

非小细胞肺癌患者血清TGF- α 与EGFR-TKI治疗敏感性和预后的关系

朱文良¹, 李靖², 梁新强³, 赖林¹, 梁艳艳¹, 陆运鑫¹, 侯恩存¹

1. 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤内科二病区, 广西南宁 530011;
2. 郑州大学附属肿瘤医院微创介入科, 河南郑州 450008;
3. 广西医科大学附属肿瘤医院基础实验部, 广西南宁 530021

[摘要] 背景与目的: 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)是EGFR阳性突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的优势治疗方案, 但其疗效存在较大个体差异。该研究将探讨血清中EGFR的配体转化生长因子(transforming growth factor α , TGF- α)水平是否可作为EGFR基因突变阳性NSCLC患者EGFR-TKI疗效的预测指标, 并探讨TGF- α 水平与患者预后的关系。**方法:** 收集2012年5月—2014年7月就诊于广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤内科门诊及住院部EGFR阳性突变的NSCLC患者75例。在行EGFR-TKI治疗周期前, 利用酶联免疫吸附反应(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒检测各入选患者血清中TGF- α 的水平。治疗2个月后进行影像学检查, 评定治疗效果。探讨TGF- α 水平与治疗效果的关系及其预测效能, 进一步分析其与患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)的关系。**结果:** 75例EGFR阳性突变NSCLC患者经EGFR-TKI治疗后, 病情部分缓解(partial response, PR)20例, 稳定(stable disease, SD)25例, 进展(progression disease, PD)30例, 疾病控制(disease control, DC)率达到60%(45例)。PD组患者治疗前血清TGF- α 水平高于DC组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素COX回归显示, 患者吸烟状态、淋巴结转移程度及TGF- α 水平是预后的独立影响因素。ROC分析显示, 血清TGF- α 水平对患者EGFR-TKI疗效具有良好的预测效能[曲线下面积(area under the curve, AUC)=0.926]且16.75 pg/mL为TGF- α 的最佳分界点浓度。血清高浓度TGF- α (≥ 16.75 pg/mL)与患者吸烟史比例、临床分期、淋巴结转移及治疗效果有关($P < 0.05$)。TGF- α 高浓度较低浓度组患者的OS和PFS中位生存时间缩短, 差异有统计学意义(log-rank $P < 0.05$)。**结论:** 高水平血清TGF- α (≥ 16.75 pg/mL)对NSCLC患者EGFR-TKI治疗抵抗和不良预后具有指示作用。

[关键词] 转化生长因子; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.05.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)05-0389-07

The association between plasma TGF- α levels and EGFR-TKI treatment sensitivity and prognosis in NSCLC patients with EGFR mutation ZHU Wenliang¹, LI Jing², LIANG Xinqiang³, LAI Lin¹, LIANG Yanyan¹, LU Yunxin¹, HOU Encun¹ (1. Department of Medical Oncology, the Second Ward, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2. Department of Minimally-invasive Interventional Radiology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, Henan Province, China; 3. Basic Experiment Department, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Correspondence to: ZHU Wenliang E-mail: zhuwenliangg@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is of advantage in treating non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. However, their clinical effects vary individually. This study aimed to evaluate whether the EGFR ligand, plasma transforming growth factor α

(TGF- α), could act as a predictor for the EGFR-TKI treatment efficiency in NSCLC patients with *EGFR* mutations and the association between TGF- α and prognosis in these patients. **Methods:** Seventy-five NSCLC patients with *EGFR* gene positive mutation were included in the current study from May 2012 to Jul. 2014 in Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine. Plasma TGF- α was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all of the patients before EGFR-TKI treatment. The radiographic evaluation was performed 2 months after the therapy. The association between TGF- α and clinical outcome and its prediction efficiency were determined, followed by the further analysis of the association between TGF- α and overall survival (OS) as well as progression-free survival (PFS). **Results:** After EGFR-TKI treatment, there were 20 patients with partial response (PR), 25 with stable disease (SD) and 30 with progression disease (PD) in all 75 NSCLC patients harboring *EGFR* positive mutation. The disease control (DC) rate reached 60%. Patients in PD group presented statistically significant higher plasma TGF- α than patients in the DC group ($P < 0.01$). Multivariate COX model indicated that smoking status, lymph node metastasis and plasma TGF- α levels were independent risk factors for prognosis in these patients. The ROC analysis revealed that baseline plasma TGF- α showed good prediction efficiency [area under the curve (AUC)=0.926] and the cut-off point of TGF- α was 16.75 pg/mL. Higher level of TGF- α (≥ 16.75 pg/mL) was associated with smoking history, clinical stage, lymph node metastasis and clinical outcome of the patients ($P < 0.05$). In comparison to patients with low TGF- α , the patients with high TGF- α concentration presented significantly reduced median OS and PFS (log-rank $P < 0.05$). **Conclusion:** Higher plasma TGF- α (≥ 16.75 pg/mL) had a predictive role in EGFR-TKI resistance and poor prognosis.

[**Key words**] Transforming growth factor α ; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; Non-small cell lung cancer; Prognosis

肺癌是当今世界范围内威胁人类健康和生存的恶性肿瘤之一, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的临床病理类型, 占肺癌患者的80%~85%, 其预后差, 早期诊断和治疗较为困难^[1]。目前, 作为新型的靶向治疗药物, 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*EGFR*基因阳性突变患者的治疗效果明显优于化疗, 使该疗法成为*EGFR*阳性突变患者的一线治疗方案。然而, EGFR-TKI的治疗效果存在较大的个体差异, 且治疗后频繁出现的耐药现象限制了该疗法的进一步深入发展和应用^[2]。因此, 科学地预测和评估EGFR-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亟待解决的问题。转化生长因子(transforming growth factor α , TGF- α)是EGFR的配体, 有研究发现, TGF- α 水平与小分子TKI药物吉非替尼治疗后的不良预后有关, 但是血清中TGF- α 的水平对EGFR-TKI治疗敏感性和患者预后的预测作用关系尚未明确^[3]。本研究旨在探讨NSCLC血清中TGF- α 的水平与TKI治疗敏感性的关系, 以评估TGF- α 对*EGFR*阳性突变患者预后的预测价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2012年5月—2014年7月就诊于广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤内科门诊及住院部的*EGFR*突变阳性的NSCLC患者75例为研究对象, 其中男性43例, 女性32例, 平均年龄54岁(18~75岁)。根据美国癌症联合委员会肺癌分期标准(第七版)进行分期。纳入标准: ① 组织病理学以及基因检测确诊的*EGFR*突变阳性NSCLC患者; ② 接受EGFR-TKI一线治疗方案; ③ 年龄18~75岁; ④ 至少具有1个可测量病灶。排除标准: ① 有EGFR-TKI类药物服用史或此类药物过敏或不耐受者; ② 合并其他部位肿瘤者; ③ 同时应用其他化疗药物治疗者。所有患者在入组时签订知情同意书并知悉研究目的。

1.2 治疗方法与疗效评价标准

治疗方案: 入选患者均行一线EGFR-TKI治疗, 给予口服吉非替尼250 mg/d或厄洛替尼150 mg/d。

疗效评价: 患者口服EGFR-TKI 2个月后进行疗效评价。按照实体瘤疗效评价标准

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)进行: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD)。治疗有效包括CR和PR, 疾病控制包括CR、PR和SD。所有患者治疗效果均进行胸腹部、颅脑CT扫描、骨扫描和MRI证实。

1.3 血清TGF- α 水平测定

EGFR突变阳性患者在行TKI治疗前测定血清中TGF- α 的浓度。治疗前于清晨空腹采集受试者静脉血4~6 mL, 肝素钠抗凝, 应用人TGF- α 酶联免疫吸附反应(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(购自美国Thermal Fisher公司)测定血清中TGF- α 的浓度。

1.4 EGFR基因突变检测

NSCLC患者手术或穿刺、支气管镜活检组织标本由广西中医药大学附属瑞康医院分子病理学实验室进行EGFR基因突变和位点检测。提取石蜡切片或冷冻切片中组织样本基因组DNA, 测定其纯度和浓度。利用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)Taqman探针技术扩增EGFR基因19和21外显子, 分析其突变状态。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0进行数据统计和分析。血清TGF- α 水平与EGFR-TKI疗效及与患者临床特征之间的关系采用 χ^2 或Fisher's 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。灵敏度和特异度比较采用McNemar's检验, 以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价诊断价值。Youden指数定义为: 灵敏度+特异度-1。患者生存分析采用Kaplan-Meier方法进行评价。患者总生存期(overall survival, OS)为首次用药到发生全因死亡的时间, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)为首次用药时间到出现疾病发展或全因死亡的时间。COX比例风险模型(向后法)分析预后相关因素。

2 结 果

2.1 EGFR-TKI疗效与临床病理特征的关系

本研究共收集满足纳入排除标准的EGFR突变阳性NSCLC患者75例, 其中男性43例, 女性32例。年龄在60岁以下患者52例(69.3%), 60岁以上23例(30.7%), 有吸烟史患者39例(52.0%)。其中腺癌患者66例, 鳞癌9例, 有36例发生淋巴结转移。纳入患者全部接受EGFR-TKI治疗, 其中口服吉非替尼的患者43例, 口服厄洛替尼的患者32例。治疗3个月后, 20例患者PR, 25例SD, 30例PD或死亡。达到疾病控制(disease control, DC)者45例(60%, 表1)。根据治疗效果将纳入人群分为DC组和疾病进展(disease progress, DP)组并进一步分析了EGFR-TKI疗效与患者临床特征的关系, 结果显示, 两组患者吸烟史、淋巴结转移及EGFR突变位点差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外, TKI治疗耐受患者(DP组)TGF- α 水平显著高于对TKI治疗响应的患者(DC组), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。利用多因素COX回归对接受EGFR-TKI治疗NSCLC患者进行多因素分析, 结果显示, 患者吸烟状态、淋巴结转移程度及TGF- α 水平对患者总生存率有显著影响($P < 0.05$), 是患者预后的独立影响因素(表2)。

2.2 血清TGF- α 水平与EGFR-TKI治疗效果的关系

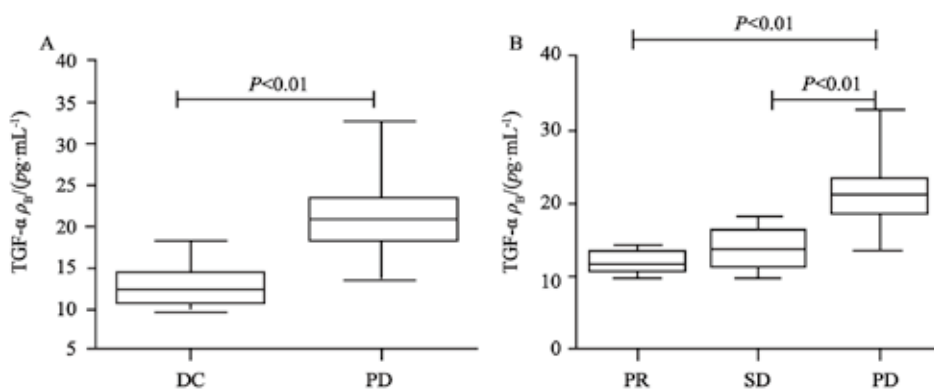
在EGFR-TKI药物治疗前我们检测了患者血清中TGF- α 的水平, 其中DC组中位TGF- α 浓度为12.3(9.8~18.2) pg/mL, DP组为21.0(13.6~32.7) pg/mL, 两组相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$, 图1A)。此外, PR组患者与SD组患者中位血清TGF- α 水平差异无统计学意义(11.5 pg/mL vs 13.7 pg/mL, $P > 0.05$), 两组TGF- α 水平均明显低于PD组, 差异有统计学意义($P < 0.01$, 图1B)。

表 1 EGFR突变型非小细胞肺癌患者EGFR-TKI疗效与临床病理特征的关系

Characteristics	Total (N=75)	Disease control (n=45)	Progression disease (n=30)	P value
Gender				0.924
Male	43	26	17	
Female	32	19	13	
Age/year				0.156
<60	52	32	20	
≥ 60	23	13	10	
Smoking status				0.031
Yes	39	18	21	
No	36	27	9	
Histology				0.628
Squamous carcinoma	9	4	5	
Adenocarcinoma	66	35	31	
Stage				0.589
I - II	43	24	19	
III - IV	32	21	11	
Lymph node metastasis				0.012
Yes	49	23	26	
No	26	22	4	
EGFR mutation status				0.023
Exon 19	42	30	12	
Exon 21	33	15	18	
TGF- α ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	16.4	12.9	21.5	0.002

表 2 NSCLC患者EGFR-TKI治疗预后多因素COX回归分析

Characteristics	β	P value	HR	95%CI
Gender (Female vs male)	0.426	0.233	1.347	0.415-2.159
Age	0.197	0.224	0.759	0.302-1.454
Smoking status (Yes vs no)	1.069	0.012	2.133	1.326-4.135
Histology (Squamous carcinoma vs adenocarcinoma)	0.711	0.093	1.759	0.754-3.385
Stage (III - IV vs I - II)	0.144	0.627	0.901	0.413-1.228
Lymph node metastasis (Yes vs no)	1.264	0.022	1.895	0.785-3.155
EGFR mutation status (Exon 21 vs exon 19)	0.540	0.087	1.125	0.631-1.753
Plasma TGF- α ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	1.119	0.047	1.863	0.894-3.512

图 1 不同治疗结果组患者血清TGF- α 水平比较Fig. 1 Plasma TGF- α of patients in each group with different clinical outcome

Box-whisker plots of plasma TGF- α concentration in DC, PD, PR and SD groups. A: DC group compared with PD group; B: PD group compared with SD group, PR group compared with PD group

2.3 NSCLC患者血清TGF-α水平预测TKI疗效的ROC分析

本研究对NSCLC患者血清TGF-α水平对患者接受TKI治疗后3个月疗效的预测价值的灵敏度和特异度进行评估，ROC分析显示，曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.926(图2)。根据ROC曲线的灵敏度和特异度计算得到：Youden指数为16.75 pg/mL，以该浓度分界，血清TGF-α水平对EGFR-TKI治疗效果具有最高的诊断准确度和区分度。

2.4 血清TGF-α水平与临床特征的关系

本研究以Youden指数为界，将纳入患者分为血清TGF-α浓度大于等于及小于16.75 pg/mL两组，并分析了其与患者临床特征的关系。41例患者TGF-α浓度低于16.75 pg/mL，34例高于16.75 pg/mL(表3)。分析结果表明，患者性别、年龄及EGFR基因突变位点的差异与血清TGF-α浓度无关，差异无统计学意义($P>0.05$)。患者吸

烟史比例、肿瘤分期及淋巴结转移状态与患者血清TGF-α浓度有关，同时TKI治疗效果与血清TGF-α浓度有关，差异有统计学意义($P<0.05$)。

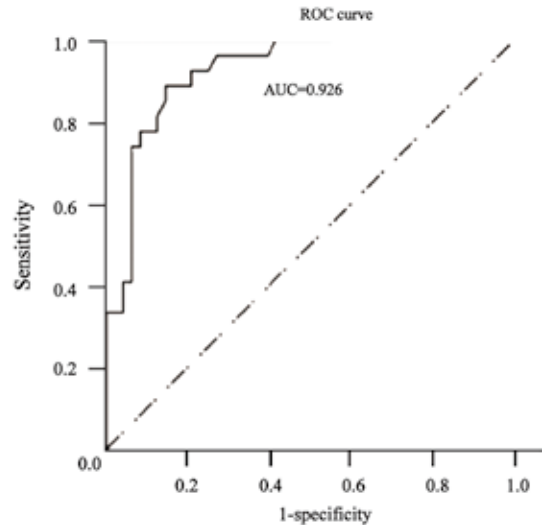


图2 NSCLC患者血清TGF-α水平预测EGFR-TKIs疗效的ROC分析

Fig. 2 ROC analysis of predicting capability of plasma TGF-α to EGFR-TKIs treatment efficiency in NSCLC patients

表3 NSCLC患者TGF-α水平与临床特征的关系

Tab. 3 Association between plasma TGF-α levels and clinical characteristics in NSCLC patients with EGFR mutations

Characteristics	Total (N=75)	TGF-α<16.75 pg/mL (n=41)	TGF-α≥16.75 pg/mL (n=34)	P value
Gender				0.543
Male	43	20	23	
Female	32	21	11	
Age/year				0.296
<65	52	25	27	
≥65	23	16	7	
Smoking status				0.008
Yes	39	12	27	
No	36	29	7	
Histology				0.232
Squamous carcinoma	9	3	6	
Adenocarcinoma	66	36	30	
Stage				0.002
I-II	43	30	13	
III-IV	32	11	21	
Lymph node metastasis				0.042
Yes	49	20	29	
No	26	21	5	
EGFR mutation status				0.413
Exon 19	42	23	19	
Exon 21	33	18	15	
Response to TKI				0.005
PR	20	17	3	
SD	25	21	4	
PD	30	3	27	

2.5 NSCLC患者血清中TGF- α 浓度与对预后的影响

以TGF- α 浓度16.75 pg/mL为界, 该研究分析了NSCLC患者血清TGF- α 浓度对OS和PFS的影响。TGF- α 高浓度和低浓度组患者的中位OS分

别为9和12个月, 差异有统计学意义($P=0.049$)。TGF- α 高浓度和低浓度组患者的中位PFS分别为8和11个月, 差异有统计学意义($P=0.041$, 图3)。

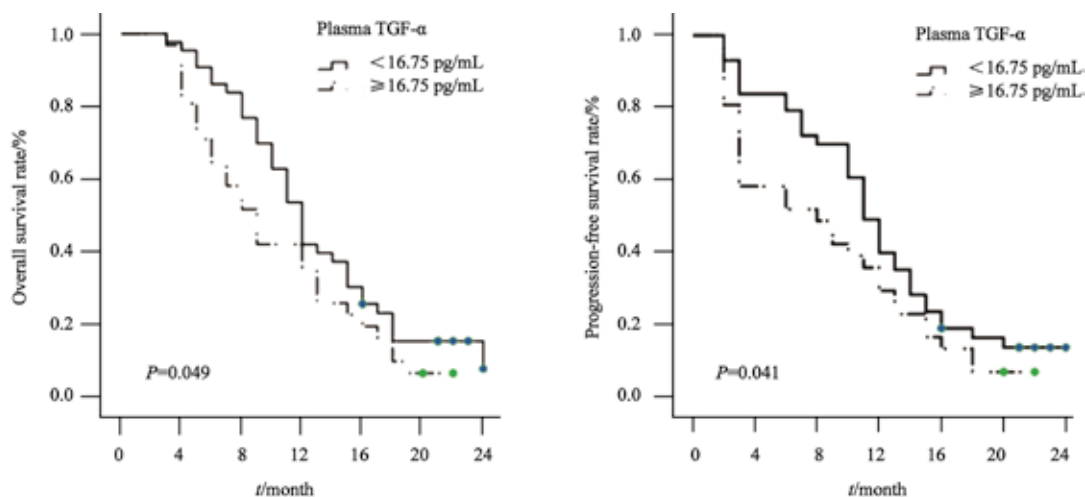


图3 EGFR-TKIs治疗后NSCLC患者血清中TGF- α 浓度对预后的影响

Fig. 3 Effects of plasma TGF- α concentration on the prognosis in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs

A: Overall survival; B: Progression-free survival

3 讨 论

EGFR-TKI是一种可与ATP竞争性结合于EGFR受体酪氨酸区域从而抑制酪氨酸磷酸化的小分子药物, 其在抑制肿瘤生长、改善NSCLC患者症状和生活质量方面显示出良好的应用前景^[1]。目前, EGFR-TKI已逐渐成为EGFR阳性突变肺癌患者的一线治疗药物^[4]。但是, EGFR-TKI治疗的个体差异性及其获得耐药性的产生成为限制其发展的重要因素。因此, 简单有效的监测标志物水平变化对辅助评估EGFR-TKI疗效和肿瘤复发预警具有重要意义。该研究发现, EGFR配体TGF- α 的浓度对EGFR-TKI的治疗效果和预后具有潜在的预测价值。

正常细胞中EGFR信号受到严格的调控, 而在肿瘤细胞中EGFR过表达、酪氨酸激酶结构域的激活突变及EGFR配体异常表达均会导致EGFR的过度活化。EGFR高表达与人类肿瘤的发生和不良预后有关^[5]。近几年来, 以

EGFR为靶标的酪氨酸酶特异性抑制剂, 吉非替尼和厄洛替尼, 已被逐渐应用于晚期NSCLC的治疗中。一项大型临床研究IPASS中发现, 与常规卡铂/紫杉醇的治疗相比, 吉非替尼可以显著提高EGFR阳性突变患者的PFS, 改善生活质量及延缓疾病恶化症状的发生^[6-7]。但是TKI耐药性的产生已成为较为普遍的现象。据报道, 在非选择性统计人群中, TKI治疗的客观缓解率仅为10%^[8]。但是亚洲人群来源、女性、无吸烟史、腺癌患者的治疗缓解率则较高^[9]。在本研究的纳入患者中, 33%左右的患者表现出症状的部分缓解, 缓解率略高于前述研究, 可能与选择研究患者的临床特征相关。同时, 具有吸烟史及淋巴结转移特征的患者发生TKI治疗抵抗, NSCLC疾病进展的比例较高, 与其他研究结论基本一致。研究发现多种分子机制参与了EGFR-TKI获得性耐药过程, 其中包括EGFR二次突变、旁路信号激活和表型改变等^[10]。

当EGFR的配体,如表皮生长因子EGF和转化生长因子TGF- α 结合于其细胞外结构域上,EGFR会与其他EGFR和HER家族成员形成二聚体而在酪氨酸残基上发生自磷酸化。磷酸化的EGFR进一步激活PI3K/AKT/mTOR、MAPK等信号通路,进而在调节癌细胞的多种细胞学行为中发挥重要功能^[11]。本研究探讨了EGFR配体TGF- α 对NSCLC患者TKI治疗敏感性和预后的预测作用。一项最新研究表明,血清中TGF- α 水平可选择性地预测慢性髓系白血病患者化疗一年内早期分子响应的失败率^[12]。另外,一项患者对照研究发现,EGFR的配体,如TGF- α 、双向调节素(amphiregulin, ARG)及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)与晚期NSCLC患者EGFR-TKIs的耐药性有关。与对照组相比,低浓度TGF- α 及高浓度ARG与患者疾病特异度生存时间有关^[13]。本研究也发现,血清中TGF- α 浓度在TKIs治疗后肺癌进展患者中表达显著升高,推测其具有作为TKIs治疗敏感性血清标志物的潜能。同时通过ROC曲线分析显示,高基线水平血清TGF- α 对预测TKIs疗效具有良好的特异度和灵敏度,最佳分界浓度为16.75 pg/mL。以该浓度分组,高水平TGF- α 则与NSCLC患者缩短的总生存期和无进展生存期相关。

综上,本研究中EGFR阳性突变NSCLC患者经EGFR-TKI治疗后DC率达到60%。TKIs治疗抵抗患者治疗前血清TGF- α 水平较高。患者血清TGF- α 水平对EGFR-TKI治疗耐药性具有良好的预测诊断效能,且高水平TGF- α 与患者较低的总生存期和无进展生存期有关。

[参 考 文 献]

- [1] 姜海英,朱梅,李倩,等.表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂一线治疗不同表皮生长因子受体突变阳性晚期非小细胞肺癌疗效关系[J].中华临床医师杂志,2016,10(14):2190-2192.
- [2] 高原,宋平平,刘希斌,等.肺腺癌患者血清CEA水平与EGFR-TKIs疗效的相关性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(9):601-604.

- [3] ROMERO-VENTOSA E Y, BLANCO-PRIETO S, GONZALEZ-PINEIRO A L, et al. Pretreatment levels of the serum biomarkers CEA, CYFRA 21-1, SCC and the soluble EGFR and its ligands EGF, TGF- α , HB-EGF in the prediction of outcome in erlotinib treated non-small-cell lung cancer patients [J]. SpringerPlus, 2015, 2015(4): 171.
- [4] 李醒亚,成媛,刘杰,等.非小细胞肺癌患者血清CEA水平与EGFR-TKI疗效的关系[J].中国癌症杂志,2011,21(3):193-196.
- [5] GUSENBAUER S, VLAICU P, ULLRICH A. HGF induces novel EGFR functions involved in resistance formation to tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncogene, 2013, 32(33): 3846-3856.
- [6] FUKUOKA M, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [7] WU Y L, FUKUOKA M, MOK T S, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study [J]. Lung Cancer, 2013, 81(2): 280-287.
- [8] MAO C, QIU L X, LIAO R Y, et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies [J]. Lung Cancer, 2010, 69(3): 272-278.
- [9] ADDISON C L, DING K, ZHAO H, et al. Plasma transforming growth factor alpha and amphiregulin protein levels in NCIC Clinical Trials Group BR.21 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(36): 5247-5256.
- [10] LIN Y, WANG X, JIN H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies [J]. Am J Cancer Res, 2014, 4(5): 411-435.
- [11] PAO W, CHMIELECKI J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(11): 760-774.
- [12] NIEVERGALL E, REYNOLDS J, KOK C H, et al. TGF- α and IL-6 plasma levels selectively identify CML patients who fail to achieve an early molecular response or progress in the first year of therapy [J]. Leukemia, 2016, 30(6): 1263-1272.
- [13] VOLLEBERGH M A, KAPPERS I, KLOMP H M, et al. Ligands of epidermal growth factor receptor and the insulin-like growth factor family as serum biomarkers for response to epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(12): 1939-1948.

(收稿日期:2016-12-01 修回日期:2017-02-20)