

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.16.017

EGFR 突变与替莫唑胺联合 IGRT 大分割放射治疗非小细胞肺癌 脑转移瘤疗效的相关性 *

高 晖¹ 黄凤仙¹ 王海鹏² 曹席明¹ 于 娇^{1Δ}

(1 陕西省人民医院放疗科 陕西 西安 710068; 2 陕西省人民医院肿瘤内科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:研究表皮生长因子受体(EGFR)突变对替莫唑胺联合图像引导大分割放射(IGRT)治疗非小细胞肺癌脑转移瘤临床疗效的影响。**方法:**选择 2015 年 1 月到 2018 年 12 月在我院接受治疗的非小细胞肺癌脑转移患者 86 例,根据是否出现 EGFR 突变分为对照组(EGFR 未突变组)和研究组(EGFR 突变组),每组 43 人,两组患者均接受替莫唑胺联合 IGRT 大分割放射治疗。比较两组患者临床治疗疗效、不良反应发生情况、复发时间、生存时间和生活质量。**结果:**研究组患者临床治疗总有效率较对照组患者高($P<0.05$)。研究组患者治疗后复发时间和生存时间均显著高于对照组患者($P<0.05$)。两组患者治疗期间头痛、恶心、疲乏以及神经毒性等不良反应的发生情况比较无显著差异($P>0.05$)。两组患者治疗前生活质量 Karnofsky 活动状态评分(KPS)和肺癌相关症状量表(LCSS 评分)无显著差异($P>0.05$);治疗后,研究组患者 KPS 评分显著高于对照组($P<0.05$),而 LCSS 评分显著低于对照组患者($P<0.05$)。**结论:**替莫唑胺联合 IGRT 大分割放射治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌脑转移瘤临床疗效更好,并且治疗后患者生活质量更优。

关键词:表皮生长因子受体;替莫唑胺;放疗;非小细胞肺癌;脑转移

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)16-3081-05

Correlation between EGFR Mutation and the Efficacy of Temozolomide Combined with IGRT Hyperfractionated Radiotherapy for Non-small Cell lung Cancer Brain Metastases*

GAO Hui¹, HUANG Feng-xian¹, WANG Hai-peng², CAO Xi-ming¹, YU Jiao^{1Δ}

(1 Department of Radiotherapy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations on the clinical efficacy of temozolomide combined with Image Guided Radiation Therapy (IGRT) hyperfractionated radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases. **Methods:** Eighty-six patients with brain metastases from non-small cell lung cancer who were treated in our hospital from January 2015 to December 2018 were selected. They were divided into control group (EGFR non-mutated group) and study group (EGFR mutation group) according to whether EGFR mutations occurred. There were 43 persons in each group, and both groups received temozolomide combined with IGRT hyperfractionated radiotherapy. Compare the clinical treatment efficacy, adverse reactions, recurrences, survival time and quality of life between the two groups of patients. **Results:** The total effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The recurrence time and survival time of patients in the study group were higher than those in the control group after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of headache, malignancy, fatigue and neurotoxicity between the two groups of patients during treatment ($P>0.05$). There was no difference in the KPS and LCSS scores of the two groups of patients before treatment ($P>0.05$); after treatment, the KPS scores of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$), while the LCSS scores were lower than those of the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** Temozolomide combined with IGRT hyperfractionated radiotherapy has a better clinical effect in the treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer brain metastases, and the patient's quality of life after treatment is better.

Key words: Epidermal growth factor receptor; Temozolomide; Radiotherapy; Non-small cell lung cancer; Brain metastasis

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

Article ID:1673-6273(2022)16-3081-05

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-306)

作者简介:高晖(1977-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:胸部肿瘤放疗及放疗增敏,

电话:13572104926, E-mail: gaohuiflying@163.com

Δ 通讯作者:于娇(1983-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:胸部及盆腔肿瘤的精准放疗,

电话:13891929830, E-mail: gaohuiflying@163.com

(收稿日期:2021-12-28 接受日期:2022-01-23)

前言

肿瘤细胞的远处转移是造成非小细胞肺癌患者死亡的主要原因,据统计脑转移瘤约占颅内肿瘤的10%,其中30%-60%来源于原发性肺癌,其中约1/3非小细胞肺癌患者出现脑转移^[1-3]。对于非小细胞肺癌脑转移患者,其治疗方案根据肺内病灶大小、肺外病灶大小、脑转移灶位置和数目以及患者自身情况选择不同的治疗方案,以手术治疗、化疗和放疗最为常见^[4,5]。放射治疗是非小细胞肺癌脑转移灶治疗最常用的治疗手段,但全脑放疗仅能缓解患者症状,却无法长期控制肿瘤^[6,7]。图像引导下放疗(ImageGuidedRadiotherapy, IGRT)在指放疗实施过程中,通过计算机体层摄影或其他功能形态图像引导对计划治疗的肿瘤照射野准确定位,进一步提高肿瘤治疗的准确性的技术,不仅可显著提高放疗疗效,而且极大的降低放疗的引起的毒副作用,已经被广泛的应用于非小细胞肺癌脑转移的治疗^[8,9]。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)在部分非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中表达异常,被发现不仅与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭有关,而且与患者预后有关^[10,11]。然而,EGFR状态是否与替莫唑胺联合图像引导大分割放射治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效有关尚未见报道。本研究通过对照分组研究方式比较替莫唑胺联合图像引导大分割放射治疗EGFR突变与未突变患者非小细胞肺癌脑转移患者临床疗效,从而为非小细胞肺癌脑转移的治疗提供临床方案选择依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月到2018年12月在我院接受治疗的非小细胞肺癌脑转移患者86例,根据是否出现EGFR突变分为对照组(EGFR未突变组)和研究组(EGFR突变组),每组43例患者。

纳入标准:(1)临床确诊非小细胞肺癌合并脑转移;(2)至少存在一个可测量病灶;(3)生存期预计超过3个月;(4)无肺癌根治手术且脑转移灶放化疗治疗史;(5)骨髓和肝肾功能正常;(6)自愿参与本次研究。

排除标准:(1)合并严重心脑血管疾病、慢性传染性疾病或其他原发性恶性肿瘤;(2)未完成全部治疗;(3)EGFR状态不明确;(4)治疗后出现非肿瘤死亡;(5)随访失联。

1.2 干预方法

所有患者均口服替莫唑胺(国药准字H20040637,江苏天士力帝益药业有限公司)联合图像引导下大分割放射治疗进行治疗。替莫唑胺服用方案:口服75 mg/m²/d,每天一次,放疗第一天开始服用,共治疗3周。图像引导下大分割放射治疗方案:患者双手置于体侧,头颈肩膜固定,经强化定位CT确定脑转移瘤靶区为PGTV,给予6MV-X线PGTV DT 5250cGy/15F(EQD2=5906cGy)剂量照射,3周完成。期间若有颅内压增高症状给予脱水降颅压治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 近期临床疗效 患者治疗两个月后,根据肿瘤体积评估患者近期临床疗效^[12],分别为痊愈(肿瘤全部消失,且4周末出现新病灶)、显效(肿瘤体积减少不低于50%,且4周末出现新病灶)、有效(肿瘤体积减少低于50%但大于30%,4周末出现

新病灶)和无效(肿瘤体积增大>25%或出现新病灶)。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总病例数×100%。

1.3.2 远期临床疗效 患者治疗后对患者进行随访记录患者复发时间和生存时间。

1.3.3 两组不良反应 患者治疗期间记录患者头痛、恶心、疲乏以及神经毒性等不良反应的发生情况。

1.3.4 生活质量 治疗前后,分别通过Karnofsky活动状态评分(Karnofsky performance scale, KPS)评分标准和肺癌相关症状量表(Lung Cancer Related Symptom Scale, LCSS)对患者生活质量进行评定^[13]。

1.4 统计学方法

本研究中数据全部采用SPSS 20.0统计分析软件进行处理;计量资料组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析;组间两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 分析; $P<0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

本次研究共纳入86例肺癌脑转移患者,男性51例、女性35例,年龄为35-72岁,平均年龄为(54.13±5.58)岁,比较两组患者性别、年龄、TNM分期、RPA分级、合并颅外转移以及肺癌病理类型,结果显示两组肺癌脑转移患者上述治疗比较均无显著差异($P>0.05$)。具体如表1所示。

2.2 两组近期临床疗效比较

两组患者在治疗即行临床疗效评价,对照组患者临床疗效评定为痊愈、显效、有效和无效的患者分别有3例、8例、19例和13例,而研究组患者临床疗效评定为痊愈、显效、有效和无效的患者分别有7例、16例、16例和4例;研究组患者临床治疗总有效率较对照组患者高($P<0.05$)。具体如表2所示。

2.3 两组远期临床疗效比较

将两组患者治疗后复发时间和生存时间进行比较,结果显示研究组患者复发时间和生存时间均高于对照组患者($P<0.05$)。具体如表3所示。

2.4 两组不良反应比较

比较两组患者治疗期间头痛、恶心、疲乏以及神经毒性等不良反应的发生情况,结果显示两组患者在头痛、恶心、疲乏以及神经毒性等不良反应的发生情况比较无显著差异($P>0.05$)。具体如表4所示。

2.5 两组生存质量比较

治疗前后对两组患者生活质量进行比较,结果显示两组患者治疗前KPS和LCSS评分均无显著差异($P>0.05$);治疗后,研究组患者KPS评分显著高于对照组($P<0.05$),而LCSS评分显著低于对照组患者($P<0.05$)。具体如表5所示。

3 讨论

肺癌是原发于支气管上皮或者肺泡上皮细胞的恶性肿瘤,也是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,同时是死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌约占所有肺癌的80%,约75%的患者发现时已处于中晚期,5年生存率很低^[14]。肺癌患者的主要

表 1 一般临床资料对比

Table 1 Comparison of general clinical data

Indexs		Control group(n=43)	Research group(n=43)
Sex	Female	17 (39.53)	18 (41.86)
	Male	26 (60.47)	25 (58.14)
Age (years)		53.98± 6.58	54.28± 5.92
TNM stage	IVa	29 (67.44)	30 (69.77)
	IVb	14 (32.56)	13 (30.23)
RPA stage	1	16 (37.21)	17 (39.53)
	2	27 (62.79)	26 (60.27)
Extracranial metastases	Yes	23 (53.49)	22 (51.16)
	No	20 (46.51)	21 (27.91)
Pathological type	Squamous cell carcinoma	13 (30.23)	12 (27.91)
	Adenocarcinoma	30 (69.77)	31 (72.09)

表 2 近期临床疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of short-term clinical efficacy [n(%)]

Groups	n	Cure	Markedly effective	Effective	Ineffective	Total effective rate
Control group	43	7 (16.28)	16 (37.21)	16 (37.21)	4(9.30)	39 (90.70)
Research group	43	3 (6.98)	8 (18.60)	19 (44.19)	13 (30.23)	30 (69.77)
χ^2						5.939
<i>P</i>						0.015

表 3 远期临床疗效比较(月, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of long-term clinical efficacy (months, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time to relapse	Survival time
Control group	43	4.13± 1.02	7.19± 1.18
Research group	43	7.82± 1.24	12.51± 1.54
<i>t</i>		6.972	8.219
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 不良反应比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions[n(%)]

Groups	n	Headache	Vomit	Fatigue	Neurotoxicity
Control group	43	18 (41.86)	16 (37.21)	20 (46.51)	8 (18.60)
Research group	43	17 (39.53)	14 (32.56)	22 (51.16)	9 (20.93)
χ^2		0.047	0.205	0.186	0.073
<i>P</i>		0.829	0.651	0.666	0.787

表 5 治疗前后生活治疗比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of life treatment before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	KPS		LCSS	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	43	67.56± 4.65	78.32± 5.19	24.03± 2.82	18.39± 2.01
Research group	43	67.80± 4.82	82.36± 5.62	23.95± 2.91	15.62± 1.93
<i>t</i>		0.325	10.284	0.438	11.946
<i>P</i>		0.238	<0.001	0.141	<0.001

临床症状如咳嗽、痰中带血或咯血、喘鸣以及胸痛等症状,虽然此病无传染性,但存在一定的家族聚集性^[15]。据2020年全球最新癌症负担数据显示^[16]:2020年中国新发癌症中,男性肺癌新发病例539181例,占男性癌症新发病例比例为31.4%;女性肺癌新发病例276382例,占女性癌症新发病例比例为22.2%,表明我国是名副其实的“肺癌大国”。由于肺器官的代偿性很好,所以肺癌早期的症状表现不明显,极易被忽视,大部分肺癌患者在确诊时已处于中晚期,这不仅加大肺癌患者的治疗难度,且导致肺癌患者预后较差^[17,18]。

对于大部分晚期肺癌患者,已失去手术治疗的机会,多以放疗、化疗、生物治疗和靶向治疗为主,其中以放疗和化疗治疗最为常见^[19,20]。然而,目前研究发现不同肺癌患者放化疗的敏感性不同,即放化疗后的临床疗效显著不同,这使得不同非小细胞肺癌在制定治疗方案上要具有针对性。本文通过设立对照分组研究的方式,比较替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗EGFR状态不同的非小细胞肺癌脑转移患者临床疗效,结果显示:与EGFR野生型非小细胞肺癌脑转移患者相比,替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗的EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移的临床总有效率显著增高,并且研究组患者治疗后复发时间和生存时间均显著高于对照组患者,表明替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移患者的敏感性更高,治疗疗效更好。这与潘军帆等人^[21]以及Reck M等人^[22]的研究结果一致,即EGFR突变型非小细胞肺癌患者预后优于EGFR野生型患者。进一步分析可知,EGFR是一种酪氨酸激酶受体,是由原癌基因HER-1表达而诱导产生的;在正常生理状态下,EGFR对细胞的增殖、生长和分化发挥调控作用,而一旦EGFR发生突变便会引起细胞的恶性增殖甚至癌变,所以在多种恶性肿瘤组织中均可发现EGFR突变^[23,24]。现有研究已表明,EGFR特异性抑制剂C225可以增强乳腺癌细胞的放疗敏感性,并且特异的抑制EGFR上游调控蛋白NF- κ B也可显著增强放疗敏感性而降低放疗毒性,这表明EGFR突变或表达降低可提高放疗敏感性^[25,26]。此外,EGFR突变的肿瘤细胞会引起某些DNA损伤修复酶(如ERCC1)的缺失,所以当这些细胞在接受电离辐射时便会触发无法修复的DNA损伤,进而导致肿瘤细胞的凋亡或坏死,即EGFR突变增强肿瘤细胞的放疗敏感性^[27-30]。

此外,本次研究还发现研究组和对照组治疗期间不良反应发生情况比较无显著差异,但治疗后研究组患者生活质量评分均优于对照组患者,这表明EGFR突变不会影响替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗引起的不良反应发生情况,但会影响治疗后非小细胞肺癌脑转移患者的生活质量。这与梁晓华等人^[31]的发表的《驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019年版)》认识是一致的,即提高非小细胞肺癌脑转移患者放疗敏感性不仅有助于提高放疗治疗临床疗效,而且有助于提高患者的生存和生活质量。进一步分析可知:癌细胞脑转移形成的病灶压迫健康脑组织、病灶周围形成水肿以及破坏血脑屏障而引起患者身体不适,是影响患者生活质量的主要影响因素,所以临床疗效更优的研究组患者在治疗后生活质量优于对照组患者^[30]。此外,本次研究纳入临床样本量较少和联合治疗时间有限是本次研究的不足之处。

综上所述,本研究可获得以下研究结果:第一,EGFR突变非小细胞肺癌脑转移患者对替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗的敏感性更高,临床治疗效果更优;第二,EGFR状态不会影响替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗引起的不良反应发生情况;第三,EGFR突变非小细胞肺癌脑转移患者经替莫唑胺联合IGRT大分割放射治疗后生活质量更高。

参考文献(References)

- [1] Kraft J, Mayinger M, Willmann J, et al. Management of multiple brain metastases: a patterns of care survey within the German Society for Radiation Oncology[J]. J Neurooncol, 2021, 152(2): 395-404
- [2] Singh R, Lehrer EJ, Ko S, et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches [J]. Radiother Oncol, 2020, 144(2): 165-179
- [3] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 26-41
- [4] Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R, Stencel K. Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 593
- [5] Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(16): 1370-1379
- [6] Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19(8): 595-630
- [7] Tingh R, Lehrer EJ, Ko S, et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches [J]. Radiother Oncol, 2020, 144(2): 165-179
- [8] Qin A, Rengan R, Lee S, et al. A Pilot Study of Atezolizumab Plus Hypofractionated Image Guided Radiation Therapy for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 108(1): 170-177
- [9] Fernandez C, Grills IS, Ye H, et al. Stereotactic Image Guided Lung Radiation Therapy for Clinical Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Long-Term Report From a Multi-Institutional Database of Patients Treated With or Without a Pathologic Diagnosis [J]. Pract Radiat Oncol, 2020, 10(4): e227-e237
- [10] Gelatti ACZ, Drilon A, Santini FC. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2019, 137(2): 113-122
- [11] 唐珊珊, 李莉, 袁双虎. EGFR 19/21 位点突变与 597 例非小细胞肺癌患者中发生脑转移的关联分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(10): 4
- [12] Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, et al. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review[J]. Cancer, 2018, 124(4): 667-678
- [13] Wang Q, Jiao L, Wang S, et al. Maintenance Chemotherapy With Chinese Herb Medicine Formulas vs. With Placebo in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer After First-Line Chemotherapy:

- A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1): 1233
- [14] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897-907
- [15] Jingyi H, Zhengrong H, Linzhi H, et al. Mechanisms and management of 3rd generation EGFR TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90
- [16] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(1): 7-30
- [17] Yi X, Li W, Wang Y, et al. The relationship between CHRNA5/A3/B4 gene cluster polymorphisms and lung cancer risk: An updated meta-analysis and systematic review [J]. *Medicine*, 2021, 100(6): e24355
- [18] Keiichi S, Hidemi I, Keitaro M, et al. 956 Cumulative low-tar exposure was still associated with increased lung cancer risk from Japanese case-control study[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2021, 50(9): 1009-1017
- [19] Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, et al. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39(2): 531-542
- [20] Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review [J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-774
- [21] 潘军帆, 吴仕文, 涂洵崴, 等. EGFR 基因突变型与野生型非小细胞肺癌脑转移预后的病例对照研究 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(11): 1272-1277
- [22] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387-401
- [23] 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
- [24] Talukdar S, Emdad L, Das SK, et al. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells[J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 147(2): 161-188
- [25] Masood A, Kancha RK, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib [J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(3): 271-283
- [26] Yao Z, Peng P, Xu D, et al. EGFR inhibitor C225 Increases the Radio-Sensitivity of Human Breast Cancer Cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(1): 311-319
- [27] Wang R, Peng S, Zhang X, et al. Inhibition of NF- κ B improves sensitivity to irradiation and EGFR-TKIs and decreases irradiation-induced lung toxicity[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(1): 200-209
- [28] Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, et al. Impact of EGFR-TKI Treatment on the Tumor Immune Microenvironment in EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2037-2046
- [29] Le X, Nilsson M, Goldman J, et al. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 205-215
- [30] Lu Y, Liu Y, Oeck S, et al. Hypoxia Induces Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer Cells via Upregulation of FGFR1 and the MAPK Pathway[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(21): 4655-4667
- [31] 梁晓华, 黄若凡, 詹琼. 驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(1): 71-76