# 埃克替尼对比吉非替尼治疗EGFR突变型晚期NSCLC的临床观察Δ

吴方雨[1*]，陈卫东[1,2]，夏盼盼[1]，张旭东[1]，沈爱宗[1,3#]（1.安徽中医药大学药学院，合肥 230012；2.省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心，合肥 230012；3.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药剂科，合肥 230001）

**中图分类号** R979.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）10-1228-05
**DOI** 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.14

**摘　要　目的** 比较埃克替尼与吉非替尼治疗表皮生长因子受体（EGFR）突变型晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2015年12月—2021年9月我院就诊的EGFR突变型晚期NSCLC患者资料146例，按用药的不同分为埃克替尼组（73例）和吉非替尼组（73例）。埃克替尼组患者单用盐酸埃克替尼片（125 mg，每日3次，口服）或联合常规化疗；吉非替尼组患者单用吉非替尼片（0.25 g，每日1次，口服）或联合常规化疗。观察两组患者的近期临床疗效、无进展生存期（PFS），采用Cox回归模型分析影响患者预后的因素，记录两组患者的不良反应发生情况。**结果** 两组患者的客观缓解率，疾病控制率，1～2级、3～4级不良反应总发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；埃克替尼组患者的中位PFS显著优于吉非替尼组（$P=0.048$）。基于患者基本资料的PFS亚组分析结果显示，与吉非替尼组比较，埃克替尼组中女性[HR=0.57，95%CI（0.34，0.96），$P=0.031$]和非脑转移患者[HR=0.58，95%CI（0.36，0.91），$P=0.017$]的PFS显著延长。回归模型分析结果显示，EGFR19 exon Del突变[HR=0.50，95%CI（0.25，1.00），$P=0.049$]、EGFR21 exon L858R突变[HR=0.44，95%CI（0.21，0.89），$P=0.022$]和埃克替尼治疗[HR=0.65，95%CI（0.44，0.96），$P=0.030$]为影响患者预后的因素。**结论** 埃克替尼与吉非替尼治疗EGFR突变型晚期NSCLC的近期临床疗效和安全性均相当，但埃克替尼可以显著延长患者的PFS；EGFR19 exon Del和EGFR21 exon L858R突变及接受埃克替尼治疗是影响患者预后的因素。

**关键词**　吉非替尼；埃克替尼；表皮生长因子受体突变；晚期非小细胞肺癌；疗效；安全性

## Clinical observation of icotinib versus gefitinib in the treatment of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer

WU Fangyu[1], CHEN Weidong[1,2], XIA Panpan[1], ZHANG Xudong[1], SHEN Aizong[1,3]（1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. MOE-Anhui Joint Collaborative Innovation Center for Quality Improvement of Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials, Hefei 230012, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China）

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of icotinib and gefitinib in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** The data of 146 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC of our Hospital from December 2015 to September 2021 were retrospectively analyzed and divided into the gefitinib group (73 cases) and the icotinib group (73 cases) according to the drug use. Patients in the gefitinib group were given 0.25 g of gefitinib tablets once a day orally by single drug or combined with conventional chemotherapy, while patients in the icotinib group were given 125 mg of icotinib hydrochloride tablets three times a day orally by single drug or combined with conventional chemotherapy. Short-term efficacy, progression-free survival (PFS) were observed; Cox regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients; the occurrence of ADR were observed in the two groups. **RESULTS** There was no statistically significant difference in the objective remission rate, disease control rate, and the incidence of grade 1-2 and grade 3-4 adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$); median PFS was significantly better in the icotinib group than in the gefitinib group ($P=0.048$). Results of subgroup analysis based on patients basic information

Δ **基金项目** 重大新药创制科技重大专项课题（No.2020ZX09201-004）；安徽省高校协同创新项目

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药剂学。E-mail：3286947924@qq.com

# **通信作者** 主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学、药物经济学。E-mail：shenaizong@ustc.edu.cn

showed that compared with the gefitinib group, PFS of female [HR=0.57, 95%CI(0.34, 0.96), $P$=0.031] and non-brain metastatic patients [HR=0.58, 95%CI(0.36, 0.91), $P$=0.017] in icotinib group were prolonged significantly. Results of regression model analysis showed that EGFR19 exon Del mutation [HR=0.50, 95%CI(0.25, 1.00), $P$=0.049], EGFR21 exon L858R mutation [HR=0.44, 95%CI(0.21, 0.89), $P$=0.022] and icotinib treatment [HR=0.65, 95%CI (0.44, 0.96), $P$=0.030] were influential factors for prognosis. **CONCLUSIONS** The short-term efficacy and safety of icotinib and gefitinib in the treatment of EGFR-mutant advanced NSCLC are comparable, but icotinib can significantly prolong the patients' PFS; EGFR19 exon Del, EGFR21 exon L858R mutations and icotinib treatment are factors affecting patients' prognosis.

**KEYWORDS** gefitinib; icotinib; EGFR mutation; advanced non-small cell lung cancer; efficacy; safety

肺癌是全世界死亡率最高的恶性肿瘤之一。肺癌是我国最常见的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占肺癌总数的85%，多数患者确诊时已是晚期，化疗的预后和总生存期较差，5年生存率不足15%[1-2]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）是肺癌的驱动基因，其突变率以亚洲人群最高[3]。其中19号外显子缺失突变及21号外显子L858R点突变的总和占所有EGFR突变的80%～90%[4]，这些突变导致了EGFR激酶结构域持续的激活，引发了不可控制的细胞增殖，因此针对EGFR突变，使用分子靶向药物治疗的意义更加明显 。

酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）通过减少酪氨酸激酶磷酸化，与肿瘤细胞上的靶点特异性结合来抑制肿瘤细胞生长，与传统细胞毒性药物相比，TKI提高了EGFR突变型NSCLC患者的疗效，降低了毒性反应，改变了传统的治疗模式，将肺癌带入精准治疗时代[5]。

吉非替尼是第一代EGFR-TKI，能可逆性地与酪氨酸激酶催化区域上的Mg-ATP位点结合，切断与肿瘤细胞相关的信号通路，抑制肿瘤细胞生长。该药于2003年经美国FDA批准用于局部晚期或转移性NSCLC的治疗。有研究表明，与常规化疗相比，吉非替尼能显著改善EGFR突变型NSCLC患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）[6-7]。吉非替尼于2005年在我国上市，并已证实对EGFR突变型NSCLC患者具有良好的疗效[8-9]。埃克替尼是我国自主研发的第一代EGFR-TKI，在体内和体外都具有较强的抗肿瘤活性[10]。ICOGEN研究证实，埃克替尼的疗效非劣于吉非替尼[11]，然而，在临床试验中患者的治疗结果存在差异性，不能反映患者真实的治疗情况。为此，本研究比较了埃克替尼与吉非替尼用于EGFR突变型晚期NSCLC患者的疗效和安全性，旨在为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）经病理确诊为EGFR突变型晚期NSCLC；（3）临床分期为ⅢB或Ⅳ期；（4）东部肿瘤协作组的身体状态评分为0或1分。

本研究的排除标准为：（1）资料缺失且无影像学证据者；（2）存在严重不稳定、不能代偿和活动性的全身性疾病（如血糖不稳定、心脏病变、脑血管疾病、肝功能衰竭、过敏性疾病）或系统性疾病（如神经系统、呼吸系统、心血管疾病）及无法控制的高血压者；（3）合并其他恶性肿瘤者。

### 1.2 资料来源

回顾性收集2015年12月－2021年9月我院就诊的EGFR突变型晚期NSCLC患者资料，包括患者的性别、年龄、脑转移情况、EGFR突变类型、治疗方案、治疗方式等，并按用药的不同分为埃克替尼组和吉非替尼组。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，批号为2022-RE-038。

### 1.3 用药方法

埃克替尼组患者单用盐酸埃克替尼片（贝达药业股份有限公司，国药准字H20110061，规格125 mg）125 mg，每日3次，口服或联合常规化疗。吉非替尼组患者单用吉非替尼片（正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司，国药准字H20193135，规格0.25 g）0.25 g，每日1次，口服或联合常规化疗。接受常规化疗患者的常规化疗药物包括注射用培美曲塞二钠[江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20093996，规格0.5 g（以培美曲塞计）]500 mg/m$^2$，静脉滴注时间不得少于10 min，每21 d为1个周期，每个周期的第1天给药；注射用洛铂[海南长安国际制药有限公司，国药准字H20050308，规格50 mg（以无水物计）]50 mg/m$^2$，静脉滴注，间歇3周为1个疗程。两组患者均维持治疗至肿瘤进展或出现难以耐受的不良反应。

### 1.4 观察指标

观察两组患者的近期临床疗效、PFS、预后影响因素及不良反应发生情况。根据《实体肿瘤疗效评价标准1.1》（RECIST 1.1）[12]分为完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）、疾病进展（progressive disease，PD）。客观缓解率（objective remission rate，ORR）=（CR例数+PR例数）/总例数×100%；疾病控制率（disease control rate，DCR）=（CR例数+PR例数+SD例数）/总例数×100%。参考《美国国立癌症研究所常见不良反应评价标准（CTCAE 4.0版）》将不良反应分为1～5级[13]。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用秩和检验；计数资料以例数或率表示，采用$\chi^2$检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法评估患者的PFS。以患者的基本资料为变量，采用Cox回归模型评估影响患者预后的因素，数据以风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示（以基本资料为变量进行单变量分析，然后再纳入单变量分析结果中$P<0.05$或$P<0.1$的变量进行多变量分析）。检验水准$\alpha=0.05$。

## 2 结果

### 2.1 患者筛选流程与纳入患者基本资料

共纳入698例患者，经纳入与排除后，共有146例患者纳入研究，其中埃克替尼组73例，吉非替尼组73例（图1）。两组患者的性别、年龄、脑转移情况、EGFR突变类型、治疗方案、治疗方式比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

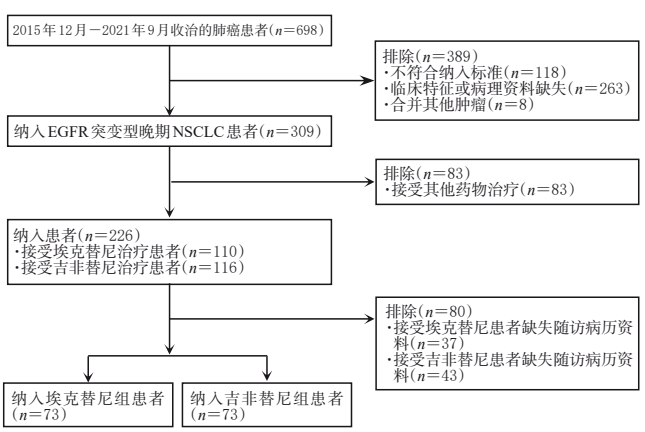



图1 患者筛选流程

表1 两组患者的基本资料比较[例（%）]

| 项目 | 埃克替尼组（n=73） | 吉非替尼组（n=73） |
|---|---|---|
| 性别 | | |
| 男性 | 31(42.47) | 32(43.84) |
| 女性 | 42(57.53) | 41(56.16) |
| 年龄 | | |
| <60岁 | 30(41.10) | 33(45.21) |
| ≥60岁 | 43(58.90) | 40(54.79) |
| 脑转移 | | |
| 是 | 18(24.66) | 20(27.40) |
| 否 | 55(75.34) | 53(72.60) |
| EGFR突变类型 | | |
| EGFR19 exon Del | 35(47.95) | 39(53.42) |
| EGFR21 exon L858R | 31(42.47) | 28(38.36) |
| 其他[a] | 7(9.59) | 6(8.22) |
| 治疗方案 | | |
| 一线 | 41(56.16) | 52(71.23) |
| 二线 | 32(43.84) | 21(28.77) |
| 治疗方式 | | |
| 靶向 | 59(80.82) | 67(91.78) |
| 靶向+化疗 | 14(19.18) | 6(8.22) |

a：包括未知或非经典突变

### 2.2 两组患者的近期临床疗效比较

两组患者的ORR、DCR比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者的近期临床疗效比较[例（%）]

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | ORR | DCR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 埃克替尼组 | 73 | 1(1.37) | 27(36.99) | 44(60.27) | 1(1.37) | 28(38.36) | 72(98.63) |
| 吉非替尼组 | 73 | 0(0) | 29(39.73) | 38(52.05) | 6(8.22) | 29(39.73) | 67(91.78) |

### 2.3 两组患者的PFS比较

埃克替尼组观察到48例（65.75%）疾病进展事件，而吉非替尼组有57例（78.08%）。埃克替尼组患者的中位PFS为14.30（11.21，17.39）个月，显著优于吉非替尼组[10.20（8.63，11.77）个月]（$P=0.048$）。结果见图2（此处的疾病进展事件除了包括根据RECIST 1.1判定的PD外，还包括用药后至研究结束的PD）。

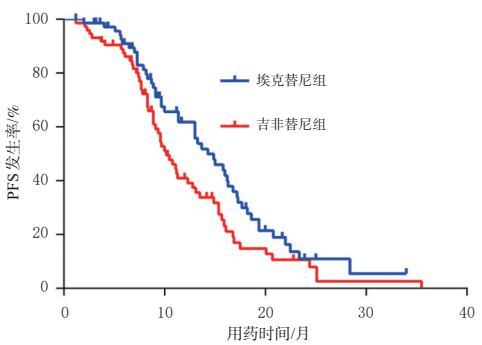



图2 两组患者的PFS比较

基于患者基本资料的PFS亚组分析结果显示，与吉非替尼组比较，埃克替尼组中女性[HR=0.57，95%CI（0.34，0.96），$P=0.031$]和非脑转移患者[HR=0.58，95%CI（0.36，0.91），$P=0.017$]的PFS显著延长。结果见图3。

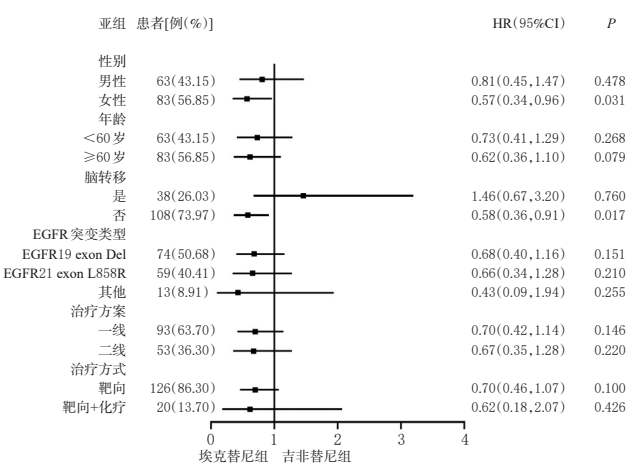



图3 基于患者基本资料的PFS亚组分析

### 2.4 患者预后的影响因素分析

单变量分析结果显示，EGFR21 exon L858R突变[HR=0.48，95%CI（0.24，0.98），$P=0.043$]是影响PFS的主要因素。多变量分析结果显示，EGFR19 exon Del突变[HR=0.50，95%CI（0.25，1.00），$P=0.049$]、EGFR21

exon L858R突变[HR=0.44，95%CI（0.21，0.89），$P$=0.022]和埃克替尼治疗[HR=0.65，95%CI（0.44，0.96），$P$=0.030]为影响患者预后的因素。结果见表3。

**表3　患者预后的影响因素分析结果**

| 变量 | 单变量分析 | | | 多变量分析 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95%CI | $P$ | HR | 95%CI | $P$ |
| 男性 | 1.17 | 0.79～1.74 | 0.427 | | | |
| ＜60岁 | 0.94 | 0.64～1.39 | 0.766 | | | |
| 非脑转移 | 0.97 | 0.63～1.49 | 0.082 | | | |
| EGFR19 exon Del | 0.55 | 0.28～1.10 | 0.091 | 0.50 | 0.25～1.00 | 0.049 |
| EGFR21 exon L858R | 0.48 | 0.24～0.98 | 0.043 | 0.44 | 0.21～0.89 | 0.022 |
| 二线治疗方案 | 0.98 | 0.66～1.47 | 0.922 | | | |
| 靶向+化疗 | 0.74 | 0.42～1.30 | 0.297 | | | |
| 埃克替尼治疗 | 0.68 | 0.46～1.00 | 0.051 | 0.65 | 0.44～0.96 | 0.030 |

### 2.5　不良反应发生情况

两组患者1～2、3～4级不良反应总发生率比较，差异均无统计学意义（$P$＞0.05）。结果见表4（为排除化疗药物对安全性评价的影响，仅对接受埃克替尼和吉非替尼单药治疗的患者进行安全性评估）。

**表4　两组患者的不良反应发生率比较[例（%）]**

| 不良反应 | 埃克替尼组（$n$=59） | | 吉非替尼组（$n$=67） | |
|---|---|---|---|---|
| | 1～2级 | 3～4级 | 1～2级 | 3～4级 |
| 腹泻 | 6(10.17) | 2(3.39) | 6(8.96) | 1(1.49) |
| 皮疹 | 9(15.25) | 1(1.69) | 17(25.37) | 2(2.99) |
| 转氨酶升高 | 30(50.85) | 0(0) | 42(62.69) | 0(0) |
| 白细胞减少 | 10(16.95) | 0(0) | 9(13.43) | 0(0) |
| 血小板减少 | 8(13.56) | 0(0) | 7(10.45) | 0(0) |
| 口腔黏膜炎 | 1(1.69) | 0(0) | 2(2.99) | 0(0) |
| 肺炎 | 2(3.39) | 0(0) | 3(4.48) | 0(0) |
| 总发生率 | 41(69.49) | 3(5.08) | 50(74.63) | 3(4.48) |

## 3　讨论

埃克替尼能可逆性地结合EGFR酪氨酸激酶结构域，抑制ATP结合并阻断受体自磷酸化和下游信号传导[14]。EVIDENCE试验通过头对头的研究比较并证实了埃克替尼辅助靶向治疗相对于标准辅助化疗，能使患者的无病生存率显著获益[15]。同时，国内专家共识的发布也为埃克替尼术后靶向用药提供了循证医学证据[16]。吉非替尼能阻止EGFR自身与底物磷酸化，抑制肿瘤细胞增长[17]。有研究认为，吉非替尼联合化疗可显著延长患者的中位PFS[18－20]。本研究结果显示，两组患者的ORR、DCR比较，差异均无统计学意义。这提示，两组患者的近期临床疗效相似。1项多中心Ⅲ期临床试验头对头地比较了埃克替尼与吉非替尼的疗效，结果显示，埃克替尼疗效非劣于吉非替尼[11]。CONVINCE临床试验表明，接受埃克替尼治疗患者的PFS为11.2个月[21]。ICOGEN研究中，埃克替尼与吉非替尼的PFS分别为4.6个月和3.4个月[11]。而本研究中，埃克替尼与吉非替尼的中位PFS分别为14.30个月和10.20个月，均高于上述研究结果。这提示，与临床研究相比，现实世界中患者PD时间更长，然而这种差异可以解释为治疗评估的时间间隔通常比临床研究长，这取决于患者是否有进展性疾病的症状。因此，患者的实际PFS与诊断时PD的证据之间可能存在时间差。多变量分析结果显示，EGFR19 exon Del和EGFR21 exon L858R突变患者接受埃克替尼治疗后的PFS显著延长。这提示，EGFR19 exon Del和EGFR21 exon L858R突变以及接受埃克替尼治疗是影响患者预后的因素。

EGFR-TKI常见的不良反应为皮疹、腹泻、转氨酶升高和白细胞减少[22－24]。本研究中，两组患者1～2、3～4级不良反应总发生率比较，差异均无统计学意义。大多数不良反应为皮疹和转氨酶升高，且多为1级和2级，出现的不良反应经药物治疗后得到改善。这提示，埃克替尼与吉非替尼的安全性相似。

综上所述，埃克替尼与吉非替尼治疗EGFR突变型晚期NSCLC的近期临床疗效和安全性均相当，但埃克替尼可以显著延长患者的PFS；EGFR19 exon Del和EGFR21 exon L858R突变及接受埃克替尼治疗是影响患者预后的因素。本研究存在的局限为：（1）纳入的样本量较少，且为单中心研究，可能会导致偏差；（2）未对患者进行长期随访以获得总生存率，来观察生存效益。故本研究所得结论尚需更多大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献


[1] ZHOU C C，YAO L D. Strategies to improve outcomes of patients with EGRF-mutant non-small cell lung cancer：review of the literature[J]. J Thorac Oncol，2016，11（2）：174-186.

[2] MILLER K D，NOGUEIRA L，DEVASIA T，et al. Cancer treatment and survivorship statistics，2022[J]. CA Cancer J Clin，2022，72（5）：409-436.

[3] PAO W，GIRARD N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol，2011，12（2）：175-180.

[4] SHOKOOHI A，AL-HASHAMI Z，MOORE S，et al. Effect of targeted therapy and immunotherapy on advanced nonsmall-cell lung cancer outcomes in the real world[J]. Cancer Med，2022，11（1）：86-93.

[5] ZHANG L L，QI Y，XING K L，et al. A novel strategy of EGFR-TKI combined chemotherapy in the treatment of human lung cancer with EGFR-sensitive mutation[J]. Oncol Rep，2018，40（2）：1046-1054.

[6] ZHANG L，MA S L，SONG X Q，et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer（INFORM；C-TONG 0804）：a multicentre，double-blind randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2012，13（5）：466-475.

[7] 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.

[8] XIE H N, WANG H, XU L, et al. Gefitinib versus adjuvant chemotherapy in patients with stage Ⅱ-ⅢA non-small-cell lung cancer harboring positive EGFR mutations: a single-center retrospective study[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(6): 484-492.

[9] DAI L L, WANG W, LI W L, et al. Effect of gefitinib combined with chemotherapy in patients with advanced NSCLC: a retrospective cohort study[J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 637-644.

[10] TAN F L, SHEN X Y, WANG D C, 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.

[11] SHI Y K, ZHANG L, LIU X Q, 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.

[12] 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.

[13] CHEN AP, SETSER A, ANADKAT M J, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(5): 1025-1039.

[14] TAN F L, SHI Y K, WANG Y X, et al. Icotinib, a selective EGF receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2015, 11(3): 385-397.

[15] HE J X, SU C X, LIANG W H, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage Ⅱ-ⅢA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(9): 1021-1029.

[16] 中国医疗保健国际交流促进会, 广东省胸部疾病学会. 埃克替尼术后辅助治疗非小细胞肺癌的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(1): 31-38.

[17] RANSON M, HAMMOND L A, FERRY D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase Ⅰ trial[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(9): 2240-2250.

[18] 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 non-squamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.

[19] NORONHA V, PATIL V M, JOSHI A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 124-136.

[20] HOU X, LI M C, WU G W, et al. Gefitinib plus chemotherapy vs gefitinib alone in untreated EGFR-mutant non-small cell lung cancer in patients with brain metastases: the GAP BRAIN open-label, randomized, multicenter, phase 3 study[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(2): e2255050.

[21] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450.

[22] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.

[23] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(18): 1711-1723.

[24] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase Ⅲ study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3327-3334.

（收稿日期：2022-11-28　修回日期：2023-03-07）

（编辑：陈　宏）