

EGFR 突变和 EML4-ALK 重排双阳性非小细胞肺癌研究进展



扫码阅读电子版

夏丹丹 王惠宇 刘超英 许隽颖 王润洁
南京医科大学附属无锡市人民医院肿瘤科 214023
通信作者: 刘超英, Email: Chyliu666@163.com

【摘要】 近十年来表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 酪氨酸激酶抑制剂的应用有效提高了非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的生存获益, 并成功推动了晚期肺癌患者的 EGFR 突变和棘皮动物微管相关蛋白-4 与间变性淋巴瘤激酶融合基因 (EML4-ALK) 易位等相关驱动基因检测标准化及个性化靶向治疗晚期 NSCLC 的进展。但相对于单突变, 同时发生 EGFR 和 EML4-ALK 基因突变的 NSCLC 较为罕见, 目前关于此类患者的临床特征和优选靶向治疗尚不明确。本文基于 NSCLC 患者中 EGFR 突变和 EML4-ALK 易位及双突变 NSCLC 患者的相关报道进行综述。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 受体, 表皮生长因子; 棘皮动物微管相关蛋白-4 与间变性淋巴瘤激酶融合基因; 共存突变

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81602065); 江苏省科技发展计划项目 (BE2017626)
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.04.010

Research progress in NSCLC with co-existence of EGFR mutation and EML4-ALK rearrangement

Xia Dandan, Wang Huiyu, Liu Chaoying, Xu Junying, Wang Runjie
Department of Oncology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,
Wuxi 214023, China
Corresponding author: Liu Chaoying, Email: Chyliu666@163.com

【Abstract】 In recent decades, the clinical application of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors and anaplastic lymphoma kinase (ALK) has improved the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), which also remarkably promote the standardization of EGFR and EML4-ALK testing in patients with advanced lung cancer and the development of individualized targeted therapy for advanced NSCLC. However, the co-existing mutation of EGFR and ALK gene is rare compared with single mutation of them, the clinical features and optimal targeted therapy of double-positive patients are not clear yet. Therefore, this paper aims to review the reports of NSCLC patients with double EGFR mutation and EML4-ALK rearrangement.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Receptor, epidermal growth factor; Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase; Co-existing mutation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81602065); Jiangsu Province Natural Science Foundation (BE2017626)
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.04.010

肺癌是上个世纪至今全世界癌症相关死亡的主要原因^[1]。肺癌通常被分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和类癌。NSCLC 约占所有肺癌的 80%, 并进一步归类为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌^[2]。在过去的十年中, 这种纯粹的形态学分类理论受到了挑战, 结合临床研究数

据, 有学者认为体细胞癌基因的改变可以进一步分子细分这些 NSCLC 亚型。驱动基因疗法, 即分子靶向治疗, 是目前治疗晚期 NSCLC 晚期/转移性疾病的标准。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变作为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 反应的预测因子, 深刻地改变了

肺腺癌的治疗前景^[3-4]。近年来,针对 NSCLC 棘皮动物微管相关蛋白 4 与间变性淋巴瘤激酶融合基因 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK) 的靶向治疗在客观应答率和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 方面产生了相似的结果^[5-6]。既往发表的一份分析报道显示,对接受靶向治疗的患者,针对肿瘤驱动基因治疗使其生存率得到显著提高^[7]。除了 EGFR、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 外,还有其他一些分子异常或突变,可能通过已经批准用于其他恶性肿瘤的药物或来治疗获益^[8]。

以基因为导向的合理化、个性化靶向治疗,导致了 NSCLC 前所未有的预后改善。从既往临床治疗结果分析,靶向治疗将晚期/转移性 NSCLC (IV 期) 患者的总体生存期约提高了 10~12 个月^[9]。然而,目前此数据来源主要集中于发生 EGFR 或 ALK 等基因单突变的 NSCLC 患者。相比之下,发生 EGFR 和 EML4-ALK 双突变的情况非常少见。由于发病率低、样本数量不足,关于此二者双阳性发生的分子机制、生物学行为、患者临床病理特征、针对性治疗方案仍需要深入探索并寻找有力的询证依据。目前关于 ALK 与 EGFR 共存突变患者的案例与多样本研究逐渐增多,全球此类已报道病例约有百余例,以个案报告为主。

下文将简述 EGFR、EML4-ALK 基因分子研究及相关靶向治疗,并对现有 ALK 与 EGFR 双突变 NSCLC 患者报道进行综述,探讨此类患者的临床病理特点、靶向治疗疗效与预后情况。

1 EGFR 与 EML4-ALK 突变在 NSCLC 研究现状

1.1 分子机制、突变亚型及其它驱动基因

EGFR 是一种属于酪氨酸激酶 I 型受体家族的跨膜糖蛋白^[10],其可与家族成员形成二聚体,改变胞内酪氨酸激酶区蛋白构象,引发酪氨酸残基的自磷酸化,形成具有酪氨酸激酶活性的受体,并活化下游 MAPK、PI3K-Akt 等信号通路,促进肺癌细胞的增殖、转移与基因转录。另一种驱动基因 ALK 突变由日本学者 Soda 等^[11]从 1 例 62 岁男性肺腺癌患者肿瘤组织中发现,是指棘皮动物微管相关蛋白 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4) 从染色体上断裂成片段插入 ALK 基因 20 外显子形成 EML4-ALK 融合。ALK 属于胰岛素受体家族,其与 EML4 融合可通过激活 PAS/ERK 等通路等导致异常酪氨酸激酶的表达、引起细胞增殖过度 and 抑制肿瘤凋亡。在 NSCLC 患者中已经确定有多种 EGFR 的突变亚型,其中大部分发生在 18~21 号外显子中,以 19 外显子缺失和 21 外显子 L858R 位点突变的靶向药物敏感亚型和以 20 外显子插入、T790M 位点突变的耐药亚型为主^[12]。因此,明确突变亚型对患者的靶向治疗方案选择及疗效预后评估尤为重要。EML4-ALK 重排亚型目前已知 14 种,以 EML4 6/13/20 等外显子与 ALK 20 外显子融合为主^[6],其敏感及耐药亚型尚无相关大样本研究结果报道。

目前 EGFR-TKIs 已被证实对 EGFR 阳性 NSCLC 患者

的客观率应答达 70%,克唑替尼客观应答率则由早期的 60%提高至 74%^[13]。而仍有 20%~30%的 EGFR 突变患者对 EGFR-TKIs 无疗效应答,此类患者现已发现除 ALK 外的相关驱动基因还包括 RAS/RAF、ROS-1、C-MET、RET、HER-2、TP53、PTEN 等^[9],其相关靶向药物亦正进行大量研究及应用。此外,在 ALK-TKIs 未应答的患者中,研究者也逐渐发现新的突变基因,如 L1196M、K-RAS、KIT、HSP90 等,另有近 20%的患者在使用克唑替尼治疗后产生获得性耐药的机制仍尚在探索中。

1.2 EGFR 与 ALK 突变分布对比与交叉分析

EGFR 基因在不同地区突变率有差异,欧美地区约为 20%~30%,亚洲地区约 40%~50%,而在亚裔、女性、非吸烟、腺癌中 EGFR 突变率高达 70%~80%^[14]。NSCLC 中 EML4-ALK 融合重排占 3%~6%,在亚洲人群中略高,主要发生于 EGFR 或 K-RAS 野生型、不嗜烟的年轻腺癌患者。从现有临床研究数据分析来看,目前 EML4-ALK 重排和 EGFR 突变的 NSCLC 患者具有较为相似的临床病理特征,如不嗜烟、腺癌和亚洲人群发病率偏高等。而其突变的不同人群分布之处在于,EML4-ALK 突变更偏向于较为年轻的男性患者,而 EGFR 突变则多发生于女性^[9]。

在既往的临床治疗或研究过程中,研究者们并未发现有 EGFR 与 EML4-ALK 突变共存的 NSCLC 患者,因此在 ALK 基因重排发现早期,有学者曾提出,EML4-ALK 与 EGFR 突变可能存在相互排斥,并将目光集中于分析 ALK 突变/EGFR 野生型的 NSCLC 患者^[15]。目前约 94%的 EML4-ALK 融合突变被报道发生于 EGFR 野生型的 NSCLC 中,并在 EGFR、K-RAS、R2 或 TP53 基因突变阴性患者中约占 25%^[16]。欧美地区中,Shaw 等^[17]研究报道,在不吸烟或少吸烟的 EGFR 野生型患者中,EML4-ALK 融合基因阳性率达 33%。亚洲地区中,2017 年一项来自印度的研究显示 EML4-ALK 突变在 EGFR 野生型 NSCLC 患者中的发生率为 3%^[15];国内一项 289 例 NSCLC 的研究结果显示 EGFR 阴性患者发生 ALK 重排比例为 7.45%^[18]。现今 EGFR 和 ALK 双突变分子机制尚未明确,关于 2 种基因状态的交叉分析、临床特征对比和更多针对二者基因的深入探索亦为亟待,其对不同基因表达的 NSCLC 患者、特别是双阳性患者选择更为细化的个性化治疗方案选择和预后评估均有重要指导意义。

2 EGFR 及 EML4-ALK 双阳性 NSCLC 分析

目前全球关于共 EGFR 及 EML4-ALK 共存突变的 NSCLC 已有报道超过 100 例^[19-53],包含国内吴一龙教授团队进行针对性研究的 13 例双阳性患者。笔者针对其中包含临床病理资料或预后信息的 103 例进行进一步探讨。

2.1 双突变患者临床病理特点

本文收集的 103 例患者的临床病理资料:(1)性别:女 50 例,男 33 例,20 例未知;(2)种族/地区:亚洲人 56 例,白种人(高加索人种)30 例,17 例未知;(3)年龄:82 例患者年龄 31~78 岁,中位年龄 62 岁,21 例未知;(4)吸烟史:无吸烟史者 58 例,有吸烟史者 16 例,29 例未知;(5)组织学分型:腺癌 83

例, 鳞癌 1 例, 腺鳞癌 1 例, 其它类型 (如差分化癌) 2 例, 未知 16 例; (6) 突变亚型; EGFR 基因以 Exon19 del 或 Exon21 L858R 为主, 共 72 例, 其余为 Exon21 L861Q、

Exon18 G719A 等少见亚型; EML4-ALK 突变以 Variant 1 (A20 E6) 型居多; (7) 临床分期 TNM I ~ II 期 8 例, III ~ IV 期 63 例, 未知 32 例 (表 1)。

表 1 103 例 EGFR 及 EML4-ALK 双突变患者临床病理资料

文献	性别	年龄 (岁)	种族/地区	吸烟史	组织学分型	EGFR 突变亚型	EML4-ALK 突变亚型	临床分期
Lo 等 ^[19]	男	43	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	III
	女	52	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
Zhao 等 ^[20]	女	48	亚洲	无	腺癌	Exon21 L861Q	-	I
Sweis 等 ^[21]	男	37	亚洲	无	腺癌	Exon23 polymorphism	-	IV
	女	57	亚洲	有	腺癌	Exon21 L861Q	-	IV
	女	66	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	男	52	亚洲	有	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
	女	71	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 1	IV
Zhang 等 ^[23]	女	-	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 3b	-
Koivunen 等 ^[24]	-	-	-	-	腺癌	Exon19 del	-	-
Kuo 等 ^[25]	女	72	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 1	IV
Sasaki 等 ^[26]	-	-	-	-	-	Exon19 del	-	-
	-	-	-	-	-	Exon21 L858R	-	-
	-	-	-	-	-	A767_V769dupASV	-	-
Tiseo 等 ^[27]	男	48	白种人	无	鳞癌	Exon19 del	Variant 1	IV
Popat 等 ^[28]	女	65	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	III
Tanaka 等 ^[29]	男	39	亚洲	有	腺癌	Exon21 L858R	Variant 3b	III
Lee 等 ^[30]	男	73	亚洲	有	腺癌	Exon19 del	-	III
	-	-	-	-	腺癌	Exon19 del	-	II
	-	-	-	-	腺癌	Exon18 L718P	-	III
	-	-	-	-	腺癌	Exon21 L858R	-	I
Pilotto 等 ^[31]	女	78	白种人	无	腺癌	Exon21 L861Q	GCG 升高	IV
Miyana 等 ^[32]	女	55	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 2	IV
Chen 等 ^[33]	男	56	亚洲	有	腺癌	Exon19 del	-	IV
Santelmo 等 ^[34]	女	52	白种人	有	腺癌	Exon19 del	-	III
Chiari 等 ^[35]	女	67	白种人	无	腺癌	Exon21 L858R	-	III
Yang 等 ^[36]	女	44	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 6b	III
	女	56	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	Variant 1	IV
	男	59	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	Variant 1	IV
	男	67	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 1	III
	男	70	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	Variant 1	IV
	男	40	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 5	IV
	女	65	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	III
	女	65	亚洲	无	腺癌	Exon20	-	IV
	女	54	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 1	IV
	女	60	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 3a/3b	IV
	男	31	亚洲	有	腺癌	K757R	Variant 4b	IV
	女	66	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
	女	45	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 3b	IV
Baldi 等 ^[37]	男	68	白种人	无	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
Jürgens 等 ^[38]	男	69	白种人	有	腺癌	Exon21 861	-	IV
Cabillic 等 ^[39]	男	65	白种人	-	腺癌	Exon21 L858R+Exon20 T790M	-	-
	女	77	白种人	-	腺癌	Exon19 del	-	-
	男	52	白种人	-	腺癌	Exon19 del	-	-
	女	65	白种人	-	腺癌	Exon19 del	-	-
	男	65	白种人	-	腺癌	Exon21 L858R	-	-
	男	62	白种人	-	腺癌	Exon21 L858R	-	-
	女	73	白种人	-	其他类癌	Exon21 L858R	-	-
	男	68	白种人	-	腺癌	Exon21 L858R	-	-
	男	-	亚洲	-	-	Exon21 L858R	-	-
	Wang 等 ^[40]	-	-	亚洲	-	-	Exon21 L858R	-

续表 1

文献	性别	年龄 (岁)	种族/地区	吸烟史	组织学分型	EGFR 突变亚型	EML4-ALK 突变亚型	临床分期
Kim 等 ^[41]	女	69	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	男	64	亚洲	有	腺癌	Exon19 del	-	I
	男	47	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	74	亚洲	无	腺鳞癌	Exon21 L858R	-	IV
	男	59	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
Kim 等 ^[42]	男	62	亚洲	无	腺癌	Exon21 L861Q	-	IV
	男	73	亚洲	有	腺癌	Exon19 del	-	IV
	男	49	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	-	I
	女	68	亚洲	无	腺癌	Exon21 E868K	-	IV
	女	65	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	72	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	I
	女	46	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	I
	男	43	亚洲	无	其他类癌	Exon21 L858R	-	IV
	女	71	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	男	43	亚洲	有	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	82	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	15	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	42	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
男	37	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV	
Imamura 等 ^[43]	女	55	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	Variant 1	III
Caliez 等 ^[44]	女	64	白种人	无	腺癌	-	-	IV
	女	45	白种人	有	腺癌	-	-	IV
Galetta 等 ^[45]	女	76	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	III
Fan 等 ^[46]	女	63	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	I
Zhou 等 ^[47]	女	47	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
Rossing 等 ^[48]	男	61	白种人	无	腺癌	Exon21 L862R	-	IV
Lee 等 ^[49]	女	62	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
	女	62	亚洲	无	腺癌	Exon21 L858R	-	IV
	男	56	亚洲	有	腺癌	Exon18 G719X	-	IV
	女	68	亚洲	无	腺癌	Exon18 G719X	-	III
	女	58	亚洲	无	腺癌	Exon19 del	-	IV
	女	66	亚洲	无	腺癌	Exon20 R803W	-	IV
Ulivi 等 ^[50]	女	72	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	-
	女	52	白种人	有	腺癌	Exon19 del	-	-
	女	68	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	-
	男	41	白种人	无	腺癌	Exon19 del	-	-
	女	73	白种人	有	腺癌	Exon19 del	-	-
Sahnane 等 ^[51]	女	54	白种人	有	腺癌	Exon21 L858R	-	-
	女	51	白种人	-	腺癌	Exon19 del	-	III ~ IV
	男	67	白种人	无	腺癌	Exon21 L858R	-	III ~ IV
刘平等 ^{[52]a}	男	74	白种人	无	腺癌	Exon18 G719A	-	III ~ IV
	-	-	亚洲	-	-	-	-	-
Guibert 等 ^{[53]b}	-	-	-	-	-	-	-	-

注：“-”为临床病理资料不详；^a为 1 例余无临床病理资料；^b为 10 例均无临床病理资料

根据上述数据，可初步得知 EGFR 与 EML4-ALK 双突变的 NSCLC 患者在无吸烟史 (56.3%)、腺癌 (80.6%)、临床分期较晚 (61.2%) 的亚洲人群 (54.4%) 中数量较多，二者突变亚型以常见类型为主。

2.2 靶向治疗疗效及预后 目前针对 EGFR 突变型 NSCLC 的靶向治疗药物有 EGFR-TKIs 和 ALK-TKIs。以吉非替尼、厄洛替尼为主的一代 EGFR-TKIs 和小分子 II 型 ALK-TKI 克唑替尼已分别在临床治疗中为 NSCLC 患者延长 PFS 至 8~14 个月、10~11 个月^[13,54]，推动 NSCLC

治疗取得巨大进展。其它加入临床试验的药物还包括二代 EGFR-TKI 阿法替尼，针对 T790M 突变的三代 AZD9291，2017 年新上市的针对 C797S 突变的四代布格替尼，以及新一代 ALK-TKIs 色瑞替尼、阿法替尼和布格替尼等^[54]。

在本文综述的 103 例双阳性患者中，共有 89 例接受了以针对 EGFR 或 ALK 阳性的 EGFR-TKIs 或 ALK-TKIs 为主的靶向治疗，疗效不一，其中共有 63 例 (70.8%) 患者获得有效的病情控制或缓解。

在 51 例使用 EGFR-TKIs (包括吉非替尼、厄洛替尼、

阿法替尼等) 治疗的患者中, 共有 35 例 (68.6%) 获得了生存获益, 疗效评估为完全缓解、部分缓解或疾病稳定, 21 例药物应答, 客观应答率为 41.2%。患者中位 PFS 为 6 月, 有效患者为 8.5 个月, 最长 36 个月。所有选用 ALK-TKIs (包括克唑替尼、色瑞替尼等) 治疗的患者共 37 例, 其中 27 例 (73.0%) 病情得到控制, 16 例药物应答, 客观应答率为 43.2%。患者中位 PFS 为 4 月, 有效患者为 8.5 月, 最长 24 月。

EGFR-TKIs 和 ALK-TKIs 均使用的患者共 23 例, 包括 22 例首先使用 EGFR-TKIs 的患者。其中, 分别有 14 例 (60.9%) 在使用 EGFR-TKIs 阶段和 15 例 (65.2%) 在使用 ALK-TKIs 阶段中获益; EGFR/ALK-TKIs 均有效的患者有 9 例 (39.1%), 其中 1 例双靶向治疗总 PFS 为 38 月, 靶向顺序为先 EGFR-TKI 后 ALK-TKI。

另有 1 例双阳性患者使用靶向药物但未具体注明, 截止文献随访日期, 其总体生存期为 21 个月且仍存活 (表 2)。

3 小结

综上所述, 在 EGFR 及 EML4-ALK 双突变患者中, 选用 EGFR-TKIs 和 ALK-TKIs 均有一定程度的疗效, 使用 ALK-TKIs 有效应答率偏高于 EGFR-TKIs, 而选用 EGFR-TKIs PFS 较长。由于数据缺乏, 双靶向治疗疗效尚未表现出明显获益优势, 且本文综述患者多数并未首选 ALK-TKIs 而为 EGFR-TKIs, 无法明确对比。因此, 在 EGFR/EML4-ALK 检测均为阳性的患者中, 需要进一步研究其分子机制, 并加大样本量对首选针对 EGFR 和 ALK 突变靶向药物以及双靶向治疗的疗效分析, 探寻此类患者的治疗循证依据。此外, 由于目前尚无明确诊疗指南和专家共识, 笔者仍建议双突变的患者选用包含双靶向药物的综合治疗方案, 以期可获得更长久的生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65:5-29. DOI:10.3322/caac.21254.

[2] Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [J]. IARC Press, 2004, 87(5):532-534. DOI:10.1111/j.0002-9092.2005.740_4.x.

[3] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304 (5676): 1497-1500. DOI: 10.1126/science.1099314.

[4] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2004, 350 (21): 2129-2139. DOI: 10.1056/NEJMoa040938.

[5] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (18): 1693-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1006448.

[6] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (25): 2385-2394. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.

[7] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. JAMA, 2014, 311(19): 1998-2006. DOI:10.1001/jama.2014.3741.

[8] Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1097-1104. DOI:10.1200/JCO.2012.42.9829.

[9] Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK [J]. Cancers (Basel), 2015, 7(2):930-949. DOI:10.3390/cancers7020816.

[10] Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1): 15-31. DOI: 10.1517/14728222.2011.648617.

[11] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. Nature, 2007, 448(7153):561-566. DOI:10.1038/nature05945.

[12] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology(PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162. DOI:10.1097/JTO.000000000000033.

[13] Mok TSK, Kim DW, Wu YL, et al. LBA50 Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014 [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (suppl_5). DOI: 10.1093/annonc/mdx440.053.

[14] Mollberg N, Surati M, Demchuk C, et al. Mind-mapping for lung cancer: towards a personalized therapeutics approach [J]. Adv Ther, 2011, 28(3):173-194. DOI: 10.1007/s12325-010-0103-9.

表 2 88 例明确靶向方案双突变患者疗效情况

靶向治疗方案	例数	病情控制例数	有效率 (%)	应答例数	客观应答率 (%)	中位 PFS (月)	有效患者中位 PFS (月)	最长 PFS (月)
EGFR-TKIs	51	35	68.7	21	41.2	6	8.5	36
ALK-TKIs	37	27	73.0	16	43.2	4	8.5	24

注: EGFR-TKIs 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; ALK-TKIs 为间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂; PFS 为无进展生存期

- [15] Doval D, Prabhash K, Patil S, et al. Clinical and epidemiological study of EGFR mutations and EML4-ALK fusion genes among Indian patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 117-123. DOI: 10.2147/OTT.S74820.
- [16] Tufman A, Kahnert K, Duell T, et al. Frequency and clinical relevance of EGFR mutations and EML4-ALK translocations in octogenarians with non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5179-5186. DOI: 10.2147/OTT.S140472.
- [17] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247-4253. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993.
- [18] 阙艺华. EGFR野生型非小细胞肺癌 ALK 基因突变状况的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [19] Lo Russo G, Imbimbo M, Corrao G, et al. Concomitant EML4-ALK rearrangement and EGFR mutation in non-small cell lung cancer patients: a literature review of 100 cases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59889-59900. DOI: 10.18632/oncotarget.17431.
- [20] Zhao N, Zheng SY, Yang JJ, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutation and EML4-ALK fusion that benefits from three kinds of tyrosine kinase inhibitors: a case report and literature review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(2): e5-e9. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.11.001.
- [21] Sweis RF, Thomas S, Bank B, et al. Concurrent EGFR mutation and ALK translocation in non-small cell lung cancer [J]. *Cureus*, 2016, 8(2): e513. DOI: 10.7759/cureus.513.
- [22] Xu CW, Cai XY, Shao Y, et al. A case of lung adenocarcinoma with a concurrent EGFR mutation and ALK rearrangement: a case report and literature review[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4370-4375. DOI: 10.3892/mmr.2015.4001.
- [23] Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 188. DOI: 10.1186/1476-4598-9-188.
- [24] Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4275-4283. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0168.
- [25] Kuo YW, Wu SG, Ho CC, et al. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 2039-2040. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f43274.
- [26] Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 6051-6060. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1340.
- [27] Tiseo M, Gelsomino F, Boggiani D, et al. EGFR and EML4-ALK gene mutations in NSCLC: a case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 241-243. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.11.014.
- [28] Popat S, Vieira de Araújo A, Min T, et al. Lung adenocarcinoma with concurrent exon 19 EGFR mutation and ALK rearrangement responding to erlotinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1962-1963. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31822eec5e.
- [29] Tanaka H, Hayashi A, Morimoto T, et al. A case of lung adenocarcinoma harboring EGFR mutation and EML4-ALK fusion gene[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 558. DOI: 10.1186/1471-2407-12-558.
- [30] Lee JK, Kim TM, Koh Y, et al. Differential sensitivities to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC harboring EGFR mutation and ALK translocation[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 460-463. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.04.012.
- [31] Pilotto S, Bria E, Peretti U, et al. Lung adenocarcinoma patient refractory to gefitinib and responsive to crizotinib, with concurrent rare mutation of the epidermal growth factor receptor (L861Q) and increased ALK/MET/ROS1 gene copy number [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(12): e105-e106. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182a00e37.
- [32] Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, et al. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 262. DOI: 10.1186/1471-2407-13-262.
- [33] Chen X, Zhang J, Hu Q, et al. A case of lung adenocarcinoma harboring exon 19 EGFR deletion and EML4-ALK fusion gene[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(2): 308-310. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.05.003.
- [34] Santelmo C, Ravaioli A, Barzotti E, et al. Coexistence of EGFR mutation and ALK translocation in NSCLC: literature review and case report of response to gefitinib [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(2): 294-296. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.009.
- [35] Chiari R, Duranti S, Ludovini V, et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9): e30-e32. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7141.
- [36] Yang JJ, Zhang XC, Su J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors Phosphorylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1383-1392. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0699.
- [37] Baldi L, Mengoli MC, Bisagni A, et al. Concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement in lung adenocarcinoma is more frequent than expected: report of a case and review of the literature with demonstration of genes alteration into the same tumor cells [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 291-295. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.09.011.
- [38] Jürgens J, Engel-Riedel W, Prickartz A, et al. Combined point

- mutation in KRAS or EGFR genes and EML4-ALK translocation in lung cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(4):529-532. DOI:10.2217/fon.13.194.
- [39] Cabillic F, Gros A, Dugay F, et al. Parallel FISH and immunohistochemical studies of ALK status in 3244 non-small-cell lung cancers reveal major discordances[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(3):295-306. DOI:10.1097/JTO.000000000000072.
- [40] Wang J, Dong Y, Cai Y, et al. Clinicopathologic characteristics of ALK rearrangements in primary lung adenocarcinoma with identified EGFR and KRAS status[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(3):453-460. DOI:10.1007/s00432-014-1584-8.
- [41] Kim TJ, Park CK, Yeo CD, et al. Simultaneous diagnostic platform of genotyping EGFR, KRAS, and ALK in 510 Korean patients with non-small-cell lung cancer highlights significantly higher ALK rearrangement rate in advanced stage[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(3):245-251. DOI:10.1002/jso.23646.
- [42] Won JK, Keam B, Koh J, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2):348-354. DOI:10.1093/annonc/mdl530.
- [43] Imamura F, Inoue T, Kimura M, et al. A long-term survivor of non-small-cell lung cancer harboring concomitant EGFR mutation and ALK translocation[J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 19:137-139. DOI:10.1016/j.rmcr.2016.09.002.
- [44] Caliez J, Monnet I, Pujals A, et al. Lung adenocarcinoma with concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement[J]. *Rev Mal Respir*, 2017, 34(5):576-580. DOI:10.1016/j.rmr.2016.08.002.
- [45] Galetta D, Catino A, Misino A. Concomitant EGFR mutations/ALK rearrangements: beyond a simple dual target[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1):143-144. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.09.
- [46] Fan T, Song YJ, Liu XL. Adenocarcinoma of the lung with concomitant ALK fusion gene and EGFR gene mutation: a case report and literature review[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(2):203-205. DOI:10.3892/mco.2015.684.
- [47] Zhou J, Zheng J, Zhao J, et al. Poor response to gefitinib in lung adenocarcinoma with concomitant epidermal growth factor receptor mutation and anaplastic lymphoma kinase rearrangement[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(2):216-219. DOI:10.1111/1759-7714.12146.
- [48] Rossing HH, Grauslund M, Urbanska EM, et al. Concomitant occurrence of EGFR (epidermal growth factor receptor) and KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) mutations in an ALK (anaplastic lymphoma kinase)-positive lung adenocarcinoma patient with acquired resistance to crizotinib: a case report[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6:489. DOI:10.1186/1756-0500-6-489.
- [49] Lee T, Lee B, Choi YL, et al. Non-small cell lung cancer with concomitant EGFR, KRAS, and ALK mutation: clinicopathologic features of 12 cases[J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50(3):197-203. DOI:10.4132/jptm.2016.03.09.
- [50] Ulivi P, Chiadini E, Dazzi C, et al. Nonsquamous, non-small-cell lung cancer patients who carry a double mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: frequency, clinical-pathological characteristics, and response to therapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5):384-390. DOI:10.1016/j.clcc.2015.11.004.
- [51] Sahnane N, Frattini M, Bernasconi B, et al. EGFR and KRAS mutations in ALK-positive lung adenocarcinomas: biological and clinical effect[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(1):56-61. DOI:10.1016/j.clcc.2015.08.001.
- [52] 刘平, 吴羽华, 周立娟, 等. 不同基因分型晚期非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(11):741-750. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.11.04.
- [53] Guibert N, Barlesi F, Descourt R, et al. Characteristics and outcomes of patients with lung cancer harboring multiple molecular alterations: results from the IFCT study biomarkers France[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(6):963-973. DOI:10.1016/j.jtho.2017.02.001.
- [54] 孙莘莘, 陈建荣. 非小细胞肺癌 EGFR 靶向治疗的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(2):148-151. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.02.014.
- [55] 郭影, 孙冬琳, 孙海明, 等. EGFR 靶向药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2017, 40(4):215-220. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2017.04.006.

(收稿日期:2018-07-29)