

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.11.010

EGFR 基因突变型与野生型非小细胞肺癌脑转移预后的病例对照研究

潘军帆¹, 吴仕文^{1▲}, 涂洵崑², 许能奎^{1,2}, 林明^{1,2}, 林瀛¹, 徐怡佳¹, 吴芸¹, 李鸿茹^{1,2,3}, 陈愉生^{1,2,3} (1. 福建省立临床医学院, 福建 福州 350011; 2. 福建省立医院 呼吸与危重症医学科, 福建 福州 350011; 3. 福建省呼吸四病研究室, 福建 福州 350011)

[摘要] **目的:** 探讨表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)伴脑转移患者预后的相关性, 为改善NSCLC合并脑转移患者预后、指导个体化治疗提供临床依据。**方法:** 回顾性分析福建省立医院2013年1月1日至2018年9月30日期间收治的88例NSCLC合并脑转移患者的临床资料, 随访取得患者的死亡时间, 随访截止日期为2019年10月31日。收集和临床资料包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、基因检测、治疗情况、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)等。运用生存分析(Kaplan-Meier生存时间曲线)评价EGFR突变型患者的预后, 以单因素分析(log-rank检验)预测影响EGFR-TKI治疗效果的因素。**结果:** 88例NSCLC脑转移患者有57例为EGFR突变型, 其中位PFS(MPFS)为13.0个月(95%CI: 11.951~14.049), 明显高于EGFR野生型患者($P=0.003$), 患者中位生存期(median survival time, MST)为29.0个月(95%CI: 20.531~37.468), 明显高于EGFR野生型($P=0.001$)。EGFR突变型中, Exon19-del突变组患者较Exon21 L858R突变组患者OS有延长趋势($P=0.05$), Exon19-del+Exon20T790M突变组患者OS较Exon21 L858R突变组有延长趋势($P=0.077$)。**结论:** EGFR突变组较野生型组NSCLC脑转移患者预后相对好些, 且携带19外显子单一缺失突变的患者预后最好。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑转移; 表皮生长因子受体; 预后

[中图分类号] R734.2; R730.6; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)11-1272-06

A case-control study on prognosis between EGFR gene mutant and wild-type non-small cell lung cancer with brain metastasis

PAN Junfan¹, WU Shiwen^{1▲}, TU Xunwei², XU Nengluan^{1,2}, LIN Ming^{1,2}, LIN Ying¹, XU Yiqian¹, WU Yun¹, LI Hongru^{1,2,3}, CHEN Yusheng^{1,2,3} (1. Fujian Provincial Clinical Medical College, Fuzhou 350001, Fujian, China; 2. Department of Respiratory Medicine and Critical Care Medicine, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China; 3. Research Section of Four Respiratory Diseases of Fujian Province, Fuzhou 350001, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis, so as to provide clinical basis for improving prognosis of NSCLC patients with brain metastasis and guiding individualized treatment. **Methods:** The clinical data of 88 patients with NSCLC complicated with brain metastasis admitted to Fujian Provincial Hospital from January 1, 2013 to September 30, 2018 were retrospectively analyzed. The time of death of the patients was obtained during follow-up, and the deadline of follow-up was October 31, 2019. Clinical data collected and analyzed include gender, age, smoking history, pathological type, gene detection, treatment, progression free survival (PFS), overall survival (OS), etc. Survival analysis (Kaplan-Meier survival time curve) was used to evaluate the prognosis of EGFR mutant patients. Single factor analysis (log-rank test) was used to predict the factors affecting the treatment efficacy of EGFR-TKIs. **Results:** 57 of 88 NSCLC patients with brain metastases were EGFR mutant. The median progression free survival (MPFS) of EGFR

[基金项目] 福建省卫生健康科研人才培养项目资助(No. 2019-ZQNB-1), 福建省高水平医院建设科研联合基金资助项目(No. 2018GSP008), 福建医科大学启航基金资助项目(No. 2018QH1130)。Project supported by the Health Research Talents Training Program of Fujian Province (No. 2019-ZQNB-1), the Scientific Research Joint Foundation for High-Level Hospital Construction in Fujian Province (No. 2018GSP008), and the Sailing Fund of Fujian Medical University (No. 2018QH1130)

[作者简介] 潘军帆(1997-), 女, 硕士生, 主要从事肺部肿瘤的基础和临床研究, E-mail: 1162482056@qq.com; 吴仕文(1991-), 女, 硕士, 主要从事肺部肿瘤的临床研究, E-mail: 540326753@qq.com。▲为共同第一作者

[通信作者] 李鸿茹(LI Hongru, corresponding author), 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肺部肿瘤机制及精准治疗研究, E-mail: muzi131122@163.com; 陈愉生(CHEN Yusheng, co-corresponding author), 学士, 教授, 博士生导师, 主要从事肺部感染与肿瘤的基础和临床研究, E-mail: Cysktz@163.com

mutant patients was 13.0 months (95%CI: 11.951-14.049), which was significantly longer than that of EGFR wild type patients ($P=0.003$); and the median survival time (MST) of EGFR mutant patients was 29.0 months (95%CI: 20.531-37.468), which was also significantly longer than that of EGFR wild type patients ($P=0.001$). In EGFR mutant patients, the OS of patients with Exon19-del exon deletion was significantly longer than those with Exon21 L858R mutation ($P=0.05$). Compared with Exon21 L858R mutation group, the OS of patients in Exon19-del+Exon20T790M mutation group was prolonged ($P=0.077$). **Conclusion:** In NSCLC patients with brain metastasis, EGFR mutant patients has a better prognosis than wild-type patients, with the best prognosis in patients with single Exon19-deletion.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); brain metastasis (BM); epidermal growth factor receptor (EGFR); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(11): 1272-1277. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.11.010]

肺癌是全球恶性肿瘤相关死亡的首要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌亚型的85%^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是NSCLC最重要的驱动基因之一,据统计,40%~60%的东南亚肺腺癌患者、10%~20%的白种人肺腺癌患者均携带EGFR突变^[2]。20%~40%的肺腺癌患者进展为脑转移,且携带EGFR突变型者相比于EGFR野生型者,更易发生脑转移,脑转移是EGFR突变型常见且严重的并发症^[3]。未经治疗的肺腺癌脑转移患者的中位生存期(median survival time, MST)仅为1~3个月^[4-6]。外科手术、全身化疗、全脑放射治疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)和立体定向放射治疗是肺癌脑转移的经典治疗方案。局部放疗受正常脑组织可耐受放射剂量的限制、稍有不慎损伤海马区,从而造成认知障碍;全身化疗也因血脑屏障的存在而降低了进入中枢神经系统的有效血药浓度,故疗效均不甚理想。

目前分子靶向药物应用的范围愈加广泛,尤其是EGFR-TKI对EGFR突变型肺癌疗效明确,已成为一线治疗的主要方案。相较于EGFR野生型NSCLC伴脑转移患者,EGFR突变型NSCLC伴脑转移患者生存时间明显延长($HR=2.23$; 95%CI: 1.62~3.10, $P<0.001$)^[7]。一代EGFR-TKI以吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼为代表,分子量小,易透过血脑屏障,但脑脊液中药物浓度较低,颅内抗肿瘤作用有限^[8]。二代EGFR-TKI以阿法替尼、达克替尼为代表,阿法替尼具有较强血脑屏障穿透性,一线治疗NSCLC脑膜转移效果较好^[9]。三代EGFR-TKI以奥希替尼为代表,对EGFR突变和T790M突变患者均有较好疗效,其易穿过血脑屏障,诱导肿瘤缩小,提高患者存活率^[10]。因此,通过筛选NSCLC晚期合并脑转移患者,分析EGFR-TKI靶向药物疗效,探索患者使用靶向治疗可能取得的最大效益,对改善晚期肺癌患者预后、指导个体化治疗有着重大意义。

本课题对福建省立医院2013年1月1日至2018年9月30日期间收治的88例NSCLC合并颅脑转移患者进行回顾性研究,截止随访日期为2019年10月

31日。通过分析患者的临床资料、疗效以及生存时间,评价EGFR-TKI靶向药物治疗NSCLC伴脑转移的作用效果,分析使用该靶向药物治疗预后的独立危险因素,以指导分析临床治疗,为改善患者预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及其临床资料

调取福建省立医院病案室2013年1月1日至2018年9月30日期间诊断符合NSCLC合并脑转移住院患者的病例资料。纳入标准:(1)经肺部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、全身正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)等检查发现肺部占位性病变,且经病理组织活检证实为NSCLC;(2)经颅脑磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、颅脑CT等检查证实存在脑转移病灶;(3)接受颅脑放射治疗、全身化疗、靶向药物治疗或联合治疗;(4)脑转移后继续治疗并至少完成一次以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1为标准的疗效评估;(5)有完整的随访资料。排除标准:(1)存在肺外原发恶性肿瘤病史;(2)合并其他颅脑器质性疾病或精神疾病;(3)长期使用免疫抑制剂或免疫功能缺陷;(4)存在活动性肺结核;(5)临床资料或随访资料不完整。采取回顾性调查方法,按上诉纳入及排除标准选择研究对象,查阅并收集病案资料,入选NSCLC合并脑转移病例总数88例,其中腺癌82例、鳞癌5例、大细胞癌1例。

1.2 分组方法

根据检测结果及治疗情况将研究对象分为EGFR突变型与EGFR野生型两组。EGFR突变型的患者曾接受EGFR-TKI分子靶向药物治疗;EGFR野生型的患者整个病程中从未接受过EGFR-TKI治疗,但至少接受过全身化疗或颅脑放射治疗。

1.3 观察指标

生存分析指标包括PFS(定义为从发生脑转移开始治疗至肿瘤进展或者死亡的时间)、MPFS(定义为脑转

移发生后半数出现肿瘤进展或者死亡所对应的时间)、OS(定义为从发生脑转移开始治疗至死亡的时间)、MST(定义为累积生存率为50%时所对应的生存时间)。

1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS 23.0,列入分析的基本临床资料包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、PFS、OS。计数资料采用例(率)表示,组间比较采用卡方检验;生存分析采用绘制Kaplan-Meier生存时间曲线后的log-rank检验。 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本临床特征

本研究总共收集88例NSCLC脑转移患者资料,入组患者中EGFR突变型57例、野生型31例;男性43例,女性45例;年龄39~92岁,中位年龄为61岁,其中 <65 岁的有46(52.3%)例、 ≥ 65 岁的有42(47.7%)例;具有吸烟史的有28(31.8%)例,无吸烟史的有60(68.2%)例;病理类型为腺癌的有81(92.0%)例,非腺癌的有7(8.0%)例。通过比较两组患者的基本临床资料发现,患者的性别、吸烟史具有差异统计学意义($P=0.009, P=0.003$),而年龄、病理类型无明显差异。EGFR突变型中女性有35(61.4%)例、无吸烟史有45(78.9%)例,明显多于EGFR野生型,差异具有统计学意义($P<0.05$),其他的基线资料两组无显著区别。详见表1。

2.2 携带EGFR突变型患者的临床特征

纳入57例EGFR突变型患者,临床特征见表2。患者EGFR基因检测结果:仅有Exon19-del突变的有24(42.1%)例,仅有Exon21-L858R突变的有21(36.7%)例,合并Exon20-T790M突变的有12(21.2%)例。其中Exon19-del+Exon20-T790M突变9例(原发T790M突变4例、继发T790M突变3例、不详2例),Exon21-L858R+Exon20-T790M突变3例(原发T790M突变1例、继发T790M突变2例)。详见表2。

表1 EGFR突变型与EGFR野生型NSCLC脑转移患者的基本资料[n(%)]

Tab.1 Basic features of NSCLC patients with brain metastases by EGFR mutation and wild [n(%)]

Clinical feature	EGFR		P
	Mutation(N=57)	Wild(N=31)	
Gender			0.009
Male	22 (38.6)	21 (67.7)	
Female	35 (61.4)	10 (32.3)	
Age (t/a)			0.590
<65	31 (54.4)	15(48.4)	
≥ 65	26 (45.6)	16(51.6)	
Smoking history			0.003
Yes	12 (21.1)	16 (51.6)	
No	45 (78.9)	15 (48.4)	
Histopathologic type			0.206
Adenocarcinoma	54 (94.7)	27(87.1)	
Unadenocarcinoma	3 (5.3)	4(12.9)	

表2 EGFR突变型患者的临床资料

Tab.2 Clinical features of patients with EGFR mutation

Feature	Variable	n(%)
Gene test	Only Exon19-del mutation	24(42.1)
	Only Exon21-L858R mutation	21(36.7)
	Combined with Exon20-T790M mutation	12(21.2)
Targeted drug	First-generation EGFR-TKIs monotherapy: gefitinib, erlotinib, icotinib	40(70.2)
	Third-generation EGFR-TKIs monotherapy: osimertinib	2 (3.5)
	Combination therapy (Use third-generation EGFR-TKIs after first generation EGFR-TKIs resistant)	15(26.3)
Therapeutic options	First-line	47(82.5)
	Second-line or later-line	10(17.5)

2.3 EGFR突变型组与EGFR野生型组治疗分析

EGFR突变型组(57例)靶向治疗基本情况:使用单药第一代EGFR-TKI(如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)的有40例(70.2%),使用单药第三代EGFR-TKI奥希替尼的有2例(3.5%),联合用药(使用第一代EGFR-TKI耐药后使用第三代EGFR-TKIs)的有15例(26.3%)。

EGFR野生型组(31例)化学治疗、放射治疗基本情况:使用一线化疗药培美曲塞/铂类的21例

(67.7%),紫杉醇/铂类的3例(9.8%),吉西他滨/铂类的4例(12.9%),依托泊苷/顺铂的1例(3.2%),培美曲塞的1例(3.2%);使用二线化疗药培美曲塞的8例(25.8%),多西他赛的7例(22.6%),培美曲塞/铂类、紫杉醇/铂类的各2例(各6.5%),多西他赛/恩度、长春瑞滨/铂类、多西他赛/铂类的各1例(各3.2%),未使用的9例(29.0%);使用三线化疗药:培美曲塞、多西他赛的各2例(各6.5%),未使用的27例(87.0%)。化疗+放疗的共10例(32.3%)。

2.4 EGFR 突变型组与 EGFR 野生型组的生存分析

截止随访终点日期,本研究 88 例患者中存活 27 人、失访 1 人(随访第 1 年仍存活,至随访终点失访,记为存活),失访率 1.1%。EGFR 突变型组患者的 1 年生存率为 86.0%(49/57),EGFR 野生型组患者的 1 年生存率为 64.5%(20/31);EGFR 突变型组患者 1 年生存率显著高于 EGFR 野生型组,其差异有统计学意义($P=0.019$)。绘制两组患者 PFS 及 OS 的 Kaplan-Meier 生存时间曲线(图 1、2),EGFR 突变型组患者的 MPFS 为 13.0 个月(95%CI: 11.951~14.049),EGFR 野生型组患者的 MPFS 为 5.0 个月(95%CI: 0.000~11.532);以 log-rank 检验两组 PFS 情况,发现 EGFR 突变型组患者的 PFS 显著高于 EGFR 野生型组,其差异具有统计学意义($P=0.003$)。EGFR 突变型组患者的 MST 为 29.0 个月(95%CI: 20.531~37.468),EGFR 野生型组患者的 MST 为 20.0 个月(95%CI: 8.515~31.485);以 log-rank 检验两组 OS 情况,发现 EGFR 突变型组患者的 OS 明显高于 EGFR 野生型组,其差异具有统计学意义($P=0.001$)。

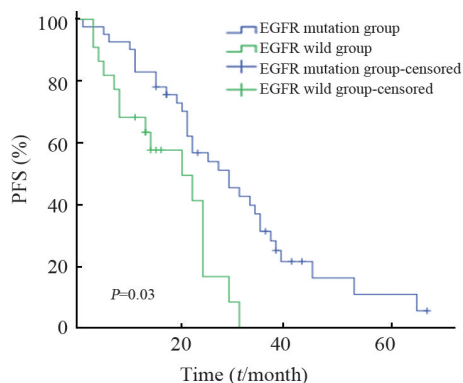


图1 两组患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线
Fig.1 PFS of two groups of patients depicted by Kaplan-Meier curve

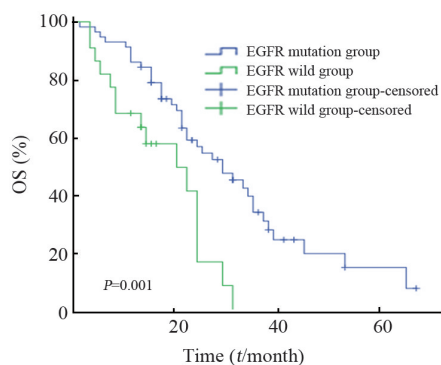


图2 两组患者的 OS 的 Kaplan-Meier 曲线
Fig.2 OS data of two groups of patients depicted by Kaplan-Meier curve

2.5 EGFR 突变亚组间的生存分析

EGFR 突变的 57 例患者中,包含 Exon19-del 突变 24 例、Exon19-del+Exon20-T790M 突变 9 例、Exon21-L858R 突变 21 例、Exon21-L858R+Exon20-T790M 突变 3 例。Exon19-del 突变组患者的 MST 为 38.0 个月(95%CI: 32.563~43.437),Exon19-del+Exon20-T790M 突变组患者的 MST 为 33.0 个月(95%CI: 14.962~51.038),Exon21-L858R 突变组患者的 MST 为 24.0 个月(95%CI: 16.104~31.896),Exon21-L858R+Exon20-T790M 突变组患者的 MST 为 21.0 个月(95%CI: 11.398~30.602)。EGFR 突变型中,Exon19-del 外显子缺失突变组患者较 Exon21 L858R 突变组患者 OS 有延长趋势($P=0.05$),Exon19-del+Exon20-T790M 突变组患者较 Exon21 L858R 突变组 OS 有延长趋势($P=0.077$)。详见图 3、图 4。以 log-rank 检验发现,Exon19-del+Exon20-T790M 组和 Exon19-del 组的 OS 无明显差异($P=0.246$)。详见图 5。

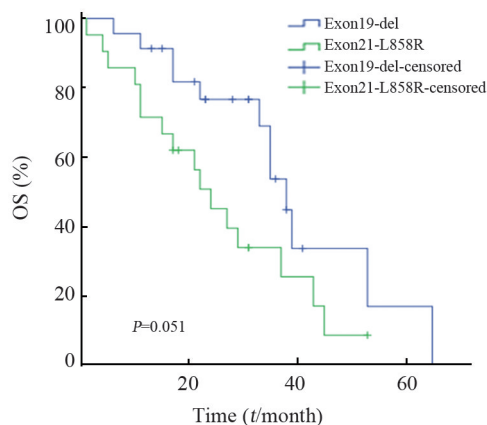


图3 Exon19-del 组和 Exon21-L858R 组的 OS 的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.3 OS of patients in Exon19-del group and Exon21-L858R group depicted by Kaplan-Meier curve

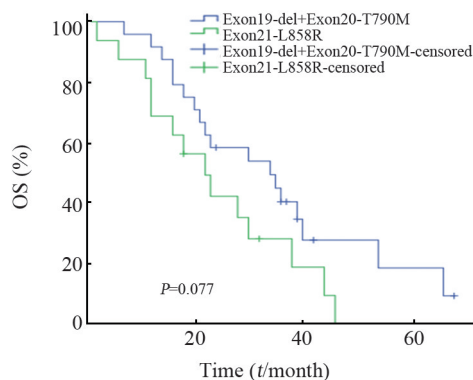


图4 Exon19-del, Exon19-del+Exon20-T790M 组和 Exon21-L858R 组的 OS 的 Kaplan-Meier 曲线
Fig.4 OS of patients in Exon19-del group, Exon19-del+Exon20-T790M group and Exon21-L858R group depicted by Kaplan-Meier curve

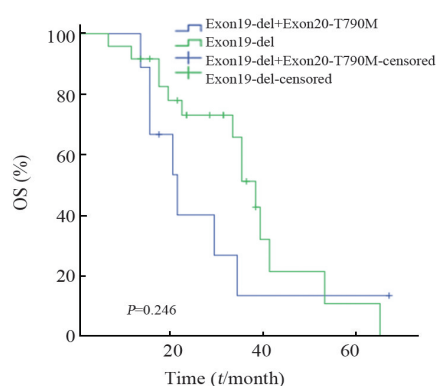


图5 Exon19-del+Exon20-T790M组和Exon19-del组的OS的Kaplan-Meier曲线

Fig.5 OS of patients in Exon19-del group and Exon19-del+Exon20-T790M group depicted by Kaplan-Meier curve

3 讨论

在现代手术治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗和新兴免疫治疗等各种治疗并存的时代,肺癌脑转移患者的预后得到了一定的改善。既往许多报告指出,亚洲^[6,11]、女性、无吸烟史^[12]、腺癌^[13]患者的EGFR突变频率较高,NSCLC伴有脑转移的EGFR突变率为44%~63%^[14]。本研究发现女性、无吸烟患者EGFR突变频率较高,而年龄、病理类型无统计学差异,与此结果吻合。

近年来,EGFR-TKI是治疗EGFR突变型肺癌的重要手段之一,EGFR-TKI治疗NSCLC脑转移的总体疗效明确。EGFR-TKI通过与细胞内结构中的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)位点结合,阻断激酶自身水平磷酸化及底物水平磷酸化,切断异常信号转导,从而抑制肿瘤细胞的增殖、浸润及转移,促进肿瘤细胞凋亡^[15]。对于颅内病灶,TKI具有脂溶性好、分子量小,可穿过血脑屏障的特点^[16],故可取得一定的疗效。另有临床前期研究表明,EGFR-TKI是一种放射增敏剂,在调控细胞周期、凋亡、增殖和DNA损伤修复等多个环节上协调增强放射效应能力,故从一定程度上解释了EGFR-TKI治疗脑转移存在疗效的可能机制^[17]。NYATI、PARK等学者^[14,18]对NSCLC伴脑转移患者使用EGFR-TKI治疗的研究发现:患者使用EGFR-TKI有显著的疗效,可延长MPFS 6.6~15.2个月、MST 15.9~37.5个月。本研究真实世界研究比较NSCLC脑转移EGFR突变患者TKI治疗与野生型患者的预后。与EGFR野生型相比,EGFR突变型即TKI治疗组的MPFS显著延长(13.0 vs 5.0个月, $P=0.003$),MST显著延长(29.0 vs 20.0个月, $P=0.001$),与前研究吻合。

不同类型的EGFR基因突变可能影响TKI治疗疗效。EGFR突变以Exon19-del和Exon21-L858R突变为主^[19],前者因第746-752位密码子的碱基缺失,

改变了受体酪氨酸激酶ATP结合槽角度,增加了EGFR-TKI的治疗敏感性;后者因第858位密码子发生T→G点突变,使EGFR蛋白中发生Leu→Arg突变,进而使得858位密码子高磷酸化,因此,相比于L858R突变,19缺失突变对EGFR-TKI有更高治疗敏感性^[20]。既往大部分研究者认为Exon19-del患者有更好的预后。WANG等^[21]的研究显示,Exon19-del突变型的ORR、PFS均优于Exon21-L858R突变型,分别为51.9% vs 27%、11.3 vs 8.8个月($P<0.05$)。HONG等^[22]认为,晚期NSCLC患者在接受一线EGFR-TKI治疗后,Exon19-del突变型与Exon21-L858R突变型相比,具有更长的MPFS与MST。但若患者经2个周期化疗后,接受二线EGFR-TKI治疗,MPFS、ORR、DCR在Exon19-del突变型与Exon21-L858R突变型间无明显变化。Exon19-del突变型经一线或二线EGFR-TKI治疗MPFS无明显差异,Exon21-L858R突变型二线EGFR-TKI治疗较一线有更长的MPFS。TIAN等^[23]同样认为,Exon19-del突变型患者在肺内及颅内的预后较Exon21-L858R突变型患者好些。本研究发现Exon19-del突变型的OS高于Exon21-L858R突变型(38.0 vs 24.0个月),与上述研究结果一致。Exon19-del+Exon20-T790M突变型的OS高于Exon21-L858R突变型,但无统计学差异(33.0 vs 24.0个月, $P=0.077$)。有研究^[24]表明T790M突变易合并其他突变,可能是TKI治疗疗效欠佳致预后较差的原因。本研究Exon21-L858R+Exon20-T790M突变的MST明显低于其他突变类型(21.0个月, 95%CI: 11.398~30.602)。相比19-del,原发T790M突变常合并L858R突变,原发T790M突变往往提示TKI原发耐药致疗效欠佳;L858R突变患者本来TKI疗效较19-del效果差,一旦出现继发T790M突变,其疗效亦更差。本研究中Exon21-L858R+Exon20-T790M突变仅3例(原发T790M突变1例,继发T790M突变2例),考虑因样本量有限,尚待扩大样本量进一步深入探讨。本研究结果显示Exon19合并T790M突变患者TKI治疗的预后与单纯Exon19突变预后无明显差异(38.0 vs 33.0个月),故考虑合并T790M突变不影响Exon19突变TKI治疗的预后,但需要进一步扩大样本量进一步验证。

同既往大部分NSCLC伴脑转移靶向治疗的相关研究对比,本研究为真实世界研究,着重于研究EGFR突变型患者TKI药物的疗效,包括所有使用第一、二、三代药物治疗的患者;另外还关注到了基因突变状态的不同与使用靶向药物治疗预后之间的关系。但本研究样本量较小,可能存在偏倚,且由于颅内病理组织标本的难以获取,本研究EGFR基因检测标本大多来源于肺内

原发灶或颅外转移灶, 而非颅内转移灶, 可能使研究结果存在一定偏向。

综上所述, EGFR-TKI 靶向治疗 NSCLC 伴脑转移的作用效果与 EGFR 突变与否及其类型相关。EGFR 突变型较野生型患者中位 PFS、OS 较长; 且相比于 Exon21-L858R 突变, Exon19-del 突变 OS 更长。因此 EGFR 突变与否及其类型可为临床疗效提供预测依据, 也为延长患者生存时间、提高生活质量和改善预后的个体化治疗提供依据。

[参考文献]

- [1] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454. DOI:10.1038/nature25183.
- [2] HSU W H, YANG J C H, MOK T S, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: i3-i9. DOI:10.1093/annonc/mdx702.
- [3] GELATTI A C Z, DRILON A, SANTINI F C. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2019, 137: 113-122. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.09.017.
- [4] WU Y L, ZHOU C, CHENG Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 993-999. DOI:10.1093/annonc/mds529.
- [5] PENEL N, BRICHET A, PREVOST B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2001, 33(2/3): 143-154. DOI:10.1016/S0169-5002(01)00202-1.
- [6] FLANNERY T W, SUNTHARALINGAM M, KWOK Y, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 42(3): 327-333. DOI:10.1016/S0169-5002(03)00357-X.
- [7] SAIDA Y, WATANABE S, ABE T, et al. Efficacy of EGFR-TKIs with or without upfront brain radiotherapy for EGFR-mutant NSCLC patients with central nervous system metastases[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(11): 2106-2116. DOI:10.1111/1759-7714.13189.
- [8] ARBOUR K C, KRIS M G, RIELY G J, et al. Twice weekly pulse and daily continuous-dose erlotinib as initial treatment for patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung cancers and brain metastases[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 105-109. DOI:10.1002/cncr.30990.
- [9] HOCHMAIR M. Medical treatment options for patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer suffering from brain metastases and/or leptomeningeal disease[J]. *Target Oncol*, 2018, 13(3): 269-285. DOI:10.1007/s11523-018-0566-1.
- [10] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/NEJMoa1612674.
- [11] WELSH J W, KOMAKI R, AMINI A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 895-902. DOI:10.1200/jco.2011.40.1174.
- [12] WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO B C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i10-i19. DOI: 10.1093/annonc/mdx703.
- [13] MATSUMOTO S, TAKAHASHI K, IWAKAWA R, et al. Frequent EGFR mutations in brain metastases of lung adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(6): 1491-1494. DOI:10.1002/ijc.21940.
- [14] NYATI M K, MAHESHWARI D, HANASOGE S, et al. Radiosensitization by Pan ErbB inhibitor CI-1033 in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 691-700. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-1041-03.
- [15] YARDEN Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37: 3-8. DOI:10.1016/S0959-8049(01)00230-1.
- [16] CHIDEL M A, SUH J H, GRESKOVICH J F, et al. Treatment outcome for patients with primary non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis[J]. *Radiat Oncol Investig*, 1999, 7(5): 313-319. DOI: 10.1002/(sici)1520-6823(1999)7:5<313::aid-roi7>3.0.co;2-9.
- [17] WU C, LI Y L, WANG Z M, et al. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain[J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(3): 359-364. DOI:10.1016/j.lungcan.2007.03.011.
- [18] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577-589. DOI:10.1016/s1470-2045(16)30033-x.
- [19] WATANABE S, MINEGISHI Y, YOSHIZAWA H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 189-194. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000048.
- [20] LIN J H, LIN D, XU L, et al. The association between clinical prognostic factors and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients: a retrospective assessment of 94 cases with EGFR mutations [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3412-3421. DOI: 10.18632/oncotarget.13787.
- [21] WANG H, HUANG J, YU X J, et al. Different efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors and prognosis in patients with subtypes of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(11): 1901-1909. DOI:10.1007/s00432-014-1709-0.
- [22] HONG W, WU Q, ZHANG J, et al. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3887-3895. DOI:10.3892/ol.2019.10715.
- [23] TIAN P W, WANG Y, WANG W Y, et al. High-throughput sequencing reveals distinct genetic features and clinical implications of NSCLC with de novo and acquired EGFR T790M mutation[J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 205-210. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.08.014.
- [24] RIELY G J, PAO W, PHAM D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3): 839-844. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-05-1846.

[收稿日期] 2020-04-23

[修回日期] 2020-10-18

[本文编辑] 黄静怡