

EGFR-TKIs 获得性耐药机制及耐药后治疗方案探讨

杜梦楠^{1,2}, 张莹^{2*}, 杨兰兰¹, 齐晓玉¹

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000

摘要: 以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)为代表的分子靶向药物治疗肿瘤, 可明显延长非小细胞肺癌患者的无进展生存期和改善患者的生活质量, 但面临耐药以及耐药后如何继续治疗等问题。阐述 EGFR-TKI 的作用机制和获得性耐药机制, 分别对耐药后快速进展、缓慢进展和局部进展 3 种进展情况提出了诊疗意见, 以期改善耐药、加强疗效提供借鉴。

关键词: 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI); 非小细胞肺癌; 靶向药物; 耐药; 靶向治疗

中图分类号: R73-051

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)05-0924-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.038

Probe on EGFR-TKIs acquired-drug resistance and treatment after acquired-drug resistance

DU Mengnan^{1,2}, ZHANG Ying², YANG Lanlan¹, QI Xiaoyu¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

Abstract: On the behalf of molecule targeted drugs, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) can prolong the progression free survival and improve life quality of non-small-cell lung cancer patients, yet the drug-resistance and treatment after can not be ignored. State the mechanism of EGFR-TKI and acquired drug-resistance, provide treatment opinions for rapid progress, slow progress and local advancement, meanwhile achieving the target of reversing drug-resistance and strengthening curative effect.

Key words: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI); non-small-cell lung cancer; targeted drugs; drug-resistance; targeted treatment

肺癌是世界上较为常见的恶性肿瘤,也是引起癌症患者死亡的首要原因^[1]。非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)作为肺癌中的一种较为常见的病理类型,由于其起病较为隐匿,在发现时多数已伴有远处器官的转移,失去了手术指征。作为内科治疗的传统方法之一的化疗,尤其是以铂类为基础的化疗方案,虽然取得了长足的进步,延长了患者的生存期,但化疗后多药耐药问题的出现使得很多患者无法再从化疗中进一步获益。随着“精准医学”概念的提出,个体化的治疗方案也成为当今的趋势,一批具有确切疗效,毒副作用

小的分子靶向药物进入临床,使得肺癌患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著提高。

其中最具有代表性的属表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs),在延长患者的 PFS 和 OS 上有不可替代的优势,也存在着许多 NSCLC 患者在服用 EGFR-TKIs 产生了继发性耐药的问题。耐药后患者的病情出现了进展和恶化,如何解决 EGFR-TKIs 继发性耐药问题及耐药后如何用药成为困扰临床医师和患者的难题。因此,探讨 EGFR-TKIs 的继发性耐药机制和耐药后的进一步治疗方

收稿日期: 2017-11-30

基金项目: 天津市高等学校科技发展基金计划项目(20110223)

第一作者: 杜梦楠(1991—),男,硕士研究生,主要研究方向为中医内科学肿瘤方向。E-mail: 289593943@qq.com

*通信作者: 张莹(1977—),女,博士,副主任医师,主要研究方向为中医内科学肿瘤方向。E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com

案成为当前临床工作中不可忽视的一部分。本文就 EGFR-TKIs 的具体作用机制及获得性耐药机制以及耐药后的进一步如何确定治疗方案进行探讨,以期为临床医师提供诊疗思路和治疗方法。

1 EGFR-TKI 的作用机制

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是具有酪氨酸激酶活性的受体(receptor tyrosine kinase, RTK),是通过调节位于下游信号通路而在恶性肿瘤的发生及发展中起着重要的作用。EGFR 是一种跨膜糖蛋白,其组成部分包括胞内区、跨膜区以及胞外配体结合区。EGFR 的胞外结构域结合其配体,如转化生长因子- α 、表皮生长因子,进而形成二聚体,在关键的酪氨酸残基域达到自动磷酸化,随后磷酸化的表皮生长因子受体通过进一步激活下游信号通路来促进肿瘤细胞的增殖,从而抑制肿瘤细胞的凋亡^[2]。

有学者研究表明,亚洲、女性、非吸烟、腺癌的 NSCLC 患者中存在着较为普遍的 EGFR 基因突变^[3]。在 NSCLC 患者中现已确定存在 EGFR 多种突变,其中最多的发生在 18-21 号外显子,现代检验水平对于 19 号外显子的缺失或者 21 号外显子的突变相对检出率较高,由于这些突变的存在,EGFR 结构被活化,进而使得酪氨酸激酶在没有配体存在的情况下处在激活状态,提高了酪氨酸激酶抑制剂的药物敏感性,这对于存在突变的非小细胞肺癌患者对于 EGFR-TKIs 的效果更加显著^[4-5]。

2 EGFR-TKI 的获得性耐药机制

有研究表明,对 EGFR-TKI 敏感的患者在服用药物 9~13 个月后会不可避免的出现耐药^[6-7],其中出现耐药的患者中有 50%存在 T790M 基因的二次突变,该基因突变后能够使肿瘤组织对酪氨酸激酶的亲和性下降,从而降低疗效,最终导致耐药^[8-9];在激酶域其他类似的突变可能也会导致耐药,包括 L747S、T854A、T761Y^[10]。

另外,c-MET(一种由 c-met 原癌基因编码的蛋白产物)的扩增、人表皮生长因子-2(HER2)扩增或突变、肝细胞生长因子(HGF)介导 MET 蛋白的激活,下游信号包括 PI3K 信号转导通路(PI3K-ALK-mTOR)和 RAS 信号转导通路(RAS-RAF-MEK-ERK)的激活也会导致获得性耐药的产生;此外上皮间充质转变(EMT)和小细胞肺癌的转换在 EGFR-TKI 的耐药过程中也扮演了重要的角色^[11]。

近期有研究表明高水平的肝细胞生长因子(HGF)与 EGFR-TKIs 的耐药性相关。HGF 是表皮生长因子受体抗体(EGFR Ab)的一种新型耐药机制,其作用机制为使用 HGF 中和体从而进一步消除耐药^[12]。另外还有研究学者发现肿瘤基因 MET 的扩增可以促进肿瘤细胞的生存,其具体机制与磷脂酰肌醇激酶(PI3K),蛋白激酶 B(AKT)超活化,从而不引起 EGFR-TKIs 的阻碍作用有关^[13]。

3 耐药后的治疗措施

EGFR-TKIs 治疗效果明确,且副作用较小,但由于其耐药问题的产生,使得患者在面临耐药后如何进一步治疗这个问题上存在疑惑,临床医师对耐药后的患者进一步治疗措施也大多为凭经验用药,最新的美国国立综合癌症网络(NCCN)非小细胞肺癌指南在对患者服用 EGFR-TKIs 产生的耐药情况分为快速进展、缓慢进展和局部进展,而且分别对这 3 种进展情况提出了诊疗意见,将对耐药后的进一步治疗进行探讨。

3.1 快速进展

在服用第 1 代 EGFR-TKIs 疾病进展后,但 EGFR 突变阳性的患者仍可继续使用第 1 代 EGFR-TKIs 治疗。理由是如停用 EGFR-TKIs 治疗后,会出现“耀光”现象(即停用 EGFR-TKI 后病情迅速进展)^[14-15]。有研究指出,出现“耀光”现象的原因可能与肿瘤细胞本身的异质性相关,由于其异质性特点,耐药后的肿瘤细胞仍然有部分细胞对 EGFR-TKIs 敏感,这使得很多临床医师发现耐药情况后建议继续服用当前 EGFR-TKIs 药物^[16]。

虽然肿瘤的异质性使得部分耐药后的肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 仍存在敏感,但 2015 年进行的 1 项随机对照 III 期试验却得出不同结果^[17],试验针对 EGFR-TKIs 耐药的患者,试验组与安慰剂组分别为吉非替尼联合培美曲塞、铂类与安慰剂联合培美曲塞、铂类,其最终结果显示两组之间的 PFS 相同,均为 5.4 个月,试验组的 OS 为 14.7 个月,安慰剂组 OS 则为 17.2 个月;其疾病稳定率也无显著差异,试验组为 32%,安慰剂组为 24%。这些结果表明耐药后的患者继续服用吉非替尼治疗并没有获得益处,所以,关于耐药后能够继续服用第 1 代 EGFR-TKIs 仍需要进行更多的研究来验证。

曾经有学者指出服用第 1 代 EGFR-TKIs 耐药疾病进展后联合化疗可能会给患者带来收益,针对这个疑问,2015 年 Halmos 等^[18]进行了 1 项随机 II

期临床研究试验, 纳入第1代 EGFR-TKI 获得性耐药患者 46 例, 并随机分为 A 组 (培美曲塞或多西他赛化疗组) 24 人和 B 组 (厄洛替尼联合化疗组) 22 人, 记录 39 例有效病例。结果显示 A 组的中位 PFS 为 5.5 个月, 而 B 组则为 4.4 个月; 两组的客观缓解率分别为 13% 和 16%, 且药物安全性结果显示 B 组出现的不良反应较 A 组高, 这些数据显示厄洛替尼联合化疗并没有给产生继发性耐药的患者带来裨益。

针对多数患者耐药后出现的耐药标志物 T790M 基因突变问题, 第3代 EGFR-TKI 药物 Osimertinib, 可以同时抑制 EGFR 敏感突变及 T790M 基因的耐药突变, 作用强效且不可逆。2015 年 Janne 等^[19]报道了 1 项 Osimertinib 的 I 期临床试验, 纳入人群为既往接受过 EGFR-TKI 药物治疗后出现病情进展的亚裔和西方晚期 NSCLC 患者的, 其结果显示 Osimertinib 在延长患者 PFS 和疾病客观缓解率上有着较好的疗效, 且安全性较高, 同年 11 月被美国 FDA 批准提前上市, 用于 EGFR-TKIs 耐药后 T790M 基因突变的患者。

临床前研究发现 Osimertinib 可以有效地抑制包括 EGFRdel19、EGFR1858R 在内的 EGFR 突变活性以及 T790M 细胞系的 EGFR 磷酸化。此外, 体外研究结果显示在携带 EGFR 和 T790M 突变的转移瘤小鼠模型中, Osimertinib 可以持续性促进肿瘤细胞的凋亡, 而相比较野生型 EGFR 中, Osimertinib 的效果较差^[20]。

Osimertinib 作为一种单苯氨基嘧啶环化合物, 具体作用机制是通过与 EGFR 激酶区 ATP 结合域的半胱氨酸-797 残基进行不可逆共价结合从而达到抑制 EGFR 活性的目的^[21]。存在突变的 EGFR 细胞的激酶区蛋白构象稳定性会相对较低, 而野生型的 EGFR 细胞中蛋白结构处于一种封闭状态, 其半胱氨酸残基与 Osimertinib 无法相结合, 从而降低药效^[22]。根据药品说明书, Osimertinib 的代谢场所主要在肝脏, 半衰期为 55 h, 清除率为 14.6 L/h, 服药后达峰时间为 6 h, 单次剂量在 20~240 mg, 随着服药剂量的提高, 该药的峰浓度、暴露率以及血药浓度曲线下面积都呈现增长的趋势, 体质量、人种、性别、年龄、轻度肝肾功能损害以及中度肾功能损害对药动学参数无明显影响^[23]; 且从前期得出的临床试验数据可以看出, Osimertinib 并未观测到剂量限制性毒性, 对于不同人种之间的药物不良反应的发

生率也不存在明显差异, 其常见的不良反应包括腹泻、过敏性皮疹、皮肤干燥、恶心和食欲减退等多为轻度, 通常为 1、2 级, 无需药物干预。另外与药物相关的包括肺炎、肺栓塞、胸腔积液等严重不良反应在内的临床报道率仅为 6%, 这就证实 Osimertinib 在使用过程中安全性较高^[19]。

针对快速进展后, 如有影像学检查表现为全身的多发性病灶、无手术切除指征, 最新版的 NCCN 指南推荐进行 T790M 基因检测, 如果突变为阳性, 则推荐进行奥西替尼治疗; 如果突变为阴性, 则推荐使用 PD-L1 检测, 若 PD-L1 检测 $\geq 50\%$, 推荐使用派姆单抗, 如果 PD-L1 检测 $\leq 30\%$, 且 PS 评分为 0~2 分, 则进行系统性治疗, 4~6 周后对病灶和患者的情况再次进行评估。如果病灶稳定且病人情况可以耐受, 则维持当前治疗, 如果产生进展, 针对 PS 评分 0~2 分患者推荐使用派姆单抗或纳武单抗, 亦或是系统治疗或化疗; 针对 PS 评分 3~4 分患者, 则进行姑息治疗。

3.2 缓慢进展

针对服用 EGFR-TKIs 继发性耐药后产生的缓慢进展, NCCN 指南建议使用奥西替尼或继予当前 EGFR-TKIs 药物治疗, 但仍有学者提出可试用第2代 EGFR-TKIs。阿法替尼作为第二代 EGFR-TKIs 药物, 是首个不可逆的 ErbB 家族阻滞剂, 作用范围为包括 EGFR 在内的整个 ErbB 家族。前期临床研究结果显示, 对于存在 EGFR 突变的肿瘤细胞, 阿法替尼具有较好的抗肿瘤作用^[24], 其中 LUX-Lung3 是一项全球范围的 III 期临床实验, 主要目的是对比同作为一线治疗方案的阿法替尼与培美曲塞联合顺铂方案化疗对于存在 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者的临床疗效及用药安全性, 符合纳入标准的 345 名患者按照 1:2 的比例被随机分为培美曲塞联合铂类 (75 mg/m²) 以及阿法替尼单药治疗组 (40 mg/d), 两组分别进行 6 个周期的治疗, 入组的患者中 49% 存在 EGFR-19 位外显子缺失, 40% 患者存在 EGFR-21 位外显子基因突变^[24]。试验结果显示培美曲塞联合顺铂组的 PFS 为 6.9 个月, 而阿法替尼单药组的 PFS 为 11.1 个月, 并且阿法替尼组的 ORR 为 56%, 培美曲塞联合顺铂组为 23%, 这些数据证实了阿法替尼相比较培美曲塞联合顺铂而言在对 NSCLC 并伴有 EGFR 基因突变患者中的疗效较好。

另外一项临床试验采用头对头对比方法, 比较

了阿法替尼与吉非替尼作为晚期 EGFR 突变患者一线用药的疗效及安全性,结果显示阿法替尼能够明显改善患者的 PFS,而且明显地提高了客观有效率(56% vs 70%),而 3 度以上的不良反应的总体发生率两组之间并无差别^[25]。虽然较一代 EGFR-TKIs 而言,阿法替尼能够改善患者的 PFS,但是在临床实际应用中还要考虑经济因素、个体差异的问题,因此能够直接用第 2 代 TKIs 作为一线首选药物或者第 1 代 TKI 耐药后的治疗仍需进一步观察。

3.3 局部进展

针对局部进展患者,NCCN 指南推荐进行局部治疗或使用奥西替尼或继予当前 EGFR-TKIs 药物治疗,但是对于局部进展的耐药患者,在选择局部治疗的同时是否可以继续选择使用当前 EGFR-TKIs 药物治疗或者是二者之间的序贯治疗,当前的临床试验未给出相应的数据来说明问题。

对于服用 EGFR-TKIs 耐药后进展的情况,NCCN 指南给出了较为详细的指导,但是仍有许多学者在不断地探讨其他的治疗方式来逆转或延缓耐药,如联合化疗或其他靶向药物联合治疗。

3.3.1 联合化疗 在患者服用 EGFR-TKIs 出现耐药情况后,有部分患者会在医师的建议下换用化疗以控制疾病进展。有回顾性研究报道指出^[26],耐药后患者换回二线化疗方案的有效率在 14%~18%,PFS 约为 4 个月。具体化疗方案的选用多为临床医师的经验用药,EGFR 突变患者的病理类型大多为腺癌,而根据晚期 NSCLC 一线化疗方案的临床研究结果,对于肺癌患者较为有效的化疗方案为铂类联合培美曲塞再加用培美曲塞的维持治疗,且此方案安全性较好,但也有研究者对于耐药后患者能否应用此方案提出了质疑。2016 年的美国临床肿瘤学会会议上有学者报道了 1 项 II 期随机对照研究结果(KCSG-LU12-13),入组 96 例经过第 1 代 EGFR-TKIs 治疗失败后的敏感突变患者随机接受培美曲塞联合铂类或者培美曲塞单药化疗,结果显示联合治疗组的 ORR 高于单药治疗组(分别为 34.8%、17.8%),组间比较有统计学差异($P<0.05$),但是两组的 PFS 比较没有明显差异(分别为 5.5、6.4 个月, $P=0.313$)。因此,关于耐药后患者能否换用化疗以及具体选择哪种化疗方案,仍需更多的临床试验来提供证据。

3.3.2 联合其他靶向药物化疗 有研究指出 20%~30% 的 EGFR-TKIs 获得性耐药患者存在

C-MET 扩增,提示 EGFR-TKIs 的耐药可能与 C-MET 的扩增存在一定的联系,因此联合 C-MET 抑制剂可能是逆转耐药的新策略^[27]。Capmatinibi 是一个高选择性的口服小分子 C-MET 抑制剂,继 2014 年美国临床肿瘤学会大会上吴一龙团队报道了 Capmatinibi 联合吉非替尼治疗 EGFR 合并 C-MET 阳性的晚期 NSCLC 患者 Ib 期研究结果后,2016 年该团队继续跟踪报道了该项目的单臂临床 II 期试验结果(NCT01610336),评估了 Capmatinibi 联合吉非替尼治疗经吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼治疗进展的 EGFR 突变且 C-MET 阳性的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。入组 100 例患者,最终结果显示 ORR 为 31%,DCR 为 81%,提示对于 EGFR-TKIs 获得性耐药且伴随 C-MET 扩增的晚期 NSCLC 患者,Capmatinibi 联合吉非替尼有着较为不错的疗效和安全性^[28]。

4 结语

经过不断地探索和努力,关于 EGFR-TKIs 的获得性耐药机制已基本明确,其中 T790M 基因突变、c-MET 的基因扩增、下游信号的激活、上皮间充质转变(EMT)和小细胞肺癌的转换等在其中扮演了重要的角色,当前针对耐药后的不同进展有着不同的临床试验进行佐证,得出的结论也不尽相同。NCCN 指南根据耐药后的不同进展推荐使用不同的方法,第 3 代 EGFR-TKI 药物奥西替尼作为第 3 代靶向药物,其不良反应较少,疗效可靠,可作为存在 EGFR-TKIs 获得性耐药且伴随 T790M 基因突变晚期非小细胞肺癌患者的后续选择治疗方案,延续当前 EGFR-TKI 药物治疗也是 EGFR-TKI 耐药患者的另外一种治疗选择。

耐药后联合化疗或其他靶向药物治疗等方法尚未形成统一的结论,需要更多临床试验来提供依据。但是,如何进一步延长产生耐药时间等问题还需要进一步的探讨,而且是否可采用联合用药的方式来延缓耐药的出现时间以及联合用药的安全性等问题也随之而来,在最大程度延长患者生存期的同时,如何进一步提高患者的生存质量也是当前肿瘤治疗医师面临的一大临床难题。虽然面临诸多挑战,但是随着现代医学的不断发展,生物分子机制的不断深入研究,这些问题也会出现突破性进展。

参考文献

- [1] 李楠,叶明翔,张勇,等. EGFR 和 ALK 靶向治疗及其耐药机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 5(13): 59-63.

- [2] 吴健虹, 谢秋玲, 陈小佳, 等. 表皮生长因子 EGFR 及其信号传导 [J]. 生命科学, 2006, 18(2): 116-122.
- [3] 黎小龙, 朱 冰. EGFR 治疗非小细胞肺癌耐药后的治疗进展 [J]. 重庆医学, 2016, 13(15): 4860-4863.
- [4] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-lung cancer of gefitinib [J]. N Eng J Med, 2004, 305(21): 2129-2139.
- [5] Page J G, Janne P A, Lee J G, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [6] Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(1/2): 51-69.
- [7] Jackman D, Pao W, Riely G, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 357-360.
- [8] Kobayashi S, Boggon T J, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2005, 352(8): 786-792.
- [9] Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila M E, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation [J]. Cancer Discover, 2012, 2(10): 922-933.
- [10] 张 钰, 周建国, 马 虎. 非小细胞肺癌分析靶向治疗及其耐药 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(1): 45-48.
- [11] 蔡 浩, 李国元. 非小细胞肺癌驱动基因及逆转耐药的最新研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 140-144.
- [12] Yamada T, Takeuchi S, Kita K, et al. Hepatocyte growth factor induces resistance to anti-epidermal growth factor receptor antibody in lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 272-280.
- [13] Engelman J A, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. Science, 2007, 316(5827): 1039-1043.
- [14] Riely G J, Kris M G, Zhao B S, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(17): 5150-5155.
- [15] Chaft J E, Oxnard G R, Sima C S, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-Mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6298-6303.
- [16] Chmielecki J, Foo J, Oxnard G R, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(90): 57-59.
- [17] Soria J C, Wu Y L, Nakagaya 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, 2016, 16(8): 990-998.
- [18] Halmos B, Pennell N A, Fu P F, et al. Randomised phase II trial of erlotinib beyond progression in advanced Erlotinib-Responsive Non-Small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2015, 20(11): 1298-1303.
- [19] Janne P A, Yang J C, Kim D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistance non-small-cell lung cancer [J]. N Eng J Med, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [20] Cross D, Ashton S, Nebhan C, et al. Abstract A109: AZD9291: an irreversible, potent and selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting EGFR activating lung adenocarcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 12(Suppl 11): A109.
- [21] Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M [J]. Nature, 2009, 462(7276): 1070-1074.
- [22] Yosaatmadja Y, Silva S, Dickson J M, et al. Binding mode of breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed [J]. J Struct Biol, 2015, 192(3): 539-544.
- [23] US Food and Drug Administration. Tagrisso™ (Osimertinib) tablet, for oral use: US prescribing information [EB/OL]. (2015-11-13)[2017-09-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065 s000lbl.pdf.
- [24] Solca F, Dahl G, Zoephel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW2992), an irreversible ErbB family blocker [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(2): 342-350.
- [25] Park K, Tan R 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-lung7): a phase 2B, open label, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 17(5): 577-589.
- [26] Wu J Y, Shi J Y, Yang C H, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 247-255.
- [27] Goldberd S B, Oxnard G R, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncologist, 2013, 18(11): 1214-1210.
- [28] 王海洋, 范 云. EGFR TKIs 耐药机制及其应对策略的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(5): 366-371.