

• 综述 •

非小细胞肺癌靶向治疗进展

张亚男 王珂

一、非小细胞肺癌(NSCLC)发展现状

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,在过去的几十年期间,肺癌正逐渐成为全世界发病率最高的肿瘤。1995年,全世界有60万人死于肺癌;2008年,据世界卫生组织报道,世界范围内确诊为肺癌的人数为1.61亿,约占癌症总发病人数的13%,居第一位,而发展中国家约占55%^[1]。目前,肺癌的死亡率正以每年1%~5%的速率逐年增长,而这一趋势在发展中国家尤为明显。肺癌主要分为两类,小细胞肺癌(SCLC)和NSCLC,而NSCLC约占所有肺癌的85%左右^[2]。NSCLC按照组织分型可进一步分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞肺癌(LCLC)。但是,目前肺癌的组织分型已经远远不能满足个性化治疗的需求。2004年4~5月,美国的两个研究小组在《新英格兰医学杂志》和《Science》上几乎同时发表的两篇关于“表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变预测酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗肺癌敏感性”的文章,吸引了肺癌研究领域所有学者的注意,自此,对于不同组织分型的肺癌可进行进一步的分子分型,从此,转化医学研究的进展,使肺癌治疗向个体化基因靶向治疗迅速过渡。

2011年6月,第47届美国临床肿瘤学会(ASCO)年会,肺癌分子标志物的转化性研究取得了重大进展。在年会上,Mark Kris博士报道了美国肺癌突变联盟(LCMC)开展的一项关于全基因组或多重分子分型的基因测试结果。该研究对1000例肺腺癌肿瘤组织进行了10种已知的驱动基因突变的检测,结果显示有54%的肿瘤组织存在驱动基因突变,其中KRAS 220例(22%)、EGFR 170例(17%)、EML4-ALK融合基因60例(6%),其他少量的突变基因还有BRAF、PIK3CA、MET扩增、HER2、MEK1、NRAS^[3]。同时该试验表明,并非所有的基因突变在肺癌的发生、发展过程中都起作用。另外Li等^[4]从202例不吸烟肺腺癌亚洲患者中检测了以下5种突变基因,发现EGFR突变152例(75.3%)、HER2 12例(6%)、EML4-ALK 10例(5%)、KRAS 4例(2%)、ROS1融合基因2例(1%)。近年来,随着分子生物学的迅猛发展,针对肺癌相关突变基因的靶向药物研究也取得了新的进展。有资料表明,靶向治疗效果显著,可使NSCLC患者的临床症状缓解,癌灶缩小,生活质量提高,总生存期延长。现将肺癌传统化疗及靶向治疗进展综述如下。

二、针对NSCLC的传统化疗

在过去的几十年期间,I期、II期的NSCLC患者主要以手术治疗方式为主,而铂类联合其他化疗药物是治疗III期、IV期NSCLC的标准一线治疗方案。2009年,Lilenbaum等^[5]报道了培美曲塞单药与培美曲塞联合卡铂治疗PS2的晚期NSCLC的随机III期研究。该研究共纳入205例PS2晚期NSCLC患者,随机分为培美曲塞单药组以及培美曲塞联合卡铂组,与单药组相比,

联合组无进展生存期(PFS)和总生存率(OS)均延长。同时,研究结果表明:联合用药的副作用主要为3/4级贫血(11.7% vs. 3.9%),其余副作用的发生率与单药组无显著差异。因此,研究结果证实:联合用药较单药治疗NSCLC患者获益明显。另外一项随机III期临床试验研究结果表明:培美曲塞/顺铂与吉西他滨/顺铂治疗NSCLC的有效率未见明显差别,但是,按照组织学做结果分析时,证实培美曲塞与吉西他滨分别对腺癌和鳞状细胞癌更有效^[6]。这一研究结果与Ciuleanu等^[7]开展的一项关于NSCLC二线化疗方案的临床研究相吻合,该研究证实多西紫杉醇联合培美曲塞在治疗非鳞癌患者的有效性远高于鳞癌患者,PFS及OS均明显延长。根据这些研究结果,许多肿瘤学家越来越倾向于选用培美曲塞治疗腺癌,选择吉西他滨治疗鳞癌患者。但是,接受一线化疗的NSCLC患者的反应率大约只有20%,OS只有8~10个月^[8];接受二线化疗药物紫杉醇和培美曲塞的NSCLC患者的反应率更是仅仅8%~9%,OS几乎不足3个月^[9]。由此可见,对于NSCLC的传统化学治疗缺乏一个较高的反应率及总体生存率,因此,寻求更有效的治疗药物是目前NSCLC亟待解决的问题。

三、靶向基因治疗现状

1. EGFR抑制剂:EGFR是表皮生长因子受体家族成员之一,具有酪氨酸激酶活性。该家族包括4个成员,分别为EGFR/ErbB1、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3和HER4/ErbB4,各成员可相互偶连,共同完成EGFR信号转导,参与细胞中一系列重要的生理过程。EGFR与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡有关,研究表明在许多实体肿瘤中存在EGFR的异常表达或基因突变。相关研究^[10-11]发现:西方NSCLC患者中大约15%存在EGFR突变,而亚洲大约占50%左右,在不吸烟、女性、非粘液腺癌中更高,证实了EGFR基因突变与NSCLC发病的密切相关性。2004年6月美国哈佛医学院的研究人员Lynch等^[12]和Paez等^[13]首次报道了靶向药物EGFR抑制剂(TKI)有效治疗肺癌的一个前提条件是:EGFR酪氨酸激酶编码区基因突变。此后,美国、日本、韩国和我国学者的研究也相继证实了这一研究成果。自此,肺癌的治疗走上了以基因为靶点的个体化治疗之路。

现如今,吉非替尼、厄洛替尼都已经在中国上市,它们是针对EGFR基因突变的酪氨酸激酶抑制剂。2004年,ISLE研究启动了EGFR-TKI治疗肺癌。2005年,全球多中心BR.21临床试验^[14]将曾经接受过一次或两次化疗的III B或IV期的NSCLC患者随机给予厄洛替尼或等剂量的安慰剂。结果发现,厄洛替尼组的反应率为8.9%,OS为6.7个月;而安慰剂组则仅仅1%的反应率,OS为4.7个月。2009年,针对亚洲人群的IPASS研究^[11],将经过筛选的1217例晚期肺腺癌患者随机给予吉非替尼或化疗(卡铂联合紫杉醇)治疗。经过12个月的治疗后,吉非替尼组的无进展生存期(PFS)比例明显优于化疗组(25% vs. 7%)。在这1217例患者中,约60%存在EGFR突变。同时研究表明,吉非替尼组中EGFR突变阳性患者相比较化疗组显著提

高了反应率(71.2% vs. 47.3%), PFS也有显著延长(9.5个月 vs. 6.3个月);而吉非替尼组EGFR阴性患者的反应率则远远低于化疗组(1.1% vs. 23.5%), PFS也明显缩短(1.5个月 vs. 5.5个月)。该临床试验结果说明:EGFR阳性患者接受吉非替尼治疗有更好的预后。2008年,中国周彩存教授启动了一项Ⅲ期OPTIMAL试验^[15],该试验共纳入154例中国EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者,随机给予厄洛替尼与吉西他滨/卡铂。研究结果表明厄洛替尼组PFS较化疗组延长(13.1个月 vs. 4.6个月),一年生存率(56% vs. 1.7%)、总反应率(83% vs. 36%, $P < 0.0001$)更是明显提高。更为重要的是,TKIs较传统化疗有着更好的耐受,频繁但轻微的毒副反应主要是皮疹、腹泻,很少引起间质性肺疾病。

2012年EMSO会议上,Mok等^[16]公布了一项一线化疗与厄洛替尼交替治疗晚期NSCLC的随机、Ⅲ期FAST ACT-II研究,该研究共纳入451例未接受任何治疗的晚期NSCLC患者。所有患者均给予吉西他滨联合顺铂或卡铂,不同的是实验组化疗6周期后给予厄洛替尼进行维持治疗,而对照组则给予安慰剂。研究结果表明,厄洛替尼组与安慰剂组相比,中位PFS(7.6个月 vs. 6.0个月)、中位OS(18.3个月 vs. 15.2个月)均有延长。对EGFR突变阳性亚组进行分析,实验组与安慰剂的中位PFS(18.8个月 vs. 8.8个月, $P < 0.0001$)、中位OS(31.4个月 vs. 20.6个月)差距更加明显。由此说来,FAST ACT模式可能为EGFR突变型及EGFR状态未明NSCLC治疗带来新的思路。

虽然EGFR突变的NSCLC对EGFR-TKI有着较高的反应率及PFS,但是大部分患者经过一年的治疗后将会对TKI耐药。其耐药机制包括以下两方面:T790M的二次突变(可能通过增加EGFR对ATP的亲合力,从而降低了ATP对TKI的竞争性结合)和MET的扩增。为解决这一问题,第二代EGFR-TKI阿法替尼、来那替尼等正在临床试验阶段,它们是高效、口服、不可逆的EGFR和ErbB2-TKI。相较第一代EGFR-TKI吉非替尼、厄洛替尼等来说,第二代EGFR-TKI有三大优势^[17]:第一,对EGFR突变区有着更高的亲合力,可能对ERBB通路产生更长时间的抑制;第二,可以抑制HER2,它是EGFR的一种二聚体模式,同时对HER4也能产生抑制作用,作用于信号转换从而对EGFR通道产生更全面的阻滞;第三,可以对抗T790M的突变及其他少见的突变。2012年中国台湾地区杨志新公布了一项大规模、随机、开放的Ⅲ期临床试验LUX-Lung3^[18]——阿法替尼 vs. 培美曲塞联合顺铂一线治疗EGFR突变阳性的NSCLC患者。该研究在全球范围内共纳入了345例EGFR突变阳性的ⅢB期或Ⅳ期晚期NSCLC腺癌患者,将其按2:1随机分组至阿法替尼组及联合化疗组。研究结果表明:阿法替尼组患者较联合化疗组的PFS显著延长(11.1个月 vs. 6.9个月),降低了42%的进展风险。同时,值得重视的是,那些最为常见的EGFR突变类型(del19和L858R突变)的患者中,阿法替尼组的中位PFS较对照组延长更加明显(13.6个月 vs. 6.9个月)。另外,阿法替尼可延缓患者呼吸困难、咳嗽及胸痛等肺癌相关症状恶化时间,同时显著改善患者的生活质量。该研究亦证实:阿法替尼组最常见的副作用主要是腹泻(95.2%)、皮疹(89.1%)、口腔炎/黏膜炎(72.1%)、甲沟炎(56.8%)和皮肤干燥(29.3%),很少出现血液性毒性副作用。该试验是迄今规模最大的将EGFR TKI与培美曲塞/顺铂对照治疗EGFR突变肺癌的全球前瞻性研究,具有重要的临床意义,再一次证明了EGFR TKI是EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者首选的一线治疗药物。

西妥昔单抗^[19]是一种嵌合的抑制EGFR通路的单克隆抗体,属于免疫球蛋白G1亚类,在小鼠骨髓瘤细胞中产生,由人类IgG1恒定区联合小鼠单克隆抗体M225可变区组合而成。西妥昔单抗较天然抗体,可对EGFR产生5~10倍的亲和力,同时,它可缓和抗体依赖、细胞毒性、受体下调所致的EGFR活动但不影响其他HER受体家族。以多西他赛+铂类为基础的化疗联合西妥昔单抗,治疗化疗药物耐药或难治性NSCLC患者已证实可让患者获益,在2012年ESMO年会上,Janjigian^[20]报道在阿法替尼联合西妥昔单抗治疗EGFR突变且EGFR抑制剂获得性耐药的NSCLC临床研究中,得到了一组振奋人心的研究数据,联合组疾病控制率(DCR)为94%,18%的患者PFS达到9个月。但SELECT研究^[21]结果表明二线治疗联合西妥昔单抗对NSCLC患者无效。该研究共纳入了605例曾接受以铂类治疗为基础但现已复发或进展的NSCLC患者,随机分为培美曲塞单药组和培美曲塞联合西妥昔单抗组,研究结果表明:联合组与单药组中位OS(mOS)及中位PFS(mPFS)均无统计学差异。对亚组数据进行分析,EGFR突变阳性患者,联合组与单药组mOS及mPFS均无差异(3.02个月 vs. 2.99个月, $P = 0.8644$);EGFR突变阴性患者,联合组与单药组mPFS(1.48个月 vs. 2.99个月, $P = 0.6600$)均无统计学差异。目前,有关西妥昔单抗联合化疗治疗晚期NSCLC的研究结果并不令人满意,所以,西妥昔单抗的应用仍需大量临床试验来验证。

2. EML4-ALK:2007年,Soda等^[22]报道ALK位于2号染色体短臂发生异位重排,与棘皮类微管相关性蛋白4(EML4)基因融合,形成具有癌基因属性的EML4-ALK融合基因。根据目前人口研究和ALK基因检测,研究结果表明大约3%~6%的NSCLC患者EML4-ALK融合基因阳性,患者多为年轻、男性、不吸烟或少量吸烟和腺癌患者^[23]。但是,这些临床特征并不适用于所有的携带者,在有长期吸烟史的老年患者也检测到该基因的突变^[24]。EML4-ALK融合基因阳性的NSCLC患者通常对化疗和TKI治疗无效,与EGFR、KRAS基因突变是相互排斥的。

克唑替尼是口服的、强效的ATP竞争性的C-MET抑制剂,同时也可以抑制ALK^[25]。该药已于2011年8月经FDA批准第一个用于治疗表达ALK基因的局部晚期或转移的NSCLC患者。Shaw等^[26]的一项回顾性研究,ALK阳性并接受克唑替尼治疗的NSCLC患者较未接受克唑替尼治疗的ALK阳性的NSCLC患者2年生存率明显提高(54% vs. 36%)。研究结果说明克唑替尼治疗ALK阳性的NSCLC患者具有一定疗效。2012年,在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)上,Shaw等^[27]报道了PROFILE 1007——克唑替尼 vs. 培美曲塞或多西他赛治疗EML4-ALK阳性的ⅢB期或Ⅳ期NSCLC患者的中期研究。结果表明,克唑替尼组的ORR、中位PFS均明显高于化疗组。该试验研究证实了克唑替尼作为ALK阳性晚期NSCLC患者治疗的核心及重要地位。克唑替尼具有较好的耐受性,据报道^[26],治疗中常见的不良反应主要有恶心、视力障碍、呕吐和腹泻,大多数为1或2级。因此,克唑替尼为治疗ALK阳性的NSCLC患者带来了新的思路。

3. KRAS:KRAS^[28]是RAS基因家族成员之一,RAS基因家族包括三种,即H-ras、K-ras和N-ras,该家族参与细胞生长、增殖、凋亡等多个环节,近年来,在肿瘤的发生、发展过程中的作用亦引起了医学领域的极大关注。KRAS突变是高加索人群NSCLC中最常见的致癌突变,主要发现在肺腺癌中,约占NSCLC的15%~20%,腺癌的30%~35%;主要见于吸烟患者,约占NSCLC吸烟患者的26%,而仅仅占非吸烟患者的6%^[29]。突变

的 KRAS 可拮抗 GTP, 激活下游信号通路 MAPK 和 PI3K-AKT^[30]。

KRAS 基因突变往往与 EGFR、EML4-ALK 突变是相互排斥的^[29-30]。据相关报道, 由于缺乏可评估的射线反应, KRAS 突变阳性患者不仅对化疗反应性降低, 且对 EGFR 抑制剂厄洛替尼、吉非替尼治疗无效^[31]。目前尚没有针对 KRAS 基因突变的确切有效的靶向药物上市, 但已经有多项临床试验正在进行中, 主要针对下游信号通路。司美替尼(Selumetinib)是一种口服的、强效的、选择性的针对 MEK1/2 的抑制剂, 从而下调 KRAS 的表达。2012 年, 在 ASCO 年会上 Janne 等^[32]公布了一项前瞻性、多中心、双盲、安慰剂、随机对照的 II 期临床试验。该试验于 2009 年 4 月至 2010 年 6 月共纳入了 12 个国家的 87 例接受二线治疗、存在 KRAS 基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 并按 1:1 随机分为两组。其中 44 例患者给予多西他赛联合 Selumetinib 治疗, 43 例患者则给予多西他赛联合安慰剂治疗。试验结果表明多西他赛 + Selumetinib 组的总生存期较安慰剂组显著延长, OS 差异无统计学意义, PFS 及和 ORR 均优于用多西他赛组。但研究结果表明联合用药组较单药组中性粒细胞减少症发生率及粒缺性发热的发生率均有所增加, 联合组常见的非血液系统不良反应包括腹泻、恶心、呕吐和周围性水肿等。这个试验首次证明了 MEK 抑制剂 Selumetinib 联合多西他赛二线治疗 KRAS 突变的晚期 NSCLC 有较佳疗效。

4. VEGF: 肿瘤血管的生成对肿瘤的预后是至关重要的。VEGF 可促进血管生成, 它的过度表达可导致包括 NSCLC 在内的不同的恶性肿瘤较差的预后^[33]。贝伐单抗是 VEGF 的抑制剂, 它是一种人工合成的重组单克隆抗体。贝伐单抗已经被证实转移的结肠、直肠癌患者^[34]的一线 and 二线治疗中的重要作用, 在转移的乳腺癌患者^[35]和肾癌患者^[36]的一线治疗中均可获得显著的疗效。

2001 年 7 月至 2004 年 4 月进行的 ECOG 4599 临床试验证实^[37]: 对于 III B 期、IV 期或复发的 NSCLC 患者联合贝伐单抗较单纯化疗组的 OS 延长, PFS 及反应率较化疗组也有所提高。A-VAiL 临床试验是针对不同剂量贝伐单抗联合化疗药物与单纯化疗药物对晚期 NSCLC 患者治疗疗效的临床研究^[38]: 将经过筛选的 1043 例晚期 NSCLC 患者随机分为三组, 其中 345 例给予贝伐单抗(7.5 mg/kg) + 顺铂 + 吉西他滨; 351 例给予贝伐单抗(15 mg/kg) + 顺铂 + 吉西他滨; 347 例则给予同等剂量的安慰剂(高或低剂量) + 顺铂 + 吉西他滨。研究结果表明, 两个贝伐单抗联合组的反应率较单纯化疗组显著提高, 贝伐单抗组也可显著提高患者的 PFS。另外, 7.5 mg/kg 贝伐单抗组降低 25% 的进展或死亡危险, 15 mg/kg 贝伐单抗组则降低 15%。这两个临床试验研究结果均表明: 相比较单纯给予化疗治疗的 NSCLC 患者, 贝伐单抗联合一线化疗可显著提高患者的 PFS, 但是只有 ECOG 4599 试验延长 OS 具有统计学意义。另外, AVAiL 试验研究结果表明: 两种不同剂量的贝伐单抗在治疗晚期 NSCLC 患者无明显差异。

5. 其他异常基因及其抑制剂: 以上是当前临床研究比较广泛及深入的针对 NSCLC 的靶向基因, 下面还有几种发生在 NSCLC 患者中的少见基因突变型及针对该基因抑制剂的相关研究, 亦予以简单介绍。

胰岛素样生长因子(IGF-1R)是一种跨膜的酪氨酸蛋白受体, 与其配体结合后, 可启动 Ras/Raf/MEK/ERK 和 PI3K/AKT 这两条信号转导途径, 促进有丝分裂和细胞生长。异常的 IGF-

1R 信号在许多肿瘤中发现, 并在肺鳞癌中高表达, 参与肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭。关于 IGF-1R 单抗 Figitumumab 的一项 II 期临床研究^[39], 共纳入 151 例初治患者, 分别给予卡铂 + 紫杉醇 + Figitumumab (10 mg/kg) (PCF10)、卡铂 + 紫杉醇 + Figitumumab (20 mg/kg) (PCF20)、卡铂 + 紫杉醇 (PC)。结果表明鳞癌患者 PCF20、PCF10、PC 组的 ORR 分别为 78%、57%、46%, 腺癌患者 PCF20、PCF10、PC 组的 ORR 分别为 57%、38%、25%, 提示 Figitumumab 在肺癌治疗中有一定作用, 而对于鳞癌的治疗效果优于腺癌。在后续的 III 期研究中, 单纯化疗组 HR 明显优于 Figitumumab 组, 同时 Figitumumab 组出现高血糖、咯血、脱水等严重的副作用, 从而终止了临床试验研究。因此, 有关 Figitumumab 在 NSCLC 中的疗效仍需进一步、大规模的研究。

ROS1^[40]是酪氨酸激酶受体之一, 该基因于 2011 年在 NSCLC 患者中发现, 是继 KRAS、EGFR、ALK 后发现的最新的肺癌基因突变基因。ROS1 重排是 NSCLC 独特的分子亚型, 在 NSCLC 中约占 1%, 常见于年轻、不吸烟、分期高的腺癌患者, 是肺癌治疗的靶点之一。美国学者 Bergethon 等^[40]发现 crizotinib (克唑替尼)可抑制表达 ROS1 融合蛋白的 HCC78 肺癌细胞系或转染表达 ROS1 的 293 肿瘤细胞增殖。2012 年 ASCO 年会上, Ou 等^[41]报道了一项关于克唑替尼治疗 ROS1 阳性的 NSCLC 患者的临床研究, 研究共纳入了 15 例患者, 给予克唑替尼 (250 mg, bid) 治疗, 12 例患者目前仍在治疗中, 对其中 14 例患者进行疗效评价, 结果表明 ORR 为 57.1%, DCR 为 79%, 治疗的中位时间为 25.7 周。目前, 针对该基因仍需进一步深入研究, 相信 ROS1 将成为继 EGFR、ALK 等之后的肺癌新的治疗靶点。

DDR2 也是受体酪氨酸蛋白激酶之一, 当其配体纤维型胶原结合后可诱导 DDR2 磷酸化从而上调 MMP1 表达。DDR2 在体内广泛分布并与肿瘤的转移有关, 约 4% 的鳞癌患者存在 DDR2 突变, 达沙替尼 (Dasatinib) 是其抑制剂。在一项关于达沙替尼 + 厄洛替尼治疗既往化疗失败患者的临床研究中^[42], 纳入的 9 例鳞癌患者, 结果表明其中 1 例部分缓解。在后续的基因分析中, 研究者发现该患者携带 DDR2 而非 EGFR 突变, 从而认识其疗效与 DDR2 突变有关。进一步的研究仍在大规模及深入进行中, 希望能给 NSCLC 的个体化靶向治疗带来崭新及更加有效的方案。

四、总结

肿瘤的发生、发展是一多基因参与的、复杂的生物学过程, 目前单纯的组织分型已经远远不能满足肺癌个体化治疗的需要, 针对基因异常表达及突变的靶向治疗为肺癌治疗带来了新的思路及视野。目前, 研究者们正在进行大量的理论及临床试验研究, 我们期待更多的肿瘤标志物被发现, 更多的靶向药物被开发, 为肺癌的个性化治疗提供更广阔及有效的理论及临床依据。

参 考 文 献

- [1] Boyle P, Levin B. World Cancer Report. World Health Organization, Geneva, 2008.
- [2] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med, 2008, 359: 1367-1380.
- [3] Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung Aden carcinoma; The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Clin Oncol, 2011, 29: abstract CRA7506.
- [4] Li C, Fang R, Sun Y, et al. Spectrum of monogenic driver mutations in lung Aden carcinomas from East Asian never smokers. PloS One,

- 2011,6:e28204.
- [5] Lilenbaum R, Wang X, Gu L, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus cetuximab or docetaxel plus bortezomib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2: CALGB 30402. *J Clin Oncol*, 2009, 27:4487-4491.
 - [6] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. *Oncologist*, 2009, 14:253-263.
 - [7] Ciuleanu T, Broderick T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 2009, 374:1432-1440.
 - [8] Schiller JH, Harrington D, Bellini CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346:92-98.
 - [9] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22:1589-1597.
 - [10] D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, 2011, 29:2066-2070.
 - [11] Fukuoka M, Wu YL, 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 Clin Oncol*, 2011, 29:2866-2874.
 - [12] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350:2129-2139.
 - [13] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304:1497-1500.
 - [14] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353:123-132.
 - [15] Zhou C, Wu YL, Chen GY, et al. Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. Abstract LBA13. Presented at the European Society for Medical Oncology, October 8-12, 2010, Milan, Italy.
 - [16] Mok TS, Wu YL, Yu CJ, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27:5080-5087.
 - [17] Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): A better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83:407-421.
 - [18] Yang J. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced Adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*, 30, 2012 (supply; abstr LBA7500).
 - [19] Hsu YF, Ajona D, Corrales L, et al. Complement activation mediates cetuximab inhibition of non-small cell lung cancer tumor growth in vivo. *Mol Cancer*, 2010, 9:139.
 - [20] Janjigian YY. Activity of afatinib/cetuximab in patients (PTS) with EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and acquired resistance (AR) to EGFR inhibitors. *ESMO*, 2012; Abstract 12270.
 - [21] Edward S. Randomized phase III study of docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based therapy. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (supply; abstr 7502).
 - [22] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007, 448:561-566.
 - [23] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009, 27:4247-4253.
 - [24] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 2011, 12:1004-1012.
 - [25] Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6:3314-3322.
 - [26] Camidge DR. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2011, 29; suppl. abstr. 2501.
 - [27] Shaw AT. Phase 3 randomized study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in advanced, ALK-positive NSCLC (PROFILE 1007). Vienna, Austria; European Society for Medical Oncology, 2012 ESMO Abstract LBA1.
 - [28] Jin Y, Shima Y, Furu M, et al. Absence of monogenic of RAS family genes in soft tissue sarcomas of 100 Japanese patients. *Anticancer Res*, 2010, 30:245-251.
 - [29] Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6:201-205.
 - [30] Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, et al. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: Is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol*, 2010, 28:4769-4777.
 - [31] Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung Adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*, 2005, 2:e17.
 - [32] Janne PA. Efficacy and patient (PT)-reported outcomes (PROS) with selumetinib (AZD6244, ARRY-142866; SEL) + docetaxel (DOC) in KRAS-mutant advanced randomized, phase II trial. 2012 ESMO Abstract 1233PD.
 - [33] Zhan P, Wang J, Lv XJ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with metaanalysis. *J Thorac Oncol*, 2009, 4:1094-1103.
 - [34] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007, 25:1539-1544.
 - [35] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28:3239-3247.
 - [36] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2137-2143.
 - [37] 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, 355:2542-2550.
 - [38] Reck M, von Pawel J, Zatloukal 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,

- 27:1227-1234.
- [39] Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27:2516-2522.
- [40] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, 2012, 30:863-870.
- [41] Ou SI. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. ESMO, 2012; Abstract 1191P.
- [42] Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*, 2011, 1:78-89.

(收稿日期:2013-03-18)

(本文编辑:戚红丹)

张亚男,王珂. 非小细胞肺癌靶向治疗进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5459-5463.

