

TP53、EGFR 共突变对 NSCLC 治疗的影响及对预后预测作用的进展

王 凤¹, 邓洪滨², 邓立力¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:随着二代基因检测技术的发展,人们发现与单个基因突变相比,多个体细胞共突变已被证明与预后较差有关。在这些共突变中,TP53 突变最常见,但被认为是不可用药的靶点。近年来对 TP53 突变的预测价值进行了深入研究,由于结果不一致,尚未达到临床应用。本篇综述通过对近几年国内外关于 TP53 抑癌基因与 EGFR 共突变对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗及预后的影响进行小结,为 EGFR 伴随 TP53 突变 NSCLC 的靶向治疗提供新的思路。

关键词: TP53; 肺肿瘤; EGFR; 共突变

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2019)06-0445-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.06.A009

Impact of TP53 and EGFR Mutations on Treatment and Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer

WANG Feng¹, DENG Hong-bin², DENG Li-li¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: With the development of second-generation gene detection technology, it has been found that multiple somatic gene mutations are associated with poorer prognosis than single gene mutations. Among multiple gene mutations, the mutations of tumor suppressor gene TP53 are the most common. But TP53 has not been considered as a therapeutic target for anti-cancer drugs and its prognostic value for cancer has been controversial. In this review, we summarize the impact of co-mutated TP53 and EGFR genes on the treatment and prognosis of non-small cell lung cancer(NSCLC), which may provide new ideas for the targeted therapy and prognosis of patients with NSCLC.

Key words: TP53; lung neoplasms; EGFR; co-mutation

TP53 基因是编码肿瘤蛋白 p53 的抑癌基因,是人类多种癌症中最常见的突变基因^[1]。一些研究表明,包括乳腺癌和头颈部鳞状细胞癌在内的多种恶性肿瘤中,TP53 突变与肿瘤的进展、转移,以及对化疗和放疗的耐药性有关。TP53 突变在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中也很常见,但是对 EGFR 突变的 NSCLC 患者的影响尚不清楚。进一步揭示 TP53 在晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者中的预后价值以及与 EGFR 突变的相关性或许能够提供一些更有效的治

疗策略,以提高晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的预后,最大限度地改善患者生活质量,延长生存期。本篇综述旨在对近几年国内外关于 TP53 抑癌基因及 EGFR 共突变对 NSCLC 治疗影响及预后预测的文献进行小结。

1 TP53 与人类肿瘤

抑癌基因 TP53 位于 17 号染色体短臂(17p13),外显子 5-8 是人类肿瘤突变的热点区,编码 TP53 外显子 5 至 8 的 DNA 结合域(DBD)由 102~292 个残

收稿日期:2019-03-14;修回日期:2019-04-03

通信作者:邓立力, E-mail: dengdoctor@126.com

基组成。在 DBD 中, L2 环(残基 163~195)和 L3 环(残基 236~251)与 Zn 原子结合, 在与 DNA 的相互作用中起关键作用^[2]。p53 蛋白含有不同的功能结构域: N 端反活化结构域、序列特异性 DNA 结合区、寡聚结构域和 C 端负调控结构域。野生型 p53 基因是维持细胞基因稳定和完整的“卫士”, 在正常情况下, p53 蛋白与泛素连接酶 MDM2 结合, 并迅速降解, 因此在细胞中无法检测到, 各种类型的细胞应激, 如紫外线引导的 DNA 损伤和癌基因激活阻断了 MDM2 与 p53 的结合, 然后 p53 寡聚成一个有活性的四聚体, 从而使蛋白质在细胞核内积累, 使正常的细胞转化为癌细胞。

多达 50% 的人类癌症包含两个 TP53 等位基因的突变, 96% 的卵巢癌^[3]、54% 的浸润性乳腺癌^[4]、86% 的小细胞肺癌^[5]以及 75% 的胰腺癌^[6]中发现 TP53 基因突变。TP53 突变可导致多种间质和上皮性肿瘤早期发病的倾向。最新的证据表明, 突变的 TP53 除了使野生型 TP53 的抑癌功能丧失以外, 一些突变还会赋予突变的 p53 蛋白新的活性, 作为致癌基因的驱动因子, 即所谓的“功能增益”活性 (gain of function, Gof), 突变 p53 Gof 的机制包括干扰 p53 相关蛋白 (p63、p73 等) 以及促进癌症进展或耐药基因的异常上调^[7]。Vaughan 等^[8]通过对突变型 p53 的肺癌细胞株研究表明, Gof 活性部分是通过 Axl 介导的。Axl 是酪氨酸激酶受体 (RTK) 家族中较新的一类, 它在细胞内诱导细胞外的信号转导, 是一种具有转化活性的 RTK。过度表达 Axl 酪氨酸激酶受体, 导致对酪氨酸激酶抑制剂的耐药性^[9]。TP53 突变有多种突变类型, 几乎 80% 为错义突变, 其他突变还包括移码插入或缺失、无意义突变、沉默突变和其他罕见突变。根据 p53 蛋白结构和功能紊乱程度, 将突变又分为破坏性突变和非破坏性突变^[10]。破坏性突变可能导致完全或几乎完全丧失 p53 蛋白的活性。相反, 非破坏性突变可以保留 wt-p53 的一些功能特性, 实验证据表明, 这些功能特性通常与 Gof 活动有关^[11]。有趣的是, 在手术切除的头颈鳞状细胞癌 (HNSCC) 中, 非破坏性 TP53 突变与总生存率 (overall survival, OS) 无显著相关, 而破坏性突变患者的 OS 明显缩短。随着对 HNSCC 研究的深入, 这些结果也得到了证实^[12]。但在晚期非小细胞肺癌中, 我们并没有发现 TP53 破坏性突变与 OS 缩短有关,

相反地, 非破坏性突变却有较差的预后^[2]。

2 TP53 与非小细胞肺癌

2.1 肺癌中 TP53 的改变

肺癌的发生是一个多因素、多阶段的复杂生物学过程, 与癌基因激活和抑癌基因失活密切相关。随着二代测序技术的引入, 人们发现约 80% NSCLC 的进展涉及多个基因遗传异常, 导致支气管上皮细胞恶性转化, 其次是浸润、淋巴结转移和远处转移。在这些基因异常中, TP53 基因是最常见的共突变。p53 蛋白 (突变型) 是 TP53 基因突变的产物, 是一种肿瘤促进因子, 可消除正常 p53 的功能。恶性肿瘤突变基因编码的 p53 蛋白释放入血, 可诱发机体自身免疫应答, 从而产生 p53 自身抗体。有研究表明血清 p53 抗体测定可早期诊断肺癌, 甚至在亚临床时即可诊断^[13]。另一篇文章研究表明, I 期肺癌的 p53 抗体阳性率不高, 只有 10.5%, 而且滴度水平较低, 其早期诊断的价值尚需进一步临床循证医学的验证; 但 II、III、IV 期肺癌阳性表达率均很高, 分别为 II 期 41.7%、IIIa 期 70.3%、IIIb 期 68.0%、IV 期 73.2%, 对肺癌的诊断具有重要的临床价值^[14]。由于 TP53 突变存在于近乎一半的 NSCLC 中, 且 NSCLC 的发病趋势呈逐年增加的趋势, 消除其致癌效应无疑对 NSCLC 的成功治疗具有重要的意义。

2.2 肺癌中 TP53 与 EGFR 共突变

表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 信号通路在 NSCLC 发生、进展中具有重要作用。EGFR 属于 EGF 细胞增殖、信号传导的受体, 主要由胞外功能区、跨膜区和胞内区三部分构成^[15]。Vaughan 等^[16]人研究表明 Gof p53 能够上调 EGFR 表达并激活 EGFR 通路。如果不考虑 TP53 突变的类型, TP53 和 EGFR 突变之间差异没有统计学意义。而当考虑 TP53 基因突变的类型时, 发现 TP53 第外显子 5 和第 7 外显子突变与 EGFR 突变有显著关联, 尤其是 EGFR 外显子 21L861Q 突变者与 TP53 外显子 5 突变相关, 而 EGFR 外显子 19 缺失者与 TP53 外显子 7 突变较密切。此外, EGFR 外显子 19 缺失患者 TP53 非破坏性突变的频率低于其他 EGFR 突变患者, 尽管这一差异没有统计学意义。最后, EGFR 外显子 21L861Q 突变的 TP53 突变均为非

破坏性突变($P=0.02$)^[17]。

依托泊苷诱导基因 24(EI24)是 TP53 介导的促人癌细胞凋亡的诱导靶点,编码依托泊苷诱导 2.4 同源性蛋白^[18],该基因位于人类染色体 11q24 上^[19]。之前有报道,低水平的 EI24 (208289_s_at probe)在 NSCLC 细胞中通过 IGF-1R 信号传递而产生对吉非替尼的耐药性,并与 NSCLC 的整体生存有关^[20]。然而,在另一篇研究^[21]中,研究者加大了样本量($n=2582$)并将干扰因素及偏差考虑在内的情况下,对另一个 EI24 探针(216396_s_at)进行平行分析,发现在 NSCLC 中 EI24 高表达的患者有更低的 OS ($HR=1.14$, 95%CI: 1.00~1.29, $P=0.044$)。为了进一步研究 EI24 表达和 NSCLC 患者预后的关系,该研究还对 GSE31210、GSE11969 和 GSE37745 数据库集中评估发现, EI24 的高表达显著增加了死亡的相对风险($P<0.05$)。在 GSE31210 中 EI24 与复发的相对风险显著相关($P<0.05$)。该研究还发现突变的 TP53 非小细胞肺癌组织中 EI24 表达明显上调,而随着野生型 TP53 表达水平的升高而明显下调。对 GSE31210 和 GSE10072 数据库进行分析比较发现,与 EGFR 野生型相比, EGFR 突变的 NSCLC 患者 EI24 表达下降($P<0.05$)。所以研究者认为 EI24 是非小细胞肺癌的肿瘤浸润指标,而不是保护因子。EI24 是非小细胞肺癌预后潜在的生物标志物,影响预后不良, EI24 的预后意义可能取决于 TP53 状态。

3 TP53 突变对 NSCLC 治疗的影响

3.1 TP53 突变对化疗患者的影响

p53 基因是预测化疗反应的著名候选基因。人们普遍认为,药物与 DNA 相互作用的细胞毒性不是通过 DNA 损伤本身介导的,而是通过诱导细胞凋亡介导的。DNA 损伤是 p53 基因活化最强烈的触发器, p53 基因的活化对细胞凋亡通路起着至关重要的控制作用。像顺铂、异环磷酰胺、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、吉西他滨等药物,再加上放疗,都会损伤 DNA,从而激活 p53。p53 基因突变失活可能影响对某些化疗的反应。Molina-Vila 等^[2]专家回顾性分析了 125 例 III B~IV 期 EGFR 野生型非小细胞肺癌患者的 TP53 突变情况,所有的患者接受以铂类为基础的化疗,结果显示 125 例 EGFR-wt 患者中有 43

例(34.4%)出现 TP53 突变,其中 28 例为非破坏性 TP53 突变,中位生存期(OS)为 8.5 个月,而其余 97 例患者为 15.6 个月($P<0.003$)。然而,在此篇报道中通过分析 Li 给出的原始数据,发现对经全身化疗治疗的 EGFR 突变患者, OS 不受 TP53 突变的影响($P=0.23$)^[22]。

3.2 TP53 突变对 EGFR 突变 NSCLC TKI 治疗的影响

在 Catherine 等^[23]的研究中,晚期 EGFR 突变肺癌患者接受 EGFR TKI 治疗, TP53 突变型与野生型的 ORR 无显著性差异,但在 TP53 突变的患者中, PFS 有降低的趋势(mPFS 为 10 个月 vs 16.8 个月, $HR=1.74$, 95%CI: 0.98~3.10, $P=0.06$),仅 TP53 错义突变($n=17$)与 TP53 野生型($n=36$)比较, PFS 明显缩短($HR=1.91$, 95%CI: 1.01~3.60, $P=0.04$)。但在 Canale 等^[17]的研究中, TP53 和 EGFR 突变共存与 TKI 治疗相关的 DCR 降低显著相关,即有 TP53 突变的患者,其疾病进展的风险是 TP53 野生型患者的三倍。该研究根据 TP53 突变类型进行亚组分析,结果表明不同的 TP53 突变对 TKI 治疗的反应不一, TP53 外显子 8 突变患者的反应最差, DCR 发生率为 41.7%,而 TP53 外显子 8 野生型的患者为 87.3%,差异有显著性($P<0.001$), TP53 外显子 8 突变患者的疾病进展的 RR (relative risk) 几乎是野生型的 10 倍($P<0.05$)。同时该研究还发现,非破坏性 TP53 突变也与较低的 DCR 有关, TP53 野生型或 TP53 破坏性突变患者 TKI 治疗的 DCR 发生率为 86.7%,而非破坏性突变患者 DCR 为 67.7%。后者的疾病进展风险几乎是野生型患者的 4 倍,有趣的是, TP53 外显子 8 中 92%的突变是非破坏性的。该研究还根据 EGFR 突变类型进行亚组分析 TP53 与 TKI 反应的关系,在 74 例 EGFR 19 外显子缺失的患者中, 66 例携带 TP53 突变。EGFR 19 外显子缺失同时 TP53 wt 患者 DCR 为 98%,而 TP53 突变者 DCR 为 70%。TP53 突变与其他类型 EGFR 突变患者之间没有显著关联。该研究还表明,有 EGFR 19 外显子缺失并且携带 TP53 非破坏性突变患者的 ORR 和 DCR (分别为 37.5%和 75%)比携带 TP53 破坏性突变或 wt 患者的 ORR 和 DCR (分别为 70.7%和 93.1%)有更低的趋势($P=0.079$ 和 $P=0.151$)。Molina-Vila 等^[2]回顾性分析了 193 例 III B~IV 期 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的 TP53 突变情况,并在 64 例 EGFR-mut 患

者中进行了独立的验证队列分析,193例患者中有50例(25.9%)出现 *TP53* 突变,其中26例为 *TP53* 非破坏性突变患者的 OS 为 17.8 个月,其余 167 例为 28.4 个月 ($P<0.04$)。在验证队列中,11 例非破坏性 *TP53* 突变患者的 OS 中位数为 18.1 个月,而其余 53 例患者为 37.8 个月($P<0.006$)。在多因素分析中,非破坏性 *TP53* 突变的存在是 OS 的唯一独立预后因素($HR=6.11, 95\%CI: 1.43\sim 26.09, P<0.01$)。Xu 等^[24]人对接受一代 EGFR-TKIs 治疗后 PFS 小于 6 个月的患者($n=16$)和 PFS 大于 24 个月的患者($n=12$)进行基因组测序,发现在对 EGFR-TKIs 短期应答组中 *TP53* 的突变率更高 (88% vs 13%, $P<0.001$)。因此, *TP53* 可作为 TKIs 治疗 EGFR 突变型肺癌预后差 (PFS 和 OS) 的预后因素之一。Zhang 等^[25]对于接受 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC 患者来说, *TP53* 共突变有更低的 PFS ($HR=2.18, 95\%CI: 1.42\sim 3.36, P<0.001$), 预测预后差,但对 ORR 的预测价值没有观察到($RR=1.15, 95\%CI: 0.92\sim 1.44, P=0.212$)。

作为一种热门的预后指标,研究者们一直在研究 *TP53* 在 EGFR 突变型肺癌中的可能预后价值。在目前的研究中, *TP53* 预测晚期 EGFR 突变型肺癌的预后较差,但对所有分期的患者来说,预后的价值变得不明显。这与 Jiao 等^[26]的研究一致。对于具有 EGFR 突变的早期肺癌,两项研究调查了 I~III 期肿瘤完全切除的患者, *TP53* 改变对预后的影响也未被观察到^[27]。因此, *TP53* 对晚期 EGFR 突变型肺癌的预后价值可能更有意义。目前,新出现的数据表明 *TP53* 的改变可能与 EGFR 突变型肺癌患者的耐药和生存期较短有关^[28]。众所周知,并不是所有的 *TP53* 突变类型都有意义,基于破坏性或非破坏性突变的分类,几项研究的结果各不相同^[26]。所以要想弄清 *TP53* 的影响机制还需要进一步通过突变亚型考虑其预后效果进行研究^[29]。

综上所述,抑癌基因突变和驱动突变的共同发生可能与对 EGFR TKIs 产生原发性耐药性的趋势有关,尤其是 *TP53* 非破坏性突变的患者。但到目前为止还没有专门针对非小细胞肺癌 *TP53* 突变的药物上市。但 *TP53* 在人肿瘤中的频繁失活可以给我们一些提示,重建 *TP53* 介导的肿瘤细胞通路可能是治疗肿瘤的一种有潜力的肿瘤细胞特异性治疗策略。令人鼓舞的是,目前针对 *TP53* 基因靶向治疗的

研究引起全球专家的关注,并取得不错的进展。如最新的研究发现功能获益(Gof)突变体 p53 可以作为治疗靶点^[30]。为 *TP53* 突变基因成为直接或间接靶点提供临床前证据。因此针对 *TP53* 和 EGFR 共突变的靶向治疗必然是未来精准医学研究的方向。

参考文献:

- [1] Wang Y, Wang Z, Piha-Paul S, et al. Outcome analysis of phase I trial patients with metastatic kras and/or tp53 mutant non-small cell lung cancers[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(70):33258-33270.
- [2] Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Gasco A, et al. Nondisruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with advanced non-small cell lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4647-4659.
- [3] Yu G, Li N, Zhao Y, et al. Salidroside induces apoptosis in human ovarian cancer SKOV3 and A2780 cells through the p53 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):6513-6518.
- [4] Gyorffy B, Bottai G, Lehmann-Che J, et al. TP53 mutation-correlated genes predict the risk of tumor relapse and identify MPS1 as a potential therapeutic kinase in TP53-mutated breast cancers[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(3):508-519.
- [5] Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12):765.
- [6] Yachida S, White CM, Naito Y, et al. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long term survivors[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22):6339-6347.
- [7] Leroy B, Fournier J L, Ishioka C, et al. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41:D962-D969.
- [8] Vaughan CA, Singh S, Windle B, et al. Gain-of-function activity of mutant p53 in lung cancer through up-regulation of receptor protein tyrosine kinase axls [J]. *Genes Cancer*, 2012, 3(7-8):491-502.
- [9] Jokela TA, Engelsens AST, Agata R, et al. Microenvironment-induced non-sporadic expression of the AXL and cKIT receptors are related to epithelial plasticity and drug resistance[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6:41.
- [10] Wilkie M, Lau A, Vlatkovic N, et al. Tumour metabolism in squamous cell carcinoma of the head and neck: an in-vitro study of the consequences of TP53 mutation and therapeutic implications[J]. *Lancet*, 2015, 385 Suppl 1:S101.

- [11] Yue X,Zhang C,Zhao Y,et al. Gain-of-function mutant p53 activates small GTPase Rac1 through SUMOylation to promote tumor progression [J]. *Genes Dev*,2017,31(16): 1641–1654.
- [12] Baroudi ME,Machiels JP,Schmitz S. Expression of SESN1, UHRF1BP1,and miR-377-3p as prognostic mark in mutated TP53 squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer Biol Ther*,2017,18(12):775–782.
- [13] Wan LL,Liang Y,He YT,et al.Value of plasma p16 gene methylation combined with p53 antibody in the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology* ,2017,23(5):372–376.[万玲玲,梁芸,贺宇彤,等. 血浆 p16 基因甲基化联合 p53 抗体在非小细胞肺癌诊断中的价值[J]. *肿瘤学杂志*,2017,23(5):372–376.]
- [14] Mattioni M,Soddu S,Prodosmo A,et al. Prognostic role of serum p53 antibodies in lung cancer[J]. *BMC Cancer* ,2015,15:148–159.
- [15] Wu YH. EGFR and non-small cell lung cancer [J]. *World's newest Medical Information Abstracts*,2018,18(32):35–39. [吴迎辉. EGFR 与非小细胞肺癌[J]. *世界最新医学信息文摘*,2018,18(32):35–39.]
- [16] Vaughan CA,Pearsall I,Singh S,et al. Addiction of lung cancer cells to Gof p53 is promoted by up-regulation of epidermal growth factor receptor through multiple contacts with p53 transactivation domain and promoter[J]. *Oncotarget*,2016,7(11):12426–12446.
- [17] Canale M,Petracci E,Delmonte A,et al. Impact of TP53 Mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitorss [J].*Clin Cancer Res*,2017,23(9):2195–2202.
- [18] Gupta N,Saran S. Deletion of etoposide-induced 2.4kb transcript(ei24) reduced cell proliferation and aggregate-size in dictyostelium discoideum[J]. *Int J Dev Biol*,2018,62(4–5):273–283.
- [19] Zang Y,Zhu L,Li T,et al. EI24 Suppresses tumorigenesis in pancreatic cancer via regulating c-myc[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2018,2018:2626545.
- [20] Choi JM,Jang JY,Choi YR,et al. Reduced expression of EI24 confers resistance to gefitinib through IGF-1R signaling in PC9 NSCLC cells[J]. *Lung Cancer*,2015,90(2):175–181.
- [21] Maofeng Wanga,Peipei Lib,Rugen Wan,et al. Integrated analysis of the prognostic value of TP53 dependent etoposide induced gene 24 in non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*,2019,112:108590.
- [22] Li F,Du X,Zhang H,et al. Next-generation sequencing of chinese stage IV lung cancer patients reveals an association between EGFR mutation status and accepted manuscript 20 survival outcome [J]. *Clin Genet* ,2017,91(3):488–493.
- [23] Catherine L,Cabanero M,Korpanty GJ,et al. Prognostic and predictive effects of,TP53,co-mutation in patients with,EGFR -mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*,2017,111:23–29.
- [24] Xu Y,Tong X,Yan J,et al. Short-term responders of non-small cell lung cancer patients to EGFR tyrosine kinase inhibitors display high prevalence of TP53 mutations and primary resistance mechanisms [J]. *Transl Oncol*,2018,11(6):1364–1369.
- [25] Zhang R,Tian P,Chen B,et al. The prognostic impact of TP53 comutation in EGFR mutant lung cancer patients:a systematic review and meta-analysis [J]. *Postgrad Med* ,2019,31(13):199–206.
- [26] Jiao XD,Qin BD,You P,et al. The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer,an analysis based on cBioPortal data baser[J]. *Lung Cancer*,2018,123:70–75.
- [27] Shepherd FA,Lacas B,Teuff G,et al.Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of TP53 comutation status combined with KRAS or EGFR mutation in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Oncol* ,2017,35(18): 2018–2027.
- [28] Aisner DL,Sholl LM,Berry LD,et al. The impact of smoking and TP53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations the lung cancer mutation consortium (LCMC2)[J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(5): 1038–1047.
- [29] Sabapathy K,Lane DP. Therapeutic targeting of p53:all mutants are equal,but some mutants are more equal than others[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2018,15(1):13–30.
- [30] Ramona Schulz-Heddergott,Ute M. Gain-of-function (Gof) mutant p53 as actionable therapeutic targets[J].*Cancers* ,2018,10(188):1–16.