

中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识 (2016年版)

石远凯 孙燕 丁翠敏 王子平 王长利 白冲 白春学 冯继锋 刘晓晴 李方 杨跃 束永前 吴密璐
何建行 张沂平 张树才 陈公琰 罗红鹤 罗荣城 周彩存 庞青松 胡兴胜 赵宏 赵琨 顾爱琴
凌扬 黄诚 韩宝惠 焦顺昌 简红

China Experts Consensus on Icotinib for Non-small Cell Lung Cancer Treatment (2016 version)

Yuankai SHI¹, Yan SUN¹, Cuimin DING², Ziping WANG³, Changli WANG⁴, Chong BAI⁵, Chunxue BAI⁶, Jifeng FENG⁷, Xiaoqing LIU⁸, Fang LI⁹, Yue YANG³, Yongqian SHU¹⁰, Milu WU¹¹, Jianxing HE¹², Yiping ZHANG¹³, Shucui ZHANG¹⁴, Gongyan CHEN¹⁵, Honghe LUO¹⁶, Rongcheng LUO¹⁷, Caicun ZHOU¹⁸, Qingsong PANG⁴, Xingsheng HU¹, Hong ZHAO⁹, Qiong ZHAO¹⁹, Aiqin GU²⁰, Yang LING²¹, Cheng HUANG²², Baohui HAN²⁰, Shunchang JIAO⁹, Hong JIAN²⁰

¹National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China; ²The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ³Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; ⁴Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300070, China; ⁵The Second Military Medical University Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; ⁶Fudan University Zhongshan Hospital, Shanghai 200032, China; ⁷Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; ⁸The 307th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100071, China; ⁹Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ¹⁰Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ¹¹Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China; ¹²The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China; ¹³Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; ¹⁴Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; ¹⁵Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China; ¹⁶The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ¹⁷Nanfang Medical University Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, China; ¹⁸Tongji University Affiliated Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China; ¹⁹The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; ²⁰Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China; ²¹Changzhou Fourth People's Hospital, Changzhou 213001, China; ²²Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: Yuankai SHI, E-mail: syuankai@cicams.ac.cn

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室(石远凯, 孙燕, 胡兴胜); 050000 石家庄, 河北医科大学第四医院(丁翠敏); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(王子平, 杨跃); 300070 天津, 天津医科大学肿瘤医院(王长利, 庞青松); 200433 上海, 第二军医大学长海医院(白冲); 200032 上海, 复旦大学附属中山医院(白春学); 210009 南京, 江苏省肿瘤医院(冯继锋); 100071 北京, 解放军第307医院(刘晓晴); 100853 北京, 解放军总医院(李方, 焦顺昌, 赵宏); 210029 南京, 江苏省人民医院(束永前); 810000 西宁, 青海大学附属医院(吴密璐); 510000 广州, 广州医科大学附属第一医院(何建行); 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院(张沂平); 101149 北京, 首都医科大学附属北京市胸科医院(张树才); 150081 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院(陈公琰); 510080 广州, 中山大学附属第一医院(罗红鹤); 510515 广州, 南方医科大学南方医院(罗荣城); 200433 上海, 同济大学附属上海市肺科医院(周彩存); 310003 杭州, 浙江大学附属第一医院(赵琨); 200030 上海, 上海交通大学附属胸科医院(顾爱琴, 韩宝惠, 简红); 213001 常州, 常州市第四人民医院(凌扬); 350014 福州, 福建省肿瘤医院(黄诚)(通讯作者: 石远凯, E-mail: syuankai@cicams.ac.cn)

2015年中国肺癌新发病例73.3万,死亡病例61.0万。发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位^[1]。80%多的肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),70%左右的患者数就诊时已属晚期,失去了手术治疗的机会。化疗是晚期NSCLC治疗的主要手段,其地位虽然没有发生根本的动摇,但其疗效已达到平台,同时化疗的毒副反应也限制了其广泛的临床应用。近年来,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)由于其确切的疗效、轻微的不良反应和口服给药的便利等特点,突破了传统化疗药物的瓶颈,已经成为晚期NSCLC治疗中不可或缺的重要手段。目前我国已上市的EGFR-TKI药物包括埃克替尼、吉非替尼和厄洛替尼。埃克替尼(商品名:凯美纳)是我国第一个拥有自主知识产权的EGFR-TKI药物,也是全球第三个上市的EGFR-TKI,“小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼开发研究、产业化和推广应用”获得2015年国家科学技术进步奖一等奖。埃克替尼自2011年6月7日被中国国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准上市,截止到2016年5月31日,已经积累了约10万例NSCLC患者的治疗经验,其中32,500例患者获得6个月以上的慈善赠药。为进一步规范、指导临床医生更好的使用埃克替尼,更好地为肺癌患者服务,我们组织全国专家,结合我国多个肺癌诊疗规范及治疗指南,于2015年制定了《中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2015版)》^[2]。一年来,埃克替尼新的研究成果不断问世,为了将这些新的研究成果纳入专家共识,中国药学会抗肿瘤药物专业委员会组织专家将原专家共识进行了更新,制定了《中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2016年版)》。

1 EGFR基因敏感突变的晚期NSCLC患者的一线治疗

EGFR基因突变状态是晚期NSCLC最重要的疗效预测因子和选择治疗方式的分子指标^[2,3]。突变最常见于18-21外显子,其中19外显子缺失突变和21外显子点突变是最常见的EGFR基因敏感突变。肺癌突变联盟(Lung Cancer Mutation Consortium, LCMC)的最新研究^[3]发现,EGFR基因敏感突变的晚期NSCLC患者接受EGFR-TKI治疗后的中位生存时间可达到4年。多项研究结果也显示,在非选择的NSCLC患者EGFR基因敏感突变率约为30%,而肺腺癌患者的敏感突变率可以达到50%^[4,5],不吸烟的腺癌患者甚至可高达60%-70%,肺鳞癌患者也仍有10%左右的EGFR突变率^[6,7],因此建议临床上对已经

明确NSCLC的病理诊断、并且不能进行手术的晚期患者,在治疗开始前要常规进行EGFR基因突变检测。近年来多项一线随机III期临床研究(包括IPASS、NEJ002、WJTOG3405、OPTIMAL、EORTC、LUXLUNG3、LUXLUNG6)^[8-14]结果显示,EGFR-TKI一线治疗EGFR基因敏感突变晚期NSCLC患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)可以达到9.5个月-13.7个月,远高于传统一线化疗方案的4.6个月-6.9个月,总有效率也同样显示EGFR-TKI明显优于传统化疗(EGFR-TKI和传统化疗分别是58%-84%和15%-47%)。并且所有研究均显示EGFR-TKI的不良反应更轻,尤其是血液学毒性,患者耐受性更好,生活质量显著改善。埃克替尼上市后开展了IV期临床研究^[15],自2011年8月至2012年8月共入组了6,087例接受埃克替尼治疗的晚期NSCLC患者,其中989例患者接受了EGFR基因突变检测,738例EGFR基因敏感突变患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别是49.2%和92.3%。其中接受埃克替尼一线治疗的144例患者,ORR和DCR分别是56.3%和95.1%。另一项研究^[16]回顾性分析了2009年3月-2012年1月北京胸科医院收治的59例接受埃克替尼治疗的晚期NSCLC患者的疗效,其中20例患者接受埃克替尼一线治疗,部分缓解(partial response, PR)8例,疾病稳定(stable disease, SD)7例,疾病进展(progressive disease, PD)5例。20例埃克替尼一线治疗患者中有8例存在EGFR基因敏感突变,19外显子缺失突变的5例均获得PR,21外显子点突变的3例患者中,PR 1例,SD 1例,PD 1例。因此,2013年、2014年及2015年的医学信息管理系统(Medical Information Management System, MIMS)恶性肿瘤用药指南^[17]、《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[18]和《中国晚期原发性肺癌诊疗专家共识(2016年版)》^[19]均推荐埃克替尼作为EGFR基因敏感突变晚期NSCLC患者的一线治疗药物。在2016年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)上公布的埃克替尼对比化疗一线治疗EGFR基因敏感突变的晚期肺腺癌患者的CONVINCE研究结果显示^[20],埃克替尼显著改善患者PFS(埃克替尼组296天 vs 化疗组219天, HR 0.67, $P=0.008$)和ORR(埃克替尼组64.8% vs 化疗组33.8%, $P<0.001$),埃克替尼组患者的不良反应发生率明显低于化疗组(70.3% vs 88.3%, $P<0.001$),埃克替尼组常见的不良反应是转氨酶升高(29.1%)、皮疹(17.6%)和腹泻(9.5%),化疗组与既往报道的相似。目前埃克替尼正在开展多项针对EGFR基因敏感突变晚期NSCLC患

者一线治疗的临床研究,包括一线治疗脑转移的BRAIN研究(NCT01724801)和一线治疗老年突变患者的研究(NCT01646450)等。2014年11月埃克替尼获得CFDA新治疗适应症批准,用于一线治疗EGFR基因突变晚期NSCLC[批件号:2014B02155],这也是继吉非替尼之后第二在中国获得该适应症的EGFR-TKI药物。

2 晚期NSCLC的维持治疗

全球多项一线化疗后EGFR-TKI维持治疗研究的结果均显示,EGFR基因敏感突变的晚期NSCLC患者可以从EGFR-TKI维持治疗中获益^[21-23]。一项2009年3月至2012年1月北京胸科医院收治的59例接受埃克替尼治疗的晚期NSCLC患者的回顾性研究^[16]中有2例EGFR基因敏感突变患者在一线化疗后接受了埃克替尼维持治疗,疗效均达PR。埃克替尼目前虽然没有维持治疗的前瞻性研究,但是可以进行这方面的探索。

3 晚期NSCLC二、三线治疗

ISEL、INTEREST、TITAN、BR21等多项临床研究以及荟萃(meta)分析^[24-28]的结果均显示,对于未经选择的亚裔复发晚期NSCLC患者,EGFR-TKI能显著降低疾病进展风险,提高肿瘤的客观缓解率,总体疗效与标准的二线化疗相当,但耐受性更好。因此奠定了EGFR-TKI在晚期NSCLC二、三线治疗的地位。ICOGEN研究^[29]是我国开展的一项非劣效性III期临床试验,比较了埃克替尼与吉非替尼治疗未经选择的复治的晚期NSCLC患者的疗效和安全性。该研究也是全球第一项两个EGFR-TKI药物之间头对头比较的III期临床研究。结果显示埃克替尼的疗效不劣于吉非替尼,主要终点指标PFS埃克替尼组4.6个月、吉非替尼组3.4个月;药物相关不良事件埃克替尼组61%、吉非替尼组70%($P=0.046$),常见不良反应腹泻的发生率埃克替尼组较吉非替尼组显著降低(埃克替尼组19%、吉非替尼组28%, $P=0.033$)。研究中对能收集到肺癌组织标本的患者进行了EGFR基因敏感突变状态的检测,发现无论是EGFR基因突变型或野生型患者,吉非替尼与埃克替尼的PFS、OS均无差别,PFS:埃克替尼组7.8个月、吉非替尼组5.3个月,OS:埃克替尼组20.9个月、吉非替尼组20.2个月;吉非替尼与埃克替尼对EGFR基因敏感突变型患者的PFS、OS均优于野生型患者($P<0.001$)。2013年、2014年《MIMS恶性肿瘤用药指

南》^[17]、2014年版《临床路径治疗药物释义·肿瘤疾病分册》^[30]、2015年版《临床路径治疗药物释义·肿瘤疾病分册》^[31]、2013年-2015年版《中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南》^[32-34]、《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[18]和《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[19]均推荐埃克替尼用于晚期NSCLC患者的二、三线治疗。

4 EGFR-TKI新辅助和辅助治疗

EGFR-TKI的新辅助和辅助治疗目前国际上没有明确结论,埃克替尼等EGFR-TKI的多项研究正在进行中(NCT01929200, NCT01843647)。这些研究结果将回答EGFR-TKI是否可以使EGFR基因敏感突变的II期-IIIa期肺癌患者从靶向治疗中获益。

5 脑转移NSCLC治疗

埃克替尼治疗肺腺癌脑转移患者同样取得了很好的疗效。一项回顾性研究^[35]对埃克替尼治疗28例就诊于中国医学科学院肿瘤医院肺腺癌脑转移患者进行了分析。其中12例患者EGFR敏感突变,14例患者EGFR无突变,2例患者EGFR突变状态不明。所有患者ORR为67.8%,DCR为96.4%。EGFR敏感突变的患者ORR为91.7%,DCR为100%。EGFR无突变或突变状态不明的患者ORR为50%,DCR为93.8%。

总之,埃克替尼使我国有了国产的EGFR-TKI,使我国NSCLC患者有了新的治疗选择,专家委员会将随着研究结果的不断增多,适时的更新本共识。

参 考 文 献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- 2 Shi Y, Sun Y, Ding C, et al. China experts consensus on icotinib for non-small cell lung cancer treatment (2015 version). Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18(7): 397-400. [石远凯, 孙燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2015版). 中国肺癌杂志, 2015, 18(7): 397-400.]
- 3 Kris MG, Johnson B, Berry L, et al. Treatment with therapies matched to oncogenic drivers improves survival in patients with lung cancers: results from The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Thorac Oncol, 2013, 8(suppl 2): Abstract PL0307.
- 4 Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology

- study of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- 5 Shi Y, Li J, Zhang S, *et al*. Molecular epidemiology of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology - Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143515.
 - 6 Wu YL, Zhong WZ, Li LY, *et al*. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in Mainland China. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(5): 430-439.
 - 7 China experts committee for non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutation detection. China experts committee consensus on non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutation detection. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40(10): 700-702. [中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识. *中华病理学杂志*, 2011, 40(10): 700-702.]
 - 8 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
 - 9 Meamondo M, Inoue A, Kohayashi K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non small cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
 - 10 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al*. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
 - 11 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, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
 - 12 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al*. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
 - 13 Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, *et al*. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutation. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334.
 - 14 Wu YL, Zhou CC, Hu CP, *et al*. LUX-Lung6: A randomized, open label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first line treatment for Asian patients with *EGFR* mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15): Abstract 8016.
 - 15 Hu X, Han B, Gu A, *et al*. A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 207-212.
 - 16 Li X, Yang X, Sun Y, *et al*. Clinical observation of icotinib hydrochloride for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012, 34(8): 627-631. [李曦, 杨新杰, 孙怡芬, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(8): 627-631.]
 - 17 Huang HP, Lin HY. MIMS oncology guide. Hongkong: MediMedia Asia-Pacific Company, 2015: 12. [黄慧萍, 林慧仪. MIMS oncology guide 恶性肿瘤用药指南. 香港: 美迪医讯亚太有限公司, 2015:12.]
 - 18 Zhi XY, Shi YK, Yu JM. Standards for the diagnosis and treatment of primary lung cancer in China (2015 version). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(1): 67-78. [支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版). *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.]
 - 19 Shi YK, Sun Y, Yu JM, *et al*. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung Cancer (2016 Version). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(1): 1-15. [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). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.]
 - 20 Shi YK, Wang L, Han BH, *et al*. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy in lung adenocarcinoma patients with sensitizing *EGFR* mutation (CONVINCE). *J Clin Oncol*, 2016, 34(15S): Abstract 9041.
 - 21 Zhang L, Ma S, Song X, *et al*. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (INFORM, CTONG0804): a multicentre, double blind randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 466-475.
 - 22 Takeda K, Hida T, Sato T, *et al*. Randomized phase III trial of platinum doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non small cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 753-760.
 - 23 Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, *et al*. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non small cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521-529.
 - 24 Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al*. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, 2005, 366(9496): 1527-1537.
 - 25 Kim ES, Hirsh V, Mok T, *et al*. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818.
 - 26 Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, *et al*. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 300-308.
 - 27 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, *et al*. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
 - 28 Shepherd FA, Douillard J, Fulcoulca M, *et al*. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): Meta-analysis from four clinical trials. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (suppl 15S): Abstract8011. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8011>

- 29 Shi YK, Zhang L, Liu XQ, *et al*. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomized, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961.
- 30 Gu J, Shi YK, Sun ZS. Interpretation of Clinical Pathway and Therapeutic Drugs • Tumor Volume. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2014: 334. [顾晋, 石远凯, 孙忠实. 临床路径治疗药物释义 • 肿瘤疾病分册. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 334.]
- 31 Shi YK, Gu J. Interpretation of Clinical Pathway and Therapeutic Drugs • Tumor Volume (2). Beijing: Peking Union Medical College Press, 2015: 1-38. [石远凯, 顾晋. 临床入径释义 • 肿瘤疾病分册(下). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 1-38.]
- 32 Chinese Association for Clinical Oncologists, The Council of Cancer Chemotherapy of Chinese Anti-Cancer Association. The diagnosis and treatment guideline of Chinese patients with *EGFR* gene active mutation and *ALK* fusion gene-positive non-small cell lung cancer (2013 version). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2013, 35(6): 478-480. [中国医师协会肿瘤医师分会. 中国表皮生长因子受体基因突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2013版). 中华肿瘤杂志, 2013, 35(6): 478-480.]
- 33 Chinese Association for Clinical Oncologists, The Council of Cancer Chemotherapy of Chinese Anti-Cancer Association. The diagnosis and treatment guideline of Chinese patients with *EGFR* gene active mutation and *ALK* fusion gene-positive non-small cell lung cancer (2014 version). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2014, 36(7): 555-557. [中国医师协会肿瘤医师分会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014版). 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7): 555-557.]
- 34 Chinese Association for Clinical Oncologists, The Council of Cancer Chemotherapy of Chinese Anti-Cancer Association. The diagnosis and treatment guideline of Chinese patients with *EGFR* gene active mutation and *ALK* fusion gene-positive non-small cell lung cancer (2015 version). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(10): 796-799. [中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感性突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2015版). 中华肿瘤杂志, 2015, 37(10): 796-799.]
- 35 Xu JP, Liu XY, Yang S, *et al*. Efficacy and safety of icotinib in patients with brain metastases from lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2911-2917.

专家委员会

顾问

孙燕 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

主任委员

石远凯 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

委员 (按姓氏笔画为序)

丁翠敏	河北医科大学第四医院
王子平	北京肿瘤医院
王长利	天津市肿瘤医院
石远凯	国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室
白冲	第二军医大学附属长海医院
白春学	复旦大学附属中山医院
冯继锋	江苏省肿瘤医院
刘晓晴	解放军307医院
孙燕	国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室
李方	中国人民解放军总医院
杨跃	北京大学肿瘤医院
束永前	江苏省人民医院
吴密露	青海大学第一附属医院
何建行	广州医科大学附属第一医院
张沂平	浙江省肿瘤医院
张树才	首都医科大学附属北京胸科医院
陈公琰	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
罗红鹤	中山大学附属第一医院