

· 综述与专论 ·

表皮生长因子受体阳性非小细胞肺癌脑转移患者
靶向联合治疗研究进展王亚静^{ID}, 段晓阳, 侯冉, 黄娅婕, 史健^{* ID}

050000 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院

^{*} 通信作者: 史健, 教授; E-mail: shijian6668@126.com

【摘要】 脑转移是非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后不良的主要因素。在表皮生长因子受体(EGFR)突变的NSCLC患者中脑转移的发生率更高, 针对此靶点的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)因其优异的疗效及安全性, 已成为EGFR阳性NSCLC稳定脑转移患者的一线治疗, 尤其是第三代EGFR-TKI。联合其他治疗如化疗、抗血管生成、放疗等也取得初步疗效, 本文针对EGFR突变NSCLC脑转移患者单药EGFR-TKI及联合治疗的疗效、安全性以及未来挑战做出综述, 本文表明EGFR-TKI联合化疗可能是EGFR阳性NSCLC脑转移患者的潜在替代治疗方案, 尤其是对于亚洲患者; 而对于EGFR-TKI联合抗血管生成或放疗, 联合治疗的额外获益并不明显, 后续可根据EGFR突变类型、合并突变、临床病理特征等分层因素开展大型前瞻性研究进一步验证并寻找个体化的治疗方案; 至于EGFR-TKI联合免疫治疗, 联合治疗的安全性仍需要进一步探索。

【关键词】 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 脑转移; 酪氨酸激酶抑制剂; 联合治疗

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0101

Advances in Targeted Combination Therapy for Patients with Brain Metastases from EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer

WANG Yajing, DUAN Xiaoyang, HOU Ran, HUANG Yajie, SHI Jian^{*}

Medical Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

^{*}Corresponding author: SHI Jian, Professor; E-mail: shijian6668@126.com

【Abstract】 Brain metastases are a major factor in the poor prognosis of patients with non-small cell lung cancer. The incidence of brain metastases is higher in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer, and tyrosine kinase inhibitors targeting this target have become the first-line treatment for patients with stable brain metastases from EGFR-mutated NSCLC due to their excellent efficacy and safety, especially third-generation EGFR-TKIs. Combination of other treatments such as chemotherapy, angiogenesis inhibitor, and radiotherapy has also obtained preliminary efficacy. This article provides a review of the efficacy, safety, and future challenges of single-agent EGFR-TKIs and combination therapy in patients with brain metastases from EGFR-mutant non-small cell lung cancer. This article suggests that EGFR-TKI in combination with chemotherapy may be a potential alternative treatment option for patients with EGFR-mutated NSCLC brain metastases, especially for Asian patients, whereas for EGFR-TKI in combination with antiangiogenic or radiotherapy, the frontal benefit of the combination therapy was not obvious, and large prospective studies could be conducted to further validate and find individualized treatment options based on stratification factors such as EGFR mutation type, comorbid mutations, and clinicopathological features. As for EGFR-TKI combined with immunotherapy, the safety of the combined treatment still needs to be further explored.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Brain metastases; Tyrosine kinase inhibitors; Combination therapy

基金项目: 河北省科技厅自然科学基金项目(S2018206002)

引用本文: 王亚静, 段晓阳, 侯冉, 等. 表皮生长因子受体阳性非小细胞肺癌脑转移患者靶向联合治疗研究进展[J]. 中国全科医学, 2024. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0101. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

WANG Y J, DUAN X Y, HOU R, et al. Advances in targeted combination therapy for patients with brain metastases from EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Chinese General Practice, 2024. [Epub ahead of print].

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因,其5年生存率仅为22%^[1]。脑转移(brain metastases, BM)是导致死亡的主要因素并且在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptors, EGFR)突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中更常见^[2]。既往研究表明,在确诊时已发生BM的NSCLC患者占10%~25%,在疾病进展中发生BM的NSCLC患者高达50%^[3]。由于血-脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)结构的特殊性,传统的化疗或靶向药物难以通过BBB作用于转移瘤,使得NSCLC BM患者的预后欠佳,中位生存期仅为6~11个月^[4]。随着表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)为首的靶向药物的出现,使表皮生长因子受体突变(epidermal growth factor receptor mutations, EGFRm) NSCLC BM患者的治疗模式产生巨大变革,显著延长了患者的生存期,但大多数患者不可避免地会出现颅内进展或新发BM,因此发掘EGFRm NSCLC患者BM及EGFR-TKI耐药的机制、寻找潜在有效治疗靶点有利于精准治疗,还可以为靶向联合治疗提供依据。本文将在分子精准治疗理念指导下对晚期EGFRm NSCLC BM患者的EGFR-TKI单药及联合治疗进展做出综述。

1 文献检索策略

检索PubMed、中国知网(CNKI)等数据库从建库至2024年1月的相关文章,检索词包括“非小细胞肺癌”“脑转移”“EGFR”“表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂”“联合治疗”“分子机制”,纳入标准:文献内容涉及BM发生的分子机制、联合治疗的分子机制以及EGFRm NSCLC BM患者的EGFR-TKI单药及联合治疗的相关试验。排除标准:与本文的主题无关、文献质量差、重复文献,最终纳入80篇文献。

2 EGFRm与BM

肺癌BM的发生机制目前尚未完全清楚,近年来研究认为,BM的发生经过一系列“转移级联”过程并有多种信号分子参与。一方面,肿瘤细胞在到达转移灶之前可以通过分泌外泌体、非编码RNA、细胞因子、生长因子和其他信号分子等在靶器官内建立转移前生态位,塑造有利于其存活、生长、定植的微环境;另一方面在癌细胞到达之后与大脑微环境相互作用形成转移性生态位,通过激活抗凋亡、免疫逃逸及代谢重编程等途径形成临床可检测的宏观转移灶,从而完成定向转移过程^[5]。临床前研究表明,EGFR突变导致的下游信号通路的持续激活可能参与这一过程。SINGH等^[6]研究发现突变型EGFR可以诱导白介素(IL)-6/JAK/

STAT3/miR-21轴途径的激活促进肺癌BM起始细胞的增殖和迁移,小鼠异种移植模型证明敲低STAT3或抑制miR-21会导致体内转移瘤体积减小。此外,DONG等^[7]发现WNT5A/ β -catenin轴也参与EGFRm NSCLC BM过程,进一步机制研究发现该轴通过调控下游基因CCDN1、CD44和ZEB1的表达参与此过程。EGFR突变还可以通过EGFR-MET信号通路促进细胞的转移,体外细胞实验也表明高度转移的EGFR突变细胞亚群中EGFR-MET信号传导增强,并且MET蛋白活性减弱可降低BM的发生率^[8]。靶向MET抑制剂的开发可能会对NSCLC BM患者带来生存获益并且克服EGFR-TKI的耐药。EGFR突变亚型是否与BM相关目前仍存在争议,一项回顾性研究表明,相比于19缺失的患者,EGFR外显子21 L858R突变的晚期NSCLC患者更易发生BM^[9],然而HUI等^[10]对552例NSCLC患者的研究分析提示不同类型EGFR突变组之间的BM发生率没有显著差异,因此不同突变亚型对BM发生率的影响还有待进一步研究。此外,携带不同驱动基因突变的患者具有向不同部位转移的倾向^[11],BM瘤根据其突变状态也存在空间差异分布,EGFR突变阳性组的BM更常见于左侧小脑、左侧楔叶、左侧楔前叶和右侧中央前回。总之,EGFR突变与NSCLC的定向BM相关。

3 EGFR-TKI的单药及联合治疗

3.1 EGFR-TKI单药治疗

第一代EGFR-TKI如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和第二代EGFR-TKI达克替尼、阿法替尼均可以与EGFR的结构域结合抑制下游通路的持续激活发挥抗肿瘤作用。多项研究表明,EGFR-TKI一线治疗EGFRm NSCLC BM的疗效要优于传统放化疗,BRAIN研究表明,与全脑放疗联合化疗相比,在EGFRm NSCLC伴多发BM的患者中埃克替尼带来更好的颅内无进展生存期(intracranial progression-free survival, iPFS)并延缓中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移^[12]。尽管一、二代EGFR-TKI使BM患者的生存得到改善,但其总体CNS渗透率差、颅内活性有限,不可避免地会出现耐药,最常见的耐药机制为EGFR T790M突变^[3]。为了增加脑脊液的渗透性、提高颅内疗效,研究者们开始探索延缓耐药的不同的治疗策略,临床前研究表明大剂量厄洛替尼的脉冲式给药方式以及从吉非替尼改为厄洛替尼的用药方案可能是增加脑脊液暴露并减轻BM对标准剂量TKI耐药的有效策略^[13],并在临床环境中得到证实,在脑转移患者中,厄洛替尼显示出更好的颅内疗效^[14]。奥希替尼、阿美替尼是具有更高CNS渗透性的第三代EGFR-TKI,对EGFR-TKI敏感突变及T790M耐药突变均有选择作用^[15],尽管奥希替尼也是P-糖

蛋白等外排转运蛋白的底物,但其渗透性足以抵消这种作用,临床前数据也支持上述观点,奥希替尼的渗透率高达2.5%~16.0%,而第一代和第二代EGFR-TKI的渗透率分别仅为1.1%~3.3%和1.7%。相比于一代EGFR-TKI或化疗,三代EGFR-TKI奥希替尼、阿美替尼及伏美替尼在一线或继发T790M突变的后线环境中优越的CNS活性也在多项大型前瞻性临床研究中得到证实^[16-21],因此,奥希替尼等三代EGFR-TKI应该作为EGFR敏感突变晚期NSCLC BM患者的首选一线治疗。

虽然三代EGFR-TKI具有更好的生存获益,但获得性耐药仍不可避免且耐药机制更复杂,较常见的耐药突变之一是C797S突变,针对耐药突变的治疗方案目前仍在探索中,一些新型EGFR-TKI的开发有望克服部分耐药突变并提高颅内疗效。例如佐利替尼(Zorifertinib, AZD3759)一种新一代EGFR-TKI,可以100%完全穿透BBB,在小鼠模型中脑/血浆游离药物比值高达65%,并且在临床前研究中表现出出色的药代动力学结果及颅内抗肿瘤疗效^[22]。关于该药物一线治疗的CNS活性,在大型Ⅲ期EVEREST研究中也得到证实^[23],与厄洛替尼或吉非替尼组相比,Zorifertinib组显著延长了患者的iPFS(15.2个月与8.3个月; $HR=0.467, P<0.0001$),安全可耐受,并且最常见的继发耐药突变为EGFR T790M。CTONG1702研究也进一步表明,在Zorifertinib进展时出现EGFR T790M突变的患者中,二线使用奥希替尼与更好的总生存期(overall survival, OS)相关^[24](34.1个月与25.3个月),因此,对于EGFRm NSCLC BM患者,一线应用AZD3759后续第三代EGFR-TKI代表了一种新的选择。BLU-701是另一种EGFR-TKI,对EGFR敏感突变及C797S耐药突变均有选择作用,在小鼠模型中也表现出高度脑渗透($K_{pu}, u>0.9$)及抗肿瘤作用^[25]。另一种新型药物BDTX-1535也在开发当中^[26],是一种具有高度CNS渗透性、不可逆的EGFR-TKI,对于G719X、C797S等耐药突变均具有活性,临床前的BM动物模型也已证明其良好的颅内活性。BDTX-1535在EGFRm NSCLC患者中的Ⅰ期研究目前正在进行中(NCT05256290)。

3.2 EGFR-TKI 联合治疗

3.2.1 EGFR-TKI联合化疗:化疗作为传统的非特异性抗肿瘤方式,在NSCLC BM患者中也显示出良好的颅内反应,可能是因为BM破坏了BBB的完整性,增加了化疗药物的渗透性^[27]。临床前研究表明,化疗与EGFR-TKI的联合应用能够发挥协同抗肿瘤作用,减轻肿瘤内异质性延缓耐药的发生。其潜在机制可能为化疗可以增强EGFR-TKI所致的细胞内EGFR相关信号通路的抑制作用,减弱血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的病理性血管形成,从而改

善瘤内的药物递送^[28]。最近,众多临床研究也在一线环境中证明了靶向联合化疗的临床获益,一项涉及161例晚期EGFRm NSCLC BM患者的3期随机对照研究表明,相对于单药吉非替尼,吉非替尼联合化疗组使CNS进展风险降低64%,中位iPFS达到15.6个月^[21, 29],与FLAURA研究中奥希替尼的iPFS在数值上相当(15.2个月),联合治疗组也与更好的OS获益相关($HR=0.65, 95\%CI=0.43\sim0.99, P=0.04$)。DAI等^[30]的一项网络荟萃分析比较了EGFRm NSCLC BM患者一线治疗方案的疗效,结果显示吉非替尼联合培美曲塞及卡铂方案也与最佳的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及OS相关,因此,有理由相信CNS渗透活性更高的三代EGFR-TKI联合化疗可能为BM患者带来更大的临床获益。FLAURA2研究^[31]中共纳入222例基线BM的晚期EGFRm NSCLC患者,其中奥希替尼联合铂类及培美曲塞组118例患者,单药奥希替尼组104例患者,结果表明联合治疗组使CNS进展或死亡风险降低42%,无论是否存在BM,联合治疗均能延缓CNS进展,但目前尚未公布OS的结果。此外,联合治疗的效果也具有时间序列依赖性,ZHOU等^[28]研究表明,只有在化疗序贯或联合EGFR-TKI时才表现出协同作用及延缓耐药,在化疗之前应用EGFR-TKI的间歇给药方案则表现出拮抗作用,可能与EGFR-TKI诱导的细胞周期的G1停滞有关,减弱了化疗药物的细胞毒性作用。上述观点在NEJ005研究^[32]中也得到证实,纳入80例EGFRm NSCLC患者评估吉非替尼联合培美曲塞卡铂一线同步或序贯治疗的疗效及安全性,结果显示联合治疗组具有更好的PFS及OS获益,揭示了给药顺序与EGFR-TKI联合化疗的疗效紧密相关。

3.2.2 EGFR-TKI联合抗血管生成:EGFR-TKI的原发或继发性耐药的患者中VEGF显著升高,这种潜在机制可能与肿瘤细胞及肿瘤相关内皮细胞中旁分泌及自分泌的EGFR和VEGF的相互作用有关。EGFR通过MAPK、PI3K-Akt/PKB信号级联以及STAT3、Sp1和缺氧诱导因子等转录因子诱导VEGF表达增加,而EGFR-TKI的应用又会导致VEGF表达下降^[33]。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)抑制剂如贝伐珠单抗具有免疫调节作用,能够增强机体的抗肿瘤免疫能力并且预防颅内进展或转移,这种机制可能与参与颅内转移性微环境形成的S100A9阳性髓源性抑制细胞减少有关^[34]。以上临床前数据表明EGFR及VEGFR通路的双重阻断可以提高BM的治疗效果并延缓耐药,然而,在临床研究中血管生成抑制剂+酪氨酸激酶抑制剂(Angiogenesis inhibitor+Tyrosine kinase inhibitor, A+T)方案是否能够改善EGFRm NSCLC BM患者的生存目前仍存在争

议, CTONG1509 研究^[35]中 BM 亚组的中位 PFS 高达 17.9 个月(95%CI=15.2~20.7), 与无 BM 亚组患者类似(17.9 个月, 95%CI=13.8~20.8), 相较于非 BM 亚组, BM 患者死亡风险降低的程度也更大($HR=0.62$ 与 1.09), 说明 BM 患者可能是 A+T 联合治疗方案的潜在获益人群。HU 等^[36]的一项 Meta 分析也表明, 基线 BM 患者在联合治疗中具有 PFS 获益($HR=0.71$, 95%CI=0.52~0.97)。此外, FENG 等^[34]的回顾性研究证明相比于 EGFR-TKI 单药治疗组, A+T 联合治疗组新发 BM 的患者更少(38.0% 与 71.0%; $P=0.03$), 进一步揭示 A+T 联合治疗可以有效预防 BM 的发生。两项回顾性研究发现贝伐珠单抗的联合治疗方案对于 EGFRm NSCLC 合并多发 BM 及具有 BM 相关神经系统症状的患者仍有较好的颅内反应[客观缓解率(ORR) 66.1% 与 41.6%] 及 OS 获益, 其潜在机制可能与贝伐珠单抗可以快速抑制血管生成并减少颅内血管源性水肿有关^[37-38]。ACTIVE 研究中却报道了相反的结果^[39], 基线 BM 亚组在阿帕替尼联合吉非替尼组无显著 PFS 获益($HR=0.91$, 95%CI=0.50~1.64), 事后分析显示合并 TP53 突变的 EGFRm NSCLC 患者可能是联合治疗的潜在获益人群, 尤其是 TP53 外显子 8 突变($HR=0.24$, 95%CI=0.06~0.91)。WJOG9717L 及 NEJ026 研究^[40-41]中也得出类似的结果, 无论贝伐珠单抗联合一代 EGFR-TKI 还是三代 EGFR-TKI 在 BM 亚组中并未显示出 PFS 及 OS 的获益, 但在无症状的 BM 患者中, 联合贝伐珠单抗具有 PFS 获益趋势($HR=0.78$, 95%CI=0.42~1.43)。目前大部分临床试验将 BM 患者排除在外, 并且缺乏可靠的 OS 数据, 疗效的比较也仅是 HR 值大小或 PFS 的间接比较, 因此 BM 患者是否是 A+T 联合治疗方案的目标人群, 仍需较大的前瞻性临床研究的数据支持, 并且要考虑 EGFR 突变类型、合并突变、有无 BM 症状等相关因素的影响。

此外, 抗血管生成加入的时机也值得思考, 因为抗血管生成药物只会引起短暂的药物灌注增加, 长时间应用后会导致肿瘤血管减少, 影响药物的递送。CHIKAISHI 等^[38]的一项回顾性研究表明与后线应用 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗治疗相比, 联合治疗方案一线治疗 BM 患者更有效。另一项来自台湾的回顾性研究也表明在 CNS 转移的患者的一线治疗中加入贝伐珠单抗可能会增强后续二线治疗的疗效, 并且贝伐珠单抗的跨线治疗似乎并无明显生存获益^[42-43]。因此贝伐珠单抗在一线环境中应用可能带来更大的生存获益, 但需要前瞻性试验进一步验证。

3.2.3 EGFR-TKI 联合放疗: 放疗与 EGFR-TKI 联合使用时具有协同增效的作用, 最可能的潜在机制为 EGFR-TKI 的放射增敏作用以及放疗可以增加 EGFR-

TKI 的 CNS 渗透性。临床前研究表明 EGFR-TKI 和放疗分别诱导细胞停滞在放射敏感的 G1 和 G2-M 期, 同时使放射抵抗的 S 期细胞比例下降, 联合放疗时细胞周期调控作用更加显著, 从而增加了放射敏感性。EGFR-TKI 还可以通过其他机制增强对辐射的反应能力, 包括增强放射诱导的细胞凋亡、抑制新生血管的形成加重缺氧微环境、抑制放疗诱导的 EGFR 通路的激活和 DNA 损伤修复从而减少细胞的加速再生。此外, 辐射也会破坏 BBB 的通透性, 增加药物的 CNS 渗透性, 其颅内活性在动物模型中也得到验证^[44-45]。尽管基于上述机制, 靶向联合放疗理论上能够增加颅内的疗效, 但临床上仍存在争议, 一项 Meta 分析纳入 24 项回顾性研究共 3 184 例 EGFRm NSCLC BM 患者分析一、二代 EGFR-TKI 联合一线放疗与单独 EGFR-TKI 之间的 iPFS 和 OS 的差异, 结果显示一线脑放疗联合 EGFR-TKI 显著延长患者 iPFS ($HR=0.61$, 95%CI=0.52~0.72) 和 OS ($HR=0.75$, 95%CI=0.64~0.88)^[46]。与上述研究结果略有不同, HE 等^[47]涉及 104 例患者的回顾性研究发现联合治疗组显著延长了患者的 iPFS, 而两组之间 OS 却无明显差异。以上研究中的纳入人群大部分使用一、二代 EGFR-TKI, 然而, 对于 CNS 渗透活性更高的 EGFR-TKI, 联合治疗方案似乎并没有明显的获益。一项来自中国的真实世界研究探索前期放疗对 EGFRm NSCLC BM 患者的疗效, 研究共纳入 205 例患者, 48 例在奥希替尼之前接受预先脑部放疗, 157 例患者单纯应用奥希替尼, 接受前期放疗的脑部寡转移患者(≤ 3 个 BM 病灶, 且最大病灶 ≤ 3 cm) 均接受立体定向放射外科技术(stereotactic radiosurgery techniques, SRST), 多发 BM 患者大部分接受了全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT), 结果显示, 是否接受预先放疗的两组之间的 PFS(12.9 个月与 11.3 个月) 及 OS(27.8 个月与 24.5 个月) 无显著差异, 亚组分析显示仅在颅内寡转移亚组中预先放疗显著延长了患者的 PFS(19.0 个月与 12.4 个月; $P=0.033$) 及 OS(40.1 个月与 24.5 个月; $P=0.026$), 而对多发 BM 亚组联合治疗并未带来显著获益^[48], 寡转移可能是预先放疗的参考因素而多发 BM 的患者似乎可以选择延迟放疗。THOMAS 等^[49]的一项回顾性研究也得出相同的结论, 为进一步确定联合治疗的潜在获益人群, 针对在联合治疗中能够获益的患者进行风险因素分析发现具有更强侵袭性因素的患者如 BM 病灶更大、基线有 BM 相关症状或基线使用激素更有可能在联合放疗中受益。ZHAI 等^[50]的回顾性研究也支持上述结果, 亚组分析发现携带 EGFR L858R 突变的患者在奥希替尼联合放疗中有明显的 OS 获益, 然而对于 EGFR 19Del 的患者, 延迟脑放疗与更好的生存相关。因此, 对于奥希替尼等中枢渗透活性高

的 EGFR-TKI，选择合适患者进行延迟放疗似乎是一种可行的选择，EGFR 突变类型、BM 的数目、BM 灶的大小、基线有 BM 相关症状或基线使用激素均可以作为是否延迟放疗的参考因素。应该期待 OUTRUN (NCT03497767) 和 LUOSICNS (NCT03796103) 随机试验^[51]的结果进一步证明高度 CNS 渗透性 EGFR-TKI 联合放疗或单独治疗的疗效以及发掘可靠的临床特征来指导临床患者选择联合或延迟放疗。

EGFR-TKI 联合放疗的最佳时机以及使用技术仍存在争议，人们普遍认为，多发 BM 的患者更建议应用 WBRT，而 SRST 仅应用于 BM 数量较少的寡转移患者。然而，WBRT 所致的晚期神经认知障碍限制了其一线治疗，一项来自日本的前瞻性研究发现 SRST 对于 5-10BM 病灶患者的治疗效果并不劣于携带 2-4 个 BM 病灶的患者^[52]，因此，对于具有多发 BM 灶且总体积较小的患者，单独 SRST 因其较少的不良反应可能成为一种合适的治疗选择。针对 BM 放疗的干预时机，一项在美国进行的多中心回顾性研究发现前期放疗与颅内进展风险下降有关^[53]，SRST 序贯 EGFR-TKI 具有最好的高达 46 个月的 OS，而前期 EGFR-TKI 及延迟放疗组具有最差

的 OS。与上述研究结果相反，LIU 等^[54]研究发现脑部放疗的时机对于无症状 EGFRm NSCLC BM 患者的 OS 没有影响，甚至延迟脑放疗可能会带来更好的长期生存。LIANG 等^[55]研究得出类似的结果，但其发现接受前期放疗更能够降低颅内进展风险并且延长 iPFS，尽管无统计学差异。总之，EGFR-TKI 与放疗联合治疗的最佳模式仍然需要前瞻性试验进一步探索。

EGFR-TKI 联合治疗与 EGFR-TKI 单药一线治疗 EGFRm NSCLC BM 患者的随机对照试验见表 1。

3.2.4 EGFR-TKI 联合免疫治疗：EGFR-TKI 可以上调基础及干扰素 γ (IFN- γ) 诱导的 MHC I 类分子表达，增加细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤作用^[61]。然而，临床前研究结果却未真正转化为临床获益，无论是一线还是二线治疗，大多数临床研究均没有显示出 EGFR-TKI 联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 额外的临床获益，而且带来更多严重不良反应的发生，如间质性肺疾病的高发生率或严重的肝功能损害，尤其是在 EGFR-TKI 之前或同时应用 ICI 的联合治疗方案中^[62-63]。目前关于 EGFRm NSCLC 患者免疫联合治疗反应不佳的具体机制尚未完全清楚，体外实验表

表 1 EGFR-TKI 联合治疗与 EGFR-TKI 单药一线治疗 EGFRm NSCLC BM 患者的随机对照试验

Table 1 Randomized controlled trial of EGFR-TKI combination therapy versus EGFR-TKI monotherapy for first-line treatment of patients with brain metastases from EGFR-mutated non-small cell lung cancer

试验	发表时间 (年)	设计	干预措施	PFS [HR (95%CI)]	OS [HR (95%CI)]
EGFR-TKI 联合化疗					
NORONHA ^[56]	2019	Ⅲ期 RCT	G+ 培美曲塞和卡铂 (30) G (34)	0.53 (0.29~0.98)	
MIYAUCHI ^[57]	2022	Ⅲ期 RCT	G+ 培美曲塞和卡铂 (50) G (38)	0.32 (0.19~0.53)	0.73 (0.47~1.16)
HOU ^[29]	2023	Ⅲ期 RCT	G+ 培美曲塞和顺铂/奈达铂 (81) G (80)	0.39 (0.27~0.58)	0.65 (0.43~0.99)
PLANCHARD ^[31]	2023	Ⅲ期 RCT	O+ 培美曲塞和顺铂/卡铂 (116) O (110)	0.47 (0.33~0.66)	
EGFR-TKI 联合抗血管					
ZHAO ^[39]	2021	Ⅲ期 RCT	G+ 阿帕替尼 (51) G (41)	0.91 (0.50~1.64)	
KENMOTSU ^[40]	2022	Ⅱ期 RCT	O+ 贝伐珠单抗 (18) O (23)	0.833 (0.359~1.935)	
KAWASHIMA ^[41]	2021	Ⅲ期 RCT	E+ 贝伐珠单抗 (36) E (36)	0.78 (0.42~1.43)	0.839 (0.432~1.629)
WU ^[35]	2021	Ⅲ期 RCT	E+ 贝伐珠单抗 (44) E (47)	0.48 (0.27~0.84)	0.62 (0.38~1.01)
LEE ^[58]	2022	Ⅱ期 RCT	E+ 贝伐珠单抗 (29) E (30)	0.54 (0.31~0.95)	1.27 (0.58~2.79)
NINOMIYA ^[59]	2023	Ⅱ期 RCT	Afa+ 贝伐珠单抗 (13) Afa (19)	0.52 (0.204~1.328)	
EGFR-TKI 联合放疗					
ZHANG ^[60]	2023	Ⅱ期 RCT	一代 EGFR-TKI+SBRT (31) 一代 EGFR-TKI (31)	0.52 (0.31~0.89)	0.53 (0.30~0.95)

注：G= 吉非替尼，O= 奥希替尼，E= 厄洛替尼，Afa= 阿法替尼，EGFR-TKI= 酪氨酸激酶受体抑制剂，SBRT= 立体定向放射外科技术，PFS= 无进展生存期，OS= 总生存期，HR= 风险比。

明 EGFRm NSCLC 患者免疫原性减弱、程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein ligands, PD-L1) 的表达下降以及存在 CD8⁺T 淋巴细胞浸润减少、CD73/ 腺苷轴激活导致的免疫抑制微环境^[64]。然而, 在 EGFR-TKI 治疗过程中, 免疫微环境会发生不同的变化, JIA 等^[65]的临床前研究表明在靶向治疗的初期, EGFR-TKI 可以通过增加 CD8⁺T 淋巴细胞、M1 样巨噬细胞及树突状细胞的浸润、减少调节性 T 细胞的数量来逆转免疫微环境, 随着治疗的进程免疫抑制相关细胞如髓源性抑制细胞会不断累积、PD-L1 表达持续下降导致免疫抑制性微环境。DOMINGUEZ 等^[66]的发现也支持上述观点, 在 EGFRm NSCLC 患者中短期应用低剂量的厄洛替尼可以增强 NK 细胞及 CD8⁺T 淋巴细胞介导的细胞杀伤作用, 而在体内外长期应用厄洛替尼时会导致增强的抗肿瘤免疫作用消失。因此, 在后续试验中应该考虑联合治疗的最佳窗口期、探索逆转肿瘤微环境的免疫调节因子从而将其调整到有利于免疫治疗的阶段。

关于 PD-L1 在 EGFRm NSCLC 患者中的表达也是存在显著异质性的, 机制上来说, 激活的 EGFR 可以通过 IL-6/JAK/STAT3、Ras/RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、NF- κ B 和 YAP 等至少 5 种信号通路上调 PD-L1 的表达^[67], 而 DONG 等^[68]对 EGFRm NSCLC 患者的肿瘤组织及癌症基因组图谱分析发现 EGFR 突变与 PD-L1 表达呈负相关, 显示出临床前研究与临床研究之间的未解决的问题, 这可能与 PD-L1 的检测技术及评估方法、组织标本的来源、研究患者的异质性、PD-L1 的稳定性等因素有关, 因此, EGFR 突变与 PD-L1 表达之间的复杂关系仍需要进一步研究。此外, 在 EGFRm NSCLC 患者中, PD-L1 也并不是完美的预测免疫治疗反应的生物标志物, 吉非替尼联合度伐利尤单抗治疗 EGFRm NSCLC 患者的 I 期研究发现, 相比于 PD-L1 阴性的患者, PD-L1 $>20\%$ 的患者获得更好的 PFS (15.9 个月与 9.1 个月)^[69]。IMMUNOTARGET 研究^[70]中也得出类似结果, PD-L1 阳性与更好的 PFS 相关 (2.8 个月与 1.7 个月, $P=0.01$)。然而 LIU 等^[71]的回顾性研究发现, 一线应用 EGFR-TKI 的 PFS >10 个月的患者, 二线应用免疫联合治疗的效果欠佳, 但是这种相关性与 PD-L1 的表达无关。因此, PD-L1 是否能够预测 EGFRm NSCLC 患者对免疫治疗的反应仍需进一步研究。EGFR 突变类型也与免疫治疗的反应相关, 临床前研究表明在 EGFR L858R 突变、罕见突变或无 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者中存在发炎的免疫微环境, 包括更高的基线 PD-L1 表达、CD8⁺T 淋巴细胞浸润以及调节性 T 细胞的减少^[72-73]。上述患者在 EGFR-TKI 耐药后的后线免疫治疗中的生存获益在临床研究中也得到证实, 一项纳入 27 例 EGFR-TKI 耐药后应用 ICI 治疗的

EGFRm NSCLC 患者的回顾性研究发现与 EGFR 经典突变的患者相比, 携带罕见 EGFR 突变的患者在免疫治疗中有更多 PFS 及 ORR 的获益^[74]。SI 等^[75]的一项回顾性研究纳入 85 例 EGFRm NSCLC 患者评估 EGFR-TKI 耐药后 ICI 联合治疗的疗效, 研究发现 EGFR L858R 突变的患者比 EGFR 19Del 的患者获得更长的 PFS (10.2 个月与 5.4 个月; $P=0.016$) 及 OS (17.6 个月与未达到; $P=0.043$), 同时无 EGFR T790M 突变的患者与更好的 PFS 及 OS 相关, 相比于三代 EGFR-TKI, 一代 EGFR-TKI 耐药后的患者更有可能在后线免疫联合治疗中获益, 然而, 是否合并 TP53 共突变的两组之间的 PFS 及 OS 无显著差异。因此该部分人群可能是后线免疫治疗的潜在获益人群, 但仍需前瞻性研究进一步验证。未来应该综合考虑肿瘤突变负荷、T 淋巴细胞浸润、PD-L1 表达、EGFR 突变类型、合并突变等多种因素综合评估患者肿瘤微环境来预测免疫治疗的反应, 期待探索 EGFR-TKI 联合免疫治疗的最佳时机、顺序、剂量以及寻找新型生物标志物研究的开展。

4 总结与展望

在 EGFRm NSCLC BM 患者中, 奥希替尼等第三代 EGFR-TKI 极大地改善了 BM 患者的预后, 但无论初始疗效如何最终会出现疾病进展, 目前一波具有更高 CNS 渗透性的新型 TKI 以及关于多种治疗方法最佳联合模式的临床研究也在不断探索中, 其中 EGFR-TKI 联合化疗是最有前景的联合治疗方案, 能够显著改善 BM 患者的 PFS 及 OS, 与单药奥希替尼的 CNS 活性相似, 而且联合治疗不会改变 T790M 的发生率^[29], 后续仍会有近一半的患者可继续应用奥希替尼, 然而奥希替尼对于亚洲患者的 OS 获益有限且耐药机制更复杂, 目前耐药后尚无标准治疗方案且临床获益非常有限, 因此, 一代 EGFR-TKI 联合化疗仍然是有吸引力的潜在治疗选择, 尤其是对于亚洲患者。但目前多数数据来自于亚组分析的结果, 疗效的比较也仅是 HR 值或 PFS 之间的间接比较, 应该谨慎解读, 期待 FLAURA2 研究中 OS 的结果, 可能会改变 BM 患者的一线治疗方案。抗血管生成或放疗联合 EGFR-TKI 的疗效目前仍存在争议, 尤其是针对 CNS 渗透性更高的第三代 EGFR-TKI, 联合治疗似乎并无明显获益, 可能是因为相对于第一代 EGFR-TKI, 奥希替尼等药物表现出更好的颅内效应, 导致抗血管生成的附加效应不明显, 后续可根据 EGFR 突变类型、合并突变、BM 大小及相关症状等分层因素开展大型前瞻性研究进一步验证并寻找个体化的治疗方案。至于 EGFR-TKI 联合免疫治疗, 目前大多数临床研究的结果是失败的, 联合治疗的有效性 & 安全性仍需要进一步探索。此外, 在 EGFR-TKI 耐药后的后线治疗过程中,

相比于传统的化疗联合抗血管生成治疗, BM 患者更有可能在免疫联合治疗中获益^[76]。WANG 等^[77]的一项网状 Meta 分析发现伴有基线 BM 的 EGFRm NSCLC 患者后线在化疗联合 ICI 联合抗血管生成的四药联合治疗方案中有最大的 OS 获益,但目前样本量较少仍需大型前瞻性试验的数据支持。在获得上述证据之前,目前推荐临床医生在充分考虑到患者的其他临床特征的基础上以多学科方式讨论每位患者的个体化治疗方案。

EGFRm NSCLC BM 患者中存在显著的肿瘤异质性,深入了解 BM 的分子机制及原发肿瘤与 BM 瘤之间的基因组一致性程度,也有助于在初始诊断或继发耐药时更好的指导临床治疗选择。针对脑脊液中游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 的检测可能促进该领域的探索,其是比脑脊液沉淀物和血浆检测更灵敏的检测方法,不仅能够发现驱动基因的改变,还能更精准地发现 BM 病灶中其他的伴随突变或耐药突变,成为 BM 瘤活检的潜在替代方法但不能完全取代,特别是对肿瘤免疫微环境的分析^[78]。一项涉及非小细胞肺癌软脑膜转移患者的研究表明脑脊液的 cfDNA 与配对的原发肿瘤之间的 EGFR 突变状态高度一致,但在与细胞周期及 DNA 损伤反应相关的基因改变之间存在差异,体现了肿瘤转移过程中的遗传异质性及克隆进化^[79]。除了基因分析外,cfDNA 的动态监测还可以进行颅内疗效的评估,一项纳入 92 例新诊断的 NSCLC BM 患者的前瞻性研究表明治疗后脑脊液中循环肿瘤 DNA 浓度降低 $\geq 50\%$ 与更好的 iPFS 相关,而较高的亚克隆突变负荷与较差的 iPFS 相关^[80]。因此,针对脑脊液中 cfDNA 的检测可以更精准地了解 BM 病灶的亚克隆进化,根据相关的基因组景观选择合适的治疗方案可能为顽固 BM 患者的治疗带来新的曙光。

面对 BM 患者有限的疗效,具有更高 CNS 渗透活性的新型药物的开发如第四代 EGFR-TKI、抗体药物偶联物、双特异性抗体药物、多种治疗方法最佳组合模式的探索、疗效预测标志物及新靶点的发掘,可为 BM 患者预后欠佳的困境提供解决策略。

作者贡献:王亚静负责文章的构思与设计,文献的搜集与整理,论文的撰写;史健负责论文修订,文章的质量控制及把控,对文章整体负责;段晓阳、侯冉和黄娅婕负责内容的编辑、整理。

本文无利益冲突。

王亚静 : <https://orcid.org/0009-0004-8039-8940>

史健 : <https://orcid.org/0000-0001-5802-7116>

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72 (1): 7-33. DOI:

10.3322/caac.21708.

- [2] SPERDUTO P W, De B, LI J, et al. Graded prognostic assessment (gpa) for patients with lung cancer and brain metastases: initial report of the small cell lung cancer gpa and update of the non-small cell lung cancer gpa including the effect of programmed death ligand 1 and other prognostic factors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2022, 114 (1): 60-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.020.
- [3] PAN K, CONCANNON K, LI J, et al. Emerging therapeutics and evolving assessment criteria for intracranial metastases in patients with oncogene-driven non-small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20 (10): 716-732. DOI: 10.1038/s41571-023-00808-4.
- [4] MA Y, CHEN K, YANG Z, et al. Targeted sequencing reveals distinct pathogenic variants in chinese patients with lung adenocarcinoma brain metastases [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (4): 4503-4510. DOI: 10.3892/ol.2018.7859.
- [5] GEISSLER M, JIA W, KIRAZ E N, et al. The brain pre-metastatic niche: biological and technical advancements [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (12). DOI: 10.3390/ijms241210055.
- [6] SINGH M, GARG N, VENUGOPAL C, et al. Stat3 pathway regulates lung-derived brain metastasis initiating cell capacity through mir-21 activation [J]. Oncotarget, 2015, 6 (29): 27461-27477. DOI: 10.18632/oncotarget.4742.
- [7] LI H, TONG F, MENG R, et al. E2f1-mediated repression of wnt5a expression promotes brain metastasis dependent on the erk1/2 pathway in egfr-mutant non-small cell lung cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78 (6): 2877-2891. DOI: 10.1007/s00018-020-03678-6.
- [8] BURNS T, DACIC S, VELEZ M, et al. Abstract 2218: met alterations are enriched in lung adenocarcinoma brain metastases and define a distinct molecular and transcriptomic subtype [Z], 2021, 81: 2218. DOI: 10.1158/1538-7445.am2021-2218.
- [9] 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 [J]. Lung Cancer, 2020, 150: 178-185. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.10.018.
- [10] WANG H, WANG Z, ZHANG G, et al. Driver genes as predictive indicators of brain metastasis in patients with advanced nscle: egfr, alk, and ret gene mutations [J]. Cancer Med, 2020, 9 (2): 487-495. DOI: 10.1002/cam4.2706.
- [11] CHEN B T, JIN T, YE N, et al. Differential distribution of brain metastases from non-small cell lung cancer based on mutation status [J]. Brain Sci, 2023, 13 (7). DOI: 10.3390/brainsci13071057.
- [12] YANG J J, 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 [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5 (9): 707-716. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30262-X.
- [13] ZHANG J, YU J, SUN X, et al. Epidermal growth factor receptor

- tyrosine kinase inhibitors in the treatment of central nerve system metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351 (1): 6-12. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.019.
- [14] AIKO N, SHIMOKAWA T, MIYAZAKI K, et al. Comparison of the efficacies of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring egfr mutations [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 1012. DOI: 10.1186/s12885-018-4911-7.
- [15] BALLARD P, YATES J W, YANG Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other egfr-tkis in egfr-mutant nscl 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.
- [16] HU X, ZHANG S, MA Z, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (ast2818) in patients with egfr t790m mutated non-small cell lung cancer: a pooled analysis from two phase 2 studies [J]. *BMC Med*, 2023, 21 (1): 164. DOI: 10.1186/s12916-023-02865-z.
- [17] SHI Y, CHEN G, WANG X, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (ast2818) versus gefitinib as first-line treatment for egfr-mutated nscl: results from the furlong study [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (11): 1297-1305. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.1143.
- [18] LU S, WANG Q, ZHANG G, et al. Efficacy of aumolertinib (hs-10296) in patients with advanced egfr t790m+ nscl: updated post-national medical products administration approval results from the apollo registrational trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (3): 411-422. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.10.024.
- [19] LU S, DONG X, JIAN H, et al. Aumolertinib activity in patients with cns metastases and egfr-mutated nscl treated in the randomized double-blind phase iii trial (aeneas). [Z], 2022, 40: 9096. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9096.
- [20] ERICKSON A W, BRASTIANOS P K, DAS S. Assessment of effectiveness and safety of osimertinib for patients with intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (3): e201617. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1617.
- [21] REUNGWETWATTANA T, NAKAGAWA K, CHO B C, 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]. *J Clin Oncol*, 2018; JCO2018783118. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
- [22] YANG Z, GUO Q, WANG Y, et al. Azd3759, a bbb-penetrating egfr inhibitor for the treatment of egfr mutant nscl with cns metastases [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (368): 368ra172. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0976.
- [23] WU Y, ZHOU Q, WANG J, et al. Randomized phase 3 study of first-line azd3759 (zoriferitinib) versus gefitinib or erlotinib in egfr-mutant (egfr-m+) non-small-cell lung cancer (nscl) with central nervous system (cns) metastasis. [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41 (16_suppl): 9001. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9001.
- [24] MAGGIE L S, DONG X R, WANG Z, et al. Efficacy, safety and dose selection of azd3759 in patients with untreated egfr-mutated non-small-cell lung cancer and central nervous system metastases in china (ctong1702-arm 8): a multi-center, single-arm, phase 2 trial [J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 64: 102238. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102238.
- [25] CONTI C, CAMPBELL J, WOESSNER R, et al. Abstract 1262: blu-701 is a highly potent, brain-penetrant and wt-sparing next-generation egfr tki for the treatment of sensitizing (ex19del, l858r) and c797s resistance mutations in metastatic nscl [Z], 2021, 81: 1262. DOI: 10.1158/1538-7445.am2021-1262.
- [26] LUCAS M, MERCHANT M, O'CONNOR M, et al. 27mo bdtx-1535, a cns penetrant, irreversible inhibitor of intrinsic and acquired resistance egfr mutations, demonstrates preclinical efficacy in nscl and gbm pdx models [Z], 2022, 33: S14. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.036.
- [27] YU X, FAN Y. Effect of pemetrexed on brain metastases from nonsmall cell lung cancer with wild-type and unknown egfr status [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (3): e14110. DOI: 10.1097/MD.00000000000014110.
- [28] AO L, FANG S, ZHANG K, et al. Sequence-dependent synergistic effect of aumolertinib-pemetrexed combined therapy on egfr-mutant non-small-cell lung carcinoma with pre-clinical and clinical evidence [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1): 163. DOI: 10.1186/s13046-022-02369-3.
- [29] HOU X, LI M, WU G, et al. Gefitinib plus chemotherapy vs gefitinib alone in untreated egfr-mutant non-small cell lung cancer in patients with brain metastases: the gap brain open-label, randomized, multicenter, phase 3 study [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (2): e2255050. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55050.
- [30] DAI L, LUO C Y, HU G X, et al. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced egfr-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (4): 2062-2071. DOI: 10.21037/apm-20-1136.
- [31] JÄNNE P A, PLANCHARD D, KOBAYASHI K, et al. Cns efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023; JCO2302219. DOI: 10.1200/JCO.23.02219.
- [32] OIZUMI S, SUGAWARA S, MINATO K, et al. Updated survival outcomes of nej005/tcog0902: a randomised phase ii study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive egfr mutations [J]. *ESMO Open*, 2018, 3 (2): e313. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000313.
- [33] LARSEN A K, OUARET D, EL O K, et al. Targeting egfr and vegfr pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131 (1): 80-90. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.012.
- [34] FENG P H, CHEN K Y, HUANG Y C, et al. Bevacizumab reduces s100a9-positive mdscs linked to intracranial control in

- patients with egfr-mutant lung adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (7) : 958-967. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.03.032.
- [35] ZHOU Q, XU C R, CHENG Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in chinese patients with untreated, egfr-mutated, advanced nscl (artemis-ctong1509) : a multicenter phase 3 study [J]. Cancer Cell, 2021, 39 (9) : 1279-1291. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.005.
- [36] HU D, ZHOU Y Y, MA H B, et al. Efficacy and safety of egfr-tkis in combination with angiogenesis inhibitors as first-line therapy for advanced egfr-mutant non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23 (1) : 207. DOI: 10.1186/s12890-023-02472-x.
- [37] JIANG T, ZHANG Y, LI X, et al. Egfr-tkis plus bevacizumab demonstrated survival benefit than egfr-tkis alone in patients with egfr-mutant nscl and multiple brain metastases [J]. Eur J Cancer, 2019, 121 : 98-108. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.021.
- [38] CHIKAISHI Y, KANAYAMA M, TAIRA A, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab on brain metastases in patients with non-small cell lung cancer [J]. Ann Transl Med, 2018, 6 (20) : 401. DOI: 10.21037/atm.2018.09.33.
- [39] ZHAO H, YAO W, MIN X, et al. Apatinib plus gefitinib as first-line treatment in advanced egfr-mutant nscl: the phase iii active study (ctong1706) [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (9) : 1533-1546. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.006.
- [40] KENMOTSU H, WAKUDA K, MORI K, et al. Randomized phase 2 study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib for untreated patients with nonsquamous nscl harboring egfr mutations: wjog97171 study [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17 (9) : 1098-1108. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.05.006.
- [41] KAWASHIMA Y, FUKUHARA T, SAITO H, et al. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in japanese patients with advanced, metastatic, egfr-mutant non-small-cell lung cancer (nej026) : overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10 (1) : 72-82. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00166-1.
- [42] CHIU T H, TUNG P H, HUANG C H, et al. The different overall survival between single-agent egfr-tki treatment and with bevacizumab in non-small cell lung cancer patients with brain metastasis [J]. Sci Rep, 2022, 12 (1) : 4398. DOI: 10.1038/s41598-022-08449-w.
- [43] GRIDELLI C, de CASTRO C J, DINGEMANS A C, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard-of-care treatment beyond disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer: the avall randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (12) : e183486. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3486.
- [44] ZHANG Y, LI Y, HAN Y, et al. Experimental study of egfr-tki aumolertinib combined with ionizing radiation in egfr mutated nscl brain metastases tumor [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 945 : 175571. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175571.
- [45] LIU B, LIU H, MA Y, et al. Egfr-mutated stage iv non-small cell lung cancer: what is the role of radiotherapy combined with tki? [J]. Cancer Med, 2021, 10 (18) : 6167-6188. DOI: 10.1002/cam4.4192.
- [46] SONG Y, LIN S, CHEN J, et al. First-line treatment with tki plus brain radiotherapy versus tki alone in egfr-mutated non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2023, 23 (1) : 1043. DOI: 10.1186/s12885-023-11548-0.
- [47] 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]. Cancer Manag Res, 2019, 11 : 2129-2138. DOI: 10.2147/CMAR.S184922.
- [48] 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 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 111 (3) : 804-815. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.125.
- [49] THOMAS N J, MYALL N J, SUN F, et al. Brain metastases in egfr- and alk-positive nscl: outcomes of central nervous system-penetrant tyrosine kinase inhibitors alone versus in combination with radiation [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17 (1) : 116-129. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.009.
- [50] ZHAI X, LI W, LI J, et al. Therapeutic effect of osimertinib plus cranial radiotherapy compared to osimertinib alone in nscl patients with egfr-activating mutations and brain metastases: a retrospective study [J]. Radiat Oncol, 2021, 16 (1) : 233. DOI: 10.1186/s13014-021-01955-7.
- [51] HUI C, POLLOM E L, LI G, et al. Advancements without consensus: differing practice patterns highlight unanswered questions in the management of brain metastases from egfr- and alk-positive non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2023, 15 (11) : 5877-5884. DOI: 10.21037/jtd-23-1483.
- [52] YAMAMOTO M, SERIZAWA T, HIGUCHI Y, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (jlgk0901 study update) : irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99 (1) : 31-40. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037.
- [53] 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.
- [54] LIU S, QIU B, CHEN L, et al. Radiotherapy for asymptomatic brain metastasis in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer without prior tyrosine kinase inhibitors treatment: a retrospective clinical study [J]. Radiat Oncol, 2015, 10 : 118. DOI: 10.1186/s13014-015-0421-9.
- [55] LIANG S, LIU X, LIU J, et al. Optimal timing of hypofractionated stereotactic radiotherapy for epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19 (6) : 731-

738. DOI: 10.1111/ajco.13957.
- [56] NORONHA V, PATIL V M, JOSHI A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in egfr-mutated lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38 (2) : 124-136. DOI: 10.1200/JCO.19.01154.
- [57] MIYAUCHI E, MORITA S, NAKAMURA A, et al. Updated analysis of nej009: gefitinib-alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated egfr [J] . J Clin Oncol, 2022, 40 (31) : 3587-3592. DOI: 10.1200/JCO.21.02911.
- [58] LEE Y, KIM H R, HONG M H, et al. A randomized phase 2 study to compare erlotinib with or without bevacizumab in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer with egfr mutation [J] . Cancer, 2023, 129 (3) : 405-414. DOI: 10.1002/encr.34553.
- [59] NINOMIYA T, ISHIKAWA N, KOZUKI T, et al. A randomized phase ii study of afatinib alone or combined with bevacizumab for treating chemo-naïve patients with non-small cell lung cancer harboring egfr mutations [J] . Lung Cancer, 2023, 184: 107349. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107349.
- [60] PENG P, GONG J, ZHANG Y, et al. Egfr-tkis plus stereotactic body radiation therapy (sbrt) for stage iv non-small cell lung cancer (nscle) : a prospective, multicenter, randomized, controlled phase ii study [J] . Radiother Oncol, 2023, 184: 109681. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109681.
- [61] LIZOTTE P H, HONG R L, LUSTER T A, et al. A high-throughput immune-oncology screen identifies egfr inhibitors as potent enhancers of antigen-specific cytotoxic t-lymphocyte tumor cell killing [J] . Cancer Immunol Res, 2018, 6 (12) : 1511-1523. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0193.
- [62] WIEST N, MAJEED U, SEEGOBIN K, et al. Role of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced egfr-mutant non-small cell lung cancer [J] . Front Oncol, 2021, 11: 751209. DOI: 10.3389/fonc.2021.751209.
- [63] OKADA N, HAMANO H, YAGI K, et al. Effect of pre-treatment with egfr-tkis on immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung disease in lung cancer patients: analysis using a japanese claims database [J] . Int J Clin Pharmacol Ther, 2024, 62 (2) : 69-76. DOI: 10.5414/CP204491.
- [64] Le X, NEGRAO M V, REUBEN A, et al. Characterization of the immune landscape of egfr-mutant nscle identifies cd73/adenosine pathway as a potential therapeutic target [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16 (4) : 583-600. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.12.010.
- [65] JIA Y, LI X, JIANG T, et al. Egfr-targeted therapy alters the tumor microenvironment in egfr-driven lung tumors: implications for combination therapies [J] . Int J Cancer, 2019, 145 (5) : 1432-1444. DOI: 10.1002/ijc.32191.
- [66] DOMINGUEZ C, TSANG K Y, PALENA C. Short-term egfr blockade enhances immune-mediated cytotoxicity of egfr mutant lung cancer cells: rationale for combination therapies [J] . Cell Death Dis, 2016, 7 (9) : e2380. DOI: 10.1038/cddis.2016.297.
- [67] QIAO M, JIANG T, LIU X, et al. Immune checkpoint inhibitors in egfr-mutated nscle: dusk or dawn? [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16 (8) : 1267-1288. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.003.
- [68] DONG Z Y, ZHANG J T, LIU S Y, et al. Egfr mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to pd-1 blockade in non-small cell lung cancer [J] . Oncoimmunology, 2017, 6 (11) : e1356145. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1356145.
- [69] CREELAN B C, YE H T, KIM S W, et al. Phase i study of gefitinib(g) + durvalumab (d) for locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer(nscle) harbouring epidermal growth factor receptor(egfr) sensitising mutations [J] . Annals of Oncology, 2019, 30: ii31-ii32. DOI: 10.1093/annonc/mdz067.001.
- [70] MAZIERES J, DRILON A, LUSQUE A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the immunotarget registry [J] . Ann Oncol, 2019, 30 (8) : 1321-1328. DOI: 10.1093/annonc/mdz167.
- [71] LIU S, WU F, LI X, et al. Patients with short pfs to egfr-tkis predicted better response to subsequent anti-pd-1/pd-l1 based immunotherapy in egfr common mutation nscle [J] . Front Oncol, 2021, 11: 639947. DOI: 10.3389/fonc.2021.639947.
- [72] ZHOU J, YU X, HOU L, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor remodels tumor microenvironment by upregulating lag-3 in advanced non-small-cell lung cancer [J] . Lung Cancer, 2021, 153: 143-149. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.01.010.
- [73] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. Pd-l1 expression and t cells infiltration in patients with uncommon egfr-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy [J] . Lung Cancer, 2020, 142: 98-105. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.010.
- [74] YAMADA T, HIRAI S, KATAYAMA Y, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with egfr-mutated non-small cell lung cancer [J] . Cancer Med, 2019, 8 (4) : 1521-1529. DOI: 10.1002/cam4.2037.
- [75] SI J, HAO Y, WEI J, et al. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors to treat non-small cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations [J] . BMC Pulm Med, 2023, 23 (1) : 158. DOI: 10.1186/s12890-023-02466-9.
- [76] CAI R, LIU Y, YU M, et al. A retrospective real-world study: the efficacy of immune-related combination therapies in advanced non-small cell lung cancer after resistance to egfr-tkis [J] . Cancer Immunol Immunother, 2023, 72 (12) : 4355-4365. DOI: 10.1007/s00262-023-03570-9.
- [77] WANG Z, ZHOU F, XU S, et al. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for patients with egfr-mutated non-small cell lung cancer who progressed on egfr tyrosine-kinase inhibitor therapy: a systematic review and network meta-analysis [J] . Cancer Med, 2023, 12 (18) : 18516-18530. DOI: 10.1002/cam4.6453.
- [78] YANG H, WEN L, ZHAO C, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumor dna is more comprehensive than plasma in nscle patients with leptomeningeal metastases regardless of extracranial evolution [J] . Heliyon, 2022, 8 (12) : e12374. DOI:

10.1016/j.heliyon.2022.e12374.

- [79] FAN Y, ZHU X, XU Y, et al. Cell-cycle and dna-damage response pathway is involved in leptomenigeal metastasis of non-small cell lung cancer [J] . Clin Cancer Res, 2018, 24 (1) : 209-216. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1582.
- [80] LI M, CHEN J, ZHANG B, et al. Dynamic monitoring of cerebrospinal fluid circulating tumor dna to identify unique genetic

profiles of brain metastatic tumors and better predict intracranial tumor responses in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a prospective cohort study (gastro 1028) [J] . BMC Med, 2022, 20 (1) : 398. DOI: 10.1186/s12916-022-02595-8.

(收稿日期: 2024-01-13; 修回日期: 2024-05-08)

(本文编辑: 贾萌萌)