

754例I期-IIIa期可手术切除非小细胞肺癌患者EGFR和KRAS基因突变状态及其临床意义

赵静 高洁 郭李平 胡晓许 刘琦 赵金银 刘利成 姜君 王孟昭 梁智勇 徐燕 陈闽江 张力
李龙芸 钟巍

【摘要】背景与目的 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和KRAS基因是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 重要的分子靶点, 但目前研究主要集中在晚期NSCLC组织和血浆标本的EGFR检测, 早期NSCLC组织样本中EGFR和KRAS突变特征尚不清楚。本研究将探讨I期-IIIa期NSCLC EGFR和KRAS基因突变与相关临床病理特征的关系。**方法** 采用突变扩增系统 (amplification refractory mutation system, ARMS) PCR方法检测北京协和医院病理科提供的754例I期-IIIa期NSCLC组织样本的EGFR和KRAS基因突变状况, 分析基因突变率及其与临床病理特征的关系。**结果** EGFR和KRAS基因热点突变的突变率分别为34.5%和13.1%, 其中有3例样本具有EGFR和KRAS基因的双突变。EGFR基因在女性中的突变率高于男性 (39.5% vs 29.4%, $P=0.076$), 在腺癌中的突变率 (38.7%) 高于鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌 ($P<0.01$), 但仍明显低于其他研究报道的亚裔晚期腺癌突变率 (~50%)。KRAS基因突变在男性中的突变率高于女性 (16.6% vs 9%, $P=0.048$), 且在腺癌中的突变率也高于其他类型, 但差异不显著 ($P=0.268$)。与KRAS基因突变阳性组相比, EGFR基因突变阳性组在年龄分布上有年轻化的趋势 ($P=0.031, 5$), 在性别分布上有显著性差异 ($P<0.01$)。**结论** I期-IIIa期NSCLC EGFR基因突变率较晚期患者低, 且EGFR和KRAS基因双突变的发生率为0.9%。

【关键词】 肺肿瘤; EGFR基因; KRAS基因; 可手术切除标本

EGFR and KRAS Gene Mutations in 754 Patients with Resectable Stage I-IIIa Non-small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance

Jing ZHAO¹, Jie GAO², Liping GUO³, Xiaoxu HU⁴, Qi LIU³, Jinyin ZHAO³, Licheng LIU⁴, Jun JIANG⁴, Mengzhao WANG¹, Zhiyong LIANG², Yan XU¹, Minjiang CHEN¹, Li ZHANG¹, Longyun LI¹, Wei ZHONG¹

¹Department of Respiratory Medicine; ²Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ³Dalian Gentalker Clinical Laboratory, Dalian 116635, China; ⁴Beijing Macro & Micro Test Biotech Company, Beijing 101300, China

Jing ZHAO and Jie GAO contributed equally to this paper.

Corresponding author: Wei ZHONG, E-mail: weizhong3603@sina.com

【Abstract】Background and objective Epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS gene are important driver genes of non-small cell lung cancer (NSCLC). The studies are mainly focused on detection of EGFR gene for advanced NSCLC, and the mutation feature of EGFR and KRAS gene in early NSCLC tissue is unknown. This study aims to investigate the mutations of EGFR and KRAS gene in NSCLC, and the relationship between the genotype and clinicopathologic features. **Methods** The hotspot mutations in EGFR and KRAS gene in 754 tissue samples of stage I-IIIa NSCLC from Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital were detected by modified amplification refractory mutation system (ARMS) real-time PCR kit, and analyzed their correlation with clinical variables. **Results** The hotspot mutation rates in EGFR and KRAS were 34.5% and 13.1% respectively, and there were EGFR-KRAS double mutations in 3 samples. The mutation rate of EGFR was higher in females than that in males (39.5% vs 29.4%, $P=0.076$), significantly increased in adenocarcinomas (38.7%) compared to that in the other forms of NSCLC ($P<0.01$), but still lower than that reported in some Asian studies of

赵静与高洁为共同第一作者

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院呼吸科 (赵静, 王孟昭, 徐燕, 陈闽江, 张力, 李龙芸, 钟巍); 病理科 (高洁, 梁智勇); 116635 大连, 大连晶泰医学检验所 (郭李平, 刘琦, 赵金银); 101300 北京, 北京宏微特斯生物科技有限公司 (胡晓许, 刘利成, 姜君) (通讯作者: 钟巍, E-mail: weizhong3603@sina.com)

advanced adenocarcinoma (~50%). Meanwhile, the mutation rate of *KRAS* was remarkably higher in males than that in females (16.6% vs 9%, $P=0.048$), increased in adenocarcinomas compared to that in the other forms of NSCLC, but the difference was not significant ($P=0.268$). Samples harbored *EGFR* mutation were younger than those harbored *KRAS* mutation ($P=0.031, S$), and had significant difference in gender between the two groups ($P<0.01$). **Conclusion** The mutation rate of *EGFR* in stag I-IIIa NSCLC patients was lower than that in advanced NSCLC patients. And the percentage of the NSCLC patients with *EGFR*-*KRAS* double mutations is 0.9%.

【Key words】 Lung neoplasms; Epidermal growth factor receptor gene; Kirsten rat sarcoma viral oncogene; Resectable samples

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 发病率越来越高, 已成为全球癌症死亡的首要原因^[1-3]。近20年来, NSCLC的治疗取得了飞速发展, 涌现出大量新的药物和治疗手段, 如分子靶向治疗^[4-7]、免疫治疗^[8-10]等, 使患者预后大为改善。在分子靶向治疗方面, 研究最成熟的当属表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*)。具有*EGFR*敏感突变的患者, 使用吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼具有更高的客观缓解率 (objective response rate, ORR)、更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 以及更高的生活质量。当这些一、二代*EGFR*酪氨酸激酶抑制剂 (*EGFR* tyrosine kinase inhibitors, *EGFR*-TKIs) 耐药后, 若耐药机制由*EGFR* T790M介导, 使用三代*EGFR*-TKIs (Osimertinib, AZD9291) 亦能再次产生显著疗效。因此, 对*EGFR*突变的准确检测显得尤为重要。目前研究主要集中在晚期NSCLC组织和血浆标本的*EGFR*检测。PIONEER研究^[11]显示, 在晚期亚裔腺癌患者*EGFR*突变率高达51.4%。在另外一项IGNITE研究, 再次确认了晚期亚裔NSCLC腺癌*EGFR*突变率为49.2%, 与PIONEER结果一致, 非腺癌患者*EGFR*突变率也高达14.1%, 与欧美人群中腺癌患者突变率相当。然而, 对于真实世界中, 可手术切除的I期-IIIa期NSCLC组织标本的*EGFR*突变情况尚不清楚^[12,13]。

另外, 并非所有具有*EGFR*敏感突变的NSCLC患者对*EGFR*-TKIs表现出良好疗效。*KRAS*基因编码的P21蛋白位于*EGFR*信号通路下游, *KRAS*基因突变会使下游信号通路配体非依赖性持续性激活, 不受上游靶向药物对*EGFR*的影响, 导致细胞持续恶性增殖。*KRAS*基因突变会使NSCLC患者对*EGFR*-TKIs产生耐药^[14], 同时患者预后更差^[15]。多数研究认为*EGFR*和*KRAS*基因突变是相互排斥的^[16-19], 但是一些临床研究表明*KRAS*基因突变可以发生在*EGFR*突变型患者中, 但双突变发生率低于1%。因此, 同时检测*EGFR*和*KRAS*对指导NSCLC患者个体化治疗具有重要临床意义^[20]。

*EGFR*基因突变多位于外显子18-21, 其中以外显子19缺失突变和外显子21L858R错义突变最为常见, 约占总突变率的90%^[21]。*KRAS*基因最常见的突变方式为点突变, 90%的*KRAS*基因突变位于外显子2的第12和13密码子位点。本研究目的旨在使用Modified AMRS PCR荧光探针法检测真实世界下, 未加选择的可手术切除I期-IIIa期的NSCLC患者组织标本中*EGFR*和*KRAS*基因的热点突变状态, 是否存在双突变以及基因突变与临床因素的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料 标本来自北京协和医院病理科于2013年1月-2013年12月收集NSCLC标本, 标本类型仅限于手术完整切除的标本, 除外电子气管镜和穿刺活检标本, 去除重复标本, 共纳入754例, 其中男性374例, 女性380例; 年龄24岁-92岁, 中位年龄60岁; 年龄分组: 40岁以下、40岁-49岁、50岁-59岁、60岁-69岁、70岁以上患者样本分别为15例 (2.0%)、53例 (7.0%)、282例 (37.4%)、240例 (31.8%) 和164例 (21.7%); 病理分型: 腺癌623例 (82.5%)、鳞癌91例 (12.1%)、腺鳞癌1例 (0.1%)、其他39例 (5.3%)。所有标本均经10%中性福尔马林固定、石蜡包埋、切片及HE染色, 由病理医师复阅切片明确诊断, 并确定有足够的肿瘤细胞再行后续检测。

1.2 方法

1.2.1 DNA提取 用无菌刀片刮取5张-10张4 μm 厚的连续石蜡切片中癌组织区域, 保证肿瘤细胞含量在30%以上。石蜡组织脱蜡后用石蜡包埋组织DNA快速提取试剂盒 (天根生化科技 (北京) 有限公司) 提取基因组DNA。用NanoDrop 2000荧光分光光度计检测DNA的质量和浓度, 所有DNA吸光度值 $A_{260/280}$ 均在1.8-2.0之间, 用无DNase水将DNA稀释至0.5 ng/ μL -10 ng/ μL 备用。

1.2.2 突变扩增系统 (amplification refractory mutation system, ARMS) 荧光PCR检测以所提取石蜡样本DNA为

模板,按照EGFR基因和KRAS基因突变检测试剂盒(购自于北京华大吉比爱生物技术有限公司)操作说明书步骤,应用实时荧光定量PCR仪(ABI 7300, USA)检测EGFR和KRAS基因的常见突变,所检突变包括EGFR基因L858R和exon 19del突变及KRAS基因12和13密码子突变。检测结果由两位专业的研究人员判读和分析。如果判读结果不一致,再由第三位研究员分析得出最终决定。按照双盲试验的设计原则,试验数据的记录和获得由不同的研究员独立进行。研究员对患者组织检测结果并不知晓直到统计分析。

1.2.3 测序分析 若检出EGFR和KRAS双突变的标本,采用直接测序法进行验证。针对EGFR基因19、21号外显子和KRAS基因第2号外显子设计扩增引物且在扩增引物的5'端加上M13测序引物,其中EGFR基因第19号外显子上下游引物分别为: 5'-TGTAACACGACGGCCAGTAATTCCTGCTATC-3'; 5'-GGAAACAGCTATGACCGTGGGCTGAGGTTTCAGAG-3', EGFR基因第21号外显子上下游引物分别为: 5'-TGTAACACGACGGCCAGTACTTGGAGGACCGTCGCTT-3'; 5'-CAGGAAACAGCTATGACCGCTGACCTAAGCCACCTCC-3', KRAS基因第2号外显子上下游引物分别为: 5'-TGTAACACGACGGCCAGTCGATACACGTCTGCAGTCAACT-3'; 5'-CAGGAAACAGCTATGACCGCATA TTACTGGTGCAGGACC-3'。以所提取石蜡样本DNA为模板进行PCR扩增,反应条件: 95 °C预变性7 min; 95 °C变性30 s, 56 °C 30 s, 72 °C延伸45 s, 40个循环,最后72 °C延伸10 min。将所得PCR产物送上海生工生物公司进行测序,使用DNASTar软件对测序结果进行比对和分析。

1.3 统计学分析 应用SPSS 18.0软件进行统计学分析。针对连续变量采用独立样本 t 检验,针对计数变量采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本中EGFR、KRAS突变情况 本次检测涉及754例样本,共260例检出EGFR突变(34.5%),其中,外显子21 L858R突变124例(16.4%),外显子19缺失突变(exon 19del) 142例(18.8%),有6例(0.8%)样本同时发生了L858R和19del突变。有320例样本同时进行了KRAS基因突变检测,共检出42例KRAS突变(13.1%),且全部为12号密码子突变,未检出13号密码子突变。有3例(0.9%)样本出现双突变,其中,2例为EGFR(L858R)和KRAS(G12)双突变,1例为EGFR(Exon 19del)和KRAS(G12)突变,将此3例双突变

样本使用常规测序验证,结果如图1。

2.2 EGFR和KRAS基因突变与NSCLC临床病理特征的关系 在754例NSCLC样本中,女性EGFR基因突变率(39.5%, 150/380)高于男性(29.4%, 110/374),但二者没有显著性差异($P=0.076$)。60岁以下患者和60岁以上患者EGFR基因突变率相当[36.3% (127/350) vs 32.9% (133/404)]。腺癌(38.7%, 241/623)中EGFR基因突变率明显高于鳞癌(10.0%, 9/91)和其他类型癌(25.6%, 10/39)的突变率。在其中320例NSCLC样本中,男性KRAS基因突变率(16.6%, 29/175)高于女性(9.0%, 13/145),且二者具有显著差异($P=0.048$)。60岁以下患者和60岁以上患者KRAS基因突变率相当[17.1% (28/164) vs 15.4% (24/156)]。腺癌(14.1%, 36/255)中KRAS基因突变率高于鳞癌(7.7%, 2/26)和其他类型癌(10.5%, 4/38),详见表1。

2.3 基于EGFR和KRAS基因分型的单因素分析 在EGFR或KRAS基因突变阳性的样本中,EGFR阳性组的中位初诊年龄为58岁,平均年龄为(58.6±10.1)岁,KRAS阳性组的中位初诊年龄为61.5岁,平均年龄为(62.4±8.4)岁,EGFR阳性组患者年龄分布较KRAS阳性组具有年轻化趋势($P=0.031, S$)。在性别分布方面,KRAS阳性组的男性分布比例明显高于EGFR组(69% vs 42.3%, $P<0.01$)。在病理类型分布方面,两组均以腺癌为主,并未发现有显著差异($P=0.228$) (图2)。

3 讨论

本研究是一项专门针对I期-IIIa期可手术切除NSCLC

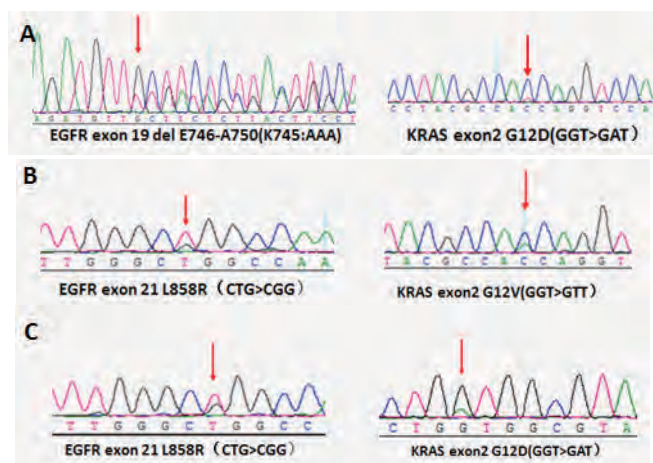


图1 3例EGFR-KRAS双突变样本的DNA测序分析

Fig 1 DNA sequencing data of 3 specimens with EGFR-KRAS double mutations. EGFR: epidermal growth factor receptor.

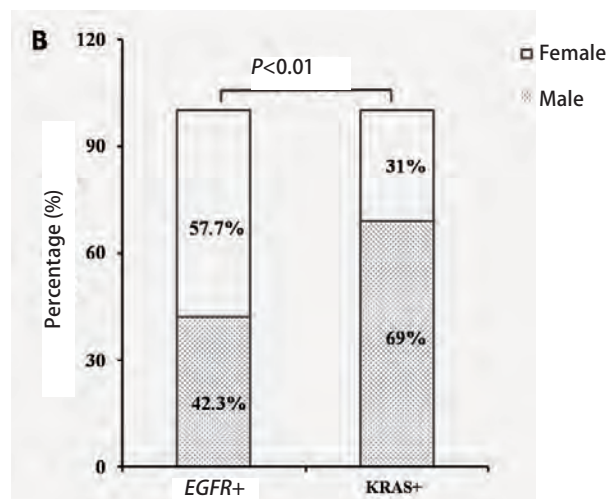
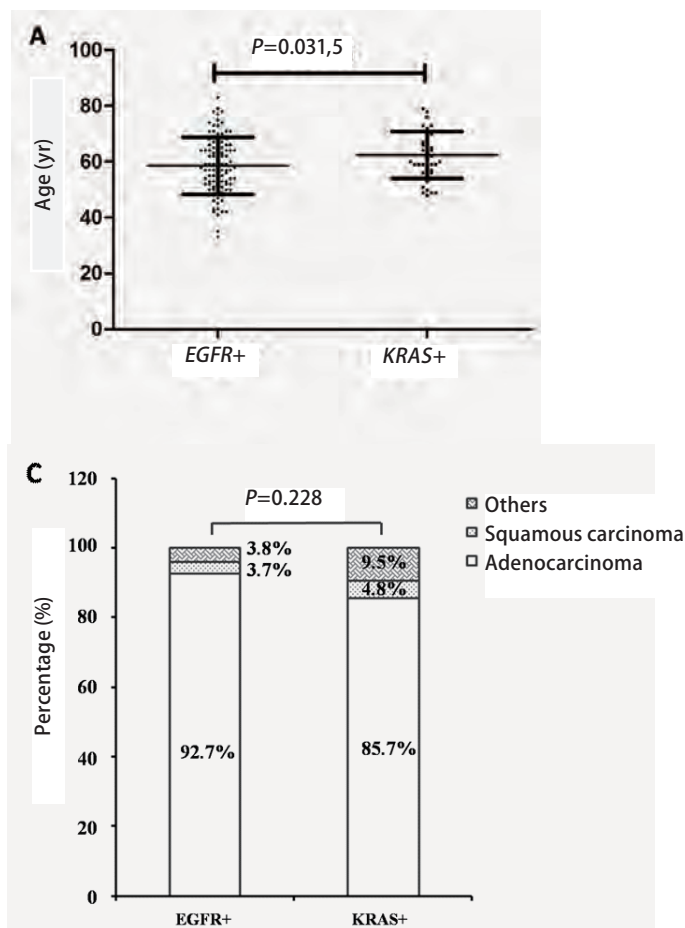


图2 基于EGFR和KRAS基因分型的单因素分析。A: 基于EGFR和KRAS分型的年龄分布情况; B: 基于EGFR和KRAS分型的性别分布情况; C: 基于EGFR和KRAS分型的病理类型分布情况。

Fig 2 Single factor analysis based on EGFR and KRAS genotype. A: Age distribution based on EGFR and KRAS genotype; B: Gender distribution based on EGFR and KRAS genotype; C: Pathological type based on EGFR and KRAS genotype.

表1 EGFR及KRAS基因突变情况与患者临床病理特征之间的关系

Tab 1 The relationship between EGFR and KRAS mutations and clinical variables of patients

Clinical variables	n	EGFR		P	n	KRAS		P
		Mutant	Wild-type			Mutant	Wild-type	
Gender				0.076				0.048
Male	374	110 (29.4)	264 (70.6)		175	29 (16.6)	146 (83.4)	
Female	380	150 (39.5)	230 (60.5)		145	13 (9.0)	132 (91.0)	
Age (years)				0.357				0.762
<60	350	127 (36.3)	223 (63.7)		164	28 (17.1)	136 (82.9)	
≥60	404	133 (32.9)	271 (67.1)		156	24 (15.4)	132 (84.6)	
Histology				<0.01				0.268
Adenocarcinoma	623	241 (38.7)	382 (61.3)		255	36 (14.1)	219 (85.9)	
Squamous	91	9 (10.0)	82 (90.0)		26	2 (7.7)	24 (92.3)	
Adenosquamous	1	0 (0.0)	1 (100.0)		1	0 (0.0)	1 (100.0)	
Others*	39	10 (25.6)	29 (74.4)		38	4 (10.5)	34 (89.5)	

*: Others include large cell carcinoma and sarcomatoid carcinoma.

患者EGFR和KRAS基因突变状况的调查研究。研究显示,在未加选择可切除的I期-IIIa期NSCLC患者,EGFR基因突变率为34.5%,这与早期文献^[22,23]所报道的一致。但对于腺

癌,此研究EGFR突变率仅为38.7%,明显低于PIONEER和IGNITE研究所报道的50%左右^[11]。在PIONEER和IGNITE研究中,均是纳入的IV期腺癌患者,而我们的标本为I

期-IIIa期,这种早晚期标本差异可能是导致突变率不同的一个重要原因。在一项EGFR-TKIs术后辅助治疗的随机III期临床研究中(BR.19研究)^[20],研究者亦发现手术标本中EGFR的突变率明显低于晚期患者,仅3%(15/503),而且分期越早的标本,其EGFR突变率越低,这些发现似乎也在一定程度上支持我们的结论。这也反映早期NSCLC和晚期NSCLC可能具有不同的生物学行为,EGFR基因在其中所起的作用不同,因此制定综合治疗策略需考虑这种差异^[24,25]。

既往研究^[26,27]表明,EGFR突变与患者性别、种族、吸烟、病理类型有关,其在亚裔、女性、不吸烟、腺癌的患者中发生率较高。本研究在754例I期-IIIa期NSCLC样本中也发现,EGFR基因突变率在腺癌中较高,同时女性较男性也有升高趋势(39.5% vs 29.4%, $P=0.076$),这与既往研究结果一致。

KRAS基因是EGFR信号转导通路下游的重要节点,该基因的突变可以导致EGFR-TKI原发性耐药,同时它亦是判断NSCLC患者预后的重要指标。KRAS基因突变具有明显的地域差异,西方人群中KRAS突变率约25%,明显高于东亚人群10%,且KRAS基因突变多见于男性,吸烟以及肺腺癌^[27]。在本研究中,KRAS基因的突变率为13.1%,且腺癌的突变率(14.1%)高于鳞癌(7.7%)和其他类型癌(10.5%)。这些发现也与既往研究^[27,28]一致。

在NSCLC中同时存在EGFR和KRAS突变非常罕见,一直以来研究者认为两者互斥^[16-18]。但在本研究中,共有3例样本在EGFR和KRAS基因上同时发生了突变,均为女性肺腺癌患者,且经直接测序法验证,说明EGFR和KRAS双突变可以同时存在,KRAS的突变可能会导致具有EGFR敏感突变患者对EGFR-TKIs耐药。在临床中,约30% EGFR阳性NSCLC患者对EGFR-TKIs靶向治疗无应答,即发生原发性耐药^[29]。本研究,在320例检测EGFR和KRAS突变的样本中,EGFR的突变率为30.3%(97/320),其中在EGFR突变阳性样本中,KRAS的突变率为3.1%(3/97),其远远低于30%,说明EGFR-TKIs原发耐药除了KRAS突变外,还有很多其他机制参与,如BIM表达水平等^[29]。

总之,本研究提示在I期-IIIa期可手术的NSCLC样本中EGFR基因突变率低,EGFR基因突变和KRAS基因突变可同时存在。但该研究仍有较多缺陷,它是一项回顾性研究,所得结论是与其他研究结果进行比较得出,未纳入IV期标本做为对照,部分临床资料收集不完善以及EGFR检测内容不全,这些均需要在后续研究中改进和完善,并进一步验证研究结论的可靠性。

参 考 文 献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- 3 She J, Yang P, Hong Q, *et al.* Lung cancer in China: challenges and interventions. *Chest*, 2013, 143(4): 1117-1126.
- 4 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- 5 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- 6 Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*, 2015(9): 1877-1883.
- 7 Wu YL, Zhou C, Hu CP, *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
- 8 Hida T, Nishio M, Nogami N, *et al.* Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 1000-1006.
- 9 Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, *et al.* Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2004-2012.
- 10 Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- 11 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 Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- 12 Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1160-1174.
- 13 Hirte HW. Profile of erlotinib and its potential in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Onco Targets Ther*, 2013, 18(6): 427-435.
- 14 Pao W, Wang TY, Riely GJ, *et al.* KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*, 2005, 2(1): e17.
- 15 Wallin JJ, Edgar KA, Guan J, *et al.* GDC-0980 is a novel class I PI3K/mTOR kinase inhibitor with robust activity in cancer models driven by the PI3K pathway. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12): 2426-2436.

- 16 Soung YH, Lee JW, Kim SY, *et al.* Mutational analysis of *EGFR* and *K-RAS* genes in lung adenocarcinomas. *Virchows Arch*, 2005, 446(5): 483-488.
- 17 Do H, Krypuy M, Mitchell PL, *et al.* High resolution melting analysis for rapid and sensitive *EGFR* and *KRAS* mutation detection in formalin fixed paraffin embedded biopsies. *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 142.
- 18 Marchetti A, Martella C, Felicioni L, *et al.* *EGFR* mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 857-865.
- 19 Zhang H, Yang XJ, Qin N, *et al.* Detection and analysis of *EGFR* and *KRAS* mutation with lung adenocarcinoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(11): 686-690. [王通, 马少华, 闫天生, 等. CT引导下Hook-wire精确定位并微创切除肺结节. 中国肺癌杂志, 2015, 18(11): 680-690.]
- 20 Marchetti A, Milella M, Felicioni L, *et al.* Clinical implications of *KRAS* mutations in lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: an important role for mutations in minor clones. *Neoplasia*, 2009, 11(10): 1084-1092.
- 21 Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: *EGFR* gene and cancer. *FEBS J*, 2010, 277(2): 301-308.
- 22 Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004(5676): 1497-1500.
- 23 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- 24 Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, *et al.* Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3320-3326.
- 25 Zhai H, Zhong W, Yang X, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (*EGFR*-TKI) therapy for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(1): 82.
- 26 Stella GM, Scabini R, Inghilleri S, *et al.* *EGFR* and *KRAS* mutational profiling in fresh non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(8): 1327-1335.
- 27 Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, *et al.* Frequency and distinctive spectrum of *KRAS* mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): S731-S734.
- 28 Dogan S, Shen R, Ang DC, *et al.* Molecular epidemiology of *EGFR* and *KRAS* mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related *KRAS*-mutant cancers. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22): 6169-6177.
- 29 Faber AC, Corcoran RB, Ebi H, *et al.* BIM expression in treatment-naive cancers predicts responsiveness to kinase inhibitors. *Cancer Discov*, 2011, 1(4): 352-365.

(收稿: 2017-03-17 修回: 2017-05-20 接受: 2017-06-14)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Zhao J, Gao J, Guo LP, *et al.* *EGFR* and *KRAS* Gene Mutations in 754 Patients with Resectable Stage I-IIIa Non-small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(9): 617-622. [赵静, 高洁, 郭李平, 等. 754例I期-IIIa期可手术切除非小细胞肺癌患者*EGFR*和*KRAS*基因突变状态及其临床意义. 中国肺癌杂志, 2017, 20(9): 617-622.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.09.05