

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00554

• 综述 •

非小细胞肺癌分子靶向治疗的毒性反应研究进展

汤宇^{1△}, 魏显招^{2△}, 瞿金涛¹, 张景熙^{2*}

1. 第二军医大学长征临床医学院, 上海 200003
2. 第二军医大学长海医院呼吸科, 上海 200433

[摘要] 近年来,非小细胞肺癌的分子靶向治疗成为研究的热点,分子靶向治疗药物主要包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)单克隆抗体、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂等。这些药物在临床上都取得了一定的疗效,同时也出现了皮疹、腹泻、高血压等若干毒性反应,还有一些新药,如索拉非尼、舒尼替尼、伏立诺他、范得它尼等,都有相关的毒性反应。分子靶向治疗毒性反应严重影响了患者的生活质量和服药的依从性。本文就非小细胞肺癌分子靶向药物的毒性反应及处理措施作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌;分子靶向治疗;毒性

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0554-05

Toxicity of molecular targeted therapy in non-small cell lung cancer

TANG Yu^{1△}, WEI Xian-zhao^{2△}, QU Jin-tao¹, ZHANG Jing-xi^{2*}

1. College of Clinical Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Molecular targeted therapy has recently become a focus of study for non-small cell lung cancer. The drugs for molecular targeted therapy mainly include monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor (EGFR), against vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), and EGFR tyrosine kinase inhibitors. These drugs have achieved positive outcomes in clinic, but they also have toxic effects such as rash, diarrhea, and hypertension. Some new agents in clinical development, such as sorafenib, sunitinib, vorinostat, vandetanib, also showed toxic effects, which greatly influence the patients quality of life and reduce the compliance for the drugs. This paper reviews the toxicities and the managements of molecular targeted drugs during treatment of non-small cell lung cancer.

[Key words] non-small-cell lung carcinoma; molecular targeted therapy; toxicity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(5): 554-558]

肺癌是全球肿瘤相关死亡的首要原因,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的80%~85%,目前的治疗主要包括手术、化疗、放疗、分子靶向治疗及生物免疫治疗等^[1]。分子靶向治疗是通过作用于靶分子阻断分子信号转导,从而影响肿瘤细胞的生长,以达到抗肿瘤目的^[2]。分子靶向药物主要包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)单克隆抗体、EGFR酪氨酸激酶抑制剂,可通过封闭EGFR和抑制血管生成而抑制肿瘤的生长。分子靶向药物普遍具有良好的耐受性,虽然没有常见于细胞毒类药物的严重全身性毒性反应,但其引起的皮肤和心血管等方面的毒性反应不容忽视,本研究就NSCLC分子靶向药物的毒性反应作

一综述,以利于临床医生优化选择分子靶向治疗。

1 EGFR靶向药物相关的毒性反应

EGFR是一种跨膜蛋白,胞外区为配体结合区,跨膜区为一个单独的螺旋结构,胞内区包括一个酪氨酸激酶区及数个酪氨酸磷酸化位点的羧基末端。EGFR的基因突变或过度表达都可以促进细胞增殖,促进肿瘤发生、侵袭和转移^[3]。EGFR可在多数实体瘤中过度表达,故阻断其作用能有效地阻止肿瘤的生长和扩散。

1.1 EGFR靶向药物引起的皮疹 皮肤毒性是EGFR抑制剂最常见的不良反应,50%以上接受治疗的患者可发生^[4]。已报道的皮肤毒性反应包括痤疮样皮疹、干燥病、毛细血管扩张、色素沉着、皮肤龟裂、毛发和指甲改变^[5]。其中,痤疮

[收稿日期] 2010-12-30 **[接受日期]** 2011-01-13

[作者简介] 汤宇,第二军医大学临床医学专业八年制2005级学员, E-mail: tangyu628@sina.com; 魏显招,第二军医大学临床医学专业八年制2004级学员, E-mail: weixianzhao@126.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873236, E-mail: jingxizhang2000@yahoo.com.cn

样皮疹是最常见的 EGFR 抑制剂(单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂)皮肤毒性反应^[6]。最新研究表明,使用 EGFR 抑制剂患者的毛囊和皮脂腺都发生了分化改变,在皮肤的滤泡间细胞和皮肤附属物中检测到了单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞的浸润,提示 EGFR 抑制剂相关的皮疹最终可能与炎症反应有关^[7]。通常用于描述 EGFR 抑制剂相关皮疹的术语包括痤疮、痤疮样皮肤反应、痤疮样皮疹、滤泡样皮疹、斑丘疹样皮疹^[8]。EGFR 在皮肤,尤其在表皮基底层的未分化角质细胞和毛囊的外根鞘表达^[9],这可能是皮疹发生的主要原因。而皮疹最常累及的区域包括面部(鼻子、面颊、鼻唇沟、下颏和前额)、上胸部和背部,其次是头皮、腹部和臀部,手臂和双腿也会受累,但是未见于手掌和足底^[10],可能与 EGFR 受体的分布情况有关^[11]。值得强调的是,皮疹反应使大量患者感到焦虑、失落、抑郁,同时也减少了社交活动^[12]。

1.1.1 埃罗替尼(erlotinib) 埃罗替尼是高效 EGFR 酪氨酸激酶可逆性抑制剂,在欧洲和美国,埃罗替尼用于单药治疗化疗失败的局部晚期或转移的 NSCLC^[13]。关于埃罗替尼与安慰剂的 BR.21 研究,共纳入 485 人,皮疹发生率为 79%^[14]。皮疹的严重程度为轻度到中度。朱利娜等^[15]在对埃罗替尼治疗晚期 NSCLC 的系统评价显示:220 例患者中皮疹发生率为 66.36%,主要以轻度和中度为主。Yoshioka 等^[16]用埃罗替尼治疗 30 名晚期 NSCLC 患者的研究显示,皮疹发生率为 96%,其中 1 度皮疹 7 例,2 度皮疹 14 例,3 度皮疹 7 例。与 BR.21 研究相比,皮疹发生率更高,可能与研究的人群数量及人种差异等因素有关,而皮疹的程度可能与剂量相关,药物剂量越高,皮疹发病率越高,程度越重。

1.1.2 吉非替尼(gefitinib) 吉非替尼也是一种高效 EGFR 酪氨酸激酶可逆性抑制剂。Yin 等^[17]用吉非替尼治疗 45 例晚期 NSCLC 患者,24 例发生皮疹,1 度皮疹 19 例,2 度皮疹 4 例,3 度皮疹 1 例。我国另一学者对吉非替尼治疗 60 例化疗失败的晚期 NSCLC 患者的研究中发现,皮疹发生率为 35%,其中 1 度皮疹 14 例,2 度皮疹 6 例,3 度皮疹 1 例^[18]。一项关于吉非替尼治疗 NSCLC 的临床研究提示:EGFR 内含子 1 双核苷酸重复多态性可能和皮疹发生有关,并可作为皮疹发生的预示因子^[19]。McKibbin 等^[20]则认为,吉非替尼治疗的患者中,EGFR -216G>T 基因型也能作为皮疹发生的预示因子。

1.1.3 西妥昔单抗(cetuximab) 西妥昔单抗是一种人鼠嵌合型的 IgG1 单克隆抗体,可以与 EGFR 结合,阻断其与配体的结合,引起受体下调,阻断整个下游信号途径的传导,从而发挥抗癌作用。在欧洲和美国,与依立替康联合用于表达 EGFR 的转移性结肠癌。在 2008 年美国临床肿瘤学会年会上,Pirker 等^[21]报道 FLEX (first-line treatment for patients with EGFR-expressing advanced NSCLC)研究的成果,该研究是评估西妥昔单抗联合 CV(cisplatin/vinorelbine)方案较单用 CV 方案治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性的 III 期临床试验。安全分析提示,随机纳入 C(cetuximab)+CV 组的患者不良反应发生率为 91%,CV 组为 86%,C+CV 组和 CV 组痤疮样皮疹发生率分别为 10%和小于 1%。Lin 等^[22]对西

妥昔单抗联合化疗的 992 例患者进行统计,结果显示其中有 106 例发生皮疹。

1.1.4 EGFR 靶向药物相关皮疹的处理措施 一般而言,皮疹在 EGFR 抑制剂治疗 1 周后出现,2~3 周后达最大量。这种毒性反应是可逆的,通常在停药后 4 周内完全消退。多项研究清楚地阐明了靶向治疗相关皮疹不同于寻常痤疮^[7-8,23],因此,皮疹的临床处理不应参照于寻常痤疮。皮疹的有效处理可以提高患者的生活质量和服药的依从性。1 度皮疹可局部应用抗过敏药和抗生素,例如甲硝唑软膏、红霉素洗剂、苯海拉明软膏等,避免使用乙醇擦洗以及类固醇的应用,否则会导致皮疹进一步恶化。2 度皮疹可在 1 度皮疹治疗的基础上加以局部应用薄荷脑软膏或口服抗组胺药和四环素。3 度皮疹应考虑暂时停用靶向药物,在 2 度皮疹治疗的基础上,若有急性炎症,可局部敷以生理盐水纱布,并加大口服抗组胺药和四环素的剂量。4 度皮疹很罕见,需要在专门的烧伤护理病房治疗,并立即停用靶向药物^[24]。四环素虽然能减轻 EGFR 抑制剂相关皮疹的严重程度,但 Jatoi 等^[25]对 61 例接受 EGFR 抑制剂患者的研究表明,四环素并不能预防皮疹的发生。皮疹严重程度的分级是参照美国癌症研究所常见不良反应标准 3.0 版(CTCAE),更专业的分级标准应该根据皮疹的程度和患者的主观感受以及功能损害程度。

一些关于 EGFR 抑制剂临床研究数据显示皮疹与治疗反应、存活率呈正相关,提示皮疹可作为评价疗效的替代标志物。Perez-Soler 等^[26]对影响生存率的各种因素,包括皮肤毒性反应,进行了多因素分析,结果发现皮疹是生存率的重要预示。皮疹和治疗反应是否有确切的关系目前仍不清楚,还需要进一步的前瞻性研究来阐明。

1.2 EGFR 抑制剂引起的其他毒性反应及处理 甲沟炎是指(趾)甲周围软组织的化脓性感染。甲沟炎和指甲病变见于 10%~15%的患者,往往在治疗的后期发生,处理上可局部使用抗生素,严重时考虑使用糖皮质激素^[7]。甲周炎在 EGFR 抑制剂治疗 4~8 周后发病率为 12%~16%,这类指甲病变极其疼痛,在一些重症患者中可发展为甲褶脓性肉芽肿,严重影响患者的生活质量^[27]。另外,使用西妥昔单抗、埃罗替尼和吉非替尼的患者在丘疹、脓疱样皮疹发病后大约 35%可出现皮肤干燥症^[10]。皮肤干燥症是角质化细胞异常分化,导致角质层形成障碍、表皮储水功能丧失引起的,极易并发金黄色葡萄球菌或单纯疱疹病毒引起的脓疱。毛发的病变也见于 EGFR 抑制剂的治疗,这类异常改变取决于毛发的类型和位置。毛发在其生长初期就可出现异常,最终导致毛囊退化和脱毛症,临床上可表现为胡须、头发、眉毛以及睫毛的卷曲和脱落^[28]。这些毒性反应发生后只能局部对症处理,尚无有效的预防措施。另外,腹泻也是 EGFR 抑制剂的常见毒性反应,可发生于 22%~50%的患者,处理措施主要包括服用胃黏膜保护剂或适当降低用药剂量^[8,13-14]。

2 VEGF 靶向药物引起的毒性反应

VEGF 抑制剂可以诱导肿瘤微血管的退化和残余微血管的“正常化”。这类药物毒性反应主要包括皮疹、高血压、

血尿、血栓形成和出血。

2.1 贝伐单抗(bevacizumab) 贝伐单抗是一种应用最广,且研究最为深入的可直接抑制 VEGF 的单克隆抗体。贝伐单抗联合卡铂/紫杉醇可作为不能切除的局部晚期复发性或转移性的非鳞 NSCLC 的初治方案^[29]。Johnson 等^[30]进行的一项多中心 II 期随机临床试验,99 例新诊断的 III B 或 IV 期 NSCLC 患者,被随机纳入贝伐单抗 7.5 或 15 mg/kg 卡铂+紫杉醇组。与对照组相比,药物反应性更好,病情进展更慢。同时,也出现一些贝伐单抗相关的毒性反应,包括高血压、蛋白尿、出血等。高血压见于贝伐单抗治疗的患者,而对照组罕见。其中还有 21 例发生无症状血尿,6 例发生了严重的咯血或呕血。这类出血事件在贝伐单抗治疗乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌的试验中还未见报道。另一项治疗非鳞 NSCLC 的试验结果表明,贝伐单抗可以提高非鳞 NSCLC 患者的生存率和药物反应性,同时也增加严重出血的危险性^[31]。美国东部肿瘤合作组进行了一项随机临床研究(E4599),将初次化疗的 878 例晚期 NSCLC 患者随机纳入贝伐单抗+卡铂+紫杉醇组和卡铂+紫杉醇组,由于贝伐单抗的毒性反应包括大咯血和出血倾向,故该研究排除了鳞癌、咯血和脑转移的患者。两组的中位生存期分别为 12.3 个月和 10.3 个月,贝伐单抗组的高血压、血尿、中性粒细胞减少症及皮疹的发生率高于化疗组($P < 0.05$),贝伐单抗组有 15 例死亡(5 例大咯血,5 例发热性中性粒细胞减少,2 例脑出血,2 例消化道出血,1 例肺栓塞)^[29]。Zhu 等^[32]针对贝伐单抗毒性反应的 meta 分析提示,接受低剂量(2.5~7.5 mg/kg)和高剂量(10~15 mg/kg)贝伐单抗治疗的患者发生血尿的相对危险度分别为 1.4 和 1.6,发生高血压的相对危险度分别为 3.0 和 7.5。

VEGF 抑制剂可以抑制含氮合成酶,引起血管收缩和血压升高。然而 Maitland 等^[33]提出血压升高可以作为 VEGF 抑制剂疗效的生物标记,因此,患者在使用贝伐单抗时应尽可能排除高血压。贝伐单抗的另一种罕见的毒性反应 PRES(可逆性后部脑病综合征)在临床研究中发生率 $< 0.1\%$,可在贝伐单抗治疗 16 h 到 1 年后发生,表现为头痛、癫痫发作、嗜睡、意识模糊、失明和其他的神经系统症状^[34]。PRES 可能伴有轻到重度的高血压^[34],但其确切的因果关系还不清楚。

2.2 VEGF 靶向药物毒性反应的处理措施 随着肿瘤发病率的增高,越来越多的患者会长期服用贝伐单抗,因此,解决其毒性反应显得尤其重要。美国高血压教育计划协作委员会建议使用相应的药物对症处理,例如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体 II 阻断剂(angiotensin receptors II blocker, ARB)用于治疗高血压和血尿^[35]。可在使用贝伐单抗前测得患者的血压水平,并且定期监测,同时定期测定 24 h 尿蛋白定量或尿蛋白含量。开始降压治疗后,可增加患者的贝伐单抗使用剂量。

3 其他新型分子靶向药物及其毒性反应

单独阻断一条途径很难抑制新生血管生成和肿瘤生

长^[36]。目前,一些多靶点受体激酶抑制剂已应用于临床试验,如索拉非尼、舒尼替尼、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂、ASA404 等,但仅有少数获得满意效果。肿瘤的生长取决于多条信号转导途径,多靶点受体激酶抑制剂可以直接阻断肿瘤细胞的血小板源性生长因子受体(PDGFR)和肿瘤新生血管的 VEGFR,从而有效地抑制肿瘤的发生和发展。

3.1 索拉非尼(sorafenib) 索拉非尼是一种多靶点激酶抑制剂,主要作用于 RET/Raf/MEK/ERK 转导通路,还可阻断 VEGFR、PDGFR、Flt-3 和 c-Kit 激酶,在美国被用于治疗晚期肾细胞癌。在一项索拉非尼单药治疗晚期 NSCLC 的多中心 II 期临床试验中,患者连续服用索拉非尼 400 mg (2 次/d),每 8 周评价疗效,结果显示疾病稳定的患者应答率为 59%,无进展生存期(PFS)为 23.7 周,中位 PFS 和中位总存活时间(OS)分别为 11.9 周和 29.3 周;而最常见的毒性反应是腹泻(40%)、手足皮肤反应(37%)、疲乏(27%)、恶心(25%)^[37]。该研究还提示 400 mg (2 次/d)是索拉非尼的适宜耐受剂量,对难治性晚期 NSCLC 患者具有可观的疗效。最近的一项研究中,索拉非尼联合埃罗替尼用于治疗 50 例晚期 NSCLC,药物相关的毒性反应包括手足皮肤反应(16%)、皮疹(16%)、乏力(16%)、腹泻(14%)、低磷血症(42%),有 1 例发生了严重的肺出血^[38]。Scagliotti 等^[39]用索拉非尼联合 CP(卡铂+紫杉醇)方案治疗 NSCLC,虽然皮疹发生率仅 8%、手足皮肤反应为 7.8%、腹泻为 3.5%,但是对比单用 CP 治疗方案,并没有观察到明显的临床疗效。

3.2 舒尼替尼(sunitinib) 舒尼替尼也是一种多靶点激酶抑制剂,可阻断肿瘤细胞的 VEGFR、PDGFR、RET、Flt-3 和 c-Kit 激酶活性。在美国被用于治疗晚期肾细胞癌和伊马替尼耐药的胃肠间质瘤。一项舒尼替尼单药治疗晚期 NSCLC(排除脑转移和咯血患者)的多中心临床研究结果提示,PFS 为 11.3 周,OS 为 23.9 周,毒性反应包括乏力(43%)、肌痛(43%)、恶心呕吐(43%)、口腔黏膜炎症(21%)^[40]。Reck 等^[41]用不同剂量的舒尼替尼联合吉西他滨和顺铂治疗 NSCLC,最常见的毒性反应也是乏力、恶心、呕吐,以及骨髓抑制。

3.3 范得它尼(vandetanib) 范得它尼是一种口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可同时抑制肺癌细胞 VEGFR 和 EGFR 酪氨酸激酶,最常见的毒性反应包括皮疹、腹泻和无症状性 QT 间期延长。早期的临床研究对象为西方人和日本人,77 例接受治疗的实体瘤患者中,4 例发生高血压,1 例发生深静脉栓塞,1 例发生肺栓塞,7 例发生无症状性 QT 间期延长^[42]。最近,Herbst 等^[43]用范得它尼和安慰剂联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 的随机双盲研究中纳入对象 1 391 例,范得它尼组 694 例,安慰剂组 697 例,两组皮疹发生率分别为 9%和 1%,中性粒细胞减少发生率为 29%和 24%,白细胞减少症为 14%和 11%,发热性中性粒细胞减少发生率为 9%和 7%,但范得它尼组的 PFS 比起安慰剂组明显改善。

3.4 伏立诺他(vorinostat) 伏立诺他可抑制组蛋白去乙酰酶的活性,引起乙酰化组蛋白的积聚,阻断细胞周期,导致一些转化细胞的凋亡。Ramalingam 等^[44]将伏立诺他联合 CP 治疗 NSCLC,最常见的毒性反应包括腹泻(49%)、乏力

(46%)、恶心(43%),其中有4例发生了肺栓塞,1例发生了深静脉栓塞和胃肠道出血。

3.5 BIBW2992 BIBW2992是一种新型多靶点分子靶向药物,它能不可逆地同时抑制癌细胞的EGFR、突变型EGFR和HER2受体酪氨酸激酶。Yang等^[45]用BIBW2992治疗肺癌患者的研究显示,最常见的毒性反应包括皮疹、腹泻、食欲减退、恶心、呕吐等。

3.6 新型分子靶向药物毒性反应处理 对新型分子靶向药物的毒性反应主要采取对症处理,如皮疹患者可采取本文前面提及的相应处理措施,腹泻患者可服用胃黏膜保护剂,恶心呕吐者可口服或肌注止吐药,肌痛患者可口服镇痛药等。目前尚无有效的预防措施。

4 总结与展望

目前肺癌的综合治疗更多地注重生活质量,追求人性化和个体化治疗。分子靶向治疗已在临床较为广泛地应用,并已证实取得良好的疗效。但是,分子靶向药物引起的皮疹、高血压等毒性作用是不可忽视的,这些毒性作用会降低患者的生活质量和服药的依从性,从而影响分子靶向药物的临床治疗效果。随着分子靶向治疗临床应用的日益广泛,如何解决分子靶向药物毒性作用已成为亟待解决的问题。分子靶向药物毒性作用的一些机制目前还不明确,仍需进一步的研究,而有效地预防和治疗毒性反应必定能更好地提高分子靶向药物的治疗作用。

[参考文献]

[1] Syrigos K N, Saif M W, Karapanagiotou E M, Oikonomopoulos G, De Marinis F. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31: 649-659.

[2] Gerber D E. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments[J]. *Am Fam Physician*, 2008, 77: 311-319.

[3] Zlobec I, Raineri I, Schneider S, Schoenegg R, Grilli B, Herzog M, et al. Assessment of mean EGFR gene copy number is a highly reproducible method for evaluating FISH in histological and cytological cancer specimens[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68: 192-197.

[4] Robert C, Soria J C, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 491-500.

[5] Segal S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(Suppl 1): 295-308.

[6] Perez-Soler R, Delord J P, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Surenda B M, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum[J]. *Oncologist*, 2005, 10: 345-356.

[7] Guttman-Yassky E, Mita A, De Jonge M, Matthews L, McCarthy S, Iwata K K, et al. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib[J]. *Eur J*

Cancer, 2010, 46: 2010-2019.

[8] Lynch T, Kim E D, Garey J, Eaby B, West D, Lacouture E, et al. EGFRs associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management[J]. *Oncologist*, 2007, 12: 610-621.

[9] Agero A L, Dusza S W, Benvenuto-Andrade C, Busam K J, Myskowski P, Halpern A C. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55: 657-670.

[10] Shah N T, Kris M G, Pao W, Tyson L B, Pizzo B M, Heinemann M H, et al. Practical management of patients with non small cell lung cancer treated with gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 165-174.

[11] Saif M W, Merikas I, Tsimboukis S, Syrigos K. Erlotinib-induced skin rash. Pathogenesis, clinical significance and management in pancreatic cancer patients[J]. *JOP*, 2008, 9: 267-274.

[12] Wagner L I, Lacouture M E. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae[J]. *Oncology*, 2007, 21: 34-36.

[13] Sheperd F A, Pereira J R, Ciuleanu T, Tan E H, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353: 113-123.

[14] Soulieres D, Senzer N N, Vokes E E, Hidalgo M, Agarwala S S, Siu L L, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent squamous cell cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 77-85.

[15] 朱利娜, 杨振君, 王士勇, 汤燕明. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12: 1229-1236.

[16] Yoshioka H, Hotta K, Kiura K, Takigawa N, Hayashi H, Harita S, et al. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group trial 0705[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5: 99-104.

[17] Yin Y M, Geng Y T, Li X D, Hu X L, Chen X F, Li W, et al. Efficacy of gefitinib as a first-line single agent treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Nanjing Med Univ*, 2009, 23: 392-397.

[18] 毛晓娟, 张小妹. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌不良反应的护理[J]. *中华医学护理杂志*, 2010, 20: 54-55.

[19] Huang C L, Yang C H, Yeh K H, Hu F C, Chen K Y, Shih J Y, et al. EGFR intron 1 dinucleotide repeat polymorphism is associated with the occurrence of skin rash with gefitinib treatment[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64: 346-351.

[20] McKibbin T, Zhao W, Tagen M, Daw N C, Furman W L, McGregor L M, et al. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and risk for toxicity in paediatric patients treated with gefitinib[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 2045-2051.

[21] Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. FLEX: a randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*,

- 2008,26 (Suppl 20):1006s (Abstract 3).
- [22] Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2010, 70:57-62.
- [23] Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof T J, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor [J]. *Br J Dermatol*, 2002, 147:598-601.
- [24] Galimont-Collen A F, Vos L E, Lavrijsen A P, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43:845-851.
- [25] Jatoi A, Rowland K, Sloan J A, Gross H M, Fishkin P A, Kahanic S P, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB) [J]. *Cancer*, 2008, 113:847-853.
- [26] Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome [J]? *Oncology*, 2003, 17:23-28.
- [27] Lee M W, Seo C W, Kim S W, Yang H J, Lee H W, Choi J H, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor [J]. *Acta Derm Venereol*, 2004, 84:23-26.
- [28] Pascual J C, Bañuls J, Belinchon I, Blanes M, Massuti B. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839) [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151:1111-1112.
- [29] Sandler A B, Gray R, Perry M C, Dowlati A, Schiller J H, Perry M C, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non small cell lung cancer. E4599 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:4.
- [30] Johnson J, Fehrenbacher, Novotny W F, Herbst R S, Nemunaitis J J, Jablons D M, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non small cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2004, 22:2184-2191.
- [31] Cohen M H, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2007, 12:713-718.
- [32] Zhu X, Wu S, Dahut W L, Parikh C R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49:186-193.
- [33] Maitland M L, Moshier K, Imperial J, Kasza K E, Karrison T, Elliott W, et al. Blood pressure as a biomarker for sorafenib, an inhibitor of the VEGF signaling pathway [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(Suppl 18):87s (Abstract 2035).
- [34] Lau P C, Paunipagar B. Posterior reversible encephalopathy syndrome with bevacizumab [J]. *Hong Kong Med J*, 2011, 17:80-81.
- [35] Chobanian A, Bakris G L, Black H R, Cushman W C, Green L A, Izzo J L, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289:2560-2572.
- [36] Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC [J]. *Oncologist*, 2007, 11:274-284.
- [37] Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, Simantov R, Elting J, Bigwood D, et al. Phase II trial of single agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(Suppl 18):364s (Abstract 7002).
- [38] Lind J S, Dingemans A M, Groen H J, Thunnissen F B, Bekers O, Heideman D A, et al. A multicenter phase II study of erlotinib and sorafenib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16:3078-3087.
- [39] Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, Reck M, Pereira J R, Thomas M, 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, 28:1835-1842.
- [40] Socinski M A, Novello S, Sanchez J M, Brahmer J A, Govindan R, Belani C P, et al. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non small cell lung cancer: preliminary results of a multicenter phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(Suppl 18):364s (Abstract 7001).
- [41] Reck M, Frickhofen N, Gatzemeier U, Heigener D, Fuhrb H G, Thall A, et al. Sunitinib in combination with gemcitabine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase I dose-escalation study [J]. *Lung Cancer*, 2010, 2:180-187.
- [42] Holden S N, Eckhardt S G, Basser R, Boer R, Rischin D, Green M, et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16:1391-1397.
- [43] Herbst R S, Sun Y, Eberhardt W E, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, 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, 11:619-626.
- [44] Ramalingam S, Parise R A, Egorin M J, Argiris A, Stoller R, Beattie L, et al. Phase I study of vorinostat, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in combination with carboplatin and paclitaxel [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(Suppl 18):98s (Abstract 2077).
- [45] Yang C, Hirsh V, Cadranell J, Chen Y, Park K, Kim S, et al. Phase II b/III double-blind randomized trial of BIBW2992, an irreversible, dual inhibitor of EGFR and HER2 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy (CT) and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung1): a preliminary report [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:15s (Abstract 8062).