

· 论著 ·

培美曲塞联合铂类一线治疗 450 例晚期肺腺癌的临床特征分析

吉雪, 胡兴胜*, 朱以香, 刘雨桃, 林琳, 邢锴元, 郝学志, 王燕, 李峻岭

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021)

【摘要】目的: 探讨培美曲塞联合铂类一线治疗晚期肺腺癌的疗效及安全性, 分析其临床特点。**方法:** 回顾性分析 2011 年 2 月至 2017 年 8 月在中国医学科学院肿瘤医院接受培美曲塞为基础方案化疗的 III b/IV 期肺腺癌患者 450 例的病历资料。根据一线化疗后是否进行维持治疗分成 2 组。分析其临床特点、无进展生存期 (progression free survival, PFS)、疗效以及不良反应。**结果:** 客观缓解率为 33.6%, 疾病控制率为 87.6%, 中位 PFS 为 5.83 个月。其中维持治疗组 PFS 为 9.92 个月, 较非维持治疗组的 4.60 个月更长 ($P < 0.001$)。表皮生长因子受体突变阳性、功能状态评分 (PS) = 0 分、化疗周期数在 4 个及以上, 以及接受维持治疗是影响患者预后的保护性因素。化疗药物的主要不良反应包括血液学毒性、胃肠道反应、肝功能异常及乏力, 但 ≥ 3 级的不良反应发生率较低。**结论:** 培美曲塞联合铂类一线治疗晚期肺腺癌安全有效, 培美曲塞维持治疗有更高的生存获益。

【关键词】 培美曲塞; 肺腺癌; 晚期; 维持治疗

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0041-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.009

Clinical characteristics and outcome for 450 patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line pemetrexed combined with platinum

Ji Xue, HU Xing-sheng*, ZHU Yi-xiang, LIU Yu-tao, LIN Lin, XIN Pu-yuan, HAO Xue-zhi, WANG Yan, LI Jun-ling

(Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of pemetrexed combined with platinum first-line therapy for advanced lung adenocarcinoma, as well as the clinical factors influencing outcomes. **Methods:** We retrospectively evaluated the data from 450 pemetrexed-treated patients with stage IIIb/IV lung adenocarcinoma in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from February 2011 to August 2017. Patients were divided into 2 groups according to the presence of maintenance therapy after the first-line chemotherapy. The clinical features, progression free survival (PFS), efficacy, and adverse reactions were analyzed. **Results:** The overall median PFS was 5.83 mon. The maintenance treatment group had longer PFS 9.92 mon than the non-maintenance treatment group 4.60 mon after the first line chemotherapy ($P < 0.001$). The objective remission rate and disease control rate was 33.6% and 87.6%, respectively. It showed that positive mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR), PS = 0, exposure more than 4 cycle, and the addition of maintenance treatment were the positive prognostic factors for survival. The main adverse drug reactions (ADR) of the patients were hematological toxicity, gastrointestinal reaction, abnormal and asthenia of liver function. However, the incidence of ADR ≥ 3 was low. **Conclusion:** First-line therapy with pemetrexed combined with platinum is safe and effective for advanced lung adenocarcinoma, and pemetrexed maintenance therapy has a better survival benefit.

【Key words】 pemetrexed; lung adenocarcinoma; advanced stage; maintenance therapy

[收稿日期] 2018-04-04

[基金项目] 中国老年学会老年肿瘤专业委员会科研课题 (课题编号: CGOS-06-2016-1-1-00100)

[作者简介] 吉雪, 女, 硕士在读; 研究方向: 肺癌的综合治疗; Tel: (010)87698688; E-mail: jixue@qq.com

[通讯作者] * 胡兴胜, 男, 硕士, 主任医师; 研究方向: 肺癌综合治疗; Tel: (010)87787471; E-mail: huxingsheng66@163.com

肺癌是世界范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,我国肺癌患病率为53.86/10万,死亡率43.41/10万^[1]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的80%~85%。由于缺乏早期发现的有效方法,70%以上的NSCLC患者确诊时已属晚期,全身治疗成为主要的治疗手段。近年来,随着分子生物学的快速发展,有驱动基因突变的患者接受靶向治疗显著延长了生存期^[2-5],提高了生存质量。然而对于无驱动基因突变的患者^[6],化疗仍是其主要的治疗选择。目前以铂类为基础的两药联合方案是晚期NSCLC的标准化疗方案。培美曲塞是一种新型多靶点抗叶酸生成抑制剂,多项研究^[7-10]表明培美曲塞联合顺铂方案在非鳞NSCLC患者中有生存优势。本研究对中国医学科学院肿瘤医院(以下简称我院)接受培美曲塞联合铂类一线治疗晚期肺腺癌的疗效和安全性进行了回顾性分析,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年2月至2017年8月在我院内科经病理或细胞学确诊为Ⅲb/Ⅳ期肺腺癌,并使用培美曲塞联合铂类作为一线治疗的患者450例纳入研究。入组标准:年龄 ≥ 18 岁,功能状态评分(PS)0~2分,既往未化疗,预计生存期 ≥ 3 个月,至少有1个可测量病灶,心电图正常,骨髓储备良好,肝肾功能及凝血功能正常,无不能控制的脑转移,治疗前签署化疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 所有纳入对象根据一线化疗后是否进行维持治疗分成2组,其中维持治疗组患者158例,非维持治疗组患者292例。

1.2.2 治疗方法 所有患者均接受培美曲塞联合铂类方案治疗。培美曲塞 $500\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,第1天静脉滴注,联合任意一种铂类药物:顺铂 $25\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,第2、3和4天静脉滴注,卡铂 $\text{AUC}=4\sim 5$,第2天静脉滴注;奈达铂 $80\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,第2天静脉滴注;洛铂 $30\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,第2天静脉滴注。所有方案均为每3周重复一次,最多化疗6个周期。对于4~6周期的联合治疗后疾病未进展的患者,允许接受培美曲塞单药维持治疗直至疾病进展。由于患者的个体差异,具体药物剂量和用药时间根据患者体质及药

物不良反应进行调整^[11]。

1.2.3 观察指标 治疗期间每2周期行影像学评价,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版进行评价,分为完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR),病变稳定(stable disease, SD)和病变进展(progressive disease, PD)。计算无进展生存期(progression free survival, PFS),客观缓解率(objective remission rate, ORR,即CR+PR)及疾病控制率(disease control rate, DCR,即CR+PR+SD)。预后以PFS值作为评价指标,PFS定义为首次使用培美曲塞方案治疗日期到有证据显示肿瘤进展或任何原因导致死亡日期之间的时间间隔。资料收集采用门诊或住院病历系统查阅病历和电话随访等方式,随访时间至患者死亡或截止日期。药物不良反应按美国国立癌症研究所常见毒性分级标准(NCI-CTC) 3.0评价。

1.2.4 统计学分析 采用SPSS 23.0统计软件进行数据的统计分析,分类变量采用 χ^2 或Fisher检验,连续变量采用 t 检验。对年龄、性别、吸烟状况、PS评分、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变情况、化疗方案、诱导化疗周期数及是否维持治疗等临床参数对预后的影响,采用Cox比例风险回归模型(Cox proportional hazards regression model)中单因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共入组450例患者,其中男性270例,女性180例;中位年龄为57(26~78)岁;EGFR基因突变阳性患者117例(26.0%),突变阴性患者156例(34.7%),突变不明确者177例(39.3%);212例(47.1%)患者应用培美曲塞联合卡铂方案化疗,145例(32.2%)应用培美曲塞联合顺铂化疗,17例(3.8%)例患者联合其他铂类,76(16.9%)在培美曲塞和铂类的基础上联合抗血管生成药物;维持治疗组为158(35.1%)例,非维持治疗组为292(64.9%)例。见表1。

2.2 近期疗效

本研究随访截至2018年2月,中位随访时间为10.7(0.66~63.3个月)个月。失访19例(但可以

评价疗效), 其中无 CR 病例, PR151 例 (33.6%), SD243 例 (54.0%), PD56 例 (12.4%)。ORR = 33.6%, DCR = 87.6%。维持治疗组较非维持治疗组具有更高的 ORR (43.7% vs 28.1%, $P=0.001$) 和 DCR (99.4% vs 81.2%, $P<0.001$)。详见表 2。

表 1 调查对象基本信息 [n (%)]

特征	维持治疗组	非维持治疗组	P 值
例数	158(35.1)	292(64.9)	
年龄(岁)			0.441
<65	120(75.9)	212(72.6)	
≥65	38(24.1)	80(27.4)	
性别			<0.001
男	77(48.7)	193(66.1)	
女	81(51.3)	99(33.9)	
吸烟史			<0.001
有	62(39.2)	166(56.8)	
无	96(60.8)	126(43.2)	
PS 评分			0.637
0	97(61.4)	166(56.9)	
1	51(32.3)	104(35.6)	
2	10(6.3)	22(7.5)	
分期			0.054
Ⅲb	3(1.9)	21(7.2)	
Ⅳ	155(98.1)	271(92.8)	
EGFR 突变类型			0.006
阴性	58(34.7)	119(40.8)	
阳性	55(34.8)	62(21.2)	
不详	45(28.5)	111(38.0)	
诱导化疗方案			0.006
培美曲塞 + 卡铂	74(46.8)	138(47.2)	
培美曲塞 + 顺铂	40(25.3)	105(36.0)	
培美曲塞 + 其他铂类	5(3.2)	12(4.1)	
培美曲塞 + 铂类 + 抗血管生成药物	39(24.7)	37(12.7)	
诱导化疗周期数			<0.001
<4	16(10.1)	105(36.0)	
4	44(27.9)	90(30.8)	
>4	98(62.0)	97(33.2)	

表 2 疗效评价 [n (%)]

疗效	合计	维持治疗组	非维持治疗组
CR	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
PR	151(33.6)	69(43.7)	82(28.1)
SD	243(54.0)	88(55.7)	155(53.1)
PD	56(12.4)	1(0.6)	55(18.8)
ORR	151(33.6)	69(43.7)	82(28.1)
DCR	394(87.6)	157(99.4)	237(81.2)

2.3 影响预后的单因素分析

共有 347 例患者出现疾病进展。中位 PFS 为 5.83 个月 (95% CI : 0.33 ~ 55.72)。维持治疗组 PFS 为 9.92 个月 (95% CI : 8.70 ~ 11.14), 较非维持治疗组的 4.60 个月 (95% CI : 3.98 ~ 5.21) 更长 ($P<0.001$)。突变阳性、接受 4 个及 4 个以上化疗周期、维持治疗是预后的保护性因素, PS = 2 分为预后的危险因素。见表 3。

表 3 影响预后的单因素分析

变量	中位 PFS(95% CI)	P 值	HR (95% CI)
年龄(岁)			
<65	7.162(6.291 ~ 8.033)		
≥65	6.078(4.535 ~ 7.621)	0.512	1.083(0.853 ~ 1.375)
性别			
男	6.144(5.148 ~ 7.140)		
女	8.378(6.705 ~ 10.051)	0.060	0.813(0.656 ~ 1.009)
吸烟史			
无	8.378(7.048 ~ 9.707)		
有	5.782(4.692 ~ 6.872)	0.067	0.821(0.664 ~ 1.014)
PS 评分			
0	7.326(5.973 ~ 8.680)		
1	6.932(5.457 ~ 8.407)	0.099	1.206(0.965 ~ 1.506)
2	2.891(1.103 ~ 4.679)	<0.001	2.042(1.370 ~ 3.044)
EGFR 突变类型			
阴性	6.177(4.931 ~ 7.423)		
阳性	9.626(6.703 ~ 12.549)	0.003	0.655 (0.498 ~ 0.862)
不详	5.848(4.931 ~ 7.423)	0.604	0.937 (0.734 ~ 1.197)
化疗方案			
联合卡铂	6.472(5.421 ~ 7.523)		
联合顺铂	7.819(6.083 ~ 9.556)	0.120	0.824 (0.646 ~ 1.052)
联合其他铂类	5.618(4.148 ~ 7.088)	0.100	0.777 (0.575 ~ 1.050)
联合抗血管生成药物	8.542(3.719 ~ 13.365)	0.117	1.603 (0.889 ~ 2.892)
诱导化疗周期数			
<4	2.366(1.852 ~ 2.879)		
4	6.078(4.869 ~ 7.287)	<0.001	0.587 (0.444 ~ 0.777)
>4	9.396(8.002 ~ 10.790)	<0.001	0.397 (0.306 ~ 0.516)
是否维持			
否	4.60(3.986 ~ 5.213)		
是	9.922(8.703 ~ 11.141)	<0.001	0.540 (0.431 ~ 0.677)

2.4 药物不良反应评价

纳入患者主要的不良反应包括血液学毒性、胃肠道反应、肝功能异常及乏力。其中胃肠道不良反应发生率较高为 270 例 (60%), 但是仅有 1 例 (0.02%) 患者 ≥ 3 级。白细胞减少 222 例

(49.3%)、中性粒细胞减少 217 例 (48.2%)、血红蛋白下降 104 例 (23.1%)、血小板减少 54 例 (9.8%)；在 ≥ 3 级的不良反应中，中性粒细胞减少和白细胞减少分别占 12.2% 和 8.4%。维持治疗组更容易发生不良反应，但 ≥ 3 级的不良反应发生率较低。见表 4。

表 4 药物不良反应评价 [n (%)]

项目	维持 治疗组	非维持 治疗组	χ^2 值	P 值
白细胞减少				
所有级别	103 (65.2)	119 (40.8)	24.493	<0.001
≥ 3 级	18 (11.4)	20 (6.9)	2.737	0.098
中性粒细胞减少				
所有级别	97 (61.4)	120 (41.1)	16.915	<0.001
≥ 3 级	30 (19.0)	25 (8.6)	10.387	0.001
血小板减少				
所有级别	30 (19.0)	14 (4.8)	23.411	<0.001
≥ 3 级	10 (6.3)	7 (2.4)	4.360	0.037
血红蛋白减少				
所有级别	38 (24.1)	66 (22.6)	0.121	0.728
≥ 3 级	5 (3.2)	9 (3.1)	0.002	1.000
胃肠道反应				
所有级别	111 (70.3)	159 (54.5)	10.666	0.001
≥ 3 级	1 (0.6)	0	1.852	0.351
乏力				
所有级别	16 (10.1)	11 (3.7)	7.352	0.007
≥ 3 级	1 (0.6)	0	1.852	0.351
转氨酶升高				
所有级别	47 (29.7)	46 (15.8)	12.245	<0.001
≥ 3 级	0 (0.0)	4 (1.3)	2.214	0.302

3 讨论

培美曲塞是一种新型的多靶点抗代谢药物，对胸苷酸合成酶 (TS)、二氢叶酸还原酶 (DHFR)、甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶 (GARFT) 等多个叶酸依赖性辅酶有抑制作用，妨碍了嘌呤及嘧啶的生物合成，使肿瘤细胞的增殖停滞在 S 期，从而达到抗肿瘤作用。在 Hanna 等^[8] 研究中，多西紫杉醇 75 mg·m⁻² 组和培美曲塞 500 mg·m⁻² 组二线治疗晚期 NSCLC 患者，结果显示两组有效率、中位生存时间、一年生存率差异均无统计学意义。但培美曲塞组的不良反应要低于多西他赛组。基于此项研究，2004 年 8 月培美曲塞被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于

NSCLC 的二线治疗。而 Scagliotti 等^[9-11] 研究结果显示培美曲塞联合顺铂组与吉西他滨联合顺铂组一线治疗晚期 NSCLC 中位生存时间均为 10.3 个月，差异无统计学意义。但在亚组分析中，培美曲塞联合顺铂组对比吉西他滨联合顺铂组在病理类型为腺癌和大细胞癌患者中，疗效明显且血液学不良反应发生率更低，由此奠定了培美曲塞联合铂类在晚期 NSCLC 患者中作为一线化疗方案的基础。

本研究结果显示接受培美曲塞维持治疗组较非维持治疗组 PFS 更长，且具有更高的 ORR 和 DCR。维持治疗是指在完成一线化疗标准周期，达到疾病控制 (CR/PR/SD) 时继续接受细胞毒性药物或靶向药物治疗直至疾病进展，然而传统化疗药物的不良反应较大，长期治疗的患者累积毒性更大，生活质量更差，可能影响疗效和获益。也因为患者耐受性差，能接受 4 周期以上治疗的患者比例较低，从而影响持续治疗可能带来的生存获益，限制了维持治疗的发展效果。Ciuleanu 等^[12] 研究结果显示培美曲塞组对比安慰剂显著改善 PFS (4.0 vs 2.0 个月) 和总生存期 (13.4 vs 10.6 个月)，且不良反应少。但在亚组分析中，鳞癌患者并未受益，故 2009 年 7 月 FDA 正式批准培美曲塞可用于非鳞 NSCLC 患者的维持治疗。在本研究中，单因素分析显示，4 个及 4 个以上化疗周期是影响患者预后的保护性因素，而在不良反应结果分析中，接受长周期维持治疗者更容易出现血液系统不良反应、胃肠道反应、乏力、转氨酶升高等情况，但 ≥ 3 级的不良反应发生率则较低，因此培美曲塞的维持治疗可以带来更好的生存获益，且患者耐受性较好。

EGFR 是 NSCLC 中研究最透彻的靶点，肺腺癌患者 EGFR 突变率较高，EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor TKI) 对 EGFR 突变型 NSCLC 患者疗效确切^[13-16]，大量的临床试验证实，EGFR 突变型患者选择 EGFR-TKI (吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼) 作为一线治疗，中位生存期超过 23 个月^[3-4]。本研究结果显示培美曲塞对 EGFR 突变阳性患者疗效较好。而靶向治疗出现耐药问题不可避免，有研究显示吉非替尼联合培美曲塞相比吉非替尼单药一线治疗 EGFR 突变型患者延长了 PFS，从而达到了延缓耐药的目的^[17]。

在本研究中 PS = 2 分为影响预后的危险因素。临床上常参考患者的功能状态，制订治疗方案和剂

量。PS=2 分的患者常伴有与肿瘤相关的症状: 呼吸困难、厌食、疲劳、体重下降和疼痛等, 或有其它合并症如肺部疾病、心脏病等, 或随年龄的增加表现为功能状态的下降。对于这部分患者, 化疗药物方案及剂量相对保守, 因而减弱了抗肿瘤作用。因此功能状态是影响肺癌患者预后的重要因素之一。

综上所述, 对于晚期肺腺癌患者, 培美曲塞联合铂类一线治疗疗效肯定, 对 EGFR 突变和野生型均有效果; 而且培美曲塞具有安全性和耐受性好的特点, 在患者身体状况允许的情况下, 长周期的维持治疗有更高的生存获益。

【参考文献】

- [1] 陈万青, 左婷婷, 郑荣寿, 等. 2013 年中国肺癌发病与死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(10):795-800.
- [2] Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (7): 629-640.
- [3] Wu Y L, Zhou C, Hu C P, 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.
- [4] Lee C K, Wu Y L, Ding P N, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on out-comes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1958-1965.
- [5] Akira I, Kazushi Y, Satoshi M, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung-cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46 (5):462-467.
- [6] D'Angelo S P, Pietanza M C, Johnson M L, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2066-2070.
- [7] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1):1-15.
- [8] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1589-1597.
- [9] Scagliotti G V, Parikh P, Von P J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3543-3551.
- [10] Yang C H, Simms L, Park K, et al. Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 5(5):688-695.
- [11] 胡兴胜, 焦顺昌, 张树才, 等. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2012, (10):569-575.
- [12] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. Lancet, 2009, 374(9699):1432-1440.
- [13] 袁冬梅, 宋勇. 表皮生长因子受体敏感突变阳性晚期非小细胞肺癌内科一线治疗的精准化 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39 (2): 98-101.
- [14] Yang J C, Wu Y L, Schuler M, et al. 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. [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2):141-151.
- [15] 郑博, 何小慧, 杨晟, 等. 应用培美曲塞为基础方案化疗的晚期非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变与生存的关系 [J]. 中华医学杂志, 2013, (46):3659-3662.
- [16] Shi Y K, Wang L, Han B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a phase 3, open-label, randomized study [J]. Ann Oncol, 2017(28):2443-2450.
- [17] Cheng Y, Murakami H, Yang P C, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27):3258-3266.