



## 联合TCGA数据库探索NSCLC病人EGFR基因突变结果及其临床意义

李会园, 汤明月, 米佳奇, 张越, 李欣蔚, 王燕燕, 赵梦琳, 沈宏鸿, 王强, 汪子书, 苏方

引用本文:

李会园, 汤明月, 米佳奇, 等. 联合TCGA数据库探索NSCLC病人EGFR基因突变结果及其临床意义[J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(3): 315-319, 324.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.2097-5252.2025.03.007>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

##### 肺癌病人EGFR基因突变与相关病理和临床特征分析

Analysis of the relationship between EGFR gene mutation, and related pathological and clinical features in lung cancer patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 26-30, 34 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.007>

##### 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与组织病理学的相关性研究

Study on the correlation between the epidermal growth factor receptor gene mutation and histopathological characteristics in lung adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1642-1645 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.013>

##### cN0甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移风险分析及对手术的指导意义

Risk analysis of lymph node metastasis of cN0 papillary thyroid microcarcinoma in region VI and its guiding significance for surgery

蚌埠医学院学报. 2021, 46(11): 1555-1559 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.11.015>

##### PIK3CA对埃克替尼治疗EGFR基因突变的非小细胞肺癌病人的疗效预测

Predicting the efficacy of taking icotinib in the non-small cell lung cancer patients with EGFR gene mutation by PIK3CA

蚌埠医学院学报. 2019, 44(8): 1015-1019 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.08.010>

##### BRCA1/2基因突变与上皮性卵巢癌病人临床病理特征的关系

Analysis of the relationship between BRCA1/2 gene mutation and clinicopathological characteristics of epithelial ovarian cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1400-1403, 1407 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.019>

# 联合 TCGA 数据库探索 NSCLC 病人 EGFR 基因突变结果及其临床意义

李会园<sup>1</sup>, 汤明月<sup>1</sup>, 米佳奇<sup>1</sup>, 张越<sup>1</sup>, 李欣蔚<sup>1</sup>, 王燕燕<sup>1</sup>, 赵梦琳<sup>1</sup>, 沈宏鸿<sup>1</sup>, 王强<sup>2</sup>, 汪子书<sup>1</sup>, 苏方<sup>1</sup>

(1. 蚌埠医科大学第一附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医科大学 网络信息中心, 安徽 蚌埠 233030)

**[摘要]** **目的:**联合癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库获取数据结果,分析非小细胞肺癌(NSCLC)病人临床特征及预后与热点驱动基因突变类型的相关性。**方法:**回顾性分析住院治疗的 NSCLC 病人 115 例临床资料(NSCLC 组),通过第二代高通量测序检测基因突变情况,并联合 TCGA 数据库获取 NSCLC 的临床资料与基因突变数据,分析基因突变与病人预后的关系。**结果:**高通量测序结果显示,NSCLC 组病人基因总突变率为 76.52% (88/115),其中人表皮生长因子受体(EGFR)突变率为 53.91% (62/115);TCGA 数据库中基因总突变率为 93.57%,EGFR 基因突变率仅占 7%。NSCLC 组 EGFR 单位点突变与共突变病人是否发生远处转移间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素分析结果显示,基因突变个数是影响病人预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**EGFR 点突变与共突变对 NSCLC 病人预后存在一定影响,多基因共突变病人预后较好,临床治疗需关注基因共突变情况。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;癌症基因组图谱数据库;人表皮生长因子受体;点突变

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.2097-5252.2025.03.007

## Combined with TCGA database to explore the results of EGFR gene mutation in NSCLC patients and its clinical significance

LI Huiyuan<sup>1</sup>, TANG Mingyue<sup>1</sup>, MI Jiaqi<sup>1</sup>, ZHANG Yue<sup>1</sup>, LI Xinwei<sup>1</sup>, WANG Yanyan<sup>1</sup>, ZHAO Menglin<sup>1</sup>, SHEN Honghong<sup>1</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, WANG Zishu<sup>1</sup>, SU Fang<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University,

Bengbu Anhui 233004; 2. Network Information Center, Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:**To obtain data results from the cancer genome atlas (TCGA) database and analyze the correlation between clinical features and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and the types of hotspot driver mutations. **Methods:**The clinical data of 115 hospitalized patients with NSCLC (NSCLC group) were retrospectively analyzed. Gene mutation was detected by second-generation high-throughput sequencing, and the clinical data and gene mutation data of NSCLC were obtained by combining TCGA database to analyze the relationship between gene mutation and patient prognosis. **Results:**High-throughput sequencing results showed that the total gene mutation rate of NSCLC patients was 76.52% (88/115), and the human epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation rate was 53.91% (62/115). The total mutation rate of genes in TCGA database was 93.57%, and the mutation rate of EGFR gene was only 7%. There was significant difference between NSCLC patients with EGFR unit point mutation and co-mutation in whether distant metastasis occurred ( $P < 0.05$ ). The results of multi-factor analysis showed that the number of gene mutations was an independent risk factor affecting the prognosis of patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:**EGFR point mutation and co-mutation have a certain effect on the prognosis of NSCLC patients, and patients with polygenic co-mutation have a better prognosis, and clinical treatment should pay attention to the situation of gene co-mutation.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; the cancer genome atlas; epidermal growth factor receptor; point mutations

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的癌症之一,2020 年新增病例 230 万,在年新发癌症中占比 11.4%,仅次于乳腺癌,新增死亡人数 180 万,在年

癌症相关死亡中占比 18%<sup>[1-3]</sup>,居于首位。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)2 种亚型,其中 NSCLC 占肺癌病人

[收稿日期] 2022-09-24 [修回日期] 2024-03-09

[基金项目] 蚌埠医学院研究生创新培训计划(Byyex21095)

[作者简介] 李会园(1995-),女,硕士研究生。

[通信作者] 苏方,副教授,硕士研究生导师。E-mail:sufang2899@163.com

总数的80%~85%<sup>[4]</sup>。NSCLC晚期病人5年生存率仅为20%~30%<sup>[5]</sup>,约70%的NSCLC病人确诊时已处于晚期,已失去手术治疗的机会,而传统的化疗效果有效率不足30%<sup>[6]</sup>。

随着基因组学技术的发展,人类对癌症的发病机制了解更加深入,通过对肿瘤基因表达谱进行分析,使得探寻用于诊断、预测及治疗癌症的生物靶点成为可能<sup>[7-8]</sup>。肺癌的常见驱动基因包括人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、c-ros肉瘤致瘤因子—受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene 1-receptor tyrosine kinase, ROS1)、v-RAF鼠肉瘤病毒癌基因同源物B(v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)等<sup>[9]</sup>。其中,EGFR是表皮生长因子受体家族成员之一,其与表皮生长细胞因子结合后诱导酪氨酸残基磷酸化并介导下游通路,从而参与细胞的增殖、迁移和分化<sup>[10-11]</sup>。在NSCLC中,当EGFR基因发生点突变、缺失或扩增时,可激活EGFR信号通路,导致增殖和抗凋亡信号转导,并提高对EGFR酪氨酸激酶抑制剂的敏感性,从而延长病人无病生存期<sup>[12]</sup>。为了更好地指导临床治疗,有必要深入分析EGFR基因突变与临床特征的关系。本研究通过对比蚌埠医科大学第一附属医院115例NSCLC病人与癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库临床特征、EGFR基因情况,分析EGFR基因突变与临床特征及预后的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2017年1月至2021年10月蚌埠医科大学第一附属医院确诊为NSCLC病人117例(NSCLC组),其中男60例,女55例,年龄30~87岁。纳入标准:(1)病理学确诊为NSCLC;(2)首次确诊或术后复发的NSCLC病人;(3)运用第二代高通量测序(next generation sequencing, NGS)行9基因突变联合检测,均通过血液标本或蜡块进行基因检测。对数据信息缺失的病人进行删失,保留具有完整数据的病人。

### 1.2 方法

1.2.1 基因检测 通过IlluminaHiseqXTen平台对

临床样本进行高通量测序,对所有病人的血液或蜡块标本进行样本质量评估,覆盖NSCLC9个驱动基因的热点突变和插入缺失等突变类型,包含的驱动基因有:EGFR、ALK、ROS1、RET原癌基因(RET proto-oncogene, RET)、KRAS、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositide-3-kinase, PIK3CA)、BRAF、HER2和MET酪氨酸激酶受体(MET tyrosine kinase receptor, MET)。分别检测驱动基因的全外显子、部分内含子区域的点突变、基因插入/缺失以及拷贝数变异。数据质控标准:平均原始深度应 $>10\ 000\times$ ,平均有效深度 $>500\times$ ,突变比例不低于0.4%,突变绝对拷贝数不低于2,同时满足以上标准视为阳性。

1.2.2 生存数据随访 通过电话及医院病例系统随访确认病人死亡时间,末次随访时间为2021年10月31日,总生存期(overall survival, OS)指首次确诊日期至病人死亡时间,生存病人视为截尾数据纳入统计。

### 1.3 TCGA数据库数据获取

通过<https://portal.gdc.cancer.gov/>下载TCGA mRNA转录组数据、基因突变数据及临床样本数据,排除数据不完整病例后,共计纳入960例(TCGA组),并整理转录组基因在样本中的表达量以及基因突变数据。由于TCGA数据库原始数据中关于TNM分期存在明显差异,本研究对资料统一校正到IASLC第八版,并收集960例病人其他临床病理信息,包括性别、年龄、病理分型等。

### 1.4 统计学方法

采用 $\chi^2$ 检验、log-rank检验和Cox回归分析。

## 2 结果

### 2.1 2组病人一般资料

2组病人性别差异无统计学意义( $P>0.05$ ),年龄、是否吸烟、临床分期、病理分型、治疗方式、TNM分期和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)在2组间差异均有统计学意义( $P<0.01$ )(见表1)。

### 2.2 2组病人基因突变分布情况

通过高通量测序检测115例NSCLC病人病理组织中9个驱动基因EGFR、ALK、ROS1、RET、KRAS、PIK3CA、BRAF、HER2和MET的热点突变和插入缺失等突变类型,发现NSCLC组病人总基因突变率76.52%(88/115),其中EGFR突变率为53.91%(62/115),KRAS突变率为8.69%(10/115),ALK突变率为5.22%(6/115),PIK3CA突变率为

5.22% (6/115), ERBB2 突变率为 2.61% (3/115), BRAF 突变率为 0.87% (1/115); 绘制 TCGA 数据库 NSCLC 病人总基因突变瀑布图显示, 基因突变率为 93.57%, 在 TCGA 数据库中 EGFR 基因突变率仅占 7%, 突变前 10 的基因分别是 TP53、TTN、MUC16、CSMD3、RYR2、LRP1B、ZFHX4、USH2A、X1RP2、SPTA1 (见图 1)。

表 1 2 组病人临床资料[*n*; 百分率(%) ]

一般资料	NSCLC 组 ( <i>n</i> = 115)	TCGA 组 ( <i>n</i> = 960)	$\chi^2$	<i>P</i>
性别				
男	60(52.17)	578(60.21)	2.75	>0.05
女	55(47.83)	382(39.79)		
年龄/岁				
≥60	49(42.61)	705(73.43)	46.60	<0.01
<60	66(57.39)	255(26.56)		
是否吸烟				
是	10(8.69)	852(88.75)	414.25	<0.01
否	105(91.31)	108(11.25)		
临床分期/期				
I	12(10.4)	493(51.35)	570.58	<0.01
II	6(5.22)	277(28.85)		
III	10(8.69)	162(16.88)		
IV	87(75.65)	28(2.92)		
病理类型				
腺癌	77(66.96)	482(50.21)	43.137	<0.01
鳞癌	12(10.43)	478(49.79)		
其他	26(22.61)			
治疗方式				
靶向治疗	38(33.04)	72(7.50)	72.95	<0.01
其他	77(66.96)	888(92.50)		
T 分期/期				
T1	5(4.35)	274(28.54)	244.89	<0.01
T2	24(20.87)	535(55.73)		
T3	42(36.52)	111(11.56)		
T4	44(38.26)	40(4.167)		
N 分期/期				
N0	25(21.74)	625(65.10)	120.66	<0.01
N1	72(62.61)	220(22.92)		
N2	10(8.69)	108(11.25)		
N3	8(6.95)	7(0.73)		
M 分期/期				
M0	28(24.35)	721(75.10)	125.2	<0.01
M1	87(75.65)	239(24.90)		
CEA/(μg/L)				
≤5	58(50.43)	—	—	—
>5	57(49.57)	—	—	—

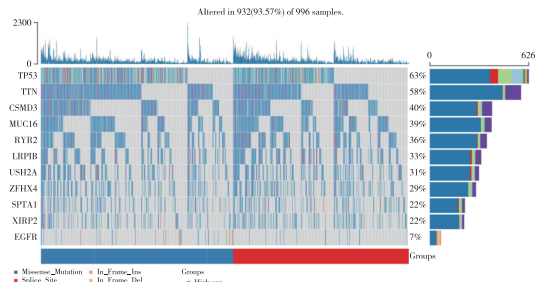


图 1 TCGA 数据库 NSCLC 病人的基因突变分布情况

## 2.3 TCGA 组病人基因突变与生存时间分析

通过 Kaplan-Meier 法对 TCGA 数据库中 9 个驱动基因突变情况与病人生存时间进行分析, 结果显示, 仅有 EGFR 与 PIK3CA 2 个基因发生共突变时, 病人中位生存期为 3.6 年, 与未发生基因突变的中位生存期 4.8 年相比差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.23, P < 0.05$ )。

## 2.4 NSCLC 组病人 EGFR 单位点突变和共突变

115 例 NSCLC 病人中, EGFR 突变 62 例, 其突变类型丰富, 达到 34 种。其中单位点突变 8 种 (L858R 10 例, T790M 2 例, 19del 5 例, E746\_A750del 5 例), 占比 41.94% (26/62) (见表 2); 共突变 36 例 (E746\_A750del/T790M 3 例, E746\_A750del/PIK3CA 3 例, L858R/拷贝数变异 3 例, L858R/L718Q 2 例, L858R/ROS1 2 例, L858R/BRAF 扩增/MET 扩增 2 例), 占比 58.06% (36/62) (见表 3)。

表 2 NSCLC 组病人 EGFR 单位点突变情况

EGFR 单位点突变	<i>n</i>	比例/%
L858R	10	16.13
19del	5	8.06
E746_A750del	5	8.06
T790M	2	3.23
G719A	1	1.61
G719C	1	1.61
L833V	1	1.61
L747_P753del	1	1.61

## 2.5 NSCLC 组 EGFR 单位点突变与共突变病人临床特征比较

基因单点突变和共突变病人性别、年龄、是否吸烟、病理类型和治疗方法差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 是否发生转移差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 4)。

表3 NSCLC 组病人 EGFR 共突变情况

EGFR 共突变	n	比例/%
E746_A750del/ T790M	3	4.80
E746_A750del/PIK3CA	3	4.80
L858R/Copy number variation	3	4.80
L858R/L718Q	2	3.20
L858R/ROS1	2	3.20
L858R/BRAF amplification/MET amplification	2	3.20
L858R/H233R/ RET	2	3.20
L858R/V834L	1	1.60
L858R/I759M/T790M	1	1.60
L858R/ CDK4 amplification/ ERBB2 amplification	1	1.60
L858R / Copy number variation /MET	1	1.60
E746_A750del/KRAS	1	1.60
E746_A751del/BRCA1/ PTEN	1	1.60
L861Q/BRCA2	1	1.60
L858R/FGFR	1	1.60
L858R/BRCA1	1	1.60
E746_A750del/ Copy number variation /CDK4	1	1.60
L747_P753del/ROS1	1	1.60
E746_A750/ Copy number variation	1	1.60
L747_P753del/ Copy number variation	1	1.60
L858R/ALK/ROS1	1	1.60
S752_I759del/ Copy number variation /MET	1	1.60
T725M/MET Copy number variation	1	1.60
V765M/BRAF	1	1.60
T790M/19del	1	1.60
L858R/E109K	1	1.60

## 2.6 NSCLC 组病人 OS 的多因素分析

Cox 多因素分析结果显示, NSCLC 组病人基因突变数与病人 OS 有关, 是病人 OS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ) (见表 5)。

## 3 讨论

肺癌早期症状不明显, 多数病人确诊时已为晚期, 预后较差, 生存率低, 早发现、早治疗可显著提高病人生存时间, 而生物标志物可帮助客观测量和评估病人预后, 作为正常生物过程、诊疗过程和治疗干预的指标。随着基因组学的发展以及对癌症机制的深入研究, 越来越多的潜在治疗靶点被发现, 肺癌的治疗已经进入分子靶向药治疗的新时代, 进入精准医学和个体化治疗时代<sup>[12]</sup>。基因检测通过被检测者外周静脉血或组织蜡块等, 利用生物基因技术, 通过特定设备及分子生物技术检测方法扩增受检者基因信息后, 对被检测者细胞中的 DNA、RNA 分子信

息作检测, 分析包含的基因类型和基因缺陷及其表达功能是否正常。NGS 通过可逆性终止的边合成边测序技术对待测的模板 DNA 进行测序<sup>[13-14]</sup>, 该技术使得核酸测序的单碱基成本与第一代测序技术相比大幅下降, 同时使得在已完成基因组序列测定的物种中, 对该物种的其他品种进行大规模全基因组重测序成为了可能<sup>[15]</sup>, 这也为基因测序应用于肿瘤基因突变检测奠定了基础。

表4 NSCLC 组 EGFR 单位点突变与共突变病人临床特征 (n)

分组	单位点突变	共突变	$\chi^2$	P
性别				
男	9	17	0.32	>0.05
女	15	21		
年龄/岁				
≥60	10	17	0.06	>0.05
<60	14	21		
是否吸烟				
是	3	3	0.25	>0.05
否	22	34		
病理类型				
腺癌	17	29	0.84	>0.05
其他	8	8		
治疗方法				
靶向治疗	10	20	0.12	>0.05
其他	12	20		
远处转移				
是	40	2	7.68	<0.05
否	14	6		

表5 NSCLC 病人 OS 的多因素 Cox 回归分析

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	HR(95% CI)
基因突变个数	-1.893	0.876	4.665	<0.05	0.564(0.176 ~ 0.981)
性别	0.082	0.258	0.102	>0.05	1.518(0.571 ~ 2.508)
年龄	0.454	0.345	1.176	>0.05	1.368(0.508 ~ 2.244)
病理分型	0.667	0.282	5.607	>0.05	2.235(0.821 ~ 3.993)
分期	0.015	0.100	0.012	>0.05	0.962(0.672 ~ 1.294)
CEA	0.009	0.075	0.008	>0.05	1.986(0.749 ~ 3.366)

TCGA 旨在编目和发现主要的致癌基因组改变, 创建一个全面的癌症基因组谱“图谱”的公共资助项目, 迄今为止已分析了三十多种人类肿瘤的大型队列。为了研究基因突变与 NSCLC 的关系, 本研究通过分析 TCGA 数据库病人信息, 发现 TCGA 数据库 NSCLC 病人总基因突变率为高达 93.57%, 其

中 EGFR 基因突变率占 7% ; EGFR 与肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭、转移及细胞凋亡密切相关,是治疗 NSCLC 的重要靶点。EGFR 酪氨酸激酶(EGFR tyrosine kinase, EGFR-TK)区域中的激活突变已被确定为 NSCLC 的致癌驱动因素<sup>[16]</sup>。既往研究<sup>[17]</sup>数据表明,亚洲 NSCLC 病人 EGFR 基因突变率远高于欧美国家。本研究通过高通量测序检测了蚌埠医科大学第一附属医院 115 例 NSCLC 病人的基因突变情况,发现 EGFR 突变率最高,突变率为 53.9% (62/115),其中 L858R、19del 的单位点突变最高,与相关研究<sup>[18-19]</sup>结果一致;通过收集病人信息进一步研究发现,肿瘤是否发生转移与病人基因突变类型有关( $P < 0.05$ ),而与病人是否吸烟无相关性,这与欧美国家数据不同,欧美国家的 NSCLC 病人吸烟率较高,既往研究<sup>[20]</sup>表明吸烟与 EGFR 基因突变有相关性,其 NSCLC 病人的 EGFR 突变率不足 10%。以往研究<sup>[21]</sup>多表明各驱动基因突变之间独立存在,驱动基因共突变罕见,但是随着基因检测技术的进步,发现了越来越多的驱动基因共突变,共突变的产生可能来源于肿瘤异质性,具体原因有待深入研究<sup>[22]</sup>。本研究通过多因素分析发现,NSCLC 病人 OS 与基因突变的个数相关( $P < 0.05$ ),而与年龄、性别等无关;通过分析 TCGA 数据库中 EGFR 与 PIK3CA 突变,发现当二者发生突变时,病人的生存时间更短,预后更差。刘海涛等<sup>[23]</sup>应用 TKIs 治疗 62 例 EGFR 突变的肺癌病人后发现,PIK3CA 高表达病人较低表达病人 PFS 更差。

本研究中蚌埠医科大学第一附属医院 NSCLC 病人基因突变率第二、第三位的基因分别是 KRAS (8.6%)、ALK (5.2%),符合既往研究<sup>[24]</sup>中 KRAS 基因突变率 6% ~ 25% 和 ALK 基因突变率 2% ~ 7%;TCGA 数据库分析结果显示,在欧美等其他国家 NSCLC 病人中,基因突变率前三位为 TP53、TTN、MUC16,与以往报道<sup>[25]</sup>相符。目前,相应靶向药联合免疫治疗对于一些低突变率的基因效果更好<sup>[26]</sup>,随着高通量测序技术的推广和普及,更多的潜在靶点可能会被发现,也将有利于肺癌病人的个体化治疗,延长病人生存<sup>[27]</sup>。

本研究收集 115 例 NSCLC 病人临床资料,受经济因素影响,病人多数选择临床指南推荐的驱动基因小套餐进行基因检测,使本研究有一定局限性。本研究为国内区域性的回顾性分析,反映了蚌埠医科大学第一附属医院部分 NSCLC 病人的基因突变情况,同时与 TCGA 数据库中其他国家的 NSCLC 病

人基因突变情况进行对比分析,分析其异同,有助于更精确地为病人制定治疗方案。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] FIDLER MM, BRAY F, SOERJOMATARAM I. The global cancer burden and human development: a review [J]. Scand J Public Health, 2018, 46(1):27.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer, 2021, 71(3):209.
- [3] MERVIS JS, PHILLIPS TJ. Pressure ulcers: pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation [J]. Am Acad Dermatol, 2019, 81(4):881.
- [4] HARRISON PT, VYSE S, HUANG PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61:167.
- [5] GRIDELLI C, PETERS S, SGAMBATO A, et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(2):300.
- [6] JONNA S, FELDMAN RA, SWENSEN J, et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16):4966.
- [7] KE EE, WU YL. EGFR as a pharmacological target in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer; where do we stand now? [J]. Trends Pharmacol, 2016, 37(11):887.
- [8] BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2. 2018 [J]. Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4):359.
- [9] RECK M, MOK TSK, NISHIO M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5):387.
- [10] BLAKELY CM, WATKINS TBK, WU W, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers [J]. Nat Genet, 2017, 49(12):1693.
- [11] DUAN J, XU J, WANG Z, et al. Refined stratification based on baseline concomitant mutations and longitudinal circulating tumor DNA monitoring in advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma under gefitinib treatment [J]. Thorac Oncol, 2020, 15(12):1857.
- [12] JIANG L, HUANG J, HU Y, et al. Gli promotes tumor progression through regulating epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer [J]. Cardiothorac Surg, 2020, 15(1):18.
- [13] WANG C, YIN R, DAI J, et al. Whole-genome sequencing reveals genomic signatures associated with the inflammatory microenvironments in Chinese NSCLC patients [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2054.
- [14] SILVA AP, COELHO PV, ANAZETTI M, et al. Targeted therapies for the treatment of non-small-cell lung cancer: Monoclonal antibodies and biological inhibitors [J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(4):843.

好围手术期的全程管理,术前严格评估病人状态,尤其注重对心肺功能的改善,术后及时发现有无并发症发生,并予以相应积极处理。由于本研究为单中心、回顾性研究,样本量较小,未来需要前瞻性、大样本、多中心、进行更长时间随访研究来进一步验证本研究的结论。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] LUKENS FJ, HOWELL DA, UPENDER S, *et al.* ERCP in the very elderly: outcomes among patients older than eighty[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3):847.
- [2] MAYDEO A, PATIL GK. ERCP: does patient position count? [J]. *Endosc Int Open*, 2018, 6(11):E1302.
- [3] LIAO WC, ANGSUWATCHARAKON P, ISAYAMA H, *et al.* International consensus recommendations for difficult biliary access[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(2):295.
- [4] DUMONCEAU JM, KAPRAL C, AABAKKEN L, *et al.* ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2):127.
- [5] 顾林, 郑海伦, 赵睿, 等. 行治疗性内镜下逆行性胰胆管造影术超高龄胆胰病病人的临床特征分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(4):499.
- [6] PARK CS, JEONG HS, KIM KB, *et al.* Urgent ERCP for acute cholangitis reduces mortality and hospital stay in elderly and very elderly patients [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(6):619.
- [7] IIDA T, KANETO H, WAGATSUMA K, *et al.* Efficacy and safety of endoscopic procedures for common bile duct stones in patients aged 85 years or older: a retrospective study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190665.
- [8] IRLBECK T, ZWIBLER B, BAUER A. ASA classification;

transition in the course of time and depiction in the literature [J]. *Anaesthesist*, 2017, 66(1):5.

- [9] 国家卫生计生委医管局. 国家卫生计生委办公厅关于印发麻醉等6个专业质控指标(2015年版)的通知[EB/OL]. (2015-04-10)[2018-09-01]. <http://www.nhfp.gov.cn>.
- [10] 刘海潮, 刘少朋, 苏宝威. 鼻胆管引流及引流时间对胆总管结石 ERCP 术后并发症的影响[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(6):1003.
- [11] LEE F, OHANIAN E, RHEEM J, *et al.* Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(2):212.
- [12] 赵玥, 田大治, 杨涛. 急诊 ERCP 在高龄患者中应用安全性的临床观察[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(11):1399.
- [13] HORIUCHI A, NAKAYAMA Y, KAJIYAMA M, *et al.* Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7):1200.
- [14] 张平生, 杜四清. 老年胆总管结石伴乳头旁憩室的临床特点及内镜治疗的临床分析[J]. *安徽医药*, 2018, 22(3):434.
- [15] 陈圣雄, 金成, 郝子佳, 等. 内镜下柱状气囊扩张取石治疗十二指肠乳头旁憩室合并胆总管结石[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019(4):264.
- [16] 骆梦华, 雷婷, 代忠明, 等. 十二指肠乳头旁憩室对胆总管结石的影响[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(8):478.
- [17] MU P, YUE P, LI F, *et al.* Does periampullary diverticulum affect ERCP cannulation and post-procedure complications? An up-to-date meta-analysis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(3):193.
- [18] 李雨, 吉建梅, 龚彪, 等. 止血夹预防高危出血患者 ERCP 术后迟发性出血的临床效果[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(6):341.

( 本 文 编 辑 赵 素 容 )

( 上 接 第 319 页 )

- [15] ZHANG XC, WANG J, SHAO GG, *et al.* Comprehensive genomic and immunological characterization of Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1772.
- [16] LI JW, CAO SH, XU JL, *et al.* De novo MET amplification promotes intrinsic resistance to first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(9):1183.
- [17] LIN JJ, SHAW AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer[J]. *Thorac Oncol*, 2017, 12(11):1611.
- [18] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, *et al.* Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study[J]. *Clin Oncol*, 2020, 38(2):115.
- [19] 张辉, 胡怀远. 肺癌病人 EGFR 基因突变与相关病理和临床特征分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(1):26.
- [20] GAHR S, STOEHR R, GEISSINGER E, *et al.* EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: Data from daily practice[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109:1821.
- [21] KERR KM, BIBEAU F, THUNNISSEN E. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe[J]. *Lung Cancer*, 2021 154(4):154.

- [22] LIU P, WANG Y, LI X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5):871.
- [23] 刘海涛, 李陆风, 李殿明, 等. PIK3CA 对埃克替尼治疗 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌病人的疗效预测[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(8):1015.
- [24] WEI WE, MAO NQ, NING SF, *et al.* An analysis of EGFR mutations among 1506 cases of non-small cell lung cancer patients in Guangxi, China[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):1932.
- [25] LAI GGY, LIM TH, LIM J, *et al.* Clonal MET amplification as a determinant of tyrosine kinase inhibitor resistance in epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2019, 37(11):876.
- [26] OSMANI L, ASKIN F, GABRIELSON E, *et al.* Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(1):103.
- [27] JONNA S, SUBRAMANIAM DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. *Discov Med*, 2019, 27(148):167.

( 本 文 编 辑 卢 玉 清 )