

非小细胞肺癌一线化疗药物的研究进展

王淋丽*, 李娜, 廖玉芳, 邹泽, 陈波*(重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0717-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.48

摘要 目的:了解非小细胞肺癌(NSCLC)的一线化疗药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对NSCLC的一线化疗药物与靶向药物的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:NSCLC一线化疗方案为以铂类药物为基础的两药联用,根据患者基因型的个体化用药方案可提高其有效率。针对表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、血管生成和多靶点的新型靶向药物正处于临床试验阶段,c-Met基因、环氧合酶-2、核转录因子- κ B和生存素等肺癌相关基因和蛋白的发现将进一步扩大靶向治疗的获益人群及提高NSCLC化疗药物的有效性和安全性。

关键词 非小细胞肺癌;化疗药物;靶向药物

肺癌是目前全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1],吸烟和空气污染为肺癌发病的高危因素。我国的肺癌发病率为0.535 7‰,每年新增的癌症病例中肺癌占18.74%^[2],且80%的初诊肺癌病例为晚期,确诊后的肺癌患者5年生存率低于15%^[3]。从病理类型可将肺癌分为小细胞肺癌(Small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),NSCLC占肺癌总数的80%。目前,对肺癌患者常见的化疗和放疗手段往往导致严重的毒副作用,抗肺癌药物的研发一直是研究的热点问题。本文拟就NSCLC的一线化疗药物与靶向药物的研究进展进行综述。

1 NSCLC治疗手段

NSCLC主要包括腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌。腺癌多为周围型,女性多见,其组织结构与其他器官的腺癌相似;鳞状细胞癌为最常见类型,患者以老年男性居多,多有吸烟史,肿瘤生长较慢、转移较晚;大细胞癌较少见,主要特点为癌细胞体积大,具有高度异型性,肿瘤生长迅速、恶性程度高,易早期侵入血管发生远处转移。NSCLC以手术治疗、放疗、化疗及生物治疗等多种手段进行综合治疗^[4]。

1.1 手术治疗

手术切除是肺癌首选和最主要的治疗方法,是治疗早期NSCLC的首选,也是唯一能使肺癌治愈的方法。手术治疗肺癌的目的:完全切除肺癌原发病灶及转移淋巴结,达到临床治愈;切除肿瘤的绝大部分,为其他治疗创造有利条件,即减瘤手术。选择手术治疗应考虑患者年龄、身体状况、肿瘤大小及位置等诸多因素,排除手术禁忌证。Jaklitsch MT等^[5]的研究表明,70岁以上肺癌患者手术治疗的5年生存率为12%~48%。

1.2 放疗

放疗是治疗老年肺癌的重要方法,对SCLC疗效最佳。放疗是一种局部治疗,照射野应包括原发灶、淋巴结转移的纵隔区,常需联合化疗,其急性和迟发性的毒副作用难以忍受,甚至致命。研究表明三维适形放疗可降低放疗的毒副作用,提高老年NSCLC患者生存率^[6-8]。

1.3 化疗

大多数NSCLC患者确诊时已处于晚期,手术与放疗效果不佳,化疗成为其重要的治疗手段。目前,铂类与第三代细胞毒性药物的联合化疗仍是晚期NSCLC的一线化疗方案^[9]。不同个体对于化疗的反应不同,若过度化疗则会引起继发感染,需根据肺癌组织学类型选用不同的化疗药物和方案。化疗药物除能杀死肿瘤细胞外,对人体正常细胞也有损害,故化疗的个体化药物方案选择尤为重要。

2 一线化疗药物

1983年,美国临床肿瘤学会年会(ASCO)会议报告指出顺铂是治疗NSCLC最有效的药物;1990年,我国诸多临床试验证明卡铂对NSCLC的初治缓解率为17.02%;随后大量抗癌药物与铂类药物的联用报道表明,其有效率为30%~40%^[10];2004年,Delbaldo C等^[11]的研究选取了1980—2003年间的临床试验报道进行Meta分析,结果显示在NSCLC进展期的治疗中,以铂类药物为基础的两药联用方案优于单药或三药联用方案。

可与铂类药物联用作为一线化疗方案的药物有紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、培美曲塞。Scagliotti GV等^[12]的Ⅲ期临床试验比较了培美曲塞与吉西他滨分别与顺铂联用于一线治疗晚期NSCLC患者的疗效,结果显示,大细胞癌患者($n=153$)中培美曲塞+顺铂组与吉西他滨+顺铂组的总

Clin Breast Cancer, 2011, 11(4):221.

[41] Martin LA, Davie GLS, Weigel MT, et al. Pre-surgical study of the biological effects of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with primary

* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-79240186。E-mail: 825170407@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-79245775。E-mail: 524205969@qq.com

breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 829.

[42] Danh TT, Buttars S, Wen YX, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition for the prophylaxis and treatment of preinvasive breast cancer in a Her-2/Neu mouse model[J]. *Cancer Prev Res: Phila*, 2010, 3(2):202.

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2016-01-04)

(编辑:陶婷婷)

生存期(OS)为10.4个月 vs. 6.7个月,腺癌患者($n=847$)中培美曲塞+顺铂组与吉西他滨+顺铂组的OS为12.6个月 vs. 10.9个月,在鳞癌组中结果相反。目前,培美曲塞+顺铂为非鳞状细胞癌的NSCLC患者的一线化疗方案。施助等^[13]的临床试验显示,培美曲塞与吉西他滨分别与卡铂联用于一线治疗 ≥ 70 岁的晚期NSCLC患者,其效果相近,但培美曲塞+卡铂组患者的Ⅲ~Ⅳ级粒细胞减少、血小板减少、恶心呕吐的发生率明显更低,提示该方案更适合老年晚期NSCLC患者。

与铂类药物的两药联用较其他药物能显著延长中位生存期,其治疗NSCLC的中位生存期为8~10个月^[14]。以铂类药物为基础的联合用药方案已进入发展平台期,药物基因组学研究表明碱基切除修复(BER)和核苷酸切除修复(NER)与铂类药物抵抗关系密切,铂类药物进入细胞后与DNA形成Pt-DNA加合物,引起DNA链内或链间的交联,导致DNA复制障碍,从而诱导细胞凋亡。X线修复交叉互补基因(XRCC1)为BER系统的重要组分,携带XRCC1 194 Arg/Arg的患者化疗失败风险高于携带XRCC1 194 Arg/Trp或XRCC1 194 Trp/Trp的患者,携带XRCC1 399 Arg/Arg的患者化疗失败风险低于携带XRCC1 399 Arg/Gln或XRCC1 399 Gln/Gln的患者,而同时携带有XRCC1 194Arg/Arg和XRCC1 399 Arg/Arg则可进一步提高含铂类药物化疗方案的有效率^[15]。Olausson KA等^[16]的研究显示,患者核苷酸切除修复互补基因1(ERCC1)表达的高低与能否从铂类药物化疗中获益相关,ERCC1阴性患者采用铂类药物与未采用铂类药物治疗的5年存活率为47% vs. 39%,差异有统计学意义($P<0.009$)。因此,针对不同基因型制订治疗方案,可进一步提高铂类药物的有效率。新型铂类药物的开发已成为抗肿瘤药物新的研究方向,第三代铂类药物在体内作用机制与顺铂和碳铂存在较大差异,有望获得抗肿瘤活性和耐药性均优于现有铂类药物的新型铂类药物。赛特铂作为第一个可以口服给药且吸收良好的铂类药物,其临床前研究及临床试验结果均表明,其作为NSCLC的放疗增敏药,有较好的应用前景^[17]。

新型细胞毒性药物替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成的复方制剂,于2004年在日本作为NSCLC化疗药物上市^[18]。替吉奥Ⅱ期临床研究表明,其单药治疗晚期NSCLC的有效率为12.5%~22.0%^[19-20]。替吉奥+顺铂一线治疗晚期NSCLC的有效率可达67.9%,且耐受性良好^[21]。两项替吉奥分别联合顺铂和卡铂方案的Ⅲ期临床试验表明,替吉奥与顺铂/卡铂治疗组的OS并不劣于多西他赛与顺铂/卡铂治疗组,中位生存期分别为16.1个月 vs. 17.1个月、15.2个月 vs. 13.3个月^[22]。替吉奥有望成为晚期NSCLC化疗的新选择。

3 靶向药物

近年来,对于NSCLC发生、维持和进展的关键驱动分子和细胞机制方面的研究取得了一定进展。肺癌的驱动基因包括KRAS、表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)、HER2、BRAFPIK3CA、AKT1、MEK1、NRAS、ALK、MET。60%~70%的NSCLC患者检测出了驱动基因,促成了各类新型药物靶标的发现和新治疗策略的制订。Falconi A等^[23]对1998-2012年间的676项临床试验分析发现,与传统的治疗方案比较,以分子标记物和受体为靶点的治疗策略将治疗成功率分别提高了6倍和3倍。

3.1 EGFR抑制剂

3.1.1 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI) EGFR是目前备受瞩目的NSCLC治疗靶位,该受体在80%~90% NSCLC细胞中

表达,其中45%~70%过度表达^[24]。厄洛替尼和吉非替尼都属于EGFR-TKI类靶向药物,主要用于晚期NSCLC中EGFR突变患者的一线治疗。对于不吸烟或较少吸烟的肺腺癌患者,吉非替尼作为一线化疗方案优于紫杉醇+卡铂方案^[25],老年晚期NSCLC患者则可从厄洛替尼单药一线化疗方案中获益^[26]。FASTACT-2研究显示,化疗与厄洛替尼交替可能成为一线化疗措施的新选择^[27]。Ⅱ期临床研究表明,厄洛替尼和吉西他滨一线治疗进展期NSCLC患者的OS明显优于吉西他滨单药化疗^[28]。然而,临床应用该类药物治疗肺腺癌过程中发现的耐药问题成为限制其疗效进一步提高的瓶颈。目前,关于EGFR-TKI获得性耐药的机制研究主要包括:T790M突变、MET扩增和IGF-R1过度表达。

3.1.2 不可逆性EGFR-HER2抑制剂 阿法替尼与其他EGFR抑制剂相比,适用于EGFR外显子19缺失或外显子21(L858R)取代突变的转移性NSCLC患者的治疗,不可逆性双重EGFR-HER2抑制剂能够克服肺癌治疗的获得性耐药。2012年,ASCO报道的阿法替尼一线化疗EGFR突变肺腺癌的Ⅲ期研究表明,阿法替尼单药化疗与顺铂+培美曲塞比较,显著延长了中位无进展生存期(PFS),进展风险降低42%;阿法替尼+西妥昔单抗对T790M突变所致的耐药NSCLC原代细胞有效^[29]。达克米替尼(Dacomitinib)为口服、不可逆pan-HER激酶抑制剂,不可逆地抑制HER1/EGFR、HER2、HER4的激酶活性,导致肿瘤生长抑制及凋亡,2项关于达克米替尼的Ⅲ期研究正在进行中。

3.1.3 抗EGFR单克隆抗体 西妥昔单抗(Cetuximab)是第一个获多个国家批准上市的特异性作用于EGFR的IgG1人鼠嵌合单克隆抗体。多项Ⅱ期临床试验结果显示,西妥昔单抗联合化疗一线治疗晚期NSCLC较单用化疗优势明显^[30-31],证实了西妥昔单抗用一线化疗药物联合用药的地位^[32]。Kim ES等^[33]的Ⅲ期随机临床试验显示,对已经接受过以铂类药物为基础化疗的患者在复发和疾病进展时,不推荐西妥昔单抗与化疗药物联用。

3.2 以间变性淋巴瘤激酶(ALK)为靶向的药物

克唑替尼(Crizotinib)是经FDA批准的一种新型ALK/MET/ROS1选择性抑制剂。Shaw AT等^[34]国际多中心开放性随机研究纳入了347例接受了以铂类药物为基础的化疗后出现进展的ALK阳性转移性NSCLC患者,克唑替尼组和化疗组的PFS为7.7个月 vs. 3个月,前者风险下降51%,客观应答率为65% vs. 20%,中位应答时间为7.4个月 vs. 5.6个月,两组总生存率相近。

3.3 抗VEGF/VEGFR单克隆抗体

贝伐单抗(Bevacizumab)是重组人源化单克隆抗体,与VEGF-1和VEGFR-2特异性结合,抑制肿瘤血管生成。ECOG4599研究是一项随机Ⅲ期临床试验,比较了紫杉醇+卡铂和紫杉醇+卡铂+贝伐单抗的疗效,结果显示联用贝伐单抗的方案在OS、PFS和总有效率(ORR)方面均优势显著^[35]。

3.4 多靶点治疗药物

与多种单靶点药物联用可能导致的药品不良反应风险增加相比,多靶点药物在低毒、安全方面可能是较好的选择。凡德他尼(Vandetanib)的主要靶点包括EGFR、VEGFR、RET,还可抑制酪氨酸激酶以及丝氨酸/苏氨酸激酶。EGFR和VEGFR为NSCLC的重要信号通路,凡德他尼用于NSCLC治疗可能会有较好前景。舒尼替尼(Sunitinib)作为主要以VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- α 、

PDGFR- β 以及干细胞因子受体(c-Kit)为靶点的口服多靶点药物,通过阻滞信号转导通路,最终抑制恶性肿瘤的生长和转移,其抗肿瘤活性已在肾细胞癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、软组织肉瘤中得到证实^[36]。舒尼替尼在NSCLC、神经内分泌肿瘤、乳腺癌、结肠癌、原发性肝癌的临床前研究中均显示出对肿瘤细胞生长和增殖的抑制作用^[37]。

3.5 针对肺癌新靶点的药物

随着肺癌驱动基因及靶向治疗策略的逐渐深入,晚期NSCLC化疗已从基于临床病理特征转变为基于分子表达谱的基因靶向治疗。发现新的促进肺癌发生的基因和蛋白已成为肺癌治疗的焦点之一。

3.5.1 c-Met基因 c-Met的表达与肺癌肿瘤细胞的浸润转移能力相关,在肺癌的恶性进展及转移中发挥着重要作用。Spigel DR等^[38]的II期临床试验显示,阻滞MET激活的新药Onartuzumab对NSCLC疗效显著,Onartuzumab+埃罗替尼(Erlotinib)可使MET阳性的NSCLC患者获益。

3.5.2 环氧合酶-2(Cyclooxygenase, COX-2) NSCLC患者中,COX-2常呈高表达,对COX-2活性予以抑制是抑制NSCLC生长以及转移的关键途径^[39]。Altorki NK等^[40]的II期临床试验联用塞来昔布(Celecoxib)可增加紫杉醇+顺铂的抗肿瘤活性,塞来昔布可明显降低肿瘤内PGE2水平。但塞来昔布联用多西他赛+卡铂并不能延长患者OS^[41],雾化吸入塞来昔布+多西他赛可以显著抑制肿瘤生长^[42]。

3.5.3 核转录因子(Nuclear factor, NF)- κ B NF- κ B与肿瘤的发生、发展和转移密切相关,通过调控VEGF、iNOS、ICAM1等基因,促进NSCLC细胞分化增殖。此外,NF- κ B活化能够促进COX-2的表达,可能启动MMP1的基因转录,促进抗凋亡基因表达^[43]。硼替佐米的生物学效应为抑制NF- κ B,致肿瘤细胞的细胞周期停止并凋亡。硼替佐米+卡铂+贝伐单抗一线治疗NSCLC的I/II期临床试验均显示出较好的疗效^[44]。

3.5.4 生存素 生存素是目前发现的作用最强的凋亡抑制因子,在恶性肿瘤组织中均呈特异性高表达,在相应的正常组织中未发现其阳性表达。靶向生存素抑制剂YM155+多西他赛+卡铂治疗NSCLC的II期临床试验显示,YM155具有一定安全性,但并未显著提高应答率^[45],但以生存素为靶向有希望成为克服EGFR突变阳性患者耐药的治疗方向^[46]。

4 结语

肺癌的高发病率、高病死率及低生存率使得抗肿瘤药物的研发持续成为热点,其研究方向主要为:(1)新型、高效化疗药物的研发;(2)改变已有的NSCLC一线化疗药物的剂型与给药途径以增加疗效、减少药品不良反应;(3)针对患者的临床特点和分子分型的个体化治疗靶向药物的研发。目前,随着肺癌驱动基因和相关蛋白的发现,可能为NSCLC提供潜在的治疗靶点。针对EGFR、ALK、血管生成和多靶点的新型靶向药物正处于临床试验阶段,c-Met基因、COX-2、NF- κ B和生存素等肺癌相关基因和蛋白的发现将进一步扩大靶向治疗的获益人群及提高NSCLC化疗药物的有效性和安全性,并有望提高NSCLC患者的生存率。

参考文献

[1] 杨玉花,魏晓莉,郑建全.脂氧合酶代谢与肺癌研究进展[J].国际药学研究杂志,2012,39(6):478.
[2] Wan QC, Rong SZ, Si WZ, et al. Lung cancer incidence and mortality in China: 2009[J]. *Thoracic Cancer*, 2013, 4(2):102.

[3] 李屹,张丽楠,刘永琦,等.非小细胞肺癌分子靶向治疗的现状与进展[J].临床荟萃,2011,26(19):1744.
[4] Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13):2937.
[5] Jaklitsch MT, Mery CM, Audisio RA. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(8):463.
[6] 任素蓉,张羽,冯岗.老年晚期非小细胞肺癌常规放疗联合适形放疗的临床研究[J].川北医学院学报,2005,20(4):373.
[7] 王迎选,曲宝林,徐寿平.PET影像在高龄非小细胞肺癌适形放射治疗中应用[J].生物医学工程与临床,2005, 9(5):283.
[8] 汤华,王建华,忠华,等.常规加三维适形放射治疗老年人非小细胞肺癌临床分析[J].蚌埠医学院学报,2005,30(6):509.
[9] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2):330.
[10] 高国谦.晚期非小细胞肺癌的化学治疗[J].河南医科大学学报,1987,22(3):313.
[11] Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2004, 292(4):470.
[12] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3543.
[13] 施勋,余新民,张沂平,等.培美曲塞或吉西他滨联合卡铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J].中华肿瘤杂志,2013,35(3):221.
[14] Waters JS, O'Brien ME. The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the wake of the findings of the National Institute of Clinical Excellence (NICE) [J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(5):481.
[15] Wang ZH, Miao XP, Tan W, et al. Single nucleotide polymorphisms in XRCC1 and clinical response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese J Cancer*, 2004, 23(8):865.
[16] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10):983.
[17] Choy H, Park C, Yao M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6):1633.
[18] 石远凯,郑博.晚期非小细胞肺癌治疗的新趋势[J].中国新药杂志,2012,21(17):1985.

- [19] Yumine K, Kawahara M. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006,33(Suppl 1):189.
- [20] Totani Y, Saito Y, Hayashi M, et al. A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009,64(6):1 181.
- [21] Sandler A, Graham C, Baggstrom M, et al. An open label, multicenter, three-stage, phase II study of S-1 in combination with cisplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011,6(8):1 400.
- [22] Takeda K. Clinical development of S-1 for non-small cell lung cancer: a Japanese perspective[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2013,5(5):301.
- [23] Falconi A, Lopes G, Parker JL. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014,9(2):163.
- [24] Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies[J]. *Crit Rev Oncol Hemato*, 1995,19(3):183.
- [25] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. IPASS: gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009,361(10):947.
- [26] 黄大为.厄洛替尼一线对老年中晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].*临床肺科杂志*,2013,18(3):392.
- [27] Wu YL, Lee JS, 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.
- [28] Grigorescu AC, Bala C. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in first-line treatment of poor prognosis, advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *J Buon*, 2013,18(1):188.
- [29] 李静,武新虎,刘志冰,等.阿法替尼联合西妥昔单抗治疗非小细胞肺癌EGFR T790M突变所致的吉非替尼耐药[J].*肿瘤*,2013,33(7):619.
- [30] Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(36):5 777.
- [31] Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008,19(2):362.
- [32] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2009,373(9 674):1 525.
- [33] Kim ES, Neubauer M, Cohn A, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(13):1 326.
- [34] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013,368(25):2 385.
- [35] 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):2 542.
- [36] 周彩存.个体化治疗时代多靶点药物究竟何去何从:多靶点药物治疗非小细胞肺癌最新临床进展综述[J].*中国肺癌杂志*,2011,24(11):874.
- [37] 陈逢生,石敏,罗荣城.多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*,2008,13(3):278.
- [38] Spigel DR, Ervin TJ, Ramlaou RA, et al. Randomized phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(32):4 105.
- [39] Shishodia S, Potdar P, Gairola CG, et al. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF kappaB activation through inhibition of I kappaB kinase in human lung epithelial cells correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1[J]. *Carcinogenesis*, 2003,24(7):1 269.
- [40] Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(14):2 645.
- [41] Groen HJ, Sietsma H, Vincent A, et al. Randomized placebo-controlled phase III study of docetaxel plus carboplatin with celecoxib and cyclooxygenase-2 expression as a biomarker for patients with advanced non-small-cell lung cancer: the NVALT-4 study[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(32):4 320.
- [42] Patel AR, Chougule MB, Ian T, et al. Efficacy of aerosolized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carrier in non-small cell lung cancer in combination with docetaxel [J]. *Pharm Res*, 2013,30(5):1 435.
- [43] 代金灿,陈荣川,张本斯.核因子在非小细胞肺癌中的研究进展[J].*现代医药卫生*,2013,29(8):1 191.
- [44] Piperdi B, Walsh WV, Bradley K, et al. Phase I/II study of bortezomib in combination with carboplatin and bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012,7(6):1 032.
- [45] Kelly RJ, Thomas A, Rajan A, et al. A phase I/II study of sepantromium bromide (YM155, survivin suppressor) with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013,24(10):2 601.
- [46] Okamoto K, Okamoto I, Hatashita E, et al. Overcoming erlotinib resistance in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer cells by targeting survivin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012,11(1):204.

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2015-12-31)

(编辑:陶婷婷)