

EGFR、TP53 共突变的晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展

李继先¹, 冯阿磊², 戴洪海², 杨哲^{1,2}

(1. 山东大学, 山东 济南 250021; 2. 山东省立医院, 山东 济南 250021)

摘要: TP53 突变是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见的合并体突变,在靶向治疗过程中与疾病进展和较差的预后相关。为揭示 TP53 突变在 EGFR 突变的晚期 NSCLC 靶向治疗中的预后价值,探讨治疗方案,国内外医学界进行了深入的研究,但尚未达成共识。全文就近年来 EGFR/TP53 共突变的 NSCLC 靶向治疗的进展进行综述,为临床治疗研究提供新思路。

关键词: 非小细胞肺癌; EGFR 突变; TP53 突变; 靶向治疗; 血管生成抑制剂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)09-0753-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.09.A012

Progression of Targeted Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Concomitant TP53 and EGFR Mutations

LI Ji-xian¹, FENG A-lei², DAI Hong-hai², YANG Zhe^{1,2}

(1. Shandong University, Jinan 250021, China; 2. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China)

Abstract: Concomitant mutation of TP53 and EGFR is common, which is generally believed to be related to disease progression and poor prognosis in target therapy for EGFR driven non-small cell lung cancer(NSCLC). Studies have revealed the predictive value of TP53 mutation in the treatment of EGFR driven advanced NSCLC, though there is no consensus yet. This review summarizes the development of treatment for advanced NSCLC with concurrent EGFR and TP53 mutations, to provide novel ideas for further researches.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor mutation; TP53 mutation; targeted therapy; angiogenesis inhibitor

肺癌的死亡率和发病率居所有恶性肿瘤之首,其中约 85%的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。在中国, NSCLC 患者中约有 50%携带表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动基因突变^[2]。表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已经成为 EGFR 驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者的一线治疗手段。但有研究表明,合并突变,如 TP53、RB1、PTEN 等能够影响 TKI 靶向治疗的疗效,其中 TP53

突变为最常见的合并突变^[3-4]。因此,探索 TP53 突变在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者治疗中的预测或预后价值,并制定有效的治疗策略,具有重要的意义。全文就 EGFR 合并 TP53 突变的晚期 NSCLC 的治疗进展进行综述。

1 TP53 与 EGFR 突变

1.1 TP53 基因突变

TP53 基因是位于 17 号染色体短臂(17p13.1)上的抑癌基因,有 12 个外显子,因其维持基因组稳定性和防止基因突变的作用而被称为“卫士基因”。

收稿日期:2022-03-11;修回日期:2022-04-20

基金项目:希思科-领航肿瘤研究基金(Y2019AZM-0522);蕙兰公益-豪森药业肺癌精准医学研究专项基金(HL-HS2020-73)

通信作者:杨哲, E-mail: sdslyyyz@sina.com

TP53 基因编码一个约 53kD 的核蛋白, 其含有转录激活域、DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)、寡聚结构域等不同的功能结构域, 可以应对多种细胞的应激信号并调控靶基因的表达。野生型 p53 蛋白以四聚体的形式存在于细胞中, 其半衰期仅有 20 min, 在不断的合成和降解中维持平衡浓度。当受到细胞应激因素, 如缺氧、射线等刺激时, 细胞中的 p53 蛋白迅速升高, 通过调控细胞周期、启动凋亡、调控转录、调控 DNA 复制与损伤修复等方式维持基因组稳定^[5]。p53 蛋白的失活导致 DNA 突变累积, 最终导致肿瘤发生。

TP53 突变几乎存在于所有类型的人类肿瘤中, 约 70%~80% 的 *TP53* 突变为错义突变, 且 80%~90% 都集中在基因的第 5~8 号外显子上对应 p53 蛋白的 DBD 区, 其中 157、158、179、245、248、249 及 273 号氨基酸残基突变频率较高, 被称为“热点突变”^[6]。与无义突变不同, 错义突变只改变单个氨基酸, 形成的异常 p53 蛋白能持续地影响四聚体的功能, 阻止正常蛋白发挥作用。此外, 错义突变的 *TP53* 基因翻译出的蛋白能够获得促进肿瘤发展的功能, 这种机制被称为功能获得(gain of function, GOF)。Poeta 等^[7]将发生在 p53 蛋白 DBD 区 L2 (163~195 残基)~L3 (236~251 残基) 区上出现的非保守性突变或者在任何区域出现的终止密码子突变定义为“破坏性突变”, 而其他类型的突变则被归为“非破坏性突变”。虽然破坏性突变导致的氨基酸改变发生在蛋白的重要功能区域, 但在晚期 NSCLC 患者中, 与不良预后明显相关的却是非破坏性突变^[8]。

1.2 *TP53* 突变与 *EGFR* 突变的关系

在 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 中, 约 50%~60% 合并 *TP53* 突变^[9-10]。*TP53* 突变的整体频率与突变类型没有显著的关联, 但对于不同外显子的突变频率而言, *TP53* 5 号外显子突变在 *EGFR* 21L861Q 患者中更易被观测到; 7 号外显子突变在 *EGFR* 19del 患者中更易被观测到。而且非破坏性突变与 *EGFR* 19del 存在关联, 但统计学差异却不显著^[11]。基因突变导致的 *EGFR* 过表达或信号通路激活在肿瘤发生中起重要作用, 有研究表明, 某些 GOF *TP53* 突变能够通过直接或者间接激活 *EGFR* 基因转录启动子的方式促进 *EGFR* 的表达^[12-13]。GOF 能够通过众多机制促进肿瘤的浸润、生长和转移, 同时也和肿瘤治疗

过程中的耐药相关^[14]。Dong 等^[15]发现 GOF *TP53* 可以激活 *EGFR* 及相关通路, 促进子宫内膜癌细胞的侵袭表型转化。Lakoduk 等^[16]也发现, GOF *TP53* 突变能够使胞膜上的 *EGFR* 不进入胞内降解而再次循环到细胞膜上重新利用, 从而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。Vokes 等^[17]在研究中发现, *TP53* 能够促进肿瘤对 TKI 耐药的演变, 该现象是由于 *TP53* 突变导致基因组稳定性降低继而提高肿瘤细胞基因突变的潜力, 使耐药突变如 T790M、C797S 更易发生, 但并不会影响耐药突变出现的速度。

2 *EGFR/TP53* 共突变对 TKI 治疗的影响

2.1 *TP53* 对各代 TKI 的影响

对于 *EGFR* 突变晚期 NSCLC, 一线使用 TKI 大幅提升了患者的生存时间和生存质量^[18]。但部分患者对 TKI 应答较差, 提示仍有未明机制在制约 TKI 发挥疗效^[19]。研究证明, *TP53* 突变的存在能够影响 TKI 的疗效。Tan 等^[20]的研究结果显示, 无论患者携带的 *EGFR* 突变是不是常见突变, 合并 *TP53* 突变均能显著降低患者使用 TKI 后的中位无进展生存期(median progress free survival, mPFS)。Qin 等^[21]纳入 15 项研究进行 Meta 分析, 证明 *TP53* 作为共突变的存在, 对 *EGFR*-TKI 治疗的负性后果, 同时推测 *TP53* 突变与 NSCLC 患者的 *EGFR*-TKIs 原发耐药有关。

Yu 等^[22]的研究显示, 在 200 例接受了 TKIs 治疗的 *EGFR* 突变晚期肺癌患者中, 119 例患者合并 *TP53* 突变, 共突变显著降低了患者的肿瘤进展时间(time to progress, TTP)和总生存期(overall survival, OS)。在 Cheng 等^[23]的研究中, 66.4%(73/110)的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者合并有 *TP53* 突变, 并接受了第一代 TKIs 药物单药或者联合治疗, 结果显示, *EGFR/TP53* 共突变患者的 OS 显著低于未合并突变患者(21 个月 vs 40 个月, $P=0.05$), 而且无论在 TKIs 单药治疗组($P=0.06$)还是联合治疗组($P=0.04$)中, *EGFR/TP53* 共突变患者的 OS 都显著降低。但研究者未能在接受第二代和第三代 TKIs 治疗的患者中找到 *TP53* 突变显著影响治疗和预后的证据。

Kim 等^[24]的研究显示, 在接受第一代和第二代 TKIs 治疗的 *EGFR* 突变晚期肺癌患者中, 43/75 (57%) 的患者合并有 *TP53* 突变, 合并 *TP53* 突变的

患者相较于TP53野生型的患者显示出更短的mPFS [12.5(95%CI:11.1~13.9)个月 vs 14.7(95%CI:7.2~22.2)个月, $P=0.087$]。在多因素分析中,TP53突变患者的PFS和OS也更短(PFS:HR=2.02,95%CI:1.04~3.93, $P=0.038$; OS:HR=3.63,95%CI:1.50~8.77, $P=0.004$),提示TP53突变是独立的预后不良因素。同样的,在接受第三代TKIs治疗的队列中,TP53突变型患者的mPFS和mOS也更短[mPFS:8.9(95%CI:6.7~11.1)个月 vs 12.8(95%CI:6.9~18.7)个月, $P=0.029$; mOS:17.8(95%CI:9.6~26.0)个月 vs 26.6(95%CI:25.8~NR)个月, $P=0.007$]。该研究证实了TP53突变对三代TKIs治疗预后的不良影响。虽然不同研究的结果不尽相同,但可以肯定共突变TP53的存在对每一代TKI药物都存在影响,一些样本量较小的研究也得出了相似的结论^[25-28]。

2.2 TP53突变亚型对TKI治疗的影响

TP53突变存在基因异质性,不同的突变亚型可能有不同的影响。Li等^[29]的研究显示,在合并TP53 4号或7号外显子突变、其他突变和野生型分组中,4或7号外显子突变显现出显著降低的疾病控制率(disease control rate,DCR)(77.3%, $P=0.034$)、无进展生存期(progress free survival,PFS)(9.4个月, $P=0.009$)以及OS(15.8个月, $P=0.004$);并且多因素分析也显示4或7外显子突变可以作为PFS(HR=0.55,95%CI:0.387~0.781, $P=0.001$)以及OS(HR=0.594,95%CI:0.415~0.851, $P=0.004$)的独立预后不良因素。

Canale等^[11]的研究显示,在TP53突变的亚组中,8号外显子突变与DCR降低显著相关,突变组与野生组DCR分别为41.7% vs 87.3%($P<0.001$)。在EGFR 19外显子缺失的患者中,8号外显子突变患者的mPFS和mOS比其他患者更短(mPFS:4.2个月 vs 16.8个月, $P<0.001$; mOS:7.6个月 vs NR, $P=0.006$)。Canale等^[30]对TP53 8号外显子突变进行了进一步的研究,在接受第一代和第二代TKI作为一线治疗的晚期EGFR突变肺癌患者中,观察到了与TP53 8号外显子相关的mPFS缩短,相较于非8号外显子突变(14.4个月,95%CI:6.7~21.8个月)和野生型8号外显子(12.4个月,95%CI:10.0~15.0个月),TP53 8号外显子突变的mPFS为5.8个月(95%CI:2.4~10.2个月)。在T790M突变并接受奥希替尼治疗的患者中,相较于其他突变组(42.15个月,95%

CI:29.43个月~NR)和野生组(59.92个月,95%CI:29.73个月~NR),8号外显子突变显著降低了患者的mOS(18.53个月,95%CI:7.26个月~NR),但由于样本量过小,需进一步证实。Liu等^[31]的研究选取了379例TP53突变的晚期肺癌患者,以评价不同因素对TKIs治疗的影响,证实了TP53 8号外显子能显著降低接受单线TKIs($P=0.032$)以及多线TKIs治疗($P=0.078$)患者的OS。此外,作者还观察到在接受奥希替尼治疗的T790M突变患者中,非破坏性TP53突变和OS降低显著相关($P=0.031$)。

当按照TP53突变是否是错义突变以及突变功能分类时,结果同样存在差异。Hou等^[32]的研究发现,在与野生型TP53对比时,非破坏性突变显著降低患者接受TKI治疗后的mPFS(6.3个月 vs 14.0个月, $P=0.028$; HR=2.38,95%CI:1.06~5.32, $P<0.030$)和OS(35.0个月 vs 52.5个月, $P=0.008$; HR=5.00,95%CI:1.38~18.18, $P=0.008$)。该结论与相关文献的报道一致^[11,31]。对于错义突变对治疗效果的影响,Hou等^[32]与Labbé等^[33]的研究得出了相反的结论,但由于两个研究选取的人数均较少,仍需进一步的研究证实。

3 EGFR/TP53共突变患者的治疗策略

3.1 EGFR-TKI联合化疗

Yang等^[34]进行的一项回顾性研究以探讨TKI联合化疗相比较于TKI单药对EGFR突变晚期NSCLC患者的疗效,并同时分析了TP53共突变对疗效的影响。研究纳入了137例EGFR突变晚期NSCLC患者,其中75例患者合并TP53突变。结果显示,接受TKI单药治疗的患者,合并TP53突变显著地缩短了患者的PFS(11.4个月 vs 16.6个月, $P=0.003$)。但在联合治疗方案中,TP53突变没有对PFS有显著的影响(18.9个月 vs 19.1个月, $P=0.552$)。而如果仅考虑合并TP53突变的患者,相较于单药治疗,患者更能从联合治疗中获益(11.4个月 vs 19.1个月, $P=0.001$, HR=0.407)。该研究进一步的亚组分析将4,6号外显子突变作为亚组A,其他位点突变作为亚组B,结果显示A、B两组均能从联合治疗中获益(A组:8.0个月 vs 21.0个月, $P=0.004$, HR=0.181; B组:12.7个月 vs 18.3个月, $P=0.044$, HR=0.555)。该研究证实了TKI联合化疗相较于TKI单

药在治疗 *EGFR/TP53* 共突变患者中的优势,提示联合用药治疗该类患者的重要性。

3.2 *EGFR*-TKI 联合其他 TKI

Liu 等^[35]进行了一项大型的真实世界研究,以评价克唑替尼与 *EGFR*-TKI 联合使用克服 *MET* 扩增导致的 *EGFR*-TKI 耐药的效果。研究选取了 70 例合并有 *MET* 扩增的 *EGFR* 突变患者,其中 41 例合并有 *TP53* 突变。在合并有 *TP53* 突变的患者中,使用克唑替尼联合 *EGFR*-TKI 相较于单用克唑替尼或化疗能够显著延长真实世界无进展生存期(real-world progression free survival, rwPFS)(对比克唑替尼:6.0 个月 vs 2.3 个月, $P=0.007$; 对比化疗:6.0 个月 vs 2.9 个月, $P=0.016$)。接受联合治疗的患者的 OS(11.5 个月)也要比单用克唑替尼(4.1 个月)或者单用化疗(8.5 个月)更久,但是并未得到统计学差异。这项研究的结果提示,多种 TKI 的连用或许能够克服 *TP53* 作为共突变对 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 治疗的负性作用,但该研究样本量太小,且未对比联合方案与单用 *EGFR*-TKI 的效果。期待进行更大规模的研究,也期待更多不同种或不同代 TKI 联用的作用得到验证。

3.3 *EGFR*-TKI 联合抗血管治疗

诱导血管生成是肿瘤的一个重要特征,与肿瘤的生长密切相关^[36]。研究显示,正常情况下, p53 蛋白可通过至少三类机制实现对血管生成的调控,即抑制机体对乏氧的感知、抑制促血管生成因子的合成以及促进抗血管生成因子的合成^[37]。野生型 p53 蛋白可以通过与一些蛋白结合抑制其对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的诱导合成,从而抑制新血管生成。而一旦 *TP53* 发生突变,其对新血管生成的抑制作用也发生改变,一些研究则证实,在 NSCLC 腺癌患者中 *TP53* 突变与 VEGF-A 过表达相关^[38]。Soo 等^[39]在研究中发现,奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗对有吸烟史的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者有较好疗效,推测与 *TP53* 突变状态有关。以上提示抗血管治疗对合并 *TP53* 突变的患者有潜在的治疗受益。

Zhao 等^[40]进行的阿帕替尼联合吉非替尼对比吉非替尼联合安慰剂组临床试验 (CTONG1706)显示,对于存在 *EGFR/TP53* 共突变的患者,双药联合方案的 PFS 要优于单药方案 [15.6 (95%CI:8.2~

13.8)个月 vs 12.0(95%CI:8.2~11.9)个月, $HR=0.56$, $P=0.0516$],而且,8 号外显子突变患者的 mPFS(15.7 个月)结果也更支持双药联合方案 [15.7 (95%CI:0.06~0.91)个月 vs 11.9(95%CI:4.5~13.8)个月, $HR=0.24$, $P=0.0241$]。在 Cheng 等^[23]的研究中,厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗的患者中, *EGFR/TP53* 共突变患者相较于 *TP53* 野生型患者依旧表现为较低的 PFS(14 个月 vs 41.7 个月, $P=0.04$),提示即使在联合治疗中, *TP53* 对治疗的影响也依旧存在;而考虑到用药方式,TKI 联合抗血管生成药相较于 TKI 单药能显著提升患者的 PFS (14 个月 vs 9.7 个月, $P=0.034$)。RELAY 是一项全球多中心、双臂、设置安慰剂对照的随机化 III 期临床研究^[41],意图验证厄洛替尼联合雷莫卢单抗在 *EGFR* 突变合并转移的 NSCLC 患者中的作用,研究结果显示,对于合并 *TP53* 突变的患者,无论是在 *EGFR* 19del 还是在 *EGFR* 21L858R 亚组中,联合用药的 PFS 均优于单用厄洛替尼 (18 个月 vs 9.9 个月;14 个月 vs 10.8 个月)。Tamiya 等^[42]报道了一个 *TP53* 突变合并 *EGFR* 18 号外显子突变的患者,在接受一线奥希替尼治疗进展后改用阿法替尼联合贝伐珠单抗治疗,控制疾病进展长达 12 个月。小样本量的研究不具有代表性,为确定 TKI 联合抗血管治疗对合并 *TP53* 突变的晚期 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的疗效,仍需要大样本研究的支持。

4 总结与展望

目前的研究已经证实, *TP53* 突变对 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 靶向治疗的负性作用,并初步探讨了不同亚型的 *TP53* 突变带来的差异结果,但要确立特定亚型 *TP53* 突变的地位,仍然需要更多研究和数据的支持。在合并突变影响治疗的机制还未明确的情况下,如何通过现有的治疗手段让患者在治疗中获益是应当考虑的问题和研究的方向,在 *EGFR*-TKI 单药治疗失效的情况下,多药联合治疗或许不失为一种延缓疾病进展的方法。*EGFR*-TKI 联合化疗、其他 TKI 或者抗血管治疗的疗效仍需要进一步研究证实。在 *TP53* 基因被发现后的 40 余年中,靶向 *TP53* 突变的药物始终未能问世,保留野生 p53 蛋白的活性、重激活突变型 p53 蛋白或者阻断野生

型 p53 与 MDM2/MDM4 之间的相互作用可能是有效的途径。一些小分子化合物,如 APR-246 以及 COTI-2 已经在不同的研究中表现出对重新激活突变型 p53 蛋白的能力^[43-44],但由于机制、效能等多方面的问题,仍需广泛的试验来验证其作用。相信随着研究的不断进行,能有可靠的药物问世,期待这一天的到来。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, et al. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(3):313-320.
- [3] Stiewe T, Haran TE. How mutations shape p53 interactions with the genome to promote tumorigenesis and drug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 38:27-43.
- [4] Duan J, Xu J, Wang Z, et al. Refined stratification based on baseline concomitant mutations and longitudinal circulating tumor DNA monitoring in advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma under gefitinib treatment[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12):1857-1870.
- [5] Hainaut P, Hollstein M. P53 and human cancer; the first ten thousand mutations[J]. *Adv Cancer Res*, 2000, 77:81-137.
- [6] Baugh EH, Ke H, Levine AJ, et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):154-160.
- [7] Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25):2552-2561.
- [8] Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Gascó A, et al. Nondisruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4647-4659.
- [9] Passaro A, Attili I, Rappa A, et al. Genomic characterization of concurrent alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring actionable mutations[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2172.
- [10] Liu SY, Zhou JY, Li WF, et al. Concomitant genetic alterations having greater impact on the clinical benefit of EGFR-TKIs in EGFR-mutant advanced NSCLC than BIM deletion polymorphism [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):337-345.
- [11] 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.
- [12] Vaughan CA, Pearsall I, Singh S, et al. Addiction of lung cancer cells to GOF p53 is promoted by up-regulation of epidermal growth factor receptor through multiple contacts with p53 transactivation domain and promoter[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):12426-12446.
- [13] Wang W, Cheng B, Miao L, et al. Mutant p53-R273H gains new function in sustained activation of EGFR signaling via suppressing miR-27a expression [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(4):e574.
- [14] Zhang C, Liu J, Xu D, et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(9):674-687.
- [15] Dong P, Xu Z, Jia N, et al. Elevated expression of p53 gain-of-function mutation R175H in endometrial cancer cells can increase the invasive phenotypes by activation of the EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8:103.
- [16] Lakoduk AM, Roudot P, Mettlen M, et al. Mutant p53 amplifies a dynamin-1/APPL1 endosome feedback loop that regulates recycling and migration[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(6):1928-1942.
- [17] Vokes NI, Chambers E, Nguyen T, et al. Concurrent TP53 mutations facilitate resistance evolution in EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(6):779-792.
- [18] Hsu WH, Yang JC, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl_1):i3-i9.
- [19] 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, 362(25):2380-2388.
- [20] Tan J, Hu C, Deng P, et al. The predictive values of advanced non-small cell lung cancer patients harboring uncommon EGFR mutations-the mutation patterns, use of different generations of EGFR-TKIs, and concurrent genetic alterations[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:646577.
- [21] Qin K, Hou H, Liang Y, et al. Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR-TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):328.
- [22] Yu HA, 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.
- [23] Cheng Y, Ma L, 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.
- [24] Kim Y, Lee B, Shim JH, 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.
- [25] Yang GJ, Li J, Xu HY, et al. Osimertinib for Chinese advanced non-small cell lung cancer patients harboring diverse EGFR exon 20 insertion mutations[J]. *Lung Cancer*, 2021, 152:39–48.
- [26] Van Veggel B, Madeira RSJ, Hashemi S, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 141:9–13.
- [27] Chang SC, Lai YC, Chang CY, et al. Concomitant genetic alterations are associated with worse clinical outcome in EGFR mutant NSCLC patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(11):1425–1431.
- [28] Rachiglio AM, Fenizia F, Piccirillo MC, et al. The presence of concomitant mutations affects the activity of EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3):341.
- [29] Li XM, Li WF, Lin JT, 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.
- [30] Canale M, Petracci E, Delmonte A, et al. Concomitant TP53 mutation confers worse prognosis in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients treated with TKIs[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1047.
- [31] Liu Y, Xu F, Wang Y, et al. Mutations in exon 8 of TP53 are associated with shorter survival in patients with advanced lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):3159–3169.
- [32] Hou H, Qin K, Liang Y, et al. Concurrent TP53 mutations predict poor outcomes of EGFR-TKI treatments in Chinese patients with advanced NSCLC [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:5665–5675.
- [33] Labbé C, Cabanero M, Korpanty GJ, et al. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:23–29.
- [34] Yang Z, Chen Y, Wang Y, et al. Efficacy of EGFR-TKI plus chemotherapy or monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients with co-mutations[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:681429.
- [35] Liu L, Qu J, Heng J, et al. A large real-world study on the effectiveness of the combined inhibition of EGFR and MET in EGFR-mutant non-small cell lung cancer after development of EGFR-TKI resistance[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:722039.
- [36] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646–674.
- [37] Teodoro JG, Evans SK, Green MR. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(11):1175–1186.
- [38] Li AM, Boichard A, Kurzrock R. Mutated TP53 is a marker of increased VEGF expression: analysis of 7,525 pancreatic cancer tissues[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(1):95–100.
- [39] Soo RA, Han JY, Dafni U, et al. A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line targeted treatment in advanced NSCLC with confirmed EGFR and acquired T790M mutations; the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 10-16) BOOST-ER trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(2):181–192.
- [40] Zhao H, Yao W, Min X, et al. Apatinib plus Gefitinib as first-line treatment in advanced EGFR-mutant NSCLC: the phase III ACTIVE study (CTONG1706)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9):1533–1546.
- [41] Nakagawa K, Nadal E, Garon EB, et al. RELAY subgroup analyses by EGFR Ex19del and Ex21L858R mutations for ramucirumab plus Erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19):5258–5271.
- [42] Tamiya M, Kunimasa K, Nishino K, et al. Successful treatment of an osimertinib-resistant lung adenocarcinoma with an exon 18 EGFR mutation (G719S) with afatinib plus bevacizumab[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(1):232–236.
- [43] Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(29):3633–3639.
- [44] Synnott NC, O'Connell D, Crown J, et al. COTI-2 reactivates mutant p53 and inhibits growth of triple-negative breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 179 (1):47–56.