

EGFR突变的非小细胞肺癌脑转移患者的靶向药物选择

杨宗辉^{1*}, 山凤连^{2#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

肺癌是全球死亡率最高的癌症之一, 其中非小细胞肺癌约占原发性肺癌的80%左右, 而其中40%有脑部的损伤。非小细胞肺癌的突变位点中EGFR和ALK突变为发生脑转移的主要突变类型, 而发生脑转移患者多伴有预后不良, 当前肺癌的主要治疗手段包括手术、化疗、放疗和免疫治疗, 但这些治疗手段对于脑转移患者临床疗效都不显著, 而国际上的研究显示靶向药物对于中枢神经系统具有良好的渗透率, 对于肺癌脑转移患者可能会有奇效。本文通过对国际上针对EGFR突变的酪氨酸激酶抑制剂的非小细胞肺癌脑转移患者的疗效进行总结对比, 以期EGFR突变的非小细胞肺癌脑转移患者的治疗提供参考。

关键词

非小细胞肺癌, EGFR突变, 脑转移, 靶向治疗, 酪氨酸激酶抑制剂

Targeted Drug Selection in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutation-Induced Brain Metastases

Zonghui Yang^{1*}, Fenglian Shan^{2#}

¹Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨宗辉, 山凤连. EGFR 突变的非小细胞肺癌脑转移患者的靶向药物选择[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 319-330. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42180

Abstract

Lung cancer is among the cancers with the highest mortality rates globally. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 80% of primary lung cancers, with 40% of these cases presenting with brain metastases. Among the mutation sites in NSCLC, EGFR and ALK mutations are the predominant types associated with brain metastasis, and patients with such metastases often experience a poor prognosis. Currently, the main treatment modalities for lung cancer include surgery, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy. However, these treatments are often ineffective for patients with brain metastases. International studies have indicated that targeted therapies exhibit good penetration into the central nervous system and may offer significant benefits for patients with lung cancer and brain metastases. This article aims to summarize the efficacy of international tyrosine kinase inhibitors targeting EGFR mutations in patients with NSCLC and brain metastases. The comparison is anticipated to provide valuable insights for the treatment of patients with EGFR-mutated NSCLC and brain metastases.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR Mutation, Brain Metastasis, Targeted Therapy, Tyrosine Kinase Inhibitor

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. 背景

由于经济飞速发展及人口老龄化等原因,癌症已成为严重威胁人们健康的重大慢性疾病之一。癌症是全球人群死亡的第一或第二大原因,其中肺癌是全球死亡率最高的癌症[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)约占原发性肺癌的80%左右,在NSCLC患者中约10%的患者有脑转移瘤,另外有30%的患者在疾病期间则会发生脑部的受累[2]。

非小细胞肺癌的突变位点主要包括 ALK、BRAF、KRAS、RET、c-MET、EGFR、TRK 和 HER2 基因的改变,其中 EGFR 和 ALK 突变是 NSCLC 中发生脑转移的主要类型,中枢神经系统(CNS)转移在间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌中是常见的并发症,约30%的患者在诊断时就已经发生[3],而在 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者中,约40%会发生,发生中枢神经系统转移的患者不仅无进展生存期会下降,并可能导致神经认知功能障碍[4]。大多数非小细胞肺癌患者在诊断时就已经表现为晚期或转移性疾病,在欧洲国家的非小细胞肺癌患者中,表皮生长因子受体(EGFR)突变发生率高达15%,在北美国家的患者中约为22%,在亚洲患者中更是高达50% [5],在 EGFR 突变中90%为外显子19 (ex19del)的删除或外显子21 (ex21 L858R)中亮氨酸到精氨酸的取代所致[6]。

当前肺癌的主要治疗手段包括手术、化疗、放疗和免疫治疗[7],目前临床上 NSCLC 的标准治疗是铂类化疗(卡铂或顺铂)联合依托泊苷,尽管对于患者有一定的临床效果,但对于脑转移患者却无令人满意的收益,而随着我们与肺癌机制的研究,各种靶向药物开始在临床研究中出现,靶向药物对于肺癌患者具有高反应率和良好的中枢神经系统渗透率,对于 NSCL 的脑转移患者而言,这可能是新的曙光。本文通过统计总结现有世界上 EGFR 突变的非小细胞肺癌脑转移的靶向治疗方法及其临床疗效,以此来总

结其优劣之处, 及其在临床上所使用的情況, 以期為脑转移患者的临床治疗方案提供参考。

2. EGFR 突变靶向药物

2.1. 第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

2.1.1. 厄洛替尼

厄洛替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 主要作用于 ex19del 和 ex21L858R 突变的 NSCLC, 能够可逆性地抑制特定类型的 EGFR 突变, 对于脑脊液的穿透率为 3.7 ng/mL, 在脑脊液浓度为 28.7 ng/mL, 对于脑转移患者的治疗具有一定的潜力[8]。

在 ARTEMIS-CTONE1509 [9]这项中国地区的实验中, 给予了 154 名主要为 IV 期腺癌的尚未接受过治疗的女性患者厄洛替尼 150 mg/天, 其 PFS 为 11.2 个月, ORR 为 84.7%, 其中 ex21L858R 突变者的 PFS 为 9.7 个月, ex19del 突变者的 PFS 为 12.5 个月, 在这项研究中给予厄洛替尼的脑转移患者共有 47 人, 其 PFS 为 11.1 个月, OS 为 26.8 个月, 其中有 20 例即 42.6%的脑转移患者有疾病的进展, 由此实验可见, 厄洛替尼对 NSCL 患者具有较好的抗肿瘤活性, 可以改善 NSCLC 脑转移患者的 PFS 和 OS, 不良反应耐受良好。

在另外一项在东亚人群的 RELAY 实验[10]中, 厄洛替尼在 170 名 NSCLC 转移患者中的中位 PFS 为 12.5 个月, 其中在治疗进展患者的 60 名患者中有 30 名出现了 T970M 突变。在上述实验中使用厄洛替尼的患者的不良反应类似, 并无太大差异, 都以腹泻, 皮炎, 肝损伤为主, 并无危及生命的不良反应。

由上述实验可以看出厄洛替尼在 NSCL 中具有临床疗效, 在脑转移患者中也有适度的抗肿瘤活性, 但是较易出现 T970M 突变的药物耐受。

2.1.2. 吉非替尼

吉非替尼是一种合成的苯胺基喹唑啉, 可以阻断 EGFR 信号通路, 最终产生抑制肿瘤细胞增殖、转移并促进肿瘤细胞发生凋亡等一系列生物学效应, 从而达到抗肿瘤的临床作用[11]。

在 T Iuchi 的日本二期实验[12]中, 给予了 41 名既往无化疗史的 EGFR 突变腺癌的脑转移者吉非替尼 250 mg, 其中 31 人是在开始任何治疗前就有脑转移, 另外 10 人是在经过全身性疾病治疗后出现的, 这 41 名患者主要为外显子 19 和 21 突变, 在该实验中, 患者的 ORR 为 87.8%, 其中完全缓解占 31.7%, 部分缓解占 56.1%。外显子 19 突变者相较于外显子 20 突变者, 具有更好的有效率和生存期, 不良反应主要为皮肤毒性和肝损伤。经过该实验结果, 可知吉非替尼在 EGFR 突变的脑转移患者, 特别是外显子 19 缺失者中具有良好的临床效果。在 GOAL [13]这项多中心、随机二期研究中也显示了相同的结果, 但差异并未如 T Iuchi 的研究显著。在另外一项 I 期临床研究[14]中, 则对高剂量吉非替尼进行了研究, 但患者的中位神经 PFS 为 2.3 个月; 中位 OS 为 3.5 个月, 有 4 名患者有神经症状的改善, 但不良反应发生率显著增加, 且可能是因为这些患者都是在之前接受过靶向或化疗治疗, 因此效果并不理想。

由上述实验可知, 虽然吉非替尼也具有抗肿瘤活性, 并且不同突变位点可能临床效果不同, 但是在 250 mg 的基础上增加吉非替尼的剂量并没有明显地改善症状, 因此 250 mg 的吉非替尼为脑转移患者的临床推荐剂量。

2.2. 第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

2.2.1. 阿法替尼

阿法替尼是一种口服的、不可逆的 ErbB 家族阻滞剂, 它能够选择性地、不可逆地阻断由 EGFR、HER2/erbB2、HER3/ERBB3 和 HER4/ERBB4 受体形成的所有同型二聚体和异型二聚体发出的信号[15],

从而抑制 EGFR 突变的肿瘤的产生。

在一项主要由中国人构成的实验[16]中, 给予了患者阿法替尼 40 mg/d 靶向治疗, 脑转移患者的中位 PFS 为 9.2 个月, TTSP 为 11.1 个月, 常见的不良反应为腹泻和皮疹。在 Victor H F Lee 的实验[17]中将阿法替尼 40 mg/d 和厄洛替尼进行了疗效的对比, 在生存结局相似的结果下阿法替尼 ORR 与 DCR 均优于厄洛替尼, 而在 lux-long7 [18]中, 则将阿法替尼与吉非替尼相比, 阿法替尼显著改善了 PFS 和治疗失败时间, 上述实验说明与一代 TKI 相比, 阿法替尼更具有延长疾病进展的能力。

而在 lux-lung3 与 lux-lung6 [19]研究中, 将阿法替尼与化疗相比较, 结果阿法替尼显示出了更好的临床效果, 两个实验数据相近, 其中在 lux-lung3 中患者的 PFS 分别为 11.1 个月和 5.4 个月。

阿法替尼以 40 mg 的抗肿瘤活性最佳, 且相较化疗和一代靶向药物显现出了更为显著的临床收益, 但是阿法替尼与一代 TKI 相似在实验中易导致 T790M 耐药突变, 造成后续的治疗难以进展, 临床上使用时应注意此方面问题。

2.2.2. 达克替尼

达克替尼是一种口服、高选择性、不可逆的广泛酪氨酸激酶家族的小分子抑制剂[20], 对外显子 19、外显子 21 突变(L858R)和 T790M 继发突变的非小细胞肺癌患者都具有抗肿瘤活性[21]。

在 Toshiaki Takahashi [22]的实验中确定了 45 mg 为其推荐剂量。后来在 ARCHER 1050 [23]实验中, 227 名 EGFR 突变患者接受了达克替尼 45 mg 治疗, 结果显示与一代 tki 相比, 达克替尼虽然更显著地延长了病人的 PFS, 但是患者的 OS 并无差异[24]-[26], 而在 NCIC CTG BR.26 [27]试验中, 与安慰剂相比, 达科米替尼也未能改善患者的 OS。

可能因为达克替尼对于患者的 OS 无改善, 当前国际上对于达科替尼的研究较少, 且几乎都排除了脑转移患者, 对于 Dacomitinib 的脑转移患者的临床疗效尚无数据, 难以确定其具体疗效。

2.3. 第三代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

2.3.1. 奥西替尼

奥西替尼是第三代不可逆的口服 EGFR TKI, 可选择性地抑制 EGFR 致敏突变和 T790M 耐药, 并且能够穿透完整的血脑屏障, 具有显著的脑暴露率[28], 对于 EGFR 突变的脑转移患者有着强大的临床潜力。

奥西替尼 80 mg 对于降低 T790M 阳性患者的额外进展风险收益有限[29], 在 LOGIK1603/WJOG9116L [30]实验中, 给予了 39 例 EGFR 突变的脑转移患者 80 mg 奥西替尼, 患者的 PFS 为 7.1 月, ORR 为 40.5%, 临床效果并不理想, 但其中值得注意的是 EGFR 19 外显子缺失患者的脑转移相关 PFS 明显长于 21 L858R 外显子缺失患者。

根据药代动力学分析显示, 每天给药 80 mg 和 160 mg 的奥西替尼几何平均血浆浓度约为 500 nm 和 1000 nm [31], 因此高剂量奥西替尼可能会对治疗脑转移更有效。POSITION20 [32]试验中, 给予 EGFR 外显子 20 突变患者奥西替尼 160 mg/d, 其中 3 例脑转移患者的脑损伤均有降低, 2 例脑转移靶区者脑损伤分别减小 4%和 40%, 另外一例患者病情稳定。最常见的不良反应为腹泻(72%)、皮肤干燥(44%)和疲劳(44%)。由此可见, 奥希替尼 160 mg 在 EGFRex20 突变的脑转移患者中有显著的抗肿瘤活性, 但队列的样本量相对较小, 具有局限性。在另外一项二期临床试验[33]中, 将 160 mg 奥西替尼给予了 80 名外显子 19 和 21 突变的脑转移患者, 同样观察到奥西替尼对中枢神经系统的高疗效。

但值得注意的是在中国 FLAURA [34]的实验中, 将奥西替尼 80 mg 与标准 TKI (吉非替尼、厄洛替尼)进行了对比, 结果显示药物安全性相当, 而在脑转移的患者中, 奥希替尼组的 PFS 显著延长, 中位值

为 25.5 个月, 对照组为 8.4 个月, OS 也显著改善, 中位 OS “未达到”, 对照组为 25.8 个月。

由上述实验结果可知, 在脑转移患者当中, 奥西替尼相较于一代 TKI 药物具有更好的抗肿瘤效应, 160 mg 与 80 mg 剂量在晚期 T970M 突变且不良反应尚可耐受, 且疗效显著, 但有趣的是, 在不同国家 80 mg 剂量显示出了较大的差异, 可能与种族与地域的不同相关。

2.3.2. Lazertinib

Lazertinib 是一种强效、不可逆, 具有脑穿透性的突变选择型的第三代 EGFR TKI, 在小鼠脑转移模型中, Lazertinib 与奥西替尼相比能够更有效地抑制颅内肿瘤生长, 诱发皮肤毒性的可能性更小。这些临床前数据为该药物的临床开发提供了理论依据[35]。

而后, 受小鼠实验的启发, 一项在韩国的 I 期研究[36]针对不同剂量的 Lazertinib 开始实验, 在该实验中 127 名患者中 108 人有 T970M 的突变, 有 T970M 突变者的客观反应为 57%, 高于无突变者的 37%, 在 18 例可测量的脑转移患者中, 44%有客观颅内反应, 48 例脑转移患者中有 11 人发生了进展, 患者整体的 DOR 为 15.2 个月, PFS 为 9.5 个月, 由该实验可见, Lazertinib 在 T970M 突变和脑转移的 NSCLC 患者中患者中具有良好的抗肿瘤活性。该结论在后来的 II 期实验[37]中也得到了证实, 7 个 TKI 进展的颅内病变中有 1 例完全缓解, 5 例部分缓解。

拉兹替尼作为三代靶向药物, 在 TKI 进展的 NSCL 患者中也有良好的效果, 显著延长了生存期, 在 Yingfang Fan [38]的实验中拉兹替尼可以增强抗癌药物的体外、体内抗癌效果, 增加转运底物抗癌药物在细胞内的积累, 与化疗药物联合使用可以显著增强其临床效果, 对于临床的使用具有很好的潜力。

2.3.3. 纳沙替尼

纳扎替尼(EGF816)是一种新型的、不可逆的突变选择性 EGFR 抑制剂, 专门针对已经产生耐药基因的 EGFR 突变[39]。

在 Daniel S-W Tan [40]的 1/2 实验中, 给予了 EGFR T790m 突变 NSCLC 患者纳扎替尼治疗, 其中 45 例脑转移患者中有 7 例得到治愈(100 mg 组 9 例患者中有 1 例(11%), 150 mg 组 23 例患者中有 3 例(13%), 225 mg 组 9 例患者中有 3 例(33%)), 33 例有疾病进展。随着纳沙替尼的剂量和暴露, 皮疹的患者比例增加。外显子 19 突变患者中出现完全或部分应答的患者比例和中位无进展生存期要高于外显子 21 突变患者(61% VS 35%; 9.6 月 VS 7.2 月)。

纳沙替尼作为新兴的 TKI, 国际上的研究数据较少, 对于脑转移患者的疗效却并不理想, 在 45 例脑转移患者中只有 7 例得到治愈, 具体的临床收益尚需更多的数据支持。

2.3.4. AZD3759

AZD3759 是一种口服的第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 可有效穿透血脑屏障, 抑制脑脊液肿瘤细胞中 EGFR 的磷酸化, 其游离血浆浓度与脑脊液中的浓度大致相同, 可起到治疗 EGFR 突变 NSCLC 合并中枢神经系统转移的作用[41]。

在 BLOOM [42]这项一期实验, 给予 AZD3759 的剂量增加组的 21 例可评估中枢神经系统靶病变的患者中, 11 例(52%)肿瘤缩小; 剂量扩大组中, 18 例从未接受过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的可评估中枢神经系统靶病变患者中, 15 例有明确的客观缓解, 16 例确诊疾病得到控制。不良事件主要是一级和二级的皮肤和胃肠道疾病, 且这些不良事件的严重程度随着剂量的增加而增加, 因 300 mg 的毒性较大, 确定 200 mg 为 2 期推荐剂量, 但却并未以此剂量对脑转移患者继续实验。

AZD3759 的临床数据目前较少, 但是在有限的实验中, 显现出了显著的抗肿瘤活性, 尤其是在脑转移的患者中, 更是达到了 83%的缓解率, 提示 AZD3759 在 NSCL 脑转移患者中潜力巨大, 但目前尚需更

多的实验证明其抗肿瘤活性和毒副作用, 以判断其是否真正适用于临床。

2.3.5. 阿美替尼

阿美替尼是中国第一个第三代 EGFR TKI, 已获得中国食品药品监督管理局的批准, 对 EGFR TKI 敏感性基因突变和 T790M 耐药基因突变具有高度选择性。与前几代 EGFR TKIs 相比, 阿美替尼使用嘧啶作为结构基础, 并保留丙烯酰胺结构, 通过在 TK 结构域的 ATP 结合位点共价结合半胱氨酸 797 来发挥抗肿瘤作用[43]。

在一项 I 期多中心临床试验(NCT0298110) [44]中显示阿美替尼对于治疗 T790M 阳性, 局部晚期或转移性非小细胞肺癌有临床效果。后来 Yuhan Zhang 将 6~8 周龄的小鼠脑转移模型分为不同的治疗组, 分别给予阿美替尼(10 或 25 mg/kg)和奥西替尼(10 和 25 mg/kg), 实验结果显示阿美替尼对 T790M 的亲合力和存活时间要高于奥西替尼, 阿美替尼 25 mg/kg 组的脑转移小鼠的神经功能明显改善。在该实验中还给予了一名 67 岁患有 EGFR 19del 突变型肺腺癌和脑转移的亚洲女性 110 mg 阿美替尼作为一线治疗方案, 治疗 8 周后, 患者的颅内肿瘤部分缓解。以此为基础, 在后来的 APOLLO [45]实验中, 给予了 23 例 EGFR T790M 突变的 CNS 转移患者 110 mg 阿美替尼, 患者的 IC-ORR 和 IC-DCR 分别为 60.9%和 91.3%, 中位 IC-DOR、PFS 和 OS 分别为 12.5 个月、11.8 个月和 16.2 个月, 阿美替尼表现出了优秀的颅内抗肿瘤活性。

在 AENEAS [46]研究中则将阿美替尼和吉非替尼进行了对比, 结果显示阿美替尼组和吉非替尼组的 mPFS 分别为 15.3 个月和 8.2 个月, 阿美替尼组的不良反应发生率低于吉非替尼, 主要的不良反应为皮疹、腹泻、AST/ALT 升高, 外显子 19 突变的疗效要优于外显子 21 突变。

由上述实验可知, 阿美替尼对于 T970 耐药的脑转移患者具有良好的疗效, 且优于奥西替尼和吉非替尼, 并且对于 EGFR G719X/L861Q 突变的脑转移也有治疗的潜力[47]。

2.3.6. 伏美替尼

伏美替尼是一种国内原研第三代 EGFR TKI, 是一种基于三氟乙氧基吡啶的不可逆 EGFR-TKI, 用于抵抗 T790M 或激活 L858R 和外显子 19 缺失的突变。

既往的动物实验显示大脑伏美替尼的浓度高于血浆, 在此基础上 Yuankai Shi 给予脑转移的 NSCL 患者不同剂量的伏美替尼进行实验分析, 结果显示以 80 mg 剂量的疗效最佳, ORR 达到了 100%, 总体的 ORR 和 DCR 均为 70.6%, 中位 DOR 和 PFS 为 8.4 个月和 9.9 个月[48]。在随后的二期研究中, Yuankai Shi [49]将 80 mg 用于 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌患者, 患者的 ORR 为 66%, 疾病控制率达到了 100%, 中位 PFS 为 11.6 个月, 主要不良反应为肝损害, 白细胞减少和 QT 间期的延长, 值得注意的是, 一名患者出现了 3 级的间质性肺炎。

在 FURLONG [50]研究中, 将伏美替尼和吉非替尼分别作用于脑转移的患者进行对比, 结果显示相较于吉非替尼, 伏美替尼更能延长患者生存期(PFS: 20.8 个月 VS 9.8 个月), 具有更高的客观缓解率(ORR: 91% VS 65%), 且在接受过奥西替尼治疗后的患者中也有效[51]。

上述实验显示了伏美替尼对于脑转移患者具有较高的客观缓解率和疾病控制率, 且其不良反应较轻, 耐受性良好, 为其作为 TKI 治疗后的 T970M 突变患者提供了支持。但伏美替尼的代谢主要通过 CYP3A4 进行, 其产生活性去甲基代谢物 AST5902 和其他代谢物。因此, 在临床中应避免将呋莫尼与 CYP3A4 抑制剂/诱导剂联合使用[52]。

3. 结语

随着我们对于非小细胞肺癌认识的进展, 非小细胞肺癌 EGFR 突变的靶向药物也日趋增多, 从第一

代的吉非替尼到第三代的奥西替尼、阿美替尼等,靶向药物在我们的临床工作中的使用已经是多种多样,由于血脑屏障的存在,大多数药物无法进入颅脑中发挥作用,尽管有证据表明血脑屏障的完整性会受到原发性或转移性脑癌的伤害,但各种化疗组合的治疗效果并不理想,这可能是由于其颅内抗肿瘤活性有限和从血肿瘤屏障中挤出相关[53],而国际上研究显示靶向药物具有显著的抗肿瘤活性和颅内疗效(见表1),分子靶向治疗显著改变了非小细胞肺癌脑转移患者的治疗模式。其中第一代的吉非替尼 250 mg 和厄洛替尼 150 mg 在非小细胞肺癌患者中的数据并无太大差异,但是在此数据中并无专门针对脑转移患者的研究,脑转移患者都是掺杂在非小细胞肺癌受试人群之中,其数据支持不够有力,且在治疗途中容易出现 T970M 突变,从而导致耐药,使后续的进展难以继续,因此,临床上应适用于初次诊治尚未使用靶向治疗者。在第二代 TKI 中的阿法替尼 40 mg 在生存结局相似的结果下 ORR 与 DCR 均优于厄洛替尼,但容易产生 T970M 耐药,这是应用于临床的一大难题。而第三代 TKI 在表中的临床数据上不如前两代的效果,产生此数据的原因可能是受试患者选择的不同所致,三代所选病人几乎都为临床上已用过靶向治疗,且发生进展的病人,也可能 NSCLC 的分子异质性在很大程度上影响了药物的疗效,癌基因的克隆进化可在空间(原发肿瘤和转移之间)和时间(治疗失败后)引起不同的分子畸变,可能会导致分子耐药机制的产生,因此在生存数据的显示上可能会低于前两代靶向药物,但是在专门的对比研究实验中可以看到三代 TKI 在脑转移患者中收益的要优于一代 TKI [50],且三代 TKI 在于对于 T970M 耐药的患者也能发挥作用,第三代靶向药物主要适用于临床上产生 T970M 耐药的病人,在第三代 TKI 的临床数据统计中可以看出在三代 TKI 中以伏美替尼和阿美替尼临床数据最佳,二者间临床收益差异不大,且无奥西替尼的临床毒副作用,在三代药物中阿美替尼和拉兹替尼与化疗药物联用还可以增强其临床收益[54],这可能是免疫疗法通过阻断区域淋巴结和其他器官中抗原呈递细胞和淋巴细胞之间的免疫检查点,增强了放疗诱导的远隔效应并逆转了放疗的免疫抑制作用。同时,放疗破坏了血脑屏障的内皮连接,促进了肿瘤抗原的释放,并上调了 T 细胞介导的免疫反应和 PD-L1 表达,进而促进了免疫治疗的有效性[55]。

Table 1. Tyrosine kinase inhibitor efficacy
表 1. 酪氨酸激酶抑制剂疗效

TKI 种类	药物	剂量	地区	实验阶段	受试患者	ORR	PFS	OS
一代 TKI	厄洛替尼	150 mg	中国	三期	脑转移患者 47 人	84.70%	11.1 月	26.8 月
	厄洛替尼	150 mg	欧洲/美国	三期	NSCL 患者	76.40%	12.4 月	不成熟
	厄洛替尼	150 mg	东亚	三期	NSCL 患者 170 人	74.10%	12.5 月	不成熟
	吉非替尼	250 mg	多中心	二期	NSCL 患者 84 人 脑转移患者 10 人	67.00%	10.9 月	23.1 月
	吉非替尼	250 mg	日本	二期	脑转移患者 41 人	87.80%	14.5 月	21.9 月
	吉非替尼	750 mg/1000 mg	美国	一期	NSCL 患者 7 人	未统计	2.3 月	3.5 月
二代 TKI	阿法替尼	40 mg	中国	二期	NSCL 患者 412 人 脑转移患者 84 人	59.10%	9.2 月	未统计
	阿法替尼	50 mg/40 mg/ 30 mg	中国	历史队列比较	NSCL 患者 25 人 脑转移患者 6 人	20.00%	4.1 月	10.3 个月
	阿法替尼	40 mg	中国	三期	脑转移患者 27 人	82.10%	11.1 月	19.8 月
	阿法替尼	40 mg	中国	三期	脑转移患者 30 人	60.00%	8.2 月	22.4 月

续表

三代 TKI	奥西替尼	80 mg	北欧	二期	脑转移患者 27 人	7.00%	39.7 月	未统计
	奥西替尼	80 mg	多中心	二期	脑转移患者 39 人	40.50%	7.1 月	19.8 月
	奥西替尼	160 mg	多中心	二期	NSCL 患者 25 人 脑转移患者 3 人	28.00%	6.8 月	15.2 月
	奥西替尼	160 mg	多中心	二期	BM 患者 40 人	55.00%	7.6 月	16.9 月
					LM 患者 40 人	NA	8.0 月	13.3 月
	拉泽替尼	240 mg	韩国	1/2 期	NSCL 患者 76 人 脑转移患者 7 人	42.00%	11.1 月	未统计
	阿美替尼	110 mg	中国	1/2 期	脑转移患者 23 人	60.90%	11.8 月	16.2 月
	伏美替尼	40 mg/80 mg/ 160 mg/240 mg	中国	一期	脑转移患者 17 人	70.60%	9.9 月	未统计
	伏美替尼	80 mg	中国	二期	脑转移患者 105 人	66.00%	11.6 月	未统计

ORR: 客观缓解率; PFS: 中位无进展生存期; OS: 总生存期; LM: 软脑膜转移; BM: 脑实质转移。

Table 2. Efficacy by genotype
表 2. 不同基因型疗效

实验名	药物	中位无进展生存期(PFS)	
		ex21 L858R	ex19del
ARTEMIS-CTONG1509	厄洛替尼 150 mg	9.7 月	12.5 月
RELAY 美国/欧洲	厄洛替尼 150 mg	9.6 月	13.5 月
RELAY 东亚	厄洛替尼 150 mg	12.5 月	12.4 月
二期日本实验	吉非替尼 250 mg	10.2 月	17.5 月
FURLONG	吉非替尼 250 mg	8.2 月	18.0 月
GOAL 实验	吉非替尼 250 mg	10.2 月	11.3 月
AENEAS	吉非替尼 250 mg	8.3 月	12.3 月
LOGIK1603/WJOG9116L	奥西替尼 80 mg	8.3 月	31.8 月
FURLONG	伏美替尼 80 mg	18.1 月	25.3 月
AENEAS	阿美替尼 110 mg	13.4 月	20.8 月

靶向药物作为近年来抗癌药物开发领域发展最快的领域之一, 尽管是大分子, 但可以对脑肿瘤产生显著的治疗作用。天然的血脑屏障会限制大分子(如抗体)进入大脑, 导致脑抗体浓度仅为血液中抗体浓度的 0.01% 左右, 但由于肿瘤会导致血肿瘤屏障的形成, 而新形成的屏障具有高异质性和可变通透性, 靶向药物在内的大分子可能通过血肿瘤屏障增强了对颅脑部位的访问, 并且还可能与其通过内皮细胞吞噬作用浸润中枢神经系统相关[56]。在我们的研究中可以发现尽管靶向药物存在良好的作用, 但并非所有靶向药物都表现出对脑转移患者具有显著疗效, 这可能与各种因素相关, 如不同药物的结构和设计在抑制颅

内肿瘤中起决定性作用。与一代药物相比, 新型靶向药物发生了重大变化, 例如使用强效拓扑异构酶 I 抑制剂作为药物有效载荷, 使其有更好的均匀性、更高的有效载荷和更强的细胞毒性, 改进的膜通透性允许在肿瘤细胞内有效释放有效载荷并将其扩散到邻近的肿瘤细胞[57], 这些结构的改变都可能增加有效载荷在中枢系统中的积累。

在肺癌患者中 18~21 号外显子是 EGFR 基因最重要的激酶区域, 增强活性或抑制蛋白水解的突变就导致 EGFR 活性增强, 从而驱动肿瘤发生, 也就对 EGFR 抑制剂敏感, 其中最主要包括 19 号外显子的 ex19del 突变和 21 号外显子上的 L858R 突变。在上述实验中, 部分实验中发现外显子 19 突变的病人靶向药物疗效要高于外显子 20 突变者, 在国际上 Lan-Lan Pang [58] 的实验中也显示阿法替尼在不同突变基因型中收益不同, 但也有小部分实验显示无差别(见表 2), 这可能与 19 号外显子缺失突变发生于第 745 位的赖氨酸残基(K745)下游相关。这是 ATP 结合的关键点, 其下游数个氨基酸的缺失会改变 EGFR 催化位点(α C-helix 区域), 进而改变受体酪氨酸激酶 ATP 结合能力, 可提高肿瘤细胞对于靶向药物的敏感性相关, 而 21 外显子位于 EGFR 分子的 A-loop 区, 其与 ATP 结合的关键位点关系不如 α C-helix 紧密[59], 也可能与受试者的临床状态以及患者来源的不同相关。靶向药物可能会因基因型不同而疗效不同, 这强调了多靶点策略的至关重要性, 这些策略不仅针对原发性癌基因, 而且针对肿瘤微环境, 尤其是在管理 EGFR 突变 NSCLC 的脑转移患者的复杂性方面, 显示了个性化医疗不断发展的前景, 以及进一步研究以优化这一复杂患者群体的治疗方案的必要性, 通过对个体基因、环境和生活方式以及种族的综合分析, 使健康管理和治疗更加精准、科学。随着基因组学技术的不断进步, 个性化健康将逐步走向大众化, 为每个人提供更为个性化的健康解决方案。目前尚需更多的临床研究, 随着社会的发展和精准医学的进步, 应就此方面展开更多的研究, 以期发现一条新的临床上筛选病人, 匹配治疗方案的方法。

基金项目

济宁市重点研发计划(2021YXNS066), 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2019FMS01)。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] Taillibert, S. and Le Rhun, É. (2015) Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*, **19**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.001>
- [3] Johung, K.L., Yeh, N., Desai, N.B., Williams, T.M., Lautenschlaeger, T., Arvold, N.D., et al. (2016) Extended Survival and Prognostic Factors for Patients with ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 123-129. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.0138>
- [4] Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P.A., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S.R., et al. (2015) Brain Metastases in Patients with EGFR-Mutated or ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancers. *Lung Cancer*, **88**, 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
- [5] Midha, A., Dearden, S. and McCormack, R. (2015) EGFR Mutation Incidence in Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology: A Systematic Review and Global Map by Ethnicity (mutMapII). *American Journal of Cancer Research*, **5**, 2892-2911.
- [6] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., Nomura, M., Suzuki, M., Wistuba, I.I., et al. (2005) Clinical and Biological Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 339-346. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji055>
- [7] Suh, J.H., Kotecha, R., Chao, S.T., Ahluwalia, M.S., Sahgal, A. and Chang, E.L. (2020) Current Approaches to the Management of Brain Metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 279-299. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3>
- [8] Jung, H.A., Woo, S.Y., Lee, S., Ahn, J.S., Ahn, M., Park, K., et al. (2020) The Different Central Nervous System Efficacy among Gefitinib, Erlotinib and Afatinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **9**, 1749-1758. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-379>

- [9] Zhou, Q., Xu, C., Cheng, Y., Liu, Y., Chen, G., Cui, J., *et al.* (2021) Bevacizumab plus Erlotinib in Chinese Patients with Untreated, EGFR-Mutated, Advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A Multicenter Phase 3 Study. *Cancer Cell*, **39**, 1279-1291.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.005>
- [10] Nishio, M., Seto, T., Reck, M., Garon, E.B., Chiu, C., Yoh, K., *et al.* (2020) Ramucirumab or Placebo plus Erlotinib in EGFR-Mutated, Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: East Asian Subset of RELAY. *Cancer Science*, **111**, 4510-4525. <https://doi.org/10.1111/cas.14655>
- [11] Golsteyn, R. (2005) Gefitinib Does Not Increase Survival in Lung Cancer Patients. *Drug Discovery Today*, **10**, Article No. 381. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(05\)03401-x](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(05)03401-x)
- [12] Iuchi, T., Shingyoji, M., Sakaida, T., Hatano, K., Nagano, O., Itakura, M., *et al.* (2013) Phase II Trial of Gefitinib Alone without Radiation Therapy for Japanese Patients with Brain Metastases from EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **82**, 282-287. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.08.016>
- [13] Garcia-Campelo, R., Arrieta, O., Massuti, B., Rodriguez-Abreu, D., Granados, A.L.O., Majem, M., *et al.* (2020) Combination of Gefitinib and Olaparib versus Gefitinib Alone in EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): A Multicenter, Randomized Phase II Study (Goal). *Lung Cancer*, **150**, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.018>
- [14] Jackman, D.M., Cioffredi, L.A., Jacobs, L., Sharmeen, F., Morse, L.K., Lucca, J., *et al.* (2015) A Phase I Trial of High Dose Gefitinib for Patients with Leptomeningeal Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **6**, 4527-4536. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2886>
- [15] Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., Bader, G., Sanderson, M., Klein, C., *et al.* (2012) Target Binding Properties and Cellular Activity of Afatinib (BIBW 2992), an Irreversible ERBB Family Blocker. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **343**, 342-350. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.197756>
- [16] Tu, H., Feng, J., Shi, M., Zhao, J., Wang, Y., Chang, J., *et al.* (2022) A Phase IIIB Open-Label, Single-Arm Study of Afatinib in EGFR TKI-Naïve Patients with EGFR+ NSCLC: Final Analysis, with a Focus on Patients Enrolled at Sites in China. *Targeted Oncology*, **17**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00859-6>
- [17] Lee, V.H.F., Leung, D.K.C., Choy, T., Lam, K., Lam, P., Leung, T., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Afatinib in Chinese Patients with EGFR-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Responsive to First-Generation Tyrosine-Kinase Inhibitors (TKI) and Chemotherapy: Comparison with Historical Cohort Using Erlotinib. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2201-9>
- [18] Paz-Ares, L., Tan, E.-., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M., *et al.* (2017) Afatinib versus Gefitinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Overall Survival Data from the Phase IIB Lux-Lung 7 Trial. *Annals of Oncology*, **28**, 270-277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
- [19] Sequist, L.V., Yang, J.C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., *et al.* (2013) Phase III Study of Afatinib or Cisplatin plus Pemetrexed in Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3327-3334. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.2806>
- [20] Gonzales, A.J., Hook, K.E., Althaus, I.W., Ellis, P.A., Trachet, E., Delaney, A.M., *et al.* (2008) Antitumor Activity and Pharmacokinetic Properties of PF-00299804, a Second-Generation Irreversible Pan-ERBB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 1880-1889. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-07-2232>
- [21] Shih, J., Gow, C. and Yang, P. (2005) EGFR Mutation Conferring Primary Resistance to Gefitinib in Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **353**, 207-208. <https://doi.org/10.1056/nejm200507143530217>
- [22] Takahashi, T., Boku, N., Murakami, H., Naito, T., Tsuya, A., Nakamura, Y., *et al.* (2012) Phase I and Pharmacokinetic Study of Dacomitinib (PF-00299804), an Oral Irreversible, Small Molecule Inhibitor of Human Epidermal Growth Factor Receptor-1, -2, and -4 Tyrosine Kinases, in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors. *Investigational New Drugs*, **30**, 2352-2363. <https://doi.org/10.1007/s10637-011-9789-z>
- [23] Mok, T.S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K.H., Nakagawa, K., Niho, S., *et al.* (2018) Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib with Gefitinib in Patients with Advanced Non-small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2244-2250. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.7994>
- [24] Nishio, M., Kato, T., Niho, S., Yamamoto, N., Takahashi, T., Nogami, N., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of First-Line Dacomitinib in Japanese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Science*, **111**, 1724-1738. <https://doi.org/10.1111/cas.14384>
- [25] Mok, T.S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K.H., Nakagawa, K., Niho, S., *et al.* (2020) Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*, **81**, 257-266. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01441-6>
- [26] Ramalingam, S.S., Blackhall, F., Krzakowski, M., Barrios, C.H., Park, K., Bover, I., *et al.* (2012) Randomized Phase II Study of Dacomitinib (PF-00299804), an Irreversible Pan-human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, versus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3337-3344.

- <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.9433>
- [27] Ellis, P.M., Shepherd, F.A., Millward, M., Perrone, F., Seymour, L., Liu, G., *et al.* (2014) Dacomitinib Compared with Placebo in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NCIC CTG BR.26): A Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 1379-1388. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70472-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70472-3)
 - [28] Colclough, N., Chen, K., Johnström, P., Strittmatter, N., Yan, Y., Wrigley, G.L., *et al.* (2021) Preclinical Comparison of the Blood-Brain Barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIS. *Clinical Cancer Research*, **27**, 189-201. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1871>
 - [29] Eide, I.J.Z., Grut, H., Helland, Å., Ekman, S., Sørensen, J.B., Hansen, K.H., *et al.* (2021) Intracranial Effect of Osimertinib in Relapsed EGFR-Mutated T790m-Positive and -Negative Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results from a Phase II Study. *Acta Oncologica*, **60**, 1565-1571. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2021.1973092>
 - [30] Yamaguchi, H., Wakuda, K., Fukuda, M., Kenmotsu, H., Mukae, H., Ito, K., *et al.* (2021) A Phase II Study of Osimertinib for Radiotherapy-Naïve Central Nervous System Metastasis from NSCLC: Results for the T790M Cohort of the OCEAN Study (LOGIK1603/WJOG9116L). *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 2121-2132. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.026>
 - [31] Planchard, D., Brown, K.H., Kim, D., Kim, S., Ohe, Y., Felip, E., *et al.* (2016) Osimertinib Western and Asian Clinical Pharmacokinetics in Patients and Healthy Volunteers: Implications for Formulation, Dose, and Dosing Frequency in Pivotal Clinical Studies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 767-776. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2992-z>
 - [32] Zwierenga, F., van Veggel, B., Hendriks, L.E.L., Hiltermann, T.J.N., Hiddinga, B.I., Hijmering Kappelle, L.B.M., *et al.* (2022) High Dose Osimertinib in Patients with Advanced Stage EGFR Exon 20 Mutation-Positive NSCLC: Results from the Phase 2 Multicenter POSITION20 Trial. *Lung Cancer*, **170**, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.06.012>
 - [33] Park, S., Lee, M.-H., Seong, M., Kim, S.T., Kang, J.-H., Cho, B.C., *et al.* (2020) A Phase II, Multicenter, Two Cohort Study of 160 mg Osimertinib in EGFR T790m-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases or Leptomeningeal Disease Who Progressed on Prior EGFR TKI Therapy. *Annals of Oncology*, **31**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.017>
 - [34] Zhang, D., Liu, X., Shen, F., Zhao, D., Shi, Y., Zhang, H., *et al.* (2023) Osimertinib versus Comparator First-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors as First-Line Treatment in Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Chinese, Multicenter, Real-World Cohort Study. *Translational Lung Cancer Research*, **12**, 2229-2244. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-577>
 - [35] Yun, J., Hong, M.H., Kim, S., Park, C., Kim, S., Yun, M.R., *et al.* (2019) YH25448, an Irreversible EGFR-TKI with Potent Intracranial Activity in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2575-2587. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2906>
 - [36] Ahn, M., Han, J., Lee, K.H., Kim, S., Kim, D., Lee, Y., *et al.* (2019) Lazertinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Dose Escalation and Dose Expansion Parts of a First-in-Human, Open-Label, Multicentre, Phase 1-2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1681-1690. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30504-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30504-2)
 - [37] Cho, B.C., Han, J., Kim, S., Lee, K.H., Cho, E.K., Lee, Y., *et al.* (2022) A Phase 1/2 Study of Lazertinib 240 mg in Patients with Advanced EGFR T790m-Positive NSCLC after Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 558-567. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.025>
 - [38] Fan, Y., Tao, T., Guo, Z., Wah To, K.K., Chen, D., Wu, S., *et al.* (2022) Lazertinib Improves the Efficacy of Chemotherapeutic Drugs in ABCB1 or ABCG2 Overexpression Cancer Cells *in Vitro*, *in Vivo*, and *ex Vivo*. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **24**, 636-649. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.02.006>
 - [39] Jia, Y., Juarez, J., Li, J., Manuia, M., Niederst, M.J., Tompkins, C., *et al.* (2016) EGF816 Exerts Anticancer Effects in Non-Small Cell Lung Cancer by Irreversibly and Selectively Targeting Primary and Acquired Activating Mutations in the EGF Receptor. *Cancer Research*, **76**, 1591-1602. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-2581>
 - [40] Tan, D.S., Leighl, N.B., Riely, G.J., Yang, J.C., Sequist, L.V., Wolf, J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Nazartinib (EGF816) in Adults with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Phase 1 Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 561-572. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30267-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30267-x)
 - [41] Zeng, Q., Wang, J., Cheng, Z., Chen, K., Johnström, P., Varnäs, K., *et al.* (2015) Discovery and Evaluation of Clinical Candidate AZD3759, a Potent, Oral Active, Central Nervous System-Penetrant, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 8200-8215. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01073>
 - [42] Ahn, M., Kim, D., Cho, B.C., Kim, S., Lee, J.S., Ahn, J., *et al.* (2017) Activity and Safety of AZD3759 in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer with CNS Metastases (BLOOM): A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 891-902. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30378-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30378-8)

- [43] Bao, R., Gao, P., Zhang, F., Tong, Z., Yu, H. and Xu, Y. (2016) Abstract 3063: Discovery of a Third-Generation EGFR Inhibitor, Which Is Highly Selective and Potent against both Resistant and Activating EGFR Mutations for NSCLC Therapy. *Cancer Research*, **76**, 3063-3063. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2016-3063>
- [44] Zhang, Y., Zhang, Y., Niu, W., Ge, X., Huang, F., Pang, J., *et al.* (2021) Experimental Study of Almonertinib Crossing the Blood-Brain Barrier in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastasis and Spinal Cord Metastasis Models. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 750031. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750031>
- [45] Lu, S., Wang, Q., Zhang, G., Dong, X., Yang, C., Song, Y., *et al.* (2022) Efficacy of Aumolertinib (HS-10296) in Patients with Advanced EGFR T790M+ NSCLC: Updated Post-National Medical Products Administration Approval Results from the APOLLO Registrational Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 411-422. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.024>
- [46] Lu, S., Dong, X., Jian, H., Chen, J., Chen, G., Sun, Y., *et al.* (2022) AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3162-3171. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02641>
- [47] Li, L. (2022) Two Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Brain Metastasis Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) G719X and L861Q Mutations Benefited from Aumolertinib: Two Cases Report and Review of the Literature. *Heliyon*, **8**, e10407. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10407>
- [48] Shi, Y., Zhang, S., Hu, X., Feng, J., Ma, Z., Zhou, J., *et al.* (2020) Safety, Clinical Activity, and Pharmacokinetics of Alflutinib (AST2818) in Patients with Advanced NSCLC with EGFR T790M Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1015-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.010>
- [49] Shi, Y., Hu, X., Zhang, S., Lv, D., Wu, L., Yu, Q., *et al.* (2021) Efficacy, Safety, and Genetic Analysis of Furmonertinib (AST2818) in Patients with EGFR T790M Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2b, Multicentre, Single-Arm, Open-Label Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 829-839. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30455-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30455-0)
- [50] Shi, Y., Chen, G., Wang, X., Liu, Y., Wu, L., Hao, Y., *et al.* (2022) Central Nervous System Efficacy of Furmonertinib (AST2818) versus Gefitinib as First-Line Treatment for EGFR-Mutated NSCLC: Results from the FURLONG Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 1297-1305. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.1143>
- [51] Cheng, D., Tang, S., Li, D., Zhao, W., Wei, W., Fang, C., *et al.* (2022) Successful Salvage Therapy Using High-Dose Furmonertinib (AST2818) for Non-Small-Cell Lung Cancer after Osimertinib Resistance: A Case Report. *Anti-Cancer Drugs*, **33**, 768-772. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001368>
- [52] Deeks, E.D. (2021) Furmonertinib: First Approval. *Drugs*, **81**, 1775-1780. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01588-w>
- [53] Liu, W., Powell, C.A. and Wang, Q. (2022) Tumor Microenvironment in Lung Cancer-Derived Brain Metastasis. *Chinese Medical Journal*, **135**, 1781-1791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002127>
- [54] Ao, L., Fang, S., Zhang, K., Gao, Y., Cui, J., Jia, W., *et al.* (2022) Sequence-Dependent Synergistic Effect of Aumolertinib-Pemetrexed Combined Therapy on EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Carcinoma with Pre-Clinical and Clinical Evidence. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02369-3>
- [55] Chu, X., Niu, L., Xiao, G., Peng, H., Deng, F., Liu, Z., *et al.* (2022) The Long-Term and Short-Term Efficacy of Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 875488. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.875488>
- [56] Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z. and Wang, Y. (2023) The Blood-Brain Barrier: Structure, Regulation and Drug Delivery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 217. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w>
- [57] Zhong, L., Li, Y., Xiong, L., Wang, W., Wu, M., Yuan, T., *et al.* (2021) Small Molecules in Targeted Cancer Therapy: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
- [58] Pang, L., Gan, J., Tan, J., Huang, Y., Liao, J., Liang, W., *et al.* (2022) Efficacy and Potential Resistance Mechanisms of Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR G719X/L861Q/S768I. *Cancer*, **128**, 3804-3814. <https://doi.org/10.1002/cncr.34451>
- [59] Tamirat, M.Z., Koivu, M., Elenius, K. and Johnson, M.S. (2019) Structural Characterization of EGFR Exon 19 Deletion Mutation Using Molecular Dynamics Simulation. *PLOS ONE*, **14**, e0222814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222814>