

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.026

非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变与 EGFR-TKI 靶向治疗的研究进展

冷 娇 综述,李代蓉[△] 审校

(重庆市肿瘤研究所肿瘤内科 400030)

【摘要】 表皮生长因子受体(EGFR)突变是非小细胞肺癌(NSCLC)的常见驱动基因,有效的 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗延长了 NSCLC 患者的总生存期和无进展生存期,但对不同 EGFR 突变,EGFR-TKI 的疗效有很大差异。具有 EGFR 常见突变的 NSCLC 患者是 EGFR-TKI 分子靶向治疗的最大获益人群,但 EGFR 罕见突变的 NSCLC 患者使用靶向治疗的疗效并未得到大型临床研究的验证,对其靶向药物选择也没有达成共识。了解 EGFR 罕见突变靶向治疗的疗效,对这类 NSCLC 患者的治疗有重要意义。

【关键词】 癌,非小细胞肺;受体,表皮生长因子;罕见突变;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2018)28-3699-03

肺癌发病率和病死率目前已跃居成为全球恶性肿瘤首位。2015 年中国癌症统计显示,我国肺癌的发病人数和病死人数分别为 73.33 万例和 61.02 万例^[1]。随着医学的不断进步,近年来表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变阳性的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者首选 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗已是共识。EGFR 突变主要集中在 19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 点突变,这是 EGFR-TKI 分子靶向治疗的最大获益人群,已经在各种临床研究中得到一致验证,而 EGFR 罕见突变的 NSCLC 患者因突变率低,缺乏大型临床研究作依据,因此对靶向药物选择尚未达成共识,但仍有一些回顾性研究和汇总分析结果为这部分患者的治疗提供参考。本文通过对近年来 EGFR 罕见突变的 NSCLC 患者的靶向治疗进行综述,希望对以后这类罕见突变患者临床 EGFR-TKI 的研究和使用有一定指导作用。

1 非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变率

EGFR 突变主要发生在 18~21 号外显子,其中 19 号外显子缺失突变和 21 号外显子 L858R 点突变又因其高突变率,常常被称为 EGFR 常见突变,而其他 EGFR 突变因为突变率低,一般统称为 EGFR 罕见突变。研究发现欧洲人约有 10%~20% 的 NSCLC 患者发生 EGFR 突变,而亚洲人 EGFR 突变的发生率更高,达到 30%~60%^[2]。首个关于 EGFR 突变率流行病学的前瞻性研究共纳入了来自亚洲 7 个国家和地区 1 482 例患者,发现 EGFR 总体突变率为 51.4%,此研究中除 19 号外显子缺失突变和 21 号外显子 L858R 点突变以外,其余突变频率均未超过 5%,其中包括 G719X、L861Q 突变的突变率分别接近 2%,以及 S768I 约 1%^[3]。2017 年 1 项最新关于法国的肺癌生物标志物回顾性研究中分析了所有的 EGFR 突变患者,共收集了 17 664 例患者的分子和临床数据,其中 18、19、20 和 21 外显子突变的患者比例分

别为 5.5%、51.0%、5.5% 和 38.0%^[4]。国外 COSTA^[5] 同样研究发现 EGFR 突变存在异质性,其中敏感突变 19 号外显子缺失突变率接近 45%、L858R 突变接近 35%,而罕见突变 G719X 和 L861Q 分别接近 3%、S768 约小于 1.5%、20 号外显子插入突变接近 7%、T790M 突变小于 1%、其余突变低于 0.5%。这些研究发现罕见突变的突变率虽然较低,但仍有 10%~15% 的发生率,这在临床研究中仍是不可忽略的部分。

2 不同 EGFR 罕见突变与 TKI 的疗效

2.1 18 号外显子罕见突变 18 号外显子突变占 NSCLC EGFR 突变的 3%~4%,主要表现为 719 位点的甘氨酸被丝氨酸、丙氨酸和半胱氨酸(G719S/A/C)替换,被替换后的氨基酸使得 EGFR 激酶活性增强。G719X 突变在体外并没有表现出与经典突变一样的敏感性,尽管 YUN 等^[6] 研究证实 G719X 突变与 EGFR 野生突变相比增加了 10 倍 EGFR 活性,但是在体外研究中它并非像 21 号外显子 L858R 突变一样对吉非替尼敏感。在细胞实验中,相比于 21 外显子 L858R 突变,在表达 18 外显子 G719X 的细胞中需要 6 倍的吉非替尼浓度才能达到同样的抑制效果^[7]。研究发现,G719X 突变对 TKI 的敏感性虽然不及常见突变,但却也并未表现出对 TKI 耐药^[8]。CHIU 等^[9] 的研究是目前纳入 18 号外显子突变病例最多的临床研究,比较了 G719X 突变与常见突变的疗效,发现在 78 例 G719X 突变患者中客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 36.8% 和 72.4%,也证实与常见突变相比有更低的中位生存时间(6.3 个月 vs. 11.1 个月)。KEAM 等^[10] 分析了首尔国立大学医院 1 431 例接受吉非替尼或厄洛替尼的 NSCLC 患者,发现罕见突变 G719A 的缓解率为 33.3%。OTSUKA 等^[11] 研究发现 G719X 突变接受吉非替尼和厄洛替尼治疗后 ORR 和 DCR 分别为 25.0% 和 59.3%。这个研究尤其指出厄洛替尼比吉非替尼在罕见突变方面有更好的疗效,可以作为罕见突变的一二线治疗。

18 号外显子插入突变除了 G719X, 还有 E709X 突变需要关注。相对 G719X 来说, 它的敏感性更低^[7]。但 HEIGENER 等^[12] 回顾性研究发现, 阿法替尼治疗经一线治疗进展后的 10 例 G719X 突变患者, 治疗失败时间仅仅 2.6 个月, 而拥有 E709X 突变(18 号外显子缺失)的 4 例患者治疗失败时间长达 12.2 个月。这个结果提示 E709X 突变患者可能从阿法替尼治疗中获益, 但因为 E709X 的低突变率且有限的研究病例, 有待以后进一步临床研究确认和随访追踪。

2.2 19 号外显子罕见突变 19 号外显子突变除了常见的 19 号外显子缺失突变, 还有较少发生的 19 号外显子嵌入突变和点突变。19 号外显子嵌入突变约占 EGFR 突变的 0.2%。19 号外显子嵌入突变焦点在核苷 2212~2234(K745_E746insIPVAIK), 主要为 18 个碱基对的插入, 这大约占 19 号外显子插入突变的 41.4%^[13-14]。HE 等^[13] 研究发现 19 号外显子嵌入突变似乎对 EGFR-TKI 治疗敏感。同时也有两个个案报道论证这个观点, 指出该突变对 EGFR-TKI 敏感^[15], 尤其对厄洛替尼有效^[16]。由于突变率极低, 目前还缺少大量临床数据作论据。19 号外显子点突变主要表现为 D761Y, 有研究认为它的出现可能与耐药有关, 但耐药程度弱于 20 号外显子 T790M 突变^[17]。

2.3 20 号外显子罕见突变 现有研究报道中, 20 号外显子突变常常与低 ORR 和无进展生存期(PFS)相联系。CHEN 等^[18] 收录了 3 910 例肺癌患者, 其中 2 350 例患者为野生型, 1 560 例患者为突变型。在 20 号外显子突变的 89 例患者中, 有 62 例患者接受了第一代 EGFR-TKI 治疗。结果显示这些患者的反应率和疾病控制率分别为 8.1% 和 54.8%, 中位 PFS 和总生存期(OS)分别为 2.1 个月和 13.3 个月。其中 S768I 突变的患者 PFS 为 2.7 个月, T790M 突变的 PFS 为 2.4 个月, 插入突变为 1.9 个月, 而且发现复杂突变比单一突变有更好的 PFS(2.7 个月 *vs.* 1.9 个月)。但 A763_Y764insFQEA 突变是一个例外, 虽然报道的标本量很小, 但是在体外和体内试验均发现它对吉非替尼、厄洛替尼敏感^[19-20]。还需要关注的一个是 S768I 突变, YANG 等^[21] 通过分析 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 3 项研究发现, 该突变对阿法替尼治疗敏感, 中位 PFS 为 14.7 个月、中位 OS 尚未被报道。

T790M 突变是 20 号外显子突变之一, 大量研究已经证实, T790M 突变是 EGFR-TKI 治疗的耐药突变, 通过其结构和分子分析表明, EGFR 受体与这些突变结合时并没有像常见突变一样增加了受体的亲和力^[19]。T790M 突变普遍被认为是 EGFR-TKI 治疗后获得性耐药机制, 耐药成为限制 EGFR-TKI 临床应用的瓶颈, 即使 EGFR-TKI 初始治疗有效的患者, 大部分在用药 10 个月左右都会出现不可避免的耐药现象^[22-23]。因此 2015 年主要针对 T790M 的第三代 EGFR-TKI 药物 AZD9291 和 Rociletinib 被提出, 并取得了良好的疗效^[24-25]。但有研究显示,

T790M 突变的患者使用 AZD9291 和 CO-1686 一段时间后可能会再次发生耐药现象, 并提出 C797S 可能是其获得性耐药的机制之一^[26], 目前针对这种新发现的突变尚在研究。

2.4 21 号外显子罕见突变 21 号外显子罕见突变主要表现为 L861Q 点突变, 约占 EGFR 突变的 2%。研究发现 L861Q 突变同 G719X 突变一样同样未表现出与常见突变相似的疗效, 但也未对 TKI 耐药。KEAM 等^[10] 的研究发现第 1 代 EGFR-TKI 对 L861Q 突变的缓解率达 50%。日本的 1 项多中心回顾性^[11] 同样也指出第一代 EGFR-TKI 对 L861Q 突变的 RR 为 37.5%、DCR 为 87.5%。对于第 2 代分子靶向药物, 吴一龙等^[21] 通过分析 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 3 项研究的 838 例病例发现, L861Q 突变患者对第 2 代 EGFR-TKI 分子靶向药阿法替尼同样敏感。在 100 例罕见突变患者(占 12%)中, 16 例 L861Q 突变患者使用阿法替尼的 ORR 为 56.3%、PFS 为 8.2 个月、OS 为 17.1 个月。对于第 3 代的 EGFR-TKI, BANNO 等^[27] 体外研究发现奥希替尼用于 L861Q 突变也是有一定疗效, 临床研究目前尚缺少相关证据, 期待未来进一步研究。

2.5 罕见突变的复合突变 随着检测技术的不断发展, EGFR 的检出率越来越高, 尤其对于含有两个及以上突变类型的复合突变, 其中也包括部分含有罕见突变的复合突变被检出。由于 T790M 突变被普遍认为是获得性耐药机制, 所以带有 T790M 突变的复合突变对 1、2 代 EGFR-TKI 药物耐药已是公认的事实。而对其他突变类型的复合突变研究发现, 罕见突变的复合突变比单一罕见突变有更高的 ORR, 尤其是常见突变和罕见突变组成的复合突变有更好的生存状况^[10]。WU 等^[8] 对使用第 1 代 EGFR-TKI 的 32 例患者的复合突变研究发现这些患者有 56% 的 ORR, 其中 10 例患者 PFS 超过 10 个月, 有 7 例患者同时具有常见突变和罕见突变。这些患者中位 PFS 为 3.5 个月, OS 为 8.5 个月。CHIU 等^[9] 报道了 19 例带有 G719X 突变的复合突变(G719X+L861Q、G719X+S768I), 研究显示复合突变有 88.9% 的 ORR。同时值得注意的是, 复合突变的 PFS 比单一突变显著延长(11.5 个月 *vs.* 6.3 个月, $P=0.01$)。虽然目前罕见突变的复合突变部分临床研究显示其疗效优于单一罕见突变, 但其机制尚不清楚, 仍需要更多临床研究作依据。

3 总结与展望

EGFR 突变亚型对于 EGFR-TKI 靶向治疗的预后及预测疗效都有重要影响, 通过分析各 EGFR 突变亚型对靶向药物的疗效, 在临床上对用药选择有重要指导作用。虽然有 80%~90% 的 EGFR 突变为常见突变, 其疗效已得到肯定, 但仍有 10% 的罕见突变肺癌患者是否能够从分子靶向药物中获益仍值得关注。对于罕见突变, 虽然吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼已有部分研究针对 G719X 和 L861Q 罕见突变, 并且

有了证据证明其敏感性,但是我国自主研发的埃克替尼及 AZD9291 等还缺乏足够的资料证明其敏感性,同时对于罕见突变尚只是一些小标本的临床研究,而且像 T790M 突变或 20 号外显子插入突变甚至第 3 代靶向药物使用后发生 C797S 突变后的耐药问题仍是一个挑战。而且这些对于罕见突变的研究大部分都停留在回顾性分析,临床上缺乏大型的前瞻性临床研究做依据。未来需通过前瞻性多中心临床研究和 Meta 分析等方法来追踪 EGFR 罕见突变 NSCLC 患者采用 EGFR-TKI 治疗的疗效,为这部分患者的治疗提供更多的治疗选择和临床依据。

参考文献

- [1] CHEN W QG, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2):115-132.
- [2] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 361(10):958-967.
- [3] SHI Y, AU J S, 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.
- [4] LEDUC C, MERLIO J P, BESSE B, et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11):2715-2724.
- [5] COSTA D B. Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(3):331-337.
- [6] YUN C H, BOGGON T J, LI Y Q, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3):217-227.
- [7] KANCHA R K, VON BUBNOFF N, PESCHEL C A. Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2):460-467.
- [8] WU J Y, YU C J, CHANG Y C, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11):3812-3821.
- [9] CHIU C H, YANG C T, SHIH J Y, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Response in Advanced Lung Adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I Mutations. [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5):793-799.
- [10] KEAM B, KIM D W, PARK J H, et al. Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4):594-600.
- [11] OTSUKA T, MORI M, YANO Y, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring minor epidermal growth factor receptor mutations: results from a multicenter retrospective study (HANSHIN oncology group 0212) [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(7):3885-3891.
- [12] HEIGENER D F, SCHUMANN C, SEBASTIAN M A, et al. Afatinib in Non-Small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations pretreated with reversible EGFR inhibitors [J]. *Oncologist*, 2015, 20(10):1167-1174.
- [13] HE M, CAPELLETTI M, NAFA K, et al. EGFR exon 19 insertions: A new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1790-1797.
- [14] OTTO C, CSANADI A, FISCH P, et al. Molecular modeling and description of a newly characterized activating mutation of the EGFR gene in non-small cell lung cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7(1):146.
- [15] CHAN A W, TONG J H, LO S H, et al. An uncommon insertion mutation in exon 19 of EGFR showed stable disease after TKI treatment [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(12):e107-108.
- [16] AGBARYA A, MELAMED-FRANK M, KAIDAR-PERSON O, et al. Getting out of a wheelchair: an uncommon insertion mutation in exon 19 of EGFR responsive to erlotinib [J]. *Springerplus*, 2014, 3(1):507.
- [17] CHIBA M, TOGASHI Y, BANNNO E, et al. Efficacy of irreversible EGFR-TKIs for the uncommon seco-Ndary resistant EGFR mutations L747S, D761Y, and T854A [J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1):281.
- [18] CHEN D, SONG Z B, CHENG G P. Clinical efficacy of first-generation EGFR-TKIs in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 20 mutations [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9 (Issue 1): 4181-4186.
- [19] YASUDA H, PARK E, YUN C H, et al. Structural, biochemical and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216):216ra177.
- [20] NAIDOO J, SIMA C S, RODRIGUEZ K A, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: clinical outcomes and response to erlotinib [J]. *Cancer*, 2015, 121(18):3212-3220.
- [21] YANG J C, SEQUIST L V, GEATER S L, 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.
- [22] RIELY G J, YU H A. EGFR: The Paradigm of an oncogene-driven lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10):2221-2226.
- [23] KUIPER J L, HEIDEMAN D, THUNNISSEN E, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(1):19-24.

疗和预后带来新的福音。

参考文献

- [1] STEWART B, WILD C. World cancer report 2014[M]. Switzerland. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
- [2] YANAI H, BAN T, WANG Z, et al. HMGB proteins function as Universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses[J]. Nature, 2009, 462(7269): 99-103.
- [3] BUSTIN M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(3): 152-153.
- [4] SKINNER M. Autophagy; In the hands of HMGB1 [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(11): 759-757.
- [5] 张巧玲. HMGB1 细胞因子作用研究进展[J]. 疾病监测与控制杂志, 2013, 7(5): 281-282.
- [6] 罗涛, 祥英, 马英霞, 等. 严重创伤患者 HMGB1 浓度及创伤严重程度评分与预后的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2015, 11(28): 99-103.
- [7] LOTZE M T, TRACEY K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune Arsenal[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4): 331-342.
- [8] BELL C W, JIANG WEIWEN, REICH C F, et al. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 291(6): C1318-1325.
- [9] LOGSDON C D, FUENTES M K, HUANG E H. RAGE and RAGE ligands in cancer[J]. Curr Mol Med, 2007, 7(8): 777-789.
- [10] WANG F, MENG Y, ZHANG Y, et al. Ketamine reduces linpopolysaccharide-induced high-mobility group box-1 through heme oxygenase-1 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2/p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Surg Res, 2015, 194(2): 599-613.
- [11] PARK J S, ARCAROLI J, YUM H K, et al. Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284(4): C870-879.
- [12] SAPPINGTON P L, YANG R, YANG H, et al. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice [J]. Gastroenterology, 2002, 123(3): 790-802.
- [13] PARK J S, SVETKAUSKAITE D, HE Q B, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(9): 7370-7377.
- [14] XIE Y, YU N, CHEN Y, et al. HMGB1 regulates P-glyco-
- protein expression in status epilepticus rat brains via the RAGE/NF- κ B signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1691-1700.
- [15] VOLP K, BREZNICEANU M L, B? SSER S, et al. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with an elevated level of the anti-apoptotic c-IAP2 protein in human colon carcinomas [J]. Gut, 2006, 55(2): 234-242.
- [16] WANG D, QI X, LIU F, et al. A multicenter matched case-control analysis on seven polymorphisms from HMGB1 and RAGE genes in predicting hepatocellular carcinoma risk [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50109-50116.
- [17] 肖建彪, 陈龙华, 陈斌. HMGB1 在多种人体恶性肿瘤组织、癌旁组织中的表达及意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(12): 1-3.
- [18] 徐圣葆, 梅晓冬. HMGB1、VEGF-C 在肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(12): 50-51.
- [19] 郝静静, 张彩莲. HMGB1、MMP-9 在肺癌组织的表达及临床意义 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2012, 10(4): 1-3, 10.
- [20] ZHANG J, ZHU J S, ZHOU Z, et al. Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways in vitro and in vivo [J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3716.
- [21] 宋舟, 刘屹, 包国强, 等. HMGB1 在大肠癌组织中的表达及其意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7): 1191-1194.
- [22] 周宝勇, 郑军, 侯俊丞, 等. HMGB1 在肝细胞癌中的表达及其与 VEGF、MVD 的关系 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(5): 409-412.
- [23] WANG W, JIANG H, ZHU H, et al. Overexpression of high mobility group box 1 and 2 is associated with the progression and angiogenesis of human bladder carcinoma [J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 884-888.
- [24] 郑红芳, 丁厚中, 李巧星, 等. 肾癌组织中 HMGB1、MMP9 的表达与临床分期、预后的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 28-33.
- [25] SUN S, ZHANG W, CUI Z, et al. High mobility group box-1 and its clinical value in breast cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 413-419.
- [26] 刘勇, 邱元正, 张欣, 等. HMGB1 与 VEGF 蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及其相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(6): 265-269.

(收稿日期: 2018-03-18 修回日期: 2018-06-16)

(上接第 3701 页)

- [24] JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [25] SEQUIST L V, SORIA J C, GOLDMAN J W, et al. Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1700-1709.
- [26] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560-562.
- [27] BANNO E, TOGASHI Y, NAKAMURA Y, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor [J]. Cancer Sci, 2016, 107(8): 1134-1140.

(收稿日期: 2018-05-14 修回日期: 2018-06-22)