

# 170 例晚期肺腺癌患者 EGFR 突变检测状况相关分析

胡韡 张宇

南京市胸科医院呼吸科 210029

通信作者:张宇,Email: zhangyu2113\_nj@163.com

**【摘要】目的** 探讨晚期肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突变检测中不同检测方法及检测样本的实际使用状况并进行分析。**方法** 收集南京市胸科医院呼吸科 170 例接受 EGFR 驱动基因检测的晚期肺腺癌患者病例资料,对初次检测结果及连续检测实施状况作出分析。**结果** 170 例患者初次检测 EGFR 突变率为 49.4% (84/170),女性患者 EGFR 敏感突变检出率高于男性[61.4% (43/70): 41.0% (41/100);  $\chi^2 = 6.875, P = 0.009$ ];  $\geq 65$  岁患者 EGFR 敏感突变检出率低于 <65 岁患者[41.6% (47/113): 64.9% (37/57);  $\chi^2 = 8.242, P = 0.004$ ];吸烟者 EGFR 敏感突变检出率低于非吸烟者[34.3% (24/70): 60.0% (60/100);  $\chi^2 = 10.892, P = 0.001$ ]。疾病进展后 60 例患者接受再次检测, T790M 检出率为 48.3% (29/60)。170 例患者初检时 EGFR 敏感突变检出率:肿瘤组织(活检+胸腔积液细胞蜡块)为 50.8% (64/126), ctDNA(胸腔积液+外周血)为 45.5% (20/44), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.372, P = 0.542$ ); PCR 法敏感突变检出率为 51.0% (77/151), 二代测序(NGS)法为 36.8% (7/19), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.352, P = 0.245$ )。60 例患者耐药后 T790M 检出率:PCR 法为 51.9% (14/27), NGS 为 45.5% (15/33), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.243, P = 0.622$ )。初检时使用肿瘤组织进行检测占 74.1% (126/170), ctDNA 占 25.9% (44/170); 第 2 次检测时使用肿瘤组织接受检测占 11.7% (7/60), ctDNA 占 88.3% (53/60); 第 3 次检测时使用肿瘤组织标本检测占 23.1% (3/13), ctDNA 占 76.9% (10/13)。3 次检测使用检测方法占比:初检 PCR 占 88.8% (151/170), NGS 占 11.2% (19/170); 疾病进展后再次检测 PCR 占 45.0% (27/60), NGS 占 55.0% (33/60), 第 3 次检测 NGS 占 100% (13/13)。**结论** 对于晚期肺腺癌患者而言,充分利用不同肿瘤标本及 ctDNA 检测有助于提高 EGFR 突变检测受检率,合理使用 PCR 技术及 NGS 方法可给患者带来最大获益。

**【关键词】** 肺肿瘤; 腺癌; 受体, 表皮生长因子; 突变; 实验室技术和方法

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.003

## Analysis of gene detection status of EGFR mutation in 170 patients with advanced lung adenocarcinoma

Hu Wei, Zhang Yu

Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Yu, Email: zhangyu2113\_nj@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore and analyze the actual use of different detection methods and samples in detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** The clinical data of 170 patients with advanced lung adenocarcinoma receiving EGFR gene detection in Department of Respiratory Medicine of Nanjing Chest Hospital were collected and an analysis of initial result and continuous detection conditions was made. **Results** The EGFR sensitive mutation rate of the first detection in 170 patients was 49.4% (84/170). The detection rate of EGFR sensitive mutation in female patients was higher than that in male patients [61.4% (43/70) vs. 41.0% (41/100);  $\chi^2 = 6.875, P = 0.009$ ]. The detection rate of EGFR sensitive mutation in patients aged 65 or older was lower than that in patients younger than 65 years old [41.6% (47/113) vs. 64.9% (37/57);  $\chi^2 = 8.242, P = 0.004$ ]. The detection rate of EGFR sensitive mutation in smokers was lower than that in non-smokers [34.3% (24/70) vs. 60.0% (60/100);  $\chi^2 = 10.892, P = 0.001$ ]. A total of 60 patients were retested after disease progression, and the detection rate of T790M was 48.3% (29/60). The detection rate of EGFR sensitive mutation in the initial examination in 170 patients: tumor tissue (biopsy and pleural effusion cell wax block) for 50.8%

(64/126), ctDNA (pleural effusion and peripheral blood) for 45.5% (20/44), with no significant difference ( $\chi^2=0.372, P=0.542$ ); PCR method for 51.0% (77/151), next-generation sequencing (NGS) method for 36.8% (7/19), with no significant difference ( $\chi^2=1.352, P=0.245$ ). The detection rate of T790M in 60 patients receiving drug resistance: PCR method for 51.9% (14/27), NGS method for 45.5% (15/33), with no significant difference ( $\chi^2=0.243, P=0.622$ ). The use of tumor tissue was 74.1% (126/170) in the initial examination, and ctDNA accounted for 25.9% (44/170). The use of tumor tissue was 11.7% (7/60) in the second examination, and ctDNA accounted for 88.3% (53/60). The use of tumor tissue was 23.1% (3/13) in the third examination, and ctDNA accounted for 76.9% (10/13). The proportions of detection methods used for the 3 tests were as follows, the first test: PCR accounted for 88.8% (151/170), and NGS accounted for 11.2% (19/170); the second test: PCR accounted for 45.0% (27/60), and NGS accounted for 55.0% (33/60); the third test: NGS accounted for 100% (13/13). **Conclusion** For patients with advanced lung adenocarcinoma, making full use of different tumor specimens and ctDNA helps improving the detection rate of EGFR mutation, and reasonable use of PCR technology and NGS method can bring maximum benefits to patients.

**[Key words]** Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Receptor, epidermal growth factor; Mutation; Laboratory techniques and procedures

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.003

肺癌发病率及死亡率均居全球首位<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌发病总数的 80%~85%,肺腺癌的发生率已超过肺鳞状细胞癌。近 10 年,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已成为 EGFR 基因敏感突变 NSCLC 患者的一线标准治疗。EGFR 基因敏感突变阳性率在亚裔肺腺癌患者中可达 50%左右<sup>[2]</sup>,EGFR 基因敏感突变是否存在是决定患者能否应用 EGFR-TKI 的先决条件,国际和国内指南均推荐所有肺腺癌患者均应常规接受 EGFR 基因突变状态检测,并认可采用多种方法进行检测。本研究通过收集晚期肺腺癌患者 EGFR 基因检测相关数据资料,对检测结果及初次检测和耐药后检测所使用的检测标本及检测方法进行分析,旨在为了解临床实际工作中晚期肺腺癌患者 EGFR 基因检测状况提供信息。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 12 月南京市胸科医院呼吸科经过病理检查结合临床确诊晚期肺腺癌且沟通后同意接受 EGFR 突变检测的患者 170 例,其中男性 100 例,女性 70 例,年龄范围 28~90 岁,平均 64.2 岁。84 例敏感突变患者接受一代 EGFR-TKI 治疗,并进行后续随访,其中影像学进展后愿意接受再次检测的肺腺癌患者 60 例,发现 T790M 突变并接受三代 EGFR-TKI 治疗,疾病进展后愿意接受再次基因检测者 13 例。

### 1.2 检测标本

肿瘤组织来源包括气管镜标本、肺活检标本、淋

巴结活检标本、胸腔积液细胞蜡块,循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测样本包括恶性胸腔积液、外周血。

### 1.3 检测方法

对肿瘤组织和 ctDNA 的检测方法包括扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)-PCR、改良 Blocker-PCR(上海允英医疗科技有限公司)和二代测序(next-generation sequencing, NGS)。

### 1.4 疗效评价标准

使用实体瘤疗效评价标准 1.0(RECIST1.0)评估疗效,疗效分为完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展,总缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计数资料采用例数和率描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 EGFR 敏感突变检测状况

初次检测的 170 例患者中,84 例检测到敏感 EGFR 驱动基因突变,占 49.4%,详见表 1。EGFR 敏感突变检出率与性别、年龄和吸烟情况均相关(均 $P<0.05$ ),详见表 2。

### 2.2 连续检测状况

84 例患者接受一代 EGFR-TKI 治疗,总缓解率为 75.0%(63/84)。观察期内 75 例患者发生疾病进展,其中 60 例接受再次检测,总体 T790M 检出率为 48.3%(29/60),详见表 3。13 例患者接受三代 TKI 治疗进展后接受第 3 次基因检测分析。

**表 1** 170 例晚期肺腺癌患者初检 EGFR 敏感突变结果

检测方法	组织		ctDNA		合计
	活检(n=77)	胸腔积液细胞蜡块(n=49)	胸腔积液(n=20)	外周血(n=24)	
PCR(阳性例数/总例数)	34/73	27/47	11/19	5/12	51.0%(77/151)
NGS(阳性例数/总例数)	2/4	1/2	0/1	4/12	36.8%(7/19)
合计	36/77	28/49	11/20	9/24	49.4%(84/170)

注:EGFR 为表皮生长因子受体;ctDNA 为循环肿瘤 DNA;NGS 为二代测序

**表 2** 170 例晚期肺腺癌患者 EGFR 初检结果与其他临床特征的关系

临床特征	例数	EGFR 敏感突变				$\chi^2$ 值	P 值
		19 外显子缺失(例)	L858R 突变(例)	其他突变(例)	合计[例(%)]		
性别							
男	100	20	19	2	41(41.0)	6.875	0.009
女	70	22	19	2	43(61.4)		
年龄(岁)							
≥65	113	23	22	2	47(41.6)	8.242	0.004
<65	57	19	16	2	37(64.9)		
吸烟情况							
吸烟	70	15	7	2	24(34.3)	10.892	0.001
不吸烟	100	27	31	2	60(60.0)		

注:EGFR 为表皮生长因子受体;其他突变包括双突变及一些罕见突变如 G719X、L861Q、S768I<sup>[2]</sup>

**表 3** 60 例晚期肺腺癌患者一代 EGFR-TKI 耐药后再次检测 T790M 阳性状况

检测方法	组织		ctDNA		合计
	活检(n=4)	胸腔积液细胞蜡块(n=3)	胸腔积液(n=5)	外周血(n=48)	
PCR(阳性例数/总例数)	1/2	2/2	2/4	9/19	51.9%(14/27)
NGS(阳性例数/总例数)	1/2	0/1	1/1	13/29	45.5%(15/33)
合计	2/4	2/3	3/5	22/48	48.3%(29/60)

注:EGFR-TKI 为表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂;ctDNA 为循环肿瘤 DNA;NGS 为二代测序

### 2.3 不同方法和不同检测标本 EGFR 检测状况

170 例初检患者中,使用 PCR 和 NGS 方法对 EGFR 敏感突变的检出率分别为 51.0% (77/151) 和 36.8% (7/19), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.352, P = 0.245$ ); 使用组织标本和 ctDNA 对 EGFR 敏感突变的检出率分别为 50.8% (64/126) 和 45.5% (20/44), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.372, P = 0.542$ )。60 例再次检测患者中,使用 PCR 和 NGS 方法对 T790M 的检出率分别为 51.9% (14/27) 和 45.5% (15/33), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.243, P = 0.622$ ); 使用组织标本和 ctDNA 对 T790M 的检出率分别为 57.1% (4/7) 和 47.2% (25/53), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.009, P = 0.925$ )。本研究亚组分析显示,使用胸腔积液及胸腔积液细胞蜡块作为检测样本和使用其他样本检测, EGFR 敏感突变检出率分别为 56.5% (39/69) 和

44.6% (45/101), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.349, P = 0.125$ ); ctDNA 作为检测样本,使用 PCR 法和 NGS 法对 EGFR 敏感突变的检出率分别为 51.6% (16/31) 和 30.8% (4/13), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.605, P = 0.205$ ), 对 T790M 的检出率分别为 47.8% (11/23) 和 46.7% (14/30), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.007, P = 0.933$ )。

### 2.4 3 次检测使用标本状况

本研究中 3 次检测使用标本状况见表 4。确诊时 74.1% (126/170) 的患者使用肿瘤组织标本(小活检+胸腔积液细胞蜡块)行 EGFR 驱动基因检测, 25.9% (44/170) 的患者使用 ctDNA(胸腔积液+外周血)接受检测。一代 EGFR-TKI 耐药后,80.0% (60/75) 的患者接受再次检测寻找耐药机制,使用组织学标本接受检测占 11.7% (7/60), ctDNA 占 88.3% (53/60)。

表 4 170 例晚期肺腺癌患者初次及接受连续检测使用标本和方法选择(例)

检测次数	检测标本				检测方法			合计
	小活检	胸腔积液细胞蜡块	胸腔积液 ctDNA	外周血 ctDNA	ARMS-PCR	Blocker-PCR	NGS	
第 1 次	77	49	20	24	138	13	19	170
第 2 次	4	3	5	48	7	20	33	60
第 3 次	3	0	0	10	0	0	13	13

注:ctDNA 为循环肿瘤 DNA;ARMS 为扩增阻滞突变系统;NGS 为二代测序

三代 EGFR-TKI 耐药后使用组织学标本检测占 23.1% (3/13), ctDNA 检测占 76.9% (10/13)。3 次检测使用检测方法区别:初检 PCR 占 88.8% (151/170), 其中 ARMS 法占 81.2% (138/170), 改良 Blocker-PCR 法占 7.6% (13/170); NGS 占 11.2% (19/170)。耐药后检测 PCR 占 45.0% (27/60), 其中 ARMS 法占 11.7%, 改良 Blocker-PCR 法占 33.3%; NGS 占 55.0% (33/60)。第 3 次检测 NGS 占 100% (13/13)。

### 3 讨论

EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,该激酶域的激活对肿瘤细胞的增殖、生长信号传递具有重要意义。对于合适的人群,EGFR-TKI 可以产生快速持久的肿瘤应答,改善患者生命质量、延长生存期,治疗依从性大大提高。EGFR 基因突变状况是决定 EGFR-TKI 疗效最重要的预测因子。然而,在实际工作中,晚期肺癌确诊初期面临的状况是活检标本多为小标本,在完成病理(形态学+免疫组织化学)检查后经常所剩无几。文献报道 27%~31% 的 NSCLC 患者在诊断时可能不能提供合适的活检样本用于 EGFR 突变分析<sup>[3]</sup>。在疾病进展时,只有 50% 的患者身体条件具备或有合适的活检部位<sup>[4]</sup>。Yatabe 等<sup>[5]</sup>报道 2011 年中国 NSCLC EGFR 基因突变受检率仅为 18.3%,腺癌检测率为 30.3%,明显低于日本、韩国等亚洲发达国家;而所检 NSCLC 患者中 EGFR 突变阳性率为 38.1%,腺癌患者 EGFR 检测阳性率为 47.5%,NSCLC 其他亚型阳性率为 14.9%。因此,提高 EGFR 等肿瘤驱动基因突变的受检率是提升我国肺癌精准治疗的关键环节之一。近几年,ctDNA 分析作为一种可选的 EGFR 突变检测方法已被提出并用于临床实践<sup>[6-7]</sup>,我国晚期 NSCLC 患者总体 EGFR 突变检测率较前提高,EGFR-TKI 使用率也明显提高,相对应的一代 EGFR-TKI 治疗耐药后再检测率也随之上升。本研究选取 EGFR-TKI 最主要的受益人群晚期肺腺癌患者作为研究对象,期望了解目前临床实际 EGFR 突变检测状况。

目前检测 EGFR 基因突变最成熟且常用的方法

是 ARMS 法,检测方法可及性的提高使多种新型高敏感性的 PCR 方法也用于临床。文献报道,Blocker-PCR 在血液中具有较高的敏感性,可以达到 0.1%,Blocker-PCR 结合改良后的抽提方法(上海允英医疗科技有限公司)可以将敏感突变的检测敏感性提高到 95%<sup>[8]</sup>。NGS 因对基因检测广度及深度上的拓展,在 EGFR 突变检测尤其是在 EGFR-TKI 耐药后寻找耐药机制上有着明显优势。在临床实践中,不同检测方法的实际运用状况如何呢?

肿瘤组织永远是优先选择用于基因状态分析的生物样本,文献报道胸腔积液细胞块亦是肺癌患者检测 EGFR 基因突变状态的有效途径<sup>[9-10]</sup>。研究表明,ctDNA 检测 EGFR 基因突变阳性的肺癌患者使用吉非替尼治疗无进展生存期(PFS)较标准化疗患者显著延长<sup>[11-12]</sup>,ctDNA 检测阳性患者用药应答率和无进展生存期均不亚于使用肿瘤组织检测者。ctDNA 含量与肿瘤分期相关<sup>[13]</sup>,ctDNA EGFR 突变检测具有较高的特异性,但敏感性有待提高<sup>[11-12]</sup>。T790M 突变为一线 EGFR-TKI 治疗后获得性耐药患者最主要的耐药机制,文献报道再次活检检测到第 2 位点 EGFR-T790M 突变发生率约为 63%<sup>[14]</sup>,对接受一线 EGFR-TKI 治疗后的患者使用不同检测平台对 ctDNA 进行检测,EGFR-T790M 突变率在 22.8%~64% 之间<sup>[15]</sup>。因检测结果的高特异性,无创优势,对于耐药后选择 ctDNA 实施检测已逐渐被认可,考虑到检测敏感性相对于组织仍偏低,对于检测阴性且有可活检病灶的患者可考虑再实施组织学活检<sup>[16]</sup>。

在本研究中,晚期肺腺癌患者确诊后首次接受 EGFR 检测,主要使用的标本仍为肿瘤组织,占样本总数的 74.1% (其中 61.1% 为活检标本,38.9% 为胸腔积液细胞蜡块),使用 ARMS 法占 81.2%,改良 Blocker-PCR 法占 7.6%,NGS 占 11.2%。总体 EGFR 敏感突变检出率为 49.4%,略高于文献<sup>[5]</sup>的研究结果,男性 EGFR 敏感突变检出率低于女性,吸烟者 EGFR 敏感突变检出率低于不吸烟者,与文献<sup>[5]</sup>报道相符,本研究中年龄 < 65 岁者 EGFR 敏感突变检出率高于 ≥ 65 岁者 ( $P = 0.004$ ),分析不同文献数据

报道差异可能与样本本身,包括样本中男女比例、检测方法、疾病分期、吸烟者所占比例差异有关,可扩大样本量进一步研究。

本研究数据显示再次检测使用肿瘤组织明显减少,ctDNA 检测增多,分析原因有两点:①客观条件致再次取样困难,与文献[4]报道相符。②患者主观不愿仅为指导治疗接受创伤性诊疗操作。再次检测 60 例患者中使用 AMRS 法占 11.7%,改良 Blocker-PCR 法占 33.3%,NGS 占 55.0%,总体 T790M 检出率为 48.3%,与文献[15]相符。本研究选取影像学进展时进行 T790M 突变检测,与国外指南推荐时机一致<sup>[16]</sup>,其中 NGS 法检测 T790M 阳性率为 45.5%,PCR 法 T790M 阳性率为 51.9%,差异无统计学意义。本研究显示 2014—2017 年间所收集的本科初次检测 EGFR 敏感突变且接受一代 EGFR-TKI 治疗后影像学进展的患者,接受第 2 次检测总体受检率为 80.0%,显著高于文献中确诊后患者初次受检率,分析原因有以下两点:①接受靶向治疗获益后患者在化疗和靶向治疗之间倾向于继续使用靶向治疗,故受检率提高。②多元化检测平台及多种检测标本的使用使检测可行性增加。

本研究数据显示,胸腔积液作为检测样本来源在初检患者中占 40.6% (69/170),胸腔积液(细胞蜡块+ctDNA)总体 EGFR 敏感突变检出率高于其他样本(56.5%:44.6%),本研究中差异尚未有统计学意义,可考虑扩大样本行进一步分析。分析胸腔积液作为检测样本使用率高与肺腺癌患者易于累及胸膜相关,亦再次证实胸腔积液作为基因检测样本的可行性<sup>[9-10]</sup>。

本研究数据显示检测使用肿瘤组织占比,初检为 74.1%,再次检测为 11.7%,第 3 次检测为 23.0%。分析其原因,初检时因疾病确诊需要医师尽量获取组织标本,故而组织送检率较后续检测高;再次检测因患者体质及肿瘤状况因素,更多患者及医师选择非创伤性路径实施检测;愿意接受第 3 次检测的患者往往依从性好,希望获取尽量全面、准确的信息指导治疗,故而活检率反而较第 2 次上升。

本研究中,初次检测使用 PCR 法检测占 88.8%,NGS 占 11.2%;耐药后检测 PCR 占 45.0%,NGS 占 55.0%,第 3 次检测 NGS 占 100%。分析在初检时医患双方更关心检测费用性价比及出报告时间,获得性耐药后为寻找耐药机制,NGS 使用比例开始上升,第 3 次检测时能提供患者全面肿瘤相关基因信息的 NGS 检测模式成为唯一选择。

EGFR-TKI 是目前肺癌治疗领域使用最广、研究

最深入、可及性最高、性价比最佳的治疗用药,最大可能识别出受益人群,疾病进展后选择最合适治疗方案意义重大,如何最大程度提高 EGFR 等驱动基因突变受检率,让更多患者从中受益一直是肿瘤学家探索的课题,相信在将来多种样本的发掘、多元化的基因检测平台及新技术的应用会有更大的发展空间。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [2] 梁智勇,周晓燕.中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识(2016版)[J].中华病理学杂志,2016,45(4):217-220. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.04.001.
- [3] Normanno N, Denis MG, Thress KS, et al. Guide to detecting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in ctDNA of patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Qncotarget, 2017, 8(7):12501-12516. DOI:10.18632/oncotarget.13915.
- [4] Hasegawa T, Sawa T, Futamura Y, et al. Feasibility of rebiopsy in non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors[J]. Intern Med, 2015, 54(16):1977-1980. DOI:10.2169/internalmedicine.54.4394.
- [5] Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey[J]. Thorac Oncol, 2015, 10(3):438-445. DOI:10.1097/JTO.0000000000000422.
- [6] Huang WL, Wei F, Wong DT, et al. The emergent landscape of detecting EGFR mutations using circulating tumor DNA in lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:340732. DOI:10.1155/2015/340732.
- [7] Sun W, Yuan X, Tian Y, et al. Non-invasive approaches to monitor EGFR-TKI treatment in non-small-cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8:95. DOI:10.1186/s13045-015-0193-6.
- [8] 张美玲,李春,叶茂松,等.改良 Blocker PCR 检测 EGFR-TKI 耐药后非小细胞肺癌血浆 EGFR T790M 突变的价值[J].复旦学报(医学版),2018,45(1):45-51. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.01.007.
- [9] Yeo CD, Kim JW, Kim KH, et al. Detection and comparison of EGFR mutations in matched tumor tissues, cell blocks, pleural effusions, and sera from patients with NSCLC with malignant pleural effusion, by PNA clamping and direct sequencing[J]. Lung Cancer, 2013, 81(2):207-212. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.04.023.
- [10] Aisner DL, Deshpande C, Baloch Z, et al. Evaluation of EGFR mutation status in cytology specimens: an institutional experience[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(4):316-323. DOI:10.1002/dc.21851.
- [11] Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(1):115-121. DOI:10.1097/JTO.0b013e3182307f98.

- [12] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR Status [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9): 1345-1353. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000263.
- [13] Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224): 224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
- [14] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- [15] Thess KS, Brant R, Carr TH, 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. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.10.004.
- [16] John T, Bowden JJ, Clarke S, et al. Australian recommendations for EGFR T790M testing in advanced non-small cell lung cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(4): 296-303. DOI: 10.1111/ajco.12699.

(收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-11-25)

(本文编辑:孙娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊可直接使用的英文缩写常用词汇

- |   |  |
|---|--|
| 干扰素 (interferon, IFN)   | 血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)                |
| 白细胞介素 (interleukin, IL)   | 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)                      |
| 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)                                   | 甲胎蛋白 (alpha-fetal protein, AFP)                                |
| 人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV)                                    | 癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)                          |
| 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) | 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)                           |
| 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)                   | 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)                     |
| 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)                                 | 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)                           |
| 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)                     | 核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) |
| RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)                                       | 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)                                  |
| 微小 RNA (microRNA, miRNA)  | 孕激素受体 (progesterone receptor, PR)                              |
| 小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA)                               | 自然杀伤细胞 (natural killer, NK)                                    |
| 互补 DNA (complementary DNA, cDNA)                                      | 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)                      |
| 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)                               | 总生存时间 (overall survival, OS)                                   |
| 反转录聚合酶链反应 (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)   | 完全缓解 (complete remission, CR)                                  |
| 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)                   | 部分缓解 (partial remission, PR)                                   |
| 四甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)                           | 疾病进展 (progressive disease, PD)                                 |
| 树突状细胞 (dendritic cell, DC)  | 病情稳定 (stable disease, SD)                                      |
| 计算机断层成像 (computed tomography, CT)                                     | 无进展生存期 (progression-free survival, PFS)                        |
| 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)                               | 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI)                     |
| 多层螺旋 CT (multiple-slice spiral CT, MSCT)                              | 相对危险度 (relative risk, RR)                                      |
| 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein, MAPK)                           | 比值比 (odds ratio, OR)   |
| 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)  | 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)                        |
| 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)                               | 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS)                        |
|   | 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)                   |
|   | 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)                                 |