

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.025

奥西替尼治疗晚期非小细胞肺癌的耐药机制及其治疗策略^{*}高睿群,邓 莹[△]综述,关 明 审校
复旦大学附属华山医院检验科,上海 200040

摘 要:奥西替尼作为第 3 代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的重要代表,是 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的标准一线治疗药物,但奥西替尼耐药日益成为临床治疗的一大难题。该文从机制层面出发,详细阐述了奥西替尼的获得性耐药机制,包括经典的 EGFR 依赖性和非依赖性耐药机制、一些新型耐药机制以及原发性耐药机制,并介绍了相应的治疗或潜在治疗方案。此外,该文总结了针对奥西替尼耐药的几大热门研究方向,如奥西替尼联合疗法、第 4 代 EGFR-TKIs 等,为未来研究提供一定思路。目前,对于奥西替尼治疗晚期 NSCLC 患者耐药机制的研究还存在很多空白;同时,一些新兴药物和治疗策略的安全性和有效性还未被充分证明。不过,这些不足有望在未来得到进一步改善,以全面克服奥西替尼耐药难题,使更多患者受益。

关键词:奥西替尼; 表皮生长因子受体; 非小细胞肺癌; 耐药机制; 治疗

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2291-09

**Resistance mechanisms of osimertinib in treating advanced
non-small cell lung cancer and its therapeutic strategies^{*}**

GAO Ruiqun, DENG Xuan[△], GUAN Ming

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Huashan Hospital, Fudan
University, Shanghai 200040, China

Abstract: Osimertinib, an important representative of third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), serves as the standard first-line therapeutic drug for the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. However, osimertinib resistance has increasingly become a major problem in clinical treatment. This article, starting from the mechanism level, elaborates in detail the acquired resistance mechanism of osimertinib, including the classic EGFR-dependent and non-dependent drug resistance mechanisms, some novel drug resistance mechanisms and primary drug resistance mechanisms, and introducing the corresponding treatments or potential treatment regimens. Additionally, this article summarizes several hot topic research directions for osimertinib resistance, such as osimertinib combination therapy and fourth-generation EGFR-TKIs, etc., and offers a certain thinking for future studies. At present, there are still many gaps in the research on the drug resistance mechanism of osimertinib in the treatment of advanced NSCLC patients; meanwhile the safety and efficacy of some emerging drugs and treatment strategies have not been fully demonstrated. However, these deficiencies are expected to be further improved in the future to comprehensively overcome the problem of osimertinib resistance and benefit more patients.

Key words: osimertinib; epidermal growth factor receptor; non-small cell lung cancer; resistance mechanism; treatment

肺癌又称为原发性支气管肺癌,是肺部最常见的恶性肿瘤,它起源于气管、支气管黏膜或腺体,是病死率最高的癌症。非小细胞肺癌(NSCLC)包括腺癌和鳞状细胞癌(SCC),是肺癌最常见的组织学亚型,约占所有肺癌的 85%^[1]。对于早期 NSCLC 患者,外科手术根治性切除是标准治疗方法,而对于不适宜手术的晚期 NSCLC 患者,常采用新型辅助治疗方式,包括化疗、分子靶向治疗及免疫疗法等^[2]。

在 NSCLC 中,表皮生长因子受体(EGFR)基因是最常见的驱动基因之一,其在东亚人群的突变率为 30%~50%,在亚洲非吸烟、患腺癌的年轻女性中突变率为 40%~50%^[3]。该基因编码的 EGFR 酪氨酸激酶广泛表达于正常组织,并参与细胞的增殖、迁移与存活。影响 EGFR 酪氨酸激酶结构域的激活突变主要发生在胞内段编码结构域(外显子 18~21),包括 19 外显子缺失(ex19d)和 21 外显子 L858R 突变^[4]。

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82372336)。

[△] 通信作者, E-mail: dengxuan@huashan.org.cn。

激活突变导致 EGFR 不依赖配体而进行下游信号传导,从而促进癌细胞生长。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)通过在 EGFR 的胞外配体结合域与三磷酸腺苷(ATP)或底物竞争性结合该位点,从而阻断 EGFR 内部酪氨酸残基的自我磷酸化过程及其酪氨酸激酶活性,进而抑制 EGFR 形成同源二聚体或与 ERBB3 构成异源二聚体。这种抑制作用减少了 EGFR 的激活,对 EGFR 突变 NSCLC 患者的生存状况和临床转归展现出显著的改善效果。据此,EGFR-TKIs 成为 EGFR 致敏突变 NSCLC 患者的标准一线治疗药物^[5]。

迄今为止,美国食品药品监督管理局已经核准了 3 代 EGFR-TKIs 应用于携带 EGFR 突变 NSCLC 患者的治疗,为患者提供了新的选择和希望。可是,大量患者在接受第 1 代和第 2 代药物治疗后出现获得性耐药。最常见的耐药机制是 T790M 突变,通过阻碍酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的结合,使得 50%~70%接受过第 1 代或第 2 代 EGFR-TKIs 治疗的患者产生耐药性^[5]。在此基础上,第 3 代 EGFR-TKIs 应运而生,其重要代表为奥西替尼,不仅展现出了对 EGFR 致敏突变的靶向能力,而且能够精确对应 ATP 结合位点上的第 797 位半胱氨酸,实现与 EGFR 酪氨酸激酶结构域之间不可逆的特异性共价结合^[6],从而解决 T790M 突变引起的耐药。基于 AURA 等一系列临床试验的研究结果,奥西替尼正式具备治疗 EGFR T790M 突变 NSCLC 患者的资格,标志着第 3 代 EGFR-TKIs 的开创性应用^[7]。不仅如此,奥西替尼还展示出了相较于早期 EGFR-TKIs 所不具备的穿透血脑屏障的绝对优势,因此也被用作 EGFR 突变肺癌脑转移患者的标准一线治疗药物^[8]。

然而,接受奥西替尼治疗的患者也可能发生获得性耐药,这主要涉及 EGFR 依赖性和 EGFR 非依赖性耐药机制。此外,部分患者还存在对奥西替尼的原发性耐药。因此,奥西替尼耐药逐渐成为成功治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的巨大威胁。本文回顾了奥西替尼治疗晚期 NSCLC 患者的耐药机制的研究进展,并总结了当前针对各耐药机制的治疗及潜在治疗方向。

1 获得性耐药

获得性耐药是指最初对奥西替尼治疗有反应的 NSCLC 患者在持续用药后出现的耐药,一般分为 EGFR 依赖性耐药和 EGFR 非依赖性耐药。

1.1 EGFR 依赖性耐药机制

1.1.1 C797X 突变 EGFR 第 20 号外显子 797 位半胱氨酸残基(C797)是奥西替尼不可逆的靶向结合位点之一,该位点一旦发生突变,奥西替尼的作用便会遭到破坏。在 C797X 突变中,C797S 是最常见的 EGFR 依赖性奥西替尼耐药机制,见于一线奥西替尼治疗后 6%的患者^[9]和二线奥西替尼治疗后 10%~33%的患者^[10]。反应性较低的丝氨酸取代了亲核的半胱氨酸,使奥西替尼无法在 ATP 结合域形成共价

键,EGFR 通路也因此不再受到抑制。回顾性研究显示,多数进展病例的 T790M 和 C797S 发生顺式突变,即这 2 种突变位于同一等位基因上,导致这些患者几乎对 3 代 EGFR-TKIs 都产生耐药性^[11]。针对 C797S 突变,目前已有多种小分子药物进入临床 I/II 期试验阶段,同时,致力于克服 C797X 突变的第 4 代 EGFR-TKIs 也正在开发。

1.1.2 罕见的 EGFR 依赖性突变 除了 C797X 突变,一些罕见的获得性突变也可导致奥西替尼耐药。例如,一项研究显示,当奥西替尼作为 NSCLC 患者的二线治疗药物时,从患者血浆中检测到了 EGFR L718Q 和 L792X 突变残基,分别占奥西替尼耐药病例的 1%和 3%^[12]。另外,L792F/H 突变与 G796S/R 和 C797S/G 的共存也与 NSCLC 患者对奥西替尼的耐药有关^[13]。

从分子机制角度来看,EGFR L718 与奥西替尼的苯基芳香环形成“疏水三明治”,L718 位点的突变,包括 L718Q、L718V 和 L792H,均能通过空间冲突阻止奥西替尼的苯基环与 EGFR 结合^[14],赋予奥西替尼耐药性。不过,若患者不具备 T790M 突变,L718 突变还保留对第 1 代和第 2 代 EGFR-TKIs 的敏感性。

而 EGFR L792X 突变可能极大地阻碍了奥西替尼与铰链区的结合,该区域是 EGFR 酪氨酸激酶结构域的关键组成部分,负责形成与 ATP 腺嘌呤部分相连接的氢键,因而也是奥西替尼的作用位点之一。计算机模拟构象显示,L792 铰链口袋突变(最常见的是 L792H)能够对奥西替尼苯基上的甲氧基造成空间干扰^[13]。

此外,病例报告以及蛋白质结构预测模型显示,G796X 和 G724S 等其他氨基酸残基(指构成蛋白序列的单个氨基酸)的点突变也会诱导奥西替尼耐药。溶剂前沿区域发生的突变,如 G796R、G796S 和 G796D,能够在空间上干扰奥西替尼的苯基芳香环,降低奥西替尼与蛋白的结合亲和力。不同于 G796,G724 处于 EGFR 酪氨酸激酶结构域富含甘氨酸的 N 环中,G724S 使得 N 环硬化并阻碍奥西替尼和 F723 氨基酸结合,限制了奥西替尼的作用^[15]。然而,当 T790M 不存在时,G724S 突变细胞仍对第 2 代 EGFR-TKIs 阿法替尼有反应。

1.1.3 未知作用的突变 除了上述各种确定的获得性突变,人们还在临床病例中发现了某些未知突变。例如,1 例使用阿美替尼后获得多重 EGFR 突变的 NSCLC 患者出现了 EGFR 第 18 号外显子的 V689L 突变^[16],该突变对于第 3 代 EGFR-TKIs 的作用尚未确定,但很可能参与了阿美替尼耐药。鉴于阿美替尼与奥西替尼的结构及作用类似,V689L 或许是奥西替尼的潜在耐药机制,有待继续研究。

1.1.4 EGFR 扩增 EGFR 扩增又分为野生型 EGFR 扩增和突变型 EGFR 扩增,都是关键的 EGFR 依赖性耐药机制。野生型 EGFR 扩增可凭借配体的诱

导激活途径,促使细胞对奥西替尼产生获得性耐药,该现象可能归因于奥西替尼对突变型 EGFR 的选择性作用,减弱了其野生型 EGFR 的结合能力^[17]。不仅如此,野生型 EGFR 还能够以外泌体介导转移的方式让 EGFR 致敏突变的细胞也产生对奥西替尼的耐药反应^[18]。突变型 EGFR 扩增耐药的原因可能是突变等位基因的大量扩增远远超出了奥西替尼的作用能力范围。

1.1.5 T790M 突变丢失 一项研究显示,在接受奥西替尼治疗的 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者中,有 50% 的个体出现了 T790M 突变丢失的现象^[12]。同时,一项荟萃分析显示,NSCLC 患者在发生奥西替尼耐药后,T790M 突变的保持与奥西替尼的更高疗效具有相关性^[19]。至于突变丢失的原因,可能来自奥西替尼施加的选择压力。此外,由于 T790M 突变丢失的患者常常会产生多种替代性耐药机制,如间质表皮转化因子(MET)扩增、致癌基因融合和细胞周期基因改变^[20],可能不再适用奥西替尼单药治疗方案。

1.2 EGFR 非依赖性耐药机制

1.2.1 MET 扩增 在既往研究中,MET 扩增被视为 EGFR-TKIs 早期治疗阶段的一个关键非靶标耐药机制。如今,它也被确立为奥西替尼治疗中最为普遍的 EGFR 非依赖性耐药机制之一,见于 16% 和 18% 接受奥西替尼一线及二线治疗的 NSCLC 患者^[9,12]。

癌基因 MET 负责编码受体酪氨酸激酶 c-Met,当 c-Met 与其配体 HGF 结合后,会经历同源二聚化及自磷酸化过程,进而激活 EGFR 下游的信号传导途径,诸如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)、Janus 激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子 3(STAT3)以及 RAS/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路^[21]。临床前研究表明,MET 抑制剂和阿法替尼联合应用可以克服 MET 扩增引起的耐药^[22]。

值得一提的是,MET 基因还可能发生外显子 14 跳跃突变。这种突变常常以新生驱动突变的形式存在,可导致选择性剪接转录本,减少 MET 降解,从而使 MET 通路激活增强,但有时也表现为一种罕见的奥西替尼获得性耐药机制^[23]。

1.2.2 人表皮生长因子受体 2(HER2)扩增与点突变 HER2 基因编码 ErbB2 蛋白,后者是 EGFR 家族的 TKI 受体,与 EGFR 具有共同的下游信号通路,能在 NSCLC 中调节下游致癌途径^[24]。HER2 改变往往与其他 EGFR 依赖性或非依赖性突变共存,共同增强耐药反应。HER2 改变分为 HER2 扩增和 HER2 点突变,分别导致 2%~5% 和 1.5% 的奥西替尼获得性耐药。在点突变中,占比高达 90% 的是与酪氨酸激酶结构域相关的外显子 20 插入突变^[25]。另外一种少见的 HER2 突变,如 HER2 外显子 16 跳跃突变,可通过形成 HER2 剪接变异体 HER2D1,以酪氨酸蛋白激酶非依赖性途径促进奥西替尼耐药^[26]。目前,pan-HER 抑制剂和奥西替尼的联合使用被证明能够对抗 HER2 改变引发的耐药,可实际疗效十分有限^[22]。

此外,HER3(ERBB3)是另一种在 EGFR 突变型 NSCLC 患者中经常过表达的受体,它可通过与 EGFR、HER2 以及 c-MET 形成异二聚体,加强对 PI3K/AKT 信号通路的激活,促进细胞生长和增殖,引发耐药^[27]。对此,靶向 HER3 的抗体-药物偶联物(HER3-Dxd)已在一些早期研究中展示出了对肿瘤的抑制性和治疗安全性,有望成为对常规治疗无效患者的候选药物^[28]。

1.2.3 其他酪氨酸激酶受体的改变 在酪氨酸激酶受体家族中还存在一类 AXL 受体,同样有助于肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。受表观遗传因素和 p53 状态影响,AXL 可高度表达^[29-30];活化后的 AXL 在 HER3 或 EGFR 的配合下保障细胞存活^[31]。有临床证据证明,安罗替尼等 AXL 抑制剂和奥西替尼的联合使用能够减轻耐药性^[32]。

另外,成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)的改变均与奥西替尼的获得性耐药有一定关系。对于 FGFR,KIM 等^[33]在耐药患者体内观察到了 FGFR1 扩增与成纤维细胞生长因子 2(FGF2)mRNA 水平显著升高,这一发现暗示了 FGF2-FGFR1 自分泌信号通路对奥西替尼耐药的影响。对于 IGF1R,使用 H1975 细胞的独立研究小组则指出了 IGF1R 的激活是针对奥西替尼的获得性耐药机制之一^[34]。目前,联合阻断不同途径的多重疗法已经初具成效。例如,对高表达 AXL 的 EGFR 突变 NSCLC 细胞使用 AXL 抑制剂、FGFR 抑制剂及奥西替尼能使细胞显著凋亡^[35]。

1.2.4 致癌基因融合 作为致癌驱动因素之一,致癌基因融合在 1%~10%^[36] 的病例中被观察到激活旁路信号通路,对奥西替尼耐药产生了不容忽视的影响。通过 MATCH-R 研究,研究者揭示了涉及 RET、MET、BRAF、ALK、FGFR3 和 NTRK1 的致癌融合^[37]。

1.2.5 下游信号通路激活 正如前文所述,EGFR 激活突变可触发包括 RAS/MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT 通路在内的下游信号通路传导,从而促进肿瘤生长。奥西替尼的获得性耐药往往由这些下游信号通路的某些改变引起。

首先是 RAS/MAPK 信号通路。MAPK 信号通路的上游基因 RAS 和 RAF 可出现 KRAS、NRAS 与 BRAF 突变,皆有助于肿瘤细胞建立对奥西替尼的耐药^[38]。在 BRAF 突变中,最常见的是 V600E 突变,约占 3% 的奥西替尼获得性耐药机制^[9]。另有最新研究发现,转录因子激活蛋白 2A 可通过介导雌激素受体 β 过度激活 MAPK 信号通路,进一步加强耐药效果^[39]。值得一提的是,靶向 KRAS 和 BRAF 突变的新药都产生了令人鼓舞的研究结果。例如一项研究报道,对 EGFR 和 BRAF V600E 突变患者联合使用 BRAF 抑制剂达拉非尼、MEK 抑制剂曲美替尼以及奥西替尼,患者肿瘤部分消退,并保持了无进展生存期 1 年多^[40]。然而,还需要更多大规模的前瞻性

临床试验来验证该疗法的长期应用效果。

其次是 PI3K/AKT 信号通路。PI3K 的催化亚基 p110 α 蛋白由 1-磷酸酰肌醇-3-激酶 (PIK3CA) 编码。PIK3CA 突变在维持 PI3K/AKT 信号通路的持续激活中扮演着重要角色,最终加快肿瘤的形成与转移,并增强对治疗药物的抵抗^[38]。据 ZHANG 等^[41]报道,PIK3CA 突变在大约 12% 接受奥西替尼治疗的患者群体中被检出。缺失抑癌基因 PTEN 同样会促使 PI3K 信号通路被过度激活,因此也被视为导致奥西替尼耐药的因素之一^[42]。从机制上讲,PTEN 的缺失和神经纤维瘤 2b 介导的蛋白酶体降解密切相关^[43]。LI 等^[42]通过药物库筛选得到了依伐卡托,该药物能够促进 PTEN 定位在质膜上并正常表达,有望成为新的联合治疗策略。

此外,磷酸化 STAT3 水平的上调与针对 AKT 及 MAPK 信号传导途径药物的疗效不佳存在一定关联。国内一项研究发现,安五脂素能在体外和体内直接靶向 JAK1 以抑制 STAT3 磷酸化,从而阻碍肿瘤生长^[44]。这表明了安五脂素有可能成为一种新的靶向药物,但还需要更多临床试验数据支撑,将安全性纳入考量。

1.2.6 细胞周期基因改变 研究者认为,细胞周期基因的改变与 10% 左右的奥西替尼获得性耐药存在联系,而这些改变主要包括编码周期蛋白 D1、D2、D3、E1 及周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4、6 基因的扩增,以及 CDKN2A 基因突变^[9,12]。在细胞周期启动时,细胞周期蛋白 D 激活 CDK4/6,后者能使视网膜母细胞瘤蛋白 (RB) 发生磷酸化而失活,继而促使 E2F 转录因子激活,加快细胞周期,尤其是 G₁ 到 S 期的进展,从而维持细胞增殖^[45]。因此,CDK4/6 抑制剂在抑制 NSCLC 细胞生长中具有广阔的前景。

1.2.7 组织学转化 在接受奥西替尼一线治疗后,可有 15% 患者的肿瘤组织类型从 NSCLC 转变为 SCC 或小细胞肺癌 (SCLC)^[46],导致病情出现恶化。EGFR 突变型肺腺癌向 SCLC 转化的可能性与 TP53、RB1 和 SOX2 的缺陷有着密切联系,凸显了这几种变异在预测 SCLC 转化过程中的重要性^[47],可开发相应的靶向药物。

除此之外,组织学转化类型中的上皮-间充质转化 (EMT) 也被认为是奥西替尼获得性耐药机制之一,表现为上皮细胞失去分化特征,转化为间质细胞,迁移性和侵袭性增加。EMT 由多种细胞因子诱导发生,包括表皮生长因子、肝细胞生长因子和转化生长因子- β (TGF- β),而 EMT 的维持则离不开核因子- κ B (NF- κ B) 的调节。研究证明,奥西替尼诱导的 TGF- β_2 上调可诱导 EMT,并且可能通过激活 NF- κ B 通路进一步加强耐药^[48]。所以,靶向 TGF- β 信号传导和 NF- κ B 信号通路具有很好的研究前景。与此同时,奥西替尼对 TGF- β_2 的具体作用机制不明,似乎也是一个潜在的突破口。

1.2.8 氧化供能途径的改变 奥西替尼在亲代 EGFR 突变型肺腺癌细胞系中能够抑制糖酵解,而在对奥西替尼耐药的细胞系中不存在这种抑制作用。这是因为耐药细胞系仅凭借氧化磷酸化过程就能高效生成 ATP。不仅如此,耐药细胞还能够通过铁蛋白自噬使氧化磷酸化途径显著增强^[49]。一种关键的铁蛋白自噬蛋白——NCOA4,可在奥西替尼处理后升高,继而维持铁硫簇蛋白的合成,从而促进氧化磷酸化。不过,在这过程中,细胞对铜离子的敏感性也随之提高。有研究指出,只要将铜离子载体和奥西替尼结合使用即可显著提高奥西替尼的功效^[49]。

1.2.9 抗氧化防御的激活 在 NSCLC 中,奥西替尼能够诱导肿瘤细胞线粒体损伤和细胞凋亡。然而,一些对奥西替尼获得性耐药的细胞能够激活抗氧化防御功能,减少活性氧积累,从而促进自身存活或肿瘤复发。LIN 等^[50]研究指出,NUAK 家族 SNF1 样激酶在奥西替尼耐药的 NSCLC 细胞中表达上调,并使得烟酰胺腺嘌呤二核苷酸激酶 (NADK) 发生磷酸化,减轻活性氧积累。相应地,使用 NUAK1 抑制剂或 NADK 抑制剂能够促进活性氧积累以逆转细胞对奥西替尼的耐药。

1.3 新型耐药机制 虽然已知的耐药机制已经不胜枚举,但仍有高达 50% 的潜在耐药机制未被彻底挖掘^[51]。所幸的是,随着借助于组学分析、依托于前沿技术的体内外 NSCLC 模型和大规模多中心临床试验研究的开展,越来越多的新型耐药机制不断浮出水面,相应的靶向药物则成为重要的治疗手段。

近来,HARATAKE 等^[52]揭示了奥西替尼耐药与致癌蛋白 MUC1-C 水平上调的相关性。HU 等^[53]发现了奥西替尼耐药性的获得与神经内分泌转录因子 ASCL1 的上调有关。LIU 等^[54]的研究结果则证明了原癌基因 MDM2 的过表达可通过稳定抗凋亡蛋白 MCL-1 来逃避奥西替尼诱导的肿瘤细胞凋亡。

与此同时,人们还发现唾液酸转移酶 ST3GAL4 能通过上调表达受体蛋白酪氨酸激酶,从而诱导耐药发生^[55];端粒酶催化亚基的 c-Myc 依赖性下调以及端粒功能障碍也在促进奥西替尼获得性耐药的过程中占有一席之地^[56]。还有一项研究证明了 METTL14 的下调使其原本介导的对促凋亡分子 B 淋巴细胞瘤-2 样蛋白 11 (BIM) 的 N6-甲基腺苷甲基化修饰减少,造成奥西替尼耐药和随即出现的不良预后^[57]。

长链非编码 RNA (lncRNAs) 最初被误认为是转录噪声,但随着人们不断的研究,lncRNA 被发现在癌症发病机制、肿瘤发生、血管生成和耐药中都起着重要作用^[58]。近年来,NAKANO 等^[59]发现,NSCLC 中 lncRNA LINC00460 的高表达与奥西替尼治疗患者的不良预后有关。LEI 等^[60]的研究结果表明,lncRNA LINC01278 水平在 NSCLC 中上调,并与 miR-324-3p 互相作用以调节下游基因 ZFX,从而启动奥西替尼的获得性耐药。

蛋白质组学分析的最新进展更是推动了癌症治

疗靶点的发现。例如,一项磷酸化蛋白质组学分析结果提示了黏着斑激酶和原癌基因酪氨酸蛋白激酶的互磷酸化可能是一种奥西替尼的 EGFR 非依赖性耐药机制^[61]。

另外,更多的人关注到了肿瘤异质性这一复杂问题。耐药持久性细胞群、肿瘤微环境和染色体外 DNA 都是肿瘤异质性的关键因素^[62],彼此联系密切,机制复杂。

2 原发性耐药

目前,关于奥西替尼原发性耐药机制的相关研究尚显不足,可能的机制包括 EGFR20 外显子插入突变、BIM 缺失多态性和肿瘤内异质性等。

2.1 EGFR20 外显子插入突变 EGFR20 外显子插入突变 NSCLC 是对奥西替尼等第 3 代 EGFR-TKIs 原发性耐药的一种 EGFR 突变型 NSCLC 亚群。该亚群的 EGFR 蛋白会使现有 EGFR-TKIs 在插入结合位点的过程中出现空间位阻^[63]。在这种情况下,奥西替尼表现出的活性十分有限。然而,也有 NSCLC 患者在经奥西替尼二线治疗后出现该突变,占获得性耐药的 1%^[12]。同时,还有证据指出 EGFR 19 外显子缺失也可能使奥西替尼的药效降低^[64]。

2.2 BIM 缺失多态性 BIM 隶属于 BCL-2 家族,其上调有助于 TKI 诱导细胞凋亡。BIM 缺失多态性会使外显子 3 优先剪接于外显子 4,导致外显子 4 所编码的促凋亡的 BH3 结构域表达降低,产生一种失活的 BIM 亚型,进而导致 BIM 促细胞凋亡的能力受损^[65],使 EGFR-TKIs 发生耐药。国内的一项研究显示,对于携带 EGFR L858R 和 T790M 突变的 NSCLC 患者而言,BIM 缺失多态性往往预示着他们对奥西替尼治疗的反应不甚理想,提示 BIM 多态性缺失可用于预测奥西替尼疗效^[66]。针对 BIM 缺失多态性所导致的耐药,组蛋白脱乙酰酶抑制剂在克服耐药中具有充分的安全性,但其和奥西替尼的联合是否能让相应患者实际获益还需要进一步证明。与此同时,BCL-2/BCL-xL 抑制剂 navitoclax 在临床前模型中表现出了和奥西替尼的协同作用,而且不良反应少,值得深入研究^[67]。

2.3 肿瘤内异质性 EGFR 突变型 NSCLC 被公认具有肿瘤的遗传异质性,与治疗失败密不可分,然而人们对 EGFR 蛋白质水平的异质性了解甚少。在最新的一项研究中,ALSAED 等^[68]鉴定出了低表达野生型和突变型 EGFR 的 NSCLC 肿瘤克隆。相较于 EGFR 高表达组,EGFR 低表达组展示出了对奥西替尼更强的耐受性和肿瘤侵袭性,并能通过分泌 TGF- β 的方式促进肿瘤微环境中的免疫抑制。

2.4 EGFR E709A 突变 一项回顾性研究发现了 1 例具有 EGFR L858R 和 E709A 双突变伴随 EGFR 扩增的病例,这是 E709A 突变首次被报道与奥西替尼的原发性耐药有关^[11],其机制和作用还有待研究。

3 奥西替尼耐药治疗的探索

对奥西替尼耐药的 NSCLC 患者,治疗方案往往

根据耐药机制和患者个体情况而定。常用的治疗手段包括针对一些常见耐药突变的靶向治疗、化疗和免疫治疗。另外,患者也常被鼓励参与新药及新疗法的临床试验。目前,研究人员对奥西替尼耐药治疗的探索主要集中在以下几个方面。

3.1 奥西替尼联合疗法 为了实现协同治疗的效果,基于奥西替尼的联合疗法的研究正进行得如火如荼。首先,日本的一项 II 期临床研究证明,奥西替尼联合化疗药物培美曲塞能够使 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的客观缓解率达到 90.9%,而且安全性高^[69]。其次,利用抗血管生成药物对奥西替尼耐药性的缓解或许具有一定意义。临床前模型提示,引入血管生成抑制剂可以增强免疫调节功能,促进抗肿瘤免疫反应^[70]。同时,多项临床试验证明了奥西替尼联合放疗的毒性反应轻,比奥西替尼单药治疗效果更好^[71-72]。此外,奥西替尼与 MET 抑制剂卡马替尼或克唑替尼的联合使用能克服 MET 改变引起的奥西替尼耐药^[73]。最后,由于免疫检查点抑制剂和奥西替尼联用的局限性较大,也容易出现毒性反应,有研究者正在继续进行相关机制的研究^[22]。

3.2 新型诊断工具 与挖掘耐药机制和开发靶向治疗相匹配的是对诊断工具的更新换代。液体活检是一种基于循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、miRNA 和细胞外囊泡检测与分子表征的微创外周血分析技术,它能和下一代测序及数字 PCR 等技术联用,达到实时监测治疗、检测微小残留病灶、预警早期疾病进展及判断预后的目的,还能为无法进行组织活检的 NSCLC 患者选择和监测 EGFR-TKIs 相关的靶向治疗^[74]。不仅如此,ctDNA 分析能比传统影像学检查更早检测出患者体内的新突变,及时发现疾病进展的迹象^[75],并检测到多种奥西替尼耐药突变。近年来,ISOBE 等^[76]在一项对未经治疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的观察性研究中发现,CTC 中 BIM- γ mRNA 的过表达可能提示对奥西替尼反应不佳,可作为潜在生物标志物。由于液体活检具有的多重价值,欧洲肿瘤内科学会建议在 NSCLC 患者中落实 ctDNA 检测^[77]。然而,液体活检的标准化流程还需完善,例如血液采集、标本运输条件和分析前储存条件等分析前参数还在建立的过程中^[78]。

3.3 第 4 代 EGFR-TKIs 鉴于奥西替尼治疗晚期 NSCLC 患者出现的诸多耐药问题,不少研究者着力于研究第 4 代 EGFR-TKIs,以期加强对突变 EGFR 的特异性,提高对耐药 NSCLC 的疗效。第 4 代 EGFR-TKIs 主要有 3 种类型,分别是 ATP 竞争性抑制剂、变构抑制剂和邻位变构抑制剂^[79]。

ATP 竞争性抑制剂的作用原理与奥西替尼相同,都作用于 EGFR 酪氨酸激酶结构域的 ATP 结合位点,其创新之处在于这类新型抑制剂具有靶向 C797S 的能力。例如,布加替尼可以对抗 EGFR-del 19/T790M/C797S 三重突变;通过向奥西替尼的结构上添加羟基烷基链而形成的 2-胺-嘧啶衍生物能够提高

对激酶结构域的结合亲和力^[79]。与 ATP 竞争性抑制剂不同,变构抑制剂能和 ATP 结合位点以外的变构位点结合,这种抑制剂的最大优势是不受 ATP 结合位点附近残基突变的影响而诱发耐药。最后一种邻位变构抑制剂则通过同时靶向 ATP 结合位点和变构位点,对于奥西替尼耐药似乎是一种更有前途的解决方案^[80]。

3.4 离子通道的靶向治疗 越来越多的证据表明,癌细胞常常发生离子通道表达失调,导致正常细胞恶性转化。以钙通道为例,钙电压门控通道亚基 $\alpha 1E$ 基因通过增加电流密度和 Ca^{2+} 内流来促进 EGFR 信号通路的激活^[81]。正因如此,离子通道逐渐成为有潜力的肿瘤靶点和癌症生物标志物。最新的一项研究发现, Ca^{2+} 内流的重要调节因子瞬时受体电位美拉他汀-2 在奥西替尼处理后的 EGFR 突变 NSCLC 细胞系中表达升高,而敲除该基因可以抑制 Ca^{2+} 内流,进而增强奥西替尼的促凋亡作用^[82]。

3.5 中草药联合治疗 近年来,生物碱和类黄酮等来源于中草药的天然化合物已经成为 NSCLC 治疗的关键治疗剂。与单独化疗相比,中药和化疗药物的联合使用既能减少不良反应,又能延长患者的生存期。更重要的是,中药制剂联合靶向药物可以缓解 NSCLC 获得性耐药,增强靶向药物的疗效,这为未来 NSCLC 治疗开辟了新的前景^[83]。

4 结论与展望

4.1 全文总结 本文详细介绍了目前已知的奥西替尼耐药机制,包括获得性耐药机制和原发性耐药机制。在获得性耐药机制中,又依次阐述了 EGFR 依赖性和 EGFR 非依赖性耐药机制,以便临床医生为奥西替尼耐药患者制订更有效的治疗方案;同时罗列多种新型获得性耐药机制,期待越来越多的研究者深入挖掘这些耐药机制的价值并找到更有效的治疗靶点。最后,本文收集了时下旨在应对奥西替尼耐药的热门治疗策略及新型检测手段,为研究人员选择突破方向提供参考,以期尽可能克服奥西替尼的耐药反应,提高精准医疗水平,全面改善晚期 NSCLC 患者的生活质量。

4.2 奥西替尼的优势与不足 奥西替尼作为第 3 代 EGFR-TKIs 的代表,解决了前 2 代 EGFR-TKIs 的部分耐药问题,提高了 NSCLC 晚期患者,尤其是 T790M 突变阳性患者的治疗效果,也凭借对血脑屏障的良好穿透性,使大量肺癌脑转移患者受益,总体提高了 NSCLC 晚期患者的生存情况。然而,针对奥西替尼的耐药机制多样且复杂,甚至还存在一些尚不明确的机制,给临床实际治疗带来了很大困难,同时一些新兴药物和治疗模式可能还处于研究初步阶段,安全性和有效性仍待考量。因此,奥西替尼治疗中出现的耐药机制急需进一步研究,以开发全新的靶向药物和治疗策略。

4.3 奥西替尼的未来 奥西替尼耐药是成功治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的重大阻碍,所以,针对

奥西替尼的耐药机制及其治疗策略的研究是将来的重点研究方向。未来,随着 CTCs 和 ctDNA 等检测技术的不断优化,与奥西替尼耐药相关的突变将会被更早地检出,从而对不同患者实施及时的精准治疗。同时,奥西替尼与其他靶向药物的联合治疗将不断得到推进,扩大奥西替尼的适用范围。此外,势必会有更多关于奥西替尼耐药治疗药物的临床前研究和临床试验,为新药的安全性和有效性提供有力的保障。然而,鉴于第 4 代 EGFR-TKIs 已经展示出了应用潜力,这可能会对奥西替尼构成一定的竞争威胁。不过,新一代药物从研发到上市往往需要数年时间,奥西替尼在未来很长一段时间内将具有很强的不可替代性,因此,奥西替尼耐药的研究仍有很高的价值。而且,奥西替尼与新一代 EGFR-TKIs 的联合使用也可能是未来的治疗策略之一。总而言之,人们对于奥西替尼耐药的研究将会更加深入,为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者带来更好的治疗方案。

参考文献

- [1] HSU J L, LEU W J, ZHONG N S, et al. Autophagic activation and decrease of plasma membrane cholesterol contribute to anticancer activities in non-small cell lung cancer[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5967.
- [2] ALDUAIS Y, ZHANG H, FAN F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(8): e32899.
- [3] FOIS S S, PALIOGIANNIS P, ZINELLU A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 612.
- [4] WANG Y, GUO H, HOU L, et al. Comprehensive analysis of clinicopathological profiles in adenocarcinoma of the lung[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(1): 126-135.
- [5] SUZUKI M, UCHIBORI K, OH-HARA T, et al. A macrocyclic kinase inhibitor overcomes triple resistant mutations in EGFR-positive lung cancer[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 46.
- [6] CHEN H, ZHANG J, OSOEGAWA A, et al. Radical resection in a patient with stage III A non-small cell lung cancer with the EGFR exon 19 deletion mutation after neoadjuvant targeted therapy with osimertinib: a case report[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(6): 1396-1406.
- [7] NTZIFA A, MARRAS T, KALLERGI G, et al. Comprehensive liquid biopsy analysis for monitoring NSCLC patients under second-line osimertinib treatment[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1435537.
- [8] LI Y, MAO T, WANG J, et al. Toward the next generation EGFR inhibitors: an overview of osimertinib resistance mediated by EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 71.
- [9] CHMIELECKI J, GRAY J E, CHENG Y, et al. Candidate

- mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1070.
- [10] OU X, GAO G, HABAZ I A, et al. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitor-targeted therapy and overcoming strategies[J]. *MedComm* (2020), 2024, 5(9): e694.
- [11] SURYAVANSHI M, JAIPURIA J, MATTOO S, et al. Audit of molecular mechanisms of primary and secondary resistance to various generations of tyrosine kinase inhibitors in known epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer patients in a tertiary centre [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2022, 34(11): e451-e462.
- [12] CHMIELECKI J, MOK T, WU Y L, et al. Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1071.
- [13] OU S I, CUI J, SCHROCK A B, et al. Emergence of novel and dominant acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G796S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108:228-231.
- [14] YANG Z, YANG N, OU Q, et al. Investigating novel resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13):3097-3107.
- [15] TUMBRINK H L, HEIMSOETH A, SOS M L. The next tier of EGFR resistance mutations in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1):1-11.
- [16] YANG F, LIU J, XU M, et al. Acquired multiple EGFR mutations-mediated resistance to a third-generation tyrosine kinase inhibitor in a patient with lung adenocarcinoma who responded to afatinib: a case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2025, 29(2):81.
- [17] NUKAGA S, YASUDA H, TSUCHIHARA K, et al. Amplification of EGFR wild-type alleles in non-small cell lung cancer cells confers acquired resistance to mutation-selective EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8):2078-2089.
- [18] WU S, LUO M, TO K K W, et al. Intercellular transfer of exosomal wild type EGFR triggers osimertinib resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):17.
- [19] GUO L, ZHOU G, HUANG M, et al. The impact of EGFR T790M mutation status following the development of osimertinib resistance on the efficacy of osimertinib in non-small cell lung cancer: a Meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2024, 18(4):e13748.
- [20] CALABRESE F, PEZZUTO F, LUNARDI F, et al. Morphologic-molecular transformation of oncogene addicted non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4164.
- [21] SPAGNOLO C C, CIAPPINA G, GIOVANNETTI E, et al. Targeting MET in non-small cell lung cancer (NSCLC): a new old story? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10119.
- [22] LIAO Y Y, TSAI C L, HUANG H P. Optimizing osimertinib for NSCLC: targeting resistance and exploring combination therapeutics[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(3):459.
- [23] PINQUIE F, CORTOT A B, CHEVALIER L M, et al. A case report of successful treatment with crizotinib to overcome resistance to osimertinib in an EGFR mutated non-small-cell lung cancer patient harboring an acquired MET exon 14 mutation[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(2):e131-e134.
- [24] RIUDAVETS M, SULLIVAN I, ABDAYEM P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5):100260.
- [25] FRIEDLAENDER A, SUBBIAH V, RUSSO A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1):51-69.
- [26] 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.
- [27] GABORIT N, LINDZEN M, YARDEN Y. Emerging anti-cancer antibodies and combination therapies targeting HER3/ERBB3 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(3):576-592.
- [28] YU H A, GOTO Y, HAYASHI H, et al. HERTHENA-Lung01, a phase II Trial of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and platinum-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(35): 5363-5375.
- [29] KASHIMA Y, SHIBAHARA D, SUZUKI A, et al. Single-cell analyses reveal diverse mechanisms of resistance to egfr tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18):4835-4848.
- [30] JUNG S, KIM D H, CHOI Y J, et al. Contribution of p53 in sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):19667.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] KIM T M, SONG A, KIM D W, et al. Mechanisms of acquired resistance to AZD9291: a mutation-selective, irreversible EGFR inhibitor [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12):1736-1744.
- [34] OHARA S, SUDA K, MITSUDOMI T. Cell line models

- for acquired resistance to first-line osimertinib in lung cancers-applications and limitations [J]. *Cells*, 2021, 10 (2):354.
- [35] NAKAMURA R, YAMADA T, TOKUDA S, et al. Triple combination therapy comprising osimertinib, an AXL inhibitor, and an FGFR inhibitor improves the efficacy of EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 598:217124.
- [36] PIPER-VALLILLO A J, SEQUIST L V, PIOTROWSKA Z. Emerging treatment paradigms for EGFR-Mutant lung cancers progressing on osimertinib: a review [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 18:JCO1903123.
- [37] ENRICO D H, LACROIX L, ROULEAU E, et al. Multiple synchronous mechanisms may contribute to osimertinib resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Insights of the MATCH-R study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v627.
- [38] FU K, XIE F, WANG F, et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 173.
- [39] WANG D G, GAO J, WANG J, et al. TFAP2A drives non-small cell lung cancer (NSCLC) progression and resistance to targeted therapy by facilitating the ESR2-mediated MAPK pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10 (1):491.
- [40] CHIMBANGU C T, YA Z, XI L, et al. Promising response of dabrafenib, trametinib, and osimertinib combination therapy for concomitant BRAF and EGFR-TKI resistance mutations [J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35 (1): 109-115.
- [41] ZHANG Y, XIONG L, XIE F, et al. Next-generation sequencing of tissue and circulating tumor DNA; resistance mechanisms to EGFR targeted therapy in a cohort of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(14):4697-4709.
- [42] LI Y K, GE F J, LIU X N, et al. Ivacaftor, a CFTR potentiator, synergizes with osimertinib against acquired resistance to osimertinib in NSCLC by regulating CFTR-PTEN-AKT axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46 (4): 1045-1057.
- [43] DIMOU A, NASARRE C, PETERSON Y K, et al. Neuropilin-2b facilitates resistance to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(2):463-473.
- [44] XIE X, WANG X, SHI X, et al. Anwulignan is a novel JAK1 inhibitor that suppresses non-small cell lung cancer growth [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(5):2645-2654.
- [45] ZHANG M, KIM S, YANG H W. Non-canonical pathway for Rb inactivation and external signaling coordinate cell-cycle entry without CDK4/6 activity [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):7847.
- [46] CHOUDHURY N J, MARRA A, SUI J S Y, et al. Molecular biomarkers of disease outcomes and mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in advanced EGFR-mutant lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (4):463-475.
- [47] HAO L, CHEN H, WANG L, et al. Transformation or tumor heterogeneity: mutations in EGFR, SOX2, TP53, and RB1 persist in the histological rapid conversion from lung adenocarcinoma to small-cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(11):1036-1041.
- [48] JIANG X M, XU Y L, YUAN L W, et al. TGFβ2-mediated epithelial-mesenchymal transition and NF-κB pathway activation contribute to osimertinib resistance [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3):451-459.
- [49] WANG H, HU Q, CHEN Y, et al. Ferritinophagy mediates adaptive resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):4195.
- [50] LIN W, WANG N, WU S, et al. NUA1-mediated phosphorylation of NADK mitigates ROS accumulation to promote osimertinib resistance in non-small cell lung carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(23):4081-4098.
- [51] DEMPKE W C M, FENCHEL K. Targeting C797S mutations and beyond in non-small cell lung cancer-a mini-review [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(11):6540-6549.
- [52] 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.
- [53] HU B, WIESEHÖFER M, DE MIGUEL F J, et al. ASCL1 drives tolerance to osimertinib in EGFR mutant lung cancer in permissive cellular contexts [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(8):1303-1319.
- [54] LIU J, WEI L, MIAO Q, et al. MDM2 drives resistance to osimertinib by contextually disrupting FBW7-mediated destruction of MCL-1 protein in EGFR mutant NSCLC [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):302.
- [55] HAN R, LIN C, LU C, et al. Sialyltransferase ST3GAL4 confers osimertinib resistance and offers strategies to overcome resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 588:216762.
- [56] CHEN Z, VALLEGA K A, WANG D, et al. Inhibition of hTERT/telomerase/telomere mediates therapeutic efficacy of osimertinib in EGFR mutant lung cancer [J]. *J Exp Med*, 2024, 221(11):e20240435.
- [57] 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, 22(11):1051-1063.
- [58] CHEN X, SONG J, WANG X, et al. LncRNA LINC00460: function and mechanism in human cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(1):3-14.
- [59] NAKANO Y, ISOBE K, YOSHIZAWA T, et al. Upregulation of long non-coding RNA LINC00460 in EGFR-mutant lung cancer indicates a poor prognosis in patients treated with osimertinib [J]. *Oncol Lett*, 2023, 26 (3): 380.
- [60] LEI Q, LIU P, GUAN X, et al. Silencing of LINC01278 promotes sensitivity of non-small cell lung cancer cells to osimertinib by targeting miR-324-3p/ZFX axis [J]. *Cytotechnology*, 2025, 77(1):23.

[61] TOZUKA T, NORO R, YOSHIDA K, et al. Phosphoproteomic analysis identified mutual phosphorylation of FAK and Src as a mechanism of osimertinib resistance in EGFR-mutant lung cancer[J]. JTO Clin Res Rep, 2024, 5(4):100668.

[62] KOBAYASHI K, TAN A C. Unraveling the Impact of Intratumoral Heterogeneity on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in EGFR-mutated NSCLC[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4):4126.

[63] VITERI S, MINCHOM A, BAZHENOVA L, et al. Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets[J]. Mol Oncol, 2023, 17(2):230-237.

[64] GRANT M J, AREDO J V, STARRETT J H, et al. Efficacy of osimertinib in patients with lung cancer positive for uncommon EGFR exon 19 deletion mutations[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(11):2123-2130.

[65] HE J, QIU W, LI Y, et al. Advances in the application of apoptotic proteins and alternative splicing in tumor therapy: a narrative review[J]. Iran J Public Health, 2023, 52(7):1311-1319.

[66] LI X, ZHANG D, LI B, et al. Clinical implications of germline BCL2L1 deletion polymorphism in pretreated advanced NSCLC patients with osimertinib therapy[J]. Lung Cancer, 2021, 151:39-43.

[67] BERTINO E M, GENTZLER R D, CLIFFORD S, et al. Phase IB Study of Osimertinib in Combination with Navitoclax in EGFR-mutant NSCLC Following Resistance to Initial EGFR Therapy (ETCTN 9903)[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(6):1604-1611.

[68] ALSAED B, LIN L, SON J, et al. Intratumor heterogeneity of EGFR expression mediates targeted therapy resistance and formation of drug tolerant microenvironment [J]. Nat Communi, 2025, 16(1):28.

[69] SAITO R, SUGAWARA S, KO R, et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer; the OPAL study[J]. Eur J Cancer, 2023, 185:83-93.

[70] HAN R, GUO H, SHI J, et al. Osimertinib in combination with anti-angiogenesis therapy presents a promising option for osimertinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. BMC Med, 2024, 22(1):174.

[71] PENG P, GONG J, ZHANG Y, et al. EGFR-TKIs plus stereotactic body radiation therapy (SBRT) for stage IV Non-small cell lung cancer (NSCLC): a prospective, multicenter, randomized, controlled phase II study[J]. Radiother Oncol, 2023, 184:109681.

[72] RASHDAN S, SAMPATH S, IYENGAR P, et al. Safety and efficacy of osimertinib plus consolidative stereotactic ablative radiation (SABR) in advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): results from a multi-center phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl):8518.

[73] WILGUCKI M, YEUNG V, HO G, et al. Osimertinib and capmatinib combination therapy to overcome MET Y1003N-mediated resistance in EGFR-Mutant NSCLC: a case report[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(10):100396.

[74] NTZIFA A, MARRAS T, GEORGOULIAS V, et al. Liquid biopsy for the management of NSCLC patients under osimertinib treatment[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2024, 61(5):347-369.

[75] MA S, SHI M, CHEN X, et al. The prognostic value of longitudinal circulating tumor DNA profiling during osimertinib treatment[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(1):326-339.

[76] ISOBE K, YOSHIKAWA T, SEKIYA M, et al. Quantification of BIM mRNA in circulating tumor cells of osimertinib-treated patients with EGFR mutation-positive lung cancer[J]. Respir Investig, 2021, 59(4):535-544.

[77] HEITZER E, VAN DEN BROEK D, DENIS M G, et al. Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. ESMO Open, 2022, 7(2):100399.

[78] KREBS M G, MALAPELLE U, ANDRÉ F, et al. Practical considerations for the use of circulating tumor DNA in the treatment of patients with cancer: a narrative review [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(12):1830-1839.

[79] AHMAD I, PATEL H M. From challenges to solutions: a review of fourth-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors to overcome the C797S triple mutation in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Med Chem, 2025, 284:117178.

[80] AMELIA T, KARTASASMITA R E, OHWADA T, et al. Structural insight and development of EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Molecules, 2022, 27(3):819.

[81] GAO S H, WANG G Z, WANG L P, et al. Mutations and clinical significance of calcium voltage-gated channel subunit alpha 1E (CACNA1E) in non-small cell lung cancer [J]. Cell Calcium, 2022, 102:102527.

[82] CHEN Z, VALLEGA K A, BODA V K, et al. Targeting transient receptor potential melastatin-2 (TRPM2) enhances therapeutic efficacy of third generation EGFR inhibitors against EGFR mutant lung cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(35):e2310126.

[83] CHEN L, CHEN W D, XU Y X, et al. Strategies for enhancing non-small cell lung cancer treatment: integrating Chinese herbal medicines with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors therapy [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 980:176871.