

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在可手术非小细胞肺癌新辅助及辅助治疗中的研究进展

庞书菊, 陈公琰

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150008)

摘要:目前国际上非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者新辅助及辅助治疗仍以化疗为主。鉴于靶向治疗兼具高效、安全、方便等特点,其在可手术非小细胞肺癌患者围手术期应用的疗效和安全性已引起国内外专家们的高度重视,并展开了一系列临床研究。全文就表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌患者新辅助及辅助治疗方面一些关键临床试验的研究进展予以综述。

关键词:非小细胞肺癌;辅助治疗;新辅助治疗;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)03-0175-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B004

Progress on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Operable Non-small Cell Lung Cancer

PANG Shu-ju, CHEN Gong-yan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150008, China)

Abstract: At present, chemotherapy is still the main perioperative treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Due to the high efficacy, safety and convenience of targeted therapy, its perioperative application for operable NSCLC has excited wide attention, and a series of clinical studies have been carried out. This article reviews the progress of clinical trials of EGFR-TKIs in neoadjuvant and adjuvant therapy for patients with NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; adjuvant therapy; neoadjuvant therapy; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是广泛分布于哺乳动物上皮细胞表面的一种糖蛋白受体,也被称为人类表皮生长因子受体-1(HER1),是膜受体 ErbB 家族的 4 个成员之一,由膜外区、跨膜区、膜内区 3 个部分组成。当配体与受体结合后,引起 EGFR 二聚体化及 C-末端酪氨酸磷酸化,激活酪氨酸激酶亚区,进而激活下游信号传导通路(主要包括 ras-raf-MEK-erk/MARK 途径及 PI3K-PKC-IKK 途径等)^[1-2],促进肿瘤细胞增殖,导致肿瘤的生长、转移。表皮生长因子受体酪氨酸激酶

抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)通过选择性结合 EGFR 细胞内酪氨酸激酶域的 ATP 结合位点,进而达到抑制酪氨酸激酶活化及阻断 EGFR 信号转导途径的效果,从而抑制肿瘤的发生发展。

EGFR-TKIs 已研发出三代药物。多项关于 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者一线治疗的临床研究证实:一代 EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)及二代 TKIs(阿法替尼)无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著性优于传统化疗^[3-6],且安全性更高;此外,与一代 TKIs 相比,二代 TKIs(阿法替尼、达克替尼)及三代 TKIs(奥希替尼)疗效更

通信作者:陈公琰,教授,主任医师、硕士生导师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内一科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150008);E-mail:chengongyan@medmail.com.

收稿日期:2020-09-21; **修回日期:**2020-11-05

优^[7-9]。中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO) 指南据此将这六种靶向药作为 I A 类证据推荐用于 IV 期 EGFR 突变 NSCLC 患者的一线治疗。鉴于 EGFR-TKIs 在晚期 NSCLC 的治疗中取得的卓越成效, 本文将其应用于非小细胞肺癌围术期治疗的疗效和安全性值得探索。

1 NSCLC 患者术后辅助 EGFR-TKIs 治疗的探索

近几十年, 包括筛查、诊断性检查、手术和放化疗等非小细胞肺癌诊治的各个方面都取得了重大进展^[10]。手术仍是目前 NSCLC 首选的治疗方法, 只有接受根治性手术的患者才有治愈的希望。目前, 美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐 I B 期有高危因素及 II~III A 期患者行术后辅助化疗, 但术后辅助化疗有效率较低, 总体 5 年生存率提高仅 4%~5%^[11]。为了寻求更有效的治疗方案, 靶向药物在 NSCLC 术后辅助治疗中的应用已成为当前的研究热点。

1.1 一代 EGFR-TKI 药物在非选择的 NSCLC 术后辅助治疗中的探索

BR19 研究开创了 EGFR-TKIs 辅助治疗的先河, 为全球首个将靶向药物用于 NSCLC 患者术后辅助治疗的 III 期前瞻性临床研究^[12]。研究共入组了 503 例 I B~III A 期 NSCLC 完全切除术后患者, 结果显示, 吉非替尼组与安慰剂组之间总生存期(overall survival, OS)(HR=1.24, 95%CI: 0.94~1.64, $P=0.14$) 和无病生存期(disease-free survival, DFS)(HR=1.22, 95%CI: 0.93~1.61, $P=0.15$) 无显著性差异。亚组分析显示, 344 例 EGFR 野生型对比 15 例伴 EGFR 突变的肺癌患者接受吉非替尼靶向治疗后 OS、DFS 差异无统计学意义。分析其研究结果失败的原因可能是: ①目前研究认为 EGFR-TKIs 在 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者中有效, 而该试验 503 例患者中仅有 4% 患者存在 EGFR 敏感突变; ②术后辅助化疗的临床研究表明 I B 期患者并未获益于术后辅助治疗^[13], 而本研究入组了 52% I B 期患者; ③病例数及治疗周期不足, 研究因提前终止, 使得入组 1050 例的计划未能完成, 靶向治疗组患者的中位治疗时间仅 4.8 个月。

2005 年 BR21 研究提示, 经免疫组化(immunohistochemistry, IHC) 或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH) 方法确认 EGFR 表达阳性的患者更能从厄洛替尼治疗中获益^[14]。基于这项研究结果, RADIANT 研究纳入 973 例完全切除术后 I B~III A 期 NSCLC 患者^[15], 结果显示, 厄洛替尼组和安慰剂组中位 DFS 分别为 50.5 个月和 48.2 个月, 差异无统计学意义(HR=0.90, 95%CI: 0.74~1.10, $P=0.324$)。该项研究主要目的也是阴性结果, 失败的原因与 BR19 研究类似。此研究入组的 I B 期患者占 51%, 此部分患者自然生存期长, 2 年 DFS 不能反映真实情况。近 4/5 患者有吸烟史, 且存在 EGFR 基因敏感突变患者比例较低(仅 16.5%)。通过对其中 161 例(16.5%)EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者进行亚组分析显示, 与安慰剂组相比, 厄洛替尼组中位 DFS 更优, 由 28.5 个月延长至 46.4 个月(HR=0.61, 95%CI: 0.38~0.98, $P=0.039$), 虽未达统计学差异, 但提示辅助靶向治疗还应该选择更加敏感的人群, 使治疗获益最大化。

由于当时对 EGFR-TKIs 治疗的科学认识有限, 导致了多个试验设计上的缺憾。因此, BR19 和 RADIANT 研究虽然失败, 但不足以完全否定 EGFR-TKIs 在肺癌术后辅助治疗中的疗效, 辅助靶向治疗仍需进一步研究。

1.2 一代 EGFR-TKI 药物在 EGFR 阳性 NSCLC 术后辅助治疗中的探索

EVAN 研究是一项比较厄洛替尼与化疗作为 III A 期伴有 EGFR 突变 NSCLC 患者的辅助治疗疗效与安全性的多中心随机 II 期临床研究^[16], 研究入组了 102 例 NSCLC 患者。结果显示, 厄洛替尼组 2 年 DFS 显著性优于化疗组(81.35% vs 44.62%, $P<0.001$), 中位 DFS 由 21.0 个月延长至 42.4 个月(HR=0.27, 95%CI: 0.14~0.53, $P<0.001$)。厄洛替尼组 OS 的 KM 曲线呈“开口笑”, 提示 OS 有获益趋势。同时, 厄洛替尼组在安全性方面亦优于化疗组。深入分析发现, 入组患者绝大部分为 III A(N2 期), 提示 III A(N2 期)EGFR 突变 NSCLC 患者最有可能从术后辅助靶向治疗中获益。

鉴于在亚太地区 NSCLC 患者 EGFR 敏感突变高达 49.3%, 考虑到敏感人群的选择, 亚太人群或许更适合开展术后辅助靶向治疗的研究。吴一龙等发起了

大型国内多中心临床研究 ADJUVANT(CTONG1104), 摒弃了以往先化疗后序贯 TKI 的用药模式, 头对头比较吉非替尼对比化疗用于完全切除的 II~III A 期 (N1~N2)EGFR 突变 NSCLC 患者辅助治疗的疗效和安全性, 研究纳入 222 例患者^[17], 结果显示: 吉非替尼组中位 DFS 明显优于传统化疗组 (28.7 个月 vs 18.0 个月, $P=0.0054$), 显著性延长疾病复发时间约 10 个月。2020 年 ASCO(American society of clinical oncology)会议公布了最新研究结果^[18], 中位随访时间 76.9 个月, 辅助吉非替尼组与辅助化疗组的中位 OS 为 75.5 个月和 79.2 个月 ($HR=0.96$, 95%CI: 0.64~1.43, $P=0.823$), 5 年 OS 率为 53.8% 和 52.4%、3 年 DFS 率为 40.3% 和 33.2% ($P=0.395$), 5 年 DFS 率为 23.4% 和 23.7% ($P=0.891$)。ADJUVANT 研究第一次证实了术后辅助 EGFR-TKIs 治疗的疗效和安全性, 与传统化疗相比, 患者获得了更好的疗效及更少的不良反应。虽然该研究并未将辅助靶向治疗的 DFS 生存优势转化为 OS 优势, 但与辅助治疗的历史数据相比, 75.5 个月的长 OS 是目前完全切除的 N1/N2 NSCLC 患者最好的生存期结果。

EVAN 和 ADJUVANT 研究一改既往多项辅助治疗研究中靶向药物无法战胜化疗的局面, 将 EGFR-TKIs 靶向治疗从晚期治疗延伸到早期肺癌的术后辅助治疗, 为阐明 EGFR-TKIs 在早期 NSCLC 的地位提供了高级别循证医学证据, 开创了术后辅助靶向治疗的新时代。CSCO 指南以此为依据将 EGFR-TKIs 靶向治疗作为 I 类证据推荐用于 III A-N2 期患者术后辅助治疗。

1.3 三代 EGFR-TKI 在 EGFR 突变阳性 NSCLC 术后辅助治疗中的探索

ADAURA 研究是一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究^[19], 共纳入 682 例完全切除术后的 I B~III A 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者, 随机分组分别接受奥希替尼或安慰剂辅助治疗 3 年或直至疾病复发或出现不可耐受的毒性, 在 470 例 II~III A 期患者中, 与安慰剂相比, 奥希替尼使 II~III A 期患者的中位 DFS 显著性延长, 两组中位 DFS 分别为未达到和 19.6 个月 ($HR=0.17$, $P<0.001$), 降低了 83% 疾病复发或死亡风险。总人群 (I B~III A, 682 例) 中, 奥希替尼组的中位 DFS 同样显著性优于安慰剂组, 分别为未达到和 27.5 个月 ($HR=0.20$, $P<$

0.001)。两组的 2 年 DFS 率分别为 89% 和 52%。

ADAURA 研究是第一个证实 EGFR-TKIs 用于术后辅助治疗有显著获益的全球性临床试验, 基于这项研究结果, 奥希替尼用于完全肿瘤切除后的 I B~III A 期 EGFR 突变 NSCLC 患者辅助治疗的上市申请已获美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 优先审评资格。

2 NSCLC 患者术前新辅助 EGFR-TKIs 治疗的探索

新辅助治疗 (也称为诱导疗法) 是在手术之前引入治疗剂, 其理论依据是缩小肿瘤, 清除潜在的微转移灶, 降低术中肿瘤生长因子的释放, 提高手术切除率, 延长患者生存期。NSCLC 荟萃分析协作组于 2014 年发表的一项包含了 15 项随机对照研究 (2385 例 I B~III A 期患者) 的 Meta 分析, 数据显示新辅助化疗较单纯手术治疗的患者 5 年 OS 仅增加 5% (45% vs 40%)^[20]。II 期 EVAN 研究和 III 期 ADJUVANT 研究的阳性结果为术后辅助靶向治疗策略奠定了基础^[16-17]。因此, EGFR-TKIs 在新辅助治疗中的疗效也受到越来越多的关注。

2.1 厄洛替尼在 III A 期 EGFR 突变 NSCLC 新辅助治疗中的研究

钟文昭等^[21]研究了 EGFR-TKIs 在 III A-N2 期 EGFR 突变 NSCLC 患者新辅助治疗中的作用, 研究纳入 24 例患者, 总有效率为 41.7%, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 7.9 个月, 总生存期为 23.2 个月。厄洛替尼组 (EGFR 突变患者) 和 GC 组 (EGFR 野生型患者) 的缓解率 (response rate, RR) 为 58.3% (7/12) 和 25.0% (3/12) ($P=0.18$), 中位 PFS 为 6.9 个月和 9.0 个月 ($P=0.071$), 中位 OS 为 14.5 个月和 28.1 个月 ($P=0.201$), 提示对于 III A~N2 期非小细胞肺癌患者, 生物标志物指导下的新辅助治疗策略是可行的, 但没有显示出任何生存益处。分析其原因可能为: ①该实验是 II 期临床试验, 样本量较小; ②厄洛替尼组停药后存在反跳效应。

一项厄洛替尼作为 III A-N2 期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌新辅助治疗的前瞻性单臂 II 期临床研究^[22], 入组患者接受为期 56 天的厄洛替尼新辅助治疗, 19 例患者进入最终分析。研究表明厄洛替尼用

于新辅助治疗耐受性良好, 可以提高ⅢA-N2期EGFR阳性非小细胞肺癌患者的根治性切除率(68.4%, 13/19)和总生存期(51.6个月)。同时, 在手术率(73.7%, 14/19)、分期降期率(21.1%, 4/19)及病理缓解率(MPR)(50%, 7/14)等方面的结果也比较乐观。研究还发现TP53突变丰度在NSCLC患者术前EGFR-TKIs新辅助治疗中具有疗效预测价值, 或可用于指导EGFR-TKIs在术前新辅助治疗中的应用。尽管这是一个小样本的探索性研究, 但是该研究结果对于不良预后、高发及有限治疗选择的ⅢA-N2期NSCLC患者是鼓舞人心的。

2.2 厄洛替尼新辅助联合辅助靶向治疗在ⅢA期EGFR突变NSCLC中的研究

CTONG1103研究是第一项厄洛替尼对比化疗用于EGFR突变阳性的ⅢA-N2期NSCLC新辅助及辅助治疗的Ⅱ期随机对照研究^[23], 共纳入72例患者, 厄洛替尼组和吉西他滨+顺铂化疗组术前均用药2个周期, 厄洛替尼组患者术后行厄洛替尼辅助治疗1年, 化疗组患者术后行吉西他滨+顺铂辅助化疗2个周期。研究结果显示: 厄洛替尼可改善EGFR突变阳性的ⅢA~N2期NSCLC患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)(54.1% vs 34.3%, $P=0.092$), 尽管差异无统计学意义, 但中位PFS延长了10.1个月(21.5 vs 11.4个月, $P<0.001$), 而且在手术率(83.8% vs 68.6%)、R0切除率(73.0% vs 62.9%)、淋巴结降期率(10.8% vs 2.9%)及病理缓解率(10.7% vs 0%)等指标也具有一定优势, 同时厄洛替尼的安全性优于化疗, 未发生3/4级毒性事件与意外不良事件。该项前瞻性研究在国际上为EGFR敏感突变的ⅢA~N2期非小细胞肺癌患者的新辅助靶向治疗首次提供了高级别循证医学证据。尽管结果可喜, 但是CTONG 1103研究仍然存在许多值得我们思考的问题: 54% ORR相对低于晚期肺癌的ORR(约70%), 未出现病理完全缓解(pathologic complete response, PCR)的患者, 淋巴结降期率低于预期, 42天是否是新辅助靶向治疗的最佳时长, OS数据尚未成熟等问题。

2.3 厄洛替尼联合化疗在NSCLC新辅助治疗中的探索

FASTACTⅡ研究表明厄洛替尼间隔化疗能延长未经选择的亚裔晚期非小细胞肺癌患者的PFS和OS^[24], 同时, CTONG1103研究提示新辅助治疗服

用厄洛替尼更有优势^[23]。陆舜等开展了厄洛替尼联合吉西他滨/铂类新辅助治疗ⅢA期NSCLC患者的多中心、单臂Ⅱ期临床研究CTONG1101^[25], 结果显示, 总人群的ORR为46.15%, EGFR突变型患者($n=7$)的ORR高于EGFR野生型患者($n=9$)(85.71% vs 55.56%, $P<0.01$), 总人群的中位DFS和中位OS分别为20个月和25个月, 进行手术切除的患者OS明显更长(33个月 vs 17个月, $P=0.0076$), 提示新辅助厄洛替尼间隔化疗能为局部进展期非小细胞肺癌患者带来临床获益, 延长总生存, 且毒性反应可耐受。

3 小结与展望

EGFR基因激活突变的发现, 开启了NSCLC患者个体化治疗的新时代。将EGFR-TKIs治疗提前到早期或局部晚期是一个新颖且有价值的探索。目前, EGFR-TKIs在NSCLC患者围手术期应用的探索还处于早期阶段, 仍然面临着许多争议与挑战: ①辅助靶向治疗的最佳药物和最佳时长仍值得探索; ②术后靶向治疗明显延长DFS, 但出现复发转移的患者后续治疗的影响如何, 仍需要更多的研究进一步分析; ③为提高EGFR突变局部晚期NSCLC疗效, 靶向治疗联合放疗的模式和具体方式同样值得深入研究。相信随后会有更多优质的大样本随机对照临床试验来解答这些问题, 未来更加安全、方便、高效的围手术期靶向治疗模式令人期待。

参考文献:

- [1] Bergström JD, Westermarck B, Heldin NE. Epidermal growth factor receptor signaling activates met in human anaplastic thyroid carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2000, 259(1): 293-299.
- [2] Denning MF, Dlugosz AA, Cheng C, et al. Cross-talk between epidermal growth factor receptor and protein kinase C during calcium-induced differentiation of keratinocytes [J]. *Exp Dermatol*, 2000, 9(3): 192-199.
- [3] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [4] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL,

- CTONG-0802):a multicentre,open-label,randomised,phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*,2011,12(8):735-742.
- [5] Shi YK,Wang L,Han BH,et al. 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[J]. *Ann Oncol*,2017,28(10):2443-2450.
 - [6] Wu YL,Zhou C,Hu CP,et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations(LUX-Lung 6):an open-label,randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(2):213-222.
 - [7] Park K,Tan EH,O'Byrne K,et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7):a phase 2B,open-label,randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(5):577-589.
 - [8] Wu YL,Cheng Y,Zhou X,et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer(ARCHER 1050): a randomised,open-label,phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11):1454-1466.
 - [9] Ramalingam SS,Vansteenkiste J,Planchard D,et al. Overall survival with osimertinib in untreated,mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*,2020,382(1):41-50.
 - [10] Planchard D,Popat S,Kerr K,et al. Metastatic non-small cell lung cancer:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2018,29 (Suppl 4):iv192-iv237.
 - [11] Burdett S,Pignon JP,Tierney J,et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2015,(3):CD011430.
 - [12] Goss GD,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.
 - [13] Bradbury P,Sivajohanathan D,Chan A,et al. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer:a systematic review[J]. *Clin Lung Cancer*,2017,18(3):259-273.
 - [14] Shepherd FA,Rodrigues Pereira J,Ciuleanu T,et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2005,353(2):123-132.
 - [15] Kelly K,Altorki NK,Eberhardt WE,et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I b~III a non-small-cell lung cancer(RADIANT):A randomized,double-blind,phase III trial[J]. *J Clin Oncol*,2015,33(34):4007-4014.
 - [16] Yue D,Xu S,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.
 - [17] Zhong WZ,Wang Q,Mao WM,et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II ~ IIIA(N1-N2)EGFR-mutant NSCLC(ADJUVANTCTONG1104): a randomised,open-label,phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(1):139-148.
 - [18] 2020 ASCO. Abstract 9005.CTONG1104:adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1 ~N2 NSCLC with EGFR mutation—final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial [EB/OL]. <https://meetinglibrary.asco.org/record/184548/abstract/>,2020-06-23.
 - [19] Wu YL,Tsuboi M,He J,et al. Osimertinib in resected -mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2020, 383(18):1711-1723.
 - [20] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer:a systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*,2014,383(9928):1561-1571.
 - [21] Zhong W,Yang X,Yan H,et al. Phase II study of biomarker-guided neoadjuvant treatment strategy for III A-N2 non-small cell lung cancer based on epidermal growth factor receptor mutation status[J]. *J Hematol Oncol*,2015, 8:54.
 - [22] Xiong L,Li R,Sun J,et al. Erlotinib as neoadjuvant therapy in stage III A(N2) mutation-positive non-small cell lung cancer:a prospective,single-arm,phase II study[J]. *Oncologist*, 2019,24(2):e157-e164.
 - [23] Zhong WZ,Chen KN,Chen C,et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A-N2 -mutant non-small-cell lung cancer(EMERGING-CTONG 1103):a randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(25):2235-2245.
 - [24] Wu YL,Lee JS,Thongprasert S,et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer(FASTACT-2):a randomised,double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14 (8):777-786.
 - [25] Chen Z,Shen S,Shi W,et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for stage III A non-small-cell lung cancer:a multicenter,open-label,single-arm,phase II study[J]. *Cancer Manag Res*,2019,11:6543-6552.