

(6):433-439.

- [17] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(5):361-371.
- [18] Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis [J]. *Arch Biophys*, 2003,417(1):3-11.
- [19] Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *J Clin Invest*,2007,117(5):1175-1183.
- [20] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow[J]. *Lancet*,2001,357(9255):539-545.
- [21] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*,2002,420(6917):860-867.

• 综 述 •

吉非替尼生物学标记物预测指标的研究进展

谭继玲¹综述,梁 栋^{2△}审校

(重庆市璧山县人民医院:1. 呼吸内科;2. 普通外科 402760)

关键词:癌,非小细胞肺;吉非替尼;受体,表皮生长因子;生物标记物;预测指标

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.17.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)17-2032-03

近几十年全世界肺癌的发病率和病死率逐年增长,5年生存率仅15%,约70%的患者就诊时已属晚期,因此,大多数患者失去了外科手术治疗的机会,放、化疗成为主要的治疗手段。新一代的化疗虽然取得了一些成绩,但对于大部分晚期或复发非小细胞肺癌(NSCLC)的有效率仅20%~40%,1年生存率为35%~45%,且其不良反应对于年老体弱者难以耐受^[1]。期待出现更优越的治疗手段。

随着分子生物学和人类基因组学的发展,人们对肺癌的发生、发展、侵袭、转移的分子机制和生物信息传导通路的研究进一步深入,20世纪末分子靶向治疗随之而生。其主要是应用单克隆抗体、基因、反义寡核苷酸、多肽等特异性地作用于肺癌细胞的生长因子受体、信号传导通路中的特定分子位点、受体,及肺癌细胞增殖、分裂、侵袭和转移相关基因的特定分子靶点,特异性地作用于肺癌细胞,不作用或很少作用于正常细胞,同时又能极大地降低宿主毒性反应的治疗药物和方法。

表皮生长因子受体(EGFR)是目前研究较多的治疗靶点,它在许多实体瘤中呈高表达,如乳腺癌、头颈部肿瘤、胰腺癌和NSCLC。其与相应抗原结合后发生自身的磷酸化,并激活胞内的酪氨酸激酶,通过多种信号通路影响细胞生存、增殖、移动及凋亡等,在肿瘤的发生、发展中起着极其重要的作用。在过去的几十年里,一些新药研究致力于抑制肿瘤细胞中的EGFR信号通路,使成功研制的EGFR靶向药物广泛用于临床。第一个被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗肺癌的分子靶向药物吉非替尼就是EGFR酪氨酸激酶受体抑制剂(EGFR-TKI),它是口服的小分子苯胺喹唑啉类化合物,能与三磷酸腺苷(ATP)竞争EGFR特定结合位点,从而抑制酪氨酸酶的活性,临床上主要用于治疗化疗失败的晚期NSCLC。II期

- [22] Kelly MG, Alvero AB, Chen R, et al. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*,2006,66(7):3859-3868.
- [23] Szajnik M, Szczepanski MJ, Czystowska M, et al. TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide or paclitaxel regulates tumor survival and chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Oncogene*,2009,28(49):4353-4363.
- [24] He W, Liu Q, Wang L, et al. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance [J]. *Mol Immunol*,2007,44(11):2850-2859.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-22)

的2个关键的多中心随机试验Ideal(吉非替尼Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer)1和Ideal2确定了吉非替尼治疗的最佳剂量是250mg/d,其在二三线单药治疗中有效率为18.4%,疾病控制率为54.4%,中位生存期达7.6个月,症状缓解率为40.3%,最常见的不良反应为腹泻、皮疹和转氨酶升高^[2-3]。近年来,吉非替尼已开始用于NSCLC的一线治疗。一项多中心的II期临床研究报道了吉非替尼单药一线治疗晚期NSCLC的疾病控制率为24%,但在不吸烟和EGFR突变的亚组中分别为56%和75%^[4]。

此外,许多研究在吉非替尼治疗的亚组分析中得出东方人、女性、腺癌、不吸烟及EGFR突变的患者成为吉非替尼治疗的优势人群,其有效率明显高于非优势人群^[5]。虽然吉非替尼单药治疗的有效性和良好的耐受性为难治的NSCLC带来了希望,但其在疗效最好的亚洲地区其效果仅25%左右,除部分优势人群外大多数NSCLC患者仍未能从中获益。因此,寻找吉非替尼治疗的有效预测指标,筛选最佳优势人群进行选择治疗成为EGFR靶向治疗又一研究热点。目前,大量研究将预测指标的筛选由临床参数转向了生物学标记物,现将研究较多的生物学标记物的预测指标综述如下。

1 基因组学标记物

1.1 EGFR基因突变 目前,所有的报道中,EGFR基因突变被显示与吉非替尼的疗效最为密切相关。EGFR突变发生在18~21号外显子上,最主要的突变是19号外显子的缺失和21号外显子的点突变。突变的19、21号外显子会导致EGFR的活化,形成磷酸化EGFR,进而激活Akt和STAT信号通路,减弱MAPK信号通路,从而促使细胞持久增殖^[6]。Lynch等^[7]最先对16例吉非替尼治疗的NSCLC进行了EGFR基因

测序,发现 9 例有效者中 8 例有 EGFR 基因酪氨酸激酶区域的突变,7 例无效者中无 1 例有此突变,提出了 EGFR 基因突变与吉非替尼治疗疗效密切相关。随后,对不同种族患者的研究再次验证两者之间的相关性,并且还显示了吉非替尼在突变型患者中有效率高达 75%~90%,中位无进展生存期(PFS)在 7.7~11.5 个月,生存时间明显长于野生型患者。但也有文献报道了相反的结果,不同结果可能与入组患者特征,如种族、吸烟史,EGFR 突变等不一致有关^[8]。还有研究报道,吉非替尼治疗 EGFR 基因缺失的患者比其他突变类型的患者的反应率高,生存时间长。反应率最高的是 19 号外显子的缺失,而在 20 号外显子插入突变的患者没有报道显示对 EGFR-TKI 有效^[9]。有研究还将 EGFR 突变在吉非替尼和化疗中进行比较,进一步论证 EGFR 突变对吉非替尼的预测作用。IPASS 报道了吉非替尼与卡铂/紫杉醇一线治疗比较的研究结果,并进行了亚组分析,亚洲人群吉非替尼组有 453 例(74.4%)患者出现疾病进展,而化疗组有 497 例(81.7%)患者出现疾病进展;在 EGFR 突变型的患者中,吉非替尼组的 PFS 较化疗组明显延长,但在 EGFR 野生型的患者中,化疗组的 PFS 明显延长。最近报道在明确有 EGFR 基因突变的初治肺癌患者中,比较吉非替尼与多西他赛联合顺铂方案的疗效,结果显示在这类患者中吉非替尼治疗组的 PFS(9.2 个月)明显优于化疗组(6.3 个月)^[10]。

此外,大量研究还显示 EGFR 基因突变与种族、病理类型、性别及吸烟史均密切相关。Paez 等^[11]报道了 58 例日本人的 NSCLC 标本中 15 例有 EGFR 基因突变,而 61 例美国人则只有 1 例突变,并且发现肺癌的细胞株突变率更高。Huang 等^[12]也报道了在未经治疗的 101 例 NSCLC 患者中,39 例(38%)EGFR 基因突变的患者有 38 例为腺癌。Pao 等^[13]报道在未经治疗的不吸烟的 15 例腺癌患者中,7 例有 EGFR 基因突变,而在 81 例未治疗的吸烟者中仅 4 例有突变。Tokumo 等^[14]发现在 120 例 NSCLC 中 38 例(32%)有 EGFR 基因突变,其中腺癌、不吸烟者、女性的突变率明显较非腺癌、吸烟、男性的患者高。

虽然大量的研究显示,EGFR 突变在吉非替尼治疗中的重要性,但仍有一些学者认为 EGFR 突变更多的是作为一个预后指标,而非预测指标。有研究显示,虽然 EGFR 基因突变与吉非替尼治疗疗效密切相关,但仍有小部分(13.5%)的治疗有效患者没有发现 EGFR 基因突变,而有接近 1/3 的 EGFR 基因突变患者(28.1%)治疗无效^[15]。

1.2 EGFR 基因拷贝数 健康人的 EGFR 基因拷贝数比较稳定,但在肿瘤患者中每个细胞的拷贝数在 1.27~31.2 之间。EGFR 基因位于 7 号染色体的短臂(7p21)上,在 NSCLC 中常常出现过表达或者扩增,有文献报道 EGFR 突变型的患者比野生型的患者更容易出现拷贝数的增加,并提示 EGFR 基因扩增与吉非替尼敏感性密切相关。Cappuzzo 等^[16]第一次指出通过 FISH 检测 EGFR 基因拷贝数能预测吉非替尼的疗效,且这种方法比检测 EGFR 基因突变更优。Bell 等^[17]将 IDEAL 和 INTACT 实验患者的病理标本进行基因扩增,同样得出 EGFR 基因拷贝数可作为吉非替尼疗效的预测指标。但在目前的研究中也有不同的观点,Han 等^[18]报道 EGFR 突变和拷贝数在单因素分析中均与客观反应率相关,但在多因素分析中,只有 EGFR 突变是疗效和生存的独立预测指标。这篇亚

组人群报道可能是受种族的影响与既往研究有所差别,还有待大样本临床实验探讨。

1.3 K-RAS 基因突变 RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路是 EGFR 诱导细胞持续增殖的主要信号途径,其下游信号的突变可能抑制 EGFR 阻断剂的作用。目前,对 EGFR 下游信号研究较多的分子是 K-RAS。虽然 EGFR 和 K-RAS 同在 MAPK 信号通路上,但两者的表达和功能却完全不一致,甚至相互排斥。30%的肺癌患者存在 K-RAS 突变,它与吸烟史密切相关,在终身不吸烟的患者几乎不存在。亚洲人群腺癌患者较多表现为 EGFR 高突变,K-RAS 低突变。西方人群腺癌患者却完全相反。有研究显示,K-RAS 基因突变的患者,EGFR 拮抗剂治疗后更快发生疾病进展,中位生存时间短。还有研究显示,K-RAS 基因与 EGFR-TKI 的耐药有关,但尚不足以预测 EGFR-TKI 的疗效^[19]。

2 蛋白组学标记物

2.1 EGFR 蛋白 在 NSCLC 中,EGFR 的表达高达 40%~80%,与肿瘤发生、转移及预后均有密切联系,但其是否能有效预测吉非替尼疗效却存在较多争论。有研究认为 EGFR 蛋白与吉非替尼的疗效和生存期均存在相关性。Hirsch 等^[20]将 ISEL 实验中 NSCLC 患者的肿瘤标本进行多种生物标记物的检测,发现 EGFR 表达阳性的患者有效率(8.2%)比 EGFR 表达阴性的患者(1.5%)更高,且在 EGFR 表达阳性的患者中,口服吉非替尼比安慰剂能获得更好的生存。此后,Hirsch 等^[21]又在 204 例 NSCLC 患者中分析了 EGFR/HER2 基因拷贝数、EGFR 和 pAKT 蛋白表达、EGFR 和 K-RAS 基因突变与吉非替尼治疗的关系,发现只有 EGFR 基因扩增(+)和 EGFR 蛋白(+)与生存有关,两者均阳性的患者中位生存时间 21 个月,1 年生存率 77%,二者均阴性的患者中位生存时间 6 个月,1 年生存率 30%。但也有许多研究表明不能通过免疫组织化学检测 EGFR 表达水平来筛选吉非替尼治疗的优势人群^[22]。最近 Douillard 等^[23]就在 III 期 INTEREST 实验数据中分析得出,EGFR 表达阳性和阴性的患者之间,总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)及客观缓解率(ORR)均无差异。

磷酸化 EGFR(pEGFR)是 EGFR 的活化状态。目前,有研究发现 pEGFR-tyr992 与 EGFR 基因突变密切相关,且与吉非替尼治疗疗效相关。pEGFR 蛋白检测对 EGFR-TKI 的疗效预测是未来研究的新方向,但目前报道较少,循证医学证据尚不充分,有待进一步大样本研究。

2.2 上皮细胞间质细胞的转变(EMT)相关蛋白 EMT 是指细胞由上皮表型向间质表型的转变,这种转变在多种动物胚胎发育的过程中扮演着重要的角色。它使细胞获得更适于进行运动和迁移的表型,以完成在胚胎不同区域形成相应器官的使命。近年来,大量研究表明 EMT 现象的发生是引起肿瘤远处转移的关键步骤。正常上皮细胞间钙黏蛋白、occludin 和 claudin 蛋白等发生转录抑制和表达下调引起正常上皮细胞间的黏附性下降,这是 EMT 现象的核心过程。有文献报道 E-cadherin 表达减少或缺少是肺癌等恶性肿瘤中 EMT 现象的重要标志。目前,有文献报道 EMT 相关因子表达可以减弱 EGFR 信号通路的活化。体外研究发现 E-cadherin 阳性细胞有利于吉非替尼的治疗。Deng 等^[24]还报道 E-cadherin 阳性在 EGFR 突变型患者中的表达(77.78%)明显高于野生型(18.18%),在女性中的表达(54.55%)明显高于男性(25%)。

2.3 其他相关蛋白 随着对 EGFR 信号通路研究的深入,与其相关的一些蛋白也用于 EGFR-TKI 靶向治疗预测因子的筛选。IGFR-1 是由染色体 15q25~q26 上的 IGF1R 基因编码的跨膜蛋白,参与肿瘤的发生、发展。IGFR-1 的活化可以激活 Ras 和 PI3K 两条信号途径。体外实验提示 IGFR-1 通过持续激活 PI3K 信号通路来抑制 EGFR 靶向治疗。有文献报道 IGFR-1 的蛋白表达与 EGFR 的表达存在相关性,且发现 IGFR-1 和 EGFR 共同高表达可作为 DFS 差的预测指标。有研究还发现在吉非替尼治疗晚期 NSCLC 中,IGFR-1(+)患者中位生存期(17.8 个月)较 IGFR-1(-)患者(7.3 个月)明显延长,且 IGFR-1(-)患者死亡风险明显增高。

3 挑战与展望

3.1 挑战 吉非替尼靶向治疗 NSCLC 优势人群的发现促使科研人员深入研究靶向药物抗肿瘤机制,建立个体化治疗方案,筛选新的预测指标或多指标联合。目前,临床试验发现的吉非替尼治疗 NSCLC 的预测指标有:女性、亚裔、不吸烟、腺癌(特别是支气管肺泡癌)等,而在中国 NSCLC 患者中,腺癌、皮疹是吉非替尼治疗疗效的独立预测因子,但这种临床预测因素存在的问题主要包括:(1)患者的临床特征往往是一个复杂的组合(女性加鳞癌加不吸烟),而单一因素的优势人群的对临床帮助不大;(2)即使只针对亚洲人群分析,吉非替尼疗效的预测因子也并非完全一致,单纯应用临床指标不能准确地挑选出可以从治疗中获益的患者;(3)近年文献报道,预测优势人群的临床指标很可能只是预后因素,而非疗效预测指标。所以,目前临床预测指标,并不能准确挑选出可以从吉非替尼靶向治疗中获益的人群,而只能作为临床用药的参考。所以,有学者认为应该从不同领域确定出一系列预测因子的组合,而如何筛选出这些因子应用于 NSCLC 个体化治疗,使 NSCLC 患者从靶向治疗中真正获益,还需要更加深入的研究。

3.2 展望 随着科学技术的发展,分子水平的研究取得长足进步,越来越多的生物学预测指标进入吉非替尼疗效的临床研究中。目前,基因组学研究发现,EGFR 基因突变,特别是 19 号外显子的缺失,与接受吉非替尼治疗的 NSCLC 患者的客观疗效密切相关。而在蛋白组学研究中,通过免疫组织化学、蛋白芯片等技术也发现了一系列和吉非替尼疗效有关的蛋白因子。作者期待并相信,未来会有更多有效的吉非替尼预测指标可以应用到 NSCLC 临床诊断治疗中,使 NSCLC 患者得到真正有效的靶向治疗。

参考文献:

[1] Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(10): 1539-1549.

[2] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.

[3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor recep-

tor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 22(16): 2149-2158.

- [4] D'Addario G, Rauch D, Stupp R, et al. Multicenter phase II trial of gefitinib first-line therapy followed by chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): SAKK protocol 19/03 [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(4): 739-745.
- [5] Kim KS, Jeong JY, Kim YC, et al. Predictors of the response to gefitinib in refractory non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(6): 2244-2251.
- [6] Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T. Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2009, 63(3): 315-321.
- [7] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *New England J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [8] Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5878-5885.
- [9] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13): 3908-3914.
- [10] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 11(2): 121-128.
- [11] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 1497-1500.
- [12] Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8195-8203.
- [13] Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- [14] Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1167-1173. (下转第 2039 页)

设备配置不到位、处于空缺状态。机构仍然存在设备陈旧老化问题和个别机构设备配置不足的现象,如治疗推车、简易手术设备、给氧设备、康复理疗设备。这些设备的缺失反映出管理者与卫技人员的急救意识及康复护理意识不强的问题。调查过程中发现,有部分设备出现了质量问题,如 B 超、心电图等设备存在图像不清晰、不准确的现象,影响了诊断结果,严重者可导致医疗纠纷,严重影响社区居民建档工作的顺利实施和开展。社区卫生服务机构的设施设备情况难以满足居民日益增长的健康需要,如免费体检、建档及随访工作,需要政府相关部门加强管理规范和给予更大支持^[3]。尤其是在设备配置方面加大投入和管理。

3.3 人员配置及建档方面 按照中央编办发[2006]196 号印发《城市社区卫生服务机构设置和编制标准指导意见》^[4]的要求,建议社区医护比为 1:1,基本上达标。目前,国内对服务人口数量没有统一的规定,国外一般每名全科医师服务人口为 3 000~4 000 人,而本次调查结果每名医生和护士服务人口分别为 4 711 人和 2 592 人,即每千人口拥有社区医生 0.212 人,每千人口拥有社区护士 0.39 人。而英国、德国等一些欧洲国家以及澳大利亚,一般按 1 000~2 000 人配备 1 位全科医生^[5]。随着人口老龄化的加剧,社区医生和社区护士人数都有待增加。南昌市社区医生及社区护士的服务居民人数远远大于北京市及国外,需要更多的卫生人才的引进。各大社区卫生服务机构总体建档管理率均达到 60% 以上,社区卫生服务中心总体建档管理率高于服务站,可能与服务站将建档管理人群上交于所属上级服务中心有关。老年人、高血压、糖尿病建档管理工作进展比较好。但是,管理者普遍提出人员不够的现状,导致建档信息更新滞后及缺如的现象,阻碍了社区建档工

作的进展。本研究过程发现,各大机构建档格式标准不一,更新缓慢,短时间内更换建档版本过于频繁,加重建档工作负担。建议:南昌市应该制定相应的政策鼓励医生及护士进入社区卫生服务机构,采取奖励措施,同时也应加强社区卫生服务人员的培训,实现医生、护士由一二级医院服务的模式转入社区服务模式上来,真正为社区居民提供实惠。同时建议南昌市采用全国统一通用的建档纸质版本及模式,减缓社区工作人员的压力。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 卫医发[2006]240 号. 关于印发城市社区卫生服务中心、站基本标准的通知[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2006.
- [2] 赵琨,张艳春,姚红霞. 不同举办主体社区卫生服务机构服务提供比较研究[J]. 中国全科医学,2010,13(22):2430-2432.
- [3] 赵亚利,杨瑁,刘宇婧,等. 北京市社区卫生服务药品和医用设备的供应情况研究[J]. 中国全科医学,2009,12(23):2173-2175.
- [4] 中华人民共和国卫生部,中华人民共和国财政部.《城市社区卫生服务机构设置和编制标准指导意见》[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2006.
- [5] Saltman R, Rico A, Boerma W. Primary care in the driver's seat? -Organizational reform in European primary care [M]. England: Open University Press, 2006:125-130.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-02-22)

(上接第 2034 页)

- [15] 韩宇,徐建明,段海清,等. EGFR 基因突变与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和预后的关系[J]. 中华肿瘤学杂志,2007,29(4):278-282.
- [16] Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer[J]. J National Cancer Inst, 2005,97(9):643-655.
- [17] Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials[J]. J Clin Oncol, 2005,23(31):8081-8092.
- [18] Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation[J]. Clin Cancer Res, 2006,15(8):2538-2544.
- [19] Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib[J]. PLoS Med, 2005,2(1):17-19.
- [20] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III place-

bo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006,24(31):5034-5042.

- [21] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, et al. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Ann Oncol, 2007,18(4):752-760.
- [22] Parra HS, Cavina R, Latteri F, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small-cell lung cancer[J]. British J Cancer, 2004,19(2):208-212.
- [23] Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial[J]. J Clin Oncol, 2009,28(5):744-752.
- [24] Deng QF, Zhou CC, Su CX. Clinicopathological features and epidermal growth factor receptor mutations associated with epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. Respiriology, 2009,14(3):371-376.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-22)