

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的再认识

Recognition on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor(EGFR-TKI) in the Treatment for Brain Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer

FAN Yun

范云

(浙江省肿瘤医院,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,
浙江 杭州 310022)

摘要:脑转移是非小细胞肺癌常见的并发症,目前的标准治疗效果欠佳。近年来,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗非小细胞肺癌脑转移已取得一定疗效。本综述主要从酪氨酸激酶抑制剂治疗脑转移的可能机理、疗效、人群选择及耐药后的处理等方面来阐述酪氨酸激酶抑制剂在脑转移患者中的应用。

关键词:脑转移;癌,非小细胞肺;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R734.2;R739.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)12-0895-06

脑转移是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)常见的并发症,发生率达 25%~40%^[1-3],严重影响了患者的生存质量。目前,脑转移灶的局部治疗方式主要包括手术、全脑放疗(whole brain radiation, WBRT)、立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)及联合治疗。WBRT 是多发脑转移的标准治疗^[4,5],有效率可达 60%,但单纯 WBRT 治疗的患者中位生存时间较短,仅 2.4~4.8 个月^[3,4,6]。NSCLC 脑转移者,大多同时伴有颅外病灶,在控制脑部病灶时仍需系统治疗;多数研究报道在 WBRT 的基础上联合传统化疗药物,如铂类、亚硝脲类、替莫唑胺、紫杉类等并不能有效改善脑转移患者的生存^[7-12]。迫切需要更为有效的全身治疗手段,以确立最佳治疗方式。近年来,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)已成为晚期 NSCLC 的标准二线治疗及 EGFR 突变患者的标准一线治疗,在脑转移患者中亦显示出一定疗效。本综述主要从 TKI 治疗脑转移的可能机理、疗效、人群选择及耐药后的处理等方面来阐述 TKI 在脑转移患者中应用。

1 TKI 治疗脑转移的可能机理

传统化疗药物在脑转移患者中的作用有限。究

其根本,主要是因为大部分化疗药物不能有效穿透血脑屏障,其次,也归因于颅内转移病灶对化疗药物的固有抗拒。吉非替尼、厄洛替尼的分子量较小,分别为 446.90 和 429.90,理论上能穿透血脑屏障。临床前研究显示给健康小鼠口服吉非替尼后,血浆浓度达峰值时,在中枢神经系统可测得 ¹⁴C 放射标记的吉非替尼,但浓度较低,仅为肺组织中的 2%^[13]。类似研究,给健康恒河猴静滴厄洛替尼组织后,在脑脊液中检测得到厄洛替尼,但浓度亦不足血清中的 5%^[14]。实际临床中, Fukuhara 等^[15]曾报道用吉非替尼联合 WBRT 治疗 NSCLC 脑膜转移的 EGFR 19 外显子缺失患者 1 例,发现脑脊液中吉非替尼浓度不到血浓度的 1%(分别为 0.9nmol/L 和 132nmol/L),但吉非替尼治疗依然有效。Zhao 等^[16]报道在 22 例中国的 NSCLC 患者脑脊液中检测吉非替尼的浓度,结果显示,吉非替尼在脑脊液中浓度为(6.2±4.6)mg/ml,血清中浓度为(491.8±184.2)mg/ml,吉非替尼在脑脊液中的穿透率为 1.3%±0.7%;颅内转移患者与无颅内转移患者相比,吉非替尼在前者脑脊液中的穿透率相对较高(分别为 1.46%和 0.95%, $P=0.042$)。该结果可能验证了这样的假设,当发生脑或脑膜转移时,肿瘤新生血管的不完整性、肿瘤水肿等因素可导致血脑屏障的破坏,有助于增加 TKI 在脑脊液中的浓度。厄洛替尼在脑脊液中的浓度,早期 Broniser 等^[17]报道 1 例厄洛替尼联合放疗治疗 8 岁脑胶质瘤的患

收稿日期:2012-09-18

者,厄洛替尼和其代谢产物 OSI-420 在脑脊液中的穿透率分别为 7% 和 9%。Togashi 等^[18]检测 5 例 NSCLC 颅内转移患者的血和脑脊液的厄洛替尼浓度,厄洛替尼和其代谢产物 OSI-420 在脑脊液中的穿透率分别为 5.1% 和 5.8%。Masuda 等^[19]报道厄洛替尼治疗 3 例脑膜转移患者,厄洛替尼在脑脊液中的穿透率为 $6.3\% \pm 6.1\%$ 。是否厄洛替尼在脑脊液中的穿透率要高于吉非替尼?最近, Togashi 等^[20]在 15 例 EGFR 敏感突变的 NSCLC 脑转移患者中,比较吉非替尼与厄洛替尼的脑脊液浓度及穿透率,结果发现吉非替尼脑脊液浓度和穿透率分别为 $(3.7 \pm 1.9) \text{mg/ml}$ [$(8.2 \pm 4.3) \text{nmol/L}$] 和 $1.13\% \pm 0.36\%$,厄洛替尼的脑脊液浓度及穿透率分别为 $(28.7 \pm 16.8) \text{ng/ml}$ [$(66.9 \pm 39.0) \text{nmol/L}$] 和 $2.77\% \pm 0.45\%$;厄洛替尼的脑脊液浓度及穿透率均高于吉非替尼 ($P=0.0008$ 和 $P<0.0001$)。这些研究结果提示,厄洛替尼在脑脊液中的浓度相对较高,更能透过血脑屏障,是否这些差异会转化为两药临床疗效的不同,有待进一步研究。有意思的是,尽管吉非替尼在脑脊液中浓度较低,约 $0.9 \sim 3.7 \text{nmol/L}$,而据报道吉非替尼对 EGFR 突变肿瘤细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $10 \sim 20 \text{nmol/L}$ ^[21],吉非替尼在脑脊液中浓度并未达到其 IC_{50} ;但临床上,常规剂量的吉非替尼治疗 NSCLC 脑转移患者仍然可取得良好疗效,其机理值得探讨。

2 脑转移患者的 EGFR 突变率

多项临床研究已证明,EGFR 突变是 TKI 疗效的预测因子^[22,23]。那么 NSCLC 脑转移患者的 EGFR 突变的情况如何?早在 2006 年 Matsumoto 等^[24]检测 19 例肺腺癌脑转移患者的脑转移灶组织标本时,发现 12 例 (63%) 患者存在 EGFR 突变,6 例在相应的肺原发肿瘤亦发现 EGFR 突变。这个研究结果表明脑转移患者的 EGFR 突变率较高。Eichler 等^[25]回顾性分析 93 例 NSCLC 脑转移患者,44% 患者有 EGFR 突变。2011 年 ASCO 会议上, Li 等^[26]报告了一项评价脑转移患者 EGFR 突变率的研究,共收集 110 例患者,其中 14 例有转移,所有患者均进行 EGFR 突变检测,脑转移者的 EGFR 突变率明显高于无脑转移者,分别为 64% (9/14) 和 31% (30/96) ($P<0.05$)。这些小样本、回顾性的研究显示 NSCLC 脑转移患者

似乎有较高的 EGFR 突变率,这为 TKI 的治疗奠定了基础。

3 TKI 治疗脑转移的临床活性

临床前研究显示在 EGFR 突变的颅内 A431 人表皮样癌的小鼠模型中应用吉非替尼治疗有效^[27]。早期一些个例报道亦证实用 TKI 治疗 NSCLC 脑转移观察到完全缓解及长期缓解的患者^[28-31]。小样本的回顾性研究最初主要是在非选择的人群中进行。意大利学者 Ceresoli 等^[32]报道吉非替尼治疗 41 例非选择的 NSCLC 脑转移患者,部分缓解 (partial response, PR) 4 例 (10%), 疾病稳定 (stable disease, SD) 7 例 (17%), 总疾病控制率 (disease control response, DCR) 27%, 中位无进展生存时间 (progressive-free survival, PFS) 3 个月, 中位的 PR 持续时间 13.5 个月。日本 Hotta 等^[33]回顾性分析吉非替尼治疗的 57 例晚期 NSCLC 患者,其中 14 例有脑转移,结果 6 例 PR (43%), 8 例 SD。国内 Wu 等^[34]报道吉非替尼治疗 40 例脑转移患者,总的疾病缓解率 (overall response rate, ORR) 32%, DCR 77%, mPFS 9 个月,总生存 (overall survival, OS) 15 个月。上述 3 项研究结果显示,吉非替尼治疗非选择的 NSCLC 脑转移患者,东西方人群存在疗效上的差异,其原因可能在于东亚人群有较高的 EGFR 突变率。那么对于选择性的脑转移患者,TKI 的疗效如何? Kim 等^[35]报道,吉非替尼或厄洛替尼治疗 23 例无症状脑转移的不吸烟腺癌患者,未经化疗或 WBRT 治疗,结果颅内病灶 PR 率 74%, mPFS 和 OS 分别为 7.1 个月和 18.8 个月。近期的研究更集中在 EGFR 有突变的脑转移人群。西班牙 Porta 等^[36]回顾性分析厄洛替尼治疗 69 例脑转移患者,其中 17 例存在 EGFR 突变,突变患者与野生型患者相比, ORR 分别为 82.4% 与 0 ($P<0.001$), 颅内病灶进展时间分别为 11.7 个月与 5.8 个月 ($P<0.005$), OS 分别为 12.9 个月与 3.1 个月 ($P<0.001$), 结果证明厄洛替尼对 EGFR 有敏感突变的脑转移患者有效。国内吴一龙等^[37]在 2011 年 ASCO 会议上报道厄洛替尼二线治疗 NSCLC 无症状脑转移的一项 II 期研究, 48 例均为腺癌或 EGFR 突变患者, ORR 56.3%, 总 mPFS 10.1 个月, EGFR 突变患者的 mPFS 23.2 个月, 野生型者 mPFS 8.2 个月

($P=0.06$), 1 年生存率 74%。最近韩国 Park 等^[38]报道吉非替尼或厄洛替尼治疗 28 例存在 *EGFR* 敏感突变的脑转移患者, ORR 83%, DCR 93%, mPFS 6.3 个月, OS 15.9 个月。综上所述研究, 我们不难发现, 对 *EGFR* 突变的 NSCLC 脑转移患者, 单纯 TKI 治疗有较好的疗效, ORR 可达 56%~83%, PFS 在 6~23 个月, OS 长达 12.9~15.9 个月; 而据历史资料报道, 单纯 WBRT 治疗脑转移患者的 ORR 虽在 60% 左右, 但 PFS 仅 2.4~4.8 个月^[3-6]。对 *EGFR* 突变的多发脑转移患者来说, TKI 治疗的疗效要超越目前的标准治疗 WBRT, WBRT 的优先选择地位已受到挑战; 是否 TKI 会取代 WBRT, 作为 *EGFR* 突变的多发脑转移患者的一线治疗, 还需要前瞻性的随机、对照研究。

4 TKI 联合 WBRT

临床前研究显示在包括 NSCLC 的各种癌细胞株中, 吉非替尼有放疗增敏作用^[39]。周翔等^[40]报道体外实验显示吉非替尼与放射线联合可以明显提高 A549 细胞的凋亡率。Lind 等^[41]报道了厄洛替尼同步联合 WBRT 治疗多发脑转移患者的 I 期临床研究, 11 例患者耐受性良好, 颅内病灶控制较好, 仅 1 例患者出现颅内进展, 中位 OS 133d。Gow 等^[42]回顾性分析 63 例肺腺癌脑转移患者, 均接受 WBRT 治疗, 46% 的患者 WBRT 治疗有效, 其中, 存在 *EGFR* 突变和接受 TKI 治疗是 WBRT 治疗有效的独立预后因素。马胜林等^[43]报道吉非替尼联合 WBRT 治疗脑转移患者的 II 期研究, 21 例患者中, 完全缓解率 19%, ORR 81%, DCR 95.2%, mPFS 和 mOS 分别为 10 个月和 13 个月, 吉非替尼联合 WBRT 治疗脑转移, 疗效及耐受性均良好。但该研究仅为单臂研究, 未对患者进行 *EGFR* 基因检测。是否 TKI 联合 WBRT 要好于单纯的 TKI 或 WBRT? 目前已在进行的 II 期随机试验 TACTIC 研究, 比较 WBRT 联合厄洛替尼与单纯 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移, 其结果将会部分回答这个问题。关于 TKI 与 WBRT 是否需要联合、如何联合非常值得进一步探讨, 笔者认为, 对 *EGFR* 突变的多发脑转移患者, TKI 应作为首选治疗, WBRT 可作为颅内病灶进展时的补充治疗, 从获益/毒性比来说, 不失为一种值得尝试的治疗模式; 对

EGFR 突变的单发脑转移患者, 手术或 SRS 与 TKI 的同步或序贯联合可能将取得最好的疾病控制。

5 TKI 耐药后治疗

对 NSCLC 脑转移患者, TKI 治疗后出现颅内病灶的进展, 可能有两个方面的因素, 其一, 颅内病灶对 TKI 产生了耐药性; 其二, 在脑脊液中 TKI 药物浓度过低。2012 年 ASCO 会议上 Hata 等^[44]报道当 NSCLC 患者接受 TKI 治疗产生获得性耐药时进行再次活检, 发现 21 例中枢神经系统转移患者中仅 2 例 (10%) 出现 T790M 突变, 而其他部位进展患者, T790M 突变的发生率为 38% ($P=0.0225$), 故研究者认为颅内病灶的进展更多在于 TKI 在颅内的渗透不足。解决方法着重在如何进一步改善颅内病灶的 TKI 暴露率。一种方法采用原药加量, Jakman 等^[45]报道 1 例晚期 *EGFR* 突变 NSCLC 接受吉非替尼治疗, 发现颅内转移后予 WBRT 治疗及吉非替尼加量至 500mg/d, 此时, 脑脊液中吉非替尼浓度为 6.2nmol/L; 当颅内病灶再次进展时, 再加量, 最大至 1 250mg/d, 相应地, 血和脑脊液中浓度增高至 3 730nmol/L 和 39.3nmol/L, 在此剂量水平, 患者脑脊液中吉非替尼浓度才达到其 IC_{50} ; 每一次加量, 在影像学、细胞学及患者的症状改善上均看到疗效。Yi 等^[46]报道 2 例在吉非替尼治疗过程中出现脑膜转移的患者, 吉非替尼加量至 500mg/d 和 750mg/d 时, 患者又取得疾病缓解。有创意的是, Grommes 等^[47]报道的厄洛替尼大剂量脉冲式 (1 次/周) 给药方法, 当厄洛替尼常规剂量治疗失败时, 采用厄洛替尼脉冲式 (1 500mg/周) 给药治疗, 共入组 9 例 *EGFR* 突变患者, 结果 ORR 67%, 至颅内病灶进展时间 2.7 个月, OS 12 个月, 患者耐受性良好。鉴于厄洛替尼较吉非替尼有更高的血浓度及脑脊液浓度, 另一种方法是在吉非替尼耐药后换用厄洛替尼。Hata 等^[48]报道 1 例吉非替尼、WBRT 及标准剂量厄洛替尼治疗失败的脑转移患者, 用厄洛替尼 300mg/d 治疗, 取得症状及影像学上的缓解。Masuda 等^[49]报告 3 例 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 患者, 在吉非替尼治疗中出现脑膜转移, 换用厄洛替尼治疗后均出现了临床改善。这些病例及小样本的研究表明在 TKI 治疗中出现颅内病灶进展的患者继续 TKI 治疗可能会有效, 但需要 TKI 有

更高的血脑屏障穿透率及脑脊液中浓度,这需要通过药物加量及换药才能达到。

当颅内病灶产生获得性耐药时,如未行颅内局部治疗,可加用 WBRT 和/或 SRS 治疗。新的靶向药物,如 EGFR 的不可逆抑制剂、c-Met 抑制剂等对脑转移的治疗尚处于探索阶段。EGFR 的不可逆抑制剂阿法替尼(BIBW2992)的 I 期临床研究中,有 1 例脑转移患者经治疗出现脑部病灶缩小^[49]。

6 TKI 的中枢神经系统转移预防作用

TKI 的分子量小,能透过血脑屏障,对 EGFR 突变患者有很好的疗效;而晚期 NSCLC 患者的脑转移比例可高达 40%,在 TKI 治疗中,能否预防中枢神经系统发生转移呢?最近 Heon 等^[50]报道了一项回顾性研究,154 例晚期 EGFR 突变的 NSCLC 中,接受 TKI 治疗 101 例,接受化疗 54 例,诊断时两组各有 24%和 22%的患者合并脑转移,中位随访 25 个月,TKI 组和化疗组出现中枢神经系统病灶进展的比率分别为 33%和 48%,1、2 年的累积中枢神经系统病灶进展率分别为 TKI 组 6%和 21%,化疗组 19%和 32%,TKI 组的中枢神经系统病灶进展率明显低于化疗组($P=0.026$)。研究者认为 TKI 可能对中枢神经系统转移有预防作用。其结论的可靠性,尚需要其他研究来验证。

7 结 语

目前的标准治疗对于 NSCLC 脑转移患者疗效欠佳,TKI 的出现部分改善了这种状况。对 EGFR 突变或不吸烟、腺癌的脑转移患者,TKI 治疗有很高的缓解率,能明显改善患者的 PFS 和 OS,较快缓解症状,对这部分患者,笔者认为应优先选择 TKI 的治疗,同步联合 WBRT 能否进一步改善疗效,尚需临床验证;但基于获益/毒性比及全局观念,在颅内病灶进展时再予 WBRT,亦未尝不可。对具有手术及 SRS 适应证的脑转移患者,局部治疗仍为第一选择,序贯应用 TKI,可能会延长生存。对 TKI 治疗中出现中枢神经系统进展的患者,再加量或换用 TKI,提高脑脊液中的药物浓度,可能会对一些患者有帮助。至于 TKI 的应用能否预防晚期 NSCLC 出现脑转移,

或许有些意义。对 NSCLC 脑转移患者,TKI 治疗的合适人群、是否需要局部治疗的联合、如何结合现有的治疗手段等问题,亟需大样本、随机对照研究来解答。

参考文献:

- [1] Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases[J]. Arch Neurol, 1988, 45(7):741-744.
- [2] Patchell RA. Brain metastases[J]. Neurol Clin, 1991, 9(4): 817-824.
- [3] Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25):6207-6219.
- [4] Khuntia D, Brown P, Li J, et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(8):1295-1304.
- [5] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. J Neurooncol, 2010, 96(1):17-32.
- [6] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases[J]. Oncologist, 2007, 12(7):884-898.
- [7] Guerrieri M, Wong K, Ryan G, et al. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2004, 46(1):107-111.
- [8] Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study[J]. Neurosurgery, 1991, 28(2):201-205.
- [9] Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, et al. Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. Oncology, 2003, 64(1): 28-35.
- [10] Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases[J]. J Clin Oncol, 2002, 20 (17):3644-3650.
- [11] Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(1):185-191.
- [12] Chua D, Krzakowski M, Chouaid C, et al. Whole-brain radiation therapy plus concomitant temozolomide for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung-

- cancer: a randomized, open-label phase II study[J]. Clin Lung Cancer, 2010, 11(3):176–181.
- [13] McKillop D, Hutchison M, Partridge EA, et al. Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man[J]. Xenobiotica, 2004, 34(10):917–934.
- [14] Meany HJ, Fox E, McCully C, et al. The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite (OSI-420) after intravenous administration of erlotinib in non-human primates [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(3):387–392.
- [15] Fukuhara T, Saijo Y, Sakakibara T, et al. Successful treatment of carcinomatous meningitis with gefitinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a mutated EGFR receptor gene [J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 214 (4):359–363.
- [16] Zhao J, Chen M, Zhong W, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2012, Jul 28. [Epub ahead of print]
- [17] Broniscer A, Panetta JC, O'Shaughnessy M, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (5):1511–1515.
- [18] Togashi Y, Masago K, Fukudo M, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(7): 950–955.
- [19] Masuda T, Hattori N, Hamada A, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(6):1465–1469.
- [20] Togashi Y, Masago K, Masuda S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, Jul 18. [Epub ahead of print]
- [21] Mukohara T, Engelman JA, Hanna NH, et al. Differential effects of gefitinib and cetuximab on non-small-cell lung cancers bearing epidermal growth factor receptor mutations[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(16):1185–1194.
- [22] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10):947–957.
- [23] Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EORTC) phase III randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl):7503.
- [24] Matsumoto S, Takahashi K, Iwakawa R, et al. Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2006, 119(6):1491–1494.
- [25] Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(11): 1193–1199.
- [26] Li Z, Lu J, Zhao Y, et al. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastases [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl):e18065.
- [27] Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, et al. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11):3496–3502.
- [28] Popat S, Hughes S, Papadopoulos P, et al. Recurrent responses to non-small cell lung cancer brain metastases with erlotinib[J]. Lung Cancer, 2007, 56(1):135–137.
- [29] Lai CS, Boshoff C, Falzon M, et al. Complete response to erlotinib treatment in brain metastases from recurrent NSCLC[J]. Thorax, 2006, 61(1):91.
- [30] Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones DV Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(31):5024–5026.
- [31] Gounant V, Wislez M, Poulot V, et al. Subsequent brain metastasis responses to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a patient with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 58(3):425–428.
- [32] Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial [J]. Ann Oncol, 2004, 15 (7): 1042–1047.
- [33] Hotta K, Kiura K, Ueoka H, et al. Effect of gefitinib (Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2004, 46(2): 255–261.
- [34] Wu C, Li YL, Wang ZM, et al. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain[J]. Lung Cancer, 2007, 57(3):359–364.
- [35] Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor

- receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3):351–354.
- [36] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3):624–631.
- [37] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al. A phase II study (CTONG0803) of erlotinib as second-line treatment in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with asymptomatic brain metastases (BM) after first-line chemotherapy (CT)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl):7605.
- [38] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. *Lung Cancer*, 2012, Jun 5.[Epub ahead of print]
- [39] Bianco C, Tortora G, Bianco R, et al. Enhancement of antitumor activity of ionizing radiation by combined treatment with the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa)[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(10):3250–3258.
- [40] 周翔, 许亚萍, 马胜林, 等. 吉非替尼对肺肺癌 A549 细胞系的放射增敏作用[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(11): 814–818.
- [41] Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, et al. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5):1391–1396.
- [42] Gow CH, Chien CR, Chang YL, et al. Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1):162–168.
- [43] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and gefitinib in a Chinese population [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2):198–203.
- [44] Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to EGFR TKI: comparison between T790M mutation-positive and -negative populations [J]. *J Clin Oncol* 2012, 29(Suppl):7528.
- [45] Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4517–4520.
- [46] Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(1):80–84.
- [47] Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, et al. “Pulsatile” high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(12):1364–1369.
- [48] Hata A, Kaji R, Fujita S, et al. High-dose erlotinib for refractory brain metastases in a patient with relapsed non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3):653–654.
- [49] Yap TA, Vidal L, Adam J, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25):3965–3972.
- [50] Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, et al. The Impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, Jul 19. [Epub ahead of print]