

· 专家共识 ·

# 第三代 EGFR-TKI 耐药后诊疗策略 专家共识

Expert consensus of clinical strategy on the third generation  
EGFR-TKI post-drug resistance

李咏生<sup>1</sup> 孙建国<sup>2</sup> 李梦侠<sup>3</sup> 重庆肺癌精准治疗协作组(CPLOG)

【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; 专家共识

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

近年来,随着肺癌精准诊疗的快速发展,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)已成为EGFR突变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的标准治疗选择,但EGFR-TKI耐药是难以避免的临床和科学难题,尤其以第三代EGFR-TKI治疗耐药最被临床所关注。第三代EGFR-TKI治疗后耐药机制多样化,基于不同耐药机制探索个体化治疗方案,不仅可以进一步延长患者生存,还可以提升患者整体生活质量。对于三代EGFR-TKI耐药后治疗策略,既往临床实践中以传统化疗为主,但化疗疗效有限,远不能满足临床需求。因此,重庆市肺癌精准治疗协作组(CPLOG)针对第三代EGFR-TKI治疗耐药后诊疗策略进行多次探讨,最终形成了第三代EGFR-TKI耐药后诊疗策略专家共识,旨在为临床实践中应对三代EGFR-TKI耐药提供参考及指导,规范临床诊疗实践,进一步改善EGFR突变晚期NSCLC患者的生存及生活质量。

NSCLC重要的致癌驱动因素之一,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基

因的发现,推动了以生物标志物为指导的晚期肿瘤患者的全新治疗模式。伴随着EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的研发迭代,与一/二代EGFR-TKI相比,以奥希替尼为代表的第三代EGFR-TKI凸显出更优的疗效和安全性,已成为EGFR突变晚期患者一线以及经一/二代EGFR-TKI治疗后存在T790M突变患者二线标准治疗优选。使用第三代EGFR-TKI治疗后仍不可避免地会发生耐药,使得EGFR突变晚期患者的长期生存受限。如何克服耐药,已成为第三代EGFR-TKI在临床进一步发挥作用,延长患者生存,提高患者生存质量的关键问题。梳理盘点第三代EGFR-TKI的耐药机制,依据现有临床证据制定相应的耐药后处理策略,为临床在应对三代EGFR-TKI耐药后的临床诊疗提供参考。重庆肺癌精准治疗协作组(CPLOG)专家在循证医学指导下,结合目前三代EGFR-TKI耐药相关临床试验研究以及临床实践,围绕“三代EGFR-TKI耐药后评估及机制探索、耐药后检测、治疗策略以及耐药后随访”内容进行了讨论,最终形成了第三代EGFR-TKI耐药后诊疗策略专家共识。

## 一、文献评价方法学

本专家共识编写组系统检索了PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library和ClinicalTrials.gov等数据库中2011年到2022年标题中带有“第三代EGFR-TKI”和“耐药”的相关文献140余篇,以及国内外大型学术会议报道的30余项。入选的文献包括基础研究、案例报道、临床试验、实践指南和综述等。本共识基于现有循证医学证据,并结合专家的临床经验,共识分级及说明,见表1。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.02.001

基金项目: 国家自然科学基金重点国际合作研究项目  
(81920108027)

重庆市杰出青年科学基金(cstc2020jcyj-jqX0030)

重庆英才-创新领军人才项目(CQYC202003006)

作者单位: 401120 重庆,重庆大学附属肿瘤医院<sup>1</sup>

400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院<sup>2</sup>

400042 重庆,陆军军医大学第三附属医院<sup>3</sup>

通信作者: 李咏生, Email: lys@cqu.edu.cn

表1 共识分级及说明

分级	说明
1A级	基于高水平证据 <sup>a</sup> ,专家组达成一致共识
1B级	基于高水平证据 <sup>a</sup> ,专家组有小的争议
2A级	基于较低水平证据 <sup>b</sup> ,专家组基本达成一致共识
2B级	基于较低水平证据 <sup>b</sup> ,专家组无统一共识,但争议不大
3级	基于低水平证据 <sup>c</sup> ,专家组存在较大争议

注:a:高水平证据:严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究;b:较低水平证据:一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究;c:低水平证据:非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点

## 二、耐药评估及机制探索

EGFR 突变主要是指 EGFR 基因第 18~21 号外显子上酪氨酸激酶区域发生的突变,其中第 19 号外显子的非移码缺失突变和 21 号外显子的 L858R 错义突变为常见突变,约占 EGFR 突变的 85%~90%,其余 10%~15% 的类型则称之为罕见突变,包括 G719X、L861Q、S768I 及 20 号外显子插入突变等<sup>[1]</sup>。EGFR-TKI 主要通过 EGFR 酪氨酸激酶区域的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争性结合,从而阻断 EGFR 信号通路的传递。当患者经 EGFR-TKI 治疗前后发生 EGFR 基因其他位点的二次突变或 EGFR 旁路激活等情况时,均可导致对 EGFR-TKI 治疗耐药。

### (一) 耐药评估

1. 影像学检查:CT,特别是高分辨率 CT(high resolution computed tomography, HRCT)薄层重组和三维重建可全面分析并发现肺癌有鉴别意义的影像学特征,有助于精准发现出现疾病进展的患者。针对使用三代 EGFR-TKI 疑似发生耐药的患者,可根据 RECIST 1.1 标准,对已知或高危疾病部位进行 CT 检查评估。同时,为排除无症状脑转移,建议首选脑部增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)进行评估。如果不能进行脑部增强 MRI 检查,可选择脑部增强 CT,不推荐 PET 扫描用于常规复查或评估是否存在脑转移,也不推荐常规使用骨扫描。当患者出现症状恶化或新发症状时建议及时进行影像学检查评估。

2. 肿瘤标志物检查:目前推荐常用的原发性肺癌血清学肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段抗原(cytokeratin 19 fragment antigen,

CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(gastrin releases the peptide precursor, ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous epithelial cell carcinoma antigen, SCCA)等。其中,CEA、SCCA 和 CYFRA21-1 等水平的升高有助于辅助判断疾病进展,联合检测 CYFRA21-1 和 CEA 可以提高针对疾病进展评估的灵敏度和特异性。NSE 和 ProGRP 是诊断小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的重要参考指标,有助于判断 NSCLC 是否发生 SCLC 转化<sup>[2]</sup>。

3. 循环肿瘤 DNA:循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)或循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)动态监测:患者经过治疗后,传统影像学包括 PET/CT 或实验室方法未发现,但通过液体活检检测到癌来源分子异常,代表着临床进展可能<sup>[3-4]</sup>。在三代 EGFR-TKI 治疗过程中,可借助 ctDNA 或 CTC 动态监测评估治疗疗效,相比影像学或肿瘤标志物更早发现耐药,并有助于临床医师判断耐药机制,及时调整新的治疗方案<sup>[5-6]</sup>。

共识 1:对三代 EGFR-TKI 耐药评估时,推荐对已知或高危疾病部位进行 CT 检查来评估疾病进展,脑部增强 MRI 来排除脑转移;血清学肿瘤标志物如 CEA、SCCA 和 CYFRA21-1 等可用于辅助评估疾病进展,NSE 和 ProGRP 可用于辅助评估 NSCLC 是否发生 SCLC 转化;ctDNA 或 CTC 动态监测可辅助提前预判 NSCLC 进展可能(共识级别:1A)。

### (二) 耐药机制

EGFR-TKI 耐药分为原发性耐药和获得性耐药,两者耐药机制包括:EGFR 依赖性耐药、由 EGFR 旁路或下游信号通路激活导致的非 EGFR 依赖性耐药,以及组织学或表型转化,还有一部分患者耐药机制未知。目前关于三代 EGFR-TKI 耐药机制的研究中,奥希替尼的耐药机制报道最多,最为清晰,本共识中针对三代 EGFR-TKI 耐药机制的阐述将以奥希替尼为代表展开。

1. 原发性耐药: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<sup>[7-9]</sup>。FLAURA 文献显示<sup>[10]</sup>,3% 的患者使用奥希替尼一线初始治疗无响应,这部分患者属于原发性耐药。原发性耐药可能的机制主要包括:治疗初始即已存在对 EGFR-TKI 治疗不敏感的其他 EGFR 突变;其他信号通路共突变如抑癌基因 PTEN 缺失或突变引起 PI3K/Akt 信号通路异常活化、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)改变、核因子活化

B 细胞  $\kappa$  轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) 或生殖细胞中编码 BCL-2 样蛋白 11 的基因缺失 (BIM)<sup>[11-12]</sup>。所有 EGFR-TKI 难治性靶点或脱靶变异都能导致患者对相应 EGFR-TKI 产生原发性耐药,二代测序能够发现患者基线是否存在上述相关基因共突变,从而有助于判断肿瘤初始的分子学特征。

2. 获得性耐药: 获得性耐药是指肿瘤初始对治疗药物敏感,或经初始治疗后患者获得缓解 (PR/CR) 或持续临床获益  $\geq 6$  个月,而在后续继续治疗过程中出现的疾病进展,期间未接受其他系统性治疗<sup>[7, 13]</sup>。

(1) EGFR 依赖性耐药: 根据奥希替尼不同使用线数,EGFR 依赖性突变在奥希替尼耐药后发生率不同。据文献报道,奥希替尼一线治疗后,EGFR 依赖性耐药突变发生率约为 6%~10%,以 EGFR C797X 突变为主,其他还包括 L718Q、EGFR 扩增、G724S 等突变<sup>[14]</sup>;当奥希替尼二线治疗后,EGFR 依赖性耐药突变发生率约为 10%~26%,也是以 C797X 突变为主,其他包括 L792X、G796X、L718Q 突变及 EGFR 扩增等。

(2) C797X 突变: 奥希替尼主要通过 ATP 结合域中的 C797 残基形成共价键,发挥对 EGFR 敏感突变及 T790M 突变不可逆的抑制作用。EGFR 基因 C797 位残基突变是介导奥希替尼治疗耐药的一个主要机制,其中最常见的是 C797S 突变。当 EGFR 基因发生 C797S 突变时,即 EGFR 基因 ATP 结合位点内第 797 密码子上的半胱氨酸被丝氨酸取代,可导致奥希替尼与 ATP 结合域中 C797 残基结合的共价键丢失,引起患者对奥希替尼治疗耐药。91 例经奥希替尼一线治疗进展患者的血浆 ctDNA 行 NGS 检测发现,7% 的患者存在 EGFR C797S 突变<sup>[15]</sup>。C797S 突变在奥希替尼一线治疗耐药后常以单独出现为主。AURA3 报道中,对 73 例经奥希替尼二线治疗进展患者的血浆 ctDNA 进行 NGS 检测发现,15% 的患者存在 C797X 突变(其中 C797S 突变约 14%)<sup>[16]</sup>。奥希替尼二线治疗进展后出现的 C797S 突变通常与 EGFR T790M 以顺式(EGFR T790M 和 C797S 同时发生在同一等位基因上)和反式(EGFR T790M 和 C797S 发生在不同等位基因上)两种构象形式存在。国产三代 TKIs (包括伏美替尼、阿美替尼等)的研究中,曾报道过 C797S 所介导的三代 EGFR-TKI 治疗耐药<sup>[17-18]</sup>。

(3) 其他 EGFR 依赖性突变: 主要包括 G796X 突变、L792X 突变、L718Q 突变、G724S 突变和 20 号

外显子突变。当 EGFR G796 残基、L792 残基和 L718 残基发生突变时,从空间上干扰奥希替尼与 EGFR 激酶结构域的结合。其中 G796X 和 L792X 突变主要发生于奥希替尼的二线治疗耐药患者,L718Q 在奥希替尼一线治疗或二线治疗耐药后都可发生,G724S 突变更多发生在一线治疗后,可诱导富含甘氨酸环的受体构象变化,不利于 EGFR-TKI 和 EGFR 激酶结构域相互结合,从而介导 EGFR-TKI 治疗耐药。

EGFR 20 外显子插入突变既可作为奥希替尼原发耐药,也可以作为继发性耐药机制。EGFR 基因第 20 号外显子编码区域分为 C 螺旋结构和 C 螺旋后的环状结构,其中 20 号外显子插入突变主要发生在环状结构。当该部位发生插入突变时,会在 ATP 结合区形成一个“楔形结构”,形成空间位阻效应,使得 EGFR-TKI 较难与 ATP 结合口袋结合,从而介导 EGFR-TKI 治疗耐药。FLAURA 和 AURA3 研究中分别对经奥希替尼一线及二线治疗耐药后患者进行 ctDNA NGS 检测,发现有 1% 的患者出现 EGFR 20 外显子插入突变<sup>[15-16]</sup>。

(4) EGFR 扩增: EGFR 扩增或拷贝数增加也是奥希替尼重要的耐药机制。由于 EGFR 扩增可能与治疗初期 EGFR 激活突变同时发生,需要对治疗前和治疗后样本的 EGFR 拷贝数进行比较,明确其是否为耐药机制。EGFR 扩增在奥希替尼一线治疗或二线治疗后有报道<sup>[14, 19-20]</sup>,其中奥希替尼一线治疗耐药后 EGFR 扩增发生率约为 4%~12%,二线治疗耐药后 EGFR 扩增发生率约为 6%~15%。

#### (5) 非 EGFR 依赖性耐药

##### 1) 平行旁路激活途径

① MET 扩增或过表达: MET 通路与表皮生长因子超家族成员间存在广泛的相互作用。MET 基因扩增或 c-MET 蛋白过表达是第三代 EGFR-TKI 治疗耐药后旁路激活途径中最常见的耐药机制。当 MET 基因扩增或 c-MET 蛋白过表达时,肿瘤细胞胞质内蛋白激酶结构域中的酪氨酸激酶被激活,引起 c-MET 羧基末端的两个酪氨酸残基 (Y1349 和 Y1356) 磷酸化,进一步激活下游一系列的信号通路,包括 PI3K/AKT、MAPK、FAK、RAS 和 STAT 等,进而促进肿瘤细胞的增殖,抑制其凋亡。AURA3 研究中,19% 的奥希替尼二线治疗耐药患者采用 ctDNA NGS 检测到 MET 扩增,是仅次于 C797S 突变的奥希替尼治疗第二常见耐药机制<sup>[16]</sup>。FLAURA 文献报道中,15% 的奥希替尼一线治疗耐药患者采用 ctDNA NGS 检测到 MET 扩增,超过了 7% 的 C797S 突变患者比例,成为奥希替尼

一线治疗最常见耐药机制<sup>[15]</sup>。除了MET扩增,cMET过表达也是一种常见的导致三代EGFR-TKI耐药的机制之一。在针对奥希替尼耐药后治疗探索的文献报道,发现29%经奥希替尼治疗耐药患者发生了高水平的c-MET过表达( $\geq 90\%$ 肿瘤细胞中IHC 3+, IHC 90+)<sup>[21]</sup>。

②HER2基因扩增和突变:ERBB2酪氨酸激酶受体由HER2基因编码,负责激活下游的PI3K/AKT和MAPK通路。HER2通过与EGFR家族的其他成员组成异源二聚体,其中HER-2/ERBB3异源二聚体激酶活性最高。NSCLC中,HER-2基因变异主要分为基因扩增和基因突变两种类型,这两种异常可导致HER2过度激活。AURA3研究显示<sup>[16]</sup>,奥希替尼二线治疗耐药患者中,有5%的患者检测到HER2扩增,其中1例患者同时携带MET扩增和HER2扩增。FLAURA研究中,奥希替尼一线治疗耐药后有2%的患者检测到HER2扩增<sup>[15]</sup>。

NSCLC患者中HER2激活突变主要为插入突变,最常见的是位于20号外显子第776位密码子YVMA氨基酸序列12bp碱基的重复或插入突变(HERYVMA)。HER2激活突变在奥希替尼一线治疗耐药后发生率为1%<sup>[15]</sup>,在奥希替尼二线及后线治疗耐药后发生率约3%<sup>[20]</sup>HER2 16外显子跳跃突变在奥希替尼二线治疗的个别病例中也有报道<sup>[22]</sup>。

③旁路基因重排:获得性旁路基因重排是三代EGFR-TKI治疗后旁路介导的另一重要耐药机制,包括RET、ALK、NTRK、FGFR3和ROS1等致癌融合,占总体获得性耐药机制的1%~10%<sup>[14-15, 19-20]</sup>。这些致癌融合可以持续激活下游通路,介导EGFR-TKI治疗耐药。常见的RET融合,CCDC6-RET、NCOA4-RET和RET-ERC1以及ALK融合,EML4-ALK、STRN-ALK和SPTBN1-ALK在奥希替尼一线和二线治疗的患者中有报道;NTRK融合,TPM3-NTRK1以及FGFR融合如FGFR3-TACC3融合和ROS1融合如GOPC-ROS1<sup>[23]</sup>和TPD52L1-ROS1<sup>[24]</sup>主要奥希替尼二线治疗耐药患者中有报道。

## 2) 下游信号通路激活

①RAS-MAPK通路:RAS-MAPK是EGFR的关键下游通路,可被多种机制再激活而导致耐药,如BRAF突变、NRAS突变和KRAS突变等。AURA3文献中<sup>[16]</sup>,1例患者在奥希替尼二线治疗出现耐药后发生KRAS(G12D)突变,2例患者发生BRAF V600E突变。FLAURA研究显示,奥希替尼一线治疗耐药中6%的患者发生KRAS突变,包括A146T(1%)、G12C(1%)、G12D(1%)<sup>[15]</sup>。

②PI3K通路:PI3K通路的旁路激活主要分为PIK3CA突变/扩增和PTEN缺失两种形式。NSCLC中,与大多数致癌驱动基因突变的互斥性相反,PIK3CA突变通常与其他致癌驱动基因突变共同发生。AURA3报道<sup>[16]</sup>,奥希替尼二线治疗耐药患者PIK3CA扩增/突变的发生率为5%,其中2例患者存在PIK3CA扩增的患者同时携带HER2扩增。接受奥希替尼一线治疗耐药的患者中<sup>[15]</sup>,7%的患者发现PIK3CA突变,其中最常见的是E545K突变(4%),其次为E453K和H1047R。

## 3) 细胞周期相关基因变异

FLAURA和AURA3研究<sup>[15-16]</sup>,分别有10%的经奥希替尼一线治疗进展患者和12%经奥希替尼二线治疗进展患者发现了细胞周期相关基因突变。最常见的细胞周期基因突变是编码细胞周期蛋白D1,D2,E1,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4和CDK6的基因扩增,以及编码CDK抑制剂2A的基因移码为缺失突变。

①其他临床未证实的信号通路:体外研究中发现的罕见非EGFR依赖耐药机制包括Src、Anexlektin(AXL)等信号改变。Src家族激酶(Src family kinase, SFK)和黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)在维持Akt和MAPK通路中起着关键作用。SFK成员YES1的扩增是奥希替尼治疗耐药的机制之一,NSCLC细胞系中,抑制SFK或FAK信号增强了体外奥希替尼的疗效<sup>[25]</sup>。另一个与奥希替尼耐药有关的基因异常是受体酪氨酸激酶AXL<sup>[26]</sup>,AXL可以与其他酪氨酸激酶受体相互作用,包括EGFR和HER3,介导经奥希替尼作用的肿瘤细胞的存活。针对这些耐药机制的更多探索正在进行中。

②组织学或表型转化:既往文献报道,经奥希替尼一线或二线治疗耐药后约15%的患者会出现SCLC或鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)等组织学转化<sup>[14, 20]</sup>。目前对小标本组织活检的代表性和肿瘤细胞发生组织学转化的潜在机制存在争议,仍在探索中。发生转化的肿瘤组织中原始EGFR突变依然存在,但肿瘤增殖不再单纯依赖EGFR信号通路,因此EGFR-TKI治疗不再有效。一项报道对4例经EGFR-TKI治疗后发生NSCLC向SCLC转化的患者进行全基因组测序,发现患者在初始时即存在肿瘤抑制基因RB1和TP53的完全失活,可能是NSCLC患者发生SCLC组织学转化的潜在诱因<sup>[27]</sup>。

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal

transition, EMT),主要是指上皮细胞转化为间质细胞过程中,上皮细胞丢失了细胞极性以及细胞间的连接与黏附等上皮表型,而转化为细胞迁移及侵袭能力增强的间质表型。EMT在多种肿瘤中都能介导原发性或获得性抗肿瘤治疗耐药。文献报道显示<sup>[28]</sup>,EMT介导的奥希替尼耐药的细胞会发生ATR-CHK1-auroraB信号通路激活,联用EGFR和Aurora B激酶抑制剂可能克服这种耐药机制。

共识2:原发性耐药主要与治疗初始已存在对TKI治疗不敏感的其他EGFR突变或相关信号通路激活等有关,二代测序能够鉴别这些分子异常,从而有助于判断肿瘤潜在耐药分子机制(共识级别:1A,见表2、3)。

表2 第三代EGFR-TKI治疗耐药后的EGFR依赖性耐药机制

EGFR 依赖性 耐药突变	奥希替尼 一线治疗	奥希替尼 二线治疗
C797X 突变	是	是
G796X 突变	否	是
L792X 突变	否	是
L718Q 突变	是	是
G724S 突变	是	否
20 号外显子插入突变	是	是
EGFR 扩增	是	是

表3 第三代EGFR-TKI治疗耐药后的非EGFR依赖性耐药机制

EGFR 非依赖性 耐药突变	奥希替尼 一线治疗	奥希替尼 二线治疗
平行旁路激活途径		
MET 扩增或过表达	是	是
HER2 突变或扩增	是	是
RET 融合	是	是
ALK 融合	是	是
NTRK 融合	否	是
FGFR3 融合	否	是
ROS1 融合	否	是
下游信号通路激活		
BRAF 突变	否	是
KRAS 突变	是	是
PIK3CA 突变或扩增	是	是
细胞周期相关基因变异	是	是

共识3:获得性耐药在第三代EGFR-TKI一线和二线治疗后均可发生,两者耐药谱有所差异,主要包括EGFR依赖性、非EGFR依赖性、组织学及表型转化及未知耐药机制。其中,C797X突变是最主要的EGFR依赖性耐药机制,而MET扩增是最主要的非EGFR依赖性耐药机制(共识级别:1A)。

### 三、耐药后检测

对于经三代EGFR-TKI治疗耐药后广泛进展的患者,广谱分子检测有助于明确患者耐药机制,进而为后续治疗提供指导价值。强烈推荐使用一种或多种方法联合进行广谱分子检测,检测范围包括但不限于ALK重排、BRAF突变、EGFR突变、KRAS突变、HER2突变及扩增、MET扩增及蛋白过表达、PIK3CA突变、NTRK1/2/3基因融合、RET重排和ROS1重排等;基于新药临床入组筛选或转化研究需求时,探索应用全外显子和/或全转录组检测。考虑到外周血ctDNA样本相比组织样本在检测平台及灵敏度方面的局限性<sup>[29]</sup>,首选组织样本进行检测。组织活检不仅能够进行基因检测鉴别耐药后分子突变,明确肿瘤是否发生组织学或表型转化。若组织样本获取困难、有相当风险和/或患者具有强烈的无创分子诊断愿望时,可选择外周血样本进行替代;对于存在脑转移或胸腹水的患者,也可采用脑脊液、胸腹水等体液样本进行分子检测;NSCLC向SCLC的组织学转化以及EMT也是第三代EGFR-TKI获得性耐药重要机制之一,建议在疾病进展时行组织活检以排除SCLC等组织学转化。

组织样本处理在满足病理必需诊断要求的前提下,应充分考虑分子诊断的需求;分子诊断检测技术包含不限于IHC、FISH、Sanger测序、RT-PCR、ddPCR和NGS二代测序技术。NGS可同时多个靶点基因的突变、扩增和重排进行检测,尤其在鉴别EGFR C797S/T790M顺式及反式构象等方面更具优势。MET基因扩增或蛋白过表达是奥希替尼继发耐药的重要分子机制之一,对于MET异常的检测,优先推荐基于组织样本的IHC和/或FISH检测。文献结果表明奥希替尼耐药后MET IHC 90+和/或FISH GCN $\geq$ 10(FISH 10+)的患者接受奥希替尼联合赛沃替尼治疗显示出良好的临床获益<sup>[21]</sup>,可作为临床用药指征参考;基于NGS的组织或血浆MET拷贝数检测尚需进一步建立标准SOP和合适阈值。

共识4:对于第三代EGFR-TKI治疗耐药后广泛进展的患者,强烈推荐使用一种或多种方法联合进行广谱分子检测,以明确耐药机制;首选组织样本

进行检测,组织样本不可及时可采用外周血 ctDNA 或其他体液样本作为补充。除了分子检测之外,建议同步行组织活检以排除 SCLC 等组织学转化(共识级别:1A)。

#### 四、耐药后处理策略

目前针对以奥希替尼为代表的三代 EGFR-TKI 耐药机制的探索越来越清晰,可选择耐药后治疗方案也越来越多。总体上对于原发性耐药,现阶段尚缺乏充分的循证医学证据,临床实践中通常会尝试在原 EGFR-TKI 基础上联合化疗或抗血管生成治疗;而对于获得性耐药,无论是寡进展、颅内进展还是广泛进展都有多种治疗手段可供选择,临床可根据患者疾病进展模式及不同耐药机制进行相应治疗选择。

##### (一)寡进展

寡进展是指患者经 EGFR-TKI 治疗后体内病灶总体控制良好,但出现不超过 3 个受累器官的 5 个病灶<sup>[30]</sup>,此时推荐在先前 EGFR-TKI 基础上联合局部治疗。对于出现肺部寡进展的患者,若患者全身情况允许,经临床评估后,可选择胸腔镜下微创手术切除病灶,手术方式多采用楔形切除。同时可将完整切除的肿瘤组织送至病理科进行组织检查及再次基因测序,以明确是否存在病理类型的转化及基因突变状态有无改变。对于全身状况差无法耐受微创手术的患者,推荐在先前 EGFR-TKI 基础上联合局部放疗或消融治疗。一项回顾性研究<sup>[31]</sup>,EGFR-TKI 一线治疗后出现寡进展的患者,接受原 EGFR-TKI 联合局部消融治疗相比继续接受 EGFR-TKI 单药或不接收任何治疗,中位 OS 显著延长(37.3 个月 *vs.* 20.1 个月 *vs.* 15.1 个月)。对于寡转移病灶进行姑息止痛放疗的患者,立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)较常规放疗的疼痛缓解率更高,但局部控制率与放疗总剂量有关。一项我国的回顾性分析发现<sup>[32]</sup>,对奥希替尼有应答的 26 例寡转移患者接受 SBRT 巩固治疗可获得中位无进展生存期(mPFS)改善。

##### (二)颅内进展

1. 手术和放疗:对于经三代 EGFR-TKI 治疗后仅出现颅内进展患者,应在原先 TKI 基础上,积极进行局部治疗。如脑转移瘤数目较少 $\leq 3$ 个,也可根据放疗技术能力评估,可采用(1)手术切除脑转移瘤;(2)立体定向放射外科(stereotaxic radiosurgery, SRS)或立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)。如脑转移瘤数目较多 $>3$ 个,或根据

放疗技术能力评估,可采用全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)或者 WBRT 联合 SRT。

对于发生脑转移瘤的患者,采用手术治疗还是放射治疗技术,需结合肿瘤大小、肿瘤部位、治疗病史以及放疗技术能力等多种因素来综合评估。根据肺癌脑转移诊治专家共识 2017 版<sup>[33]</sup>,当肿瘤体积较小( $<5$  mm),尤其病灶位于脑深部(丘脑、脑干等),宜首选放疗或内科治疗手段;如肿瘤体积较大( $\geq 5$  mm),则根据患者全身状况、手术风险、个体因素等综合评估,再决定手术还是放射治疗或内科治疗;对于位于脑干、丘脑、基底节的脑转移瘤,原则上不首选外科手术,避免手术致残的发生。

2. EGFR-TKI 加量治疗:对于经奥希替尼 80 mg 剂量治疗后发生颅内进展的患者,在颅外病灶稳定且没有再次基因检测的情况下,可以考虑增加奥希替尼剂量至 160 mg,尤其是病灶累及脑膜时。一项 II 期临床研究的亚组分析显示<sup>[34]</sup>,54%奥希替尼 80 mg 治疗后发生单个颅内进展的患者经 160 mg 奥希替尼治疗后,颅内病灶出现缓解,颅内中位 PFS 为 4.3 个月。另一项单臂 II 期临床研究纳入既往经 EGFR-TKI 治疗进展<sup>[35]</sup>,存在 T790M 阳性伴脑转移(brain metastasis, BM)或脑膜转移(leptomeningeal metastases, LM)的 NSCLC 患者,接受奥希替尼 160 mg 治疗,LM 队列亚组分析显示,在既往接受针对 T790M 突变药物治疗( $n=17$ ,包括 8 例既往经奥希替尼 80 mg 治疗,10 例经 Olmutinib 治疗,1 例经 JNJ61186372 治疗)的患者中,奥希替尼 160 mg 治疗的颅内疾病控制率(disease control rate, DCR)达 88.2%,总体 DCR 为 82.4%,mPFS 为 9.1 个月,其中 6 例接受奥希替尼 80 mg 剂量治疗的患者接受奥希替尼 160 mg 治疗后颅内病灶获得疾病稳定。

##### (三)广泛进展

对于接受三代 EGFR-TKIs 治疗耐药后出现广泛进展的患者建议更换系统性治疗方案。目前对于经三代 TKI 治疗失败广泛进展的患者,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) NSCLC 诊疗指南一致推荐采用含铂双药化疗 $\pm$ 贝伐珠单抗治疗。针对存在不同耐药机制的患者,可参考现有的临床数据,给予双靶联合治疗、靶向联合化疗/抗血管药物等联合治疗策略,或换用其他类型 EGFR-TKI、免疫治疗、新型疗法如 ADC 药物等治疗手段。

##### 1. 联合治疗

针对三代 EGFR-TKI 治疗耐药后出现疾病进展

的患者,以三代 EGFR-TKI 为基础的联合疗法,如双靶联合、联合化疗/抗血管治疗显示出一定临床获益,建议临床根据患者不同耐药机制及患者情况进行个体化治疗策略选择。

(1)联合或换用第一代 EGFR-TKI 或 EGFR 单克隆抗体:对于经三代 EGFR-TKI 二线治疗耐药后出现 T790M/C797S 反式构象突变的患者,尝试三代 EGFR-TKI 联合第一代 EGFR-TKI;出现 T790M/C797S 顺式构象突变时,尝试布格替尼联合西妥昔单抗治疗;对于经三代 EGFR-TKI 一线治疗出现 C797S 单独突变,可直接换用一代/二代 EGFR-TKI 进行治疗<sup>[36-37]</sup>。病例结果显示,1例经奥希替尼治疗后进展出现 T790M/C797S 反式突变的患者,接受奥希替尼联合一代 EGFR-TKI 厄洛替尼治疗 1 周后获得 PR,但 3 个月后该患者因出现 T790M/C797S 顺式突变而再次进展。一项回顾性病例分析中<sup>[38]</sup>,布格替尼联合 EGFR 单抗西妥昔单抗治疗奥希替尼耐药后出现 T790M/C797S 顺式突变患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)可达 60%,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。

(2)双靶联合:对于既往经三代 EGFR-TKI 治疗耐药后出现可靶向分子耐药机制的患者,首选推荐在先前 EGFR-TKI 基础上联合耐药分子对应靶向药物进行双靶联合治疗。目前对于该研究较多的是针对奥希替尼耐药后出现 MET 异常患者的治疗。对于经奥希替尼治疗后出现 MET 基因扩增和/蛋白过表达的患者,MET 抑制剂联合奥希替尼可作为有效的治疗策略。II 期 SAVANNAH 报道显示<sup>[21]</sup>,奥希替尼联合 MET 抑制剂赛沃替尼用于治疗既往接受过奥希替尼耐药后经 FISH 或 IHC 检测存在 MET 基因扩增和/或蛋白过表达的晚期 NSCLC 患者,ORR 可达 32%,尤其在 MET 基因高扩增和/或蛋白高水平表达(IHC 90+和/或 FISH 10+)的患者中,ORR 可达 49%,中位 DoR 为 9.3 个月,中位 PFS 达 7.1 个月,显示出良好的临床疗效及安全性。另一项 II 期 ORCHARD 报道显示<sup>[39]</sup>,奥希替尼联合赛沃替尼用于既往经奥希替尼一线治疗后经 NGS 检测存在 MET 基因扩增的患者,17 例可评估疗效患者的 ORR 达 41%。II 期 INSIGHT2 研究初步结果显示<sup>[40]</sup>,奥希替尼一线治疗耐药后经组织 FISH 确认存在 MET 扩增的患者接受奥希替尼联合另一 MET 抑制剂特泊替尼可获得约 50%的 ORR。一项 I/

Ib 期研究(NCT02099058)<sup>[41]</sup>,探索了 c-MET 抗体偶联药物 Teliso-V(ABBV-399)联合奥希替尼用于治疗奥希替尼治疗失败后 c-MET 过表达的非鳞 NSCLC 的安全性和初步疗效,19 例可评估疗效患者的 ORR 为 58%。

针对三代 EGFR-TKI 治疗耐药后出现其他如 HER2 突变/扩增、KRAS G12C 突变、ALK 融合等可靶向分子机制的患者,经临床综合评估,也可尝试三代 EGFR-TKI 联合耐药分子改变对应的靶向药物如 DS-8201、AMG510、洛拉替尼等双靶联合治疗策略。

(3)联合化疗:一项回顾性分析纳入 44 例既往经 EGFR-TKI 治疗进展的患者,其中 98% 患者既往接受过奥希替尼单药治疗<sup>[42]</sup>,接受奥希替尼联合化疗( $\geq 3$  线治疗)治疗,中位 OS 达到 10.4 个月。另一项单中心回顾性分析,评估在奥希替尼治疗后进展的 EGFRm+NSCLC 中,继续奥希替尼联合化疗治疗的疗效,结果显示,继续接受奥希替尼联合化疗的患者的 mPFS(7 个月 vs. 4 个月,  $P=0.032$ )和 mOS(52.0 个月 vs. 40.5 个月,  $P=0.234$ )高于不再接受奥希替尼的患者<sup>[43]</sup>。评估化疗联合/不联合奥希替尼用于奥希替尼一线治疗后病情进展(非 CNS 进展)EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者中疗效和安全性的 III 期 COMPEL 报道正在进行中<sup>[44]</sup>。

(4)联合抗血管生成药物:尽管贝伐珠单抗联合奥希替尼在多项研究中显示阴性结果,但抗血管生成药物,特别是小分子靶向药物,如安罗替尼、阿帕替尼等也是奥希替尼耐药后可选的联合策略之一。一项回顾性分析<sup>[45]</sup>,纳入 39 例经奥希替尼治疗耐药的 EGFR 突变 NSCLC 患者,接受奥希替尼联合阿帕替尼治疗的 ORR 为 12.8%、DCR 为 79.5%,PFS 达 4 个月,36% 的患者用药时间超过 6 个月。

2. 免疫治疗:目前已有文献数据不支持对靶向治疗后疾病进展的 EGFR 突变的患者常规应用免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)单药治疗<sup>[46]</sup>,ICIs 单药在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中疗效不佳与肿瘤突变负荷较低,及肿瘤组织中浸润淋巴细胞水平较低有关,但 EGFR 突变的肿瘤细胞组成性增强原癌基因信号转导使 PD-L1 表达上调,从而介导免疫逃逸,提示 EGFR-TKI 耐药后应用免疫治疗存在潜在获益可能。ICIs 与化疗和/或抗血管生成治疗联用在 EGFR-TKI 治疗后耐药患者中的疗效已被初步证实。

III 期 ORIENT-31 临床研究<sup>[47-48]</sup>,评估了抗 PD-1 单抗(信迪利单抗)联合贝伐珠单抗类似物 IBI305

和含铂双药化疗(培美曲塞和顺铂)在EGFR突变NSCLC耐药患者中的疗效和安全性。约36%的患者既往接受过三代EGFR-TKI治疗,中期结果显示,与含铂化疗对照组相比,信迪利单抗联合IBI305和化疗组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(5.5个月 vs. 4.3个月,HR=0.723, $P=0.0181$ )可改善患者mPFS。NEJ043是一项阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和化疗(紫杉醇和卡铂)(ABCP)治疗EGFR突变经治的NSCLC II期临床研究<sup>[49]</sup>。未达到既定随访时间,但观察到了良好的客观缓解:ORR达56%,mPFS为7.4个月,mOS为18.9个月,且联合治疗耐受性良好。CheckMate722是一项纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗用于EGFR突变晚期NSCLC经EGFR-TKI治疗后疾病进展患者的III期临床研究<sup>[50]</sup>,两组分别纳入了22%和24%既往经奥希替尼治疗的患者,结果显示,相比单纯化疗,免疫联合化疗并未显著改善患者mPFS(5.6个月 vs. 5.4个月,HR=0.75, $P=0.0528$ )和mOS(19.4个月 vs. 15.9个月,HR=0.82)。

第三代EGFR-TKI耐药的EGFR突变的NSCLC患者可能从ICIs与化疗和/或抗血管生成联合治疗中获益。目前对于经三代EGFR-TKI治疗耐药后机制不明的患者,免疫联合治疗可能是一种潜在治疗的选择,但该联合治疗方案的最佳模式、获益人群筛选及安全性尚需进一步探索。

3. 新药临床研究:细胞毒性药物-抗体偶联制剂(antibody-drug conjugates, ADCs)是一种将可靶向肿瘤抗原的特异性单抗和具有高效细胞毒性的小分子化疗药物通过连接子偶联而成的新型药物,可利用抗体与肿瘤抗原间的特异性结合,将小分子化疗药物输送到肿瘤细胞,发挥肿瘤杀伤作用<sup>[51]</sup>。ADCs可克服多种三代EGFR-TKI耐药分子机制,在三代EGFR-TKI耐药患者显示出良好的疗效和安全性。Dato-DXd(DS-1062)是一种ADC,由人源化抗TROP2 IgG1单克隆抗体,通过含四肽的可裂解连接子,偶联至拓扑异构酶I抑制剂有效载荷(exatecan衍生物)TROPION-PanTumor01研究<sup>[52]</sup>结果显示,Dato-DXd在34例后线的晚期NSCLC患者(其中69%为经奥希替尼治疗耐药的患者)中,显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性:ORR达到35%。Patritumab deruxtecan是一种携带拓扑异构酶I抑制剂的HER3 ADC, I期结果显示<sup>[53]</sup>,44例既往接受过奥希替尼和铂基化疗的患者接受 Patritumab

deruxtecan获得39%的ORR和68%的DCR,mPFS为8.2个月。

双特异性抗体在EGFR-TKI治疗耐药后多项分析展现出不错的疗效。Amivantamab是一类可靶向EGFR/cMET的双特异性抗体,一项II期研究共入组45例未接受过化疗的奥希替尼耐药的EGFR突变NSCLC患者<sup>[54]</sup>,接受Amivantamab联合第三代EGFR-TKI Lazertinib治疗后的ORR为36%,mPFS为4.9个月,其中EGFR或MET生物标志物阳性的患者中的ORR为47%。新型免疫治疗药物研发方面,由康方生物完全自主研发的全球首创双特异性抗体新药依沃西(programmedeath-1/vascular endothelial growth factor double antibody method, PD-1/VEGF双抗,AK112),拟被纳入突破性治疗品种名单,联合化疗用于治疗EGFR-TKI治疗耐药的EGFR突变的局部晚期或转移性SCLC(nsq-NSCLC),II期研究结果显示<sup>[55]</sup>,依沃西联合化疗用于经EGFR-TKI治疗失败后患者的ORR为68.4%,DCR为94.7%,mPFS为8.2个月。

为克服第三代EGFR-TKIs靶向耐药,多种第四代EGFR也处于早期临床研究阶段。JBJ-04-125-02是一种变构EGFR抑制剂<sup>[56]</sup>,在细胞及动物水平均已观察到抑制L858R/T790M/C797S型EGFR突变的作用。BLU-945和BLU-701是另外两种均可穿透血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)且不与野生型EGFR结合的第四代EGFR-TKIs。临床前研究中,BLU-945<sup>[57]</sup>能抑制三联EGFR突变亚型(L858R/T790M/C797S及19del/T790M/C797S)。BLU-701在临床前研究中也显示出良好的肿瘤抑制活性,目前BLU-701联合或不联合奥希替尼或化疗用于经EGFR-TKI治疗耐药后NSCLC患者的全球I/II期临床研究正在进行中(HARMONY, NCT05153408)<sup>[58]</sup>。

共识5:对于经第三代EGFR-TKI治疗耐药后出现寡进展的患者,推荐在先前EGFR-TKI基础上联合局部治疗,如手术或立体定向放疗(SBRT)(共识级别:1A)。

共识6:对于经第三代EGFR-TKI治疗耐药后出现颅内进展的患者,推荐在原先EGFR-TKI基础上,基于肿瘤的位置、大小和患者身体情况等综合评估后联合手术和/或放疗治疗;对于进展累及脑膜的患者,可考虑第三代EGFR-TKI加倍剂量治疗(共识级别:1A)。

共识7:对于经第三代EGFR-TKI治疗耐药后出

现广泛进展的患者,针对不同耐药机制,推荐给予相应的联合治疗如双靶联合治疗、靶向联合化疗/抗血管治疗或免疫联合化疗/抗血管等治疗手段,同时鼓励符合条件的患者积极参加新一代 EGFR-TKI 及新型疗法如 ADC 药物等正在进行的临床试验(共识级别:1A)。

#### 五、耐药治疗后随访管理

对于接受三代 EGFR-TKI 治疗耐药后无临床症状或症状稳定的患者,建议每 8~12 周随访 1 次;随访项目包括询问既往病史、体格检查、血清学肿瘤标志物及胸腹部增强 CT 检查;怀疑伴有脑、骨转移者需要复查脑 MRI 和/或全身骨扫描;对于临床出现新的症状和/或症状加重者,应立即随诊,是否行血清学、病原学、体液或者 CT、MRI 等检查由临床根据患者个体情况进行决定。

目前 ctDNA 及 CTC 动态监测等在肺癌的复发及耐药监测中有指导价值,但仍缺乏高级别循证医学相关依据。对第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者经再次治疗后获得完全缓解患者,进行 ctDNA、CTC 等动态监测有助于判断患者耐药机制及预后,制定进一步的治疗策略。

共识 8:第三代 EGFR-TKI 治疗耐药后进展的晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者经积极治疗后无临床症状或症状稳定,应定期接受血清学肿瘤标志物及胸腹部增强 CT 等检查;伴有脑、骨转移者需要复查脑 MRI 和/或全身骨扫描。对于再次获得完全缓解的患者进行 ctDNA、CTC 动态监测有助于判断预后和制定进一步的治疗策略(共识级别:2A)。

#### 六、展望

EGFR-TKI 治疗后耐药是阻碍 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者长期生存的主要原因。目前随着我们对第三代 EGFR-TKI 耐药生物学机制更深入的认识和理解,以及越来越多的临床研究针对三代 TKI 耐药后治疗策略进行了探索,为三代 TKI 耐药后提供了更多的治疗方案选择,期待未来有更多关于耐药机制的探索,以及循证医学证据等级更高的临床试验数据公布,为临床在该类患者的管理中提供更多参考和指导。

本共识仅代表参与编写及讨论专家的观点。共识内容仅用于为临床实践提供参考,不具有法律约束性质。共识内容是基于现有循证医学证据针对第三代 EGFR-TKI 耐药的阶段性认识,可根据新的临床证据及时更新。

#### 共识专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)

宫 亮(陆军军医大学第一附属医院)

罗志林(重庆医科大学附属第三医院)

李 力(陆军军医大学陆军特色医学中心)

李梦侠(陆军军医大学陆军特色医学中心)

李咏生(重庆大学附属肿瘤医院)

攀伟奇(重庆市中医院)

阮志华(陆军军医大学第一附属医院)

孙建国(陆军军医大学第二附属医院)

谢启超(重庆医科大学附属第三医院)

杨镇洲(重庆医科大学附属第二医院)

杨志祥(重庆松山医院)

朱宇熹(重庆医科大学附属第一医院)

#### 参 考 文 献

- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.
- Wang J, Gao J, He J. Diagnostic value of ProGRP and NSE for small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13(12): 1094-1100.
- Qian H, Zhang Y, Xu J, et al. Progress and application of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 22: 72-84.
- Gallo M, De Luca A, Maiello MR, et al. Clinical utility of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(4): 486-498.
- Esposito A, Criscitiello C, Locatelli M, et al. Liquid biopsies for solid tumors: Understanding tumor heterogeneity and real time monitoring of early resistance to targeted therapies[J]. Pharmacol Ther, 2016, 157: 120-124.
- 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.
- Garraway LA, Janne PA. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine[J]. Cancer Discov, 2012, 2(3): 214-226.
- 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.
- 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.
- 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.

- 11 Bivona TG, Hieronymus H, Parker J, et al. FAS and NF-kappaB signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR [J]. *Nature*, 2011, 471(7339): 523-526.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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, 29: viii740.
- 16 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, 29: viii741.
- 17 Lu S, Wang Q, Zhang G, et al. 1208P Final results of APOLLO study: Overall survival (OS) of aumolertinib in patients with pretreated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S962.
- 18 Shi Y, Hu X, Zhang S, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 829-839.
- 19 Bertoli E, De Carlo E, Del Conte A, et al. Acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: how do we overcome it? [J] *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6936.
- 20 Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutant lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2654-2663.
- 21 Ahn 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.
- 22 Hsu CC, Liao BC, Liao WY, et al. Exon 16-Skipping HER2 as a novel mechanism of osimertinib resistance in EGFR L858R/T790M-positive non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(1): 50-61.
- 23 Zeng L, Yang N, Zhang Y. GOPC-ROS1 Rearrangement as an acquired resistance mechanism to osimertinib and responding to crizotinib combined treatments in lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(7): e114-e116.
- 24 Xu C, Li D, Duan W, et al. TPD52L1-ROS1 Rearrangement as a new acquired resistance mechanism to osimertinib that responds to crizotinib in combination with osimertinib in lung adenocarcinoma [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2020, 1(2): 100034.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Lee JK, 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.
- 28 Tanaka K, Yu HA, Yang S, et al. Targeting Aurora B kinase prevents and overcomes resistance to EGFR inhibitors in lung cancer by enhancing BIM- and PUMA-mediated apoptosis [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1245-1261.e1246.
- 29 Keller L, Belloum Y, Wikman H, et al. Clinical relevance of blood-based ctDNA analysis: mutation detection and beyond [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 345-358.
- 30 Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(12): 2109-2119.
- 31 Rossi S, Finocchiaro G, Noia VD, et al. Survival outcome of tyrosine kinase inhibitors beyond progression in association to radiotherapy in oligoprogressive EGFR-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncology*, 2019, 15(33): 3775-3782.
- 32 Guo T, Ni J, Yang X, et al. Pattern of recurrence analysis in metastatic EGFR-mutant NSCLC treated with osimertinib: Implications for consolidative stereotactic body radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(1): 62-71.
- 33 Shi Y, Sun Y, Yu J, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung cancer (2017 version) [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(1): 1-13.
- 34 Goldstein IM, Roisman LC, Keren-Rosenberg S, et al. Dose escalation of osimertinib for intracranial progression in EGFR mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases [J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa125.
- 35 Park S, Lee MH, Seong M, et al. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR-TKI therapy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1397-1404.
- 36 Ricordel C, Friboulet L, Facchinetti F, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs in EGFR T790M-mutant lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl\_1): i28-i37.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Yu HA, Ambrose H, Baik C, et al. ORHARD osimertinib+savolitinib interim analysis: A biomarker-directed phase II platform study in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on first-line (1L) osimertinib[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl\_5): S949-S1039.
- 40 Mazieres J, Kim TM, Lim BK, et al. Tepotinib + osimertinib for EGFRm NSCLC with MET amplification (METamp) after progression on first-line (1L) osimertinib: Initial results from the INSIGHT 2 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl\_7): S808-S869.
- 41 Goldman JW, Horinouchi H, Cho BC, et al. Phase 1/1b study of telisotuzumab vedotin (Teliso-V) + osimertinib (Osi), after failure on prior Osi, in patients with advanced, c-Met overexpressing, EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 9013.
- 42 Neal JW, Hausrath D, Wakelee HA, et al. Osimertinib with chemotherapy for EGFR-mutant NSCLC at progression: Safety profile and survival analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 9083.
- 43 Patil T, Tsui DCC, Nicklawsky A, et al. Effect of continuing osimertinib with chemotherapy in the post-progression setting on progression-free survival among patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) positive non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 9124.
- 44 Sequist LV, Peled N, Tufman A, et al. COMPEL: Chemotherapy with/without osimertinib in patients with EGFRm advanced NSCLC and progression on first-line osimertinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S1101.
- 45 Yang X, Xia Y, Xu L, et al. Efficacy and safety of combination treatment with apatinib and osimertinib after osimertinib resistance in epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung carcinoma-a retrospective analysis of a multicenter clinical study[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 639892.
- 46 Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic non-squamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909-1924.
- 47 Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179.
- 48 Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated non-squamous non-small cell lung (EGFRm nsqNSCLC) who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) therapy: Second interim analysis of phase III ORIENT-31 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl\_7): S808-S869.
- 49 Furuya N, Watanabe S, Nakamura A, et al. NEJ043: A phase 2 study of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) plus carboplatin (carbo) plus paclitaxel (pac; ABCP) for previously treated patients with NSCLC harboring EGFR mutations (EGFRm) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 9110.
- 50 Mok TSK, Nakagawa K, Park K, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy vs chemotherapy in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1561-S1562.
- 51 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.
- 52 Garon EB, Johnson ML, Lisberg AE, et al. Efficacy of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC) and actionable genomic alterations (AGAs): Preliminary results from the phase I TROPION-PanTumor01 study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl\_5): S1283-S1346.
- 53 Janne PA, Baik C, Su WC, et al. Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 74-89.
- 54 Cho BC, Lee KH, Cho EK, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S813.
- 55 Zhao Y, Fang W, Yang Y, et al. A phase II study of AK112 (PD-1/VEGF bispecific) in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 9019.
- 56 To C, Jang J, Chen T, et al. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7): 926-943.
- 57 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.
- 58 Spira A, Spigel DR, Camidge DR, et al. A phase 1/2 study of the highly selective EGFR inhibitor, BLU-701, in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): TPS9142.

(收稿日期:2023-02-07)

李咏生,孙建国,李梦侠,等. 第三代EGFR-TKI耐药后诊疗策略专家共识[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(2): 145-155.