

· 综述 ·

# 驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌靶向治疗的不良反应及其管理研究进展



樊佳萌<sup>1,2</sup>, 潘 蕾<sup>2</sup>

1. 西安医学院研究生工作部 (西安 710021)
2. 空军军医大学唐都医院呼吸与危重症医学科 (西安 710038)

**【摘要】**非小细胞肺癌的分子靶向治疗显著改善了驱动基因阳性患者的临床结局,但伴随的不良反应(ADR)对患者生活质量和治疗连续性构成挑战。随着多种靶向药物在临床的广泛应用,充分认识并规范管理其ADR至关重要。本文系统综述了针对表皮生长因子受体等多个靶点抑制剂常见及特有的ADR谱,如皮肤毒性、腹泻、肝毒性及间质性肺疾病等;同时探讨了预测性生物标志物在识别高风险人群中的潜在价值,旨在实现早期预警;最后,基于循证医学证据与权威指南,重点强调了ADR按照严重程度分级的多学科处理原则,包括剂量调整与中断、对症支持治疗以及生活方式干预等。通过对ADR的深入理解、前瞻性监测和规范化管理,以期在确保患者治疗获益同时最大限度地减轻治疗相关毒性负担。

**【关键词】**非小细胞肺癌;靶向治疗;药品不良反应;症状管理;生物标志物

**【中图分类号】**R 979.1 **【文献标识码】**A

## Research advances in adverse drug reactions and their management in targeted therapy for driver gene-positive advanced non-small cell lung cancer

FAN Jiameng<sup>1,2</sup>, PAN Lei<sup>2</sup>

1. Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China
  2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China
- Corresponding author: PAN Lei, Email: 1256469634@qq.com

**【Abstract】**Molecular targeted therapy for non-small cell lung cancer has significantly improved clinical outcomes in patients with driver gene-positive tumors. Nevertheless, treatment-related adverse drug reactions (ADRs) present challenges to patients' quality of life and treatment adherence. Given the broad clinical utilization of various targeted agents, it is imperative to comprehensively characterize and standardize the management of these ADRs. This review systematically synthesizes the common and unique spectra of ADRs associated with inhibitors targeting multiple pathways, including the epidermal growth factor receptor, encompassing dermatologic toxicities, diarrhea, hepatotoxicity, and interstitial lung disease. It also discusses the potential role of predictive biomarkers in identifying high-risk populations to facilitate early risk stratification. Furthermore, based on current evidence-based medicine and authoritative clinical guidelines, this work highlighted a multidisciplinary management strategy, tailored

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507079

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-092)

通信作者: 潘蕾, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 1256469634@qq.com

according to severity grading, which includes dose modification or treatment interruption, symptomatic and supportive care, as well as lifestyle interventions. Through a deepened understanding, proactive monitoring, and standardized management of ADRs, the aim is to maximize treatment benefits while minimizing therapy-related toxic burden.

**【Keywords】** Non-small cell lung cancer; Target therapy; Adverse drug reactions; Symptom management; Biomarker

中国国家癌症中心公布的最新数据<sup>[1]</sup>显示, 2022 年肺癌为我国最高发癌种, 新发病例数为 1 060 600 例, 多数患者首诊即为晚期, 同年肺癌死亡病例达 733 300 例, 成为癌症死亡的第一大原因。既往化疗是晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的主要治疗方式, 阳性驱动基因的识别推动其治疗领域实现从传统化疗到精准靶向的划时代变革。新一代测序技术可对 NSCLC 进行全面遗传表征以确定分子亚型分型, 基于突变分子的特定用药极大程度降低了晚期患者的死亡率<sup>[2]</sup>。靶向药物在特异性抑制肿瘤细胞生长信号通路发挥作用的同时, 也会影响正常组织中此类通路的生理功能, 从而出现相关不良反应 (adverse drug reaction, ADR), 影响患者生活质量、治疗连续性和长期生存结局, 不同作用机制的药物呈现截然不同的毒性特征。因此, 有效预测和识别 ADR 并对其进行规范化监测和分级干预, 已成为抗肿瘤过程中的重要临床任务。本文旨在系统综述 NSCLC 靶向治疗 ADR 的特点及相应管理策略。

## 1 不同作用靶点药物的 ADR

### 1.1 表皮生长因子受体外显子 19 缺失或 21L858R 点位突变

第一代表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 厄洛替尼和吉非替尼均为喹啉类衍生物, 通过可逆结合在细胞激酶结构域三磷酸腺苷结合位点以阻断 EGFR 信号传导通路<sup>[3]</sup>。RELAY 研究<sup>[4]</sup>显示, 接受厄洛替尼治疗的患者最常见 ADR 为腹泻 (72.4%) 和痤疮样皮疹 (68.9%), 3~4 级 ADR 包括痤疮样皮疹 (9.3%)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高 (7.6%) 及高血压 (5.8%) 等, 吉非替尼在 250 mg·d<sup>-1</sup> 剂量下同样以皮肤和消化道反应

为主<sup>[5-6]</sup>。一项多中心 III 期临床试验<sup>[7]</sup>显示, 埃克替尼最常报告的治疗相关 ADR 为 ALT 及天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高, 3 级及以上 ADR 发生率见表 1。本文中 ADR 严重程度分级参考美国国立癌症研究所发布的通用不良事件术语评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版<sup>[8]</sup>。

第二代 EGFR-TKIs 阿法替尼和达可替尼与 EGFR C797 残基形成不可逆共价键阻断三磷酸腺苷结合, 从而对胞内酪氨酸激酶产生不可逆抑制作用。研究<sup>[9]</sup>表明, 阿法替尼治疗组 (84.8%) 皮疹的发生风险高于厄洛替尼组 (62.0%) 和吉非替尼组 (62.0%)。在 ARCHER 1050 研究<sup>[10]</sup>中, 接受达可替尼的患者除腹泻 (87.0%) 及甲沟炎 (62.0%) 等 ADR, 口腔炎 (44.0%) 也较为常见, 其黏膜炎症反应的发生率高于吉非替尼。需要注意的是, 该研究中吉非替尼组皮疹发生率与其他试验<sup>[5-6]</sup>存在一定差异, 考虑受入组标准、随访时间、试验人群特征差异以及毒性管理方法等多种因素影响。

总体而言, 第三代 EGFR-TKIs 呈现出良好的安全性, 绝大多数 ADR 为 1~2 级。奥希替尼选择性抑制 EGFR T790M 耐药突变, 在携带 G719X 和 L861Q 突变患者中也表现出可控毒性<sup>[11]</sup>。一项 III 期临床试验<sup>[12]</sup>表明, 奥希替尼导致永久停药的发生率略低于吉非替尼和厄洛替尼。Shalata 等<sup>[13]</sup>报道了首例 NSCLC 患者经奥希替尼 80 mg, qd 一线治疗后出现致死性骨髓抑制事件, 暂时停药及输血治疗后毒性缓解, 后续奥希替尼剂量减至每隔一天 40 mg。伏美替尼是我国自主研发的第三代 EGFR-TKIs, 在局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗中显示出优异疗效, 且安全性良好, 同样的药物还有阿美替尼和贝福替尼<sup>[7, 14-15]</sup>, 相关 ADR 见表 1。上述临床试验中不同 EGFR-TKIs 之间皮疹和腹泻的发生率<sup>[4, 6-7, 9-10, 12, 15-16]</sup>差异见图 1。

表1 靶向药物毒性谱对比  
Table 1. Toxicity profile comparison among targeted drugs

作用靶点及 药物代际	药物名称	临床试验编号	给药方案	任何级别ADR 发生率 (%)	≥3级ADR发 生率 (%)	最常见任何级别ADR (发生率%)	最常见≥3级ADR (发生率%)
EGFR-第1代	吉非替尼	NCT04028778 <sup>[6]</sup>	250 mg, qd	97.4	31.0	皮疹 (52.9)、ALT和AST升高 (48.4)	ALT升高 (12.3)、AST升高 (7.1)
EGFR-第1代	埃克替尼	NCT04206072 <sup>[7]</sup>	125 mg, tid	88.0	8.0	ALT升高 (38.0)、AST升高 (34.0)、皮疹 (34.0)	ALT升高 (3.0)、AST升高 (2.0)
EGFR-第2代	达可替尼	NCT01774721 <sup>[10]</sup>	45 mg, qd	95.1	22.8	腹泻 (87.7)、甲沟炎 (61.7)、皮疹 (49.3)	皮疹 (13.7)、腹泻 (8.4)
EGFR-第3代	奥希替尼	NCT02296125 <sup>[12]</sup>	80 mg, qd	98.0	34.0	皮疹 (58.0)、腹泻 (58.0)、皮肤干燥 (36.0)	食欲下降 (3.0)、Q-T间期延长 (2.0)
EGFR-第3代	阿美替尼	NCT0298110 <sup>[15]</sup>	110 mg, qd	97.0	23.0	皮疹 (21.0)、瘙痒 (18.0)、腹泻 (15.0)	ALT升高 (5.0)、血CK升高 (3.0)
EGFR-第3代	伏美替尼	NCT03787992 <sup>[14]</sup>	80 mg, qd	90.0	11.0	ALT升高 (29.0)、腹泻 (27.0)、AST升高 (26.0)	Q-T间期延长 (3.0)、腹泻 (2.0)
EGFR-第3代	贝福替尼	NCT04206072 <sup>[7]</sup>	75~100 mg, qd <sup>a</sup>	98.0	30.0	血小板减少症 (58.0)、头疼 (34.0)、ALT升高 (30.0)	血小板减少症 (9.0)、肺栓塞 (6.0)
EGFR Exon 20	舒沃替尼	NCT05559645 <sup>[7]</sup>	200 mg, qd	-	35.4	腹泻 (68.7)、血CK升高 (67.7)、皮疹 (55.6)	血CK升高 (10.1)、腹泻 (8.1)
ALK-第1代	克唑替尼	NCT01154140 <sup>[18]</sup>	250 mg, bid	-	-	视力障碍 (71.0)、腹泻 (61.0)、水肿 (49.0)	转氨酶升高 (14.0)、中性粒细胞减少 (11.0)
ALK-第2代	阿来替尼	NCT03596866 <sup>[20]</sup>	600 mg, bid	89.0	18.0	AST升高 (38.0)、ALT升高 (36.0)	AST升高 (5.0)、ALT升高 (6.0)
ALK-第2代	布格替尼	NCT03596866 <sup>[20]</sup>	180 mg, qd <sup>b</sup>	92.0	44.0	血CK升高 (70.0)、AST升高 (53.0)、ALT升高 (40.0)	血CK升高 (36.0)、脂肪酶增加 (7.0)
ALK-第3代	洛拉替尼	NCT03052608 <sup>[22]</sup>	100 mg, qd	100.0	72.0	高胆固醇血症 (70.0)、高三酰甘油血症 (64.0)、水肿 (55.0)	三酰甘油升高 (20.0)、体重增加 (17.0)
KRAS G12C	戈来雷塞	NCT05009329 <sup>[25]</sup>	800 mg, qd	97.5	38.7	贫血 (56.3)、血胆红素升高 (48.7)、AST升高 (35.3)	AST升高 (10.9)、ALT升高 (10.9)
KRAS G12C	Adagrasib	NCT03785249 <sup>[24]</sup>	600 mg, bid	97.4	44.8	腹泻 (62.9)、恶心 (62.1)、呕吐 (47.4)	疲劳 (4.3)、恶心 (4.3)
NTRK	恩曲替尼	NCT02097810 <sup>[27]</sup>	600 mg, qd	-	-	味觉障碍 (47.0)、疲劳 (35.0)、腹泻 (29.0)	贫血 (12.0)、体重增加 (10.0)
BRAF V600E	达拉非尼+ 曲美替尼	NCT01336634 <sup>[28]</sup>	150 mg, bid+ 2 mg, qd	98.0	49.0	发热 (46.0)、恶心 (40.0)、呕吐 (35.0)	中性粒细胞减少 (9.0)、低钠血症 (7.0)
ROSI	他雷替尼	NCT04395677 <sup>[30]</sup>	600 mg, qd	-	43.9	AST升高 (76.0)、腹泻 (70.0)、ALT升高 (68.0)	AST升高 (8.1)、中性粒细胞减少 (5.8)
MET Exon 14	赛沃替尼	NCT04923945 <sup>[35]</sup>	600 mg/ 400 mg, qd <sup>c</sup>	98.0	69.0	外周水肿 (62.0)、AST升高 (46.0)、ALT升高 (41.0)	AST升高 (14.0)、肝功能异常 (22.0)
RET	普拉替尼	NCT03037385 <sup>[38]</sup>	400 mg, qd	93.0	52.0	中性粒细胞减少 (43.0)、白细胞减少 (39.0)、AST (39.0)	中性粒细胞减少 (18.0)、高血压 (10.0)
HER2	吡咯替尼	NCT02834936 <sup>[39]</sup>	400 mg, qd	98.3	26.7	腹泻 (91.7)、血肌酐升高 (30.0)、呕吐 (28.3)	腹泻 (20.0)

注: EGFR、EGFR外显子19缺失或21L858R点突变; <sup>a</sup>: 起始剂量75 mg, qd, 持续21 d, 若在21 d内未发生≥2级的血小板减少或头痛, 21 d后调整剂量为100 mg, qd; <sup>b</sup>: 前7 d 90 mg, qd, 之后增至180 mg, qd; <sup>c</sup>: 体重≥50 kg和体重<50 kg的患者, 剂量分别为600 mg和400 mg。

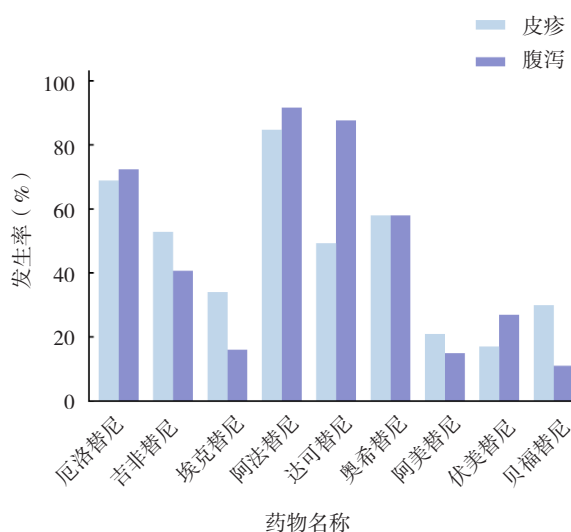


图1 常见EGFR-TKIs任何级别皮疹和腹泻发生率  
Figure 1. Incidence of all-grade rash and diarrhea with common EGFR-TKIs

### 1.2 EGFR外显子20插入

EGFR 外显子 20 插入突变存在于 2.0%~3.0% 的 NSCLC 患者中，具有高度异质性，主要聚集在外显子 20 的  $\alpha$ C-螺旋区、近环区和远环区，通常对第一代至第三代 EGFR-TKIs 存在内在耐药性。针对该突变的 EGFR-TKIs 舒沃替尼用于一线治疗时安全性特征良好，仅 2.0% 的患者因相关 ADR 终止治疗<sup>[17]</sup>，且其 ADR 以轻中度为主，剂量调整需求量少，整体耐受性可控。

### 1.3 间变性淋巴瘤激酶重排

第一代间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 抑制剂克唑替尼主要引起视力障碍和腹泻<sup>[18]</sup>，亚洲患者报告的转氨酶升高和食欲下降占比高于非亚洲患者。克唑替尼除了抑制 ALK 突变，对 c-ros 癌基因 1 (c-ros oncogene 1, ROS1) 和间质-上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 突变患者也表现出良好疗效<sup>[19]</sup>。第二代 ALK 抑制剂阿来替尼和布格替尼的代谢毒性较为突出，一项 III 期临床试验<sup>[20]</sup>显示，超 30.0% 经阿来替尼或布格替尼治疗的患者出现血肌酸激酶 (creatinine phosphokinase, CK)、ALT 和 AST 升高，而塞瑞替尼的腹泻发生率较高<sup>[21]</sup>。作为首个国产 ALK 抑制剂，恩沙替尼最常报告的 ADR 为皮疹 (21.1%)，其他 ADR 包括瘙痒 (3.8%)、便秘 (2.2%)、面部水肿 (1.3%) 等<sup>[21]</sup>。尽管第二代 ALK 抑制剂疗效有所提高，耐药性及中枢神经系

统 (central nervous system, CNS) 进展 (如 CNS 新增转移灶、原有病灶恶化、出现神经症状等) 仍是一大难题。第三代 ALK 抑制剂洛拉替尼对已确定的 ALK 耐药突变有着广泛覆盖范围，是先前 ALK 抑制剂治疗失败后的标准选择<sup>[22]</sup>。便秘方面，以上 ALK 抑制剂中克唑替尼发生率相对较高<sup>[18, 20-22]</sup>，如图 2 所示。其他作用于 ALK 重排的药物还有伊鲁阿克及依奉阿克。值得警惕的是，临床数据显示多数 ALK 抑制剂所致高脂血症患者虽经降脂治疗血脂仍控制不佳。

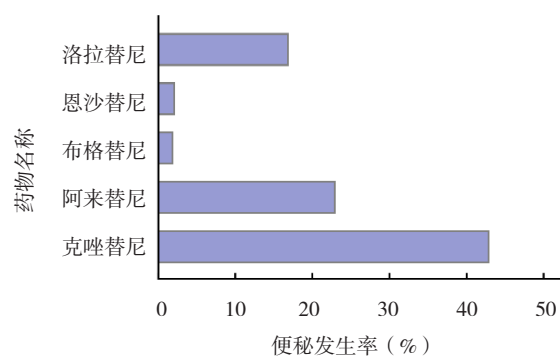


图2 常见ALK抑制剂任何级别便秘发生率  
Figure 2. Incidence of all-grade constipation with common ALK inhibitors

### 1.4 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物突变

Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) 突变历来被认为“无成药性”，2021年索托拉西布的上市改变了这一局面。在一项 KRAS G12C 突变患者的 III 期临床试验<sup>[23]</sup>中，索托拉西布常见 ADR 包括腹泻 (34.0%)、恶心 (14.0%)、食欲下降 (11.0%) 等，3 级或以上 ADR 以腹泻 (12.0%) 和 ALT (8.0%) 升高多见。相较于索托拉西布，adagrasib (MRTX-849) 具有更高的客观缓解率及 CNS 渗透性，然而其 ADR 也较多，90% 以上胃肠道相关 ADR 在服药早期出现<sup>[24]</sup>。戈来雷塞在局部晚期或转移性 KRAS G12C 突变患者中展现出有前景的疗效，且胃肠道 ADR 发生率较低<sup>[25]</sup>。一些新型针对 KRAS G12D 等突变的抑制剂正处于临床试验中，如 MRTX1133 和 HRS-4642。

### 1.5 神经营养性受体酪氨酸激酶1/2/3基因融合

神经营养性受体酪氨酸激酶 (neurotrophic tyrosine kinase receptor, NTRK) 基因编码原肌球

蛋白受体激酶蛋白，其中涉及 *NTRK1*、*NTRK2* 或 *NTRK3* 的融合是致癌驱动因素，存在于包括 NSCLC 在内的多种肿瘤类型中。拉罗替尼是一种具有 CNS 活性的高选择性原肌球蛋白受体激酶抑制剂，常见 ADR 有疲劳（30.0%）、咳嗽（27.0%）、便秘（27.0%）等，3 级及以上 ADR 中最常见的为贫血（10.0%）和中性粒细胞减少（5.0%）<sup>[26]</sup>。恩曲替尼对 *NTRK*、*ROS1* 和 *ALK* 融合阳性的患者均表现出临床活性，且大多数 ADR 为 1~2 级，神经系统疾病是其较为严重的 ADR<sup>[27]</sup>。

### 1.6 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物/丝裂原活化蛋白激酶通路

大鼠肉瘤病毒癌基因同源物/丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase, MEK）通路中的关键激酶——快速加速纤维肉瘤原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma proto-oncogene serine/threonine kinase, RAF）和 MEK 是 NSCLC 治疗的新型靶点，达拉非尼抑制该通路 *BRAF* 突变中最常见的 V600E 突变，与 MEK 抑制剂曲美替尼联合使用表现出显著的抗肿瘤活性。一项多中心 II 期临床试验<sup>[28]</sup>中，两药组合使用时有近一半患者发生 3~4 级 ADR，大多数或可通过剂量调整来控制。索拉非尼是临床上唯一批准使用的第一代 II 型 RAF 抑制剂，但仍有分析显示其对晚期 NSCLC 患者的疗效尚且存疑<sup>[29]</sup>。

### 1.7 *ROS1*重排

*ROS1* 蛋白是一种与 *ALK* 类似的受体酪氨酸激酶，克唑替尼是第一个被批准用于治疗 *ROS1* 重排 NSCLC 的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI），其他一线治疗选择还有恩曲替尼和塞瑞替尼。尽管瑞普替尼同样可用于治疗，但其高发的神经系统毒性需引起警惕，如头晕、周围神经病变、呼吸困难、共济失调等。他雷替尼是选择性 *ROS/NTRK* 抑制剂，TRUST-I 研究<sup>[30]</sup>显示其最常见治疗相关 ADR 多为 1~2 级，可通过剂量中断或减少来控制。他雷替尼对颅内病变具有较强的活性，神经系统 ADR 发生率较低，包括头晕（23.1%）、味觉障碍（10.4%）和头痛（8.7%）等，多数为 1 级。

### 1.8 *MET*外显子14跳跃突变

*MET* 途径的失调会导致 NSCLC 患者预后不佳，过去十余年多种 *MET* 抑制剂已成功应用于

临床。卡马替尼在 *MET* 外显子 14 跳跃突变患者中表现出高度抗肿瘤活性，其最常见的治疗相关 ADR 是外周水肿（47.0%）、恶心（35.0%）和血肌酐升高（21.0%），3~4 级 ADR 以呼吸困难（5.0%）最为常见<sup>[31]</sup>。除了作用于 *ALK* 阳性和 *ROS1* 重排的 NSCLC 患者，克唑替尼在 *MET* 外显子 14 跳跃突变中也表现出临床获益，相关 ADR 与既往研究<sup>[32]</sup>相似。特泊替尼是一种口服、高选择性 *MET* 抑制剂，最常见 ADR 是外周水肿（67.1%），多数为轻至中度，导致停药的 ADR 发生率低<sup>[33-34]</sup>。同样获批用于 *MET* 外显子 14 跳跃突变晚期或转移性 NSCLC 的还有赛沃替尼，见表 1，其安全性与卡马替尼和特泊替尼基本一致<sup>[35]</sup>。*MET* 抑制剂所致外周水肿的发生率<sup>[18, 31, 33, 35]</sup>

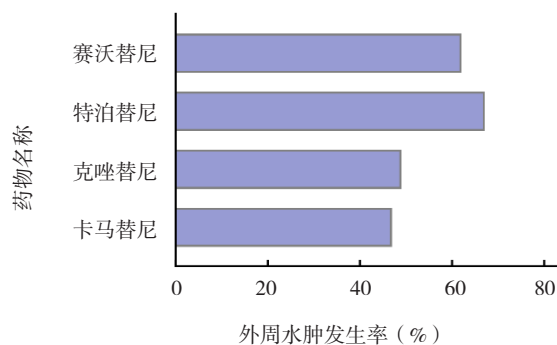


图3 常见MET抑制剂任何级别外周水肿发生率

Figure 3. Incidence of all-grade peripheral edema with common MET inhibitors

差异见图 3。

### 1.9 转染重排融合突变

在 1%~2% 的 NSCLC 中可检测到转染重排（rearranged during transfection, *RET*）融合突变，早期的卡博替尼和凡德他尼临床获益有限且毒性显著<sup>[36]</sup>，2020 年塞普替尼首次获美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）批准用于 *RET* 融合阳性 NSCLC。LIBRETTO-001 研究<sup>[37]</sup>中最常见 ADR 包括口干（38.2%）、水肿（30.9%）和 AST 升高（28.8%），3 级及以上 ADR 以高血压（13.2%）多见。普拉替尼同样是一种高效 CNS 渗透性 *RET* 抑制剂，ARROW 试验<sup>[38]</sup>最新进展提示其在 400 mg 的起始剂量下总体耐受性良好。

### 1.10 人表皮生长因子受体2突变

人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*）突变 NSCLC 患者

占肺腺癌患者的 1.0%~4.0%，吡咯替尼是一种针对 *HER1*、*HER2* 和 *HER4* 的不可逆泛 HER TKI。在一项多中心 II 期临床试验<sup>[39]</sup>中，吡咯替尼最常见的 ADR 为腹泻，多发生在第一个治疗周期内，中位累积持续时间为 6 d。该研究中只有 11.7% 的患者出现皮疹，考虑与研究的样本量较小有关。吡咯替尼作为单一药物在接受化疗的 *HER2* 突变 NSCLC 患者中显示出良好的抗肿瘤活性和安全性。

## 2 ADR 的预测及管理

### 2.1 靶向治疗相关 ADR 预测

既往研究<sup>[40]</sup>表明，细胞色素 P450 和转运体中的单核苷酸多态性与吉非替尼所诱导的肝毒性相关联，*FOXO3* 基因变体 (G > A rs4946935) 或是吉非替尼诱导肝毒性的独立危险因素，携带 *FOXO3* 基因变体 rs4946935 AA 的患者比携带 GA 或 GG 变异的患者发生肝毒性的风险更高。环氧化物水解酶 1 的非同义单核苷酸变异可能与克唑替尼相关 ADR 存在联系，如 4 级血液系统 ADR 和任何级别间质性肺疾病等<sup>[41]</sup>。经厄洛替尼治疗的 NSCLC 患者发生皮疹的严重程度与 *CYP1A2* 基因多态性密切相关，而腹泻的发生则与 *ABCB1* 和 *CYP3A5* 基因中的单核苷酸多态性相关<sup>[42]</sup>。一项多中心队列研究<sup>[43]</sup>指出，对于开始奥希替尼治疗时无已知 CNS 转移的患者，*ABCG2* 34GA/AA 与 *ABCB1* 3435CC 的联合基因型可高度预测新发 CNS 转移减少，这些单核苷酸多态性可能通过减少奥希替尼跨血脑屏障外排从而导致颅内奥希替尼浓度升高，而 *ABCG2* 421C > A 则与奥希替尼严重 ADR 发生率显著相关。Hichert 等<sup>[44]</sup>通过研究血浆中可量化的参与 EGFR 信号传导的分子，发现肝细胞生长因子浓度与 EGFR-TKIs 诱导的皮疹严重程度呈显著负相关。研究<sup>[45]</sup>显示，血清中微小 RNA (micro RNA, miR) 表达谱同样与皮疹严重程度存在关联，在接受 EGFR 抑制剂治疗的 254 例患者中，miR-21 和 miR-520e 的血清浓度与皮疹严重程度呈负相关，而 miR-31 则观察到正相关趋势。需指出的是，当前多数研究存在对照组缺失或大规模临床验证不足等局限，未来仍需深入开展相关探索。综上，在 NSCLC 患者个体化靶向治疗中纳入基因分型检测及生物标志物检测等或可有效降低 ADR 的发生率，从而提高

患者治疗依从性，以期达到更大临床获益。

### 2.2 常见 ADR 对应管理

对于靶向治疗过程中出现的 ADR 应及时干预以控制病情进展。恶心呕吐在 ALK 抑制剂中总体发生率较高，对于 1~2 级恶心及 1 级呕吐，可给予止吐药物；2 级呕吐建议暂时停药，直至呕吐缓解至 ≤ 1 级后继续原剂量治疗；发生 3~4 级恶心或呕吐则需停药，缓解至 ≤ 1 级后减低药物剂量重启治疗<sup>[46]</sup>。抗肿瘤治疗所致恶心呕吐 (antineoplastic-induced nausea and vomiting, AINV) 根据风险程度通常可分为高度、中度、低度及轻微，靶向治疗药物单独使用所致恶心呕吐的预防方案可参考 AINV 不同风险等级药物的推荐意见，适当结合患者自身风险因素制定。对于中-高度致吐风险治疗方案，急性 AINV 推荐给予口服剂型 5-羟色胺 3 受体拮抗剂进行预防性止吐，延迟性 AINV 无需常规预防；而使用轻微-低度致吐风险治疗方案时急性和延迟性 AINV 均无需常规预防<sup>[47]</sup>。靶向药物治疗期间可通过增加运动、饮食调整等措施来预防便秘，轻中度患者给予容积性或渗透性泻剂，症状严重时适当使用比沙可啶等刺激性泻剂治疗<sup>[46]</sup>。EGFR 和 ALK 抑制剂<sup>[48]</sup>引起腹泻的机制目前尚不明确，需密切观察并及时补液，具体分级治疗措施见表 2。药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 出现后应及时停药，尽早使用 *N*-乙酰半胱氨酸治疗，异甘草酸镁是目前唯一具有急性 DILI 适应证的药物。肝衰竭等重症患者应考虑肝移植，人工肝可作为选择，具体策略参考《中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版)》<sup>[49]</sup>。

皮肤相关 ADR 的发生与 TKIs 抑制细胞信号通路级联反应直接相关，致使角质形成细胞生长停滞、迁移能力下降、分化增强等<sup>[50]</sup>，多数症状可控，3~4 级 ADR 必要时减量或停药，待症状改善后考虑是否调整治疗方案<sup>[48]</sup>。EGFR-TKIs 引起的口腔黏膜炎，1~2 级可维持原剂量治疗，溃疡处用药以减少多重感染，3~4 级考虑减量或停药<sup>[51]</sup>，相应处理见表 2。

心脏病患者应仔细评估靶向给药的可能性<sup>[46]</sup>，间质性肺疾病虽属少见 ADR，但其潜在致死性需高度警惕，一经确诊应立即停药<sup>[48]</sup>，分级管理策略见表 2。贫血的治疗方式主要包括输血、促红细胞生成、补充铁剂等，代谢失衡患

表2 不良反应分级管理  
Table 2. Grading management of adverse reactions

ADR类型	1级	2级	3级	4级
腹泻 <sup>[48]</sup>	使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散等	①同1级处理； ②若2级腹泻持续时间 $\geq 48$ h则暂停用药，继续使用洛哌丁胺、益生菌等治疗，加用可待因直到缓解至 $\leq 1$ 级，降低靶向药物剂量重启治疗	①暂时停药直到缓解至 $\leq 1$ 级，降低靶向药物剂量重启治疗； ②使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散等，加用可待因；嗜中性粒细胞增加时可考虑预防性给予抗菌药物；严重时考虑加用生长抑素；治疗后腹泻14 d内未缓解至 $\leq 1$ 级，应给予最佳支持疗法并停用靶向药物	同3级处理
皮疹 <sup>[48, 50-51]</sup>	外用2.5%氢化可的松及抗菌药，若伴瘙痒可酌情使用一、二代抗过敏药	在1级处理基础上加用他克莫司软膏，口服多西环素或米诺环素	①调整靶向药物剂量； ②必要时病原体培养，在2级治疗基础上加用泼尼松5 d，当皮疹恢复至 $\leq 2$ 级，可减少剂量重新使用靶向药物；顽固性瘙痒酌情使用加巴喷丁或普瑞巴林等药物	停用靶向药物；治疗同3级处理
甲沟炎 <sup>[48, 50-51]</sup>	外用抗菌药及白醋浸泡，必要时还需外用强效糖皮质激素及抗真菌药物	维持1级治疗基础上每日外用碘酊1次	①调整靶向药物剂量，必要时病原体培养； ②口服抗菌药物，必要时拔甲；病情无改善则停用靶向药物； ③当甲沟炎恢复至 $\leq 2$ 级，可减少剂量重新使用靶向药物； ④持续使用外用强效糖皮质激素和抗菌药物	-
心脏相关ADR <sup>[46]</sup>	无需处理	评估是否存在致心动过缓的联合用药及降压药，若存在可调整该药剂量或停用该药，继续原靶向治疗；如不能调整则靶向药物减量	停药，直至恢复至无症状的心动过缓或者心率 $\geq 60$ 次/分，如果可以调整或者停用联合用药，则建议减少靶向药物剂量重启治疗，定期监测	永久停药
间质性肺疾病 <sup>[48]</sup>	立即停药；密切监测病情	立即停药；起始泼尼松 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ ，持续2~4周症状体征恢复后缓慢减量，总疗程至少6周；可考虑氧疗	立即停药；起始泼尼松 $1.0\sim 2.0\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 或等效药物，持续2~4周症状体征恢复后缓慢减量，总疗程至少8周；经验性抗感染治疗；氧疗、机械辅助通气	立即停药；甲泼尼龙冲击治疗，3 d后换泼尼松龙；持续氧疗、机械辅助通气
口腔炎 <sup>[48]</sup>	①避免刺激，餐前利多卡因溶液涂布； ②餐后0.12%氯己定含漱剂含漱；0.1%曲安奈德口内膏涂布	在1级处理基础上保证水摄入，使用人工唾液，口腔湿润凝胶；观察口腔是否发生多重感染；低能量激光照射溃疡处	①降低靶向药物剂量，个性化膳食； ②视情况可全身给予镇痛药物和抗焦虑药物，如吗啡、芬太尼、多塞平； ③存在真菌或病毒感染对症抗感染治疗，当口腔炎恢复至 $\leq 2$ 级时，可重新使用靶向药物	3级处理基础上停用靶向药物，被动口腔清洁；警惕因深大溃疡引起口腔黏膜、牙龈渗血，注意及时止血；必要时肠外营养治疗

者应注意监测血糖和电解质，反复代谢失衡时考虑剂量下调或停药<sup>[46]</sup>。克唑替尼等小分子抑制剂诱发外周水肿的确切机制尚不清楚，目前以经验性治疗为主，如低盐饮食、抬高下肢、淋巴按摩以及使用弹力袜等，临床实践中常选用利尿剂一线治疗。如果水肿持续存在或干扰日常活动，调整TKIs剂量或暂时停药为更有效的治疗策略，同时进行适当的皮肤和足部护理，以预防继发性蜂窝织炎。建议在TKIs治疗开始和治疗过程

中测量肢体周长，当变化达5.0%~10.0%时，密切监测患者情况，若变化 $> 10.0\%$ 则启动压迫治疗<sup>[52]</sup>。短暂性视力障碍是ALK抑制剂特有的ADR，症状较轻无需特殊处理，若持续存在或加重则协同眼科及神经内科进行系统评估<sup>[53]</sup>。作用于ALK、BRAF和MEK等靶点的抑制剂还可导致肾功能损伤，在较高级别急性肾损伤的情况下，建议中断给药直至患者情况改善<sup>[54]</sup>。有研究<sup>[55]</sup>指出，镁补充剂可被应用于急性肾损伤的

防治,有望弥补抗肿瘤药物在肾毒性方面的限制,至于对靶向药物引起的肾损伤是否同样具有保护作用仍需进一步研究。

### 3 结语

肺癌靶向药物的开发显著改善了患者生存结局,然而,ADR 的发生风险在肿瘤类型、药物类别及患者个体特征间存在显著异质性。这种异质性不仅源于药物作用靶点在正常组织的分布差异,也与患者自身遗传背景、合并症及联合用药等多种因素密切相关。随着新型靶点抑制剂及多种联合治疗模式的不断更新,相应的未知或特殊安全性挑战将不断涌现。因此,系统归纳现有知识、持续探索新型靶点抑制剂和新型疗法的安全性特征并优化管理路径,是未来研究的关键方向。主动监测与早期干预是靶向治疗管理的核心策略。治疗启动后,必须基于潜在毒性谱密切监测相关指标,以实现 ADR 的早期识别与积极管理,最大限度减少非必要的药物中断或剂量下调,从而保障治疗的最佳强度与连续性,维持患者生活质量,提升整体临床获益。此外,尽管已有研究表明生物标志物对 ADR 存在一定提示性价值,但用于精准预测尚不成熟,未来研究仍需进一步探索及开展后续大规模临床验证。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53. DOI: [10.1016/j.jncc.2024.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006).
- 2 Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249–274. DOI: [10.6004/jnccn.2204.0023](https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023).
- 3 Kujtan L, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Expert review of anticancer therapy*, 2019, 19(7): 547–559. DOI: [10.1080/14737140.2019.1596030](https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1596030).
- 4 Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. RELAY: final overall survival for erlotinib plus ramucirumab or placebo in untreated, EGFR-mutated metastatic NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(4): 487–499. DOI: [10.1016/j.jtho.2024.11.032](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.11.032).
- 5 Reungwetwattana T, Cho BC, Lee KH, et al. Lazertinib versus gefitinib tyrosine kinase inhibitors in treatment-naïve patients

- with EGFR-mutated advanced nSCLC: analysis of the Asian subpopulation in LASER301[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(10): 1351–1361. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.06.016).
- 6 Zhou HQ, Zhang YX, Chen G, et al. Gefitinib (an EGFR tyrosine kinase inhibitor) plus anlotinib (an multikinase inhibitor) for untreated, EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (FL-ALTER): a multicenter phase III trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 215. DOI: [10.1038/s41392-024-01927-9](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01927-9).
- 7 Lu S, Zhou J, Jian H, et al. Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(10): 905–915. DOI: [10.1016/s2213-2600\(23\)00183-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00183-2).
- 8 NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2025-08-29]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctcae>.
- 9 Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, et al. Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: a Meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 633–643. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.11.2236](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2236).
- 10 Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations[J]. *Drugs*, 2021, 81(2): 257–266. DOI: [10.1007/s40265-020-01441-6](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01441-6).
- 11 Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 488–495. DOI: [10.1200/jco.19.00931](https://doi.org/10.1200/jco.19.00931).
- 12 Soria JC, 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137).
- 13 Shalata W, Abu Jama A, Dudnik Y, et al. Adverse events in osimertinib treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: unveiling rare life-threatening myelosuppression[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(8): 1270. DOI: [10.3390/medicina60081270](https://doi.org/10.3390/medicina60081270).
- 14 Shi Y, Chen G, Wang X, et al. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(11): 1019–1028. DOI: [10.1016/s2213-2600\(22\)00168-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00168-0).
- 15 Yang JC, Camidge DR, Yang CT, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: a multicenter, open-label, phase 1 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1907–1918. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.001).
- 16 Yuankai S, Gongyan C, Xiang W, et al. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-



- small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(11): 1019–1028. DOI: [10.1016/s2213-2600\(22\)00168-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00168-0).
- 17 Xu Y, Chen M, Gao X, et al. Efficacy and safety of sunvozertinib monotherapy as first-line treatment in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations: a phase 2, single-center trial[J]. *Cancer Lett*, 2025, 630: 217904. DOI: [10.1016/j.canlet.2025.217904](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217904).
  - 18 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167–2177. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440).
  - 19 Nishio M, Kim DW, Wu YL, et al. Crizotinib versus chemotherapy in Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(3): 691–700. DOI: [10.4143/crt.2017.280](https://doi.org/10.4143/crt.2017.280).
  - 20 Yang J, Liu G, Lu S, et al. Brigatinib versus alectinib in ALK-positive NSCLC after disease progression on crizotinib: results of phase 3 ALTA-3 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(12): 1743–1755. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.08.010).
  - 21 Yuan X, Wang Y, Yang M, et al. A retrospective study of ensartinib-treated ALK-positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in China[J]. *Lung Cancer Manag*, 2023, 12(4): Lmt61. DOI: [10.2217/lmt-2023-0005](https://doi.org/10.2217/lmt-2023-0005).
  - 22 Shaw A, Bauer T, de Marinis F, et al. ALK first-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *The New England journal of medicine*, 2020, 383(21): 2018–2029. DOI: [10.1056/NEJMoa2027187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187).
  - 23 de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G12C) mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10378): 733–746. DOI: [10.1016/s0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00221-0).
  - 24 Jänne P, Riely G, Gadgeel S, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a mutation[J]. *New Engl J Med*, 2022, 387(2): 120–131. DOI: [10.1056/NEJMoa2204619](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204619).
  - 25 Shi Y, Fang J, Xing L, et al. Glecirasib in KRAS(G12C)-mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 894–900. DOI: [10.1038/s41591-024-03401-z](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03401-z).
  - 26 Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531–540. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30856-3).
  - 27 Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271–282. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30691-6).
  - 28 Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 984–993. DOI: [10.1016/s1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30146-2).
  - 29 Louisa L, Joshua S, Karen LR, et al. Emerging targets in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 10046. DOI: [10.3390/ijms251810046](https://doi.org/10.3390/ijms251810046).
  - 30 Li W, Xiong A, Yang N, et al. Efficacy and safety of taletrectinib in Chinese patients with ROS1<sup>+</sup> non-small cell lung cancer: the phase II TRUST-I study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(22): 2660–2670. DOI: [10.1200/jco.24.00731](https://doi.org/10.1200/jco.24.00731).
  - 31 Wolf J, Hochmair M, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(10): 1357–1370. DOI: [10.1016/s1470-2045\(24\)00441-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00441-8).
  - 32 Drlon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 47–51. DOI: [10.1038/s41591-019-0716-8](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8).
  - 33 Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(9): 1260–1266. DOI: [10.1001/jamaoncol.2023.1962](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1962).
  - 34 Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 931–943. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407).
  - 35 Yu Y, Guo Q, Zhang Y, et al. Savolitinib in patients in China with locally advanced or metastatic treatment-naïve non-small-cell lung cancer harbouring MET exon 14 skipping mutations: results from a single-arm, multicohort, multicentre, open-label, phase 3b confirmatory study[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(12): 958–966. DOI: [10.1016/S2213-2600\(24\)00211-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00211-X).
  - 36 Ferrara R, Auger N, Auclin E, et al. Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 27–45. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.021).
  - 37 Drlon A, Subbiah V, Gauschi O, et al. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 385–394. DOI: [10.1200/jco.22.00393](https://doi.org/10.1200/jco.22.00393).
  - 38 Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(11): 1168–1178. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.002).
  - 39 Zhou C, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24): 2753–2761. DOI: [10.1200/jco.20.00297](https://doi.org/10.1200/jco.20.00297).
  - 40 Guan S, Chen X, Chen Y, et al. FOXO3 mutation predicting gefitinib-induced hepatotoxicity in NSCLC patients through regulation of autophagy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9): 3639–3649. DOI: [10.1016/j.apsb.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.006).
  - 41 Mizugaki H, Hamada A, Shibata T, et al. Exploration of germline variants responsible for adverse events of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer by target-

- gene panel sequencing[J]. *Lung Cancer*, 2019, 128: 20–25. DOI: [10.1016/j.lungcan.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.002).
- 42 Liao D, Liu Z, Zhang Y, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and transporters contribute to the individual variations of erlotinib steady state trough concentration, treatment outcomes, and adverse reactions in epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 664. DOI: [10.3389/fphar.2020.00664](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00664).
- 43 Veerman GDM, Boosman RJ, Jebbink M, et al. Influence of germline variations in drug transporters ABCB1 and ABCG2 on intracerebral osimertinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101955. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.101955](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101955).
- 44 Hichert V, Scholl C, Steffens M, et al. Predictive blood plasma biomarkers for EGFR inhibitor-induced skin rash[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35193–35204. DOI: [10.18632/oncotarget.17060](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17060).
- 45 Kemski S, Molitor V, Steffens M, et al. Association between miRNA signatures in serum samples from epidermal growth factor inhibitor treated patients and skin toxicity[J]. *Oncotarget*, 2021, 12(10): 982–995. DOI: [10.18632/oncotarget.27953](https://doi.org/10.18632/oncotarget.27953).
- 46 王可, 李娟, 孙建国, 等. 间变性淋巴瘤激酶抑制剂不良反应管理西南专家建议(2021年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(12): 815–828. [Wang K, Li J, Sun JG, et al. Recommendations from experts in the management of adverse reactions to ALK inhibitors(2021 Version)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2021, 24(12): 815–828.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.32](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.32).
- 47 上海市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 中国老年保健协会肿瘤防治与临床研究管理专业委员会. 抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2024年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(1): 104–134. [Cancer Rehabilitation and Palliative Professional Committee of Shanghai Anti-Cancer Association, Cancer Drug Clinical Research Committee of Shanghai Anti-Cancer Association, Cancer Prevention and Clinical Research Committee of Chinese Aging Well Association. Shanghai expert consensus on whole-process management of antineoplastic-induced nausea and vomiting (2024 edition) [J]. *China Oncology*, 2024, 34(1): 104–134.] DOI: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.01.008](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.01.008).
- 48 胡洁, 林丽珠, 骆肖群, 等. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 57–81. [Hu J, Lin LZ, Luo XQ, et al. EGFR-TKI ADR management Chinese expert consensus[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(2): 57–81.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01).
- 49 茅益民. 《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》解读[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(4): 312–317. [Mao YM. Interpretation of the Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2024, 32(4): 312–317.] DOI: [10.3760/ema.j.cn501113-20230829-00077](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn501113-20230829-00077).
- 50 Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies[J]. *J Support Oncol*, 2010, 8(4): 149–161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20822032/>.
- 51 Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1335–1348. DOI: [10.1007/s40265-015-0434-6](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0434-6).
- 52 Nishio M, Kato T, Toyozawa R, et al. Management of peripheral edema in patients with MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer treated with small molecule MET inhibitors[J]. *Target Oncol*, 2022, 17(5): 597–604. DOI: [10.1007/s11523-022-00912-y](https://doi.org/10.1007/s11523-022-00912-y).
- 53 Federico C, Denis MS, Oliver G, et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: an expert consensus[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 89–95. DOI: [10.1016/j.lungcan.2014.12.010](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.010).
- 54 Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(3): e000491. DOI: [10.1136/esmoopen-2019-000491](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000491).
- 55 潘焱星, 李紫韵, 陈纯波. 血清镁在急性肾损伤诊疗中的研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(6): 707–716. [Pan CX, Li ZY, Chen CB. Research progress of serum magnesium in the diagnosis and treatment of acute kidney injury[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(6): 707–716.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202403045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202403045).

收稿日期: 2025 年 07 月 16 日 修回日期: 2025 年 10 月 21 日

本文编辑: 沈静怡 周璐敏