·综述·

EGFR 胞外区域突变在非小细胞肺癌中的研究进展

费语晨[1,2],周丽梅[2],吕东来[2]

(1 安徽医科大学解放军临床学院,联勤保障部队第九〇一医院,合肥 230031;2 中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤科,安徽省肿瘤学临床重点专科实验室,合肥 230031)

[摘要] 肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤,其中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为最常见的肺癌类型。研究证实表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的突变与非小细胞肺癌的发生密不可分。针对 *EGFR* 常见突变(如 19 外显子的缺失突变、20 外显子的插入突变及 21 外显子的点突变)的相关药物已应用于临床。但在部分 NSCLC 患者中发现存在 *EGFR* 胞外结构域的突变,这一少见突变也影响着部分患者的诊疗。本综述介绍了 *EGFR* 胞外区域突变在 NSCLC 中的研究进展,探索针对此类突变的有效治疗方案,期望能为存在 *EGFR* 胞外区突变的肺癌患者的诊疗提供参考。

[关键词] 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;胞外区域;埃克替尼

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)17-1579-05

Research progress of *EGFR* extracellular domain mutation in non-small cell lung cancer

FEI Yu-chen[1,2], ZHOU Li-mei[2], LÜ Dong-lai[2]

(1 *PLA Clinical College of Anhui Medical University, The* 901 *Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Hefei* 230031, *China*; 2 *Department of Oncology, The* 901 *Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA/Anhui Key Clinical Specialty Laboratory of Oncology, Hefei* 230031, *China*)

[**Abstract**] Lung cancer is the malignant tumor with the highest mortality, of which non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type. Studies have confirmed that mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are closely related to the development of non-small cell lung cancer. Related drugs targeting *EGFR* common mutations, such as deletion of exon 19, insertion of exon 20 and point mutation of exon 21, have been applied in clinical practice. However, mutations in the extracellular domain of *EGFR* were found in some patients with NSCLC. This rare mutation also affects the treatment of these patients. This review introduces the research progress of *EGFR* extracellular region mutations in non-small cell lung cancer, and explores effective treatments for such mutations, with the hope of providing a reference for the diagnosis and treatment of lung cancer patients with *EGFR* extracellular region mutations.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; extracellular domain; icotinib

肺癌是在全世界范围内拥有最高死亡率和第二发病率的恶性肿瘤,每年全球大约有 180 万人死于此类疾病[1-2]。肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 的比例约占 85%[3]。在 NSCLC 的分子生物学研究过程中发现,肺癌患者尤其是肺腺癌患者常存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的突变,其中常见的热点突变为 19 外显子的缺失、21 外显子的 L858R 点突变以及 20 外显子的插入突变[4]。*EGFR* 胞外区域(extracellular domain, ECD)的突变号称目前 *EGFR* 研究领域的“遗珠”,虽不常见,但

[基金项目] 2018 年安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH267);安徽省重点研究与开发计划面上攻关项目(202004a07020020)

[作者简介] 费语晨,女,硕士研究生,主要从事肺癌及胶质瘤相关研究。E-mail:qq1281033624@163.com。

[通讯作者] 吕东来,男,博士,副教授,主要从事肺癌及胶质瘤相关研究。E-mail:lvxunhuan@163.com。

却同样影响着 NSCLC 患者的发病与诊疗。然而临床工作中医生及研究人员对于 *EGFR ECD* 突变的认识还存在不足,常常忽视此突变类型,同时 *EGFR ECD* 突变与 NSCLC 靶向药物疗效之间的相关性仍然是目前充满争议的问题之一。因此,本文就 *EGFR* 的 *ECD* 突变在非小细胞肺癌中的研究进展进行综述,以期为存在 *EGFR ECD* 突变的 NSCLC 患者的诊断和治疗提供新方向。

1 *EGFR ECD* 概述

EGFR 基因位于人类第 7 号染色体的短臂上,全长 200 kb,由 28 个外显子组成,共编码 1 186 个氨基酸[5]。*EGFR* 基因是 NSCLC 中最常见的驱动基因之一,突变频率约 50% 左右,其与肿瘤细胞的增殖、血管生成、侵袭转移及抑制凋亡有密切关系[6]。*EGFR* 基因编码的蛋白(HER1/ERBB1)是一类跨膜酪氨酸激酶型受体,与 HER2(ErbB-2/Neu/p185),HER3(ErbB-3),HER4(ErbB-4)同属于 ERBB 家族。

一个单体 EGFR 蛋白由 4 个区域组成:结合配体的 ECD 区域、螺旋状的单通道跨膜区域、近膜区域以及胞内酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain,TKD)[7]。ECD 区域主要为 4 个组成部分,从氨基端到羧基端依次为结构域Ⅰ(L1 亚区)、Ⅱ(S1/CR1 亚区)、Ⅲ(L2 亚区)、Ⅳ(S2/CR2 亚区),共 621 个氨基酸,其中结构域Ⅰ(L1 亚区)与结构域Ⅲ(L2 亚区)同属于一个富含亮氨酸的同源结构域,结构域Ⅱ(S1)与结构域Ⅳ(S2)同属于一个富含半胱氨酸的同源结构域[5-8]。这些胞外结构域的突变相对少见,而 EGFR 常见的 18~21 外显子突变则均位于蛋白胞内区域的酪氨酸激酶激活区,具体结构示意见图 1。

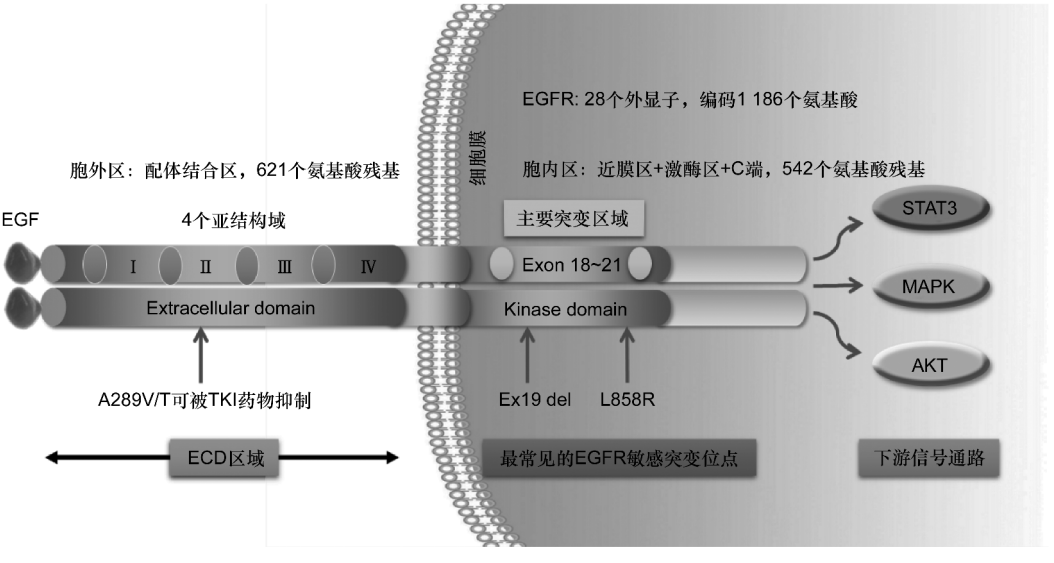


图 1 EGFR 蛋白结构区域示意图

当 ECD 未结合配体时,其处于一种无活性状态,此时结构域Ⅰ(1~165 氨基酸残基)和结构域Ⅲ(310~481 氨基酸残基)以 β 螺旋的形式折叠在一起,形成一种紧密的自我抑制(auto-inhibited)的构象,同时这种构象也是配体的结合位点[9];结构域Ⅱ(166~309 氨基酸残基)以一棒状的延伸结构与结构域Ⅳ(482~621 氨基酸残基)连接,其中结构域Ⅱ的 $C1_{IIb}$ 模块与结构域Ⅳ的 $C1_{IVd}$ 模块构成了这一构象中稳定且不活跃的分子内联系[10]。EGFR 传递信号主要通过二聚体化实现,正常生理情况下是以 2 配体(EGF)结合 2 个 EGFR 的复合体形式进行,具体过程为 2 个配体分别结合 1 个受体,后再相互结合。这种结合形式有 2 种:① 2 个 EGFR 受体通过 S1 亚区相结合的背靠背(back-to-back)式。② 通过 L1 和 L2 亚区相结合头对头(head-to-head)式,前者更有利于发挥复合物的生物学功能[11]。

当 EGFR 结合配体 EGF 时,配体首先结合于结构域Ⅰ,在此过程中二者之间产生的疏水作用对维持 EGF 与结构域Ⅰ的结合起主要作用。EGF 与结构域Ⅲ之间的空隙通过其提供的带有静电作用的基团与Ⅲ产生静电相互作用(尤其是盐桥作用),吸引并拉动结构域Ⅲ使配体结合部位的间隙关闭。随后Ⅲ与Ⅱ之间的盐桥作用加强,引起并使上述 $C1_{IIb}$ 的棒状延伸结构解开与结构域的Ⅳ的连接,作为

EGFR 二聚体化的核心——二聚体臂与另一个 EGFR 形成二聚体,使 EGFR 的 C 端末尾产生磷酸化激活下游信号通路,从而引起 EGFR 的活性转变[9-10]。而结构域Ⅳ可能对二聚体化的能量贡献相对较小,结构域Ⅳ的主要功能是为结构域Ⅲ和跨膜区的紧密结合提供方向,使二聚体的 2 个跨膜结构域之间紧密结合[12]。由此可知,EGFR 生理状态下的活性激活依赖于配体与 ECD 区域的结合引起的构象改变,然而更加具体的配体诱导的构象转变机制还未被阐明。

2 *EGFR ECD* 的常见突变形式

2.1 *EGFRvIII* 突变

EGFR ECD 突变的发现始于对恶性胶质瘤的研究。在对高级别胶质瘤系列标本的分子生物学研究中发现约有 40% 的样本出现了 *EGFR* 的扩增,而在这些标本中约有一半出现了 *EGFR* 胞外区域的框内缺失突变,即 *EGFRvIII* 突变(也称为 de2-7EGFR 和 DEGFR)[13]。

EGFRvIII 突变是一种最常见的 *EGFR ECD* 突变。其 2 ~ 7 外显子发生框内缺失突变,1 和 8 外显子之间出现新的甘氨酸连接位点,这种突变使得 EGFR 胞外结构域蛋白出现 267 个氨基酸的缺失,导致胞外区缺乏野生型的结构域Ⅰ和Ⅱ[14-15]。截短的胞外区无法与配体结合,但可以使胞内段发生自身磷酸化,进而组成性激活下游信号通路[16]。研究证明这种 *ECD* 区域的突变为强致癌突变[17]。*EGFRvIII* 发生自磷酸化激活的下游通路包括:RAS/RAF/MARK/ERK,PI3K/AKT/mTOR,JAK/STAT 以及 NF-κB,其中 PI3K/Akt 通路已被确定为优先激活的信号通路[18]。除了发生自身磷酸化直接激活下游信号通路外,*EGFRvIII* 突变的肿瘤细胞还可以通过依赖 RACl 的方式激活 MAPKKK 成员中的混合谱系激酶 3(mixed lineage kinase 3,MLK3),即通过 DOCK180-MLK3 轴从而间接激活相应通路[19];或者增加自身与 WT EGFR 细胞的血管内皮抑制素(即表皮生长因子样结构域 7,EGFL7)的分泌,将其作为信号分子激活 PI3K 和 MAPK 信号通路[20]。

下游通路的组成性激活使得 *EGFRvIII* 相较于野生型具有更加恶性的生物学表型。有研究证明 PI3K/AKT 通路可以增加基质金属蛋白酶 2 和 9(matrix metalloproteinase,MMP-2,MMP-9)的表达,使肿瘤细胞降解细胞外基质和基底膜的能力增加更具侵袭性[21];同时 PI3K/Akt 与 MARK/ERK 通路的激活也可以通过增强 DNA 依赖性蛋白激酶的表达,加速对电离辐射导致的 DNA 双键断裂损伤的修复,从而有效实现肿瘤对电离辐射的抵抗作用[22]。冗余输入的信号转导通路也使得 *EGFRvIII* 可能对单一的抑制剂产生耐药。综上 *EGFRvIII* 的分子生物学机制显示出其是一种不良的预后影响因素。

2.2 *EGFR ECD* 点突变

随着对 *EGFR* 研究的深入,又发现除了 *EGFR* 扩增和 *EGFRvIII* 突变外,胶质瘤患者还存在不少的 *EGFR ECD* 区域错义突变,其中以 *R108K*,*A289V/D/T*,*P596L*,*G598V* 和 *T263P* 突变较为常见,并且这种错义突变同样可以成为致癌驱动突变[23]。其致癌机制与 *ECD* 变异后 EGFR 蛋白结构的活化有关,如胶质瘤中 *EGFR A289* 和 *T263* 位点的突变会使得结构域Ⅱ的发生异常,而 *EGFR G598* 和 *P596* 位点的突变会引起结构域Ⅳ的异常从而导致自身磷酸化。一项来自美国宾夕法尼亚大学的研究表明,*EGFR A289V* 突变会增加 MMP-1 的表达来增加肿瘤组织的侵袭性,这与 *EGFRvIII* 突变不同,或许表明 *EGFR ECD* 点突变与缺失突变之间存在促癌信号激活的差异[24]。*EGFR ECD* 点突变更具体的致癌机制仍在研究中。

有研究表明野生型的 *EGFR ECD* 相互作用形成二聚体后会抑制细胞内酪氨酸激酶的活性,而一旦 *EGFR* 的 *ECD* 区域出现大片段氨基酸缺失或者特定错义/替换突变后,就会导致突变型 *EGFR* 自身酪氨酸激酶的组成型磷酸化,继而导致 *EGFR* 一系列下游信号的过度激活,从而导致细胞异常的增殖与分化,同时这种活化有可能被相应的酪氨酸激酶抑制剂所遏制[25]。

3 *EGFR ECD* 突变与 NSCLC

3.1 NSCLC 中的 *EGFR ECD* 突变

虽然在 10% ~ 15% 的胶质母细胞瘤中发现 *EGFR ECD* 的突变,然而目前对 NSCLC 患者中 *EGFR ECD* 突变的研究还很少,甚至在一些肺癌患者 *EGFR* 罕见突变的研究中也并未涉及这一区域[4,26],相关研究仍然集中在经典的 18 ~ 21 外显子区域上[27]。在一项对 10 100 例肺癌患者的回顾性分析中发现,有 36 例患者存在 *ECD* 突变,其中 23 例为 *A289D/V/T/Y* 突变,10 例为 *R108K/S* 突变,2 例为 *T263P* 突变,1 例为 *G598R* 突变,并且只有 23 例发生在肺腺癌患者中,其余 13 例则是在其他类型的肺癌患者标本中检测的。有意思的是 *EGFR L858R* 突变较 *19del*

更容易伴发 *ECD* 的突变,并且这两者的复合突变不会显著影响靶向药物治疗的效果[28]。2017 年又有基于东亚人群肺腺癌患者的回顾性队列研究报道 *ECD* 突变的发生率为 0.59%(8/1 356)[29]。综合现有数据,NSCLC 患者中发生 *EGFR ECD* 突变的概率约为 0.36% ~0.6%,属于罕见突变。与胶质瘤不同,*ECD* 区域的 *EGFRvIII* 缺失突变在肺癌中未见报道,目前见于报道的主要突变位点有 *L62R*, *E84V*, *R98Q*, *R108K/S*, *G131R*, *V159E*, *Q181H*, *I213M*, *S229C*, *A237F*, *G239A*, *T263P*, *M277E*, *N280K*, *S286C*, *A289V*, *T302H*, *G312W*, *R324L*, *T354K*, *T363N*, *D368Y*, *T430S*, *A508V*, *N528D*, *D587E*, *V592I*, *K593Q*, *G598V*, *G598R* 等,其中以 *A289* 位点的突变更为常见。

3.2 *EGFR ECD* 突变 NSCLC 患者的靶向药物治疗

3.2.1 小分子抑制剂类 现有研究已经表明不同类型的 *EGFR* 突变应用 EGFR-TKIs 药物治疗的疗效不尽相同,而 *EGFR ECD* 突变对于 TKIs 类药物的反应尚不完全明确,由于发生例数的稀少,因此缺乏大样本的临床研究,目前仅有少量的个案报道。在部分基础研究中发现 *EGFR* 胞外区 *M277E* 突变的 NIH-3T3 细胞可在没有外源 EGF 的情况下生长,并且可在裸鼠中快速成瘤,而应用厄洛替尼对这一亚型的 *ECD* 突变细胞有效[29]。而最早见于报道的临床病例则是本中心的 1 例肺黏液腺癌患者,经二代测序技术(NGS)检测发现 *EGFR A289V*(*c.866C>T*)突变,予以靶向药物埃克替尼治疗 5 个月后,肿瘤体积较基线水平减少了 60%,无进展生存期(PFS)为 6.5 个月[30]。随后在 2019 年 ASCO 的东亚人群 NSCLC 患者 *EGFR ECD* 突变相关研究中,报道了 2 例 *EGFR A289V* 和 *A289T* 亚型突变患者对埃克替尼同样产生应答,PFS 分别是 4 和 6 个月[31]。2020 年 1 例应用厄洛替尼治疗的 *EGFR A289V* 突变的肺鳞癌患者病情稳定达 4 个月[32]。以上报道或许表明虽然存在 PFS 时间较经典突变短的问题,但埃克替尼是治疗 *EGFR ECD* 突变的有效靶向药物。然而在同年另一项关于埃克替尼耐药机制的研究中,发现 21 例对埃克替尼原发性耐药的 NSCLC 患者中,有 6 例存在 *ECD* 突变,但研究中未报道具体突变位点,并且这 6 例患者都同时存在 *S768I*, *G719S* 及 *20-ins* 等罕见突变,这些共突变可能影响了埃克替尼对 *EGFR ECD* 突变的疗效[33]。此外,还有体外研究发现第三代 EGFR-TKIs 奥希替尼对于包括 *A289X* 亚型在内的多种 ECD 突变亚型均显示出一定的抑制效应,或许也可以成为这一类罕见突变患者的备选药物[34-35]。

3.2.2 单克隆抗体类 肺癌中的 *EGFR ECD* 突变较为少见,因此相应的单抗类药物对于存在 *EGFR ECD* 突变的肺癌患者疗效还未见明确报道,但此类药物已应用于其他 EGFR 胞外区突变实体瘤的治疗尤其是在胶质瘤领域中,且显现出一定的疗效。一项关于 *EGFR* 突变的体外药物抑制试验的结果显示出大部分的 *EGFR ECD* 错义突变(如 *L62R*, *A289D/T/V*, *H304Y*, *P596L*, *R108K*, *M277E* 和 *G598V*)对西妥昔单抗敏感[34],其中 *M277E* 突变对西妥昔单抗和厄洛替尼均敏感[29]。同时对存在 *EGFRvIII* 突变的胶质瘤细胞体外应用西妥昔单抗的一项基础研究也表明,西妥昔单抗可以有效靶向 *EGFRvIII* 并对过表达该突变的神经胶质瘤细胞发挥有效的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC),且抑制其表达,但也存在西妥昔单抗无法很好地在体外实验中抑制此类胶质瘤细胞生长的问题[36]。在一项关于单克隆抗体 mAb806(ABT-806)的抗体-药物偶联物的多中心Ⅰ期临床研究中表明其可跨过血脑屏障,并对 *EGFRvIII* 的治疗有效,PFS 的中位生存期达 6.1 个月,安全性也较好[37],同时有基础研究显示 mAb806 也可以显著提高 *EGFR A289V* 突变小鼠的生存率[24]。尼妥珠单抗和西罗莫司(雷帕霉素)在胶质瘤细胞的联合应用试验表明了尼妥珠单抗在抑制 *EGFRvIII* 突变的 U87 细胞的生长方面的有效性[38]。各种单抗类药物对 *EGFR ECD* 突变的有效程度还不明确,具体作用机制及有效程度还有待于发掘,但是现有的资料已经显示出其在 *EGFR ECD* 突变肿瘤上的应用潜力,或许将来可以为 *EGFR ECD* 突变的肺癌患者带来福音。

4 结语

随着转化医学时代的到来,基于分子分型指导下的 NSCLC 治疗是当前的研究热点,而抗 EGFR 靶向治疗成为 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者的一线标准治疗就是这种转化医学成功的典范。然而,临床上仍存在部分患者 *EGFR* 状态未明,从而失去了获益于 EGFR-TKIs 药物靶向治疗的机会。而最新研究表明,*EGFR* 除经典突变外,其细胞外配体结构域的突变一样存在致癌效应,并且部分突变位点可以成为抗 EGFR 治疗的靶点,比如埃克替尼和奥希替尼为 *A289V* 突变亚型潜在的有效药物,而西妥昔单抗和厄洛替尼则有可能为治疗 *M277E* 突变亚型的

有效药物。综上所述,虽然 *ECD* 突变在肺癌 *EGFR* 突变中的发生率不到 1%,但考虑到肺癌患者庞大的基数,仍需要引起肺癌专家在临床工作中的注意,以使更多 NSCLC 患者能获益于靶向治疗。

[参 考 文 献]

[1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1 - 14.

[2] HERBST RS, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446 - 454.

[3] 贺荣芝, 刘川, 蔡婧, 等. 非小细胞肺癌 EGFR、ALK、ROS1 基因突变和临床病理特征分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(7): 843 - 845.

[4] 史云舒, 李盼华, 李班班, 等. EGFR 基因少见突变型非小细胞肺癌的临床特征及应用 EGFR-TKIs 治疗效果评价[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(5): 299 - 305.

[5] 郭靖, 王涛, 李齐宏, 等. 人表皮生长因子受体结构域蛋白的原核表达、纯化及活性检测[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(5): 615 - 618.

[6] 邹黎黎, 柯琦. 非小细胞肺癌靶向基因及其检测研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(3): 196 - 200.

[7] BESSMAN NJ, FREED DM, LEMMON MA. Putting together structures of epidermal growth factor receptors[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2014, 29: 95 - 101.

[8] 徐丽慧, 洪岸, 何贤辉. 人 EGF 受体胞外域 cDNA 克隆及其序列分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2005, 26(2): 168 - 173, 179.

[9] SHAO Q, ZHU WL. Ligand binding effects on the activation of the EGFR extracellular domain[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21(15): 8141 - 8151.

[10] FERGUSON KM, BERGER MB, MENDROLA JM, *et al*. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization[J]. *Mol Cell*, 2003, 11(2): 507 - 517.

[11] WALKER F, ROTHACKER J, HENDERSON C, *et al*. Ligand binding induces a conformational change in epidermal growth factor receptor dimers[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(6): 394 - 409.

[12] LU C, MI LZ, GREY MJ, *et al*. Structural evidence for loose linkage between ligand binding and kinase activation in the epidermal growth factor receptor[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(22): 5432 - 5443.

[13] SAADEH FS, MAHFOUZ R, ASSI HI. EGFR as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(1): 22 - 32.

[14] WONG AJ, RUPPERT JM, BIGNER SH, *et al*. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1992, 89(7): 2965 - 2969.

[15] AN Z, AKSOY O, ZHENG T, *et al*. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies[J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1561 - 1575.

[16] GUO G, GONG K, WOHLFELD B, *et al*. Ligand-independent EGFR signaling[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3436 - 3441.

[17] MITSUDOMI T, YATABE Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer[J]. *FEBS J*, 2010, 277(2): 301 - 308.

[18] GAN HK, CVRLJEVIC AN, JOHNS TG. The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered[J]. *Febs J*, 2013, 280(21): 5350 - 5370.

[19] MISEK SA, CHEN J, SCHROEDER L, *et al*. EGFR signals through a DOCK180-MLK3 axis to drive glioblastoma cell invasion[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(8): 1085 - 1095.

[20] WANG FY, KANG CS, WANG-GOU SY, *et al*. EGFL7 is an intercellular EGFR signal messenger that plays an oncogenic role in glioma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384: 9 - 18.

[21] CHANG L, ZHAO D, LIU HB, *et al*. Activation of sonic hedgehog signaling enhances cell migration and invasion by induction of matrix metalloproteinase-2 and -9 via the phosphoinositide-3 kinase/AKT signaling pathway in glioblastoma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6702 - 6710.

[22] LAMMERING G, HEWIT TH, VALERIE K, *et al*. EGFRvIII-mediated radioresistance through a strong cytoprotective response[J]. *Oncogene*, 2003, 22(36): 5545 - 5553.

[23] LEE JC, VIVANCO I, BEROUKHIM R, *et al*. Epidermal growth factor receptor activation in glioblastoma through novel missense mutations in the extracellular domain[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(12): e485.

[24] BINDER ZA, THORNE AH, BAKAS S, *et al*. Epidermal growth factor receptor extracellular domain mutations in glioblastoma present opportunities for clinical imaging and therapeutic development[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 163 - 177. e7.

[25] LONGO SL, PADALINO DJ, MCGILLIS S, *et al*. Bay846, a new irreversible small molecule inhibitor of EGFR and Her2, is highly effective against malignant brain tumor models[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(6): 2161 - 2172.

[26] LOHINAI Z, HODA MA, FABIAN K, *et al*. Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 738 - 746.

[27] 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.

[28] GUO R, GU D, ZHAO J. EGFR extracellular domain mutation in patients with lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl): e20532.

[29] YU S, ZHANG Y, PAN Y, *et al*. The non-small cell lung cancer EGFR extracellular domain mutation, M277E, is oncogenic and drug-sensitive[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4507 - 4515.

[30] DAI LM, SU XJ, LU L, *et al*. Nonsmall cell lung cancer with rare exon 7 p. A289V mutation in the EGFR gene responds to Icotinib treatment[J]. *Medicine*, 2018, 97(51): e13809.

[31] WANG WX, XU CW, CHEN Y, *et al*. An EGFR extracellular domain mutation data in the East Asian non-small cell lung cancer populations and response to icotinib: a multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): e13000.

[32] 祝冰晶, 钱娟娟, 李敬杰, 等. 厄洛替尼治疗携带 EGFR A289V 突变的晚期非小细胞肺鳞癌患者 1 例并文献复习[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 113 - 117.

[33] LEI L, WANG WX, ZHU YC, *et al*. Potential mechanism of primary resistance to icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring uncommon mutant epidermal growth factor receptor: a multi-center study[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 679 - 686.

[34] KOHSAKA S, NAGANO M, UENO T, *et al*. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(416): eaan6566.

[35] CHAGOYA G, KWATRA SG, NANNI CW, *et al*. Efficacy of osimertinib against EGFRvIII + glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(22): 2074 - 2082.

[36] FUKAI JY, NISHIO K, ITAKURA T, *et al*. Antitumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(10): 2062 - 2069.

[37] REARDON DA, LASSMAN AB, VAN DEN BENT M, *et al*. Efficacy and safety results of ABT-414 in combination with radiation and temozolomide in newly diagnosed glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(7): 965 - 975.

[38] CHONG DQ, TOH XY, HO IA, *et al*. Combined treatment of nimotuzumab and rapamycin is effective against temozolomide-resistant human gliomas regardless of the EGFR mutation status[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 255.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 05 - 18