



扫码阅读电子版

液态活检方法检测晚期非小细胞肺癌患者 EGFR 突变及临床分析

郑晋 张秋蕊 周灵 戴然然 周敏 丁永杰

上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科 上海交通大学医学院呼吸病研究所 200025

通信作者: 丁永杰, Email: ssmuding@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨在晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 中表皮生长因子受体 (EGFR) 突变状态、临床诊疗现状以及表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的疗效评价。方法 回顾性地收集了 107 例采用液态活检方法进行 EGFR 基因检测的晚期 NSCLC 患者, 采用统计学方法进行分析。**结果** 107 例患者 EGFR 突变率为 58.9%, 单个位点突变 49 例, 多个位点突变 14 例。男性和女性 EGFR 突变率为 48.5%、75.6%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.685, P=0.006$)。EGFR 单个位点突变和多位点突变患者肝转移发生率为 12.2%、35.7%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.162, P=0.041$)。EGFR 突变型和野生型经药物治疗后总生存期 (OS) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.526, P=0.06$), EGFR 突变患者无进展生存期 (PFS) 显著延长 ($\chi^2=5.927, P=0.015$)。EGFR 单个位点突变较多位点突变 OS 显著延长 ($\chi^2=3.951, P=0.047$), 但二者 PFS 比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.491, P=0.484$)。一线使用或一线联合化疗使用 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变型患者较化疗 OS 显著延长 ($\chi^2=8.632, P=0.003$)。**结论** EGFR 突变更多见于晚期 NSCLC 中的女性患者, 与患者年龄、肿瘤原发灶的部位、影像学分型、远处转移无显著相关性。EGFR-TKI 对 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者有显著疗效, 建议一线使用或早期使用 EGFR-TKI 治疗。多位点 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者更易发生肝转移, 预后较单个位点突变差。液态活检可作为肺癌 EGFR 基因检测的有效手段之一。

【关键词】 受体, 表皮生长因子; 癌, 非小细胞肺; 液态活检; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.002

The role of epidermal growth factor receptor mutations in advanced non-small cell lung cancer detected by liquid biopsy

Zheng Jin, Zhang Qiurui, Zhou Ling, Dai Ranran, Zhou Min, Ding Yongjie

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Institute of Respiratory Disease, Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medical, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Ding Yongjie, Email: ssmuding@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical and therapeutic features in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and to evaluate the treatment of EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). **Methods** There were 107 advanced NSCLC patients with EGFR gene detected by liquid biopsy in this research, which were collected in retrospect and analyzed by statistical methods. **Results** The mutation rate of EGFR was 58.9%. There are 49 patients with EGFR mutation of single locus and 14 patients with EGFR mutation of multiple locus in 107 NSCLC patients. The mutation rates of male and female were 48.5% and 75.6% ($\chi^2=7.685, P=0.006$). The incidence of hepatic metastases of single-locus and multi-locus EGFR mutation was 12.2% and 35.7% ($\chi^2=4.162, P=0.041$). Patients treated by only medications with EGFR mutation had significant longer progression-free survival (PFS)

than that without EGFR mutatuon ($\chi^2=5.927$, $P=0.015$) but OS had no significant difference between EGFR wile-type and mutant-type patients ($\chi^2=3.526$, $P=0.06$). Patients treated by medications with single-locus EGFR mutation had longer OS than that with multi-locus EGFR mutation ($\chi^2=3.951$, $P=0.047$), but PFS had no significant difference between single-locus and multi-locus EGFR mutation. Patients treated by EGFR-TKI with or without chemotherapy in the first-line treat menthad significant longer OS ($\chi^2=8.632$, $P=0.003$) compared to patients only treated by chemotherapy. **Conclusions** Female advanced NSCLC patients have significantly higher incidence of EGFR mutation, which is no significantly correlated with age, location of primary lesion, image-based types and organ of metastasis. EGFR-TKIs have obvious effects in treating advanced NSCLC patients with EGFR mutation. Patients may benefit more from using EGFR-TKIs early especially as first-line drugs. Advanced NSCLC patients with multi-locus EGFR mutation have higher incidence of hepatic metastasis, and have worst prognosis compared to that of single-locus EGFR mutation. Liquid biopsy is an effective approach for checking EGFR mutation in lung cancer.

【Key words】 Receptor, epidermal growth factor; Carcinoma, non-small-cell lung; Liquid biopsy; Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.002

2018 年我国国家癌症中心公布的最新癌症数据显示,肺癌为我国癌症发病率及病死率第一位^[1]。根据 2015 年公布的全球肿瘤流行病学统计数据 (GLOBOCAN 2012), 2012 年全球约有 180 万的患者被确诊为肺癌, 数目约占所有确诊癌症的 13%, 居全球癌症首位^[2]。虽然肺癌的诊断技术已不断进步, 治疗方案逐步完善, 但目前肺癌发病率和病死率仍在逐年上升。肺癌根据组织病理学分型可分为非小细胞肺癌 (non-samll cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌, 其中约 85% 的肺癌是 NSCLC^[3]。NSCLC 患者早期多无明显症状, 由于缺乏有效的筛查手段, 被确诊的 NSCLC 患者多已经进展到晚期从而失去手术机会, 5 年生存率不足 20%^[4]。不像小细胞肺癌对化疗较为敏感, 晚期 NSCLC 一直缺乏具有显著疗效的治疗方式, 目前多是采取以化疗、放疗及靶向治疗为基础的综合治疗, 而靶向治疗因其一定的疗效成为 NSCLC 重要的治疗方法。

肺癌的靶向治疗主要代表药物为表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 和单克隆抗体 (贝伐珠单抗等)。研究发现, 40%~80% 的 NSCLC 中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 被过度激活和表达, 其与细胞增殖、血管生成和细胞凋亡密切相关^[3]。事实上, NSCLC 多可检测到 EGFR 基因突变, 突变多发生在 18~21 外显子上^[3]。而 EGFR-TKI 能够阻断 EGFR 下游信号通路, 从而抑制肺癌的进展。循证医学研究证实 EGFR 突变的

NSCLC 患者通过 EGFR-TKI 治疗可获益。

组织学方法活检是肺癌诊断的金标准, 但由于其有创性, 对于一些难以耐受侵入性操作获得组织标本的患者, 往往不能取到肿瘤组织进行检测。液态活检是一种以患者体液为检测标本的非侵入性检测手段, 是通过敏感的检测手段检测肿瘤细胞释放于体液中的标志物以获取肿瘤信息。由于其取材方便、快捷且能够动态监测肿瘤基因信息的特点, 具有良好的发展前景。液态活检主要检测物包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、长链非编码 RNA、小分子 RNA、外泌体等。目前液态活检已经广泛应用于肺癌的 EGFR 基因检测, 成为肺癌 EGFR 基因检测的有效手段之一^[5-6]。

本研究随机选取了 107 例均已采用液态活检进行血浆 EGFR 基因检测的晚期 NSCLC 患者, 通过对其血浆 EGFR 基因表达情况和临床资料的比较, 回顾性分析了 EGFR 突变患者的临床诊疗特点, 以此指导 EGFR 基因检测在 NSCLC 患者中的临床应用。

1 对象与方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 12 月上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的经过 EGFR 基因检测的晚期 NSCLC 患者 107 例。EGFR 基因检测样本为血浆, 检测位点包括第 18、19、20、21 外显子。晚期定义为根据 2009 年国际肺癌研究学会公布的第 7 版肺癌 TNM 分期系统中初次确诊为肺癌 III~IV 期的患者 (III 期 18 例, IV 期 89 例)。患者中男 66 例, 女 41 例; 年龄 (63.38±2.04) 岁, 年龄范围为 27~84 岁。组织

病理类型包括腺癌 93 例、鳞癌 8 例、腺鳞癌 4 例、鳞癌伴大细胞癌 1 例、肉瘤样癌 1 例。本研究回顾性收集患者相关资料，对患者的诊断和治疗没有任何干预和影响，符合《赫尔辛基宣言》的原则。

1.2 治疗随访 治疗方式包括手术治疗 9 例、化疗 83 例、放疗 16 例、靶向治疗 67 例和免疫治疗 1 例，其中有 9 例患者未行治疗。随访开始时间为治疗开始时间，随访终止时间为 2017 年 12 月 31 日。总生存期 (overall survival, OS) 定义为治疗开始至因任何原因导致死亡的时间，计算对象为在 OS 内仅通过药物治疗 (包括化疗、靶向治疗和免疫治疗) 的患者。无进展生存期 (progressive-free survival, PFS) 定义为一线治疗开始至疾病进展 (包括出现远处转移、出现新发病灶和病灶增大达疾病进展水平) 及任何原因导致死亡的时间，计算对象为在 PFS 内仅通过药物治疗 (包括化疗、靶向治疗和免疫治疗) 的患者。

1.3 EGFR 基因检测方法 检测样品为血浆，按照人类血浆游离 DNA 提取试剂盒 (上海允英医疗科技有限公司) 说明书提取血浆内游离 DNA，后按照人类 EGFR 基因突变检测试剂盒 (上海允英医疗科技有限公司) 说明书通过实时荧光定量 PCR 方法检测提取的 DNA 样本中 EGFR 19-Dels、L858R、T790M、20-Ins、G719A、G719S、G719C、S768I、L861Q 突变。本组资料中有 29 例患者均进行了血浆和组织 EGFR 检测，两者一致率为 89.7%，血浆 EGFR 检测特异度 84.2%，敏感度 100%。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行 χ^2 检验、logistic 回归分析、COX 回归分析和生存分析，计数资料以例数 (百分比) 表示，OS 及 PFS 以月份数表示， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征分析 入组患者中 EGFR 突变型 63 例，野生型 44 例，EGFR 突变率为 58.9%。EGFR 突变型中，外显子 18 突变 1 例，外显子 19 突变 39 例，外显子 20 突变 14 例，外显子 21 突变 25 例。患者中单个位点突变 49 例，多个位点突变 14 例 (EGFR 18/21 突变 1 例，19/21 突变 6 例，19/20 突变 5 例，20/21 突变 1 例，19/20/21 突变 1 例)。

入组患者中 > 60 岁 70 例， ≤ 60 岁 37 例；男 66 例，女 41 例；有吸烟史 47 例，无吸烟史 60 例；中央型肺癌 30 例，周围型肺癌 77 例；肿瘤原发灶部位在右肺 67 例，左肺 40 例，肺上叶 55 例，

肺下叶 33 例，肺门 18 例，肺中叶 1 例。患者中最常见首发症状为咳嗽、咳痰 (表 1)。患者在病程中远处转移 45 例，其中多发远处转移 23 例，骨转移 43 例，肝转移 18 例，脑转移 30 例，肾转移 3 例，肾上腺转移 7 例。

表 1 107 例晚期非小细胞肺癌患者首发临床症状特点

首发症状	例数	百分比 (%)
咳嗽、咳痰	61	57.0
咯血、痰血	17	15.9
气喘、胸闷、呼吸困难	26	24.3
发热、乏力等消耗性症状	8	7.5
胸痛、腰背痛、上腹痛、声嘶、上腔静脉综合征等肺外胸内转移症状	25	23.4
淋巴结肿大、病理性骨折、神经症状、骨痛等胸外转移症状	8	7.5
无明显临床表现	10	9.3

2.1.1 EGFR 突变型和野生型患者临床特征分析

从年龄、性别、吸烟史、病理类型、影像学分型、肿瘤原发病灶部位、远处转移七个方面对 EGFR 突变型和野生型进行比较分析发现，女性 EGFR 突变率与男性比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.685, P = 0.006$)。而年龄、吸烟史、病理类型、影像学分型、肿瘤原发灶部位及远处转移在 EGFR 突变型和野生型比较中，差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)，见表 2。对性别因素进一步做 logistics 回归分析，发现女性与 EGFR 突变型具有显著相关性 ($OR = 3.294, 95\% CI: 1.393 \sim 7.79, P = 0.007$)。

2.1.2 EGFR 单个位点突变和多位点突变患者临床特征分析

通过对单个位点突变和多位点突变的临床特征比较分析可以发现，EGFR 单或多位点突变在年龄、性别、吸烟史、病理类型、影像学分型、肿瘤原发病灶部位比较中，差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)，见表 2。在远处转移方面，是否发生肝转移在单个位点和多位点突变患者中比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.162, P = 0.041$)，而在骨转移和脑转移中并非如此。采用 logistic 回归分析对该因素进行分析可发现多位点突变与发生肝转移无明显相关性 ($OR = 3.981, 95\% CI: 0.994 \sim 15.943, P = 0.051$)。

2.2 药物治疗预后及疗效分析 本研究中化疗 83 例，靶向治疗 67 例 (靶向治疗药物包括 EGFR-TKI 和单克隆抗体，其中使用 EGFR-TKI 的有吉非替尼 27 例、厄洛替尼 22 例、埃克替尼 11 例、阿法替尼 4 例、克唑替尼 4 例、阿帕替尼 2 例、奥希替尼 2 例，使用单克隆抗体为贝伐珠单抗 23 例)，

表 2 EGFR 突变状态及突变位点数量患者的临床特征比较分析 [例 (%)]

临床特征	突变型 (n = 63)	野生型 (n = 44)	χ^2 值	P 值	单个位点突变 (n = 49)	多位点突变 (n = 14)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.105	0.746			0.287	0.592
>60	42(66.7)	28(63.6)			34(69.4)	8(57.1)		
≤60	21(33.3)	16(36.4)			15(30.6)	6(42.9)		
性别			7.685	0.006			0.454	0.501
男	32(50.8)	34(77.3)			26(53.1)	6(42.9)		
女	31(49.2)	10(22.7)			23(46.9)	8(57.1)		
吸烟史			3.422	0.064			0.489	0.484
有	23(36.5)	24(54.5)			19(38.8)	4(28.6)		
无	40(63.5)	20(45.5)			30(61.2)	10(71.4)		
病理类型			1.708	0.191			1.895	0.323
腺癌	57(90.5)	36(81.8)			43(87.8)	14(100.0)		
非腺癌	6(9.5)	8(18.2)			6(12.2)	0(0.0)		
影像学分型			0.342	0.559			0.034	0.854
中央型	19(30.2)	11(25.0)			14(28.6)	5(35.7)		
周围型	44(69.8)	33(75.0)			35(71.4)	9(64.3)		
肿瘤原发灶部位			0.346	0.556			2.293	0.130
左肺	25(39.7)	15(34.1)			17(34.7)	8(57.1)		
右肺	38(60.3)	29(65.9)			32(65.3)	6(42.9)		
肿瘤原发灶分布								
肺上叶	29(46.0)	26(59.1)	1.769	0.184	22(44.9)	7(50.0)	0.114	0.736
肺下叶	22(34.9)	11(25.0)	1.195	0.274	17(34.7)	5(35.7)	0.000	1.000
肺门	11(17.5)	7(15.9)	0.045	0.833	10(20.4)	1(42.9)	0.568	0.451
远处转移								
骨	29(46.0)	14(31.8)	2.177	0.14	22(44.9)	7(50.0)	0.114	0.736
肝	11(17.5)	7(15.9)	0.045	0.833	6(12.2)	5(35.7)	4.162	0.041
脑	19(30.2)	11(25.0)	0.342	0.559	13(26.5)	6(42.9)	1.378	0.240

免疫治疗 1 例 (伊匹木单抗)。病程中仅使用药物治疗的患者 73 例, 其中仅使用化疗 26 例, 仅使用靶向治疗 11 例, 使用靶向+化疗 36 例。一线治疗仅使用药物治疗的患者 86 例, 其中仅使用化疗 47 例, 仅使用靶向治疗 18 例, 使用靶向+化疗 21 例。

2.2.1 EGFR 是否突变对预后的影响 通过生存分析发现 EGFR 突变型和野生型患者经药物治疗后 OS 比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.526, P = 0.060$), 但 PFS 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.927, P = 0.015$), 突变型较野生型 PFS 明显延长 ($HR = 0.511, 95\% CI : 0.288 \sim 0.905, P = 0.021$)。对于治疗过程中仅使用化疗的患者, EGFR 突变型和野生型的 OS 和 PFS 比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.002, 2.228, P$ 值均 > 0.05)。

2.2.2 EGFR 突变位点数量对预后的影响 63 例 EGFR 突变型患者中, 排除手术或放疗的患者, 仅使用药物治疗的患者共 46 例, 55 例一线治疗仅使用药物治疗 (18 例仅使用 EGFR-TKI, 23 例仅使用化疗, 14 例使用化疗+EGFR-TKI±贝伐珠单抗)。通过生存分析发现单个位点突变的患者较多位点突变 OS 显著延长 ($\chi^2 = 3.951, P = 0.047$),

但突变位点数量并非为影响 OS 的独立因素 ($HR = 7.158, 95\% CI : 0.742 \sim 69.021, P = 0.089$); 突变位点数量对 PFS 并无显著影响 ($\chi^2 = 0.491, P = 0.484$)。对于一线治疗仅使用化疗 ($\chi^2 = 0.039, P = 0.843$) 或仅使用 EGFR-TKI ($\chi^2 = 0.936, P = 0.333$) 治疗的患者, EGFR 突变位点数量对 PFS 均无显著影响。

2.2.3 EGFR 突变型患者 EGFR-TKI 的疗效评价 在仅使用药物治疗的 EGFR 突变型患者中排除使用单克隆抗体 (贝伐珠单抗) 的患者, 29 例使用 EGFR-TKI, 9 例仅使用化疗, 使用 EGFR-TKI 较仅使用化疗的患者 OS 明显延长 ($\chi^2 = 11.493, P = 0.001$)。在使用 EGFR-TKI 患者中一线或一线联合化疗较一线仅使用化疗 OS 显著延长 ($\chi^2 = 8.632, P = 0.003$)。EGFR-TKI 作为二线或二线以上用药患者的 OS 与仅使用化疗的患者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.896, P = 0.089$); EGFR-TKI 作为一线用药或一线联合化疗用药患者与二线或二线以上用药患者 OS 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.864, P = 0.091$)。

2.2.4 EGFR 野生型患者 EGFR-TKI 疗效评价 在 44 例 EGFR 野生型患者中, 排除经过手术或放

疗的患者, 27例仅使用了药物治疗, 一线治疗均采用化疗, 其中排除7例病程中使用单克隆抗体(贝伐珠单抗)及免疫治疗(伊匹木单抗)的患者, 3例均使用EGFR-TKI作为一线联合化疗或二线、二线上用药, 17例未使用EGFR-TKI, 两者OS比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.018, P=0.894$)。

3 讨论

目前肺癌仍是世界上最常见的癌症, 由于肺癌早期症状的隐匿性, 诊断时多已处于中晚期, 患者往往难以得到早期治疗。近年来, 靶向药物尤其EGFR-TKI药物的出现为晚期肺癌患者带来了希望。EGFR属于ErbB受体家族, 为受体酪氨酸激酶家族, 能够与配体结合以磷酸化的形式激活Ras/Raf/MAPK等下游信号通路, 促进细胞增殖及血管生成, 抑制细胞凋亡^[7]。EGFR以基因突变、基因扩增、表达上调的形式在肿瘤细胞中被过度激活, 从而可作为抗肿瘤的治疗靶点。EGFR突变多见于东亚、肺腺癌的患者中^[8-10]。本组资料中, 93例腺癌患者有57例(61.3%)检测到EGFR突变, 高于非腺癌患者的EGFR突变率, 但差异无统计学意义。此外, 大量资料显示EGFR突变更多见于女性、无吸烟史的患者中。Yang等^[9]对315例NSCLC患者进行临床分析, 其中女性、非吸烟、腺癌的患者较可能发生EGFR突变, EGFR突变状态还与癌胚抗原的表达水平正相关, 当癌胚抗原 $\geq 20 \mu\text{g/L}$, 尤其在 $20\sim 49 \mu\text{g/L}$ 时提示该患者EGFR突变的可能性大。Shi等^[10]对1482例亚洲国家晚期NSCLC患者的EGFR突变状态进行分析发现, EGFR突变状态与国家、性别、种族、吸烟状态、吸烟时长、疾病分期均有关, EGFR突变更多见于女性、无吸烟史或吸烟年限短、疾病分期越晚的腺癌患者中, 但文献也提示仍有超过50%的EGFR突变阳性患者存在于男性或吸烟人群中。本组资料显示, EGFR突变更多见于晚期NSCLC女性患者中, 非吸烟、腺癌患者的EGFR突变率更高, 但差异无统计学意义; EGFR突变状态也与患者年龄、原发灶的部位、肺癌影像学分型和远处转移无明显相关性。虽然EGFR突变患者有着鲜明的临床特征, 但仅基于临床特征进行EGFR基因检测是存在一定局限性的。

此外, 本研究还探究了EGFR多位点突变可能存在的临床特点和对预后的影响, 发现对于多位点突变的EGFR突变型患者较单个位点突变更易发生肝转移, 且OS显著缩短, 提示预后较差。但多位点突变导致该临床特点的背后原因还待进一步

探讨。

EGFR-TKI能够阻断酪氨酸激酶结构域与ATP相接处, 从而阻断下游通路的信号转导^[7]。目前常用的EGFR-TKI有吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等。一项meta分析显示相比使用一线化疗, 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼的使用对EGFR突变的肺癌患者缓解率明显提高, PFS明显延长(中位PFS 9.6~13.1月比4.6~6.9月, $HR=0.37, P<0.001$), 患者的症状得到更有效的控制^[11]。Maemondo等^[12]选取日本230例已发生转移EGFR突变阳性的NSCLC患者给予紫杉醇+卡铂化疗或吉非替尼单药治疗, 研究发现吉非替尼组相比标准化疗组PFS显著延长, 吉非替尼组中位PFS可达10.8个月($HR=0.3, 95\%CI: 0.22\sim 0.41, P<0.001$), 而标准化疗组中位PFS为5.4个月, 同时吉非替尼组的缓解率也明显高于化疗组(73.7%比30.7%, $P<0.001$)。本组资料显示突变型患者的PFS显著延长($HR=0.511, 95\%CI: 0.288\sim 0.905, P=0.021$), EGFR突变型患者使用EGFR-TKI较仅使用化疗的OS明显延长($P=0.001$), EGFR野生型患者中EGFR-TKI作为一线联合化疗或二线、二线上用药与未使用EGFR-TKI的OS比较, 差异无统计学意义, 且EGFR突变状态并不影响患者从化疗中的获益成数, 可见EGFR突变型患者使用EGFR-TKI可得到更多获益。本组资料还显示一线使用或一线联合化疗使用EGFR-TKI的EGFR突变型患者较仅使用化疗OS显著延长($P=0.003$), EGFR-TKI作为二线或二线上用药的患者较仅使用化疗OS延长, 但差异无统计学意义, 表明一线使用或早期使用EGFR-TKI可有效延长患者OS。同时, 有研究报道一线使用EGFR-TKI也可显著改善NSCLC患者的生存质量并延长PFS^[12-13]。总而言之, 对于EGFR突变的NSCLC患者, 建议一线使用或早期使用EGFR-TKI治疗。

液态活检作为一项有望代替组织活检的新兴病理检测技术逐渐走入人们的视野。在这个提倡“精准医疗”的时代, 液态活检凭借其方便快捷、无创性的特点为人们所青睐。液态活检技术已成为肺癌EGFR基因有效检测技术之一。一项涉及13项研究的meta分析显示2349例晚期NSCLC患者样本中血液EGFR基因检测具有较高的特异度(96%, $95\%CI: 0.90\sim 0.99$)及敏感度(61%, $95\%CI: 0.49\sim 0.72$)^[14]。2017年公布的IGNITE研究显示在2581例NSCLC患者中血液检

测具有较高特异度, 亚太地区患者中达到 97.2%, 血浆与组织的一致率为 77.7%^[15]。本研究选取的患者均使用液态活检技术进行 EGFR 基因检测, 29 例均进行组织和血浆 EGFR 基因检测的患者中, 血浆 EGFR 基因检测特异度为 84.2%, 敏感度为 100%, 与组织 EGFR 基因检测一致率可达 89.7%。可见液态活检技术在 EGFR 基因检测应用中有一定的可靠性。

综上所述, EGFR 突变更多见于晚期 NSCLC 中的女性患者, 与患者年龄、肿瘤原发灶的部位、影像学分型、远处转移无显著相关性。多位点 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者更易发生肝转移, 预后较单个位点突变差。EGFR-TKI 对 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者有显著疗效, 建议一线使用或早期使用 EGFR-TKI 治疗。液态活检可作为肺癌 EGFR 基因检测的有效手段之一。由于 EGFR 基因检测仍存在一定的假阴性, 了解 EGFR 突变患者的临床特征对于协助指导临床用药和个体化治疗有着重要作用。如何制定有效的 EGFR-TKI 治疗策略还需待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [3] Prabhu VV, Devaraj N. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: a potential target in treatment of non-small-cell lung carcinoma [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2017, 36(2): 151-158. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2017018341.
- [4] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289. DOI: 10.3322/caac.21349.
- [5] Qiu M, Wang J, Xu Y, et al. Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24(1): 206-212. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0895.
- [6] Kasahara N, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Plasma epidermal growth factor receptor mutation testing with a chip-based digital PCR system in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2017, 106: 138-144. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.001.
- [7] Lopes GL1, Vattimo EF2, Castro Junior Gd2. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer [J]. J Bras Pneumol, 2015, 41(4): 365-375. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004531.
- [8] Wu JY, Shih JY, Chen KY, et al. Gefitinib therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with or without testing for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations [J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(3): 159-167. DOI: 10.1097/MD.0b013e31821a16f4.
- [9] Yang ZM, Ding XP, Pen L, et al. Analysis of CEA expression and EGFR mutation status in non-small cell lung cancers [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3451-3455.
- [10] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000033.
- [11] Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 849-861. DOI: 10.1056/NEJMra1703413.
- [12] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [13] Lee CK, Wu YL, Ding PN, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1958-1965. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1736.
- [14] 常宁, 张信信, 曹晶, 等. 晚期 NSCLC 患者外周血 EGFR 基因检测的 meta 分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(8): 579-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.08.004.
- [15] Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study [J]. Lung Cancer, 2017, 113: 37-44. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021.

(收稿日期: 2018-11-01)