

腦部放射治療對於處理具表皮生長因子受體突變之 非小細胞肺癌腦轉移患者的角色

張書豪^{1,2,4} 陳依伶^{3,4}

¹ 澄清綜合醫院內科部重症醫學科

² 澄清綜合醫院內科部胸腔內科

³ 澄清綜合醫院內科部過敏免疫風濕科

⁴ 澄清綜合醫院內科部

摘要

肺癌是台灣癌症死亡的主要原因。表皮生長因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)突變，主要為exon 19 deletion和exon 21 L858R突變，在東亞是46.7%的非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者的已知致癌驅動因子。具EGFR突變之NSCLC患者的腦轉移累積發生率比EGFR野生型(wild-type)患者還高。由於具EGFR突變之NSCLC患者的存活期不斷改善，腦轉移的處理成為一更大的挑戰。放射治療(radiotherapy, RT)無論是全腦放療(whole brain radiotherapy, WBRT)還是立體定位放射手術(stereotactic radiosurgery, SRS)，是治療腦轉移的主要方法。第一代和第二代tyrosine kinase inhibitors (TKIs)已被證實在治療具EGFR突變之腦轉移具有療效。Osimertinib是第三代EGFR TKI，也已被證實在第一線治療具EGFR突變之晚期NSCLC及具有T790M抗藥突變的患者中具有效益且有顯著中樞神經系統活性。在這幾代EGFR-TKI的發現和發展之後，因為單獨使用EGFR-TKI已可顯著提高這些患者的腦轉移治療效益，腦部放射對未經治療的EGFR突變NSCLC腦轉移患者的臨床價值因此產生了爭議。然而，合併EGFR TKI和腦部放射治療的組合是否比單獨使用EGFR-TKI有更好的效益仍不清楚。在這裡，我們回顧了前期腦部放射治療合併EGFR-TKI與單獨使用EGFR-TKI以治療EGFR突變之晚期NSCLC腦轉移患者的相關文獻來探討前期腦部放射治療的角色。

關鍵字：非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor)
腦部放射治療 (brain radiotherapy)
腦轉移 (brain metastasis)

前言

癌症為台灣十大死因之首，其中肺癌又為癌症死因第一名。據衛生福利部國人死因統計資料於民國 110 年台灣癌症死亡原因中有 10040 人死於肺癌，男性及女性十大癌症死因第一名皆為肺癌，每十萬人口中有 42.8 人死於肺癌¹。84% 的肺癌為 NSCLC，大部分病人被診斷時都已是疾病晚期，即使目前的醫療在診斷及治療已有長足進步，NSCLC 的預後仍然不佳，整體 5 年存活率約為 21%²。NSCLC 的特徵是容易發生中樞神經系統的轉移，大約 25-50% 的患者在疾病過程中會發生腦轉移³，而具有 EGFR 突變的患者比 wild type EGFR 突變患者更容易發生腦轉移⁴。腦部放射治療為處理腦轉移的標準治療方式，但其對存活期的益處相對的也有可能付出神經認知功能損傷的代價。在具 EGFR 突變的晚期 NSCLC 患者的第一線治療上，EGFR TKI 已被證實和化學治療相比有較好的效果且有較佳的中樞神經系統治療效益⁵⁻¹⁰。因此，發生腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者是否可依靠單獨 TKI 治療而延後腦部放射治療的時間點來避免神經學後遺症是近來被關注的問題，尤其是進入了第三代 EGFR TKI 的時代，其對中樞神經系統轉移病灶的治療效果又更進一步，腦部放射治療的時機可能又會有所轉變。在此，我們回顧與此議題相關之文獻，文獻來源為 PubMed 資料庫關於 (1)EGFR 與 NSCLC 及腦轉移之間的關係 (2)TKI 與 RT 的關係 (3)TKI 對 NSCLC 腦轉移的治療效益 (4) 在具 EGFR 突變 NSCLC 腦轉移患者使用單獨 TKI 比較 TKI 合併 RT 之隨機對照試驗或觀察性試驗。搜尋關鍵字包含 NSCLC, brain metastasis, EGFR, TKI, brain radiotherapy, WBRT, SRS。其中探討單獨 TKI 及 TKI 合併 RT 的效益比較文獻選擇的準則為 (1) 於診斷 NSCLC 時已發生腦轉移 (2) 治療處置為單獨 TKI 與合併 TKI 及 RT 之比較 (3) 主要指標包含整體存活期 (overall survival, OS) 或顱內無惡化存活期 (intracranial progression free survival, iPFS) (4) 患者需有檢測是否具有 EGFR

突變。而無法獲得全文、病例報告、無對照試驗或無 EGFR 檢測之研究文獻會被排除。藉此探討腦部放射治療於有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者的角色。

EGFR 與肺癌的關係

EGFR 是一種跨膜酪氨酸激酶受體 (transmembrane tyrosine kinase receptor)，會活化 Jak, PI3K, ROS 及 RAS 路徑進而影響細胞的存活^{11,12}。NSCLC 東亞族群病人有 46.7% 具有 EGFR 突變¹³，其中最常見的突變為 exon 19 deletion 及 exon 21 L858R 點突變^{14,15}。在治療方面，目前有不同世代的 EGFR TKI 可供使用，如第一代的 gefitinib、erlotinib，第二代的 afatinib 及第三代的 osimertinib。具有 EGFR 突變的晚期 NSCLC 患者中，第一代及第二代 EGFR TKI 用於第一線治療已被證實和化學治療相比有較好的效益⁷⁻¹⁰。在第一代及第二代 EGFR TKI 治療之中，患者發生疾病惡化大部分是由於 exon 20 Thr790Met (T790M) 點突變所造成，在 Kuiper et al. 的報告中經 TKI 治療後的病人再次切片檢查有 52% 發生 T790M 突變¹⁶。發生 T790M 突變後，第一代及第二代 EGFR TKI 就會失去其治療效果，而第三代 EGFR TKI osimertinib 在 T790M 突變的患者仍有其治療效益。目前 EGFR TKI 的藥物發展使具 EGFR 突變之晚期 NSCLC 患者有更長的存活期，隨著更長的存活期而來的，是病程中要面臨的腦部轉移問題。

EGFR 突變與腦轉移的關係

一、EGFR 突變對腦轉移發生率之影響

腦轉移在 NSCLC 是常見的問題並且具有不良預後，在 NSCLC 被診斷時有 11.2%-26.3% 已發生腦轉移^{17,18}。具 EGFR 突變的患者比 wild type EGFR 突變患者更容易發生腦轉移，尤其是在疾病的過程中⁴。三年累積腦轉移發生率在具 EGFR 突變患者為 29.4%-60.3%，而在 wild type EGFR 突變患者為 22%-28.2%¹⁹。在 Rangachari

et al. 的研究中，於存活的晚期具 EGFR 突變 NSCLC 患者中，隨著存活時間越長，腦轉移發生率也逐漸提升，第一年至第五年發生率分別為 34.2%，38.4%，46.7%，48.7% 及 52.9%²⁰。Han et al. 的研究指出在第 I-IV 期的患者中，在剛診斷時即有腦轉移的患者於具 EGFR 突變和 wild type EGFR 突變的患者分別為 23.1% 及 11.1%。具 EGFR 突變的患者其第一年至第三年腦轉移累積發生率為 15%，37.7% 及 53.3%，而 wild type EGFR 突變患者為 4.2%，18.7%，22% ($p=0.001$)²¹。Lee et al. 的研究分析 22458 位無腦轉移晚期 (IIIB-IV) NSCLC 患者接受標靶治療或化學治療後之腦轉移累積發生率，接受標靶治療的患者第 1 及第 3 年累積腦轉移發生率高於接受化學治療患者 (第 1 年：8.7% vs. 3.8%；第 3 年：17.2% vs. 5.0%； $p<0.001$)。其中因研究的資料庫無基因突變資料，接受標靶治療的患者被認為具有 EGFR 或 ALK 突變²²。在 Hsu et al. 的研究也有相似的結果，在轉移性 NSCLC 被診斷時，30.6% 具 EGFR 突變及 25.1% wild type EGFR 患者發生腦轉移 ($p=0.36$)，雖沒有顯著差異但第一年及第三年的腦轉移累積發生率在 EGFR 突變的患者是比 EGFR wild type 患者顯著提高的，分別為 39.0% vs. 28.1% ($p=0.041$) 及 39.2% vs. 28.2% ($p=0.03$)。Exon 19 及 Exon 21 兩種亞型發生腦轉移的比率是沒有差異的¹⁸。而在 Fujita et al. 的回溯性觀察研究中也是類似的發現，被診斷 NSCLC 時有腦轉移的患者在具 EGFR 及 EGFR wild type 分別為 12.7% 及 15.9%，但具 EGFR 突變患者腦轉移比率會在 2-3 年內快速上升到接近 50% 而 EGFR wild type 上升較少約為 30%。大部分的腦轉移都發生在診斷 NSCLC 的 2-3 年內²³。上述研究中在具 EGFR 突變的患者中絕大部分都是接受 TKI 治療的^{18,21-23}，可得知即使在 TKI 治療之下，具 EGFR 突變之患者仍比 EGFR wild type 患者有較高之機率發生腦轉移。

何種 EGFR 突變比較會發生腦轉移目前並沒有定論。Ma et al.，Zhou et al.，Patel et al. 的研究中顯示 L858R 突變有較高的風險發生異時性 (metachronous) 腦轉移²⁴⁻²⁶，在 Heon et al. 及

Iuchi et al. 的研究中為 exon 19 deletion 有較高風險發生腦轉移^{27,28}，而在其他數篇研究中則沒有差異^{21,29-31}。

二、EGFR 突變對發生腦轉移時間的影響

Stanic et al. 的研究顯示具 EGFR 突變患者發生腦轉移中位時間比 wild type EGFR 突變患者還要長 (25.8 vs. 11.8 months, $p=0.002$)³²，會呈現這樣的結果作者認為主要的原因是具 EGFR 突變的患者接受 TKI 治療後存活的時間較長，而 EGFR wild type 的患者大部份在一年內死亡而沒有機會發展出腦轉移。而在 Heon et al. 的研究中，第四期或復發的具 EGFR 突變無腦轉移 NSCLC 患者接受 EGFR TKI 治療後發生腦轉移的中位時間比接受化學治療的患者還要長 (56.0 months vs. 31.6 months, $p=0.010$)，顯示 EGFR TKI 可能具有延緩腦轉移的角色⁵。然而在 Beak et al. 的研究中具 EGFR 突變患者發生腦轉移的中位時間和 wild-type EGFR 突變患者是沒有差異的 (13.4 months vs. 8.8 months, $p=0.229$)³³。另一方面，在 Hsiao et al. 的研究中則呈現相反的結果，具 EGFR 突變的患者發生後續腦轉移的時間是較短的³⁰。其研究提出的解釋是具 EGFR 突變的癌細胞會增加細胞轉移性及提升 vimentin protein，而此 vimentin protein 和上皮-間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有關。因此 EGFR 突變癌細胞較易因 EMT 所調節的癌細胞擴散機制而發生轉移³⁰。目前的研究結論在 EGFR 突變與發生腦轉移的間隔時間長短並不一致仍存有爭議。

三、EGFR TKI 治療對具 EGFR 突變患者發生腦轉移的影響

Xu et al. 的研究探討具 EGFR 突變之第 II-III A 期 NSCLC 患者於手術後接受 EGFR TKI 或化學治療的效益，EGFR TKI 組別可顯著提高無病存活期 (28.7 months vs. 18 months, $p=0.0054$)，但其中 EGFR TKI 組有 27.4% 發生腦轉移而化學治療組為 24.1%，並無統計上差異 ($p=0.611$)³⁴。Ouyang et al. 研究具 EGFR 突變的 IIIB-IV 期 NSCLC 患者接受 EGFR TKI 或化學

治療之後的異時性腦轉移發生率，在單變異分析中，接受 EGFR TKI 的患者發生腦轉移的風險較低 (Hazard ratio(HR)=2.296, 95% CI: 1.050-50.18, $p=0.037$)，但在多變異分析中則沒有差異 (HR=0.054, 95% CI:0.153-1.660, $p=0.260$)²⁹。Heon et al. 比較 EGFR TKI 與化學治療在具 EGFR 突變之晚期 NSCLC 患者對於中樞神經系統惡化的風險，第 6，12，24 個月的中樞神經系統惡化累積風險在標靶治療患者為 1%，6%，21% 而在化學治療患者為 7%，19%，32% ($p=0.026$)⁵。Hsiao et al. 的研究中，105 位無腦轉移的具 EGFR 突變 IIIB-IV 期 NSCLC 患者，33 位接受 EGFR TKI 治療而 72 位非 TKI 治療，結果在 TKI 治療組有較高的異時性腦轉移發生率 (54.5% vs. 29.2%, HR=2.10, 95% CI: 1.15-3.82, $p=0.015$)³⁰。目前的研究顯示 EGFR TKI 治療對於發生異時性腦轉移的影響其結果仍不一致，雖然 EGFR TKI 對腦轉移有其治療效益，但仍然無法預防腦轉移的發生。

四、有無 EGFR 突變對腦轉移患者預後的影響

在 Han et al. 的研究中，具 EGFR 突變的腦轉移患者之 OS 比 wild type EGFR 突變患者還要長 (23.8 vs. 14.2 months, $p=0.028$)²¹。同樣地在 Hsu et al. 的研究中，從被診斷腦部轉移之後的 OS，具 EGFR 突變比 wild type EGFR 突變患者還長 (12.4 vs. 5.8 months, $p=0.002$)¹⁸。

同時性 (synchronous) 腦轉移是指於診斷時即發現有腦轉移，而異時性 (metachronous) 腦轉移是指在診斷肺癌後疾病過程中發生腦轉移，兩者影響預後的程度也有所不同。Baek et al. 研究晚期 NSCLC 患者發生腦轉移與 EGFR 突變的關係，發生腦轉移後的 OS 在具 EGFR 突變患者是較長的 (25.7 vs. 3.8 months, $p<0.001$)，其中同時性腦轉移患者是類似的結果 (25.7 vs. 6.8 months, $p<0.001$)，但在異時性腦轉移患者其腦轉移後之 OS 則沒達到顯著意義 (14.6 vs. 2.5 months, $p=0.230$)³³。在 Stanic et al 的研究中同時性腦轉移患者的腦轉移後 OS 也是在具 EGFR 突變患者較長 (12.6 vs. 6.8 months, $p=0.005$)，而在

異時性腦轉移患者中，具 EGFR 突變與 EGFR wild-type 則沒有差異³²。

五、腦轉移時間及數量對具 EGFR 突變患者的預後影響

在 Su et al. 的研究指出具 EGFR 突變且無同時性腦轉移的晚期 NSCLC 患者之無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 及 OS 比有同時性腦轉移患者佳 (median PFS: 12.2 vs. 8.9 months, $p<0.001$; median OS: 35.5 vs. 22.1 months, $p=0.015$)³⁵，顯示於診斷時即有腦轉移的患者有較差的預後。腦轉移的數量也影響著患者的預後，EGFR 突變患者發生單一腦轉移及多發腦轉移的存活期分別為 33 及 18 個月，而在 EGFR wild-type 患者分別為 18 及 12 個月，顯示有 EGFR 突變比 wild type EGFR 突變有較好的預後，而多發腦轉移有較差的預後²³。

EGFR TKI 於 EGFR 突變 NSCLC 之中樞神經系統治療效益

隨著 EGFR TKI 的治療發展，具 EGFR 突變之 NSCLC 患者能存活更長的時間，也使得有更多患者須面臨中樞神經系統轉移造成疾病惡化的問題。以往 NSCLC 主要造成死亡的因素為呼吸衰竭，而在 EGFR TKI 的時代，NSCLC 相關的死亡因素已有所不同，具 EGFR 突變之 NSCLC 患者比 EGFR wild type 的患者有更多的比例因中樞神經系統疾病惡化而死亡 (44.8% vs. 8.3%, $p<0.001$)³⁶。會造成如此轉變的原因可能有以下解釋：TKI 對血腦障壁的穿透力不佳，轉移病灶的內在抗藥性，較長的存活期以及具 EGFR 突變患者有較高的比率發生腦轉移。

與化學治療相比，第一代及第二代 EGFR TKI 已證實有較好的中樞神經系統治療效果^{5,6}。Gefitinib 是第一代 EGFR TKI，它是血腦障壁中 P-glycoprotein 輸出幫浦的受質，因此它在腦中的穿透率不高，約為 1%³⁷。儘管如此，gefitinib 在具有 EGFR 突變的腦轉移 NSCLC 患者仍展現出治療腦部轉移的效益。在 Iuchi et al. 的第二期研究中，41 位具 EGFR 突變之腦轉移 NSCLC 患者接受單獨 gefitinib 每日 250mg

治療，客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為 87.8%，其中 31.7% 完全反應而 56.1% 部分反應。中位 PFS 為 14.5 月而中位 OS 為 21.9 月。次族群分析中，exon 19 deletion 比 L858R 在 PFS($p=0.003$) 或 OS($p=0.025$) 都有較好的預後³⁸。

Porta et al. 的回溯性研究中，69 位有腦轉移的 NSCLC 患者接受 erlotinib 治療，其中 17 位具有 EGFR 突變。具 EGFR 突變的患者之 ORR 為 82.4%，而無 EGFR 突變患者無治療反應。中位顱內惡化時間於具 EGFR 突變患者為 11.7 個月而未知或無 EGFR 突變患者為 5.8 個月 ($p<0.05$)。OS 於此兩組患者分別為 12.9 個月及 3.1 個月 ($p<0.001$)³⁹。

一回溯性研究比較第一代標靶藥物 (gefitinib 或 erlotinib) 與化學治療在具 EGFR 突變之晚期 NSCLC 患者對於中樞神經系統惡化的風險。在 25 個月追蹤後，33% 使用標靶藥物及 48% 使用化學治療的患者發生中樞神經系統惡化，第 6，12，24 個月的中樞神經系統惡化累積風險在標靶治療患者為 1%，6%，21% 而在化學治療患者為 7%，19%，32% ($p=0.026$)，可見在具 EGFR 突變患者中，第一代標靶藥物比化學治療有較佳的中樞神經系統治療效益⁵。

Afatinib 是第二代 TKI，可選擇性且不可逆地阻斷 EGFR，HER2，HER4 激酶活性。LUX-Lung 3 及 LUX-lung 6 為 afatinib 治療具 EGFR 突變之晚期或轉移性 NSCLC 的第三期臨床試驗，次族群分析無症狀腦轉移患者中，與含鉑的化學治療相比，PFS 在 LUX-Lung 3 中 afatinib 組別有較長的傾向 (11.1 vs. 5.4 months, $p=0.1378$)，而在 LUX-Lung 6 中為 8.2 vs. 4.7 months, $p=0.1060$)。雖未達顯著差異，但將兩者合併分析後，afatinib 比化學治療對於具 EGFR 突變腦轉移之 NSCLC 患者有較佳的 PFS (8.2 vs. 5.4 months, $p=0.0297$)。值得注意的是，afatinib 對於 PFS 的效益在先前有接受 WBRT 的患者較為明顯 (13.8 vs. 4.7 months, $p=0.0767$)，而沒有接受 WBRT 的患者效益較小 (6.9 vs. 5.4 months, $p=0.2222$)^{8,6}，顯示合併 TKI 及 RT 可能比單獨 TKI 有較佳效益。

BRAIN study 為第三期隨機對照試驗，收錄具 EGFR 突變且至少有 3 個腦轉移的 NSCLC 患者，其中 85 位接受 icotinib 治療，73 位接受腦部放射治療及化學治療。以 icotinib 治療的患者有較佳的中位 intracranial PFS (iPFS, 10.0 vs. 4.8 months, $p=0.014$)，顯示 EGFR TKI icotinib 比放射治療合併化學治療有較佳的治療腦轉移效益⁴⁰。

Su et al. 的回溯性研究比較 gefitinib，erlotinib 及 afatinib 來預防及治療腦轉移於 EGFR 陽性晚期 NSCLC 患者，afatinib 比 gefitinib 有較好的腦轉移預防效果 (腦轉移累積發生率, HR 0.49; 95% CI 0.34-0.71, $p<0.001$)，但一開始即有腦轉移的患者，三種 EGFR TKI 治療的 PFS 及 OS 並無差異³⁵。

第一代 EGFR TKI 對血腦障壁的穿透力較差而大大地影響對腦轉移病灶的治療效果。與第一代或第二代 EGFR TKI 比起來，第三代 EGFR TKI 在動物實驗中顯示有較好的血腦障壁穿透力⁴¹。Osimertinib 為一第三代 EGFR TKI，在 AURA 3 隨機第三期試驗中，osimertinib 用於先前已使用 TKI 治療後產生抗性之 EGFR T790M 陽性病人比使用 pemetrexed/platinum 有更好的中樞神經系統效益 (iPFS: 11.7 vs. 5.6 months, $p=0.004$)⁴²。而在另一研究中，先前已使用 TKI 治療後產生抗性之 EGFR T790M 陽性病人若合併無症狀之腦部轉移，osimertinib 也展現出有意義的效益，其疾病控制率達 94% 而中樞神經系統的 ORR 為 54%⁴³。

在 FLAURA 隨機試驗中，比較 osimertinib 與第一代 EGFR TKI 用於晚期 EGFR 陽性 NSCLC 患者的效益，在中樞神經系統效益方面顯示 osimertinib 有較佳的顱內反應率 (66% vs. 43%) 和較低的中樞神經系統惡化率^{44,45}。

Zhou et al. 的研究比較具 EGFR 突變無腦轉移之晚期 NSCLC 患者接受第一代或第三代 TKI 後於預防有症狀的異時性腦轉移的效益，結果中樞神經系統轉移之累積發生率在接收第三代 TKI 治療的患者是較低的 ($p=0.053$)。然而，此有症狀之中樞神經系統轉移率曲線不管是用何者 TKI 治療在第 3 年都會到達一穩定高原期，

此高原期於第三代 TKI 與第一代 TKI 治療組分別為 11.8% 及 15.6%。其中 L858R 比 exon 19 deletion 有更高的風險發生腦轉移 ($p < 0.001$)，而第三代 TKI 延遲有症狀的中樞神經系統轉移的好處在 L858R ($p = 0.053$) 是比 exon 19 deletion ($p = 0.744$) 突變明顯的²⁵。

進入第三代 EGFR TKI 的時代後，縱然第三代 TKI 有較佳的血腦障壁穿透力及對具腦轉移之 EGFR 突變患者有較好的效益，但中樞神經系統的治療失敗或疾病惡化在第三代 TKI 仍是一個重要課題。在 osimertinib 第二線治療的 AURA 試驗中，PFS 於有腦轉移及全體患者分別為 8.5 及 10.1 個月。而在第一線治療的 FLAURA 試驗中，PFS 於有腦轉移及無腦轉移患者分別為 15.2 及 19.1 個月。顯示腦轉移在第三代 TKI 治療之下仍影響著患者的存活期。

表一為第一至第三代之 EGFR TKI 對 EGFR 突變患者腦轉移病灶的治療效益。在 EGFR TKI 藥物治療上，第一代及第二代 EGFR TKI 已經有對腦轉移的治療效果，第三代 EGFR TKI 更展現出更佳的對中樞神經系統病灶治療效益，這衝擊著對 EGFR 突變陽性 NSCLC 患者併發腦轉移時的治療選擇。在沒有 TKI 的化學治療時代，以往的標準治療是腦部放射治療，但在 BRAIN study 顯示 EGFR TKI 可能比腦部放射治療有更佳的效益，考量到 EGFR TKI 對中樞神經系統的治療效益及放射治療對神經學的副作用，放射治療及 EGFR TKI 所扮演的角色便出現爭議。主要面臨的考量為既然 EGFR TKI 即有中樞神經系統效益，那麼除了 EGFR TKI 藥物治療之外是否需合併放射治療及若需合併放射治療時之時機，而有了中樞神經系統效益更佳的第三代的 EGFR TKI 之後，放射治療的角色是否會再改變？

EGFR TKI 和放射治療的關係

一、標靶藥物可增加放射敏感性

游離輻射造成的 DNA 傷害包含單股 DNA 斷裂 (single-strand breaks, SSBs)、雙股 DNA 斷裂 (double-strand breaks, DSBs) 及鹼基損傷。當

DNA 受到損傷後會啟動修復機制，單股 DNA 斷裂及鹼基傷害可經由鹼基切除修復 (base excision repair, BER) 機制來修復。而雙股 DNA 斷裂則經由同源性重組 (homologous recombination) 及非同源性末端接合 (non-homologous end joining, NHEJ) 來修復。EGFR 訊息傳遞路徑會促進這 DNA 修復過程，而降低放射治療的效益。在體內及體外的試驗中，EGFR 的過度表現被證實會提高癌細胞對游離輻射的抗性^{48,49}。此抗性的產生可能因下列機制所造成：(1) 游離輻射活化 EGFR 經由 Ras/MAP kinase 路徑造成加速增生 (accelerated repopulation)，此訊息傳遞路徑也會活化 BER，NHEJ 及同源性重組 DNA 修復機制 (2) 游離輻射活化 EGFR 藉由 PI3K/AKT 路徑增加細胞的存活，此訊息傳遞路徑也會活化 NHEJ 及同源性重組 DNA 修復機制 (3) 放射治療導致 EGFR 細胞核轉移，因此活化了 NHEJ 雙股 DNA 斷裂修復路徑³。而 EGFR TKI 藉由使細胞週期停止，誘導細胞凋亡，阻絕細胞加速增生及阻絕 DNA 傷害後修復機制而可抑制這些可能造成放射治療抗性的傳導路徑，因此可增加癌細胞的放射敏感性^{50,51}。

二、放射治療可增加血腦障壁的通透性

為維持中樞神經系統的正常功能及穩定環境，人體藉由一血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB) 來達成此一目的，BBB 主要由三層結構組成：腦部微血管壁之內皮細胞，環繞在內皮細胞外側的基底膜及附著於血管壁外表面的星狀細胞足狀突起。腦部微血管內皮細胞和身體其他部位微血管內皮細胞不同的地方在於：(1) 具有緊密接合 (tight junction)，可封鎖兩個內皮細胞之間的細胞旁運輸路徑，因此可避免水溶性分子通過於血液及腦部之間 (2) 沒有窗狀開口 (3) 沒有胞飲作用且具有主動運輸機制來調節必要的分子通過或阻絕不必要的分子通過。這屏障就會造成大分子親水性的分子不易進入腦部，如大部分的化學治療藥物及標靶藥物。此外在 BBB 內皮細胞上的主動輸出幫浦如 p-glycoprotein (P-gp)，breast cancer resistance protein (BRCP) 會將化合物主動幫浦

表一：EGFR TKI 治療具 EGFR 突變 NSCLC 患者腦轉移的研究

研究	研究	EGFR TKI	有腦轉移之 EGFR 突變 NSCLC 患者	反應率	存活期 (月)
Porta 2011 ³⁹	Retrospective	Erlotinib	17	CNS ORR: 82.4%	iPFS: 11.7 OS: 12.9
Park 2012 ⁴⁶	Prospective	Erlotinib or Gefitinib	28	PR: 83 % SD: 11 %	PFS: 6.6 OS: 15.9
Iuchi 2013 ³⁸	Prospective	Gefitinib	41	CNS ORR: 87.8%	iPFS: 14.5 OS: 21.9
Zhang 2016 ⁴⁷	Retrospective	Erlotinib or Gefitinib	43	CNS ORR: 57%	iPFS: 9.7 OS: 23.6
Schulr 2016 ⁶ LUX-Lung 3/6	Prospective	Afatinib	20/28	LUX-Lung 3 ORR: afatinib 70% vs. 化療 20% DCR: afatinib 95% vs. 化療 80% LUX-Lung 6 ORR: afatinib 75% vs. 化療 27.8% DCR: afatinib 89.3% vs. 化療 72.2%	PFS: afatinib 8.2 vs. 化療 5.4 ($p=0.0297$) OS: afatinib 22.4 vs. 化療 25.0 ($p=0.6412$)
Yang 2017 ⁴⁰ (BRAIN)	Prospective	Icotinib	85	CNS ORR: 65%	iPFS: 10
Wu 2018 ⁴² (AURA 3)	Prospective	Osimertinib	116(T790M)	CNS ORR: osimertinib 70% vs. 化療 31%	iPFS: 11.7 vs. 化療 5.6 ($p=0.004$)
Goss 2018 ⁴³ (AURA/AURA2)	Prospective	Osimertinib	50(T790M)	CNS ORR: 54% CNS DCR: 92%	Not reached
Soria 2017 ⁴⁵ (FLAURA)	Prospective	Osimertinib	53	ORR: Osimertinib 80% vs. 第一代 TKI 76% ($p=0.24$)	PFS: Osimertinib vs. 第一代 TKI: 15.2 vs. 9.6 ($p<0.001$)

EGFR: epidermal growth factor receptor; TKI: tyrosine kinase inhibitor; NSCLC: non-small cell lung cancer; CNS: central nervous system
 ORR: objective response rate; iPFS: intracranial progression free survival; OS: overall survival; PR: partial response; SD: stable disease
 DCR: disease control rate

出內皮細胞回到血液循環，而很多治療的藥物也是這些輸出幫浦的受質因此會降低腦部細胞內的藥物濃度^{3,52}。第一代 TKI gefitinib 及 erlotinib 之 CSF 穿透率分別為 $1.3\% \pm 0.7\%$ 及 $3.3\% \pm 0.77\%$ 而第二代 TKI afatinib 之 CSF 穿透率為 $2.45 \pm 2.91\%$ ⁵³⁻⁵⁵。這些不佳的 CSF 穿透率會大大地限制了 TKI 在治療 CNS 腫瘤的效益。

一 探討 gefitinib 於施行 WBRT 前後之 BBB 穿透率的研究顯示，gefitinib 的 CSF-to-plasma 比率在接受 30Gy 的 WBRT 之後達到最高值，和未接受 WBRT 相比是有顯著差異的 ($1.87 \pm 0.72\%$ v.s. $1.34 \pm 0.49\%$, $p=0.01$)⁵⁶。腦部放射治療會破壞大腦的血腦障壁⁵⁷，因此可增加 TKI 藥物的通透性而增加在中樞神經系統的藥物濃度。此外，游離輻射也可降低 T790M 突變所導致的 TKI 抗藥性⁵⁸。綜合這些結果，可知 EGFR TKI 可增加腦部放射治療的敏感性，腦部放射治療可增加 TKI 在中樞神經系統的藥物穿透性，因此合併這兩種處置被設想為處理 EGFR 突變 NSCLC 患者腦轉移的治療策略。表二為 EGFR TKI 合併腦部放射治療與單獨 TKI 治療的效益比較。

第一代或第二代 EGFR TKI 合併腦部放射治療與單獨 TKI 治療的效益比較

較早期 Zeng et al. 的回溯性研究中，90 位有腦轉移的 NSCLC 患者，分別接受單獨 gefitinib 或 gefitinib 合併 WBRT，其 ORR 為 26.7% vs. 64.4% ($p<0.001$)，疾病控制率為 42.3% vs. 71.1% ($p=0.006$)，中位腦轉移惡化時間為 6.57 個月 vs. 10.6 個月 ($p<0.001$)，中位 OS 為 14.83 月 vs. 23.40 月 (HR: 0.432, $p=0.002$)。Gefitinib 合併 WBRT 比單獨使用 gefitinib 更能顯著提高反應率及存活期。但是此研究中納入的患者並非全是具 EGFR 突變陽性的病人，在兩個組別都有 77.8% 患者的 EGFR 突變是未知的⁵⁹。

在 Chen et al. 的回溯性研究中，132 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者分別接受 EGFR TKI 合併 WBRT (n=53) 或單獨 EGFR TKI 治療 (n=79)，其 ORR 分別為 67.9% vs. 39.2% ($p=0.001$)，顱內疾病惡化時間分別為 24.7 月

vs. 18.2 月 ($p=0.004$)，OS 在兩組則無顯著差別 (48.0 月 vs. 41.1 月, $p=0.740$)。其中有症狀的腦轉移患者中接受合併 WBRT 治療有較佳的顱內惡化期 (27.0 vs. 18.2 months, $p=0.008$)，但在無症狀的腦轉移患者則無差異 (24.7 vs. 20.0 months, $p=0.193$)。在顱內惡化期超過 22 個月的患者中有顯著的 OS 提升 (58.0 vs. 28.0 months, $p=0.001$)，這顯示若能有效控制顱內病灶，是有機會可以提升患者存活期⁶⁰。

Zhu et al. 的回溯性研究中，133 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者分別接受 EGFR TKI 同時合併腦部放射治療 (n=67，其中 WBRT 63 位而 SRS 4 位)，或單獨 EGFR TKI 治療 (n=66)，TKI 合併放射治療比單獨 TKI 治療有較佳的 iPFS (16.0 vs. 11.5 months, $p=0.017$) 及 OS (22 vs. 15 months, $p=0.015$)。次群組分析中，exon 21 突變患者接受 TKI+RT 比單獨 TKI 治療有較佳的 OS (22.0 vs. 13.5 months, $p=0.004$) 及 iPFS (14.0 vs. 9.5 months, $p=0.001$)，而在 exon 19 突變中，合併治療或單獨治療之 OS 及 iPFS 則沒有差別⁶¹。

Magnuson et al. 的回溯性研究中，351 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者被分類為三個組別，分別為前期 SRS 再接著 TKI 治療 (n=100)，前期 WBRT 再接著 TKI 治療 (n=120) 及 TKI 治療後若發生顱內惡化時使用 WBRT 或 SRS (n=131)。三組之 OS 分別為 46, 30, 25 個月 ($p<0.001$)。iPFS 分別為 23, 24, 17 個月 ($p=0.025$)。此外，在 Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) 中預後較為良好的分數 2-4 分的患者，前期 SRS 組得到最長的存活期 (64 months; 95% CI, 46 to not reached)。這研究指出單獨先行使用 TKI 而延遲放射治療有較差的存活期，相對的以前期 SRS 再接著 TKI 治療得到最長的存活期，而前期 SRS 可使患者減少 WBRT 所造成的神經認知後遺症⁶²。

Liu et al. 的回溯性研究中，113 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者被分類為前期腦部放射治療合併 TKI (WBRT: 37; SRS: 12, n=49) 及單獨 TKI 治療 (n=64)，其中有 27 位因腦轉移惡化接受救援性放射治療 (salvage radiation therapy)。

表二：TKI 合併腦部放射治療於具 EGFR 突變 NSCLC 患者腦轉移的研究

Study	Arms	Patients, n	CNS ORR, %	OS, months	iPFS, months	EGFR-TKI	有較佳效益之族群
Zeng YD ⁵⁹	TKI + WBRT	45	64.4*	23.4*	10.6*	Gefitinib/	
	TKI	45	26.7	14.8	6.6		
Chen YS ⁶⁰	TKI + WBRT	53	67.9*	48.0	24.7*	Gefitinib/	有症狀的腦轉移患者接受 TKI 合併 WBRT 治療比
	TKI	79	39.2	41.1	18.2	Erlotinib	單獨 TKI 治療有較佳的顱內惡化期 (27.0 vs. 18.2 months, $p=0.008$)，無腦轉移患者沒有差異。
Zhu QQ ⁶¹	TKI + RT (WBRT 63; SRS 4)	67	NA	22*	14*	Gefitinib/	Exon 21 突變患者接受 TKI+RT 比單獨 TKI 治療有
	TKI	66	NA	15	9.5	Erlotinib	較佳的 OS (22.0 vs. 13.5 months, $p=0.004$) 及 iPFS (14.0 vs. 9.5 months, $p=0.001$)，Exon 19 突變沒有差別。
Magnuson ⁶²	TKI + SRS	100	NA	46*	23	Erlotinib	DS-GPA 分數 2-4 分的患者，TKI 合併前期 SRS
	TKI + WBRT	120	NA	30*	24		得到最長的 OS (64 months; 95% CI, 46 to not
	TKI	131	NA	25	17		reached)。
Liu YM ⁶³	TKI + RT (WBRT 37; SRS 12)	49	NA	28.1	21.4*	Gefitinib/	DS-GPA 分數 0-2 的患者，前期腦部放射治療是增
	No early RT	64	NA	-	15.0	Erlotinib/	加 OS 的獨立因子 (HR 0.33, $p=0.025$)。
	-TKI + salvage RT	27	NA	24.6		Icotinib	
	-TKI	37	NA	24.5			
Wang WX ⁶⁴	Upfront RT/Concurrent RT	46	NA	24.9*	11.3	Gefitinib/	
	Upfront TKI	86	NA	17.4	9.6	Erlotinib/	
	最終曾接受 RT 者	-	-	-	-	Icotinib	
	-Upfront RT	13	NA	26.2	11.3*		
	-Concurrent RT	33	NA	21.9	11.1		
-RT after TKI	28	NA	17.1	8.1			
Sung S ⁶⁵	TKI + RT (WBRT 21; SRS 19)	40	87.5	NA	36.8*	Gefitinib/	
	TKI	41	70.8	NA	12.2	Erlotinib	
Chen H ⁶⁶	TKI + Concurrent WBRT	34	85.3*	24.5*	12.4*	Gefitinib/	
	WBRT followed by TKI	32	75.0	21.3	9.1	Erlotinib/	
	TKI	39	66.7	16.9	6.8	Icotinib	
Chen Y ⁶⁷	TKI + RT (WBRT 35; SRS 14)	49	NA	36	21.5*	Gefitinib/	無症狀腦轉移的族群中，TKI + RT 的患者有顯著延
	TKI	29	NA	23	15	Erlotinib/	長的 iPFS (21.5 vs. 14.8 months, $p=0.026$) 及 OS (36 vs. 23 months, $p=0.041$)。

表二：TKI 合併腦部放射治療於具 EGFR 突變 NSCLC 患者腦轉移的研究 (續)

Study	Arms	Patients, n	CNS ORR, %	OS, months	iPFS, months	EGFR-TKI	有較佳效益之族群
Saida Y ⁶⁸	TKI + RT (WBRT 16; STI 19; Both 4) TKI	39 65	64 60	26.1 24.0	15.6 11.1	Gefitinib/ Erlotinib/ Afatinib	
An N ⁶⁹	TKI+RT (WBRT 23; SRS 12) TKI	35 29	NA NA	31* 24	25* 16	Gefitinib/ Erlotinib/ Icotinib	
Chen CH ⁷⁰	TKI + WBRT TKI	94 47	NA NA	14.3* (腦轉移後) 2.3 (腦轉移後)	NA NA	Gefitinib/ Erlotinib/ Afatinib	
He ZY ⁷¹	TKI + WBRT TKI	56 48	48.2 54.2	28.1 24.0	17.7* 11.0	Gefitinib/ Erlotinib/ Icotinib	前期 WBRT+TKI 在超過 3 個腦轉移的患者可提升 iPFS (17.6 vs. 9.2 months, $p=0.001$)。
Bycon ⁷³	TKI + RT (WBRT 26; SRS 32; Both 1) TKI	59 62	NA NA	NA NA	16.6 21.0	Gefitinib/ Erlotinib	
Jiang ⁷⁴	TKI + WBRT TKI	51 116	52.9 52.6	21.6 26.4*	6.9 7.4	Gefitinib/ Erlotinib/ Icotinib	
Xie ⁷⁶	TKI (progress BM) TKI + RT TKI (stable BM)	11 9 20	NA NA NA	Not reached 16.2 Not reached	NA NA NA	Osimertinib	
Zhai ⁷⁷	TKI + RT (WBRT 19; SRS 2) TKI	21 40	38.1 40.9	29.2 26.1	16.67 13.50	Osimertinib	具 L858R 突變的患者在 osimertinib 合併腦部放射治療組有較佳的 OS ($p=0.046$)，而具 exon 19 deletion 的患者在單獨 osimertinib 組有較佳的 OS ($p=0.011$)。
Yu ⁷⁹	TKI + RT TKI	48 157	NA NA	27.8 24.5	24.1 17.7	Osimertinib	寡量腦轉移 (1-3 腦轉移病灶，最大直徑 ≤ 3 公分) 患者有較佳的 OS，PFS 及 iPFS，多發腦轉移患者則無差異。

TKI: tyrosine kinase inhibitor; EGFR: epidermal growth factor receptor; NSCLC: non-small cell lung cancer; CNS: central nervous system; ORR: objective response rate; OS: overall survival
iPFS: intracranial progression free survival; WBRT: whole brain radiotherapy; SRS: stereotactic radiosurgery; SIB: simultaneous integrated boost; BM: brain metastasis; NA: not applicable
* 具顯著差異

和沒有接受早期腦部放射治療的患者相比，前期腦部放射治療組有較好的 iPFS (21.4 vs. 15 months, $p=0.001$)，但 OS 則沒有差別。但當患者接受過救援性腦部放射治療之後，iPFS 在前期腦部放射治療組與救援性放射治療組就無顯著差異。顯示在某些患者中若腦部轉移惡化時再施予腦部放射治療是有效益的。次族群分析中，在 DS-GPA 分數 0-2 的患者，前期腦部放射治療是增加 OS 的獨立因子 (HR 0.33, $p=0.025$)⁶³。

Wang et al. 的回溯性研究中納入 49 位有症狀及 132 位無症狀的腦轉移 EGFR 突變 NSCLC 患者。在 49 位有症狀腦轉移患者中，45 位接受腦部放射治療 (WBRT 39 位, SRS 6 位)，SRS 及 WBRT 組的 iPFS 分別為 12.4 及 9.5 個月 ($p=0.895$)，OS 為 37.7 及 21.1 個月 ($p=0.194$)，SRS 組的 iPFS 及 OS 皆有較長的傾向但未達顯著差異。在 132 位無症狀腦轉移患者中，有 46 位除了 TKI 治療之外還接受了前期或同步腦部放射治療而另 86 位只接受 TKI 治療。其結果指出有接受腦部放射治療的患者即使有較高的超過 4 個腦轉移病灶比率 (57.8% vs. 39.8%, $p=0.035$)，還是有較好的 OS (24.9 vs. 17.4 months, $p=0.035$)。此研究分析了放射治療介入的時間點，無症狀腦轉移患者中最終共有 74 位患者接受腦部放射治療，其中 33 位為同時接受 TKI 和腦部放射治療，13 位為先腦部放射治療失敗後再給予 TKI，28 位為 TKI 治療失敗後再給予腦部放射治療。此三個組別之 iPFS 分別是 11.3，11.1，8.1 個月 ($p=0.032$)，OS 為 26.2，21.9，17.1 個月 ($p=0.085$)。這些發現顯示即使在無症狀腦轉移患者中，較延後的腦部放射治療會有較差的預後⁶⁴。

Sung et al. 的回溯性研究納入 81 位腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者，40 位患者接受 TKI 及腦部放射治療 (WBRT 21; SRS 19) 而 41 位接受單獨 TKI 治療。兩年的累積顱內惡化率分別為 36.5% 及 62.2% ($p=0.006$)，在接受 TKI 合併腦部放射治療有較佳的兩年的累積顱內惡化率，不過在兩年的整體存活率 ($p=0.267$) 及累積因神經學因素死亡率 ($p=0.740$) 並無顯著不

同。在有接受腦部放射治療的族群中，兩年累積顱內惡化率在 WBRT 及 SRS 組沒有差異，分別為 33.3% 及 40.2% ($p=0.617$)。兩年存活率於 WBRT 及 SRS 組也沒有差異，分別為 45.9% 及 60.2% ($p=0.359$)⁶⁵。

Chen et al. 的回溯性研究納入 105 位腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者分類為三個組別，39 位單獨 TKI 治療，34 位同步 TKI 及 WBRT，32 位先 WBRT 再接受 TKI 治療。顱內 ORR 分別為 66.7%，85.3%，75% ($p<0.05$)，iPFS 分別為 6.8，12.4，9.1 個月 ($p<0.05$)，顱外 PFS 分別為 7.8，9.4，8.3 個月 ($p>0.05$)，OS 分別為 16.9，24.5，21.3 個月 ($p<0.001$)。同步 TKI 及 WBRT 有較佳的顱內 ORR、iPFS 及 OS⁶⁶。Chen Y et al. 的回溯性研究在全部患者中，合併 TKI 及 RT 比單獨 TKI 的患者有較佳的 iPFS (21.5 vs. 15 months, $p=0.036$)，但在 PFS (12 vs. 13 months, $p=0.242$) 及 OS (36 vs. 23 months, $p=0.363$) 無顯著差別。而在其中無症狀腦轉移的族群中，合併 TKI 及 RT 的患者有顯著延長的 iPFS (21.5 vs. 14.8 months, $p=0.026$) 及 OS (36 vs. 23 months, $p=0.041$)⁶⁷。

Saida Y et al. 的回溯性研究中，39 位腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者接受前期腦部放射治療及 TKI，65 位接受單獨 TKI 治療。即使在接受腦部放射治療組別的病人有較多及較大的腦轉移，前期腦部放射治療仍然比單獨 TKI 治療有較長的治療失敗時間 (time to treatment failure, TTF)，11.2 vs. 6.8 months ($p=0.038$)，但 iPFS (15.6 vs. 11.1 months, $p=0.096$) 及 OS 是沒有差別的 (26.1 vs. 24.0 months, $p=0.525$)。其中接受前期腦部放射治療的患者在 SRS 或 WBRT 方式之下，於 TTF，iPFS，及 OS 都沒有差別⁶⁸。

An N et al. 的回溯性研究比較同步 TKI 及 RT 和單獨 TKI 治療的差別，同步 TKI 及 RT 有顯著較佳的 iPFS (25 vs. 16 months, $p=0.019$) 及 OS (31 vs. 24 months, $p=0.019$)，而顱外 PFS 並無差異 (20 vs. 17 months, $p=0.660$)⁶⁹。

Chen CH et al. 的回溯性研究中，141 位有腦轉移的 EGFR 突變陽性 NSCLC 患者接受了

EGFR TKI 治療，其中 94 位 (66.7%) 也接受了 WBRT 治療。經過平均 20.3 個月的追蹤後，合併 WBRT 治療的患者比單獨 TKI 治療患者顯著提升在腦轉移後的 OS (14.3 vs. 2.3 months, 1-year OS: 81.9% vs. 59.6%, $p=0.002$)，即使是在合併 WBRT 組別患者有較不好的預後因子 (如數量較多、體積較大之腦轉移比率及較多的神經學症狀)，仍然展現出較佳的預後表現，顯示在這些病人中未執行 WBRT 對存活期有負面的影響⁷⁰。

He ZY et al. 的回溯性研究納入 104 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者，其中 56 位接受同步 WBRT 及 TKI 而 48 位單獨 TKI 治療 (包含 20 位在產生 TKI 抗性後施行 salvage WBRT)，結果顯示合併 WBRT 比單獨 TKI 治療顯著提升 iPFS (17.7 vs. 11.0 months, $p=0.015$)，但 OS 並無影響。此外，此研究也提出腦轉移的數量和 iPFS 相關，超過 3 個腦轉移病灶的患者有較差的 iPFS (>3 vs. ≤ 3 : 12.5 vs. 18.0 months, $p=0.044$)。次族群分析中，在超過 3 個腦轉移的患者接受同步 WBRT 及 TKI 比單獨 TKI 有較佳的 iPFS (17.6 vs. 9.2 months, $p=0.001$) 但在 3 個腦轉移之內病人則沒有影響 (19.2 vs. 14.5 months, $p=0.526$)⁷¹。

Zhao L et al. 的回溯性研究探討多發腦轉移 (>4 個腦轉移) 的 EGFR 突變 NSCLC 患者接受 WBRT 前具有 EGFR TKI 抗藥性時是否有不同之臨床預後。其中 207 位患者為無 TKI 抗藥性而 137 位患者有 TKI 抗藥性，結果顯示有無 TKI 抗藥性接受 WBRT 之後，其 iPFS 及 OS 都無顯著差異。而在次族群分析中，在 Lung-molGPA 分數 2.5-4 分的患者，無 TKI 抗藥性的患者比 TKI 抗藥性的患者有顯著較長的 iPFS (12.8 vs. 10.1 months, $p=0.014$) 及 OS (23.3 vs. 15.3 months, $p=0.005$)⁷²。

大部分的研究都顯示前期腦部放射治療加上 TKI 比單獨使用 TKI 有較好的預後效益，但也有研究顯示兩者並無差別：在 Byeon S et al. 的回溯性研究中，121 位有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者，59 位接受前期腦部放射治療加上 TKI 而 62 位單獨 TKI 治療，結果顯示在

三年的整體存活率 (71.9% vs. 68.2%, $p=0.678$)，iPFS (16.6 vs. 21.0 months, $p=0.492$) 及顱外 PFS (12.9 vs. 15.0 months, $p=0.77$) 都沒有差異，但前期腦部放射治療加上 TKI 有較佳的顱內疾病控制率 (79.7% vs. 59.7%, $p=0.019$)⁷³。

Jiang et al. 的回溯性研究納入 230 位腦轉移之 EGFR 突變 NSCLC 患者，其中 116 位接受單獨 EGFR TKI 治療而 51 位接受 EGFR TKI 加上 WBRT 治療。TKI 加上 WBRT 比單獨 TKI 治療在 iPFS (6.9 vs. 7.4 months, $p=0.232$)，PFS (7.5 vs. 7.9 months, $p=0.546$) 都沒有差異但卻有較差的 OS (21.6 vs. 26.4 months, $p=0.049$)⁷⁴。

Du XJ et al. 的綜合性分析中探討有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者以前期腦部放射治療合併 TKI 或單獨 TKI 治療的效益。其結果指出前期腦部放射治療合併 TKI 比單獨 TKI 有較佳的 OS (HR=0.71, 95% CI=0.58-0.86, $p=0.0005$) 及 iPFS (HR=0.69, 95% CI=0.49-0.99, $p=0.04$)。次族群分析中前期 WBRT 合併 TKI 比單獨 TKI 有較好的 OS (HR=0.75, 95% CI=0.51-1, $p=0.05$) 及 iPFS (HR=0.64, 95% CI=0.48-0.85, $p=0.002$)。而和 WBRT 相比，前期 SRS 合併 TKI 比單獨 TKI 治療得到更顯著的 OS 效益 (HR 0.37, 95% CI=0.26-0.54, $p<0.00001$)⁷⁵。

第三代 EGFR TKI 合併腦部放射治療與單獨第三代 EGFR TKI 治療的效益比較

進入第三代 EGFR TKI 的時代後，因為它對腦轉移病灶的治療效果比第一代或第二代 EGFR TKI 還要好，那麼以第三代 EGFR TKI 治療的腦轉移患者是否需合併腦部放射治療成為一值得探討的議題。Xie et al. 的回溯性研究中探討腦轉移惡化之 EGFR 突變 NSCLC 患者以腦部放射治療合併 osimertinib 或單獨 osimertinib 治療的臨床預後。研究中將患者分為 3 組：11 位有惡化中之腦轉移而患者沒有接受腦部放療 (group A)，9 位有惡化中之腦轉移且在開始 osimertinib 治療時有接受腦部放療 (group B)，20 位為在開始 osimertinib 治療時呈現穩定腦轉移 (group C)。Group B 所接受的放射治

療為 Cyberknife 而沒有患者使用 WBRT。結果顯示三個組別在治療失敗時間 ($p=0.775$)，PFS ($p=0.960$) 及 OS ($p=0.282$) 都是沒有差異的，加上腦部放射治療並沒有對預後產生影響。作者指出在有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者以 osimertinib 做為第二線治療時，若治療有反應時是可考慮單獨使用 osimertinib 以延遲腦部放射治療來減少放射相關毒性的風險⁷⁶。

於 Zhai et al. 的回溯性研究中，61 位有腦轉移之 EGFR 突變 NSCLC 患者，分組為 40 位患者接受單獨 osimertinib 治療而 21 位患者接受 osimertinib 合併腦部放射治療。其中使用的放射治療為 14 位 WBRT，5 位 WBRT with simultaneous integrated boost 及 2 位 SRS。顱內 ORR 及整體 ORR 及疾病控制率於兩組之間並無顯著不同，iPFS 於兩組之間也無顯著差異 (13.50 vs. 16.67 months, $p=0.836$)，OS 也無顯著差異 (26.13 vs. 29.20 months, $p=0.826$)。此研究也顯示在 osimertinib 之外再加上腦部放射治療並沒得到額外效益。但較值得注意的是在次族群分析方面，具 L858R 突變的患者在 osimertinib 合併腦部放射治療組有較佳的 OS ($p=0.046$)，而具 exon 19 deletion 的患者在單獨 osimertinib 組有較佳的 OS ($p=0.011$)⁷⁷。

Zhao et al. 的回溯性研究中探討第一線使用 osimertinib 或第一代 TKI 於有腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者之效益及前期腦部局部治療 (包含放射治療及神經外科手術) 於這些患者的角色。在以第一代 TKI 治療的 265 位患者中，有接受前期腦部局部治療組比無前期局部腦部治療組有較佳的 OS ($p=0.023$)。其中以神外手術或 SRS 治療的患者有較佳 OS 但 WBRT 治療者並沒有得到 OS 效益。而在 102 位第一線 osimertinib 治療的患者中，46 位接受了前期腦部局部治療 (有 24 位接受神外手術或 SRS，22 位接受 WBRT)，OS 於有接受前期腦部局部治療及沒有接受腦部局部治療組之間是沒有顯著差異的。但在次族群分析中，若是為接受前期 SRS 或神外手術的患者比沒有接受前期腦部局部治療的患者有較長的 OS (38.9 vs. 26.7 months, $p=0.041$)，而以前期 WBRT 治療的這些患者並

沒有在 OS 中得到益處 ($p=0.588$)⁷⁸。

Yu et al. 的回溯性研究中，205 位使用 osimertinib 治療 (第一線 74 位，第二線 131 位) 的有腦轉移 EGFR 突變 NSCLC 患者被分類為兩組，157 位沒有接受前期腦部放射治療，48 位有接受前期腦部放射治療。OS 在兩組之間是沒有差異的 ($p=0.930$)，PFS (11.3 vs. 12.9 months, $p=0.410$) 及 iPFS (17.7 vs. 24.1 months, $p=0.160$) 也沒有差異，但有接受前期腦部放射治療的組別有較佳的顱內疾病惡化時間 ($p=0.01$)。在經過傾向評分匹配 (propensity score matching, PSM) 後，OS，PFS 及 iPFS 也是沒有差異的 (分別為 $p=0.310$, 0.940, 0.720)，而有接受前期腦部放射治療的組別仍有較佳的顱內疾病惡化時間 ($p=0.057$)。作者再以腦轉移狀態分為寡量腦轉移 (oligo-brain metastasis) 及多發腦轉移。其寡量腦轉移定義為 1-3 腦轉移病灶，最大直徑 ≤ 3 公分。在寡量腦轉移的次族群中，有接受前期腦部放射治療比未接受腦部放射治療患者有稍微較長的 OS (40.1 vs. 31.1 months, $p=0.070$) 及 PFS (17.8 vs. 13.2 months, $p=0.210$) 但未達顯著意義。在多發腦轉移患者族群中，其 OS (20.7 vs. 24.5 months, $p=0.270$) 及 PFS (11.5 vs. 10.3 months, $p=1.000$) 也是沒有差別的。在給予傾向評分匹配後，在寡量腦轉移患者接受前期腦部放射治療就表現出顯著較佳的 OS (40.1 vs. 24.5 months, $p=0.026$)，而在多發腦轉移患者中 OS 仍沒有差別 ($p=0.110$)。除此之外，寡量腦轉移族群之 PFS (19.0 vs. 12.4 months, $p=0.033$) 及 iPFS (29.0 vs. 16.0 months, $p=0.001$) 於有接受前期腦部放射治療組中都是較佳的，而於多發腦轉移患者中仍然沒有差別。此研究結果顯示寡量腦轉移可能是一個選擇接受第三代 EGFR TKI 合併前期腦部放射治療的因子⁷⁹。

在以第三代 EGFR TKI 治療的病人中，osimertinib 加上前期腦部放射治療與單獨 Osimertinib 治療的效益優劣目前還無一致結論，是否需合併前期腦部放射治療還沒有足夠的臨床實證。這些研究也提供給我們一些訊息在某些次族群患者可能可以從前期腦部放射治療得到助益，如 L858R 的患者、接受 SRS 為前期腦

部放射治療方式的患者及寡量腦轉移患者。

那些族群能於合併 TKI 與腦部放射治療中得到較佳的效益？

以目前得到的臨床研究結果顯示於治療前期合併 TKI 與腦部放射治療是有臨床效益的，那些族群的患者較有機會可以得到此較佳效益便成為治療重要的關鍵。不同的研究也試著在次族群的分析中，尋求可以獲得治療效益的病人族群。

一、腦轉移症狀

在一研究中指出有症狀的腦轉移患者接受合併 TKI 及 WBRT 治療有較佳的顱內惡化期而於無腦轉移症狀患者則沒有差異⁶⁰。但於另兩篇研究中則呈現相反結果，無症狀腦轉移患者於 TKI 合併腦部放射治療有較佳的 OS 或 iPFS^{64,67}。腦轉移是否有症狀對於接受合併治療是否有效益的差別目前的證據並不一致。

二、DS-GPA 分數

DS-GPA 是不同癌症的個別預後因子給予加權分數的加總得分，用來評估腦轉移患者的預後，預後最好為 4 分而最差為 0 分。DS-GPA 分數 0-2 及 2-4 分各有不同的研究顯示可得到治療效益，在 Magnuson et al. 的研究顯示於 DS-GPA 分數 2-4 分的患者以 TKI 合併前期 SRS 得到最長的存活期，而在 Liu et al. 的研究中 DS-GPA 分數 0-2 的患者，TKI 加上前期腦部放射治療是增加整體存活期的獨立因子^{62,63}。目前的證據在以 DS-GPA 分數高低來預測接受 TKI 合併 RT 的效益也尚未有定論。

三、腦轉移數目

在 He et al. 研究中 TKI 加上前期 WBRT 於超過 3 個腦轉移患者可增加 iPFS，但在 3 個腦轉移病灶之內的患者則沒有差異⁷¹。然而在 Miyawaki et al. 的研究中，前期腦部放射治療在 1-4 個腦轉移病灶的患者和前期 TKI 組相比有顯著較佳的 OS⁸⁰。不過在後者的研究中，若腦轉移病灶為 1-4 個的患者，其接受的腦部放射治療

為 SRS 而 5 個以上腦轉移病灶的患者有 82% 是接受 WBRT。兩個研究在 1-3 個腦轉移病灶的患者施予的放射治療方式有所不同可能會影響治療效益，腦轉移的數目是否可作為選擇合併 TKI (第一代或第二代) 及腦部放射治療的考量還需進一步研究。而在以第三代 TKI 治療的研究中，寡量腦轉移患者接受前期腦部放射治療有較佳的 OS 及 iPFS⁷⁹。

四、Exon 21 L858R 或 exon 19 deletion

不同的基因突變的腦轉移患者在接受 TKI 合併腦部放射治療的效益也得到不同的結果，Zhu et al. 的研究中指出 Exon 21 L858R 突變患者接受 TKI+RT 比單獨 TKI 治療有較佳的 OS 及 iPFS 而 Exon 19 突變沒有差別⁶¹。而在 Zhai et al. 以第三代 TKI 合併腦部放射治療的研究中也是呈現 L858R 突變患者在合併治療時有較佳效益⁷⁷。

結 論

處理腦部轉移的策略隨著不同藥物治療的時代而有所不同。在化學治療的時代，因為化療藥物對血腦障壁的穿透力較差，所以放射治療是當時處理腦轉移的標準治療，其中包含了 WBRT 及 SRS。進入 EGFR TKI 的時代後，因為 EGFR TKI 有效的中樞神經系統效益以及考量腦部放射治療可能帶來的認知功能下降，這些具 EGFR 突變的 NSCLC 患者有了不同的選擇，因此腦部放射治療於具腦轉移之 EGFR 突變的患者的角色就開始有了爭議，尤其是否應該暫緩腦部放射直到 EGFR TKI 治療失敗之後再來施予放射治療的議題。不同的研究比較 EGFR TKI 合併腦部放射治療及單獨 EGFR TKI 的治療效益，其結果並不一致，但綜合來說，在使用第一代或第二代 EGFR TKI 的患者中，目前的證據傾向合併腦部放射治療及 EGFR TKI 會得到較好的效益，而在使用第三代 EGFR TKI 的患者中，加上腦部放射治療是否會有更佳效益還未得到足夠的證據，需要更多大型臨床研究來證實。

本作者未接受任何來源之贊助，本稿並未

同時投至其他期刊，特立此聲明。

參考文獻

1. 衛生福利部統計處；十大死因統計資料；民國111年7月19日；Available from: <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-5069-113-xCat-y110.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
3. Khalifa J, Amini A, Popat S, Gaspar LE, Faivre-Finn C; International Association for the Study of Lung Cancer Advanced Radiation Technology Committee. Brain Metastases from NSCLC: Radiation Therapy in the Era of Targeted Therapies. *J Thorac Oncol* 2016 Oct;11(10):1627-43.
4. Li L, Luo S, Lin H, et al. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9(8):2510-20.
5. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4406-14.
6. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 2016;11(3):380-90.
7. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29(21):2866-74.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.
10. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015;26(9):1877-83.
11. Zheng HC. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget* 2017;8(35):59950-64.
12. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305(5687):1163-7.
13. Liu L, Liu J, Shao D, et al. Comprehensive genomic profiling of lung cancer using a validated panel to explore therapeutic targets in East Asian patients. *Cancer Sci* 2017;108(12):2487-94.
14. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
16. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014;85(1):19-24.
17. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol* 2017;19(11):1511-21.
18. Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;96:101-7.
19. Zhao W, Zhou W, Rong L, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2022;12:912505.
20. 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):108-11.
21. Han G, Bi J, Tan W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget* 2016;7(35):56998-7010.
22. Lee JS, Hong JH, Sun S, et al. The impact of systemic treatment on brain metastasis in patients with non-small-cell lung cancer: A retrospective nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2019 Dec 10;9(1):18689.
23. Fujita Y, Kinoshita M, Ozaki T, et al. The impact of EGFR mutation status and single brain metastasis on the survival of non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Neurooncol Adv* 2020;2(1):vdaa064.
24. Ma X, Zhu H, Guo H, et al. Risk factors of brain metastasis during the course of EGFR-TKIs therapy for patients with EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016;7(49):81906-1917.
25. Zhou Y, Wang B, Qu J, et al. Survival outcomes and symptomatic central nervous system (CNS) metastasis in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer without baseline CNS metastasis: Osimertinib vs. first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2020;150:178-85.
26. Patel SH, Rimner A, Foster A, et al. Patterns of initial and intracranial failure in metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer* 2017;108:109-14.
27. Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2010;16(23):5873-82.
28. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J*

- Clin Oncol 2015;20(4):674-9.
29. Ouyang W, Yu J, Zhou Y, et al. Risk factors of metachronous brain metastasis in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):699.
 30. Hsiao SH, Chou YT, Lin SE, et al. Brain metastases in patients with non-small cell lung cancer: the role of mutated-EGFRs with an exon 19 deletion or L858R point mutation in cancer cell dissemination. *Oncotarget* 2017;8(32):53405-18.
 31. Watanabe H, Okauchi S, Miyazaki K, Satoh H, Hizawa N. Factors Associated With Distant Metastasis in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients: Logistic Analysis. *In Vivo* 2019;33(4):1369-72.
 32. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014;48(2):173-83.
 33. Baek MY, Ahn HK, Park KR, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pattern of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 2018;33(1):168-75.
 34. Xu ST, Xi JJ, Zhong WZ, et al. The Unique Spatial-Temporal Treatment Failure Patterns of Adjuvant Gefitinib Therapy: A Post Hoc Analysis of the ADJUVANT Trial (CTONG 1104). *J Thorac Oncol* 2019;14(3):503-12.
 35. Su PL, Wu YL, Chang WY, et al. Preventing and treating brain metastases with three first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918797589.
 36. Wu WS, Chen YM, Tsai CM, et al. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor era has changed the causes of death of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc* 2013;76(12):682-5.
 37. Chen Y, Wang M, Zhong W, Zhao J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Gefitinib in a mouse model of non-small-cell lung carcinoma with brain metastasis. *Lung Cancer* 2013;82(2):313-8.
 38. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, 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.
 39. Porta R, Sánchez-Torres JM, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011;37(3):624-31.
 40. 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. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):707-16.
 41. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5130-40.
 42. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018;36(26):2702-9.
 43. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol* 2018;29(3):687-93.
 44. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO2018783118.
 45. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
 46. Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012;77(3):556-60.
 47. Zhang Q, Zhang X, Yan H, et al. Effects of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors alone on EGFR-mutant non-small cell lung cancer with brain metastasis. *Thorac Cancer* 2016;7(6):648-54.
 48. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):246-54.
 49. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2884-90.
 50. Tanaka T, Munshi A, Brooks C, Liu J, Hobbs ML, Meyn RE. Gefitinib radiosensitizes non-small cell lung cancer cells by suppressing cellular DNA repair capacity. *Clin Cancer Res* 2008;14(4):1266-73.
 51. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005;65(8):3328-35.
 52. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 2020;17(1):69.
 53. Zhao J, Chen M, Zhong W, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* 2013;14(2):188-93.
 54. Nosaki K, Yamanaka T, Hamada A, et al. Erlotinib for Non-Small Cell Lung Cancer with Leptomeningeal Metastases: A Phase II Study (LOGIK1101). *Oncologist* 2020 Dec;25(12):e1869-78.
 55. Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T, et al. Cerebrospinal Fluid Penetration Rate and Efficacy of Afatinib in Patients with EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis: A Multicenter Prospective Study. *Anticancer Res* 2017;37(8):4177-82.
 56. Zeng YD, Liao H, Qin T, et al. Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget* 2015; 6(10):8366-76.
 57. Qin DX, Zheng R, Tang J, Li JX, Hu YH. Influence of radia-

- tion on the blood-brain barrier and optimum time of chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1507-10.
58. Li J, Wu X, Wang Z, Shen Z, Sun N, Zhu X. [Ionizing Radiation Reduces TKI Resistance Caused by T790M Mutation in NSCLC Cell Lines]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2015;18(8):475-80.
 59. Zeng YD, Zhang L, Liao H, Liang Y, Xu F, Liu JL, Dinglin XX, Chen LK. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):909-14.
 60. Chen Y, Yang J, Li X, et al. First-line epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor alone or with whole-brain radiotherapy for brain metastases in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2016;107(12):1800-5.
 61. Zhu Q, Sun Y, Cui Y, et al. Clinical outcome of tyrosine kinase inhibitors alone or combined with radiotherapy for brain metastases from epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non small cell lung cancer (NSCLC). *Onco-target* 2017;8(8):13304-11.
 62. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1070-7.
 63. Liu Y, Deng L, Zhou X, et al. Concurrent brain radiotherapy and EGFR-TKI may improve intracranial metastases control in non-small cell lung cancer and have survival benefit in patients with low DS-GPA score. *Oncotarget* 2017;8(67):111309-17.
 64. Wang W, Song Z, Zhang Y. Efficacy of brain radiotherapy plus EGFR-TKI for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients who develop brain metastasis. *Arch Med Sci* 2018;14(6):1298-307.
 65. Sung S, Lee SW, Kwak YK, Kang JH, Hong SH, Kim YS. Intracranial control and survival outcome of tyrosine kinase inhibitor (TKI) alone versus TKI plus radiotherapy for brain metastasis of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 2018;139(1):205-13.
 66. Chen H, Wu A, Tao H, et al. Concurrent versus sequential whole brain radiotherapy and TKI in EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastasis: A single institution retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(44):e13014.
 67. Chen Y, Wei J, Cai J, Liu A. Combination therapy of brain radiotherapy and EGFR-TKIs is more effective than TKIs alone for EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients with asymptomatic brain metastasis. *BMC Cancer* 2019;19(1):793.
 68. Saida Y, Watanabe S, Abe T, et al. Efficacy of EGFR-TKIs with or without upfront brain radiotherapy for EGFR-mutant NSCLC patients with central nervous system metastases. *Thorac Cancer* 2019;10(11):2106-16.
 69. An N, Wang H, Li J, et al. Therapeutic Effect Of First-Line EGFR-TKIs Combined With Concurrent Cranial Radiotherapy On NSCLC Patients With EGFR Activating Mutation And Brain Metastasis: A Retrospective Study. *Onco Targets Ther* 2019;12:8311-8.
 70. Chen CH, Lee HH, Chuang HY, Hung JY, Huang MY, Chong IW. Combination of Whole-Brain Radiotherapy with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Improves Overall Survival in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1092.
 71. He ZY, Li MF, Lin JH, Lin D, Lin RJ. Comparing the efficacy of concurrent EGFR-TKI and whole-brain radiotherapy vs EGFR-TKI alone as a first-line therapy for advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases: a retrospective cohort study. *Cancer Manag Res* 2019;11:2129-38.
 72. Zhao L, Cai X, Chen D, et al. Therapeutic effect of whole brain radiotherapy on advanced NSCLC between EGFR TKI-naïve and TKI-resistant. *Radiat Oncol* 2019;15(1):3.
 73. Byeon S, Ham JS, Sun JM, et al. Analysis of the benefit of sequential cranial radiotherapy in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer and brain metastasis. *Med Oncol* 2016;33(8):97.
 74. Jiang T, Su C, Li X, et al. EGFR TKIs plus WBRT Demonstrated No Survival Benefit Other Than That of TKIs Alone in Patients with NSCLC and EGFR Mutation and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 2016;11(10):1718-28.
 75. Du XJ, Pan SM, Lai SZ, et al. Upfront Cranial Radiotherapy vs. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Alone for the Treatment of Brain Metastases From Non-small-cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1465 Patients. *Front Oncol* 2018;8:603.
 76. Xie L, Nagpal S, Wakelee HA, Li G, Soltys SG, Neal JW. Osimertinib for EGFR-Mutant Lung Cancer with Brain Metastases: Results from a Single-Center Retrospective Study. *Oncologist* 2019;24(6):836-43.
 77. Zhai X, Li W, Li J, et al. Therapeutic effect of osimertinib plus cranial radiotherapy compared to osimertinib alone in NSCLC patients with EGFR-activating mutations and brain metastases: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2021 Dec 5;16(1):233.
 78. Zhao Y, Li S, Yang X, et al. Overall survival benefit of osimertinib and clinical value of upfront cranial local therapy in untreated EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer with brain metastasis. *Int J Cancer* 2022;150(8):1318-28.
 79. Yu F, Ni J, Zeng W, et al. Clinical Value of Upfront Cranial Radiation Therapy in Osimertinib-Treated Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(3):804-15.
 80. Miyawaki E, Kenmotsu H, Mori K, et al. Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(3):604-13.

Role of Brain Radiotherapy in the Management of Epidermal Growth Factor Receptor-mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Brain Metastases

Shu-Hao Chang^{1,2,4}, Yi-Ling Chen^{3,4}

¹*Department of Critical Care Medicine, Cheng Ching Hospital, Taichung, Taiwan*

²*Division of Chest Medicine, Cheng Ching Hospital, Taichung, Taiwan*

³*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Cheng Ching Hospital, Taichung, Taiwan*

⁴*Department of Internal Medicine, Cheng Ching Hospital, Taichung, Taiwan*

Lung cancer is a leading cause of cancer mortality in Taiwan. Epidermal growth factor (EGFR) mutations, predominantly exon 19 deletions and exon 21 L858R mutations, are known oncogenic drivers in 46.7% of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in East Asia. The accumulative incidence of brain metastasis in EGFR-mutant NSCLC patients is greater than EGFR wild-type patients. Because long-term survival outcomes in EGFR-mutant NSCLC patients continue to improve, the management of brain metastasis becomes a greater challenge. Radiotherapy (RT), either whole-brain radiotherapy (WBRT) or stereotactic radiosurgery (SRS), has been the mainstay of treatment for brain metastases. The first and second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have proven to have efficacy in the treatment of EGFR-mutant brain metastasis. Osimertinib is a third-generation EGFR TKI with proven activity in the front-line setting as well as in patients with a T790M acquired resistance mutation with remarkable central nervous system (CNS) activity. After the discovery and development of these generations of EGFR-TKIs, the clinical value of cranial radiotherapy became questionable for untreated EGFR-mutant NSCLC patients with brain metastases, since EGFR-TKI alone has significantly improved potency against brain metastases in these patients. However, whether the combination of EGFR TKIs and brain RT is better than EGFR-TKIs alone remains unclear. Here, we review the literature related to the role of upfront cranial radiotherapy plus EGFR-TKIs compared with EGFR-TKIs alone for the treatment of brain metastases in EGFR-mutant advanced NSCLC patients.