

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D, et al. Cancer statistics in China,2015[J].CA Cancer J Clin,2016,25:6-9.
- [2] 田丽.氨磷汀对大剂量甲氨蝶呤致消化道黏膜损伤防治作用的实验研究[D].郑州:郑州大学,2012:1.
- [3] 石远凯,孙燕.中国抗肿瘤新药临床试验研究的历史、现状和未来[J].中华医学杂志,2015,95(2):81-85.
- [4] 谈超,吴开智,李焱,等.“6S 管理”理论在药品管理中的应用[J].中国药事,2014,28(10):1153-1157.
- [5] DARCANGELO M,MARCANGELO J,GREYSTOKE A.The use of circulating biomarkers in early clinical trials in patients with cancer[J].Biomark Med,2015,9(10):1011-1023.
- [6] OH Y,SWIERCZEWSKA M,KIM T H, et al. Delivery of tumor-homing TRAIL sensitizer with long-acting TRAIL as a therapy for TRAIL-resistant tumors[J].J Control Rel,2015,220(Pt B):671-681.
- [7] LOW J,SERFATY M,DAVIS S,et al.Acceptance and commitment therapy for adults with advanced cancer (CanACT): study protocol for a feasibility randomised controlled trial[J].Trials,2016,17(1):77-79.
- [8] 彭朋,元唯安,胡慧慧,等.临床研究协调员的管理模式及其利弊[J].医药导报,2015,34(10):1399-1401.
- [9] 何勃,季伟.科室药物临床试验质量管理探讨[J].中华医院管理杂志,2015,31(5):388-392.
- [10] 程晓华,杨茗飏,吕农华,等.基于 PDCA 循环的药物临床试验质量管理[J].医药导报,2014,33(8):1111-1113.
- [11] 何莲珠,孔秋焕,葛洁英,等.当前临床研究大环境下研究护士/研究协调员在研究团队中的参与模式探讨[J].实用医学杂志,2015,31(20):3457-3459.
- [12] CHAN R J,WEBSTER J,BOWERS A.End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying[J].Cochrane Database Syst Rev,2016,8(2):CD008006.
- [13] 彭华,王凯戎.受试者保护的法律问题与涉及弱势群体的伦理审查[J].中华医院管理杂志,2014,30(12):919-921.

非小细胞肺癌靶向治疗研究进展

苗秋丽,张四喜,王红玉,王红

(吉林大学第一医院药学部,长春 130021)

摘要 靶向治疗药物因具有靶向性、安全性、方便性等优点,在非小细胞肺癌(NSCLC)化疗中受到重视,目前已有多种分子靶向药物应用于临床,均取得显著的成效,使患者免受传统化疗手段所带来的痛苦。随着对肿瘤免疫机制的认识不断深入,新的免疫药物也将不断研发,第3代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的出现,为第1代EGFR-TKI耐药的患者带来新的治疗希望。不同免疫治疗药物间的联合应用、免疫治疗药物与细胞毒性化疗药物及放疗的联合应用、以及其预测性生物标记物的探索等都将成为肺癌研究的热点,这无疑为 NSCLC 的治疗带来曙光。该文根据国内外研究文献及相关资料,综述治疗 NSCLC 的各类分子靶向药物的研究进展。

关键词 癌,肺,非小细胞;靶向治疗;精准医疗

中图分类号 R979.1;R734.2

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)08-0887-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.011

Advanced Progress of Targeted Therapeutic Drugs in Treating Non-Small Cell Lung Cancer

MIAO Qiuli,ZHANG Sixi,WANG Hongyu,WANG Hong(*Department of Pharmacy,the First Hospital of Jilin University,Changchun 130021,China*)

ABSTRACT Targeted therapeutic drug, having such advantages as targeting, safety, convenience, etc, is increasingly favored by non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. At present, there are many kinds of molecular targeted drugs used in clinic, and remarkable efficacy was achieved, and the pain caused by conventional chemotherapy was avoided. At the same time, with the deepening of the understanding of the mechanism of tumor immune, new targeted drugs will also continue to be developed. The emergence of the third generation EGFR-TKI brings new hope for first generation EGFR-TKI resistant patients. Combined use of different immune therapeutic agents, combined application of immunotherapy drugs and cytotoxic chemotherapy drugs and radiotherapy, and the exploration of its predictive biomarkers will become a hot spot in the research of lung cancer. This will undoubtedly bring a new dawn for the treatment of NSCLC. Based on the domestic and foreign research literatures and related materials, this article reviews the latest research progress of various molecular targeted drugs for treatment of NSCLC.

KEY WORDS Cancer, lung, non-small cell; Targeted therapy; Precision Medicine

肺癌按癌细胞形态可分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 占肺癌的 80% ~ 90%。目前对于 NSCLC 治疗的研究日渐深入, 尤其是基因指导下分子靶向治疗更是全球研究的热点问题。随着“精准治疗”的提出, 肺癌的治疗已经逐步进入“个体化治疗”的阶段, 笔者对近年来 NSCLC 的靶向治疗进行梳理, 总结分析各项临床试验最新公布的数据, 对 NSCLC 靶向治疗最新研究进展作一综述。

1 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)

EGFR 是原癌基因 c-erbB1 的表达产物, 是人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER) 家族成员之一, 广泛分布于哺乳动物细胞表面, EGFR 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。EGFR 突变会引起酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 异常活化, 最终导致细胞生物学行为失控, 形成 NSCLC。因此, 对存在 EGFR 突变的 NSCLC 应用 EGFR-TKI 能取得良好的治疗效果。

第 1 代 EGFR-TKI 主要包括吉非替尼 (商品名: 易瑞沙)、厄洛替尼 (商品名: 特罗凯) 和国产的埃克替尼 (商品名: 凯美纳)。IPASS 研究在 2009 年首次证实了第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼能显著延长 EGFR 突变肺癌患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 随后的 OPTIMAL, CTONG-0802 研究同样证明厄洛替尼对 EGFR 突变人群具有良好疗效^[1-2]。2011 年我国自主研发的 EGFR 小分子靶向药物埃克替尼在我国上市, ICOGEN 研究头对头比较了埃克替尼和吉非替尼二三线治疗晚期 NSCLC, 该研究达到主要终点, 证明埃克替尼二三线治疗晚期 NSCLC 效果并不比吉非替尼差^[3]。CTONG0901 研究是目前国际上首项头对头地比较厄洛替尼与吉非替尼治疗 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性的前瞻性随机对照临床试验^[4]。总体上看, 该研究得到一个阴性结果, 但在二线亚组中厄洛替尼比吉非替尼有显示出优势。同时, 该试验还提示: 19 与 21 号外显子突变很可能是两

类不同的疾病, 这也为今后开展 EGFR 突变患者的精准治疗和转化研究提供新的思路。

阿法替尼是第 2 代不可逆的 EGFR-TKI, 作用于 EGFR 和 Erb-B2, Lux-Lung 3 和 Lux-Lung 6 研究分别比较阿法替尼与标准化疗 (顺铂+培美曲塞或顺铂+吉西他滨) 的疗效差异^[5]。随访结果提示阿法替尼较标准化疗显著改善患者中位无进展生存期。对伴 EGFR Del19 突变患者进行的亚组分析提示, 阿法替尼组患者死亡风险分别显著下降达 46.0% 及 36.0%。LUX-Lung 8 研究对比了阿法替尼与厄洛替尼用于含铂化疗失败后晚期鳞癌患者二线治疗的疗效。研究结论提示阿法替尼可作为鳞癌患者二线的 TKI 治疗选择^[6]。

AZD9291 是第 3 代 EGFR-TKI, 能够克服 T790 耐药突变, II 期临床试验 (NCT01802632) 显示 AZD9291 治疗 199 例 EGFR 突变的 NSCLC 总应答率为 51%, 其中 T790M 阳性患者的 ORR 为 64%^[7]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已于 2015 年年末批准 AZD9291 正式上市。目前正处于临床研究阶段同属第 3 代 EGFR-TKI 的口服、选择性 EGFR 突变抑制剂还有 CO-1686, 能够抑制 T790M 突变, 目前已经获得美国 FDA 授予突破性疗法认定, 用于携带 T790M 的二线 EGFR 突变 NSCLC 的治疗。试验结果证实, 其在 L858R/T790M 转基因动物模型中疗效可以达到治愈^[8]。目前 CO-1686 已开始人体试验, 在 I 期、早 II 期扩展研究中, 携带 T790M 基因突变患者客观缓解率达到 58%, PFS 据估计可能超过 12 个月^[9]。

2 EGFR-TKI 的联合治疗

2.1 EGFR-TKI 联合化疗 FASTACT-II 研究为一项随机、安慰药对照临床研究^[10]。该研究首次显示, 化疗和 EGFR 抑制药交替治疗可提高 EGFR 基因突变型晚期 NSCLC 患者的 PFS 和总生存期 (overall survival, OS)。NEJ005 研究针对初治 EGFR 基因突变阳性患者, 对比 TKI 化疗同期联合与序贯联合之间的差别^[11]。结果显示, TKI 化疗同期联合治疗组在 PFS 及 OS 方面均有延长趋势。JMIT 研究是一项多中心、开放性、随机对照的 II 期临床研究, 该研究结果显示, 培美曲塞联合厄洛替尼与单药厄洛替尼相比能取得更好的临床疗效, 这可能是由于厄洛替尼和培美曲塞的协同作用, EGFR-TKI 可以降低胸苷酸合成酶 (thymidylate synthase, TS) 的表达和活性, 从而增强肿瘤对培美曲塞的敏感性^[12]。与此同时, TS 酶抑制药可增加 EGFR 磷酸化, 从而推测可提高 EGFR-TKI 活性^[13]。

2.2 EGFR-TKI 联合抗血管生成药物 既往研究显示厄洛替尼和贝伐单抗方案与厄洛替尼单药治疗的 PFS

收稿日期 2016-06-02 修回日期 2016-10-20

作者简介 苗秋丽 (1984-), 女, 吉林长春人, 药师, 硕士, 主要从事肿瘤临床药学工作。电话: 0431-88782225, E-mail: miaoql365@163.com。

通信作者 王红 (1964-), 女, 吉林长春人, 主管药师, 主要从事药学工作。电话: 0431-88782225, E-mail: yaojikejdy@163.com。

之间差异无统计学意义,但最近的 J025567 研究却显示了阳性的结果。故贝伐单抗的研究中有一些值得重新考察的内容^[14]。

BELIEF 是一项 II 期单臂、多中心研究,研究结果显示,厄洛替尼和贝伐珠单抗联合治疗的 1 年 PFS 为 56.7%、中位 PFS 为 13.8 个月;在诊断时确证 T790M 突变的患者中,厄洛替尼联合贝伐珠单抗的 1 年 PFS 为 72.4%、中位 PFS 为 16.0 个月^[15]。其他 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗一线用于 EGFR 突变阳性 NSCLC 的临床研究还有 OLCSG 1001 研究。

3 EGFR-TKI 耐药后的治疗

虽然 EGFR-TKI 在特定人群中最初治疗反应良好,但随着疾病的进展,在治疗的 1~2 年后几乎所有患者都不可避免会面临获得性耐药的问题。

3.1 T790M 突变引起的获得性耐药 50%的耐药机制是 EGFR20 号外显子第 790 位点上的苏氨酸为蛋氨酸所取代 (T790M),从而改变 ATP 的亲水性,导致 EGFR-TKI 不能有效阻断信号通路而产生耐药。也有一些研究支持 T790M 具有选择性,经 TKI 治疗敏感的克隆被杀灭,而含有 T790M 的耐药克隆得以保留下来产生耐药。IMPRESS 是第 1 个也是唯一一个随机 III 期用来证实吉非替尼继续添加到顺铂/培美曲塞化疗,对吉非替尼获得性耐药的患者没有临床获益的研究^[16]。该实验虽然结果为阴性,但耐药后 T790M 状态不同的患者对继续吉非替尼治疗的反应不同;对存在 T790M 的患者不应该将吉非替尼+含铂双药作为二线治疗方案;对于血浆 T790M 阴性患者,吉非替尼+含铂双药可能会带来临床获益,但还需要进一步的前瞻性研究进行证实;对于所有存在 T790M 的患者都应该给予第 3 代 EGFR-TKI。

3.2 C-MET 扩增引起的获得性耐药 5%~20%的 EGFR-TKI 耐药是由间质表皮转化因子 (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, C-MET) 扩增所引起。MET 是通过激活其配体肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 来诱导肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和生存。HGF 是一种肝细胞特有的细胞活性因子,能够刺激血管内皮细胞生长, C-MET 是一种编码 HGF 受体蛋白的原癌基因, HGF/C-MET 信号传导通路存在于体内各种细胞,对组织器官的生长发育起重要调节作用。但当 HGF/C-Met 在体内过度表达时,就会导致肿瘤的侵袭和转移^[17]。在 EGFR-TKI 获得性耐药患者中,有超过 13% 患者检测到 MET 基因扩增,对第 1 代和第 2 代 EGFR-TKI (吉非替尼、厄洛替尼) 耐药的肺腺癌患者中有超过 21% 患者出现

MET 基因扩增,而未进行 EGFR-TKI 治疗的患者中出现 MET 扩增的概率仅为 3%^[18]。MET 扩增发挥生物学效应主要是通过使 ERBB3 蛋白发生磷酸化,继而激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase /protein kinase B, PI3K/AKT) 通路,将细胞信号向下游传递,并且即使在使用 EGFR-TKI 时,该通路依然可以发挥信号传递作用^[19]。另有研究表明, EGFR T790M 和 MET 扩增可以在约 40% 的肺癌获得性耐药标本中同时被检测到,高通量基因组扫描提示,两者的发生是相互独立的^[20]。但 SUDA 等^[21]对 EGFR T790M 和 MET 扩增之间的关系进行了验证和分析,表明两者是互补的关系。因此,关于 T790M 与 MET 扩增的关系还值得进一步探讨。最近一项研究显示,11 例 C-MET 过表达的 EGFR 继发性耐药患者接受克唑替尼 (crizotinib) 联合 EGFR-TKI 治疗,痊愈率为 45.5%,有效率 54.4%。提示 C-MET 过表达的患者接受克唑替尼联合治疗是个不错的策略^[22]。基于以上研究,如果同时使用 EGFR-TKI 与 MET 抑制药可能会阻断 PI3K/AKT 通路,利于 EGFR-TKI 发挥抑制癌症进展,这可能是一个潜在的治疗 NSCLC 患者获得性耐药的方向。此外,有研究发现吉非替尼可以诱导 C-Met 基因扩增的耐药细胞胸苷酸合成酶和转录因子 E2F-1 的下调,替吉奥可以抑制 C-Met 基因扩增的肺癌细胞增殖,从而减少吉非替尼耐药的发生。因此在临床中可以考虑采用 TKI 联合替吉奥克服 C-Met 基因扩增导致的获得性耐药^[23]。

3.3 NSCLC 转变为 SCLC 引起的获得性耐药 SEQUIST 等^[24]报道 37 例 EGFR 突变阳性腺癌患者接受 TKI 治疗耐药后,再次组织活检显示:T790M 突变占 50%, C-MET 基因扩增占 5%,磷脂酰肌醇 3 激酶/催化亚单位 α (phosphatidylinositol 3 kinase catalytic alpha, PIK3CA) 占 5%,组织学转化为 SCLC (5 例) 占 14%。说明转化为 SCLC 是 EGFR-TKI 获得性耐药的机制之一。另外也有报道推荐转化为 SCLC 的 EGFR 基因突变的患者可以选择 TKI,或缓慢进展的前提下局部进展的患者可采用 TKI 联合局部治疗,全身多处缓慢进展的患者使用 TKI 联合标准的 SCLC 化疗方案^[25]。目前对于转化为 SCLC 的分子机制尚不明确,治疗方法的推荐也仅为小样本临床实践,所以需要进一步研究 NSCLC EGFR-TKI 耐药后转化为 SCLC 的治疗策略。

4 TKI 针对 EML4-ALK 融合基因和 ROS1 重排的治疗

棘皮动物微管结合蛋白 4 (echinoderm microtubule

associated protein like 4, EML4) 与间变淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因 EML4-ALK 在动物体内外均有致瘤活性,并在 NSCLC 发生发展过程中发挥重要的作用。目前研究认为 ALK 基因重排后与 EML4 形成融合基因,会引起酪氨酸激酶异常表达,从而导致 TKI 治疗无效。克唑替尼是 ALK 受体和肝细胞生长因子受体 (C-MET) 的抑制药,它通过选择性竞争三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 阻断激酶蛋白来发挥作用,从而抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡^[26]。2011 年,美国 FDA 批准克唑替尼治疗 ALK 基因表达异常的晚期 NSCLC,而且取得了较好的临床效果。但令人遗憾的是,克唑替尼治疗一段时间后,ALK 阳性的患者也会不可避免的出现耐药,色瑞替尼作为第 2 代 ALK 抑制药不仅对 ALK 融合基因阳性患者具显著疗效,对克唑替尼获得性耐药患者亦有效,近期已被 FDA 批准用于治疗已接受过克唑替尼的 ALK 融合基因阳性患者^[27]。色瑞替尼上市后,虽然克唑替尼耐药的患者能从色瑞替尼的治疗中获益,但由于色瑞替尼不良反应发生率相对较高,在一定程度上也限制其在临床上的应用。同样作为第 2 代 ALK 抑制药,艾乐替尼治疗克唑替尼耐药患者取得了较好的缓解率,而且对中枢神经系统转移的患者有非常好的疗效。目前,艾乐替尼的 II 期临床试验正在进行。

原癌基因 1 酪氨酸激酶 (c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1) 染色体重排是 NSCLC 的一个新亚型,是一种独特的受体酪氨酸激酶,在进化上与 ALK 密切相关。研究显示,将 ALK-EML4 抑制药克唑替尼用于干扰 ROS1 融合基因阳性和 ALK-EML4 融合基因阳性的肺癌细胞,发现克唑替尼可抑制 HCC78 细胞 (ROS1 融合基因阳性) 的生长,两者生长抑制曲线相似,并且对转染 CD74-ROS1 的 293 细胞株有抑制作用,提示 ROS1 融合基因阳性患者对 ALK-EML4 抑制药克唑替尼高度敏感,克唑替尼将成为 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的标准治疗药物^[28]。另外,克唑替尼已用于 ROS1 阳性的进展期非小细胞肺癌患者的 I 期临床试验,初步结果显示 13 例阳性患者在第 8 周时客观缓解率和疾病控制率分别为 54% 和 85%^[29]。麻省总医院分析在案治疗的浸润性 NSCLC 患者的 OS 在 ROS1 重排阳性 (663 d) 和阴性患者 (607 d) 之间未见差别,但统计结果显示,ROS1 重排阴性患者的预后较好。

5 抗血管生成药物的应用

抗肿瘤新生血管生成已被公认为是一种较为有效的肿瘤治疗方式。血管内皮生长因子 (vascular

endothelial growth factor, VEGF) 通过介导血管内皮细胞增殖、迁移、浸润、改变血管通透性及扩张血管等多种机制,参与肿瘤血管生成。抗肿瘤新生血管生成代表药物贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体,通过与 VEGFR 特异性结合,阻断肿瘤血管的细胞信号转导,进而抑制肿瘤血管生长。ZHOU 等^[30]发表的 BEYOND 研究是一项卡铂/紫杉醇联合贝伐珠单抗对比联合安慰药一线治疗中国晚期或复发非鳞 NSCLC 患者的多中心随机双盲安慰药对照 III 期研究,该研究的主要研究终点为 PFS 和 OS^[30]。结果显示,贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇对比安慰药组 PFS 和 OS 显著延长了 2.7 和 6.7 个月。

雷莫芦单抗 (ramucirumab) 获批用于 NSCLC 的二线治疗的主要研究证据来自于 REVEL 研究,它是一项评估雷莫芦单抗+多西他赛二线治疗 NSCLC 患者的多中心、随机、安慰剂对照的 III 期研究,该研究证实,雷莫芦单抗+多西他赛二线治疗 NSCLC 延长患者的生存期^[31]。此外还有 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂,如西地尼布、阿西替尼、莫特塞尼、利尼非尼布、尼达尼布等,它们均为多靶点作用药物。但不良反应较多,患者耐受性较差,限制了其在临床上的应用。

抗血管生成的另外一大类药物为具有生物活性的内源蛋白血管抑素 (angiostatin) 和内皮抑素 (endostatin),其中重组人血管内皮抑制素注射液 (商品名:恩度) 是唯一已经获批上市 (中国) 的这一类药物。

6 NSCLC 的免疫治疗

免疫治疗是近 2 年来继 ALK-EML4、EGFR 等驱动基因主导的 NSCLC 靶向治疗之后一个新 NSCLC 治疗的研究热点。迄今为止, FDA 已经批准 4 个免疫检验点抑制药:细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的伊匹单抗 (ipilimumab) 和替西木单抗 (tremelimumab), 抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 的纳武单抗 (nivolumab) 和派姆单抗 (pembrolizumab)。CTLA-4 与 CD₂₈ 具有高度的同源性,具有相同的配体即 CD86 (B7-2) 或 CD80 (B7-1),但与 CD₂₈ 的功能相反,CTLA-4 与 B7 分子结合后抑制 T 细胞活化。阻断 B7/CTLA-4 通路,将导致肿瘤特异性 T 细胞的选择性激活增强^[32]。替西木单抗与伊匹单抗类似的单克隆抗体正处于治疗晚期 NSCLC 患者的 II 期临床试验阶段。2015 年纳武单抗已被批准用于进展的转移性的鳞状细胞肺癌,在欧盟则用于初始化疗后的局部晚期或者转移性的鳞状细胞肺癌。派姆单抗是有效的抗 PD-1 的人源化单克

隆抗体,可以通过与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合从而特异性阻断 PD-L1。它在多种肿瘤类型中具有强有力的抗肿瘤活性和可控的毒性反应。2015 年 11 月 FDA 批准派姆单抗单抗药物治疗铂类治疗失败后的转移性 NSCLC。

靶向治疗药物因具有靶向、安全、方便等优点而日益受到 NSCLC 患者的青睐,目前已有多种分子靶向药物应用于临床,均取得显著的成效,使患者免受传统化疗手段所带来的痛苦。同时,随着对肿瘤免疫机制的认识不断深入,新的免疫靶向药物也将不断的研发,不同免疫治疗药物间的联合应用,免疫治疗药物与细胞毒性化疗药物及放疗的联合应用,以及其预测性生物标记物的探索等都将为肺癌研究的热点,这无疑会为 NSCLC 的治疗带来曙光。

参考文献

- [1] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [2] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (optimal, ctong-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- [3] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961.
- [4] YANG J J, QING Z, YAN H H, et al. A randomized controlled trial of erlotinib versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 19 or 21 mutations [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 15(1): 854-856.
- [5] YANG J C H, SEQUIST L V, SCHULER M H, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr 8004.
- [6] SORIA J C, FELIP E, COBO M, et al. LUX-lung 8 investigators: a fatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 897-907.
- [7] JANNE P A, RAMALINGAM S S, YANG J C H, et al. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor

AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): abstr 8009.

- [8] WALTER A O, SJIN R T, HARINGSMA H J, et al. Discovery of a mutant - selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1404-1415.
- [9] SEQUIST L V, SORIA J C, GADGEEL S M, et al. First-in-human evalution of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutation of EGFR (activating and T790M) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): 8010-8012.
- [10] WU Y L, LEE J S, THONGPRASERT S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777-786.
- [11] SUGAWARA S, OIZUMI S, MINATO K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 888-894.
- [12] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized open-label phase-2 of gfitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in East Asian patients with advanced NS NSCLC with EGFR mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3258-3266.
- [13] 张亚雷, 杨海虹, 何绮华, 等. 厄洛替尼联合培美曲塞/顺铂治疗 EGFR 野生型或突变状态未知肺腺癌脑转移的疗效初探 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2015, 7(2): 91-96.
- [14] MILLIGEN S A, BURKER P, COLEMAN D T, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label randomized trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 19(11): 664-666.
- [15] THOMAS Y, HILDA W, PIERRE C. Phase II study of bevacizumab and erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(6): 2384-2390.
- [16] SORIA J C, WU Y L, NAKAGAWA K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 990-998.
- [17] 张帆, 魏素菊. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药机制研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(18): 1450-1454.

- [18] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240–2247.
- [19] SONG X, FAN P D, BANTIKASSEGN A, et al. ERBB3-independent activation of the PI3K pathway in EGFR-mutant lung adenocarcinomas[J]. Cancer Res, 2015, 75(6): 1035–1045.
- [20] BEAN J, BRENNAN C, SHJH J Y, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(52): 20932–20937.
- [21] SUDA K, MURAKAMI I, KATAYAMA T, et al. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(22): 5489–5498.
- [22] GOU L, WU Y L, YANG J, et al. Targeting c-Met overexpression for overcoming acquired resistance to EGFR TKIs in NSCLC[J]. J Oncol, 2015, 33(15): 8901–8904.
- [23] 巩晓瑞, 马锐. EGFR-TKI 耐药的分子机制及耐药后治疗策略[J]. 癌症进展, 2014, 12(2): 134–139.
- [24] SEQUIST L V, WALTMAN B A, DIASANTAGATA D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(75): 75ra26.
- [25] YANG J J, CHEN H J, YAN H H, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 33–39.
- [26] BANG Y J. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review[J]. Therap Advances Med Oncol, 2011, 3(6): 279–291.
- [27] WILSON F H, JOHANNESSEN C M, PICCIONI F, et al. A functional landscape of resistance to ALK inhibition in lung cancer[J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 397–408.
- [28] BERGETHON K, SHAW A T, OU S H, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 863–870.
- [29] SHAW A T, CAMIDGE D R, ENGELMAN J A, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(suppl 1): abstr 7508.
- [30] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Beyond: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2197–2204.
- [31] PEROL M, CIULEANU T E, ARRIETA O, et al. Quality of life results from the phase 3 revel randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2016, 93(17): 95–103.
- [32] 金静, 思贺, 周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(17): 881–885.

关于“黏”和“粘”的用法

黏: 黏是指像糨糊或胶水等具有能使一个物体附在另一个物体上的性质, 常作名词性词素。如黏土, 黏性(黏性土), 黏米, 黏膜, 黏液, 黏稠, 黏度(动力或运动黏度), 黏滞, 黏着(黏着力, 黏着系数), 发黏, 黏附, 黏合(黏合剂), 黏结(黏结力), 黏糊。

粘: 粘是用黏的东西附在物体上或用黏的东西使物体连接起来, 常作动词性词素。如粘连, 粘贴, 粘在一起, 不粘锅。