

本文引用:陈莉娜,燕存子,加孜那·托哈依.表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J].新乡医学院学报,2019,36(5):493-497. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.05.023.

【综述】

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展

陈莉娜¹, 燕存子², 加孜那·托哈依²

(1. 新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830011;2. 新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心,新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:肺癌为最常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势,约有30%的非小细胞肺癌(NSCLC)患者发生脑转移,严重影响患者的生活质量和预后。表皮生长因子受体(EGFR)属于酪氨酸激酶受体家族的一种,在多种恶性肿瘤中高表达或异常表达,突变后能活化肿瘤细胞内酪氨酸激酶,参与肿瘤细胞的增殖、生长、分化。近年来,随着精准靶向治疗技术的不断发展,EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对EGFR突变的NSCLC脑转移显示出较好的治疗效果。本文就EGFR-TKI治疗NSCLC脑转移的研究进展加以综述。

关键词: 非小细胞肺癌,脑转移,表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R453.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)05-0493-05

肺癌是目前临床上最常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均居各类肿瘤前列,脑部是其最常见的转移部位,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)发生脑转移的概率最高。NSCLC脑转移预后极差,平均自然生存期为1~2个月,即使进行全脑放射治疗,NSCLC脑转移患者的中位生存期仍较短。目前对于肺癌脑转移常用的治疗方法有化学治疗、全脑放射治疗、手术或立体定向放射治疗、靶向治疗及综合治疗。尽管治疗方案不断进步和改善,但脑转移仍是NSCLC病死率上升的一个重要原因。靶向治疗方法通过在分子水平阻断肿瘤发生、调控关键基因或蛋白参与的信号通路而抑制和杀灭癌细胞,近年来,以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)为代表的靶向药物应用于晚期肺癌的治疗,取得了良好的临床效果。本文就EGFR-TKI与NSCLC脑转移的关系进行综述,旨在探讨EGFR-TKI治疗NSCLC脑转移的可能机制,为NSCLC脑转移的靶向治疗提供新思路。

1 EGFR与TKIs

EGFR信号通路传导在肺癌的发生、发展及治疗中起重要作用。EGFR属于酪氨酸激酶受体家族

的一种,其在正常组织中多不表达或低表达,在多种恶性肿瘤中高表达或异常表达,其基因位于7号染色体短臂7p12~14区,由28个外显子组成,突变后能活化肿瘤细胞内酪氨酸激酶,使受体自磷酸化,从而参与肿瘤细胞的增殖、生长及分化^[1]。EGFR与配体结合被激活后,由单体转化为二聚体,激活细胞内的激酶通路,从而触发下游的小G蛋白、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、有丝分裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇激酶、蛋白激酶B、非受体型酪氨酸蛋白激酶、信号传导及转录激活因子等通路磷酸化,刺激有丝分裂,诱导细胞增殖和抑制细胞凋亡^[2]。EGFR-TKI可竞争性抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)与EGFR酪氨酸激酶结构域的结合,通过与ATP在细胞内结合酪氨酸激酶的胞内区催化部分或结合激酶的结构域,抑制磷酸化反应,减弱EGFR的活性,阻止向下游传达信号,从而阻断与细胞增殖相关的信号转导途径^[3]。同时,NSCLC的不同突变与其对EGFR-TKI的敏感性存在一定关系,常见的EGFR突变如19外显子的氨基酸残基747~750缺失、21外显子的L858R点突变、T790M突变等,是肺癌患者选择合适、有效治疗方案的关键生物学决定因素^[4]。

2 EGFR与脑转移

肺癌脑转移的发生机制尚未完全明确,引起NSCLC脑转移的因素很多,既往研究显示,可能与病理类型、肺门及纵隔淋巴结转移、肿瘤体积、基因突变、microRNA表达水平升高、脑微环境等因素有关^[5-8]。一方面肿瘤细胞可能迁移沉积于脑血管分

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.05.023

收稿日期:2018-09-17

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2017YFC0909900)。

作者简介:陈莉娜(1992-),女,甘肃镇原人,硕士研究生在读,研究方向:呼吸系统疾病。

通信作者:加孜那·托哈依(1965-),女,哈萨克族,新疆乌鲁木齐人,副教授,硕士研究生导师,研究方向:慢性阻塞性肺病及支气管哮喘;E-mail:jiazina2005@yahoo.com.cn。

支毛细血管床血流缓慢处,导致脑血管内皮细胞基膜局部变薄、中断、紧密连接扩张,并出现典型窗孔结构,破坏了血脑屏障的完整性,转移性肿瘤细胞通过血脑屏障进入大脑循环系统后会与大脑微环境中的各类宿主细胞相互作用,使转移性肿瘤细胞增殖变快,增强肿瘤细胞在脑组织内的侵袭和定植^[9]。另一方面,在肺癌转移灶达到临界直径时,肿瘤细胞可诱导血管生成,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体过度表达引起肿瘤血管生成,VEGF信号通路已被确定为血管生成和脑转移形成的关键部分。在血管生成因子的刺激下,产生以缺氧和酸中毒为特征的异常肿瘤微环境,同时由于血管渗透性过高,肿瘤间质压力较高,从而降低了药物对肿瘤实质的作用。目前有关EGFR基因与肺癌脑转移的相关性及具体机制仍不明确,HAN等^[10]的一项回顾性研究发现,肺腺癌中EGFR突变明显增加了脑转移的发生率,且与突变位点无关。有研究发现,EGFR突变型NSCLC患者较EGFR野生型更易发生脑转移,且19号外显子缺失突变(exon 19 deletion mutation, 19-del)患者的脑转移发生率较其他突变亚型更高,同时EGFR突变状态与生存率改善相关,突变型较野生型具有明显的生存优势^[11-12]。但一项回顾性研究发现,在EGFR-TKI治疗有效后,携带EGFR突变的NSCLC患者中软脑膜转移发生率更高;特别是与19-del相比,L858R突变患者软脑膜转移的风险可能更高^[13]。冯佳等^[14]的体外细胞学实验显示,EGFR基因过表达和19-del可以通过介导基质细胞衍生因子-1或其特异性受体信号通路表达影响肿瘤生物学行为,EGFR信号通路改变有可能是肺腺癌发生脑转移的潜在机制。但有研究发现,EGFR突变患者伴脑转移症状的比例虽然高于无突变患者,但差异无统计学意义,年龄可能是脑转移发生率和发生时间的一个重要影响因素^[15]。

3 EGFR-TKI 药物治疗与肺癌脑转移

第1代EGFR-TKI包括吉非替尼、埃罗替尼和厄洛替尼,通过可逆性地与受体的激酶结构域结合抑制EGFR。吉非替尼、埃罗替尼已被证明有效,且为EGFR突变阳性的NSCLC患者治疗的一线选择^[16]。将16个关于EGFR-TKI与NSCLC脑转移相关性的研究进行汇总分析发现,464例脑转移瘤患者中102例有EGFR突变。患者的颅内反应率为51.8%,颅内疾病控制率为75.7%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为7.4个月,总生存期(overall survival, OS)为11.9个月,这些指标

在EGFR突变阳性的患者中更有优势,客观缓解率(objective response rate, ORR)为85.0%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为94.6%,PFS为12.3个月,OS为16.2个月^[17]。一项队列研究发现,脉冲给药方式可以增加厄洛替尼对EGFR突变患者中枢神经系统(central nervous system, CNS)的渗透,每日150 mg的厄洛替尼给药量对CNS的渗透有限,而每周1500 mg的高剂量厄洛替尼给药量使药物的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)浓度超过半数抑制浓度,这种给药方式可以延缓CNS疾病进展,但与标准给药方式相比并未改善PFS^[18]。虽然第1代EGFR-TKI药物已在NSCLC脑转移的治疗上取得极大成效,但由于其穿透血脑屏障的能力有限,以及存在获得性耐药的问题,最终仍不可避免疾病的进展及复发。

第2代EGFR-TKI阿法替尼通过与受体形成共价键而不可逆地抑制酪氨酸激酶活性,使其对EGFR的抑制时间和抑制效果优于第1代EGFR-TKI^[19-20]。针对ⅢB、Ⅳ期EGFR阳性NSCLC患者的大型开放随机Ⅲ期临床试验lux-Lung3(顺铂-培美曲塞)和lux-Lung6(顺铂-吉西他滨)比较了口服阿法替尼40 mg·d⁻¹与标准铂类双联化学治疗的作用,2项试验均提示阿法替尼在PFS主要终点上具有优越性^[21-23];lux-Lung3组345例患者中,42例发生脑转移,lux-Lung6组364例患者中,49例发生脑转移;lux-Lung3试验中顺铂-培美曲塞组与阿法替尼组患者的中位生存时间分别为5.4、11.1个月,lux-Lung6试验中顺铂-吉西他滨组与阿法替尼组患者的中位生存时间分别为5.4、8.2个月^[24],可能是因为样本量小,组间比较差异无统计学意义。在2项试验的联合分析中,阿法替尼对NSCLC脑转移且EGFR突变患者的效果优于化学治疗,并且阿法替尼对19-del的EGFR突变患者治疗的益处比化学治疗更明显,阿法替尼组的中位PFS为9.5个月,化学治疗组为4.7个月;阿法替尼组中位OS为22.4个月,化学治疗组为25.0个月,其差异无统计学意义^[25]。针对NSCLC脑转移患者与非脑转移患者的比较研究显示,35%的脑转移患者应用阿法替尼后缓解,表明阿法替尼在CNS中具有活性,且2组出现治疗失败的中位时间相似^[16,26-27]。一项研究纳入306例NSCLC患者,其中116、75、115例患者分别接受吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼治疗,结果显示,阿法替尼组比吉非替尼组具有更好的PFS和OS^[28]。

第3代EGFR-TKI奥西替尼已被证明可有效抵抗T790M耐药突变。T790M突变为目前EGFR-TKI治疗患者中最常见的耐药诱导突变。一项国际随机

开放性Ⅲ期临床试验将419例一线EGFR-TKI治疗后发生疾病进展的T790M阳性晚期NSCLC患者按2:1的比例分配到奥西替尼组和铂类+培美曲塞组,在144例发生脑转移的患者中,接受奥西替尼治疗患者的中位PFS较铂类+培美曲塞组患者更长;奥西替尼组发生3级或更高级别不良事件患者的比例低于铂类+培美曲塞组^[29]。在2个评估奥西替尼对T790M阳性进展性NSCLC脑转移患者疗效的临床试验(单臂2期研究aura延长试验和aura2试验)汇总分析中,411例EGFR突变阳性、在一线EGFR-TKI治疗基础上发生进展且同时表达T790M突变的晚期患者均给予80 mg·d⁻¹奥西替尼口服治疗,盲法评估了其中192例患者的CT或磁共振成像大脑图像,发现128例患者有脑转移;对汇总的数据进行分析,对128例脑转移患者中存在1个以上可测量脑病灶的50例患者进行评估,证实了奥西替尼对脑转移患者具有一定功效且反应时间迅速,患者在首次评估时(6周内)即产生反应,CNS ORR、CNS DCR分别为54%、92%,在中位随访时间为11.2个月时未出现中位CNS PFS(即实验组患者还在治疗,未出现终止),在6、12个月时的CNS PFS分别为72%、56%,且患者无论先前是否行脑部放射治疗,均可观察到CNS反应^[30-32]。一项奥西替尼与以铂类为基础的化疗方案治疗NSCLC脑转移患者的对比研究中,有16例患者确定了可测量的脑部病灶,患者对奥西替尼的颅内反应显著高于化疗,脑转移患者使用奥西替尼可获得与无脑转移患者相似的益处^[33]。

AZD3579是一种发现于动物肿瘤模型中的具有高被动渗透性的EGFR-TKI,可以有效透过血脑屏障,阻止肿瘤进展,延长生存期^[34]。一项纳入67例患者的研究报道了AZD3579治疗NSCLC脑转移和软脑膜转移的I期临床试验结果,该研究分为剂量递增阶段(29例)和剂量扩展阶段(38例)2个部分,其中处于剂量递增阶段的29例为接受EGFR靶向药物治疗后病情进展的患者,分别给予50、100、200、300、500 mg AZD3579,每日2次,根据安全性、耐受性及疗效选择200 mg,每日2次和300 mg,每日2次的剂量用于剂量扩展阶段进一步评估;剂量扩展阶段的38例为出现脑实质转移且从未进行过EGFR靶向药物治疗患者或既往接受过EGFR-TKI治疗又发生脑膜转移患者;在剂量递增阶段有可评估脑部病灶者21例,其中11例(52.4%)肿瘤缩小,3例(14.3%)显示部分缓解;剂量扩展阶段有可评估脑部病灶者18例,ORR为83.3%(15/18),DCR为88.9%(16/18)^[35]。这些结果表明,AZD3579

治疗NSCLC脑转移患者是有效的。目前关于脑和软脑膜转移患者的II期研究仍在进行中。

YH25448是一种有效的、高度突变选择性、血脑屏障可渗透、不可逆的第3代EGFR-TKI,目前其在临床前EGFR突变肺癌模型研究中体现出一定的抗肿瘤功效,在肺癌细胞系和人源肿瘤异种移植模型中,与物质的量浓度相等的奥西替尼相比,YH25448显示出对大脑更高的选择性和效力,其穿透血脑屏障的能力更高,且皮肤毒性更弱,YH25448能有效抑制EGFR下游信号传导途径,促使肿瘤细胞凋亡,可能是一种有前景的第3代EGFR-TKI。

4 结语

越来越多的研究证明,EGFR-TKI在治疗NSCLC上具有积极疗效,患者的年龄和EGFR突变基因型可能是NSCLC脑转移发生、发展的重要预测因子。例如,HEON等^[36]观察了100例EGFR突变的晚期NSCLC患者,其中接受EGFR-TKI靶向治疗后发生脑转移的风险明显低于未选择该治疗的患者。另一项研究同样证明了最初接受EGFR-TKI治疗的EGFR突变晚期NSCLC脑转移患者脑转移进展率明显低于前期接受标准化学治疗者^[37],70%~80%的患者经EGFR-TKI治疗后颅内病灶缓解情况明显高于施行全身化学治疗和全脑放射治疗等标准治疗方法者。然而,BERGER等^[38]研究发现,经EGFR-TKI治疗的肺癌患者的脑转移发生率更高,中位随访27个月后,脑转移发生率高达43%,推测原因可能是EGFR-TKI对颅外病灶的控制率更高,使患者的生存期更长,从而使发生脑转移的风险产生累积。在EGFR-TKI治疗期间,约1/3的EGFR突变患者发生脑转移^[39]。总之,目前对于EGFR突变与脑转移之间的关系尚无明确定论,EGFR-TKI的作用价值是否足以让脑转移或EGFR突变患者选择行靶向治疗而放弃局部治疗(手术或放射治疗),现在仍具有争议。

综上所述,了解NSCLC脑转移的分子机制可能有助于预测NSCLC脑转移的发生。EGFR-TKI开辟了针对NSCLC脑转移患者治疗的新思路,随着EGFR-TKI的出现,患者的生存期及生活质量显著提高,但也有患者在EGFR-TKI有效治疗NSCLC颅外病灶的过程中出现脑转移,或者NSCLC脑转移患者在EGFR-TKI治疗有效后再次出现病情进展。对于NSCLC脑转移患者究竟选择靶向治疗、全脑放射治疗或者化疗方案仍需进一步研究,EGFR-TKI联合其他辅助治疗手段或者新型第3代TKI有望成为NSCLC颅内病灶患者的重要治疗策略。

参考文献:

- [1] 范怡畅,陈兆鑫,俞静,等.表皮生长因子受体信号转导通路中的基因改变与其抑制剂疗效相关性研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(4):438-442.
- [2] HUANG L, FU L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5):390-401.
- [3] 郭芷汛,刘欢,李艳,等.表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂在治疗非小细胞肺癌方面的研究进展[J].实用医院临床杂志,2018,18(1):208-210.
- [4] YASUDA H, PARK E, YUN C H, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216):216ra177.
- [5] KIM B, JANG Y J, PARK S, et al. Histopathologic analysis of brain metastasis in pulmonary adenocarcinoma: necrosis is a new risk factor[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4):807-815.
- [6] PEDROSA R M S M, MUSTAFA D A M, AERTS J G J V, et al. Potential molecular signatures predictive of lung cancer brain metastasis[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:159.
- [7] KIM R, KEAM B, KIM S, et al. Differences in tumor microenvironments between primary lung tumors and brain metastases in lung cancer patients; therapeutic implications for immune checkpoint inhibitors[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):19.
- [8] SUN G, DING X, BI N, et al. Molecular predictors of brain metastasis-related microRNAs in lung adenocarcinoma[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(2):e1007888.
- [9] 唐菲,周麟,卢铀.非小细胞肺癌脑转移的治疗策略与相关问题[J].中国肿瘤临床,2015,42(19):947-952.
- [10] HAN G, BI J, TAN W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis[J]. *Oncotargets*, 2016, 7(35):56998-57010.
- [11] LI L, LUO S, LIN H, et al. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(8):2510-2520.
- [12] BAEK M Y, AHN H K, PARK K R, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pattern of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(1):168-175.
- [13] WU Y L, ZHAO Q, DENG L, et al. Leptomeningeal metastasis after effective first-generation EGFR TKI treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127:1-5.
- [14] 冯佳,魏学燕,李闯,等.肺腺癌细胞EGFR基因过表达和突变通过介导CXCR4/CXCL12信号通路表达导致肿瘤生物学行为改变的机制研究[J].中国肺癌杂志,2018,21(7):503-512.
- [15] 张永芹,孙秀锦,左云,等.肺癌脑转移患者中不同EGFR突变状态下的临床及影像学特点[J].临床神经外科杂志,2018,15(3):179-183.
- [16] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer (version 2. 2019) [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, 2019 [2018-11-21]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [17] GROMMES C, OXNARD G R, KRIS M G, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(12):1364-1369.
- [18] ARBOUR K C, KRIS M G, RIELY G J, et al. Twice weekly pulse and daily continuous-dose erlotinib as initial treatment for patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung cancers and brain metastases[J]. *Cancer*, 2018, 124(1):105-109.
- [19] SOLCA F, DAHL G, ZOEPHEL A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2):342-350.
- [20] LI D, AMBROGIO L, SHIMAMURA T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models[J]. *Oncogene*, 2008, 27(34):4702-4711.
- [21] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327-3334.
- [22] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213-222.
- [23] YANG J C H, SEQUIST L V, GEATER S L, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):830-838.
- [24] SCHULER M, WU Y L, HIRSH V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3):380-390.
- [25] YANG J C H, WU Y L, SCHULER M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):141-151.
- [26] FAN Y, HUANG Z, FANG L, et al. Chemotherapy and EGFR tyrosine kinase inhibitors for treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: survival analysis in 210 patients[J]. *Oncotargets Ther*, 2013, 6:1789-1803.
- [27] HOFFKNECHT P, TUFMAN A, WEHLER T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1):156-163.
- [28] SU P L, WU Y L, CHANG W Y, et al. 513P Preventing and treating brain metastases with three first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 29(9):425.
- [29] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.

- [30] YANG J C, AHN M J, KIM D W, *et al.* Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (12): 1288-1296.
- [31] 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.
- [32] 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*, 2017, 29 (3): 687-693.
- [33] 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.
- [34] YANG Z, GUO Q, WANG Y, *et al.* AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (368): 368ra172.
- [35] AHN M J, KIM D W, CHO B C, *et al.* Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (11): 891-902.
- [36] HEON S, YEAP B Y, BRITT G J, *et al.* Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (23): 5873-5882.
- [37] HEON S, YEAP B Y, LINDEMAN N I, *et al.* The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (16): 4406-4414.
- [38] BERGER L A, RIESENBERG H, BOKEMEYER C, *et al.* CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives [J]. *Lung Cancer*, 2013, 80 (3): 242-248.
- [39] BALLARD P, YATES J W, 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.

(本文编辑:李胜利)

(上接第492页)

- [7] ZUNG W W. A rating instrument for anxiety disorders [J]. *Psychosom*, 1971, 12 (6): 371-379.
- [8] 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度 [J]. 中国心理卫生杂志, 26 (9): 676-679.
- [9] 郝晶. 先天性巨结肠术后无期排便功能与生活质量的研 究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2000.
- [10] FOSTER M, WHITEHEAD L, MAYBEE P. Parents' and health professionals' perceptions of family centred care for children in hospital, in developed and developing countries: a review of the literature [J]. *Int J Nurs Stud*, 2010, 47 (9): 1184-1193.
- [11] ELLIN M H, LAND C, NEWSOME A, *et al.* Caregiver perception of asthma management of children in the context of poverty [J]. *J Asthma*, 2017, 54 (2): 162-172.
- [12] CHERAGHI F, SHAMSAEI F, MORTAZAVI S Z. The effect of family-centered care on management of blood glucose levels in adolescents with diabetes [J]. *Int J Community Based Nurs Midwifery*, 2015, 3 (3): 177-186.
- [13] ETEMADIFAR S, HEIDARI M, JIVAD N. Effects of family-centered empowerment intervention on stress, anxiety, and depression among family caregivers of patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 106-112.
- [14] MAZANEC S R, MIANO S, BAER L, *et al.* A family-centered intervention for the transition to living with multiple myeloma as a chronic illness: a pilot study [J]. *Appl Nurs Res*, 2017, 35: 86-89.
- [15] LAWRENCE K S, STILLEY C S, POLLOCK J A, *et al.* A family-centered educational program to promote independence in pediatric heart transplant recipients [J]. *Prog Transplant*, 2011, 21 (1): 61-66.
- [16] 李俊杰. 肠无神经节细胞症临床分型及预后因素分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [17] 闫秀兰, 唐琳, 曾庆玲, 等. 家庭为中心的护理模式提高先天性巨结肠患儿疗效 [J]. 华夏医学, 2017, 30 (1): 109-111.
- [18] 陈龙健. 巨结肠根治术患儿的健康教育及效果评价 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21 (10): 414.
- [19] 王英杰. 针对儿童癫痫患者以家庭为中心教育干预效果的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [20] 王莉莉, 董丽丽, 邓钰. 先天性巨结肠患儿父母焦虑情绪及其影响因素分析 [J]. 中华现代护理杂志, 2014, 49 (26): 3307-3309.
- [21] ZHANG R, HUANG R W, GAO X R, *et al.* Involvement of parents in the care of preterm infants: a pilot study evaluating a family-centered care intervention in a Chinese neonatal ICU [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19 (8): 741-747.
- [22] 张苗苗. 延续护理对先天性巨结肠根治术患儿生活质量的影响分析 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3 (46): 155-156.

(本文编辑:孟月 英文编辑:孟月)