

# 一代TKIs治疗不可切除的EGFR突变阳性NSCLC患者的研究

王子繁<sup>1\*</sup>, 代成成<sup>2</sup>, 乔中石<sup>1</sup>, 马学真<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属青岛市中心医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月7日; 录用日期: 2022年2月1日; 发布日期: 2022年2月8日

## 摘要

目的: 探索一代TKIs治疗晚期或局部晚期不可手术切除的EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)突变阳性肺腺癌患者的疗效和安全性的真实世界研究。方法: 回顾性分析了80名EGFR突变阳性不可手术肺腺癌患者一线接受埃克替尼治疗的临床数据, 主要研究终点为: 无进展生存期(Progression free survival, PFS)和总生存期(Overall survival, OS)。结果: 不可手术的(IIIB~IV期) 80例患者接受一线埃克替尼治疗后疾病控制率为97.5%, 客观缓解率为77.5%。中位无进展生存期为36.5个月(95% CI: 22~54.8), 中位总生存期为69个月(95% CI: 55.3~90), 联合放疗组患者的中位PFS显著高于联合化疗组或单药TKI治疗组(P = 0.018); 总体人群5年OS率为72.5%。结论: 真实世界研究中一代TKIs在晚期或局部晚期不可手术切除的EGFR突变阳性肺腺癌患者的治疗中有效且安全, 联合放疗可显著提高疗效, 延长无进展生存期, 提高晚期患者生存质量。

## 关键词

埃克替尼, 表皮生长因子受体, 酪氨酸激酶抑制剂, 肺腺癌

## Study on First-Generation TKIs in the Treatment of Patients with Unresectable EGFR-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

Zifan Wang<sup>1\*</sup>, Chengcheng Dai<sup>2</sup>, Zhongshi Qiao<sup>1</sup>, Xuezhhen Ma<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王子繁, 代成成, 乔中石, 马学真. 一代TKIs治疗不可切除的EGFR突变阳性NSCLC患者的研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 761-770. DOI: 10.12677/acm.2022.122111

## Abstract

**Purpose:** To investigate the efficacy and safety of first-generation TKIs in treating patients with advanced or locally advanced unresectable EGFR mutation positive lung adenocarcinoma. **Methods:** Clinical data of 80 patients with unresectable lung adenocarcinoma with EGFR mutation positive who received first-line treatment with Icotinib were retrospectively analyzed. The primary endpoint was progression free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results:** DCR and ORR of 80 patients with unresectable EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (stage IIIB~IV) who received first-generation Icotinib was 97.5% and 77.5%. The median PFS was 36.5 (95% CI: 22~54.8) months and the median OS was 69 (95% CI: 55.3~90) months. The median PFS in the TKIs combined radiotherapy group was significantly higher than that in the TKIs combined chemotherapy group or TKI single group ( $P = 0.018$ ). The 5-year OS rate in the general population was 72.5%. **Conclusion:** In real world studies, first-generation TKIs are effective and safe in the treatment of patients with advanced or locally advanced unresectable EGFR-mutation-positive lung adenocarcinoma. TKIs combined with radiotherapy can significantly improve the efficacy, prolong progression-free survival and improve the quality of life of advanced patients.

## Keywords

Icotinib, EGFR, Tyrosine-Kinase Inhibitor, Lung Adenocarcinoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2020 年全球最新癌症负担数据中显示肺癌死亡率仍居所有癌种首位。在非小细胞肺癌(Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)中, 腺癌的 EGFR 突变率在 15%~60%之间, 亚洲人群中报告的百分比高于西方人群[1]。表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor-tyrosine-kinase inhibitor, EGFR-TKIs)通常推荐用于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者或术后复发 NSCLC 患者。临床试验表明, EGFR-TKIs 比标准化疗提供更好的无进展生存期[2] [3]。埃克替尼是中国自主研发的一代 TKIs。III 期 ICOGEN 研究表明埃克替尼与吉非替尼有着相似的疗效[4]; 与厄洛替尼、吉非替尼相比, 埃克替尼具备更好的安全性[5]。靶向药物单药治疗时作用有限, 更多研究探索其在联合治疗时的优势, 以进一步指导治疗临床实践[6] [7] [8]。本研究分析了真实世界中一代 TKIs 治疗晚期或局部晚期不可切 EGFR 突变阳性肺腺癌患者的生存数据, 探索不同治疗方案的疗效及安全性, 为制定更加精准的临床治疗策略提供依据。

## 2. 资料和方法

### 2.1. 临床资料与研究对象

分析了青岛大学附属青岛市中心医院和青岛大学附属医院自 2008 年 8 月至 2017 年 4 月收治的 80 名

晚期不可手术肺腺癌患者，所有患者均已签署知情同意书。所有患者经分子病理学检测或二代基因检测(NGS)检测确定的 EGFR 基因突变患者(包括 21 外显子 L858R 突变或 19 外显子突变)，且均为接受埃克替尼一线单药或联合治疗。排除标准：ECOG PS 评分 > 2 分；合并其他组织来源或其他病理类型的恶性肿瘤；患有严重不能控制的系统疾病。

## 2.2. 数据收集整理和随访

临床资料包括年龄、性别、分期、吸烟史、既往病史、手术史、发生进展的部位、治疗方式、不良事件、患者确诊时间、开始服用埃克替尼的时间、疾病进展时间、死亡时间、疗效评价等。

通过青岛大学附属医院和青岛大学附属青岛市中心医院随访中心数据库、门诊或住院病历查询系统随访大部分患者；对数据库和病历系统中缺少随访信息患者通过电话、信件等方式完善相关数据。本研究随访截止时间为 2021 年 3 月 31 日。

## 2.3. 疗效评价标准

采用 RECIST 1.1 实体瘤疗效评定标准评价近期疗效，共分为完全缓解(Complete response, CR)，部分缓解(Partial response, PR)，疾病稳定(Stable disease, SD)，疾病进展(Progressive disease, PD)，客观反应率(Objective response rate, ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%，疾病控制率(Disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。无进展生存期(PFS)是指开始接受埃克替尼治疗到疾病进展或因任何原因死亡(以先发生者为准)之间的时间。在数据截止时间尚未进展或死亡的患者以末次随访日期进行统计。总生存期(OS)是指首次确诊到任何原因死亡之间的时间。最后一次随访时仍存活的病例，按照截止时间数据进行统计。不良事件(Adverse events, AEs)评价由美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE, 版本 5.0)进行确定和分级。

## 2.4. 统计学处理

应用 SPSS 22.0 版本进行数据分析。应用 Cox 风险比例回归模型对 PFS、OS 进行多因素分析；采用 Kaplan-Meier 法对中位生存期的影响因素进行单因素分析；采用 log rank 检验比较各亚组的生存曲线。采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 精确检验分析 ORR 和 DCR。本研究所用统计推断均为双侧检验， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 临床病理学特征

按照入排标准，共筛选出 80 例 EGFR 基因突变阳性且经埃克替尼一线治疗的晚期或局部晚期不可手术肺腺癌患者。IIIB 期患者 10 例，IV 期患者 70 例。临床病理学特征详见表 1。

**Table 1.** Clinicopathological features of patients included with advanced unresectable EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma

**表 1.** 晚期不可切除 EGFR 突变阳性肺腺癌患者临床病理学特征

|    | 总体(n = 80) | 例数         | 百分数(%) |
|----|------------|------------|--------|
| 年龄 | 均值         | 60.2 ± 9.9 |        |
|    | 范围         | 34~83      |        |
| 性别 | 男          | 35         | 43.8   |
|    | 女          | 45         | 56.2   |

## Continued

|      |           |    |       |
|------|-----------|----|-------|
| 突变位点 | 19 外显子    | 35 | 43.8  |
|      | 21 外显子    | 45 | 56.3  |
| 吸烟史  | 是         | 26 | 32.5  |
|      | 否         | 54 | 67.5  |
| 高血压史 | 有         | 23 | 28.7  |
|      | 无         | 57 | 71.3  |
| 糖尿病史 | 有         | 5  | 6.3   |
|      | 无         | 75 | 93.8  |
| 手术史  | 有         | 28 | 35    |
|      | 无         | 52 | 65    |
| 不良事件 | 无         | 38 | 47.5  |
|      | 有         | 42 | 52.5  |
| 进展途径 | 无         | 22 | 27.5  |
|      | 骨转移       | 7  | 8.8   |
|      | 胸内转移      | 18 | 22.5  |
|      | 脑转移       | 6  | 7.5   |
|      | 原发进展      | 27 | 33.8  |
| 治疗方式 | 埃克替尼单药组   | 26 | 32.5  |
|      | 埃克替尼联合化疗组 | 25 | 31.25 |
|      | 埃克替尼联合放疗组 | 29 | 36.25 |

## 3.2. 肿瘤反应

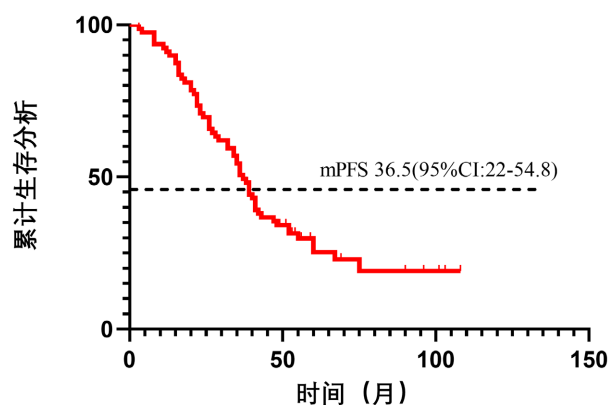
截至随访结束, 80 例患者中共 59 例疾病进展, 死亡 16 例。中位无进展生存期为 36.5 个月(95% CI: 22~54.8) (图 1), 3 年 PFS 率为 56.25%, 5 年 PFS 率为 16.25%。中位生存期为 69 个月(95% CI: 55.3~90) (图 2), 3 年 OS 率为 100%, 5 年 OS 率为 72.5%。经一线埃克替尼单药或联合治疗后总体患者 DCR 为 97.5%, ORR 为 77.5%。不同治疗方案之间的客观缓解率和疾病控制率差异无统计学意义(表 2)。

**Table 2.** The difference analysis of the objective remission rate and the disease control rate

**表 2.** 客观缓解率和疾病控制率差异性分析

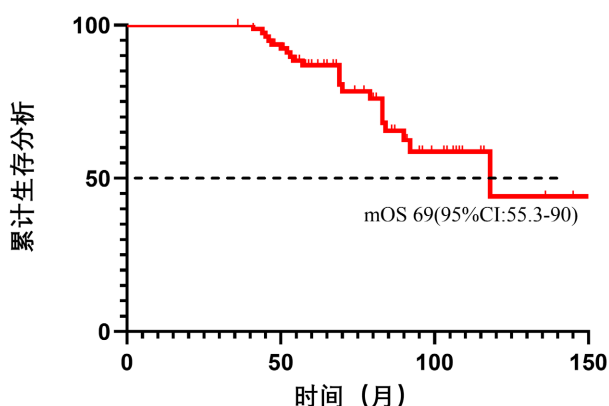
| 组别       | CR | PR | SD | PD | ORR    | DCR    |
|----------|----|----|----|----|--------|--------|
| 总体       | 0  | 62 | 16 | 2  | 77.5   | 97.5   |
| 单药治疗组    | 0  | 18 | 7  | 1  | 69.20% | 96.20% |
| 联合化疗组    | 0  | 21 | 4  | 0  | 84%    | 100%   |
| 联合放疗组    | 0  | 23 | 5  | 1  | 79.30% | 96.60% |
| $\chi^2$ |    |    |    |    | 1.657  | 1.156  |
| P 值      |    |    |    |    | 0.432  | 1      |

注: CR: Complete response, 完全缓解; PR: Partial response, 部分缓解; SD: Stable disease, 疾病稳定; PD: Progressive disease, 疾病进展; ORR: Objective response rate, 客观反应率; DCR: Disease control rate, 疾病控制率。



**Figure 1.** Analysis of mPFS in 80 patients with advanced or locally advanced unresectable EGFR-mutation-positive NSCLC (mPFS: median progression-free survival; NSCLC: Non-small-cell lung cancer)

**图 1.** 80 例晚期或局部晚期不可手术切除 EGFR 突变阳性患者中位无进展生存期分析(mPFS: median progression-free survival; NSCLC: Non-small-cell lung cancer)



**Figure 2.** Analysis of mOS in 80 patients with advanced or locally advanced unresectable EGFR-mutation-positive NSCLC (mOS: median overall survival; NSCLC: Non-small-cell lung cancer)

**图 2.** 80 例晚期或局部晚期不可手术切除 EGFR 突变阳性患者中位总生存期分析(mOS: median overall survival; NSCLC: Non-small-cell lung cancer)

### 3.3. 无进展生存期和总生存期分析

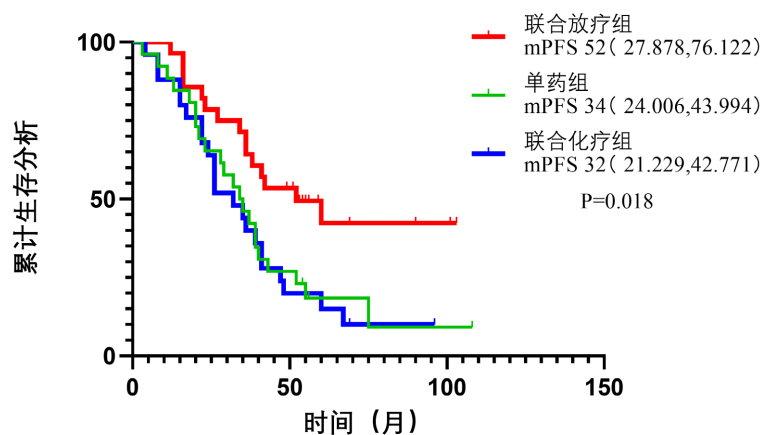
中位无进展生存期为 36.5 个月(95% CI: 22~54.8), 中位总生存期为 69 个月(95% CI: 55.3~90)。Kaplan-meier 法分析结果晚期不可手术肺腺癌患者中, 联合放疗组患者的中位 PFS 显著高于联合化疗组或单药治疗组( $P = 0.018$ ) (图 3) (表 3), 不同治疗方式患者的中位 OS 无显著性差异(图 4)。应用 Cox 模型多因素回归分析的方法统计手术史(HR: 0.10, 95% CI: 0.02~0.48,  $P = 0.004$ )和分期(HR: 17.16, 95% CI: 1.03~185.22,  $P = 0.047$ )是晚期不可手术患者 OS 的独立影响因素。

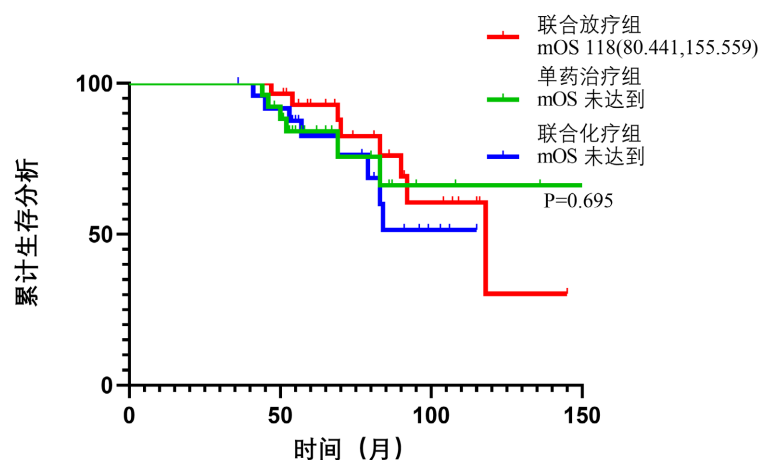
### 3.4. 5 年生存率

局部晚期及晚期(IIIB~IV 期)不可手术 EGFR 突变阳性肺腺癌患者中, 总体人群 5 年生存率为 72.5%, 单药治疗组患者的 5 年生存率为 61.5%, 联合化疗组为 72%, 联合放疗组为 82.5%, 差异无统计学意义( $P = 0.206$ )。术后患者的 5 年生存率明显高于未行手术者且差异有统计学意义(85.7% vs. 51.9%,  $P = 0.006$ )。一线治疗后发生进展的患者中, 换用三代靶向药物的患者的 5 年生存率高于加量服用埃克替尼的患者, 差异无统计学意义( $P = 0.524$ ) (表 4)。

**Table 3.** Prognostic factors of PFS**表 3.** PFS 预后影响因素

|      | 不可手术患者(n = 80)     | PFS, 95% CI          | $\chi^2$ | P 值   |
|------|--------------------|----------------------|----------|-------|
|      | 总体                 | 36.5 (22~54.8)       |          |       |
| 性别   | 男(n = 35)          | 40 (35.618, 44.382)  | 0.037    | 0.847 |
|      | 女(n = 45)          | 35 (23.591, 46.409)  |          |       |
| 年龄   | ≥ 龄 5 岁(n = 26)    | 28 (14.258, 41, 742) | 1.297    | 0.255 |
|      | <65 岁(n = 54)      | 39 (35.115, 42.885)  |          |       |
| 分期   | IIIB (n = 10)      | 60 (37.278, 82.722)  | 3.356    | 0.067 |
|      | IV (n = 70)        | 35 (27.884, 42.116)  |          |       |
| 吸烟   | 是(n = 26)          | 36 (23.839, 48.161)  | 0.354    | 0.552 |
|      | 否(n = 54)          | 38 (30.799, 45.201)  |          |       |
| 高血压史 | 有(n = 23)          | 34 (22.261, 45.739)  | 0.027    | 0.87  |
|      | 无(n = 57)          | 39 (34.319, 43.581)  |          |       |
| 糖尿病史 | 有(n = 5)           | 55 (20.647, 89.353)  | 0.889    | 0.346 |
|      | 无(n = 75)          | 36 (31.318, 40.682)  |          |       |
| 手术史  | 有                  | 36 (24.126, 47.874)  | 0.831    | 0.362 |
|      | 无                  | 37 (32.289, 41.711)  |          |       |
| 治疗方式 | 埃克替尼单药组(n = 26)    | 34 (24.006, 43.994)  | 8.048    | 0.018 |
|      | 埃克替尼单联合化疗组(n = 25) | 32 (21.229, 42.771)  |          |       |
|      | 埃克替尼单联合放疗组(n = 29) | 52 (27.878, 76.122)  |          |       |
| 进展方式 | 骨转移                | 17 (14.434, 19.566)  | 6.05     | 0.109 |
|      | 胸内转移               | 36 (25.190, 46.810)  |          |       |
|      | 脑转移                | 41 (33.799, 48.201)  |          |       |
|      | 原发进展               | 24 (17.639, 30.361)  |          |       |

**Figure 3.** Comparison of mPFS between treatment subgroups (mPFS: median progression-free survival)**图 3.** 不同治疗亚组之间患者的中位无进展生存期比较(mPFS: median progression-free survival)



**Figure 4.** Comparison of mOS between treatment subgroups (mOS: median overall survival)

**图 4.** 不同治疗亚组之间患者的中位总生存期比较(mOS: median overall survival)

**Table 4.** The difference analysis of the 5-year survival rate

**表 4.** 5 年 OS 率的差异性分析

|       | 组别     | 5 年生存率 | $\chi^2$ | P 值   |
|-------|--------|--------|----------|-------|
| 年龄    | ≥65    | 65.4   | 0.045    | 0.833 |
|       | <65    | 63     |          |       |
| 性别    | 女      | 66.7   | 0.379    | 0.538 |
|       | 男      | 60     |          |       |
| 分期    | IIIB 期 | 80     | 0.626    | 0.429 |
|       | IV 期   | 61.4   |          |       |
| 吸烟史   | 有      | 69.2   | 0.501    | 0.479 |
|       | 无      | 61.1   |          |       |
| 高血压史  | 有      | 52.2   | 1.872    | 0.171 |
|       | 无      | 68.4   |          |       |
| 糖尿病史  | 有      | 80     |          | 0.648 |
|       | 无      | 62.7   |          |       |
| 转移方式  | 无进展    | 68.2   | 5.766    | 0.208 |
|       | 骨转移    | 28.6   |          |       |
|       | 胸内转移   | 77.8   |          |       |
|       | 脑转移    | 50     |          |       |
|       | 原发进展   | 63.7   |          |       |
| 手术史   | 有      | 85.7   | 7.59     | 0.006 |
|       | 无      | 51.9   |          |       |
| 进展后治疗 | 换用三代   | 77.3   | 0.407    | 0.524 |
|       | 加量     | 68.4   |          |       |

### 3.5. 安全性与不良事件

药物相关不良反应事件(AEs)总发生率为 50%，联合放疗组不良事件的发生率为 55.2%，联合化疗组为 52%，单药治疗组为 42.3%。单药治疗组中最常见的不良事件为皮疹和口腔溃疡；联合化疗组和联合放疗组中最常见的不良事件是骨髓抑制和皮疹。没有观察到 4 级不良事件或相关死亡事件。没有患者因不良事件减少药物剂量或停药(表 5)。

**Table 5.** Adverse events (AEs)

**表 5.** 不良事件(AEs)

|       | 单药治疗组(n) | 联合化疗组(n) | 联合放疗组(n) | 总计(n) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| 无     | 15       | 12       | 13       | 40    |
| 皮疹    | 11       | 8        | 9        | 28    |
| 腹泻    | 3        | 4        | 3        | 10    |
| 口腔溃疡  | 6        | 3        | 2        | 11    |
| 乏力    | 0        | 1        | 3        | 4     |
| 色素沉着  | 1        | 3        | 0        | 4     |
| 甲沟炎   | 1        | 1        | 0        | 2     |
| 转氨酶升高 | 0        | 3        | 2        | 5     |
| 卷发    | 0        | 1        | 0        | 1     |
| 干燥    | 0        | 1        | 2        | 3     |
| 骨髓抑制  | 0        | 14       | 6        | 20    |

## 4. 讨论

这是一项关于中国局部晚期及晚期(IIIB~IV 期)不可手术切除的 EGFR 突变阳性肺腺癌患者一线服用一代 TKIs 治疗后的疗效和安全性的真实数据分析。所有患者总生存期均达到 3 年或以上。对于病变可切除的、可手术 NSCLC 患者，最佳有效的治疗方法是根治性切除手术[9]。肿瘤复发一直是术后肿瘤不能控制而死亡的主要原因，约 50%~60%的 I~IIIA 期 NSCLC 患者术后出现肿瘤复发[10]。在不可手术的局部晚期及晚期(IIIB~IV 期)非小细胞肺癌(NSCLC)或多原发性肺癌(Multiple primary lung cancers, MPLC)患者中，最新研究发现立体定向放射技术可以提供局部控制和接近手术切除的治疗效果，同时较围手术期安全性更高且成本更低[11] [12]。对于 EGFR 阳性的 MPLC 患者中，高达 45%的患者可能出现 EGFR 相同或不同的磨玻璃密度灶，尽管异质性分子事件可能导致不同的反应，靶向治疗联合立体定向放射治疗仍为不能手术的 NSCLC 或 MPLC 患者提供了一种替代治疗策略[13]。

靶向治疗在 24 个月后的受益持续时间有限。尽管 TKIs 最初疗效显著，由于分子特征变化(尤其是 T790M 的发生)，而出现耐药并形成影像学的进展，最终患者在 TKI 治疗约一年后出现疾病进展(临床进展)。本研究中埃克替尼应用于 EGFR 突变阳性的不可手术肺腺癌患者，结果显示：总体 DCR 为 97.5%，ORR 为 77.5%。其中单药 TKI 治疗者 ORR 达 69.2%，与 IPASS 研究亚组中吉非替尼治疗 EGFR 突变的 NSCLC 亚洲患者 ORR 为 71.2%的结果相似[14] [15]。通过分析结果发现，不可手术的 EGFR 突变阳性肺腺癌患者中，相较于单药或联合化疗，联合放疗组患者无进展生存期更长。在临床实践中，靶向治疗通常与同步放化疗相结合，在局部不可手术 NSCLC 放化疗后的维持治疗中可延长无转移患者的 PFS 和 OS。伴有脑转移的 IV 期 NSCLC 患者中，全脑放疗联合靶向治疗组平均生存时间优于同步放化疗组，疗效更为显著且安全性更好[16]。脑转移和放疗可破坏血脑屏障的完整性，增加其通透性，导致 TKIs 入脑



浓度增加,减少 EGFR 野生型 NSCLC 细胞对放疗的耐药,增加 EGFR 突变型 NSCLC 细胞对放疗的敏感性[17] [18]。此外,随着免疫佐剂在提高机体抗肿瘤能力的优势凸显下,更多的联合治疗方式被探索。Ye Qiu 等人[19]应用埃克替尼联合放疗以及重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子皮下注射治疗不可手术 NSCLC 患者疗效显著,提高自身免疫功能且不良反应无明显差异。最佳组合方式、治疗时机与放疗剂量的确定还有待进一步探索。

在安全性方面,无论是作为二线及以上治疗,还是作为一线治疗,埃克替尼均具有良好的安全性和耐受性,仅少数患者因不良反应而停止治疗[20] [21]。本研究中,埃克替尼联合其他治疗时不良反应的发生率总体高于单药治疗。既往研究表明皮疹的发生与疗效有关[22],皮疹高发生率也可能与本研究中 100% 的患者有 EGFR 突变有关,这也符合 IPASS 的研究结果。

本研究的局限性在于选择偏倚的可能性、不同研究之间对疾病进展定义不一致,以及回顾性分析自身存在的限制性。目前靶向治疗联合放化疗、抗血管生成治疗应用于 EGFR 突变的 NSCLC 的研究众多,免疫治疗登上新的舞台后,有研究发现免疫治疗应用于 EGFR-TKIs 耐药后或脑转移的患者疗效良好[23]。免疫治疗或许是 EGFR-TKIs 耐药后的 NSCLC 患者的潜在选择,从而在恶性肿瘤慢性病化的过程中迈出新的一步。

综上所述,对于不可切的局部晚期或晚期 EGFR 突变的肺腺癌患者的治疗,一代 TKIs 仍是一种有效且安全的靶向药物,且在此基础上联合放疗疗效更佳,可提高 5 年生存率和治愈率,大幅度延长无进展生存期,提高晚期患者的生存质量,是局部晚期或晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者的规范治疗模式和组合。

## 参考文献

- [1] Lee, C.C., Shiao, H.Y., Wang, W.C. and Hsieh, H.P. (2014) Small-Molecule EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **23**, 1333-1348. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.928283>
- [2] Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., et al. (2010) Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 2380-2388. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>
- [3] Shi, Y.K., Wang, L., Han, B.H., et al. (2017) 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. *Annals of Oncology*, **28**, 2443-2450. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx359>
- [4] Sun, Y., Shi, Y., Zhang, L., et al. (2011) 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). *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 7522. [https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.7522](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.7522)
- [5] Ni, J., Zhang, L., et al. (2016) Evaluation of Three Small Molecular Drugs for Targeted Therapy to Treat Non small Cell Lung Cancer. *Chinese Medical Journal*, **129**, 332-340. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.174484>
- [6] 石远凯, 孙燕, 丁翠敏. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(7): 489-494.
- [7] Guan, Y.S., He, Q. and Li, M. (2014) Icotinib: Activity and Clinical Application in Chinese Patients with Lung Cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 717-728. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.890183>
- [8] 国家药品监督管理局. 2021 年 6 月 3 日药品批准证明文件待领取信息发布[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20210603160927171.html>, 2021-06-14.
- [9] Zappa, C., Mousa, S.A., et al. (2016) Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment and Future Advances. *Translational Lung Cancer Research*, **5**, 288-300. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>
- [10] Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., Le Chevalier, T., Pignon, J.P. and Vansteenkiste, J. (2004) International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 351-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
- [11] Lagerwaard, F.J., Versteegen, N.E., Haasbeek, C.J.A., et al. (2012) Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in

- Patients with Potentially Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **83**, 348-353. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2003>
- [12] Onishi, H., Shirato, H., Nagata, Y., *et al.* (2011) Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **81**, 1352-1358. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
- [13] Zhao, L.S., Liu, C.Y., Xie, G.Y., *et al.* (2020) Multiple Primary Lung Cancers: A New Challenge in the Era of Precision Medicine. *Cancer Management and Research*, **12**, 10361-10374. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S268081>
- [14] Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., *et al.* (2009) Gefitinib or Carboplatin—Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
- [15] Xu, C., Zhou, Q. and Wu, Y.L. (2012) Can EGFR-TKIs Be Used in First Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Based on Selection According to Clinical Factors?—A Literature-Based Meta-Analysis. *Journal of Hematology & Oncology*, **5**, 62. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-62>
- [16] Sun, Y.F., Guo, X.H., Zhang, L.L., *et al.* (2020) Evaluation of Radiotherapy Combined with Targeted Therapy and Concurrent Radiotherapy, Chemotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Brain Metastasis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **36**, 322-326. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.3.1626>
- [17] Kong, L.-L., Wang, L.-L., Xing, L.-G., *et al.* (2017) Current Progress and Outcomes of Clinical Trials on Using Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **3**, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.11.001>
- [18] Zhang, J.Z., Yu, J.M., Sun, X.D., *et al.* (2014) Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Central Nerve System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Letters*, **351**, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.019>
- [19] Qiu, Y., He, X.Y., Li, Z.P., *et al.* (2020) Efficacy of Early Combination of Local Radiotherapy and GM-CSF for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Icotinib. *Irish Journal of Medical Science*, **189**, 791-797. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02137-x>
- [20] Wang, L., Liu, J.W. and Yu, P.Y. (2013) Efficacy and Toxicity of Icotinib Hydrochloride in 66 Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of New Drugs*, **22**, 1930-1936.
- [21] Hu, X.S., Zhang, L., Shi, Y.K., *et al.* (2015) The Efficacy and Safety of Icotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy: A Single-Arm, Multi-Center, Prospective Study. *PLoS ONE*, **10**, e0142500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142500>
- [22] Hsu, W.-H., Yang, J.C.-H., Mok, T.S., *et al.* (2018) Overview of Current Systemic Management of EGFR-Mutant NSCLC. *Annals of Oncology*, **29**, i3-i9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx702>
- [23] Ahmed, K.A., Kim, S., Arrington, J., *et al.* (2017) Outcomes Targeting the PD-1/PD-L1 Axis in Conjunction with Stereotactic Radiation for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, **133**, 331-338. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2437-5>