

非小细胞肺癌 EGFR 20 号外显子插入突变靶向治疗的研究进展

王 俊, 钱 羽, 冉凤鸣

(华中科技大学同济医学院附属肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘 要: 表皮生长因子受体 20 号外显子插入突变 (epidermal growth factor receptor exon 20 insertions, EGFR ex20ins) 是非小细胞肺癌中的一种罕见突变。由于 EGFR ex20ins 对 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂、化疗以及免疫治疗普遍不敏感, 因此一直是临床治疗面临的难题。近年来, EGFR ex20ins 靶向治疗研究进展不断, 为该类患者的治疗带来新的希望。全文对 EGFR ex20ins 靶向治疗进展和临床研究进行综述, 为临床靶向治疗提供参考。

主题词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 20 号外显子插入突变; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)09-0764-10

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.09.B011

Research Progress on EGFR Exon 20 Insertions in Non-small Cell Lung Cancer

WANG Jun, QIAN Yu, RAN Feng-ming

(Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor exon 20 insertion (EGFR ex20ins) is a rare mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC), NSCLC with EGFR ex20ins is generally insensitive to EGFR-TKI targeted therapy, chemotherapy and immunotherapy, so it has always been a challenge for clinical treatment. In recent years, progress in EGFR ex20ins targeted therapy brings new hope for the treatment of these patients. This article reviews the latest progress and clinical research of EGFR ex20ins targeted therapy to provide reference for clinical treatment of NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; exon 20 insertions; targeted therapy

表皮生长因子受体 20 号外显子插入突变 (epidermal growth factor receptor exon 20 insertions, EGFR ex20ins) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的一种罕见突变, 约占 NSCLC 患者 1%~2%, 占有 EGFR 突变 NSCLC 患者 4%~10%^[1]。EGFR ex20ins 可发生在 C-螺旋区和 C-螺旋后的环状结构, 既往也被称作前端插入和后端插入, 目前已将环状结构进一步分为近环区和远环区。插入突变的发生位置和长度不同, 带来的影响也不一样。例如位于 20 号外显子 C-螺旋区的 A763_Y764ins-FQEA 等少数突变亚型, 此区域内的突变并不会产生明显的空间位阻效应, 因此既往 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 对这一区域

内的突变仍有一定的疗效, 但超过 90% Exon 20ins 发生在环状结构, 当 C-螺旋进入激活状态后, C-螺旋及磷酸结合环被推入药物结合口袋中, 这一立体位阻效应阻碍了 EGFR 与 TKI 的结合, 从而产生耐药^[2-3]。EGFR ex20ins 突变的结构、临床前和临床特征表明, 其激活 EGFR 激酶结构域的作用独特, 缺少 EGFR 外显子 21 L858R 突变和外显子 19 缺失突变的典型结构性变化, 导致目前获批用于 EGFR 常见突变 NSCLC 的第一、第二和第三代 EGFR-TKI 的疗效不佳^[4]; 而且在发生构象改变后, Exon 20ins 突变型 EGFR 蛋白的结构与野生型 EGFR 相似, 因此 TKI 类靶向药抑制突变蛋白的同时, 也可能结合并抑制正常细胞中的野生型蛋白, 从而导致剂量限制性毒性 (dose limiting toxicity, DLT), 各种副作用会使治疗窗口缩窄^[5]。因此, 对于 EGFR ex20ins 患者,

通信作者: 冉凤鸣, E-mail: jasonmum@163.com

收稿日期: 2020-05-17; 修回日期: 2022-07-09

鉴定具有治疗活性的 EGFR-TKI 和其他治疗策略一直是研究热点。本文将 NSCLC 中 EGFR ex20ins 靶向治疗的最新进展和临床研究情况进行综述。

1 Amivantamab

Amivantamab(JNJ-61186372)是一种全人源 EGFR-MET 双特异性抗体,通过静脉用药与肿瘤细胞表面 EGFR、c-Met 受体结合,阻断 EGFR、c-Met 信号通路激活,促进肿瘤细胞表面 EGFR、c-Met 受体降解,并通过 Fc 段介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用对肿瘤细胞进行杀伤^[6-7]。在 NSCLC 临床前模型中,Amivantamab 对于常见的 EGFR 敏感突变以及 T790M 和 C797S 耐药突变的肿瘤细胞,均表现出抑制活性^[7]。在 EGFR ex20ins 细胞模型中,与吉非替尼、奥希替尼、波齐替尼和西妥昔单抗相比,Amivantamab 也有更好的抗肿瘤增殖活性^[7]。

CHRYSLI(NCT02609776)是一项首次在人体中进行的 I 期临床试验,包括剂量递增和剂量扩展研究,评估 Amivantamab 在晚期 NSCLC 患者中的疗效、安全性和药代动力学。在剂量扩展阶段的队列 D 中,纳入了先前接受过含铂双药化疗的 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者。结果显示,独立评审委员会(Independent Review Committee,IRC)评估的客观缓解率(objective response rate,ORR)为 40%,中位缓解持续时间(duration of response,DOR)为 11.1 个月。接受 Amivantamab 和外部对照(包括化疗、免疫治疗、EGFR-TKI)治疗患者的中位无进展生存时间(progression-free survival,PFS)分别为 8.3 个月和 2.9 个月(HR=0.47,95%CI:0.34~0.65),中位接受下一次治疗时间(time to next treatment,TTNT)分别为 14.8 个月和 4.8 个月(HR=0.40,95%CI:0.28~0.57);中位总生存期(overall survival,OS)分别为 22.8 个月和 12.8 个月(HR=0.49,95%CI:0.31~0.77)^[8]。

安全性方面,与 EGFR 抑制相关的不良事件包括皮疹、甲沟炎、口腔炎、皮肤瘙痒。最常见的不良事件是皮疹、输液相关反应和甲沟炎,但多为 1~2 级。3 级及以上治疗相关不良事件(treatment related adverse events,TRAEs)发生率为 16%,13%患者进行了治疗相关的剂量降低,4%患者出现治疗相关停药^[8]。

基于以上研究结果,Amivantamab 于 2020 年 3

月获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)突破性认定,2020 年 10 月在中国进入了突破性治疗药物的批准程序。2021 年 5 月 21 日 Amivantamab 成为第一个被 FDA 批准的针对携带 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 的药物^[9]。

2 Mobocertinib

Mobocertinib (TAK-788)是针对 EGFR ex20ins 的口服 EGFR-TKI,被设计为与 EGFR 中的半胱氨酸 797 形成共价相互作用,其独特之处在于可识别并靶向 α C-螺旋附近蛋白质之间的细微结构差别并产生不可逆结合,与可逆结合机制相比,这种不可逆结合机制亲和力更高,可产生更持久的 EGFR 激酶活性抑制和更大的总体选择性,从而导致效价提高^[10]。在细胞及小鼠实验中,Mobocertinib 针对所有类型 EGFR ex20ins 突变体均表现出了相比野生型 EGFR 更好的效价和选择性,除此之外,对于常见突变(19 缺失,21 L858 突变,T790M 突变)和罕见突变(G719A,G719S,S768I,L861Q 和 L861R),Mobocertinib 同样具有强大的抑制作用^[11]。

一项开放标签、多中心 I/II 期剂量递增、扩展队列研究(NCT02716116),针对既往接受过铂类治疗(PPP)的 EGFR ex20ins 人群,旨在评估 Mobocertinib 治疗 EGFR ex20ins 转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性。114 例既往接受过铂类治疗的患者,接受 Mobocertinib 中位治疗时间为 7 个月,IRC 确认的 ORR 为 28%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 78%,中位 DOR 为 17.5 个月,中位 PFS 为 7.3 个月,中位 OS 为 24 个月^[12]。虽然 Mobocertinib 安全性整体上较为可控,但在临床研究中腹泻的发生率>91%,3 级及以上腹泻的发生率超过 22%。亚组分析结果显示,在 PPP 队列中,既往接受过 PD-1/PD-L1 (n=48)和未接受过 PD-1/PD-L1 (n=66)治疗的患者,IRC 评估的 ORR 分别达到 25%和 30%,IRC 评估的中位 PFS 分别为 7.4 个月和 7.3 个月,中位 OS 分别为 21 个月和 24 个月^[13]。该研究表明,Mobocertinib 在既往接受过/未接受过 PD-1/PD-L1 治疗的患者中疗效相似,两组患者的安全性均可控。在扩展阶段队列 5 研究中纳入 20 例既往经 EGFR-TKI 治疗的 EGFR ex20ins 转移性 NSCLC 患者。结果显示,经 Moboc-

certinib 治疗, IRC 评估的 ORR 为 40%, 95% (19/20) 的患者的靶病灶减少, 研究者评估的 ORR 为 20%, IRC 评估的中位 DOR 为 13.0 个月, 中位 PFS 为 7.3 个月^[14]。安全性上, 部分不良反应的发生率较高, 20% 以上 TRAEs 为腹泻、恶心、瘙痒、皮疹、贫血、呕吐、痤疮样皮炎和疲劳。结果表明, 经 EGFR-TKI 治疗进展的 EGFR ex20ins 转移性 NSCLC 患者接受 Mobocertinib 治疗可获疾病缓解, 且与其他队列相似, 安全可控。

综上所述可以看出, 针对既往接受过化疗和/或免疫、靶向治疗的 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者, 使用 Mobocertinib 可取得较好的临床获益。2021 年 9 月 15 日, FDA 批准 Mobocertinib 用于治疗含铂化疗期间或之后进展的 EGFR ex20ins 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者^[15]。

2021 年 5 月 24 日, 国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 发布公示将 Mobocertinib 纳入优先审评审批。7 月, Mobocertinib I/II 期试验的结果已获 CDE 受理并正在审评中。此外, Mobocertinib III 期 EXCLAIM-2 (NCT04129502) 试验也正在进行中。该研究针对携带 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者, 与一线铂类化疗相比, 主要终点为 PFS, 次要终点包括 ORR、OS 和生活质量。值得注意的是, 该研究允许交叉, 而且将根据脑转移和种族进行患者分层。

3 Poziotinib

Poziotinib (波奇替尼) 是一种针对 EGFR 和 HER2 外显子 20 插入突变的靶向药物。体外研究显示, Poziotinib 对 EGFR ex20ins 具有更强的抑制作用, 比 Afatinib 要强 40 倍, 比 Osimertinib 强 100 倍^[16]。Poziotinib 对 EGFR ex20ins 的敏感性比对 EGFR T790M 也要高 65 倍, 但对野生型 EGFR 的抑制活性相当, 这也暗示其治疗窗口较窄^[17]。

在 II 期 ZENITH20 (NCT03318939) 试验的队列 1 中, 评估了 Poziotinib 在经治的 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性, 主要终点是 ORR, 次要终点包括 DCR、DOR、PFS 和安全性。研究共纳入 115 例患者, 中位年龄 61 岁, 既往接受治疗的中位线数为 2 线。Poziotinib 16 mg 每天 1 次。

结果表明, 整体人群的 ORR 为 14.8%, DCR 为 68.7%, 中位 DOR 为 7.4 个月, 65% 患者肿瘤缩小, 中位 PFS 为 4.2 个月^[18]。3 级及以上 TRAEs 为皮疹 (28%)、腹泻 (26%)、口腔炎 (9%) 和甲沟炎 (6%)^[18]。Poziotinib 在大多数具有持久反应的患者中诱导了肿瘤缩小, 但未达到主要终点指标 ORR。

在 ZENITH20 试验的队列 3 中, 包括 79 例先前未经治疗 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者。Poziotinib 16 mg 每天 1 次。研究结果显示: ORR 为 27.8%, DCR 为 86.1%, 中位 DOR 为 6.5 个月, 中位 PFS 为 7.2 个月^[19]。3 级及以上 TRAEs 为皮疹 (33%)、腹泻 (23%) 和口腔黏膜炎 (13%), 94% 患者曾中断药物治疗, 其中 6 例患者 (8%) 因不良事件而永久停药^[19]。很遗憾, 该研究队列也未能达到主要终点。

考虑到 Poziotinib 不良反应较大, 半衰期仅为 7.9 h, 在 ZENITH20 试验的队列 5 中使用 Poziotinib 8 mg 每天 2 次的给药方案, 以降低其血药峰值浓度和减少不良反应。队列 5 的早期数据显示, Poziotinib 8 mg 每天 2 次的给药方案相对 16 mg 每天 1 次, 第一个疗程 3 级以上不良反应下降了 32%, 给药暂停事件下降了 38%^[19]。

ZENITH20 试验的队列 7 中, 30 例 EGFR 或 HER2 ex20ins 的 NSCLC 患者中, 针对 EGFR ex20ins 患者的 ORR 为 23%, 总体 DCR 为 80%, 中位 PFS 为 5.6 个月, OS 为 9.5 个月^[20]。值得注意的是, 3 级及以上不良反应达 66%, 主要是皮疹和腹泻, 89% 患者有剂量中断和 76% 患者剂量减少^[21]。

虽然在 ZENITH20 试验的队列 1 和队列 3 中主要终点指标 ORR 未达到预设终点, 但从研究结果可以看到, Poziotinib 对于 EGFR ex20ins 还是具有一定的疗效, 大部分口服 Poziotinib 的患者肿瘤得到一定的控制。

4 CLN-081

CLN-081 (也称为 TAS6417 或 TPC-064) 是一种不可逆的、广谱 EGFR-TKI, 除了可用于 EGFR ex20ins 外, 还可以适用于 EGFR ex18ins、ex21ins 等少见突变。事实上, 这种药物被设计成适合 EGFR 外显子 20 插入激酶的 ATP 结合口袋, 而保留不结合野生型 EGFR。体外激酶测定证实了 CLN-081 对 EGFR p.

D770_N771insNPG 突变体和其他各种 EGFR 外显子 20 插入突变体的选择性,超过野生型 EGFR^[22-23]。在异种移植模型中,CLN-081 抑制 EGFR 磷酸化,阻断主要的下游信号,包括 PI3K-AKT 和 RAS-MAPK 在内的通路信号,并导致肿瘤消退^[22-23]。2021 年 ASCO 大会上公布了一项多中心 I/II a 期试验(NCT04036682)的中期结果,评估 CLN-081 在 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 中的作用。截至 2021 年 4 月 1 日,该研究纳入 45 例既往接受铂类药物治疗的 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者。入组患者接受 CLN-081 治疗,剂量分别为 30、45、65、100 和 150 mg,每天 2 次。入组患者中位年龄 64 岁,51% 患者为女性;27% 患者存在无症状的脑转移;既往系统治疗中位数为 2,27% 患者接受过 1 次系统治疗,39% 患者接受过 2 次系统治疗,34% 患者接受过 ≥3 次系统治疗;既往均接受 ≥1 个全身含铂化疗方案,56% 患者接受过免疫治疗。研究发现,CLN-081 在所有剂量水平和所有 EGFR ex20ins 的亚型中均有效。在 42 例疗效可评价的患者中,21 例(50%)达到部分缓解(partial response, PR),20 例患者疾病稳定(stable disease, SD),1 例患者疾病进展(progressive disease, PD),所有剂量水平的 DCR 为 64%,98%(41/42) 患者达到了 SD 或 PR 的最佳反应^[24]。76% 患者在治疗第 6 周出现了一定程度的肿瘤缩小,患者报告的呼吸困难、呼吸急促和咳嗽等症状迅速改善^[24]。

最常见的 TRAEs 是皮疹(76%)、腹泻(22%)、甲沟炎(22%)、恶心(18%)、口腔炎(18%)和皮肤干燥(18%)^[25]。3 级及以上 TRAEs 包括贫血(9%)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)升高(4%)、腹泻(2%)、淀粉酶升高(2%)、中性粒细胞减少(2%)和口腔炎(2%)^[25]。

2022 年 1 月 4 日,美国 FDA 授予 EGFR 抑制剂 CLN-081 突破性疗法认定,用于治疗既往接受过铂类全身化疗、且具有 EGFR ex20ins 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

5 DZD9008

DZD9008 是我国自主研发的全球创新型针对 EGFR/HER2 ex20ins 的小分子抑制剂。临床前研究表明,DZD9008 对于 EGFR/HER2 ex20ins 肿瘤具有

显著的抑制活性,同时对野生型 EGFR 抑制作用较弱,因此具有良好的选择性^[26]。

WU-KONG1/ WU-KONG2 试验(NCT03974022 和 CTR20192097)是一项评估新型、口服、不可逆的 EGFR/HER2 ex20ins 的选择性 TKI,DZD9008,安全性和有效性的 I/II 期研究。2019 年 7 月至 2021 年 2 月 102 例具有 EGFR/HER2 ex20ins 突变的 NSCLC 患者接受 DZD9008(剂量范围 50~400 mg,每天 1 次)治疗。56 例携带超过 16 种不同亚型 EGFR ex20ins、接受过 > 1 次治疗的患者进行疗效评估。这些患者既往中位治疗线数为 2(范围 1~10),包括化疗 92.9%(52/56),EGFR-TKI 44.6%(25/56),免疫治疗 30.4%(17/56),血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抗体 41.1%(23/56),Amivantamab 7.1%(4/56)和其他治疗 17.9%(10/56)。24 例患者(42.9%,24/56)存在基线脑转移。在 ≥100 mg 剂量水平观察到部分反应。所有剂量水平的 ORR 为 39.3%(22/56)。在每天 1 次 300 mg 剂量水平下,ORR 为 48.4%(15/31),DCR 为 90.3%(28/31)。数据截止时,中位治疗持续时间为 100 d(范围 1~422 d)。最长的缓解持续时间超过 8 个月,22 例缓解者中有 18 例仍在响应。DZD9008 对不同的 EGFR ex20ins 类型均有疗效,其中中国人群中常见的 V769_D770insASV 的 ORR 为 40%,DCR 为 90%,D770_N771insSVD 的 ORR 为 60%,DCR 为 90%,其他类型的 ORR 为 38.9%,DCR 为 83.3%。DZD9008 显示出大致与剂量成比例的 PK,半衰期约为 50 h。DZD9008 耐受性良好,最大耐受剂量(maximal tolerable dose,MTD)高达 400 mg 每天 1 次。DLT 主要为腹泻和心律失常。最常见的 TRAEs 是腹泻(3 级,5.2%)和皮疹(3 级,1%)^[27]。

2020 年 12 月 DZD9008 获得 CDE 突破性治疗药物品种认定资格。2022 年 1 月 27 日获得美国 FDA 突破性疗法认定。

6 BDTX-189

BDTX-189 是一种高效、口服活性和选择性的别构性 EGFR 和 HER2 癌基因突变抑制剂。BDTX-189 能够选择性抑制 HER2 变构突变、EGFR ex20ins、HER2 ex20ins 以及 HER2 p95 突变。BDTX-189 在 I/II 期 MasterKey-01(NCT04209465)试验中

评估涉及各种 *EGFR*、*HER2* 或 *HER3* 突变的晚期实体瘤患者。在 2021 年 ASCO 年会上,发表了 I 期试验,来自 46 例治疗患者的初步数据,包括 5 例 *HER2* 和 *EGFR* 外显子 20 插入的患者。最常见不良事件是胃肠道和皮肤副作用,皮疹(11%)为 1~2 级;3 级及以上 TRAEs 包括腹泻(8%)和呕吐(3%)^[28]。27 例可评估患者 ORR 为 7%,DCR 为 19%^[28]。

2020 年 7 月 FDA 授予 BDTX-189 治疗某些实体瘤快速审批通道。

7 Osimertinib

Osimertinib(奥希替尼)是第三代 *EGFR*-TKI,既往研究显示 Osimertinib 治疗 *EGFR* ex20ins 患者疗效有限,回顾性研究中 21 例患者中仅有 1 例患者出现疾病缓解(ORR=4.8%)^[29]。ECOG-ACRIN 5162 是一项 Osimertinib 治疗 *EGFR* ex20ins 晚期 NSCLC 患者的 II 期研究(NCT03191149)。患者接受 Osimertinib(160 mg 每天 1 次)治疗,直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。该研究要求入组患者既往至少接受过一线的系统性治疗,稳定无症状的脑转移患者可以入组,主要终点是 ORR,次要终点包括安全性、PFS 和 OS。在 20 例符合条件的患者中,4 例 PR,1 例 CR,12 例 SD,ORR 为 25%,中位 PFS 为 9.7 个月,中位 DOR 为 5.7 个月。3 级及以上 TRAEs 包括贫血(10%)、乏力(10%)、QT 间期延长(10%)、呼吸衰竭(5%)。结果提示,Osimertinib 160 mg 每天 1 次在 *EGFR* ex20ins 晚期 NSCLC 患者中表现出临床活性,未观察到 3 级皮疹和腹泻的发生^[30]。

8 Furmonertinib

Furmonertinib(伏美替尼)是我国原研的第三代 *EGFR*-TKI,已于 2021 年 3 月获国家药品监督管理局批准用于二线治疗 *EGFR* T790M 阳性的晚期 NSCLC 患者。其结构较 Osimertinib 进行了进一步创新,引入了独特的三氟乙氧基吡啶结构,该结构具有强疏水性,与 *EGFR* ATP 结合区域中,由疏水性氨基酸 L792 和 M793 组成的凹陷性疏水口袋有较高的亲和力,可以提高药物本身的活性^[31-32]。Furmonertinib 针对 19DEL、T790M、L858R 和 *EGFR* ex20ins 的 IC₅₀

值分别为 0.8、1.0 和 11.0 nM,无论是对敏感突变或耐药突变均显示出了非常强的抑制活性^[32]。

2021 年 ESMO 会议上公布 Furmonertinib I b 期 FAVOUR 研究(NCT04858958)初治队列的初步结果,10 例 *EGFR* ex20ins 的初治晚期 NSCLC,应用 Furmonertinib 240 mg/d,IRC 评估确认的 ORR 为 60%,DCR 可达 100%,虽然剂量较高,但未观察到 3 级及以上不良反应,也未观察到因 TRAEs 导致的药物减量和药物终止^[33]。

9 Luminespib

Luminespib 是一种热休克蛋白质 90 (HSP90)抑制剂,具有抗肿瘤活性^[34]。临床前数据显示,*EGFR* ex20ins 受体可以作为 HSP90 抑制剂潜在的靶点^[35]。在 29 例反复治疗的 *EGFR* ex20ins 晚期 NSCLC 患者的 II 期试验(NCT01854034)中,ORR 为 17%,中位 PFS 为 2.9 个月和 OS 为 13 个月。值得注意的是,眼毒性是最常见的不良事件(见于 76%患者中,3%为 3 级),其次是腹泻(72%)^[36]。不良反应最常见于携带 *EGFR* 外显子 20pD770_N771insSVD,pD770_P772dup, N771insGF,p.P772_H773 dup PH 和 p.P773dup 突变的患者中^[36]。

10 西妥昔单抗和 *EGFR*-TKI

两个 *EGFR* 外显子 20 插入(pD770_P772del_insKG 和 p.D770>GY),基于计算机结构建模,提示 *EGFR* 突变单体之间增强的静电相互作用,促进 *EGFR* 二聚化^[37]。此发现支持联合 *EGFR*-TKI 的生物学原理,如 Osimertinib 或 Afatinib,西妥昔单抗,一种在空间上阻碍 *EGFR* 二聚体形成的抗 *EGFR* 单克隆抗体^[38]。

临床前模型和病例报道已提供 Afatinib 联合西妥昔单抗针对几种不同 *EGFR* 外显子 20 插入具有活性的证据,在一项针对 4 例既往接受过治疗的携带 *EGFR* ex20ins 的 NSCLC 患者的研究中,3 例患者观察到部分反应(75%),中位 PFS 持续时间为 5.4 个月^[39-43]。然而,此联合治疗的安全性可能会限制其在临床实践中的使用。在一项西妥昔单抗联合 Afatinib 治疗晚期 *EGFR* 突变的 NSCLC、随机 II 期 SWOG S1403 试验中,约 70%患者发生 ≥3 级 TRAEs,同时

治疗相关停药率为 30%。在 SWOG S1403 研究中未纳入 EGFR ex20ins 患者,但是 II 期 AFACET 试验(NCT03727724)正在对携带 EGFR ex20ins 的 NSCLC 患者评估这种方法^[44]。在 AFACET 试验 17 例可评估患者中,ORR 为 47%,18 周 DCR 为 59%,中位 PFS 持续时间为 5.5 个月;59% 患者有 3 级 TRAEs,最常见的是皮疹和腹泻(均为 18%)^[45]。

11 JMT-101

JMT-101 是一款由我国药企自主研发的治疗 EGFR ex20ins 的人源化 EGFR 单克隆抗体创新药物,进行了相关结构优化的第二代抗体药物,对糖基化末端进行了相关修饰,相比目前已获批的西妥昔单抗等,药物亲和力提高近倍,抗肿瘤活性明显提升^[46]。在 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者中,JMT-101 联合 Afatinib 或 Osimertinib 的 Ib 期试验(NCT04448379)正在进行中。

12 AP-L1898

AP-L1898(JS111)是我国研发的一款针对 EGFR 非常见突变的靶向小分子抑制剂。AP-L1898 既保持了针对 *Del19*, *T790M* 等 EGFR 常见变异的抑制活性和对野生型 EGFR 的选择性,又克服了第三代 EGFR 抑制剂对 ex20ins、*G719S*、*T263P/G719*、*L861Q*、*T790M/L861Q*、*S768* 等 EGFR 非常见突变的不敏感。一项评价 AP-L1898 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的剂量递增、剂量扩展和疗效拓展的 I/II 期临床研究(CTR20211347)正在我国进行。研究共包括三部分:剂量递增研究、剂量扩展研究和疗效拓展研究。剂量递增研究为在经标准治疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中进行的安全性、耐受性和药代动力学研究;剂量扩展研究在剂量递增研究的基础上选择 2~3 个剂量在经标准治疗失败的、携带 EGFR 罕见突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中进一步考察安全性、耐受性、药代动力学特征,探索初步疗效,确定 II 期推荐剂量(RP2D);疗效拓展研究为在携带 EGFR ex20ins 突变以及其他 EGFR 罕见突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中进行的安全

性和有效性研究。

13 总结

自 2004 年 EGFR ex20ins 首次被报道以来,在 NSCLC 中检测到至少有 122 个不同的 EGFR ex20ins 突变形式^[47-48]。从流行病学特征来看,这些改变更常见于女性、不吸烟者和/或亚裔肺腺癌^[49-50]。p.V769_D770insASV 似乎更频繁地发生在年龄>65 岁的患者中,而 p.A763_Y764insFQEA 和 p.H773_V774insNPH 在≤65 岁的人群中更常见;p.V769_D770insASV、p.H773_V774insNPH、p.V774_C775insHV 和 p.D770_N771insSVD 在女性和不吸烟者中比较常见^[51-52]。中国真实世界研究结果表明,EGFR ex20ins 患者一线使用 EGFR-TKI 治疗的中位 PFS 仅为 2.9 个月,一线使用化疗的中位 PFS 为 6.4 个月;而二线使用化疗或者使用 EGFR-TKI 治疗,患者获益均有限^[53]。美国电子病历数据研究结果显示,EGFR ex20ins 和 EGFR 经典突变(19del 和 L858R)者的 1 年 PFS 分别为 13%和 43%;中位 PFS 分别为 2.9 个月和 10.5 个月;中位 OS 分别为 16.2 个月和 25.5 个月;5 年 OS 分别为 8%和 19%。根据不同治疗方法分析 EGFR ex20ins 患者的 PFS 和 OS,同样发现这类患者对化疗、EGFR-TKI 以及免疫治疗均不敏感^[54]。因此,对于 EGFR 20ins 患者来说,亟需更高效的新型治疗方法。

近年来,EGFR ex20ins 靶向治疗取得长足进步,国内外许多针对 EGFR ex20ins 的临床试验正在进行中,并且部分临床试验数据也显示出初步疗效(Table 1)。目前 Amivantamab 和 Mobocertinib 已获得 FDA 批准,该两款药物后续也有望在中国上市,惠及更多的患者。

但针对 EGFR ex20ins 靶向治疗目前也面临诸多挑战。首先:检测问题。目前常用的 EGFR ex20ins 检测方法是聚合酶链反应 (polymerase chain reaction,PCR) 和二代测序 (next-generation sequencing,NGS)。虽然两种方法灵敏度相仿,但 PCR 方法对 EGFR ex20ins 突变检出率偏低,并不能覆盖未知的位点;而 NGS 方法检测则更加全面,可同时为数亿个核苷酸序列测序,更适合高度异质性的 EGFR ex20ins 突变检测^[55]。多项研究显示,应用两种检测

Table 1 Results from selected clinical trials involving patients with EGFR ex20 ins

Agent	Target	Trial phase	Patient population	Results in ex20ins cohort			Ref.(Clinical Trials.gov identifier)
				ORR	Median PFS (m)	Median OS (m)	
Amivantamab	EGFR and MET	I	Advanced-stage NSCLC	40%	8.3	22.8	NCT02609776
Mobocertinib	EGFR and HER2 (with ex20ins)	I / II	Previously treated advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	28%	7.3	24	NCT02716116
Pozotinib	EGFR and HER2	II	Cohort 1; Previously treated advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	14.80%	4.2	NA	ZENITH20-1, NCT03318939
			Cohort 3; Treated-naive advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	27.80%	7.2	NA	ZENITH20-3, NCT03318939
			Cohort 7; Advanced-stage NSCLC with EGFR/HER2 ex20ins	23.00%	5.6	9.5	ZENITH20-7, NCT03318939
CLN-081	EGFR	I / II a	Platinum-treated advanced-stage NSCLC with ex20ins in EGFR	NA	NA	NA	NCT04036682
DZD9008	EGFR and HER2 (with ex20ins)	I / II	Advanced-stage NSCLC with EGFR/HER2 ex20ins	39.30%	NA	NA	NCT03974022, CTR20192097
BDTX-189	EGFR and HER2	I / II	Advanced-stage solid tumors with EGFR, HER2, or HER3 mutations	27 evaluable patients; ORR 7%	NA	NA	NCT04209465
Osimertinib	EGFR	II	Previously treated advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	25%	9.7	NA	NCT03191149
Furmonertinib	EGFR	I b	Treated-naive advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	60%	NA	NA	NCT04858958
Luminespib	HSP90	II	Previously treated advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	17%	2.9	13	NCT01854034
Cetuximab + Afatinib	EGFR (Cetuximab) and EGFR, HER2 and HER4 (Afatinib)	II	Advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	47%	5.5	NA	NCT03727724
JMT-101	EGFR ex20ins	I b	Advanced-stage NSCLC with EGFR ex20ins	NA	NA	NA	NCT04448379
AP-L1898	EGFR	I / II	Advanced-stage NSCLC	NA	NA	NA	CTR20211347

Note: NA; not available

方法检测 *EGFR ex20ins* 突变, PCR 方法的漏检率超过 50%^[55-56]。在临床无法取得病理组织检测的情况下, 液体活检也可以作为治疗的依据^[57-58]。2021 年 5 月, FDA 批准 Guardant360 CDx 液体活检作为应用 Amivantamab 的伴随诊断; 2021 年 9 月 FDA 批准基于 NGS 的 Oncomine Dx 作为应用 Mobocertinib 的伴随诊断。其次: 共突变问题。在临床中常发现 *EGFR ex20ins* 多伴有抑癌基因或其他旁路基因激活等复合突变, 如 *TP53*、*EGFR* 扩增、*PIK3CA*、*RB1*、

PTEN 等, 也可伴随 *EGFR 19del*、*L858R* 和 *T790M* 突变, 但发生率相对较低。对于复合突变, 仅选择针对 *EGFR ex20ins* 靶向药物效果可能不佳, 是否可以检测结果, 根据不同的复合突变类型选择合适的药物, 或者与不同通路的抑制剂进行联合用药, 或者与化疗和/或抗血管生成靶向药物等进行联合治疗, 当然这些还需要更多的临床研究来进一步验证。另外, 针对 *EGFR ex20ins* 耐药机制尚不明确, 进一步明确其耐药机制也是未来需要进一步探讨的问题。

参考文献:

- [1] Meador CB, Sequist LV, Piotrowska Z. Targeting EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: recent advances and clinical updates[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9):2145–2157.
- [2] Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Nature*, 2021, 597(7878):732–737.
- [3] Vasconcelos PENS, Gergis C, Viray H, et al. EGFR-A763_Y764insFQEA is a unique exon 20 insertion mutation that displays sensitivity to approved and in-development lung cancer EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2020, 1(3):100051.
- [4] 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]. *Nature Med*, 2018, 24(5):638–646.
- [5] Vasconcelos PENS, Kobayashi IS, Kobayashi SS, et al. Preclinical characterization of mobocertinib highlights the putative therapeutic window of this novel EGFR inhibitor to EGFR exon 20 insertion mutations[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(3):100–105.
- [6] Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8):CD–20–0116.
- [7] Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, et al. A novel bispecific antibody targeting EGFR and cMet is effective against EGFR inhibitor-resistant lung tumors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(13):3942–3953.
- [8] Park K, John T, Kim SW, et al. Amivantamab(JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):9512.
- [9] Food and Drug Administration. FDA approves first targeted therapy for subset of non-small cell lung cancer. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-subset-non-small-cell-lung-cancer>.
- [10] Gonzalez F, Vincent S, Baker TE, et al. Mobocertinib (TAK-788): a targeted inhibitor of EGFR exon 20 insertion mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7):1672–1687.
- [11] Zhang S, Jin S, Griffin C, et al. Effects of itraconazole and rifampin on the pharmacokinetics of mobocertinib (TAK-788), an oral epidermal growth factor receptor inhibitor, in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(9):1044–1053.
- [12] Ramalingam SS, Zhou C, Kim TM, et al. Mobocertinib (TAK-788) in EGFR exon 20 insertion (ex20ins)+ metastatic NSCLC (mNSCLC): additional results from platinum-pretreated patients (pts) and EXCLAIM cohort of phase 1/2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):9014.
- [13] Janne P, Ramalingam S, Kim T, et al. FP09.01 mobocertinib in platinum-pretreated EGFR exon 20 insertion + metastatic NSCLC patients with/without prior anti-PD(L)-1 therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10):S960.
- [14] Sanjay P, Suresh R, Min KT, et al. Mobocertinib (TAK-788) in epidermal growth factor receptor gene (EGFR) exon 20 insertion mutation-positive(EGFRex20ins+) metastatic non-small cell lung cancer(mNSCLC): results from the platinum-pretreated patients (PPP) cohort of a phase 1/2 study[J]. *Lung Cancer*, 2022, 165(1):S30–S31.
- [15] Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to mobocertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutation.[2020–05–10]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mobocertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>.
- [16] Robichaux J, Le X, Elamin Y, et al. P1.14-08 activity of poziotinib and other 2nd-Gen quinazoline EGFR TKIs in atypical exon18 and acquired osimertinib resistance mutants[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):S555.
- [17] Cornelissen R, Garassino MC, Le X, et al. MA11.04 updated efficacy, safety and dosing management of poziotinib in previously treated EGFR and HER2 exon 20 NSCLC patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):S173–S174.
- [18] Le X, Goldman JW, Clarke JM, et al. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):9514.
- [19] Sacher A, Le X, Cornelissen R, et al. 36MO safety, tolerability and preliminary efficacy of poziotinib with twice daily strategy in EGFR/HER2 exon 20 mutant non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S15.
- [20] Prelaj A, Bottiglieri A, Proto C, et al. Poziotinib for EGFR and HER2 exon 20 insertion mutation in advanced NSCLC: results from the expanded access program[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 149:235–248.
- [21] Socinski MA, Cornelissen R, Garassino MC, et al. LBA60

- ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1188.
- [22] Hasako S, Terasaka M, Fujita R, et al. Abstract A158: characterization of antitumor activity of TAS6417, a novel EGFR-TKI targeting exon 20 insertions[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (1_suppl):A158.
- [23] Udagawa H, Hasako S, Ohashi A, et al. TAS6417/CLN-081 is a pan-mutation-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor with a broad spectrum of preclinical activity against clinically relevant EGFR mutations[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11):2233–2243.
- [24] Hasako S, Terasaka M, Abe N, et al. TAS6417, a novel EGFR inhibitor targeting exon 20 insertion mutations[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (8):1648–1658.
- [25] Piotrowska Z, Yu HA, Yang CH, et al. Safety and activity of CLN-081(TAS6417) in NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations(Ins20)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9077–9077.
- [26] Janne P, Wang M, Mitchell P, et al. OA15.02 phase 1 studies of DZD9008, an oral selective EGFR/HER2 inhibitor in advanced NSCLC with EGFR exon20 insertion mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10):S874.
- [27] Yang JCH, Wang M, Mitchell P, et al. Preliminary safety and efficacy results from phase 1 studies of DZD9008 in NSCLC patients with EGFR exon20 insertion mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl):9008.
- [28] Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1):51–69.
- [29] Bvv AJF, Vilacha Madeira R Santos B, Sms C, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 141:9–13.
- [30] Piotrowska Z, Wang Y, Sequist V, et al. ECOG-ACRIN 5162: phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insrtions[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15_suppl):9513.
- [31] Ys A, Sz B, Xhm A, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of aflutinib (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6):1015–1026.
- [32] Shi YK, Hu XS, Zhang SC, et al. Efficacy, safety and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients withEGFR T790M mutated NSCLC: results from a phase II b multicenter single arm study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8):829–839.
- [33] Han B, Zhou C, Wu L, et al. Preclinical and preliminary clinical investigations of furmonertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions(20ins) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (5_suppl):S949–S1039.
- [34] Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, et al. A high-affinity conformation of HSP90 confers tumour selectivity on HSP90 inhibitors[J]. *Nature*, 2003, 425(6956):407–410.
- [35] Susan J, Roberto L, Hiroyuki Y, et al. EGFR exon 20 insertion mutations display sensitivity to HSP90 inhibition in preclinical models and lung adenocarcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24):6548–6555.
- [36] Piotrowska Z, Costa D, Huberman M, et al. Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions[J]. *Ann Oncol*, 2018, 19(10):2092–2097.
- [37] Tsigelny IF, Wheler JJ, Greenberg JP, et al. Molecular determinants of drug-specific sensitivity for epidermal growth factor receptor(EGFR) exon 19 and 20 mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6029–6039.
- [38] Brand TM, Iida M, Wheeler DL. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab[J]. *Cancer Biol*, 2011, 11(9):777–792.
- [39] Wheler JJ, Tsimberidou AM, Falchook GS, et al. Combining erlotinib and cetuximab is associated with activity in patients with non-small cell lung cancer(including squamous cell carcinomas) and wild-type EGFR or resistant mutations[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10):2167–2175.
- [40] Fang W, Huang Y, Gan J, et al. Durable response of low-dose afatinib plus cetuximab in an adenocarcinoma patient with a novel EGFR exon 20 insertion mutation - science direct[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):e220–e221.
- [41] Hasegawa H, Yasuda H, Hamamoto J, et al. Efficacy of afatinib or osimertinib plus cetuximab combination therapy for non-small-cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations[J]. *Lung Cancer*, 2018, 127:146–152.
- [42] Fang W, Huang Y, Gan J, et al. A patient with EGFR exon 20 insertion-mutant non-small cell lung cancer responded to osimertinib plus cetuximab combination therapy-science direct[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9):e201–e202.
- [43] van Veggel B, de langen AJ, Hashemi SMS, et al. Afatinib and cetuximab in four patients with EGFR exon 20 insertion-positive advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8):1222–1226.
- [44] Goldberg SB, Redman MW, Lilienbaum R, et al. Randomized trial of afatinib plus cetuximab versus afatinib alone for

- first-line treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final results from SWOG S1403[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34):4076–4085.
- [45] Veggel BV, Wekken AJVD, Paats M, et al. Interim results of a phase II single arm trial combining afatinib with cetuximab in patients with EGFRex20ins positive NSCLC[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):9112.
- [46] Li J, Shen L, Gong J, et al. A multicenter, open-label, phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of JMT-101 in patients(pts) with advanced colorectal cancer (ACC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):e16025.
- [47] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8919–8923.
- [48] Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):e23–e31.
- [49] 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.
- [50] Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1):126–131.
- [51] Cardona AF, Rojas L, ZL Zatarain-Barrón, et al. EGFR exon 20 insertion in lung adenocarcinomas among Hispanics(Geno1.2-CLICaP)[J]. *Lung Cancer*, 2018, 125:265–272.
- [52] Nilsson A, Monique B, Papadimitrakopoulou, 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.
- [53] Yang G, Li J, Xu H, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study[J]. *Lung Cancer*, 2020, 145:186–194.
- [54] Girard N, Bazhenova L, Minchom A, et al. Comparative clinical outcomes for patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations[J]. *Lung Cancer*, 2021, 162:154–161.
- [55] Hwang I, Kim S, Chun S, et al. P2.01-51 next-generation sequencing for effective detection of various EGFR exon 20 insertions (E20ins) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):S659.
- [56] Bauml JM, Viteri S, Minchom A, et al. FP07.12 under-diagnosis of EGFR exon 20 insertion mutation variants: estimates from NGS-based real-world datasets [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):S208–S209.
- [57] Ou SHI, Madison R, Robichaux JP, et al. Characterization of 648 non-small cell lung cancer(NSCLC) cases with 28 unique HER2 exon 20 insertions[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl):9063–9063.
- [58] Mack PC, Banks KC, Espenschied CR, et al. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: analysis of over 8000 cases[J]. *Cancer*, 2020, 126(4):3219–3228.