

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.031

埃克替尼联合化疗治疗 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌的疗效及对生活质量和血清肿瘤标志物的影响 *

陈华林 杨东红 罗怡平 刘美莲 李姝君 吴爱兵 杨志雄[△]

(广东医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科 广东 湛江 524023)

摘要 目的:观察表皮生长因子受体(EGFR)突变型晚期非小细胞肺癌(NSCLC)经化疗联合埃克替尼治疗后的临床效果。**方法:**122例研究对象均为我院于2015年3月~2019年3月期间收治的晚期NSCLC患者且为EGFR突变型。采用随机数字表法将患者分为对照组(单药埃克替尼靶向药物治疗)和实验组(埃克替尼联合化疗),各61例。观察两组疗效、生活质量、血清肿瘤标志物、毒副作用的变化,比较两组患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果:**实验组治疗后的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组($P<0.05$)。实验组治疗后整体生活质量和健康状况总得分高于对照组,功能及症状总得分低于对照组($P<0.05$)。实验组治疗后癌胚抗原(CEA)、癌抗原125(CA125)与角蛋白19片段(CYFRA21-1)低于对照组($P<0.05$)。实验组毒副作用总发生率高于对照组($P<0.05$)。两组间PFS、OS生存率比较均有统计学差异($P<0.05$)。**结论:**埃克替尼联合化疗治疗EGFR突变型晚期NSCLC患者疗效较好,可有效阻止疾病进展,提高患者生活质量,改善患者预后。

关键词:疗效;化疗;晚期非小细胞肺癌;埃克替尼;生活质量;表皮生长因子受体突变型;肿瘤标志物;毒副作用

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)06-1138-05

Effect of Icotinib Combined with Chemotherapy on Quality of Life and Serum Tumor Markers in Patients with EGFR Mutant Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

CHEN Hua-lin, YANG Dong-hong, LUO Yi-ping, LIU Mei-lian, LI Shu-jun, WU Ai-bing, YANG Zhi-xiong[△]

(Department of Lung Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524023, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy combined with icotinib. **Methods:** 122 patients with EGFR mutant advanced NSCLC in our hospital from March 2015 to March 2019 were selected. The patients were randomly divided into control group (single drug icotinib targeted drug therapy) and experimental group (icotinib combined with chemotherapy) by random number table method, 61 cases each. The efficacy, quality of life, serum tumor markers and toxic and side effects of the two groups were observed, and the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of the two groups were compared. **Results:** The objective remission rate and disease control rate of the experimental group after treatment were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the total scores of quality of life and health status in the experimental group were higher than those in the control group, while the total scores of function and symptoms in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, carcinoembryonic antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA) and keratin 19 fragments (CYFRA21-1) in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The total incidence of toxic reactions in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$). PFS and OS survival rates were significantly different between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Icotinib combined with chemotherapy has a good effect on patients with advanced EGFR mutant NSCLC, which can effectively prevent disease progression, improve patients' quality of life, and improve patients' prognosis.

Key words: Icotinib; Chemotherapy; Epidermal growth factor; Advanced non-small cell lung cancer; Efficacy; Quality of life; Tumor markers; Toxic and side effects

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1138-05

前言

肺癌是发病率和死亡率极高的疾病之一,可分为小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)两大类,以NSCLC为主,约占所有

* 基金项目:广东省科技计划项目(2016A020215228);广东省湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2018A010220)

作者简介:陈华林(1981-),男,博士,副主任医师,研究方向:肺癌临床与基础,E-mail: hlchen621@163.com

△ 通讯作者:杨志雄(1963-),男,本科,主任医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: yangzhixiong1963@163.com

(收稿日期:2020-09-08 接受日期:2020-09-30)

肺癌的 85%^[1]。针对符合手术指征的 NSCLC 患者,多予以手术治疗,然而由于 NSCLC 早期症状隐匿,不少患者确诊时已至疾病中晚期,手术已无法阻止疾病进展,此时多采取姑息性化疗方案^[2]。传统化疗主要以铂类为主,该方案虽然能在一定程度上延缓病情发展,但患者中位生存期仅 10~12 个月^[3]。随着临床对驱动基因研究的深入和分子检测技术的进步,靶向治疗逐渐成为具有特定基因突变 NSCLC 患者的主要治疗方案,特定基因突变 NSCLC 患者中以表皮生长因子受体(EGFR)突变较为常见^[4,5]。埃克替尼是一种特异性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),可发挥良好的抗肿瘤效果^[6]。以铂类作为基础的双药联合化疗是治疗晚期或转移性 NSCLC 传统标准的一线治疗方案,但中位无进展生存(PFS)欠佳,仅有 5 个月左右。随着分子靶向药物的问世,给肺癌的治疗带来了新希望。有多项研究表明^[7,8],对于 EGFR 敏感突变患者,EGFR-TKI 的有效率可达 70%以上,现已成为 EGFR 敏感突变型晚期或转移性 NSCLC 患者的一线用药,但是几乎所有的患者最终都在 10~14 个月后可避免的出现耐药,EGFR-TKI 继发耐药的问题已经成为制约其临床疗效的瓶颈,大大限制了其在临床的应用。鉴于此,本研究观察了 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者行

埃克替尼联合化疗后的治疗效果,以期为临床治疗提供参考,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究,122 例研究对象均为我院于 2015 年 3 月~2019 年 3 月期间收治的晚期 NSCLC 患者,且为 EGFR 突变型。采用随机数字表法将患者分为对照组(单药埃克替尼靶向药物治疗)和实验组(埃克替尼联合化疗),各 61 例。研究方案经过我院伦理学委员会批准。纳入标准:(1)组织病理学确诊为晚期 NSCLC;(2)TNM 分期为 IIIb-IV 期^[9];(3)既往接受一线含铂双药化疗后病情仍继续进展;(4)预计生存时间 ≥ 3 个月者;(5)肺外无原发性肿瘤;(6)患者及其家属知情本次研究,并签署了同意书;(7)存在 EGFR 基因突变(19 或 21 外显子突变)。排除标准:(1)有严重过敏史或对研究药物任一成分过敏者;(2)存在精神异常或交流障碍者;(3)合并严重感染,脑、肝、肾等脏器功能严重障碍者;(4)有严重心肺疾病者;(5)有活动性脑转移。两组患者一般资料对比无组间差异($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	Male/female	Age(years)	Course of disease (years)	Pathologic types	
				Adenocarcinoma	Other
Control group(n=61)	38/23	52.53 $\pm$ 5.65	3.86 $\pm$ 0.82	60	1
Experimental group(n=61)	36/25	52.29 $\pm$ 6.38	3.72 $\pm$ 1.03	61	0
χ^2/t		0.145	0.220	0.831	1.008
P		0.711	0.826	0.408	0.315

1.2 方法

对照组患者给予单药埃克替尼靶向药物治疗:埃克替尼小分子靶向治疗(贝达药业股份有限公司,国药准字 H20110061,规格:125 mg),125 mg/次,3 次/d,口服。实验组在对照组基础上联合化疗:d1 给予培美曲塞二钠(上海凯茂生物医药有限公司,国药准字 H20080210,规格:以培美曲塞计 500 mg)静脉滴注,剂量为 500 mg/m²。d2~d4 给予顺铂(广东岭南制药有限公司,国药准字 H20183341,规格:10 mL:10 mg)静脉滴注,总剂量为 75 mg/m²。两组均以 21 d 为 1 个周期,连续治疗 4 个周期。全部患者治疗期间均接受胃黏膜保护剂、营养支持等对症治疗。

1.3 疗效判定

对两组患者治疗 4 个周期后(治疗后)进行疗效评价,疗效判定依据参照实体肿瘤疗效评价标准。完全缓解(CR):肿瘤完全消失,持续时间 >4 周。部分缓解(PR):病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 。疾病进展(PD):所有可测量病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或有新的病灶出现^[10]。疾病稳定(SD):未达到 PR、PD 者。客观缓解率=CR 率+PR 率,疾病控制率=CR 率+PR 率+SD 率。

1.4 观察指标

1.4.1 血清肿瘤标志物 于治疗前后分别抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,完成血清分离后,癌抗原 125(CA125)、角蛋白

19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平采用酶联免疫吸附试验测定,有关操作严格遵循试剂盒(欣博盛生物科技有限公司)说明书完成。

1.4.2 生活质量 于治疗前后采用中文版癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30(QLQ-C30)^[11]对患者生活质量进行评价,QLQ-C30 共 30 条目,1~28 条目(功能及症状)按"很多"、"较多"、"有一点"、"从来没有"评分 4 分、3 分、2 分、1 分,得分越高,说明生活质量越差;条目 29、30(整体生活质量和健康状况)采用 1-7 级评分法,得分越高,生活质量越高。

1.4.3 安全性评价 记录两组毒副反应发生情况,包括恶心呕吐、皮疹、骨髓抑制、口腔溃疡、肝功能损伤。

1.4.4 预后 记录患者的无进展生存期(PFS,出现肿瘤进展或者从确诊当天至患者出现新的转移的首次记录的时间)和总生存期(OS,从确诊当天至任何原因的死亡的时间)。以门诊复查及电话询问的方式进行随访,随访截止时间为 2020 年 10 月,随访终止指征为失访、死亡或随访时间截止。

1.5 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 23.0 软件完成。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存情况比较采用 Log-rank 检

验。 $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

实验组治疗后的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 2。

表 2 两组疗效对比 [例(%)]

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Objective remission rate	Disease control rate
Control group (n=61)	0(0.00)	37(60.66)	13(21.31)	11(18.03)	37(60.66)	50(81.97)
Experimental group (n=61)	0(0.00)	48(78.69)	10(16.39)	3(4.92)	48(78.69)	58(95.08)
χ^2					4.694	5.164
P					0.030	0.023

2.2 两组生活质量对比

两组治疗前功能及症状总得分、整体生活质量和健康状况总得分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组治疗后功能及症状总

得分下降, 整体生活质量和健康状况总得分升高 ($P<0.05$), 实验组治疗后整体生活质量和健康状况总得分高于对照组, 功能及症状总得分低于对照组 ($P<0.05$), 详见表 3。

表 3 两组生活质量评分对比 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of quality of life scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	n	Total scores of function and symptoms		Total scores of quality of life and health status	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	61	80.42 $\pm$ 6.75	63.63 $\pm$ 7.49*	5.06 $\pm$ 1.29	7.49 $\pm$ 1.21*
Experimental group	61	80.19 $\pm$ 5.34	51.43 $\pm$ 6.82*	5.25 $\pm$ 1.33	9.42 $\pm$ 1.79*
t	-	0.209	9.475	0.801	6.977
P	-	0.835	0.000	0.425	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组血清肿瘤标志物水平对比

两组治疗前 CA125、CEA、CYFRA21-1 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组治疗后 CA125、CEA、CYFRA21-1 下降 ($P<0.05$),

实验组治疗后 CA125、CEA、CYFRA21-1 低于对照组 ($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 两组血清肿瘤标志物水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CA125(U/mL)		CEA(ng/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	61	72.26 $\pm$ 6.19	55.42 $\pm$ 5.49*	36.97 $\pm$ 4.21	27.42 $\pm$ 5.32*	7.23 $\pm$ 0.65	4.86 $\pm$ 0.72*
Experimental group	61	71.87 $\pm$ 5.23	38.39 $\pm$ 4.68*	36.58 $\pm$ 6.23	19.18 $\pm$ 3.28*	7.29 $\pm$ 0.78	2.52 $\pm$ 0.61*
t	-	0.376	18.437	0.405	10.297	0.462	19.367
P	-	0.708	0.000	0.688	0.000	0.645	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组毒副反应发生情况对比

两组患者治疗期间出现的毒副反应均可耐受, 进行对症处理后可自行缓解。实验组毒副反应总发生率高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 5。

2.5 两组 PFS、OS 对比

接受治疗后, 实验组 4 人删失, 对照组 5 人删失。实验组患

者中位 PFS 为 19.8 个月, 对照组为 10 个月。两组间 PFS 生存率差异有统计学意义 (Logrank 检验: $\chi^2=4.054$, $P=0.033$)。实验组和对照组患者的中位 OS 估计值分别为 51 个月和 39 个月。两组间 OS 生存率差异有统计学意义 (Logrank 检验: $\chi^2=3.761$, $P=0.048$)。见图 1

表 5 两组毒副反应发生情况对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of the occurrence of toxic and side reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Nausea and vomiting	Rash	Bone marrow suppression	Oral ulcer	Liver function injury	Total incidence rate
Control group (n=61)	1(1.64)	6(9.84)	1(1.64)	5(8.20)	5(8.20)	18(29.51)
Experimental group (n=61)	11(18.03)	1(1.64)	13(21.31)	2(3.28)	2(3.28)	29(47.54)
χ^2						4.188
P						0.041

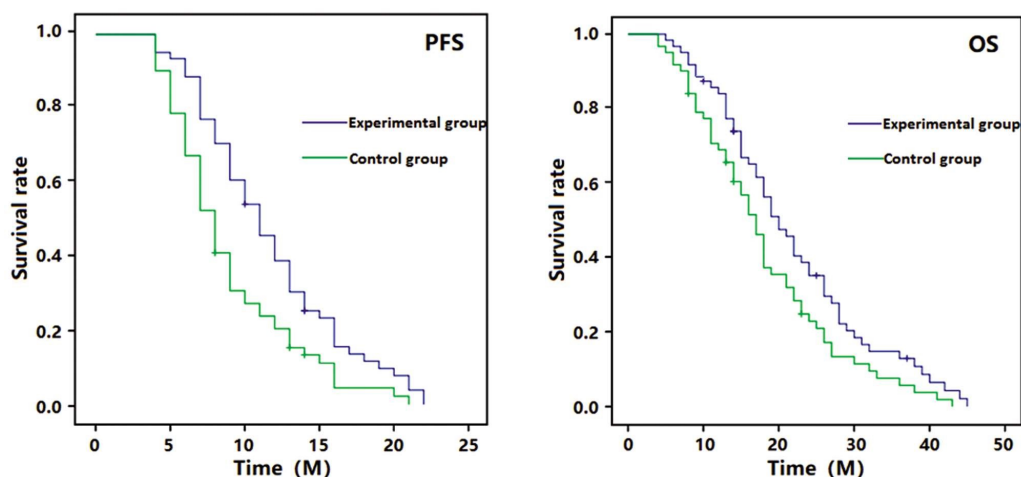


图 1 PFS 和 OS 生存曲线

Fig.1 PFS and OS survival curve

3 讨论

NSCLC 主要包括鳞癌、腺癌等,相比于单纯小细胞癌,其早期血行及淋巴结转移发生较慢,但由于 NSCLC 早期症状并不明显,且临床尚缺乏准确度较高的筛查手段,致使 80% 的 NSCLC 患者确诊时已处于晚期^[12,13]。针对晚期 NSCLC 患者,已无治愈可能,主要的治疗目标在于尽量延长患者生存期,减少治疗期间不适反应,提高患者生活质量^[14]。传统化疗可有效治疗肺癌,顺铂属细胞周期非特异性药物,可抑制细胞的 DNA 复制过程,有较强的广谱抗癌作用^[15]。培美曲塞二钠主要通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制肿瘤细胞复制^[16]。培美曲塞二钠、顺铂两药联合方案化疗常用于晚期 NSCLC 的治疗,但近年来疗效已达平台期^[17]。近年来,EGFR 靶向治疗药物的出现为晚期 NSCLC 患者带来了新的希望,分子靶向治疗可根据肺癌发生、发展中的关键环节抑制癌症因子的增殖^[18]。以往不少研究表明^[19,20],通过对晚期 NSCLC 的临床病理检测发现,其病理组织中的 EGFR 基因突变呈现过度表达状态。同时也有学者研究表明^[21],通过抑制 EGFR 基因的敏感性可以有效治疗 NSCLC,延长患者的术后生存期。埃克替尼是我国自主研发的一种抑制 EGFR 基因敏感性的抗 NSCLC 的药物,具有耐受性高、价格低廉等特点,近年逐渐受到临床工作者及患者的青睐^[22]。

晚期 NSCLC 患者在发生癌变的过程中,不少活性物质可大量分泌,这些活性物质在辅助恶性肿瘤的防治中具有重要价

值^[23]。CA125、CEA、CYFRA21-1 存在于肿瘤细胞的细胞质中,当肿瘤细胞溶解或坏死时,上述肿瘤标志物可被释放入血^[24]。本研究中埃克替尼联合化疗治疗可有效降低 CA125、CEA、CYFRA21-1 等血清肿瘤标志物水平,且实验组治疗后的客观缓解率、疾病控制率均高于对照组,这说明埃克替尼联合化疗治疗效果较好,可有效阻止疾病进展。埃克替尼可抑制 EGFR 酪氨酸激酶和腺嘌呤核苷三磷酸的结合,阻止肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移,缩小瘤体体积,控制疾病进展^[25,26]。两组的随访结果显示,实验组患者的生活质量明显改善,生存期得到明显延长。表明埃克替尼联合化疗治疗可在一定程度上改善患者生活质量和预后。在 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者中,肿瘤的体积大小与变化取决于 EGFR 细胞的比例^[27]。EGFR 在多数晚期 NSCLC 患者存在过度表达,并发挥着促进细胞增殖、生存及迁移的作用^[28]。EGFR 细胞多的患者,经埃克替尼治疗后,埃克替尼特异性阻断 EGFR 细胞的下游信号传导通路,从分子水平逆转 EGFR 细胞的恶性生物行为^[29]。随着 EGFR 细胞的减少,肿瘤体积明显缩小,而肿瘤体积明显退缩的患者其预后相对较好^[30]。此外,本次研究中,实验组毒副反应总发生率高于对照组,这主要是因为化疗不可避免的会对患者消化系统及骨髓细胞造成刺激,增加患者呕吐、骨髓抑制的发生率。尽管埃克替尼联合化疗治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者取得了初步的效果,但本研究样本量偏小,尚缺乏大量的临床试验,治疗时应动态了解患者病情变化,使治疗具备针对性。

综上所述,EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者在化疗基础上

联合埃克替尼治疗,尽管会产生一定的毒副反应,但其疗效较好,可有效阻止疾病进展,提高患者生活质量,改善患者预后。

参考文献(References)

- [1] 李兰曼,魏玮. 肺癌流行病学和危险因素研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 875-879
- [2] Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (9): 849-861
- [3] Durm G, Hanna N. Second-Line Chemotherapy and Beyond for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 71-81
- [4] Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(9): 841-849
- [5] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38
- [6] Ma XH, Tian TD, Liu HM, et al. Efficacy and influence factors of icotinib hydrochloride in treating advanced non-small cell lung cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(2): 266-274
- [7] 应梦洁, 孙建立. EGFR-TKI 治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 一线与二线疗效对比的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2016, 36 (6): 842-846
- [8] Clement MS, Gammelgaard KR, Nielsen AL, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a resistance mechanism to sequential MET-TKI treatment of MET-amplified EGFR-TKI resistant non-small cell lung cancer cells [J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9 (5): 1904-1914
- [9] 张蕾, 任亚女, 曾婷婷, 等. 晚期非小细胞肺癌患者血液实验指标和病理分期等因素对生存时间的影响分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 83-86
- [10] 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152
- [11] 王岩, 朱琳, 陈鹏. 肿瘤患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 维文版评价[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(3): 512-513
- [12] Chen R, Tao Y, Xu X, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Discov Med, 2018, 26(143): 155-166
- [13] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640
- [14] Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Immunotherapy, 2018, 10(2): 93-105
- [15] Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review [J]. JAMA Oncol, 2017, 3 (8): 1120-1129
- [16] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (11): 1497-1508
- [17] Xiao L, Lan X, Shi X, et al. Cytoplasmic RAP1 mediates cisplatin resistance of non-small cell lung cancer [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2803
- [18] Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2019, 121(9): 725-737
- [19] Singh M, Jadhav HR. Targeting non-small cell lung cancer with small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2018, 23(3): 745-753
- [20] Loong HH, Kwan SS, Mok TS, et al. Therapeutic Strategies in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(11): 58
- [21] Choo JR, Tan CS, Soo RA. Treatment of EGFR T790M-Positive Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Target Oncol, 2018, 13(2): 141-156
- [22] Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(9): 707-716
- [23] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553 (7689): 446-454
- [24] 龚红娟, 蔡锦洪, 龚菊兰. 血清 CYFRA21-1、CEA、NSE、CA199、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 贵州医药, 2019, 43(3): 450-453
- [25] Wang J, Wang Y, Zheng C, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced IL-6/STAT3 activation decreases sensitivity of EGFR-mutant non-small cell lung cancer to icotinib [J]. Cell Biol Int, 2018, 42(10): 1292-1299
- [26] Qiu Y, He X, Li Z, et al. Efficacy of early combination of local radiotherapy and GM-CSF for advanced non-small cell lung cancer treated with icotinib[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(3): 791-797
- [27] Liu Y, Zhang Y, Feng G, et al. Comparison of effectiveness and adverse effects of gefitinib, erlotinib and icotinib among patients with non-small cell lung cancer: A network meta-analysis [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4017-4032
- [28] 褚晶晶, 杨丽丽, 刘姗姗, 等. 非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 治疗及 PET 分子成像的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 793-796
- [29] Lu S, Ye M, Ding L, et al. Cost-effectiveness of gefitinib, icotinib, and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China [J]. Oncotarget, 2017, 8 (6): 9996-10006
- [30] Biaoxue R, Hua L, Wenlong G, et al. Efficacy and safety of icotinib in treating non-small cell lung cancer: a systematic evaluation and meta-analysis based on 15 studies [J]. Oncotarget, 2016, 7 (52): 86902-86913