

肺鳞癌驱动基因及其靶向治疗的研究进展

黄芳,李颖,姜达

(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050035)

摘要:应用分子靶向药物治疗晚期肺腺癌已逐渐成为当今临床研究的主流,其中 *EGFR* 基因突变患者可从靶向治疗中获益。肺鳞癌驱动基因的研究相对较少,近期多种检测技术对肺鳞癌标本进行基因检测,结果发现多数标本存在多个可测靶点,针对这些靶点已开发出一系列药物,其疗效仍待观察。

关键词:肺肿瘤;鳞状细胞;驱动基因;靶向治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)12-1035-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B014

Progress in Lung Squamous Carcinoma Drive Gene and Its Targeted Therapy

HUANG Fang, LI Ying, JIANG Da

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China)

Abstract: Application of targeted therapy for advanced lung adenocarcinoma has gradually become the mainstream of the clinical research nowadays. Patients with *EGFR* mutation can benefit from it. Lung squamous carcinoma drive gene is relatively studied few. A variety of testing techniques for genetic testing lung squamous carcinoma specimens find that most of the specimens exist measurable targets. According to these targets it has developed a series of therapeutic drugs. However the effectiveness remains to be defined.

Subject words: lung neoplasms; squamous cell; drive gene; targeted therapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见类型,包括鳞癌、腺癌、大细胞癌。肺鳞癌在 NSCLC 中发病率仅次于肺腺癌。吉非替尼、厄洛替尼等表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已在肺腺癌治疗中处于非常成熟的地位,其对于 *EGFR* 突变患者的预后起着关键作用。相比肺腺癌,对于肺鳞癌分子靶向治疗的临床研究较少,但基础研究层出不穷。驱动基因就是肿瘤细胞中特定存在的遗传学改变,这种改变通过持续编码癌基因蛋白,引起下游通路激活,从而导致肿瘤发生,并能维持肿瘤细胞正常生长、增殖。本文对肺鳞癌驱动基因近期相关研究及其靶向治疗作一综述。

通讯作者:姜达,主任医师,硕士;河北医科大学第四医院肿瘤内科,河北省石家庄市天山大街 169 号(050035);E-mail: Jiangda139@163.com

收稿日期:2014-02-12

1 肺鳞癌驱动基因及相关靶向治疗

1.1 成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)

FGFR 属于酪氨酸激酶受体,主要负责成纤维细胞生长因子受体的合成,该家族主要包括 FGFR1~4 四位成员。FGFR 参与调节细胞增殖、凋亡、迁移、新生血管生成等多个过程。正常情况下,机体 FGFR1 受到严格调控;若 FGFR1 激活突变或者配体/受体过表达导致其持续激活,可能会导致肿瘤的发生、发展及预后不良。从现有报道中看出, *FGFR1* 基因扩增发生率在肺鳞癌中相对腺癌稍高。Dutt 等^[1]对 628 例肺癌组织和 104 株细胞系进行 *FGFR1* 基因检测,结果肺鳞癌患者中 21% 存在 *FGFR1* 扩增和过表达,而腺癌患者仅 3.4%。Sasaki 等^[2]对 65 例肺鳞癌手术标本进行检测,32 例存在扩增(鳞癌扩增率为 41.5%,腺癌为 14.3%, $P=0.0066$),

且吸烟肺鳞癌患者 *FGFR1* 扩增有更高频率,提示 *FGFR1* 基因扩增在肺鳞癌病理过程中作用较肺腺癌突出,可能是肺鳞癌特有的分子标志。

FGFR1 抑制剂正在研发中,尼达尼布(nintedanib, BIBF1120)是代表之一。该药是一种口服有效的血管内皮生长因子受体抑制剂,其作用靶点不仅仅是血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR),还有 *FGFR* 和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)。在临床前研究模型中,将人肿瘤移植入裸鼠,应用尼达尼布可减少肿瘤血管密度和完整性,从而抑制肿瘤生长^[3]。在 I 期研究中,观察到的尼达尼布最常见药物相关不良反应是可逆性肝功能受损及消化道反应。一项关于尼达尼布的 II 期试验^[4],检测单药尼达尼布不同剂量治疗进展期 NSCLC 患者的有效性及安全性。将 73 例一线或二线接受标准化疗后病情进展的 NSCLC 患者(ECOG 评分 0~2 分)随机分为两组,一组(37 例)接受尼达尼布 150mg, 2 次/d;另一组(36 例)接受尼达尼布 250mg, 2 次/d,结果显示对于所有患者,中位 PFS 为 6.9 周,中位 OS 为 21.9 周,两组间结果无差异。单药尼达尼布能否进一步改善进展期肺癌患者 PFS 及客观缓解率尚在进一步探究中。2013 年 ASCO 会议上公布的 LUME-Lung1 试验是一项随机、双盲的 III 期临床试验,旨在比较尼达尼布联合多西他赛和安慰剂联合多西他赛应用于一线治疗后的局部晚期和转移性 NSCLC 患者的结果。结果表明,试验组可使 NSCLC 腺癌患者的 OS 相较对照组延长 2.3 个月(12.6 个月 vs 10.3 个月),PFS 分别为 3.4 个月与 2.7 个月,在统计学上有显著性差异,该试验预计 2013 年底结束。普纳替尼(ponatinib, Iclusig)是一种口服酪氨酸激酶抑制剂,2012 年被 FDA 批准治疗慢性髓样白血病(CML)和费城染色体阳性急性淋巴母细胞白血病的成年患者。普纳替尼是 *FGFR1* 抑制剂之一。Ren 等^[5]将 88 例 NSCLC 组织及其配对周边正常肺组织进行 *FGFR1* 基因分析,其中 4 例细胞株存在 *FGFR1* 高表达。将普纳替尼应用于已建立的高表达 *FGFR1* NSCLC 细胞株,可见其生长被明显抑制。将 *FGFR1* 敲除后的 NSCLC 细胞株生长同样减缓。上述两者结果相同,可见普纳替尼治疗过表达 *FGFR1* 的肺癌患者可能有效。

1.2 盘状结构域受体(discoidin domain receptor tyrosine kinase 2, DDR2)

DDR2 是受体酪氨酸蛋白激酶,参与调节细胞生长、分化和代谢。DDR2 与其配体结合诱导细胞内磷酸化,这种磷酸化不仅使靶细胞磷酸化,还引起多条信号通路传导。*DDR2* 突变可促进细胞癌变,其确切机制尚不清楚,可能是激酶域突变改变了 *DDR2* 的激酶活性。另一个可能机制是 *DDR2* 的非有意义域突变可能影响 *DDR2* 与配体的结合或定位^[6,7]。

研究发现,4%的肺鳞癌患者带有 *DDR2* 突变^[8],肺腺癌少见。Hammerman 等^[8]选取 290 例鳞状细胞癌样本,检测发现 11 例(3.8%)存在 *DDR2* 突变;277 例肺鳞癌细胞株样本中 9 例(3.2%)存在 *DDR2* 突变。*DDR2* 突变的细胞系在免疫功能缺陷的裸鼠上表现为成瘤性。通过 RNA 干扰技术将肺鳞癌细胞的 *DDR2* 敲除后,突变肿瘤细胞生长受抑制。

达沙替尼(dasatinib)是一种口服酪氨酸激酶抑制剂,目前 FDA 批准其用于其他疗法耐药或不能耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病成人患者。研究表明,*DDR2* 突变具有致癌作用,其对细胞致癌作用可以被达沙替尼或联合酪氨酸激酶抑制剂所抑制^[8]。Haura 等^[9]报道了 1 例长期吸烟的 *DDR2* 突变肺鳞癌白种人女患者,其 *EGFR* 为野生型,一线应用卡铂联合紫杉醇化疗失败,更换为达沙替尼联合厄洛替尼治疗 2 个月,后复查 CT 显示肿瘤缩小,且临床症状改善(呼吸困难和咳嗽症状消失)。Johnson 等^[10]进行的一项达沙替尼单药治疗进展期 NSCLC 患者小样本 II 期临床试验,纳入 34 例患者,22 例患者先接受达沙替尼 100mg, 2 次/d,因不能耐受不良反应,余下患者更改剂量为晨服 100mg+晚服 50mg。疗效评价采用 CT 测量肿瘤大小并以 PET 检测肿瘤代谢情况。用药 12 周后总体疾病控制率为 43%,其中 1 例部分缓解,11 例有代谢缓解。显著的不良反应有乏力和胸腔积液增加。结果提示达沙替尼单药治疗 NSCLC 疗效低于化疗疗效。但其中 1 例患者有显著疗效,另外 4 例患者长时间维持疾病稳定,提示有潜在的达沙替尼敏感的亚组 NSCLC 人群。目前正在进行的一项针对达沙替尼的 II 期临床试验(NCT01491633),同时入组 *DDR2* 突变型及 *DDR2* 野生型的肺鳞癌患者,预计在 2013 年 9 月结束。

1.3 磷脂酰肌醇-3-激酶阿尔法催化亚单位(phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide,PIK3CA)

PIK3CA 位于染色体 3q26.3,由 20 个外显子组成,编码 1 068 个氨基酸。PI3Ks 分为三类(I~III),PIK3CA 基因编码 I 类 PI3Ks 的催化亚单位 P110 α ,通过参与 PI3K/AKT 细胞信号转导途径调节细胞的生长和凋亡。PIK3CA 突变可发生在人类多种肿瘤如结肠癌、肝癌、乳腺癌、肺癌等,由此 PIK3CA 成为人类癌症最常见的致癌基因之一。PIK3CA 的突变约 80%发生在螺旋区(exon9)和激酶区(exon20)这两个热点区域,其突变不仅可以减少细胞的凋亡,还可以促进肿瘤的浸润,提高其下游激酶 PI3Ks 的活性。

有研究表明,PIK3CA 基因扩增在肺鳞癌中发生率为 33.1%,肺腺癌为 6.2%;而且有吸烟史的患者 PIK3CA 扩增发生率更高。PIK3CA 在非小细胞肺癌中的总体突变率约为 2%,鳞癌中的突变率约为 2%~3%,高于腺癌,但仍需要大样本研究确认。PIK3CA 扩增在肿瘤发生中的作用还不明确,但具有突变或基因扩增的鳞癌细胞系表现出明显的生长优势^[11]。

PIK3CA 可能是肺鳞癌的一个新靶点,目前有许多针对 PIK3CA 突变的靶向药物正在进行临床试验中,具体治疗效果还需进一步评估。新型 PI3K 抑制剂大体可分为 3 类:PI3K 亚型特异性抑制剂、单纯泛 PI3K 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。PI-103 是一种新型 PI3K/mTOR 双抑制剂,Zou 等^[12]以非小细胞肺癌细胞系 A549 和 H460 为研究对象,研究了其与紫杉醇联用的抗肿瘤作用。研究发现在 A549 细胞和 H460 细胞中,双抑制剂 PI-103 显示了明显的抗癌活性,而且有 PIK3CA 基因突变的 H460 细胞对低剂量的 PI-103 更敏感。紫杉醇和 PI-103 联用与紫杉醇单用相比,肿瘤抑制因子 P53 和促凋亡蛋白 Bad 显著上调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 显著下调,这些凋亡相关蛋白的改变诱发了线粒体凋亡相关途径,从而导致细胞凋亡。NVP-BEZ235 是另外一种 PI3K/mTOR 双抑制剂,体内外活性研究表明,NVP-BEZ235 具有良好的抗增殖活性^[13]。目前 NVP-BEZ235 处于临床 II 期试验,其对多种肿瘤都有治疗效果^[14]。Herrera 等^[15]将人肺癌细胞株 EPLC、HCC 和 H1339 暴露于 NVP-BEZ235 和/或顺铂后,发现 NVP-BEZ235

可以抑制癌细胞生长,增加顺铂对癌细胞的抑制作用。除此之外,还有 ZSTK474、PKI-587 等许多小分子靶向抑制剂正在进行 I 期临床试验。

1.4 表皮生长因子受体 III 型突变体(epidermal growth factor receptor III,EGFRvIII)

EGFRvIII 是表皮生长因子受体 2~7 外显子缺失所引起的最常见的突变体,突变导致外显子 2~7 的丢失,在第 1 和第 8 外显子交界处产生了一种新型的甘氨酸残基,由此产生了肿瘤新的特异性和免疫性抗原。因为这种突变体具有肿瘤特异性和高度免疫源性,可作为诊断的标志物以及靶向治疗的目标。EGFRvIII 在细胞中表达将导致细胞的无序增长、侵袭和血管生成。约 16%的 NSCLC 肿瘤中可以检测到 EGFRvIII。一些研究发现,肺腺癌 EGFR 激酶突变表达者很少存在 EGFRvIII 突变,肺非腺癌则与之相反,约 8%肺非腺癌表现为 EGFRvIII 突变。

由于 EGFRvIII 具有高度免疫源性,以及很少在正常组织中观察到,靶向治疗可能是有价值的方法。针对 EGFRvIII 的靶向药物,已开发出的一种多肽疫苗 Rindopepimut,主要用于治疗脑胶质母细胞瘤。I、II 期临床试验已证实 Rindopepimut 治疗 EGFRvIII 表达的脑胶质母细胞瘤患者,其 PFS 及 OS 显著延长,不良反应轻微,主要为过敏反应。关于 Rindopepimut 的 III 期临床试验正在实施中,以用于评估其安全性及有效性,预计 2016 年底可以结束^[16]。

1.5 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue,PTEN)

PTEN 是一种抑癌基因,位于 10 号染色体,编码蛋白质酪氨酸磷酸酶,且与张力蛋白、辅助蛋白有大片同源区。PTEN 蛋白通常情况下定位于细胞膜、细胞质,磷酸化后普遍进入细胞核。PTEN 通过去磷酸化抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路,使细胞周期停滞于 G₁ 期并发生凋亡;此外 PTEN 还可通过调控局部黏着斑激酶和 TP53 蛋白表达水平和活性来抑制细胞的迁移和扩散。PTEN 失活将导致肿瘤的发生,其失活方式包括缺失、突变和甲基化等。

PTEN 基因体细胞突变在多种肿瘤如恶性神经胶质瘤、前列腺癌、恶性黑色素瘤、肺癌中均证实存在,PTEN 缺失在肺鳞癌中多于腺癌。Yong 等^[17]用免疫组化方法检测 67 例 NSCLC 组织以及 41 例癌旁正常肺组织中 PTEN 蛋白的表达,结果提示,PTEN

在癌组织及癌旁正常组织中均有表达,但在癌组织中的失表达率(67.16%)明显高于正常肺组织(17.07%) ($P<0.05$)。An 等^[18]对 524 例原发肺癌的患者进行驱动基因检测,并根据组织学分型及吸烟状态进行亚组分析,结果提示,非吸烟腺癌组 *EGFR* 突变率最高(49.8%),其次为 *EML4-ALK*(9.3%)、*PTEN*(9.1%)、*PIK3CA*(5.2%);在吸烟鳞癌组,3 项最常见突变分别为 *PTEN*(16.1%)、*STK11*(8.3%)、*PIK3CA*(7.2%)。各组间 *EGFR*、*KRAS*、*PTEN* 突变率均有统计学差异。

野生型 *PTEN* 基因的替代疗法是 *PTEN* 抑癌基因治疗的基本方法,主要是通过转基因技术将野生型 *PTEN* 基因导入恶性肿瘤基因组中,替换肿瘤细胞中突变的 *PTEN* 基因,发挥正常 *PTEN* 基因的抑癌功能。徐中华^[19]对腺病毒介导的 *PTEN* 基因治疗肺癌进行实验研究,将 A549 肺癌细胞接种于裸鼠皮下建立肺癌动物模型,根据肿瘤体积大小分为 Ad-*PTEN* 治疗组(含 *PTEN* 基因的重组腺病毒载体组)、Ad-LacZ 对照组(空白重组腺病毒对照组)及 PBS 空白对照组。应用 Ad-*PTEN* 腺病毒液对动物模型进行瘤内注射,与对照组相比,治疗组肿瘤生长明显减慢,肿瘤体积较对照组明显缩小,凋亡细胞明显增多,肿瘤组织呈灶性坏死。目前尚未有相关临床治疗实验开展,但 *PTEN* 基因可能作为一种新的靶点给鳞癌靶向治疗带来突破。

1.6 其他癌基因

1.6.1 *TP53*

TP53 是一种抑癌基因。人类 *TP53* 分为野生型(*wTP53*)和突变型(*mTP53*)两种。*wTP53* 能抑制某些促使细胞进入有丝分裂酶的活性,抑制细胞的分裂和增殖,防止细胞的恶性转化。当 *wTP53* 转变为 *mTP53* 时,失去对细胞生长的抑制作用,导致肿瘤的发生。*TP53* 突变是肺癌中发生频率最高的遗传改变,可在约 50% 的 NSCLC 肿瘤组织中检测出,鳞癌较腺癌多见。大多数临床研究表明,*TP53* 突变提示预后差,易对化疗耐药。*TP53* 基因替代联合放疗治疗 *TP53* 突变的 NSCLC 已在临床进行试验,部分已取得令人满意的结果^[20]。

1.6.2 *CDKN2A*

细胞周期依赖性激酶抑制基因(cyclin-dependent kinase inhibitor, *CDKN2A*)也是一种重要的抑癌基因,具有调节细胞增殖与凋亡的作用。它编码两

种蛋白,分别为 p16^{INK4a} 和 p14^{ARF}。72% 的肺鳞癌组织中 *CDKN2A* 是失活的,失活方式分为:甲基化、失活性突变、外显子 1 β 缺失及纯合性缺失^[21]。

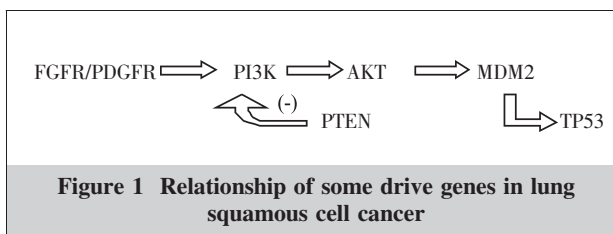
1.6.3 *PDGFR*

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)属于血管内皮生长因子家族,其活性的增强在癌症中具有重要意义。PDGFR 是一种酪氨酸激酶受体,与 PDGF 结合后可发挥促有丝分裂、趋化等生理作用。体内外实验研究表明,在卵巢癌、肾癌、肺癌等多种肿瘤中都检测到 PDGF 的过度表达^[22]。MEDI-575 是一种针对 PDGFR 的单克隆抗体^[23],在 NSCLC 动物模型中表现出良好的抗肿瘤效果,目前 III 期临床试验正在进行中。

1.6.4 *CCND1*

细胞周期素 D1(Cyclin D1)是 G₁ 期早期细胞周期素,它是一种原癌基因,其过度表达可致细胞增殖失控从而促进肿瘤发生。已在多种肿瘤中发现了 *CCND1* 基因过表达和基因扩增。有研究发现,在 NSCLC 中 *CCND1* 蛋白在肺鳞癌组织中的表达高于腺癌^[24]。

2 肺鳞癌相关基因的相互作用关系



在各种癌症中, *FGFR1* 基因激活后, 可通过 PI3K/AKT 信号通路对下游进行信号传导, 从而使癌细胞生长、存活、转移及生成血管^[25]。 *PTEN* 作为一个抑癌基因, 通过负性调节 PI3K/AKT 信号通路以达到抑癌作用, 其缺失将导致该通路的活性增强。所以, 由 *PTEN* 基因缺失所引发的癌症, 可能对 PI3K 信号通路抑制剂治疗更为敏感, 但目前尚缺乏临床数据。 *MDM2* 基因对 *TP53* 起负反馈调节作用。 *MDM2* 基因过表达或被修饰后可促使 *wTP53* 失活, 从而导致癌症的发生(Figure 1)^[26]。对于肺鳞癌其他驱动基因间的相互作用关系, 暂无明确的研究结果。

目前尚无针对肺鳞癌特效的分子靶向药, 对肺鳞癌

转化性研究,是对肺鳞癌进行全面的分子分型分析,就分析的结果发现了多个新的潜在药物靶向作用位点,使肺鳞癌分子靶向治疗成为可能。近期多个项目如 SQ-MAP、IMPACT、TCGA 等已应用多种检测技术对肺鳞癌标本进行基因检测,结果发现多数标本存在可测靶点,但每个标本的可测靶点不止一个,可见肿瘤的形成是一个多基因参与的复杂过程。希望随着检测技术的进步,肺鳞癌靶向治疗逐渐完善,为患者带来新希望。

参考文献:

- [1] Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20351.
- [2] Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. Increased FGFR1 copy number in lung squamous cell carcinomas[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 725–728.
- [3] Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4774–4782.
- [4] Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al. A Phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(6): 1374–1381.
- [5] Ren M, Hong M, Liu G, et al. Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR1[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2181–2190.
- [6] Bargal R, Cormier-Daire V, Ben-Neriah Z, et al. Mutations in DDR2 gene cause SMED with short limbs and abnormal calcifications [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1): 80–84.
- [7] Ali BR, Xu H, Akawi NA, et al. Trafficking defects and loss of ligand binding are the underlying causes of all reported DDR2 missense mutations found in SMED-SL patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(11): 2239–2250.
- [8] Hammerman PS, Sos ML, Ramous AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(1): 78–89.
- [9] Haura EB, Tanvetyanon T, Chiappori A, et al. Phase I/II study of the Src inhibitor dasatinib in combination with erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8): 1387–1394.
- [10] Johnson FM, Bekele BN, Feng L, et al. Phase II study of Dasatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4609–4615.
- [11] Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, et al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 6913–6921.
- [12] Zou ZQ, Zhang XH, Wang F, et al. A novel dual PI3K alpha/mTOR inhibitor PI-103 with high antitumor activity in non-small cell lung cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(1): 97–101.
- [13] Fokas E, Yoshimura M, Prevo R, et al. NVP-BEZ235 and NVP-BGT226, dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors, enhance tumor and endothelial cell radiosensitivity [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 48.
- [14] Shuttleworth SJ, Silva FA, Cecil AR, et al. Progress in the Preclinical Discovery and Clinical Development of Class I and Dual Class I/IV Phosphoinositide 3-Kinase(PI3K) Inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(18): 2686–2714.
- [15] Herrera VA, Zeindl-Eberhart E, Jung A, et al. The dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 is effective in lung cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(3): 849–854.
- [16] Babu R, Adamson DC. Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRvIII-positive glioblastoma[J]. *Core Evid*, 2012, 7: 93–103.
- [17] Yong JI, Zi-wei Zhang, Jing-yu Chen, et al. Expression and significance of PTEN gene and Ki67 protein in non-small cell lung cancer [N]. *Southeast Univ (Med Sci Ed)*, 2013, 32(2): 141–145.
- [18] An SJ, Chen ZH, Su J, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40109.
- [19] Xu ZH. Experimental studies on therapy for lung carcinoma by PTEN gene mediated by adenovirus vector [D]. Suzhou University, 2006. [徐中华. 腺病毒介导的 PTEN 基因治疗肺癌的实验研究[D]. 苏州大学, 2006.]
- [20] Mogi A, Kuwano H. TP53 mutations in nonsmall cell lung cancer [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 583929.
- [21] Hammerman PS, Lawrence MS, Voet D, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, 489(7417): 519–525.
- [22] Sennino B, Falcon BL, McCauley D, et al. Sequential loss of tumor vessel pericytes and endothelial cells after inhibition of platelet-derived growth factor B by selective aptamer AX102 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7358–7367.
- [23] Laing N, McDermott B, Wen S, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor α by MEDI-575 reduces tumor growth and stromal fibroblast content in a model of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(6): 1247–1256.
- [24] Jin M, Inoue S, Umemura T, et al. Cyclin D1, p16 and retino-blastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34(2): 207–218.
- [25] Mason I. Initiation to end point: the multiple roles of fibroblast growth factors in neural development [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(8): 583–596.
- [26] Mandinova A, Lee SW. The p53 pathway as a target in cancer therapeutics: obstacles and promise[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(64): 64rv1.