分子靶向药物在晚期非小细胞肺癌二三线治疗中的应用

Application of Molecular Target Agents in the Second or Third Line Treatment for Non-small Lung Cancer // *HUANG Cheng, LIN Gen*

黄　诚，林　根

（福建医科大学教学医院，福建省肿瘤医院，福州 福建 350014）

摘　要：近年来靶向药物在非小细胞肺癌二/三线治疗的研究很活跃，该文对该领域目前的研究现状以及相关的热点问题进行综述，主要侧重于临床常用的靶向药物。

主题词：靶向治疗；癌，非小细胞肺；表皮生长因子受体；血管内皮生长因子

中图分类号：R734.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-170X(2012)12-0888-07

目前，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）二线治疗标准方案包括多西紫杉醇、培美曲塞、厄洛替尼、吉非替尼，这些药物疗效相近，不良反应有所区别，二线治疗疗效总有效率（ORR）7%~10%、中位无进展生存时间（mPFS）2~3个月，中位总生存期（mOS）7~9个月[1~5]。近年来靶向药物在NSCLC二/三线治疗的研究很活跃，本文对目前研究现状进行综述，着重于临床常用的靶向药物。

1　表皮生长因子受体（EGFR）

1.1　吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼

早期一系列Ⅲ期临床试验奠定了厄洛替尼、吉非替尼二线治疗地位[1,6~8]。与吉非替尼相比，以往缺乏厄洛替尼与标准二线化疗头对头的比较，2012年公布的一项厄洛替尼与二线标准化疗头对头的Ⅲ期临床试验结果表明，两组ORR 7.9% *vs* 6.3%、mPFS 6.3w *vs* 8.6w、mOS 5.3m *vs* 5.5m，均未见显著性差异[6]。吉非替尼与厄洛替尼在二线治疗中孰优孰劣目前尚存在争议，目前缺乏头对头的Ⅲ期临床试验结果，韩国一项单中心Ⅱ期临床试验比较吉非替尼与厄洛替尼在NSCLC二线治疗疗效，入组患者为*EGFR*突变或具有两个以上优势人群特征（女性、腺癌、从未吸烟），两组ORR 47.9% *vs* 39.6%、mPFS 4.9m *vs* 3.1m，均未见显著性差异[9]。

*EGFR*活性突变是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）疗效预测的可靠分子标志物，一线EGFR-TKI治疗强制性要求进行*EGFR*突变检测，但在二线治疗中是否必须检测*EGFR*突变尚存在争议。在回顾性研究中，EGFR-TKI二线治疗的分子标志物研究结果存在不一致（包括*EGFR*活性突变）[10~13]。一项Ⅲ期临床试验比较厄洛替尼与多西紫杉醇在*EGFR*野生型NSCLC患者的治疗疗效，入组患者经DNA直接测序法检测证实*EGFR* 19、21外显子为野生型，以OS作为主要研究终点，共有221例患者入组。结果显示：厄洛替尼组PFS显著低于多西紫杉醇组，HR=0.70，95% CI为0.53~0.94，*P*=0.016；6个月无进展生存率分别为16%、28%，总生存数据尚未成熟[14]。这一研究结果提示我们即使是二线治疗，很可能也需要明确*EGFR*突变状态。同样，另一项类似的Ⅲ期临床试验（NCT00637910）也开始启动，旨在比较厄洛替尼与多西紫杉醇二线治疗EGFR 19~21外显子野生型NSCLC患者的疗效[15]。

埃克替尼是我国自主研发的EGFR-TKI，我国学者孙燕等在一项随机、双盲双模拟、平行对照、多中心Ⅲ期临床研究比较埃克替尼和吉非替尼二/三线治疗疗效和安全性，这是迄今为止EGFR-TKI在NSCLC二/三线治疗的第一个头对头比较，共入组399例患者。两组ORR 27.2% *vs* 27.6%、mPFS 107d *vs* 137d、mOS 13.9m *vs* 13.3m，均未见显著性差异，埃克替尼不良反应（主要为皮疹、腹泻）略低于吉非替尼。152例患者接受*EGFR*突变检测，两组突变率分别为43%、59%，亚组分析显示：无论是*EGFR*突

收稿日期：2012-07-26

变型还是 *EGFR* 野生型，两组疗效均未见显著性差别[16,17]。这一Ⅲ期临床试验结果提示埃克替尼可以作为 NSCLC 二/三线治疗的一种选择。

1.2 西妥昔单抗

单臂Ⅱ期临床试验结果显示西妥昔单抗单药在 EGFR-TKI 或一线化疗进展后的治疗疗效并不满意[18,19]。Kim 等[20]进行一项Ⅱ期临床试验评估西妥昔单抗与多西紫杉醇联合二线治疗 NSCLC 的疗效，联合治疗 ORR 为 20%，值得进一步进行Ⅲ期临床试验评估。2012 年 ASCO 会议上，Kim 等[21]报道了西妥昔单抗联合多西紫杉醇或培美曲塞与二线标准化疗对比治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ期多中心随机对照临床试验结果，共入组 605 例患者，两组 mPFS 2.89m *vs* 2.76m、mOS 6.93m *vs* 7.79m、ORR 6.6% *vs* 4.3%，均未见显著性差异，联合治疗组皮疹不良反应要高于化疗组。这个研究结果基本上就关闭了西妥昔单抗在无选择性人群二线治疗的大门。

目前，西妥昔单抗疗效预测分子标志物的研究主要集中在西妥昔单抗一线治疗的Ⅲ期临床试验数据的回顾性研究，主要研究对象为 *K-ras* 突变、*EGFR* 突变、EGFR 免疫组化染色、*EGFR* FISH 检测基因扩增等，研究结果存在不一致，可能与采用的不同判断阈值有一定关系[22-25]。另外，一项Ⅲ期临床试验 SWOG S0819 旨在前瞻性评估在 *EGFR* FISH 检测阳性患者中西妥昔单抗联合化疗的疗效[26]，这些都有助于进一步明确可靠的疗效预测分子标志物。但同时我们应该了解到，目前尚缺乏西妥昔单抗二线治疗疗效标志物的研究，一线治疗的疗效预测分子标志物延伸到二线治疗时需谨慎。

2 血管内皮生长因子(VEGF)

2.1 贝伐单抗

贝伐单抗在不同肿瘤中的作用效应有所区别，单药贝伐单抗在肾癌[27]、恶性胶质瘤[28]中有较好的疗效，但在 NSCLC 治疗中，贝伐单抗往往须与化疗联合使用[29]。一些单臂Ⅱ期临床试验评估贝伐单抗联合标准二线化疗(多西紫杉醇或培美曲塞)的治疗疗效，显示出联合治疗模式潜在的临床应用价值，尤其是日本一项研究中贝伐单抗联合多西紫杉醇二线有效率高达 66.7%[30-32]，但进一步Ⅱ期随机对照临床试验比较贝伐单抗联合化疗、贝伐单抗联合厄洛替尼、单纯化疗的二线治疗疗效，发现贝伐单抗联合标准二线治疗并没有提高疗效[33]。2011 年，一项Ⅲ期多中心随机对照临床试验结果再次证实：在 NSCLC 二线治疗中，与单用厄洛替尼对比，贝伐单抗联合厄洛替尼并不能提高总生存，该研究以 OS 为主要研究终点，虽然两组在 PFS 上有显著性差异，mPFS 3.4m *vs* 1.7m，HR=0.62 (95%CI 为 0.52~0.75)，但这一优势并未转化为总生存上的差异(9.3m *vs* 9.2m)[34]。

至今为止贝伐单抗仍然没有一个明确可靠的疗效预测指标，与其他靶向药物相比，研究所涉及的因子跨度很大。多数研究集中在对生物学标志物的筛选上，如：VEGF、VEGFR 不同亚型分子外周血水平等，另外还有以影像学、不良反应作为预测因子，包括磁共振动态增强扫描成像 (dynamic contrast enhanced MRI，DCE-MRI) 以及不良反应高血压等[35]。因此，目前仍需要在基础研究的基础上进行转化性研究。

既往接受贝伐单抗治疗患者在病情进展后是否仍可继续贝伐单抗治疗是目前一个临床关心的问题。基础研究表明抗肿瘤血管形成似乎并没有像化疗或其他靶向药物应用后产生耐药现象[36]，另外，在结直肠癌中，BRiTE 试验结果表明既往接受贝伐单抗治疗病情进展的患者继续联合贝伐单抗可从中获益[37]。在 NSCLC 研究中，一项多中心随机对照开放标签的Ⅲb 期临床试验 AvaALL 临床试验(NCT01351415)将尝试回答这一问题[38]。

以往认为贝伐单抗可使肿瘤血管正常化，增加其血管通透性，从而促进更多的化疗药物到达肿瘤组织内。但一项研究对这一理论提出质疑，瑞典学者应用 PET 检测 ^{11}C 标记的多西紫杉醇在肺癌组织的摄取，研究发现贝伐单抗能够在给药后 5h 内就开始降低肿瘤组织血流灌注及多西紫杉醇净流率，这种效应可以持续给药后 4d 时间[39]。这一研究对贝伐单抗与化疗联合应用传统的具体给药模式提出挑战，目前的给药模式是否是最佳模式有待进一步研究。

2.2 阿帕替尼

阿帕替尼(apatinib)也是中国自主研发的针对 VEGFR 的一个小分子酪氨酸激酶抑制剂，2012 年 Zhang 等[40]报道了阿帕替尼三线治疗 NSCLC 的多

中心、随机、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验结果，入组患者均为非鳞癌患者，经化疗、EGFR-TKI治疗后病情进展且未接受过VEGFR-TKI治疗，阿帕替尼与安慰剂对比，mPFS 4.7m *vs* 1.9m，HR=0.278 (95% CI为0.170~0.455)，*P*<0.0001；ORR分别为12.2% *vs* 0%，*P*=0.0158；DCR分别为68.9% *vs* 24.4%，*P*<0.0001。常见的不良反应为高血压、蛋白尿以及手足综合征，耐受良好。这一研究结果显示了阿帕替尼在NSCLC三线治疗的良好前景，有待进一步Ⅲ期临床试验验证。

3 多靶点药物

3.1 凡德他尼

凡德他尼是一个多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂，可抑制VEGFR-2、VEGFR-3、EGFR等，但其作用强度有所区别，三者IC_{50}分别为40nmol/L、110nmol/L、500nmol/L[41]。

一些Ⅲ期临床试验对凡德他尼单药、联合EGFR-TKI、联合标准二线化疗等在NSCLC二/三线治疗地位进行了全面广泛的研究。一个Ⅲ期临床试验比较凡德他尼与安慰剂在NSCLC三线或多程治疗疗效（化疗、EGFR-TKI进展患者），凡德他尼组ORR(2.6% *vs* 0.7%)、PFS(1.9m *vs* 1.8m)均优于安慰剂组，但未获得主要研究终点OS的延长(8.5m *vs* 7.8m)[42]。凡德他尼在与厄洛替尼头对头比较的Ⅲ期临床试验中，单药凡德他尼显示出良好的抗瘤活性，两组在ORR(12% *vs* 12%)、PFS(2.6m *vs* 2.0m)、OS(6.9m *vs* 7.8m)均未见明显差异，但凡德他尼3/4度不良反应发生率(主要为腹泻、高血压)要高于厄洛替尼[43]。Natale等[44]在一个交叉设计的Ⅱ期临床试验中评估凡德他尼与吉非替尼二线治疗的疗效及安全性，凡德他尼组患者PFS显著优于吉非替尼组，mPFS分别为2.7m *vs* 2.0m，HR=0.69 (95% CI为0.50~0.96)，*P*=0.025[44]。另外，凡德他尼与多西紫杉醇或培美曲塞联合二线治疗NSCLC的两个Ⅲ期临床试验结果提示，联合用药可以提高治疗反应率，安全性方面均可耐受；在与多西紫杉醇联合治疗中，与单药多西紫杉醇相比，主要研究终点PFS有所提高，4.0m *vs* 3.2m，HR=0.79，95% CI为0.70~0.90，*P*<0.0001[45]；但在联合培美曲塞临床试验结果中，PFS、OS未见显著性差异[46]。这些研究结果提示单药凡德他尼或与化疗联合有可能成为二线治疗的一种选择。

3.2 BIBW2992

BIBW2992是EGFR/Her-2双靶点不可逆酪氨酸激酶抑制剂，2010年Yang等[47]报道了BIBW2992一/二线治疗*EGFR*突变NSCLC的Ⅱ期临床试验结果，共入组129例患者，研究结果显示了BIBW2992在*EGFR*突变的NSCLC中良好的抗肿瘤活性：ORR 62%、DCR 94%、PFS 12.0m，常见的不良反应为腹泻、皮疹，患者耐受良好。吉非替尼或厄洛替尼是可逆性EGFR-TKI，获得性耐药机制之一是二次突变T790M，发生率约在50%左右，以往体外研究显示BIBW2992对T790M的细胞株也有良好的抗增殖活性[48]，因此在此基础上，2011年两个小样本的Ⅱ期临床试验评估BIBW2992对EGFR-TKI治疗后病情进展的疗效：Janjiguan等[49]入组22例吉非替尼或厄洛替尼获得性耐药患者，给予BIBW2992联合西妥昔单抗治疗，主要研究终点ORR为36%；另一项研究入组患者为化疗和EGFR-TKI治疗后进展，但EGFR-TKI进展时间要在12w以上，共入组62例患者，这部分患者*EGFR*突变率高达73%，主要终点指标ORR为8.2%，mPFS 4.6个月[50]。

BIBW2992是一个具有良好应用前景的新一代EGFR-TKI。一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期临床研究旨在评估BIBW2992在化疗、EGFR-TKI治疗进展NSCLC的疗效和安全性，NCI00656136，目前已完成入组，期待这一研究结果的公布。

3.3 索拉菲尼、舒尼替尼

单药索拉菲尼二/三线治疗NSCLC的疗效并不理想，ORR 0.0%、DCR 59%、mPFS 2.7m、OS 6.7m[51]，Sorafinib联合化疗一线治疗NSCLC的Ⅲ期临床试验并未发现临床获益[52]，因此目前研究主要集中于评估索拉菲尼与EGFR-TKI联合应用在二线治疗的疗效。一项随机对照Ⅱ期临床试验比较索拉菲尼联合厄洛替尼与索拉菲尼联合吉西他滨在老年NSCLC患者二线治疗疗效，其中索拉菲尼联合厄洛替尼组疗效较为突出，mOS超过1年，1年生存率为45%[53]。另一项索拉菲尼与安慰剂对照联合厄洛替尼的Ⅱ期临床试验结果显示：索拉菲尼联合厄洛替尼治疗组PFS有延长趋势，亚组分析提示在*EGFR*

野生型患者中，索拉菲尼联合治疗组获益明显[54]。索拉菲尼与厄洛替尼联合治疗模式值得进一步Ⅲ期临床试验进行验证。而在索拉菲尼与吉非替尼联合二线治疗模式的研究中，一项Ⅰ期临床试验结果显示两者药物联用后吉非替尼的峰浓度以及曲线下面积均明显下降，这就限制了两者联合治疗的可能性[55]。

舒尼替尼单药在晚期 NSCLC 二/三线治疗中显示了一定的抗肿瘤活性，耐受良好，ORR 1.6%~11.1%[56~58]。在联合标准二线化疗的研究中，Ⅰ期临床试验结果提示舒尼替尼(37.5mg qd)联合培美曲塞二线治疗，患者耐受尚可，其中 5 例 NSCLC 获得 PR，近期有效率为 24%[59]。但新近的一项比较舒尼替尼单药、舒尼替尼联合培美曲塞、单药培美曲塞二线治疗疗效的Ⅱ期临床试验结果表明：单药培美曲塞疗效最佳，不良反应最少[60]。另外，在舒尼替尼与厄洛替尼联合二线治疗的Ⅰ期临床试验研究中，患者耐受性差，3/4 度不良反应 64%(7/11)，在 1 例患者中观察到 PR[61]。因此，舒尼替尼与其他标准二线方案联合治疗的研究很大程度上受到安全性方面的制约。

4 其他靶点

以往大量基础和临床试验研究结果提示：某些肿瘤恶性生物学特征的维持往往高度依赖于某一个或几个癌基因活化，这种现象称为癌基因依赖[62,63]。癌基因依赖往往是筛选可靠治疗靶点的关键，目前 NSCLC 中已经明确鉴定了大部分驱动癌基因[64~66]，但仍有部分 NSCLC 尚未明确关键的驱动基因。靶向药物疗效的实质性突破离不开作用靶点以及疗效预测分子标志物的确认，EGFR-TKI、ALK 抑制剂克里唑蒂尼(crizotinib)治疗 *EGFR* 活性突变、*ALK* 融合基因 NSCLC 患者的卓越疗效给我们提供了治疗典范。Crizotinib 是一个多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂，其作用靶点包括 ALK、ROS 以及 MET。Eunice 等[67]在 1 500 例患者中通过 FISH 检测筛选出 82 例 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，94%患者为二/三线治疗，给予 crizotinib 250mg bid，ORR 57%、DCR 87%，PFS 6.4 个月，6 个月 PFS 72%，常见的不良反应为消化系统反应，恶心、呕吐、便秘、肝功能异常等，患者耐受良好[67]。

最近的两个临床试验的结果再次提示我们：靶向药物疗效实质性突破的关键是确定可靠的靶点与靶标。同样是 crizotinib，2012 年 ASCO 会议报道了 crizotinib 对 *ROS* 癌基因重排的 NSCLC 治疗疗效的Ⅰ期临床试验结果，13 例经 FISH 检测证实 *ROS* 扩增且 *ALK* 融合基因阴性的患者，接受 crizotinib 250mg bid 治疗，ORR 54% (7/13)，其中 1 例患者出现 CR[68]。另一项是Ⅱ期多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验比较 selumetinib （MEK1/2 抑制剂，MEK 为 RAS 信号途径的下游信号分子）联合多西紫杉醇与多西紫杉醇在 *K-ras* 突变的晚期 NSCLC 患者中二线治疗的疗效，主要研究终点为 OS，共有 87 例患者入组。结果显示两组 ORR 37% *vs* 0%，$P<0.0001$；mPFS 5.3m *vs* 2.1m，HR=0.58 （80% CI 为 0.42~0.79），$P=0.0138$；mOS 9.4m *vs* 5.2m，HR=0.80 (80% CI 为 0.56~1.14)，$P=0.2069$。在安全性方面，联合组患者 3/4 度血液学毒性、乏力、痤疮样皮炎发生率要稍高于单药多西紫杉醇组，两组均无治疗相关性死亡[69]。这一临床试验结果展示了 selumetinib 在 *K-ras* 突变患者的二线治疗中具有良好的潜在应用前景。

另外，目前还有许多针对 NSCLC 关键驱动基因的靶向药物正在临床研究中，如 *Her-2*、*PI3K/AKT*、*BRAF*、*MAP2K1*、*MET*、*HSP90*、*HDAC*、*TRAIL*、*IGF* 等靶点的抑制剂也处于临床研究阶段，这方面已经有相关综述[70,71]。

5 结 语

依据目前的证据，NSCLC 二线标准治疗基本上仍维持厄洛替尼、吉非替尼、多西紫杉醇或培美曲塞单药治疗模式。大多数靶向药物无论是单药还是与标准治疗药物联合应用均未进一步提高疗效，但也有一些新的靶向药物如 BIBW2992、埃克替尼、凡德他尼、阿帕替尼等在二线治疗中展现出一定的应用前景。大多数靶向药物的临床试验入组患者仍是以非选择性人群为主，crizotinib、selumetinib 在 *ROS* 基因重排、*K-ras* 突变患者中的良好疗效，再次提示关键的靶点和靶标的确立仍然是研究的重点和今后努力的方向。

参考文献：

[1] Kim ES,Hirsh V,Mok T,et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase Ⅲ trial [J]. Lancet,2008,372 (9652):1809–1818.

[2] Shepherd FA,Dancey J,Ramlau R,et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2000,18(10):2095–2103.

[3] Fossella FV,Devore R,Kerr RN,et al. Randomized phase Ⅲ trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group [J]. J Clin Oncol,2000,18(12):2354–2362.

[4] 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]. J Clin Oncol,2004,22(9):1589–1597.

[5] Shepherd FA,Rodrigues PJ,Ciuleanu T,et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2005,353(2):123–132.

[6] Ciuleanu T,Stelmakh L,Cicenas S,et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced,non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre,open-label,phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2012,13(3):300–308.

[7] Lee DH,Park K,Kim JH,et al. Randomized phase Ⅲ trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy [J]. Clin Cancer Res,2010,16 (4):1307–1314.

[8] 孙燕,吴一龙,李龙芸. 吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011,33(5):377–380.

[9] Kim ST,Uhm JE,Lee J,et al. Randomized phase Ⅱ study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy [J]. Lung Cancer,2012,75(1):82–88.

[10] 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, 2010,28(5):744–752.

[11] Tsao MS,Sakurada A,Cutz JC,et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome[J]. N Engl J Med,2005,353(2):133–144.

[12] Hirsch FR,Varella-Garcia M,Jr Bunn P A,et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase Ⅲ placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2006,24(31):5034–5042.

[13] 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.

[14] Garassino MC,Martelli O,Bettini A,et al. TAILOR: a phase Ⅲ trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR[J]. J Clin Oncol,2012,30(Suppl):abstr LBA7501.

[15] Farina G,Longo F,Martelli O,et al. Rationale for treatment and study design of tailor: a randomized phase Ⅲ trial of second-line erlotinib versus docetaxel in the treatment of patients affected by advanced non-small-cell lung cancer with the absence of epidermal growth factor receptor mutations[J]. Clin Lung Cancer,2011,12(2):138–141.

[16] Sun Y,Shi Y,Zhang L,et al. A randomized,double-blind phase Ⅲ study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGEN)[J]. J Clin Oncol, 2011,29(Suppl):abstr 7522.

[17] Sun Y,Shi Y,Zhang L,et al. Final overall survival and updated biomarker analysis results from the randomized phase Ⅲ ICOGEN trial[J]. J Clin Oncol,2012,30 (Suppl): abstr 7559.

[18] Neal JW,Heist RS,Fidias P,et al. Cetuximab monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. J Thorac Oncol,2010,5 (11): 1855–1858.

[19] Hanna N,Lilenbaum R,Ansari R,et al. Phase Ⅱ trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2006,24 (33):5253–5258.

[20] Kim ES,Mauer AM,Jr William WN,et al. A phase 2 study of cetuximab in combination with docetaxel in chemotherapy-refractory/resistant patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer,2009,115(8):1713–1722.

[21] Kim ES,Neubauer MA,Cohn AL,et al. SELECT: randomized phase Ⅲ study of docetaxel (D) or pemetrexed (P) with or without cetuximab (C) in recurrent or progressive non-small cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based therapy[J]. J Clin Oncol,2012,30 (Suppl):abstr 7502.

[22] Khambata-Ford S,Harbison CT,Hart LL,et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099,a phase Ⅲ study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2010,28(6):918–927.

[23] Pirker R, Pereira JR, Von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1):33–42.

[24] Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(20):3351–3357.

[25] O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8):795–805.

[26] Redman MW, Crowley JJ, Herbst RS, et al. Design of a phase Ⅲ clinical trial with prospective biomarker validation: SWOG S0819 [J]. Clin Cancer Res, 2012. [Epub ahead of print]

[27] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349(5):427–434.

[28] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28):4733–4740.

[29] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24):2542–2550.

[30] Heist RS, Fidias P, Huberman M, et al. A phase Ⅱ study of oxaliplatin, pemetrexed, and bevacizumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(10):1153–1158.

[31] Ohyanagi F, Tanimoto A, Sakatani T, et al. Phase Ⅱ trial of bevacizumab plus docetaxel in patients with previously treated nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (Suppl): abstr e18004.

[32] Adjei AA, Mandrekar SJ, Dy GK, et al. Phase Ⅱ trial of pemetrexed plus bevacizumab for second-line therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer: NCCTG and SWOG study N0426[J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (4):614–619.

[33] 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4743–4750.

[34] Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9780):1846–1854.

[35] Jayson GC, Hicklin DJ, Ellis LM. Antiangiogenic therapy-evolving view based on clinical trial results[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(5):297–303.

[36] Boehm T, Folkman J, Browder T, et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance[J]. Nature, 1997, 390(6658):404–407.

[37] Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE)[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33):5326–5334.

[38] Gridelli C, Bennouna J, De Castro J, et al. Randomized phase Ⅲb trial evaluating the continuation of bevacizumab beyond disease progression in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer after first-line treatment with bevacizumab plus platinum-based chemotherapy: treatment rationale and protocol dynamics of the AvaALL (MO22097) trial [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(6):407–411.

[39] Van Der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, et al. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs[J]. Cancer Cell, 2012, 21(1):82–91.

[40] Zhang L, Shi MQ, Huang C, et al. A phase Ⅱ, multicenter, placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (Suppl): abstr 7548.

[41] Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration [J]. Cancer Res, 2002, 62(16):4645–4655.

[42] Lee JS, Hirsh V, Park K, et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase Ⅲ trial (ZEPHYR)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10):1114–1121.

[43] Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Phase Ⅲ trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(8):1059–1066.

[44] Natale RB, Bodkin D, Govindan R, et al. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15):2523–2529.

[45] Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for

patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(7):619–626.

[46] De Boer RH, Arrieta O, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase Ⅲ trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(8):1067–1074.

[47] Yang C, Shih J, Su W, et al. A phase Ⅱ study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2)[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15 Suppl): abstr 7521.

[48] Subramaniam DS, Hwang J. BIBW 2992 in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2011, 20(3): 415–422.

[49] Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (Suppl): abstr 7525.

[50] Yamamoto N, Katakami N, Atagi S, et al. A phase Ⅱ trial of afatinib (BIBW 2992) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer previously treated with erlotinib (E) or gefitinib (G)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): abstr 7524.

[51] Jr Blumenschein GR, Gatzemeier U, Fossella F, et al. Phase Ⅱ, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4274–4280.

[52] Scagliotti G, Novello S, Von Pawel J, et al. Phase Ⅲ study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11):1835–1842.

[53] Gridelli C, Morgillo F, Favaretto A, et al. Sorafenib in combination with erlotinib or with gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase Ⅱ study[J]. Ann Oncol, 2011, 22(7):1528–1534.

[54] Spigel DR, Burris HR, Greco FA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase Ⅱ trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18):2582–2589.

[55] Adjei AA, Molina JR, Mandrekar SJ, et al. Phase Ⅰ trial of sorafenib in combination with gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(9):2684–2691.

[56] Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase Ⅱ trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 650–656.

[57] Novello S, Scagliotti GV, Rosell R, et al. Phase Ⅱ study of continuous daily sunitinib dosing in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2009, 101(9):1543–1548.

[58] Novello S, Camps C, Grossi F, et al. Phase Ⅱ study of sunitinib in patients with non-small cell lung cancer and irradiated brain metastases[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(7): 1260–1266.

[59] Robert F, Sandler A, Schiller JH, et al. Sunitinib in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumors: a phase Ⅰ dose-escalation study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(4):669–680.

[60] Heist RS, Wang XF, Hodgson L, et al. CALGB 30704: A randomized phase Ⅱ study to assess the efficacy of pemetrexed or sunitinib or pemetrexed plus sunitinib in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2012, 29 (Suppl): abstr 7513.

[61] O'Mahar SE, Campbell TC, Hoang T, et al. Phase Ⅰ study of sunitinib and erlotinib in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(5):951–953.

[62] Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes—the achilles heal of cancer[J]. Science, 2002, 297(5578):63–64.

[63] Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction [J]. Cell, 2009, 136(5):823–837.

[64] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. Cell, 2007, 131(6):1190–1203.

[65] Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma [J]. Nature, 2008, 455(7216):1069–1075.

[66] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13):1367–1380.

[67] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1693–1703.

[68] Shaw AT, Camidge DR, Jeffrey 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): abstr 7508.

[69] Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Phase Ⅱ double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus docetaxel (DOC) versus DOC plus placebo as second-line treatment for advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (Suppl): abstr 7503.

[70] Ray MR, Jablons D, He B. Lung cancer therapeutics that target signaling pathways: an update[J]. Expert Rev Respir Med, 2010, 4(5):631–645.

[71] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2):175–180.