

·指南与共识·

EGFR PACC 突变晚期非小细胞肺癌诊疗
专家共识(2025 版)

中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会 PACC 专家共识编写小组

通信作者:王洁,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院
内科,北京 100021, Email: zlhuxi@163.com; 于金明,山东省肿瘤医院放疗科,济南
250117, Email: sdyujinming@126.com

【摘要】 肺癌是全球范围内恶性肿瘤中发病与死亡负担较重的疾病。从病理学来看,肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌,其中 NSCLC 约占 85%。由于肺癌早期临床症状隐匿或不典型,许多患者在初诊时已处于局部晚期或晚期,治疗选择受限且预后欠佳,因此,针对驱动基因的分子靶向治疗成为改善晚期 NSCLC 患者生存预后的关键策略。表皮生长因子受体(EGFR)是 NSCLC 中常见的驱动基因之一。在晚期 NSCLC 患者中 EGFR 突变的发生率约为 12%,其中中国晚期患者中 EGFR 突变的发生率则高达 55.9%。在 EGFR 突变中,P 环和 α C 螺旋压缩(PACC)突变约占 12.5%。目前,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已成为经典 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗方案,其疗效已得到临床研究和真实世界证据证实。然而,随着 NSCLC 精准治疗的快速发展及 EGFR 突变谱研究深入,EGFR PACC 突变逐渐成为临床关注的焦点。由于 EGFR PACC 突变结构特性对 EGFR-TKI 应答存在显著差异,治疗选择仍有限;且 EGFR PACC 突变检测受限于现有检测技术的敏感性,其临床检出面临较大挑战,因此,相关诊断与治疗需求持续攀升。当前的研究证据多来自回顾性分析或小样本探索性研究,针对该突变人群的前瞻性、大样本高级别循证医学证据较为缺乏,导致 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 的最佳治疗策略尚未形成一致性的指南或共识。因此,为优化该类患者的临床管理,并进一步推动 NSCLC 精准治疗领域的规范化发展,针对 EGFR PACC 突变 NSCLC 患者的诊疗,共识系统总结了 EGFR PACC 突变检测的必要性和临床意义、EGFR PACC 突变晚期患者的治疗策略、治疗相关不良反应管理及随访策略。共识特别强调了 EGFR PACC 突变检测在实现精准医疗中的重要性,并基于现有临床证据为个体化治疗提供指导。共识通过明确 EGFR PACC 突变 NSCLC 从检测、治疗到随访的全流程策略,旨在切实提升患者生存获益,为临床制定个体化诊疗方案提供坚实依据。

【关键词】 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; EGFR P 环和 α C 螺旋压缩突变; 诊疗; 共识

Expert consensus on the diagnosis and treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR PACC mutations (2025 edition)

The Chinese Society of Clinical Oncology, Committee of Experts on Non-Small Cell Lung Cancer; PACC Expert Consensus Writing Group

Corresponding authors: Wang Jie, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: zlhuxi@163.com; Yu Jinming, Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Jinan 250117, China, Email: sdyujinming@126.com

【Abstract】 Lung cancer is the malignancy with the highest incidence and mortality burden globally, ranking first in both morbidity and mortality among all types of malignant tumors.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250529-00247

收稿日期 2025-05-29 本文编辑:殷宝侠

引用本文:中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, PACC 专家共识编写小组. EGFR PACC 突变晚期非小细胞肺癌诊疗专家共识(2025 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(9): 811-829. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250529-00247.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Pathologically, lung cancer is classified into non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer, with NSCLC accounting for approximately 85% of cases. Due to the often subtle or nonspecific clinical manifestations in early-stage disease, many patients are diagnosed at a locally advanced or metastatic stage, where treatment options are limited and prognosis remains poor. Therefore, molecular targeted therapy focusing on driver genes has become a key strategy to improve the survival outcomes of patients with advanced NSCLC. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is one of the most common driver genes in NSCLC. While EGFR mutations occur in approximately 12% of advanced NSCLC patients globally, the incidence rises to 55.9% in Chinese patients. Among EGFR mutations, P-loop and α C-helix compressing (PACC) mutations account for about 12.5%. Currently, EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have become the first-line standard treatment for advanced NSCLC patients with classical EGFR mutations, with efficacy well-established through clinical studies and real-world evidence. However, with rapid advancements in NSCLC precision medicine and deeper exploration of the EGFR mutation spectrum, EGFR PACC mutations have emerged as a key clinical focus. The structural characteristics of these mutations lead to significant variability in responses to EGFR TKIs, leaving therapeutic options still limited, while detection challenges persist due to the sensitivity constraints of current testing technologies, driving increasing demand for improved diagnostic and treatment approaches. The current clinical evidence primarily stems from retrospective analyses and small-scale exploratory studies, while prospective, large-scale, high-level evidence-based medical research specifically targeting this mutation subtype remains notably insufficient. This evidence gap has consequently led to the absence of standardized guidelines or expert consensus regarding optimal treatment strategies for advanced NSCLC with EGFR PACC mutations. As a clinical consensus specifically addressing EGFR PACC-mutant NSCLC, this document provides a comprehensive framework encompassing the clinical rationale for EGFR PACC mutation testing, therapeutic strategies for advanced-stage disease, management of treatment-related adverse events, and follow-up protocols. The consensus underscores the pivotal role of EGFR PACC mutation detection in precision medicine implementation while offering evidence-based recommendations to guide personalized therapeutic decision-making. By establishing clear clinical pathways encompassing molecular testing, therapeutic intervention, and long-term monitoring for EGFR PACC-mutant NSCLC, this consensus aims to meaningfully improve patient survival outcomes while serving as a robust, evidence-based foundation for developing personalized clinical management approaches.

【Key words】 Lung neoplasms; Non-small cell lung cancer; EGFR PACC mutation; Diagnosis and treatment; Consensus

肺癌是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤。国际癌症研究机构统计数据表明,2022 年全球范围内肺癌新发病例约 248 万,死亡病例约 181 万,其发病例数占有所有恶性肿瘤的比例高达 12.4%,死亡病例数占比高达 18.7%^[1]。中国肺癌疾病负担更为突出,肺癌发病与死亡占比分别达 22.0% 和 28.5%,均位居国内恶性肿瘤首位^[2]。

根据世界卫生组织肺癌病理学分类标准,肺癌主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)与小细胞肺癌,其中 NSCLC 占比约 85%^[3]。由于肺癌早期临床症状隐匿或不典型,约 41% 的患者在初诊时已进展至局部晚期或晚期(ⅢB~Ⅳ期),导致治疗选择受限且预后较差^[4]。在此背景下,针对驱动基因的分子靶向治疗成为改善晚期 NSCLC 患者生存的关键手段。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 NSCLC 中常见的驱动基因之

一^[5]。研究表明,晚期 NSCLC 患者 EGFR 突变的发生率约为 12%,而中国晚期 NSCLC 患者中,EGFR 突变占比高达 55.9%^[6-7]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是目前 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗,临床研究和真实世界证据证实其疗效^[8]。目前国内外已有多种 EGFR-TKI 获批,第一代可逆性 EGFR-TKI,包括吉非替尼、厄洛替尼,以及埃克替尼;第二代不可逆性 EGFR-TKI,包括阿法替尼和达可替尼等;第三代不可逆性 EGFR-TKI,包括奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼等。

随着研究深入,EGFR 突变分型不断细化。EGFR 传统分型包括经典突变(19 外显子缺失和 21 外显子 L858R 突变)及罕见突变(除 EGFR 经典突变外的其他 EGFR 突变类型)。在晚期 NSCLC 患者中,罕见突变约占总 EGFR 突变的 10%^[9]。2021 年,MD Anderson 癌症中心在传统分型的基础



上,基于EGFR突变的分子特征、药物敏感性及结构-功能相关性形成了全新的EGFR突变分类体系,该体系将EGFR突变重新划分为经典样突变、T790M样突变、20外显子插入突变以及P环和 α C螺旋压缩(P-loop α C-helix compression, PACC)突变^[10]。这一分型为靶向治疗策略的优化提供了理论基础。由于EGFR PACC突变的检测受限于现有检测技术的敏感性,其临床检出面临较大挑战。目前相关研究证据主要来源于回顾性分析或小样本探索性研究,仅有一项Ⅱ期临床试验专门针对该突变人群开展。由于缺乏前瞻性、大样本的高级别循证医学证据,EGFR PACC突变晚期NSCLC的最佳治疗策略目前尚缺乏一致性的指南或共识。因此,为优化该类患者的临床管理,并进一步推动NSCLC精准治疗领域的规范化发展,建立基于循证医学的标准化诊疗体系迫在眉睫。本共识聚焦EGFR PACC突变晚期NSCLC患者的临床诊疗,规范EGFR-TKI类靶向药物应用,助力提升诊疗水平。

一、方法学

本共识撰写由共识专家组基于国内外临床研究证据及专家实践经验共同完成共识初稿的撰写。随后,共识专家组成员通过2轮专题会议、投票等方式对初稿内容进行研讨与修订,最终形成一致性程度较高的共识推荐意见。本共识所有推荐内容均严格依据中国及国际循证医学证据,并综合专家组广泛认可的临床经验形成。推荐意见按专家共识度划分为强推荐(共识度 $\geq 90\%$)、推荐(共识度 $75\% \sim < 90\%$),以确保科学性和权威性。

通过PubMed、万方数据知识服务平台和中国知网进行文献检索,检索截止时间为2025年6月30日。在PubMed使用的检索式为:{(NSCLC [Title/Abstract]) OR (non-small cell lung cancer [Title/Abstract])} AND {(EGFR [Title/Abstract]) OR (epidermal growth factor receptor [Title/Abstract])} AND {(PACC [Title/Abstract]) OR (P-loop and α C-helix compressing [Title/Abstract]) OR (I740_K745dup [Title/Abstract]) OR (C797S [Title/Abstract]) OR (G796S [Title/Abstract]) OR (E709A [Title/Abstract]) OR (E709K [Title/Abstract]) OR (E709V [Title/Abstract]) OR (E709X [Title/Abstract]) OR (E709_T710delinsD [Title/Abstract]) OR (E736K [Title/Abstract]) OR (L718X [Title/Abstract]) OR (L718Q [Title/Abstract]) OR (L718V [Title/Abstract]) OR (G719A [Title/

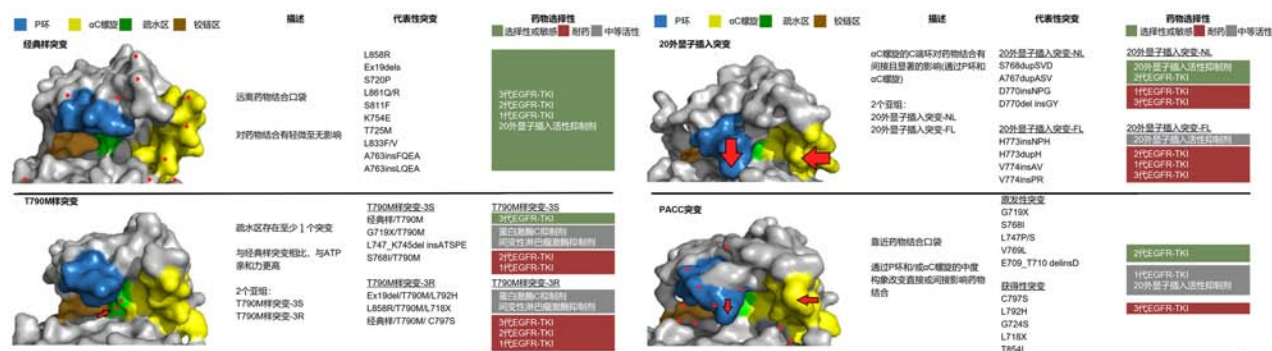
Abstract]) OR (G719S [Title/Abstract]) OR (G719C [Title/Abstract]) OR (G719X [Title/Abstract]) OR (G724S [Title/Abstract]) OR (G779F [Title/Abstract]) OR (L747P [Title/Abstract]) OR (L747X [Title/Abstract]) OR (L747S [Title/Abstract]) OR (A750_I759delinsPN [Title/Abstract]) OR (N771G [Title/Abstract]) OR (T751_I759delinsN [Title/Abstract]) OR (S752_I759del [Title/Abstract]) OR (R776H [Title/Abstract]) OR (R776C [Title/Abstract]) OR (R776X [Title/Abstract]) OR (R757X [Title/Abstract]) OR (R757M [Title/Abstract]) OR (R757R [Title/Abstract]) OR (V765L [Title/Abstract]) OR (S768I [Title/Abstract]) OR (S768C [Title/Abstract]) OR (A647T [Title/Abstract]) OR (R675W [Title/Abstract]) OR (A775D [Title/Abstract]) OR (V769M [Title/Abstract]) OR (V769X [Title/Abstract]) OR (V769L [Title/Abstract]) OR (L792H [Title/Abstract]) OR (T854X [Title/Abstract]) OR (T854I [Title/Abstract]) OR (T854S [Title/Abstract]) OR (V774M [Title/Abstract])}。

二、EGFR PACC突变简介及检测

随着对EGFR突变与药物作用机制的进一步理解,2021年MD Anderson癌症中心在*Nature*杂志发表了一篇关于《基于结构分类预测EGFR突变非小细胞肺癌药物疗效》的研究,该研究基于激酶结构域特征及药物反应模式,创新性地将EGFR突变重新划分为4大亚型:经典样突变、T790M样突变、20外显子插入突变和PACC突变(图1)^[10]。其中,PACC突变作为新定义的亚型,为后续靶向治疗策略的优化提供了重要理论依据。

EGFR PACC突变约占EGFR突变的12.5%,其广泛分布于18~21外显子区域^[11]。PACC突变会改变P环和 α C螺旋的方向,导致空间构象改变,影响TKIs的结合,也会导致药物结合口袋空间变小,疏水区域空间受到压缩,传统EGFR-TKI难以稳定结合,疗效受限^[10,12-13]。提高剂量以增加药物浓度是改善结合效率、克服疗效受限的关键策略。根据突变组合形式,可分为单一突变和复合突变两类。目前研究已鉴定出的单一突变亚型,包括原发突变和获得性突变;常见的原发突变类型包括G719X、S768I、L747X等;常见的获得性突变包括C797S突变、L792H突变、G724S突变、L718X突变、T854I等,其中C797S是常见的获得性耐药基因之一(表1)。复合突变则是指EGFR PACC单一位点或多个位点





注: EGFR 为表皮生长因子受体; TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; 本图由相关文献[Robichaux JP, Le XN, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC[J]. Nature, 2021, 597(7878):732-737. DOI:10.1038/s41586-021-03898-1.]汇总而来

图1 新型EGFR突变分类

突变与 EGFR 基因其他位点突变的共存形式^[14-16]。现有证据表明,不同 EGFR PACC 突变位点对各类 EGFR-TKI 敏感性存在显著差异^[10]。鉴于此,精准检测 EGFR PACC 突变对筛选 EGFR-TKI 获益人群至关重要。此外,研究表明,EGFR 突变与脑转移、骨转移风险增加显著相关,EGFR PACC 突变可能进一步强化这一生物学行为^[17-20]。一项多中心、观察性研究表明,G719X 突变与骨转移风险相关^[21]。临床数据显示,椎体、骨盆为常见受累部位,需在基线评估及随访中通过全身骨扫描或正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)进行重点筛查。

由于 EGFR PACC 突变概念提出较晚,目前 EGFR PACC 相关检测研究相对有限。现有研究主要采用组织、血浆、细胞样本及支气管冲洗液作为检测样本^[24]。一项纳入 447 例病理学确认 NSCLC 患者的观察性研究表明,血浆检测对 G719X、S768I 单一位点突变和复合突变的检出数量及阳性检出率均低于组织检测^[25]。另一项针对 EGFR 突变患者的研究表明,69 例细胞样本中 G719X 单一位点突变检出率为 2.9%,复合突变检出率为 13.0%,而

46 例血浆样本中 G719X 单一位点突变检出率为 8.7%,复合突变检出率为 6.5%^[26],提示不同样本类型检测效能存在差异。

目前,EGFR PACC 突变检测方法主要包括二代测序(next-generation sequencing, NGS)、微滴式聚合酶链式反应(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR)、扩增阻滞突变系统-聚合酶链式反应(amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction, ARMS-PCR)等。一项纳入 150 例 EGFR 突变 NSCLC 患者的回顾性研究中,采用 NGS 和 ARMS-PCR 共检出单一突变 105 例(70.0%),包括 G719X (X=A/C/S) 突变 46 例(30.7%),S768I 突变 9 例(6.0%);复合突变 45 例(30.0%),其中 G719X+S768I 突变占比最高(19.3%),其他复合突变依次为 S768I+L858R 突变(4.0%)、G719X+L861Q 突变(2.7%)、G719X+19del 突变(1.3%)、G719X+R108K 突变(0.7%)、S768I+19del 突变(0.7%)、S768I+V769L 突变(0.7%)、S768I+G724A 突变(0.7%)^[27]。另一项纳入 2 984 例Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC 患者的回顾性研究中,29 例患者携带 EGFR 罕见突变,ARMS-PCR 检出 G719X 和

表1 EGFR PACC单一突变亚型^[10-11,22-23]

18 外显子	19 外显子	20 外显子	21 外显子
A647T	E736K	V765L	T854X(X=I/S)
R675W	I740_K745dup	S768C	
E709X(X=A/K/V)	L747X(X=P/S)	S768I	
E709_T710delinsD	A750_I759delinsPN	V769X(X=L/M)	
L718X(X=Q/V)	T751_I759delinsN	N771G	
G719X(X=A/C/S)	S752_I759del	V774M	
G724S	A755D	R776X(X=H/C)	
	K757X(X=M/R)	G779F	
		L792H	
		G796S	
		C797S	

注:EGFR 为表皮生长因子受体;PACC 为 P 环和 α C 螺旋连接



S768I 单一位点突变发生率分别为 17.2% 和 6.9%^[28]。采用 ddPCR 的前瞻性、多中心研究证实, ddPCR 对肿瘤组织和支气管冲洗液中 EGFR 突变及 G719X 突变均具有可靠的检测效能,其检出的突变发生率具有一致性^[24]。鉴于各检测技术的特性分析,NGS 基于边合成边测序原理,具有通量高、检测范围广的优势,可同时检测多种 EGFR PACC 突变,为临床制定精准治疗方案提供全面基因信息^[11, 23-24, 29-32]。ddPCR 依托微流控技术,并通过 TaqMan 探针依赖性杂交和切割原理产生荧光信号,能够精准实现微量样本中特定核酸序列的高灵敏度定量分析,但存在漏检未知突变的风险^[33]。ARMS-PCR 操作简便、成本较低,临床应用广泛,但仅适用于已知特定突变检测^[29]。综合考虑检测方法的性能及临床需求,推荐将 NGS 作为检测 EGFR PACC 突变的首选方法。在样本量有限、仅需检测已知特定突变等特定情况下,可选择 ARMS-PCR 或 ddPCR 作为补充检测手段,以满足不同临床场景下对 EGFR PACC 突变检测的需求,为 NSCLC 患者的精准治疗提供有力支持。

NGS 检测流程需严格遵循现有临床分子检测指南及标准操作规范,其流程的规范性直接决定检测数据的稳定性、可靠性与有效性^[34]。该检测的核心环节包括样本采集、检测、数据分析及报告解读^[35]。检测前需经病理诊断明确肿瘤性质及肿瘤细胞含量,并据此选择适配的基因 panel。针对晚期新发或术后复发的 NSCLC 患者,首次检测应至少覆盖 EGFR 18~21 外显子区域;若需获取更多潜在靶点信息,可结合临床情况纳入多个驱动基因;当患者疾病进展时,再次进行全面基因检测有助于明确耐药机制,为后续治疗方案制定提供依据;若初检结果为阴性或面对未知原发灶肿瘤,可选用大 panel 检测^[34, 36-37]。鉴于临床样本的特殊性与珍贵性,需重视样本前处理质量,临床分子病理实验室常用的 NGS 样本类型包括甲醛固定石蜡包埋组织、新鲜组织、各类体液及其上清液、体液离心细胞蜡块、血浆/血液标本等^[34]。实验操作中,需对样本进行规范处理及上机测序,产生的原始序列数据经生物信息学分析转化为可靠的变异信息后,需进一步判读变异的致病性,以完成检测全过程^[38]。作为辅助临床诊断与精准治疗的核心依据,检测报告内容必须全面、准确、规范^[39]。

共识意见 1: 建议晚期 NSCLC 在治疗前进行 EGFR PACC 突变检测,检测方法优先推荐 NGS,

特定情况下可选检测方法包括 ddPCR、ARMS-PCR 等;检测样本优先选择组织样本,若组织样本不可及,可考虑液体活检样本(专家共识度: 100%; 高度共识,强推荐)。

共识意见 2: EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者发生脑转移和骨转移的风险较高,因此需在诊疗全程中强化转移灶监测。建议通过以下影像学检查协助诊断: 颅脑 MRI (增强)、颈胸腹 CT/PET-CT (增强)、全身骨扫描(专家共识度: 97%; 高度共识,强推荐)。

三、EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者治疗推荐

EGFR PACC 突变的独特特征使得传统 EGFR-TKI 的疗效受限,通过选择高选择性药物及提高剂量增加药物浓度以改善结合效率、克服疗效受限问题^[12-13]。目前,EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 的疗效数据(表 2)主要来源于针对 PACC 突变中 S768I 和 G719X 等个别位点的研究,涉及药物包括阿法替尼和奥希替尼等。国际指南如美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲内科肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)针对 EGFR G719X 和 S768I 等突变推荐阿法替尼或奥希替尼作为一线治疗,其他选择还包括达可替尼、厄洛替尼、吉非替尼,或参照驱动基因阴性患者管理。目前伏美替尼开展了高剂量方案针对 EGFR PACC 突变全人群的前瞻性 II 期临床研究,结果显示,其在该类患者中临床获益显著且安全性可控^[40-41],但国内外尚无专门针对 EGFR PACC 突变患者的诊疗共识。

EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 的治疗以靶向治疗为主,对于寡转移患者,可考虑局部治疗或靶向治疗联合局部治疗的策略。

(一) 药物治疗

1. 一线治疗

(1) 第一代 EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者: EGFR PACC 概念于 2021 年首次提出,而第一代 EGFR-TKI (如吉非替尼和厄洛替尼) 针对 EGFR 罕见突变的相关研究多完成于 2021 年之前。这些研究仅包含极少数 G719X 突变或 S768I 突变病例,因此难以可靠评估该类药物对整体 EGFR PACC 突变的疗效。目前,尚无大规模临床试验直接探索第一代 EGFR-TKI 作为 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 一线治疗的临床疗效,现有临床



表2 各代EGFR-TKI对EGFR PACC突变或罕见突变晚期NSCLC患者的疗效数据

EGFR-TKI代数	药物	研究类型	治疗线数	突变类型(例数)	系统疗效				CNS疗效
					ORR (%)	DCR (%)	mPFS (月)	mOS(月)	
第一代	厄洛替尼 ^[44]	回顾性研究	一线治疗	S768I(n=4)	NA	NA	3~30 ^c	5~51+ ^c	NA
	吉非替尼(NEJ002研究) ^[47]	事后分析	一线治疗	G719X(n=3)	NA	NA	0.5~2.2 ^c	5.8~11.9 ^c	NA
第二代	阿法替尼 ^[21]	观察性研究	一线治疗	G719X(n=37)	NA	NA	24.9	NA	NA
				S768I(n=12)	NA	NA	12.3	NA	NA
				G719X+S768I+L861Q (n=13)	NA	NA	13.1	NA	NA
	阿法替尼 ^[49]	汇总分析	一线治疗 (82.6%) ^a	G719X单一位点突变和 复合突变(n=18)	77.8	NA	13.8	26.9	NA
				S768I单一和位点突变 复合突变(n=8)	100.0	NA	14.7	NE	NA
	阿法替尼(ACHILLES/ TORIG1834研究) ^[51-52]	临床研究(Ⅲ期)	一线治疗	G719X(n=27)	66.7	88.9	NA	NA	NA
				S768I(n=3)	0	66.7	NA	NA	NA
	阿法替尼 ^[54]	真实世界研究	一线治疗 (67%) ^a	G719X(n=38)	NA	NA	15.83	NA	NA
				S768I(n=13)	NA	NA	7.17	NA	NA
	阿法替尼 ^[78]	数据库分析	一线治疗	G719X(n=55)	NA	92.7	NA	NA	NA
				S768I(n=8)	NA	100.0	NA	NA	NA
				后线					
				G719X(n=19)	NA	63.2	NA	NA	NA
	达可替尼 ^[57]	队列研究	一线治疗	S768I(n=2)	NA	100.0	NA	NA	NA
				G719X单一位点突变和 复合突变(n=9)	66.7	88.9	14.0	NA	NA
第三代	奥希替尼(UNICORN研究) ^[59]	临床研究(Ⅱ期)	一线治疗	G719X单一位点突变和 复合突变(n=20)	45.0	NA	5.1	NR	NA
				S768I单一位点突变和 复合突变(n=10)	50.0	NA	9.4	NR	NA
				E709X复合突变(n=6)	83.3	NA	10.5	NR	NA
	奥希替尼(ARTICUNO研究) ^[60]	回顾性观察性 研究	一线治疗 (86%) ^a	G719X单一位点突变和 复合突变(n=27)	NA	85	8.5	20	NA
				S768I单一位点突变和 复合突变(n=12)	NA	92	17	NR	NA
	奥希替尼 ^[61]	观察性研究	一线治疗	G719X(n=12)	NA	75	4.8	9.7	NA
				S768I(n=3)	NA	33.3	2.4	8.4	NA
	阿美替尼(AIM研究) ^[63]	队列研究	一线治疗 ^b	G719X或S768I突变 (n=17) ^b	47.1	100.0	11.8	29.4	NA
	兰泽替尼(KCSG 21-26研究) ^[67]	临床研究(Ⅱ期)	一线治疗	G719X(n=14)	64.3	100.0	20.3	NA	NA
				S768I(n=2)	50	100.0	NA	NA	NA
				G719X+S768I(n=3)	66.7	100.0	NA	NA	NA
	伏美替尼(FURTHER研究) ^[11]	随机临床研究	一线治疗	PACC突变(n=23)	NA	100.0	16.0	NA	总缓解率: 53% 完全缓解 率:41%

注:EGFR-TKI为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;PACC为P环和αC螺旋压缩;NSCLC为非小细胞肺癌;ORR为客观缓解率;DCR为疾病控制率;mPFS为中位无进展生存时间;mOS为中位总生存时间;CNS为中枢神经系统;NA为未提及;NE为未评估;NR为未达到;OS为总生存时间;PFS为无进展生存时间;^a一线治疗患者占比;^b研究入组要求为既往治疗线≤二线治疗,但未提及各治疗线人数占比以及G719X突变和S768I突变人数;^c该数据为OS数据或PFS数据,非mOS或mPFS

证据主要来源于小样本临床探索。

临床前研究显示,厄洛替尼作为口服EGFR-TKI,对EGFR野生型和突变型均具有活性,

其抗肿瘤作用可能依赖EGFR下游信号通路的持续抑制^[42-43]。在临床研究中,Leventakos等^[44]纳入4例S768I突变晚期NSCLC患者,结果显示,厄洛替

尼治疗的无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 为 3~30 个月, 总生存时间 (overall survival, OS) 为 5~51 个月以上, 个体间疗效差异显著; 治疗相关不良事件 (treatment emergent adverse events, TRAE) 以皮疹和疲乏为主, 仅 1 例患者因疲乏终止治疗。

临床前研究表明, 吉非替尼对 EGFR 罕见突变 (如 G719X) 蛋白的亲合力低于经典突变蛋白, 抑制 G719X 突变细胞生长的所需药物浓度为经典突变的 6 倍, 这一机制可能是其对 G719X 突变疗效有限的潜在原因^[45-46]。NEJ002 研究的事后分析纳入 225 例 EGFR 突变 NSCLC 患者, 7 例携带 G719X 突变。其中 3 例 G719X 患者接受吉非替尼治疗后均出现疾病进展, PFS 为 0.5~2.2 个月, OS 为 5.8~11.9 个月, 再次提示吉非替尼对 G719X 突变疗效有限可能与上述机制差异相关^[47]。

综上所述, 第一代 EGFR-TKI 治疗 EGFR 罕见突变的相关研究多完成于 EGFR PACC 概念提出之前, 仅包含少数 G719X 突变或 S768I 突变病例, 且受限与现有研究样本量小、研究设计局限性, 其用于 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 一线治疗的有效性 & 安全性仍需高质量、大样本临床试验进一步验证, 尤其需补充全人群疗效数据以明确其临床价值。

(2) 第二代 EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者: 由于第二代 EGFR-TKI (阿法替尼和达可替尼) 针对 EGFR 罕见突变的研究发起时间或数据收集时间早于 EGFR PACC 概念提出的时间, 因此, 目前关于第二代 EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变的循证医学证据主要集中在 G719X 突变和 S768I 突变。对于其他 EGFR PACC 突变亚型 (如 E709X、L747X 等), 相关数据较为匮乏。目前, 多项临床研究和真实世界研究均证实, 第二代 EGFR-TKI 应用于 G719X 突变或 S768I 突变患者的一线治疗时, 展现出一定疗效, 能够在一定程度上改善患者病情, 但目前尚无第二代 EGFR-TKI 针对伴中枢神经系统转移的 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者的中枢神经系统疗效数据, 其中枢神经系统转移灶中的疗效仍需进一步探索。

阿法替尼的临床前研究为其临床疗效提供了理论基础。研究显示, 阿法替尼在 52 种激酶筛选中对 EGFR 家族具有特异性抑制作用, 其抑制效力显著优于第一代 EGFR-TKI (厄洛替尼和吉非替尼), 并能通过与 EGFR 催化域 Cys797 共价结合发

挥药效^[48]。基于此, 多项临床研究证实了其在特定突变亚型中的疗效。LUX-LUNG 2/3/6 汇总分析表明, 阿法替尼治疗 S768I 单一和复合位点突变 ($n=8$) 及 G719X 单一和复合位点突变 ($n=18$) 患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 100% 和 77.8%, 中位无进展生存时间 (median progression-free survival, mPFS) 分别为 14.7 和 13.8 个月, G719X 突变患者的中位总生存时间 (median overall survival, mOS) 为 26.9 个月^[49]。ACHILLES/TORG1834 研究表明, 阿法替尼在罕见突变患者中显示出临床疗效; 与化疗相比, 阿法替尼显著延长 mPFS (10.8 和 7.0 个月, $P=0.005\ 2$), mOS 有延长趋势 (45.0 和 27.0 个月, $P=0.143\ 3$)^[50]。其中, 主要罕见突变 (G719X、L861X、S768I/V) 患者的 mPFS 和 mOS 与总体罕见突变患者相似, 分别为 10.0 和 42.0 个月^[50]。在突变亚型疗效的深入探究中, 该研究对不同突变亚型患者接受阿法替尼治疗的疗效进行了细分, 其中, 27 例 G719X 突变患者接受治疗后, ORR 为 66.7%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 88.9%; 而 3 例 S768I 突变患者的 ORR 为 0, DCR 为 66.7%, 提示阿法替尼针对不同突变亚型患者的疗效存在明显差异^[51-52]。安全性方面, 阿法替尼治疗 ≥ 3 级 TRAE 发生率为 44%, 常见的 TRAE 包括腹泻 (82%)、甲沟炎 (59%)、皮疹 (56%)、口腔炎和黏膜炎 (55%) 等, 其中 1 例患者因 TRAE (肺炎) 死亡^[51-52]。EGFR 罕见突变真实世界小样本研究 ($n=92$) 表明, 与非 G719X 突变的晚期 NSCLC 患者相比, 阿法替尼显著延长 G719X 突变患者的至治疗失败的时间 ($P=0.045$), TRAE 以皮疹 (55.4%)、腹泻 (53.3%) 和甲沟炎 (41.3%) 为主, 仅 2 例患者因皮疹、腹泻停药^[53]。另一项真实世界研究表明, 106 例接受阿法替尼治疗的患者中, G719X 突变、S768I 突变患者的 mPFS 分别为 15.83 和 7.17 个月^[54]; 另一项多中心观察性研究表明, G719X 突变、S768I 突变及复合突变患者的 mPFS 分别为 24.9、12.3 和 13.1 个月^[21]。数据库分析还显示, 阿法替尼治疗 EGFR-TKI 初治的 E709X 突变、L747X 突变患者, ORR 分别为 84.6% 和 80.0%, 至治疗失败的时间分别为 11.4 和 14.7 个月^[55]。尽管多项研究评估了阿法替尼治疗 G719X 突变或 S768I 突变患者的疗效, 但现有研究的疗效和安全性数据存在差异, 其临床有效性仍需要更大样本量的研究进一步验证。

达可替尼的临床前研究表明, 其通过不可逆共



价结合方式靶向 EGFR/人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)/HER-4 的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合域内的关键半胱氨酸残基,其最大耐受剂量为 45 mg 每天^[56]。在临床研究中,一项纳入 25 例 EGFR 罕见突变晚期 NSCLC 患者的回顾前瞻性队列研究表明,其中 9 例 G719X 单一位点突变和复合突变患者接受达可替尼治疗后,ORR 为 66.7%,DCR 为 88.9%,mPFS 为 14.0 个月,常见 TRAE 包括皮疹 (87.5%)、甲沟炎 (62.5%)、口腔溃疡 (50.0%) 和腹泻 (50.0%),但其临床有效性及安全性仍需更大样本量研究验证^[57]。

综上所述,第二代 EGFR-TKI (阿法替尼和达可替尼) 的临床研究开展和数据收集工作,均早于 EGFR PACC 概念的提出。现有证据表明,这些药物在 G719X 突变和 S768I 突变中显示出临床获益,但由于研究样本量有限以及未能涵盖所有 EGFR PACC 突变亚型,其在 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 一线治疗中的总体疗效仍需通过更多高质量、大样本量的临床研究进一步验证和明确。现有研究表明,第二代 EGFR-TKI 治疗相关任何级别 TRAE 的发生率约为 93.8%~97%,且 ≥3 级 TRAE 发生率值得关注,且部分严重不良事件 (如肺炎) 可能影响临床结局。目前,针对 EGFR PACC 突变人群的安全性特征尚未全面阐明,不同突变亚型患者的耐受性差异及风险管控策略仍需更多高质量研究提供证据支持。

(3) 第三代 EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者:目前,部分第三代 EGFR-TKI (奥希替尼、阿美替尼、兰泽替尼等) 在相关临床研究纳入了 G719X、S768I、E709X 等罕见突变位点患者。

奥希替尼作为首个获批的第三代 EGFR-TKI,具有高中枢系统渗透性。临床前研究显示,其对 EGFR 突变具有广泛活性,主要代谢产物 AZ5104 和 AZ7550 也具备较高中枢神经系统渗透性,且对 G719X 突变和 S768I 突变显示出显著活性^[58]。UNICORN 研究表明,奥希替尼治疗 G719X 突变、S768I 突变、E709X 突变患者的 ORR 分别为 45.0%、50.0% 和 83.3%,G719X 突变、S768I 突变患者的 mPFS 分别为 5.1 和 9.4 个月,中位缓解持续时间分别为 9.7 个月和未达到;安全性方面,奥希替尼治疗的 TRAE 发生率高 (100%),常见 TRAE 包括低白蛋白血症 (90.0%)、贫血 (80.0%)、血小板减少 (65.0%) 和肌酐升高 (60.0%) 等,其中 ≥3 级 TRAE

发生率为 27.5%^[59]。ARTICUNO 研究纳入 27 例 G719X 单一位点突变和复合突变患者、12 例 S768I 单一位点突变和复合突变患者,结果显示,奥希替尼治疗总缓解率在 44%~58% 之间,mOS 和 mPFS 分别为 20 个月~未达到和 8.5~17 个月^[60]。一项观察性研究表明,奥希替尼治疗 G719X 突变 ($n=12$) 和 S768I 突变 ($n=3$) 晚期 NSCLC 患者,总缓解率分别为 41.7% 和 0,DCR 分别为 75% 和 33.3%,mOS 分别为 9.7 和 8.4 个月,mPFS 分别为 4.8 和 2.4 个月^[61]。

阿美替尼是第 1 个上市的国产第三代 EGFR-TKI,临床前研究表明,其对 EGFR 突变的 NSCLC 细胞系增殖抑制作用呈剂量依赖性^[62]。基于临床前研究的积极结果,AIM 研究纳入了 17 例 EGFR 罕见突变 (包括 G719X 突变和 S768I 突变) 患者,予以 165 mg 阿美替尼治疗后,ORR 为 47.1%,DCR 为 100%,mPFS 和 mOS 分别为 11.8 和 29.4 个月^[63]。安全性数据显示,110 mg 阿美替尼治疗 EGFR 经典突变患者时,磷酸肌酸激酶 (creatinine phosphokinase, CPK) 升高发生率为 35.5%;而 165 mg 阿美替尼治疗罕见突变患者时,CPK 升高的发生率为 68.75% (11/16)^[64-65]。目前,一项临床 III 期研究 (NCT04951648) 正在进行中,该研究旨在比较阿美替尼 (165 mg, 每日 1 次) 与含铂双药化疗一线治疗 EGFR 罕见突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性。

兰泽替尼于 2025 年 7 月 30 日获批上市。临床前研究表明,兰泽替尼可抑制多种 EGFR 突变 (包括 G719X 突变)^[66]。2024 年 ESMO 期间报告的 II 期 KCSG 21-26 研究表明,兰泽替尼一线治疗 G719X 突变、S768I 突变或 G719X+S768I 突变患者的 ORR 分别为 64.3%、50.0% 和 66.7%,DCR 均为 100%,mPFS 分别为 20.3 个月、未达到、未达到;兰泽替尼治疗 ≥3 级治疗期间不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 的发生率为 33.3%,常见的 TEAE 包括皮疹 (47.22%)、瘙痒 (36.11%)、肌肉痉挛 (33.33%)、感觉异常 (27.78%) 等^[67]。

与上述局限于 S768I 突变、G719X 突变等特定亚型的证据不同,伏美替尼首次通过全人群前瞻性研究证实了对 EGFR PACC 突变全人群的疗效和安全性。伏美替尼的分子结构 (如强负电性三氟乙氧基和刚性吡啶环) 有助于其与 EGFR 激酶结构域的结合^[68]。临床前研究显示,伏美替尼及其主要代谢产物 AST5902 具有高选择性抑制作用,对 EGFR 野生型的半对数抑制浓度值显著高于 EGFR 突变



型^[11,69]。在针对 EGFR PACC 突变的体外/体内试验中,伏美替尼较奥希替尼显示出更强的抗肿瘤活性^[70]。同时,三氟乙氧基增加了原型及其代谢物 AST5902 的亲脂性和细胞穿透能力,使其具有较高的中枢渗透性^[71]。早期剂量探索(20~240 mg)研究未报告剂量限制性不良反应和最大耐受剂量^[72]。基于此,FURTHER 研究探索了高剂量伏美替尼(240 mg 每日 1 次)在 EGFR PACC 突变 NSCLC 患者中的疗效和安全性,结果显示,在 60 例 EGFR PACC 突变患者中,经盲态独立中心评估的确认 ORR 为 68.2%,最佳 ORR 为 81.8%,DCR 为 100%,mPFS 为 16.0 个月,中位缓解持续时间为 14.6 个月;在中枢神经系统缓解可评估人群中,颅内 ORR 为 53%,DCR 为 85.7%^[11]。安全性方面,≥3 级 TRAE 发生率为 20.7%,常见 TRAE 包括腹泻(66%)、肝酶升高(34%)等,且未发生因 TRAE 导致的停药事件^[11]。目前,一项随机、多中心、开放标签的临床 III 期研究正在开展,旨在比较伏美替尼与含铂双药化疗一线治疗 EGFR PACC 突变或 EGFR L861Q 突变局晚期或转移性 NSCLC 的疗效和安全性。

综上,第三代 EGFR-TKI 的相关临床研究主要纳入 G719X、S768I 等特定罕见突变位点,伏美替尼首次针对 EGFR PACC 突变全人群开展相关临床研究,为临床提供参考依据。未来,更多的前瞻性研究及疗效数据值得期待,临床实践有望进一步优化。

(4) 其他药物治疗:除了 EGFR-TKI 单药治疗之外,有少量研究探索了 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗或含铂双药化疗一线治疗 EGFR 罕见突变的疗效和安全性。在联合治疗方面,EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗治疗 G719X 突变($n=7$)、S768I 突变($n=2$)或 L861Q/P($n=3$)患者的 ORR 为 58.33%,mPFS 为 11.0 个月,mOS 为 35.40 个月,疗效与 EGFR-TKI 单药相似^[73]。不良反应以轻度至中度手足综合征、腹泻和甲沟炎为主^[73]。含铂双药化疗一线治疗 EGFR 罕见突变的整体获益有限。一项纳入 70 例 EGFR 罕见突变患者(含 27 例 G719X 突变患者、9 例 S768I 突变患者)的回顾性中国队列研究,对比了含铂化疗与第一代 EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)一线治疗的疗效,结果表明,两组的 ORR(27.5% 和 23.3%)、DCR(82.5% 和 93.3%)和 PFS(6.1 和 7.1 个月)差异无统计学意义^[74]。ACHILLES/TORG1834 研究进一步表明,与 40 mg 阿法替尼相比,含铂双药化疗治疗 EGFR 罕见突变

患者的 mPFS 更短(5.0 和 12.0 个月);与 30 mg 阿法替尼相比,两者的 mPFS 相似(7.0 和 8.4 个月);化疗组常见多种 TRAE,包括食欲减退(43%)和恶心(34%)^[51]。

共识意见 3:对于 EGFR PACC 位点突变的晚期 NSCLC 患者,基于目前证据,可考虑将伏美替尼作为一线治疗选择。若患者一般情况良好,东部肿瘤协作组体能状态评分 0~1 分,可考虑先给予伏美替尼 240 mg 每日 1 次;若不耐受,可按每次 40 mg 逐级降低剂量,直至可耐受;若患者合并基础疾病、体能状态差或高龄,可考虑先给予伏美替尼 160 mg 每日 1 次,如耐受良好,药物剂量可逐渐增加至 240 mg 每日 1 次。对于 G719X、S768I 等单一位点或复合位点突变的晚期 NSCLC 患者,可考虑使用上述剂量伏美替尼作为一线治疗,还可考虑阿法替尼或奥希替尼作为一线治疗(专家共识度:83%;共识,推荐)。

2. 后线治疗

(1) EGFR-TKI 药物:第一代可逆性 EGFR-TKI(如吉非替尼或厄洛替尼)和第二代不可逆性 EGFR-TKI(如阿法替尼或达可替尼)对 EGFR 突变 NSCLC 有效,但几乎所有患者在 1~2 年后会因为获得性耐药(包括获得性 EGFR PACC 突变)而导致疾病复发^[75-77]。基于现有循证医学证据,第二、三代 EGFR-TKI 用于后线治疗时,在控制疾病进展、延长生存时间等方面展现出确切的临床价值,为 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者耐药后的治疗提供了方案选择。

多项研究数据为 EGFR PACC 突变患者后线治疗提供了循证依据。一项数据库分析研究评估阿法替尼在 EGFR-TKI 经治且伴 EGFR 罕见突变 NSCLC 患者的疗效,结果显示,阿法替尼治疗 EGFR-TKI 经治进展的 G719X 突变、S768I 突变、E709X 突变、L747X 突变 NSCLC 患者,ORR 分别为 12.8%、18.8%、85.7% 和 66.7%,至治疗失败的时间分别为 4.7、3.0、12.2 个月和未评估^[55]。另一项病例分析研究表明,阿法替尼治疗 EGFR-TKI 经治且伴 G719X 突变、S768I 突变 NSCLC 患者,总缓解率分别为 10.5% 和 50.0%,DCR 分别为 63.2% 和 100%,中位缓解持续时间分别为 10.0 个月和未达到^[78]。此外,一项回顾性研究纳入 60 例接受多线化疗和 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 罕见突变患者,其中 17 例携带 E709X 突变、G719X 突变、V769L 突变或 S768I 突变的患者接受阿法替尼作为后线治疗,3 例患者



达到部分缓解,7例患者达到疾病稳定,3例患者出现疾病进展,4例患者未报告治疗结局^[79]。

(2)其他药物治疗:对于EGFR-TKI或其他药物治疗耐药后发生罕见突变的患者,由于EGFR-TKI单药治疗证据有限,多项研究探索了化疗、以抗血管生成药物为基础的联合方案或免疫联合方案治疗罕见突变的疗效和安全性。一项回顾性队列研究探索了不同治疗方案在奥希替尼耐药后T790M-cis-C797S突变患者的疗效结局,研究表明,含布格替尼治疗方案、含化疗的治疗方案与其他靶向治疗方案(达可替尼、贝伐珠单抗或奥希替尼联合其他靶向治疗药物)的mPFS分别为4.40、4.70和1.63个月;与化疗方案相比,抗血管生成药物联合治疗方案显著改善患者的mPFS(5.50和1.03个月)^[80]。

多项研究评估了免疫联合方案治疗EGFR罕见突变的疗效。研究表明,在EGFR罕见突变患者中,约有49%的患者为程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)阳性,为免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗EGFR罕见突变提供了理论基础^[81]。一项回顾性研究探索了ICI治疗EGFR突变晚期NSCLC患者的疗效,87.72%的患者接受ICI单药治疗,12.28%的患者接受联合治疗,结果表明,EGFR经典突变(L858R突变和19外显子缺失)患者、罕见突变(20外显子插入突变、G719X突变)患者的mPFS存在显著差异,mPFS分别为1.82和2.50个月,ORR分别为10.94%和25.00%^[82]。一项前瞻性、单臂、临床Ⅱ期研究探索了程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)单克隆抗体(信迪利单抗)联合抗血管生成药物安罗替尼治疗21例携带EGFR罕见突变患者的疗效和安全性,其中纳入了9例G719X突变患者和12例20外显子插入突变患者,结果表明,信迪利单抗联合安罗替尼治疗EGFR罕见突变患者的ORR为38.1%,DCR为85.7%,中位缓解持续时间为5.2个月;95.2%的患者均至少发生1次TRAE,常见的TRAE是甲状腺功能减退(38.1%)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate alanine aminotransferase, AST)升高(33.3%)和蛋白尿(33.3%);常见的3级TRAE包括手足综合征(9.5%)、高血压(4.8%)、脑梗死(4.8%)、疲劳(4.8%)、免疫相关性肺炎(4.8%);4例患者因不可接受的不良反应减少安罗替尼剂量,2例患者因TRAE永久停药^[83]。

目前,NCCN指南推荐,EGFR G719X突变、S768I突变患者一线治疗进展后,可参考EGFR经典突变患者后线治疗选择^[40]。总体而言,EGFR PACC突变患者后线治疗仍以EGFR-TKI为核心选择(如第二代TKI或第三代TKI),而免疫联合、抗血管生成等方案可作为补充策略,但需结合患者PD-L1表达、突变类型及个体状态综合决策。目前,该领域仍缺乏高级别循证医学证据,临床决策需综合患者个体情况,同时亟需更多高质量研究明确最优治疗策略。

共识意见 4: 对于 EGFR 经典突变患者, EGFR-TKI 一线治疗进展后发生获得性 PACC 突变,后线治疗可参考共识 3; 对于 EGFR PACC 突变患者一线治疗进展后,后线治疗仍以 EGFR-TKI 为优先选择,可结合突变类型及药物可及性参考经典突变患者的后线治疗路径,同时需关注免疫联合、抗血管生成等新兴方案的适用场景(专家共识度:86%;共识,推荐)。

(二)局部治疗

寡转移NSCLC定义为Ⅳ期NSCLC患者出现≤3个器官中存在≤5个转移病灶^[84-85]。此类患者可通过局部治疗(如手术、放疗、消融治疗)实现长期生存,部分患者甚至实现潜在治愈^[86-87]。目前,关于EGFR PACC突变寡转移晚期NSCLC患者的局部治疗研究较少,现有研究主要围绕EGFR经典突变人群开展,因此,临床实践中多参考EGFR经典突变寡转移NSCLC患者的管理策略。

局部治疗通常作为全身系统治疗的补充手段,需基于患者肿瘤负荷、转移模式及体能状态等多因素综合判断。评估患者是否适合局部治疗,需重点考虑年龄、体能状态、合并症、转移发生时间、转移灶数量与部位、原发肿瘤进展程度及纵隔淋巴结受累情况^[88]。其中,手术和立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是安全性和有效性较高的治疗选择。对于符合手术指征的寡转移NSCLC患者,手术是主要治疗方式之一,接受手术的患者通常展现出良好的预后。一项纳入39例寡转移NSCLC患者的前瞻性Ⅱ期研究显示,系统治疗联合增强局部治疗(手术和放疗)的mOS和mPFS分别为13.5和12.1个月,局部复发率仅7.7%,提示该治疗模式对包括EGFR PACC突变在内的寡转移患者存在潜在获益^[89]。针对无法手术切除或不耐受手术的患者,SBRT展现出良好的局部控制效果。一项前瞻性Ⅱ期研究,纳入47例患者,其中包括



18 例 EGFR 经典突变患者, 这些患者接受第二代 EGFR-TKI 作为系统治疗, 治疗 2 个月后进行疗效评估, 系统治疗后所有胸外病灶达到完全缓解, 但仍有残留胸腔内病灶的患者将由多学科团队评估是否使用立体定向消融放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 进行局部巩固治疗。研究表明, SABR 后患者的 DCR 和完全代谢缓解率分别为 93.6% 和 70.2%, mPFS 为 34.3 个月^[90]。另一项随机对照 II 期研究显示, SBRT 组 mPFS 达 10 个月, 显著高于标准治疗, 但 15% 的患者出现胃食管反流、疼痛加剧、放射性肺炎等 ≥ 2 级 TRAE; 关于研究中纳入的 EGFR 突变患者数据暂未报告^[91]。此外, 考虑到 EGFR-TKI 经治后 EGFR 经典突变患者易出现原发病灶进展 (涵盖 EGFR PACC 突变潜在获益人群) 进行 SABR 预防性局部消融治疗, 结果显示, 16 例患者 1 年 PFS 率为 68.8%, mOS 为 43.3 个月, 且未发生 ≥ 3 级 SABR 相关不良事件, 证实该策略可有效降低疾病进展风险^[92]。

综上所述, EGFR PACC 突变寡转移 NSCLC 患者的局部治疗研究仍属空白, 现有针对 EGFR 经典突变寡转移 NSCLC 的证据提示, 手术、SBRT 等局部治疗手段在严格筛选患者的前提下具有应用价值, 未来需开展更多前瞻性研究以明确其在 EGFR PACC 突变全人群中的精准应用策略。

共识意见 5: 对于 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者, 局部治疗 (手术、放疗) 可作为系统治疗的补充, 适用于寡转移和寡进展的患者。推荐在多学科诊疗团队框架下制定个体化方案, 优先选择创伤小、精准性高的治疗手段并密切关注全身病情变化 (专家共识度: 100%; 高度共识, 强推荐)。

四、EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗相关不良反应管理

多项研究表明, EGFR-TKI 治疗 EGFR PACC 突变或罕见突变晚期 NSCLC 患者不良反应谱与 EGFR 经典突变患者相似 (表 3)。这一现象源于 EGFR 在上皮源性组织 (如皮肤及胃肠道细胞) 中的广泛表达, 使得 EGFR-TKI 在抑制肿瘤细胞的同时, 不可避免地引发皮疹、甲沟炎、口腔炎、腹泻及肝酶异常等不良反应^[56]。不同药物的不良反应谱存在差异。伏美替尼针对 EGFR PACC 突变采用 240 mg 剂量时表现出较好的安全性, ≥ 3 级 TRAE 发生率 (20.7%) 在同类药物中最低, 且未出现因

TRAE 导致的停药事件。在常见的 TRAE 中, 伏美替尼治疗的任何级别和 ≥ 3 级皮疹 (发生率分别为 28% 和 3%) 和口腔炎 (发生率分别为 21% 和 0) 发生率低, 任何级别和 ≥ 3 级腹泻发生率分别为 66% 和 10%^[11]。需要注意的是, 厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼等 7 个药物仅探索 G719X 和 S768I 等少数位点的疗效与安全性, 其在 EGFR PACC 突变人群的安全性数据尚不充分, 目前参考了其常规剂量下的安全性数据。

各类常见不良反应的分级管理原则具有普适性, 适用于所有 EGFR-TKI 药物 (表 4)。

1. 任何级别皮疹/痤疮样皮疹的发生率为 28% ~ 92.2%, ≥ 3 级皮疹/痤疮样皮疹的发生率为 1% ~ 11.1%。临床推荐通过加强防晒、皮肤保湿等措施进行预防。1 ~ 2 级皮疹无需调整给药剂量; 如果发生 ≥ 3 级皮疹应停药。当不良反应恢复至 ≤ 1 级, 建议降低剂量^[93-94]。

2. 任何级别腹泻发生率为 47.5% ~ 82%, ≥ 3 级腹泻的发生率为 2.78% ~ 22%, 多发生于治疗前 4 周, 阿法替尼相关腹泻更易在治疗首周出现, 可采用低脂饮食调整及支持治疗缓解症状, 重度或持续性腹泻需考虑换药或停药^[93, 95]。

3. 任何级别甲沟炎发生率为 59% ~ 72.2%, ≥ 3 级甲沟炎的发生率为 1.1% ~ 7%, 该不良反应在第二代 EGFR-TKI 治疗中更为常见, 通常于 EGFR-TKI 初始治疗 4 ~ 8 周后出现甲周红肿、溃疡等症状。建议通过保持手足皮肤干燥、避免外伤等措施预防甲沟炎^[93-94]。

4. 任何级别口腔黏膜炎的发生率为 21% ~ 55%, ≥ 3 级口腔黏膜炎的发生率为 1.1% ~ 8% (仅有阿法替尼有 ≥ 3 级数据), 预防措施包括保持口腔卫生、使用不含酒精的漱口水和避免刺激性食物^[21, 53]。2/3 级口腔炎需减量或停药, 1 级无需干预^[93-94]。

5. 任何级别肝损伤发生率在 34% 左右, ≥ 3 级肝损伤少见。治疗初期易出现 AST 和谷氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高等肝酶异常, 一般无需调整剂量, 但需在治疗开始前评估基线肝功能, 治疗前 2 个月和之后每 1 ~ 2 个月定期监测; 3 级不良反应需要调整剂量直至恢复至 ≤ 1 级或基线水平^[93]。

6. 间质性肺病 (interstitial lung diseases, ILD)



是 EGFR-TKI 治疗过程中的主要致死性并发症,其发病机制尚未完全阐明,推测可能与 2 型肺细胞上 EGFR 保护功能降低有关。具有肺纤维化病史、高龄、吸烟史等高危因素的患者,发生 ILD 的风险显著增加。临床中一旦确诊 ILD,无论严重程度如何,均需立即停用 EGFR-TKI 药物,及时采取针对性治疗措施,以降低死亡风险^[93]。

综上所述,EGFR-TKI 治疗携带 EGFR PACC 突变的晚期 NSCLC 患者时,其不良反应具有明确特征且存在规范管理路径。但不同 EGFR-TKI 的不良反应谱存在差异,如第二代 EGFR-TKI 的皮疹和口腔黏膜炎发生率较高;第三代 EGFR-TKI 中,伏美替尼的不良反应发生率相对较低,有些第三代

EGFR-TKI 需要关注 CPK 升高、血液学和中枢神经系统等不良反应,因此在临床实践中,应优先选择安全性和耐受性较高的药物,并加强不良反应监测,依据分级标准实施个体化干预,以平衡治疗获益与安全性风险,保障患者的治疗依从性及生存质量。

共识意见 6: 对于 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 患者,现有各治疗药物不良反应谱和总体耐受性不尽相同,应结合评估患者身体状态、合并症等因素,优先选择疗效确切、且安全性和耐受性最佳的 EGFR-TKI;治疗开始后应密切监测,一旦发生相关不良反应,及时进行分级管理(专家共识度:100%;高度共识,强推荐)。

表 3 各代 EGFR-TKI 在 EGFR 经典突变、EGFR PACC 突变或罕见突变晚期 NSCLC 患者中的安全性数据

		EGFR 经典突变					EGFR PACC 突变或罕见突变				
EGFR-TKI 代数	药物	研究名称或参考文献	患者例数	任何级别 TRAE 及发生率	≥3 级 TRAE 及发生率	剂量调整	研究名称或参考文献	患者例数	任何级别 TRAE 及发生率	≥3 级 TRAE 及发生率	剂量调整
第一代	厄洛替尼	OPTIMAL 研究 ^[96]	83	发生率(87%), 皮疹(73%) ^a , ALT 升高(37%) ^a , 腹泻(25%) ^a , 感染(17%) ^a , 口腔炎(13%) ^a , 中性粒细胞减少症(6%) ^a , 贫血(5%) ^a , 疲劳(5%) ^a , 血小板减少症(4%) ^a , 甲沟炎(4%) ^a , 呕吐或恶心(1%) ^a	皮疹(2%) ^a , ALT 升高(4%) ^a , 腹泻(1%) ^a , 感染(1%) ^a , 口腔炎(1%) ^a	剂量降低(6%), 永久停药(0)	Leventakos 等 ^[44]	4	皮疹 ^a , 疲劳 ^a	NA	停药(<i>n</i> =1) ^a
第二代	阿法替尼	RealGIDo 研究 ^[97]	228	发生率(94.3%), 皮疹/痤疮(62.7%), 腹泻(75.0%), 甲沟炎/指甲毒性(48.7%), 口腔炎/黏膜炎(34.2%), 皮肤干燥/瘙痒(26.3%)	发生率(24.6%)	永久停药(7.5%)	Hsu 等 ^[21]	90 ^c	皮疹/痤疮(92.2%), 甲沟炎(72.2%), 腹泻(81.1%), 口腔炎(43.3%), 恶心或呕吐(22.2%)	皮疹/痤疮(11.1%), 甲沟炎(1.1%), 腹泻(10%), 口腔炎(1.1%), 恶心或呕吐(2.2%)	暂停给药(1.1%)
							ACHILLES/TORG1834 研究 ^[51-52]	73 ^c	发生率(97%), 腹泻(82%), 甲沟炎(59%), 皮疹(56%), 口腔炎/黏膜炎(55%), 角化症(25%), 食欲减退(23%), 恶心(23%)	发生率(44%), 死亡(<i>n</i> =1) 腹泻(22%), 甲沟炎(7%), 皮疹(1%), 口腔炎/黏膜炎(8%), 食欲减退(7%), 恶心(4%)	



续表 3:

EGFR-TKI 代数	药 物	研究名称 或参考 文献	患 者 例 数	EGFR 经典突变			研究名称 或参考 文献	患 者 例 数	EGFR PACC 突变或罕见突变		
				任何级别 TRAE 及 发生率	≥3 级 TRAE 及发生率	剂量调整			任何级别 TRAE 及 发生率	≥3 级 TRAE 及发生率	剂量 调整
第二代	达 可 替 尼	ARCHER 1050 研 究 ^[98]	227	腹泻 (87.7%) ^b , 甲 沟 炎 (61.7%) ^b , 痤疮 样 皮 炎 (49.3%) ^b , 口腔炎 (43.6%) ^b , 食欲减 退 (32.6%) ^b , 体重 减轻 (29.5%) ^b , 皮 肤干燥 (28.2%) ^b , ALT 升高 (23.3%) ^b , 脱发 (23.3%) ^b , AST 升高 (21.6%) ^b , 咳 嗽 (20.7%) ^b , 瘙痒 (20.7%) ^b	腹泻 (8.4%) ^b , 甲 沟 炎 (10.1%) ^b , (7.9%) ^b , 痤疮 样 皮 炎 (13.7%) ^b , 口 腔炎 (3.5%) ^b , 食欲减 退 (3.5%) ^b , 体重 减轻 (3.1%) ^b , 皮 肤 干 燥 (1.3%) ^b , ALT 升高 (0.9%) ^b , AST 升 高 (0.4%) ^b	永久 停 药 剂 量 降 低 (67.4%)	Pu 等 ^[57]	16 ^c	发生率 (93.8%) ^a , 口腔溃疡 (50%) ^a , 皮 疹 (87.5%) ^a , 甲 沟 炎 (62.5%) ^a , 腹 泻 (50%) ^a	发生率 (0)	NA
第三代	奥 希 替 尼	FLAURA 研究 ^[99]	279	发生率 (98%) ^a , 腹 泻 (58%) ^a , 皮 疹 或 痤疮 (58%) ^a , 皮肤干 燥 (36%) ^a , 甲 沟 炎 (35%) ^a , 口腔 炎 (29%) ^a , 食欲 减 退 (20%) ^a , 瘙 痒 (17%) ^a , 咳嗽 (16%) ^a , 便 秘 (15%) ^a	发生率 (32%) ^a , 腹 泻 (2%) ^a , 皮 疹 或 痤疮 (1%) ^a , 皮肤 干燥 (<1%) ^a , 甲 沟 炎 (< 1%) ^a , 口腔 炎 (<1%) ^a , 食欲减 退 (3%) ^a , 瘙痒 (<1%) ^a	暂停 给 药 (25%) ^a , 剂 量 降 低 (4%) ^a , 永 久 停 药 (13%) ^a	UNICORN 研究 ^[59]	40 ^c	发生率 (100%) ^a , 低 白 蛋 白 血 症 (90.0%) ^a , 贫 血 (80.0%) ^a , 血 小 板 减 少 症 (65.0%) ^a , 肌 酐 升 高 (60.0%) ^a , 腹 泻 (47.5%) ^a , 痤疮 样 皮 疹 (42.5%) ^a , 口腔 黏 膜 炎 (32.5%) ^a	发生率 (27.5%) ^a	剂量降低 (7.5%) ^a
第三代	兰 泽 替 尼	LASER301 研究 ^[100]	196	发生率 (88%) ^a , 感 觉 异 常 (39%) ^b , 皮 疹 (36%) ^b , 瘙 痒 (27%) ^b , 腹 泻 (26%) ^b , 甲 沟 炎 (18%) ^b , 贫 血 (18%) ^b , 食 欲 减 退 (17%) ^b , 口腔 炎 (16%) ^b , 恶 心 (15%) ^b , 皮 肤 干 燥 (15%) ^b	发生率 (20%) ^b	暂停 给 药 (34%) ^a , 剂 量 降 低 (21%) ^a	KCSG 21-26 研究 ^[67]	36 ^c	发生率 (100%) ^b , 皮 疹 (47.22%) ^b , 瘙 痒 (36.11%) ^b , 肌 肉 痉 挛 (33.33%) ^b , 感 觉 异 常 (27.78%) ^b , 食 欲 减 退 (19.44%) ^b , 皮 炎 (13.89%) ^b , 周 围 神 经 病 变 (13.89%) ^b , 头 痛 (11.11%) ^b	发生率 (33.3%) ^b , 腹 泻 (2.78%) ^b , QT 间 期 延 长 (2.78%) ^b	剂量延迟 (38.9%) ^b , 剂 量 降 低 (47.2%) ^b , 永 久 停 用 (2.8%) ^b
第三代	伏 美 替 尼	Yan 等 ^[101]	25	贫 血 (36.0%) ^a , ALT 升 高 (32.0%) ^a , 腹 泻 (24%) ^a , 皮 疹 (16%) ^a , 中 性 粒 细 胞 减 少 症 (16.0%) ^a , 白 细 胞 计 数 减 少 (16%) ^a , 血 小 板 减 少 (16%) ^a	ALT 升 高 (4.0%) ^a , 腹 泻 (4.0%) ^a , 血 小 板 减 少 (4%) ^a	NA	FURTHER 研究 ^[11]	29	发生率 (86.2%) ^a , 腹 泻 (66%) ^a , 肝 酶 升 高 (34%) ^a , 皮 疹 (28%) ^a , 口 腔 炎 (21%) ^a , 皮 肤 干 燥 (17%) ^a , 指 甲 中 毒 (3%) ^a , QT 间 期 延 长 (7%) ^a	发生率 (20.7%) ^a , 腹 泻 (10%) ^a , 肝 酶 升 高 (7%) ^a , 皮 疹 (3%) ^a , QT 间 期 延 长 (3%) ^a	暂停 给 药 (34.5%) ^a , 剂 量 降 低 (24.1%) ^a , 停 药 (0)

注:EGFR 为表皮生长因子受体;TKI 为酪氨酸激酶抑制剂;PACC 为 P 环和 αC 螺旋压缩;NSCLC 为非小细胞肺癌;ALT 为谷氨酸氨基转移酶;AST 为天门冬氨酸氨基转移酶;TRAE 为治疗相关不良事件;NA 为未提及;^a所有不良反应,无论是否与治疗相关;^b治疗期间不良事件;^c纳入的是研究总人群,包括 EGFR PACC 突变人群

表 4 EGFR-TKI 相关不良反应分级^[94]

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
痤疮样皮疹	丘疹和/或脓疱 <10% 体表面积, 伴或不伴有瘙痒或压痛症状	丘疹和/或脓疱覆盖 10% ~ 30% 的体表面积, 可能伴或不伴有瘙痒和压痛; 伴心理影响; 影响工具性日常生活活动	丘疹和/或脓疱覆盖 >30% 体表面积伴有中到重度症状; 影响自理性日常生活活动; 伴局部二重感染, 需要口服抗生素治疗	危及生命; 丘疹和/或脓疱遍布全身表面, 可能伴或不伴有瘙痒和压痛; 伴广泛的二重感染, 需要静脉给予抗生素治疗	死亡
腹泻	与基线相比, 大便次数增加每天 <4 次; 造瘘口排出物轻度增加	与基线相比, 大便次数增加每天 4 ~ 6 次; 造瘘口排出物中度增加; 借助于工具的日常生活活动受限	与基线相比, 大便次数增加每天 ≥7 次; 需要住院治疗; 与基线相比, 造瘘口排出物重度增加; 自理性日常生活活动受限	危及生命; 需要紧急治疗	死亡
甲沟炎	甲褶水肿或红斑; 角质层受损	需要进行局部治疗; 口服药物治疗 (例如: 抗生素、抗真菌、抗病毒治疗), 甲褶水肿或痛性红斑; 指甲脱落或指甲板分离; 影响日常生活工具性活动	需要手术治疗; 静脉给予抗生素治疗; 影响自理性日常生活活动	-	-
口腔黏膜炎	无症状或轻微症状, 无需治疗	中度疼痛或溃疡, 不影响经口进食, 需调整饮食	严重疼痛, 影响经口进食	危及生命, 需紧急治疗	死亡
肝损伤	轻度肝损伤: 血清 ALT 和/或 ALP 呈可恢复性升高, TBil <2.5×ULN (2.5 mg/dl 或 42.75 μmol/L), 且 INR <1.5。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状	中度肝损伤: 血清 ALT 和 (或) ALP 升高, TBil ≥2.5×ULN, 或虽无 TBil 升高但 INR ≥1.5。上述症状可有加重	重度肝损伤: 血清 ALT 和 (或) ALP 升高, TBil ≥5×ULN (5 mg/dl 或 85.5 μmol/L), 伴或不伴 INR ≥1.5。患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长	ALF: 血清 ALT 和 (或) ALP 水平升高, TBil ≥10×ULN (10 mg/dl 或 17.1 μmol/L 或每天上升 ≥1.0 mg/dl 或 17.1 μmol/L), INR ≥2.0 或凝血酶原活动度 <40%, 可同时出现 (1) 腹水或肝性脑病; 或 (2) 与 DILI 相关的其他器官功能衰竭	致命: 因 DILI 死亡, 或接受肝移植才能存活
间质性肺炎	无症状; 仅影像学改变 (<25%)	有症状, 工具性活动受限; 影像学改变 25%~50%	症状显著, 自理活动受限; 影像学改变 51%~75%	症状严重, 危及生命; 影像学改变 >75%	-

注: EGFR 为表皮生长因子受体; TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; ALT 为谷氨酸氨基转移酶; ALP 为碱性磷酸酶; TBil 为血清总胆红素; ULN 为正值上限; INR 为国际标准化比值; ALF 为急性肝衰竭; DILI 为药物性肝损伤; - 为无数据

五、复查随访

EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 治疗后需要定期复查。复查的目的在于疗效监测, 在早期发现肿瘤进展。检查以影像学检查为主。目前 NCCN 指南仅推荐 EGFR 突变患者定期进行胸部 CT 检查, 该单一检查方式可能导致肿瘤进展诊断延迟, 使患者错失治疗的机会。鉴于 EGFR PACC 突变的生物学特征 (如易发生脑、骨转移), 建议 EGFR PACC 突变患者在常规胸部 CT 的基础上, 每半年至少进行 1 次脑部 MRI, 每年至少进行 1 次骨扫描。对于进展风险较高的患者, 如伴 G719X 突变或共突变及基线已存在脑转移灶的患者, 可将脑部 MRI 扫描间隔缩短至 3 ~ 6 个月 1 次, 或出现相关症状时增加相应部位的影像学检查, 以实现肿瘤进展的早期干预。

共识意见 7: EGFR PACC 突变晚期 NSCLC

患者的脑转移/骨转移风险更高, 建议每 3 个月 1 次常规胸部 CT 检查之外, 每年至少进行 1 次脑部 MRI 和骨扫描; 伴特定定位点突变或共突变、基线伴转移灶、肿瘤负荷大等进展风险高患者, 脑部 MRI 扫描间隔可缩短至每 3 ~ 6 个月 1 次, 并结合血清肿瘤标志物检测等进行综合评估, 根据病情变化采取相应的诊疗措施; 若患者病情加重或肿瘤标志物升高时, 需进行 CT 复查和其他必要检查 (如头颅 MRI、骨扫描等, 根据症状定位); 基线伴脑转移患者, 每次复查评估时需进行头颅相关检查 (专家共识度: 97%; 高度共识, 强推荐)。

六、小结

本共识由国内肺癌领域专家整合国际前沿研究与临床实践制定, 作为全球首个聚焦 EGFR PACC 突变晚期 NSCLC 规范化诊疗的专业性文件,

为该领域提供了系统性的诊疗参考框架,推动 NSCLC 精准医疗向精细化阶段发展。共识基于现有证据构建了从检测、治疗到随访的全流程管理路径,助力临床医师优化患者诊疗方案。目前,受限 EGFR PACC 突变相关研究多为小样本回顾性分析,且复合突变、耐药机制等关键领域数据不足,部分推荐仍基于低级别证据。未来需通过多中心前瞻性研究扩大样本量、积累人群数据,以完善突变亚型覆盖和机制探索,并开发更精准的诊疗策略,为患者提供更优治疗选择。

编写委员会成员名单

核心编委(按姓氏汉语拼音字母排序) 常建华(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤内科)、董晓荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤内科)、段建春(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、范云(浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、高爱琴(山东省肿瘤医院放疗科)、郭人花(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤内科)、胡毅(解放军总医院肿瘤内科)、黄媚娟(四川大学华西医院胸部肿瘤病房)、黄云超(云南省肿瘤医院 昆明医科大学滇东北中心医院胸外科)、梁文华(广州医科大学附属第一医院胸部肿瘤病区)、刘安文(南昌大学第二附属医院肿瘤内科)、马智勇(河南省肿瘤医院呼吸内科)、任胜祥(上海市肺科医院肿瘤内科)、单建贞(浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科)、宋平平(山东省肿瘤医院胸外科)、宋勇(南京大学医学院金陵医院呼吸与危重症医学科)、孙国贵(华北理工大学附属医院肿瘤放疗科)、王海永(山东省肿瘤医院呼吸内科)、王立峰(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心)、王燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、王哲海(山东省肿瘤医院呼吸内科)、谢聪颖(温州医科大学附属第一医院肿瘤放疗科)、杨帆(北京大学人民医院胸外科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、赵苗青(山东省肿瘤医院病理科)、赵明芳(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、钟华(上海市胸科医院呼吸内科)、周建娅(浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)、朱正飞(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)

执笔人 王志杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、王琳琳(山东省肿瘤医院放疗科)、徐佳晨(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Laguna JC, García-Pardo M, Alessi J, et al. Geographic differences in lung cancer: focus on carcinogens, genetic predisposition, and molecular epidemiology[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16:17588359241231260. DOI:10.1177/17588359241231260.
- [4] 张昕,邢轶元,郝学志,等. 500 例肺癌患者首诊症状及其影响因素分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(5):408-412. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.05.09.
- [5] 陈捷,姜达,黄芳. 非小细胞肺癌中驱动基因状态与免疫治疗相关性的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(4): 233-238. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.04.06.
- [6] Schuler M, Bölükbas S, Darwiche K, et al. Personalized treatment for patients with lung cancer[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(17):300-310. DOI:10.3238/arztebl.m2023.0012.
- [7] Meng HX, Guo XJ, Sun DW, et al. Genomic profiling of driver gene mutations in chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Front Genet*, 2019, 10:1008. DOI: 10.3389/fgene.2019.01008.
- [8] Rosell R, Viteri S, Molina MA, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(2): 112-120. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32833500d2.
- [9] Jiang YY, Fang XX, Xiang Y, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: a narrative review[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(6): 5337-5349. DOI: 10.3390/curroncol30060405.
- [10] Robichaux JP, Le XN, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Nature*, 2021, 597(7878): 732-737. DOI: 10.1038/s41586-021-03898-1.
- [11] Le XN, Yu Y, Zhao YQ, et al. FURTHER (FURMO-002): A global, randomized study of firmonertinib at two dose levels in TKI-naïve, advanced NSCLC with EGFR PACC mutations[EB/OL]. [2025-08-04]. <https://ir.arrrivent.com/static-files/ae0a2df5-ba20-4eb2-a550-d012ec9847fa>.
- [12] Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4:5. DOI:10.1038/s41392-019-0038-9.
- [13] Chang YS, Choi CM, Lee JC. Mechanisms of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance and strategies to overcome resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2016, 79(4):248-256. DOI:10.4046/trd.2016.79.4.248.
- [14] Xu HY, Yang GJ, Li WH, et al. EGFR exon 18 mutations in advanced non-small cell lung cancer: a real-world study on diverse treatment patterns and clinical outcomes[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:713483. DOI:10.3389/fonc.2021.713483.
- [15] Berg JM, Kobayashi TA, Costa DB. How to select between osimertinib or afatinib in P-loop and α C-helix compressing (G719X, S768I) or classical-like (L861Q) EGFR mutations: what preclinical models and clinical data have taught us in the early 2020s[J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(1):16-23. DOI:10.21037/tcr-24-1827.
- [16] Dong W, Wang CJ, Wang CS, et al. Inconsistent clinical outcomes following afatinib treatment in NSCLC patients harboring uncommon epidermal growth factor receptor mutation[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:999606. DOI:10.3389/fonc.2022.999606.
- [17] Tomasini P, Serdjebi C, Khobta N, et al. EGFR and KRAS mutations predict the incidence and outcome of brain



- metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):2132. DOI:10.3390/ijms17122132.
- [18] Gow CH, Chien CR, Chang YL, et al. Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1): 162-168. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-07-1468.
- [19] Chen WC, Cheng WC, Chen CL, et al. Assessing EGFR-mutated NSCLC with bone metastasis: clinical features and optimal treatment strategy[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(7):e7152. DOI:10.1002/cam4.7152.
- [20] Patil T, Mushtaq R, Marsh, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment outcomes, and acquired resistance patterns of atypical EGFR mutations and HER2 alterations in stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2020, 21(3): e191-e204. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.11.008.
- [21] Hsu PC, Lee SH, Chiu LC, et al. Afatinib in untreated stage III B/IV lung adenocarcinoma with major uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations (G719X/L861Q/S768I): a multicenter observational study in Taiwan[J]. *Target Oncol*, 2023, 18(2): 195-207. DOI:10.1007/s11523-023-00946-w.
- [22] Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1179-1186. DOI: 10.1111/cas.12996.
- [23] Boch T, Köhler J, Janning M, et al. Targeting the EGF receptor family in non-small cell lung cancer-increased complexity and future perspectives[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(11): 1543-1564. DOI: 10.20892/j. issn. 2095-3941. 2022.0540.
- [24] Somekawa K, Kobayashi N, Nagaoka S, et al. Rapid detection of non-small cell lung cancer driver mutations using droplet digital polymerase chain reaction analysis of bronchial washings: a prospective multicenter study[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2025, 14(2): 353-362. DOI: 10.21037/tlcr-24-772.
- [25] Zhou YC, Yang YL, Yang CG, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) of Yunnan in southwestern China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):15023-15033. DOI:10.18632/oncotarget.14706.
- [26] Zaini J, Syahrudin E, Yunus M, et al. Evaluation of PCR-HRM, RFLP, and direct sequencing as simple and cost-effective methods to detect common EGFR mutations in plasma cell-free DNA of non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2019, 2(4):e1159. DOI: 10.1002/cnr2.1159.
- [27] 史云舒, 李盼华, 李珊珊, 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. DOI: 10.3779/j. issn. 1009-3419.2019.05.06.
- [28] Zhang Q, Cui YY, Zhang J, et al. Comparison of the characteristics of uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with non-small cell lung cancer from different ethnic groups[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6):3513-3520. DOI:10.3892/etm.2020.8612.
- [29] 王雨芳, 郑静, 朱燕平, 等. G719X/L861Q/S768I 突变非小细胞肺癌诊断及靶向治疗进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(8):593-604. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2024.101.20.
- [30] T J G, Athish KK, Rani CK. Epidermal growth factor mutation analysis in patients with bronchogenic adenocarcinoma: prevalence and clinical profile-outlook from a tertiary care center in India[J]. *Cureus*, 2025, 17(2):e79100. DOI:10.7759/cureus.79100.
- [31] Shi YK, Lv DQ, Feng WN, et al. Genomic profiles in EGFR mutant locally advanced or metastatic NSCLC patients post osimertinib first line treatment failure: an interim analysis of GPS study[EB/OL]. [2025-07-28]. [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)00367-3/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00367-3/fulltext).
- [32] Pan HQ, Zhang HB, Zhang YQ, et al. Genetic profile in primary tumor tissue of advanced lung adenocarcinoma patients with adrenal metastasis[J]. *Cancer Genet*, 2025, 290-291:36-43. DOI:10.1016/j.cancergen.2024.12.001.
- [33] Lechner A, Rai A, Rojas-Rudilla V, et al. Atypical droplet digital polymerase chain reaction patterns that indicate uncommon but clinically actionable EGFR mutations in lung cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2024, 148(5): 553-558. DOI:10.5858/arpa.2023-0088-OA.
- [34] «临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识»编写组. 临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3):145-148. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.001
- [35] 曾秀凤, 许振朋, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(2)——样品采集处理及检测[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):339-344. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.020.
- [36] 赵熙萌, 张燕香, 马同辉, 等. 下一代测序技术在癌症诊疗中的应用及研究进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(6):404-416. DOI:10.20053/j.issn1001-5094.2023.06.002.
- [37] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会. 二代测序技术在 NSCLC 中的临床应用[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(9): 741-761. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.45.
- [38] 孙隽, 黄颐, 王小冬, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(3)——数据分析流程[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 345-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.021.
- [39] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(4)——检测报告解读和遗传咨询[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):352-357. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.022.
- [40] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2025) [EB/OL]. [2025-07-28]. <https://wiki.shawnyu.org/lib/exe/fetch.php?media=public:nccn:nscl.pdf>.
- [41] Passaro A, Leighl N, Blackhall F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5):466-487. DOI:10.1016/j.annonc.2022.02.003.
- [42] Sette G, Salvati V, Mottolise M, et al. Tyr1068-phosphorylated epidermal growth factor receptor (EGFR) predicts cancer stem cell targeting by erlotinib in preclinical models of wild-type EGFR lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8):e1850. DOI:10.1038/cddis.2015.217.
- [43] Hidalgo M. Erlotinib: preclinical investigations[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2003, 17(11 Suppl 12):11-16.
- [44] Leventakos K, Kipp BR, Rumilla KM, et al. S768I Mutation in EGFR in patients with lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,



- 2016, 11(10):1798-1801. DOI:10.1016/j.jtho.2016.05.007.
- [45] Kancha RK, Von Bubnoff N, Peschel C, et al. Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 460-467. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-08-1757.
- [46] Yun CH, Boggon TJ, Li YQ, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity[J]. Cancer Cell, 2007, 11(3):217-227. DOI:10.1016/j.ccr.2006.12.017.
- [47] 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.
- [48] Modjtahedi H, Cho BC, Michel MC, et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2014, 387(6): 505-521. DOI:10.1007/s00210-014-0967-3.
- [49] Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830-838. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00026-1.
- [50] Tsurumi K, Miura S, Misumi T, et al. Final overall survival analysis for a phase 3 randomized trial comparing afatinib to chemotherapy in treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation (ACHILLES/TORG1834) [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(Suppl 16):8623. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8623.
- [51] Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. Pragmatic randomized study of afatinib versus chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer with uncommon epidermal growth factor receptor mutations: ACHILLES/TORG 1834[J]. J Clin Oncol, 2025; Jco2402007. DOI: 10.1200/jco-24-02007.
- [52] Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. LBA66 Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase III study (ACHILLES/TORG1834) [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1310-S1311. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.067.
- [53] Pham VL, Le TA, Pham CP, et al. Real-world analysis of afatinib as a first-line treatment for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer with uncommon EGFR mutations: a multicenter study in Vietnam[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241242972. DOI: 10.1177/17588359241242972.
- [54] Pang LL, Gan JD, Tan JR, et al. Efficacy and potential resistance mechanisms of afatinib in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR G719X/L861Q/S768I [J]. Cancer, 2022, 128(21): 3804-3814. DOI: 10.1002/cncr.34451.
- [55] Yang JC, Schuler M, Popat S, et al. Afatinib for the treatment of non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: an updated database of 1023 cases brief report[J]. Front Oncol, 2022, 12:834704. DOI:10.3389/fonc.2022.834704.
- [56] Bergonzini C, Leonetti A, Tiseo M, et al. Is there a role for dacomitinib, a second-generation irreversible inhibitor of the epidermal-growth factor receptor tyrosine kinase, in advanced non-small cell lung cancer? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(11): 1287-1298. DOI: 10.1080/14656566.2020.1746269.
- [57] Pu XX, Zhou Y, Kong Y, et al. Efficacy and safety of dacomitinib in treatment-naïve patients with advanced NSCLC harboring uncommon EGFR mutation: an ambispective cohort study[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 982. DOI:10.1186/s12885-023-11465-2.
- [58] Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 4(9): 1046-1061. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-14-0337.
- [59] Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, et al. First-line osimertinib for previously untreated patients with NSCLC and uncommon EGFR mutations: the UNICORN phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(1): 43-51. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.5013.
- [60] Pizzutilo EG, Agostara AG, Oresti S, et al. Activity of osimertinib in non-small-cell lung Cancer with UNcommon epidermal growth factor receptor mutations: retrospective observational multicenter study (ARTICUNO) [J]. ESMO Open, 2024, 9(6): 103592. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103592.
- [61] Hirata T, Watanabe K, Hosomi Y, et al. Observational study of the efficacy and safety of first-line osimertinib and later treatments for uncommon epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2025, 55(3):269-274. DOI:10.1093/jjco/hyae176.
- [62] Ao LY, Fang SC, Zhang KX, et al. Sequence-dependent synergistic effect of aumolertinib-pemetrexed combined therapy on EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma with pre-clinical and clinical evidence[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):163. DOI:10.1186/s13046-022-02369-3.
- [63] Fang WF, Bu Q, Wang QM, et al. P2.09-07 Safety and Efficacy of Aumolertinib in Patients with advanced NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: Cohort 2 Updated [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(Suppl 11):S333-S334. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.581.
- [64] Fang WF, Bu Q, Wang QM, et al. 373P Safety and efficacy of aumolertinib treatment in patients with advanced NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: Cohort 2[J]. Ann Oncol, 2022, 33(Suppl 9): S1587-S1588. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.411.
- [65] Lu S, Dong XR, Jian H, et al. AENEAS: a randomized phase III trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(27):3162-3171. DOI: 10.1200/jco.21.02641.
- [66] Lee J, Hong MH, Cho BC. Lazertinib: on the way to its throne[J]. Yonsei Med J, 2022, 63(9): 799-805. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.9.799.
- [67] Park S, Ahn HK, Lee S, et al. Lazertinib for patients with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a phase II multicenter trial[J]. J Thorac Oncol, 2025, 9:S1556-0864(25)



- 00713-0. DOI:10.1016/j.jtho.2025.05.006.
- [68] Shah P, Westwell AD. The role of fluorine in medicinal chemistry[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2007, 22(5): 527-540. DOI:10.1080/14756360701425014.
- [69] Abdullah SE, Haigentz M, Piperdi B. Dermatologic toxicities from monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors against EGFR: pathophysiology and management[J]. *Chemother Res Pract*, 2012, 2012: 351210. DOI:10.1155/2012/351210.
- [70] Monique B. Nilsson ZM, MusibLuna, et al. Firmonertinib (furmonertinib) is a highly brain-penetrant EGFR inhibitor broadly active against uncommon EGFR mutations, including PACC and exon 20 insertions[EB/OL]. [2025-07-28]. https://arrrivent.com/wp-content/uploads/1964_Nilsson_Mounir_Le_Kowanetz_Furmo_PACC_AACR_2024_Poster_final.pdf.
- [71] 洪玉, 周宇, 王江, 等. 先导化合物结构优化策略(四)——改善化合物的血脑屏障通透性[J]. *药学报*, 2014, 49(6):11.
- [72] Shi YK, Zhang SC, Hu XS, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of alflutinib (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6):1015-1026. DOI:10.1016/j.jtho.2020.01.010.
- [73] Han X, You YH, Guo X, et al. Afatinib combined with bevacizumab in the treatment of patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR G719X, S768I or L861Q/P mutations[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17:5503-5510. DOI:10.2147/ijgm.S485545.
- [74] Shi JP, Yang H, Jiang T, et al. Uncommon EGFR mutations in a cohort of Chinese NSCLC patients and outcomes of first-line EGFR-TKIs and platinum-based chemotherapy [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(6): 543-552. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.09.
- [75] Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Mechanism of resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and a potential treatment strategy[J]. *Cells*, 2018, 7(11):212. DOI:10.3390/cells7110212.
- [76] Zhang QR, Wang R, Xu L. Clinical advances in EGFR-TKI combination therapy for EGFR-mutated NSCLC: a narrative review[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(12): 3764-3778. DOI:10.21037/tcr-23-956.
- [77] Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2654-2663. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-19-3563.
- [78] Yang JC, Schuler M, Popat S, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):803-815. DOI:10.1016/j.jtho.2019.12.126.
- [79] Heigener DF, Schumann C, Sebastian M, et al. Afatinib in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations pretreated with reversible EGFR inhibitors[J]. *Oncologist*, 2015, 20(10): 1167-1174. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0073.
- [80] Yang YN, Xu HY, Ma L, et al. Possibility of brigatinib-based therapy, or chemotherapy plus anti-angiogenic treatment after resistance of osimertinib harboring EGFR T790M-cis-C797S mutations in lung adenocarcinoma patients[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23): 8328-8337. DOI:10.1002/cam4.4336.
- [81] Chen KY, Cheng GP, Zhang FR, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 142: 98-105. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.02.010.
- [82] Chen Q, Shang XL, Liu N, et al. Features of patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer benefiting from immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 931718. DOI: 10.3389/fimmu.2022.931718.
- [83] Chen KY, Xu YJ, Huang ZY, et al. Sintilimab plus anlotinib as second- or third-line therapy in metastatic non-small cell lung cancer with uncommon epidermal growth factor receptor mutations: a prospective, single-arm, phase II trial[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(19):19460-19470. DOI:10.1002/cam4.6548.
- [84] Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for research and treatment of cancer consensus recommendation[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): e18-e28. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30718-1.
- [85] Torresan S, Costa J, Zanchetta C, et al. Oligometastatic NSCLC: current perspectives and future challenges[J]. *Current Oncology*, 2025, 32(2): 75. DOI: 10.3390/curroncol32020075.
- [86] Sakai K, Takeda M, Hayashi H, et al. Clinical outcome of node-negative oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(6): 670-675. DOI:10.1111/1759-7714.12386.
- [87] Iyengar P, All S, Berry M F, et al. Treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer: an ASTRO/ESTRO clinical practice guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2023, 13(5):393-412. DOI:10.1016/j.prro.2023.04.004.
- [88] Di Pressa F, Perrone F, Benini A, et al. Management of oligometastatic and oligoprogressive epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer patients: state of the art of a combined approach[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2024, 5(3): 449-464. DOI:10.37349/etat.2024.00228.
- [89] De Ruyscher D, Wanders R, Hendriks LE, et al. Progression-free survival and overall survival beyond 5 years of NSCLC patients with synchronous oligometastases treated in a prospective phase II trial (NCT 01282450) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1958-1961. DOI:10.1016/j.jtho.2018.07.098.
- [90] Blake-Cerda M, Lozano-Ruiz F, Maldonado-Magos F, et al. Consolidative stereotactic ablative radiotherapy (SABR) to intrapulmonary lesions is associated with prolonged progression-free survival and overall survival in oligometastatic NSCLC patients: a prospective phase 2 study[J]. *Lung Cancer*, 2021, 152:119-126. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.12.029.
- [91] Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study[J].



- Lancet, 2024, 403(10422):171-182. DOI:10.1016/s0140-6736(23)01857-3.
- [92] Chan OSH, Lam KC, Li JYC, et al. ATOM: a phase II study to assess efficacy of preemptive local ablative therapy to residual oligometastases of NSCLC after EGFR TKI[J]. Lung Cancer, 2020, 142: 41-46. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.002.
- [93] Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 262. DOI: 10.1038/s41392-023-01469-6.
- [94] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
- [95] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(7): 473-485. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231013-00729.
- [96] Zhou CC, Wu YL, Chen GY, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70184-x.
- [97] Halmos B, Tan EH, Soo RA, et al. Impact of afatinib dose modification on safety and effectiveness in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: results from a global real-world study (RealGiDo) [J]. Lung Cancer, 2019, 127:103-111. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.10.028.
- [98] Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations [J]. Drugs, 2021, 81(2): 257-266. DOI: 10.1007/s40265-020-01441-6.
- [99] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [100] Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301 [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(26):4208-4217. DOI: 10.1200/jco.23.00515.
- [101] Yan NN, Guo SX, Huang SY, et al. The efficacy of furmonertinib in untreated advanced NSCLC patients with sensitive EGFR mutations in a real-world setting: a single institutional experience[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1331128. DOI:10.3389/fonc.2024.1331128.

·读者·作者·编者·

本刊指南与共识类文章的推荐规范

根据中华医学会杂志社要求,为避免指南共识质量偏低、参与专家缺乏代表性、有明显利益冲突但未声明等情况,指南与共识类文章须经中华医学会杂志社学术指导委员会指南类文章审核专家组审批后方可发表。参考既往审批结果,我们汇总了常见要求和共性问题,供专家们参考。详细规范请遵照 RIGHT 清单和 GRADE 分级标准。

1. 文题:应有年份或版本信息,慎用“中国”二字。

2. 署名:作者一般为学协会、编写组,不再署名个人作者,主要执笔人也应与文末专家委员会名单列在一处。共同通信作者人数不得>3人,同单位同科室不予列为共同通信作者。

3. 注册:中华系列杂志要求指南共识类文章在制定前均应进行前瞻性注册(国际实践指南注册平台 <http://www.guidelines-registry.org>),在中英文关键词下方注明注册信息,例:

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN093)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency(PREPARE-2023CN093)

4. 证据和推荐意见:必须凝练出推荐意见,避免将共识撰写成综述或教材形式。应对证据质量和推荐强度进行分级、量化,避免主观描述程度;分级标准不可随意自创,建议统一使用 GRADE 标准。

5. 必须阐述共识制定的方法学信息:建议单独撰写方法学部分,如“一、指南/共识制定方法”,可参考以下结构。

(1)指南目标人群和使用者

(2)参与指南制定的专家(发起机构、学科、分组等)

(3)临床问题的确定

(4)证据的检索与评价(数据库、检索词、年限、纳排标准、证据级别和推荐强度等)

(5)推荐意见形成过程和达成共识的方法

(6)指南的发布、传播与更新(如为更新,必须阐述在哪些方面进行了更新及其必要性)

本刊编辑部

