

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1356.014.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1356.014.html(2021-01-18))

EGFR C797S 突变与奥希替尼耐药的相关性*

何婷婷 综述,王玉波[△] 审核

(陆军军医大学大坪医院呼吸与危重症医学科,重庆 400042)

[摘要] 表皮生长因子受体(EGFR)C797S 突变被证实是奥希替尼最常见的耐药机制之一,耐药表现为单纯 C797S 突变、C797S/T790M 顺式突变和 C797S/T790M 反式突变。目前已有较多关于克服 EGFR C797S 突变相关奥希替尼耐药的策略,在不断探索中取得了较好的疗效。对于单纯 C797S 突变可采用一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI) 治疗,C797S/T790M 顺式突变可采用布加替尼联合西妥昔单抗的方案治疗,C797S/T790M 反式突变可采用 EGFR 一代联合三代药物治疗。除此之外,免疫治疗也可能成为该类患者的选择。

[关键词] 受体,表皮生长因子;C797S;奥希替尼;耐药;癌,非小细胞肺

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1591-05

Correlation between EGFR C797S mutation and osimertinib resistance*

HE Tingting, WANG Yubo[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] The epidermal growth factor receptor (EGFR) C797S mutation has been proved to be one of the most common mechanisms of resistance to osimertinib, which is manifested as simple C797S mutation, C797S/T790M cis mutation and C797S/T790M trans mutation. At present, there have been many strategies to overcome osimertinib resistance related to EGFR C797S mutation, which have achieved good efficacy in continuous exploration. Simple C797S mutation can be treated with first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), C797S/T790M cis mutation can be treated with the scheme of brigatinib combined with cetuximab, and C797S/T790M trans mutation can be treated with first-generation EGFR-TKI combined with third-generation drug. In addition, the immunotherapy also become a selection for this kind of patients.

[Key words] receptor, epidermal growth factor; C797S; osimertinib; resistance; carcinoma, non-small-cell lung

非小细胞肺癌(NSCLC)的诊治已进入分子分型时代。表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)用于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者疗效明显^[1]。其中奥希替尼已成为 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变 NSCLC 患者的优先选择^[2]。但奥希替尼面临获得性耐药难题,严重限制了其临床应用。有研究发现,EGFR C797S 突变是其最常见的耐药机制之一^[3]。本文对 EGFR C797S 突变与奥希替尼耐药的相关性进行综述。

1 奥希替尼在临床中的应用

奥希替尼是首个在我国获批上市的三代 EGFR-

TKI,具有强效、不可逆、口服方便等优点,通过与 EGFR 激酶区腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)结合域的半胱氨酸-797 残基不可逆共价结合后抑制 EGFR 的活性,且具有中枢神经系统活性^[4-5]。AURA3 试验证实,奥希替尼较含铂双药化疗展现出明显疗效及安全性的优势,奠定了奥希替尼成为治疗 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 患者新标准的地位^[6]。FLAURA 研究进一步证实,奥希替尼一线治疗 NSCLC 患者的无进展生存期(PFS)明显优于标准 EGFR-TKI 治疗(18.9 个月 vs. 10.2 个月, $P < 0.001$)^[7];中位总生存期(mOS)达 38.6 个月^[8]。基于 FLAURA 研究的疗效

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81702291)。
[△] 通信作者, E-mail: wangyubo_110@163.com。

作者简介:何婷婷(1991—),主管护师,本科,主要从事呼吸系统疾病的临床研究。

及安全性数据,奠定了奥希替尼一线治疗 EGFR 阳性患者的地位。因此,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南将奥希替尼列为 EGFR 敏感突变转移性 NSCLC 患者一线治疗的优先推荐^[9]。重塑了 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 一线治疗格局。

2 EGFR C797S 在奥希替尼耐药中的机制

EGFR C797S 是 EGFR 20 外显子基因,位于 EGFR 的酪氨酸激酶区,是 EGFR 蛋白与 ATP 竞争性靶向抑制剂结合的关键位点,作为不可逆 EGFR-TKI 共价结合位点,该位点突变会不可逆影响其与对应蛋白区域结合^[10]。EGFR C797S 突变是奥希替尼最常见的耐药机制之一^[3,11-12],其占奥希替尼二线治疗获得性耐药机制的 10%~26%^[6],占一线治疗耐药机制的 7%^[9]。其 ATP 结合位点 797 处的半胱氨酸被丝氨酸取代,导致奥希替尼与突变型 EGFR 之间共价键的丢失,进而阻挡奥希替尼与 EGFR 的结合。

奥希替尼耐药时 EGFR C797S 突变可能出现 3 种类型:单纯 C797S 突变、C797S/T790M 顺式突变和 C797S/T790M 反式突变。一线使用奥希替尼耐药后,因其药效学活性,血浆标本中未再发现 T790M 突变,这时的 C797S 突变主要以单独形式存在,其对一代 EGFR-TKI 敏感^[13-14]。根据 C797S 与 T790M 是否位于相等等位基因,又分为 C797S/T790M 顺式突变和 C797S/T790M 反式突变。C797S/T790M 顺式突变指 C797S 与 T790M 突变同时出现,且二者位于同一等位基因上,C797S/T790M 反式突变也是 C797S 与 T790M 突变同时出现,但二者位于不同的等位基因上,细胞将对奥希替尼产生抗药性^[14]。当 C797S 与 T790M 同时出现时,顺式突变约占 98%,反式突变仅占 2%^[15]。

3 克服 EGFR C797S 相关奥希替尼耐药的策略

3.1 EGFR C797S 单发突变的克服策略

有研究指出,一代 EGFR-TKI 作用于 EGFR T790M 阴性且 C797S 阳性的三代 EGFR-TKI 耐药细胞后可发挥较好的抑制作用^[14]。CHIC 等^[16]报道了 1 例 78 岁 NSCLC 女性患者在前期接受阿法替尼治疗 30 个月及奥希替尼治疗 7 个月耐药后,ctDNA 检测提示 EGFR 19 del 阳性/T790M 阴性/C797S 阳性,采用吉非替尼治疗 4 周后胸部 CT 提示肺部病灶缩小达到部分缓解。因此,对于单纯 C797S 突变的患者可考虑用一代 EGFR-TKI 治疗。

3.2 EGFR C797S/T790M 顺式突变的克服策略

3.2.1 布加替尼联合西妥昔单抗

有研究发现,布加替尼作为 1 种新型的双靶点 ALK-EGFR 抑制剂,可结合 EGFR 19del/T790M/C797S 三重突变后的 EGFR 受体激酶域,EGFR 单抗

与布加替尼有协同作用,可抑制 EGFR 磷酸化、减少表达;布加替尼对 EGFR L858R 系列也有效,但效果低于 EGFR 19 del^[17]。WANG 等^[18]分享个案提示,该患者在采用布加替尼联合西妥昔单抗治疗 1 个月后疲劳和呼吸困难症状明显改善,CA125 水平持续下降,胸部 CT 显示病灶明显缩小,且在发表时 PFS 已超 14 个月。一项真实世界研究报道了 15 例 EGFR (19 del 或 L858R)/T790M/C797S 的 NSCLC 患者,其中 5 例患者接受了布加替尼联合西妥昔单抗治疗,其客观缓解率及疾病控制率均明显高于化疗组(60% vs. 10%,100% vs. 60%),且布加替尼联合西妥昔单抗较化疗组的 PFS 更长(14 个月 vs. 3 个月),所有患者均未发生 3/4 级不良事件^[19]。结合前期研究和个案报道提示,布加替尼联合西妥昔单抗的方案可使 C797S/T790M 顺式突变患者获益。

3.2.2 布加替尼联合奥希替尼和贝伐珠单抗

ZHAO 等^[20]报道了 1 例奥希替尼联合贝伐珠单抗及布加替尼联合治疗 L858R/T790M/C797S 顺式突变的晚期肺腺癌患者的个案,该患者在奥希替尼治疗 1 年后基因检测发现 L858R/T790M/C797S 顺式突变,予奥希替尼联合贝伐珠单抗联合治疗 3 个月后再次进展,于是采用奥希替尼、贝伐珠单抗联合布加替尼治疗 1 个月后病灶缩小达到部分缓解。该病例提示,布加替尼的加入提高了治疗的有效性,布加替尼联合奥希替尼和贝伐珠单抗可能为 C797S/T790M 顺式突变患者提供新的治疗选择。该治疗方案目前仅有 1 例个案报道,循证医学尚不成熟,但也提供了一个新选择。

3.3 EGFR C797S/T790M 反式突变的克服策略

NIEDERST 等^[14]在使用一代联合三代 EGFR-TKI 作用于 C797S/T790M 反式突变的三代 EGFR-TKI 耐药肿瘤细胞后,细胞生长受到抑制。有研究率先报道了 1 例使用吉非替尼联合奥希替尼治疗 T790M/C797S 反式突变患者,用药 2 周后患者症状迅速缓解,胸部 CT 提示病灶缩小达到部分缓解,但患者在治疗 6 周后死于疾病进展^[21]。值得注意的是,该报道没有观察到联合治疗的不良事件。WANG 等^[22]也报道了 1 例个案证实了该方案的有效性,使用厄洛替尼联合奥希替尼治疗 T790M/C797S 反式突变的患者,在用药 1 个月后肿瘤病灶明显缩小,疗效评估达到部分缓解,但遗憾的是该方案只取得了 3.1 个月的 PFS。另 1 例个案也报道了二线使用奥希替尼耐药后出现 EGFR C797S/T790M 反式突变的晚期肺腺癌患者,在使用厄洛替尼联合奥希替尼治疗 1 个月后,胸腔积液消失,胸部 CT 提示肺部病灶稳定,截止到文献报道,PFS 已达 14 个月^[23]。ZHOU 等^[15]也报道了 1

例患者在奥希替尼耐药后检测到 19 del/T790M/C797S 反式突变,采用不同一代 EGFR-TKI 序贯治疗联合奥希替尼,同时加用贝伐珠单抗后 PFS 达 8 个月,OS 接近 5 年。综合上述研究和个案显示,EGFR C797S/T790M 的反式结构对一代 EGFR-TKI 联合奥希替尼治疗方案敏感,在此基础上联合贝伐珠单抗可取得更长时间的临床获益。

3.4 免疫治疗在 EGFR-TKI 耐药后的治疗可能

PENG 等^[24]研究发现,肺癌患者在 EGFR-TKI 耐药后其 PD-L1 表达明显升高,PD-L1 的阳性率可达 86.7%,其中高表达率达 26.7%。OFFIN 等^[25]研究发现,在 EGFR 突变的肺癌患者中,肿瘤突变负荷(TMB)与 EGFR-TKI 的临床获益之间呈负相关,TMB 在 EGFR-TKI 治疗出现耐药后较治疗前更高。

HARATANI 等^[26]按获得性耐药机制将 TKI 耐药进展后 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者分为 EGFR T790M 突变阳性组和阴性组,两组均接受了纳武利尤单抗(nivolumab)单药治疗,研究发现 PD-L1 表达水平为 10%或 50%的肿瘤比例 EGFR T790 阴性组高于阳性组,EGFR T790 阴性组的 PFS 更可能从 nivolumab 治疗中获益,证实免疫单药在 T790M 阴性的 EGFR-TKI 耐药人群中展现出了较好的疗效。

目前关于免疫的研究以联合治疗为主,其中以免疫联合化疗的研究较多。ZHANG 等^[27]在 2019 年世界肺癌大会(WCLC)上就报道了特瑞普利单抗联合化疗治疗经 EGFR-TKI 治疗进展后的 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者的 2 期临床研究,探索了特瑞普利单抗联合化疗在该类人群中的疗效和安全性。该研究取得较为理想的结果,数据截至 2019 年 7 月 25 日,全组共有 40 例患者纳入评估,客观缓解率作为研究的主要终点达到 50%,20 例患者为部分缓解,15 例患者为疾病稳定(包括 1 例未确认的部分缓解),疾病控制率达 87.5%,同时中位 PFS 为 7 个月。除了疗效之外,接受联合治疗方案的患者表现出了较好的耐受性,3 级以上治疗相关不良事件发生率为 55%,3 级以上免疫相关不良事件发生率为 7.5%。特瑞普利单抗联合化疗有望成为 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 新的治疗选择。目前还有相关的 III 期临床研究正在进行中,期待能够取得更好的成果。近年来,免疫联合血管靶向的研究也逐渐涌现。2020 年欧洲肿瘤内科学会亚洲年会(ESMO ASIA)汇报了一项阿替利珠单抗加贝伐珠单抗加化疗治疗 EGFR-TKI 失败后转移性 NSCLC 患者的研究,其中 57.5%为奥希替尼治疗进展后入组的患者,中位随访 11 个月,客观缓解率为 62.5%,中位 PFS 为 9.43 个月,中位 OS 尚未成熟,1 年 OS 率为 72.5%^[28]。上

述研究提示,EGFR-TKI 耐药后的 NSCLC 患者可能是免疫治疗的优势人群。其中,EGFR C797S 突变的患者也可能同样从免疫治疗中获益,相关研究结果值得进一步的期待。

3.5 新药展望

2019 年美国临床肿瘤学会(ASCO)公布一项关于 JNJ-372 的临床研究(NCT02609776)结果,JNJ-372 治疗奥希替尼耐药患者后 16 例达到部分缓解,其中 50%为 C797S 突变患者^[29]。JNJ-372 可同时抑制 EGFR 及 cMet 的磷酸化,激活下游信号,并有较强的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用。同年 ASCO 也报道了一项在奥希替尼耐药后接受奥希替尼联合耐昔妥珠单抗(necitumumab)治疗的研究,13.3%(4/30)患者达到部分缓解,其中 2 例合并 C797S 突变^[30]。WCLC 分享了一项 I 期临床研究(NCT03260491),发现 3 例接受 U3-1402 治疗的 EGFR 19 del/T790M/C797S 患者取得部分缓解^[31]。该药是 1 种 HER3 靶向抗体耦联药物,对 EGFR-TKI 不同耐药机制(C797S、HER2 及 CDK4)都有效。BBT-176 作为 1 种 EGFR-TKI,作用于 EGFR 19 del/T790M/C797S 和 L858R/T790M/C797S 三重突变的异种移植瘤模型中表现出较强的抗癌活性,其与抗 EGFR 抗体联合后疗效更好,I/II 期研究将在临床进一步验证该药的安全性和有效性^[32]。CH7233163 是另一种新型 EGFR-TKI,通过在体内外的试验均证实其对 EGFR 19 del/T790M/C797S 肿瘤具有较强的治疗效果。此外,CH7233163 对 EGFR L858R/T790M/C797S、L858R/T790M、19 del/T790M、19 del 和 L858R 多种突变体也具有较弱的抑制作用^[33]。基于这一研究,CH7233163 对奥希替尼耐药患者,尤其是 EGFR 19 del/T790M/C797S 突变的患者可能是一种潜在有效的治疗方法,期待进一步的临床试验来验证该药的临床疗效和安全性。以上药物让 EGFR C797S 突变的患者看到新的曙光,上述药物大多还未进入 III 期临床研究,距离上市还有一段时间。

4 展 望

奥希替尼在晚期 NSCLC 治疗中发挥了良好的临床疗效及安全性,但耐药已成为临床亟待解决的问题。EGFR C797S 突变是奥希替尼最重要的耐药机制之一,日益受到关注。关于克服该耐药机制的方法正在不断的探索中,且已取得了较好进展,但目前的研究多处于基础研究或小样本的临床探索,尚缺少大样本的前瞻性对照临床研究验证,值得期待。

参考文献

[1] TAN D S, YOM S S, TSAO M S, et al. The in-

- ternational association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer; status in 2016 [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):946-963.
- [2] LAZZARI C, GREGORC V, KARACHALIOU N, et al. Mechanisms of resistance to osimertinib [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5):2851-2858.
- [3] 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.
- [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.
- [5] WU Y L, AHN M J, GARASSINO M C, 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.
- [6] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.
- [7] SORIA J C, 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.
- [8] RAMALINGAM S S, 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.
- [9] RECKAMP K L. Targeted therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S):601-604.
- [10] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9):725-737.
- [11] 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.
- [12] MEHLMAN C, CADRANEL J, ROUSSEAU-BUSSAC G, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a multicentric retrospective French study [J]. *Lung Cancer*, 2019, 137:149-156.
- [13] RAMALINGAM S S, YANG J C, LEE C K, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9):841-849.
- [14] 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.
- [15] ZHOU Z, ZHAO Y, SHEN S, et al. Durable clinical response of lung adenocarcinoma harboring EGFR 19Del/T790M/in trans-C797S to combination therapy of first- and third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8):e157-159.
- [16] CHIC N, MAYO-DE-LAS-CASAS C, REGUART N. Successful treatment with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer after acquired resistance to osimertinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6):e78-80.
- [17] UCHIBORI K, INASE N, ARAKI M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14768.
- [18] WANG X, ZHOU L, YIN J C, et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR 19del/C797S/T790M triple mutations responds to brigatinib and anti-EGFR antibody combination therapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):e85-88.
- [19] WANG Y, YANG N, ZHANG Y, et al. Effective treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR-activating mutation, T790M, and cis-C797S triple mutations by brigatinib and cetuximab combination therapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8):1369-1375.
- [20] ZHAO J, ZOU M, LV J, et al. Effective treatment of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-C797S by osimertinib, bevacizumab, and

- brigatinib combination therapy: a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5545-5550.
- [21] ARULANANDA S, DO H, MUSAFER A, et al. Combination osimertinib and gefitinib in C797S and T790M EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (11): 1728-1732.
- [22] WANG Z, WU Y L. Re-emerging C797S in trans and rechallenge of osimertinib with erlotinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): e81-82.
- [23] 王小艳, 汪睿, 姚圆圆, 等. 奥希替尼联合厄洛替尼治疗 EGFR-T790M 与 C797S 反式突变的肺腺癌一例并文献复习 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8): 951-953.
- [24] PENG S, WANG R, ZHANG X, et al. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 165.
- [25] OFFIN M, RIZVI H, TENET M, et al. Tumor mutation burden and efficacy of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 1063-1069.
- [26] HARATANI K, HAYASHI H, TANAKA T, et al. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (7): 1532-1539.
- [27] ZHANG J, ZHOU C, ZHAO Y, et al. MA11. 06 A PII study of toripalimab, a PD-1 mAb, in combination with chemotherapy in EGFR + advanced NSCLC patients failed to prior EGFR TKI therapies [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10): S292.
- [28] LAM T C, TSANG K, CHOI H, et al. 380MO-A phase II trial of atezolizumab, bevacizumab, pemetrexed and carboplatin combination for metastatic EGFR-mutated NSCLC after TKI failure [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (Suppl 6): S1386-1406.
- [29] HAURA E B, CHO B C, LEE J S, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Onco*, 2019, 37(15 Suppl): S9009.
- [30] RIESS J W, GROSHEN S, RECKAMP K L, et al. Osimertinib (Osi) plus necitumumab (Neci) in EGFR-mutant NSCLC: an ETCTN california cancer consortium phase I study [J]. *J Clin Onco*, 2019, 37(15 Suppl): S9057.
- [31] DAIICHI SANKYO COMPANY. Updated phase 1 data for daiichi Sankyo's U3-1402 in patients with EGFR mutated NSCLC presented at 2019 world conference on lung cancer [EB/OL]. (2019-09-10) [2020-08-10]. https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3173.html.
- [32] Bridge Biotherapeutics Inc. Bridge Biotherapeutics Announces FDA IND Clearance for BBT-176, an EGFR TKI for NSCLC [EB/OL]. (2020-01-20) [2020-08-10]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/bridge-biotherapeutics-announces-fda-ind-clearance-for-bbt-176-an-egfr-tki-for-nscl-300989424.html>.
- [33] KASHIMA K, KAWAUCHI H, TANIMURA H, et al. CH7233163 overcomes osimertinib resistant EGFR-Del19/T790M/C797S mutation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (11): 2220-2229.