

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.013

EGFR 复杂突变对酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌疗效影响的研究进展

Research progress on the effects of EGFR complex mutations on the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer

付于卉 综述;姜达 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是治疗 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)的靶向药物,因其具有精准、高效、安全和使用便捷等优点而备受瞩目。但是,EGFR 基因复杂突变(主要包括 EGFR 基因复合突变与 EGFR 基因共突变)会影响 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 治疗的敏感性。通过降低药物与肿瘤细胞之间的结合力或关键信号转导通路等多种作用途径,可影响 NSCLC 患者的近期疗效及预后。根据现有证据分析影响 TKI 治疗 NSCLC 疗效的 EGFR 基因复杂突变类型的研究发现,大多数 EGFR 基因复杂突变能够导致 TKI 疗效不佳,其作用机制可能与突变类型本身对药物的敏感性、介导病理类型更加恶化或与导致 DNA 损伤修复障碍等作用相关。因此,提出多靶向药物联合治疗、EGFR-TKI 联合化疗或联合血管靶向治疗等方案,为 EGFR 基因复杂突变的 NSCLC 患者提供了新的增强 EGFR-TKI 疗效的临床治疗策略。

[关键词] 非小细胞肺癌(NSCLC);靶向治疗;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;复杂突变

[中图分类号] R734.2;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0692-06

EGFR 基因在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),尤其在肺腺癌中突变率较高,在中国的肺腺癌患者中其突变率可达 50.2%^[1]。EGFR 基因突变可导致 EGFR 激酶活性增加,持续激活相关信号通路,导致肿瘤细胞持续增殖。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)是一类针对 EGFR 的小分子抑制剂,可作用于多种信号转导途径,抑制 EGFR 的磷酸化和下游的级联反应,进而抑制肿瘤生长,因此,影响上述途径的因子均可能影响 TKI 治疗 NSCLC 的疗效。研究^[2]表明,EGFR 基因突变是影响 TKI 治疗的关键因素之一。其中,EGFR 基因的复杂突变尤为重要^[3]。EGFR 基因复杂突变主要包括复合突变和共突变,复合突变是指两种及两种以上不同类型的 EGFR 基因突变同时出现;共突变是指 EGFR 与一种以上的其他基因突变共存,如间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase gene, ALK)基因、间充质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)基因、肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)基因、视网膜母细胞瘤 1(retinoblastoma 1, RB1)基因等^[4]。分析 EGFR 基因复合突变和共突变对 EGFR-TKI 治疗效果的影响及其作用机制,对寻找提高治疗 NSCLC 疗效的新方法具有重要价值。

1 影响 TKI 治疗 NSCLC 疗效的 EGFR 基因复杂突变

由于复杂突变类型多样,各种基因或位点的不同突变对 TKI 治疗的敏感性和影响各异,因此多数研

究均按照复杂突变的基因和位点分别比较 TKI 的疗效,并探索各类突变在 TKI 治疗中发挥的作用。

1.1 EGFR 基因复合突变

既往研究^[5]发现,与单一突变携带者相比,携带 EGFR 基因复合突变的 NSCLC 患者经 TKI 治疗后其疾病控制率(DCR)和总有效率(ORR)无显著改变;但也有研究^[6]显示,携带复合突变的 NSCLC 患者经 TKI 治疗后,无进展生存期(PFS)更长。然而,LIU 等^[7]却发现,携带 EGFR 基因复合突变的 NSCLC 患者接受 TKI 治疗后,其 PFS 和总生存期(OS)反而较短。虽然各研究关于复合突变对 TKI 治疗的影响结论不一,但按照突变的类型进行分析,结果显示,T790M 突变、插入突变和一些少见的突变的参与均可导致 TKI 的疗效不佳。

1.1.1 T790M 突变 该突变是 EGFR 基因第 20 外显子(exon20 insert, E20ins)上的点突变,可导致其编码蛋白第 790 位的氨基酸改变,这是公认的产生 TKI 耐药的主要原因。XU 等^[8]研究发现,与携带单一突变的患者相比,携带 T790M 参与的复合突变的患者疗效较差,提示含 T790M 的复合突变对 TKI 的疗效产生不良影响。

1.1.2 EGFR 插入突变 该突变常发生于 E20ins,占 EGFR 基因突变的 1%~12%^[9],能够降低 TKI 疗效。有研究^[10]

[基金项目] 河北省政府资助学科带头人项目资助(No. 2608003)

[作者简介] 付于卉(1995—),女,硕士生,主要从事肿瘤综合治疗的临床研究,E-mail: medicalph@163.com

[通信作者] 姜达,E-mail: zjld123202011@163.com

显示,只有发生在第763~764位密码子的插入突变对TKI敏感。BYEON等^[11]研究发现,携带含E20ins的复合突变的NSCLC患者较单一突变患者的PFS显著缩短,但携带单一E20ins突变患者的ORR更低。因此,相较于携带EGFR基因的单一突变(除E20ins以外)患者,含E20ins的复合突变是NSCLC患者TKI疗效的阴性预测因子。

1.1.3 其他 Y891D位点突变是一种少见的EGFR基因突变,可导致TKI疗效不佳。YANG等^[12]报道,对1例TKI耐药NSCLC患者进行检测发现,其EGFR基因Y891D位点发生突变,且丰度升高,因而考虑复合Y891D突变是TKI疗效不佳的原因,这与QIN等^[13]研究结果一致。此外,复合EGFR扩增是TKI疗效不佳的常见原因。GAO等^[14]研究发现,在携带E20ins突变的NSCLC患者中,非EGFR扩增者比扩增者的PFS更长。综上,复合EGFR扩增或Y891D等少见的突变可导致TKI的疗效较差。

1.2 EGFR 基因共突变

原癌基因和抑癌基因均存在于正常细胞中,前者被异常激活后转变为癌基因进而诱导细胞癌变;后者具有抑制细胞生长和潜在的抑癌作用。原癌或抑癌基因与EGFR基因发生共突变均可能影响TKI的疗效。

1.2.1 原癌基因 ALK基因重排与EGFR基因共突变的概率约为1.6%^[15]。SCHMID等^[16]发现,发生ALK基因重排与EGFR共突变的NSCLC患者,其应用TKI的结局较任一突变者差;而ZHAO等^[17]认为,发生ALK基因重排与EGFR基因共突变的NSCLC患者,其ORR、PFS和OS均较EGFR单一突变者长。因此,ALK/EGFR基因共突变对TKI疗效的影响仍需进一步探究。

磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)基因对TKI疗效的影响尚不清楚。既往研究^[3]显示,PIK3CA/EGFR基因共突变可能降低TKI治疗NSCLC的疗效;而MICHELS等^[18]未发现PIK3CA/EGFR基因共突变NSCLC患者经TKI治疗后其OS、PFS和ORR与其他患者存在差异。不同的是,ENG等^[19]研究认为,PIK3CA/EGFR基因共突变虽然不影响经TKI治疗的NSCLC患者的ORR,但能显著缩短其OS。因此,PIK3CA/EGFR基因共突变对TKI治疗NSCLC疗效的影响有待进一步研究。

MET基因与多种癌基因产物和调节蛋白有关,其扩增与EGFR基因共突变的发生率约为1%~4%^[20]。多项分析^[18,20-21]表明,MET扩增可以抑制TKI发挥作用,而BLONS等^[22]的研究未发现其对TKI治疗NSCLC患者的疗效产生明显影响。但目前多数研究认为,MET扩增/EGFR基因共突变会导致EGFR-TIK疗效较差。

HER2基因属于EGFR家族,HER2扩增与EGFR共

突变发生率约为2.78%^[23]。PATIL等^[24]研究发现,HER2突变或扩增合并EGFR基因突变的NSCLC患者对TKI治疗反应较差。还有研究^[23-25]认为,含HER2扩增的EGFR基因共突变是PFS较短的独立预测因子,故认为HER2/EGFR基因共突变是TKI治疗NSCLC疗效的阴性预测因子。

mTOR基因可以参与细胞的生长、营养和能量获取等过程,从而调控细胞增殖和凋亡。肿瘤组织中mTOR基因的高表达可使PFS缩短^[26]。研究^[3,27]认为,NSCLC患者携带mTOR/EGFR基因共突变预示着TKI疗效不佳。

Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)基因与EGFR基因共突变的发生率约31.7%^[28]。KRAS基因突变与NSCLC患者本身对TKI治疗产生原发性耐药相关^[3,29]。HAN等^[30]研究发现,TKI治疗反应不良的NSCLC患者存在EGFR基因共突变的比例高,且主要富集于KRAS基因相关信号通路。尽管个别研究^[28]认为,相较携带单一EGFR基因突变的NSCLC患者,KRAS/EGFR基因共突变患者的PFS差异并无统计学意义,但总体而言KRAS/EGFR基因共突变可能与NSCLC患者TKI疗效较差相关。

VEGF基因主要调控血管生成,与肿瘤的生长、浸润和转移相关,目前对VEGF/EGFR基因共突变的研究有限。MASUDA等^[31]发现,与耐药组相比,VEGF基因在TKI敏感组NSCLC患者组织中的突变率明显更低,认为VEGF/EGFR基因共突变可能与TKI疗效不佳有关。

除以上研究外,CHEN等^[21]发现,双特异性丝裂原活化蛋白激酶2(bispecific mitogen-activated protein kinase 2, MAP2K2)基因扩增仅见于长PFS的EGFR基因突变的NSCLC患者,但由于病例数有限,尚不能确定其阳性预测价值。

1.2.2 抑癌基因 TP53是肿瘤中突变率最高的基因之一,与EGFR基因共突变的概率高达62%^[32]。TP53基因突变与肿瘤侵袭性强和治疗效果差相关^[20]。但有研究^[33]认为,TP53/EGFR基因共突变只影响第19号外显子(E19del)缺失的NSCLC患者接受TKI治疗的疗效,甚至认为它对TKI治疗没有明显影响^[21-22]。这促使研究者对TP53突变的分类进行探究。AGGARWAL等^[34]研究认为,不同TP53外显子突变对EGFR基因突变的NSCLC患者的PFS没有显著影响。然而,更多研究认为携带不同TP53外显子/EGFR基因共突变的NSCLC患者的OS不同。JIAO等^[35]通过数据库获取晚期NSCLC患者的治疗数据,与携带TP53和EGFR经典突变的NSCLC患者经TKI治疗后的OS进行比较分析发现,对TP53野生型患者

的疗效最好,而第5、7~9外显子突变型疗效中等,第4、6外显子、未知位点和多重位点突变型患者则疗效最差;TP53和EGFR基因非经典突变患者中,TP53第4~8外显子突变型的患者OS最差。XU等^[36]发现,PFS<6个月的NSCLC患者中,TP53/EGFR基因共突变分布于TP53基因的第4~8、10~11外显子中,其中第5外显子占比最高,约33%;PFS>24个月者突变仅发生在第6~8外显子。LI等^[37]研究表明,TP53/EGFR基因共突变中,TP53第4、7外显子突变的NSCLC患者TKI疗效最差;也有研究^[33]认为,第8外显子突变的患者TKI疗效最差。综上所述,虽然不同外显子突变的影响尚不明确,但TP53/EGFR基因共突变整体上会降低NSCLC患者的TKI疗效。

RB1基因参与细胞周期调控。研究^[38-39]发现, RB1/EGFR基因共突变预示着NSCLC患者接受TKI治疗的疗效不佳,而BLONS等^[22]未发现其与TKI疗效的关系。因此,尚不能明确RB1/EGFR基因共突变对TKI疗效的影响。

PTEN基因、共济失调毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasis mutated, ATM)基因的相关研究均较少。BLONS等^[22]和FERRARA等^[40]研究发现,PTEN或ATM合并EGFR基因共突变的NSCLC患者采用TKI治疗后PFS和OS均缩短。上述研究提示,PTEN/EGFR或ATM/EGFR基因共突变可致TKI治疗NSCLC的疗效较差。

现有研究结果提示,对于EGFR基因复合突变与TP53基因共突变,整体上对TKI治疗NSCLC的影响需要进一步进行分类研究。而ALK、PIK3CA和RB1基因参与的EGFR基因共突变的影响尚存争议,其余复杂突变均可能导致TKI的疗效不佳,寻找具有阳性预测作用的基因意义重大。

2 EGFR基因复杂突变影响TKI治疗NSCLC患者疗效的作用机制

深入探索EGFR基因复杂突变影响NSCLC治疗中TKI疗效的作用机制,有助于寻找和研发治疗NSCLC的科学、有效的方法,同时为克服NSCLC患者在TKI治疗中的耐药提供循证学依据。

2.1 EGFR基因复合突变影响TKI疗效的机制多与突变类型本身有关

EGFR基因复合突变多与TKI疗效较差相关。复合突变影响TKI的作用机制可能是由突变类型本身对TKI治疗的反应不同而引起的。对TKI反应差的突变类型的参与会使整体疗效下降;相反,对TKI治疗敏感的突变类型的参与,能够提高整体疗效。E20ins等突变可减弱ATP与TKI的亲合力,减少TKI结合ATP,从而降低TKI治疗NSCLC的疗效^[10]。另外,复合突变基因在酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)结构域中的位置可

能影响TKI发挥作用,如突变位于关键作用部位可能使TKI的功能受影响,使TKI的疗效下降。

2.2 EGFR基因共突变影响TKI疗效的机制各异

除ALK重排、PIK3CA或RB1与EGFR基因共突变对TKI治疗NSCLC的影响争议较多,EGFR基因突变时合并MAP2K2扩增的阳性预测价值不能确定外,其他与EGFR基因共突变的基因多预示TKI的疗效不佳,但作用机制各异。SCHEFFLER等^[41]认为,在KRAS/EGFR基因共突变中KRAS基因突变发挥主要作用,其可以降低ATP的活性或影响下游信号通路的转导,进而导致TKI在NSCLC治疗中疗效不佳。TP53有保持基因组稳定和防止突变的作用,其发生突变会使基因组不稳定导致TKI治疗效果较差;TP53突变在合并E19del等对TKI敏感的基因突变时,对TKI疗效造成的负面影响更明显。RB1/EGFR基因共突变可能通过介导病理类型由NSCLC向小细胞肺癌转化而导致TKI失去作用^[42]。ATM主要参与DNA损伤和细胞周期激活的调节,可以与移位到细胞核的EGFR基因相互作用导致DNA损伤修复障碍,或激活EGFR基因途径的下游效应因子导致肿瘤不断增殖,从而影响TKI效能。ALK重排、VEGF和PTEN基因等与EGFR基因共突变影响TKI效能可能与共享相同的EGFR基因下游信号通路相关。

因此,目前已知的复杂基因突变影响NSCLC患者TKI治疗中产生作用的因素可能有:突变基因本身对TKI治疗的敏感性、TKI与ATP的结合力、突变基因的位置、基因组稳定性、病理表型变化、细胞复制和信号通路转导异常等。

3 基于EGFR基因复杂突变的作用机制提出增强TKI疗效的新思路

阿法替尼对于某些少见的EGFR基因突变具有活性。有研究^[43-44]指出,携带T790M复合少见突变的NSCLC患者在发生奥希替尼耐药后对阿法替尼治疗有反应。Bcl2抑制剂pelicitoclax还可联合奥希替尼治疗NSCLC,发挥协同抗肿瘤作用^[45]。以上两者可能是应对NSCLC复合突变的有效治疗策略。

TKI或布加替尼(ALK的抑制剂)联合抗EGFR抗体或许是治疗携带基因复合突变NSCLC患者的突破点。抗EGFR抗体可抑制EGFR信号转导,与TKI联合治疗是较好的选择^[46]。JIA等^[47]研究发现,第四代TKI联合抗EGFR抗体治疗可以使携带复合突变的小鼠肺癌明显缩小;另外,布加替尼能够影响EGFR激酶结构域的ATP结合位点,与抗EGFR抗体联合治疗NSCLC具有显著疗效^[48]。

针对不同基因的多种靶向药物联合应用是治疗共突变的一条出路。目前靶向药物大多是针对原癌基因

的,对于ALK重排合并EGFR基因共突变的NSCLC患者,EGFR-TKI联合阿来替尼治疗具有明显疗效^[49];对于携带含MET扩增的EGFR基因共突变患者,EGFR-TKI联合克唑替尼方案治疗有效^[50];EGFR-TKI联合mTOR抑制剂则能使携带mTOR/EGFR基因共突变的NSCLC患者获得较好疗效^[27,51];携带HER2/EGFR基因共突变者应用双重靶向治疗可能完全抑制下游信号传导而获益。虽然针对抑癌基因的靶向药物较少,但携带此类基因共突变的NSCLC治疗也初现曙光。GEIßLER等^[52]发现,ATM/EGFR基因共突变的结直肠癌细胞能够被两者的抑制剂协同抑制,这或许能为NSCLC患者的治疗提供参考。总之,随着大量药物的研发和临床试验的开展,针对原癌基因的靶向药物陆续获批上市,给携带共突变的NSCLC患者的治疗带来希望,同时也助推了以抑癌基因为靶点的药物研发。

治疗EGFR基因复杂突变的NSCLC患者,除应用阿法替尼、pelcitoclax、TKI联合抗EGFR单抗,以及针对不同基因的多种靶向药物联合应用等治疗方案有效外,增强EGFR-TKI疗效的候选方案还包括EGFR-TKI联合细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂^[53]、化疗^[54]、抗血管生成治疗^[55-56]、免疫治疗^[57]或多种EGFR-TKI联合治疗等^[58]。另外,靶向多个信号级联反应的药物,如靶向c-MET和EGFR的埃万妥单抗(amivantamab)等药物的应用,也可能对肿瘤生长的有效抑制作用更强,值得深入探究。

4 结 语

目前,部分EGFR基因复杂突变与TKI治疗NSCLC的研究结果存在争议或局限性,可能与各试验中病例数量有限、基因检测时间和方法不统一、突变基因的丰度高低不一、研究的突变类型各异或相同突变应用的EGFR-TKI药物种类不同有关。总体而言,EGFR基因复杂突变多与TKI疗效较差相关,而ALK、PIK3CA和RB1基因共突变对TKI的影响还需明确,进一步研究阐明MAP2K2扩增的阳性预测价值,有助于提示MAP2K2扩增合并EGFR基因突变患者应用EGFR-TKI治疗更加受益。联合应用阿法替尼、pelcitoclax和EGFR-TKI的治疗策略可以增强EGFR-TKI的疗效,同时也是可行的克服EGFR基因复杂突变患者对EGFR-TKI耐药的方法。EGFR基因复杂突变影响TKI疗效的更多作用机制和对应的增强TKI疗效的有效治疗思路亟待寻找和验证,以提高现有药物疗效和进一步发展联合疗法,为临床治疗NSCLC寻找新的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] SHI Y K, LI J L, ZHANG S C, *et al.* Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143515[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657882/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0143515.
- [2] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.
- [3] DENG L L, GAO G, DENG H B, *et al.* Co-occurring genetic alterations predict distant metastasis and poor efficacy of first-line EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10): 2613-2624. DOI: 10.1007/s00432-019-03001-2.
- [4] BARNET M B, O'TOOLE S, HORVATH L G, *et al.* EGFR-co-mutated advanced NSCLC and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(3): 585-590. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.001.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.11.005.
- [6] CHEN K Y, YU X Q, WANG H Y, *et al.* Uncommon mutation types of epidermal growth factor receptor and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(6): 1179-1187. DOI: 10.1007/s00280-017-3464-9.
- [7] LIU H L, HAN G, PENG M, *et al.* Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring different types of EGFR mutations: a retrospective analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2017, 37(6): 864-872. DOI: 10.1007/s11596-017-1819-4.
- [8] XU J L, JIN B, CHU T Q, *et al.* EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: a real-world study in China[J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 87-92. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.018.
- [9] BURNETT H, EMICH H, CARROLL C, *et al.* Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247620[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939356/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0247620.
- [10] VYSE S, HUANG P H. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 5-21[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405763/>. DOI: 10.1038/s41392-019-0038-9.
- [11] BYEON S, KIM Y, LIM S W, *et al.* Clinical outcomes of EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer in Korea[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2): 623-631. DOI: 10.4143/crt.2018.151.
- [12] YANG Y L, ZHANG X, WANG R X, *et al.* Osimertinib resistance with a novel EGFR L858R/A859S/Y891D triple mutation in a patient with non-small cell lung cancer: a case report[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 542277[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727459/>. DOI:10.3389/fonc.2020.542277.
- [13] QIN J Y, WANG J, LIN X Y, *et al.* Erlotinib resistance with EGFR L858R/Y891D double mutation in a patient with non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): e65-e68[2021-12-

- 25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727459/>. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.12.031.
- [14] GAO X, WEI X W, ZHENG M Y, *et al.* Impact of EGFR amplification on survival of patients with EGFR exon 20 insertion-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 5822-5832. DOI: 10.21037/jtd-20-1630.
- [15] ULIVI P, CHIADINI E, DAZZI C, *et al.* Nonsquamous, non-small-cell lung cancer patients who carry a double mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: frequency, clinical-pathological characteristics, and response to therapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5): 384-390. DOI: 10.1016/j.clc.2015.11.004.
- [16] SCHMID S, GAUTSCHI O, ROTHSCHILD S, *et al.* Clinical outcome of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with de novo EGFR or KRAS co-mutations receiving tyrosine kinase inhibitors (TKIs)[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 681-688. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.12.003.
- [17] ZHAO Y M, WANG S Y, ZHANG B, *et al.* Clinical management of non-small cell lung cancer with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors and crizotinib[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(2): 169-178. DOI: 10.1007/s11523-019-00628-6.
- [18] MICHELS S, HEYDT C, VAN VEGGEL B, *et al.* Genomic profiling identifies outcome-relevant mechanisms of innate and acquired resistance to third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in lung cancer[J/OL]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: PO.18.00210[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446436/>. DOI: 10.1200/PO.18.00210.
- [19] ENG J, WOO K M, SIMA C S, *et al.* Impact of concurrent PIK3CA mutations on response to EGFR tyrosine kinase inhibition in EGFR-mutant lung cancers and on prognosis in oncogene-driven lung adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1713-1719. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000671.
- [20] YU H A, SUZAWA K, JORDAN E, *et al.* Concurrent alterations in EGFR-mutant lung cancers associated with resistance to EGFR kinase inhibitors and characterization of MTOR as a mediator of resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3108-3118. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2961.
- [21] CHEN M J, XU Y, ZHAO J, *et al.* Concurrent driver gene mutations as negative predictive factors in epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer[J/OL]. *EbioMedicine*, 2019, 42: 304-310[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491938/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.023.
- [22] BLONS H, OUDART J B, MERLIO J P, *et al.* PTEN, ATM, IDH1 mutations and MAPK pathway activation as modulators of PFS and OS in patients treated by first line EGFR TKI, an ancillary study of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) Biomarkers France project[J]. *Lung Cancer*, 2021, 151: 69-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.11.008.
- [23] CHEN H L, LIU M L, DAI Z W, *et al.* Concomitant genetic alterations are associated with response to EGFR targeted therapy in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1225-1234. DOI: 10.21037/tlcr-20-679.
- [24] PATIL T, MUSHTAQ R, MARSH S, *et al.* Clinicopathologic characteristics, treatment outcomes, and acquired resistance patterns of atypical EGFR mutations and HER2 alterations in stage IV non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(3): e191-e204 [2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442280/>. DOI: 10.1016/j.clc.2019.11.008.
- [25] CHENG Y, MA L X, LIU Y, *et al.* Comprehensive characterization and clinical impact of concomitant genomic alterations in EGFR-mutant NSCLCs treated with EGFR kinase inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2020, 145: 63-70. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.04.004.
- [26] CREES Z D, SHEARROW C, LIN L, *et al.* EGFR/c-Met and mTOR signaling are predictors of survival in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920953731[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493230/>. DOI: 10.1177/1758835920953731.
- [27] XU C, WANG W, ZHANG Q, *et al.* P1.03-33 mutational spectrum and prognosis of non-small-cell lung cancer harboring mTOR mutations in Chinese population[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): S524[2022-12-25]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)31672-1/fulltext#relatedArticles](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31672-1/fulltext#relatedArticles). DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.714.
- [28] ZHUANG X B, ZHAO C, LI J Y, *et al.* Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2858-2866. DOI: 10.1002/cam4.2183.
- [29] RUIZ-CORDERO R, MA J S, KHANNA A, *et al.* Simplified molecular classification of lung adenocarcinomas based on EGFR, KRAS, and TP53 mutations[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 83-95. DOI: 10.1186/s12885-020-6579-z.
- [30] HAN X H, LUO R R, WANG L, *et al.* Potential predictive value of serum targeted metabolites and concurrently mutated genes for EGFR-TKI therapeutic efficacy in lung adenocarcinoma patients with EGFR sensitizing mutations[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(12): 4266-4286[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783757/>.
- [31] MASUDA C, YANAGISAWA M, YOROZU K, *et al.* Bevacizumab counteracts VEGF-dependent resistance to erlotinib in an EGFR-mutated NSCLC xenograft model[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 425-434. DOI: 10.3892/ijo.2017.4036.
- [32] SKOULIDIS F, HEYMACH J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 495-509. DOI: 10.1038/s41568-019-0179-8.
- [33] CANALE M, PETRACCI E, DELMONTE A, *et al.* Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2195-2202. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0966.
- [34] AGGARWAL C, DAVIS C, MICK R, *et al.* Influence of TP53 mutation on survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2018, 2018(2): 1-29. DOI: 10.1200/PO.18.00107.
- [35] JIAO X D, QIN B D, YOU P, *et al.* The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer, an analysis based on cBioPortal data base[J]. *Lung Cancer*, 2018, 123: 70-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.003.
- [36] XU Y J, TONG X L, YAN J R, *et al.* Short-term responders of non-small cell lung cancer patients to EGFR tyrosine kinase inhibitors display high prevalence of TP53 mutations and primary resistance mechanisms[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(6): 1364-1369. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.08.010.

- [37] LI X M, LI W F, LIN J T, *et al.* Predictive and prognostic potential of TP53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with EGFR-TKI: analysis of a phase III randomized clinical trial (CTONG 0901)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2): 100-109. e3. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.11.001.
- [38] KIM Y, LEE B, SHIM J H, *et al.* Concurrent genetic alterations predict the progression to target therapy in EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): 193-202. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.10.150.
- [39] OFFIN M, CHAN J M, TENET M, *et al.* Concurrent RB1 and TP53 alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 1784-1793. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.06.002.
- [40] FERRARA M G, MARTINI M, D'ARGENTO E, *et al.* PTEN loss as a predictor of tumor heterogeneity and poor prognosis in patients with EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 351-360. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.12.008.
- [41] SCHEFFLER M, IHLE M A, HEIN R, *et al.* K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): 606-616. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.
- [42] MARCOUX N, GETTINGER S N, O'KANE G, *et al.* EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 278-285. DOI: 10.1200/JCO.18.01585.
- [43] RAEZ L E, CARRACEDO C, DRUSBOSKY L M, *et al.* EGFR L718V (+)/T790M (-) as a mechanism of resistance in patients with metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR L858R mutations[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(6): e817-e819[2021-12-25]. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.03.018>. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.03.018.
- [44] YANG X, HUANG C, CHEN R R, *et al.* Resolving resistance to osimertinib therapy with afatinib in an NSCLC patient with EGFR L718Q mutation[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(4): e258-e260 [2021-12-25]. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.12.002>. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.12.002.
- [45] ZHANG L, ZHAO H, MA Y, *et al.* MA02.06 phase 1b study of pelcicloxax (APG-1252) in combination with osimertinib in patients with EGFR TKI-resistant NSCLC[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S891[2021-12-25]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02538-7/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02538-7/fulltext). DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.115.
- [46] 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2359.
- [47] JIA Y, YUN C H, PARK E, *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. *Nature*, 2016, 534(7605):129-132. DOI: 10.1038/nature17960.
- [48] 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/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14768[2022-12-25]. <https://www.nature.com/articles/ncomms14768>. DOI: 10.1038/ncomms14768.
- [49] INOUE Y, MATSUBARA O, OHIRA Y, *et al.* A case of synchronous multiple primary lung adenocarcinomas harboring epidermal growth factor receptor mutation and anaplastic lymphoma kinase rearrangement successfully treated with combination of osimertinib and alectinib [J/OL]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 33: 101418[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8348148/>. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101418.
- [50] GAINOR J F, NIEDERST M J, LENNERZ J K, *et al.* Dramatic response to combination erlotinib and crizotinib in a patient with advanced, EGFR-mutant lung cancer harboring de novo MET amplification[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): e83-e85[2021-12-25]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.02.021>. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.02.021.
- [51] WU Y Y, WU H C, WU J E, *et al.* The dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 restricts the growth of lung cancer tumors regardless of EGFR status, as a potent accompanist in combined therapeutic regimens[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 282-297. DOI: 10.1186/s13046-019-1282-0.
- [52] GEIBLER A L, GEIBLER M, KOTTMANN D, *et al.* ATM mutations and E-cadherin expression define sensitivity to EGFR-targeted therapy in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17164-17190. DOI: 10.18632/oncotarget.15211.
- [53] PADMANABHAN J, SAHA B, POWELL C, *et al.* Inhibitors targeting CDK9 show high efficacy against osimertinib and AMG510 resistant lung adenocarcinoma cells[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(15): 3906 [2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8345430/>. DOI: 10.3390/cancers13153906.
- [54] SHEN H B, LI J, YAO Y S, *et al.* Impact of somatic mutations in non-small-cell lung cancer: a retrospective study of a Chinese cohort[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7427-7437[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443461/>. DOI: 10.2147/CMAR.S254139.
- [55] WU Y H, ZHANG K, GUAN J X, *et al.* Treatment with anlotinib after chemotherapy and EGFR-TKI resistance in lung adenocarcinoma with concurrent EGFR and PIK3CA mutations: a case report and literature review[JOL]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7047-7053[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437381/>. DOI: 10.2147/CMAR.S326094.
- [56] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, *et al.* Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [57] SUN H, LIU S Y, ZHOU J Y, *et al.* Specific TP53 subtype as biomarker for immune checkpoint inhibitors in lung adenocarcinoma[J/OL]. *EBioMedicine*, 2020, 60(6230): 102990-103004[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7494676/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102990.
- [58] PIOTROWSKA Z, NAGY R, FAIRCLOUGH S, *et al.* OA 09.01 characterizing the genomic landscape of EGFR C797S in lung cancer using ctDNA next-generation sequencing[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1767[2021-12-25]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)31110-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)31110-3/fulltext). DOI: 10.1016/j.jtho.2017.09.375.

[收稿日期] 2022-01-24

[修回日期] 2022-05-10

[本文编辑] 阮芳铭