

胸部肿瘤专题

· 综述 ·

第三代 EGFR-TKIs 在 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌靶向治疗中的耐药机制及治疗策略研究进展*

刘媛媛 综述, 王建功[△] 审校

063000 河北 唐山, 唐山市人民医院 肿瘤综合治疗一科

[摘要] 肺癌是世界范围内死亡率最高的癌种。一系列表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的问世,虽然使得部分表皮生长因子受体敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者获得了较好的生存获益,但是最终仍不可避免地出现耐药性。本文就第三代 EGFR-TKIs 的耐药机制及治疗策略研究进展进行综述,为临床提供参考。

[关键词] 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;耐药机制

[中图分类号] R734.2;730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.09.011

引文格式:Liu YY, Wang JG. Research progress of resistance mechanisms and therapeutic strategies of the third generation EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR sensitive mutation[J]. J Cancer Control Treat. 2020,33(9):792-798. [刘媛媛,王建功. 第三代 EGFR-TKIs 在 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌靶向治疗中的耐药机制及治疗策略研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(9):792-798.]

Research Progress of Resistance Mechanisms and Therapeutic Strategies of the Third Generation EGFR-TKIs in Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Sensitive Mutation

Liu Yuanyuan, Wang Jianguo

First Department of Comprehensive Cancer, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

Corresponding author: Wang Jianguo, E-mail: 18603256025@163.com

This study was supported by grants from Health Commission of Hebei Province (NO. 20181207).

[Abstract] Lung cancer is the cancer with the highest mortality in the world. With the advent of a series of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), some advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor sensitive mutation get better survival benefits. However, drug resistance is still inevitable. This article reviews the research progress of resistance mechanisms and treatment strategies of the third generation EGFR-TKIs, so as to provide experience for clinical practice.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Third generation EGFR TKIs; Resistance mechanisms

肺癌是世界范围内患病人数及癌症相关死亡人数最多的癌种^[1]。最新的统计数据显示,我国肺癌在所有癌症中发病率居首位,且发病率逐渐升

高^[2]。多个大型研究(如 IPASS、NEJ002、OPTIMAL、LUX-Lung3 和 LUX-Lung6 等)使得第一、二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)成为一线治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的标准药物,但最终仍不可避免地出现耐药问题,其中

[收稿日期] 2020-03-16 [修回日期] 2020-05-08

[基金项目] *河北省医学科学研究重点课题计划(编号:20181207)

[通讯作者] [△]王建功, E-mail:18603256025@163.com

T790M 突变是发生频率最高也是研究最多的耐药突变,针对此突变研制出以奥希替尼为代表的第三代 EGFR-TKIs。AURA3 研究^[3-4]结果显示奥希替尼二线治疗获得性 T790M 突变的患者,其无进展生存期(progression-free survival, PFS)对比传统含铂双药治疗为 10.1 个月 vs 4.4 个月,总生存期(overall survival, OS)为 26.8 个月 vs 22.5 个月。而 FLURA III 期研究^[5-6]结果显示奥希替尼一线治疗对比标准一代 EGFR-TKIs (吉非替尼、厄洛替尼)治疗局部晚期或转移性 EGFR 突变型 NSCLC,其 PFS 显著延长(18.9 个月 vs 10.2 个月),OS 则为 38.6 个月 vs 31.8 个月。虽然研究数据显示出奥希替尼的优越性,但最终也仍无可避免地出现耐药问题。

近年来出现的第三代 EGFR-TKIs 数量较多,如: Nazartinib (EGF816), Olmutinib (HM61713), Naquotinib (ASP8273), Osimertinib (奥希替尼), WZ4002, Rocoletinib 等,但被 FDA 及国家药品监督管理局双批准的只有奥希替尼。且 WZ4002 和 Rocoletinib 是目前基本上已经处于完全终止申报程序的 EGFR-TKIs,故本文主要以奥希替尼为第三代 EGFR-TKIs 代表性药物进行相关综述。EGFR-TKIs 的耐药机制十分复杂,具有显著的瘤间和瘤内异质性,大体分为 EGFR 相关性耐药机制:EGFR 再突变、T790M 减少或缺失、EGFR 扩增;EGFR 非相关性耐药机制:间质表皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 扩增、RAS 突变、BRAF 突变、磷酸酰肌醇-3-激酶突变、磷酸酶和张力蛋白类似物(phosphatase and tensin homolog, PTEN) 缺失、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR) 通路异常、细胞表型转化、细胞周期基因改变、致癌基因融合、Bcl-2 样蛋白 11 缺失多态性、极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA) 的激活、Src 通路激活与整合素、AXL 的激活、氧化供能途径的改变、肝配蛋白 A 型受体 2 (EPH receptor A2, EPHA2) 过表达等。现就上述机制及相关治疗策略研究进展进行综述,分述如下:

1 EGFR 相关性耐药机制及治疗策略研究进展

1.1 EGFR 再突变

1.1.1 C797S 突变 EGFR 第 20 号外显子 797 位点上的丝氨酸被半胱氨酸取代而发生错义突变时被称为 C797S 突变。体外实验首次观察到 C797S 突

变是在人源性 EGFR 突变细胞系长期暴露于 WZ4002 的情况下发生的^[7]。奥希替尼作为一线治疗时,C797S 突变的频率为 7%,是仅次于 MET 扩增的第二种耐药机制^[8];而对二线使用奥希替尼后进展的患者进行检测时发现 C797S 突变频率居于耐药机制首位,占比 14%^[9]。研究^[10-11]发现 T790M 和 C797S 位置不同则耐药不同,后续治疗也有差异:1) 当 T790M 与 C797S 为顺式结构即位于同一等位基因时,第一、三代 EGFR-TKIs 联合或单药使用无效,而目前正在研究中的第四代 EGFR-TKIs^[12]可能对此突变有效;2) 当 T790M 与 C797S 为反式结构即位于不同等位基因时,对第三代 EGFR-TKIs 耐药,而对第一、三代 EGFR-TKIs 联合使用敏感。NSCLC 小鼠模型(L858R/T790M/C797S 突变)的体外实验^[13]显示,EAI045 (第四代变构抑制剂)与西妥昔单抗联合使用可以有效防止 EGFR 二聚化,但是 EAI045 与西妥昔单抗联合使用的效果、副反应的严重程度等仍需要进一步研究证实;此外,有文献^[14]指出布加替尼(ALK 抑制剂)对 L858R/T790M/C797S 突变有抑制作用。

1.1.2 其他罕见突变

1.1.2.1 L718 突变 L718 残基位于 EGFR 激酶结构域的 ATP 结合位点上,该残基可发生 L718Q、L718V 两种突变,突变的产生可以导致空间结构变异,进而阻碍奥希替尼与 EGFR 的结合。文献报道^[15],一位 71 岁老年晚期女性肺腺癌患者在使用奥希替尼治疗 13 个月后发现 L718Q 突变。且 EGFR/T790M/L718Q 对所有 TKIs 耐药,但当为双突变体即 L718Q 突变与 T790M 不同时出现时,则对奥希替尼、吉非替尼和阿法替尼相对敏感。另外,L718 残基突变在大多数情况下并不存在 C797 突变,这提示 L718 突变导致的耐药机制可能是独立存在的。目前已有文献指出 L718 突变在 T790M 突变消失的前提下,可能对第一、二代 TKIs 敏感^[16]。

1.1.2.2 G796 突变 G796 突变包括 G796D/S/R 三种突变。其中,Ou 等^[17]的研究第一次指出奥希替尼治疗耐药后出现 G796S/R 前沿突变,并表明 G796 位于奥希替尼芳环下方,当 L718 残基或 G796 残基发生突变时则会使这两种残基与奥希替尼的溶剂前芳环共同形成的“疏水三明治”的作用失效,从而使奥希替尼与激酶结构域的结合失效,最终导致耐药。Zheng 等^[18]的研究发现了 G796D 突变,此突变与奥希替尼的复合物结构模拟显示,突变的 G796 残基的侧链会和奥希替尼的分子表面发生碰撞,导

致结合亲和力的降低或丧失。这一现象则可能为下一代抑制剂提供新的研究方向。

1.1.2.3 L792 突变 Chen 等^[19]的研究显示 L792F/H/Y 突变可影响奥希替尼苯环上的甲氧基群,进而对奥希替尼产生耐药性,并指出 L792 突变与 C797S 的耐药机制具有相似作用。而 Zhang 等^[20]则从体内和体外分别研究了 L792H 以及 G796R 突变,结果显示这两种突变与 L858R/T790M 均为顺式突变,无论 EAI045 单药还是 EAI045 与西妥昔单抗联合使用均疗效甚微,但奥希替尼与西妥昔单抗联合使用时,L792H 突变体的 50% 生长抑制浓度值有所降低,除此之外,多西紫杉醇单药表现出强烈的抑制突变细胞增殖的现象,但是是否有效,仍需要大量的基础及临床实验证实。

1.1.2.4 G724 突变 G724S 突变^[21]发生在 EGFR 激酶的 ATP 结合环内,通过改变蛋白结构等导致 EGFR-TKIs 耐药。有文献表明^[22],阿法替尼在体外成功地克服了 G724S 介导的奥希替尼的抗性。为明确该突变的具体影响,还需要对耐药机制开展更多更深入的研究。

除了上述罕见突变, V802F^[17]、P794S^[19]、F795C^[23]、L747P^[24]、G719A、S768I^[25]、V834L、C620W、H870R、P596L^[26]等其他罕见突变也有相关文献报道。

1.2 T790M 减少或缺失

Le 等^[26]的研究发现了 T790M 缺失与保留的病例中耐药机制的不同。当突变缺失时,耐药机制主要表现为非 EGFR 依赖通路;而在突变保留的病例中,耐药性则主要表现为 EGFR 三级突变或旁路信号通路激活。Niederst 等^[7]提出当 T790M 突变缺失时,第一代 EGFR-TKIs 可能将重新发挥疗效。而 Oxnard 等^[27]则认为 T790M 突变缺失并不意味着再次对第一代 EGFR-TKIs 敏感,而可能是竞争性耐药突变的过度生长所致。另外,还指出耐药时间与耐药机制的相关:早期耐药往往与 T790M 缺失有关,晚期耐药与 EGFR 三级突变有关。研究指出 T790M 缺失时往往中位生存期偏短。当 T790M 突变缺失且不伴有其余突变时,细胞毒药物可能是一种治疗方式。

1.3 EGFR 扩增

EGFR 扩增机制除了耐药后 EGFR-ex19del 等位基因拷贝数增加外,还有 EGFR 野生型等位基因的扩增。Kim 等^[28]的研究发现在奥希替尼治疗后的肿瘤组织中 EGF mRNA 的表达增加 8 倍,而且在

H1975 细胞中 EGF 表达水平约为亲本细胞的 4.5 倍,并对奥希替尼产生耐药性。上述结果提示临床工作者在治疗期间且患者知情时,可动态检测 EGF 的变化,以便及时了解是否出现耐药性、调整治疗方案。

2 EGFR 非相关性耐药机制及治疗策略研究进展

2.1 MET 和 HER 2 扩增

Papadimitrakopoulou 等^[9]在 2018 年发表的文献中指出,MET 扩增是奥希替尼二线治疗后第二种常见的耐药机制,占比 19%,HER2 扩增占比 5%;而在 FLAURA 研究^[8]中,MET 和 HER2 扩增分别占耐药机制的 15%、2%。体内外实验显示克唑替尼、曲妥珠单抗 T-DM1 单药或联合奥希替尼;奥希替尼与 MET 抑制剂 PF02341066 或 SGX523 联合;卡马替尼和阿法替尼联合使用均在一定程度上对抑制 MET 扩增有效^[29-32]。另外,2019 年在 AACR 年会上公布的 Ib 期 TATTON 研究^[33]的 2 个研究队列的中期结果显示,奥希替尼联合沃利替尼在经第三代 EGFR-TKIs 治疗出现 MET 扩增的 EGFR 突变型 NSCLC 患者中显示出可接受的安全性和初步的抗肿瘤疗效。针对此联合方案的 II 期 SAVANNAH 临床研究正在进行。研究^[34]表明曲妥珠单抗对携带 HER2 突变的肺癌患者疗效不大,但阿法替尼联合西妥昔单抗可延缓 HER2 扩增导致的疾病进展。

2.2 RAS 突变、BRAF 突变

RAS/RAF/MEK/ERK 是 EGFR 重要的下游通路之一,其发生突变或异常激活均可以导致 EGFR-TKIs 耐药。Eberlein 等^[35]对奥希替尼耐药的 PC9 和/或 NCI-H1975 细胞系进行耐药机制检测,发现神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS) E63K 突变,野生型 NRAS 及鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat Aarcoma viral oncogene homolog, KRAS)拷贝数的增加;同时发现奥希替尼与 selumetinib (MEK 抑制剂)联合使用可以延缓或防止耐药性的发生。FLAURA 研究^[8]中显示 BRAF 突变占耐药机制的 3%。研究^[36]发现奥希替尼耐药后,BRAF V600E 抑制剂 Enorafenib (LGX818) 与奥希替尼联合使用可抑制耐药细胞的集落形成,但 LGX818 单药疗效较差。

2.3 PIK3CA 突变、PTEN 缺失

AURA 和 FLAURA 研究均已证实 PIK3CA 突变是奥希替尼的耐药机制之一,已知的耐药突变大致

包括: E545K、E453K、E542K、R88Q、N345K、E418K 和 H1047R,其中以 E545K 最具代表性,发生频率为 4%^[8-9, 26-27, 37-38]。PIK3CA 突变可与 HER2、MET 以及 EGFR 等突变同时出现,但当同时存在时患者的 PFS 缩短,是较差的预后因素。PTEN 基因可以负向调控 PI3K/AKT 信号通路,当其功能丧失时可通过增加 PIP-3 [磷脂酰肌醇-(3,4,5)-三磷酸],导致 AKT 过度激活,最终产生耐药性。To 等^[39]的实验提示罗格列酮-氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂可以增加 PTEN 的表达并抑制 AKT 的激活、诱导 PTEN 缺失的细胞自噬,从而对吉非替尼增敏。根据以上研究,推测 PPAR γ 激动剂可以减少第三代 EGFR-TKI 耐药的发生。

2.4 FGFR 信号通路

Kim 等^[28]对奥希替尼耐药的肿瘤组织进行检测,观察到局部的 FGFR1 扩增和碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF2) mRNA 的表达增加;同样,在建立的相应的 HCC4006AR1-2 细胞(747~749 氨基酸缺失且对奥希替尼耐药性的 NSCLC 细胞)中,也发现 FGFR1 和 FGF2mRNA 表达水平高于亲本细胞;此外,这些细胞表现出对选择性 FGFR1 抑制剂(PD173074 和 BGJ398)的敏感,然而,FGF2 的补充剂在 EGFR 突变的 NSCLC 细胞中则对奥希替尼具有耐药性。

2.5 细胞表型转化及治疗策略研究进展

2.5.1 细胞类型转化 Lee 等^[40]在 21 例晚期 EGFR 突变型肺腺癌中选取符合条件的 4 例患者,并对其在不同时间点获取的肿瘤组织进行测序,结果表明视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, RB1)和 p53 的完全失活与小细胞肺癌的转化相关,并在克隆早期即以分化出来,且载脂蛋白 Bm RNA 编辑酶突变,催化多肽样诱导在小细胞转化分支中为常见突变。Ham 等^[41]的病例报道中两名非吸烟、奥希替尼治疗后肺腺癌转化为小细胞肺癌的女性患者,在经过依托泊苷联合卡铂的治疗后,肿瘤明显缩小。但基因测序显示这两名患者并没有出现 RB1 的丢失。这一发现与之前的结论相左,提示我们需要进一步的研究来更好地理解此种耐药机制。Roca 等^[42]汇总了肺腺癌患者经 EGFR-TKIs 治疗后出现肺鳞癌转化的病例,分析显示至肺鳞癌发病的中位时间为 11.5 个月,而诊断鳞癌后中位生存期为 3.5 个月。至今尚未有治疗转化鳞癌有效的报道。

2.5.2 上皮间质细胞转化(epithelial mesenchymal transition, EMT) EMT 已被多个研究证实为 EGFR-

TKIs 的耐药机制之一,分子层面主要为上皮细胞连接蛋白 E-cadherin 等的减少或消失、间质标记物波形蛋白等的增加。EMT 使得 TKIs 耐药的机制大致为^[43]: 1) 肿瘤微环境通过释放 TGF- β 、细胞因子等介导 EMT 效应导致耐药; 2) 信号通路介导 EMT 效应导致耐药,如: SRC 信号通路、Notch 信号通路、Hedgehog 信号通路、Hippo 信号通路、IGF1R 信号通路等; 3) 表观遗传调控 EMT 导致耐药,如: DNA 甲基化、组蛋白翻译后修饰等。Weng 等^[44]研究发现 JM3086(组蛋白脱乙酰化酶和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶双重抑制剂)可以逆转 EMT 恢复奥希替尼的敏感性。此外,一些细胞毒剂,如:顺铂、吉西他滨、依托泊苷、长春瑞滨对间充质表型的细胞敏感。

2.6 细胞周期基因改变及治疗策略研究进展

AURA3 和 FLAURA 研究均已表明细胞周期基因的改变是奥希替尼耐药机制中的一种,其发生的频率分别为 11%、12%,包括 CCND1/2、CCNE1、CDK4/6 扩增以及 CDKN2A 的丢失。研究^[26]显示当细胞周期基因改变时,PFS 更短,对比为 4.4 个月 vs 18.8 个月。

2.7 致癌基因融合及治疗策略研究进展

AURA3、FLAURA 研究表明致癌基因融合可能是第三代抑制剂奥希替尼的耐药机制,分别为:FGFR3-TACC3 基因融合、NTRK1-TPM3 基因融合、RET-ERC1 基因融合、SPTBN1-ALK 基因融合。另外已报道的致癌基因融合还包括^[27,45]: CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM24-RET、GOPC-ROS1、AGAP3-BRAF、ARMC10-BRAF、DOCK4-BRAF、Eps15-BRAF、GHR-BRAF、AGK-BRAF、ESYT2-BRAF、SALL2-BRAF、PLEKHA7-ALK、EML4-ALK、EGFR-FGFR1 等。Piotrowska 等^[46]的研究显示奥希替尼与 BLU-667 (Ret 抑制剂)联合使用可以在一定程度上克服 CCDC6-RET 融合带来的耐药性。Offin 等^[47]指出当出现 EML4-ALK 基因融合时,奥希替尼与克唑替尼联合使用可以延缓疾病的进展。

2.8 BIM 缺失多态性及治疗策略研究进展

Bcl-2 样蛋白 11 简称 BIM,是 Bcl-2 蛋白家族中的一种。研究表明低表达水平的 BIM 可使突变的肺癌细胞降低对 EGFR-TKIs 的敏感性,而 BIM 蛋白缺失多态性则可导致奥希替尼耐药。研究者^[48]在 PC-9 细胞系中已证实组蛋白去乙酰化酶抑制剂 vorinostat 与奥希替尼联合使用可以治疗此耐药机制。目前正在开展多种 Bcl-2 小分子抑制剂的研

究,如^[49]: ABT-199 (venotclax)、ABT-737、ABT-263 (navitoclax)。

2.9 AURKA 的激活及治疗策略研究进展

极光激酶是一类丝氨酸/苏氨酸激酶家族,是控制细胞周期的重要酶,可分为 A、B、C 三种类型,其中 AURKA 可促进 DNA 修复、细胞迁移及侵入,从而导致肿瘤的发生及进展。AURKA 可以被其上游非洲爪蟾驱动类似的蛋白 2 (Xenopus kinesin-like protein 2, XKLP2) 的靶向蛋白 (targeting protein for XKLP2, TPX2) 的过表达激活,进一步导致 EGFR-TKIs 耐药。Shah 等^[50]的研究指出,无论体内外, AURKA 抑制剂与奥希替尼联合使用均可以诱导细胞凋亡,协同抑制获得性耐药细胞的生长。进一步的探索表明,联合用药的有效机制可能为获得性耐药细胞通过将促凋亡机制的控制从单独的 EGFR 转移到 EGFR 和 AURKA,进而来逃避 EGFR 的抑制。这一发现提示 TPX2 或许可以作为 EGFR-TKIs 和 AURKA 抑制剂联合治疗 EGFR 突变型肺腺癌患者疗效的生物标志物。

2.10 Src 通路激活与整合素及治疗策略研究进展

Ichihara 等^[51]用 PC-9/BRc1 细胞系进行研究,结果表明,Src 家族激酶 (SFK) 基因中的 YES1 的扩增可导致奥希替尼的耐药性;且发现同时抑制 SFK/FAK 和 EGFR 可能是一种有效的治疗 EGFR 突变肺癌的策略。在寻求最佳治疗方式时显示,奥希替尼与达沙替尼的联合治疗在抑制肿瘤生长方面是最有效的。Seguin 等^[52]发现整合素 $\alpha\beta 3$ 可通过形成整合素-kras 复合物导致 EGFR-TKIs 耐药,但目前整合素相关治疗仍在实验中。

2.11 AXL 的激活及治疗策略研究进展

AXL 是一种受体酪氨酸激酶,研究表明活化的 AXL 与 EGFR、HER3 在诱导奥希替尼耐药性方面存在相关性。在 EGFR 突变的 NSCLC 细胞中,通过激活 AXL-AKT 轴,下调 SPRY4 使得对奥希替尼产生耐药性,但是这一通路的确切机制尚不清楚。但研究^[53]证实 AXL 抑制剂与奥希替尼在治疗初始或耐受阶段联合使用可增加肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性,从而减少肿瘤大小并延缓肿瘤的生长。

2.12 氧化供能途径的改变及治疗策略研究进展

在癌症中存在 Warburg 效应,即大多数癌症类型表现出增强的糖酵解。然而,目前学术界认为癌症细胞中的糖酵解不仅仅是一种通过 ATP 产生额外能量的机制,而是获得关键细胞成分所必需的途径。研究表明,奥希替尼可以有效抑制敏感细胞中

的糖酵解,然而当肿瘤细胞对奥希替尼产生耐药时则会通过氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, Ox-Phos) 途径获取能量,此时细胞对 OxPhos 抑制剂的敏感性增加。体外实验证实^[54], OxPhos 抑制剂与奥希替尼联合使用可以延缓或阻止耐药性的发生。但进一步的体内实验则宣告失败,这提示肿瘤微环境可能在这一过程发挥作用。

2.13 EPHA2 过表达氧化供能途径的改变及治疗策略研究进展

EPHA2 属于受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 中最大的家族,EPH RTK 与其配体结合后,能够激活多种下游信号通路,包括 RAS/MAPK、PI3K/AKT 和 RHO/RAC。EPHA2 在 EGFR 突变型肺癌中高表达,并在 EGFR-TKIs 产生获得性耐药的 EGFR L858R + T790M 突变型细胞中进一步过表达,从而促进肿瘤的生长。EPHA2 的小分子抑制剂 ALW-II-41-27 能够有效降低奥希替尼耐药细胞的存活率。这一实验^[55]结果提示 EPHA2 可能成为 TKI 耐药肿瘤的有效治疗靶点。

3 总结

第三代 EGFR-TKIs 的耐药机制已有所研究,但仍存在大量未知的耐药问题,研究表明耐药机制因用药时机的不同而有所差异。虽然目前针对各种耐药机制已有临床及临床前相关药物研究,但因其具体疗效尚不清楚,导致患者耐药后下一步的治疗也尚无标准方案。因此探讨更加合理的用药时机、寻找更多的潜在耐药机制仍是未来肿瘤医学的主要研究方向,以期为患者制定出更加个性化、合理化的治疗策略。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet. Glob Health*, 2018, 6 (5) : e555-e567.
- [3] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, *et al.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7) : 629-640.
- [4] Wu YL, Mok TS, Han JY, *et al.* 4750 - Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(S9) : 158.
- [5] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2) : 113-125.
- [6] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* EGFR overall survival with osimertinib in untreated, -mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1) : 41-50.
- [7] Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, *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.
- [8] Ramalingam SS, 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 : i740.
- [9] Papadimitrakopoulou VA, Wu YL, Han JY, *et al.* Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study [J]. *Ann Oncol*, 2018 : i741.
- [10] Wang Z, Yang JJ, 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.
- [11] Arulananda S, Do H, Muser A, *et al.* Combination osimertinib and gefitinib in C797S and T790M EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11) : 1728-1732.
- [12] Leonetti A, Sharma S, Minari R, *et al.* Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9) : 725-737.
- [13] Jia Y, Yun CH, Park E, *et al.* Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. *Nature*, 2016, 534(7605) : 129-132.
- [14] Uchibori K, Inase N, Araki M, *et al.* Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 14768.
- [15] 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.
- [16] Ercan D, Choi HG, Yun CH, *et al.* EGFR mutations and resistance to irreversible pyrimidine-based EGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17) : 3913-3923.
- [17] Ou SI, Cui J, Schrock AB, *et al.* Emergence of novel and dominant acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G796S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib [J]. *Lung Cancer*, 2017, 108 : 228-231.
- [18] Zheng D, Hu M, Bai Y, *et al.* EGFR G796D mutation mediates resistance to osimertinib [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30) : 49671-49679.
- [19] Chen K, Zhou F, Shen W, *et al.* Novel mutations on EGFR Leu792 potentially correlate to acquired resistance to osimertinib in advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6) : e65-e68.
- [20] Zhang Q, Zhang XC, Yang JJ, *et al.* EGFR L792H and G796R: Two novel mutations mediating resistance to the third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9) : 1415-1421.
- [21] Zhang Y, He B, Zhou D, *et al.* Newly emergent acquired EGFR exon 18 G724S mutation after resistance of a T790M specific EGFR inhibitor osimertinib in non-small-cell lung cancer: A case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12 : 51-56.
- [22] Brown BP, Zhang YK, Westover D, *et al.* On-target resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor osimertinib can develop in an allele-specific manner dependent on the original EGFR-activating mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11) : 3341-3351.
- [23] Jessica L, Stephen F, Rebecca N, *et al.* P3. 02b-103 identification of on-target mechanisms of resistance to EGFR inhibitors using ctDNA next-generation sequencing [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1) : S1255-S1256.
- [24] Huang J, Wang Y, Zhai Y, *et al.* Non-small cell lung cancer harboring a rare EGFR L747P mutation showing intrinsic resistance to both gefitinib and osimertinib (AZD9291): A case report [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(6) : 745-749.
- [25] 郑杰, 韩睿, 祝梦晓, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 非经典突变患者不同治疗方案疗效分析 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(9) : 800-806.
- [26] Le X, Puri S, Negro MV, *et al.* EGFR landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in -mutant NSCLC [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24) : 6195-6203.
- [27] Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, *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.
- [28] Kim TM, Song A, Kim DW, *et al.* Mechanisms of acquired resistance to AZD9291: A mutation-selective, irreversible EGFR inhibitor [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12) : 1736-1744.
- [29] Ou SI, Agarwal N, Ali SM, *et al.* High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib (AZD9291) in a patient that

- symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression[J]. *Lung cancer*, 2016, 98 : 59-61.
- [30] La MS, 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.
- [31] Shi P, Oh YT, Zhang G, *et al.* Met gene amplification and protein hyperactivation is a mechanism of resistance to both first and third generation EGFR inhibitors in lung cancer treatment[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2) : 494-504.
- [32] Martinez-Marti A, Felip E, Matito J, *et al.* Dual MET and ERBB inhibition overcomes intratumor plasticity in osimertinib-resistant-advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10) : 2451-2457.
- [33] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, *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 : 373-386.
- [34] Pirazzoli V, Ayeni D, Meador CB, *et al.* Afatinib plus cetuximab delays resistance compared to single-agent erlotinib or afatinib in mouse models of TKI-naïve EGFR L858R-induced lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2) : 426-435.
- [35] Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, *et al.* Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12) : 2489-2500.
- [36] Ho CC, Liao WY, Lin CA, *et al.* Acquired BRAF V600E mutation as resistant mechanism after treatment with osimertinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(3) : 567-572.
- [37] Shi Y, Xing P, Han X, *et al.* PI. 13-18 exploring the resistance mechanism of osimertinib and monitoring the treatment response using plasma ctDNA in Chinese NSCLC patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 10(13) : S589-S590.
- [38] Hong MH, Kim MH, Kim SY, *et al.* Molecular landscape of osimertinib resistance revealed by targeted panel sequencing and patient-derived cancer models in non-small cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2018 : i516.
- [39] To KKW, Wu WKK, Loong HHH. PPARgamma agonists sensitize PTEN-deficient resistant lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors by inducing autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 823 : 19-26.
- [40] Lee JK, Lee J, Kim S, *et al.* Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 35(26) : 3065-3074.
- [41] Ham JS, Kim S, Kim HK, *et al.* Two cases of small cell lung cancer transformation from EGFR mutant adenocarcinoma during AZD9291 treatment[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1) : e1-e4.
- [42] Roca E, Pozzari M, Vermi W, *et al.* Outcome of EGFR-mutated adenocarcinoma NSCLC patients with changed phenotype to squamous cell carcinoma after tyrosine kinase inhibitors: A pooled analysis with an additional case[J]. *Lung cancer*, 2019, 127 : 12-18.
- [43] 虞莉, 黄沙, 吕望, 等. 上皮间质转化在非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(12) : 907-911.
- [44] Weng CH, Chen LY, Lin YC, *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.
- [45] Schrock AB, Zhu VW, Hsieh WS, *et al.* Receptor tyrosine kinase fusions and BRAF kinase fusions are rare but actionable resistance mechanisms to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9) : 1312-1323.
- [46] Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, *et al.* EGFR landscape of acquired resistance to osimertinib in -mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with osimertinib and BLU-667 for acquired fusion[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12) : 1529-1539.
- [47] Offin M, Somwar R, Rekhtman N, *et al.* Acquired ALK and RET gene fusions as mechanisms of resistance to osimertinib in -mutant lung cancers[J]. *JCO Precis Oncol*, 2018, 2 : 10.
- [48] Tamimoto A, Takeuchi S, Arai S, *et al.* BIMHistone deacetylase 3 inhibition overcomes deletion polymorphism-mediated osimertinib resistance in mutant lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12) : 3139-3149.
- [49] Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, *et al.* ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8 : 129.
- [50] Shah KN, 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.
- [51] Ichihara E, Westover D, Meador CB, *et al.* SFK/FAK signaling attenuates osimertinib efficacy in both drug-sensitive and drug-resistant models of EGFR-mutant lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11) : 2990-3000.
- [52] Seguin L, Kato S, Franovic A, *et al.* An integrin β_3 -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(5) : 457-468.
- [53] Taniguchi H, Yamada T, Wang R, *et al.* AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1) : 259.
- [54] Martin MJ, Eberlein C, Taylor M, *et al.* Inhibition of oxidative phosphorylation suppresses the development of osimertinib resistance in a preclinical model of EGFR-driven lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52) : 86313-86325.
- [55] Amato KR, Wang S, Tan L, *et al.* EPHA2 blockade overcomes acquired resistance to EGFR kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2) : 305-318.