

EGFR 基因突变与肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药的研究进展

王敬萍, 郑 华, 李宝兰, 付 瑜

(北京胸科医院 综合内科, 北京, 100095)

关键词: 肺癌; 靶向治疗; 耐药; 表皮生长因子受体(EGFR); 基因突变

中图分类号: R 734.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-2353(2008)05-0012-04

随着肺癌分子发病机制的研究, 针对这些机制的靶向治疗药物逐渐进入临床, 其中表皮生长因子受体(EGFR)是目前研究最多的肺癌治疗靶点。多中心研究显示, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)只对部分患者有效, 且经过一定时间的治疗后出现疾病进展, 即发生了获得性耐药, 这种耐药可能与 EGFR 基因的二次突变有关。因此了解肺癌分子靶向药物耐药机制, 探讨 EGFR 基因突变与 EGFR-TKI 获得性耐药关系, 有助于指导临床治疗。现将有关 EGFR-TKI 的获得性耐药的研究进展综述如下。

1 EGFR 基因结构

EGFR 属于 I 型生长因子家族, 具有酪氨酸激酶活性, 是 erbB 家族成员之一, 目前发现 4 个 erbB 成员, 即 EGFR、HER2、HER3 及 HER4, 均由 1 个胞外配体结合区、跨膜区和 1 个胞内区(含催化 TK 区域)构成。受体与配体结合后形成同源或异源二聚体, 引起构象变化, 激活胞内 TK, 分子内磷酸化, 通过多个细胞内信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI-3K/AKT)及信号转导和转录激活子(STAT)通路, 调节肿瘤发生与转移的多个环节, 包括浸润、血管生成、细胞增殖和凋亡抵抗等。

EGFR 的酪氨酸激酶功能区含有 3 个重要结构: ① 氨基端小叶(N-lobe), 其中 ATP 磷酸结合环(P-loop)的 GSGSFG 序列是 ATP γ -磷酸基团的主要结合位点。② α C 螺旋(α C helix)含有 ATP 的 α -和 β -磷酸基团结合位点。当 α C 螺旋与 ATP 结合后, 其构象发生改变, 从而引起受体自身磷酸化和激酶活化。③ 羧基端小叶(C-lobe),

其中小叶的活化环(A-loop)是酪氨酸激酶的活化中心, 由 20~30 个氨基酸组成, 其中 DFG 序列在所有酪氨酸激酶中高度保守, 改变此序列的组成将影响激酶的活性。

EGFR 基因位于 7 号染色体短臂 7p12-14 区, 由 28 个外显子组成。其酪氨酸激酶功能区由外显子 18-24 编码, 其中外显子 18-20 编码 N-lobe, 外显子 21-24 编码 C-lobe, 突变多位于 EGFR-TK 区域(18-21 外显子)。

2 EGFR 基因突变

EGFR 基因突变影响着 EGFR-TKI 的临床疗效, 目前发现 EGFR 基因突变大多数位于外显子 19-21。分为 3 种类型: ① 外显子 19 碱基缺失, 主要是第 746-752 位密码子的碱基缺失突变, 导致 EGFR 蛋白中氨基酸序列丢失, 改变了受体 ATP 结合囊(ATP-binding pocket, ABP)角度, 显著增强了肿瘤细胞的敏感性^[1-2]。② 外显子 20 的点突变或碱基插入突变, 点突变主要是第 790 位密码子出现 C-T 转换, 引起 EGFR 蛋白中该位点的氨基酸由苏氨酸转变突变为甲硫氨酸(T790M), 仅见于药物治疗后复发者, 突变使肿瘤细胞对 EGFR-TKI 产生抵抗^[3]。碱基插入突变在第 770-775 位密码子, 在 GACAACCC-CACGTGTGC 序列间(主要在 CCCCC 序列两侧)存在 8 种不同的插入方式, 插入的片段为 3~9 个碱基。③ 外显子 21 的点突变, 主要是第 851 位密码子出现 T-G 转换, 引起 EGFR 蛋白中该位点的氨基酸由亮氨酸转变为精氨酸(L858R), 位于 DGF 序列附近, 其作用使 A-loop 的稳定性增强, 提高了肿瘤细胞对 EGFR-TKI 的敏感性。

收稿日期: 2008-08-10

作者简介: 王敬萍(1965-), 女, 吉林人, 博士, 主任医师, 研究方向为肺癌个体化的综合治疗以及肺癌耐药机制的研究。

3 EGFR 基因突变与 EGFR-TKI 的敏感性

许多研究显示 EGFR 突变与 EGFR-TKI 的临床疗效有一定的相关性,突变多位于 EGFR-TK 区域(19-21 外显子)。这些突变预示着 NSCLC 对 EGFR-TKI 的敏感性,不同的外显子突变对其疗效产生不同的影响,其中 19 外显子的缺失和 21 外显子的错义突变,使肿瘤细胞对 EGFR-TKI 敏感;而 20 外显子突变多伴有 EGFR-TKI 的敏感性下降。在接受 EGFR-TKI 治疗的 16 例肺癌患者中,发现 9 例治疗有效的患者存在 EGFR 基因突变,而 7 例无效者均为野生型,提示 EGFR 基因突变与药物疗效的关系^[4]。研究显示^[5-7]突变型 EGFR 对 EGF 的反应性较野生型增加 2~3 倍,对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 Gefitinib 的反应增强 10 倍。突变引起 EGFR 结构性活化作用超过了其他通路的作用,从而使肿瘤细胞生存主要依赖于 EGFR 信号通路。在临床研究发现^[8]存在 EGFR 基因突变型的 NSCLC 经过 EGFR-TKI 治疗 64.7% 显效,而野生型仅有 13.7% 有效,且 EGFR 突变型的疾病进展时间(TTP)和总体生存率(OS)等指标均显著优于野生型,提示具有突变型患者的治疗预后较好。对经过 EGFR-TKI 治疗术后复发的患者分析^[9],发现治疗有效的患者中 95% 为 EGFR 突变型,表现为 19 外显子碱基缺失和点突变,且治疗有效的生存率明显高于无效者,Kaplan-Meier 检验揭示 EGFR 基因突变是影响预后的主要因素。

在探讨 EGFR 突变临床意义研究中,发现 EGFR-TKI 治疗有效的患者 81% 瘤组织存在于 EGFR-TK 区域的突变。对 119 例 NSCLC 瘤组织的 EGFR 基因进行测序^[6],发现 EGFR 激酶区发生了突变,包括 L858R 和 19 外显子缺失;EGFR 突变分布与临床上 Gefitinib 有效人群分布相一致,主要见于东亚人、女性、不吸烟和肺腺癌患者。

4 EGFR 基因突变与 EGFR-TKI 的耐药性

分子靶向药物疗效维持时间短,中位疾病进展时间为 6~8 个月,绝大多数 EGFR-TKI 治疗有效的患者最终要复发,提示存在获得性耐药现

象(acquired resistance)^[10]。肿瘤对 EGFR-TKI 耐药的机制目前尚未完全阐明,可能肿瘤细胞在分裂过程中产生基因组丢失和突变;EGFR-TK 基因发生再突变时,影响了 Gefitinib 与其靶部位的结合,引起 EGFR-TKI 耐药。研究表明应用 Gefitinib 治疗有效(EGFR 基因突变型)的 NSCLC 患者,维持治疗 2 年后病情出现进展,对瘤组织 EGFR 基因检测结果显示 EGFR 基因发生了第 2 次突变,突变位点在 20 外显子,酪氨酸激酶活化域 790 位苏氨酸残基被蛋氨酸取代,而且突变发生于治疗开始和发生耐药之间的时间段,提示 20 外显子 T790M 突变与该患者抵抗 EGFR-TKI 治疗有关^[11]。研究证明 T790M 突变不会消除野生型 EGFR 的催化活性,可能也影响了激酶的活性或改变了突变型 EGFR 底物的专一性,从而使带有突变的肿瘤细胞更具有增殖活性。通过研究经过 EGFR-TKI 治疗后病情进展的肿瘤组织,发现不仅存在有开始的药物敏感的突变,还存在 20 外显子的 2 次突变,导致了在表达中激酶 790 处的苏氨酸被蛋氨酸所置换(即 T790M),导致含有对 EGFR-TKI 敏感的 EGFR 基因突变的患者,在靶向治疗过程中发生新的 EGFR 基因突变,产生耐药^[12]。由于肺癌组织不易得到,而且肺癌患者的 2 次活检也不是常规,建议随着肺癌的靶向分子治疗的普及,对进展病灶的再活检将变成标准程序,尤其是临床研究的患者;通过 PET 来判断病灶的代谢活性进而指导活检将成为今后发展的趋势。

然而这却不能解释所有病例的 EGFR-TKI 耐药现象,检测 6 例接受 EGFR-TKI 治疗有效,但又复发的 NSCLC 患者肿瘤标本中,检测 EGFR 基因 20 外显子的再突变,发现只有 3 例阳性,另外 3 例耐药标本中并未检出该突变,提示存在着其他的机制参与 EGFR-TKI 获得性耐药^[13]。

5 其他因素对 EGFR-TKI 的耐药性的影响

对 EGFR-TKI 耐药机制目前尚未明了,除认为与 EGFR 基因突变有关外,还与下游信号分子的结构性活化、血管生成、EGFR 旁路 TK 信号的激活和上皮-间质型转化等有关。EGFR 通过下游效应分子发挥生理作用,当下游效应分子发生结构性活化会越过上游 EGFR 信号通路,从而降低 EGFR-TKI 的疗效。Ras 突变引起 Raf/

MAPK 的上调,传递多种通路信号,从而抵抗 EGFR-TKI 的作用。通过对 60 例肺腺癌接受 EGFR-TKI 治疗的患者肿瘤组织中 K-RAS 和 EGFR 基因突变分析^[3],发现 38 例耐受 EGFR-TKI 的患者中 9 例存在 K-RAS 的突变(24%),而 21 例对 EGFR-TKI 敏感的患者中无一例对 EGFR-TKI 敏感,提示 K-RAS 突变与 NSCLC 耐受 EGFR-TKI 相关。蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)是一种脂质磷酸酶,调节 PI-3K/AKT 信号通路的活性,功能性 PTEN 的失活普遍存在一些肿瘤中,研究发现^[14-15]缺乏 PTEN 蛋白的人 NSCLC 细胞株 H157 对 EGFR-TKI 耐药,而野生型人 NSCLC 细胞株 H1355 对 EGFR-TKI 敏感,提示 PTEN 失活参与了 EGFR-TKI 耐药形成。AKT 信号通路在 EGFR-TKI 耐药机制中起主要作用,如磷酸化的 AKT 具有抑制凋亡促进分子的功能,研究发现^[16]对 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 细胞中存在 AKT 的结构性活化,因此对于 AKT 的结构性活化的肺癌患者单用 EGFR-TKI 治疗是不够的。肿瘤细胞中存在 TK 受体,通过 EGFR 旁路 TK 信号传导,可以直接活化 EGFR 下游信号通路,将细胞外信号传递到细胞内,调节细胞的基本功能即生存和增殖;当 TK 受体明显上调,活性超过 EGFR 时,其下游信号通路的活化就不依赖于 EGFR,从而引起肿瘤细胞对 EGFR-TKI 的抵抗。

许多研究表明^[17],EGFR 介导的信号通路参与血管生成,上调 VEGF 和其他血管生成因子如 bFGF 的表达。EGFR-TKI 具有抗血管生成样作用,应用 EGFR 单抗(C225)处理 EGFR 表达的细胞引起血管生成因子表达下调,提示上调表达 VEGF(预示血管生成增强)可能与耐受 EGFR 单抗治疗有关。因而联合应用不同信号通路药物可能是克服 EGFR-TKI 耐药的途径之一。

上皮细胞-间质转化^[18](EMT)是一种生理现象,在上皮来源的肿瘤如胃癌、乳腺癌、肺癌等中存在,与肿瘤细胞外微环境的基质改变和重塑有关。研究显示 EGFR-TKI 原发性耐药的细胞株上皮基因表达下调,出现间质性细胞表型,即产生所谓的 EMT 现象,是否参与 NSCLC 对 EGFR-TKI 的获得性耐药有待研究。

6 EGFR 基因突变和肺癌的预后

2004 年在肺癌的一个亚型中发现含有

EGFR 突变^[4],进一步研究显示这种突变 90% 表现为外显子 19 部分的多个核苷酸被剪切或者 858 部位的白氨酸被精氨酸取代(L858R)。EGFR 突变在亚洲、女性、不吸烟、腺癌中占优势,恰好与前述的对酪氨酸激酶抑制剂敏感的人群相一致。通过检测 EGFR 的表达程度,预测酪氨酸激酶抑制剂的疗效,事实上,预测 EGFR-TKI 的敏感性是个难题。通过对 1170 例患者应用 EGFR-TKI 治疗观察^[19],发现大约 70% 含有 EGFR 突变的 NSCLC 患者对酪氨酸激酶抑制剂敏感;而不含有 EGFR 突变的患者,只有 10% 的敏感率。提示 EGFR 突变是暗示预后的因素,而不是预测。即使都只做了化疗,EGFR 突变者也较野生型有很好的预后,表明 EGFR 突变是决定酪氨酸激酶抑制剂敏感性的一个重要因素。EGFR 突变患者对 EGFR-TKI 高敏感性在最近的一项前瞻性的 II 期试验中进一步被证实^[20]。NSCLC 细胞株 EMT 对决定 EGFR 活性的潜在作用并表明 E-钙粘素表达可作为预测 NSCLC 患者对 erlotinib 临床效果的一个新的生物学标记^[21]。

目前肺癌的分子靶向治疗是随着基础研究进展而发展起来的一种全新的治疗领域,EGFR-TKI 相对化疗具有更大的优势,已经成为晚期 NSCLC 一种有效的治疗手段。临床研究虽对部分病例有效,但如何选择适用病例,准确预测预后尚需进一步探讨;EGFR 基因突变虽与有效率明显相关,但仍有部分无突变患者临床治疗有效,其机制有待于进一步明确,也说明联合应用多种药物克服耐药或具有抑制多靶点的药物研究将成为未来临床科研的主题。因此了解肺癌分子靶向药物的耐药机制有助于指导临床用药,为开发新的靶向治疗措施提供依据。

参考文献

- [1] Kosaka T, Yatabe Y, Endo H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor or gene in lung cancer: biological and clinical implications [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 8919.
- [2] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological feature associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers [J]. *JNCI*, 2005, 15: 212.
- [3] Pao W, Wang T Y, Reilly G D, et al. KRAS mutation and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib and erlotinib [J]. *PLOS Medicine*, 2005, 2: 57.

- [4] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al. Activating Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of non-Small Cell Lung Cancer to Gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129.
- [5] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129.
- [6] Paez J G, Janne P A, Lee J C, et al. EGFR mutation in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304: 1497.
- [7] Tracy S, Mukohara T, Hansen M, et al. Gefitinib induces apoptosis in the EGFR L858R non-small cell lung cancer line H3255[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 7241.
- [8] Han S W, Kim T Y, Hwang P G, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell cancer patients treated with gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1.
- [9] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutation of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treated in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 11: 2513.
- [10] Hoshi S, Yamaguchi T. Recurrence of Non-small cell lung cancer after successful treatment with Gefitinib receptor of three cases[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31 (8): 1209.
- [11] 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: 786.
- [12] William P, Vincent A, Miller, et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to gefitinib or Erlotinib is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain[J]. *PLOS Medicine*, 2005, 2(3): 1.
- [13] Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutation are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib[J]. *Proc Natl Sci USA*, 2004, 101: 13306.
- [14] Forgacs E, Biesterveld E J, Sekido Y, et al. Mutation analysis of the PTEN/MMAC1 gene in lung cancer[J]. *Oncogene*, 1998, 17: 1557.
- [15] Bianco R, Shin I, Ritter C A, et al. Loss of PTEN/MMAC1/TEP in EGF receptor-expressing tumor cells counteracts the antitumor action of EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncogene*, 2003, 22: 2812.
- [16] Kokubo Y, Gemma A, Noro R, et al. Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib (IRESSA)[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92: 1711.
- [17] Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 257.
- [18] Yauch R L, Januario T, Eberhard D A, et al. Epidermal versus mesenchymal phenotype determines in vitro sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 8686.
- [19] Eberhard D A, Johnson B E, Amler L C, et al. Mutation in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination erlotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5900.
- [20] Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective phase study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3340.
- [21] Witta S E, Gemmill R M, Hirsch F R, et al. Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 944.

(上接第6面)

- [12] Oga A, Kong G, Tae K, et al. Comparative genomic hybridization analysis reveals 3q gain resulting in genetic alteration in 3q in advanced oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001, 127: 24.
- [13] Massion P P, Kuo W - L, Stokoe D, et al. Genomic copy number analysis of non - small cell lung cancer using array comparative genomic hybridization: implications of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 3636.
- [14] Brass N, Racz A, Heckel D, et al. Amplification of the genes BCHE and SLC2A2 in 40% of squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Cancer Res*, 1997, 57: 2290.
- [15] Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. *J Med Genet*, 2000, 37: 55.
- [16] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non - small cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129.

作者: 王敬萍, 郑华, 李宝兰, 付瑜
作者单位: 北京胸科医院, 综合内科, 北京, 100095
刊名: 实用临床医药杂志 **ISTIC**
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE IN PRACTICE
年, 卷(期): 2008, 12(9)
被引用次数: 3次

参考文献(21条)

1. Kosaka T;Yatabe Y;Endo H Mutations of the epidermal growth factor receptor or gene in lung cancer:biological and clinical implications[外文期刊] 2004
2. Shigematsu H;Lin L;Takahashi T Clinical and biological feature associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[外文期刊] 2005
3. Pao W;Wang T Y;Reily G D KRAS mutation and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib and erlotinib[外文期刊] 2005
4. Lynch T J;Bell D W;Sordel R Activating Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of non-Small Cell Lung Cancer to Gefitinib[外文期刊] 2004(21)
5. Lynch T J;Bell D W;Sordella R Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib[外文期刊] 2004(21)
6. Paez J G;Janne P A;Lee J C EGFR mutation in lung cancer:correlation with clinical response to gefitinib therapy[外文期刊] 2004
7. Tracy S;Mukohara T;Hanscn M Gefitinib induces apoptosis in the EGFR L858R non-small cell lung cancer line H3255[外文期刊] 2004
8. Han S W;Kin T Y;Hwang P G Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell cancer patients treated with gefitinib 2005
9. Mitsudomi T;Kosaka T;Endoh H Mutation of the epidermal growth factor receptor gene predicts prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer[外文期刊] 2005(11)
10. Flushi S;Yamaguchi T Recurrence of Non-small cell lung cancer after successful treatment with Gefitinib 2004(08)
11. Kobayashi S;Boggon T J;Dayaram T EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib[外文期刊] 2005
12. William P;Vincent A;Miller Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to gefitinib or Erlotinib is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain 2005(03)
13. Pao W;Miller V;Zakowski M EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib 2004
14. Forgacs E;Beaumont E J;Sekido Y Mutation analysis of the PTEN/MMAC1 gene in lung cancer[外文期刊] 1998
15. Bianco R;Shin I;Ritter C A Loss of PTEN/MMAC1/TEP in EGF receptor-expressing tumor cells counteracts the antitumor action of EGFR tyrosine kinase inhibitors[外文期刊] 2003(18)

16. [Kokubo Y;Gemma A;Noro R](#) [Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib\(IRESSA\)](#)[外文期刊] 2005(9)
17. [Perrotte P;Matstanoto T;Inoue K](#) [Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogeneais in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice](#) 1999
18. [Yanch R L;Januario T;Eberhard D A](#) [Epidermal versus meaenchymal phenotype determines in vitro sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients](#)[外文期刊] 2005
19. [EberhardDA;JohnsonBE;AmlerLC](#) [Mutationin the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination erlotinib](#)[外文期刊] 2005
20. [Inoue A;Suzuki T;Fukuhara T](#) [Prospective phase study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations](#)[外文期刊] 2006
21. [Witta S E;Gemmill R M;Hirsch F R](#) [Restoring Ecadherin expression increaea sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines](#)[外文期刊] 2006

本文读者也读过(8条)

1. [周彩存. 邓沁芳. ZHOU Cai-cun. DENG Xin-fang](#) [肺癌分子靶向药物耐药机制的研究进展](#)[期刊论文]-[中华结核和呼吸杂志](#)2007, 30(2)
2. [金慧. 罗红鹤](#) [EGFR-TKI治疗非小细胞肺癌耐药机制的研究进展](#)[期刊论文]-[中山大学学报（医学科学版）](#)2009, 30(z1)
3. [钟文昭. 吴一龙. ZHONG Wen-zhao. WU Yi-long](#) [表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌应用的瓶颈——获得性耐药](#)[期刊论文]-[循证医学](#)2008, 8(4)
4. [王洁. 白晓燕. WANG Jie. BAI Xiao-yan](#) [肺腺癌EGFR-TKI获得性耐药突变T790M的发现](#)[期刊论文]-[循证医学](#)2008, 8(4)
5. [袁海花. YUAN Hai-hua](#) [非小细胞肺癌患者外周血中表皮生长因子受体突变检测的研究进展](#)[期刊论文]-[肿瘤研究与临床](#)2010, 22(9)
6. [董强刚. 黄进肃. 黄建. 卢丽琴. 杨立民](#) [肺癌靶向治疗研究进展与我国肺癌的EGFR基因突变概况](#)[期刊论文]-[肿瘤](#)2005, 25(6)
7. [潘虹. 黄庆. 府伟灵](#) [EGFR信号通路基因突变与非小细胞肺癌的靶向性治疗](#)[期刊论文]-[国际检验医学杂志](#)2009, 30(9)
8. [周小昀. 李龙芸. 崔巍. 王树兰. 王孟昭. 翁姗姗. 钟巍. 张力. 张晓彤. 徐丽艳. Zhou Xiaoyun. Li Longyun. Cui Wei. Wang Shulan. Wang Mengzhao. Weng Shanshan. Zhong Wei. Zhang Li. Zhang Xiaotong. Xu Liyan](#) [检测肺癌患者血清游离DNA的EGFR基因点突变与EGFR-TKI疗效的相关性分析](#)[期刊论文]-[癌症进展](#)2011, 09(1)

引证文献(3条)

1. [唐来. 刘煦禾. 华惠英. 杜媛. 李峰](#) [EGFR在胰腺癌组织芯片中的表达及其临床意义的研究](#)[期刊论文]-[海南医学院学报](#) 2011(7)
2. [王丽萍. 王果. 周宏灏](#) [表皮生长因子受体多态性对酪氨酸激酶抑制剂药效学影响的研究进展](#)[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2010(8)
3. [李应龙. 石家齐. 陈方敏](#) [外周血EGFR mRNA在膀胱癌中的表达及在微转移中的意义](#)[期刊论文]-[贵阳医学院学报](#)

2009(4)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_jslcyxzz200809003.aspx