

单中心真实世界数据分析:表皮生长因子受体常见和少见突变型非小细胞肺癌靶向治疗疗效比较

王玉颖^{1,2}, 燕翔², 董周寰³, 魏子涵⁴, 管静芝²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部, 北京 100039; ³解放军总医院第一医学中心病理科, 北京 100853; ⁴北京大学人民医院胸外科, 北京 100044

摘要: 背景 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 常见突变型非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者靶向治疗疗效与少见突变患者存在差距, 真实世界鲜有对两者疗效进行直接对比的研究。目的 评估应用酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 靶向治疗对 EGFR 常见突变及少见突变患者临床预后的影响, 并分析影响临床预后的因素。方法 回顾性分析 2019 年 8 月 1 日 - 2021 年 12 月 31 日在解放军总医院第一医学中心接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 常见、少见突变型晚期 NSCLC 患者临床资料, 对两组患者的客观缓解率 (objective response rates, ORR)、疾病控制率 (disease control rates, DCR)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 进行分析。结果 共 99 例患者纳入研究, EGFR 常见突变 79 例, 少见突变 20 例。常见突变组 ORR 为 63.3%, DCR 为 93.7%; 少见突变组 ORR 为 35.0%, DCR 为 65.0%; EGFR 常见突变组疗效优于少见突变组 ($P < 0.05$)。Cox 回归分析提示 EGFR 突变类型是影响 NSCLC 患者 PFS 的独立因素 ($P < 0.05$), Kaplan-Meier 生存分析提示常见突变与少见突变患者接受靶向治疗预后差异较大 (中位 PFS: 13.3 个月 vs 6.0 个月, $P = 0.006$)。结论 与常见突变相比, 少见突变患者靶向治疗疗效和预后均较差。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 19DEL 突变; 21L858R 突变; 靶向治疗

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)05-0439-07

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.05.002

引用本文: 王玉颖, 燕翔, 董周寰, 等. 单中心真实世界数据分析: 表皮生长因子受体常见和少见突变型非小细胞肺癌靶向治疗疗效比较 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (5): 439-444, 452.

Targeted therapy for common- versus rare-mutations of epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer: A single center analysis of real-world data

WANG Yuying^{1,2}, YAN Xiang², DONG Zhouhuan³, WEI Zihan⁴, GUAN Jingzhi²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ³Department of Pathology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Department of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: GUAN Jingzhi. Email: jzjz1970@hotmail.com

Abstract: Background Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with common or rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations differ in the response to targeted therapy, but there are few direct comparisons in the real world. **Objective** To evaluate the effect of tyrosine kinase inhibitors (TKI) on the clinical prognosis of patients with common mutations and rare mutations of EGFR, and address the factors affecting the clinical prognosis. **Methods** Clinical data about patients with common or rare EGFR mutated NSCLC who received EGFR-TKIs in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from August 1, 2019 to December 31, 2021 were collected for retrospective analysis. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) of the two groups were analyzed. **Results** A total of 99 patients were included in the study, including 79 common mutations in EGFR and 20 rare mutations. The common mutation group had an ORR of 63.3% and a DCR of 93.7%. In the rare mutation group, ORR was 35.0% and DCR was 65.0%, the curative effect of patients with common EGFR mutations was better than that of patients with rare EGFR mutations ($P < 0.05$). Cox regression analysis suggested that EGFR mutation type was an independent factor affecting PFS in the NSCLC patients ($P < 0.05$). Kaplan Meier survival analysis showed that there was a significant difference in the prognosis of patients with common mutations and patients with rare mutations receiving targeted therapy (median PFS: 13.3 months vs 6.0 months, $P = 0.006$). **Conclusion** Patients with rare mutations have poorer outcomes and prognosis than those with common mutations.

收稿日期: 2022-11-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (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

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

Keywords: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; 19DEL mutations; 21L858R mutations; targeted therapy

Cited as: Wang YY, Yan X, Dong ZHH, et al. Targeted therapy for common- versus rare-mutations of epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer: A single center analysis of real-world data [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (5): 439-444, 452.

肺癌是全世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是NSCLC最常见的驱动突变之一,以酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)为代表的靶向治疗显著改善了NSCLC患者的预后,是这类患者的标准治疗方法^[1]。根据突变位点不同,EGFR突变型NSCLC分为常见突变和少见突变,常见突变包括第19号外显子缺失突变和第21号外显子L858R点突变,约占EGFR突变型NSCLC的80%~90%。其余EGFR第18~25号外显子的各种突变类型均归为EGFR少见突变,约占10%^[2]。既往研究表明,少见突变具有较强异质性,与常见突变相比,少见突变患者靶向治疗疗效欠佳^[3-5]。前瞻性随机临床研究通常不纳入少见突变人群,由于队列规模不平衡,真实世界研究也很少直接比较不同类别EGFR-TKIs对常见与少见EGFR突变患者的疗效。本研究对不同类别EGFR-TKIs在EGFR常见、少见突变型NSCLC患者中的有效性进行回顾性分析,总结不同EGFR-TKIs在EGFR常见、少见突变患者中的疗效,以期为临床决策提供更多证据。

资料与方法

1 资料 收集2019年8月1日-2021年12月31日在解放军总医院第一医学中心病理科进行二代测序(next generation sequencing, NGS)的不可手术的NSCLC患者临床资料。纳入标准:(1)病理类型为腺癌,临床分期按照AJCC第7版肺癌分期标准为Ⅲb~Ⅳ期;(2)NGS检测提示存在EGFR突变;(3)初治患者,既往未接受化疗及免疫治疗,原发病灶无手术及放疗指征;(4)EGFR-TKIs单药治疗;(5)基线资料完整,按照实体瘤疗效评估标准,至少有1个可测量评估病灶。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并20 T790M突变;(3)EGFR常见及少见复合突变;(4)EGFR-TKIs联合治疗;(5)治疗过程中无法耐受不良反应而中途停药;(6)病历资料不完整或失访;(7)ECOG评分 ≥ 3 分。

2 研究方法 治疗及分组:满足入组标准患者每

日口服一代(吉非替尼250 mg, 1次/d;埃克替尼125 mg, 3次/d)、二代(阿法替尼40 mg, 1次/d;达克替尼45 mg, 1次/d)或三代(奥西替尼80 mg, 1次/d;阿美替尼110 mg, 1次/d)EGFR-TKIs治疗,直至疾病进展、发生不可耐受的不良反应或死亡。按照NGS结果,19 DEL和21 L858R纳入EGFR常见突变组,其余满足纳排标准的患者纳入EGFR少见突变组,患者开始EGFR-TKIs治疗前完善基线检查,进行胸腹部CT、颅脑MRI、骨扫描检查并记录可测量病灶大小。患者体力状态(performance status, PS)按照Zubrod-ECOG-WHO评分标准进行评分(5分法):0分,患者活动能力完全正常;1分,患者可以自由走动,进行一般家务活及工作,但不能从事较重的体力活动;2分,患者生活能自理,但丧失工作能力,日间一半以上时间可以起床活动;3分及以上,生活仅能部分自理、生活不能自理、死亡。

随访:建立随访档案,患者每4~8周复查1次胸部CT及常规实验室检查,治疗过程中出现转移相关临床症状则进行头颅MRI、腹部CT或骨扫描等检查。每次复查后评价疗效和疾病进展情况。所有患者最长随访3年,随访截至2022年8月1日,汇总其无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

3 疗效评价 近期疗效采用客观有效率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)进行评价,中期疗效指标根据患者的PFS进行评价。按照实体瘤评价标准(RECIST1.1)进行近期疗效评价,评价指标包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。中期疗效评价指标为PFS。PFS为EGFR-TKIs治疗开始到疾病进展或患者死亡的时间。在没有达到PFS的情况下,数据被归为删失(时间截至最后1次随访)。

4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。采用 χ^2 检验或Fisher's精确概率检验评估两组患者临床参数间差异;Kaplan-Meier生存曲线分析患者PFS,log-rank检验评估组间差异;Cox单因素、多因素回归分析不同临床参数与PFS之间的关联。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 患者一般资料 截至末次随访时间,共收集138例不可手术的EGFR突变型NSCLC患者,39例患者未满足纳入标准,其中合并其他恶性肿瘤3例,合并20 T790M突变8例,EGFR常见及少见复合突变4例,EGFR-TKIs联合治疗6例,ECOG评分 ≥ 3 分5例,病历资料不完整或失访13例,共99例患者纳入本研究。所有患者临床上均证实为局部晚期、复发或转移性NSCLC,研究中包括了通过放疗或神经外科手术控制的脑转移瘤患者。45例(45.5%)患者体力状态良好,ECOG评分为0分;54例(54.5%)患者体力状态一般,其中ECOG评分为1分43例,2分11例。常见突变79例(79.8%),少见突变20例(20.2%)。常见突变患者中19 DEL突变36例(45.6%),21 L858R突变43例(54.4%)。少见突变患者中18 G719A/S/C/X突变7例(35.0%),18 DEL突变1例(5.0%),19 L747P突变2例(10.0%),第20号外显子插入突变(20 INS)2例(10.0%),21 L861Q突变6例(30.0%),另2例少见突变复合突变,分别为18 G719C + 20 S768I (5.0%)、18 G719A + 21 L861Q (5.0%)。除EGFR-TKIs类别($P < 0.05$)外,两组患者一般临床特征差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、表2。

2 疗效分析 EGFR常见突变组患者接受TKIs治疗的临床反应:50例(63.3%)PR,24例(30.4%)SD,5例(6.3%)PD,ORR和DCR分别为63.3%和93.7%。少见突变组7例(35.0%)PR,6例(30.0%)SD,7例(35.0%)PD,ORR和DCR分别为35.0%和65.0%。常见突变疗效优于少见突变($P < 0.05$)。见图1。

3 生存分析 汇总各组患者的PFS,经Kaplan-Meier生存分析和log-rank检验,结果如下:常见突变组中位PFS为13.3个月,少见突变组中位PFS为6.0个月($P = 0.006$),中位随访时间14.6个月(图2)。应用一代EGFR-TKIs治疗的常见突变组中位PFS为12.0个月,少见突变组中位PFS为2.7个月($P = 0.139$)(图3)。应用二代EGFR-TKIs治疗的常见突变组中位PFS为13.3个月,少见突变组中位PFS为11.8个月($P = 0.497$)(图4)。应用三代EGFR-TKIs治疗的常见突变组中位PFS为14.0个月,少见突变组中位PFS为2.0个月($P = 0.001$)(图5)。

4 EGFR突变型NSCLC患者预后影响因素分析

表1 NSCLC患者人口学及临床特征(例,%)

Tab. 1 Demographics and clinical characteristics of the NSCLC patients (n, %)

指标	常见突变(n=79)	少见突变(n=20)	χ^2 值	P值
年龄			0.062	0.804
<65岁	41(51.9)	11(55.0)		
≥ 65 岁	38(48.1)	9(45.0)		
性别			0.589	0.443
女	47(59.5)	10(50.0)		
男	32(40.5)	10(50.0)		
ECOG PS评分			0.002	0.964
PS=0	36(45.6)	9(45.0)		
PS ≥ 1	43(54.4)	11(55.0)		
吸烟史			0.094	0.759
有	21(26.6)	6(30.0)		
无	58(73.4)	14(70.0)		
AJCC分期			0.011	0.915
IIIb期	7(8.9)	1(5.0)		
IV期	72(91.1)	19(95.0)		
脑转移			0.008	0.929
有	15(19.0)	3(15.0)		
无	64(81.0)	17(85.0)		
EGFR-TKIs类别			35.442	<0.001
一代EGFR-TKIs	34(43.0)	2(10.0)		
二代EGFR-TKIs	3(3.8)	11(55.0)		
三代EGFR-TKIs	42(53.2)	7(35.0)		

表2 99例NSCLC患者EGFR基因突变类型

Tab. 2 Types of EGFR gene mutations in 99 NSCLC patients

突变类型	数量/例
常见突变(n=79)	
21 L858R	43
19 DEL	36
少见突变(n=20)	
18 DEL (E709_T710delinsN)	1
18 G719A/S/C/X	7
19 L747P	2
20 INS (S768_D770dup, A767_V769dup)	2
21 L861Q	6
18 G719C + 20 S768I	1
18 G719A + 21 L861Q	1

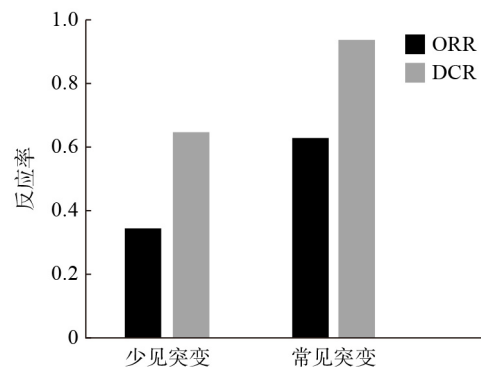


图1 EGFR常见、少见突变型NSCLC患者靶向治疗疗效
Fig.1 Effect of targeted therapy in patients with common or rare EGFR mutations

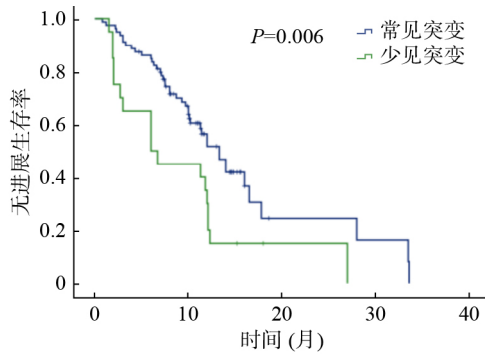


图2 EGFR 常见、少见突变型 NSCLC 患者生存分析

Fig.2 Progression free survival of the NSCLC patients with common or rare EGFR mutations

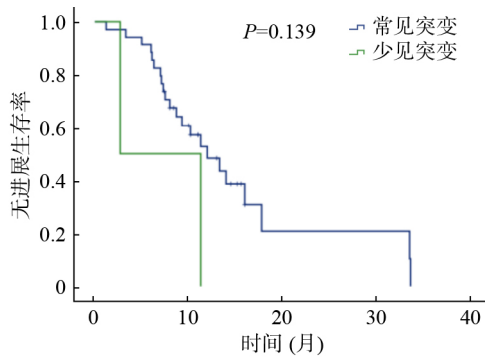


图3 接受一代 EGFR-TKIs 治疗患者生存分析

Fig.3 Progression free survival of the patients treated with first-generation EGFR-TKIs

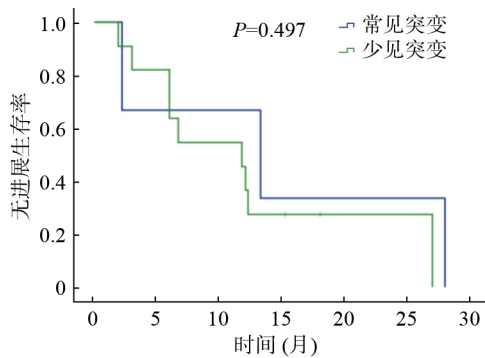


图4 接受二代 EGFR-TKIs 治疗患者生存分析

Fig.4 Progression free survival of the patients treated with second-generation EGFR-TKIs

单因素 Cox 回归分析提示 EGFR 突变类型与 NSCLC 患者 PFS 相关 ($P=0.008$), EGFR 少见突变患者疾病进展风险高于常见突变患者 ($HR=2.129$; $95\% CI: 1.216 \sim 3.728$)。多因素 Cox 回归分析同样提示 EGFR 少见突变患者疾病进展风险高于常见突变患者 ($HR=3.816$; $95\% CI: 1.790 \sim 8.135$; $P=0.001$)。见表 3。

讨论

几十年来, IPASS、ENSURE、CONVINCE 等临床研究陆续表明, 与化疗相比, 一代 EGFR-

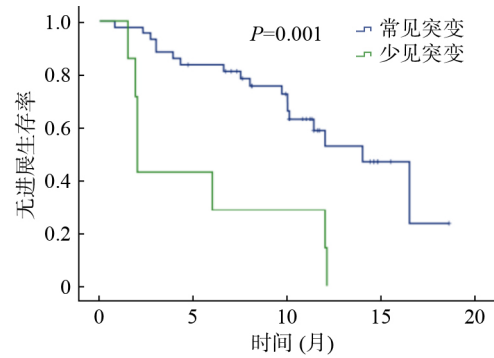


图5 接受三代 EGFR-TKIs 治疗患者生存分析

Fig.5 Progression free survival of the patients treated with third-generation EGFR-TKIs

TKIs 可明显改善 EGFR 突变型 NSCLC 患者的 ORR 和 PFS。早期受制于基因突变检测技术, EGFR 少见突变很少被发现, EGFR 常见突变患者成为肺腺癌患者中 EGFR-TKIs 治疗的优势人群。但接受一代 EGFR-TKIs 治疗的患者中位总生存期 (overall survival, OS) 并未显示出明显优势, 同时获得性耐药也限制了长期疗效^[6-9]。与激酶发生共价结合的不可逆性二代 EGFR-TKIs 的出现, 显著提高了患者的生存获益。LUX-LUNG3 研究显示, 二代 EGFR-TKI 阿法替尼可显著降低 19 DEL 患者的死亡风险, 相比化疗 OS 有显著提高 (33.3 个月 vs 21.1 个月)^[10]。ARCHER 1050 结果显示, 相比于吉非替尼, 二代 EGFR-TKI 达克替尼可延长患者 OS (34.1 个月 vs 27.0 个月)^[11]。同时随着二代测序技术的广泛应用, 越来越多的 EGFR 少见突变被鉴定出来^[12]。然而真实世界数据显示, EGFR 少见突变具有较高异质性, 对 EGFR-TKIs 反应存在巨大差异。一、三代 EGFR-TKIs 对少见突变患者疗效并不理想, 只有 G719X、S768I、L861Q 三类少见突变 FDA 批准使用阿法替尼。针对 20 T790M 耐药突变而研发的三代 EGFR-TKI 奥西替尼在 NSCLC 患者一线治疗中也显示出了很好的疗效。FLAURA 研究显示, 与一代相比, 三代 EGFR-TKIs 奥西替尼一线治疗 ORR 相似, 中位 PFS 有所提高 (18.9 个月 vs 10.2 个月), OS 显著延长 (38.6 个月 vs 31.8 个月)^[13]。然而令人遗憾的是, 上述大部分临床随机对照试验都将 EGFR 少见突变排除在外, 也没有对 EGFR 常见、少见突变进行疗效对比, EGFR 少见突变的治疗无证可循。

本研究比较了 EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 常见与少见突变型 NSCLC 患者的疗效。常见突变患者应用一代、二代、三代 EGFR-TKIs 均可获益, 其中应用三代 EGFR-TKIs 治疗的患者中位 PFS 最

表3 Cox单因素、多因素回归分析不同临床参数与预后的关系
Tab.3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of the relationship between different clinical parameters and prognosis

人口特征	赋值设计	单因素分析		多因素分析	
		HR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值
年龄			0.270		0.061
<65岁	0				
≥65岁	1	1.333(0.800 ~ 2.222)		1.843(0.971 ~ 3.498)	
性别			0.558		0.739
女	0				
男	1	1.165(0.698 ~ 1.946)		0.883(0.423 ~ 1.842)	
ECOG PS评分			0.915		0.197
PS=0	0				
PS≥1	1	1.029(0.613 ~ 1.725)		1.519(0.804 ~ 2.869)	
吸烟史			0.329		0.341
无	0				
有	1	1.313(0.760 ~ 2.267)		1.463(0.668 ~ 3.200)	
AJCC分期			0.260		0.227
Ⅲb期	0				
Ⅳ期	1	2.258(0.547 ~ 9.320)		2.435(0.575 ~ 10.313)	
脑转移			0.341		0.104
无	0				
有	1	1.380(0.711 ~ 2.677)		1.828 (0.884 ~ 3.781)	
EGFR-TKIs类别			0.510		
一代EGFR-TKIs	0				
二代EGFR-TKIs	1	1.271(0.623 ~ 2.591)			
EGFR-TKIs类别			0.984		
一代EGFR-TKIs	0				
三代EGFR-TKIs	1	1.006(0.564 ~ 1.792)			
EGFR-TKIs类别			0.860		
二代EGFR-TKIs	0				
三代EGFR-TKIs	1	0.935(0.442 ~ 1.976)			
EGFR突变类型			0.008		0.001
常见突变	0				
少见突变	1	2.129(1.216 ~ 3.728)		3.816(1.790 ~ 8.135)	

长, 本研究的结果与上述大型临床研究结果基本一致。值得注意的是, 本研究结果显示少见突变患者应用二代 EGFR-TKIs 疗效最好, 一代、三代疗效较差。II 期临床研究 KCSG-LU15-09 结果显示, 一代 EGFR-TKIs 治疗少见突变患者疗效极差, ORR 仅 20% 左右^[14]。LUX-Lung2、3、6 三项临床试验结果显示, G719X、S768I 和 L861Q 三种少见突变的患者接受二代 EGFR-TKI 阿法替尼的 ORR 分别为 77.8%、56.3% 和 100.0%, 中位 PFS 分别为 8.2 个月、15.2 个月和 12.3 个月, 由此 FDA 批准阿法替尼用于治疗上述突变^[10]。KCSG-LU15-09 临床研究同时评估了奥希替尼对 EGFR 少见突变患者的疗效, ORR 为 50%, 中位 PFS 为 8.2 个月^[14]。但本研究中接受三代 EGFR-TKIs 治疗的少见突变患者中位 PFS 只有 2 个月,

20 INS 等其他少见突变患者的纳入可能导致结果产生了偏倚。本研究表明, EGFR-TKIs 的选择对少见突变患者的疗效和预后影响较大, 少见突变患者治疗首选二代 EGFR-TKIs, 三代 EGFR-TKIs 对少见突变患者的疗效仍需大型前瞻性临床研究进行验证。

本研究中有 18 例患者基线即具有脑转移, 15 例为常见突变, 3 例为少见突变。既往研究表明, 奥希替尼更容易通过血脑屏障, 对具有脑转移的 EGFR 常见突变型 NSCLC 患者疗效更好^[15]。在常见突变组, 合并脑转移的患者中, 5 例应用一代 EGFR-TKIs, 10 例应用三代 EGFR-TKIs, 应用三代 EGFR-TKIs 的患者中位 PFS 略有延长 (11.4 个月 vs 8.0 个月, $P=0.786$)。在少见突变组, 合并脑转移的患者中, 1 例应用二代 EGFR-TKIs, 2 例应用

三代 EGFR-TKIs, 应用二代 EGFR-TKIs 的患者中位 PFS 时间更长 (6.7 个月 vs 1.9 个月, $P=0.225$)。与常见突变不同, 少见突变合并脑转移患者应用二代 EGFR-TKIs 疗效更好, 但由于样本量少, 结果可能存在偏倚。

EGFR 少见突变对 EGFR-TKIs 的选择性极高, 同一外显子的不同位点突变对 EGFR-TKIs 反应都可不同。以 20 INS 突变为例, 通常认为 20 INS 为 EGFR-TKIs 耐药突变^[16]。此类突变患者靶向治疗难度大。本研究纳入的 2 例 20 INS 突变患者 (S768_D770dup, A767_V769dup) 对靶向治疗反应均表现为早期进展。然而深入研究发现, 虽同为 20 INS 突变, 其中 A763_Y764insFQEA 和 D770delinsGY 突变患者却在应用奥西替尼治疗时较其他突变患者具有更长的中位 PFS (4.2 个月 vs 2.2 个月, $P=0.164$)^[17]。同代 EGFR-TKIs 之间的疗效也不尽相同, Li 等^[18]对比了二代 EGFR-TKIs 阿法替尼与达克替尼用于少见突变患者的疗效, 结果显示达克替尼的 ORR 显著高于阿法替尼 (60.5% vs 26.7%, $P=0.008$), 但两者的中位 PFS 无统计学差异 (12.0 个月 vs 10.0 个月, $P=0.305$)。由于样本量有限, 未能将 EGFR-TKIs、患者突变类型进一步细分, 需要进一步研究建立包含所有 EGFR 突变及其对不同 EGFR-TKIs 治疗个体反应的数据库, 用来为每一个特定的 EGFR 突变提供临床决策依据, 优化 EGFR 突变患者尤其是少见突变患者的治疗方案。

本研究的局限性主要在于: (1) 本研究为回顾性临床研究, 不能消除偏倚; (2) 患者来自单中心, EGFR 少见突变样本量较少, 后续需要扩大样本量继续验证; (3) 本研究中的部分数据在末次随访时未达到 PFS 这一中期观察指标, 在进行统计分析时属于删失数据; (4) 本研究入组的大部分患者尚未达到 OS 这一远期观察指标, 后续会继续进行随访。尽管这些因素在一定程度上削弱了本研究结论的准确性和可靠性, 但本研究为针对不同代 EGFR-TKIs 对 EGFR 常见突变、少见突变患者治疗疗效开展的一项临床评估, 对 EGFR 突变型 NSCLC 患者一线临床治疗选择以及少见突变患者后续研究方向具有一定的提示意义。

作者贡献 王玉颖: 论文选题, 数据的收集、整理及分析, 完成论文初稿及修改; 燕翔: 论文

选题与构思, 方法设计与指导, 监督指导, 论文修改; 董周寰: 论文选题, 数据收集与整理; 魏子涵: 数据收集与整理, 论文修改; 管静芝: 论文选题与构思, 方法设计与指导, 监督指导, 论文修改。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本篇论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: jzjz1970@hotmail.com。

参考文献

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (8): 1623-1640.
- 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.
- Sehgal K, Rangachari D, VanderLaan PA, et al. Clinical benefit of tyrosine kinase inhibitors in advanced lung cancer with EGFR-G719A and other uncommon EGFR mutations [J]. *Oncologist*, 2021, 26 (4): 281-287.
- 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.
- Ikemura S, Yasuda H, Matsumoto S, et al. Molecular dynamics simulation-guided drug sensitivity prediction for lung cancer with rare EGFR mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (20): 10025-10030.
- Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, et al. Efficacy according to blind independent central review: post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 119-125.
- Wu YL, Zhou CC, Lu S, et al. Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Crossover extension and post-hoc analysis of the ENSURE study [J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 18-24.
- Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (10): 2443-2450.
- Wang ZJ, Cheng Y, An TT, et al. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (9): 681-690.
- 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.

- infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (9) : 1592-1599.
- 12 Hammel P, Hugué F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (17) : 1844-1853.
- 13 Hugué F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (3) : 326-331.
- 14 Loehrer PJS, Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (31) : 4105-4112.
- 15 De Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review [J]. *Cancer*, 2017, 123 (21) : 4158-4167.
- 16 Huang WK, Kuo YC, Tsang NM, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34 (11) : 6755-6761.
- 17 National Comprehensive Cancer Network. 8 Search Results for Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma [EB/OL] . <https://www.nccn.org/search-result?indexCatalogue=nccn-search-index&searchQuery=Clinical%20Practice%20Guidelines%20in%20Oncology.%20Pancreatic%20Adenocarcinoma&wordsMode=AllWords>.
- 18 Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (27) : 3217-3230.
- 19 De Dosso S, Siebenhüner AR, Winder T, et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 96: 102180.
- 20 张英, 赵志飞, 王小深, 等. 局部晚期和转移性胰腺癌患者少分次同步剂量递增放疗疗效观察 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (1) : 45-50.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 444 页)

- 11 Mok TS, Cheng Y, Zhou XD, et al. Updated overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations [J]. *Drugs*, 2021, 81 (2) : 257-266.
- 12 He CL, Wei CC, Wen J, et al. Comprehensive analysis of NGS and ARMS-PCR for detecting EGFR mutations based on 4467 cases of NSCLC patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148 (2) : 321-330.
- 13 Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (1) : 41-50.
- 14 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.
- 15 Park S, Lee MH, Seong M, et al. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 Mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (10) : 1397-1404.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Li HS, Wang SZ, Xu HY, et al. Afatinib and dacomitinib efficacy, safety, progression patterns, and resistance mechanisms in patients with non-small cell lung cancer carrying uncommon EGFR mutations: a comparative cohort study in China (AFANDA study) [J]. *Cancers*, 2022, 14 (21) : 5307.

(责任编辑: 施晓亚)