

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.11.003

老年肺腺癌患者分子遗传学特点分析

刘珏^{1,2}, 许瑞¹, 孙有伟³✉

(1. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部, 山东 济南 250021; 2. 山东第二医科大学基础医学院, 山东 潍坊 261042; 3. 山东第一医科大学附属省立医院介入诊疗科, 山东 济南 250021)

【摘要】 目的 利用下一代测序技术(NGS)分析老年肺腺癌患者的分子遗传学特点及相关性,为靶向治疗提供临床依据。方法 选取2021年1月至2023年12月于山东第一医科大学附属省立医院就诊的333例老年肺腺癌患者为研究对象,患者年龄≥65岁,所有患者均经病理组织学确诊,数据取自初诊治疗前的组织标本检测结果。采用NGS平台进行多基因突变检测,对《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)》推荐检测的9种驱动基因,即表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS原癌基因酪氨酸蛋白激酶1(ROS1)、鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)、B-Raf丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)、Erb-B2受体酪氨酸激酶2(ERBB2)、Ret原癌基因(RET)、Met原癌基因(MET)、神经生长因子受体酪氨酸激酶(NTRK)以及部分少见突变基因,进行临床病理学、驱动基因突变状态等归纳分析。结果 9种驱动基因总阳性率为41.14%(137例),其中EGFR为主要驱动基因,突变频率为36.04%(120例),其他基因突变频率为KRAS 15.92%(53例),ERBB2 2.10%(7例),EML4-ALK 1.80%(6例),BRAF 1.50%(5例),MET 1.20%(4例),RET 0.30%(1例)。13种少见突变基因与驱动基因共突变种类集中于EGFR、KRAS、抑癌基因TP53(TP53)三种共突变形式,其中磷脂酰肌醇激酶催化α多肽基因(PIK3CA)、U2小核RNA辅助因子1(U2AF1)以及乳腺癌1号基因(BRCA1)仅以共突变形式出现,人第10号染色体缺失的磷酸酶(PTEN)的共突变形式仅为与EGFR共突变,BRCA1、丝氨酸/苏氨酸激酶11(STK11)、富AT互作域1A基因(ARID1A)以及N-Ras原癌基因(NRAS)的共突变形式仅为与KRAS共突变。通过对癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库中肺腺癌数据进行生物信息学统计分析,13种少见突变基因在肿瘤相关信号通路中正常化富集评分(NES)得分均较高,证明其均参与肿瘤的发生、发展过程。结论 应用NGS检测的9种驱动基因分子遗传学数据可以有效地显示肺腺癌的驱动基因分布及特点,尤其是了解少见突变基因以及共突变基因遗传学特点将更有利于指导临床治疗。

【关键词】 二代测序; 老年; 肺腺癌; 靶向治疗

Molecular genetic characteristics of elderly patients with lung adenocarcinoma

LIU Jue^{1,2}, XU Rui¹, SUN Youwei³✉

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021, China; 2. College of Basic Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261042, China; 3. Department of Interventional Radiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021, China)

Corresponding author: SUN Youwei, E-mail: sunyouwei654@163.com

【Abstract】 Objective Using the NGS sequencing data to analyze the molecular genetic characteristics and correlation of elderly lung adenocarcinoma patients, to provide clinical evidence for targeted therapy. **Methods** 333 elderly (≥65-years-old) lung adenocarcinoma patients who were treated at Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from January 2021 to December 2023 were selected as the study subjects. All patients were confirmed by surgical pathology, and the data were obtained from tissue specimen testing results before initial treatment. Using the NGS platform for multi-gene mutation detection, including the nine driving genes recommended for detection in the "Chinese Medical Association Guideline Clinical Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2023 edition)". Specifically EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, ERBB2, RET, MET and NTRK, which analyzed the retrospective analysis of patient demographics, clinical pathology, and driving gene mutation status. **Results** The total positive rate of 9 driving genes was 41.14% (137 cases), among which EGFR was the main driving gene with a mutation frequency of 36.04% (120 cases), other mutation frequency genes: KRAS 15.92% (53 cases), ERBB2 (HER2) 2.10% (7 cases),

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省重点研发计划(2019GSF108126); 山东省自然科学基金(ZR2020QH248)

作者简介: 刘珏, 主管技师, 研究方向: 免疫检验相关研究, E-mail: telepathy9347@qq.com; 孙有伟, 通信作者, 主管技师, 研究方向: 介入诊疗相关研究, E-mail: sunyouwei654@163.com

EML4-ALK 1.80% (6 cases), BRAF 1.50% (5 cases), MET 1.20% (4 cases), and RET 0.30% (1 case). The results showed that 13 rare types of co-mutations with driver genes were concentrated in three co-mutation forms such as EGFR, KRAS, and TP53. PIK3CA, U2AF1, and BRCA1 only appeared in co-mutation form, PTEN only showed EGRF co-mutation form, and BRCA1, STK11, ARID1A, and NRAS only showed KARS co-mutation form. Through bioinformatics statistical analysis of lung adenocarcinoma data in the TCGA database, it was found that 13 rare mutated genes had high NES scores in tumor related signaling pathways, indicating their involvement in the occurrence and development of tumors. **Conclusions** By analyzing the molecular genetic characteristics and mutation gene correlation of elderly lung adenocarcinoma patients, the molecular genetic data of 9 recommended driving genes could reflect the distribution and correlation of driving genes in lung adenocarcinoma. Especially, further understanding of the distribution of rare genes will be more conducive to guiding clinical treatment.

【Key words】 Next generation sequencing; Elderly patients; Lung adenocarcinoma; Targeted therapy

肺癌作为在中国所有恶性肿瘤中新发病例占第一位的恶性肿瘤，其致死人数占恶性肿瘤致死人数的比例达23.9%^[1]，晚期肺癌患者的整体5年生存率约为20%^[2]。目前肺腺癌在肺癌中占比已达40%，超越肺鳞癌成为最常见的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[3]。据统计，65岁及以上老年肺癌患者在肺癌群体中的占比已经超过2/3，且呈逐年升高的趋势^[4]。由于老年患者各器官储备功能下降及并发症增多，对临床治疗的耐受性差，尽管靶向治疗可能带来的生存期增加不如其他治疗方法显著，但仍能为老年肺癌患者带来明显的益处^[5]。肺癌临床诊疗指南明确指出组织学诊断后需保留足够组织进行分子生物学检测进而指导治疗^[6]。中国60%的肺腺癌患者具有已知的致癌基因突变，不同地区和种族间表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变频率也存在显著差异^[7]。通过对老年肺腺癌患者分子遗传学特点进行预测分析，结合以临床标本为主体的分子遗传学数据更能够反映肺腺癌的驱动基因分布特点，尤其是加深对少见基因分布的了解，将为指导临床诊疗提供更有价值的选择。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年12月于山东第一医科大学附属省立医院就诊的333例老年肺腺癌患者为研究对象，患者年龄 ≥ 65 岁，所有患者均经病理组织学检查确诊为原发性肺腺癌且临床影像学资料完整；数据取自初诊治疗前组织标本的检测结果。排除标准：①临床随访资料不完整者；②术前进行过新辅助化学治疗(化疗)者；③合

并其他恶性肿瘤、严重感染、肝功能不全、凝血障碍者。本研究经山东第一医科大学附属省立医院医学伦理委员会批准(批件号：2024-289)，患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

收集患者的一般资料、影像学及病理检查结果。采用下一代测序技术(next generation sequencing, NGS)平台进行多基因突变检测，包括但不限于《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)》^[6]推荐检测的9种驱动基因，即EGFR、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶1(Ros oncogene 1, ROS1)、Kirsten鼠类肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(B-Raf proto-oncogene, BRAF)、Erb-B2受体酪氨酸激酶2(Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2)、Ret原癌基因(Ret proto-oncogene, RET)、MET原癌基因(Met proto-oncogene, MET)、神经营养因子受体酪氨酸激酶(neuro trophin receptor kinase, NTRK)。回顾性收集患者的临床病理学、驱动基因突变状态等资料。

所有患者均经常规病理组织学确诊，用于检测的样本中均含有肿瘤组织且肿瘤细胞占比不低于20%，肿瘤基因组DNA检测的样本室温存放。基因组DNA提取采用Qiagen公司FFPE组织DNA提取试剂盒(QIAamp DNA FFPE Tissue Kit)，严格按照说明书操作。DNA样品满足 A_{260}/A_{280} 值为 1.9 ± 0.1 且不低于1.7，质量浓度 ≥ 10 ng/ μ L，于 -20 °C贮存使用。DNA样本进行核酸破碎后进行末端修复及纯化，连接测序接头后进行文库扩增，通过探针杂交方式进行文库富集，富集后文库进行扩增及纯化，使用文库计算软件2.1.4调整文库浓度进行变性后上机测序，通过Illumina

(NextSeq 550/NovaSeq 6000)、Ion Torrent 平台进行多种驱动基因检测,操作方法和数据分析均遵循检测平台指南要求。

Illumina 平台生物信息学分析使用 bel2fastq 2.19 将 bcl 文件转化成 fastq 文件,Trimmomatic-0.36 去除建库过程中引入的接头序列以及低质量碱基片段。采用 bwa 0.7.10 和 GATK 3.2-2 将 fastq 文件中的碱基序列比对至 hg19 (GRCh37) 人类参考基因组上生成 bam 文件并排序。利用 varscan 2.3.9 分析样本中点突变和插入缺失突变, factera 1.4 分析样本中重排/融合。应用 ANNOVAR 20150617 和 snpEff 4.2 对鉴定出的点突变、插入缺失和基因重排/融合进行 HGVS 格式和 COSMIC 数据库注释。

Ion Torrent 平台生物信息学分析用 BaseCaller 进行碱基识别和碱基信息统计,使用 TMAP 完成测序结果及其与人类参考基因组序列 hg19 (GRCh37) 的比对,出具比对后的 BAM 文件和芯片中所有样本的数据统计信息。使用 variantCaller 和北京泛生子基因科技有限公司人类 8 基因突变联合检测数据分析软件对数据进行变异分析和结果注释。

1.3 统计学方法及生物信息学分析

采用 SPSS 27.0 进行数据处理。计数资料以 n (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘图采用 WPS Office 及 RStudio 4.1.1 中的 R 语言包。突变基因的生物信息学分析使用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas Program, TCGA)数据库(<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>),京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析使用 DAVID 生物信息数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),使用 R 4.3.0 的 ggplot2 包对突变信息进行表达谱差异分析,应用 pheatmap 包绘制基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GESA)热力图。所有的统计分析和图形绘制均严格遵循了相关软件和 R 语言包的使用说明和推荐设置,确保结果的准确性和可重复性。

2 结果

2.1 老年肺腺癌患者驱动基因分布

本研究的 333 例老年肺腺癌患者占 2021 年 1 月至 2023 年 12 月就诊选择 NGS 测序肺癌患者总量

的 38.50%,指南推荐检测的 9 种驱动基因总阳性率为 41.14% (137/333),其中 EGFR 为主要驱动基因,突变频率为 36.04% (120/333),EGFR 基因以 19 外显子缺失突变 40.83% (49/120) 和 21 外显子 L858R 突变 30.83% (37/120) 为其常见突变形式,其余包括 20 外显子插入突变 5.00% (6/120) 及其他多种形式突变 23.33% (28/120)。突变基因突变率由高至低依次为 KRAS 突变 15.92% (53/333),ERBB2 突变/扩增 2.10% (7/333),EML4-ALK 融合 1.80% (6/333),BRAF 突变 1.50% (5/333),MET 扩增 1.20% (4/333),RET 突变 0.30% (1/333)。在这些少见驱动基因中,以典型驱动基因突变形式为主,占比分别为 KRAS G12C 4.20% (14/333),EML4-ALK 融合 1.50% (5/333),BRAF V600E 0.90% (3/333),MET 扩增 0.30% (1/333),MET-14 外显子跳跃 0.30% (1/333),见图 1。

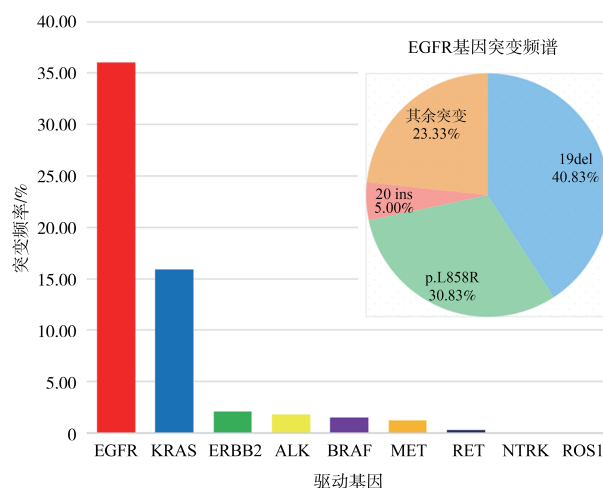


图 1 333 例老年肺腺癌患者驱动基因分布

Figure 1 Distribution of driver genes in 333 elderly patients with lung adenocarcinoma

2.2 老年肺腺癌患者驱动基因事件与临床特征之间的关系

本研究纳入的患者中,男 195 例、女 138 例;65~80 岁 111 例,80 岁以上 22 例;TNM 分期为 I 期 112 例、II 期 108 例、III 期 85 例、IV 期 28 例;吸烟患者 151 例,无吸烟史患者 182 例。老年肺腺癌患者驱动基因突变状态与 TNM 分期有关 ($P = 0.025$),而与性别、年龄及其吸烟史无关 (P 均 > 0.05),见表 1。

表 1 333 例老年肺腺癌患者的临床特征
Table 1 Clinical characteristics of 333 elderly patients with lung adenocarcinoma

临床特征	n	驱动基因事件 /n (%)		χ^2 值	P 值
		阳性 (n=137)	阴性 (n=196)		
性别				1.165	0.280
男	195	85 (43.59)	110 (56.41)		
女	138	52 (37.68)	86 (62.32)		
年龄				1.748	0.186
65~80 岁	311	125 (40.19)	186 (59.81)		
>80 岁	22	12 (54.55)	10 (45.45)		
TNM 分期				5.003	0.025
I + II 期	220	81 (36.82)	139 (63.18)		
III + IV 期	113	56 (49.56)	57 (50.44)		
吸烟史				0.226	0.635
有	151	60 (39.74)	91 (60.26)		
无	182	77 (42.31)	105 (57.69)		

2.3 驱动基因共突变及互斥突变比例分析

333 例老年肺腺癌患者的所有驱动基因中，肺腺癌经典的共突变比例分别为 EGFR-TP53 35.83% (43/120)，KRAS-TP53 37.74% (20/53)，EGFR-EGFR 9.16% (11/120)；另外还存在 EGFR-KRAS 互斥突变 6 例。

2.4 少见突变基因分布及共突变分析

本研究除了分析推荐检测的 9 种驱动基因外，还对检测到的目前暂无对应推荐靶向药但可能具有一定临床意义的变异基因进行统计。333 例老年肺腺癌患者中，少见突变基因突变率由高到低依次为 PIK3CA 6.01% (20 例)、CTNNB1 3.90% (13 例)、MLH1 3.60% (12 例)、APC 3.60% (12 例)、SMAD4 2.70% (9 例)、PTEN 2.10% (7 例)、NF1

2.10% (7 例)、SMARCA4 2.10% (7 例)、CDKN2A 1.50% (5 例)、NRAS 1.20% (4 例)、RB1 1.20% (4 例)、U2AF1 0.90% (3 例)、ARID1A 0.90% (3 例)、BRCA1 0.60% (2 例)、STK11 0.60% (2 例)，其余仅检出 1 例突变的基因未列出，见图 2。与驱动基因共突变种类主要集中于与 EGFR、KRAS、TP53 三种基因的共突变形式，值得注意的是 PIK3CA、U2AF1 以及 BRCA1 仅以共突变形式出现，PTEN 的共突变形式仅以与 EGRF 共突变出现，BRCA1、STK11、ARID1A 以及 NRAS 的共突变形式仅以与 KARS 共突变出现，见表 2。

2.5 少见突变基因分析

通过对 TCGA 数据库中肺腺癌数据进行生物信息学统计分析，肺腺癌样本 ($n = 483$) 与对照

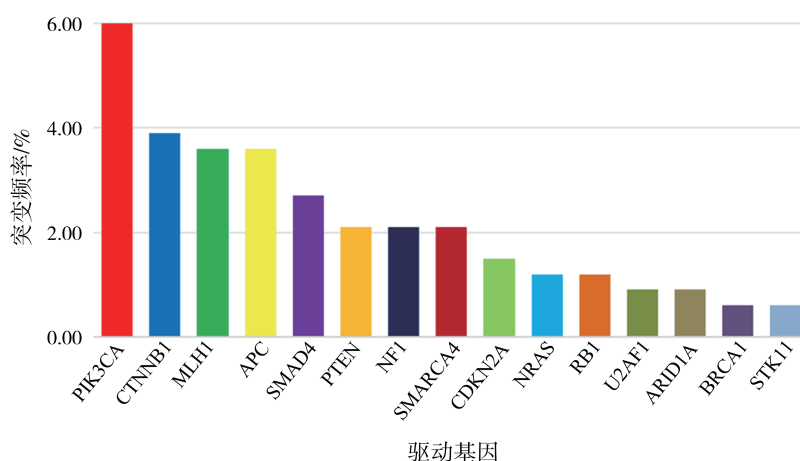


图 2 333 例老年肺腺癌患者少见突变基因分布

Figure 2 Distribution of rare mutated genes in 333 elderly patients with lung adenocarcinoma

表2 老年肺腺癌患者的少见突变基因共突变分析

Table 2 Co-mutation analysis of rare mutated genes in elderly patients with lung adenocarcinoma

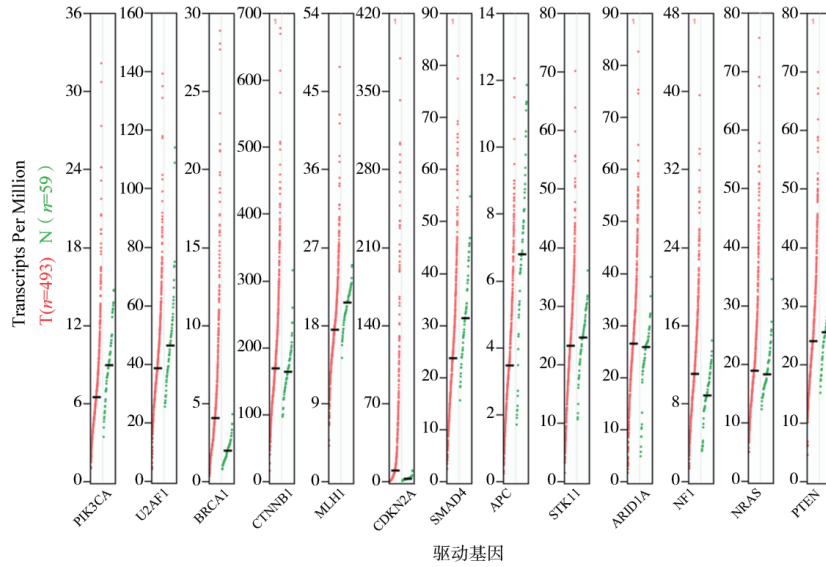
基因	共突变	n	EGFR 共突变		P 值	KRAS 共突变		P 值	TP53 共突变		P 值
			+	-		+	-		+	-	
PIK3CA	+	20	10	10		4	16		6	14	
	-	0	0	0		0	0		0	0	
U2AF1	+	3	1	2		2	1		0	3	
	-	0	0	0		0	0		0	0	
BRCA1	+	2	0	2		2	0		0	2	
	-	0	0	0		0	0		0	0	
CTNNB1	+	11	7	4	0.192	2	9	1.000	2	9	1.000
	-	2	0	2		0	2		0	2	
MLH1	+	9	5	4	0.205	2	7	1.000	2	7	1.000
	-	3	0	3		0	3		0	3	
CDKN2A	+	3	1	2	1.000	2	1	0.400	0	3	
	-	2	0	2		0	2		0	2	
SMAD4	+	5	3	2	0.167	2	3	0.444	0	5	
	-	4	0	4		0	4		0	4	
APC	+	6	3	3	0.182	3	3	0.182	0	6	
	-	6	0	6		0	6		0	6	
STK11	+	1	0	1		1	0	1.000	0	1	
	-	1	0	1		0	1		0	1	
ARID1A	+	1	0	1		1	0	0.333	0	1	
	-	2	0	2		0	2		0	2	
NF1	+	2	1	0	0.167	1	0	0.167	0	1	
	-	5	0	5		0	5		0	5	
NRAS	+	1	0	1		1	0	0.250	0	1	
	-	3	0	3		0	3		0	3	
PTEN	+	1	1	0	0.143	0	1		0	1	
	-	6	0	6		0	6		0	6	

组 ($n = 59$) 共突变的 13 种少见突变基因转录本存在较大差异, 证明在肺腺癌中这些基因也存在相应的转录水平调控, 见图 3。进一步通过 GSEA 对 TCGA 数据库肺腺癌标本中这 13 种基因进行差异表达程度排序, 并对每个基因子集进行标准化, 得到标准化富集得分 (normalized enrichment scores, NES), 通过热力图更加直观地展现各基因分布状态及差异性。NES 分值较高者集中于细胞周期调控及核苷酸修复等核酸代谢过程, 以及非小细胞癌、结直肠癌等实体瘤和慢性粒细胞白血病、急性髓系白血病等非实体瘤信号通路中, 证明 13 种少见突变基因均参与肿瘤的发生、发展过程, 且在核苷酸突变过程中发挥作用, 见图 4。

3 讨论

研究数据统计表明, 70 岁是 NSCLC 患者诊断的中位年龄, 诊断时年龄小于 50 岁的患者不足

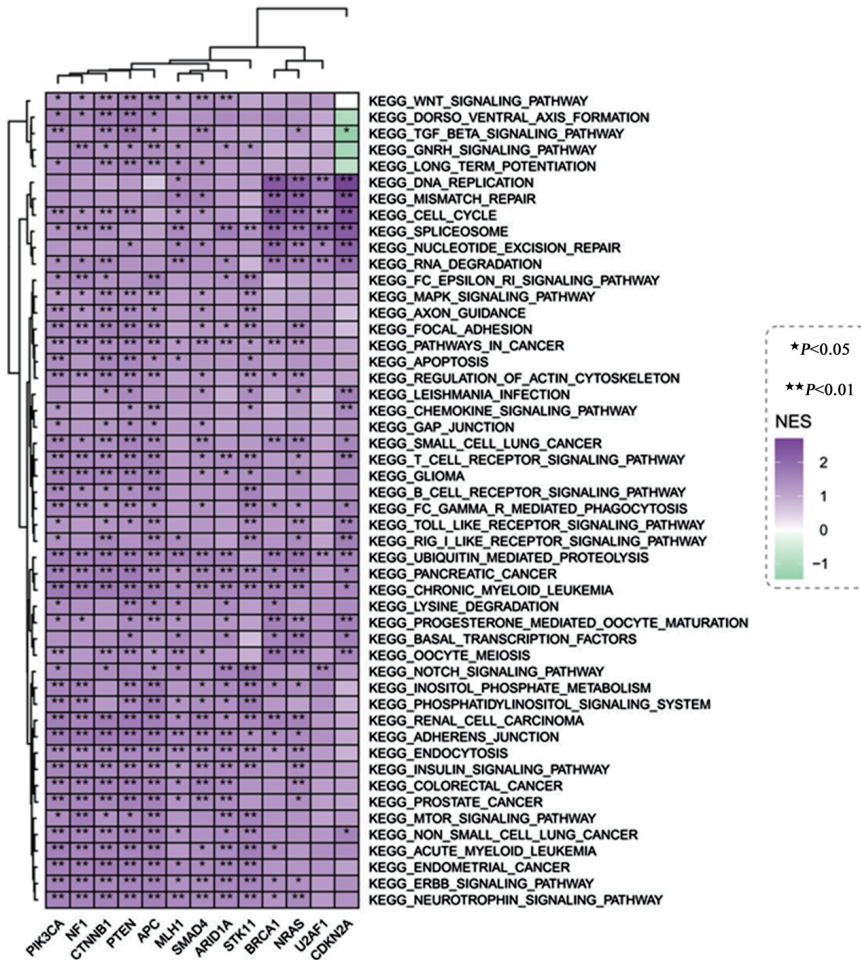
5%。45 岁以前确诊的男性和女性肺癌患者发病率分别仅为 1.69% 和 1.52%^[8]。青年肺腺癌患者突变率及突变丰度均较高, 结果显示在 70~75 岁患者中 ALK 融合发生率最低, 但在青年患者中表现出升高趋势^[9-10]。不同于青年肺腺癌患者主要以 ALK 融合为常见基因突变形式的特点^[11], 随着年龄的增加, 肿瘤突变负荷和 KRAS、MET、CDKN2A、PIK3CA 等基因的突变频率逐渐升高, 而 ALK、ROS1、RET 重排发生率则下降^[9], 与本研究发现少见突变基因频率升高一致。在 NSCLC 患者中比较 2 组年龄段不同患者的同一基因分子特征时也发现, EGFR 19DEL 在低龄组频率更高, EGFR L858R 更多在高龄组出现^[12]。本研究结果显示, EGFR 和 KRAS 两种基因在老年肺腺癌患者中为占比较高 (51.96%) 的主要突变形式, 两者突变的频率因种族而异, 与前期研究结果一致, 体细胞突变多出现在肿瘤的早期阶段, 与肿瘤发生关系更为密切, 且两者之间往往是相互排斥的, KRAS



注：Transcripts Per Million 指样本中每一百万个转录本对应于特定基因或转录本的数量。

图3 13种少见突变基因在肺腺癌TCGA数据库中表达分析

Figure 3 Expression analysis of 13 rare mutated genes in the TCGA database of lung adenocarcinoma



注：NES 为标准化富集得分。

图4 13种少见突变基因在TCGA数据库中的GSEA结果

Figure 4 GSEA of 13 rare mutated genes in the TCGA database

突变可造成 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 的耐药发生^[13]。但入组患者中未检出 ROS1 和 NTRK 的突变形式, 可能为检测样本的不同导致检测结果存在一定的差异, 需要进一步扩大样本量加以证实。考虑到不同地区和种族间的突变频率差异显著, 本研究纳入的 333 例老年肺腺癌患者检测到驱动基因总阳性率为 44.14%, 低于既往报道的整体人群肺腺癌患者的靶向致瘤驱动基因突变率 (64%)^[14]。这揭示了老年肺腺癌患者与年轻患者相比具有不同的分子特征^[15-16], 两者可能具有不同的肿瘤发生机制。虽然肺腺癌可采用多种治疗手段, 但老年肺腺癌患者基因突变类型与青年患者具有差异, 部分基因突变位点目前没有靶向药物, 治疗效果仍然不佳, 对于老年肺腺癌患者的检测仍是以常见的基因突变表型检测为主。本研究为老年肺腺癌患者提供了罕见基因突变与共突变形式的研究依据, 后续应进行基因突变表型及治疗预后的研究, 使老年肺腺癌患者能够得到更为精准有效的诊断及治疗, 从而增加生存获益。

肿瘤发生过程是一个不断累积基因突变的过程, 驱动基因的共突变患者对靶向治疗应答率和预后也逐渐受到重视^[17]。本研究发现的少见突变基因中 PIK3CA、U2AF1 以及 BRCA1 仅以共突变形式出现, 其中 PTEN 的共突变形式仅为与 EGFR 共突变, BRCA1、STK11、ARID1A 以及 NRAS 的共突变形式仅为与 KRAS 共突变, 与前期研究结果发现 STK11 的失活发生在三分之一的 KRAS 突变的肺腺癌中结果一致^[18], KRAS 通常与 TP53、SKT11 等肿瘤抑癌基因发生共突变, 与其肿瘤特征及生物学行为有关^[19]。上述研究表明这些少见突变基因参与了老年肺腺癌肿瘤发生、发展各个阶段。本研究老年肺腺癌患者的 GESA 结果显示, PIK3CA、U2AF1、BRCA1、MLH1、SMAD4、APC、NF1 等中检出的少见突变基因在肿瘤转录水平上与对照组存在明显差异, 证明其在肿瘤发生过程中有更显著的生物学意义。前期研究结果表明, 驱动基因共突变会对不同患者的靶向治疗及化学治疗产生不同效果, 其中研究较为深入的 TP53 共突变已被证实是肺癌靶向治疗效果差的重要因素^[20-22]。老年肺腺癌患者中出现 TP53 共突变对靶向治疗有负向作用, TP53 与 EGFR 或 KRAS 的共突变在 NSCLC 中可能与靶向药物耐药和生存期较短有关^[23-24], EGFR 与 TP53 共突变时采用靶向

治疗结合化学治疗的效果更好^[25]。本研究中, 少见突变基因多以共突变形式出现, 且经 GESA 发现其功能集中于细胞周期调控及核苷酸修复等途径, 进一步证明了共突变可能通过细胞功能和通路的失调以及肺腺患者发生小细胞肺癌转化从而对靶向药物产生原发性或继发性耐药, 因此联合化疗、抗血管生成治疗可能是有驱动基因共突变检出的肺腺癌患者更有价值的治疗选择。

老年肺癌患者由于机体功能减弱、合并多种基础疾病, 药物的耐受性和疗效均会受到影响, 作为可以覆盖各种变异形式及用于血液样本检测的 NGS 技术越来越被广泛应用于临床后, 利用其优势获得的这些少见的共突变或互斥突变基因的遗传信息, 值得临床进一步参考研究。前期研究发现利用 NGS 技术检测血液样本中的 ctDNA 对 NSCLC 术后辅助治疗起到一定的指导作用, 术后辅助治疗可以改善 ctDNA 阳性患者的无进展生存期^[26]。利用 NGS 技术对 NSCLC 术后复发、辅助化疗、靶向治疗及免疫治疗等过程中的 ctDNA 的动态监测, 不仅可以比影像学更早预测肿瘤复发、指导术后辅助治疗开展, 还能密切监测靶向治疗的预后及耐药性变化^[27], 对于接受靶向治疗的老年患者更能从中获益。在目前中国老龄化进程不断推进且老年肺腺癌暂无统一标准治疗方案的前提下, 早期癌症追踪时选择 ctDNA 测序以检测致瘤驱动因素并追踪耐药突变, 可评估肿瘤随着时间的推移以及可能在不同转移部位发生的动态克隆进化, 为进一步的治疗方案提供重要基因遗传信息^[28-29]。

综上所述, 靶向治疗是老年肺腺癌患者的安全有效治疗手段, 老年患者与年轻患者 TKI 治疗效果及生存获益基本相同, 但不良事件的发生率会显著增加。老年肺腺癌患者的突变谱有其特点, 与年轻患者存在一定差异^[30], 通过 NGS 技术识别新的驱动基因突变, 能够扩大受益于靶向治疗的人群, 更好地了解靶向治疗耐药性的机制, 为临床治疗提供新的解决方案^[31]。

参 考 文 献

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.

- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 33326-3.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [4] GAJRA A, AKBAR S A, DIN N U. Management of lung cancer in the elderly [J]. *Clin Geriatr Med*, 2016, 32 (1): 81-95. DOI: 10.1016/j.cger.2015.08.008.
- [5] ZHONG W Z, YAN H H, CHEN K N, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 76. DOI: 10.1038/s41392-022-01286-3.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2023版) [J]. *中国综合临床*, 2023, 39 (6): 401-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230510-00200-1. Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Chinese Medical Association Guideline for Clinical Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2023 edition) [J]. *Clin Med China*, 2023, 39 (6): 401-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230510-00200-1.
- [7] CHAN B A, HUGHES B G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4 (1): 36-54. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
- [8] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [9] CAI L, CHEN Y, TONG X, et al. The genomic landscape of young and old lung cancer patients highlights age-dependent mutation frequencies and clinical actionability in young patients [J]. *Int J Cancer*, 2021, 19 (4): 883-892. DOI: 10.1002/ijc.33583.
- [10] ALLEN T C, XIAO Y, YANG B, et al. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in the United States: retrospective real world data [J]. *Oncotarget*, 2021, 12 (23): 2308-2315. DOI: 10.18632/oncotarget.28114.
- [11] YANG S, SONG Z, CHENG G. Genomic alterations and survival in young patients aged under 40 years with completely resected non-small cell lung cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (7): 140. DOI: 10.21037/atm.2019.03.39.
- [12] HU M, TAN J, LIU Z, et al. Comprehensive comparative molecular characterization of young and old lung cancer patients [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 806845. DOI: 10.3389/fonc.2021.806845.
- [13] ZHUANG X, ZHAO C, LI J, et al. Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (6): 2858-2866. DOI: 10.1002/cam4.2183.
- [14] KRIS M G, JOHNSON B E, BERRY L D, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs [J]. *JAMA*, 2014, 311 (19): 1998-2006. DOI: 10.1001/jama.2014.3741.
- [15] 朱晓丹, 陈成水. 青年肺腺癌 EGFR、KRAS 基因突变与临床特点及预后的关系研究 [J]. *新医学*, 2017, 48 (7): 495-498. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.07.014. ZHU X D, CHEN C S. Correlation between EGFR, KRAS gene mutations, clinical characteristics and prognosis of lung adenocarcinoma patients [J]. *J New Med*, 2017, 48 (7): 495-498. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.07.014.
- [16] 孙卓琛, 田丰, 魏俊. 青年型肺腺癌临床特征及驱动基因突变的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32 (7): 1340-1343. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.07.028. SUN Z C, TIAN F, WEI J. Advances in clinical features and driver gene mutation of young patients with lung adenocarcinoma [J]. *J Mod Oncol*, 2024, 32 (7): 1340-1343. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.07.028.
- [17] ROEPER J, CHRISTOPOULOS P, FALK M, et al. TP53 co-mutations as an independent prognostic factor in 2nd and further line therapy-EGFR mutated non-small cell lung cancer IV patients treated with osimertinib [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11 (1): 4-13. DOI: 10.21037/tlcr-21-754.
- [18] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (5): 999-1008. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1439.
- [19] ARBOUR K C, JORDAN E, KIM H R, et al. Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (2): 334-340. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1841.
- [20] CHMIELECKI J, GRAY J E, CHENG Y, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 1070. DOI: 10.1038/s41467-023-35961-y.
- [21] YANG Y, HUANG J, WANG T, et al. Decoding the evolutionary response to ensartinib in patients with ALK-positive NSCLC by dynamic circulating tumor DNA sequencing [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (5): 827-839. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.1615.
- [22] FANG W, ZHAO S, LIANG Y, et al. Mutation variants and co-mutations as genomic modifiers of response to afatinib in HER2-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (3): e545-e554. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0547.
- [23] LOU X, NING J, LIU W, et al. Ythdf1 promotes cyclin B1 translation through m6A modulation and contributes to the poor prognosis of lung adenocarcinoma with KRAS/TP53 co-mutation [J]. *Cells*, 2021, 10 (7): 1669. DOI: 10.3390/

- cells10071669.
- [24] TOMASINI P, MASCAUX C, JAO K, et al. Effect of coexisting KRAS and TP53 mutations in patients treated with chemotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3): e338-e345. DOI: 10.1016/j.clc.2018.12.009.
- [25] 张驰, 史清明, 顾康生. 靶向+化疗治疗 EGFR+TP53 共变的老年肺腺癌患者的临床疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8): 1830-1832. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.08.012.
- ZHANG C, SHI Q M, GU K S. Clinical efficacy and safety of targeted chemotherapy in elderly patients with lung adenocarcinoma with EGFR+TP53 covariant[J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(8): 1830-1832. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.08.012.
- [26] ZHANG J T, LIU S Y, GAO W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1690-1701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1486.
- [27] 万莉, 王金焱, 徐瀚峰, 等. 循环游离 DNA 在晚期恶性肿瘤中的应用价值[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(12): 1610-1613. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2021.12.003.
- WAN L, WANG J Y, XU H F, et al. Circulating cell-free DNA in advanced malignant tumor[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(12): 1610-1613. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2021.12.003.
- [28] 蔡若雪, 周国仁. 循环肿瘤 DNA 在非小细胞肺癌个体化治疗中的作用[J]. *中国临床研究*, 2024, 37(1): 12-14, 19. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2024.01.003.
- CAI R X, ZHOU G R. Effect of circulating tumor DNA on individualized treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Clin Res*, 2024, 37(1): 12-14, 19. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2024.01.003.
- [29] DIAO Z, HAN Y, ZHANG R, et al. Circulating tumour DNA: a new biomarker to monitor resistance in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188363. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188363.
- [30] 罗丽波, 邱天羽, 任胜祥. 老年肺癌靶向治疗的疗效与安全性[J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(3): 447-452. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2023.03.004.
- LUO L B, QIU T Y, REN S X. Efficacy and safety of targeted therapy for lung cancer in elderly patients[J]. *Geriatr Health Care*, 2023, 29(3): 447-452. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2023.03.004.
- [31] 李西岳, 王洵, 朱雪. 人表皮生长因子受体 2 阳性非小细胞肺癌靶向治疗药物临床研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(9): 895-903. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.09.008.
- LI X Y, WANG X, ZHU X. Progress in clinical research of targeted drugs for HER2 positive non-small cell lung cancer[J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(9): 895-903. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.09.008.

(责任编辑: 林燕薇)