

# 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药后 非小细胞肺癌治疗方案选择

梁莉

北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科 (北京 100191)

**【摘要】** 目的: 介绍表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 耐药后治疗方案的选择依据及优势。方法: 根据近年来的相关文献和指南进行综述, 对 EGFR-TKI 耐药后治疗方案的适用人群及临床疗效进行综述。结果和结论: EGFR 活性突变的非小细胞肺癌已经成为一种特殊的临床疾病, EGFR-TKI 已经作为晚期患者的一线治疗首选方案, 中位进展时间为 11~14 个月。对于 EGFR-TKI 耐药后的机制及治疗方案的研究是本领域的热点。已经发现耐药机制有 EGFR 的二次突变 (T790M 突变)、c-Met 的扩增、激活途径的改变 (IGF-1, HGF, PI3CA, AXL)、转化为间充质细胞或出现小细胞特征以及肿瘤的异质性等, 针对相应耐药机制的药物正在研究中。对在新药物没有临床应用之前, 有几种治疗方案可供选择。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; EGFR 突变; EGFR-TKI; 耐药

**【中图分类号】** R978.7; R512.62

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.010

## The Treatment of EGFR-TKI Resistance in Non-small Cell Lung Cancer

LIANG Li. Department of Chemotherapy and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China.

**【Abstract】 Objective:** To summarize the current therapy protocols with EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Mechanisms of action, as well as clinical efficacy and safety of current therapy protocols are discussed with respect to the literatures and guidelines. **Results and Conclusion:** Since the first description of non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation as a distinct clinical entity, studies have proved EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKI) as the first choice of treatment. The median response duration of TKIs as first line treatment for EGFR mutant tumors ranges from 11 to 14 months. However, acquired resistance to EGFR-TKI is inevitable due to various mechanisms, such as T790M, c-Met amplification, activation of alternative pathways (IGF-1, HGF, PI3CA, AXL), transformation to mesenchymal cells or small cell features, and tumor heterogeneity. A prospective study harboring drug resistance mechanisms is ongoing. There are several treatment options would be applied in clinic before new agents overcome the drug resistance.

**【Keywords】** non-small cell lung cancer; EGFR mutation; EGFR-TKI; resistance

自从具有表皮生长因子受体 (EGFR) 活性突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 明确地作为一种临床疾病以来<sup>[1]</sup>, 多项研究证明表皮生长因子受体酪

氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是其首选治疗方法<sup>[2-4]</sup>。TKI 一线治疗 EGFR 突变肺癌的中位持续缓解时间为 11~14 个月<sup>[2-5]</sup>。然而, EGFR-TKI 的获得

\* 作者: 梁莉 E-mail: liang.dr@163.com

性耐药是不可避免的,是由多种机制导致的,如 *T790M* 突变、*c-Met* 的扩增、激活途径的改变 (IGF-1, HGF, PI3CA, AXL)、转化为间充质细胞或出现小细胞特征以及肿瘤的异质性等<sup>[6-9]</sup>。目前正在探索新的药物克服 EGFR-TKI 耐药<sup>[10]</sup>。在新药物没有临床应用之前,有几种治疗方案可供选择。以下概述了 EGFR-TKI 一线治疗非小细胞肺癌失败后的治疗选择。

## 1 更换为化疗

EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌失败后,如果给予患者能够获得长期疾病控制的化疗,对其生存有很大帮助。然而,没有前瞻性研究来比较在这种临床情况下哪个方案的疗效更好。

多西紫杉醇,培美曲塞,或铂二联加或不加贝伐珠单抗可作为二线治疗方案<sup>[11]</sup>。培美曲塞具有低毒性并且对 EGFR 突变的肿瘤疗效相对好的特点,因此其受到青睐<sup>[12]</sup>。如果是鳞状细胞癌具有的 EGFR 突变,则不推荐培美曲塞和贝伐珠单抗治疗。

已经有回顾性分析比较了紫杉醇铂二联与吉西他滨铂二联一线治疗 EGFR 突变型或野生型 NSCLC 的疗效<sup>[13]</sup>。在 EGFR 野生型的患者中,两种方案在反应率和无进展生存期无显著性差异。然而,在 EGFR 突变的患者中,紫杉醇联合方案在无进展生存期上明显优于吉西他滨联合。就作者的知识所及,没有前瞻性研究比较一线 EGFR-TKI 失败后二线化疗方案之间的疗效差异。比较 AUY922 (热休克蛋白 90 抑制剂,诺华公司)与多西紫杉醇或培美曲塞在 EGFR 突变并且曾经对 EGFR-TKI 有较好疗效的患者中开展的 (ClinicalTrials.gov, NCT01646125) 前瞻性 II 期临床研究正在进行中。

由于 EGFR-TKI 获得性耐药可以通过多种机制形成,对复发的肿瘤组织进行分子生物学研究是克服耐药的最重要的一步。

## 2 继续 EGFR-TKI 治疗或合并其他治疗

### 2.1 无症状的渐进性进展

根据实体肿瘤进展评估标准 (RECIST)<sup>[14]</sup>判

断为疾病进展时,常规的做法是更换成另一个不同的治疗方案。而国家综合癌症网络 (NCCN) 治疗非小细胞肺癌的指南<sup>[11]</sup>将 EGFR-TKI 获得性耐药后的治疗建议修订为继续使用 EGFR-TKI 治疗。继续应用 EGFR-TKI 的原因:为了克服耐药,表皮生长因子受体必须一直被抑制;以及停止 EGFR-TKI 可能导致“疾病爆发性”进展,加速肿瘤恶化<sup>[15-16]</sup>。

最近, Yang 等<sup>[17]</sup>将 EGFR-TKI 的进展模式分为快速型、缓慢进展型及局部进展型。对于缓慢进展型,EGFR-TKI 继续治疗的效果比换成细胞毒性化疗效果更好;然而,对于快速型,因肿瘤负荷迅速增加,建议采取化疗;对于局部进展型,建议继续 EGFR-TKI 治疗和局部治疗相结合。

### 2.2 因脑转移瘤导致的疾病进展

有时尽管颅外肿瘤得到了控制,因脑或脑膜转移可以导致肺癌的进展。Jackman 等<sup>[18]</sup>报告了 1 例患者在服用吉非替尼 250mg·d<sup>-1</sup> 时出现孤立的软脑膜转移,给予吉非替尼 1 000 mg·d<sup>-1</sup> 后病变缩小。体外研究显示,吉非替尼 250mg·d<sup>-1</sup> 的服用剂量在脑脊液 (CSF) 中产生的浓度低于抑制肺癌细胞系生长所需要达到的水平。吉非替尼的剂量增加至 1 000mg·d<sup>-1</sup> 后,其脑脊液浓度高于抑制肺癌细胞生长的浓度,并最终表现出临床获益。用于治疗 EML4-ALK 基因重排肺癌的克唑替尼脑脊液浓度与其血药浓度相比也是非常的低<sup>[19]</sup>,意味着克唑替尼透过血-脑屏障的能力很差。因此,TKI 在脑脊液中的浓度低,对于出现脑转移的肺癌患者,NCCN 指南建议继续 EGFR-TKI,合并局部治疗或全脑放射治疗<sup>[11]</sup>。

### 2.3 有症状、孤立的颅外复发转移

局部复发如单纯的锁骨上淋巴结或孤立的骨转移可以进行放疗,这样的病例可以采用局部治疗同时继续应用 EGFR-TKI 治疗<sup>[11]</sup>。最近的一篇报道<sup>[20]</sup>显示,18 例颅外局部进展患者采用局部治疗合并继续 EGFR-TKI 治疗,耐受性较好,

并且延长无进展生存期 (PFS) 和总生存期。

### 2.4 有症状的、多发的颅外复发转移

换成另外一种全身抗肿瘤治疗, 也应该继续应用 EGFR-TKI, 以便防止疾病出现暴发性复发<sup>[15-16]</sup>。

## 3 药物假期治疗后 EGFR-TKI 转换治疗或二次治疗

大多数对 EGFR-TKI 有效的患者最终要出现疾病进展, 中位进展时间为 12 个月。除了更换为化疗方案外, 可以应用原来的或者更换成不同的 EGFR-TKI 进行治疗。Riely 等<sup>[16]</sup>报道, 在对厄洛替尼或吉非替尼有效的 10 例患者中进行的前瞻性研究显示, 尽管这些患者 RECIST 评价的结果是疾病进展, 但仍然继续从 EGFR-TKI 二次治疗中获益。这些患者出现 EGFR-TKI 获得性耐药后便中断了 EGFR-TKI 的治疗, 多数患者出现肺癌症状加重, 肿瘤增大, 以及氟-18-脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取增加。EGFR-TKI 再次治疗 3 周后, 大多数患者症状改善或稳定, 肿瘤缩小, 肿瘤 FDG 摄取减少。在几个重复治疗的研究中, 药物假期治疗或进行细胞毒药物化疗后, 有些研究采用的是从吉非替尼转换成厄洛替尼的转换治疗; 有些研究采用的是相同的 EGFR-TKI 药物治疗。

### 3.1 从吉非替尼转换成厄洛替尼的转换治疗

厄洛替尼每日推荐剂量接近它的最大耐受剂量 (MTD)<sup>[21]</sup>; 而吉非替尼每日推荐剂量仅仅是 MTD 的 1/3 剂量<sup>[22]</sup>。这样, 厄洛替尼的不良反应比吉非替尼更容易出现并且更重一些。此外, 在鳞癌或吸烟者中可以看到厄洛替尼获益<sup>[23]</sup>, 而吉非替尼则不能<sup>[24]</sup>。有几个研究是关于因吉非替尼获得性耐药导致的疾病进展患者试验应用厄洛替尼的研究。Cho 等<sup>[25]</sup>报道了 21 例曾接受吉非替尼治疗后出现进展的患者接受厄洛替尼治疗的研究, 反应率为 9.5%, 疾病控制率 (DCR) 为 28.6%。已经报道的其他研究 DCR 可以高达 63%, 中位 PFS 为 1.7~6.2 月 (表 1)<sup>[25-32]</sup>。

表 1 吉非替尼治疗失败后应用厄洛替尼的研究

文献	例数	CR/PR/SD	PD	中位 PFS/m
Lee 等 <sup>[26]</sup>	23	2	21	6.2
Cho 等 <sup>[25]</sup>	21	6	15	2
Viswanathan 等 <sup>[27]</sup>	5	0	5	<2
Costa 等 <sup>[28]</sup>	18	4	14	2
Sim 等 <sup>[29]</sup>	16	4	12	1.7
Wong 等 <sup>[30]</sup>	21	12	9	3.7
Zhou 等 <sup>[31]</sup>	21	6	15	1.8
Vasile 等 <sup>[32]</sup>	8	5	3	5.9

注: CR/PR/SD, 完全缓解 / 部分缓解 / 疾病稳定; PD, 疾病进展; PFS, 无进展生存时间。

### 3.2 药物假期治疗后相同的 EGFR-TKI 二次应用

EGFR-TKI 之间可能存在效价差异, 但不足以解释重新给予相同 EGFR-TKI 治疗后出现二次反应的原因。EGFR-TKI 药物假期治疗或行化疗后, 相同的 EGFR-TKI 再次应用时, 仍然可以达到相同的疗效。Becker 等<sup>[33]</sup>报道, 药物假期治疗后, 第二轮厄洛替尼反应率和 DCR 分别为 36% 和 86% (中位时间 9.5 个月)。Yokouchi 等<sup>[34]</sup>回顾性分析了 9 名患者的结果, DCR 为 89%。Oh 等<sup>[35]</sup>前瞻性纳入 20 例吉非替尼治疗失败采用化疗后肿瘤又进展的患者, 吉非替尼重新治疗后, 25% 达到部分缓解, DCR 为 75%。而 Asahina 等<sup>[36]</sup>报道 DCR 只有 44% 和 PFS 为 2.5 个月 (表 2)<sup>[33-36]</sup>。

药物假期治疗后, 相同的 EGFR-TKI 治疗方案有着不同的反应, 可以用肿瘤异质性来解释。EGFR-TKI 敏感克隆数量再次增多可能在重复使用 EGFR-TKI 中表现出不同的反应, 见图 1。Becker 等<sup>[33]</sup>对厄洛替尼再应用的回顾性分析显示, 5 例在重复应用厄洛替尼前的二

表 2 EGFR-TKI 治疗失败后再次应用的治疗效果

文献	例数	药物	CR/PR/SD	PD	PFS/m
Asahina 等 <sup>[36]</sup>	16	吉非替尼	7	9	2.5
Oh 等 <sup>[35]</sup>	20	吉非替尼	15	5	3.4
Yokouchi 等 <sup>[34]</sup>	9	吉非替尼	8	1	6.2
Becker 等 <sup>[33]</sup>	14	厄洛替尼	12	2	6.5

注: CR/PR/SD, 完全缓解 / 部分缓解 / 疾病稳定; PD, 疾病进展; PFS, 无进展生存时间。

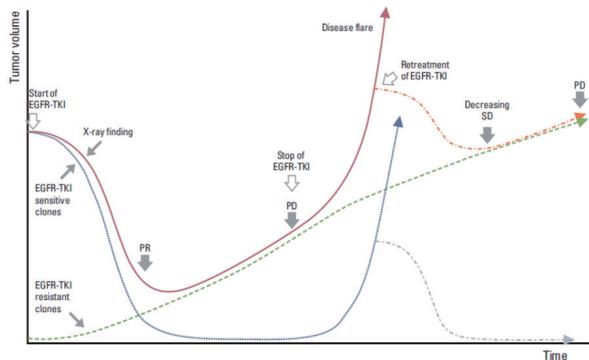


图 1 根据表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的给予与撤离归纳的肿瘤体积 - 时间曲线示意图

次活检标本中检测到 *T790M* 突变和外显子 19 缺失。5 例 *T790M* 突变患者中, 2 例为部分缓解, 1 例为疾病稳定。由于化疗或失去 EGFR-TKI 抑制的肿瘤进行了一次选择, 导致部分含 *T790M* 突变的肿瘤细胞比具有活性突变的细胞数量减少。因此, 再次应用相同 EGFR-TKI 治疗方案是 EGFR-TKI 最初治疗有效并且经过药物假期治疗或细胞毒性化疗后复发的 NSCLC 患者可以选择的治疗方式。鉴于肿瘤的异质性, 耐药突变 (如 *T790M*) 不再应用 EGFR-TKI 二次治疗。

无论 EGFR-TKI 敏感和耐药的机制如何, 肿瘤组织中包括 EGFR-TKI 敏感克隆和耐药克隆。EGFR-TKI 开始治疗后, 敏感克隆数量明显减少; 而耐药克隆数量在稳步增加。因 EGFR-TKI 敏感克隆的减少, 肿瘤达到部分缓解 (PR), 但是最终因 EGFR-TKI 耐药克隆增加, 肿瘤增大, 导致疾病进展 (PD)。如果在疾病进展时, 中断 EGFR-TKI 治疗, EGFR-TKI 敏感克隆呈现爆发性生长导致疾病快速复发; 如果重新应用 EGFR-TKI, EGFR-TKI 敏感克隆再次减少, 肿瘤达到稳定 [减少性的稳定 (SD) 或 PR]。因 EGFR-TKI 耐药克隆增加, 再次应用 EGFR-TKI 后肿瘤缩小或稳定时间短于 EGFR-TKI 初次治疗后的时间。

#### 4 新一代 EGFR-TKI 以及联合应用的策略

一些临床前的研究已证明不可逆的全-HER 抑制剂如 afatinib 和 dacomitinib 有克服 *T790M*

突变导致的吉非替尼耐药的能力, 目前研究正在积极进行。

在没有接受 EGFR 靶向治疗的患者中, dacomitinib 比厄洛替尼有更好的反应率和反应持续时间<sup>[37]</sup>。与以往吉非替尼或厄洛替尼一线治疗研究相比, 阿法替尼一线治疗有更长的中位 PFS<sup>[38]</sup>。但是这些第二代 EGFR-TKI 在 EGFR-TKI 的获得性耐药患者中进行的临床试验结果令人失望, 说明其克服耐药的能力是有限的<sup>[39]</sup>。

最近发现的以嘧啶为基础、对 EGFR 突变具有选择性的新型抑制剂<sup>[40]</sup>对 EGFR 突变更有效, 与 *T790M* 突变无关; 与喹唑啉为基础的 EGFR-TKI 相比, 对野生型 EGFR 的抑制更小, 表明使用这些药物治疗 EGFR-TKI 的耐药者可能是一个很有前景的策略。另一种针对 *T790M* 导致的耐药是阿法替尼和西妥昔单抗联合应用双重抑制 EGFR, 后者为一种阻断 EGFR 的抗体, 类似于 ErbB2 阳性乳腺癌中拉帕替尼和曲妥珠单抗具有协同作用。活性和耐受性的初步结果令人兴奋, 期待该方案的最终结果<sup>[41]</sup>。选择通过激活代偿途径 (如 MET 基因和 AXL 基因) 导致获得性耐药的患者给予 MET<sup>[42]</sup> 或 AXL<sup>[6]</sup> 抑制剂与 EGFR-TKI 联合应用可能是有益的。

#### 5 结论

EGFR 活性突变的非小细胞肺癌接受 EGFR-TKI 治疗 11~14 个月后, 最终病情进展恶化。如果进展是局部的, 建议继续使用 EGFR-TKI 同时局部治疗 (如放疗); 如果肿瘤出现全身性进展, 则改为细胞毒性化疗, 可以选择合用或者不合用 EGFR-TKI 治疗。经过药物假期治疗或细胞毒性化疗后, 第二轮 EGFR-TKI 治疗可以出现再次反应。

#### 【参考文献】

[1] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med,

- 2004, 350(21):2129-2139.
- [2] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [3] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (10):947-957.
- [4] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (8):735-742.
- [5] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):958-967.
- [6] Zhang Z, Lee JC, Lin L, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR targeted therapy in lung cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8):852-860.
- [7] Nurwidya F, Takahashi F, Murakami A, et al. Epithelial mesenchymal transition in drug resistance and metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2012,44(3):151-156.
- [8] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75-76.
- [9] Saijo N. Present status and problems on molecular targeted therapy of cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2012, 44(1):1-10.
- [10] Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):528-538.
- [11] National Comprehensive Cancer Network ( 2013 ) . NCCN Practice Guidelines for Lung Cancer Screening[EB/OL]. (2013-03-12)[2014-10-11].[http://www.nccn.org/profession-als/physician\\_gls/PDF/lung\\_cancer\\_screening](http://www.nccn.org/profession-als/physician_gls/PDF/lung_cancer_screening).
- [12] Wu SG, Yang CH, Yu CJ, et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations[J].*Lung Cancer*, 2011, 72(3):333-339.
- [13] Park JH, Lee SH, Keam B, et al. EGFR mutations as a predictive marker of cytotoxic chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2012,77(2):433-437.
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [15] Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19):6298-6303.
- [16] Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5150-5155.
- [17] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):33-39.
- [18] Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomenigeal metastases treated with highdose gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4517-4520.
- [19] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):e443-e445.
- [20] Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2013,8(3):346-351.
- [21] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(13):3267-3279.
- [22] Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types[J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(21):4292-4302.
- [23] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005,353(2):123-132.
- [24] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9496): 1527-1537.
- [25] Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of

- gefitinib[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2528-2533.
- [26] Lee DH, Kim SW, Suh C, et al. Phase II study of erlotinib as a salvage treatment for non-small-cell lung cancer patients after failure of gefitinib treatment[J]. Ann Oncol, 2008, 19(12):2039-2042.
- [27] Viswanathan A, Pillot G, Govindan R. Lack of response to erlotinib after progression on gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2005, 50(3): 417-418.
- [28] Costa DB, Nguyen KS, Cho BC, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21):7060-7067.
- [29] Sim SH, Han SW, Oh DY, et al. Erlotinib after Gefitinib failure in female never-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2009, 65(2):204-207.
- [30] Wong AS, Soong R, Seah SB, et al. Evidence for disease control with erlotinib after gefitinib failure in typical gefitinib-sensitive Asian patients with non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(4):400-404.
- [31] Zhou ZT, Xu XH, Wei Q, et al. Erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after gefitinib failure[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(6):1123-1127.
- [32] Vasile E, Tibaldi C, Chella A, et al. Erlotinib after failure of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously responding to gefitinib[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(8):912-914.
- [33] Becker A, Crombag L, Heideman DA, et al. Retreatment with erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(17):2603-2606.
- [34] Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2007, (7):51.
- [35] Oh IJ, Ban HJ, Kim KS, et al. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study[J]. Lung Cancer, 2012, 77(1):121-127.
- [36] Asahina H, Oizumi S, Inoue A, et al. Phase II study of gefitinib readministration in patients with advanced non-small cell lung cancer and previous response to gefitinib[J]. Oncology, 2010, 79(5):423-429.
- [37] Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(27):3337-3344.
- [38] Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5):539-548.
- [39] Kwak E. The role of irreversible HER family inhibition in the treatment of patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(11):1498-507.
- [40] Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M[J]. Nature, 2009, 462(7276):1070-1074.
- [41] Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib[J]. J Clin Oncol, 2011(29):7525.
- [42] Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8):1089-1096.

## 欢迎订阅《临床药物治疗杂志》

《临床药物治疗杂志》是北京市食品药品监督管理局主管、北京药学会主办的公开对国内外发行的专业学术类双月刊，为中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊，欢迎订阅。

直接订阅可享 8 折优惠：每期 18 元，全年 108 元，折后 86.4 元

邮局汇款：北京市朝阳区向军北里 28 号院 1 号楼 3 层（100020）

银行汇款：户名《临床药物治疗杂志》社 开户行：北京银行关东店支行