

阿法替尼与埃克替尼联合 TP 化疗治疗晚期 EGFR 突变型非小细胞肺癌的比较研究

姜伟华, 高永山, 容宇, 杨燕君, 王贵刚, 董跃华, 张振明

河北北方学院附属第一医院 胸外科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 对比阿法替尼与埃克替尼联合 TP 化疗治疗晚期表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效。**方法** 选取 2018 年 4 月—2021 年 10 月河北北方学院附属第一医院收治 78 例晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者, 采用随机数字法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。两组均给予紫杉醇联合顺铂 (TP) 化疗方案, 对照组口服盐酸埃克替尼片, 125 mg/次, 3 次/d。治疗组餐后 3 h 口服马来酸阿法替尼片, 40 mg/次, 1 次/d。两组均治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肺癌标志物癌胚抗原 (CEA) 和细胞角蛋白 21-1 片段 (CYFRA21-1) 水平, 及循环 ctDNA 丰度、表皮生长因子受体 (EGFR)、人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 水平。**结果** 治疗组控制率 (100.00%) 与对照组 (92.31%) 相比差异无统计学意义。治疗 1、3 个月后, 两组 CEA、CYFRA21-1 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 同组治疗 3 个月水平明显低于治疗 1 个月 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 CEA、CYFRA21-1 水平明显低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗 1、3 个月, 同组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗 3 个月明显低于治疗 1 个月 ($P < 0.05$), 且治疗组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平低于同期对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿法替尼联合 TP 化疗治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 的疗效显著, 能进一步降低循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平, 提高治疗效果, 安全性高。**关键词:** 马来酸阿法替尼片; 盐酸埃克替尼片; 紫杉醇注射液; 卡铂注射液; 表皮生长因子受体; 非小细胞肺癌; 癌胚抗原; 人表皮生长因子受体-2

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)01-0142-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.023

Comparative study of afatinib and ectini combined with TP chemotherapy in adjuvant treatment of advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer

JIANG Wei-hua, GAO Yong-shan, RONG Yu, YANG Yan-jun, WANG Gui-gang, DONG Yue-hua, ZHANG Zhen-ming

Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of alaphatinib and ectini combined with TP chemotherapy in adjuvant treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Patients (78 cases) with EGFR mutant NSCLC in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from April 2018 to October 2021 were divided into control and treatment group according to random number method, and each group had 39 cases. Patients in two groups were treated with TP chemotherapy. Patients in the control group were *po* administered with Icotinib Hydrochloride Tablets, 125 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group *po* administered with Alfatinib Maleate Tablets 3 h after meals, 40 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the lung cancer markers CEA and CYFRA21-1 levels, and circulating ctDNA abundance, EGFR, and HER-2 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** There was no significant difference in the control rate between the treatment group (100.00%) and the control group (92.31%). After 1 and 3 months of treatment, the levels of CEA and CYFRA21-1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the level of treatment for 3 months in the same group was significantly lower than that of treatment for 1 month ($P < 0.05$), and the levels of serum CEA and CYFRA21-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 1 and 3 months of treatment, the levels of circulating ctDNA, EGFR and HER-2 in the same group

收稿日期: 2022-07-11

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20211359); 张家口市市级科技计划项目 (2021072D)

作者简介: 姜伟华, 硕士, 研究方向为胸部肿瘤的治疗。E-mail: skypacer@163.com

were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the level of treatment for 3 months in the same group was significantly lower than that of treatment for 1 month ($P < 0.05$), and the levels of circulating ctDNA, EGFR and HER-2 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Afatinib combined with TP chemotherapy is effective in the treatment of advanced EGFR mutant NSCLC, which can further reduce the abundance of circulating ctDNA, the level of EGFR and HER-2, and improve the therapeutic effect with high safety.

Keywords: Afatinib Maleate Tablets; Icotinib Hydrochloride Tablets; Paclitaxel Injection; Carboplatin Injection; epidermal growth factor receptor; non-small cell lung cancer; CEA; HER-2

肺癌是全球范围内发病率最高的肿瘤,其中以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见,其早期往往无明显自觉症状,多数初诊时已处于中晚期^[1]。目前紫杉醇联合顺铂(TP)化疗是晚期NSCLC常用治疗手段,但疗效甚微,患者5年生存期尚不足15%,且存在全身转移时生存期仅1~2年^[2-3]。因此,晚期NSCLC的治疗对医生提出不少挑战。表皮生长因子受体(EGFR)属原癌基因*C-erbB-1*表达的一种跨膜蛋白。相关研究已证实,EGFR突变可直接影响病灶对抗癌药物的反应性,并相继提出以EGFR为靶点的靶向药物^[4]。埃克替尼是一种高效的特异性表皮生长因子受体-酪氨酸酶抑制剂(EGFR-TKI),具有强效的抗肿瘤效果,临床研究显示,其适用于晚期NSCLC患者的治疗^[5]。但是部分患者在药物治疗后出现耐药反应,限制了其临床应用。目前以阿法替尼为代表的EGFR-TKI第2代靶向药,已有报道将其应用于NSCLC治疗,但NSCLC发生发展及病情转归机制复杂,涉及循环ctDNA丰度变化、肿瘤细胞增殖及肿瘤血管新生情况等多个病理生理过程^[6-7]。EGFR-TKI联合TP化疗方案对晚期EGFR突变NSCLC患者上述病理生理过程影响如何,尚无定论。基于此,本研究观察了阿法替尼与埃克替尼联合TP化疗治疗晚期EGFR突变型NSCLC的临床疗效,为完善临床方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月—2021年10月河北北方学院附属第一医院收治的78例晚期EGFR突变NSCLC患者,其中男性44例、女性34例,年龄39~63岁,平均年龄(52.05 ± 3.87)岁;体质量指数 $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均指数(21.31 ± 1.26) kg/m^2 ;有吸烟史59例,有家族史7例;病理类型:肺腺癌14例,肺鳞癌64例。

纳入标准:符合NSCLC的诊断标准^[8],且经组织病理学检测为晚期EGFR突变型;首次确诊;原发性NSCLC;预计生存期>3个月;患者、家属知

情同意,签订同意书。排除标准:伴其他恶性肿瘤疾病者;有精神、认知功能缺陷者;不耐受化疗者;有严重肝肾功能缺陷者。

1.2 药物

紫杉醇注射液由华北制药股份有限公司生产,规格25 mL:150 mg,产品批号170712、180402、190811、201009;卡铂注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格10 mL:100 mg,产品批号20170613、20180207、20190510、20200801;盐酸埃克替尼片由贝达药业股份有限公司生产,规格125 mg/片,产品批号20171211、20180704、20190603、20201110;马来酸阿法替尼片由Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,规格40 mg,产品批号170112、180504、190203、201007。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各39例。其中对照组男21例,女18例,年龄39~63岁,平均年龄(51.71 ± 3.82)岁;体质量指数 $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均指数(21.20 ± 1.25) kg/m^2 ;有吸烟史31例,有家族史4例;病理类型:肺腺癌6例,肺鳞癌33例。治疗组男23例,女16例,年龄41~63岁,平均年龄(52.16 ± 3.98)岁;体质量指数 $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均指数(21.38 ± 1.28) kg/m^2 ;有吸烟史28例,有家族史3例;病理类型:肺腺癌8例,肺鳞癌31例。对比两组性别、年龄、体质量指数、有吸烟史、有家族史、病理类型基础资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者基础治疗:第1天,静脉滴注紫杉醇注射液 $175 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{m}^2)$,注意观察化疗情况;第2~5天,静脉滴注卡铂注射液 $70 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{m}^2)$,3周为1个化疗周期。对照组常规口服盐酸埃克替尼片,125 mg/次,3次/d。治疗组餐后3 h口服马来酸阿法替尼片,40 mg/次,1次/d。两组均治疗3个月后观察效果。

1.4 疗效评价标准

根据《实体瘤免疫治疗疗效评价标准》^[9]评价。完全缓解(CR):肿瘤完全消失且时间持续长于1个

月；部分缓解（PR）：病灶半径总和减少大于 30%；稳定（SD）：疾病状况达不到 PR 标准和 PD 标准；疾病进展（PD）：所有病灶半径总和增加 20%以上或出现新病灶。

疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺癌标志物水平 治疗前和治疗 1、3 个月时采用非抗凝真空管采集肘静脉血 4 mL，离心 15 min（半径 10 cm，转速 4 000 r/min），采集上层血清，采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定物癌胚抗原（CEA）、细胞角蛋白 21-1 片段（CYFRA21-1）水平。试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.5.2 生化指标检测 治疗前和治疗 1、3 个月时采用抗凝真空管采集早晨空腹静脉血 10 mL，采用突变扩增系统（ARMS）-PCR 法测 ctDNA 丰度；另采用非抗凝真空管采集肘静脉血 4 mL，离心 15 min（半径 10 cm，转速 4 000 r/min），采集上层血清，采用酶联免疫吸附法测 EGFR、HER-2 水平。试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.6 不良反应和毒副反应

观察两组患者毒副反应发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 25.0 处理数据，计数资料以例数描述，采用 χ^2 检验，计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验，均确认具备方差齐性且近似服从正态布，以 $\bar{x} \pm s$ 描述，两组间比较采用独立样本 t 检验；重复测量方差进行不同时间、组间、交互下检验，均采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组控制率为 100.00%，对照组为 92.31%，两组比较差异无统计学意义，见表 1。

2.2 两组肺癌标志物水平比较

治疗 1、3 个月后，两组 CEA、CYFRA21-1 水平明显低于同组治疗前（ $P < 0.05$ ），同组患者治疗 3 个月水平明显低于治疗 1 个月（ $P < 0.05$ ）；且治疗组血清 CEA、CYFRA21-1 水平明显低于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	控制率/%
对照	39	0	27	9	3	92.31
治疗	39	1	34	4	0	100.00

表 2 两组肺癌标志物水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on lung cancer markers levels between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)			CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照	39	66.38 ± 7.25	59.05 ± 6.32*	28.62 ± 6.79*#	7.37 ± 2.35	6.63 ± 1.50*	3.95 ± 1.26*#
治疗	39	67.58 ± 6.44	54.64 ± 6.19*▲	24.33 ± 6.19*#▲	7.61 ± 2.22	5.80 ± 1.62*▲	3.22 ± 1.31*#▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与同组治疗 1 个月比较：# $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group after treatment for 1 month; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment at the same period

2.3 两组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平比较

治疗 1、3 个月后，同组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平明显低于治疗前（ $P < 0.05$ ），且治疗 3 个月明显低于治疗 1 个月（ $P < 0.05$ ）；治疗 1、3 个月后，治疗组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平低于同期对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组不良反应主要表现为恶心呕吐、腹泻、乏

力、脱发、肝功能异常，以 I ~ II 级为主。两组毒副反应发生率对比，差异无统计学意义，见表 4。

3 讨论

近年来，受空气污染加重及沙尘天气频发等因素影响，NSCLC 发病率有显著增加趋势，已成为危害公众健康的严重公共卫生问题之一^[10]。相关研究已证实，在亚洲肺癌患者中常见 EGFR 基因突变，其作为 NSCLC “黄金”突变，已据此提出以埃克替尼为代表的 EGFR-TKI 靶向药作为晚期 EGFR 突变

表 3 两组循环 ctDNA 丰度、EGFR 和 HER-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on circulating ctDNA abundance, EGFR, and HER-2 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	循环 ctDNA 丰度	EGFR/(mg·L ⁻¹)	HER-2/(mg·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	41.67±7.29	16.84±4.06	15.91±3.47
		治疗 1 个月	30.19±5.28*	12.05±2.86*	12.18±2.61*
		治疗 3 个月	15.44±5.19*#	6.19±1.73*#	7.91±1.66*#
治疗	39	治疗前	42.51±6.46	17.31±3.48	16.08±3.51
		治疗 1 个月	26.25±4.71*▲	10.28±3.05*▲	10.54±2.73*▲
		治疗 3 个月	9.18±3.71*#▲	4.08±1.25*#▲	4.38±1.53*#▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 1 个月比较: # $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group after treatment for 1 month; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment at the same period

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	级别	恶心呕吐/例	腹泻/例	乏力/例	脱发/例	肝功能异常/例
对照	39	I	1	7	3	5	8
		II	3	6	7	9	5
		III	3	0	2	2	1
治疗	39	I	5	9	5	4	9
		II	2	6	4	8	3
		III	2	1	2	1	0

NSCLC 的一线治疗方案^[11]。埃克替尼是 EGFR-TKI 第 1 代靶向药,随着广泛应用,发现部分 NSCLC 患者尽管采用埃克替尼、TP 化疗联合方案治疗,但仍难免出现耐药情况,而如何进一步提升缓解率,提升患者受益仍是困扰临床的重要课题^[12]。

阿法替尼是近年逐渐应用于 NSCLC 一线治疗的第 2 代 EGFR-TKI 靶向药,与埃克替尼对比,其具有更强效及不可逆的双重抑制性等特征^[13]。有研究表明,尽管阿法替尼在 EGFR 突变阳性 NSCLC 治疗中无经济性优势,但患者可多获得 0.29 个质量调整生命年^[14]。本研究将阿法替尼、TP 化疗应用于晚期 EGFR 突变 NSCLC 治疗中,结果显示,可将控制率从 92.31%提升至 100.00%,且无毒副反应发生风险增加,与上述研究结果近似。另外,血清 CEA、CYFRA21-1 是临床诊断、评估 NSCLC 病情转归的常用肺癌标志物,临床已证实,肺癌患者上述血清指标呈高水平,随治疗进行呈降低趋势,其降低程度与预后关系密切^[15]。本研究发现,随治疗进行,两组血清 CEA、CYFRA21-1 水平均呈降低趋势,且治疗组低于对照组($P < 0.05$),提示阿法替尼或能进一步降低肺癌标志物水平。分析主要是因患者长时间接受埃克替尼等可逆性小

分子酪氨酸激酶抑制剂可能出现一定程度耐药,甚至当出现 EGFR 新的基因突变时影响后续治疗效果^[16-17];阿法替尼与常规 EGFR-TKI 靶向药物不同之处在于能与对应受体不可逆性结合,且能与 EGFR、HER2、ErbB3、ErbB4 等多个 EGFR 受体位点结合,继而终断下游信息传导,阻止恶性细胞增殖并诱导其凋亡,能提供更持久、安全及高度特异性的阻断效果,继而降低 CEA、CYFRA21-1 中肺癌标志生物水平^[18]。

此外,临床证实,肺癌发生发展、转归除与肿瘤体积、病理类型等因素有关外,还受循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平等影响^[19-20]。研究表明,肿瘤所释放 ctDNA 丰度变化与 EGFR 突变关系密切,ctDNA 丰度显著降低时预示 EGFR 突变丰度降低,而此特征有助于避免肿瘤靶向治疗中出现耐药情况^[21]。本研究结果显示,治疗 1、3 个月后,治疗组循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平低于对照组($P < 0.05$)。此机制可能是阿法替尼与对应受体的激酶结构域共价结合及不可逆性抑制 TK 自身磷酸化可直接阻断 ErbB 信号下调过程,继而调节性降低 EGFR、HER-2 水平^[22];EGFR、HER-2 水平降低除能直接抑制肿瘤细胞增长外,还可通过阻断肿

瘤组织血管新生过程而影响肿瘤营养物质供给,诱导肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤细胞 DNA 扩增活性,继而降低循环 ctDNA 丰度^[23]。上述研究结果说明,加用阿法替尼治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 或通过降低循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平而提升治疗效果。但本研究不足之处在于作为临床观察研究,尚未完全明确阿法替尼降低循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平的具体信号通路,尚需后期基础研究进一步探讨,为临床完善相关治疗方案提供更多循证依据。

综上所述,EGFR-TKI 治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 能有效降低循环 ctDNA 丰度、EGFR、HER-2 水平,治疗效果显著,安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schabath M B, Cote M L. Cancer progress and priorities: Lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1563-1579.
- [2] 于丽娅,穆慧娟,礼彦侠,等.辽宁省城市社区 2000 年肺癌患者分期和治疗方式与 5 年生存率关联分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(21): 1477-1482.
- [3] 赵林林,王艳亭,孔凡铭,等.7 种常用口服中成药辅助治疗晚期非小细胞肺癌患者的回顾性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5119-5127.
- [4] 杨燕君,张晓丽,董跃华,等.肿瘤标志物 TTF-1 预测肺腺癌 EGFR 突变模型的构建及初步评估 [J]. 河北医学, 2020, 26(12): 1999-2004.
- [5] 陈华林,杨东红,罗怡平,等.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 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1138-1142.
- [6] 宋雨光,王硕,赵艳杰,等.外周血游离 DNA 的动态变化预测 TKI 治疗 EGFR 突变肺腺癌患者的疗效 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(9): 568-573.
- [7] Liu H E, Vuppapalaty M, Wilkerson C, et al. Detection of EGFR mutations in cfDNA and CTCs, and comparison to tumor tissue in non-small-cell-lung-cancer (NSCLC) patients [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 572895.
- [8] 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南 (2021, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 243-268.
- [9] 张萍,艾斌.实体瘤免疫治疗疗效评价标准 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 848-851.
- [10] Bai L, Shin S, Burnett R T, et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of lung cancer and breast cancer in the Ontario Population Health and Environment Cohort [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(9): 2450-2459.
- [11] 王忻妍,朱建伟.埃克替尼靶向治疗对老年非小细胞肺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(10): 1223-1225.
- [12] 周欣,朱红革,范志勤.埃克替尼联合化疗在有 EGFR 敏感突变的初治非小细胞肺癌患者中的回顾性分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(2): 174-180.
- [13] 付洁,吴斌.阿法替尼在 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者治疗中的预算影响分析 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 723-725.
- [14] 施霞,朱秋燕.阿法替尼和吉非替尼一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的成本效用分析 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2701-2706.
- [15] 赵松林,聂秀红.血清 CEA、CYFRA21-1 和 SCC 对晚期非小细胞肺癌化疗效果的评估价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 620-623.
- [16] 王超,张九进.埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌效果的影响因素及预测指标 [J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1758-1762.
- [17] 任一理,生金,周小芸,等.埃克替尼治疗表皮生长因子受体敏感突变型高龄晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(2): 152-153.
- [18] 薛英杰,贾靖,吴杨,等.培美曲塞和吉西他滨联合阿法替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及安全性分析 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 57-60.
- [19] 李向敏,樊再雯.ctDNA 用于 EGFR 敏感突变晚期肺腺癌飞行员靶向治疗疗效评估的病例报道及文献回顾 [J]. 空军医学杂志, 2019, 35(4): 303-305.
- [20] 苍宏宇,梁润,高维实.上皮生长因子受体(EGFR)靶向治疗药物(易瑞沙)治疗非小细胞肺癌的疗效及影响因素 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(9): 1421-1423.
- [21] Buder A, Hochmair M J, Filipits M. The allele frequency of EGFR mutations predicts survival in advanced EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer patients treated with osimertinib [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(1): 77-84.
- [22] 康小红,高园园,王颖,等.肺腺癌转移相关转录本 1 诱导肺癌 HCC827 细胞对奥希替尼耐药的作用机制 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(4): 257-262.
- [23] 温坚,何志江,刘传勇,等.非小细胞肺癌患者外周血游离 DNA 的 EGFR 基因突变与靶向药物治疗疗效的相关性研究 [J]. 临床医学工程, 2020, 27(6): 727-728.

[责任编辑 金玉洁]