

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.010

· 临床研究 ·

## T790M 基因突变阳性的肺腺癌并骨转移患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素分析

陈琰<sup>1</sup>, 王琳<sup>2</sup>, 何冬雷<sup>3</sup>, 梁冬<sup>1</sup>, 冯军<sup>1</sup> (1. 海南省第三人民医院 肿瘤内科, 海南 三亚 572000; 2. 海南省人民医院 肿瘤内科, 海南 海口 570100; 3. 海南医学院第一附属医院 胃肠肿瘤外科, 海南 海口 570100)

**[摘要]** **目的:**探讨 T790M 突变的肺腺癌骨转移患者接受个体化综合治疗的疗效及预后的相关因素。**方法:**回顾性分析 68 例经个体化综合治疗的 T790M 突变的肺腺癌骨转移患者的临床资料, 采取化疗、放疗、靶向分子药物、单抗类药物、双磷酸盐等综合治疗, 观察疗效及预后, 分析相关因素。**结果:**个体化综合治疗有效率为 60.3%(41/68), 中位生存期为 23 个月。无放疗、T790M 耐药基因突变无合并 KRAS 耐药基因突变、既往化疗类型为辅助化疗、N1 期、孤立的骨转移灶、化疗交替奥希替尼治疗、转移器官个数少、以及 ECOG 评分 < 2 分对远期疗效有显著影响 ( $P < 0.05$ )。多因素分析显示, T790M 耐药基因突变无合并 KRAS 耐药基因突变 ( $P = 0.012$ )、转移器官个数 0 或 1 个 ( $P = 0.000$ )、化疗有无交替奥希替尼 ( $P = 0.020$ ) 及孤立的骨转移灶为影响 T790M 突变的肺腺癌骨转移患者联合治疗后远期疗效的保护因素。**结论:**T790M 耐药基因突变无合并 KRAS 耐药基因突变肺癌患者经化疗、靶向分子药物等综合治疗获得了较长的生存时间, 化疗联合靶向分子药物、双磷酸盐类药物等综合治疗为 T790M 突变的肺腺癌骨转移患者提供了有潜力的治疗模式。

**[关键词]** 肺腺癌; T790M 基因; KRAS 基因; 骨转移; 奥希替尼; 预后

**[中图分类号]** R730.5; R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0200-06

## Analysis of related factors for long-term results and prognosis of personalized treatment in T790M-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis

CHEN Long<sup>1</sup>, WANG Lin<sup>2</sup>, HE Donglei<sup>3</sup>, LIANG Dong<sup>1</sup>, FENG Jun<sup>1</sup> (1. Department of Oncology, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, Hainan, China; 2. Department of Oncology, Hainan General Hospital, Haikou 570100, Hainan, China; 3. Department of Gastrointestinal Cancer Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan, China)

**[Abstract] Objective:** To explore the related factors for efficacy and prognosis of personalized comprehensive treatment for T790M-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis. **Methods:** The clinical data of 68 patients undergoing personalized comprehensive treatment for T790M-positive lung adenocarcinoma with bone metastasis were retrospectively reviewed; chemotherapy, radiotherapy, molecule-targeted agents, Bevacizumab, bisphosphonate and other therapies were chosen for the patients, and the efficacy and prognosis were observed to explore the related factors. **Results:** Effective rate of personalized comprehensive treatment was 60.3% (41/68), with a median survival time of 23 months. Multiple factors showed significant effects on long-term efficacy, such as no radiotherapy, T790M mutation but no KRAS mutation, adjuvant scheme+rescue scheme in prior chemotherapy treatment, N1 stage, isolated bone metastasis, alternative treatment of osimertinib with chemotherapy, less metastasized organs and ECOG scores < 2 ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis revealed that T790M mutation but no KRAS mutation ( $P = 0.012$ ), number of metastasized organs = 0 or 1 ( $P = 0.000$ ), alternative treatment of osimertinib with chemotherapy ( $P = 0.020$ ), and isolated bone metastasis ( $P = 0.006$ ) were independent protective factors for long-term results of personalized comprehensive treatment for T790M-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis. **Conclusion:** Chemotherapy combined with osimertinib, agents of bisphosphonate and other personalized comprehensive treatment prolongs survival time in T790M-positive lung adenocarcinoma patients without KRAS mutation, providing a potential therapeutic model for those patients.

**[Key words]** lung adenocarcinoma; T790M gene; KRAS gene; bone metastasis; osimertinib; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(2): 200-205. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.02.010]

**[基金项目]** 2018 年度海南省卫生计生行业科研项目 (No. 18A200125)。Project supported by the 2018 Family Planning Science and Education Health Project of Hainan Province (No. 18A200125)

**[作者简介]** 陈琰 (1979-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肺腺癌化疗及靶向治疗研究, E-mail: 33471943@qq.com

**[通信作者]** 陈琰 (CHEN Long, corresponding author), E-mail: 33471943@qq.com

表皮生长因子受体(EGFR)基因敏感突变的肺腺癌是肺癌常见的类型之一,其中T790M耐药基因的突变是EGFR敏感突变的肺腺癌经第一、二代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后发生耐药的最常见原因<sup>[1]</sup>,骨转移在包含T790M突变的肺腺癌等晚期非小细胞肺癌中的发生率为30%~40%<sup>[2-3]</sup>,目前针对肺腺癌骨转移开展了骨孤立转移灶手术、放疗、双磷酸盐、化疗、分子靶向治疗及癌痛规范化治疗等多种方法以及多学科综合的治疗模式。治疗方法的选择主要根据T790M突变的肺腺癌骨转移的基因类型、分期以及患者身体状况等,根据个体的不同情况有多种可选择的治疗方案,但有效的治疗手段尚较少。为进一步探讨有效治疗模式,本研究对68例T790M突变的肺腺癌骨转移患者采用个体化治疗,观察远期疗效,对其临床资料进行回顾性分析,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

2014年9月至2018年7月于海南省第三人民医院肿瘤内科、呼吸内科、老年科以及海南省人民医院肿瘤内科收治的经病理检查确诊为原发性肺腺癌,且经过采用同位素全身骨扫描(ECT)通过MRI、CT、PECT-CT或病理活检等检查手段排除其他骨骼疾病,结合临床诊断为骨转移的患者68例,ECOG评分0~2分,预计生存时间 $\geq 3$ 个月,所有患者经外周血高通量测序检测EGFR基因均存在T790M耐药基因突变,其中男46例、女22例,年龄42~76岁,中位年龄55岁;病理类型为低-中分化腺癌34例、高分化34例。44例既往有吉非替尼等一、二代EGFR-TKI治疗史,均经2次以上EGFR基因检测,平均EGFR-TKI治疗时间11个月(4~20个月);其中24例EGFR基因19号外显子突变者经TKI治疗后耐药,20例EGFR基因20号外显子突变者经TKI治疗后耐药。31例ECOG评分=2分,37例<2分。47例接受同期放疗。40例使用奥希替尼治疗,17例使用贝伐珠单抗治疗。11例出现3级血液毒性反应。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 化学治疗 因经济条件或个人原因无法应用奥希替尼、奥希替尼治疗后进展的患者均可行化疗,各化疗方案均为肺癌含或不含顺铂常用化疗方案,如吉西他滨+顺铂、紫杉醇+顺铂、多西紫杉醇+顺铂、长春瑞滨+顺铂、培美曲塞+顺铂等,化疗方案尽量选用既往各线化疗方案未选用的药物,三线后化疗以及ECOG评分2分患者行单药化疗,化疗不少于3个周期。

1.2.2 靶向分子药物治疗 有条件患者服用奥希替尼80 mg,每日口服一次。同时联合或交替化疗,交替化

疗方法为服用奥希替尼至进展后应用化疗,化疗后部分缓解(partial remission, PR)或稳定(stable disease, SD)即继续服用奥希替尼至进展,如此周而复始。

1.2.3 单抗类药物治疗 ECOG评分0~2分、无出血倾向、无脑转移、无高血压及蛋白尿耐受好的患者可在应用化疗时联合应用贝伐珠单抗治疗。

1.2.4 放疗 21例患者接受放疗,有脑转移患者全颅照射20~30 Gy或单个病灶立体定向放射治疗,有骨转移患者放射治疗采用常规分割,剂量30~60 Gy(中位剂量40 Gy)。

1.2.5 骨转移内科治疗 所有患者均为不适合或拒绝骨转移手术治疗,均给予每3周1次唑来膦酸,同时全程予癌痛规范化治疗。

### 1.3 研究指标及随访

按照RECIST1.1实体瘤疗效评价标准对转移灶疗效进行评价,分为完全缓解(complete remission, CR)、PR、SD和疾病进展(progressive disease, PD),以患者治疗前后CT、骨扫描检查结果作为对比。CR为所有靶病灶均完全消失;PR为靶病灶最长径之和与基线状态比较缩小30%以上;SD为介于PR与PD之间;PD为靶病灶最长径之和与治疗开始之后所记录到的最小靶病灶最长径之和比较增加20%以上,或出现一个或多个新的病灶;有效为CR+PR。随访至2018年7月31日,随访率为97.1%,若有失访患者则按死亡计算。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。生存率的计算采用Kaplan-Meier方法,显著性检验采用Logrank法。采用Cox回归分析法进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

所有患者均完成3个周期以上化疗,其中40例患者为奥希替尼交替化疗,转移灶CR 1例,PR 40例,SD 27例,有效率为60.3%(41/68),无局部进展病例。随访至2018年7月31日,有2例患者失访;所有患者的生存期为11.5~39.1个月,中位生存期为23个月。

### 2.2 单因素分析结果

单因素分析结果表明,远期疗效单因素中,年龄、性别、有无恶性胸水、病理类型、有无原发灶手术情况、一/二代EGFR-TKIs治疗史、吸烟史、化疗有无联合贝伐珠单抗均与患者预后无关( $P > 0.05$ ),而有无放疗、T790M耐药基因突变有无合并KRAS耐药基因突变、既往化疗类型是否为辅助化疗、N分期是否为N1期、是否为孤立的骨转移灶和化疗有无交替奥希替尼、转移器官个数是否大于1个、以及ECOG评分是否<2分之间的差异有

统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

表1 68例肺腺癌并骨转移T790M基因突变阳性患者综合治疗后远期疗效单因素分析结果( $N=68$ )

Tab.1 Long-term efficacy univariate analysis for 68 cases of T790M-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis ( $N=68$ )

Factors	Case (n)	MTS (t/months)	$\chi^2$	P
Age( t/a)				
≥50	46	24	3.101	0.081
<50	22	19		
Gender				
Male	40	25	2.64	0.096
Female	28	24		
N stage				
N1	12	38	18.017	<0.001
N2	49	20		
N3	7	13		
Malignant pleural effusion				
Have	27	25	1.776	0.243
Not have	41	27		
Prior chemotherapy treatment				
Adjuvant+rescue scheme	11	18	5.738	0.021
Adjuvant scheme	57	25		
Undergo radiation				
Have	21	14	8.279	0.005
Not have	47	23		
ECOG scores				
<2	37	28	8.638	0.003
=2	31	15		
Pathologic type				
Poorly-moderately differentiated	34	19	0.447	0.518
Well differentiated	34	24		
T790M combined with KRAS mutation				
Have	9	12.0	18.834	<0.001
Not have	59	25.0		
Surgery of primary tumor				
Not have	36	23	2.00	0.125
Have	32	27		
The first and second generation EGFR-TKIs treatment				
Not have	24	19	1.272	0.120
Have	44	28		
Number of metastasized organs				
≥3	40	12	30.992	<0.001
2	19	26		
0-1	9	32		
Alternated treatment of osimertinib with chemotherapy				
Not have	28	17.0	7.157	0.005
Have	40	29.0		
Number of bone metastasis				
Multiple	56	15.0	5.674	0.022
Isolated	12	29.0		
Smoking history				
Not have	12	27.0	2.776	0.099
Have	56	23.0		
Chemotherapy in combination with Bevacizumab				
Not have	51	25.0	3.032	0.079
Have	17	18.0		

MST: median survival time

### 2.3 多因素分析结果

将有无放疗、T790M耐药基因突变有无合并KRAS耐药基因突变、既往化疗类型、N分期、孤立/多发的骨转移灶和化疗有无联合或交替奥希替尼、转移器官个数、ECOG评分等以上单因素分析中有统计学意义的单因素导入Cox多因素回归模型进行统计学分析,结果表明,T790M耐药基因突变无合并KRAS耐药基因突变( $P=0.012$ )、转移器官个数0或1个( $P=0.000$ )、化疗有无交替奥希替尼( $P=0.020$ )及孤立的骨转移灶( $P=0.006$ )为影响肺癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素(表2)。

### 3 讨论

目前,T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者治疗以奥希替尼或含铂双药化疗为主,含铂双药化疗主要为培美曲塞+铂类、紫杉醇+铂类等的各线化疗方案<sup>[4]</sup>;同样,使用双磷酸盐药物也是治疗T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移的主要手段之一,其中第三代TKI奥希替尼是目前治疗T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移的一线治疗方案<sup>[4]</sup>,虽然双磷酸盐能够降低骨骼相关事件(skeletal-related event, SRE),但对于肺腺癌骨转移患者总生存改善并不显著<sup>[5-6]</sup>。日本学者的研究<sup>[7]</sup>表明,第三代EGFR-TKI(如吉非替尼)有抑制肺腺癌骨转移骨吸收的作用,而且能显著改善患者的病理性骨折。本研究中,所有患者均完成3个周期以上化疗,其中40例患者为化疗交替使用奥希替尼,转移灶CR1例,PR40例,SD27例,有效率为60.3%(41/68),无局部进展病例。所有患者的生存期为11.5~39.1个月,中位生存期为23个月,高于国内有研究<sup>[8]</sup>中以传统放化疗为主的肺癌骨转移患者的中位生存时间13个月,印证了国内外学者提出的靶向分子药物在有驱动基因突变的肺腺癌骨转移治疗中的重要作用的结论。

本研究单因素分析结果表明,T790M耐药基因突变合并KRAS耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者预后较差。一般认为KRAS耐药基因突变与EGFR敏感基因突变互斥,且有荟萃分析<sup>[9]</sup>显示KRAS突变的非小细胞肺癌存活率偏低( $HR=0.35$ ; 95%CI: 16~1.56),本研究基本印证荟萃分析研究结果,但更多KRAS突变状态作为预后标志物在学界未能达成共识<sup>[10]</sup>,KRAS突变是否与预后相关尚需更多证据佐证。治疗方面,有临床研究<sup>[11]</sup>证实,尽管在中国人群中贝伐珠单抗联合化疗一线治疗骨、脑转移的IV期肺腺癌疗效显著,但二线治疗以及维持治疗中应用贝伐珠单抗并未使合并骨、脑等转移的IV期肺腺癌患者生存获益。

表2 68例 T790M 基因突变阳性肺腺癌患者综合治疗后远期疗效影响因素的 Cox 回归分析结果  
 Tab.2 Cox regression analysis for influencing factors of long-term efficacy of 68 cases of T790M-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis treated with comprehensive treatment

	$\beta$	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
N stage					
N1				1.000	
N2	0.440	1.347	0.246	1.552	0.739~3.261
N3	0.049	0.006	0.973	1.050	0.311~3.551
Prior chemotherapy					
Adjuvant+rescue scheme				1.000	
Adjuvant scheme	0.492	1.541	0.214	1.636	0.752~3.559
Undergo radiation					
Have				1.000	
Not have	-0.140	0.084	0.772	0.869	0.336~2.247
ECOG scores					
=2				1.000	
<2	-0.026	0.007	0.933	0.974	0.523~1.784
T790M combined with KRAS mutation					
Not have				1.000	
Have	1.312	6.373	0.012	3.715	1.341~10.289
Number of metastasized organs					
≥3				1.000	
2	-0.542	2.418	0.120	0.582	0.294~1.151
0/1	-3.010	17.152	0.000	0.049	0.012~0.205
Number of bone metastasis					
Isolated				1.000	
Multiple	1.029	7.418	0.006	2.799	1.335~5.870
Alternated treatment of osimertinib with chemotherapy					
Have				1.000	
Not have	0.691	5.415	0.020	1.995	1.115~3.569

本研究提示化疗有无联合贝伐珠单抗对患者预后无显著影响,可能是由于入选病例接受化疗联合贝伐珠单抗方案治疗多为二线以后的各线治疗。本研究中,化疗有无交替奥希替尼或奥希替尼一线治疗不仅是预后保护因子,而且与 T790M 耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者的疗效正相关,没有靶向分子药物治疗史者更易发生 SRE,使患者获益<sup>[7]</sup>。国外研究<sup>[12]</sup>显示,有一、二代 EGFR-TKI 治疗史的肺腺癌骨转移患者为一、二代 EGFR-TKI 治疗前检测通常合并 EGFR19 或 20 号外显子突变,而此类型患者其无进展生存期优于治疗前检测无 EGFR19 或 20 号外显子突变(即原发性 T790M 突变)者,且原发性 T790M 突变是 EGFR-TKI 疗效的不良预测因子,而本研究提示有无一、二代 EGFR-TKI 治疗史均对患者预后无关( $P>0.05$ ),可能与本研究入组患者病例少以及多数患者为多线治疗有关。放疗为不可手术的肺腺癌骨转移多学科个体化综合治疗的重要组成部分,对肺腺癌骨转移患者病情缓解以及预后积极作用<sup>[13]</sup>。但本

研究中单因素分析结果提示无放疗是患者的保护因子之一,这可能与 T790M 突变的肺腺癌骨转移患者同期接受放疗后各种放射性副反应耐受差,以及本研究中接受放疗的患者均为 T790M 耐药基因突变的肺腺癌骨转移接受多线综合治疗后的晚期患者,预后较差,所以并未体现出放疗为肺癌患者的保护因子。研究<sup>[14]</sup>显示,肺腺癌骨转移等晚期肺癌患者预后与患者治疗各阶段一般状况、体力、尤其是 ECOG 评分等因素有关;另外体力状态评分 ECOG 评分是晚期 NSCLC 骨转移预后的独立保护因素<sup>[15]</sup>。同样,本研究也证实了较低的 ECOG 评分(<2 分)为 T790M 耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者预后的保护因素之一( $P<0.05$ )。

本研究多因素分析中,转移器官个数 0 或 1 个为 T790M 突变的肺腺癌骨转移的保护性因子之一,原因可能是单发转移灶大部分治疗效果较好,所以对预后的影响相对较小。也有研究<sup>[16-17]</sup>显示转移器官个数小于 3 个,患者生存期较转移器官个数大于 3 个

的患者长。但吴一龙等<sup>[18]</sup>报道在肺癌患者器官转移诸多影响因素中,转移器官个数对生存期影响相对较小。有研究<sup>[19]</sup>提示肺腺癌骨转移患者的危险因素为多发性骨转移,本研究也发现孤立的骨转移灶为T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者的保护因素。本研究中T790M耐药基因突变无合并KRAS耐药基因突变患者预后较好,由于KRAS位于EGFR受体的下游,因此合并KRAS耐药基因突变会使EGFR-TKI的治疗效果降低<sup>[10]</sup>,故T790M耐药基因突变无合并KRAS耐药基因突变患者应用奥希替尼的效果较有合并KRAS耐药基因突变患者好,因而预后较好。另外,本研究中,综合治疗中应用化疗、奥希替尼治疗有合并KRAS突变患者的预后均较无合并KRAS突变患者差,因此KRAS突变晚期肺腺癌骨转移患者仍常规推荐化疗。化疗的敏感性取决于不同的KRAS突变类型,如KRAS G12C突变与顺铂耐药和培美曲塞敏感相关,而G12V突变对顺铂较敏感等等<sup>[20]</sup>。本研究仅检测KRAS突变,并未进一步检测KRAS突变亚型,所以,不同的KRAS突变类型对化疗治疗T790M合并KRAS突变肺腺癌骨转移患者预后有无影响尚需进一步研究来验证。国内外指南均推荐一般有T790M耐药基因的驱动基因突变患者应用奥希替尼治疗,进展后可继续维持奥希替尼治疗或化疗±局部病灶治疗。本研究中化疗交替奥希替尼较单用奥希替尼预后较好。一项国际多中心开放III期随机对照的临床试验AURA3研究<sup>[21]</sup>中,奥希替尼毫无悬念地完胜培美曲塞联合铂类化疗(PFS 9.7 vs 4.1个月,HR=0.42),且安全性显著优于化疗。多项研究<sup>[22-23]</sup>表明,化疗与EGFR-TKI同步联合方案并未有效改善患者生存,原因可能是细胞毒性化疗药物与TKI之间有潜在拮抗:TKI药物可使有丝分裂细胞停滞在G1期,无法越过约束点进入后续S、M期完成有丝分裂循环,而S、M期正是化疗药物作用点。尽管化疗与EGFR-TKI同步联合方案治疗效果令人沮丧,但有研究<sup>[24-25]</sup>提示化疗后EGFR-TKI维持和化疗与EGFR-TKI间插交替方案均使患者生存获益。本研究发现化疗交替奥希替尼是T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者的保护因素,进一步佐证了化疗与奥希替尼交替方案是治疗T790M突变的肺腺癌骨转移有潜力的个体化治疗选择之一。

综上所述,T790M耐药基因突变的肺腺癌骨转移患者个体化多学科综合治疗获得了较长的生存时间。T790M耐药基因突变无合并KRAS耐药基因突变、转移器官个数少、化疗有交替奥希替尼及孤立非多发的骨转移灶能提高T790M突变的肺腺癌骨转移治疗效果,临床可推广应用;本研究仅分析T790M突

变的肺腺癌骨转移患者疗效及预后有限的影响因素,其他未涉及的对T790M突变的肺腺癌骨转移患者的生存时间的影响因素仍需进一步研究。

## [参考文献]

- [1] LEE Y, LEE G K, LEE Y S, et al. Clinical outcome according to the level of preexisting epidermal growth factor receptor T790M mutation in patients with lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations[J]. *Cancer*, 2014, 120(14): 2090-2098. DOI: 10.1002/cncr.28711.
- [2] CETIN K, CHRISTIANSEN C F, JACOBSEN J B, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 247-254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.022.
- [3] RECK M, POPAT S, REINMUTH N, et al. Metastasis non small cell lung cancer(NSCLC):ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): iii27-iii39. DOI: 10.1093/annonc/mdu199.
- [4] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines)non-small cell lung cancer(version 3.2018)[EB/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
- [5] PANDYA K J, GAJRA A, WARSI G M, et al. Multicenter, randomized, phase 2 study of zoledronic acid in combination with docetaxel and carboplatin in patients with unresectable stage IIIB or stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(3): 330-338. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.04.020.
- [6] SCAGLIOTTI G V, KOSMIDIS P, DE MARINIS F, et al. Zoledronic acid in patients with IIIA/B NSCLC: results of a randomized, phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2082-2087. DOI: 10.1093/annonc/mds128.
- [7] OKANO Y, NISHIO M. Efficacy of gefitinib in treatment of lung cancer patients with bone metastasis[J]. *Clin Calcium*, 2008, 18(4): 527-533. DOI: CiCa0804527533.
- [8] 叶蕊飞, 郑平菊, 张妮, 等. 肺癌骨转移临床特征及预后相关因素[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(10): 1656-1659. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.10.031.
- [9] SHEPHERD F A, DOMERG C, HAINAUT P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2173-2181. DOI:10.1200/JCO.2012.48.1390.
- [10] 刘蕾, 魏素菊. KRAS突变的非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(5): 419-424. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.05.11.
- [11] YAMADA K, ICHIKI M, TAKAHASHI K, et al. A multicenter phase II trial of S-1 combined with bevacizumab after platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(3): 501-507. DOI: 10.1007/s00280-016-3101-z.
- [12] SU K Y, CHEN H Y, LI K C, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor(EGFR)T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 433-440. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3224.

- [13] 刘雅芸, 钱源, 宋福莲. 晚期肺癌多学科综合治疗的效果观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32):160-161.
- [14] 廉政君, 黄建国. 晚期非小细胞肺癌预后相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 95-97. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.01.29.
- [15] 陈尚武, 陈柏松. 影响晚期非小细胞肺癌预后的相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(7): 523-525.
- [16] QUINT L E, TUMMALAS S, BRISSON L J, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non small cell lung cancer [J/OL]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(1): 246-250.
- [17] ANDO M, ANDO Y, et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stages IV non small cell lung cancer[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90(2): 249-253.
- [18] 吴一龙, 蒋国梁. 非小细胞肺癌孤立性转移处理共识[J]. 循证医学, 2007, 7(2): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2007.02.013.
- [19] 蒋晓岚, 王佳. 非小细胞肺癌骨转移患者预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2016, 56(35): 88-90. DOI: CNKI:SUN:SDYY.0.2016-35-030.
- [20] PARK S, KIM J Y, LEE S H, et al. KRAS G12C mutation as a poor prognostic marker of pemetrexed treatment in non small cell lung cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3): 514-522. DOI: 10.3904/kjim.2015.299.
- [21] 王洁, 皮灿. 奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在EGFR T790M阳性非小细胞肺癌骨转移患者中的疗效比较[J]. 循证医学, 2018, 18(1): 88-90. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2018.01.012.
- [22] CAI K, ZHAO H, WU H, et al. Unidirectionally progressive resection of left upper pulmonary lobe under video-assisted thoracoscopy [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(12): 1843-1847. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.26.
- [23] 周泉. 肿瘤基因EGFR检测方法的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(11): 1407-1409. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.027.
- [24] WU Y, LEE J S, THONGPRASERT S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small cell lung cancer (FASTACT-2): a randomized, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777-786. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7.
- [25] LI X D, GENG Y T, WU C P, et al. Restoration of gefitinib efficacy following chemotherapy in a patient with metastatic non small cell lung cancer [J]. *Onkologie*, 2010, 33(8/9): 466-469. DOI: 10.1159/000319109.

[收稿日期] 2018-09-10

[修回日期] 2019-01-12

[本文编辑] 黄静怡