

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 第三代TKIs在EGFR突变非小细胞肺癌中的应用

许雯雯, 朱宇熹

引用本文:

许雯雯, 朱宇熹. 第三代TKIs在EGFR突变非小细胞肺癌中的应用[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(12): 1129–1134.

XU Wenwen, ZHU Yuxi. Application of Third-generation TKIs in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(12): 1129–1134.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0761>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 第三代EGFR-TKIs治疗晚期非小细胞肺癌的耐药机制及应对策略研究进展

Research Progress on Resistance Mechanisms and Overcoming Strategies to Thirdgeneration EGFR-TKIs in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 938–945 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0169>

#### 阿帕替尼在非小细胞肺癌中的研究进展

Progress of Apatinib in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 928–931 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0504>

#### 非小细胞肺癌EGFR突变与脑转移的关系

Relationship Between EGFR Mutation and Brain Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 189–192 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.007>

#### 非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药机制及治疗策略

Mechanism and Strategies on Drug Resistance of Non-small Cell Lung Cancer to EGFR-TKI

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 225–230 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.014>

#### EGFR-TKIs治疗敏感突变肺癌脑转移的研究进展

Research Progress on Brain Metastases to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 698–700 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0240>



杂志官网



微信公众号

# 第三代TKIs在EGFR突变非小细胞肺癌中的应用

许雯雯<sup>1,2</sup>, 朱宇熹<sup>1,2</sup>

Application of Third-generation TKIs in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer

XU Wenwen<sup>1,2</sup>, ZHU Yuxi<sup>1,2</sup>

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Oncology, Jinshan Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding Author: ZHU Yuxi, E-mail: zhuyuxi@hospital.cqmu.edu.cn

**Abstract:** The individualization of cancer treatment has brought about revolution in clinical practice. In recent years, EGFR-TKI has shown good anti-tumor activity in non-small cell lung cancer with EGFR positive mutation. Compared with the first-generation EGFR-TKI, the third-generation EGFR-TKI significantly increased the effective rate, progression-free survival and overall survival of advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation, especially the brain metastases. And the third-generation EGFR-TKI also showed the benefits of disease-free survival as the post-operative adjuvant therapy for operable EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Moreover, the third-generation EGFR-TKI in combination with radiotherapy showed obvious advantages in the treatment of locally advanced and advanced oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer.

**Key words:** Osimertinib; Almonertinib; Furmonertinib; EGFR mutation; Non-small cell lung cancer

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

**摘要:** 肿瘤治疗的个体化带来了临床实践变革。近年来,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)对EGFR阳性突变的非小细胞肺癌显示出良好的抗肿瘤活性。第三代EGFR-TKIs相对于一代EGFR-TKI,显著提高了EGFR突变晚期非小细胞肺癌治疗的有效率、无进展生存期及总生存期,且对脑转移病灶有良好的疗效,对可手术的EGFR突变非小细胞肺癌术后辅助治疗也体现了无病生存获益,在联合放疗应用于局部晚期及晚期寡转移EGFR突变非小细胞肺癌中优势明显。

**关键词:** 奥希替尼;阿美替尼;伏美替尼;EGFR突变;非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

铂类药物为主的化疗治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的有效率仅20%左右,患者的中位总生存期也仅为7~10月。伴随着EGFR突变的发现,受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的靶向精准治疗逐渐

成为研究热点。NSCLC中总人群EGFR突变率为10%~28%,而亚洲人群EGFR突变率可达50%。一代EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼)与二代EGFR-TKI(阿法替尼、达克替尼)无进展生存期长达9~14月,然后出现耐药与疾病进展,50%~60%为EGFR的20外显子T790M阳性突变耐药,且T790M的继发突变率远远超过其0.5%~1%的原发突变率<sup>[1-2]</sup>。在我国陆续上市的三代EGFR-TKIs,包括奥希替尼、阿美替尼及伏美替尼,均为高选择性、不可逆的靶向药物。三代EGFR-TKIs对EGFR敏感性突变和T790M耐药突变同时具有高效选择性,因此在临床上可用于EGFR敏感突变的NSCLC一线治疗,也可用于继发T790M耐药突变的治疗。本文拟对三代TKIs治疗EGFR突变及T790M耐药突变的作用机制、临床研究以及真实世界数据进行简要综述。

收稿日期: 2021-06-30; 修回日期: 2021-08-26

作者单位: 1. 400042 重庆, 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科; 2. 400042 重庆, 重庆医科大学附属第一医院金山医院肿瘤科

通信作者: 朱宇熹(1973-), 男, 博士, 主任医师, 副教授, 主要从事胸部、头颈部及妇科肿瘤的放化疗和生物治疗研究, E-mail: zhuyuxi@hospital.cqmu.edu.cn

作者简介: 许雯雯(1997-), 女, 硕士在读, 主要从事胸部肿瘤临床诊疗工作

## 1 三代TKIs治疗EGFR突变及T790M耐药突变的作用机制

EGFR是跨膜受体ErbB家族成员之一，当配体与受体结合后，EGFR发生自身磷酸化，激活下游多种信号转导通路，最终导致细胞增殖。一代/二代EGFR-TKI通过与ATP竞争性结合EGFR酪氨酸激酶位点，阻断信号向胞内的传递，抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡。经过一代/二代EGFR-TKI治疗进展的NSCLC患者中，超过50%发生T790M耐药突变。T790M突变是发生在EGFR基因上的二次突变，空间位阻效应造成酪氨酸激酶与EGFR-TKI的结合困难。同时在L858R/T790M双重突变中，EGFR对ATP的亲合力显著增强，可逆性EGFR-TKI抑制效价降低而耐药。三代TKIs均具不可逆性，通过与EGFR催化域ATP结合位点边缘的CYS-797共价结合，从而克服T790M突变空间位阻的影响以及与ATP竞争结合的两个局限，最终实现对EGFR敏感度突变和T790M突变的高效选择。

## 2 三代TKIs的临床应用

### 2.1 三代TKIs在晚期非小细胞肺癌的疗效

2.1.1 二线及以上治疗 AURA2及AURA-extension两项II期临床研究和AURA3<sup>[3]</sup>III期临床试验展现了奥希替尼的良好疗效。AURA3对比了二线奥希替尼与铂类联合培美曲塞双药化疗治疗携带EGFR T790M阳性突变的局部晚期或转移性NSCLC。结果显示，与化疗组相比，奥希替尼组的客观缓解率（objective response rate, ORR）显著提高（71% vs. 31%,  $P<0.001$ ），同时显示出较好的无进展生存获益（中位无进展生存期（median progression free survival, mPFS）：10.1月 vs. 4.4月,  $P<0.001$ ）。但由于化疗进展后交叉奥希替尼治疗的原因，奥希替尼PFS获益并未能在数据上转化为总生存获益（中位总生存期（median overall survival, mOS）：26.8月 vs. 22.5月,  $P=0.277$ ）<sup>[4]</sup>。

II期APOLLO研究显示在EGFR T790M阳性的晚期NSCLC中国人群中，阿美替尼的ORR和疾病控制率（disease control rate, DCR）分别为68.9%和93.4%，同时其mPFS达12.3月，成为首个二线无进展生存突破1年的三代TKI。近期伏美替尼的IIb期临床研究<sup>[5]</sup>数据揭晓，同样对于EGFR T790M阳性晚期NSCLC的中国人群，ORR和DCR分别高达74%和94%，mPFS为9.6月。三种三代TKIs均体现了对T790M突变耐药的优势，阿美替尼及伏美替尼更加侧重中国人群，颇具前景。

2.1.2 一线治疗 奥希替尼在EGFR突变晚期NSCLC后线治疗的良好疗效促进了一线治疗的研究，见表1。FLAURA研究<sup>[6]</sup>是一项双盲、随机对照的III期试验，研究对于EGFR突变阳性的局部晚期和晚期NSCLC患者，奥希替尼与一代EGFR-TKI（吉非替尼或厄洛替尼）一线治疗的临床疗效差异。结果奥希替尼的ORR并无显著提高（80% vs. 76%,  $P=0.24$ ），但其DCR达97%，优于一代EGFR-TKI组的92%（ $P=0.01$ ）。同时奥希替尼组mPFS为18.9月，标准EGFR-TKI组为10.2月（ $P<0.001$ ）。总生存期分析显示奥希替尼组和对照组的mOS分别为38.6月和31.8月（ $P=0.046$ ）<sup>[7]</sup>。研究结果提示奥希替尼较一代EGFR-TKI明显延长了PFS和OS。因此，2020年中国临床肿瘤学会（CSCO）指南将奥希替尼应用于EGFR突变晚期NSCLC的一线治疗推荐级别上调为I级。阿美替尼对比吉非替尼应用于EGFR突变晚期NSCLC患者一线治疗的III期AENEAS研究于2021年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会公布初步结果，阿美替尼组mPFS较吉非替尼组差异显著（19.3月 vs. 9.9月,  $P<0.0001$ ），因此总生存备受瞩目。伏美替尼的一线应用目前处于III期研究阶段，一线获益尚待研究结果论证。

2.1.3 一线及二线治疗对比 三代TKI奥希替尼在一线及二线治疗均被推荐，但从前述研究数据看，疗效间存在差异。为进一步明确差异，Yi等的一项meta分析<sup>[8]</sup>显示奥希替尼在一线治疗中，其ORR和DCR均优于后线治疗（ORR: 79% vs. 58%; DCR: 97% vs. 80%）。奥希替尼一线治疗mPFS同样具有优势（19.17月 vs. 10.58月）。同时一线治疗1年PFS率达64%，而后线治疗仅32%。此疗效差异为EGFR-TKI治疗带来挑战，是先一线一代或二代TKI治疗发生T790M耐药后序贯奥希替尼，还是直接奥希替尼一线治疗，仍然缺乏“头对头”疗效评价，亟待更多临床研究提供依据<sup>[9-10]</sup>。

### 2.2 三代TKIs对晚期非小细胞肺癌中枢神经系统转移病变的疗效

三代TKIs在动物实验中证实具有较好的血脑屏障扩散能力，提示在EGFR突变NSCLC脑转移的治疗中有巨大的潜力。AURA3试验<sup>[11]</sup>中对于中枢神经系统（central nervous system, CNS）转移病灶，奥希替尼组与双药化疗组的ORR分别为40%和17%（ $P=0.014$ ），奥希替尼组mPFS成倍增加（11.7月 vs. 5.6月,  $P=0.004$ ）。尤其对于影像学可测量的CNS转移病灶（CNS evaluable-for-response,



表1 三代TKIs应用于晚期非小细胞肺癌的相关研究 (疗效)

Table 1 Studies about third-generation TKIs on NSCLC (efficacy)

Study (year)	Design	Applica-tion	Population	Treatments		Outcomes			
				Trail group	Control group	ORR	DCR	mPFS	mOS
AURA-extension (2017)	Phase 2, single arm	≥2 lines	201(EGFR+ T790M+ stage IV)	Osimertinib: 80mg, qd	-	62%	90%	-	-
AURA2 (2016)	Phase 2, single arm	≥2 lines	210(EGFR+ T790M+ stage III B/IV)	Osimertinib: 80mg, qd	-	70%	92%	-	-
AURA3 (2016/2020)	Phase 3, RCT	Line 2	419(EGFR+ T790M+ stage IV)	Osimertinib: 80mg, qd	Pemetrexed plus carboplatin/ cisplatin	71% vs. 31%	-	10.1 vs. 4.4 months HR=0.30 (95%CI: 0.23-0.41) P<0.001	26.8 vs. 22.5 months HR=0.87 (95%CI: 0.67-1.12) P=0.277
APLLO (2020)	Phase 2, single arm	≥2 lines	244(EGFR+ T790M+ stage IV)	Almonertinib: 110mg, qd	-	68.9%	93.4%	12.3 months	-
NCT 03452592 (2021)	Phase 2, single arm	≥2 lines	220(EGFR+ T790M+ stage IV)	Furmonertinib: 80mg, qd	-	74%	94%	9.6 months	-
FLAURA (2017/2019)	Phase 3, RCT	Line 1	556(EGFR+ stage IV)	Osimertinib: 80mg, qd	Gefitinib: 250mg qd/ Erlotinib: 150mg, qd	80% vs. 76% OR=1.27 (95%CI: 0.85-1.90) P=0.24	97% vs. 92% OR=2.78 (95%CI: 1.25-6.78) P=0.01	18.9 vs. 10.2 months HR=0.46 (95%CI: 0.37-0.57) P<0.001	38.6 vs. 31.8 months HR=0.80 (95.05%CI: 0.64-1.00), P=0.046
AENEAS (2021)	Phase 3, RCT	Line 1	429(EGFR+ stage IV)	Almonertinib: 110mg, qd	Gefitinib: 250mg, qd	-	-	19.3 vs. 9.9 months HR=0.46 (95%CI: 0.36-0.60), P<0.0001	-

Notes: ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; -: no data recorded.

cEFR)，奥希替尼的ORR有显著优势（70% vs. 31%， $P=0.015$ ）。FLAURA试验的CNS疗效分析中<sup>[12]</sup>，在观察截止时奥希替尼组的mPFS虽未达到，但已展现出对比一代EGFR-TKI组的明显优势（13.9月 vs. NR（未达到）， $P=0.014$ ）。为进一步提高奥希替尼疗效，Yu等<sup>[13]</sup>研究了奥希替尼联合贝伐珠单抗在合并EGFR突变的转移性肺癌中的疗效，其中对于可测量CNS病灶的有效率为100%，但FLUARA研究奥希替尼单药对CNS可测量病灶的有效率也高达91%<sup>[12]</sup>，因此联合奥希替尼的方案能否展现显著优势目前尚难以定论。APOLLO试验中，阿美替尼二线治疗的ORR为61.5%；伏美替尼II b期研究中，对于可测量CNS病灶，伏美替尼的ORR为65.5%，DCR可达100%，三代TKIs均展现了良好的CNS转移控制能力。

### 2.3 三代TKIs在早期和局部晚期EGFR突变NSCLC中的应用

ADAURA试验<sup>[14-15]</sup>是一项III期双盲全球性临床试验，主要研究奥希替尼作为早期和局部晚期EGFR突变NSCLC完全手术切除后的辅助治

疗疗效。在II~III期患者中，奥希替尼组的2年DFS显著高于安慰剂组（90% vs. 44%， $HR=0.17$ ； $P<0.001$ ），降低了高达83%的疾病复发或死亡风险。奥希替尼用于早期和局部晚期EGFR突变NSCLC术后辅助治疗有DFS优势，显著降低了疾病复发风险，提高了无病生存率，但能否最终转化为总生存优势还有待观察。阿美替尼及伏美替尼应用于可切除早期及局部晚期EGFR突变NSCLC辅助治疗的数项临床研究正在进行。总的来说，三代TKIs辅助靶向治疗对比化疗能否提高DFS和OS有待进一步数据分析。

### 2.4 三代TKIs联合放疗

对于不可手术的III期NSCLC，根治性同步放疗后度伐利尤单抗巩固治疗对EGFR突变患者获益较差。在局部晚期及晚期NSCLC中，EGFR-TKI联合放疗可能进一步提高EGFR突变患者的疗效。2020年美国临床肿瘤学会（ASCO）会议报道了一项中国多中心、回顾性研究，放疗联合EGFR-TKI治疗局部晚期NSCLC的PFS（21.6月）和OS（67.4月）均有较大获益。目前，LAURA试验正在探索

根治性放化疗后序贯奥希替尼维持治疗对不可切除EGFR突变局部晚期NSCLC患者的治疗价值<sup>[16]</sup>。放疗在寡转移NSCLC的治疗中占据重要地位,对于EGFR突变阳性的此类患者,EGFR-TKI联合放疗有望进一步提高疗效和生存。2020年ASCO会议公布了中国临床Ⅲ期SINDAS研究数据,一线EGFR-TKI联合放疗对比单独EGFR-TKI治疗能显著延长寡转移患者PFS(20.2月 vs. 12.5月,  $P<0.001$ )和OS(25.5月 vs. 17.4月,  $P<0.001$ )。但用于研究的EGFR-TKI多局限于一代和(或)二代,三代TKIs联合放疗的研究还在开展中,有研究<sup>[17]</sup>显示奥希替尼治疗后寡转移耐药,不停药联合转移部位姑息放疗有改善生存的趋势,对比未接受放疗的患者再次出现疾病进展的时间为15.5月 vs. 8.2月,  $P=0.05$ 。另一项研究<sup>[18]</sup>表明奥希替尼耐药进展后,接受立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)的寡转移患者对比无法放疗的患者有更长的mPFS(17.2月 vs. 11.3月,  $P=0.002$ )。值得注意的是,在所有进展患者中,寡进展的发生率高达70%,意味着奥希替尼耐药后有很大机会接受SBRT并从中得到生存获益。胸部放疗相关放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)和EGFR-TKI肺毒性是限制两者联合应用的重要原因。朱慧教授团队<sup>[19]</sup>首次揭示了胸部放疗同步奥希替尼靶向治疗极高的RP发生率,入组的全部11名患者均出现了不同程度的RP,其中二级及以上RP发生率达63.6%,潜在的安全风险值得高度警惕。阿美替尼应用于经含铂根治性放化疗后EGFR突变NSCLC尚处于临床招募阶段,能否进一步提高局部晚期NSCLC的疗效并降低肺毒性备受瞩目。

### 2.5 三代TKIs的突变亚型疗效差异

在EGFR突变中,19位外显子缺失(19缺失)和21位L858R点突变(21点突变)是最常见的突变类型,占有所有突变的90%。在FLAURA试验中奥希替尼组与对照组19缺失和21点突变PFS的HR分别为0.43和0.51,OS的HR分别为0.68和1.00;AURA3试验中,奥希替尼组和双药化疗组19缺失和21点突变PFS的HR分别为0.34和0.46,结果与FLUARA试验相一致,提示19缺失对奥希替尼获益更多,也证明了19缺失和21点突变是两种不同的疾病。与奥希替尼结果相似,APOLLO研究亚组分析中,阿美替尼在19缺失和21点突变的ORR分别为72.3%和62.4%,三代TKIs表现出对于19缺失更强的治疗作用。此外,有研究证实,在NSCLC软脑膜转移患者中,脑脊液EGFR突变

分型不同,奥希替尼同样具有疗效差异<sup>[20]</sup>。19缺失组显示出较21点突变组更长的中位颅内PFS(intracranial PFS, iPFS),分别为11.9月和2.8月。值得关注的是,脑脊液T790M阳性组的中位iPFS(15.6月 vs. 7.0月,  $P=0.04$ )及中位总PFS(12.5月 vs. 5.8月,  $P=0.04$ )均较T790M阴性组有显著优势,但血浆T790M阳性组与阴性组无iPFS和总PFS的差异,因此,脑脊液基因检测对于软脑膜转移NSCLC可能有更强的疗效预测价值。

### 2.6 三代TKIs的安全性

AURA-extension<sup>[21]</sup>和AURA2均报道了奥希替尼治疗晚期NSCLC最常见不良反应为:腹泻、皮疹、甲沟炎和皮肤干燥,见表2。奥希替尼在AURA3研究和FLUARA研究中的三级以上不良反应发生率均显著低于对照组。阿美替尼在APOLLO研究和AENEAS研究中常见不良反应主要为皮疹、腹泻、瘙痒和ALT/AST升高等。伏美替尼Ⅱb期研究中,三级以上不良反应发生率26%。三代TKIs总体呈现出较好的耐受性和安全性。EGFR-TKI肺毒性是临床重点关注的相关不良反应之一,多项荟萃分析显示一代/二代EGFR-TKI的间质性肺病总体发生率在1.2%~1.6%,3级以上不良反应发生率虽低于1%,但病死率高达22.8%。APOLLO研究中阿美替尼未出现相关间质性肺病,但见个案报道<sup>[22]</sup>;AURA系列研究及FLUARA研究显示奥希替尼的间质性肺病发生率在2%~4%,较一代和(或)二代TKI稍高,虽然未出现致命的不良反应,但三代TKIs所致的肺损伤仍是临床应用中不容忽视的潜在风险之一<sup>[23]</sup>。

### 2.7 三代TKIs应用于晚期NSCLC的真实世界数据观察

Gio Tag<sup>[24-25]</sup>是一项回顾性、观察性的非盲真实世界研究,结果显示EGFR T790M突变NSCLC一线阿法替尼序贯奥希替尼中位治疗时间为27.6月,mOS达41.3月,2年总生存率为80%,且19缺失组较21点突变组及亚洲患者组较非亚洲患者组均具有显著优势,中位治疗时间分别为:29.9月 vs. 18.8月和46.7月 vs. 26.7月。ASTRIS<sup>[26]</sup>是一项超过3 000名患者的全球性真实世界研究,在EGFRm+T790M突变患者中,57.1%对奥希替尼有治疗反应,mPFS为11.1月。Mu等<sup>[27]</sup>的一项回顾性的国内真实世界数据显示,奥希替尼应用于经治EGFRm+T790M突变NSCLC患者的ORR为47.3%,DCR为90.1%,总体人群mPFS为8.6月,同样19缺失组较21点突变组有更长的mPFS(17.9月 vs. 7.3月,

表2 三代TKIs应用于晚期非小细胞肺癌的不良反应相关研究

Table 2 Studies about third-generation TKIs on NSCLC adverse events

Study (year)	Treatments		Common adverse events					≥ grade 3 adverse events
	Trail group	Control group	Diarrhea	Rash	Paronychia	Dry skin	Interstitial lung disease	
AURA-extension (2017)	Osimertinib: 80mg, qd	-	43%(<1%)	40%(<1%)	31%(0)	31%(0)	4%(-)	-
AURA2 (2016)	Osimertinib: 80mg, qd	-	34%(<1%)	41%(1%)	26%(0)	-	2%(1%)	-
AURA3 (2020)	Osimertinib: 80mg, qd	Pemetrexed plus carboplatin/cisplatin	44%(1%) vs. 11%(1%)	38%(1%) vs. 7%(0)	26%(0) vs. 1%(0)	25%(0) vs. 5%(0)	2%(0) vs. 2%(1%)	9% vs. 34%
APOLLO (2020)	Almonertinib: 110mg, qd	-	9.4%(0.4%)	13.3%(0)	-	-	0(0)	20.9%
NCT 03452592 (2021)	Furmonertinib: 80mg, qd	-	5%(0)	7%(0)	-	-	-	26%
FLAURA (2019)	Osimertinib: 80mg, qd	Gefitinib: 250mg, qd/erlotinib: 150mg, qd	60%(3%) vs. 58%(3%)	59%(1%) vs. 79%(7%)	39%(1%) vs. 34%(1%)	38%(<1%) vs. 37%(1%)	2% vs. 1%	42% vs. 47%

Notes: the numbers in brackets represented the incidence of ≥ grade 3 common adverse events. -: no data recorded.

P<0.001)。奥希替尼在真实世界数据中表现出疗效优势，尤其19缺失突变患者对奥希替尼有更优异的疗效反应，但目前数据仅局限于晚期后线治疗，一线治疗仍待进一步探究。伴随阿美替尼及伏美替尼临床应用的推进，真实世界疗效将逐步揭晓。

### 2.8 三代TKIs耐药及耐药后策略

三代TKIs耐药机制可分为EGFR依赖型和EGFR非依赖型<sup>[28-29]</sup>。约10%~25%的耐药突变发生在EGFR基因，EGFR 20外显子T790M丢失、C797S突变为最常见的EGFR依赖型突变。EGFR非依赖型耐药包括MET基因异常、HER2、NRAS和PI3KCA突变，主要通过激活下游PI3K/AKT和MAPK通路造成耐药。近年来发现的肿瘤小细胞或鳞状细胞转化的EGFR非依赖型耐药，通过回避EGFR抑制而造成快速增殖。奥希替尼一线或后线治疗及EGFR突变亚型均影响其分子学耐药模式<sup>[30]</sup>。针对三代TKIs治疗后耐药，多种治疗选择仍在探索，包括靶向特定突变的药物（如MET/MEK抑制剂）、EGFR-TKI联合VEGF抑制剂、免疫单药治疗及EGFR-TKI联合免疫治疗<sup>[31]</sup>，但目前疗效及安全性尚缺乏明确临床研究证据支持，化疗仍是耐药后的标准治疗选择。

### 3 结语与展望

综上所述，临床试验及真实世界数据观察均证实了以奥希替尼为主的三代TKIs在EGFR突

变晚期NSCLC治疗中的确切疗效及良好的安全性，尤其在CNS转移和19缺失突变的患者中具有显著优势，同样三代TKIs作为术后辅助治疗表现出优异的DFS获益，同时三代TKIs联合放疗应用于EGFR突变的局部晚期或晚期寡转移的构思开始进入临床探索阶段，初步结果令人期待。但随着三代TKIs在临床的逐步应用，耐药率不断增加，因此，积极寻找三代TKIs耐药机制及后续治疗方案，有助于三代TKIs在临床治疗上的获益最大化。

### 参考文献:

- [1] Li W, Qiu T, Guo L, et al. Primary and acquired EGFR T790M-mutant NSCLC patients identified by routine mutation testing show different characteristics but may both respond to osimertinib treatment[J]. Cancer Lett, 2018, 423: 9-15.
- [2] Wang S, Yan B, Zhang Y, et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation[J]. Int J Cancer, 2019, 144(11): 2880-2886.
- [3] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- [4] Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2020, 31(11): 1536-1544.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Ramalingam SS, 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.
- [8] Yi L, Fan J, Qian R, *et al.* Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 284-294.
- [9] Miyashita Y, Ko R, Shimada N, *et al.* Impact of the generation of EGFR-TKIs administered as prior therapy on the efficacy of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(3): 329-338.
- [10] Zhou Y, Wang B, Qu J, *et al.* Survival outcomes and symptomatic central nervous system (CNS) metastasis in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer without baseline CNS metastasis: Osimertinib vs. first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 178-185.
- [11] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, *et al.* CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26): 2702-2709.
- [12] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, *et al.* CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018; JCO2018783118.
- [13] Yu HA, Schoenfeld AJ, 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.
- [14] Wu YL, Herbst RS, Mann H, *et al.* ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4): e533-e536.
- [15] Wu YL, Tsuboi M, He J, *et al.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- [16] Lu S, Casarini I, Kato T, *et al.* Osimertinib Maintenance After Definitive Chemoradiation in Patients With Unresectable EGFR Mutation Positive Stage III Non-small-cell Lung Cancer: LAURA Trial in Progress[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 371-375.
- [17] Le X, Puri S, Negrao MV, *et al.* Landscape of EGFR-Dependent and -Independent Resistance Mechanisms to Osimertinib and Continuation Therapy Beyond Progression in EGFR-Mutant NSCLC[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6195-6203.
- [18] 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.
- [19] Jia WX, Guo HB, Wang J, *et al.* An especially high rate of radiation pneumonitis observed in patients treated with thoracic radiotherapy and simultaneous osimertinib[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 152: 96-100.
- [20] Zheng MM, Li YS, Tu HY, *et al.* Genotyping of Cerebrospinal Fluid Associated With Osimertinib Response and Resistance for Leptomeningeal Metastases in EGFR-Mutated NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 250-258.
- [21] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, *et al.* Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296.
- [22] Jiang T, Luo Y, Wang B. Almonertinib-induced interstitial lung disease: A case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(3): e24393.
- [23] Mezquita L, Varga A, Planchard D. Safety of osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(12): 1239-1248.
- [24] Yamamoto N, Mera T, Mårten A, *et al.* Observational Study of Sequential Afatinib and Osimertinib in EGFR Mutation-Positive NSCLC: Patients Treated with a 40-mg Starting Dose of Afatinib[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(2): 759-769.
- [25] Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, *et al.* Sequential afatinib and osimertinib in patients with mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(25): 2905-2914.
- [26] Marinis F, Wu YL, de Castro G Jr, *et al.* ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with T790M positive non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(26): 3003-3014.
- [27] Mu Y, Xing P, Hao X, *et al.* Real-World Data Of Osimertinib In Patients With Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9243-9251.
- [28] Lazzari C, Gregorc V, Karachaliou N, *et al.* Mechanisms of resistance to osimertinib[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2851-2858.
- [29] Schmid S, Li JJN, Leighl NB. Mechanisms of osimertinib resistance and emerging treatment options[J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 123-129.
- [30] Zheng Q, Huang Y, Zhao H, *et al.* EGFR mutation genotypes affect efficacy and resistance mechanisms of osimertinib in T790M-positive NSCLC patients[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(3): 471-483.
- [31] Yu D, Zhao W, Vallega KA, *et al.* Managing Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Through Co-Targeting MEK/ERK Signaling[J]. *Lung Cancer*, 2021, 12: 1-10.

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

许雯雯: 论文撰写

朱宇熹: 论文审核