【临床研究】

盐酸埃克替尼联合调强放疗对表皮生长因子受体突变阳性肺腺癌脑转移的有效性及安全性分析

郭旭东[1]，王志伟[2]，侯 欣[2]

（1. 河南大学第一附属医院全科医学科，河南开封 450051；2. 河南大学第一附属医院肿瘤一病区，河南开封 450051）

摘要：目的 分析盐酸埃克替尼联合调强放疗（intensity modulated radiation therapy，IMRT）治疗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）突变阳性肺腺癌脑转移的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析河南大学第一附属医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的 100 例 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者的临床资料，并按治疗方式分为靶向治疗组（n = 50）及联合组（n = 50）。靶向治疗组接受盐酸埃克替尼治疗，联合组在靶向治疗组基础上接受 IMRT 治疗。靶向治疗 4 个月后判定两组近期疗效，统计两组不良反应发生情况，检测两组入组时及靶向治疗 4 个月后血清肿瘤标志物（癌胚抗原、糖类抗原 19-9 及细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1）水平，并随访观察 2 年生存情况。**结果** 联合组客观缓解率 82.00%，高于靶向治疗组的 58.00%（P < 0.05）。两组皮疹、恶心呕吐、乏力、骨髓抑制、腹泻及肝肾损伤等不良反应均在Ⅰ～Ⅲ度，患者均可耐受，两组不良反应分级比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。靶向治疗 4 个月后，两组血清肿瘤标志物水平较入组时降低（P < 0.05），且联合组较靶向治疗组低（P < 0.05）。联合组 2 年生存率 38.00%，高于靶向治疗组的 20.00%（P < 0.05）。**结论** 对 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者实施盐酸埃克替尼联合 IMRT 治疗，可获得较好的近、远期效果，且不良反应较轻，患者可耐受。

关键词：盐酸埃克替尼；调强放疗；表皮生长因子受体；肺腺癌脑转移

中图分类号：R979.1^{+}9；R734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1118-06

DOI：10.13683/j.wph.2022.09.007

Efficacy and safety analysis of icotinib hydrochloride combined with intensity modulated radiation therapy in the treatment of brain metastases from epidermal growth factor receptor mutation-positive lung adenocarcinoma

GUO Xudong[1], WANG Zhiwei[2], HOU Xin[2]

(*1. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 450051, Henan Province, China;*
2. Department of Oncology Ward 1, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 450051, Henan Province, China)

Abstract: ***Objective*** To analyze the efficacy and safety of icotinib hydrochloride combined with intensity-modulated radiation therapy（IMRT） in the treatment of brain metastases from epidermal growth factor receptor（*EGFR*） mutation-positive lung adenocarcinoma. ***Methods*** One-hundred cases of brain metastases patients from *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma admitted to the first affiliated hospital of Henan university from April 2017 to April 2019 were retrospectively analyzed, and they were divided into the targeted therapy group（n=50） and the combined therapy group（n=50） according to the treatment method. The targeted therapy group were treated with icotinib hydrochloride, and the combined therapy group received IMRT treatment on the basis of the targeted therapy group. After four months of targeted therapy, the short-term curative effects of the two groups were evaluated, the occurrence of adverse reactions in

收稿日期：2021-10-28

作者简介：郭旭东，主治医师，研究方向：非小细胞肺癌脑转移的临床治疗。

基金项目：河南省高等学校重点科研项目计划（20B320004）

the two groups were counted, the levels of serum tumor markers (carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1) were detected at the time of enrollment and four months after targeted therapy, and the two-year survival rate was followed up. ***Results*** The objective remission rate in the combined therapy group was 82.00%, which was significantly higher than 58.00% in the targeted therapy group ($P<0.05$). The adverse reactions such as rash, nausea and vomiting, fatigue, bone marrow suppression, diarrhea, liver and kidney injury in the two groups were all in the grade Ⅰ to Ⅲ, which were tolerated by the patients. There was no significant difference in the grade of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After four months of targeted therapy, the levels of serum tumor markers in the two groups were significantly lower than those in the same group when joining the group ($P<0.05$), and the combined therapy group were significantly lower than those in the targeted therapy group in the same period ($P<0.05$). The two-year survival rate of the combined therapy group was 38.00%, which was significantly higher than that in the targeted therapy group (20.00%) ($P<0.05$). ***Conclusion*** Icotinib hydrochloride combined with IMRT in the treatment of brain metastasis from *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma can achieve better short-term and long-term effects, and the adverse reactions are mild and can tolerated by the patients.

Key words: icotinib hydrochloride; intensity modulated radiation therapy; epidermal growth factor receptor; brain metastases from lung adenocarcinoma

肺癌为一种在全球发病率居于首位的恶性肿瘤，在其病理分型中，非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma，NSCLC）占比最高，超过 80%[1]。肺腺癌是一种常见的 NSCLC，早期多缺乏特异性症状，多数患者被确诊时病情已处于晚期，出现脑转移的风险极高。肺腺癌患者出现脑转移后可出现视物模糊、头痛、呕吐、肢体功能障碍及记忆力减退等症状，如未给予及时治疗，患者多于 3 个月内死亡[2]。研究显示，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）多于肺腺癌脑转移等恶性肿瘤中过表达，其表达水平与恶性肿瘤侵袭、转移亦密切相关[3]。而运用 EGFR 抑制剂可通过影响 EGFR 活性，阻止相关信号通路而发挥抗肿瘤效应，故其已被应用于 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者治疗中。但研究表明，单纯实施靶向治疗的患者远期生存率仍不尽如人意[4]。故近年来，临床建议在靶向药物治疗基础上对 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者实施放疗。传统放疗方法为全脑放疗，其不良反应较大，患者通常无法耐受，且疗效较差。调强放疗（intensity modulated radiation therapy，IMRT）可使照射野的形状在三维空间方向上和靶区实际形状一致，相较全脑放疗的精准度更高，可更有效地杀死肿瘤细胞，并将放疗对正常脑组织的损害降至最低，故 IMRT 逐渐取代传统放疗被应用于肺腺癌脑转移的治疗中[5]。目前，临床关于 EGFR 抑制剂联合全脑放疗在 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移治疗中的应用研究较多，而关于 EGFR 抑制剂联合 IMRT 治疗本病的研究较少。为此，本研究对相关病例临床资料进行回顾性研究，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 样本量估算

本研究采用回顾性分析方法，以客观缓解率为主要结局指标，查阅相关文献，预估靶向治疗组客观缓解率为 52.50%，联合组为 81.50%。设双侧 $\alpha=0.05$，把握度为 90%，利用 PASS15 软件计算得到所需样本量共计 100 例。

1.2 研究对象

纳入 2017 年 4 月至 2019 年 4 月于河南大学第一附属医院接受治疗的 100 例 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者的临床资料，作回顾性分析。纳入标准：①经病理细胞学、CT 及 MRI 等检查证实为肺腺癌脑转移，颅内存在可测量病灶，且利用突变特异性扩增系统法检测确定为 *EGFR* 基因突变阳性。②原发灶和转移灶均局限，可实现对放射野的准确设计。③卡氏活动状态（Karnofsky performance status，KPS）评分＞ 70 分。④预计生存时间超过 3

个月。⑤美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分 0 ～ 3 分。⑥知悉本研究目的并同意参与。排除标准：①年龄在 18 岁以下。②有颅脑放化疗史。③近期使用靶向药物等抗肿瘤药物。④合并其他恶性肿瘤，心、肝、肾功能异常者。⑤对受试药物存在使用禁忌。⑥患有免疫系统疾病、传染病者。⑦精神异常者。本研究获得河南大学第一附属医院伦理委员会批准（202112014）。

1.3 研究方法

依照治疗方法的不同将所有患者划分为靶向治疗组（n = 50）及联合组（n = 50）。靶向治疗组应用盐酸埃克替尼（125 mg/ 片，20160501、20180703，贝达药业股份有限公司）治疗，一日 3 次，每次 1 片口服，直至出现严重不良反应或病情进展时停药。联合组在应用盐酸埃克替尼基础上接受 IMRT，盐酸埃克替尼使用方法同靶向治疗组。IMRT 步骤如下：取仰卧位并于 CT 模拟机上以体膜固定，行 CT 增强扫描，扫描层厚为 3 mm，由肿瘤放疗科主治医师基于 CT 图像完成靶区的勾画，大体肿瘤靶区（gross tumor volume，GTV）为头部病灶区，临床靶区（clinical target volume，CTV）为全脑，GTV 基础上外放 3 mm 形成大体肿瘤计划靶区（plan gross tumor volume，PGTV），CTV 基础上外放 3 mm 形成计划靶区（planning target volume，PTV）。放疗剂量如下：PTV 40 Gy/20 f，单次 2 Gy/f；PGTV 15 Gy/20 f，单次 0.75 Gy/f，一周 5 次，4 周共 20 次。放疗期间，可酌情使用甘露醇及糖皮质激素，以预防脑水肿。

1.4 观察指标

1.4.1 不良反应判定

依据世界卫生组织抗肿瘤药物毒性反应标准判定两组有无不良反应及其分级，不良反应分成 0 ～Ⅳ级，等级越高，不良反应程度越重[6]。

1.4.2 血清学指标检测

于入组时及靶向治疗 4 个月后采集两组患者晨起空腹静脉血 5 ml，2 600 r/min 转速下离心 10 ～ 15 min，获得血清后于低温环境下保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）及细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1（cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1，CYFRA21-1）水平，试剂盒均购自艾康生物技术（杭州）有限公司。

1.4.3 远期预后评价

两组均进行生存随访，起始时间为放疗开始时间，截止时间为 2021 年 4 月 31 日，统计两组 2 年生存率。

1.5 近期疗效判定

在靶向治疗 4 个月后对两组行胸部 CT 及颅脑 MRI 检查，参照实体瘤疗效评价标准判定近期疗效[7]。完全缓解（complete remission，CR）：病灶完全消失，且维持超过 1 个月；部分缓解（partial remission，PR）：病灶缩小 50% 以上，且维持超过 1 个月；疾病稳定（stable disease，SD）：病灶缩小 50% 以下，或增大在 25% 以下；疾病进展（progressive disease，PD）：病灶增大 25% 以上，或出现 1 个或 1 个以上病灶。客观缓解率＝（CR 例数＋ PR 例数）/ 总例数 ×100%。

1.6 统计学方法

运用 SPSS22.0 软件分析，计量资料经检验符合正态分布后用（$\bar{x}\pm s$）表述，两组间比较以独立 t 检验，组内比较以配对 t 检验；计数资料用 n（%）表述，两组间比较以 χ^2 检验；等级资料行非参数检验；用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，通过 log-rank χ^2 检验计算两组生存率的统计学差异。以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组间一般资料比较，差异均无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

2.2 两组近期疗效比较

联合组客观缓解率为 82.00%，高于靶向治疗组的 58.00%，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 2。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		联合组（n=50）	靶向治疗组（n=50）	χ^2/t值	P值
性别/n（%）	男	23（46.00）	21（42.00）	0.162	0.687
	女	27（54.00）	29（58.00）		
年龄/岁		53.49±6.73	54.81±6.25	1.046	0.298
KPS 评分/n（%）	＜80分	12（24.00）	14（28.00）	0.298	0.648
	≥80分	38（76.00）	36（72.00）		
ECOG 评分/n（%）	0～1分	31（62.00）	35（70.00）	0.713	0.398
	2分	19（38.00）	15（30.00）		
脑转移数目/n（%）	≤2个	28（56.00）	31（62.00）	0.372	0.542
	＞2个	22（44.00）	19（38.00）		
转移瘤最大径/cm		1.76±0.49	1.84±0.52	0.792	0.430
肿瘤分期/n（%）	Ⅲb期	16（32.00）	13（26.00）	0.437	0.509
	Ⅳ期	34（68.00）	37（74.00）		

表 2 两组近期疗效比较［n（%）］

Table 2 Comparison of short-term curative effects between the two groups［n（%）］

指标	联合组（n=50）	靶向治疗组（n=50）	Z/χ^2值	P值
CR	3（6.00）	1（2.00）		
PR	38（76.00）	28（56.00）	2.708	0.007
SD	7（14.00）	15（30.00）		
PD	2（4.00）	6（12.00）		
客观缓解率	41（82.00）	29（58.00）	6.857	0.009

2.3 两组不良反应分级情况比较

两组不良反应主要有皮疹、恶心呕吐、乏力、骨髓抑制、腹泻及肝肾损伤等，且级别均在Ⅰ～Ⅲ度，患者可耐受。两组不良反应分级比较，差异无统计学意义（P＞0.05），见表 3。

2.4 两组血清肿瘤标志物水平比较

入组时，两组血清 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 水平比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。靶向治疗 4 个月后，两组血清 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 水平均较入组时降低，且联合组低于靶向治疗组，差异均具有统计学意义（P＜0.05），见表 4。

2.5 远期预后比较

联合组 2 年生存率为 38.00%（19/50），明显高于靶向治疗组的 20%（χ^2 = 7.738，P = 0.005）。靶向治疗组及联合组中位生存时间分别为 6.9 和 11.1 个月，经 log-rank 检验显示，联合组中位生存时间长于靶向治疗组（P＜0.05），见图 1。

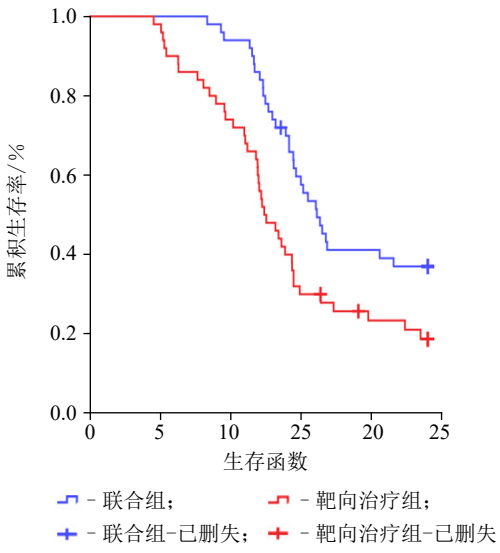


图 1 两组 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of the two groups

3 讨论

肺腺癌脑转移是指肺腺癌细胞在病情进展过程中向头颅内转移，并形成致密的实体瘤，为肺腺

表 3 两组不良反应分级情况比较[n(%)]

Table 3 Comparison of grade of adverse reactions between the two groups[n(%)]

不良反应	联合组(n=50)				靶向治疗组(n=50)				Z值	P值
	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度		
皮疹	21(42.00)	18(36.00)	8(16.00)	3(6.00)	24(48.00)	17(34.00)	6(12.00)	3(6.00)	0.627	0.531
恶心呕吐	19(38.00)	23(46.00)	7(14.00)	1(2.00)	23(46.00)	22(44.00)	5(10.00)	0(0.00)	1.005	0.315
乏力	15(30.00)	19(38.00)	12(24.00)	4(8.00)	18(36.00)	20(40.00)	9(18.00)	2(4.00)	1.067	0.286
骨髓抑制	29(58.00)	9(18.00)	10(20.00)	2(4.00)	35(70.00)	7(14.00)	7(14.00)	1(2.00)	1.276	0.202
腹泻	34(68.00)	11(22.00)	4(8.00)	1(2.00)	38(76.00)	9(18.00)	3(6.00)	0(0.00)	0.942	0.346
肝肾损伤	42(84.00)	5(10.00)	2(4.00)	1(2.00)	45(90.00)	4(8.00)	1(2.00)	0(0.00)	0.933	0.351

表 4 两组血清肿瘤标志物水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

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

指标	时间	联合组(n=50)	靶向治疗组(n=50)	t 值	P 值
CEA/ng·ml^{-1}	入组时	96.34±15.25	97.51±16.89	0.364	0.717
	靶向治疗 4 个月	45.74±9.63	61.02±11.26	7.292	0.000
	t 值	19.838	12.711	–	–
	P 值	＜0.01	＜0.01	–	–
CA19-9/U·ml^{-1}	入组时	75.69±5.18	76.03±5.75	0.311	0.757
	靶向治疗 4 个月	42.73±3.60	50.48±3.91	10.311	0.000
	t 值	36.496	25.982	–	–
	P 值	＜0.01	＜0.01	–	–
CYFRA21-1/ng·ml^{-1}	入组时	9.81±2.53	10.36±2.79	1.033	0.304
	靶向治疗 4 个月	4.20±1.36	6.51±1.94	6.894	0.000
	t 值	13.810	8.011	–	–
	P 值	＜0.01	＜0.01	–	–

癌晚期常见的一种并发症，可引起脑水肿及脑疝等急症，致病情愈发严重，未经治疗者生存时间不超过 3 个月。近年来，随着分子生物学研究的不断进展，靶向治疗逐渐成为抗肿瘤治疗的热点。研究表明，EGFR 作为一种具有酪氨酸激酶活性的细胞表面受体，其过表达可激活部分与肿瘤增殖、侵袭相关的基因，继而诱导肿瘤发生发展，尤其是肺腺癌[8]。盐酸埃克替尼是针对 *EGFR* 突变肺腺癌脑转移治疗的常用靶向药物，其属于 EGFR 抑制剂，可与 EGFR 的三磷酸腺苷结合位点结合，抑制 EGFR 激活，阻断下游信号的传导，从而抑制肿瘤增殖、迁移，并诱导肿瘤凋亡等生物学效应[9]。但单用此药易产生耐药性，客观缓解率仅为 50% 左右[10]，故需探索更为理想的疗法。

放疗亦是 *EGFR* 突变阴性肺腺癌脑转移患者常用疗法，既往常用放疗方式为全脑放疗，但全脑放疗时，考虑到患者正常组织耐受量，放疗剂量一般不宜超过 40 Gy，又因局部放射剂量往往不能达到肿瘤的致死量，故导致疗效欠佳[11]。IMRT 在三维适形放疗基础上，利用逆向计划系统及动态多叶光栅对肿瘤靶区进行精确放疗，可有效增加肿瘤局部放射量，起到杀灭肿瘤的作用，且能将正常脑组织的受量控制于正常水平，有利于减轻正常脑组织的损伤，目前被认为是肿瘤放疗中较好的一种方法[12]。但研究表明，接受 IMRT 的患者中位生存时间并不能被有效延长，50% 以上患者仍会因脑转移瘤进展而死亡，且易转移向远处其他器官[13]。本研究结果显示，联合组客观缓解率、2 年生存率与靶向治疗

组相比均明显较高，中位生存时间与靶向治疗组相比明显较长。提示应用 IMRT 联合盐酸埃克替尼治疗的 *EGFR* 突变阴性肺腺癌脑转移患者近、远期效果更为理想。郝志强等 [14] 研究亦表明，采用放疗联合盐酸埃克替尼治疗可明显提高患者客观缓解率及 1 年生存率。分析 EGFR 抑制剂与 IMRT 可产生协同治疗效应的机制包括：盐酸埃克替尼可通过影响磷脂酰肌醇 -3- 激酶通路增强放疗对肿瘤细胞的杀灭作用；放疗可使血管内皮细胞间的缝隙增大，致其通透性增加，盐酸埃克替尼更易透过血脑屏障，从而提高药物生物利用度 [15]。盐酸埃克替尼及放疗可分别作用于肿瘤细胞 G1 和 G2 期，两者结合可使放疗敏感性差的 S 期肿瘤细胞数量降低，进而增强肿瘤的放射敏感性 [16]。在不良反应方面，两组均出现皮疹、恶心呕吐、乏力、骨髓抑制、腹泻及肝肾损伤等不良反应，但程度为Ⅰ～Ⅲ度，均无不耐受情况出现，且两组不良反应分级情况比较差异无统计学意义。可见在 IMRT 基础上加用盐酸埃克替尼并不会增加不良反应，安全性较高。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞产生且能反映肿瘤状态的物质，其高表达与肿瘤增殖、迁移等密切相关。目前已知，与肺腺癌有关的肿瘤标志物主要包括 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 等，可对肺腺癌增殖和转移情况作出反应 [17-18]。故监测上述指标对于肺腺癌脑转移的疗效判断、预后评估具有重要意义。在本研究中，靶向治疗 4 个月后，联合组血清 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 水平明显低于同组入组时以及同期靶向治疗组。提示盐酸埃克替尼联合 IMRT 还可通过有效下调血清 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 水平而使患者获得较好的预后。

4 结论

综上所述，盐酸埃克替尼联合 IMRT 在 *EGFR* 突变阳性肺腺癌脑转移患者治疗中应用，可有效降低血清 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 水平，明显提高客观缓解率，显著延长患者生存时间，且安全性较高。

参考文献：

[1] 秦琼, 任尧尧, 钟殿胜. CDK4/6抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 176-181.

[2] 冯宇, 胡兴胜. 非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7): 331-338.

[3] 陈丽敏, 傅梦姣, 周建娅, 等. EGFR-TKIs联合伽玛刀治疗*EGFR*突变的肺腺癌伴脑转移的预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(5): 312-318.

[4] 李文格, 戈伟. 盐酸埃克替尼片联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 101-105.

[5] 黄紫涵, 吴慧, 卢晓旭, 等. 肺癌脑转移患者容积旋转调强放疗剂量学及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(6): 457-463.

[6] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 504-508.

[7] Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, *et al*. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 261-267.

[8] 宋玉芝, 甄婵军, 李静, 等. *EGFR*突变肺腺癌脑转移患者TKI治疗联合WBRT临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(21): 1505-1510.

[9] 孙晓. 盐酸埃克替尼治疗*EGFR*突变阳性非小细胞肺癌脑转移的近期效果分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2190-2193.

[10] 罗鹏辉, 王湘萍, 莫敦昌, 等. 埃克替尼联合放疗治疗*EGFR*突变型肺腺癌无症状脑转移疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 27(8): 1219-1222.

[11] 饶建, 张钦华, 林秀欣, 等. 适形调强放疗联合靶向治疗肺癌脑转移的疗效及安全性分析[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1380-1384.

[12] 王晗, 张芹, 王思伟. 同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移的效果[J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(1): 114-117.

[13] 金晓辉, 张明, 许晴. 盐酸埃克替尼联合调强放疗对晚期肺癌患者CEA、NSE、CA199水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3): 282-284.

[14] 郝志强, 于德东, 杨海祥, 等. 埃克替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(4): 202-205.

[15] 纪蓉, 王建芳, 孙彩萍, 等. 盐酸埃克替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的随机对照研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(10): 29-33.

（下转第 1137 页）

[11] 李慧, 刘岩, 柳影, 等. CTLA-4、PD-1和PD-L1在小细胞肺癌外周血中的分布及临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 755-760.
[12] 邱鲁鹏, 赵晓, 孙胜杰, 等. PD-1/PD-L1抑制剂治疗复发小细胞肺癌的真实世界研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1): 34-41.
[13] 闻艺璇, 梁利军, 陈婷, 等. 安罗替尼临床应用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 979-985.
[14] 沈娟, 陈雪琴, 马胜林. 安罗替尼抗肿瘤作用研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(23): 2556-2560.
[15] 康燕, 高景, 宋蒙蒙, 等. 安罗替尼联合顺铂对非小细胞肺癌患者NSE、TGF-β1、MMP-2的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(1): 105-112.
[16] Sun Y, Niu W, Du F, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 105.
[17] 杨晓利, 王彩玲, 夏金, 等. 安罗替尼联合紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管鳞癌的疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 719-722.
[18] 王乐乐, 白玉勤, 季洪波, 等. 安罗替尼联合依托泊苷二线治疗铂类耐药型晚期卵巢癌的临床研究[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(6): 361-366.
[19] 梁雪峰, 安玉姬, 张卫华, 等. 广泛期小细胞肺癌一线化疗后安罗替尼维持治疗的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12): 1121-1124.

(编辑：王　佳)

(上接第1123页)

[16] 黄卫彬, 刘羽, 洪琳. 盐酸埃克替尼片联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床效果分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 119-120.
[17] 鄢丽敏, 张志勇, 闫继东, 等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与血清肿瘤标志物的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7): 1056-1058.
[18] 宋春青, 卢桂龙, 郝玮, 等. EGFR-TKI靶向治疗肺癌的临床效果及对患者肿瘤标志物水平、肺功能指标的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1184-1186.

(编辑：王　佳)