

lated DNA methylation analysis for forensic age estimation using post-mortem blood samples from Japanese individuals[J]. Leg Med (Tokyo), 2021, 53:101917.

[49] WOZNIAK A, HEIDEGGER A, PINIEWSKA-ROG D, et al. Development of the VISAGE enhanced tool and statistical models for epigenetic age estimation in blood, buccal cells and bones[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(5):6459-6484.

[50] PAN C, YI S, XIAO C, et al. The evaluation of seven age-related CpGs for forensic purpose in blood from Chinese Han population [J]. Forensic Sci Int Genet, 2020, 46: 102251.

(收稿日期:2023-01-28 修回日期:2023-05-29)

• 综 述 •

二代测序技术在肿瘤治疗中的应用进展*

唐 薇 综述,侯玉磊,陈 辉[△] 审校
重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016

摘 要:随着基因测序技术的进步,人们对肿瘤基因组学的认识不断深入,逐步形成以生物信息大数据和个体化治疗相结合的肿瘤诊治模式。二代测序技术(NGS)的出现,因其高通量、高灵敏等优势,在肿瘤发病机制的研究、生物学分型,以及临床诊断和治疗中的应用都取得显著成果。该文将对二代测序技术在常见恶性肿瘤治疗中的应用进展进行综述。

关键词:二代测序技术; 基因测序; 癌症; 靶向用药; 个体化治疗

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 21. 019 **中图法分类号:**R73. 3

文章编号:1673-4130(2023)21-2654-05 **文献标志码:**A

Advances in the application of next generation sequencing in tumor therapy*
TANG Wei, HOU Yulei, CHEN Hui[△]
Clinical Laboratories, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: With the advancement of gene sequencing technology, the understanding of tumor genomics has been deepened continuously, and a tumor diagnosis and treatment model combining bioinformatics big data and individualized treatment is gradually forming. The emergence of next-generation sequencing (NGS) technology has achieved remarkable results in studying the pathogenesis, biological typing, and the usage in the clinical diagnosis and treatment of tumors due to its advantages of high throughput and high sensitivity. In this paper, the application progress of NGS in the treatment of common malignant tumors is reviewed.

Key words: next-generation sequencing; gene sequencing; cancer; targeted medication; individualized treatment

根据世界卫生组织(WHO)最新发布的全球癌症统计报告,恶性肿瘤仍是人类 70 岁之前最常见的死因^[1]。目前肿瘤的传统治疗手段包括手术切除、放射治疗、化学治疗等。手术切除对于肿瘤晚期特别是伴远处转移的患者并不适用,传统的放射治疗和化学治疗虽适用于大多数肿瘤,但其不良反应会给患者带来伤害^[2-3]。此外,由于肿瘤的异质性,并非所有肿瘤细胞对常规的放化疗都具有相同的敏感性,未被有效清除的癌细胞是癌症复发的关键驱动因素。肿瘤异质性是指同一种恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一

患者体内不同部位的肿瘤组织中存在不同类型的亚克隆细胞,它们在分化程度、侵袭转移能力以及对药物的反应性等方面均有差异^[4]。肿瘤的异质性给肿瘤的治疗带来巨大困扰,为了能针对性制订临床治疗方案,有效提升临床治疗效果,需要对肿瘤异质性的生物学特性进行深入了解。

基因组学和表观遗传学改变与肿瘤异质性的发生密切相关,近年来,基因测序技术的迅速发展,使临床医生对肿瘤在分子生物学层面的认识得到突破性提高^[5-8]。二代测序技术(NGS)的出现,解决了原

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM095)。
[△] 通信作者, E-mail: huichen@cqmu. edu. cn。

有基因测序技术通量低、成本高等问题,加快了研究者探索肿瘤异质性的脚步,为肿瘤患者制订个体化治疗方案、筛选靶向药物等奠定了坚实的基础。本文将对 NGS 及其在常见恶性肿瘤治疗中的应用进展进行综述。

1 NGS

随着分子生物学技术的发展,人们对疾病的研究逐渐聚焦于全基因组方向。测序技术的出现,为人们深入探索基因的结构和功能提供了有力手段。传统的分子诊断方法,如免疫组织化学检测(IHC)、聚合酶链反应(PCR)和荧光原位杂交检测(FISH)等,由于检测应用范围窄、通量低、数据产出低、时间成本高、样本需求量大等自身局限性,影响临床诊疗的使用效率^[9-10]。

NGS 又称高通量测序、大规模平行测序,是基于 PCR 和基因芯片发展而来的 DNA 测序技术。相较于采用合成终止测序的一代测序技术,NGS 引入了可逆终止末端,实现了边合成边测序,可以同时读取数以千计 DNA 片段,极大地提升了检测效率。NGS 的基本原理是在 DNA 片段扩增时,从中捕捉新添加的碱基所携带的荧光信号,进而确定 DNA 的序列^[9]。NGS 解决了一代测序技术存在的耗时长、通量低等问题,使基因检测的效率得到大幅提升,被广泛运用于生命科学的研究中^[9]。

近年来有研究显示,NGS 在恶性肿瘤的研究与临床应用中,通过对肿瘤相关基因进行筛查,可以发现罕见的基因突变以及融合基因等异常,从中挖掘治疗靶点,选择靶向药物,并追踪患者在治疗过程中肿瘤的演变特征,甚至能够对患者的预后及复发率进行评估^[7-8,11-12]。本文将围绕 NGS 在常见恶性肿瘤治疗中的应用及进展进行综述。

2 NGS 在恶性肿瘤治疗中的应用进展

2.1 乳腺癌

乳腺癌是女性患者最常见的一种恶性肿瘤,是 45 岁以下女性恶性肿瘤死亡的首要原因^[1]。乳腺癌具有高度肿瘤异质性,发病机制尚不明确。研究者们运用对乳腺癌基因组和分子生物学方面的知识,发现了筛查乳腺癌的生物标志物,研发出基于基因突变位点的靶向治疗药物^[13]。因此,应用 NGS 对乳腺癌患者进行基因测序,可以协助临床医生进行乳腺癌的早期筛查、针对性制订和调整治疗方案。

NGS 的出现为大规模筛查乳腺癌关键驱动基因提供了更便捷的手段。基于 NGS 的全面基因组测序(CGP)技术可涵盖具有临床价值的基因,在基因变异检测上具有较高的敏感性,能够非常准确地呈现测序结果^[14]。ROSS 等^[14]利用 CGP 技术对 8 654 例乳腺癌患者的基因数据进行分析,结果显示,80.4% 患者至少有 1 条信号通路发生基因突变,超过一半的患者

可能由于基因突变而对特定的信号通路抑制剂敏感。利用 CGP 技术可以发现特定靶基因的改变,临床可通过这些改变预测患者对特定治疗方法的敏感性;通过 NGS 筛查关键信号通路是否突变,从而有针对性地制订个体化治疗方案。

有研究表明,循环肿瘤 DNA(ctDNA)可对乳腺癌患者在新辅助化疗(NAC)中的反应和预后进行预测^[15-17]。但早期患者血液中的 ctDNA 水平通常较低,常规检测方法会受到一定限制,NGS 具有高敏感、样本消耗少等优点,运用 NGS 检测 ctDNA,在提示早期乳腺癌患者根治性术后存在微小残留病灶(MRD),以及预测疾病复发等方面均显示出较好的临床应用价值^[18]。MAGBANUA 等^[17]从 84 例高危早期乳腺癌患者在不同治疗时期采集的血液中提取出游离 DNA,通过 NGS 检测治疗前后患者的血液中 ctDNA 的变化。结果表明,ctDNA 清除不足是治疗效果不佳和肿瘤转移与复发的显著预测因素。由此可见,ctDNA 测序结果是乳腺癌 NAC 疗效和转移性复发的重要预测因子,在患者 NAC 期间对其 ctDNA 水平变化进行监测,有助于实时评估治疗反应,及时改善治疗方案。

综上所述,NGS 在乳腺癌的筛查、个体化治疗等方面发挥了巨大作用。

2.2 肺癌

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,也是男性患者中最常见的恶性肿瘤^[1]。根据病理组织学可将肺癌大致分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)两大类^[19],其中 NSCLC 约占 80%~85%。作为一种异质性疾病,肺癌的病变过程与基因组的改变紧密相关。其中,表皮生长因子受体(EGFR)对细胞增殖和凋亡信号通路的改变是 NSCLC 发生的重要原因。有研究表明,EGFR 突变是 NSCLC 已知的治疗靶点,19 号外显子的缺失突变和 21 号外显子的点突变是最常见的突变类型,约占 EGFR 突变类型的 85%以上^[20],因此,临床可以通过检测 EGFR 的突变预测 NSCLC 患者对靶向药物的反应性。对 EGFR 突变的检测,早前常依赖于一代测序,虽然它能够检测特定基因组区域内的所有突变,但当样本中肿瘤细胞富集不足时,存在较大假阴性风险^[21]。突变特异性 PCR 试剂盒虽能检测肿瘤细胞含量低至 1%~5% 的样本^[22],但目前可用的 PCR 试剂盒不能充分覆盖 EGFR 突变类型^[23-24],可能会遗漏潜在的可用于指导选择靶向药物的 EGFR 位点改变。

随着 NGS 的出现,EGFR 罕见突变的检出率也逐步提高。作为一种高灵敏的技术,NGS 可对罕见基因突变进行分子评估,还能从不同患者的样本中检测到多个热点基因,具有更高的诊断准确性,且节省了样本周转时间^[24]。目前,常用的 NGS 检测组合已能

同时分析包括 EGFR 在内的大量与临床相关的热点基因^[25]。

EML4-ALK 融合基因是 NSCLC 靶向治疗的重要靶点^[26]。ALK 抑制剂可以抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。最初对 ALK 基因重排检测依赖于 FISH 技术,但该方法较为复杂,对标本质量和设备要求高,目前正逐步选用其他方法补充或替代 FISH 技术。基于 NGS 所设计的专门用于检测融合基因的方法,还可以进行更为复杂的基因重排分析,在实际应用中展现出良好的性能^[27]。

此外,KRAS、BRAF、NTRK 等是 NSCLC 中变异率相对较低的驱动基因。针对这些基因变异的靶向药物仍处于前瞻性临床研究阶段。传统的检测方法不能完全覆盖上述基因的突变类型,而基于 NGS 的检测可以满足相关需求。

随着 NGS 在肺癌诊疗中的应用,会极大促进了肺癌分子生物学研究,同时为患者在诊断、用药指导等方面提供强有力的支持。

2.3 结直肠癌(CRC) CRC 是世界第三大常见的恶性肿瘤^[1]。CRC 的主要治疗方式为手术切除,但对于中晚期患者来说,往往需要加入常规化疗或靶向药物治疗。NGS 技术为 CRC 的靶向药物选择提供了实验室支撑。利用 NGS 检测 CRC 患者中 KRAS/NRAS/BRAF 的突变,得到了美国国立综合癌症网络(NC-CN)发布的《结直肠癌临床实践指南》的推荐:所有转移性 CRC 患者均应进行 RAS 和 BRAF 突变的基因分型,可以单独检测,也可以作为 NGS 检测组合的一部分进行检测^[28]。

靶向治疗和常规化学治疗产生药物耐受的重要机制之一是肿瘤内异质性(ITH)。研究者们对 NGS 测得的核苷酸序列进行深入分析,结合突变-等位基因肿瘤异质性(MATH)评分来衡量 ITH 的程度,为 CRC 治疗方案提供指导^[29]。GREENBAUM 等^[30]通过 NGS 对超过 400 个癌症相关基因进行检测,分析直肠癌患者 MATH 得分与 NAC 治疗效果之间的关系。结果表明,MATH 得分与 NAC 疗效成反比,分数越高则疗效越差。因此,利用 NGS 结合 MATH 评分来对 ITH 程度进行评估,有利于为患者选择恰当的治疗方案。

微卫星高度不稳定性(MSI-H)常用来判断 CRC 的化疗效果以及预后评估。但反映 MSI 状态的 DNA 序列在肿瘤组织含量很低,NGS 在 MSI 的检测方面具有明显的优势,该技术可一次性捕获多段基因组序列,在对肿瘤进行基因分型、检测驱动基因变异的同时,完成对 MSI 的状态评估,极大地提高了低含量样本的分子诊断效率。此外,基于 ctDNA 的 MSI-NGS 也逐步应用到临床,为病理组织取样困难的患者

提供更多选择^[31]。随着 NGS 在 CRC 临床应用中的拓展,将有助于 CRC 的早期诊断、治疗、判断疗效及预后评估。

2.4 白血病 白血病是一组具有异质性的血液系统恶性肿瘤,以造血干细胞恶性增殖,引起白血病细胞浸润组织器官为特征,继而影响人体正常造血功能。化学治疗和造血干细胞移植是白血病常用的治疗手段,近年来,NGS 逐步在白血病分子靶向治疗药物的研发和选择中起到指导作用^[32-34]。

急性髓系白血病(AML)是正常髓系造血干细胞基因突变所致,在成人急性白血病中多见。由于测序技术的进步,研究者们得以更深入地了解 AML 的基因突变情况,NGS 的出现为 AML 的分型、治疗方案选择、预后评估等方面提供了重要帮助^[35]。白血病细胞存在成百上千种基因突变类型,但只有少数关键基因突变会导致 AML 发生。通过 NGS 筛选出的 AML 相关突变基因包括 NPM1、RUNX1、FLT3、TP53、IDH1/2、ASXL1 等,已被欧洲白血病网纳入为 AML 的治疗靶点^[36]。选择基于这些靶点研发的分子靶向药物进行治疗能提高 AML 患者的疗效。例如二代 FLT3 激酶抑制剂啞扎替尼,临床试验表明,它对难治性 AML 疗效确切,完全缓解率可达 44%,目前该药联合标准化疗方案仍处于试验阶段,有望成为合并 FLT3 突变的 AML 患者的较好选择^[37];针对 IDH1/2 突变的靶向药物恩西地平和艾伏尼布在治疗 IDH1/2 突变的初发 AML 的研究中也已取得显著成果^[37]。同样,包括 FLT3 抑制剂、IDH 抑制剂、RUNX1 抑制剂等在内的 AML 治疗药物的选择,都可通过 NGS 来提供实验室支撑。

NGS 在急性淋巴系白血病(ALL)的靶向药物选择方面也提供了较大帮助。融合基因的产生是 ALL 最常见的基因突变类型^[38]。针对 BCR-ABL 融合基因的 TKIs(伊马替尼、泊那替尼)和 JAK 抑制剂(卢克替尼)等已被证实对存在 BCR-ABL 突变或 Ph+ 的 ALL 患者具有疗效^[32]。NGS 在大型基因检测中的应用能较全面地识别 ALL 患者的基因突变情况,为寻找潜在治疗靶点带来更多可能,也为 ALL 治疗方案的选择指明方向。

MRD 指肿瘤患者经过治疗后体内仍残留少量肿瘤细胞,是对患者疗效和预后进行评估的重要指标,快速、准确地检测 MRD 是白血病治疗过程中的关键环节^[39]。常规检测 MRD 多利用实时定量聚合酶链反应技术(RT-qPCR)^[40],但有研究表明,NGS 在该项检测中灵敏度更高^[34]。KOTROVA 等^[41]对 76 例患者分别通过 NGS 和 RT-qPCR 检测得到的 MRD 结果进行比较,发现 NGS 能够更精确地预测疾病复发率,还能够提供关于 B 淋巴细胞重排等信息。虽然

NGS 还尚未常规用于 MRD 的检测,但此技术的临床应用价值已获得国内外专家的认可^[42]。

可以预见,随着 NGS 应用的拓展,白血病的治疗前景也将愈加广阔。

2.5 其他肿瘤 此外,NGS 技术在多种恶性肿瘤的治疗中都发挥着作用。85% 的鼻咽癌患者均存在 EGFR 高表达^[43],NGS 在鼻咽癌发病机制的研究和靶向治疗药物的选择上能提供有力支持。前列腺癌是男性第二高发癌症^[1],利用 NGS 对前列腺癌患者进行深度测序,可以更加清晰地阐明影响前列腺肿瘤发生的机制,加深人们对前列腺癌生物学特性理解^[44],为治疗方案的选择提供参考。甲状腺癌是一种常见的内分泌肿瘤,BRAF 突变使甲状腺结节恶性风险高达 99.8%,针对甲状腺癌的分子检测已从单基因 BRAF 检测发展到多基因多位点变异分析,NGS 可以更全面、高效地检测到基因突变类型,为甲状腺癌相关基因谱的完善做出贡献^[45]。

无论是探索疾病的发病机制还是寻找更精确的治疗靶点,都离不开对突变基因进行深入分析,NGS 作为一种高效、灵敏且全面的检测方法,在其中的作用越来越明晰。

3 总结与展望

随着 NGS 在科学研究和临床诊疗中的应用愈发广泛,人们可以更高效地获取肿瘤细胞基因的结构、表达水平等遗传信息,有利于肿瘤发病机制的研究;还能更全面地检测目标基因的变异,为靶向药物的研发和选择提供巨大的支持。但是,NGS 对检测设备要求较高,中小型医院一般不具备开展 NGS 检测的条件,此外,该技术的应用必将产生大量的生物信息数据,对患者的个人隐私也会造成一定威胁。不过笔者仍然相信,随着科技与经济的快速发展、政策的不断完善,NGS 在恶性肿瘤治疗中的创造的价值会更加璀璨。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca-cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHONG L, LI Y, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. *Signal Transduct Tar*, 2021, 6(1): 201.
- [3] PAPIEZM A, KRZYSCIAK W. Biological therapies in the treatment of cancer-update and new directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11694.
- [4] PE'ER D, OGAWA S, ELHANANI O, et al. Tumor heterogeneity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1015-1017.
- [5] MATEO J, STEUTEN L, AFTIMOS P, et al. Delivering

- precision oncology to patients with cancer[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 658-665.
- [6] SHEN R, SESHAN V E. FACETS: allele-specific copy number and clonal heterogeneity analysis tool for high-throughput DNA sequencing [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(16): e131.
- [7] LEI Y, TANG R, XU J, et al. Applications of single-cell sequencing in cancer research: progress and perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 91.
- [8] LIM B, LIN Y, NAVIN N. Advancing cancer research and medicine with single-cell genomics[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 456-470.
- [9] MORGANTI S, TARANTINO P, FERRARO E, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 133: 171-182.
- [10] HUSSEN B M, ABDULLAH S T, SALIHI A, et al. The emerging roles of NGS in clinical oncology and personalized medicine[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 230: 153760.
- [11] MOSELE F, REMON J, MATEO J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1491-1505.
- [12] ABBASI A, ALEXANDROV L B. Significance and limitations of the use of next-generation sequencing technologies for detecting mutational signatures[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2021, 107: 103200.
- [13] KYROCHRISTOS I D, ZIOGAS D E, ROUKOS D H. Dynamic genome and transcriptional network-based biomarkers and drugs: precision in breast cancer therapy [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(3): 1205-1227.
- [14] ROSS J S, GAY L M. Comprehensive genomic sequencing and the molecular profiles of clinically advanced breast cancer[J]. *Pathology*, 2017, 49(2): 120-132.
- [15] RADOVICH M, JIANG G, HANCOCK B A, et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: pre-planned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1410-1415.
- [16] LIN P H, WANG M Y, LO C, et al. Circulating tumor DNA as a predictive marker of recurrence for patients with stage II - III breast cancer treated with neoadjuvant therapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 736769.
- [17] MAGBANUA M J M, SWIGART L B, WU H T, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 229-239.
- [18] 王文娜, 马飞, 徐兵河. 循环肿瘤 DNA 应用于乳腺癌的潜在价值探索[J]. *癌症进展*, 2016, 14(10): 933-937.

- [19] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [20] PASSIGLIA F, MALAPELLE U, NORMANNO N, et al. Optimizing diagnosis and treatment of EGFR exon 20 insertions mutant NSCLC[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 109: 102438.
- [21] IMYANITOV E N, IYEVLEVA A G, LEVCHENKO E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103194.
- [22] LINDEMAN N I, CAGLE P T, AISNER D L, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(3): 323-358.
- [23] BAUML J M, VITERI S, MINCHOM A, et al. FP07. 12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 insertion mutation variants: estimates from NGS-based real-world datasets[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16: S208-S209.
- [24] PASSIGLIA F, BIRONZO P, BERTAGLIA V, et al. Optimizing the clinical management of EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: a literature review[J]. Transl Lung Cancer R, 2022, 11(5): 935-949.
- [25] HAYNES B C, BLIDNER R A, CARDWELL R D, et al. An integrated next-generation sequencing system for analyzing DNA mutations, gene fusions, and RNA expression in lung cancer[J]. Transl Oncol, 2019, 12(6): 836-845.
- [26] SODA M, CHOI Y L, ENOMOTO M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153): 561-566.
- [27] COHEN D, HONDELINK L M, SOLLEVELD-WESTERINK N, et al. Optimizing mutation and fusion detection in NSCLC by sequential DNA and RNA sequencing [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(6): 1000-1014.
- [28] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359.
- [29] RAJPUT A, BOCKLAGE T, GREENBAUM A, et al. Mutant-allele tumor heterogeneity scores correlate with risk of metastases in colon cancer [J]. Clin Colorectal Canc, 2017, 16(3): e165-e170.
- [30] GREENBAUM A, MARTIN D R, BOCKLAGE T, et al. Tumor heterogeneity as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Colorectal Canc, 2019, 18(2): 102-109.
- [31] 袁瑛. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(5): 381-389.
- [32] LEJMAN M, KUSMIERCZUK K, BEDNARZ K, et al. Targeted therapy in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia-therapy and toxicity mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9827.
- [33] SHIMADA A. Hematological malignancies and molecular targeting therapy[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 862: 172641.
- [34] 王平, 苟阳, 彭贤贵, 等. 专家共识解读: 二代测序如何辅助血液肿瘤的临床诊治[J]. 海南医学, 2019, 30(21): 2721-2724.
- [35] LEISCH M, JANSKO B, ZABORSKY N, et al. Next generation sequencing in AML-on the way to becoming a new standard for treatment initiation and/or modulation? [J]. Cancers, 2019, 11(2): 252.
- [36] DÖHNER H, ESTEY E, GRIMWADE D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4): 424-447.
- [37] 金洁. 急性髓细胞白血病的 新药治疗[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 174-176.
- [38] TRAN T H, HUNGER S P. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 84: 144-152.
- [39] AITKEN M J L, RAVANDI F, PATEL K P, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 137.
- [40] BRÜGGEMANN M, KOTROVÁ M, KNECHT H, et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study[J]. Leukemia, 2019, 33(9): 2241-2253.
- [41] KOTROVA M, MUZIKOVA K, MEJSTRIKOVA E, et al. The predictive strength of next-generation sequencing MRD detection for relapse compared with current methods in childhood ALL[J]. Blood, 2015, 126(8): 1045-1047.
- [42] COLMENARES R, ÁLVAREZ N, BARRIO S, et al. The minimal residual disease using liquid biopsies in hematological malignancies[J]. Cancers, 2022, 14(5): 1310.
- [43] CHEN X, LIANG R, ZHU X. Anti-EGFR therapies in nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110649.
- [44] 李妍, 徐兴祥. 第二代测序技术在实体瘤诊治方面的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(24): 4035-4042.
- [45] 罗定远, 廖健伟. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020 版)[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(3): 161-168.