

非小细胞肺癌 EGFR 基因突变及 PD-L1 表达相关性分析

欧阳彬,张卫东,李秀英,李芸,谭建龙,王泽强,晏子潇

湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院),湖南 长沙 410005

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌不同组织亚型的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor EGFR)基因突变、程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)蛋白表达情况及两者之间相关性,以便精准指导非小细胞肺癌患者的个体化治疗。**方法** 收集湖南省人民医院非小细胞肺癌患者组织标本 117 例(其中肺腺癌患者 79 例,肺鳞状细胞癌患者 38 例),利用二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术对与肺癌相关的 733 个基因进行检测。分析两组不同组织亚型的非小细胞肺癌患者 EGFR 敏感基因突变情况,并对两组患者肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)与 PD-L1 蛋白表达情况进行比较。**结果** 肺腺癌样本中,非小细胞肺癌美国国立综合癌症网络指南推荐靶向用药相关基因的整体检出率为 59.5%。EGFR 敏感突变在肺腺癌和肺鳞癌中有检出,且常伴其他伴随突变检出。与肺腺癌患者相比,肺鳞癌患者的 TMB 值显著偏高(15.25 ± 8.04 vs. 7.15 ± 4.79),差异有统计学意义($t = 5.345, P < 0.0001$)。此外,肺鳞癌患者平均 PD-L1 蛋白表达水平为(22.7 ± 4.5)%,显著高于肺腺癌患者的(11.9 ± 2.5)%,差异有统计学意义($t = 2.230, P = 0.0277$)。通过对肺腺癌患者 EGFR 突变与 PD-L1 表达的分析显示,两者不具有相关性。**结论** 从本组样本来看,在非小细胞肺癌中,肺腺癌患者靶向药物敏感基因突变检出率高,肺鳞癌 PD-L1 蛋白表达水平均高,两者不具有相关性,同时肺鳞癌 TMB 高,所以需结合患者整体基因突变情况及免疫相关生物标志物来制定个体化治疗方案。

关键词: 非小细胞肺癌;二代测序;表皮生长因子受体;肿瘤突变负荷;程序性死亡配体 1

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3110(2021)12-1498-05 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2021.12.023

肺癌已成为全球范围内的一个重大公共卫生问题,在中国,肺癌已是死亡率与发病率最高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌的 80%以上,其中大多数组织学类型为腺癌(adenocarcinoma, ADC)(40%~50%)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)(30%)。不同的组织学分类指导肺癌治疗选择,例如:抗叶酸化疗药物“培

美曲塞”只对肺 ADC 有效,贝伐单抗则应规避用于肺 SCC^[1]。随着对肺癌基因背景的认识及分子靶向药物的开发,驱动基因阳性的肺癌患者临床获益明显,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)对 EGFR 敏感突变患者具有显著疗效,使肺癌个体化靶向治疗理念得以深化。即便如此,这些多模式的治疗方法仍然没能改变肺癌 5 年生存率过低的现状。近几年免疫治疗的兴起,尤其以抗程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制

基金项目:湖南卫生计生委科研项目(No:20180491)

作者简介:欧阳彬(1984-),男,湖南人,硕士,副主任医师,研究方向:肺癌、肺感染性疾病、睡眠呼吸暂停。

通信作者:张卫东, E-mail:13974926669@163.com。

- [8] 张敏. 梅毒检测在孕前优生健康检查中的应用及可行性分析[J]. 中国保健营养, 2017, 27(33): 419-420.
- [9] 方培群, 陈泽伟, 陈圳伟, 等. 普宁地区免费孕前优生健康检查梅毒筛查干预模式的研究[J]. 中外医疗, 2018, 37(31): 69-71.
- [10] 盛春苗. 大同市 2011—2018 年预防梅毒母婴传播信息工作分析[J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36(2): 271-273.
- [11] 于学霞, 林小专, 蒋春新, 等. 2018 年常州市孕产妇艾滋病、梅毒和乙肝检测情况分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(7): 979-982.
- [12] 覃清华, 谢小花, 姚慧, 等. 2014—2018 年广西壮族自治区妊娠合并梅毒感染孕产妇发生不良妊娠结局状况及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(12): 1284-1289.

- [13] 李辉霞, 郑剑飞, 黄广文, 等. 妊娠梅毒治疗与不良妊娠结局的关联性研究[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(1): 21-27.
- [14] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(2): 158-160.
- [15] 徐约丹, 沈旭娜, 张常乐, 等. 妊娠梅毒的孕期干预时机对妊娠结局的影响分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(5): 418-420, 424.
- [16] 杨红, 王春侠, 马进. 妊娠期抗梅毒治疗对妊娠梅毒患者妊娠结局及新生儿预后的影响[J]. 实用预防医学, 2019, 26(8): 996-998.

剂为代表的免疫检查点抑制剂为 NSCLC 靶向基因突变阴性的患者带来了新的生存希望。PD-L1 蛋白的表达及肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)是目前较为敏感的免疫检查点抑制剂的分子标记物^[2], NSCLC 的治疗策略已经从传统的以组织学类型为基础的化疗治疗模式转变为以敏感基因突变、免疫治疗及与化疗相结合的个体化、精准的多学科治疗模式。因此筛选 NSCLC 患者有无 EGFR 敏感突变及进一步指导靶向用药选择、明确免疫治疗潜在获益人群,探讨 EGFR 敏感基因突变与 TMB、PD-L1 蛋白表达等的相关性,是进行临床治疗决策的关键。本研究拟针对 117 例 NSCLC 不同组织亚型的 EGFR 基因突变、PD-L1 蛋白表达情况及两者之间有无相关性进行分析,以便精准指导 NSCLC 患者的个体化治疗。

1 材料与方法

1.1 样本来源 本研究共纳入 117 例 NSCLC 患者,均于 2016 年 1 月—2019 年 12 月期间入住湖南省人民医院呼吸与危重症科。所有治疗及标本获取均取得患者或其家属知情同意并签署知情同意书,取得医院伦理委员会批准。

1.2 二代测序基因检测 通过二代测序技术对 117 例患者的组织标本进行 733 基因的测序,对收集的组织样本提取 DNA,并分别进行建库。对杂交完成的混合样本使用 Qubit 2.0 进行初步定量,稀释文库至 1 ng/ul,随后使用 Agilent 2100 对文库的 insert size 进行检测,insert size 符合预期后,使用 Q-PCR 方法对文库的有效浓度进行准确定量,质控合格后采用 Illumina NS 500 高通量测序平台对混合文库进行双末端测序。剔除测序数据中的低质量序列和接头序列,通过比对和矫正,经自动化分析流程进行突变检出,检测变异类型包括点突变(SNV),小片段插入缺失(Indel),拷贝数变异(CNV)及大片段结构变异(SV)等。对恶性肿瘤相关突变位点进行分布统计。TMB 指患者本产品靶向测序编码区每百万碱基(Mb)的体细胞突变数目,包括点突变和插入缺失,去除热点突变,包含同义突变。所有种系变异通过配对的相邻正常样本或血液对照进行过滤,捕获的文库装载到 NovaSeq 6000 平台(Illumina)进行 100 bp 的对端测序,使用自动假阳性过滤管道对所有变异进行过滤,以确保等位基因频率(AF)≥5%时的敏感性和特异性。

1.3 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测 IHC 染色采用两步法,PD-L1 兔单抗、酶标羊抗小鼠/兔 IgG 二抗均购自 Santa cruz;二氨基联苯胺

(DAB)显色试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。光镜下观察结果,每片观察 5 个高倍视野(×200 倍),计数 100 个细胞。计数肿瘤细胞中呈部分或者完整的胞膜着色的阳性百分比:<1%为阴性,≥1%为阳性。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,计数资料采用例数(%)表示;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 共收集肺癌患者 117 例,其中肺 ADC79 例(67.5%),肺 SCC38 例(32.5%),肺 ADC 男性 40 例(50.6%)、女性 39 例(49.4%),肺 SCC 男性 34 例(89.5%)、女性 4 例(10.5%),肺 ADC 男女比例接近,肺 SCC 男性患者明显多于女性。肺 ADC>45 岁 70 例(88.6%),≤45 岁 9 例(11.4%),肺 SCC>45 岁 35 例(92.1%),≤45 岁 3 例(7.9%),两组年龄都以>45 岁为主。在 TNM 分期中,肺 ADC II 期 5 例(6.3%)、III 期 26 例(32.9%)、IV 期 48 例(60.8%),肺 SCC II 期 3 例(7.9%)、III 期 16 例(42.1%)、IV 期 19 例(50.0%),构成基本一致,见表 1。

表 1 研究对象基本情况比较(*n*, %)

特征	肺 ADC	肺 SCC
性别		
男	40(50.6)	34(89.5)
女	39(49.4)	4(10.5)
年龄(岁)		
>45	70(88.6)	35(92.1)
≤45	9(11.4)	3(7.9)
TNM 分期		
II	5(6.3)	3(7.9)
III	26(32.9)	16(42.1)
IV	48(60.8)	19(50.0)
合计	79	38

2.2 基因突变检测结果

2.2.1 EGFR 突变伴其他基因突变检出情况 79 例肺 ADC 患者中,72 例检出基因突变,7 例患者未检出基因变异。EGFR 基因突变在 42 例患者中检出,其中 19 号外显子缺失 18 例(其中 2 例同时伴 T790M 突变),L858R 突变 18 例,20 号外显子插入 2 例,罕见复合突变 2 例(1 例为 G719A+E746G;1 例为 L861Q+T790M),其他突变 1 例(R669*)以及仅 EGFR 扩增

患者 1 例。肺 ADC 样本中,与非小细胞肺癌美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network NCCN)指南推荐靶向药物相关基因的检出情况为:EGFR 敏感突变患者 38 例(48.1%),ALK 重排患者 5 例(6.3%),RET 重排患者 3 例(3.8%),MET 14 号外显子跳读 1 例(1.3%),未检测到 BRAF V600E、ROS1 重排以及 NTRK 融合变异的患者。总体来看,肺 ADC 患者中有 59.5%的人群(47/79)可从分子靶向药物治疗获益。38 例肺 SCC 患者均检出基因突变,其中突变频率最高的为 TP53 基因,在 31 (81.6%)例患者中检出。38 例肺 SCC 患者中,4 例患者检出 EGFR 基因变异,其中 2 例为扩增,1 例为 L858R 突变,以及 1 例 G312A 突变。此外,多基因检测结果显示,大部分 EGFR 突变患者同时伴有其他基因突变检出,其中最常见的是 TP53 基因突变,此外还有 MET、CARD11、CTNNB1、CYP2C19、RBM10、CDKN2A、PTEN、CDK4 等常见伴随突变(图 1)。

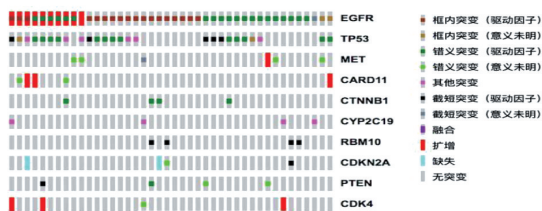


图 1 肺 ADC 患者中 EGFR 伴随突变(TOP 10)

2.2.2 肺癌患者 TMB 情况 79 例肺 ADC 患者中,49 例患者通过 733 基因检测套餐计算出 TMB 值(7.15 ± 4.79),TMB 值的范围为 0.55~24.07。38 例肺 SCC 患者中,通过计算得到其中 25 例患者的 TMB 值(15.25 ± 8.04),TMB 值的范围为 10.12~39.11。与肺 ADC 患者相比,肺 SCC 患者的整体 TMB 值显著偏高($t=5.345, P<0.0001$),见图 2A。通过对两组患者的年龄分布进行统计,结果显示肺 SCC 患者的年龄为(67.7 ± 9.4)岁,显著高于肺 ADC 患者的年龄[(60.9 ± 11.7 岁)]($t=2.353, P=0.0214$),见图 2B。

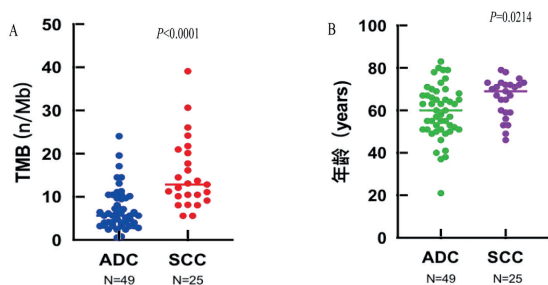


图 2 49 名肺 ADC 患者与 25 名肺 SCC 患者 TMB 值(A)及年龄(B)分布情况

2.3 肺癌患者 PD-L1 蛋白表达情况 117 例 NSCLC 患者整体 PD-L1 蛋白表达阳性率($TPS \geq 1\%$)为 49.6%。79 例肺 ADC 患者中,PD-L1 蛋白表达阳性患者 32 例,占整体人群的 40.5%。其中 $1\% \leq TPS < 5\%$ 患者 8 例(10.1%), $5\% \leq TPS < 50\%$ 患者 11 例(13.9%), $TPS \geq 50\%$ 患者 13 例(16.5%)。38 例肺 SCC 患者中,PD-L1 蛋白表达阳性的患者 26 例,占整体人群 68.4%。其中 $1\% \leq TPS < 5\%$ 患者 5 例(13.2%), $5\% \leq TPS < 50\%$ 患者 10 例(26.3%), $TPS \geq 50\%$ 患者 11 例(28.9%)(图 3A)。38 例肺 SCC 患者的平均 PD-L1 蛋白表达 TPS 为(22.7 ± 4.5)%,显著高于肺 ADC 患者的(11.9 ± 2.5)% ($t=2.230, P=0.0277$,图 3B)。

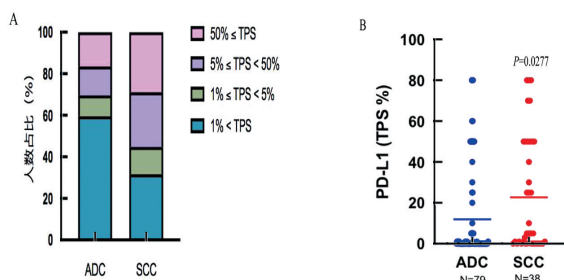
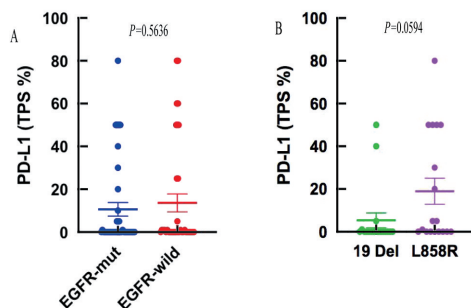


图 3 肺 ADC 与肺 SCC 患者 PD-L1 蛋白表达人群分布(A)及差异分析(B)

2.4 肺 ADC 患者 EGFR 突变与 PD-L1 蛋白表达相关性 79 例肺 ADC 患者中,EGFR 突变型患者(42 例)与 EGFR 野生型患者(37 例)PD-L1 蛋白表达[($10.6 \pm 20.3\%$) vs. ($13.6 \pm 24.8\%$)]无明显差别($t=0.5800, P=0.563$),见图 4A。针对 EGFR 常见突变类型,19 号外显子缺失及 L858R 点突变患者的 PD-L1 蛋白表达情况也进行了比较,结果显示 PD-L1 蛋白表达在 L858R 点突变患者中相对较高($18.9 \pm 25.1\%$ vs. $5.3 \pm 14.2\%$),但两者差异无统计学意义($t=3.124, P=0.059$)(图 4B)。



注:A:肺 ADC 患者中 EGFR 突变型($n=42$)与野生型($n=37$) PD-L1 蛋白表达比较;B:EGFR 19 Del($n=18$)与 L858R 突变($n=18$)患者 PD-L1 蛋白表达比较。

图 4 肺 ADC 患者 EGFR 突变与 PD-L1 蛋白表达相关性

3 讨论

肺癌的发生和发展是一个多基因参与、多步骤复杂的生物学过程。对亚洲患者而言,EGFR 突变是最常见的驱动基因突变。Dearden 等^[3]报道亚洲 NSCLC 患者 EGFR 突变率为 47.9%。本研究 117 例 NSCLC 中 EGFR 突变率为 39.3% (46/117),较研究报道略低,可能是由于本研究入组人群的筛选及样本量较小导致的差异。EGFR 基因突变是 EGFR-TKIs 治疗选择与疗效预测的基础,与传统的化疗相比,口服 TKI 毒性更低,能显著改善患者的生活质量^[4]。Thatcher 等^[5]报道了 EGFR 基因突变率在女性、无吸烟史、肺 ADC 或东亚人群中更高,此类患者更容易从 EGFR-TKIs 治疗中获益。Shi 等^[6]的研究表明,EGFR 基因突变的独立影响因素为吸烟史、病理类型。在本研究纳入的 79 例肺 ADC 患者和 38 例肺 SCC 患者中,EGFR 突变率分别为 53.2%、10.5%,提示更多肺 ADC 患者从 EGFR-TKI 治疗中获益。但 EGFR 基因变异的不同位点及形式,可能会引起 EGFR-TKI 的疗效差异。EGFR19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 点突变是最常见的变异方式^[7]。通过对 532 例经第一代 EGFR-TKI 治疗的肺 ADC 患者进行回顾性分析显示,携带 EGFR19 号外显子缺失患者的 ORR 显著高于 L858R 突变组;当将 EGFR-TKI 用作一线治疗时,与具有 L858R 突变的患者相比,19 号外显子缺失的患者表现出更长的 PFS^[8]。

本研究还检测出 2 名携带 EGFR 罕见复合突变的患者,相关研究显示^[9-10],多数 EGFR 复合突变型 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 响应。此外,多基因检测发现,其他基因的伴随突变也会影响 EGFR-TKIs 的疗效。有研究证实^[11-14],EGFR 突变的 NSCLC 患者中,伴随 TP53 突变(8 号外显子),CDKN2A 纯合缺失,下游信号通路基因 PIK3CA, AKT, PTEN, STK11 突变以及 BCL2L1 基因 2 号内含子杂合性缺失等,都会对 EGFR-TKI 的疗效造成负面影响。本研究通过二代测序结果显示,大部分 EGFR 突变的患者均检出上述伴随突变。综上所述,针对 EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者,仍需结合患者整体基因突变情况,来指导临床决策及个体化用药方案。

针对驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者,以 PD-1/PD-L1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂是最有希望的治疗方法之一。肿瘤患者的 PD-L1 蛋白表达情况是筛选免疫检查点抑制剂潜在获益人群的分子标记物。本研究 79 例肺 ADC 样本中,当临界值为 5% 时 PD-L1 蛋白表达阳性率为 30.4% (24 例),当临界值

为 1% 时阳性率为 40.5% (32 例);而在本研究的 38 名肺 SCC 患者中,当临界值为 5% 时阳性率为 55.3% (21 例),当临界值为 1% 时这一比例上升至 68.4% (26 例)。肺 SCC 患者的 PD-L1 蛋白表达水平显著高于肺 ADC 患者 ($P=0.0277$)。PD-L1 蛋白在 NSCLC 中的表达与患者临床病理特征具有相关性。Takada 等^[15]利用 IHC 检测了 497 例肺 ADC 样本中 PD-L1 蛋白的表达,当临界值为 5% 时阳性率为 20.4% (85 例),当临界值为 1% 时阳性率为 43.5% (144 例),PD-L1 蛋白倾向于在男性、吸烟者、高级别临床分期、淋巴结转移中高表达。

本研究针对肺 ADC 患者的 EGFR 基因突变状态与 PD-L1 蛋白表达相关性也进行了分析,结果表明 PD-L1 蛋白表达在 EGFR 突变型和野生型患者中并无明显差异;随后,针对 EGFR 不同突变类型进行了比较,发现 PD-L1 蛋白倾向于在 L858R 点突变患者中高表达,但两者无显著性差异。也有报道针对 PD-L1 蛋白表达与 EGFR 基因突变状态的关系进行了研究。Takada 等^[15]的研究结果显示 PD-L1 蛋白倾向于在 EGFR 野生型中高表达;而 Azuma 等^[16]发现 PD-L1 的表达在 EGFR 突变型中要显著高于 EGFR 野生型。研究结果不一致,可能是由于种族、样本组织学类型、临床分期、样本量大小的差异等。此外,目前 PD-L1 蛋白抗体的生产厂家、检测平台及条件、判读标准等不同也会造成研究结果的差异性。

随着二代测序技术的临床应用及推广,TMB 逐步被人们所熟知。TMB 定义为肿瘤基因组每个编码区域的突变总数,包括单碱基突变和小片段插入/缺失。体细胞突变的数量基于全外显子组测序得出。不过,最近基于二代测序经特殊设计的基因检测面板结合特定的信息分析流程也可计算出相对可靠的 TMB 值^[17-18],但针对 TMB 的临界值设定尚无统一的标准。作为独立的用于筛选免疫治疗潜在获益人群的分子标记物,TMB 与 PD-L1 蛋白表达状态无关。目前关于 TMB 在 NSCLC 中的分布及其相关因素尚缺乏大规模的研究。本研究中,对 49 例肺 ADC 患者和 25 例肺 SCC 患者的 TMB 值分析表明,肺 SCC 患者相对于肺 ADC 患者 TMB 更高,表明更多的肺 SCC 患者可从免疫治疗获益。进一步分析表明,这种分布状态与患者年龄呈显著正相关。此外,由于纳入本研究的肺 SCC 患者和肺 ADC 患者的分期占比不同,可能也是影响两组患者 TMB 值差异的因素之一。由于本研究针对 TMB 的计算纳入的人群较少,肺 ADC 和肺 SCC 患者中 TMB 值的分布趋势还有待更大规模的人群研究。

此外,有研究表明^[19-20],将分子标记物 PD-L1 表达与 TMB 结合使用,可提高免疫治疗疗效预测能力。

NSCLC 患者中,携带靶向药物敏感突变的患者主要集中在肺 ADC 中。EGFR 作为最常见的靶向药物敏感突变基因,在肺 ADC 和肺 SCC 患者中均有检出;多基因检测显示 EGFR 常见伴随突变发生,可能是造成 EGFR-TKI 临床获益不一致的重要原因,提示临床需根据患者整体基因突变情况来制定个体化治疗方案。此外,PD-L1 蛋白表达和 TMB 均可帮助筛选 NSCLC 免疫治疗获益人群,本研究中 PD-L1 蛋白表达和 TMB 在肺 SCC 患者中均较肺 ADC 患者更高,提示更多肺 SCC 患者可从免疫治疗获益,相关影响因素有待进一步研究。在未来的研究及临床实践中,利用多个生物标志物的组合,并结合相关影响因素来指导临床决策及个体化用药方案将成为主要趋势,使患者临床获益最大化。

参考文献

- [1] Hanna N. Current standards and clinical trials in systemic therapy for stage III lung cancer: what is new? [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015;e442-e447.
- [2] Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(9):1217-1222.
- [3] Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non-small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2371-2376.
- [4] Shea M, Costa DB, Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches [J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(2):113-129.
- [5] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (iressa survival evaluation in lung cancer) [J]. Lancet, 2005, 366(9496):1527-1537.
- [6] 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.
- [7] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2005, 352(8):786-792.
- [8] Yu JY, Yu SF, Wang SH, et al. Clinical outcomes of EGFR-TKI treatment and genetic heterogeneity in lung adenocarcinoma patients with EGFR mutations on exons 19 and 21 [J]. Chin J Cancer, 2016, 35:30.
- [9] 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.
- [10] 黄珊, 刘迪. 非小细胞肺癌中表皮生长因子受体(EGFR)复合突变与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗敏感性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10):1144-1146, 1150.
- [11] Jiang J, Gu Y, Liu J, et al. Coexistence of p16/CDKN2A homozygous deletions and activating EGFR mutations in lung adenocarcinoma patients signifies a poor response to EGFR-TKIs [J]. Lung Cancer, 2016, 102(12):101-107.
- [12] 王凤, 邓洪滨, 邓立力. EGFR 共突变对 NSCLC 治疗的影响及对预后预测作用的进展 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(6):445-449.
- [13] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer [J]. Nat Med, 2012, 18(4):521-528.
- [14] Zhao M, Zhang Y, Cai W, et al. The Bim deletion polymorphism clinical profile and its relation with tyrosine kinase inhibitor resistance in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. Cancer, 2014, 120(15):2299-2307.
- [15] Takada K, Okamoto T, Shoji F, et al. Clinical significance of PD-L1 protein expression in surgically resected primary lung adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(11):1879-1890.
- [16] Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2014, 25(10):1935-1940.
- [17] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2020-2031.
- [18] Takeda M, Takahama T, Sakai K, et al. Clinical application of the foundation one CDx assay to therapeutic decision-making for patients with advanced solid tumors [J]. Oncologist, 2021, 26(4):e588-e596.
- [19] Gandara DR, Paul SM, Kowanzet M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab [J]. Nat Med, 2018, 24(9):1441-1448.
- [20] Alborelli I, Leonards K, Rothschild SI, et al. Tumor mutational burden assessed by targeted NGS predicts clinical benefit from immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. J Pathol, 2020, 250(1):19-29.

收稿日期:2021-01-06