

头颈鳞癌的靶向治疗进展

孙丽立 白玉贤

【摘要】 晚期头颈部鳞癌的分子靶向治疗结合传统治疗可提高疾病的局部控制率和远期效果, 而不增加治疗相关性毒性。靶向治疗成为治疗肿瘤的新方法, 能特异性地阻断特定信号转导途径、靶向于肿瘤细胞的微环境及脉管系统从而抑制肿瘤生长和转移。靶向药物包括 EGFR 抑制剂, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, VEGF 抑制剂以及其他。识别预测相关敏感及耐药性的生物标记物是一项非常大的挑战, 找出能更加从靶向治疗中获益的患者非常必要。

【关键词】 头颈部肿瘤; 肿瘤, 鳞状细胞; 靶向治疗

Targeted therapy in head and neck squamous cell carcinomas SUN Li-li, BAI Yu-xian. The Second Department of Medical Oncology, The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Correspondence author: BAI Yu-xian, Email: Baiyuxian@163.com

【Abstract】 Several studies have demonstrated that the combination of targeting techniques with conventional current treatment protocols may improve survival benefits and disease control, without exacerbating the treatment related toxicities. Inhibiting tumor growth and metastasis by focusing on specific protein or signal transduction pathways or by targeting the tumor microenvironment or vasculature are some of the new approaches. Targeted agents for HNSCC expected to improve the effectiveness of current therapy include EGFR inhibitors, EGFR tyrosine kinase inhibitors, VEGFR inhibitors and others. Identification of predictive biomarkers of resistance or sensitivity to these therapies remains a fundamental challenge in the optimal selection of patients most likely to benefit from targeted treatment.

【Key words】 Head and neck neoplasms; Neoplasms, squamous cell; Targeted therapy

一、头颈部鳞癌的传统治疗

流行病学统计显示头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)平均每年发病约65万,死亡约35万^[1]。头颈部鳞癌的传统治疗包括手术、放疗(RT)、化疗(CT)、放化疗(CRT)。最常用的化疗是以铂类为基础,顺铂或卡铂联合5-氟尿嘧啶(5-FU)的药物应答率(RR)为20%~40%^[2]。即并非所有的癌细胞都对化疗敏感。当确诊疾病时只有少数患者处于I期和II期阶段。这类患者手术或者单纯放疗即可达到治愈效果。但如果手术时出现骨浸润、病理提示淋巴结阳性者,术后辅助放疗是可以获益的。但早期疾病仍有局部复发、发生第二肿瘤及远处转移的可能。放化疗被认为是复发和转移的患者的标准治疗,对于全身转移及不可治愈的复发患者预后差,放化疗只能起到姑息效果。人乳头瘤病毒(HPV)阳性的HNSCC治疗效果好于HPV阴性的患者^[3]。

HNSCC治疗策略受多种因素影响,对于合并基础慢性身心疾病的患者,放化疗都会增加治疗相关性毒性,进而影响生存。高达80%~90%和30%~60%的CRT的患者出现口腔黏膜炎,且分级分别为3、4级^[4]。这些或许会因此导致治疗的中断。放

疗引起的副反应是持久的,如失去味觉、皮肤僵硬、局部脱发等。以铂类为基础的化疗可能增加不可逆的肾毒性及神经毒性。

因此,传统的治疗通常没有选择性,增加了全身的毒副作用,使患者治疗的依从性差。多年来,局部复发及远处转移的发生率仍在增加,局部晚期HNSCC的生存获益已经到达瓶颈阶段。高效、高选择性、低毒、能逆转放化疗耐药的治疗手段急需研发。

二、头颈部鳞癌的靶向治疗

分子靶向治疗为晚期头颈鳞癌生存时间短、传统治疗效果有限的现状打开了新的篇章。具有靶向作用的方法包括单克隆抗体、小分子抑制剂、基因治疗、反义分子和肿瘤疫苗等。此外,为了能够特异性检测及选择性治疗,放射性核素标记的单克隆抗体已经开始应用于肿瘤的治疗。对于放疗敏感性头颈部鳞癌,为了克服多药耐药性及常规治疗引发的治疗相关性毒性,靶向导的放射性核素疗法(TRT)是很有前途的头颈部鳞癌的治疗方法^[5]。

(一) 作用于表皮生长因子受体的靶向治疗

表皮生长因子受体(EGFR)为人表皮受体(HER)家族的一员,是一种跨膜糖蛋白受体。由三部分组成,包括胞外的配体结合区、跨膜区及胞内的酪氨酸激酶活性区(TK)。EGFR包括EGFR(ErbB1)、ErbB2/HER2、ErbB3/HER3和ErbB4/HER4。这些受体家族参与正常细胞的增殖分化、血管生成、肿

瘤的侵袭转移、肿瘤对治疗的耐药。多种类型的肿瘤组织都可以检测到 EGFR 的表达, 90% 以上的头颈鳞癌具有 EGFR 过度表达^[6]。在几个独立的研究中显示 EGFR 在头颈部鳞癌过度表达的水平与生存率下降呈正相关^[7]。因此, 针对 EGFR 已成为一个抗肿瘤治疗的重要靶点。

当表皮生长因子蛋白(EGF)与受体结合后, 受体即改变构象形成二聚体, 通过交叉磷酸化而相互激活, 刺激相关蛋白质激活多个信号传导通路, 如 Ras-MAPK-ERK 信号通路、PI3K-AKT-mTOR 信号通路、JAK-STAT 信号通路以及 PLC α 信号通路, 加速细胞周期的转录调控和有丝分裂。细胞还可以利用 EGFR 上调抗凋亡基因, 如 Bcl2 蛋白, 抑制细胞凋亡。EGFR 也可以易位在细胞核中, 激活和抑制各种效应蛋白的产生。生理情况下, 这些信号通路的激活是细胞正常生长所必需的, 是暂时的过程。然而, 如果通路持续异常的激活, 将导致肿瘤的恶变过程。

EGFR 最常见的突变是删除胞外结构域的一个段, 称为 EGFRVIII。导致不依赖于配体的信号通路的持续激活。有研究显示这种情况会导致头颈部鳞癌患者对顺铂和西妥昔单抗耐药的发生^[8]。

两种互补的靶向 EGFR 的治疗药物已经开发出来。一类为与 EGFR 配体结合域的单克隆抗体, 干扰受体的激活。另一类是受体的胞内区域的低分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 影响下游信号转导。临床试验显示这两种药物治疗效果是令人鼓舞的。

1. 单克隆抗体: 西妥昔单抗(Cetuximab, C225)是一种重组人鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体。在 2006 年由美国食品和药品管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)第一个被批准用于治疗 HNSCC。西妥昔单抗可能通过几种方式影响肿瘤细胞。首先, 阻断酪氨酸激酶调控通路介导的信号通路, 降低增殖, 增加凋亡, 防止侵袭。第二, 通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)吸收自然杀伤细胞和巨噬细胞。最后, 西妥昔单抗可以阻断 EGFR 核内的运输, 抑制因放疗引起的 DNA 修复的激活^[9]。根据一项国际多中心 III 期临床研究, 由 BONNER 等在局部晚期 HNSCC 中发现 C225 联合 RT 与 RT 单独治疗对比, 中位无进展生存时间(PFS)分别为 24.4 个月和 14.9 个月; 总生存期(OS)分别为 49 个月和 29.3 个月; 3 级及以上毒性反应对比两组无统计学差异; 5 年总生存率分别为 45.6% 和 36.4%。联合治疗组显著改善肿瘤的局部控制率和总生存, 而不影响患者的生活质量^[10]。相关毒性主要为痤疮样皮疹及过敏反应。有研究显示痤疮样皮疹的严重程度与疗效成正相关^[11]。在一项晚期 HNSCC 中 C225 联合以铂类为基础的化疗较单纯化疗的 PFS 从 3.3 个月提高到 5.6 个月^[12]。在更深一步的研究中, 确定给药的最佳剂量, 与传统化疗和放疗组合的最佳方式, 并筛选最合适的人群是 EGFR 靶向成功的关键因素。

尼妥珠单抗(Nimotuzumab BIOMAb H-R3)人源化的 IgG1 EGFR 单克隆抗体。在一项 106 例晚期 HNSCC 患者随机接受尼妥珠单抗联合放疗以及安慰剂联合放疗的研究中, 两组放疗剂量相同。结果显示: 尼妥珠单抗组与安慰剂组取得完全缓解(CR)的比例分别为 59.5% 和 34.2%; PFS 分别为 22.71 个月和 12.50 个

月^[13]。Babu 等^[14]对 113 例晚期 HNSCC 患者中 CRT 与尼妥珠单抗联合 CRT 的 4 年总体生存率分别为 21% 和 47%。表明尼妥珠单抗联合 CRT 可以提高晚期 HNSCC 的远期生存。尼妥珠单抗已经在中国、古巴、印度、阿根廷以及哥伦比亚等国被批准用于头颈部鳞癌。

帕尼单抗(Panitumumab)是另一种具有高亲和性的人源性 EGFR 的单克隆抗体。主要研究帕尼单抗联合 CRT 或 RT 治疗局部晚期 HNSCC 的疗效对比的 CONCERT2 II 期临床试验正在进行中^[15]。

2. 酪氨酸激酶抑制剂: 口服起效、高选择性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)吉非替尼(ZD-1839)和厄洛替尼(OSI-774)也已被开发出来。这些分子通过与 ATP 竞争性可逆的与 EGFR-TK 细胞内催化区域结合, 从而阻断下游信号转导通路。二者分别于 2003 年 5 月和 2004 年 11 月由 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。

吉非替尼(Gefitinib 易瑞沙)是苯胺喹那唑啉小分子化合物。在体内外试验中显示出与顺铂, 卡铂, 多柔比星, 紫杉醇, 紫杉烷类和放射治疗有协同抗肿瘤效应^[16]。在一项 486 例晚期 HNSCC 的 III 期临床研究中, 接受甲氨蝶呤联合吉非替尼对比单药甲氨蝶呤的疗效对比研究显示联合治疗并没有改善总生存^[17]。

厄洛替尼(Erlotinib, 特罗凯)除了用于 NSCLC, FDA 还批准其联合吉西他滨作为一线治疗局部晚期, 不可切除或转移性胰腺癌。一项多中心 II 期临床试验, 涉及 115 例复发或转移性的 HNSCC 厄洛替尼单药组中位 PFS 为 9.6 周; 联合顺铂组中位 PFS 为 3.3 个月^[18]。最常见的药物相关毒性反应为皮疹(等级 2)和腹泻。研究表明, 与标准的化疗相比, 厄洛替尼具有抗肿瘤作用。随后, 厄洛替尼已经与抗血管生成的单克隆抗体贝伐单抗联合应用于 HNSCC^[19]。

(二) 抗血管生成的治疗

在肿瘤的生长和转移过程中, 肿瘤血管的形成是至关重要的。肿瘤新生血管的形成受很多细胞因子的调控, 如血管内皮生长因子(VEGF)、血管抑素、内皮抑素等; 同时还与低氧环境、抑癌基因和癌基因等复杂因素的调控有关。VEGF 是调节血管生成、血管内皮生长的重要信号蛋白, 在正常细胞及肿瘤细胞均起作用。VEGF 是肿瘤一个独立的预后因素, 它的过度表达与生存率呈负相关。血管内皮生长因子受体(VEGFR)在头颈部鳞癌表现出高表达并与肿瘤进展、血液及淋巴结转移有关。因此, VEGFR 作为 HNSCC 的重要靶点也备受研究者关注。

贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin, 安维汀)是一种人源化的重组 VEGF 的单克隆抗体, 通过抑制血管生成、使化疗药物在微血管的通透性增加来发挥抗肿瘤作用。后者的机制可能解释贝伐单抗与化疗具有协同效应的原因^[20]。贝伐单抗已被 FDA 批准用于治疗转移性结直肠癌和 NSCLC。一项研究贝伐单抗、5-FU、羟基脲和高剂量的 RT 在 43 例晚期/复发 HNSCC 的 I 期临床试验中。提示以 10 mg/m² 贝伐单抗每周两次同时联合减量的化疗或许是可以考虑的。一项在 HNSCC 的贝伐单抗联合化疗的试验也正在评估其疗效和安全性^[21]。放射治疗肿瘤学组(RTOG)已经完成了 II 期临床试验(RTOG0615)评价贝伐单

抗联合顺铂和 RT 治疗局部晚期的鼻咽癌患者中并没有过分的毒性^[22]。Birzel 等在 Duke 大学在局部晚期 HNSCC 中进行的 II 期临床研究, 贝伐单抗与厄洛替尼同时联合顺铂为基础的 CRT。初步数据研究显示有一定疗效, 没有意外毒性^[23]。临床研究贝伐单抗联合厄洛替尼治疗 51 例复发/转移的 HNSCC 患者 RR 为 14% [完全缓解 (CR) 为 4%, 部分缓解 (PR) 为 10%], 疾病稳定 (SD) 为 56%, PFS 为 4 月, OS 为 7 个月^[19]。一项 I/II 期研究厄洛替尼的每日口服 150 mg 联合增加剂量的高达 15 mg/kg 的贝伐单抗, 每 3 周 1 次, 据报道在 44 例患者中 2 例 CR, 3 例 PR, 31 例 SD^[19]。我们正期待关于贝伐单抗联合西妥昔单抗的临床研究数据。

血管内皮抑素 (Endostatin, 恩度) 是一种广谱的血管生成抑制剂, 能全面阻断新生血管的生成。恩度联合同步放化疗治疗老年非小细胞肺癌, 近期疗效有所提高, 安全性和耐受性良好^[24]。相关 HNSCC 的临床研究正在进行中。

(三) 针对多靶点的药物治疗

索拉非尼 (Sorafenib, 多吉美) 是一种口服的抑制 VEGFR2、VEGFR、PDGFR、RAF 多靶点类药物。它在体外研究和动物模型中均被认为能够抑制肿瘤生长, 并降低血管新生^[25]。索拉非尼在 2005 年被 FDA 批准用于治疗晚期肾癌。Williamson 等在一项未曾化疗过的晚期/转移性 HNSCC 研究中, 索拉非尼单药 400 mg 每日 2 次。中位 PFS 和 OS 分别为 4 个月和 9 个月^[26]。目前索拉非尼联合化疗药物治疗晚期 HNSCC 的相关试验正在进行中。

舒尼替尼 (Sunitinib) 是一种口服小分子抑制 PDGFR、VEGFR、KIT、FLT3 的酪氨酸激酶抑制剂。临床前实验表明舒尼替尼对肿瘤有明显的抗血管生成及抗增殖的影响^[25]。但是尚缺乏有力的 III 期临床数据支持舒尼替尼用于晚期 HNSCC 患者。

凡德他尼 (Vandetanib ZD6474) 是一种强效的抑制血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2)、EGFR、RET 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 在动物体内及体外 HNSCC 细胞学实验中显示 Vandetanib 联合以卡铂为基础的放疗抗肿瘤效果优于卡铂联合放疗的治疗。相关应用于临床的相关研究正在开展^[27]。

拉帕替尼 (Lapatinib) 是一种新型高选择性的 EGFR 和 ErbB2 TKs 抑制剂 (双靶点酪氨酸激酶抑制剂), 对多种实体肿瘤均有抑制作用。Bourhis 等通过观察 31 例应用 Lapatinib (1500 mg/d) 联合 CT 和 RT 治疗局部晚期 HNSCC 的患者, 发现总体的反应率为 100%, CR 为 74%, PR 为 26%^[28]。涉及 107 例局部晚期 HNSCC 患者治疗的 II 期临床研究, 在放化疗前分别接受拉帕替尼和安慰剂治疗 2~6 周, 统计表明客观缓解率没有统计学差异, 拉帕替尼 (70%) 和安慰剂组 (53%)。但是统计学显示 Ki67 指数对比安慰剂组有显著减少 ($P=0.030$)^[29]。

其他多靶点药物是 BIBF1120, 达沙替尼 (dasatinib) 治疗 HNSCC 的相关临床研究正在开展中。

此外, 在头颈部鳞癌中 TRT 疗法与其他靶向药物结合可能会收到更好的效果。TRT 与放射增敏剂如西妥昔单抗、蛋白酶抑制剂硼替佐米结合, 在一些临床前研究已被证明有较好的抗肿瘤效果^[25]。因此, 深入研究 TRT 疗法的很有价值的。

(四) 其他潜在的靶向治疗方法

其他研究较多的靶向制剂主要包括针对泛素-蛋白酶体、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、胰岛素样生长因子-1 受体、热休克蛋白、环氧合酶、Src 家族激酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、c-Met、P53 抑癌基因等的分子靶向药物。

三、总结与展望

对于复发或远处转移的头颈鳞癌患者, 传统治疗效果已达到稳定期, 远期疗效尚不尽如人意。针对不同信号转导途径的靶向治疗显示出了良好的前景。使用单克隆抗体, 不同酶的抑制剂等靶向治疗已经在分子水平上阻断肿瘤的进展中收到可喜的效果, 随着分子生物学研究的不断发展, 相关靶向治疗的临床研究将进一步丰富客观数据, 定会给晚期头颈鳞癌患者带来福音。

然而, 我们需要思考的是靶向药物与传统治疗方法怎样组合能够更好地发挥治疗效果。深入探索靶向抗肿瘤药物的敏感性指标及耐药机制, 选择合适的病人, 综合考虑患者的全身状况, 革新治疗设计, 真正实现对患者个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [2] Papaspyrou G, Werner JA, Dietz A. Pharmacotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 397-409.
- [3] D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*, 2011, 10 Suppl 1: S5-S11.
- [4] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*, 2003, 66: 253-262.
- [5] Nestor MV. Targeted radionuclide therapy in head and neck cancer. *Head Neck*, 2010, 32: 666-678.
- [6] Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*, 2002, 62: 7350-7356.
- [7] Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, et al. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*, 2011, 47: 487-496.
- [8] Wheeler SE, Suzuki S, Thomas SM, et al. Epidermal growth factor receptor variant III mediates head and neck cancer cell invasion via STAT3 activation. *Oncogene*, 2010, 29: 5135-5145.
- [9] Hoang T, Huang S, Armstrong E, et al. Augmentation of radiation response with the vascular targeting agent ZD6126. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 1458-1465.
- [10] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, 354: 567-578.
- [11] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for Locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and the relationship between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 21-28.
- [12] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1116-1127.
- [13] Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and

- neck. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9: 343-349.
- [14] 郭伟. 晚期口腔颌面-头颈鳞癌靶向治疗的进展浅析. *口腔颌面外科杂志*, 2012: 2277-2281.
- [15] Burgos-Tiburcio A, Santos ES, Arango BA, et al. Development of targeted therapy for squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11: 373-386.
- [16] Hainsworth JD, Spigel DR, Burris 3rd HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy/gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 2009, 115: 2138-2146.
- [17] Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2009, 27: 1864-1871.
- [18] Siu LL, Soulieres D, Chen EX, et al. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 2178-2183.
- [19] Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 247-257.
- [20] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 359-371.
- [21] Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil-and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2008, 26: 1732-1741.
- [22] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 172-180.
- [23] Le QT, Raben D. Integrating biologically targeted therapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19: 53-62.
- [24] 姜祖光, 李慎柯, 岳文彬, 等. 重组人血管内皮抑素联合同步放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察. *中国实用医刊*, 2011, 38: 55-57.
- [25] Shirai K, O'Brien PE. Molecular targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Treat Options in Oncol*, 2007, 8: 239-251.
- [26] Elser C, Siu LL, Winquist E, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 3766-3773.
- [27] Sano D, Matsumoto F, Valdecanas DR, et al. Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation in vivo and in vitro. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 1815-1827.
- [28] Harrington K, El-Hariry I, Bourhis J, et al. Phase I study of lapatinib in combination with chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1100-1107.
- [29] Del Campo JM, Hitt R, Sebastian P, et al. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*, 2011, 105: 618-627.

(收稿日期: 2013-10-24)

(本文编辑: 梁雷)

孙丽立, 白玉贤. 头颈鳞癌的靶向治疗进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (22): 10271-10274.

1915
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
中华医学会