

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.04.042

· 专论与综述 ·

非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 治疗及 PET 分子成像的研究进展*

褚晶晶^{1,2} 杨丽丽^{1,2} 刘姗姗^{1,2} 孙夕林^{1,2Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学分子影像研究中心 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 信号转导通路在非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 中发挥重要作用, 尤其胞内酪氨酸激酶结构域的突变状态决定了目前 NSCLC 的靶向治疗。针对 EGFR 突变的分子靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 已开发并应用于 NSCLC 的治疗。在治疗过程中, EGFR 的突变状态随时间发生动态变化, 因此精准掌握 EGFR 的突变状态是靶向治疗方案制定、优化的关键。PET 分子成像可在细胞和分子水平, 对体内生物活动的发生、发展过程进行实时成像, 使实时、在体揭示 EGFR 的突变状态成为可能。因此, 多种以 TKIs 为前体标记放射性核素作为靶向肿瘤突变 EGFR 胞内段分子成像探针的研究逐渐增多。本文就 EGFR-TKIs 在 NSCLC 治疗及相关 PET 分子成像方面的研究进展进行综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 分子成像

中图分类号: R734.2; R445 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)04-793-04

Advances in the Treatment of EGFR-TKIs and PET Molecular Imaging in NSCLC*

CHU Jing-jing^{1,2}, YANG Li-li^{1,2}, LIU Shan-shan^{1,2}, SUN Xi-lin^{1,2Δ}

(1 TOF-PET/CT/MR Center, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Molecular Imaging Research Center (MIRC), Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Epidermal growth factor receptor (EGFR) signal transduction pathway plays an important role in non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), especially the state structure of intracellular tyrosine kinase domain mutations determines the targeted therapy of NSCLC. Molecular targeted drugs for EGFR mutations in the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) has been developed and applied to the treatment of NSCLC. In the treatment process, the mutation state of EGFR changes dynamically with time, so it is the key to formulate and optimize the mutation state of EGFR. PET molecular imaging can be used in real-time imaging of the occurrence and development of biological activities in the cell and molecular level, making it possible to reveal the mutation status of EGFR in real time. Therefore, a number of studies have been conducted on the molecular imaging probes of the tumor mutant EGFR with TKIs as precursors. This paper reviews the progress of EGFR-TKIs in the treatment of NSCLC and related PET molecular imaging.

Key words: Non-small Cell Lung Cancer; Targeted therapy; Epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; Molecular imaging

Chinese Library Classification(CLC): R734.2; R445 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)04-793-04

前言

肺癌是当今世界各国常见的恶性肿瘤, 已成为绝大多数国家癌症死亡的主要原因, 以 NSCLC 最常见, 约占 80%^[1]。近年来, 随着分子靶向治疗的开展, 其已成为晚期 NSCLC 患者的重要治疗措施。EGFR 因其对肿瘤的生长与发展发挥重要作用,

在多种实体瘤中存在过表达或异常表达, 已被证实是 NSCLC 治疗过程中一个重要的治疗靶点^[2], 尤其是 EGFR 胞内酪氨酸激酶结构域的突变状态决定了目前 NSCLC 的靶向治疗。

EGFR 胞内激酶区包含六个外显子(18-24), 激活突变主要发生在外显子 18 到 21, 其中 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变约占 EGFR 突变的 90%^[3,4]。这些激活突变增强了

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2015CB931800); 国家自然科学基金项目(31210103913; 81471724; 81101088; 81130028; 81627901); 黑龙江省留学回国人员择优资助项目; 黑龙江省高校分子影像重点实验室基金项目; 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金(2017RAQXJ162); 黑龙江省自然科学基金青年科学基金项目(QC2018098); 国家自然科学基金青年基金项目(81601541)

作者简介: 褚晶晶(1990-), 硕士研究生, 电话: 18846827426, E-mail: 414188668@qq.com

Δ 通讯作者: 孙夕林(1981-), 博士、博士后, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 肿瘤分子成像, E-mail: sunxilin@aliyun.com

(收稿日期: 2019-02-28 接受日期: 2019-03-23)

NSCLC 患者对第一、二代 EGFR-TKIs 的敏感性,代表药物包括:吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等^[5,6]。T790M 突变是 EGFR 20 外显子点突变,是患者使用第一、二代 EGFR-TKIs 后最主要的获得性耐药机制^[7,8]。第三代 EGFR-TKIs 克服 EGFR T790M 突变产生的耐药现象,代表药物包括:AZD9291、CO1686、WZ4002 和 HM61713,且 AZD9291 是目前唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 EGFR T790M 突变的转移性 NSCLC 药物^[9]。但是,患者在服药 9-13 个月期间,药物耐受现象迅速发生。生物标记研究和突变分析很快证实 EGFR C797S 突变是导致第三代 EGFR-TKIs 耐药的主要原因。第四代 EGFR-TKI 为一种变构抑制剂,主要针对 EGFR C797S 突变产生的耐药现象^[10]。

在 TKIs 治疗过程中,EGFR 突变状态随时间发生动态变化,因此精准掌握 EGFR 突变状态是靶向治疗方案制定、优化的关键。PET 分子成像可在细胞和分子水平,对在体生物活动的发生、发展过程进行实时成像,使实时、在体揭示 EGFR 的突变状态成为可能。因此,多种以 EGFR-TKIs 为前体标记放射性核素作为靶向肿瘤突变 EGFR 胞内段分子成像探针的研究逐渐增多。本文将对 EGFR-TKIs 在治疗 NSCLC 及相关 PET 分子成像方面的研究进展进行综述。

1 EGFR-TKIs 在治疗 NSCLC 方面的研究进展

1.1 第一代 EGFR-TKIs

研究显示带有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者是使用第一代 EGFR-TKIs 的最佳人群。第一代 EGFR-TKIs 主要包括吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、埃克替尼(Icotinib),并且 Gefitinib 和 Erlotinib 已被美国 FDA 批准作为治疗 EGFR 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变 NSCLC 的一线用药^[10]。EURTAC、OPTIMA 等研究发现在治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者方面,与常规细胞毒化疗药物相比,Gefitinib 和 Erlotinib 能够改善患者的无进展生存期(Progress Free Survival, PFS)和总生存期(Overall Survival, OS),使患者在疾病治疗方面获得更好的疗效^[11,12]。

1.2 第二代 EGFR-TKIs

大多晚期 NSCLC 患者在使用第一代 EGFR-TKIs 10 个月左右会发生获得性耐药,导致疾病的进展。第二代分子靶向药物为一类不可逆性 EGFR-TKIs,克服了一代可逆性 EGFR-TKIs 产生的耐药现象,主要包括卡奈替尼、来那替尼、达克替尼和阿法替尼,代表药物阿法替尼于 2013 年获欧盟药物管理机构批准用于晚期 NSCLC 的一线治疗。Lux-Lung7 研究中比较阿法替尼和吉非替尼在未接受治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者中的疗效与安全性,发现阿法替尼组 PFS 显著高于吉非替尼治疗组,阿法替尼组将肺癌进展风险降低 27%。随时间推移,PFS 改善更加明显,治疗第 18 个月和第 24 个月阿法替尼组患者 PFS 明显高于吉非替尼组,显示了更好的长期获益。除 PFS 优势外,阿法替尼组患者治疗失败时间显著延长,治疗失败风险下降 27%,客观肿瘤有效率提高^[13]。

1.3 第三代 EGFR-TKIs

第二代 EGFR-TKIs 虽能与 EGFR 酪氨酸激酶中的亲核氨基酸发生共价结合,产生更持久的药效,但与第一代

EGFR-TKIs 存在相似的缺点,即对 EGFR 靶点缺乏特异性。这类药物在抑制突变型 EGFR 的同时也抑制了野生型 EGFR,使皮肤和胃肠道等部位正常 EGFR 表达受影响,产生皮疹、腹泻等不良反应^[14]。这类抑制剂并未改善由 T790M 突变引起的耐药现象,临床上仅局限于经第一代 EGFR-TKIs 治疗后复发的 NSCLC 患者^[5]。在此情况下,研究者研制了针对 EGFR T790M 突变的不可逆性 EGFR-TKIs (第三代 EGFR-TKIs),主要包括 AZD9291、CO1686、HM61713。此类靶向药物解决了临床耐药问题,显著延长了患者 PFS,且较第一、二代 EGFR-TKIs 不良反应减少,使患者在临床治疗过程中获益,距离实现肺癌精准治疗的目标又进了一步^[16]。AZD9291 是目前唯一被 FDA 批准用于治疗 EGFR T790M 突变转移性 NSCLC 的药物^[9],其他 EGFR-TKIs 仍处于临床研究开发阶段。

1.4 第四代 EGFR-TKI

当前,NSCLC 患者在服用第三代 EGFR-TKIs 一段时间后会发生 EGFR C797S 突变,导致对第三代 EGFR-TKIs 产生耐药现象,因此必须寻求一种其它作用机制来解决耐药现象的发生。2016 年 Yong Jia 等人发现一种能克服 AZD9291 耐药的新一代靶向药物 -EAI045,为一种变构抑制剂^[9]。研究发现当 EAI045 与利妥昔单抗联合应用时,只对 EGFR L858R/T790M 突变和 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的 NSCLC 有效,对于 EGFR 19 外显子缺失 /T790M 突变的 NSCLC 无效。EAI045 是第一个靶向 EGFR T790M 及 C797S 突变的变构抑制剂,由于其在治疗方面还存在一些不足,需进一步研发来克服其缺点,并通过临床试验来验证其在晚期 NSCLC 患者中的疗效。

2 EGFR-TKIs 在 PET 分子成像方面的研究进展

2.1 标记 PD153035

PD153035 (4-3- 溴苯氨基 -6,7 双甲氧喹唑啉) 为第一代 EGFR-TKI。¹⁴C 标记 PD153035 是目前研究最为成熟的 EGFR-TKIs PET 分子成像探针。Fredriksson 等^[17]是最早研究 ¹⁴C 标记 PD153035 作为 PET 分子成像探针,发现 ¹⁴C 标记 PD153035 在小鼠移植瘤模型中可快速被肿瘤组织摄取,摄取值与肿瘤细胞表达 EGFR 蛋白水平呈正相关。Liu 等^[18]进一步研究发现 ¹⁴C 标记 PD153035 在人体组织主要经肝、肾代谢途径快速清除,肿瘤细胞对该探针呈高摄取,说明该分子成像探针摄取与肿瘤细胞 EGFR 表达水平有关。于金明院士团队对 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者行 ¹⁴C-PD153035 PET 分子成像,发现该分子成像探针在肿瘤组织内特异性浓聚,且该探针符合 PET 分子成像探针在体内分布特点,可应用于突变 EGFR 靶向治疗患者的筛选和预后预测^[19]。

2.2 标记吉非替尼

吉非替尼又名易瑞沙,适用于既往接受过细胞毒化学药物治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗,为第一代 EGFR-TKI。因其在 NSCLC 靶向治疗方面的优势,引起分子影像研究者的极大关注。DeJesus 等^[20]最先用 ¹⁸F 标记吉非替尼作为靶向突变 EGFR 的 PET 分子成像探针。Seimille 等人^[21]也报道了关于吉非替尼的 ¹⁸F 放射性标记方法,用该 PET 分子成像探针对 U87-EGFR (EGFR 高表达)、U87 (EGFR 低表达)、H3255 (L858R 突变)和 H1975(L858R 突变合并 T790M 突变)四种荷

瘤鼠模型进行 PET 分子成像,发现该探针在四种荷瘤鼠模型肿瘤区均未见特异性高摄取,此结果可能与该探针在肿瘤区积累过慢或排除过快相关。Zhang 等^[22]通过放化标记合成 ^{11}C -吉非替尼,用该 PET 分子成像探针纤维肉瘤荷瘤鼠模型进行 PET 分子成像,发现该探针在肿瘤组织中特异性高摄取,说明该分子成像探针可用于纤维肉瘤 PET 显像。

2.3 标记厄洛替尼

厄洛替尼适用于两个或两个以上化疗方案失败的局部晚期或转移性 NSCLC 的三线治疗。Memon 等^[23]首次对厄洛替尼进行 ^{11}C 标记,用 ^{11}C 标记厄洛替尼分别对 A549 (野生型)、NCI358(对厄洛替尼不敏感)、HCC827(对厄洛替尼敏感)三种肺癌荷瘤鼠模型进行 PET 显像,结果发现 ^{11}C 标记厄洛替尼在 HCC827 肿瘤模型中高摄取,在 NCI358 肿瘤模型中无摄取,该研究说明 ^{11}C 标记厄洛替尼可用于对其敏感性不同肿瘤模型的筛选。Weber 等^[24]对 13 例经厄洛替尼治疗的 NSCLC 患者行 ^{11}C -厄洛替尼和 ^{18}F -FDG PET 显像,结果发现 4 例 ^{18}F -FDG 未发现病灶的患者, ^{11}C -厄洛替尼却发现肺癌原发灶及淋巴结转移灶,4 例患者中除 1 例死亡外,其余 3 例经厄洛替尼治疗后,病情均得到一定程度的缓解,说明该分子成像探针在厄洛替尼优势人群筛选方面发挥重要作用。Bahce 等^[25]对 5 例 EGFR19 外显子缺失突变和 5 例 EGFR 表达正常 NSCLC 患者行 ^{11}C -厄洛替尼 PET 显像,发现 EGFR 缺失突变组较正常组对 ^{11}C -厄洛替尼摄取显著增高,预示该分子成像探针在指导患者临床靶向用药方面发挥一定作用。

2.4 标记阿法替尼

阿法替尼为第二代不可逆性 EGFR-TKI,其因在 NSCLC 治疗方面的疗效成为新型有前途的分子靶向药物。Slobbe 等^[26]通过放化标记合成 ^{18}F -阿法替尼,分别将该探针在 HCC827、NCI-1975 和 A549 三种荷瘤鼠模型中进行 PET 成像,发现该探针在对阿法替尼敏感的 HCC827 荷瘤鼠模型中高摄取,对阿法替尼不敏感的 NCI-1975 荷瘤鼠模型中无摄取,且该探针在 HCC827 荷瘤鼠模型中的摄取结果与 ^{11}C -厄洛替尼在该荷瘤鼠模型中的摄取结果相吻合,说明该探针可用于对其敏感性不同肿瘤模型及敏感个体的筛选^[27]。

2.5 标记其它 EGFR-TKIs 类 PET 分子成像探针

除以上靶向药物被用于放射性核素标记外,还有多种靶向药物用于 PET 显像研究。拉帕替尼,一种口服可逆性 EGFR-TKI,Basuli 等对其进行 ^{18}F 放化标记,合成 ^{18}F -拉帕替尼分子成像探针,但未对其进行体内成像研究。Saleem 等^[28]对拉帕替尼进行 ^{11}C 标记合成 ^{11}C -拉帕替尼,对 6 例 HER2 高表达乳腺癌患者(3 例脑转移)行 PET 显像,发现 ^{11}C -拉帕替尼在脑转移灶的摄取明显高于正常脑组织。2011 年,Gao 等^[29]人对凡德他尼(Vandetanib)进行 ^{11}C 标记,合成 ^{11}C -凡德他尼 PET 分子成像探针,但关于其成像方面的研究至今未见报导。张建康等^[30]通过四步反应使用 ^{11}C 对 AZD9291 进行放化标记,主要产物得到核磁和质谱表征,总吸收率为 12%。Xiao 等^[31]为降低探针脂溶性,减少其在肝脏内聚集,提高 PET/CT 图像质量,设计合成小分子靶向药 IRST,通过 "一步法" 对其进行 ^{18}F 标记,合成 ^{18}F -IRST 探针。通过 PET 显像验证其疗效,发现 ^{18}F -IRST 探针在 EGFR19 外显子缺失突变的肺癌荷瘤鼠模型中特异性高摄取^[32]。

3 小结与展望

对带有 EGFR 突变的进展期 NSCLC 患者而言,分子靶向治疗已成为主要的治疗方法。与传统化学治疗相比,其具有高度特异性,疗效显著,不良反应明显减少等优势。随着治疗过程中耐药现象的不断发生,分子靶向药物的研制也在不断进展。目前,第四代分子靶向药物的研制已经取得了一定进步,但由于其在治疗方面还存在一些不足,需要进一步的开发来克服其缺点,并通过临床试验来验证其在晚期 NSCLC 患者中的疗效。在靶向治疗过程中,实时监测 EGFR 的突变状态对靶向治疗方案的制定、优化极其关键。PET 分子成像作为一种先进的影像学技术,从代谢和分子水平揭示疾病的发生和发展,使实时、在体揭示 EGFR 的突变状态成为可能。目前靶向突变 EGFR 胞内段的 PET 分子成像探针在成像方面还存在一些不足:如水溶性差;肝脏、胃肠道摄取过高,不能进行腹部肿瘤显像;广谱性不强等。需进一步优化和克服其缺点,提高其在 PET 分子成像方面的水溶性和特异性,为临床靶向药物敏感个体的筛选、药物疗效评价、预测预后以及新药研发提供可靠的科学依据。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(1): 5
- [2] 王帅,石远凯,韩晓红. EGFR-TKI 类靶向药物治疗非小细胞肺癌耐药机制的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 382-384
- [3] 石远凯,孙燕,丁翠敏,等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2015 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 19(7): 489-494
- [4] Jiang K, Biao W U. Research Progress of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor in Non-small Cell Lung Cancer [J]. China Cancer, 2018[Epub ahead of print]
- [5] JC Yang, YL Wu, M Schuler, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation - positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. The Lancet. Oncology, 2015, 16(2): 141
- [6] Cataldo V D, Gibbons D L, Pé rezsoler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib [J]. N Engl J Med, 2011, 364(10): 947-955
- [7] Fei Yu Niu, Yi Long Wu. Novel agents and strategies for overcoming EGFR TKIs resistance [J]. Experimental Hematology & Oncology, 2014, 3(1): 1-5
- [8] Engel J, Richters A, Getlik M, et al. Targeting Drug Resistance in EGFR with Covalent Inhibitors-a Structure-Based Design Approach [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(17): 6844
- [9] Jia Y, Yun C H, Park E, et al. Overcoming EGFR T790M and C797S resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. Nature, 2016, 534(7605): 129
- [10] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. J Clin Oncol. 2013, 31 (27): 3327-3334
- [11] Karachaliou N, Mayo-De l C C, Queralt C, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EORTAC Trial[J]. Jama Oncology, 2015, 1(2): 149

- [12] Mira Sadek, Alexandros Alexakis, Stephan Fauve. Optimal Length Scale for a Turbulent Dynamo [J]. *Phys Rev Lett*, 2016, 116(7): 074501
- [13] Park K, Tan E H, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(5): 577
- [14] Brahmer J, Balmanoukian A, Goldberg S, et al. Development of ME-DI4736, an anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibody, as monotherapy or in combination with other therapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2014, 2(S3): P179
- [15] Kim T M, Song A, Kim D W, et al. Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291: A Mutation-Selective, Irreversible EGFR Inhibitor [J]. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2015, 10(12): 1736-1744
- [16] Sullivan I, Planchard D. Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience[J]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2016, 10(6): 549
- [17] Samén E, Arnberg F, Lu L, et al. Metabolism of epidermal growth factor receptor targeting probe [11C]PD153035: impact on biodistribution and tumor uptake in rats[J]. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine*, 2013, 54(10): 1804-1811
- [18] Synthesis of [methoxy-11C]PD153035, a selective EGF receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 2015, 41(7): 623-629
- [19] 孟雪, 马莉, 孙新东, 等. 晚期非小细胞肺癌 11C-PD153035 PET/CT 指导靶向治疗的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(15): 1198-1200
- [20] Lappchen T, Vlaming M L, Custers E, et al. Automated synthesis of [18F]gefitinib on a modular system [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(1): 205-209
- [21] Seimbille Y, Phelps M E, Czernin J, et al. Fluorine-18 labeling of 6,7-disubstituted anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of 18 F-Iressa and related molecular probes[J]. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 2005, 48(11): 829-843
- [22] Zhang M R, Kumata K, Hatori A, et al. [11C]Gefitinib ([11c]Iressa): radiosynthesis, in vitro uptake, and in vivo imaging of intact murine fibrosarcoma[J]. *Molecular Imaging & Biology*, 2010, 12(2): 181
- [23] Memon A A, Jakobsen S, Dagnaeshansen F, et al. Positron emission tomography (PET) imaging with [11C]-labeled erlotinib: a micro-PET study on mice with lung tumor xenografts [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(3): 873-878
- [24] Weber B, Winterdahl M, Memon A, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor [J]. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2011, 6(7): 1287-1289
- [25] Bahce I, Smit E F, Lubberink M, et al. Development of [(11)C]erlotinib positron emission tomography for in vivo evaluation of EGF receptor mutational status [J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(1): 183
- [26] Slobbe P, Windhorst A D, Stigtervan W M, et al. Development of [18F]afatinib as new TKI-PET tracer for EGFR positive tumors[J]. *Nuclear Medicine & Biology*, 2014, 41(9): 749-757
- [27] Basuli F, Wu H, Li C, et al. A first synthesis of 18F-radiolabeled lapatinib: a potential tracer for positron emission tomographic imaging of ErbB1/ErbB2 tyrosine kinase activity[J]. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 2011, 54(9): 633-636
- [28] Azeem Saleem, Graham E Searle, Laura M Kenny, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer[J]. *EJNMMI Research*, 2015, 5(1): 30
- [29] Gao M, Lola C M, Wang M, et al. Radiosynthesis of [11 C]Vandetanib and [11 C]chloro-Vandetanib as new potential PET agents for imaging of VEGFR in cancer [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 42(42): 3222-3226
- [30] 张建康, 崔晶, 王燕, 等. EGFR 突变体显像剂 ~(11)C-AZD9291 标记前体的合成[C]// 中国化学会学术年会, 2016
- [31] Xiao Z, Song Y, Wang K, et al. One-step radiosynthesis of 18 F-IRS: A novel radiotracer targeting mutant EGFR in NSCLC for PET/CT imaging[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26(24): 5985
- [32] Song Y, Xiao Z, Wang K, et al. Development and Evaluation of 18F-IRS for Molecular Imaging Mutant EGF Receptors in NSCLC [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 3121

(上接第 701 页)

- [22] Sekula R F, Frederickson A M, Amone G D, et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm in patients >65 years of age: An analysis of outcomes and complications[J]. *Muscle & Nerve*, 2013, 48(5): 770-776
- [23] El Damaty A, Rosenstengel C, Matthes M, et al. A New Score to Predict the Risk of Hearing Impairment After Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm[J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(5): 834-843
- [24] Ishikawa M, Nakanishi T, Takamiya Y, et al. Delayed Resolution of Residual Hemifacial Spasm after Microvascular Decompression Operations[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(4): 847-856
- [25] Chang W S, Chung J C, Kim J P, et al. Delayed recurrence of hemifacial spasm after successful microvascular decompression: follow-up results at least 5 years after surgery [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2012, 154(9): 1613-1619
- [26] Sindou M, Keravel Y. Neurosurgical treatment of primary hemifacial spasm with microvascular decompression [J]. *Neurochirurgie*, 2009, 55(2): 236-247