系统评价

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000949

EGFR-TKI与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌有效性与安全性的Meta分析

杨迎庆，江德鹏，蒋幼凡

（重庆医科大学附属第二医院呼吸内科，重庆 400010）

[摘 要]目的：系统评价单药表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）包括吉非替尼和厄洛替尼）与单药多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法：检索PUBMED、Embase、Cochrane Library、CNKI、万方、维普等数据库，收集1995年1月~2015年3月期间有关表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）对比多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床随机对照试验（RTC），2名独立研究员根据纳入与排除标准筛选文献，进行文献质量评价，计算风险比（hazard ratio，*HR*）、相对危险度（relative risk，*RR*）值及其95%可信区间（confidence interval，*CI*），所有数据均采用Review Manager 5.3.0软件进行统计学分析。结果：纳入6篇临床随机对照试验（RTC），病例数总计2 747例，其中EGFR-TKI治疗组1 389例，多西他赛治疗组1 358例。Meta分析结果显示EGFR-TKI与多西他赛相比总生存期差异（*HR*=1.05，95%*CI*=0.96~1.14，*Z*=0.97，*P*=0.33）无显著统计学意义。多西他赛组相较于厄洛替尼组可延长患者无进展生存期（*HR*=1.31，95%*CI*=1.11~1.54，*Z*=3.24，*P*=0.001），但多西他赛组与吉非替尼组患者无进展生存期并无显著差异（*HR*=0.90，95%*CI*=0.78~1.04，*Z*=1.40，*P*=0.16）。在安全性分析方面，EGFR-TKI组3~4级不良反应的发生率较低，如中性粒细胞减少症（*RR*=0.06，95%*CI*=0.04~0.08）、发热性中性粒细胞减少（*RR*=0.09，95%*CI*=0.05~0.16）、神经毒性（*RR*=0.25，95%*CI*=0.05~0.16）等，但3~4级皮疹（*RR*=15.03，95%*CI*=5.81~38.88）的发生率有所增加。结论：EGFR-TKI对比多西他赛二线治疗非小细胞肺癌在总生存、无进展生存期上并无统计学差异，但EGFR-TKI不良反应发生率更低，耐受性较好。

[关键词]吉非替尼；厄洛替尼；多西他赛；非小细胞肺癌；二线治疗；Meta分析

[中图分类号]R56；R734 [文献标志码]A [收稿日期]2015-08-19

Efficacy and safety of EFGR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with docetaxel monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a Meta-analysis

Yang Yingqing, Jiang Depeng, Jiang Youfan

(Department of Respiratory Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] ***Objective***: To systematically evaluate the efficacy and safety of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor monotherapy (gefitinib or erlotinib) with docetaxel monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ***Methods***: PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, Wan-fang Data and VIP were searched to collect randomized clinical trials (RCTs) comparing EGFR-TKI monotherapy with docetaxel chemotherapy in previously treated advanced NSCLC. The hazard ratio (HR) or odds ratio (OR), with their corresponding 95% confidence intervals (CI) were pooled using Review manager 5.3.0. ***Results***: Six randomized controlled trials involving 2747patients (EGFR-TKI 1389 patients, docetaxel 1358 patients) were eligible. The pooled HRs showed no significant difference in OS (*HR*=0.90, 95%*CI*=0.78 to 1.04, *Z*=1.40, *P*=0.16). PFS was elongated in docetaxel group than in erlotinib group (*HR*=1.31, 95%*CI*=1.11 to 1.54, *Z*=3.24, *P*=0.001). There was no difference in PFS between docetaxel group and gentitinib group (*HR*=0.90, 95%*CI*=0.78 to 1.04, *Z*=1.40, *P*=0.16). Safety analysis showed that incidence of side effect at grade 3 or 4 was low in EGFR-TKI group, the side effects included neutropeni (*RR*=0.06, 95%*CI*=0.04 to 0.08), febrile neutropenia (*RR*=0.09, 95%*CI*=0.05 to 0.16), and nurotoxicity (*RR*=0.25, 995%*CI*=0.05 to 0.16). The incidence of rash at grade

作者介绍：杨迎庆，Email：506723266@qq.com，研究方向：呼吸内科肺癌。

通信作者：蒋幼凡，Email：zengzuo1992@sina.com。

基金项目：国家自然科学青年基金资助项目（编号：81200028）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1018.044.html（2016-05-13）

3 or 4 was increased (*RR*=15.03, 95%*CI*=5.81 to 38.88). ***Conclusion*** : Although having similar OS and PFS, EGFR-TKI is safer and better tolerated.

[Key words] gefitinib; erlotinib; docetaxel; non-small cell lung cancer; second-line therapy; Meta-analysis

肺癌是病死率最高的肿瘤之一，严重威胁着人类健康[1]。其中 85% 的肺癌患者为非小细胞肺癌。由于早期肺癌症状隐匿，所以大多数肺癌患者确诊时已为晚期，失去了手术的机会，化疗仍然是非小细胞肺癌患者的基础治疗，多项研究证实化疗可延长晚期肺癌患者的总生存、无进展生存期，改善患者生活质量。但是，大多数晚期非小细胞肺癌患者在经历了 3~6 个月的一线化疗后都会出现疾病进展[2]。值得注意的是，在经过一线化疗后出现病情进展的患者中，大约有 50% 的患者仍然有着良好的体能状态，这使得二线治疗成为了可能[3]。Shepherd 等[4]的研究结果表明，经过一线化疗后，相对于最佳支持治疗，多西他赛能够获得更高的疾病缓解率以及更长的无进展生存期。同时，多项研究结果表明，EGFR-TKI（包括吉非替尼、厄洛替尼）在非小细胞肺癌的二三线治疗中，相对于安慰剂组，患者获益更多。吉非替尼和厄洛替尼也在全球范围内被批准为非小细胞肺癌的二三线治疗用药。EGFR-TKI 和多西他赛，作为非小细胞肺癌的二线治疗药物，对一线化疗失败的患者均有一定的疗效。但是，目前暂无证据证实两者疗效的差异。本研究拟从循证医学的角度，用 Meta 分析的方法对 EGFR-TKI 和多西他赛在晚期非小细胞肺癌患者二线治疗中的有效性和安全性进行比较。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索 PUBMED、Embase、Cochrane Library、中国知网（CNKI）、万方以及维普等数据库。以 "Gefitinib" "Erlotinib" "Iressa" "Tarceva" "non-small cell lung cancer" "NSCLC" "吉非替尼" "厄洛替尼" "易瑞沙" "特罗凯" "非小细胞肺癌" "二线治疗" 为检索词，以不同组合进行文献检索，手工检索相关文献，并通过参考文献进行扩大检索。检索文献时间为 1995 年 1 月至 2015 年 3 月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①Ⅱ-Ⅲ期随机临床对照试验；②研究对象为经病理学明确诊断为Ⅲ期或Ⅳ期非小细胞肺癌，EGFR 基因突变情况不限，且经一线化疗后出现疾病进展的患者；③试验组及对照组分别接受 EGFR-TKI 及多西他赛治疗；④以无进展生存期（progression-free survival，PFS）及总生存（overall survival，OS）及其风险比（hazard ratio，*HR*）值为主要研究终点。排除标准：①回顾性的或者非随机对照临床研究；②有关一线治疗或者维持治疗的临床研究；③单臂临床研究；④文献综述；⑤无法获得全文或者不能获取完整数据的文章；⑥文献质量差的文章。

1.3 数据提取和质量评价

由 2 位研究员独立使用统一的数据提取表格，提取如下信息：①每篇文章的基本信息，如发表年限，临床试验的分期，以及作者姓名等；②研究设计的信息，如每组研究年龄、性别、样本量、研究设计方案、随机化方案、研究终点等。两位研究员独立进行数据提取、评价，进行交叉对比，如有争议，由第 3 位研究员介入。采用 Cochrane 系统评价手册 5.1 版本所推荐的随机对照试验质量评价标准对纳入的研究进行质量评价，包括：①随机方法是否正确；②是否存在分配隐藏；③是否采用盲法；④结局数据是否完善；⑤报告结果是否存在选择性；⑥是否存在其他偏倚。

1.4 统计学分析

采用 Review Manager 5.3.0 软件对 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性进行统计学分析。对 OS 和 PFS 的 *HR* 值，不良反应发生的相对危险度（relative risk，*RR*）值，及其 95% 可信区间（confidence interval，*CI*）进行合并。考虑到纳入的各项临床试验之间可能存在异质性。故在对效应指标进行合并时应进行异质性分析，并采用 I^2 统计量进行评价：当异质性检验结果为 $P>0.10$ 且 $I^2\leqslant 50\%$ 时，可认为多个同类研究间具有同质性，选用固定效应模型计算合并效应量；当 $P\leqslant 0.10$ 且 $I^2>50\%$ 时，可认为多个研究间有异质性，采用亚组分析对异质性来源进行分析。发表偏倚采用漏斗图进行检验。绘制 Meta 分析结果的森林图和漏斗图。

2 结 果

2.1 纳入研究的基本信息

共检索出 800 篇相关文献。通过查重，阅读文章题目、摘要排除文献综述、信件、会议报道、个案报道、基础研究等与本次 Meta 分析相关性小的文章，然后通过阅读全文，排除非随机临床对照研究、质量较差、无法获得足够信息的文章，最终纳入 6 篇文献[5-10]，发表年份为 1995 至 2015 年，文献检索及选筛过程见图 1。纳入研究对象共 2 747 例，其中 EGFR-TKI 治疗组 1 389 例，多西他赛治疗组 1 358 例。所有肺癌患

者均由病理学证据确诊。所有纳入研究基本信息：作者、发表年度、性别、年龄、样本量、研究设计方案，随机化方案，研究终点等见表 1，文献质量评价见表 2。

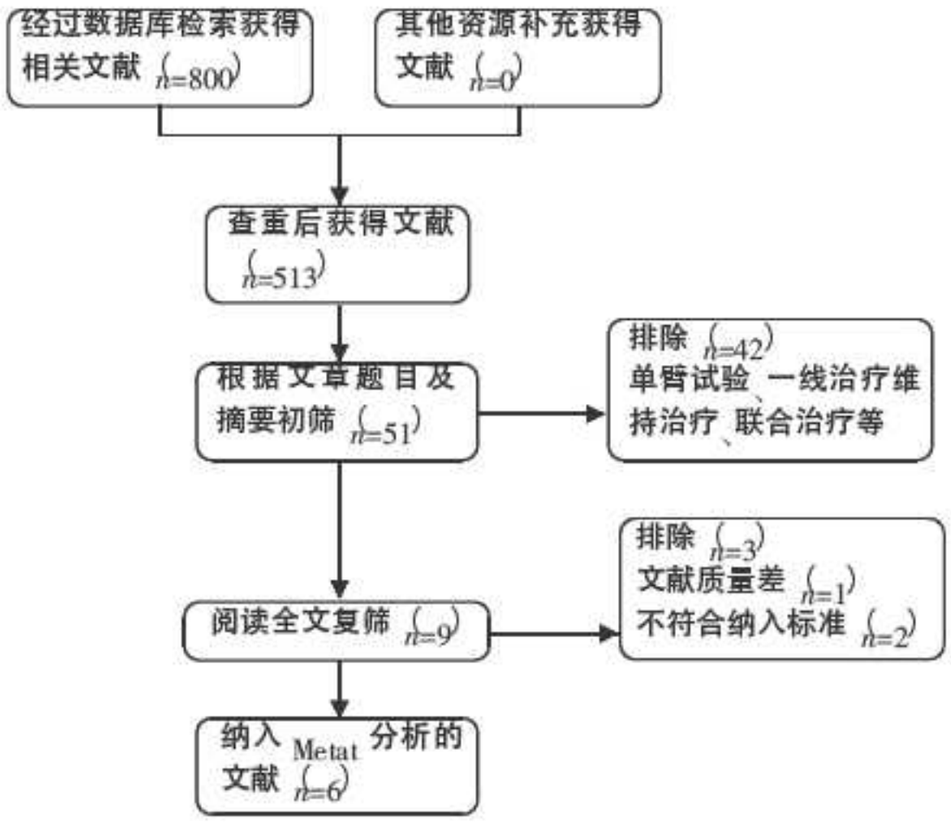


图 1 文献检索流程图

Fig.1 Flow chart of literature selection

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 OS 对 OS 的 HR 值及 95%可信区间进行合并，纳入的研究具有同质性（I^2=23%，P=0.33），采用固定效应模型进行分析，EGFR-TKI 对比多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的总生存期差异无统计学意义（HR=1.05，95%CI=0.96~1.14，Z=0.97，P=0.33）（图 2）。

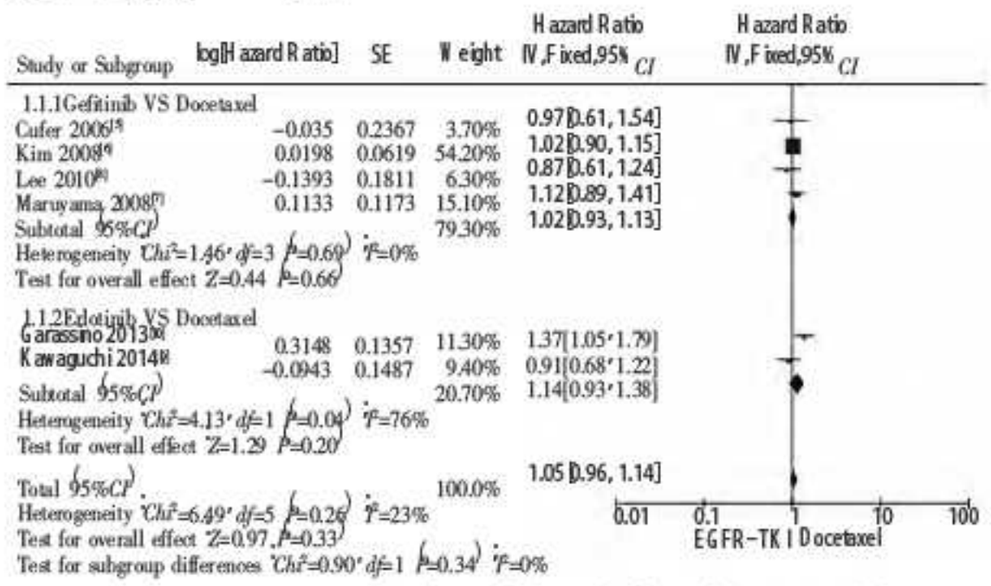


图 2 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌 OS 比较的 Meta 分析

Fig.2 OS between EGFR-TKI and docetaxel in pretreated NSCLC

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	干预措施		n	结局指标	随访时间	性别（男/女）	年龄	中位生存时间	HR（95%CI）	中位无进展生存期	HR（95%CI）
Cufer 2006[5]	吉非替尼	250 mg/d	68	生存时间 无进展生存期	不清楚	47/21	63	7.5 月	0.97（0.61~1.52）	3.0 月	0.94（0.64~1.39）
	多西他赛	60 mg/m² day 1 every 3 weeks	73			51/22	69	7.1 月		2.8 月	
Lee 2010[8]	吉非替尼	250 mg/d	82	生存时间 无进展生存期	不清楚	55/27	57（21~74）	14.1 月	0.87（0.61~1.24）	3.3 月	0.73（0.55~1.00）
	多西他赛	75 mg/m² day 1 every 3 weeks	79			45/34	58（20~73）	12.2 月		3.4 月	
Kim 2008[6]	吉非替尼	250 mg/d	723	生存时间 无进展生存期	7.5 月	466/267	61（27~84）	593 d	1.02（0.91~1.15）	2.2 月	1.09（0.78~1.51）
	多西他赛	75 mg/m² day 1 every 4 weeks	710			488/245	60（20~84）	544 d		2.7 月	
Garassino 2013[10]	厄洛替尼	150mg/d	112	生存时间 无进展生存期	10.9 月	77/32	66（40~81）	5.4 月	1.37（1.05~1.69）	2.4 月	1.41（1.12~1.70）
	多西他赛	75 mg/m² every 21 days	110			73/37	67（35~83）	8.2 月		2.9 月	
Maruyama 2008[7]	吉非替尼	250 mg/d	245	生存时间 无进展生存期	21 月	151/94	不清楚	11.5 月	1.12（0.89~1.40）	2.0 月	0.9（0.72~1.12）
	多西他赛	60 mg/m² day 1 every 3 weeks	244			108/42	不清楚	14.0 月		2.0 月	
Kawaguchi 2014[9]	厄洛替尼	150mg/d	150	生存时间 无进展生存期	19.4 月	108/42	68（37~82）	14.8 月	0.91（0.68~1.22）	2.0 月	1.12（0.97~1.55）
	多西他赛	60 mg/m² day 1 every 3 weeks	151			107/44	67（31~85）	12.2 月		3.2 月	

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality of included trails

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
Cufer 2006[5]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Lee 2010[8]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Kim 2008[6]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Garassino 2013[10]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Maruyama 2008[7]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否
Kawaguchi 2014[9]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	否

2.2.2 PFS 对 PFS 的 HR 值及 95%可信区间进行合并，纳入的研究异质性较大（I^2=66%，P=0.25）。因异质性较大，对吉非替尼和厄洛替尼相对于多西他赛的 HR 及 95%可信区间进行亚组分析，异质性均较小（吉非替尼组 I^2=0，P=0.16，厄洛替尼组 I^2=0，P=0.39），故亦采用固定效应模型分析。但是，由于厄洛替尼组仅纳入 2 项研究，因此仅对无进展生存期进行描述。结果显示吉非替尼与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的无进展生存期无统计学差异（HR=0.90，95%CI=0.78~1.04，Z=1.40，P=0.16），多西他赛组无进展生存期长于厄洛替尼组（2.9 vs. 2.4 m，HR=0.71，95%CI=0.53~0.96，P=0.02），2.9 vs. 1.3 m（HR=1.4，95%CI=1.12~1.70，P=0.01）（图 3）。

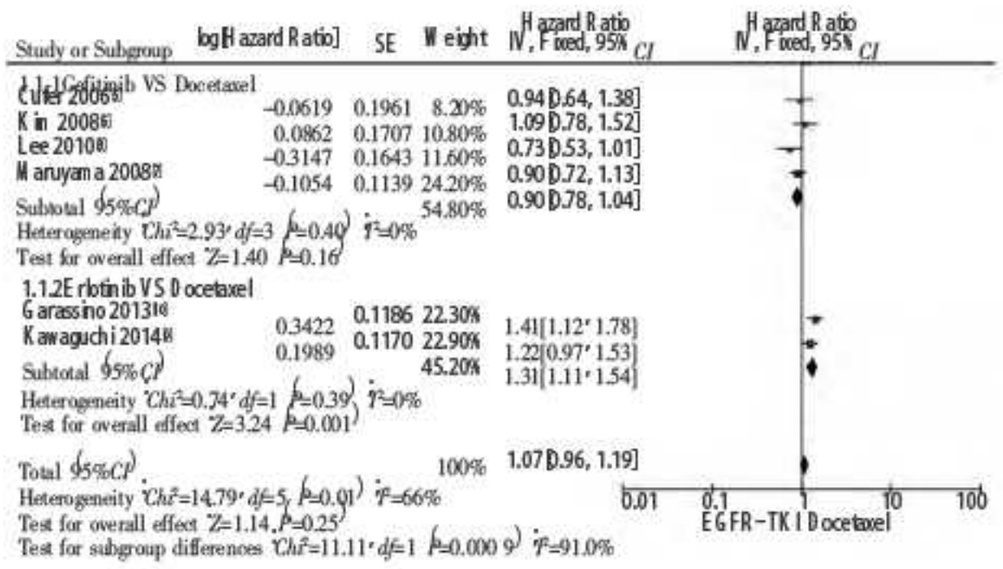


图 3 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌 PFS 比较的 Meta 分析

Fig.3 PFS between EGFR-TKI and docetaxel in pretreated NSCLC

2.2.3 不良反应 在常见的 3~4 级不良反应中，EGFR-TKI 组中性粒细胞减少症（RR=0.06，95%CI=0.04~0.08）、发热性中性粒细胞减少（RR=0.09，95%CI=0.05~0.16）、神经毒性（RR=0.25，95%CI=0.05~0.16）等不良反应的发生率较多西他赛组低，皮疹（RR=15.03，95%CI=5.81~38.88）的发生率较高，贫血（RR=0.84，95%CI=0.33~1.130）、腹泻（RR=0.62，95%CI=0.32~1.23）、呕吐（RR=1.05，95%CI=0.64~1.73）、恶心（RR=0.47，95%CI=0.22~1.00）等不良反应的发生率相当，见表 3。

2.3 发表偏倚检测

漏斗图中每个点代表纳入的一个独立研究，漏斗图左右两侧基本对称见图 4、图 5，提示本次 Meta 分析无明显发表偏倚。

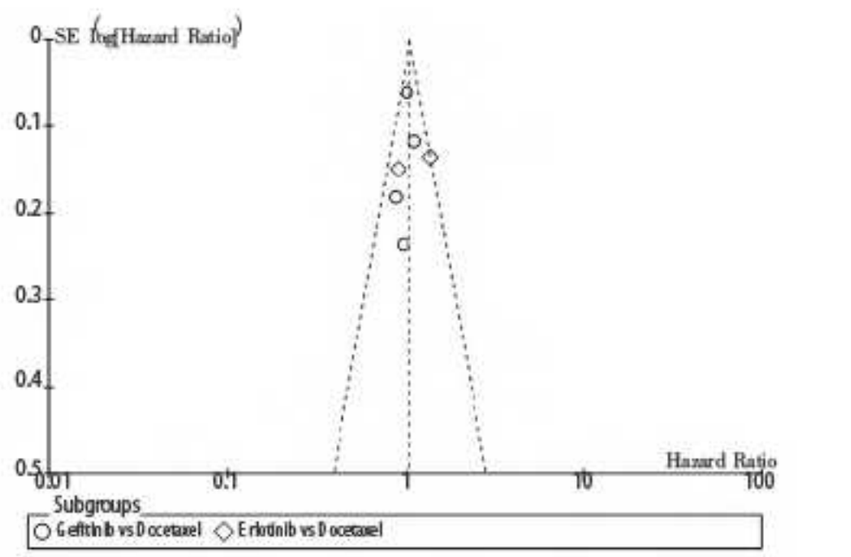


图 4 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌 OS 比较的漏斗图

Fig.4 Funnel plot of OS between erbtinib and docetaxel in pretreated NSCLC

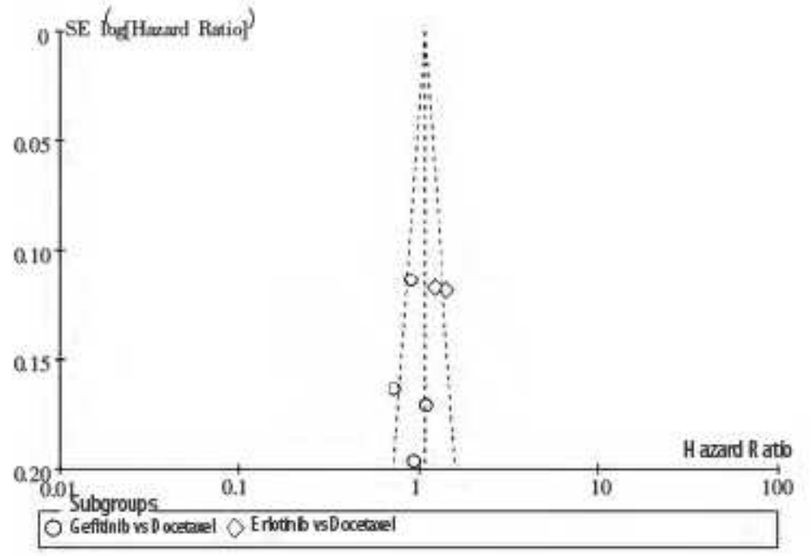


图 5 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌 PFS 比较的漏斗图

Fig.5 Funnel plot of PFS between erbtinib and docetaxel in pretreated NSCLC

表 3 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的不良反应 RR 值及异质性评价

Fig.3 Adverse event between EGFR-TKI and docetaxel in pretreated NSCLC

文献		中性粒细胞减少	发热性中性粒细胞减少	神经毒性	皮疹	贫血	腹泻	呕吐	恶心
Cufer 2006[5]	吉非替尼	-	-	0/68	3/68	15/68	1/68	0/68	1/68
	多西他赛	-	-	0/73	0/73	12/73	0/73	0/73	1/73
Kim 2008[6]	吉非替尼	15/729	9/729	1/729	15/729	11/729	18/729	3/729	4/729
	多西他赛	406/715	72/715	17/715	1/715	15/715	22/715	9/715	8/715
Maruyama 2008[7]	吉非替尼	20/244	2/244	-	11/244	-	5/244	5/244	4/244
	多西他赛	76/239	17/239	-	1/239	-	2/239	9/239	3/239
Lee 2010[8]	吉非替尼	-	0/81	0/81	3/81	0/81	1/81	0/81	0/81
	多西他赛	-	0/76	0/76	0/76	0/76	0/76	0/76	0/76
Garassino 2013[10]	厄洛替尼	0/107	0/107	6/107	15/107	-	3/107	1/107	-
	多西他赛	21/104	4/104	10/104	0/104	-	2/104	3/104	-
Kawaguch 2014[9]	厄洛替尼	1/150	0/150	-	20/150	6/150	2/150	3/150	2/150
	多西他赛	96/150	23/150	-	1/150	12/150	2/150	5/150	2/150
RR 95% CI		0.06 (0.04~0.08)	0.09 (0.05~0.16)	0.25 (0.11~0.57)	15.03 (5.81~38.88)	0.84 (0.54~1.31)	0.62 (0.32~1.23)	1.05 (0.64~1.73)	0.47 (0.22~1.00)
异质性（I^2）		94%	93%	44%	56%	0%	0%	0%	0%
P		<0.000 1	<0.000 1	0.15	0.004	0.34	0.98	0.09	0.41

3 讨 论

运用关键词进行文献检索,并通过参考文献进行扩大检索,严格按照前文提及的纳入标准和排除标准,最终纳入 6 项研究,均为英文文献。所纳入的 6 项研究均为多中心临床随机对照研究。对纳入文献的研究结果进行统计学分析。本次 Meta 分析尽可能纳入 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅱ期或Ⅲ期临床随机对照试验。Meta 分析结果显示,EGFR-TKI 相较于多西他赛并不能延长一线治疗失败的非小细胞肺癌患者的无进展生存期以及总生存。但 EGFR-TKI 较多西他赛更加安全,对常见的药物相关性不良反应的统计学分析提示,EGFR-TKI 的不良反应发生率更低,患者耐受更好。

Qi 等人的 Meta 分析结果[11]显示,EGFR-TKI 告非替尼和厄洛替尼)与标准二线化疗(多西他赛或培美曲塞)相比,并不能延长患者的无进展生存期和总生存,但 EGFR-TKI 相较于标准二线化疗组,1 年生存率较高,不良反应发生率更低,具有更好的耐受性。Jiang 等人[12]关于吉非替尼与多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析也得出相似的结论。目前并没有检索到比较厄洛替尼和多西他赛单药二线治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析。同时,不少研究结果表明 EGFR-TKI 会显著增加间质性肺疾病的发生率,甚至是致死性的间质性肺疾病的风险,EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌的安全性值得进一步探讨。本 Meta 分析纳入 6 篇文献(吉非替尼 vs. 多西他赛 4 篇,厄洛替尼 vs. 多西他赛 2 篇),旨在比较单药 EGFR-TKI(吉非替尼和厄洛替尼)与单药多西他赛在非小细胞肺癌二线治疗中的有效性和安全性。此次 Meta 分析的结果显示,在 EGFR 基因突变情况不明的非小细胞肺癌患者的二线治疗中,EGFR-TKI 与多西他赛的总生存相似,多西他赛可能可以延长患者无进展生存期。但是,本文纳入的临床随机对照试验较少,故合并所得 HR 值的可信度并不太高,需要大规模的临床随机对照试验进一步验证。

对于晚期肺癌患者的治疗,期望获得最大的疗效,以及最小的不良反应发生率。此次 Meta 分析的结果显示,EGFR-TKI 组 3~4 级白细胞减少症、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少、神经毒性等不良反应的发生率较低,相对于多西他赛组来说不良反应较少,安全性和患者耐受性较好。

必须指出的是,此次 Meta 分析由于仅用英文和汉语进行检索,可能遗漏了其他语种关于 EGFR-TKI 与多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的临床研究。另外,由于仅针对 EGFR-TKI 与多西他赛进行 Meta 分析,纳入的文章较少,所纳入的文献中关于 EFGR 基因突变状态对疗效影响的结果较少,不能对 EGFR 野生型和突变型的患者进行进一步的分析,有待更多大规模的临床随机对照试验进行验证,因此本结论仅适用于未进行 EFGR 基因检测或 EFGR 基因突变情况不明的患者。

参 考 文 献

[1] Torre LA, Bray F, Sieqel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Passaro A, Cortesi E, de Marinis F, et al. Second-line treatment of non-small-cell lung cancer: chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors? [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(10): 1587-1597.

[3] Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy [J]. J Thorac oncol, 2009, 4(2): 243-250.

[4] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(10): 2095-2103.

[5] Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. Phase Ⅱ, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage Ⅲb or Ⅳ) non-small-cell lung cancer[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(4): 401-409.

[6] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase Ⅲ trial[J]. Lancet, 2008, 372(9652): 1809-1818.

[7] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase Ⅲ study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4244-4252.

[8] Lee DH, Park K, Kim JH, et al. Randomized Phase Ⅲ trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(4): 1307-1314.

[9] Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase Ⅲ trial of erlotinib versus docetaxel as second-or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1902-1908.

[10] Garassino MC, Martelli O, Broqqini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 981-988.

[11] Qi WX, Shen Z, Lin F, et al. Comparison of the efficacy and safety of EFGR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(10): 5177-5182.

[12] Jiang J, Huang L, Liang X, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acta Oncol, 2011, 50(4): 582-588.

(责任编辑:张辉洁)