

小分子EGFR-TKIs在非小细胞肺癌治疗中的研究进展

胡亚南

南京知和医药科技有限公司, 江苏 南京

收稿日期: 2023年12月3日; 录用日期: 2024年1月3日; 发布日期: 2024年1月10日

摘要

小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在治疗伴有EGFR突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中获得了巨大的临床收益。但患者经过一段时间EGFR-TKIs治疗, 不可避免的出现获得性耐药。本文主要对小分子EGFR-TKIs在NSCLC治疗中的研究进展及进行综述, 为该类药物的临床使用及未来的研究方向提供参考。

关键词

表皮生长因子受体, 酪氨酸激酶抑制剂, 非小细胞肺癌, 突变, 耐药

Research Advances of Small Molecule EGFR-TKIs in NSCLC

Yanan Hu

Nanjing Zhihe Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Nanjing Jiangsu

Received: Dec. 3rd, 2023; accepted: Jan. 3rd, 2024; published: Jan. 10th, 2024

Abstract

Small molecule epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) has achieved great clinical benefits in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. However, after a period of EGFR-TKIs treatment, patients will inevitably acquire drug resistance. This review summarizes the research progress of EGFR-TKIs in the treatment of NSCLC which will provide reference for the clinical application and the future of EGFR-TKIs discovery.

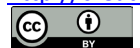
Keywords

Epidermal Growth Factor Receptor, Tyrosine Kinase Inhibitor, Non-Small Cell Lung Cancer, Mutation, Drug Resistance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症是威胁人类健康且致死率很高的重大疾病，根据《AACR Cancer Progress Report 2022》[1]报告显示，预计到2040年，全球癌症患者总数将达到2800万，同时约有1620万患者将因癌症去世。在中国，每年新发癌症高达数百万例，排在第一位的是肺癌，其中NSCLC占据约80%。自从2001年第一个针对BCR-ABL酪氨酸激酶开发的小分子抑制剂伊马替尼(Imatinib)成功上市后，针对的EGFR的酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(Gefitinib, 艾瑞莎)和埃罗替尼(Erlotinib, 特罗凯)相继被批准用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。虽然EGFR-TKI表现出了强大的抑制肿瘤的效果，但这些药物并不能完全治愈肿瘤，大多数只是延迟肿瘤进展，最终肿瘤都会找到逃避靶点抑制作用的途径，从而产生耐药性，而有效地解决这一问题已成为一项重大挑战[2]。在过去20年里，科学家针对其耐药机制，开发新的EGFR酪氨酸激酶抑制剂，或研究采用联合治疗的方法来提高治疗效果。基于近年来EGFR-TKI在治疗NSCLC中的应用，本文将对这类抑制剂研究进展进行概述。

2. EGFR 的结构、与癌症的关系和耐药形成机制

EGFR 相对分子质量为 1.7×10^5 Da，其结构分为胞内区、跨膜区和胞外区三个部分。胞外区 EGFR 胞外包含 4 个结构域：结构域 I/L1 (氨基酸 1~165)、富含半胱氨酸的结构域 II/CR2 (166~309)、结构域 III/L2 (310~481) 和富含半胱氨酸的结构域 IV/CR2 (482~621)；(L1, CR1, L2, CR2) 为配体结合区，能够与具有激动功能的配体相合(配体如 EGF、转化生长因子 2- α 以及双向调节因子等)；跨膜区是由 23 个氨基酸残基构成的疏水区，具有单链 α 螺旋结构，可将受体固定在细胞膜上；胞内区分为三个亚区：近膜亚区(JM, 645~682)，酪氨酸激酶亚区(683~958)和 C 端(959~1186)，其中近膜亚区(JM)前 13 个氨基酸(645~657)可介导胞内二聚化，其自身磷酸化位点在 C 端(图 1) [3] [4]。

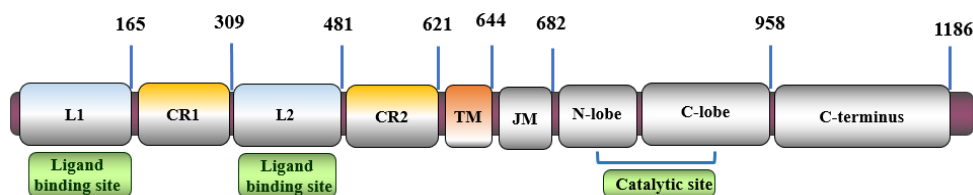


Figure 1. The structure of epidermal growth factor receptor [2]

图 1. 表皮生长因子受体(EGFR)结构示意图[2]

EGFR 家族共有 ErbB-1 (也称 EGFR/HER-1)、ErbB-2 (HER-2)、ErbB-3 (HER-3) 和 ErbB-4 (HER-4) 4 个亚型，当胞外区与生长因子或其他配体结合时发生同源或异源二聚化，无论是同源二聚化还是异源二聚化都会导致胞内酪氨酸激酶磷酸化，通过将 ATP 的 γ 磷酸基转移到功能蛋白的酪氨酸残基上，从而激

活 EGFR 下游的各种信号通路, 如 MAPK、PI3K/Akt、STAT3 与 ATT5 等通路, 最终导致肿瘤细胞的增殖、分化、逃避细胞凋亡、侵袭及血管生成[5]。研究表明, 非小细胞肺癌 EGFR 表达阳性率为 40%~80%, 并与不良预后有关[6]。EGFR-TKI 通过与细胞内酪氨酸激酶结构域上的 ATP 位点竞争性结合, 抑制受体自身磷酸化, 阻止酪氨酸激酶的活化, 从而抑制肿瘤细胞进程, 加速肿瘤细胞凋亡, 抑制新生血管形成、侵袭和转移[7] [8] [9]。

目前, EGFR-TKI 最常见的耐药机制为 EGFR 的激酶区发生点突变(如 L858R、DEL19、T790M 和 C797S) [10] [11] [12] [13] [14], 当然肿瘤突变(如 p53 基因突变和 ROS1 基因突变) [15] [16] [17] [18] [19]、信号旁路通路的激活(如 MET 信号通路和 ROHA2 信号通路) [20] [21] [22] [23]也是产生耐药的途径之一。

3. 第一代和第二代 EGFR-TKIs 结构及治疗特点

在早期, 人们发现 NSCLC 中 EGFR 结构突变主要为第 858 位处亮氨酸转变为精氨酸(L858R)和外显子 19 的缺失突变(DEL19) [10]。第一、第二代 EGFR-TKI 在临床上主要用于 EGFR-L858R 和 EGFR-Del19 单突变和双突变的治疗, 是 ATP 的竞争性抑制剂。第一代代表药物有吉非替尼(Gefitinib)和埃罗替尼(Erlotinib); 第二代为不可逆的 EGFR-TKIs, 代表药物如阿法替尼(Afatinib)、达克替尼(Dacomitinib)。

第一、第二代 EGFR-TKI, 如吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼和达克替尼都是苯胺基喹唑啉类衍生物, 如图 2 所示。

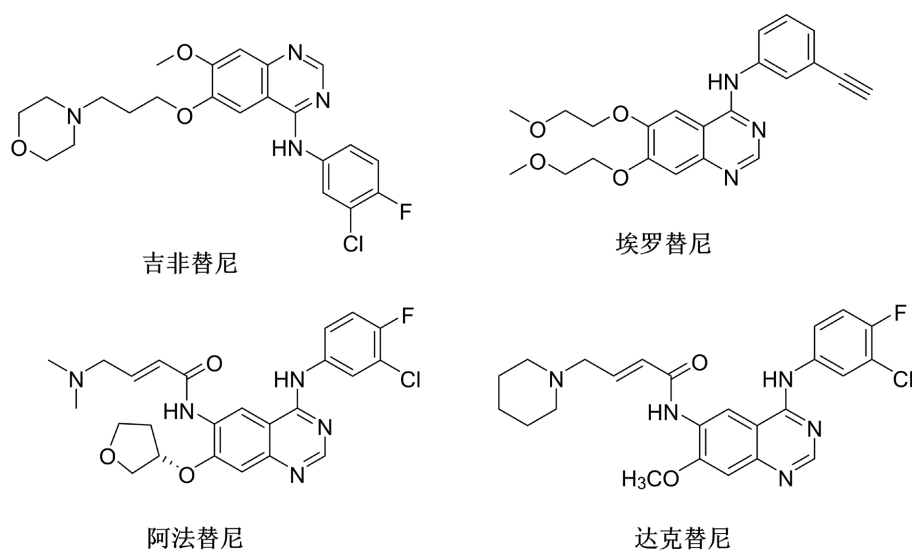


Figure 2. The structure of the first and second generation EGFR-TKIs

图 2. 第一代和第二代 EGFR-TKIs 化学结构

WJOG 5108LFS [24]研究对比了埃罗替尼和吉非替尼在治疗 EGFR-L858R 和 EGFR-Del19 晚期 NSCLC 患者中位生存时间(MST)和 5 年生存率(OS), 埃罗替尼治疗组和吉非替尼治疗组整体患者的 MST 和 5 年生存率分别为 31.97 个月和 27.98 个月以及 25%和 20%, 其中 EGFR-Del19 患者的 MST 为 37.49 个月和 28.91 个月, EGFR-L858R 患者的 MST 为 22.21 个月和 28.16 个月。

ARCHER 1050 [25]研究则比较了达克替尼和吉非替尼在 EGFR 突变晚期 NSCLC 一线治疗中的疗效, 达克替尼组与吉非替尼组的无进展生存期(PFS)分别为 14.7 个月和 9.2 个月($P < 0.0001$), 该研究为达克替尼作为一线治疗药物提供了数据支持。LUX-Lung 7 II 期[26]研究对比了阿法替尼和吉非替尼治疗 EGFR-L858R 和 EGFR-Del19 患者的 OS (27.9 个月和 24.5 个月), 其结果并无显著差异, 但在临床用药选

择时可能会参考两种药物不良反应。在一项旨在评估阿法替尼治疗 III 期 NSCLC 突变的 II 期试验 (NCT04201756) 中, 阿法替尼治疗展示了良好的客观肿瘤反应和临床实践中可接受的毒性, 并且观察到肿瘤微环境的变化, 这可能对确定 EGFR-TKI 治疗的预测标志物和指导未来的临床试验具有一定意义[27]。

在联合治疗方面, 吉非替尼联合化疗在治疗 EGFR-L858R/De119 突变的 IV 期 NSCLC 患者中能有效地降低患者肿瘤标志物水平, 提高生存质量且安全性较高[28]。秦冉冉等[29]使用埃罗替尼替尼联合奈达铂、培美曲塞治疗 IIIB、IV 期 NSCLC, 能延长生存期, 提高生存率, 且安全性较高, 可广泛使用。在一项最新的厄罗替尼与吉西他滨联合顺铂辅助治疗 IIIA-N2 期 EGFR 突变型 NSCLC: EMERGING-CTONG 1103 随机 II 期试验的最终总生存率分析中, 厄罗替尼联合化疗能够改善肿瘤患者的无进展生存期(PFS)和病理完全缓解(Pathological complete remission, pCR)率[30]。

4. 第三代 EGFR-TKIs 结构及治疗特点

随着治疗的不断进行, 第一、第二代 EGFR-TKI 最常见的耐药机制是 EGFR 20 号外显子获得性 T790M 突变, 导致抑制剂与 EGFR 的 ATP 口袋结合力减弱。另外, T790M 突变增加了 EGFR-L858R 突变体与 ATP 的亲合力[11] [12]。专门针对 EGFR-T790M 突变开发出第三代 EGFR-TKIs, 如奥希替尼(Osimertinib, AZD9291)、拉泽替尼(Lazertinib, YH25448)、阿美替尼(Aumolertinib, HS10296)和伏美替尼(Furmonertinib, AST2818), 第三代 EGFR-TKI 药物(图 3)可以选择性的识别 T790M 突变的 EGFR。

从结构上看, 第三代 EGFR-TKI 如: 奥希替尼、拉泽替尼、阿美替尼和伏美替尼为苯胺基嘧啶类衍生物, 候选药物 DBPR112 为咪唑嘧啶类衍生物, 但它们都含有丙烯酰氨这一特殊基团。该结构能与 ATP 结合位点的 C797 位残基形成不可逆的共价键来降低与 ATP 的亲合力[31] [32]。

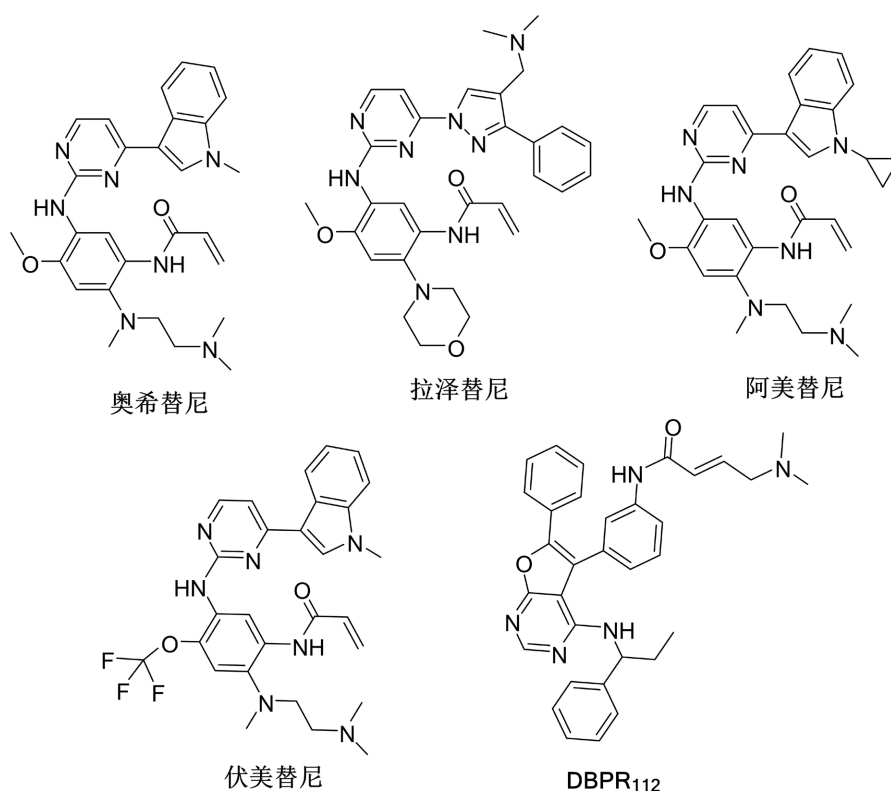


Figure 3. The structure of the third generation EGFR-TKIs
图 3. 第三代 EGFR-TKIs 化学结构

奥希替尼在与 T790M 结合时, 倾向于自身吡啶环旋转 180°的翻转结合, 该构像可以赋予化合物对 T790M 更高的亲和力, 也能促进化合物丙烯酰胺结构与 Cys797 形成共价键[33]。拉泽替尼的吡啶取代基比较独特, 其中不仅含有亲水性的 N, N-二甲基氨基, 还含有疏水性的苯环, 苯环可以与 T790M 作用, 而 N, N-二甲基氨基可以与丙烯酰胺形成分子内氢键, 对比奥希替尼, 这种结构即稳定自身构象, 也提高突变体选择性和改善药物化学性质[34]。

奥希替尼在临床上主要用于 EGFR-T790M 患者治疗, 也有报道其对既往未经治疗的 EGFR-L858R 和 EGFR-Del19 晚期 NSCLC 患者显示出比第一、第二代更好的效果。针对全球人群的 FLAURA [35] 研究结果显示奥希替尼组与吉非替尼或埃罗替尼组的 PFS 分别为 18.9 个月和 10.2 个月($P < 0.0001$), 不良事件的发生率也低于对照组。而 AURA3 [36] 研究评估了奥希替尼在治疗 EGFR-T790M 晚期患者的安全性、有效性, 为其临床使用的推广奠定了基础。

拉泽替尼是 2021 年韩国食品药品监督管理局批准上市用于治疗 EGFR-T790M 晚期和转移性 NSCLC 患者的药物, 能有效靶向 EGFR-L858R/T790M, 并在较小程度上靶向 HER-2 [34]。根据其 I/II 期临床研究更新(MA26.09) [37] 显示, 患者总体的客观缓解率(ORR)可达 65%, 其中 EGFR-T790M 患者的 ORR 为 69%, 并且在 NSCLC 患者治疗过程中表现出安全、耐受性良好的治疗效果。在 1/2 期 LASER201 [38] 研究中拉泽替尼在治疗 EGFR-L858R、Del19 突变显示了显著的临床活性。

阿美替尼和伏美替尼都是通过保留奥希替尼苯氨基密啶和丙烯酰胺结构的基础上优化的得到的。阿美替尼是通过将吡啶环上甲基替换为环丙基得到的化合物, 环丙基使得该化合物具有更好的选择性, 可以有效抑制 EGFR-T790M 耐药突变, 同时又增加血脑屏障穿透性, 可有效控制颅内转移灶[39] [40]。AENEAS [41] 研究结果显示, 阿美替尼组与吉非替尼组的 PFS 分别为 19.3 个月和 9.9 个月($P < 0.0001$), 在治疗结果上能够与奥希替尼相媲美。伏美替尼则是将苯环上甲氧基取代进行优化, 引入三氟乙氧基吡啶结构。FURLONG [42] 研究结果显示, 伏美替尼组与吉非替尼组的 PFS 分别为 20.8 个月和 11.1 个月($P < 0.0001$), 在安全性方面, 伏美替尼组的不良事件发生率也低于对照组。

DBPR112 中含有的(S)-2-苯基甘氨酸结构为生物活性关键片段, 其上的羟基可以与 Asp858 残基形成额外的氢键, 丙烯酰胺末端引入的 N, N-二甲基氨基也能提高活性, 自身的咪唑啉结构和三个苯基也能与多个残基产生疏水相互作用[43]。DBPR112 不仅对 EGFR-L858R/T790M 显示出有效的抑制性, 还表现出比奥希替尼优越 10 倍的药效, 目前正在台湾进行 I 期临床试验(NCT03246854) [43]。当然在开发过程中还有许多失败的药物, 如 Naquotinib (ASP8273) [44]、罗希替尼(Rociletinib, CO-1686) [45] 都因活性和安全性等问题而停止了进一步的临床研究。

5. 第四代 EGFR-TKIs 结构及治疗特点

虽然以奥希替尼为主的第三代药物在治疗 EGFR-T790M 上展现出优越的疗效, 但患者在用药后也出现了继发耐药, 其中最常见的是 EGFR-C797S 突变, 研究显示 EGFR 上第 20 号外显子编码的酪氨酸结构域 797 位半胱氨酸突变为丝氨酸(C797S), 该突变阻止了不可逆共价键的形成, 是产生耐药的主要机制[13] [14]。针对这种耐药性, 目前已研发出一批具有代表性的化合物进行治疗, 其中部分化合物正在进行临床实验中[46] [47]。

EAI045 是第一个针对 T790M 和 C797S 突变的选择性小分子变构抑制剂, 单药治疗时疗效不明显, 与西妥昔单抗联用对 EGFR-Del19/T790M/C797S 三重突变荷瘤小鼠 NSCLC 模型有效[48]。由于联合使用的不良反应较大, 且对 EGFR-Del19/T790M 疗效不佳, 目前该药已停止研发。

在 EAI045 结构的基础上进行结构优化, 得到了开发出对 EGFR 突变有效的新型变构抑制剂 JBJ-04-125-02, 它作为单药可以在体外和体内抑制细胞增殖和 EGFR-L858R/T790M/C797S 突变, 奥希替

尼与 JBJ-04-125-02 联用的疗效更高[49]。对 JBJ-04-125-02 进行改造, 得到更高效的 EGFR 变构抑制剂 JBJ-09-063, 相比于 JBJ-04-125-02 和奥希替尼(第三代 EGFR-TKI), JBJ-09-063 对 EGFR-L858R/T790M 和 EGFR-L858R/T790M/C797S 的抑制作用更强, 且不受 EGFR-C797S 突变的影响[50]。

Ulrike 等[51]通过对 EAI045 进一步优化开发出的化合物, 经进一步证实与 ATP 竞争性抑制剂奥希替尼联合使用可以获得更好的疗效。BLU-945 是一种高效、高选择性的第四代 EGFR-TKI (图 4), 在奥希替尼耐药的 EGFR 突变移植模型中展现出强大的抗肿瘤活性, 可以有效地抑制 EGFR-L858R/T790M、EGFR-L858R/T790M/C797S、EGFR-Del19/T790M/C797S 突变[52], 目前其 I/II 临床试验(NCT04862780)正在进行中。CH7233163 被证明能有效抑制 EGFR-Del19/T790M/C797S 三突变和 EGFR-L858R/T790M/C797S 三突变、双突变和单突变, 极大的有益于奥希替尼耐药患者, 具有临床评估潜力[53]。TQB3804 显示出对 EGFR-T790M/C797S 强有效的抑制活性, 并将进行相应临床研究(NCT04128085) [47]。BBT-176 对 EGFR-Del19/T790M/C797S 和 EGFR-L858R/T790M/C797S 三重突变均具有显著的抑制作用, 目前处于 I 期临床研究 [54]。

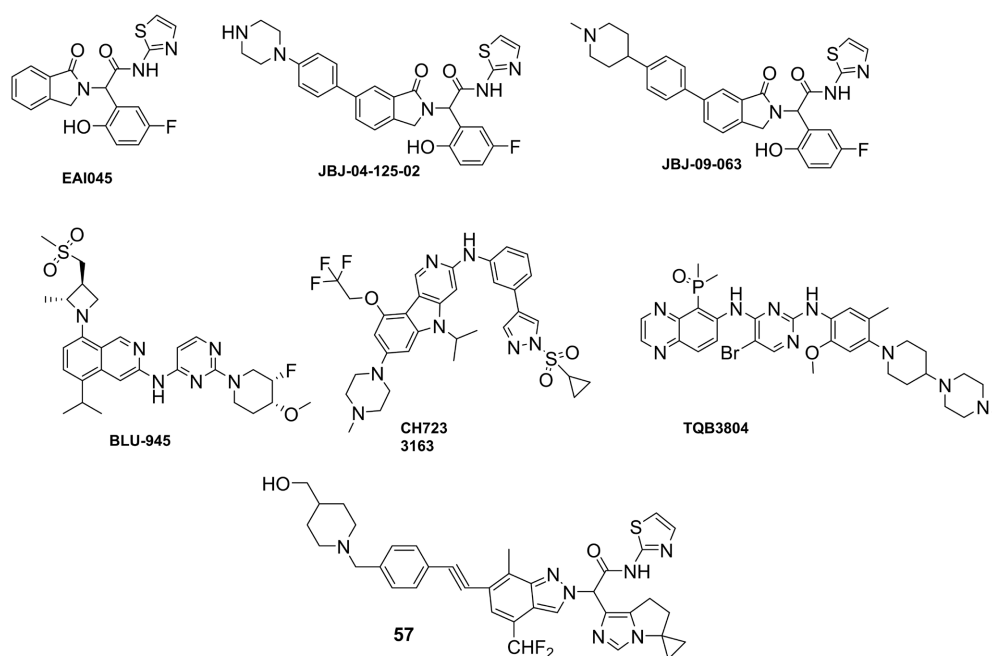


Figure 4. The structure of the fourth generation EGFR-TKIs
图 4. 第四代 EGFR-TKIs 化学结构

6. 小结与展望

从第一个 EGFR-TKI 研制出来到现在几十年, 已有十多种 EGFR-TKIs 应用于临床治疗 NSCLC。但分子靶向药物治疗出现的耐药现象, 为癌症患者后续治疗带来了挑战。充分了解耐药机制设计开发新一代 EGFR-TKIs 潜力巨大, 如第四代变构抑制剂的一个潜在优势是避免了与细胞内 ATP 竞争与催化位点的结合, 从而增加了开发更强效和更特异抑制剂的可能性。EGFR-TKIs 与其它药物的联合使用可以阻断多个信号通路, 具有协同增效的作用, 但联合用药临床获益还有待更多的研究论证。

参考文献

- [1] American Association for Cancer Research, Philadelphia, Pennsylvania (AACR) (2022) AACR Cancer Progress Re-

- port 2022. <https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>
- [2] Cohen, P., Cross, D. and Janne, P. (2021) Kinase Drug Discovery 20 Years after Imatinib: Progress and Future Directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 551-569. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00195-4>
 - [3] Bishayee, S. (2000) Role of Conformational Alteration in the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Function. *Biochemical Pharmacology*, **60**, 1217-1223. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00425-1](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00425-1)
 - [4] Heon, S., Yeap, B.Y., Lindeman, N.I., *et al.* (2012) The Impact of Initial Gefitinib or Erlotinib versus Chemotherapy on Central Nervous System Progression in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. *Clinical Cancer Research*, **18**, 4406-4414. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0357>
 - [5] Mitsudomi, T. and Yatabe, Y. (2010) Epidermal Growth Factor Receptor in Relation to Tumor Development: EGFR Gene and Cancer. *FEBS*, **277**, 301-308. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07448.x>
 - [6] Krause, D.S. and Vanetten, R.A. (2005) Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 172-187. <https://doi.org/10.1056/NEJMra044389>
 - [7] Nguyen, K.S.H. and Neal, J.W. (2012) First-Line Treatment of EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: The Role of Erlotinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biology*, **6**, 337-345. <https://doi.org/10.2147/BTT.S26558>
 - [8] Min, H.Y. and Lee, H.Y. (2022) Molecular Targeted Therapy for Anticancer Treatment. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 1670-1694. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3>
 - [9] Yang, Y., Li, S., Wang, Y., *et al.* (2022) Protein Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Malignant Tumors: Molecular Mechanisms and Future Perspective. *Signal Transduction Targeted Therapy*, **7**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01168-8>
 - [10] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., *et al.* (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 958-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
 - [11] Pao, W., Miller, V.A., Politi, K.A., *et al.* (2005) Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLOS Medicine*, **2**, 225-235. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020073>
 - [12] Kobayashi, S., Boggon, T.J., Dayaram, T., *et al.* (2005) EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 786-792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044238>
 - [13] Chen, L.F., *et al.* (2018) Recent Progress of Small-Molecule Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against C797S Resistance in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 4290-4300. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01310>
 - [14] Park, S., Bo, M.K., Jung, H.A., *et al.* (2020) EGFR C797S as a Resistance Mechanism of Lazertinib in Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR T790M Mutation. *Cancer Research and Treatment*, **52**, 1288-1290. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.278>
 - [15] Ho, T.L.F., *et al.* (2023) Domain-Specific p53 Mutants Activate EGFR by Distinct Mechanisms Exposing Tissue-Independent Therapeutic Vulnerabilities. *Nature Communication*, **14**, Article No. 1726. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37223-3>
 - [16] Vaughan, C.A., Singh, S., Subler, M.A., *et al.* (2021) The Oncogenicity of Tumor-Derived Mutant p53 Is Enhanced by the Recruitment of PLK3. *Nature Communication*, **12**, Article No. 704. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20928-8>
 - [17] Meinhardt, A.L., Munkhbaatar, E., Höckendorf, U., *et al.* (2022) The BCL-2 Family Member BOK Promotes KRAS-Driven Lung Cancer Progression in a p53-Dependent Manner. *Oncogene*, **41**, 1376-1382. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02161-1>
 - [18] Schneider, J.L., Shaverdashvili, K., Mino-Kenudson, M., *et al.* (2023) Lorlatinib and Capmatinib in a ROS1-Rearranged NSCLC with MET-Driven Resistance: Tumor Response and Evolution. *Precision Oncology*, **7**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00464-y>
 - [19] Priest, K., Le, A., Gebregzabheir, A., *et al.* (2023) Evolution of Acquired Resistance in a ROS1⁺ KRAS G12C⁺ NSCLC through the MAPK Pathway. *Precision Oncology*, **7**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00349-0>
 - [20] Kim, J., Chang, I.Y. and You, H.J. (2022) Interactions between EGFR and EphA2 Promote Tumorigenesis through the Action of Ephexin1. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 528. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04984-6>
 - [21] Pasquale, E.B. (2023) Eph Receptors and Ephrins in Cancer Progression. *Nature Review Cancer*, **24**, 5-27. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00634-x>
 - [22] Peters, T.L., Patil, T., Le, A.T., *et al.* (2021) Evolution of MET and NRAS Gene Amplification as Acquired Resistance Mechanisms in EGFR Mutant NSCLC. *Precision Oncology*, **5**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00231-x>
 - [23] Han, S., Tian, Z., Tian, H., *et al.* (2023) HDGF Promotes Gefitinib Resistance by Activating the PI3K/AKT and

- MEK/ERK Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Differentiation*, **9**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01476-0>
- [24] Toyozawa, R., Iwamoto, Y., Yokoyama, T., *et al.* (2021) P76.61 Long Follow up Study of Comparing Erlotinib (ER) with Gefitinib (GE) for Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: WJOG5108LFS. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 613-614. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1118>
- [25] Wu, Y.L., Cheng, Y., Zhou, X., *et al.* (2017) Dacomitinib versus Gefitinib as First-Line Treatment for Patients with EGFR-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ARCHER 1050): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1454-1466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
- [26] Corral, J., Park, K., Yang, J.C., *et al.* (2017) Afatinib (A) vs Gefitinib (G) in Patients with EGFR Mutation-Positive (EGFRm+) NSCLC: Updated OS Data from the Phase IIB Trial LUX-Lung 7 (LL7). *Annals of Oncology*, **28**, 34-34. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx091.013>
- [27] Bian, D., Sun, L., Hu, J., *et al.* (2023) Neoadjuvant Afatinib for Stage III EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Nature Communication*, **14**, Article No. 4655. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40349-z>
- [28] 杨曼, 李国文, 邱文纯. 吉非替尼联合一线化疗方案治疗 EGFR 突变阳性的IV期非鳞非小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 95-97.
- [29] 秦冉冉, 李海银, 黄卷舒. 厄洛替尼联合奈达铂, 培美曲塞治疗 IIIB, IV 期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(10): 68-69.
- [30] Zhong, W.Z., Yan, H.H., Chen, K.N., *et al.* (2023) Erlotinib versus Gemcitabine plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Overall Survival Analysis of the EMERGING-CTONG 1103 Randomised Phase II Trial. *Signal Transduction Targeted Therapy*, **8**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01286-3>
- [31] Wittlinger, F. and Laufer, S.A. (2021) The Pre-Clinical Discovery and Development of Osimertinib Used to Treat Non-Small Cell Lung Cancer. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **16**, 1091-1103. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1936496>
- [32] Li, S., Zhang, T., Zhu, S.J., *et al.* (2022) Optimization of Brigatinib as New Wild-Type Sparing Inhibitors of EGFR (T790M/C797S) Mutants. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 196-202. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00555>
- [33] Yan, X.E., Ayaz, P., Zhu, S.J., *et al.* (2020) Structural Basis of AZD9291 Selectivity for EGFR T790M. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 8502-8511. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00891>
- [34] David, E.H., Florian, W., Tyler, S.B., *et al.* (2022) Structural Basis for Inhibition of Mutant EGFR with Lazertinib (YH25448). *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 1856-1863. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00213>
- [35] Jeanchares, S., Johan, V., Yuichiro, O., *et al.* (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 113-125. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1714580>
- [36] Mok, T.S., Wu, Y.L., Ahn, M.J., *et al.* (2017) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
- [37] Cho, B.C., Han, J., Kim, S., *et al.* (2018) MA26.09 Lazertinib, a Third Generation EGFR-TKI, in Patients with EGFR-TKI-Resistant NSCLC: Updated Results of a Phase I/II Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 453-453. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.544>
- [38] Ahn, M.J., *et al.* (2019) Lazertinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Dose Escalation and Dose Expansion Parts of a First-in-Human, Open-Label, Multicentre, Phase 1-2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1681-1690. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30504-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30504-2)
- [39] Yang, C.H., Camidge, D.R., Yang, C.T., *et al.* (2020) Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Almonertinib (HS-10296) in Pretreated Patients with EGFR-mutated Advanced NSCLC: A Multicenter, Open-Label, Phase I Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1907-1918. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.001>
- [40] Lu, A.S., *et al.* (2022) Efficacy of Aumolertinib (HS-10296) in Patients with Advanced EGFR T790M+ NSCLC: Updated Post-National Medical Products Administration Approval Results from the APOLLO Registrational Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 411-422. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.024>
- [41] Lu, S., Dong, X., Jian, H., *et al.* (2022) AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, **40**, 3162-3171.
- [42] Shi, Y., Chen, G., Wang, X., *et al.* (2022) Furmonertinib (AST2818) versus Gefitinib as First-Line Therapy for Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (FURLONG): A Multicentre, Double-Blind, Randomised Phase 3 Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**,

- 1019-1028. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00168-0)
- [43] Lin, S.Y., Hsu, Y.C., Peng, Y.H., *et al.* (2019) Discovery of a Furanopyrimidine-Based Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (DBPR112) as a Clinical Candidate for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 10108-10123. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00722>
- [44] Kelly, R.J., Shepherd, F.A., Krivoschik, A., *et al.* (2019) A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of ASP8273 versus Erlotinib or Gefitinib in Patients with Advanced Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, 1127-1133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz128>
- [45] Lola, A. and Chao, L. (2016) NDA 208542-Rociletinib FDA Presentation, Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/97250/download>
- [46] Enom, S., Brubaker, D., Campbell, E., *et al.* (2022) Discovery of BLU-945, a Reversible, Potent, and Wild-Type-Sparing Next-Generation EGFR Mutant Inhibitor for Treatment-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 9662-9677. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00704>
- [47] Liu, X., Zhang, X., Yang, L., *et al.* (2019) Abstract 1320: Preclinical Evaluation of TQB3804, a Potent EGFR C797S Inhibitor. *Proceedings: AACR Annual Meeting 2019*, Atlanta, 29 March-3 April 2019, 1320-1320. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-1320>
- [48] To, C., Jang, J., Chen, T., *et al.* (2019) Single and Dual Targeting of Mutant EGFR with an Allosteric Inhibitor. *Cancer Discovery*, **9**, 926-943. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0903>
- [49] Jia, Y., Yun, C.H., Park, E., *et al.* (2016) Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) Resistance with Mutant-Selective Allosteric Inhibitors. *Nature*, **534**, 129-132. <https://doi.org/10.1038/nature17960>
- [50] To, C., Beyett, T.S., Jang, J., *et al.* (2022) An Allosteric Inhibitor against the Therapy Resistant Mutant Forms of EGFR in Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature Cancer*, **3**, 402-417. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00351-8>
- [51] Ulrike, O.S., Antonio, R., Bernd, K., *et al.* (2022) Discovery of Novel Allosteric EGFR L858R Inhibitors for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer as a Single Agent or in Combination with Osimertinib. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 13052-13073. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00893>
- [52] Schalm, S.S., Dineen, T., Lim, S.M., *et al.* (2020) 1296P BLU-945, a Highly Potent and Selective 4th Generation EGFR TKI for the Treatment of EGFR T790M/C797S Resistant NSCLC. *Annals of Oncology*, **31**, 839-839. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1610>
- [53] Kashima, K., Kawauchi, H., Tanimura, H., *et al.* (2020) CH7233163 Overcomes Osimertinib Resistant EGFR-Del19/T790M/C797S Mutation. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 2288-2297. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0229>
- [54] Lim, S.M., Kim, D.W., Jung, J.E., *et al.* (2021) 1365TiP A Phase I/II, Open-Label Study of BBT-176, a Triple Mutation Targeting EGFR TKI, in Patients with NSCLC Who Progressed after Prior EGFR TKI Therapy. *Annals of Oncology*, **32**, 1035-1035. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1966>