奥希替尼辅助DP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及其对血清hCAP18及Pokemon表达的影响

陈振洋¹, 李欣², 贾玉凤³, 夏东晖⁴, 唐利^{3*}

1. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 药学部, 河北 邢台 054000
2. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 重症医学科, 河北 邢台 054000
3. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 肿瘤治疗中心, 河北 邢台 054000
4. 邢台市人民医院 神经内科, 河北 邢台 054031

摘要: **目的** 探讨奥希替尼辅助DP方案(多西他赛联合顺铂)治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效及其对患者血清抗菌肽人类阳离子抗菌蛋白18(hCAP18)及POK红细胞髓性致癌因子(POK)表达的影响。**方法** 选取2017年3月—2019年1月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的70例晚期NSCLC患者作为研究对象,按照随机分组的方法分为对照组和观察组两组,每组各35例。对照组患者给予DP方案治疗,在第1、8天静脉滴注多西他赛注射液,60 mg/m²与250 mL的0.9%氯化钠溶液进行充分的混匀,1次/d;第1~4天静脉滴注注射用顺铂,30 mg/m²,1次/d。所有患者均以3周为1个化疗周期,连续2个周期。观察组在对照组的基础上口服甲磺酸奥希替尼片,80 mg/d,连续治疗2个疗程后进行临床疗效等指标的评价。观察两组患者的近期疗效,比较两组治疗前后的癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞角质蛋白19片段(CYFRA21-1)等肿瘤标志物的水平,血清中的hCAP18、Pokemon表达情况,远期的生存情况和不良反应的发生情况。**结果** 治疗后,观察组的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为62.9%和85.7%,对照组的ORR和DCR分别为28.6%和60.0%,观察组的ORR和DCR均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组CEA、VEGF、CYFRA21-1水平较治疗前有明显的下降($P < 0.05$);治疗后,观察组的CEA、VEGF、CYFRA21-1水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清hCAP18、Pokemon的水平有明显的下降($P < 0.05$);治疗后,观察组hCAP18、Pokemon水平下降更显著($P < 0.05$)。观察组生存率显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 奥希替尼辅助DP方案可以有效降低晚期非小细胞肺癌患者CEA、VEGF、CYFRA21-1水平,高效改善患者的近期疗效及远期生存情况,且治疗过程安全有效,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 奥希替尼; DP方案; 晚期非小细胞肺癌; 抗菌肽人类阳离子抗菌蛋白18; POK红细胞髓性致癌因子

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)09-1927-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.017

Curative effect of osimertinib combined with DP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effect on serum hCAP18 and Pokemon

CHEN Zhenyang¹, LI Xin², JIA Yufeng³, XIA Donghui⁴, TANG Li³

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China
2. Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China
3. Oncology Treatment Center, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China
4. Department of Neurology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054031, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of osimertinib combined with DP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effect on serum hCAP18 and Pokemon. **Methods** A total of 70 patients with advanced NON-small cell lung cancer (NSCLC) admitted to the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from March 2017 to January 2019 were

收稿日期: 2021-08-14

基金项目: 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC277)

第一作者: 陈振洋(1987—),男,学士,研究方向为肿瘤临床药学。E-mail:czyang588@126.com

*通信作者: 唐利 E-mail:516612524@qq.com

selected as the research objects and randomly divided into two groups, the control group and the observation group, with 35 patients in each group. Patients in the control group were treated with DP regimen, and docetaxel was given on day 1 and 8 by intravenous infusion, 60 mg/m² and 250 mL 0.9% sodium chloride solution were fully mixed, once daily, on day 1 to 4, cisplatin was given intravenously, 30 mg/m², once daily. All patients were treated with 3-week chemotherapy cycle for 2 consecutive cycles. Patients in the observation group was treated with osimertinib at 80 mg/d for 2 courses of continuous treatment on the basis of the control group, and the clinical efficacy and other indicators were evaluated. The short-term efficacy of the two groups was observed, and the levels of tumor markers such as carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), cytokeratinin-19 fragment (CYFRA21-1), serum hCAP18 and Pokemon expression, long-term survival and the occurrence of adverse reactions were compared between two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the ORR and DCR of the observation group were 62.9% and 85.7%, respectively, and the ORR and DCR of the control group were 28.6% and 60.0%, respectively. The ORR and DCR of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, VEGF and CYFRA21-1 in two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, VEGF and CYFRA21-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum hCAP18 and Pokemon in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hCAP18 and Pokemon in the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum hCAP18 and Pokemon in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hCAP18 and Pokemon in the observation group decreased significantly ($P < 0.05$). The survival rate of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Osimertinib combined with DP regimen can effectively reduce the levels of CEA, VEGF and CYFRA21-1 in patients with advanced non-small cell lung cancer, effectively improve the patient's short-term efficacy and long-term survival, and the treatment process is safe and effective value.

Key words: osimertinib; DP regimen; non-small cell lung cancer; hCAP18; Pokemon

肺癌是临床上一种常见且死亡率高的恶性肿瘤,其中非小细胞癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者占比高达75%~80%,而其中鳞癌、腺癌是最常见的病理类型^[1]。NSCLC患者因其在早期缺乏特异性的临床表现以及较敏感的诊断技术,因此,多数患者在进行诊治的时候已经进入晚期,此时已经丧失了最佳的根治性手术的时间,化疗成为治疗晚期NSCLC的主要方法。DP方案是目前临床一线中治疗晚期NSCLC的标准化疗方案,但因其客观缓解率只达33.3%^[2],因此联合化疗对NSCLC至关重要。奥希替尼(osimertinib)是由阿斯利康公司研发的一种可口服的第3代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TK1),相关研究表明,在肺癌移植瘤的小鼠模型中,奥希替尼可以通过阻断表皮生长因子受体(EGFR)下游的信号途径抑制肺癌细胞的增殖^[3]。抗菌肽人类阳离子抗菌蛋白18(antimicrobial peptide human cationic antimicrobial protein 18, hCAP18)是一种由体内先天性免疫细胞分泌和产生的可杀灭微生物的具有防御功能的肽,有研究显示, hCAP18在结直肠癌和肺癌中可以高表达,并且可以促进肿瘤细胞的增殖^[4-5]。Pokemon是一种POK红系髓性致癌因子(POK erythroid myeloid ontogenic factor),有研究证实其可有效抑制抑癌基因ARF,在非小细胞肺癌、前列腺癌等肿

瘤的发生发展中起着重要的作用^[6]。本研究探讨奥希替尼联合DP方案治疗晚期NSCLC的临床疗效、不良反应的发生情况以及对肿瘤标志物水平的影响,为临床晚期NSCLC的治疗提供新的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年1月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的70例晚期NSCLC患者为研究对象,其中男35例,女35例;年龄58~72岁,平均年龄(65.5±5.8)岁;临床分期:IIIB期31例,IV期39例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: NSCLC诊断标准参照中国最新指南中的诊断标准^[7]。(1)所有患者均经过病理学检查确诊为NSCLC且经过基因检测是携带EGFR敏感突变的NSCLC患者;(2)卡氏评分^[8](karnofsky performance status, KPS) > 60分的患者;(3)预计患者的生存期大于3个月;(4)患者的临床分期是III B~IV期;(5)白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$;(6)血小板计数 $\geq 80.0 \times 10^9/L$;(7)患者本人均知情且同意,并签订知情同意书;本研究经过医院伦理委员会的批准。

排除标准:(1)对DP方案及奥希替尼等药物过敏者;(2)患有精神类疾病的患者;(3)有严重的肝

肾功能不全的患者;(4)不能耐受化疗治疗的患者;(5)不能自主遵循医嘱服用药物的患者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予DP方案(多西他赛联合顺铂)治疗,多西他赛注射液(上海创诺制药有限公司,国药准字H20113165,规格:0.5 mL:20 mg,生产批号:9011201105)60 mg/m²与250 mL的0.9%氯化钠溶液进行充分的混匀,在第1、8天采取静脉滴注的方式给药,1次/d;注射用顺铂(冻干型,齐鲁制药有限公司,国药准字H20023460,规格:10 mg,生产批号:1E0204B02),第1~4天采用30 mg/m²的用量进行静脉滴注,1次/d。所有患者均以3周为1个化疗周期,连续2个周期。观察组在对照组的基础上口服甲磺酸奥希替尼片(AstraZeneca AB,国药准字H20170167,规格:80 mg,生产批号:FAFC2103263)80 mg/d,连续治疗2个疗程后进行临床疗效等指标的评价。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 根据RECIST实体瘤诊断标准评价疗效^[9]。完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失大于1个月且没有新发病灶的发生;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小50%以上,时间可维持在1个月以上;稳定(SD):肿瘤病灶缩小50%以下或者增大20%以下;进展(PD):肿瘤体积增大25%以上,或者出现新的病灶。

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数

疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数

1.4.2 肿瘤标志物水平检测 两组患者在治疗前后抽取空腹静脉血5 mL,于0 °C静置0.5 h后800 r/min离心15 min,取离心后上层血清,癌胚抗原(CEA)使用磁微粒化学发光法检测,试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司。采用化学发光免疫对血管内皮生长因子(VEGF)及细胞角质蛋白19片段(CYFRA21-1)进行检测,试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。检测设备为HITACHI7170S全自动生化分析仪。

1.4.3 血清hCAP18、Pokemon的检测 在hCAP18

抗体包被的微孔板加入标准品100 μL、空白对照100 μL、待检血清100 μL,在37 °C孵育1 h,在洗板机洗涤3遍后,各微孔分别加100 μL二抗,37 °C下再次孵育0.5 h,洗板机洗涤3遍后,加入90 μL的底物,避光条件下,37 °C孵育15 min后加入50 μL的终止液,立即在450 nm波长下进行测定。ELISA检测法的试剂盒购于武汉云克隆科技股份公司,Bio-Rad680酶标仪购于美国伯乐公司;自动洗板机采用美国博腾的ELX50自动洗板机。采用人抗Pokemon抗体的ELISA试剂盒(英国Abcam公司,生产批号:ab70208)对血清中的Pokemon水平进行检测,检测步骤按照对应试剂盒的说明书操作。

1.4.4 远期的生存情况和不良反应的监测 以电话形式或回院复查的形式对患者进行24个月的随访,每3个月随访1次,截止到患者死亡或2021年1月,密切关注患者在治疗过程中发生的不良反应,如胃肠道反应、白细胞减少、肝肾功能重度损伤等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。其中计数资料以例数表示,进行 χ^2 检验、Fisher检验或秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行成组 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

按照随机分组的方法将患者分为对照组和观察组,每组各35例。对照组男17例,女18例;平均年龄(65.7±6.2)岁,临床分期:IIIB期16例,IV期19例。观察组男18例,女17例;平均年龄(65.1±5.2)岁,临床分期:IIIB期15例,IV期20例。两组患者在性别、年龄、临床分期等基线资料方面比较差异无明显统计学意义,具有可比性。

2.2 两组近期疗效比较

治疗后,观察组的ORR和DCR分别为62.9%和85.7%,对照组的ORR和DCR分别为28.6%和60.0%,观察组的ORR和DCR均显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison of short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	35	0	10	11	14	28.6	60.0
观察	35	3	19	8	5	62.9*	85.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组CEA、VEGF、CYFRA21-1水平较治疗前有明显下降($P < 0.05$);治疗后,观察组的CEA、VEGF、CYFRA21-1水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组血清hCAP18、Pokemon水平比较

治疗后,两组患者血清hCAP18、Pokemon的水平有明显下降($P < 0.05$);治疗后,观察组hCAP18、Pokemon水平下降更显著($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组患者中位生存期、1年生存率比较

在后期随访中,观察组的中位生存期是11.28

个月,对照组的中位生存期是9.62个月,与对照组相比,观察组的中位生存期显著延长,差异具有显著统计学意义。观察组的1年生存率为60.0%,显著高于对照组的1年生存率34.3%($P < 0.05$),观察组的2年生存率为37.1%,对照组的2年生存率为14.3%,观察组2年生存率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.6 两组不良反应的比较

治疗过程中,观察组的胃肠道反应、白细胞减少、肝肾功能的重度损伤与对照组相比无明显区别,差异不具有统计学意义,见表5。

表2 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		VEGF/(pg·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	35	25.45±3.24	18.34±1.86*	295.34±33.45	216.42±31.76*	8.64±1.21	6.02±1.07*
观察	35	25.57±3.19	15.67±1.75 [#]	296.84±31.25	183.16±31.27 [#]	8.73±1.26	4.86±0.94 [#]

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清hCAP18、Pokemon水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum hCAP18 and Pokemon levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hCAP18/(μg·L ⁻¹)		Pokemon/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	35	6 621.7±710.5	5 004.4±552.7*	188.25±41.23	134.62±22.14*
观察	35	6 554.1±705.4	3 445.7±304.5 [#]	189.56±40.12	112.49±20.14 [#]

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者生存率比较

Table 4 Comparison of survival rate between two groups

组别	n/例	1年生存		2年生存	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	35	12	34.3	5	14.3
观察	35	21	60.0*	13	37.1*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表5 两组不良反应的比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	白细胞减少/例	肝肾功能损伤/例
对照	35	20	21	10
观察	35	17	19	11

3 讨论

NSCLC是多种肺癌类型中较常见的一种,在我国及全球均有较高的发病率,日趋成为致死率最高的肺癌^[10]。相关研究报道,约80%的肺癌患者是晚期NSCLC,且就诊的时候大多已超过60岁,大多数晚期NSCLC的患者生存率显著降低,约有70%的患者在确诊后只能接受化疗,因为已经出现了癌灶的转移或错过了手术时机^[11-12]。DP方案是目前治疗晚期NSCLC的标准的化疗方式,但因其较高的毒副反应,仍存在部分患者无法耐受^[13-14]。奥希替尼是一种口服的EGFR-TKI,对EGFR T790M基因突变阳性或转移性NSCLC患者出现明显的活性,特别是伴有中枢神经系统转移的患者更有进一步的优势,且能减少患者化疗后的不良反应的发生,进一步延长患者的疾病非进展期,改善患者的生活

质量^[15]。本研究采用奥希替尼联合DP方案治疗晚期NSCLC,结果发现可以有效降低患者体内肿瘤标志物的水平、延长患者的生存期、改善患者的生活质量。

CEA是一种多位于胃肠道、泌尿道等空腔脏器的非特异性肿瘤抗原,多存在于组织及末梢血中的多核细胞、单核细胞及巨噬细胞中,多被看成是肠癌的肿瘤标志物,但有研究表明,CEA在肺癌的组织中表达较明显,并且可伴随着肿瘤的复发^[16]; VEGF可通过促进血管内皮细胞的增殖、诱导蛋白酶的表达从而抑制内皮细胞的凋亡,促进肿瘤组织的增生^[17];CYFRA21-1分布于乳腺、肺的上皮,正常组织很少分泌,多由癌变的上皮分泌后入血,有研究表明,CYFRA21-1是诊断NSCLC最有价值的一种血清肿瘤标志物,可对NSCLC的病情监测、诊断及疗效评估有较高的应用价值^[18]。本研究结果显示,两组的CEA、VEGF、CYFRA21-1水平治疗后相比治疗前均有明显的下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),且治疗后观察组比对照组有更加显著的下降($P<0.05$),其机制可能为奥希替尼是一种小分子的抗血管生成的靶向药物,可以和酪氨酸激酶的ATP进行有效结合,从而使得酪氨酸激酶无法被激活,进而阻断VEGFR-2的生成,阻止丝裂原活化蛋白激酶的活化,从而抑制血管内皮细胞增殖,同时也可抑制VEGF的受体酶,促进其失活,最终达到阻止肿瘤血管的生成,对肿瘤的生长起到一定的抵抗作用,VEGFR通路的有效抑制,降低了患者体内CEA、VEGF、CYFRA21-1的水平,达到了抑制肿瘤生长、细胞增殖的目的。本研究结果与饶晓明等^[19]的研究结果一致,均表明应用奥希替尼治疗NSCLC可显著降低患者血清肿瘤标志物的水平。本研究结果同样表明,治疗后,观察组的ORR和DCR均显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组的中位生存期和1年生存率均有较明显的改善,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中,观察组的胃肠道反应、白细胞减少、肝肾功能的重度损伤与对照组相比无明显的增加,差异不具有统计学意义。其机制可能为在DP方案中的化疗药物可以高效抑制肿瘤细胞增殖,同时奥希替尼靶向性地抑制了VEGF通路的发生,阻止血管内皮的生成,两者产生一定的协同作用,进而达到了高效的抗肿瘤作用。除此以外,奥希替尼作为新一代的靶向药物,不仅可以有效调控VEGF和EGFR表达,还可以增加患者对化疗药物的敏感

性和耐受性,这也解释了奥希替尼联合DP方案的治疗可以改善患者的临床分期及延长患者的生存期,这与高志强等^[20]研究中奥希替尼能显著延长患者的中位生存期且不良反应未明显增加的结果一致。

hCAP18是由机体的免疫细胞产生的,其自身可杀灭微生物,但可促进肺癌肿瘤细胞的生长与增殖,与肺癌的发展以及预后由一定的关系。Park等^[21]的研究表明,hCAP18在肺癌、乳腺癌、前列腺癌等一些肿瘤的发生中有过量的高表达,促进肿瘤组织的增生和转移。hCAP18在多种肿瘤的发生与发展中具有组织的特异性,在肺癌中,hCAP18具有促进癌组织增殖的特性,其来源可能为非肿瘤细胞的炎性细胞分泌的,hCAP18促进癌组织的生长可能是由于其可调节肿瘤组织微环境的血管形成、募集炎症细胞以及激活肿瘤细胞EGFR途径促进肺癌组织的发症及转移^[22]。秦凤等^[23]的研究显示,病患肿瘤组织的大小和Pokemon的高表达关系密切,在肺癌组织及其周围组织均有Pokemon基因的高表达,且与癌组织的肿瘤分期有密切的关系,以上研究提示Pokemon可能参与了肿瘤细胞的转移和组织的生长。本研究结果显示,两组与治疗前相比,治疗后血清中Pokemon均有明显的下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组比对照组下降更加明显,且差异具有统计学意义,分析认为多西他赛又称多烯紫杉醇,属于一种新型的抑制有丝分裂的药物,能够高效抑制肿瘤细胞的增殖和生长,且该药物抗癌谱广且强度高,能够有效达到抗肿瘤的目的。奥希替尼是新的第3代EGFR-TKI,且具有较强的不可逆性,对EGFR的敏感突变和T790M耐药性的突变均有明显的抑制作用,且发现奥希替尼能够明显下降活化的p-EGFR在EGFR通路中的表达,抑制PI3K/AKT/mTOR和Ras-Raf-MAPK两条通路的表达,阻断了肿瘤细胞的激活,有效阻遏了肿瘤组织的增殖。

本研究结果表明,奥希替尼辅助DP方案可以有效降低晚期NSCLC患者体内肿瘤标志物的水平,显著降低患者血清中的hCAP18和Pokemon水平,且显著改善患者的近期疗效,明显延长患者的生存期,安全有效,具有较大的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 梁岚,周向东.抗肿瘤中成药在晚期非小细胞肺癌治

- 疗上的应用现状 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2018, 11(3): 361-363.
- Liang L, Zhou X D. Application of anti-tumor Chinese patent drugs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Dis: Electron, 2018, 11(3): 361-363.
- [2] Wu Y L, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): 867-875.
- [3] Kishikawa T, Kasai T, Okada M, et al. Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: a retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(4): 935-942.
- [4] Murakami M, Kameda K, Tsumoto H, et al. TLN-58, an additional hCAP18 processing form, found in the lesion vesicle of palmoplantar pustulosis in the skin [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(2): 322-331.
- [5] Chen X, Zou X, Qi G, et al. Roles and mechanisms of human cathelicidin LL-37 in cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(3): 1060-1073.
- [6] Jiang F Q, Zheng Q F, Chang L P, et al. Pro-oncogene pokemon promotes prostate cancer progression by inducing STRN4 expression [J]. J Cancer, 2019, 10(8): 1833-1845.
- [7] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会, 肺癌学组. III期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识 (2019版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12): 881-890. Chinese Cancer Association Lung Cancer Committee, Chinese Medical Association Oncology Branch, Lung Cancer Group. III stage non-small cell lung cancer multidisciplinary consensus of experts (2019 edition) [J]. Chin J Oncol, 2019, 41(12): 881-890.
- [8] 张鑫彤, 祁兴顺, 郭晓钟. 卡氏评分预测肝硬化患者出院后死亡风险 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(2): 363. Zhang X T, Qi X S, Guo X Z. Cartesian score predicts the risk of death after discharge in patients with cirrhosis Cartesian score predicts the risk of death after discharge in patients with cirrhosis [J]. Chin J Clin Hepatol, 2017, 33(2): 363.
- [9] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, et al. Concordance between the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 and the immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective cohort study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(2): 333-337.
- [10] Pinto J A, Raez L E, Domingo G. Clinical consequences of resistance to ALK inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(4): 385-390.
- [11] 李红云. 康莱特注射液联合吉西他滨与顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及其对免疫功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(5): 121-123. Li H Y. Effect of gemcitabine combined with cisplatin on immune function in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2017, 25(5): 121-123.
- [12] Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced EGFR-wild-type non-squamous non-small cell lung cancer: the central Japan lung study group trial 0906 [J]. Anticancer Res, 2016, 36(4): 1767-1771.
- [13] Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1978-1984.
- [14] 张亚年, 仲宁, 张璐. 康艾注射液联合贝伐珠单抗和DP方案治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3690-3695. Zhang Y N, Zhong N, Zhang L. Clinical study on Kangai Injection combined with bevacizumab and DP regimen in treatment of non-small cell lung cancer [J]. Drugs Clin, 2019, 34(12): 3690-3695.
- [15] Remon J, Menis J, Hasan B, et al. The APPLE trial: feasibility and activity of AZD9291 (osimertinib) treatment on positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC patients. EORTC 1613 [J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): 583-588.
- [16] Dai H, Liu J, Liang L, et al. Increased lung cancer risk in patients with interstitial lung disease and elevated CEA and CA125 serum tumour markers [J]. Respirology, 2014, 19(5): 707-713.
- [17] Frezzetti D, Gallo M, Maiello M R, et al. VEGF as a potential target in lung cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(10): 959-966.
- [18] Szturmowicz M, Rudziński P, Kacprzak A, et al. Prognostic value of serum C-reactive protein (CRP) and cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) but not carcinoembryonic antigen (CEA) in surgically treated patients with non-small cell lung cancer [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2014, 82(5): 422-429.
- [19] 饶晓明, 李海燕, 李凯. 抗非小细胞肺癌药物奥希替尼研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(3): 611-614. Rao X M, Li H Y, Li K. Research progress of oxitinib

- against non-small cell lung cancer [J]. J Anhui Med Sci, 2019, 23(3): 611-614.
- [20] 高志强, 王韡旻, 蔡雨晴, 等. 奥希替尼治疗62例晚期肺腺癌患者的临床疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(10): 809-814.
- Gao Z Q, Wang W M, Cai Y Q, et al. Clinical observation of oxitinib in 62 patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. China Oncol, 2019, 29(10): 809-814.
- [21] Park S, Lee S H, Park K. In reply: DDR pathway alteration, tumor mutation burden and cisplatin sensitivity in small cell lung cancer: difference detected by whole-exome and targeted-gene sequencing [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(12): e279-e280.
- [22] 薛莎, 杨园园, 李芳, 等. 血清hCAP18对非小细胞肺癌患者的诊断效果 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(10): 114-115.
- Xue S, Yang Y Y, Li F, et al. Clinical significance of serum HCAP18 in the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Pharmacol, 2018, 16(10): 114-115.
- [23] 秦凤, 樊建民. 血清hCAP18对非小细胞肺癌患者的诊断效果 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1168-1170.
- Qin F, Fan J M. The diagnostic effect of serum HCAP18 in patients with non-small cell lung cancer [J]. Lab Med Clin Pract, 2018, 15(8): 1168-1170.

[责任编辑 高源]