·专题：联合疗法与个体化治疗策略·

EGFR 基因突变与贝林妥欧单抗治疗复发难治性成人急性淋巴细胞白血病的疗效关系

练华欣*，冯家辉，陈婷婷

（南方医科大学珠江医院药学部，广东 广州 510280）

[摘要] **目的** 探讨 *EGFR* 基因突变与贝林妥欧单抗治疗成人复发或难治性急性淋巴细胞白血病（relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia，R/R ALL）的疗效关系。**方法** 回顾性分析 2020 年 8 月至 2023 年 7 月于南方医科大学珠江医院收治的 104 例接受贝林妥欧单抗治疗的 R/R ALL 成年患者临床资料。分析患者 *EGFR* 基因突变情况，分层回归模型、多因素 Logistic 回归模型、受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线、生存曲线分析 *EGFR* 基因突变对治疗疗效和预后的影响。**结果** *EGFR* 基因突变率为 35.58%，阳性样本中，突变效应以错义突变为主，突变式样以点突变为主。不同 *EGFR* 基因突变患者 *EGFR* 表达水平、治疗效果和预后差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。不同预后患者 *EGFR* 表达水平、*EGFR* 基因突变差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。*EGFR* 基因突变是影响 R/R ALL 成人患者预后不良的独立危险因素（$P < 0.05$）。纳入 *EGFR* 基因突变后，预后不良与治疗效果预测模型诊断效能增加。*EGFR* 阳性组患者的 1 年总生存期（overall survival，OS）和无事件生存期（event free survival，EFS）均显著低于 *EGFR* 阴性组患者（$P < 0.05$）。**结论** *EGFR* 基因突变对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者的疗效具有一定影响。*EGFR* 基因突变是影响 R/R ALL 成人患者预后不良的独立危险因素，对 1 年 OS 和 EFS 具有显著影响。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病；贝林妥欧单抗；*EGFR* 基因突变；疗效；预后；生存期

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）10-0892-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250038

Relationship between *EGFR* Gene Mutation and the Efficacy of Blinatumomab in the Treatment of Adult Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia

LIAN Huaxin, FENG Jiahui, CHEN Tingting

(Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

[Abstract] **Objective** This study aimed to investigate the relationship between *EGFR* gene mutation and the efficacy of blinatumomab in the treatment of adult relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical records of 104 adult patients with R/R ALL who received blinatumomab treatment in Zhujiang Hospital of Southern Medical University from August 2020 to July 2023. The *EGFR* gene mutation status of the patients was analyzed. The hierarchical regression model, multivariate logistic regression model, receiver operating characteristic (ROC) curve and survival curve were used to analyze the influence of *EGFR* gene mutation on the therapeutic efficacy and prognosis. **Results** The mutation rate of the *EGFR* gene was 35.58%, with the mutation effect being mainly missense mutations and the mutation pattern being mainly point mutations among the positive samples. There were statistically significant differences in *EGFR* expression level, therapeutic effects and prognosis among patients with different *EGFR* gene mutations ($P < 0.05$), and in *EGFR* expression level and *EGFR* gene mutation among patients with different prognoses ($P < 0.05$). *EGFR* gene mutation was an independent risk factor for poor prognosis in adult patients with R/R ALL ($P < 0.05$). With the incorporation of *EGFR* gene mutations, the diagnostic efficacy of the prediction model for poor prognosis and therapeutic effect increased. The 1-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of patients in the *EGFR*-positive group were significantly lower than those of patients in the *EGFR*-negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** *EGFR* gene mutation has some influence on the efficacy of blinatumomab in the treatment of adult patients with R/R ALL. It is an independent risk factor affecting the poor prognosis of adult patients with R/R ALL, with a significant impact on 1-year OS and EFS.

[Key words] acute lymphoblastic leukemia; blinatumomab; *EGFR* gene mutation; efficacy; prognosis; survival time

急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）属于恶性血液系统肿瘤[1]，是由异常未成熟的 B 细胞或 T 细胞来源的淋巴样祖细胞侵入骨髓、外周血和髓外部位的克隆扩增引起的[2]。根据细胞来源分类，ALL 可分为 B 细胞前体 ALL（B-cell precursor ALL，BCP-ALL）和 T 细胞 ALL（T-cell ALL，T-ALL），其中 BCP-ALL 占 ALL 的 80%～85%[3]。在成人患者中，ALL 是其最常见的急

接受日期：2025-01-26

*通信作者：练华欣，主管药师 研究方向：临床用药疗效分析 E-mail：sanzhonggaoshou@sohu.com

性白血病之一，占成人急性白血病的 20%～30%[4]。复发/难治型 ALL（relapsed/refractory，R/R ALL）在成人患者中治疗难度显著[5]，在接受补救性化疗后，其缓解持续时间仍较短，中位总生存期不足 6 个月，不足 10% 的患者总生存期（overall survival，OS）达到 5 年[6]，预后往往较差[7]，亟需探索新的治疗策略以改善患者生存质量。近年来，ALL 治疗方案不断发展进步，免疫疗法作为发展前沿领域[8]，对血液系统恶性肿瘤的治疗产生了深远影响[9]，显著改善了 R/R B 细胞 ALL（B-cell ALL，B-ALL）的临床疗效[10]。贝林妥欧（blinatumomab）是一种具有首创性的 CD3/CD19 双特异性 T 细胞接合单克隆抗体，可促进 T 细胞毒性活化，进而清除 CD19 阳性 B 细胞[11-12]，目前美国食品药品监督管理局已批准贝林妥欧用于治疗 R/R B-ALL 患者[9]。在临床应用中，不同患者对贝林妥欧单抗的响应存在显著差异，因此，探索其疗效的预测因素成为当前该领域研究的热点之一。

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）基因突变因其在肿瘤发生发展中的关键作用而备受关注[13]。*EGFR* 作为跨膜受体酪氨酸激酶家族的重要成员，广泛表达于多种肿瘤细胞表面[14]，其异常激活或突变常导致细胞增殖失控、侵袭性增强及耐药性的产生[13-14]。在多种实体瘤中，*EGFR* 状态已被证实为影响靶向治疗疗效的重要因素之一[15-18]。然而，在 R/R ALL 领域，*EGFR* 基因突变与贝林妥欧单抗疗效之间的关系尚未完全阐明，相关研究也较为有限。鉴于此，本研究旨在通过回顾性分析，系统探讨 *EGFR* 基因突变对贝林妥欧单抗治疗成人 R/R ALL 疗效及预后的影响。本研究收集了笔者所在医院接受贝林妥欧单抗治疗的 R/R ALL 成年患者的病历资料，结合生物信息学方法分析 *EGFR* 基因的突变特征，并通过统计学模型评估 *EGFR* 基因突变对疗效及预后的预测价值。通过本研究，期望能够为 R/R ALL 患者的个体化治疗提供参考依据，优化治疗策略，从而进一步改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 8 月至 2023 年 7 月于南方医科大学珠江医院收治的 104 例仅接受贝林妥欧单抗治疗的 R/R ALL 成年患者的临床资料，其中男性患者 61 例，女性患者 43 例，患者年龄 25～66 岁。纳入标准：①符合《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南（2024 年版）》[19] 和相关文献[20] 中 BCP-ALL 诊断标准和 R/R ALL 诊断标准；②年龄大于 18 周岁；③所有患者经骨髓细胞形态学、白血病免疫分型、细胞遗传学、分子生物学等检查确诊；④临床资料完整。排除标准：①急性 T 淋巴细胞白血病患者；② B-ALL 中非复发难治性患者；③脏器功能衰竭、自身免疫性疾病患者；④贝林妥欧单抗治疗 2 个疗程后，仍未缓解，更换治疗策略患者；⑤临床资料不完整患者。本研究已经我院伦理委员会批准（审批号：A-36dca），患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 GTEx 联合 TCGA 的 RNA-Seq 数据及 TIMER2.0 数据库分析不同肿瘤组织中 *EGFR* 基因表达情况　在 UCSC xena 网站（https://xenabrowser.net/datapages/）提取 GTEx 及 TCGA 数据库中的 RNA-Seq 数据，$\log_2$ 转化后进行样本间表达量比较。使用 TIMER2.0（http://timer.cistrome.org/）数据库比较不同肿瘤组织和正常组织中基因表达量的差异。

1.2.2 标本获取及二代测序　于治疗前，将 104 例患者新鲜骨髓（1～3 mL）或外周血（3～5 mL）样本经抗凝剂乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝处理，明胶-Ficoll 分离单个核细胞，采用 Thermo Fisher 公司的 Genomic DNA Purification Kit/ 基因组 DNA 纯化试剂盒（K0512）提取 DNA。利用 Illumina MiSeq 高通量测序平台，采用 ANDAS 检测基因突变情况，并将 *EGFR* 突变情况与 COSMIC *EGFR* 数据库已知数据进行比较。活检组织标本交由北京吉因加科技有限公司进行检测。

1.2.3 治疗方法　所有患者均接受贝林妥欧单抗（商品名：BiTE®，Amgen 公司）治疗，治疗 1～4 个疗程，每个疗程共计 4 周。第 1 周以 9 $\mu g \cdot d^{-1}$ 给药，如无不良反应，第 2～4 周给药增加至 28 $\mu g \cdot d^{-1}$。随后的治疗疗程贝林妥欧单抗给药均为 28 $\mu g \cdot d^{-1}$。

1.3 观察指标

收集所有患者入院时的基本信息，包括性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、ALL 类型、染色体核型、融合基因。收集所有患者治疗前的临床指标，包括白细胞（white blood cell，WBC）计数、血红蛋白（hemoglobin，HB）水平、血小板（platelet，PLT）计数、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenae，LDH）水平、血清铁蛋白（serum ferritin，SF）水平、不良反应以及 *EGFR* 表达水平与基因突变状态（突变情况、突变效应、突变式样）。

评判标准：① R/R ALL 成年患者经贝林妥欧单抗治疗后，根据《血液病诊断及疗效标准》[21] 中的疗效标准来判断完全缓解以及部分缓解的情况。②将随访 12 个月内的白血病复发或疾病进展和死亡

患者归为预后不良组，将其余白血病未进展患者归入预后良好组。③治疗结束后，随访采用门诊、住院复查或电话方式。随访截至 2024 年 7 月 31 日。OS 时间定义为患者接受临床试验的随机化分组开始至患者因任何原因死亡或末次随访日，无事件生存期（event free survival，EFS）定义为患者接受临床试验的随机化分组开始至血液学复发或死亡日，无上述事件发生者计算至末次随访日。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 和 R 3.5.3 统计软件对数据进行统计分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用 t 检验；计数资料以例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。Hardy-Weinberg 平衡（Hardy-Weinberg equilibrium，HWE）采用拟合优度 χ^2 检验。分层回归模型（逐步回归法）分析性别、年龄等变量与 *EGFR* 基因突变的关系。多因素 Logistic 回归模型分析纳入 *EGFR* 基因突变后是否对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良产生影响。受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积分别分析两预测模型对患者预后不良的预测价值。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，分析 *EGFR* 基因突变对患者 OS 和 EFS 的影响，并使用 Log-Rank 法检验组间的差异。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肿瘤组织中 *EGFR* mRNA 表达情况

采用 GTEx 联合 TCGA 的 RNA-Seq 数据及 TIMER2.0 数据库分析肿瘤及邻近正常组织中 *EGFR* mRNA 的表达情况，结果显示，*EGFR* mRNA 水平在乳腺浸润癌（breast invasive carcinoma，BRCA）、结肠癌（colon adenocarcinoma，COAD）、肾嫌色细胞癌（kidney chromophobe，KICH）、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤（pheochromocytoma and paraganglioma，PCPG）、前列腺腺癌（prostate adenocarcinoma，PRAD）、直肠腺癌（rectum adenocarcinoma，READ）、子宫内膜癌（uterine corpus endometrial carcinoma，UCEC）中下调显著，在多形成性胶质细胞瘤（glioblastoma multiforme，GBM）、头颈鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma，HNSC）、肾透明细胞癌（kidney renal clear cell carcinoma，KIRC）、肺鳞状细胞癌（lung squamous cell carcinoma，LUSC）中上调显著，提示 *EGFR* 在肿瘤组织中异常表达（见图 1）。

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡

经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验，两组 *EGFR* 基因型观察值和期望值吻合度良好，均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律（χ^2 攻击组 =1.598，P=0.372；χ^2 非攻击组 =1.175，P=0.556）。提示，本研究的抽样群体均为平衡群体，具有可比性。

2.3 突变率及突变效应分布

104 例 R/R ALL 成年患者的标本中，共检测到 *EGFR* 阴性 67 例（64.42%），*EGFR* 阳性 37 例（35.58%）。在 37 例 *EGFR* 阳性中，错义突变 32 例（86.49%），内含子缺失突变 3 例（8.11%），内含子插入突变 1 例（2.70%），移码突变（插入突变）1 例（2.70%）。COSMIC *EGFR* 突变数据库的结果显示，281 个 *EGFR* 阳性病例中，错义突变 250 例（88.97%），内含子缺失突变 16 例（5.69%），未知突变 10 例（3.56%），内含子插入突变 4 例（1.42%），移码突变（插入突变）1 例（0.36%）。本研究与 COSMIC *EGFR* 突变数据库的结果相近（见图 2）。

根据突变类型将 37 例 *EGFR* 阳性进一步分为错义突变组（86.49%）和非错义突变组（13.51%）。

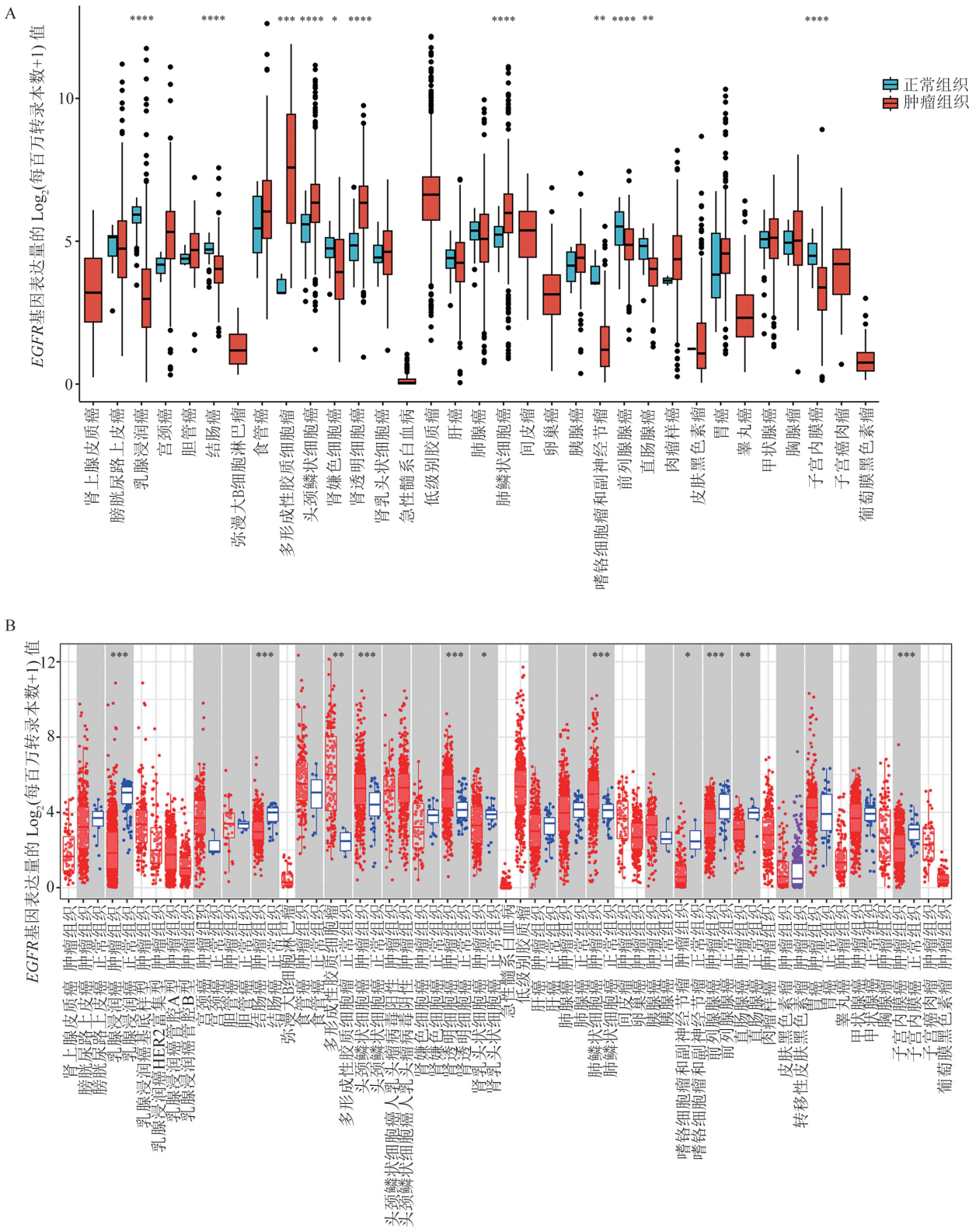
2.4 *EGFR* 基因突变式样分布

37 例 *EGFR* 阳性中主要以点突变为主（89.19%），包括 G > A（24.32%），G > T（5.41%），G > C（5.41%），A > G（8.11%），A > T（5.41%），A > C（2.70%），T > G（2.70%），T > A（2.70%），T > C（8.11%），C > T（13.51%），C > G（2.70%），C > A（5.41%），插入突变（2.70%）；其余为内含子突变，包括缺失（8.11%）和插入（2.70%）（见图 3A）。

COSMIC *EGFR* 突变数据库的基因突变数据的 281 个阳性病例中，同样以点突变为主（89.22%），包括 G > A（23.84%），G > T（4.98%），G > C（2.49%），A > G（7.12%），A > T（3.91%），A > C（3.56%），T > G（3.56%），T > A（1.78%），T > C（6.76%），C > T（21.35%），C > G（3.20%），C > A（6.41%），插入突变（0.36%）；其余为内含子突变，包括缺失（5.69%）和插入（1.42%），此外还包括未知突变（3.56%）（见图 3B）。

2.5 *EGFR* 基因突变患者临床资料对比

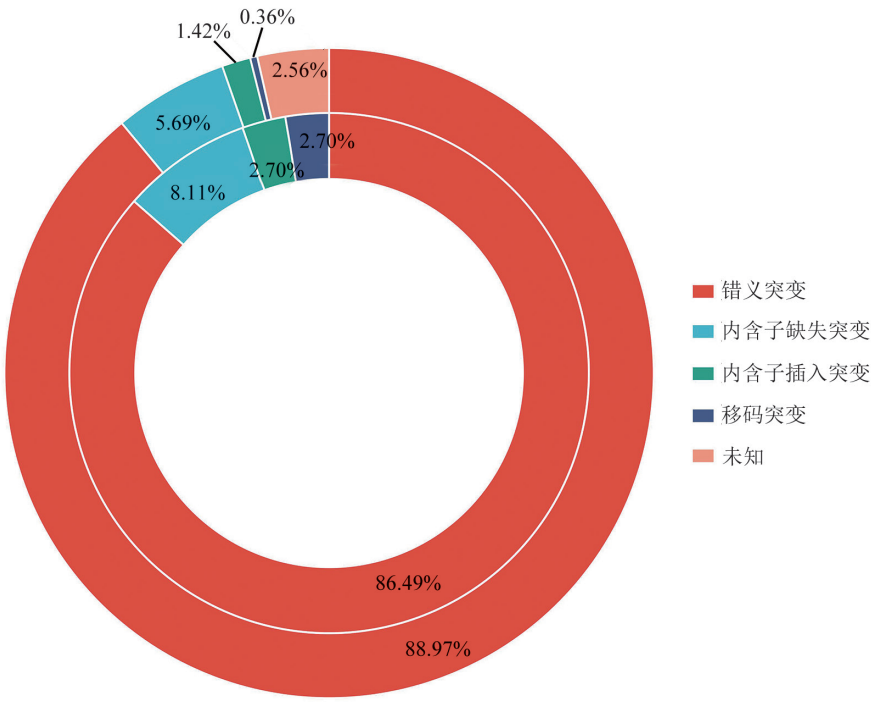
对 *EGFR* 基因突变 R/R ALL 成年患者的一般资料进行统计分析（见表 1）。*EGFR* 阳性组和 *EGFR* 阴性组，经 χ^2 检验，性别构成比、ALL 类型、染色体核型、融合基因、HB、PLT、不良反应的差异均无统计学意义（$P>0.05$）；WBC、LDH、治疗效果和预后情况的差异均有统计学意义（$P<0.05$）。*EGFR* 阳性组和 *EGFR* 阴性组，经 t 检验，年龄、BMI 的差异均无统计学意义（$P>0.05$）；SF、*EGFR* 相对表达量的差异有统计学意义（$P<0.05$）。



A：TCGA 和 GTEx 数据库；B：Timer2.0 数据库；与对照组比较，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$，$^{***}P < 0.001$，$^{***}P < 0.0001$

图 1 不同肿瘤组织和正常组织中 *EGFR* mRNA 表达情况

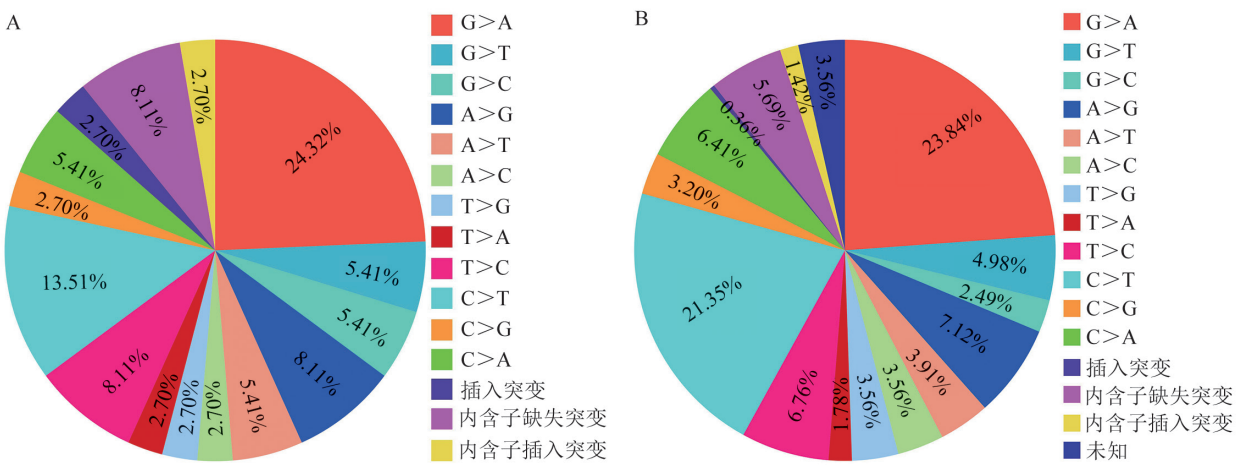
Figure 1 The expression of *EGFR* mRNA in different tumor tissues and normal tissues



注：内层为本研究中 37 例 R/R ALL 样品的 *EGFR* 突变效应分布；外层为 COSMIC *EGFR* 突变数据库的 *EGFR* 突变效应分布

图 2 *EGFR* 突变效应的双层甜甜圈图

Figure 2 Double-layer donut chart of *EGFR* mutation effect



A：本研究纳入 *EGFR* 突变式样；B：COSMIC 突变数据库的 *EGFR* 基因突变式样

图 3 *EGFR* 突变式样分析

Figure 3 Analysis of *EGFR* mutation patterns

表 1 不同 *EGFR* 基因突变患者的基本资料比较

Table 1 Comparison of basic information of patients with different *EGFR* gene mutations

项目	*n*	*EGFR* 阳性组（*n*=37）	*EGFR* 阴性组（*n*=67）	χ^2/t	*P*
性别/例（%）				0.501	0.479
男	61	20（54.05）	41（61.19）		
女	43	17（45.95）	26（38.81）		
年龄/岁	104	39.51±8.53	41.07±9.99	0.802	0.425
BMI/kg·m^{-2}	104	20.49±1.70	20.36±1.77	0.364	0.717
ALL 类型/例（%）				0.336	0.562
难治性	20	6（16.22）	14（20.90）		
复发性	84	31（83.78）	53（79.10）		

续表 1

项目	*n*	*EGFR* 阳性组（*n*=37）	*EGFR* 阴性组（*n*=67）	χ^2/t	*P*
染色体核型/例（%）				1.130	0.568
未见核分裂相	2	0（0.00）	2（2.99）		
正常核型	63	23（62.16）	40（59.70）		
异常核型	39	14（37.84）	25（37.31）		
融合基因/例（%）				1.156	0.885
BCR-ABL	24	9（24.32）	15（22.39）		
ETV6-RUNX1	6	2（5.41）	4（5.97）		
TEM-AML1	4	1（2.70）	3（4.48）		
E2A-PBX1	1	0（0.00）	1（1.49）		
MLL-AF4	4	2（5.41）	2（2.99）		
WBC/$\times 10^9$ g·L^{-1}				4.585	0.032
＜50	70	20（54.05）	50（74.63）		
≥50	34	17（45.95）	17（25.37）		
HB/g·L^{-1}				0.307	0.579
＜90	33	13（35.14）	20（29.85）		
≥90	71	24（64.86）	47（70.15）		
PLT/$\times 10^9$ g·L^{-1}				0.454	0.500
＜50	46	18（48.65）	28（41.79）		
≥50	58	19（51.35）	39（58.21）		
LDH/U·L^{-1}				4.457	0.035
＜600	62	17（45.95）	45（67.16）		
≥600	42	20（54.05）	22（32.84）		
SF/μg·L^{-1}	104	216.20±63.12	182.41±51.42	2.955	0.004
EGFR 相对表达量	104	6.30±0.97	5.01±1.20	5.602	<0.001
治疗效果/例（%）				4.032	0.045
完全缓解	64	18（48.65）	46（68.66）		
部分缓解	40	19（51.35）	21（31.34）		
发热/例（%）				2.518	0.113
是	40	18（48.65）	22（32.84）		
否	64	19（51.35）	45（67.16）		
头痛/例（%）				0.989	0.320
是	33	14（37.84）	19（25.37）		
否	71	23（62.16）	48（74.63）		
恶心呕吐/例（%）				0.685	0.408
是	26	11（29.73）	15（22.39）		
否	78	26（70.27）	52（77.61）		
感染/例（%）				2.365	0.124
是	35	16（43.24）	19（28.36）		
否	69	21（56.75）	48（71.64）		
神经毒性/例（%）				0.104	0.747
是	18	7（18.92）	11（16.42）		
否	86	30（81.08）	56（83.58）		
细胞因子释放综合征/例（%）				0.162	0.687
是	19	6（16.22）	13（19.40）		
否	85	31（83.78）	54（80.60）		
预后情况/例（%）				7.226	0.007
良好	63	16（43.24）	47（70.15）		
不良	41	21（56.76）	20（29.85）		

EGFR：epidermal growth factor receptor（表皮生长因子受体）；BMI：body mass index（体重指数）；ALL：acute lymphoblastic leukemia（急性淋巴细胞白血病）；WBC：white blood cell（白细胞）；HB：hemoglobin（血红蛋白）；PLT：platelet（血小板）；LDH：lactate dehydrogenae（乳酸脱氢酶）；SF：serum ferritin（血清铁蛋白）

2.6 *EGFR* 基因突变分层回归分析

以 *EGFR* 基因突变为因变量（阳性=1，阴性=0）进行分层回归分析，探究性别（女性=1，男性=0）、年龄、BMI、ALL 类型与 *EGFR* 基因突变的关系。

回归模型依次纳入性别、年龄、BMI 和 ALL 类型变量后，对因变量的解释能力分别增加 31.70%、40.50%、43.30% 和 47.00%，且均有统计学意义（$P < 0.05$），即性别、年龄、BMI、ALL 类型与 *EGFR* 阳性均呈显著的正向相关性（见表 2）。

表 2 *EGFR* 基因突变分层回归分析

Table 2 Hierarchical regression analysis of *EGFR* gene mutation

变量	β	P	F	R^2	Adjusted R^2	ΔR^2	ΔF
分层 1			4.704*	0.317	0.298	0.317	4.704#
性别	2.214	＜0.001					
分层 2			3.608*	0.405	0.372	0.082	4.032#
性别	2.125	＜0.001					
年龄	0.801	＜0.001					
分层 3			3.478*	0.433	0.401	0.046	3.288#
性别	2.001	＜0.001					
年龄	0.755	0.001					
BMI	0.806	＜0.001					
分层 4			3.309*	0.470	0.453	0.019	3.148#
性别	1.584	＜0.001					
年龄	0.385	0.045					
BMI	0.647	0.021					
ALL 类型	0.632	0.032					

F 值，*$P < 0.05$；ΔF 值，#$P < 0.05$

EGFR：epidermal growth factor receptor（表皮生长因子受体）；BMI：body mass index（体重指数）；ALL：acute lymphoblastic leukemia（急性淋巴细胞白血病）

2.7 不同预后患者临床资料比较

对不同预后的 R/R ALL 成年患者一般资料进行统计分析（见表 3）。预后不良组和预后良好组，经 χ^2 检验，性别构成比、ALL 类型、PLT、不良反应的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；WBC、HB、LDH 的差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。预后不良组和预后良好组，经 *t* 检验，年龄、BMI 的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；SF、*EGFR* 相对表达量的差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

表 3 不同预后患者的基本资料比较

Table 3 Comparison of basic information of patients with different prognoses

项目	*n*	预后不良组（*n*=41）	预后良好组（*n*=63）	χ^2/t	P
性别/例（%）				0.633	0.426
男	61	26（70.27）	35（52.24）		
女	43	15（40.54）	28（41.79）		
年龄/岁	104	40.98±9.62	40.22±9.46	0.398	0.692
BMI/kg·m^{-2}	104	20.74±1.57	20.19±1.81	1.594	0.114
ALL 类型/例（%）				2.516	0.133
难治性	20	11（26.83）	9（14.29）		
复发性	84	30（73.17）	54（85.71）		
染色体核型/例（%）				4.577	0.101
未见分裂核型	2	0（0.00）	2（3.17）		
正常核型	63	21（51.22）	42（66.67）		
异常核型	39	20（48.78）	19（30.16）		
融合基因/例（%）				3.810	0.432
BCR-ABL	24	13（35.14）	11（16.42）		
ETV6-RUNX1	6	2（5.41）	4（5.97）		
TEM-AML1	4	1（2.70）	3（4.48）		
E2A-PBX1	1	1（2.70）	0（0.00）		
MLL-AF4	4	3（8.11）	1（1.49）		

续表 3

项目	*n*	预后不良组（*n*=41）	预后良好组（*n*=63）	χ^2/t	*P*
WBC/（$\times10^9$ g·L^{-1}）				10.588	0.001
＜50	70	20（48.78）	50（79.37）		
≥50	34	21（51.22）	13（20.63）		
HB/g·L^{-1}				9.083	0.003
＜90	33	20（48.78）	13（20.63）		
≥90	71	21（51.22）	50（79.37）		
PLT/（$\times10^9$ g·L^{-1}）				1.340	0.247
＜50	46	21（51.22）	25（39.68）		
≥50	58	20（48.78）	38（60.32）		
LDH/U·L^{-1}				4.953	0.026
＜600	62	19（46.34）	43（68.25）		
≥600	42	22（53.66）	20（31.75）		
SF/μg·L^{-1}	104	246.07±47.75	162.47±37.21	3.201	0.002
EGFR 相对表达量	104	6.78±0.74	4.62±0.70	15.035	<0.001
EGFR 基因突变/例（%）				7.226	0.007
阴性	67	20（48.78）	47（74.60）		
阳性	37	21（51.22）	16（25.40）		
发热/例（%）				1.776	0.183
是	40	19（46.34）	21（33.33）		
否	64	22（53.66）	42（66.67）		
头痛/例（%）				2.960	0.085
是	33	17（41.46）	16（25.40）		
否	71	24（48.54）	47（74.60）		
恶心呕吐/例（%）				3.020	0.082
是	26	14（34.15）	12（19.05）		
否	78	27（65.85）	51（80.95）		
感染/例（%）				0.874	0.350
是	35	16（39.02）	19（30.16）		
否	69	25（60.98）	44（69.84）		
神经毒性/例（%）				2.372	0.124
是	18	10（24.39）	8（12.70）		
否	86	31（75.61）	55（87.30）		
细胞因子释放综合征/例（%）				0.615	0.433
是	19	9（21.95）	10（15.87）		
否	85	32（78.05）	53（84.13）		

EGFR：epidermal growth factor receptor（表皮生长因子受体）；BMI：body mass index（体重指数）；ALL：acute lymphoblastic leukemia（急性淋巴细胞白血病）；WBC：white blood cell（白细胞）；HB：hemoglobin（血红蛋白）；PLT：platelet（血小板）；LDH：lactate dehydrogenae（乳酸脱氢酶）；SF：serum ferritin（血清铁蛋白）

2.8 影响贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的多因素 Logistics 回归分析

将贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者不同预后分析中具有统计学意义的指标变量纳入多因素 Logistic 回归分析（见表 4）。对因变量进行赋值，预后不良为 1，预后良好为 0。根据是否分析 *EGFR* 基因突变因素建立 2 个临床预测模型。WBC、LDH、SF 和 *EGFR* 基因突变均是影响贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的独立危险因素（$P<0.05$）。将上述独立危险因素再次纳入 Logistic 回归进行模型拟合，得到临床模型一的 Logistic 回归方程：$P=-11.526+0.893\times$（WBC）+$0.756\times$（LDH）+$0.633\times$（SF）+$0.835\times$（*EGFR* 表达水平）和临床模型二的 Logistic 回归方程：$P=-10.897+0.810\times$（WBC）+$0.706\times$（LDH）+$0.547\times$（SF）+$0.783\times$（*EGFR* 表达水平）+$0.589\times$（*EGFR* 基因突变）。

2.9 ROC 曲线分析两模型对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的预测价值

对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的临床模型一和临床模型二进行 ROC 曲线分析。加入 *EGFR* 基因突变因素进行预测后，AUC 面积由 0.930（95%CI：0.908～0.967）增至 0.977（95%CI：0.949～0.997），且具有统计学意义（$P<0.05$）；

加入 *EGFR* 基因突变，联合诊断效能增加（见图 4）。

2.10 ROC 曲线分析两模型对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者治疗效果的预测价值

再次将 WBC、HB、LDH、SF、*EGFR* 基因突变纳入多因素 Logistic 回归分析。因变量为治疗效果（部分缓解为 1，完全缓解为 0）。根据是否分析 *EGFR* 基因突变因素建立 2 个临床预测模型，即为临床模型三和临床模型四。对临床模型三和临床模型四，进行 ROC 曲线分析。加入 *EGFR* 基因突变因素进行预测后，AUC 面积由 0.821（95%CI：0.740～0.901）增至 0.836（95%CI：0.757～0.915），且具有统计学意义（$P < 0.05$）；加入 *EGFR* 基因突变，联合诊断效能增加（见图 5）。

2.11 *EGFR* 基因突变对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者 1 年生存情况的影响

截至 2024 年 7 月，104 例患者均未失访。*EGFR* 阳性患者的 1 年 OS（70.27%，26/37）明显低于 *EGFR* 阴性患者的 1 年总生存率（88.06%，59/67），差异有统计学意义（$\chi^2=5.052$，$P=0.025$）。*EGFR* 阳性患者的 1 年 EFS 为 22.81%（43.24%，16/37），明显低于 *EGFR* 阴性患者（70.15%，47/67），差异有统计学意义（$\chi^2=7.226$，$P=0.007$）。2 组患者 OS 和 EFS 经 Log Rank 检验后，差异有统计学意义（$P < 0.05$）（见图 6）。

表 4 贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的多因素 Logistics 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in adult patients with R/R ALL treated with blinatumomab

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	*P*
临床模型一						
WBC	0.893	0.304	8.625	2.442	2.311～2.458	＜0.001
HB	−0.865	0.327	6.999	0.421	0.358～0.514	0.004
LDH	0.756	0.318	5.647	2.129	2.011～2.251	0.009
SF	0.633	0.304	4.334	1.883	1.738～2.022	0.017
EGFR 表达水平	0.835	0.311	7.210	2.305	2.187～2.495	＜0.001
临床模型二						
WBC	0.810	0.293	7.643	2.248	2.094～2.179	0.001
HB	−0.722	0.308	5.488	0.486	0.381～0.556	0.003
LDH	0.706	0.322	4.801	2.025	1.798～2.183	0.008
SF	0.547	0.287	3.632	1.728	1.571～1.862	0.020
EGFR 表达水平	0.783	0.295	7.053	2.189	2.062～2.337	0.002
EGFR 基因突变（阳性）	0.589	0.304	3.753	1.802	1.635～1.950	0.016

EGFR：epidermal growth factor receptor（表皮生长因子受体）；WBC：white blood cell（白细胞）；HB：hemoglobin（血红蛋白）；LDH：lactate dehydrogenae（乳酸脱氢酶）；SF：serum ferritin（血清铁蛋白）

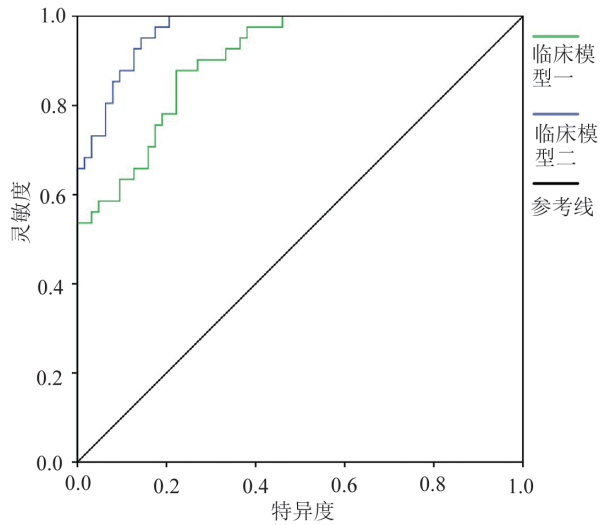


图 4 预后不良预测模型的 ROC 曲线分析

Figure 4 ROC curve analysis of the poor prognosis prediction model

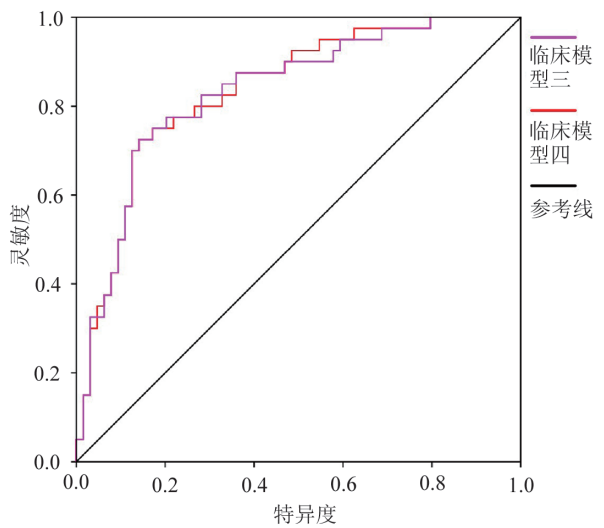


图 5 治疗效果预测模型的 ROC 曲线分析

Figure 5 ROC curve analysis of the therapeutic effect prediction model

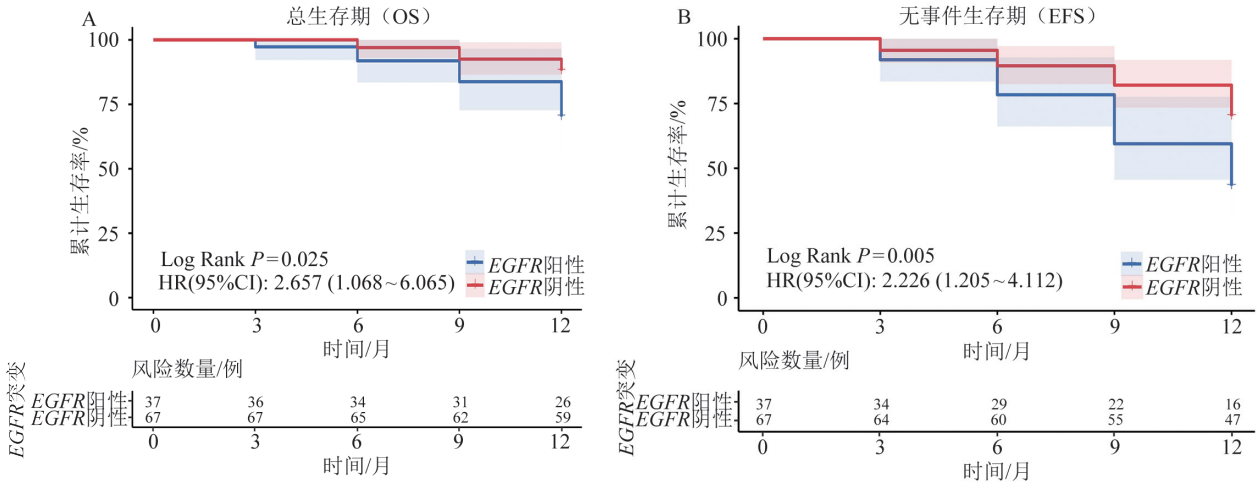


图 6 不同 *EGFR* 基因突变患者的生存曲线分析

Figure 6 Analysis of survival curves of patients with different *EGFR* gene mutations

3 讨论

在探讨 *EGFR* 基因突变与贝林妥欧单抗治疗成人 R/R ALL 疗效的关系时，本研究通过对 104 例患者的深入分析，揭示了 *EGFR* 基因突变在预测治疗疗效及预后中的重要性，也为临床个体化治疗策略的制定提供参考。

GTEx 数据库收录样本基因在不同组织中的表达情况，TCGA 数据库收录基因在不同肿瘤组织中的测序数据 [22]。本研究发现，*EGFR* mRNA 水平在 BRCA、COAD、KICH、PCPG、PRAD、READ、UCEC 中下调显著，在 GBM、HNSC、KIRC、LUSC 中上调显著，*EGFR* 基因在肿瘤进展中发挥重要作用，可作为治疗靶点。*EGFR* 在 R/R ALL 患者中的阳性率为 35.58%，且以错义突变为主要突变类型，这与 COSMIC *EGFR* 数据库中的数据高度一致，表明 *EGFR* 突变在 ALL 中的分布具有普遍性和特异性。值得注意的是，*EGFR* 阳性患者与 *EGFR* 阴性患者在多项临床指标（如 WBC、LDH、SF）上存在显著差异，这些差异可能反映了 *EGFR* 突变对疾病特征表现的影响。进一步分析显示，*EGFR* 基因突变与治疗效果之间存在显著的正向影响，提示 *EGFR* 突变可能通过某种机制影响 R/R ALL 患者对贝林妥欧单抗治疗的敏感性。这一发现为 *EGFR* 作为治疗反应预测标志物的潜力提供了初步证据。

本研究多因素 Logistic 回归模型表明，*EGFR* 基因突变是影响贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者预后不良的独立危险因素。这一结论在 ROC 曲线分析和生存曲线分析中得到了进一步验证，*EGFR* 阳性患者的 1 年 OS 和 EFS 均显著低于 *EGFR* 阴性患者。表明，在 R/R ALL 的治疗中，*EGFR* 基因突变不仅是治疗反应的一个重要预测因子，也是评估患者预后的重要指标，对于指导临床决策、优化治疗方案具有重要意义。

EGFR 作为细胞表面受体，参与调控细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等多种生物学过程 [23-25]。在 ALL 中，虽然 *EGFR* 的直接作用机制尚不完全明确，但已有研究表明，*EGFR* 信号通路可能与疾病的发生、发展及耐药性有关 [13-14]。在其他实体瘤中，*EGFR* 的突变通过激活下游信号通路，如 PI3K/AKT[26-28]、RAS/RAF/MAPK[29-30] 等，促进肿瘤细胞的增殖和生存，从而对抗癌治疗产生抵抗性。在肺腺癌的研究中，*EGFR* 激活能增加肿瘤细胞中程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）的表达，从而诱导 T 细胞凋亡和免疫脱逃 [31]。*EGFR* 突变还可以通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞浸润和抗原呈递等方式，进一步促进免疫逃逸，*EGFR* 突变导致肿瘤微环境中 $CD8^+$ T 细胞浸润减少，而 $CD8^+$ T 细胞是抗肿瘤免疫应答的主要效应细胞之一 [32-33]。*EGFR* 在许多不同类型的造血细胞上表达，其表达对造血细胞的功能起至关重要的作用，包括巨噬细胞、单核细胞、浆细胞和某些 T 细胞亚群 [34]。在 ALL 中，*EGFR* 的异常表达或突变可能会干扰这些造血细胞的正常功能，促进 ALL 细胞的增殖和存活，同时抑制免疫细胞的抗肿瘤活性，从而加剧疾病的进展。贝林妥欧单抗作为一种双特异性 T 细胞衔接器，能够特异性地结合 T 细胞和 B 细胞表面的 CD3 和 CD19 抗原，从而激活 T 细胞对 B 细胞来源的 ALL 细胞的杀伤作用 [11-12]。然而，*EGFR* 的突变状态可能通过影响细胞内的信号传导网络，间接或直接地影响 T 细胞介导的免疫杀伤效应。*EGFR* 突变通过上调 PD-L1 等免疫抑制分子的表达，抑制包括 $CD3^+$ 在内的 T 细胞活化和功能，这种免疫抑制环境

可能会降低 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，同时也可能影响包括 $CD19^+$ B 细胞在内的抗肿瘤免疫应答。*EGFR* 突变可能激活某些促生存或抗凋亡途径，使得 ALL 细胞对免疫治疗的敏感性降低。此外，*EGFR* 突变还可能影响微环境中 $CD8^+$ T 细胞浸润减少，使得 CD3 受体减少，进而影响贝林妥欧单抗的结合效率。

本研究的结果为 R/R ALL 的精准治疗提供一定参考。首先，*EGFR* 基因突变的检测可作为患者筛选的重要依据，帮助医生识别出可能对贝林妥欧单抗治疗不敏感的高危患者群体。其次，针对 *EGFR* 突变的靶向治疗可能成为改善这部分患者治疗效果的新途径。例如，联合使用 *EGFR* 抑制剂与贝林妥欧单抗，可能通过阻断 *EGFR* 信号通路，增强 T 细胞的杀伤作用，从而提高治疗效果。此外，随着对 *EGFR* 突变机制的深入研究，未来还可能开发出针对特定 *EGFR* 突变类型的个性化治疗方案，进一步提高 R/R ALL 的治疗精准度。

综上所述，*EGFR* 基因突变对贝林妥欧单抗治疗 R/R ALL 成人患者的疗效和预后具有显著影响，是评估患者预后不良的独立危险因素。未来研究可进一步探索 *EGFR* 突变的具体机制以及 *EGFR* 抑制剂与其他治疗手段联合应用的潜力，以期为 R/R ALL 患者带来更好的治疗效果和生存获益。

[参考文献]

[1] Amin S A, Khatun S, Gayen S, *et al*. Are inhibitors of histone deacetylase 8 (HDAC8) effective in hematological cancers especially acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 258: 115594.

[2] Pastorczak A, Domka K, Fidyt K, *et al*. Mechanisms of immune evasion in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1536.

[3] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146–1162.

[4] 王迎. 《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2024 年版)》解读 [J]. 临床血液学杂志, 2024, 37(7): 453–456.

[5] Carlet M, Schmelz K, Vergalli J, *et al*. X-linked inhibitor of apoptosis protein represents a promising therapeutic target for relapsed/refractory ALL[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(1): e14557.

[6] Aldoss I, Shah B D, Park J H, *et al*. Sequencing antigen-targeting antibodies and cellular therapies in adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 666–680.

[7] Jabbour E, Sasaki K, Short N J, *et al*. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2021, 127(12): 2025–2038.

[8] Lussana F, Gritti G, Rambaldi A. Immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma with T cell-redirected bispecific antibodies[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(5): 444–455.

[9] Mirfakhraie R, Dehaghi B K, Ghorbi M D, *et al*. All about blinatumomab: the bispecific T cell engager immunotherapy for B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2024, 46(2): 192–200.

[10] Fracchiolla N S, Sciumè M, Papayannidis C, *et al*. Blinatumomab and inotuzumab ozogamicin sequential use for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a real-life campus all study[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(18): 4623.

[11] Halford Z, Coalter C, Gresham V, *et al*. A systematic review of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: engaging an old problem with new solutions[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(10): 1236–1253.

[12] Urbino I, Lengliné E, Rabian F, *et al*. Blinatumomab consolidation for adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(10): 2405–2409.

[13] Huang X L, Khan M I, Wang J, *et al*. Role of receptor tyrosine kinases mediated signal transduction pathways in tumor growth and angiogenesis-new insight and futuristic vision[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 739–752.

[14] Uribe M L, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in cancer: signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2748.

[15] Duggirala K B, Lee Y, Lee K. Chronicles of EGFR tyrosine kinase inhibitors: targeting EGFR C797S containing triple mutations[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(1): 19–27.

[16] Suzuki Y, Fukumura Y, Asahina M, *et al*. EGFR protein expression relates with tumor histology, methylation status of EGFR and HPV16 E6 viral load in oropharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck Pathol*, 2021, 15(3): 743–756.

[17] Jin R, Peng L, Shou J, *et al*. *EGFR*-mutated squamous cell lung cancer and its association with outcomes[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 680804.

[18] Stockhammer P, Grant M, Wurtz A, *et al*. Co-occurring alterations in multiple tumor suppressor genes are associated with worse outcomes in patients with *EGFR*-mutant lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(2): 240–251.

[19] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 , 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组 . 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(5): 417–429.

[20] 石亚军 , 汉英 , 王莹 , 等 . 贝林妥欧单抗治疗复发难治急性淋巴细胞白血病 13 例疗效及不良反应分析 [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(6): 516–519.

[21] 张之南 , 沈悌 . 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版 . 北京 : 科学出版社 , 2007: 131-133.
[22] Wang Z, Strasser A, Kelly G L. Should mutant *TP53* be targeted for cancer therapy?[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 911-920.
[23] 陈静 , 田伟平 , 韦小白 . 黄芪总皂苷对肺腺癌细胞增殖、迁移、凋亡能力及 HIF-1α/VEGF 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2023, 63(23): 11-14.
[24] 孙满满 , 赵涵 , 巴楠 , 等 . 埃索美拉唑联合 EGFR 抑制剂 AG1478 对胃癌细胞增殖、凋亡和自噬的影响 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(5): 342-349.
[25] 韩瑛 , 胡玉林 , 曹慧秋 , 等 . EGFR 通过 IL-6/STAT3 信号通路对肺癌细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1281-1287.
[26] Zaryouh H, De Pauw I, Baysal H, *et al*. Recent insights in the PI3K/Akt pathway as a promising therapeutic target in combination with EGFR-targeting agents to treat head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 112-155.
[27] Morgos D T, Stefani C, Miricescu D, *et al*. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1848.
[28] Leiphrakpam P D, Are C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3178.
[29] Hajjo R, Sabbah D A, Bardaweel S K, *et al*. Targeting the EGFR/RAS/RAF signaling pathway in anticancer research: a recent update on inhibitor design and clinical trials (2020-2023)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(1/2): 51-69.
[30] He Q, Qu M, Bao H, *et al*. Multiple post-translational modifications ensure EGFR functionality: potential therapeutic targets to overcome its drug-resistance mutations[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 70: 41-53.
[31] Madeddu C, Donisi C, Liscia N, *et al*. *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6489.
[32] Santaniello A, Napolitano F, Servetto A, *et al*. Tumour microenvironment and immune evasion in EGFR addicted NSCLC: hurdles and possibilities[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1419.
[33] 田亚红 , 高向东 , 姚文兵 , 等 . $CD4^+$ T 细胞在肿瘤免疫治疗中的作用与应用研究进展 [J]. 药学进展, 2024, 48(6): 463-470.
[34] MacDonald F, Zaiss D M W. The immune system's contribution to the clinical efficacy of EGFR antagonist treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 575.

（责任编辑：康银花）