

# 非小细胞肺癌表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂的研究进展及其耐药后治疗策略

赵宏涛, 王 喆

天津医科大学第二医院 药学部, 天津 300211

**摘要:** 肺癌是全球死亡率最高的癌症之一, 非小细胞肺癌占肺癌总人群的 85% 以上。约 2/3 的非小细胞肺癌患者在诊断时已为晚期, 内科治疗是晚期非小细胞肺癌患者的主要治疗手段。近些年随着靶向治疗药物表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 分子治疗的出现, 非小细胞肺癌患者的治疗取得了明显的成效。但是 EGFR-TKI 耐药问题也接踵而至, 总结了非小细胞肺癌患者 EGFR-TKI 治疗进展以及耐药后的治疗策略, 为临床选择适合患者个体化治疗方案提供参考。

**关键词:** 表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; 耐药; 治疗策略

**中图分类号:** R979.1      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 5515(2021)12 - 2707 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.045

## Research advances of EGFR-TKI in non-small cell lung cancer and therapeutic strategy after drug resistance

ZHAO Hong-tao, WANG Zhe

Department of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

**Abstract:** Lung cancer is one of the most lethal cancers in the world. Of them, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 85% of the total population in China. Almost 2/3 of NSCLC patients are in advanced stage at the time of diagnosis, and medical treatment is the primary/main options for patients with advanced NSCLC. Recently, with the emergence of molecular therapy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI), the treatment of NSCLC has achieved remarkable progression. However, the problem of EGFR-TKI resistance is also coming. This review will summarize the treatment progress of EGFR-TKI in patients with NSCLC and the therapeutic strategies after drug resistance, so as to provide reference for clinical selection of patients with individualized treatment.

**Key words:** EGFR-TKI; non-small cell lung cancer; resistance; therapeutic strategy

近年来, 随着对分子分型变化认识的提高, 表皮生长因子受体 (EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK)、原癌基因受体酪氨酸激酶 (ROS1) 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF) 中的激活基因突变或融合、选择性肝细胞生长因子受体 (HGFR, 又称 MET) 改变以及人表皮生长因子受体 2 (HER2) 突变是非小细胞肺癌中激酶抑制剂治疗的靶点。其中 EGFR 的体细胞激活突变是最常见的驱动突变, 发生在近 16% 的晚期肺腺癌患者中<sup>[1]</sup>, 非小细胞肺癌患者的 EGFR 突变采用靶向治疗有效。表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 已成为 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者的一线治疗方

案, 但其耐药问题也受到越来越多的关注。本文就 EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌的研究进展和耐药后治疗方案进行总结, 以期为临床选择合适治疗方案提供参考。

### 1 EGFR-TKI 靶向治疗非小细胞肺癌

随着对 EGFR 基因突变的深入理解, 非小细胞肺癌的治疗已经进入了组织学和基因分型共同指导治疗的年代, 促使患者能够获得个体化的分子靶向治疗<sup>[2]</sup>。EGFR-TKI 直接作用于 EGFR 胞内蛋白酪氨酸激酶, 与 ATP 竞争性结合于酪氨酸激酶, 抑制酪氨酸激酶磷酸化, 进而影响肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和血管新生等过程, 从而达到靶向治疗

收稿日期: 2021-06-06

作者简介: 赵宏涛 (1984—), 男, 天津人, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学、药理学。E-mail: april2187@126.com

EGFR 突变的效果。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐 EGFR-TKI 可作为 EGFR 突变阳性的晚期肺癌患者的一线治疗选择方案。目前已上市的 EGFR-TKI 共 3 代药物, 第一代包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼, 第二代为阿法替尼和达克替尼, 第三代为奥希替尼、艾维替尼和罗西替尼。

### 1.1 第一代 EGFR-TKI 药物

吉非替尼作为第一个 EGFR-TKI 于 2005 年在我国上市。吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼作为第一代 EGFR-TK 药物已成为伴 EGFR 基因敏感突变阳性非小细胞肺癌的一线标准治疗方案, 主要针对 EGFR 外显子 19 缺失、外显子 21 中的 EGFR L858R 突变。

2 项随机、II 期临床试验表明吉非替尼 (口服 250 mg/d) 作为非小细胞肺癌患者的二三线治疗能缓解症状并改善患者生命质量<sup>[3-4]</sup>。此外, 吉非替尼被认为是晚期非小细胞肺癌患者的一线治疗药物, 特别是对于那些激活了 EGFR 突变和高 EGFR 基因拷贝数患者<sup>[5]</sup>。Crino 等<sup>[6]</sup>发现吉非替尼在治疗非小细胞肺癌患者的无进展生存期 (2.7 个月 vs 2.9 个月,  $P=0.310$ ) 和总生存期 (5.9 个月 vs 8.0 个月,  $P=0.272$ ) 均非劣效于长春瑞滨。多项研究表明, 吉非替尼和厄洛替尼的疗效在无进展生存期、不良反应和生存质量方面优于标准化疗, 可作为 EGFR 突变阳性患者的治疗首选<sup>[7-10]</sup>。Shi 等<sup>[11]</sup>开展的研究显示, 埃克替尼和吉非替尼一线治疗非小细胞肺癌患者的无进展生存期无统计学差异, 二者疗效相当。第一代 TKI 制剂吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼的疗效相比较如何呢? CTONG0901 研究显示, 3 种药物在疾病控制率、中位无进展生存期和中位总生存期相似, 三者整体疗效相当<sup>[12]</sup>。

由于第一代 EGFR-TKI 药物会抑制正常细胞的 EGFR 蛋白功能, 导致皮疹、腹泻等不良反应。另外, 随着用药时间加长, 不可避免地会出现耐药现象, 常见耐药突变为 T790M<sup>[13]</sup>。

### 1.2 第二代 EGFR-TKI 药物

与第一代不同, 第二代 EGFR-TKI 药物能与 EGFR 特有的氨基酸残基不可逆结合, 完全阻断 EGFR 信号通路, 抑制完整细胞中 EGFR 和 HEFR 的自身磷酸化。获得批准上市的第二代 EGFR-TKI 药物有阿法替尼和达克替尼。

一项纳入 8 个随机临床试验和 82 个队列研究中 17 621 例患者的 Meta 分析显示, 阿法替尼与吉

非替尼或厄洛替尼相比, 在一线治疗非小细胞肺癌患者时没有明显的治疗优势, 但在二线治疗方面, 阿法替尼的疗效更优, 3~4 级不良反应发生率与厄洛替尼相当, 但高于吉非替尼<sup>[14]</sup>。ARCHER-1050 研究发现, 相较于吉非替尼, 达克替尼显著延长了 EGFR 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的 PFS (14.7 个月 vs 9.2 个月,  $P<0.0001$ )<sup>[15-16]</sup>。该研究是一项全球性、头对头比较达克替尼和吉非替尼治疗 EGFR 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的疗效和安全性研究, 在 2017、2018 年的 ASCO 会议上均被报道过。之后, 达克替尼被批准用于一线治疗 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变转移性非小细胞肺癌患者。

但是, LUX-Lung 7 II 期研究<sup>[17]</sup>结果显示, 阿法替尼与吉非替尼相比在总生存率方面无统计学差异, 但阿法替尼的毒性更大, 且不能克服耐药问题, 因此限制了第二代 TKI 的发展。此外, 第二代 EGFR-TKI 药物不能直接用于第一代耐药性的治疗, 如 T790M 突变患者。在亟需解决第一、二代耐药性问题, 第三代 EGFR-TKI 应运而生。

### 1.3 第三代 EGFR-TKI 药物

2015 年, 首个第三代 EGFR-TKI 药物奥西替尼被 FDA 批准上市。AURA3 研究对比分析了奥西替尼与培美曲塞联合含铂类化疗方案的 EGFR 突变耐药后 T790M 阳性的非小细胞肺癌患者, 相较于联合化疗方案, 奥西替尼组的 PFS 和总有效率均显著更优, 且毒性更小<sup>[18]</sup>。此研究奠定了奥西替尼用于 T790M 突变的非小细胞肺癌患者治疗的基础。艾维替尼是由杭州艾森医药研究有限公司自主研发的国内首个第三代 EGFR-TKI 药物, 可以同时抑制 EGFR L858R、Exon19del、T790M 突变, 用于治疗具有 EGFR 突变或耐药突变的非小细胞肺癌患者。2016 年 ASCO 年会上报告研究发现, 艾维替尼的安全性良好, 疾病控制率达到了 90%, 甚至有望与奥西替尼媲美, 对 T790M 突变的肿瘤表现出良好的抑制作用, 但美中不足的是艾维替尼的血脑屏障穿透率远低于奥西替尼<sup>[19-20]</sup>。与奥西替尼同为第三代 EGFR-TKI 药物的罗西替尼 (CO-1686) 因疗效和安全性问题没有获批上市<sup>[21]</sup>。

虽然, 第三代 EGFR-TKI 在药效和安全性上较第一、二代有了很大的改进, 在药物靶点上也有了新的突破, 但是提升药效和耐药性始终并存。因此, 第三代 EGFR-TKI 药物也同样存在耐药的可能, 常

见的耐药突变包括 EGFR L718Q、L844V 和 C797S 突变等。

## 2 非小细胞肺癌患者 TKI 治疗后耐药情况及其耐药机制

第一代 EGFR-TKI 的出现实现了患者的个体化精准治疗,但同时 EGFR-TKI 具有耐药性问题,耐药后需进行活检和血液检测,采用二代测序技术判断分子的耐药机制,找到精准的作用靶点,进而选择相应的治疗方案实现患者的个体化精准治疗。

第一代 EGFR-TKI 作用 6~12 个月后可能会出现耐药情况,通常的耐药机制包括 EGFR 扩增,EGFR 以外的其他基因损伤,并行通路(如 MET 扩增)和/或下游信号通路(如 PI3K/AKT/mTOR)的激活<sup>[22-23]</sup>。EGFR 第 20 外显子的 T790M 突变是最常见的第二代 EGFR-TKI 的耐药机制<sup>[24]</sup>。第三代 EGFR-TKI 最常见的 3 种耐药机制包括 L718Q<sup>[25]</sup>、L844V<sup>[26]</sup>和 C797S 突变<sup>[27]</sup>,均表现出对罗西替尼耐药,仅 C797S 对奥西替尼耐药<sup>[28]</sup>。MGH121 Res#1、HER2、CMET、KRAS、PIK3CA 和 RB1 扩增和 EGFR L718Q 突变也是第三代 EGFR-TKI 耐药机制<sup>[28-29]</sup>。此外, MET 和 ERBB2 突变也可能是第三代 EGFR-TKI 的旁路耐药机制, MET 的基因扩增和蛋白过表达也是对第一代和第三代 EGFR-TKI 药物耐药的常见机制<sup>[28]</sup>。

## 3 非小细胞肺癌 TKI 耐药后的治疗策略

### 3.1 根据 TKI 用药方案选择后续治疗

**3.1.1 TKI 失败后继续原 TKI 治疗** 近年来,有研究报道 TKI 耐药后可继续原 TKI 治疗,但仅限于部分人群,尚缺乏大规模的临床研究证据。Yano 等<sup>[30]</sup>报道了 3 例不吸烟的肺腺癌患者吉非替尼治疗失败 7 个月后再次给予吉非替尼的治疗结果。3 例患者首次 TKI 治疗时间均超过 12 个月,其中 2 例再次用药后肿瘤得到控制且维持时间大于 7 个月,另一例治疗 4 个月后因出现恶性胸腔积液再次失败。因此,对于部分患者首次靶向治疗有效但出现耐药后经停一定期限后再次使用靶向药物仍然有效。

**3.1.2 一种 TKI 失败后更换另一种 TKI** 这种情况在临床较常见。有研究表明,吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌患者失败后,厄洛替尼是更好的选择<sup>[31]</sup>。Yano<sup>[32]</sup>报道了 8 例使用吉非替尼治疗失败后的非小细胞肺癌患者改用厄洛替尼的治疗效果,结果显示厄洛替尼可明显降低患者的肝毒性,值得临床推广。

**3.1.3 原 TKI 联合化疗或联合其他靶向药物** 由于肿瘤存在异质性,当患者发生 TKI 耐药时仅有部分肿瘤细胞出现耐药突变,另一部分肿瘤细胞对 TKI 治疗仍然敏感。此时,对于耐药的患者可以采用 TKI 联合化疗进行治疗,利用化疗作用于二次突变的细胞,而 TKI 作用于仍对 TKI 敏感的细胞,二者分别发挥不同作用共同杀灭肿瘤细胞,以达到控制疾病进展的效果,延长患者生存期。Shukuya 等<sup>[33]</sup>报道了 16 例非小细胞肺癌患者吉非替尼治疗失败后给予吉非替尼联合紫杉醇的治疗结果,其有效率和疾病控制率分别为 13%、75%,无进展生存期、总生存期分别为 4.3、8.1 个月,且毒性反应轻微,患者可耐受。除紫杉醇外,NCCN 指南推荐对于一线 TKI 治疗失败或出现耐药后可选择含铂的两药联合方案(2B 类推荐)。王芳等<sup>[34]</sup>回顾性分析了 17 例初始 TKI(厄罗替尼 150 mg/d 组 4 例,吉非替尼 250 mg/d 组 13 例)治疗失败后继续使用原 TKI 联合培美曲塞和顺铂化疗的非小细胞肺癌患者,疾病控制率为 58.8%,中位总生存期为 11.1 个月,无进展生存期为 4.7 个月。王阿曼等<sup>[35]</sup>研究发现,阿法替尼联合西妥昔单抗能够使厄洛替尼耐药的肿瘤再次缩小。

### 3.2 根据 TKI 治疗失败的分子机制选择后续治疗

有研究报道克唑替尼治疗 ROS1 基因重排的非小细胞肺癌患者时的客观缓解率为 72%,中位无进展生存期 PFS 为 19.2 个月<sup>[36]</sup>。此外,还有研究显示,克唑替尼用于 MET 高水平扩增的非小细胞肺癌患者时缓解率为 50%,而 MET 低水平扩增患者的有效率显著降低为 0~20%<sup>[37]</sup>。目前,也已批准用于 ROS1 基因重排的非小细胞肺癌患者。有研究表明,克唑替尼同样也可作为 MET 抑制剂<sup>[38]</sup>。

2016 年 FDA 批准达拉非尼与曲美替尼联合治疗用于治疗 BRAF-V600E 阳性的非小细胞肺癌患者<sup>[39]</sup>。有研究报道了 8 例 KRAS 突变的晚期非小细胞肺癌患者接受索拉非尼治疗后,3 例部分缓解,2 例轻度缓解<sup>[40]</sup>。Chuang 等<sup>[41]</sup>报道了 9 例 HER2 突变的晚期非小细胞肺癌患者接受曲妥珠单抗联合化疗的有效率为 67%,接受阿法替尼治疗的有效率为 33%。一项回顾性分析了 101 例使用曲妥珠单抗治疗 HER2 突变的晚期非小细胞肺癌患者的结果显示,曲妥珠联合化疗的总有效率高于单纯化疗(50.9% vs 43.5%)<sup>[42]</sup>。因此使用曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER2 突变的非小细胞肺癌效果更显著。

### 3.3 EGFR-TKI 耐药新药的研发

解决 EGFR-TKI 药物耐药性是一项长期的研究, 需要不断尝试不同治疗方案。国内外制药企业也一直在不断探索研究, 以求得到治疗效果更好、耐药性更低、更安全的新药。HS-10296 作为第三代 EGFR-TKI 新药目前已完成 I 期临床研究, 研究表明其对 EGFR T790M 耐药突变有较好效果, 其中低剂量组的疾病控制率为 52% (95% CI: 42%~63%), 扩展剂量组的疾病控制率为 92% (95% CI: 84%~96%)<sup>[43]</sup>。IACS-13909 是一种特异而有效的 Scr 同源 2 结构域磷酸酶变构抑制剂, 潜在抑制肿瘤增殖, 在具有 EGFR 依赖性、非依赖性耐药机制的奥西替尼用药非小细胞肺癌中, 单药或联合奥西替尼可体外抑制肿瘤细胞增殖, 并体内引起肿瘤消退<sup>[44]</sup>。

随着耐药问题的出现, 第四代 EGFR-TKI 药物的研究也在不断推陈出新。EAI045 是第一个变构抑制剂, 主要靶向作用于 EGFR T790M 和 C797S 突变体<sup>[29]</sup>, 目前还在临床研究阶段。研究发现, 当 EAI045 联合西妥昔单抗时可通过阻止 EGF 配体结合从而阻止 EGFR 二聚化, 显著抑制 L858R/T790M 突变的 BA/F3 细胞增殖<sup>[45]</sup>。EA1045 的出现为非小细胞肺癌患者的治疗带来了曙光。近年来, 国内企业在新药研发方面也有很多新突破。正大天晴第四代 EGFR-TKI 药物 TQB3804 已于 2019 年 10 月申请进入 I 期临床 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04128085) 阶段, 且试验结果提示 TQB3804 对于第一、二、三代 TKI 耐药后出现的 EGFR 三重和二重突变的肿瘤细胞都有不错的抑制能力<sup>[46]</sup>。此外, 国家药品监督管理局药品审评中心官网显示, 贝达药业公司的第四代 EGFR-TKI 药物 BPI-361175 已于 2021 年 2 月 25 日获得批准临床, 拟用于非小细胞肺癌患者 EGFR C797S 突变和其他 EGFR 相关突变<sup>[47]</sup>。

### 4 结语

EGFR-TKI 为 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌患者治疗提供了新思路, 但是伴随着第一代、第二代、第三代 EGFR-TKI 药物耐药性的出现, 对治疗方案的选择提出了更高要求, 需要明确耐药机制选择靶向治疗方案。HS-10296、IACS-13909、EAI045、TQB3804、BPI-361175 等新药的研发为人类克服 EGFR-TKI 耐药性指明了方向, 但仍然还有很长的路要走, 真正克服非小细胞肺癌耐药性还需要更多的研究和发现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Rosell R, Moran T, Queralt C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958-967.
- [2] Tan C S, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e447-e459.
- [3] Cella D, Herbst R S, Lynch T J, *et al.* Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13): 2946-2954.
- [4] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected] [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [5] Wei Z, An T, Wang Z, *et al.* Patients harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) double mutations had a lower objective response rate than those with a single mutation in non-small cell lung cancer when treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(2): 126-132.
- [6] Crino L, Cappuzzo F, Zatrouk P, *et al.* Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26): 4253-4260.
- [7] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521-529.
- [8] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [9] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [11] Shi Y, Zhang L, Liu X, *et al.* Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer

- (ICOGEN): A randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961.
- [12] Zhou Q, Yang J J, Chen Z H, *et al.* Serial cfDNA assessment of response and resistance to EGFR-TKI for patients with EGFR-L858R mutant lung cancer from a prospective clinical trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 86.
- [13] Yu H A, Arcila M E, Hellmann M D, *et al.* Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 423-428.
- [14] Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, *et al.* Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2805-2819.
- [15] Wu Y L, Cheng Y, Zhou X, *et al.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [16] Piotrowska Z, Gainor JF. Gainor, ARCHER 1050: Hitting an important mark in EGFR-Mutant lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2241-2243.
- [17] Paz-Ares L, Tan E H, O'Byrne K, *et al.* Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 270-277.
- [18] 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.
- [19] Wang H, Zhang L, Hu P, *et al.* Penetration of the blood-brain barrier by avitinib and its control of intra/extracranial disease in non-small cell lung cancer harboring the T790M mutation [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 1-6.
- [20] Wang, H, Pan R, Zhang X, *et al.* Abivertinib in patients with T790M - positive advanced NSCLC and its subsequent treatment with osimertinib [J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(3): 594-602.
- [21] Van Der Steen N, Capareello C, Rolfo C, *et al.* New developments in the management of non-small-cell lung cancer, focus on rociletinib: What went wrong? [J]. *OncoTargets Ther*, 2016, 9: 6065-6074.
- [22] Chi A, Remick S, Tse W. EGFR inhibition in non-small cell lung cancer: current evidence and future directions [J]. *Biomark Res*, 2013, 1(1): 2-11.
- [23] Niu F Y, Wu Y L. Novel agents and strategies for overcoming EGFR TKIs resistance [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3(1): 2-6.
- [24] Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 34-40.
- [25] Bersanelli M, Minari R, Bordi P, *et al.* L718Q Mutation as new mechanism of acquired resistance to AZD9291 in EGFR-mutated NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): e121-e123.
- [26] Assadollahi V, Rashidieh B, Alasvand M, *et al.* Interaction and molecular dynamics simulation study of osimertinib (AstraZeneca 9291) anticancer drug with the EGFR kinase domain in native protein and mutated L844V and C797S [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13046-13055.
- [27] Niederst M J, Hu H, 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.
- [28] Wang S, Song Y, Yan F, *et al.* Mechanisms of resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Front Med*, 2016, 10(4): 383-388.
- [29] Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance [J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 51-54.
- [30] Yano T, Okamoto T, Fukuyama S, *et al.* Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5): 1048-1054.
- [31] Luo D, Huang M, Zhang X, *et al.* Salvage treatment with erlotinib after gefitinib failure in advanced non-small-cell lung cancer patients with poor performance status: A matched-pair case-control study [J]. *Thorac Cancer*, 2012, 3(1): 27-33.
- [32] Yano Y, Namba Y, Mori M, *et al.* Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity: Review of 8 clinical cases [J]. *Lung Cancer Int*, 2012, 2012: 354657.
- [33] Shukuya T, Takahashi T, Tamiya A, *et al.* Gefitinib plus paclitaxel after failure of gefitinib in non-small cell lung cancer initially responding to gefitinib [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2747-2751.
- [34] 王芳, 王德全, 柳江. 晚期 NSCLC 患者一线 EGFR-TKI 治疗失败后原 TKI 联合化疗的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(8): 14-17.
- [35] 王阿曼, 宁振, 刘基巍. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的分子机制及防治策略 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(1): 71-78.
- [36] Shaw A T, Ou S I, Bang Y, *et al.* Crizotinib in ROS1-

- rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(7): 683-684.
- [37] Camidge D R, Ou S, Shapiro G. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 8001.
- [38] Solomon B J, Mok T, Kim D W, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [39] Planchard D, Besse B, Groen H J M, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 984-993.
- [40] Smit E F, Thunnissen F B, Hochstenbach M M, *et al.* Sorafenib in patients with advanced non-small cell lung cancer thatharbor a KRAS mutations: a brief report [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5): 719-720.
- [41] Chuang J C, Stehr H, Liang Y, *et al.* ERBB2-mutated metastatic non-small cell lung cancer: Response and resistance to targeted therapies [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(5): 833-842.
- [42] Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, *et al.* Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 281-286.
- [43] Yang J C, Camidge D R, Yang C T, *et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: A multicenter, open-label, phase I trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1907-1918.
- [44] Sun Y T, Meyers B A, Czako B, *et al.* Allosteric SHP2 inhibitor IACS-13909 overcomes EGFR-dependent and EGFR-independent resistance mechanisms towards osimertinib [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(21): 4840-4853.
- [45] Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance [J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 51-54.
- [46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04128085?term=TQB3804&draw=2&rank=1/>.
- [47] <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.

【责任编辑 解学星】