

伏美替尼治疗 *EGFR* 基因突变非小细胞肺癌的研究进展^Δ

顾航焯*, 吕 晴, 陈 永[#](广东药科大学附属第一医院临床药学重点专科, 广州 510000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)14-1788-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.23



摘要 肺癌以非小细胞肺癌(NSCLC)为主,而NSCLC常伴有表皮生长因子受体(*EGFR*)基因突变。目前,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(*EGFR*-TKI)是一线治疗*EGFR*基因突变NSCLC的优选方案。伏美替尼是国内第2个上市的由我国自主研发的第三代*EGFR*-TKI。本文综述结果显示,伏美替尼具有双重活性、强抑瘤性、高选择性和高安全性等特点,对*EGFR*敏感突变、*EGFR* 20号外显子T790M耐药突变、*EGFR* 20号外显子插入突变以及中枢神经系统转移NSCLC患者疗效确切,且其相关临床试验均仅入组我国患者,对我国NSCLC患者的治疗更具指导意义。

关键词 伏美替尼;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;非小细胞肺癌;突变;有效性;安全性

Research progress of furmonertinib for *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

GU Hangye, LYU Qing, CHEN Yong (Key Specialty of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT Lung cancer is mainly non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC is often associated with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene mutations. Currently, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (*EGFR*-TKI) are the preferred first-line treatment option for *EGFR*-mutated NSCLC. Furmonertinib is the second third-generation *EGFR*-TKI marketed in China, which is developed independently by China. In this review, it is found that furmonertinib has dual activity, strong tumor suppression, high selectivity, and high safety profile, and is effective in the treatment of *EGFR*-sensitive mutation, *EGFR* exon 20 T790M resistance mutation, *EGFR* exon 20 insertion mutation, and central nervous system metastasis NSCLC, and its relevant clinical trials are only enrolled in Chinese patients, which is more guidance for Chinese NSCLC patients in China.

KEYWORDS furmonertinib; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitors; non-small cell lung cancer; mutations; efficacy; safety

国家癌症中心在2022年发布的全国癌症报告显示,肺癌病例占中国新发癌症病例和癌症病死病例的20.4%和27.2%,是发病率和病死率均位居首位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者约占肺癌的80%~85%^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变是NSCLC中最常见的突变类型,超过40%中国NSCLC患者伴有*EGFR*基因突变^[2-3]。*EGFR*基因突变主要发生在18~21号外显子的酪氨酸激酶域上,其中19号外显子缺失(19Del)突变和21号外显子L858R(21L858R)突变为敏感突变,约占所有*EGFR*基因突变的85%~90%;其余

10%~15%被称为罕见突变^[4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, *EGFR*-TKI)主要通过与酪氨酸激酶域中的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争性结合来抑制*EGFR*的自身磷酸化,进而抑制*EGFR*信号通路的传导,阻止肿瘤细胞的增殖及转移^[5-6]。目前根据药物作用位点及结合特点的差异可将*EGFR*-TKI分为三代。伏美替尼是国内第2个上市的由我国自主研发的第三代*EGFR*-TKI。2021年3月3日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准伏美替尼用于二线治疗携带*EGFR* 20号外显子T790M(T790M)耐药突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者;2022年6月29日, NMPA批准伏美替尼用于一线治疗携带*EGFR* 19Del或21L858R的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。本文综述了伏美替尼治疗*EGFR*基因突变NSCLC的作用机制、药代动力学、临床疗效及安

^Δ 基金项目 中央财政医疗服务与保障能力提升补助资金资助项目(No.Z155080000004)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学与应用。E-mail: 1846308748@qq.com

[#] 通信作者 副主任药师,硕士生导师。研究方向:药事管理、临床药学。E-mail: Puple2000@163.com

全性等方面的研究进展,以期为伏美替尼的临床合理使用及其开展后续研究提供参考。

1 伏美替尼的作用机制

EGFR 基因突变是中国 NSCLC 患者的常见突变类型,约半数的患者显示出 *EGFR* 活性增强,增强的 *EGFR* 信号通过激活与细胞增殖、侵袭、血管生成、转移和死亡抑制等密切相关的信号通路,来促进细胞增殖和肿瘤生长^[7]。*EGFR*-TKI 可以抑制 *EGFR* 的自身磷酸化,阻止肿瘤的进展,而伏美替尼正是针对 *EGFR* 基因突变开发的第三代 *EGFR*-TKI。如图 1 所示,伏美替尼的结构式与目前指南首选推荐的第三代 *EGFR*-TKI 奥希替尼的结构式非常相似,但伏美替尼基于奥希替尼的结构进行了修饰,引入了强疏水性三氟乙氧基吡啶结构,这一结构可与 ATP 结合区域中由 L792 和 M793 等残基组成的疏水口袋结合,不仅增强了伏美替尼与 *EGFR* 的结合活性和激酶选择性,而且还改善了伏美替尼的代谢特性,抑制了非选择性代谢物的形成。伏美替尼在人体中的主要活性代谢产物为 AST5902,其由侧链的 *N*-去甲基化代谢产生,表现出与伏美替尼原型相似的抑瘤活性和选择性,两者均可通过不饱和丙烯酰胺键不可逆地与 *EGFR* 结合,具有双重活性和强抑瘤性;此外,两者均具有高选择性,对野生型 *EGFR* 编码产物的亲和力较低,可将野生型 *EGFR* 编码产物的抑制作用降至最低,减少相关副作用发生,提高安全性^[8]。

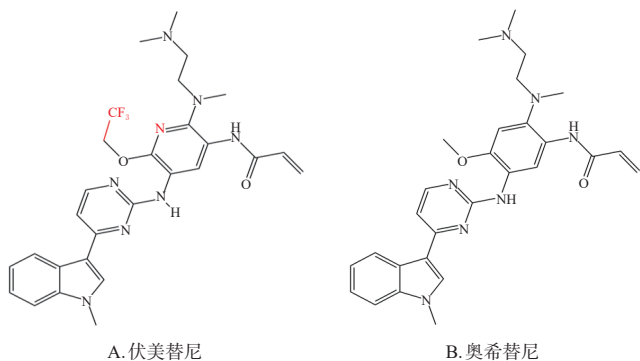


图 1 伏美替尼和奥希替尼的化学结构式

2 伏美替尼的药代动力学

伏美替尼及其活性代谢产物 AST5902 的药代动力学数据来自多项临床试验。NSCLC 患者在 20~240 mg/d 剂量范围内,伏美替尼的药峰浓度 (peak concentration, c_{\max}) 和曲线下面积 (area under the curve, AUC) 增加比例略小于给药剂量的增加比例,而 AST5902 的 c_{\max} 和 AUC 增加比例则近似于给药剂量的增加比例^[8]。当给药剂量为 80 mg/d,每天给药 1 次时,伏美替尼和 AST5902 分别于 7 d 和 14 d 后基本达到稳态血药浓度,均值分别为

1 030、762 ng·h/mL^[8]。NSCLC 患者单次口服给药后,伏美替尼的中位达峰时间为 4 h,血浆消除半衰期约为 56 h;而 AST5902 的中位达峰时间为 7~10 h,血浆消除半衰期约为 82 h^[8]。与空腹给药相比,高脂高热饮食后服药,伏美替尼的 c_{\max} 升高约 53%,AUC 增加约 32%,达峰时间无明显改变;而 AST5902 的 c_{\max} 降低约 20%,AUC 降低约 8%,达峰时间提前约 2 h^[8]。伏美替尼在人体内清除的主要途径是通过粪便中的胆汁排泄原型药物及代谢产物完成的^[9]。Zhu 等^[10]研究了利福平[细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 强诱导剂]对伏美替尼和 AST5902 在健康志愿者体内药代动力学的影响,发现利福平对伏美替尼及 AST5902 的药代动力学有显著影响,在伏美替尼治疗过程中应避免联合使用 CYP3A4 强诱导剂。Heng 等^[11]评估了伊曲康唑 (CYP3A4 强抑制剂) 对伏美替尼药代动力学的影响,发现 80 mg/d 伏美替尼联用 400 mg/d 伊曲康唑可使伏美替尼及 AST5902 的总暴露量有一定程度的增加,但仍在安全耐受范围内。

3 伏美替尼的临床疗效及安全性研究

3.1 I 期临床试验

伏美替尼治疗我国 *EGFR* T790M 耐药突变晚期 NSCLC 患者的 I 期临床试验^[8]结果显示,在剂量递增期试验 (NCT02973763) 中,共有 14 例患者接受了伏美替尼的治疗,给药剂量为 20、40、80、160、240 mg/d,伏美替尼从 20 mg/d 递增至 240 mg/d 均未出现剂量限制性毒性事件,也未达到最大耐受剂量,安全性良好;在剂量扩展期试验 (NCT03127449) 中,共有 116 例患者,每天接受 1 次伏美替尼治疗,由于治疗相关的不良事件而导致剂量降低的 4 名患者中有 3 名来自 160 mg 和 240 mg 剂量组,根据总生存期、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 数据可知,80 mg 及以上剂量组比 40 mg 剂量组的作用时间更长,但高于 80 mg 剂量组无法进一步显著提高 NSCLC 患者的抗肿瘤活性。基于伏美替尼长期治疗的益处和风险评估,后续 II 和 III 期临床试验选择 80 mg 作为日剂量,以最大限度地提升患者的治疗效益并将安全风险降到最低。

3.2 II 期临床试验

基于 I 期临床试验的良好结果,伏美替尼治疗我国 *EGFR* T790M 耐药突变晚期 NSCLC 患者的 II 期临床试验 (NCT03452592)^[12]结果显示,在疗效方面,220 例患者接受了伏美替尼 80 mg/d 的治疗,他们的中位 PFS、客观缓解率 (objective remission rate, ORR) 和 DCR 分别为 9.6 个月、74.1% 和 93.6%,显示出良好的疗效;此外,对于纳

入试验中的29例可评估的中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移NSCLC患者, ORR、DCR分别为66%、100%,表明伏美替尼在CNS转移NSCLC患者中也取得了较优的疗效。在安全性方面, 26%的患者发生了 ≥ 3 级不良事件, 其中11%与治疗相关, 各单项 ≥ 3 级治疗相关不良事件发生率均不高于1%; 治疗相关腹泻和皮疹发生率较低, 分别为5%和7%, 均为1~2级; 其他常见的治疗相关不良事件包括 γ -谷氨酰转移酶升高、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高、低钠血症、高血压、肺部感染、高镁血症、心包积液等^[13], 未发现预期外的特殊不良事件。基于I、II期临床试验优异的研究成果, NMPA批准了伏美替尼上市用于二线治疗携带EGFR T790M耐药突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。

3.3 III期临床试验

FURLONG研究(NCT03787992)^[14]是旨在比较伏美替尼与吉非替尼一线治疗EGFR敏感突变(19Del或21L858R)的局部晚期或转移性NSCLC患者疗效及安全性的III期临床研究, 共有358例我国晚期EGFR基因突变NSCLC患者, 被1:1随机分配接受伏美替尼80 mg/d或吉非替尼250 mg/d治疗。结果显示, 伏美替尼一线治疗我国晚期EGFR基因突变NSCLC患者可带来20.8个月的中位PFS, 相比吉非替尼组的11.1个月延长了9.7个月; 此外, 伏美替尼组患者的缓解持续时间(19.7个月 vs. 11个月)和达峰时间(20.9个月 vs. 11.2个月)均明显优于吉非替尼组, 但ORR(89% vs. 84%)、DCR(96% vs. 93%)、缓解深度(depth of response, DepOR)(61.1% vs. 55.9%)在两组间差异不显著, 伏美替尼的疗效总体优于吉非替尼。在安全性方面, 伏美替尼组患者的中位药物暴露时间(18.3个月 vs. 11.2个月)比吉非替尼组更长, 但 ≥ 3 级不良事件在伏美替尼组患者中的发生率(11% vs. 18%)却低于吉非替尼组, 两组患者严重不良事件发生率均为6%, 治疗中断率分别为3%和2%; 伏美替尼组患者最常见的不良事件为ALT升高(28.1%)、AST升高(26.4%)、腹泻(27.0%)、皮疹(17.4%), 这些不良事件的发生率均低于吉非替尼组(60.9%、55.3%、35.8%、40.2%), 提示伏美替尼的安全性优于吉非替尼。基于该III期临床研究的结果, NMPA批准了伏美替尼用于一线治疗携带EGFR 19Del或21L858R突变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。

2022年, 美国临床肿瘤学会公布了FURLONG研究中基线伴有CNS转移的NSCLC患者数据分析结果, 其

中伏美替尼组和吉非替尼组的CNS中位PFS分别为20.8个月和9.8个月, CNS ORR分别为91%和65%, CNS中位DepOR分别为61%和40%, CNS DepOR的最小二乘均值分别为62%和39%。与吉非替尼相比, 伏美替尼一线治疗EGFR基因突变伴CNS转移的NSCLC患者在CNS PFS、CNS ORR和CNS DepOR方面显示出更好的疗效^[15]。

此外, 在接受根治性切除或不伴辅助化疗后的EGFR基因突变阳性II-III A期NSCLC患者中比较伏美替尼与安慰剂的疗效和安全性的III期临床研究(FORWARD, NCT04853342)正在开展, 伏美替尼目前在临床研究中所展示的疗效及安全性能否使其在FORWARD研究中有更佳的表现值得期待。

3.4 其他临床试验

EGFR 20号外显子插入(20ins)突变是仅次于19Del和21L858R这两类突变之后的EGFR第三大突变类型^[16], 然而化疗及现有的EGFR-TKI对于大多数EGFR 20ins突变的疗效都不太理想。一项评估伏美替尼对EGFR 20ins突变晚期NSCLC患者的临床疗效及安全性的I b期研究(FAVOUR, NCT04858958)^[17]的初步数据显示, 伏美替尼240 mg一线治疗EGFR 20ins突变晚期NSCLC患者的ORR为60%, DCR为100%。在安全性方面, 初治10例患者的安全性、耐受性良好, 未发生 ≥ 3 级不良事件; 发生率较高的不良事件是腹泻, 其中有1例患者发生2级腹泻后导致药物中断, 暂停治疗6 d后患者恢复了伏美替尼240 mg治疗; 研究中没有患者需要减量或终止治疗。基于临床前数据和I b期研究的初步结果, 伏美替尼对EGFR 20ins突变NSCLC患者显示出了一定的抗肿瘤疗效及安全性。

4 我国上市的第三代EGFR-TKI间比较

除了伏美替尼以外, 在我国获批上市的第三代EGFR-TKI还有奥希替尼和阿美替尼, 这三种EGFR-TKI在EGFR基因突变晚期NSCLC治疗中均获得了EGFR敏感突变晚期NSCLC一线治疗以及EGFR T790M耐药突变晚期NSCLC二线/后线治疗的适应证。

在疗效方面, FLAURA^[18-19]、AENEAS^[20]、FURLONG^[14]3个III期临床研究结果显示在EGFR基因突变NSCLC患者的一线治疗中, 伏美替尼、奥希替尼、阿美替尼的疗效均明显优于吉非替尼, 且在CNS转移NSCLC患者中优势十分明显, 其中, 伏美替尼具有最佳的中位PFS, 首次让第三代EGFR-TKI单药一线治疗在III期临床研究中的中位PFS超过20个月(表1)。

表1 我国上市的第三代EGFR-TKI治疗EGFR基因突变NSCLC的疗效及安全性数据

指标	奥希替尼		阿美替尼	伏美替尼
	FLAURA研究	FLAURA研究(中国)	(AENEAS研究)	(FURLONG研究)
患者例数	556	136	429	357
疗效指标				
中位PFS(95%CI)/月	18.9(15.2~21.4)	17.8(13.6~20.7)	19.3(17.8~20.8)	20.8(17.8~23.5)
ORR(95%CI)/%	80(75~85)	NR	73.8(67.4~79.6)	89(83~93)
DCR(95%CI)/%	97(94~99)	NR	93(88.7~96.0)	96(91~98)
安全性指标(发生率)/%				
≥3级不良事件	34.0	53.5	36.4	11.2
皮疹	57.7	36.6	23.4	17.4
腹泻	57.7	23.9	16.4	27
白细胞减少	NR	40.9	23.8	15.2
血小板减少	NR	28.2	22	9
贫血	12.2	38	20.1	9
ALT升高	6.5	8.5	29.4	28.1
AST升高	9.3	15.5	29.9	26.4
QT间期延长	10	8.5	10.7	9
间质性肺炎	4	2.8	0.9	0.6
CPK升高	NR	NR	35.5	3.9

NR:未报道;CPK:肌酸磷酸激酶。

在安全性方面,伏美替尼、奥希替尼、阿美替尼一线治疗EGFR敏感突变NSCLC的不良事件谱总体相似,但在发生率和严重程度存在差异,其中,伏美替尼的腹泻及肝功能指标(ALT、AST)异常的发生率较高,但其他不良事件的发生率在上述3个EGFR-TKI间均最低^[14];奥希替尼在我国人群中的常见不良事件除了皮疹、腹泻外还有白细胞和血小板减少、贫血、间质性肺炎等^[18-19];阿美替尼发生率最高的不良事件是血液肌酸磷酸激酶(creatin kinase, CPK)升高^[20](表1)。

对于EGFR 20ins突变NSCLC患者,伏美替尼公布的临床前数据和I b期研究结果显示,接受伏美替尼240 mg/d治疗,ORR为60%,DCR为100%,未发生≥3级不良事件,提示高剂量伏美替尼对于EGFR 20ins突变NSCLC患者疗效和安全性均良好^[17];奥希替尼的疗效不甚理想,前瞻性研究结果显示,奥希替尼80 mg/d的剂量未带来良好的抗肿瘤活性,ORR为0,中位PFS为3.5~3.8个月^[21-22],当剂量提升至160 mg/d后,ORR达到24%~28%,中位PFS达到6.8~9.6个月,但不良事件发生率较高^[23-24];阿美替尼目前尚无前瞻性研究数据公布。基于上述结果,2022年第三代EGFR-TKI治疗EGFR基因突变NSCLC的专家共识^[25]推荐,在EGFR 20ins突变晚期NSCLC患者标准化疗后,优先选择伏美替尼进行后续治疗(共识等级:2A级)。

无论是伏美替尼获批二线治疗EGFR T790M耐药突变局部晚期或转移性NSCLC适应证所基于的II期注册临床研究,还是获批一线治疗EGFR敏感突变局部晚期或转移性NSCLC适应证所基于的FURLONG研究,

以及针对EGFR 20ins突变晚期NSCLC治疗的FAVOR研究,伏美替尼的疗效和安全性数据结果均优于同类药物研究数据。值得注意的是,虽然奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼分别与第一代EGFR-TKI(吉非替尼)开展了头对头研究,但由于各个临床研究的试验条件不平行、纳入人群的特征有差异等,所以并不能直接对第三代EGFR-TKI进行横向比较,仅可作为参考。

5 总结与展望

精准化治疗时代下,EGFR-TKI无疑是EGFR基因突变NSCLC患者的优选疗法,虽然前两代EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等)对EGFR基因突变NSCLC患者的疗效优于含铂双药化疗,但耐药问题也接踵而至,其中T790M耐药突变的发生率更是超过50%,而第三代EGFR-TKI则可有效抑制T790M耐药突变。伏美替尼作为第2个上市的我国自主研发的第三代EGFR-TKI,具有双重活性、强抑瘤性、高选择性和高安全性等特点,对EGFR敏感突变、T790M耐药突变、20ins突变以及CNS转移NSCLC患者疗效确切,且其相关临床试验均仅入组我国患者,对我国NSCLC患者的治疗更具指导意义。在未来的研究中,建议进一步探索伏美替尼加量、联合治疗以及在非中国患者人群中和在其他罕见突变中的疗效和安全性,以期NSCLC患者带来更多的获益及新的治疗希望。此外,虽然伏美替尼可有效抑制T790M耐药突变,但耐药问题仍然无法完全避免。目前对于伏美替尼的耐药机制及其相应耐药策略仍在不断探索中,期望未来能给伏美替尼耐药NSCLC患者带来更清晰的耐药机制和更多的耐药后解决方案。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会.原发性肺癌诊疗指南:2022年版[J].中国合理用药探索,2022,19(9):1-28.
- [2] MIDHA A, DEARDEN S, MCCORMACK R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMap II) [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(9): 2892-2911.
- [3] 邓洪森.非小细胞肺癌临床病理特点与基因突变位点频率的回顾分析[D].遵义:遵义医科大学,2022.
- [4] ZHANG T L, WAN B, ZHAO Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(3):302-316.
- [5] LIANG Y, ZHANG T H, ZHANG J. Natural tyrosine kinase inhibitors acting on the epidermal growth factor receptor: their relevance for cancer therapy[J]. Pharmacol

Res, 2020, 161: 105164.

- [6] 官绍年,陈迎珠,卓明磊,等. 非小细胞肺癌EGFR基因突变检测的临床应用进展[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(2): 130-136.
- [7] UNNISA A, CHETTUPALLI A K, HUSSAIN T, et al. Recent advances in epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRs) and their role in the treatment of cancer: a review[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(20): 3370-3381.
- [8] SHI Y K, ZHANG S C, HU X S, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of alflutinin (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 1015-1026.
- [9] ZHOU C, XIE L J, LIU W, et al. Absorption, metabolism, excretion, and safety of [¹⁴C] almonertinib in healthy Chinese subjects[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 867.
- [10] ZHU Y T, ZHANG Y F, JIANG J F, et al. Effects of rifampicin on the pharmacokinetics of alflutinin, a selective third-generation EGFR kinase inhibitor, and its metabolite AST5902 in healthy volunteers[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1011-1018.
- [11] HENG J F, TANG Q, CHEN X, et al. Evaluation of the pharmacokinetic effects of itraconazole on alflutinin (AST2818): an open-label, single-center, single-sequence, two-period randomized study in healthy volunteers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 162: 105815.
- [12] SHI Y K, HU X S, ZHANG S C, et al. 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[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 829-839.
- [13] 黄珺霞,王红. 表皮生长因子受体基因突变非小细胞肺癌的靶向治疗及其耐药机制[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(3): 183-192.
- [14] SHI Y K, CHEN G Y, WANG X, et al. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(11): 1019-1028.
- [15] SHI Y K, CHEN G Y, WANG X, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated NSCLC: results from the FURLONG study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(11): 1297-1305.
- [16] BURNETT H, EMICH H, CARROLL C, et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247620.
- [17] HAN B, ZHOU C, WU L, et al. Preclinical and preliminary clinical investigations of furmonertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (20ins) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S964.
- [18] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [19] CHENG Y, HE Y, LI W, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR mutated (EGFRm) advanced NSCLC: FLAURA China study overall survival (OS)[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S838-S839.
- [20] LU S, DONG X R, JIAN H, et al. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(27): 3162-3171.
- [21] KIM T M, OCK C Y, KIM M, et al. Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation: a multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v628.
- [22] YASUDA H, ICHIHARA E, SAKAKIBARA-KONISHI J, et al. A phase I / II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2021, 162: 140-146.
- [23] PIOTROWSKA Z, WANG Y T, SEQUIST L, et al. ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 9513.
- [24] ZWIERENGA F, VAN VEGGEL B, HENDRIKS L E L, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial[J]. *Lung Cancer*, 2022, 170: 133-140.
- [25] 崔久崑,段建春,任胜祥,等. 三代EGFR-TKI在EGFR突变NSCLC治疗中应用的专家共识:2022年版[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(9): 627-641.

(收稿日期:2023-02-21 修回日期:2023-06-21)

(编辑:邹丽娟)