

EGFR 20外显子插入突变非小细胞肺癌的分子亚型和预后比较研究

盛舒^{1,3}, 翟今朝², 卯云焯¹, 葛祥伟¹, 贾杨洋¹, 秦博宇², 吕东来³, 汪进良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肿瘤内科, 北京 100071; ³解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤科, 安徽合肥 230031

摘要:背景 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因第20号外显子插入(exon 20 insertion, ex20ins)突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的非经典EGFR基因突变, 长期以来缺乏有效的治疗方案。**目的** 探讨中国人群中EGFR ex20ins突变NSCLC患者的临床特征以及不同治疗方案的疗效与生存影响, 以优化临床治疗策略。**方法** 回顾性分析2015年1月1日—2024年11月1日解放军总医院第一医学中心和第五医学中心收治的晚期EGFR ex20ins突变NSCLC患者的临床数据。患者接受了一线及以上的化疗、靶向治疗或免疫治疗, 疗效评估依据RECIST 1.1标准。采用Kaplan-Meier法计算中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 并通过Cox回归模型评估预后的HR和95% CI。**结果** 共纳入62例晚期EGFR ex20ins突变NSCLC患者, 患者中位年龄为60岁, 61.7%(38例)为女性, 发现21种不同分子亚型, 其中以EGFR exon 20 p.A767-V769dup最为常见(12/39, 30.8%)。患者接受一线治疗的PFS为9.4(95% CI: 7.4~11.5)个月, 靶向治疗(中位PFS 10.5个月)疗效优于化疗(中位PFS 8.7个月)和免疫治疗(中位PFS 5.8个月), 但差异无统计学意义($P_{\log\text{-rank}}=0.792$)。整体中位OS为28.7(95% CI: 19.5~37.9)个月, 接受靶向治疗的患者OS更长(中位OS: 31.7个月 vs 19.3个月; $HR=0.79$, 95% CI: 0.26~2.45, $P=0.684$), 但差异无统计学意义($P_{\log\text{-rank}}=0.683$), 近环插入突变患者预后优于远环插入突变患者(中位OS: 45.7个月 vs 24.9个月; $HR=0.19$, 95% CI: 0.06~0.59, $P=0.004$; $P_{\log\text{-rank}}=0.001$), 与接受靶向治疗的远环突变患者相比, 接受靶向治疗的近环突变患者中位OS更长(51.3个月 vs 6.4个月; $HR=0.10$, 95% CI: 0.03~0.35, $P<0.001$; $P_{\log\text{-rank}}<0.001$)。**结论** 靶向治疗对EGFR ex20ins突变NSCLC患者的疗效优于化疗和免疫治疗, 尤其对于近环插入突变患者具有OS获益。插入位点是影响疗效和总生存的重要因素。

关键词:非小细胞肺癌; EGFR 20外显子插入突变; 靶向治疗; 免疫治疗; 真实世界研究

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)06-0531-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25021401

引用本文: 盛舒, 翟今朝, 卯云焯, 等. EGFR 20外显子插入突变非小细胞肺癌的分子亚型和预后比较研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (6): 531-538.

Clinical characteristics and treatment strategies in non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutations: A retrospective study

SHENG Shu^{1,3}, ZHAI Jinzhao², MAO Yunye¹, GE Xiangwei¹, JIA Yangyang¹, QIN Boyu², LYU Donglai³, WANG Jinliang²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China; ³Department of Oncology, the 901th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Security Force, Hefei 230031, Anhui Province, China

Corresponding author: WANG Jinliang. Email: wangjinliang301@126.com

Abstract: Background Epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins) mutations represent the most common non-classical EGFR mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC), yet effective treatment options have long been lacking. **Objective** To investigate the clinical characteristics and evaluate the efficacy and survival outcomes of different therapies in Chinese patients with advanced EGFR ex20ins-mutant NSCLC to optimize clinical strategies. **Methods** Clinical data about patients with advanced EGFR ex20ins-mutant NSCLC treated at the First and the Fifth Medical Centers of PLA General Hospital from January 1, 2015 to November 1, 2024 were retrospectively analyzed. Next-generation sequencing (NGS) and polymerase chain reaction (PCR) were used to identify insertion subtypes and confirm mutation status. Patients received first-line or subsequent chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy. Treatment response was assessed using RECIST version 1.1. Kaplan-Meier analysis was employed to calculate median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and Cox regression models were used to evaluate prognostic factors. **Results** Totally 62 patients with advanced EGFR ex20ins mutant NSCLC were included. The median age of the patients was 60 years, with 38 (61.7%) females. Twenty-one distinct molecular subtypes were identified,

收稿日期: 2025-02-14

基金项目: 国家科技重大专项(2024ZD0520201)

第一作者: 盛舒, 在读硕士, 医师. Email: 759978226@qq.com

通信作者: 汪进良, 博士, 主任医师, 博士生导师. Email: wangjinliang301@126.com

among which EGFR exon 20 p. A767-V769dup was the most prevalent (12/39, 30.8%). Patients receiving first-line treatment achieved a median PFS of 9.4 months (95% CI: 7.4 - 11.5 months). Targeted therapy demonstrated superior efficacy (median PFS: 10.5 months) compared to chemotherapy (median PFS: 8.7 months) and immunotherapy (median PFS: 5.8 months), though the differences were not statistically significant ($P_{\log\text{-rank}}=0.792$). The OS was 28.7 months (95% CI: 19.5 - 37.9 months). Patients receiving targeted therapy exhibited longer OS (median OS: 31.7 months vs 19.3 months); $HR=0.79$, 95% CI: 0.26 - 2.45, $P=0.684$, but the difference was not statistically significant ($P_{\log\text{-rank}}=0.683$). Notably, patients with near-loop insertion mutations had significantly better prognosis than those with far-loop insertion mutations (median OS: 45.7 months vs 24.9 months; $HR=0.19$, 95% CI: 0.06 - 0.59, $P=0.004$) ($P_{\log\text{-rank}}=0.001$). Among patients receiving targeted therapy, those with near-loop insertion mutations exhibited significantly longer OS compared to those with far-loop insertion mutations (51.3 months vs 6.4 months; $HR=0.10$, 95% CI: 0.03 - 0.35, $P<0.001$) ($P_{\log\text{-rank}}<0.001$). **Conclusion** Targeted therapy demonstrates superior efficacy over chemotherapy and immunotherapy in NSCLC patients with EGFR ex20ins mutations, particularly benefiting those with near-loop insertions by improving OS. Insertion sites serve as a critical determinant of treatment response and OS, and should be a key consideration in clinical decision-making.

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR exon 20 insertion mutation; targeted therapy; immunotherapy; real-world study

Cited as: Sheng SH, Zhai JZH, Mao YY, et al. Clinical characteristics and treatment strategies in non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutations: A retrospective study [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46 (6): 531-538.

肺癌是目前世界发病率和死亡率最高的癌种,其中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为主^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因是亚洲地区最常见的NSCLC突变基因,其中EGFR第20号外显子插入(exon 20 insertion, ex20ins)突变是最常见的非经典EGFR基因突变^[2-3]。根据其插入位点,一般可分为前端插入、近环插入和远环插入等突变亚型^[4]。既往研究表明,由于其插入位置影响了EGFR受体酪氨酸激酶结构域的药物结合口袋,导致靶向药物难以与药物结合口袋相结合,以远环插入突变的患者小分子靶向药物的疗效最差^[5]。因此EGFR ex20ins突变NSCLC患者相比经典EGFR突变NSCLC患者,靶向治疗的疗效不佳。

EGFR ex20ins突变NSCLC患者的整体生存较差^[6]。长期以来对于EGFR ex20ins突变NSCLC患者的治疗缺乏级别较高的循证医学证据,国内外主要指南如NCCN指南等推荐的治疗方案均以化疗为主^[7]。免疫治疗^[8]、靶向治疗^[9-10]均被认为疗效较差。目前有多款靶向药物进行了针对EGFR ex20ins突变NSCLC患者的临床试验,其中PALLION研究表明Amivantamab联合化疗方案的客观缓解率(objective response rate, ORR)为73%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为11.4个月^[11]。WU-KONG6研究显示既往接受过治疗的EGFR ex20ins突变NSCLC患者接受舒沃替尼单药治疗的ORR为61%,获得了较好的结果^[12]。但部分药物如Mobocertinib^[13-14]、Poziotinib^[15]的研究以失败告终。同时由于新型靶向药物的价格普遍较为昂贵,药物的可及性相对较低。因此,

EGFR ex20ins突变NSCLC患者面临着缺乏有效药物、生存状况较差的现状。本研究对中国EGFR ex20ins突变NSCLC患者接受不同方案治疗的真实世界疗效进行回顾性分析,并进一步分析哪些因素会影响患者的疗效,以期探究此类患者的最佳诊疗策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集自2015年1月1日—2024年11月1日就诊于解放军总医院第一医学中心和第五医学中心的患者信息。纳入标准:(1)经病理学明确诊断为NSCLC;(2)分期为晚期、无法手术局晚期或术后复发;(3)分子病理学检测明确携带EGFR ex20ins突变;(4)至少接受过一线治疗。排除标准:(1)同时患有其他肿瘤;(2)基线资料不完整、关键数据缺失;(3)基线时无可评估病灶;(4)一般状况较差、生存期<3个月。研究严格遵循《赫尔辛基宣言》及其随后所有修正案中关于涉及人类受试者的医学研究伦理准则。所有患者均已签署知情同意书,经解放军总医院第五医学中心伦理委员会批准(编号:KY-2025-1-12-1)。

1.2 EGFR突变检测

标本包括来自患者肺部原发病灶、肿瘤转移病灶等组织标本以及外周血或胸腔积液等液体标本。EGFR突变检测由解放军总医院第一医学中心或第五医学中心病理科进行,部分标本经商业检测平台完成。不同检测机构使用了不同的测序技术,其中第一医学中心和多数商业检测平台使用第二代测序(next generation sequencing, NGS)技

术, 该技术可明确所有插入突变亚型。第五医学中心和部分商业检测平台使用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术, 仅能明确患者是否携带 EGFR ex20ins 突变, 无法明确所有的突变亚型。因此部分患者未能获得具体插入亚型的结果。

解放军总医院第一医学中心病理科 NGS 检测的质控标准要求样品肿瘤细胞含量 $\geq 20\%$ 、DNA 总量 ≥ 150 ng, 文库片段化 DNA 总量 ≥ 60 ng、预文库总量 ≥ 500 ng, 数据 Q30 $\geq 75\%$ 、覆盖度 $\geq 95\%$, 组织均一性热点区域 $\geq 90\%$ 、非热点区域 $\geq 80\%$, 组织平均有效深度热点区域 $\geq 800\times$ 、非热点区域 $\geq 400\times$ 。第五医学中心的 PCR 检测仅要求样本中肿瘤细胞数 ≥ 200 。

1.3 治疗方案

62 例 NSCLC 患者接受了一线及以上线数的治疗, 包括化疗、靶向治疗或免疫治疗。化疗药物主要包括培美曲塞、白蛋白结合紫杉醇等联合或不联合铂类(包括顺铂、卡铂、洛铂及奈达铂)。靶向治疗药物主要包括第一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 吉非替尼、埃克替尼; 第二代 EGFR-TKI 阿法替尼和第三代 EGFR-TKI 奥希替尼、伏美替尼、新型 EGFR 靶向药物 Mobocertinib、Pozotinib、舒沃替尼以及 EGFR/MET 双抗 Amivantamab、JMT101、MCLA-129 等。免疫治疗主要包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗及信迪利单抗等, 抗血管生成药物包括贝伐珠单抗、安罗替尼等。另有 1 例患者接受了抗 Trop-2 ADC 类药物 Datopotamab deruxtecan 的治疗。所有治疗方案由医师根据患者的病情和身体状况确定。

1.4 疗效评价

通过胸部和腹部的 CT 图像、颅脑 MRI 或骨扫描明确具有可测量的靶病灶, 并依据实体肿瘤反应评估标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版标准进行病灶评估。对接受化疗、免疫治疗及 EGFR/MET 双靶点单克隆抗体治疗的患者, 每两个治疗周期进行 1 次影像学检查评估疗效。接受小分子靶向治疗的患者, 在第 1 个月治疗完成后即评估疗效, 后调整为每两个月 1 次疗效评估。评估包括是否完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、病情稳定 (stable disease, SD) 或病情进展

(progressive disease, PD)。ORR 定义为出现 PR 和 CR 的患者比例。疾病控制率 (disease control rate, DCR) 定义为出现 PR、CR 和 SD 的患者比例。治疗开始的第 1 天至疾病进展计为 PFS, 一线治疗开始的第 1 天到患者死亡计为总生存期 (overall survival, OS)。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计分析。患者的基线特征采用描述性统计法表示。分类变量以百分比表示。采用 Kaplan-Meier 法计算 PFS 和 OS 并绘制生存曲线, 并采用 Cox 回归分析变量对 PFS 和 OS 的影响。生存资料的比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

共纳入 171 例晚期 NSCLC 患者数据, 经过分析后排除了 109 例由于数据不全而无法分析的患者, 最终纳入 62 例符合标准的 EGFR ex20ins 患者 (图 1)。62 例被纳入的患者, 截至 2024 年 12 月 1 日仍有 33 例存活。患者诊断时的中位年龄为 60 岁, 大多数为肺腺癌、女性、不吸烟者。主要为原发 IV 期患者, 最常见的远处转移是骨转移, 具体基线特征见表 1。

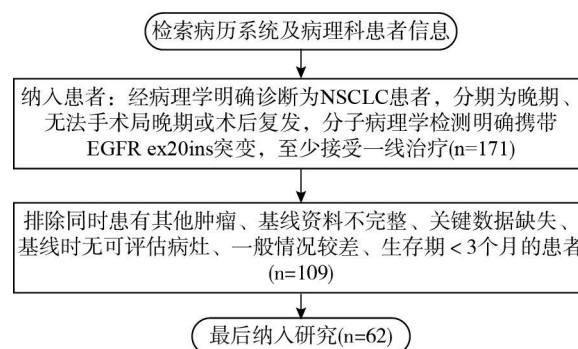


图 1 入组流程图

Fig. 1 Enrollment flowchart

2.2 病理及基因突变特征

62 例患者中, 60 例为肺腺癌, 肺腺鳞癌和鳞状细胞癌各 1 例。39 例通过 NGS 检测明确了插入突变亚型。共记录了 21 种不同插入变异亚型, 主要为近环插入和远环插入 (图 2), 最常见的插入突变亚型为 EGFR exon 20 p.A767_V769dup (12 例, 30.8%)。其余 23 例由于采用的是 PCR 检测技术, 未能明确氨基酸序列变化。

表1 EGFR ex20ins突变NSCLC患者的基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of EGFR ex20ins mutant NSCLC patients

指标	结果	指标	结果
年龄/[岁, <i>M(IQR)</i>]	60(31~80)	肿瘤分期/(例, %)	
性别/(例, %)		IIIB	2(3.2)
男	24(38.3)	IIIC	3(4.8)
女	38(61.7)	IV	57(91.9)
吸烟史/(例, %)		测序技术/(例, %)	
有	8(12.9)	PCR	23(37.1)
无	54(87.1)	二代测序	39(62.9)
病理学/(例, %)		不同插入亚型/(例, %)	
腺癌	60(96.8)	p.A767_V769dup	12(19.4)
鳞状细胞癌	1(1.6)	p.H773_V774dup	4(6.5)
腺鳞癌	1(1.6)	p.S768_D770dup	4(6.5)
原发/复发/(例, %)		其他	19(20.6)
原发	53(85.5)	未明确	23(37.1)
复发	9(15.5)	ECOG/(例, %)	
远处转移/(例, %)		0	52(83.9)
脑	14(22.6)	1	8(12.9)
骨	25(40.3)	2	2(3.2)
肺	17(27.4)	共存突变/例	
肝	7(11.3)	TP53	13
肾上腺	3(4.8)	EGFR扩增	4
胸膜	10(16.1)	MET扩增	1
胸腔积液	15(24.2)	PIK3CA	1
远处淋巴结	3(4.8)	EGFR L858R	1

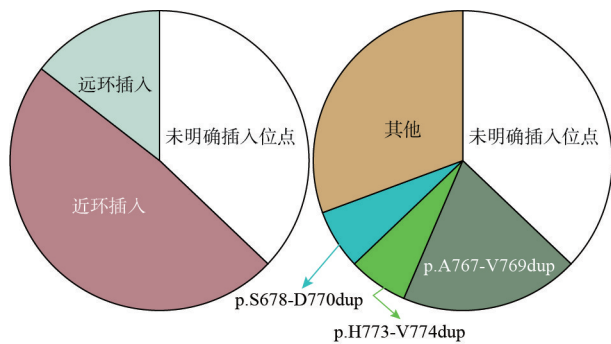


图2 EGFR ex20ins突变检测结果

Fig. 2 EGFR ex20ins mutation test results

2.3 一线治疗PFS比较

共53例患者得到了一线PFS数据，一线中位PFS为9.4(95% CI: 7.4~11.5)个月。

对比3种不同治疗方案(图3A)，其中26例接受了化疗，包括单纯化疗及化疗联合抗血管生成药物的方案。一线化疗的中位PFS为8.7个月，ORR为65.4%，DCR为96.2%。21例接受了一线靶向治疗，包括一代、二代和三代EGFR-TKIs，以及EGFR+MET双抗，中位PFS为10.5个月，ORR

为57.7%，DCR为92.3%。10例接受了免疫治疗，包括单纯免疫治疗、免疫联合化疗及免疫联合化疗联合抗血管生成治疗，中位PFS为5.8个月，ORR为40%，DCR为90%。3种一线治疗方案中靶向治疗的患者中位PFS最长，免疫治疗的患者中位PFS最短，但3种治疗方案PFS差异无统计学意义($P_{\log\text{-rank}}=0.792$)。

对比免疫治疗亚组(图3B)，1例接受了免疫单药治疗，PFS为1.3个月；3例接受了免疫联合化疗联合抗血管生成治疗的四药联合方案，中位PFS为14.7个月；6例接受了化疗联合免疫治疗，中位PFS为5.6个月。发现四药联合方案PFS最长，但差异无统计学意义(仅比较后二； $P_{\log\text{-rank}}=0.277$)。

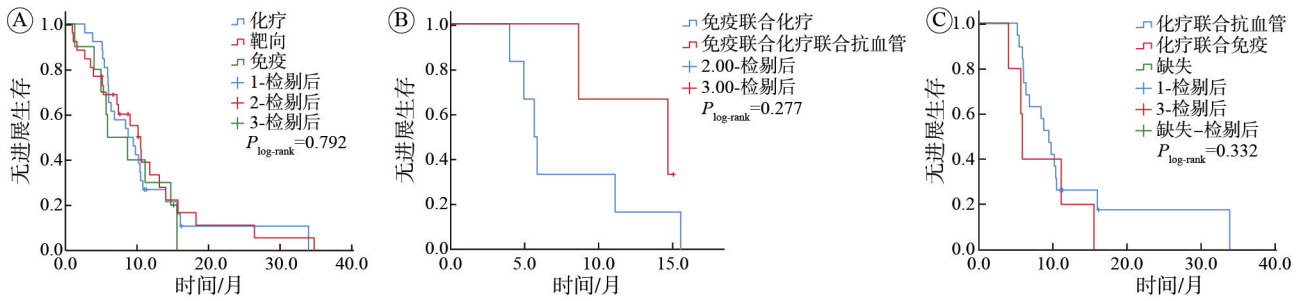
对比一线化疗联合抗血管治疗与一线化疗联合免疫治疗(图3C)，一线化疗联合抗血管方案的中位PFS为9.4个月，优于化疗联合免疫治疗方案的5.8个月($HR=0.60$, 95% CI: 0.21~1.70, $P=0.337$; $P_{\log\text{-rank}}=0.332$)，提示一线免疫联合化疗在EGFR ex20ins突变NSCLC患者中的疗效并不优于化疗联合抗血管生成治疗。

2.4 二线治疗PFS比较

共45例患者接受了二线治疗(图4)，二线中位PFS为4.5(95% CI: 2.0~7.0)个月。其中13例接受了单纯化疗或化疗联合抗血管生成药物的治疗，中位PFS为3.5个月，ORR为38.5%，DCR为76.9%。20例接受了靶向治疗，包括一代、二代和三代EGFR-TKIs，以及EGFR+MET双抗，中位PFS为5.0个月，ORR为45%，DCR为60%。10例患者接受了免疫治疗，方案包括免疫单药、免疫联合化疗、免疫联合抗血管及免疫联合化疗联合抗血管等方案，中位PFS为5.5个月，ORR为44.4%，DCR为88.8%。另有2例患者接受了单药安罗替尼治疗，平均PFS为3.2个月。各组PFS差异均无统计学意义($P_{\log\text{-rank}}=0.369$)。

2.5 患者的OS比较

共32例患者获得了总生存期数据，患者中位OS为28.7(95% CI: 19.5~37.9)个月。接受过靶向治疗的患者与未接受靶向治疗的患者，中位OS分别为31.7个月和19.3个月($HR=0.79$, 95% CI: 0.26~2.45, $P=0.684$; $P_{\log\text{-rank}}=0.683$)，接受靶向治疗的患者总生存期长于未接受靶向治疗的患者，差异无统计学意义($P>0.05$; 图5A)。接受过免疫治疗的患者与未接受免疫治疗的患者，中位OS分别为24.9个月和45.7个月($HR=1.43$, 95% CI:



A: 一线不同治疗方案的PFS; B: 一线免疫联合化疗对比免疫联合化疗联合抗血管生成治疗方案的PFS; C: 一线化疗联合抗血管生成治疗对比一线化疗联合免疫治疗的PFS。

图3 一线治疗结果

Fig. 3 First-line treatment outcomes

0.67 ~ 3.03, $P=0.352$; $P_{\log\text{-rank}}=0.350$), 接受过免疫治疗的患者总生存期未能优于未接受免疫治疗的患者(图5B)。

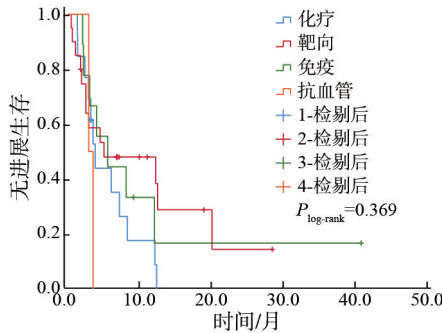
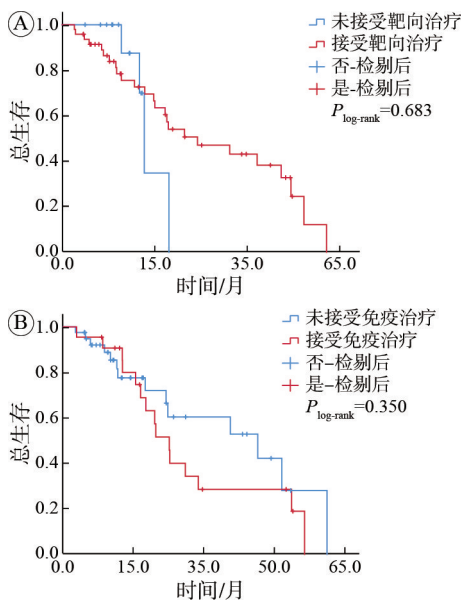


图4 二线不同治疗方案的PFS

Fig. 4 PFS of different second-line treatment regimens



A: 接受靶向治疗与未接受靶向治疗患者的OS; B: 接受免疫治疗与未接受免疫治疗患者的OS。

图5 不同患者的OS比较

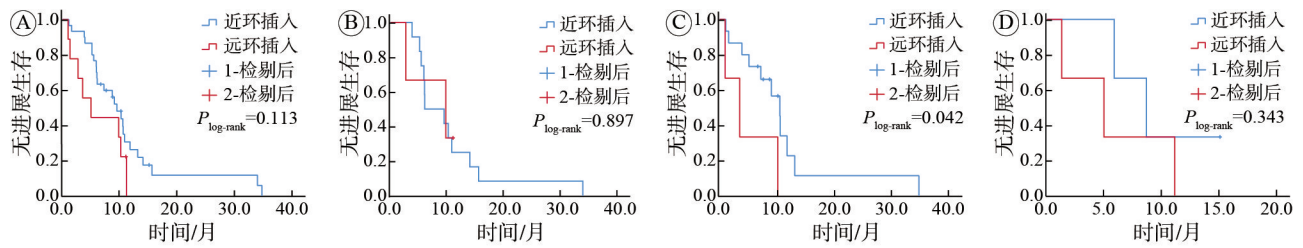
Fig. 5 Comparison of OS among different patients

2.6 插入位点对PFS与OS的影响

近环插入的患者与远环插入的患者接受一线治疗的中位PFS分别为9.4(95% CI: 7.1 ~ 11.7)个月和4.9(95% CI: 0.6 ~ 9.2)个月(图6A), 近环插入患者中位PFS优于远环插入患者($HR=0.52$, 95% CI: 0.23 ~ 1.19, $P=0.120$), 但差异无统计学意义($P_{\log\text{-rank}}=0.113$)。

比较一线接受不同治疗的患者, 接受一线化疗的近环突变与远环突变患者中位PFS分别为6.0个月和9.7个月($HR=1.10$, 95% CI: 0.24 ~ 5.16, $P=0.897$; $P_{\log\text{-rank}}=0.897$), 见图6B。接受一线靶向治疗的近环插入与远环插入患者中位PFS分别为10.5个月和3.5个月($HR=0.26$, 95% CI: 0.06 ~ 1.05, $P=0.059$; $P_{\log\text{-rank}}=0.042$), 见图6C。接受一线免疫治疗的近环突变与远环突变患者中位PFS分别为8.6个月和4.9个月($HR=0.42$, 95% CI: 0.07 ~ 2.63, $P=0.356$; $P_{\log\text{-rank}}=0.343$), 见图6D。提示近环突变相比远环突变患者, 一线接受靶向治疗和免疫治疗的中位PFS更长, 接受化疗的中位PFS更短, 但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

近环突变患者与远环突变患者的OS分别为45.7(95% CI: 31.0 ~ 60.4)个月和24.9(95% CI: 6.0 ~ 43.9)个月(图7A), 近环突变患者相比远环突变患者的总生存期更长($HR=0.19$, 95% CI: 0.06 ~ 0.59, $P=0.004$; $P_{\log\text{-rank}}=0.001$)。其中接受靶向治疗的近环突变患者与远环突变患者相比, 中位OS更长(51.3个月 vs 6.4个月; $HR=0.10$, 95% CI: 0.03 ~ 0.35, $P<0.001$; $P_{\log\text{-rank}}<0.001$), 见图7B。接受免疫治疗的患者, 因近环突变患者的中位OS未达到, 故比较了两组平均OS, 发现近环突变患者的平均OS为34.0个月, 长于远环插入患者的17.7个月($HR=0.47$, 95% CI: 0.10 ~ 2.15, $P=0.330$; $P_{\log\text{-rank}}=0.319$), 但差异无统计学意义($P>$



A: 近环插入突变患者与远环插入突变患者的一线PFS; B: 近环插入突变患者与远环插入突变患者接受化疗的一线PFS; C: 近环插入突变患者与远环插入突变患者接受靶向治疗的一线PFS; D: 近环插入突变患者与远环插入突变患者接受免疫治疗的一线PFS。

图6 不同插入亚型对患者一线疗效的影响

Fig. 6 Effect of distinct insertion subtypes on patient responses to first-line therapy

0.05), 见图7C。近环突变患者总体以及接受靶向治疗或免疫治疗的OS均长于远环突变患者。

2.7 免疫联合化疗联合抗血管四药方案的初步探索

本研究中有3例患者和2例患者分别在一线和二线接受了抗血管联合化疗联合免疫治疗的四药联合方案。截至本文发表前, 一线治疗的3例患者中有2例仍未达到一线进展, 中位OS已超过16个月。2例均为一线靶向治疗进展后接受四药方案, 截至本文发表前, 1例二线治疗进展, 2例的平均PFS和OS分别为21.4个月和33.0个月。

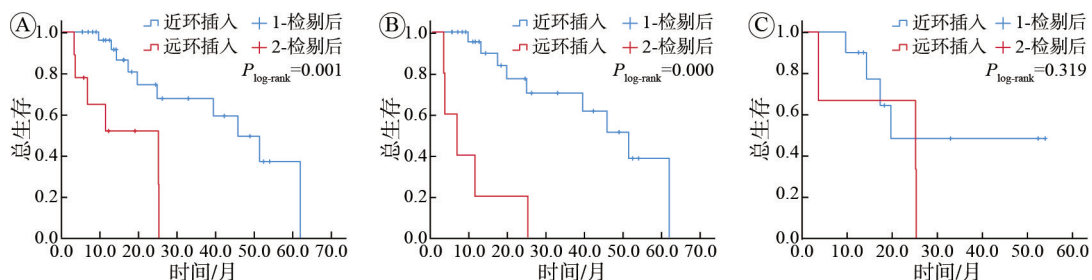
2.8 舒沃替尼与双倍剂量伏美替尼的疗效探索

本研究中有19例患者使用了舒沃替尼, 其中一线治疗9例, 二线治疗5例, 三线及以上5例。截至本文发表前, 患者接受舒沃替尼治疗的中位PFS为7.2个月, 其中初治患者的中位PFS约9.0个月, ORR为66.7%, DCR为88.9%, 经治患者中位PFS为5.9个月, ORR为80.0%, DCR为80.0%。5例使用了双倍剂量伏美替尼, 其中3例为一线用药, 2例为二线用药, 截至本文发表前, 患者中位PFS未达到, 平均PFS为8.6个月, 二线治疗平均PFS约5.5个月, 所有患者均达到PR, 提示患者对双倍剂量伏美替尼有反应。

3 讨论

本研究是一项基于解放军总医院两个医学中心收治患者进行的研究。纳入患者以中老年和女性人群为主, 病理学类型主要为腺癌, 最常见的基因突变亚型为近环插入突变的EGFR exon 20 p. A767-V769dup, 最常见的伴随突变为TP53突变。这与既往国内外的相关研究结果基本相似^[16-18]。

既往多项研究表明EGFR ex20ins突变NSCLC患者的整体疗效不佳。Shah等^[17]的研究表明, EGFR ex20ins突变NSCLC患者接受含铂化疗的ORR为39%, 中位PFS为7.1个月, 中位OS为3.2年。同时, EGFR ex20ins突变NSCLC患者对靶向治疗的敏感性较差。根据国内的真实世界研究结果, EGFR ex20ins突变NSCLC患者接受一线化疗的中位PFS为6.4(95% CI: 5.7~7.1)个月, 一线EGFR-TKI靶向治疗的中位PFS为2.9(95% CI: 1.5~4.3)个月; 二线化疗的中位PFS为4.0(95% CI: 3.2~4.8)个月, 二线EGFR-TKI靶向治疗为2.0(95% CI: 1.1~2.9)个月, 一、二线化疗的中位PFS均长于靶向治疗^[19]。本研究中患者的一、二线PFS整体较既往研究有所延长, 提示目前EGFR ex20ins突变NSCLC患者的整体疗效相比既往有所提高。患者靶向治疗的PFS与化疗及免疫治疗相比



A: 近环插入突变患者与远环插入突变患者的OS; B: 接受过靶向治疗的近环插入突变患者与远环插入突变患者的OS; C: 接受过免疫治疗的近环插入突变患者与远环插入突变患者的OS。

图7 不同插入亚型对患者OS的影响

Fig. 7 Effect of distinct insertion subtypes on OS of patients

均更长,且接受过靶向治疗的患者整体OS相对未接受靶向治疗的患者更长,虽无统计学差异,但仍有一定的提示意义。

一些回顾性研究的结果显示EGFR ex20ins突变NSCLC患者接受免疫治疗疗效不佳。杨广建等^[20]的研究表明,患者一线接受免疫治疗联合化疗相比抗血管生成治疗的DCR更低(80.0% vs 96.8%),中位PFS更短(6.53个月 vs 7.73个月,HR=0.83,95% CI: 0.44~1.56,P=0.30)。本研究中接受一线免疫治疗患者的中位PFS短于化疗及靶向治疗患者,一线免疫联合化疗的中位PFS亦短于化疗联合抗血管生成治疗方案,且接受过免疫治疗的患者整体生存预后相对更差,提示免疫治疗对EGFR ex20ins突变的疗效及预后均无明显改善。对不同免疫治疗方案间进行比较可发现,免疫单药疗效相对最差,而免疫联合抗血管联合化疗的四药联合方案疗效相对最好。根据IMpower150研究的结果,EGFR突变患者靶向耐药后能够从免疫联合抗血管联合化疗四药联合方案中获益,尤其是相对于化疗联合抗血管方案取得了较为明显的优势^[21]。德国一项回顾性研究纳入了9例EGFR ex20ins突变NSCLC患者,接受了与IMpower150相同的四药联合方案治疗后,患者的ORR和DCR均为88.9%,中位PFS为13.6(95% CI: 9.9~17.3)个月,中位OS达到30.7(95% CI: 30.4~31.0)个月,6例阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗维持治疗进展的患者中有4例再次接受ABCP治疗并再次缓解^[22]。本研究中部分患者一线治疗或一线靶向治疗失败后应用免疫联合抗血管联合化疗的四药联合方案,中位PFS均超过了本研究中一线及二线治疗的整体中位PFS,提示四药联合方案可能是一种有效的方案,但由于患者例数较少,后续需扩大样本进一步深入探究。

舒沃替尼是一种国产新型EGFR-TKI药物,对于初治EGFR ex20ins突变NSCLC患者,2023年公布的研究结果显示舒沃替尼的ORR达到了78.6%,患者中位PFS为12.4个月,经治患者亦有较好的结果^[12,23]。本研究中接受舒沃替尼初治及经治患者的中位PFS均长于所有患者整体的一线及二线中位PFS。伏美替尼是一款国产三代EGFR-TKI。根据韩宝惠等^[24]报道的FAVOUR研究结果,初治患者接受240 mg/d伏美替尼治疗的ORR为69.0%,DCR为96.6%,中位PFS为10.7个月。经治患者接受240 mg/d和160 mg/d伏美替尼治疗的ORR分别

为50.0%和40.9%,DCR分别为95.5%和90.9%,中位PFS分别为7.0个月和5.8个月。本研究中初治患者及经治患者应用双倍剂量伏美替尼的PFS与FAVOUR研究结果基本相近,以上结果提示真实世界中舒沃替尼与双倍剂量伏美替尼均可达到提高EGFR ex20ins突变NSCLC患者疗效的目的,此类患者在接受靶向治疗时可有多种靶向药物供选择,患者可根据自身情况选择合适的靶向药物。

既往研究已经表明EGFR ex20ins突变NSCLC患者的插入位点是影响靶向治疗疗效的重要因素^[25]。本研究对不同突变亚型的患者进行比较,可见近端插入型患者的一线PFS相比远环插入型患者更长,一线接受靶向治疗的近环插入突变患者中位PFS长于远环突变患者,虽然整体无统计学差异,但仍具有一定的参考意义,提示对于近环插入突变的患者,一线接受靶向治疗可能会获得更好的疗效。既往研究较少关注插入位点对于患者OS的影响,本研究表明近环插入的患者整体OS显著长于远环插入突变患者,尤其是在接受了靶向治疗的患者中近环插入突变患者获得了更长的OS。以上结果提示插入位点不但对患者的靶向治疗疗效有影响,还可能是影响患者生存及预后的因素之一。近环插入突变患者能获得更好的疗效和生存,对于明确诊断为近环插入突变的患者,选择合适的靶向药物能够获得更好的疗效。

本研究存在一些局限性:(1)入组的病例数较少,仅有62例患者;(2)回顾性研究,对于接受不同治疗方案的患者未能进行随机化分组,因此研究结果存在偏倚的风险;(3)患者主要来自解放军总医院两家医学中心,类似于单中心研究,患者来源相对单一;(4)由于是不同时期全国各地前来就诊的患者,且病理检测及基因检测的指标及检测手段不尽相同,部分资料如基线病理报告及基因检测结果可能不尽完整,这也可能影响了最终的结果。但对比既往的回顾性研究、相关临床研究以及一些相关系统评价等研究的结果,本研究仍能较好代表中国人群EGFR ex20ins突变NSCLC患者的真实治疗情况。本研究的结果也能为临床医师制定EGFR ex20ins突变NSCLC患者的诊疗策略提供一定参考。

综上,插入亚型仍是EGFR ex20ins突变NSCLC患者最重要的疗效和预后预测指标,对于EGFR ex20ins突变NSCLC患者,应尽量通过NGS检测明确插入亚型,明确携带近环插入突变的患

者,应优先推荐靶向治疗。同时对于靶向治疗不敏感的患者,也可尝试免疫治疗四药联合方案,但需要进一步的研究证明这种方案的有效性。针对EGFR ex20ins突变NSCLC患者的治疗需要更加个体化,为患者提供更精确的治疗方案。

作者贡献 盛舒: 论文撰写; 翟今朝、卯云焱、葛祥伟、贾杨洋、秦博宇、吕东来: 审读和修订; 汪进良: 审读和修订, 监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: 759978226@qq.com。

参考文献

- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2024, 74 (1): 12-49.
- Gou LY, Wu YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2014, 5: 1-9.
- Burnett H, Emich H, Carroll C, et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (3): e0247620.
- 杨雪, 赵军. EGFR外显子20插入突变阳性NSCLC治疗的临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25 (5): 337-350.
- Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (216): 216ra177.
- 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.
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22 (4): 249-274.
- Girard N, Minchom A, Ou SI, et al. Comparative clinical outcomes between EGFR Ex20ins and wildtype NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23 (7): 571-577.
- Zwierenga F, van Veggel B, Hendriks LEL, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: Results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial [J]. *Lung Cancer*, 2022, 170: 133-140.
- Yasuda H, Ichihara E, Sakakibara-Konishi J, et al. A phase I/II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2021, 162: 140-146.
- Zhou CC, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (22): 2039-2051.
- Wang MZ, Fan Y, Sun ML, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (3): 217-224.
- Jänne PA, Wang BC, Cho BC, et al. 5070 EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins) + locally advanced/metastatic NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1663-S1664.
- Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, et al. Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (7): 1688-1699.
- Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, et al. Poziotinib for EGFR exon 20-mutant NSCLC: clinical efficacy, resistance mechanisms, and impact of insertion location on drug sensitivity [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40 (7): 754-767.
- Wang LF, Liu ZC, Wan ZY, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of Chinese lung adenocarcinoma patients with EGFR exon 20 insertion mutations [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (4): 220.
- Shah MP, Aredo JV, Padda SK, et al. EGFR exon 20 insertion NSCLC and response to platinum-based chemotherapy [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23 (2): e148-e153.
- Leal JL, Alexander M, Itchins M, et al. EGFR exon 20 insertion mutations: clinicopathological characteristics and treatment outcomes in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22 (6): e859-e869.
- 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.
- Yang GJ, Yang YN, Liu RZ, et al. First-line immunotherapy or angiogenesis inhibitor combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertions: Real-world evidence from China [J]. *Cancer Med*, 2023, 12 (1): 335-344.
- Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (2): 309-323.
- 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.
- Yang JC, Wang M, Chiu CH, et al. 1325P Sunvozertinib as first-line treatment in NSCLC patients with EGFR Exon20 insertion mutations [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S765.
- Han B, Zhou C, Zheng W, et al. OA03.04 a phase 1b study of furmonertinib, an oral, brain penetrant, selective EGFR inhibitor, in patients with advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (11): S49.
- Brazel D, Kroening G, Nagasaka M. Non-small cell lung cancer with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations: diagnosis and treatment options [J]. *BioDrugs*, 2022, 36 (6): 717-729.

(责任编辑: 施晓亚, 潘越)