

非小细胞肺癌EGFR基因突变治疗方案及医保政策回顾

高婧*, 王睿*, 申越, 尹楠, 王文杰, 曹荣月#

中国药科大学, 江苏 南京

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月21日

摘要

表皮细胞生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)基因突变是非小细胞肺癌患者(NSCLC)的主要突变之一, 该突变的发现推动了小分子靶向药物研究的进展, 促使NSCLC患者治疗方法多样化。临床通常采用外科手术切除治疗、放射治疗、化学治疗等传统治疗方案并配合使用分子靶向药物的联合治疗, 增加了患者生存获益。本文综述EGFR基因突变的NSCLC患者靶向药物治疗以及部分地区医保政策, 旨在为进一步治疗提供参考。

关键词

非小细胞肺癌, 表皮细胞生长因子受体, 靶向药物, 基因突变, 临床药物治疗学

Therapeutic Schedule of EGFR Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer and Review of Health Insurance Policy

Jing Gao*, Rui Wang*, Yue Shen, Nan Yin, Wenjie Wang, Rongyue Cao#

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 9th, 2022; published: Jul. 21st, 2022

Abstract

The gene mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR), which is one of the most vital mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The discovery of this mutation pro-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 高婧, 王睿, 申越, 尹楠, 王文杰, 曹荣月. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变治疗方案及医保政策回顾[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(3): 174-183. DOI: 10.12677/wjcr.2022.123024

notes the research progress of small molecule targeting drugs and the diversification of treatment methods. The therapy has increased the survival benefit of patients, especially those with invasivetumors, which is combined with surgical resection, radiotherapy, chemotherapy and other traditional therapies combined with molecularly targeted drugs. This article reviews EGFR gene mutations in NSCLC patients targeted drug therapy and some regional health care policy, in order to provide a reference for further treatment.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Epidermal Growth Factor Receptor, Targeted Drug, Gene Mutation, Clinical Pharmacotherapeutics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌总发病率和总死亡率均位居中国十大恶性肿瘤首位。2022 年 1 月, 据国家肿瘤中心研究报告, 肺癌发病人数已增至为 78.4 万[1], 而预后良好患者只占总数的 18% [2], 非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)作为肺癌的主要分型, 其患者占肺癌患者总数的 85%~90% [3]。近年来, 随着分子生物学的飞速发展, NSCLC 治疗进入了靶向药物时代, 针对于基因突变的分子靶向药物显著延长了患者总生存期(Overall Survival, OS)。在众多基因突变类型中, 表皮细胞生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)基因被确定为中国 NSCLC 患者中最常见的驱动基因[4] [5] [6] [7], EGFR 基因也是 NSCLC 靶向药物研究领域中最热门的靶点之一。

EGFR 基因包括 28 个外显子, 位于人 7p12-q22 区[8], 其表达产物属于酪氨酸激酶(Tyrosine Kinase, TK)超家族中的 I 型受体[9], 由 TK 活性位点的 c-端细胞内区联合 n-端细胞外侧配体组成, 即疏水跨膜结构域[10], 分布于各种上皮细胞的细胞膜表面。EGFR 基因常见突变和罕见突变位点共 30 余种[11], 赵冉等[12]研究发现, 最常见 EGFR 突变位点为第 18、19、20 和 21 外显子, 见表 1; 其中第 19 外显子、第 21 外显子是 EGFR 主要突变类型[13], 在第 21 外显子突变中, p.L858R 突变(第 858 氨基酸由亮氨酸替换成精氨酸)约占 40%; 在第 19 外显子突变中, 缺失突变约占 45% [14] [15]。本文主要对 EGFR 突变治疗方案进行探讨。

Table 1. The proportion of EGFR gene mutation hotspots and the mutation types of Exon 19, Exon 20, Exon 21

表 1. EGFR 基因突变热点基因占比与 Exon 19、Exon 20、Exon 21 突变类型

外显子(Exon)	Exon 21	Exon 19	Exon 20	Exon 18	Exon 7	Exon 3
基因突变占比	22.00%	20.15%	11.21%	2.61%	0.92%	0.62%
热点突变类型	p.L861Q	缺失突变	p.S768I			
	p.L858R	插入突变	p.T790M			
		p.G719X	p.C797S			
			插入突变			

2. EGFR 基因突变患者药物治疗

分子靶向药物分为小分子靶向药物和大分子靶向药物两类。大分子靶向药物通常指的是分子量大的

生物大分子——单克隆抗体(Monoclonal antibody, McAb), 如: 雷莫芦单抗(Ramucirumab)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)等, 通常采用注射给药; 其化学结构复杂, 拥有复杂、多样式的抗肿瘤作用机理。小分子靶向药物指的是分子量较小、化学结构固定的信号传导抑制剂, 如酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs), 通常采用口服给药; 其可以阻断特殊的信号传导通路, 特异性地阻断肿瘤生长, 从而达到抗肿瘤的效果。小分子靶向药物——TKIs 与大分子靶向药物相比, 药物半衰期短、不良反应较少, 更具经济性, 患者依从性高。

2.1. 治疗前的基因检测

靶向药物治疗效果与 NSCLC 突变类型密切相关, 故对于即将接受分子靶向药物治疗的 NSCLC 患者, 确认该患者的基因突变类型至关重要, 患者往往需要进行相关项目检测, 如体细胞变异、化疗多态性、微卫星不稳定、肿瘤突变负荷、肿瘤遗传易感性、同源依赖重组修复(Homology Dependent Recombination Repair, HRR)通路基因等。体细胞变异检测有助于预测该患者的药物敏感性、临床预后和对靶向药物的诊断; 化疗药物多态性检测有助于预测化疗药物的敏感性; 微卫星不稳定性与肿瘤突变负荷是用于预测免疫治疗效果以及筛查癌症的遗传易感性以预测遗传风险; HRR 途径基因检测项目通过检测与 DNA 损伤修复直接或间接相关的基因, 预测靶向药物的疗效。虽然相比于化疗、放疗等传统药物治疗, 分子靶向药物获益更大, 但对于处于早中期的患者, 外科手术切除治疗仍是其首选治疗方案[16]。

2.2. EGFR

介导的信号通路 EGFR 主要介导 3 条信号通路, 以此来控制细胞增殖、生长等多种生命活动, 分别是调控细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK 通路、调控细胞存活的 PI3K-AKT/PKC-NF-KB 通路以及 JAK-STAT 通路[17]。

2.3. EGFR-TKI

临床治疗策略 EGFR 基因是一种具有 TK 活性的癌基因驱动基因[18]。2004 年, TKIs 被证实可以作为 EGFR 突变患者药物治疗方案, 可有效延长患者的 OS, 增加生存获益[16] [19] [20] [21]。TKIs 竞争性结合 TK, 阻止 ATP 与 EGFR 结合, 阻断下游信号传导, 遏制肿瘤生长。19 exon 缺失突变和 21 exon p.L858R 突变此类 TKIs 的敏感突变[11], 临床常使用 TKIs 作为其一线治疗方案[22]。

2.3.1. 第一代 TKIs

第一代 TKIs 吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、埃克替尼(Icotinib), 是一类与 TK 可逆性结合的 TKIs。研究发现, 第一代 TKIs 对患者生存获益的提高并无显著性差异。丛日楠等[22]研究 76 例晚期 EGFR 基因突变患者发现, Gefitinib 组、Erlotinib 组和 Icotinib 组之间客观缓解率(Objective response rate, ORR)和疾病控制率(Disease control rate, DCR)无统计学差异($P > 0.05$), 如表 2: 第一代 EGFR-TKI 之间的治疗效果并无明显差异, 患者可以根据药物不良反应、自身经济等条件综合选择用药。对于 21 exon p.L858R 突变和 19 exon 缺失突变的 NSCLC 患者, Gefitinib、Erlotinib 和 Icotinib 三组的无进展生存期(Progression free survival, PFS)也无统计学差异($P > 0.05$), 如表 3。Gefitinib、Erlotinib 和 Icotinib 在 21 exon p.L858R 突变和 19 exon 缺失突变的患者中疗效无显著差异; 相比于标准化疗(铂类药物), Gefitinib 和 Erlotinib 可以有效延长 PFS、OS, 常作为 19 exon 缺失突变和 21 exon p.L858R 突变患者的药物治疗方案[23] [24]。

由于第一代 TKIs 与 TK 的结合可逆, 几乎所有以 Gefitinib、Erlotinib 和 Icotinib 作为治疗方案的患者最终会出现获得性耐药。20 exon T790M 突变(第 790 个氨基酸由苏氨酸替换成甲硫氨酸)是最常见获得性

耐药机制, 甲硫氨酸阻碍了 TKIs 药物与 TK 结合, 并使 TK 对 ATP 的亲合力增加, TKIs 不能有效抑制 EGFR 所介导的 3 条信号通路, 故产生耐药[23]。

Table 2. Gefitinib, erlotinib and icotinib—Effects of TKIs ($n = 76$)

表 2. 吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼——第一代 TKIs 治疗效果($n = 76$)

	CR	PR	SD	PD	总计	ORR	DCR	PFS/月
Gefitinib	0	7	9	10	26	26.9%	61.5%	9.5
Erlotinib	0	9	10	7	26	34.6%	73.0%	10
Icotinib	0	11	8	5	24	45.8%	79.2%	9.5

注: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。

Table 3. Comparison of patients PFS in which gefitinib, erlotinib and icotinib were deleted at 19 exon ($n = 39$) and 21 exon p.L858R ($n = 33$)

表 3. 吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼在 19 exon 缺失突变($n = 39$)和 21 exon p.L858R 突变($n = 33$)患者中的 PFS 对比

	19 exon 缺失突变	21 exon p.L858R 突变
	PFS/月	PFS/月
Gefitinib	8.5	9.5
Erlotinib	12	8.5
Icotinib	9	7

2.3.2. 第二代 TKIs 药物

第二代 TKIs 阿法替尼(Afatinib)、达克替尼(Acomitinib)是与 TK 非可逆性结合的 TKIs。2016 年 4 月, 中国允许 Afatinib 被用于 NSCLC 患者的治疗。LUX-Lung7 试验与 ARCHER1050 试验分别将 Afatinib、Acomitinib 与 Gefitinib 对比研究, 如表 4、表 5: 证实与第一代 TKIs 相比, 第二代 TKIs 的疗效显著提高。

Table 4. Comparison of pharmacodynamics between afatinib and gefitinib ($n = 319$)

表 4. 阿法替尼与吉非替尼药效对比($n = 319$)

	PFS/月	TTF/月	OS/月
Gefitinib	10.9	13.7	24.5
Afatinib	11.0	11.5	27.9
差值	+0.1	-2.2	+3.4

注: 治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)。

Table 5. Comparison of pharmacodynamics between acomitinib and gefitinib ($n = 319$)

表 5. 卡马替尼与吉非替尼药效对比($n = 452$)

	PFS/月	OS/月
Gefitinib	9.2	26.8
Acomitinib	14.7	34.1
差值	+5.5	+7.3

2.3.3. 第三代 TKIs

2015年11月, 第三代不可逆性TKI奥西替尼(Osimertinib), 被FDA批准可用于对一代或二代TKIs产生获得性耐药的20 exon T790M突变患者, Osimertinib可以增加19 exon 缺失突变、21 exon p.L858R以及20 exon T790M耐药突变患者的生存获益[25]。相比与标准化疗, 研究发现[26], Osimertinib可显著延长T790M突变患者的PFS (Osimertinib组PFS: 10.1个月; 化疗组PFS: 4.4个月, $P < 0.001$)。根据赵健等[27]对17例T790M突变阳性NSCLC患者与15例T790M突变阴性NSCLC患者临床研究, 发现ORR与T790M突变状态有关($P < 0.05$), 而DCR与T790M突变状态无关($P > 0.05$), 对于产生获得性耐药的T790M突变患者, 使用Osimertinib可有效改善预后。研究[28]发现Osimertinib一线治疗中位PFS为19个月, 二线治疗中位PFS仅为11个月。

根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南: 非小细胞肺癌(2021.V2) [14], 第三代TKI Osimertinib是一线治疗首选, 对于因体质、经济等其他原因而不能选用Osimertinib的患者, 可以选用Erlotinib、Afatinib、Gefitinib或Erlotinib联合Ramucirumab或Erlotinib联合Bevacizumab。

使用TKI的患者最终不可避免产生获得性耐药, TKIs产生耐药机制的研究成为当下热点[29], 主要分为EGFR依赖型耐药和EGFR非依赖型耐药, 前者如Osimertinib使用后EGFR继发C797S突变, 后者如MET、k-Ras等促癌基因的突变, 以及肿瘤病理的转化, 即NSCLC向小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)转化等。除此之外, 丁选胜等[28]研究发现, 胆固醇可能是导致第一代EGFR-TKIs耐药的重要因素, 胆固醇的积累可重新激活EGFR/Src/Erk信号通路, 促进转录因子SP1 (Transcription Factor Sp1, SP1)核易位(Nuclear Translocation), 这使得雌激素相关受体 α (Estrogen-Related Receptor α , ERR α)在EGFR-TKIs存在的情况下能够转录, ERR α 在肺癌中表达上调, 其过表达降低患者生存期, 提示了ERR α 可能成为非小细胞肺癌治疗的药物靶点。

2.3.4. TKIs

不良反应监测与管理虽然多数TKIs不良反应是可逆的, 停药后逐渐消失, 但为了给患者提供更安全、更有效的药物治疗, 监测不良反应、尤其是重度不良反应(≥ 3 级, 继续使用会严重损害机体的细胞、器官、系统, 甚至导致残疾、危及生命)至关重要。TKI不良反应与抑制EGFR信号通路这一特性有关, 见表6。对于TKI不良反应我国目前仍无统一的治疗策略。

Table 6. Incidence of common adverse reactions such as diarrhea, drug-induced liver injury, skin rash/acne-like rash, paronychia and interstitial lung disease

表 6. 腹泻、药源性肝损伤、皮疹/痤疮样皮疹、甲沟炎、间质性肺疾病等常见不良反应发生率

不良反应	腹泻	药源性肝损伤	皮疹/痤疮样皮疹	甲沟炎	间质性肺疾病
发生率	9.5%~95.2%	5%~55.3%	15.5%~89.1%	4%~56.8%	0%~5.3%
≥ 3 级发生率	1%~14.4%		1%~16.2%	0%~11.4%	

使用TKIs期间可能会出现皮肤干燥和痤疮样皮疹, 一般用药后1~2周内出现, 目前机制尚不完全明确, 可能是因为EGFR信号通路被抑制, 导致细胞增殖、生长、分化不成熟并释放炎症因子。患者在使用药物之前, 医务工作者需告知患者服药后可能出现的皮肤不良反应的相关症状, 告知患者使用此类药物需要避免日晒、禁止使用含酒精类化妆品、避免使用抗菌肥皂或清洁剂、保持皮肤清洁、适当休息、保持良好的生活习惯与作息。皮肤不良反应症状较轻者, 可使用润肤露, 通常可明显缓解; 症状严重者, 可使用糖皮质激素、H1抗组胺药、抗生素或异维A酸[30] [31]。

胃肠道系统症状也是 EGFR-TKI 常见不良反应, 患者使用药物期间应避免食用有泻作用的食物以及合并使用促胃肠道动力药等可能会引起腹泻的药物。出现严重腹泻患者可使用洛哌丁胺[32], 同时忌咖啡因、酒精、奶制品、橘子汁、葡萄汁、辛辣食物等并少食多餐、低脂低纤维饮食[33]。治疗期间定期随访, 并进行肝脏功能检测, 以防止出现药源性肝损伤[23]。

联合使用 CYP3A4 酶抑制剂或诱导剂等可以影响 TKIs 代谢的药物时, 应对 TKI 进行剂量调整。当患者突然出现呼吸困难、低热咳嗽等现象, 考虑间质性肺炎, 需停用 EGFR-TKI, 并视情况给予全身糖皮质激素和呼吸支持治疗[23]。对于使用 EGFR-TKI 辅助治疗的患者, 应定时随访和对患者以及家属进行具体药物不良反应的患教, 以在发现不良反应之前采取相关的预防措施。

单克隆抗体临床治疗策略 McAb 与配体竞争性结合细胞膜外 EGFR, 使受体失去活性, 从而抑制肿瘤细胞的生长, 代表性的药物如 Bevacizumab、Ramucirumab、西妥昔单抗(Cetuximab)。服用 Bevacizumab 患者要严格监察是否出现胃肠道穿孔和/或 ≥ 3 级出血现象, 若发生应永久性停用。患者使用 Ramucirumab 治疗过程中, 应监测患者是否出现出血、头晕、严重腹泻、呕吐、严重腹痛等症状。使用 Cetuximab 治疗期间, 患者可能出现低血镁症, 体重减轻、腹胀、泄泻、便秘、恶心呕吐、头痛、抑郁等病症, 并且值得注意的是 Cetuximab 会导致患者对光敏感, 加剧皮肤反应, 使用过程中应涂防晒并注意避光。

3. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变化学治疗策略

3.1. 化学治疗

对于手术或放疗所带来的预后获益小的患者, 化疗成为治疗的必不可少手段之一。根据患者是否手术切除, 分为术前新辅助化疗和术后新辅助化疗[34]。在使用化疗药物前需要对患者进行综合评估(考虑患者疾病分期、身体机能、个人意愿、生活质量、经济条件等), 以评估辅助化疗的收益与风险。目前, 非小细胞肺癌诊疗指南推荐长春瑞滨(Vinorelbine)、吉西他滨(Gemcitabine)、培美曲塞(Pemetrexed) [33] [35] 等联用铂类药物作为未进行手术患者的一线化疗方案[36], 临床上常使用 Gemcitabine + 顺铂(Cisplatin) 化学治疗方案。王旭等研究发现[18], 使用 Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab (试验组)作为化学治疗方案, 相比于仅使用 Gemcitabine + Cisplatin (对照组)有明显改善, 具有统计学意义($P < 0.05$), 患者获益更多, 如表 7。黄学德[37]等对 60 例非小细胞肺癌患者研究发现: 去甲长春花碱(Norvinblastine) + Cisplatin (试验组)的获益高于 Gemcitabine + Cisplatin (对照组), $P < 0.05$, 如表 8。

Table 7. Comparison of general chemotherapy with combined bevacizumab ($n = 50$)

表 7. 普通化疗与联合使用贝伐单抗对比($n = 50$)

	CR	PR	SD	PD	有效率
试验组	0	12	10	3	48.0%
对照组	0	7	10	8	28.0%

Table 8. Comparison of general chemotherapy with norvinblastine + cisplatin ($n = 60$)

表 8. 普通化疗与去甲长春花碱联合顺铂对比($n = 60$)

	CR	PR	SD	PD	有效率
试验组	3	15	5	7	60.0%
对照组	0	10	11	9	33.33%

3.2. 化学治疗不良反应监测与管理

化疗会导致患者出现骨髓抑制、消化道不适、超敏反应、水电解质失调等不良反应, 必须针对各种

化疗方法作出符合病人的检查和处理。恶心、腹泻、肝毒性和中性粒细胞下降常发生于使用铂类化疗药物的患者, 其中较为严重的是铂类导致发生发热性中性粒细胞减少症, 概率约为 10%~20% [38]。临床上, 为避免铂类药物的肾毒性, 通常在使用铂类药物时给患者大量补液, 并要求患者记录每日尿量。为了预防使用 Cisplatin 后发生恶心呕吐此类不良反应, 患者可以在医师的指导下, 联合使用 NK-1 受体拮抗剂与 5-HT3 受体拮抗剂和地塞米松。Norvinblastine 常见不良反应有骨髓抑制和神经病变, 可以使用营养神经类药物进行辅助治疗, 如 B 族维生素(VitB1、VitB12、甲钴胺、VitB6)、神经生长因子、小牛血清去蛋白等。Gemcitabine 不良反应较少, 极小可能发生血小板减少为主的骨髓抑制或致死性肝肾功能及呼吸衰竭, 需密切监测。紫杉醇类药物(紫杉醇和多西他赛)常见不良反应有骨髓抑制、神经毒性、过敏反应等。提前口服地塞米松可预防过敏反应的发生; 给药前 0.5 h~1 h 肌内注射氯丙嗪或苯海拉明可预防发生紫杉醇过敏反应; 使用白蛋白结合型紫杉醇也可减少过敏反应的发生。Pemetrexed 治疗过程中需补充 VitB12 和叶酸并予以口服地塞米松, 以预防过敏反应的发生。

4. 非小细胞肺癌 EGFR 突变型 NSCLC 患者药物医保政策回顾

近年来, 我国为减轻患者治疗负担, 已逐步将多数普通化疗、放疗治疗方式费用纳入医保。随着分子生物学技术的飞速发展与肺癌的精确组织分型, 靶向药物逐渐成为新型治疗方案。为缓解 NSCLC 患者的经济负担, 中国部分省份已将含 NSCLC 在内等多种治疗恶性肿瘤的靶向药物, 纳入城镇居民的基本医保政策可支持范围内; 天津市已将 NSCLC 靶向药纳入医保, 但适用对象仅限于本市职工基本医保或居民基本医保且有本市户籍患者[39]。

2015 年, 国家卫生和计划生育委员会启动了我国首次的国家医药价格谈判, 盐酸厄洛替尼片(Tarceva)、盐酸埃克替尼片(Conmana)、吉非替尼片(Iressa)和克唑替尼胶囊(Xalkori)等靶向治疗类药品, 每粒的售价都获得了不少于 50% 的折扣。Tarceva、Iressa 和 Xalkori 纳入医保前后价格见表 9 [40]。

Table 9. Price comparison of tarceva, iressa, xalkori before and after health insurance

表 9. 盐酸厄洛替尼片、吉非替尼片、克唑替尼胶囊纳入医保前后价格对照

药品名称	原价(元/片或粒)	纳入后价格(元/片或粒)	报销比例
Tarceva	657	186	72%
Iressa	236	50	79%
Xalkori	1766	567	67%

根据研究调查[41], 评估四种 NSCLC 一线治疗策略(Gefitinib、Erlotinib、Pemetrexed + Cisplatin、Pemetrexed + Cisplatin 序贯 Pemetrexed 维持治疗)的经济性, 在不参加临床试验情况(通常含赠药)下, Pemetrexed 维持治疗最具经济性。当参加 Erlotinib 和 Gefitinib 临床试验时, Erlotinib 将更具有经济性。对于 NSCLC 患者, 虽然第三代 TKIO simertinib 有较好治疗效果, 但由于相对化疗药物价格昂贵, Osimertinib 只作为在第一代或者第二代 TKIs 治疗进展后 20 exon T790M 耐药性突变患者的临床用药。

5. 展望

随着医疗科技的发展与进步, NSCLC 治疗方案不断更新迭代, NSCLC 治疗也进入了分子靶向药物时代, 根据 EGFR 研发的小分子靶向药物是 NSCLC 研究领域中最热门方向之一; 尽管 TKIs 可以显著提高患者 OS, 患者长期获益有限, 无论是单独使用 TKIs 或联合传统放、化疗等其他方案, 最终仍会产生获得性耐药。

目前, TKIs 耐药是 NSCLC 治疗的最棘手问题, 当务之急是如何选择对 TKIs 产生耐药患者的治疗方案。随着对 EGFR 信号调节网络的深入研究, 找寻多靶点 TKIs、加强药物靶向是解决患者耐药问题方向之一。同时, 基于 TKIs 阻断 EGFR 信号通路所导致的药物不良反应问题也亟待解决。

尽管 TKIs 和单抗类药物的治疗获益显著高于放、化疗等传统治疗方案, 但针对 TKIs 药物过敏或 TKIs 不良反应较为严重导致停药的患者, 传统治疗方案也可显著增加患者生存获益。降低不良反应, 实现精准治疗, 与其他治疗方案联合治疗 NSCLC, 从而提高患者 OS, 使 NSCLC 患者治愈的愿景有待实现。

除耐药、药物不良反应等问题外, 也应该考虑患者的经济承受能力。治疗癌症药物价格对于经济困难群体昂贵, 医药资源大多集中于较为发达的城市和地区。尽管随着国家医保政策的全面落实、新型农村合作医疗医保的落地实施, 仍有多数 NSCLC 患者面临着因病致贫的问题。随着经济发展以及民生问题的解决、大力发展帮扶困难群体医疗, 有望使每一位 NSCLC 患者都可以得到有效治疗。

基金项目

大学生创新创业训练计划项目(J1310032, No: 202210316256)、国家自然科学基金资助项目(No: 81673340)。

参考文献

- [1] 中国 2022 最新癌症统计数据详解[EB/OL]. <https://wenku.baidu.com/view/d91b06d18aeb172ded630b1c59eef8c75fbf9519.htm>, 2022-03-02.
- [2] 郑彩云, 高晨杨, 施恩, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 20 号外显子插入突变的药物研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(10): 178-181. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.10.079>
- [3] Reck, M. and Rabe, K.F. (2017) Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 849-861. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703413>
- [4] Dea, R., Den, S., Stevens, J., Wu, Y.L., et al. (2013) Mutation Incidence and Coincidence in Non-Small-Cell Lung Cancer: Meta-Analyses by Ethnicity and Histology (mutMap). *Annals of Oncology*, **24**, 2371-2376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt205>
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Profiling of Lung Adenocarcinoma. *Nature*, **511**, 543-550. <https://doi.org/10.1038/nature13385>
- [6] Chen, Z., Fillmore, C.M., Hammerman, P.S., et al. (2014) Non-Small-Cell Lung Cancers: A Heterogeneous Set of Diseases. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 535-546. <https://doi.org/10.1038/nrc3775>
- [7] Chen, L., Chen, R., Zhu, Z., et al. (2014) Predictive Factors Associated with Gefitinib Response in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Chinese Journal of Cancer Research*, **26**, 466-470.
- [8] 官绍年, 陈迎珠, 卓明磊, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变检测的临床应用进展[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(2): 130-136. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2020.02.13>
- [9] 冯勇智. 表皮生长因子受体与肺癌[J]. 国外医学(内科学册), 2004, 31(1): 26-28+33.
- [10] Yoshida, T., Zhang, G. and Haura, E.B. (2010) Targeting Epidermal Growth Factor Receptor: Central Signaling Kinase in Lung Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **80**, 613-623. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.05.014>
- [11] 朱丽蒙, 韩雪莹, 马楠, 等. 肺癌表皮生长因子受体基因突变分型特征及临床意义研究[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(6): 948-953. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2022.06.011>
- [12] 赵冉, 伍潇怡, 陈颖玮, 等. 二代测序技术检测 650 例非小细胞肺癌驱动基因突变[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(2): 152-156. <https://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2022.02.005>
- [13] Zhuo, M.L., Zheng, Q.W., Zhao, J., et al. (2017) Survival Difference between EGFR Del19 and L858R Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Gefitinib: A Propensity Score Matching Analysis. *Chinese Journal of Cancer Research*, **29**, 553-560. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.10>
- [14] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
- [15] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al. (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung

- Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 958-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
- [16] Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., *et al.* (2004) Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 2129-2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- [17] 申越, 王睿, 高婧, 等. 非小细胞肺癌小分子的靶向治疗研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(2): 90-98. <https://doi.org/10.12677/wjcr.2022.122012>
- [18] 王旭, 高晓玲, 李建强. 贝伐珠单抗联合化疗治疗表皮生长因子受体无突变非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(8): 1355-1357.
- [19] Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., *et al.* (2007) Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell*, **131**, 1190-1203. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.025>
- [20] Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., *et al.* (2004) EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*, **304**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
- [21] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., *et al.* (2004) EGF Receptor Gene Mutations Are Common in Lung Cancers from "Never Smokers" and Are Associated with Sensitivity of Tumors to Gefitinib and Erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13306-13311. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405220101>
- [22] 丛日楠, 谷芳, 王冰. 吉非替尼、厄洛替尼与埃克替尼治疗 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 216-219. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2018.02.015>
- [23] Chen, X., Zhu, Q., Zhu, L., Pei, D., Liu, Y., Yin, Y., Schuler, M. and Shu, Y. (2013) Clinical Perspective of Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **81**, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.021>
- [24] 徐芳. 吉非替尼与厄洛替尼在 EGFR 野生型晚期 NSCLC 三线及以上患者治疗中的效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(19): 81-82. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.19.043>
- [25] 李萍, 王丽, 贾乐川. 第 3 代表表皮生长因子受体抑制药——奥西替尼研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(14): 1371-1373. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.14.024>
- [26] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01>
- [27] 赵健, 杨达夫, 戴朝霞. 奥西替尼治疗 32 例晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(6): 511-516.
- [28] Pan, Z., Wang, K., Wang, X., Jia, Z., *et al.* (2022) Cholesterol Promotes EGFR-TKIs Resistance in NSCLC by Inducing EGFR/Src/Erk/SP1 Signaling-Mediated ERRA Re-Expression. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01547-3>
- [29] 陆薇. EGFR-TKIs 在非小细胞肺癌中的耐药机制及诊疗策略新进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(10): 173-175. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.10.077>
- [30] Lynch, T.J., Kim, E.S., Eaby, B., *et al.* (2007) Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management. *Oncologist*, **12**, 610-621. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-610>
- [31] Melosky, B., Burkes, R., Rayson, D., *et al.* (2009) Management of Skin Rash during EGFR-Targeted Monoclonal Antibody Treatment for Gastrointestinal Malignancies: Canadian Recommendations. *Current Oncology*, **16**, 16-26. <https://doi.org/10.3747/co.v16i1.361>
- [32] Shah, N.T., Kris, M.G., Pao, W., *et al.* (2005) Practical Management of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinib. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 165-174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.057>
- [33] Marushima, H., Kimura, H., Miyazawa, T., *et al.* (2020) Survival Outcomes of Adjuvant Chemotherapy with Modified Weekly Nab-Paclitaxel and Carboplatin for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer: FAST-Nab. *Anti-Cancer Drugs*, **31**, 177-182. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000857>
- [34] 张家豪, 张亚杰, 李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 614-618. <https://doi.org/10.7507/1007-4848.202002005>
- [35] Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., *et al.* (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3552-3559.
- [36] 黄纯碧, 李卫平, 许汝福, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价再评价[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 622-627. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.05.19>
- [37] 黄学德, 黄欢彩, 林涛. 去甲长春花碱加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 60 例效果观察[J]. 海峡药学, 2018, 30(7): 214-215.

-
- [38] 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, 《中华医学杂志》编辑委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015 年版) [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001-3003. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.37.001>
- [39] 佚名. 天津: 将非小细胞肺癌特定药纳入医保[J]. 中国医疗保险, 2017(5): 71.
- [40] 罗雪燕, 袁泉, 姚文兵. 埃克替尼用于治疗晚期非小细胞肺癌的预算影响分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 973-977.
- [41] 陈风扬, 董作军, 王超军. EGFR-TKI 和标准化疗治疗 EGFR 突变非小细胞肺癌药物经济学评价系统综述[J]. 上海医药, 2022, 43(5): 32-35+49.