

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.003
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0012-06

肺癌专题·论著

埃克替尼联合培美曲塞治疗表皮生长因子受体敏感突变非小细胞肺癌的疗效分析*

梁亚海, 赖振南, 谢玉柳, 苏文媚, 黄仲, 彭晓霞, 杨志雄
(广东医科大学附属医院 肺部肿瘤专科, 广东 湛江 524001)

摘要: 目的 分析埃克替尼联合培美曲塞治疗表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。**方法** 选取2018年1月—2021年7月广东医科大学附属医院收治的152例晚期NSCLC患者为研究对象,以随机数字表法分为对照组和实验组,各76例。对照组口服埃克替尼,125 mg/次,3次/d。实验组在对照组基础上静脉滴注培美曲塞500 mg/m²,每3周给药1次。两组患者持续用药至疾病进展或毒性不耐受。比较两组持续治疗3个疗程的抗肿瘤疗效、肿瘤标志物、肺功能、免疫功能、肝功能及药物安全性,统计两组患者1年生存情况。**结果** 治疗期间共脱落3例。实验组疾病控制率高于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后胸苷激酶-1、神经元烯醇化酶、癌胚抗原、用力肺活量、第1秒用力呼气容积/用力肺活量、Th1/Th2、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。实验组、对照组总药物不良反应发生率分别为25.33%和21.62%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。截至随访结束,两组各失访2例。实验组73例患者存活59例,对照组72例患者存活56例,两组1年生存曲线比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 埃克替尼联合培美曲塞治疗EGFR敏感突变NSCLC患者,可增强近期抗肿瘤疗效,抑制肿瘤标志物合成,改善肺功能及免疫功能,且安全性良好。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体突变; 埃克替尼; 培美曲塞; 效果
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Efficacy analysis of icotinib combined with pemetrexed in the treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer*

Liang Ya-hai, Lai Zhen-nan, Xie Yu-liu, Su Wen-mei, Huang Zhong, Peng Xiao-xia, Yang Zhi-xiong
(Department of Lung Cancer, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,
Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of icotinib in combination with pemetrexed in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 152 patients with advanced NSCLC admitted to our hospital from January 2018 to July 2021 were selected and divided into the control group and the experimental group by the random number table method, with 76 cases in each group. The control group received icotinib orally, 125 mg each time and three times a day. The experimental group received pemetrexed at a dose of 500 mg/m² intravenously every three weeks on the basis of icotinib treatment. The therapies were maintained in both groups until disease progression or drug intolerance. The anti-tumor efficacy, levels of tumor markers, lung function, liver function, immune function and drug safety were compared between the two groups after three courses of treatment, and the 1-year survival of the two groups was analyzed. **Results** A total of three cases were lost to follow-up during the treatment. The disease control rate of the experimental group was

收稿日期: 2023-01-11

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(No: A2020330); 广东省湛江市科技计划项目(No: 2020B01483)

higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of thymidine kinase, neuron-specific enolase, and carcinoembryonic antigen, forced vital capacity, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, Th1/Th2, Th17/Treg, and CD4⁺/CD8⁺ before and after the treatment in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) before and after the treatment were not different between the two groups ($P > 0.05$). The overall incidence of adverse drug reactions in the experimental group and the control group were 25.33% and 21.62%, with no significance difference between the two groups ($P > 0.05$). Two cases in each group were lost to follow-up at the end of the observation, when 59 of 73 patients in the experimental group and 56 of 72 patients in the control group eventually survived. There was no significant difference in the 1-year overall survival curve between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Icotinib combined with pemetrexed enhances short-term anti-tumor efficacy, inhibits the synthesis of tumor markers, and improves lung function and immune function safely in the treatment of EGFR-mutated NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor mutation; icotinib; pemetrexed; efficacy

大多数非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者就诊时已进展为中晚期,约70%患者失去根治机会^[1]。虽然目前培美曲塞等药物是治疗中晚期NSCLC的主要手段,但化疗效果已处于瓶颈,此外化疗药物的毒副作用也是临床面临的棘手问题。随着基因检测技术的飞速发展,NSCLC分子生物学研究有了巨大进步,靶向治疗晚期NSCLC患者成为临床关注的焦点。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为NSCLC的重要驱动基因,亚洲NSCLC患者中约50%携带EGFR基因突变^[2-3],其中EGFR19或21外显子突变为EGFR敏感突变经典类型,占NSCLC患者EGFR突变的85%左右^[4]。埃克替尼是一种EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可通过特异性结合EGFR的嘌呤三磷酸腺苷结合位点,抑制肿瘤细胞与EGFR酪氨酸激酶信号通路传导,一线使用埃克替尼治疗晚期NSCLC具有良好抗肿瘤效果^[5]。但目

前临床上关于EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者使用EGFR-TKI类靶向药物单药治疗或联合化疗尚无明确标准^[6-7]。因此本研究分析埃克替尼单药与联合培美曲塞治疗EGFR敏感突变NSCLC患者的疗效,以便为NSCLC的精准治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年1月—2021年7月广东医科大学附属医院收治的152例晚期NSCLC患者为研究对象。按随机数字表法分为对照组、实验组,各76例。因未完成全疗程,实验组脱落1例,对照组脱落2例。两组性别构成、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、卡氏功能状态评分、TP53突变占比、EGFR突变类型构成比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

表1 两组患者临床资料比较

| 组别 | n | 男/女/ 例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 卡氏功能状态评分 ($\bar{x} \pm s$) | TP53突变/ 例 | EGFR突变类型/例 | |
|--------------|----|-----------|-----------------------------|---|---------------------------------|--------------|------------|-----------|
| | | | | | | | EGFR19外显子 | EGFR21外显子 |
| 对照组 | 74 | 40/34 | 54.71 ± 8.23 | 23.21 ± 1.76 | 74.36 ± 7.95 | 10 | 39 | 35 |
| 实验组 | 75 | 42/33 | 56.14 ± 8.15 | 23.36 ± 1.68 | 75.84 ± 8.12 | 8 | 38 | 37 |
| χ^2/t 值 | | 0.057 | 1.066 | 0.532 | 1.124 | 0.284 | 0.062 | |
| P值 | | 0.811 | 0.288 | 0.595 | 0.263 | 0.594 | 0.804 | |

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[8]中NSCLC诊断标准;②基因检测

显示EGFR敏感突变(EGFR 19或21外显子突变);③初次诊疗;④≥1个可测量病灶;⑤临床分期IV期;⑥预计生存期≥12周;⑦年龄>18岁。

1.2.2 排除标准 ①伴有呼吸衰竭、严重基础疾病、严重感染及精神性疾病；②重要脏器功能障碍；③既往有抗 EGFR 靶向治疗史；④伴支气管哮喘等肺部疾病；⑤双原发肿瘤；⑥妊娠或哺乳其女性；⑦过敏体质；⑧既往有药物滥用史、吸毒史；⑨伴消化道畸形、消化道溃疡或吸收障碍综合征等无法耐受口服药物治疗；⑩已行手术治疗；⑪依从性差、失访。

1.3 主要药品、试剂与仪器

培美曲塞(规格:100 mg/瓶,批准文号:注册证号 H20090605,美国 Eli Lilly and Company 公司),埃克替尼(规格:125 mg,批准文号:国药准字 H20110061,杭州贝达药业股份有限公司)。胸苷激酶-1(thymidine kinase-1, TK-1)、神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)试剂盒均购自美国 BD 公司。URIT-8401 型全自动生化分析仪购自济南泽凯医疗器械有限公司。

1.4 治疗方法

对照组口服埃克替尼, 125 mg/次, 3 次/d。实验组在对照组基础上静脉滴注培美曲塞 500 mg/m², 每 3 周给药 1 次。两组患者持续用药至疾病进展或毒性不耐受, 3 周为 1 疗程, 可持续治疗 3 个疗程后观察疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 近期抗肿瘤疗效 持续治疗 3 个疗程后评价疗效, 包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stabilization of disease, SD)、疾病进展(progression of disease, PD)^[9]。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)例数/总例数×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.5.2 酶联免疫吸附试验检测肿瘤标志物 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL, 离心分离血清, 采用酶联免疫吸附试验检测 TK-1、NSE、CEA 水平。

1.5.3 肺功能仪检测肺功能 治疗前后分别采用肺

功能仪检测肺功能。患者吸入支气管舒张剂后, 以最快速度、最大力量吹气, 获得用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)/FVC^[10]。

1.5.4 流式细胞仪检测免疫功能 治疗前后抽取患者空腹静脉血液 5 mL, 采用流式细胞仪检测全血中 Th1(CD3、CD8、干扰素 γ 阳性)、Th2(CD3、CD8、白细胞介素-4 阳性)、Treg(CD3、CD4、转化生长因子-β 阳性)、Th17 细胞(CD3、CD8、白细胞介素-17 阳性)占比及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 占比, 计算 Th1/Th2、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.5.5 肝功能检查 治疗前后分别采集患者空腹静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 离心半径 8 cm, 分离血清, 使用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平。

1.5.6 安全性 记录治疗期间皮疹、腹泻、氨基转移酶升高、胃肠道反应、骨髓抑制、中性粒细胞减少等药物不良反应发生情况^[11]。

1.5.7 生存情况 患者自治疗起随访 1 年, 每个月以电话、门诊、住院等方式随访 1 次, 出现癌因死亡终止随访。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗肿瘤疗效比较

两组 ORR 比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.805, P=0.369$)。两组 DCR 比较, 差异有统计学意义($\chi^2=4.309, P=0.038$); 实验组 DCR 高于对照组。见表 2。

表 2 两组抗肿瘤疗效比较 例(%)

| 组别 | <i>n</i> | CR | PR | SD | PD | ORR | DCR |
|-----|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 74 | 0(0.00) | 38(51.35) | 20(27.03) | 16(21.62) | 38(51.35) | 58(78.38) |
| 实验组 | 75 | 0(0.00) | 44(58.67) | 24(32.00) | 7(9.33) | 44(58.67) | 68(90.67) |

2.2 两组治疗前后肿瘤标志物的变化

两组治疗前后TK-1、NSE、CEA的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);实验组治疗前后TK-1、NSE、CEA的差值均高于对照组。见表3。

表3 两组治疗前后TK-1、NSE、CEA的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TK-1差值/ (pmol/L) | NSE差值/ (ng/mL) | CEA差值/ (ng/mL) |
|-------|-----|---------------------|-------------------|-------------------|
| 对照组 | 74 | 2.04 ± 0.32 | 4.91 ± 0.71 | 14.23 ± 2.05 |
| 实验组 | 75 | 2.19 ± 0.27 | 7.38 ± 0.89 | 16.67 ± 2.41 |
| t 值 | | 3.094 | 18.711 | 6.653 |
| P 值 | | 0.002 | 0.000 | 0.000 |

2.3 两组治疗前后肺功能的变化

两组治疗前后FVC、FEV1/FVC的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);实验组治疗前后FVC、FEV1/FVC的差值均高于对照组。见表4。

表4 两组治疗前后患者肺功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | FVC差值/L | FEV1/FVC差值/% |
|-------|-----|-------------|--------------|
| 对照组 | 74 | 0.28 ± 0.04 | 5.24 ± 0.71 |
| 实验组 | 75 | 0.45 ± 0.06 | 10.58 ± 1.24 |
| t 值 | | 20.321 | 32.201 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

2.4 两组治疗前后免疫功能的变化

两组治疗前后Th1/Th2、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);实验组治疗前后Th1/Th2、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺的差值均高于对照组。见表5。

表5 两组治疗前后免疫功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | Th1/Th2 差值 | Th17/Treg 差值 | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 差值 |
|-------|-----|---------------|-----------------|--|
| 对照组 | 74 | 0.91 ± 0.13 | 0.18 ± 0.03 | 0.21 ± 0.04 |
| 实验组 | 75 | 1.46 ± 0.19 | 0.37 ± 0.06 | 0.33 ± 0.07 |
| t 值 | | 20.595 | 24.397 | 12.825 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.5 两组治疗前后肝功能的变化的变化

两组治疗前后ALT、AST、TBIL的差值比较,经 t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组治疗前后患者肝功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | AST差值/ (u/L) | ALT差值/ (u/L) | TBIL差值/ (μmol/L) |
|-------|-----|-----------------|-----------------|---------------------|
| 对照组 | 74 | 1.32 ± 0.21 | 1.25 ± 0.18 | 1.35 ± 0.23 |
| 实验组 | 75 | 1.38 ± 0.19 | 1.30 ± 0.17 | 1.42 ± 0.25 |
| t 值 | | 1.829 | 1.743 | 1.778 |
| P 值 | | 0.069 | 0.083 | 0.077 |

2.6 两组不良反应比较

实验组皮疹5例(I级2例,II级3例)、腹泻4例(I级2例,II级2例)、氨基转移酶升高3例(I级1例,II级2例)、胃肠道反应3例(I级1例,II级2例)、骨髓抑制2例(I级2例)、中性粒细胞减少2例(I级1例,II级1例);对照组胃肠道反应6例(I级2例,II级4例)、骨髓抑制3例(I级1例,II级2例)、中性粒细胞减少3例(I级1例,II级2例)、皮疹2例(I级2例)、腹泻1例(I级1例)、氨基转移酶升高1例(II级1例)。实验组、对照组总药物不良反应发生率分别为25.33%(19/75)和21.62%(16/74),经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.286, P=0.593$)。

2.7 两组生存情况

截至随访结束,两组各失访2例。实验组73例患者存活59例,对照组72例患者存活56例,两组1年生存曲线比较,经Log-rank χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.166, P=0.684$)。见图1。

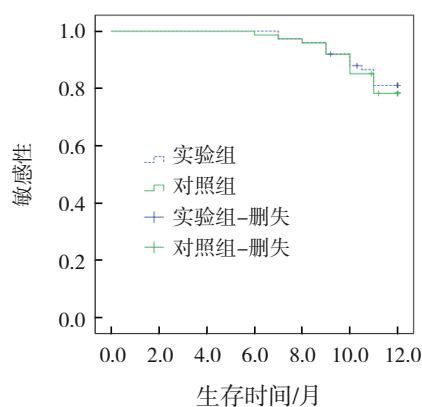


图1 两组Kaplan-Meier生存曲线

3 讨论

随着基因检测技术的发展与靶向药物的不断研发,晚期NSCLC患者的治疗逐渐趋向于个体化精准治疗。EGFR是NSCLC的重要驱动基因,目前

多个肺癌有关指南均建议对晚期 NSCLC 患者行 EGFR 基因突变检测,即使未能在一线治疗前明确患者 EGFR 基因突变情况,也推荐在后续治疗中尽早明确^[12]。EGFR-TKI 具有疗效确切、药物安全性高、给药方便等优势,是针对 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者的重要治疗手段。埃克替尼是我国首个自主研发的 EGFR-TKI,对 NSCLC 具有良好抗肿瘤活性,目前研究证实埃克替尼用于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的效果优于标准化疗方案^[13]。理论上靶向治疗联合化疗能够达到“1 + 1 > 2”的效果,但靶向治疗联合化疗是否为 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的更佳选择尚缺乏临床验证。

本研究结果显示,治疗后实验组的 DCR (90.67%) 高于对照组 (78.38%); 但两组 ORR (58.67% VS 51.35%) 比较,差异无统计学意义,说明埃克替尼联合培美曲塞治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 可增强近期抗肿瘤疗效。本研究结果表明,埃克替尼联合培美曲塞治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者在抑制肿瘤标志物合成方面更具优势,可改善肺功能,与实验组抗肿瘤疗效更佳相互印证。培美曲塞是含有吡咯嘧啶基团的抗叶酸制剂,可通过抑制细胞内叶酸依赖性代谢,抑制肿瘤细胞生长、增殖。埃克替尼是一线治疗 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者的高效药物,可通过特异性结合 EGFR 嘌呤三磷酸腺苷结合位点,阻断 EGFR 酪氨酸激酶信号通路传导,抑制肿瘤细胞生长、增殖、分化,进而发挥抗肿瘤作用。体外研究显示,埃克替尼可通过抑制胸苷酸合成酶分泌来增加培美曲塞细胞毒性作用,抑制肿瘤细胞 DNA 复制,抑制肿瘤生长,进而增强抗肿瘤活性^[14]。笔者推测实验组疗效更佳可能与此有关。EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 类靶向药物产生耐药是现代精准肿瘤学面临的棘手问题。CUI 等^[15]研究指出埃克替尼联合培美曲塞可抑制肿瘤血管生成,降低耐药发生风险。笔者推测埃克替尼联合培美曲塞不仅可进一步杀死 NSCLC 肿瘤细胞,而且通过延缓耐药发生使 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者获取更佳抗肿瘤效果。杨双宁等^[16]研究指出,埃克替尼联合铂类化疗药物治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效优于埃克替尼单药。

EGFR 突变的 NSCLC 患者因肿瘤细胞侵袭导致组织损伤,诱发破坏性炎症浸润,免疫系统激活,促

进 Th17 细胞增殖、分化,抑制 Treg 细胞生成, Treg/Th17 平衡向 Th17 细胞移动,过度抑制宿主免疫反应,使肿瘤细胞免疫逃逸。本研究结果显示,埃克替尼联合铂类化疗药物治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者可改善免疫功能,笔者推测可能与其联合用药抗肿瘤活性更强有关。本研究中两组患者治疗期间出现的药物不良反应主要为 I、II 级,具有可逆性,与既往报道相似,对症治疗后可自行消失,未出现停药情况,患者耐受性良好^[17]。两组 1 年生存曲线比较,差异无统计学意义;但实验组的 DCR 高于对照组,理论上可获得更佳近期预后,笔者推测可能与两组 ORR 相近、样本量有效有关,后期仍需针对不足之处再进一步验证。

综上所述,埃克替尼联合培美曲塞治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者,可增强近期抗肿瘤疗效,抑制肿瘤标志物合成,改善肺功能及免疫功能,且安全性良好。本研究为单中心研究,尚需更多多中心、大样本研究进一步佐证。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [2] OLDROYD A G S, ALLARD A B, CALLEN J P, et al. A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(6): 2615-2628.
- [3] 左强, 江国强, 方芳, 等. 伏美替尼治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 30-34.
- [4] LANDY R, YOUNG C D, SKARZYNSKI M, et al. Using prediction models to reduce persistent racial and ethnic disparities in the draft 2020 USPSTF lung cancer screening guidelines[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(11): 1590-1594.
- [5] ZU Y F, LUO Y, LI C Y, et al. Complete remission following icotinib administration in an advanced ectopic thymic carcinoma patient harbouring the EGFR exon 19 deletion[J]. J Gene Med, 2021, 23(7): e3340.
- [6] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.
- [7] 石远凯. 埃克替尼治疗非小细胞肺癌中国专家共识(2021 年版)[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(9): 803-808.
- [8] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.

- [9] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南: 肺容量检查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(4): 255-260.
- [11] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [12] BERNICKER E H, XIAO Y, ABRAHAM A, et al. Adherence to national comprehensive cancer network ALK testing guidelines for patients with advanced non-small cell lung cancer in U. S. community medical centers[J]. *Oncologist*, 2021, 26(6): e1050-e1057.
- [13] 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.
- [14] XU L S, QI Q, ZHANG Y, et al. Combination of icotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma in patients with sensitive EGFR mutations: a randomized controlled study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 23-31.
- [15] CUI J D, ZHANG Y, SU D, et al. Efficacy of combined icotinib and pemetrexed in EGFR mutant lung adenocarcinoma cell line xenografts[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(9): 1156-1165.
- [16] 杨双宁, 李楠, 王丽萍, 等. 埃克替尼联合化疗治疗 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(1): 53-56.
- [17] ZHANG Y, WANG J, YU Z, et al. Outcomes of concurrent versus sequential icotinib therapy and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3): 890-897.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 梁亚海, 赖振南, 谢玉柳, 等. 埃克替尼联合培美曲塞治疗表皮生长因子受体敏感突变非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 12-17.

Cite this article as: LIANG Y H, LAI Z N, XIE Y L, et al. Efficacy analysis of icotinib combined with pemetrexed in the treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 12-17.