

非小细胞肺癌 EGFR 突变类型与 TKIs 疗效关系的研究进展

秦 康,张传涛,张晓春
(青岛大学附属医院,山东 青岛 266003)

摘 要:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)基因突变状态的检测以及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的应用开创了晚期非小细胞肺癌患者个体化分子靶向治疗的新纪元。本文就 EGFR 的不同突变类型与 TKIs 临床疗效的关系进行综述,为临床上 EGFR 突变——尤其是少见 EGFR 突变类型的晚期非小细胞肺癌患者个体化治疗方案的选择提供理论依据。

关键词:表皮生长因子受体;非小细胞肺癌;酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)10-0779-11
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.10.A008

Efficacy of TKIs Therapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients with Different EGFR Mutation Subtypes

QIN Kang,ZHANG Chuan-tao,ZHANG Xiao-chun

(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract:The application of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) started a new era of target therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). This article reviews the efficacy of different generations of EGFR-TKIs for NSCLC patients with various EGFR mutation subtypes, focusing on the uncommon EGFR mutations. The aim of the article is to provide theoretical basis for the personalized treatment of NSCLC patients harboring different subtypes of EGFR mutations, especially the less common ones.

Key words:epidermal growth factor receptor;non-small cell lung cancer;tyrosine kinase inhibitors

肺癌居世界上恶性肿瘤发病率和死亡率之首。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占原发性肺癌的75%~80%。由于缺乏完善的早期筛查、早期诊断体系,半数以上的非小细胞肺癌患者发现时已属晚期,5年生存率不足30%。过去的十余年里,表皮生长因子受体(EGFR)突变状态的检测和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的应用开创了晚期 NSCLC 治疗的新纪元。表皮生长因子受体(EGFR/HER1)是酪氨酸激酶受体,与 HER-2(Neu, ErbB2)、HER-3(ErbB3)、HER-4(ErbB4)共同构成 ErbB 家族。EGFR 结构上分为细胞外配体

结合区、跨膜区以及细胞内酪氨酸激酶区,与配体结合后激活细胞内的酪氨酸激酶区,进一步激活下游的信号通路,包括 Ras/Raf/MEPK/ERK 通路、PI3K/AKT 通路、STATs 通路等,进而调控细胞的生长、分化、血管生成和凋亡抑制,在恶性肿瘤尤其是非小细胞肺癌的生长、转移和侵袭中占据重要地位^[1,2]。口服的小分子 EGFR-TKIs 通过结合并阻断 EGFR 信号通路进而抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡,从而延缓癌症进展、发挥抗肿瘤作用^[3]。2004 年, Lynch 等^[4]和 Paez 等^[5]率先发表研究表明,EGFR 酪氨酸激酶编码区基因突变是分子靶向药物奏效的必要前提条件,且一代 EGFR-TKIs——吉非替尼对 EGFR 突变型 NSCLC 有效率达 80%以上,而对野生型肿瘤基本无效。这一研究开启了晚期 NSCLC 分子靶向治疗

收稿日期:2018-05-25;修回日期:2018-07-09
通讯作者:张晓春,E-mail:zxc9670@qdu.edu.cn

的新时代。EGFR 基因位于 7 号染色体短臂 7P12-14 区,由 28 个外显子组成,而 NSCLC 患者中 EGFR 突变主要集中在 18~21 外显子^[2]。本文就 EGFR 各突变类型尤其是少见突变与 TKIs 的疗效关系作一综述,为晚期 NSCLC 患者分子靶向药物的选择和个体化治疗方案的制定提供理论基础。

1 18 外显子基因突变

18 外显子基因突变约占 EGFR 基因突变总数的 3%~5%,包括点突变、缺失/插入突变等类型。18 外显子最常见的点突变是 G719X、E709X,共占 18 外显子突变总数的 84%;最常见的缺失突变是 delE709_T710insX,约占 18 外显子突变总数的 2.4%^[6]。

1.1 G719X 基因突变

亚洲 NSCLC 患者中,G719X 突变约占 EGFR 突变总数的 2%~3%(Table 1)^[6,7],是 18 外显子最常见的突变类型。G719X 包含 G719A、G719C、G719D、G719S、G719V 五种独立的突变类型,其中 G719A、G719C、G719S 较常见,分别指 18 外显子 719 位氨基酸上的甘氨酸—丙氨酸/半胱氨酸/丝氨酸替换。研究表明,G719X 突变对一代 TKIs 相对敏感,但其敏感性低于经典的 Del19/L858R 突变^[8,9]。吉非替尼/厄洛替尼一线治疗 G719X 突变的 NSCLC 患者 ORR 为 33.3%~53.3%;中位 PFS 为 2.2~8.1 个月,中位 OS 为 16.4~19.81 个月^[7,10-12]。Li 等^[8]对 20 余项临床研究进行归纳分析,将 G719X 突变定义为一代 TKIs 的中度敏感性突变。尽管一代 TKIs 一线治疗 G719X 突变的晚期 NSCLC 患者疗效有限,但近年来多项研究表明,二代 TKIs 治疗 G719X 突变的 NSCLC 患者较常见 NSCLC 患者疗效更为显著。2010 年,Sequist

等^[13]进行的二代 TKIs、不可逆性泛-ErbB 家族受体抑制剂来那替尼治疗 NSCLC 的 II 期临床研究率先表明,4 例 G719X 突变的晚期 NSCLC 患者接受来那替尼一线治疗 RR 达 75%,DCR 达 100%,但是该研究的样本数量太少;随后 Yang 等^[14]的研究再次表明这一观点,18 位 G719X 突变的 III B~IV 期肺癌患者经阿法替尼治疗后 ORR 达 77.8%,中位 PFS、OS 分别达 13.8、26.9 个月^[14];这一结论也在临床前研究中得到了证实,Kobayashi 等^[15]的研究表明,与一、三代 TKIs 相比,二代阿法替尼或来那替尼在抑制 G719X 突变的模型细胞的激酶活性、降低细胞存活率等方面敏感性更高。以上研究提示我们,对于 G719X 突变的患者,临床上使用二代 TKIs 作为首选靶向药物预后或许更好。

1.2 E709X 点突变

E709X 是发生于 18 外显子的少见敏感突变之一,约占 EGFR 突变总数的 1.5%,包括 E709K、E709A、E709G、E709V、E709H 五种独立的突变类型,其中 E709K 最常见,由于 E709X 单突变的发生率低,多与其他类型的 EGFR 突变联合出现,故关于 TKIs 对 E709X 突变疗效的系统研究较少见。近年来发表的临床研究或个案报道中,E709X 突变的患者对一代 TKIs 的疗效反应不一,或病情得到控制或出现疾病进展^[11,16,17]。Wu 等^[9]的研究是目前关于一代 TKIs 对 E709X 突变的 NSCLC 患者疗效及敏感度样本量最大的研究,其结果证实同 G719X 相似,E709X 也是一代 TKIs 的中度敏感性突变:18 例 E709X 突变的 III B/IV 期肺癌患者接受吉非替尼/厄洛替尼一线治疗,结果表明 E709X 这一少见突变类型对一代 TKIs 的反应比经典的 EGFR 突变稍差,但比野生 EGFR 突变类型对 TKIs 的反应好(RR:野生型 16.5% vs E709X 50.0% vs 经典突变 74.1%;中位 PFS:野生型 2.0 个月 vs E709X 6.2 个月 vs 经典突变 9.1 个月;自用药初始的 OS:野生型 11.8 个月 vs E709X 29.3 个月 vs 经典突变 19.1 个月。Kuiper 等^[18]的回顾性病例对照研究亦证实了这一点。但这两项研究的样本量仍相对较少。另外,二代 TKIs 治疗 E709X 突变的 NSCLC 患者是否比一代 TKIs 更具生存优势仍待更大样本的临床研究进一步证实。

1.3 DelE709_T710insX 点突变

DelE709_T710insX 是发生在第 709 位外显子上的缺失/插入突变,约占 EGFR 突变总数的 0.16%^[9],

Table 1 EGFR mutation frequency and distribution in Asian and Caucasian NSCLC patients^[6,7]

	Asian population(%)	Caucasian population(%)
Del19	40~50	45~60
L858R	39~48	25~39
Exon20ins	2.3~4.5	4~8
G719X	2~4	2~3
E709X	1.5	1~1.5
L861Q	1.3~1.9	2~3
S768I	0.7~1.8	1~2
T790M	0.7~1.8	0.2~5
Others	—	—

包括 DelE709_T710insA/G/D 3 种类型, 其中 DeE709_T710insD 突变最多见, 约占 70%。

目前尚缺乏关于 DelE709_T710insX 对一代 TKIs 敏感程度的系统性研究。Wu 等^[19]的研究中报道了 5 例 DelE709_T710insD 突变的患者, 均对吉非替尼反应较差, 获 SD 2 例, PD 3 例, 中位 PFS 为 2.3 个月。另外一项研究中, 2 例 DelE709_T710insD 插入突变的 NSCLC 患者, 吉非替尼/厄洛替尼一线治疗后, 最终疗效评价 PD 1 例, SD 1 例^[9]。以上研究结果提示我们, DelE709_T710insD 可能对一代 TKIs 耐药。此外, Kobayashi 等^[15]的基础研究对比了一、二、三代 TKIs 对 E709K/DelE709_T710insD 型 Ba/F3 细胞系的抑制效果, 结果表明, 一、三代 TKIs 作用于 E709K/DelE709_T710insD 型 Ba/F3 细胞系的 IC₅₀ (50% 的抑制浓度) 是 Del19Ba/F3 细胞系的 11~50 倍, 但阿法替尼作用于 E709K/DelE709_T710insDBa/F3 型细胞系的 IC₅₀ 仅是 Del19Ba/F3 细胞系的 3~7 倍, 提示二代 TKIs 较一代 TKIs 对 E709K/DelE709_T710insDBa/F3 细胞的抑制作用更强。但在临床应用方面, 二代 TKIs 对 DelE709_T710insX 突变的 NSCLC 患者临床疗效是否更好仍缺乏临床证据。

1.4 其他少见点突变

回顾既往研究, 18 外显子上其他少见敏感型基因突变类型有: V689M^[17]、L692P^[20]、L692F^[7]、N700D^[17]、S720P^[17]、S720I^[21]等; 不敏感型点突变有: P691S^[22]、A702S^[21]、L703F^[22]、E711K^[22]、V726M^[22]、Y727H^[22]等。

2 19 外显子基因突变

2.1 缺失突变

外显子 19 缺失突变超过 20 种, 包括大的缺失突变、缺失合并点突变、缺失并插入突变等。其中最常见的是小的外显子 747-750LREA 模体框内缺失, 约占 EGFR 总突变类型的 40%~50% (Table 1)。多项大型一线 III 期临床研究已证实, 与传统化疗相比, 一代 TKIs 如吉非替尼、厄洛替尼可以明显提高 Del19 和 L858R 患者的客观有效率 (超过 70%)、延长无进展生存期 (达 9~12 个月) 和总生存期 (达 20~24 个月)^[23-25]。然而, 这两种不同突变类型对 TKIs 的疗效反应是否相同仍有争议。有研究表明与 L858R 突变的患者相比, 携带有 EGFRdel19 突变的进展期

NSCLC 患者用吉非替尼和厄洛替尼的预后更好^[25-27]。LUX-Lung3^[28]、LUX-Lung6^[24]试验亦表明阿法替尼治疗 Del19 缺失突变的 NSCLC 患者较 L858R 组生存期更长; Wang 等^[29]、Zhang 等^[30]、Lee 等^[31]进行的三项 Meta 分析试验中均显示, 一线 EGFR-TKIs 治疗 Del19 患者比 L858R 患者的预后更好。在 Kuiper 等^[18]的研究中, 尽管一线 TKIs 治疗后 Del19 与 L858R 组 NSCLC 患者的中位 PFS 并无明显差异 (12.6 个月 vs 12.0 个月, $P=0.26$), 但 Del19 组患者的中位 OS 明显更长 (28.2 个月 vs 21 个月, $P=0.04$); Rossi 等^[32]的研究也得到相似结论。以上研究提示我们, 尽管 Del19、L858R 均为经典的 EGFR 敏感突变类型, 这两者对 TKIs 的疗效反应确有差别, 其中机制目前尚不明确, 研究表明, 这可能与初治的患者中 T790M 耐药突变与 L858R 共存的机率较 T790M/Del19 更高有关^[33]。相信这一特征将在指导临床用药和科学研究中发挥重要意义。

2.2 框内插入突变

19 外显子框内插入突变约占 19 外显子突变总数的 2%, 在 EGFR 突变总数中所占比例不足 1%。由于 19 外显子插入突变的发生率低, 目前仅见个案报道。Frega 等^[16]的研究中包含 2 例外显子 19 插入突变, 1 例为 I745insKIPVAI, 1 例为 L747-S752insP, 但对 TKIs 的临床反应不清楚。Uruga 等^[34]的研究中, 1 例 19 外显子插入突变阳性的 77 岁、女性、进展期 NSCLC 患者, 吉非替尼治疗后表现部分缓解, 疾病进展时间 313 天 (10.43 个月), 总生存期 887 天 (29.56 个月)。He 等^[35]的临床前研究表明, 外显子 19 框内插入单突变对一、二代 TKIs 相对敏感, 但较经典的 Del19、L858R 突变对 TKIs 的敏感度差。以上研究提示, 同 G719X、E709X 突变相似, 19 外显子框内插入突变亦为一代 TKIs 的中度敏感性突变。此外值得注意的是, 传统的 Sanger 测序较难区分外显子 19 缺失及插入突变, 因此开发新的、特异性更高的基因检测方法明确 19 外显子缺失突变的类型及临床特征对指导临床治疗具有重要意义。

2.3 L747 位点突变

目前临床报道的 L747 位点突变包括 L747P 和 L747S 两种。Wu 等^[36]率先报道了 2 例 L747P 点突变的患者, 1 例为 L747P 单突变, 1 例为 E746V+L747P 复合突变, 对一代 TKIs 均表现为耐药; 后 Yu 等^[37]

报道了1例L747P耐药的Ⅳ期肺腺癌患者,吉非替尼一线治疗两周后疾病进展、出现肝转移。目前关于L747S的报道多提示其为一代TKIs的耐药突变。Wu等^[9]的研究中包含1例L747S+L858R复合突变的NSCLC患者,吉非替尼/厄洛替尼治疗后表现为PD;Yamaguchi等^[38]报道了3例未经EGFR-TKI治疗的肺癌患者,分别进行肿瘤细胞学检测和刮匙灌洗液基因检测分析,发现1例为ⅠB期肺腺癌G719S/L747S复合突变,1例为Ⅳ期肺鳞癌L747S单突变,1例为Ⅲ期小细胞肺癌L747S单突变,均对TKIs原发耐药。以上研究提示我们19外显子L747位点突变对TKIs耐药程度高。并且值得注意的是,L747S突变可能只能由直接测序检测发现,而难以由临床常用的肽核酸钳制-PCR(PNA-PCR)以及蝎毒扩增突变系统检测发现,故采用特异性更高的基因检测手段早期检测和识别肺癌患者的EGFR突变状态和类型对临床合理用药以及个体化治疗方案的制定具有重要意义。

2.4 D761Y点突变

D761Y是除了T790M突变之外的少见获得性耐药突变,可以继发于TKIs治疗后,也可见于未经TKIs治疗的患者;D761Y原发突变少见,多与L858R或者Del19复合出现,也可继发于T790M耐药突变的患者。临床前研究表明,与L858R单独突变相比,L858R-D761Y复合突变对吉非替尼的敏感性更低,但高于L858R-T790M复合突变的患者^[39]。关于D761Y突变降低TKIs敏感性机制不是十分清楚,有研究提示可能与其影响L858R突变型EGFR活性形式与失活形式的形成、进而干扰TKIs的结合亲和力有关^[40]。Togashi等^[41]通过载体转染构建了L858R/L747S、L858R/D761Y、L858R/T854A的Ba/F3细胞系,比较一、二、三代TKIs对以上获得性耐药突变的疗效,结果表明与一代可逆性TKIs相比,不可逆性TKIs尤其是三代TKIs(奥西替尼、rociletinib/CO-1686)更能抑制细胞生长。提示我们,对于L747S与D761Y获得性耐药突变的NSCLC患者,三代TKIs可能是更为合理的选择,但这一观点仍需大样本临床研究加以证实。

2.5 其他少见点突变

回顾既往研究,19外显子其他一代TKIs敏感性点突变有V765A^[31]、K757R^[21]、V774A^[9]、V774M^[9]、

R776H^[18],不敏感性点突变有G729R^[29]、E746G^[21]、V742A^[9]、G753S^[42]等,敏感性不确定的点突变有A750V^[17]、R776L^[18]等。

3 20外显子基因突变

3.1 框内重复/插入突变

EGFR20外显子框内重复/插入突变约占EGFR突变总数的4%,为继del19、L858R之后比例最多的EGFR突变类型。90%以上的外显子20插入突变位于Ser768与Val774之间、EGFR激酶区域C螺旋之后,少数(约4%)的插入位于C螺旋(G762~M766)内^[43]。与19外显子缺失/插入突变不同,20外显子插入位点、序列、长度具有多样性。最常见的突变类型为Asp770_Asn771insSerValAsp,其次是Val769_Asp770insAlaSerVal。

临床研究已证实,EGFR外显子20插入突变中的绝大多数都对一、二代TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼)不敏感总体有效率仅为3%~8%^[7,9,18,46],对突变选择性的三代不可逆性TKIs WZ4002^[44]、rociletinib/CO-1686^[45]亦不敏感,在Kuiper等^[18]的前瞻性研究中,16例接受TKIs治疗的EGFR20外显子插入突变的NSCLC患者mPFS为2.9个月(95%CI:2.3~3.6个月),mOS为9.7个月(95%CI:0~21.1个月),ORR为0,DCR为56.3%,明显短于经典突变组患者($P<0.01$ 、 $P=0.01$)。Keam等^[7]研究也证实了这一点。EGFR20外显子框内重复/插入突变中最具代表性的耐药突变类型是D770_N771insNPG。晶体结构分析显示,其ATP结合槽结构并未改变,插入的残基在C螺旋末端形成楔形结构,并使EGFR的C螺旋移向N末端,促进活性形式的激酶构象的形成,但D770_N771insNPG激活EGFR的同时并不改变其对EGFR-TKIs的亲和力,这点与常见突变形式如Del19、L858R不同^[46]。临床前研究表明,三代TKIs—奥西替尼可以明显抑制Y764-Y765insHH、A767-V769dupASV、D770-N771insNPG插入突变型Ba/F3细胞的生长,而对其他的外显子20耐药类型无此作用^[47]。此外,进来一项关于外显子20插入突变的NSCLC的Ⅱ期临床试验表明,HSP-90抑制剂AUY922对外显子20插入突变具有一定疗效,10位外显子20插入突变的患者中,其中1位出现部分缓解、2位表现

为疾病稳定状态、mPFS 为 6.1 个月^[48]。提示我们对以上突变类型的 NSCLC 患者,三代 TKIs 与 HSP-90 抑制剂 AUY922 均可能是合理的用药选择,但目前仍缺乏充足的临床研究证据。Pozotinib 是韩国 Hanmi 制药有限公司于 2014 年研制的一种新型的口服酪氨酸激酶抑制剂,作用于泛-HER 靶点,针对 EGFR 突变的胃癌、非小细胞肺癌、头颈癌以及 HER-2 阳性乳腺癌。II 期临床研究表明,尽管 EGFR 敏感突变(Del19、L858R)获得性耐药的晚期 NSCLC 患者对 Pozotinib 的 ORR 仅为 8%,但仍有 46% 的患者表现为有效^[49];Robichaux 等^[50]的研究以 EGFR20 外显子突变或 HER2 20 外显子突变的 Ba/F3 细胞系为模型,探究 Pozotinib 对此细胞系生长的作用,结果表明 Pozotinib 可以明显地抑制该细胞系的生长,且此抑制作用是奥西替尼的 100 倍,阿法替尼的 40 倍。以上研究结果提示我们对于 EGFR20 外显子突变及 HER2 外显子突变的晚期 NSCLC 患者,Pozotinib 有望成为有效的靶向药物,期待更成熟的临床研究数据进一步证实。

20 外显子插入突变中最具代表性的敏感突变是 A763_A764insFQEA 突变,插入位点在 C 螺旋(G762~M766)内^[7]。插入的 FQEA 序列将 EGFR 的 C-helix 的区域移向了 EGFR 肽链的 N 末端,在分子结构或者酶动力学水平上,它与外显子 21L858R 或者 L861Q 突变有些相似,故仍对 EGFR-TKIs 具有一定程度的敏感性。临床前研究亦证实了这一点^[46]。而除 A763_A764insFQEA 之外的其他突变类型,如 A763_Y764insFQQA 则对一代 TKIs 耐药。目前仍缺乏针对这部分突变类型的 NSCLC 患者合理有效的靶向药物。

3.2 T790M 点突变

尽管吉非替尼、阿法替尼治疗 NSCLC EGFR 敏感突变阳性 NSCLC 患者的无进展生存期更长、生活质量更高、客观缓解率也更好,但总有治疗过程(约 6~12 个月)中均不可避免地会出现耐药和肿瘤复发^[51,52]。其中 50% 的获得性耐药与 T790M 突变有关^[53]。T790M 突变指 EGFR 第 20 号外显子第 790 位密码子的苏氨酸被蛋氨酸所取代,使 EGFR 酪氨酸激酶区域空间构象发生改变,导致其与 EGFR-TKIs 的亲和力大大降低,进而削弱了 EGFR-TKI 的信号通路阻断效应而产生耐药^[54]。临床试验已证实,二代

不可逆性 EGFR-TKIs 如阿法替尼、达克替尼对 T790M 突变患者的有效率不足 10%^[55,56],并不能克服其导致的一代 TKIs 耐药。第三代 EGFR-TKIs,包括奥西替尼(AZD9291)、CO-1686、BI1482694/HM61713、国产的艾维替尼(AC0010)等,主要针对的是 TKIs 治疗后出现继发 T790M 耐药突变的患者,目前研究主要集中在奥西替尼(AZD9291)并已获得可喜的战果。奥西替尼是口服的不可逆性小分子 EGFR TKIs,选择性作用于 EGFR 突变(包括继发 T790M 突变)的 NSCLC 患者,而对野生型 EGFR 的 NSCLC 患者无效。在 AURA 系列研究^[57-59]证实奥西替尼对于 TKIs 继发 T790M 耐药突变的晚期 NSCLC 患者的临床优势和安全性之后,最新的 AURA III 研究将奥西替尼与含铂双药化疗进行对比,结果显示,奥西替尼组患者中位无进展生存期明显得到延长(10.1 个月 vs 4.4 个月, $P < 0.001$),总体缓解率也明显更高(71% vs 31%, $P < 0.001$)^[59],且相较于其他各代 TKIs,奥西替尼透过血脑屏障的能力更强,因此对肺癌脑转移患者的疗效尤为突出^[60]。基于以上研究突破,奥西替尼已于 2017 年 3 月获 CFDA 批准用于 EGFR-TKI 治疗进展、T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗。有趣的是,近来有研究表明,继发 T790M 突变的患者对 TKIs 的疗效反应与 T790M/EGFR 突变丰度的比值有明显的相关性,比值较高(≥ 0.4)的患者口服奥西替尼治疗的预后更好($P = 0.024$)^[61]。其他第三代 TKIs 如 CO-1686、HM61713、EGF816 和 ASP8273 尚处于早期临床研究阶段。

原发性 T790M 耐药突变较少见,根据基因检测技术不同,原发性 T790M 突变在无治疗经过的晚期 NSCLC 患者中发生率在 1%~80% 之间,且常与 EGFR 敏感突变同时出现^[62,63]。Hidaka 等^[64]的最新研究表明,不论原发还是继发,T790M 突变与 EGFR 敏感基因突变总是顺位突变关系。与继发性 T790M 突变相比,原发 T790M 突变的患者对一代可逆性 TKIs 的疗效反应更差,生存期更短^[65,66]。目前关于 T790M 原发突变的研究不多。BELIEF 研究曾表明,厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗 EGFR 突变+/-的原发 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者疗效突出(中位 PFS 16.0 个月)^[67],但原发性 EGFR T790M 在临床上仍是一种少见的情况,目前仍缺乏针对这部分患者的有效靶向治疗方案。

3.3 S768I 点突变

S768I 在 EGFR 突变的患者中发生率约为 1.5%~3%。多与 Del19、G719X、E709X、L861X 等位点突变联合出现。一直以来 S768I 单突变对一代 TKIs 敏感性的研究结果存在争议。早期研究中, S768I 突变类型的 NSCLC 患者对一代 TKIs 敏感性不一, 经 TKIs 治疗后或 PFS、OS 延长, 或较早表现出疾病进展^[10,21]。近来几项临床研究证明, S768I 点突变同 EGFR G719X、E709X 突变相似, 亦对一代 TKIs 中度敏感, 但敏感性不如经典的 Del19 和 L858R 突变^[10]; 且研究亦证实与一代 TKIs 相比, 二代 TKIs 对 S768I 患者疗效更具优势^[14,68]。提示我们对 S768I 突变的患者, 临床使用二代 TKIs 更能使患者生存获益。但是众所周知, 二代 TKIs 较一、三代 TKIs 毒副作用更重, 因此用药时仍需结合患者病情综合考虑。

3.4 C797S/G 点突变

外显子 20C797S/G 突变发生于 T790M 耐药突变后 6~17 个月, 为三代 TKIs 获得性耐药突变^[69,70]。C797S 点突变是指发生在 EGFR 第 797 号显子的胱氨酸/丝氨酸替换, 可介导 AZD9291、CO-1686、HM61713 耐药^[71,72]。研究表明, EGFR 继发性 C797S 突变与 T790M 突变等位基因存在顺式/反式两种不同关系, 并且与靶向药的疗效有明显的相关性: T790M/C797S 反式突变的患者对三代 TKIs 耐药, 但是对一、三代 TKIs 联合用药敏感; 而 T790M/C797S 顺式突变的患者对一、三代 TKIs 单药和联合用药均不敏感^[71,73]。但遗憾的是, 目前针对敏感突变/T790M/C797S 三联突变的患者仍无有效的靶向药物。最新研究表明, ALK 抑制剂 Brigatinib 识别并结合敏感突变/T790M/C797S 三联突变的 ATP 结合槽, 进而对下游信号通路及细胞生长表现出明显的抑制作用, 而联用抗 EGFR 抗体(西妥昔单抗)可以使此抑制作用大大增强^[74]。因此, Brigatinib 联合抗 EGFR 抗体有望成为 C797S 继发三代 TKIs 耐药突变的晚期 NSCLC 耐药突变患者的有效治疗方案。

3.5 其他点突变

回顾既往文献研究, 20 外显子上其他对一线 TKIs 敏感的点突变尚有: V774A^[9]、V774M^[9]、L798F^[75]、L798H^[75]、Q812R^[75]、L814P^[75], 不敏感点突变尚有: A763V^[17]、S768R^[9]、P772R^[7]、S784F^[7]、K806E^[9]等。

4 21 外显子基因突变

4.1 L858R 点突变

L858R 点突变是发生在 EGFR 第 21 位外显子的亮氨酸—精氨酸缺失, 是最常见的 EGFR 突变类型之一, 约占亚洲 NSCLC 患者 EGFR 突变总数的 45%(Table 1)。多项研究已证实, L858R 点突变为一线 TKIs 的敏感突变类型^[23-25]。其余见 Del19 点突变部分所述。

4.2 L861 点突变

目前研究报道的外显子 21L861 位点突变包括 L861Q 和 L861R 两种。L861Q 为发生在 21 外显子第 861 位氨基酸的亮氨酸—谷氨酰胺替换, 发生率约占 EGFR 所有突变类型的 2%。可单独出现, 也可与其他外显子复合出现。多项研究表明, L861Q 单突变的临床特性与 G719X、S768I、E709X 相似: 对一代 TKIs 相对敏感, 但敏感性低于经典的敏感性 Del19/L858R 突变^[9,14], 且二代 TKIs 对 L861Q 单突变患者的疗效优于一代 TKIs。关于 L861R 点突变的临床报道较少见, Wu 等^[9]和 Pas 等^[76]分别报道 1 例 L861R 突变的 NSCLC 患者, 一线 TKIs 治疗后分别表现为 PD、PR。其对一代 TKIs 敏感度尚无定论。

4.3 T854A 点突变

T854A 点突变与 L747S、D761Y 点突变统称为“非 T790M 继发耐药突变”, 是由于 EGFR 编码基因第 2560 位核苷酸的鸟嘌呤—腺嘌呤替换突变, 导致位于 EGFR 的 ATP 结合区域底部的第 854 位氨基酸的丙氨酸—苏氨酸发生替换。Goyal 等^[77]进行的分子动力学模拟分析研究显示, 与野生型 EGFR 相比, T854A 突变的 EGFR 结构稳定性降低、灵活性增加, 使 T854A 突变的 EGFR 对 ATP 亲和力下降。细胞实验表明, L858R/T854A 这一复合突变类型与 L858R/L747S、与 L858R/D761Y 复合耐药突变类型相比, 对一代 TKIs 的耐药性更强且其耐药性可被阿法替尼和奥西替尼所克服, 且三代 TKIs 奥西替尼效果更为显著^[78]。提示我们对于 T854A 单突变或复合突变的 NSCLC 患者一线使用三代不可逆性 TKIs 可能是较为合理的选择。

4.4 其他少见突变

回顾既往研究, 21 外显子上其他少见的对一线 TKIs 敏感性点突变 V834I^[9]、G863D^[17]、G874S^[28]、

F829G^[23]、G836S^[21]、G863S^[20]等,不敏感性点突变有N826S^[17]、N826Y^[9]、N842S^[9]、T847I^[9]、A859T^[9]、K860E^[76]、L862V^[20]等,敏感性未知的点突变有R831H^[11]、L838P^[9,18]、G857E^[20]、R836C^[7]、D837N^[78]、V843I^[20]、V851I^[9]、L858M^[41]、L861R^[9]等。

5 复合突变

复合突变指两种及以上不同类型的EGFR突变同时出现。复合突变的发生机制尚不明确,有学者提出,其可能的发生原因为某些少见EGFR突变类型单独出现时不足以导致肿瘤发生,而与其他突变类型复合出现才足以启动癌变。临床上EGFR复合突变的NSCLC患者不少见,在EGFR突变总数中的发生率约3%~7%^[9],因此明确不同EGFR复合突变类型对TKIs的敏感性对指导临床用药至关重要。不同EGFR复合突变类型对TKIs敏感性不同,故疗效也各有差异。含Del19或L858R的复合突变类型最常见,此突变类型对TKIs的疗效反应与Del19/L858R单突变相似;Keam等^[7]的研究中,EGFR-TKIs治疗含Del19或L858R的复合突变类型的NSCLC患者的临床疗效与Del19/L858R单突变患者差异不大;且与不含Del19或L858R的复合突变类型相比,包含Del19或L858R的复合突变的患者对吉非替尼的ORR明显更高(83% vs 29%),mPFS(12.7个月 vs 4.9个月)和mOS(24.7个月 vs 12.3个月)也更长。但是相较之下,EGFR-TKIs治疗包含原位T790M/突变或exon 20插入突变的复合突变类型患者的疗效相对较差(mPFS在8.0个月左右)。而与常规化疗患者相比,EGFR-TKIs一线治疗除EGFR原位T790M/突变或exon 20插入突变的少见复合突变患者的中位PFS可延长6.1个月,因此,一代TKIs可以用作除包含原位T790M/突变或exon 20插入突变的少见EGFR复合突变类型的晚期NSCLC患者的一线治疗方案。其余EGFR少见突变类型如G719X、S768I、L861Q等鲜少单独出现,多以复合突变的形式存在,例如,G719X+S768I、G719X+L861Q共突变的发生率约占G719X突变总数的24.5%和8.2%。多项研究均提示,G719X、L861Q、S768I单突变的NSCLC患者对一线TKIs的ORR、DCR差异不大,但明显低于G719X+L861Q、G719X+S768I复合突变类型的患者,mPFS和mOS亦均更短^[10,19]。其余少见的复合突

变类型如D761Y/L747S/T854A,复合耐药突变类型为获得性非T790M耐药突变,三代TKIs临床疗效更优^[40]。

其他少见复合突变类型:回顾既往研究,对一线TKIs敏感型的复合突变类型还有:L858R+K860I^[16]、K860I+L861Q^[9]、R776H+L858R^[9]、R776H+L861Q^[9,47]、R776H+G719A^[9]、R776H+G719S^[9]、R776G+L858R^[9]、G719A+S720^[9]、L833V+H835L^[23]、Q701L+I706T+G719S^[9]、L858R+L718V^[78]、L858R+G873E^[23]、Q701L+I706T+G719S^[9]、L858R+A871E^[23]、R831C+L861R^[9]、V834L+L858R^[9]、K860I+L858R^[9]、L858R+21A871G^[7]、L858R+21G873Q^[7]、L858R+L833V^[7]、L833V+H835L^[23]、L858R+G873E^[23]、L858R+A871E^[23]等;不敏感的突变类型有:E746V+L747P^[54]、P694S+T710A^[7]、K860I+L861Q^[9]、R831H+L861Q^[9]、T847A+G863S^[20]、R831H+L861Q^[9]、R850D+L858R^[9]、L858R+A859T^[29]、R776H+L858R^[42]、L858R+V843I^[20]、18S695N+18I706T^[16]、G719S+L747S^[55];敏感型尚不确定的类型还有:K860I+L861Q^[9]、V769L+S768I^[42]等。

6 展望

尽管TKIs已成为经典的EGFR Del19、L858R敏感突变阳性的晚期或复发性NSCLC患者的一线治疗方案,但绝大多数少见EGFR突变类型对一线TKIs的疗效反应并不明确。总结近年来的研究可看出,一线TKIs治疗少见EGFR单突变及复合突变类型NSCLC患者的抗肿瘤活性不一,但总体上较经典Del19/L858R突变的患者疗效差;对于这部分NSCLC患者,一线应用化疗还是靶向治疗亦尚仍有待大规模系统性临床研究进一步证实,同时进一步研发更加合理有效的靶向药物亦任重而道远。另外,尽管目前基因检测的技术在不断优化,相对较低敏感性和特异性仍不能满足临床需要,应用针对性和特异性更高的基因检测手段对于早期、精准地识别NSCLC患者的EGFR基因突变类型、寻求新的治疗靶点进而制定更加有效的个体化治疗方案具有重要意义。

参考文献:

- [1] Ono M, Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to

- gefitinib and other EGFR-targeting drugs [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(24): 7242–7251.
- [2] Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer[J]. EMBO J, 2000, 19(13): 3159–3167.
 - [3] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. Cell, 2010, 141(7): 1117–1134.
 - [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]. New Engl J Med, 2004, 350(350): 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] Tu HY, Ke EE, Yang JJ, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2017, 114: 96–102.
 - [7] Keam B, Kim DW, Jin HP, et al. Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2014, 19(4): 594–600.
 - [8] Li K, Yang M, Liang N, et al. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution [J]. J Clin Oncol, 2017, 37(3): 1347–1358.
 - [9] Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on uncommon epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11): 3812–3821.
 - [10] Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(5): 793–799.
 - [11] Xu J, Jin B, Chu T, 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.
 - [12] Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 189–194.
 - [13] Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 28(18): 3076–3083.
 - [14] Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830–838.
 - [15] Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib and neratinib as compared with first or third generation TKIs [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5305–5313.
 - [16] Frega S, Lorenzi M, Fassan M, et al. Clinical features and treatment outcome of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with uncommon or complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 32626–32638.
 - [17] Chou TY, Chiu CH, Li LH, et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(10): 3750–3757.
 - [18] Kuiper JL, Hashemi SMS, Thunnissen E, et al. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment[J]. Br J Cancer, 2016, 115(12): 1504–1512.
 - [19] Wu JY, Shih JY. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on uncommon E709X epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer [J]. Oncol Targets Ther, 2016, 9: 6137–6145.
 - [20] Pallis AG, Voutsina A, Kalikaki A, et al. ‘Classical’ but not ‘other’ mutations of EGFR kinase domain are associated with clinical outcome in gefitinib-treated patients with non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2007, 97(11): 1560–1566.
 - [21] Klughammer B, Brugger W, Cappuzzo F, et al. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer whose tumors harbor uncommon EGFR mutations [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): 545–555.
 - [22] Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2493–2501.
 - [23] Park K, Tan EH, 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.
- [24] Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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.
- [25] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [26] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13):3908-3914.
- [27] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. *Retour Au Numéro*, 2015, 16(2):141-151.
- [28] Sequist LV, Yang JCH, 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.
- [29] Wang H, Huang J, Yu X, et al. Different efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors and prognosis in patients with subtypes of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin*, 2014, 140(11):1901-1909.
- [30] Zhang Y, Sheng J, Kang S, et al. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107161.
- [31] Lee CK, Wu YL, Ding PN, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1958-1965.
- [32] Rossi S, D'Argento E, Basso M, et al. Different EGFR gene mutations in Exon 18, 19 and 21 as prognostic and predictive markers in NSCLC: a single institution analysis [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20(1):55-63.
- [33] Chen LY, Molina-Vila MA, Ruan SY, et al. Coexistence of EGFR T790M mutation and common activating mutations in pretreatment non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2016, 94:46-53.
- [34] Uruga H, Kishi K, Fujii T, et al. Efficacy of gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor gene mutations: a retrospective analysis[J]. *Int Med*, 2010, 49(2):103-107.
- [35] He M, Capelletti M, Nafa K, et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1790-1797.
- [36] Wu SG, Gow CH, Yu CJ, et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(4): 924-930.
- [37] Yu G, Xie X, Sun D, et al. EGFR mutation L747P led to gefitinib resistance and accelerated liver metastases in a Chinese patient with lung adenocarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):8603-8606.
- [38] Yamaguchi F, Fukuchi K, Yamazaki Y, et al. Acquired resistance L747S mutation in an epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-naïve patient: a report of three cases[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(2):357-360.
- [39] Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6494-6501.
- [40] Toyooka S, Date H, Uchida A, et al. The epidermal growth factor receptor D761Y mutation and effect of tyrosine kinase inhibitor[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11):3431-3432.
- [41] Togashi Y, Bannno E, et al. Efficacy of irreversible EGFR-TKIs for the uncommon secondary resistant EGFR mutations L747S, D761Y, and T854A[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):281.
- [42] Heigener DF, Schumann C, Sebastian M, et al. Afatinib in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations pretreated with reversible EGFR inhibitors [J]. *Oncologist*, 2015, 20(10):1167-1174.
- [43] Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR, Exon 20 insertions [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 179-184.
- [44] Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M[J]. *Nature*,

2009,462(7276):1070–1074.

- [45] Walter AO, Sjin RTT, Haringsma HJ, et al. Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1404–1415.
- [46] Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216):216ra177.
- [47] Toshiyuki H, Hiroyuki Y, Tetsuo T, et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (36): 38789–38803.
- [48] Felip E, Barlesi F, Besse B, et al. Brief report: phase 2 study of the HSP-90 inhibitor AUY922 in previously treated and molecularly defined patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 13 (4):576–584.
- [49] Noh YH, Lim HS, Jung JA, et al. Population pharmacokinetics of HM781-36 (poziotinib), pan-human EGF receptor (HER) inhibitor, and its two metabolites in patients with advanced solid malignancies [J]. *Cancer Chemoth & Pharm*, 2015, 75(1):97–109.
- [50] Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):638–646.
- [51] Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(8):473–481.
- [52] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 365(25):2380–2388.
- [53] Tartarone A, Leroise R. Clinical approaches to treat patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor acquired resistance [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9(5):242–250.
- [54] Roskoski R. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100:1–23.
- [55] Miller VA, Hirsh V, Cadranell 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.
- [56] Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3335–3341.
- [57] 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.
- [58] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1643–1652.
- [59] Mok TS, Wu YL, M-JA, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629–640.
- [60] Ahn MJ, Tsai CM, Yang JCH, et al. 3083 AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: data from phase II studies [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51:S625–S626.
- [61] Ariyasu R, Nishikawa S, Uchibori K, et al. High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 117:1–6.
- [62] Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S, et al. Ultra-sensitive detection of the pretreatment EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer patients with an EGFR-activating mutation using droplet digital PCR [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3552–3560.
- [63] Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):423–428.
- [64] Hidaka N, Iwama E, Kubo N, et al. Most T790M mutations are present on the same EGFR allele as activating mutations in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 108:75–82.
- [65] Ding D, Yu Y, Li Z, et al. The predictive role of pretreatment epidermal growth factor receptor T790M mutation on the progression-free survival of tyrosine-kinase inhibitor-treated non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis [J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7(default):387–393.
- [66] Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase

- III EURTAC trial.[J]. Clin Cancer Res,2014,20(7): 2001–2010.
- [67] Inukai M, Toyooka S, Ito S, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2006,66(16):7854–7858.
- [68] Zhu X, Bai Q, Lu Y, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with the rare epidermal growth factor receptor mutation S768I: a retrospective analysis and literature review [J]. Target Oncol, 2017,12(1):81–88.
- [69] Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, 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.
- [70] Helena AY, Tian SK, Drilon AE, et al. Acquired resistance of EGFR-mutant lung cancer to a T790M-specific EGFR inhibitor: emergence of a third mutation(C797S) in the EGFR tyrosine kinase domain[J]. JAMA Oncol, 2015,1(7):982–984.
- [71] Thress KS, Paweletz CP, 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.
- [72] Song HN, Jung KS, Yoo KH, et al. Acquired C797S mutation upon treatment with a T790M-specific third-generation EGFR inhibitor (HM61713) in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016,11(4):e45–e47.
- [73] Wang Z, Yang JJ, Huang J, et al. Brief report: lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first and third generation EGFR-TKIs and shifts allelic configuration at resistance[J]. J Thorac Oncol, 2017,12(11):1723–1727.
- [74] 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.
- [75] Murray S, Dahabreh IJ, Linardou H, et al. Somatic mutations of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitor response to TKIs in non-small cell lung cancer: an analytical database [J]. J Thorac Oncol, 2008,3(8):832–839.
- [76] Pas TD, Toffalorio F, Manzotti M, et al. Activity of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring rare epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Thorac Oncol, 2011,6(11):1895–1901.
- [77] Goyal S, Jamal S, Shanker A, et al. Structural investigations of T854A mutation in EGFR and identification of novel inhibitors using structure activity relationships [J]. BMC Genomics, 2015,16(S5):S8.
- [78] Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Arpin D, et al. Routine EGFR molecular analysis in non-small-cell lung cancer patients is feasible: exons 18–21 sequencing results of 753 patients and subsequent clinical outcomes [J]. Lung, 2013,191(5):491–499.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核实正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。