

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211224.1651.006.html\(2021-12-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211224.1651.006.html(2021-12-27))

EGFR-TKI 辅助治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌有效性和安全性的 meta 分析*

李恩喜¹, 达丽隽¹, 祁雅丽¹, 周星², 宋飞雪^{1△}

(1. 兰州大学第二医院肿瘤内科 730030; 2. 甘肃省人民医院放射科, 兰州 730000)

[摘要] **目的** 系统评价表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)对比化疗或安慰剂辅助治疗伴 EGFR 突变的非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。**方法** 检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Web of science、EMbase、万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)数据库及 ASCO、ESMO、WCLC 会议摘要,按纳入和排除标准筛选文献,提取资料,根据 Cochrane Handbook5.1 版的偏倚风险评价标准进行质量评价,采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 纳入 8 个 RCTs,共 1 605 例患者,meta 分析结果显示,与对照组(化疗或安慰剂)比较,TKI 组(TKI±化疗)能显著延长无病生存期(DFS)($HR=0.40, 95\%CI:0.26\sim0.60, P<0.001$),但总生存期(OS)2 组差异无统计学意义($HR=0.77, 95\%CI:0.55\sim1.08, P=0.13$)。在任何级别和 3 级及以上不良反应(AE)发生率方面,2 组差异无统计学意义($OR=0.85, 95\%CI:0.24\sim2.95, P=0.79$)、($OR=0.39, 95\%CI:0.09\sim1.62, P=0.19$);而 TKI 组发生腹泻、皮疹的概率较对照组显著升高($OR=4.56, 95\%CI:3.14\sim6.62, P<0.001$)、($OR=26.60, 95\%CI:12.23\sim57.83, P<0.001$)。**结论** 伴 EGFR 突变的 NSCLC,术后辅助 TKI 治疗的 DFS 优于化疗或安慰剂,OS 无差异;腹泻、皮疹等 TKI 相关的 AE 发生率高。

[关键词] 表皮生长因子受体;酪氨酸激酶;抑制剂;癌,非小细胞肺;靶向治疗;meta 分析**[中图法分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1195-06

Efficacy and safety of EGFR-TKI in adjuvant treatment of NSCLC with EGFR mutation: a meta-analysis*

LI Enxi¹, DA Lijun¹, QI Yali¹, ZHOU Xing², SONG Feixue^{1△}

(1. Department of Oncology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China;

2. Department of Radiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) versus chemotherapy or placebo in adjuvant treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) related to the efficacy and safety of EGFR-TKI as adjuvant treatment for NSCLC in databases such as PubMed, the Cochrane library, Web of science, EMbase, Wanfang Data, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature database (CBM), VIP and Conference abstract such as ASCO, ESMO and WCLC were searched. Literatures were screened according to the inclusive and exclusive criteria, and the data were extracted. The methodological quality of the included studies was assessed in line with Cochrane Handbook version 5.1 and meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software. **Results** A total of eight RCTs involving 1 605 patients were included. The results of meta-analysis showed that compared with the control group (chemotherapy or placebo), the TKI group (TKI±chemotherapy) could significantly prolong the disease-free survival (DFS) of patients ($HR=0.40, 95\%CI:0.26\sim0.60, P<0.001$), but there was no significant difference in overall survival (OS) between the two groups ($HR=0.77, 95\%CI:0.55\sim1.08, P=0.13$). In terms of adverse effects (AE) of any grade and \geq grade 3, there was no significant difference between the two groups

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(18JR3RA048)。 作者简介:李恩喜(1986-),主治医师,硕士,主要从事常见实体肿瘤的内科治疗。

△ 通信作者, E-mail:13639336037@139.com。

($OR=0.85, 95\%CI:0.24-2.95, P=0.79; OR=0.39, 95\%CI:0.09-1.62, P=0.19$); while the probability of diarrhea and rash in the TKI group was significantly increased ($OR=4.56, 95\%CI:3.14-6.62, P<0.001; OR=26.60, 95\%CI:12.23-57.83, P<0.001$). **Conclusion** For NSCLC patients with EGFR mutations, DFS of adjuvant TKI-containing treatment is better than chemotherapy or placebo, but there is no difference in OS; the incidence of TKI-related AE such as diarrhea and rash is high.

[Key words] epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase; inhibitor; carcinoma, non-small-cell lung; targeted therapy; meta-analysis

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 85%^[1]。根治性手术切除是最有效的治疗手段,但仅 25%~30%有手术机会^[2]。即使行根治性手术治疗,仍有 30%~70%会复发,甚至远处转移^[3]。基于 2008 年 LACE meta 分析^[4]结果,含铂方案化疗成为 II~III 期 NSCLC 术后标准治疗方案,但 5 年绝对生存获益仅 5.4%;且相当多患者并未获益,反而要承受不良反应。因此,迫切需要高效低毒的治疗方案,而针对不同特征人群分类治疗可能是有效措施。

表皮生长因子受体(EGFR)突变是 NSCLC 最常见基因突变,非亚洲人群突变率 10%~15%,亚洲人群突变率 30%~50%^[5]。EGFR 突变晚期 NSCLC, EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是首选治疗;在根治术后 EGFR 突变的 NSCLC 中,几项研究^[2,6-12]显示,EGFR-TKI 辅助治疗的生存获益不一致。在我国,奥希替尼、埃克替尼分别基于 ADAURA 研究^[2]、EVIDENCE 研究^[12]获批 NSCLC 辅助治疗的适应证,但这 2 项研究的治疗策略不同。在 ADAURA 研究中 TKI 组为 EGFR-TKI 化疗,对照组为安慰剂化疗;EVIDENCE 研究中 TKI 组为单纯 EGFR-TKI 治疗,对照组为单纯化疗。即使治疗策略相同,相同分期患者接受不同种类 TKI 获益也不一致,ADJUVANT 研究^[11]中 N2(III A 期)患者辅助吉非替尼相比化疗总生存期(overall survival, OS)不获益,而 EVAN 研究^[13]中 III A 期患者辅助厄洛替尼相比化疗有 OS 获益。因此有必要进行 meta 分析探讨不同治疗策略和不同种类 TKI 在辅助治疗中的价值,本文采用 Cochrane 系统评价的方法,对 EGFR-TKI 辅助治疗 EGFR 突变的 NSCLC 的有效性和安全性进行分析,同时根据治疗策略和 TKI 种类进行亚组分析,为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“lung cancer, lung neoplasms, EGFR-TKI, erlotinib, gefitinib, icotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib, adjuvant therapy OR randomized control trial OR randomized trial search filters”为检索词检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Web of science、EMbase

数据库,以“肺癌、EGFR-TKI、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼、辅助靶向治疗”为检索词检索万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)数据库;检索时间设置为建库至 2021 年 1 月。同时检索 2020 年 ASCO、ESMO、WCLC 会议摘要。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究类型为国内外开展的 EGFR-TKI 对比化疗或安慰剂辅助治疗 EGFR 突变的 NSCLC 的随机对照试验(RCT)。(2)研究对象为肺癌根治术后分期为 I B~III A 期,EGFR 突变阳性或存在 EGFR 突变阳性的亚组,文献中有报道无病生存期(disease-free survival, DFS)、OS 数据或提供可计算出 DFS、OS 的数据。同一 RCT 的研究结果,纳入最新、数据最全的文献。(3)干预措施:TKI 组任意 1 种 EGFR-TKI 联合或不联合化疗,对照组化疗(化疗方案、剂量不限)或安慰剂。(4)结局指标,有效性指标:DFS、OS;安全性指标:任何级别不良反应(AE),3 级及以上 AE。排除标准:无结局指标数据公布或新辅助靶向治疗的临床研究。

1.3 资料提取

由 2 位研究者按预先制订的数据提取表独立提取并交叉核对,如遇分歧,则由第 3 名研究者进行决策。提取的内容包括临床研究的作者、发表时间、2 组患者的一般特征、研究时间、干预措施、随访时间、结局指标。

1.4 质量评价

根据 Cochrane Handbook 5.1 版的偏倚风险评价标准对纳入文献的随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告结果和其他偏倚来源等进行评价。

1.5 统计学处理

本研究采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料采用比值比(OR)作为效应分析统计量,计量资料采用风险比(HR)作为效应分析统计量。各效应量以 95%CI 表示。采用 I^2 检验对各纳入研究结果进行异质性检验,当 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$ 时,提示各研究结果间不存在明显异质性,则采用固定效应模型进行分析;反之提示各研究结果间存在异质性,则

采用随机效应模型进行分析,并对可能导致异质性的因素行亚组分析,必要时行敏感性分析,若异质性大可行描述性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检共检出 1 594 篇中英文文献和 3 篇会议摘

要,经排除重复文献及阅读标题、摘要、全文同时结合纳入、排除标准最终纳入 8 项 RCT(7 篇文献,1 篇会议摘要),共 1 605 例患者,文献筛选流程图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征和质量评价分别见表 1、图 2。

表 1 纳入研究基本特征

项目	发表时 间(年)	试验 期别	疾病分期	EGFR 突变人数 (TKI 组/对照组,n)	干预措施		随访时间 (月)	PFS HR(95%CI)	OS HR(95%CI)
					TKI 组	对照组			
WU 等 ^[2]	2020	III	IB~III A	682(339/343)	奥希替尼 3 年±化疗 4 个周期	安慰剂 3 年± 化疗 4 个周期	≥12	0.20(0.15~0.27)	—
					化疗 4 个周期+ 奥希替尼 3 年	化疗 4 个周期+ 安慰剂 3 年	—	0.16(0.10~0.26)	—
					奥希替尼 3 年	安慰剂 3 年	—	0.23(0.13~0.40)	—
FENG 等 ^[6]	2015	II	IB~III A	41(21/20)	化疗 4 个周期+埃克 替尼 4~8 个月	化疗 4 个周期	24	0.22(0.04~1.15)	0.86(0.62~1.20)
GOSS 等 ^[7]	2013	III	IB~III A	15(7/8)	吉非替尼 2 年	安慰剂 2 年	56.4	1.84(0.44~7.73)	3.16(0.61~16.45)
KELLY 等 ^[8]	2015	III	IB~III A	161(102/59)	厄洛替尼 2 年	安慰剂 2 年	47	0.61(0.38~0.98)	1.09(0.55~2.16)
LI 等 ^[9]	2014	II	III A~N2	60(30/30)	化疗 4 个周期+吉非 替尼 6 个月	化疗 4 个周期	30.6	0.37(0.16~0.85)	0.61(0.42~0.87)
YUE 等 ^[10]	2018	II	III A	102(51/51)	厄洛替尼 2 年	化疗 4 个周期	33	0.27(0.14~0.53)	0.32(0.15~0.67)
ZHONG 等 ^[11]	2020	III	II~III A (N1~N2)	222(111/111)	吉非替尼 24 个月	化疗 4 个周期	80	0.56(0.40~0.79)	0.92(0.62~1.36)
HE 等 ^[12]	2021	III	II~III A	322(161/161)	埃克替尼 2 年	化疗 4 个周期	24.9	0.36(0.24~0.55)	—

—:此项无数据。

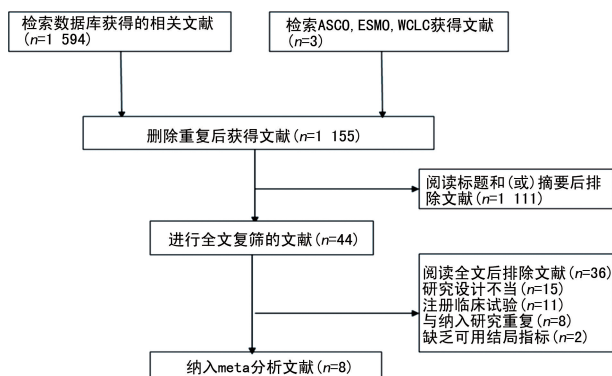


图 1 文献筛选流程图

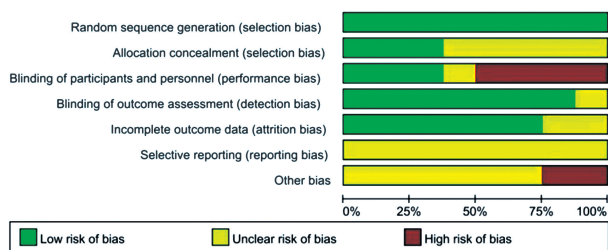


图 2 纳入研究偏倚风险图

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 DFS

纳入 8 项研究^[2,6-12],研究结果间异质性检验差异有统计学意义($P < 0.001, I^2 = 78%$),故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,TKI 组的 DFS 明显长于对照组,且差异有统计学意义($HR = 0.40, 95%CI: 0.26 \sim 0.60, P < 0.001$)。纳入的各个研究治疗策略不同,可以分为:靶向组 vs. 安慰剂组、靶向组 vs. 化疗组、靶向+化疗组 vs. 化疗组,根据不同治疗策略的亚组分析结果显示,靶向组与安慰剂组 DFS 差异无统计学意义($HR = 0.53, 95%CI: 0.21 \sim 1.38, P = 0.190$),靶向组($HR = 0.41, 95%CI: 0.27 \sim 0.61, P < 0.001$)和靶向+化疗组($HR = 0.22, 95%CI: 0.12 \sim 0.38, P < 0.001$)的 DFS 均优于化疗组。纳入研究的 TKI 组中 TKI 种类不同,包括:埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼、吉非替尼,根据不同的 TKI 种类进行的亚组分析显示:埃克替尼($HR = 0.35, 95%CI: 0.24 \sim 0.53, P < 0.001$)、厄洛替尼($HR = 0.42, 95%CI: 0.19 \sim 0.94, P = 0.03$)、奥希替尼($HR = 0.20, 95%CI: 0.15 \sim 0.27, P < 0.001$)的 DFS 均显著长于对照组,而吉非替尼相对于对照组无明显

DFS 获益 ($HR = 0.58, 95\% CI: 0.32 \sim 1.05, P = 0.070$)。见表 2。

2.3.2 OS

纳入 6 项研究^[6-11], 研究结果间异质性检验差异有统计学意义 ($P = 0.03, I^2 = 59\%$), 故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示, TKI 组和对照组的 OS 差异无统计学意义 ($HR = 0.77, 95\% CI: 0.55 \sim 1.08, P = 0.13$)。根据不同治疗策略的亚组分析结果显示, 靶向组与安慰剂组 ($HR = 1.41, 95\% CI: 0.58 \sim 3.48, P = 0.45$)、靶向组与化疗组 ($HR = 0.57, 95\% CI: 0.20 \sim 1.60, P = 0.28$)、靶向+化疗组 ($HR = 0.73, 95\% CI: 0.51 \sim 1.03, P = 0.07$)与化疗组的 OS 差异均无统计学意义。根据不同的 TKI 种类进行的亚组分析显示: 埃克替尼 ($HR = 0.86, 95\% CI: 0.62 \sim 1.20, P = 0.38$)、吉非替尼 ($HR = 0.84, 95\% CI: 0.50 \sim 1.41, P = 0.50$)、厄洛替尼 ($HR = 0.59, 95\% CI: 0.18 \sim 1.99, P = 0.40$)与对照组的 OS 差异均无统计学意义。见表 2。

2.3.3 AE

2.3.3.1 任何级别 AE

纳入 5 项研究^[2,9-12], 研究结果间异质性差异有统计学意义 ($P < 0.001, I^2 = 89\%$), 故采用随机效应模

型进行 meta 分析。结果显示, TKI 组与对照组任何级别 AE 发生率差异无统计学意义 ($OR = 0.85, 95\% CI: 0.24 \sim 2.95, P = 0.79$)。见表 2。

2.3.3.2 ≥ 3 级 AE

纳入 5 项研究^[2,9-12], 研究结果间异质性差异有统计学意义 ($P < 0.001, I^2 = 95\%$), 故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示, TKI 组与对照组 3 级及以上 AE 发生率差异无统计学意义 ($OR = 0.39, 95\% CI: 0.09 \sim 1.62, P = 0.19$)。见表 2。

2.3.3.3 AE 的亚组分析

6 项研究^[2,8-12]报道了腹泻, 5 项研究报道了皮疹^[8-12]、厌食^[2,8-9,11-12], 4 项研究^[8-9,11-12]报道了疲劳, 根据异质性检验结果采用相应效应模型, 合并结果显示, TKI 组相较于对照组任何级别或 3 级及以上的腹泻、皮疹发生率显著升高; TKI 组与对照组厌食、疲劳发生率则无明显差异。见表 3。

2.3.4 敏感性分析

对存在异质性的 DFS 和 OS 采用逐篇剔除法进行敏感性分析, 发现 DFS 的异质性主要来自 WU 等^[2]的研究, 去除后结果稳定; OS 的异质性主要来自 YUE 等^[10]的研究, 去除后结果稳定。

表 2 EGFR-TKI 辅助治疗 EGFR 突变的 NSCLC 的 meta 分析

结局指标	研究数目(n)	meta 分析效应值 HR/OR(95%CI)	异质性检验($I^2, \%$)	合并有效性 P
PFS	8	0.40(0.26~0.60)	78	<0.001
治疗策略				
靶向组 vs. 安慰剂组 ^[2,7-8]	3	0.53(0.21~1.38)	82	0.190
靶向组 vs. 化疗组 ^[10-12]	3	0.41(0.27~0.61)	59	<0.001
靶向+化疗 vs. 化疗组 ^[2,6,9]	3	0.22(0.12~0.38)	30	<0.001
不同药物				
埃克替尼 vs. 对照组 ^[6,12]	2	0.35(0.24~0.53)	0	<0.001
吉非替尼 vs. 对照组 ^[7,9,11]	3	0.58(0.32~1.05)	45	0.070
厄洛替尼 vs. 对照组 ^[8,10]	2	0.42(0.19~0.94)	73	0.030
奥希替尼 vs. 对照组 ^[2]	1	0.20(0.15~0.27)		<0.001
OS	6	0.77(0.55,1.08)	59	0.130
治疗策略				
靶向组 vs. 安慰剂组 ^[7,8]	2	1.41(0.58~3.48)	27	0.450
靶向组 vs. 化疗组 ^[10-11]	2	0.57(0.20~1.60)	84	0.280
靶向+化疗 vs. 化疗 ^[6,9]	2	0.73(0.51~1.03)	50	0.070
不同药物				
埃克替尼 vs. 对照组 ^[6]	1	0.86(0.62~1.20)		0.380
吉非替尼 vs. 对照组 ^[7,9,11]	3	0.84(0.50~1.41)	62	0.500
厄洛替尼 vs. 对照组 ^[8,10]	2	0.59(0.18~1.99)	82	0.400
AE				
任何级别	5	0.85(0.24~2.95)	89	0.790
≥ 3 级	5	0.39(0.09~1.62)	95	0.190

表 3 TKI 组和对照组任何级别与 3 级及以上不良反应的 meta 分析

不良反应	任何级别			≥3 级		
	OR(95%CI)	合并有效性 P	异质性(I ² , %)	OR(95%CI)	合并有效性 P	异质性(I ² , %)
腹泻 ^[2,8-12]	4.56(3.14~6.62)	<0.001	20	4.89(1.55~15.40)	0.007	0
皮疹 ^[8-12]	26.60(12.23~57.83)	<0.001	17	9.39(2.54~34.66)	<0.001	0
厌食 ^[2,8-9,11-12]	0.45(0.09~2.22)	0.330	91	0.88(0.27~2.93)	0.840	0
疲劳 ^[8-9,11-12]	0.31(0.09~1.09)	0.070	75	0.35(0.08~1.66)	0.190	0

3 讨 论

EGFR-TKI 在 NSCLC 辅助治疗的早期研究,均以失败告终。TKI 疗效预测指标^[13]明确后,在 EGFR 突变人群开展的研究^[2,10-12];TKI 组 DFS 显著长于对照组;OS 在多项研究中尚需进一步随访^[2,12],已有结果公布的 ADJUVANT 研究^[11]及 IMPACT 研究^[14]中 TKI 组与对照组 OS 的差异无统计学意义($P > 0.05$);EVAN 研究^[15]中 TKI 组 OS 显著长于对照组,成为首个辅助 TKI 有 OS 获益的研究。CHEN 等^[16]的 1 项 meta 分析显示:TKI 辅助治疗可显著改善 EGFR 突变 NSCLC 根治术后的 DFS,而 OS 无显著获益,与本文的结论一致。而本文纳入了更新的研究,且采用了各研究的最新数据,同时根据治疗策略及 TKI 种类进行了亚组分析。在安全性方面,2 组间任何级别与 3 级及以上的 AE 差异无统计学意义,但腹泻、皮疹 TKI 组比对照组更高。

本文纳入的 8 项研究间异质性明显,可能与治疗策略、药物种类、用药时间等有关。在治疗策略的亚组分析,靶向组与安慰剂组的 DFS 差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与纳入的多为早期研究、人种、病例数少有关;靶向组和靶向联合化疗组的 DFS 均优于化疗组,且靶向联合化疗组比靶向组能更大程度降低疾病复发风险;在晚期 NSCLC 中,靶向联合化疗组优于靶向组^[17],因此,在可手术 NSCLC 中,辅助靶向是否需联合化疗仍需进一步研究。根据不同 TKI 种类的亚组分析中:吉非替尼组与对照组的 DFS 差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与用药时间短、病例数少有关;埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼组的 DFS 均优于对照组,且奥希替尼(80%)降低疾病复发的风险优于埃克替尼(65%),埃克替尼(65%)降低疾病复发的风险优于厄洛替尼(58%);1 项真实世界研究^[18]比较了一代 TKI 药物在 EGFR 突变的 NSCLC 根治术后辅助治疗中的有效性,结果显示吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼辅助治疗的疗效相当。在 EGFR 突变的晚期 NSCLC 一线治疗中,三代 TKI 药物奥希替尼的 PFS、OS 获益均优于一代 TKI、二代 TKI 药物^[19-20];在辅助治疗中也显示出明显的 DFS 获益,因此有望成为辅助靶向中最具潜力的药物。OS 在各个亚组中均未观察到获益,敏感性分析提示异质性来自 EVAN 研究^[13],去除后异质性下降,但两组的差异仍不明显。

在 NSCLC 根治术后,2008 年 LACE meta 分析^[4]中辅助化疗组较单纯手术组 DFS 和 OS 均显著获益,奠定了辅助化疗的历史地位。在靶向辅助治疗的研究中,多项研究的 DFS 显著获益,奥希替尼和埃克替尼更是基于 DFS 的数据获批辅助治疗适应证;而已有 OS 公布的研究,仅 EVAN 研究中 OS 显著获益。因此,DFS 的优势能否转化成 OS 获益仍需进一步研究。OS 作为评价抗肿瘤药疗效的金标准,随着新治疗手段的加入、治疗模式的优化,OS 在短期内得到结果越来越困难。但是 DFS 作为术后辅助治疗中应用最广泛的替代终点,可能存在不足,如:临床实践中复发的诊断通常采用影像学而不是病理学,且复发与随访时间间隔有关等。

最后,本文存在一定的局限性:(1)纳入的部分研究质量不高、病例数少,可能对研究结果造成影响;(2)纳入研究的疾病分期、研究设计、试验药物、用药时间、统计学指标不完全一致;(3)随访时间限制,对总生存无法进行有效评价。因此,仍需要高质量、大样本量、同质性高的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 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.
- [3] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7):990-1003.
- [4] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative

- Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552-3559.
- [5] ATTILI I, PASSARO A, SPAGGIARI L, et al. Adjuvant EGFR TKIs in NSCLC harboring EGFR mutations; looking for a consensus way [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1111.
- [6] FENG S, WANG Y, CAI K, et al. Randomized adjuvant chemotherapy of EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with or without icotinib consolidation therapy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140794.
- [7] GOSS G D, O'CALLAGHAN C, LORIMER I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer; results of the NCIC CTG BR19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3320-3326.
- [8] KELLY K, ALTORKI N K, EBERHARDT W E E, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I B-III A nonsmall-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, Phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007-4014.
- [9] LI N, OU W, YE X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage III A-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(6): 2091-2096.
- [10] YUE D S, XU S D, WANG Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN) a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(11): 863-873.
- [11] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - III A (N1 - N2) EGFR-mutant NSCLC: final overall survival analysis of CTONG1104 Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 39(7): 713-722.
- [12] HE J, SU C, LIANG, W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II - III A EGFR-mutant NSCLC (EVIDENCE): a randomized, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(9): 1021-1029.
- [13] FUKUOKA M, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [14] TADA H, MITSUDOMI T, MISUMI T, et al. Randomized phase III study of gefitinib versus cisplatin plus vinorelbine for patients with resected stage II - III A non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (IMPACT) [J]. *J Clin Oncol*, 2021; 3: 231-241.
- [15] YUE D S, XU S D, WANG Q, et al. Updated overall survival (OS) and exploratory analysis from the randomized, phase II EVAN study of erlotinib (E) versus vinorelbine plus cisplatin (NP) as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A EGFR+ NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18s): 8520.
- [16] CHEN R L, SUN L L, CAO Y, et al. Adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 1 283 patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629394.
- [17] 柳菁菁, 李双, 李慧, 等. EGFR-TKI 联合化疗对比 EGFR-TKI 单药一线治疗 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌患者疗效的 meta 分析 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(4): 362-370.
- [18] LIANG W H, HE Q H, LI C C, et al. Comparison of first-generation EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib, and icotinib) as adjuvant therapy in resected NSCLC patients with sensitive EGFR mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4s): S729-736.
- [19] SORIA J C, Y, VANSTEENKISTE J, REUN GWETWATTANA T, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [20] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.