

# 表皮生长因子受体少见突变型非小细胞肺癌基因检测及治疗研究进展

王玉颖<sup>1</sup>, 燕翔<sup>2</sup>, 管静芝<sup>2</sup>

<sup>1</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第五医学中心 肿瘤医学部 肿瘤内科, 北京 100039

**摘要:**肺癌是中国发生率及死亡率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占全部肺癌的 85%。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变是 NSCLC 最常见的驱动基因之一。在 NSCLC 中, EGFR 少见突变是除 19 号外显子缺失突变和 21 号外显子 L858R 突变以外的 EGFR 突变, 占 EGFR 突变的 7%~23%。近年来, 随着二代测序等检测手段的广泛应用, 越来越多的少见突变及未知突变被检测出来。少见突变具有散发性及疗效不确定性等特点, 缺乏高级别的临床数据, 难以制定有效的治疗策略。本文综述了 EGFR 基因结构和突变特征, 讨论 EGFR 少见突变的检测手段, 同时将近年来对 EGFR 少见突变的治疗方案和研究进展进行总结, 以期对临床检测及治疗提供帮助。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 少见突变; 临床检测; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)12-1293-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.12.017

网络出版时间: 2022-12-13 13:21

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20221212.1507.002.html>

引用本文: 王玉颖, 燕翔, 管静芝. 表皮生长因子受体少见突变型非小细胞肺癌基因检测及治疗研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 ( 12 ) : 1293-1297.

## Research advance in gene detection and treatment of rare EGFR-mutated non-small cell lung cancer

WANG Yuying<sup>1</sup>, YAN Xiang<sup>2</sup>, GUAN Jingzhi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; <sup>2</sup> Department of Medical Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: GUAN Jingzhi. Email: [jzjz1970@hotmail.com](mailto:jzjz1970@hotmail.com)

**Abstract:** Lung cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality in China, and non-small cell lung cancer accounts for about 85%. Epidermal growth factor receptor mutation is one of the most common driver genes in NSCLC. In NSCLC, rare EGFR mutations are EGFR mutations other than exon 19 deletion mutation and exon 21 L858R mutation, accounting for about 7-23% of EGFR mutations. More and more rare mutations and unknown mutations are validated in recent years as the wide application of next-generation sequencing. Many rare EGFR mutations couldn't be effectively treated due to the lack of centralized clinical data and experimental recruitment. We address the EGFR gene structure and mutation characteristics, the approaches for rare EGFR mutations detection, and summarize the treatment plans and research progress of these mutations in non-small cell lung cancer in recent years, in order to benefit clinical detection and treatment.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; uncommon EGFR mutation; clinical detection; targeted therapy

**Cited as:** Wang YY, Yan X, Guan JZH. Research advance in gene detection and treatment of rare EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 ( 12 ) : 1293-1297.

在亚裔人群中, 高达 40.3%~78.8% 的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者存在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变。其中 19 号外显子缺失突变和 21 号外显子 L858R 单个氨基酸突变最常见, 被称为经典突变, 约占 EGFR 突变的 85%。其余

EGFR 第 18~25 号外显子的突变为 EGFR 少见突变, 占 EGFR 突变的 7%~23%。少见突变中最常见的是 20 号外显子插入突变, 占 EGFR 突变的 4%~12%<sup>[1-2]</sup>。少见突变可单独发生, 也可与经典突变共同发生, 形成合并突变。尽管少见突变频率较低, 但由于肺癌的总体患病率高, 每年有超过 30 000 例新确诊的 NSCLC 患者包含 EGFR 少见突变<sup>[3]</sup>。不同于经典突变多出现于亚裔不吸烟女性, 少见突变在男性和吸烟人群中的比例可能更高。与铂类化疗相比, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 明显提高了携带 EGFR 常见突变 NSCLC 患者客观缓解率 (objective response rates, ORR)、无进展生存期 (progression-

收稿日期: 2022-03-16

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82172864; 82172902)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (82172864; 82172902)

作者简介: 王玉颖, 女, 在读硕士。研究方向: 恶性肿瘤的内科治疗。Email: [yuying199700@163.com](mailto:yuying199700@163.com)

通信作者: 管静芝, 女, 博士, 主任医师, 硕士生导师。Email: [jzjz1970@hotmail.com](mailto:jzjz1970@hotmail.com)

free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 已在过去 10 年中彻底改变了 NSCLC 的治疗格局。但少见突变存在较高的异质性, 不同少见突变对靶向治疗的反应不一, 差异显著, 靶向治疗效果欠佳<sup>[4-5]</sup>。我们将近些年 EGFR 少见突变型非小细胞肺癌基因检测及治疗研究进展进行综述, 以期为临床治疗的选择提供依据。

## 1 EGFR 基因结构及突变形式对治疗效果的影响

EGFR 基因又被称作 ErbB1 或 HER1, 属于 ErbB 家族, 是 I 型糖基化膜蛋白, 位于 7 号染色体断臂 7p12-14 区, 由 28 个外显子组成, 绝大多数 EGFR 突变在编码酪氨酸激酶的 18~21 号外显子中被检测到。EGFR 基因在一级序列上包含三个主要结构域, 分别为配体结合的胞外域、跨膜-近膜结构域以及包含酪氨酸激酶结构域 (tyrosine kinase domain, TKD) 的胞内域<sup>[6]</sup>。TKD 功能区由三部分组成, 即氮叶 (N-lobe)、碳叶 (C-lobe) 和两叶间的三磷酸腺苷活性位点。氮叶由磷酸结合环 (P-loop) 和  $\alpha$ C-螺旋 ( $\alpha$ C-helix) 等组成。碳叶由  $\alpha$ -螺旋 ( $\alpha$ -helical)、激活环 (A-loop) 等组成<sup>[3]</sup>。与配体结合后, EGFR 由单体构象转变成二聚体构象, 胞质内酪氨酸残基进一步通过激酶结构域反式自磷酸化, 从而启动下游激酶信号级联反应<sup>[7]</sup>。通常认为 EGFR 基因的突变使受体获得了配体非依赖型受体的持续活化, 导致下游通路 (包括 Ras/MAPK, PI3K/Akt, DAG/IP3, JAK/STAT 等) 的磷酸化, 诱导细胞增殖、侵袭及转移, 在多种恶性肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 是肺腺癌主要的驱动基因及治疗靶点<sup>[8]</sup>。

肿瘤学家发现 EGFR 外显子内的突变异质性强, 分子异质性主要由位置、长度和插入确切氨基酸序列 3 个因素介导, 对 EGFR-TKI 治疗的响应度差异巨大。如靠近  $\alpha$ C-螺旋的 20 号外显子 A763\_Y764insFQEA 突变对 EGFR-TKI 治疗应答与经典突变相似, 而其他类型的 20 号外显子插入突变则对 EGFR-TKI 治疗反应不佳。临床前证据也表明, 插入突变发生在 769~775 号氨基酸之间可能会对 EGFR-TKI 产生抗性, 但靠近  $\alpha$ C-螺旋的插入突变结构更接近于经典突变, 因此对 EGFR-TKI 更敏感<sup>[9-12]</sup>。故基于外显子分类并非为指导治疗决策的最佳方法。Robichaux 等<sup>[13]</sup>在已知药物敏感度的 EGFR 突变结构特征基础上, 利用突变图谱分析将 EGFR 突变分为四类: 远离 ATP 结合口袋的经典样突变、位于疏水核心的 T790M 样突变、20 号外显子插入样突变、 $\alpha$ C-螺旋 C-末端和

P 环压缩样突变 (PACC 样突变)。利用分子模拟和细胞模型进行药物反应预测, 结果发现基于结构-功能分类相比基于外显子分类可以更精准地发现药物敏感度突变, 可以用来指导少见突变患者治疗的药物选择。

## 2 EGFR 少见突变型 NSCLC 的临床检测方法

当前我们正处在根据患者基因特征进行癌症诊断、个体化治疗的精准医学时代。NSCLC 的驱动基因突变种类繁多, 特异性的靶向治疗显著延长了驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者的生存期, 因此选择合适的基因突变检测方法, 正确识别突变类型至关重要。直接测序仍然是分子病理学实验室检测 EGFR 突变的“金标准”。目前应用于 EGFR 基因突变的直接测序方法主要是 ARMS-PCR 法和二代测序 (next-generation sequencing, NGS)<sup>[14]</sup>。

ARMS-PCR 是一类利用特异性引物对突变靶序列进行测序的靶向检测方法, 可检测低至 1% 的突变。因其操作简单、快速、价廉、样本需求量少、技术成熟易于开展、特异性和敏感度高等优势, 受到指南及专家共识的推荐<sup>[15]</sup>。但 ARMS-PCR 的特异性引物仅能检测出已知突变和特征明确的突变, 对少见和未知突变不能有效检出。NGS 通过在 DNA 复制过程中捕捉新添加碱基所携带的特殊标记 (一般为荧光分子标记) 来确定 DNA 序列, 能同时筛查多个基因中的多个突变, 覆盖 ARMS-PCR 无法检测的突变种类。研究人员利用 NGS 检测出 20 号外显子插入突变 (p.A767\_S768insSVG), 这是基于 PCR 方法不能检测到的<sup>[16]</sup>。随着 NGS 的广泛应用, 越来越多的 EGFR 功能未明变异体被鉴定出来。COSMIC 数据库中可以查询到 770 个 EGFR 非同义突变, 绝大多数都是功能未知、临床意义未明的体细胞突变<sup>[17]</sup>。此外, NGS 通过提供突变等位基因频率, 可以对肿瘤异质性进行定量分析。研究表明 TKI 的治疗效果与 EGFR 突变等位基因频率有关, 强调了 NGS 在临床应用中的优势<sup>[18]</sup>。NGS 因其通量高、分辨率高、检测类型全面、能有效分离不同样本等特点, 相比其他方法更适用于肿瘤细胞的 EGFR 少见突变检测。

## 3 EGFR 少见突变型 NSCLC 治疗现状

**3.1 靶向治疗** EGFR 突变被认为是一项提示疗效良好的预测指标<sup>[19]</sup>。EGFR-TKI 的应用使 EGFR 经典突变患者的生存期实现了从 10 个月到 36 个月的历史性跨越, EGFR-TKI 治疗 EGFR 经典突变的有效率为 74%。然而 EGFR 少见突变具有较强异质性, 不同的靶向治疗对其疗效迥异。EGFR18

号外显子 G719X 突变、20 号外显子 S768I 突变和 21 号外显子 L861Q 突变在 EGFR 少见突变中约占 60%，是少见突变中较为常见的突变。目前研究显示上述突变对一代 EGFR-TKI 的有效率仅为 35%<sup>[20]</sup>。LUX-Lung2、LUX-Lung3 和 LUX-Lung6 三项临床试验为少见突变患者带来了新希望，具有 G719X、S768I 和 L861Q 突变的患者接受二代 EGFR-TKI 阿法替尼的 ORR 分别为 78%、100% 和 56%，mPFS 分别为 13.8 个月、14.7 个月和 8.2 个月。其中，S768I 突变的疗效与经典突变疗效类似。基于上述临床试验结果，2018 年 FDA 批准阿法替尼用于治疗 G719X、S768I 和 L861Q 突变<sup>[21]</sup>。二代 EGFR-TKI 达克替尼在 EGFR 少见突变型 NSCLC 患者的后线治疗、少见复合突变中也显示出较好的疗效，一项多中心真实世界回顾性数据分析结果显示，达克替尼在非一线治疗 EGFR 少见突变型 NSCLC 患者时的 ORR 为 54.5%，mPFS 为 10.3 个月。在 EGFR 少见复合突变患者中 ORR 为 56.3%，mPFS 为 10.3 个月，mOS 为 36.5 个月。一线治疗应用达克替尼的少见复合突变患者获得了更好的疗效，ORR 为 72.2%，mPFS、mOS 尚未达到<sup>[22-23]</sup>。三代 EGFR-TKI 奥西替尼治疗 EGFR 少见突变的结果在 2018 年公布，II 期临床试验 KCSG-LU15-09 结果显示，奥西替尼治疗具有 G719X、S768I 和 L861Q 突变患者的 ORR 分别为 53%、38% 和 78%，mPFS 分别为 8.2 个月、12.3 个月和 15.2 个月<sup>[24]</sup>。尽管二代 EGFR-TKI 疗效良好，但皮疹、黏膜炎症、腹泻等不良反应发生率更高，若患者不能耐受可考虑选择三代 EGFR-TKI。目前大多数 EGFR 少见突变的治疗数据来自回顾性分析和小型队列研究，预测意义有限。但总体上，除 20 插入突变外<sup>[25]</sup>，不同的 EGFR 少见突变分别有从二代、三代 EGFR-TKI 中取得临床获益的趋势。

20 插入突变在少见突变中所占比例约 40%，是少见突变的主要部分，由于突变位置特殊，三代 EGFR-TKI 都不易与之结合。只有位于 762~768 密码子的突变和含有甘氨酸突变的 770 密码子对 EGFR-TKI 部分应答，如 A763\_Y764ins FQEA 突变和 D770delinsGY 对奥西替尼的疗效优于其他 20 插入突变<sup>[11,26]</sup>。近年来对 20 插入突变的治疗数据也在不断更新，波奇替尼已经在 20 插入突变患者中进行了临床评估，尽管前期数据较好，但后续一项关键 II 期临床试验 Zenith 20(NCT03318939) 结果却提示在此类患者中波奇替尼缓解率较低 (27.8%)<sup>[12,27]</sup>。此外，波奇替尼对 20 插入突变缺乏

治疗选择性，与其他 TKI 相比具有较高的 EGFR 野生型驱动毒性，68% 的患者发生皮疹、腹泻、黏膜炎症等 3 度及以上不良反应，在一定程度上限制了其临床应用<sup>[28]</sup>。Mobocertinib(TAK-788) 是一种新型不可逆 TKI，在奥西替尼母环上进行结构改造专门设计用于抑制激活 20 插入突变的致癌变异，NCT02716116 I/II 期临床试验中 20 插入突变患者 ORR 为 43%，mPFS 为 7.3 个月，但也存在着选择特异性低、不良反应发生率相比 EGFR-TKI 偏高等问题<sup>[29]</sup>。Amivantamab(JNJ-372) 是 EGFR-cMET 双特异性抗体，具有免疫细胞导向活性，在阻断 EGFR 通路的同时，预防性减少肿瘤细胞通过 MET 扩增通路逃逸。在 CHRYSALIS I 期临床试验中，20 插入突变患者 ORR 为 40%，mPFS 为 8.3 个月，3 度及以上不良反应发生率为 40%<sup>[30]</sup>。因疗效明显优于化疗及 EGFR-TKI，上述两种药物被 FDA 快速审批应用于 20 插入突变这个难治位点的治疗选择<sup>[31-32]</sup>。

**3.2 免疫治疗** EGFR 经典突变前期应用 TKI 往往可以取得理想的治疗效果，但获得性耐药严重限制了长期疗效。以抗程序性死亡因子治疗为代表的免疫治疗为 NSCLC 患者带来了新希望，免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的疗效也在 EGFR 突变的 NSCLC 中进行了探索<sup>[33-35]</sup>。与经典突变不同，EGFR 少见突变的 NSCLC 患者免疫微环境常伴随 PD-L1 高表达，同时免疫微环境中存在大量 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的浸润，提示少见突变患者对免疫治疗可能有效<sup>[36]</sup>。Yamada 等<sup>[37]</sup> 回顾性分析发现，应用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗治疗的 EGFR 少见突变患者的 ORR 和 DCR 明显高于 EGFR 经典突变患者，其中 G719X 突变、20 外显子插入突变同时无 T790M 突变的患者总有效率最高。但这项研究的可信度受到样本量的限制 (n=27)。目前关于 EGFR 少见突变免疫治疗的研究数据有限，免疫治疗作为值得期待的治疗方向，疗效和安全性尚待确认。

#### 4 结语

随着对 EGFR 基因结构和突变机制的深入了解，EGFR 突变患者的药物选择也得到了极大优化。随着 NGS 等检测手段的普遍推广，EGFR 少见突变型 NSCLC 患者在真实世界中越来越常见。尽管有关于 EGFR 少见突变患者的临床前、临床研究，但由于数据量小、突变异质性强，统计分析效力不足，导致目前 EGFR 少见突变尚无统一治疗标准。部分 EGFR-TKI 在少见突变患者中的

治疗数据仅在个案报道中可见。20 插入是最常见的 EGFR 少见突变，早期便可对 EGFR-TKI 产生耐药，化疗仍是其标准治疗方法。Mobocertinib、Amivantamab 等新型药物的出现为此类患者带来了新的希望。G719X, L861Q 和 S768I 等常见少见突变对二代、三代 EGFR-TKI 敏感，与一代 EGFR-TKI 相比，二代、三代 EGFR-TKI 可能更适用于 EGFR 少见突变患者的治疗。随着人们对基因组学的深入了解，靶向治疗耐药机制也逐渐明了，靶向治疗进展后续治疗选择也正在探索中。目前基于 EGFR 突变的联合治疗在全球范围尚未被采用，因其对于 EGFR-TKI 获得性耐药患者的治疗效果仍然有限。少见突变患者未来可能从免疫单药治疗中获益，但靶向联合免疫与化疗联合免疫却因免疫相关不良反应发生率高及亚组临床获益甚微，未能在 EGFR 经典突变患者中进一步应用，在少见突变患者未来的应用中更是受制颇多。唯有对靶向、免疫治疗的机制进行深入探索并优化相应临床策略，才能切实提高对少见突变患者的临床疗效。

#### 参考文献

- Masood A, Kancha RK, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: focus on afatinib [J]. *Semin Oncol*, 2019, 46 (3): 271-283.
- Bílek O, Holánek M, Berkovcová J, et al. Uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer and their impact on the treatment [J]. *Klin Onkol*, 2019, 32 (S3): 6-12.
- Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 167-179.
- Passaro A, Malapelle U, del Re M, et al. Understanding EGFR heterogeneity in lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2020, 5 (5): e000919.
- Cheng Y, Mok TS, Zhou XD, et al. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: results from a randomized, open-label, phase 3 trial (ARCHER 1050) [J]. *Lung Cancer*, 2021, 154: 176-185.
- Yoshizawa T, Uchibori K, Araki M, et al. Microsecond-timescale MD simulation of EGFR minor mutation predicts the structural flexibility of EGFR kinase core that reflects EGFR inhibitor sensitivity [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5 (1): 32.
- Salazar-Cavazos E, Nitta CF, Mitra ED, et al. Multisite EGFR phosphorylation is regulated by adaptor protein abundances and dimer lifetimes [J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31 (7): 695-708.
- 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 (14): 3219-3228.
- 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.
- 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.
- 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.
- Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37 (3): 420.
- Robichaux JP, le XN, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC [J]. *Nature*, 2021, 597 (7878): 732-737.
- Fan XJ, Wang XX, Zhang M, et al. Comparison detection methods for EGFR in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of patients with NSCLC [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216 (1): 152783.
- Xu JC, Wu W, Wu CY, et al. A large-scale, multicentered trial evaluating the sensitivity and specificity of digital PCR versus ARMS-PCR for detecting ctDNA-based EGFR p. T790M in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10 (10): 3888-3901.
- Pop-Bica C, Ciocan CA, Braicu C, et al. Next-generation sequencing in lung cancer patients: a comparative approach in NSCLC and SCLC mutational landscapes [J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (3): 453.
- Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (416): eaan6566.
- Li Y, Zhang FS, Yuan P, et al. High MAF of EGFR mutations and high ratio of T790M sensitizing mutations in ctDNA predict better third-generation TKI outcomes [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11 (6): 1503-1511.
- Wu SC, Luo M, To KKW, et al. Intercellular transfer of exosomal wild type EGFR triggers osimertinib resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 17.
- Qian J, Ye XT, Huang AM, et al. Afatinib 30 Mg in the treatment of common and uncommon EGFR-mutated advanced lung adenocarcinomas: a retrospective, single-center, longitudinal study [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14 (6): 2169-2177.
- Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, et al. First-line afatinib for advanced EGFRm + NSCLC: analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials [J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 10-19.
- Li HS, Zhang JY, Yan X, et al. A real-world study of dacomitinib in later-line settings for advanced non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations [J]. *Cancer Med*, 2022, 11 (4): 1026-1036.
- Li HS, Yang GJ, Cai Y, et al. Dacomitinib for advanced non-small cell lung cancer patients harboring major uncommon EGFR alterations: a dual-center, single-arm, ambispective cohort study in China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 919652.
- Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (5): 488-495.
- Yang GJ, Li J, Xu HY, 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.

- 26 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*, 2019, 127: 146-152.
- 27 Le XN, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 ( 7 ) : 710-718.
- 28 Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 5.
- 29 Han H, Li S, Chen T, et al. Targeting HER2 exon 20 insertion-mutant lung adenocarcinoma with a novel tyrosine kinase inhibitor mobocertinib [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 ( 20 ) : 5311-5324.
- 30 Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, et al. Amivantamab ( JNJ-61186372 ), an fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor downmodulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 ( 10 ) : 2044-2056.
- 31 Pacheco JM. Mobocertinib: a potential treatment for NSCLC with EGFR exon 20 insertions [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 ( 7 ) : 1617-1619.
- 32 Amivantamab OK'd for EGFR-Mutant NSCLC. Amivantamab OK'd for EGFR-mutant NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 ( 7 ) : 1604.
- 33 Kumagai S, Koyama S, Nishikawa H. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21 ( 3 ) : 181-197.
- 34 To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in treating EGFR-mutant lung cancer: current challenges and new strategies [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 635007.
- 35 Chen KY, Pan GQ, Cheng GP, et al. Immune microenvironment features and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer patients with EGFR or HER2 exon 20 insertions [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12 ( 2 ) : 218-226.
- 36 Chen KY, Cheng GP, Zhang FR, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2020, 142: 98-105.
- 37 Yamada T, Hirai S, Katayama Y, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 ( 4 ) : 1521-1529.

(上接 1292 页)

- 39 Cho HD, Kim JH, Park JK, et al. Kochia scoparia seed extract suppresses VEGF-induced angiogenesis via modulating VEGF receptor 2 and PI3K/AKT/mTOR pathways [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57 ( 1 ) : 684-693.
- 40 Vilanova G, Burés M, Colominas I, et al. Computational modelling suggests complex interactions between interstitial flow and tumour angiogenesis [J]. *J R Soc Interface*, 2018, 15 ( 146 ) : 20180415.
- 41 Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy [J]. *Cancer J*, 2018, 24 ( 4 ) : 193-204.
- 42 Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, 544 ( 7649 ) : 250-254.
- 43 Georganaki M, van Hooren L, Dimberg A. Vascular targeting to increase the efficiency of immune checkpoint blockade in cancer [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3081.
- 44 Di Tacchio M, Macas J, Weissenberger J, et al. Tumor vessel normalization, immunostimulatory reprogramming, and improved survival in glioblastoma with combined inhibition of PD-1, angiopoietin-2, and VEGF [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7 ( 12 ) : 1910-1927.
- 45 Zheng XC, Fang ZX, Liu XM, et al. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 ( 5 ) : 2104-2115.
- 46 Lopes-Coelho F, Martins F, Pereira SA, et al. Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 ( 7 ) : 3765.
- 47 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 ( 24 ) : 2288-2301.
- 48 Rizvi NA, Antonia SJ, Shepherd FA, et al. Nivolumab ( Anti-PD-1;BMS-936558, ONO-4538 ) maintenance as monotherapy or in combination with bevacizumab ( BEV ) for non- small cell lung cancer ( NSCLC ) previously treated with chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90 ( 5 ) : S32.
- 49 Herbst RS, Chau I, Petrylak DP, et al. Activity of ramucirumab ( R ) with pembrolizumab ( P ) by PD-L1 expression in advanced solid tumors: phase 1a/b study in later lines of therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 ( 15\_Suppl ) : 3059.
- 50 Taylor MH, Lee CH, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 ( 11 ) : 1154-1163.
- 51 Yang JCH, Luft A, de la Mora Jiménez E, et al. 1200 Pembrolizumab ( Pembro ) with or without lenvatinib ( Lenva ) in first-line metastatic NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  ( LEAP-007 ) : a phase III, randomized, double-blind study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1429-S1430.
- 52 Zhou CC, Wang YN, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 ( 5 ) : 1296-1304.
- 53 Chu TQ, Zhong RB, Zhong H, et al. Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 ( 4 ) : 643-652.
- 54 Hack SP, Zhu AX, Wang YL. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877.
- 55 Jászai J, Schmidt MHH. Trends and challenges in tumor anti-angiogenic therapies [J]. *Cells*, 2019, 8 ( 9 ) : E1102.