奥希替尼一线治疗*EGFR*突变非小细胞肺癌的疗效、安全性及预后因素分析

王雅文[1,2]，周国进[1,3]，刘伟珩[1,2]，唐可京[1]，许静[4]，陈杰[1*]（1.中山大学附属第一医院药学部，广东 广州 510080；2.中山大学药学院，广东 广州 510006；3.广西医科大学附属肿瘤医院药学部，广西 南宁 530012；4.南方医科大学皮肤病医院药学部，广东 广州 510091）

摘要：目的 探讨奥希替尼一线治疗表皮生长因子受体（*EGFR*）突变非小细胞肺癌（NSCLC）的疗效和安全性，并分析无进展生存期（PFS）的影响因素。**方法** 回顾性收集2019年1月~2022年12月仅接受奥希替尼单药一线治疗的*EGFR*突变NSCLC患者临床资料。主要终点为PFS，采用Kaplan-Meier法进行生存分析，采用单因素及多因素Cox回归模型分析PFS的影响因素；同时描述不良事件（AEs）发生情况。**结果** 共纳入患者74例，中位PFS为16.3个月（95%*CI*=13.2~20.3个月）。亚组分析显示，ⅢA/ⅣA期患者中位PFS较ⅣB期显著延长（25.1个月*vs*.15.0个月，*P*=0.035）；预后营养指数（PNI）≥39.4患者中位PFS较PNI<39.4患者显著延长（17.2个月*vs*.10.7个月，*P*=0.030）。多因素Cox回归分析显示，疾病分期及PNI为PFS的独立影响因素。常见AEs包括皮疹、口腔溃疡、腹泻、白细胞计数降低及甲沟炎，多为1~2级。**结论** 奥希替尼一线治疗的疗效较好，且AEs多数为1~2级。基线的疾病分期和PNI是NSCLC患者接受奥希替尼一线治疗时疾病进展的独立影响因素。

关键词：奥希替尼；*EGFR*突变；非小细胞肺癌；生存分析；回顾性研究

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0387-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.011

Analysis of Efficacy,Safety and Prognostic Factors of First-Line Osimertinib in the Treatment of *EGFR*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer

WANG Yawen[1,2], ZHOU Guojin[1,3], LIU Weiheng[1,2], TANG Kejing[1], XU Jing[4], CHEN Jie[1*] (1. *Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510080, *China*; 2. *School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510006, *China*; 3. *Department of Pharmacy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning, Guangxi* 530012, *China*; 4. *Department of Pharmacy, Dermatology Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510091, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of first-line osimertinib in the treatment of epidermal growth factor receptor (*EGFR*)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), and to analyze the influencing factors of progression-free survival (PFS). **METHODS** The clinical data of patients with *EGFR*-mutated NSCLC who received first-line osimertinib monotherapy only from January 2019 to December 2022 were collected retrospectively. The primary endpoint was PFS. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, and univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze the influencing factors of PFS. Meanwhile, the occurrence of adverse events (AEs) was described. **RESULTS** A total of 74 patients were included, with a median PFS of 16.3 months (95%*CI*=13.2-20.3 months). Subgroup analysis showed that the median PFS of patients with stage ⅢA/ⅣA was significantly longer than that of patients with stage ⅣB (25.1 months *vs*. 15.0 months, *P*=0.035). The median PFS of patients with prognostic nutritional index (PNI) ≥39.4 was significantly longer than that of patients with PNI <39.4 (17.2 months *vs*. 10.7 months, *P*=0.030). Multivariate Cox regression analysis showed that disease stage and PNI were independent influencing factors of PFS. Common AEs included rash, oral ulcer, diarrhea, decreased white blood cell count, and paronychia, mostly grades 1-2. **CONCLUSION** First-line osimertinib shows favorable efficacy with manageable safety in patients with EGFR-mutated NSCLC. Baseline disease stage and PNI are independent factors for disease progression in NSCLC patients receiving first-line osimertinib.

KEYWORDS: osimertinib; *EGFR* mutation; non-small cell lung cancer; survival analysis; retrospective study

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金企业联合基金（2021A1515220165）；吴阶平医学基金（320.6750.2024-18-82）；广东省医院药学研究基金（2025A03030）；广东省临床用药研究基金（2024A02029、2022JZ33）

作者简介：王雅文，硕士研究生，研究方向：临床药学　　*__通信作者：__**陈杰，主任药师，研究方向：临床药学，E-mail：Chenj28@mail.sysu.edu.cn

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）约占全部肺癌病例的85%以上[1]。随着靶向治疗的发展，酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）显著改善了携带表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）突变的NSCLC患者的预后，已成为该类患者的重要治疗手段。奥希替尼为第三代口服EGFR-TKI，对*EGFR*敏感突变（19 del/L858R）和T790M耐药突变均具有良好的抑制作用[2]。随着奥希替尼于2019年在我国获批用于*EGFR*突变NSCLC一线治疗，并于2020年纳入国家医保目录，其在临床中的应用日益广泛。FLAURA研究确立了奥希替尼一线治疗*EGFR*突变NSCLC的地位，与标准EGFR-TKIs相比可显著延长初治患者的中位无进展生存期（PFS），18.9个月*vs.* 10.2个月，*HR*=0.46，95%*CI*=0.37～0.57，*P*<0.001[3]。目前我国关于奥希替尼的观察性研究多集中于二线及后线治疗，而一线治疗相关的真实世界研究相对较少。Zhang等[4]开展的1项前瞻性研究纳入202例接受奥希替尼一线治疗患者及1 354例接受第一代EGFR-TKI治疗患者，结果显示奥希替尼组中位PFS为19.4个月，显著长于对照组的10.9个月（*HR*=0.47，95%*CI*=0.38～0.59，*P*<0.001）。然而，真实临床实践中不同患者间疗效仍存在差异，其影响因素尚需进一步明确。部分研究探讨了奥希替尼一线治疗疗效的影响因素，如程序性死亡配体1（programmed death ligand 1，PD-L1）表达水平[5,6]、中性粒细胞与淋巴细胞比值[7]及东部肿瘤协作组体力状况评分（Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ECOG PS）[8,9]等。故本研究回顾性分析接受奥希替尼一线治疗的*EGFR*突变NSCLC患者的临床资料，评价其疗效和安全性，并进一步探讨PFS的影响因素，以期为奥希替尼一线治疗的临床应用及预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性单中心研究，纳入2019年1月1日～2022年12月1日在某院接受甲磺酸奥希替尼片（商品名：泰瑞沙）80 mg qd治疗的患者。纳入标准：①确诊为*EGFR*突变阳性的局部晚期或晚期NSCLC患者；②年龄、性别不限；③仅接受奥希替尼单药作为一线治疗；④至少存在一个可重复测量的靶病灶。排除标准：①仅检测出*EGFR exon* 20ins或L861Q突变；②缺少临床基线资料；③治疗期间合并其他抗肿瘤药物治疗或接受胸部放射治疗；④生存随访信息不完整。本研究符合赫尔辛基宣言，已获得该院伦理委员会批准（批件号：伦审临〔2023〕347号）。

1.2 数据收集

收集患者的基线数据包括性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、吸烟情况、ECOG PS评分、肿瘤组织学类型、疾病分期、*EGFR*突变类型、是否合并脑转移、预后营养指数（PNI）、肌酐清除率（creatinine clearance rate，CCr）等。其中：BMI=体重（kg）÷身高（m）^{2}；PNI=10×血清白蛋白水平（g·dL^{-1}）+0.005×淋巴细胞计数（/mm^3）；CCr=[（140−年龄）×体重（kg）]/[0.818×血肌酐（μmol·L^{-1}）]，女性则按计算结果再乘以0.85。数据收集截止至2023年9月1日。

1.3 疗效评估

根据患者治疗期间的影像学检查报告，包括头颈部CT/MR、胸部CT、腹部CT/MR、骨ECT、PET-CT等评估，疾病进展（progressive disease，PD）、完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）和疾病稳定（stable disease，SD）由研究者根据实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）version 1.1评估。

1.4 安全性评估

主要收集医疗病历系统记录的AEs，根据常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）version 5.0进行评级。

1.5 研究终点

主要终点为PFS，定义为从开始接受奥希替尼治疗至影像学确证进展或死亡的时间。患者进展前因毒性或其他原因停止治疗，则将可测量病灶的末次影像学检查日期作为删失时间。次要终点为安全性。

1.6 统计学处理方法

本研究收集的数据存在部分缺失，包括脑转移情况（n=1）、PNI（n=1）、CCr（n=1），缺失数据比例低于20%，采用R version 4.3.1和RStudio的missForest包进行填补。missForest法基于随机森林算法，可同时插补连续变量和分类变量，并通过袋外数据评估插补误差[10]。

采用X-Tile version 3.6.1确定BMI和PNI的最佳

截断值，年龄和CCr则根据临床意义界值分组。统计分析采用Stata version 17.0完成，描述性分析中，分类变量以例数和频数（%）表示，连续变量经Shapiro-Wilk检验判断正态性，符合正态分布者以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，否则以中位数M和四分位数间距（P_{25}，P_{75}）表示。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，reverse Kaplan-Meier法计算中位随访时间，组间比较采用Log-Rank检验。采用单因素和多因素Cox比例风险模型分析PFS的影响因素，单因素分析中$P<0.1$纳入多因素分析。双侧$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

根据入排标准最终纳入74例患者，患者年龄为37~87岁，<65岁46例，≥65岁28例。组织学类型以腺癌为主（71例，95.9%）；*EGFR*突变类型中19 del突变占比最高，其次为L858R突变；大部分患者为Ⅳ期（98.6%）。基线BMI为（22.7±2.8）kg·m^{-2}，PNI为（47.1±6.8），CCr为（83.0±27.6）mL·min^{-1}。患者具体基线特征见表1。

2.2 生存分析

本研究中位随访时间为17.1个月（95%*CI*=14.1~21.2个月）。截至数据截止时，共有38例患者发生PFS终点事件，其中36例发生PD，2例死亡。总体人群的中位PFS为16.3个月（95%*CI*=13.2~20.3个月），见图1。

按疾病分期分组，ⅢA/ⅣA期患者的中位PFS显著长于ⅣB患者，分别为25.1个月［95%*CI*=17.2~not reached（NR）个月］和15.0个月（95%*CI*=11.7~16.3个月），差异有统计学意义（$P=0.035$），见图2。

按EGFR突变类型分组，携带19 del患者的中位PFS比携带L858R或EGFR复合突变的患者更长，三者分别为25.1个月（95%*CI*=14.0~NR个月）、16.2个月（95%*CI*=10.2~20.3个月）、15.0个月（95%*CI*=4.6~NR个月），但差异无统计学意义（$P=0.435$），见图3。

按PNI分组，PNI≥39.4的患者的中位PFS比PNI<39.4的患者显著延长，分别为17.2个月（95%*CI*=15.0~20.6个月）和10.7个月（95%*CI*=5.1~NR个月），差异具有统计学意义（$P=0.030$），见图4。

2.3 PFS的影响因素分析

为进一步探讨接受奥希替尼一线治疗的NSCLC患者PFS的影响因素，本研究采用Cox单因素及多因素分析。单因素分析纳入年龄、性别等10个变量逐个分析。结果显示仅有疾病分期和PNI与PFS相关（$P<0.1$），采用Enter法纳入多因素Cox回归分析模型。

多因素Cox回归分析结果显示，疾病分期和PNI均为PFS的独立影响因素。ⅣB期患者较ⅢA/ⅣA期患者疾病进展风险显著增加（*HR*=2.09，95%*CI*=1.02~4.25，$P=0.043$）；PNI较高患者疾病进展风险显著降低（*HR*=0.38，95%*CI*=0.15~0.97，$P=0.042$）。见表2。

表1 患者基线特征［$\bar{x}\pm s$，n（%）］

特征	例数
年龄/岁	61.2±11.7
<65	46（62.2）
≥65	28（37.8）
性别	
男性	28（37.8）
女性	46（62.2）
BMI/kg·m^{-2}	22.7±2.8
吸烟史	
从未吸烟	56（75.7）
既往/现在吸烟	18（24.3）
ECOG PS	
0~1	64（86.5）
≥2	10（13.5）
肿瘤组织学类型	
腺癌	71（95.9）
腺鳞癌	1（1.4）
黏液表皮样癌	1（1.4）
未知	1（1.3）
EGFR突变情况	
Exon 19 del	39（52.7）
Exon L858R	25（33.8）
复合突变	10（13.5）
疾病分期	
ⅢA	1（1.4）
ⅣA	28（37.8）
ⅣB	45（60.8）
基线脑转移	
有	41（55.4）
无	32（43.2）
未知	1（1.4）
PNI	47.1±6.8
未知	1（1.4）
CCr/mL·min^{-1}	83.0±27.6
未知	1（1.4）

2.4 安全性特征

本研究不良反应（adverse events，AEs）资料主要来源于病历系统记录，所有患者AEs发生情况见表3。

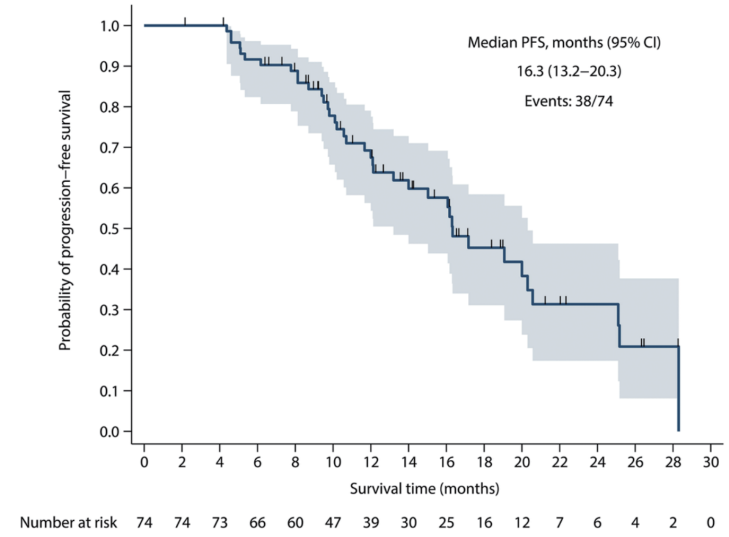


图1　总体人群PFS的Kaplan-Meier曲线

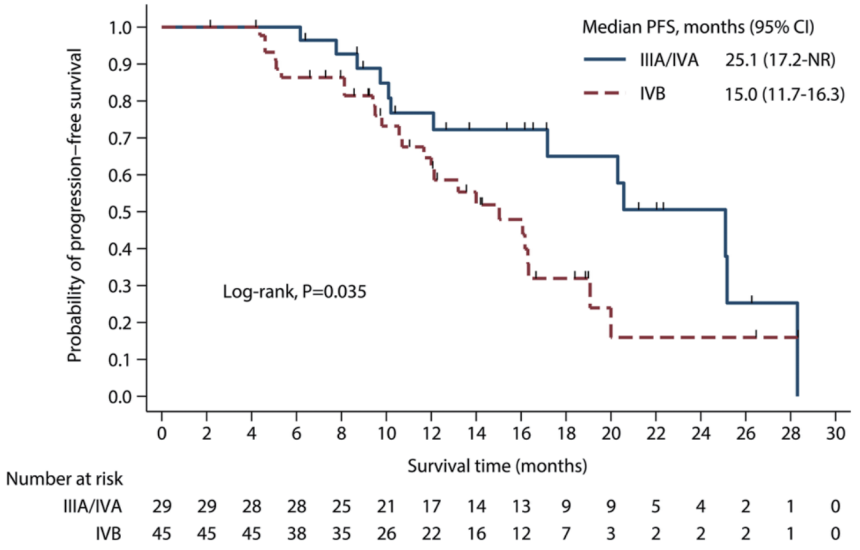


图2　不同疾病分期患者PFS的Kaplan-Meier曲线

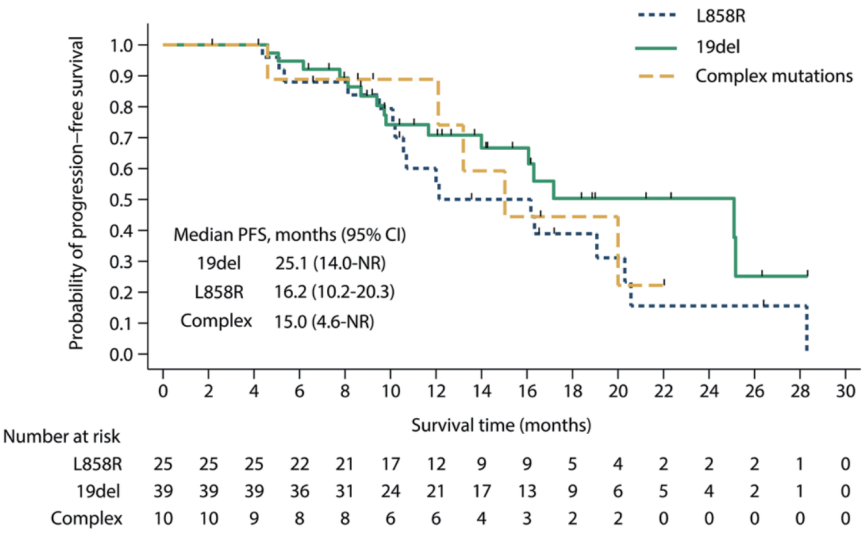


图3　不同EGFR突变特征患者PFS的Kaplan-Meier曲线

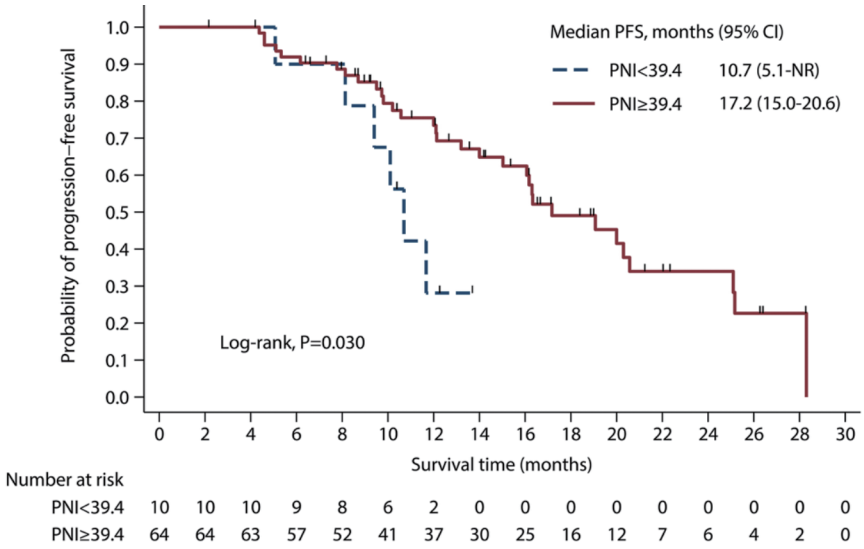


图4　不同PNI患者PFS的Kaplan-Meier曲线

表2　PFS的单因素和多因素Cox回归分析

协变量	*n*(%)	单因素分析		多因素分析	
		P	*HR*(95%*CI*)	*P*	校正*HR*(95%*CI*)
患者总数	74(100.0)				
年龄/岁					
<65	46(62.2)		1.00(Reference)		
≥65	28(37.8)	0.334	1.39(0.71~2.73)		
性别					
女性	46(62.2)		1.00(Reference)		
男性	28(37.8)	0.628	1.18(0.61~2.30)		
BMI/kg·m^{-2}					
<21.7	26(35.1)		1.00(Reference)		
≥21.7	48(64.9)	0.235	0.67(0.35~1.29)		
吸烟史					
从未吸烟	56(75.7)		1.00(Reference)		
既往/现在吸烟	18(24.3)	0.287	1.52(0.71~3.26)		
ECOG PS评分					
0~1	64(86.5)		1.00(Reference)		
≥2	10(13.5)	0.498	1.33(0.58~3.04)		
疾病总分期					
ⅢA/ⅣA	29(39.2)		1.00(Reference)	0.043	1.00(Reference)
ⅣB	45(60.8)	0.039	2.11(1.04~4.30)		2.09(1.02~4.25)
EGFR突变特征					
L858R	25(33.8)		1.00(Reference)		
19 del	39(52.7)	0.204	0.64(0.32~1.28)		
复合突变	10(13.5)	0.770	0.86(0.31~2.36)		
基线脑转移					
无	32(43.2)		1.00(Reference)		
有	42(56.8)	0.510	1.25(0.65~2.41)		
PNI					
<39.4	10(13.5)		1.00(Reference)	0.042	1.00(Reference)
≥39.4	64(86.5)	0.038	0.37(0.15~0.94)		0.38(0.15~0.97)
CCr/mL·min^{-1}					
<80	36(48.6)		1.00(Reference)		
≥80	38(51.4)	0.618	0.85(0.44~1.63)		

表3　奥希替尼一线治疗的AEs特征分析[n(%)]

AEs(n=74)	所有等级	1~2级	3级	AEs(n=74)	所有等级	1~2级	3级
皮疹	22(29.7)	22(29.7)	0(0.0)	口腔内出血	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
口腔溃疡	21(28.4)	19(25.7)	2(2.7)	贫血	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
腹泻	21(28.4)	21(28.4)	0(0.0)	声音嘶哑	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
WBC计数降低	18(24.3)	18(24.3)	0(0.0)	味觉减退	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
甲沟炎、脆甲	16(21.6)	16(21.6)	0(0.0)	肌酸磷酸激酶升高	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
皮肤干燥	7(9.5)	7(9.5)	0(0.0)	肌酐升高	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
中性粒细胞计数降低	4(5.4)	3(4.1)	1(1.4)	月经过多	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
血小板计数降低	4(5.4)	4(5.4)	0(0.0)	月经变少	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
皮肤瘙痒	4(5.4)	4(5.4)	0(0.0)	心力衰竭	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
淋巴细胞计数降低	3(4.1)	3(4.1)	0(0.0)	QT间期延长	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
肺炎	3(4.1)	2(2.7)	1(1.4)	食欲下降	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
ALT升高	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)	肌痛	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
AST升高	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)				

绝大多数AEs的严重程度为1~2级。发生率较高的AEs包括皮疹(29.7%)、口腔溃疡(28.4%)、腹泻(28.4%)、白细胞(white blood cells,WBC)计数降低(24.3%)和甲沟炎(21.6%)等,与临床研究所报道的相似。此外,2例女性患者治疗后出现月经异常,1例表现为增多,经炔诺酮治疗后好转,另1例表现为减少,未予药物治疗;另有1例患者出现1级心力衰竭,并伴2级QT间期延长;1例患者因间质性肺炎停药更换为阿美替尼。综上,奥希替尼整体上安全性较好,未观察到新的安全性信号。

3　讨论

随着EGFR-TKIs在EGFR突变NSCLC中的广泛应用,奥希替尼已逐渐成为一线治疗的重要选择。数据显示2020年EGFR-TKIs一线治疗中奥希替尼的使用率已达90.6%,居首位[11]。基于此,本研究利用真实世界数据,对奥希替尼一线治疗EGFR突变NSCLC的疗效及安全性进行回顾性分析。

本研究中位PFS为16.3个月(95%*CI*=13.2~20.3个月);FLAURA研究显示,奥希替尼一线治疗中国亚组PFS为17.8个月(95%*CI*=13.6~20.7个月)[12];Zhang等[4]开展的国内前瞻性多中心真实世界研究中位PFS为19.4个月(95%*CI*=14.3~24.4个月)。本研究较上述随机对照研究及前瞻性研究结果略短。造成这一差异的原因可能包括:①FLAURA研究仅纳入ECOG PS评分为0~1分的患者,而本研究纳入了部分PS评分≥2分患者,提示体力状况整体更差,可能影响生存结局;②本研究为单中心研究,随访时间较短,可能受选择偏倚及混杂因素影响,未来需要在更大样本中进行探索。

在亚组分析中,本研究发现疾病分期为ⅢA/ⅣA期的患者的中位PFS显著长于ⅣB期的患者,该现象符合肺癌的病情发展。肺癌患者的预后很大程度上取决于疾病发现时的分期[13],诊断为ⅣB期的患者已经发生远处转移,肿瘤负荷较高,可能降低靶向治疗获益,进一步提示疾病早期诊断及规范治疗的重要性。此外,本研究观察到携带19 del突变患者的中位PFS较L858R突变患者延长,虽差异无统计学意义,但呈现一定趋势。既往多项研究表明,接受EGFR-TKIs一线治疗时,19 del突变患者较L858R突变患者具有更长的PFS[14-16]。其潜在机制可能与突变亚型的分子生物学差异有关,Zhu等[17]的研究结果表明,与L858R细胞相比,吉非替尼对19 del细胞中EGFR、Akt和Erk1/2磷酸化的抑制作用更强,且更加诱导G1期阻滞。此外,19 del突变患者发生继发性T790M突变的概率较L858R显著升高(50.4% *vs.* 36.5%,P=0.043),而T790M突变患者在进展后接受奥希替尼治疗时可进一步获益[18]。因此,即使均为常见突变,也应更加关注亚组人群的细分。

本研究结果表明,基线PNI≥39.4患者的中位PFS显著长于PNI<39.4患者(P<0.05)。多因素Cox回归分析进一步证实,PNI是接受奥希替尼一线治疗患者发生疾病进展的独立影响因素,提示基线PNI较低的患者进展风险更高。既往一些研究证实了PNI作为一个可较好反应患者营养水平和炎症状态的指标,在NSCLC常用的药物治疗中的预后价值,包括传统的EGFR-TKIs和免疫检查点抑制

剂[9,19,20]，但尚未探讨其对奥希替尼一线治疗预后的影响，本研究提示在奥希替尼治疗前评估患者PNI水平，有助于识别可能预后较差的人群。可能的机制为：血清白蛋白降低多提示营养不良和慢性炎症增强；淋巴细胞减少会削弱抗肿瘤免疫，从而影响患者对靶向治疗的反应。对于PNI偏低的患者，应加强营养支持，并积极查找淋巴细胞减少的原因。同时，未来可进一步通过随访评估治疗过程中PNI的动态变化与奥希替尼疗效之间的关系，从而提高预测的准确性。

在安全性方面，本研究观察到的奥希替尼AEs类型与随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs）报道的结果基本一致，但本研究中各类AEs的发生率低于RCTs报道水平，分析原因可能为本研究数据主要来源于病历记录，部分症状较轻的AEs可能未被统计，从而导致发生率被低估，这是本研究的局限性之一。

综上所述，奥希替尼一线治疗的疗效较好，且AEs多数为1~2级。基线的疾病分期和PNI是NSCLC患者接受奥希替尼一线治疗时疾病进展的独立影响因素。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Li Y F, Mao T Y, Wang J, *et al*. Toward the next generation EGFR inhibitors: an overview of osimertinib resistance mediated by EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 71.

[3] Soria J C, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al*. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[4] Zhang D M, Liu X Y, Shen F F, *et al*. Osimertinib versus comparator first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a Chinese, multicenter, real-world cohort study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2023, 12(11): 2229-2244.

[5] Yoshimura A, Yamada T, Okuma Y, *et al*. Impact of tumor programmed death ligand-1 expression on osimertinib efficacy in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(8): 3582-3593.

[6] Hsu K H, Tseng J S, Yang T Y, *et al*. PD-L1 strong expressions affect the clinical outcomes of osimertinib in treatment naïve advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9753.

[7] Chen K C, Huang Y H, Hsu K H, *et al*. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced EGFR-mutant NSCLC patients treated with first-line osimertinib[J]. Onco Targets Ther, 2023, 16: 317-326.

[8] Igawa S, Fukui T, Kasajima M, *et al*. First-line osimertinib for poor performance status patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: a prospective observational study[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(2): 430-437.

[9] Teranishi S, Sugimoto C, Nagaoka S, *et al*. Retrospective analysis of independent predictors of progression-free survival in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer receiving first-line osimertinib[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(19): 2741-2750.

[10] Stekhoven D J, Bühlmann P. MissForest: non-parametric missing value imputation for mixed-type data[J]. Bioinformatics, 2012, 28(1): 112-118.

[11] Shenolikar R, Liu S Z, Shah A, *et al*. Real-world treatment patterns of metastatic non-small cell lung cancer patients receiving epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Med, 2023, 12(1): 159-169.

[12] Cheng Y, He Y, Li W, *et al*. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study[J]. Target Oncol, 2021, 16(2): 165-176.

[13] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.

[14] Batra U, Biswas B, Prabhash K, *et al*. Differential clinicopathological features, treatments and outcomes in patients with Exon 19 deletion and Exon 21 L858R EGFR mutation-positive adenocarcinoma non-small-cell lung cancer[J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001492.

[15] Braschel C, Fabikan H, Rodriguez V M, *et al*. Clinical impact of EGFR mutation subtypes on treatment outcomes in advanced non-small cell lung cancer: an Austrian real-world study[J]. Cancers, 2026, 18(2): 278.

[16] Hong W W, Wu Q J, Zhang J H, *et al*. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3887-3895.

[17] Zhu J Q, Zhong W Z, Zhang G C, *et al*. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals[J]. Cancer Lett, 2008, 265(2): 307-317.

[18] Ke E E, Zhou Q, Zhang Q Y, *et al*. A higher proportion of the EGFR T790M mutation may contribute to the better survival of patients with exon 19 deletions compared with those with L858R[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(9): 1368-1375.

[19] Oku Y, Toyokawa G, Wakasu S, *et al*. Impact of the pretreatment prognostic nutritional index on the survival after first-line immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients[J]. Cancer Med, 2023, 12(13): 14327-14336.

[20] Yan X B, Wang J X, Mao J X, *et al*. Identification of prognostic nutritional index as a reliable prognostic indicator for advanced lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1213255.

（收稿日期：2026-03-02；在线出版日期：2026-03-24）