

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.014

# 盐酸埃克替尼治疗体力状况较差 EGFR 基因状态不明肺腺癌的临床疗效\*

冀晓辉, 黄露迷, 王春梅, 邵江河, 王东林, 李代蓉<sup>△</sup>

(重庆市肿瘤研究所肿瘤内科 400030)

**[摘要]** **目的** 评价埃克替尼治疗 EGFR 基因状态不明体力状况较差晚期肺腺癌患者的疗效及安全性。**方法** 分析 2012 年 8 月至 2014 年 8 月在重庆市肿瘤研究所就诊的 27 例美国东部肿瘤协作组-体力状况(ECOG-PS)评分大于或等于 2 分的晚期 EGFR 基因状态不明肺腺癌患者,口服盐酸埃克替尼 125 mg,3 次/d,评价近期疗效和不良反应,计算生存率。**结果** 27 例患者,客观缓解率(ORR)为 29.6%,疾病控制率(DCR)为 81.5%,中位无进展生存期(PFS)6 个月。ECOG-PS 评分得到改善的比例为 70.4%,治疗前、后比较差异有统计学意义( $Z=-2.157, P=0.031$ )。毒性反应主要为 I~II 度的皮疹、乏力、纳差及腹泻。**结论** 埃克替尼治疗 ECOG-PS $\geq 2$ 分、EGFR 基因状态不明的晚期肺腺癌患者,不良反应未明显增加,耐受性良好,患者可以从埃克替尼的治疗中明显获益。

**[关键词]** 肺肿瘤;体力状况;EGFR 基因;埃克替尼;治疗结果**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0189-03

## Clinical effects of icotinib on lung adenocarcinoma patients with unknown EGFR gene status and poor performance status\*

Ji Xiaohui, Huang Lumi, Wang Chunmei, Shao Jianghe, Wang Donglin, Li Dairong<sup>△</sup>

(Department of Medical Oncology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

**[Abstract]** **Objective** This research is aimed to investigate the efficacy and toxicity of icotinib for lung adenocarcinoma patients with poor performance status and unknown EGFR gene status. **Methods** A total of 27 lung adenocarcinoma patients with poor Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status(ECOG-PS) and unknown EGFR gene status referred to Chongqing Cancer Institute from August 2012 to August 2014 were analyzed. Icotinib (125 mg) was orally administered three times per day. Assess the efficacy and adverse reaction, calculate survival rates. **Results** Among the 27 patients, the objective response rate(ORR) and disease control rates(DCR) were 29.6% and 81.5%, respectively. The median progression free survival time was 6.0 months. A total of 70.4% of patients had a significant improvement in ECOG-PS scores, following icotinib treatment ( $Z=-2.157, P=0.031$ ). Fatigue, anorexia and diarrhea were the most frequent adverse reaction, which defined as grade 1 to 2 rashes. **Conclusion** Lung adenocarcinoma patients with poor performance status and unknown EGFR gene status may benefit from icotinib therapy, and patients were tolerated well.

**[Key words]** lung neoplasms; performance status; EGFR gene; icotinib; treatment outcome

目前世界范围内,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在恶性肿瘤中发病率和病死率均居第一位<sup>[1]</sup>。其中约 2/3 的 NSCLC 患者在最初诊断时已处于中晚期,化学治疗成为治疗的主要选择。化学治疗相比最佳支持治疗,可以将晚期 NSCLC 患者的 1 年生存率从 20% 提高至 29%<sup>[2]</sup>。但因为不良反应,特别是对于体力状况差的患者,传统化学治疗的应用受到较大的限制,进而使最佳支持治疗成为这些患者的治疗选择。

相较于传统细胞毒性化学治疗药物,靶向治疗具有更小的不良反应。埃克替尼是我国自主研发的第一个 EGFR-TKI 药物,也是继吉非替尼和厄洛替尼后第 3 个 EGFR-TKI 药物。ICO-GEN 研究<sup>[3]</sup>是一个比较埃克替尼与吉非替尼治疗晚期 NSCLC 优劣的 III 期临床研究。结果显示两药疗效无差异,但埃克替尼在不良反应方面优于吉非替尼。后续的 2 个埃克替尼 IV 临床研究亦充分证实了其有效性及相比于吉非替尼较好

的安全性<sup>[4-5]</sup>。

对于 EGFR 基因敏感突变型的 NSCLC 患者,埃克替尼疗效明确。而针对 EGFR 基因状态不明的 NSCLC 患者,在埃克替尼上市后进行的大样本( $n=6087$ )IV 期临床研究<sup>[4]</sup>亦取得不错的疗效。本研究总结分析了自 2012 年 8 月以来到本所就诊的 27 例 EGFR 基因状态不明、且体力状况较差的肺腺癌患者口服埃克替尼治疗的有效性及其安全性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 8 月至 2014 年 8 月在重庆市肿瘤研究所口服盐酸埃克替尼治疗的 27 例 EGFR 基因状态不明、美国东部肿瘤协作组-体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, ECOG-PS)评分大于或等于 2 分,未接受手术、放射治疗及化学治疗的肺腺癌患者。其中男 10 例,女 17 例;年龄 34~87 岁,中位年龄 58 岁;ECOG-PS 评分,2 分 6 例,3~4 分 21 例;吸烟 12 例,不吸烟 15 例;按 2002 年美国

\* 基金项目:重庆市医学科研计划资助项目[(重点)2015-277]。  
<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: lidairong@sohu.com。

作者简介:冀晓辉(1984-),主治医师,硕士,主要从事肺癌综合治疗

癌症研究联合会癌症分期手册(第 6 版)NSCLC 分期标准,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 22 例。见表 1。所有患者治疗前均采集完整病史、体格检查及进行 ECOG-PS 评分。所有患者基线状态检查均于治疗前 28 d 内。常规检查包括三大常规、血生化,胸部 CT,其他转移部位诊断依据多为临床影像学(CT/MRI)。排除标准:(1)无病理诊断;(2)无可测量的临床病灶;(3)服用埃克替尼过程中伴有其他可能影响患者疗效评价的治疗手段,如放射治疗、化学治疗、介入治疗等;(4)ECOG-PS<2 分。

表 1 患者一般临床特征[n(%)]

| 项目           | 占比       |
|--------------|----------|
| 性别           |          |
| 男            | 10(37.0) |
| 女            | 17(63.0) |
| 年龄(岁)        |          |
| ≥65          | 8(29.6)  |
| <65          | 19(70.4) |
| EWG-PS 评分(分) |          |
| 2            | 6(22.2)  |
| 3~4          | 21(77.8) |
| 临床分期         |          |
| I            | 0        |
| II           | 0        |
| III          | 5(18.5)  |
| IV           | 22(81.5) |
| 转移器官         |          |
| 骨            | 11(40.7) |
| 肝            | 6(22.2)  |
| 肺            | 13(48.1) |
| 脑            | 4(14.8)  |
| 其他           | 4(14.8)  |
| 胸腔积液         |          |
| 有            | 7(25.9)  |
| 无            | 20(74.1) |
| 吸烟状态         |          |
| 有            | 12(44.4) |
| 无            | 15(55.6) |
| 病理类型         |          |
| 腺癌           | 27(100)  |
| 鳞癌           | 0        |

## 1.2 方法

**1.2.1 方法** 口服盐酸埃克替尼 125 mg,3 次/d,持续用药直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。治疗 4 周后进行近期疗效及不良反应评价。停用盐酸埃克替尼后,根据患者的 ECOG-PS 评分和意愿给予化学治疗、放射治疗或最佳支持治疗。

**1.2.2 评价标准** 基线状态评价于治疗前 4 周内。埃克替尼治疗 4 周后进行第一次近期疗效评价,以后每 8 周接受一次 CT 和其他影像学检查进行疗效评价。客观疗效评价依据 RE-

CIST 1.1 标准<sup>[6]</sup>,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。客观缓解率(objective response rate,ORR)包括 CR 率和 PR 率。疾病控制率(disease control rate,DCR)为 CR 率、SD 率之和。按照美国国立癌症研究所制订的不良反应评价标准(NCI-CTC)3.0 版对不良反应进行分级。治疗过程中进行 ECOG-PS 评分与基线状态 ECOG-PS 评分比较。

**1.2.3 随访** 采用住院、门诊及电话随访结合的随访方法,定期了解 27 例患者的生存情况,包括 ECOG-PS 评分、不良反应、客观疗效、死亡时间、意外情况及原因。随访时间的计算自治疗的时间开始到疾病进展、死亡或末次随访时间(2015 年 7 月 1 日)为止。本研究主要观察指标为无疾病进展生存期(progression-free survival,PFS),PFS 计算始于开始治疗的时间,止于确认疾病进展或死亡的时间。次要观察指标为近期有效率(RR)、不良反应、ECOG-PS 评分。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,对于正态分布资料或者经转化服从正态分布的资料,采用配对 *t* 检验进行统计分析;对于不服从正态分布的资料,采用 Wilcoxon 符号秩和检验进行统计分析;计数资料采用率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验进行统计分析;生存资料数据采用 Kaplan-Meier 进行统计描述,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 生存情况** 本研究 27 例患者,随访时间 1~21 个月,失访 1 例,另有 1 例于治疗 5 个月后死于肺栓塞。截止 2015 年 7 月 1 日,共有 16 例患者死亡,2 例患者仍在口服埃克替尼治疗,中位 PFS 为 6 月。见图 1。

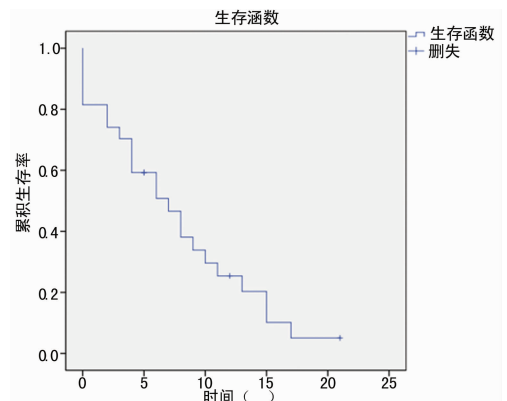


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

**2.2 近期疗效评价** 27 例患者中,无 CR 病例,PR 8 例(29.6%),SD 14 例(51.9%),PD 5 例(18.5%),ORR 为 29.6%,DCR 为 81.5%。21 例 ECOG-PS 评分 3~4 分患者中,无 CR 病例,PR 5 例(23.8%),SD 13 例(61.9%),PD 3 例(14.3%),ORR 为 23.8%,DCR 为 85.7%。

**2.3 体力状况改善情况** 27 例患者中,在埃克替尼治疗期间,19 例(70.4%)患者体力状况得到改善。27 例患者治疗前 ECOG-PS 的评分 2~4 分,平均(3.04±0.71)分,治疗后 ECOG-PS 评分 1~5 分,平均(2.26±1.40)分,治疗前后差异有统计学意义( $Z=-2.157,P=0.031$ )。

**2.4 不良反应** 27 例患者中,治疗相关不良反应多为轻度,

仅有 1 例患者出现Ⅲ度以上不良反应,无因不可耐受不良反应而退出治疗者。无 1 例发生间质性肺炎,未发现药物相关性死亡。最常见的不良反应主要为皮疹 29.6%(8/27)、乏力 18.5%(5/27)、肝功能异常 7.4%(2/27)、纳差 14.8%(4/27)、腹泻 11.1%(3/27),见表 2。

表 2 不同级别不良反应发生情况

| 不良反应   | I 级(n) | II 级(n) | III 级(n) | IV 级(n) | 占比(%) |
|--------|--------|---------|----------|---------|-------|
| 皮疹     | 6      | 2       | 0        | 0       | 29.6  |
| 腹泻     | 3      | 0       | 0        | 0       | 11.1  |
| 纳差     | 3      | 0       | 1        | 0       | 14.8  |
| 乏力     | 4      | 1       | 0        | 0       | 18.5  |
| 呕吐     | 1      | 0       | 0        | 0       | 3.7   |
| 肝功能异常  | 2      | 0       | 0        | 0       | 7.4   |
| 间质性肺炎  | 0      | 0       | 0        | 0       | 0     |
| 指甲褪色改变 | 1      | 0       | 0        | 0       | 3.7   |

### 3 讨 论

对于 PS 较差的晚期肺癌患者,目前尚缺乏有效的治疗方案。EGFR-TKI 已广泛应用于 NSCLC 的治疗,特别对于 EGFR 基因敏感突变型患者,其有效率高、耐受性好等特点,已成为这些患者的主要治疗手段。相对于吉非替尼,ICO-GEN 研究<sup>[3]</sup>显示在晚期 NSCLC 中。埃克替尼疗效与其相当,但不良反应明显降低,耐受性更好。

尽管埃克替尼对于 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者疗效确切,耐受性好,其中位 PFS 为 7.8~9.5 个月<sup>[7-8]</sup>。但很多晚期肺癌患者往往由于一般情况差、肿瘤标本取样困难及患者意愿等原因,无法进行 EGFR 基因检测。埃克替尼在国内上市后,Hu 等<sup>[4]</sup>进行的大样本(n=6 087)Ⅳ期临床研究显示,对于 EGFR 基因状态不明的 NSCLC 患者,其 ORR 为 27.3%(1 336/4 884),DCR 为 78.9%(3 857/4 884),该研究显示对于 EGFR 基因状态不明的 NSCLC 患者,埃克替尼仍可取得不错的疗效。

Thatcher 等<sup>[9]</sup>一项随机临床研究显示,在未经选择的 NSCLC 患者中,相对于最佳支持治疗组,吉非替尼治疗组患者未从治疗中获益。而依据病理类型(腺癌)、吸烟状态(不吸烟)两个临床特征选择后的亚组患者应用吉非替尼治疗,其 ORR 达到 55.6%,已经与 EGFR 基因突变、ECOG-PS 0~2 分的 NSCLC 患者的 ORR 相近<sup>[10]</sup>。本研究显示,通过病理类型筛选,在体力状况较差(ECOG-PS 评分大于或等于 2 分)的肺腺癌患者中,埃克替尼治疗的中位 PFS 达到 6 个月,与最佳支持治疗比较,PFS 得到明显延长。本研究中位 PFS 状况甚至要优于既往报道的 EGFR-TKI 治疗未经病理类型选择的体力状况较好的 NSCLC 患者<sup>[3]</sup>。

在 Wheatley-Price 等<sup>[11]</sup>研究中比较分析了厄洛替尼治疗不同 ECOG-PS 评分组老年 NSCLC 患者的疗效,显示 ECOG-PS 0~1 分与 2~3 分的有效率无差异。其中 ECOG-PS ≥ 2 分患者的有效率仍可达 38.5%,PFS 达 7.3 个月。Zheng 等<sup>[12]</sup>的埃克替尼回顾性研究报道中,42 例肺腺癌,其中 ECOG-PS > 2 分者为 41 例,其中位 PFS 为 7 个月,本研究中位 PFS 低于其研究结果。分析原因,Zheng 等研究 42 例患者中女性为 35 例,占

比 83.3%。本研究男女比例则更为均衡。而数项研究均显示女性患者较男性患者对 EGFR-TKI 治疗具有更好的反应率及更长的生存期<sup>[13-14]</sup>。对于体力状况较差的 EGFR 基因状态不明的肺腺癌患者,Zheng 等<sup>[12]</sup>的研究及本研究均证实 ECOG-PS 评分并不影响埃克替尼的疗效及安全性。但该结果尚需进一步扩大样本的前瞻性随机对照临床研究进一步证实。

本研究观察到对于 ECOG-PS 评分较差的患者,盐酸埃克替尼不良反应仍较为轻微,与之前大多数报道类似。本研究中主要不良反应为皮疹 29.6%(8/27)、乏力 18.5%(5/27)、肝功能异常 7.4%(2/27)、纳差 14.8%(4/27)、腹泻 11.1%(3/27),无 1 例因不良反应减停药物。ICO-GEN 研究<sup>[3]</sup>报道的盐酸埃克替尼药物相关毒副反应发生率为 60.5%,皮疹 39.5%,腹泻 18.5%,本组的不良反应并不高于 ICO-GEN 试验及埃克替尼Ⅳ期临床结果。间质性肺炎为 EGFR-TKI 较为严重的并发症,在埃克替尼Ⅰ期临床研究报告中出现 1 例<sup>[15]</sup>,ICO-GEN 研究中未发现<sup>[3]</sup>,而Ⅳ期大样本(n=5 549)研究出现 3 例间质性肺炎<sup>[4]</sup>。吉非替尼及厄洛替尼间质性肺炎发生率约为 3%~5%<sup>[13-14]</sup>,高于埃克替尼。Zheng 等<sup>[12]</sup>关于 ECOG-PS 评分较差的晚期肺腺癌患者接受埃克替尼治疗中,1 例出现间质性肺炎死亡,而本研究中未发生类似严重不良反应。故 ECOG-PS 评分差并不影响此类患者的治疗。

综上,本研究显示埃克替尼治疗 ECOG-PS ≥ 2 分、EGFR 基因状态不明的晚期肺腺癌患者,不良反应未明显增加,耐受性良好。该类患者可以从埃克替尼治疗中获益。因样本量小,该结果尚需在后续的研究中进一步完善。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials[J]. Clin Oncol 2008, 26(28): 4617-4625.
- [3] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICO-GEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953-961.
- [4] Hu X, Han B, Gu A, et al. A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 207-212.
- [5] Tan F, Gu A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy results of a phase IV, open-label, multicenter, safety-monitoring study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ISAFE study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 19161.
- [6] Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United(下转第 195 页)

采用独特的新型中药组方进行治疗,不同于以往或目前临床常用的相关药物,且药物应用途径采用灌入按压式小喷壶进行口腔喷雾,设计合理,简便实用,增加了患者的操作方便性和治疗依从性,且口感和价格均易于被患者接受,具有十分重要的临床意义和较大的实用价值,值得临床推广和使用。

#### 参考文献

- [1] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*, 2014, 120(10): 1453-1461.
- [2] McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(11): 3165-3177.
- [3] Wilkie D, Lovejoy N, Dodd M, et al. Cancer pain intensity measurement: concurrent validity of three tools-finger dynameter, pain intensity number scale, visual analogue scale[J]. *Hosp J*, 1990, 6(1): 1-13.
- [4] Miller AB, Hoopstaten OB, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [5] 于艳. 中西药联合治疗复发性口腔溃疡 60 例疗效观察[J]. *齐鲁护理杂志*, 2007, 13(19): 106-107.
- [6] 王阅春, 黄闽, 陈建刚. 五倍子煎剂联合氨来咕诺糊剂局部治疗重型 RAU 的临床观察[J]. *临床口腔医学杂志*, 2011, 27(1): 32-34.
- [7] Alvarino-Martin C, Sarrion-Perez MG. Prevention and treat-

ment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy[J]. *J Clin Exp Dent*, 2014, 6(1): e74-e80.

- [8] Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, et al. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(3): 337-340.
- [9] 王雪梅, 薄磊, 李欣, 等. 复发性阿弗他溃疡模型大鼠细胞免疫状态与黄芪多糖的干预[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(50): 9462-9465.
- [10] 马晓喆, 李言君, 付爱丽, 等. IL-12 及其受体在复发性口腔溃疡患者中的表达[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(16): 2931-2934.
- [11] Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 81-90.
- [12] Viet CT, Corby PM, Akinwande A, et al. Review of pre-clinical studies on treatment of mucositis and associated pain[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(9): 868-875.
- [13] 崔仁明. 中西医结合治疗化疗性口腔溃疡 41 例[J]. *四川中医*, 2005, 23(5): 83-83.
- [14] 曾棋平, 刘建清, 赵佳丽, 等. 放疗与化疗所致口腔黏膜损伤防治药物研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(23): 1975-1976, 1999.
- [15] 史宗道, 余京儒, 罗勇, 等. 口腔护理作用的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(12): 837-846, 858.
- [16] 吴钰. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1989: 539.

(收稿日期: 2015-08-14 修回日期: 2015-09-18)

(上接第 191 页)

- States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [7] 宋正波, 余新民, 蔡菊芬, 等. 埃克替尼在晚期非小细胞肺癌 EGFR 状态明确的患者中的疗效分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(3): 138-143.
- [8] 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): 7522.
- [9] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496): 1527-1537.
- [10] Lee DH, Han JY, Yu SY, et al. The role of gefitinib treatment for Korean never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung: a prospective study[J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(9): 965-971.
- [11] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer in the elderly: an anal-

ysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study Br. 21[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2350-2357.

- [12] Zheng X, Liu G, Wang S, et al. A novel receptor tyrosine kinase inhibitor, icotinib, for patients with lung adenocarcinoma cancer without indication for chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(4): 1563-1566.
- [13] O'Connell J, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non small cell lung cancer treated with combination chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1986, 4(11): 1604-1614.
- [14] Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment, and survival. Population based study of 20 561 cases[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(7): 1087-1093.
- [15] ang H, Zhang L, Wang Y, et al. Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J (Beijing)*, 2011, 124(13): 1933.

(收稿日期: 2015-08-25 修回日期: 2015-09-20)