

文章编号:1000-5404(2012)20-2051-05

论著

107例经EGFR-TKIs一线治疗的非小细胞肺癌患者血肿瘤标记物水平与疗效的关系

张岩巍,刘友如,张雪艳,韩宝惠 (200030 上海,上海交通大学附属胸科医院肺内科)

[摘要] **目的** 探讨107例经EGFR-TKIs一线治疗的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者血肿瘤标记物水平与疗效的关系。**方法** 2008-2011年共107例NSCLC患者接受EGFR-TKIs的一线治疗,并在治疗前进行了血肿瘤标记物的检测。根据检查结果分为高表达组和低表达组,观察两组近期疗效,并进行相关性分析。**结果** CEA ≥ 5 ng/ml的患者EGFR-TKIs治疗有效率为23.4%(15/64),疾病控制率为70.3%(45/64),CEA < 5 ng/ml的患者有效率为15.0%(6/40),疾病控制率为47.5%(19/40),疗效差异有统计学意义($P < 0.05$);CEA高表达患者PFS与CEA低表达患者相比差异无统计学意义(5.7个月 vs 7.3个月, $P = 0.220$)。其余的血肿瘤指标包括CA125、NSE、SCC及CYFRA21-1高表达组与低表达组之间DCR、ORR及PFS差异无统计学意义($P > 0.05$)。进一步分析了CEA高表达组和低表达组患者的一般临床特征,结果显示两组患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血清CEA水平可作为预测EGFR-TKIs治疗疗效的指标,与PFS关系并不确定。

[关键词] 非小细胞肺癌;血肿瘤标记物;EGFR-TKIs

[中图分类号] R181.32;R734.2;R979.1

[文献标志码] A

Relationship between tumor marker levels and efficacy of EGFR-TKIs first-line treatment in non-small cell lung cancer patients

Zhang Yanwei, Liu Youru, Zhang Xueyan, Han Baohui (Department of Pulmonary, Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200030, China)

[Abstract] **Objective** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have been widely used in the first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Now the main prognosis target is EGFR mutation state. But some patients, EGFR mutation testing can not be performed for their pathological tissue, and their general conditions can not afford chemotherapy either. So we need more the clinical targets to predict the efficacy of EGFR-TKIs treatment. In this study, we investigated the relationship between serum levels of tumor markers and their therapeutic effect on advanced NSCLC patients treated with EGFR-TKIs as first-line treatment. **Methods** We retrospectively reviewed the clinical data of 107 NSCLC patients with EGFR-TKIs as first line therapy in our department between 2008 and 2011. All cases had a complete outcome of tumor markers. The statistical test between serum levels of tumor markers and therapeutic effects were performed by SPSS 13.0. **Results** In the group where serum level of carcino-embryonic antigen (CEA) < 5 ng/ml, the effect rate was 15% and disease control rate (DCR) was 47.5%. In the patients whose serum level of CEA was ≥ 5 ng/ml, the effect rate was 23.4% and disease control rate was 70.3%. There was no statistical difference in progression-free survival (PFS) between the 2 groups (5.7 vs 7.3 months, $P = 0.220$). For the other tumor markers, including carbohydrate antigen125 (CA125), neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen (SCC) and cytokeratin-19-fragment CYFRA21-1, there was no statistical difference in PFS, DCR and objective response rate (ORR) between the elevated group and the normal group. There was also no significant difference in the clinicopathological characteristics between the patients with high and low levels of CEA. **Conclusion** Serum CEA level might be a predictive factor for the efficacy of EGFR-TKIs treatment. The relationship between the serum level of CEA and PFS is uncertain.

[Key words] non-small cell lung cancer; tumor markers; EGFR-TKIs

Corresponding author: Han Baohui, E-mail: xkyyh@gmail.com

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌发病率的80%,已经成为癌症类死亡的首要原因^[1]。2011年非小细胞肺癌治疗指南(NCCN, 中国版)推荐将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)用于EGFR基因突变阳性的晚期NSCLC患者的一线治疗中。然而,目前与EGFR-TKIs疗效相关的检测指标主要包括EGFR基因突变情况、EGFR突变基因拷贝数以及EGFR蛋白表达情况。前两者已被证实与EGFR-TKIs疗效相关^[2-5],EGFR蛋白表达情况与EGFR-TKIs疗效的关系尚不确定^[6],由于这些检测指标的检测周期较长,费用较高,同时对于一部分患者其病理标本无法进行EGFR基因突变检测,一般情况又无法耐受化疗或因担心生活质量的下降而拒绝接受化疗,所以需要新的临床指标来预测EGFR-TKIs的疗效。外周血肿瘤标记物水平的检测,标本获取简便,检测周期短,费用相对较低,已广泛应用于肺癌的诊断及监测当中^[7],然而,肿瘤标记物水平是否对EGFR-TKIs疗效具有预测价值存在争议^[8-11]。为此,本研究对107例2008-2011年在上海交通大学附属胸科医院接受EGFR-TKIs一线治疗的晚期NSCLC患者的预后进行分析,评价肿瘤标记物水平对疗效的预测价值,旨在为无法进行EGFR基因突变检测又无法接受化疗治疗的患者提供一种扩大用药指征、预测疗效的更加有效的指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2008年1月至2011年12月于上海交通大学附属胸科医院住院就诊,初次诊断为NSCLC并一线接受EGFR-TKIs类药物治疗的患者107例。其中男性52例,女性55例;年龄33~86岁,平均65.2岁;无吸烟史患者60例,有吸烟史患者47例;ⅡB期患者2例,ⅢA期7例,Ⅲb期15例,Ⅳ期患者73例。ⅡB及ⅢA期患者中4例患者因病灶位置风险较大而无法手术;4例患者因美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体能状态(PS)评分较差,无法耐受手术;1例因年龄82岁,无法耐受,放弃手术治疗。对每例患者记录其年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤大小和淋巴结位置,并在治疗前进行肿瘤标记物水平的检测。根据国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)第7版NSCLC TNM分期对患者进行TNM分期。所有患者完成脑MRI、胸部CT、腹部CT及骨ECT检查,且病理学证实为NSCLC。所有患者采用ECOG PS评

分。所有患者签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。

1.2 治疗

所有患者接受吉非替尼(gefitinib,商品名易瑞沙)或厄洛替尼(erlotinib,商品名特罗凯)一线治疗。

1.3 检测方法

1.3.1 标本采集 患者在EGFR-TKIs治疗前,抽取空腹静脉血5 ml,离心分离血清,于-20℃冷冻保存,待用。

1.3.2 试剂及仪器 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen125, CA125)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)的检测试剂盒均为美国Roche公司生产。5种血清肿瘤标记物均采用ECLIA进行分析,采用Roche公司Elecsys 2010电化学发光免疫分析仪进行检测。待样品恢复至室温进行所有测定,所有操作严格按照仪器及试剂的说明书进行。

1.3.3 检测标准 根据健康人群测定值及试剂盒所推荐的正常值,分别将5种血清肿瘤标记物的血清正常参考值定为:CEA < 5 ng/ml、NSE < 25 ng/ml、CYFRA21-1 < 5 ng/ml、CA125 < 35 U/ml、SCC < 1.5 U/ml,以超过血清正常参考值为阳性,进行联合检测时,如有其中任何1项指标超过限定值即定义为阳性。

1.4 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件。主要研究终点为无进展生存时间(progression-free survival, PFS),次要研究终点为客观反应率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)。按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1)统一评价疗效,在治疗1个月时进行初步疗效评价,2个月时进行疗效的确认,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression of disease, PD),其中ORR = CR + PR, DCR = CR + PR + SD。预后分析的变量包括年龄、性别、吸烟史、组织病理学诊断、主要病变所在肺叶、分期、ECOG PS评分、治疗药物、CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE、SCC。对ORR、DCR的分析采用 χ^2 检验、Mann-Whitney秩和检验,单因素生存分析使用Cox回归分析,多因素分析根据单因素分析结果决定纳入Cox回归分析的变量, $P < 0.05$ 与PFS可能相关的因素将被纳入多因素分析的Cox回归模型。

2 结果

107例患者中3例(2.8%)失访,共104例患者纳入最终疗效分析。患者总体PFS为7.0个月(95%CI:5.2~8.7)。纳入分析的104例患者均可进行疗效评价,无CR患者,PR患者21例(20.2%),SD患者43例(41.3%),患者DCR为61.4%。

表1比较了DCR、ORR在患者临床特征及肿瘤标志物水平的差异。由统计结果可知,EGFR-TKIs对于女性有更好的疗效($P=0.038$);无吸烟史的患者在EGFR-TKIs治疗后有更好的疗效($P=0.018$);EGFR-TKIs对于肺腺癌治疗效果更佳($P=0.029$);ECOG PS评分0~1分的患者疗效优于2~3分的患者($P=0.049$);不同CEA水平的患者经EGFR-TKIs治疗,疗效差异有统计学意义($P=0.031$)。

表1 EGFR-TKIs一线治疗的104例NSCLC患者临床特征及治疗疗效分析

临床特征	例数(%)	CR+PR	SD	PD	P值
年龄(岁)					0.208
≥60	77(74.0)	15	29	33	
<60	27(26.0)	6	14	7	
性别					0.038
男性	51(49.0)	8	18	25	
女性	53(51.0)	13	25	15	
吸烟史					0.018
有	46(44.2)	7	15	24	
无	58(55.8)	14	28	16	
位置					0.411
周围型	79(76.0)	16	35	28	
中央型	25(24.0)	5	8	12	
病理类型					0.029
腺癌	93(89.4)	21	40	32	
鳞癌	9(8.7)	0	3	6	
大细胞癌	2(1.9)	0	0	2	
分期					0.802
I~III期	24(24.7)	6	7	11	
IV期	73(75.3)	15	30	28	
ECOG PS评分					0.049
0~1	68(65.4)	18	27	23	
2~3	36(34.6)	3	16	17	
治疗药物					0.705
吉非替尼	56(53.8)	11	25	20	
厄洛替尼	48(46.2)	10	18	20	
CEA水平					0.031
<5 ng/ml	40(38.5)	6	13	21	
≥5 ng/ml	64(61.5)	15	30	19	
NSE水平					0.140
<25 ng/ml	59(79.7)	16	15	28	
≥25 ng/ml	15(20.3)	3	8	4	
CYFRA21-1水平					0.550
<5 ng/ml	36(48.0)	10	11	15	
≥5 ng/ml	39(52.0)	8	13	18	
CA125水平					0.672
<35 ng/ml	34(45.9)	11	7	16	
≥35 ng/ml	40(54.1)	8	17	15	
SCC水平					0.542
<1.5 U/ml	52(81.2)	13	17	22	
≥1.5 U/ml	12(18.8)	2	4	6	

性别、吸烟史、病理类型、ECOG PS评分水平在PFS的单因素分析中差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。女性患者PFS优于男性($P=0.023$)。无吸烟史患者PFS优于有吸烟史患者($P=0.012$),腺癌患者PFS优于鳞癌及大细胞癌患者($P=0.001$),ECOG PS评分0~1分患者PFS优于2~3分患者($P=0.001$),CEA水平<5 ng/ml患者PFS与CEA≥5 ng/ml患者相比差异无统计学意义($P=0.220$)。见表2。

多因素分析显示性别、病理类型、ECOG PS评分是影响患者生存期的独立影响因素($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

本研究还进一步分析了不同CEA水平患者临床特征的差异,结果显示两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 EGFR-TKI一线治疗对NSCLC患者PFS的Cox影响单因素分析

临床特征	PFS(月)	风险比(95% CI)	P值
年龄(岁)			0.219
≥60	6.9	1.33(0.844~2.095)	
<60	8.4		
性别			0.023
男性	4.0	0.627(0.414~0.937)	
女性	9.8		
吸烟史			0.015
有	3.9	0.6(0.398~0.904)	
无	9.6		
位置			0.888
周围型	7.9	0.967(0.602~1.552)	
中央型	4.0		
病理类型			0.001
腺癌	8.4	2.657(1.573~4.488)	
鳞癌	1.4		
大细胞癌	0.8		
分期			0.518
I~III期	9.1	0.859(0.537~1.374)	
IV期	6.9		
ECOG PS评分			0.001
0~1	9.6	2.194(1.420~3.390)	
2~3	3.0		
治疗药物			0.450
吉非替尼	9.1	1.166(0.783~1.737)	
厄洛替尼	4.0		
CEA水平			0.220
<5 ng/ml	5.7	0.775(0.511~1.174)	
≥5 ng/ml	7.3		
NSE水平			0.766
<25 ng/ml	3.9	1.090(0.610~1.950)	
≥25 ng/ml	7.9		
CYFRA21-1水平			0.787
<5 ng/ml	4.0	1.065(0.674~1.683)	
≥5 ng/ml	4.3		
CA125水平			0.485
<35 ng/ml	3.5	1.182(0.739~1.890)	
≥35 ng/ml	6.9		
SCC水平			0.411
<1.5 U/ml	4.3	1.309(0.689~2.487)	
≥1.5 U/ml	1.4		

表3 影响整体PFS的多因素Cox回归模型

因素	风险比(95%CI)	P值
ECOG PS评分	2.284(1.461~3.569)	0.001
病理类型		0.048
腺癌		
鳞癌	3.113(1.215~7.974)	
大细胞癌	2.210(0.513~9.512)	
性别	0.429(0.271~0.679)	0.001

表4 正常血清CEA水平与高血清CEA水平患者临床特征分析

临床特征	CEA水平(ng/ml)		P值
	<5	≥5	
年龄			0.524
≥60	9	18	
<60	31	46	
性别			0.555
男性	17	31	
女性	23	33	
吸烟史			0.492
有	16	30	
无	24	34	
病例组织			0.064
腺癌	33	60	
鳞癌	5	4	
大细胞癌	2	0	
分期			0.441
I~III期	11	13	
IV期	27	46	
ECOG PS评分			0.434
0~1	28	40	
2~3	12	24	

3 讨论

许多大型临床试验表明,以EGFR-TKIs为代表的分子靶向药物治疗晚期NSCLC可延长患者的生存期。根据EGFR基因突变状态来选择患者是否接受EGFR-TKIs治疗已逐渐成为大家的共识。目前组织标本检测仍为EGFR基因突变检测的金标准,但组织标本的获取具有一定的局限性,IPASS研究中组织标本筛选成功率仅为36%^[3]。在无法进行EGFR基因突变检测的患者当中,又有相当一部分患者无法耐受化疗或因担心生活质量下降而拒绝接受化疗,需要给这部分患者1个扩大用药指征接受治疗的机会。而且即使EGFR基因突变检测阳性的患者,EGFR-TKIs治疗的有效率也仅为70%~80%,因此需要新的指标来替代或辅助预测EGFR-TKIs的疗效。

血清肿瘤标记物在多种肿瘤的诊断、疗效及预后评价方面具有潜在的价值。其中,CEA对肺腺癌、CYFRA21-1对肺鳞癌和NSE对肺小细胞癌的诊断价值较高^[9,12-13]。CEA是免疫超家族的一员,并具有细胞黏附作用^[14]。CEA水平在细胞表面的过度表达,被

认为具有抑制细胞凋亡、分化以及使肿瘤细胞易于从瘤体脱落而向周围组织浸润甚至向远处转移的作用^[15-16]。因此在肺腺癌患者中CEA的高水平表达往往预示着较差的预后。同时,有研究显示EGFR基因突变水平与CEA表达水平具有相关性,可能与EGFR基因突变后的下游通路激活促进了抗凋亡的发生,从而提高了作为抗凋亡产物CEA蛋白的表达水平有关。对于使用EGFR-TKIs治疗的晚期NSCLC患者,CEA表达水平与EGFR-TKIs疗效的关系并不确定。刘杰等^[8]收集了83例经EGFR-TKIs治疗的晚期NSCLC患者的血清样本,进行CEA的检测,结果显示治疗前CEA水平高于正常值的患者有效率及疾病控制率均优于CEA水平正常的患者。Okamoto等^[9]进行的1项研究显示高水平CEA患者具有更好的预后。Kappers等^[10]对102例晚期NSCLC患者进行EGFR-TKIs治疗前的CEA检测,并进行预后分析,结果显示低水平的CEA具有更好的预后价值。本研究入组患者血清肿瘤标记物的分析结果显示CEA水平高于正常的患者在有效率(23.4% vs 15.0%)及疾病控制率方面(70.3% vs 47.5%)均优于CEA正常患者,而两组患者在PFS方面差异无统计学意义(7.3个月 vs 5.0个月, $P = 0.220$)。虽然CEA表达水平高低与EGFR-TKIs治疗后PFS差异无统计学意义($P > 0.05$),但是CEA水平高表达患者在DCR、ORR方面具有明显的获益。这可能是由于CEA高表达患者EGFR基因突变率较高^[17],因此短期的疾病控制率较高。而与此同时,CEA水平高表达提示较差预后^[18],因此两组患者在PFS方面差异并无显著统计学意义。

Barlesi等^[11]进行的1项研究,对59例晚期NSCLC患者服用EGFR-TKIs前的CYFRA21-1指标进行检测,结果显示CYFRA21-1低水平表达者生存期明显长于高水平表达者。而本研究结果中未显示出明显的差异,可能与本研究中腺癌患者比例较高(89.4%)有关。其他的血肿瘤指标包括CA125、NSE及SCC高表达组与低表达组差异无统计学意义($P > 0.05$),患者临床特征分析显示女性、腺癌、不吸烟及ECOG PS评分较好的患者经EGFR-TKIs治疗后无论DCR、ORR和PFS均具有较好的获益,与先前的研究^[19-21]结果相似。

CEA的检测方便,费用较低,可作为EGFR-TKIs疗效预测的1个重要指标,由于我们研究的例数有限,仍需要更多的基础及大规模临床研究来证实并阐明CEA表达水平与EGFR-TKIs疗效的关系。

参考文献:

- [1] Yung T K, Chan K C, Mok T S, *et al.* Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 2076-2084.
- [2] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- [3] Fukuoka M, Wu Y L, Thongprasert S, *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [4] Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, *et al.* A randomized phase III study comparing gefitinib with carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) for the first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ002 study[J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, 7(3): 6.
- [5] Zhu C Q, da-Cunha-Santos G, Ding K, *et al.* Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26): 4268-4275.
- [6] Sholl L M, Xiao Y, Joshi V, *et al.* EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(6): 922-934.
- [7] Oremek G M, Sauer-Eppel H, Bruzdziak T H. Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4A): 1911-1915.
- [8] 刘杰, 成媛, 贾永旭, 等. 血清CEA水平与EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌疗效及预后分析[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(7): 728-731.
- [9] Okamoto T, Nakamura T, Ikeda J, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1286-1290.
- [10] Kappers I, Vollebergh M A, van-Tinteren H, *et al.* Soluble epidermal growth factor receptor (sEGFR) and carcinoembryonic antigen (CEA) concentration in patients with non-small cell lung cancer: correlation with survival after erlotinib and gefitinib treatment[J]. *Ecan-*
- cermedicalscience*, 2010, 4: 178.
- [11] Barlesi F, Tchouhadjian C, Doddoli C, *et al.* CYFRA 21-1 level predicts survival in non-small-cell lung cancer patients receiving gefitinib as third-line therapy[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(1): 13-14.
- [12] 邓丽平, 董文, 杜艳萍, 等. 支气管肺泡灌洗液和血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(1): 78-80.
- [13] Lee J H, Chang J H. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer[J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2298-2303.
- [14] Benchimol S, Fuks A, Jothy S, *et al.* Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule[J]. *Cell*, 1989, 57(2): 327-334.
- [15] Ordonez C, Screaton R A, Ilantzis C, *et al.* Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(13): 3419-3424.
- [16] Screaton R A, Penn L Z, Stanners C P. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, cooperates with Myc and Bcl-2 in cellular transformation[J]. *J Cell Biol*, 1997, 137(4): 939-952.
- [17] Shoji F, Yoshino I, Yano T, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen level is associated with epidermal growth factor receptor mutations in recurrent lung adenocarcinomas[J]. *Cancer*, 2007, 110(12): 2793-2798.
- [18] Concannon J P, Dalbow M H, Hodgson S E, *et al.* Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma[J]. *Cancer*, 1978, 42(3 Suppl): 1477-1483.
- [19] Kris M G, Natale R B, Herbst R S, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [20] Thatcher N, Chang 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.
- [21] Akerley W, Boucher K M, Bentz J S, *et al.* A phase II study of erlotinib as initial treatment for patients with stage III B-IV non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(2): 214-219.

(收稿:2012-05-11;修回:2012-07-25)

(编辑 王红)

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:名-名-姓,“名”可以有1个、2个或3个,但“姓”只有1个。因此,从书籍或期刊中的姓名转录到文献时,要将次序调整为姓-名-名。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,用第一个字母大写,不用缩写点。数据库在著录作者姓名时,已经调整为姓-名-名,可照录。

例如:John Quincy Public 写为 Public J Q。