

肺腺癌脑转移患者EGFR-TKI耐药后治疗的文献综述

刘雨欣, 李长毅*

重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆

收稿日期: 2025年3月27日; 录用日期: 2025年4月22日; 发布日期: 2025年4月28日

摘要

驱动基因阳性肺腺癌患者口服靶向药物较传统化疗 + 免疫治疗相比, 病人有更好的依从性, 治疗效果更佳。然而国内外多项研究显示, 药物耐药性不可规避。多种耐药机制使得少部分患者初始使用EGFR-TKIs时即对药物不敏感, 或肿瘤在3个月内迅速进展, 敏感患者长时间口服药物后也会出现耐药现象。因此耐药后治疗方案的选择对于患者预后十分重要。本文将收录的近15年国内外有关肺腺癌脑转移靶向药物耐药后治疗方案选择的文献总结, 能给患者带来更好预后的治疗方案。

关键词

EGFR-TKI耐药, 肺腺癌, 脑转移

A Literature Review on the Treatment of Patients with Brain Metastasis from Lung Adenocarcinoma after EGFR-TKI Resistance

Yuxin Liu, Changyi Li*

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 27th, 2025; accepted: Apr. 22nd, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

Compared with traditional chemotherapy and immunotherapy, patients with positive driver gene

*通讯作者。

文章引用: 刘雨欣, 李长毅. 肺腺癌脑转移患者 EGFR-TKI 耐药后治疗的文献综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3235-3241. DOI: 10.12677/acm.2025.1541291

lung adenocarcinoma who take targeted drugs have better compliance and better therapeutic effect. However, many studies at home and abroad have shown that drug resistance is inevitable. Multiple resistance mechanisms cause that a small number of patients are insensitive to the drugs when they initially use EGFR-TKIs, or the tumor progresses rapidly within 3 months. Even sensitive patients may develop drug resistance after long-term oral administration of drugs. Therefore, the choice of treatment plan after drug resistance is very important for the prognosis of patients. This article summarizes the literature on the selection of treatment plans for targeted drugs for lung adenocarcinoma with brain metastasis in the past 15 years from both domestic and foreign sources, which can provide patients with better treatment plans for better prognosis.

Keywords

EGFR-TKI Drug Resistant, Lung Adenocarcinoma, Brain Metastasis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肺腺癌脑转移的流行病学

美国癌症研究中心曾报告:肺腺癌患者更易发生脑转移[1]。在非小细胞肺癌患者中,约11%的腺癌患者初治时即发生脑转移[2]。脑膜转移患者,影像学检查较难发现,大多数患者确诊需要依赖脑脊液检查,且该部分患者预后差,脑膜转移接受自然转归患者中位生存期仅数周。脑实质转移患者因肢体症状较为明显,此类患者就诊早,影像学检查易发现病灶,但接受自然转归患者中位总生存期也仅数月。因此脑转移显著降低患者生存期。肺腺癌患者基因突变概率较其他非小细胞肺癌患者概率高,存在EGFR突变增加脑转移概率,有研究表明EGFR突变可增强肿瘤的侵袭转移能力,使得肿瘤细胞更易通过血脑屏障引起脑转移相关。EGFR基因突变在亚裔人群较白种人群有着更高的突变率,尤其是女性及非吸烟人群,以19外显子缺失及21外显子L858R突变占比更高[3][4]。

2. EGFR 基因

2.1. 基因介绍

EGFR基因是一种跨膜受体酪氨酸激酶,为重要的原癌基因之一,属于RTK家族,与其配体结合后引发受体二聚化使其细胞内结构域发生自磷酸化,激活下游的信号通路(如RAS-RAF-MAPK、PI3K-AKT-mTOR)促进细胞周期的进展、抑制细胞凋亡、促进血管生成等。在非小细胞肺癌患者中,EGFR基因的突变(如L858R、19del等)较常见,EGFR突变不仅影响着靶向治疗药物的选择也影响着患者预后及后续治疗方案的选择[5]。

2.2. EGFR-TKI 介绍

EGFR-TKI,为EGFR的靶向治疗药物,通过抑制EGFR激酶活性发挥抗肿瘤作用[6]。

2.3. EGFR-TKI 的作用机制

EGFR-TKI通过与表皮生长因子受体的腺苷三磷酸(ATP)结合位点结合使得EGFR无法正常磷酸化其细胞内结构域,以此阻碍其下游信号通路,抑制细胞增殖。

2.4. EGFR-TKI 的抑制效果包括

① 使肿瘤细胞增殖受到限制: EGFR 下游信号通路可调节细胞增殖, 通过抑制 EGFR 的活性可促使肿瘤细胞走向死亡。② 减少肿瘤血管生成: 抑制 EGFR 活性影响血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 减少 VEGF 的产生, 进一步减少肿瘤血管生成。③ 抑制肿瘤细胞侵袭、转移能力: 抑制 EGFR 活性可抑制上皮-间质转化减弱肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。

2.5. EGFR-TKI 在 NSCLC 脑转移治疗中的应用

一代、二代 TKI 药物穿透血脑屏障能力较弱对于脑转移患者疗效欠佳。第三代药物较传统化疗及一代、二代 TKI 药物相比, 尤其是奥希替尼有着更高的血脑屏障穿透率, 在脑转移患者尤其是伴 T790M 突变的脑转移患者应用更多。且药物不良事件发生率更低[7]。阿美替尼虽然也作为第三代 EGFR 靶向药, 相比前两代药物其治疗脑转移作用也被证实。但与奥希替尼相比, 控制能力相对较差, 不良反应发生率也较高[8]。而伏美替尼, 同样为三代药物, 其在伴有 T790M 突变的脑转移患者中也有较好的治疗效果, 颅内无进展生存期相对乐观, 且安全性可控[9]。

2.6. EGFR-TKI 耐药的机制

耐药机制: EGFR-TKI 耐药机制包括下游信号通路异常、旁路信号通路激活、表型转换如转化为小细胞肺癌[10]。

3. 非小细胞肺癌脑转移治疗的特殊性

肿瘤微环境是促进非小细胞肺癌脑转移的重要因素, 屏障和特化细胞的存在使得大脑的微环境与其他器官几乎没有相似之处, 使得大脑中的免疫反应受到严格控制。血脑屏障是脑转移瘤中肿瘤细胞通过的最重要的结构, 其将大脑与全身循环血液中的有害物质隔离开来, 其在阻挡肿瘤细胞入侵的同时也对各种治疗药物的应用产生了限制。肺腺癌脑转移的发展机制复杂, 上皮-间充质转化、癌症干细胞、循环肿瘤细胞等有关肺癌脑转移假说还需进一步证实[11]。肺腺癌脑转移治疗的特殊性在于治疗不仅需控制病灶的体积, 更由于中枢神经系统作为高级神经调控中枢, 包含诸多关键生命功能区, 脑转移灶的存在可导致神经功能缺损, 若累及生命中枢, 更可能直接威胁患者生存, 治疗方案选择上需综合控制病灶进展、改善患者临床症状等多方面因素。

4. EGFR-TKI 耐药后治疗策略

4.1. 选择继续 EGFR-TKI 治疗

在 Nishie 等人的研究中通过对比改用化疗和继续口服 EGFR TKIs 发现, 继续口服靶向药物患者生存期更长[12]。由于肿瘤内存在多种细胞群, 停用 EGFR TKIs 后会出现特定细胞群失去抑制迅速增殖, 因此 NCCN 专家组建议耐药患者继续使用 EGFR TKIs, 无论是一代药物、二代药物还是三代药物。

4.2. 化疗

细胞毒性化疗药物由于分子量过大及低脂溶性较难通过血脑屏障, 对于脑转移患者颅内病灶治疗效果差。对于基因突变阴性以及 EGFR-TKI 耐药患者化疗疗效是肯定的[13]。培美曲塞作为抗代谢类化疗药物, 在非小细胞肺癌和恶性间皮瘤中广泛应用, 也有较好的控制颅内病灶作用。在一项评估培美曲塞 + 顺铂治疗脑转移患者治疗效果发现该治疗方案下, 患者颅内外反应率均较高[14]。另一项对比 PC 组与 PT 组的研究表明, 两组 OS 差异较小, 而 PT 组毒副作用较小[15]。

4.3. 免疫治疗

免疫治疗高度依赖 PD-L1 表达水平, 而 EGFR 突变患者肿瘤微环境中 CD8+T 细胞浸润、PD-L1 表达水平低, 故导致免疫治疗效果欠佳。有研究表明该现象可能由于此类患者体内驻留记忆性 T 细胞缺失, CXC 趋化因子配体 13 表达降低, 免疫抑制因子表达升高、CD73 过表达、EGFR 的激活上调 VEGF、VEGFR 的表达导致[16]。该免疫抑制性不仅表现在原发灶, 在脑转移灶同样存在[17]。目前有研究表明接受靶向药物治疗后患者肿瘤微环境发生改变。存在基因突变患者接受 EGFR-TKI 治疗前后患者 PD-L1 表达水平翻倍, 肿瘤突变负荷(TMB)也显著增加。一项动物肺肿瘤模型发现, 口服靶向药物早期小鼠肿瘤微环境中出现 CD8+T 细胞增多、DC 浸润等众多消除免疫抑制效应, 为免疫治疗提供依据[18]。与免疫联合抗血管生成治疗方案相比, 免疫联合化疗或抗血管生成联合化疗使患者获益不大。抗血管生成通过修复肿瘤血管的结构和功能促进免疫 T 细胞穿过血管壁进入肿瘤细胞, ICIS 通过解除 T 细胞抑制, 激活的 T 细胞释放 IFN- γ 等进一步促进血管正常化和免疫细胞浸润, 药物连用疗效可以肯定[19]。对于基因突变阳性患者, 由于突变基因对于免疫微环境的影响, ALK、EGFR 突变患者在免疫治疗中获益较小, KRAS&TP53 突变在免疫治疗中获益更多。ICIs 单药治疗 EGFR-TKIs 耐药的患者疗效差, 联合治疗患者获益更大, 对于脑转移靶向耐药患者采取免疫治疗时推荐联合局部治疗[20]。

4.4. 血管靶向治疗

贝伐珠单抗通过抑制肿瘤新生血管的形成发挥抗肿瘤作用, 且通过减少瘤周水肿和改善血流间接增加其他药物通过血脑屏障的渗透性[21] [22], 同时有研究表明联合 EGFR-TKI 药物与单用贝伐珠单抗相比, 患者颅内客观缓解率增高, 颅内缓解期延长至 14 个月, 总生存期长达 3 年[22]。此外, 抗血管生成药物通过抑制血管内皮生长因子从而降低血管通透性, 减轻脑放疗后脑组织水肿, 因其同样作用于脑部坏死区周围血管, 因此对放射性脑坏死也有缓解症状作用[23]。因此, 抗血管生成药物在肺腺癌脑转移患者中起着无法替代的作用。

4.5. 联合治疗

EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者 TKI 耐药后存在多种治疗模式, 目前研究表明化疗、免疫联合抗血管方案患者生存获益更大。肿瘤微环境中 PD-L1 表达以及 CD8+TRM 细胞浸润情况可预测患者能否在免疫治疗中获益[24]。联合治疗方案患者获益更大, 但联合治疗同时也会增加治疗不良反应发生率。

4.5.1. 以 EGFR TKI 治疗为基础的联合治疗

乔晓娟团队在 2016 年收集 240 例肺腺癌患者, 按接受 EGFR-TKI 耐药后选择不同治疗方案分为继续 EGFR-TKI 治疗组, 靶向联合化疗, 单纯化疗, 单纯支持治疗组四组, 通过分析各组患者中位 OS、PFS 等结局相关指标, 结果显示联合治疗方案显著优于继续 EGFR-TKI 治疗组, 单纯化疗组。罗娟、王蓉等多位研究者通过对比靶向联合化疗与单药治疗的回顾性研究中也得到同样结论[25] [26]。

4.5.2. 以血管靶向为基础的联合治疗

在一项贝伐珠单抗联合化疗针对 EGFR-TKI 耐药的研究中发现, 该治疗方案下患者疾病控制率及颅内病灶有效率较高。另一项关于血管靶向联合化疗用于口服靶向耐药后的肺腺癌患者, 研究结果提示安罗替尼联合化疗效果优于贝伐珠单抗联合化疗高于化疗, 提示血管靶向联合化疗的疗效和安全性均较好[27]。但加用化疗后不良反应主要与化疗相关, 并未增加靶向药物不良反应。

4.5.3. 以免疫治疗为基础的联合治疗

上海胸腔医院收集 2016~2022 年 EGFR 靶向耐药后采取以免疫治疗为基础的治疗根据治疗方案不同

分为, IM(免疫单药), IA(免疫联合抗血管), IC(免疫联合化疗), ICA(免疫联合化疗联合靶向治疗), 研究结果显示 ICA 组 PFS、ORR、DCR 显著高于其它三组。但 ICA 治疗组三级以上不良反应发生率也显著高于其他组[28]。

4.6. 重复活检

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)指南专家组提出初治肺癌患者可使用高通量 DNA 测序技术(NGS)对非小细胞肺癌的所有必检和扩展分子靶点进行检测, 对于耐药的肺癌患者也推荐重新采用 NGS, 查找耐药原因。在当今精准医学时代, 精准医学分子分型为个体化治疗方案制定提供依据, 也显著提高患者的生存率[29]。

5. 肺腺癌脑转移手术时机

患者颅内转移灶 ≤ 3 个, 肿瘤直径不超过 3 公分, 可首选手术治疗。而当病灶靠近脑干、丘脑、基底节区等维持生命功能和高级生命活动区域以及病变超过 4 个时, 立体定向放射治疗(SRT)为最好选择。脑部放疗后可使患者血脑屏障通透性增大, 提高药物浓度达到药物增敏效果。SRS + 靶向治疗可增加患者总生存期, 且两者同步应用患者 MOS 比序贯应用相比更长[30]。对于脑转移患者, 放疗损伤肿瘤血管, 减少血供, 血管靶向药物抑制血管修复和再生, 两者连用可增加放疗疗效, 且可减少脑水肿[31]。

6. 总结

综上所述, EGFR TKI 药物凭借着良好的疾病控制率及较少的不良反应, 显著提升了非小细胞肺癌患者的生存质量, 但耐药不可摆脱。因此针对耐药患者, 明确肿瘤耐药类型对后续治疗方案的选择至关重要。反复肿瘤活检为后续治疗计划选择提供依据。与肿瘤组织单一部位活检取样相比, 液体活检凭借其取样简便且能提供较为全面的肿瘤耐药突变信息, 在肿瘤晚期无法耐受组织活检的患者中应用广泛。对于无症状进展和/或少进展的患者可选择继续 EGFR TKI 治疗, 对于因旁路信号通路激活而引起耐药患者可选择联合治疗。在可供选择的治疗方案中, 免疫 + 化疗 + 血管靶向的联合方案相较于单用化疗、血管靶向 + 化疗、ICI + 化疗等其他不同治疗组合相比, iPFS 和 PFS 延长。尽管如此, 联合治疗方案也不可避免为患者带来了更严重的不良反应。这一研究领域具有较好的前景和临床应用价值, 但同时也存在一定的挑战, 如患者的异质性、治疗方案的个性化选择等。当前研究集中在 NSCLC 患者 EGFR TKI 耐药后治疗手段选择, 不同研究筛选标准不同, 选择用药种类、用药时间、及用药顺序不同, 因此得出的结论具有局限性, 且多项研究纳入样本量较少, 结论偏差较大。且多项研究未进行脑转移患者亚组分析, 脑转移患者由于血脑屏障的存在药物治疗难以控制脑部肿瘤进展, 联合放疗后放疗本身对于脑组织的损伤也大大降低患者生活质量, 因此如何选择治疗方案, 需多方面考量。

参考文献

- [1] Page, S., Milner-Watts, C., Perna, M., Janzic, U., Vidal, N., Kaudeer, N., *et al.* (2020) Systemic Treatment of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **132**, 187-198. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.006>
- [2] Cella, D., Wen, P.Y., Ervin, C., Vallow, S., Gilloteau, I., DeMuro, C., *et al.* (2023) Understanding the Patient Experience and Treatment Benefits in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer with Brain Metastasis. *Cancer Medicine*, **12**, 13637-13648. <https://doi.org/10.1002/cam4.5975>
- [3] 刘婧如. 全身治疗方案对驱动基因阴性伴有症状脑转移肺腺癌患者预后的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [4] Yu, H.A., Arcila, M.E., Rekhtman, N., Sima, C.S., Zakowski, M.F., Pao, W., *et al.* (2013) Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clinical*

- Cancer Research*, **19**, 2240-2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-2246>
- [5] 乔晓娟. 1.肺癌耐药相关基因在化疗疗效评估的基础和临床研究. 2.晚期肺腺癌患者 EGFR-TKI 治疗耐药后治疗策略的临床分析[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 2015.
 - [6] Sun, J., Ahn, M., Choi, Y., Ahn, J.S. and Park, K. (2013) Clinical Implications of T790M Mutation in Patients with Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Lung Cancer*, **82**, 294-298. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.08.023>
 - [7] Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B.C., Gray, J.E., Ohe, Y., *et al.* (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **382**, 41-50. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913662>
 - [8] Tang, Z. and Lu, J. (2018) Osimertinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cancer Letters*, **420**, 242-246. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.004>
 - [9] 王俊, 冉凤鸣, 钱羽. 甲磺酸伏美替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J/OL]. 肿瘤学杂志, 715-721. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1266.R.20240918.1018.002.html>, 2024-09-22.
 - [10] Nishimura, T., Okano, T., Naito, M., Iwanaka, S., Ohiwa, A., Sakakura, Y., *et al.* (2021) Second-Line Therapy with First or Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients with t790m-Negative or Unidentified Mutation. *Thoracic Cancer*, **12**, 1067-1073. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13870>
 - [11] Wang, Y., Chen, R., Wa, Y., Ding, S., Yang, Y., Liao, J., *et al.* (2022) Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy in Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 829451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829451>
 - [12] Rossi, A. and Galetta, D. (2022) Systemic Therapy for Oligoprogression in Patients with Metastatic NSCLC Harboring Activating EGFR Mutations. *Cancers*, **14**, Article 832. <https://doi.org/10.3390/cancers14030832>
 - [13] Corgnac, S., Malenica, I., Mezquita, L., Auclin, E., Voilin, E., Kacher, J., *et al.* (2020) CD103⁺CD8⁺T_{RM} Cells Accumulate in Tumors of Anti-PD-1-Responder Lung Cancer Patients and Are Tumor-Reactive Lymphocytes Enriched with Tc17. *Cell Reports Medicine*, **1**, Article 100127. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100127>
 - [14] Yao, Z., Liao, W., Yang, C., Ho, C., Shih, J., Chen, K., *et al.* (2024) Real-World Analysis of Survival Outcomes in Advanced EGFR-Mutant NSCLC Patients Treated with Platinum-Pemetrexed after EGFR-TKI Treatment Failure. *Journal of the Formosan Medical Association*, **15**, S0929-6646. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.08.017>
 - [15] Yamaguchi, H., Wakuda, K., Fukuda, M., Kenmotsu, H., Mukae, H., Ito, K., *et al.* (2021) A Phase II Study of Osimertinib for Radiotherapy-Naive Central Nervous System Metastasis from NSCLC: Results for the T790M Cohort of the OCEAN Study (LOGIK1603/WJOG9116). *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 2121-2132. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.026>
 - [16] 马琳, 刁博文, 黄召勤, 等. 免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变的非小细胞肺癌中的疗效及潜机制[J]. 癌症, 2023, 42(12): 614-631.
 - [17] Fares, J., Ulasov, I., Timashev, P. and Lesniak, M.S. (2021) Emerging Principles of Brain Immunology and Immune Checkpoint Blockade in Brain Metastases. *Brain*, **144**, 1046-1066. <https://doi.org/10.1093/brain/awab012>
 - [18] 周曙杰. 免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者 TKIs 耐药后的疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
 - [19] 杨明意. EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌 TKI 耐药后对免疫治疗的反应及预测性生物标志物研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2023.
 - [20] 尹航. 驱动基因阳性非小细胞肺癌的免疫检查点抑制剂治疗的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 144-148.
 - [21] Garcia, J., Hurwitz, H.I., Sandler, A.B., Miles, D., Coleman, R.L., Deurloo, R., *et al.* (2020) Bevacizumab (Avastin) in Cancer Treatment: A Review of 15 Years of Clinical Experience and Future Outlook. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>
 - [22] 焦书月, 张潇, 朱辉, 等. EGFR-TKI 分别联合化疗和贝伐珠单抗治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的效果比较[J]. 河南医学研究, 2021, 30(35): 6540-6544.
 - [23] Hua, Y., Gao, D., Wang, K., Ding, X., Xu, W., Li, Y., *et al.* (2023) Bevacizumab Reduces Peritumoral Brain Edema in Lung Cancer Brain Metastases after Radiotherapy. *Thoracic Cancer*, **14**, 3133-3139. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15106>
 - [24] Reck, M., Mok, T.S.K., Nishio, M., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., *et al.* (2019) Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (impower150): Key Subgroup Analyses of Patients with EGFR Mutations or Baseline Liver Metastases in a Randomized, Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 387-401. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30084-0)

-
- [25] 罗娟. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 继发性耐药的影响因素及耐药后治疗策略的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [26] 王蓉, 郭人花, 卢凯华, 等. 肺腺癌 EGFR-TKI 耐药后继续靶向药联合化疗的临床疗效[J]. 南医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(12): 1701-1705.
- [27] 詹琼, 周鑫莉, 黄若凡, 等. 贝伐单抗治疗 EGFR 野生型或 EGFR-TKI 耐药的肺腺癌脑转移疗效和安全性[J]. 肿瘤, 2016, 36(10): 1139-1145.
- [28] Li, X., Huang, H., Sun, Y., Jiang, Q. and Yu, Y. (2023) Immunotherapy Strategies for *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC after EGFR Tyrosine-Kinase Inhibitors Failure. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1265236. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1265236>
- [29] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., Wang, S.M., Li, L., *et al.* (2024) Cancer Cadence and Mortality in China. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 221-231. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035>
- [30] Lee, H., Chen, C., Chuang, H., Huang, Y. and Huang, M. (2019) Brain Surgery in Combination with Tyrosine Kinase Inhibitor and Whole Brain Radiotherapy for Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16834. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53456-z>
- [31] Li, L., Feng, M., Xu, P., Wu, Y.L., Yin, J., Huang, Y., *et al.* (2021) Stereotactic Radiosurgery with Whole Brain Radiotherapy Combined with Bevacizumab in the Treatment of Brain Metastases from NSCLC. *International Journal of Neuroscience*, **133**, 334-341. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1916490>