

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.016

靶向治疗联合介入治疗对晚期非小细胞肺癌疗效及远期复发率的影响*

郑 妮¹ 董欣敏² 刘 洋³ 贾馨宇⁴ 王 磊^{5Δ}(内蒙古医科大学附属人民医院 1 肿瘤介入科; 2 淋巴瘤及血液科; 3 肿瘤临床营养; 4 肿瘤心理中心; 5 微创介入科
内蒙古 呼和浩特 010020)

摘要 目的:探讨靶向治疗联合介入治疗对晚期非小细胞肺癌疗效及远期复发率的影响。**方法:**选取我院 2017 年 1 月到 2019 年 12 月收治的 220 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象进行回顾性分析,依照患者选择的不同治疗方式进行分组,将选择单纯 PP 方案化疗的 110 例患者分为对照组,将选择在 PP 方案化疗基础上增加靶向治疗联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入介入治疗的 110 例患者分为观察组,对比两组患者生存情况,治疗前与治疗 3 个月后血管生成因子与肿瘤标志物水平,1 年、2 年、3 年复发率情况以及不良反应情况。**结果:**观察组中位 PFS 为 11.26(2.38~24.13),对照组中位 PFS 为 9.25(2.24~17.22),观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.536, P=0.041$)。观察组中位 OS 为 21.23(4.84~62.73),对照组中位 OS 为 16.52(5.27~50.27),观察组高于对照组($\chi^2=5.262, P=0.022$);两组患者治疗前碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)血管生成因子,人细胞角蛋白 21-1 片段(Cyfra21-1)、糖类抗原 125(CA125)肿瘤标志物水平对比无明显差异($P>0.05$),治疗后两组患者 bFGF、VEGF 血管生成因子,CA125、Cyfra21-1 肿瘤标志物水平均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组患者治疗后远期总复发率明显低于对照组($P<0.05$);两组患者 0~II 和 III~IV 不良反应情况对比无明显差异($P>0.05$)。**结论:**对晚期非小细胞肺癌患者在常规化疗基础上增加靶向治疗联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入介入治疗能够提升患者生存期和无进展生存期,同时能够改善患者机体炎症标志物水平,降低远期复发率,安全性较高,值得临床推广。

关键词:靶向治疗;介入治疗;晚期非小细胞肺癌;复发率

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2483-06

Effect of Targeted Therapy Combined with Interventional Therapy on the Efficacy and Long-term Recurrence Rate of Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

ZHENG Ni¹, DONG Xin-mir², LIU Yang³, JIA Xin-yu⁴, WANG Lei^{5Δ}

(1 Department of Tumor Intervention; 2 Department of Lymphoma and Hematology; 3 Tumor clinical nutrition; 4 Tumor psychology center; 5 Department of Minimally Invasive Intervention, The Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of targeted therapy combined with interventional therapy on the efficacy and long-term recurrence rate of advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** 220 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to our hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the study subjects for retrospective analysis. According to the different treatment methods selected by the patients, 110 patients who chose simple PP regimen chemotherapy were divided into matched group, and 110 patients who chose targeted therapy combined with ¹²⁵I radioactive particle implantation on the basis of PP regimen chemotherapy were divided into observation group. The survival of the two groups, the levels of angiogenic factors and tumor markers before and after treatment for 3 months, the 1-year, 2-year and 3-year recurrence rates and adverse reactions were compared. **Results:** The median PFS of the observation group was 11.26 (2.38-24.13), and the median PFS of the matched group was 9.25 (2.24-17.22). The observation group was higher than the matched group($\chi^2=4.536, P=0.041$), as shown in Figure 1A. The median OS of the observation group was 21.23 (4.84~62.73), and the median OS of the matched group was 16.52 (5.27~50.27). The observation group was higher than the matched group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.262, P=0.022$); There was no difference in the levels of basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenesis factor, human cytokeratin 21-1 fragment (Cyfra21-1) and carbohydrate antigen 125(CA125) tumor markers between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of bFGF, VEGF angiogenesis factor, CA125 and Cyfra21-1 tumor markers in the two groups were lower than those in the matched

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020LH08041)

作者简介:郑妮(1987-),女,硕士研究生,助理研究员,研究方向:肿瘤内科及介入治疗,E-mail:victortilei6@163.com

Δ 通讯作者:王磊(1969-),男,本科,副主任医师,研究方向:微创介入方面,E-mail:victortilei6@163.com

(收稿日期:2023-02-10 接受日期:2023-02-28)

group ($P<0.05$); The long-term total recurrence rate of patients in the observation group was lower than that in the matched group ($P<0.05$); There was no difference in the adverse reactions of 0~II and III~IV between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Targeted therapy combined with ^{125}I radioactive particle implantation can improve the survival and progression-free survival of patients with advanced non-small cell lung cancer on the basis of conventional chemotherapy, improve the level of inflammatory markers in patients, reduce the long-term recurrence rate, and have high safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Targeted therapy; Interventional treatment; Advanced non-small cell lung cancer; Recurrence rate

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

Article ID: 1673-6273(2023)13-2483-06

前言

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床上肺癌组织学类型中最常见的一种, 占全部肺癌总数约 80 % 左右, 其中有 70 % 左右的患者在确诊时已经达到晚期, 失去了手术治疗的机会^[1]。近年来虽然针对晚期 NSCLC 的化疗药物、靶向药物和生物治疗、介入治疗等手段逐渐增多, 并逐渐应用到临床阶段, 取得良好效果, 但是当前对于晚期 NSCLC 还是以顺铂等药物化疗为主, 虽然延长了患者的生存时间, 但患者复发率依然较高, 死亡依然普遍^[2,3]。研究发现^[4-6], 血管生成是肿瘤发生、发展机转移的一个重要环节, 血管生成后促进肿瘤体积不断增大, 刺激血管因子释放, 加快新生血管成长, 因此, 抑制 NSCLC 发展的关键内容为血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的抑制, 通过阻断 VEGF 与其受体结合, 从而抑制肿瘤血管生成。阿美替尼作为临床上常用的非小细胞肺癌的一种靶向药物, 为我国自主研发的三代 EGFR-TKI 药物, 可抑制 EGFR 突变晚期 NSCLC 疾病的发展^[7]。

^{125}I 放射性粒子植入作为临床上非小细胞肺癌常见的介入治疗方式, 能够进一步提升患者治疗效果, 提升其生存期^[8-10]。然而替尼药物的靶向治疗联合 ^{125}I 放射性粒子植入介入治疗对于晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效与安全性如何尚无确切定论。因此, 为了进一步提升晚期非小细胞肺癌的治疗效果, 本研究探讨靶向治疗联合介入治疗对晚期非小细胞肺癌疗效及远期复发率的影响, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2017 年 1 月到 2019 年 12 月收治的 220 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象进行回顾性分析, 依照患者选择的不同治疗方式进行分组, 将选择单纯 PP 方案化疗的 110 例患者分为对照组, 将选择在 PP 方案化疗基础上增加靶向治疗联合 ^{125}I 放射性粒子植入介入治疗的 110 例患者分为观察组。两组患者一般资料对比无明显差异($P>0.05$), 如表 1 所示。本研究经我院伦理委员会批准。

表 1 一般资料
Table 1 General information

Projects	Observation group(n=110)	Matched group(n=110)	χ^2/t	P
Gender (n)				
Male	63	60	0.278	0.598
Female sex	47	50		
Age	65.28± 4.63	66.11± 5.28	0.647	0.520
Clinical stage (n)				
IIIb	54	50	0.606	0.436
IV	56	60		
Lymph node metastasis(n)				
Yes	64	70	0.635	0.426
No	46	40		
Degree of tumor differentiation(n)				
Highly differentiated	86	91	1.002	0.317
Medium and low differentiation	24	19		
Tumor size(cm)	3.58± 0.24	3.65± 0.37	0.869	0.388

1.2 纳排标准

纳入标准: 所有患者均符合非小细胞肺癌诊断标准^[11]; 初

诊非小细胞肺癌患者, 且临床分期为 IIIb-IV 期; 年龄 ≥ 18 岁; 对本研究所用药物无过敏现象; 对本研究知情并签署同意书。

排除标准:合并其他恶性肿瘤患者;心电图检查异常患者;不配合研究或中途退出者;合并严重心脏病及糖尿病史;合并腹腔积液或水肿者。

1.3 方法

对照组:采取顺铂+培美曲塞(PP方案)进行化疗,具体方法为:第1天采取注射用培美曲塞二钠(南京先声东元制药;H20133215;0.1g)静脉滴注,每次500 mg/m²。第2d给予注射用顺铂(齐鲁制药;H37021358;10 mg)静脉滴注,每次75 mg/m²。21 d作为1个周期,共化疗6个周期,每个周期需间隔7 d。

观察组:PP方案化疗+阿美替尼+¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗,具体方法为:PP化疗与对照组相同,另采取甲磺酸阿美替尼片(生产企业:江苏豪森药业集团有限公司;国药准字:H20200004;规格:55 mg/片)口服治疗,每日1次,每次110 mg,空腹或餐后服用,直到出现疾病进展或不可耐受的毒性。同时应用¹²⁵I放射性粒子植入(型号:和佳HGGR-3000型放射性粒子治疗计划系统),确定患者的粒子植入空间位置、活度和数量,对患者采取CT扫描,确定进针方向、深度和位置。对患者进行常规消毒、铺巾与局部麻醉,让患者屏气后将穿刺针插入病灶之中,随后应用CT扫描确定位置无误之后,依照0.5~1.0 cm的间距均匀的将¹²⁵I放射性粒子植入,若病灶较大可以进行分次置入,每次置入粒子为28~70粒。匹配的周缘剂量为72.63~105.99Gy,术后采取CT扫描确定有无血胸、气胸等并发症情况,随后拔出穿刺针后进行加压包扎。

1.4 观察指标

(1) 观察并记录两组患者无进展生存期(Progression free survival, PFS),总生存期(Overall survival, OS),其中PFS定义为患者从接受放化疗及靶向治疗的第一天到疾病进展的总时间,OS定义为患者接受放化疗及靶向治疗的第一天直到末次

随访或死亡时间。

(2) 所有患者在治疗前与治疗3个月后采取空腹静脉血5 mL,离心后将血清分离,检测血清中人细胞角蛋白21-1片段(Human cytokeratin 21-1 fragment, Cyfra21-1)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)肿瘤标志物表达水平,检测方法为电化学发光法。并使用抗体夹心酶联免疫吸附法检测碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)、VEGF血管生成因子的表达水平。

(3) 观察并记录两组患者治疗后1年、2年、3年的远期复发情况,复发情况以病情进展作为判定依据,即患者肺癌实体病灶总和与最小值增加约20%,且半径的总增加绝对值>5 mm或出现新病灶^[12]。

(4) 观察并记录两组患者治疗过程中出现的不良反应情况,并依照WHO标准将不良反应分为0-IV级,级别越高代表不良反应约为严重。

1.5 统计学方法

采取统计学软件SPSS 23.0对本研究数据进行分析,计数资料以例数/百分比(n/%)表示,进行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况对比

观察组中位PFS为11.26(2.38~24.13),对照组中位PFS为9.25(2.24~17.22),观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.536, P=0.041$),如图1A所示。观察组中位OS为21.23(4.84~62.73),对照组中位OS为16.52(5.27~50.27),观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=5.262, P=0.022$),如图1B。

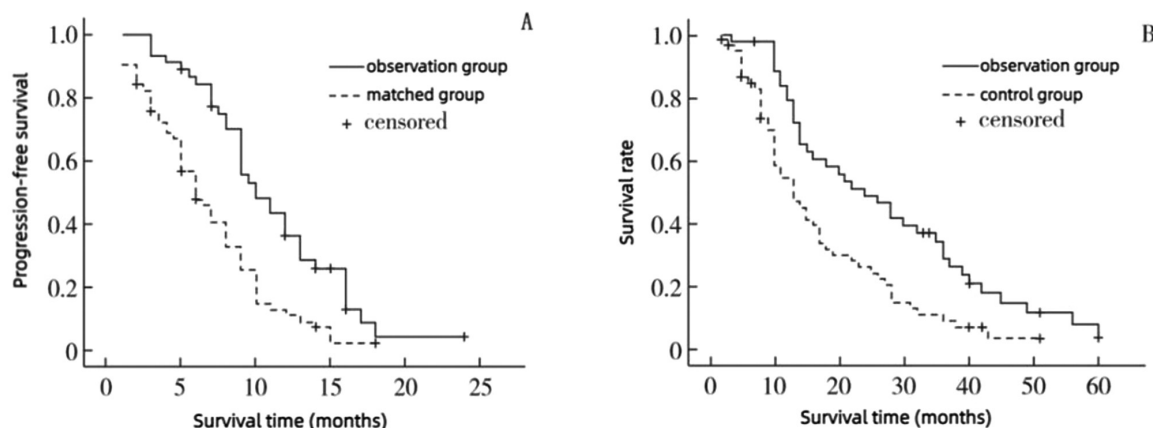


图1 两组患者治疗后生存曲线图

Fig.1 Survival curve of two groups of patients after treatment

2.2 血管生成因子与肿瘤标志物水平对比

两组患者治疗前bFGF、VEGF血管生成因子,CA125、Cyfra21-1肿瘤标志物水平对比无明显差异($P > 0.05$),治疗后两组患者bFGF、VEGF血管生成因子,CA125、Cyfra21-1肿瘤标志物水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$),如表2所示。

2.3 复发率情况对比

观察组患者治疗后远期总复发率明显低于对照组($P <$

0.05),如表3所示。

2.4 不良反应情况对比

两组患者0~II和III~IV不良反应情况对比无明显差异($P > 0.05$),如表4所示。

3 讨论

随着临床医疗技术的发展,非小细胞肺癌的治疗方法逐渐增多,不局限于单纯的化疗治疗^[13]。多数学者认为^[14,15],对非小

表 2 血管生成因子与肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of angiogenic factors and tumor markers($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	bFGF(ng/L)		VEGF(ng/L)		CA125(U/mL)		Cyfra21-1(ng/mL)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	110	31.23± 8.35	19.62± 4.24*	497.83± 87.37	366.26± 49.42*	77.23± 7.36	51.62± 13.66*	18.36± 5.47	10.26± 3.37*
Matched group	110	31.11± 9.52	17.85± 3.32*	495.31± 82.36	310.51± 88.37*	77.26± 8.22	59.26± 9.35*	18.25± 4.83	12.62± 2.73*
t		0.381	2.546	0.256	2.499	0.015	2.528	10.060	2.546
P		0.705	0.012	0.799	0.015	0.988	0.014	0.952	0.014

Note: compared with Pretherapy; * $P < 0.05$.

表 3 复发率情况对比(n,%)
Table 3 Comparison of recurrence rate (n,%)

Groups	n	1 year	2 year	3 year	Total recurrence rate
Observation group	110	2(6.67%)	5(40.00%)	11(36.67%)	18(16.67%)
Matched group	110	8(50.00%)	13(26.67%)	16(20.00%)	37(33.33%)
χ^2	-	-	-	-	8.752
P	-	-	-	-	0.003

表 4 不良反应对比(n,%)
Table 4 Comparison of Adverse Reactions (n,%)

Adverse reactions	Observation group(n=110)			Matched group(n=110)			χ^2	P
	0~II	III~IV	Total	0~II	III~IV	Total		
Hand-foot syndrome	12	1	13(11.82%)	17	0	17(15.45%)	0.240	0.624
Diarrhea	30	3	33(30.00%)	21	4	26(23.64%)	1.319	0.251
Renal function damage	16	0	16(14.55%)	12	0	12(10.91%)	0.563	0.453
peripheral neurotoxicity	19	0	19(17.27%)	15	0	15(13.64%)	0.208	0.648
Neutropenia	24	6	30(27.27%)	23	1	24(21.82%)	0.150	0.699
Nausea and vomiting	27	4	31(28.18%)	24	2	26(23.64%)	0.363	0.547
Proteinuria	12	0	12(10.91%)	11	0	11(10.00%)	0.076	0.783
Liver function damage	18	0	18(16.36%)	16	0	16(14.55%)	0.240	0.624
Leucopenia	18	1	19(17.27%)	15	1	16(14.55%)	0.196	0.658
Thrombocytopenia	31	2	35(31.82%)	32	0	32(29.09%)	0.034	0.853
Hemoglobin reduction	37	3	40(36.36%)	33	1	34(30.91%)	0.310	0.577

细胞肺癌进行同步放化疗能够进一步改善患者临床疗效,提升患者生存期。另外,随着靶向治疗的兴起,劳拉替尼、艾乐替尼、布加替尼、吉非替尼、阿美替尼、贝伐珠单抗等药物被应用非小细胞肺癌的治疗,能够阻断肿瘤细胞增殖,提升其治疗效果^[16-18]。因此,本研究选择¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗联合阿美替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌进行治疗,希望能够为非小细胞患者的治疗方案改良提供参考意见。

本研究结果表明,观察组中位 PFS 为 11.26(2.38~24.13),对照组中位 PFS 为 9.25(2.24~17.22),观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.536, P=0.041$),如图 1A 所示。观察组中位

OS 为 21.23(4.84~62.73),对照组中位 OS 为 16.52(5.27~50.27),观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=5.262, P=0.022$)。提示采取阿美替尼靶向治疗联合¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗能够提升患者生存期和无进展生存期,与Wu HX等^[19],韩晓燕等^[20]研究相符。Wu HX等研究显示,阿美替尼联合化疗能够提升晚期非小细胞肺癌的治疗效果。这主要是因为,阿美替尼作为EGFR-TKI药物的一种,以氨基嘧啶环为核心,可以通过EGFR酪氨酸激酶结构域的ATP结合位点处的不饱和丙烯酰胺键与半胱氨酸-797(Cys797)相互作用并不可逆地结合,进一步抑制酪氨酸激酶活化,阻断信号传导,抑制肿瘤新生血管生

成,进而提升非小细胞肺癌的临床治疗效果与生存期^[21]。韩晓燕等研究显示,老年非小细胞肺癌患者¹²⁵I放射性粒子植入术后能够改善患者衰弱状态,提升临床疗效,但单纯应用¹²⁵I放射性粒子植入针对于晚期非小细胞肺癌的研究较少,也多数为联合靶向治疗或化疗。而本研究发现,¹²⁵I放射性粒子植入联合靶向治疗能够进一步改善晚期非小细胞肺癌患者的生存期,主要是因为,在靶向治疗基础上采用¹²⁵I放射性粒子植入到肿瘤浸润组织和肿瘤内部,能够持续发出低能量 γ 射线,对不同细胞周期的肿瘤进行不间断照射,促进肿瘤细胞的自我敏感性增加^[22-24]。同时低剂量的照射能够降低患者机体氧增强比值,促进肿瘤内乏氧细胞敏感性增加,产生对肿瘤细胞的杀伤作用;两组患者治疗前bFGF、VEGF血管生成因子,CA125、Cyfra21-1肿瘤标志物水平对比无明显差异($P>0.05$),治疗后两组患者bFGF、VEGF血管生成因子,CA125、Cyfra21-1肿瘤标志物水平平均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。肿瘤的生长与转移多以来新生血管形成。而形成血管形成是比较复杂的一个调控过程,涉及多基因、多途径和多分子。VEGF和bFGF属于促血管生成的重要生长因子,当晚期非小细胞肺癌患者机体内VEGF和bFGF水平升高,则表明患者机体内部肿瘤细胞具有较强的转移和增殖能力,容易形成新生血管。血清Cyfra21-1、CA125水平升高会缩短患者的生命期,进而影响恶性肿瘤患者的预后效果。细胞角蛋白作为常见的肿瘤免疫组织化学标记物,多表达与间皮细胞和上皮细胞中,且研究发现^[25],癌症患者血清细胞角蛋白也高于健康群体。因此,Cyfra21-1水平越高代表癌症患者的生命周期越短,预后越差。糖类抗原125也叫做黏蛋白16,是常见的肿瘤标志物的一种。研究发现^[26],糖类抗原125能够在某些癌症患者特定类型血液中表达水平升高,同时也是判定肿瘤良恶性的重要蛋白。观察组bFGF、VEGF血管生成因子,CA125、Cyfra21-1肿瘤标志物水平低于对照组,也证明了靶向治疗联合¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗对于晚期非小细胞肺癌具有显著的治疗效果,与Vestergaard HH等^[27]、邢如月等^[28]研究相符;观察组患者治疗后远期总复发率明显低于对照组($P<0.05$)。提示靶向治疗联合¹²⁵I放射性粒子植入介入能够降低患者远期复发率。阿美替尼能使逆转ABCB-1过表达肿瘤细胞的多重耐药,使其对化疗重新敏感,这可能意味着使用过阿美替尼的患者再行化疗会获得良好的疗效,降低患者癌症进展情况。另外,¹²⁵I放射性粒子植入之后使得粒子滞留于肿瘤病灶内,长期释放低剂量的 γ 射线,以提高疗效。另外,通过CT辅助¹²⁵I放射性粒子植入能够更准确的定位病灶,对于一些较为隐匿的病灶能够更好的识别,应用 γ 射线进行持续照射,增加肿瘤细胞坏死细胞,降低患者复发率;两组患者0~II和III~IV不良反应情况对比无明显差异($P>0.05$)。提示靶向治疗联合介入治疗具有较高的安全性,患者并无严重不良反应情况,与张聪等^[29]、Wang Y等^[30]研究相符。张聪等研究发现,阿美替尼作为国产靶向治疗药物,为我国自主研发的三代EGFR-TKI药物,可抑制EGFR突变晚期NSCLC疾病的发展,且安全性较高。Wang Y等研究发现,介入放射治疗作为肺癌局部治疗的一项重要方法,在肺癌综合治疗中具有重要地位,其治疗效果虽然显著,但剂量过大会增加患者并发症情况,与本研究结果具有一定差异。这可能是因为,本研究所应用的剂量较小,患者

并无明显不良反应情况,但研究可能存在局限。因此还需要在日后研究中增加样本量与不同剂量¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗的相关研究,为临床提供参考意见。

综上所述,对晚期非小细胞肺癌患者在常规化疗基础上增加靶向治疗联合¹²⁵I放射性粒子植入介入治疗能够提升患者生存期和无进展生存期,同时能够改善患者机体炎症标志物水平,降低远期复发率,安全性较高,值得临床推广。

参考文献(References)

- [1] Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1 (1): CD013453
- [2] Zhang M, Fan Y, Nie L, et al. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Chest, 2022, 161 (6): 1675-1686
- [3] Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12 (12): CD013257
- [4] Ando K, Manabe R, Kishino Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15): 3704
- [5] Geng Y, Zhang Q, Feng S, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Med, 2021, 10(4): 1222-1239
- [6] Wang C, Qiao W, Jiang Y, et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4913-4927
- [7] 韩倩, 苏凤云, 宋争昌, 等. 阿美替尼片治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(15): 1723-1726
- [8] Han X, Fang S, Sheng R, et al. Dosimetry verification of three-dimensional printed polylactic acid template-guided precision ¹²⁵I seed implantation for lung cancer using a desktop three-dimensional printer [J]. J Appl Clin Med Phys, 2021, 22(10): 202-209
- [9] Zhao GS, Liu S, Yang L, et al. Evaluation of radioactive ¹²⁵I seed implantation for the treatment of refractory malignant tumours based on a CT-guided 3D template-assisted technique: efficacy and safety [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 718
- [10] Xiao Y, Yuan J, Yang C, et al. ¹²⁵I Radioactive Particles Drive Protective Autophagy in Hepatocellular Carcinoma by Upregulating ATG9B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(2): 360-368
- [11] 冯浩浩, 姚颀, 耿庆. 美国国家综合癌症网络临床实践指南:非小细胞肺癌(2021V1)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(1): 25-28
- [12] 张松松, 赵云娇, 牛玉莹, 等. 晚期癌症患者癌痛的规范化治疗效果评估(附115例)[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(17): 4

- [13] John T, Taylor A, Wang H, et al. Uncommon EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A systematic literature review of prevalence and clinical outcomes [J]. *Cancer Epidemiol*, 2022, 76(2): 102080
- [14] Viñal D, Martínez D, Higuera O, et al. Genomic profiling in non-small-cell lung cancer in young patients. A systematic review[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(1): 100045
- [15] Greenhalgh J, Boland A, Bates V, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD010383
- [16] Wang L, Sheng Z, Zhang J, et al. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Chemother*, 2022, 34(2): 87-96
- [17] Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4): CD013257
- [18] Burnett H, Emich H, Carroll C, et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247620
- [19] Wu HX, Zhuo KQ, Wang K. Efficacy of targeted therapy in patients with HER2-positive non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2019-2034
- [20] 韩晓燕, 方曙, 张妍蓓. 老年非小细胞肺癌患者 ¹²⁵I 放射性粒子植入术后疗效及对患者衰弱状态和癌性疼痛的影响 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(7): 727-731
- [21] Esagian SM, Grigoriadou GI, Nikas IP, et al. Comparison of liquid-based to tissue-based biopsy analysis by targeted next generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(8): 2051-2066
- [22] Han H, Meng Y, Wang J. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with ¹²⁵I particle implantation on portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1838-1848
- [23] Jia SN, Wen FX, Gong TT, et al. A review on the efficacy and safety of iodine-125 seed implantation in unresectable pancreatic cancers[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(3): 383-389
- [24] Yang DY, Lin YP, Xue C, et al. CT-guided percutaneous implantation of ¹²⁵I particles in treatment of early lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 5996-6009
- [25] Galvano A, Gristina V, Malapelle U, et al. The prognostic impact of tumor mutational burden (TMB) in the first-line management of advanced non-oncogene addicted non-small-cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100124
- [26] Yang F, Zhang W, Shang X, et al. Comparison of the efficacy and safety of first-line treatments based on clinicopathological characteristics for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 177(2): 103760
- [27] Vestergaard HH, Christensen MR, Lassen UN. A systematic review of targeted agents for non-small cell lung cancer [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(2): 176-186
- [28] 邢如月, 李梦梦, 张国伟, 等. 阿美替尼治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(6): 472-478
- [29] 张聪, 史琛, 解吉奕, 等. 阿美替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(15): 1613-1618
- [30] Wang Y, Zhu L, Lin X, et al. Therapeutic Effect of CT-guided ¹²⁵I Seed Implantation on Advanced Lung Cancer and Pulmonary Metastatic Carcinoma [J]. *Chinese J Lung Cancer*, 2020, 23 (6): 424-428

(上接第 2527 页)

- [19] 晏永利, 杨记超, 姬杉峰, 等. 微创手术治疗 Chiari 畸形 I 型并脊柱侧凸的疗效观察 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(24): 1895-1898
- [20] 关健, 袁澄华, 刘振磊, 等. 脊髓空洞症硬膜下病变及枕大孔和 Magendie 孔疏通术治疗效果的初步观察 [J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(7): 694-699
- [21] Olszewski AM, Proctor MR. Headache, Chiari I malformation and foramen magnum decompression [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(6): 786-790
- [22] Wagner A, Grassner L, Kögl N, et al. Chiari malformation type I and basilar invagination originating from atlantoaxial instability: a literature review and critical analysis[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2020, 162(7): 1553-1563
- [23] 范涛, 吴锐, 赵新岗, 等. Chiari 畸形 I 型的颅颈交界区脑脊液流体力学分型及其手术策略 [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(8): 823-828
- [24] 袁昌巍, 王盈进, 段鸿洲. 磁共振相对对比电影成像检测 Chiari 畸形 I 型脑脊液流体力学的研究进展 [J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(2): 160-163
- [25] 梁鑫, 张凌, 李维新, 等. 显微镜下后路微创减压微侵袭治疗 Chiari I 型畸形临床观察[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(7): 909-911
- [26] 王鹏, 刘福增, 刘丽娜, 等. Chiari 畸形 I 型手术治疗的临床观察 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(4): 370-373
- [27] Han Y, Chen M, Xu J, et al. Acquired Chiari type I malformation managed by expanding posterior fossa volume and literature review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(2): 235-240
- [28] Tanaka KW, Russo C, Liu S, et al. Use of deep learning in the MRI diagnosis of Chiari malformation type I[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(8): 1585-1592
- [29] 马惠, 贾程森, 王傲, 等. 加速康复外科模式下 Chiari 畸形患者围手术期物理治疗的康复疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(4): 485-487
- [30] 李新军, 韩杨云, 孙中书, 等. 改良寰枕减压术联合枕颈内固定术治疗 Chiari 畸形 I 型合并脊髓空洞症及寰枢椎脱位的疗效分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(6): 586-590