*EGFR*非第18-21四个外显子突变晚期非小细胞肺癌对不同治疗的反应

卢红莲[1,2]， 刘思阳[3]， 周嘉莹[4]， 揭光灵[1,2]， 吴一龙[2,1]

（1. 华南理工大学医学院，广州 510006；2. 广东省人民医院、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所，广州 510080；3. 暨南大学附属第一医院血液科，暨南大学医学院血液学研究所，暨南大学教育部再生医学重点实验室，广州 510632；4. 广东省人民医院全科医学科、广东省医学科学院，广州 510080）

［摘要］ **目的** 分析表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）非第18-21四个外显子（exons-18-21，Ex18-21）突变晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者对靶向治疗、免疫治疗、化疗的疗效。**方法** 回顾性收集2016-2020年广东省肺癌研究所二代测序（next generation sequencing，NGS）数据库NGS检测出*EGFR*非Ex18-21单突变肺癌患者35例，*EGFR*非Ex18-21复合突变肺癌患者65例，2016-2019年广东省肺癌研究所检测出*EGFR* Ex18-21突变肺癌患者567例。同时收集3组患者的临床病理及治疗数据，分析3组患者的临床病理特征及*EGFR*非Ex18-21突变肺癌对不同药物的治疗疗效。**结果** *EGFR*非Ex18-21复合突变组患者与*EGFR* Ex18-21组患者在年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM分期上均无统计学差异，而与*EGFR*非Ex18-21单突变组患者在性别（P<0.001）、吸烟史（P<0.001）、病理类型（P<0.001）分布上有显著差异。*EGFR*非Ex18-21复合突变组中接受第一代或第二代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）患者（n=26）的中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为9.4个月，在倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）前后，都与*EGFR* Ex18-21组的中位PFS无显著差异（PSM前：P=0.76；PSM后：P=0.76）。接受第三代EGFR-TKI（n=23）患者的中位PFS为9.5个月，在PSM前后，都与*EGFR* Ex18-21组的中位PFS无显著差异（PSM前：P=0.23；PSM后：P=0.19）。*EGFR*非Ex18-21单突变组中，接受免疫治疗患者的中位PFS为4.2个月，接受化疗患者的中位PFS为5.4个月。**结论** 在NGS检出突变后，*EGFR*非Ex18-21复合突变患者仍能从EGFR-TKI治疗中获益，*EGFR*非Ex18-21单突变患者接受免疫治疗和化疗的疗效与*EGFR*野生型患者的疗效相似，未来需要探索EGFR-TKI在*EGFR*非Ex18-21突变晚期NSCLC患者中的疗效。

［关键词］ 非小细胞肺癌；*EGFR*；非第18-21四个外显子突变；靶向治疗

［中图分类号］ R734.2 ［文献标识码］ A DOI：10.12019/j.issn.1671-5144.2022.03.008

The Response of *EGFR* Non-Exons-18-21-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer to Different Treatments

LU Hong-lian[1,2], LIU Si-yang[3], ZHOU Jia-ying[4], JIE Guang-ling[1,2], WU Yi-long[2,1]

(1. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, 510080, China; 3. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Institute of Hematology, School of medicine, Key Laboratory for Regenerative Medicine of

［基金项目］ 广东省科技厅重点实验室建设项目、广东省肺癌转化医学重点实验项目（2017B030314120）；广东省人民医院、广东省医学领军人才科研基金（KJ012019426）

［作者简介］ 卢红莲（1995-），女，四川华蓥人，硕士研究生，主要研究方向为*EGFR*突变非小细胞肺癌。

［通讯作者］ 吴一龙，Tel：020-83882222，E-mail：syylwu@live.cn。

Ministry of Education, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China; 4. Department of General Practice, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To analyze the response of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) non-exons-18-21-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) to targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy. **Methods** This study collected the clinical data of 35 patients with *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation and 65 patients with *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation in the next generation sequencing (NGS) database of Guangdong Lung Cancer Institute (GLCI) from 2016 to 2020, and collected the clinical data of 567 patients with *EGFR* exons-18-21 mutation in GLCI from 2016 to 2019. Clinicopathological characteristics of the three groups were compared, and the response of patients with *EGFR* non-exons-18-21 mutations to different treatments were analyzed. **Results** The clinicopathological characteristics of the *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group were consistent with those of the *EGFR* exons-18-21 mutation group, but showed significant differences in gender (P<0.001), smoking history (P<0.001), and pathological type (P<0.001) compared with those of the *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group. In the *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group, the progression-free survival (PFS) of patients receiving first- or second-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (n=26) was 9.4 months, which was no significant difference from that of patients with *EGFR* exons-18-21 mutation with or without propensity score matching (PSM) (before PSM: P=0.76; after PSM: P=0.76). And the PFS of patients receiving third-generation EGFR-TKIs (n=23) was 9.5 months, which was also no significant difference from that of patients with *EGFR* exons-18-21 mutation with or without PSM (before PSM: P=0.23; after PSM: P=0.19). In *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group, the PFS of patients receiving immunotherapy and chemotherapy were 4.2 months and 5.4 months, respectively. **Conclusions** After NGS detected *EGFR* non-exons-18-21 mutation, patients with *EGFR* non-exons-18-21 compound mutations could also benefit from first- to third-generation EGFR-TKIs. And the response of immunotherapy and chemotherapy in patients with *EGFR* non-exons-18-21 pure mutations were similar to that of *EGFR* wild-type NSCLC. In the future, we need to explore the efficacy of EGFR-TKIs in *EGFR* non-exons-18-21 pure mutated NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; *EGFR*; non-exons-18-21 mutations; targeted therapy

背　景

肺癌是全世界死亡率最高、发病率第二的癌症[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占原发性肺癌的80%~85%[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因是NSCLC最重要的驱动基因之一，*EGFR*突变主要集中于酪氨酸激酶域(tyrosine kinase domain, TKD)，尤其是第18-21四个外显子(exons-18-21, Ex18-21)。其中，*EGFR*第19外显子缺失(19 del)及第21外显子L858R突变是最常见的突变类型，占85%~90%[3]。*EGFR*第18外显子G719X，第20外显子插入突变，第21外显子L861Q等罕见突变约占10%[4-6]。第一代至第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)显著延长了*EGFR*经典突变晚期NSCLC的无进展生存期(progression-free survival, PFS)[5,7-12]，第二代EGFR-TKI阿法替尼在治疗*EGFR*罕见突变晚期NSCLC也显示出显著的疗效[4,13]，目前*EGFR*突变晚期NSCLC患者的5年生存率高达40%[14]。

随着二代测序(next generation sequencing, NGS)的广泛应用，*EGFR*非Ex18-21突变也常被检测出来。但这类突变发生率低，目前对携带*EGFR*非Ex18-21突变NSCLC的临床病理特征及对不同药物的反应都尚不明确。

为分析*EGFR*非Ex18-21突变晚期NSCLC对不同治疗的反应，我们回顾性收集广东省肺癌研究所*EGFR*非Ex18-21突变肺癌患者100例及*EGFR* Ex18-21突变患者567例。同时收集患者的临床病理特征及治疗数据，并进行文献回顾。

1　方　法

1.1　研究人群及临床资料收集

回顾性收集2016-2020年广东省肺癌研究所NGS数据库中检测出*EGFR*非Ex18-21突变肺癌患者的临床数据，和2016-2019年广东省肺癌研究所检测出*EGFR* Ex18-21突变肺癌患者的临床数据，包括性别、出生日期、吸烟史、首次病理确诊肺癌时间、病理类型、TNM分期、转移部位、治疗过程等。

1.2 数据整理

病理类型按照2021年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)发布的第5版胸部肿瘤组织学分为腺癌、鳞癌、其他类型。疗效评估依据实体瘤疗效评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1版本,完全缓解(complete response,CR)为靶病灶全部消失,部分缓解(partial response,PR)为靶病灶直径之和缩小30%,疾病稳定(stable disease,SD)为靶病灶直径之和缩小少于30%,增大不超过20%,疾病进展(progressive disease,PD)为靶病灶直径之和增大20%。PFS为开始用药至疾病进展的时间。

1.3 统计学分析

两组间连续变量比较采用t检验,分类变量比较采用卡方检验或Fisher确切法检验。采用Kaplan-Meier方法和log-rank检验分析生存曲线,为了增加可比性,采用倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM)平衡两组间差异,匹配项目为年龄(≥65岁,<65岁)、性别、吸烟史、病理类型、分期、治疗线数(1线,2线,≥3线),匹配比率为1∶3,匹配方法为最邻近匹配(即以倾向得分为依据,在*EGFR* Ex18-21突变组样本中向前或向后寻找最接近*EGFR*非Ex18-21复合突变组样本得分的对象,并形成配对),R语言基于Matching包进行PSM。使用R Studio软件及SPSS 22.0软件进行统计学分析,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *EGFR*非Ex18-21突变NSCLC与*EGFR* Ex18-21突变NSCLC的临床病理特征

2016年2月至2020年11月广东省肺癌研究所总共有100例肺癌患者进行NGS后检测出*EGFR*非Ex18-21突变,其中65例患者为*EGFR* Ex18-21合并*EGFR*非Ex18-21突变(*EGFR*非Ex18-21复合突变),35例患者仅携带*EGFR*非Ex18-21突变(*EGFR*非Ex18-21单突变)。另外,567例患者的基因检测提示*EGFR* Ex18-21突变。

*EGFR*非Ex18-21单突变组中,88.6%为男性,71.4%有吸烟史,62.9%病理类型为腺癌,22.9%为鳞癌。*EGFR*非Ex18-21复合突变组中,63.1%为女性,69.2%无吸烟史,98.5%病理类型为腺癌。*EGFR* Ex18-21突变组中,51.4%为女性,79.4%无吸烟史,96.8%病理类型为腺癌,见表1。

表1 *EGFR*非Ex18-21突变患者及*EGFR* Ex18-21突变患者的临床病理特征

Tab.1 The clinicopathological characteristics of patients with *EGFR* non-exons-18-21 mutations and exons-18-21 mutations

[n(%)]

Characteristics	*EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group (n=35)	*EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group (n=65)	*EGFR* exons-18-21 mutation group (n=567)
Mean age(range)	58(31~83)	56(38~78)	57(20~85)
Gender			
Male	31(88.6%)	24(36.9%)	260(45.9%)
Female	4(11.4%)	41(63.1%)	307(54.1%)
Smoking history			
Yes	25(71.4%)	20(30.8%)	117(20.6%)
No	10(28.6%)	45(69.2%)	450(79.4%)
Pathology type			
LUAD	22(62.9%)	64(98.5%)	549(96.8%)
LUSC	8(22.9%)	1(1.5%)	7(1.2%)
Others	5(14.2%)	0	11(1.9%)
TNM stage			
Ⅰ-Ⅱ	3(8.6%)	7(10.8%)	39(6.9%)
Ⅲ	11(31.4%)	10(15.4%)	65(11.5%)
Ⅳ	21(60%)	48(73.8%)	463(81.7%)

注:LUAD:腺癌;LUSC:鳞癌

Note: LUAD: lung adenocarcinoma; LUSC: lung squamous cell carcinoma

对三组患者的临床病理特征进行统计分析，*EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组与 *EGFR* Ex18-21 组患者在年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM 分期上均无统计学差异。而 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组与 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变组患者在性别（*P*<0.001）、吸烟史（*P*<0.001）、病理类型（*P*<0.001）分布上具有显著差异，见图 1。

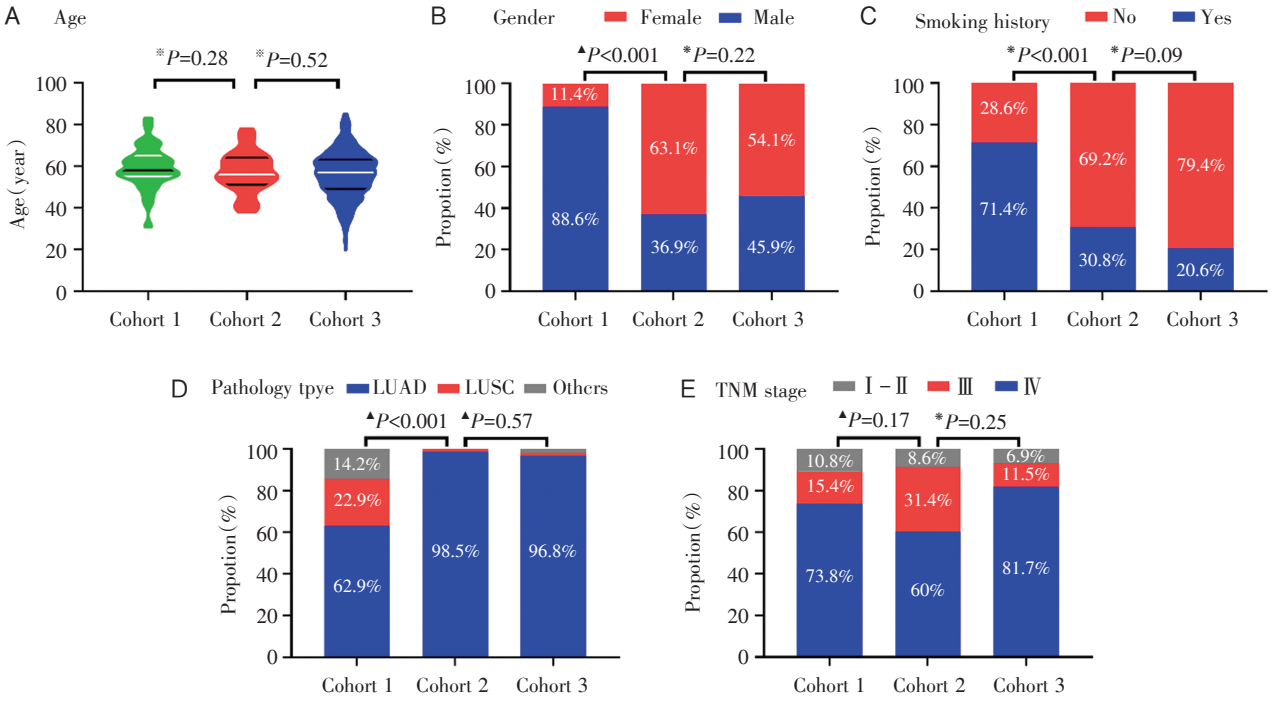

图 1　三组患者临床病理特征对比

Fig.1　Comparison of clinicopathological characteristics of three groups

注：A. 年龄；B. 性别；C. 吸烟史；D. 病理类型；E. TNM 分期。队列 1：*EGFR* 非 Ex18-21 单突变组；队列 2：*EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组；队列 3：*EGFR* Ex18-21 突变组；※：*t* 检验；▲：Fisher 确切概率法；✱：卡方检验

Note：A. Age；B. Gender；C. Smoking history；D. Pathological type；E. TNM stage. Cohort 1：*EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group；Cohort 2：*EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group；Cohort 3：*EGFR* exons-18-21 mutation group；※：*t* test；▲：Fisher's exact test；✱：Chi-square

2.2　EGFR-TKI 在 *EGFR* 非 Ex18-21 突变 NSCLC 的疗效

剔除无效数据后（治疗数据缺失，如开始用药时间、进展时间、是否进展等资料不详），*EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组有 24 例患者接受了第一代或第二代 EGFR-TKI 单药治疗，总共 26 条靶向治疗数据（22 例患者接受 1 次，2 例患者接受 2 次）。22 例患者接受了第三代 EGFR-TKI 单药治疗，总共 23 条治疗数据（21 例患者接受 1 次靶向治疗，1 例患者接受 2 次靶向治疗）。

EGFR Ex18-21 突变组有 324 例患者接受了第一代或第二代 EGFR-TKI 单药治疗，总共 352 条靶向治疗数据（300 例患者仅接受 1 次靶向治疗，20 例患者接受了 2 次靶向治疗，4 例患者接受了 3 次靶向治疗）。136 例患者接受了第三代 EGFR-TKI 单药治疗，总共 143 条靶向治疗数据（129 例患者接受了 1 次靶向治疗，7 例患者接受了 2 次靶向治疗）。

EGFR Ex18-21 突变组与 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组接受第一代至第三代 EGFR-TKI 具体药物情况见图 2。

2.2.1　第一代或第二代 EGFR-TKI 对 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变 NSCLC 的疗效分析

在 PSM 前，*EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组（*n*=26）患者的中位 PFS 为 9.4 个月，*EGFR* Ex18-21 组（*n*=352）为 9.9 个月，两组中位 PFS 无统计学差异，*P*=0.76，风险比（hazard ratio，HR）[95% 可信区间（confidence interval，CI）]0.93（0.61~1.43），见图 3A。

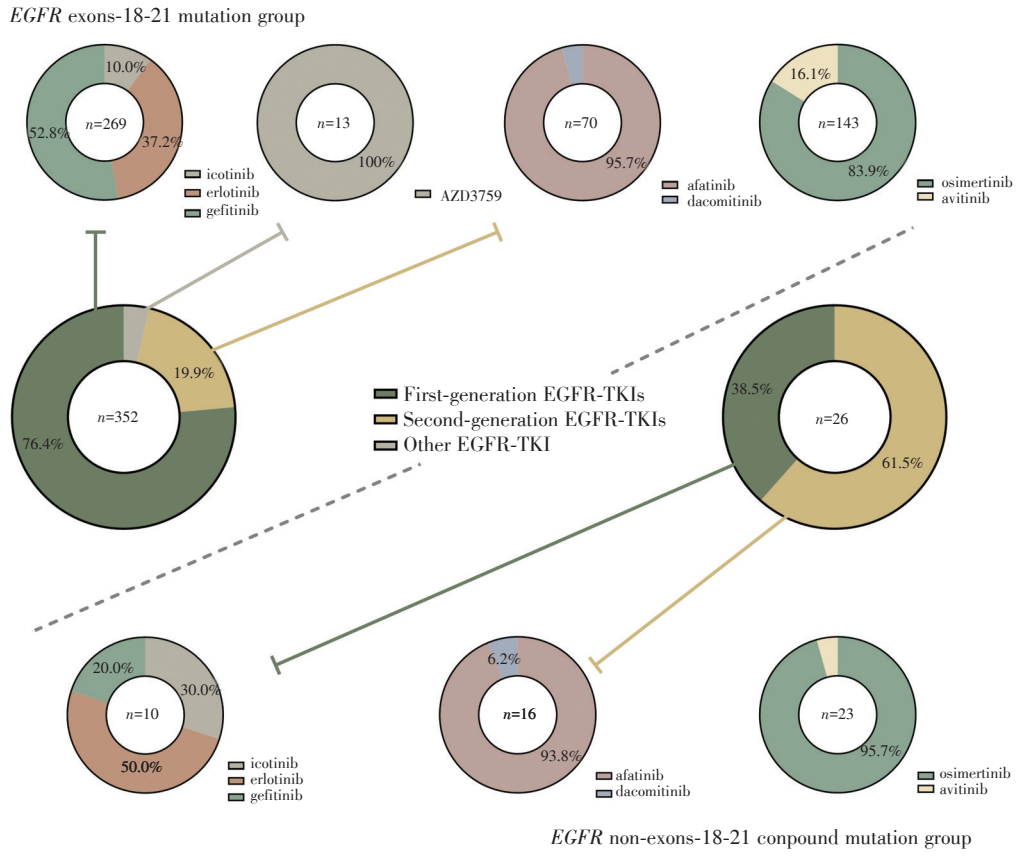

图2 *EGFR* Ex18-21突变组与*EGFR*非Ex18-21复合突变组靶向治疗药物的比例

Fig.2 The proportion of targeted drugs in *EGFR* exons-18-21 mutation group and *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group

将年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM分期、治疗线数按照1∶3 PSM后，*EGFR*非Ex18-21复合突变组（*n*=26）患者的中位PFS为9.4个月，*EGFR* Ex18-21组（*n*=78）为11.6个月，两组中位PFS无统计学差异，*P*=0.76，HR（95%CI）1.08（0.66~1.76），见图3B。两组患者接受第一代或第二代EGFR-TKI治疗的具体疗效见表2。

2.2.2 第三代EGFR-TKI对*EGFR*非Ex18-21复合突变NSCLC的疗效分析

在PSM前，*EGFR*非Ex18-21复合突变组（*n*=23）患者的中位PFS为9.5个月，*EGFR* Ex18-21组（*n*=143）为8.2个月，两组中位PFS无统计学差异，*P*=0.23，HR（95%CI）0.69（0.41~1.17），见图4A。

表2 第一代或第二代EGFR-TKI在*EGFR*非Ex18-21复合突变及*EGFR* Ex18-21突变患者的疗效

Tab.2 The response of first- or second-generation EGFR-TKIs in patients with *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation and *EGFR* exons-18-21 mutation ［*n*（%）］

	Before PSM		After PSM	
	EGFR non-exons-18-21 compound mutation group（*n*=26）	*EGFR* exons-18-21 mutation group（*n*=352）	*EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（*n*=26）	*EGFR* exons-18-21 mutation group（*n*=78）
CR/PR	13（50.0%）	158（44.9%）	13（50.0%）	35（44.9%）
SD	5（19.2%）	80（22.7%）	5（19.2%）	21（26.9%）
PD	3（11.5%）	28（8.0%）	3（11.5%）	7（9.0%）
NA	5（19.2%）	86（24.4%）	5（19.2%）	15（19.2%）

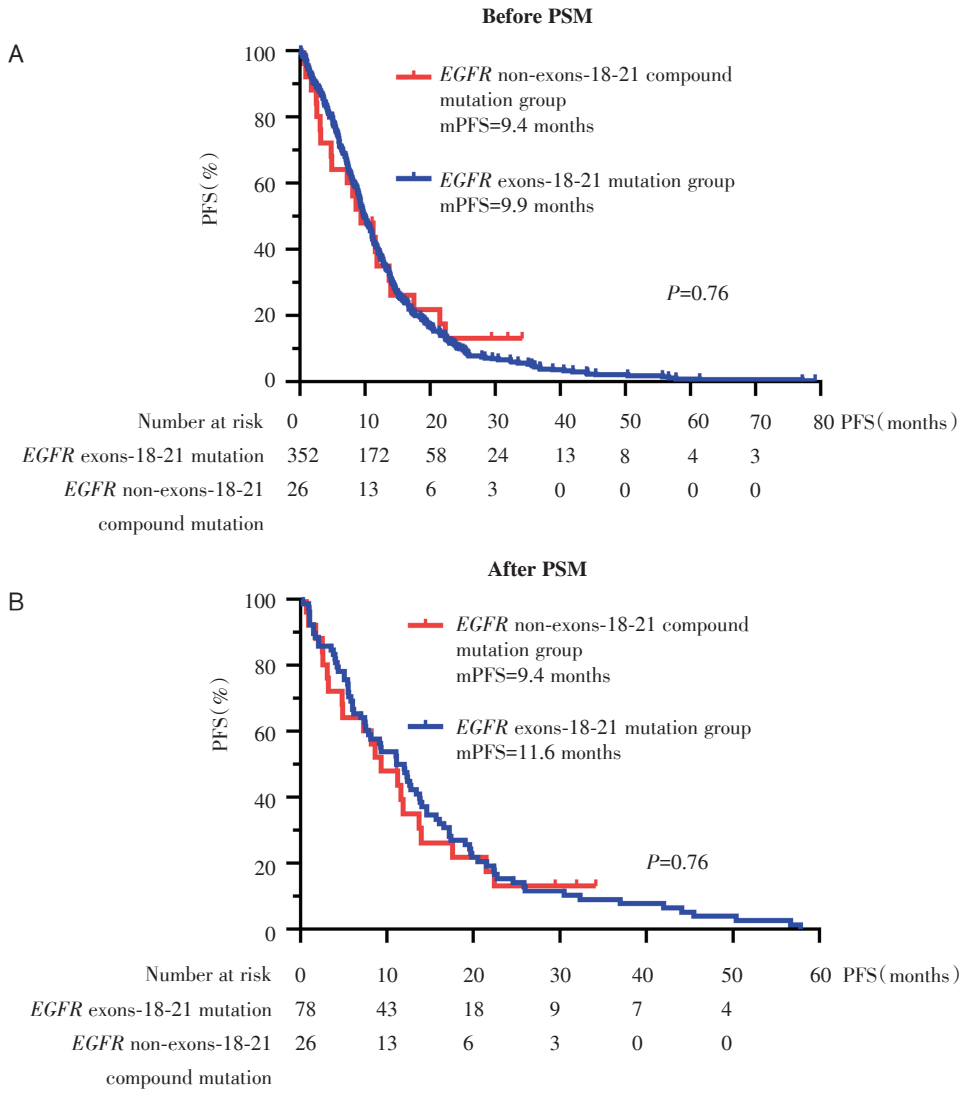

图 3　第一代或第二代 EGFR-TKI 在 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变患者及 *EGFR* Ex18-21 突变患者的生存分析

Fig.3　The PFS of first- or second-generation EGFR-TKI in *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation patients and *EGFR* exons-18-21 mutation patients

注：A. PSM 前 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组（*n*=26）与 *EGFR* Ex18-21 组（*n*=352）患者的 PFS 生存曲线；B. PSM 后 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组（*n*=26）与 *EGFR* Ex18-21 组（*n*=78）患者的 PFS 生存曲线

Note：A. PFS of patients in *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（*n*=26）and *EGFR* exons-18-21 mutation group（*n*=352）before PSM；B. PFS of patients in *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（*n*=26）and *EGFR* exons-18-21 mutation group（*n*=78）after PSM

将年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM 分期、治疗线数按照 1∶3 PSM 后，*EGFR* 非 Ex18-21 复合突变组（*n*=23）患者的中位 PFS 为 9.5 个月，*EGFR* Ex18-21 组患者（*n*=69）为 7.8 个月，两组的中位 PFS 无统计学差异，*P*=0.19，HR（95% CI）0.65（0.38~1.14），见图 4B。两组患者接受第三代 EGFR-TKI 治疗的具体疗效见表 3。

2.3　免疫治疗和化疗在 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变 NSCLC 的疗效

在 NGS 检测出 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变后，35 例患者中有 21 例患者接受了药物治疗。8 例患者仅接受过免疫治疗（免疫单药或免疫联合化疗等），6 例患者相继接受过化疗（其中 1 例患者接受过两线化疗）和免疫治疗（免疫单药或免疫联合化疗等），6 例患者仅接受过化疗，1 例患者仅接受过抗血管单药治疗，总共有 28 条治疗数据。

根据患者治疗情况，将接受过免疫治疗的患者归为免疫治疗组（*n*=14），接受过化疗的患者归为化疗组（*n*=13），两组患者存在交叉。

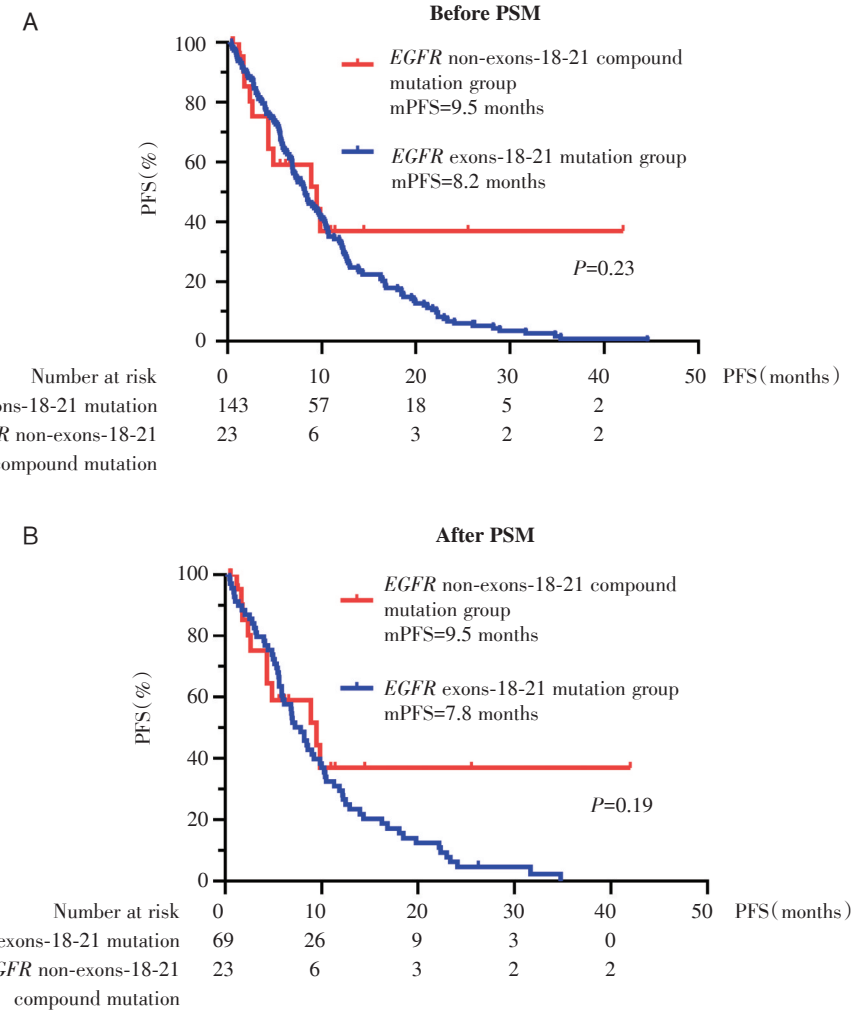

图4 第三代EGFR-TKIs在*EGFR*非Ex18-21复合突变患者及*EGFR* Ex18-21突变患者的生存分析

Fig.4 The PFS of third-generation EGFR-TKI in EGFR non-exons-18-21 compound mutation patients and *EGFR* exons-18-21 mutation patients

注：A. PSM前*EGFR*非Ex18-21复合突变组（n=23）与*EGFR* Ex18-21组（n=143）患者的PFS生存曲线；B. PSM后*EGFR*非Ex18-21复合突变组（n=23）与*EGFR* Ex18-21组（n=69）患者的PFS生存曲线

Note：A. PFS of patients in *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（n=23）and *EGFR* exons-18-21 mutation group（n=143）before PSM；B. PFS of patients in *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（n=23）and *EGFR* exons-18-21 mutation group（n=69）after PSM

表3 第三代EGFR-TKI在*EGFR*非Ex18-21复合突变及*EGFR* Ex18-21突变患者的疗效

Tab.3 The response of third-generation EGFR-TKI in patients with *EGFR* non-exons-18-21 compound mutation and *EGFR* exons-18-21 mutation [n(%)]

	Before PSM		After PSM	
	EGFR non-exons-18-21 compound mutation group（n=23）	*EGFR* exons-18-21 mutation group（n=143）	*EGFR* non-exons-18-21 compound mutation group（n=23）	*EGFR* exons-18-21 mutation group（n=69）
CR/PR	5(21.7%)	39(27.3%)	5(21.7%)	21(14.7%)
SD	9(39.1%)	45(31.5%)	9(39.1%)	23(16.1)
PD	5(21.7%)	13(9.1%)	5(21.7%)	5(3.5%)
NA	4(17.4%)	46(32.2%)	4(17.4%)	20(14.0%)

两组患者在年龄、性别、吸烟史、病理类型（NGS检测出*EGFR*非Ex18-21突变后）、TNM分期（NGS检测出*EGFR*非Ex18-21突变后）、程序性细胞死亡蛋白配体-1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）表达率、治疗线数上都无统计学差异，见表4。

表 4 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变组接受免疫治疗和化疗患者的临床病理特征

Tab.4 The clinicopathological characteristics of patients receiving immunotherapy and chemotherapy in *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group [*n*(%)]

Characteristics	Immunotherapy group (*n*=14)	Chemotherapy group (*n*=13)	*P*-value
Age			0.38
≥65 years	12(85.7%)	9(69.2%)	
<65years	2(14.3%)	4(30.8%)	
Gender			0.60
Male	13(92.9%)	11(84.6%)	
Female	1(7.1%)	2(15.4%)	
Smoking history			0.38
Yes	12(85.7%)	9(69.2%)	
No	2(14.3%)	4(30.8%)	
Pathology type			1
LUAD	7(50.0%)	8(61.5%)	
LUSC	6(42.9%)	5(38.5%)	
Others	1(7.1%)	0	
TNM stage			1
Ⅲ	4(28.6%)	3(23.1%)	
Ⅳ	10(71.4%)	10(76.9%)	
PD-L1 expression			0.09
≥50%	4(28.6%)	2(15.4%)	
≥1%, <50%	1(7.1%)	5(38.5%)	
<1%	7(50.0%)	2(15.4%)	
Unknown	2(14.3%)	4(30.8%)	
Line of treatment			0.13
1	7(50.0%)	11(84.6%)	
2	5(35.7%)	2(15.4%)	
3	2(14.3%)	0	

在 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变患者中，免疫治疗组的中位 PFS 为 4.2 个月，化疗组的中位 PFS 为 5.4 个月（图 5）。化疗组和免疫治疗组患者的最佳疗效，PD-L1 表达等详细数据见图 6。

3 讨 论

第一代至第三代 EGFR-TKI 已成为 *EGFR* 经典突变 NSCLC 的标准一线治疗药物，阿法替尼也已批准用于 *EGFR* 罕见突变 NSCLC 的一线治疗。然而目前关于 *EGFR* 非 Ex18-21 突变 NSCLC 的治疗数据十分有限，相关病例报道见表 5。

一篇文章报道了一例 NGS 检测出 *EGFR* T263P/C719S 复合突变的 NSCLC，患者接受厄洛替尼治疗后，疗效评估为 SD，PFS 只有 3.9 个月。但细胞实验结果显示，阿法替尼能抑制携带 *EGFR* T263P/C719S 突变的 Ba/F3 细胞的生长，表明这种复合突变对阿法替尼敏感[15]。另一文章报道了一例携带 *EGFR* R670W/H835L/L833V 复合突变的 NSCLC 患者，阿法替尼为三线治疗，PFS 超过 7 个月[16]。*EGFR* C719S、H835L、L833V 都为 *EGFR* 罕见突变，既往研究表明能从阿法替尼治疗中获益[4,17]。2017 年日本学者的研究[18]中发现，携带 R108K/A216T/A289T/V292L/S306L 复合 L858R 或 19del 突变的细胞对吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼敏感，A1118T 复合 19del 突变对阿法替尼敏感。

本研究的结果表明，在 NGS 检测出 *EGFR* 非 Ex18-21 复合突变后，患者接受第一代或第二代以及第三代 EGFR-TKI 的疗效与 *EGFR* Ex18-21 突变患者无显著差异。接受第一代或第二代 EGFR-TKI

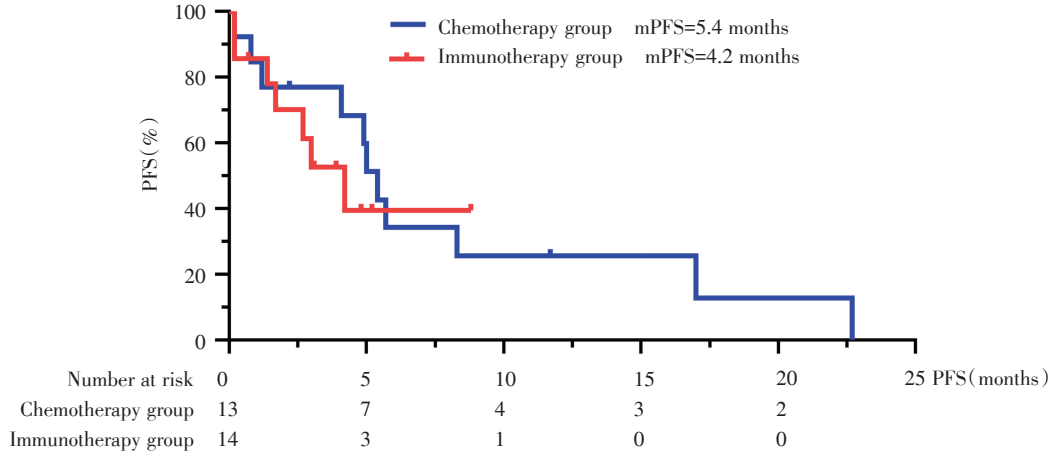

图 5 免疫治疗和化疗在 *EGFR* 非 Ex18-21 单突变患者的生存分析

Fig.5 PFS of patients receiving immunotherapy and chemotherapy in *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group

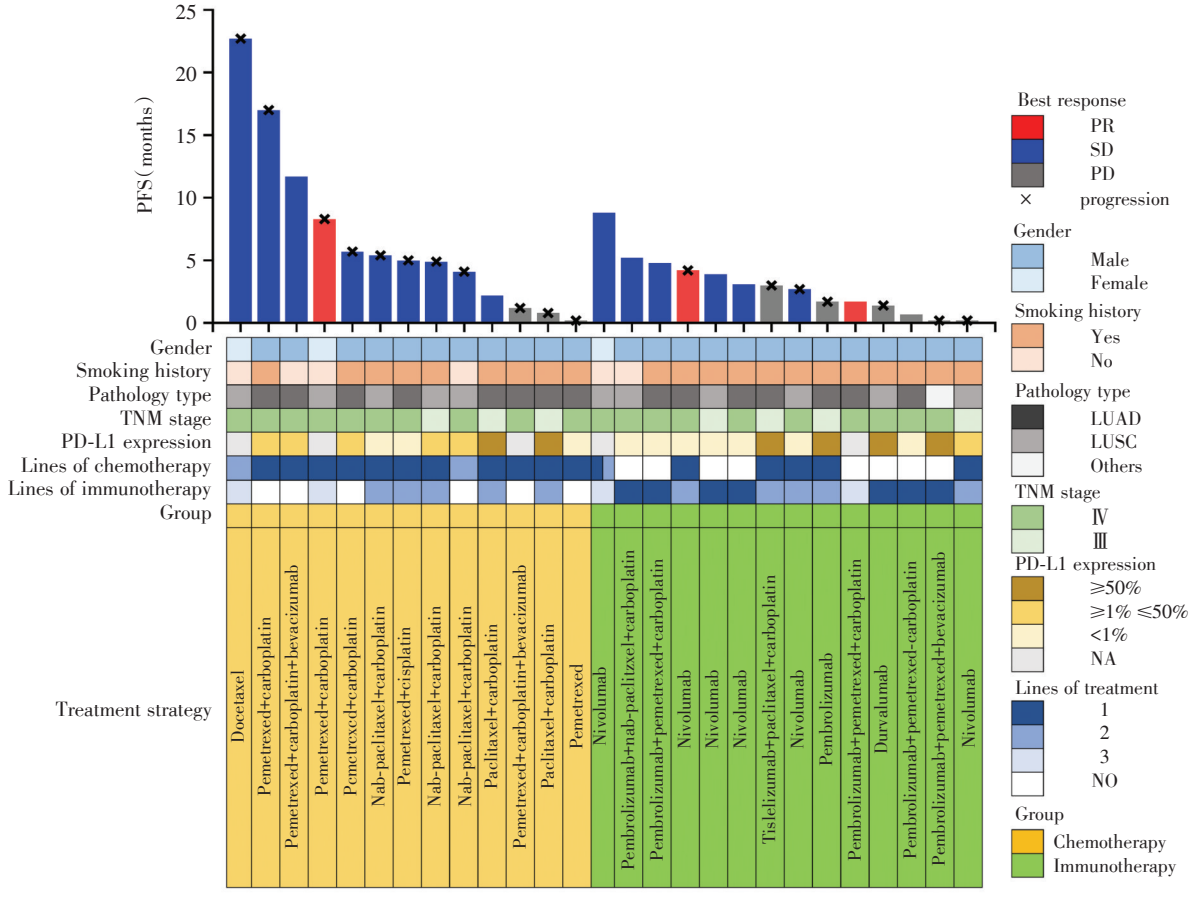

图6 *EGFR*非Ex18-21单突变组患者化疗和免疫治疗疗效及临床特征

Fig.6 The response and clinicopathology characteristics of patients receiving immunotherapy and chemotherapy in *EGFR* non-exons-18-21 pure mutation group

表5 *EGFR*非Ex18-21突变NSCLC患者病例报道

Tab.5 Summary of case reports of *EGFR* non-exons-18-21-mutated NSCLC

Reference	Age	Gender	Pathology	Smoking history	Stage	*EGFR* mutation	Treatment	Response	PFS (months)
Lee[15]	57	Male	LUAD	Yes	Ⅳ	T263P/C719S	Erlotinib	SD	3.9
Qin[16]	36	Male	LUAD	Yes	Ⅳ	R670W/H835L/L833V	Afatinib	PR	>7
Dai[27]	80	Male	LUAD	No	Ⅳ	A289V	Icotinib	SD	>5
Stein[28]	67	Male	LUAD	No	Ⅳ	R675Q	Erlotinib + chemotherapy	PR	NA

治疗的*EGFR*非Ex18-21复合突变患者中位PFS为9.6个月，这也与既往临床试验报道的第一代或第二代EGFR-TKI的PFS数据相似[5,7-9,11]。这一结果的原因是*EGFR*非Ex18-21复合突变由于同时存在*EGFR* Ex18-21突变（绝大部分为L858R和*EGFR* 19del），能使*EGFR*在缺失配体的情况下，形成同源或异源二聚体，激活TKD并发生自身磷酸化，导致下游通路的激活，引起肿瘤细胞的生长、增殖、分化、转移[19]。而第一代EGFR-TKI能与ATP竞争性结合*EGFR*的ATP结合位点，第二代和三代EGFR-TKI与ATP结合袋边缘的797位点的半胱氨酸残基共价结合，能抑制*EGFR* TKD的活化及CT区域的自身磷酸化，阻碍下游信号通路，达到抗肿瘤的目的[22,24,26]。

在靶向药物和免疫药物出现之前，铂类为基础的化疗是肺癌的标准治疗，晚期NSCLC患者的中位PFS大约4~6个月[20-23]。本研究中，接受化疗的*EGFR*非Ex18-21单突变患者中位PFS为5.2个

月，这一结果与既往研究结果相似。免疫检查点抑制剂问世后，程序性死亡受体1（programmed death 1，PD-1）、PD-L1抑制剂相关的临床试验层出不穷，致力于探索出精准的获益人群。CheckMate-017和CheckMate-057是两项针对一线化疗失败后，探索纳武利尤单抗在晚期肺鳞癌和腺癌疗效的研究。接受免疫治疗的患者无PD-L1表达率的限制，两个临床试验结果显示纳武利尤单抗在肺鳞癌和肺腺癌的中位PFS分别为3.5个月、2.3个月[24-25]。KEYNOTE-189是一项探索帕博利珠单抗联合培美曲塞+铂类对比培美曲塞+铂类在一线非鳞状NSCLC的疗效的研究，结果显示免疫联合化疗显著延长了患者的生存，而培美曲塞联合铂类PFS仅4.9个月[26]。在本研究中，接受免疫治疗的 *EGFR* 非Ex18-21单突变患者PD-L1表达情况不一，且免疫治疗多为一、二线治疗，中位PFS为4.2个月，与这些研究结果相似。

根据NCCN指南，由于 *EGFR* Ex18-21突变阴性，*EGFR* 非Ex18-21突变患者缺乏EGFR-TKI治疗的证据。经过PubMed检索发现，一篇文章报道了 *EGFR* A289V突变的患者能从第一代EGFR-TKI埃克替尼中获益，治疗5个月后肿瘤缩小30%[27]。另一项研究报道，一例 *EGFR* R675Q突变多发骨转移患者在厄洛替尼联合紫杉醇、卡铂治疗两周期后达到PR[28]。似乎某些携带 *EGFR* 非Ex18-21突变的肺癌患者也能从EGFR-TKI治疗中获益，因此，未来需要探索EGFR-TKI对 *EGFR* 非Ex18-21突变的疗效。

4 结 论

在NGS检出突变后，*EGFR* 非Ex18-21复合突变患者能从第一至第三代EGFR-TKI治疗中获益，*EGFR* 非Ex18-21单突变患者接受免疫治疗和化疗的疗效与 *EGFR* 野生型患者的疗效相似，未来需要探索EGFR-TKI在 *EGFR* 非Ex18-21突变晚期NSCLC患者中的疗效。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] MOLINA J R, YANG P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.

[3] SAKURADA A, SHEPHERD F A, TSAO M S. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: impact of primary or secondary mutations[J]. Clin Lung Cancer, 2006, 7(4S): S138-144.

[4] TU H Y, KE E E, YANG J J, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2017, 114: 96-102.

[5] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222.

[6] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase Ⅲ study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3327-3334.

[7] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[8] WU Y L, ZHOU C, LIAM C K, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase Ⅲ, randomized, open-label, ENSURE study[J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1883-1889.

[9] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450.

[10] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(5): 577-589.

[11] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.

[12] 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.

[13] PASSARO A, MOK T, PETERS S, et al. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5): 764-773.

[14] MOK T S, CHENG Y, ZHOU X, et al. Updated overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations[J]. Drugs, 2021, 81(2): 257-266.

[15] LEE C K, KIM S, LEE J S, et al. Next-generation sequencing reveals novel resistance mechanisms and molecular heterogeneity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR-TKIs[J]. Lung Cancer, 2017, 113: 106-114.

[16] QIN B D, JIAO X D, YUAN L Y, et al. The effectiveness of afatinib and osimertinib in a Chinese patient with advanced lung adenocarcinoma harboring a rare triple EGFR mutation (R670W/H835L/L833V): a case report and literature review[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 4739-4745.

[17] LI T, WANG S, YING J, et al. Afatinib treatment response in advanced lung adenocarcinomas harboring uncommon mutations[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(21): 2924-2932.

[18] KOHSAKA S, NAGANO M, UENO T, et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(416): eaan6566.

[19] JI H, LI D, CHEN L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies[J]. Cancer Cell, 2006, 9(6): 485-495.

[20] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.

[21] FOSSELLA F, PEREIRA J R, VON PAWEL J, et al. Randomized, multinational, phase Ⅲ study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3016-3024.

[22] SCAGLIOTTI G V, DE MARINIS F, RINALDI M, et al. Phase Ⅲ randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4285-4291.

[23] 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.

[24] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.

[25] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.

[26] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1505-1517.

[27] DAI L, SU X, LU L, et al. Nonsmall cell lung cancer with rare exon 7 p.A289V mutation in the EGFR gene responds to Icotinib treatment: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13809.

[28] STEIN M K, MORRIS L, SULLIVAN J L, et al. Expanding the search for significant EGFR mutations in NSCLC outside of the tyrosine kinase domain with next-generation sequencing[J]. Med Oncol, 2017, 34(7): 126.

[收稿日期] 2022-04-30

《循证医学》致谢专家名单

（按姓氏拼音排名）

责任编委：周　清

审稿专家：陈晓明，董晓荣，冯卫能，马　冬，马丽萍，马树东，牛飞玉，欧　琼，潘学谊，石　敏，王　宇，张　靖，赵海金