

## 厄洛替尼治疗晚期复治非小细胞肺癌 45 例临床观察

北京胸科医院肿瘤内科

唐俊舫 朱允中 刘 喆 武 玮 刘 赞 史鹤玲  
孟弃逸 李明智 吴羽华 徐丽艳

**摘要 背景与目的** 厄洛替尼是一种小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 国外研究证实该药可延长晚期非小细胞肺癌患者的中位无进展生存期, 提高 1 年生存率。本研究观察厄洛替尼治疗国人晚期复治非小细胞肺癌的疗效及毒副反应。**方法** 本研究为罗氏公司的扩大记名供应研究的一部分。自 2005 年 12 月开始, 对既往接受过 1~2 个标准含铂方案化疗的 45 例晚期非小细胞肺癌患者采用口服厄洛替尼治疗, 每日服药 1 次, 每次 150 mg。服药 4 周后进行客观疗效及毒副反应评价, 以后每 8 周评价 1 次。结果 45 例患者中可评价疗效者 43 例, PR 19 例, RR 44.2%, SD 13 例, 疾病控制率 (DCR) 74.4%, PD 11 例 (25.6%)。中位无进展生存期 4.8 个月, 中位生存期 15.0 个月, 1 年生存率 68.8% (31/45)。其中腺癌患者中位无进展生存期 7.6 个月, 非腺癌患者为 2.6 个月 ( $P=0.018$ )。与药物相关的毒副反应依次为: 痤疮样皮疹 41 例 (91.1%), 胆红素升高 15 例 (33.3%), 转氨酶升高 9 例 (20%), 腹泻 4 例 (8.9%)。其中出现皮疹的患者中位无进展生存期和中位生存期分别为 7.5 个月和 15.6 个月, 未出现皮疹患者与出现皮疹患者分别为 1.1 个月和 5.2 个月 ( $P$  值分别为 0.001 和 0.002)。结论 厄洛替尼治疗晚期复治非小细胞肺癌有效, 在腺癌患者及治疗中出现皮疹的患者中疗效更佳, 无进展生存期在腺癌患者更有优势, 毒副反应轻微、可耐受。

**关键词** 厄洛替尼 癌, 非小细胞肺 靶向治疗 疗效 预后

## Clinical Observation of Erlotinib in the Treatment of Advanced and Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer: A Study in 45 Patients

Tang Junfang, Zhu Yunzhong, Liu Zhe, et al.

Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China

Corresponding author: Xu Liyan, E-mail: xuliyan2009@yahoo.cn

**Abstract Background and Objective** Erlotinib is a small molecular inhibitor of tyrosine kinase. One study has confirmed that it can prolong the median progression-free survival time (PFS), and can improve the one-year survival rate of patients with advanced non-small-cell lung cancer. The aim of this trial is to evaluate the response and adverse reaction of agent erlotinib in advanced and previously treated non-small-cell lung cancer. **Methods** The study was one part of the EAP (Expanded Access Programme) study. Forty-five patients with advanced non-small-cell lung cancer, which had been treated with 1~2 regimens containing platinum previously, were treated with erlotinib from Dec 2005. Erlotinib was prescribed at a dose of 150 mg daily. **Results** Forty-three patients were evaluated response and all patients were evaluated toxicity. Among these patients, CR 0 case, PR 19 cases (44.2%), RR (CR+PR) 44.2%, and SD 13 cases as their best response, disease control rate (DCR = CR+PR+SD) 74.4%, PD 11 cases (25.6%). The median progression-free survival time was 4.8 months; the median survival time was 15.0 months; the one-year survival rate was 68.8% (31/45). The median PFS of patients with adenocarcinoma and with non-adenocarcinoma was 7.6 months vs 2.6 months ( $P=0.018$ ). The drug-related adverse reactions were skin rash (41 cases, 91.1%), bilirubine increased (15 cases, 33.3%), ALT increased (9 cases, 20%) and diarrhea (4 cases, 8.9%). For patients with and without

skin rash, the median PFS was 7.5 months vs 1.1 months ( $P = 0.001$ ), and the median survival time was 15.6 months vs 5.2 months ( $P = 0.002$ ). **Conclusion** Erlotinib is effective in advanced and previously treated non-small-cell lung cancer, and it is much more effective in adenocarcinoma and patients with skin rash. It is well tolerated, only with some minimal adverse reactions.

**Key Words** Erlotinib Carcinoma, non-small cell lung Targeted therapy Therapeutic effect Prognosis

肺癌已成为癌症死亡的首要原因。非小细胞肺癌占肺癌的 80%，约 70%~80% 的非小细胞肺癌病人在确诊时已失去手术条件，因此化疗在非小细胞肺癌的综合治疗中占有重要的地位。目前标准二线化疗方案的有效率仅有 6.7%~10.8%<sup>[1,2]</sup>，靶向治疗成为近年来的研究热点。小分子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼在亚裔人群取得了较高的疗效。一种新的小分子表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼已在我国正式上市。我院自 2005 年 12 月开始，参与罗氏公司的扩大记名供应 (Expanded Access Programme, EAP) 研究，对 45 例晚期复治非小细胞肺癌患者使用厄洛替尼治疗，现将结果报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 入组标准

所有患者均为经病理组织学或细胞学证实的局部晚期或转移性非小细胞肺癌；既往接受过至少一个、至多不超过两个标准、系统的含铂方案全身化疗；登记参加此次研究与末次化疗至少有 3~4 周的间隔，并已从之前治疗的急性毒性中恢复；中性粒细胞计数  $>1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数  $>100 \times 10^9/L$ ，血清胆红素  $\leq$  正常上限的 1.5 倍，ALT、AST  $\leq$  2 倍正常上限值（有肝转移者  $\leq$  5 倍正常上限值），血清肌酐  $<$  正常上限的 1.5 倍或肌酐清除率  $\geq 60$  ml/min，对所有可能怀孕的女性，在开始治疗前 72 小时内做妊娠试验且结果为阴性，签署参加此临床研究的知情同意书。

### 1.2 临床资料

共入组患者 45 例，其中男性 25 例，女性 20 例；年龄 31~79 岁，中位年龄 56 岁；

病理类型：腺癌 37 例，其中含细支气管肺泡癌 1 例，鳞癌 4 例，腺鳞癌 4 例；IIIB 期 6 例，IV 期 39 例；ECOG 评分：1 分 40 例，2 分 4 例，3 分 1 例；既往接受 1 个含铂方案化疗者 27 例，既往接受 2 个方案化疗者 18 例；既往曾接受胸部放疗者 11 例，既往曾行手术治疗者 12 例。

### 1.3 治疗方法

厄洛替尼 150 mg，每日口服 1 次，每日上午于饭前 1 h 或饭后 2 h 用温开水 200 ml 送服。

### 1.4 观察指标

每个患者服药后详细记录不良反应发生时间、程度，服药后每 4 周复查 1 次肝肾功能、血常规，于服药后第 4 周复查 CT，以后每 8 周重复 1 次。

### 1.5 疗效评价

根据 RECIST 标准评价近期疗效，分别为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)，以 CR+PR 为有效率 (response rate, RR)，CR+PR+SD 为疾病控制率 (disease control rate, DCR)。

### 1.6 毒副反应评价

毒副反应按照 NCI 的 CTC 3.0 版标准评价。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 14.0 软件分析进行数据处理，组间疗效比较采用  $\chi^2$  检验，生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验，对患者预后产生影响的特征性临床因素采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效评价

45 例患者中可评价近期疗效者 43 例, 无 CR 病例, PR 19 例, RR 44.2%, SD 13 例, 疾病控制率 (DCR) 74.4%, PD 11 例 (25.6%)。2 例患者未评价近期疗效, 1 例于服药 9 d 后死亡, 1 例间断服药 40 d, 拒绝返院复查而未能评价疗效。二人均为腺癌、IV 期, 既往均未行手术、放疗, 其中 1 人吸烟, 1 人既往接受 1 个方案化疗, ECOG 分别为 2 分、3 分。

### 2.2 不同特征患者的疗效差异

将患者按不同特征分成亚组进行分析, 我们发现其中腺癌患者的有效率达到 51.4%, 高于非腺癌患者的 12.5%, 但差异无统计学意义; 非吸烟者的疗效高于吸烟者 (50% vs 39.1%), 未曾放疗者高于曾行放疗者 (50% vs 27.3%), 但差异无统计学意义。男性患者有效率与女性患者相近 (43.5% vs 45%) (表 1)。

### 2.3 生存情况

中位无进展生存期 4.8 个月, 中位生存期 15.0 个月, 1 年生存率 68.8% (31/45)。其中, 男性中位生存期 13.6 个月 (95%CI: 10.0~17.2), 女性中位生存期 18.5 个月 (95%CI: 9.9~27.0), 不同性别间生存期差异无统计学意义 ( $X^2 = 2.439, P = 0.118$ ) (图 1); 腺癌者中位无进展生存期 7.6 个月 (95%CI: 1.1~14.1), 非腺癌者为 2.6 个月 (95%CI: 0.1~5.1), 腺癌者较非腺癌者无进展生存期明显延长 ( $X^2 = 5.588, P = 0.018$ ) (图 2); 未出现皮疹者中位无进展生存期 1.1 个月 (95%CI: 1.0~1.2), 出现皮疹者为 7.5 个月 (95%CI: 1.7~13.3), 出现皮疹者较无皮疹者无进展生存期明显延长 ( $X^2 = 10.159, P = 0.001$ ) (图 3); 未出现皮疹者中位生存期 5.2 个月 (95%CI: 2.3~8.1), 出现皮疹者为 15.6 个月 (95%CI: 14.2~16.9), 出现皮疹者的总生存期较无皮疹者明显提高 ( $X^2$

$= 9.616, P = 0.002$ ) (图 4)。

### 2.4 预后多因素 Cox 回归分析

结果显示对无进展生存期有影响的因素有: 病理类型 ( $P=0.01$ ), 治疗中出现皮疹 ( $P=0.002$ ), 提示腺癌患者以及治疗中出现皮疹的患者在无进展生存方面有优势 (表 2)。对总生存期有影响的因素为性别 ( $P=0.024$ ), 治疗中出现皮疹 ( $P=0.001$ ), 提示女性、出现皮疹者可以获得较好的预后 (表 3)。

表1 肺癌病人临床病理生理特征与疗效的关系

Characteristics	n	Therapeutic effect					P
		CR	PR	SD	PD	RR(%)	
Gender							0.920
Male	23	0	10	9	4	43.5	
Female	20	0	9	5	6	45	
Smoking status							0.474
Smoking	23	0	9	9	5	39.1	
Non-smoking	20	0	10	5	5	50	
Staging							0.308
Stage IIIB	6	0	1	3	2	16.7	
Stage IV	37	0	18	11	8	48.6	
Pathological subtype							0.108*
Adenocarcinoma	35	0	18	9	7	51.4	
Squamous cell carcinoma	4	0	0	3	1	0	
Adenosquamous carcinoma	4	0	1	1	2	12.5	
Prior regimens							0.965
1	27	0	12	10	5	44.4	
2	16	0	7	4	5	43.7	
Previous radiotherapy status							0.338
Yes	11	0	3	5	3	27.3	
No	32	0	16	9	7	50	
Age							0.452
<70	37	0	15	13	9	40.5	
≥70	6	0	4	1	1	66.7	
ECOG							1.000
1	40	0	18	12	10	45	
≥2	3	0	1	2	0	33.3	

\*There is no significant correlation between adenocarcinoma and non-adenocarcinoma of response rate( $X^2=2.578, P=0.108$ ). CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; RR: response rate.

### 2.5 毒副反应评价

与药物有关的主要不良反应为痤疮样皮疹、转氨酶升高、胆红素升高 (表 4)。

不良反应中发生率最高的为痤疮样皮疹，为 91.1%，多为 1~2 度，仅 1 例为 4 度，多可自行消退，亦可在服药过程中再次出现。腹泻较少见，且均为 1 度，未停药，均自行好转。有 33.3% 的患者出现 IBIL 增高，ALT 增高的发生率为 20%，均为 1~2 度，口服保肝药物同时继续服药，无因此而减量或停药者。有个别患者出现 1 度 BUN 增高、1 度 WBC、Hb 降低，无需特殊处理。45 例患者无 1 例出现间质性肺炎。

表2 Cox 模型回归无进展生存多因素分析

Variables	Regression coefficient	Standard error	OR	P
Pathological subtype	1.155	0.448	3.174	0.01
Skin rash	-1.953	0.623	0.142	0.002

表3 Cox 模型回归生存多因素分析

Variables	Regression coefficient	Standard error	OR	P
Gender	-0.859	0.381	0.423	0.024
Skin rash	-2.115	0.640	0.121	0.001

表4 45 例患者服用厄洛替尼后不良反应观察

Adverse event	n	I	II	III	IV	Rate (%)
Skin rash	41	32	8	0	1	91.1
Diarrhea	4	4	0	0	0	8.9
ALT increased	9	8	1	0	0	20
AST increased	7	5	2	0	0	15.6
ALP increased	5	4	1	0	0	11.1
GGT increased	12	9	2	1	0	26.7
TBIL increased	13	9	4	0	0	28.9
IBIL increased	15	12	3	0	0	33.3
BUN increased	4	4	0	0	0	8.9
Cr increased	2	2	0	0	0	4.4
Leukopenia	1	1	0	0	0	2.2
Anemia	4	3	1	0	0	8.9

3 讨论

厄洛替尼是一种小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，化学名为N- (3-乙炔苯基) -6,7-二 (2-甲氧基) -4-喹唑啉胺，它通过抑制 ATP 与细胞内酪氨酸激酶的结合，抑制磷酸化，从而阻断信号传导，干预细胞的增殖、分化等过程，抑制癌细胞的有丝分裂、转移、浸润、新生血管的形成，诱导凋亡<sup>[3~4]</sup>。II 期临床试验中，厄洛替尼显示出明确的抗肿瘤作用。Perez-Soler 等<sup>[5]</sup>使用厄洛替尼治疗

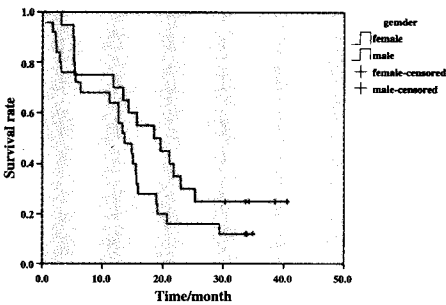


图1 不同性别患者的生存曲线比较

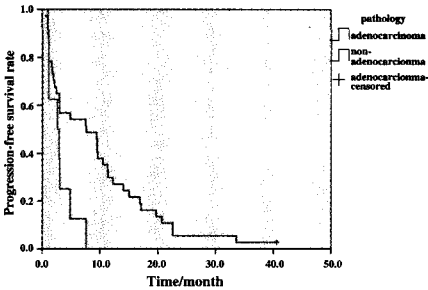


图2 腺癌与非腺癌者的无进展生存曲线比较

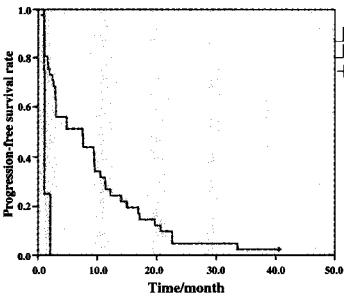


图3 有皮疹与无皮疹患者的无进展生存曲线比较

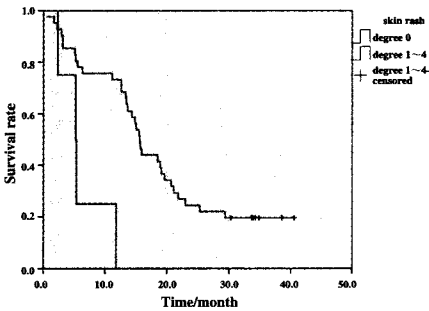


图4 有皮疹与无皮疹患者的生存曲线比较

57 例一线化疗失败的非小细胞肺癌患者, 取得 2 例 CR, 5 例 PR, 有效率为 12.3%, 另有 22 例 (39%) 达 SD。除对非小细胞肺癌有效外, 对其它 EGFR 表达的实体肿瘤如卵巢癌、结直肠癌、头颈部癌、胸膜间皮瘤等也有较好的疗效<sup>[6-9]</sup>。

BR.21 是一项随机对照多中心 III 期临床研究, 以 2:1 的比例随机使用厄洛替尼或安慰剂治疗标准化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者<sup>[10]</sup>。结果显示, 与安慰剂对照组相比, 厄洛替尼组中位无疾病进展生存期显著延长 (2.2 个月 vs 1.8 个月, HR 0.61,  $P < 0.001$ ), 中位生存期延长 42.5% (6.7 个月 vs 4.7 个月, HR 0.73,  $P = 0.001$ ), 一年生存率提高 45.1% (31.2% vs 21.5%)。该研究第一次证实了厄洛替尼与安慰剂相比, 可以延长晚期复治非小细胞肺癌患者的生存。我们所观察到的中位无进展生存期为 4.8 个月, 中位生存期 15.0 个月, 一年生存率为 68.8%, 要优于国外的结果。

本研究中所有入组患者均为局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 既往接受过 1 个或 2 个标准、系统的含铂方案全身化疗, 其中 11 例曾接受过胸部放疗, 客观有效率达到 44.2%, 疾病控制率达到 74.4%, 在晚期非小细胞肺癌患者二线、三线治疗中能取得如此疗效是令人鼓舞的。这个结果高于国外报道的厄洛替尼用于晚期非小细胞肺癌二线治疗的客观有效率 8.9%~12.3%, 疾病控制率 45%~51.3%<sup>[5][10]</sup>。这可能与亚裔非小细胞肺癌人群中 EGFR 突变率较高有关<sup>[11-12]</sup>。

BR.21 研究结果提示, 厄洛替尼疗效与患者的行为状态、既往治疗、既往治疗的疗效以及年龄无关, 而在女性、非吸烟者、亚裔、腺癌患者中疗效较高。EGFR 突变与厄洛替尼的敏感性有关<sup>[13]</sup>, 而 EGFR 突变在女性、亚裔、腺癌、非吸烟者中发生率较高<sup>[11,12,14-16]</sup>, 这与 BR.21 的研究结果是一致的。我们在研究中观察到腺癌患者的客观有效率

为 51.4%, 高于非腺癌者的 12.5%; 非吸烟者客观有效率 50%, 高于吸烟者的 39.1%。但差异无统计学意义, 可能与例数较少有关。但我们在研究中观察到腺癌患者的无进展生存期较非腺癌者延长了 4.8 个月 ( $P = 0.018$ ), 从另一方面反映了厄洛替尼对腺癌患者的疗效要优于非腺癌者。本研究中未观察到性别对疗效的影响, 在可评价疗效的 43 例患者中男性 23 例, 女性 20 例, 男性与女性患者的客观有效率分别为 43.5% 和 45%。在全部 45 例患者中, 男性与女性患者的中位生存期分别为 13.6 个月和 18.5 个月, 女性的中位生存期较男性延长了 4.9 个月, 但差异无统计学意义, 需要在以后的研究中扩大病例数继续观察。

BR.21 研究的多因素分析显示, 亚裔、腺癌、非吸烟是生存的独立预后因素。我们在研究中采用 Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析, 提示腺癌、治疗中出现皮疹是无进展生存的独立预后因素, 女性、治疗中出现皮疹是总生存的独立预后因素。

David 等<sup>[17]</sup>在一项 II 期临床研究中应用厄洛替尼一线治疗年龄 70 岁以上的老年晚期肺癌患者, 发现治疗相关性皮疹是疾病控制、无进展生存期延长和总生存期延长的独立相关因素, 有皮疹者的中位生存期为 14.3 个月, 较无皮疹者的 4.2 个月延长了 10.1 个月。我们在研究中观察到发生皮疹的患者较无皮疹者的无进展生存期延长了 6.4 个月 ( $P = 0.001$ ), 总生存期延长了 10.4 个月 ( $P = 0.002$ ), 统计学上具有显著性差异, 这与国外的研究结果是一致的。

厄洛替尼的常见毒副反应为皮疹和腹泻。国外报道皮疹发生率 67%~75%, 腹泻发生率 54%~56%<sup>[5,10]</sup>, 我们观察到痤疮样皮疹的发生率较高 (91.1%), 而腹泻的发生率较低 (8.9%)。另外有三分之一的患者出现胆红素升高, 均为 1~2 度。可危及生命的毒副反应为间质性肺炎。在日本的一项 II 期临床

试验中, 60 例肺癌患者中有 4 例出现间质性肺炎 (6.7%)<sup>[18]</sup>, BR.21 研究中 485 例肺癌患者中有 3 例出现间质性肺炎 (0.62%)<sup>[10]</sup>, 本研究到目前为止尚未观察到间质性肺炎的发生。

总之, 厄洛替尼作为一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 在既往接受过 1~2 个标准方案化疗的晚期非小细胞肺癌的治疗中, 有较高的客观有效率和一年生存率, 疗效肯定, 中位无进展生存期为 4.8 个月, 中位生存期 15.0 个月, 毒副反应轻微、可耐受, 是晚期非小细胞肺癌二、三线治疗的理想选择。腺癌者无进展生存期提高明显, 治疗中发生皮疹者无进展生存和总生存均有显著延长, 提示这两项临床特征可作为临床上预测厄洛替尼疗效的指标。在今后临床研究中, 对需要考虑厄洛替尼治疗的患者进行全面的 EGFR 突变和 K-ras 突变检测, 从而更加科学地选择更有可能从厄洛替尼治疗中受益的非小细胞肺癌人群, 是我们需要努力的方向。

#### 参考文献

1. 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 Clin Oncol*, 2000, 18 (10): 2095~2103.
2. Fossella FV, Devore R, Kerrelbine RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifostamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (12): 2354~2362.
3. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer. Targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10):2958~2970.
4. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358, 774, an inhibitor tyrosine kinase. *Cancer Res*, 1997, 57(21): 4838~4848.
5. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond La, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3238~3247.
6. Finkler N, Gordon A. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced ovarian

- carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 208a.
7. Oza Am, Townsley CA. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal. [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: [abstract 249].
8. Senzer NN, Soulieres D, Siu L, et al. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 2a[abstract 6].
9. Garland L, Rankin C. Molecular correlates of the EGFR signaling pathway in association with SWOGS0281: A phase II study of oral EGFR tyrosine kinase inhibitor OSI-774 (NSC-718781) in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 22(14s): [abstract 3007].
10. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
11. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Ins*, 2005, 97(5): 339~346.
12. Calvo E, Baselga J. Ethnic difference in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2158~2163.
13. Pau W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13306~13311.
14. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129~2139.
16. Sugio K, Uramoto H, Ono K, et al. Mutations within the tyrosine kinase domain of EGFR gene specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking. *Br J Cancer*, 2006, 94(6): 896~903.
17. David MJ, Beow YY, Neal IL, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients ≥70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 760~766.
18. Tamura K, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. A phase II study of the HER 1/EGFR tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, in Japanese patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based therapy. *Ann Oncol*, 2006, 17 (suppl 9): ix221~222.

(收稿日期: 2010-01-19)