

甲磺酸奥希替尼不良反应文献分析[△]

王华玉^{1*}, 杜 芑¹, 刘 乐², 尹永强³, 姜文华⁴, 王荣环^{1#}(1.天津医科大学第二医院药学部, 天津 300211; 2.天津医科大学第二医院保健医疗部/老年病科, 天津 300211; 3.天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 4.天津医科大学第二医院放射治疗科, 天津 300211)

中图分类号 R734.2;R453;R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0391-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.22

摘要 目的:分析甲磺酸奥希替尼不良反应(ADR)的临床表现和特点,为其临床安全用药提供参考。方法:计算机检索自建库起至2018年8月PubMed、万方数据、中国知网和维普网上收录的甲磺酸奥希替尼ADR的案例报道,对案例中患者年龄、性别、国籍,甲磺酸奥希替尼的用法用量,ADR发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况进行回顾性分析。结果:共纳入案例报道20篇,合计21例患者。患者年龄32~82岁,其中57~79岁患者所占比例最大(80.9%);女性(14例)多于男性;患者来自5个国家,其中日本最多(13例,61.9%)。1例患者用量为160 mg/d,其余均为80 mg/d的常规推荐剂量;用药3个月内出现ADR的例数最多(16例,76.2%),尚无用药12个月以上发生ADR的报道;ADR累及器官/系统以呼吸系统(11例次,45.8%)和消化系统(6例次,25.0%)为主,此外还包括心血管系统、血液系统、全身性反应、皮肤和眼部。在21例患者中,3例较轻微而继续以原剂量和频次给药;1例患者出现间质性肺炎,调整用药频次为隔日1次并给予对症治疗后症状减轻;剩余17例通过停药及对症治疗后症状减轻,但其中2例因肿瘤进展死亡。结论:临床应用甲磺酸奥希替尼前3个月应特别注意ADR的发生,尤其应注意呼吸、消化系统的ADR。

关键词 甲磺酸奥希替尼;不良反应;文献分析

71-79.

[15] 刘威,黎颖然,邓建伟,等.积极心理干预药学服务对甲状腺癌术后患者用药依从性及促甲状腺激素的影响[J].中国药房,2015,26(5):686-688.

[16] SANTINI F, PINCHERA A, MARSILI A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 124-127.

[17] SUKUMAR R, AGARWAL A, GUPTA S, et al. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders[J]. *World J Surg*, 2010, 34(3):527-531.

[18] OJOMO KA, SCHNEIDER DF, REIHER AE, et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(3): 454-460.

[19] MISTRY D, ATKIN S, ATKINSON H, et al. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy[J]. *Clinical Endocrinology*, 2011, 74(3):384-387.

[20] WANG LY, SMITH AW, PALMER FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015, 25(3):300-307.

[21] SEVERI S, MALAVOLTI M, BATTISTINI N, et al. Some applications of indirect calorimetry to sports medicine[J]. *Acta Diabetologica*, 2001, 38(1):23-26.

[22] MOREIRA DG, MARASSI MP, CORREA DA COSTA VM, et al. Effects of ageing and pharmacological hypothyroidism on pituitary-thyroid axis of dutch-miranda and wistar rats[J]. *Experimental Gerontology*, 2005, 40(4): 330-334.

[23] ABONOWARA A, QURAIISHI A, SAPP JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer[J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(3):E152-E156.

[24] 李二乐,拓明祥,田青.良性甲状腺结节切除术后口服左旋甲状腺素片效果的随访研究[J].延安大学学报(医学科学版),2018,16(2):35-38.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-18)

(编辑:邹丽娟)

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81702098);天津市科技计划项目(No.14JCQNJC13700)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-88329039。E-mail:wanguayu001@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-88329416。E-mail:wrh1964@126.com

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Osimertinib Mesylate

WANG Huayu¹, DU Peng¹, LIU Le², YIN Yongqiang³, JIANG Wenhua⁴, WANG Ronghuan¹(1.Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2.Dept. of Geriatrics/Health Care Section, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 3.Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 4.Dept. of Radiotherapy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by osimertinib mesylate, and to provide reference for clinical safe use of drugs. METHODS: Retrieved from PubMed, Wanfang database, CNKI and VIP during database establishment-Aug. 2018, ADR cases of osimertinib mesylate were analyzed retrospectively in respects of patient's age, gender, nationality, usage and dosage of osimertinib mesylate, occurrence time of ADR, clinical manifestations, treatment measures and outcome, etc. RESULTS: A total of 20 articles were included, involving 21 patients. The age of the patients was 32-82 years old, and the proportion of patients aged 57-79 was the largest (80.9%). The female with ADR (14 cases) were more than the male. The patients were from 5 countries, in which Japan took the most ratio (13 cases, 61.9%). The dose of osimertinib mesylate was 160 mg/d in a patient and commonly recommended dose 80 mg/d for other patients. The most ADR cases (16 cases, 76.2%) occurred within 3 months, and no reports of ADR occurred more than 12 months. Organs/systems involved in ADRs were mainly respiratory system (11 case times, 45.8%) and digestive system (6 cases, 25.0%), in addition, ADR also occurred in cardiovascular system, hematological system, systemic reactions, skin and eyes. Among 21 patients, 3 cases were mild ADR so that they were given same dose with same frequency. A patient suffered from interstitial pneumonia and was given medicine every other day and symptomatic treatment; the symptoms of the patient were relieved. Other 17 cases were relieved after drug withdrawal and symptomatic treatment, but 2 patients died of tumor progression. CONCLUSIONS: In clinical application of osimertinib mesylate, attention should be paid to ADR monitoring, especially short-term ADR, especially ADR of respiratory, digestive system.

KEYWORDS Osimertinib mesylate; ADR; Literature analysis

甲磺酸奥希替尼(Osimertinib,又译为奥斯替尼,研究代号为AZD9291)为第三代表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)^[1],是首个获批用于既往EGFR-TKI治疗时或治疗后出现进展,并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌(NSCLC)的成人患者的靶向药物^[2]。该药于2015年11月13日获美国FDA批准在美国首先上市,2017年3月22日获国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准在我国上市,此外,该药已在欧盟、日本、加拿大、瑞典、以色列、墨西哥、澳大利亚等多个国家和地区批准应用。甲磺酸奥希替尼说明书中记载其常见的ADR主要有腹泻、恶心、便秘、口腔炎、皮疹、皮肤干燥、瘙痒、间质性肺病、肺栓塞、疲劳、血细胞计数减少。2018年,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南^[3]推荐甲磺酸奥希替尼作为携带EGFR突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗药物,证据级别由之前的2A类更改为1类。随着该药临床应用的日渐广泛,其药品不良反应(ADR)的个例报道也逐渐增多,但尚无系统性报道。因此,笔者在本文中通过检索国内外有关甲磺酸奥希替尼ADR的个案报道,加以整理和分析,旨在研究甲磺酸奥希替尼ADR的特点并探讨其处理措施,以为临床安全用药

提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“奥希替尼”“奥斯替尼”“AZD9291”等为中文关键词,检索万方数据、中国知网和维普网,以“Osimertinib”“AZD9291”“Case”“Adverse reaction”等为英文关键词,检索PubMed数据库,检索时限均为各数据库自建库起至2018年8月。剔除综述、非病例报道、重复报道及资料不全的报道后,共筛选出该药的不良反应案例报道20篇^[4-23],包括18篇英文文献^[4-21]和2篇中文文献^[22-23],患者总数为21例。

1.2 资料提取与统计学方法

对纳入病例进行信息提取,包括患者年龄、性别、国籍,甲磺酸奥希替尼的用法用量,ADR发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况等。采用Excel 2007软件对上述信息进行统计并描述性分析。

2 结果

2.1 年龄与性别分布情况

21例患者的年龄为32~82岁,平均年龄为62.8岁,其中50~79岁年龄段发生ADR较多(80.9%)。性别方面,男性7例(33.3%)、女性14例(66.7%),详见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布情况

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	例数合计	构成比,%
<50	2	1	3	14.3
50~59	1	4	5	23.8
60~69	2	5	7	33.3
70~79	1	4	5	23.8
≥80	1	0	1	4.8
合计(构成比,%)	7(33.3)	14(66.7)	21	100

2.2 ADR发生国家分布

21例病例分别来源于5个国家,其中以日本报道最多(13例,61.9%),美国和中国各3例(14.3%),澳大利亚和荷兰各1例(4.8%)。

2.3 用法用量情况

所有患者均依照指南推荐^[3],给予甲磺酸奥希替尼单药口服治疗,文献报道均不涉及合并用药。给药剂量方面,除了1例患者因既往参加临床试验时纳入了160 mg/d的剂量组而继续使用该剂量外,其余20例均采用80 mg/d的常规推荐剂量。

2.4 ADR发生时间分布

在21例患者中,ADR发生时间最短为用药第9 d发生3级口腔炎,最长为用药后11个月出现3级QT间期延长,其中,用药3个月内ADR发生率较高,为16例(76.2%),尚无用药12个月以上的ADR报道,详见表2。

表2 ADR发生的时间分布

Tab 2 Occurrence time of ADR

用药时间,个月	例数	构成比,%	累及器官/系统(例数)
<1	5	23.8	呼吸系统(2)、消化系统(1)、心血管系统(1)、全身性反应+消化系统(1)
1~3	11	52.4	呼吸系统(7)、消化系统(3)、血液系统(1)
4~6	2	9.5	呼吸系统(1)、眼(1)
7~12	3	14.3	呼吸系统(1)、心血管系统(1)、皮肤+血液系统(1)
>12	0	0	

2.5 ADR的临床表现

在甲磺酸奥希替尼累及的器官/系统中,以呼吸系统最为多见(11例次,45.8%)、其次为消化系统(6例次,25.0%),此外还包括心血管系统(2例次,8.3%)、血液系统(2例次,8.3%)、全身性反应(1例次,4.2%)、皮肤(1例次,4.2%)和眼(1例次,4.2%)。多数患者出现的ADR累及单一的器官或系统,2例患者累及到多个器官或系统。其中,1例出现全身性反应伴转氨酶升高,1例表现为轻度皮疹伴血小板计数下降,详见表2、表3。

2.6 ADR发生后的治疗措施及转归情况

在21例患者中,有3例因ADR较轻微,继续使用原剂量甲磺酸奥希替尼^[4,21-22]。其中1例为涡状角膜病变,因为没有影响视力,所以在给予相关滴眼液的同时,继续使用甲磺酸奥希替尼,3个月后,患者肺部病变好转,虽然仍存在角膜炎,但可以通过滴眼液有效管理,对生

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	主要临床表现(例次)
呼吸系统	11	45.8	间质性肺病(6)、肺炎(3)、嗜酸性粒细胞性肺炎(1)、肺栓塞(1)
消化系统	6	25.0	口腔炎(3)、2级腹泻(1)、转氨酶升高(2)
心血管系统	2	8.3	充血性心衰(1)、3级QT间期延长(1)
血液系统	2	8.3	3级白细胞减少(1)、血小板计数下降(1)
全身性反应	1	4.2	周身不适、乏力(1)
皮肤	1	4.2	轻度皮疹(1)
眼	1	4.2	涡状角膜病变(1)

活无影响^[4];另外2例分别表现为轻度皮疹伴血小板计数下降和1级口腔溃疡,未采取特殊措施,症状逐渐好转^[21-22]。有1例患者出现轻微咳嗽和劳累时呼吸短促,完善相关检查后确诊为间质性肺病(ILD),于是将甲磺酸奥希替尼减少为80 mg,隔日1次,同时给予低流量氧疗和糖皮质激素治疗,1个月后症状减轻^[5]。其余17例均通过停药及对症治疗后,ADR症状减轻或恢复正常。在停药的患者中,有9例在ADR症状改善后,重新给予甲磺酸奥希替尼,其中4例给予80 mg/d的剂量^[11,13,18],5例给予40 mg/d^[12,15-16,19-20],治疗效果较好,且未再出现明显不良反应;其余8例停药后未再重新给药,ADR症状均好转,但有2例分别在停药后20 d^[9]和2个月后^[17]因肿瘤进展而死亡。

3 讨论

3.1 ADR与患者的年龄、性别、国家的关系

甲磺酸奥希替尼可用于年龄>18周岁的成人患者。从所收集的病例来看,发生ADR的患者平均年龄为62.8岁,主要集中在50~79岁;女性患者数多于男性;亚洲患者为16例,多于其他洲人数。由此推断,甲磺酸奥希替尼的ADR比较集中分布在中老年亚裔女性患者,笔者分析后认为产生该现象的原因是,携带EGFR突变的局部晚期或转移性NSCLC在此类人群的发生率较高^[24-26],使用该药的机会增加所导致的。此推断也与很多既往研究统计结果相一致,如有统计显示,EGFR在美国的NSCLC腺癌患者中突变率约为15%^[27],而在亚裔人群则为30%~50%^[28]。Wu YL等^[29]对我国NSCLC人群EGFR突变的Meta分析显示,我国EGFR总体突变率为30.04%,女性突变率高于男性(42.9% vs. 23.1%)。在甲磺酸奥希替尼的既往临床研究中,纳入患者的年龄跨度为25~89岁,平均年龄在61~64岁,女性患者的构成比为61.6%~69.0%^[30-32]。

3.2 ADR与用法用量

根据药品说明书,甲磺酸奥希替尼应口服给药,推荐剂量为80 mg/d,无需根据年龄、性别、体质量、种族和吸烟情况等进行剂量调整。对于中、重度肝功能损害或重度肾功能损害的患者,因研究数据有限,药物的有效

性和安全性尚不明确,不建议使用。该药应整片用水送服,不应压碎、掰断或咀嚼。对于无法吞咽整片药物的患者,可将药片溶于50 mL不含碳酸盐的水中,直接搅拌至分散后迅速服用,随后再加入半杯水冲洗后饮用,以保证杯内无残留。需要经胃管喂饲的患者,也应采用上述方式进行处理,只是最初溶解药物时用水15 mL,后续残余物冲洗时用水15 mL,然后按胃管的说明进行喂饲,同时用适量水冲洗。所有溶解液和残余液均应在将药片加入水中后30 min内服用,而且不应添加其他液体。

在本研究所收集的病例中,仅1例因既往参加临床试验分组的原因而继续使用160 mg/d,该患者在用药5个月后发生涡状角膜病变^[4];其余病例均采用80 mg/d的常规剂量。在Janne PA等研究^[30]中,给予患者20~240 mg/d的剂量,在28 d的评估周期内未观察到剂量限制性毒性。但高剂量组患者ADR(主要是腹泻和皮疹等)的发生频率和严重程度高于80 mg剂量组。由此推测,ADR的发生可能与给药剂量有相关性,但不表现出剂量限制性毒性。

3.3 ADR 发生时间

在给予甲磺酸奥希替尼3个月内ADR的发生率最高,共16例,占76.2%,累及器官/系统也较广泛,目前尚无用药12个月以上的ADR个例报道,可能与药物上市时间较短、肿瘤患者的生存期等因素有关。因此,建议在开始服药3个月内,密切监测患者的反应,加强用药监护,而长期使用甲磺酸奥希替尼发生ADR的情况尚需进一步的临床观察。

3.4 ADR 累及器官/系统、临床表现和转归

3.4.1 呼吸系统 在本研究所收集的病例中,以呼吸系统ADR的发生率最高(11例次,45.8%),包括日本8例、美国2例和中国1例。呼吸系统ADR主要表现为ILD和ILD样不良反应(如肺炎和嗜酸性粒细胞性肺炎)。在处理措施上,1例未停药,而是直接将甲磺酸奥希替尼的剂量减少为80 mg,隔日1次给药,同时给予对症治疗,1个月后症状有所好转^[5];其余10例均予以停药及激素治疗,之后患者ADR好转。在予以停药的患者中,有6例因治疗原发病的需求,在ADR症状好转后,重新给予甲磺酸奥希替尼,其中3例给予80 mg/d的常规剂量^[11,18],另外3例给予40 mg/d的剂量^[12,16,20],治疗效果较好,且未再出现明显不良反应。据文献报道,甲磺酸奥希替尼用于局部晚期或转移性EGFR突变阳性的患者时,ILD或ILD样不良反应(如肺炎)的发生率为3.9%,且表现出种族差异性,其中,日本患者的ILD发病率为10.4%,亚洲患者为1.8%,非亚洲患者为2.7%^[2]。目前对于EGFR-TKIs诱导的ILD尚缺乏治疗标准,通常推荐的措施主要包括停药、吸入氧气以及给予糖皮质激素或免疫抑

制剂等。大剂量N-乙酰半胱氨酸可减轻大鼠肺纤维化,但在人体中的作用还有待进一步研究^[33]。

在ADR病例中,有1例为肺栓塞(PE)病例^[11]。结合患者症状和电子计算机断层扫描(CT)检查结果,最初考虑为ILD,但停药1周后,CT显示磨玻璃影消失,而呼吸困难症状并未缓解,且D-二聚体水平升高,之后才确诊为PE,随即给予阿哌沙班治疗,1个月后呼吸困难症状完全消失,D-二聚体水平正常,但原发病加重,因此在服用抗凝药的同时,继续给予甲磺酸奥希替尼80 mg/d,4个月后评估,患者的治疗效果较好,且未出现严重不良事件。在Janne PA等的研究^[30]中,最常见的3~4级ADR为PE(6/253,2.4%),在Soria JC等^[32]和Fujiwara Y等^[34]的研究中,均出现1例PE(发生率分别为1/279和1/18),而其诱发PE的确切机制尚不清楚。由于PE缺乏特异性体征和症状,诊断比较困难,而且可能会危及生命,以上信息提示在应用甲磺酸奥希替尼时,应密切观察,尽早识别PE,及时停药并予以相应治疗。

3.4.2 消化系统 在本研究中,消化系统ADR有6例(25.0%)。其中,有3例口腔炎、1例腹泻,反应程度较轻,患者可耐受,无须停药或停药1周即好转;另外2例表现为转氨酶升高,在停药好转后,使用脱敏方法,再次启动甲磺酸奥希替尼治疗,其中1例初始剂量为8 mg/d,通过每周增加8 mg,逐渐增至40 mg/d,但由于治疗效果差,因此继续增加剂量,至80 mg/d的维持剂量,距报道时已持续治疗5个月,治疗效果较好,且没有出现明显的不良反应^[13];另1例初始剂量为0.1 mg/d,每隔1天将之前剂量加倍,逐渐增加至40 mg/d的维持剂量(即第1天给予0.1 mg,第3天0.2 mg,第5天0.5 mg,第7天1 mg,第9天2 mg,第11天5 mg,第13天10 mg,第15天20 mg,第17天以后为40 mg),持续治疗6个月,未出现不良反应^[19]。甲磺酸奥希替尼主要经过肝代谢和清除,因此,肝功能损害的患者服药后,药物的暴露量可能会增加,但肝功能检验指标和药物的暴露量之间无明显关系^[35]。基于目前的研究结果,轻度肝功能损害的患者应慎用甲磺酸奥希替尼,而无需调整剂量;对于中、重度肝功能损害的患者,因为服药的安全性和有效性尚不明确,不建议使用。本调查中纳入的2例病例均使用脱敏方法重新给予甲磺酸奥希替尼,对于其诱导的严重肝毒性可能是安全有效的。但需注意,使用脱敏方法给予小剂量甲磺酸奥希替尼时,不可压碎、掰断或咀嚼药片,而应将药片置于不含碳酸盐的水中,直接搅拌至分散后,取相应量饮用。

3.4.3 心血管系统 有2例患者出现心血管系统ADR,分别表现为充血性心衰和3级QT间期延长(560 ms),均在停药5 d后恢复正常,未再给予甲磺酸奥希替尼治

疗。药动学分析发现,QT间期延长的发生率呈现浓度依赖性增加^[35]。由于QT间期延长可导致室性快速性心律失常(如尖端扭转型室性心动过速)或猝死的风险增加,因此,先天性长QT间期综合征的患者应避免使用该药;充血性心力衰竭、电解质水平异常或联用能够延长QT间期的药物的患者,应定期监测心电图和电解质水平。对于至少两次单独的心电图检测提示QT间期>500 ms的患者,应暂停用药,直至QT间期<481 ms或恢复至基线水平,可采用40 mg的剂量重新开始用药。对于出现尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速或严重心律失常且合并QT间期延长的患者,则需永久停药^[2]。

综上所述,随着甲磺酸奥希替尼的广泛应用,其ADR也逐渐显现,临床应用时需注意监测ILD样症状、心衰症状、血常规、肝功能、肾功能、电解质、心电图、心脏超声等^[17]。Soria JC等研究^[32]显示,对于既往未接受任何抗肿瘤治疗的局部晚期或转移性EGFR突变阳性的NSCLC患者,甲磺酸奥希替尼(80 mg/d)的治疗效果优于标准EGFR-TKI治疗方案(吉非替尼250 mg/d或厄洛替尼150 mg/d),安全性与标准治疗方案相当,3级及以上的不良反应事件的发生率更低——甲磺酸奥希替尼组有33.7%的患者发生3级及以上不良反应事件,而标准治疗组为44.8%;而且,甲磺酸奥希替尼组因不良反应事件而停止治疗的比例为13.3%,低于标准治疗组的18.1%。目前,临床接受甲磺酸奥希替尼治疗的患者大多已经接受了多线治疗,继续给予甲磺酸奥希替尼是维持患者生存的最可靠方法。从本文收集的病例可以看出,在患者ADR好转、身体可耐受的情况下,多数患者可以通过减少给药剂量继续治疗,在确保其有效血药浓度的前提下,尽可能减少ADR的发生。临床医师和药师应高度重视甲磺酸奥希替尼ADR的监测和防治,为患者安全用药保驾护航。

参考文献

[1] JORDI R, DAVID P. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Future Oncology*, 2015, 11(22):3069-3081.

[2] EMA. *Summary of the risk management plan (RMP) for Tagrisso (osimertinib)* [EB/OL]. (2017-10-03) [2018-09-09]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf.

[3] ETTINGER DS, AISNER DL, WOOD DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 807-821.

[4] CHIA PL, JOHN T. Vortex keratopathy presumed sec-

ondary to AZD9291[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1807-1808.

- [5] NIE KK, ZOU X, GENG CX, et al. AZD9291-induced acute interstitial lung disease[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129(12):1507-1508.
- [6] WATANABE H, ICHIHARA E, KANO H, et al. Congestive heart failure during osimertinib treatment for epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Intern Med*, 2017, 56(16): 2195-2197.
- [7] MATSUMOTO Y, KAWAGUCHI T, YAMAMOTO N, et al. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer[J]. *Intern Med*, 2017, 56(17):2325-2328.
- [8] MAMESAYA N, KENMOTSU H, KATSUMATA M, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(1):1-3.
- [9] TAKAKUWA O, OGURI T, UEMURA T, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease in a patient with non-small cell lung cancer pretreated with nivolumab: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(3):383-385.
- [10] KOBA T, KIJIMA T, TAKIMOTO T, et al. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in non-small cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: two case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017. DOI:10.1097/MD.0000000000006087.
- [11] SHIROYAMA T, HAYAMA M, SATOH S, et al. Successful retreatment with osimertinib after osimertinib-induced acute pulmonary embolism in a patient with lung adenocarcinoma: a case report[J]. *Respir Med Case Rep*, 2017. DOI:10.1016/j.rmcr.2016.11.009.
- [12] MIYAUCHI E, ICHINOSE M, INOUE A. Successful osimertinib rechallenge in a patient with T790M-mutant non-small cell lung cancer after osimertinib-induced interstitial lung disease[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(5): e59-e61.
- [13] YOSHIDA H, KIM YH. Successful osimertinib rechallenge after severe osimertinib-induced hepatotoxicity[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(5): e61-e63.
- [14] TACHI H, SHIOZAWA T, SAKAI C, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease presenting as eosinophilic pneumonia[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8): e118-e120.
- [15] UEMURA T, OGURI T, OKAYAMA M, et al. Dramatic intracranial response to osimertinib in a poor performance status patient with lung adenocarcinoma harboring the epi-

- dermal growth factor receptor T790M mutation: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(4): 525-528.
- [16] SATOH S, SHIROYAMA T, TAMIYA M, et al. Successful osimertinib rechallenge after osimertinib-induced pneumonitis in a patient with lung adenocarcinoma[J]. *Respir Med Case Rep*, 2018. DOI: 10.1016/j.rmcr. 2017.12.005.
- [17] SCHIEFER M, LEL H, DINH T, et al. Current perspective: osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring[J]. *Eur J Cancer*, 2018. DOI: 10.1016/j.ejca. 2017.12.011.
- [18] NAGASAKA M, GADGEEL SM. Retreatment with osimertinib following pneumonitis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(1): e53-e55.
- [19] HIRABAYASHI R, FUJIMOTO D, SATSUMA Y, et al. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report [J]. *Inves New Drugs*, 2018. DOI: 10.1007/s10637-018-0608-7.
- [20] KIRIU T, TAMURA D, TACHIHARA M, et al. Successful osimertinib rechallenge with steroid therapy after osimertinib-induced interstitial lung disease[J]. *Inter Med*, 2018, 57(1): 91-95.
- [21] MAMBETSARIEV I, VORA L, YU KW, et al. Effective osimertinib treatment in a patient with discordant T790M mutation detection between liquid biopsy and tissue biopsy [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 314.
- [22] 芮萌, 宋秀杰, 赵文锐, 等. 甲磺酸奥希替尼治疗 EGFR 敏感突变的晚期肺腺癌 1 例[J]. *人民军医*, 2017, 60(4): 399-401.
- [23] 杜梦楠, 张莹, 孔凡铭, 等. AZD9291 致口腔炎 1 例[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(1): 74-76.
- [24] OKAMOTO I, KASHIII T, URATA Y, et al. EGFR mutation-based phase II multicenter trial of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): results of west japan thoracic oncology group trial (WJTOG0403) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24(8): S743-S744.
- [25] TANAKA T, MATSUOKA M, SUTANI A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes[J]. *J Cancer*, 2010, 126(3): 651-655.
- [26] 廖础欣, 芦荣枝, 赵伟国. 埃克替尼治疗非小细胞肺癌 EGFR 基因突变型与野生型临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(44): 4146-4149.
- [27] KEEDY VL, TEMIN S, SOMERFIELD MR, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 29(15): 2121-2127.
- [28] SHI Y, AU JS, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- [29] WU YL, ZHONG WZ, LI LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(5): 430-439.
- [30] JÄNNE PA, YANG JC, KIM DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [31] GOSS G, TSAI CM, SHEPHERD FA, 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] 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.
- [33] JIANG T, ZHOU C. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(6): 370-372.
- [34] FUJIWARA Y, GOTO Y, KANDA S, et al. Efficacy and safety of osimertinib in a Japanese compassionate use program[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(7): 1-5.
- [35] BROWN K, COMISAR C, HAN W, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Bri J Clin Pharmacol*, 2016, 83(6): 1216-1226.

(收稿日期: 2018-10-09 修回日期: 2018-10-31)

(编辑: 刘明伟)