

非小细胞肺癌奥希替尼耐药机制及应对策略的研究进展

黎盼, 谭坤铭, 吕鑫武, 衣艳梅

广东医科大学基础医学院, 广东湛江 524023

摘要: 随着对肺癌发病机制的深入研究, 驱动基因指导下的分子靶向治疗在非小细胞肺癌治疗方面取得突破性进展。针对表皮生长因子受体(EGFR)的酪氨酸激酶抑制剂被推荐为EGFR突变阳性非小细胞肺癌的一线用药。奥希替尼作为三代酪氨酸激酶抑制剂, 其临床反应和效果显著优于一、二代。尽管奥希替尼用于一、二线非小细胞肺癌治疗均取得了显著的成功, 但其获得性耐药问题已成为亟待解决的临床瓶颈。本文综述了非小细胞肺癌奥希替尼原发性[BIM(Bcl-2 interacting mediator of cell death)和磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)缺失]及继发性耐药机制(EGFR依赖性和非依赖性), 同时针对不同耐药机制制定应对策略, 包括奥希替尼联合其他药物治疗、变构EGFR抑制剂和多靶点抑制剂等, 以期增强临床非小细胞肺癌靶向治疗的效果提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌; 奥希替尼; 肿瘤耐药; 靶向治疗; 表皮生长因子受体

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.011

The mechanism and response strategies of osimertinib resistance in non-small cell lung cancer

LI Pan, TAN Kunming, LV Xinwu, YI Yanmei

School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

Abstract: With the in-depth research on the pathogenesis of lung cancer, driver gene-guided molecular targeted therapy has made breakthrough progress in the treatment of non-small cell lung cancer. Tyrosine kinase inhibitors targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) have been recommended as first-line agents for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. As a third-generation tyrosine kinase inhibitor, osimertinib shows much better clinical response and efficacy than first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. Despite the remarkable success of osimertinib in both first- and second-line NSCLC treatment, the inevitable acquired resistance has become an urgent clinical issue. This article reviews the primary resistance mechanisms of osimertinib BIM(Bcl-2 interacting mediator of cell death) and PTEN (phosphatase and tensin homologue) deficiency and secondary resistance mechanisms (EGFR-dependent and non-dependent resistance mechanisms) of osimertinib in non-small cell lung cancer, and the coping strategies formulated for it, including osimertinib combined with other drug treatments, allosteric EGFR inhibitors and multi-target inhibitors are used to provide a reference for enhancing the effect of targeted therapy for clinical non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer; osimertinib resistance; tumor drug resistance; targeted therapy; epidermal growth factor receptor

肺癌是全世界引起癌症相关死亡的主要类型, 约占癌症相关死亡总数的18%, 按病理组织学分型可分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)^[1]。NSCLC包括肺大细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌等, 约占全部肺癌的85%, 是肺癌的主

要类型^[2]。NSCLC的治疗方法包括手术、放化疗、分子靶向治疗和免疫疗法。据NSCLC的ESMO(European Society For Medical Oncology)临床指南, IV期驱动基因阳性NSCLC患者一级推荐进行靶向治疗^[3]。表皮生长因子受体(EGFR)是最常见的

收稿日期: 2024-09-03

基金项目: 国家自然科学基金(82473392), 广东省自然科学基金(2023A1515010527), 广东省医学科研基金(A2023171), 广东医科大学学科建设项目(4SG24020G)

作者简介: 黎盼, 在读硕士研究生, E-mail: 1272632526@qq.com

通信作者: 衣艳梅, 博士, 教授, E-mail: yimeai@gdmu.edu.cn

NSCLC 驱动基因之一。EGFR 是一种跨膜糖蛋白,其组成结构包括胞外配体结合区、跨膜区和胞内激酶区,是细胞正常生长不可或缺的。正常情况下,EGFR 能与其配体结合诱导受体发生二聚化和酪氨酸磷酸化,激活下游促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路,促进细胞生长。该过程 EGFR 作用时间短且受到严格调控,当 EGFR 突变后,EGFR 作用时间延长,下游信号通路持续被激活,细胞生长不受控制,最终引起癌症发生乃至转移。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)通过与 EGFR 的 ATP 结合位点结合,阻止 EGFR 与其对应配体发生二聚化抑制 EGFR 功能,从而达到治疗目的。第一、二代 EGFR-TKI 由于各种突变(以 T790M 突变为主)的发生导致治疗效果不佳,出现耐药^[4]。奥希替尼作为第三代 EGFR-TKI,能不可逆地烷基化 EGFR 中的 Cys797 并与其残基上的巯基形成共价键,有效抑制 EGFR 活性,抑制下游信号通路的异常激活。奥希替尼渗透血脑屏障穿透力较强,可显著延缓晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 中枢神经系统进展,延长患者的总生存期,疗效及安全性都明显优于第一代和第二代 EGFR-TK^[5-7],对手术治疗的早中期存在 EGFR 突变的 NSCLC 患者,奥希替尼辅助治疗也可显著延长总生存期^[8-9]。即使奥希替尼在治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者中表现出色,但耐药问题不可避免,了解奥希替尼的耐药机制是克服耐药的关键。本文就 NSCLC 奥希替尼原发和获得性耐药机制及相应的应对策略作一综述,以期增强临床 NSCLC 靶向治疗的效果提供参考。

1 原发性耐药机制

奥希替尼的原发性耐药机制与遗传因素密切相关,是指从未经过奥希替尼治疗的 NSCLC 患者存在具有奥希替尼抗性的 EGFR 突变,即治疗初始阶段就对奥希替尼存在抗性。相比于继发性耐药机制研究,原发性耐药机制的研究明显较少,奥希替尼原发性耐药机制包括 BIM(Bcl-2 interacting mediator of cell death)和磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)缺失。

1.1 BIM 缺失

BIM 属于 B 细胞淋巴瘤-2 家族,是促凋亡蛋白分子,可激活凋亡通路诱导癌细胞发生程序性死亡。BIM 缺失会导致其诱导的癌细胞凋亡受到抑

制从而产生耐药^[6]。BIM 缺失多态性可能是接受奥希替尼治疗后的 NSCLC 患者的预后生物标志物^[7]。具有 BIM 缺失多态性的 NSCLC 患者在接受 EGFR-TKI 治疗时会表现出较短的无进展生存期^[8]。伏立诺他是一种组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,有研究对奥希替尼与伏立诺他联合应用的临床疗效和作用机理进行探索,发现伏立诺他可通过抑制 HDAC 刺激组蛋白乙酰化,增加 BIM 缺失 NSCLC 患者的有效 BIM 转录和蛋白质表达,在临床试验中两种药物联合使用的疗效明显优于奥希替尼的单独治疗^[10]。Tanaka 等^[11]从 1 000 种化合物中筛选出细胞凋亡增强诱导剂 Aurora B 激酶抑制剂,该抑制剂可通过稳定 BIM 和激活 PUMA 促进细胞凋亡,进而预防和克服肺癌中对 EGFR-TKIs 的耐药性。

1.2 PTEN 缺失

PTEN 是肿瘤抑制基因,编码蛋白质磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 3-磷酸酶和双特异性蛋白磷酸酶,在结肠癌、NSCLC、前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌中 PTEN 突变频率较高^[12]。PTEN 可通过去磷酸化磷酸肌醇拮抗与奥希替尼耐药相关的 PI3K-AKT/PKB 信号通路,调节肺癌细胞周期和生长,在唾液或血浆 ctDNA 中检测 PTEN 可以有效预测患者对奥希替尼的反应性^[13]。

2 继发性耐药机制

奥希替尼继发性耐药机制是指初始对奥希替尼敏感,但在长期服用后,肺癌细胞基因改变,比如 EGFR 突变或 EGFR 过表达,甚至不依赖于 EGFR 的其他基因突变等,激活一系列与细胞生长、凋亡相关的信号通路,导致癌细胞的生长不受控制,从而对奥希替尼产生抗性。继发性耐药可分为 EGFR 依赖性耐药和 EGFR 非依赖性耐药(图 1)。EGFR 依赖性耐药机制主要包括 EGFR 突变(G719X、E709X、DEL19、EGFR ins20、C797X、L858R 突变等)。EGFR 非依赖性耐药机制则包括 MET 扩增、HER2/3 扩增、AXL 激活和基因(ROS1、RET、NTRK、ALX 等)融合,这些突变都通过下游 PI3K/AKT/mTOR、Wnt、 β -catenin、RAS/ERK/MAPK 信号通路影响肺癌细胞增殖、迁移和奥希替尼耐药。此外,EGFR 非依赖性耐药机制还包括组织学转变: NSCLC 转变为小细胞肺癌和上皮-间质转化;表观遗传调控机制: m6A 和 m5C 修饰可以影响 mRNA 的稳定性和翻译效率,这可能改变与耐药性相关的

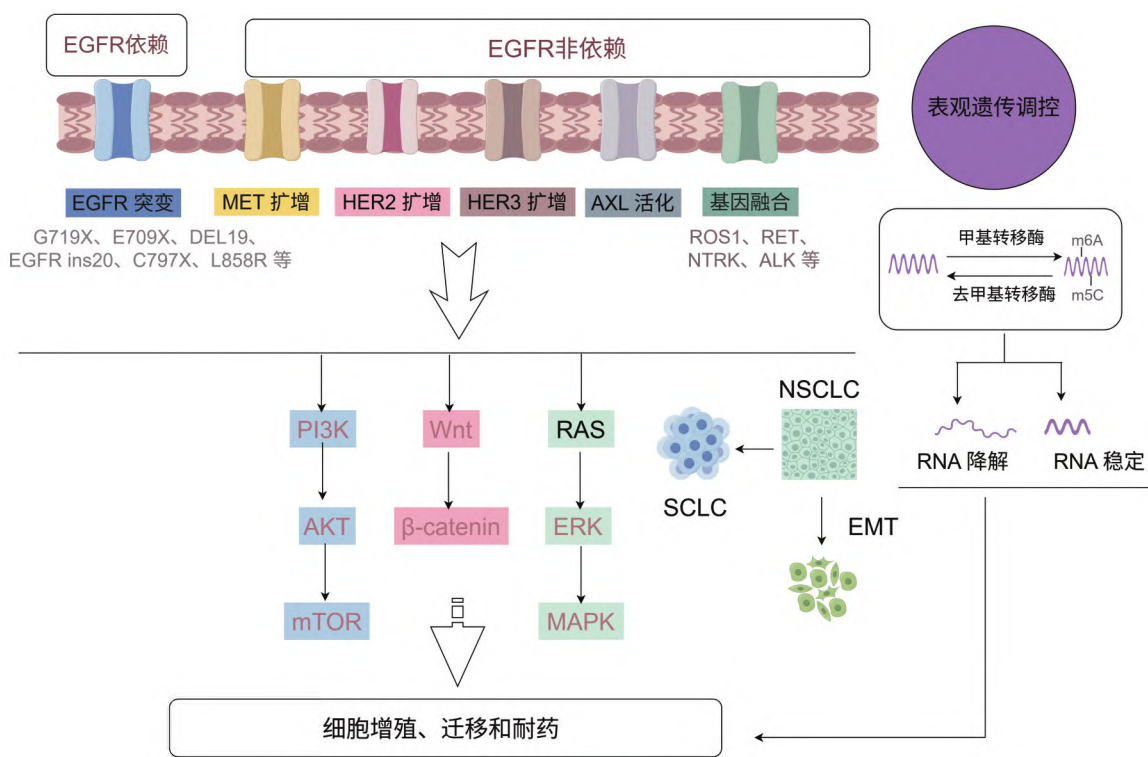


图1 奥希替尼的继发性耐药机制

EGFR:表皮生长因子受体;MET:肝细胞生长因子受体;HER2:人类表皮生长因子受体2;HER3:人类表皮生长因子受体3;AXL:酪氨酸蛋白激酶受体;SCLC:小细胞肺癌;EMT:上皮-间质转化。

蛋白质的表达水平,从而影响肿瘤细胞对奥希替尼的耐药性。

2.1 EGFR 依赖性耐药机制

EGFR 依赖性耐药机制主要是EGFR 驱动基因突变,一般发生于EGFR 18、19、20、21 号外显子。18 号外显子基因突变发生频率较低,占EGFR 突变的5% 不到,属于罕见突变^[14]。最常见的突变是G719X 突变(G719A、G719C、G719),其次为E709X 突变。G719X 突变即719 位的甘氨酸(G)被丙氨酸(A)或半胱氨酸(C)或丝氨酸(S)代替,该突变对EGFR-TKIs 治疗敏感,但治疗有效期短于L858R 突变和19 号外显子缺失(DEL 19)。80%~90%EGFR 基因突变患者会出现19 号外显子缺失或L858R(21 号外显子)点突变,故这两种EGFR 突变类型属于常见突变,但在经GFR-TKIs 治疗后,这两种突变的预后却存在明显差异,多数19 号外显子缺失的患者的预后优于L858R 点突变患者。位于20 外显子的基因突变有外显子20 插入突变(EGFR ins20)、C797X 突变(C797S、C797G)和T790M 突变^[15]。T790M 突变即EGFR 基因上第790 号位点的苏氨酸(T)被甲硫氨酸(M)所替代,这也是第一代和第二代EGFR-TKIs 的耐药机制。C797X 突变以C797S 突变出现

较多^[16]。C797 位于ATP 结合位点,可通过共价键与EGFR-TKIs 产生不可逆结合。当发生C797S 突变时,C797 与EGFR-TKI 之间的共价键被破坏,阻止了奥希替尼与EGFR 活性位点的结合,产生耐药。

2.2 EGFR 非依赖性耐药机制

2.2.1 旁路异常激活 除了EGFR 突变,还有由其他旁路激活而产生的耐药,比EGFR 依赖性耐药机制更常见,如MET (cellular-mesenchymal epithelial transition factor)、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)、AXL 基因突变等,这些突变统称为EGFR 非依赖性耐药机制。MET 失调是非依赖性耐药机制中的主要部分。MET 又称c-MET,属于酪氨酸激酶家族,能与其配体肝细胞生长因子HGF (hepatocyte growth factor) 结合,激活下游PI3K/AKT、RAS/ERK/MAPK 等信号通路,促进胚胎发育、细胞增殖、凋亡等。在NSCLC 中,c-MET 与EGFR 相互作用会影响NSCLC 的进展。MET 外显子14 是阻止MET 过度传导的关键调节区域,该区域缺失会影响MET 蛋白受体的降解,导致MET 介导的信号传导过度活跃而产生耐药。对于携带MET 扩增的耐药NSCLC 患者,除了可考虑联合奥希替尼和MET 抑制剂进行治疗外,卡马替尼

(Capmatinib)也可用于治疗MET扩增的NSCLC患者^[17]。另外,还有研究发现双特异性METxMET抗体—药物偶联物REGN5093-M114存在克服EGFR突变型NSCLC中MET驱动的EGFR TKIs获得性耐药的潜力^[18]。有研究报道MUC1-C是EGFR、ERK、AKT磷酸化所必需的,其可在细胞膜上与MET、AXL、RTK形成复合物,激活下游信号通路促进上皮—间质转化,赋予肺癌细胞耐药性^[19]。对于经奥希替尼治疗后存在EGFR C797S、MET扩增和其他基于EGFR和/或MET改变的肺癌患者,研究表明Amivantamab和Amivantamab-lazertinib化疗能明显改善其无进展生存期,降低疾病进展和死亡风险^[20]。HER2是一种原癌基因,其突变与肿瘤的复发、侵袭和转移密切相关。在NSCLC中,HER2突变可直接激活EGFR下游信号通路引起的耐药^[21]。HER2扩增的奥希替尼耐药患者可使用特异性HER2抑制剂(德曲妥珠单抗deruxtecan)治疗^[22]。Namba等^[23-24]研究发现,AXL在NSCLC获得性耐药患者中高表达,且AXL激活可促进奥希替尼耐药细胞的出现。AXL抑制剂——Brigatinib不仅具有结合AXL激酶蛋白并进一步抑制其激活下游通路的潜力,且可能通过增加AXL的泛素化来促进AXL降解^[25-26]。HER3与EGFR(HER1)同属于酪氨酸激酶受体家族,当HER3与其对应配体结合后,可形成二聚体激活胞内激酶,开启PI3K/AKT、RAS/MAPK等信号通路,促进细胞生长分化。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PAK2在与细胞运动、细胞周期进程、细胞增殖或凋亡等密切相关的多个信号通路发挥重要作用,与胃癌、胰腺癌、卵巢癌的发生发展息息相关^[27-30]。在NSCLC奥希替尼耐药细胞中,HER3/PAK2/ β -catenin信号通路的激活可通过上调SOX2的表达赋予肺癌细胞干细胞特性从而产生奥希替尼耐药^[31]。

2.2.2 致癌基因融合 基因融合是指2个或2个以上不同基因的部分或全部序列融合形成1个新基因,基因融合与癌症的发生发展密切相关。ROS1融合、RET融合、ALK重排、NTRK融合是NSCLC中较为常见的基因融合类型。在临床实验中,无论之前是否经ROS1 TKI治疗,瑞普替尼治疗ROS1融合阳性的NSCLC患者的有效期都较长^[32]。另外,恩曲替尼、劳拉替尼都可有效克服NTRK融合导致的耐药,并且它们治疗的安全性都较高^[33]。

2.2.3 下游信号通路异常激活 (1)RAS/RAF/MEK/ERK信号通路激活。BRAF基因编码的蛋白属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶RAF家族,该蛋白可

调节MAPK/ERK信号通路,影响细胞生长。BRAF突变导致RAS/RAF/MEK/ERK信号通路异常激活,其中最常见的是BRAF V600E突变,对于存在V600E突变阳性的NSCLC患者,联合达拉非尼(Dabrafenib)与曲美替尼(Trametinib)治疗疗效较好且安全性较高^[34]。(2)PI3K/AKT/mTOR信号通路激活。PI3K/AKT/mTOR信号通路是一种与细胞凋亡关系密切的激酶级联反应,也是人类癌症中最常激活的信号通路之一。细胞周期的改变是癌症发展的关键驱动力。AKT主要调节从G1期到S期的转变,是调节细胞周期的重要参与者,当PIK3CA突变,AKT信号通路会被异常激活,细胞对生长因子依赖减少,促进肿瘤细胞侵袭,发生耐药。(3)Wnt/ β -catenin信号通路激活。Wnt/ β -catenin信号通路能调控干细胞特性和器官发育再生,是调节上皮—间质转化(EMT)的主要信号通路。当Wnt信号被跨膜受体FZD蛋白家族接收后,下游蛋白激酶发生磷酸化, β -catenin降解受到抑制,当 β -catenin进入核内,TCF/LEF转录因子家族与其发生结合,启动下游靶基因转录。当Wnt或Wnt通路相关成分突变以及上游基因突变,随即Wnt通路激活,导致肿瘤细胞对奥希替尼的抗性增强。另外,SOX9突变也会通过Wnt/ β -catenin通路促进NSCLC细胞迁移、侵袭和发生EMT^[35]。

2.2.4 组织学转化 (1)小细胞肺癌转化。经奥希替尼治疗后,少数患者从NSCLC转化为小细胞肺癌,这种耐药机制比较罕见。临床有病例报道1例75岁L858R突变阳性的女性NSCLC患者在经奥希替尼治疗仅6个月后就出现了小细胞肺癌转化,对此病例分析研究发现MYC扩增、TP53和RB1突变的联合存在是小细胞肺癌转化的驱动因素^[36]。一项回顾性分析也证实EGFR突变的NSCLC转化成SCLC通常在患者诊断后平均17.8个月发生,并且大多数患者存在RB1、TP53和PIK3CA突变^[37]。(2)EMT是形态单一、排列有序的单层上皮细胞失去连结和极性转化为迁移和侵袭能力强的间充质细胞的过程,该过程能促进NSCLC的侵袭转移。有研究证实EMT与奥希替尼的获得性耐药相关,并指出CDK7抑制剂存在克服NSCLC中EMT相关的EGFR-TKI耐药性的可能性^[38]。

2.2.5 表观遗传调控机制 近年来,表观遗传调控深受研究人员关注,表观遗传调控包括组蛋白修饰、DNA修饰和RNA修饰。常见组蛋白修饰包括蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化等;DNA修饰则包括

DNA 甲基化、去甲基化和染色质重塑;RNA 修饰包括甲基化(m6A、m5C 等)、乙酰化、氨基酰化。在 NSCLC 耐药机制研究领域,不少文献报道 RNA 甲基化修饰与奥希替尼耐药之间的相关性^[39-40]。研究发现,NSCLC 奥希替尼耐药细胞总 RNA 的 m6A 水平高于其对应的亲本细胞,circ-FBXW7/Wnt/Let-7 轴依赖于 m6A 修饰促进 NSCLC 奥希替尼耐药^[41]。Song 等^[42]研究结果表明,METTL7B 可以通过诱导抗氧化基因 GPX4、HMOX1 和 SOD1 mRNA 的 m6A 修饰来上调其蛋白表达,加快对活性氧(ROS)的清除,从而促进肺腺癌对奥希替尼产生耐药。m6A 修饰的甲基转移酶 METTL3 启动了 circKRT17 的 m6A 修饰,通过 EIF4A4 募集增强 YAP1 的稳定性,导致肺腺癌对奥希替尼产生抗性^[43]。另外,研究还发现 m6A 甲基转移酶 METTL14 在 NSCLC 奥希替尼耐药细胞中低表达,且 METTL14 可通过介导促凋亡因子 BIM 发生 m6A 修饰,促使 BIM 的 RNA 稳定性增强并上调其表达,诱导耐药细胞凋亡^[44]。

3 应对策略

奥希替尼耐药应对策略见表 1。

3.1 奥希替尼联合其他药物

药物选择取决于肿瘤突变亚型,利用不同作用机制的药物组合作用或通过不同途径作用于不同靶点的联合治疗,是针对 EGFR 突变的潜在治疗方案之一。第一代和第二代 TKIs 的疗效不受 C797S 突变的影响,这为克服使用奥希替尼后获得的

EGFR C797S 耐药突变提供了的一种新治疗策略。使用第一代或第二代抑制剂失败后的 NSCLC 患者服用奥希替尼发生耐药并出现 T790M 突变时,可将奥希替尼与第一代或第二代 TKIs 联合使用来克服^[45]。抗血管生成药物与 EGFR-TKIs 联用以延缓耐药性的研究已在一线展开^[46-48],奥希替尼与抗血管生成药物安罗替尼联合应用可通过靶向 c-MET/MYC/AXL 轴治疗 NSCLC 患者的获得性奥希替尼耐药^[49]。而由 T790M 突变引起的耐药是奥希替尼治疗晚期 NSCLC 的难题之一,尤其是当 T790M 突变与 C797S 突变同时发生且两者在相同染色体中(反式突变),此时无论是用第一、二代,还是第三代 EGFR-TKIs 治疗,都会出现耐药情况,但若两者在不同染色体中(顺式突变),用第四代抗肺癌新药布加替尼(Brigatinib)联合西妥昔单抗或化疗联合血管生成抑制剂进行治疗可获得较好疗效^[50-51]。当只有 C797S 突变不存在 T790M 突变,此时 C797S 突变对第一代和第二代 GEFR-TKIs 敏感^[52]。近期有研究指出发生 PIK3CA/AKT/PTEN 突变对奥希替尼耐药的 NSCLC 患者,可采用奥希替尼和 AKT 抑制剂 capivasertib 联合治疗重获对奥希替尼的敏感性^[53],而对于 DEL19/T790M/C797S 三重耐药突变,HJM-561 和 CH7233163 可能具备克服此种突变的治疗潜力^[54-55]。

3.2 变构 EGFR 抑制剂

变构 EGFR 抑制剂是针对表皮生长因子受体 EGFR 胞内激酶区的变构结合位点设计研发的一类

表 1 奥希替尼耐药应对策略

耐药机制	应对策略
BIM 缺失	奥希替尼+伏立诺他、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 Sminostat、Aurora B 激酶抑制剂
PIK3CA/AKT/PTEN 突变	奥希替尼+AKT 抑制剂 capivasertib
MET 扩增	奥希替尼+MET 抑制剂、卡马替尼(Capmatinib)、REGN5093-M114、埃万妥单抗(Amivantamab)化疗、埃万妥单抗(Amivantamab)+兰泽替尼(lazertinib)化疗
HER2 扩增	德曲妥珠单抗(deruxtecan)
AXL 激活	AXL 抑制剂(Brigatinib)
BRAF V600E 突变	达拉非尼(Dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)
C797S 突变	奥希替尼+第一、二代 EGFR-TKIs、布格替尼(Brigatinib)、BBT-176、LS-106
T790M 突变	奥希替尼+安罗替尼(Anlotinib)、布格替尼(Brigatinib)
DEL19/T790M/C797S	HJM-561、CH7233163
C797S 突变+T790M 突变(顺式)	布格替尼+西妥昔单抗、化疗+血管生成抑制剂
C797S 突变+T790M 突变(反式)	变构抑制剂 JBJ-04-125-02
19号外显子突变、组合型 L858R/C797S 突变	QLH11811
ROS1、TRK、ALK 融合	瑞普替尼 Repotrectinib(PTX-0005)
NTRK 融合	恩曲替尼(Entrectinib)、劳拉替尼(Lorlatinib)

药物,变构抑制剂可以同EGFR的ATP结合口袋外的位点结合,能克服由T790M和C797S突变介导产生的奥希替尼耐药^[56]。目前有研究报道出成功案例,其中最具代表性的1种变构抑制剂是EAI045,另外JBJ-04-125-02也是突变选择性EGFR变构抑制剂之一,当其作为单一药物使用时,可以明显抑制肿瘤细胞增殖,但由于EGFR二聚体产生增多,其疗效受到了影响,最终产生耐药,但当其与奥希替尼联合使用治疗EGFR突变时,疗效优于任何一种单药治疗^[57]。

3.3 多靶点抑制剂

癌症是一种多因素复杂性疾病,使用单一靶点药物进行靶向治疗的效果欠佳,由于药物之间的相互作用,联合使用也可能因药物的相互作用而产生严重的不良反应。多靶点抑制剂能同时选择性作用于两个或多个靶点的药物,可在减少不良反应的同时针对性解决脱靶问题。EGFR和Src双重抑制剂是一系列新型吡啶衍生物,在抗肿瘤细胞增殖方面表现良好。Olgen等^[58]设计并合成了12种结构类似于奥希替尼的新化合物,其中化合物16在整体激酶抑制、细胞毒性和凋亡试验中脱颖而出,对Src和EGFR激酶具有双重抑制活性,同时对正常细胞的毒性较低。

3.4 第四代EGFR抑制剂

在第三代EGFR-TKI耐药机制的基础上,针对奥希替尼的耐药机制作出改进并研发出新一代EGFR抑制剂,是攻克奥希替尼耐药难题的重要方法之一。第四代EGFR-TKI的研发正在进行中,并且部分药物已经进入临床试验甚至获批临床。2022年美国食品药品监督管理局(FDA)批准ALK/EGFR抑制剂布格替尼(Brigatinib)用于ALK阳性患者,但有研究报道Brigatinib在体内和体外都对三重突变(C797S/T790M/激活突变)的肺癌细胞有较好抑制效果,且Brigatinib联合抗EGFR抗体使用时Brigatinib的疗效会显著增强^[59]。QLH11811是在Brigatinib基础上研制的第四代EGFR-TKI,其在19号外显子突变及组合型L858R/C797S突变中的活性均优于奥希替尼,且该药物在我国已经获批临床应用^[60]。新一代口服小分子激酶抑制剂普瑞替尼Reprotrectinib(PTX-0005)于2023年经FDA批准在国外上市,能抑制原癌基因酪氨酸激酶ROS1、原肌球蛋白受体酪氨酸激酶TRK、ALK融合克服奥希替尼耐药^[32,61-62]。新型的针对C797S突变的EGFR抑制剂——BBT-176对奥希替尼耐药具有良好的早期

疗效^[63-64]。LS-106是我国研发的C797S靶向药,在体内和体外实验中均表现出对EGFR19号外显子缺失、T790M突变、C797S突变强烈的抑制作用^[65]。

4 小结与展望

分子靶向治疗改善了癌症患者的预后,但耐药现象无法避免,是临床靶向治疗的主要难题。耐药分子机制的研究近年来一直是癌症研究的主题,由于不同的NSCLC患者对奥希替尼的抗性不同,且肿瘤存在时空异质性,即便是同一患者,不同部位的肿瘤也存在异质性,这造成了奥希替尼对NSCLC的耐药机制的复杂性和多样性。因此,检测耐药的诊断方法至关重要,具有便捷、非侵入性特点的液体活检可以动态监测治疗疗效和揭示耐药机制,其常见检测指标ctDNA可以帮助判断肿瘤的分期、治疗反应、是否进展复发以及是否发生耐药突变^[66]。在奥希替尼治NSCLC患者的过程中,必须进行液体活检检测判断是否出现新的耐药机制,同时也需进行组织活检判断是否发生组织学转变,两种检测方法结合使用才可对患者的耐药机制作出准确判断^[67-69]。针对不同的耐药机制制定个体化的治疗方案是未来研究的关键方向,对每个案例进行单独分析,需要更多的研究阐明奥希替尼耐药机制,为患者提供更多的治疗选择,改善预后,提高患者的总生存率和生活质量。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] LEITER A, VELUSWAMY R R, WISNIVESKY J P. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(9): 624-639.
- [3] HENDRIKS L E, KERR K M, MENIS J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(4): 358-376.
- [4] CHUANG T P, LAI W Y, GABRE J L, et al. ALK fusion NSCLC oncogenes promote survival and inhibit NK cell responses via SERPINB4 expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(8): e2216479120.
- [5] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.
- [6] LEE J, CHOI Y, HAN J, et al. Osimertinib improves

- overall survival in patients with EGFR-mutated NSCLC with leptomeningeal metastases regardless of T790M mutational status[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(11): 1758-1766.
- [7] ZHENG M M, LI Y S, SUN H, et al. Osimertinib leads the way toward improving outcomes of EGFR-mutant NSCLC with leptomeningeal metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): e12-e14.
- [8] TSUBOI M, HERBST R S, JOHN T, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2): 137-147.
- [9] HERBST R S, WU Y L, JOHN T, et al. Adjuvant osimertinib for resected egfr-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase iii randomized ADAURA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1830-1840.
- [10] TAKEUCHI S, HASE T, SHIMIZU S, et al. Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/epidermal growth factor receptor mutation double-positive lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 561-570.
- [11] TANAKA K, YU H A, 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.
- [12] LEE Y R, YEHIA L, KISHIKAWA T, et al. WWP1 gain-of-function inactivation of PTEN in cancer predisposition[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2103-2116.
- [13] KIM C, XI L, CULTRARO C M, et al. Longitudinal circulating tumor DNA analysis in blood and saliva for prediction of response to osimertinib and disease progression in EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3342.
- [14] PIZZUTILLO E G, AGOSTARA A G, ORESTI S, et al. Activity of osimertinib in non-small-cell lung cancer with uncommon epidermal growth factor receptor mutations: retrospective observational multicenter study (ARTICUNO) [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(6): 103592.
- [15] WU W, YU S, HUANG J, et al. Molecular heterogeneity and treatment outcome of EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer: insights from a large-scale real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1010.
- [16] DE CAROL E, SCHIAPPACASSI M, PELIZZARI G, et al. Acquired EGFR C797G mutation detected by liquid biopsy as resistance mechanism after treatment with osimertinib: a case report[J]. *In Vivo*, 2021, 35(5): 2941-2945.
- [17] WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944-957.
- [18] OH S Y, LEE Y W, LEE E J, et al. Preclinical study of a biparatopic METxMET antibody-drug conjugate, REGN5093-M114, overcomes MET-driven acquired resistance to EGFR TKIs in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 221-232.
- [19] HARATAKE N, OZAWA H, MORIMOTO Y, et al. MUC1-C is a common driver of acquired osimertinib resistance in NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(3): 434-450.
- [20] 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.
- [21] HSU C C, LIAO B C, LIAO W Y, 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.
- [22] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241-251.
- [23] NAMBA K, SHIEN K, TAKAHASHI Y, et al. Activation of AXL as a preclinical acquired resistance mechanism against osimertinib treatment in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2): 499-507.
- [24] 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.
- [25] BHALLA S, FATTAH F J, AHN C, et al. Phase 1 trial of bemcentinib (BGB324), a first-in-class, selective AXL inhibitor, with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2023, 182: 107291.
- [26] HAN R, LU C H, HU C, et al. Brigatinib, a newly discovered AXL inhibitor, suppresses AXL-mediated acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(6): 1264-1275.
- [27] ANTONARAKIS S E, HOLOUBEK A, RAPTI M, et al. Dominant monoallelic variant in the PAK2 gene causes Knobloch syndrome type 2[J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 31(1): 1-9.
- [28] LIU H, SHIN S H, CHEN H, et al. CDK12 and PAK2 as novel therapeutic targets for human gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6201-6215.
- [29] YANG H, LI Z, ZHU S, et al. Molecular mechanisms of pancreatic cancer liver metastasis: the role of PAK2[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1347683.
- [30] YANG J, PENG S, ZHANG K. LncRNA RP11-499E18.1

- inhibits proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition process of ovarian cancer cells by dissociating PAK2-SOX2 Interaction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 697831.
- [31] YI Y, LI P, HUANG Y, et al. P21-activated kinase 2-mediated β -catenin signaling promotes cancer stemness and osimertinib resistance in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2022, 41(37): 4318-4329.
- [32] DRILON A, CAMIDGE D R, LIN J J, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131.
- [33] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282.
- [34] PLANCHARD D, BESSE B, GROEN H J M, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 103-115.
- [35] HUANG J Q, WEI F K, XU X L, et al. SOX9 drives the epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 143.
- [36] LI J, WEI B, FENG J, et al. Case report: TP53 and RB1 loss may facilitate the transformation from lung adenocarcinoma to small cell lung cancer by expressing neuroendocrine markers[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1006480.
- [37] MARCOUX N, GETTINGER S N, O'KANE G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 278-285.
- [38] JI W, CHOI Y J, KANG M H, et al. Efficacy of the CDK7 inhibitor on EMT-associated resistance to 3rd generation EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2596.
- [39] LI K, PENG Z Y, WANG R, et al. Enhancement of TKI sensitivity in lung adenocarcinoma through m6A-dependent translational repression of Wnt signaling by circ-FBXW7[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 103.
- [40] LEE H H, HSIEH C C, CHANG C C, et al. YTHDF3 Modulates EGFR/ATK/ERK/p21 signaling axis to promote cancer progression and osimertinib resistance of glioblastoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(12): 5485-5498.
- [41] LI K, PENG Z Y, WANG R, et al. Enhancement of TKI sensitivity in lung adenocarcinoma through m6A-dependent translational repression of Wnt signaling by circ-FBXW7[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 103.
- [42] SONG H, LIU D, WANG L, et al. Methyltransferase like 7B is a potential therapeutic target for reversing EGFR-TKIs resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 43.
- [43] JI Y, ZHAO Q, FENG W, et al. N6-Methyladenosine Modification of CIRCKRT17 initiated by METTL3 promotes osimertinib resistance of lung adenocarcinoma by EIF4A3 to enhance YAP1 stability[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5582.
- [44] FAN S, LV X, ZHANG C, et al. METTL14-mediated Bim mRNA m6A modification augments osimertinib sensitivity in EGFR-mutant NSCLC cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2024. doi:10.1158/1541-7786.MCR-23-1018.
- [45] 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.
- [46] AKAMATSU H, TOI Y, HAYASHI H, et al. Efficacy of osimertinib plus bevacizumab vs osimertinib in patients with EGFR T790M-mutated non-small cell lung cancer previously treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: west Japan oncology group 8715 L phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(3): 386-394.
- [47] YU H A, SCHOENFELD A J, MAKHNIN A, et al. Effect of osimertinib and bevacizumab on progression-free survival for patients with metastatic EGFR-mutant lung cancers: a phase 1/2 single-group open-label trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1048-1054.
- [48] YU H A, PAZ-ARES L G, YANG J C, et al. Phase I study of the efficacy and safety of ramucirumab in combination with osimertinib in advanced T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 992-1002.
- [49] LEI T, XU T, ZHANG N, et al. Anlotinib combined with osimertinib reverses acquired osimertinib resistance in NSCLC by targeting the c-MET/MYC/AXL axis[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 188: 106668.
- [50] 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.
- [51] YANG Y, XU H, MA L, et al. Possibility of brigatinib-based therapy, or chemotherapy plus anti-angiogenic treatment after resistance of osimertinib harboring EGFR T790M-cis-C797S mutations in lung adenocarcinoma patients[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23): 8328-8337.
- [52] ZHAO J, ZOU M, LV J, et al. Effective treatment

- of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-C797S by osimertinib, bevacizumab, and brigatinib combination therapy: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5545-5550.
- [53] GRAZINI U, MARKOVETS A, IRELAND L, et al. Overcoming osimertinib resistance with AKT inhibition in EGFR-driven non-small cell lung cancer with PIK3CA/PTEN alterations[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(18): 4143-4154.
- [54] DU Y, CHEN Y, WANG Y, et al. HJM-561, a potent, selective, and orally bioavailable EGFR PROTAC that overcomes osimertinib-resistant EGFR triple mutations[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(7): 1060-1066.
- [55] KASHIMA K, KAWAUCHI H, TANIMURA H, et al. CH7233163 overcomes osimertinib-resistant EGFR-Del19/T790M/C797S mutation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(11): 2288-2297.
- [56] JANG J, TO C, DE CLERCQ D J H, et al. Mutant-selective allosteric EGFR degraders are effective against a broad range of drug-resistant mutations[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(34): 14481-14489.
- [57] 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.
- [58] OLGEM S, KALELI S N B, KARACA B T, et al. Synthesis and anticancer activity of novel indole derivatives as dual EGFR/SRC kinase inhibitors[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(24): 3798-3817.
- [59] UCHIBORI K, INASE N, ARAKI M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14768.
- [60] ZHENG S, DENG W, ZHENG Q, et al. Abstract 5457: QLH11811, a selective 4th-generation EGFR inhibitor for osimertinib-resistant EGFR-mutant NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Supplement): 5457.
- [61] YUN M R, KIM D H, KIM S Y, et al. Repotrectinib exhibits potent antitumor activity in treatment-naïve and solvent-front-mutant ROS1-rearranged non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3287-3295.
- [62] DRILON A, OU S I, CHO B C, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1227-1236.
- [63] LIM S M, FUJINO T, KIM C, et al. BBT-176, a novel fourth-generation tyrosine kinase inhibitor for osimertinib-resistant EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(16): 3004-3016.
- [64] LAFACE C, FEDELE P. What the future holds: BBT-176, beyond third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(2): 220-222.
- [65] LIU Y, LAI M, LI S, et al. LS-106, a novel EGFR inhibitor targeting C797S, exhibits antitumor activities both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 709-720.
- [66] COHEN S A, LIU M C, ALESHIN A. Practical recommendations for using ctDNA in clinical decision making[J]. *Nature*, 2023, 619(7969): 259-268.
- [67] REMON J, CARAMELLA C, JOVELET C, et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 784-790.
- [68] FANG X, YU S, JIANG Y, et al. Circulating tumor DNA detection in MRD assessment and diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1027664.
- [69] QIU B, GUO W, ZHANG F, et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6770.

(责任编辑:李 晓)