

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220402.1358.004.html\(2022-04-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220402.1358.004.html(2022-04-05))

48例晚期肺腺癌患者继发耐药后外周血 T790M 突变对预后的影响*

胡爱民¹, 郑华¹, 李琨², 高远¹, 刘赞¹, 张同梅¹, 李宝兰^{1△}

(首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所:1. 肿瘤内科; 2. 病理科 101149)

[摘要] **目的** 探讨晚期肺腺癌患者经一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗耐药后,外周血 T790M 突变对其预后的影响。**方法** 收集 2014 年 5 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日该院对一代 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者 48 例。采用超级扩增阻滞突变系统(super-ARMS)法进行外周血游离 DNA 检测 T790M 突变,并分析与预后的关系。**结果** 48 例晚期肺腺癌患者中,血检 T790M 突变 26 例(54.2%)。一代 EGFR-TKI 治疗后的晚期肺腺癌患者中位无进展生存期(PFS)为 11.7 个月,中位总生存期(OS)为 30.4 个月;单因素分析显示,PFS 与外周血 T790M 阳性突变及治疗药物线数有关,差异有统计学意义($P=0.021, 0.040$);血 T790M 突变阳性患者比 T790M 突变阴性患者 PFS 更长(12.4 个月 vs. 9.4 个月),且一代 TKI 药物作为二线治疗的 PFS 更长(14.6 个月 vs. 10.4 个月)。多因素分析显示,血 T790M 突变状态为 PFS 的独立影响因素($RR=0.479, 95\%CI:0.239\sim 0.961, P=0.038$)。外周血 T790M 基因突变状态与耐药后进展类型有关,有远处转移者更容易出现血 T790M 突变阳性($\chi^2=10.018, P=0.002$)。**结论** 一代 EGFR-TKI 耐药后血 T790M 突变阳性晚期肺癌患者 PFS 更长,有远处转移者更容易出现血 T790M 突变阳性。

[关键词] 肺腺癌;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;T790M 突变;超级扩增阻滞突变系统法**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2628-05

Effect of peripheral blood T790M mutation on prognosis in 48 cases of advanced lung adenocarcinoma secondary drug resistance*

HU Aimin¹, ZHENG Hua¹, LI Kun², GAO Yuan¹, LIU Zan¹, ZHANG Tongmei¹, LI Baolan^{1△}

(1. Department of Oncology; 2. Department of Pathology, Affiliated Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis & Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of peripheral blood T790M mutation on the prognosis in advanced lung adenocarcinoma after resistance to first-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). **Methods** Total 48 cases of advanced lung adenocarcinoma resistant to first-generation EGFR-TKI were collected in this hospital from May 1, 2014 to December 31, 2016. The super-amplification refractory mutation system (Super-ARMS) was used to detect peripheral blood free DNA T790M mutation. The relationship between the mutation and prognosis was analyzed. **Results** In 48 cases of advanced lung adenocarcinoma, T790M mutation by blood detection was in 26 cases (54.2%). The median progress-free survival (PFS) after the treatment of the first generation EGFR-TKI was 11.7 months. The median overall survival (OS) was 30.4 months. The univariate analysis indicated that PFS was related to peripheral blood T790M positive mutation and the number of treatment drugs lines, and the difference was statistically significant ($P=0.021, 0.040$). The patients with T790M positive mutation had longer PFS (12.4 months vs. 9.4 months), moreover PFS of the first generation TKI as the second line treatment was longer (14.6 months vs. 10.4 months). The multivariate analysis showed that the T790M mutation status was the independent influencing factor of PFS ($RR=0.479, 95\%CI:0.239-0.961, P=0.038$). The peripheral blood T790M gene mutation status was related to the progress type after drug resistance. The patients with distant metastases were more likely to appear T790M mutation-positive ($\chi^2=10.018, P=0.002$). **Conclusion** The patients with positive blood T790M mutation after first-generation EGFR-TKI drug resistance have longer PFS, and those with

* 基金项目:首都临床特色应用与成果推广项目(Z171100001017038)。 作者简介:胡爱民(1981-),副主任医师,硕士,主要从事肺癌方面

△ 通信作者, E-mail: libaolan1109@163.com。

distant metastasis are more likely to have blood T790M mutation positive.

[Key words] lung adenocarcinoma; epidermal growth factor; receptor-tyrosine kinase inhibitor; T790M mutation; super-amplification refractory mutation system

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的上市是肺癌治疗领域的里程碑,其使 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者无进展生存期(progression free survival, PFS)延长,生活质量得到改善。但 EGFR-TKI 耐药不可避免,多出现在用药后 1 年左右^[1],在 EGFR-TKI 继发性耐药患者中,约 50% 为 T790M 突变^[2],多项研究均表明,晚期肺癌患者外周血 EGFR 基因突变状态检测,可作为肿瘤组织基因检测的重要补充^[3-6],外周血基因检测结果一定程度上可反映患者整体的基因突变状态。因此,为研究对一代 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌外周血 EGFR 对预后的影响,本研究收集晚期肺腺癌患者耐药后的外周血,使用超级扩增阻滞突变系统(super-amplification refractory mutation system, super-ARMS)法检测 T790M 基因突变,并分析其与临床特征、疗效和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过首都医科大学附属北京胸科医院住院病案检索系统及门诊系统,对 2014 年 5 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日的住院患者进行检索,共收集 110 例接受一代 EGFR-TKI 治疗的晚期肺腺癌患者,筛选出对一代 EGFR-TKI 耐药的 48 例。进行回顾性研究。纳入标准:(1)组织学确诊为 III b/IV 肺腺癌患者;(2)患者在治疗前已行组织 EGFR 基因检测,明确有 EGFR 基因敏感突变,且接受 EGFR-TKI 靶向治疗;(3)48 例患者均在靶向治疗开始后每隔 6~8 周进行 CT 检查,直至病情进展后收集血液标本,并行进展后组织活检。

1.2 方法

1.2.1 收集资料

资料内容记录包括患者的性别、年龄、吸烟、确诊日期和进展日期,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力功能状态评分, TNM 分期(2015 年第 7 版分期标准),最初 EGFR 突变,一代 TKI 药物名称,耐药后进展类型(局部进展或远处转移),进展后血液 T790M 突变状态,组织 T790M 突变状态。符合上述入组标准的患者共 48 例,年龄 37~78 岁,中位年龄 62 岁。其中,男 22 例,女 26 例。不吸烟患者(不吸烟规定为一生吸烟少于 100 支)所占比例 64.6%(31/48)。ECOG 评分为 0~1 分 47 例,2~3 分 1 例。III B 期 8 例,IV 期 40 例。所

有患者在治疗前均经组织活检明确有 EGFR 基因敏感突变,其中 19-Del 突变 31 例,21-L858R 突变 17 例,均无原发性 T790M 突变。EGFR-TKI 作为二线及以上治疗占 43.8%(21/48)。初始 EGFR-TKI 治疗中位 PFS 为 11.7 个月。

1.2.2 样本采集、分离及实验方法

所有患者在胸部 CT 检查提示病情进展后,采集清晨空腹静脉血 5 mL,置于带有血清分离凝胶的离心管内,于抽血后 2 h 内分离血浆,首先 2 000×g 离心 10 min,取上层血清;再 8 000×g 离心 10 min,取上清液,按 Qiagen (55114) QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit 试剂盒说明书,提取外周血游离 DNA,立即进行检测,否则放置于-20℃保存。将待测样本 DNA 质量浓度稀释到 1~3 ng/ μ L,利用多重荧光 PCR 法(人类 EGFR 突变基因检测试剂盒,厦门艾德),检测所有样本的 EGFR 驱动基因突变。用 SLAN96S 实时荧光 PCR 仪(上海宏石)进行检测。PCR 反应条件:95℃预变性 10 min,1 个循环;95℃变性 40 s,64℃退火 40 s,72℃延伸 30 s,15 个循环;93℃变性 40 s,60℃退火 45 s,72℃延伸 30 s,28 个循环。

1.2.3 结果判断标准

1.2.3.1 EGFR 基因突变状态判断

按说明书提供的判读原则,用 Δ Ct 值(Ct 突变-Ct 外控)确定标本 EGFR 基因突变;当 Ct 突变小于 28、T790M Δ Ct 突变小于或等于 7,判断为突变阳性。反之则为阴性或低于本试剂盒的检测下限。

1.2.3.2 疗效评价

靶向治疗开始后,每 2 个月进行 CT 影像学检查。近期疗效参照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1 制定,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),CR+PR 为有效。PFS 定义为从 EGFR-TKI 治疗的第 1 天开始到疾病进展、死亡和最后 1 次随访。OS 定义为从疾病确诊的第 1 天开始至死亡或最后 1 次随访的时间。

1.2.4 随访

采用首都医科大学附属北京胸科医院病案管理系统及门诊系统,通过电话和复诊等方式进行随访,48 例患者无失访。随访至 2020 年 2 月 1 日。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher's 检验;采用寿命表和 Kaplan-Meier 方法计算生存率、中位生存

期,绘制生存曲线,Log-rank 检验生存率差异,采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 48 例一代 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者 PFS 影响因素分析

48 例晚期肺腺癌继发耐药患者中,骨转移 33 例(68.8%,33/48),颅内转移 18 例(37.5%,18/48),肝转移 9 例(18.8%,9/48),单纯胸腔内转移 6 例(12.5%,6/48)。中位 PFS 为 11.7 个月,中位 OS 为 30.4 个月。单因素分析显示一代 EGFR-TKI 治疗的 PFS 与外周血 T790M 突变及一代 EGFR-TKI 治疗药物有关($P=0.021,0.040$);血 T790M 突变阳性患者比 T790M 突变阴性患者 PFS 更长(12.4 个月 *vs.* 9.4 个月),且一代 TKI 药物作为二线治疗的比一线治疗的患者中位 PFS 更长(14.6 个月 *vs.* 10.4 个月),见表 1。多因素分析显示,PFS 仅与外周血 T790M 突变与有关,而 OS 与患者年龄、性别、吸烟状况、外周血 T790M 突变、一代 EGFR-TKI 药物治疗线数及耐药后进展类型均无关,见表 2。

2.2 48 例一代 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者血 T790M 基因突变的影响因素分析

48 例晚期肺腺癌患者中,血检 T790M 阳性突变

26 例(54.2%),血 T790M 基因突变的影响因素与耐药后进展类型有关,有远处转移者更容易出现血 T790M 突变阳性($\chi^2=10.018,P=0.002$),见表 3。

表 1 48 例一代 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者 PFS 影响因素分析

影响因素	n	中位 PFS(月)	95%CI	P
性别				0.324
男	22	11.7	7.777~15.023	
女	26	11.7	5.954~17.446	
年龄				0.346
<60 岁	18	9.0	1.516~16.484	
≥60 岁	30	11.7	9.016~14.384	
吸烟				0.272
有	17	11.7	7.666~15.734	
无	31	11.7	8.755~14.645	
初始突变				0.992
19-Del	31	11.7	9.202~14.198	
L858R	17	12.4	4.333~20.467	
血 T790M 突变				0.021
阳性	26	12.4	8.652~16.148	
阴性	22	9.4	5.263~13.537	
一代 TKI 药物				0.040
一线治疗	27	10.4	6.329~14.471	
二线治疗	21	14.6	11.236~17.964	
耐药后进展类型				0.120
局部进展	23	10.1	5.170~15.030	
远处转移	25	11.7	10.068~13.332	

表 2 48 例一代 EGFR-TKI 耐药晚期肺腺癌患者 PFS 及 OS 的多变量 COX 模型分析

临床特征	PFS			OS		
	RR	95%CI	P	RR	95%CI	P
性别	0.856	0.323~2.268	0.755	1.045	0.342~3.193	0.939
年龄	0.639	0.338~1.211	0.170	0.989	0.493~1.984	0.974
吸烟情况	0.831	0.293~2.362	0.729	1.034	0.324~3.297	0.955
血 T790M 突变状态	0.479	0.239~0.961	0.038	0.851	0.414~1.747	0.660
一代 TKI 治疗线数	0.582	0.305~1.111	0.101	0.850	0.413~1.750	0.660
耐药后进展类型	0.939	0.486~1.815	0.852	1.027	0.490~2.152	0.944

表 3 48 例一代 EGFR-TKI 耐药晚期肺腺癌患者血 T790M 突变的影响因素分析[n(%)]

影响因素	n	T790M		χ^2	P
		(+)	(-)		
性别				0.002	0.961
男	22	12(54.5)	10(45.5)		
女	26	14(53.8)	12(46.2)		
年龄(岁)				0.559	0.454
<60	18	11(61.1)	7(38.9)		
≥60	30	15(50.0)	15(50.0)		
吸烟史				0.016	0.900
有	17	9(52.9)	8(47.1)		
无	31	17(54.8)	14(45.2)		

续表 3 48 例一代 EGFR-TKI 耐药晚期肺腺癌患者血 T790M 突变的影响因素分析[n(%)]

影响因素	n	T790M		χ^2	P
		(+)	(-)		
初始突变				0.016	0.900
19-Del	31	17(54.8)	14(45.2)		
L858R	17	9(52.9)	8(47.1)		
靶向药				0.006	0.938
吉非/厄罗替尼	33	18(54.5)	15(45.5)		
埃克替尼	15	8(53.3)	7(46.7)		
耐药后进展类型				10.018	0.002
局部进展	23	7(30.4)	16(69.6)		
远处转移	25	19(76.0)	6(24.0)		

3 讨 论

一代 EGFR-TKI 治疗出现影像学进展后,组织活检仍是 T790M 突变检测的金标准^[7-9],但组织标本获取较困难、标本有限、质量不可控制,而液体活检标本易得、重复获取容易、能克服肿瘤异质性,是有力的补充。本研究对有 EGFR 敏感突变的晚期肺腺癌患者,在一代 EGFR-TKI 治疗进展后,采用 super-ARMS 检测血 T790M 基因,结果显示,在 48 例继发耐药患者中,血 T790M 突变阳性率 54.2%(26/48)。多项研究表明,在一代 EGFR-TKI 耐药的患者中,外周血标本中 EGFR 基因 T790M 基因突变阳性率低于组织标本,外周血 T790M 突变阳性率为 16.6%~32.4%^[3-6]。GAO 等^[10]在 105 例中国患者中,ARMS 检测出的 T790M 阳性率为 54%。本组采用第二代 ARMS 检测技术 super-ARMS,在引物基础上添加了成环结构,提高了拷贝模板的特异结合能力,具有高度的选择性和敏感性。有研究发现,初始突变为 19-Del 的患者相较于 L858R 突变的患者更容易发生 T790M 突变^[11]。本组患者血 T790M 突变阳性率偏高,可能因为样本量较小,且 19-Del 患者较多(64.6%,31/48),尚需更多的研究来探索其原因。本研究结果证实,通过 super-ARMS 检测血 T790M 基因,是组织活检的有力补充。

本组结果单因素分析显示,一代 EGFR-TKI 耐药后血 T790M 突变阳性患者比 T790M 突变阴性患者 PFS 更长(12.4 个月 vs. 9.4 个月),且一代 TKI 药物作为二线治疗的比一线治疗的患者 PFS 更长(14.6 个月 vs. 10.4 个月)。而多因素分析显示,PFS 仅与血 T790M 突变状态有关。OXNARD 等^[12]发现,一代 TKI 治疗进展后有 T790M 突变阳性的进展后生存期明显长于无 T790M 突变患者,还有研究发现,T790M 突变阳性出现的概率在曾经或还在接受 EGFR-TKI 治疗的患者中更高(61.9%,26/42)^[13],这可能与长期 EGFR-TKI 治疗对 T790M 耐药突变的诱导有关,而不是在 NSCLC 进展的自然过程中发生。本组 48 例患者中,有 21 例将一代 TKI 作为二线治疗,主要为厄洛替尼(16/21),其 PFS 更长。其可能原因:(1)临床研究发现厄洛替尼相比吉非替尼及埃克替尼有更长的 PFS;(2)经过一线化疗后,肿瘤负荷减轻,治疗效果相对会更好;(3)经过多线治疗后 EGFR 耐药基因可被激活从而诱导耐药突变的发生。目前晚期肺癌 EGFR 突变阳性患者的治疗模式有靶向联合化疗、序贯化疗等,但关于不同模式治疗疗效的研究相对较少。靳海涛^[14]对入组 64 例晚期 NSCLC 患者进行研究,结果发现,与先靶向后化疗治疗方法相比,采用先化疗后靶向治疗近期临床疗效明显,但两种治疗方法对患者 PFS 及 OS 无统计学差异。本组多因素分析显示,一代 TKI 的治疗线数并不影响

PFS 和 OS,尚需大样本的前瞻性研究来证实。

本研究结果还显示,血 T790M 基因突变的影响因素与耐药后进展类型有关,有远处转移者更容易出现血 T790M 突变阳性。这可能是因为远处转移患者的肿瘤突变负荷更高,在血液中更容易检测到。本组中骨转移 33 例(68.8%,33/48),颅内转移 18 例(37.5%,18/48),肝转移 9 例(18.8%,9/48),单纯胸腔内转移 6 例(12.5%,6/48)。有研究发现,T790M 突变与耐药后转移部位有关,161 例患者中共有 74 例 T790M 突变,其中,有骨转移的患者 T790M 的突变率为 61.9%,而有脑转移的患者 T790M 的突变率为 38.5%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)^[15]。ZHANG 等^[16]将患者分为胸腔内转移、颅内转移和其他(其他远处转移及多发转移)3 组,结果发现第 3 组患者更易发生 T790M 突变。该结论对于一代 EGFR-TKI 疗效的临床评估具有指导意义。

目前三代 EGFR-TKI 靶向药奥西替尼已广泛应用于对一代靶向耐药后出现 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者。它通过与 EGFR 激酶区 ATP 结合域的半胱氨酸-797 残基不可逆共价结合,抑制其下游信号通路,从而抑制肿瘤增殖;体外实验也证明,奥西替尼与 T790M 突变的 EGFR 亲和力是野生型的 200 倍^[17]。全球 III 期临床研究 AURA3 试验表明,与标准化疗相比,奥西替尼的中位 PFS 明显增加(4.4 个月 vs. 10.1 个月),客观缓解率也明显提高(31% vs. 71%),中位缓解持续时间明显增加(4.1 个月 vs. 9.7 个月)。

综上所述,检测 T790M 突变具有重大的临床价值,尤其是液体活检可以作为组织学检测的补充手段,有利于及早发现耐药,指导患者的个体化治疗。由于本文为回顾性研究,还需要更多的样本量和前瞻性研究来证明此结论。

参考文献

- [1] TONG X,JIANG P,LI Y,et al. Combined Treatment with Triptolide and Tyrosine Kinase Inhibitors Synergistically Enhances Apoptosis in Non-small Cell Lung Cancer H1975 Cells but Not H1299 Cells through EGFR/Akt Pathway [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo),2019,67(8): 864-871.
- [2] WANG S,YAN B,ZHANG Y,et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation[J]. Int J Cancer,2019,144(11):2880-2886.
- [3] TAKAHAMA T,AZUMA K,SHIMOKAWA M,

- et al. Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M-positive non-small cell lung cancer: West Japan Oncology Group 8815L/LPS study [J]. *Cancer*, 2020, 126 (9): 1940-1948.
- [4] PAPANITRAKOPOULOU V A, JY H, AHN M J, et al. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in tissue and plasma from the AURA3 trial: Osimertinib versus platinum-pemetrexed for T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2020, 126 (2): 373-380.
- [5] 杨会珍, 赵幸汝, 张晓菊, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗后耐药的肺腺癌患者二次组织活检与外周血基因特征一致性分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35 (3): 272-275.
- [6] PARK C K, CHO H J, CHOI Y D, et al. A phase II trial of osimertinib in the Second-Line treatment of non-small cell lung cancer with the EGFR T790M mutation, detected from circulating tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2 [J]. *Cancer Res Treatment*, 2019, 51 (2): 777-787.
- [7] YAO X, SONG L, LIU Y, et al. A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of lifrafenib, a novel RAF kinase and EGFR inhibitor, in human plasma and urine and its application in clinical pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 166: 20-29.
- [8] YU X, ZHAO X, ZHANG J, et al. Dacomitinib, a new pan-EGFR inhibitor, is effective in attenuating pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 97-108.
- [9] LU X, LIU S, HAN M, et al. Afatinib-loaded immunoliposomes functionalized with cetuximab: A novel strategy targeting the epidermal growth factor receptor for treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Pharm*, 2019, 560: 126-135.
- [10] GAO W, HE J, JIN S D, et al. Association of initial epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors treatment and EGFR exon 19 deletion with frequency of the T790M mutation in non-small cell lung cancer patients after resistance to first-line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12: 9495-9504.
- [11] 付光明, 刘平, 吴芳, 等. 一代 EGFR-TKIs 治疗后进展的晚期 NSCLC 外周血 T790M 突变特征 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14 (2): 169-173.
- [12] OXNARD G R, ARCILA M E, SIMA C S, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (6): 1616-1622.
- [13] 张萌, 孟昭婷, 张翠翠, 等. Super-ARMS 法检测 EGFR 突变在 NSCLC 的临床应用 [J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27 (2): 185-187, 203.
- [14] 靳海涛. 靶向治疗与化疗的顺序对晚期进展性非小细胞肺癌临床疗效的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2020, 49 (3): 277-279.
- [15] JY L, HO J C, WONG K H. T790M mutant copy number quantified via ddPCR predicts outcome after osimertinib treatment in lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (46): 27929-27939.
- [16] ZHANG S, ZHU L, XIA B, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation identified in plasma indicates failure sites and predicts clinical prognosis in non-small cell lung cancer progression during first-generation tyrosine kinase inhibitor therapy: a prospective observational study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38 (1): 28.
- [17] CROSS D A, ASHTON S E, GHIORGHIO S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (9): 1046-1061.