

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.041

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.041>

非小细胞肺癌患者对吉非替尼耐药的可能相关因素及预测因子

徐佳欢, 王新年, 黄新 综述 赵立, 徐小嫒 审校

(中国医科大学附属盛京医院呼吸与危重症医学科, 沈阳 110000)

[摘要] 在我国, 肺癌的发病率及病死率居各种恶性肿瘤之首, 多数患者在发现肺癌时已失去最佳手术时机。随着分子生物学的发展, 根据肺癌基因突变类型选用合适的分子靶向药物受到临床青睐, 多项大型研究表明其在缓解率(response rate, RR)、无进展生存期(progress free survival, PFS)及生活质量等方面优于化疗。在肺癌靶向药物中, 最常用、临床应用数据最多的是第1代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)中的吉非替尼, 但不可避免的是, 患者会在数月甚至数年内出现耐药问题。本文分析了在吉非替尼耐药的肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中与产生耐药的可能相关因素, 并推测预测因子, 旨在为临床上对靶向药的选择给予指导。

[关键词] 肺癌; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 吉非替尼; 耐药

Possible associated factors and predictors of gefitinib resistance in patients with non-small cell lung cancer

XU Jiahuan, WANG Xinnian, HUANG Xin, ZHAO Li, XU Xiaoman

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

Abstract In China, the incidence and mortality of lung cancer ranks the top of various malignancies, and most patients have lost the best surgical opportunity for lung cancer. With the development of molecular biomedicine, the choice of appropriate molecular targeting drugs according to the type of lung cancer gene mutation is favored by the clinic. Many large studies have shown that it is superior to chemotherapy in terms of response rate (RR), progress free survival (PFS) and quality of life. Among lung cancer targeting drugs, the most commonly used, and the most clinical application date are gefitinib in I-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). This review summarizes the analysis of possible related factors associated with the generation of drug resistance in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with gefitinib resistance, presumably predictive factors, hoping to guide the selection of targeted drugs clinically.

Keywords lung cancer; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; gefitinib; resistance

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-08

通信作者 (Corresponding author): 徐小嫒, Email: xuxm@sj-hospital.org

在我国, 肺癌的发病率和病死率居各种恶性肿瘤之首^[1], 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%^[2], 而在NSCLC中又以肺腺癌多见。大多数患者在发现肺癌时已处疾病晚期, 失去手术意义。以放化疗为主的综合治疗是传统的肺癌治疗方法, 但作用有限且不良反应较大。随着分子生物学的发展, 肺癌患者可进行相关基因检测, 根据基因突变类型选用适合的分子靶向药物。2019国家综合癌症网络(NCCN)指南^[3]强调应用微创技术获取肺癌患者样本的同时应尽量获取足够的组织进行分子检测, 包括EGFR突变、ALK基因融合、ROS1融合基因、BRAF突变、KRAS突变、PD-L1表达状态等。针对表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)耐药的患者, 推荐进行T790M突变、MET扩增、HER2扩增等检测, 并针对性选择后续治疗。英国在2010年启动了关于亚洲肺腺癌患者EGFR基因突变的分子流行病学研究(PIONEER)^[4], 调查显示: 肺腺癌患者EGFR突变率高达52%。EGFR-TKI已被美国临床肿瘤学会(ASCO)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)、NCCN和中国临床肿瘤协会(CSCO)推荐为EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者的一线治疗药物。大型III期随机对照临床研究^[5]已证实: 对于EGFR敏感突变的晚期NSCLC, EGFR-TKI一线治疗的疗效优于化疗, 患者在缓解率(response rate, RR)、无进展生存期(progress free survival, PFS)及生活质量等方面较化疗有显著获益。EGFR-TKI在我国批准上市超过10年, 可缓解患者的临床症状、减少治疗的不良反应, 具有使用方便、延长PFS的优点, 但不可避免地会在数月甚至数年内出现耐药问题。在EGFR-TKI中最常用的、临床应用数据最多的是第1代EGFR-TKI中的吉非替尼。梁琨等^[6]发现: 经吉非替尼一线治疗3个月的肺癌患者, 其疾病控制率高达90%。

1 肿瘤对 EGFR-TKI 耐药的定义

原发性耐药即肿瘤在治疗初期就对EGFR-TKI无明显反应, 疾病持续进展。

获得性耐药(又称继发性耐药)在治疗初期效果显著, 但通常会在数月至数年后出现疾病进展。2010年Jackman等^[7]将EGFR-TKI获得性耐药定义为: 1)既往接受过EGFR-TKI单药治疗(吉非替尼或厄洛替尼等); 2)符合以下标准之一, 具有与药物敏感性相关的EGFR基因突变(如G719X, 19号外显

子缺失, L858R, L861Q), 或接受EGFR-TKI单药治疗后有客观上的临床获益, 包括完全缓解、部分缓解或是超过6个月的疾病稳定(依照RECIST或WHO标准); 3)在过去30 d内使用吉非替尼或厄洛替尼持续治疗期间出现疾病的系统性进展(RECIST或WHO标准); 4)停用EGFR-TKI及开始新的治疗方法之间无其他系统治疗。

2 对吉非替尼产生耐药的相关预测因子

2.1 临床参数

2.1.1 吸烟

研究^[8]发现: 30包年以上的吸烟者的PFS明显短于从不吸烟者, 累积吸烟剂量是EGFR-TKI疾病进展的独立预测因素。这与吸烟在肺癌发病机制中的诱变作用相关。非吸烟者的EGFR突变率显著高于吸烟者, 吸烟者的EGFR罕见单突变及复合突变率较非吸烟者高。而EGFR突变型NSCLC较野生型有更显著受益, EGFR突变中, 常见突变如19del, 21L858R突变者相对于其他EGFR突变者PFS更长。

2.1.2 年龄

研究^[9]表明年龄与PFS无关。

2.1.3 性别

接受吉非替尼治疗的女性比男性生存获益更显著。这与女性NSCLC者有较高的EGFR突变率、且EGFR突变中以19号外显子和21号外显子突变最常见相关, 也与东方女性吸烟者较男性少相关^[10]。

2.2 检验参数

2.2.1 中性粒细胞/淋巴细胞比值

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)升高, 是全身炎症反应的替代标志物, 也是多种恶性肿瘤的不良预后因素。Lin等^[11]证实: 在接受第1代EGFR-TKI治疗的EGFR突变阳性的NSCLC患者中, NLR升高(≥ 3.5)是PFS和OS更差的独立预后因素。然而, NLR的界值因研究而异, 最佳界值还不太清楚。

2.2.2 环氧合酶-2

环氧合酶(COX)是一种将花生四烯酸转化为前列腺素(PG)的限速酶, 具有COX的2个同工酶, 即COX-1和COX-2。COX-2是一种诱导酶, 在炎症组织和许多肿瘤组织中过度表达。Li等^[12]发现血清COX-2水平与EGFR-TKI的疗效密切相关, 是独立影响因素, 高COX-2水平(≥ 100 ng/mL)的患者有

较长的PFS。

2.2.3 乳酸脱氢酶

乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)是一种可逆地催化丙酮酸盐转化为乳酸的胞质酶, 价廉易测。高血清LDH水平是包括NSCLC在内的各种恶性疾病预后不良的生物标志物^[13]。此外, 高LDH蛋白表达也与晚期和不良预后相关^[14]。Fiala等^[15]研究了厄洛替尼治疗1个月后血清LDH的变化与晚期NSCLC患者预后的关系, 发现在厄洛替尼治疗的第1个月LDH血清水平的变化(增长 $\geq 0.3 \mu\text{kat/L}$)与疾病控制率低、PFS短和总生存期(overall survival, OS)短独立相关。然而, 吉非替尼治疗后血清LDH的变化与晚期NSCLC患者预后的关系仍需研究。

2.2.4 肿瘤标志物

郑林鹏等^[9]发现: 在IV期EGFR突变的NSCLC一线EGFR-TKI治疗患者中, 治疗前低水平的CA125(中位值 $< 64.60 \text{ U/mL}$)或NSE(中位值 $< 14.77 \text{ ng/mL}$)预示着长PFS, 而PS评分为0~1, 低水平的NSE, CA125或CA15-3(中位值 $< 36.36 \text{ U/mL}$)则预示OS较长。Suh等^[16]发现: IIIB~IV期的EGFR突变的NSCLC接受第1代EGFR-TKI治疗前高NSE(高于正常值 16.3 ng/mL)PFS和OS较短。CEA被视为一种NSCLC标志物, 检测腺癌的敏感性为60%, 特异性为50%^[17-18], 是吉非替尼治疗患者敏感度和生存率的重要预测因子^[19]。Han等^[20]分析接受姑息性手术切除的IIIB~IV期EGFR突变且口服第1代EGFR-TKI的NSCLC患者, 发现治疗前血清相对CEA水平可以预测EGFR-TKI治疗晚期NSCLC的疗效, 但不能预测对EGFR-TKI的获得性抵抗。血清高CEA($> 10 \text{ ng/mL}$)是PFS的独立阳性预测因子, 高CEA比低CEA($< 5 \text{ ng/mL}$)水平患者的PFS长, 低CEA比正常CEA($5 \sim 10 \text{ ng/mL}$)水平患者的PFS长。王洪阁^[21]发现高水平的Cyfra21-1($> 3.3 \mu\text{g/L}$)提示预后较差。

2.2.5 血红蛋白

血红蛋白水平下降(低于正常水平的下限)是显著的阴性预后因素^[22]。

2.2.6 白介素-8

Liu等^[23]以EGFR-TKI为一线治疗的EGFR突变的IV期肺癌患者的血样为研究对象, 发现高血浆IL-8水平($> 6.74 \text{ pg/mL}$)与短PFS相关。

2.3 影像学参数

2.3.1 转移器官

Segawa等^[22]发现: 在接受吉非替尼治疗的

NSCLC患者中, 脑转移的存在与获得性抵抗密切相关。卢欣然^[24]发现一线EGFR-TKI耐药有45%~50%是由T790M突变所引起的, 转移器官数 ≥ 2 的患者较 < 2 的患者更易出现T790M突变。

2.3.2 最大标准化摄取值、总病变糖酵解

Keam等^[25]在EGFR突变的NSCLC患者接受吉非替尼一线治疗前进行全身¹⁸F-2-氟-2-脱氧葡萄糖(FDG)-正电子放射断层造影术/计算机断层扫描(PET/CT), 计算所有病变的最大标准化摄取值(SUV)、总病变糖酵解(TLG), 使用三分位截止点进行分类(SUV的三分位截止点为10.6和13.4, TLG的三分位截止点为102.8和455.1), 结果显示: 不同TLG组的PFS差异显著, 高TLG与较短的PFS相关(高TLG组7.2个月, 中TLG组11.9个月, 低TLG组24.2个月, $P < 0.001$), TLG是PFS的独立预测因素。TLG与OS显著相关。SUV也与PFS相关, 但与OS无关。PFS的SUV C指数低于TLG(SUV为0.629, TLG为0.661), 说明TLG是预测PFS的较好指标。Na等^[26]的吸烟史和病理学的多变量分析显示: 高SUV(> 6.2)与吉非替尼反应性降低有关。Takahashi等^[27]研究发现: 在NSCLC患者使用吉非替尼治疗前和治疗后2 d进行FDG-PET/CT, 测量SUV, 并计算吉非替尼治疗后SUV变化的百分比, 有助于预测临床结果。吉非替尼治疗2 d时, 代谢反应与PFS无统计学意义, 但当SUV下降 $> 20\%$ 时, 代谢反应者的PFS更长。

2.3.3 肿瘤直径

李家琛等^[28]发现: 肿瘤直径 $> 3 \text{ cm}$ 的EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者的疗效优于肿瘤直径 $\leq 3 \text{ cm}$ 的患者。但郝建东^[29]认为吉非替尼对于体积小的病灶更易发挥作用。

2.4 分子诊断参数

2.4.1 微小核糖核酸(miRNA)

微小核糖核酸(miRNA)是长度为20~22个核苷酸的小的非编码核糖核酸分子, 通过翻译抑制或mRNA降解来调节基因表达。MiRNA通过抑制靶基因的表达发挥对原癌基因或肿瘤的抑制作用, 这其中的一些靶基因直接或间接参与了肿瘤细胞的耐药性^[30]。肺组织和血浆中的miRNA可作为肺癌发展和治疗结果的分子预测因子^[31]。Zhao等^[32]发现: 在肿瘤组织或血浆中, hsa-miR-125b的表达是NSCLC患者术后生存率的不利预测因素。hsa-miR-125b过表达(≥ 2 倍)与表达较低(< 2 倍)的患者相比, 无病生存率(disease-free survival, DFS)

显著降低, OS有显著差异。Hu等^[33]用miRNA测序法检测耐药NSCLC细胞系中miRNA的表达谱, 在耐药NSCLC细胞系中共发现29个上调的miRNA和36个下调的miRNA, hsa-mir-192, hsa-mir-1293, hsa-mir-194, hsa-mir-561, hsa-mir-205, hsa-mir-30a, hsa-mir-30c与肺腺癌有关, 只有hsa-mir-1293, hsa-mir-561与耐药性无关。黄谦等^[34]发现高表达的miR-21与吉非替尼的获得性耐药有关。Li等^[35]也得出类似结论。尹媛等^[36]发现高表达的miR-200a抑制肺腺癌细胞的生长、上皮-间充质转化、迁移、侵袭, 并增加肺腺癌细胞对吉非替尼的敏感性。

2.4.2 长链非编码RNA

长链非编码RNA(lncRNA)的核苷酸含量>200, 不被翻译成蛋白质, 在化疗和靶向治疗耐药中也产生重要作用^[37]。Ma等^[38]发现: 在吉非替尼耐药的NSCLC组织和细胞中, lncRNA LINC00460的表达上调, 并与晚期肿瘤和临床预后不良密切相关。lncRNA GASS被鉴定为肿瘤抑制基因, 且在肺癌组织中下调^[39]。GASS表达增加可以克服肺癌对EGFR-TKI的原发性耐药^[40]。Liu等^[41]发现: NSCLC组织中LINC00665的表达上调促进了NSCLC对EGFR-TKI的耐药。Lei等^[42]发现lncRNA H19的高表达促进了NSCLC对吉非替尼的耐药。Li等^[43]发现lncRNA RHPN1-AS1的下调促进NSCLC对EGFR-TKI的耐药。Wang等^[44]发现lncRNA SNHG5下调促进肺腺癌对吉非替尼的耐药。Fu等^[45]发现EGFR突变的NSCLC肺癌组织中lncRNA MIAT低水平(高、低水平以收集数据的中位数为界)比高水平的患者有更长的OS和PFS。Wang等^[46]发现lncRNA MIR31HG的过表达可促进NSCLC对吉非替尼的耐药。

2.4.3 乙醛脱氢酶

乙醛脱氢酶(ALDH)属氧化还原酶类, 有19个家族成员, 具有细胞毒性、致突变性、遗传毒性、致癌性等特点^[47], 与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和耐药密切相关^[48], 且ALDH不同亚型基因在不同肿瘤细胞中有差异性表达^[49]。在ALDH的多个亚型中, 有9个与肿瘤的发生发展相关(ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1A7, ALDH2, ALDH3A1, ALDH4A1, ALDH1B1, ALDH7A1)^[50]。杨婷婷等^[51]发现ALDH1A1和ALDH1L1在肺腺癌对吉非替尼耐药形成过程中发挥重要作用。

2.4.4 组织蛋白酶L

组织蛋白酶L(CTSL)属于木瓜蛋白酶家族中的

半胱氨酸蛋白水解酶, 以酶原的形式贮存于溶酶体中。Cui等^[52]发现NSCLC组织中CTSL的高表达促进对吉非替尼的抵抗。

2.4.5 Gremlin

Gremlin是一种骨形态发生蛋白拮抗剂, 在各种癌组织中过度表达。Yin等^[53]发现NSCLC组织中的Gremlin高表达有助于NSCLC患者对吉非替尼的抵抗。

2.4.6 白细胞相对端粒长度

Li等^[54]发现在以吉非替尼为一一线单药治疗的晚期肺腺癌患者中, 较长的白细胞相对端粒长度(RTL)比短RTL的患者有更长的OS和PFS。

2.4.7 TP53

TP53是一种关键的抗增殖功能的抑癌基因, 50%以上的恶性肿瘤会出现该基因的突变。其通过表达TP53蛋白这一转录因子来调节细胞周期和抑制细胞癌变。TP53基因会判断DNA的变异程度, 细胞受损时, TP53蛋白阻止细胞停止于G₁/S期, 若变异较小, 则促进修复; 若变异较大, 不能修复, 则诱导凋亡。TP53缺陷的肿瘤细胞失去这种控制, 甚至在不利的条件下继续分裂。TP53基因失活可增加肺癌中驱动癌基因的转化潜能, 并阻碍细胞毒性化疗、放疗和/或EGFR-TKI对肿瘤的作用。亚组分析^[55]发现: 携带第8号外显子TP53突变的患者较野生型患者PFS明显缩短, 在19号外显子缺失的患者中这种差异更为明显。

2.4.8 EGFR 突变位点

10%~60%的NSCLC患者在EGFR激酶结构域中存在阳性突变, 欧美等国突变率较低, 东亚人群较高, 我国约为34.0%^[56]。EGFR基因包含28个外显子, 其突变主要发生在外显子18~21。其中的经典突变是19号外显子缺失(19del)和21号外显子L858R点突变, 约占85%, 对EGFR-TKI治疗有良好疗效, PFS及OS高于其他突变。20号外显子T790M突变是使用吉非替尼后出现耐药的主要原因。此外还有罕见突变及复合突变。罕见突变S768 I, G719X, L861Q为对EGFR-TKI敏感性突变。最常见的罕见突变是18号外显子G719X点突变^[57], 发生在约3%的亚洲人和白种人中, 其常作为复合突变存在, 主要与S768 I, 但也与其他基因突变, 如KRAS, BRAF和PIK3CA等共存。G719X对多种EGFR-TKI敏感, 它可以用连续的EGFR-TKI治疗, 抗第1代EGFR-TKI后, 可使用第2代或第3代EGFR-TKI, 对化疗也有良好的反应, EGFR-TKI联合化疗是不错的选择。研究^[58]显示: 复合突变的PFS明显短于单一突变, 对EGFR-TKI无效。但不同的

复合突变对EGFR-TKI的反应存在异质性, 复合G719X/L861Q/S768I-EGFR突变的PFS和OS比单一突变的患者长, 但G719X与EGFR基因外的突变如KRAS, TP53或PIK3CA结合, 则影响EGFR-TKI的疗效^[59]。与EGFR野生型相比, EGFR突变型的NSCLC肺和脑转移发生率升高, 骨转移灶数量更多^[60]。19del突变者的肺、脑转移率更高, 特征性模式是多发粟粒状脑转移瘤。21L858R点突变者更易出现尾状核、小脑、颞叶的转移。21号外显子突变更易出现肝转移。

2.4.9 BIM 缺失

BIM蛋白是一种促凋亡蛋白, 在EGFR-TKI诱导NSCLC细胞凋亡过程中起重要作用。其与抗凋亡分子(Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1)相互结合, 抑制抗凋亡作用; 活化BAK/BAX促凋亡分子, 同时置换出被Bcl-2结合的BAK/BAX, 进一步促进凋亡小体形成和caspases级联反应, 最终导致肿瘤细胞凋亡。在肺癌细胞株中, 对吉非替尼敏感株BIM表达增强, 而耐药细胞株BIM表达不明显。用RNA技术沉默BIM的表达后, 吉非替尼诱导突变细胞凋亡的能力下降。有研究^[55]称: 携带BIM缺失多态性的患者占EGFR突变患者总数的12.8%~19.0%, 这些患者对EGFR-TKI的ORR仅在25%左右, PFS显著差于单纯的EGFR敏感突变者。

2.4.10 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是MET蛋白的配体, 在许多间充质细胞及肿瘤细胞中均有表达。Han等^[61]发现: HGF高表达的NSCLC患者对EGFR-TKI的疗效差, HGF的表达水平可作为一个独立的疗效预测因子。

2.4.11 EGFR 第一内含子(CA)_n 多态性

Liu等发现^[62]: CA短重复($n \leq 16$)有益于改善PFS, CA(16)的患者相比其他CA长度的患者有更长的PFS。

尽管第1代EGFR-TKI吉非替尼可以使EGFR突变NSCLC患者明显受益, 但是所有患者从第1代到第4代EGFR-TKI治疗后的耐药问题仍然不可避免, 根源在于肿瘤高度异质性, 基因组不稳定, 导致突变耐药细胞群的出现。随着分子技术的发展, 由于酪氨酸激酶结构域的突变, 如T790M“看门人”突变, NSCLC对第1代EGFR-TKI产生了耐药。随即第2代EGFR-TKI被开发, 这些药物具有不可逆转的作用, 并产生更有效和持续的EGFR抑制作用。然而, 除T790M外, 类似的获得性突变, 如D761Y, L747S和T854A, 也被报道对这些药物有反应^[63]。随即针对突变的第3代EGFR-TKI(如奥

希替尼)也被开发。不幸的是, 第3代EGFR-TKI在治疗9~13个月后就易出现耐药性, 非均质性耐药机制最常见的是C797S突变。目前, 第4代EGFR-TKI正被设计用来克服T790M和C797S突变介导的耐药性^[64]。如何进一步克服耐药仍是值得关注并研究的问题。

在应用这几代EGFR-TKI的过程中, 用药的方式也对耐药机制产生影响, 如先第1代或第2代, 再序贯第3代, 还是第3代用于一线, 或联合EGFR-TKI治疗, 均可产生不同结局, 大量的临床试验也在开展。

3 结语

肺癌是多因素的, 其遗传学基础复杂。尽管关于EGFR信号通路的研究发展迅速, 但进一步发现新的耐药机制, 寻找新靶点, 使肺癌分型更加细化, 发现更多敏感预测标志物, 研制新型靶向药, 针对靶点治疗, 仍是目前的重大挑战。将高精度靶向药物和免疫放射等其他治疗联合应用, 发挥抗肿瘤最大作用, 或可为患者带来更大生存获益。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
2. Sève P, Reiman T, Dumontet C. The role of beta III tubulin in predicting chemoresistance in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 67(2): 136-143.
3. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764-774.
4. Xu Y, Zhu C, Qian W, et al. Comprehensive study of mutational and clinicopathologic characteristics of adenocarcinoma with lepidic pattern in surgical resected lung adenocarcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(1): 181-186.
5. 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[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.
6. 梁琨, 杨帆. 吉非替尼一线治疗EGFR突变型非小细胞肺癌老年患者的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12): 1670-1671.
LIANG Kun, YANG Fan. Clinical study on the first-line treatment of EGFR mutant non-small cell lung cancer in elderly patients[J]. Shaanxi

- Medical Journal, 2017, 46(12): 1670-1671.
7. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 357-360.
 8. Kim MH, Kim HR, Cho BC, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 196-202.
 9. 郑林鹏, 许子寒, 朱广阔, 等. 临床参数对IV期非小细胞肺癌一线EGFR-TKIs疗效的预测价值[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(4): 346-352.
ZHENG Linpeng, XU Zihan, ZHU Guangkuo, et al. The predictive value of clinical parameters on the efficacy of EGFR-TKIs in the first line of stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2019, 41(4): 346-352.
 10. Schuette W, Eberhardt WE, Waller C, et al. Subgroup analysis of the non-interventional reason study: PFS and OS according to age, smoking history, gender, and histology in NSCLC patients treated with gefitinib or chemotherapy[J]. *Pneumologie*, 2016, 70(9): 579-588.
 11. Lin GN, Peng JW, Liu PP, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): e189-e194.
 12. Li H, Wang Y, Su F, et al. Monitoring of cyclooxygenase-2 levels can predict EGFR mutations and the efficacy of EGFR-TKI in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5577-5583.
 13. Girgis H, Masui O, White NM, et al. Lactate dehydrogenase A is a potential prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 101.
 14. Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, et al. Association with hypoxia-inducible factor (HIF-1) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(8): 2336-2344.
 15. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Change in serum lactate dehydrogenase is associated with outcome of patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2459-2465.
 16. Suh KJ, Keam B, Kim M, et al. Serum neuron-specific enolase levels predict the efficacy of first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(4): 245-252.
 17. Kleisbauer JP, Castelnau O, Thomas P, et al. Prognostic value of pre-therapeutic levels of carcino-embryonic antigen in primary bronchial carcinoma[J]. *Bull Cancer*, 1995, 82(12): 1019-1024.
 18. Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, et al. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(11): 1931-1937.
 19. Okamoto T, Nakamura T, Ikeda J, et al. Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1286-1290.
 20. Han J, Li Y, Cao S, et al. The level of serum carcinoembryonic antigen is a surrogate marker for the efficacy of EGFR-TKIs but is not an indication of acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients with EGFR mutations[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(1): 61-66.
 21. 王洪阁. 非小细胞肺癌患者癌胚抗原和细胞角蛋白与表皮生长因子基因突变的关系及靶向治疗的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 809-811.
WANG Hongge. Relationship between carcinoembryonic antigen and cytokeratin and epidermal growth factor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and predictive value of targeted therapy[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(4): 809-811.
 22. Segawa Y, Hotta K, Umemura S, et al. Clinical factors affecting acquired resistance to gefitinib in previously treated Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2006, 107(8): 1866-1872.
 23. Liu YN, Chang TH, Tsai MF, et al. IL-8 confers resistance to EGFR inhibitors by inducing stem cell properties in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10415-10431.
 24. 卢欣然. 非小细胞肺癌一线治疗进展后耐药原因分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
LU Xinran. Cause analysis of drug resistance after first-line treatment of non-small cell lung cancer[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.
 25. Keam B, Lee SJ, Kim TM, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography can predict gefitinib outcomes in non-small-cell lung cancer with activating EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8): 1189-1194.
 26. Na II, Byun BH, Kang HJ, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-glucose uptake predicts clinical outcome in patients with gefitinib-treated non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7): 2036-2041.
 27. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I, et al. Early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography at two days of gefitinib treatment predicts clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 220-228.
 28. 李家琛, 张春馥, 吴恺, 等. 吉非替尼对晚期非小细胞肺癌的疗效及其影响因素[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(1): 20-23.
LI Jiachen, ZHANG Chunyou, WU Kai, et al. The effect of gefitinib on advanced non-small cell lung cancer and its influencing factors[J]. *Henan Medical Research*, 2019, 28(1): 20-23.
 29. 郝建东. 吉非替尼对晚期复治非小细胞肺癌的临床研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2010.

- HAO Jiandong. Clinical study of gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2010.
30. Shah MY, Calin GA. MicroRNAs miR-221 and miR-222: a new level of regulation in aggressive breast cancer[J]. *Genome Med*, 2011, 3(8): 56.
 31. Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3713-3718.
 32. Zhao Q, Cao J, Wu YC, et al. Circulating miRNAs is a potential marker for gefitinib sensitivity and correlation with EGFR mutational status in human lung cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1692-1705.
 33. Hu S, Yuan Y, Song Z, et al. Expression profiles of microRNAs in drug-resistant non-small cell lung cancer cell lines using microRNA sequencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2509-2522.
 34. 黄谦, 李代强. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌耐药前后患者血清miRNAs的表达差异[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(12): 1288-1293.
HUANG Qian, LI Daiqiang. Expression difference of miRNAs in patients with advanced non-small cell lung cancer before and after treatment with gefitinib[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2018, 43(12): 1288-1293.
 35. Li B, Ren S, Li X, et al. MiR-21 overexpression is associated with acquired resistance of EGFR-TKI in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 146-153.
 36. 尹媛, 许伟, 吴双双, 等. miRNA-200a调控FOXO1增敏肺癌EGFR-TKI治疗的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9): 1067-1075.
YIN yuan, XU Wei, WU Shuangshuang, et al. Study on the regulation of miRNA-200a in the treatment of FOXO1 sensitized lung cancer EGFR-TKI[J]. *Journal of Nanjing Medical University. Natural Science*, 2017, 37(9): 1067-1075.
 37. Adams BD, Parsons C, Walker L, et al. Targeting noncoding RNAs in disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 761-771.
 38. Ma G, Zhu J, Liu F, et al. Long noncoding RNA LINC00460 promotes the gefitinib resistance of nonsmall cell lung cancer through epidermal growth factor receptor by sponging miR-769-5p[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(2): 176-183.
 39. Teschendorff AE, Lee SH, Jones A, et al. HOTAIR and its surrogate DNA methylation signature indicate carboplatin resistance in ovarian cancer[J]. *Genome Med*, 2015, 7: 108.
 40. Shi X, Sun M, Liu H, et al. A critical role for the long non-coding RNA GASS in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(1): E1-E12.
 41. Liu X, Lu X, Zhen F, et al. LINC00665 induces acquired resistance to gefitinib through recruiting EZH2 and activating PI3K/AKT pathway in NSCLC[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 155-161.
 42. Lei Y, Guo W, Chen B, et al. Tumor-released lncRNAH19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3438-3446.
 43. Li X, Zhang X, Yang C, et al. The lncRNA RHPN1-AS1 downregulation promotes gefitinib resistance by targeting miR-299-3p/TNFSF12 pathway in NSCLC[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(14): 1772-1783.
 44. Wang Z, Pan L, Yu H, et al. The long non-coding RNA SNHG5 regulates gefitinib resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting miR-377/CASP1 axis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180400.
 45. Fu Y, Li C, Luo Y, et al. Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 82.
 46. Wang B, Jiang H, Wang L, et al. Increased MIR31HG lncRNA expression increases gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines through the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3494-3500.
 47. Wang S, Liang C, Bao M, et al. ALDH1A3 correlates with luminal phenotype in prostate cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): 1010428317703652.
 48. Wu W, Schecker J, Würstle S, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A3(ALDH1A3) is regulated by autophagy in human glioblastoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 417: 112-123.
 49. Liu CM, Chiu KL, Chen TS, et al. Potential therapeutic benefit of combining gefitinib and tamoxifen for treating advanced lung adenocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 642041.
 50. Landen CN Jr, Goodman B, Katre AA, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase cancer stem cells in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12): 3186-3199.
 51. 杨婷婷, 古晶晶, 刘婷, 等. 吉非替尼耐药的人肺腺癌HCC-827/GR细胞乙酰脱氢酶亚型表达分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(6): 431-436.
YANG Tingting, GU Jingjing, LIU Ting, et al. Analysis of glyoxal dehydrogenase subtype expression in gefitinib resistant human lung adenocarcinoma HCC-827/GR cells[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2018, 21(6): 431-436.
 52. Cui F, Wang W, Wu D, et al. Overexpression of Cathepsin L is associated with gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(7): 722-727.
 53. Yin Y, Yang Y, Yang L, et al. Overexpression of Gremlin promotes non-small cell lung cancer progression[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2597-2602.
 54. Li J, Zhang L, Zhu H, et al. Leukocyte telomere length and clinical outcomes of advanced lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors treatment[J]. *DNA*

- Cell Biol, 2018, 37(11): 903-908.
55. 王海洋, 范云. EGFR TKIs耐药机制及其应对策略的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(5): 366-371.
WANG Haiyang, FAN Yun. Research progress of EGFR TKIs resistance mechanism and coping strategies[J]. Journal of Chinese Oncology, 2017, 23(5): 366-371.
56. Akula S, Kamasani S, Sivan SK, et al. Computational analysis of epidermal growth factor receptor mutations predicts differential drug sensitivity profiles toward kinase inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(5): 721-726.
57. Zheng H, Gao Y, Liu Z, et al. Investigation of therapeutic modalities of G719X, an uncommon mutation in the EGFR gene in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Transl Med, 2019, 5(2): 91-97.
58. Barnet MB, O'Toole S, Horvath LG, et al. EGFR-co-mutated advanced NSCLC and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(3): 585-590.
59. Chiu CH, Yang CT, Shih JY, 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.
60. 高歌, 邓立力. 非小细胞肺癌EGFR、KRAS、ALK基因突变与不同转移器官分布的相关性研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(7): 536-542.
GAO Ge, DENG Lili. Research progress on the correlation between EGFR, KRAS, ALK gene mutations and the distribution of different metastatic organs in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2018, 21(7): 536-542.
61. Han JY, Kim JY, Lee SH, et al. Association between plasma hepatocyte growth factor and gefitinib resistance in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 74(2): 293-299.
62. Liu G, Gurubhagavatula S, Zhou W, et al. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Pharmacogenomics J, 2008, 8(2): 129-138.
63. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(8): 473-481.
64. Guardiola S, Varese M, Sánchez-Navarro M, et al. A third shot at EGFR: new opportunities in cancer therapy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(12): 941-955.

本文引用: 徐佳欢, 王新年, 黄新, 赵立, 徐小嫚. 非小细胞肺癌患者对吉非替尼耐药的可能相关因素及预测因子[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1884-1891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.041

Cite this article as: XU Jiahuan, WANG Xinnian, HUANG Xin, ZHAO Li, XU Xiaoman. Possible associated factors and predictors of gefitinib resistance in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(7): 1884-1891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.041