

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.023

放射治疗联合 EGFR 靶向抑制剂治疗晚期局部非小细胞肺癌的研究进展

徐裕金 综述; 郑 晓 审阅(浙江省肿瘤医院 放射治疗科, 浙江 杭州 310022)

[摘要] 晚期局部不可切除非小细胞肺癌的标准治疗是联合放化疗。然而部分患者难以耐受,且联合放化疗的疗效似乎已达“平台期”。表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂可通过降低S期和提高G₂/M期肿瘤细胞的比例、抑制EGFR转导通路中的多级磷酸化和抑制肿瘤细胞的增殖等途径,发挥对放疗的增敏作用。EGFR酪氨酸激酶抑制剂(如吉非替尼、厄洛替尼等)联合化放疗的初步临床研究显示出一定的疗效优势,但是在维持治疗中的作用尚不明确。西妥昔单抗与放化疗联合的临床研究提示患者中位生存期和2年生存率高于单纯放化疗,有必要进一步开展临床Ⅲ期随机试验。总之,EGFR抑制剂与放疗或放化疗的联合治疗晚期局部不可切除非小细胞肺癌具有一定的潜力,值得进一步深入研究。

[关键词] 放射治疗;表皮生长因子受体;非小细胞肺癌;吉非替尼;厄洛替尼;西妥昔单抗

[中图分类号] R730.5; R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0478-06

Radiotherapy combined with EGFR-targeted inhibitors in treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer: an advance

XU Yu-jin, ZHENG Xiao (Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, Zhejiang, China)

[Abstract] Radiotherapy combined with chemotherapy is the standard therapy strategy for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC); however, this treatment is intolerable for some NSCLC patients and its therapy outcome seems to have reached a “platform”. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors may enhance radiosensitivity of NSCLC cells by increasing the cells in G₂/M phase, reducing the cells in S phase, inhibiting phosphorylation of multi proteins in EGFR signal transduction pathway, and inhibiting the proliferation of NSCLC cells. The initial clinical results of radiotherapy or chemoradiotherapy in combination with EGFR-TKI show certain efficacy, but the long-term outcome is uncertain. Gefitinib combined with chemoradiotherapy resulted in a longer median survival and higher 2-year survival rate than the single therapy group; further randomized phase III trials are needed to validate the efficacy of the combination treatment. Above all, radiotherapy or chemoradiotherapy combined with EGFR inhibitors has great potential for patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer and is worthy of further study.

[Key words] radiotherapy; epidermal growth factor receptor; non-small cell lung cancer

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 478-483]

对于Ⅲ期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),手术仍是首选治疗手段;对于不可切除或不适合手术的患者,联合放化疗,尤其是同步放化疗是首要选择。然而,联合放化疗仍存在毒性反应明显的缺点,部分患者不能接受联合放化疗,且联合放化疗能获得治愈的患者仍不到1/3,因此如何提高同步放化疗的效果成为近年研究的热点。分子靶向治疗在肿瘤治疗中的地位日益提高,近几年出现了许多联合靶向治疗和放疗的临床前期和临床试验,证明了靶向药物和放疗联合应用的可行性和疗效,值得进一步深入研究。现将放疗与靶向治疗在局部晚期NSCLC中的研究进展作一综述。

1 放疗与EGFR抑制剂联合抗肿瘤的作用机制

表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂的信号转导途径是人类正常上皮细胞增殖调控机制的重要部分。在许多上皮源性恶性肿瘤如头颈部鳞癌、非小细胞肺癌、恶性胶质瘤中,EGFR常过度表达,且提示肿瘤预后较差^[1-3]。在这

[作者简介] 徐裕金(1978-),男,江苏省盐城市人,在职硕士,主治医师,主要从事胸部肿瘤治疗的临床研究。E-mail: zxyujin@sina.com

[通信作者] 郑晓(ZHENG Xiao, corresponding author), E-mail: zhengxiao@medmail.com

些肿瘤中,EGFR 正常通路常常破坏,EGFR 酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR-TK)的活性常异常上调,其机制与 EGFR 和其配体过度表达、EGFR 突变,以及受体内收、降解躲避负调节和其他信号转导通路旁向激活有关^[4]。许多基础研究和临床资料^[5-8]都证明,肿瘤细胞的放射敏感程度与其 EGFR 的表达水平呈负相关,其作用机制可能与电离辐射诱导 EGFR 自身磷酸化、增强 EGFR-TK 活性相关。因为通过 EGFR-TK 转导的信号可以激活下游信号通路,促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡,活化细胞周期蛋白 D1 使进入放射敏感的 G₂/M 期细胞减少,从而表现出放射抵抗。NSCLC 中有 40% ~ 80% EGFR 过表达,并与预后不佳有关^[9]。EGFR 抑制剂(EGFR-TK inhibitor, EGFR-TKI)主要包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼、厄洛替尼;单克隆抗体如西妥昔单抗等,它们具有放疗增敏的作用。它们的作用大致相同,主要包括:降低了抗放射的 S 期肿瘤细胞的比例,提高了放疗敏感的 G₂/M 期肿瘤细胞的比例;通过抑制 ras 介导的 PI3K-AKT 通路,增加放疗后肿瘤细胞的凋亡,增强肿瘤杀灭作用;通过抑制 DNA 修复酶,抑制了放疗诱导的 DNA 修复;通过抑制 EGFR 转导通路中的多级磷酸化,减少了放疗后肿瘤细胞的增殖,从而提高放疗效应;抑制新生血管的形成,减弱肿瘤细胞的侵袭能力和远处转移能力^[10-13]。由此可见,放疗或放化疗联合 EGFR 抑制剂在理论上是可行的,有可能成为局部晚期 NSCLC 治疗的一种新模式^[14]。

2 放疗与 EGFR-TKI 联合抗肿瘤的临床研究

在关于放疗与 EGFR-TKI 联合治疗的动物体内实验^[15-16]中发现,吉非替尼与厄洛替尼与放疗联合均能明显抑制肿瘤的生长。在 2004 年 ASCO 年会上,Ready 等^[17]率先报道了一项吉非替尼联合同步放化疗的临床 II 期研究的初步毒性反应和安全性报告。入组的 III 期 NSCLC 患者先接受 2 个周期(每 3 周重复)紫杉醇 200 mg/m² + 卡铂 AUC6 联合每天吉非替尼 250 mg,然后予同步放化疗(放疗总剂量 6 600 cGy/33 次;化疗紫杉醇 50 mg/m² + 卡铂 AUC2 每周 1 次,连用 7 次),放化疗中继续每日口服吉非替尼 250 mg。在最初的 6 名易瑞沙联合化放疗的患者中,只有 1 人发生剂量限制性毒性反应(dose-limiting toxicity, DLT)。所有的治疗相关性毒性在放疗结束后 4 周都恢复到 2 级以下。由此他们得出吉非替尼与化放疗合用是安全的结论。但是,同期联合使用吉非替尼和放疗的安全性仍需要进一步验

证。2006 年 Ready 等^[18]再次报道了其进一步研究,即 CALGB 30106 研究。该研究将局部晚期不可切除 NSCLC 患者分层为 2 组:第 1 组为 PS = 2 或 PS = 0 或 1 且预后差,第 2 组为 PS = 0 或 1。所有入组患者先接受 2 个周期(每 3 周重复)紫杉醇 200 mg/m² + 卡铂 AUC6 联合每天吉非替尼 250 mg,然后第 1 组予胸部放疗同步吉非替尼,第 2 组予同步放化疗(放疗总剂量 6 600 cGy/33 F;化疗紫杉醇 50 mg/m² + 卡铂 AUC2 每周 1 次,连用 7 次),并同步口服吉非替尼。该研究共入组 59 例患者(第 1 组 20 例,第 2 组 39 例)。结果在预后较差的第 1 组患者中位生存时间达到令人惊讶的 19 个月(95% CI: 5.6 ~ 21.2 个月),而预后相对较好的第 2 组中位生存时间却只有令人失望的 12 个月(95% CI: 8.5 ~ 18.6 个月),两组均未出现严重放疗野内肺毒性反应。该研究显示了吉非替尼联合放疗或放化疗是可行的,然而,CALGB30106 的最终结果特别是预后较好组是令人失望的。

II 期临床试验 SWOG 9504 研究^[19]发现,同步放化疗后多西他赛单药巩固治疗可使患者中位生存期达 26 个月,5 年生存率达 29%,疗效优于作为历史对照的以 EP 方案(依托泊苷 + 顺铂)巩固治疗的 SWOG 9019 研究。此后,SWOG 设计了一项名为 0023 的头对头 III 期随机临床试验,以研究吉非替尼在同步放化疗及巩固化疗后继续维持治疗的作用。治疗方案如下:所有患者先接受 PE/XRT 化放疗,DDP 50 mg/m² iv 第 1、8、29、36 天,VP-16 50 mg/m² iv 第 1 ~ 5 天,第 29 ~ 33 天;同期胸部放疗 61 Gy (1.8 ~ 2 Gy/d);随后接受巩固化疗,Doc 75 mg/m² iv 每 3 周 1 个周期,共 3 个周期;然后随机分成两组,一组用吉非替尼 250 mg/d 维持治疗,另一组用安慰剂。Kelly 等^[20]在 2007 年 ASCO 年会上报道了 SWOG0023 试验的最新随访结果:中位无进展生存期分别为 8 个月(吉非替尼组)和 12 个月(安慰剂组)(*P* = 0.28);中位生存期分别为 23 个月(吉非替尼组)和 35 个月(安慰剂组)(*P* = 0.01)。吉非替尼维持治疗组生存期较安慰剂组反而降低,其原因尚不明确,后续治疗的差别以及之前进行的 PE/XRT 化放疗对 EGFR 信号转导通路的影响可能是原因之一。

Morris 等^[21]对 III A/B 期 NSCLC 患者采用了更积极的治疗方案,患者在第 1 天和第 22 天先使用卡铂 AUC5 + 伊立替康 100 mg/m² + 紫杉醇 175 mg/m² 诱导化疗两个疗程,接着行同期放化疗,方案为胸部三维适形放疗(3D-CRT)74 Gy/37 次;同期予

CP方案(卡铂 AUC₂ + 紫杉醇 45 mg/m²)每周化疗1次,然后在接下来的2年里每天服用吉非替尼 250 mg。结果在最初接受治疗的10名患者中,1名患者没能完成诱导化疗和同期放化疗,在放疗到58 Gy时由于肺萎陷和继发于抗凝治疗引起的心脏压塞及一般情况下降而中止治疗;1名患者在放疗到58 Gy时发生Ⅱ级食管狭窄;1名患者在同期放化疗结束后60 d内发生Ⅴ级肺毒性反应,考虑为治疗引起。由此认为,放疗联合每周CP方案化疗及每天吉非替尼治疗是可以耐受的,但必须密切随访肺毒性反应。

2009年在美国旧金山举办的第13届世界肺癌大会上,有数篇关于厄洛替尼联合放化疗的报道。Socinski等^[22]报道紫杉醇、卡铂诱导后和贝伐单抗联合厄洛替尼同步胸部放疗Ⅲ期非小细胞肺癌的结果。患者在第1、22天接受诱导化疗[紫杉醇(P) 225 mg/m²、卡铂(CbP) AUC 6及贝伐单抗(B) 15 mg/kg],诱导化疗前后均行PET扫描。第43天开始接受每周卡铂(AUC = 2 × 7) P(45 mg/m² × 7),同步行胸部适形放疗74 Gy(2 Gy/d)。第1组患者(n = 5)同步放化疗期间接受贝伐单抗10 mg/kg,每2周1次。第2组和第3组(n = 5)除接受同样贝伐单抗剂量外,分别在同步治疗期间每周2至周五口服厄洛替尼100 mg和150 mg。首要研究终点是1年无疾病进展率。所有病理类型均可入组,包括鳞状细胞癌。结果显示,31例患者入组,PS 0-1(中位年龄62岁,19例非鳞癌,12例鳞癌,63%ⅢA,37%ⅢB),诱导CbP + B耐受性较好,仅1例出现3度高血压。诱导化疗后37% PR,59% SD,4% PD。诱导化疗后肿瘤体积及SUV值均较化疗前明显降低(P值分别为0.0001、0.0002)。截止发表,96%(25/26)患者已接受74 Gy胸部放疗(1例因ILD在60 Gy时停止)。同步治疗期间主要的毒性反应是急性食管炎(53.8% 2级,19.2% 3级),总缓解率为68.2%(95% CI, 45% ~ 86%),1年无疾病进展率为58%(95% CI, 34% ~ 76%),1年总生存率估计为79%(95% CI, 53% ~ 92%),此数据为历史最高纪录。Videtic等^[23]报道在Ⅲ期可手术的NSCLC患者术前及术后放化疗中加入厄洛替尼(E)的Ⅱ期临床研究。研究采集经纵隔镜、PET明确的PS 0-1,可手术切除ⅢA/B NSCLC患者。术前(术后)放化疗包括每周P(50 mg/m²)、CbP(AUC = 2)、同步超分割放疗(DT:30 Gy,1.5 Gy/F,每天2次,间隔>6 h),每天口服E(150 mg) 28 d。重新分期后,未进展患者行手术切除。术后4~6

周,重新评价是否继续CRT + E,并维持口服E 2年。不可切除患者继续接受CRT,后予E维持。结果25例患者入组,中位随访时间30.3个月。60%患者在数据分析时仍存活。患者中位年龄60岁,16例(64%)患者为女性,16%为不吸烟患者。23例(92%)患者为ⅢA期,76%原发于右肺,64%为腺癌。中位PET SUV值为8.19(范围2.4~34)。完成术前放化疗、手术、术后放化疗的患者比例分别为100%、88%、84%。术前、术后放疗中位V20及平均肺照射剂量分布为15%、6.5 Gy和8%、3.6 Gy。8例(32%)患者行全肺切除。50%患者治疗后降期至N0-1。E中位维持治疗时间为6.9个月。中位生存期、3年总生存率和无复发生存率分别为41.39个月、58.8%和43.6%。对降期患者,中位生存期尚未达到,3年总生存率和无复发生存率分别为70%、59.5%。未降期患者中位生存期和无复发生存期分别为37.6个月和19.4个月。多因素分析显示接受手术是影响生存的最重要因素(P = 0.0016, HR = 18.8, 95% CI: 3.0, 116.1)。研究结论提示,术前、术后放化疗中加入厄洛替尼可显著降期,毒性反应较小,并可提高生存期,需进一步研究。Casal等^[24]报道Ⅲ期不可手术非小细胞肺癌患者同步放化疗后继续口服厄洛替尼维持治疗的临床Ⅱ期研究,采集不可切除的ⅢA/B(无恶性胸腔积液) NSCLC,接受标准的同步放化疗后,无进展患者入组,予口服厄洛替尼150 mg/d共6个月。主要研究终点是口服厄洛替尼6个月无PD率,次要研究终点是PFS、OS、ORR及安全性。结果共52例患者入组,37例患者最终数据分析。入选患者中位年龄为62岁,男性占94.6%,100%为高加索裔,吸烟占97.3%,83.8%患者为ⅢB。放化疗方案主要是顺铂/多西紫杉醇 + 放疗(83.8%)。27例患者可评价近期疗效:CR 22.2%,PR 12.8%,SD 55.6%,PD 7.4%。中位TTP为7.3个月(95% CI: 5.8 ~ 16.9),中位OS为18.7个月(95% CI: 11.8-NA)。最常见的与厄洛替尼相关的不良反应包括皮疹30.6%(3例3级)和腹泻16.7%。结论提示,Ⅲ期不可手术非小细胞肺癌同步放化疗后口服厄洛替尼维持治疗是有效的、耐受性良好的治疗。尽管大部分患者是高加索裔、男性、伴有鳞状细胞癌的吸烟者,厄洛替尼单药维持治疗仍可获得很有希望的中位总生存期(18.7个月)。Rigas等^[25]比较了Ⅲ期不可手术非小细胞肺癌同步放化疗后继续口服厄洛替尼或安慰剂2年维持治疗的疗效。经病理学明确诊断的不可切除Ⅲ期NSCLC患者在治疗前随机分为接

受厄洛替尼或安慰剂 150 mg,在同步放化疗(docetaxel 20 mg/m²,卡铂 AUC = 2/周,共 6 周,放疗总剂量 61 Gy)结束后 3~7 周开始每日口服,共 2 年。首要研究终点是 PFS,次要研究终点是 TTP、OS 及安全性。随机入组 243 例患者,其中 59% 男性,中位年龄 67 岁,31% 腺癌,44% 鳞癌,56% III A 期,15% 体重下降 ≥ 10%,4% PS = 2。厄洛替尼组与安慰剂组中位 PFS 分别为 13.5 vs 10.4 个月 ($P = 0.12$, HR 0.75, 95% CI: 0.53 ~ 1.08),中位 OS 分别为 30.4 vs 25.1 个月 ($P = 0.20$),厄洛替尼组中位 TTP 尚未达到,而安慰剂组为 13.1 个月 ($P = 0.005$)。厄洛替尼组因毒性反应(主要为皮疹)而中断治疗发生率仅为 6.2% (5/80)。结论提示,对不可切除 III 期 NSCLC 同步放化疗后予厄洛替尼维持治疗可显著延长 TTP,而 PFS 和 OS 未达到统计学差异,这可能与病例数较少有关。因此建议启动一项更大型的研究验证。

3 放疗与西妥昔单抗 (C225)联合抗肿瘤的临床研究

目前已有许多 I~III 期临床试验显示,C225 可安全地单独或联合放疗应用于头颈部肿瘤及结直肠癌^[26-28]。那么,在 NSCLC 中 C225 联合放化疗是否同样能够提高疗效呢?有体外实验^[29]证明,C225 对 NSCLC 细胞株具有放射增敏作用。Blumenschein 等^[30]在 2007 年 ASCO 年会上报道了 RTOG0324 研究的初步疗效。该研究是一个 II 期临床研究,研究目的主要是 C225 与放化疗同时使用的疗效和安全性。共入组 93 例(可评价 87 例)III 期 NSCLC 患者,其中 57% 为男性,中位年龄 64 岁,47% 患者 PS 评分 0 分,46% 为 III A 期。治疗第 1 天静滴 C225(400 mg/m²);第 8 天开始同步放化疗并用 C225[250 mg/(m²·周)]至治疗结束(2~17 周);胸部放疗 63 Gy/(35F·7 周),化疗为泰素[45 mg/(m²·周)]加卡铂(AUC = 2/周);同步化疗共 6 周,然后改为泰素(200 mg/m²)加卡铂(AUC = 6)共 2 个周期。结果显示,缓解率为 62%,1 年生存率为 68%。IV 度骨髓抑制发生率为 20%,III 度以上放射性食管炎和放射性肺炎的发生率分别为 8% 和 7%,治疗相关性死亡 5 例。在 2008 年 ASCO 会上,Blumenschein 等^[31]再次报道了该研究的 2 年随访结果,显示中位生存期为 22.7 个月,2 年生存率达 49.3%。说明局部晚期 NSCLC 患者可以耐受 C225 与放化疗联合应用,且治疗的中位生存期和 2 年生存率高于 RTOG 以往的报道,有必要进一步开展临床 III 期随机试验验证这个结果。Olsen 等^[32]则在 RTOG0324 研究人

群中采集 45 例患者组织学标本进行 EGFR 的 FISH 检测,并分析 FISH 结果对疗效的影响。结果发现 FISH 阳性与 FISH 阴性患者的有效率分别为 24%、8%,2 年生存率分别为 62%、54%。由此说明 FISH 阳性患者可能在 C225 联合放化疗治疗中获益更多。Govindan 等^[33]在 2008 年 ASCO 年会报道了另一项 II 期随机临床研究:CALGB30407 试验结果。此研究入组时间为 2005 年 9 月至 2007 年 12 月,106 例患者被随机分为 A 组和 B 组。A 组给予 PC 方案,培美曲塞 500 mg/m² + 卡铂 AUC = 5,第 1 天,3 周重复,共 4 周期;化疗联合同步放疗 70 Gy/(35F·7 周);B 组在上述治疗同时使用 C225[在治疗第 1 天静滴 C225 400 mg/m²,第 8 天开始同步放化疗和 C225 250 mg/(m²·周)至第 7 周放疗结束];然后两组患者均接受 4 个周期的培美曲塞 500 mg/m² 巩固化疗。初步结果显示两组 3 度以上血液系统毒性、胃肠道反应、放射性食管炎和乏力的发生率都相似,III 度以上皮疹的发生率以 B 组高于 A 组(23% vs 3%),提示 C225 与放化疗同期使用耐受性良好,疗效有待进一步报道。中位随访时间 17 个月,Govindan 等^[34]在 2009 年 ASCO 年会上报到初步疗效:两组有效率分别为 73% (95% CI:59% ~ 83%),71% (95% CI:57% ~ 81%),中位无复发生存时间分别为 12.9 (95% CI:8.6 ~ 18.0)、10.3 (95% CI:8.7 ~ 18.9)个月;18 个月生存率分别为 57% (95% CI:41% ~ 79%),47% (95% CI:33% ~ 67%);中位生存期分别为 22.3 个月、18.7 个月。两组毒性反应除皮疹(发生率分别为 2%、21%)外无明显差异。作者认为,培美曲塞 + 卡铂同步胸部放疗的治疗模式值得进一步研究,加入 C225 后虽然未见获益,但仍需进一步随访。德国学者 Jensen 等^[35]正在进行的一项名为 NEAR(NCT00115518)的前瞻性 II 期可行性临床研究,试图了解局部放疗联合 C225 的疗效及远处转移发生率。试验设计是在第 1 天给予 C225 起始剂量 400 mg/m²,第 8 天开始行放疗,并在第 8、15、22、29、36、43 和 50 天给予 C225 250 mg/m²,放疗结束后患者继续接受每周 C225 250 mg/m²,共 13 周。治疗中若患者出现进展则中止 C225 治疗。放疗采用调强放疗技术,原发肺部病灶及纵隔淋巴结引流区域照射 50 Gy,分割 2 Gy/F。原发灶及受累淋巴结随后推量至 66 Gy,分割 2 Gy/F。首要研究终点是评估毒性反应和 C225 联合调强放疗的可行性,次要研究终点是有效率,3 年生存率和无进展生存率。现研究正在进行中,结果令人期待。

4 结 语

以上的研究充分显示了在局部晚期 NSCLC 中放疗联合 EGFR-TKI 或单克隆抗体治疗是可行的、安全的,具有一定的研究潜力;而吉非替尼的维持治疗未显现出疗效优势,反而劣于对照组;C225 联合放疗的 II 期研究结果需进一步的临床 III 期研究来验证。然而,这些数据主要来源于欧美人群,对于我们亚裔人群能否同样能够耐受? 间质性肺炎的发生率是否会明显上升? 我们需要自己的数据。

[参 考 文 献]

- [1] Barker FG, Simmons ML, Chang SM, Prados MD, Larson DA, Sneed PK, et al. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 410-418.
- [2] Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(10): 2884-2890.
- [3] Hendlar FJ, Ozanne BW. Human squamous cell lung cancers express increased epidermal growth factor receptors [J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(2): 647-651.
- [4] Ochs JS. Rationale and clinical basis for combining gefitinib (IRESSA, ZD1839) with radiation therapy for solid tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 941-949.
- [5] Nyati MK, Morgan MA, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy [J]. *Nat Ca Rev*, 2006, 6(11): 876-885.
- [6] Petersen C, Eicheler W, Frommel A. Proliferation and micromilieu during fractionated irradiation of human FaDu squamous cell carcinoma in nude mice [J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 79(7): 469-477.
- [7] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8(1): 11-31.
- [8] Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM, Dische S, Richman PI, Saunders MI, et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5560-5567.
- [9] Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: Part I [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(12): 2881-2894.
- [10] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(8): 1935-1940.
- [11] Huang SM, Li J, Armstrong EA, Harari PM. Modulation of radiation response and tumor-induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839(Iressa) [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(15): 4300-4306.
- [12] Milas L, Mason KA, Ang KK. Epidermal growth factor receptor and its inhibition in radiotherapy: *In vivo* findings [J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 79(7): 539-545.
- [13] Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, Armstrong E, Varambally S, Tomlins SA, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva) [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3328-3335.
- [14] Baumann M, Krause M, Zips D, Petersen C, Dittmann K, Dorr W, et al. Molecular targeting in radiotherapy of lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(Suppl 2): 187-197.
- [15] Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ, Wedge SR. ZD1839(Iressa), a specific oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(7): 1157-1161.
- [16] Mueller KL, Yang ZQ, Haddad R, Ethier SP, Boerner JL. EGFR/Met association regulates EGFR TKI resistance in breast cancer [J]. *J Mol Signal*, 2010, 5: 8
- [17] Ready N, Herndon J, Vokes E, Bogart J, Crawford J, Dipetrillo T, et al. Initial cohort toxicity evaluation for chemoradiotherapy (CRT) and ZD1839 in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB stratified phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(Suppl 14): 7078.
- [18] Ready N, Janne P, Herndon J, Bogart J, Crawford J, Edelman M, et al. Chemoradiotherapy (CRT) and gefitinib (G) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB stratified phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(Suppl 18): 7046.
- [19] Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage III B non-small cell lung cancer: Phase II southwest oncology group study S9504 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 2004-2010.
- [20] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Jett JR, Ung Y, Albain KS, et al. Updated analysis of SWOG 0023: A randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(Suppl 18): 7513.
- [21] Morris DE, Halle JS, Stinchcombe T, Rosenman JG, Mears A, Tynan M, et al. Induction chemotherapy using carboplatin(C), irinotecan(I), and paclitaxel(P) with pegfilgrastim support followed by concurrent thoracic conformal radiation therapy(TCRT) with weekly CP and daily gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(Suppl 16): 7311.
- [22] Socinski MA, Morris DE, Stinchcombe TE, Halle JS, Moore DT, Tynan MT, et al. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (I) and concurrent (C) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(Suppl 1): C6.4.
- [23] Videtic GM, Rice TW, Murthy S, Mason D, Mazzone P, Shapiro

- M, Pennell N, et al. Phase I/II trial of the addition of erlotinib to pre- and postoperative chemotherapy/hyperfractionated radiotherapy, and as maintenance, for resectable mediastinoscopy-defined stage III non-small cell lung cancer(NSCLC): Report on the phase II component [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(Suppl 1): P3.036.
- [24] Casal J, Villanueva MJ, Sergio V, Campos B, Baron FJ, Firvida JL, et al. Erlotinib as maintenance therapy after concurrent chemo-radiotherapy in patients (P) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A Galician Lung Cancer Group phase II study [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(Suppl 1): P3.009.
- [25] Rigas JR, Carey MA, Rubin MS. Efficacy of maintenance erlotinib versus placebo in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) following concurrent chemoradiation (D0410, NCT00153803) [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(Suppl 1): C6.1.
- [26] Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13): 3234-3243.
- [27] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. N Engl J Med, 2006, 354(6): 567-578.
- [28] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 337-345.
- [29] Raben D, Helfrich B, Chan DC, Ciardiello F, Zhao LM, Franklin W, et al. The effects of cetuximab alone and in combination with radiation and/or chemotherapy in lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2): 795-805.
- [30] Blumenschein G, Moughan J, Curran W, Robert F, Fossella F, Wasik MW, et al. A phase II study of cetuximab(C225) in combination with chemoradiation(CRT) in patients(PTS) with stage III A/B non-small cell lung cancer(NSCLC): An interim report of the RTOG0324 trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(Suppl 18): 7531.
- [31] Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, Robert F, Fossella FV, Wasik MW, et al. A phase II study of cetuximab(C225) in combination with chemoradiation(CRT) in patients(PTS) with stage III A/B non-small cell lung cancer(NSCLC): A report of the 2 year and median survival for the RTOG0324 trial [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl 15): 7516.
- [32] Olsen CC, Paulus R, Komaki R, Garcia MV, Dziadziuszko R, Curran WJ, et al. RTOG 0324: A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients with stage III A/B non-small cell lung cancer (NSCLC)-association between EGFR gene copy number and patients' outcome [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl 15): 7607.
- [33] Govindan R, Bogart J, Wang X, Liu D, Kratzke RA, Vokes EE. A phase II study of pemetrexed, carboplatin and thoracic radiation with or without in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: CALGB 30407-early evaluation of feasibility and toxicity [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl 15): 7518.
- [34] Govindan R, Bogart J, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, Vokes EE. Phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: CALGB 30407 [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (Suppl 15): 7505.
- [35] Jensen AD, Münter MW, Bischoff H, Haselmann R, Timke C, Krempien R, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with intensity-modulated radiation therapy in combination with cetuximab: The NEAR protocol (NCT00115518) [J]. BMC Cancer, 2006, 6: 122.
- [收稿日期] 2010 - 04 - 13 [修回日期] 2010 - 06 - 17
[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*(*L*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *et al*、*vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)