

·专题·

# 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制及治疗策略

潘 玲

(桂林市中医医院肿瘤科,广西 桂林 541002)

**摘要:**非小细胞肺癌(NSCLC)为常见恶性肿瘤之一,在所有类型的肺癌中占 80%。很多 NSCLC 患者在确诊时已为晚期,含铂双药联合化疗成为了此类患者的标准治疗方案。但化疗药物对改善晚期 NSCLC 患者的生存期作用有限。表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)能够显著改善 EGFR 突变的 NSCLC 患者的生存,但大部分 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 治疗后会产生耐药。本文综述了近年来 NSCLC 患者 EGFR-TKI 耐药的机制和治疗新策略。

**关键词:**非小细胞肺癌;EGFR-TKI;耐药

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.07.001

文章编号:1006-1959(2021)07-0001-05

## Mechanisms and Treatment Strategies of EGFR-TKI Resistance in Non-small Cell Lung Cancer

PAN Ling

(Department of Oncology,Guilin Traditional Chinese Medicine Hospital,Guilin 541002,Guangxi,China)

**Abstract:**Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the common malignant tumors, accounting for 80% of all types of lung cancer. Many NSCLC patients are already at an advanced stage at the time of diagnosis, and platinum-containing dual-drug combination chemotherapy has become the standard treatment for such patients. However, chemotherapy drugs have limited effect on improving the survival of patients with advanced NSCLC. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor (TKI) can significantly improve the survival of NSCLC patients with EGFR mutations. However, most NSCLC patients will develop drug resistance after EGFR-TKI treatment. This article reviews the mechanisms and new treatment strategies of EGFR-TKI resistance in NSCLC patients in recent years.

**Key words:**Non-small cell lung cancer;EGFR-TKI;Drug resistance

肺癌(lung cancer)为世界范围内常见的恶性肿瘤之一,死亡率在所有肿瘤中排名第 1 位<sup>[1]</sup>。在我国,肺癌是男性发病率和死亡率排名第 1 位的恶性肿瘤,在女性中的发病率排名第 2 位,死亡率排名第 1 位<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在所有类型肺癌中占 80%,患者的 5 年生存率仅为 8%~10%<sup>[3]</sup>。手术依然是目前 NSCLC 的首选治疗方案,但仅有约 20%的中早期患者有手术治疗的机会,但这部分患者的 5 年生存率也并不理想。肺癌的治疗应首先依据患者机体的情况、肿瘤病理类型和侵犯范围等,以此来制定合理的个体化治疗方案。以铂类药物为基础的化疗药物在改善 NSCLC 治疗效果方面发挥了一定的作用,但疗效依然有限。随着现代医学的不断发展,采用表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)类药物治疗晚期 NSCLC 的报道屡见不鲜。研究显示<sup>[4]</sup>,约有 40%~80%的 NSCLC 患者存在 EGFR 表达水平异常增高。EGFR 激酶域突变的 NSCLC 表现出腺癌的组织学特性,此种类型的 NSCLC 对 TKI 具有高度的敏感性,与野生型的 EGFR 患者相比具有更好的预后效果。研究表明<sup>[5-7]</sup>,EGFR 突变的患者无论用一线、二线或是维持治疗时接受 TKI 治疗均能获得较好

的疗效。然而,对于在某一阶段中接受 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者,中位有效时间仅为 5~9 个月,且无论在近期内获得了多好的治疗效果,最终患者均会发生 TKI 耐药或 TKI 治疗失败。因此,越来越多的学者将研究的重点转移到对 EGFR-TKI 耐药机制的探索以及产生耐药后进行后续治疗的研究上来。因此,本文对近年来 EGFR-TKI 的耐药机制研究和治疗策略进行综述,以期对 NSCLC 的个体化治疗提供理论依据。

### 1 EGFR-TKI 的耐药机制

**1.1 EGFR-TKI 原发性耐药** 有学者对 EGFR 敏感突变但对 TKI 原发性耐药的患者进行研究,发现其机体中还存在其他 EGFR 突变或相关信号通路异常,如 T790M 突变、抑癌基因 PTEN 缺失或突变引起的磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphate-lylinositol 3 kinase/serine-threonine kinase, 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)的影响、核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B,NF- $\kappa$ B)信号通路的异常活化、促凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子(Bcl-2 interacting mediator of cell death,BIM)基因多态性缺失等。另有研究对 EGFR 敏感突变但未接受过 TKI 治疗的患者进行研究,发现 T790M 突变已经存在于此类患者中,即在 EGFR-TKI 治疗前患者体内已同时存在 EGFR 敏

作者简介:潘玲(1984.7-),女,广西桂林人,本科,主治医师,主要从事肿瘤防治研究

感突变和 T790M 突变,因此采用 TKI 治疗后的无进展生存期(progression-free survival,PFS)明显短于单纯 EGFR 敏感突变的患者<sup>[9]</sup>。在 NSCLC 的发生和发展过程中,少数肿瘤细胞中有时会出现 T790M 突变,这表明检测到的这些 T790M 突变体等位基因可能有助于预测具有 EGFR 敏感突变的 NSCLC 对吉非替尼的耐药性<sup>[9]</sup>。

PTEN 为一种抑癌基因,其编码的蛋白质具有脂质磷酸酶以及蛋白磷酸酶的生物学活性,因此能够起到双重抗肿瘤作用。PTEN 经由对 PI3K/Akt 信号通路的活化,从而抑制位于该信号下游的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)的激活。PTEN 是机体内多条信号通路的关键因子,如果 PTEN 基因发生突变、缺失或表达水平下调,则可能造成其抑癌活性下降甚至丧失。越来越多的证据显示,人类大部分恶性肿瘤中均存在 PTEN 功能失活的现象,因此肺癌患者机体内 PTEN 功能失活能够直接影响 EGFR-TKI 的治疗效果<sup>[10,11]</sup>。IGF1R 活化后能够激活 EGFR 下游的 Ras/MAPK 以及 PI3K/Akt 信号通路,从而引起患者 EGFR-TKI 治疗失败,所以研究者们推测 IGF1R 可能也是导致 TKI 治疗耐药的原因之一<sup>[12]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路的异常活化也与 EGFR-TKI 耐药有关。研究表明<sup>[13]</sup>,通过人为手段将 FAS 基因或 NF- $\kappa$ B 信号通路中的某些因子敲除,对于厄洛替尼诱导的肺癌细胞死亡具有促进作用,而通过药物抑制 NF- $\kappa$ B 表达也能够有效提高耐药 EGFR 突变肺癌细胞对厄洛替尼的敏感性,提高细胞的凋亡率。STAT3、NF- $\kappa$ B 的活化是肺癌对 EGFR 原发耐药的机制之一。TPCA-1 能够对 EGFR 信号通路产生抑制作用,且还能将 EGFR/NF- $\kappa$ B/STAT3 等几种肿瘤相关的信号阻断,抑制癌基因的活化,从根源上阻断肿瘤的发生和发展,同时还具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[14]</sup>。此外 TPCA-1 还能预防肿瘤细胞的侵袭和转移,这也给对单靶点抑制剂产生耐药的肿瘤患者的治疗带来了希望。

促凋亡蛋白 BIM 基因多态性缺失也是导致 EGFR-TKI 原发性耐药的因素之一。在对肺癌患者采取治疗措施之前,应当对 EGFR 突变型肺癌患者的 BIM 进行检测,以此来判断是否可能发生原发性耐药。BIM 为 Bcl-2 蛋白家族的重要成员之一,也是该家族中活性最强的促凋亡蛋白。EGFR-TKI 经由上调 BIM 蛋白的表达,从而诱导 EGFR 突变的肺癌细胞凋亡<sup>[15]</sup>。在此过程中,BH3-only 蛋白发挥着促凋亡的作用。研究发现,东南亚人群中 BIM 基因的 2 号内含子存在缺失现象,这使得此类人群缺乏具有促凋亡活性的 BIM 亚型,即 BH3 缺失<sup>[17]</sup>。BH3 的缺

失可引起患者对 EGFR-TKI 原发性耐药或 TKI 的治疗效果被削弱。有研究显示<sup>[18]</sup>,12.8%的肺癌患者存在 BIM 多态性缺乏现象,此类患者对 EGFR-TKI 治疗的客观缓解率(objective response rate,ORR)为 25%,无进展生存时间为 4.7 个月。进一步通过多因素分析发现,BIM 多态性被证实是 EGFR 突变的肺癌患者预后差的独立预后因子。另研究也表明<sup>[19]</sup>,在 EGFR-TKI 原发性耐药的患者当中,约有 19%存在 BIM 多态性缺失。RAS 基因突变也是造成 EGFR-TKI 原发性耐药的原因之一。在对 TKI 治疗不敏感的患者当中,约有 25%存在 KRAS 基因突变,而在缓解的患者当中则检测不到该突变的存在<sup>[20]</sup>。KRAS 基因的突变是影响 TKI 治疗的不利因素<sup>[21]</sup>。除此之外,患者自身的因素也与 EGFR-TKI 治疗的原发性耐药有关,如患者的免疫功能低下、新陈代谢紊乱、吸收功能下降等。

**1.2 EGFR-TKI 的获得性耐药** EGFR-TKI 治疗的获得性耐药具有以下几方面特点<sup>[22]</sup>:①既往接受过 EGFR-TKI 治疗单药治疗;②存在与药物敏感性相关的 EGFR 基因突变,且患者还具有 EGFR-TKI 治疗治疗的明显临床效益;③患者在接受 EGFR-TKI 连续治疗至少 30 天后出现肿瘤进展。在 EGFR-TKI 获得性耐药中,EGFR 基因的二次突变占据着重要地位。目前医学界普遍认同 EGFR 基因二次突变学说,即 EGFR 基因 20 外显子在吉非替尼治疗的过程中发生二次突变,继而导致 EGFR 790 位的苏氨酸突变为甲硫氨酸。研究发现<sup>[23]</sup>,携带有 delL747-S752 位点缺失突变的肺癌患者,在接受吉非替尼二线治疗完全缓解的 28 个月后出现疾病进展,经二次活检发现在 EGFR 基因在原有突变基因的基础上又发生 20 外显子 T790M 突变。另有研究发现<sup>[24]</sup>,在 155 例 NSCLC 患者治疗前的肿瘤组织中均检测到了 EGFR 基因中存在 T790M 突变。该研究进一步比较了携带 L858R+T790M 2 种突变和仅携带单一 L858R 突变的两种肺癌细胞株的抗药性,发现前者的抗药性远高于后者(约 100 倍)。上述研究结果表明,EGFR 基因发生 T790M 突变后,甲硫氨酸取代了原有的苏氨酸,并在该位点上引入了一条更大的氨基酸侧链,从而构成了空间位阻,该结构对酪氨酸激酶与抗肿瘤药物吉非替尼之间氢键的形成产生阻碍,继而引起吉非替尼无法与酪氨酸激酶发生结合。此外,ATP 与酪氨酸激酶的结合并未受到 EGFR 基因突变的影响,这使得酪氨酸激酶发生磷酸化,继而对位于其下游的一系列细胞信号通路产生影响<sup>[25-27]</sup>。

c-Met 的扩增与 EGFR-TKI 获得性耐药密切相关。Met 为一种癌基因,其扩增是引起 20%的携带

EGFR 突变的 NSCLC 患者发生 TKI 耐药的原因之一。而 c-Met 的扩增与 T790 突变之间并无明显相关性。研究发现,对吉非替尼敏感的 NSCLC 细胞采用递增浓度作用 6 个月后,细胞即对吉非替尼产生耐药,经检测发现 Met 基因的异常上调是引起耐药的原因<sup>[28]</sup>。Met 表达上调后,经由 EGFR3 介导的 PI3K/Akt 信号通路提高肿瘤细胞的增殖活性。与未接受治疗的肺癌患者相比,发生吉非替尼耐药的 NSCLC 患者中存在 Met 表达上调的情况明显增多<sup>[29]</sup>。还有研究者认为<sup>[30]</sup>,在临床设计 EGFR-TKI 获得性耐药抑制剂的研究中需要阻断 EGFR T790M 突变通路,同时还需要阻断 MET/ErbB3/PI3K 信号轴。

除了上述引发 EGFR-TKI 获得性耐药的因素外,还存在其他一些机制能够导致 EGFR-TKI 获得性耐药:①肿瘤细胞中存在酪氨酸激酶受体,当其表达水平异常上调时能够避开 EGFR,从而激活位于 EGFR 下游的信号转导通路;②上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)降低了耐药患者对 EGFR 信号相关通路的依赖,继而引发获得性耐药<sup>[31]</sup>;③EGFR 信号通路能够产生部分血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),上述血管生成因子对肿瘤血管新生具有促进作用,从而加快了肿瘤细胞的增殖和侵袭性生长,同时还引发肿瘤细胞耐药;④胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)信号增强可能是引起 EGFR-TKI 获得性耐药的因素之一<sup>[32]</sup>。除上述机制外,程序性死亡通路、ATP 结合盒式转运蛋白等也与 EGFR-TKI 获得性耐药有关<sup>[33,34]</sup>。

尽管目前引发 EGFR-TKI 获得性耐药的机制多种多样,但其中约有 60%~70% 的 EGFR-TKI 获得性耐药与二次突变学说以及 Met 基因异常扩增相关<sup>[35]</sup>。而除上述两种机制以外的其他能够引起 EGFR-TKI 获得性耐药发生的因素,大部分与患者自身的情况密切相关,其中包括性别、人种、是否吸烟、病理类型等。在今后的研究中,应当重点关注引起 EGFR-TKI 获得性耐药发生的不同影响因子,从而制定出更为安全有效的临床靶向药物选择策略。

## 2 EGFR-TKI 耐药的治疗策略

**2.1 不可逆 TKI** 不可逆 TKI 包括 HKI-272、EKB-569、BIBW2992、CI-1033 等,这些不可逆 TKI 有望被应用于临床实际治疗当中。相较于传统的 EGFR-TKI 治疗,不可逆转的 EGFR-TKI 共价结合于 EGFR 催化域或 ATP 结合位点边缘的 cys-797,继而使药物浓度显著上升,同时产生持续性的封锁效应,从而达到

提高抑癌作用的效果。HKI-272 与 BIBW2992 均为双重不可逆 TKI,作用靶点为 EGFR 和人类表皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶,上述两种药物能够有效克服因 T790M 突变而引发的耐药<sup>[36,37]</sup>。WZ4002 为第三代 EGFR-TKI,能够与 T790M 突变的 EGFR 口袋相结合,不可逆作用于苏氨酸的关键突变位点。相较于第二代的 EGFR-TKI,第三代 EGFR-TKI 具有选择性靶向受体 T790M 突变的作用,同时在体内外研究中也证实它能够对 EGFR 双突变的肿瘤产生抑制效果,且该效果较有药敏突变或野生型的 EGFR 肿瘤显著增高<sup>[38]</sup>。

**2.2 多靶点抗肿瘤药物** 对于 NSCLC 这类高异质性的恶性肿瘤而言,采用单靶点药物进行治疗的过程中往往也激活了肿瘤的逃逸机制,从而促使肿瘤细胞能够经由其他旁路再次激活并增殖,最终造成肿瘤复发和转移<sup>[39]</sup>。因此,研究高效低毒且具有安全性的药物,尽可能多地抑制肿瘤信号通路成为了目前研究的热点内容。舒尼替尼为一种新型的多靶点 TKI,在多种恶性肿瘤中均显示出了良好的抗肿瘤活性,其中包括软组织瘤、肠道间质瘤以及甲状腺癌等<sup>[40,41]</sup>。在 NSCLC 的治疗中,与单用厄洛替尼相比,舒尼替尼与厄洛替尼联用进行治疗后能够显著改善患者的无进展生存期,同时还能有效提高客观缓解率,但两组用药方案在改善患者的总体生存期方面则无显著差异<sup>[42]</sup>。索拉菲尼能够有效抑制 RAS/RAF 激酶的活性,同时对 VEGFR、PDGFR、c-Kit 信号通路中的酪氨酸激酶的活性也具有显著抑制效果<sup>[43]</sup>,但该药物在 NSCLC 中的作用仍需要进一步探索研究。其他多靶点药物,如凡德他尼、阿西替尼等治疗 NSCLC 也进入了临床试验阶段。

**2.3 针对 c-Met 基因扩增的抑制剂** ARQ197 和 MetMab 均为针对 c-Met 基因扩增的抑制剂。研究发现<sup>[44]</sup>,ARQ197 联合厄洛替尼治疗中晚期 NSCLC 患者后,患者的中位 PFS 能够得到明显改善,进一步研究显示对 TKI 治疗失败的患者采用 c-Met 小分子抑制剂一种合理的治疗策略。MetMab 为 Met 受体的单克隆抗体,联合厄洛替尼治疗 NSCLC 患者,可有效改善 c-Met 表达阳性的患者的 PFS 和 OS<sup>[45]</sup>。但也有研究表明<sup>[46]</sup>,在发生 c-Met 基因扩增而未发生 T790M 突变的 NSCLC 患者中,吉非替尼能够导致胸苷酸合酶和 E2F-1 表达降低,最终导致肿瘤细胞耐药的产生,而将 5-Fu 与吉非替尼联用后则可抑制此种耐药情况的发生。

**2.4 靶向治疗与其他治疗方式联合应用** 在 NSCLC 患者的治疗中,将现有的化疗方案与新的分子靶向药物相结合,对于改善患者的预后具有重要意义。此

外,与局部放疗联合也是改善 EGFR-TKI 耐药的方案之一。研究发现,EGFR-TKI 治疗敏感的 NSCLC 患者在接受 KTI 联合肺部病灶或转移灶放疗后,患者的癌胚抗原水平较单用 TKI 的患者明显下调,而患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 则显著增高。该研究还发现,采用 NSCLC 患者在接受 KTI 联合肺部病灶或转移灶放疗后发生耐药的时间延缓,耐药的发生率也明显降低<sup>[47]</sup>。还有报道表明<sup>[48]</sup>,将 KTI 与射频消融术联合用于治疗晚期 NSCLC 患者,能够获得料号的近期疗效。

### 3 总结

相较于传统化疗,EGFR-TKI 靶向治疗更具优势,由于其不良反应相对较小,已经成为晚期 NSCLC 患者的最佳治疗方案之一。然而,尽管第二代、第三代靶向药物的相继出现,但最终也不可避免地发生耐药。肿瘤的发生和发展涉及到一系列基因和信号通路的改变,是一个复杂的网络系统,针对单一靶点的治疗往往不能获得令人满意的治疗效果。因此,研究 EGFR-TKI 耐药的相关机制,寻找能够预测疗效和治疗策略制定的分子标志物、研发更加安全有效的多靶向治疗药物是今后肿瘤研究的发展方向。

### 参考文献:

- [1] Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung - Cancer Treatment on Population Mortality [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 383(7): 640 - 649.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [3] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR - Mutated Advanced Non - Small - Cell Lung Cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(2): 113 - 125.
- [4] Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation - positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when [J]. Future Oncology, 2018, 14(11): 1117 - 1132.
- [5] Song J, Shi J, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR - mutant NSCLC patients with EGFR - TKI therapy [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3583 - 3592.
- [6] Giuliani J, Martelli S, Remo A, et al. Primary TKI Resistance in Advanced Non - small Cell Lung Cancer with EGFR Mutation: An Open Question [J]. Tumori Journal, 2015, 101(4): e115 - e117.
- [7] 王蓉, 郭人花, 卢凯华, 等. 肺腺癌 EGFR-TKI 耐药后继续靶向药联合化疗的临床疗效 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2018, 38(12): 1701 - 1705.
- [8] 沈凯凯, 魏雨晴, 汪向海, 等. 晚期肺腺癌患者一线使用 EGFR-TKI 获得性耐药后 T790M 与预后的相关性 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2018, 38(11): 2433 - 2441.
- [9] 张郁晨茜, 杨兴辉, 舒琦瑾. 南方红豆杉水提物抑制 T790M 突变及 c-MET 扩增导致的吉非替尼耐药体外研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(6): 75 - 80.
- [10] Wang L, Dong X, Ren Y, et al. Targeting EHMT2 reverses EGFR - TKI resistance in NSCLC by epigenetically regulating the PTEN/AKT signaling pathway [J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(2): 129.
- [11] To KKW, Wu WKK, Loong HHF. PPARgamma agonists sensitize PTEN - deficient resistant lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors by inducing autophagy [J]. European Journal of Pharmacology, 2018(823): 19 - 26.
- [12] Guerard M, Robin T, Perron P, et al. Nuclear translocation of IGF1R by intracellular amphiregulin contributes to the resistance of lung tumour cells to EGFR - TKI [J]. Cancer Letters, 2018(420): 146 - 155.
- [13] Wang X, Yin H, Zhang H, et al. NF -  $\kappa$ B - driven improvement of EHD1 contributes to erlotinib resistance in EGFR - mutant lung cancers [J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(4): 418 - 420.
- [14] Nan J, Du Y, Chen X, et al. TPCA - 1 is a direct dual inhibitor of STAT3 and NF -  $\kappa$ B and regresses mutant EGFR - associated human non - small cell lung cancers [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2014, 13(3): 617 - 629.
- [15] Zhao M, Zhang Y, Li J, et al. Histone deacetylation, as opposed to promoter methylation, results in epigenetic BIM silencing and resistance to EGFR TKI in NSCLC [J]. Oncology Letters, 2018, 15(1): 1089 - 1096.
- [16] Chen H, Wang Y, Lin C, et al. Vorinostat and metformin sensitize EGFR - TKI resistant NSCLC cells via BIM - dependent apoptosis induction [J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 93825 - 93838.
- [17] Zhao M, Zhang Y, Cai W, 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.
- [18] Kim GW, Song JS, Choi CM, et al. Multiple resistant factors in lung cancer with primary resistance to EGFR - TK inhibitors confer poor survival [J]. Lung Cancer, 2015, 88(2): 139 - 146.
- [19] Wu DW, Chen CY, Chu CL, et al. Paxillin confers resistance to tyrosine kinase inhibitors in EGFR - mutant lung cancers via modulating BIM and Mcl - 1 protein stability [J]. Oncogene, 2016, 35(5): 621 - 630.
- [20] 朱凯, 张爱萍, 谢丽心, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 KRAS 与 EGFR 基因突变并存及对一线 EGFR-TKI 治疗选择的相关性研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 213 - 215.
- [21] 刘小云, 吴小延, 邵琼, 等. 基于分子标签二代测序技术的非小细胞肺癌驱动基因变异分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6): 468 - 473.
- [22] 张健. 培美曲塞治疗 EGFR-TKI 获得性耐药晚期 NSCLC 的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(22): 3578 - 3581.
- [23] 吕爽, 李卉, 巴雅力格, 等. 高通量基因测序技术检测外周血循环肿瘤 DNA 基因突变在非小细胞肺癌中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(13): 2291 - 2295.

- [24]Kobayashi Y,Azuma K,Nagai H,et al.Characterization of EGFR T790M,L792F,and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib in lung cancer[J].Molecular Cancer Therapeutics,2017,16(2):33-39.
- [25]Jakobsen JN,Santoni-Rugiu E,Grauslund M,et al.Concomitant driver mutations in advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer and their impact on erlotinib treatment[J].Onco-target,2018,9(40):26195-26208.
- [26]Alexander M,Lin E,Cheng H.Leptomeningeal Metastases in Non-small Cell Lung Cancer:Optimal Systemic Management in NSCLC With and Without Driver Mutations[J].Current Treatment Options in Oncology,2020,21(9):72.
- [27]Mack PC,Banks KC,Espenschied CR,et al.Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer:Analysis of over 8000 cases[J].Cancer,2020,126(14):3219-3228.
- [28]Feng W,Xie Q,Liu S,et al.Krüppel-like factor 4 promotes c-Met amplification-mediated gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer[J].Cancer Ence,2018,109(6):1775-1786.
- [29]Xiao J,Wang F,Lu H,et al.Targeting the COX2/MET/TPK signaling axis induces apoptosis in gefitinib-resistant NSCLC cells[J].Cell Death&Disease,2019,10(10):777.
- [30]顾国民,卢素琼,展翼翼,等. EGFR-TKI 获得性耐药相关 T790M 突变与非小细胞肺癌上皮间质转化和 IGF-1R 的相关性研究[J].肿瘤药学,2019,9(3):380-383.
- [31]Yue J,Lv D,Wang C,et al.Epigenetic silencing of miR-483-3p promotes acquired gefitinib resistance and EMT in EGFR-mutant NSCLC by targeting integrin beta 3[J].Oncogene,2018,37(31):4300-4312.
- [32]王永涛,李波清. IGF 信号通路与肺腺癌 EGFR-TKI 治疗获得性耐药的关系[J].实用癌症杂志,2016,2(1):29-32.
- [33]Wu SG,Shih JY.Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J].Molecular Cancer,2018,17(1):38.
- [34]Zhao H,Huang Y,Shi J,et al.ABCC10 Plays a Significant Role in the Transport of Gefitinib and Contributes to Acquired Resistance to Gefitinib in NSCLC[J].Frontiers in Pharmacology,2018(9):1312.
- [35]Qiu D,Zhang Y,Xue YB,et al.Chemotherapy combined with Endostar as salvage treatment for EGFR-tyrosine kinase inhibitor primary resistance in an advanced non-small cell lung cancer patient with EGFR L858R mutation and ROS1 fusion:A case report[J].Thoracic Cancer,2019,10(4):1023-1028.
- [36]Zou B,Lee V,Yan H.Prediction of sensitivity to gefitinib/erlotinib for EGFR mutations in NSCLC based on structural interaction fingerprints and multilinear principal component analysis[J].BMC Bioinformatics,2018,19(1):88-93.
- [37]Zeng L,Xiao L,Jiang WJ,et al.Investigation of efficacy and acquired resistance for EGFR-TKI plus bevacizumab as first-line treatment in patients with EGFR sensitive mutant non-small cell lung cancer in a Real world population [J].Lung Cancer,2020(141):82-88.
- [38]Kim DH,Choi YJ,Kim SY,et al.Discovery of a Potent and Mutant-Selective EGFR Inhibitor that Overcomes T790M-Mediated Resistance in Lung Cancer [J].Targeted Oncology,2018,13(2):35-39.
- [39]Rossi A,La Salvia A,Di Maio M.Chemotherapy and intercalated gefitinib or erlotinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J].Expert Review of Respiratory Medicine,2017,11(3):171-179.
- [40]Santos FS,Santos RJ,Leite V.Sorafenib and Sunitinib for the Treatment of Metastatic Thyroid Cancer of Follicular Origin:A 7-Year Single-Centre Experience[J].European Thyroid Journal,2019,8(5):262-267.
- [41]Asahi Y,Suzuki T,Sawada A,et al.Pneumatosis Cystoides Intestinalis Secondary to Sunitinib Treatment for Gastrointestinal Stromal Tumor[J].Case Reports in Gastroenterology,2018 12(2):432-438.
- [42]Takemoto S,Nakamura Y,Gyoutoku H,et al.Phase II trial of a non-platinum triplet for patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC)overexpressing ERCC1 messenger RNA:Non-platinum triplet for NSCLC [J].Thoracic Cancer,2019,10(3):452-458.
- [43]Lohmeyer J,Nerretter T,Dotterweich J,et al.Sorafenib paradoxically activates the RAS/RAF/ERK pathway in polyclonal human NK cells during expansion and thereby enhances effector functions in a dose and time-dependent manner[J].Clinical&Experimental Immunology,2018,193(1):64-72.
- [44]Azuma K,Hirashima T,Yamamoto N,et al.Phase II study of erlotinib plus tivantinib (ARQ 197)in patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer just after progression on EGFR-TKI,gefitinib or erlotinib[J].Esmo Open,2016,1(4):e000063.
- [45]Kallu J,Banerjee T,Sulthana S,et al.Nanomedicine-Assisted Combination Therapy of NSCLC:New Platinum-Based Anti-cancer Drug Synergizes the Therapeutic Efficacy of Ganetespib [J].Nanotheranostics,2019,3(1):120-134.
- [46]来森艳,曹小年,吴维,等.miR-19a 通过抑制 c-MET 的表达逆转 HCC827 细胞吉非替尼耐药[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(2):46-49.
- [47]Counago F,Montemurino S,Martin M,et al.Prognostic factors in neoadjuvant treatment followed by surgery in stage III A-N2 non-small cell lung cancer:a multi-institutional study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer(Spanish Radiation Oncology Society)[J].Clinical and Translational Oncology,2019,21(6):735-744.
- [48]李山岭,王杰,陈素芳,等.CT 引导下射频消融联合 EGFR-TKI 靶向治疗中晚期非小细胞肺癌的效果及对免疫功能的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(11):52-55,59.

收稿日期:2020-10-28;修回日期:2020-11-25

编辑/宋伟