

埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及不良反应评价

陈 鹏,李 凯,王长利,王 平,王心悦,陈金良,蒋湘莉
(天津医科大学附属肿瘤医院,天津 300060)

摘要: [目的] 观察盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效及不良反应。 [方法] 67例晚期 NSCLC 患者,均口服盐酸埃克替尼单药治疗,服用至少 1 个月后评价疗效及安全性。 [结果] 全组 67 例患者中 CR 1 例,PR 25 例,SD 16 例,PD 25 例。总有效率(ORR) 38.8%(26/67),疾病控制率(DCR)62.7%(42/67)。其中治疗前 CEA>30 μ g/L 组 ORR 59.5%(22/37),DCR 73.0%(27/37),而治疗前 CEA<30 μ g/L 组 ORR 13.3%(4/30),DCR 46.7%(14/30),两组 ORR、DCR 差异均有统计学意义。男性 DCR 低于女性,且调整吸烟因素后,性别间 DCR 的差异同样具有统计学意义。多因素分析提示性别及治疗前 CEA 是否高于 30 μ g/L 为近期疗效的独立预测因素。治疗相关不良反应主要为皮疹 26.8%(18/67)和腹泻 13.4%(9/67)。 [结论] 盐酸埃克替尼单药治疗晚期 NSCLC 近期疗效肯定,治疗相关的不良反应较轻,耐受性好。女性或治疗前 CEA 较高的患者疗效更佳。

关键词: 癌,非小细胞肺,盐酸埃克替尼;靶向治疗;癌胚抗原

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)12-0947-05

Short-term Response and Toxicity of Icotinib Hydrochloride in the Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Peng, LI Kai, WANG Chang-li, et al.

(Cancer Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

Abstract: [Purpose] To observe short-term response and toxicity of icotinib hydrochloride in the treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] Sixty-seven cases with NSCLC treated with icotinib hydrochloride alone taken orally for at least one month were enrolled in the study. Efficacy and toxicity were evaluated. [Results] Objective response rate (ORR) was 38.8%(26/67), and disease control rate (DCR) was 62.7%(42/67) in 67 cases, with complete response(CR), 1 case; partial response(PR), 25 cases; stable disease(SD), 16 cases; and progressive disease (PD), 25 cases. ORR and DCR were 59.5 %(22/37) and 73.0%(27/37) respectively in patients with CEA>30 μ g/L, while those CEA<30 μ g/L were 13.3%(4/30) and 46.7%(14/30) respectively, with significant difference between the two groups. The DCR of male was lower than that of female, and the DCR between genders showed significant difference after adjusting smoking status. Multivariate analysis showed that gender and CEA(>30 μ g/L) were independent prognostic factors for short-term response. The major toxicities were skin rash (26.8%) and diarrhea (13.4%). [Conclusion] Monotherapy with icotinib hydrochloride is effective and tolerable for the patients with advanced NSCLC, especially for female patients or patients with CEA elevation.

Subject words: carcinoma, non-small cell lung; icotinib hydrochloride; target therapy; carcinoembryonic antigen(CEA)

吉非替尼及厄洛替尼现已广泛应用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗,并取得较好的效果。盐酸埃克替尼(icotinib hydrochloride)是一种高效特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),是中国第一个具有自主知识产权的小分子靶向抗癌新药,由中国浙江贝达药业有限公司研制并生产^[1]。上市前基础及临床试验显示该药与吉非替尼和厄洛替尼相比,在化学结构、分子作用机理、疗效等方面

收稿日期:2012-10-15

类似,但具有更好的安全性,适用于晚期 NSCLC 的治疗^[2-7]。2011 年 6 月通过中国国家食品药品监督管理局批准用于治疗既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移性 NSCLC。2011 年 8 月在中国上市。本文总结了天津医科大学附属肿瘤医院应用盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 患者共 67 例的近期临床疗效及药物相关的不良反应并进行相关分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

取自 2011 年 8 月 1 日至 2012 年 7 月 31 日天津医科大学附属肿瘤医院收治的晚期 NSCLC 患者 67 例,所有病例均经细胞学或组织学证实为 NSCLC,均应用埃克替尼治疗,其中男性 33 例(49.3%),女性 34 例(50.7%),中位年龄 63 岁(47~80 岁)。美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 PS 0~1 分:28 例(41.8%);PS 2 分:26 例(38.8%);PS 3 分:11 例(16.4%);PS 4 分:2 例(4.0%)。病理类型:腺癌 61 例(91.0%),鳞癌 4 例(6.0%),其他未分类 NSCLC 2 例(3.0%)。有吸烟史者 20 例(29.9%)。按照 IASLC 修订的肺癌临床分期标准,67 例患者均为 III b 或 IV 期。全组埃克替尼治疗前 CEA 高于 30μg/L 者 37 例(55.2%)。埃克替尼作为一线治疗患者 6 例(8.96%),二线患者 30 例(44.8%),三线及以上患者 28 例(41.8%),其他 TKI 耐药后 3 例。全部病例中,仅 7 例患者肿瘤组织标本行表皮生长因子受体(EGFR)基因检测,检测方法以及检测单位不统一,其中 19 外显子缺失突变 3 例,21 外显子错义突变 2 例,2 例患者为 EGFR 野生型。除是否吸烟、不同体力评分组外,性别分布均衡,即男性和女性在各特征组比例差异无统计学意义(P>0.05)。详见表 1。所有患者均无明显 TKI 治疗禁忌证。

1.2 治疗方法

全组患者均应用盐酸埃克替尼 125mg,一日 3 次口服,一直服用至疾病进展或不良反应不能耐受为止。盐酸埃克替尼治疗期间未同时行其他全身抗肿瘤治疗。

1.3 评价标准

按照实体肿瘤疗效评价标准 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)1.1 进行疗效评价,评价患者应用盐酸埃克替尼治疗 1 个月后疗效。总体疗效分为:完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)及疾病进展(progressive disease,PD)。客观有效率(objective response rate,ORR)包括 CR 和 PR,疾病控制率(disease control rate,DCR)包括 CR、PR 和 SD 的患者。治疗相关的不良反应根据 NCI-CTC3.0 进行评定分级。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计分析。运用 χ^2 检验比较各组间 ORR、DCR,采用非条件 Logistic 回归的方法,按照事先规定的检验水准 $\alpha=0.10$,用向后法逐步筛选变量,分析患者的各项临床特征与疾病控制情况的关系。

2 结果

2.1 总体近期疗效

67 例患者均服用盐酸埃克替尼 1 个月以上,服药 1 个月后评价疗效,其中 CR 1 例(1.5%),为女性,二线治疗,不吸烟,EGFR 突变不明患者。PR 25 例(37.3%),SD 16 例(23.9%),PD 25 例(37.3%)。ORR 38.8%(26/67),DCR 62.7%(42/67)。

全组埃克替尼治疗前 CEA 高于 30μg/L 者 37 例(55.2%),CR 1 例(2.7%),PR 21 例(56.8%),SD 6 例(16.2%),PD 9 例(24.3%)。ORR 40.83%(27/67),DCR 73.0%(27/37)。较 30 例治疗前 CEA ≤ 30μg/L 者

表 1 67 例 NSCLC 患者的基本特征

基本特征	男性		女性		合计	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
年龄(岁)						
47~70	26	78.8	29	85.3	55	82.1
>70	7	21.2	5	14.7	12	17.9
病理类型						
腺癌	28	84.8	33	97.1	61	91.0
鳞癌	4	12.1	0	0.0	4	6.0
未知	1	3.0	1	2.9	2	3.0
ECOG 评分*						
0~2	23	69.7	31	91.2	54	80.6
3~4	10	30.3	3	8.8	13	19.4
吸烟史**						
无	13	39.4	34	100.0	47	70.1
有	20	60.6	0	0.0	20	29.9
治疗前 CEA(μg/L)						
≤30	14	42.4	16	47.1	30	44.8
>30	19	57.6	18	52.9	37	55.2
治疗期						
一线治疗	3	9.1	3	8.8	6	9.0
二线治疗	12	36.4	18	52.9	30	44.8
三线治疗	16	48.5	12	35.5	28	41.8
其他 TKI 耐药后	2	6.1	1	2.9	3	4.5
合计	33	49.3	34	50.7	67	100.0

注:*,Fisher 确切概率 P=0.033;**,Fisher 确切概率 P=0.000。

DCR 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.960, P=0.015$)。

女性 DCR 76.5%(26/34), 男性 DCR 48.5%(16/33), 除外吸烟因素影响后, 男性 DCR 低于女性, $\chi^2=3.978, P=0.046$ 。

全组盐酸埃克替尼用于一线治疗 6 例 (9.0%), 其他 TKI 耐药后 3 例 (4.5%), 二线治疗 30 例 (44.8%), 三线及以上治疗 28 例 (42.8%)。各组间 DCR 差异无统计学意义。

EGFR 突变患者总的 ORR 57.1% (4/7), DCR 85.7% (6/7)。未进行 EGFR 突变检测的患者中, CR 1 例 (1.7%, 1/60), PR 20 例 (33.3%, 20/60), SD 15 例 (25.0%, 15/60), PD 14 例 (23.3%, 14/60)。ORR 35.0% (21/60), DCR 60.0% (36/60)。

13 例 ECOG 评分 3~4 分患者中, ORR 23.1% (3/13), DCR 53.8% (7/13)。54 例 ECOG 评分 0~2 分患者中, ORR 42.6% (23/54), DCR 64.8% (35/54)。两组间 ORR 及 DCR 并无差异。

4 例鳞癌患者中, 1 例 SD, 3 例 PD。61 例腺癌患者中 ORR 39.3% (24/61), DCR 63.9% (39/61)。不同病理类型疗效差异无统计学意义。具体见表 2、表 3。

全组病例均随访截止 2012 年 7 月 31 日。因随访时间短, 无法统计 OS。

2.2 症状缓解情况

全组患者中 45 例治疗后有不同程度的症状缓解, 症状控制率 67.1%。主要缓解的症状为咳嗽、乏力、喘憋、疼痛等。其中 1 例患者服药 4d 后喘憋明显缓解, 1 例患者服药 7d 后, 疼痛缓解 80%, 多数患者在服药 3 周内出现肿瘤相关症状的缓解。症状缓解的中位起效时间为 14d。

2.3 治疗相关不良反应

全组 67 例患者中, 服用盐酸埃克替尼后出现的相关不良反应主要为皮疹 26.8% (18/67), 其中 I 度 14 例, II 度 3 例, III 度 1 例。腹泻 13.4% (9/67), 其中 I 度 8 例, II 度 1 例。其他少见的不良反应为轻度肝功能异常 7 例, 其中二线治疗 2 例 (6.7%, 2/30), 三线及以上治疗 5 例 (17.9%, 5/28)。轻度白细胞下降

表 2 67 例患者临床特征与近期疗效的关系

项目	例数	ORR (%)	χ^2	P	DCR (%)	χ^2	P
性别							
男	33	9(27.3)	3.643	0.056	16(48.5)	5.607	0.018
女	34	17(50.0)			26(76.5)		
年龄(岁)							
47~70	55	20(36.4)	0.771	0.380	33(60.0)	0.948	0.330
>70	12	6(50.0)			9(7.05)		
ECOG 评分							
0~2	54	23(42.6)	1.680	0.195	35(64.8)	0.539	0.463
3~4	13	3(23.1)			7(53.8)		
病理类型							
腺癌	61	24(39.3)	4.849	0.060	39(63.9)	3.122	0.256
鳞癌	4	0(0.0)			1(25.0)		
未知	2	2(100.0)			2(100.0)		
治疗期							
一线治疗	6	3(50.0)	9.810	0.020	3(50.0)	5.019	0.177
二线治疗	30	17(56.7)			23(76.7)		
三线及以上治疗	28	6(21.4)			15(53.6)		
其他 TKI 耐药后	3	0(0.00)			1(33.3)		
吸烟史							
无	47	21(44.7)	2.288	0.130	32(68.1)	1.962	0.161
有	20	5(25.0)			10(50.0)		
初始 CEA($\mu\text{g/L}$)							
≤ 30	30	4(13.3)	14.843	0.000	14(46.7)	5.960	0.015
>30	37	22(59.5)			28(55.2)		
不良反应							
皮疹	18	5(27.8)	1.261	0.262	14(77.8)	2.396	0.122
腹泻	9	3(33.3)	0.131	0.717	6(67.7)	0.070	0.791

表 3 男女性不同吸烟状况 DCR 比较

是否吸烟		DCR	PD	合计
不吸烟*	女	26(76.5)	8(23.5)	34
	男	6(46.2)	7(53.8)	13
	合计	32(68.1)	15(31.9)	47
吸烟	男	10(50.0)	10(50.0)	20
	合计	10(50.0)	10(50.0)	20

注: 括号内为百分数, 括号前为例数。*: $\chi^2=3.978, P=0.046$ 。

5 例, 其中二线治疗 2 例 (6.7%, 2/30), 三线及以上治疗 3 例 (10.7%, 3/28)。皮肤干燥 9 例。恶心及轻度胃部不适 9 例, 均为 I 度。以上症状均可耐受, 对症处理后自行缓解。全组 1 例因 II 度腹泻, 累积减量埃克替尼至每日 2 次, 6d, 每日 1 次, 3d, 现已经恢复, 疗效为 PR。具体见图 1。

2.4 影响盐酸埃克替尼治疗疗效的多因素分析

对 67 例患者的临床病理特征与近期疗效进行 Logistic 回归分析, 结果显示女性或治疗前 CEA 较高的患者疗效更佳, 男性疾病得到控制的概率是女

性的 0.237 倍; CEA > 30 μg/L 患者疾病得到控制的概率为 CEA ≤ 30 μg/L 患者的 3.914 倍, 其余如体质评分, 治疗是否首选 TKI, 腺癌以及皮疹与疗效有正相关趋势, 但无统计学意义。具体见表 4。

3 讨论

ICOGEN^[6] 是一项“随机、双盲、双模拟、平行对照、多中心评价埃克替尼和吉非替尼治疗复治的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性的 III 期临床研究”, 主要终点指标: 埃克替尼 PFS 不劣于吉非替尼, 中位 PFS 较吉非替尼延长 35%。次要终点指标 OS、TTP、ORR、DCR 方面, 埃克替尼与吉非替尼两者相当。埃克替尼与吉非替尼均可明显改善

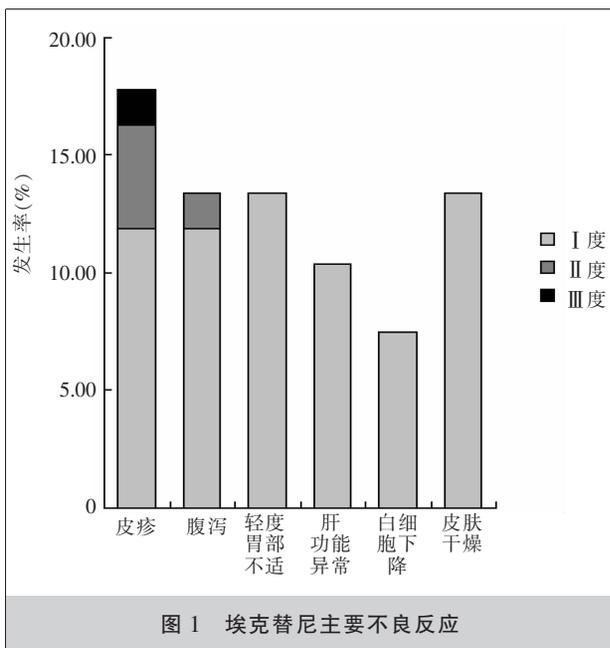


表 4 埃克替尼疾病控制情况的 Logistic 回归分析

因素	β	χ ²	P	OR	95%CI
性别	-1.439	3.011	0.083	0.237	0.061~0.928
年龄大于 70 岁	0.459	0.254	0.614	1.583	0.354~7.089
ECOG 评分 3~4 分	0.315	0.143	0.705	1.370	0.349~5.377
病理类型	0.750	0.585	0.444	2.118	0.422~10.638
治疗期	-0.343	0.463	0.496	0.710	0.310~1.627
EGFR 状态	1.027	0.491	0.484	2.792	0.251~31.113
吸烟	-0.020	0.001	0.981	0.980	0.241~3.980
皮疹	1.064	1.899	0.168	2.897	0.814~10.309
腹泻	-0.130	0.018	0.894	0.878	0.177~4.348
CEA > 30 μg/L	1.365	4.692	0.030	3.914	1.389~11.032
常量	0.307	0.039	0.844	1.359	

患者生活质量且无显著性差异。总不良反应发生率埃克替尼显著优于吉非替尼。研究结果公布后, 肺癌治疗领域对盐酸埃克替尼充满期待。本研究盐酸埃克替尼单药治疗晚期 NSCLC ORR 38.8% (26/67), DCR 62.7% (42/67)。ORR 虽优于 ICOGEN (ORR 27.6%), 但 DCR 与 ICOGEN 相比略低 (75.4%)。

ICOGEN 研究显示盐酸埃克替尼疗效与 EGFR 突变状态密切相关, 作为小分子的 EGFR-TKI, 在治疗晚期 NSCLC 方面, 与吉非替尼及厄洛替尼相同, EGFR 突变状态是其独立的疗效预测因素。由于埃克替尼较低的价格, 相当于厄洛替尼片的 60%, 使用埃克替尼治疗的多为经济条件较差的患者, 所以导致本研究患者 EGFR 检测较低, 考虑到一线治疗只有 6 例 (9.0%), 且近期更多资料证实肺癌的异质性较强, 仍可说明常规应用埃克替尼在东亚人群中可获得较好的疗效。

ICOGEN 的亚组分析以及前期亚洲 TKI 治疗经验显示^[8-11], 疗效与临床分期、性别、病理类型、吸烟史及 ECOG 评分相关, 差异有统计学意义。本研究中盐酸埃克替尼的疗效与之有很多相似处。尤其在性别方面, 女性 DCR 76.5% (26/34), 男性 DCR 48.5% (16/33), P=0.018, 除外吸烟因素影响后, 男女性 DCR 差异同样有统计学意义 (P=0.046)。提示不论是否考虑吸烟因素, 女性均为埃克替尼治疗的更佳人群。

本研究 37 例埃克替尼治疗前 CEA 高于 30 μg/L 者中, ORR 40.83% (27/67), DCR 73.0% (27/37)。而较治疗前 CEA ≤ 30 μg/L 较低组 ORR 13.3% (4/30), DCR 46.7% (14/3), 经 χ² 检验及 Logistic 回归分析发现, 在 CEA 较高患者中使用埃克替尼能得到更高的反应率。

目前尚无盐酸埃克替尼在 ECOG 评分 2 以上的晚期 NSCLC 患者中应用的经验^[12-14], 本研究结果 13 例 ECOG 评分 3~4 分患者中, ORR 23.1% (3/13), DCR 53.8% (7/13)。54 例 ECOG 评分 0~2 分患者中, ORR 42.6% (23/54), DCR 64.8% (35/54), 两组疗效差异无统计学意义。且 ECOG 评分差的患者更多出现于多线治疗后, 提示对于体质较差的患者埃克替尼仍可得到较好的疗效。

本研究虽然鳞癌病例数较少, 但初步观察其疗效较为有限, 4 例鳞癌患者

中,1例SD,3例PD。同时3例既往TKI耐药患者中,1例获得约半年SD疗效,为老年女性腺癌不吸烟以及EGFR突变不详患者,前期特罗凯耐药,也需要进一步更多病例的研究^[15]。

临床观察中发现盐酸埃克替尼改善症状较快,全组患者中45例(67.1%)治疗后有不同程度的症状缓解,多数患者在服药3周内出现肿瘤相关症状的缓解。

近期“盐酸埃克替尼上市后安全性数据收集与监控研究分析结果表明^[16],盐酸埃克替尼有着良好的安全性,总体不良反应发生率为41.3%(478/1156),其中皮疹23.2%(268/1156),腹泻10.1%(117/1156),转氨酶升高1%(11/1156),其他不良反应共发生81例,间质性肺炎1例(0.1%);在所有受试人群中仅有4例(0.3%)患者因不良反应而停止用药。本研究全组67例患者中,服用盐酸埃克替尼后出现的相关不良反应主要为皮疹26.8%(18/67),对症治疗后均有好转,而且随长期用药有减轻趋势。腹泻13.4%(9/67),其中I度8例,另1例II度腹泻,累积减量埃克替尼现在已经恢复,疗效为PR。其他少见的不良反应为轻度肝功能异常。轻度白细胞下降5例,均为二线以上治疗患者,提示在二线以后使用埃克替尼其血液学以及器官毒性有所增加,但尚可耐受。其他如皮肤干燥、恶心、胃部不适等的发生率及严重程度与ICOGEN的数据相似。皮疹发生率及严重程度均低于吉非替尼,更低于厄洛替尼^[17]。

但因盐酸埃克替尼上市时间仅1年,本回顾研究无法获得OS数据,但参照其他TKI使用经验,可以初步判断盐酸埃克替尼单药治疗晚期NSCLC近期疗效肯定,在东亚腺癌人群中,即便未行基因检测即使用埃克替尼仍有理想的缓解率,女性或治疗前CEA较高的患者疗效更佳,其余如体质评分,治疗是否首选TKI,腺癌以及皮疹与疗效有正相关趋势,治疗相关的不良反应较轻,耐受性好,即便对于体质较差的患者,或多次挽救治疗后,埃克替尼仍可得到较好的疗效和耐受性,还在少量既往TKI耐药患者中看到获益,为东亚地区晚期肺腺癌患者的又一选择。

参考文献:

[1] Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 177-182.

[2] Zhang L, Jiang J, Liu DY, et al. Icotinib, a potent and selective oral EGFR inhibitor, is well tolerated and active in patients with NSCLC: results from a phase I/II trial [A]. 13th World Conference on Lung Cancer [C]. San Francisco: IASLC, 2009.

[3] Liu DY, Jiang J, Hu P, et al. Quantitative determination of icotinib in human plasma and urine using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. J Chromatography, 2009, 877(30): 3781-3786.

[4] Ren GJ, Zhao YY, Zhang L, et al. Tumor gene mutations and messenger RNA expression to icotinib hydrochloride in non-small-cell lung cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(1): 19-25.

[5] Zhao Q, Shentu J, Xu N, et al. Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors [J]. Lung Cancer, 2011, 73(2): 195-202.

[6] Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGEN) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): abstr 7522.

[7] 谭芬来, 张力, 赵琼, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼的药学与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1691-1700.

[8] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.

[9] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.

[11] 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.

[12] Stebbing J, Harrison M, Glynn-jones R, et al. A phase II study to determine the ability of gefitinib to reverse fluoropyrimidine resistance in metastatic colorectal cancer (the in-form study) [J]. Br J Cancer, 2008, 98(4): 716-719.

[13] Boughton B. New saturn results show survival benefit from erlotinib in NSCLC [A]. 13th World Conference on Lung Cancer [C]. San Francisco: IASLC, 2009.

[14] Kancha RK, von Bubnoff N, Peschel C, et al. Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 460-467.

[15] 曹喆, 庄亮, 陈元. 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂耐药机制研究进展 [J]. 癌症进展, 2009, 7(6): 622-628.

[16] 谭芬来, 王印祥, 丁列明, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼大规模人群用药的疗效与安全性评价 [J]. 中国药物评价, 2012, 29(1): 30-34.

[17] Zhang L, Ma SL, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804) [T]. J Clin Oncol, 2011, 29 (Suppl): abstr LBA7511.