DOI:10.16016/j.2097-0927.202210118

# 局部晚期或转移性肺腺癌罕见基因突变患者的临床特征和生存分析

林青岳,屈晶晶,周建英 310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科

［**摘要**］ **目的** 观察鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1,*BRAF*)*V600E* 突变、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,*HER2*)突变、转染重排(rearranged during transfection,*RET*)融合基因、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,*EGFR*) 20 外显子插入(*EGFR* exon 20 insertion mutations,*EGFR* 20-*ins*)突变的晚期肺腺癌患者接受不同治疗方案的疗效和安全性,为指导临床提供依据。**方法** 采用回顾性队列研究设计方案,将 2019 年 10 月至 2021 年 12 月就诊于浙江大学附属第一医院的 14 例 *BRAF V600E* 突变患者、22 例 *HER2* 突变患者、20 例 *RET* 融合基因患者及 15 例 *EGFR* 20-*ins* 突变患者纳入本研究。将不同突变组患者分别分为化疗±贝伐珠单抗组、化疗+免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)组及选择性靶向药组,比较各突变组内不同治疗方案的疗效和药物不良反应。**结果** 在 *BRAF V600E* 突变患者的一线治疗中,达拉非尼-曲美替尼组的中位无进展生存期(median progression-free survival,mPFS)优于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,但差异无统计学意义(15.8 *vs.* 6.3 *vs.* 4.7 个月,$P=0.426\ 5$);在 *HER2* 阳性患者的一线治疗中,化疗+ICIs 组的 mPFS 优于化疗±贝伐珠单抗组及 *HER2* 抑制剂组,差异有统计学意义(8.7 *vs.* 5.2 *vs.* 2.9 个月,$P=0.013\ 5$);在 *RET* 融合基因患者的一线治疗中,*RET* 抑制剂组的 mPFS 优于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,差异无统计学意义(17.5 *vs.* 7.8 *vs.* 6.7 个月,$P=0.092\ 3$)。**结论** 选择性靶向药可能对 *BRAF V600E* 突变、*RET* 融合基因晚期肺腺癌患者一线治疗更有效,而化疗联合免疫治疗可能对 *HER2* 阳性晚期肺腺癌患者一线治疗更有效。

［**关键词**］ 肺腺癌;*BRAF-V600E* 突变;*HER2*;*RET* 融合;20 外显子插入突变;生存分析

［**中图法分类号**］ R181.32; R734.2; R969.4 ［**文献标志码**］ A

# Clinical characteristics and survival analysis of rare mutations in locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma

LIN Qingyue, QU Jingjing, ZHOU Jianying Department of Respiratory Disease and Critical Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang Province, 310003, China

［**Abstract**］ **Objective** To analyze the efficacy and safety of different treatments in advanced lung adenocarcinoma patients with v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) *V600E* mutation, human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*) mutation, rearranged during transfection (*RET*) fusion gene and *EGFR* exon 20 insertion (*EGFR* 20-*ins*) mutations in order to provide references for clinical guidance. **Methods** A retrospective cohort study was performed on 14 patients with *BRAF V600E* mutation, 22 patients with *HER2* mutation, 20 patients with *RET* fusion gene and 15 patients with *EGFR* 20-*ins* mutation who were admitted to our hospital between October 2019 and December 2021. The patients from different mutation groups were divided into chemotherapy±bevacizumab subgroup, chemotherapy+immune checkpoint

［**基金项目**］ 浙江省重点研发项目(2019C03042)

［**通信作者**］ 周建英,E-mail:zjyhz@zju.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

inhibitors(ICIs) subgroup, and selective targeted drug subgroup. The efficacy and adverse events were compared in each mutation group. **Results** In the first-line treatment of the patients with *BRAF V600E* mutation, the median progression-free survival (mPFS) was longer in the dabrafenib-trametinib subgroup than the chemotherapy±bevacizumab subgroup and chemotherapy+ICIs subgroup (15.8 *vs* 6.3 and 4.7 months, $P=0.426\ 5$), but there were significant differences. In the first-line treatment of *HER2*-positive patients, the mPFS in the chemotherapy+immune subgroup was statistically better than the chemotherapy±bevacizumab subgroup and the *HER2* inhibitor subgroup (8.7 *vs* 5.2 and 2.9 months, $P=0.013\ 5$). In the first-line treatment of the patients with *RET* fusion gene, the mPFS in the *RET* inhibitor subgroup was longer than that of the chemotherapy±bevacizumab subgroup and that of the chemotherapy+ICIs subgroup, without statistical significances (17.5 *vs* 7.8 and 6.7 months, $P=0.092\ 3$). **Conclusion** Targeted therapeutic drugs may be more effective in advanced lung adenocarcinoma patients with *BRAF V600E* mutation and *RET* fusion gene than those at first-line, while chemotherapy combined with immunotherapy may be more effective in the patients with *HER2*-positive at first line.

[**Key words**] lung adenocarcinoma; *BRAF-V600E* mutation; *HER2*; *RET* fusion; *EGFR* 20 exon insertion mutation; survival analysis

Supported by the Key Research and Development Program of Zhejiang Province (2019C03042). Corresponding author: ZHOU Jianying, E-mail: zjyhz@zju.edu.cn

肺癌是全球癌症中发病率和病死率最高的癌症之一[1]。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发生率为85%~90%,主要包括腺癌(40%~50%)和鳞癌(20%~30%)[2]。大约30%的NSCLC患者存在对靶向治疗敏感的基因改变,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)19号外显子缺失和21号外显子*L858R*突变,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)重排,*c-ros*原癌基因1(c-ros oncogene 1, *ROS1*)融合[3]。然而对于鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*)*V600E*突变、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)突变、转染重排(rearranged during transfection, *RET*)融合基因、*EGFR* 20外显子插入(*EGFR* exon 20 insertion mutations, *EGFR* 20-*ins*)等罕见突变,化疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)或贝伐珠单抗仍是其常规一线治疗方案。

随着近年来相应靶向药物的陆续上市,上述患者开始接受选择性靶向药物治疗。但由于上述基因突变是罕见的,在具有这些突变的中国晚期肺腺癌患者中最佳治疗方案尚未得到很好的探索。因此,我们采用回顾性队列研究设计方案,分析了*BRAF V600E*突变、*HER2*突变、*RET*融合基因、*EGFR* 20-*ins*突变晚期肺腺癌患者的临床特征及不同治疗方案的临床疗效,为指导临床提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究设计方案

本研究采用回顾性队列研究设计方案,筛选2019年10月到2021年12月就诊于浙江大学附属第一医院呼吸内科或肿瘤科,诊断为晚期或局部晚期肺腺癌患者。收集*BRAF V600E*突变、*HER2*突变、*RET*融合基因、*EGFR* 20-*ins*突变的晚期肺腺癌患者,分别将每组患者分成化疗±贝伐珠单抗组、化疗+ICIs组及选择性靶向药组,分别比较各突变组内不同治疗方案的临床疗效差异,为晚期肺腺癌罕见基因突变的治疗方案制定提供临床参考。其中一线化疗中培美曲塞±铂类占98%;二线化疗中培美曲塞±铂类占33%,白蛋白紫杉醇±铂类占50%。ICIs主要包括帕博利珠单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗。不同基因突变患者具体靶向用药见表1。本研究由浙江大学医学院附属第一医院临床研究伦理委员会批准(IIT20221051A)。

**表1 不同基因突变肺腺癌患者具体靶向用药**

| 突变类型 | 靶向药物 |
|---|---|
| *BRAF V600E*突变 | 达拉非尼+曲美替尼(BRAFi+MEKi) |
| *HER2*突变 | 吡咯替尼/舒沃替尼 |
| *RET*融合基因 | 普拉替尼/塞尔帕替尼 |
| *EGFR* 20-*ins*突变 | 埃万妥单抗/莫博替尼/双剂量伏美替尼 |

### 1.2 病例纳入

诊断标准:经我院病理科组织病理诊断为肺腺癌,采用聚合酶链式反应(PCR)或高通量测序技术(NGS)检测 *BRAF V600E* 突变、*HER2* 突变、*RET* 融合基因和 *EGFR* 20-*ins* 突变。纳入标准:①ECOG 体力状况评分为 0~2 分;②接受化疗、免疫治疗或选择性靶向治疗的患者;③年龄 18~85 岁,未合并其他类型活动性肿瘤;④存在 *BRAF V600E* 突变、*HER2* 突变、*RET* 融合基因或 *EGFR* 20-*ins* 突变;⑤至少有一个客观可测量或可评价的肿瘤病灶;⑥分期为ⅢB 期、ⅢC 期以及Ⅳ期的肺腺癌患者;⑦预计生存时间>3 个月,至少治疗 2 个月,有随访结果可评价疗效。排除标准:病例资料不完整或不能接受随访者。根据入排标准,最终入选患者 71 例。

### 1.3 观察指标及疗效评价标准

主要观察指标为:无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期(overall survival,OS),次要观察指标为:客观缓解率(objective response rate,ORR)及药物不良反应。疗效评估根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1)[4],药物不良反应根据 CTCAE 4.0 分级[5],最后一次随访时间为 2022 年 8 月 1 日。

### 1.4 统计学分析

采用 $\chi^2$ 检验比较不同基因突变患者之间的临床特征,采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。所有的统计和图表分析使用 GraphPad Prism 8 进行。$P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

根据纳入和排除标准,最终纳入 *BRAF V600E* 突变患者 14 例、*HER2* 突变患者 22 例、*RET* 融合基因患者 20 例、*EGFR* 20-*ins* 突变患者 15 例,病人筛查流程见(图 1)。

入组 71 例患者中,女性占 52%,70%从不吸烟,中位年龄 61(37~83)岁,61%的患者年龄<65 岁。确诊时 70%患者为Ⅳ期,9%为ⅢC 期,17%为术后复发,17%存在脑转移,大多数(96%)患者的 ECOG 功能状态为 0~1。4 组患者在性别、年龄、吸烟史、ECOG 评分、TNM 分期及有无脑转移的临床资料基线水平一致,$P>0.05$(表 2)。

### 2.2 *BRAF V600E* 突变患者疗效分析

所有患者($n=14$)的中位随访时间为 15.5(5.5~32.4)个月。一线治疗中,43%(6/14)的患者接受化疗±贝伐珠单抗治疗,28%(4/14)接受化疗+ICIs 治疗,28%(4/14)接受达拉非尼-曲美替尼双靶向治疗。一线治疗的 mPFS 为 6.3 个月(95% *CI*:4.3~7.6)(图 2A)。化疗±贝伐珠单抗组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 83%、6.3 个月、18.2 个月,化疗+ICIs 组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 75%、4.7 个月、17.6 个月,达拉非尼-曲美替尼组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 75%、15.8 个月、23.2 个月(表 3)。达拉非尼-曲美替尼组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,但差异无统计学意义($P=0.426\ 5$,图 2B);达拉非尼-曲美替尼组的 mOS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,差异亦无统计学意义($P=0.833\ 7$,图 2D)。

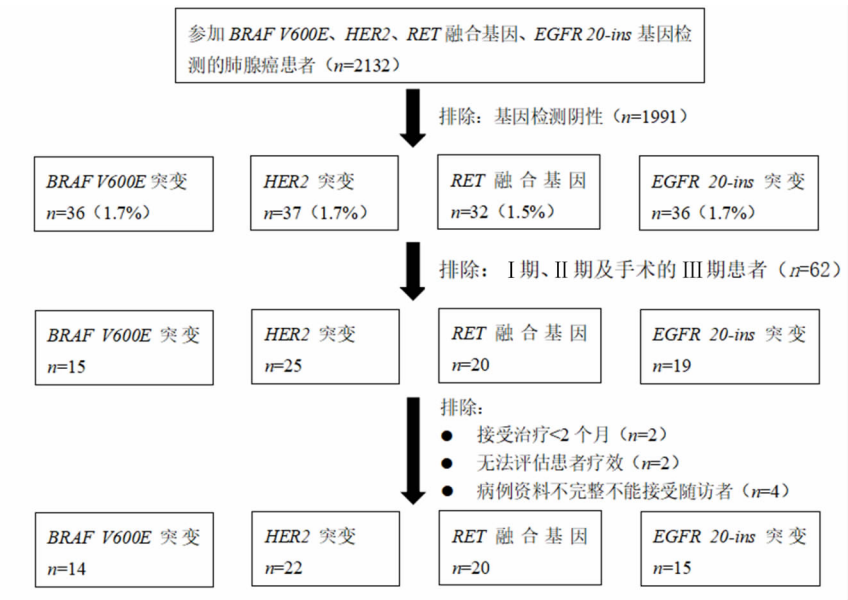



**图 1 晚期肺腺癌罕见基因突变患者筛查流程图**

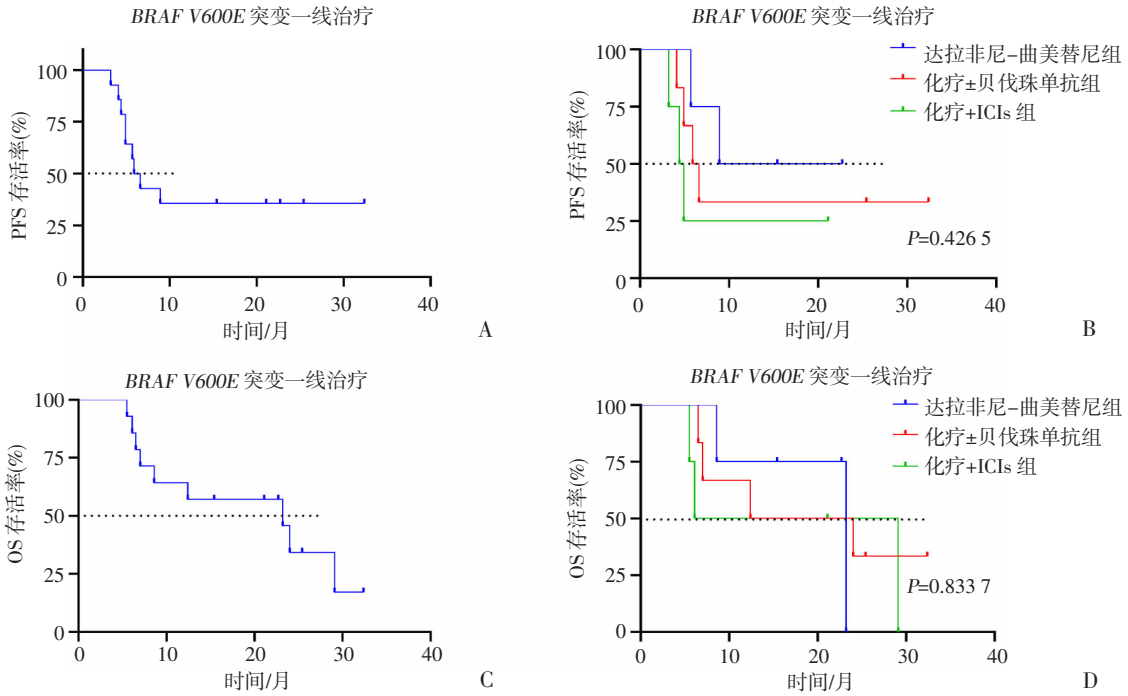
**表 2 71 例晚期肺腺癌不同基因突变患者的临床基线特征**[例(%),M($P_{min}$,$P_{max}$)]

| 临床特征 | 合计 ($n$=71) | *BRAF V600E* ($n$=14) | *HER2* 突变 ($n$=22) | *RET* 融合基因 ($n$=20) | EGFR 20-ins ($n$=15) | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 34(48) | 8(57) | 8(36) | 7(35) | 11(73) | 6.874 | 0.076 |
| 女 | 37(52) | 6(43) | 14(64) | 13(65) | 4(27) | | |
| 年龄/岁 | 61(37~83) | 64(46~75) | 61(40~79) | 58(37~75) | 63(45~83) | | |
| <65 | 43(61) | 7(50) | 14(64) | 13(65) | 9(60) | 0.908 | 0.824 |
| ≥65 | 28(39) | 7(50) | 8(36) | 7(35) | 6(40) | | |
| 吸烟史 | | | | | | | |
| 不吸烟 | 50(70) | 9(64) | 17(77) | 16(80) | 8(53) | 3.733 | 0.292 |
| 吸烟 | 21(30) | 5(36) | 5(23) | 4(20) | 7(47) | | |
| ECOG 评分 | | | | | | | |
| 0~1 | 68(96) | 13(93) | 21(95) | 20(100) | 14(93) | 1.403 | 0.705 |
| ≥2 | 3(4) | 1(7) | 1(5) | 0 | 1(7) | | |
| TNM 分期 | | | | | | | |
| ⅢB-ⅢC 期 | 9(13) | 2(14) | 2(9) | 3(15) | 2(13) | 9.645 | 0.14 |
| Ⅳ期 | 50(70) | 12(86) | 12(55) | 15(75) | 11(73) | | |
| 术后复发 | 12(17) | 0 | 8(36) | 2(10) | 2(13) | | |
| 脑转移 | | | | | | | |
| 是 | 12(17) | 3(21) | 3(14) | 2(10) | 4(27) | 2.068 | 0.558 |
| 否 | 59(83) | 11(79) | 19(86) | 18(90) | 11(73) | | |

**表 3 *BRAF V600E* 突变肺腺癌患者不同治疗方案的 ORR、PFS 和 OS**[例(%),M($P_{min}$,$P_{max}$)]

| 一线治疗组别 | $n$ | PR | SD | PD | ORR | mPFS/月 | PFS/月 | mOS/月 | OS/月 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化疗±贝伐珠单抗组 | 6 | 5 | 1 | 0 | 5(83) | 6.3 | 4.1~32.4 | 18.2 | 6.5~32.4 |
| 化疗+ICIs 组 | 4 | 3 | 1 | 0 | 3(75) | 4.7 | 3.2~21.1 | 17.6 | 5.5~29.1 |
| 达拉非尼-曲美替尼组 | 4 | 3 | 1 | 0 | 3(75) | 15.8 | 5.7~22.7 | 23.2 | 8.6~23.2 |

PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;ORR:客观缓解率



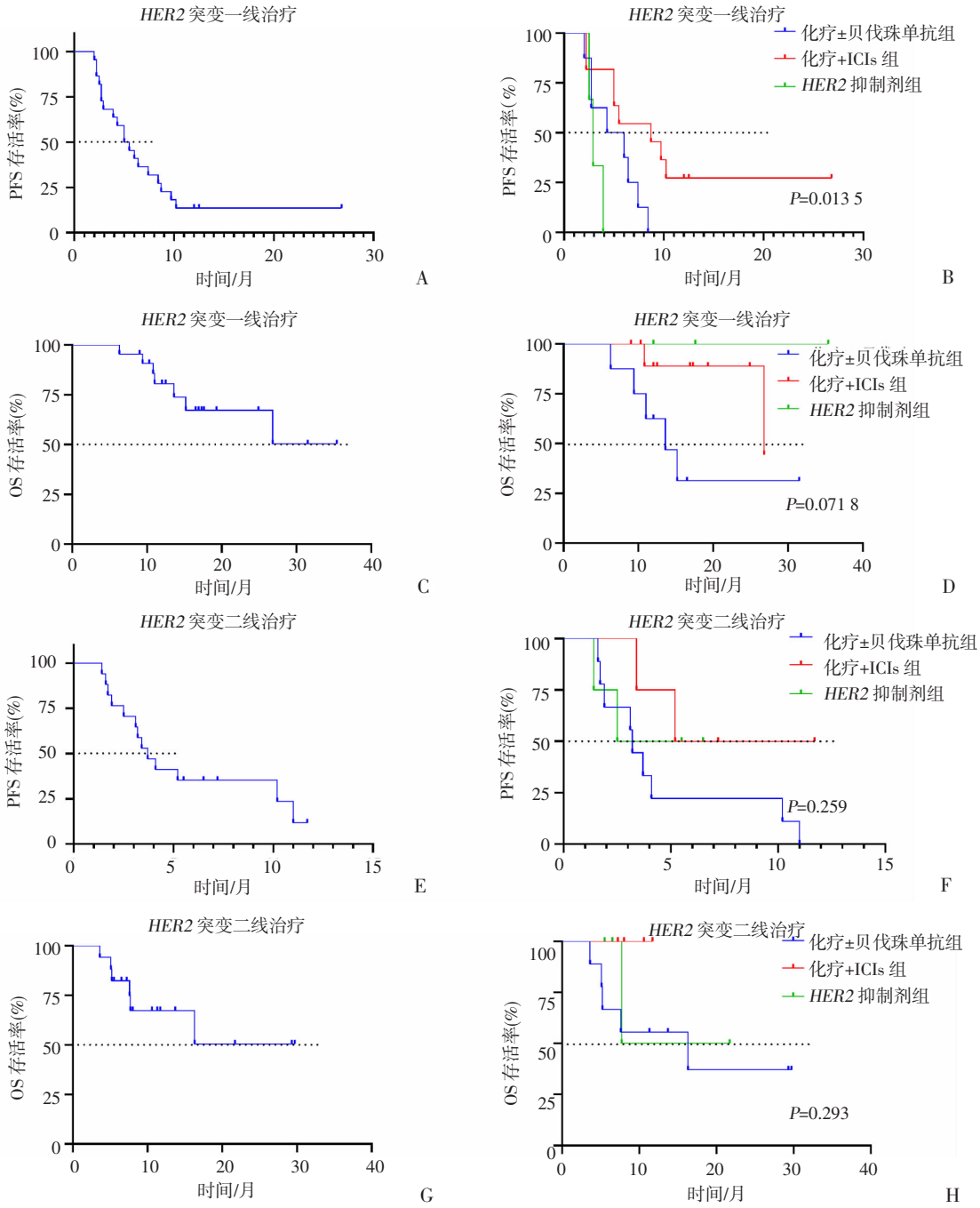

A:总体 PFS;B:不同治疗方案的 PFS;C:总体 OS;D:不同治疗方案的 OS

**图 2 *BRAF V600E* 突变肺腺癌患者一线治疗生存分析**

### 2.3 *HER2* 突变患者疗效分析

所有患者($n$=22)的中位随访时间为 14(6.3~35.4)个月。一线治疗中,36%(8/22)的患者接受化疗±贝伐珠单抗治疗,50%(11/22)接受化疗+ICIs 治疗,14%(3/22)接受 *HER2* 抑制剂(吡咯替尼/舒沃替尼)治疗。18 例患者疾病进展,17 例接受二线治疗,3 例接受 *HER2* 抗体偶联药物(antibody-drug conjugate,ADC)作为四五线治疗。

一线治疗的 mPFS 为 5.3 个月(95%*CI*:3.0~7.0,图 3A)。化疗±贝伐珠单抗组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 25%、5.2 个月、13.6 个月;化疗+ICIs 组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 64%、8.7 个月、26.8 个月;*HER2* 抑制剂组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 33%、2.9 个月、NR(表 4)。化疗+ICIs 组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及 *HER2* 抑制剂组,差异有统计学意义($P$=0.013 5,图 3B);*HER2* 抑制剂组的 mOS 未达到,化疗+ICIs 组的 mOS 长于化疗±贝伐珠单抗组,但差异无统计学意义($P$=0.071 8,图 3D)。




A、E:一、二线治疗总体 PFS;B、F:一、二线治疗不同治疗方案的 PFS;C、G:一、二线治疗总体 OS;D、H:一、二线治疗不同治疗方案的 OS

**图 3 *HER2* 突变肺腺癌患者生存分析**

二线治疗的 mPFS 为 3.7 个月(95%*CI*:2.5~4.9,图 3E),较一线 mPFS 短。各治疗组的 ORR、mPFS、mOS 见表 4。化疗+ICIs 组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及 *HER2* 抑制剂组,但差异无统计学意义(*P*=0.259,图 3F)。二线治疗的 mOS 未达到(图 3G),各治疗组间 mOS 无统计学意义(图 3H)。在所有接受系统治疗的患者中,3 例接受 *HER2* ADC 治疗(全为四线、五线),其中 2 例分别取得 8、11.5 个月的 PFS,且目前均未进展。

2.4 *RET* 融合基因患者疗效分析

所有患者(*n*=20)的中位随访时间为 17.7(6.8~39.8)个月。一线治疗中,25%(5/20)的患者接受化疗±贝伐珠单抗治疗,45%(9/20)接受化疗+ICIs 治疗,30%(6/20)接受 *RET* 抑制剂(普拉替尼/塞尔帕替尼)治疗。16 例疾病进展,其中 11 例接受二线治疗。

一线治疗的 mPFS 为 7.8 个月(95%*CI*:6.8~8.8,图 4A)。化疗±贝伐珠单抗组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 40%、7.8 个月、NR;化疗+ICIs 组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 56%、6.7 个月、NR;*RET* 抑制剂组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 83%、17.5 个月、27.2 个月(表 5)。*RET* 抑制剂组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,差异无统计学意义(*P*=0.092 3,图 4B)。一线治疗的 mOS 未达到(图 4C),各治疗组间 mOS 两两相比差异无统计学意义(图 4D)。

二线治疗的 mPFS 为 3.8 个月(95%*CI*:3.5~4.1,图 4E)。各治疗组的 ORR、mPFS、mOS 见表 5。*RET* 抑制剂组的 mPFS 小于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,但差异无统计学意义(*P*=0.810 2,图 4F)。二线治疗的 mOS 未达到(图 4G)。

2.5 *EGFR* 20-*ins* 突变患者疗效分析

所有患者(*n*=15)的中位随访时间为 13.4(6.1~28.1)个月。一线治疗中,53%(8/15)的患者接受化疗±贝伐珠单抗治疗,20%(3/15)接受化疗+ICIs 治疗,27%(4/15)接受靶向药(埃万妥单抗/莫博替尼/双剂量伏美替尼)治疗。12 例患者疾病进展,8 例接受二线治疗,其中 6 例为靶向药治疗。

一线治疗的 mPFS 为 9.8 个月(95%*CI*:3.6~16,图 5A),化疗±贝伐珠单抗组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 38%、7.2 个月、NR,化疗+ICIs 组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 33%、6 个月、NR,靶向药组的 ORR、mPFS、mOS 分别为 50%、11.3 个月、15.5 个月(表 6)。靶向药组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,但差异无统计学意义(*P*=0.364 3,图 5B)。一线治疗的 mOS 未达到(图 5C),各治疗组间 mOS 两两比较差异无统计学意义(图 5D)。二线治疗中靶向药治疗 6 人,mPFS 为 12.3 个月。

**表 4 *HER2* 突变肺腺癌患者不同治疗方案的 ORR、PFS 和 OS**[例(%),$M(P_{min}, P_{max})$]

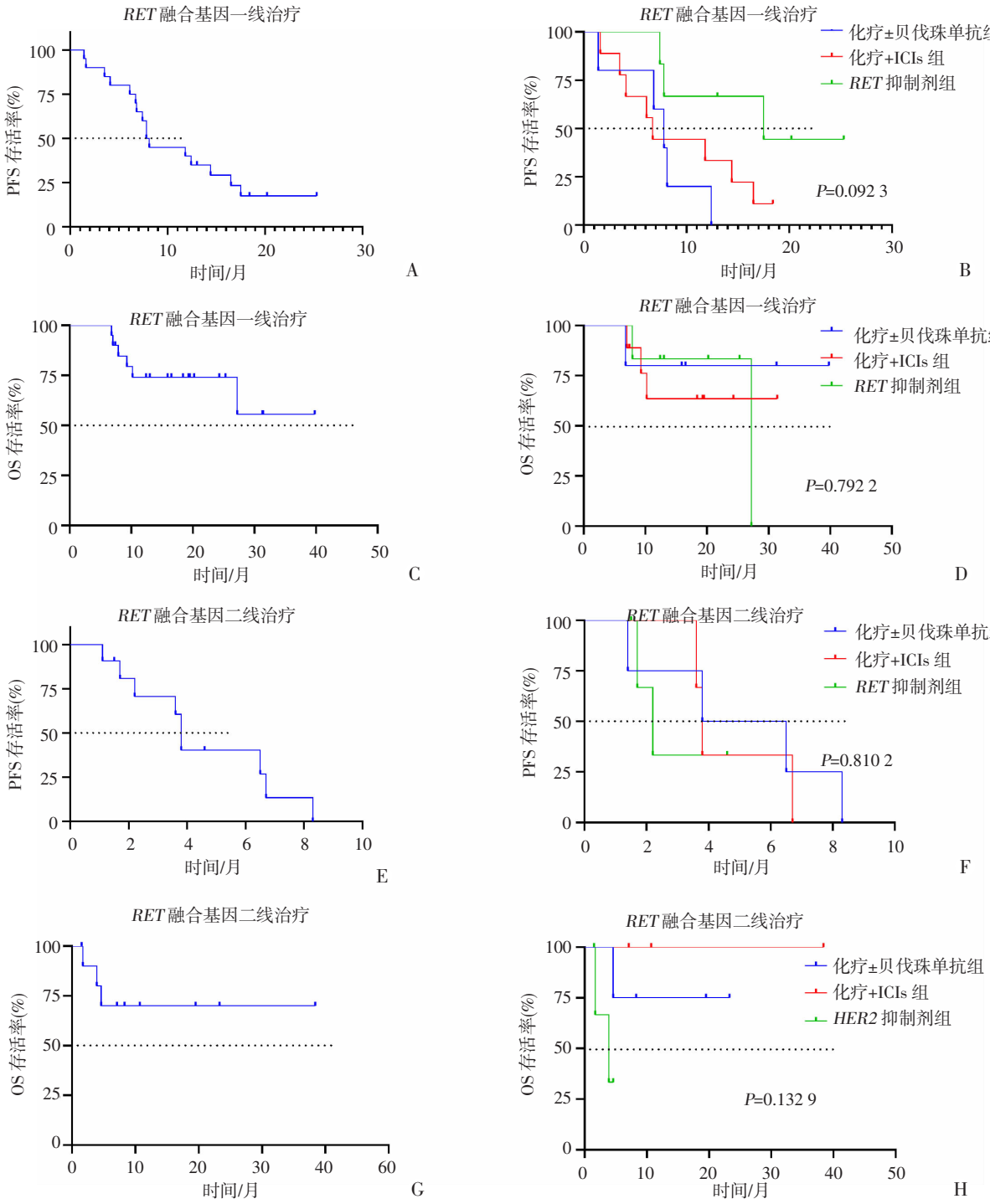
| 治疗阶段 | 组别 | *n* | PR | SD | PD | ORR | mPFS/月 | PFS/月 | mOS/月 | OS/月 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一线治疗 | 化疗±贝伐珠单抗组 | 8 | 2 | 6 | 0 | 2(25) | 5.2 | 2.0~8.4 | 13.6 | 6.3~31.5 |
| | 化疗+ICIs 组 | 11 | 7 | 3 | 1 | 7(64) | 8.7 | 2.2~26.8 | 26.8 | 9.0~26.8 |
| | *HER2* 抑制剂组 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1(33) | 2.9 | 2.5~3.9 | NR | 12.0~35.4 |
| 二线治疗 | 化疗±贝伐珠单抗组 | 9 | | | | | 3.2 | 1.6~11.0 | 16.3 | 3.6~29.7 |
| | 化疗+ICIs 组 | 4 | | | | | 8.5 | 3.4~11.7 | NR | 7.2~11.7 |
| | *HER2* 抑制剂组 | 4 | | | | | 4.5 | 1.4~6.5 | 14.7 | 5.5~21.7 |

PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;ORR:客观缓解率

**表 5 *RET* 融合基因肺腺癌患者不同治疗方案的 ORR、PFS 和 OS**[例(%),$M(P_{min}, P_{max})$]

| 治疗阶段 | 组别 | *n* | PR | SD | PD | ORR | mPFS/月 | PFS/月 | mOS/月 | OS/月 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一线治疗 | 化疗±贝伐珠单抗组 | 5 | 2 | 3 | 0 | 2(40) | 7.8 | 1.4~12.4 | NR | 6.8~39.8 |
| | 化疗+ICIs 组 | 9 | 5 | 3 | 1 | 5(56) | 6.7 | 1.6~18.4 | NR | 7.0~31.4 |
| | *RET* 抑制剂组 | 6 | 5 | 1 | 0 | 5(83) | 17.5 | 7.4~25.3 | 27.2 | 7.9~27.2 |
| 二线治疗 | 化疗±贝伐珠单抗组 | 4 | | | | | 5.2 | 1.4~8.3 | NR | 4.6~23.3 |
| | 化疗+ICIs 组 | 3 | | | | | 3.8 | 3.6~6.7 | NR | 7.1~38.4 |
| | *RET* 抑制剂组 | 4 | | | | | 2.2 | 1.7~4.6 | 3.9 | 1.7~4.6 |

PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;ORR:客观缓解率



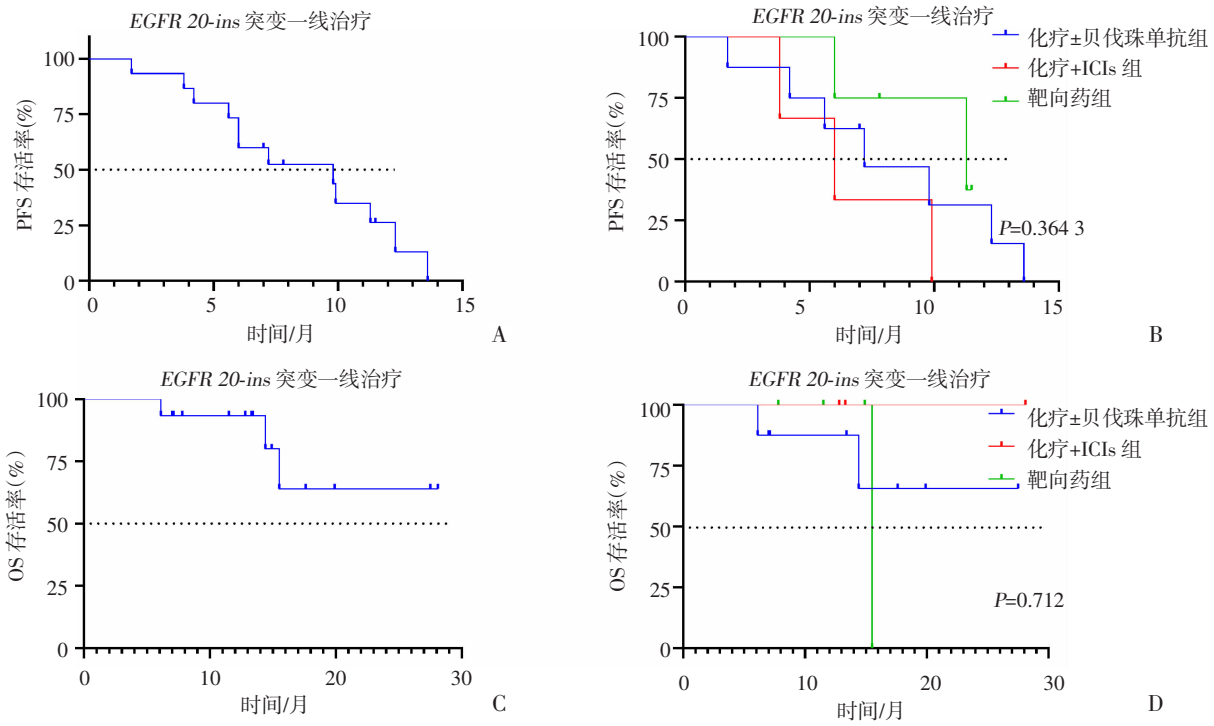

A、E:一、二线治疗总体 PFS;B、F:一、二线治疗不同治疗方案的 PFS;C、G:一、二线治疗总体 OS;D、H:一、二线治疗不同治疗方案的 OS

**图 4 *RET* 融合基因肺腺癌患者生存分析**

**表 6 *EGFR* 20-*ins* 突变肺腺癌患者不同治疗方案的 ORR、PFS 和 OS**[例(%),$M(P_{min}, P_{max})$]

| 治疗阶段 | 组别 | *n* | PR | SD | PD | ORR | mPFS/月 | PFS/月 | mOS/月 | OS/月 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一线治疗 | 化疗±贝伐珠单抗组 | 8 | 3 | 4 | 1 | 3(38) | 7.2 | 1.7~13.6 | NR | 6.1~27.5 |
| | 化疗+ICIs 组 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1(33) | 6 | 3.8~9.9 | NR | 12.8~28.1 |
| | 靶向药组 | 4 | 2 | 2 | 0 | 2(50) | 11.3 | 6.0~11.5 | 15.5 | 7.8~15.5 |
| 二线治疗 | 靶向药组 | 6 | | | | | 12.3 | 2.0~12.3 | NR | 2~21.6 |

PR:部分缓解,SD:疾病稳定,PD:疾病进展,ORR:客观缓解率




A:一线治疗总体 PFS;B:一线治疗不同治疗方案的 PFS;C:一线治疗总体 OS;D:一线治疗不同治疗方案的 OS

**图 5 *EGFR 20-ins* 突变肺腺癌患者一线治疗生存分析**

**表 7 不同基因突变的肺腺癌患者接受靶向治疗的不良反应**

| 突变类型 | *n* | 药物 | 1~2 级不良反应 | 3 级不良反应 |
|---|---|---|---|---|
| *BRAF V600E* | 5 | 达拉非尼+曲美替尼 | 肾功能不全 2 例,肝功能不全 1 例,皮疹 1 例,中性粒细胞减少 2 例 | |
| *HER2* 突变 | 9 | 吡咯替尼 | 肾功能不全 1 例,腹泻 2 例 | |
| *RET* 融合基因 | 15 | 塞尔帕替尼 | 肾功能不全 1 例,甲状腺功能减低 2 例 | 肠穿孔 1 例,高血压 1 |
| | | 普拉替尼 | 肝功能不全 1 例,骨髓抑制 3 例,面部水肿 1 例,视力下降 1 例 | |
| *EGFR* 20-*ins* 突变 | 13 | 莫博替尼 | 皮疹 1 例,脂肪酶升高 1 例 | 皮疹 1 例 |
| | | 埃万妥单抗 | 皮疹 1 例 | |

### 2.6 不良反应

共记录了 24 条与靶向治疗相关的不良反应,多为 1~2 级。在使用塞尔帕替尼的患者中,1 例出现 3 级肠穿孔,另 1 例出现 3 级高血压;在使用莫博替尼的患者中,1 例出现 3 级皮疹。各靶向药物相关不良反应见表 7。

## 3 讨论

### 3.1 *BRAF V600E* 突变晚期肺腺癌患者治疗探索

*BRAF* 突变大多发生在肺腺癌,占所有 NSCLC 病例的 3%左右,*BRAF V600E* 突变约占 *BRAF* 突变的 50%[6]。BARLESI 等[7]报道 262 例 *BRAF* 突变患者,61%为男性,25%从不吸烟,87%为腺癌。AULIAC 等[8]的研究提示 13%的 *BRAF* 突变患者在确诊时存在脑转移。本组病例中,57%为男性,64%为非吸烟者,21%的患者存在脑转移。脑转移率高于上述研究,考虑和我们统计的全为 *BRAF V600E* 突变晚期病例有关。

一项多中心的回顾性研究显示,携带 *BRAF V600E* 突变的晚期 NSCLC 患者接受达拉非尼联合曲美替尼一线治疗的 mPFS 为 16.8 个月(95%*CI*:6.1~23.2),mOS 为 21.8 个月(95%*CI*:1.0~NR)[8]。在另一项研究中,达拉非尼联合曲美替尼一线治疗的 ORR 为 63.9%,mPFS 为 10.8 个月(95%*CI*:7.0~14.5),mOS 为 17.3 个月(95%*CI*:12.3~40.2)[9]。在本研究中,一线双靶向治疗的 ORR 为 75%,mPFS 为 15.8(5.7~22.7)个月,mOS 为 23.2(8.6~23.2)个月,这一数据与其他研究结果具有可比性。

对于免疫治疗,在 GUISIER 等[10]的一项以抗

PD1/PDL-1 作为二线或后线治疗的研究中,ORR 为 26.1%,mPFS 为 5.3 个月(95%*CI*:2.1~NR),mOS 为 22.5 个月(95%*CI*:8.3~NR)。在 DUDNIK 等[11]的研究中,免疫治疗的 ORR 为 25%,mPFS 为 3.7 个月(95%*CI*:1.6~6.6),mOS 未达到(95%*CI*:2.1~NR)。在本研究中,一线化疗联合免疫治疗的 ORR 为 75%,mPFS 和 mOS 分别为 4.7(3.2~21.1)和 17.6(5.5~29.1)个月,ORR 明显高于另外研究,考虑和合并含铂化疗及样本量小($n$=4)有关,但 mPFS 和 mOS 与前两个研究相比无明显优势。

在本研究中,一线达拉非尼-曲美替尼组的 mPFS 优于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,但由于样本量的限制,差异无统计学意义(15.8 *vs.* 6.3 *vs.* 4.7 个月,$P$=0.426 5)。双靶向治疗可能是 *BRAF V600E* 突变肺腺癌患者的最有效治疗手段。为了完全剖析靶向治疗、一线化疗或基于免疫治疗的治疗策略的疗效差异,有必要进行更大规模的前瞻性研究。

### 3.2 *HER2* 突变晚期肺腺癌患者治疗探索

*HER2* 基因突变主要包括突变、扩增和过度表达,在 NSCLC 中发生率<5%,大多数为腺癌,多数为女性及不吸烟者[12-14]。在我们的队列中,64%为女性,77%的患者从不吸烟,14%在确诊时存在脑转移。

SAALFELD 等[13]此前报道称,*HER2* 阳性 NSCLC 患者一线化疗联合免疫治疗的 ORR 为 52%,mPFS 为 6 个月(95%*CI*:6~14),mOS 约为 36 个月;二线及后线单免疫治疗的 ORR 为 16%,mPFS 为 4 个月(95%*CI*:4~6),mOS 为 10 个月(95% *CI*:6~NR)。在我们的队列中,一线化疗+ICIs 治疗的 ORR 为 64%,mPFS 为 8.7(2.2~26.8)个月,mOS 为 26.8(9.0~26.8)个月,与 SAALFELD 的研究具有可比性;二线化疗+ICIs 治疗的 mPFS 为 8.5(3.4~11.7)个月,明显长于 SAALFELD 的研究,考虑和我们的治疗联合化疗有关。

在 *HER2* 抑制剂方面,WANG 等[15]及 ZHOU 等[16]的研究提示接受吡咯替尼治疗的 *HER2* 阳性 NSCLC 患者 mPFS 为 6.4~6.9 个月,mOS 为 12.9~14.4 个月。而在我们的研究中,接受 *HER2* 抑制剂作为一线治疗的 3 例患者的 mPFS 为 2.9(2.5~3.9)个月,作为二线治疗的 4 例患者的 mPFS 为 4.5(1.4~6.5)个月,均小于上述另两个研究,考虑和样本量少、部分患者存在合并突变有关(1 例合并 *ROS1* 突变,1 例合并 *ROS1* 及 *TP53* 突变)。今后我们将进一步扩大样本量以验证 *HER2* 抑制剂的临床疗效。

在我们的研究中,一线化疗+ICIs 组的 mPFS 优于化疗±贝伐珠单抗组及 *HER2* 抑制剂组,差异有统计学意义(8.7 *vs.* 5.2 *vs.* 2.9 个月,$P$=0.013 5)。因此,化疗+ICIs 可能仍是 *HER2* 阳性肺腺癌患者的首选治疗方案。

近年来,抗体偶联药物(ADC)在 *HER2* 基因突变 NSCLC 的研究上取得了积极的进展[17-18]。在 LI 等[19]的研究中,91 例化疗进展后患者接受德喜曲妥珠单抗治疗,mPFS 为 8.2 个月(95%*CI*:6.0~11.9),mOS 为 17.8 个月(95%*CI*:13.8~22.1)。在我们的研究中,3 例患者接受 ADC 作为四、五线治疗,其中 2 例分别取得 8 及 11.5 个月的 PFS,且目前均未进展。FDA 已经批准德喜曲妥珠单抗用于转移性 *HER2* 突变 NSCLC 患者的突破性治疗[20]。

### 3.3 *RET* 融合基因晚期肺腺癌患者治疗探索

*RET* 融合基因在 NSCLC 中发生率很低(0.7%~2%),以腺癌为主,多数为不吸烟者及女性,诊断时常伴脑转移[21-23]。在我们的队列中,65%为女性,80%从不吸烟,确诊时脑转移发生率为 10%。

GLORY 全球研究中,接受铂类+培美曲塞化疗患者的 ORR 为 49%,mPFS 为 6.4 个月(95%*CI*:4.3~8.8),mOS 为 23.6 个月(95%*CI*:13.4~33.2)[24]。GFPC 01-2018 研究报道单免疫治疗患者的 ORR 为 38%,mPFS 为 7.6 个月(95%*CI*:2.3~NR),mOS 未达到(95%*CI*:26.8~NR)[10]。在我们的队列中,一线化疗±贝伐珠单抗治疗患者的 mPFS 为 7.8(2.0~12.4)个月,mOS 未达到;一线化疗+ICIs 治疗患者的 mPFS 为 6.7(2.0~18.4)个月,mOS 未达到,与上述研究数据均有可比性,且两组 mPFS 相当,差异无统计学意义($P$=0.489)。可见对比化疗,免疫治疗在 *RET* 融合阳性肺腺癌患者中无明显优势。

相较于化疗及免疫治疗,*RET* 抑制剂在研究中取得了不俗的疗效。全球多中心的 ARROW 临床研究显示,普拉替尼一线治疗的 ORR 为 72%,mPFS 为 13.0 个月(95%*CI*:9.1~NR);含铂化疗进展后二线治疗的 ORR 为 59%,mPFS 为 16.5 个月(95%*CI*:10.5~24.1)[25]。塞尔帕替尼全球性临床研究 LIBR ETTO-001 显示,含铂化疗进展后二线治疗的 ORR 为 57%,mPFS 为 19.3 个月(95%*CI*:16.5~NR)[26]。在我们的队列中,一线接受 *RET* 抑制剂治疗患者的 ORR 为 83%,mPFS 为 17.5(7.4~25.3)个月,与上述研究具有可比性。

在我们的研究中,一线治疗 *RET* 抑制剂组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,差异无统计学意义(17.5 *vs.* 7.8 *vs.* 6.7 个月,$P$=0.092 3)。

*RET* 抑制剂可能是 *RET* 融合基因晚期肺腺癌患者的最有效治疗手段。

3.4 *EGFR* 20-*ins* 突变晚期肺腺癌患者治疗探索

*EGFR* 20 外显子插入突变是 *EGFR* 突变的第三大常见类别,占所有 *EGFR* 突变 NSCLC 的 5%~12%,约占所有肺腺癌的 2%,更常见于女性及非吸烟者[27-28]。在我们的队列中,53%的患者不吸烟,73%为男性,与上述研究相左,考虑与样本量过少以及选择性偏差有关。

据美国癌症电子病历 Flatiron Health 数据库记录,化疗及化疗联合方案是 *EGFR* 20-*ins* 突变 NSCLC 患者最常用的一线治疗方案。该记录显示,一线单纯化疗患者 ORR 为 19.5%,mPFS 为 5.7 个月(95%*CI*:3.0~10.9),mOS 为 17 个月(95%*CI*:10.5~33.2);一线含铂化疗联合免疫治疗患者的 ORR 为 18.8%,mPFS 为 4.5 个月(95%*CI*:1.2~10.3),mOS 为 11.3 个月(95%*CI*:5.6~NR)[29]。GIRARD 等[30]记录了 59 例患者接受一线免疫治疗,mPFS 为 3.7 个月(95%*CI*:3.0~4.9),mOS 为 10.9 个月(95%*CI*:5.2~14.3)。在我们的研究中,一线化疗±贝伐珠单抗组和化疗+ICIs 组的 mPFS 分别为 7.2、6.0 个月(*P*=0.48),两组 mOS 均未达到。上述不同研究中,化疗组 mPFS 及 mOS 均不同程度长于免疫组,但可惜在我们的队列中两者差异无统计学意义,需进一步扩大样本量并结合 PD-L1 水平的对照研究来明确哪种方案更优。

与携带"经典"*EGFR* 突变相比,传统酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKI)在 *EGFR* 20-*ins* 突变人群中的疗效不理想[31]。埃万妥单抗和莫博替尼是 *EGFR* 20-*ins* 突变肺癌的选择性靶向药物。CHRYSALIS I 期临床研究显示埃万妥单抗在含铂化疗进展后的患者中取得 40%的 ORR,8.3 个月(95%*CI*:6.5~10.9)的 mPFS 及 22.8 个月(95%*CI*:14.6~NR)的 mOS[32]。另一项临床研究显示莫博替尼在 *EGFR* 20-*ins* 突变 NSCLC 患者中取得 35%的 ORR,7.3 个月(95%*CI*:5.5~9.2)的 mPFS 及 24.0 个月(95%*CI*:14.6~28.8)的 mOS[33]。在我们的研究中,一线靶向治疗的 mPFS 为 11.3(6~11.5)个月,二线靶向治疗的 mPFS 为 12.3(2.7~12.3)个月,均长于上述另 2 个研究,考虑与样本量小、具体基因插入位点不同及随访时间短 mPFS 不够成熟有关。

*EGFR* 20-*ins* 突变具有异质性,不同插入位点基因突变对靶向药的反应不同[27],在我们的队列中,一线靶向药组的 mPFS 长于化疗±贝伐珠单抗组及化疗+ICIs 组,虽差异无统计学意义(11.3 *vs.* 7.2 *vs.* 6.0 个月,*P*=0.364 3),但表明选择性靶向药对 *EGFR* 20-*ins* 突变肺腺癌的疗效是值得肯定的。

综上所述,我们的数据表明靶向治疗可能对 *BRAF V600E* 突变、*RET* 融合基因晚期一线肺腺癌患者更有效,而化疗联合免疫治疗可能是目前 *HER2* 阳性晚期肺腺癌患者的最佳治疗方案。但是由于本研究进行的是肺腺癌罕见突变的回顾性研究,纳入病例数较少,因此在未来我们需要进一步扩大入组的患者例数来验证研究结果,甚至我们将会开展前瞻性研究来探索晚期肺腺癌罕见突变患者的最佳临床治疗方案。

**参考文献:**


[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.

[2] OSMANI L, ASKIN F, GABRIELSON E, *et al*. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(Pt 1): 103-109. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.019.

[3] ARBOUR K C, RIELY G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764-774. DOI: 10.1001/jama.2019.11058.

[4] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[5] CHEN A P, SETSER A, ANADKAT M J, *et al*. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(5): 1025-1039. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.010.

[6] PAIK P K, ARCILA M E, FARA M, *et al*. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2046-2051. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1280.

[7] BARLESI F, MAZIERES J, MERLIO J P, *et al*. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1415-1426. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.

[8] AULIAC J B, BAYLE S, DO P, *et al*. Efficacy of dabrafenib

plus trametinib combination in patients with BRAF V600E-mutant NSCLC in real-world setting: GFPC 01-2019[J]. Cancers, 2020, 12(12): 3608. DOI: 10.3390/cancers12123608.

[9] PLANCHARD D, BESSE B, GROEN H J M, *et al*. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(1): 103-115. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.

[10] GUISIER F, DUBOS-ARVIS C, VIÑAS F, *et al*. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 628-636. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.

[11] DUDNIK E, PELED N, NECHUSHTAN H, *et al*. BRAF mutant lung cancer: programmed death ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(8): 1128-1137. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.04.024.

[12] YONESAKA K. HER2-/HER3-targeting antibody-drug conjugates for treating lung and colorectal cancers resistant to EGFR inhibitors[J]. Cancers, 2021, 13(5): 1047. DOI: 10.3390/cancers13051047.

[13] SAALFELD F C, WENZEL C, CHRISTOPOULOS P, *et al*. Efficacy of immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in NSCLC harboring $ERBB_2$ mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1952-1958. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.025.

[14] ENG J, HSU M, CHAFT J E, *et al*. Outcomes of chemotherapies and HER2 directed therapies in advanced HER2-mutant lung cancers[J]. Lung Cancer, 2016, 99: 53-56. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.05.030.

[15] WANG Y, JIANG T, QIN Z, *et al*. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib[J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 447-455. DOI: 10.1093/annonc/mdy542.

[16] ZHOU C C, LI X Y, WANG Q M, *et al*. Pyrotinib in HER2-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(24): 2753-2761. DOI: 10.1200/JCO.20.00297.

[17] NAKADA T, SUGIHARA K, JIKOH T, *et al*. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019, 67(3): 173-185. DOI: 10.1248/cpb.c18-00744.

[18] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, *et al*. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors[J]. Cancer Discov, 2020, 10(5): 688-701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014.

[19] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(3): 241-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431.

[20] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, *et al*. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 254-266. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0013.

[21] GAO Q Y, SU J W, XIAO F M, *et al*. Advances in the treatment of RET fusion-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2021, 24(12): 853-861. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.43.

[22] ILLINI O, HOCHMAIR M J, FABIKAN H, *et al*. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (*SIREN*): a retrospective analysis of patients treated through an access program[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211019675. DOI: 10.1177/17588359211019675.

[23] DRILON A, LIN J J, FILLERON T, *et al*. Frequency of brain metastases and multikinase inhibitor outcomes in patients with RET-rearranged lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): 1595-1601. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.004.

[24] GAUTSCHI O, MILIA J L, FILLERON T, *et al*. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(13): 1403-1410. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.9352.

[25] GRIESINGER F, CURIGLIANO G, THOMAS M, *et al*. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(11): 1168-1178. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.002.

[26] BESSE B, DRILON A E, SOLOMON B J, *et al*. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients (pts) with *RET* fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 9065. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9065.

[27] YANG X, ZHAO J. Advances in treatment of non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations[J]. Chin J Lung Cancer, 2022, 25(5): 337-350. DOI:

10.3779/j.issn.1009-3419.2022.103.01.

[28] 张佳慧,郭其森,张初峰,等. EGFR 20外显子插入突变晚期NSCLC化疗联合免疫治疗对比联合贝伐珠单抗临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志. 2022,29(11):828-833. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.11.08.
ZHANG J H, GUO Q S, ZHANG C F, *et al*. Clinical analysis of chemotherapy combined with immunotherapy versus with bevacizumab in treatment of advanced NSCLC with EGFR 20 exon insertion mutations[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2022, 29(11): 828-833. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.11.08.

[29] OU S H I, LIN H M, HONG J L, *et al*. Real-world response and outcomes in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 9098. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9098.

[30] GIRARD N, MINCHOM A, OU S H I, *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. DOI: 10.1016/j.cllc.2022.07.007.

[31] BAZHENOVA L, MINCHOM A, VITERI S, *et al*. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations[J]. Lung Cancer, 2021, 162: 154-161. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.10.020.

[32] PARK K, HAURA E B, LEIGHL N B, *et al*. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3391-3402. DOI: 10.1200/JCO.21.00662.

[33] ZHOU C C, RAMALINGAM S S, KIM T M, *et al*. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.

(**收稿**:2022-10-14;**修回**:2022-11-18)

(编辑 栾 嘉)