

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.017>

## 多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的 Meta 分析

姜晓洁, 史尚雨宸, 辛勇

(徐州医科大学附属医院肿瘤放疗科, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 目的: 系统评价多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼对比厄洛替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。方法: 通过检索PubMed, Cochrane library, Web of Science, EMBASE, 万方数据库, 中国知网数据库和维普期刊全文数据库, 收集关于多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照试验。对符合纳入标准的随机对照实验进行Meta分析, 采用RevMan5.3软件进行数据处理。结果: 共纳入5项随机对照研究, 总计1 523名患者。Meta分析表明: 与厄洛替尼单药治疗相比, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼对非小细胞肺癌患者总生存期(overall survival, OS; HR=0.86, 95%CI: 0.69~1.07,  $P>0.05$ )的改善差异无统计学意义, 但无进展生存期(progression-free survival, PFS; HR=0.68, 95%CI: 0.52~0.90,  $P<0.05$ )和客观缓解率(objective response rate, ORR; RR=1.46, 95%CI: 1.02~2.08,  $P<0.05$ )的差异有统计学意义。联合组腹泻、皮疹、乏力、厌食、恶心呕吐和血小板减少症III, IV级不良反应的发生率高于单药组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 贫血、血栓、脱水、高血压和黏膜炎症III, IV级不良反应的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 与厄洛替尼单药治疗相比, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌可以提高PFS和ORR, 且不良反应可耐受。但该结论需要更多的大型临床试验进一步证实。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗; Meta分析

## Efficacy and safety of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor combined with erlotinib for advanced NSCLC: A Meta-analysis

JIANG Xiaojie, SHI Shangyuchen, XIN Yong

(Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor combined with erlotinib for advanced non-small lung cancer cell (NSCLC). **Methods:** The PubMed, Cochrane library, Web of Science,

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-28

通信作者 (Corresponding author): 辛勇, Email: [deep369@163.com](mailto:deep369@163.com)

基金项目 (Foundation item): 江苏省普通高校研究生科研、实践创新计划项目 (SJCX18-0705)。This work was supported by the Project of Scientific Research and Practical Innovation Plan for Postgraduates in Jiangsu Province, China (SJCX18-0705).

EMBASE, Wanfang database, CNKI and VIP were searched to identify randomized controlled trials about multi-targeted tyrosine kinase inhibitor combined with erlotinib for advanced NSCLC. The RCTs that conformed to the inclusion criteria were performed Meta-analysis via RevMan5.3 software. **Results:** Five trials with a total of 1 523 patients were included in this study. Meta-analysis suggested that the combination of erlotinib and multi-targeted tyrosine kinase inhibitor did not improve overall survival (OS) (HR=0.86, 95% CI: 0.69–1.07,  $P>0.05$ ), but improved progression-free survival (PFS) (HR=0.68, 95% CI: 0.52–0.90,  $P<0.05$ ), and objective response rate (ORR) (RR=1.46, 95% CI: 1.02–2.08,  $P<0.05$ ). The incidences of grade 3/4 adverse events such as diarrhea, rash, asthenia/fatigue, anorexia, nausea/vomiting and thrombocytopenia ( $P<0.05$ ) were higher in the combination group than those in the monotherapy group. For anemia, thromboembolic event, dehydration, hypertension and mucosal inflammation ( $P>0.05$ ), overall analysis did not demonstrate a difference. **Conclusion:** The combination of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor plus erlotinib is superior to erlotinib alone in terms of PFS and ORR in treatment of advanced NSCLC with an acceptable and manageable risk of toxicity. However, more large-scale trials are needed to prove these findings.

**Keywords** non-small cell lung cancer; tyrosine kinase inhibitor; targeted therapy; meta-analysis

肺癌是全球发病率和病死率最高的癌症之一<sup>[1]</sup>, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占其中的85%且超过一半的患者诊断即为癌症晚期<sup>[2-3]</sup>。分子靶向治疗通过阻断细胞信号转导途径, 抑制肿瘤细胞的侵袭、生长和转移, 为NSCLC患者的治疗带来了福音<sup>[4]</sup>。厄洛替尼是一种口服给药的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 作为一种可逆性小分子靶向治疗药物, 可通过抑制EGFR的激活抑制肿瘤生长, 具有口服有效、安全性高、患者耐受性好的特点, 成为肺癌治疗研究领域的热点<sup>[5]</sup>。目前厄洛替尼已得到美国食品药品监督管理局(the US Food and Drug Administration, FDA)的批准用于一线或二线化疗失败后患者的治疗<sup>[6]</sup>。VEGFR在血管生成途径中起关键作用。多靶点TKI是一种作用于VEGFR的新型抗肿瘤血管生成的靶向药物, 同时可抑制血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、EGFR等相应受体<sup>[7]</sup>。近年来, 多靶点TKI在晚期NSCLC的治疗上显示出巨大的优势<sup>[8]</sup>。为了更好地控制肿瘤的生长, 不同的肿瘤生长途径之间存在着潜在的互补机制。厄洛替尼和多靶点TKI作用于不同的肿瘤生长途径, 在控制肿瘤生长方面存在互补机制, 故双药联合可能比单药治疗晚期NSCLC患者产生更好的疗效。但目前双药联合治疗方案的疗效是否优于单药仍存在争议并缺乏国内外相关的

系统评价报道。因此, 本研究对多靶点TKI联合厄洛替尼治疗晚期NSCLC患者疗效和安全性进行系统评估, 为临床治疗提供循证学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索PubMed, Cochrane library, Web of Science, EMBASE, 万方数据库, 中国知网数据库和维普期刊全文数据库等数据库中相关的随机对照试验。检索时限为2000年1月至2019年10月。中文检索词包括: 非小细胞肺癌、酪氨酸激酶抑制剂、厄洛替尼、靶向治疗。英文检索词包括: erlotinib, tyrosine kinase inhibitor, TKI, non-small cell lung cancer, NSCLC, targeted therapy。

纳入标准: 研究对象为经病理或细胞学检查确诊为晚期NSCLC的患者, PS评分为0~2, 预期寿命超过3个月; 中文及英文随机对照试验; 实验组干预措施为多靶点TKI联合厄洛替尼治疗, 对照组干预措施为厄洛替尼单药或厄洛替尼加安慰剂治疗; 结局指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)和III, IV级不良反应发生率。PFS是指肿瘤疾病患者从接受治疗开始至观察到疾病进展或者发生任何原因的死亡之间的这段时间。OS是指从随机化分组开始, 至因任何原因引起死亡的时间。对于死亡之前就已经失访的受试者, 通常将最后一次随访时

间计算为死亡时间。不良反应主要包括腹泻、皮疹、乏力、厌食、恶心、呕吐、血小板减少症、贫血、血栓、脱水、高血压和黏膜炎症等。根据实体瘤疗效评价标准(revised response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1对有效率做出判断, 具体为: 完全缓解(complete remission, CR), 病灶完全消失; 部分缓解(partial remission, PR), 肿瘤最大径缩小 $\geq 30\%$ ; 疾病进展(progressive disease, PD), 肿瘤最大径增大 $\geq 20\%$ 或出现新的转移灶; 疾病稳定(stable disease, SD), 肿瘤最大径缩小介于PR和PD之间<sup>[9]</sup>。ORR=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。不良反应按照不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)4.0版进行评估和分级<sup>[10]</sup>。

排除标准: 动物或细胞实验; 既往接受过TKI或抗血管生成药物(贝伐单抗除外)治疗; 研究的主要必需信息未完成; 干预措施不明确; 二次分析文献; 综述、系统评价、会议摘要、短的报告及无法获取全文的研究。

## 1.2 文献筛选及资料提取

2名研究员通过阅读获得文献题目、摘要, 排除明显不符纳入标准的文献, 对难以判断的文献, 进行详细阅读全文, 并由两名研究员共同决定, 不同意见者通过讨论或由第3位研究员决定是否纳入。信息提取主要包括文献作者、发表年份、病例来源国家、病例数、主要研究终点、干预措施以及各指标数值等。若为同一作者在不同期刊发表的相似文献, 则选用最新发表的或影响因子较高的文献。

## 1.3 文献质量评价

由两名研究员根据Cochrane Handbook 5.1.0版本的偏倚风险评估工具对文献质量进行评价。评价的内容主要包括: 随机对照研究、分配隐藏、参与者和研究人员的盲法、结局评价的盲法、不全性结局指标、选择性报告及其他偏倚。按照“高风险”“低风险”和“情况不明”进行评价, 如果双方意见不一致则由第3位研究员决定。

## 1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行统计分析, 采用 $\chi^2$ 检验进行异质性判断, 根据 $I^2$ 值对异质性进行定量分

析, 当各研究之间无统计学异质性, 即当 $P>0.1$ ,  $I^2\leq 50\%$ 时, 采用固定效应模型分析; 当各研究之间存在统计学异质性, 即 $P<0.1$ ,  $I^2>50\%$ 时; 采用随机效应模型分析。采用风险比(hazard ratios, HR)表示PFS和OS的合并效应量; 危险比(risk ratios, RR)表示ORR及不良反应发生率的合并效应量, 95% CI进行区间估计,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入的文献通过漏斗图检验是否存在发表偏倚<sup>[11]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据既定的检索策略进行文献检索, 共检出文献3 383篇, 排除重复文献、非随机对照试验、动物试验及综述等, 根据纳入及排除标准, 最终筛选出5篇随机对照试验<sup>[12-16]</sup>。

### 2.2 文献基本特征和质量评价

5篇文章中包括1 523例患者, 实验组818例, 对照组705例, 其纳入文献基本特征见表1, 质量评价见图1。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 PFS

5项研究均报道了PFS, 各研究之间存在统计学异质性( $P=0.001$ ,  $I^2=78\%$ ), 故采用随机效应模型。Meta分析显示: 与厄洛替尼单药相比, 多靶点TKI联合厄洛替尼可提高晚期NSCLC患者的PFS, 差异有统计学意义( $HR=0.68$ , 95% CI: 0.52~0.90,  $P=0.006$ , 图2)。

#### 2.3.2 OS

5项研究均报道了OS, 各研究之间存在统计学异质性( $P=0.04$ ,  $I^2=59\%$ ), 故采用随机效应模型。Meta分析显示: 与对照组相比, 多靶点TKI联合厄洛替尼对患者OS的改善差异无明显统计学意义( $HR=0.86$ , 95% CI: 0.69~1.07,  $P=0.17$ , 图2)。

#### 2.3.3 ORR

5项研究均报道了ORR, 各研究之间无统计学异质性( $P=0.66$ ,  $I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型。Meta分析显示: 与对照组相比, 实验组显著提高了患者的ORR, 差异有统计学意义( $RR=1.46$ , 95% CI: 1.02~2.08,  $P=0.04$ , 图2)。

表1 NSCLC患者的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies in the Meta-analysis

作者	年份	RCT 分期	作用靶点	n	治疗方案	随访时 间/月
Groen等 <sup>[12]</sup>	2013	II	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , KIT, FLT3, CSF-1R, RET, FGF EGFR	65	舒尼替尼37.5 mg/d +厄洛替 尼150 mg/d	17.7
				67	顺铂+厄洛替尼150 mg/d	
Neal等 <sup>[13]</sup>	2016	II	MET, VEGFR-2, RET, ROS1, AXL, KIT, TIE-2 EGFR	35	卡博替尼40 mg/d +厄洛替尼 150 mg/d	17
				38	厄洛替尼150 mg/d	
Scagliotti等 <sup>[14]</sup>	2012	III	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , KIT, FLT3, CSF-1R, RET, FGF EGFR	480	舒尼替尼37.5 mg/d +厄洛替 尼150 mg/d	22
				480	顺铂+厄洛替尼150 mg/d	
Spigel等 <sup>[15]</sup>	2011	II	VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\beta$ , Raf-1, FLT3, KIT EGFR	111	索拉非尼400 mg 2次/d +厄洛 替尼150 mg/d	未报道
				55	顺铂+厄洛替尼150 mg/d	
Spigel等 <sup>[16]</sup>	2018	II	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , KIT, FGF EGFR	127	帕唑帕尼600 mg/d +厄洛替 尼150 mg/d	未报道
				65	顺铂+厄洛替尼150 mg/d	

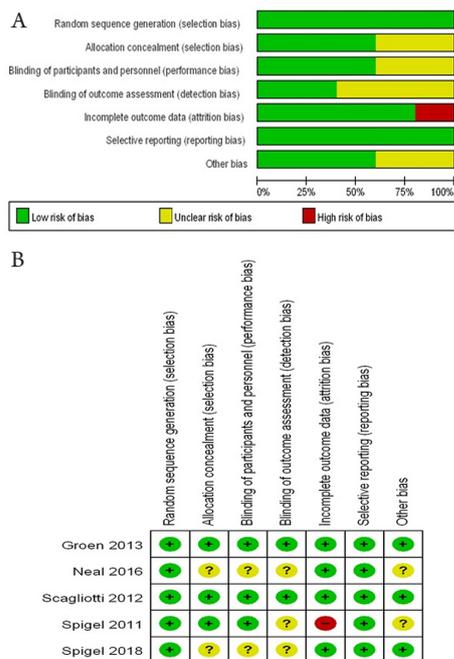


图1 文献质量评价

Figure 1 Assessment of literatures quality

(A) 偏倚风险图; (B) 偏倚风险总结。

(A) Risk of bias graph; (B) Risk of bias summary.

## 2.3.4 III, IV级不良反应

5项研究均报道了不良反应事件, 结果显示: 实验组腹泻(RR=4.89, 95%CI: 3.20~7.47,  $P<0.00001$ )、皮疹(RR=1.59, 95%CI: 1.18~2.14,  $P=0.002$ )、乏力(RR=1.91, 95%CI: 1.35~2.71,  $P=0.0003$ )、厌食(RR=3.44, 95%CI: 1.72~6.87,  $P=0.0005$ )、恶心呕吐(RR=2.52, 95%CI: 1.18~5.40,  $P=0.02$ )和血小板减少症(RR=3.98, 95%CI: 1.36~11.63,  $P=0.01$ )不良反应的发生率高于单药组, 差异有统计学意义; 2组贫血(RR=1.49, 95%CI: 0.87~2.54,  $P=0.14$ )、血栓(RR=1.65, 95%CI: 0.61~4.49,  $P=0.33$ )、脱水(RR=1.61, 95%CI: 0.59~4.39,  $P=0.35$ )、高血压(RR=2.71, 95%CI: 0.72~10.20,  $P=0.14$ )和黏膜炎症(RR=1.49, 95%CI: 0.53~4.91,  $P=0.40$ )不良反应的发生率差异无统计学意义(表2)。

## 2.3.5 发表偏倚

针对客观缓解率绘制的漏斗图基本对称(图3), 但考虑到纳入的随机对照试验样本量较小, 存在一定的发表偏倚。

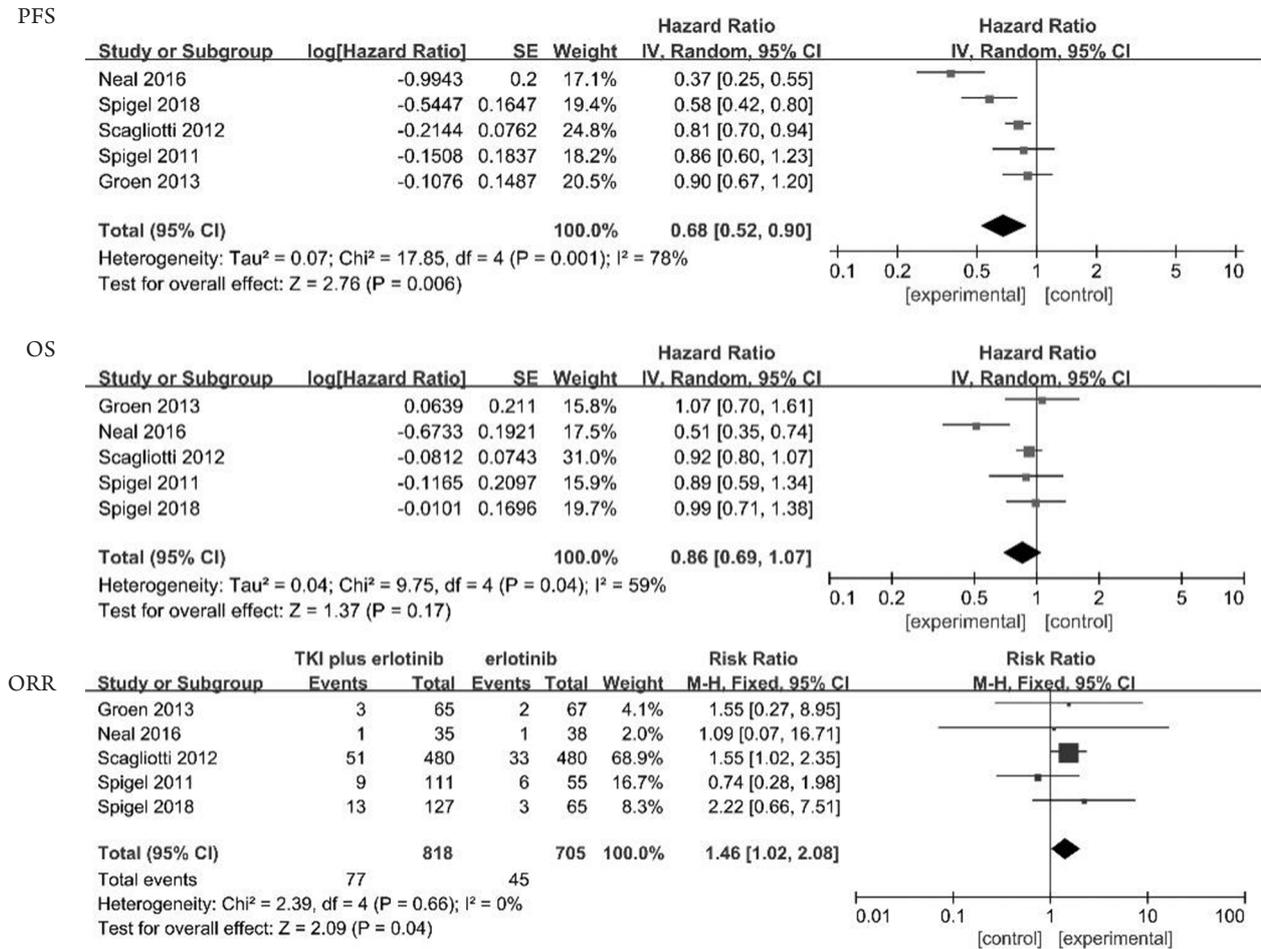


图2 实验组与对照组相比关于PFS、OS及ORR的森林图

Figure 2 Meta-analysis results of PFS, OS and ORR between the experimental group and the control group

表2 III, IV级不良反应发生率

Table 2 Grade 3 or 4 adverse events occurred in included trials

组别	腹泻	皮疹	乏力	厌食	贫血	恶心呕吐
实验组	135/813 (16.61%)	103/813 (12.67%)	101/813 (12.42%)	41/813 (5.04%)	36/774 (4.65%)	25/702 (3.56%)
对照组	23/700 (3.29%)	59/700 (8.43%)	39/700 (5.57%)	9/700 (1.29%)	20/660 (3.03%)	9/645 (1.40%)
RR	4.89	1.59	1.91	3.44	1.49	2.52
95% CI	3.20~7.47	1.18~2.14	1.35~2.71	1.72~6.87	0.87~2.54	1.18~5.40
P	<0.001	0.002	0.0003	0.0005	0.14	0.02

组别	血栓	血小板减少症	脱水	高血压	黏膜炎症
实验组	11/702 (1.57%)	16/648 (2.47%)	11/663 (1.66%)	9/623 (1.44%)	7/576 (1.22%)
对照组	5/645 (0.78%)	3/596 (0.50%)	5/605 (0.83%)	2/572 (0.35%)	4/581 (0.69%)
RR	1.65	3.98	1.61	2.71	1.62
95% CI	0.61~4.49	1.36~11.63	0.59~4.39	0.72~10.20	0.53~4.91
P	0.33	0.01	0.35	0.14	0.40

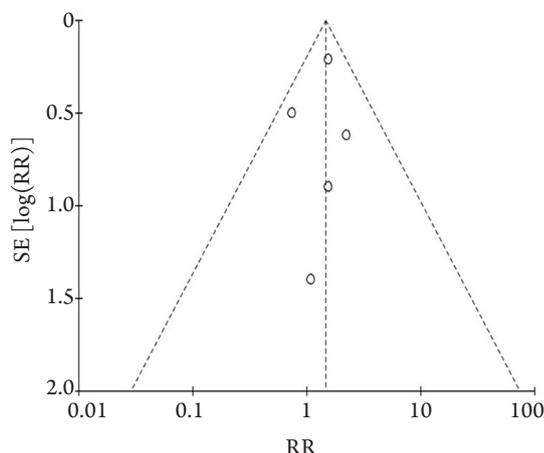


图3 ORR的漏斗图

Figure 3 Funnel plot of ORR

### 3 讨论

本研究结果显示：卡博替尼、舒尼替尼、索拉非尼及帕唑帕尼联合厄洛替尼治疗NSCLC不能改善患者的OS，但显著提高了PFS和ORR。总体而言，联合组的腹泻、皮疹、乏力、厌食和恶心呕吐等常见的III，IV级不良反应的发生率高于单药组。Meta分析表明：多靶点TKI联合厄洛替尼提高了晚期NSCLC患者的疗效，同时增加了不良反应的发生率。

Pan等<sup>[17]</sup>在2013年发表了一篇关于分子靶向药物联合厄洛替尼对比厄洛替尼单药治疗晚期NSCLC疗效和安全性的Meta分析。该研究纳入了5篇RCT，结果显示：在疗效方面，联合组提高了ORR和局部控制率(disease control rate, DCR)但并未改善患者的OS，结论与本研究结果一致；但在安全性方面，该研究报告联合组较单药组并未提高不良反应的发生率，结论与本研究相悖。另外，本研究证实联合治疗显著改善患者的PFS，相关结论并未在该研究中报道。

VEGF, PDGF, FGF和EGFR在肿瘤的生长和转移中起关键作用，已成为治疗NSCLC的重要靶点<sup>[7]</sup>。Neal等<sup>[13]</sup>2016年发表的II期随机对照试验，证实卡博替尼联合厄洛替尼能明显提高NSCLC患者的PFS。另一项随机、双盲、多中心的III期试验<sup>[14]</sup>评价了厄洛替尼联合舒尼替尼治疗晚期NSCLC患者的疗效和安全性，结果表明：联合治疗改善了PFS。这一结论同样在一项II期随机对照试验中得到证明，帕唑帕尼联合厄洛替尼对比厄洛替尼单药在PFS上差异存在统计学意义<sup>[16]</sup>。以上

3个RCT结论与本研究结果一致。

然而一项随机、双盲、多中心的II期临床试验<sup>[12]</sup>中，在厄洛替尼的基础上加入舒尼替尼未改善患者的PFS。作者将这一阴性结果归因于较小的样本量及较大的置信区间。此外，Spigel等<sup>[15]</sup>的II期随机对照试验中，索拉非尼联合厄洛替尼在改善PFS上差异无统计学意义。该试验分析72名患者的肿瘤EGFR表达类型，其中67名EGFR野生型的患者中，联合组和单药组的中位PFS为3.38个月和1.77个月，差异有统计学意义( $P=0.018$ )。研究者解释EGFR野生型患者的肿瘤生长可能更依赖于其他信号途径，如VEGFR, Raf或PDGFR，而这些信号途径可以被索拉非尼抑制<sup>[15]</sup>。

本研究存在一定的局限性：1)仅包括5个RCT，其中包括样本量较小的试验，相对大规模RCT可能导致对治疗效果的过高评价，因此本研究结果需要谨慎地加以解释。2)试验中存在着患者的人口学特征和生物学特征的混淆因素。不同病理类型、年龄和基因突变类型的NSCLC患者接受靶向治疗可能产生不同的生存结局。3)治疗方案的改变，如药物剂量、治疗周期等，可能影响目前的结论。因此，本研究结论需要更加严谨的、大量的、科学的、可重复性实验进一步验证。

综上所述，与厄洛替尼单药治疗相比，多靶点TKI联合厄洛替尼治疗晚期NSCLC显著提高了患者的PFS和ORR，同时增加了不良反应的发生率。考虑到本研究的局限性，需要更多科学设计以及严谨实施的大样本随机对照试验，进一步探讨多靶点TKI联合厄洛替尼的疗效和安全性，为临床治疗提供可靠依据。

### 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. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(1): 3-17.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
4. Shroff GS, de Groot PM, Papadimitrakopoulou VA, et al. Targeted therapy and immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Radiol Clin North Am, 2018, 56(3): 485-495.

5. 应梦洁, 孙建立. EGFR-TKI治疗EGFR敏感突变的晚期NSCLC一线与二线疗效对比的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(6): 842-846.  
YING Mengjie, SUN Jianli. Progress in patients with EGFR sensitive mutation advanced non-small cell lung cancer: comparison of therapeutic efficacy of EGFR-TKI as first- or second-line therapy[J]. J Clin Pathol Res, 2016, 36(6): 842-846.
6. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets[J]. Oncologist, 2005, 10(7): 461-466.
7. Piperdi B, Merla A, Perez-Soler R. Targeting angiogenesis in squamous non-small cell lung cancer[J]. Drugs, 2014, 74(4): 403-413.
8. 杨拴盈, 孟夏, 王薇. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂在晚期非小细胞肺癌治疗中的是与非[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(6): 1-9.  
YANG Shuanying, MENG Xia, WANG Wei. Efficacy of the multi-target tyrosine kinase inhibitor in advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of lung Disease (Electronic Edition), 2015, 8(6): 1-9.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
10. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. 0[S/OL]. (2010-06-14)[2016-06-03]. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).
11. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
12. Groen HJ, Socinski MA, Grossi F, et al. A randomized, double-blind, phase II study of erlotinib with or without sunitinib for the second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2382-2389.
13. Neal JW, Dahlberg SE, Wakelee HA, et al. Erlotinib, cabozantinib, or erlotinib plus cabozantinib as second-line or third-line treatment of patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer (ECOG-ACRIN 1512): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1661-1671.
14. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2070-2078.
15. Spigel DR, Burris HA, Greco FA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18): 2582-2589.
16. Spigel DR, Burris HA, Greco FA, et al. Erlotinib plus either pazopanib or placebo in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: A randomized, placebo-controlled phase 2 trial with correlated serum proteomic signatures[J]. Cancer, 2018, 124(11): 2355-2364.
17. Pan G, Ke S, Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis[J]. Target Oncol, 2013, 8(2): 107-116.

本文引用: 姜晓洁, 史尚雨宸, 辛勇. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的 Meta分析[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 913-919. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.017

**Cite this article as:** JIANG Xiaojie, SHI Shangyuchen, XIN Yong. Efficacy and safety of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor combined with erlotinib for advanced NSCLC: A Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(4): 913-919. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.017