

# 贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 治疗 EGFR 外显子 19 或 21 突变晚期非小细胞肺癌的疗效差异

林顺欢 江冠铭 刘淳 郑锐年 林钦雄 谭钦全 刘克军 卢志斌 贾筠

**【摘要】 目的** 观察贝伐珠单抗联合表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗 EGFR 外显子 19 或 21 突变晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的疗效差异。**方法** 选择 100 例 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者, 其中 EGFR 外显子 19 突变 50 例, 外显子 21 突变 50 例, 将患者随机分为 2 组, 分别使用方案 A 或 B, 方案 A 为贝伐珠单抗联合吉非替尼至进展, 方案 B 为使用吉非替尼至进展。比较 2 组患者不良反应的发生率和客观缓解率 (ORR)、肿瘤无进展生存期 (PFS)、总体生存期 (OS)。**结果** 外显子 19 突变患者使用方案 A 者的 ORR 为 92%, 高于方案 B 者的 68% ( $P < 0.05$ ); 外显子 21 突变患者使用方案 A 者的 ORR 为 88%, 亦高于方案 B 者的 60% ( $P < 0.05$ )。外显子 19 突变患者使用方案 A 者的中位 PFS 为 12.5 个月, 高于使用方案 B 者的 9.0 个月 ( $P < 0.05$ ); 外显子 21 突变患者使用方案 A 者的中位 PFS 为 8.9 个月, 亦高于使用方案 B 者的 7.0 个月 ( $P < 0.01$ )。外显子 19 突变患者使用方案 A 者和 B 者的中位 OS 间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 外显子 21 突变患者使用方案 A 者的中位 OS (26.7 个月) 长于方案 B 者的 23.8 个月 ( $P < 0.01$ )。外显子 19 和外显子 21 突变患者使用方案 A 者的高血压和蛋白尿发生率高于方案 B 者 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 但患者均可耐受。**讨论** 贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 在 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 一线治疗中可以作为新的选择方案, 尤其应用于外显子 21 突变患者中可比单纯 EGFR-TKI 延长 PFS 和 OS。

**【关键词】** 贝伐珠单抗; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 无进展生存期; 总体生存期

**Clinical efficacy of bevacizumab combined with EGFR-TKI in treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR exon 19 or 21 mutation** Lin Shunhuan, Jiang Guanming, Liu Chun, Zhen Ruinian, Lin Qinxiong, Tan Qinquan, Liu Kejun, Lu Zhibin, Jia Yun. Department of Medical Oncology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China

Corresponding author, Jia Yun, E-mail: dgryjy@sina.com

**【Abstract】 Objective** To compare the clinical efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinases inhibitor (EGFR-TKI) alone and bevacizumab in combination with EGFR-TKI in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 19 or 21 mutation. **Methods** In total, 100 advanced NSCLC patients with EGFR mutation, 50 with EGFR exon 19 mutation and 50 with EGFR exon 21 mutation, were randomly divided into two groups. In group A, patients were treated with bevacizumab in combination with gefitinib until disease progression and those in group B were given with gefitinib alone until disease progression. The incidence of adverse responses, objective remission rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were statistically compared between two groups. **Results** For NSCLC patients with exon 19 mutation, the ORR in group A was 92%, significantly higher compared with 68% in group B ( $P < 0.05$ ). For their counterparts with exon 21 mutation, the ORR in group A was 88%, considerably higher than 60% in group B ( $P < 0.05$ ). For patients with exon 19 mutation, the median PFS in group A was 12.5 months, significantly longer compared with 9.0 months in group B ( $P < 0.05$ ). The median PFS of patients with exon 21 mutation in group A was 8.9 months, remarkably higher than 7.0 months in group B ( $P <$

0.01)。For patients with exon 19 mutation, the median OS did not significantly differ between groups A and B ( $P>0.05$ )。The median PFS of patients with exon 21 mutation in group A was 8.9 months, remarkably higher than 7.0 months in group B ( $P<0.01$ )。For patients with exon 21 mutation, the median OS in group A was 26.7 months, significantly longer compared with 23.8 months in group B ( $P<0.01$ )。For NSCLC patients with exon 19 and 21 mutation, the incidence of tolerable hypertension and albuminuria in group A was significantly higher than that in group B (both  $P<0.05$ )。Conclusions Bevacizumab in combination with EGFR-TKI serves as a novel option in the management of advanced NSCLC with EGFR mutation, especially those with exon 21 mutation。The PFS and OS of patients receiving bevacizumab combined with EGFR-TKI are prolonged compared with those treated with EGFR-TKI alone。

【Key words】 Bevacizumab monoclonal antibody; Eidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; Non-small cell lung cancer; Gefitinib; Progression-free survival; Overall survival

目前我国肺癌是发病率最高的肿瘤，也是恶性肿瘤死因之首，其中约70%的患者确诊时已经是晚期<sup>[1]</sup>。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)面世后明显延长了EGFR突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存时间，中国原发性肺癌诊疗规范及NCCN肺癌指南推荐一线使用EGFR-TKI治疗EGFR突变的晚期NSCLC<sup>[2,3]</sup>。尽管EGFR-TKI治疗晚期NSCLC疗效明显<sup>[4]</sup>。但目前该类治疗已经进入平台期，尤其是耐药性产生后的处理是目前肿瘤界研究的热点和难点。学者们探索新的治疗模式逆转耐药，包括拮抗新的突变、寻找新的靶点、以EGFR-TKI联合其他治疗手段，期望进一步改善EGFR突变晚期NSCLC的疗效<sup>[5-7]</sup>。贝伐珠单抗对晚期NSCLC有一定疗效<sup>[3]</sup>。本研究探讨贝伐珠单抗联合EGFR-TKI治疗EGFR外显子19或21突变晚期NSCLC的疗效与安全性，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象  
2012年1月至2015年1月我院收治的100例EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者，其中EGFR外显子19突变50例，外显子21突变50例。入选的

患者均符合以下标准：①均存在可测量的病灶，经病理确诊晚期NSCLC，直接测序或ARMS法检测结果示EGFR突变阳性；②预计生存期大于6个月；③均签署知情同意书，符合医学伦理学标准；④既往未接受化学治疗或者其他系统性抗肿瘤治疗，且血常规、肝肾功能各临床参数及心电图检查基本正常；⑤排除肺鳞癌，孕妇及哺乳期患者，有化学治疗禁忌证者，有骨髓功能障碍者。入组的患者按随机数字表法分配至方案A组或方案B组。各组患者的性别、年龄和临床病理分期比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )，具有可比性，见表1。

二、治疗方案

方案A：第1日贝伐珠单抗7.5 mg/kg静脉滴注，每21 d重复1次，每日口服吉非替尼250 mg，至疾病进展或出现难以耐受的毒性反应。方案B：每日口服吉非替尼250 mg，至疾病进展或出现难以耐受的毒性反应。

三、随 访

治疗结束后每3个月随访血常规、生化、癌胚抗原、胸部增强CT和包括肾上腺的腹部B超或腹部CT，每12个月复查脑MRI、骨扫描，直至受试者死亡。随访截止时间为2016年1月31日。

表 1 入组晚期 NSCLC 患者临床特征分析

项 目	外显子 19 突变		外显子 21 突变	
	方案 A 组 (n=25)	方案 B 组 (n=25)	方案 A 组 (n=25)	方案 B 组 (n=25)
年龄 [岁, 中位数 (范围)]	53 (36~72)	50 (32~73)	52 (33~70)	54 (30~72)
性别 (例, 男/女)	13/12	13/12	14/11	15/10
肿瘤分期 (例, ⅢB 期/Ⅳ期)	13/12	12/13	11/14	12/13
ECOG 评分 (例, 0 分/1 分)	3/22	4/21	4/21	5/20
病理类型 (例, 腺癌/大细胞癌)	18/7	16/9	19/6	20/5

四、评价指标

包括：①客观缓解率（ORR），治疗后 6 个月依照 RECIST 1.1 标准评价，客观缓解例数为完全缓解与部分缓解例数之和；②无进展生存期（PFS），定义为从随机化到患者出现肿瘤进展或新转移的首次记录时间，以先发生为准；③总体生存期（OS）定义为从随机化当日至任何原因的死亡之间的时间；④安全性和耐受性评估根据常见不良事件评价标准第 4.0 版（NCI-CTCAE 4.0）评估其严重程度。

五、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计数资料以百分比表示，其中无序分类资料组间对比

采用 $\chi^2$  检验；计量资料以中位数表示，组间比较采用秩和检验；Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，差异经 Log-rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、外显子 19、21 突变的晚期 NSCLC 患者采用 2 种化学治疗方案的 ORR 比较

外显子 19 突变患者使用方案 A 和 B 的 ORR 分别为 92%、68%，两者比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；外显子 21 突变患者使用方案 A 和 B 的 ORR 分别为 88%、60%（15/25），两者比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2		2 组晚期 NSCLC 患者的疗效评价分析					例（%）
组 别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	Z 值	P 值
外显子 19 突变方案 A 组	25	0	23（92）	1（4）	1（4）	2.019	0.043
方案 B 组	25	0	17（68）	6（23）	2（8）		
外显子 21 突变方案 A 组	25	0	22（88）	2（8）	1（4）	2.187	0.029
方案 B 组	25	0	15（60）	7（28）	3（12）		

二、外显子 19、21 突变的晚期 NSCLC 患者采用 2 种化学治疗方案的 PFS 和 OS 生存曲线分析

外显子 19 突变患者使用方案 A、B 的中位 PFS 分别为 12.5、9.0 个月，两者比较差异有统计学意义（ $P = 0.021$ ）；外显子 21 突变患者使用方案 A、B 的中位 PFS 分别为 8.9、7.0 个月，两者比较差

异亦有统计学意义（ $P = 0.007$ ）。外显子 19 突变患者使用方案 A、B 的中位 OS 分别为 29.7、25.7 个月，两者比较差异无统计学意义（ $P = 0.055$ ）；外显子 21 突变患者使用方案 A、B 的中位 OS 分别为 26.7、23.8 个月，两者比较差异有统计学意义（ $P = 0.005$ ），见图 1。

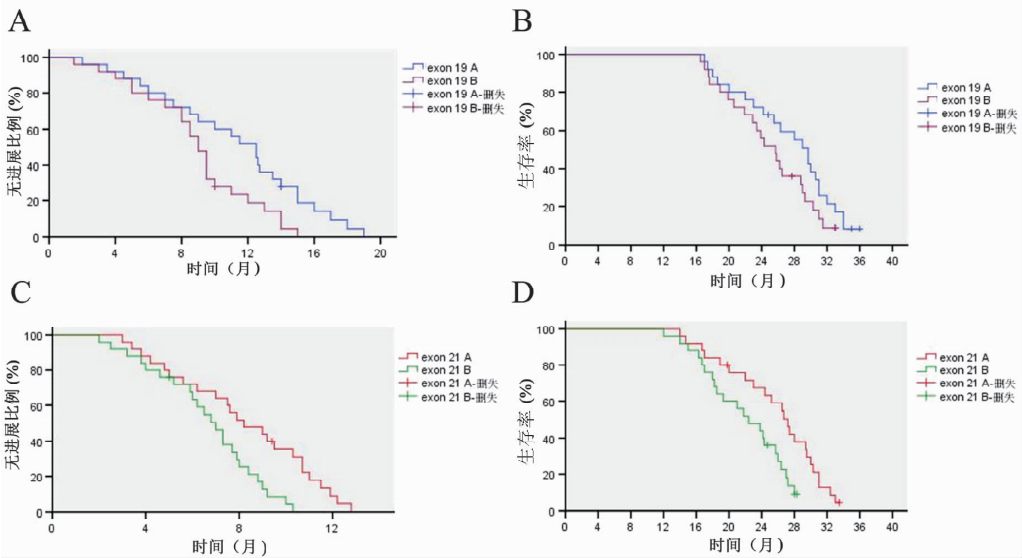


图 1 外显子 19、21 突变的晚期 NSCLC 患者方案 A 和方案 B 的 PFS 及 OS 生存曲线

A：外显子 19 突变的晚期 NSCLC 患者 PFS 生存曲线；B：外显子 19 突变的晚期 NSCLC 患者 OS 生存曲线；C：外显子 21 突变的晚期 NSCLC 患者 PFS 生存曲线；D：外显子 21 突变的晚期 NSCLC 患者 OS 生存曲线

三、外显子 19、21 突变的晚期 NSCLC 患者采用 2 种化学治疗方案不良反应比较

对入组患者治疗过程中出现的皮疹、腹泻、血液毒性、肝功能异常等不良反应，根据 NCI-CT-

表 3 外显子 19、21 突变的晚期 NSCLC 患者采用 2 种化学治疗方案不良反应比较 例 (%)

不良反应	方案 A 组 (n=50)				方案 B 组 (n=50)				Z 值	P 值
	I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级	III 级	IV 级		
皮疹	7 (14)	5 (10)	4 (8)	0	8 (16)	4 (8)	3 (6)	0	0.308	0.758
腹泻	7 (14)	4 (8)	1 (2)	0	8 (16)	3 (6)	0	0	0.333	0.739
骨髓抑制	4 (8)	0	0	0	3 (6)	0	0	0	0.382	0.702
肝功能异常	6 (12)	5 (10)	3 (6)	0	5 (10)	6 (12)	2 (4)	0	0.217	0.829
疲乏	8 (16)	4 (8)	1 (2)	0	6 (12)	2 (4)	0	0	1.287	0.198
高血压	7 (14)	5 (10)	4 (8)	1 (2)	5 (10)	2 (4)	1 (2)	0	2.198	0.028
蛋白尿	8 (16)	8 (16)	3 (6)	0	3 (6)	3 (6)	0	0	3.031	0.002

讨 论

无论在全球还是在我国，肺癌均是发病率、病死率最高的恶性肿瘤，NSCLC 在肺癌中约占 80%，其中约 70% 的 NSCLC 在确诊时已是晚期<sup>[1,8]</sup>。亚洲人群中 NSCLC 约有 30%~40% 的患者存在 EGFR 基因突变，IPASS、NEJ002 等研究证实 EGFR 突变患者一线使用 EGFR-TKI 疗效更好，可明显延长了 PFS，毒副作用更低，EGFR-TKI 的出现彻底改善了晚期肺癌的疗效<sup>[4]</sup>。尽管 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 疗效显著，但使用 EGFR-TKI 后难免出现耐药，耐药后再治疗相当困难，如何进一步提高 EGFR-TKI 治疗肺癌的效果已经成为当前研究的热点和难点。EGFR-TKI 治疗后易发生获得性耐药，常见耐药原因如 EGFR 外显子 20 的 T790M 突变、MET 基因扩增、肝细胞生长因子过度表达，HER-2 过度表达，胰岛素样生长因子 1 受体过度表达以及组织学转变为小细胞肺癌等<sup>[9]</sup>。学者们探索新的治疗模式逆转耐药，包括拮抗引起耐药的突变靶点、EGFR-TKI 联合化学治疗或其他靶向药物，期望进一步改善 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效<sup>[9-12]</sup>。

贝伐珠单抗是人源化的血管内皮生长因子 (VEGF) 单克隆抗体，可结合游离的 VEGF，阻断 VEGF 通路，抑制肿瘤新生血管形成，改变肿瘤微环境，从而抑制肿瘤细胞增殖与迁移。ECOG4599、Sail 及 BEYOND 等多项研究证实，无论是高加索人群还是亚裔使用贝伐珠单抗联合化学治疗晚期非鳞 NSCLC 较单纯化学治疗均可以改善 ORR、延长 PFS 和 OS，其中 BEYOND 研究证实中国晚期非鳞

CAE 4.0 对方案 A、B 的不良反应进行评估。外显子 19、21 突变使用方案 A 者的高血压和蛋白尿发生率高于方案 B 者 ( $P$  均  $<0.05$ )，但患者均可耐受，无需停药，见表 3。

NSCLC 贝伐珠单抗联合化学治疗的 PFS 和 OS 比单纯化学治疗明显延长<sup>[13]</sup>。JO25567 研究使用贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的 PFS 达 16.0 个月，较单纯使用 EGFR-TKI 延长 6.3 个月，其潜在的机制可能是共同抑制 EGFR 和 VEGF 信号通路，协同抗肿瘤甚至有相加作用<sup>[14]</sup>。

Zhang 等<sup>[15]</sup>对 13 项 EGFR-TKI 疗效试验进行汇总的结果显示，外显子 19 缺失的患者一线使用 EGFR-TKI 的 PFS 比 L858R 突变患者更长 ( $HR = 0.75$ ,  $P < 0.001$ )。Yang 等<sup>[16]</sup>通过对 2 项开放的 3 期随机试验结果进行分析，证实 EGFR 外显子 19 缺失患者一线接受阿法替尼治疗较化学治疗可明显提高 OS，而 EGFR 外显子 21 突变患者的 OS 未能延长。可见 EGFR 外显子 19 和外显子 21 突变生物学行为和预后均存在差异，这与肿瘤异质性相关，可能外显子 21 突变更易出现获得性耐药，从而影响疗效<sup>[15]</sup>。基于 EGFR 外显子 21 突变患者预后较差，探索新的 EGFR-TKI 治疗模式用于外显子 21 突变患者更值得期待。本研究中，外显子 19、21 突变患者使用方案 A 的 ORR、PFS 均比方案 B 明显增加，外显子 21 突变患者使用方案 A 的 OS 比方案 B 明显延长，提示采用贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 的治疗模式较单纯 EGFR-TKI 明显提高 EGFR 外显子 19、21 突变晚期 NSCLC 的疗效。该治疗模式确切的机制目前尚不清楚，可能同时抑制 EGFR-TKI 敏感和耐药的肿瘤细胞生长，一定程度上延缓了肿瘤出现耐药性<sup>[14]</sup>。本研究亦显示，外显子 19、21 突变患者使用方案 A 者的高血压和蛋白尿发生率较方案 B 者高，但患者均可耐受，显

示该方案安全性高。

总之,贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 治疗晚期 EGFR 突变阳性的 NSCLC,尤其是外显子 21 突变,具有疗效良好、安全性高的特点,值得进一步研究验证。

# 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版). *中华肿瘤杂志*, 2015, 37 (1): 67-78.
- [3] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, Cheney RT, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dobelbower MC, Govindan R, Hennon M, Horn L, Jahan TM, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Lilienbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Patel JD, Pisters KM, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Sharma N, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14 (3): 255-264.
- [4] Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemona? ve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24 (1): 54-59.
- [5] So KS, Kim CH, Rho JK, Kim SY, Choi YJ, Song JS, Kim WS, Choi CM, Chun YJ, Lee JC. Autophagosome-mediated EGFR down-regulation induced by the CK2 inhibitor enhances the efficacy of EGFR-TKI on EGFR-mutant lung cancer cells with resistance by T790M. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114000.
- [6] 江冠铭, 贾筠, 陈镜塘, 吴依芬, 谭钦全, 卢志斌. 化学治疗交替吉非替尼治疗 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性. *新医学*, 2015, 46 (6): 391-394.
- [7] Tseng JS, Yang TY, Tsai CR, Chen KC, Hsu KH, Tsai MH, Yu SL, Su KY, Chen JJ, Chang GC. Dynamic plasma EGFR mutation status as a predictor of EGFR-TKI efficacy in patients with EGFR-mutantlung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (4): 603-610.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (1): 7-30.
- [9] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372 (18): 1689-1699.
- [10] Sacco PC, Maione P, Rossi A, Sgambato A, Casaluze F, Pa-

- lazzolo G, Gridelli C. New antiangiogenetic therapy beyond bevacizumab in the treatment of advanced non small cell lung cancer. *Curr Pharm Des*, 2015, 21 (32): 4763-4772.
- [11] Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, Al-Kadhimi KJ, Lai Z, Fisher PR, Meador CB, Spitzler P, Ichihara E, Ross SJ, Ahdesmaki MJ, Ahmed A, Ratcliffe LE, O'Brien EL, Barnes CH, Brown H, Smith PD, Dry JR, Beran G, Thress KS, Dougherty B, Pao W4, Cross DA. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models. *Cancer Res*, 2015, 75 (12): 2489-2500.
- [12] Del Re M, Tiseo M, Bordi P, D'Incecco A, Camerini A, Petrini I, Lucchesi M, Inno A, Spada D, Vasile E, Citi V, Malpeli G, Testa E, Gori S, Falcone A, Amoroso D, Chella A, Cappuzzo F, Ardizzoni A, Scarpa A, Danesi R. Contribution of KRAS mutations and c.2369C > T (p. T790M) EGFR to acquired resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant NSCLC: a study on circulating tumor DNA. *Oncotarget*, 2016 Jan 20. doi: 10.18632/oncotarget.6957. [Epub ahead of print]
- [13] Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY. BEYOND: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [14] Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (11): 1236-1244.
- [15] Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z, Hong S, Wu X, Qin T, Liang W, Zhang L. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107161.
- [16] Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bannouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (2): 141-151.

(收稿日期: 2016-03-14)

(本文编辑: 林燕薇)