

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.032

奥希替尼对非小细胞肺癌脑转移疗效及安全性的 meta 分析^{*}

梁 平¹,王玉栋²,邓淇均¹,魏宗敏¹,陈利荣¹,候 娟¹,刘 江^{1△}
(河北医科大学第四医院/河北肿瘤医院;1.药学部;2.肿瘤内科,石家庄 050011)

[摘要] **目的** 评价奥希替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的有效性和安全性。**方法** 通过计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统(CBM)、EMBASE、PubMed、Cochrane Library、Clinicaltrials、ScienceDirect 等数据库,按照纳入排除标准收集奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移的临床试验,检索时间为从建库至 2019 年 3 月。主要结局指标包括疾病控制率(DCR)、客观缓解率(ORR)、无进展生存时间(PFS)及不良反应;采用率差(RD)和风险比(HR)为效应量,采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 6 篇文献,共 1 726 例 NSCLC 患者,其中脑转移 409 例。Meta 分析表明:在疗效方面,相较于单纯化疗、标准表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs),奥希替尼治疗脑转移降低了疾病进展风险($HR=0.32,95\%CI:0.15\sim0.68,P<0.05$; $HR=0.48,95\%CI:0.26\sim0.88,P<0.05$),提高了 DCR($RD=0.87,95\%CI:0.82\sim0.91,P<0.05$)和 ORR($RD=0.44,95\%CI:0.37\sim0.50,P<0.05$);在安全性方面,奥希替尼引起 3 级及以上不良反应的发生率比标准 EGFR-TKIs 或单化疗低($RR=0.44,95\%CI:0.22\sim0.47,P<0.05$; $RR=0.78,95\%CI:0.62\sim0.97,P<0.05$)。**结论** 奥希替尼相较于其他治疗方案脑转移进展的风险降低,明显延长了 PFS,并且 DCR、ORR 较好,3 级及以上不良反应发生率较低。

[关键词] 癌,非小细胞肺;脑转移;奥希替尼;治疗结果;安全性;meta 分析

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2383-07

Safety and efficacy of osimertinib for brain metastases from non-small cell lung cancer:a meta analysis^{*}

LIANG Ping¹,WANG Yudong²,DENG Qijun¹,WEI Zongmin¹,
CHEN Lirong¹,HOU Juan¹,LIU Jiang^{1△}

(1. Department of Pharmacy;2. Department of Oncology Medicine,the Fourth Hospital of Hebei Medical University/Hebei Cancer Hospital,Shijiazhuang,Hebei 050011,China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of osimertinib in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Retrieved from CNKI,Wanfang database,VIP database,CBM,EMBASE,PubMed,the Cochrane Library,Clinicaltrials,ScienceDirect and other databases,according to the inclusion and exclusion criteria,clinical trials about osimertinib in the treatment of brain metastases from NSCLC were collected from inception to March 2019. The main outcome indicators included disease control rate (DCR),objective response rate (ORR),progression-free survival (PFS),and adverse reactions. The ratio difference (RD) and hazard ratio (HR) were used as the efficacy values,and the meta-analysis was performed via RevMan5.3 software. **Results** A total of six literatures involving 1 726 patients with NSCLC were included,and 409 cases had brain metastases. Meta-analysis showed that compared with chemotherapy only or standard epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs),osimertinib was more effective in reducing the risk of disease progression ($HR=0.32,95\%CI:0.15-0.68,P<0.05$; $HR=0.48,95\%CI:0.26-0.88,P<0.05$). Additionally,osimertinib was more effective in improving DCR ($RD=0.87,95\%CI:0.82-0.91,P<0.05$) and ORR ($RD=0.44,95\%CI:0.37-0.50,P<0.05$). In terms of safety,the incidence of adverse reactions at grade 3 and above caused by osimertinib was lower than that caused by standard EGFR-TKIs or chemotherapy ($RR=0.44,95\%CI:0.22-0.47,P<0.05$; $RR=0.78,95\%CI:0.62-0.97,P<0.05$). **Conclusion** Compared with other treatment solutions,osimertinib significantly reduces the risk of brain metastasis progression,prolongs PFS,increases DCR and ORR,and has lower incidence

^{*} 基金项目:河北省卫生和 Health 委员会医学科研基金项目(20170739)。 作者简介:梁平(1980—),主管药师,硕士,主要从事抗肿瘤药物方面研究。 △ 通信作者,E-mail:liujiang9553@163.com。

of adverse reactions.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; brain metastases; osimertinib; treatment outcome; safety; meta-analysis

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,随着诊疗技术的不断发展,患者生存期延长,肺癌脑转移的发生率和诊断率也逐年升高。10%~15%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在初诊时已发生脑转移,常引起神经系统症状的出现,导致生活质量恶化^[1]。在整个疾病病程中约 50%的患者会发生脑转移,并且驱动基因阳性的肺癌患者脑转移发生率更高^[2]。并且,到目前为止,全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、手术和(或)立体定向放射外科((stereotactic radiotherapy, SRT)是治疗脑转移的常用方法,但会导致神经认知功能的损伤^[3]。并且,目前除了卡莫司汀、替莫唑胺及培美曲塞等有循证证据外,大多数化疗药物仍无法通过血脑屏障。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)脂溶性好,能部分透过血脑屏障,对于 NSCLC 脑转移有一定的治疗作用,可用于基因敏感突变的 NSCLC 脑转移患者的治疗^[4]。第一、二代 EGFR-TKIs 虽然在无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)上取得一定进展^[4-7],但对于 EGFR-TKIs 耐药的 NSCLC 没有明显疗效^[5-7]。第三代 EGFR-TKIs 奥希替尼(AZD9291)已被证明对 EGFR-TKIs 的敏感性突变和 EGFR-TKIs 耐药的 T790M 突变有效^[8-14]。并且有研究显示奥希替尼能够稳定 NSCLC 患者对脑和软脑膜转移的反应^[15-19]。目前,关于奥希替尼治疗脑转移有 AURA、BLOOM^[20]等一系列研究,但其系统性评价未见报道。本研究根据纳入排除标准将奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移的高质量研究进行系统性评价,从奥希替尼应用的人群、患者年龄、剂量及疗程等方面分析奥希替尼对 NSCLC 脑转移患者的疗效和安全性,以指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 文献检索

通过计算机对中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统(CBM)、EMBASE、PubMed、Cochrane Library、Clinicaltrials、ScienceDirect 等数据库进行全面搜索,检索词奥希替尼/osimertinib, NSCLC, 脑转移/brain metastases。以 PubMed 为例,检索策略见表 1。检索时间从建库至 2019 年 3 月。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究对象年龄大于或等于 18 岁,组织或细胞学确诊为 NSCLC,且 CT 或磁共振成像(MRI)诊断为

脑转移或中枢神经系统(CNS)转移,EGFR 基因突变(Ex19del、L858R 等)的 NSCLC 患者。(2)干预措施为奥希替尼单药或与其他治疗方案联合使用。(3)对照措施为化疗或标准 EGFR-TKI。(4)首要结局指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要结局指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、治疗相关的死亡和不良事件(AEs)。(5)研究类型:随机对照试验(RCT)、非随机对照试验(非 RCT)、观察性研究。文献仅限中、英文。

表 1 检索策略

#1	NSCLC [MeSH Terms]
#2	non-small cell lung cancer [Text Word]
#3	non-small-cell lung carcinoma [Text Word]
#4	non-small-cell lung carcinomas [Text Word]
#5	nonsmall-cell lung cancer [Text Word]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Osimertinib [MeSH Terms]
#8	AZD9291 [Text Word]
#9	Tagrisso [Text Word]
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	brain matestases [Text Word]
#12	CNS matestases [Text Word]
#13	nervous system matestases [Text Word]
#14	#11 OR #12 OR #13

1.2.2 排除标准

(1)个案报道;(2)综述性文献;(3)重复发表的文献;(4)数据缺失的文献;(5)当多篇涉及同一研究时,以最近发表的文献为准。

1.3 文献质量评价和资料提取

由 3 位经过系统性学习的研究人员,根据纳入排除标准进行初步筛选后,再根据全文进一步筛选,意见不一致时由第三方决定是否采用。对筛选后的文献独立进行数据提取,提取内容包括患者基本信息、治疗方案、结局指标、质量评价指标等。同时,两位研究人员根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价,根据纽卡斯尔-渥太华评分(NOS)对纳入的队列研究和单臂试验进行质量评价。

1.4 统计学处理

使用 RevMan5.3 软件对纳入试验数据进行 meta 分析。选择 CNS DCR 和 ORR 进行 meta 分析,采用

率差(RD)和风险比(HR)为效应量。使用 χ^2 检验确定研究间是否具有异质性,如各研究结果间存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.1$),则首先分析异质性原因,如为临床异质性,则采用亚组分析消除异质性或进行描述性分析;如无临床异质性而仅有统计学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。如无异质性($I^2\leq 50\%$, $P\geq 0.1$),则采用固定效应模型进行合并分析。当研究数量足够多时,进行漏斗图分析观察是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

核对题目、作者、期刊,去除重复后,共 234 篇文献。根据纳入排除标准,最终共纳入 6 篇文献^[11-13,21-23]进行 meta 分析。筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

所有文献的基本资料包含 1 726 例患者,其中脑转移患者 409 例。文献[15-16]中未对脑转移患者数据进行描述,其脑转移数据在文献[12]中有综合描述。基线特征见表 2、3。

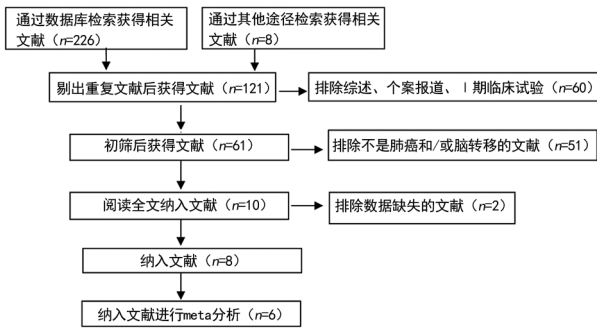


图 1 文献筛选流程

表 2 纳入研究的基本特点

纳入文献	年份 (年)	纳入研究	研究设计	治疗状态	样本量(n)		中位年龄 (岁)/人群	奥希替尼剂量	评分 (分)
					纳入研究	脑转移			
REUNGWETWATTANA 等 ^[21]	2018	FLAURA(Ⅲ)	RCT	一线	556	128(P;61,C;67)	64/亚裔	80 mg,每天 1 次	5
ZHOU 等 ^[11]	2017	AURA17(Ⅱ)	单臂	二线+三线	171	59	60/亚裔	80 mg,每天 1 次	6
GOSS 等 ^[12]	2018	AURA ex+AURA2(Ⅱ)	单臂	一线	411	50	64/亚裔	80 mg,每天 1 次	6
EIDE 等 ^[13]	2017	NR	单臂	NR	147	34	61.5/亚裔	80 mg,每天 1 次	NR
WU 等 ^[22]	2018	AURA3(Ⅲ)	RCT	>一线	419	116(P;75;C;41)	62/亚裔	80 mg,每天 1 次	6
XING 等 ^[23]	2019	NR	单臂	≥二线	22	22	59.5/NR	80 mg,每天 1 次	5

P;试验组;C;对照组;NR:未报道。

表 3 纳入研究的疗效数据

纳入文献	早期治疗	治疗方案	结局指标		
			PFS(月)	ORR(%)	DCR(%)
REUNGWETWATTANA 等 ^[21]	P;放疗(25%)	P;奥希替尼;	NR	P;66	90
	C;放疗(24%)	C;吉非替尼或厄洛替尼	13.9	C;43	84
ZHOU 等 ^[11]	NR	奥希替尼	NR	42	85
GOSS 等 ^[12]	EGFR-TKIs 药物/放疗(74%)	奥希替尼	NR	54	92
EIDE 等 ^[13]	NR	奥希替尼	7.2	39	75
			T790M+;10.1	53	88
			T790M-;2.0	13	38
WU 等 ^[22]	NR	P;奥希替尼;	P;11.7;	P;40	87
		C;铂+培美曲塞	C;5.6	C;17	68
XING 等 ^[23]	各种 EGFR-TKIs/放疗/化疗	奥希替尼	NR	53	80

P;试验组;C;对照组;NR:未报道。

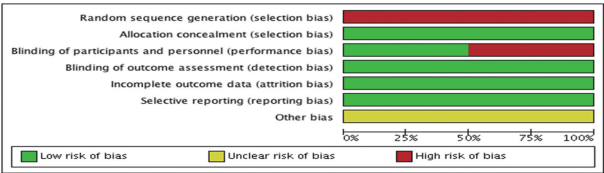


图 2 Cochrane 风险偏倚评估表

2.3 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 风险偏倚评估工具 5.1.0 评价 2

项 RCT 文献^[21-22]质量,见图 2;4 项单臂试验采用 NOS 量表评价研究质量,其中 2 项研究^[11-12]评分均为 6 分,2 项研究^[13,23]评分为 5 分,质量较高。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 奥希替尼治疗 NSCLC PFS

共纳入 2 项 RCT^[21,23],meta 分析结果显示:奥希替尼一线治疗和 EGFR-TKIs 相比^[21],降低了 NSCLC 脑转移进展的风险($HR=0.48,95\%CI:0.26\sim0.88$,

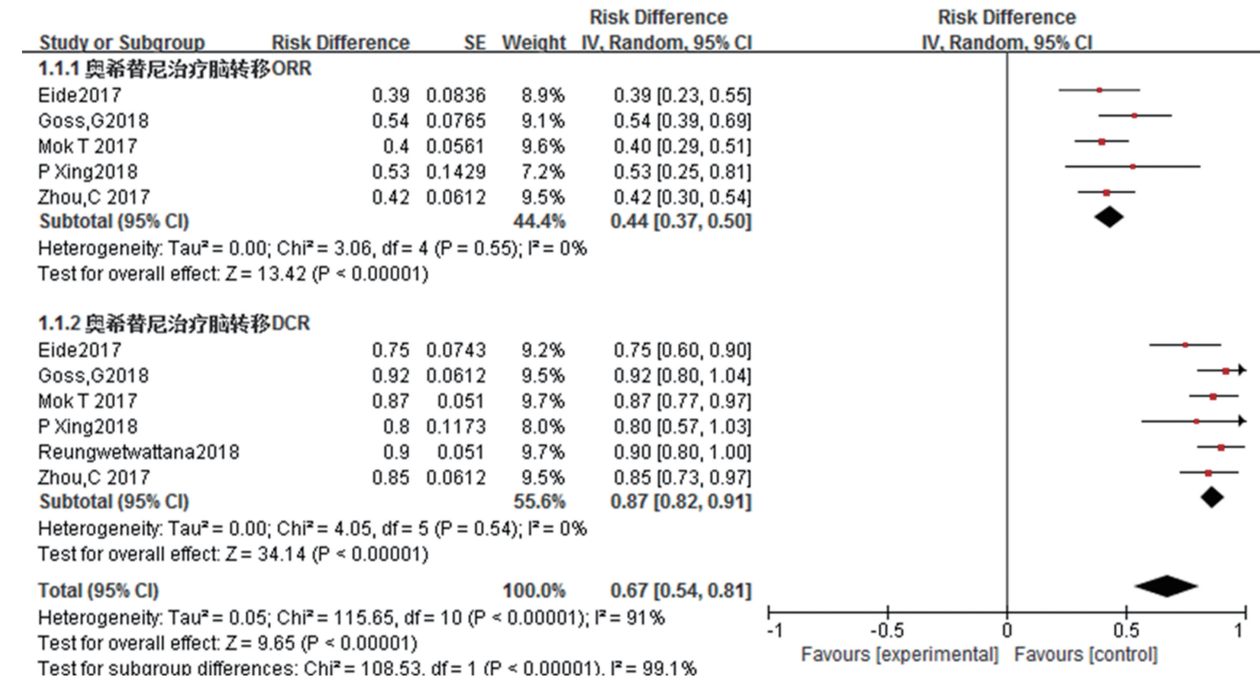


图 3 奥希替尼治疗肺癌脑转移 ORR 和 DCR

表 4 奥西替尼不良反应的 meta 分析[n(%)]

不良反应	FLAURA				AURA3			
	奥西替尼 (n=279)	标准 EGFR- TKIs(n=277)	RR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	P	奥西替尼 (n=279)	化疗 (n=136)	RR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	P
腹泻	161(57.7)	159(57.4)	1.01(0.87,1.16)	0.970	113(39.1)	15(11.0)	3.67(2.23,6.04)	<0.001
皮疹	161(57.7)	216(78.0)	0.74(0.66,0.83)	<0.001	94(33.7)	8(5.9)	5.73(2.87,11.44)	<0.001
口腔炎	80(28.7)	56(20.2)	1.42(1.05,1.91)	0.020	41(14.7)	21(15.4)	0.95(0.59,1.54)	0.840
甲沟炎	98(35.1)	91(32.8)	1.07(0.85,1.35)	0.570	61(21.9)	2(1.5)	14.87(3.69,59.90)	<0.001
恶心呕吐	70(25.1)	81(29.2)	0.86(0.65,1.13)	0.270	76(27.2)	94(69.1)	0.39(0.32,0.49)	<0.001
疲乏	38(13.6)	42(15.2)	0.9(0.60,1.35)	0.600	44(15.8)	38(27.9)	0.56(0.38,0.83)	0.003
呼吸困难	35(12.5)	19(6.8)	1.83(1.07,3.12)	0.030	24(8.6)	18(13.2)	0.65(0.37,1.16)	0.140
贫血	34(12.2)	25(9.0)	1.35(0.83,2.20)	0.230	21(7.5)	41(30.1)	0.25(0.15,0.41)	<0.001
转氨酶升高	44(15.8)	143(51.6)	0.31(0.23,0.41)	<0.001	32(11.5)	30(22.0)	0.52(0.33,0.82)	0.005
QT 间期延长	28(10.0)	11(4.0)	2.53(1.28,4.28)	0.010	—	—	—	—
白细胞减少	—	—	—	—	22(7.9)	20(14.7)	0.54(0.30,0.95)	0.030
中性粒细胞减少	—	—	—	—	22(7.9)	31(22.8)	0.35(0.21,0.57)	<0.001

—:无数据。

$P<0.05$)；二线治疗与化疗相比^[23]，降低了 NSCLC 脑转移进展的风险($HR=0.32,95\%CI:0.15\sim0.68,P<0.05$)，差异均有统计学意义。

2.4.2 奥希替尼治疗 NSCLC ORR 和 DCR

共纳入 6 项研究^[11-13,21-23]，meta 分析结果显示：奥希替尼提高了 DCR($RD=0.87,95\%CI:0.82\sim0.91,P<0.05$)和 ORR($RD=0.44,95\%CI:0.37\sim0.50,P<0.05$)；通过敏感性分析，排除了误差较大研究中的 ORR^[21]数据，见图 3。

2.4.3 奥希替尼安全性的 meta 分析

对 2 项研究^[21,23]的不良反应进行定量分析，见表

4。与标准的 EGFR-TKIs 相比，奥希替尼引起口腔炎、呼吸困难、QT 间期延长的高发生率，皮疹、转氨酶升高的发生率低；与化疗相比，奥希替尼引起腹泻、皮疹、甲沟炎的高发生率，恶心呕吐、疲乏、贫血、转氨酶升高、白细胞减少、中性粒细胞减少的发生率低。但是，与标准的 EGFR-TKI($RR=0.44,95\%CI:0.22\sim0.47,P<0.05$)或化疗($RR=0.78,95\%CI:0.62\sim0.97,P<0.05$)相比，3 级及以上的不良反应发生率均较低。

3 讨 论

EGFR-TKIs 主要通过竞争性结合 EGFR 胞内段

的酪氨酸激酶磷酸化位点,阻断 EGFR 的酪氨酸激酶磷酸化的信号通路^[24],常见的靶点有 Exon18、Exon19、Exon20 (insertion, T790M)、Exon21^[25]。奥希替尼属于第 3 代 EGFR-TKIs,是唯一被批准用于 NSCLC 患者 T790M 相关获得性耐药的药物^[26]。

奥希替尼是 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的抑制剂,由于 P-gp 和 BCRP 广泛表达于构成血-脑屏障的脑毛细血管内皮细胞上,利用其对作用底物的外转运作用阻止血液中的各种物质入脑^[17,27]。因此,奥希替尼血-脑屏障渗透力与吉非替尼或阿法替尼相比显著增强,在小鼠脑部高度分布,暴露量比吉非替尼/厄洛替尼/阿法替尼高。奥希替尼的相对分子质量小,血浆蛋白结合率较高,在其 II 期临床试验中,2 例脑转移患者的脑脊液浓度分别为 3.44 nmol/L 和 0.77 nmol/L,相当于稳态血药浓度的 1% 和 0.2%。以上研究机制可以解释在晚期 NSCLC 脑转移患者中观察到的反应。NCCN 指南推荐奥希替尼用于治疗 EGFR 阳性 NSCLC 脑转移的患者。在治疗 NSCLC 脑转移方面的研究也成为目前研究的热点。

本研究纳入的人群中位年龄 60 岁,亚裔,奥希替尼的剂量均为 80 mg/d,通过 meta 分析后证实,一线奥希替尼对比标准 EGFR-TKIs 或二线奥希替尼对比化疗,均降低了脑转移进展风险,尤其 T790M 阳性患者对奥希替尼更敏感,有更好的疗效^[13]。然而,对于脑转移患者提高剂量能否进一步延长 PFS 及中位总生存期(overall survival,OS)的 RCT 研究鲜有报道,目前正在进行的关于 NSCLC 脑转移的研究如 ADAURA^[28]、ASTRIS^[29]尚无公布的数据。另外,对纳入的所有研究提取 ORR 和 DCR 进行合并分析显示,在一线治疗或二线治疗中,奥希替尼治疗 NSCLC DCR 和 ORR 均较高。

关于放射治疗联合 TKI 的疗效目前仍存在争议。XIE 等^[30]研究对比了进展性脑转移中奥希替尼、奥希替尼联合放疗及稳定性脑转移中奥希替尼的疗效,3 组间 PFS、OS 无明显差异;但最近 1 项研究^[31]报道,早期给予放射治疗后应用标准 EGFR-TKIs 较仅使用 TKI 可延长 PFS 和延缓颅内进展时间,而二者间 OS 无明显差异。在 II 期和 III 期研究中,可观察到中枢神经系统对奥希替尼的反应,无论先前的脑放射治疗如何。

从安全性分析,与标准的 EGFR-TKIs 或化疗相比,奥希替尼治疗后 3 级及以上的不良反应发生率均

较低。

综上所述,相对于化疗或标准 EGFR-TKIs,奥希替尼降低了 NSCLC 脑转移进展的风险,且奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移的 DCR 和 ORR 较高。但奥希替尼联合放射治疗的研究目前仍存在争议。不良反应相较于化疗或其他 EGFR-TKIs,3 级及以上不良反应发生率较低,且不良反应严重程度较低,是可以接受的。本研究的不足之处在于纳入的文献数量较少,RCT 研究较少,并且既有一线治疗也有二线及以上治疗,并不统一。关于颅内病灶进展相关的数据 RCT 研究较少,存在一定的发表偏倚。因此,需要开展更多的大型的多中心的 RCT 研究来进一步验证奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移的安全性和有效性。

参考文献

- [1] PETERS S, BEXELIUS C, MUNK V, et al. The impact of brain metastasis on quality of Life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 139-162.
- [2] 梁晓华, 黄若凡, 詹琼. 驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(1): 71-79.
- [3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1): 1-13.
- [4] LOVLY C M, HORN L. Strategies for overcoming EGFR resistance in the treatment of advanced-stage NSCLC [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13(4): 516-526.
- [5] ZHOU C. Chemotherapy with target agents in advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(Suppl 11): S439-440.
- [6] BAIK C S, CHAMBERLAIN M C, CHOW L Q. Targeted therapy for brain metastases in EGFR-mutated and ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1268-1278.
- [7] COUÑAGO F, RODRÍGUEZ A, CALVO P. Targeted therapy combined with radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a review of the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer

- (Spanish Radiation Oncology Society)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(1):31-43.
- [8] BALLARD P, YANG P, CROSS D, et al. Pre-clinical activity of AZD9291 in EGFR-mutant NSCLC brain metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):300-302.
 - [9] 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.
 - [10] ZHU L, ZHANG S, XIA B, et al. The feasibility of osimertinib treatment on brain metastases in NSCLC patients after 1st generation EGFR-TKI resistance: a preliminary study[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11):1911-1912.
 - [11] ZHOU C, WANG M Z, CHENG Y, et al. Osimertinib (AZD9291) in Asia-Pacific patients with T790M Mutation-Positive advanced NSCLC: open-Label phase II study results[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(Suppl 1):S1250-1251.
 - [12] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):687-693.
 - [13] EIDE I J, HELLAND Å, BORRISOVA S, et al. Osimertinib in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results from the TREM-study[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11/Suppl 2):S2139-2140.
 - [14] PAPADIMITRAKOPOULOU V, WU Y L, AHN M J, et al. PL03. 03: randomized phase III study of osimertinib vs Platinum-Pemetrexed for EGFR T790M-Positive advanced NSCLC (AURA3)[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(Suppl 1):S5-6.
 - [15] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or Platinum-pemetrexed in/r, EGFR/r, T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.
 - [16] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, 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 Oncol*, 2016, 17(12):1643-1652.
 - [17] BALLARD P, YATES J W T, YANG Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5130-5140.
 - [18] KOBAYASHI T, KIJIMA T, TAKIMOTO T, et al. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: two case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(6):e6087.
 - [19] WANG J C, KIM D S, KIM S W, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15):S9002.
 - [20] JÄNNE P A, YANG J C H, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
 - [21] REUNGWETWATTANA T, NAKAGAWA K, CHOB C, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(33):3290-3297.
 - [22] WU Y L, AHN M J, GARASSINO M C, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-Positive advanced Non-Small-Cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26):2702-2709.
 - [23] XING P, MU Y, HAO X, et al. Data from real world to evaluate the efficacy of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastasis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(10):1424-1431.

[24] YANG J C H ,AHN M J,KIM D W,et al. Os-
imertinib in pretreated T790M-positive ad-
vanced non-small-cell lung cancer:AURA stud-
y phase II extension component[J]. J Clin On-
col,2017,35(12):1288-1296.

[25] BOLLINGER M K,AGNEW A S,MASCARA
G P. Osimertinib: a third-generation tyrosine
kinase inhibitor for treatment of epidermal
growth factor receptor-mutated non-small cell
lung cancer with the acquired Thr790Met mu-
tation[J]. J Oncol Pharm Pract,2018,24(5):
379-388.

[26] GAINOR J F,SHAW A T. Emerging paradigms
in the development of resistance to tyrosine ki-
nase inhibitors in lung cancer[J]. J Clin Oncol,
2013,31(31):3987-3996.

[27] COLCLOUGH N,BALLARD P G,BARTON
P, et al. Preclinical comparison of the blood
brain barrier (BBB) permeability of osimer-
tinib (AZD9291) with other irreversible next
generation EGFR TKIs [J]. Eur J Cancer,
2016,69(Suppl 1):S28.

[28] WU Y L,HERBST R,MANN H,et al. ADA-
URA:phase III,double-blind,randomized study
of osimertinib versus placebo in EGFR muta-
tion-positive early stage NSCLC post complete
surgical resection[J]. Clin Lung Cancer,2018,
19(4):e533-536.

[29] KIM J H,KIM H R,HONG M H,et al. P3. 01-
028 Efficacy of osimertinib for brain metastasis
in advanced NSCLC:data from single center in
ASTRIS trial [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12
(11):S2211.

[30] XIE L,NAGPAL S,WAKELEE H A, et al.
Osimertinib for EGFR-mutant lung cancer
with brain metastases: results from a single-
center retrospective study [J]. Oncologist,
2018,24(6):836-843.

[31] WANG C,LU X,ZHOU Z,et al. The efficacy
of upfront intracranial radiation with TKI com-
pared to TKI alone in the NSCLC patients har-
boring EGFR mutation and brain metastases
[J]. J Cancer,2019,10(9):1985-1986.

(收稿日期:2020-02-13 修回日期:2020-05-02)

(上接第 2382 页)

[6] 王尧,杜琳敏,夏冰,等. 缩宫素使用不当致子宫
破裂法医学鉴定 1 例[J]. 中国法医学杂志,
2016,31(3):299.

[7] 王健. 对基层公安法医队伍建设的思考[J]. 法医
学杂志,2015,31(4):314,316.

[8] 庄烈辉,邓钧. 刍议法医病理检案工作中的人为
现象及措施[J]. 法制博览,2015(36):157-158.

[9] 叶光华,张益鹄,喻林升,等. 急性坏死性胰腺炎
与死后胰腺自溶病理形态学变化[J]. 法医学杂
志,2008,24(2):94-96,101.

[10] 李志锋. 法医病理鉴定参与与医疗纠纷尸检的
重要性分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,
19(24):101.

[11] 潘耀柱,王璇. 骨髓坏死研究进展[J]. 重庆医学,
2018,47(3):326-328.

[12] 刘嫣婷,王震生. 肺动脉血栓栓塞猝死法医尸检
及病理分析[J]. 医药卫生,2016(4):178-179.

[13] 窦国宴,范钦和. 老年人外伤死亡与肺脂肪栓塞
病理学分级的关系[J]. 实用老年医学,2017,62
(7):643-645,649.

[14] KIM E,TOLHURST A T,QIN L Y, et al.
CD36/fatty acid translocase, an inflammatory
mediator, is involved in hyperlipidemia- in-
duced exacerbation in ischemic brain injury
[J]. J Neurosci,2008,28(18):4661-4670.

[15] KHAMZINA L,VEILLEUX A,BERGERON
S,et al. Increased acitivation of the mammalian
target of rapamycin pathway in liver and skele-
tal muscle of obese rats: possible involvement
in obesity-linked insulin resistance [J]. Endo-
crinology,2005,146(3):1473-1481.

(收稿日期:2019-12-28 修回日期:2020-02-22)