

• 肺癌诊疗研究进展专栏-专家论坛 •



陆舜教授,主任医师,博士研究生导师。现任上海市肺部肿瘤临床医学中心主任兼肿瘤科主任,国家科技部重点专项首席专家,国务院特殊津贴获得者,中国抗癌协会肺癌专业委员会主任委员。主要从事肺癌多学科综合治疗的基础与临床研究,聚焦肺癌的精准治疗,贯彻肺癌的单病种多学科管理和个体化治疗措施,对肺癌的早期诊断、综合治疗及转化性研究均有较高造诣。以第一作者或通信作者在 Journal of Clinical Oncology、Clinical Cancer Research 等国际知名期刊发表 SCI 论文 80 余篇。曾获上海市领军人才,上海市医学领军人才,上海市优秀学术带头人,上海市优秀医苑新星,上海市劳动模范等多项荣誉称号。

EGFR 靶向治疗的现状 机遇和挑战

高琳 虞永峰 陆舜

摘要 肺癌是癌症相关死亡的主要原因。目前,肺癌的发病率正在下降,但患者的生存率仍然较低。肺癌中超过 85% 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC),超过 60% 的 NSCLC 表达表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR),该类突变在肺腺癌、女性、亚洲人群和从未吸烟的人群中更常见。EGFR 已成为 NSCLC 的重要治疗靶点,目前已开发出多种靶向药物,包括小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 和单克隆抗体。EGFR-TKIs 现已开发至第四代,并改写了 EGFR 突变型 NSCLC 的诊疗指南。在所有 EGFR 突变中,18 号外显子 (G719A/C)、21 号外显子 (L858R 和 L861Q) 的点突变以及 19 号外显子框内缺失突变 (Exon19 del) 对 TKIs 高度敏感,其中 Exon19 del 敏感性最高。尽管 EGFR 靶向治疗效果显著,但几乎所有患者最终均会产生耐药。最常见的耐药突变是 T790M 突变,其他耐药突变包括 D761Y、T854A 和 L747S 等。本文对近几年 EGFR 靶向治疗的进展进行综述。

关键词 肺癌 表皮生长因子受体 靶向治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.10.075

Current status, opportunities and challenges of EGFR-targeted therapy

Lin Gao, Yongfeng Yu, Shun Lu

Correspondence to: Shun Lu, E-mail: shunlu@sjtu.edu.cn

Department of Lung Tumor Clinical Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

Abstract Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths. Although the current incidence of lung cancer is decreasing, the survival rate of patients remains very low. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 85% of lung cancer cases. Furthermore, in more than 60% of cases, NSCLC expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). Such mutations are more common in people with lung adenocarcinoma, women, Asians, and people who have never smoked. EGFR has become an important therapeutic target for NSCLC, and several targeted drugs, including small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and monoclonal antibodies, have been developed. Fourth-generation EGFR-TKIs have also been developed, and the guidelines for diagnosing and treating patients with EGFR-positive NSCLC have been revised. Among all EGFR mutations, point mutations in exon 18 (G719A/C) and exon 21 (L858R and L861Q) and in-frame deletion mutations in exon 19 (Exon19 del) are highly sensitive to TKIs. Exon19 del is the most sensitive of all mutations. Although EGFR-targeted therapy is very effective for advanced NSCLC, almost all patients eventually develop drug-resistant mutations. The most common drug-resistant mutation is the T790M mutation, and other mutations include D761Y, T854A, and L747S. This study reviews the progress of EGFR-targeted therapy in recent years, particularly in the past year.

Keywords: lung cancer, epidermal growth factor receptor (EGFR), targeted therapy

肺癌已经成为肿瘤死亡的第一大原因^[1]。2000 年以来,DNA 测序技术的进步提高了人们对肺癌的认识。

肺腺癌中最常见的驱动基因是 KRAS(32%)和 EGFR(11%)^[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth

作者单位:上海交通大学附属胸科医院肿瘤科,上海市肺部肿瘤临床医学中心(上海市 200030)

通信作者:陆舜 shunlu@sjtu.edu.cn

factor receptor, EGFR)是酪氨酸激酶受体家族,表达于包括肺癌在内的多种类型的肿瘤。EGFR 通过激活关键的致癌信号通路,包括 Ras-Raf-Mek 和 PI3K-Akt-mTOR,参与肿瘤增殖、侵袭、转移和血管生成^[3]。EGFR 抑制剂的应用明显改善了晚期肺癌患者的生存,并开启了肺癌个体化治疗时代。本文旨在对 EGFR 抑制治疗药物进行综述。

1 现状

1.1 第一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 吉非替尼 在一线治疗中,3 项研究(IPASS, WJTOG3405 和 NEJ002)结果显示:在晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中,与化疗相比,吉非替尼明显改善无进展生存(progression-free survival, PFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR),然而总生存(overall survival, OS)无明显差异^[2]。一项Ⅳ期研究显示,吉非替尼一线治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的中位无进展生存(median PFS, mPFS)为 9.7 个月,ORR 为 50.0%^[2]。CTONG1304 研究^[4]针对既往接受吉非替尼和化疗进展后的 NSCLC 患者,结果提示再次给予吉非替尼仍然有效。

1.1.2 厄洛替尼 厄洛替尼用于 NSCLC 一线治疗的主要证据来自于 ENSURE、OPTIMAL、CTONG 0802 和 EURTAC 研究。与含铂双药化疗相比,厄洛替尼显示出更好的 mPFS 和 ORR,但未显示 OS 获益^[2]。

1.1.3 埃可替尼 埃可替尼是国产的第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),仅在中国人群中进行了研究。CONVINCE 研究证实了在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗中,埃可替尼相比化疗改善了患者的 mPFS^[2]。ICOGEN 研究发现在二线治疗中,埃可替尼相比吉非替尼在 PFS 上显示出非劣效性^[2]。

1.2 第二代 EGFR-TKIs

1.2.1 阿法替尼 阿法替尼在 NSCLC 领域的研究数据主要来自于 LUX 系列研究,包括 LUX-Lung 3/6/7/8 等^[2]。在一线治疗中,阿法替尼显示出优于化疗的 PFS 获益,改善 ORR,提高患者的生存质量,且对 EGFR 罕见突变(如 G719X、S768I、L861Q)效果显著。与吉非替尼或厄洛替尼相比,阿法替尼延长了患者的 PFS 和 OS。LUX-Lung 8 研究奠定了阿法替尼在肺鳞癌中的二线治疗地位。而且在对第一、二代 EGFR-TKIs 耐药的无 T790M 突变患者中,应用阿法替尼仍能取得临床获益。

1.2.2 达克替尼 达克替尼一线治疗晚期 NSCLC 的疗效明显优于吉非替尼,患者 mPFS 为 14.7 个月,中位生存期(median OS, mOS)为 34.1 个月,30 个月 OS 率为

56.2%^[5]。在二线及以上治疗,ARCHER 1009 和 BR.26 研究均发现达克替尼与厄洛替尼具有相似疗效^[2]。

1.3 第三代 EGFR-TKIs

1.3.1 奥希替尼 奥希替尼是一种不可逆的抑制剂,通过位于 ATP 位点的 Cys797 残基与 EGFR 结合。

一线治疗中,FLAURA 研究^[6]发现奥希替尼明显改善患者生存,对比第一代 TKIs,奥希替尼组的 mPFS 为 18.9 个月;两组 ORR 相似,奥希替尼组中位缓解持续时间(median duration of response, mDoR)为 17.2 个月 mOS 为 38.6 个月。治疗 EGFR 罕见突变患者的 mOS 为 8.9 个月,其中 L861Q 患者的 mOS 为 19.3 个月,1 例 19 号外显子插入(19 exon ins)患者治疗后出现长达 16.8 个月的部分缓解(partial response, PR)。该研究中 EGFR 罕见突变人群的临床获益低于敏感突变患者,还需通过进一步前瞻性研究确认。

二线治疗中,AURA 研究^[7]显示,奥希替尼对 EGFR-TKIs 治疗后进展的 T790M 突变患者显著优于化疗,奥希替尼组 ORR 为 62%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 90%,mPFS 为 12.3 个月。

奥希替尼三线治疗 NSCLC 患者同样具有优势,其 mPFS 和 ORR 显著优于多西他赛+贝伐珠单抗^[8]。

1.3.2 阿美替尼 阿美替尼是唯一一个已上市的国产第三代 EGFR-TKIs。本研究组开展的一项Ⅱ期临床研究^[9],阿美替尼治疗经治 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者,结果显示了较佳的临床获益,ORR 为 52%,DCR 为 92%,mPFS 为 11 个月。

1.3.3 其他第三代 EGFR-TKIs 伏美替尼和 abivertinib 是国产的第三代 EGFR TKIs,治疗 T790M 突变患者疗效较好,其中 abivertinib 对无症状的脑转移(brain metastasis, BM)NSCLC 也可以达到良好的效果^[10]。其他高效、选择性第三代 EGFR 抑制剂(如 AZD3759、TAS-121、ASP8273 等)正在研发中。

1.4 第一、二、三代 EGFR TKIs 比较

在疗效方面,不同的第一代药物之间疗效无显著性差异,第二代比第一代药物疗效更佳。与吉非替尼相比,阿法替尼降低了肿瘤进展风险并显著改善了 ORR。第三代药物相对于第一、二代药物显示出更强大的抗肿瘤活性,且对 T790M 突变和 BM 治疗效果更好。

在安全性方面,EGFR-TKIs 的安全性和耐受性均良好。最常见的不良反应(adverse events, AEs)是皮肤和胃肠道反应。第二代药物的 AEs 较第一、三代严重,第三代 TKIs 的 AEs 最少。因此,在临床中除了考虑 TKIs 的疗效外,还需要根据不同药物的 AEs 特征选择 TKIs。

1.5 第四代 EGFR TKIs

EAI045 是首个第四代 EGFR 抑制剂,与 ATP 位点的结合不依赖于 Cys 797,从而克服了 T790M / C797S 突变患者的耐药问题。临床前研究发现, EAI045 与西妥昔单抗治疗 EGFR 三重突变(L858R / T790M C797S)NSCLC 具有明显的协同作用^[11]。

JBj-04-125-02 是在 EAI045 基础上开发的小分子变构抑制剂,抑制活性更强。临床前研究表明, JBj-04-125-02 单药显示较好的肿瘤抑制效果。与 EAI045+西妥昔单抗相比,奥希替尼+JBj-04-125-02 毒性更低,抗肿瘤活性更强^[12]。

布加替尼(brigatinib)是一种选择性的双靶点(ALK/EGFR)抑制剂,对 T790M 获得性耐药突变患者的 ORR 为 25%^[2]。布加替尼联合西妥昔单抗在 EGFR/C797S/T790M 三重突变 NSCLC 患者中显示出不俗效果,因此布加替尼有望克服 C797S 耐药,成为第四代 EGFR-TKIs^[13]。

1.6 EGFR 单克隆抗体

EGFR-TKIs 靶向于 EGFR 受体的胞内结构域,而 EGFR 单抗则结合 EGFR 受体的胞外结构域阻断该信号通路,EGFR 单抗通常与化疗联用。

1.6.1 西妥昔单抗 一线治疗中, LUCAS、SWOG S0342 和 FLEX 等研究显示西妥昔单抗+化疗较单纯化疗或放化疗明显改善患者的 PFS 和 OS^[14]。但在二线及以上治疗中,西妥昔单抗+化疗并未改善生存,且明显增加 AEs^[15]。

1.6.2 necitumumab INSPIRE 研究^[16]发现,化疗+necitumumab 与单化疗在 NSCLC 患者中无明显生存差异。SQUIRE 研究^[17]显示与化疗相比,一线使用昔妥珠单抗+化疗明显改善 IV 期肺鳞癌患者的生存。

1.6.3 panitumumab 对于晚期 NSCLC 患者,与化疗相比,一线使用 panitumumab 联合化疗并不能提高疗效,反而增加了 AEs^[18]。

1.6.4 matuzumab 在晚期 NSCLC 患者中,二线使用 matuzumab+化疗对比单纯化疗,能够改善 ORR 和 mOS,但差异无统计学意义^[19]。

1.6.5 nimotuzumab JapicCTI-090825 研究^[20]中, nimotuzumab+顺铂/长春瑞滨+胸部放疗治疗局部晚期 NSCLC 有效,ORR 为 70%,mPFS 为 11.1 个月。

目前大部分临床研究表明,EGFR 单抗联合化疗是安全的,但生存获益不明显。未来的研究重点在于发掘有效的预测生物标志物从而选择可能获益的人群。

2 机遇

2.1 联合治疗

2.1.1 与抗血管药物联合 与一线使用厄洛替尼单

药相比,厄洛替尼+贝伐珠单抗可以改善 NSCLC 患者的生存,1 年 PFS 率为 55%,但 PFS 获益并未体现在 OS 方面^[2]。RELAY 研究^[21]显示,与单药 TKIs 治疗相比,厄洛替尼+ramucirumab 明显改善 NSCLC 患者的 PFS 和 DCR。阿法替尼+贝伐珠单抗治疗对 EGFR 突变获得性耐药 NSCLC 患者具有良好的临床疗效,DCR 达 90.7%^[22]。

2.1.2 与化疗联合 一线治疗中,与化疗或单药吉非替尼相比,化疗+吉非替尼明显改善了 NSCLC 患者的 PFS 和 OS^[23]。Xu 等^[24]开展的一项针对 EGFR 敏感突变肺腺癌研究中,培美曲塞+卡铂+埃可替尼组的 PFS、ORR 和 DCR 均明显优于埃可替尼单药。二线治疗中,与单化疗相比,吉非替尼+化疗并未改善 NSCLC 患者的 mPFS,且 OS 更差,提示在肿瘤进展后继续在化疗基础上使用第一代 TKIs 可能会导致更差的临床结局^[2]。Yang 等^[25]研究发现,对第一代 TKIs 耐药的患者,继续使用以往 TKIs 药物联合 S1 化疗安全且有效。无论治疗的顺序如何,厄洛替尼+化疗可显著提高患者的生存获益^[26]。

2.1.3 与免疫治疗联合 在晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者中,纳武利尤单抗+厄洛替尼的 ORR 为 15%,24 周 PFS 率为 48%,DoR 最长达 38.2 个月^[27]。虽然免疫治疗+EGFR-TKIs 显示出良好的初步疗效,但 AEs 发生率也更高。因此,除程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)之外的其他生物标志物研究可能有助于选择合适的患者进行联合免疫治疗。

2.1.4 不同 EGFR 抑制剂的联合治疗 一项 I b 期研究^[28]中,阿法替尼+西妥昔单抗对第一代 TKIs 获得性耐药且阿法替尼治疗后再次进展的患者有效,ORR 为 11%,mPFS 为 2.9 个月。

2.1.5 其他联合治疗 厄洛替尼基础上联合抗激素药物福维司群能够改善患者的 PFS 和 OS^[29]。厄洛替尼联合 tivantinib(MET 抑制剂)较厄洛替尼单药相比,改善患者生存,且耐受性更好^[30]。ECOG-ACRIN 1512 研究^[31]中,与单药厄洛替尼相比,卡博替尼单药和厄洛替尼+卡博替尼组的 PFS 均显著提高。

2.2 辅助/新辅助治疗

2.2.1 新辅助治疗 CTONG1104 研究^[32]比较吉非替尼与化疗在术后患者中的疗效。吉非替尼组中位无病生存期(disease-free survival, DFS)明显长于化疗,OS 无明显差异。因此,吉非替尼对 DFS 获益患者的生存优势并未转化为 OS 获益。厄洛替尼将根治性切除率提高至 68.4%,病理学缓解率为 21.1%,ORR 为 42.1%,mDFS 为 10.3 个月,OS 为 51.6 个月^[33]。INN06 研究^[34]中,西妥昔单抗+顺铂+多西他赛治疗组

中 51.3% 患者在术前达到 PR, 8% 患者术后证实为病理完全缓解, mPFS 为 22.5 个月, mOS 未达到, 5 年 OS 率为 58%。

2.2.2 术后辅助治疗 EVAN 研究^[35]显示, 厄洛替尼相比化疗提高了 2 年 DFS 率。SELECT 研究^[36]中, 厄洛替尼组 mDFS 和 mOS 均未达到, 与历史数据相比, 改善了 2 年 DFS 率, 降低了复发率, 且复发后再次接受厄洛替尼治疗的患者能够持久获益。ADAURA 研究^[37]最新结果显示, 奥希替尼 1、2、3 年 DFS 率分别为 97%、89%、79%, 远高于安慰剂组; 肿瘤复发或死亡风险降低 79%, OS 结果值得期待。

3 挑战

3.1 EGFR TKIs 耐药

几乎所有患者在 EGFR-TKIs 治疗后 24 个月内均出现疾病进展。耐药机制包括 EGFR 依赖性和非依赖性耐药。第三代 TKIs 耐药患者中, 约 1/3 是 EGFR 继发性突变, 主要发生在 C797、L718 和 L792 残基上。

3.1.1 EGFR 依赖性耐药 超过 50% EGFR 依赖性耐药由 T790M 突变引起, 奥希替尼是针对 T790M 突变的抑制剂, 而 C797S 点突变是奥希替尼常见耐药突变。布加替尼+西妥昔单抗在 EGFR del19/C797S/T790M 三突变介导的耐药患者中显示出协同作用。EAI045 和 JBJ-04-125-02 是专门针对 C797S 的第四代 EGFR-TKIs。Exon20 ins 是近年来 EGFR 耐药机制的研究热点, amivantamab 在 Exon20 ins 患者中的 ORR 为 36%, DCR 为 67%, mPFS 为 8.3 个月^[38]。其他有效的药物包括波齐替尼、TAK-788 和 luminespib。

3.1.2 EGFR 非依赖性耐药 主要机制是 MET 和 HER2 信号通路的激活, 其他耐药机制包括 PI3K/Akt/mTOR、RAS-MAPK 信号通路紊乱, 上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和小细胞表型转化等。

由本研究组牵头的 I b 期临床研究表明, 奥希替尼+沃利替尼(MET-TKI)对于 MET 扩增患者具有强大的抗肿瘤活性, ORR 为 64%(均为 PR), mPFS 可达 9.1 个月^[39]。卡马替尼+吉非替尼对 EGFR 突变伴 MET 扩增的 NSCLC 患者初步有效, 整体 ORR 为 27%, MET 拷贝数 ≥ 6 患者的 ORR 为 47%^[40]。

3.2 对中枢神经系统转移灶的治疗

与单药埃克替尼相比, 放疗+埃可替尼治疗改善颅内 PFS。埃可替尼的中位颅内 PFS (intracranial PFS, IPFS) 优于全脑放疗+化疗^[41]。与其他 TKIs 相比, 奥希替尼血脑屏障穿透能力更强, 抗中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 肿瘤活性更高, 高剂量 (160 mg) 对 BM 疗效增强, 颅内 ORR 为 70%, 中位

IPFS 为 11.7 个月^[42]。OCEAN 研究^[43]首次探索了 T790M 伴 BM 的患者在接受放疗前给予奥希替尼的疗效, 结果显示脑转移灶缓解率为 70%, 中位 IPFS 为 7.1 个月, 提示该人群在接受脑放疗前接受奥希替尼治疗效果更佳。此外, lazertinib 和阿美替尼也对 BM 显示出临床疗效。

EGFR-TKIs 治疗软脑膜转移 (leptomeningeal metastasis, LM) 患者的数据较少。AURA3 研究^[42]中, 奥希替尼初步显示出活性, 57.1% (4/7) 的 LM 患者治疗有效。

4 结语

在非鳞癌 NSCLC 中, EGFR 突变约占 15%~40%。靶向 EGFR 的治疗包括 EGFR-TKIs 和 EGFR 单抗。EGFR 单抗有潜力成为放疗或化疗增敏剂, 用于治疗 EGFR 突变 NSCLC。EGFR-TKIs 明显改善患者 PFS, 并且较化疗更安全。尽管 EGFR-TKIs 被批准作为 EGFR 突变晚期 NSCLC 的首选治疗方法, 但主要的临床试验并未显示 OS 获益。

对于 EGFR 突变患者而言, TKIs 耐药是一个无法避免的巨大临床挑战。CNS 是最常见的进展部位, 奥希替尼较其他 TKIs 有更好的血脑屏障穿透活性和抗脑转移灶活性。经第一、二代 TKIs 治疗的患者, 高达 50% 会产生 T790M 突变耐药, 奥希替尼在随后的二线治疗中显示出 PFS 获益。除了最常见的 T790M 耐药突变, 其他耐药机制仍需继续探索。为改善 EGFR 突变 NSCLC 患者的预后, 需要针对不同耐药机制研发新的抑制剂, 并探索联合治疗的效果。

参考文献

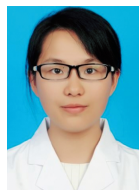
- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] Díaz-Serrano A, Gella P, Jiménez E, et al. Targeting EGFR in lung cancer: current standards and developments[J]. *Drugs*, 2018, 78(9): 893-911.
- [3] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1367-1380.
- [4] Song Y, Wu YL, Cao LJ, et al. Efficacy and safety of gefitinib as third-line treatment in NSCLC patients with activating EGFR mutations treated with first-line gefitinib followed by second-line chemotherapy: a single-arm, prospective, multicenter phase II study (RECHALLENGE, CTONG1304)[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(5):432-439.
- [5] Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2244-2250.
- [6] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.
- [7] Yang JCH, Ahn MJ, Kim DW, 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.
- [8] Nie K, Zhang Z, Zhang C, et al. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 121:5-11.
- [9] Yang JC, Camidge DR, Yang CT, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: a multicenter, open-label, phase 1 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12):1907-1918.
- [10] Wang H, Zhang L, Hu P, et al. Penetration of the blood-brain barrier by avitinib and its control of intra/extra-cranial disease in non-small cell lung cancer harboring the T790M mutation[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122:1-6.
- [11] Wang S, Song Y, Liu D. EA1045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385:51-54.
- [12] To C, Jang J, Chen T, et al. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7):926-943.
- [13] Wang Y, Yang N, Zhang Y, et al. Effective treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR-activating mutation, T790M, and cis-C797S triple mutations by brigatinib and cetuximab combination therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8):1369-1375.
- [14] Takeda M, Nakagawa K. Role of EGFR monoclonal antibodies in the management of non-small cell lung cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(9):792-802.
- [15] Tan PS, Bilger M, de Lima Lopes G, et al. Meta-analysis of first-line therapies with maintenance regimens for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in molecularly and clinically selected populations[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8):1847-1860.
- [16] Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):328-337.
- [17] Ciuleanu T, Socinski MA, Obasaju C, et al. Efficacy and safety of necitumumab continuation therapy in the phase III SQUIRE study of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2):130-138.e2.
- [18] Crawford J, Swanson P, Schwarzenberger P, et al. A phase 2 randomized trial of paclitaxel and carboplatin with or without panitumumab for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(12):1510-1518.
- [19] Schiller JH, von Pawel J, Schütt P, et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage III B/IV non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12):1977-1985.
- [20] Yamamoto N, Harada H, Okamoto I, et al. Phase 2 Study of nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2): 134-141.
- [21] Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12):1655-1669.
- [22] Hata A, Katakami N, Kaji R, et al. Afatinib plus bevacizumab combination after acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: multicenter, single-arm, phase 2 trial (ABC Study)[J]. *Cancer*, 2018, 124(19):3830-3838.
- [23] Han B, Jin B, Chu T, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: a randomized controlled trial[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(6):1249-1256.
- [24] Xu L, Qi Q, Zhang Y, et al. Combination of icotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma in patients with sensitive EGFR mutations: a randomized controlled study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133:23-31.
- [25] Yang L, Yang S, Liu Y, et al. Combination TS-1 plus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of non-small cell lung cancer after progression on first-line or further EGFR-TKIs: a phase II, single-arm trial[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(6):693-698.
- [26] Wu YL, Zhou C, Lu S, et al. Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: crossover extension and post-hoc analysis of the ENSURE study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130:18-24.
- [27] Gettinger S, Hellmann MD, Chow LQM, et al. Nivolumab plus erlotinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9):1363-1372.
- [28] Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al. Continued use of afatinib with the addition of cetuximab after progression on afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib or erlotinib[J]. *Lung Cancer*, 2017, 113:51-58.
- [29] Garon EB, Siegfried JM, Stabile LP, et al. Randomized phase II study of fulvestrant and erlotinib compared with erlotinib alone in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 123:91-98.
- [30] Scagliotti GV, Shuster D, Orlov S, et al. Tivantinib in combination with erlotinib versus erlotinib alone for EGFR-Mutant NSCLC: an exploratory analysis of the phase 3 MARQUEE Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(6):849-854.
- [31] Neal JW, Dahlberg SE, Wakelee HA, et al. Erlotinib, cabozantinib, or erlotinib plus cabozantinib as second-line or third-line treatment of patients with EGFR wild-type advanced non-small cell lung cancer (ECOG-ACRIN 1512): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1661-1671.
- [32] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC: final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):713-722.
- [33] Xiong L, Li R, Sun J, et al. Erlotinib as neoadjuvant therapy in stage III A (N2) mutation-positive non-small cell lung cancer: a prospective, single-arm, phase II study[J]. *Oncologist*, 2019, 24(2):157-164.
- [34] Hilbe W, Pall G, Kocher F, et al. Multicenter phase II study evaluating two cycles of docetaxel, cisplatin and cetuximab as induction regimen prior to surgery in chemotherapy-naïve patients with NSCLC stage I B- III A (INN06-Study)[J]. *PloS one*, 2015, 10(5): e0125364.
- [35] Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in chinese patients with stage III A EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EVAN): a random-

- ised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(11): 863-873.
- [36] Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2):97-104.
- [37] Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- [38] Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-Met bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8):1194-1209.
- [39] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):373-386.
- [40] Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase I b/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor-dysregulated non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31):3101-3109.
- [41] Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):707-716.
- [42] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer: data from a randomized Phase III trial (AURA3)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26):2702-2709.
- [43] Wakuda K, Yamaguchi H, Kenmotsu H, et al. A phase II study of osimertinib for patients with radiotherapy-naïve CNS metastasis of non-small cell lung cancer: treatment rationale and protocol design of the OCEAN study (LOGIK 1603/WJOG 9116L)[J]. *BMC cancer*, 2020, 20(1):370.

(2020-08-22 收稿)

(编辑: 孙悦 校对: 邢颖)



作者简介

高琳 专业方向为胸部肿瘤研究

E-mail: glzp14@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨，以为读者提供高质量的学术内容为己任，邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此，《中国肿瘤临床》编辑部全体人员承担 2021 年第 48 卷第 10 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢，其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下（按姓氏笔画顺序）：

王启鸣	教授	郑州大学附属肿瘤医院
邬麟	主任医师	湖南省肿瘤医院
刘晓晴	主任医师	军事医学科学院附属医院
李锦军	教授	上海肿瘤研究所
吴楠	主任医师	北京大学肿瘤医院
陈克终	副教授	北京大学人民医院
罗达亚	教授	南昌大学基础医学院
郑向前	教授	天津医科大学肿瘤医院
姜达	教授	河北医科大学第四医院
郭朱明	教授	中山大学肿瘤防治中心
郭昌莹	副教授	江西省肿瘤医院
蒋湘俐	副主任医师	天津医科大学肿瘤医院
黑虎	副主任医师	河南省肿瘤医院
蔺强	主任医师	华北石油管理局总医院
薛志强	副教授	解放军总医院