

· 前沿进展 ·

非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药机制及其治疗方案的研究进展

冯炜红, 杜学明

【摘要】 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR TKIs) 是伴有表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗药物之一, 其可有效延长患者总生存期, 但部分患者存在耐药问题。新型 EGFR TKIs、EGFR TKIs 联合治疗、免疫治疗及个体化治疗有望解决 NSCLC 患者 EGFR TKIs 耐药问题。本文就 NSCLC 患者 EGFR TKI 耐药机制及其治疗方案的研究进展进行综述。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 蛋白酪氨酸激酶类; 耐药; 临床方案

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.001

冯炜红, 杜学明. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药机制及其治疗方案的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (12): 1-4. [www.syxnf.net]

FENG W H, DU X M. Progress on resistance mechanism and treatment protocols of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (12): 1-4.

Progress on Resistance Mechanism and Treatment Protocols of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients with Non-small Cell Lung Cancer FENG Wei-hong, DU Xue-ming. Department of Oncology, Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Corresponding author: DU Xue-ming, Department of Oncology, Beichen Hospital, Tianjin 300400, China; E-mail: duxueming_1973@sohu.com

【Abstract】 Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKIs) is one of first-line treatment drugs for non-small cell lung cancer patients with gene mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR), can effectively lengthen the overall survival, but some patients may exist drug resistance problems. New type EGFR TKIs, combination therapy of EGFR TKIs, immunotherapy and individualized treatment are helpful to solve the drug resistance problems. This paper reviewed related papers about progress on resistance mechanism and treatment protocols of EGFR TKIs in patients with NSCLC.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Protein-tyrosine kinases; Resistance; Clinical protocols

肺癌是世界范围内常见恶性肿瘤之一, 也是导致患者死亡的主要原因^[1]。研究表明, 采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR TKIs) 治疗的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者预后优于以铂类药物为基础的联合化疗方案, 调节表皮生长因子受体 (EGFR) 通路及其靶向治疗可在一定程度改善晚期 NSCLC 患者整体治疗效果。

EGFR 基因突变是 NSCLC 的生物学标志之一, 也是其治疗靶点。研究表明, EGFR 可通过激活酪氨酸激酶而控制细胞增殖和生长, 最终导致肿瘤的发生发展, 其中外显子 19 缺失和外显子 21 (Leu858Arg) 点突变是常见的 EGFR 基因突变类型, 占 90% 以上^[2]。在美国, 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替

尼等小分子 EGFR TKIs 已用于伴有 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者的一线治疗, 经 EGFR TKIs 治疗的 NSCLC 患者中位无进展生存时间 (PFS) 一般为 10~13 个月, 但 EGFR TKIs 的原发性或获得性耐药问题较为突出。本文就 NSCLC 患者 EGFR TKI 耐药机制及其治疗方案的研究进展进行综述如下。

1 耐药机制

EGFR TKIs 耐药类型主要分为原发性耐药和获得性耐药, 其中原发性耐药指 EGFR TKIs 初治 NSCLC 效果不佳, 而获得性耐药是指 NSCLC 经 EGFR TKIs 治疗获益一段时间后病状进展。

1.1 原发性耐药 出现原发性耐药患者多存在非经典 EGFR 突变, 少数患者存在典型 EGFR 突变 (外显子 19 缺失和 Leu858Arg 点突变), 而在伴有非典型 EGFR 基因突变的耐药 NSCLC 患者中, 外显子 20 插入率为 4%~10%。此外, 分子和基因改变也可能降低 NSCLC 患者对 EGFR TKIs 的敏感性, 如 BIM 基因多态性改变^[3], 低、中水平 BIM mRNA 表达等^[4]。也有研究表明, 胰岛素样生长因子受体 1 (IGF1R)、核因子

基金项目: 国家自然科学基金 (81372843)

作者单位: 300400 天津市, 北辰医院肿瘤科

通信作者: 杜学明, 300400 天津市, 北辰医院肿瘤科; E-mail: duxueming_1973@sohu.com

κ B (NF- κ B) 通路、肝细胞生长因子过表达、间质向上皮转化增多、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合、肺癌干细胞通过 notch3 依赖的信号通路激活 STAT3 - IL6 通路均可降低体外 NSCLC 细胞株对 EGFR TKIs 的敏感性^[5-10]。

1.2 获得性耐药 GANDARA 等^[11] 根据肿瘤进展程度将 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者分为中枢神经系统转移、局部进展和全身转移, 其中中枢神经系统转移和局部转移患者可经局部治疗 (手术、放疗或联合治疗) 后再进行 EGFR TKIs 治疗^[12], 而全身转移患者出现 EGFR TKIs 获得性耐药机制又可分为 EGFR 继发性突变、旁路或替代信号通路激活、组织学和表型转化。

1.2.1 EGFR 继发性突变 50% ~ 60% 的 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者存在 EGFR 外显子 20 第 790 位 (Thr790Met) 苏氨酸残基被蛋氨酸 (MET) 取代^[13], 而 MET 侧链可造成空间位阻, 影响吉非替尼、厄洛替尼等 EGFR TKIs 结合 ATP 激酶位点^[14]。此外, Thr790Met 突变还可提高 ATP 与 EGFR TKIs 的亲合性, 继而竞争性抑制 EGFR 与 EGFR TKIs 的结合, 导致获得性耐药^[15]。也有研究表明, <10% 的 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者存在 EGFR 点突变, 包括 Asp761Tyr、Thr854Ala 和 Leu747Ser^[16-18], 但其具体机制目前尚不明确。

1.2.2 旁路或替代信号通路激活 5% ~ 10% 的 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者存在 MET 扩增, 而 MET 扩增可导致 HER3 磷酸化, 继而激活 PI3K/AKT 下游信号通路^[13]。Thr790Met 和 MET 扩增可同时出现, 但 MET 扩增多是单独出现。肝细胞生长因子属 MET 基因蛋白配体, 其过表达可诱导 EGFR TKIs 耐药^[7]。临床研究表明, PIK3CA 突变 (占 5%)、HER2 扩增 (占 12%)、BRAF 突变 (占 1%)、受体酪氨酸激酶 AXL (占 20%) 及其配体 GAS6 (占 25%) 过表达均可造成 NSCLC 患者出现 EGFR TKIs 获得性耐药^[19-22]。

1.2.3 组织学和表型转化 研究表明, EGFR TKIs 可使 EGFR 突变的腺癌转化为小细胞肺癌 (SCLC), 而 3% ~ 14% 的 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者存在 SCLC^[13,23]。SEQUIST 等^[19] 研究发现, 37 例 NSCLC 患者中 2 例患者存在上皮向间质转化, 即肿瘤细胞失去上皮细胞功能并转化成表达波形蛋白的梭形间质细胞^[24]。

2 治疗方案

“美国国立综合癌症网络 (NCCN)”^[25] 指南推荐经 EGFR TKIs 一线治疗后出现全身转移的 NSCLC 患者采用含铂类药物联合化疗方案, 但目前尚缺少足够的临床证据支持。GOLDBERG 等^[26] 进行的回顾性研究表明, NSCLC 患者二线治疗有效率为 14% ~ 18%, 中位 PFS 约为 4 个月, 而由于 EGFR 突变多存在于腺癌或非鳞癌患者, 因此临床可采用顺铂联合培美曲塞治疗, 幸存者可选择继续采用序贯培美曲塞维持治疗, 但也有部分患者选择继续采用 EGFR TKIs 治疗。

与耐药克隆相比, 病变进展的克隆异质性是构成 EGFR TKIs 治疗中断后 TKIs 敏感克隆快速再生的基础^[27]。CHAFT 等^[28] 研究结果显示, 61 例存在 EGFR 突变的肺癌患者中断 TKIs 治疗后疾病迅速进展 (中位 PFS < 8 d) 者 14 例, 占 23%。但有 III 期临床试验表明, 存在 EGFR 突变的肺癌患者持续应用吉非替尼会对总生存期产生不良影响, 因此不应将 EGFR TKIs 长期治疗作为病变进展患者的常规治疗手段^[29]。

2.1 二代 EGFR TKIs 一代 EGFR TKIs 获得性耐药问题促进了二代 EGFR TKIs 的研发, 而解决获得性耐药问题的可能途径包括不可逆地结合 EGFR/HER1 结构域、泛 HER 抑制剂、阻断配体二聚化 (即 HER2 或 HER4) 及降低 Thr790Met 突变的 NSCLC 细胞活性^[30], 但治疗窗窄和毒副作用 (常见剂量限制性毒副作用包括腹泻和皮疹) 仍是二代 EGFR TKIs 研发过程中的主要困扰。阿法替尼属二代 EGFR TKIs, 目前英国国家健康临床优化研究所 (NICE) 已批准阿法替尼作为 EGFR TKIs 一线治疗的选择药物之一; MILLER 等^[31] 研究表明, 阿法替尼可有效提高 NSCLC 患者部分缓解率, 延长 PFS, 但并不能达到改善患者总生存期的目的。

2.2 三代 EGFR TKIs 三代 EGFR TKIs 可通过抑制 Thr790Met 突变而减少获得性耐药, 但对于野生型 EGFR 无效, 而抑制野生型 EGFR 表达可减轻其毒副作用、延长治疗窗。AZD9291 和 rociletinib 是目前常用的三代 EGFR TKIs, 其均属不可逆性抑制剂, 临床主要根据其毒副作用和患者耐受性而进行选择。

2.3 药物联合治疗 药物联合治疗是克服 EGFR TKIs 获得性耐药的策略之一, 其主要通过靶向平行信号通路、垂直 EGFR 信号通路 (联合 EGFR 阻滞) 或两者联合而达到减少耐药的目的。

2.3.1 平行信号通路 平行信号通路药物联合治疗策略通过抑制 EGFR 通路信号而增强旁路信号通路, 包括 MET 抑制剂、PI3K 抑制剂、热休克蛋白 90 抑制剂和 JAK 抑制剂联合 EGFR TKIs。

2.3.2 垂直 EGFR 信号通路 REGALES 等^[32] 采用阿法替尼联合西妥昔单抗 (EGFR 靶点的抗体) 干预 EGFR TKIs 获得性耐药肺癌细胞, 结果显示其对厄洛替尼耐药的人肿瘤异种移植瘤 (LEU858Arg 或 Thr790Met 突变) 的干预效果确切。

2.4 免疫治疗 AKBAY 等^[33] 研究表明, PD-1 通路激活可导致 EGFR 突变所致肺癌患者发生免疫逃避, 但目前 EGFR TKIs 联合免疫治疗的 I 期试验正在进行中, 研究结果还有待发表; 常用免疫治疗药物包括 PD-1 单克隆抗体和抗 PDL-1 单克隆抗体。

2.5 个体化治疗 个体化治疗是指针对 NSCLC 患者具体耐药机制而进行有针对性的治疗, 但获得新的或重复的组织活检标本存在诸多困难, 如患者因素 (安全性或耐受性)、医生偏好或条件限制 (多数病变进展患者无法重复活检), 因此个体化治疗相关研究仍处于探索阶段。MURTAZA 等^[34] 建议采集肺癌患者血液对循环肿瘤细胞进行分析, 或分离血浆提炼无细胞循环肿瘤 DNA (ctDNA), 即进行液体活检; 研究证实, ctDNA 广泛外显子分析可识别多种晚期实体瘤与获得性耐药相关的突变, 也可监测到活化的 EGFR 突变和 Thr790Met 突变, 等位基因突变可监测 EGFR TKIs 治疗期间疾病状态。研究表明, 循环肿瘤细胞可监测 EGFR 突变且与活检结果一致性较高^[35], 还可监测 Thr790Met 耐药克隆发展情况^[36]。由于液体活检较重复肿瘤组织活检操作便捷且可在一定程度上指导患者制定个体化治疗方案, 因此应深入研究 EGFR 突变亚型对药物反应的影响, 以更好地指导临床选择确切有效的 EGFR TKIs, 改善 NSCLC 患者预后。

3 小结

经 EGFR TKIs 治疗后病变进展的 NSCLC 患者属异质性群

体, Thr790Met 突变是其最常见耐药机制, 目前含铂类药物联合化疗是 EGFR TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者经验性治疗的主流选择, 而药物治疗、免疫治疗及个体化治疗是今后的研究方向。

参考文献

- [1] WHO. Cancer fact sheet no. 297 [R]. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (accessed March 9, 2015).
- [2] PAEZ J G, JÄNNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304 (5676): 1497-1500.
- [3] SHARMA S V, LEE D Y, LI B, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations [J]. *Cell*, 2010, 141 (1): 69-80.
- [4] BIVONA T G, HIERONYMUS H, PARKER J, et al. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR [J]. *Nature*, 2011, 471 (7339): 523-526.
- [5] LEE J K, SHIN J Y, KIM S, et al. Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations; an exploratory study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (8): 2080-2087.
- [6] ARASADA R R, AMANN J M, RAHMAN M A, et al. EGFR blockade enriches for lung cancer stem-like cells through Notch3-dependent signaling [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (19): 5572-5584.
- [7] FAN W, TANG Z, YIN L, et al. MET-independent lung cancer cells evading EGFR kinase inhibitors are therapeutically susceptible to BH3 mimetic agents [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (13): 4494-4505.
- [8] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (27): 3327-3334.
- [9] YASUDA H, KOBAYASHI S, COSTA D B. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (1): e23-31.
- [10] YASUDA H, PARK E, YUN C H, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (216): 216ra177.
- [11] GANDARA D R, LI T, LARA P N, et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15 (1): 1-6.
- [12] WEICKHARDT A J, SCHEIER B, BURKE J M, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7 (12): 1807-1814.
- [13] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (8): 2240-2247.
- [14] KOBAYASHI S, BOGGON T J, DAYARAM T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (8): 786-792.
- [15] YUN C H, MENGWASSER K E, TOMS A V, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105 (6): 2070-2075.
- [16] BALAK M N, GONG Y, RIELY G J, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (21): 6494-6501.
- [17] BEAN J, RIELY G J, BALAK M, et al. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (22): 7519-7525.
- [18] COSTA D B, HALMOS B, KUMAR A, et al. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations [J]. *PLoS Med*, 2007, 4 (10): 1669-1679; discussion 1680.
- [19] SEQUIST L V, WALTMAN B A, DIAS-SANTAGATA D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (75): 75ra26.
- [20] TAKEZAWA K, PIRAZZOLI V, ARCILA M E, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (10): 922-933.
- [21] OHASHI K, SEQUIST L V, ARCILA M E, et al. PNAS Plus: Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E2127-2133.
- [22] ZHANG Z, LEE J C, LIN L, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer [J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (8): 852-860.
- [23] ALAM N, GUSTAFSON K S, LADANYI M, et al. Small-cell carcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation in a never-smoker with gefitinib-responsive adenocarcinoma of the lung [J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11 (5): E1-4.
- [24] SUDA K, TOMIZAWA K, FUJII M, et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6 (7): 1152-1161.
- [25] NCCN. NCCN guidelines [R]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (accessed Jan 5, 2015).
- [26] GOLDBERG S B, OXNARD G R, DIGUMARTHY S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncologist*, 2013, 18 (11): 1214-1220.
- [27] CHMIELECKI J, FOO J, OXNARD G R, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (90): 90ra59.

· 前沿进展 ·

低 T₃ 综合征与心血管疾病关系的研究进展

王春艳, 冯玉宝, 苏平

【摘要】 随着社会经济发展及人们生活节奏加快, 近年来我国心血管疾病发病率呈逐年增高趋势。低 T₃ 综合征是一种甲状腺功能异常疾病, 在心血管疾病患者中较为常见。研究表明, 低 T₃ 综合征是心血管疾病的独立危险因素之一, 且会在一定程度上影响患者预后。本文对低 T₃ 综合征的概念、发病机制及其与心血管疾病的关系等进行了综述。

【关键词】 心血管疾病; 非甲状腺病态综合征; 替代治疗; 综述

【中图分类号】 R 581.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.002

王春艳, 冯玉宝, 苏平. 低 T₃ 综合征与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (12): 4-6. [www.syxnf.net]

WANG C Y, FENG Y B, SU P. Progress on relationship between low T₃ syndrome and cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (12): 4-6.

Progress on Relationship between Low T₃ Syndrome and Cardiovascular Disease WANG Chun-yan, FENG YU-bao, SU Ping. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

Corresponding author: FENG Yu-bao, Department of Cardiology, Ordos Central hospital, Ordos 017000, China; E-mail: xnkfyb@sina.com

SU Ping, Department of Cardiology, Ordos Central hospital, Ordos 017000, China; E-mail: 897228342@qq.com

【Abstract】 As social economic develops and living tempo quickens, morbidity of cardiovascular disease increases year by year in China. Low T3 syndrome is one kind of thyroid dysfunction disease, which is common in patients with cardiovascular

作者单位: 010000 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学 (王春艳); 鄂尔多斯市中心医院心内科 (冯玉宝, 苏平)

通信作者: 冯玉宝, 017000 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院心内科; E-mail: xnkfyb@sina.com

苏平, 017000 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院心内科; E-mail: 897228342@qq.com

[28] CHAFT J E, OXNARD G R, SIMA C S, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR - mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (19): 6298 - 6303.

[29] SORIA J C, WU Y L, NAKAGAWA K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR - mutation - positive non - small - cell lung cancer after progression on first - line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (8): 990 - 998.

[30] OU S H. Second - generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 83 (3): 407 - 421.

[31] MILLER V A, HIRSH V, CADRANEL J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non - small - cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX - Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13 (5): 528 - 538.

[32] REGALES L, GONG Y, SHEN R, et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (10): 3000 - 3910.

[33] AKBAY E A, KOYAMA S, CARRETERO J, et al. Activation of the PD - 1 pathway contributes to immune escape in EGFR - driven lung tumors [J]. Cancer Discov, 2013, 3 (12): 1355 - 1363.

[34] MURTAZA M, DAWSON S J, TSUI D W, et al. Non - invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA [J]. Nature, 2013, 497 (7447): 108 - 112.

[35] PUNNOOSE E A, ATWAL S, LIU W, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non - small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (8): 2391 - 2401.

[36] MAHESWARAN S, SEQUIST L V, NAGRATH S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung - cancer cells [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (4): 366 - 377.

(收稿日期: 2016-09-05; 修回日期: 2016-12-09)

(本文编辑: 李越娜)