

影响 TKI 疗效个体化差异的基因相关因素研究进展

袁世洋, 谢军平

(南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要:表皮生长因子受体—酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者疗效显著,但仍存在较大的个体差异,且治疗后必然出现的耐药现象限制了该疗法进一步的临床应用。因此,科学地预测和评估 TKI 治疗敏感性并尽早地预防和缓解该疗法可能导致的耐药性成为临床亟待解决的问题。该文从基因层面对近年关于 TKI 疗效个体化差异的影响因素作一综述。

关键词:表皮生长因子受体—酪氨酸激酶抑制剂;基因突变;非小细胞肺癌;影响因素;肿瘤异质性

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)05-0369-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.05.A010

Genetic Factors Influencing Efficacy of EGFR-TKI Therapy in Different Individuals

YUAN Shi-yang, XIE Jun-ping

(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors(EGFR-TKI) therapy is effective for some patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). However, there are significant individualized differences and the drug resistance frequently occurs after treatment, which restrains its further clinical application. Therefore, it is crucial to evaluate and predict the individualized sensitivity, and to prevent or alleviate the drug resistance in TKI therapy. In this article, the recent progress on genetic factors related to TKI efficacy in different individuals are reviewed.

Key words: epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI); gene mutation; non-small cell lung cancer(NSCLC); influencing factor; tumor heterogeneity

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是全球癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LADC)患者表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变率在北美和欧洲人群约为5%~10%,在亚裔不吸烟的人群中高达60%~70%^[2,3]。具有EGFR突变的肺癌的增殖和存活完全依赖于突变EGFR的异常信号转导,使这类肺癌表现出对表皮生长因子—酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)惊人的治疗反应^[4]。尽管最初疗效显著,但总是不可避免地对TKI产生获得性

耐药,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为9.6~13个月^[5]。目前已有报道许多获得性耐药机制,比如EGFR T790M突变、MET基因扩增、ERBB2基因扩增、肝细胞生长因子过表达、PTEN基因失活、SCLC转换以及上皮间质转化(EMT)等^[6,7]。其中约60%是由T790M突变引起^[8]。第三代TKI Osimertinib(AZD9291)、Rociletinib(CO-1686)是强效口服不可逆的EGFR-TKI,可抑制EGFR敏感突变和T790M耐药突变,多项临床试验显示了其良好的疗效和安全性^[9,10],用于治疗既往EGFR-TKI治疗后疾病进展的T790M耐药突变。接受第三代TKI后同样会产生耐药,其机制可能和C797S突变有关^[11]。尽管对于EGFR基因突变的NSCLC患者,TKI分子靶

收稿日期:2018-01-26;修回日期:2018-02-08

基金项目:江西省科技厅对外科技合作项目(20144BDH80013);

江西省卫生与计划生育委员会科研课题(20155304)

通讯作者:谢军平, E-mail: junpingxie@163.com

向治疗已成为主导治疗方式,但仍有 20%~30%的患者对 TKI 治疗无反应,且治疗有效的患者间存在很大个体化差异^[12]。因此了解影响 EGFR-TKI 疗效个体化因素,对 EGFR-TKI 药物的管理以及发现 EGFR-TKI 的耐药机制显得尤为重要。现本文从基因层面对近年关于 TKI 疗效个体化差异的影响因素作一综述,以满足临床医生更加精准、个体化地预测 TKI 疗效和制定诊疗方案的迫切需求。

1 EGFR 基因相关

1.1 EGFR 基因突变类型

EGFR 基因定位于人类第 7 号染色体短臂,包含外显子 28 个,主要的突变位于前 4 个外显子上,即 18、19、20、21 外显子。其中 80%~90% 为 19、21 外显子发生突变,19 号外显子主要发生缺失突变(exon19 deletion, 19del), 21 号外显子主要发生 L858R 点突变,这些突变被称为敏感突变或典型突变。另外,还有约 12% 的患者为 EGFR 其他突变类型,包括 18 号、20 号外显子突变以及复合突变(两种及以上外显子突变),如 G719X/L861Q/S768I 等这些称为少见突变型或非典型突变^[13]。近年来,学者们逐渐认识到不同 EGFR 突变类型接受 EGFR-TKI 可有显著疗效差异,认为不同的突变型提示不同的临床意义,并可能由此带来不同的治疗策略^[14]。近期研究结果显示,和 EGFR 敏感型突变相比,非典型突变的 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 治疗敏感性更差,更短的 PFS 和总生存期(overall survival, OS),从而需要进一步个体化评估,制定更优的治疗方案^[15-17]。在 EGFR 敏感型突变里,不同突变型对 TKI 的治疗反应也大不相同。多项研究结果显示:和 L858R 点突变相比,19 号外显子缺失的 NSCLC 患者,对 TKI 治疗表现出更优的临床获益^[18-21]。另外,EGFR 非典型突变里又存在显著差异,和 G719X/L861Q/S768I 等单一突变相比,混合突变的 NSCLC 患者接受 TKI 治疗可获得更长的 PFS^[16]。虽然,EGFR 不同突变型对 TKI 敏感性不同的具体机制仍然不清楚,但毫无疑问的是,EGFR 基因敏感型突变可作为 EGFR-TKI 临床疗效的最强预测因素。因此,给 NSCLC 患者制定分子靶向治疗方案时,应当重点考虑 EGFR 突变亚型,EGFR 敏感型突变将获益更佳,以 19del 为甚。

1.2 肿瘤异质性

具有相同类型、甚至亚型的 NSCLC 不同患者对 TKI 的治疗反应大不相同;此外,同一患者的不同瘤灶也可表现出对 TKI 疗效不同。近年来的研究揭示,这类现象可能和肿瘤异质性有关。目前国内外学者多采用突变丰度或突变异质性半定量或定量反映肿瘤异质性。

1.2.1 EGFR 突变丰度

EGFR 突变丰度现一般指 EGFR 突变型的基因相对或绝对定量值。Marchetti 等^[22]使用半定量指数(semiquantitative index, SQI)定量 EGFR 突变。研究检测了 69 例 EGFR 突变肿瘤和 21 例阴性对照患者的血浆,发现 SQI 和厄洛替尼治疗后反应相关。他们随后连续检测接受 TKI 治疗 2 个月内血浆 EGFR 突变变化,发现 SQI 随时间呈进行性下降趋势。因此,连续检测血浆基因型可能是反映靶向治疗疗效的良好临床分子标志,也是潜在的早期临床试验终点。EGFR 突变丰度检测也可用于指导一代 TKI 耐药后治疗^[23]。T790M 耐药突变丰度的增加可能可早于临床提示一代 TKI 获得性耐药^[24],其变化也是三代 TKI 疗效的良好预测因子^[25]。然而,目前丰度概念混杂,没有统一标准,各种检测方法缺乏绝对可比性,并且受到各种标本所含肿瘤细胞的比例不同的影响,因此丰度检测还需要进行肿瘤细胞比例和基因扩增的校正^[26]。

1.2.2 EGFR 基因突变异质性

近年来,依据恶性肿瘤演变机制,众多学者提出了原发灶和转移灶 EGFR 基因突变异质性的假说,并进行了多项研究认证。李志阳等^[27]筛选了 165 例含成对的 NSCLC 标本的病例,采用突变扩增系统—多聚酶链式反应(amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction, ARMS-PCR)技术进行 EGFR 突变分析,计算异质性率并统计分析。在肿瘤组织的空间分布和时间分布上,显示了明显的突变异质性,但并没有提供异质性率与 EGFR-TKI 疗效相关性的直接证据。Piotrowska 等^[28]在 EGFR 19del 的患者接受 Afatinib 一线治疗 16 个月耐药后重新检测 EGFR 基因突变,发现同时存在 EGFR 19del 和 T790M 点突变。他们把这一样本建立一个细胞系(MGH176),并早期分为 8 个单细胞克隆。对所有的 8 个单细胞克隆再进行直接测序发现,均存

在原始的 *EGFR* 19del 突变, 但仅有 5 个合并 T790M 突变, 剩下 3 个为 T790wt 突变。表明在这个最初认为 T790M 突变样本中, 还存在 T790wt 突变, 这种 *EGFR* 基因突变异质性可能导致对 TKI 反应差异。随后他们的临床研究(NCT01526928)证实这一观点, 发现高程度的 T790M/活化突变率与接受 Rociletinib 治疗后大的肿瘤消退体积高度相关 ($P=0.0017$), 并认为 T790wt 克隆或许是第三代 *EGFR*-TKI Rociletinib 耐药的主要原因。在 NSCLC 肿瘤组织本身及转移病灶中均可存在 *EGFR* 基因突变异质性, 由这种异质性可致对 TKI 不同的治疗反应, 影响患者整体的治疗效果, 甚至导致不同的耐药模式^[29]。

1.3 *EGFR* 基因表达水平

既往研究表明, 肿瘤组织内 *EGFR* 基因水平的高表达影响 *EGFR* 自身的磷酸化和增强肿瘤进展相关的下游信号通路 (包括 Akt、ERK 1/2、STAT、Shc 等) 的活性^[30-32]。而目标基因表达水平可以通过实时半定量 PCR 技术计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值来反映^[33,34]。中国台湾学者 Chang 等^[35]通过计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值反映 *EGFR* 基因表达水平, 探索 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值高低与 TKI 一线治疗疗效的关系。研究共纳入了 224 例 *EGFR* 突变的肺腺癌患者, 其中 148 例测量了 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值, 根据 ROC 曲线截断值定义 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值的高低。结果显示: 与高 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值组相比, 低 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值组表现出更长的 PFS (14.93 个月 vs 10.89 个月, $P=0.01$); 亚组分析结果显示, 在 19 号外显子缺失和 21 外显子 L858R 点突变的患者中, 低 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值组同样表现出更长 PFS; 并且, 低 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值组 19del 的患者比低 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值组 L858R 的患者 PFS 更长, 高 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值 19del 的患者比高 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值 L858R 的患者 PFS 更长。认为, 肿瘤组织中 *EGFR* 基因表达水平可影响 *EGFR*-TKI 疗效, 更低的 *EGFR* 基因表达水平将获益更多。

1.4 *EGFR* 基因多态性

EGFR 的表达受单个启动子区域和两个增强子区域的调控, 而 *EGFR* 中的两个增强子元素, 一个在转录起始位点附近的上游, 另一个在内含子 1 下游, 调控其转录^[36,37]。启动子区域中单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和 *EGFR* 表达相关, SNP-216 位于启动子 ATG 上游 216 个碱基对处, 可对体内 *EGFR* 转录产生强烈影响^[38]。Jung 等^[39]采用内含子 1 中二核苷重复 (CA simple sequence

repeat in intron 1, CA-SSR1) 长度 (长 CA-SSR1 定义为 >37 ^[40]) 和 SNP-216 基因型 (G/G or G/T) 反映 *EGFR* 基因的多态性, 评价 *EGFR* 基因多态性与 TKI 治疗效果的关系。研究纳入了 71 例 NSCLC 患者, 长 CA-SSR1 38 例 (53.5%), SNP-216G/G 63 例 (88.7%)。结果显示, 长短 CA-SSR1 在有效率 (RR)、疾病控制率 (DCR)、PFS、OS 上均无统计学差异, 而 SNP-216 基因型多态性在 DCR、PFS 上的差异存在统计学意义, 认为 *EGFR* 多态性与 TKI 治疗反应相关, 其中 SNP-216 基因型多态性可充当 NSCLC 接受 TKI 治疗的预后因子, 而 CA-SSR1 长度和 TKI 治疗反应无关。Chen 等^[41]也分析 CA-SSR1 长度与国内晚期 NSCLC 患者使用 *EGFR*-TKI 临床结局的关系。研究纳入 84 例 NSCLC 患者, 长 CA-SSR1 定义为 >16 。其结果显示: 短 CA-SSR1 和 *EGFR* 19 号外显子缺失突变显著相关 ($P=0.006$); 并且, 在 *EGFR* 野生型的患者中, 短 CA-SSR1 拥有更长的 PFS (5.6 个月 vs 3.2 个月, $P=0.042$)。认为, *EGFR* 基因 CA-SSR1 长度可以影响 TKI 疗效, 较短的 CA-SSR1 预后更佳。上述两项研究对 CA-SSR1 长度和 TKI 疗效关系的结果不同, 最大的原因可能在于长短 CA-SSR1 的定义不同。

2 非 *EGFR* 基因相关

2.1 *BIM* 基因多态性

BIM 基因作为 Bcl-2 家族成员之一, 是参与细胞凋亡的重要介质, 研究发现东方人群中 *BIM* 基因的 2 号内含子存在缺失多态性, 导致患者会表达缺乏 BH3 结构域, 引起凋亡受阻^[42]。Ng 等^[43]研究发现在 *BIM* 基因上存在缺失多态性, 在 *EGFR* 基因突变的 NSCLC 患者中, *BIM* 基因多态性患者对 *EGFR*-TKI 的疗效也劣于无 *BIM* 基因多态性者 ($P=0.0027$), 而使用 BH3 类似物, 则可以逆转对 *EGFR*-TKI 的耐药。国内钱坤等^[44]通过 DNA 分析肿瘤组织样本的 *BIM* 基因多态性, 在 85 例 *EGFR* 敏感突变的肺腺癌患者接受 TKI 一线治疗后, 其 RR 和 DCR 在 *BIM* 缺失多态性和无缺失多态性人群中无统计学意义, 但在中位 PFS 方面, 两组存在统计学差异, 说明 *BIM* 多态性与 TKI 一线治疗晚期肺腺癌的长期疗效相关。Nie 等^[45]的系统评价也证实了这一观点, 纳入了 951 例接受 *EGFR*-TKI 的亚洲 NSCLC 患

者,和 *BIM* 野生型相比,*BIM* 缺失多态性意味着更短的 PFS(HR=2.38,95%CI:1.66~2.41, $P<0.001$)。目前文献报道的 *BIM* 缺失多态性比例约在 12.3%~24.3%之间^[46,47]。因此,检测肿瘤组织或血液样本的 *BIM* 基因有无缺失多态性,对预测 NSCLC 患者接受 TKI 治疗的 PFS 起一定的指导作用。

2.2 *tp53* 基因状态

tp53 作为人体内重要的抑癌基因,不仅可以阻止肿瘤细胞分裂,诱导肿瘤细胞凋亡,还可以修复正常 DNA 的损伤,因而被称作人体的“基因警察”。肺腺癌患者 *tp53* 基因突变的发生率约有 25%~40%^[48-50],并和吸烟状态相关^[51]。*tp53* 基因突变会导致其编码的 p53 蛋白功能受损,根据 p53 蛋白结构和功能的损毁程度,常把 *tp53* 基因突变分为“破坏性突变”和“非破坏性突变”,破坏性突变几乎丧失 p53 蛋白的全部功能,而非破坏性突变保留了 p53 蛋白的部分功能特性^[52]。近年来,一项纳入 318 例晚期 NSCLC 患者的临床研究结果显示,非破坏性的 *tp53* 基因突变预示更差的临床结局,其预后价值不依赖 *EGFR* 和 *KARS* 突变状态,可作为晚期 NSCLC 患者临床预后的标志物^[53]。最近,Canale 等^[54]进一步探索了 *tp53* 基因突变状态对 *EGFR* 突变并接受 TKI 一线治疗的 NSCLC 患者临床结局的影响,并分析了 *tp53* 不同突变型间的差异。结果显示,和 *tp53* 野生型相比,*tp53* 突变同样表现出更差的临床结局,尤其是 *tp53* 8 号外显子突变和低 DCR、短 PFS 显著相关,认为 *tp53* 突变(尤其是 8 号外显子突变)影响了患者对 TKI 的治疗反应。

2.3 *RB1* 基因状态

RB1 基因是最早发现的抑癌基因,其在细胞周期 G_1 起调控作用,*RB1* 基因的缺失会造成细胞周期 G_1 期失控^[55]。NSCLC 向小细胞肺癌(smell cell lung cancer,SCLC)转变被认为是 TKI 耐药的机制之一^[56],而 SCLC 存在极高的 *RB1* 基因缺失突变频率^[57]。Niederst 等^[58]通过分子测序证实,*EGFR* 突变耐药转化的 SCLC 细胞,几乎 100%存在 *RB1* 基因缺失,因此推测 *RB1* 基因缺失在 SCLC 转化过程中起重要作用。而单独敲除 *RB1* 基因并未引起 *EGFR* 基因突变细胞向神经内分泌方向分化,证明 SCLC 转化不仅仅依赖 *RB1* 基因的缺失^[58]。并且在腺癌细胞内同样存在 *RB1* 基因缺失,进一步证实单有 *RB1* 基因

缺失对 SCLC 转化是不够的^[59]。Lee 等^[60]的研究纳入了 21 例 *EGFR* 突变的晚期肺腺癌转变为 TKI 耐药的 SCLC 患者,并详细分析其演变过程。研究发现,在第 1 次 TKI 治疗之前就发生了来自细胞的 SCLC 祖先的克隆分化,在测序的肿瘤中从肺腺癌早期阶段观察到了 *tp53* 和 *RB1* 完全失活。随后进一步拓展分析,把 75 例接受 TKI 治疗的肺腺癌患者作为非转化组,免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)检测早期肺腺癌组织中 p53 和 RB 蛋白的表达。结果显示,在小细胞转化组中,*p53* 和 *RB1* 的失活明显比未转化组更加频繁。认为,TKI 耐药的 SCLC 是从含有完全失活的 *tp53* 和 *RB1* 的肺腺癌克隆早期分支出来的,对 TKI 治疗的肺腺癌中 *tp53* 和 *RB1* 状态的评估,有助于预测向 SCLC 的转化趋势。

3 小 结

肿瘤被认为是一种基因相关的疾病,因此首先必然要从基因角度分析患者对 TKI 疗效差异的因素。*EGFR* 基因相关应当是影响 TKI 疗效的最主要因素。然而,目前临床上越来越追求以微创甚至无创的方式获取样本,导致样本组织过小,甚至不能用于满足诊断要求,更谈不上进一步分析相关基因的变化。因此,在穿刺取材时,在安全的前提下,尽可能的多部位、多角度获取足够的样本,同时积极和病理、检验医师交流。临床医生在给患者制定 TKI 治疗前,不能只满足了解 *EGFR* 基因突变类型,更需进一步了解肿瘤的异质性,突变基因表达水平等,才能更好评估患者预后,制定更精准的治疗方案。

参考文献:

- [1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1): 16–27.
- [2] Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(7): 946–963.
- [3] Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer genomics: diversity and disparity across ethnicity and geography [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(1): 91–101.

- [4] Suda K, Mitsudomi T. Successes and limitations of targeted cancer therapy in lung cancer [J]. *Prog Tumor Res*, 2014, 41: 62–77.
- [5] Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(1): 49–60.
- [6] Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, et al. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation—diversity, ductility, and destiny [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3–4): 807–814.
- [7] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 26r–75r.
- [8] Yu HA, Arcila ME, 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.
- [9] Mok TS, Wu Y, Ahn M, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629–640.
- [10] He Y. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(6): 578.
- [11] Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560–562.
- [12] Keedy V L, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2121–2127.
- [13] Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1179–1186.
- [14] Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 141–151.
- [15] Zhang Y, Wang Z, Hao X, et al. Clinical characteristics and response to tyrosine kinase inhibitors of patients with non-small cell lung cancer harboring uncommon epidermal growth factor receptor mutations [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1): 18–24.
- [16] Kuiper JL, Hashemi SM, Thunnissen E, et al. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(12): 1504–1512.
- [17] Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I Mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 793–799.
- [18] Liu JJ, Zhang S, Wu CJ, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer harboring different types of epidermal growth factor receptor sensitive mutations after first-line EGFR-TKI treatment [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2016, 38 (3): 211–217. [柳菁菁, 张爽, 吴春娇, 等. 中国不同表皮生长因子受体敏感突变类型非小细胞肺癌患者接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂一线治疗的临床疗效比较 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(3): 211–217.]
- [19] Zhang Y, Sheng J, Kang S, et al. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107161.
- [20] Li JJ, Qu LL, Wei X, et al. Clinical observation of EGFR-TKI as a first-line therapy on advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2012, 15(5): 299–304. [李俊杰, 曲莉莉, 卫星, 等. EGFR-TKI 一线治疗 EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(5): 299–304.]
- [21] Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt 1): 839–844.
- [22] Marchetti A, Palma JF, Felicioni L, et al. Early prediction of response to tyrosine kinase inhibitors by quantification of EGFR mutations in plasma of NSCLC patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): 1437–1443.
- [23] Zhao ZR, Wang JF, Lin YB, et al. Mutation abundance affects the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitor readministration in non-small-cell lung cancer with acquired resistance [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 810.
- [24] Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24): 7808–7815.
- [25] Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C, et al. A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC EGFR mutations in urine and plasma [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1690–1700.

- [26] Shao Y,Zhong DS. Detection and clinical significance of abundance of EGFR mutation[J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2017,20(8):578-583.[邵宜,钟殿胜. EGFR 突变丰度的检测及其临床意义 [J]. 中国肺癌杂志,2017,20(8):578-583.]
- [27] Li ZY,Zhang ZJ,Tan XJ,et al. Heterogeneity of epidermal growth factor receptor gene mutation in non-small cell lung cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017,33(6):983-985.[李志阳,张志杰,谭小军,等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变的异质性[J]. 实用医学杂志,2017,33(6):983-985.]
- [28] Piotrowska Z,Niederst M J,Karlovich C A,et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR T790M wild-type clones following treatment of T790M-positive cancers with a third-generation EGFR inhibitor [J]. Cancer Discov, 2015,5(7):713-722.
- [29] Suda K,Murakami I,Sakai K,et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation:complementary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer [J]. Sci Rep,2015,5:14447.
- [30] Zhang X,Fan J,Li Y,et al. Polymorphisms in epidermal growth factor receptor (EGFR) and AKT1 as possible predictors of clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Tumour Biol,2016,37(1):1061-1069.
- [31] Roskoski RJ. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer[J]. Pharmacol Res,2014,79:34-74.
- [32] Chung JH,Rho JK,Xu X,et al. Clinical and molecular evidences of epithelial to mesenchymal transition in acquired resistance to EGFR-TKIs[J]. Lung Cancer,2011,73(2):176-182.
- [33] Hojati Z,Orangi E. HER-2/neu gene amplification assessment in breast cancer patients in Isfahan province by real time PCR,differential PCR and immunohistochemistry[J]. Gene,2012,497(2):237-242.
- [34] Livak KJ,Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method[J]. Methods,2001,25(4):402-408.
- [35] Chang HC,Chen YM,Tseng CC,et al. Impact of epidermal growth factor receptor gene expression level on clinical outcomes in epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinoma patients taking first-line epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors[J]. Tumour Biol,2017,39(3):1393393725.
- [36] Mcinerney JM,Wilson MA,Strand KJ,et al. A strong intronic enhancer element of the EGFR gene is preferentially active in high EGFR expressing breast cancer cells[J]. J Cell Biochem,2001,80(4):538-549.
- [37] Ishii S,Xu YH,Stratton RH,et al. Characterization and sequence of the promoter region of the human epidermal growth factor receptor gene[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985,82(15):4920-4924.
- [38] Liu W,Innocenti F,Wu M H,et al. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter [J]. Cancer Res, 2005,65(1):46-53.
- [39] Jung M,Cho BC,Lee CH,et al. EGFR polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI [J]. Yonsei Med J,2012,53(6):1128-1135.
- [40] Nomura M,Shigematsu H,Li L,et al. Polymorphisms, mutations, and amplification of the EGFR gene in non-small cell lung cancers[J]. PLoS Med,2007,4(4):e125.
- [41] Chen B,Luo J,Gu W,et al. Shorter EGFR dinucleotide repeat length predicts better response of patients with advanced non-small cell lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitor[J]. Cell Biochem Biophys,2015,73(3):799-804.
- [42] Faber AC,Ebi H,Costa C,et al. Apoptosis in targeted therapy responses:the role of BIM [J]. Adv Pharmacol, 2012,65:519-542.
- [43] Ng KP,Hillmer AM,Chuah CT,et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer [J]. Nat Med,2012,18(4):521-528.
- [44] Qian K,Zhang Y,Zhi XY. Retrospective study of efficacy in bim gene polymorphism on first-line EGFR-TKIs treatment for advanced lung adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2017,20(8):543-548.[钱坤,张毅,支修益. BIM 基因多态性对晚期肺腺癌一线 EGFR-TKIs 疗效影响回顾性研究 [J]. 中国肺癌杂志,2017,20(8):543-548.]
- [45] Nie W,Tao X,Wei H,et al. The BIM deletion polymorphism is a prognostic biomarker of EGFR-TKIs response in NSCLC:a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget,2015,6(28):25696-25700.
- [46] Deng W,Wu YL. Pro-apoptotic protein Bim in lung cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2014,41(11):1247-1250.[邓伟,吴一龙. 促凋亡蛋白 Bim 在肺癌中的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究,2014,41(11):1247-1250.]
- [47] Nakagawa T,Takeuchi S,Yamada T,et al. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition [J]. Cancer Res, 2013,73(8):2428-2434.
- [48] Schwaederle M,Lazar V,Validire P,et al. VEGF-A expression correlates with TP53 mutations in non-small cell lung cancer:implications for antiangiogenesis therapy [J]. Cancer Res,2015,75(7):1187-1190.

- [49] Ma X, Le Teuff G, Lacas B, et al. Prognostic and predictive effect of TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer from adjuvant cisplatin-based therapy randomized trials: a LACE-Bio pooled analysis[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(6): 850–861.
- [50] Halvorsen AR, Silwal-Pandit L, Meza-Zepeda LA, et al. TP53 mutation spectrum in smokers and never smoking lung cancer patients[J]. Front Genet, 2016, 7: 85.
- [51] Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(7): 676–682.
- [52] Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2552–2561.
- [53] 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 cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17): 4647–4659.
- [54] Canale M, Petracci E, Delmonte A, et al. Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(9): 2195–2202.
- [55] Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma[J]. Genes Dev, 2016, 30(13): 1492–1502.
- [56] Suda K, Murakami I, Sakai K, et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14447.
- [57] George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer [J]. Nature, 2015, 524(7563): 47–53.
- [58] Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6377.
- [59] Meder L, König K, Ozretic L, et al. NOTCH, ASCL1, p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas [J]. Int J Cancer, 2016, 138(4): 927–938.
- [60] Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal History and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(26): 3065–3074.

《中国肿瘤》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。