

非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 及其获得性耐药机制的研究进展

潘跃银

(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肿瘤化疗科,肿瘤免疫治疗研究中心,安徽合肥 230001)

摘要: EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)目前已成为具有 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的首选一线治疗,然而获得性耐药仍然是其临床应用无法回避的瓶颈问题.本文首先回顾了获得性耐药机制,包括 EGFR 二次突变、MET 基因扩增、IGF1R 及 HER2 扩增,随后对 EGFR-TKIs 耐药后的治疗选择做了相关阐述,包括一代、二代、三代、四代 EGFR-TKIs 及联合治疗策略.

关键词: 非小细胞肺癌;EGFR 酪氨酸激酶抑制剂;靶向治疗;获得性耐药

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.003

引用格式: 潘跃银. 非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 及其获得性耐药机制的研究进展[J]. 中国科学技术大学学报, 2018,48(10):785-790,796.

PAN Yueyin. Advances on EGFR-TKIs and acquired resistance mechanisms in non-small cell lung cancer[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2018,48(10):785-790,796.

特
约
评
述

Advances on EGFR-TKIs and acquired resistance mechanisms in non-small cell lung cancer

PAN Yueyin

(Department of Chemotherapy, and Cancer Immunotherapy Research Center, The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China)

Abstract: Nowadays, EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have become the first-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-sensitive mutations. However, acquired drug resistance remains an unavoidable bottleneck in clinical application. Herein, the mechanisms of acquired drug resistance were reviewed first, including secondary mutation of EGFR, amplification of MET gene,

收稿日期: 2018-07-18; **修回日期:** 2018-09-05

基金项目: 安徽省自然科学基金面上项目(1908085MH260),合肥市自主创新政策“借转补”项目(J2018Y01),安徽省重点研究与开发项目(1704a0802148),安徽省卫生计生委中医药科研课题(2016zy29)资助.

作者简介: 潘跃银,教授,肿瘤内科主任医师,医学博士,博士生导师,安徽省“江淮名医”.长期从事肺癌及乳腺癌耐药相关方向的临床与基础研究.现任中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)副院长、肿瘤学科建设委员会主任、肿瘤学教研室主任、免疫治疗研究中心副主任、安徽省肿瘤质控中心副主任,国家癌症中心乳腺癌专家委员会委员,合肥离子医学中心副主任.兼任中国临床肿瘤协会(CSCO)理事,中国临床肿瘤协会肺癌专家委员会常委,中国临床肿瘤协会乳腺癌专家委员会常委,国家癌症质控中心乳腺癌质控专家委员会委员,安徽省医学会乳腺病分会候任主任委员,安徽省抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员,安徽临床肿瘤学会候任理事长,安徽省抗癌协会副理事长,中国抗癌协会(CACA)乳腺癌专业委员会委员,中国临床肿瘤协会免疫、肝癌、肾癌专家委员会委员,中国临床肿瘤协会肿瘤预防专业委员会委员,中国医促会姑息与人文关怀专业委员会常委,中国医促会胸部肿瘤专业委员会委员.2007~2008年在美国哈佛大学医学院附属 DANA-FARBER 癌症中心做访问学者,并在法国 INSTITUT CURIE-PARIS 中心接受培训.完成和正在主持各级各类课题近 20 项,发表论文 100 余篇,其中 SCI 收录 35 篇;作为组长单位 PI 发起主持国内多中心临床研究 4 项,作为 PI 参与国际国内多中心临床研究 60 余项.E-mail:panyueyin@ustc.edu.cn



IGF1R and amplification of HER2. Then, therapeutic options after EGFR-TKIs drug resistance, including generation 1, generation 2, generation 3 and generation 4 EGFR-TKIs and combined treatment strategies, were described.

Key words: non-small cell lung cancer; EGFR tyrosine kinase inhibitor; targeted therapy; acquired resistance

0 引言

肺癌是我国乃至全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤^[1-2],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总发生率的 85%,为肺癌最常见组织学亚型.近年来靶向治疗成为 NSCLC 治疗的重要组成部分,其中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是目前备受瞩目的肿瘤治疗靶点,约有 40% NSCLC 患者会发生 EGFR 激活突变^[3].由此,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已成为具有 EGFR 敏感突变的 NSCLC 首选一线治疗^[4],开辟了晚期 NSCLC 治疗的新纪元.然而获得性耐药一直是目前临床 EGFR-TKIs 靶向治疗的瓶颈.无论是以厄洛替尼(erlotinib)和吉非替尼(gefitinib)为代表的一代 EGFR-TKIs,还是针对 EGFR T790M 突变的三代药物奥希替尼(osimertinib, AZD9291),均大多于治疗起效后 1 年内产生获得性耐药,严重影响药物治疗反应性和患者生存期.因此,本文现就 NSCLC 临床应用的 EGFR-TKIs 靶向药物及其获得性耐药机制的研究进展做一述评.

1 EGFR-TKIs 获得性耐药机制

1.1 定义

2010 年 Jackman 等^[5]提出了 EGFR-TKIs 获得性耐药的定义:(I)既往曾接受过 EGFR-TKIs 的单药治疗(如吉非替尼或厄洛替尼);(II)符合下列标准任意一条:患有 EGFR 突变的肿瘤且突变与药物敏感相关(如 19 外显子缺失、L858R、G719X、L861Q);从 EGFR-TKIs 药物中客观的临床获益,符合如下标准之一:①使用 EGFR-TKIs 药物后疗效评估为 PR 或 CR(RECIST 或 WHO 标准);②吉非替尼或厄洛替尼治疗后疾病稳定(≥ 6 个月, RECIST 或 WHO 标准);③吉非替尼或厄洛替尼持续治疗至少 30 天后,出现疾病进展(RECIST 或 WHO 标准);④停用吉非替尼或厄洛替尼后和使用

新的治疗方案前未再进行系统治疗.

1.2 EGFR 二次突变

二次突变是获得性耐药机制中最常见的一种,主要为 T790M 突变,其他少见的可有 D761Y 及 T854A 突变等^[6].T790M 突变常见于 EGFR 19 号外显子缺失、不吸烟的肺腺癌患者^[7].该二次突变机制最普遍的说法是认为患者在服用厄洛替尼或吉非替尼治疗后,EGFR 基因在原有突变的基础上新发了 T790M 突变,从而导致了 EGFR-TKIs 耐药.Yu 等^[7]在高达 60% 的获得性耐药病例中检测到 T790M 突变;患有 T790M 突变阳性的患者往往表现出更加惰性的疾病特征,并且预后更好^[8].有趣的是,最近的一项研究提供了较为直接的证据^[9],即耐药的 T790M 突变克隆既可以在持续的 EGFR 抑制期间预先存在,也可以从耐药细胞中发展转变而来.

1.3 MET 扩增

MET 基因扩增是另一种可导致 EGFR-TKIs 治疗失败的获得性耐药机制.2009 年, Ruppert 等^[10]首次发现 MET 基因扩增与 EGFR-TKIs 继发性耐药的关系,并提出其可能是导致耐药产生的另一潜在机制.数据显示,约 20% 对一代 EGFR-TKIs 产生继发性耐药的 NSCLC 患者中存在 MET 基因扩增.在三代药物 AZD9291 继发性耐药的患者中,除了 EGFR c797s 的突变外,同样也发现了 MET 基因的扩增^[11].目前针对 MET 靶向治疗药物已取得初步进展.2013 年,一项多中心随机双盲 II 期临床研究(OAM4588)结果表明^[12]:在 MET 高表达(包括 MET 基因扩增)的 NSCLC 患者中,厄洛替尼联合 MET 受体拮抗剂(MetMab)可显著提高患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),且耐受性较好;而在 MET 低表达患者中,厄洛替尼联合 MetMab 组的 PFS 和 OS 则较差.这项研究结果为解决 EGFR-TKIs 耐药提供了新的治疗策略:可以运用 MET 受体拮抗剂联合厄洛替尼的方法对抗患者存在 MET 基因扩增的 EGFR-TKIs 耐药问题.

1.4 IGF1R

IGF1R 属于 II 类受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs), 可与其配体胰岛素、IGF-1 结合后导致受体自磷酸化和底物蛋白的磷酸化。研究发现^[13], IGF1R 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路绕过吉非替尼对 EGFR 信号传导的阻断效应; 相反, 抑制 IGF1R 信号传导恢复了对吉非替尼的敏感性。此外, IGF1R 活化也与癌细胞对不可逆唑啉的耐受性有关, EGFR-TKIs 如达克替尼和 IGF1R 或 MEK 的双重阻断与 EGFR 抑制相结合能够逆转耐药性^[14]。

1.5 HER2 扩增

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), 又称为 ERBB-2 或 Neu, 编码 HER2 的 ERBB2 基因是一种主要的增殖驱动基因, 可通过 JAK/STAT 和 MEK-ERK 通路激活下游区的信号肽。据研究报告^[7, 15], 约 13% NSCLC 患者存在 HER2 表达扩增, HER2 扩增与第一代和第二代 EGFR-TKIs 的继发性耐药相关。无独有偶, Planchard 等^[16]研究发现, HER2 表达扩增同样存在于三代 EGFR-TKI (AZD9291) 中。

2 EGFR-TKIs 耐药后的治疗选择

2.1 第一代 EGFR-TKIs

多项随机临床研究已奠定了 EGFR-TKIs 在 EGFR 药物敏感突变患者中的一线治疗地位, 但由于第一代 EGFR-TKIs 药物为可逆性地与 EGFR 酪氨酸结构域结合, 诸如 T790M 二次突变的产生会导致 EGFR-TKIs 与 EGFR 结合受到影响, 从而使患者在使用 EGFR-TKIs 时不可避免地出现耐药。因此在临床上, 使用一代 EGFR-TKIs 药物后导致的获得性耐药患者, 其疾病进展后是否还继续行一代 EGFR-TKIs 治疗一直存在争议。ASPIRATION 研究首次回答了上述争议问题, 这是一项 II 期、开放标签的单臂研究, 纳入的研究对象为 IV 期 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者, 主要评价 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者使用厄洛替尼治疗出现疾病进展后继续给予厄洛替尼能否获益, 结果表明^[17]: 一线 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者在疾病进展后继续应用厄洛替尼可将 PFS 再延长 3.1 个月, 并且部分患者可延缓治疗失败时间 (time to treatment failure, TTF)。

2.2 第二代 EGFR-TKIs

第二代 EGFR-TKIs 为不可逆性的 EGFR (ErbB1) 口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 目前在研的主要为阿法替尼 (afatinib)、达克替尼 (dacomitinib) 等。LUX-LUNG 系列临床研究旨在探讨阿法替尼用于中晚期 NSCLC 患者的疗效。其中, 两个关键性的 III 期临床研究 LUX-LUNG 3 和 LUX-LUNG 6 的结果均发现^[18-19]: 在 EGFR 突变型 NSCLC 的一线治疗中, 阿法替尼与化疗相比可显著改善患者 PFS。而在未接受过治疗的患者中阿法替尼与吉非替尼相比可显著改善 PFS 和 TTF^[20]。对 LUX-LUNG 3 和 LUX-LUNG 6 两项 III 期临床研究的荟萃分析显示^[21]: 与含顺铂方案的化疗相比, 阿法替尼在外显子 19 缺失的患者中有 OS 获益。LUX-LUNG 7 研究中对阿法替尼与吉非替尼作为一线治疗进行了比较, 结果表明^[22]: 阿法替尼可显著改善患者的 PFS 和 TTF。ARCHER 1050 研究是第一个头对头比较二代 EGFR-TKI 和一代 EGFR-TKI 的 III 期临床研究, 其结果显示^[23]: 在 EGFR 突变型 NSCLC 的一线治疗中, 达克替尼优于吉非替尼, 可显著改善患者的 PFS。上述研究结果均提示: 在 EGFR 突变型 NSCLC 的一线治疗中, 二代 EGFR-TKIs 优于一代 EGFR-TKIs。

2.3 第三代 EGFR-TKIs

第三代 EGFR-TKIs 为一种新型强效的不可逆性、选择性酪氨酸激酶抑制剂, 代表性药物是奥希替尼。奥希替尼是一种对 EGFR 突变阳性及 T790M 耐药突变较敏感, 但对 EGFR 野生型突变敏感性较差的第三代 EGFR-TKI^[24]。AURA 研究是评估 AZD9291 在晚期 NSCLC 患者应用第一代 EGFR-TKI 治疗进展后的剂量爬坡各组安全性、耐受性、PK 和抗肿瘤活性的一项多中心开放性 I / II 期研究^[25]。该研究共纳入 253 例 EGFR-TKI 治疗后影像学证实为疾病进展的晚期肺癌患者, 剂量递增组 31 例, 5 个剂量扩增组 222 例, 用药方案是每日一次 20 ~ 240mg 的奥希替尼, 研究终点为该药的安全性、药代动力学及疗效, 采集剂量扩增组患者研究前的组织活检结果用以评估 T790M 突变情况, 结果显示: 127 例明确检测到 T790M 突变阳性的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 61%, 中位 PFS 为 9.6 个月; 61 例未检测到突变的 ORR 为 21%, 中位 PFS 为 2.8 个月。AURA 延伸研究是 AURA 研究的第二阶段^[26], 共纳入 201 名患者每

日给予奥希替尼 80mg 治疗,结果显示:ORR 为 62%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 90%,中位 PFS 为 12.3 个月。AURA2 是一项针对 EGFR 突变 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 治疗进展后确认出现 T790M 突变阳性,接受奥希替尼治疗的 II 期单臂研究^[27],结果显示:经奥希替尼治疗后其 ORR 为 70%,DCR 为 92%,PFS 为 9.9 个月。AURA3 Ⅲ期临床研究^[28],在经 EGFR-TKI 治疗进展后的 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者中,对比了接受奥希替尼与铂类联合培美曲塞双药化疗方案治疗的疗效与安全性。结果显示:与双药化疗方案相比,给予奥希替尼治疗能够显著提高患者的 PFS(10.1 个月 vs. 4.4 个月),风险比(HR)为 0.30。综上,AURA 系列研究的可靠数据,证实奥希替尼克服一代 TKI 耐药具有显著疗效,在众多第三代 TKI 中脱颖而出,成为 TKI 耐药存在 T790M 突变 NSCLC 二线治疗的新标准。

目前,指南推荐一、二代 EGFR-TKIs 为 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案,但对 EGFR 敏感突变和 EGFR T790M 突变均有效的奥希替尼,不甘屈居二线地位,在 FLAURA 研究中强势挑战标准治疗。FLAURA 研究是一项随机、双盲、国际多中心的 III 期临床研究^[29],共纳入 556 名既往未接受任何治疗的局部晚期或转移性 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,旨在评价奥希替尼与当前标准 EGFR-TKIs 方案(SoC,吉非替尼或厄洛替尼)的有效性 & 安全性。结果显示:相比 SoC 组 10.2 个月的中位 PFS,奥希替尼显著延长中位 PFS 至 18.9 个月,刷新了既往所有一线治疗的记录。同时使疾病进展或死亡风险显著降低 54%(HR=0.46),并且在所有亚组中均观察到一致的优势。此外,奥希替尼治疗的 ORR 高达 80%,且 DoR 较 SoC 组翻倍:在治疗后 1 年,奥希替尼组多达 64% 的患者有持续治疗应答;治疗后 18 个月,持续应答的患者比例仍有 49%,这一组数据均明显优于 SoC 组。FLAURA 研究中,奥希替尼取得了突破性的 PFS 数据,在疗效与安全性上均较现有标准一线方案更胜一筹,表现出更佳的风险获益比,或将就此改变 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 的一线治疗决策,并推动指南的改写。

2.4 第四代 EGFR-TKIs

虽然多项临床研究已证实奥希替尼治疗 T790M 突变的 NSCLC 患者有着较好的疗效及安

全性等,但亦有研究发现 T790M 突变的 NSCLC 患者在服用奥希替尼治疗后亦可出现 EGFR C797S 突变从而导致耐药^[30]。另外,Takezawa 等^[15]证实:EGFR 扩增、MET 基因扩增、HER2 基因扩增同样也可能是奥希替尼获得性耐药的机制之一。为探索解决上述存在的耐药问题,2016 年《Nature》杂志报道了一种克服 C797S 基因突变的新药:EAI045^[31],而在体内动物模型观察到 EAI045 联合西妥珠单抗对驱动基因为 EGFR(L858R/T790M)及 EGFR(L858R/T790M/C797S)的肺癌有较好的治疗效果^[31-33]。这些发现无疑让我们对第四代 EGFR-TKIs 的进一步探索和研究充满期待。

2.5 联合治疗

2.5.1 EGFR-TKIs 联合化疗

IMPRESS 是第一项针对一代 EGFR-TKIs 获得性耐药研究后续治疗策略的临床研究^[34],结果发现:含铂化疗添加继续使用吉非替尼患者并无 PFS 获益,同时还证实:标准化疗联合 EGFR-TKI 继续使用则会导致患者 OS 受损。因此,基于该项研究结果,目前并不支持疾病进展后予以一代 EGFR-TKIs 联合化疗治疗。

2.5.2 EGFR-TKIs 联合放疗

已有多项研究发现^[35-36]:晚期 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 治疗出现单一病灶进展后,维持 TKI 治疗加局部放疗可增加患者 PFS,尤其对患者中枢神经系统单个转移灶有相对较好的疗效。有学者^[37]分析了 25 例 EGFR-TKI 或 ALK-TKI 治疗后出现脑或其他部位耐药进展的患者,延续 TKI 和局部治疗,结果发现:疾病控制 6.2 个月后出现进展。目前,针对耐药后局部继续采用 EGFR-TKIs 治疗已经达成专家共识。

2.5.3 EGFR-TKIs 联合 VEGF 单克隆抗体治疗

Ichihara 等^[38]在体外研究证实:VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂 Vandetanib 对 EGFR T790M 突变的肿瘤细胞仍然具有敏感性。Naumov 等^[39]发现:厄洛替尼的耐药机制还可能与肿瘤及间质细胞的 VEGF 上升有关。上述两项研究为联合阻断 VEGF/EGFR 通路来诊治 T790M 突变阳性的患者提供了新思路。BELIEF 研究^[40]对比了厄洛替尼联合贝伐珠单抗(bevacizumab)用于一线治疗 EGFR 突变伴有/不伴有 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者的疗效,结果显示:T790M 突变阳性组患者 PFS 较 T790M 突变阴性组显著延长(16.0 个月 vs. 10.5 个

月)。同样,也有研究显示^[41]:厄洛替尼和西妥昔单抗联合应用对于 EGFR 突变阴性的 NSCLC 患者无效,但对于 T790M 突变阳性的继发性耐药的 NSCLC 患者有效。

2.5.4 EGFR-TKIs 联合免疫治疗

随着免疫治疗的地位和研究热度不断攀升,第三代 EGFR-TKI 联合免疫检查点抑制剂有望成为不错的选择。I 期 TATTON 研究的初步结果显示:AZD9291 联合 durvalumab (MEDI4736) 在 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者中获得 57% 的 ORR。但遗憾的是,TATTON 研究及 III 期 CAURAL 研究最终因间质性肺病的不良反应而被暂停。近期,IMpower150 III 期临床研究结果重磅公布^[42]:不论患者的 PD-L1 表达以及 EGFR/ALK 遗传变异如何,阿特殊单抗 (atezolizumab) + 贝伐珠单抗 + 化疗 (紫杉醇和卡铂) 相比贝伐珠单抗 + 化疗,能显著降低转移性非鳞癌型 NSCLC 患者的疾病进展或死亡风险,即显著延长了患者的 PFS 和 OS。这些研究结果均为 NSCLC 中免疫治疗的单独或联合 EGFR-TKIs 的临床应用提供了曙光和希望。

3 结论与展望

随着新的驱动基因的发现以及靶向药物的飞速发展,NSCLC 的诊疗已经进入到精准化的全程管理时代,而精准化时代更需要诊断技术兼顾做到量化、动态无创、异质性、基因学状态等因素。接受 EGFR-TKIs 治疗的患者需要进行影像学评估、多次活检尤其是液态活检判断是否出现耐药,以及在充分确定发生何种耐药机制的情况下,用以精准选择靶向药物从而为患者提供个体化治疗策略。而针对耐药后的治疗,与之相应的第二代、第三代 EGFR-TKIs、MET 抑制剂及与抗血管靶向治疗药物、免疫治疗等多种策略联合也在不断的深入探索中。我们期待在“个体化精准治疗理念”的指导下使 NSCLC 患者得到更大的临床获益。

参考文献 (References)

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] MATIKAS A, MISTRIOTIS D, GEORGOULIAS V, et al. Current and future approaches in the management of non-small-cell lung cancer patients with resistance to EGFR TKIs[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(4): 252-261.
- [4] LEE D H. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 1-21.
- [5] JACKMAN D, PAO W, RIELY G J, 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.
- [6] BEAN J, RIELY G J, BALAK M, et al. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(22): 7519-7525.
- [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] OXNARD G R, ARCILA M E, CHMIELECKI J, et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17: 5530-5537.
- [9] HATA A N, NIEDERST M J, ARCHIBALD H L, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition[J]. Nat Med, 2016, 22: 262-269.
- [10] RUPPERT A M, BEAU-FALLER M, NEUVILLE A, et al. EGFR-TKI and lung adenocarcinoma with CNS relapse: interest of molecular follow-up[J]. Eur Respir J, 2009, 33(2): 436-440.
- [11] 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.
- [12] SPIGEL D R, ERVIN T J, RAMLAU R A, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(32): 4105-4114.
- [13] GUIX M, FABER A C, WANG S E, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins[J]. J Clin Invest, 2008, 118: 2609-2619.
- [14] CORTOT A B, REPELLIN C E, SHIMAMURA T, et al. Resistance to irreversible EGF receptor tyrosine kinase inhibitors through a multistep mechanism

- involving the IGF1R pathway[J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 834-843.
- [15] 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 Discov*, 2012, 2(10): 922-933.
- [16] PLANCHARD D, LORIOT Y, ANDRE F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2073-2078.
- [17] 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.
- [18] SEQUIST L V, YANG J C, 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: 3327-3334.
- [19] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 213-222.
- [20] 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: 270-277.
- [21] YANG J C, WU Y L, SCHULER M, 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]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 141-151.
- [22] 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 Oncol*, 2016, 17: 577-589.
- [23] 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.
- [24] CROSS D A, ASHTON S E, GHIORGHU S, et al. AZD9291, an irre-versible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046-1061.
- [25] JANNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1689-1699.
- [26] YANG J C, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1288-1296.
- [27] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1643-1652.
- [28] 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: 629-640.
- [29] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKIST E J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [30] YU H A, TIAN S K, DRILON A E, et al. Acquired resistance of EGFR-mutant lung cancer to a T790M-specific EGFR inhibitor: Emergence of a third mutation (C797S) in the EGFR tyrosine kinase domain[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(7): 982-984.
- [31] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129-132.
- [32] WANG S, TSUI S T, LIU C, et al. EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 59.
- [33] WANG S, SONG Y, LIU D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 51-54.
- [34] MOK T S K, KIM S W, WU Y L, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): Overall survival and biomarker analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36): 4027-4034.
- [35] WU Y L, KIM D W, FELIP E, et al. Phase (Ph) II safety and efficacy results of a single-arm phase II study of capmatinib (INC280) + gefitinib in patients (pts) with EGFR-mutated (mut), cMET-positive (cMET+) non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 9020.