

EGFR TKIs 耐药机制及其应对策略的研究进展

王海洋¹, 范云²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 随着对肿瘤发病机制及其生物学行为的深入研究, 分子靶向治疗成为目前治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 最具前景的研究领域。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 可延长患者无进展生存期并明显提高患者生活质量, 然而耐药已成为影响该类药物临床应用的最大障碍。全文就一代和三代 EGFR-TKI 的耐药机制与治疗策略的研究进展进行综述。

关键词: 肺癌; EGFR; EGFR 酪氨酸激酶抑制剂; 耐药机制

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0366-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B002

Research Progress on Mechanisms of Resistance and Treatment Approaches of EGFR-TKI

WANG Hai-yang¹, FAN Yun²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: With deeper insights into the pathogenesis and biological behavior of cancer, molecular targeted therapy has become the most promising area in the studies of non-small cell lung cancer (NSCLC). The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) significantly improves the quality of life and prolongs progression-free survival of the patients, but the resistance to EGFR-TKI has emerged as the biggest obstacle to its application. This article updates the mechanisms of the resistance and treatment approaches of first-generation and third-generation EGFR-TKIs.

Subject words: lung cancer; EGFR; EGFR-TKIs; resistance mechanism

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1], 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 85%^[2]。大部分 NSCLC 患者在确诊时已经处于晚期, 幸运的是在东亚肺癌患者中, EGFR 基因突变率高达 50% 左右^[3]。IPASS、NEJ002、WJTOG3405、EURTAC 等九项大型 III 期随机对照临床研究已证实, 对于 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC, EGFR TKIs 一线治疗的疗效优于化疗, 患者在缓解率(response rate, RR)、无进展生存期(progress free survival, PFS)及生活质量等方面较化疗有显著获益^[4]。目前, EGFR TKIs 已被广泛应用于 EGFR 敏感突变的晚期

NSCLC 患者, 并明显延长了该类患者的生存时间。然而, 在接受一段时间的 EGFR TKIs 治疗后, 几乎所有的患者都不可避免地出现耐药^[5,6]。本文就 EGFR TKIs 的耐药机制及其耐药后的治疗策略作如下综述。

1 EGFR TKIs 耐药的分类

根据耐药的发生时间, 可以将 EGFR TKI 的耐药类型分为原发性耐药和获得性耐药两大类^[7]。原发性耐药即肿瘤在治疗初期就对 EGFR TKIs 无明显反应, 疾病持续进展。EGFR TKIs 获得性耐药即患者治疗初期疗效显著, 经过一段时间的治疗后对药物反应性下降, 最终出现疾病进展。

通讯作者: 范云, 主任医师, 博士; 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科; 浙江省杭州市半山公路 1 号(310022); E-mail: fanyun@zjcc.org.cn
收稿日期: 2017-01-30; **修回日期:** 2017-03-12

2 原发性耐药的机制

在 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者中, 大约有 10% 的患者存在原发性耐药, 其机制可能是基因变异或同时存在其他信号通路的活化, 如存在促凋亡蛋白 BIM 缺失多态性^[8], 抑癌基因 *PTEN* 的缺失或 *PIK3CA* 突变导致 *PI3K/AKT* 通路的异常激活^[9,10], *NF-κB* 通路的激活^[11], 同时存在 *T790M* 突变^[12], *TP53* 基因突变^[13]。

其中, 研究最多的是 *BIM* 缺失^[14-19]。据一些亚裔专家报道, *EGFR* 突变的患者同时携带 *BIM* 缺失多态性的高达 12.8%~19.0%^[17-19]。这些患者对 *EGFR* TKI 的 ORR 仅在 25% 左右, 中位 PFS 为 4.7 个月^[17], 差于单纯的 *EGFR* 敏感突变患者。

TP53 是一种抑癌基因, 其表达的 *TP53* 蛋白能调节细胞周期和抑制细胞癌变发生, 从而保持基因组的稳定性, 避免发生突变。一项最新的研究显示^[13], 在 136 例 *EGFR* 突变并一线接受 TKI 治疗的 NSCLC 患者中, 有 123 例检测了 *TP53* 基因, 其中 37 例 (30.1%) 患者存在 *TP53* 的突变; *TP53* 野生型患者的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 高于突变患者 (88% 与 70%)。亚组分析发现, 携带第 8 外显子 *TP53* 突变的患者较野生型患者 PFS 明显缩短 (4.2 vs 12.5 个月, $P < 0.058$), 在 19 外显子缺失的患者中这种差异更为明显 (4.2 vs 16.8 个月, $P < 0.001$)。该研究提示 *TP53* 突变可能参与了 *EGFR* TKIs 的原发性耐药。除 *BIM* 缺失多态性、*TP53* 突变外, 还有一些其他原发耐药机制。有研究发现酪氨酸激酶受体的配体可以通过旁分泌、自分泌的方式进入肿瘤微环境, 影响 *EGFR* TKIs 的疗效。*EGFR* TKIs 的原发性耐药并不常见, 到目前为止, 尚无有效的应对策略, 对该类患者的主要治疗方案仍是采用化疗。

3 获得性耐药的分类及机制

在 2010 年, Jackman 等^[20]提出了 *EGFR* TKIs 获得性耐药的定义: *EGFR* 基因突变患者经 *EGFR* TKIs 治疗有效, 即经 RECIST1.1 (response evaluation criteria in solid tumour) 标准评价达到完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 或稳定 (stable disease, SD) 超过 1 个月, 而后在

单一持续 *EGFR* TKIs 治疗中出现疾病进展 (progress disease, PD)。Candara 等^[21]进一步将获得性耐药的人群细分为 3 个临床亚群: 中枢神经系统进展、寡转移进展和系统进展。国内吴一龙教授团队^[22]在此基础上, 根据 *EGFR* TKIs 的治疗时间、肿瘤负荷和肿瘤相关症状 3 个变量, 将 *EGFR* TKIs 进展的患者分成缓慢进展、局部进展、快速进展 3 种类型, 并提出了相应的处理策略。无论采用何种分类方法, 其宗旨是当患者出现获得性耐药时, 结合患者的临床表现 (有无临床症状、病灶多寡及部位、病灶的进展速度) 和耐药机制, 选择个体化的治疗策略。

3.1 一代 *EGFR* TKI 的获得性耐药机制

通过二次组织活检, 大约可以明确 60%~70% 接受 *EGFR* TKI 治疗患者的获得性耐药机制。总体而言, 一代 *EGFR* TKIs 的获得性耐药机制主要可分为以下四类: ① *EGFR* 通路出现了二次突变, 最常见的是 *T790M* 突变, 约占耐药患者的 50% 左右^[23]; ② 旁路或者下游通路激活, 如 *MET* 扩增^[24]、*Her2* 扩增^[25]、*PI3K/AKT* 通路活化^[26]、与 *IGF1R* 通路的交互作用 (crosstalk)^[27]、*FGFR1* 激活^[28]、*BRAF* 突变^[29]、*PTEN* 表达缺失^[30]等; ③ 组织或者表型转化, 如腺癌向小细胞肺癌转化^[31], 上皮细胞向间叶细胞转化 (epithelial to mesenchymal transformation, EMT)^[32]; ④ 药理学的原因, 如因为药物的血脑屏障透过率低导致脑转移。

3.2 三代 *EGFR* TKI 的获得性耐药机制

第三代靶向药物 (AZD9291、WZ4002、CO-1686) 都是通过与 *EGFR* 上第 797 位半胱氨酸的侧链产生迈克尔加成反应, 形成合适的亲电连接, 以此来解决 *T790M* 突变的耐药问题。但如果服用第三代 TKI 后, *EGFR* 797 位的氨基酸发生变异, 形成丝氨酸 (Ser), 即发生了 *C797S* 突变, 则换用其他第三代靶向药物也无法与 *EGFR* 基因结合。Thress 等^[33]通过将 AURA 研究中 15 例经奥希替尼治疗后耐药患者的血浆标本进行 ddPCR 检测, 发现 40% (6/15) 的患者存在 *C797S* 突变。研究发现 *Her-α* 扩增、*c-MET* 扩增或 *BRAF* 突变在奥希替尼的耐药机制中亦起到一定作用^[34,35]。有意思的是, 在另一个第三代 *EGFR* TKI 药物 Rociletinib 的耐药研究中发现, 虽然 Rociletinib 的耐药机制涉及到 *Met*、*EGFR*、*PIK3CA*、*ERRB2*、*Kras* 和 *RB1* 基因, 但 *C797S* 突变的发生率却不到 3%^[36]。目前关于三代 TKI 的耐药机制尚缺乏系统的

研究,各种第三代 TKI 药物之间的耐药机制的差异性值得进一步探讨。

3.3 EGFR TKI 耐药的异质性

一项基于组织活检的研究结果显示,EGFR TKIs 耐药患者存在多种耐药机制^[37]。考虑到既往基于组织活检的研究受限于取样部位,Chabon 等^[38]通过循环肿瘤 DNA 进行肿瘤异质性的研究,43 例来自 TIGER-X 和 TIGER-2 研究的患者采用深度测序的肿瘤个体化图谱分析(CAPP-Seq)技术进行检测,结果发现 41 例一线 EGFR TKIs 治疗后耐药的患者可以在血浆中检测到 T790M 突变,其中 46% 的患者除 T790M 突变外还存在其他耐药机制。其中 34% 的患者存在 *Met* 或者 *ERBB2* 基因拷贝数增加,7% 患者合并有 *EGFR*、*PIK3CA* 或 *RBI* 的单核苷酸改变,5% 的患者存在两种以上耐药机制,证实了同一患者耐药机制存在异质性。深入研究发现,约 21% 经过第三代 EGFR TKI(Rociletinib)治疗后出现耐药的患者存在多种耐药机制。

4 一代 EGFR TKIs 获得性耐药后的治疗策略

4.1 继续 EGFR TKIs 治疗联合局部治疗

患者在接受一代 EGFR TKI 治疗中出现局部进展,无症状或症状没有恶化,可考虑继续 EGFR TKIs 治疗联合局部治疗。美国 Colorado 大学的 Weickhardt 等^[39]报道了 25 例患者经一代 EGFR TKIs 治疗后出现局部进展,在继续 TKI 治疗的基础上予以局部治疗,中位 PFS 达 6.2 个月。其他相似研究的报道显示,对于局部进展患者,继续 EGFR TKIs 联合局部治疗可让患者的 PFS 或至疾病进展时间延长 10~13.8 个月;有研究报道患者的中位总生存时间可达 41 个月。这些回顾性的、小样本研究具有一定的启发性,为临床治疗提供了一种新思路。

4.2 化疗

在第三代 EGFR TKIs 尚未在中国上市的情况下,经过一代 EGFR TKIs 治疗后临床进展的患者常常会转换到化疗。一些回顾性的研究报道耐药患者二线化疗的缓解率在 14%~18% 左右,PFS 约 4 个月^[40,41]。由于缺乏随机对照研究,耐药后化疗方案的选择主要是基于临床经验。EGFR 突变患者主要的病理类

型为腺癌,根据晚期 NSCLC 一线化疗的研究结果,肺腺癌患者最有效的化疗方案是培美曲塞联合铂类再加培美曲塞的维持治疗;但也有学者对于耐药后患者是否应该联合铂类药物治疗提出了疑问。2016 年 ASCO 会议上韩国专家报道了一项 II 期随机对照研究(KCSG-LU12-13),96 例经一代 EGFR TKIs 治疗失败的敏感突变患者随机接受培美曲塞联合顺铂方案与单药培美曲塞方案,联合组的 ORR 高于单药组(34.8% vs 17.8%),但 PFS 无明显差异(5.5 vs 6.4 个月, $P=0.313$)。为了探讨是否联合方案能够让患者更加获益,中国胸部肿瘤临床协作组(Chinese Thoracic Oncology Group, CTONG) 已经启动了一项 III 期临床试验(CTONG1510),主要设计仍然是在 EGFR 敏感突变阳性患者一线 EGFR TKIs 耐药后,培美曲塞联合顺铂和培美曲塞单药疗效对比,相信这项研究的结果将会解决这个非常现实的临床问题。

4.3 第三代 EGFR TKIs

以奥希替尼(AZD9291)、Rociletinib(CO1686)为代表的三代 EGFR TKIs 对 T790M 突变和敏感突变细胞株有很高的活性,但对 *EGFR* 野生型细胞株不敏感。AURA I 期^[42]研究旨在评价奥希替尼在经 EGFR TKIs 治疗后疾病进展的 NSCLC 患者中的疗效和安全性,共纳入 253 例患者,31 例参加了剂量爬坡试验,222 例参加了扩展试验,其中 127 例可评价疗效的 T790M 突变阳性患者中,奥希替尼治疗的 PFS 达到 9.6 个月,ORR 61%。AURA II 期的 Pooled^[43] 分析中,共有 397 例患者可评价疗效,ORR 为 66%,中位持续反应时间为 12.5 个月,中位 PFS 为 11 个月。2016 年的世界肺癌大会上公布的 AURA17 研究进一步证实了在东亚人群中,既往 EGFR TKIs 治疗后进展的 T790M 突变阳性患者服用奥希替尼也有相似的疗效和安全性。AURA III 是一项 III 期、开放性的随机对照研究,在一线 EGFR TKIs 治疗进展后 T790M 阳性患者中,评估奥希替尼对比化疗(培美曲塞联合铂类)的疗效和安全性^[44]。419 例患者参与随机分组:奥希替尼组($n=279$),培美曲塞联合铂类化疗组($n=140$)。结果显示,与化疗相比,奥希替尼显著性延长患者的中位 PFS (10.1m vs 4.4m; $HR=0.3$; $P<0.001$) 和客观缓解率 (71% vs. 31%, $P<0.001$)。这些数据证实奥希替尼在 EGFR TKIs 获得性耐药的 T790M 突变阳性患者中具有非常好的疗

效,已成为这类患者的标准治疗。

5 EGFR TKI 联合其他靶向药物治疗

EGFR TKIs 和 C-MET 抑制剂的联合:EGFR TKIs 的耐药机制存在异质性,有报道约 20%~30% 的获得性耐药患者合并有 C-MET 扩增,提示 EGFR TKIs 联合 C-MET 抑制剂可能是克服耐药的新策略。INC280(Capmatinib)是一种高选择性口服小分子 MET 抑制剂。继 2014 年 ASCO 年会上报道了 Capmatinib 联合吉非替尼治疗 EGFR 合并 MET 阳性的晚期 NSCLC 患者的 Ib 期研究结果后,2016 年的 ASCO 大会上吴一龙教授团队继续报道了该项目的单臂 II 期临床研究结果 (NCT01610336 研究),评估了 Capmatinib 联合吉非替尼治疗经吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼治疗进展的 EGFR 突变且 C-MET 阳性的 NSCLC 患者的疗效和安全性。该研究将 C-MET 免疫组化 ++~+++ 或者基因拷贝数 (GCN) >5 定义为阳性,共入组 100 例患者,ORR 31% (28/90),DCR 81% (73/90);亚组分析,GCN>5 的患者,ORR 可达 50% (16/32),DCR 84% (27/32)。研究结果提示,对于 EGFR TKIs 获得性耐药且 MET 阳性或者是高扩增的患者,Capmatinib 联合吉非替尼具有不错的临床治疗前景。

Crizotinib 最初的研发是针对 C-MET 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其机制主要是通过抑制 C-MET 激酶与 ATP 的结合及两者结合之后的自身磷酸化而发挥作用。吴一龙教授团队在 2015 年 ASCO 会议上报道的一项研究显示,11 例 C-MET 过表达的 EGFR TKIs 获得性耐药患者接受 Crizotinib 联合 EGFR TKIs 的治疗,ORR 为 45.5%,DCR 为 54.4%。提示带有 C-MET 过表达的 EGFR TKIs 耐药患者,Crizotinib 具有较好的治疗前景。

6 三代 EGFR TKIs 获得性耐药后的治疗策略

有关三代 EGFR TKIs 获得性耐药后的治疗策略尚处于临床前研究。Yong 等^[45]发现联合应用 EGFR 酪氨酸激酶别构抑制剂 EAI045 与西妥昔单抗在体外 L858R/T790M、L858R/T790M/C797S 细胞模型和

动物实验中均显示了有效的抗肿瘤活性。在服用 AZD9291 耐药后的 L858R/T790M/C797S 小鼠模型中,两药联合的有效率高达 80% (4/5)。然而在 19del/T790M 的小鼠中,这一联合疗法却无法抑制肿瘤增殖,研究者将这一特性称为突变特异性。对于别构抑制剂而言,19 缺失和 L858R 突变的差异主要源于 L858R 可以扩大酪氨酸激酶的别构域,而 19del 阻碍了酶分子别构域的打开。EAI045 与西妥昔单抗的联合能否为 C797S 突变的三代 TKI 耐药患者带来临床获益还有待进一步研究。

7 结 语

经过 10 余年的研究,一代 EGFR TKIs 的耐药机制已基本明确,处理共识也渐趋完善。三代 EGFR TKIs 的耐药机制初露端倪,应对策略仅处于临床前研究。初诊的 EGFR 突变患者,首选一代或二代的 EGFR TKIs 治疗;当患者出现耐药时,建议再次活检以明确耐药机制。如果患者存在 T790M 突变,建议予奥希替尼治疗。在临床上需根据疾病不同的进展方式予以个体化的治疗方案;对脑转移及寡转移患者,要考虑实施局部治疗的必要性。尽管有关 EGFR 通路的研究发展迅速,仍有许多问题亟待解决:如如何提高液态活检的敏感度和特异性;进一步明确三代 EGFR TKIs 的耐药机制;研发新一代的靶向药物。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [2] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13):1367-1380.
- [3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290(16):2149-2158.
- [4] Lynch TJ, Bell DW, 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.
- [5] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in

- lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497–1500.
- [6] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947–957.
- [7] 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.
- [8] Paz-Ares L, Moecks J, Klughammer B. Reply to Watkins and Rukazenkov (J Cell Mol Med 2010), re-letter of response to manuscript entitled ‘Clinical outcomes in NSCLC patients with EGFR mutations: pooled analysis’ (Paz-Ares et al., J Cell Mol Med. 2010; 14(1–2): 51–69) [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(5): 1225.
- [9] Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21): 6494–6501.
- [10] Gong Y, Somwar R, Politi K et al. Induction of BIM is essential for apoptosis triggered by EGFR kinase inhibitors in mutant EGFR-dependent lung adenocarcinomas [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(10): e294.
- [11] Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2695–2706.
- [12] Sharma SV, Lee DY, Li B, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 69–80.
- [13] Canale M, Petracci E, Delmonte A, et al. Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, Oct 25. [Epub ahead of print]
- [14] Bivona TG, Hieronymus H, Parker J, et al. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR [J]. *Nature*, 2011, 471(7339): 523–526.
- [15] Inukai M, Toyooka S, Ito S, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 7854–7858.
- [16] Gillings AS, Balmanino K, Wiggins CM, et al. Apoptosis and autophagy: BIM as a mediator of tumour cell death in response to oncogene-targeted therapeutics [J]. *FEBS J*, 2009, 276(21): 6050–6062.
- [17] Chen L, Willis SN, Wei A, et al. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function [J]. *Mol Cell*, 2005, 17(3): 393–403.
- [18] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer [J]. *Nat Med*, 2012, 18(4): 521–528.
- [19] Zhao M, Zhang Y, Zhou C, et al. The Bim deletion polymorphism clinical profile and its relation with tyrosine kinase inhibitor resistance in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(15): 2299–2307.
- [20] Jackman D, Pao W, Riely GJ, 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.
- [21] Gandara DR, Li T, Lara PN, et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(1): 1–6.
- [22] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 33–39.
- [23] Yu Q, Jiang D, Li Y. Current status and prospect of T790M mutation in non-small cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(3): 199–204.
- [24] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. *Science*, 316(5827): 1039–1043.
- [25] Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, 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.
- [26] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.
- [27] Sharma SV, Lee DY, Li B, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 69–80.
- [28] Kono SA, Marshall ME, Ware KE, et al. The fibroblast growth factor receptor signaling pathway as a mediator of intrinsic resistance to EGFR specific tyrosine kinase in-

- hibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2009, 12(4-5):95-102.
- [29] Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31):E2127- E2133.
- [30] Camp ER, Summy J, Bauer TW, et al. Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 397-405.
- [31] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.
- [32] Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. 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.
- [33] Thress KS, Paweletz CP, 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.
- [34] 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.
- [35] Planchard D, Loriot Y, André 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.
- [36] Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11815.
- [37] Ortiz-Cuaran S, Scheffler M, Plenker D, et al. Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19):4837-4847.
- [38] Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11815.
- [39] Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, (12):1807-1814.
- [40] Wu JY, Shih JY, Yang CH, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1):247-255.
- [41] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncologist*, 2013, 18(11):1214-1220.
- [42] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [43] Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, et al. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl):S152- S153.
- [44] 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.
- [45] 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.