

替吉奥单药治疗吉非替尼获得性耐药后晚期肺腺癌患者的临床疗效

王慧娟 张国伟 朱辉 王启鸣 李鹏 闫相涛 戚冠斌 马智勇

【摘要】 目的 探讨晚期肺腺癌患者吉非替尼获得性耐药后替吉奥单药治疗的疗效、生存时间和毒性。**方法** 确定为吉非替尼获得性耐药的15例晚期肺腺癌患者接受替吉奥胶囊单药治疗,具体用法:40 mg/m²,每天2次,口服,连续14 d,休息7 d,21 d为1个周期。观察替吉奥治疗的疗效、生存期和毒性。**结果** 替吉奥单药治疗的客观缓解率为20% (3/15),疾病控制率为60% (9/15)。客观缓解率和疾病控制率与性别、年龄、PS评分、先前吉非替尼治疗的疗效均无相关性。替吉奥治疗后的中位无进展生存时间为205 d (95% CI: 9.174 ~ 400.826 d);中位生存时间是270 d (95% CI: 262.623 ~ 277.377 d)。替吉奥治疗后疾病稳定患者的生存时间较疾病进展患者长,中位无进展生存期分别为239 d和50 d ($P < 0.01$);中位生存期分别为311 d和110 d ($P = 0.002$)。患者的生存时间与性别、年龄、PS评分、客观缓解率均无关。替吉奥单药治疗最常见的不良反应是腹泻,发生率为13.33% (2/15)。**结论** 替吉奥单药治疗吉非替尼耐药后晚期肺腺癌患者可使部分患者重新获得肿瘤缓解,延长生存时间,并且毒性可以耐受。

【关键词】 表皮生长因子受体;非小细胞肺癌;吉非替尼;替吉奥;耐药

Clinical effect of S-1 monotherapy on advanced non-small-cell lung cancer with acquired drug resistance of gefitinib

WANG Hui-juan, ZHANG Guo-wei, ZHU Hui, WANG Qi-ming, LI Peng, YAN Xiang-tao, QI Guan-bin, MA Zhi-yong. Department of Clinical Medicine, the Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect, survival time and toxicity of S-1 monotherapy on advanced non-small-cell lung cancer with acquired drug resistance of gefitinib. **Methods** Patients with pathologically confirmed stage IV lung adenocarcinoma who had had disease control with gefitinib were retrospectively reviewed. After acquired drug resistance, patients received S-1 orally administered at 40 mg/m² twice a day for 14 days followed by a 7 days rest period. The efficacy and toxicities were observed. **Results** In the period of S-1 monotherapy, three patients achieved partial response (PR), and the overall response rate (ORR) of eligible patients was 20% (3/15), Disease control rate was 60% (9/15). Median progression-free survival was 205 days (95% CI: 9.174 - 400.826 days), whereas median survival time was 270 days (95% CI: 262.623 - 277.377 days). Overall survival and PFS in patients with disease control (311 days and 239 days, respectively) were longer than those of patients with disease progression (110 days and 50 days, respectively; $P < 0.05$). Survival times was not related with the sex, age, eastern cooperative oncology group performance status and ORR. The most common toxicities of grade 3 or 4 was diarrhea, the incidence was 13.3%. **Conclusions** S-1 monotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer with acquired drug resistance of gefitinib, can make part of the patients acquire remission again, prolong the survival time, and the toxicity is tolerable.

【Key words】 Epidermal growth factor receptor; Non-small-cell lung cancer; Gefitinib; S-1; Drug resistance

肺癌是目前世界上发病率和病死率最高的恶性肿瘤。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的85%,由于缺少有效的早期筛

查手段,患者就诊时大多已是晚期,失去了手术的机会,经化疗患者的无进展生存期为3~6个月,总生存期为8~10个月,其5年生存率<2%。近年来,随着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)——吉非替尼的临床应用,为晚期 NSCLC 的治疗开辟了新的方式,不仅明显延长了患者的生存期,而且提高了生活质量。只要药物有效,其耐药也与之共存,所以随之而来的获得性耐药也成为了临床治疗中最常见和最值得关注的问题,这对于更易从 TKIs 治疗中获益的亚裔患者尤为重要。

对于吉非替尼等 EGFR-TKIs 类药物获得性耐药后的治疗,目前还没有有效的方法,仅有一些小样本的研究进行了一些治疗探讨。其中就包括耐药后给予化疗药物杀伤耐药肿瘤细胞的临床研究并取得了一定的疗效^[1-2]。替吉奥胶囊是一种新型的口服氟尿嘧啶衍生类药物,其最初主要应用于胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤的治疗,而近期,多项临床研究^[3]证实了其在 NSCLC 中的抗肿瘤作用。此研究的目的是观察吉非替尼耐药后给予替吉奥胶囊单药治疗是否有效,同时观察患者的生存时间及耐受性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:2010 年 4 月至 2011 年 2 月,共 15 例吉非替尼获得性耐药的晚期肺癌腺癌患者进入研究。所有患者必须满足以下条件:①细胞学或组织学证实的晚期 NSCLC;②先前接受吉非替尼治疗并有确切的临床获益,即治疗期间疗效评价达完全缓解(CR)或部分缓解(PR),或疾病稳定(SD)≥6 个月;③至少有一个双径可测量病灶,普通 CT 或 MRI 扫描≥20 mm,螺旋 CT 扫描直径≥10 mm;④ECOG PS 评分为 0~2;⑤年龄 18~75 岁;⑥预计生存期>3 个月;⑦受试者无主要器官功能受损;⑧患者对接受的治疗和随访有良好的依从性。所有 15 例患者临床分期均为 IV 期并接受过二线以上的治疗。接受吉非替尼治疗后出现获得性耐药的中位时间是 479 d,范围 238~734 d。患者入组前的基线临床特征:入组患者男 4 例,女 11 例;年龄 40~74 岁,中位年龄 61 岁;ECOG-PS 评分:0~1 分 10 例,2~3 分 5 例;吉非替尼治疗的最好疗效:CR 1 例,PR 9 例,SD 5 例。

1.2 治疗方法:所有患者在吉非替尼过程中评价为疾病进展(PD)后,继续接受吉非替尼治疗并在 1 周内开始替吉奥胶囊单药治疗。具体用法:40 mg/m²,每天 2 次口服,连续用药 14 d,休息 7 d,21 d 为 1 个周期。

1.3 疗效评价:

1.3.1 近期疗效:治疗开始前 1 周内完成治疗前评估(主要包括病史采集和体格检查,胸部 CT,头颅 CT 或 MRI,腹部 CT/B 超,骨扫描,全血细胞计数,肝、肾功能),每 1~2 个周期全面复查评价疗效。根据 RECIST 疗效评价标准将近期疗效分为 CR、PR、SD、PD,评价为 CR、PR 和 SD 的患者 4 周后再复查 CT 进行确认。

以 CR + PR 计算客观缓解率(objective response rate, ORR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(disease control rates, DCR)。

1.3.2 生存:包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS 定义为自治疗开始之日随访至患者病情进展或者死亡的时间,失访者及未进展者按照截尾值处理,截尾时间为确认其未进展的末次随访时间。OS 定义为自治疗开始之日随访至患者死亡的时间,失访者及未死亡患者按照截尾值处理,截尾时间末次确认其未死亡的随访时间。末次随访时间为 2011 年 10 月 10 日。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行统计学分析,患者基本临床特征和疗效之间的关系采用 Logistic 多因素回归分析;单变量生存分析和生存曲线采用 Kaplan-Meier 法获得;多变量生存分析用多元 COX 回归法;P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效:15 例患者确认疾病进展后开始替吉奥胶囊解救治疗的中位时间是 5 d,范围 1~10 d。所有 15 例患者均可评价近期疗效,其中 CR 0 例、PR 3 例、SD 6 例、PD 6 例,ORR 为 20%,DCR 为 60%。logistic 多因素回归分析显示 ORR 和 DCR 与患者的性别、年龄、PS 评分、吉非替尼疗效均无相关性。见表 1。

表 1 患者基线特征与近期疗效相关性的多因素分析

基线特征	例数	ORR[例(%)]	P 值	DCR[例(%)]	P 值
性别					
女	11	2(18.2)	0.770	7(63.6)	0.634
男	4	1(25.0)		2(50.0)	
年龄(岁)					
<65	11	3(27.3)	0.243	6(54.5)	0.475
≥65	4	0(0)		3(75.0)	
ECOG PS 评分					
0 分	3	1(33.3)	0.386	3(100)	0.057
1 分	7	2(28.6)		5(71.4)	
2 分	5	0(0)		1(20.0)	
吉非替尼疗效					
有效	10	3(30.0)	0.171	7(70.0)	0.264
稳定	5	0(0)		2(40.0)	

2.2 中位 PFS 和 OS:截止到进行数据分析为止,所有 15 例患者替吉奥单药治疗后的中位 PFS 为 205 d(95% CI:9.174~400.826 d)。替吉奥治疗开始后的中位 OS 是 270 d(95% CI:262.623~277.377 d)。见图 1。

根据性别进行分层分析,男性和女性患者的中位

PFS 分别为 85 d 和 210 d ($P = 0.366$); < 65 岁和 ≥ 65 岁年龄组患者中位 PFS 分别为 180 d 和 205 d ($P = 0.818$); ECOG PS 评分 0、1 和 2 的患者的中位 PFS 分别是 210、205 和 75 d ($P = 0.117$); 有效和无效中位患者中位 PFS 分别是 259 d 和 85 d ($P = 0.069$), 差异均无统计学意义。达到疾病控制和进展患者的中位 PFS 有明显差异, 分别是 239 d 和 50 d ($P < 0.01$)。使用 COX 回归法进行多变量分析表明患者性别、年龄、ECOG PS 评分和 ORR 与中位联合治疗时间均无关。见图 2。

根据性别进行分层分析, 男性和女性患者的中位生存时间分别为 110 d 和 311 d, 差异无统计学意义 ($P = 0.091$); < 65 岁和 ≥ 65 岁年龄组患者中位生存时间分别为 270 d 和 265 d ($P = 0.934$); ECOG PS 评

分 0、1 和 2 的患者的中位生存时间分别是 270、270 和 255 d ($P = 0.130$); 有效和无效中位患者中位生存时间分别是 498 d 和 265 d ($P = 0.128$); 达到疾病控制和进展患者的中位生存时间有明显差异, 分别是 311 d 和 110 d ($P = 0.002$)。使用 COX 回归法进行多变量分析表明患者性别、年龄、ECOG PS 评分和 ORR 与中位生存时间均无关。

2.3 不良事件: 替吉奥胶囊单药治疗最常见的不良反应是腹泻, 15 例患者中有 9 例 (60%) 出现, 但症状较轻, 多为 I ~ II 度, 仅有 2 例 (13.3%) 患者出现 III 度腹泻, 经对症治疗后症状减轻, 不影响继续治疗。2 例 (13.3%) 患者出现轻度的口腔黏膜炎, 经对症处理后症状减轻, 未影响到联合治疗。

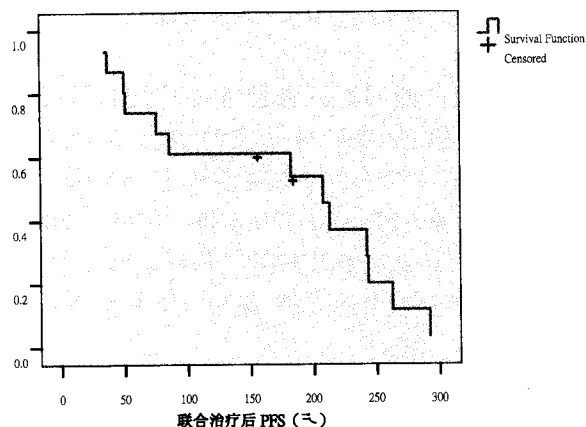


图 1A 整体患者的 PFS 为 205 d
(95% CI :9.174 ~400.826 d)

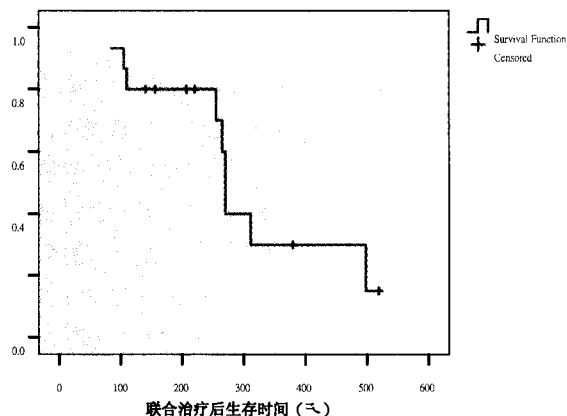


图 1B 整体患者的联合治疗后生存时间为 270 d
(95% CI :262.623 ~277.377 d)

图 1 中位无进展生存时间和总生存时间图

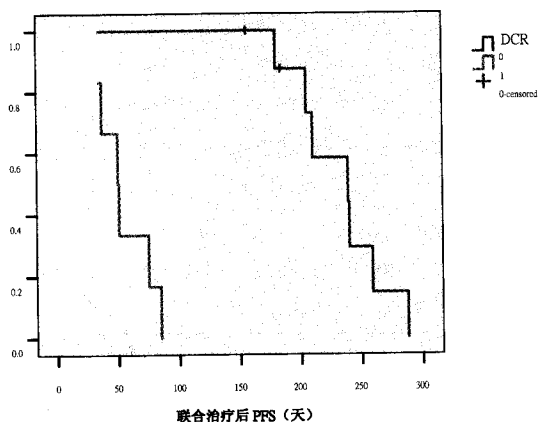


图 2A 达到疾病控制和进展患者的中位 PFS 有
明显差异, 分别为 239 d 和 50 d ($P < 0.01$)

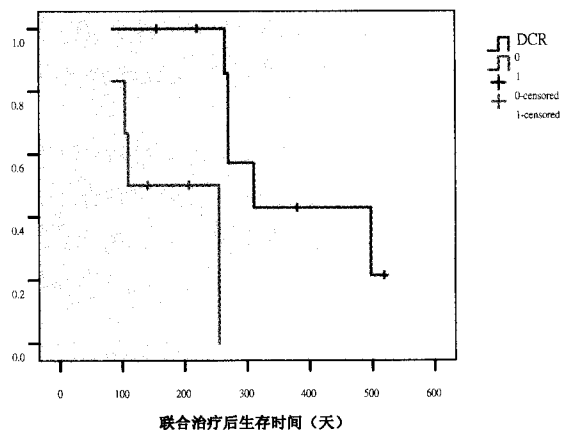


图 2B 达到疾病控制和进展患者的中位生存时间
有明显差异, 分别为 311 d 和 110 d ($P = 0.002$)

图 2 按照 DCR 分层的 PFS 和 OS 曲线图

3 讨论

EGFR-TKIs 类药物吉非替尼 (gefitinib) 和厄洛替尼 (erlotinib) 是临床治疗晚期 NSCLC 应用最为成功的靶向药物。IDEAL-1 研究的亚组分析^[4]首次报道 EGFR-TKIs 的疗效和种族相关, 亚裔患者的疗效和生存均优于北美患者。ISLE^[5] 和 BR. 21^[6] 的回顾分析中, 进一步发现了 EGFR-TKIs 治疗的“优势人群”, 即肺癌、不吸烟、女性、亚裔。随后进行的 IPASS 研究^[7]揭示 EGFR 活性突变才是疗效的预测因子, 而亚裔肺癌患者的突变率^[8]明显高于北美人群, 从而使得更多的亚裔晚期 NSCLC 患者能够从 EGFR-TKIs 治疗中获益。

本研究中所有入组病例均是吉非替尼治疗的“优势人群”, 在先前报道的中位 PFS 达到 15.16 个月, OS 为 19.9 个月^[9]。但是, 随着治疗时间的延长, 大多数患者在治疗 1 年后即出现耐药, 目前对于耐药后的治疗临床没有很好的推荐, 仅有少数 I ~ II 期临床研究进行了探讨。2010 年 1 月 JCO 杂志上发表的由哈佛医学院 Jackman 教授等共同讨论制定的非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性耐药定义^[10], 第一次认定了获得性耐药的标准: (1) 先前接受单药 EGFR-TKIs 治疗 (例如: 吉非替尼、厄洛替尼)。(2) 同时符合以下条件之一: ①肿瘤细胞检测到与疗效相关的敏感突变 (例如: G791X、19 外显子缺失、L858R、L861Q)。② EGFR-TKIs 治疗有确切的临床获益: 疗效评价 (RECIST 或 WHO 标准) 达到 CR 或 PR; 明显的临床获益 (初始治疗后按照 RECIST 或 WHO 标准疾病稳定 ≥ 6 个月)。(3) 按照 RECIST 或 WHO 标准疾病进展后继续吉非替尼或厄洛替尼治疗至少 30 d。(4) 在吉非替尼或厄洛替尼治疗中断和开始新药治疗期间, 不能接受系统治疗。这一标准在应用上相对简单, 更加切合临床实际, 有利于规范 EGFR-TKIs 获得性耐药后治疗研究的入组条件, 为 TKIs 耐药后的治疗药物使用及评价提供了暂时的或探索性的评价标准。根据这一标准, 我们筛选了 15 例吉非替尼治疗后获得性耐药的晚期 NSCLC 患者进入此研究。

EGFR-TKIs 治疗耐药后立即停药可能会导致肿瘤的快速进展, 而化疗是目前临床应用最为普及的一种治疗模式, 对于接受靶向治疗获益的肺癌患者大多数在肿瘤进展时仍有较好的 PS 评分, 可以接受化疗。因此序贯化疗在临床应用中比较常见, 也有一些研究报道。

2010 年 1 月发表在《clinical lung cancer》杂志上的台湾学者的研究^[1]显示, 114 例晚期 NSCLC 一线

EGFR-TKIs 治疗耐药后, 67 例患者接受序贯化疗, 47 例患者接受最佳支持治疗。结果显示, 序贯化疗能明显提高患者的生存时间, 化疗组与最佳支持治疗组相比中位 OS 提高 7.4 个月 (11.2 个月 vs 3.8 个月, $P < 0.01$)。序贯化疗的患者中发现, 采用含紫杉方案化疗的患者与不含紫杉方案的患者相比有效率和疾病控制率更高, 分别是 48.7% vs 21.4%, 79.5% vs 53.5% ($P < 0.05$); PFS 和 OS 更长, 分别是 5.1 个月 vs 1.8 个月, 12.7 个月 vs 7.0 个月 ($P < 0.01$)。另一项来自台湾学者的研究^[3]显示, 195 例一线 Gefitinib 治疗的患者, 疾病进展后接受至少 1 个周期的序贯化疗。一线 Gefitinib 治疗的 PFS 是 5.0 个月, 二线治疗的有效率是 14.4%, 选择含铂方案或包含紫杉醇的方案疗效较好 (50.6%), Erlotinib 二线治疗疗效较差 (5.6%)。二线治疗的中位 OS 是 12.2 个月, 含铂方案与非铂方案相比患者生存更优 (21.7 个月 vs 8.9 个月, $P = 0.006$); EGFR 突变型的患者与野生型的患者相比二线接受含铂方案化疗生存获益更明显 (24.5 个月 vs 8.5 个月, $P = 0.013$)。但是, 在临床治疗中更多的患者是在二线或三线及三线以后开始 EGFR-TKIs 治疗, 先前已经接受过含铂方案化疗, 很多患者在 TKI 治疗进展后不愿再住院化疗, 并且对化疗的毒性不能耐受。

替吉奥胶囊近年来在 NSCLC 的治疗中应经积累了不少询证医学证据, 可以证实其是一种治疗晚期 NSCLC 安全有效的化疗药物。其中最高级别的证据来自于 2010 年 ASCO 年会中报告的一项开放的、多中心的、随机对照 III 期临床试验^[11], 对比了一线替吉奥胶囊/卡铂方案与标准一线方案紫杉醇/卡铂治疗晚期 NSCLC 的临床疗效, 该试验共入组 564 例进展期 NSCLC 患者, 结果显示两组的中位生存期分别为 15.2 个月和 13.3 个月, 1 年生存率分别为 57.3% 和 55.5%, S-1/卡铂不劣于紫杉醇/卡铂方案。在二线治疗方面, 也已经发表了多项关于替吉奥胶囊单药或联合其他三代新药的 II 期临床研究, 证实了其在二线治疗中的有效性和安全性^[12-15]。替吉奥胶囊单药二线治疗晚期 NSCLC 的客观缓解率在 7.1% ~ 20.0% 之间, 中位 PFS 在 2.5 ~ 4.2 个月之间, 中位 OS 在 7.3 ~ 16.4 个月之间。在这些 II 期临床研究中, 替吉奥胶囊几乎都是一直应用到病情进展或者不可耐受的不良反应为止, 显示其良好的耐受性, 不良反应温和可控。因此, 在本研究中我们选用替吉奥胶囊单药作为 TKI 治

疗获得性耐药后的治疗。我们的研究结果提示,在吉非替尼获得性耐药的晚期 NSCLC 患者接受替吉奥胶囊单药治疗的有效率为 20%,疾病控制率为 60%,中位 PFS 和 OS 达到了 205 d 和 255 d,并且患者耐受性良好,不良反应可控;可以作为吉非替尼治疗耐药后的一种治疗选择。

MET 基因扩增是晚期 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 治疗后产生获得性耐药已经明确的机制之一,在 MET 基因扩增的 NSCLC,吉非替尼和厄洛替尼仍然能够抑制 EGFR 的自磷酸化作用,但是对 erbB3 的磷酸化无作用,下游的 PI3K/Akt 信号途径持续激活^[16-17]。有研究报道,吉非替尼可以诱导 MET 基因扩增的 TKIs 耐药细胞胸苷酸合成酶和转录因子 E2F-1 的下调,但是对 T790M 突变的耐药细胞系无作用。S-1 联合吉非替尼治疗可以协同抑制 MET 基因扩增的肺癌细胞的增殖^[18-19],提示临床可以考虑采用联合应用 S-1 的方法克服 MET 基因扩增导致的 TKIs 获得性耐药,这可能是我们研究中观察到部分患者治疗有效的内在机制。以后的研究如果能结合耐药后的再次组织学检测筛选出 MET 基因扩增的患者再给予针对性的治疗,可能会有更好的疗效和生存数据。总之,本研究的结果为 EGFR-TKIs 治疗耐药后的患者提供了一个可以实施的安全方法,为替吉奥胶囊治疗肺癌的研究提供了一个新的方向。

参考文献

- [1] Kuo CH, Lin SM, Lee KY, et al. Subsequent chemotherapy improves survival outcome in advanced non-small-cell lung cancer with acquired tyrosine kinase inhibitor resistance[J]. Clin Lung Cancer, 2010, 11(1): 51-56.
- [2] Wu JY, Shih JY, Yang CH, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 247-255.
- [3] Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al. S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multi-institutional phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(23): 7860-7864.
- [4] Nishiwaki Y, Yano S, Tamura T, et al. Subset analysis of data in the Japanese patients with NSCLC from IDEAL 1 study on gefitinib[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2004, 31(4): 567-573.
- [5] Thatcher N, Charig A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527-1537.
- [6] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [7] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [8] Calvo E, Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(14): 2158-2163.
- [9] 王慧娟, 王启鸣, 朱辉, 等. 吉非替尼治疗 52 例晚期非小细胞肺癌优势人群的临床观察[J]. 癌症进展, 2009, 7(4): 462-467.
- [10] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 357-360.
- [11] Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(36): 5240-5246.
- [12] 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. Cancer Chemother[J]. Pharmacol, 2009, 64(6): 1181-1185.
- [13] Govindan R, Morgensztern D, Kommor MD, et al. Phase II trial of S-1 as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(4): 790-795.
- [14] Shiroyama T, Komuta K, Imamura F, et al. Phase II study of S-1 monotherapy in platinum-refractory, advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 74(1): 85-88.
- [15] Yanagihara K, Yoshimura K, Niimi M, et al. Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(5): 913-918.
- [16] Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(52): 20932-20937.
- [17] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. Science, 2007, 316(5827): 1039-1043.
- [18] Okabe T, Okamoto I, Tsukioka S, et al. Addition of S-1 to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines with MET amplification[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(3): 907-913.
- [19] Okabe T, Okamoto I, Tsukioka S, et al. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines: role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3): 599-606.

(收稿日期:2012-07-07)

(本文编辑:杨帆)