

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.016

· 转化医学 ·

AZD9291 治疗非小细胞肺癌的临床转化研究

Clinical translation research on the treatment of NSCLC using AZD9291

兰敏 综述;刘馨,王熙才 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 云南省肿瘤研究所,云南 昆明 650118)

[摘要] 近年来在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗领域里程碑式的改变是采用 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变阳性的晚期患者。但大部分患者在使用该药治疗 9~11 个月后陆续出现耐药现象。研究发现 EGFR 基因 20 号外显子 T790M 基因突变是导致 EGFR TKI 耐药的最主要因素,因此特异性靶向 T790M 抗药性突变的 EGFR 抑制剂 AZD9291 受到了极大的关注。本文对 AZD9291 治疗非小细胞肺癌的临床转化进行了综述。

[关键词] AZD9291;非小细胞肺癌;耐药

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)03-0305-06

本文中使用的英文缩略语对照表

| | |
|--|---------------------|
| ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1) | ATP 结合蛋白亚家族 1 抗体 |
| Akt (protein kinase B) | 蛋白激酶 B |
| ASCO (American Society of Clinical Oncology) | 美国临床肿瘤学会 |
| AZD9291 (osimetinib) | 奥希替尼 |
| Bcl-xL (BCL2L1) (B-cell lymphomaleuke-2 ligand 1) | B 淋巴细胞瘤白血病-2 配体 1 |
| BM (brain metastasis) | 脑转移 |
| cfDNA (cell free DNA) | 游离 DNA |
| CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) | 常见不良反应事件评价标准 |
| DCR (disease control rate) | 疾病控制率 |
| EGFR TKI (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) | 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 |
| ERK1/2 (extracellular regulated protein kinases) | 细胞外调节蛋白激酶 |
| FDA (Food and Drug Administration) | 食品药品监督管理局 |
| KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene) | 鼠类肉瘤病毒癌基因 |
| MEK (methyl ethyl ketone) | 甲基乙基酮 |
| MET (mesenchymal-epithelial transition factor) | 上皮间质转化因子 |
| NSCLC (non-small cell lung cancer) | 非小细胞肺癌 |
| ORR (overall remission rate) | 总缓解率 |
| PET-CT (positron emission tomography-computed tomography) | 计算机断层扫描 |
| PFS (progression-free survival) | 无进展生存期 |
| RAS-MAPK (rat sarcoma viral oncogene-mitogen-activated protein kinase) | 鼠类肉瘤病毒癌基因-丝裂原活化蛋白激酶 |
| RR (remission rate) | 缓解率 |
| SCLC (small cell lung cancer) | 小细胞肺癌 |

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81460358, 81560380, 81460441); 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2011AA02A111); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资助项目(No. 2013FB165, 2014FB066)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81460358, 81560380, 81460441), the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program)(No. 2011AA02A111), and the Applied and Basic Research Foundation of Yunan Province Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint Special Program (No. 2013FB165, 2014FB066)

[作者简介] 兰敏(1990-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗及抗肿瘤药物基础与临床研究,E-mail:857062582@qq.com

[通信作者] 王熙才(WANG Xicai, corresponding author),博士,教授,主要从事肿瘤分子靶向治疗研究,E-mail:wangxc2005323@126.com

肺癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1], 主要原因是确诊时多数已是中晚期, 失去了手术机会。目前以铂类药物为基础的一线化疗仍是中晚期 NSCLC 的常规治疗方案, 但有效率低于 30%^[2]。于是高选择性的靶向治疗药物 EGFR TKI 便应运而生。第一代 EGFR TKI 吉非替尼、厄洛替尼等初始效果很好, 但大部分 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者在使用 9~11 个月后陆续出现获得性耐药, 研究^[3]发现 EGFR 基因 20 号外显子 T790M 中苏氨酸取代蛋氨酸是导致 EGFR TKI 获得性耐药的最主要因素。第二代 EGFR TKI 阿法替尼等无法克服 T790M 突变且其选择性差, 因此特异性靶向 T790M 抗药性突变的 EGFR TKI AZD9291 便成为研究关注的重点。

1 AZD9291 简介

AZD9291 是一种口服、不可逆的第三代 EGFR TKI, 可选择性抑制 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变。AZD9291 为单苯胺基嘧啶环化合物, 可通过与 EGFR 激酶区 ATP 结合域的半胱氨酸-797 残基不可逆共价结合, 抑制 EGFR 的活性。其还可有效地抑制 PC9(Del19 突变) 和 H3255(L858R 突变) 细胞系中 EGFR 的磷酸化, IC_{50} 平均值为 13~54 nmol/L^[4]。AZD9291 可有效抑制 H1975 细胞株(L858R / T790M 突变) 细胞生长、EGFR 信号转导通路和 EGFR 突变蛋白质消耗。AZD9291 还能诱导细胞凋亡, 抑制 EGFR 下游通路 Akt、Bcl-xL 和 ERK1/2 基因表达, 从而调控细胞周期^[5]。2015 年 11 月 13 日美国食品药品监督管理局(FDA) 率先批准 AZD9291 用于治疗接受 EGFR TKI 治疗后 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC。其克服了第一代 EGFR TKI 耐药和第二代选择性差的缺点, 不可逆地结合突变形式的 EGFR(T790M、L858R 和 Del19 突变)^[6]。研究^[7]发现 AZD9291 可通过抑制下游信号通路(包括 Ras-Raf-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR 和 JAK-STAT3 通路) 活性, 减弱细胞内信号转导级联反应发挥抑制肿瘤细胞增殖和促凋亡的作用。上述信号通路激活会导致细胞内信号持续放大, 诱导肿瘤细胞增殖和逃避凋亡, 因此抑制信号通路的活性已成为抗肿瘤药物研发的新热点。

2 AZD9291 的临床试验研究

2.1 AZD9291 的 I 期临床试验

2014 年 ASCO 报道了第 3 代 EGFR TKI 治疗耐药 NSCLC 患者的临床疗效, AZD9291 治疗 T790 突

变患者的 ORR 和 DCR 分别为 64% 和 96%, 不良反应耐受良好^[8]。Jänne 等^[9]在一项 I 期临床试验中用 AZD9291 治疗 138 例 EGFR T790M 突变阳性患者, 其 RR 为 61% (95% CI: 52% ~ 70%), DCR 为 95% (95% CI: 90% ~ 98%), 平均 PFS 为 9.6 个月; T790M 突变阴性患者的 RR 为 21% (95% CI: 12% ~ 34%), DCR 为 61% (95% CI: 47% ~ 73%), PFS 为 2.8 个月 (95% CI: 2.1 个月 ~ 4.3 个月)。T790M 突变阳性肿瘤中, 在 AZD9291 治疗前使用过 EGFR TKI 和未使用过 EGFR TKI 治疗患者的 ORR 分别为 56% 和 74%; T790M 突变阴性肿瘤中, 使用过 EGFR TKI 和未使用过 EGFR TKI 治疗患者的 ORR 分别为 11% 和 36%。此外, 前期耐受试验证实 AZD9291 的疗效与剂量无明显关系, 但 80 mg/d 时的不良反应最轻。且 32% 患者发生 3 级及以上的不良不良反应。22% 患者发生严重不良反应(例如肺炎、肺栓塞和胸膜积液), 而与治疗剂量相关的严重不良反应仅占 6%, 减少剂量和停药可使不良反应率分别降到 7% 和 6%。该试验还报道了 6 例潜在的肺炎类似反应, 通过停药停止了不良反应。高血糖和校正的 QT 间期延长分别为 6 例和 11 例。283 例患者(剂量递增组 31 例, 扩展组 252 例, 其中 163 名患者 T790M 突变阳性) 的最新研究^[10]结果证实 T790M 突变阳性和阴性患者的 ORR 分别为 59% 和 23%。AZD9291 (80 mg/d) 治疗 T790M 突变阳性患者的 ORR 达到 54%, 中位 PFS 为 13.5 个月。在 AURA 的 I 期临床试验中, AZD9291 (80 mg/d 或 160 mg/d) 治疗扩展组 60 名 EGFR 突变晚期 NSCLC 初治患者(每个剂量组 30 例患者), 截止到 2015 年 8 月, 使用 80 mg/d 和 160 mg/d 剂量患者的 ORR 分别为 67% 和 83%, 中位 PFS 分别为 19.2 个月和 13.8 个月^[11]。此外, 有研究^[12]发现首次选用 AZD9291 治疗可以避免获得性耐药的产生, 因其能高效应对 T790M 突变, 在带有 T790M 突变的 PC9 细胞系中长期使用 AZD9291 治疗也没有发生获得性耐药。以上研究说明 AZD9291 对于 T790M 突变阳性的患者效果显著且剂量为 80 mg/d 时患者耐受性最佳。

2.2 AZD9291 的 II 期临床试验

为进一步研究 AZD9291 的有效性和安全性, YANG 等^[13]进行了 II 期 AURA 扩展临床试验, 结果表明 AZD9291 治疗 T790M 阳性患者的 ORR 为 58%, DCR 为 92%。目前正在进行由 AURA (NCT01802632) 和 AURA2 (NCT 02094261) 组成的 II 期临床试验。AURA (NCT01802632) 系国际多中心临床研究, 共纳入 EGFR 突变阳性及 EGFR TKIs

获得性耐药的 NSCLC 患者 232 例,该研究是目前肺癌样本量最大的 AZD9291 治疗 TKIs 失败患者的 I 期临床试验,可评价疗效的 NSCLC 患者(133 例)的 ORR 为 53%,DCR 为 85%;T790M 阳性患者的 DCR 为 65%;且未观察到剂量限制性毒性,不良反应较轻(CTCAE1/2 级),最常见的不良反应为皮疹、腹泻和瘙痒。AURA2 是 210 名 T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者参与的单臂开放试验,此试验评估 AZD9291(80 mg/d)治疗 T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效和不良反应,初步结果显示其 ORR 为 71%,PFS 为 8.6 个月左右^[14]。II 期临床试验推荐剂量为 80 mg/d,此剂量的皮疹发生率为 27%,腹泻率为 20%(III 级以上为 1%),高血糖发生率为 2%,比已上市的 EGFR TKIs 导致的胃肠道及皮肤毒性更少更轻,因此 FDA 授予 AZD9291“突破性治疗药物”资格^[8]。II 期临床试验通过大量数据进一步证实了 AZD9291(80 mg/d)对 T790M 阳性 NSCLC 患者有较好的客观缓解率和安全性。

2.3 AZD9291 的 III 期临床试验

FL-AURA(NCT02296125)是正在进行的用 AZD9291(80 mg/d)和标准疗法 EGFR TKI(吉非替尼 250 mg/d 或厄洛替尼 150 mg/d)治疗 EGFR 突变患者有效性和安全性的 III 期临床试验。该试验的首要终点是 PFS,次要终点是通过预处理 T790M 突变状态和检测循环肿瘤 DNA 的 EGFR 突变亚型(Del19 或 L858R)评估 PFS。在对照组,当疾病进展时可允许将吉非替尼或者厄洛替尼换成 AZD9291。该试验尚在进行中,FL-AURA 试验是否可以改变 AZD9291 在 EGFR 突变患者中的治疗顺序仍未知^[11]。AURA3(NCT02151981)是一个多中心 III 期临床试验,随机研究口服 AZD9291(80 mg/d)和培美曲塞联合顺铂治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的疗效比较,这些患者用 EGFR TKI 后出现了疾病进展且伴 T790M 突变,研究的主要终点是 PFS。该试验预计招募 410 名患者,允许化疗后出现疾病进展的患者换成 AZD9291。CAURAL(NCT02454933) III 期临床试验随机把 EGFR T790M 突变的晚期肺癌患者(既往接受过第一代或第二代 EGFR TKI 治疗)分为:AZD9291 联合 MEDI4736(一种直接靶向 PD-L1 的单抗)与 AZD9291 单药治疗 2 个小组,主要研究终点是 PFS^[15]。

3 AZD9291 治疗 NSCLC 脑转移(BM)患者

NSCLC 患者累积发生 BM 的概率为 16%~35%,且通常预后不佳^[16-17]。EGFR 突变的 NSCLC

患者发生 BM 的概率为 23.9%^[18]。第一代 EGFR TKI 透过血脑屏障的能力很差^[19],有研究^[20]发现 AZD9291 分布到大脑的剂量大约高出吉非替尼十倍(AZD9291 从大脑到血液后的血药浓度和吉非替尼的比为:10/1)。AZD9291 用于 PC9 小鼠 BM 模型可缩小剂量依赖性肿瘤的大小并且其抗肿瘤作用与总生存期有关。药代动力学数据预测:AZD9291(80 mg/d)足以靶向治疗 BM 和 EGFR 突变的肿瘤患者。Ballard 等^[21]也发现 AZD9291 比吉非替尼、阿法替尼或 CO-1686 更能穿透小鼠血脑屏障,导致肿瘤持续性消退;PET-CT 观察到食蟹猴脑部 AZD9291 的浓度比 CO-1686 和吉非替尼的浓度高。研究^[22]表明 AZD9291(160 mg/d)对有软脑膜疾病的 EGFR 突变阳性和 TKI 耐药患者有一定疗效,影像学评估发现 73% 患者有所改善,第 12 周影像学评估中 6 名患者表现为持续好转,9 名有神经症状的患者中 5 名患者症状缓解。

4 AZD9291 的耐药机制及耐药后的对策

4.1 AZD9291 的耐药机制

首次 AZD9291 人体内 I/II 期 AURA 试验发现平均用药 9.6 个月后出现疾病进展^[9]。用微滴式数字 PCR 检测患者 cDNA 研究^[23-25]确定产生 AZD9291 获得性耐药的三种机制(T790M⁺/C797S⁺,T790M⁺/C797S⁻和 T790M⁻/C797S⁻),最常见的是 EGFR 20 号外显子 EGFR C797S 突变。上述突变阻止药物与 C-797 氨基酸残基的共价结合,使具有与 AZD9291 结构类似的所有 TKIs 耐药。Niederest 等^[25]发现如果在 T790M 突变的野生型细胞中发生了 C797S 突变,细胞将对第三代 TKI 耐药但却对第一代 TKI 敏感。血浆样品显示在用 AZD9291 发生进展的患者中 33% 检测到 T790M 突变,但没有检测到 C797S 突变,这种耐药机制提示第一代药物也许可以恢复其活性。在另外 27% 的患者中 AZD9291 治疗前可在 cDNA 中检测到 T790M 突变但用药后却检测不到^[23]。有研究^[24]发现在前期模型中 L858R/T790M/C797S 突变细胞系对西妥昔单抗部分敏感,但 PC9 细胞系由于胞外区域的二聚体对西妥昔单抗不敏感。以上结果表明 AZD9291 产生获得性耐药的机制是不同的,但主要以 C797S 突变为主,开发出针对 C797S 突变的靶向治疗药物是目前研究的方向。

血浆 DNA 无法检测 AZD9291 获得性耐药非 EGFR 突变的机制。在体外通过 NRAS 突变和 NRAS/KRAS 放大激活 RAS-MAPK 是一种常见的对

AZD9291 产生耐药的机制。MEK 抑制剂(司美替尼)用于 AZD9291 耐药细胞株能延缓耐药的发生。在体外,司美替尼和 AZD9291 联合与 AZD9291 单药治疗相比,前者能延缓 PC9 细胞更晚出现耐药。不管是体外还是体内,在 *EGFR* 突变/*T790M* 突变模式中司美替尼加 AZD9291 的联合治疗方式显著延缓了耐药的产生,其次在 NCI-H1975 (*L858R/T790M*) 细胞和 *EGFR* 突变/*T790M* 突变的转基因小鼠模型中联合用药还可让 AZD9291 耐药的肿瘤缩小^[26]。在肺癌 *EGFR* 突变模型中另一个 MEK 抑制剂(曲美替尼)与 *EGFR* TKI 嘧啶基产生不可逆结合,也阻碍了获得性耐药的进展^[27]。

Planchard 等^[28]发现 HER2 和 MET 扩增也是 AZD9291 在 *EGFR T790M* 突变阳性的 NSCLC 中产生耐药的机制,在产生耐药的同时 *T790M* 突变也消失了。以上结果可为以 HER2 和 MET 为靶点的临床治疗提供理论依据。最近也有报道^[15] *BRAF V600E* 基因突变是产生 AZD9291 获得性耐药的机制之一。HSIAO 等^[29]发现虽然 AZD9291 可以激活 *ABCBI* 基因 ATP 酶的活性,但 *ABCBI* 的过表达不是导致 AZD9291 耐药的主要原因。而且抑制 *ABCBI* 表达能提高药物诱导的细胞凋亡,逆转 *ABCBI* 过表达导致的癌细胞株多耐药表型。此外, AZD9291 与传统抗癌药物的联合治疗可能有利于多药耐药的肿瘤患者。

Ham 等^[30]报道了两例关于 SCLC 转化的临床个案。第 1 例为首次确诊时有 *L858R* 突变的 IV 期肺腺癌 57 岁不吸烟女性,患者在使用了 12 个月的厄洛替尼和 8 个月的顺铂联合培美曲塞后疾病进展,再次活检发现 *T790M* 突变伴 *L858R* 突变。于是改用 AZD9291(160 mg/d),患者肺上的病灶持续缩小 14 个月后疾病出现快速进展,再次病检提示 SCLC,且 *L858R* 突变仍在但 *T790M* 突变消失。用依托泊苷和卡铂联合化疗两周后,CT 显示患者胸部肿瘤明显缩小且其症状也明显改善。第 2 例为一位肺腺癌术后 2 年复发肺转移的 58 岁不吸烟女性,基因检测为 *EGFR* 野生型。阿法替尼治疗 9 个月后调整为二线药物厄洛替尼治疗 24 个月后出现 PD,再次病检提示 *Del19* 突变和 *T790M* 突变,改用 AZD9291(80 mg/d)治疗 18 个月后出现 PD。再次病检提示 SCLC,且 *Del19* 突变仍在但 *T790M* 突变消失。患者用依托泊苷和卡铂联合化疗疗效评价为 PR。上述 2 例患者是首次报道的 AZD9291 治疗后发生小细胞肺癌转化的个案。所以在临床上用 AZD9291 的患者若疾病发生快速进展有必要再次病检,且联合

化疗效果显著。Erca 等^[24]发现 *L718Q* 突变也是 AZD9291 耐药的机制之一。Bersanelli 等^[31]首次报道了 1 例用 AZD9291 后产生 *L718Q* 突变的 71 岁晚期肺腺癌伴 *EGFR L858R/T790M* 突变的女性患者。

4.2 联合用药对 AZD9291 耐药的影响

AZD9291 的多种耐药机制提示联合治疗也许可以抑制或延缓耐药的出现。AZD9291 分别与 PD-L1 单抗(MEDI4736)、MET 抑制剂(沃利替尼, AZD6094)、MEK 抑制剂(司美替尼)其中一种联合治疗有 *EGFR* 和 *T790M* 突变的晚期 NSCLC 患者。该试验的初步结果如下:42 名(MEDI4736 14 名、沃利替尼 7 名、司美替尼 21 名)患者出现了潜在协同效应且只有轻/中度不良反应^[15]。虽然阿法替尼联合西妥昔单抗(A+C)治疗 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者效果显著,但 44% 发生治疗相关的 3 级不良反应,主要为皮疹和腹泻^[32],限制了其临床适用性。在体外,A+C 同样不能抵抗 AZD9291 耐药细胞株, AZD9291 耐药株对厄洛替尼和阿法替尼产生了交叉耐药,增强了单独对 AZD9291 的耐药。而且无论在体外还是体内 AZD9291 在 *T790M* 突变阳性患者中抑制肿瘤生长比 A+C 更有效。AZD9291 联合西妥昔单抗疗效比 AZD9291 单药治疗更佳。并且在体外 AZD9291 似乎可以克服阿法替尼加西妥昔单抗耐药细胞株的耐药^[33]。以上结果说明在 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者中联合用药的重要性,且需要根据不同的耐药机制调整治疗方案。

4.3 AZD9291 耐药后的治疗方案

AZD9291 产生获得性耐药的机制各异,所以在临床上需因地制宜,根据不同的耐药机制采用不同的治疗方案。临床上出现 AZD9291 耐药后目前有几种治疗方案:(1)换成其他第 3 代 *EGFR* TKI 药物:CO-1686、HM61713、EGF816、ASP8273、WZ24002 等;(2)第四代 *EGFR* TKI:《Nature》首次发表了克服 *C797S* 基因突变的新药:EAI045,一种新型的异位不可逆 *EGFR* TKI。研究称 EAI045 联合西妥昔单抗对于治疗肺癌 *EGFR* 突变的小鼠无论是 *L858R/T790M* 还是 *L858R/T790M/C797S* 基因突变都能使肿瘤缩小,但单独用 EAI045 无效,单独用西妥昔单抗有轻微效果^[34]。(3)联合 PD-1/PD-L1 免疫治疗(MEDI4736);(4)联合 MET 抑制剂:沃利替尼(AZD6094);(5)联合 MEK 抑制剂:司美替尼(AZD6244);(6)化疗和放疗。不管采用以上何种方法抵抗或延缓耐药都要根据患者的自身情况进行个性化治疗。

5 结 语

靶向治疗是目前 NSCLC 治疗的研究热点,靶向药物在临床上带给患者的获益也是有目共睹的。AZD9291 作为第三代 EGFR TKI 的代表已上市,不管是单药还是联合用药都表现出了较好的有效率。随着研究的推进和技术的成熟,相信会有更多关于 AZD9291 的研究成果出来。但目前仍有很多问题尚待解决:(1) AZD9291 具体的作用机制,通过哪些信号通路影响肿瘤的发生、发展、转移、复发,各通路都有哪些关键的基因靶点;(2)各信号通路之间是否有协同或拮抗作用;(3)是否能找到协同或拮抗 AZD9291 疗效的基因靶点;(4)提前运用联合治疗是否能延迟耐药的产生,提前联合治疗是否比序贯治疗有更高的总生存期;(5) AZD9291 与哪些化疗药物联合应用有协同效应,与哪些药物联合应用有拮抗作用;(6)是否可以找到有效的预防或处理不良反应的方法;(7)目前 EAI045 仍处于实验研究阶段,其临床疗效和副作用仍有待研究,是否能研发出比 EAI045 疗效更好,不良作用更少,性价比更高的靶向治疗药物;(8)需进一步做相关后续试验,若 EAI045 出现耐药后如何应对,是否能找出再次耐药的基因靶点等等,这些都是亟待解决的问题。我们目前只能根据基因检测结果被动调整治疗方案,却无法从根源上制止基因的突变或者说无法抑制靶向药物耐药性的产生。所以需要更宽广更深入的实验研究以发现 NSCLC 患者中更多的转移复发机制、突变机制、致癌基因和抑癌基因等,并由此研发出更有针对性、更有效、更安全的分子靶向治疗药物。

[参 考 文 献]

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[2] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, VON PAWEL J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

[3] REGUART N, REMON J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(8): 1245-1257. DOI: 10.2217/fon.15.15.

[4] CROSS D A, ASHTON S E, GHIORGHIU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046-1061. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0337.

[5] KU B M, BAE Y H, KOH J, et al. AZD9291 overcomes T790M-mediated resistance through degradation of EGFR (L858R/T790M) in non-small cell lung cancer cells [J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(4): 407-415. DOI: 10.1007/s10637-016-0350-y.

[6] ASTRAZENECA I N C. TAGRISSO®: US prescribing information [EB/OL]. 2015, [2016-08-01]. <http://www.accessdata.fda.gov>.

[7] SHIEN K, YAMAMOTO H, SOH J, et al. Drug resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-small cell lung cancer [J]. *Acta Med Okayama*, 2014, 68(4): 191-200. PMID: 25145405.

[8] JIANG T, ZHOU C. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(6): 370-372. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.02.

[9] JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817.

[10] JÄNNE P A, AHN M, KIM D W, et al. LBA3: a Phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC—updated progression free survival and duration of response data [J/OL]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 1): i60 [2016-07-16]. <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv128.05>. DOI: 10.1093/annonc/mdv128.05.

[11] RAMALINGAM S S, YANG J C, LEE C K, et al. AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC [C/OL]. AURA first-line cohort. The 16th World Conference on Lung Cancer, 2015, [2016-08-01]. <http://www.biovip.com/mednews/201509/31031.shtml>.

[12] EBERLEIN C A, STETSON D, MARKOVETS A A, et al. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in pre-clinical models [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12): 2489-2500. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3167.

[13] YANG J C, RAMALINGAM S S, JÄNNE P A, et al. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S152-S153. DOI: 10.1016/S1556-0864(16)30325-2.

[14] MITSUDOMI T, TSAI C H, SHEPEHERD F, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 Phase II study [abstract no. MINI 16.08] [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9 Suppl 2): S320.

[15] REMON J, PLANCHARD D. AZD991 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(22): 3069-3081. DOI: 10.2217/fon.15.250.

[16] SCHOUTEN L J, RUTTEN J, HUVENEERS H A, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(10): 2698-2705. PMID: 12173339.

[17] MUJUMDAR A, AUSTIN J H M, MALHOTRA R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell

- lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases[J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 882-888. DOI: 10.1148/radiol.2423051707.
- [18] RANGACHARI D, YAMAGUCHI N, VANDERLAAN P A, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 108-111. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020.
- [19] JAMAL-HANJANI M, SPICER J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4): 938-944. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2529.
- [20] KIM D, YANG J, CROSS D, et al. Preclinical evidence and clinical cases of AZD9291 activity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases (BM) [J/OL]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (Suppl. 4): iv146-iv164. DOI: 10.1093/annonc/mdu331.16.
- [21] BALLARD P, YATES J W, YANG Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5130-5140. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
- [22] GREIG S L. Osimertinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(2): 263-273. DOI: 10.1007/s40265-015-0533-4.
- [23] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560-562. DOI: 10.1038/nm.3854.
- [24] ERCAN D, CHOI H G, YUN C H, et al. EGFR mutations and resistance to Irreversible pyrimidine based EGFR inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3913-3923. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2789.
- [25] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560.
- [26] EBERLEIN C A, STETSON D, MARKOVETS A A, et al. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in pre-clinical models[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12): 2489-2500. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3167.
- [27] TRICKER E M, XU C, UDDIN S, et al. Combined EGFR/MEK inhibition prevents the emergence of resistance in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 960-971. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0063.
- [28] PLANCHARD D, LORIOT Y, ANDRÉ F, et al. EGFR independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2073-2078. DOI: 10.1093/annonc/mdv319(2015).
- [29] HSIAO S H, LU Y J, LI Y Q, et al. Osimertinib (AZD9291) attenuates the function of multidrug resistance-linked ATP-binding cassette transporter ABCB1 in vitro[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(6): 2117-2125. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00249.
- [30] HAM J S, KIM S, KIM H K, et al. Two cases of small cell lung cancer transformation from EGFR mutant adenocarcinoma during AZD9291 treatment[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): e1-4 [2016-08-01]. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)00022-2/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(15)00022-2/pdf). DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.013.
- [31] BERSANELLI M, MINARI R, BORDI P, et al. L718Q mutation as new mechanism of acquired resistance to AZD9291 in EGFR-mutated NSCLC [J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, e121-e123 [2016-08-01]. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30494-4/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30494-4/pdf). DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.019.
- [32] JANJIGIAN Y Y, SMIT E F, Groen H J, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1036-1045. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326.
- [33] MEADOR C B, JIN H, de STANCHINA E, et al. Optimizing the sequence of anti-EGFR targeted therapy in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 542-552. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0723.
- [34] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129-132. DOI: 10.1038/nature17960.
- [收稿日期] 2016 - 08 - 01 [修回日期] 2016 - 12 - 24
[本文编辑] 宋关鸿

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》，本刊对论文中有关实验动物的描述，要求写清楚以下事项：(1)品种、品系及亚系的确切名称；(2)遗传背景或其来源；(3)微生物检测状况；(4)性别、年龄、体质量；(5)质量等级及合格证书编号；(6)饲养环境和实验环境；(7)健康状况；(8)对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级：一级为普通级；二级为清洁级；三级为无特定病原体 (SPF) 级；四级为无菌级 (包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。 (本刊编辑部)