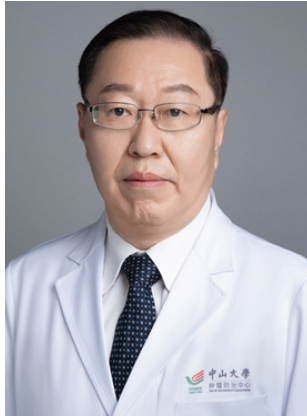


doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.24.1209

• 特约来稿 •



张力 教授、主任医师、中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科博士生导师、肺癌首席专家、国家杰出医师、中山大学名医、中山大学肺癌研究所副主任。1996年和1998年分别赴法国IGR和美国Fox Chase肿瘤中心短期进修。2001—2002年在美国MD Anderson肿瘤中心进修。中国抗癌协会（CACA）理事，CACA肿瘤药物临床研究专委会候任主委，CACA小细胞肺癌专委会副主委。中国临床肿瘤学会（CSCO）常务理事，CSCO免疫治疗专家委员会主委，CSCO非小细胞肺癌专委会副主委，CSCO肿瘤支持与康复治疗专委会副主委。广东省医学领军人才、“特支计划”杰出人才（南粤百杰），承担多项国家、省级科研基金项目。2016年任国家重点研发计划“精准医学研究”肺癌的诊疗规范及应用方案的精准化研究项目负责人。擅长晚期肺癌和鼻咽癌的治疗和抗癌药物临床试验，主持了多项国际、国家级临床研究，发表多篇改变诊疗指南的成果报道。多次在美国临床肿瘤学年会、欧洲肿瘤内科学年会及世界肺癌大会等国际大会作口头报告。近5年来以第一或通信作者身份在SCI收录期刊JAMA、Cancer Cell、Nature Medicine、Lancet Oncology、JCO、JAMA Oncology、Nature Communication和JNCI等杂志上发表论文多篇。

EGFR阳性非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药后的治疗现状及未来展望

曾壹铭，方文峰*，张力

Current Status and Future Prospects of Treatment for EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer After Resistance to EGFR-TKI

ZENG Yiming, FANG Wenfeng*, ZHANG Li (*: Contributed Equally as the First Author)

Department of Medical Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding Author: ZHANG Li, E-mail: zhangli@sysucc.org.cn

Abstract: EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common type of lung cancer, with EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) being the standard first-line treatment. However, most patients with NSCLC eventually develop resistance to EGFR-TKIs. Studies on the mechanism underlying EGFR-TKI resistance have driven the development of personalized and precision medicine. Current strategies to address resistance include targeted therapy, immunotherapy, and novel drug treatments. Selecting the appropriate personalized treatment plan is crucial for improving the survival rate and quality of life of patients with EGFR-mutant NSCLC. Thus, this study provides a brief review of the current status and future perspectives in the treatment of EGFR-mutant NSCLC after progression on EGFR-TKI therapy.

Key words: EGFR-mutant NSCLC; EGFR-TKI resistance; Targeted therapy; Immunotherapy; Novel drugs

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 82241232, 82272789)

收稿日期：2024-11-29；修回日期：2025-04-11

基金项目：国家自然科学基金（82241232，82272789）

作者单位：510060 广州，中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科，华南恶性肿瘤防治全国重点实验室，广东省癌症中心，肿瘤医学省部共建协同创新中心

通信作者：张力，男，博士，教授、主任医师，主要从事肺癌、鼻咽癌的化疗、靶向治疗、免疫治疗及多学科联合治疗研究，E-mail: zhangli@sysucc.org.cn

作者简介：曾壹铭，男，硕士在读，主要从事肺癌的癌变机制、分子标志物及靶向治疗研究；方文峰，男，博士，主任医师，教授，主要从事肿瘤内科/肺癌及鼻咽癌的靶向治疗及免疫治疗的临床及转化研究（*：并列第一作者）

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要：EGFR突变阳性非小细胞肺癌（NSCLC）是常见的肺癌类型，EGFR-TKI是其一线治疗标准方案，但大多数患者最终会出现耐药。针对EGFR-TKI耐药机制的研究推动了个体化精准治疗的发展，当前克服耐药的方法主要包括靶向治疗、免疫治疗和新型

药物治疗等。选择合适的个体化治疗方案对于提高EGFR突变阳性NSCLC患者的生存率和生活质量有着重要意义。本文就近年经EGFR-TKI治疗后进展的EGFR突变阳性NSCLC治疗现状和未来展望作简要评述。

关键词: EGFR突变阳性非小细胞肺癌; EGFR-

TKI耐药; 靶向治疗; 免疫治疗; 新型药物

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变是非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者常见的驱动基因突变类型之一。在亚洲地区, EGFR突变见于50%的NSCLC患者^[1]。近年来, 随着肺癌精准治疗的快速发展, EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine Kinase inhibitor, EGFR-TKI) 已成为EGFR突变阳性NSCLC患者的标准治疗选择, 但EGFR-TKI的耐药是目前难以避免的临床和科学难题。EGFR-TKI耐药机制多样化, 如何根据耐药机制的不同, 通过个体化的治疗方案和策略来延长该类患者的生存期和提高他们的生存质量已成为当下肺癌领域的研究热点之一。在此, 本文将总结EGFR突变阳性NSCLC在EGFR-TKI耐药后的治疗现状, 对EGFR突变阳性NSCLC在EGFR-TKI耐药后的未来治疗进行展望。

1 EGFR-TKI的耐药机制

EGFR-TKIs的耐药机制可分为原发性耐药和获得性耐药两种。原发性耐药是指肿瘤基于生物学或遗传特性而对初始治疗无响应, 或患者在接受EGFR-TKI治疗3个月内不仅无证据显示客观缓解, 而且存在疾病进展。目前, 其具体机制尚不明确, 可能的机制主要有治疗初始已存在对EGFR-TKI治疗不敏感的其他EGFR突变 (如原发EGFR ex20-ins)^[2]、合并其他信号通路共突变 (如bcl-2-like protein 11缺失多态性, 胰岛素样生长因子-1受体改变等)^[2-3]。EGFR-TKIs的获得性耐药可分为靶标依赖型耐药和非靶标依赖型耐药。靶标依赖型耐药是指肿瘤细胞通过EGFR基因的二次突变 (如T790M突变、C797SX突变等)、扩增或其他改变, 继续依赖EGFR信号通路来维持生存和增殖。而非靶标依赖型耐药则是肿瘤细胞通过激活替代信号通路, 如间质-上皮细胞转化因子 (Mesenchymal-epithelial transition factor, MET)、人表皮生长因子受体-2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 扩增等或致癌基因融合与染色体重排来逃避对

EGFR靶向治疗的依赖^[4]。

1.1 原发性耐药

在EGFR突变中, 20号外显子插入突变 (exon 20 insertion, ex20ins) 是导致原发性耐药的重要分子亚型, 约占非小细胞肺癌患者EGFR突变的4%~12%^[5]。EGFR ex20ins是在EGFR激酶结构域 (20号外显子) 中插入多个氨基酸 (如 V769insASV、D770_N771insSVD等), 导致ATP结合口袋的构象改变, 例如P环空间结构改变, 使TKI无法形成关键氢键或疏水相互作用, 阻碍EGFR-TKI (如吉非替尼、厄洛替尼) 与EGFR激酶域的稳定结合^[6]。此外, 促凋亡蛋白BIM (BCL-2L11) 表达减少也被证实是EGFR-TKI原发性耐药的机制之一。BIM通过线粒体途径介导EGFR-TKI诱导的肿瘤细胞凋亡, 其表达水平受基因多态性 (如亚洲人群常见的BIM缺失多态性) 和表观遗传调控 (如启动子甲基化) 的显著影响^[7]。研究显示, 尽管国家之间存在异质性, 携带BIM缺失多态性的患者对EGFR-TKI的客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 较差, 且总生存期 (Overall survival, OS) 较短^[8]。除上述机制外, 还有PTEN缺失、HGF过表达等也可能导致原发性耐药。

1.2 靶标依赖型耐药

在接受一、二代EGFR-TKIs治疗的NSCLC中, 有50%~60%的患者出现了T790M突变耐药, 但对第三代EGFR-TKI奥希替尼的治疗敏感。而在接受奥希替尼一、二线治疗的人群中最常出现的靶标依赖型突变是C797X突变^[9]。T790M和C797X突变均属于EGFR基因的二次突变, 通常在患者接受EGFR-TKI治疗后出现, 导致药物结合位点的空间构象或功能发生改变, 从而引发耐药。T790M突变位于EGFR激酶结构域的ATP结合口袋, 将第790位的苏氨酸替换为蛋氨酸, 蛋氨酸的大侧链突入ATP结合口袋, 导致EGFR-TKI (如吉非替尼) 无法完全嵌入口袋, 破坏了药物与EGFR的结合构象。并且T790M突变的引入EGFR对ATP亲和力增加了一个数量级以上, 这也被认为是T790M突变赋予耐药性的主要机制之一^[10]。C797是三代EGFR-TKI (奥希替尼) 形成不可逆共价键的关键靶点, C797X突变导致该位点无法与三代TKI发生共价结合。若C797X与T790M共存于同一等位基因 (顺式构型), 突变导致ATP结合口袋的局部构象改变, 进一步屏蔽药物结合^[11]。根据AURA3临床试验数据, 奥希替尼作为二线治疗方案时, 患者出现C797X耐药突变的比例为15%。值得注意的是, 在T790M突变阳性的患者中, 该耐药突变发生率显著

升高至22%~25%^[12]。与二线治疗形成对比的是,当奥希替尼作为一线治疗方案时(FLAURA试验数据显示),79例患者中C797X突变发生率仅7%^[13],结果显示治疗线位前移可能降低耐药突变风险。除C797X外,EGFR基因还存在其他靶标依赖型突变,如位于20号外显子区域的G796R/S/D氨基酸替换突变,以及发生在铰链区的L792X位点突变等。

1.3 非靶标依赖型耐药

在接受一、二代EGFR-TKI治疗的NSCLC患者中,除了靶标依赖型突变外,还可能出现非靶标依赖型耐药机制。其中最常见机制是异常旁路通路激活导致耐药,如MET扩增。MET扩增通过激活不依赖EGFR的ErbB3磷酸化及其下游PI3K/AKT通路活化,导致EGFR-TKI耐药,这种机制在EGFR-TKI存在时形成旁路耐药通路。MET还可通过ErbB3激活PI3K/AKT信号转导。在携带MET扩增的EGFR突变型非小细胞肺癌中,EGFR-TKI虽能有效抑制EGFR磷酸化,却无法阻断ErbB3磷酸化,从而导致PI3K/AKT信号通路通过ErbB3以不依赖EGFR的方式持续激活^[9]。研究显示,接受第一代EGFR-TKI治疗的患者中,5%~22%出现了MET扩增^[14-15];而在接受奥希替尼二线和一线治疗的患者中,MET扩增率分别为10%~19%和15%^[12,16]。HER2扩增同样通过激活替代性通路介导耐药:HER2扩增后,其与EGFR家族成员形成异源二聚体,持续激活PI3K-AKT和MAPK等下游信号通路,从而导致EGFR-TKI耐药^[9]。在AURA3试验中,接受奥希替尼作为二线治疗的患者中有5%出现了HER2扩增^[12];而在FLAURA研究中,奥希替尼一线治疗患者的HER2扩增发生率为2%^[13]。下游通路激活也是导致EGFR-TKI耐药的机制之一,包括RAS/RAF/MEK/ERK通路激活和PI3K/AKT/mTOR通路激活。RAS-MAPK通路可被BRAF突变、KRAS突变或ESYT2-BRAF基因融合等多种机制激活。PI3K通路激活的主要形式则是PIK3CA扩增^[9]。致癌基因的基因融合在约4%~7%的患者中出现,包括BRAF(AGK-BRAF、ESYT2-BRAF、PCBP2-BRAF和BAIAP2-L1-BRAF)、EML4-ALK、NTRK(TPM3-NTRK1)、ROS1(GOPC-ROS1)和FGFR(FGFR3-TACC3)等融合基因^[9]。这些融合事件也可能通过激活替代性通路介导耐药,使其对EGFR-TKIs治疗不再敏感。此外,AURA3和FLAURA研究表明,奥希替尼作为一线或二线治疗后疾病进展的患者,细胞周期基因改变的频率分别为11%和12%。CCNE1和CDK6扩增的发生频率为7%,是AURA3研究中最

常见的细胞周期基因改变^[12]。FLAURA研究中最常见的细胞周期基因改变是CDK6扩增(3%)^[13],表明细胞周期基因改变可能导致EGFR-TKI耐药。

2 EGFR-TKI耐药后的治疗现状和未来展望

对于经EGFR敏感突变NSCLC耐药后的患者,《中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌诊疗指南2024》推荐行再次活检以明确耐药机制,并用以指导下一步治疗。对于寡进展(局部孤立病灶进展)或中枢神经系统(CNS)进展的患者,I级推荐为继续原EGFR-TKI治疗+局部治疗。对于广泛进展的患者,I级推荐为若一代/二代EGFR-TKI耐药,且再次基因检测T790M阳性,可以换用三代EGFR-TKI(如奥希替尼、阿美替尼)治疗;若再次基因检测T790M阴性或者是第三代EGFR-TKI治疗失败的患者,则推荐含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌)方案治疗。指南同时指出,EGFR-TKI的耐药原因多样,针对不同的耐药机制,可参考现有临床试验和数据,考虑使用相应的治疗手段。

2.1 免疫治疗

现有的文献数据显示,在接受EGFR-TKI靶向治疗后疾病进展的EGFR突变阳性的患者使用免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)单药治疗疗效受限^[17]。ICIs单药治疗在EGFR突变的NSCLC患者中疗效不佳或许与EGFR突变患者肿瘤突变负荷(TMB)较低、肿瘤组织中存在免疫抑制微环境有关^[18]。也有研究表明EGFR-TKIs不仅可以直接抑制肿瘤细胞活力,还可以通过下调PD-L1的表达间接增强抗肿瘤免疫能力,提示EGFR耐药后应用ICIs存在潜在获益可能^[19]。而ICIs与化疗和(或)抗血管生成治疗联合使用在EGFR-TKI治疗后耐药的患者中的疗效已经得到初步证实。Ⅲ期IMpower150临床研究中EGFR敏感突变且既往接受EGFR-TKI治疗亚组的结果显示,阿替利珠单抗加贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇组(ABCP组)的中位OS较贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇组(BCP组)有所改善(27.8个月vs.18.1个月,HR=0.74),与BCP组相比,阿替利珠单抗加卡铂和紫杉醇组(ACP组)未能改善患者的OS(14.9个月vs.18.1个月,HR=1.22)。安全性方面,ABCP组毒性叠加,3~4级事件发生率为57%,ACP组为43%,BCP组为49%。ABCP组发生了11例(3%)5级不良事件,ACP组发生了4例(1%),BCP组9例(2%)。该结果提示免疫联合抗血管联合化疗四药方案在EGFR-TKI进展或EGFR突变阳性患者人群中生存获益潜力^[20]。Ⅲ期ATLAS临床研究显示在既往

接受过第三代EGFR-TKI一线治疗亚组的患者中,阿替利珠单抗加贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇组对比培美曲塞加卡铂/顺铂组中位无进展生存期(Progression-free survival, PFS)有所延长(6.47个月vs. 4.14个月, $HR=0.52$, $P=0.191$),而对于既往接受过第一代/二代EGFR-TKI治疗的患者,阿替利珠单抗加贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇组的中位PFS显著长于培美曲塞加卡铂/顺铂组(11.1个月vs. 5.62个月, $HR=0.46$, $P<0.001$)^[21],该研究结果进一步证实了IMpower150临床研究中亚组数据结果。Ⅲ期Orient31临床研究评估了ICIs(信迪利单抗)联合抗血管药物(IBE305)联合培美曲塞和顺铂,以及ICIs(信迪利单抗)联合培美曲塞和顺铂与单独使用培美曲塞和顺铂相比,在EGFR突变阳性且既往接受EGFR-TKI治疗后进展患者中的疗效和安全性,第二次中期结果显示与含铂化疗方案对照组相比,信迪利单抗联合IBE305联合化疗组的无进展生存期显著延长(6.9个月vs. 4.3个月, $HR=0.464$, $P<0.0001$),以及信迪利单抗联合化疗组无进展生存期改善(5.5个月vs. 4.3个月, $HR=0.723$, $P=0.0181$),在安全性方面,信迪利单抗联合IBE305联合化疗组3级或更严重的治疗相关不良事件(Treatment emergent adverse events, TEAEs)发生率为56%(88/158),信迪利单抗联合化疗组为41%(64/156),单独化疗组为49%(79/160)。与单独化疗相比,信迪利单抗联合培美曲塞和顺铂显示出无进展生存期的显著改善,且具有最佳的耐受性^[22]。在HARMONi-A研究中,研究者使用了全新的药物依沃西单抗,该药物将抗血管生成靶点与免疫治疗靶点整合于同一个抗体之中,形成PD-1/VEGF双特异性抗体。该研究比较了依沃西单抗联合化疗与单独化疗对EGFR突变的复发性晚期或转移性非小细胞肺癌患者的疗效,实验结果显示既往接受第三代EGFR-TKI治疗并疾病进展的患者中依沃西单抗联合化疗组较对照组中位PFS显著延长(7.1个月vs. 4.8个月, $HR=0.46$, 95%CI: 0.34~0.62, $P<0.001$)。依沃西单抗组的客观缓解率为50.6%(95%CI: 42.6%~58.6%),安慰剂组为35.4%(95%CI: 28.0%~43.3%),两组比较差异有统计学意义(95%CI: 5.3%~26.0%, $P=0.006$)。依沃西单抗组有99例患者(61.5%)发生3级或更高级别治疗中出现的不良事件,安慰剂组有79例患者(49.1%)发生,其中最常见的是化疗相关不良事件。此结果显示依沃西单抗联合化疗显著提高了EGFR-TKI治疗后进展的非小细胞肺癌的客观缓解率^[23]。值得注意的是,在Ⅲ期CheckMate 722研究

中(纳武利尤单抗+化疗对比化疗),与化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗组的mPFS没有显著改善(5.6个月vs. 5.4个月, $HR=0.75$, 95%CI: 0.56~1.00, $P=0.0528$)。在安全性方面,接受纳武利尤单抗联合化疗和单独化疗的患者分别发生3/4级TEAEs,分别为44.7%和29.4%。同时在Ⅲ期KEY-NOTE-789研究中(帕博利珠单抗+化疗对比化疗),帕博利珠单抗联合化疗组的中位PFS为5.6个月,安慰剂联合化疗组为5.5个月($HR=0.80$, 95%CI: 0.65~0.97, $P=0.0122$),同样未能取得PFS改善。在安全性方面,帕博利珠单抗联合化疗组中43.7%的患者发生了≥3级TEAEs,而安慰剂联合化疗组的发生率为38.6%。这两项研究的结果提示EGFR-TKI耐药后免疫治疗的选择仍需谨慎。

综上所述,ICIs与化疗和抗血管生成药物的联合治疗显示出了一定的潜力。这种组合疗法可能为EGFR-TKI治疗后耐药的患者提供新的治疗机会,但目前仍需进一步探索。未来的研究应集中于优化ICIs联合治疗方案,探讨最佳药物组合和治疗顺序,同时应对患者精准筛选,如基于PD-L1高表达(≥50%)、高肿瘤突变负荷(TMB-H)或共存突变(如TP53)等,锁定潜在受益亚组,以最大限度地改善患者预后。

2.2 靶向治疗

对于既往经EGFR-TKI治疗后出现获得性耐药而导致疾病进展的患者,针对不同的获得性耐药机制可以采取对应的精准化耐药克服策略。对于第三代EGFR-TKI治疗后单独产生C797S突变的患者可以尝试使用一/二代EGFR-TKI进行治疗^[24];对于第三代EGFR-TKI治疗后产生T790M/C797S反式突变的患者,可以尝试一代和三代EGFR-TKI联合治疗^[25];出现T790M/C797S顺式突变时,可以尝试布加替尼联合西妥昔单抗治疗^[26]。一项个案报告结果显示,患者在经奥希替尼治疗后进展,出现了T790M和C797S反式突变,随后患者接受了奥希替尼和吉非替尼的联合治疗,联合治疗开始后2周内临床症状迅速改善。与此同时,患者血浆中C797S突变亚克隆快速下降。然而,循环肿瘤DNA中EGFR外显子19缺失驱动突变和T790M耐药突变水平持续升高,患者在联合治疗开始后6周死于疾病进展^[27]。而对于出现T790M/C797S顺式突变的患者,一项研究表明布加替尼适合发生三重突变的EGFR的ATP结合口袋^[28]。在一项回顾性队列研究中,在奥希替尼治疗后进展并出现T790M/C797S顺式突变的5例患者中,使用布加替尼联合西妥昔单抗治疗后,总体

ORR达到60%^[26]，以上结果提示布格替尼联合西妥昔单抗可作为经三代EGFR-TKI治疗耐药后出现T790M/C797S顺式突变患者的潜在治疗选择。

对于出现非靶标依赖型耐药的患者，推荐在原有的第三代EGFR-TKI基础上联合耐药分子对应的靶向药物进行治疗。目前研究较为支持的有当患者出现MET基因扩增/蛋白过表达时，可对患者联合使用MET抑制剂和奥希替尼。一项ⅠB期TATT-ON研究显示，既往接受过第三代EGFR-TKI治疗后发生疾病进展的MET扩增或过表达的EGFR突变阳性晚期NSCLC患者，接受赛沃替尼联合奥希替尼治疗的ORR为33%，中位缓解持续时间（Duration of response, DOR）为9.5个月，中位PFS为5.5个月^[27]。随后的SAVANNAHⅡ期研究的初步结果显示，奥希替尼和赛沃替尼联合治疗既往经奥希替尼治疗后疾病进展、伴有MET基因扩增/蛋白过表达的EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者的中位ORR为49%^[29]。Ⅱ期INSIGHT2研究一共纳入98例一线奥希替尼治疗进展后，EGFR突变并经中心实验室FISH检测确认MET基因扩增的晚期NSCLC患者，采用特泊替尼联合奥希替尼治疗，研究结果初步显示该方案的ORR为43.9%，中位PFS为5.4个月^[30]。除此类患者以外，其他出现非靶标依赖型耐药的患者，如出现KRAS突变、HER2突变/扩增或BRAF突变的患者，在经综合性的评估后，同样可参考已有的临床试验和数据（ORCHARD研究，NCT05005234，EURAF队列研究，NCT02304809等）^[31-34]，尝试使用第三代EGFR-TKI药物联合耐药分子改变对应的靶向治疗药物进行双靶向药物联合治疗。

2.3 新型药物

抗体—药物偶联物（Antibody-drug conjugate, ADC）由单克隆抗体、细胞毒性药物（有效载荷）及连接链构成，其作用机制为：通过抗体靶向递送至肿瘤细胞，释放有效载荷直接杀伤目标细胞，并借助旁观者效应扩散至邻近肿瘤细胞，从而在增强抗肿瘤效果的同时减少对正常组织的损伤^[35]。Dato-DXd是一种靶向TROP2的ADC。TROPION-PanTumor01研究中亚组分析纳入35例经治可靶向基因组改变（Actionable genomic alterations, AGA）的后线患者，其中69%既往曾接受过奥希替尼治疗，该亚组显示出Dato-DXd在此类患者中令人鼓舞的抗肿瘤疗效：ORR达35%，DOR达9.5个月^[36]。TROPION-Lung05研究进一步聚焦伴AGA的NSCLC患者群体，评估了Dato-DXd在既往经靶向治疗和

含铂化疗失败后的晚期/转移性NSCLC患者中的疗效与安全性。该研究共入组137例患者，95%患者组织病理分型为腺癌。结果显示：cORR为35.8%，DCR为78.8%，DOR为7.0个月，中位PFS为5.4个月。安全性与既往Dato-DXd的安全性一致。≥3级TEAEs发生率为29%，仅1例患者发生≥3级药物相关间质性肺炎^[37]。

双特异性抗体（Bispecific antibody, BsAb）是第二代抗体，具有两个不同抗原结合位点，可同时识别靶细胞和功能细胞（如T细胞），通过重定向免疫细胞至肿瘤周围增强杀伤力。相比单抗，双抗能同时阻断两种信号通路提升细胞毒性，并可能提高靶向特异性，减少脱靶副作用^[38]。埃万妥单抗（Amivantamab）是一种靶向作用于EGFR突变、MET突变和扩增的双特异性抗体，在Ⅲ期临床试验MARIPOSA-2研究中，一共纳入了657例局部晚期或转移性EGFR突变（Ex19del或L858R）NSCLC且在奥希替尼单药治疗期间或之后出现疾病进展的患者，并以2:2:1的比例随机分配接受Amivantamab联合兰泽替尼（Lazertinib）联合化疗、单独化疗和Amivantamab联合化疗。2024ESMO发布了该研究的最终分析结果，Amivantamab联合化疗组相比单独化疗组，中位PFS显著延长（6.3个月 vs. 4.2个月，HR=0.48，P<0.001），Amivantamab-Lazertinib联合化疗组的中位PFS显著高于单独化疗组（8.2个月 vs. 4.2个月，HR=0.41，P<0.001）。在ORR方面，Amivantamab联合化疗和Amivantamab-Lazertinib联合化疗组均显著高于单独化疗组（64% vs. 36%，P<0.001；63% vs. 36%，P<0.001）。而对于颅内PFS，Amivantamab联合化疗和Amivantamab-Lazertinib联合化疗组的中位PFS显著高于单独化疗组（12.5个月 vs. 8.3个月，HR=0.55，P<0.001；12.8个月 vs. 8.3个月，HR=0.58，P<0.001）^[39]。

目前第四代EGFR-TKI的相关研究也正在快速推进中，BLU-945是一种针对EGFR+/T790M和EGFR+/T790M/C797S耐药突变可逆性结合抑制剂，对野生型EGFR突变具有良好选择性，且能够保持对敏感突变（尤其是L858R）的活性的EGFR-TKI^[40]。关于BLU-945，正在进行的Ⅰ/Ⅱ期SYMPHONY研究在2023年美国临床肿瘤学会（ASCO）大会上公布了最新研究结果：112例患者（其中脑转移患者占43%）接受BLU-945单药治疗，初始剂量为25 mg，1次/天，用药剂量范围25~600 mg，1次/天或100~300 mg，2次/天。当每天使用剂量≥400 mg时，影像学中发现有48%的患者出现肿瘤缩小，使

用第15天时,检测ctDNA发现,具有T790M、C797S和L858R基因突变的患者血液中ctDNA明显减少。另55例患者(其中脑转移患者占30.9%)接受了BLU-945(200~400 mg, 1次/天和100~200 mg, 2次/天)与奥希替尼(80 mg, 1次/天)的联合治疗。在疗效方面,当每天使用BLU-945的剂量 ≥ 300 mg时,共有10例患者出现肿瘤缩小,其中包括2名奥希替尼耐药的患者;在联合治疗的第15天时检测患者ctDNA发现,具有T790M、C797S基因突变的患者血液中ctDNA明显减少,该结果显示BLU-945具有良好的治疗潜力,有望成为EGFR-TKI耐药患者的新治疗选择^[41]。

3 总结

随着对EGFR-TKI耐药机制的深入理解和探索,采用个体化的精准治疗方法,根据不同患者的具体耐药机制提供针对性的治疗是克服EGFR-TKI耐药的重要发展方向。靶向治疗、免疫治疗及新型药物的研发等措施在一定程度上改善了患者的预后。EGFR-TKI耐药后的治疗需以分子机制为导向精准分层:对于靶标依赖型耐药,如C797S突变患者可根据突变模式选择回用一/二代EGFR-TKI(孤立突变)、一代+三代EGFR-TKI联合(反式突变)或布加替尼+西妥昔单抗(顺式突变);对于非靶标依赖型耐药,MET扩增(FISH GCN ≥ 5)患者可联用奥希替尼与MET抑制剂,而HER2/BRAF异常者可尝试双靶向治疗,但获益人群需通过基因检测明确突变且应耐受联合治疗。免疫治疗方面,ICIs+抗血管+化疗联合存在治疗潜力,或许适用于PD-L1高表达或TMB-H亚组,但需严格筛选体能状态较好且无自身免疫病史者。新型药物如ADC(Dato-DXd, ORR 35.8%)和第四代TKI(BLU-945)为多线耐药患者提供了新选择,但需关注毒性谱及靶点表达。值得注意的是,这些治疗方法并不适用于所有患者,仍有许多EGFR-TKI耐药后进展的患者缺乏对应的个体化治疗策略以及相关的临床证据。在安全性、有效性方面的评估仍需系统化的临床试验支持。且目前的策略最终仍会伴随不同程度的疾病进展。

展望未来,EGFR突变阳性NSCLC的治疗仍面临多重挑战。首先,如何准确识别患者的耐药机制并及时调整治疗方案,将是个体化精准治疗成功的关键。未来的研究应聚焦于精准医学研究的深化,结合循证医学证据,优化治疗组合和顺序,以提高EGFR突变阳性NSCLC患者的生存质量和生存期。

同时,随着对生物标志物认识及其运行机制理解的提升和分子检测技术的进步,精准化个体化治疗的可行性和可靠性将逐步增强。相信在医学工作者和患者的共同努力之下,未来会有越来越好的手段突破EGFR-TKI耐药的困境。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Chen J, Yang H, Teo ASM, *et al.* Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 177-186.
- [2] Lee JK, Shin JY, Kim S, *et al.* Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 2080-2087.
- [3] Hayakawa D, Takahashi F, Mitsuishi Y, *et al.* Activation of insulin-like growth factor-1 receptor confers acquired resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer with EGFR T790M mutation[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 140-149.
- [4] Passaro A, Jänne PA, Mok T, *et al.* Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 377-391.
- [5] Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, *et al.* Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1560-1568.
- [6] Tamirat MZ, Kurppa KJ, Elenius K, *et al.* Structural Basis for the Functional Changes by EGFR Exon 20 Insertion Mutations[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1120.
- [7] 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.
- [8] Su W, Zhang X, Cai X, *et al.* BIM deletion polymorphism predicts poor response to EGFR-TKIs in nonsmall cell lung cancer: An updated meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(10): e14568.
- [9] He J, Huang Z, Han L, *et al.* Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90.
- [10] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, *et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(6): 2070-2075.
- [11] 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.
- [12] Chmielecki J, Mok T, Wu YL, *et al.* Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1071.
- [13] 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.
- [14] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, *et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. *Science*, 2007, 316(5827): 1039-1043.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, *et al.* Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [18] Huang H, Zhu X, Yu Y, *et al.* EGFR mutations induce the suppression of CD8+ T cell and anti-PD-1 resistance via ERK1/2-p90RSK-TGF- β axis in non-small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 653.
- [19] Chen N, Fang W, Zhan J, *et al.* Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6): 910-923.
- [20] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, *et al.* IMPower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909-1924.
- [21] Park S, Kim TM, Han JY, *et al.* Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11): 1241-1251.
- [22] Lu S, Wu L, Jian H, *et al.* Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(7): 624-636.
- [23] HARMONi-A Study Investigators; Fang W, Zhao Y, *et al.* Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Variant: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(7): 561-570.
- [24] Rangachari D, To C, Shpilsky JE, *et al.* EGFR-Mutated Lung Cancers Resistant to Osimertinib through EGFR C797S Respond to First-Generation Reversible EGFR Inhibitors but Eventually Acquire EGFR T790M/C797S in Preclinical Models and Clinical Samples[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(11): 1995-2002.
- [25] Arulananda S, Do H, Musfer 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.
- [26] Wang Y, Yang N, Zhang Y, *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.
- [27] Oxnard GR, Yang JC, Yu H, *et al.* TATTON: a multi-arm, phase I b trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 507-516.
- [28] Fang H, Wu Y, Xiao Q, *et al.* Design, synthesis and evaluation of the Brigatinib analogues as potent inhibitors against tertiary EGFR mutants (EGFR^{del19/T790M/C797S} and EGFR^{L858R/T790M/C797S})[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 72: 128729.
- [29] Ahm MJ, De Marinis F, Bonanno L, *et al.* MET biomarker-based preliminary efficacy analysis in SAVANNAH: savolitinib + osimertinib in EGFRm NSCLC post-osimertinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S469-S470.
- [30] F Smit E, Dooms C, Raskin J, *et al.* INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(9): 1039-1054.
- [31] Yu HA, Goldberg SB, Le X, *et al.* Biomarker-Directed Phase II Platform Study in Patients With EGFR Sensitizing Mutation-Positive Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(6): 601-606.
- [32] Zhou Q, Meng X, Sun L, *et al.* Efficacy and Safety of KRASG12C Inhibitor IBI351 Monotherapy in Patients With Advanced NSCLC: Results From a Phase 2 Pivotal Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(12): 1630-1639.
- [33] Gautschi O, Milia J, Cabarro B, *et al.* Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): 1451-1457.
- [34] Mazieres J, Cropet C, Montané L, *et al.* Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 289-294.
- [35] Fu Z, Li S, Han S, *et al.* Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 93.
- [36] Shimizu T, Sands J, Yoh K, *et al.* First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(29): 4678-4687.
- [37] Paz-Ares L, Ahn MJ, Lisberg AE, *et al.* 1314MO TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs)[J]. *Ann Oncol*, 34(suppl_2): S755-S756.
- [38] Criscitiello C, Morganti S, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 20.
- [39] Passaro A, Wang J, Wang Y, *et al.* Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(1): 77-90.
- [40] Eno MS, Brubaker JD, Campbell JE, *et al.* Discovery of BLU-945, a Reversible, Potent, and Wild-Type-Sparing Next-Generation EGFR Mutant Inhibitor for Treatment-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14): 9662-9677.
- [41] Elamin YY, Nagasaka M, Shum E, *et al.* BLU-945 monotherapy and in combination with osimertinib(OSI) in previously treated patients with advanced EGFR-mutant(EGFRm) NSCLC in the phase 1/2 SYMPHONY study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9011.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

曾壹铭: 资料收集, 文章撰写

方文峰: 文章修改

张 力: 指导及审阅论文