用。至于管理方面，如果患者无症状，我们通常仅进行随访观察。我们通常只是随访影像，看看情况如何演变。

但如果有症状，我们通常会先给予短期类固醇疗程。如果患者无法耐受糖皮质激素，或者糖皮质激素确实未见疗效，那么我们可以考虑使用 VEGF 抑制剂贝伐珠单抗，该药物能带来显著的治疗反应，包括缓解症状；此外，手术或一种名为 LITT 的激光消融技术也是可选方案。

**Harbeck 医生：**

是的，谢谢。我认为这正是我们为何在多学科协作环境中必须保持沟通的绝佳例证，因为如今随着强效全身治疗手段的出现，针对脑转移患者的治疗需要考虑的因素实在太多。

**O'Brien 医生：**

同意。好了，今天的节目时间就到这里。感谢收听。希望这次病例讨论对您有所帮助。

---

**O'Brien 医生：**

这里是 ReachMD 的 CE 节目，我是 Barbara O'Brien 医生，是德克萨斯州休斯顿 MD Anderson Cancer Center 的神经肿瘤学家。

**Harbeck 医生：**

大家好，我是 Nadia Harbeck 医生。我是德国慕尼黑路德维希-马克西米利安大学附属医院乳腺中心的主任。

让我们从一个病例开始讨论。我们有一位 42 岁的女性。她最初于 2021 年 10 月被诊断患有激素受体阳性、HER2-low、1+、G3 小叶型早期乳腺癌。她接受了保乳手术，结果发现肿瘤为 T2N1，3 个前哨淋巴结中有 2 个，高风险复发评分。因此，我们给予她 6 个周期的 TC 化疗、右乳腺和区域淋巴结放疗、GnRH 加 AI，并给予辅助阿贝西利治疗，直至 2024 年 6 月。

大约 1.5 年后，她又回来了。她出现间歇性头痛。分期检查显示存在多处肝转移、转氨酶和胆红素水平升高、广泛性骨转移，以及两处大小分别为 3 毫米和 4 毫米的颅内病灶。肝活检显示激素受体阳性、HER2 2+、FISH 非扩增的转移性乳腺癌。

因此，我们认为这是一场内脏危象，已无暇采取基于内分泌的靶向治疗方案，于是根据 DB06 研究的数据，我们决定让她接受 T-DXd 作为一线治疗，并给予双膦酸盐。3 个月后的首次分期复查

显示，患者达到了良好的全身缓解。肝功能转氨酶水平下降，中枢神经系统病灶已不可见，且患者不再主诉头痛。

那么，O'Brien 医生，您会如何处理这个病例？您认为我们做得对吗？

**O'Brien 医生：**

是的，我完全同意这种处理方法。我认为这凸显了在照护激素受体阳性、我们称之为 HER2 低表达疾病的患者时的几个重要点。她的病情进展间隔似乎很短，且存在严重的肝脏病变，当然还有中枢神经系统转移。

虽然我们目前尚缺乏针对脑转移采用这种特定治疗方案的有力、高水平的直接证据，但结合 DESTINY-12 研究的结果、T-DXd 在脑转移中的获益，以及 DESTINY-6 研究中针对 HER2 低表达患者的发现，我认为这种治疗方案完全合理。而且通过密切随访，我们确实观察到该患者那两处无症状的小转移灶似乎已消退，这让我们更加确信当前的治疗方向是正确的。

Harbeck 医生，您能否回顾一些近期临床数据，这些数据证明 ADC 在激素受体阳性、HER2 低表达转移性乳腺癌中的颅内活性？

**Harbeck 医生：**

当然可以。不过，与 HER2 阳性患者的情况不同，在激素受体阳性、HER2 低表达的转移性乳腺癌领域，关于这些 ADC 活性的证据尚有限。这并非因为我认为它们无效，而是因为相关研究的设计初衷并非如此。

目前已有 3 种 ADC 在类管腔型乳腺癌领域获得注册和批准。其中包括基于 DB06 数据的一线治疗方案——德曲妥珠单抗，此外 DB04 研究也显示该药物在二线治疗中具有显著活性。此外，还有德达博妥单抗，该药基于 TROPION-Breast01 研究，获批用于二线及后续治疗。还有戈沙妥珠单抗，基于 TROPICS-02 研究，同样获批用于二线治疗。

虽然我们拥有这些试验的亚组分析数据，但我认为对于 T-DXd 而言，目前最有力的证据来自 HER2 阳性患者群体，即 DB12 研究。而且我认为没有理由认为它在 HER2 低表达患者群体中不会产生同样的疗效。所以我们也许可以稍后再讨论这个问题。

德达博妥单抗有一些来自 TUXEDO-2 的有趣数据。在三阴性活动性脑转移患者中开展的试验中，缓解率约为 37%，但只有少数患者，因此证据并不充分。不过显示出一定活性，但显然这些数据总体上也不如 T-DXd 的数据。

至于萨西图珠单抗，虽然有 TROPiCS-02 研究的亚组分析，但主要证据仍来自 ASCENT 试验中的三阴性乳腺癌患者群体。该试验中约有 12 例脑转移患者，其无 PFS 虽整体较短，但有所延长，而 OS 则与对照组相当。因此，如果要总结的话，戈沙妥珠单抗的颅内疗效似乎相对其全身活性而言较为有限。

但我认为对于 T-DXd，可以借鉴 HER2 阳性领域的大量证据，这也是我们为选择这种治疗的原因。

O'Brien 医生，您是否同意？或者您对激素受体阳性 HER2 低表达疾病中的这些 ADC 有不同的看法吗？

**O'Brien 医生：**

是的，我完全同意。我认为目前关于 T-DXd 的数据最具说服力。遗憾的是，尽管萨西图珠单抗有一项“治疗窗口期”研究显示其能进入脑转移病灶，但实际临床应用中的疗效却不尽如人意。当然，正如您提到的 ASCENT 试验，我们确实没从中看到特别令人信服的结果。

但我认为这确实为进一步探索 ADC 在脑转移中的应用打开了大门。曾经有一段时间，我们确实没想到抗体-药物偶联物由于其体积，会在 CNS 中带来很大获益，但事实证明我们正在看到这一点。我认为另一个例子是 patritumab deruxtecan，它最近在中枢神经系统转移（包括软脑膜病变）中显示出一些早期但有趣的活性。

**Harbeck 医生：**

是的，我认为您完全正确。我认为我们现在有理由相信，这些大分子药物在脑转移中可能有效。此外，我认为将至少处于脑转移稳定期的患者纳入当前的临床试验是一大进步，这有助于我们获得一些证据。

不过让我们稍微再讨论一下这个病例，O'Brien 医生：如果患者是 HER2 超低表达疾病，您会改变这种治疗策略吗？也许更倾向于局部治疗？还是您相信 T-DXd 对脑部超低表达的病灶同样有效？

**O'Brien 医生：**

这是个很好的问题。对于这些 HER2 超低表达的患者，我们目前仅有膜染色结果。我认为，根据现有部分数据，虽然这并非直接的高级别证据，但确实存在一些数据可以推断，这类患者可能确实能从中获益。

Harbeck 医生，我很好奇，对于 HER2 超低表达，您的治疗策略是什么？

**Harbeck 医生：**

没有，我完全同意。无论是中枢神经系统疾病还是全身性疾病，我的处理方式都不会改变，而且我坚信对于全身性疾病，我们应该像对待 HER2 低表达一样，对超低表达的情况进行治疗。

O'Brien 医生，如果该患者之前接受过 SRS，我们是否需要采取不同的处理方式？

**O'Brien 医生：**

我认为这取决于是用 SRS 治疗的相同病灶，还是它们现在位于不同的位置。我认为如果患者已经接受过 SRS，这表明其脑转移正在进一步发展，因此我会考虑这些脑转移的发展速度，而对我来说，这实际上可能更支持使用全身性药物治疗。

**Harbeck 医生：**

是的，我完全同意。我认为 T-DXd 对于这些患者也是一个很好的选择。您可以回去一个接一个地进行立体定向放射外科治疗。其实并没有什么限制，对吧？只要病灶较小，而且能准确定位，就可以再次进行治疗。

**O'Brien 医生：**

回想我们现在的这场对话，就在几年前，我们还无法讨论全身治疗与局部治疗的序贯安排，我认为这真是件美妙的事。能和患者坐在房间里一起畅谈，真的非常棒。

好了，今天的时间就到这里，希望这次讨论对您的临床实践有所帮助。非常感谢大家的收听。

**Levy 医生：**

这里是 ReachMD 的 CE 节目，我是 Benjamin Levy 医生。

**Khandekar 医生：**

我是 Melin Khandekar 医生。

**Levy 医生：**

很高兴您能来，Melin。让我们从一个案例开始。一名 64 岁男性患者，初诊时主诉咳嗽和呼吸困难，遗憾的是，在后续检查中发现其患有晚期肺腺癌。该患者曾有吸烟史。

经活检未发现任何基因组突变，但重要的是，检测出 HER2 3+ 高表达。由于未发现可靶向治疗的突变，该患者初期接受了化疗和免疫治疗。假设 PD-L1 为 10%。在诊断时，在化疗联合免疫治疗之前，该患者确实有一些无症状的脑转移。因此，该患者接受化疗联合免疫治疗，但不幸的是，颈部以下和胸部区域出现了疾病进展，且这些脑转移灶活动性增强，同时还出现了 CNS 进展。

以上是一个概述，涉及一般治疗策略。Melin，您会如何处理这样的患者？对于在初始化疗和免疫治疗期间出现 CNS 进展的患者，您会采取什么方法？

**Khandekar 医生：**

非常感谢，Ben。我认为这在肺癌中确实是一个常见的情况，具体处理方式取决于许多不同的因素。我认为首先要问的是，这些病灶是否已导致患者出现症状？因为这确实会影响我们后续讨论是继续采用全身治疗方案还是局部治疗方案。从局部治疗的角度来看，目前确实有非常有效的全身治疗方案，这令人欣喜。我认为对于无症状的小脑转移患者，首选化疗联合免疫治疗是一个很好的选择。

如果患者开始出现症状，我们就需要考虑局部治疗，无论是放疗，还是在某些情况下根据占位效应的程度、肿瘤大小及转移灶数量来决定是否进行手术。

另一个重要因素是患者颅外病变的进展情况。因此，如果颅外病变进展迅速，我们也必须优先处理。这实际上需要肿瘤内科与局部治疗专家（如神经外科医生或放射肿瘤科医生）进行充分讨论，共同商定如何将治疗手段有机结合，以及全身治疗可能产生的反应概率。

**Levy 医生：**

是的，太棒了。在我看来，当我们开始讨论如何管理这些中枢神经系统进展的患者时，跨学科协作将显得尤为重要。

**Khandekar 医生：**

是的，我认为这确实是希望大家能够领会的主要信息之一，即脑转移瘤的管理实际上是一项团队协作的工作。这包括肿瘤内科、放射肿瘤科、神经外科、神经肿瘤科。我们经常参考神经心理学团队的意见，了解局部治疗对神经功能和生活质量的潜在影响，因为最终这些都可能受到脑部治疗的影响。这取决于转移灶的位置、大小、水肿程度以及是否需要使用类固醇，而这些决策最好由团队共同制定，因为我们所做的所有选择之间都存在相互影响。

**Levy 医生：**

是的，我想我们还需要记住，该患者有 HER2 3+ 过表达，问题在于德曲妥珠单抗在此情况下应如何发挥作用？正如您所提到的，这是医学肿瘤科与放射肿瘤科之间需要讨论的问题。目前已有充分数据表明，对于 HER2 3+ 的患者，在 chemo-IO 后使用德曲妥珠单抗效果良好。这是一个需要考虑的因素。

我们已经获得了 DESTINY-Lung01 研究的数据，以及 DESTINY-Lung03 和 DESTINY-PanTumor 研究的数据。总的来说，HER2 过表达且为 3+ 的肿瘤患者，在颈部以下的全身范围内应答率超过 50%，并且我们也看到这些患者的脑部应答。因此，我认为非常重要的是，[德曲妥珠单抗] 是一种具有活性且具有 CNS 渗透性的药物。我们需要更多关于这方面的数据，但这进入了我们是否进行放疗的讨论。我们是否使用德曲妥珠单抗？我们该如何综合考虑这些因素？

**Melin**，如果该患者既往接受过立体定向放疗，或者假设患者在诊断时有多个脑转移灶，决定先对这些脑转移灶进行 SRS，然后现在在化疗-IO 后出现 CNS 进展，这会如何改变您的考量？

**Khandekar 医生:**

是的，我们肯定会考虑这一点，这实际上取决于 CNS 进展的性质。因此，如果出现局部进展，而我们确信，这往往是一个问题，我们所观察到的局部变化究竟是治疗效果，还是放射性坏死？是否为真正的疾病进展？是否存在多个新发病灶？如果已经进行了放射外科手术，我倾向于认为再做更多的放射外科手术没有意义，我们必须考虑替代方法，而不是针对新发病灶。

**Levy 医生:**

您是更常采用全脑放疗，还是会尽力采用其他策略来避免这样做？这种情况在您的临床实践中有多常见？

**Khandekar 医生:**

这是一个很好的问题，我想说的是，在过去十年或更长时间内，这一领域已取得显著进展。

最近，Dana-Farber 癌症研究所和布莱根妇女医院的 Ayal Aizer 博士在《美国医学会杂志》(JAMA) 上发表了一项试验，该研究纳入了最多 20 个脑转移灶的患者，将他们随机分配至海马回避的全脑放射治疗组与放射外科手术组，结果显示选择放射外科手术、避免全脑放射治疗并不会降低生存期，并且在多项生活质量指标上有显著改善。

我认为，这充分证明了应尽可能减少全脑放疗的使用。当然，对于转移灶数量较多的患者，我们仍会考虑采用全脑放疗。我曾治疗过脑转移灶多达 40、50、60、70 个患者。

**Levy 医生:**

是的，我们某种程度上也参与了您的治疗历程。我认为我们的放射肿瘤科医生当然也赞同在可能的情况下尽量避免。并不是说您可以一直避免，而是要真正尝试部署其他策略来避免这种情况。

这在医学肿瘤学领域也日益成为核心议题，因为我们在肺癌中发现的某些突变表明，如果采用靶向治疗，由于其对中枢神经系统的渗透性极佳，我们确实可以设法避免这种情况。

我们可以稍微调整一下这个病例。这里有很多关于肿瘤内科的问题。如果该患者有 HER2 突变，我们该怎么办？这无疑会使我们的治疗方案发生重大变化。对于在可能的化疗-IO 或甚至德曲妥珠单抗治疗期间出现 CNS 进展的患者，这将为使用一些已在该领域获批的新型酪氨酸激酶抑制

剂提供机会。当然，CNS 缓解率为 40%、50%、60%，这可能使患者免于接受放疗。显然，HER2 突变与 HER2 过表达略有不同。

此外，如果这位患者存在 HER2 扩增，这里给在场的肿瘤内科医生提个小建议：我不确定我们是否真的知道如何治疗 HER2 扩增的肺癌。对于 HER2 过表达 3+ 的情况，我们当然知道德曲妥珠单抗是一种可选方案。它具有潜在的 CNS 穿透性。对于 HER2 突变型肺癌，我们知道德曲妥珠单抗无疑是一种选择，但现在还有其他 TKI 也发挥着作用，它们不仅能带来显著的疗效改善，还具有中枢神经系统渗透性。

这是一个非常令人振奋的时刻。Melin，关于这个病例，您还有什么补充吗？

**Khandekar 医生：**

我认为您一针见血地指出了我们正处于一个新时代。现在我们可以利用全身治疗非常有效地治疗脑部微小病灶和小型病灶，这确实让我们能够减轻大范围放疗所带来的部分毒性反应。这再次凸显了协作治疗的重要性。我认为，针对这些患者开展多学科讨论，力求在疾病控制和生活质量两方面为每位患者制定最优方案，这一点至关重要。

**Levy 医生：**

总结得很好。那么，我们今天的时间就到这里。我们希望您觉得这次病例讨论很有帮助，非常感谢您的倾听。

---

**Levy 医生：**

这里是 ReachMD 的 CE 节目，我是 Benjamin Levy 医生。

**Khandekar 医生：**

我是 Melin Khandekar 医生。

**Levy 医生：**

Melin，很高兴您能来。Melin，让我们从一个病例开始，以便展开讨论。这是一名 64 岁、从不吸烟的患者，因咳嗽及非自愿性体重减轻约 10 磅而前往其初级保健医生处就诊。不幸的是，检查

显示右上叶肿块，以及骨转移和肝转移。她的脑部 MRI 为阴性。进行了活检并发现 EGFR 致敏突变，因此决定开始奥希替尼联合化疗，参照 FLAURA2 方案。

该患者对这一治疗方案反应良好，但遗憾的是，病情不仅在肺部和肝脏出现进展，还出现了新的脑转移。

所以，Melin，这是非常常见的情形。您会如何处理这个病例？我们将讨论下一线治疗可能是德达博妥单抗，而这也是其获批的适应证。但您的门诊里有一位患者出现颅内进展，而一开始并没有脑转移。您会如何与患者一起讨论并做出这一治疗决策？

**Khandekar 医生：**

谢谢您，Ben。我认为这是一个很遗憾经常被提及的问题，我们总是试图思考如何最大化治疗的总体获益并最小化危害？我们需要联合多种治疗方案，还是可以选择一种在两个领域都有效的治疗方案？我认为，部分决策会受到患者具体症状的影响。

因此，这需要我们与肿瘤内科团队、神经科医生以及神经外科医生进行沟通，共同制定一个联合治疗方案。

但也许，Ben，您可以回顾抗体-药物偶联物在 EGFR 突变转移性非小细胞肺癌中的活性的临床数据，这为我们提供了基线数据；从局部治疗角度，我们需要这些输入来为选择提供依据。

**Levy 医生：**

在 EGFR 突变型肺癌的 ADC 中，最核心的是德达博妥单抗。这是一种 TROP2 ADC，已在肺癌中广泛研究，并且在 EGFR 领域确实表现良好。我们在 EGFR 肺癌领域使用德达博妥单抗获得的数据来自 TL05 和 TL01 研究的汇总分析。

核心要点在于，该分析合并了两项不同研究中接受德达博妥单抗单药治疗的 EGFR 阳性患者数据，共纳入约 117 名患者进行评估。在汇总分析中，对于 EGFR 阳性且在接受 TKI 和化疗后病情进展的患者，单药德达博妥单抗的客观缓解率超过 40%。无 PFS 约为 6 个月，OS 超过 1 年，具体为 15 个月。因此，由于这项汇总分析数据，德达博妥单抗获批用于携带 EGFR 敏化突变且在接受第三代 TKI 和化疗后疾病进展的患者。

还有一个新成员，一种新兴的 ADC，称为 **sacituzumab tirumotecan**。这是另一个正在 EGFR 领域研究的 TROP2 ADC。还有两项研究值得提及。其中一项是 **OptiTROP-Lung03**，该研究在 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者中比较了该化合物与多西他赛的三线治疗，结果显示 PFS 改善，并呈现 OS 改善趋势。

然后最近，**OptiTROP-Lung04** 研究了 **sac-TMT** 对比化疗作为接受第三代 TKI 治疗后出现疾病进展的 EGFR 阳性患者的二线治疗。同样，这里有非常有趣的趋势：PFS 有所改善，OS 也显示出改善趋势。该药已获得 FDA 的优先审查，因此我们需要观察 **sac-TMT** 将如何被纳入治疗选择，以及它将如何被利用、与我们使用德达博妥单抗的方式相比如何。内容相当丰富。

但当然，正如您提到的，**Melin**，我们必须相互讨论您会如何处理这个问题；同时我们也会告诉您，这些药物可能具有中枢神经系统渗透性，并把这些内容充分梳理清楚。

**Khandekar 医生：**

是的，我认为这是个很好的观点。我们也非常高兴看到，许多 ADC 在颅内均观察到了疗效反应，不过需要注意的是，我们需要更多数据来进一步了解哪些患者更可能对此产生反应。

如果能通过仅使用一种疗法（同时针对颅内和颅外病灶）来最大限度地降低毒性，那便是最佳选择。但我们也随时准备根据需要介入并采用放疗。

**Levy 医生：**

是的，让我们回过头来再看这个病例，以及肿瘤内科和放射肿瘤科之间的另一个讨论。如果这位患者基线时存在脑转移，请记住，在我之前介绍的病例中，患者基线时并没有脑转移，但假设是一位基线时存在脑转移的 EGFR 阳性患者。这些 EGFR 阳性患者是否仍有机会提前进行放疗？是否还有其他情况下会采取这种做法？

**Khandekar 医生：**

这是个很好的问题。正如您所说，这是一个很好的例子，为了让患者的毒性负担更低，我们看到这些患者的管理方式发生了彻底变化，例如，我们非常放心从 EGFR 靶向 TKI 开始。我们有很多数据。

我认为我们面临的问题是，其中许多人将来某个时候仍需接受放疗。那么，采用放疗干预的最佳时机是什么？

Levy 医生，如果该患者接受过一线 amivantamab lazertinib，您会怎么做？

### **Levy 医生**

我认为，如果患者接受了 MARIPOSA 的 amivantamab 和 lazertinib 方案，我们显然可能希望首先进行化疗。在这种情况下，如果同时出现 CNS 进展，我肯定会寻求放射肿瘤科医生的意见，因为正如我们所知，化疗药物其实很难有效穿透脑部，因此这正是我希望与放射肿瘤科医生通力合作的机会。

让我们再回过头来。如果该患者既往接受过立体定向放疗，会怎样？这种情况很常见；你刚才在谈论 ADC 时也提到了这一点。关于放射性坏死的风险，您需要了解哪些信息？

### **Khandekar 医生：**

这是一个棘手的问题，我们在患者中看到了这个问题，因为人们在全身治疗方面效果更好，生存期更长。但我们对辐射坏死的了解是，这是在对大脑进行放射外科治疗后可能出现的晚期效应。有报告称，接受 ADC 的人群中这种情况的发生率有所增加，但尚不清楚这是否是所有 ADC 的类效应。这是否取决于靶点或所递送的有效载荷？

我想说另一个值得关注的大领域是我们如何诊断它？因为这个问题经常会出现。这是治疗进展还是放射效应？这是坏死还是疾病？我们如何确定这一点？人们研究了许多不同的成像方式。遗憾的是，目前尚无任何一种检查方法能给出确切答案，通常需要通过时间的考验和临床表现来判断。尽管我们正在探索新的检查方法来评估这一问题，但这仍是一项持续进行的工作，我们需要更完善的诊断工具。

Levy 医生，如果治疗目标是快速实现全身控制而非颅内控制，您会如何使用二线治疗？

**Levy 医生:**

这是一个非常棘手的问题，这也是我们一直在讨论的。您如何在颈部以下与大脑中的肿瘤之间确定优先级？这也是我经常与放射肿瘤科医生讨论的话题。我们该怎么做？

如果我觉得我们需要更好地控制肝脏和肺部的情况，这显然是使用 ADC 的机会，比如 TROP2 ADC（如德达博妥单抗），希望它能穿透血脑屏障进入大脑。然而，对我来说，CNS 才是优先考虑的。我的意思是，如果患者的 CNS 疾病未得到控制，那么无论颈部以下的肺和肝脏情况如何，我在这里都会非常依赖放射治疗手段来帮助控制大脑中的情况。这才是首要任务。

**Khandekar 医生:**

我完全赞同这一点，这确实需要讨论，我们依靠这种开放的沟通来尽力为患者争取最大利益。在这些棘手的场景中，每个人情况不同，每位患者情况不同，我们只是尽力进行讨论。

**Levy 医生:**

好，我们今天的时间就到这里。我们希望您觉得这次病例讨论有所帮助，感谢您的收听。

---

**Levy 医生:**

这是 ReachMD 上的 CE，我是 Benjamin Levy 医生。今天我将讨论采用多学科团队方法管理脑转移的策略。

我们需要记住，脑转移瘤的发病率在全球范围内呈上升趋势，据报告，25% 的癌症患者会出现颅内转移。当然，这在一定程度上与靶向治疗和免疫治疗取得的显著成效有关，这些疗法延长了患者的生存期，但矛盾的是，这也导致了脑转移的发生率增加。因此，如何管理这一问题已成为当前的核心议题。

在考虑脑转移的管理策略时，我们需要综合考量多方面因素。我们需要综合考量脑转移灶的大小、数量、位置、伴随症状，以及是否存在可干预的突变，同时必须牢记，与患者共同决策至关重要。因此，这已不像过去那样简单。这变得更加复杂、更需细致考量且更具个体化，但这当然也带来了更好的治疗效果。

当然，当我们考虑这一点时，需要群策群力并采取多学科的方法，其中包括肿瘤内科、放射肿瘤科、神经外科、神经肿瘤科，以及重要的支持学科，帮助患者渡过难关。

过去，治疗主要依赖放射肿瘤学方法和手术，但新型治疗手段的出现彻底改变了局面。从肿瘤内科的角度来看，我们需要记住，不同的药物具有不同的 CNS 渗透性和不同的 CNS 活性。当然，靶向治疗正引领着这一领域。靶向治疗彻底革新了脑转移患者的治疗算法和治疗模式。我们知道，这些药物（即小分子抑制剂）具有穿过血脑屏障的能力，并在脑内引发显著且持久的反应。但需要注意的是，并非所有靶向疗法都一样。有些药物的 CNS 渗透性优于其他药物。我认为，在考虑将这些特定疗法应用于临床时，这一点至关重要。

第二点需要记住的是，某些并非靶向疗法的新药，例如双特异性抗体、抗体药物偶联物，甚至免疫疗法，这些药物确实具备或已显示出穿透中枢神经系统并产生颅内反应的能力。虽然总体而言，其颅内反应率通常不如靶向疗法高，但请记住，其中部分药物确实能进入大脑，并可能延缓放疗的必要性。

因此，在考虑使用这些药物时，查阅相关资料至关重要。我经常收到关于此类药物的第二诊疗意见，其疗效之显著常令我与主治肿瘤科医生都感到惊讶。再次强调，这始终需要与放射肿瘤科医生和神经外科医生进行沟通。

从放射肿瘤学角度来看，我们需要记住，放疗也有不同的模式。其中包括立体定向放射外科。有一种名为“伽马刀”的精密立体定向放射外科。此外，还有全脑放疗。现在，全脑放疗不是我们经常使用的治疗方式，但也有海马保护的全脑放疗，可能有助于保留神经认知功能。因此，同样重要的是，要了解放射肿瘤学也有不同的治疗方式。

最后，在神经外科领域，这些技术也取得了进展。我们需要牢记，根据病灶位置及邻近解剖结构，部分患者可能适合接受神经外科手术。

因此，所有这些决策都需要针对患者进行细致、个性化、因人而异的考量。患者筛选对于确定谁将接受何种治疗至关重要。我们需要优先考虑治疗效果，但同时必须将治疗效果与毒性反应及患者安全相结合。再次强调，要了解如何最好地治疗这些患者，需要多方协作。我们需要记住，无论采用何种治疗方案，治疗后都必须妥善处理这些治疗方式带来的毒性反应，无论是放射性坏

死，还是在 TKI 疗效不佳时可能出现的疾病进展。这些都是非常重要的考虑因素。而且，我们如何同时做到这两点？是否要同时进行放疗和全身治疗？这正是需要采取多学科协作方法的地方。

我的发言时间已到。希望我的分享能给大家带来一些思考。感谢收听。