

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.016

· 综述 ·

## EGFR 突变型非小细胞肺癌脑转移的靶向治疗和免疫治疗进展

### Progress in targeted therapy and immunotherapy of epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer with brain metastases

张露 综述; 刘相良, 陈晓 审阅(吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 表皮生长因子受体(EGFR)突变型非小细胞肺癌(NSCLC)容易出现脑转移, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(EGFR-TKI)则为此类患者的治疗带来极大获益。但第一、二代靶向药物脑穿透力弱和最终获得性耐药, 导致颅内疾病进展, 是脑转移治疗的主要挑战。近年来, 随着第三代 EGFR-TKI、免疫检查点抑制剂(ICB)的深入研发, EGFR 突变型 NSCLC 脑转移的治疗发生了极大变化。本文将回顾脑转移的靶向治疗及免疫治疗方面取得的进展, 并对目前存在的问题及未来发展方向进行探讨。

**[关键词]** 表皮生长因子受体(EGFR); 非小细胞肺癌(NSCLC); 突变型; 酪氨酸激酶抑制剂(TKI); 脑转移; 靶向治疗

**[中图分类号]** R739.12; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-1035-07

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)易发生脑转移, 病程中发生率约 50%<sup>[1]</sup>。无论在初诊时还是在疾病进展中, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型 NSCLC 患者的脑转移发生率更高。脑转移包括脑实质转移和软脑膜转移, 不仅导致神经功能障碍, 降低患者生活质量, 而且多与肺癌预后不良有关, 自然生存期约 1~2 个月<sup>[2]</sup>。既往治疗脑转移的方法主要是全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT)、立体定位放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRS)及手术切除等, 这些治疗手段可产生不同程度的脑毒性, 如记忆认知功能下降等。尽管如此, NSCLC 脑转移患者的生存期不足 8 个月。

近年来, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)等治疗已证实能延长晚期 NSCLC 患者总生存期(overall survival, OS), 为脑转移患者带来了新希望。本文将 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移的靶向及免疫治疗进展进行综述。

#### 1 EGFR 突变状态与 NSCLC 脑转移

早期研究<sup>[3]</sup>认为, NSCLC 患者的 EGFR 突变状态与脑转移的发生无明显相关。然而, 随着对驱动基因突变的深入研究, 上述结论受到质疑。LUCI 等<sup>[4]</sup>观察 1 127 例 NSCLC 患者首诊时的远处转移部位发现, 31.45% 的 EGFR 突变型患者出现脑转移, 而 EGFR 野生型患者中仅有 19.7%。HSU 等<sup>[5]</sup>报道 EGFR 突变组与野生组的脑转移率分别为 39.2%、28.2%, 提示 EGFR 突变状态与 NSCLC 脑转移相关。

此外, 有研究者提出 EGFR 突变亚型可能与脑转

移的发生及生物学特性相关。HEON 等<sup>[6]</sup>研究发现, 19del 较其他突变类型更易发生脑转移, 其脑转移率为 21%, 而在 L858R 点突变的患者中仅为 3%。LUCI 等<sup>[4]</sup>研究认为, 脑转移灶的播散数量也可能与 EGFR 突变类型相关。SEKINE 等<sup>[7]</sup>观察到 19del 患者脑转移灶较野生型或 L858R 点突变患者更多地呈现粟粒状分布。WU 等<sup>[8]</sup>则认为 L858R 点突变患者更易出现脑膜转移。

目前针对 EGFR 突变状态与脑转移相关的分子机制尚不清楚。ZHENG 等<sup>[9]</sup>推测颅内多发小转移灶可能与 19del 突变型的肿瘤细胞低增殖能力有关。国内一项研究<sup>[10]</sup>显示, EGFR 突变能促进脑转移 DMA-MB-231 癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 可能与 EGFR 参与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 和磷脂酶 C $\gamma$ 1 的下游信号通路有关。BENEDETTINI 等<sup>[11]</sup>研究发现, EGFR 突变诱导 MET 表达和磷酸化, MET 激活或 EGFR 下游信号通路的改变可潜在促进脑转移。BREINDEL 等<sup>[12]</sup>认为 EGFR 突变通过促分裂原激活蛋白激酶(MAPK)激活 MET 扩增, 从而促进非小细胞肺癌的侵袭和脑转移。

#### 2 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂

**[基金项目]** 国家重点研发计划课题资助项目(No. 2016YFC1303804)。Project supported by the National Key Research and Development Program Subject Foundation(No.2016YFC1303804)

**[作者简介]** 张露(1994-), 硕士生, 医师, 主要从事实体肿瘤发生发展及治疗的研究, E-mail: zhanglu633743@163.com

**[通信作者]** 陈晓(CHEN Xiao, corresponding author), 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事实体肿瘤发生发展及治疗的研究, E-mail: chenxiao@163.com

## 2.1 第一代EGFR酪氨酸酶抑制剂

第一代EGFR-TKI可逆性地与EGFR酪氨酸激酶结构域结合,用于EGFR突变型NSCLC的一线治疗选择,国内以吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼为代表。这些小分子靶向药物能够穿透血脑屏障,缩小颅内病灶,标准剂量的吉非替尼与厄洛替尼在脑脊液中的质量浓度分别为3.7、28.7 ng/ml,脑脊液穿透率分别为1.13%、2.77%<sup>[13]</sup>。

一项前瞻性、II期临床研究<sup>[14]</sup>评估厄洛替尼/吉非替尼针对EGFR突变型NSCLC脑转移的疗效,83%患者获得疾病缓解(PR);中位无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS分别为6.6和15.9个月。CTONG-0803研究<sup>[15]</sup>是国内开展的厄洛替尼二线治疗NSCLC脑转移的II期临床研究,包括8例EGFR敏感突变,结果显示,疾病控制率((disease control rate, DCR)为58%,EGFR突变组中位PFS为15.2个月。日本的一项II期临床研究<sup>[16]</sup>报道了47例吉非替尼一线治疗EGFR突变型肺癌脑转移,结果显示,客观反应率(objective response rate, ORR)为87.8%,中位PFS为14.5个月,中位OS为21.9个月。上述研究均无严重不良反应(serious adverse event, SAE),考虑厄洛替尼/吉非替尼安全性可控。BRAIN等的研究<sup>[17]</sup>是国内的一项多中心、前瞻性、随机III期临床研究,对比埃克替尼与化疗联合WBRT在EGFR突变型NSCLC脑转移患者中的疗效,结果显示,2组颅内无疾病进展生存期(intracranial progression free survival, IPFS)分别为10.0和4.8个月;埃克替尼组的颅内ORR提高了26.2%,DCR则提高了43.9%。在药物安全性方面,埃克替尼组有7例(8%)患者出现≥3级不良事件,而化疗联合WBRT组发生率为38%。

第一代EGFR-TKI在脑脊液的药物浓度远低于血浆水平,极大限制颅内抗肿瘤作用。研究发现,对比标准剂量治疗EGFR突变型NSCLC脑转移,厄洛替尼“脉冲式”给药(即短时间大剂量用药)可以增加中枢神经系统穿透率,延迟中枢神经系统的进展<sup>[18-19]</sup>。相对单纯增加药物剂量,脉冲式给药可降低AE发生率。

## 2.2 第二代EGFR酪氨酸酶抑制剂

第二代EGFR-TKI能不可逆地阻断EGFR家族多重受体,以阿法替尼、达克替尼为代表。阿法替尼具有较强的血脑屏障穿透能力,脑脊液中药物峰值为(3.16±1.95) nmol/L,脑脊液穿透率约为(2.45±2.91)%<sup>[20]</sup>。达克替尼是2018年经FDA批准的EGFR突变型的转移性NSCLC患者的一线治疗,目前缺乏达克替尼治疗脑转移的临床证据<sup>[21]</sup>。

LUX-Lung 3和LUX-Lung 6是2个对比阿法替尼与含铂类化疗一线治疗EGFR突变型晚期NSCLC的III期临床研究<sup>[22]</sup>,阿法替尼显著提高患者的ORR(LUX-Lung3、70% vs 20%,  $P=0.0058$ ; LUX-Lung 6 75% vs 28%,  $P=0.0027$ )。联合2项研究的脑转移数据分析,2组中位PFS分别为8.2、5.4个月( $HR=0.5$ , 95%CI: 0.27~0.95,  $P<0.05$ );在改善患者OS方面两组无差异。LUX-Lung7是一项对比阿法替尼与吉非替尼一线治疗EGFR突变型晚期NSCLC的IIb期临床研究<sup>[23]</sup>,目前结果显示,2组对脑转移患者PFS改善无明显差异,OS数据尚未公布。HOFFKNECHT等<sup>[24]</sup>报道阿法替尼二线治疗NSCLC脑转移的颅内ORR和DCR分别为35%、66%,中位IPFS为120 d。HOCHMAIR等<sup>[25]</sup>报道了5例阿法替尼一线治疗伴中枢神经系统(central nervous system, CNS)症状的脑转移患者,完全缓解率为100%,疗效持续时间(duration of response, DoR)超过6个月。同时该团队<sup>[26]</sup>报道阿法替尼非一线治疗NSCLC脑膜转移效果良好,可明显缓解CNS症状、提高患者体力评分(ECOG PS)、改善生活质量,DoR从0.6个月到35个月不等。

## 2.3 第三代EGFR酪氨酸酶抑制剂

奥希替尼代表的第三代EGFR-TKI是不可逆酪氨酸激酶抑制剂,对EGFR敏感突变、T790M耐药突变均有显著疗效。BALLARD等<sup>[27]</sup>通过大鼠模型探索放射性核素<sup>11</sup>C标记的EGFR-TKIs在颅内分布情况,结果显示吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼的脑内药物峰浓度/血浆药物峰浓度比值(脑/血浆C<sub>max</sub>)分别为0.21、0.36、3.41,提示奥希替尼具有更强的血脑屏障穿透能力;此外,该药可诱导剂量依赖性肿瘤消退。

YANG等<sup>[28]</sup>在I期研究中,21例晚期EGFR突变型NSCLC脑转移患者接受大剂量奥希替尼治疗(160 mg/d)后,7例患者获得脑转移病灶缓解,2例患者连续2次脑脊液中未见癌细胞,颅内ORR达43%。AURA延长试验和AURA2试验是评估奥希替尼治疗T790M突变型NSCLC疗效的II期临床试验<sup>[29-30]</sup>,颅内可测量病灶的50例患者接受奥希替尼(80 mg/d)治疗6周,颅内ORR和DCR分别为54%、92%,其中6例患者获得CNS完全缓解;颅内靶病灶对比基线变化中位值为缩小53%。在第6、12个月IPFS率分别为72%、56%。AURA3是一项探究奥西替尼对比化疗治疗T790M突变进展期NSCLC疗效的多中心、III期临床试验<sup>[31]</sup>,脑转移亚组结果显示奥西替尼组的中位IPFS为11.7个月,而化疗组则为5.6个月( $HR=0.32$ ; 95%CI: 0.21~0.49);两组中位PFS分别为8.9和5.7个



月, ORR 分别为 71%、31%( $OR=5.1$ ; 95%CI: 1.4~20.6)。7 例软脑膜转移患者经过奥希替尼治疗后颅内 ORR 达 57.1%。NANJO 等<sup>[32]</sup>报道了类似结果, 奥希替尼治疗脑膜转移患者, 颅内 ORR 达 61.5%, 中位 IPFS 为 7.2 个月。

VANSTEENKISTE 等<sup>[33]</sup>通过一项头对头研究发现, 对比奥希替尼与吉非替尼/厄洛替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC, 在总体人群中, 奥希替尼明显延长 PFS, 降低中枢神经系统进展风险, 第 6、12 个月脑转移率为 5% vs 18%、8% vs 24%。在脑转移亚组中, 奥希替尼组的中位 PFS 延长 5.6 个月(15.2 vs 9.6 个月); ORR 提高 23%(66% vs 43%)。国内的一项真实世界研究<sup>[34]</sup>显示, 奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移的颅内 DCR 为 80.0%, 其中 20.0% 获得完全缓解(CR); 颅内靶病灶对比基线变化中位值为缩小 40%; 颅内肿瘤反应的中位时间为 1.3 个月。

AZD3759 是新开发的具有高度血脑屏障穿透力的第三代 EGFR-TKI, 能诱导肿瘤缩小, 提高存活率<sup>[35]</sup>。BLOOM 是一项旨在评估 AZD3759 治疗 EGFR 突变 NSCLC 脑转移的患者的研究。其中 2 例患者接受 AZD3759 治疗 1 周后, 脑脊液浓度达到血浆水平, 提示该药物可完全穿透血脑屏障<sup>[36]</sup>。研究中脑转移(16 例)或脑膜转移(4 例)患者均接受 AZD375 (200 或 300 mg, 2 次/d)治疗, 15 例(83%)具有可测量病灶的患者获得客观缓解, 4 例脑膜转移患者 ORR 为 75%; 其中 55% 的患者发生  $\geq 3$  级 AEs (30% 为皮肤相关, 20% 为胃肠道相关)。

YH25448 是一种高度突变选择性、血脑屏障可完全渗透的新型第三代 EGFR-TKI<sup>[37]</sup>, 能有效抑制 EGFR、T790M 突变的肺癌细胞 EGFR 下游信号通路, 诱导细胞凋亡。目前针对 YH25448 对晚期非小细胞肺癌及脑转移的相关临床研究正在进行。

### 3 脑转移的免疫治疗

目前随着免疫检查点抑制剂逐渐获批用于一线、二线治疗或维持治疗, 免疫治疗正在改变 NSCLC 的治疗模式。其靶点包括抗程序性细胞死亡-1 (programmed cell death 1 receptor, PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)、抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)。主要代表有 PD-1 抑制剂 nivolumab 和 pembrolizumab、PD-L1 抑制剂 atezolizumab。

2016 年, DUDNIK 等<sup>[38]</sup>观察 nivolumab 治疗晚期 NSCLC 脑转移的颅内病灶明显缓解, 颅内反应时间至少持续 24 周, 提示免疫检查点抑制剂可用于 NSCLC 脑转移的治疗。然而在发表的 NSCLC 免疫

靶向治疗的临床研究中, 脑转移患者占比较低, 且未严格区分驱动基因突变类型, 当前免疫治疗脑转移的数据主要来自临床试验的亚组分析和回顾性队列研究。一项探索 nivolumab 对比多西他赛治疗晚期 NSCLC 的联合研究中脑转移亚组分析显示<sup>[39]</sup>, nivolumab 单药非一线治疗脑转移能改善患者预后、降低颅内新病灶发生风险; 针对脑转移患者的队列纳入 12 例无症状无局部治疗史的 NSCLC 脑转移患者, 接受 nivolumab 单药治疗后颅内 ORR 为 16.7%, 中位 PFS 和 OS 为 1.6、8.0 个月。DUDNIK 等<sup>[40]</sup>回顾分析接受 nivolumab 治疗的晚期 NSCLC 患者, 结果显示脑转移患者接受 nivolumab 治疗的生存获益与无脑转移患者相似。一项回顾性研究<sup>[41]</sup>报道 nivolumab 治疗晚期 NSCLC 脑转移, 颅内 ORR 和 DCR 为 9%、51%; 中位 IPFS 分别为 3.9、7.5 个月。11.6% 患者出现 CNS 相关 AEs, 但无需停药。

DI 等<sup>[42]</sup>报道 2 例 pembrolizumab 三线治疗晚期 NSCLC 脑转移获得部分缓解, IPFS 超过 30 个月, 初步表明 pembrolizumab 对 NSCLC 脑转移病灶治疗有效, 但 2 例患者 EGFR 突变均为阴性。一项前瞻性 II 期研究<sup>[43]</sup>报道, pembrolizumab 治疗脑转移, 颅内及整体 ORR 均为 33%。

OAK 研究<sup>[44]</sup>是评估 atezolizumab 对比化疗治疗晚期 NSCLC 的 III 期临床研究, 分别纳入 38 例和 47 例无症状、治疗后稳定的脑转移患者。对比化疗组, atezolizumab 组疾病进展风险降低 39%, 死亡风险减少 45%, 且有显著总生存获益。KIM 等<sup>[45]</sup>对比分析 nivolumab/pembrolizumab 与手术治疗肺癌脑转移患者的疗效。免疫治疗组共有 18 例, 其中包括 3 例伴 EGFR 突变, 所有患者在治疗期间均有颅内放疗史; 其肺内及颅内 DCR 均为 61.1%。

最近, SONG 等<sup>[46]</sup>回顾分析 39 例临床应用免疫治疗的晚期 NSCLC 患者, 包括 4 例 EGFR 突变型患者、5 例脑转移患者; 26 例(66.7%)采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为一线治疗, 7 例(17.9%)采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为二线治疗, 仅有 6 例(15.4%)采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作为三线治疗, 平均随访时间为 11 个月, 随访结束时, 24 例(61.5%)仍在接受免疫治疗, 7 例(17.9%)死亡, 整体 ORR、DCR 分别为 28.2%、69.2%。中位 PFS 为 25.5 个月, 中位 OS 未达到。亚组分析免疫治疗脑转移的颅内 ORR、DCR 分别为 40%、80%。此外, EGFR 突变的患者 TKIs 治疗后接受免疫治疗仍可持续获益。安全性方面, 无 III 级以上免疫相关不良反应报道。

### 4 治疗联合放射治疗策略

#### 4.1 EGFR-TKIs联合放疗

目前,普遍认为EGFR突变型NSCLC脑转移优先靶向治疗、延缓或推迟放疗。但当脑转移患者一线靶向治疗出现颅内缓解不佳或进展时,应考虑联合治疗。颅内放疗能破坏血脑屏障的完整性,有助于提高靶向药物在脑组织浓度,减少获得性耐药发生<sup>[47]</sup>;同时外靶向治疗对放疗有增敏作用,有助于提高放疗的反应率。因此,EGFR TKI联合放射治疗可能改善临床获益,但联合治疗时机仍存在争议。

ZENG等<sup>[48]</sup>对比吉非替尼单独或联合WBRT治疗NSCLC脑转移,结果显示,吉非替尼-WBRT组的颅内ORR、DCR分别为64.4%、71.1%,明显高于吉非替尼组的26.7%、42.2%;两组中位IPFS、OS分别为10.6 vs 6.57个月、23.40 vs 14.83个月( $HR=0.432$ ,  $P=0.002$ )。应用厄洛替尼单独或联合WBRT治疗NSCLC脑转移也显示出相似结果<sup>[49]</sup>。两项研究显示,EGFR-TKI联合放射治疗未增加不良事件的发生风险,安全性可控。

HE等<sup>[50]</sup>回顾分析EGFR-TKIs联合WBRT脑转移,多发转移组(>3处)与寡转移组(≤3处)的中位IPFS分别为18.0个月、12.5个月,提示颅内转移病灶数目与预后相关。一项纳入351例EGFR突变NSCLC脑转移的多中心回顾分析中<sup>[51]</sup>,患者分为3组:WBRT后行靶向治疗、SRS后行靶向治疗以及预先EGFR-TKI靶向治疗后在颅内病变进展时再行SRS或WBRT。结果发现,3组OS分别为36、46、25个月,提示放射治疗介入的时机影响患者预后。YO-MO等<sup>[52]</sup>回顾分析SRS单独或者联合奥希替尼治疗NSCLC脑转移,COX风险模型分析显示,SRS后行靶向治疗的患者生存期与单独SRS治疗相比显著延长,局部肿瘤控制率提高,颅内复发风险减少。提示靶向治疗对SRS可能具有协同作用,早期行SRS治疗可能对患者生存有益;与国内一项研究结果相似<sup>[53]</sup>。

#### 4.2 免疫治疗联合放疗

有研究<sup>[54]</sup>发现,物理放射治疗后肿瘤组织释放各种因子,促进肿瘤细胞发生免疫原性死亡,活化B淋巴细胞及T淋巴细胞,增强免疫系统攻击肿瘤。KEYNOTE-001是pembrolizumab单药治疗晚期NSCLC的I期临床研究<sup>[55]</sup>,针对免疫治疗前接受放疗的亚组分析发现,对比未接受放疗患者,既往有放疗史的患者中位PFS延长2.3个月(4.4 vs 2.1个月)、中位OS延长5.4个月(10.7 vs 5.3个月),表示免疫治疗联合放疗治疗NSCLC具有协同作用。AHMED等<sup>[56]</sup>回顾分析SRS联合免疫治疗NSCLC脑转移的预后,22例(45%)免疫治疗前进行SRS,13例(27%)免疫治

疗中进行SRS,14例(29%)免疫治疗后进行SRS。治疗后6个月和12个月OS率分别为51%、41%;免疫治疗前或治疗中进行SRS的患者与免疫治疗后进行SRS的患者相比,6个月颅内ORR分别为57%和0。这与KOTECHA等<sup>[57]</sup>近期的研究结果一致。由此推测,免疫治疗联合放射治疗能有效控制脑转移,尤其免疫治疗前或同步进行SRS治疗效果更好。

最近一项评估免疫治疗联合SRS对比化疗联合SRS治疗NSCLC脑转移疗效的研究结果显示<sup>[58]</sup>,两组中位OS分别为10个月(95%CI: 8.3~13.2个月)和11.6个月(95%CI: 7.7~15.6个月),认为接受SRS治疗的非小细胞肺癌脑转移患者在使用抗PD-1抑制剂治疗时未显示出明显临床获益。

## 5 小结与展望

靶向治疗彻底改变了EGFR突变型NSCLC脑转移的治疗策略与模式。第一、二代EGFR TKIs可有效控制EGFR突变型NSCLC脑转移,然而这些药物的血脑屏障穿透力有限,EGFR T790M突变可导致获得性耐药。有证据表明第三代EGFR-TKI奥希替尼具有较强的血脑屏障穿透能力,能显著延长患者生存期、降低中枢神经系统转移风险,尤其是基于FLAURA研究提供的支持证据。目前NCCN指南均明确推荐奥希替尼作为EGFR突变型NSCLC脑转移患者一线治疗的首选。考虑到奥希替尼的费用效益,我国专家共识<sup>[59]</sup>推荐优先应用奥希替尼,也推荐第一、二代EGFR-TKIs。

此外,免疫治疗也是EGFR突变NSCLC脑转移的潜在选择,尤其针对EGFR-TKIs耐药的患者。同时,在治疗过程中应密切监测颅内肿瘤缓解情况,如果局部病灶缓解不明显或局部进展,可考虑联合SRS或WBRT治疗。

## [参考文献]

- [1] OWEN S, SOUHAMI L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2014, 4: 248[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164096/>. DOI:10.3389/fonc.2014.00248.
- [2] TAN C S, CHO B C, SOO R A. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs?[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 29-37. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.02.012.
- [3] DOEBELE R C, LU X, SUMEY C, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive non-small cell lung cancer[J / OL]. *Cancer*, 2012, 118(18): 4502-4511[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370097/>. DOI: 10.1002/ncr.27409.
- [4] 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[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(4): 674-679. DOI:10.1007/s10147-014-0760-9.
- [5] HSU F, DE CALUWE A, ANDERSON D, et al. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 101-107. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.04.004.
- [6] HEON S, YEAP B Y, BRITT G J, 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[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23): 5873-5882[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999638/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-1588.
- [7] SEKINE A, KATO T, HAGIWARA E, et al. Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 64-69. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.12.017.
- [8] WU Y L, ZHAO Q, DENG L, et al. Leptomeningeal metastasis after effective first-generation EGFR TKI treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 1-5. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.022.
- [9] ZHENG Z, BEPLER G, CANTOR A, et al. Small tumor size and limited smoking history predicts activated epidermal growth factor receptor in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2005, 128(1): 308-316. DOI:10.1378/chest.128.1.308.
- [10] NIE F, YANG J, WEN S, et al. Involvement of epidermal growth factor receptor overexpression in the promotion of breast cancer brain metastasis[J]. *Cancer*, 2012, 118(21): 5198-5209. DOI: 10.1002/cncr.27553.
- [11] BENEDETTINI E, SHOLL L M, PEYTON M, et al. Met activation in non-small cell lung cancer is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis[J/OL]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 415-423[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893683/>. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090863.
- [12] BREINDEL J L, HASKINS J W, COWELL E P, et al. EGF receptor activates MET through MAPK to enhance non-small cell lung carcinoma invasion and brain metastasis[J/OL]. *Cancer Res*, 2013, 73(16): 5053-5065[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745527/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-3775.
- [13] TOGASHI Y, MASAGO K, MASUDA S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(3): 399-405. DOI:10.1007/s00280-012-1929-4.
- [14] PARK S J, KIM H T, LEE D H, 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[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 556-560. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
- [15] WU Y L, ZHOU C, CHENG Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 993-999. DOI:10.1093/annonc/mds529.
- [16] 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[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 282-287. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
- [17] YANG J J, ZHOU C C, HUANG Y S, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 707-716. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30262-X.
- [18] ARBOUR K C, KRIS M G, RIELY G J, et al. Twice weekly pulse and daily continuous-dose erlotinib as initial treatment for patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung cancers and brain metastases[J/OL]. *Cancer*, 2018, 124(1): 105-109[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735028/>. DOI: 10.1002/cncr.30990.
- [19] YU H A, SIMA C, FELDMAN D, et al. Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 278-284[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834093/>. DOI:10.1093/annonc/mdw556.
- [20] 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[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4177-4182. DOI:10.21873/anticancer.11806.
- [21] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- [22] SCHULER M, WU Y L, 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]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 380-390. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.11.014.
- [23] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577-589. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [24] HOFFKNECHT P, TUFMAN A, WEHLER T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) -pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 156-163[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276567/>. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000380.
- [25] HOCHMAIR M, HOLZER S, BURGHUBER O C. Complete remissions in afatinib-treated non-small-cell lung cancer patients with symptomatic brain metastases[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(9): 914-915. DOI:10.1097/CAD.0000000000000410.
- [26] HOCHMAIR M. Medical treatment options for patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer suffering from brain metastases and/or leptomeningeal disease[J/OL]. *Target Oncol*, 2018, 13(3): 269-285[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004273/>. DOI:10.1007/s11523-018-0566-1.
- [27] BALLARD P, YATES J W, YANG Z F, 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5130-5140. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
- [28] YANG J C H, KIM D, KIM S, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from Bloom, a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 9002. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.9002.
- [29] YANG J C, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296. DOI:10.1200/JCO.2016.70.3223.
- [30] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 687-693. DOI:10.1093/annonc/mdx820.
- [31] MOK T S, WU Y L, AHN M, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/nejmoa1612674.
- [32] NANJO S, HATA A, OKUDA C, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1): 32-37[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765232/>. DOI:10.1038/bjc.2017.394.
- [33] VANSTEENKISTE J, REUNGWETWATTANA T, NAKAGAWA K, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitizing mutation (EGFRm) - positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from the FLAURA study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl\_10):1336-1342. DOI:10.1093/annonc/mdx782.
- [34] XING P, MU Y, HAO X, et al. Data from real world to evaluate the efficacy of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastasis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 2019:Mar 12. DOI:10.1007/s12094-019-02071-5.
- [35] ZENG Q B, WANG J B, CHENG Z Q, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate AZD3759, a potent, oral active, central nervous system-penetrant, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(20): 8200-8215. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b01073.
- [36] YANG Z F, GUO Q L, WANG Y C, et al. AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(368): 368ra172. DOI:10.1126/scitranslmed.aag0976.
- [37] YUN J, HONG M H, KIM S Y, et al. YH25448, an irreversible EGFR-TKI with potent intracranial activity in EGFR mutant non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2575-2587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2906.
- [38] DUDNIK E, YUST-KATZ S, NECHUSHTAN H, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases[J]. *Lung Cancer*, 2016, 98: 114-117. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.05.031.
- [39] GOLDMANJW, CRINOL, VOKES E E, et al. Nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced (adv) NSCLC and central nervous system (CNS) metastases (mets)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 9038. DOI:10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.9038.
- [40] DUDNIK E, MOSKOVITZ M, DAHER S, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: the real-life data[J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 217-223. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.11.015.
- [41] GAUVAIN C, VAULÉON E, CHOUAID C, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Lung Cancer*, 2018, 116: 62-66. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.12.008.
- [42] DI M Y, ZHANG L. Pembrolizumab for non-small cell lung cancer with central nervous system metastases: a two-case report[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 381-385[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360200/>. DOI: 10.1111/1759-7714.12963.
- [43] GOLDBERG S B, GETTINGER S N, MAHAJAN A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 976-983 [2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526047/>. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30053-5.
- [44] BARLESI F, PARK K, CIARDIELLO F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl\_6): 1216-1222. DOI:10.1093/annonc/mdw435.43.
- [45] KIM R, KEAM B, KIM S, et al. Differences in tumor microenvironments between primary lung tumors and brain metastases in lung cancer patients: therapeutic implications for immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 19[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322302/>. DOI: 10.1186/s12885-018-5214-8.
- [46] SONG P, ZHANG J C, SHANG C C, et al. Real-world evidence and clinical observations of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4278[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6414649/>. DOI:10.1038/s41598-019-40748-7.
- [47] AHSAN A. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors and therapeutic approaches: an update[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 137-153. DOI:10.1007/978-3-319-24223-1\_7.
- [48] ZENG Y D, ZHANG L, LIAO H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 909-914. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.3.909.
- [49] ZHUANG H Q, YUAN Z Y, WANG J, et al. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1179-1186[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797237/>. DOI: 10.2147/DDDT.S53011.
- [50] HE Z Y, LI M F, LIN J H, et al. 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[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 2129-2138[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421893/>. DOI: 10.2147/CMAR.S184922.

- [51] MAGNUSON W J, LESTER-COLL N H, WU A J, 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]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1070-1077. DOI:10.1200/JCO.2016.69.7144.
- [52] YOMO S, ODA K. Impacts of EGFR-mutation status and EGFR-TKI on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from non-small cell lung adenocarcinoma: A retrospective analysis of 133 consecutive patients[J]. *Lung Cancer*, 2018, 119: 120-126. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.03.013.
- [53] 陈丽敏, 傅梦姣, 周建娅, 等. EGFR-TKIs 联合伽玛刀治疗 EGFR 突变的肺腺癌伴脑转移的预后分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(5): 312-318. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.08.
- [54] BROOKS E D, SCHOENHALS J E, TANG C, et al. Stereotactic ablative radiation therapy combined with immunotherapy for solid tumors[J/OL]. *Cancer J*, 2016, 22(4): 257-266[2016-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812885/>. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000210.
- [55] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903[2016-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538772/>. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [56] AHMED K A, KIM S, ARRINGTON J, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(2): 331-338. DOI:10.1007/s11060-017-2437-5.
- [57] KOTECHEA R, KIM J M, MILLER J A, et al. The impact of sequencing PD-1/PD-L1 inhibitors and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastasis[J]. *Neuro-oncology*, 2019: noz046. DOI:10.1093/neuonc/noz046.
- [58] SINGH C, QIAN J M, YU J B, et al. Local tumor response and survival outcomes after combined stereotactic radiosurgery and immunotherapy in non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. *J Neurosurg*, 2019: 1-6. DOI:10.3171/2018.10.JNS181371
- [59] 梁晓华, 黄若凡, 詹琼. 驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(1): 71-79. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.01.011

[收稿日期] 2019-06-02

[修回日期] 2019-07-08

[本文编辑] 王映红