

· 综述 ·

血管内皮生长因子和表皮生长因子信号通路的联合抑制在非小细胞肺癌治疗中的应用

南娟 刘谦 丁燕 张占雀 Allen C. Gao 周清华

【中图分类号】R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.20

Combined Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor and Epidermal Growth Factor Signaling Pathways in Non-small Cell Lung Cancer Therapy

Juan NAN¹, Qian LIU¹, Yan DING¹, Zhanque ZHANG², Allen C. Gao³, Qinghua ZHOU¹

¹Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; ²Ruicheng People's Hospital, Shanxi 044600, China; ³Department of Urology and Cancer Center, University of California School of Medicine at Davis, Sacramento, CA, USA

Corresponding author: Qinghua ZHOU, E-mail: zhouqh1016@yahoo.com.cn

This study was supported by grants from the National High Technology Joint Research Program of China (to Qinghua ZHOU)(No.2006DAI02A02) and Tianjin Scientific supporting project, China-Sweden cooperative foundation (to Qinghua ZHOU)(No.09ZCZDSF04100).

肺癌是全球癌症相关死亡的首位原因^[1], 已成为人类面临的日益严重的公共卫生问题, 各国政府均投入了大量的人力物力, 以期在肺癌研究领域有所突破^[2]。大约50%新诊断的肺癌已属晚期, 对于这些患者可采用姑息性系统治疗。系统化疗是目前治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的主要措施。许多基于顺铂的联合方案和单药疗法常用于晚期NSCLC患者不同阶段的治疗。尽管在治疗方面出现了许多令人鼓舞的进展, 但晚期NSCLC患者的中位生存时间(median survival time, MST)(10个月-12个月)和1年生存率(40%-50%)亟待创新性治疗选择的不断进步^[3]。随着对促癌分子通路的日益阐明, 人们认识到表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分别是调节肿瘤增殖和癌变的重要成分。辅以常规有效治疗

方法, 靶向作用于这两个单独通路的生物学药物对晚期NSCLC患者的治疗有效, 且副作用常较小。但是, 对单一分子通路的抑制终将引起耐药的通路改变和生物学适应性。因此, 联合使用EGFR和VEGF抑制剂是目前克服耐药性和促进增效的在研方法。

厄洛替尼(erlotinib)是抗EGFR药物, 贝伐单抗(bevacizumab)是抗VEGF药物, 单一治疗NSCLC均有效。II期临床试验显示, 厄洛替尼与贝伐单抗的联用作为一线治疗或对曾接受单药疗法或化疗的患者也有效。新药凡德他尼(vandetanib)和XL647可靶向作用于EGFR和VEGF通路, 并双重抑制这两条通路。I/II期的临床试验发现, 凡德他尼对曾接受单药疗法或化疗的患者亦有效。XL647的单药疗法对曾接受抗EGFR治疗耐药的患者有效。对联用EGFR和VEGF抑制剂的评估仍在进行中。本文就目前联合抑制这两条信号通路的研究结果作一综述。

本研究受科技部国际合作重大项目(No.2006DAI0202)和天津市科技支撑计划中瑞合作重大项目(No.09ZCZDSF04100)的资助

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院, 天津市肺癌研究所, 天津市肺癌转移与肿瘤微环境实验室(南娟, 刘谦, 丁燕, 周清华); 044600 芮城, 山西省芮城县人民医院(张占雀); Department of Urology and Cancer Center, University of California School of Medicine at Davis, Sacramento, CA, USA. (Allen C. Gao) (通讯作者: 周清华, E-mail: zhouqh1016@yahoo.com.cn)

1 靶向作用于EGFR和VEGF通路的基本原理及疗效

随着人们对促肿瘤细胞增殖和生长的分子通路的阐明, 通过抑制或调节这些通路的分子靶向药物为治疗的选择开辟了新篇章。EGFR和VEGF是在肿瘤恶变中起重要作用的两条通路。EGFR的过表达或突变在肿瘤增殖、

表1 靶向作用于VEGFR和/或EGFR通路的常用药物
Tab 1 Commonly used drugs targeting the VEGFR and/or EGFR pathways

Drug name	Target	Stage of development in NSCLC
Erlotinib (OSI-774; tARCEVA®)	TKI: EGFR	Approved
Bevacizumab (Avastin®)	mAb: directed against VEGF	Approved
Vandetanib (ZD6474; Zactima™)	TKI: VEGFR, EGFR, RET	Phase III
XL647	TKI: VEGFR, EGFR, HER2, EPHB4	Phase I/II

NSCLC: non-small cell lung cancer; EGFR: epidermal growth factor receptor; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; RET: Rearranged during Transfection; EPHB4: ephrin receptor B4.

细胞存活、血管生成和转移中均发挥作用^[4,5]，此外，作为肿瘤恶变重要介质的VEGF，是肿瘤生长和转移不可或缺的因子^[6]。有研究^[7]已证明，这两条通路是相关的，而且EGFR介导的血管生成部分原因是由于EGF诱导的VEGF生成的激活。进一步的研究^[8,9]成果也显示，抗EGFR药物可下调VEGF表达。但是，这两条通路之间相互作用的详尽机制仍未明了。

EGFR或VEGF通路的抑制通过两个主要机制来实现：①拮抗受体活性或封闭配体的单克隆抗体；②干扰细胞内信号通路的酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）。靶向作用于EGFR和VEGF的生物学药物在肺癌的治疗中均有效^[10-12]，现已批准的药物有厄洛替尼、贝伐单抗等，见表1。

厄洛替尼是一种口服的小分子EGFR TKI，其与靶点的亲和力高、特异性强，且在大型随机III期临床研究（BR.21）中已经证实其作为二、三线治疗可显著延长各类型NSCLC患者的生存期。目前，厄洛替尼已经在世界范围内超过50个国家被批准用于晚期NSCLC的二、三线治疗。有研究^[10]显示，曾接受1-2个化疗方案后疾病进展的晚期NSCLC患者采用厄洛替尼治疗后，其总生存期（overall survival, OS）和有效率（response rate, RR）较对照组得到改善，其中，在厄洛替尼组和对照组OS分别为6.7个月和4.7个月 [危险比（hazard ratio, HR）=0.70, $P<0.001$]；RR分别为8.9%和<1%（ $P<0.001$ ）；无进展生存期（progression-free survival, PFS）分别为2.2个月和1.8个月（ $HR=0.61, P<0.001$ ），可见，厄洛替尼可延长一线或二线化疗后的NSCLC患者的生存期。TRUST研究在东亚和东南亚（E/SE）患者的中期试验数据包括1 046例患者。结果表明，厄洛替尼对亚裔晚期肺癌的疾病控制率（disease control rate, DCR）高达77%，特别是中国大陆DCR达到81%，中国香港、中国台湾、韩国和泰国的DCR也分别为86%、73%、71%和82%。这些地区和国家不良事件的发生率相近，而3-4度毒性发生率<3%。82%的患者出现皮疹，但严重皮疹的发生率仅为10%，其它

副作用也少见。TRUST研究大规模地验证了厄洛替尼对亚裔晚期肺癌患者卓越的治疗获益。因此，厄洛替尼耐受性良好^[13]，因不良事件需要减量和停药的患者极少，尽管皮疹发生率较高，但多为轻中度，与既往大型临床试验如BR.21观察到的结果一致^[14]。

贝伐单抗是研究最深入的VEGF抑制剂，在两项大型III期临床试验^[11,15]中显示，贝伐单抗可显著增强NSCLC患者的标准化疗方案。与卡铂或紫杉醇联合，已被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗晚期非鳞状的NSCLC患者。获批基于一项III期临床试验显示这种治疗方案可改善OS和RR，此研究^[11]为美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）4599临床试验，采用PCB组（泰素+卡铂+贝伐单抗）治疗的患者较PC组（泰素+卡铂）MST延长（12.3个月 vs 10.3个月； $HR=0.79$ ； $P=0.003$ ），PFS延长（6.2个月 vs 4.5个月； $HR=0.66$ ； $P<0.001$ ），RR高（35% vs 15%； $P<0.001$ ），可见PCB方案一线化疗要优于PC方案，但最近JCO发表该研究一项亚组分析的结果令人意外，针对224例>70岁老年患者的分析结果显示：相比PC方案，PCB三药方案的疗效和PFS差异不明显（ $P=0.067$ 和 0.063 ），生存期无差异（ $P=0.4$ ），毒副反应较大。这提示对于>70岁的患者是否需要应用贝伐单抗尚有待探讨。德国海德堡大学Manegold教授牵头做的另一项III期随机对照临床研究AVAiL^[15]旨在探讨吉西他滨/顺铂方案（GC）联合贝伐单抗治疗晚期NSCLC的疗效和安全性。患者入组后随机分为3组，接受顺铂80 mg/m²和吉西他滨1 250 mg/m² 6周期，联合低剂量贝伐单抗7.5 mg/kg或高剂量贝伐单抗15 mg/kg或安慰剂，每3周重复直至疾病进展。主要终点指标从OS修订为PFS。共计入组1 043例患者，安慰剂组347例，低剂量组245例，高剂量组351例，结果显示，应用贝伐单抗组PFS显著延长，低剂量组PFS的HR为0.75（中位PFS为6.7个月，安慰剂组为6.1个月， $P=0.003$ ），高剂量组PFS的HR为0.82（中位PFS为6.5个月，安慰剂组为

6.1个月, $P=0.03$)。安慰剂组、低剂量组、高剂量组的客观有效率 (objective response rate, ORR) 分别为20.1%、34.1%和30.4%。随访时间尚不足以分析OS。各组间3级或3级以上的不良事件发生率相似, 9%的患者接受了抗凝治疗, ≥ 3 级肺出血发生率 $\leq 1.5\%$ 。本研究显示, 贝伐单抗 (7.5 mg/kg或15 mg/kg) 联合GC方案化疗可以明显提高PFS和ORR, 贝伐单抗联合含铂方案化疗能够为适合的晚期NSCLC患者带来临床获益。

尽管靶向作用于特定通路的方法可以达到治疗效果, 但交互的下游通路或交互的其它复杂的生物介质的激活可使治疗更复杂或产生耐药。就EGFR而言, 耐药的产生主要通过以下机制: ①靶向部位的再次突变, 如T790M, 可导致生物学药物失效; ②交互的生长因子通路的激活, 如c-Met和胰岛素样生长因子受体1, 可促进细胞存活; ③不依赖EGFR的下游信号的激活, 如磷脂酰肌醇3激酶; ④VEGF和不依赖EGFR的血管发生的补偿性增多^[16-18]。同样, 其它血管形成生长因子也补偿性增多, 如成纤维细胞生长因子, 它们可能不受拮抗VEGF的抑制剂的影响^[19]。

由于EGFR和VEGF抑制剂都是NSCLC的有效治疗措施, 而且随着人们对有助于肿瘤进展逃逸通路方面的认识逐渐增多, 靶向作用于这两条通路的方法已成为克服耐药和可能促进增效的令人感兴趣的方法。在潜伏期的小鼠模型中, 抗EGFR和抗VEGF药物联合治疗GEO结肠癌细胞组与单药组相比, 新生血管形成和肿瘤生长被完全抑制, 且生存期明显改善^[20]。同样, EGFR单克隆抗体 (cetuximab, C225) 和VEGF单克隆抗体 (DC101) 联合处理胃癌移植瘤与任一单抗相比, 增殖与肿瘤生长受抑, 且凋亡增多。有趣的是, 这项研究^[21]还表明, 经西妥昔单抗处理的小鼠表现为肿瘤细胞增殖的显著抑制, 但对血管生成影响甚微, 而经DC101处理的小鼠则主要表现为脉管形成减少和凋亡增多。这些在潜伏期所观察到的鼓舞人心的数据使人们开始关注联合抑制EGFR和VEGF通路在NSCLC中的作用。已有两项研究对此进行了观察, 一项联用EGFR抑制剂和VEGF抑制剂, 另一项采用双重抑制这两条通路的多靶向药物。

2 联合抑制EGFR和VEGF通路

肺癌是一种高异质性疾病, 含有多种细胞成分和基因表达形式, 它们可影响预后及治疗反应。这种复杂性意味着, 多数肿瘤细胞的存活仅依赖于单一突变、信号

通路或生长因子是不太可能的。那么, 单一抑制VEGF依赖性病理性血管生成或EGFR依赖性肿瘤增殖的药物是否可以达到最佳临床疗效? VEGFR和EGFR间存在并行和交叉的通路, 而且这些通路与肿瘤相关, 因此双重抑制这两条通路对实体瘤生长的抑制显得尤为重要。

厄洛替尼是美国临床常规用于治疗NSCLC患者的唯一EGFR抑制剂, 贝伐单抗是抗VEGF的单克隆抗体, 多项临床研究对它们的联用进行了评价。一项I/II期研究^[22]采用厄洛替尼 (每天) 与贝伐单抗 (每三周) 联合治疗曾接受 ≥ 1 次含铂方案失败的晚期NSCLC患者 (表2)。入组的40例患者中, 大约50%为女性, 22%为非吸烟者, 75%为腺癌 (鳞癌除外), 55%曾接受过 ≥ 2 次治疗。在I期研究中, 未见明显的药物与药物之间的相互作用、不良反应或剂量限制性毒性 (DLTs)。常见的不良反应有皮疹、腹泻、感染、血尿、蛋白尿和鼻出血。RR约为20%, MST > 35 周。有趣的是, 在性别与吸烟状态方面, RR未见明显差异 (男性为26%, 女性为14%; 吸烟者为19%, 非吸烟者为22%)。在34例采用II期用药剂量 (厄洛替尼150 mg/天和贝伐单抗15 mg/kg/3周) 的患者中, PFS为6.2个月, OS为12.6个月。对9例患者进行组织标本检测, 发现有2例患者的EGFR TK域发生突变。在9例患者中, 部分缓解 (partial response, PR) 3例, 疾病稳定 (stable disease, SD) 3例, 每组3人中均有1例患者EGFR TK域有突变。尽管已有研究显示非吸烟者和女性患者在抗EGFR治疗中获益, 但I/II期研究显示, EGFR TKI和抗VEGF单克隆抗体的联用安全有效, 甚至有可能广泛应用。

I/II期研究显示了鼓舞人心的疗效, 并在另一项II期随机研究^[23]中得到进一步证实 (表2)。曾接受1个疗程治疗的晚期NSCLC患者随机分组接受以下治疗: ①单一化疗 (多西他赛或培美曲塞); ②化疗+贝伐单抗; ③厄洛替尼+贝伐单抗。尽管3组患者的基础特征相似, 但厄洛替尼+贝伐单抗组女性患者和支气管肺泡癌稍多。3组患者对治疗的耐受性均较好, 各组均可见疲劳和恶心。而单一化疗组呕吐和中性粒细胞的发生率较高, 厄洛替尼+贝伐单抗组皮疹和腹泻的发生率较高。在接受贝伐单抗治疗的78例患者中有5%出现5级出血并发症。但是, 停药和严重不良反应的发生率在采用化疗的组中较高。由于不耐受化疗或疾病进展而退出本次研究的患者, 可接受厄洛替尼单药治疗。这项研究不仅显示厄洛替尼+贝伐单抗组较化疗组不良反应少, 且疗效好。厄洛替尼+贝伐单抗组 (PFS: 4.4个月; OS: 13.7个月) 和

表2 厄洛替尼与贝伐单抗的联合抑制及凡德他尼在晚期NSCLC中的应用
Tab 2 Combination of erlotinib and bevacizumab, vandetanib in advanced NSCLC

Drugs	Phase	Patients evaluated	Treatment arms	PFS (mo)	OS (mo)	Advance effect (%)
Erlotinib+bevacizumab	I/II ^[122]	Second line (n=34)	Erlotinib+bevacizumab	6.2	12.6	Diarrhea, rash, hematuria
	II ^[23]	Second line (n=120)	Chemotherapy*	3	8.6	Fatigue (67), nausea (45), vomiting (38), neutropenia (24)
			Chemotherapy*+bevacizumab	4.8	12.6	Fatigue (67), diarrhea (43), nausea (38), neutropenia (31)
			Erlotinib+bevacizumab	4.4	13.7	Diarrhea (74), rash (67), fatigue (64), nausea (46), epistaxis (31)
	III ^[24]	Second line (n=636)	Erlotinib	1.7	9.2	Rash (6), thrombosis (5)
			Erlotinib+bevacizumab	3.4	9.3	Rash (16), thrombosis (9), hypertension (5)
	II ^[26]	First line (n=48)	(a) Erlotinib/bevacizumab	-	12.9	(a) Rash (12), diarrhea (4), neuropathy (6), bowel perforation (4)
			(b) Chemotherapy*+bevacizumab	-		(b) Neutropenia (10), neuropathy (10), infection (8)
			(c) If response, maintenance [△]	-		(c) Thrombosis (10), diarrhea (10), neuropathy (10)
	Vandetanib	II ^[33]	Previously treated (n=168)	Vandetanib	11 [◇]	6.1
			Gefitini	8.1 [◇]	7.4	-
II ^[36]		Second line (n=127)	Docetaxel	12	13.4	Fatigue (11), diarrhea (10), neutropenia (8)
			Vandetanib 100 mg+docetaxel	18.7 weeks	13.1	Fatigue (40), diarrhea (38), neutropenia (26)
			Vandetanib 300 mg+docetaxel	17 weeks	7.9	Diarrhea (50), fatigue (46), neutropenia (32)
II ^[37]		First line (n=181)	Chemotherapy [○]	23 weeks	51.5 weeks	Rash (33), diarrhea (32)
			Chemotherapy [○] +vandetanib	24 weeks	44.3 weeks	Rash (64), diarrhea (53), hypertension (32), QTc prolongation (22)
			Vandetanib	Stopped	-	-

*: Docetaxel or pemetrexed; [△]: Carboplatin+paclitaxel; [◇]: If response to initial erlotinib+bevacizumab, then restarted on maintenance erlotinib+bevacizumab after chemotherapy; [○]: Prior to crossover; [○]: Carboplatin+paclitaxel; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

化疗+贝伐单抗组 (PFS: 4.8个月; OS: 12.6个月) 较化疗组 (PFS: 3个月; OS: 12.6个月) PFS和OS均高。对组织标本进行EGFR和K-ras突变、EGFR免疫组化和荧光原位杂交 (FISH) 状态的检测, 结果显示, 厄洛替尼+贝伐单抗组EGFR FISH阴性患者的PFS得到改善。最近一项III期研究^[24]采用厄洛替尼+贝伐单抗对曾接受1次化疗方案的进展晚期NSCLC患者进行治疗 (表2)。入组的636个病例 (非鳞癌和周围型鳞状细胞癌) 包括正在进行治疗的脑转移患者和稳定型脑转移患者。本研究治疗组的OS的改善未达到主要终点。中位生存期在厄洛替尼+贝伐单抗组为9.3个月, 在厄洛替尼组为9.2个月。但是, 与单一厄洛替尼用药组相比, 联合用药组PFS (3.4个月 vs 1.7个月, $P<0.001$) 和总RR (ORR: 12.6% vs 6.2%, $P=0.006$) 明显改善。尽管生存优势的缺失令人沮丧, 但PFS和RR的改善提示这种联合用药在生物学层面是有效的。生物标记分析的研究结果尚未见报道。在另一项在研的研究中, 这种联合用药被用于研究晚期NSCLC的维持治疗。随机对采用卡铂、多西紫杉醇和贝伐单抗联合用药后达到SD或客观反应的患者实施贝伐单抗+厄洛替尼或贝伐单抗治疗以维持疗效。这项临床试验达到了PFS的主要终点。

3 厄洛替尼+贝伐单抗作为一线治疗

对晚期复治NSCLC患者实施贝伐单抗+厄洛替尼治疗的结果让人欣喜, 最近亦有两项II期研究以两药联用作为一线治疗^[25,26]。第一项研究达到主要终点, 研究结果显示76% (25/33) 的采用厄洛替尼 (150 mg/d) +贝伐单抗 (15 mg/kg/21 d) 治疗的患

者的无进展疾病时间为6周^[25]。患者接受治疗直至疾病进展,有6例患者治疗中断(2例为治疗相关),6例患者需要减少厄洛替尼剂量,其他5例患者需要延迟(<2周)贝伐单抗治疗。10例(30%)患者达到PR,进展时间为5.5个月,平均随访时间为7.2个月。在分析时,16例患者无进展,13例患者仍在治疗中,33例患者中有21例健在。在第二项研究^[26]中,48例患者先行贝伐单抗(15 mg/kg/21天)+厄洛替尼(150 mg/d)方案4个周期,随后采用卡铂[曲线下面积(area under the curve, AUC)=6]、多西紫杉醇(200 mg/m²)和贝伐单抗(15 mg/kg/21 d)方案4个周期(表2)。对于接受首轮4个周期化疗方案达到客观反应或疾病稳定的患者,接着采用贝伐单抗+厄洛替尼治疗以巩固疗效,直至疾病进展。排除有脑转移、鳞癌或咳血的患者。尽管仅有63%(30例)的患者完成了首轮4周方案,但通过对首轮贝伐单抗+厄洛替尼治疗发现,12%患者达到PR,64%患者达到SD。显著的不良反应包括皮疹(12%)、腹泻(4%)、神经变性病(4%)、肠穿孔(4%)。随后,对化疗后的36位患者评估显示,21%患者达到PR,45%患者达到SD。中性粒细胞减少(10%)、神经变性病(10%)、感染(8%)的发生率均在可接受范围之内。对维持治疗的19例患者评估发现,17%的患者达到PR,39%的患者达到SD,平均约7个周期。除了以往出现的不良反应,10%的患者有血栓形成。所有患者的1年生存率为49%,OS达12.9个月,10例患者仍在研。但是,最初对贝伐单抗+厄洛替尼治疗反应为PR或SD的患者,MST更长(23.3个月 vs 6.6个月, $P<0.001$)。这些结果提示,厄洛替尼与贝伐单抗的联用在晚期NSCLC患者的一线治疗中有效。

4 多靶点药物

与采用多种单药分别阻断多个靶标不同,另一项共同抑制EGFR和VEGF的策略是采用可作用于EGFR和VEGFR TK的多靶点药物。多种单一的多靶点药物在临床前和临床应用中都显示出令人欣喜的抗肿瘤活性。

4.1 凡德他尼的单药疗法 凡德他尼(ZD6474)是一种口服的小分子量TKI,可靶向作用于EGFR、VEGFR和RET TKs(见表1),在多种肿瘤模型中呈现剂量依赖性的抑制生长作用^[27,28]。在EGFR耐药的肿瘤中,凡德他尼也呈现抑制生长作用^[29,30]。在临床上,凡德他尼剂量 ≤ 300 mg/天时耐受性较好,在I期研究中出现腹泻和皮疹^[30,31]等DLTs。其它的不良反应有高血压、蛋白尿、无症状

的QTc延长。尽管受到小样本的限制,有研究^[31]显示,各种实体瘤患者中40%达到SD,另一项I期临床试验^[32]显示,4/9的NSCLC患者达到PR。这些成果推动人们对凡德他尼在随机临床试验中的作用进行评估。

在一项随机的II期研究^[33]中,随机给予晚期复治NSCLC患者凡德他尼(300 mg/d)或吉非替尼(EGFR TKI抑制剂)(250 mg/d)进行治疗(表2)。基于疾病进展,患者允许交叉采用另一项治疗方案。此项研究达到其主要终点,凡德他尼组PFS延长11周,吉非替尼组PFS延长8.1周(HR=0.69; 95%CI: 0.50-0.96; $P=0.025$)。在接受交叉治疗的患者中,最初接受凡德他尼的患者的疾病控制>8周的发生率为45%(37/83),而最初接受吉非替尼的患者为34%(29/85)。吉非替尼耐受并转为凡德他尼治疗的患者的疾病稳定>8周发生率为43%(16/37),而在凡德他尼耐受并转为吉非替尼治疗的患者为24%(7/29)。总的来说,两治疗组的OS无明显差异(凡德他尼组为6.1个月;吉非替尼组为7.4个月),毒性与之前有关两种药物的研究数据相当。与吉非替尼组相比,凡德他尼组的RR较高且PFS改善,促使了两项采用此药进行的随机III期研究。一项在研的随机研究(ZEST)评估凡德他尼或厄洛替尼作为晚期NSCLC患者二线治疗的效果。另一项研究(ZEPHYR)比较在服用EGFR抑制剂治疗后达到疾病进展的晚期NSCLC患者中凡德他尼或安慰剂的作用。

凡德他尼单药疗法的安全性和疗效通过一项在日本进行的研究再次得到证实。这项IIa期剂量探索研究^[34]显示,晚期NSCLC患者对在进行评估的3个剂量的凡德他尼单药疗法均有反应。100 mg、200 mg和300 mg剂量组患者的RR分别为18%、6%和17%,53例患者的ORR为13%。无症状QTc延长和3/4级不良反应的发生率呈剂量依赖性,但总体上,治疗的耐受性较好。本研究还揭示,VEGF基线水平较低与凡德他尼的RR较高相关。另一方面,已有研究显示EGFR突变或高基因拷贝数对抗EGFR治疗敏感,但在给予凡德他尼治疗的小部分患者中未见疗效改善。这些结果需要大样本研究的进一步证实。

4.2 基于凡德他尼的联合方案 凡德他尼与其它化疗药物(如培美曲塞和多西他赛)联用亦安全有效。凡德他尼(100 mg或300 mg)与培美曲塞(500 mg/m²/21天)联合用于晚期复治NSCLC患者,其耐受性较好,不良反应较少^[35]。在18例可评估的患者中,1例患者达到PD,13例患者达到SD ≥ 6 周。III期ZEAL临床试验对凡德他尼与培美曲塞联合用于晚期NSCLC二线治疗进行评估。

凡德他尼与多西他赛的联用也是有前景的方案。一项随机II期临床试验^[36]对作为二线治疗NSCLC患者的凡德他尼100 mg或300 mg+多西他赛75 mg/m²/21 d的联合疗法与多西他赛单药疗法进行评估(表2)。127例患者被平等地分为3组,除了在凡德他尼100 mg+多西他赛组(V100+doc)中女性患者稍多,在凡德他尼300 mg+多西他赛组(V300+doc)中IV期患者稍多。凡德他尼与多西他赛之间无药代动力学相互作用,常见的不良反应有腹泻、疲劳、中性粒细胞减少、皮疹和剂量依赖性QTc延长。总计有7例患者发生咯血,其中4例为鳞癌(2例为凡德他尼100 mg组,2例为多西他赛单药疗法组)。药物相关性停药在凡德他尼高剂量组的发生率较高(V300+doc组为7例;V100+doc组为1例),停药的主要原因为皮疹,在某些病例中为光敏性皮炎。凡德他尼+多西他赛组的PFS在100 mg剂量组(18.7周;HR=0.64;95%CI:0.38-1.05)和300 mg剂量组(17周;HR=0.83;95%CI:0.50-1.36)均较多西他赛单药疗法组(12周)长。V100+doc组患者的PFS较多西他赛单药组明显改善($P_{\text{单侧}}=0.037$, $P_{\text{双侧}}=0.074$)。三组间OS无明显差异(V100+doc组为13.1个月;V300+doc组为7.9个月;多西他赛单药组为13.4个月)。与化疗单药组OS的HR相比,V100组为0.91(95%CI:0.55-1.52),V300组为1.28(95%CI:0.78-2.10)。有趣的是,在本研究中,与低剂量的凡德他尼联合化疗方案相比,高剂量凡德他尼与化疗的联合有效性较差,这使得研究者猜测:对EGFR介导的信号的大幅度抑制可能抵抗了化疗的疗效,并不是最佳剂量,同时,高剂量的凡德他尼与化疗的联合似乎仅带来了更多的毒性反应,不过尚无组间比较的直接数据来支持这一推断。但是,一项子集分析显示在凡德他尼+多西他赛组中女性患者的RR较高。一项类似的子集分析显示,腺癌患者仅可获益于低剂量凡德他尼组,而对于非腺癌患者,无论凡德他尼剂量高或低,其PFS均明显改善。这些结果仅为假设,尚需进一步的评价来定论是否某些患者子集与其他相比可更多获益。这些结果为采用多西他赛单药或多西他赛+凡德他尼100 mg作为晚期NSCLC二线治疗的随机III期研究(ZODIAC)奠定基础。

一项随机II期研究^[37]观察采用凡德他尼300 mg/天、卡铂(AUC=6)+紫杉醇200 mg/天及三药联合方案作为181例晚期NSCLC患者一线治疗的疗效(表2)。中期研究显示与卡铂+紫杉醇组相比,凡德他尼单药组HR>1,导致这一研究组提前终止。与卡铂+紫杉醇组(25%)及凡德他尼单药组(7%)相比,凡德他尼+卡铂+紫杉

醇组(32%)的RR较高。凡德他尼+卡铂+紫杉醇组较卡铂+紫杉醇组PFS延长,分别为24周和23周(HR=0.76;95%CI:0.50-1.15; $P_{\text{单侧}}=0.098$),达到了研究的主要目的。两组的OS无明显差异(HR=1.07;95%CI:0.63-1.81; $P_{\text{单侧}}=0.595$),但对女性的子集分析显示,在凡德他尼+卡铂+紫杉醇组女性的PFS和OS趋势良好。本研究未见意料之外的不良事件,但凡德他尼+卡铂+紫杉醇组副作用发生率较高。

4.3 XL647 XL647(EXEL 7647)是在研的新型口服TKI药物,可拮抗EGFR、HER2、VEGFR和EPHB4^[38](表1)。在体外,XL647可抑制野生型EGFR(A431细胞系),对含EGFR TKI敏感性突变(如L858R)的细胞系疗效更显著。T790M突变与第一代EGFR TKIs(吉非替尼和厄洛替尼)耐药性的产生有关,XL647对含T790M突变的细胞亦有效。事实上,H1975细胞(含L858R和T790M突变)对XL647激酶抑制剂的敏感性较吉非替尼或厄洛替尼分别高11倍和17倍,研究显示,经XL647处理的细胞较经第一代TKI处理后增殖明显受限($P<0.001$)。当将H1975细胞转染入小鼠移植瘤时,在诱导凋亡、肿瘤生长和血管生成的剂量依赖性抑制作用方面,XL647仍比厄洛替尼有效($P<0.01$)。在分子水平上,细胞系和移植瘤中XL647的活性与EGFR磷酸化和下游信号因子(AKT,ERK)磷酸化的完全抑制有关,而厄洛替尼对这些通路的抑制程度较弱。对主要表达VEGF的移植瘤,XL647亦可有效抑制其生长、增殖和血管生成,而厄洛替尼未明显抑制肿瘤生长或脉管系统发生。

即使在缺少第一代EGFR TKI活性情况下,在EGFR和VEGF模型中,XL647也呈现出很强的临床前活性,这有助于其早日用于临床试验。在一项I期临床试验^[39]中,对40例晚期恶性实体瘤患者采用间歇给药方案(每2周5天),结果显示,最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)为4.68 mg/kg(与350 mg/d的药代动力学相当)。QTc延长和腹泻是DLTs,本研究中有1例患者发展为肺栓塞。1例NSCLC患者达到PR,其他12例患者达到SD并持续>3个月。一项I期研究^[40]对31例晚期恶性实体瘤患者连续每天服用(28 d为1周期)XL647的疗效进行评估。肺炎($n=1$)和无症状QTc延长($n=2$)为DLTs。MTD为300 mg/d。与以往的间歇给药方案350 mg相比,300 mg/d的平均药物暴露量为其2倍。这两项I期临床试验中,其它常见的不良反应有疲劳、恶心和皮疹。就肿瘤反应而言,16/30的患者达到SD>3个月,这16例患者中有3例为NSCLC。

一项在研II期NSCLC临床试验^[41]对XL647的间歇和持续给药方案作为一线方案进行深入评估。入组患者需满足：①未经治疗的晚期肺腺癌；②已知敏感性EGFR突变或具有下列特征之一：亚裔、女性、最低吸烟史（低于15包年）。41例入组患者采用间歇给药方案（350 mg, d1-5, 14 d为1周期），结果显示PR率为28%（10/36），SD>3个月占36%。分析显示，8例含EGFR敏感突变（外显子19缺失或L858R）的患者均有反应（PR 7例，SD 1例 vs 无EGFR突变的患者PR 3例）。治疗相关的不良反应如以往I期研究所述。持续给药方案仍在募集患者中。

一项II期研究^[42]的第二阶段对具有已知T790M突变或对以往厄洛替尼或吉非替尼治疗产生耐药的晚期NSCLC的复发患者进行评估。采用XL647（300 mg/天，28天为1周期）治疗的23例患者中，9例患者可评价疗效，其中PR 1例，SD 7例。除了常见的不良反应，1例患者发展为肺栓塞，1例患者肌酸酐升高。初步数据显示，在检测的组织标本中未见有任何EGFR或K-ras突变。

5 总结

多靶点药物是靶向治疗实体瘤的下一代药品。近年来，在许多实体瘤（包括NSCLC）中，单一靶向作用于VEGFR或EGFR信号通路均显示了临床有效性，已知肿瘤类型的异质性和这些关键信号通路（在肿瘤生长、转移和血管形成中发挥决定性作用）的潜在交叉作用，双重作用于VEGFR和EGFR信号通路会为肺癌患者带来额外的临床获益^[43]。

多项研究均显示，联合抑制EGFR和VEGF的抗癌效果安全有效。目前，双重抑制这两条通路的方法有两种：单一靶向药物的联合使用（如贝伐单抗+厄洛替尼）或采用一种多靶点药物（如凡德他尼、XL647）。在I期和II期临床试验中，许多双重抑制方案显示了鼓舞人心的疗效，且安全性较好。有一些大型的II/III期临床试验也正在对VEGF和EGFR通路联合抑制的疗效进行评估（表3）^[43]。在不久的将来，人们可以预见采用凡德他尼进行的验证性III期研究的结果，并将在筛选患者亚组和其它NSCLC类型方面对凡德他尼与厄洛替尼的联用进行深入研究。此外，最近采用西妥昔单抗治疗晚期NSCLC得到的阳性数据，有助于人们探索西妥昔单抗+VEGF抑制剂联合治疗不同类型晚期NSCLC的疗效。靶向药物联用的疗效鼓舞人心，推动了人们对调节多条通路的新靶点药物的新联合方案进行评估。今后研究的重要领域应该是预测性生物标记物的鉴定^[44]。联合服用的新型药物间可能存在潜在叠加或协同毒性作用，因此，随着人类基因组计划的完成和后基因组计划的即将完成，人们不仅可以应用基因组计划和后基因组计划的成果探讨肺癌发生发展、侵袭转移、血管生成、多药耐药的分子机理，开发抗肺癌的分子靶向药物，筛查肺癌高发人群的肺癌易感基因，选择肺癌预后的分子标志物，还可以应

表3 在晚期NSCLC中靶向双重抑制VEGFR和EGFR通路的在研试验
Tab 3 Ongoing trials of targeting dual inhibition of the VEGFR and EGFR pathways in advanced NSCLC

Trial	Phase	Treatment	Eligibility	n	Primary endpoint	Trial status
NCT00531960	BO20571	II	Erlotinib+bevacizumab vs chemotherapy+bevacizumab	200	PFS	Recruiting
NCT00257608	ATLAS	IIIb	Bevacizumab with or without erlotinib	1 150	PFS/safety	Recruitment complete
NCT00404924	ZEPHYR	III	Vandetanib with or without BSC	930	OS	Recruiting
NCT00364351	ZEST	III	Vandetanib vs erlotinib	1 240	PFS	Recruitment complete
NCT00312377	ZODIAC	III	Docetaxel with or without vandetanib	1 391	PFS	Recruitment complete
NCT00418886	ZEAL	III	Pemetrexed with or without vandetanib	534	PFS	Recruitment complete
NCT00364780		II	XL647	42	ORR; safety/tolerability	Recruiting
NCT00522145		II	XL647	34	ORR	Recruitment complete

EGFR: epidermal growth factor receptor; TKI: tyrosine kinase inhibitor; PFS: progression-free survival; ATLAS: Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter; BSC: best supportive care; ZEPHYR: Zactima Efficacy trial for NSCLC Patients with History of EGFR-TKI chemo-Resistance; OS: overall survival; ZEST: Zactima Efficacy when Studied versus Tarceva; ZODIAC: Zactima in combination with Docetaxel in non-small cell lung Cancer; ZEAL: Zactima Efficacy with Alimta in Lung cancer; ORR: objective response rate.

用基因组和后基因组计划的成果进行肺癌“个体化分子分期”，以及基于不同个体对化疗药物、分子靶向药物敏感性不同的基因差异为标志的“个体化治疗”研究^[45]。新的患者分类方法有助于为患者选择恰当的治疗方案。目前，尚无已被证实的可采用VEGF靶向治疗的生物标记物。就EGFR靶向治疗来讲，突变、基因拷贝数和蛋白表达作为潜在生物标记物将被评估。某些标记物可能有助于判断患者是否适合选择EGFR和VEGF的联用，将进一步推进晚期NSCLC患者的个体化治疗。

参 考 文 献

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- Xu K. Approaches on genetics and molecular biology of lung cancer—a review on the 12th World Conference on Lung Cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(1): 26-30. [徐克. 肺癌的遗传学与分子生物学最新进展——第十二届肺癌大会回顾. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1): 26-30.]
- National Cancer Institute [Web site]. Surveillance Epidemiology and End Results. Available at: <http://seer.cancer.gov/statistics/>. Accessed: September 3, 2008.
- Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8(1): 3-9.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2787-2799.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*, 2004, 9(suppl 1): 2-10.
- De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3): 559-567.
- Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5): 1459-1465.
- Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: Angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*, 1997, 151(6): 1523-1530.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 362-369.
- Stepanski EJ, Houts AC, Schwartzberg LS, et al. Second- and third-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer with erlotinib in the community setting: retrospective study of patient healthcare utilization and symptom burden. *Clin Lung Cancer*. 2009, 10(6): 426-432.
- Zhang L. Advance of second-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(1): 4-9. [张力. 晚期非小细胞肺癌的二线治疗进展. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1): 4-9.]
- Reck M, von Pawel J, Zatlokal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1227-1234.
- Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e73.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- Camp ER, Summy J, Bauer TW, et al. Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 397-405.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 592-603.
- Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(9): 3739-3747.
- Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer*, 2002, 28(8): 1133-1140.
- Herbst RS, Johnson D, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2544-2555.
- Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4743-4750.
- Hainsworth J, Herbst R. A phase III, multicenter, placebo controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab (avastin) in combination with erlotinib (tarceva) compared with erlotinib alone for treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BETA). *J Thorac Oncol*, 2008, 3(11 suppl 4): S302.
- Smit EF, Dingemans A, Groen HJ. A phase II study of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients (pts) with previously untreated stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): D7-03. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8 suppl): S411.

- 26 Faoro L, Cohen EE, Govindan R, *et al.* Phase II trial of sequential bevacizumab (B), erlotinib (E) and chemotherapy for first line treatment of clinical stage IIIB or IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2008, 26(15 suppl): 716s (Abstract 19130).
- 27 Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, *et al.* ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4645-4655.
- 28 Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, *et al.* ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res*, 2002, 62(24): 7284-7290.
- 29 Ciardiello F, Bianco R, Caputo R, *et al.* Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 784-93.
- 30 Taguchi F, Koh Y, Koizumi F, *et al.* Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci*, 2004, 95(12): 984-989.
- 31 Holden SN, Eckhardt SG, Bassler R, *et al.* Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol*, 2005, 16(8): 1391-1397.
- 32 Tamura T, Minami H, Yamada Y, *et al.* A Phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(9): 1002-1009.
- 33 Natale RB, Bodkin D, Govindan R, *et al.* ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: final results from a two-part, double-blind, randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 suppl): 364s (Abstract 7000).
- 34 Kiura K, Nakagawa K, Shinkai T, *et al.* A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4): 386-93.
- 35 De Boer R, Vansteenkiste J, Humblet Y, *et al.* Vandetanib with pemetrexed in patients with previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label, multicenter phase I study. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 suppl): 422s (Abstract 7654).
- 36 Heymach JV, Johnson BE, Prager D, *et al.* Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4270-4277.
- 37 Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F, *et al.* Randomized phase II study of vandetanib (VAN) alone or in combination with carboplatin and paclitaxel (CP) as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [meeting abstract]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 suppl): 394s (Abstract 7544).
- 38 Gendreau SB, Ventura R, Keast P, *et al.* Inhibition of the T790M gatekeeper mutant of the epidermal growth factor receptor by EXEL-7647. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3713-3723.
- 39 Wakelee HA, Adjei AA, Halsey J, *et al.* A phase I dose-escalation and pharmacokinetic (PK) study of a novel spectrum selective kinase inhibitor, XL647, in patients with advanced solid malignancies (ASM). *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 suppl): 131s (Abstract 3044).
- 40 Wakelee HA, Fehling JM, Molina JR, *et al.* A phase I study of XL647, an EGFR, HER2, VEGFR2 inhibitor, administered orally daily to patients (pts) with advanced solid malignancies (ASM). *J Clin Oncol*, 2008, 26(15 suppl): 160s (Abstract 3528).
- 41 Rizvi NA, Kris MG, Miller VA, *et al.* Activity of XL647 in clinically selected NSCLC patients (pts) enriched for the presence of EGFR mutations: results from Phase 2. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15 suppl): 437s (Abstract 8053).
- 42 Miller VA, Wakelee HA, Lara PN, *et al.* Activity and tolerance of XL647 in NSCLC patients with acquired resistance to EGFR-TKIs: preliminary results of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15 suppl): 430s (Abstract 8028).
- 43 Pennell NA, Lynch TJ Jr. Combined inhibition of the VEGFR and EGFR signaling pathways in the treatment of NSCLC. *Oncologist*, 2009, 14(4): 399-411.
- 44 Pakkala S, Ramalingam SS. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling in non-small-cell lung cancer therapy. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(Suppl 1): S17-S23.
- 45 Zhou QH, Wu ZH. Toward a "tailored" era for basic research and clinical therapy of lung cancer--a report of the 12th World Conference on Lung Cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(1): 1-3. [周清华, 吴志浩. 肺癌基础研究和临床治疗的"个体化"时代——第十二届肺癌大会评述. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1): 1-3.]

(收稿: 2009-07-28 修回: 2009-08-12)

(本文编辑 李博)