

晚期肺癌患者血清 *EGFR* 基因突变状态及临床特征^{*}

向 玉¹, 刘玉林¹, 吕姣姣¹, 胡 容¹, 赵琪林^{1**}, 吴晓伟²

(1. 遂宁市中心医院 检验科, 四川 遂宁 629000; 2. 西安交通大学第一附属医院 呼吸科, 陕西 西安 710061)

[摘 要] 目的: 采用二代测序测定肺癌患者血清 *EGFR* 基因突变状态分析其与患者临床特征及治疗效果的相关性。方法: 非小细胞肺癌患者 110 例, 采用二代测序方法检测患者 *EGFR* 基因突变分布情况, 并根据二代测序结果, 将其分为 *EGFR* 突变组 ($n=37$) 和 *EGFR* 野生组 ($n=73$), 比较两组患者在性别、癌症类型、TNM 分期、吸烟史等临床特征, 比较治疗效果及疾病进展生存期 (PFS)。结果: 二代测序方法共检测出 19del、L858R、L861Q、S768I、G719X 5 种 *EGFR* 基因突变, 所占比例分别为 45.95%、43.24%、5.41%、2.70% 及 2.70%; *EGFR* 突变组中, 女性、腺癌、吸烟史患者所占比例较高, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); *EGFR* 突变组与 *EGFR* 野生组患者在性别、癌症类型、TNM 分期及吸烟史比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, *EGFR* 基因突变状态与非小细胞肺癌患者的癌症类型、性别、TNM 分期及吸烟史有显著相关性 ($P<0.05$); *EGFR* 突变组患者临床有效率明显高于 *EGFR* 野生组 (54.05% vs 19.18%), PFS 明显高于 *EGFR* 野生组患者, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); *EGFR* 突变组受试者 CEA 表达水平明显高于 *EGFR* 野生组, CA125、CY21-1 及 SCC-Ag 明显低于 *EGFR* 野生组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论: *EGFR* 突变状态与非小细胞肺癌患者性别、癌症类型、肿瘤分期以及吸烟史等临床特征及临床效果密切相关。

[关键词] 肺肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 基因; 突变; 二代测序; 临床特征

[中图分类号] R734.2; Q343.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)04-0441-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.04.013

Correlation Analysis between Serum *EGFR* Gene Mutation Status and Clinical Characteristics of Patients with Advanced Lung Cancer

XIANG Yu¹, LIU Yulin¹, LV Jiaojiao¹, HU Rong¹, ZHAO Qilin¹, WU Xiaowei²

(1. Clinical Laboratory, Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xian 710061, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the correlation of therapeutic effects in patients with advanced lung cancer and clinical features with serum *EGFR* gene mutation status detected by second-generation sequencing. **Methods:** Based on *EGFR* mutation status determined by second-generation sequencing, one hundred and ten patients with advanced non-small cell lung cancer were classified into *EGFR* mutation group ($n=37$) and the *EGFR* wild group (WT, $n=73$). We analyzed the correlation of the gender, lung cancer subtypes, TNM stage, smoking history, and therapeutic effect and disease progression survival time (PFS) with *EGFR* mutation status. **Results:** Five types of *EGFR* gene mutations were detected in these patients, including 19del (45.95%), L858R (43.24%), L861Q (5.41%), S768I (2.70%) and G719X (2.70%). In *EGFR* mutation group, the percentages of female patients or patients with lung adenocarcinoma were statistically more in non-smoking patients than in smoking

*[基金项目] 遂宁市科技计划项目 (2015s15)

** 通信作者 E-mail: zhaoqilin@163.com

网络出版时间: 2019-04-25 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190425.2119.013.html>

patients ($P < 0.05$). There were remarkable differences in the gender, lung cancer subtypes, TNM stage and smoking history between EGFR mutation group and EGFR wild group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the EGFR gene mutation status was significantly correlated with lung cancer subtypes, gender, TNM stage and smoking history of patients with non-small cell lung cancer ($P < 0.05$). The clinical effective rate was significantly higher in EGFR mutation group than that in EGFR wild group (54.05% vs 19.18%), and PFS was significantly higher EGFR mutation group than that in EGFR wild group, and their differences were statistically significant ($P < 0.05$). Moreover, CEA expression level was significantly higher that in EGFR mutation group than in EGFR wild group, while CA125, CY21-1 and SCC-Ag were significantly lower EGFR mutation group than those in EGFR wild group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The EGFR mutation status is closely correlated to the clinical features and clinical effects of gender, lung cancer subtypes, tumor stage and smoking history of patients with non-small cell lung cancer.

[**Key words**] lung neoplasms; epidermal growth factor receptor; gene mutation; second-generation sequencing; clinical characteristics

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因是晚期非小细胞肺癌患者较为常见的易突变基因,治疗 *EGFR* 基因突变型肺癌患者的一线药物为 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, *EGFR*-TKIs)^[1-3]。统计结果显示,我国仅有少部分肺癌患者在选择治疗方式之前进行 *EGFR* 基因突变检测,而导致这种情况的主要原因之一即肿瘤组织的获取十分困难。因此,在不需患者肿瘤组织的前提下,即可对 *EGFR* 基因的突变状态进行检测,能够有效提高我国肺癌患者 *EGFR* 基因状态检测率,有助于治疗方案的制定。研究证实,肺癌患者外周血中肿瘤 DNA 水平高于健康人群,对血清与肿瘤组织样本中 *EGFR* 水平进行比较发现二者一致性高达 60% ~ 95%^[4-6]。直接测序作为检测基因突变状态的“金标准”具有准确性高、特异性强的优点,近年来二代测序法逐渐应用于肿瘤易感性以及个性化用药中。为此,本研究以 110 例非小细胞肺癌患者为研究对象,采用二代测序测定非小细胞肺癌患者血清 *EGFR* 基因突变分布情况,并进一步分析 *EGFR* 基因突变状态与患者临床特征及 *EGFR*-TKIs 治疗效果的相关性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

选取 2016 年 12 月 ~ 2017 年 6 月收治的 110

例非小细胞肺癌患者为研究对象,根据二代测序结果,将其分为 *EGFR* 突变型患者(*EGFR* 突变组, $n = 37$)和 *EGFR* 野生型患者(*EGFR* 野生组, $n = 73$)。

1.1.1 入组标准 经细胞学或病理组织学确认的晚期非小细胞肺癌,年龄 20 ~ 65 岁,性别不限,身体一般状况评分(ECOG)为 0 ~ 3 分,存在至少有 1 处可测量病灶,入组前未接受过任何药物治疗及放疗,临床资料完整者。

1.1.2 排除标准 合并主要器官疾病患者,血、尿、大便 3 大常规检查异常者,存在肝肾功能、心功能严重障碍者,合并其他恶性肿瘤患者,临床资料不全者。

1.2 研究方法

1.2.1 样本搜集与 DNA 提取 全部受试者均于治疗前取 5 mL 外周静脉血,将所取血样在室温状态下静置 2 h,随后置入低温高速离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆置 2 mL 冻存试管保存于 -80 °C 冰箱中待测。血浆内 DNA 提取采用血液试剂盒(DNeasy,德国 Qiagen 公司)说明书中要求进行,采用超微量分光光度计(NanoDrop2000, ThermoFisher 公司)进行浓度及纯度的检测, DNA 样品 OD_{260}/OD_{280} 值为 1.8 ~ 2.0。

1.2.2 二代测序法测定 *EGFR* 基因突变 *EGFR* 基因序列参照 GenBank 公开发表的编号为 AY588246 的序列,引物设计应用 ABI Prism TM Primer Express 软件,引物序列见表 1,采用聚合酶

链式反应 (PCR) 法分别对 *EGFR* 基因第 18、19、20、21 外显子进行扩增。将 PCR 扩增产物进行纯化后,采用 ABI Ion Proton™ 二代测序仪进行双向

测序,应用 Chromas 软件对测序结果进行分析。对于发生突变或缺失的样本,均采用反向引物进行反向测序以验证。

表 1 引物序列
Tab. 1 List of primer sequences

外显子	上游引物	下游引物
18 号外显子	5'-GAGGTGACCCTTGTCTCTGTGT-3'	5'-CCCAAACACTCAGTGAAACAAA-3'
19 号外显子	5'-TGCCAGTTAACGTCTTCCTTCT-3'	5'-TGAACATTTAGGATGTGGAGAT-3'
20 号外显子	5'-ACTTCACAGCCCTGCGTAAAC-3'	5'-ATGGGACAGGCACTGATTTGT-3'
21 号外显子	5'-GAGCTTCTTCCCATGATGATCT-3'	5'-GAAAATGCTGGCTGACCTAAAG-3'

1.2.3 观察指标 (1)采用二代测序技术分析晚期非小细胞肺癌患者 *EGFR* 基因突变分布情况;(2)记录并比较两组受试者性别、年龄、癌症类型、TNM 分期以及吸烟史等临床特征;(3)采用多元 Logistic 回归分析非小细胞肺癌患者血清 *EGFR* 基因突变状态与其临床病理特征之间的相关性;(4)评价两组受试者治疗效果;(5)比较两组受试者中位无疾病进展生存期 (progression free survival, PFS),PFS 的计算方式为患者从开始接受治疗直至疾病进展或尚未进展的最后一次随访时间,本研究以 2017 年 12 月 31 日为随访截止时间;(6)采用电化学发光法应用全自动电化学发光免疫分析仪 (Cobas e601,罗氏公司)检测两组受试者癌胚抗原 (CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag)、糖类抗原 (CA19-9)及细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)等血清肿瘤标志物表达水平。

1.2.4 疗效评判标准 完全缓解:全部靶病灶均消失且无新病灶出现,肿瘤标志物达到正常水平并持续 4 周以上;部分缓解:全部靶病灶最大径之和降低不低于 30% 并为持续 4 周以上;疾病稳定:全部靶病灶最大径之和增加低于 20% 或降低不足 30%;疾病进展:出现新病灶或原有全部靶病灶最大径之和增加超过 20%。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解)/患者总数 × 100%。

1.3 统计学处理

所获数据全部采用 SPSS 20.0 统计分析软件 (美国 IBM 公司)进行处理;计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 *LSD-t* 检验;计数资料采用百分率 (%) 表示,多组间比较采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 *EGFR* 基因突变

37 例 *EGFR* 基因突变患者中共检测出 19del、L858R、L861Q、S768I 及 G719X 5 种突变,其中 19del、L858R 两种突变例数和所占比例较高,分别为 17 (45.95%)、16 (43.24%), L861Q、S768I、G719X 这 3 种突变例数和所占比例分别为 2 (5.41%)、1 (2.70%) 和 1 (2.70%)。

2.2 一般资料和临床特征

EGFR 突变组中,女性患者所占比例明显高于男性,腺癌患者所占比例明显高于非腺癌患者,TNM 分期为 IIIb 期患者所占比例明显低于 IV 期患者,且有吸烟史患者所占比例较低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);*EGFR* 突变组与 *EGFR* 野生组患者在性别、癌症类型、TNM 分期及吸烟史比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 *EGFR* 基因突变状态与临床病理特征的相关性

多因素 Logistic 回归分析结果显示,*EGFR* 基因突变状态与非小细胞肺癌患者在癌症类型、性别、TNM 分期、吸烟史显著相关 ($P < 0.05$),与年龄无显著相关性,见表 3。

2.4 疗效评价

治疗后,*EGFR* 突变组患者临床有效率明显高于 *EGFR* 野生组,两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.873, P < 0.05$),见表 4。

2.5 PFS

随访结果显示,*EGFR* 突变组 PFS 为 (9.75 ± 1.64) 月,*EGFR* 野生组患者 PFS 为 (5.51 ± 0.40) 月,*EGFR* 突变组 PFS 明显高于 *EGFR* 野生组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组非小细胞肺癌患者一般资料及临床特征比较($n, \%$)

Tab.2 Patient information, EGFR mutation status and clinical features

临床特征	n	EGFR 突变组($n = 37$)	EGFR 野生组($n = 73$)	χ^2	P
性别					
男性	63	15(41.67)	48(58.33)	4.526	<0.05
女性	47	22(46.81)	24(53.19)		
年龄(岁)					
<65	60	24(40.00)	36(60.00)	1.286	>0.05
≥65	50	13(26.00)	37(74.00)		
癌症类型					
腺癌	80	33(41.25)	47(58.75)	5.487	<0.05
非腺癌	30	4(13.33)	26(86.67)		
TNM 分期					
Ⅲb 期	21	5(23.81)	16(76.19)	0.428	>0.05
Ⅳ期	89	32(35.96)	57(64.04)		
吸烟史					
有	66	17(25.76)	49(74.24)	4.025	<0.05
无	44	20(45.45)	24(54.55)		

表 3 *EGFR* 基因突变状态与临床病理特征的多元 *Logistic* 分析

Tab.3 Multivariate *logistic* analysis of *EGFR* gene mutation status and clinicopathological features

因素	回归系数(β)	标准误(SE)	Wald	P	OR(95% CI)
年龄	0.368	0.349	1.118	>0.05	0.771(0.684 ~ 1.630)
癌症类型	2.019	0.684	7.265	<0.05	5.260(1.123 ~ 7.067)
性别	2.035	0.525	8.291	<0.05	8.049(4.259 ~ 12.184)
TNM 分期	0.410	0.426	1.076	>0.05	0.720(0.636 ~ 2.851)
吸烟史	1.359	0.551	4.217	<0.05	3.336(1.337 ~ 6.561)

表 4 两组非小细胞肺癌患者临床
疗效比较($n, \%$)

Tab.4 The correlation between therapeutic
effects and EGFR mutation status

疗效	EGFR 突变组 ($n = 37$)	EGFR 野生组 ($n = 73$)	χ^2	P
完全缓解	1 (2.70)	0 (0.00)	5.873	<0.05
部分缓解	19(51.35)	14(19.18)		
疾病稳定	14(37.84)	49(67.12)		
疾病进展	3 (8.11)	9(12.33)		
总有效	20(54.05)	14(19.18)		

表 5 两组非小细胞肺癌患者血清肿瘤
标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 The correlation between Serum tumor
markers and EGFR mutation status

指标	EGFR 突变组 ($n = 37$)	EGFR 野生组 ($n = 73$)	t	P
CEA($\mu\text{g/L}$)	25.71 \pm 4.82	11.02 \pm 2.02	17.765	<0.05
CA125(U/mL)	33.26 \pm 5.03	67.12 \pm 9.86	23.850	<0.05
CY21-1($\mu\text{g/L}$)	3.28 \pm 0.57	5.87 \pm 1.14	15.855	<0.05
SCC-Ag($\mu\text{g/L}$)	0.83 \pm 0.19	1.24 \pm 0.22	9.653	<0.05

3 讨论

EGFR 突变组受试者 CEA 表达水平明显高于 *EGFR* 野生组,CA125、CY21-1 及 SCC-Ag 明显低于 *EGFR* 野生组,两组间血清肿瘤标志物表达水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

据统计,在我国乃至全球,肺癌的发病率以及致死率均高居恶性肿瘤之首,肺癌患者中约有 85% 为非小细胞肺癌,该疾病严重威胁到人们的身体健康甚至生命^[7]。以 *EGFR*-TKIs 为代表的靶向

药物对于存在 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌患者具有显著的治疗效果,而 EGFR 基因野生型患者将无法从 EGFR-TKIs 药物治疗中获益^[8-9]。故而,为提高治疗效果,临床上对非小细胞肺癌患者采取治疗措施之前,应该明确其 EGFR 基因突变状态^[10]。EGFR 基因突变检测的首选材料为患者的肿瘤组织,然而由于晚期非小细胞肺癌患者的肿瘤组织标本主要是支气管镜活检或肺穿刺的小标本,标本量无法满足基因检测的需要,此外,肿瘤异质性可能会降低活检肿瘤小标本在反映肿瘤整体的基因突变的准确性。近年来,研究人员提出可将血液样本作为基因检测的生物材料,大量研究证实,非小细胞肺癌患者外周血与组织样本中 EGFR 突变检测结果具有较高的一致性,提示采用二代测序法对非小细胞肺癌患者血清中 EGFR 基因突变状态进行检测具有较高的可行性^[11-13]。

本研究采用二代测序技术对 110 例晚期非小细胞肺癌患者血清 EGFR 基因突变状态进行了检测,发现其中 EGFR 基因突变患者约占 33.64% (37 例),与同类型研究结论相一致^[14-15];在 EGFR 基因突变患者中,共发现 5 处突变位点,其中 19del、L858R 两种突变所占比例较高分别为 45.95%、43.24%, L861Q 突变比例为 5.41%, S768I 与 G719X 两种突变所占比例较低,均仅为 2.70%、2.70%。临床特征方面研究返现,EGFR 基因发生突变患者中,女性所占比例高于男性,腺癌高于非腺癌、无吸烟史者高于有吸烟史者,TNM 分期为Ⅲb 期者低于Ⅳ期者,进一步通过多因素 Logistic 回归分析结果显示,EGFR 基因突变状态与非小细胞肺癌患者癌症类型、性别、TNM 分期、吸烟史显著相关($P < 0.05$),大量研究指出,EGFR 基因是非小细胞肺癌患者的第一代驱动基因,在亚裔、女性、腺癌以及不吸烟患者中突变发生率较高^[16-17],这一结论与本研究结果相一致。

国外研究团队指出,对于 EGFR 基因突变型的晚期非小细胞肺癌患者,采用 EGFR-TKIs 药物进行一线治疗的临床有效率和疾病控制率分别为 40% 和 70%,且患者平均 PFS 超过 9 个月;另有研究证实,相较于常规化疗方案,血清 EGFR 基因存在突变的非小细胞肺癌患者采用吉非替尼治疗后的临床效果以及无进展生存期均明显优于接受标准化疗方案更优;研究人员通过对比分析晚期肺癌患者组织及血浆中游离 DNA 发现,二者在靶向药物临床治疗效果的预测方面具有高度一致

性^[18-20]。本文研究发现,EGFR 突变组患者临床有效率以及 PFS 均明显高于 EGFR 野生组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),与上述同类型研究结论一致。此外,本研究还发现 EGFR 基因突变患者与 EGFR 基因野生型患者间血清肿瘤标志物表达水平具有显著差异($P < 0.05$),其机理有待进一步分析。值得注意的是,二代测序法检测血清中 EGFR 基因突变状态并非适用于全部肺癌患者,这是由于血液肿瘤 DNA 的水平会受到肿瘤分期的影响,Ⅲ期及Ⅳ期患者血 EGFR 检出率较高,而对于Ⅰ、Ⅱ期患者检测灵敏度较低,这也是本研究选择晚期非小细胞肺癌患者为研究对象的主要原因。

综上所述,EGFR 突变状态与非小细胞肺癌患者性别、癌症类型、肿瘤分期以及吸烟史等临床特征以及临床效果、肿瘤标志物表达水平密切相关,二代测序法作为 EGFR 基因突变状态的重要检测方式,在对患者的临床治疗方面具有重要指导意义。

4 参考文献

[1] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2):213-222.

[2] YAGG J C, WU Y L, SCHULER M, et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2):141-151.

[3] LI K, YAGG M, LIANG N, et al. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: perplexity and solution (Review) [J]. Oncol Rep, 2017, 37(3):1347-1358.

[4] FREGA S, LORENZI M, FASSAN M, et al. Clinical features and treatment outcome of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with uncommon or complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations [J]. Oncotarget, 2017, 8(20):32626-32638.

[5] WATANABE S, MINEGISHI Y, YOSHIKAWA H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and 816Q

- [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):189-194.
- [6] XU Q, ZHU Y, BAI Y, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer by droplet digital polymerase chain reaction[J]. Onco Targets Ther, 2015, 22(8):1533-1541.
- [7] WON J K, KEAM B, KOH J, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2):348-354.
- [8] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met - positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet oncol, 2016, 17(12):1643-1652.
- [9] YANG J J, ZHANG X C, SU J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(5):1383-1392.
- [10] LIAU W, ZHANG Y, KAUG S, et al. Impact of EGFR mutation status on tumor response and progression free survival after first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(9):1239-1250.
- [11] LEE J Y, QIANG X, XIUMIN W, et al. Longitudinal monitoring of EGFR mutations in plasma predicts outcomes of NSCLC patients treated with EGFR TKIs: Korean lung cancer consortium(KLCC-12-02)[J]. Oncotarget, 2016, 7(6):6984-6993.
- [12] MARCHETTI A, PALMA J F, FELICIONI L, et al. Early prediction of response to tyrosine kinase inhibitors by quantification of EGFR mutations in plasma of NSCLC patients[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(10):1437-1443.
- [13] GUO K, ZHANG Z, HAN L, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in plasma as a biomarker in Chinese patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2015, 6(8):3289-3296.
- [14] THRESS K S, BRANT R, CARR T H, et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291[J]. Lung Cancer, 2015, 90(3):509-515.
- [15] LIAU W, ZHANG Y, KAUG S, et al. Impact of EGFR mutation status on tumor response and progression free survival after first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(9):1239-1250.
- [16] YEO C D, PARK K H, PARK C K, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) predicts poor responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutations[J]. Lung Cancer, 2015, 87(3):311-317.
- [17] KARLOVICH C, GOLDMAN J W, SUN J M, et al. Assessment of EGFR Mutation Status in Matched Plasma and Tumor Tissue of NSCLC patients from a phase I study of rociletinib (CO-1686)[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(10):2386-2395.
- [18] SUEOKA-ARAGANE N, KATAKAMI N, SATOUCHI M, et al. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study[J]. Cancer Sci, 2016, 107(2):162-167.
- [19] KOTA R, GUNDETI S, GULLIPALLI M, et al. Prevalence and outcome of epidermal growth factor receptor mutations in non-squamous non-small cell lung cancer patients[J]. Lung India, 2015, 32(6):561-565.
- [20] KOYAMA N, WATANABE Y, IWAI Y, et al. Distinct benefit of overall survival between patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 19 deletion and exon 21 L858R Substitution[J]. Chemotherapy, 2017, 62(3):151-158.

(2019-01-15 收稿, 2019-03-15 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 张启芳