甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变型非小细胞肺癌的效果 meta 分析

何慧丽[1]，张海伟[2]，袁冬冬[3]，刘孟兴[4*]

（1. 安阳市肿瘤医院药学部，河南安阳 455001；2. 哈密市中心医院药剂科，新疆维吾尔哈密 839099；
3. 安阳市肿瘤医院肿瘤内科；河南安阳 455001；4. 安阳市肿瘤医院肿瘤内科；河南安阳 455001）

摘要：目的 对甲磺酸奥希替尼治疗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变型非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）的效果进行 meta 分析。**方法** 纳入国内外各数据库从建库至 2022 年 5 月公开发表的甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变型 NSCLC 随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）文献，采用 RevMan5.2 软件对其效果实施 meta 分析。**结果** 共纳入 7 篇文献，其中 2 篇中文报道，5 篇英文报道，共 2 591 例患者；甲磺酸奥希替尼治疗的试验组共 1 385 例，采用化疗或吉非替尼或厄洛替尼治疗的对照组共 1 206 例，纳入的文献质量均达标；临床获益率、总有效率文献有异质性（I^2 = 62%、P = 0.02；I^2 = 65%、P = 0.04）随机效应模型分析，差异无统计学意义（RR = 0.08，95%CI：−0.12 ～ 0.14，P = 0.159；RR = 0.04，95%CI：−0.02 ～ 0.11，P = 0.136）；无进展生存期（progression free survival，PSF）、总生存期（overall survival，OS）、生存率、中位缓解持续时间（median duration of remission，mDOR）文献无异质性（I^2 = 41%、P = 0.26；I^2 = 36%、P = 0.31；I^2 = 25%、P = 0.63；I^2 = 18%、P = 0.72），试验组 PSF、OS、mDOR 均较对照组延长（WMD = 4.38，95%CI：4.25 ～ 4.46，P < 0.001；WMD = 3.97，95%CI：3.82 ～ 4.09，P < 0.001；WMD = 3.36，95%CI：3.14 ～ 3.58，P < 0.001），且试验组生存率较对照组高（WMD = 2.57，95%CI：2.25 ～ 2.78，P < 0.001），均未见发表偏倚风险。**结论** 与化疗或吉非替尼或厄洛替尼治疗相比，甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变型 NSCLC 患者可延长 PSF、OS 及 mDOR，提高生存率。

关键词：甲磺酸奥希替尼；表皮生长因子受体；非小细胞肺癌

中图分类号：R734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）05-0506-07

DOI：10.13683/j.wph.2023.05.017

Meta analysis of efficacy of osimertinib mesylate in the treatment of *EGFR* mutant non-small cell lung cancer

HE Huili[1], ZHANG Haiwei[2], YUAN Dongdong[3], LIU Mengxing[4*]

（*1. Department of Pharmacy, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455001, Henan Province, China; 2. Department of Pharmacy, Hami Central Hospital, Hami 839099, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 3. Department of oncology, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455001, Henan Province, China; 4. Department of Oncology, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455001, Henan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy of osimertinib mesylate in the treatment of epidermal growth factor receptor（EGFR）mutant non-small cell lung cancer（NSCLC）by Meta analysis. ***Methods*** The literature of randomized controlled trial（RCT）of osimertinib mesylate in the treatment of *EGFR* mutant NSCLC published in the well-known domestic and foreign databases from the establishment of the database to May 2022 were included, and RevMan5.2 software was used to perform meta-analysis on its effect. ***Results*** A total of 7 articles were included, including 2 reports in Chinese and 5 reports in English, with a total of 2 591 patients. There were 1 385 cases in the experiment group treated with osimertinib mesylate and 1 206 cases in the control group treated with chemotherapy or gefitinib or erlotinib. The quality of the included articles was up to the standard. The literature on clinical benefit rate and total effective rate was heterogeneous（I^2=62%,

收稿日期：2022-07-26；**修回日期：**2022-11-18

作者简介：何慧丽，主管药师，研究方向：临床药学。

通信作者：刘孟兴，主任药师，研究方向：医院药学。

基金项目：国家自然科学基金项目（61702164）

P=0.02; I^2=65%, P=0.04). Random effects model analysis showed no significant difference (RR=0.08, 95%CI: −0.12 - 0.14, P=0.159; RR=0.04, 95%CI: −0.02 - 0.11, P=0.136). There were no heterogeneity in progression free survival (PSF), overall survival (OS), survival, and median duration of remission (mDOR, I^2=41%, P=0.26; I^2=36%, P=0.31; I^2=25%, P=0.63; I^2=18%, P=0.72). The PSF, OS and mDOR in the experiment group were longer than those in the control group (WMD=4.38, 95%CI: 4.25 - 4.46, P<0.001; WMD=3.97, 95%CI: 3.82 - 4.09, P<0.001; WMD=3.36, 95%CI: 3.14～3.58, P<0.001), and the survival rate of the experiment group was higher than that of the control group (WMD=2.57, 95%CI: 2.25 - 2.7, P<0.001). There was no risk of publication bias. ***Conclusion*** Compared with chemotherapy or gefitinib or erlotinib, osimertinib mesylate can prolong PSF, OS, mDOR and improve survival rate in patients with *EGFR* mutant NSCLC.

Key words: osimertinib mesylate; epidermal growth factor receptor; non small cell lung cancer

非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）是常见肺部恶性肿瘤，肺癌患者中约占80%[1]，我国肺癌的发病率约为53.57/10万[2]，有75%的NSCLC患者确诊时已处于中晚期，5年生存率低[3]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变是由于*EGFR*基因序列改变引起的基因活性变化，在NSCLC患者中常见，尤其是在肺腺癌患者中多见[4—6]。甲磺酸奥希替尼是一种高效选择性EGFR突变体抑制剂，适用于经*EGFR*酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的NSCLC患者中，且对*EGFR* T790m突变阳性的晚期NSCLC患者也有确切疗效[7—8]。但甲磺酸奥希替尼对*EGFR*突变的NSCLC患者的治疗效果仍缺乏系统性地报道和评价。本研究对甲磺酸奥希替尼治疗*EGFR*突变型NSCLC的效果进行meta分析，旨在进一步了解甲磺酸奥希替尼的作用。

1 资料与方法

1.1 文献筛选

纳入标准：①甲磺酸奥希替尼治疗*EGFR*突变的NSCLC的文献，文献研究对象均确诊为*EGFR*突变的NSCLC患者，均采用甲磺酸奥希替尼和常规治疗进行随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），治疗时间≥3个月。②中国知网、万方医学、维普、Pubmed、Cochrane library及Embase数据库公开发表的RCT文献。③中文或英文文献。排除标准：①重复发表的文献；②会议报道、个案或专题报道、动物试验及综述等文献。③数据资料报告不全的文献；④采用除甲磺酸奥希替尼外治疗方法的文献。⑤基础试验文献。

计算机检索中国知网、万方医学、维普、Pubmed、Cochrane library及Embase数据库从建库至2022年5月公开发表的关于甲磺酸奥希替尼治疗*EGFR*突变的NSCLC患者的RCT文献，关键词为“甲磺酸奥希替尼”“表皮生长因子受体”“非小细胞肺癌”“osimertinib”“epidermal growth factor receptor”“non-small cell lung cancer”。导入Endnote去重复，分别阅读文题、摘要和全文依次排除不符的文献。

1.2 资料提取

采用双盲法提取文献中的如下资料：作者、发表年份、病例数和分组情况、治疗方案和时间、效果指标及结果。

1.3 质量评价

依据RCT文献偏倚风险评价标准对筛选的文献进行方法学质量评价，包括随机分配方法描述、使用盲法、分配方案隐藏、结果数据盲法评价、数据完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源共7个条目，符合记为1分，不符合或未明确记为0分，评价结果≥4分认为筛选的文献质量合格。

1.4 统计学方法

采用RevMan5.2软件实施meta分析，若观察指标的测量工具一致采用加权均数差（weighted mean difference，WMD）为效应量评价，否则采用均数标准差（standard of mean deviation，SMD）为效应量评

价，并估计 95% 置信区间（confidence interval，CI）。若 I^2 ＜ 50%、P ＞ 0.1 认为纳入的文献无异质性，进行固定效应模型分析，否则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

本研究共纳入 7 篇文献 [9—15]，其中 2 篇中文 [9,12]、5 篇英文 [10—11,13—15]，共 2 591 例患者，其中甲磺酸奥希替尼治疗的试验组共 1 385 例，采用化疗或吉非替尼或厄洛替尼治疗的对照组共 1 206 例，文献筛选流程见图 1。5 篇文献 [9—10,12—13,15] 为近期疗效，6 篇文献 [9—12,14—15] 为无进展生存期（progression free survival，PFS）、4 篇文献 [9,11,14—15] 为总生存期（overall survival，OS）、4 篇文献 [9,13—15] 为生存率、1 篇文献 [9] 为无进展率、2 篇文献 [9,13] 为中位缓解持续时间（median duration of remission，mDOR），纳入的文献质量均达标。试验组为甲磺酸奥希替尼治疗，对照组为其他常规治疗，见表 1。

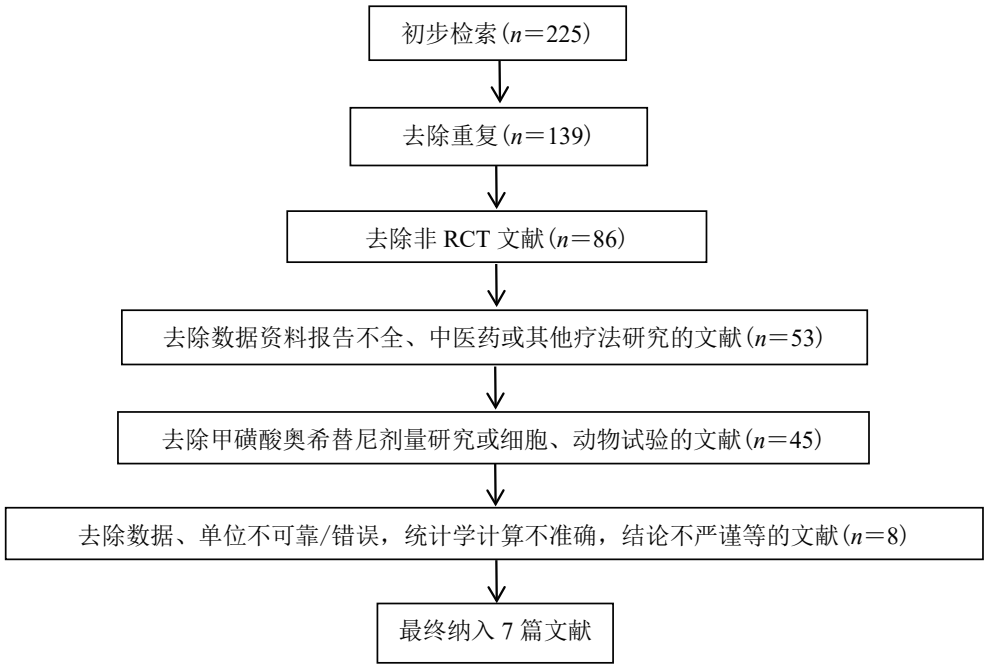


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart

表 1 纳入文献的资料表

Table 1 Data sheet included in the literature

相关文献	发表年份	病例数/例	分组及治疗方法		质量评价得分/分
			试验组/例	对照组/例	
王洁等[9]	2018	419	279	140，培美曲塞＋铂类化疗	6
Soria等[10]	2018	556	279	277，吉非替尼或厄洛替尼	5
Wu等[11]	2018	700	350	350，安慰剂	5
王如坤等[12]	2019	104	62	42，以铂类为主的化疗	5
Ohe等[13]	2019	120	65	55，吉非替尼	5
Cheng等[14]	2021	136	71	65，吉非替尼或厄洛替尼	5
Lamb[15]	2021	556	279	277，吉非替尼或厄洛替尼	6

2.2 甲磺酸奥希替尼对患者的近期疗效的影响 meta 分析

5 篇文献[9—10,12—13,15]观察临床获益率，异质性检验结果为 I^2 = 62%、P = 0.02，随机效应模型分析，差异无统计学意义（RR = 0.08，95%CI：−0.12 ～ 0.14，P = 0.159），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 2。

4 篇文献[9—10,12—13]观察总有效率，异质性检验结果为 I^2 = 65%、P = 0.04，随机效应模型分析，差异无统计学意义（RR = 0.04，95%CI：−0.02 ～ 0.11，P = 0.136），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 3。

2.3 甲磺酸奥希替尼对患者 PSF 的影响 meta 分析

6 篇文献[9—12,14—15]观察 PSF，异质性检验结果为 I^2 = 41%、P = 0.26，固定效应模型分析，试验组 PSF 较对照组延长（WMD = 4.38，95%CI：4.25 ～ 4.46，P < 0.001），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 4。

2.4 甲磺酸奥希替尼对患者 OS 的影响 meta 分析

4 篇文献[9,11,14—15]观察 OS，异质性检验结果为 I^2 = 36%、P = 0.31，固定效应模型分析，试验组 OS 较对照组延长（WMD = 3.97，95%CI：3.82 ～ 4.09，P < 0.001），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 5。

2.5 甲磺酸奥希替尼对患者生存率的影响 meta 分析

4 篇文献[9,13—15]观察生存率，异质性检验结果

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR (95%CI) 随机效应模型	RR (95%CI) 随机效应模型
	事件	总事件	事件	总事件			
王洁等[9]	71	279	31	140	23.87	0.75 (−0.30～1.19)	
Soria等[10]	212	279	222	277	31.68	0.67 (0.42～0.89)	
王如坤等[12]	53	62	28	42	5.93	0.54 (0.19～0.93)	
Ohe等[13]	49	65	42	55	6.84	0.21 (−0.38～0.59)	
Lamb[15]	223	279	211	277	31.68	0.32 (−0.44～0.76)	
总计	608	964	534	791	100.00	0.08 (−0.12～0.14)	

异质性检验：Chi^2 = 1.340，df = 5 (P = 0.02)；I^2 = 62%

效应检查：Z = 1.365 (P > 0.05)

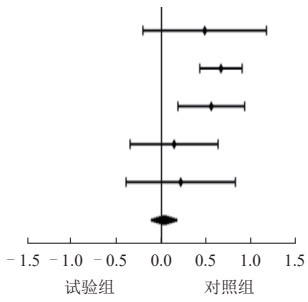


图 2 甲磺酸奥希替尼对患者的临床获益率的影响 meta 分析

Figure 2 Meta analysis of the impact of oxitinib mesylate on the clinical benefit rate of patients

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR (95%CI) 随机效应模型	RR (95%CI) 随机效应模型
	事件	总事件	事件	总事件			
王洁等[9]	93	279	74	140	24.95	0.19 (−0.08～0.32)	
Soria等[10]	257	279	269	277	46.37	0.20 (0.15～0.37)	
王如坤等[12]	56	62	28	42	8.67	0.13 (−0.26～0.32)	
Ohe等[13]	63	65	53	55	10.01	0.08 (−0.30～0.45)	
总计	469	685	424	514	100.00	0.04 (−0.02～0.11)	

异质性检验：Chi^2 = 1.428，df = 4 (P = 0.04)；I^2 = 65%

效应检查：Z = 1.392 (P > 0.05)

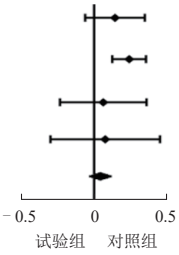
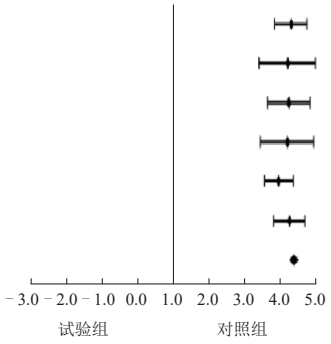


图 3 甲磺酸奥希替尼对患者的总有效率的影响 meta 分析

Figure 3 Meta analysis of the effect of oxitinib mesylate on the total effective rate of patients

研究文献	试验组			对照组			权重/%	WMD（95%CI）固定效应模型
	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差		
王洁等[9]	279	10.1	-	140	4.4	-	16.96	4.29（3.82～4.73）
Soria等[10]	279	18.9	-	277	10.2	-	22.50	4.18（3.40～4.96）
Wu等[11]	350	28.7	-	350	18.0	-	28.33	4.28（3.59～4.76）
王如坤等[12]	62	9.98	2.24	42	7.12	2.05	4.21	4.35（3.36～4.79）
Cheng等[14]	71	17.8	-	65	9.8	-	5.50	4.03（3.50～4.28）
Lamb[15]	279	18.9	-	277	10.2	-	22.50	4.25（3.78～4.66）
总计	1 320			1 151			100.00	4.38（4.25～4.46）



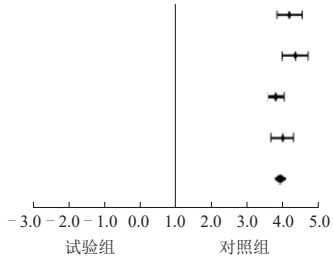
异质性检验：Chi^2=3.405，df=6（P=0.26）；I^2=41%

效应检查：Z=7.832（P <0.001）

图 4 甲磺酸奥希替尼对患者的 PSF 的影响 meta 分析

Figure 4 Meta analysis of the effect of oxitinib mesylate on patients' PSF

研究文献	试验组			对照组			权重/%	WMD（95%CI值）固定效应模型
	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差		
Soria等[10]	279	NC	NC	277	NC	NC	28.54	4.26（3.85～4.53）
Wu等[11]	350	42.41	-	350	20.96	-	35.93	4.38（3.99～4.74）
Cheng等[14]	71	33.1	5.3	65	25.7	4.5	6.98	3.83（3.62～4.05）
Lamb[15]	279	38.6	-	277	31.8	-	28.54	4.15（3.66～4.24）
总计	979			969			100.00	3.97（3.82～4.09）



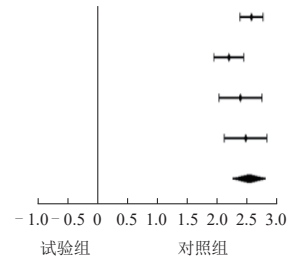
异质性检验：Chi^2=3.263，df=4（P=0.31）；I^2=36%

效应检查：Z=6.506（P <0.001）

图 5 甲磺酸奥希替尼对患者的 OS 的影响 meta 分析

Figure 5 Meta analysis of the effect of oxitinib mesylate on patients' OS

研究文献	试验组		对照组		权重/%	RR（95%CI）随机效应模型
	事件	总事件	事件	总事件		
王洁等[9]	266	279	121	140	34.04	2.57（2.38～2.76）
Ohe等[13]	63	65	52	55	9.75	2.15（1.97～2.46）
Cheng等[14]	66	71	63	65	11.05	2.41（2.02～2.73）
Lamb[15]	206	279	163	277	45.17	2.36（2.19～2.87）
总计	601	694	399	537	100.00	2.57（2.25～2.78）



异质性检验：Chi^2=1.367，df=4（P=0.63）；I^2=25%

效应检查：Z=5.932（P <0.001）

图 6 甲磺酸奥希替尼对患者的生存率的影响 meta 分析

Figure 6 Meta analysis of the impact of oxitinib mesylate on patient survival rate

为 I^2 = 25%、P = 0.63，随机效应模型分析，试验组生存率较对照组升高（WMD = 2.57，95%CI：2.25 ～ 2.78，P < 0.001），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 6。

2.6 甲磺酸奥希替尼对患者 mDOR 的影响 meta 分析

2 篇文献 [9,13] 观察 mDOR，异质性检验结果为 I^2 = 18%、P = 0.72，固定效应模型分析，试验组 mDOR 较对照组延长（WMD = 3.36，95%CI：3.14 ～ 3.58，P < 0.001），且分析文献未见发表偏倚风险，森林图见图 7。

3 讨论

EGFR 基因突变是 NSCLC 常见的驱动基因，在亚裔人群中占比 30% ～ 40%[4]。甲磺酸奥希替尼是第 3 代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，对存在 *EGFR* T790M 突变的 NSCLC 患者的抗肿瘤治疗具有重要意义 [16]。因此本研究探讨甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者的效果。

本研究共纳入 2 591 例患者，且纳入文献质量均达标。结果显示，纳入文献的临床获益率、总有效率文献存在异质性，且试验组与对照组临床获益率、总有效率均相当，可能是对照组的治疗方案有差异所致。与 Sequist 等 [6] 报道一致，但在 Oxnard 等 [17] 的报道中显示，采用甲磺酸奥希替尼治疗的 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者的临床获益率、总有效率均高于采用其他 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者，与该报道结果不符，可能是纳入患者的病情差异、治疗时间不同以及抗肿瘤疗效评价标准不一致等所致。

此外，本研究中纳入的文献关于 PSF、OS、生存率和 mDOR 的异质性分析结果显示均无异质性，且试验组 PSF、OS 及 mDOR 均较对照组显著延长，生存率较对照组显著提高，提示甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者较常规治疗方案能够显著延长患者的 PSF、OS 及 mDOR，提高生存率，效果更佳。甲磺酸奥希替尼对 *EGFR* 明暗突变及 T790M 突变均有较强的选择性抑制作用，因而提高抗恶性肿瘤细胞治疗的针对性。有研究显示，与吉非替尼相比，甲磺酸奥希替尼治疗 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者 PSF 和 OS 均显著延长，且近远期生存率均显著提高 [18]；另有研究证实，甲磺酸奥希替尼相较于厄洛替尼在 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者中应用其 PSF、OS 和 mDOR 均显著延长，且患者远期生存率显著提高，受益明显 [19]。本研究结果与上述报道均相符。

4 结语

综上所述，在 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者中采用甲磺酸奥希替尼治疗相较于化疗或吉非替尼或厄洛替尼方案未显著提高临床获益率和总有效率，但可显著延长患者的 PSF、OS、mDOR，提高生存率。

研究文献	试验组 例数	试验组 均值	试验组 标准差	对照组 例数	对照组 均值	对照组 标准差	权重/%	WMD(95%CI) 固定效应模型	WMD(95%CI) 固定效应模型
王洁等[9]	279	9.7	–	140	4.1	–	77.74	3.48(3.20～3.67)	
Ohe等[13]	65	18.4	–	55	9.5	–	22.26	3.10(2.75～3.42)	
总计	344			195			100.00	3.36(3.14～3.58)	

异质性检验：Chi^2=2.725，df=2(P=0.72)；I^2=18%

效应检查：Z=6.124(P<0.001)

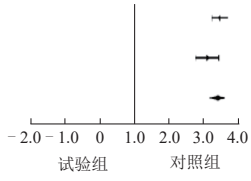


图 7 甲磺酸奥希替尼对患者 mDOR 的影响 meta 分析

Figure 7 Meta analysis of the effect of oxitinib mesylate on mDOR in patients

参考文献：

[1] Remon J, Aldea M, Besse B, *et al*. Small cell lung cancer: a slightly less orphan disease after immunotherapy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(6): 698-709.

[2] 常鹊, 田古, 黄慧瑶, 等. 亚太经合组织7个经济体肺癌防控的调查分析与研究[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(6): 401-410.

[3] 胡明明, 阳苑, 张同梅, 等. 7843例原发肺恶性肿瘤流行病学特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(4): 682-685.

[4] Wu YL, 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.

[5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al*. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score≥50[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2339-2349.

[6] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, *et al*. Osimertinib plus savolitinib in patients with *EGFR* mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 373-386.

[7] Papadimitrakopoulou VA, Han JY, Ahn MJ, *et al*. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in tissue and plasma from the AURA3 trial: osimertinib versus platinum-pemetrexed for T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2020, 126(2): 373-380.

[8] Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, *et al*. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with *EGFR* T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2020, 31(11): 1536-1544.

[9] 王洁, 皮灿. 奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在*EGFR* T790M阳性非小细胞肺癌患者中的疗效比较[J]. 循证医学, 2018, 18(1): 36-39.

[10] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al*. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[11] Wu YL, Herbst RS, Mann H, *et al*. ADAURA: phase Ⅲ, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in *EGFR* mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(4): e533-e536.

[12] 王如坤, 张振亮, 邱斌, 等. 奥希替尼治疗*EGFR* T790M阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1257-1260.

[13] Ohe Y, Imamura F, Nogami N, *et al*. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(1): 29-36.

[14] Cheng Y, He Y, Li W, *et al*. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for *EGFR*-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study[J]. Target Oncol, 2021, 16(2): 165-176.

[15] Lamb YN. Osimertinib: a review in previously untreated, *EGFR* mutation-positive, advanced NSCLC[J]. Target Oncol, 2021, 16(5): 687-695.

[16] Ramalingam SS, 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.

[17] Oxnard GR, Yang JC, Yu H, *et al*. TATTON: a multi-arm, phase Ⅰb trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in *EGFR*-mutant lung cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 507-516.

[18] Passaro A, Mok T, Peters S, *et al*. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, *EGFR* mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5): 764-773.

[19] Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, *et al*. Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study[J]. Future Oncol, 2020, 16(34): 2799-2808.

（编辑：沈佳婕）