

Research Progress on EGFR-TP53 Comutation in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Xiurong Bao Junzhen Gao*

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

Abstract

The mortality rate related to lung cancer is increasing year by year. At present, the targeted drug EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) has been recommended by authoritative guidelines at home and abroad as the first-line treatment drug for patients with EGFR sensitive mutation non-small cell lung cancer, which has significantly improved the survival of lung cancer patients. Nonetheless, primary or acquired resistance leads to treatment discontinuation and disease progression. TP53 mutation is the most common mutation in NSCLC. Previous studies have confirmed the role of TP53 mutation in targeted therapy response. This paper reviews the role and possible mechanisms of TP53 mutation in primary and acquired EGFR-TKI resistance, its role in predicting EGFR-TKI targeted therapy response, and recent research progress in the treatment of EGFR-TP53 co mutated non-small cell lung cancer patients.

Keywords

non-small cell lung cancer; TP53 mutation; targeted therapy; drug resistance mechanisms

EGFR-TP53 共突变晚期非小细胞肺癌研究进展

包秀荣 高俊珍*

内蒙古医科大学附属医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

摘要

肺癌相关死亡率逐年上升, 目前靶向药物EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已被国内外权威指南推荐作为EGFR敏感突变非小细胞肺癌患者的一线治疗药物, 显著提高了肺癌患者的生存期。尽管如此, 原发性或获得性耐药导致治疗中止和疾病进展。TP53突变是NSCLC中最常见的突变, 既往多项研究已经证实TP53突变在靶向治疗反应方面的作用, 论文就TP53突变在原发性和获得性EGFR-TKI耐药中的作用及其可能的机制, 在预测EGFR-TKI靶向治疗反应中的作用, 以及近年来EGFR-TP53共突变非小细胞肺癌患者治疗研究进展进行综述。

关键词

非小细胞肺癌; TP53突变; 靶向治疗; 耐药机制

1 引言

肺癌目前仍是恶性肿瘤发病和死亡的首位原因, 占癌症总死亡人数的67.50%^[1], 非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的80%以上^[2]。表皮生长因子受体(EGFR)是NSCLC患者中最常见的靶基因改变, EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)显著改善了肿瘤中EGFR敏感突变患者的临床结局。但是几乎所有患者最终都会对EGFR-TKI产生耐药性。原发性或获得性耐药机制导致治疗中止和疾病进展, 耐药机制仍然知之甚少。肿瘤蛋白53(TP53)基因

是包括非小细胞肺癌在内的多种肿瘤中最常发生突变的基因, 在54.6%~68.8%的EGFR突变的NSCLC和吸烟相关NSCLC患者中检测到^[3]。TP53突变能够参与癌症发生、发展、进展和对治疗的反应, 影响患者的预后^[4]。论文就近年来有关EGFR-TP53共突变晚期NSCLC患者靶向治疗进展及TP53突变在EGFR-TKI耐药中的作用及其可能的机制进行综述。

2 TP53 突变与 EGFR 突变

随着二代测序(Next generation sequencing, NGS)基因检测技术的出现和优化及肿瘤相关通路研究的深入, 多种共突变基因被发现。在EGFR突变的晚期NSCLC中, 发现越来越多的TP53共突变存在, 发生率约50%~60%^[5], 且与吸烟状态有关。据报道^[6], 根据不同类型的EGFR突变, TP53共突变具有不同的临床影响, EGFR外显子19缺失突变的患者通常比其他EGFR突变患者对TKI更敏感, 但合

【作者简介】包秀荣(1998-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古兴安盟人, 硕士, 住院医师, 从事呼吸与危重症医学科研究。

【通讯作者】高俊珍(1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事呼吸与危重症医学科研究。

并 TP53 突变, 则可抵消这种效果。然而, 在一些研究中, 与外显子 19 缺失相比, 外显子 21 L858R 的突变似乎更受 TP53 共突变的影响。

p53 蛋白是一种重要的肿瘤抑制因子, 由肿瘤蛋白 p53 (TP53) 基因编码, 主要参与 DNA 损伤反应、DNA 修复过程、细胞周期阻滞、细胞衰老和凋亡从而抑制肿瘤发生, 被称为“基因组守护者”^[7]。在生理条件下, 野生型 p53 蛋白是一种应激反应性转录因子, 具有转录活性所需的序列特异性 DNA 结合结构域、两个 N 端反式激活结构域和一个寡聚化结构域^[8]。TP53 基因在大约一半的人类恶性肿瘤中发生突变, 是 EGFR 突变型 NSCLC 中最常见的共突变基因^[9], 有多种突变类型, 超过 70% 是由沿着 DNA 结合结构域 (DBD) 的错义突变, 每种类型都具有特殊的蛋白质相关功能。

EGFR 基因位于 7 号染色体 (7p11.2) 的短臂上, EGFR 属于 HER/ErbB 2 家族, 这是一组受体酪氨酸激酶, 包括表皮受体酪氨酸激酶 1 (EGFR、ERBB1)、HER 2/ERBB 2、HER 3/ERBB 3 和 HER 4/ERBB 4。所有受体具有相似的结构, 由三个区域组成: 细胞内、细胞外和跨区域。当配体激活受体后, 会触发受体构象化启动细胞内信号传导过程, 从而影响细胞增殖、血管生成和细胞凋亡^[10]。表皮生长因子受体 (EGFR) 是 NSCLC 中最常见的靶基因突变, 因此它已成为治疗 NSCLC 的关键治疗靶点。敏感突变 EGFR19del 缺失突变和 EGFR 21L858R 点突变是代表第一代、第二代和第三代 EGFR-TKI 的预测生物标志物。

3 EGFR-TP53 共突变非小细胞肺癌患者预后

TP53 突变对 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变型非小细胞肺癌的预后价值仍存在争议, 多项研究指出, TP53 突变可预测接受 EGFR-TKI 治疗患者的反应性降低, 生存期缩短。无论 TKI 类型及治疗线数如何。Mi 及其同事进行的一项荟萃分析^[11], 主要纳入了接受 TKI 治疗的 EGFR-TP53 野生型与 EGFR-TP53 共突变患者的临床结局的研究, 共有 29 项研究符合条件。PFS 及 OS 分析显示, TP53 共突变患者的 PFS 短于 EGFR-TP53 野生型组 (HR=1.67, 95% CI 1.51~1.83; I²=20%, p=0.18), 且 EGFR-TP 53 共突变患者的 OS 更短 (HR=1.89, 95% CI 1.67~2.14; I²=21%, p=0.19)。亚组分析显示, 第一代、第二代、第三代 TKI 之间的 PFS 和 OS 无显著差异 (p=0.31, p=0.08)。此外, 2020 年发表的荟萃分析^[12], 报告了 TP 53 伴随突变在 EGFR 突变型 NSCLC 患者中的不良预后作用, 特别强调了诱导 EGFR TKI 原发性耐药的潜在作用。最近的一项回顾性研究^[13], 共入组 236 名患者, 主要分析 EGFR-TKI 一线治疗在 EGFR-TP53 共突变晚期 NSCLC 伴脑转移患者中的临床意义。研究结果表明, 此类患者预后较差, 生存率低, 尤其是 L858R 突变患者。此外, EGFR-TP53 共突变患者经 EGFR-TKI 治疗后更易发生颅内转移。

以上研究表明, 合并 TP53 突变被视为一个负性预后因素, 尤其是在晚期 NSCLC 中接受 EGFR-TKI 或间变性淋巴瘤激酶抑制剂 (ALK-TKI) 治疗时, 预后往往较差。此外也提供了证据表明, TP53 突变可能与晚期 NSCLC 中敏感 EGFR 突变患者对 EGFR-TKI 治疗的原发性耐药有关。然而, 所有这些研究都是回顾性的, 因此受到一些偏倚的影响。

4 TP53 突变诱发 EGFR-TKI 耐药

随着精准靶向治疗的发展使 NSCLC 的治疗策略从传统的以化疗为基础的治疗发展到以基因突变为导向的靶向治疗。然而, 尽管 EGFR-TKI 在具有敏感 EGFR 突变的患者中具有极好的初始疗效, 但在这种情况下几乎不可避免地发生耐药。目前已经鉴定了一些原发性或获得性耐药机制, 其中包括靶向 EGFR 依赖性耐药机制 (如 20 外显子 T790M 和 C797S 突变) 和非靶向 EGFR 依赖性耐药机制 (组织学转化为小细胞肺癌或获得其他驱动基因改变, 如 MET 扩增、HER2 扩增、KRAS、BRAF 等基因突变, p53 或 PIK3CA 扩增等)^[14,15], 此外 PD-L1 上调导致免疫逃逸也有报道^[16]。目前正在开发规避这些机制的有效药物。

Offin 等人的研究表明^[17], 约 25% 的 EGFR/TP53/ 视网膜母细胞瘤蛋白 1 (RB1) 改变的肺癌表现为新发小细胞肺癌 (SCLC), 转化后临床结果与原发 SCLC 相似, 病程快速, 对 SCLC 定向化疗有短暂的反应, 尽管保留了 EGFR 突变, 但 EGFR 蛋白表达降低, 患者从 EGFR-TKI 中获得的益处有限。先前的研究表明^[18], 野生型 p53 能够增强吉非替尼诱导的细胞凋亡过程, 并通过增强 Fas/FasL 介导的信号传导来增加对 EGFR-TKI 的敏感性。Jung 等人认为, P53 基因的状态或突变类型可以被认为是改善 EGFR-TKI 在 NSCLC 中的治疗效果的途径^[19]。p53-v218del 的缺失通过 HCC827 细胞中的 AXL 上调导致对 EGFR-TKIS 的原发性耐药。此外, p53-R273H 表达可直接导致 EMT 诱导。上皮间充质转化 (EMT) 发生在癌细胞的遗传变化之后, 这些变化使它们能够从具有上皮细胞过渡到具有间充质表型, 这种转变使癌细胞能够迁移、侵入周围组织^[20]。此外, 也有研究发现^[21], EGFR 合并 MYC/TP53 突变的晚期 NSCLC 患者在早期接受 EGFR-TKI 治疗后更容易产生耐药性, 临床结果更差。Vokes 等人认为^[22], 与基因突变野生型肿瘤相比, TP53 突变导致基因组不稳定, 肿瘤细胞在受到 TKI 治疗时可能更容易发生新的基因改变, 从而逃避药物的抑制作用, 并且不会影响 EGFR TKI 的初始疗效, 但会使耐药性更快获得, 与机制无关。

5 EGFR-TP53 共突变患者的治疗

5.1 EGFR-TKI 联合化学治疗

目前市场上尚未批准专门靶向 TP53 的药物用于 NSCLC, 回顾性研究显示, 在 EGFR-TKI 单药疗效较低的情况下, EGFR-TKI 联合化疗不失可作为延长 EGFR-TP53 共突变晚期 NSCLC 患者生存期的一种潜在策略。临床试验

NEJ009^[23] 显示出 EGFR-TKI 联合化疗对于 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者显示出良好的结果：在接受吉非替尼联合培美曲塞或卡铂治疗的 EGFR 敏感突变的患者中，无进展生存期（PFS）达到了 20.9 月，总生存期（OS）达到了 50.9 个月。此外，Hou^[24] 等也报道，EGFR-TP53 共突变的晚期 NSCLC 脑转移患者在与单独使用吉非替尼治疗的患者相比，接受吉非替尼联合化疗方案后，获得了更好的颅内客观缓解率（85% vs 63%； $P=0.002$ ），中位 PFS 更长（15.6 个月 vs 9.1 个月；HR 0.36），这支持了吉非替尼联合化疗是中国 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者的一种有潜在获益的治疗方案。这些研究结果表明，靶向联合化疗方案在延长患者生存期方面具有较好的疗效。虽然伴随使用化疗可能会增加不良反应的风险，但大多数副作用通常是可控的。

5.2 EGFR-TKI 联合免疫治疗

大量研究数据显示^[25]，免疫检查点抑制剂（ICIs）显著改变了非小细胞肺癌在内的大多数癌症患者的临床治疗策略。TP53 单基因突变导致使用免疫治疗的癌症患者有更显著的 OS。Liu 等人^[26] 进行了一项荟萃分析，共有 19 项研究纳入了 7029 名接受 ICI 治疗的癌症患者，主要评估 KRAS/EGFR/TP53 的单基因突变是否会影响 ICI 在癌症患者中的生存获益。分析结果表明，KRAS/EGFR/TP53 单基因突变可显著改善 OS，与无突变相比，EGFR 单基因突变延长 OS 的风险比为 1.56，TP53 单基因突变延长 OS 的风险比为 1.68。以上数据可预测 EGFR-TKI 联合免疫治疗对于 EGFR-TP53 共突变患者有较好的临床疗效，然而，有许多患者出现治疗无反应或出现剂量限制的自身免疫反应，目前仍然需要更大规模的前瞻性研究来提供更广泛、更具代表性的数据。

5.3 EGFR-TKI 联合抗血管生成治疗

研究发现^[27]，具有 TP53 突变的肿瘤细胞往往对抗血管生成治疗更为敏感。这可能是因为 TP53 突变导致的 VEGF 通路上调使得肿瘤细胞更加依赖于血管生成来维持其生长和扩散。因此，针对这些肿瘤细胞使用抗血管生成药物可能疗效更佳。RELAY^[28] 和 ACTIVE^[29] 试验均报道 EGFR-TKI 联合抗血管生成治疗在 EGFR-TP53 共突变晚期 NSCLC 患者中展现出显著的抗肿瘤活性，这一研究结果的可靠性和有效性得到了高度认可。最近，Sun^[30] 等人的一项回顾性研究共纳入 124 例伴有 EGFR-TP53 共突变的晚期 NSCLC 患者，将患者分为 EGFR-TKI 单药治疗组（52 例）和 EGFR-TKIs 联合抗血管生成或化疗组（72 例），结果显示联合治疗组的中位 PFS 显著长于单药组（18.0 个月 vs 7.0 个月， $P < 0.001$ ），亚组分析显示，TP 53 4 或 7 外显子突变亚组的 PFS 获益更大。还比较了接受抗血管生成药物或化疗患者的 PFS，发现两种方案的疗效相当，且联合治疗在 EGFR 19del 和 L 858R 之间未观察到差异。

6 总结和展望

尽管我们已经了解到 TP53 突变与 EGFR-TKI 耐药之间的关联，但具体的耐药机制仍然是一个开放的研究领域。这可能是因为耐药机制可能涉及多个基因的相互作用、信号通路的改变以及肿瘤微环境的影响等多个层面。因此，要完全阐明这一机制，我们需要进行更深入的研究，包括大规模的基因组学、蛋白质组学研究以及临床试验等。多项研究提示，对于 EGFR-TP53 共突变晚期 NSCLC 患者，EGFR-TKI 联合化疗、抗血管生成治疗或免疫治疗可能是有价值的治疗选择。虽然这些联合治疗方案在某些患者中可能产生积极的治疗效果，但并非所有患者都适合接受这些治疗。因此，在选择治疗方案时，需要综合考虑患者的具体情况、基因突变类型、肿瘤分期以及身体状况等因素。此外，联合治疗方案的安全性和有效性还需要进一步的临床试验来验证。

参考文献

- [1] Zheng R S. et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2024,46:221-231.
- [2] Freddie, Bray, Jacques, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018.
- [3] Li X M, Li W F, Lin J T, et al. Predictive and Prognostic Potential of TP53 in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With EGFR-TKI: Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial[J]. *Clinical lung cancer*, 2021(2):22.
- [4] Sabapathy K, Lane D P. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018(15):13-30.
- [5] Passaro A, Attili I, Rappa A, et al. Genomic Characterization of Concurrent Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Mutations[J]. *Cancers*, 2021,13(9).
- [6] Pezzuto F. The significance of co-mutations in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Optimizing the efficacy of targeted therapies?[J]. *Lung Cancer*, 2023,181,107249.
- [7] Marei H E. p53 signaling in cancer progression and therapy[J]. *Cancer Cell Int* 2021,21,703.
- [8] Gomes A S, Ramos H, Inga A, et al. Structural and Drug Targeting Insights on Mutant p53[J]. *Cancers (Basel)*, 2021:13.
- [9] Blakely C M, Watkins T B K, Wu W, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers[J]. *Nature Genetics*, 2017.
- [10] Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2016,12(4).

- [11] Ferrara M G. Meta-analysis of the prognostic impact of TP53 co-mutations in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023,184:103929.
- [12] Qin K, Hou H, Liang Y, et al. Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2020,20(1).
- [13] Gu W. The prognosis of TP53 and EGFR co-mutation in patients with advanced lung adenocarcinoma and intracranial metastasis treated with EGFR-TKISs[J]. *Front Oncol*, 2023,13:1288468.
- [14] Papadimitrakopoulou V A, Mok T S, Han J Y, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis[J]. *Annals of Oncology*, 2020.
- [15] Boutelle A M, Attardi L D. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network[J]. *Trends Cell Biol*, 2021,31:298-310.
- [16] Chen, Nan, Xianping, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation[J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2015,10(6):910-923.
- [17] Offin, Michael Chan, Joseph M. Tenet, MeganRizvi, Hira A.Shen, RonglaiRiely, Gregory J.Rekhtman, NatashaDaneshbod, YahyaQuintanal-Villalonga, AlvaroPenson, AlexanderHellmann, Matthew D.Arcila, Maria E.Ladanyi, MarcPe'er, DanaKris, Mark G.Rudin, Charles M.Yu, Helena A.Concurrent RB1 and TP53 Alterations Define a Subset of EGFR-Mutant Lung Cancers at risk for Histologic Transformation and Inferior Clinical Outcomes[J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2019,14(10).
- [18] Rho J K, Choi Y J, Ryoo B Y, et al. p53 enhances gefitinib-induced growth inhibition and apoptosis by regulation of Fas in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2007, 67(3):1163-1169.
- [19] Jung S, Kim D H, Choi Y J, et al. Contribution of p53 in sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Nature Publishing Group*, 2021(1).
- [20] Raouf S, Mulford I J, Frisco-Cabanos H, et al. Targeting FGFR overcomes EMT-mediated resistance in EGFR mutant non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2019,38(37):1.
- [21] Cao J, Gu J J, Liang Y, et al. Evaluate the Prognosis ofMYC/ TP53Comutation in Chinese Patients with EGFR-Positive Advanced NSCLC Using Next-Generation Sequencing: A Retrospective Study[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2022,21(21):11120-11127.
- [22] Concurrent TP53 Mutations Facilitate Resistance Evolution in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma[J].*Diabetes care*, 2022(5):45.
- [23] Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020(2).
- [24] Hou X. Gefitinib Plus Chemotherapy vs Gefitinib Alone in Untreated EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Brain Metastases: The GAP BRAIN Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study. *JAMA Netw Open* 6, 2023:e2255050.
- [25] 方文峰,张力.2023年度非小细胞肺癌免疫治疗研究进展[J].*肿瘤综合治疗电子杂志*,2024,10(1):25-32.
- [26] Liu S Y, Geng S, Shi N, et al. Survival Prediction of Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors via KRAS/TP53/EGFR-Single Gene Mutation[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022,13.
- [27] Li A M, Amélie Boichard, Kurzrock R. Mutated TP53 is a marker of increased VEGF expression: analysis of 7,525 pan-cancer tissues[J]. *Cancer biology & therapy*, 2019,21(1):1-6.
- [28] Nishio M RELAY. Ramucirumab Plus Erlotinib (RAM+ERL) in Untreated Metastatic EGFR-Mutant NSCLC (EGFR+ NSCLC): Association Between TP53 Status and Clinical Outcome. *Clin Lung Cancer*, 2023,24:415-428.
- [29] Optimal therapy for concomitant EGFR and TP53 mutated non-small cell lung cancer: a real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2023,23(1).
- [30] Hu M, Cheng H, Yang Y, et al. Valproic acid increased the efficacy of EGFR TKIs on EGFR/TP53 co - mutated lung cancers and downregulated mutant - p53 levels[J]. *Molecular Carcinogenesis*,2023.