

中图分类号: R969.3; R734 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0108-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.024



EGFR 基因突变非小细胞肺癌患者临床特征及酪氨酸激酶抑制剂疗效分析*

杜迪, 栗静, 程焯, 戴助[△]

(湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘要:目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者表皮生长因子受体(EGFR)基因突变类型及不同酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗与疗效的相关性。方法 选取医院2020年1月至10月收治的NSCLC患者273例,统计其临床特征并进行相关性分析,接受TKI一线治疗的99例患者按突变类型和治疗方案的不同分别记录无进展生存期,并随访至2021年5月31日或发生疾病进展(以先发生者为准)。结果 共156例(57.1%)患者检测到20种突变,其中常见单点突变124例(E21 L858R 37例, E19 DEL 87例),少见单点突变10例,复合突变14例,共突变8例。E19 DEL突变与女性($P=0.011$)、无吸烟史($P=0.008$)、腺癌($P=0.003$)、肿瘤分期为IV期($P=0.007$)、存在淋巴结转移($P=0.033$)、存在远处转移($P=0.035$)显著相关;E21 L858R突变与腺癌显著相关($P=0.006$);IV期($P=0.013$, $P=0.003$)和远处转移($P=0.029$, $P=0.040$)与共突变和TKI一线治疗后E20 T790M突变显著相关。接受TKI一线治疗患者的无进展生存期与EGFR基因突变类型($P=0.988$)或一线用药选择($P=0.040$)均无显著相关性。结论 EGFR基因单点突变与女性、无吸烟史、腺癌、IV期和远处转移相关,IV期和远处转移患者中更多见共突变及治疗后E20 T790M突变,一线疗效与EGFR基因突变类型或TKI药物选择均无相关性。

关键词:非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;基因突变;复合突变;共突变;酪氨酸激酶抑制剂;临床疗效

Clinical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Gene Mutation and the Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitor

DU Di, LI Jing, CHENG Ye, DAI Zhu

(Hubei Cancer Hospital, Wuhan, Hubei, China 430079)

Abstract: Objective To analyze the correlation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation type in patients

* 基金项目:中国药学会科技开发中心项目[CMEI2021KPYJ(JZYY)00107]。

第一作者:杜迪,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)1184979157@qq.com。

[△]通信作者:戴助,男,硕士,主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)104076762@qq.com。

- [13] 周羽翔, 郑欣晔, 叶梦思, 等. 益生菌辅助含铂剂四联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 68-73.
- [14] 王亮, 曹云, 李中峰, 等. 慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证和脾胃虚寒证患者的血浆代谢组学特征[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 131-136.
- [15] 杨芳, 葛桂萍, 喻海中. 除幽愈疡免煎颗粒抗消化性溃疡复发的临床研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1887-1889.
- [16] 葛桂萍, 杨芳, 周国雄. 除幽愈疡免煎颗粒对大鼠实验性胃溃疡表皮生长因子的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 695-698.
- [17] 许琰杰, 杨芳, 葛桂萍. 除幽愈疡颗粒联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效及其对胃肠激素的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(15): 1939-1942.
- [18] BARBOZA M, BARBOSA FC, CARMO A, et al. Contribution of genetic polymorphisms of interleukins IL1B - 511 C / T, IL1RN VNTR, IL6 - 174 G / C, and IL8 - 251 A / T in gastric lesions: gender and *Helicobacter pylori* genes matter[J]. Arch Microbiol, 2021, 203(6): 3467-3472.
- [19] SUGANUMA M, WATANABE T, SUEOKA E, et al. Role of TNF - α - Inducing Protein Secreted by *Helicobacter pylori* as a Tumor Promoter in Gastric Cancer and Emerging Preventive Strategies[J]. Toxins, 2021, 13(3): 181.
- [20] JO M, YI YS, CHO JY. Archidendron lucidum Exerts Anti - Inflammatory Effects by Targeting PDK1 in the NF - κ B Pathway[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(2): 429-444.
- [21] 杨自豪, 周亨露. 党参多糖调控 miR - 361 - 5p / TLR4 / NF - κ B 通路对胃癌细胞 AGS 增殖、凋亡和炎症因子表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(4): 347-353.
- [22] 赵彩萍, 刘翠玲, 梁爽, 等. 黄芪甲苷对脂多糖诱导人胃黏膜上皮细胞 GES - 1 的抗炎作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8): 918-923.
- [23] 苏韞, 李春波, 龚红霞, 等. 归芪白术方含药血清对胃癌 MKN - 45 细胞增殖和 IL - 17、NF - κ B 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(15): 1824-1829.
- [24] 杨闪闪, 贾立群, 郝少东. 基于数据挖掘探索中成药复方治疗消化系统肿瘤的用药规律[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(22): 1716-1720.

(收稿日期:2022-10-29;修回日期:2023-01-17)

with non - small cell lung cancer (NSCLC) and different tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment regimens with efficacy.

Methods A total of 273 NSCLC patients admitted to the hospital from January to October 2020 were selected, and their clinical characteristics were collected for correlation analysis. The progression - free survival (PFS) of 99 patients receiving TKI first - line treatment were recorded according to different gene mutation types and treatment regimens, and they were followed up until May 31, 2021 or progressive disease occurring (whichever occurred first). **Results** Twenty mutations were detected in 156 patients (57.1%). There were 124 cases of common single mutation (37 cases of E21 L858R, 87 cases of E19 DEL), 10 cases of rare single mutation, 14 cases of complex mutation and eight cases of co - mutation. E19 DEL mutation was significantly correlated with female ($P = 0.011$), without smoking history ($P = 0.008$), adenocarcinoma ($P = 0.003$), stage IV ($P = 0.007$), lymph node metastasis ($P = 0.033$) and distant metastasis ($P = 0.035$). E21 L858R mutation was significantly correlated with adenocarcinoma ($P = 0.006$). Stage IV ($P = 0.013$, $P = 0.003$) and distant metastasis ($P = 0.029$, $P = 0.040$) were significantly correlated with co - mutation and E20 T790M mutation after TKI first - line treatment. The PFS of patients receiving TKI first - line treatment showed no significant correlation with *EGFR* gene mutation types ($P = 0.988$) or first - line medication selection ($P = 0.040$). **Conclusion** The single mutation of *EGFR* gene is correlated with female, without smoking history, adenocarcinoma stage IV and distant metastasis. The incidence of co - mutation and E20 T790M mutation after treatment is high in the patients with stage IV and distant metastasis of NSCLC. The efficacy of first - line treatment showed no correlation with the type of *EGFR* gene mutation or TKI drug selection.

Key words: non - small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; gene mutation; complex mutation; co - mutation; tyrosine kinase inhibitor; clinical efficacy

肺癌是全球致死人数最多的癌种,据全球最新癌症负担数据(GLOBCAN 2020)及我国国家癌症中心2020年更新的统计数据^[1-2],全球共有1 796 144例肿瘤患者,我国有631 000例患者死于肺癌。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌患者的85%~90%,其中大多数患者确诊时即为晚期或转移性,已不适合手术切除。表皮生长因子受体(EGFR)基因突变在NSCLC患者中最常见。其中超过85%的为第19外显子的缺失(E19 DEL)及第21外显子中第858位亮氨酸由精氨酸取代(E21 L858R)^[3-4],而第20外显子插入(E20 ins)等突变较少见。其中部分患者存在多个*EGFR*基因位点的突变(即复合突变),或合并其他基因突变(即共突变)。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已成为*EGFR*基因敏感突变NSCLC患者的晚期一线治疗方案,其缓解率为70%~80%,中位无进展生存期(mPFS)为10~12个月^[5-6]。TKI较一线常规含铂双药化学药物治疗(简称化疗)已显示出良好的缓解率与生存获益^[7-9]。但数据主要来自Ⅲ期、随机、对照临床试验,且缺乏TKI之间基于真实世界数据的比较。本研究旨在明确*EGFR*基因突变NSCLC患者的临床特征及TKI一线治疗方案,并进一步分析突变类型、治疗方案与疗效之间的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至11月在湖北省肿瘤医院行*EGFR*基因突变检测的NSCLC患者280例,排除病例记录不完整患者7例,实际纳入273例,患者均经病理学检查确诊。统计患者的性别、年龄、吸烟史、肿瘤家族史、病理类型、肿瘤分期、肿瘤部位、淋巴结转移、远处转移等

情况。TKI一线治疗患者均随访至2021年5月31日或发生疾病进展(以先发生者为准)。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 基因突变检测及疗效评价

患者标本包括手术标本、活检物和外周血。采用血清/血浆核酸纯化试剂盒提取患者DNA,以高通量测序仪进行基因测序,检测范围包括常见NSCLC相关驱动基因改变(*EGFR*基因突变、*ALK*基因融合、*HER2*基因突变、*BRAF*基因突变、*ROS1*基因融合、*MET*基因突变、*KRAS*基因突变、*MET*基因扩增、*RET*基因融合)。*EGFR*基因常见单点突变定义为E19 DEL和E21 L858R,少见单点突变定义为其他单点突变,复合突变定义为同一组织标本中检测出至少2个*EGFR*基因突变,共突变定义为同一组织标本中检测出*BRAF*/*KRAS*/*ROS1*/*MET*/*NTRK3*等基因突变与*EGFR*基因突变同时存在。患者接受TKI治疗前均进行影像学检查并由医师依据实体瘤疗效评价标准(RECIST, 1.1版)评估基线水平,PFS定义为从接受TKI一线治疗开始至肿瘤进展或死亡的时间。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行*F*检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用Kaplan - Meier法进行生存分析。采用单因素分析和Cox多元回归分析预测PFS的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

结果见表1。患者年龄31~85岁,中位年龄63岁。

表1 纳入患者临床特征及与基因突变的相关性[例(%), n = 273]

Tab. 1 Clinical characteristics of included patients and their correlation with gene mutations [case (%), n = 273]

项目	E21 L858R	E19 DEL	少见单点突变	复合突变	共突变	E20 T790M
性别						
男(n=153)	20(7.33)	39(14.29)	4(1.47)	8(2.93)	5(1.83)	8(2.93)
女(n=120)	17(6.23)	48(17.58)*	6(2.20)	6(2.20)	3(1.10)	10(3.66)
年龄						
≤60岁(n=109)	13(4.76)	39(14.29)	6(2.20)	4(1.47)	5(1.83)	10(3.66)
>60岁(n=164)	24(8.79)	48(17.58)	4(1.47)	10(3.66)	3(1.10)	8(2.93)
吸烟史						
有(n=101)	8(2.93)	22(8.06)	2(0.73)	6(2.20)	5(1.83)	4(1.47)
无(n=170)	28(10.26)	65(23.81)*	8(2.93)	8(2.93)	3(1.10)	13(4.76)
未知(n=2)	1(0.37)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.37)
肿瘤家族史						
有(n=52)	7(2.56)	18(6.59)	0(0)	4(1.47)	1(0.37)	4(1.47)
无(n=152)	22(8.06)	47(17.22)	7(2.56)	5(1.83)	5(1.83)	9(3.30)
未知(n=69)	8(2.93)	22(8.06)	3(1.10)	5(1.83)	2(0.73)	5(1.83)
病理类型						
腺癌(n=224)	36(13.19)*	80(29.30)*	9(3.30)	11(4.03)	5(1.83)	17(6.23)
鳞癌(n=31)	0(0)	4(1.47)	1(0.37)	2(0.73)	2(0.73)	1(0.37)
其他(n=8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.37)	0(0)
未知(n=10)	1(0.37)	3(1.10)	0(0)	1(0.37)	0(0)	0(0)
肿瘤分期						
I-III期(n=105)	14(5.13)	22(8.06)	5(1.83)	3(1.10)	0(0)	1(0.37)
IV期(n=161)	23(8.42)	63(23.08)*	5(1.83)	10(3.66)	8(2.93)*	16(5.86)*
未知(n=7)	0(0)	2(0.73)	0(0)	1(0.37)	0(0)	1(0.37)
肿瘤部位						
左肺(n=110)	19(6.96)	34(12.45)	5(1.83)	3(1.10)	4(1.47)	10(3.66)
右肺(n=159)	18(6.59)	52(19.05)	5(1.83)	10(3.66)	3(1.10)	8(2.93)
双肺(n=4)	0(0)	1(0.37)	0(0)	1(0.37)	1(0.37)	0(0)
淋巴结转移						
有(n=158)	22(8.06)	49(17.95)*	6(2.20)	10(3.66)	3(1.10)	12(4.40)
无(n=89)	13(4.76)	24(8.79)	4(1.47)	3(1.10)	4(1.47)	5(1.83)
不详(n=26)	2(0.73)	14(5.13)	0(0)	1(0.37)	1(0.37)	1(0.37)
远处转移						
无(n=108)	14(5.13)	24(8.79)*	5(1.83)	3(1.10)	3(1.10)*	2(0.73)*
寡转移(n=66)	7(2.56)	25(9.16)	2(0.73)	4(1.47)	4(1.47)	5(1.83)
多灶转移(n=91)	16(5.86)	36(13.19)	3(1.10)	6(2.20)	1(0.37)	10(3.66)
不详(n=8)	0(0)	2(0.73)	0(0)	1(0.37)	0(0)	1(0.37)
总计	37(13.55)	87(31.87)	10(3.66)	14(5.13)	8(2.93)	18(6.59)

注:*P < 0.05。

Note:*P < 0.05.

2.2 EGFR 突变的单因素分析

156例(57.14%)患者检测到EGFR基因突变。单因素分析结果显示,E19 DEL突变与女性(P = 0.011)、无吸烟史(P = 0.008)、腺癌(P = 0.003)、肿瘤分期为IV期(P = 0.007)、淋巴结转移(P = 0.033)、存在远处转移(P = 0.035)显著相关,E21 L858R突变与腺癌(P = 0.006)显著相关;共突变与肿瘤分期为IV期(P = 0.013)和存在远处转移(P = 0.029)显著相关;肿瘤分期为IV期(P = 0.003)和存在远处转移(P = 0.040)患者与经TKI一线治疗后检测到的E20 T790M突变显著相关。详见表1。EGFR突变类型及频率见表2。

2.3 PFS 单因素分析及生存分析

156例EGFR基因突变患者中,99例接受TKI一线

表2 EGFR 基因突变类型及频率[例(%), n = 156]

Tab. 2 EGFR gene mutation types and frequencies [case (%), n = 156]

突变类型	小计	突变类型	小计
常见单点突变	124(79.49)	E19 DEL + E20 T790M	1(0.64)
E21 L858R	37(23.72)	E19 DEL + E21 L858R	8(5.13)
E19 DEL	87(55.77)	E19 DEL + E21 L861Q	1(0.64)
E746_A750del	81(51.92)	E21 L858R + E20 T790M	1(0.64)
E746_S752insv	1(0.64)	E21 L858R + E21 V834L	1(0.64)
L747_A750insp	2(1.28)	E20 L788L + E20 N771delinsGY	1(0.64)
L747_P753ins	1(0.64)	共突变	8(5.13)
L747_T751insp	2(1.28)	E19 DEL + E21 L858R + KRAS G12V	1(0.64)
少见单点突变	10(6.41)	E19 DEL + KRAS G12V	2(1.28)
E18 G719A	1(0.64)	E19 DEL + KRAS Q61H + MET amplification	1(0.64)
E20 INS	4(2.56)	E19 DEL + MET amplification	1(0.64)
E21 L861Q	4(2.56)	E20 S768I + NTRK3 fusion	1(0.64)
E21 DEL	1(0.64)	E21 L858R + KRAS G12D	1(0.64)
复合突变	14(8.97)	E21 L858R + MET amplification	1(0.64)
E18 G719S + E18 709K	1(0.64)		

治疗,方案包括吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼、厄洛替尼、奥希替尼。单因素分析结果显示,性别(P = 0.460)、年龄(P = 0.785)、吸烟史(P = 0.436)、肿瘤家族史(P = 0.851)、病理类型(P = 0.274)、肿瘤分期(P = 0.496),均与PFS无相关性(P > 0.05)。99例患者的mPFS为8.0个月,其中共突变患者的PFS最短,但不同突变、不同用药患者间PFS比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。患者临床特征与PFS关联分析结果见表3。Kaplan - Meier生存曲线见图1。

3 讨论

目前,TKI已成为晚期NSCLC EGFR基因敏感突变患者的一线治疗方案。EGFR致癌突变引起酪氨酸激酶结构域介导的信号通路被激活,TKI通过与EGFR酪氨酸激酶胞内结构域结合,中止EGFR的自磷酸化,抑制下游信号通路^[10],从而发挥抗肿瘤作用。如在肺癌中,TKIs通过阻断RAS - RAF - MEK - ERK、PI3K - AKT - mTOR和JAK - STAT3等与细胞转移、增殖和抑制细胞凋亡相关的信号通路^[11 - 13],致肿瘤细胞生长停滞和凋亡^[14]。

本研究中首先分析了EGFR基因突变类型与临床特征的相关性,结果超半数检测到EGFR基因突变,并涵盖多种突变类型,其中共突变主要涉及KRAS / MET扩增 / NTRK3融合。相关性分析结果显示,女性、无吸烟史、腺癌、存在淋巴结转移、肿瘤分期为IV期和存在远处转移患者与EGFR E19 DEL突变存在相关性;EGFR E21 L858R突变仅与腺癌相关。肿瘤分期为IV期、存在远处转移患者发生共突变和一线TKI治疗后E20

表3 TKI一线治疗患者临床特征与PFS的相关性(n=99)

Tab.3 Correlation of clinical characteristics and PFS in patients receiving TKI first-line treatment (n=99)

变量	分布[例(%)]	PFS($\bar{X} \pm s$, 月)	F值	P值
性别	男	53(53.54)	8.57 ± 6.579	0.551 0.460
	女	46(46.46)	7.65 ± 5.510	
年龄	≤60岁	41(41.41)	8.34 ± 6.770	0.075 0.785
	>60岁	58(58.59)	8.00 ± 5.623	
吸烟史	有	28(28.28)	8.04 ± 6.630	0.838 0.436
	无	70(70.71)	8.07 ± 5.884	
	未知	1(1.01)	16.00	
肿瘤家族史	有	16(16.16)	8.94 ± 7.954	0.162 0.851
	无	55(55.56)	8.02 ± 6.381	
	未知	28(28.28)	7.93 ± 4.207	
病理类型	腺癌	92(92.93)	8.47 ± 6.165	1.316 0.274
	鳞癌	3(3.03)	3.00 ± 2.000	
	其他	1(1.01)	3.00	
	未知	3(3.03)	5.00 ± 3.606	
肿瘤分期	I-III期	9(9.09)	6.89 ± 5.667	0.706 0.496
	IV期	88(88.89)	8.36 ± 6.185	
	未知	2(2.02)	4.00 ± 0.000	
EGFR基因	E21 L858R	23(23.23)	8.43 ± 5.106	0.098 0.983
	突变类型	E19 DEL	57(57.58)	
用药	少见单点突变	4(4.04)	8.25 ± 5.188	1.880 0.120
	复合突变	9(9.09)	8.22 ± 5.167	
	共突变	6(6.06)	6.67 ± 4.274	
	吉非替尼	50(50.51)	8.02 ± 6.032	
	厄洛替尼	5(5.05)	14.80 ± 9.011	
埃克替尼	32(32.32)	7.46 ± 5.719	1.880 0.120	
阿法替尼	7(7.07)	9.00 ± 5.538		
奥希替尼	5(5.05)	5.80 ± 3.962		

T790M耐药突变的风险更高。在既往的研究报道中,EGFR基因突变NSCLC患者多见于腺癌、女性、无吸烟史、东亚人群^[3,15-17]。这一结论与本次观察到的E19 DEL突变情况一致,但E21 L858R仅观察到与腺癌有相关性,这种差异可能与样本量较小有关。

本研究中随后对第1,2,3代TKI的疗效进行了分析。结果显示,不同治疗方案、不同EGFR基因型患者间PFS均无显著差异。可见,携带EGFR基因突变的NSCLC患者,无论是何种基因突变类型抑或接受何种治疗方案,均能从TKI治疗中获益,这一结论与既往研究一致^[18-21]。但本研究中观察到,服用第3代TKI奥希替尼患者的PFS与其他患者间比较无统计学差异,这一结论与FLAURA研究相悖。这5例患者均为晚期且存在远处转移,其中2例患者为全身多发转移,加之纳入样本量较少,结果可能存在偏倚。同时,由于TKIs序贯治

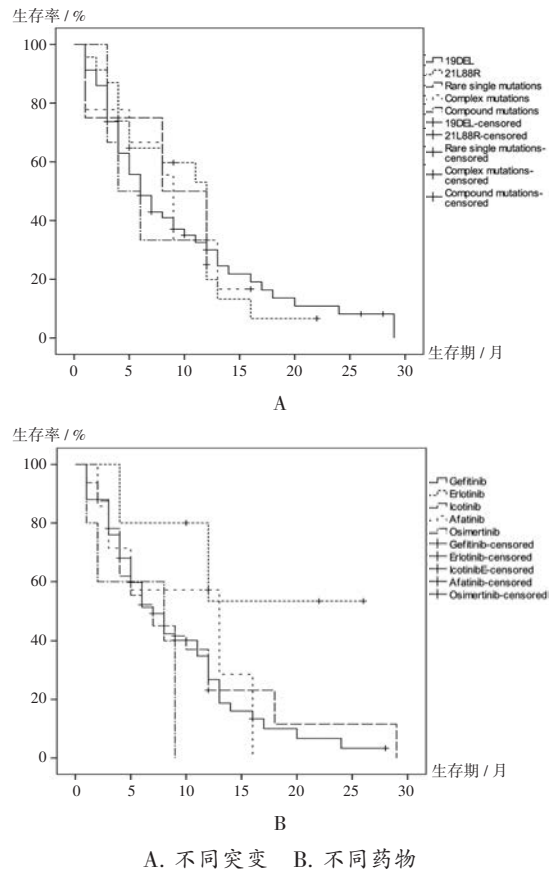


图1 Kaplan-Meier无进展生存情况分析

A. Different mutations B. Different drugs

Fig.1 Kaplan-Meier curve analysis of PFS

疗策略,患者在未发生进展的情况下序贯药物对一线治疗药物PFS的影响(如药物可及性、经济状况、不良反应等)导致更改治疗方案等混杂因素未纳入本研究中,致使该部分结论的临床价值有限,有待纳入更多样本数据及相关因素,进一步分析,以评估第3代TKI在真实世界中的疗效。因此,在一线TKI药物选择上应纳入更多考量因素,如基础疾病和合并用药,对于既往存在心脏疾病,尤其是Q-T间期延长的患者,应尽量避免选用奥希替尼;患者如长期服用质子泵抑制剂,则势必影响吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼的疗效^[22-25]。

综上所述,本研究报告了基于真实世界数据的NSCLC患者的临床特征与EGFR基因突变类型的相关性,以及不同TKI一线治疗方案的疗效差异,可为临床治疗不同EGFR基因突变NSCLC患者提供一定参考。但本研究属回顾性研究,存在局限性,且患者数据来源于单中心,样本量较小,复合突变及共突变患者的进一步疗效分析尚需更大样本量的数据支持。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA

- Cancer J Clin, 2021, 71(3):209 – 249.
- [2] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1(1):2 – 11.
- [3] DUMA N, SANTANA – DAVILA R, MOLINA JR. Non – Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(8):1623 – 1640.
- [4] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(10):958 – 967.
- [5] ARRIETA O, BARRÓN F, PADILLA MS, et al. Effect of Metformin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor – Mutated Lung Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncology, 2019, 5(11):e192553.
- [6] FRANEK J, CAPPELLERI JC, LARKIN – KAISER KA, et al. Systematic review and network meta – analysis of first – line therapy for advanced EGFR – positive non – small – cell lung cancer [J]. Future Oncology (London, England), 2019, 15(24):2857 – 2871.
- [7] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin – paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(10):947 – 957.
- [8] 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 Oncology, 2011, 12(8):735 – 742.
- [9] 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]. Annals of Oncology, 2017, 28(10):2443 – 2450.
- [10] WEE P, WANG ZX. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways [J]. Cancers (Basel), 2017, 9(5):52.
- [11] YAEGER R, CORCORAN RB. Targeting Alterations in the RAF – MEK Pathway [J]. Cancer Discovery, 2019, 9(3):329 – 341.
- [12] ZHANG J, QU Z, YAO H, et al. An effective drug sensitizing agent increases gefitinib treatment by down regulating PI3K / Akt / mTOR pathway and up regulating autophagy in non – small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118:109169.
- [13] JOHNSON DE, O'KEEFE RA, GRANDIS JR. Targeting the IL – 6 / JAK / STAT3 signalling axis in cancer [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2018, 15(4):234 – 248.
- [14] KUMAGAI S, KOYAMA S, NISHIKAWA H. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling [J]. Nature Reviews Cancer, 2021, 21(3):181 – 197.
- [15] INAMURA K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification [J]. Frontiers in Oncology, 2017, 7:193.
- [16] KARLSEN EA, KAHLER S, TEFAY J, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Resistance Patterns to Targeted Therapy in Non – Small Cell Lung Cancer: A Review [J]. Cells, 2021, 10(5):1206.
- [17] CHAPMAN AM, SUN KY, RUESTOW P, et al. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta – analysis and comparison of never and ever smokers [J]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2016, 102:122 – 134.
- [18] CHEN D, CHU T, CHANG Q, et al. The relationship between preliminary efficacy and prognosis after first – line EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR – TKI) treatment of advanced non – small cell lung cancer [J]. Annals of Translational Medicine, 2019, 7(9):195.
- [19] SHI Q, GUAN M, WANG Y, et al. Survival analysis of patients with advanced non – small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment: A multi – center retrospective study [J]. Thoracic Cancer, 2018, 9(2):278 – 283.
- [20] HONG W, WU Q, ZHANG J, et al. Prognostic value of EGFR 19 – del and 21 – L858R mutations in patients with non – small cell lung cancer [J]. Oncology Letters, 2019, 18(4):3887 – 3895.
- [21] HAN J, XU Y, ZHOU Y, et al. The effect of TKI therapy and chemotherapy treatment delivery sequence on total progression – free survival in patients with advanced EGFR – mutated NSCLC [J]. Oncology Letters, 2020, 20(1):391 – 400.
- [22] WALIANY S, ZHU H, WAKELEE H, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(12):2029 – 2039.
- [23] GOSS G, TSAI CM, SHEPHERD FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met – positive advanced non – small – cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open – label, single – arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncology, 2016, 17(12):1643 – 1652.
- [24] LEE CH, SHEN MC, TSAI MJ, et al. Proton pump inhibitors reduce the survival of advanced lung cancer patients with therapy of gefitinib or erlotinib [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1):7002.
- [25] RUIZ – GARCIA A, TAN WW, LI J, et al. Pharmacokinetic Models to Characterize the Absorption Phase and the Influence of a Proton Pump Inhibitor on the Overall Exposure of Dacomitinib [J]. Pharmaceuticals, 2020, 12(4):330.

(收稿日期:2022 – 07 – 16;修回日期:2022 – 12 – 17)