

综述

非小细胞肺癌第三代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂的耐药机制及治疗策略

陆文清\*, 孟周文理\*, 虞永峰, 陆 舜  
上海交通大学医学院附属胸科医院肿瘤科, 上海 200030

**[摘要]** 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 基因是非小细胞肺癌最常见的驱动基因。针对 *EGFR* 突变的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 是 *EGFR* 突变患者的一线治疗首选方案。虽然第一、二、三代 TKIs 已经广泛应用于临床, 但无法避免的继发耐药和部分初治患者的原发耐药, 仍旧给长线用药带来了巨大挑战。一代以及二代 *EGFR*-TKIs 的耐药机制研究较为清楚, 包括 T790M 突变、*MET* 扩增、*ERBB2* 扩增、IGF1R 上调、AXL 活化等。第三代 TKIs 可克服前 2 代最常见的 T790M 突变, 但是随其在临床应用的日益广泛, 耐药问题正引起广泛的重视, 相关机制和治疗策略目前仍在研究中。机制分为 *EGFR* 依赖性和非依赖性 2 种, 包括靶基因突变、旁路信号通路激活、表型转化、表观遗传调控以及免疫抑制微环境等。第四代 TKIs、联合治疗以及免疫治疗等都是潜在的耐药后治疗方式。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 蛋白激酶抑制剂; 耐药性

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.03.001    **[中图分类号]** R734.2    **[文献标志码]** A

Resistance mechanisms and overcoming strategies of the third-generation EGFR-TKI in non-small cell lung cancer

LU Wenqing\*, MENG Zhouwenli\*, YU Yongfeng, LU Shun  
Department of Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene is the most common driver gene of non-small cell lung cancer. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting *EGFR* mutations are the first-line treatment choice for patients with *EGFR* mutations. Although three generations of drugs have been widely used in clinical practice, unavoidable secondary resistance and primary resistance to some treatment-naïve patients still pose great challenges to the long-term use of *EGFR*-TKIs. Resistance mechanism of the first- and second-generation *EGFR*-TKIs are well studied, including T790M mutation, *MET* amplification, *ERBB2* amplification, IGF1R up-regulation, AXL activation, etc. The third-generation TKIs can overcome the most common T790M mutation that the first two generations bring in, but with the increasingly widespread clinical use, their drug resistance problem is also attracting widespread attention, and the related mechanisms and overcoming strategies are still under study. Mechanisms can be divided into *EGFR*-dependent and *EGFR*-independent ones, involving target-gene mutation, bypass signaling activation, phenotypic plasticity, epigenetic regulation, inhibitory immune microenvironment and so on. The fourth-generation TKIs, combination therapy and immunotherapy are all potential modalities after drug resistance.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor (EGFR); protein kinase inhibitor; drug resistance

肺癌是一种全球范围的高发病率和病死率的恶性肿瘤。2020 年全球新发确诊病例 220 万例, 死亡 180 万例<sup>[1]</sup>, 肺癌中 80%~85% 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。约 50% 的亚洲

NSCLC 患者和 15% (10%~16.6%) 的白种人 NSCLC 患者存在表皮生长因子受体-酪氨酸激酶域的激活突变<sup>[2]</sup>, 因此作为该驱动基因的靶向药物, 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82030045)。  
**[作者简介]** 陆文清 (1998—), 女, 博士生; 电子信箱: lwq817@sjtu.edu.cn。孟周文理 (1995—), 男, 博士生; 电子信箱: yzmzw1@yeah.net。\*为共同第一作者。  
**[通信作者]** 陆 舜, 电子信箱: shunlu@sjtu.edu.cn。  
**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82030045).  
**[Corresponding Author]** LU Shun, E-mail: shunlu@sjtu.edu.cn.

factor receptor- tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 的出现大幅改善了这类人群的预后。肺癌中 *EGFR* 突变主要包括 19 外显子框内缺失突变 (exon19 del)、21 外显子点突变 (L858R)、18 外显子点突变 (G719X) 和 20 外显子插入突变 (exon20 ins) 等, 前两者为经典的药物敏感突变, 第一代和第二代 EGFR-TKIs 即针对此设计而成。第三代 TKIs 不仅能靶向前 2 代药物的作用位点, 还克服了 T790M 耐药突变, 同时能有效穿透血脑屏障, 治疗脑和脑膜的癌转移。第三代 TKIs 的耐药给肺癌治疗带来了新的挑战。除了已知的 EGFR 继发耐药突变、旁路信号通路激活、表型转化等机制外, 一些新机制也陆续被发现, 目前针对第三代 TKIs 耐药的治疗策略很多尚处于临床试验阶段。本文对近年来涉及第一代至第三代 EGFR-TKIs, 特别是第三代 TKIs 耐药机制与克服的相关研究进行综述。

## 1 第一、二代 EGFR-TKIs 的耐药机制与克服

### 1.1 第一、二代 EGFR-TKIs 的耐药机制

EGFR-TKIs 干扰三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和酪氨酸激酶域的结合。第一代 TKIs, 包括吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib) 以及埃克替尼 (icotinib), 以竞争性和可逆的方式与 EGFR 结合。第二代 TKIs 阿法替尼 (afatinib) 和达可替尼 (dacomitinib) 是 EGFR 和其他 ErbB 酪氨酸激酶受体家族成员 (ErbB2、ErbB3 以及 ErbB4) 的不可逆共价抑制剂。

超过半数的第一、二代 EGFR-TKIs 耐药源于 *EGFR* T790M “守门人”突变。T790M 突变通过增加药物与 ATP 口袋结合的空间位阻或 EGFR 与 ATP 结合的亲和力介导耐药<sup>[3]</sup>。其他 *EGFR* 耐药突变包括 D761Y、L747S 以及 *EGFR* exon20 ins 等<sup>[4-6]</sup>。最常见的旁路机制是人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor 2, *HER2*) 扩增, *HER2* 基因编码 ErbB2 受体酪氨酸激酶, 通过分裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 通路的交替激活介导 EGFR-TKIs 抗性。另一常见耐药机制为间质-上皮细胞转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*) 扩

增, 其编码的酪氨酸激酶受体 MET 被肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 激活后通过 Src、PI3K 以及大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) 等下游通路促进肿瘤细胞的存活、生长和侵袭<sup>[7-8]</sup>。此外还有 *BRAF*、*PIK3CA*、*KRAS* 突变以及 *PTEN* 缺失等, 以及非基因改变机制如胰岛素样蛋白生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、HGF 上调, 酪氨酸蛋白激酶受体 (anexelekto, AXL) 激酶活化, 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 表型转化, 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等。这些改变可发生在 EGFR-TKIs 治疗前, 也可在治疗过程中获得, 部分机制在第三代 EGFR-TKIs 耐药时同样被发现。

### 1.2 第一、二代 EGFR-TKIs 耐药的克服

EGFR-TKIs 耐药后疾病进展可分为 3 个临床亚型: ① 全身性或多部位进展。② 3 个或更少部位的寡进展。③ 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 孤立进展<sup>[9]</sup>。该分型与疾病预后相关, 并影响耐药后的治疗选择。对于前者, 若检测到 T790M 突变, 第三代 EGFR-TKIs 为首选的标准治疗; 若 T790M 阴性, 标准治疗则为基于铂类的化学治疗 (化疗)。目前, 对于一代 EGFR-TKIs 在耐药后的临床应用价值仍旧众说纷纭。IMPRESS 的研究结果表明耐药后在化疗基础上继续联用一代 EGFR-TKIs 并不能带来总生存期 (overall survival, OS) 获益<sup>[10]</sup>, 而 ASPIRATION 的研究结果则与之相反<sup>[11]</sup>。无 CNS 转移的 3 个以下部位进展/局部复发者, 可选用局部立体定向放疗或手术切除联合 EGFR-TKIs, EGFR-TKIs 可能仍然对病灶内存留的敏感突变株有治疗效果<sup>[12]</sup>。CNS 孤立进展的患者相对复杂, 需要综合考虑中枢浸润范围、全身疾病控制程度、有无神经系统症状、是否接受过脑部放疗等因素, 建议采用局部治疗如手术切除, 立体定向放射外科手术 (伽马刀) 或全脑放疗<sup>[13]</sup>。

## 2 第三代 EGFR-TKIs 应用现状

第三代 EGFR-TKIs 同时靶向 *EGFR* 敏感突变和 T790M 耐药突变, 奥希替尼 (osimertinib, AZD-

9291)是首个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于晚期EGFR T790M突变阳性NSCLC二线治疗的第三代EGFR-TKI,它不可逆地结合至位于EGFR TK结构域内ATP结合位点的Cys797残基,同时保留对2种EGFR经典突变和野生型受体的抑制作用<sup>[14]</sup>。此外,奥希替尼可有效穿过血脑屏障到达CNS,对脑及软脑膜转移的疗效显著。AURA、FLAURA、ADAURA、NEOS等研究分别验证了奥希替尼作为T790M阳性NSCLC二线、一线、辅助以及新辅助治疗的有效性<sup>[15-17]</sup>。

阿美替尼(阿美乐, almonertinib, HS-10296)是首个获批上市的国产第三代EGFR-TKI。随机、对照Ⅲ期临床研究(AENEAS研究)结果显示,与吉非替尼相比,在使用阿美替尼作为一线治疗的患者中,无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著延长。AENEAS研究是首个真正意义上完全在中国人群中开展的第三代EGFR-TKI单药一线治疗注册研究,阿美替尼的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为19.3个月,创EGFR-TKI单药一线治疗最长PFS,其中位OS长达30.2个月。继阿美替尼之后,拉泽替尼(lazertinib)在韩国获批,Ⅰ/Ⅱ期研究结果显示拉泽替尼对EGFR T790M突变患者有效且安全<sup>[18]</sup>。

除此之外,国产新药艾弗替尼/伏美替尼(艾弗沙, alflutininib/furmonertinib, AST2818)已获国家药品监督管理局批准上市<sup>[19]</sup>, rezivertinib (BPI-7711)、艾维替尼(avitinib)、纳扎替尼(nazartinib, EGF816)、马维替尼(mavelertinib, PF-06747775)、AZD3759等正在临床研究或研发阶段。

### 3 第三代EGFR-TKIs的耐药机制

尽管第三代EGFR-TKIs取得了令人瞩目的临床疗效,但大部分患者仍会在1年内出现耐药。不同于药物治疗后诱导的继发耐药,治疗前就已经发生的耐药称为原发耐药;原发耐药使得这部分患者在初始治疗时就对药物不敏感。研究表明奥希替尼一线和后线治疗的耐药机制不尽相同,总体上可分为EGFR依赖性(on-target)和EGFR非依赖性(off-target)耐药。EGFR依赖性耐药为EGFR基因或蛋白本身发生改变,使EGFR-TKIs无法靶向杀伤肿瘤

细胞。而EGFR非依赖性耐药则是由于EGFR之外的致癌途径异常激活,从而实现逃逸。不同的耐药机制可以伴随出现。在后线治疗耐药者中,EGFR依赖性机制占比更多,提示EGFR非依赖性耐药可能隶属于早期继发耐药机制<sup>[20-21]</sup>。

#### 3.1 EGFR依赖性耐药

在EGFR依赖性耐药机制中,EGFR 20外显子的C797S三级突变最为常见。如前所述,奥希替尼与位于ATP结合口袋的Cys797残基形成共价键,而C797S突变使与奥希替尼共价结合的半胱氨酸侧链缺失,从而阻止药物与EGFR的结合。第一代和第二代TKIs则不受C797突变的影响,因而可作为克服奥希替尼C797S耐药突变的潜在治疗方式<sup>[22]</sup>。其他突变还有L718Q/V、G724S、C797G、G796S、L792F/H、S768I、E709K、L692V以及L798等<sup>[23-24]</sup>。已有研究表明,二代TKI阿法替尼与ATP口袋的结合不受G724S影响,它与奥希替尼联合在获得性G724S耐药突变患者中取得了显著的疗效<sup>[25]</sup>。在EGFR L858R诱导的肺腺癌小鼠模型中,厄洛替尼和阿法替尼均能使获得C797S耐药突变的肿瘤消退,而继发L718Q突变的肿瘤仅对阿法替尼响应<sup>[26]</sup>。这也提示未来需要对不同耐药突变进行进一步的深入研究,以指导克服或预防三代TKIs靶基因耐药突变策略的选择。复杂EGFR突变者可能比单个突变者生存期更短<sup>[27]</sup>。目前,复杂EGFR突变患者的治疗仍旧困难重重。

EGFR依赖性耐药机制还有T790M缺失、EGFR扩增和exon 20ins等,其中exon 20ins多为原发耐药。41例初始T790M突变阳性患者奥希替尼耐药后活检标本的二代测序结果显示,32%的患者耐药时仍保留T790M突变;而在全体耐药人群中,保留T790M者占到所有C797S突变患者的69%,且均为顺式结构共存(cis-C797S/T790M,2种突变位于同一等位基因上)。保留T790M的患者更倾向于出现EGFR依赖性耐药。另外,对于T790M缺失而言,其治疗终止时间更短,进展更快,提示耐药克隆可能先前就存在<sup>[28-29]</sup>。分析61例C797S突变患者血浆标本结果显示,82%的患者具有cis-C797S/T790M,而只有10%为反式(trans-C797S/T790M,2种突变位于不同的等位基因上)<sup>[30]</sup>。当出现trans-C797S/T790M时,第一代与第三代TKIs联用可以恢复对



EGFR的抑制作用, 而若位于同一等位基因则对所有EGFR-TKIs耐药<sup>[31]</sup>。

### 3.2 EGFR非依赖性耐药

EGFR非依赖性耐药机制相对更复杂, 涉及旁路信号通路激活、表型转化、表观遗传调控、免疫抑制微环境及其他。

**3.2.1 旁路信号通路激活** 驱动细胞生长增殖的3种主要的致癌信号通路为PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路、RAS/RAF/ERK (MAPK 通路) 以及 JAK/STAT 通路。EGFR 酪氨酸残基经过二聚化和自磷酸化后促进下游信号通路的激活, 控制凋亡、生长、增殖、存活等多种细胞生命活动。当EGFR被TKIs阻断时, 肿瘤细胞在药物选择压力下会发生其他适应性改变, 以通过旁路的方式激活生长增殖信号通路。

旁路信号通路激活机制中MET扩增最为常见, 其次是HER2扩增<sup>[32]</sup>。MET扩增通过激酶缺陷型EGFR家族成员人表皮生长因子受体3 (HER3/ERBB3) 的转磷酸化和激活绕过EGFR, 从而对EGFR-TKIs产生耐药性<sup>[33]</sup>。HSU等<sup>[34]</sup>报道了16号外显子HER2跳跃突变 (exon 16 skipping HER2 deletion, HER2D16) 导致的奥希替尼耐药; 不同于乳腺癌, 肺癌中HER2D16以Src非依赖性机制介导耐药, 因而对Src抑制剂不敏感。奥希替尼和泛HER小分子抑制剂阿法替尼联用可能协同克服HER2D16耐药。其他已知的旁路激活机制还有FGFR1扩增, NRAS/KRAS突变或扩增, BRAF V600E、PIK3CA、MET、HER2突变, ALK重排, RET、NTRK融合等。

**3.2.2 表型可塑性** 表型可塑性近来被认为广泛参与肿瘤的发生发展、侵袭转移以及耐药, 已经成为肿瘤的标志性特征之一<sup>[35]</sup>。最早被观察到的是组织学表型转化, 多见于奥希替尼作为一线治疗方案的耐药患者中, 主要包括SCLC表型转化、EMT以及腺癌向鳞癌的转化 (squamous cellcarcinoma transition, SCCT)。约5%的EGFR突变型肺腺癌会发生组织学转化, 常伴随AKT通路的激活和转录调节因子MYC、SOX的异常活化<sup>[36]</sup>。重复活检对于此类耐药机制的识别至关重要。SCLC转化与RBI基因缺失和TP53介导的肿瘤抑制有关, 这些患者往往

预后不佳<sup>[37]</sup>。越来越多的证据表明表型转化主要由转录重编程驱动, 而非基因突变所致。多组学研究发现多梳抑制复合物2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)、PI3K/AKT和NOTCH通路的基因表达增强也是神经内分泌转化的潜在影响因素<sup>[38]</sup>。

EMT即癌细胞失去上皮细胞极性, 波形蛋白表达增加, 细胞间黏附减少并向间充质表型转化, 从而使得运动和侵袭性增强的过程<sup>[21]</sup>。EMT相关耐药一直缺少有效的治疗手段。SOX2属于SOX (SRY-related HMG box) 蛋白家族, 参与胚胎发育和细胞命运决定的调控。间充质细胞中SOX2往往表达减少, TKIs治疗压力有利于将这部分细胞选择出来, 成为耐药克隆, 而SOX2表达可以促进TKIs敏感性并抑制间充质表型。TGFβ信号刺激后能下调SOX2, 诱导EMT<sup>[39]</sup>。AXL受体酪氨酸激酶在EMT中发挥重要作用, 其高表达与TKIs耐药和长期生存率降低有关。研究<sup>[40]</sup>表明, 自噬通量增加是AXL依赖性耐药的内在机制之一, 抑制AXL除了可以抑制自噬通量, 减少自噬相关基因的转录, 还能通过释放损伤相关分子模式诱导耐药细胞免疫原性死亡。EMT被认为与肿瘤进展有关, 它可能帮助癌细胞克服微环境压力, 同时逃避细胞毒性T淋巴细胞的免疫监视。因此, 靶向AXL从而抑制EMT可能增强免疫系统对肿瘤的杀伤效应。此外, 研究发现yes相关蛋白 (yes-associated protein, YAP)/叉头盒蛋白M1 (forkhead box protein M1, FOXM1) 轴 (YAP/FOXM1) 的激活作为EMT相关EGFR-TKIs耐药的驱动因素, 通过介导细胞纺锤体组装检查点 (spindle assembly checkpoint, SAC) 蛋白丰度的增加, 与多药耐药和临床不良预后相关。这一研究为SAC抑制剂克服EMT相关EGFR-TKIs耐药提供了证据支撑<sup>[41]</sup>。

除了活检病理可以直接观察到的表型变化, 还有研究表明肿瘤细胞在TKIs治疗后可以通过进入短时可逆的衰老样休眠状态, 躲避药物诱导的细胞死亡。这种休眠状态以高活性的YAP/TEA结构域 (TEA domain, TEAD) 为特征, YAP/TEAD与EMT转录因子SLUG结合抑制凋亡<sup>[42]</sup>。

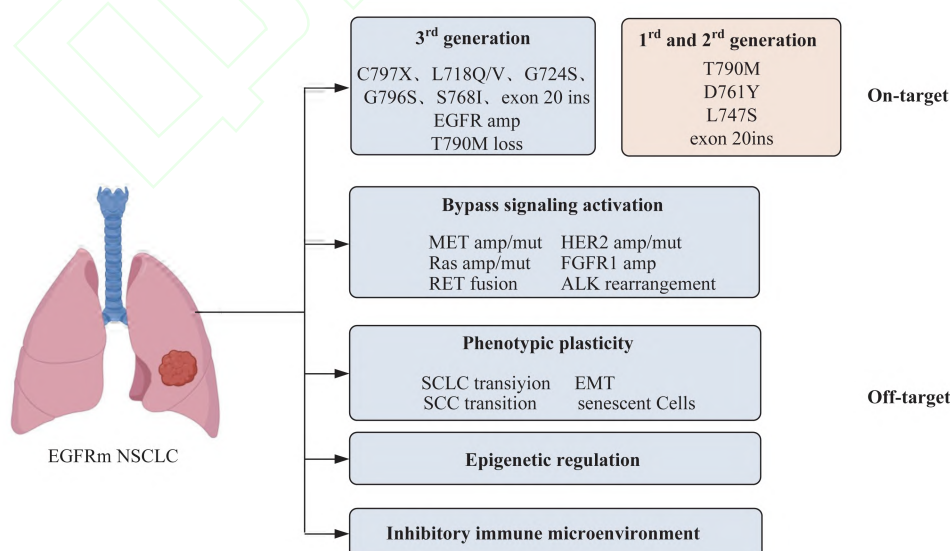
**3.2.3 表观遗传调控** 表观遗传机制独立于基因突变参与调控一系列复杂的细胞生命活动。研究<sup>[43]</sup>表明, EGFR-TKIs耐药细胞中常染色质组蛋白赖氨

酸甲基转移酶 2 (euchromatic histone lysine methyltransferase 2, EHMT2) 表达升高, EHMT2 的升高导致抑癌基因 *PTEN* 的转录抑制和下游 AKT 通路的激活, 缩短 NSCLC 患者的生存期。BCL-2 相互作用的细胞死亡介质 (BCL-2-interacting mediator of cell death, BIM) 是促凋亡蛋白 BCL-2 家族成员之一, BIM 缺失会使 TKIs 无法诱导细胞凋亡, 从而介导耐药发生; 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂可以恢复 BIM 的功能, 诱导肿瘤细胞对药物的敏感性<sup>[44]</sup>。间充质同源盒-2 (mesenchyme homeobox-2, MEOX2) /胶质瘤相关癌基因 -1 (glioma-associated oncogene-1, GLI1) (MEOX2/GLI1) 通过调控表观修饰参与肿瘤增殖和 TKIs 耐药, 能够减少抑制性修饰, 增加 *EGFR* 增强子-启动子区的激活性组蛋白修饰 H3K27Ac/H3K4me3, 从而促进 *EGFR* 基因的异常高表达<sup>[45]</sup>。

**3.2.4 免疫抑制微环境** *EGFR* 突变的 NSCLC 表现出免疫惰性, 即低程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、低肿瘤突变负荷、细胞毒性 T 细胞数量减少以及低 T 细胞受体克隆性。一项单细胞转录组分析绘制了 *EGFR* 突变肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 的免疫微环境图谱。*EGFR* 突变的 LUAD 缺乏 CD8<sup>+</sup> 组织驻留记忆 T (tissue-resident memory T, TRM) 细胞, TRM 细胞可通过分泌 CXCL13 促进三级淋巴结构生成。此外, 其他细胞类型, 包括能够招募、保留以及扩增

CD8<sup>+</sup>TRM 细胞的肿瘤相关巨噬细胞和癌症相关成纤维细胞, 在 *EGFR* 突变 LUAD 中也是缺失的<sup>[46]</sup>。*HGF*、*MET* 扩增和 *EGFR* T790M 被发现均能上调 PD-L1 表达, 形成肿瘤免疫抑制微环境, 表明抗 PD-1/PD-L1 有可能作为晚期 *EGFR* 突变 NSCLC 三线 (或以上) 治疗克服耐药<sup>[47]</sup>。加深对免疫抑制微环境特征的认识有助于开发新的 *EGFR*-TKIs 耐药治疗策略。

**3.2.5 其他** 肿瘤微环境中的细胞间相互作用也能介导 *EGFR*-TKIs 耐药, 研究证实 *EGFR* 非突变耐药细胞可以释放外泌体, 作用于邻近突变敏感细胞, 使敏感细胞获得奥希替尼耐药表型。未来可能通过靶向外泌体阻断这一表型传递过程<sup>[48]</sup>。*EGFR*-TKIs 靶向 *EGFR* 蛋白, 不仅会减缓肿瘤的生长速度, 还会触发其死亡机制。而极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA) 能为恶性肿瘤提供一种逃避死亡的方法, 使自杀通路沉默, 产生耐药。同时靶向突变蛋白和 AURKA 能削弱这一保护作用<sup>[49]</sup>。大多数耐药机制的研究或对肿瘤标本整体进行测序, 或检测血浆 ctDNA, 或针对耐药细胞系 (图 1), 而这些都不能反映肿瘤的时间和空间异质性。单细胞测序技术的发展为研究耐药的动态演化和瘤内不均一性提供了可能。近年来, 依托多组学联用和单细胞测序技术的研究层出不穷, 有助于更全面地挖掘和认识基因组改变以外的耐药机制。



**Note:** *EGFRm* NSCLC—*EGFR*-mutant NSCLC; ins—insertion; amp—amplification; mut—mutant.

图1 *EGFR*-TKIs 的耐药机制

Fig 1 Schematic diagram of resistance mechanisms of *EGFR*-TKIs

## 4 第三代EGFR-TKIs耐药的治疗策略

### 4.1 新一代EGFR-TKIs

第四代EGFR-TKIs现正处于临床研究阶段,主要靶向T790M/C797S耐药突变。EAI045是第一个选择性小分子变构抑制剂,单药治疗时疗效不明显,与西妥昔单抗(cetuximab)联合对小鼠NSCLC模型有效,但仅能作用于L858R/T790M,对19del/T790M没有抑制效果。由于联合治疗的不良反应大,EAI045并未投入临床<sup>[50]</sup>。JBJ-04-125-02在EAI001基础上发展而来,单药或与奥希替尼联合均能阻止C797S耐药后的肿瘤进展,且疗效持久<sup>[51]</sup>。TQB3804不仅攻克了2种常见的三突变(del19/T790M/C797S以及L858R/T790M/C797S),还能抑制EGFR野生突变和前2代靶向药物引发的T790M突变,已进入I期临床试验阶段<sup>[52]</sup>。JND3229、AZ7608、CH7233163等也是正在研发中的第四代TKIs。

### 4.2 联合治疗

**4.2.1 与化疗联合** 在许多临床试验中,一/二代TKIs与化疗联合都展现出比单药更优的初始治疗效果;三代TKI奥希替尼与化疗联合用于一线治疗的相关临床试验如FLAURA2、OPAL、NEJ032A等研究正在进行中。这种联合方式是否同样适用于TKI耐药的NSCLC患者还需要更多的试验来佐证,现阶段争议较多。出现组织学转化如SCLC转化的患者需考虑化疗,且应根据特定组织学类型选取合适的化疗方案。

**4.2.2 与其他小分子抑制剂联合** 基于已知的耐药机制,三代TKIs与各种小分子抑制剂联合是目前的研究热点。对于合并MET扩增的患者,联合MET抑制剂克唑替尼(crizotinib)、赛沃替尼(savolitinib)、特泊替尼(tepotinib)以及卡马替尼(capmatinib)等是一种可行的策略。TATTON研究发现奥希替尼联合赛沃替尼可在EGFR突变阳性、MET扩增的晚期NSCLC患者TKI耐药后实现临床获益<sup>[53]</sup>。多队列II期试验ORCHARD探索了奥希替尼一线治疗耐药后基于基因检测的多种联合治疗,包括奥希替尼联合赛沃替尼、奥希替尼联合吉非替尼(C797X EGFR突变患者)、奥希替尼联合selpercatinib(RET融合患者)等<sup>[54]</sup>。2021年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)公布数据显示,奥希

替尼联合赛沃替尼治疗EGFR突变晚期NSCLC伴MET扩增患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为41%,安全性可耐受。第一代和第三代TKIs联合可以克服trans-C797S/T790M,纳扎替尼联合吉非替尼、奥希替尼联合吉非替尼等临床试验正在开展,以证实这一假设。2021年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)报告,pelcitoclax(BCL-2/BCL-xL双靶抑制剂)联合奥希替尼治疗第三代EGFR-TKIs耐药的铂类化疗经治和未经治患者的ORR分别为5.0%和36.4%。

针对ALK融合的布加替尼(brigatinib),RET重排的普拉替尼(pralsetinib, BLU667)、NTRK突变的恩曲替尼(entrectinib)、KRAS抑制剂sotorasib、多靶点抑制剂卡博替尼(cabozantinib)、MEK抑制剂曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)以及JAK1、AXL、BRAF V600E抑制剂等也是潜在的选择。

**4.2.3 与抗体药物联合** 目前共有4种EGFR单克隆抗体获批用于临床:西妥昔单抗、帕尼单抗(panitumumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)以及尼妥珠单抗(nimotuzumab)。EGFR/ALK抑制剂布加替尼联合西妥昔单抗对奥希替尼cis-T790M/C797S耐药有效<sup>[55]</sup>。抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)如HER2、HER3、TROP2 ADC正在快速发展,国内首款ADC药物曲妥珠单抗-美坦新偶联物(trastuzumab emtansine, T-DM1)靶向HER2,体外实验表明T-DM1可以克服吉非替尼和奥希替尼耐药<sup>[56]</sup>。WCLC 2021大会报告的II期TRAEMOS研究数据显示T-DM1联合奥希替尼用于HER2过表达/扩增导致的EGFR敏感突变耐药患者的疗效有限。

**4.2.4 免疫检查点抑制剂和抗血管生成药** VEGF和EGFR有共同的下游信号通路,EGFR信号上调会增加VEGF的表达,反过来VEGF表达量升高也促使了EGFR-TKI耐药,因此贝伐单抗、雷莫芦单抗、安罗替尼等抗血管生成药和EGFR-TKIs联合可以改善临床预后<sup>[57]</sup>。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现为EGFR-TKI耐药后治疗开创了新局面,然而TATTON研究发现,中度伐利尤单抗(durvalumab)和奥希替尼联合带来了更大的毒副作用,不良反应中间质性肺炎多见<sup>[58]</sup>。PD-1/PD-L1抑制剂联合EGFR-TKIs对EGFR突变NSCLC并无明



确的疗效,而严重不良反应不可避免。IMpower150证实阿替利珠单抗(atezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab)可协同改善转移性非鳞NSCLC患者的PFS和OS,且不受EGFR/ALK突变和PD-L1表达水平的限制<sup>[59]</sup>。ICIs联合铂类化疗是进展期EGFR-/ALK-NSCLC目前推荐的一线治疗。特瑞普利单抗(toripalimab)联合化疗在TKI耐药人群中延长了PFS,ORR为50%<sup>[60]</sup>。KEYNOTE-789、Checkmate 722以及WJOG8515L等正在开展中,以评估ICIs联合化疗用于TKIs耐药后治疗的疗效和安全性。双联ICIs也是未来探索的一个方向。

尽管ICIs在肺癌,尤其是NSCLC中展现出强大的抗肿瘤活性,其用于EGFR突变患者的一线或二线治疗疗效却不理想,可能与驱动基因阳性患者肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的改变有关,如调节性T细胞(Tregs)增加、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)减少、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表达减少等。从目前的临床数据来看,ICIs联合其他治疗及ICIs用于后线治疗在克服EGFR-TKIs耐药方面曙光初现,大量研究阐明了联合治疗的协同机制。在对TKIs耐药不断克服的过程中,TME是否随之相应发生改变,从而实现ICIs疗效增敏,背后的机制还有待进一步探索。

**4.2.5 EGFR-TKIs原发耐药及治疗策略** 以上所述均为药物治疗后的获得性耐药机制和治疗策略,但部分患者在治疗前就已经存在耐药突变,即原发耐药。现以exon 20ins和T790M原发耐药为例进行说明。

20ins是一种难治性耐药突变,约占NSCLC病例的0.1%~4.0%,在所有EGFR突变中占1.0%~12%,是EGFR突变的第三常见类型,仅次于19del和L858R<sup>[61]</sup>。这些插入突变通过空间位阻限制了结合口袋的大小,并阻止几乎所有TKIs与其活性位点的结合<sup>[62]</sup>,通常临床预后不佳。研究<sup>[63]</sup>表明,EGFR-TKIs联合单克隆抗体如阿法替尼联合西妥昔单抗可使EGFR-TKIs耐药患者获益,且对exon 20ins有效。Amivantamab(JNJ-61186372)是一种EGFR/c-MET双特异性抗体,它与奥希替尼联合有协同作用,对C797S、20ins或MET扩增均有效。在铂类化疗后持续进展的20ins患者中应答率高,持续缓解时间长,被FDA和中国国家食品药品监督管理局授予突破性疗法称号<sup>[64]</sup>。I期临床研究CHRYSLIS表

明,amivantamab治疗20ins患者的ORR为40%,中位缓解持续时间(median Duration of Overall Response, mDOR)为11.1个月,mPFS为8.3个月。Amivantamab联合拉泽替尼用于奥希替尼耐药患者,ORR达到36%,目前多中心III期研究MARIPOSA正在开展<sup>[65-66]</sup>。此外,波奇替尼(poziotinib)用于经治20ins突变患者疗效明显,且具有CNS活性(ZENITH20)<sup>[67]</sup>;mobocertinib(TAK-788)对此类人群的疗效优于真实世界中其他二线治疗方案<sup>[68]</sup>;Hsp90抑制剂luminespib可以解聚并降解EGFR突变蛋白,是一种非EGFR特异性的治疗方式<sup>[69]</sup>。

EGFR T790M原发耐药突变很少见,约占EGFR突变NSCLC的1%,且与EGFR L858R突变共存的频率高于19del。原发T790M突变同样可对三代TKIs产生应答,但使用三代TKIs后的获得性耐药机制尚不明确。Park等对7例原发EGFR T790M/L858R NSCLC患者三代TKIs治疗后的血浆和肿瘤进行测序,发现耐药机制包括MTOR<sup>L1433S</sup>和EGFR C797S/L798I顺式突变,MET扩增,以及EGFR C797S突变。其中MTOR<sup>L1433S</sup>通过活化AKT信号通路导致耐药,奥希替尼联合mTOR抑制剂可以阻断这一过程<sup>[70]</sup>。

## 5 展望

以EGFR-TKIs为代表的靶向治疗显著延长了晚期NSCLC患者的生存期,但更长期的获益仍受限于耐药性获得。针对第一、二代TKIs最常见耐药突变T790M突变开发的第三代TKIs耐药及耐药后的克服策略则是目前的研究热点。从原发耐药到EGFR依赖性或非依赖性耐药,20ins、C797S、表观遗传修饰以及免疫抑制微环境等均不同程度参与其中。虽然包括第四代TKIs、化疗、小分子抑制剂、单克隆抗体、抗血管生成药、ICIs等多种联合治疗策略方兴未艾,但针对不同耐药机制而开发更精准耐药克服策略的研究仍有待探索。另一方面,更大规模入组的临床试验、更严密的安全性和有效性评价仍待展开。

现阶段对于EGFR突变的分类多基于外显子位点,是一种线性的分类思维方式,除19del和21号外显子L858R点突变2种经典突变以及一些已知的耐药位点突变外,非经典突变多无统一、有效的治疗手段。蛋白质发挥功能高度依赖于三维空间结构,基于EGFR

蛋白空间结构的分类显然更符合生物学规律,一些研究已经发现该分类方式能更好地预测疗效和预后<sup>[71]</sup>。这种新思路有助于临床诊疗向更为精准化的方向发展,并使以后的靶向药物研发更具普适性和高效性。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

陆文清、孟周文理是综述的主要撰写人,完成相关文献资料的收集和分析及论文初稿的写作,为本文的共同第一作者;虞永峰参

与文献资料的分析、整理,审核并指导论文修改;陆舜是本文的构思者及负责人,指导论文写作。全体作者都阅读并同意最终的文本。

LU Wenqing and MENG Zhouwenli are the main writers of the review, making contributions to the collection and analysis of relevant literature and writing of the first draft, and are the co-first authors of this paper. YU Yongfeng participated in the analysis and collation of literature, besides reviewed and guided the revision of the paper. LU Shun is the conceiver and person in charge of this paper and guided the writing of the paper. All authors read and agreed on the final text.

• Received: 2021-12-31

• Accepted: 2022-03-19

#### 参·考·文·献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WU L L, KE L P, ZHANG Z S, et al. Development of EGFR TKIs and options to manage resistance of third-generation EGFR TKI osimertinib: conventional ways and immune checkpoint inhibitors[J]. Front Oncol, 2020, 10: 602762.
- [3] YUN C H, MENGWASSER K E, TOMS A V, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6): 2070-2075.
- [4] BALAK M N, GONG Y X, RIELY G J, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(21): 6494-6501.
- [5] COSTA D B, SCHUMER S T, TENEN D G, et al. Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1182-1184.
- [6] ARCILA M E, NAFKA K, CHAFT J E, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(2): 220-229.
- [7] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [8] ABOUNADER R, LATERRA J. Scatter factor/hepatocyte growth factor in brain tumor growth and angiogenesis[J]. Neuro-Oncology, 2005, 7(4): 436-451.
- [9] GANDARA D R, LI T H, LARA P N, et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(1): 1-6.
- [10] SORIA J C, WU Y L, NAKAGAWA K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 990-998.
- [11] PARK K, YU C J, KIM S W, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(3): 305-312.
- [12] YU H A, SIMA C S, HUANG J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(3): 346-351.
- [13] TAN C S, CHO B C, SOO R A. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs? [J]. Lung Cancer, 2017, 108: 29-37.
- [14] CROSS D A E, ASHTON S E, GHIORGHIOU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 4(9): 1046-1061.
- [15] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- [16] RAMALINGAM S S, 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.
- [17] WU Y L, 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.
- [18] AHN M J, HAN J Y, LEE K H, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1681-1690.
- [19] 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.
- [20] SCHOENFELD A J, CHAN J M, RIZVI H, et al. Tissue-based molecular and histological landscape of acquired resistance to osimertinib given initially or at relapse in patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 9028.
- [21] WENG C H, CHEN L Y, LIN Y C, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) beyond EGFR mutations per se is a common mechanism for acquired resistance to EGFR TKI[J]. Oncogene, 2019, 38(4): 455-468.
- [22] NIEDERST M J, HU H C, MULVEY H E, et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 3924-3933.



- [23] TANG Z H, LU J J. Osimertinib resistance in non-small cell lung cancer: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 242-246.
- [24] LE X N, PURI S, NEGRAO M V, et al. Landscape of EGFR-dependent and-independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6195-6203.
- [25] PELED N, ROISMAN L C, MIRON B, et al. Subclonal therapy by two EGFR TKIs guided by sequential plasma cell-free DNA in EGFR-mutated lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): e81-e84.
- [26] STARRETT J H, GUERNET A A, CUOMO M E, et al. Drug sensitivity and allele specificity of first-line osimertinib resistance EGFR mutations[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 2017-2030.
- [27] LIN Y T, TSAI T H, WU S G, et al. Complex EGFR mutations with secondary T790M mutation confer shorter osimertinib progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 145: 1-9.
- [28] OXNARD G R, HU Y B, MILEHAM K F, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1527-1534.
- [29] LEE J Y, KIM H S, LEE B, et al. Genomic landscape of acquired resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR T790M-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2704-2712.
- [30] PIOTROWSKA Z, NAGY R, FAIRCLOUGH S, et al. OA 09.01 characterizing the genomic landscape of EGFR C797S in lung cancer using ctDNA next-generation sequencing[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1767.
- [31] WANG Z, YANG J J, HUANG J, et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first- and third-generation EGFR TKIs and shifts allelic configuration at resistance[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): 1723-1727.
- [32] RAMALINGAM S S, CHENG Y, ZHOU C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii740.
- [33] ENGELMAN J A, ZEJNULLAHU K, MITSUDOMI T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB<sub>3</sub> signaling[J]. *Science*, 2007, 316(5827): 1039-1043.
- [34] HSU C C, LIAO B C, LIAO W Y, et al. Exon 16-skipping HER2 as a novel mechanism of osimertinib resistance in EGFR L858R/T790M-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(1): 50-61.
- [35] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [36] QUINTANAL-VILLALONGA Á, CHAN J M, YU H A, et al. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6): 360-371.
- [37] MARCOUX N, GETTINGER S N, O'KANE G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 278-285.
- [38] QUINTANAL-VILLALONGA A, TANIGUCHI H, ZHAN Y A, et al. Multi-omic analysis of lung tumors defines pathways activated in neuroendocrine transformation[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 3028-3047.
- [39] KUO M H, LEE A C, HSIAO S H, et al. Cross-talk between SOX2 and TGF $\beta$  signaling regulates EGFR - TKI tolerance and lung cancer dissemination[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(20): 4426-4438.
- [40] LOTSBERG M L, WNUK-LIPINSKA K, TERRY S, et al. AXL targeting abrogates autophagic flux and induces immunogenic cell death in drug-resistant cancer cells[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 973-999.
- [41] NILSSON M B, SUN H Y, ROBICHAUX J, et al. A YAP/FOXM1 axis mediates EMT-associated EGFR inhibitor resistance and increased expression of spindle assembly checkpoint components[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559): eaaz4589.
- [42] KURPPA K J, LIU Y, TO C, et al. Treatment-induced tumor dormancy through YAP-mediated transcriptional reprogramming of the apoptotic pathway[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 104-122. e12.
- [43] WANG L H, DONG X Y, REN Y, et al. Targeting EHMT2 reverses EGFR-TKI resistance in NSCLC by epigenetically regulating the PTEN/AKT signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 129.
- [44] NAKAGAWA T, TAKEUCHI S, YAMADA T, et al. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2428-2434.
- [45] PERALTA-ARRIETA I, TREJO-VILLEGAS O A, ARMAS-LÓPEZ L, et al. Failure to EGFR-TKI-based therapy and tumoural progression are promoted by MEOX2/GLI1-mediated epigenetic regulation of EGFR in the human lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 160: 189-205.
- [46] YANG L, HE Y T, DONG S, et al. Single-cell transcriptome analysis revealed a suppressive tumor immune microenvironment in EGFR mutant lung adenocarcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003534.
- [47] PENG S L, WANG R, ZHANG X J, et al. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 165.
- [48] WU S C, LUO M, TO K K W, et al. Inter cellular transfer of exosomal wild type EGFR triggers osimertinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 17.
- [49] SHAH K N, BHATT R, ROTOW J, et al. Aurora kinase A drives the evolution of resistance to third-generation EGFR inhibitors in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 111-118.
- [50] WANG S H, SONG Y P, LIU D L. EAI045: the fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 51-54.
- [51] 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.
- [52] LIU X L, ZHANG X Q, YANG L, et al. Preclinical evaluation of TQB3804, a potent EGFR C797S inhibitor[J]. *Cancer Res* 2019; 79(13).
- [53] SEQUIST L V, HAN J Y, AHN M J, 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.
- [54] YU H A, GOLDBERG S B, LE X N, et al. Biomarker-directed phase II platform study in patients with EGFR sensitizing mutation-positive advanced/metastatic non-small cell lung cancer whose disease has progressed on first-line osimertinib therapy (ORCHARD)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(6): 601-606.
- [55] WANG Y B, YANG N, ZHANG Y C, 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.
- [56] LA MONICA S, CRETELLA D, BONELLI M, et al. Trastuzumab emtansine delays and overcomes resistance to the third-generation EGFR-TKI osimertinib in NSCLC EGFR mutated cell lines[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 174.
- [57] LE X N, NILSSON M, GOLDMAN J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 205-215.
- [58] OXNARD G R, YANG J C H, YU H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 507-516.
- [59] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [60] ZHANG J, ZHOU C, ZHAO Y, et al. MA11.06 A PII study of toripalimab, a PD-1 MAb, in combination with chemotherapy in



- EGFR+ advanced NSCLC patients failed to prior EGFR TKI therapies[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S292.
- [61] 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.
- [62] NORONHA V, CHOUGHULE A, PATIL V, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 mutation in lung cancer: types, incidence, clinical features and impact on treatment[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 2903-2908.
- [63] VAN VEGGEL B, DE LANGEN A J, HASHEMI S M S, et al. Afatinib and cetuximab in four patients with EGFR exon 20 insertion-positive advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1222-1226.
- [64] PARK K, JOHN T, KIM S W, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins) -mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 9512.
- [65] PARK K, HAURA E B, LEIGHL N B, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30): 3391-3402.
- [66] CHO B C, LEE K H, CHO E K, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S813.
- [67] LE X N, GOLDMAN J, CLARKE J, et al. Abstract CT081: poziotinib activity and durability of responses in previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients: a Phase 2 study[C]//*Tumor Biology*. American Association for Cancer Research, 2020: 80(16).
- [68] GONZALVEZ F, VINCENT S, BAKER T E, et al. Mobocertinib (TAK-788): a targeted inhibitor of EGFR exon 20 insertion mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1672-1687.
- [69] FELIP E, BARLESI F, BESSE B, et al. Phase 2 study of the HSP-90 inhibitor AUY922 in previously treated and molecularly defined patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 576-584.
- [70] PARK H R, KIM T M, LEE Y, et al. Acquired resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with de novo EGFR T790M-mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1859-1871.
- [71] ROBICHAUX J P, LE X N, VIJAYAN R S K, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Nature*, 2021, 597(7878): 732-737.

[本文编辑] 徐 敏