

网络出版时间: 2019-6-10 17:49 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190606.1643.020.html>

非小细胞肺癌 EGFR 基因不同突变位点对 TKI 治疗反应的 meta 分析

柯张延, 张志红, 张妍蓓, 宁雅静, 徐珂

摘要 目的 比较表皮生长因子受体(EGFR)中外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 替换两个突变位点对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的反应。方法 以“NSCLC”“non-small cell lung cancer”“mutation”“exon”“TKI”“tyrosine kinase inhibitors”“EGFR”“epidermal growth factor receptor”为关键词检索公开发表在 Pubmed、Embase 和 Cochran Library 上的关于不同基因位点对 TKI 治疗疗效的临床试验,检索期限为数据库建库至 2018 年 2 月 1 日,采用 Revman 5.3 软件进行数据分析。结果 27 篇文献纳入分析,结果提示:外显子 19 缺失的非小细胞肺癌(NSCLC)患者在进行 TKI 治疗时可获得更长的无进展生存期(PFS)($HR = 0.66, P < 0.001$)和总体生存期(OS)($HR = 0.75, P < 0.001$),也可获得更好的客观缓解率(ORR)($OR = 0.11, P < 0.001$)和疾病控制率(DCR)($OR = 2.01, P = 0.03$)。结论 EGFR 外显子 19 缺失突变是预测 NSCLC 患者对 TKI 治疗反应的较为敏感的指标,并且较外显子 21 L858R 替换的患者可以获得更好的疗效。

关键词 表皮生长因子受体; 基因突变; 非小细胞肺癌; meta 分析

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)07-1101-08
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.07.020

肺癌目前已成为癌症相关死亡原因之首,且其发病率仍在逐年上升。除手术治疗和化疗外,近些年靶向治疗也成为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的一线治疗方案。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)被认为是 NSCLC 最常见和最经典的驱动基因之一。EGFR 突变在 IV 期 NSCLC 中约占 10% ~ 50%^[1],而外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 替换

是其中最常见药物敏感性突变点,大约占有所有突变的 85% ~ 90%^[2]。Carey et al^[3]研究表明这两种不同突变位点在进行酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗时会获得不同的生存时间和反应率,这一结论尚有争议,为了更好地预测不同突变位点患者对 TKI 的疗效,该研究进行了更新的荟萃分析(meta-analysis)。

1 材料与方法

1.1 文献检索方法 计算机检索数据库建库至 2018 年 2 月 1 日在 Pubmed、Cochrane Library、Embase 公开发表的关于不同基因位点对 TKI 治疗疗效的中英文文献,关键词为“NSCLC”“non-small cell lung cancer”“mutation”“exon”“TKI”“tyrosine kinase inhibitors”“EGFR”和“epidermal growth factor receptor”,同时采用文献追溯法补充检索。

1.2 纳入和排除标准 纳入研究为前瞻性或回顾性临床试验; EGFR 突变为外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 替换; 患者接受一线/二线或三线 TKI 单药治疗或化疗; 疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓解率(objective response rate, ORR)可以直接或间接获得; 外显子 19 缺失与外显子 21 L858R 替换的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总体生存期(overall survival, OS)的风险比(hazard ratio, HR)可以被提取。不符合上述标准的研究被排除在外。

1.3 数据提取 检索所得文献由两名研究者独立筛选,如有争议则由第三名研究者评价。提取的数据包括: 第一作者、出版年份、地理区域、病理学类型、TKI 方案(一线、二线或三线)、分期、突变位点、患者人数、临床结果和反应(PFS、OS、ORR、DCR)。见表 1。

1.4 统计学处理 数据提取后使用 RevMan 5.3 软件进行分析,治疗疗效(OS、PFS)通过 HR 和 95% CI 评估,临床反应率(ORR、DCR)通过比值比(odds ratio, OR)和 95% CI 评估。异质性检验采用 I^2 进行分析。如果 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$,应用随机效应模

2019-03-25 接收

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2018A0208)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院干部呼吸与危重症科,合肥 230022

作者简介: 柯张延,女,硕士研究生;

张志红,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhangzhihope@hotmail.com;

张妍蓓,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: zhangyanbei03@aliyun.com

型,反之使用固定效应模型。如研究未直接提供 *HR* 和 95% *CI*,则使用 Engauge Digitizer 4. 1 软件从 Kaplan-Meier 曲线上进行提取。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入文献特征

通过筛选初步纳入了 33 篇高度相关的文献,其中有 5 篇不符合研究标准,1 篇涉及基因浓度的研究,最终选取了 27 篇符合条件的研究^[1-2,4-28],包括 12 项前瞻性试验^[1,5,13-15,18,21-23]和 15 项回顾性试验^[2,4,6-7,8-12,16-17,19-20,24-28]。具体文献筛选流程见图 1,共纳入 2 646 例患者,其中包括 1 507 例外显子

表 1 纳入文献一般情况

纳入研究文献	年份	地区	TKI 方案	突变位点人数 19/21	分期
Liu et al ^[8]	2016	中国	一线	71/80	Ⅲ B/Ⅳ
Patel et al ^[9]	2017	中国	一线	19/22	Ⅲ B/Ⅳ
Xue et al ^[10]	2015	中国	一线	60/44	Ⅲ B/Ⅳ,复发
Koyama et al ^[11]	2017	日本	二线/三线	36/38	Ⅲ B/Ⅳ
Liu et al ^[8]	2017	中国	二线/三线	103/96	Ⅳ,复发
Sutiman et al ^[12]	2016	新加坡	一线	211/144	Ⅲ B/Ⅳ
Zhuo et al ^[13]	2017	中国	二线/三线	131/73	Ⅲ /Ⅳ
Sun et al ^[14]	2010	韩国	二线/三线	58/19	Ⅲ B/Ⅳ
Kim et al ^[15]	2010	韩国	一线	29/15	Ⅲ B/Ⅳ
Asahina et al ^[16]	2006	日本	一线	13/3	Ⅲ B/Ⅳ
Goto et al ^[17]	2013	日本	二线/三线	50/ 51	Ⅲ B/Ⅳ,复发
Choi et al ^[18]	2013	韩国	一线	77/ 43	Ⅳ
Victor et al ^[19]	2003	中国	一线	64/ 80	Ⅲ B/Ⅳ
Lu et al ^[17]	2013	中国	一线	37/ 22	Ⅲ B/Ⅳ
Fukuoka et al ^[18]	2011	中国	一线	140/111	Ⅲ B/Ⅳ
Gregory et al ^[4]	2011	美国	二线/三线	43/ 27	I - Ⅳ
Won et al ^[19]	2011	韩国	二线/三线	61/ 26	Ⅲ B/Ⅳ
Jackman et al ^[20]	2006	美国	二线/三线	22/10	Ⅲ B/Ⅳ
Sequist et al ^[21]	2008	美国	一线	17/9	Ⅲ B/Ⅳ
Joshi et al ^[22]	2018	印度	一线	76/ 65	Ⅲ /Ⅳ
Makoto et al ^[9]	2010	日本	一线	58/ 49	Ⅲ B/Ⅳ
Mitsudomi et al ^[23]	2009	日本	二线/三线	50/ 36	Ⅲ B/Ⅳ
Satouchi et al ^[24]	2007	日本	二线/三线	19/9	Ⅲ B/Ⅳ
Inoue et al ^[25]	2006	日本	一线	9/7	Ⅲ B/Ⅳ
Sugio et al ^[26]	2008	日本	二线/三线	10/9	Ⅲ B/Ⅳ
Yoshida et al ^[27]	2007	日本	二线/三线	8/13	ⅠA - Ⅳ
Zheng et al ^[28]	2017	中国	二线/三线	38/38	Ⅲ /Ⅳ

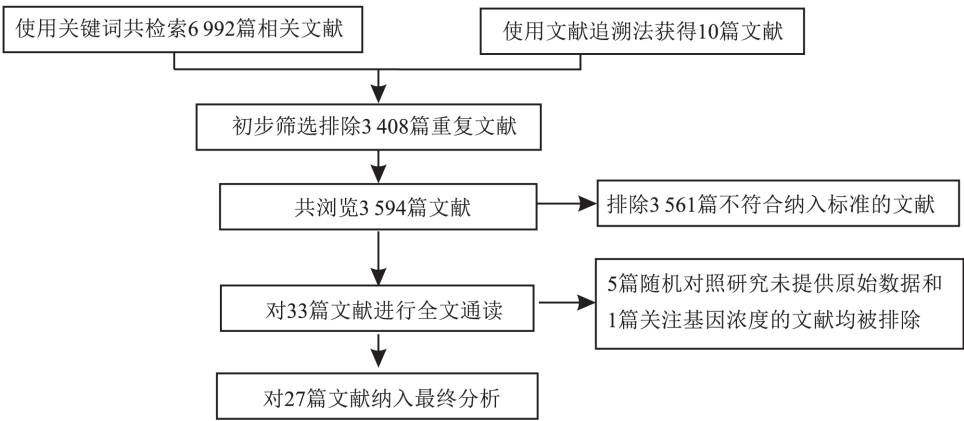


图 1 文献筛选流程

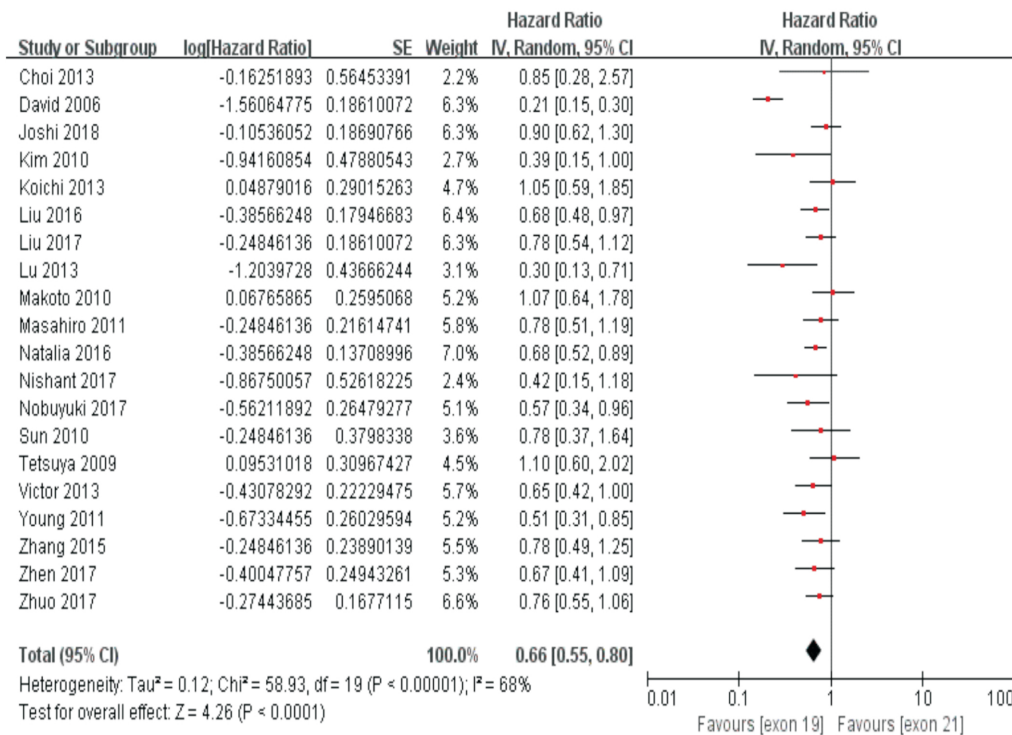


图2 外显子19与外显子21突变患者使用TKI治疗后PFS的比较

19 缺失的患者和1 139例外显子21 L858R 替换的患者。

2.2 PFS 共20 篇文献纳入研究($n = 2\,453$), 异质性检验 $I^2 = 68\%$, $P < 0.001$, 因此采用随机效应模型。结果显示外显子19 缺失突变的患者在进行TKI 治疗时能获得更加延长的PFS($HR = 0.66$, $95\% CI: 0.55 \sim 0.80$, $P < 0.001$), 见图2。亚组分析表明一线治疗中, 外显子19 缺失相比较外显子21 L858R 替换的患者能获得明显延长的PFS($HR = 0.72$, $95\% CI: 0.63 \sim 0.83$, $P < 0.001$)。二线或三线组中, 同样可以观察到略微的优势($HR = 0.63$, $95\% CI: 0.41 \sim 0.96$, $P = 0.03$)。值得注意的是, 外显子19 缺失的患者PFS 略高于外显子21 L858R 替换患者这一结论仅在回顾性研究中成立, 而在前瞻性研究中表现为差异无统计学意义($HR = 0.58$, $95\% CI: 0.45 \sim 0.74$, $P < 0.001$) ($HR = 0.85$, $95\% CI: 0.70 \sim 1.03$, $P = 0.09$)。

2.3 OS 共13 篇文献($n = 1\,370$) 纳入分析, 结果表明: 外显子19 缺失的患者同样能比外显子21 L858R 替代的患者获得更长的OS($HR = 0.75$, $95\% CI: 0.66 \sim 0.86$, $P < 0.001$, $I^2 = 30\%$), 见图3, 亚组分析显示一线治疗($HR = 0.82$, $95\% CI: 0.69 \sim 0.98$, $P = 0.03$) 和二线或三线治疗亚组内均可得到相似的结论($HR = 0.65$, $95\% CI: 0.52 \sim 0.82$, $P = 0.0002$)。

前瞻性研究中两个突变位点之间的OS 差异无统计学意义($HR = 0.73$, $95\% CI: 0.53 \sim 1.00$, $P = 0.05$), 但在回顾性研究中外显子19 缺失人群OS 明显延长($HR = 0.76$, $95\% CI: 0.65 \sim 0.88$, $P = 0.0003$), 差异有统计学意义。不同种族之间, 外显子19 缺失较外显子21 L858R 替换在黄种人群和高加索人群中均表现出更长的OS(黄种人: $HR = 0.77$, $95\% CI: 0.67 \sim 0.89$, $P = 0.0003$; 高加索人: $HR = 0.27$, $95\% CI: 0.12 \sim 0.61$, $P = 0.002$)。

2.4 ORR 客观缓解率(ORR) 在21 篇文章($n = 1\,666$) 中提及, 将其汇总后发现外显子19 缺失人群对TKI 治疗的反应率同样高于外显子21 L858R 替换的患者 [69.8% (649/930) vs 60.2% (443/736)]; $OR = 0.11$, $95\% CI: 0.06 \sim 0.15$, $P < 0.001$, 差异有统计学意义。见图4。一线及二线或三线治疗的亚组分析提示外显子19 缺失突变在TKI 作为一线治疗时绝对优于外显子21 L858R 替换突变 [71.5% (388/543) vs 62.1% (269/433)]; $OR = 0.11$, $95\% CI: 0.06 \sim 0.17$, $P < 0.001$, 这一差异同样表现在二线或三线治疗亚组中 [67.4% (261/387) vs 57.4% (174/303)]; $OR = 0.09$, $95\% CI: 0.03 \sim 0.16$, $P = 0.006$]。在黄种人和高加索人群中, 外显子19 缺失的ORR 均显著高于外显子21 L858R 替换(黄种人: $OR = 0.09$, $95\% CI: 0.04 \sim$

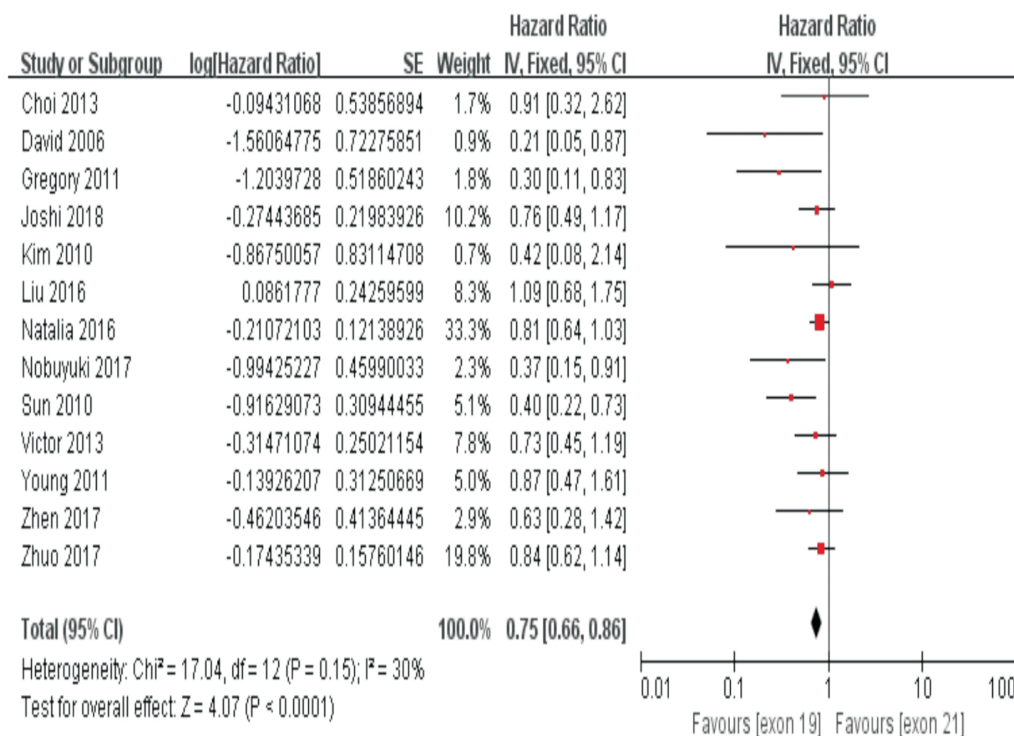


图3 外显子19与21突变患者使用TKI治疗后OS的比较

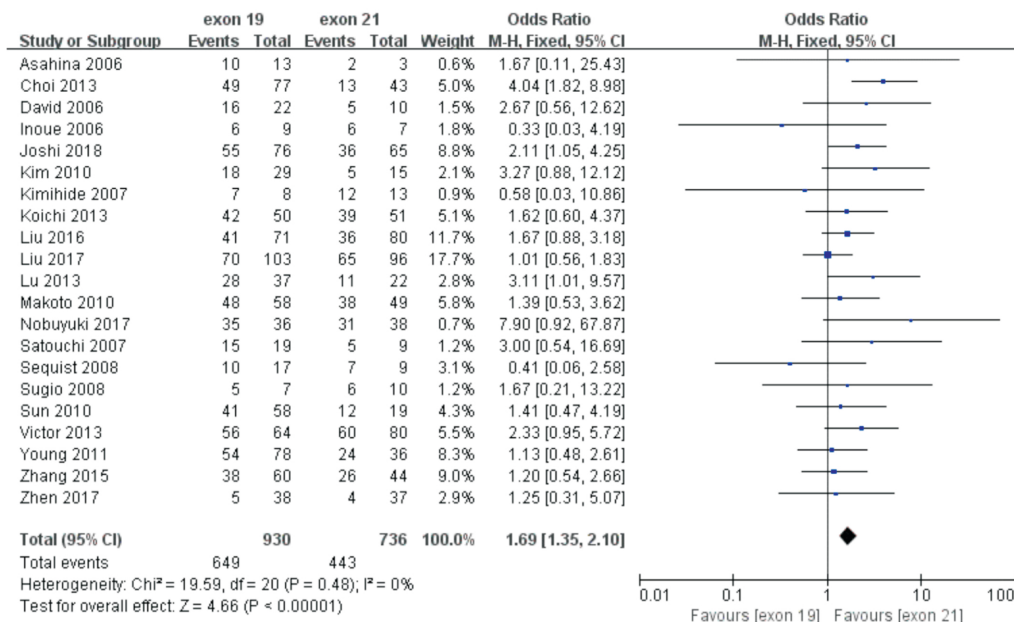


图4 外显子19与21突变患者使用TKI治疗后ORR的比较

0.13, $P = 0.0001$; 高加索人: $OR = 0.25$, 95% CI : 0.10 ~ 0.39, $P = 0.0001$ 。

2.5 DCR 对于疾病控制率, 本文在筛选后纳入了10篇文献($n = 749$), 结果显示外显子19缺失可以获得更好的DCR [95.5% (386/404) vs 91.6% (316/345)], $OR = 2.01$, 95% CI : 1.09 ~ 3.71, $P =$

0.03]。见图5。

3 讨论

外显子19缺失和外显子21 L858R替换是EGFR基因突变中最常见的突变位点, 常提示良好的药物敏感性, 就两突变位点对药物的敏感性现仍有争

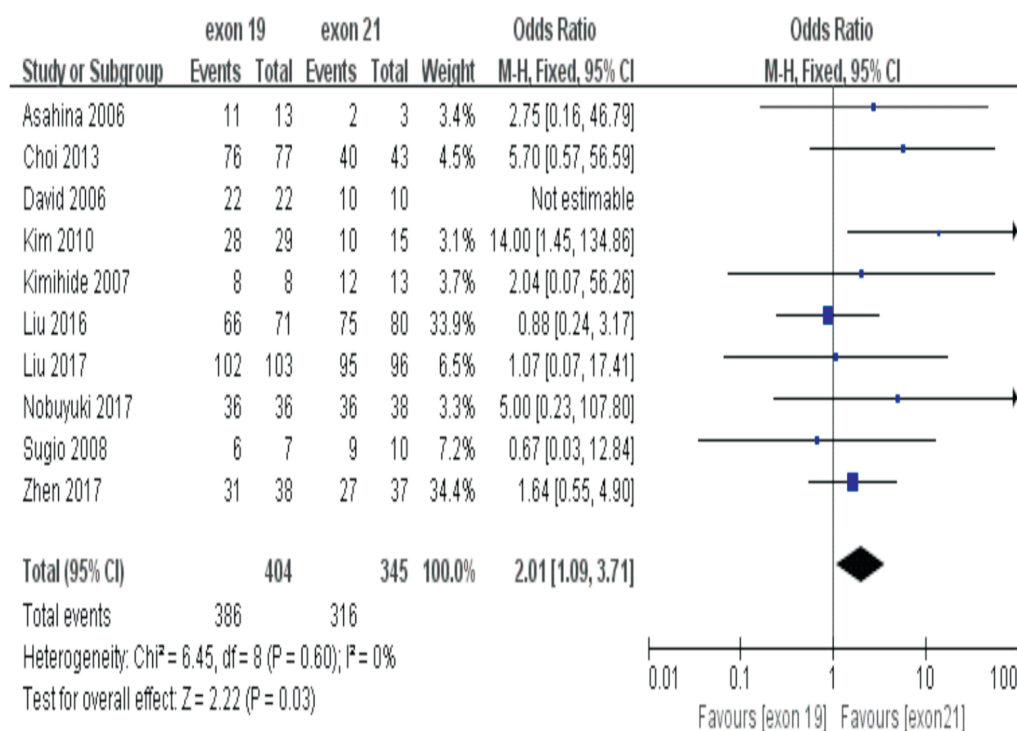


图5 外显子19与21突变患者使用TKI治疗后DCR的比较

议。本文纳入了27项研究,证实了外显子19缺失相对21 L858R替换是更有利的突变类型,在进行TKI治疗时能获得更长的存活时间和更好的药物反应。本文进行了以往研究没有探讨过的不同人群的亚组分析,结果表明外显子19缺失在黄种人和高加索人中均获得了更长的PFS和OS,推荐了TKI在该类人群中的应用。

对于TKI药物治疗选择时机,Sheng et al^[29]研究表明,无论TKI用作一线还是二线或三线治疗,外显子19突变缺失相对于外显子21 L858R替换的患者均可以获得更长的PFS。本文在此基础上得出了新的结论,即这一优势在OS方面同样成立,这意味着一个存在外显子19缺失突变的NSCLC患者不论疾病病程的早晚,均推荐接受TKI的治疗。

在药物反应方面,本文得出的结论表明外显子19缺失突变较外显子21 L858R替换突变的患者在接受TKI治疗时ORR具有绝对优势。为了更准确地评估疗效,本文进一步分析了DCR,这在之前的荟萃分析中是尚未提及的。结果同样提示了外显子19缺失患者的DCR略高于外显子21 L858R替代的患者。也就是说,当EGFR突变患者存在外显子19缺失时,使用TKI治疗是绝对的指征。

除此之外,本文还考虑到TKI药物类型的选择。

从药物作用机制上来说,二代TKI为不可逆性ATP酶结合剂,较一代TKI应该获得更好的疗效。分析及阅读相关文献后,本文纳入分析了两个直接对比两代TKI药物效益的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)^[30-31],结果证实无论是外显子19缺失突变还是在在外显子21 L858R替代突变中,二代TKI确实能较一代TKI获得更大的PFS(外显子19 $HR = 0.65$, 95% CI : 0.51 ~ 1.06, $P = 0.0002$; 外显子21 $HR = 0.66$, 95% CI : 0.51 ~ 1.06, $P = 0.002$)。见图6。两项随机对照研究中的一项也在疾病OS方面得到了相同的结论。这一结果提示,外显子19或外显子21突变的患者应首选二代TKI治疗以获得更大的利益。上述结论有待更多研究进一步证实。

本研究中值得注意的是,在前瞻性和回顾性研究的亚组分析中两组基因突变位点对TKI的治疗表现出了明显的优劣差异。在前瞻性研究组中,使用TKI治疗外显子19缺失的患者OS略高于外显子21 L858R替代的患者,但差异无统计学意义,而回顾性研究组中这一优势差异有统计学意义,建议开展更多的大样本随机对照研究进一步证实此结论。此荟萃分析还有一些局限性。首先,一些RCT没有提供研究原始数据,因此部分数据通过软件提取,可能存

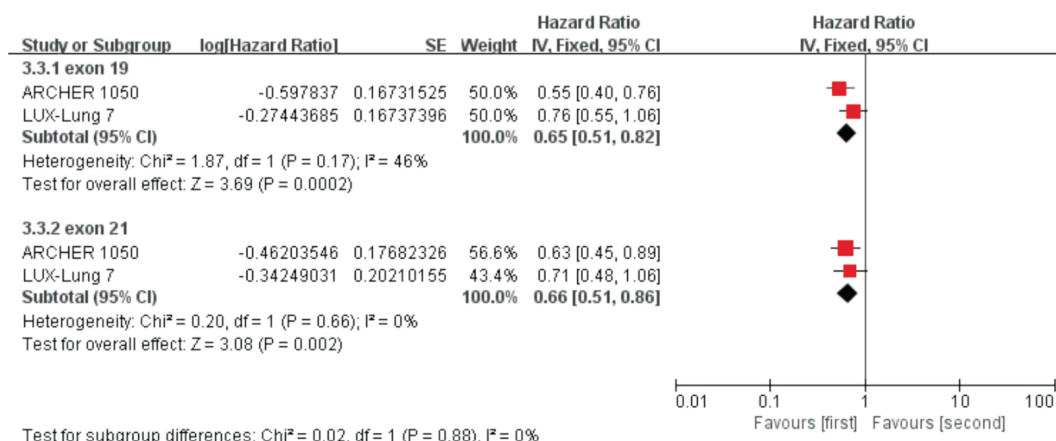


图6 一代及二代 TKI 在不同突变位点中的疗效比较

在一定误差; 其次, 研究纳入了部分临床试验和回顾性研究, 这可能会增加文章的异质性; 最后, 本研究主要纳入了英文文献, 存在一定程度的发表偏倚, 见图7。

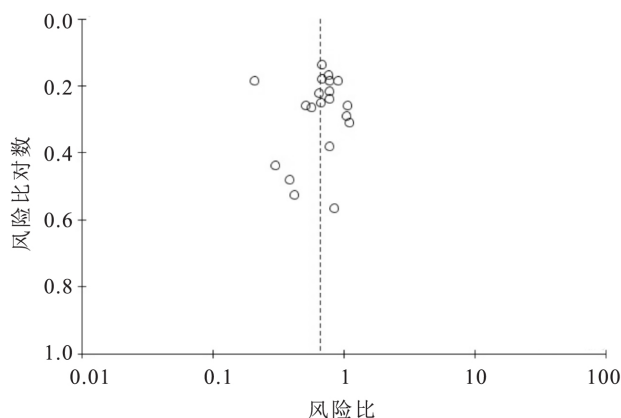


图7 外显子19与21突变患者使用TKI治疗后PFS比较的漏斗图

通过本文的研究, 结果表明存在 EGFR 外显子19 缺失突变的患者相比较外显子21 L858R 替换突变的患者在进行 TKI 治疗时能获得更好的疗效和疾病控制率, 这种优势在不同种族、不同等级 TKI 的治疗中也同样体现。

参考文献

- Lee V H, Tin V P, Choy T S, et al. Association of exon 19 and 21 EGFR mutation patterns with treatment outcome after first-line tyrosine kinase inhibitor in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9): 1148 - 55.
- Sun J M, Won Y W, Kim S T, et al. The different efficacy of gefitinib or erlotinib according to epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations in Korean non-small cell lung cancer patients [J]. *J Cancer Res Clin*, 2011, 137(4): 687 - 94.
- Carey K D, Garton A J, Romero M S, et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8163 - 71.
- Riely G J, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib OR erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt 1): 839 - 44.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib OR chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380 - 8.
- Liu H L, Han G, Peng M, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring different types of EGFR mutations: A retrospective analysis [J]. *J Hua-Zhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(6): 864 - 72.
- Zhuo M, Zheng Q, Zhao J, et al. Survival difference between Del19 and L858R mutant advanced non-small cell lung cancer patients receiving gefitinib: a propensity score matching analysis [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(6): 553 - 60.
- Liu J J, Zhang S, Wu C J, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer harboring different types of epidermal growth factor receptor sensitive mutations after first-line EGFR-TKI treatment [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016, 38(3): 211 - 7.
- Patel N, Wu P, Zhang H. Comparison of gefitinib as first- and second-line therapy for advanced lung adenocarcinoma patients with positive exon 21 OR 19 del epidermal growth factor receptor mutation [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 243 - 8.
- Xue Z X, Wen W X, Zhuang Y, et al. Comparison of the efficacy of icotinib in patients with non-small-cell lung cancer according to the type of epidermal growth factor receptor mutation [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(3): 265 - 8.
- Koyama N, Watanabe Y, Iwai Y, et al. Distinct benefit of overall survival between patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 19 deletion and exon 21 L858R substitution [J]. *Chemotherapy*, 2017, 62(3): 151 - 8.

- [12] Sutiman N, Tan S W, Tan E H, et al. EGFR Mutation subtypes influence survival outcomes following first-line gefitinib therapy in advanced Asian NSCLC patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(3): 529 – 38.
- [13] Kim D W, Lee S H, Lee J S, et al. A multicenter phase II study to evaluate the efficacy and safety of gefitinib as first-line treatment for Korean patients with advanced pulmonary adenocarcinoma harboring EGFR mutations [J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(1): 65 – 9.
- [14] Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations [J]. *Brit J Cancer*, 2006, 95(8): 998 – 1004.
- [15] Goto K, Nishio M, Yamamoto N, et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(1): 109 – 14.
- [16] Choi C M, Kim M Y, Lee J C. Advanced lung adenocarcinoma harboring a mutation of the epidermal growth factor receptor: CT findings after tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Radiology*, 2014, 270(2): 574 – 82.
- [17] Lu R L, Hu C P, Yang H P, et al. Biological characteristics and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors efficacy of EGFR mutation and its subtypes in lung adenocarcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(2): 445 – 51.
- [18] Fukuoka M, Wu Y L, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866 – 74.
- [19] Won Y W, Han J Y, Lee G K, et al. Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations [J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(11): 947 – 52.
- [20] Jackman D M, Yeap B Y, Sequist L V, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with Prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13): 3908 – 14.
- [21] Sequist L V, Martins R G, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2442 – 9.
- [22] Joshi A, Patil V, Noronha V, et al. Efficacy of gefitinib in epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small cell lung cancer: Does exon 19 deletion differ from exon 21 mutation? [J]. *Lung India*, 2018, 35(1): 27 – 30.
- [23] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121 – 8.
- [24] Satouchi M, Negoro S, Funada Y, et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib [J]. *Brit J Cancer*, 2007, 96(8): 1191 – 6.
- [25] Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(21): 3340 – 6.
- [26] Sugio K, Uramoto H, Onitsuka T, et al. Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations [J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(3): 314 – 8.
- [27] Yoshida K, Yatabe Y, Park J Y, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(1): 22 – 8.
- [28] Zheng Z, Jin X, Lin B, et al. Efficacy of second-line tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic advanced non-small-cell lung cancer harboring exon 19 and 21 EGFR mutations [J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 597 – 605.
- [29] Sheng M, Wang F, Zhao Y, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 OR exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1): 1 – 11.
- [30] Park K, Tan E H, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577 – 89.
- [31] Wu Y L, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454 – 66.

Meta – analysis of responses to TKI in different EGFR gene mutation sites with non – small cell lung cancer

Ke Zhangyan, Zhang Zhihong, Zhang Yanbei, et al

(*Dept of Cadre Respiratory and Critical Care, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022*)

Abstract Objective To compared the response of exon 19 del and exon 21 L858R substitute in EGFR to tyrosine

网络出版时间: 2019-6-10 17:49 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190606.1643.021.html>

合肥市城郊 40 岁以上人群中估算 肾小球滤过率分布特征及影响因素

许凤琴, 刘 玮, 赵晓彤, 许慕蓉, 王佑民, 陈明卫

摘要 目的 了解合肥市社区 40 岁以上糖代谢异常人群估算的肾小球滤过率(eGFR)分布情况以及影响因素。方法 采用整群抽样、横断面调查方法,选取合肥市蜀山区 2 个社区 40 岁以上常住居民 4 464 例,根据糖耐量结果,分为糖耐量正常(NGT)组 2 963 例,糖调节受损(IGR)组 1 089 例,糖尿病(DM)组 412 例。所有受试者均接受问卷调查、体格检查以及相关的实验室检查。eGFR 结果源于肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式。分析不同糖代谢人群中的 eGFR 分布情况,并应用 Logistic 回归分析方法了解血糖升高人群 eGFR 的影响因素。结果 在 NGT 组中,eGFR 轻度下降比例为 32.9%,中重度下降比例为 1.9%;在 IGR 组中,eGFR 轻度下降比例为 42.8%,中重度下降比例为 3.3%;在 DM 组中,eGFR 轻度下降比例为 47.1%,中重度下降比例为 5.6%。与 NGT 组比较,IGR 组和 DM 组的 eGFR 轻度和中重度下降比例均显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 IGR 组比较,DM 组中 eGFR 轻度下降比例、中重度下降比例也均显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,糖代谢异常人群中影响 eGFR 的危险因素分别有年龄、腰围、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐(Scr)水

平,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)则为独立保护因素。结论 合肥市社区 40 岁以上人群中,升高的血糖水平与 eGFR 下降趋势密切相关。改善脂代谢紊乱,减轻体质量对糖代谢异常人群并发性肾脏病的防治具有重要的意义。

关键词 糖尿病前期; 2 型糖尿病; 慢性肾脏疾病; 肾小球滤过率

中图分类号 R 587.1; R 692.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)07-1108-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.07.021

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)已成为事关人群健康的世界性问题。在肾脏病预后质量指南(kidney disease outcomes quality initiative, K/DOQI)中,推荐估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 CKD 分期的主要依据。调查显示,我国成人 CKD 的总患病率为 10.8%,糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)为我国 CKD 的主要病因之一^[1-3]。然而国内有关高血糖患者中 CKD 大样本的调查数据相对较少^[4]。及早发现高血糖人群中 CKD 相关危险因素,对有效防治 DKD 具有重要意义。目前认为,影响肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的因素众多,其中高血糖、高血脂、高血压、肥胖一直受到关注^[5]。前期的调查^[6-8]显示,合肥市城郊人群中糖脂代谢异常比例较高。该研究通过对合肥市社区 40 岁以上常住居民的调查资料进行分析,了解糖代

2019-01-30 接收

基金项目: 中华医学会临床医学科研专项基金(编号:12020320322); 安徽省自然科学基金(编号:1508085MH150)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介: 许凤琴,女,硕士研究生;

陈明卫,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: chmw1@163.com

kinase inhibitors (TKIs). **Methods** Relevant studies were retrieved from databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, and the keywords including “NSCLC” “non-small cell lung cancer” “mutation” “exon” “TKI” “tyrosine kinase inhibitors” “EGFR” “epidermal growth factor receptor”, dated from construction until February 1, 2018. Meta-analysis was carried out using Revman 5.3 software. **Results** A total of 27 articles were included in the analysis. The results suggested that non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with exon 19 deletion can achieve longer progression-free survival (PFS) ($HR = 0.66$, $P < 0.001$) and overall survival (OS) when treated with TKI, ($HR = 0.75$, $P < 0.001$), also achieved better objective response rate (ORR) ($OR = 0.11$, $P < 0.001$) and disease control rate (DCR) ($OR = 2.01$, $P = 0.03$). **Conclusion** EGFR exon 19 del mutation is more sensitive for predicting TKI response in patients with non-small cell lung cancer, and it can achieve better efficacy than the substitute of exon 21 L858R.

Key words EGFR; mutation; NSCLC; meta-analysis