

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.005

埃克替尼联合化疗与埃克替尼单药在晚期非小细胞肺癌 一线治疗中的比较研究*

王璐璐, 王东林, 李禄椿, 李 艳, 吴志鹏, 阳 丹, 马惠文[△]

(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院肿瘤内科 400030)

摘要:目的 比较盐酸埃克替尼联合化疗与埃克替尼单药治疗作为表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变(19 外显子缺失或 21 外显子突变)晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗的疗效及安全性。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2015 年 12 月该院收治的 78 例患者作为研究对象,以接受埃克替尼联合化疗的 36 例患者作为埃克替尼联合化疗组,以埃克替尼单药治疗的 42 例患者作为埃克替尼单药治疗组,对 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性分析。埃克替尼联合化疗组中 19 外显子缺失患者 19 例,21 外显子突变患者 17 例;单药治疗组中 19 外显子缺失患者 29 例,21 外显子突变患者 13 例。**结果** 埃克替尼联合化疗组客观缓解率为 75.0%,埃克替尼单药治疗组为 50.0%,差异有统计学意义($P=0.024$)。埃克替尼联合化疗组疾病控制率为 97.2%,埃克替尼单药治疗组为 95.2%,差异无统计学意义($P=0.650$)。埃克替尼联合化疗组中位无进展生存时间(PFS)为 12.4 个月,埃克替尼单药治疗组为 8.6 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。埃克替尼联合化疗组中位总生存时间(OS)为 23.3 个月,埃克替尼单药治疗组为 18.9 个月,差异有统计学意义($P=0.037$)。亚组分析结果显示,对于 19 外显子缺失患者,埃克替尼联合化疗组 PFS 为 14.4 个月,埃克替尼单药治疗组为 9.3 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。埃克替尼联合化疗组 OS 为 24.9 个月,埃克替尼单药治疗组 OS 为 19.5 个月,差异有统计学意义($P=0.032$)。对于 21 外显子突变患者,埃克替尼联合化疗组及埃克替尼单药治疗组 PFS 分别为 10.4、7.1 个月,差异有统计学意义($P=0.004$),OS 分别为 21.8、18.6 个月,差异无统计学意义($P=0.252$)。埃克替尼联合化疗组不良反应发生率较高,但大多可耐受。**结论** 与埃克替尼单药治疗组比较,埃克替尼联合化疗可取得更好的疗效,特别是对于 19 外显子缺失的患者。虽然埃克替尼联合化疗组不良反应多于埃克替尼单药治疗组,但整体可耐受。埃克替尼联合化疗可作为 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 的一线治疗方案。

关键词:埃克替尼; 非小细胞肺癌; 获得性耐药

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1711-05

The comparative study of ecotinib combined with chemotherapy and ecotinib monotherapy in the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer*

WANG Lulu, WANG Donglin, LI Luchun, LI Yan, WU Zhijuan, YANG Dan, MA Huiwen[△](Department of Internal Medicine-Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University/
Chongqing Cancer Research Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of hydrochloric acid ecotinib combined with chemotherapy with ecotinib monotherapy as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) harbored epidermal growth factor (EGFR) sensitive mutation (19 exon deletion or 21 exon mutation). **Methods** 78 cases between January 2013 and December 2015 in the hospital were enrolled in the study. 36 cases treated with ecotinib combined with chemotherapy were taken as ecotinib combined with chemotherapy group, 42 cases treated with ecotinib monotherapy were taken as ecotinib monotherapy group and the clinical data of NSCLC patients were retrospectively analyzed. There were 19 patients with 19 exon deletion and 17 patients with 21 exon mutation in ecotinib combined with chemotherapy group, 29 patients with 19 exon deletion and 13 patients with 21 exon mutation in ecotinib monotherapy group. **Results** The objective response rate for the ecotinib combined with chemotherapy group was 75.0%, that for ecotinib monotherapy group was 50.0%, and there was a significantly statistical difference between two groups ($P=0.024$). Disease control rates for the ecotinib combined with chemotherapy group was 97.2%, that for ecotinib monotherapy group was 95.2%, and there was no statistical difference between groups ($P=0.650$). In the ecotinib combined with chemotherapy group, the median progression-free survival time (PFS) was 12.4 months, that in ecotinib monotherapy

* 基金项目:中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金资助项目(LC2016W04)。

作者简介:王璐璐,女,主治医师,主要从事肺癌发病机制、治疗方案优化等方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:851487103@qq.com。

group was 8.6 months, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The median overall survival time (OS) in ecotinib combined with chemotherapy group was 23.3 months, that in the ecotinib monotherapy group was 18.9 months, and the difference was statistically significant ($P = 0.037$). The results of subgroup analysis showed that for the patients with 19 exon deletion, the PFS was 14.4 months in ecotinib combined with chemotherapy group, 9.3 months in ecotinib monotherapy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The OS was 24.9 months in ecotinib combined with chemotherapy group and 19.5 months in ecotinib monotherapy group, and the difference was statistically significant ($P = 0.032$). For the patients with 21 exon mutation, the PFS was 10.4 months in ecotinib combined with chemotherapy group, 7.1 months in ecotinib monotherapy group, and the difference was statistically significant ($P = 0.004$). The OS was 21.8 months in ecotinib combined with chemotherapy group and 18.6 months in ecotinib monotherapy group, and the difference was statistically significant ($P = 0.252$). Ecotinib combined chemotherapy group had a higher incidence rate of adverse reactions, but most can be tolerated. **Conclusion** Compared with ecotinib monotherapy group, ecotinib combined with chemotherapy can achieve better curative effect, especially for the patients with 19 exon deletion. Although the ecotinib combined with chemotherapy group had more adverse reactions than ecotinib monotherapy group had, but can be tolerated in general. Ecotinib combined with chemotherapy can be chosen as the first-line treatment for advanced NSCLC harbored EGFR sensitive mutation.

Key words: ecotinib; non-small cell lung cancer; acquired drug resistance

肺癌是我国发病率及病死率最高的肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占85%左右^[1]。在晚期NSCLC的治疗中,特别是对于具有表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变的NSCLC,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)因其疗效确切、不良反应轻微、服药便利等特点,已经成为极其重要的治疗手段。埃克替尼是我国第一个拥有自主知识产权的EGFR-TKI^[2-3]。ICOGN试验中曾进行了埃克替尼与吉非替尼的比较,结果显示埃克替尼的疗效并不劣于吉非替尼,且埃克替尼具有更好的安全性^[4]。在埃克替尼上市后的Ⅳ期临床研究中,738例具有EGFR敏感突变的患者经埃克替尼治疗后客观缓解率(ORR)达49.2%,疾病控制率(DCR)达92.3%,其中144例接受了埃克替尼一线治疗,ORR为56.3%,DCR为95.1%,进一步证实了埃克替尼的良好疗效,目前已被推荐为EGFR敏感突变晚期NSCLC患者的一线治疗药物^[4]。EGFR-TKI虽然对于EGFR敏感突变的NSCLC患者具有良好的疗效,但是大多数患者在用药几个月后发现病情继续恶化,EGFR-TKI的疗效下降,这种现象被称为获得性耐药^[5]。这种不可避免的耐药现象使EGFR-TKI的疗效达到瓶颈。为了延缓EGFR-TKI的耐药时间,进一步提高其在一线治疗中的疗效,研究者探索了EGFR-TKI联合治疗模式,如EGFR-TKI联合化疗、EGFR-TKI联合放疗、EGFR-TKI联合其他靶向治疗等。目前,EGFR-TKI联合化疗虽然展现出一定的临床应用前景,但其是否可以取得比EGFR-TKI单药更好的疗效,有效提高EGFR-TKI在一线治疗中的疗效,成为更好的选择方案,目前尚无定论。以往的研究多集中在吉非替尼或厄洛替尼,对于在一线治疗中埃克替尼联合化疗的疗效尚少有报道。本研究比较埃克替尼联

合化疗与埃克替尼单药治疗在EGFR敏感突变晚期NSCLC一线治疗中的疗效及安全性,为EGFR-TKI联合化疗作为一线治疗方案提供更多的临床依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2013年1月至2015年12月就诊于本院具有完整病例资料的78例肺癌患者作为研究对象。详细记录每例患者的年龄、性别、吸烟史、EGFR突变类型、最佳疗效、生存数据及不良反应。

1.2 纳入标准 (1)年龄18~80岁;(2)体力状况评分(EOCG PS评分)≤2分;(3)病理检查证实为NSCLC;(4)基因检测结果显示为EGFR敏感突变(19外显子缺失或21外显子突变);(5)一线治疗为埃克替尼单药治疗或埃克替尼联合化疗。

1.3 治疗方法 患者采用埃克替尼单药治疗或埃克替尼联合化疗。埃克替尼用量均为125 mg,3次/天,化疗方案为肺癌治疗中的常用化疗方案,包括培美曲塞+卡铂/顺铂、紫杉醇+卡铂/顺铂等。用法用量:培美曲塞500 mg/m²,每3周重复1次;紫杉醇135~175 mg/m²,每3~4周重复1次;顺铂75 mg/m²,每3周重复1次;卡铂200~300 mg/m²,每3周重复1次。

1.4 疗效及不良反应评价 采用RECIST1.1标准评价患者治疗后近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。本研究的首要研究终点为无进展生存期(PFS),次要研究终点为总生存期(OS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及不良反应。PFS定义为自患者首次治疗(埃克替尼单药或埃克替尼联合化疗)直至患者出现疾病进展或死亡或随访结束的时间;OS定义为自患者首次治疗直至患者死亡或最后1次随访的时间;ORR为CR+PR

例数所占比例;DCR 为 CR+PR+SD 例数所占比例。不良反应按照 CTCAE4.0 版评价为 0~4 级。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例资料比较 见表 1。78 例具有 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者纳入本研究,其中男 32 例,女 46 例;中位年龄(58.2±3.1)岁。36 例

接受埃克替尼联合化疗一线治疗方案者作为 A 组,男 13 例(36.1%),女 23 例(63.9%),平均年龄(59.2±1.6)岁;42 例接受埃克替尼单药治疗者作为 B 组,男 19 例(45.2%),女 23 例(54.8%);平均年龄(58.1±3.8)岁。所有患者均经病理证实为肺腺癌,48 例具有 19 外显子缺失,30 例具有 21 外显子突变。A 组化疗方案包括培美曲塞+卡铂/顺铂(11 例),紫杉醇+卡铂/顺铂(25 例)。A 组与 B 组患者的性别、年龄、吸烟史等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者病例资料比较[n(%)]

组别	n	吸烟史		ECOG PS 评分(分)		EGFR 突变类型	
		有	无	0~1	>1	19 外显子缺失	21 外显子突变
A 组	36	24(66.7)	12(33.3)	35(97.2)	1(2.8)	19(52.8)	17(47.2)
B 组	42	28(66.7)	14(33.3)	40(95.2)	2(4.8)	29(69.0)	13(31.0)

2.2 两组患者近期疗效分析 见表 2。A 组 2 例为 CR,25 例为 PR,8 例为 SD,1 例为 PD;A 组 ORR 为 75.0%(27/36),DCR 为 97.2%(35/36)。B 组 1 例为 CR,20 例为 PR,19 例为 SD,2 例为 PD;B 组 ORR 为 50.0%(21/42),DCR 为 95.2%(40/42)。A 组 ORR 明显优于 B 组,差异有统计学意义($P = 0.024$),两组 DCR 差异无统计学意义($P = 0.650$)。

表 2 两组患者近期疗效分析[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
A 组	36	2(5.6)	25(69.4)	8(22.2)	1(2.8)
B 组	42	1(2.4)	20(47.6)	19(45.2)	2(4.8)

2.3 两组患者 PFS 及 OS 比较 见图 1。至 2017 年 3 月,78 例患者全部出现疾病为 PD。A 组中位 PFS 为 12.4 个月(95%CI:10.6~14.8),B 组中位 PFS 为 8.6 个月(95%CI:7.4~9.8),相对于埃克替尼单药治疗,埃克替尼联合化疗可获得更长的 PFS,两组 PFS 差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,至随访结束的时间,78 例患者中有 55 例死亡。A 组中位 OS 为 23.3 个月(95%CI:19.7~26.8),B 组中位 OS 为 18.9 个月(95%CI:16.5~21.3),两组 OS 比较差异有统计学意义($P = 0.037$)。

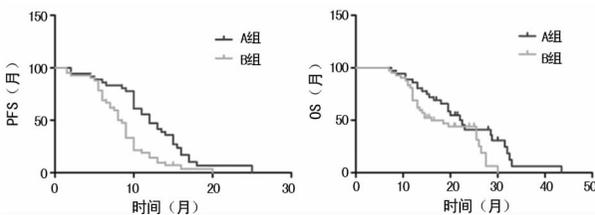


图 1 两组患者 PFS 及 OS 比较

2.4 两组 EGFR19 外显子缺失患者 PFS 及 OS 比较 见图 2。亚组分析结果显示,A 组 EGFR19 外显

子缺失患者中位 PFS 为 14.4 个月(95%CI:12.0~16.9),B 组中位 PFS 为 9.3 个月(95%CI:7.9~10.7),两组 EGFR 19 外显子缺失患者 PFS 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组 EGFR19 外显子缺失患者中位 OS 为 24.9 个月(95%CI:21.9~27.9),B 组中位 OS 为 19.5 个月(95%CI:16.3~22.6),两组 EGFR19 外显子缺失患者 OS 比较差异有统计学意义($P = 0.032$)。

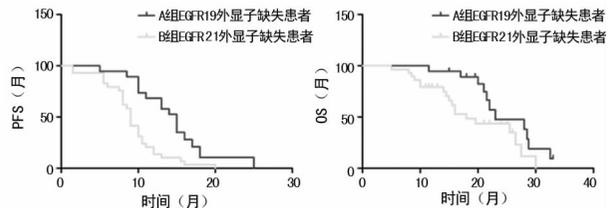


图 2 两组 EGFR19 外显子缺失患者 PFS 及 OS 比较

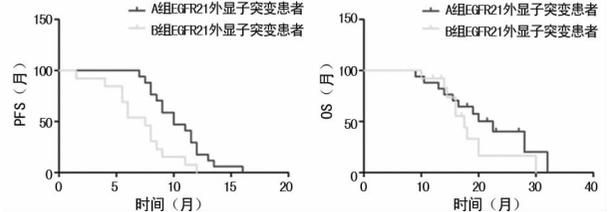


图 3 两组 EGFR21 外显子突变患者 PFS 及 OS 比较

2.5 两组 EGFR21 外显子突变患者 PFS 及 OS 比较 见图 3。A 组 EGFR21 外显子突变患者中位 PFS 为 10.4 个月(95%CI:9.3~11.6),B 组 EGFR21 外显子突变患者中位 PFS 为 7.1 个月(95%CI:5.6~8.6),两组 PFS 比较差异有统计学意义($P = 0.004$);A 组 EGFR21 外显子突变患者中位 OS 为 21.8 个月(95%CI:17.7~25.9),B 组 EGFR21 外显子突变患者中位 OS 为 18.6 个月(95%CI:14.6~22.6),两组 OS 比较差异无统计学意义($P = 0.252$)。

2.6 两组患者不良反应比较 见表 3。A 组主要不

不良反应包括血液学毒性(中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、血小板减少等)、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘等)、皮疹、肝功能损伤等。B组主要不良反

应为皮疹、腹泻等。A组不良反应多因为化疗,大多不良反应为1~2级,大部分患者可耐受,未出现药物相关死亡事件。

表3 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	中性粒细胞减少		贫血		血小板减少		白细胞减少		皮疹		口腔炎		恶心	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
A组	36	18(50.0)	5(13.9)	15(41.7)	1(2.8)	7(19.4)	1(2.8)	8(22.2)	0(0.0)	19(52.8)	3(8.3)	8(22.2)	1(2.8)	14(38.9)	1(2.8)
B组	42	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.8)	0(0.0)	13(31.0)	3(7.1)	4(9.5)	1(2.4)	2(4.8)	0(0.0)

组别	n	呕吐		腹泻		便秘		丙氨酸氨基转移酶升高		乏力		脱发		肺炎	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
A组	36	14(38.9)	0(0.0)	12(33.3)	0(0.0)	4(11.1)	0(0.0)	13(36.1)	3(8.3)	8(22.2)	0(0.0)	6(16.7)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)
B组	42	2(4.8)	0(0.0)	9(21.4)	0(0.0)	4(9.5)	0(0.0)	5(11.9)	0(0.0)	3(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨论

虽然在 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的治疗中 EGFR-TKI 明显延长了患者的 PFS,但是因为获得性耐药的原因,患者在用药一段时间后均会发生肿瘤进展^[3,6]。如何克服 EGFR-TKI 获得性耐药是近几年的研究热点,其策略包括延缓 EGFR-TKI 的耐药时间或在耐药后采取更好的治疗方案。在前期探索中发现,TKI 与其他治疗方式联合是延缓 TKI 耐药时间的主要研究方向。多种联合方式中,TKI 与化疗联合展现出了一定的优势。但在早期的几项临床研究(INTACT-1、INTACT-2 等)中发现,TKI 联合化疗并未展现出优于单纯化疗的生存获益,分析其原因可能是因为 EGFR-TKI 只对 EGFR 敏感突变的患者有效,而研究中未对 EGFR 的突变状态进行筛选分类,其中仍包含部分 EGFR 野生型患者,因而导致联合治疗的优势并未展现^[7-10]。在近年的几项研究中,研究者们对患者进行了 EGFR 突变状态的筛选,结果发现,一线使用吉非替尼或厄洛替尼与化疗联合可延长患者 PFS。如 CHENG 等^[11]在 II 期临床研究中探索了 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者一线使用吉非替尼联合培美曲塞并与吉非替尼单药治疗的疗效及安全性进行比较,结果显示,吉非替尼联合培美曲塞组中位 PFS 为 15.8 个月,吉非替尼单药治疗组中位 PFS 为 10.9 个月。另外一项研究在 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的一线治疗中,探索了吉非替尼联合培美曲塞/卡铂、吉非替尼单药和培美曲塞/卡铂的疗效,结果显示,3 组中位 PFS 分别为 18.83、12.00、5.75 个月^[11]。从以上结果均可以看出,相对于吉非替尼单药或化疗,具有 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者一线使用吉非替尼联合化疗可明显延长 PFS。在厄洛替尼相关的 2 项研究中也发现,对于具有 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者,一线使用厄洛替尼联合化疗的 PFS 优于厄洛替尼单药治疗^[12-13]。目前 EGFR-TKI 联合化疗是否可延长患者的 OS,作为一线治疗方案成为延缓 TKI 耐药的主要策略,真正为患者带来生存获益尚

无定论,仍需更多的研究提供临床依据,故本研究分析了埃克替尼联合化疗的疗效及安全性。

本研究回顾性分析了 78 例一线采用埃克替尼联合化疗或埃克替尼单药治疗 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的临床资料,目的为探索埃克替尼联合化疗是否可以延缓埃克替尼的耐药时间,提高埃克替尼在一线治疗中的疗效。结果发现,埃克替尼联合化疗组中位 PFS 为 12.4 个月,ORR 为 66.7%,DCR 为 97.2%;埃克替尼单药治疗组中位 PFS 为 8.6 个月,ORR 为 50.0%,DCR 为 95.2%。由此可以看出,相对于埃克替尼单药治疗,埃克替尼联合化疗明显提高了 ORR,延长了患者的中位 PFS。虽然在随访截止时,仍有 23 例患者未达到最后的 OS,但从目前结果来看,埃克替尼联合化疗组中位 OS 为 23.3 个月,优于单药治疗组的 18.9 个月。本研究还进行了亚组分析,结果发现,与埃克替尼单药比较,埃克替尼联合化疗不仅明显延长了具有 EGFR19 外显子缺失患者的 PFS,而且明显延长了患者的 OS。但是对于 21 外显子突变患者来说,埃克替尼联合化疗虽然延长了患者的 PFS,但两组患者 OS 差异无统计学意义($P > 0.05$)。从本研究结果来看,对于具有 EGFR 敏感突变的患者,埃克替尼联合化疗相对于埃克替尼单药治疗具有更好的疗效,可作为延缓 NSCLC 一线治疗中埃克替尼耐药的有效方法,特别是对于 19 外显子缺失的患者。但因本研究纳入患者数量较少,该结论仍需要进一步研究加以证实。另外,A 组出现了较多的不良反应,大多是化疗引起的血液学毒性或胃肠道反应,但大多较轻微,3 级及以上不良反应出现较少,经对症处理后大多可明显缓解。埃克替尼相关的不良反应有皮炎、腹泻等,大部分患者均可耐受。

总之,本研究结果与吉非替尼或厄洛替尼的研究结果类似,相对于 EGFR-TKI 单药治疗,EGFR-TKI 联合化疗具有更好的疗效,为 EGFR-TKI 联合化疗在 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗提供了更多的临床依据。但本研究是一项回顾性研究,样本量较

少,埃克替尼联合化疗是否可以成为一线治疗中更好的选择仍需前瞻性研究。

参考文献

[1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 133-134.

[2] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.

[3] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.

[4] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953-961.

[5] ACKMAN D, PAO W, RIELY G J, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 357-360.

[6] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2012, 13(3): 239-246.

[7] HERBST R S, GIACCONE G, SCHILLER J H, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-IN-

TACT 2 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.

[8] GIACCONE G, HERBST R S, MANEGOLD C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-IN-TACT 1 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-784.

[9] HERBST R S, PRAGER D, HERMANN R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5892-5899.

[10] GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12): 1545-1552.

[11] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.

[12] JÄNNE P A, WANG X, SOCINSKI M A, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2063-2069.

[13] HIRSCH F R, KABBINAVAR F, EISEN T, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(26): 3567-3573.

(收稿日期: 2017-11-12 修回日期: 2018-02-17)

(上接第 1710 页)

[9] SABRA S, MALMQVIST E, SABORIT A, et al. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185645.

[10] 娄小嫣. 基层医院推广产前超声筛查的临床价值分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(3): 386-387.

[11] 符倩莉, 王思灵, 张雯瑶, 等. 围生期孕妇实施孕期营养指导干预的临床效果及对妊娠结局的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3381-3383.

[12] JONES S, BISCHOF H, LANG I, et al. Dysregulated flow-mediated vasodilatation in the human placenta in fetal growth restriction [J]. J Physiol, 2015, 593(14): 3077-3092.

[13] 秦江霞, 贾金平, 岳玉焕. HIF-1 α , VEGF 在胎儿生长受限患者胎盘组织中的表达及意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(12): 47-48.

[14] 姜纬, 邓学东, 章茜, 等. 中孕期静脉导管多普勒血流参数在预测胎儿生长受限中的应用研究 [J]. 医学影像学杂

志, 2015, 25(2): 308-312.

[15] 夏宇. 缺氧诱导因子 HIF-2 α 和 HIF-1 α 在血管生成调控中的差别 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1838-1840.

[16] PATEL N, GONSALVES C S, MALIK P, et al. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha [J]. Blood, 2008, 112(3): 856-865.

[17] 李伟, 钟素霞, 王玲. 胎儿生长受限预测中应用彩色多普勒超声的价值分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(5): 94-95.

[18] 郑东平, 雷琳, 杨波. 彩色多普勒超声观察不同孕周正常胎儿动脉血流的值 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(15): 2070-2072.

[19] 蒋玲玲, 刘曼华, 乔海凤, 等. 孕妇血清 HIF-1 α 、胎盘血流与胎儿生长受限的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3523-3526.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2018-01-28)