

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN T790M TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN KHÁNG ĐIỀU TRỊ ĐÍCH EGFR THỂ HỆ 1, 2

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đột biến T790M và phân tích mối liên quan trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị thuốc kháng tyrosine kinase (TKI) EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiến cứu 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến T790M thứ phát gặp 46/85 bệnh nhân nghiên cứu (chiếm 54,1%). Tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở nhóm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển > 6 tháng, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ đột biến T790M thứ phát và các yếu tố nhóm tuổi, giới tính, di căn não, loại TKIs, loại đột biến EGFR. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến T790M thứ phát gặp 54,1% trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR điều trị bước 1 kháng tyrosine kinase thế hệ 1, 2.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, kháng TKIs, T790M

SUMMARY

STUDY OF CLINICAL AND SUBCLINICAL FEATURES OF PATIENTS DIAGNOSED OF ADVANCED/ METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER ACQUIRED RESISTED TO EGFR TKIS FIRST- AND SECOND-GENERATIONS

Objective: Evaluating the rate of T790M mutation and analyzing the related factors of patients diagnosed of advanced/ metastatic non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR TKIs first- and second-generations at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 85 patients with advanced/ metastatic non-small cell lung carcinoma acquired resistance to EGFR TKIs first- and second-generations were diagnosed and treated at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. **Results:** Rate of acquired T790M mutation was 54.1%. Patients experienced progression-free survival more than 6 months had higher rate of T790M, there was a significant difference. There was non-significant difference between rates of acquired T790M and other features: age, gender, brain metastasis, type of EGFR

mutations and type of targeted drugs. **Conclusion:** There was 54.1% of presence of acquired T790M mutation in EGFR-positive non-small cell lung cancer patients treated with first- and second-generation tyrosine kinase.

Keywords: Non-small cell lung cancer, resistance to EGFR TKIs, T790M mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc mới chiếm 15,4 % tổng số ung thư nhưng tỉ lệ tử vong lên đến 19,4% [1]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, mô bệnh học của UTP được chia làm hai nhóm chính là UTP tế bào nhỏ (TBN) và UTP không tế bào nhỏ (KTBN), trong đó UTPKTBN chiếm khoảng 80%. Trong bệnh lý UTP hai loại này có phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau. Ngày nay người ta biết đến nhiều loại đột biến gen thúc đẩy quá trình tăng sinh của tế bào ung thư phổi, những phát hiện này mở ra một hướng điều trị mới là điều trị nhắm trúng đích. Đột biến gen EGFR là đột biến thường gặp nhất ở các bệnh nhân UTPKTBN, con số này ước tính khoảng 49% ở các bệnh nhân châu Á. Việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) của EGFR cho tỷ lệ đáp ứng cao lên tới 70%, thời gian sống không tiến triển vượt trội hơn so với hóa chất (khoảng 28-30%) [2]. Trước kia, tiêu chuẩn điều trị đầu tay cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN tiến triển di căn có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc là các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 1, 2; như: erlotinib, gefitinib, afatinib. Các thuốc này giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển so với hóa trị, trung bình từ 9-13 tháng [3-5]. Đối với nhóm bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước một thuốc kháng TKIs thế hệ 1, 2; các bệnh nhân được tiến hành sinh thiết tổn thương hoặc sinh thiết lỏng nhằm mục đích tìm cơ chế kháng thuốc, trong đó cơ chế thường gặp nhất là sự xuất hiện của đột biến T790M, có chỉ định điều trị kháng TKI thế hệ 3.

Tại bệnh viện K, nhiều đề tài tiến hành đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có điều trị đích EGFR. Tuy

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.12.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.01.2022

Ngày duyệt bài: 6.2.2022

nhiên, chưa có nhiều đề tài đánh giá và phân tích riêng trên nhóm bệnh nhân kháng EGFR thế hệ 1, 2. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu "Đánh giá tỷ lệ đột biến T790M và phân tích mối liên quan trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị thuốc kháng tyrosine kinase (TKI) EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển với thuốc điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc EGFR TKIs.
- Điều trị bước 1 thuốc kháng tyrosine kinase EGFR thế hệ 1 hoặc 2 và tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST v1.1, được đánh giá gen T790M.
- Không kể giới tính, tuổi > 18
- Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IV hoặc tái phát, di căn theo AJCC 8th
- Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG = 0 ; 1; 2, 3
- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CLVT, MRI

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mặc bệnh ung thư thứ 2
- Mặc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

*** Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

*** Phương pháp nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu
- Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu
- Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu
- Cỡ mẫu thuận tiện, ước tính khoảng 50-60 bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu

2.3. Các bước tiến hành

***Nội dung nghiên cứu/Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:**

- Tuổi, giới, tiền sử bản thân
- Tiền sử điều trị bệnh trước đó: phương pháp điều trị, giai đoạn bệnh lúc phát hiện, đáp ứng điều trị trước đó, thời gian đến lúc bệnh tái phát,...
- Chỉ số toàn trạng bằng thang điểm ECOG
- Biểu hiện lâm sàng: ho khạc máu, ho khan, đau ngực, khó thở, hạch ngoại vi,....

- Các đặc điểm tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh.

- Thuốc điều trị TKIs, thời gian điều trị, loại đột biến EGFR

***Quy trình nghiên cứu. Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu**

Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển theo RECIST sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu với các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Các bệnh nhân được thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu sẵn có.

2.4. Xử lý số liệu. Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau:

- + So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T (T-Test).
- + Mối liên quan giữa đáp ứng với các yếu tố loại định tính: sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher.
- + Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.
- + Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%) hoặc dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($X \pm SD$).
- + Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

2.5. Vấn đề y đức. Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2017 đến 05/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K.

3.1. Tỷ lệ đột biến T790M thứ phát

Bảng 3.1. Đặc điểm tỷ lệ đột biến T790M thứ phát

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có T790M	46	54,1
Không có T790M	39	45,9

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến T790M thứ phát gặp 54,1%.

3.2. Phân tích tỷ lệ đột biến T790M và các yếu tố liên quan

Bảng 3.2. Tỷ lệ đột biến T790M và tuổi, giới

Đặc điểm	T790M (+)	T790M (-)	p
Nhóm tuổi			
< 60 tuổi	21	16	0,598
≥ 60 tuổi	25	23	
Giới tính			
Nam	22	21	0,661
Nữ	24	18	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến T790M không khác biệt giữa các nhóm tuổi và giới tính.

Bảng 3.3. Tỷ lệ đột biến T790M và tình trạng di căn não

Đặc điểm	T790M (+)	T790M (-)	p
Di căn não	12	13	0,135
Không di căn não	34	26	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến T790M không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân phân chia theo tình trạng di căn não.

Bảng 3.4. Tỷ lệ đột biến T790M và loại đột biến EGFR

Đặc điểm	T790M (+)	T790M (-)	p
L858R exon 21	20	20	0,231
Deletion exon 19	26	19	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở nhóm có đột biến del exon 19, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Tỷ lệ đột biến T790M và thuốc TKIs điều trị

Đặc điểm	T790M (+)	T790M (-)	p
Erlotinib	13	13	0,113
Gefitinib	17	12	
Afatinib	16	14	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến T790M không khác biệt khi so sánh về các thuốc TKIs thế hệ 1, 2 điều trị bước 1.

Bảng 3.6. Tỷ lệ đột biến T790M và trung bình PFS TKIs bước 1

Đặc điểm	T790M (+)	T790M (-)	p
< 6 tháng	6	13	0,002
> 6 tháng	40	26	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở nhóm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển > 6 tháng, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Bàn luận về tỷ lệ đột biến T790M thứ phát. Đối với bệnh nhân có tiến triển sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2; việc tìm hiểu nguyên nhân kháng thuốc là vấn đề

được quan tâm nhiều. Các cơ chế kháng thuốc đã được ghi nhận như sự xuất hiện của gen kháng thuốc T790M điều trị bằng thuốc thế hệ 3 osimertinib, có tỷ lệ gặp cao nhất chiếm 60-70% [6-8]. Cơ chế kháng thuốc T790M là do sự cấu trúc thay đổi Threonin thành Methionin gây biến đổi vị trí tương tác của vùng kinase, ức chế hoàn toàn sự bám của TKIs thế hệ 1, 2 với tyrosine kinase, bên cạnh đó đột biến T790M khôi phục lại ái lực của vùng kinase với ATP trong khi giảm ái lực với TKIs thế hệ 1, 2. Ngoài ra, có thể gặp các trường hợp xuất hiện các đột biến hiếm gặp như lặp đoạn HER2, ALK, MET. Tỷ lệ hiếm gặp hơn có thể các trường hợp chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ, thường gặp những trường hợp tiến triển rầm rộ trên lâm sàng.

Nhiều nghiên cứu trước đây đã báo cáo về tỉ lệ đột biến T790M ở bệnh nhân NSCLC có đột biến EGFR, tập trung vào thời điểm sinh thiết lại và tiền sử bệnh nhân trước sinh thiết. Tseng và cộng sự báo cáo thời điểm sinh thiết lại không ảnh hưởng tới tỉ lệ phát hiện đột biến T790M, và đột biến này có thể phát hiện ở những bệnh nhân có khoảng thời gian không sử dụng EGFR – TKI dài [9]. Matsuo cho rằng loại đột biến EGFR (del exon 19) và thời gian điều trị TKI thế hệ 1, 2 có liên quan đáng kể đến sự xuất hiện đột biến T790M [10]. Những dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy tiếp xúc với TKI ảnh hưởng đến tỉ lệ đột biến T790M nhưng ngừng TKI cũng làm giảm tỉ lệ tế bào T790M dương tính trong khối u có đột biến EGFR, và đột biến T790M cũng thường xảy ra ở những trường hợp được điều trị TKI hơn là tiến triển tự nhiên của bệnh. Do đó, thời gian điều trị TKI, khoảng thời gian không sử dụng thuốc TKI sau khi tiến triển có thể là yếu tố dự báo xuất hiện đột biến EGFR.

Bệnh nhân NSCLC tái phát sau phẫu thuật có tỉ lệ đột biến T790M cao hơn những bệnh nhân giai đoạn tiến triển di căn ngay từ đầu. Sự khác biệt này có thể một phần do khác nhau trong đặc điểm u nguyên phát và tái phát. Ung thư phổi tái phát thường có gánh nặng đột biến ít hơn so với ung thư phổi nguyên phát, và một vài báo cáo cho thấy rằng gánh nặng đột biến này liên quan tới tỉ lệ phát hiện T790M. Thời gian điều trị TKI trước sinh thiết ảnh hưởng đáng kể đến tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR: tần suất đột biến cao hơn ở nhóm thời gian điều trị dài hơn [10]. Tỉ lệ cao hơn này có thể thể hiện sự khác biệt sinh học ở sự phát hiện chậm của các tế bào dòng T790M so với các dòng tế bào không có đột biến T790M. Về PFS khi điều trị TKIs bước 1, Matsuo và cộng sự thấy rằng thời gian điều trị

TKI có liên quan đến tần suất xuất hiện đột biến T790M². Tương đồng với kết quả nghiên cứu của Oya với bệnh nhân có PFS dưới 6 tháng thì có tỉ lệ xuất hiện đột biến T790M ít hơn so với nhóm PFS > 6 tháng. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh PFS dài hơn ở nhóm có đột biến T790M so với nhóm không có đột biến T790M [10]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở nhóm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển > 6 tháng, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của tác giả Huang và cộng sự, tỉ lệ xuất hiện đột biến với 3 nhóm afatinib, gefitinib và erlotinib lần lượt là 23,1%, 50,0% và 45,9%. Tuy nhiên, do số lượng bệnh nhân và giữa các nhóm bệnh nhân không đồng nhất nên khó có thể đưa ra kết luận về tỉ lệ chính xác đột biến T790M giữa các nhóm thuốc TKI. Sự khác biệt tỉ lệ T790M ở các nhóm đột biến EGFR? Del exon 19 vs L858R hay không? Nosaki và cộng sự báo cáo tỉ lệ đột biến T790M là cao hơn ở bệnh nhân đột biến EGFR del exon 19 so với L858R (55,6% với 43,0%, p=0,05). Matsuo và cộng sự báo cáo kết quả tương tự, với tỉ lệ 63% vs 38%, p=0,035 [10]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Oya và cộng sự lại cho thấy không có sự khác biệt giữa đột biến EGFR ban đầu với tình trạng T790M, exon 19 del 49,5% so với L858R 48,1%, p=0,24.

V. KẾT LUẬN

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2017 đến 05/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Tỷ lệ đột biến T790M thứ phát gặp 54,1%.
- Tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở nhóm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển > 6 tháng, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA, Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
2. **Davis, F.; Dolecek, T.; Mccarthy, B.; Villano, J.** Toward Determining the Lifetime Occurrence of Metastatic Brain Tumors Estimated from 2007 United States Cancer Incidence Data. *Neuro-Oncol.* 2012, 14, 1171–1177, doi:10.1093/neuonc/nos152.
3. **Rosell, R.; Carcereny, E.; Gervais, R.; Vergnenegre, A.; Massuti, B.; Felip, E.; Palmero, R.; Garcia-Gomez, R.; Pallares, C.; Sanchez, J.M.; et al.** Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EURTAC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 239–246, doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
4. **Mok, T.S.; Wu, Y.-L.; Thongprasert, S.; Yang, C.-H.; Chu, D.-T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y.; et al.** Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 947–957, doi:10.1056/NEJMoa0810699.
5. **Sequist, L.V.; Yang, J.C.-H.; Yamamoto, N.; O’Byrne, K.; Hirsh, V.; Mok, T.; Geater, S.L.; Orlov, S.; Tsai, C.-M.; Boyer, M.; et al.** Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3327–3334, doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.
6. **Westover, D.; Zugazagoitia, J.; Cho, B.C.; Lovly, C.M.; Paz-Ares, L.** Mechanisms of Acquired Resistance to First- and Second-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Ann. Oncol.* 2018, 29, i10–i19, doi:10.1093/annonc/mdx703.
7. **Kobayashi, S.; Boggon, T.J.; Dayaram, T.; Jänne, P.A.; Kocher, O.; Meyerson, M.; Johnson, B.E.; Eck, M.J.; Tenen, D.G.; Halmos, B.** EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 786–792, doi:10.1056/NEJMoa044238.
8. **Pao, W.; Miller, V.A.; Politi, K.A.; Riely, G.J.; Somwar, R.; Zakowski, M.F.; Kris, M.G.; Varmus, H.** Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLOS Med.* 2005, 2, e73, doi:10.1371/journal.pmed.0020073.
9. **Tseng JS, Su KY, Yang TY, et al.** The emergence of T790M mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients having a history of acquired resistance to EGFR-TKI: focus on rebiopsy timing and long-term existence of T790M. *Oncotarget.* 2016;7(30):48059-48069. doi:10.18632/oncotarget.10351
10. **Matsuo N, Azuma K, Sakai K, et al.** Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep.* 2016;6:36458. doi:10.1038/srep36458
11. **Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al.** Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med.* 2011;3(90):90ra59. doi:10.1126/scitranslmed.3002356