



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.04

文章编号: 2095-1264(2022)02-0161-06

EGFR-TKIs 在 NSCLC 中的耐药机制及治疗策略研究进展[★]

曾怡馨, 王 晓, 王 澍, 於 曼, 甘宗捷^{*}
(重庆医科大学药学院, 重庆, 400016)

摘要: 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂是目前临床治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的一线小分子靶向药物,随着 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的广泛使用,其耐药现象也日趋明显,已成为其治疗 NSCLC 的巨大挑战。本文总结了 EGFR-TKIs 在 NSCLC 中的主要耐药机制,并对相关逆转策略的研究进展进行综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 耐药; 逆转策略

中图分类号: R734.2; R914 **文献标识码:** A

Research progress of the resistance mechanism and reversal strategies of the EGFR-TKIs in NSCLC[★]

ZENG Yixin, WANG Xiao, WANG Shu, YU Man, GAN Zongjie^{*}
(College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors are currently the first-line small molecule-targeted drugs commonly used in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). However, drug resistance inevitably developed after long time exposure of the EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI), which has become a great challenge in the treatment of NSCLC. In this paper, we summarized the mechanisms of drug resistance of EGFR-TKIs in the treatment of NSCLC and reviewed the research progress of relevant reversal strategies.

Keywords: NSCLC; EGFR-TKIs; Drug resistance; Reversal strategy

前言

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种含有 1 186 个氨基酸残基的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK),为膜结合受体蛋白。EGFR 被配体激活后会发生二聚化,激活胞内 TK 亚区,并产生近膜信号,从而参与调控细胞的增殖和分化^[1]。研究表明,EGFR 在非小细胞肺癌细胞(non-small cell lung cancer, NSCLC)的增殖和分化过程中扮演着重要角色,据报道,有 40%~80% 的 NSCLC 患者存在 EGFR 过表达^[2],因而,EGFR 已成

为近年来的热门研究靶点。

1 EGFR-TKIs

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)是临床上用于 NSCLC 伴 EGFR 敏感突变的靶向治疗药物,目前已上市的药物有三代。第一代 EGFR-TKIs 通过与 EGFR 的 ATP 结合位点竞争性结合而发挥作用,其过程是可逆的,代表药物有厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)。第二代为不可逆型 EGFR-TKIs,如阿法替尼(Afatinib)等,可与 EGFR 发生共价结合。第三代 EGFR-

[★]基金项目:重庆医科大学大学生创新创业项目(SRIEP201969)。

作者简介:曾怡馨,女,本科生,研究方向:抗肿瘤药物。

^{*}通信作者:甘宗捷,男,博士,副教授,研究方向:抗肿瘤药物。

TKIs 与 EGFR 的竞争性结合也是不可逆的,可用于 EGFR T790M 突变导致耐药的患者。与第二代相比,第三代药物对 T790M 突变型的选择性较高,因而毒副作用更小,奥希替尼(Osimertinib, AZD9291)便是其中之一,临床主要用于 EGFR 突变 NSCLC 的一线治疗,对第二代药物耐药的 T790M 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 有明显效果。此外,第四代 EGFR-TKIs 如 EAI001、EAI045 等正在研发中。

2 EGFR-TKIs 的耐药机制

目前认为,导致 EGFR-TKIs 耐药的机制可分为原发性耐药和继发性耐药^[3]。

2.1 原发性耐药 据报道,EGFR-TKIs 原发性耐药主要由 *K-RAS* 基因突变,肝细胞生长因子(hypocyte growth factor, HGF)过表达等因素导致。在一项纳入 60 例病例的临床试验中^[4],有 38 例对吉非替尼和厄洛替尼均出现耐药,其中 9 例存在 *K-RAS* 突变,而未出现耐药的病例中均未检测到 *K-RAS* 突变,说明 *K-RAS* 突变可能是 EGFR-TKIs 原发性耐药的原因之一。另有研究显示,在初次使用 EGFR-TKIs 即出现耐药的 EGFR 突变肺癌细胞中,有 29% 存在 HGF 过表达,提示 HGF 过表达可能是原发性耐药的另一种发生机制^[5]。另外,Bcl-2 蛋白家族促凋亡蛋白 BIM(Bcl-2 interacting mediator of cell death)低表达的 EGFR 突变型肺癌细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性较低,也可能与原发性耐药有关^[6]。

2.2 继发性耐药

2.2.1 EGFR 二次点突变 导致继发性耐药最常见原因之一是 EGFR 的激酶区发生二次点突变。在第一代和第二代 EGFR-TKIs 治疗过程中,50%~60% 的继发性耐药是由 EGFR 第 20 号外显子 T790M 突变导致,其 ATP 结合位点疏水性口袋中的苏氨酸被甲硫氨酸取代,使 TKIs 与 ATP 口袋位点结合的空间位阻增加,药物与蛋白结合受阻,导致耐药的产生^[7]。第三代药物虽可以克服第二代药物的耐药突变,但自应用于临床以来,其耐药问题也逐渐出现,且发生机制暂不清楚,目前被报道最多的是 EGFR C797S 突变引起的耐药。奥希替尼等第三代 EGFR-TKIs 主要通过 ATP 结合口袋边缘 797 位置的半胱氨酸残基结合形成共价键,但 C797S 突变后,共价键形成受阻,从而导致耐药^[8]。

2.2.2 旁路通路激活 EGFR 的信号通路被抑制

后,与其密切相关的其他肿瘤相关蛋白信号通路可因反馈机制而补偿性激活或扩增。例如 MET 旁路可在 EGFR 被抑制后异常激活,介导肿瘤的继续生长^[9];JAK/STAT3 旁路已被证实是 T790M 突变型 NSCLC 细胞逃避第一代和第二代 EGFR-TKIs 作用的信号通路。也有研究者发现,PTK2 在许多耐药 NSCLC 细胞中呈高表达,且使用 PTK2 抑制剂后,肿瘤对 EGFR-TKIs 的敏感性得以恢复^[10]。

2.2.3 组织学转化 肿瘤细胞的组织学转化也是目前正在研究的耐药机制之一,主要存在两种转化形式:肺腺癌向小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的组织学转化,以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

肺腺癌向 SCLC 的转化是 NSCLC 一种不常见的耐药机制,其具体机制尚不明确,目前存在三种假说:一是原发腺癌中已混有少量 SCLC,在多次治疗及疾病进展过程中逐渐转化为优势克隆;二是 SCLC 与腺癌可能来源于共同的携带 EGFR 突变的多能干细胞;三是可能与 *RBI* 和 *TP53* 这两种抑癌基因的缺失或低表达有关^[11-12]。

EMT 是一类生物学现象,在此过程中,以 E-钙黏蛋白(E-cadherin)为主的上皮细胞基因表达下调或缺失,N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)等间充质基因表达上调,从而使肿瘤细胞获得更强的侵袭和迁移能力。EMT 的发生机制大致包括:(1)NSCLC 微环境中肿瘤相关成纤维细胞释放 TGF- β 、趋化因子、细胞因子等诱导 EMT 发生;(2)Notch、SRC/FAK 等多条信号通路激活调控 EMT;(3)DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 等不同方式的表观遗传调控 EMT^[13]。

2.2.4 肿瘤细胞糖酵解表型减少 肿瘤细胞自身可通过调节糖酵解和氧化磷酸化表型的比例来适应生长环境的变化。有学者发现,奥希替尼可通过抑制糖酵解来抑制肿瘤细胞生长,并导致肿瘤细胞对线粒体氧化磷酸化的依赖,若其生长环境变化导致糖酵解表型减少,则可引起肿瘤细胞耐药^[14]。

2.2.5 细胞周期相关基因突变 细胞周期相关基因突变可能是 NSCLC 细胞对 EGFR-TKIs 耐药的机制之一。在一项大型临床试验中,EGFR 突变型肺癌患者靶向治疗过程中出现周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK4/6)过表达后,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 0.7 个月,而未发生 CDK4/6 突变的患者 PFS 为 11.2 个月^[15]。

2.2.6 其他机制 除以上几种耐药机制外,免疫系统与肺癌靶向药物耐药也有一定的关系。某些细胞因子与肿瘤细胞的扩散、转移和血管生成有关,可介导继发性耐药的发生,如体外细胞实验显示,白介素-22(interleukin 22, IL-22)可使吉非替尼的半数致死剂量明显升高^[16]。

3 EGFR-TKIs 耐药治疗策略

3.1 联合用药克服耐药

3.1.1 与单克隆抗体联用 EGFR-TKIs 与作用于其他靶点的单克隆抗体联合用药可获得较好的疗效。例如,曲妥珠单抗(Trastuzumab)靶向作用于 HER-2,与奥希替尼联用时对肿瘤细胞的抑制有相加作用,可延缓 T790M 突变型细胞株的耐药,并可能克服 HER-2 扩增导致的耐药^[17]。帕尼单抗(Panitumumab)是全人源化单克隆抗体,靶向作用于 EGFR,是直肠癌的一线靶向治疗药物,其与厄洛替尼联合可作为一线治疗失败 NSCLC 的二线治疗方案,与厄洛替尼单药治疗相比,其 PFS 明显延长,响应率(对治疗有反应的患者比例)也明显提高^[18]。

3.1.2 与 VEGFR 抑制剂联用 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路的下游信号在肿瘤生长过程中可与 EGFR 相互作用,促进耐药的发生^[19]。因此,EGFR-TKIs 与 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)抑制剂联用是解决耐药问题的有效方法,并已被证实具有良好的疗效。一项全球性大型随机双盲临床试验结果显示,与厄洛替尼联合安慰剂的对照组相比,雷莫芦单抗(Ramucirumab)联合厄洛替尼的试验组 PFS 明显延长(12.4 个月 *vs.* 19.4 个月),PFS 率也明显升高^[20]。贝伐珠单抗联合厄洛替尼用于 NSCLC 患者的随机双盲临床试验结果提示,与单用厄洛替尼相比,两药联用患者的 PFS 亦明显延长(9.7 个月 *vs.* 16.0 个月)^[21]。目前,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)已批准厄洛替尼与雷莫芦单抗或贝伐珠单抗联合治疗 NSCLC^[20]。此外,尼达尼布(Nintedanib)、Linifanib 等血管生成抑制剂也有可能成为解决 EGFR-TKIs 耐药问题的联合用药办法。

3.1.3 与小分子抑制剂联用 除与单克隆抗体联用外,与小分子抑制剂联用也是克服耐药的常用手段。对于 JAK/STAT3 旁路介导的耐药,研究者使用阿法替尼联合 JAK 抑制剂鲁索替尼对 T790M 突

型 NSCLC 患者进行治疗,获得了一定的疗效,提示该方案可能是一种可行的治疗策略^[22]。PTK2 抑制剂 Defactinib 能够选择性抑制耐药细胞的 AKT 磷酸化,恢复其对 EGFR-TKIs 的敏感性,这种作用在与阿法替尼联用时效果最为明显,对厄洛替尼和奥希替尼耐药也有一定作用,但对吉非替尼耐药无明显影响^[10]。针对细胞周期调节异常导致的第三代 EGFR-TKIs 耐药,CDK4/6 抑制剂与奥希替尼联合对奥希替尼耐药细胞有增敏作用,且单独用药也能取得较好的抑制效果;随着耐药机制的逐步明确,奥希替尼联合哌柏西利(Palbociclib)也可能成为解决第三代 EGFR-TKIs 耐药问题的关键^[23]。有研究证实, MET 抑制剂 Savolitinib (AZD6094)联合奥希替尼对 MET 扩增导致耐药的患者的有效^[24]。此外,还有很多信号旁路正在被发现和研究。

3.1.4 与化疗药物联用 化疗药物与小分子靶向药物分别作用于肿瘤细胞周期的不同时期,联合用药可能获得更好的疗效,并延缓耐药的发生。目前,临床常采用序贯疗法。已有研究表明,培美曲塞和卡铂与吉非替尼序贯治疗可延长患者的 PFS 和总生存期(overall survival, OS),紫杉醇和吉西他滨与吉非替尼在体外细胞实验中也展示出了同样的结果,且先使用化疗药物后使用靶向药物的疗效更好^[25]。但也有最新随机临床试验结果显示,培美曲塞、顺铂和 EGFR-TKIs 同步治疗的患者 PFS 和 OS 更长^[26]。

3.1.5 多药低剂量疗法 多药低剂量(multiple low dose, MLD)疗法是近年来有学者提出的用于解决肿瘤细胞耐药的一种方法^[27],对 EGFR 突变型 NSCLC 而言,已有 3D(RAF+MEK+ERK 抑制剂)和 4D(EGFR+RAF+MEK+ERK 抑制剂)联合疗法的报道。有研究者采用吉非替尼、LY3009120、曲美替尼和 SCH772984 各自 IC₂₀ 剂量的 4D 联合疗法,以 PC9 细胞为研究对象进行实验,发现该方案可通过彻底阻断 MAPK 通路信号完全抑制肿瘤细胞的生长和转移,而无相关性,并且,与传统单药疗法相比,出现耐药的时间明显延长^[27],提示 MLD 疗法或许是解决单药耐药问题的可行策略。

3.2 新型药物克服耐药

3.2.1 第三代 EGFR-TKIs Nazartinib (EGF816)能够选择性抑制 T790M 突变和活化,用于治疗 EGFR T790M 突变和 19Del 突变,其中位持续响应时间和 PFS 与奥希替尼相仿,且对肿瘤脑转移有效,在 I 期

临床试验^[28]中,其最常见的不良反应是皮疹,一般在用药 2 个月内出现,严重不良反应为治疗相关继发 HBV 再感染,无其他心脏相关严重不良反应。Lazertinib(YH25448)具有比奥希替尼更具选择性的分子结构,多中心非盲剂量爬坡和剂量扩大的 I - II 期临床试验显示,其无剂量依赖性不良反应,PFS 为 9.5 个月(95% CI: 6.9 ~ 16.4),整体中位持续响应时间为 15.2 个月(95% CI: 8.6 ~ 15.2)^[29]。Alflutinib(AST2818)目前正处于 I 期临床试验阶段(NCT03452592),对 T790M 突变耐药型 NSCLC 具有选择性,其代谢产物也具有抗肿瘤活性,在动物试验中的抗肿瘤活性与奥美替尼相当,具有更高的安全性和耐受性, I b 期剂量爬坡试验中,其在 240 mg·d⁻¹ 剂量范围内显示了可靠的安全性、耐受性和抗肿瘤活性^[30]。Abivertinib(AC0010)目前已通过 I 期临床试验证明了其安全性、有效性和潜在耐药机制,PFS 为 5.9 个月(95% CI: 3.259 ~ 8.541),OS 为 17.9 个月(95% CI: 11.36 ~ 24.50),且在 Abivertinib 抢救治疗后使用奥希替尼继续治疗,PFS 可延长至 12 个月,说明二者联合使用可能使 T790M 突变患者获益^[31]。

3.2.2 第四代 EGFR-TKIs 针对第三代 EGFR-TKIs 最常见的耐药机制 C797S 突变,第四代 EGFR-TKIs 企图寻找另一种作用机制,来克服第三代的耐药问题。研究者通过药物设计发现,含 Y 型结构的小分子 EAI001 对 L858R/T790M 突变具有一定的效能和选择性,而 EAI045 则对 EGFR L858R/T790M/C797S 突变型肿瘤细胞具有更高的效能和选择性(图 1)^[32]。参考 EAI045 的 Y 型结构,Patel 等^[33]筛选并通过分子动力学模型确定了 ZINC20531199——

一种对 T790M/C797S 三重突变可能有效且蛋白质配体复合物稳定的化合物。

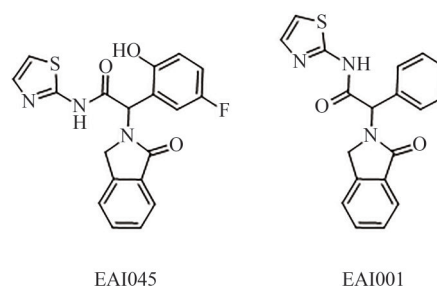


图 1 EAI045 和 EAI001 的 Y 型结构

Fig. 1 The Y configuration of EAI045 and EAI001

3.2.3 多靶点抑制剂 多靶点抑制剂治疗肿瘤耐药是近年来的研究热点。Brigatinib(AP26113)是一种 ALK/EGFR 双靶点口服小分子抑制剂,临床试验证明,其与西妥昔单抗联合用于 C797S/T790M/L858R 突变耐药患者有良好的治疗效果^[34]。Dokla 等^[35]通过结构筛选得到一种具有以 1,2,4-噁二唑为基础的分子结构的化合物 Series IV-48(图 2),可较高效地诱导肿瘤细胞中 EGFR 和 cMET 蛋白的降解,有一定的剂量依赖性,可在次优剂量下提高耐药细胞对吉非替尼的敏感性,或可成为临床试验的候选药物。CUDC-101 是一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)/EGFR/HER2 多靶点抑制剂(图 2),在甲状腺癌和卵巢癌体外细胞和动物实验中被证实具有较好的抗肿瘤活性,并可解决肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 的耐药^[36],目前已进入临床试验阶段。

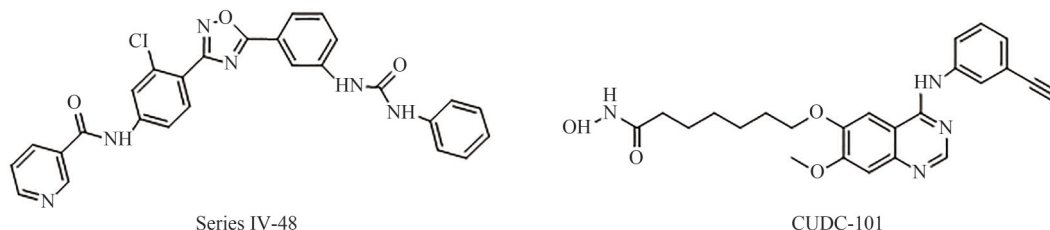


图 2 Series IV-48 和 CUDC-101 的化学结构

Fig. 2 The chemical construction of series IV-48 and CUDC-101

3.2.4 EGFR 蛋白水解靶向嵌合分子 蛋白水解靶向嵌合分子(protein proteolysis-targeting chimera, PROTAC)由靶蛋白连接部位、E3 连接酶招募元素和连接点三部分组成,可通过招募细胞内固有的泛素-蛋白酶体系统实现特异性蛋白的降解,已被证

明是克服耐药的一种潜在手段^[37]。He 等^[38]根据奥希替尼和来那度胺设计并筛选出一种具有新型结构的 PROTAC——16c(图 3),并通过体外细胞实验证明其具有泛素化降解 EGFR 蛋白的能力,可将 PC9 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,并显著诱导其凋亡。

Zhang 等^[39]根据 EGFR L858R/T790M 抑制剂 TF-262 设计了一系列选择性 EGFR L858R/T790M 突变 PROTACs, 如 14o(图 3)等。

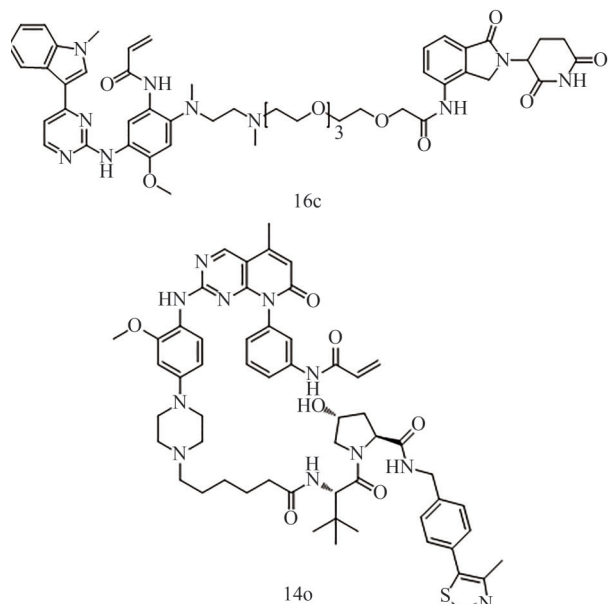


图 3 16c 和 14o 的化学结构

Fig. 3 The chemical construction of 16c and 14o

4 总结与展望

EGFR-TKIs 的耐药机制十分复杂, 因此, 确定患者具体的耐药机制、给予个体化治疗方案极为必要。随着 PD-1/PD-L1 抑制剂等进入临床, 单克隆抗体成为目前肺癌治疗的研究热点。多靶点抑制剂可同时抑制 EGFR 和异常激活的旁路通路, 具有良好的抗肿瘤活性和较轻的不良反应。而 PROTACs 由于可直接特异性降解靶蛋白, 近年来也获得了越来越多的关注, 逐渐成为 NSCLC 新型治疗药物分子设计的一个热门方向。

参考文献

- [1] 吴健虹, 谢秋玲, 陈小佳, 等. 表皮生长因子受体 EGFR 及其信号传导[J]. 生命科学, 2006, 18(2): 116-122. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0374.2006.02.005.
- [2] MOODY T W. Peptides and growth factors in non-small cell lung cancer [J]. Peptides, 1996, 17(3): 545-555. DOI: 10.1016/0196-9781(95)02148-5.
- [3] NAGANO T, TACHIHIRA M, NISHIMURA Y. Mechanism of resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and a potential treatment strategy [J]. Cells, 2018, 7(11): 212. DOI: 10.3390/cells7110212.
- [4] PAO W, WANG T Y, RIELY G J, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib [J]. PLoS Med, 2005, 2(1): e17. DOI: 10.1371/journal.

- pmcd.0020017.
- [5] YANO S, YAMADA T, TAKEUCHI S, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(12): 2011-2017. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823ab0dd.
- [6] XU J, WANG J H, ZHANG S C. Mechanisms of resistance to irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and therapeutic strategies in non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90557-90578. DOI: 10.18632/oncotarget.21164.
- [7] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa044238.
- [8] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560-562. DOI: 10.1038/nm.3854.
- [9] ORGAN S L, TSAO M S. An overview of the c-MET signaling pathway [J]. Ther Adv Med Oncol, 2011, 3(1 Suppl): S7-S19. DOI: 10.1177/1758834011422556.
- [10] TONG X X, TANINO R, SUN R, et al. Protein tyrosine kinase 2: a novel therapeutic target to overcome acquired EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 270. DOI: 10.1186/s12931-019-1244-2.
- [11] TAKEUCHI S, HASE T, SHIMIZU S, et al. Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/epidermal growth factor receptor mutation double-positive lung cancer [J]. Cancer Sci, 2020, 111(2): 561-570. DOI: 10.1111/cas.14260.
- [12] LEE J K, LEE J, KIM S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(26): 3065-3074. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9096.
- [13] 刘晓晴, 郭万峰. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗失败后小细胞肺癌转化[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(5): 1-3, 25. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.001.
- [14] MARTIN M J, 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. DOI: 10.18632/oncotarget.13388.
- [15] BLAKELY C M, WATKINS T B K, WU W, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers [J]. Nat Genet, 2017, 49(12): 1693-1704. DOI: 10.1038/ng.3990.
- [16] WANG X M, XU J L, CHEN J, et al. IL-22 confers EGFR-TKI resistance in NSCLC via the AKT and ERK signaling pathways [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1167. DOI: 10.3389/fonc.2019.01167.
- [17] 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. DOI: 10.1186/s13046-017-0653-7.
- [18] WANG Y, WANG H, JIANG Y L, et al. A randomized phase III study of combining erlotinib with bevacizumab and panitu-

- mumab versus erlotinib alone as second-line therapy for Chinese patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 875–879. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.097.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
- [20] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655–1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [21] SETO T, KATO T, NISHIO M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1236–1244. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.
- [22] PARK J S, HONG M H, CHUN Y J, et al. A phase Ib study of the combination of afatinib and ruxolitinib in EGFR mutant NSCLC with progression on EGFR-TKIs [J]. *Lung Cancer*, 2019, 134: 46–51. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.030.
- [23] QIN Q, LI X, LIANG X, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib overcomes acquired resistance to third-generation EGFR inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(9): 2389–2397. DOI: 10.1111/1759-7714.13521.
- [24] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30785-5.
- [25] ZHANG L L, QI Y, XING K L, et al. A novel strategy of EGFR-TKI combined chemotherapy in the treatment of human lung cancer with EGFR-sensitive mutation [J]. *Oncol Rep*, 2018: 1046–1054. DOI: 10.3892/or.2018.6499.
- [26] CHANG Q, XU J L, QIANG H P, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) combined with concurrent or sequential chemotherapy for patients with advanced lung cancer and gradual progression after first-line EGFR-TKI therapy: a randomized controlled study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): e395–e404. DOI: 10.1016/j.clc.2020.06.005.
- [27] FERNANDES NETO J M, NADAL E, BOSDRIESZ E, et al. Multiple low dose therapy as an effective strategy to treat EGFR inhibitor-resistant NSCLC tumours [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3157. DOI: 10.1038/s41467-020-16952-9.
- [28] TAN D S W, LEIGHL N B, RIELY G J, et al. Safety and efficacy of nazartinib (EGF816) in adults with EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma: a multicentre, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 561–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30267-X.
- [29] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30504-2.
- [30] SHI Y K, ZHANG S C, HU X S, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of alflutinib (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 1015–1026. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.010.
- [31] WANG H P, PAN R L, ZHANG X T, et al. Abivertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC and its subsequent treatment with osimertinib [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 594–602. DOI: 10.1111/1759-7714.13302.
- [32] WANG S, SONG Y, LIU D. EA1045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance [J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 51–54. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.008.
- [33] PATEL H M, AHMAD I, PAWARA R, et al. In silico search of triple mutant T790M/C797S allosteric inhibitors to conquer acquired resistance problem in non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined approach of structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(4): 1491–1505. DOI: 10.1080/07391102.2020.1734092.
- [34] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.014.
- [35] DOKLA E M E, FANG C S, ABOUZID K A M, et al. 1, 2, 4-Oxadiazole derivatives targeting EGFR and c-Met degradation in TKI resistant NSCLC [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 182: 111607. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111607.
- [36] MOERTL S, PAYER S, KELL R, et al. Comparison of radiosensitization by HDAC inhibitors CUDC-101 and SAHA in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3259. DOI: 10.3390/ijms20133259.
- [37] RAINA K, CREWS C M. Targeted protein knockdown using small molecule degraders [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 39: 46–53. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.05.016.
- [38] HE K L, ZHANG Z, WANG W B, et al. Discovery and biological evaluation of proteolysis targeting chimeras (PROTACs) as an EGFR degraders based on osimertinib and lenalidomide [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(12): 127167. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127167.
- [39] ZHANG X, XU F, TONG L J, et al. Design and synthesis of selective degraders of EGFR L858R/T790M mutant [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 192: 112199. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112199.

收稿日期: 2021-03-08 校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 曾怡馨, 王晓, 王澍, 等. EGFR-TKIs 在 NSCLC 中的耐药机制及治疗策略研究进展[J]. *肿瘤药*, 2022, 12(2): 161–166. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.04.

Cite this article as: ZENG Yixin, WANG Xiao, WANG Shu, et al. Research progress of the resistance mechanism and reversal strategies of the EGFR-TKIs in NSCLC [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 161–166. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.04.