

## 〔临床研究/论著〕

T790M 与晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKI  
继发耐药及预后的相关性魏媛<sup>1\*</sup> 魏莉<sup>2\*</sup> 马晓平<sup>1</sup> 马新宇<sup>1</sup> 巩平<sup>1</sup>

1. 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科,新疆 石河子 832000

2. 石河子市人民医院超声诊断科,新疆 石河子 832000

**【摘要】 目的** 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),该类药物对于有 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者具有非常好的治疗效果。然而,约 50% 的患者经过 EGFR-TKI 治疗后会出现耐药突变,即 T790M 突变。故本研究主要探讨晚期肺腺癌患者外周血 EGFR 基因外显子 20 T790M 基因突变与 EGFR-TKI 继发耐药及预后之间的关系。**方法** 收集 2013-12-08—2014-12-30 石河子大学医学院第一附属医院对 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者 49 例。按 QIAamp Blood Mini Kit 试剂盒提取血清游离 DNA 后,采用探针扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)法对外周血游离 DNA 中 EGFR 外显子 20 T790M 突变进行检测,并分析其与临床特征、疗效及预后的关系。**结果** 在 49 例接受 EGFR-TKI 药物治疗的晚期 NSCLC 继发耐药患者中,T790M 突变率为 30.6%(15/49),T790M 阳性突变与晚期 NSCLC 患者年龄、性别、是否吸烟、临床分期、ECOG 评分、最初 EGFR 突变类型及 EGFR-TKI 药物种类均无关,但与 EGFR-TKI 耐药后进展类型有关,差异有统计学意义, $\chi^2=6.759, P=0.009$ 。T790M 阳性突变患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 9.6 个月,总生存时间(overall survival, OS)为 17.6 个月,均较 T790M 阴性突变患者的 6.8 和 12.7 个月延长, $\chi^2$  值分别为 2.057 和 2.851,  $P$  值分别为 0.018 和 0.027。Cox 多因素分析显示,T790M 基因突变是影响 PFS(RR=0.653, 95%CI 为 0.069~0.886,  $P=0.032$ )及 OS(RR=0.847, 95%CI 为 0.208~2.696,  $P=0.008$ )的独立因素。**结论** T790M 基因阳性突变与 EGFR-TKI 耐药后进展类型有关,同时是影响 PFS 及 OS 的独立因素。

**【关键词】** 非小细胞肺癌;EGFR-TKI;T790M;游离 DNA;预后

中华肿瘤防治杂志,2016,23(6):364-368

Correlation with advanced NSCLC T790M EGFR-TKI  
secondary resistance and prognosisWEI Yuan<sup>1\*</sup>, WEI Li<sup>2\*</sup>, MA Xiao-ping<sup>1</sup>, MA Xin-yu<sup>1</sup>, GONG Ping<sup>1</sup>1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Medical College, Shihezi University,  
Shihezi 832000, P. R. China

2. Department of Ultrasound Diagnosis, Shihezi Municipal People's Hospital, Shihezi 832000, P. R. China

**[ABSTRACT] OBJECTIVE** Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) have good therapeutic effects for EGFR mutations in non-small cell lung cancer, but approximately 50% of patients treated with EGFR-TKI occurred resistance mutations, that means T790M mutation. The present study was to investigate the relationship between EGFR gene in peripheral blood of advanced lung adenocarcinoma patients with exon 20 T790M mutation and acquired resistance to EGFR-TKI as well as the prognosis. **METHODS** Totally 49 cases of EGFR-TKI resistance patients of advanced lung cancer were collected from 2013-12-08—2014-12-30 in Shihezi University School of Medicine, the First Affiliated Hospital. QIAamp Blood Mini Kit was used for serum free DNA test, Amplification Refractory Mutation System (ARMS) was used to detect peripheral blood plasma DNA in EGFR exon 20 T790M mutation and the

\* 本研究中贡献相同

**【基金项目】** 新疆石河子大学重大科技攻关计划(gxjs2013-zdgg07)**【第一作者简介】** 魏媛,女,新疆昌吉人,硕士,主要从事肿瘤化疗与生物免疫治疗的研究工作。

E-mail:1358542967@qq.com

**【第一作者简介】** 魏莉,女,新疆石河子人,主治医师,主要从事肿瘤超声诊断的研究工作。

E-mail: 65295833@qq.com

**【通讯作者简介】** 巩平,女,新疆石河子人,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤综合治疗及药物敏感性的研究工作。

E-mail:18999536479@163.com

clinical characteristics, efficacy and prognosis were analyzed. **RESULTS** In 49 cases of patients with secondary resistance, T790M mutation was 30.6% (15/49). T790M mutation positive advanced NSCLC patients' age, sex, smoking, clinical stage, ECOG score, initial EGFR mutation type and EGFR-TKI types of drugs were unrelated, but EGFR-TKI resistance was related to disease progression, the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.759, P=0.009$ ). T790M mutation positive patients had prolonged PFS and OS compared with T790M mutation-negative patients (PFS, 9.6 months vs 6.8 months,  $\chi^2=2.057, P=0.018$ ; OS, 17.6 months vs 12.7 months,  $\chi^2=2.851, P=0.027$ ). Cox multivariate analysis showed that T790M mutations affected the PFS and OS independently (PFS, RR=0.653, 95% CI: 0.069-0.886,  $P=0.032$ ; OS, RR=0.847, 95% CI: 0.208-2.696,  $P=0.008$ ). **CONCLUSIONS** T790M gene mutation is related to the type of disease progression in EGFR-TKI positive resistance patients and it is an independent factor for PFS and OS.

[KEYWORDS] non small cell lung cancer; EGFR-TKI; T790M; free DNA; prognosis

*Chin J Cancer Prev Treat*, 2016, 23(6): 364-368

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2016)06-0364-05

多项研究表明,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗,临床收益率高达 70%,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 6~12 个月,总生存时间(overall survival, OS)为 2~24 个月<sup>[1-2]</sup>。尽管如此,但是在 EGFR-TKI 的治疗中,耐药几乎不可避免<sup>[3-4]</sup>。耐药的产生可能存在多种机制,其中最常见的是 T790M 基因突变<sup>[5]</sup>。此突变是下一代 EGFR-TKI 的一个有价值的靶点。在血循环游离 DNA(circulating free DNA, cfDNA)的 EGFR-T790M 无创检测已被证明是可行的,因为肿瘤组织的再次活检是具有挑战性的<sup>[6-7]</sup>。多项研究均发现,晚期肺癌患者血清和肿瘤组织 EGFR 基因突变状态检测的一致性为 80%~90%<sup>[8-10]</sup>。这些研究提示,血清 DNA 可替代肿瘤组织 DNA 进行肿瘤 EGFR 基因突变检测。因此本研究以对 EGFR-TKI 耐药的晚期肺癌患者为研究对象,收集耐药后 NSCLC 患者的外周血游离 DNA,使用 ARMS 法检测 T790M 基因突变,并分析其与临床特征、疗效及预后的关系,从而为解释耐药原因和选择后续治疗方案提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

收集 2013-12-08-2014-12-30 石河子大学医学院第一附属医院接受 EGFR-TKI 药物治疗的晚期 NSCLC 患者 114 例,筛选出对 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者 60 例。

入组标准:1)组织学或细胞学确诊为ⅢB/Ⅳ期肺癌患者;2)患者自愿接受 EGFR-TKI 靶向治疗,且在治疗前已行 EGFR 基因检测,明确有 EGFR 基因突变,能够依从研究和随访;3)所有患者均在靶向治疗开

始后每隔 2 个月进行 CT 影像学检查,直至病情进展后收集血液标本。所有患者均在签署知情同意后采集血样。本研究已通过石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会审核(AF/SC-08/01.0)。

符合上述入组标准的患者共 49 例,其中男 28 例,女 21 例。年龄 39~78 岁,中位年龄 64 岁。有吸烟史 18 例,不吸烟 31 例。ECOG 评分为 0~1 分 38 例,2~3 分 11 例。根据 2015 年(第 8 版)TNM 分期标准,ⅢB 期 9 例,Ⅳ期 40 例。49 例患者在 EGFR-TKIs 治疗前均明确有 EGFR 基因突变,其中 19-Del 突变 29 例,21-L858R 突变 20 例,均无 T790M 突变。EGFR-TKIs 作为二线及以上治疗占 65.3% (32/49)。初始 EGFR-TKI 治疗中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为 11.3 个月。

### 1.2 样本采集和分离及实验方法

所有患者在影像学检查提示病情进展后,采集清晨空腹静脉血 5 mL,置于带有血清分离凝胶的离心管内,然后 3 000 r/min 离心 10 min( $r=8$  cm),取上层血清,于抽血后 4~5 h 按 QIAamp Blood Mini Kit 试剂盒说明书,提取外周血游离 DNA, -80 ℃ 保存。利用紫外分光光度计检测样本 DNA 的浓度和纯度,  $A_{260}/A_{280}$  值为 1.8~2.0。

采用探针扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)法。将患者的外周血游离 DNA 按照人类 ADx-EGFR 基因突变检测试剂盒(购自厦门艾德生物医药科技有限公司)说明书对所有标本进行 21 种已知突变的检测。待测样本 DNA 质量浓度调整为 1~3 ng/ $\mu$ L。用 ABI7500 实时荧光 PCR 仪(美国应用生物系统公司)进行检测。PCR 循环参数为 95 ℃ 预变性 5 min, 1 个循环; 95 ℃ 变性 25 s, 64 ℃ 退火 20 s, 72 ℃ 延伸 20 s, 共 15 个循环; 93 ℃ 变性 25 s, 60 ℃ 退火 35 s, 72 ℃ 延伸 20 s, 共 31 个循环。

1.3 结果判断标准

1.3.1 EGFR 基因突变状态判断 按说明书提供的判读原则,用  $\Delta Ct$  值( $Ct_{\text{突变}}-Ct_{\text{外控}}$ ) 确定标本 EGFR 基因突变:当  $Ct_{\text{突变}} < 28$ , T790M  $\Delta Ct_{\text{突变}} \leq 7$ , 判断为突变。反之则为阴性或低于本试剂盒的检测下限。

1.3.2 疗效评价 靶向治疗开始后,每隔 2 个月进行 CT 影像学检查。近期疗效参照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1 制定,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解( partial response, PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease, PD), CR + PR 为有效。PFS 定义为从 EGFR-TKI 治疗的第 1 天开始到疾病进展、死亡和最后一次随访。OS 定义为从 EGFR-TKI 治疗的第 1 天开始至死亡或最后一次随访的时间。

1.4 随访

49 例患者全部采用电话随访,无失访。随访至 2015-06-20。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 对数据进行统计学处理。T790M 基因状态、临床特征与化疗疗效之间的关系采用  $\chi^2$  或 Fisher's 检验。PFS 及 OS 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析,Log-rank 检验组间差异。Cox 回归进行多因素分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 EGFR-TKI 耐药后 T790M 基因突变状态分析

在 49 例继发耐药患者中, T790M 突变 15 例 (30.6%)。表 1 所示, T790M 阳性突变与晚期 NSCLC 患者年龄、性别、吸烟情况、临床分期、ECOG 评分、最初 EGFR 突变类型及 EGFR-TKI 药物种类均无关,但与 EGFR-TKI 耐药后进展类型有关,差异有统计学意义, $\chi^2=6.759, P=0.009$ 。

2.2 T790M 基因突变与 EGFR-TKI 疗效的关系

EGFR-TKI 继发耐药的 49 例患者中,有效 27 例, SD 22 例。EGFR-TKIs 治疗有效者,进展期外周血标本 T790M 突变率为 33.3%(9/27),高于 EGFR-TKIs 治疗 SD 的 27.3%(6/22),但差异无统计学意义, $\chi^2=0.210, P=0.647$ 。

2.3 T790M 基因突变与 PFS 的关系

49 例 EGFR-TKI 继发耐药患者的 mPFS 为 8.2 个月,中位 OS 为 15.4 个月。T790M 阳性突变患者 PFS 为 9.6 个月,OS 为 17.6 个月,均较 T790M 阴性突变患者的 6.8 和 12.7 个月延长, $\chi^2$  值分别为 2.057 和 2.851,  $P$  值分别为 0.018 和 0.027(图 1 和图 2)。而性别、年龄、吸烟情况、临床分期、ECOG 评分对 PFS 及 OS 的影响均差异无统计学意义。Cox 多

因素分析表 2 显示, T790M 基因突变是影响 PFS 及 OS 的独立因素,  $P$  值分别为 0.032 和 0.008。

表 1 49 例晚期非小细胞肺癌 T790M 突变状态患者的基本临床特征

临床特征	n	T790M (+)	T790M (-)	$\chi^2$ 值	P 值
性别					
男	28	6	22	0.072	0.788
女	21	9	12		
年龄(岁)					
<60	26	5	21	3.378	0.066
≥60	23	10	13		
吸烟情况					
从不吸烟	31	8	23	2.563	0.109
正在或曾经吸烟	18	7	11		
临床分期(期)					
ⅢB	9	2	7	0.365	0.546
Ⅳ	40	13	27		
ECOG 评分					
0~1	38	11	27	0.221	0.638
2~3	11	4	7		
最初 EGFR 突变类型					
19-Del	29	9	20	0.006	0.938
21-L858R	20	6	14		
EGFR-TKI 药物种类					
吉非替尼	30	10	20	0.270	0.604
厄洛替尼	19	5	14		
EGFR-TKI 耐药后进展类型					
局部进展	29	13	16	6.759	0.009
远处转移	20	2	18		

注: ECOG. 体能状态; EGFR. 表皮生长因子受体; EGFR-TKI. 表皮生长因子受体抑制剂; 19-Del. 19 外显子缺失突变; 21L858R. 21 外显子点突变

3 讨论

本研究对 EGFR-TKI 耐药的晚期肺腺癌患者, 采用 ARMS 法检测耐药后血清游离 DNA 中 EGFR 基因外显子 20 T790M 基因突变状态, 并探讨 T790M 基因突变状态与靶向治疗疗效和预后的相关性。结果显示, 在 49 例继发耐药患者中, T790M 突变率为 30.6%(15/49), 低于 Kuang 等<sup>[11]</sup> 检测的 T790M 突变率 45.2%(19/42), 其原因可能与检测方法有关。蝎形 ARMS(Scorpions ARMS)较 ARMS 法信号产生更迅速的特点, 但由于该方法耗费高, 因此目前在国内实际临床工作中暂未普遍推广。其次, 临床中血液标本检测的 cfDNA 中可能混有肿瘤细胞中的突变 DNA 与野生型 DNA 以及正常组织的野生型 DNA<sup>[12]</sup>。另外, 肿瘤细胞之间存在着遗传异质性, 这些因素都会影响血液标本中 T790M 突变检测率, 因此, 在对血液标本 DNA 的 T790M 基因突变检测之前, 如何获得可靠的 cfDNA 有待于后续进一步的研究。

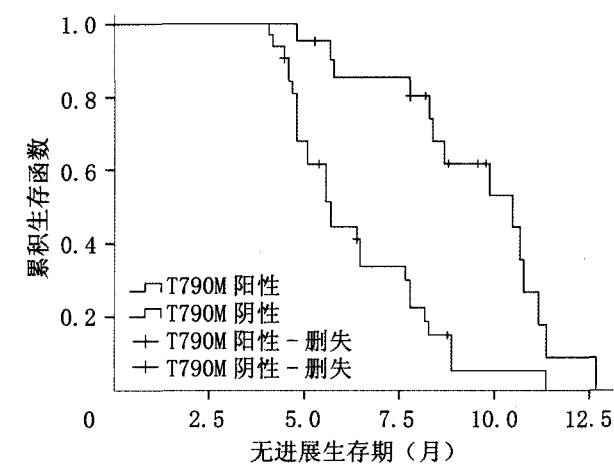


图 1 T790M 阳性突变与阴性突变非小细胞肺癌患者无进展生存期的比较

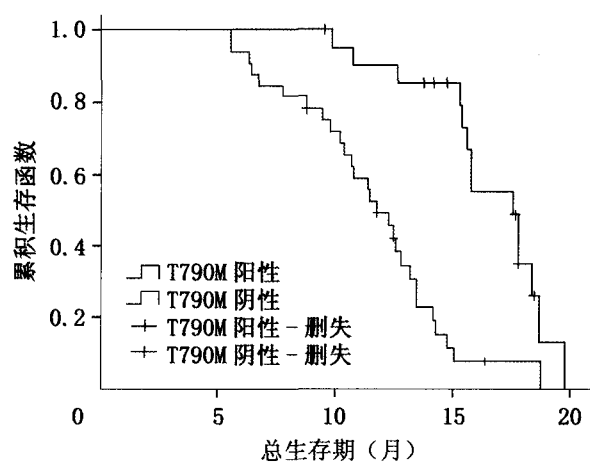


图 2 T790M 阳性突变与阴性突变非小细胞肺癌患者总生存期的比较

表 2 49 例晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKI 继发耐药患者无进展生存期及总生存期的多变量 Cox 模型分析

临床特征	无进展生存期			总生存期		
	RR	95%CI	P 值	RR	95%CI	P 值
性别	0.421	0.283~2.145	0.056	1.438	0.899~2.302	0.783
年龄	1.895	0.317~2.282	0.749	1.947	1.024~3.812	2.334
吸烟情况	0.247	0.179~1.302	0.130	0.482	0.258~2.073	0.943
临床分期	0.752	0.941~8.521	0.064	0.981	0.732~2.527	1.088
ECOG 评分	0.851	0.054~3.802	0.073	2.832	0.983~3.654	0.067
T790M 突变状态	0.653	0.069~0.886	0.032	0.847	0.208~2.696	0.008

随着 T790M 突变检测方法的不断推陈出新,使得检测的敏感性和特异性大大提高<sup>[13]</sup>。ARMS 法具有操作方便、重复性好的特点,并且已应用于临床<sup>[14]</sup>。因此,本实验采用 ARMS 法检测 EGFR-TKI 耐药后的 T790M 突变状态,一定程度上可代替二次活检,这对于预测耐药及耐药后选择后续治疗方案尤为重要。

本研究结果表明,T790M 阳性突变与晚期 NSCLC 患者年龄、性别、吸烟情况、临床分期、ECOG 评分、最初 EGFR 突变类型及 EGFR-TKI 药物种类均无关,但与 EGFR-TKI 耐药后进展类型有关,差异有统计学意义, $\chi^2=6.759,P=0.009$ 。说明 T790M 突变状态与远处转移密切相关。然而也有研究表明,T790M 突变与 EGFR 敏感突变类型及骨转移有关<sup>[15]</sup>。本研究由于样本量较少,尚未得出此结论,有待后续进一步扩大样本进行研究。

Oxnard 等<sup>[16]</sup>报道了在 EGFR 敏感突变患者中血浆连续检测 T790M 突变与影像学肿瘤变化的关系,发现血浆 T790M 在影像学疾病进展的 16 周前已经出现,提示 EGFR-TKI 治疗过程中动态监测 T790M 基因状态有可能预测耐药,相比 RECIST 评价能提前反映患者病情的微观变化和肿瘤转移的特征,具有前瞻性、简便性和可重复性等优点,有利于 NSCLC 患者的个体化治疗,从而探讨 T790M 突变诱导的耐药机

制及其异质性<sup>[17]</sup>。本实验的不足之处也在于此,需在后续实验中进一步扩大样本,动态、连续性的检测 T790M 突变,从而通过血液监测耐药突变(T790M)来指导后续临床治疗。

本研究发现,T790M 阳性突变患者 PFS、OS 均较 T790M 阴性突变患者延长。Cox 多因素分析显示,T790M 基因突变是影响 PFS 及 OS 的独立因素。这与 Kuiper 等<sup>[18]</sup>和 Li 等<sup>[19]</sup>研究结果一致。韩国的一回顾性研究共观察了 26 例经 EGFR-TKI 治疗获益后出现耐药的 非小细胞肺癌患者,发现耐药后的 mPFS 为 11 个月,中位生存期为 32.3 个月<sup>[20]</sup>。然而出现 T790M 突变的 11 例患者的 PFS 为 15.8 个月,明显长于无 T790M 突变患者的 6.6 个月,但二者的 OS (37.8 和 38.9 个月)差异无统计学意义, $P=0.617$ 。Uramoto 等<sup>[21]</sup>发现,存在 T790M 基因突变者的 5 年生存率为 86.7%,高于无 T790M 基因突变者的 13.3%, $P<0.05$ 。

在 EGFR-TKI 的耐药患者中,携带 T790M 突变者相对预后好的原因可能与多种因素相关:1)检测 T790M 阳性的患者可能代表了肿瘤惰性生长;2)还存在其他耐药机制(K-ras 基因突变、C-met 基因扩增、BRAF 基因突变及 BIM 多态性缺失等)及不同临床因素的影响;3)T790M 基因突变患者的异质性状态可能

会影响 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 化疗的结果,而该化疗药物可能倾向于对耐药肿瘤疗效更好<sup>[16]</sup>。

最新的研究表明,T790M 突变患者的有效率为 53%,疾病控制率为 82%,T790M 突变与三代 EGFR-TKIs 治疗之间具有明确的相关性<sup>[22]</sup>。然而,本研究由于样本量较少,可能存在一定的限制,想要阐明存在于该现象背后的可能分子机制还有待进一步的研究。

总之,检测 T790M 突变在肺癌患者中具有巨大的潜在临床应用价值;随着这一研究领域的不断发展,动态检测患者 T790M 突变,有利于及早发现复发转移、及时评估患者疗效、预后,为患者合理化及个体化治疗方案提供依据。

### 参考文献

- [1] Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *New Engl J Med*, 2011, 364(10):947-955.
- [2] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958-967.
- [3] Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and Biomarkers in personalisation of lung cancer treatment [J]. *Lancet*, 2013, 382(9893): 720-731.
- [4] Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, 2(3): 226-237.
- [5] Ma C, Wei S, Song Y. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: A literature view of clinical reports [J]. *J Thorac Dis*, 2011, 3(1):10-18.
- [6] Jiang T, Ren S, Zhou C. Role of circulating-tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(2):128-134.
- [7] Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6): 650-661.
- [8] Kimura H, Suminoe M, Kasahara K, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutation status in serum DNA as a predictor of response to gefitinib (IRESSA)[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(6): 778-784.
- [9] Bai H, Mao L, Wang HS, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stage III B to IV non-small-cell lung cancer [J]. *J Chin Oncol*, 2009, 27(16):2653-2659.
- [10] 姜北,李晶,巩平,等.非小细胞肺癌患者血清 EGFR 基因突变循环 DNA 检测 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(1):29-33.
- [11] Kuang Y, Rogers A, Yeap BY, et al. Noninvasive detection of EGFR T790M in gefitinib or erlotinib resistant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8): 2630-2636.
- [12] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 548-554.
- [13] Fujita Y, Suda K, Kimura H, et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11):1640-1644.
- [14] 张卉,杨新杰,张新勇,等.晚期肺腺癌 EGFR 基因突变状态检测及分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(19):1517-1520.
- [15] Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1160-1168.
- [16] Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1616-1622.
- [17] Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1698-1705.
- [18] Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(1):19-24.
- [19] Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with Better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3):295-300.
- [20] Wonjun J, Chang-Min C, Jin KR, et al. Mechanisms of acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor in Korean patients with lung cancer [J]. *Bio Med Central Cancer*, 2013, 13(606): 1471-1507.
- [21] Uramoto H, Yamada T, Yano S, et al. Prognostic value of acquired resistance related molecules in Japanese patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9): 3785-3790.
- [22] 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.

收稿日期:2016-01-27 修回日期:2016-02-10

(编辑:杨靖)