

EGFR-TKI 类药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展

李海霞, 王慧娟* (郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450000)

摘要: 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)引领 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌精准治疗十多年, EGFR-TKI 对 EGFR 常见突变的晚期非小细胞肺癌的疗效已得到明确的证实。然而对于 EGFR 罕见突变, EGFR-TKI 的疗效在临床上存在众多争议。本文列举了目前已经进入临床阶段的 EGFR-TKI 类药物在 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌中的中位无进展及总生存期并进行比较, 增加了 EGFR 罕见突变对 EGFR-TKI 疗效的相关研究, 以期临床 EGFR-TKI 的合理使用提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子; 酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)02-0245-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.02.025

引用本文: 李海霞, 王慧娟. EGFR-TKI 类药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 245-250.

Research Advances of EGFR-TKI Drugs in Advanced NSCLC

LI Haixia, WANG Huijuan* (Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: Epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) has continued to lend to the precise treatment of EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer for more than ten years, which the efficacy of EGFR-TKI for patients with common EGFR mutations in advanced NSCLC has been demonstrated clearly. However, for uncommon EGFR mutations, the efficacy of EGFR-TKI is still exist many disputes. This article lists the median progression-free and overall survival of the drugs of EGFR-TKI that have entered the clinical stage in EGFR mutation-positive advanced NSCLC currently making comparisons, and add correlation studies on the efficacy of EGFR-TKI for those patients with uncommon EGFR mutation. It is hoped to provide reference for rational application of EGFR-TKI in clinical.

KEYWORDS: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor; tyrosine kinase inhibitor

肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤, 位居所有癌症死亡率之首, 并且发病率逐年增长、患者趋年轻化、预后也较差^[1-2]。原发性肺癌中约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 近年来靶向治疗的不断发展, 晚期 NSCLC 患者的生存期明显延长。研究表明, 亚裔 NSCLC 患者 EGFR 基因的突变率高达 51.4%, 其中不吸烟者约 60.7%, 以肺腺癌为主, 女性多发, 更易从靶向治疗中获益^[3-5]。与传统的化疗相比, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 有效率更高, 不良反应更小, 治疗后的无病进展生存时间(progression-free survival, PFS)更长, 逐渐成为一线治疗的首选。

EGFR 基因突变具有多样性, 且与 EGFR-TKIs

的治疗效果相关。85%~90% EGFR 敏感性突变发生在 19 外显子缺失突变或 21 外显子点突变, 这类患者用 EGFR-TKIs 治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)和 PFS 显著延长, 分别为 70%~80% 和 8.4~13.1 个月^[6-7]。除上述 2 类经典突变外, 还有一些少见突变如 T790M、20ins、L861Q、G719X、S768I 及其复合型位点的氨基酸替换突变, 占有 EGFR 突变的比例<10%^[8]。在各种靶向药层出不穷的精准治疗时代, 对于适合接受靶向治疗的 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的患者合理应用靶向药物的指导治疗尤为重要。

本文列举了目前已经进入临床研究阶段的 EGFR-TKI 类药物对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 的中位无进展及总生存期并进行对比, 增加了 EGFR 罕见突变对 EGFR-TKI 疗效的相关研究, 这点在其他研究中少有提及。

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6799.1103)

作者简介: 李海霞, 女, 硕士, 住院医师 Tel: 13071007008
任医师 Tel: 18638561588 E-mail: 18638561588@163.com

E-mail: lihaixia767@163.com

*通信作者: 王慧娟, 女, 博士, 副主

1 EGFR 常见突变的 NSCLC

1.1 第一代 EGFR-TKI

第一代 EGFR 酪氨酸激酶可逆性抑制剂,属于苯胺基喹唑啉类,可竞争性地抑制 ATP 与 EGFR 酪氨酸激酶活化区域位点的结合,从而阻断下游的蛋白激酶 B(PKB/AKT)、STAT 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAKP)激活途径,阻断参与肿瘤生长与转移的 EGFR 信号转导通路^[9]。吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼是最具有代表性的第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)。

自 IPASS 研究以来,多项 III 期临床试验证实第一代 TKI 治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者疗效的确切性。关于第一代 TKI 药物的 6 项随机对照 III 期临床试验的 meta 分析^[10]显示,第一代 TKI 类药物(吉非替尼、厄洛替尼)一线治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 的疗效明显优于含铂双药化疗,ORR 分别为 66.60%和 30.62%($P<0.001$),PFS 分别为 9.5 和 5.9 月($HR=0.37$, $P<0.001$),然 2 组患者的总生存时间(overall survive, OS)相似,无统计学意义,分别为 30.5 和 23.6 个月($HR=0.94$, $P=0.57$)。CONVINCE 研究^[11]结果表明,埃克替尼对比培美曲塞联合铂类一线治疗后培美曲塞维持治疗 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者显示,即使培美曲塞维持,埃克替尼的疗效仍然明显更优,2 组的 ORR 分别为 64.8%和 33.8%($P<0.001$),中位 PFS 分别为 9.8 个月和 7.3 个月($HR=0.67$, $P=0.008$),然 2 组患者的总生存期仍未观察到明显差异。

对于晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者一线采用第一代 EGFR-TKI 类药物治疗,不管是有效率还是 PFS 均明显优于以铂类为基础的化疗,但是与一线化疗相比未观察到明显的 OS 延长。

采用第一代 EGFR-TKI 治疗后的大部分肺癌患者会在治疗后 1 年左右出现耐药,第一代 TKI 耐药的主要原因包括:出现二次耐药突变 20 外显子 T790M 突变、C-MET 扩增、HER-2 扩增、转化为 SCLC 等^[12-13]。T790M 突变出现在约 49%~63% 获得性耐药患者的组织标本中,被认为是第一代 TKI 耐药的最主要原因。临床中检测到一部分晚期 NSCLC 患者在接受 TKI 治疗前就存在 T790M 突变,并且该类患者常合并 L858R 或 19Del 突变,这是第一代 EGFR-TKI 类药物产生原发耐药的一种原因,发生率低,约占 0.5%^[14]。获得性耐药机制需要新一代 EGFR-TKI 类药物来克服。

1.2 第二代 EGFR-TKI

第二代 EGFR-TKI 以阿法替尼(afatinib)和达克替尼(dacomitinib)为代表,与第一代不同的是其与酪氨酸激酶活化区域的结合是不可逆的,同时也是泛 HER 抑制剂,可以同时抑制 EGFR、HER-2 和 HER-4 3 种受体磷酸化及其后续的激酶活性。

虽然在临床前试验^[15]中已证实阿法替尼和达克替尼对 T790M 突变有抑制作用,但在临床研究中^[16-17],第一代 TKI 治疗进展的晚期 NSCLC 患者换用第二代 TKI 治疗的有效率均 $<10\%$,PFS 仅约为 3~4 个月。究其原因,主要是阿法替尼或达克替尼在临床治疗中由于剂量的限制性毒性,不能达到抑制 EGFR-T790M 突变的有效临床药物浓度。因此,目前临床治疗中尚不推荐使用第二代 TKI 治疗存在 T790M 耐药突变的晚期 NSCLC 患者,但这并不等于否定了第二代 TKI 的疗效,近年关于第二代 TKI 药物的一线治疗研究展露头角,也得到越来越多的关注。

LUX-Lung7 研究是第 1 个二代 TKI 与一代 TKI 头对头对比的临床研究,得到了广泛的关注。最新数据^[18]分析,阿法替尼对比吉非替尼一线治疗 EGFR 活性突变的晚期 NSCLC,中位随访 42.6 个月,中位 PFS 分别为 11.0 个月和 10.9 个月($HR=0.74$, $P=0.0178$),ORR 分别为 72.5%和 56.0%($OR=2.121$, $P=0.0018$),中位 OS 为 27.9 和 24.5 个月($HR=0.86$, 95%CI 为 0.66~1.12, $P=0.2580$)。在阿法替尼与吉非替尼一线治疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中观察到死亡风险降低 14%,相当于 OS 中位数为 3.4 个月的数值差异,然而没有统计学意义。该研究^[18]还指出 19Del 突变患者采用阿法替尼对比吉非替尼治疗的 OS 为 30.7 和 26.4 个月($HR=0.83$, $P=0.2841$),L858R 突变患者 OS 为 25.0 和 21.2 个月($HR=0.91$, $P=0.6585$)。这与 LUX-Lung3 和 LUX-Lung6^[19]研究的合并分析得出的,阿法替尼治疗 19Del 突变的晚期 NSCLC 患者 OS 优于 L858R 突变的研究结果是一致的,但无统计学意义。

达克替尼对比吉非替尼一线治疗晚期 NSCLC(ARCHER 1050)的随机、开放性 III 期临床研究^[20],筛选 452 例敏感突变的 NSCLC 患者(19Del 和 L858R)随机分配至达克替尼组和吉非替尼组,独立审查评估达克替尼治疗组的中位 PFS 高达 14.7 个月,明显高于吉非替尼 9.2 个月

(HR=0.59, $P<0.0001$)。这一研究结果与 Ramalingam 等关于达克替尼对比厄洛替尼一线治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 的回顾性研究^[21] 结果一致。该研究中 19 或 21 外显子突变的晚期 NSCLC 患者接受达克替尼治疗的中位 PFS、OS 均高于厄洛替尼,中位 PFS 分别为 14.6 个月和 9.6 个月(HR=0.717, $P=0.146$), OS 分别为 26.6 个月和 23.2 个月(HR=0.737, $P=0.265$)。

ARCHER 和 LUNG-7 同为第二代与第一代 TKI 药物的对比研究,针对的人群都为 EGFR(19Del 和 L858R)敏感性突变患者,主要不同之处在于 ARCHER 研究排除中枢脑转移的患者。研究显示达克替尼的 PFS 比阿法替尼高 3.7 个月,其较高的临床获益究竟是排除中枢脑转移患者还是疗效确实高于阿法替尼,尚待进一步研究证实。而 EGFR 突变型患者中枢脑转发生率高,对于这类患者则需要更有力的治疗手段。总的来说,与第一代 TKI 相比,第二代 TKI 具有作用靶点多,不良反应强的特点,这也奠定了其临床获益比第一代 TKI 更显著的大趋势,同时也面临患者耐受性差的难题。但这并不影响第二代 TKI 有望打破现有的一线靶向 TKI 治疗标准,为 EGFR 敏感突变患者的一线治疗提供新的选择,对第三代 TKI,如 osimertinib,提出挑战,其进一步的研究结果令人期待。

1.3 第三代 EGFR-TKI

第三代 TKI 也属于不可逆抑制剂,主要包括 WZ4002、CO1686、AZD9291、EGF816 和 HM61713,其中影响力比较大的是 osimertinib (AZD9291)。第三代 TKI 主要通过和酪氨酸激酶结合域 Cys797 形成共价键结合而抑制信号通路的传导,避开 T790M^[22]。

遗传工程小鼠模型 EGFR 突变的 NSCLC^[23] 的研究表明,osimertinib 在 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变的肿瘤中具有类似于阿法替尼的抗肿瘤活性,但是在合并 T790M 和 L858R 突变的肿瘤中,osimertinib 比阿法替尼的疗效更显著,osimertinib 在临床前期的试验中就有令人欣喜的表现。在随后进行的 AURA^[24] I 期单臂临床研究中发现,osimertinib 在很低的剂量下就能观察到肿瘤开始缩小,观察到的疗效剂量范围为 20~240 mg,且没有观察到剂量限制性毒性。剂量扩增组的 138 例合并 T790M 突变患者接受

osimertinib 治疗的有效率达到 61%,中位 PFS 为 9.6 个月。而亚组中的 60 例无 T790M 突变的患者有效率仅为 21%,中位 PFS 为 2.8 个月。该研究初步表明 osimertinib 对一代 TKI 治疗失败后合并 T790M 突变的患者的疗效明显高于 T790M 突变阴性患者,与临床前期的实验结果一致。之后 AURA2^[25]的 II 期临床研究表明为最大程度地减少不良反应保证疗效,统一采用 80 mg 作为 osimertinib 的最佳给药剂量,对 EGFR-TKI 治疗失败后 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者,osimertinib 的有效率达到 70%,中位 PFS 达到 9.9 个月。AURA3^[26]的 III 期临床研究表明 osimertinib 组有效率为 71%,中位 PFS 为 10.1 个月。明显优于培美曲赛联合铂类的化疗效果(有效率为 31%,中位 PFS 为 4.4 个月)。不良反应事件发生率明显低于化疗组。且 osimertinib 在有脑转移和无脑转移的患者中都有很好的疗效,中位 PFS 为 8.5 个月和 10.8 个月,明显优于培美曲赛联合铂类的化疗组为 4.2 个月和 5.6 个月。该研究确立了 EGFR-TKI 治疗失败后 T790M 突变患者治疗的标准方案,并为脑转移靶向治疗开辟了一片新的天地。FLAURA^[27](NCT02296125) III 期临床研究显示,对比 EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)标准一线治疗初治 EGFR 敏感突变(Ex19del/L858R)晚期 NSCLC,奥希替尼显著改善 PFS(HR 0.46, 95% CI 0.37~0.57, $P<0.001$), OS 中期分析数据曲线高于 EGFR-TKI 标准治疗,但在 25%的成熟度时没有统计学差异(HR 0.63, 95% CI 0.45~0.88, $P=0.007$)。

艾维替尼(AC0010)是由我国自主研发的第三代 EGFR-TKI 新药,与之前报道的基于嘧啶的不可逆 EGFR 抑制剂如 osimertinib 和 rociletinib 结构不同,可高选择性抑制 EGFR-T790M 突变。在异种移植模型中,口服 AC0010,日剂量 $500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可使 EGFR-T790M 突变的肿瘤完全缓解超过 143 d^[28]。在艾维替尼透过血脑屏障及颅内/颅外疗效的 I 期、开放性,多中心研究中,经 16 例 EGFR-T790M 突变 NSCLC 患者筛选入组,9 例患者(56.3%)疗效为 PR,6 例患者(37.5%)为 SD。中位 PFS 为 253 d(95% CI 154.8~339.2)^[29]。艾维替尼对 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 患者有效且耐受性好,尽管艾维替尼透过血脑屏障的能力差,血脑屏障透过率仅为 0.046%~0.146%,但其对脑转移仍表现出良好的疾病控制能力。艾维替尼

(AC0010)I 期临床的安全性测试参与者数量相对较少, II/III期临床将会开展更大规模的试验来证明其可靠性。

1.4 第四代 EGFR-TKI

目前报道的第三代不可逆 TKI 耐药的机制^[30]主要包括 EGFR L718Q、L844V、C797S 的突变, 其中 C797S 突变是目前研究比较清楚的机制, 是在 EGFR 酪氨酸激酶 ATP 结合区域 Cys797 位点上的丝氨酸取代半胱氨酸的单突变(C797S), 分为反式 C797S 突变和顺式 C797S 突变, 是在 T790M 耐药突变基础上出现的第 3 次突变, 破坏了 Cys797 与第三代 TKI 的共价键结合, 而产生耐药。

治疗史和基因背景对癌症的获得性 C797S 耐药突变的治疗具有重要的指导意义, 例如如果一线使用第三代 TKI 治疗 EGFR 活性突变的患者, 耐药后可能不存在 T790M 突变, 但可能会合并 C797S 突变。那么这类患者对第三代 TKI 耐药, 但对一代 TKI 是有效的。这是由于 EGFR 激酶区域的 C797 位点与第一代 TKI 并无相关性, 即使出现 C797S 突变也不影响其与 EGFR 酪氨酸激酶结合域的结合^[31]。所以有人提出将第一代与第三代 TKI 联合使用会不会达到理想的疗效, 但是却忽略了 C797S 突变分反式突变和顺式突变。有研究表明, T790M 突变同时合并反式 C797S 突变时, 一代 TKI 联合三代 TKI 是有效的, 但是当 T790M 突变合并顺式 C797S 突变时, 一代 TKI 联合三代 TKI 是无效的, 这个水平的基因组细节尚未用于指导治疗, 但有助于理解顺式和反式构象是如何影响治疗顺序的^[32]。

EAI045 是继第三代 TKI 药物出现的第四代 TKI, 目前关于 C797S 耐药突变的第四代 TKI 的研究还停留在临床前期阶段, 如上所述 L858R/T790M/C790S 突变对当前的三代 TKI 耐药, 有研究指出 EAI045 并不能完全阻断 L858R/T790M 突变体中 EGFR 的二聚体化, 但当与破坏正常二聚体化的西妥昔单抗联合使用时, EAI045 在携带 L858R/T790M/C790S 突变的小鼠肺癌模型中表现出明显的活性^[33], 期待后期的研究。

2 EGFR 罕见突变的 NSCLC

除 EGFR 敏感性突变(90%)外, 还有一些少见突变如 T790M、20ins、L861Q、G719X、S768I 及其复合型位点的氨基酸替换突变, 占有 EGFR 突变的比例<10%^[8]。

2.1 第一代 EGFR-TKI

在 NSCLC 中, EGFR-TKIs 对常见 EGFR 突变疗效已得到确认。然而, EGFR 罕见突变对 EGFR 的疗效尚在探索中。

来自墨西哥、哥伦比亚和哥斯达黎加的 188 例 EGFR 突变的 NSCLC 患者的前瞻性队列, 79.5% 为 EGFR 常见突变, 20.5% 为 EGFR 罕见突变的研究^[34]表明, 患有 EGFR 罕见突变的患者一线含铂化疗中位 PFS 和 OS 的化疗分别为 3.9 个月, 17.4 个月。他们认为对于罕见 EGFR 突变的患者可以接受以铂类为基础的化疗作为一线治疗, 因为其对 EGFR-TKIs 的反应率低且 PFS 短。因此, 可将 EGFR-TKIs 保留为二线或三线治疗。

临床前期^[35-36]的早期研究表明, 罕见突变 G719X, L861Q 和 S768I 对 EGFR-TKI 敏感, 之后的临床研究表明^[37], 第一代 EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼)一线治疗晚期携带 EGFR G719X/L861Q/S768I 突变的 NSCLC, 与 EGFR 常见突变相比, 其肿瘤缓解率(41.6% vs 66.5%, $P<0.001$)和中位 PFS(7.7 vs 11.4 月, $P<0.001$)明显较差。他们认为第一代 EGFR-TKI 对携带 G719X/L861Q/S768I 罕见突变的 NSCLC 有活性, 但效率低于 EGFR 常见突变的患者。周彩存等^[38]的研究结果显示, EGFR 罕见突变 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 对比含铂化疗的治疗的中位 PFS 分别为 7.1 个月和 6.1 个月($P=0.893$), 肿瘤缓解率分别为 32.3%和 27.5%, 他们提出携带 EGFR 罕见突变的患者可同等地接受 EGFR-TKIs 或铂类的化疗作为一线治疗。

然而对于外显子 20 插入/重复的患者第一代 EGFR-TKI 的有效率为 0, 中位 PFS 为 1.4 个月; T790M 突变及联合突变患者的有效率为 0, 中位 PFS 为 1.2 个月^[39], 对于这类患者不推荐 EGFR-TKI 靶向治疗, 可考虑化疗。

2.2 第二代 EGFR-TKI

来自台湾的研究^[40]表明, 56 例患有非经典突变的晚期(IIIB~IV 期)肺腺癌患者接受阿法替尼和吉非替尼/厄洛替尼治疗客观有效率分别为 62.5%和 50.0%($P=0.35$), 中位 PFS 分别为 11.0 对 3.6 个月($P=0.03$)。他们认为阿法替尼可能是 EGFR 罕见突变的晚期肺腺癌患者的首选 EGFR-TKI。

杨志新等^[41]报道了二代 TKI-阿法替尼治疗 EGFR 罕见突变的疗效, 回顾性分析来自

LUX-Lung2、3 和 6 研究的 100 例 EGFR 罕见突变的患者，其中 75 例接受一线阿法替尼治疗。阿法替尼治疗组又按照少见突变的类型分成 3 组，其中 18~21 外显子单个点突变或复合突变的患者接受阿法替尼的有效率为 71.1%、中位 PFS 为 10.7 个月、中位 OS 为 19.4 个月；T790M 单突变及合并其他少见突变组的有效率为 14.3%、中位 PFS 为 2.9 个月、中位 OS 为 14.9 个月；20 外显子插入突变亚组有效率为 8.7%、中位 PFS 为 2.7 个月、中位 OS 为 9.2 个月。他们认为阿法替尼对 EGFR 罕见突变的 NSCLC 肿瘤中有活性，特别是 Gly719Xaa，Leu861Gln 和 Ser768Ile，但对 Thr790Met 和 20 外显子插入突变类型患者的临床益处较低。

2.3 第三代 EGFR-TKI 抑制剂

20 外显子插入突变占有 EGFR 突变 5.8%，有研究^[42]表明第一代 EGFR-TKI 对这类突变的客观缓解率 ORR 仅为 17%，第二代 EGFR-TKI 的 ORR 只有 10%。然而，第三代 EGFR-TKI 奥希替尼可能对稀有亚型 D770_N771insNPG 有效，Jia 等^[43]揭示了其中 1 项第三代 EGFR-TKI(nazartinib, EGF816)在克服 V769_D770insASV 和 D770_N771insSVD 突变亚型具有很好的活性。值得注意的是 A763_Y764insFQEA 对第一代 EGFR-TKI 的客观缓解率可达 86%。该突变占 20 外显子插入突变的 7%，在临床实践中容易忽视。

总之，肺癌中的 EGFR 基因突变具有多样性、复杂性，每种突变都有其独特的特征，且与 EGFR-TKIs 的治疗效果密切相关。根据 EGFR 基因突变对酪氨酸激酶抑制剂的反应，EGFR 突变被归类为敏感、不敏感和耐药性突变。根据 EGFR 基因突变的类型，EGFR 突变可被分为 EGFR 常见突变和 EGFR 罕见突变。近年来，靶向治疗改变了 NSCLC 患者的治疗管理，越来越重视基于致癌驱动突变类型的患者的分层管理以及更准确地使用靶向药物。在各种靶向药层出不穷的精准治疗时代，对于适合接受靶向治疗的 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的患者，不管是第一代 TKI 还是第二代 TKI 还是第三代 TKI 都是可供选择的治疗方式，然而对每个 EGFR 特异性突变选择最合适的 TKI 仍然是目前临床上面对的主要问题，特别是增加 EGFR 罕见突变体内体外研究并收集罕见突变的临床数据具有重要的价值。

REFERENCES

- [1] REBECCA L, SIEGEL M P H, KIMBERLY D, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 7-30.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. C A Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] SHI Y, AU J S, THONGPRASERTS, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162.
- [4] ESTEBAN E, MAJEM M, MARTINEZ AGUILLO M. et al. Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features(REASON) [J]. Cancer Epidemiol, 2015, 39(3) : 291-297.
- [5] SIMASI J, SCHUBERT A, OELKRUG C, et al. Primary and secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer [J]. Anticancer Res, 2014, 34(6): 2841-2850.
- [6] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [7] SHARMA S V, BELL D W, SETTLTMAN J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.
- [8] BAEK J H, SUN J M, MIN Y J, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21L858R: a retrospective analysis in Korea [J]. Lung Cancer, 2015, 87(2): 148-154.
- [9] TAN C S, CHO B C, SOO R A. Nex-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor-mutant non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2016(93): 59-68.
- [10] GAO G H, REN S X, LI A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials [J]. Int J Cancer, 2012, 131(5), E822-E829.
- [11] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy in lung adenocarcinoma patients with sensitizing EGFR mutation (CONVINCE) [J]. J Clin Oncol, 2016, 27(suppl_6): 1229.
- [12] MINARI R, BORDI P, TISEO M, et al. Kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(6): 695-708.
- [13] NORMANNO N, MAIELLO MR, CHICCHINELLI N, et al. Targeting the EGFR T790M mutation in non-small-cell lung cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(2): 159-165.
- [14] 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.
- [15] KATAKAMI N, ATAGI S, GOTO K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3335-3341.
- [16] MILLER V A, HIRSH V, CADRANEL J, et al. Afatinib

- versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 528-538.
- [17] ELLIS P M, LIU G, MILLWARD M, et al. NCIC CTG BR. 26: a phase III randomized, double blind, placebo controlled trial of dacomitinib versus placebo in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received prior chemotherapy and an EGFR TKI [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl): 8036.
 - [18] PAZARES 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.
 - [19] 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
 - [20] MOK T, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18_suppl): LBA9007-LBA9007.
 - [21] RAMALINGAM S S, O'BYRNE K, BOYER M, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 423-429.
 - [22] ZHAO P, YAO M Y, ZHU S J, et al. Crystal structure of EGFR T790M/C797S/V948R in complex with EA1045 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3): 332-337.
 - [23] 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(18): 1689-1699.
 - [24] CROSS D A, ASHTON S E, GHIORGHIU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046-1061.
 - [25] 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(12): 1643-1652.
 - [26] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer (AURA3) [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.
 - [27] PLANCHARD D, BOYER M, LEE J S, et al. 1280 Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes [J]. *J Thoracic Oncol*, 2018, 13(4): S72-S73.
 - [28] XU X, MAO L, XU W, et al. AC0010, an irreversible EGFR inhibitor selectively targeting mutated EGFR and overcoming T790M-induced resistance in animal models and lung cancer patients [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(11): 2586-2597.
 - [29] 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.
 - [30] 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.
 - [31] ERCAN D, CHOI H G, YUN C H, et al. EGFR mutations and resistance to irreversible pyrimidine-based EGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3913-3923.
 - [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*, 201, 9(1): 59.
 - [33] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR T790M and C797S resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129-132.
 - [34] ARRIETA O, CARDONA AF, CORRALES L, et al. The impact of common and rare EGFR mutations in response to EGFR tyrosine kinase inhibitors and platinum-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2015(87): 169-175.
 - [35] CHEN Y R, FU Y N, LIN C H, et al. Distinctive activation patterns in constitutively active and gefitinib-sensitive EGFR mutants [J]. *Oncogene*, 2006, 25(8): 1205-1215.
 - [36] KANCHI R K, PESCHEL C, DUYSER J, et al. The epidermal growth factor receptor L861Q mutation increases kinase activity without leading to enhanced sensitivity toward epidermal growth factor receptor kinase inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2011(6): 387-392.
 - [37] CHIU C H, YANG C T, SHIH J Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 793-799.
 - [38] SHI J P, YANG H, JIANG T, et al. Uncommon EGFR mutations in a cohort of Chinese NSCLC patients and outcomes of first-line EGFR-TKIs and platinum-based chemotherapy [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(6): 543-552.
 - [39] WU J Y, YU C J, CHANG Y C, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3812-3821.
 - [40] WATANABE S, MINEGISHI Y, YOSHIZAWA H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q [J]. *J Thoracic Oncol*, 2014, 9(2): 189-194.
 - [41] YANG J C, SEQUIST L V, GEATER S L. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 830-838.
 - [42] KOBAYASHI Y, MITSUDOMI T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1179-1186.
 - [43] JIA Y, JUAREZ J, LI J, et al. EGF816 Exerts anticancer effects in non-small cell lung cancer by irreversibly and selectively targeting primary and acquired activating mutations in the EGF receptor [J]. *Cancer Res*, 2016; 76(6): 1591-1602

收稿日期: 2018-02-08

(本文责编: 曹粤锋)