

肿瘤内科学专题

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌 EGFR 非经典突变患者不同治疗方案疗效分析

郑杰, 韩睿, 祝梦晓, 刘祝琳, 唐欢, 王玉波[△]

400042 重庆, 陆军特色医学中心 呼吸与危重症医学科

[摘要] 目的: 探讨不同治疗方案对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)非经典突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的疗效及安全性的差别。方法: 回顾分析我科 2016 年 4 月~2019 年 4 月首次确诊的 406 例 EGFR 阳性 III B 及 IV 期非小细胞肺癌患者中 EGFR 非经典突变的 68 例患者(16.7%)的临床资料。患者均采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)(吉非替尼或阿法替尼、奥希替尼)或化疗(腺癌使用培美曲塞+顺铂、鳞癌使用紫杉醇+顺铂)治疗。分析临床特点、不同治疗方案的疗效及安全性差别。结果: 68 例 EGFR 非经典突变患者中 G719X 及其复合突变和 L861Q 突变患者占比最多, 各为 13 例(19.1%)、其次为 20 外显子插入突变 10 例(14.7%)。非经典突变患者中男性占比高于女性(51.5% vs 48.5%, $P=0.037$)。吸烟患者占比发生率高于非吸烟患者(57.4% vs 42.6%, $P=0.001$)。疗效方面: 非经典突变患者服用一代 EGFR-TKI 的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)优于化疗(11.67 个月 vs 5.01 个月, $P=0.021$), 对于 EGFR-TKI 治疗, 疗效最好的靶点是 p. A864V, 其次为 19Del 联合 L858R 突变, PFS 均值可达 27.00 个月和 21.51 个月, 化疗疗效最好的靶点是 19Del 联合 L858R 突变, PFS 均值为 10.00 个月。EGFR-TKI 不良反应总体低于化疗, 仅皮肤不良反应、口腔黏膜炎发生率高于化疗。结论: EGFR 非经典突变患者占比不容忽视, 且好发于吸烟男性患者。EGFR-TKI 治疗 EGFR 非经典突变患者的疗效明显优于化疗, 且不良反应更少。

[关键词] 非小细胞肺癌; EGFR 非经典突变; EGFR-TKI; 化疗

[中图分类号] R734.2; R730.53 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.09.008

引文格式: Zheng J, Han R, Zhu MX, et al. Curative effect of different treatment regimens for non-small cell lung cancer patients with EGFR non-classical mutation [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(9): 800-806. [郑杰, 韩睿, 祝梦晓, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 非经典突变患者不同治疗方案疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(9): 800-806.]

Curative Effect of Different Treatment Regimens for Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Non-Classical Mutation

Zheng Jie, Han Rui, Zhu Mengxiao, Liu Zhulin, Tang Huan, Wang Yubo

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital (Daping Hospital) of the Third Military Medical University and the Research Institute of Surgery of the Academy of Military Medical Science, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Wang Yubo, E-mail: 835860852@qq.com

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative effect and safety of different treatment regimens for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with non-classical mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR). **Methods:** A total of 68 patients (16.7%) with non-classical mutations among 406 EGFR-positive patients firstly diagnosed with stage IIIB and IV NSCLC in our department from April 2016 to April 2019 were selected for retrospective analysis. EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), namely, gefitinib, afatinib, oxymetines or chemotherapy (pemetrexed and cisplatin for adenocarcinoma, paclitaxel and cisplatin for squamous cell carcinoma) were used. Differences in their clinical characteristics, curative effect

and safety were analyzed. **Results:** Among 68 patients with non-classical mutations in EGFR, there were 13 patients (19.1%) with G719X and its complex mutations, 13 patients

[收稿日期] 2019-05-23 **[修回日期]** 2019-08-20

[通讯作者] [△]王玉波, E-mail: 835860852@qq.com

with L861Q mutations (19.1%), and 10 patients with 20 exon insertion mutations (14.7%). The incidence of non-classical mutations was higher in men than that in women (51.5% vs 48.5%, $P=0.037$). Smokers were more than non-smokers (57.4% vs 42.6%, $P=0.001$). PFS of patients with non-classical mutations treated with first-generation EGFR-TKI was superior to that of patients treated by chemotherapy (11.67 months vs 5.01 months, $P=0.021$). For EGFR-TKI therapy, the optimal therapeutic target was p. A864V, followed by 19Del combined with L858R mutation, with mean PFS of 27.00 and 21.51 months. For chemotherapy, the optimal therapeutic target was 19Del combined with L858R mutation, with mean PFS of 10.00 months. The overall incidence of adverse reactions of EGFR-TKI were lower than those of chemotherapy, and incidences of skin adverse reactions and oral mucositis in the EGFR-TKI group were higher than those in the chemotherapy group. **Conclusion:** The proportion of patients with non-classical mutations in EGFR is not low. Higher incidence is seen in smoking male patients. The curative effect of EGFR-TKI on patients with non-classical mutations in EGFR is superior to that of chemotherapy, and EGFR-TKI causes fewer adverse reactions.

[Key words] Non-small cell lung cancer; EGFR non-classical mutation; EGFR-TKI; Chemotherapy

肺癌在全球癌症中的发病率、死亡率高居首位^[1]。多数患者就诊时已是晚期^[2]。研究报道 EGFR 突变在大约 10%~30% 的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中被发现^[3-4], 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 为 EGFR 阳性的患者带来好的疗效及安全性^[5]。但是, EGFR 非经典突变患者的获益有限。EGFR 非经典突变指 EGFR 阳性患者中除外 19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 的靶点突变^[6]。近年来国内外大量研究均聚焦于 EGFR 经典突变患者, 对于非经典突变患者的关注较少, 目前国内外发现非经典突变的比例约 15%~20%。我科 2016 年 4 月~2019 年 4 月首次确诊的 III B 及 IV 期非小细胞肺癌患者 1 560 例, 基因检测提示 EGFR 阳性患者 406 例, 其中 EGFR 非经典突变患者 68 例 (16.7%)。可见该人群并不少见。本文分析 68 例 EGFR 非经典突变患者的临床特点、治疗方法、疗效及药物安全性等指标, 探讨 EGFR-TKI 与化疗对 NSCLC 非经典突变患者治疗疗效及安全性的差异。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入 2016 年 4 月~2019 年 4 月在陆军特色医学中心呼吸与危重症科收治的 III B 及 IV 期经病理学或细胞学确诊为 NSCLC 的患者 1 560 例, 所有患者均接受了基因检测。

1.2 EGFR 突变分析

624 例 (40%) 患者行突变扩增系统 (amplification refractory mutation system, ARMS) 检测, 均取材组织检测。936 例患者行二代基因测序 (next-generation sequencing, NGS) 检测 (60%), 其中 234 例为

血液检测, 702 例为肺癌组织检测。

1.3 疗效评估

EGFR 阳性患者均依据 NCCN 指南推介一线首选 EGFR-TKI 治疗, 与患者沟通后, 68 例 EGFR 非经典突变患者中 48 例选择 EGFR-TKI 治疗且资料完整纳入疗效统计。9 例患者因经济原因拒绝使用 EGFR-TKI 选择全身化疗且资料完整纳入疗效统计。本文化疗前均与患者签署化疗知情同意书。EGFR-TKI 治疗患者每两个月进行随访, 化疗患者每两周期随访, 行胸腹部 CT、头颅磁共振、全身骨扫描影像检查, 作为疗效评估的依据。同时检测肝肾功能、电解质、心电图、血常规指标, 根据 CTCAE4.03 版评估用药安全性。根据实体瘤反应评价标准 (RECIST 1.1) 作为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD) 的评价依据。客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 CR + PR, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR + PR + SD。无进展生存期 (progress free survival, PFS) 定义为从疾病治疗开始到疾病进展、死亡或末次随诊的时间。

1.4 统计分析

数据分析均采用 SPSS (20.0 版) 分析软件。临床特点定性资料比较用卡方检验, 期望频数 < 5 的用 Fisher 精确检验。PFS 采用 Kaplan-Meier 法分析, 各组间比较采用 log-rank 检验或 Wilcoxon 秩和检验。双侧 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

1 560 例 NSCLC 患者中, EGFR 检测结果阳性者 406 例, 其中经典突变患者 338 例 (83.3%), 非经

典突变 68 例 (16.7%)。经典突变患者平均年龄 (60 ± 9.66) 岁,非经典突变患者平均年龄 (59 ± 10.61) 岁,经典突变中女性患者人数为男性患者的 1.64 倍 (62.1% vs 37.9%),而非经典突变中男性占比高于女性 (51.5% vs 48.5%), $P = 0.037$ 。经

表 1 不同临床特征患者 EGFR 突变情况

Table 1. EGFR Mutations in Patients with Different Clinical Characteristics

Variable	EGFR non-classical mutation (N = 68)	EGFR classical mutation (N = 338)	Z/ χ^2	P
Age (year)	59 ± 10.61	60 ± 9.66	0.699	0.492
Sex				
Male	35 (51.5%)	128 (37.9%)	4.358	0.037
Female	33 (48.5%)	210 (62.1%)		
Smoking history				
Yes	39 (57.4%)	79 (23.4%)	31.705	<0.001
No	29 (42.6%)	259 (76.6%)		
Pathological type				
Adenocarcinoma	64 (94.2%)	330 (97.6%)	3.634	0.162
Squamous cell carcinomas	2 (2.9%)	6 (1.8%)		
Others	2 (2.9%)	2 (0.6%)		
Stage				
IIIb	4 (5.8%)	15 (4.4%)	0.265	0.607
IV	64 (94.2%)	323 (95.6%)		

EGFR: Epidermal growth factor receptor.

2.2 EGFR 非经典突变分布比例

68 例 EGFR 非经典突变患者各靶点的分布比例,其中 G719X 及其复合突变及 L861Q 突变最多见,各为 13 例 (19.1%),其次为 20 外显子插入 (10 例,14.7%),L858R 复合型突变占比位于第 4 位 (8 例,11.8%),T790m 复合型突变仅 7 例 (10.3%),G719A 为 5 例 (7.4%),19Del 联合 L858R 突变 4 例 (5.9%),S768I 突变占比较少 (3 例,4.4%),其他突变还有 p. A289T、p. G719C、p. V765M、p. A864V、p. R671P 各 1 例 (图 1)。

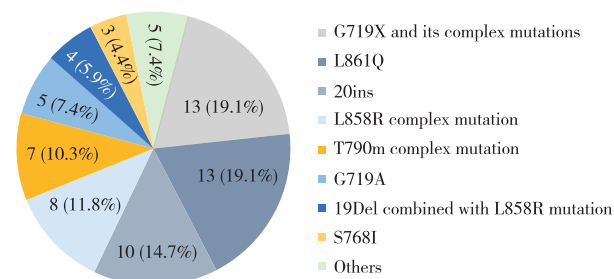


图 1 EGFR 非经典突变分布比例

Figure 1. Distribution Ratio of Non-Classical EGFR Mutations

典突变中非吸烟患者发生率为吸烟患者的 3.27 倍 (76.6% vs 23.4%),而非经典突变中吸烟患者占比高于非吸烟患者 (57.4% vs 42.6%), $P = 0.001$ 。非经典突变和经典突变的病理类型、临床分期差异无统计学意义 (表 1)。

2.3 疗效分析

68 例非经典 EGFR 突变患者中 57 例接受规范治疗且资料完整纳入疗效分析,其中 48 例患者接受 EGFR-TKI 治疗,9 例患者接受化疗 (图 2)。疗效结果提示:接受一代 EGFR-TKI 治疗患者的中位 PFS 优于化疗 (11.67 月 vs 5.01 月, $P = 0.021$) (图 3)。因接受二代及三代 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 非经典突变患者样本量小,且大部分患者用药时间较短,数据缺乏说明力,故未比较中位 PFS。对比 EGFR 非经典复合突变与单一突变,无论 EGFR-TKI 治疗还是化疗,复合突变的中位 PFS 优于单一突变 (8.35 月 vs 4.00 月, $P = 0.027$) (图 4)。进一步分析 EGFR-TKI 治疗与化疗各靶点 PFS 均值情况,EGFR-TKI 治疗中 PFS 均值最长的靶点为 p. A864V (27.00 月)、其次为 19Del 联合 L858R 突变 (21.51 月),而 20ins、S768I、V765M 的 PFS 均值均在 3.00 个月以下,化疗 PFS 均值最长的靶点为 19Del 联合 L858R 突变,可达 10.00 个月 (图 5)。但由于部分非经典突变例数仅 1 例,故还需临床大样本数据进一步验证。比较 EGFR-TKI 与化疗的 ORR 与 DCR, ORR

方面一代、二代、三代 EGFR-TKI 均较化疗表现更好,DCR 方面除三代 EGFR-TKI 略低于化疗外,一代

与二代 EGFR-TKI 的 DCR 均高于化疗。尤其二代 EGFR-TKI 的 DCR 达到 88.8% (表 2)。

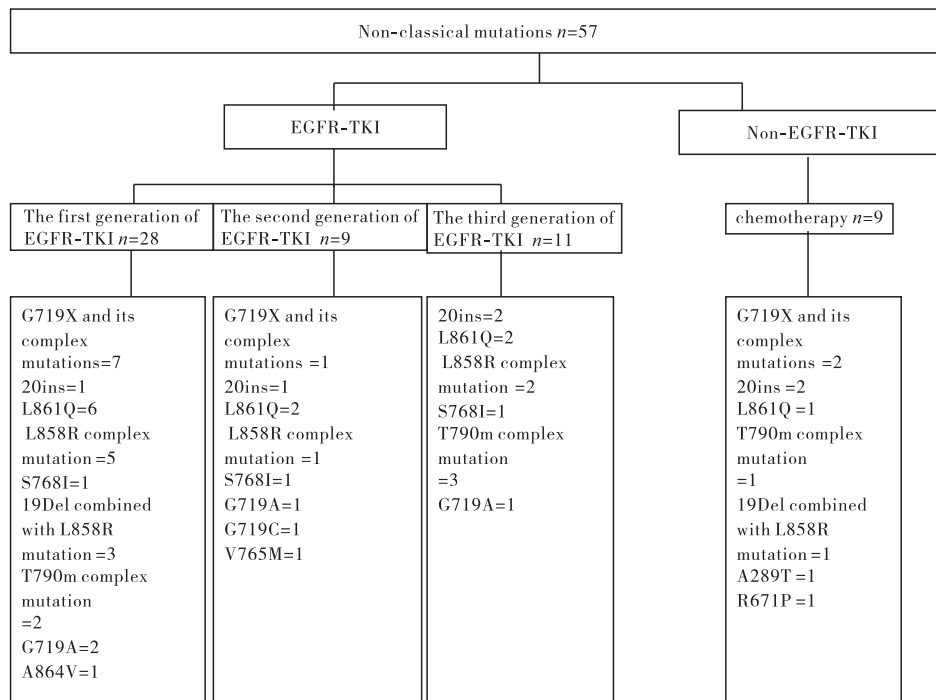


图 2 EGFR 非经典突变治疗情况

Figure 2. Treatment of Non-Classical Mutations of EGFR

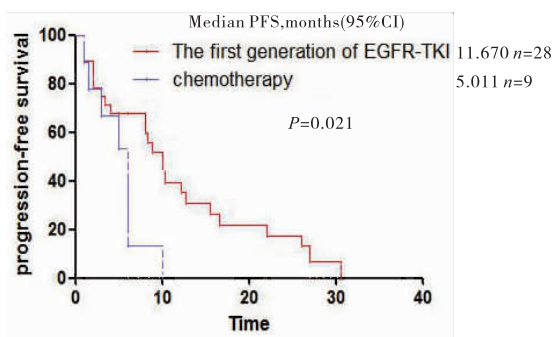


图 3 一代 EGFR-TKI 治疗与化疗 PFS 比较

Figure 3. PFS after First Generation EGFR-TKI Therapy and Chemotherapy

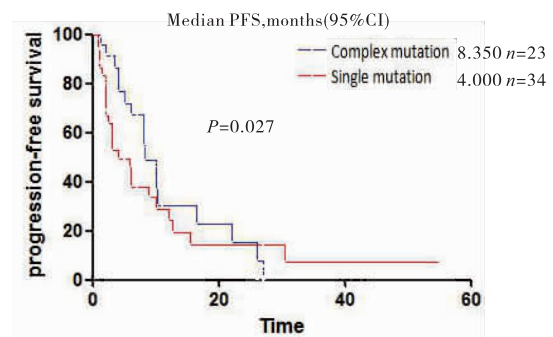


图 4 复合突变与单一突变 PFS 比较

Figure 4. PFS of Patients with EGFR Complex Mutation and Single Mutation

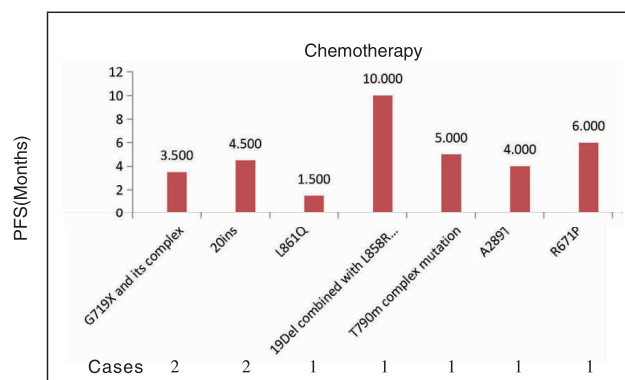
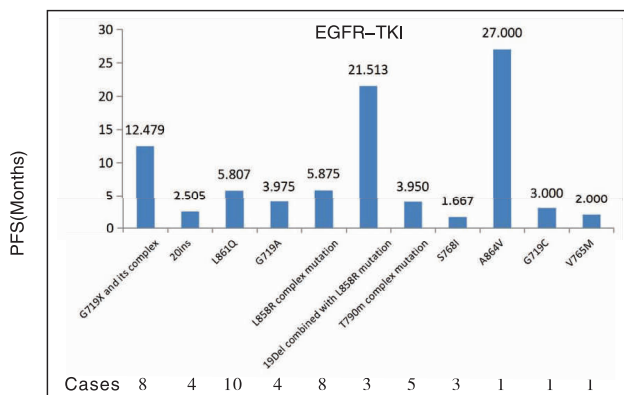


图 5 靶向治疗不同靶点 PFS 均值及化疗不同靶点 PFS 均值

Figure 5. Means of PFS at Different Targets in EGFR-TKI Therapy or Chemotherapy

不同靶点疗效方面,因 S768I 突变仅 3 例、p. A289T、p. G719C、p. V765M、p. A864V、p. R671P 仅各 1 例,故这 8 例非经典突变患者未纳入不同靶点疗效分析。本文分析 49 例不同靶点疗效数据,19Del 联合 L858R ORR 最高,高达 100%,其次为 G719X 及其复合突变、L858R 复合型及 G719A 突变均为 50%,最差的 T790m 复合型突变和 20ins 的 ORR 均仅有 16.7%。L858R 复合型突变、19Del 联合 L858R 患者的 DCR 达 100%,其次是 G719A 为 75.0%,较差的有 T790m 复合型突变和 20ins 的 DCR 均为 33.3% (表 3)。

2.4 安全性

EGFR-TKI 的腹泻、恶心、呕吐、药物性肝损害

表 2 非经典突变患者不同治疗方式疗效评估

Table 2. Therapeutic Evaluation of Different Treatments for Patients with Non-Classical Mutations

Treatment	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
First-generation TKI	28	0	16	3	9	57.1%	67.90%
Second-generation TKI	9	0	3	5	1	33.3%	88.80%
Third-generation TKI	11	0	3	4	4	27.3%	63.63%
Chemotherapy	9	0	2	4	3	22.2%	66.60%

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate; TKI: Tyrosine kinase inhibitor.

表 3 非经典突变不同靶点疗效分析

Table 3. Therapeutic analysis of Different Targets for Non-Classical Mutation

Non-classical mutation site of EGFR	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
G719X and its complex	10	0	5	2	3	50.0%	70.0%
20ins	6	0	1	1	4	16.7%	33.3%
L861Q	11	0	3	4	4	27.3%	63.6%
G719A	4	0	2	1	1	50.0%	75.0%
L858R complex mutation	8	0	4	4	0	50.0%	100.0%
19Del combined with L858R mutation	4	0	4	0	0	100.0%	100.0%
T790m complex mutation	6	0	1	1	4	16.7%	33.3%

EGFR: Epidermal growth factor receptor; CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate.

表 4 EGFR-TKI 治疗与化疗相关副作用比较

Table 4. Adverse Effects of EGFR-TKI and Chemotherapy

n, %	EGFR-TKI		Chemotherapy		P
	EGFR-TKI (n = 48)		Chemotherapy (n = 9)		
	Grade I - V	Grade III - V	Grade I - V	Grade III - V	
Diarrhea	9 (18.8)	0	4 (44.4)	0	0.092
Nausea /vomiting	6 (12.5)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	0.021
DILI	4 (8.3)	1 (2.1)	2 (22.2)	0	0.213
Adverse skin reactions	15 (31.3)	2 (4.2)	1 (11.1)	0	0.217
Oral mucositis	3 (6.3)	0	0	0	0.441
Neutropenia	4 (8.3)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	0.036

EGFR-TKI: Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; DILI: Drug-induced liver injury.

(drug-induced liver injury, DILI) 及中性粒细胞减少发生率更低,尤其在恶心、呕吐和中性粒细胞减少上安全性优于化疗,差异有统计学意义。口腔粘膜炎和皮肤不良反应发生率高于化疗。皮肤不良反应主要表现为皮疹和甲沟炎。EGFR-TKI 发生 1 例 III ~ V 级 DILI, 2 例 III ~ V 级皮肤不良反应。化疗发生 III ~ V 级恶心呕吐、粒细胞减少不良反应各 1 例 (表 4), 经对症治疗后不良反应均得到缓解。阿法替尼治疗患者中有 1 例因 2 级腹泻症状暂停用药 3 天, 症状缓解后恢复原剂量继续服药。尽管 EGFR-TKI 的血液系统不良反应有 4 例, 但均为 1 级, 不影响患者继续用药。

3 讨论

传统观念认为 EGFR 19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 点突变以外的 EGFR 突变阳性患者 LSCLC 发生率低,故称之为 EGFR 非经典突变。但 LUX-Lung 2/3/6 研究^[7]发现接受阿法替尼治疗的 600 例患者中,有 75 例(12.0%)患者为 EGFR 非经典突变。广东省人民医院及中国台湾 Shen 等^[8-9]的研究也发现 EGFR 非经典突变发生率为 12.0% 和 15.5%。Lgnatius 等^[10]通过全基因组测序(CGP)发现 5 240 例 EGFR NSCLC 患者中非经典突变率达 23.0%。因此,研究者发现随着检测技术的升级,EGFR 非经典突变人群并不少见。通过进一步的分析发现,吸烟的男性患者是 EGFR 非典型突变的高发人群^[8],这与本研究的结果一致。

化疗目前对于 EGFR 非经典突变患者的治疗处于瓶颈状态,中位 PFS 仅 5 个月左右,EGFR-TKI 问世改变了这一格局。EGFR-TKI 是当前治疗 EGFR 阳性 NSCLC 患者的最优选择。Xu 等^[11]发现使用一代 EGFR-TKI 药物可较化疗明显改善 EGFR 非典型突变患者总生存时间。在 Tu 的研究中^[8],除 20 外显子插入和 T790M 复合突变外一代 EGFR-TKI 的疗效明显优于化疗,中位 PFS 时间延长了 6.1 个月(11.6 个月 vs 5.5 个月)。另一项纳入 814 例 EGFR 和/或 ALK 阳性肺腺癌患者的研究提示,一代 EGFR-TKI 对 EGFR 复合非经典突变的 PFS 及 OS 优于单一非经典突变患者^[12]。进一步研究发现,L858R 复合突变的患者的 ORR、PFS 及 OS 更好(75%、15.2 个月及 27.2 个月),其次是 G719X 阳性患者,其 PFS 为 11.6 个月^[8]。综上结果提示一代 EGFR-TKI 对治疗 EGFR 非典型突变患者取得一定疗效。本中心研究也验证了这一结果,一代 EGFR-TKI 中位 PFS 优于化疗(11.67 个月 vs 5.01 个月)。但对于非经典突变,不同突变靶点,疗效也不一样,例如 19Del 联合 L858R 与 20ins、T790M 相比无论 ORR、DCR、PFS 都有更好的表现。对于疗效欠佳的靶点,近年除了使用一代 EGFR-TKI 对患者的治疗做出探索,对二、三代 EGFR-TKI 也做了很多尝试。体外研究显示,阿法替尼对 Del18、E709K、G719A、Del19 所需浓度最低,疗效最强^[13]。有临床研究指出,阿法替尼治疗 67 例非经典突变患者中,61 例患者的病灶出现不同程度的缩小^[7]。一项西班牙多中心研究回顾了 2012 年至 2017 年 23 家研究机构的阿法替尼疗效数据,发现复合突变的 OS

达 28.8 个月,单一突变的 OS 也达 19.9 个月^[14]。阿法替尼对于复合突变的疾病控制率达 85%,对单一突变的疾病控制率也达 75%。关于奥希替尼的研究发现,对多种类型 20 外显子插入突变患者,奥希替尼表现出较好的效果^[15],而一、二代 EGFR-TKI 则具有一定的抗性^[16-18]。有研究指出奥希替尼对原发 T790M 或 20 外显子插入的敏感突变疗效优于一代^[19]。一项基础实验通过比较厄洛替尼、阿法替尼和奥希替尼对体外表达突变型 EGFR 的人肺癌细胞株 Ba/F3 细胞的作用,发现对第一代 EGFR-TKI 耐药的 20 外显子插入突变 Y764_V765insHH、A767V769dupASV、D770_N771insNPG,奥希替尼和阿法替尼表现出较好的效果^[20]。但本研究中接受二代及三代 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 非经典突变患者样本量小,且大部分患者用药时间较短,数据缺乏说明力,还需进一步扩大样本长时间观察其疗效。安全性方面,EGFR-TKI 总体较化疗副反应更低,特别在消化系统及血液系统毒性方面优势明显。有研究提示^[21]EGFR-TKI 导致腹泻的原因可能与氯离子的过度分泌相关,但确切机制还未明确。EGFR-TKI 极大地提高了 EGFR 非经典突变患者依从性、疗效及生活质量。

随着学界对 EGFR 非经典突变的关注,检测技术的不断升级,EGFR 非经典突变患者不再是少数人群。检测技术的多样化、简易化为动态检测患者基因状态提供了可行性^[22]。EGFR-TKI 仍是目前该类患者最主要的治疗手段,治疗精准、疗效确定,且安全可靠。目前有国内外研究指出二代及三代 EGFR-TKI 疗效优于一代 EGFR-TKI。但尚缺乏二代与三代 EGFR-TKI 的临床对比研究。因此,二代对比三代 EGFR-TKI 的大样本量、前瞻性的临床研究结果值得我们期待。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论

文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Meganem H, Socianu RM, Bouchaab H, et al. The new management options for lung cancer in the immunotherapy era [J]. *Rev Med Suisse*, 2019, 15(651): 1032-1037.
- [2] Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review [J]. *Lung Cancer*, 2017, 112: 156-164.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 511(7511): 543-550.
- [4] Janne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 2): 4416s-4420s.
- [5] Zhang C, Leigh NB, Wu YL, et al. Emerging therapies for non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 45.
- [6] Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(12): 1817-1824.
- [7] Yang JC, 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.
- [8] 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.
- [9] Shen YC, Tseng GC, Tu CY, et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations [J]. *Lung Cancer*, 2017, 110: 56-62.
- [10] Lignatius SH, Siraj MA, Jeffrey B, et al. Characterization of 1,233 NSCLCs with non-del19/L858R EGFR mutations (EGFRm) using comprehensive genomic profiling (CGP) [C]. Chicago, American Society of Clinical Oncology, 2018, Annual Meeting No: 9040.
- [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] Lohinai Z, Hoda MA, Fabian K, et al. Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 738-746.
- [13] Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5305-5313.
- [14] Moran B, Aguado C, Do'mine M, et al. 159P Clinical activity of afatinib in a cohort of patients with lung adenocarcinoma harbouring uncommon EGFR mutations: A Spanish retrospective multi-centre study [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): S95-S96.
- [15] Hirano T, Yasuda H, Tani 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.
- [16] 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.
- [17] Yuza Y, Glatt KA, Jiang J, et al. Allele-dependent variation in the relative cellular potency of distinct EGFR inhibitors [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(5): 661-667.
- [18] Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(11): e313.
- [19] Zhang B, Xu J, Zhang X, et al. Coexistence of sensitive and resistant epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in pre-treatment non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: First or third generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs)? [J]. *Lung Cancer*, 2018, 117: 27-31.
- [20] Hirano T, Yasuda H, Tani 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.
- [21] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- [22] 赵云飞, 李晓琴, 刘春玲. 非小细胞肺癌 EGFR-TK 非经典突变临床研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(6): 542-546.