

- right patterning[J]. *Biol Open*, 2015, 4(11):1376-1386.
- [8] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system[J]. *Science*, 1992, 255(552):1707-1710.
- [9] Sundberg M, Bogetofte H, Lawson T, et al. Improved cell therapy protocols for Parkinson's disease based on differentiation efficiency and safety of hESC-, hiPSC-, and non-human Primate iPSC-derived dopaminergic neurons[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(8):1548-1562.
- [10] Zhang W, Gu GJ, Shen X, et al. Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3):1282-1292.
- [11] Rossignol J, Fink K, Davis K, et al. Transplants of adult mesenchymal and neural stem cells provide neuroprotection and behavioral sparing in a transgenic rat model of Huntington's disease[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2):500-509.
- [12] Ji G, Liu M, Zhao XF, et al. NF- $\kappa$ B signaling is involved in the effects of intranasally engrafted human neural stem cells on neurofunctional improvements in neonatal rat Hypoxic-Ischemic encephalopathy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(12):926-935.
- [13] Mazumdar J, O'Brien WT, Johnson RS, et al. O<sub>2</sub> regulates stem cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10):1007-1013.
- [14] Abu-Remaileh M, Gerson A, Farago M, et al. Oct-3/4 regulates stem cell identity and cell fate decisions by modulating Wnt/ $\beta$ -catenin signalling[J]. *EMBO J*, 2010, 29(19):3236-3248.
- [15] Piccin D, Tufford A, Morshead CM. Neural stem and progenitor cells in the aged subependyma are activated by the young niche[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7):1669-1679.
- [16] Pei Y, Brun SN, Markant SL, et al. WNT signaling in-
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.035
- creases proliferation and impairs differentiation of stem cells in the developing cerebellum [J]. *Development*, 2012, 139(10):1724-1733.
- [17] Shin J, Shin Y, Oh SM, et al. MiR-29b controls fetal mouse neurogenesis by regulating ICAT-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014(5):e1473.
- [18] Braunschweig L, Meyer AK, Wagenführ L, et al. Oxygen regulates proliferation of neural stem cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signalling[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 67(1):84-92.
- [19] Ingraham CA, Park GC, Makarenkova HP, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 induced by Wnt signaling increases the proliferation and migration of embryonic neural stem cells at low O<sub>2</sub> levels[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(20):17649-17657.
- [20] Yang XT, Bi YY, Chen ET, et al. Overexpression of Wnt3a facilitates the proliferation and neural differentiation of neural stem cells in vitro and after transplantation into an injured rat retina[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(2):148-161.
- [21] Azim K, Fischer B, Hurtado-Chong A, et al. Persistent Wnt/ $\beta$ -catenin signaling determines dorsalization of the postnatal subventricular zone and neural stem cell specification into oligodendrocytes and glutamatergic neurons [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5):1301-1312.
- [22] Liu M, Guo J, Wang J, et al. Bilobalide induces neuronal differentiation of P19 embryonic carcinoma cells via activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(6):913-923.
- [23] Qu Q, Sun G, Murai K, et al. Wnt7a regulates multiple steps of neurogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(13):2551-2559.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-16)

## EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌耐药后的治疗进展\*

黎小龙 综述, 朱 冰<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科 400010)

[关键词] NSCLC; 酪氨酸激酶抑制剂; 耐药; 治疗

[中图分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4860-04

肺癌是全球肿瘤致死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。超过 70% 的肺癌患者被发现时已是晚期, 无手术机会。这些患者中, 若一般情况较好, 以铂类为基础的化疗是治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的最好方式<sup>[2-3]</sup>。但是, 2008 年美国临床肿瘤学会

的相关 Meta 表明: 化疗相对于保守支持疗法只能延长生存期几个月, 提示化疗的效果到达了一个瓶颈<sup>[3]</sup>。随着分子生物学的发展及对肺癌发病机制的进一步探究, 分子靶向治疗正成为热点, 其中研究较为透彻的是针对表皮生长因子受体(EGFR)

的靶向药物,已应用于临床治疗的且疗效较为明显的是小分子、选择性可逆性的酪氨酸酶抑制剂(EGFR-TKIs),代表药物为厄洛替尼和吉非替尼。

## 1 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的作用和耐药机制

研究表明,EGFR-TKIs 在治疗具有以下临床特征的患者中有较好的疗效:亚洲、女性、非吸烟、腺癌,因为在这些患者中较普遍存在 EGFR 突变,突变类型包括:EGFR 基因 19 外显子的缺失(E746-A750)或 21 外显子点突变(最常见的是[L858R]中亮氨酸被精氨酸所代替),这些突变重新定位围绕在酪氨酸激酶受体的磷酸腺苷酸结合裂的关键残基而导致 EGFR 结构活化,从而使酪氨酸激酶不需要依赖配体而处在激活状态,提高 EGFR-TKIs 对治疗 EGFR 突变的敏感性,使得 EGFR-TKIs 对 EGFR 突变的患者效果更显著<sup>[4-5]</sup>。然而,有研究表明:患者在接受 EGFR-TKIs 治疗 9~13 个月后难以避免的会出现耐药<sup>[6-7]</sup>。耐药机制:50%以上的 EGFR 突变患者是由于 EGFR 的二次点突变—T790M 突变(酪氨酸激酶活化域的 790 位苏氨酸残基被蛋氨酸所取代),此突变使肿瘤组织对三磷酸腺苷(ATP)的亲性和增加,而对酪氨酸激酶的亲性和下降,最终减弱 EGFR-TKIs 的效应<sup>[8-9]</sup>。其他耐药机制如旁路信号通路肝细胞生长因子(MET)、人表皮生长因子受体 2(HER2)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PIK3CA)的突变,上皮-间皮转换及组织学改变等都在继发性耐药中发挥了重要作用<sup>[9-10]</sup>。

## 2 克服耐药的治疗进展

**2.1 第一代 EGFR-TKIs** 有些临床医生耐药后继续使用 EGFR-TKIs,理由是中止 EGFR-TKIs 治疗,患者会出现疾病迅速进展。2011 年 Chmielecki 等<sup>[11]</sup>指出,肿瘤的异质性是疾病迅速进展的原因。由于异质性的存在,耐药后的肿瘤组织中仍有对 EGFR-TKIs 敏感细胞,提示可以继续使用 EGFR-TKIs 治疗。Yoshimara 等<sup>[12]</sup>报道 27 例 EGFR-TKIs 联合培美曲塞治疗 EGFR-TKIs 耐药的晚期 NSCLC 患者的疗效,疾病控制率(DCR)和总有效率(ORR)分别为 77.8%和 25.9%;无进展生存期(PFS)和中位生存期分别为 7.0 和 11.4 个月,不良反应可耐受。然而,2015 年 Soria 等<sup>[13]</sup>报道了继续使用 EGFR-TKIs 治疗对 EGFR-TKIs 耐药的 NSCLC 患者的随机对照 III 期试验,方法是应用吉非替尼联合培美曲塞、铂类对比安慰剂联合培美曲塞、铂类。二者的 PFS 都为 5.4 个月,试验组和安慰剂组的总生存期(OS)分别为 14.8 和 17.2 个月,完全反应率为 68%和 76%,疾病稳定率为 32%和 24%,脑部转移分别为 33%和 23%。结果表明耐药后继续使用吉非替尼治疗并没有益处,还观察到一些对总生存率的有害反应:中性粒细胞重度减少,肺炎,呼吸衰竭。这与 Yoshimara 等<sup>[12]</sup>报道的疗效相反。提示耐药后继续使用 EGFR-TKIs 治疗尚有争议,需更多的研究来验证。

**2.2 第二代 EGFR-TKIs** 理论依据:与 EGFR/HER1 结构域高亲和的不可逆结合。第二代抑制剂阻止与配体(如 HER2、HER4)的二聚作用,在体外表达对 T790M 阳性的 NSCLC 细胞的活性,产生抑制作用。

afatinib 是第二代 EGFR-TKIs 的典型代表药物。afatinib 是 EGFR/HER2 双靶点抑制剂,能和 ErbB 家族受体形成不可逆的共价键,从而发挥出更强、更持久的通路抑制作用,并且对 T790M 耐药突变表现出活性<sup>[14]</sup>。比较热门的 LUX-Lung 试验是对 afatinib 进行的研究。2012 年 Miller 等<sup>[15]</sup>报道了 LUX-Lung1,观测了化疗进展后接受吉非替尼或厄洛替尼治疗的患者服用阿法替尼和安慰剂后的一些数据。afatinib 组和安慰剂组 OS 分别为 10.8、12 个月,PFS 分别为 3.3、1.1 个月,

且 EGFR 阳性患者中更突出。2010 年 LUX-Lung2 观察化疗后复发或未接受过化疗的患者服用阿法替尼的效果,结果显示中位生存期为 12 个月,总体应答率(ORR)为 62%,DCR 为 92%<sup>[16]</sup>。2015 年 Yang 等<sup>[17]</sup>报道了 LUX-Lung3 和 LUX-Lung6 试验,比较了 afatinib 和两种化疗:培美曲塞+顺铂(LUX-Lung3)、吉西他滨+顺铂(LUX-Lung6)在治疗 EGFR 突变类型上的疗效。结果在 EGFR19 外显子缺失突变类型中,应用 afatinib 组与两种化疗组的中位生存期分别为:33.3 和 21.1 个月、31.4 和 28.4 个月,不良反应可耐受,说明 afatinib 可以明显改善具有 19 号外显子缺失突变的 EGFR 患者。基于这些数据 afatinib 已经被英国国家医学临床研究所批准为 EGFR-TKIs 一线治疗药物。

Dacomitinib、Pelitinib、canertinib 和 ceratinib 都是第二代 EGFR-TKIs 的代表,临床前试验中它们显示出比较强的抗肿瘤活性,但是在进行大量临床试验后表明,这些药物并没有体现出较第一代 EGFR-TKIs 更有优势的临床疗效,反而出现了一些严重的不良反应。

**2.3 第三代 EGFR-TKIs** 2014 年 ASCO 会议肺癌研究领域报道了几种新型 EGFR-TKIs。研究发现这些 EGFR-TKIs 对 EGFR 突变和 T790M 突变耐药后的治疗效果较第一代和第二代有明显的优势。

Osimertinib(AZD9291)是一种口服、高效、选择性不可逆的酪氨酸激酶抑制剂,其主要功效是治疗 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变的 NSCLC 患者。2015 年 Jänne 等<sup>[18]</sup>报道了 AZD9291 的一项临床 I 期试验,该研究是针对在亚洲和欧洲既往接受过 EGFR-TKIs 治疗并获益后,影像学提示疾病进展的 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者,目的是 AZD9291 的安全性及耐受度。该试验包括剂量递增组和剂量扩展组,剂量递增组包括:20、40、80、160、240 mg 每日 1 次共 5 个剂量组共 31 例患者。222 例 T790M 的状态确定的患者入剂量扩展组,136 例是 T790M 阳性突变。结果提示,不同剂量组中,AZD9291 被很好地耐受,最主要的药物不良反应与 EGFR-TKIs 治疗一致:腹泻、恶心等。AZD9291 治疗疾病的总有效率为 51%,临床有效率(疾病完全缓解、部分缓解及疾病稳定)为 84%。T790M 阳性和 T790M 阴性患者总有效率为 61%、21%,临床受益率为 95%和 61%,PFS 为 9.6、2.8 个月。基于这些乐观的数据,AZD9291 被美国食品和药物管理局认定为突破性治疗方案。相关的 II 期临床和 III 期临床试验也正在进行中。

rociletinib(CO1686)是一种第三代 EGFR-TKIs,靶向作用于 T790M 耐药突变和 EGFR 敏感突变。2014 年第 26 届美国与欧洲肿瘤学会中报道了 rociletinib 的 I/II 期试验(编号:NCT01526928),该试验仍在进行中,但是据已有的数据入组的 27 例 T790M 阳性和 11 例 T790M 阴性患者中,客观有效率分别为 67%(18/27)、36%(4/11),中位生存期分别为 10.5、7.5 个月。2015 年 Sequist 等<sup>[19]</sup>观察 EGFR-TKIs 耐药后应用 rociletinib 治疗后的疗效及安全性。结果发现:rociletinib 从 150 mg 到 900 mg 每日两次的剂量升级组中,没有发现最大耐受剂量;在 46 例 T790M 阳性的患者中客观缓解率(ORR)为 59%,DCR 为 93%(43/46),中位 PFS 为 13.1 个月,19 例 T790M 阴性的患者中 ORR 为 29%,DCR 为 59%(10/17),中位 PFS 为 5.6 个月。此试验中 rociletinib 表现出对 EGFR-TKIs 耐药的 T790M 阳性患者的乐观疗效,但只有 130 例患者纳入研究。现在 rociletinib 研究已经成为了热门,围绕 rociletinib 进行的一系列临床试验正在进行中。

HM61713 是一种对治疗 EGFR 敏感突变患者具有高度

选择性的第三代 EGFR-TKIs。在韩国的一项试验中<sup>[20]</sup>,研究者利用 HM61713 治疗 EGFR-TKIs 治疗后疾病进展的 NSCLC 患者,试验分为剂量递增组和扩展组,剂量递增组药物剂量递增到每天 500 mg,最大的耐受剂量没有被发现,更高的剂量正在试验中。另一种扩展试验,入组的 58 例患者根据距离间隔 EGFR-TKIs 治疗时间小于 4 周和大于或等于 4 周分为 A 组和 B 组,每天给予 300 mg 的剂量,扩展组中 DCR 分别为 76.5%、73.1%(AVSB),27 例 T790M 阳性突变的患者中,18 例可见肿瘤明显缩小。数据反映出 HM61713 在治疗 T790M 耐药突变的患者有令人兴奋的疗效和剂量安全性,但是目前 HM61713 尚只在韩国被研究,更多的研究是有必要的。

从已有的数据看,上述的 3 种新型药物在治疗 EGFR 突变和 T790M 突变耐药的患者取得了不错疗效,并且不良反应较少,易耐受,显示出较第一、二代 EGFR-TKIs 的优势,但是耐药患者对第三代 EGFR-TKIs 选择的机制尚不完全明了。

**2.4 联合治疗** 这种策略是采用药物联合方式作用于旁路信号机制逆转耐药,包括水平通路(多种相似的通路:同时作用于胞内区或胞外区)或者是垂直通路(多个水平的单一的信号通路:分别作用于胞外和胞内)。

**2.4.1 垂直通路** afatinib 联合西妥昔单抗(EGFR 靶向抗体)治疗 EGFR-TKIs 获得性耐药的患者是垂直抑制的代表。临床前数据表明,afatinib 和西妥昔单抗联合应用,可以使具有 Leu858Arg 或 T790M 突变且对 erlotinib 耐药的肿瘤患者产生治疗反应<sup>[21]</sup>。2011 年报道了 afatinib 联合西妥昔单抗治疗继发耐药的 NSCLC 患者<sup>[22]</sup>,22 例入组患者中病情全部有好转,其中能确定的部分缓解率达 36%。2014 年 Janjigian 等<sup>[23]</sup>报道联合 afatinib 和西妥昔单抗治疗 126 例 EGFR-TKIs 耐药患者的试验,124 例患者的 T790M 的状态确定,T790M 阳性患者 71 例。总体的客观反应率为 29%,中位 PFS 为 4.7 个月,两个最常见的不良反应是皮疹和腹泻,这些数据显示了联合治疗的良好效果。进一步的分析表明,T790M 阳性和阴性突变的患者中,总反应率无明显的统计学意义(32%和 25%),该研究的结果提示 afatinib 和西妥昔单抗联合应用治疗的临床效果和 T790M 的突变状态并无关系。

**2.4.2 水平通路抑制** 继发耐药的机制中除了最普遍的 T790M 突变外,还有一些耐药机制如:Met 基因扩增和突变,HER2 和 PI3CA 基因突变。水平通路抑制是一种既保留了对 EGFR 有效抑制,又增加了上述旁路信号通路的抑制作用,二者的结合来克服耐药。目前,多个水平组合策略正在研究,初期结果尚不成熟。这些组合包含了一种 EGFR-TKIs 联合下列药物 Met 抑制剂(如 Cabozantinib、tivantinib 和 INC280),一种 PI3K 抑制剂[如 buparlisib(BKM120)],一种热休克蛋白 90 抑制剂(AYU922),JAK 抑制剂(如 ruxolitinib)。

**2.5 免疫疗法** 临床前数据表明 PD-1 通路的激活可导致 EGFR 相关的肺癌的免疫逃逸作用,进而促进肺癌的发生<sup>[24]</sup>。近年来围绕免疫疗法进行了一些研究。免疫疗法药物包括:抗 PD-1 人类单克隆抗体(如 nivolumab),抗 PD-1 单克隆抗体(如 pembrolizumab),抗 PD-L1 单克隆抗体如(MPDL3280)。2015 年 Carbognin 等<sup>[25]</sup>综合分析和报道了目前应用上述 3 种药物治疗黑色素瘤、NSCLC 和泌尿生殖道肿瘤的临床试验,入组的 20 个试验中,ORR 在 PD-L1 阳性与 PD-L1 阴性患者为 34.1%、19.9%,并且在应用 nivolumab 和 pembrolizumab 治疗黑色素瘤和 NSCLC 中更明显,单从治疗 NSCLC 来说,ORR 在 PD-L1 阳性与 PD-L1 阴性患者中差异达 8.7%(13.2%和 14.5%),而在应用 MPDL3280 时未发现明显差异。尽管得到

了上述可喜结果,但是目前定义 PD-L1 阳性的界限和检测方法等尚有争议,各期临床试验的入组患者尚存在较大差距,更多、更大的试验研究尚待进行。

### 3 总 结

对 EGFR-TKIs 耐药的患者是异质群体,有很多机制导致,其中 T790M 突变是最常见的原因。目前,对 EGFR-TKIs 耐药的后续治疗仍没有一个标准化的方案,各种策略的优缺点正在探讨中。经典的化疗不会完全退出舞台,这些药物可能还会提供一些缓和的益处。联合应用药物有较好的临床疗效,但是药物的不良反应较多,需要努力找到更好的联合用药方式。第三代 EGFR-TKIs 治疗耐药的 NSCLC 患者有很好的疗效,但是仍然出现了 AZD9291 及 rociletinib 耐药<sup>[26]</sup>。

总之,完全克服 EGFR-TKIs 耐药任重而道远,但是,随着耐药的机制的更加透彻,越来越多的试验正在有的放矢地进行中,EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 耐药的后续治疗措施已经步入了一个令人兴奋的时期。

### 参考文献

- [1] Yang L, Parkin DM, Li LD, et al. Estimation and projection of the National profile of cancer mortality in China: 1991-2005[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(11): 2157-2166.
- [2] Azzoli CG, Baker J, Temin S, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV Non-Small-Cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6251-6266.
- [3] Burdett S, Stephens R, Stewart L, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials-NSCLC meta-analyses collaborative group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4617-4625.
- [4] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [5] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [6] Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1/2): 51-69.
- [7] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 357-360.
- [8] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- [9] Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(10): 922-933.
- [10] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Geno-

- typic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.
- [11] Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(90):90ra59.
- [12] Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(1):96-101.
- [13] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):990-998.
- [14] Yun CH, Boggon TJ, Li Y, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3):217-227.
- [15] Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):528-538.
- [16] Yang C, Shih J, Su W, et al. A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2) [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2010:7521.
- [17] Yang J, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):141-151.
- [18] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [19] Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1700-1709.
- [20] Kim DW, Lee DH, Kang JH, et al. Clinical activity and safety of HM61713, an EGFR-mutant selective inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations who had received EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15):8011.
- [21] Regales L, Gong Y, Shen R, et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10):3000-3010.
- [22] Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2011:7525.
- [23] Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, 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.
- [24] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1355-1363.
- [25] Carbognin L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130142.
- [26] Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR (T790) Wild-Type clones following treatment of T790M-Positive cancers with a Third-Generation EGFR inhibitor[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7):713-722.

(收稿日期:2016-07-08 修回日期:2016-09-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.036

## 气肿性肾盂肾炎的诊治进展

朱鑫<sup>1</sup>, 周蜜<sup>2</sup>, 刘关羽<sup>1</sup>, 刘年<sup>1</sup>, 邓远忠<sup>1</sup>综述, 苟欣<sup>1</sup>审校  
(重庆医科大学附属第一医院:1. 泌尿外科;2. 呼吸内科 400016)

[关键词] 肾盂肾炎; 糖尿病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R692.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4863-03

气肿性肾盂肾炎(emphysematous pyelonephritis)是因大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等产气细菌感染肾实质、累积肾脏周围组织所引起的一种急性、严重、坏死性疾病;该病以肾实质、

肾集合系统以及肾周围组织积气为特征,好发于糖尿病患者;若不及时控制,可能致命<sup>[1-3]</sup>。Schultz等<sup>[4]</sup>于1962年使用“气肿性肾盂肾炎”来描述这种疾病。气肿性肾盂肾炎临床上虽然