

文章编号:1000-5404(2012)20-2031-04

专家述评

晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 治疗的耐药机制研究 ——挑战中蕴含新的曙光

吴国明, 钱桂生 (400037 重庆, 第三军医大学新桥医院呼吸内科, 全军呼吸内科研究所, 全军呼吸病研究重点实验室)

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; EGFR-TKIs; 耐药

[中图分类号] R734.2; R915; R979.1

[文献标志码] A



Drug resistance of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in treatment of advanced non-small cell lung cancer—A new dawn in challenge

Wu Guoming, Qian Guisheng (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[Abstract] Currently, molecularly target therapy has increasingly altered the strategies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), gefitinib and erlotinib, are regarded as the most successful target drugs. However, EGFR-TKIs resistance has become a major clinical challenge. EGFR-TKIs resistance includes the primary resistance and the acquired resistance. The primary resistance's mechanisms are associated with other non-sensitive EGFR mutations such as exon 20 insertions and other gene mutations such as KRAS, BRAF and EML4-ALK. The acquired resistance's mechanisms are often associated with the secondary T790 mutation and MET gene amplification. At present, new strategies in overcoming EGFR-TKIs resistance are mainly focusing on irreversible EGFR inhibitors and MET inhibitors.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; resistance

Corresponding author: Wu Guoming, E-mail: guoming_wu@sina.com

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,其病死率也居恶性肿瘤的首位。肺癌中85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。超过半数的NSCLC患者就诊时已发生转移,失去了

手术机会。对这类晚期NSCLC传统的主要治疗一般为铂类联合3代化疗药物的化疗,尽管目前化疗仍然是其主要治疗手段,但各种方案的客观反应率(ORR)仅为20%~30%,中位生存时间(OS)为8~10个月,1年生存率在30%~40%^[1]。可以说,化疗的疗效已达到1个平台,且毒副反应限制了它的应用。随着人们对肿瘤分子生物学和基因水平认识的逐渐深入,靶向治疗已成为目前研究和应用的热点。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)吉非替尼和厄洛替尼是研究最为成熟的靶向药物,EGFR-TKIs一线治疗EGFR突变的晚期NSCLC患者中位无进展生存期(PFS)已达到9~10个月,OS达2年以上^[2];即使用于维持或二线及以上治疗,明显获益的也是EGFR突变患者。毫不夸张地说,以EGFR突变为分子标记物选择EGFR-TKIs治疗晚期NSCLC打开了肺癌靶向治疗之门,并开始真正

[通信作者] 吴国明,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会内科学专业委员会常务委员、中国医师协会呼吸分会委员、中华医学会呼吸病学分会肺癌学组委员兼秘书、中华医学会重庆市内科学专业委员会主任委员、中国抗癌协会重庆市肺癌专业委员会副主任委员、中西医结合学会重庆呼吸内科专业委员会副主任委员、中国老年医学会呼吸和危重病专业委员会委员、解放军呼吸内科专业委员会委员。获国家重点基础研究发展计划(973计划)分课题、国家自然科学基金、“十一五”国家科技支撑计划分课题、卫生部重大专项分课题等资助。获军队科技进步二等奖2项和军队医疗成果一等奖2项、重庆市科技进步二等奖1项。以第一或通信作者发表论文100余篇。主编与参编专著15部。主要从事肺癌的诊断与个体化治疗方面的研究。E-mail: guoming_wu@sina.com

走向个体化治疗。尽管 EGFR-TKIs 取得了骄人成绩,但 1 个重要的问题又摆在了我们面前,即 EGFR-TKIs 耐药问题,几乎所有接受 EGFR-TKIs 治疗的患者最终会出现疾病进展,而 25% 左右的患者最初治疗即无效。阐明 EGFR-TKIs 的耐药机制,将有助于 NSCLC 个体化治疗,并为克服耐药提供新的思路,因此,EGFR-TKIs 的耐药机制研究也在深入开展。本研究对近年来 EGFR-TKIs 的耐药机制研究进展和发展方向作一述评。

1 EGFR-TKIs 耐药机制研究

1.1 原发性耐药

原发性耐药是指在 NSCLC 初始治疗时就对 EGFR-TKIs 无明显反应,临床也无明显获益。EGFR 突变的 NSCLC 中有 25% 左右的患者对 EGFR-TKIs 的治疗无效,这说明可能与 EGFR-TKIs 原发性耐药有关。可能的机制为患者除 EGFR 19 外显子或 21 外显子突变外,还存在其他 EGFR 位点突变,例如 20 外显子的插入突变(如 D77-N771、NPG 插入、SVQ 插入等)。这种突变可能形成空间位阻,使 EGFR-TKIs 无法与酪氨酸激酶区结合,大大降低了靶向药物的敏感性。另外,带有 20 外显子编码的 T790M 突变患者也会出现耐药的情况,这也是获得性耐药的常见原因^[2]。除了其他 EGFR 位点同时突变引起原发性耐药外,与 EGFR 突变同时发生的其他基因组改变也是可能的耐药机制之一,比如 PIK3CA 的突变、PTEN 基因的表达缺失或下调等。PTEN 基因表达丧失(<5%)可使 AKT 过度表达从而使肿瘤细胞抵抗凋亡,进而对 EGFR-TKIs 产生耐药^[3]。

对于 EGFR 野生型患者的原发性耐药,目前认为主要的机制可能是其他基因突变,例如 KRAS 基因、BRAF 基因、EML4-ALK 融合基因突变等。研究表明,10%~30% 的 NSCLC 患者有 KRAS 基因突变,这种突变一般不会与 EGFR 突变同时存在,这些患者一线使用 EGFR-TKIs 临床疗效差,说明 KRAS 基因突变和 EGFR-TKIs 耐药有较强的相关性,这是导致 EGFR-TKIs 原发性耐药的重要机制之一^[4],这也提示我们可以利用 KRAS 基因检测作为筛选 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的获益人群。研究表明 3% 左右的 NSCLC 患者存在 BRAF 基因突变,可激活 MEK-ERK 信号通路,导致肿瘤细胞对 EGFR 信号通路缺乏依赖,诱导肿瘤细胞增殖和分化,对 EGFR-TKIs 产生耐药。3%~5% 的 NSCLC 患者可检测到 EML4-ALK 基因重排,研究发现 ALK 表达阳性的患者对 EGFR-TKIs 治疗不敏感,这也是原发性耐药机制之一^[5-6]。

1.2 获得性耐药

尽管 EGFR 突变可以从 EGFR-TKIs 治疗中显著获益,但中位时间大约 1 年后会产生耐药问题。这种在初始治疗敏感,而后出现的耐药现象称为获得性耐药或继发型耐药。目前研究认为这种继发型耐药 50%~70% 是由 T790M 突变引起,而 30%~50% 是由 MET 癌基因扩增引起^[2]。这种 T790M 突变是 EGFR 的 2 次突变,是第 1 个被国际上认可的 EGFR-TKIs 继发型耐药机制。T790M 突变导致耐药的机制可能为:①T790M 突变增加了 L858R 突变体与 ATP 的亲合力,使得与 ATP 的亲合力恢复到野生型 EGFR 水平,从而导致耐药;②790 位点由 1 个

庞大体积的蛋氨酸(M)替代了苏氨酸(T),形成位阻效应,阻碍了 TKIs 与 EGFR 的结合,从而导致耐药。目前,抗 T790M 突变的新一代 EGFR-TKIs 是研究的一大热点。原癌基因 MET 的扩增激活了 ErbB3-PI3K 的信号通路,从而绕过 EGFR 靶点,导致对 EGFR-TKIs 的耐药;MET 的配体肝细胞生长因子(HGF)也能导致 EGFR-TKIs 获得性耐药^[4]。目前 MET 基因已经作为肺癌新的治疗靶点进行相关的临床研究。

除了上述获得性耐药的相关基因,包括 L747S(外显子 19)、D761Y(外显子 19)和 T854A(外显子 21 激活环)等 EGFR 第 2 位点的突变可能也与耐药有关^[7]。另有研究表明,胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)的表达和活化也与 EGFR-TKIs 耐药有关。EGFR 通路与 IGF1R 通路之间存在交互作用,EGFR-TKIs 虽能持续下调 EGFR 和 ERK 的磷酸化水平,但 IGF1R 激活的 AKT 信号通路仍照常发挥作用,使肿瘤细胞继续增殖,从而产生耐药^[8]。另外,还有约 40% 获得性耐药患者不具备第 2 位点突变或 MET 基因的扩增,其耐药机制尚不十分清楚。

由此可见,EGFR-TKIs 的耐药绝不是由单一机制形成的,多种基因突变和分子通路的代偿可能产生“个体化”的耐药机制。即使同一患者,肿瘤细胞基因异质性也能产生耐药。最近 1 项研究在 4 例晚期肾癌的患者治疗前后分别对原发灶和转移灶进行肿瘤组织活检,令人惊讶的发现约 2/3 单次活检的基因突变并不一致^[9],这种瘤内基因异质性很可能使我们低估了靶向耐药的机制,包括 EGFR-TKIs 的耐药。基于这些原因,我们认为,EGFR-TKIs 的耐药机制的研究仍然有很长的路要走。未知的耐药相关基因的发现和多种基因突变之间的相互关系和分子通路的代偿机制,以及瘤内细胞异质性的问题,应该是未来 EGFR-TKIs 耐药机制研究的重要方向。

2 克服 EGFR-TKIs 耐药的策略

目前,针对获得性耐药的临床研究主要集中在对抗 T790M 突变的第 2 代不可逆 EGFR-TKIs、MET 抗体和小分子抑制剂以及 EGFR-TKIs 与其他靶向药物联合。

2.1 抗 T790M 突变(第 2 代不可逆 EGFR-TKIs)

第 1 个第 2 代不可逆 EGFR-TKIs 为奈那替尼(neratinib),在 1 个 II 期临床试验中(患者之前使用 EGFR-TKIs 后进展)只显示 3% 的有效率,对 T790M 突变患者没有观察到期待的疗效^[10]。从目前研究来看,在第 2 代不可逆 EGFR-TKIs 中最有前景的 2 个药物为阿法替尼和 PF00299804。

2.1.1 阿法替尼(afatinib, BIBW2992) 阿法替尼是第 2 代双重不可逆性的酪氨酸激酶抑制剂,能同时抑制 EGFR 和 HER-2 两种受体。在 1 个 II B/III 期研究中(LUX-Lung 1)^[11],应用阿法替尼治疗 585 例经化疗和厄洛替尼/吉非替尼治疗 ≥ 12 周进展的腺癌患者,并与安慰剂比较,其 PFS 显著获益(3.3 个月 vs 1.1 个月, $P < 0.01$),且提高了治疗反应率,≥ 8 周的疾病控制率(DCR)分别为 51% vs 18% ($P < 0.01$),主要的不良事件为腹泻、痤疮、皮疹。尽管这项研究没有改善总体人群的 OS(10.8 个月 vs 12.0 个月, $P = 0.74$,从随机入组开始计算),但我们也看到两组的 OS 都很好,这可能与相当一部分患者在

研究结束后再次接受后续治疗有关,其中安慰剂组有24%的患者再次使用EGFR-TKIs,而阿法替尼组为12%;另外,两组后续接受化疗的比例也都很高。亚组分析结果显示,当仅评估后续没有接受治疗的患者时,可以观察到阿法替尼组OS有2个月的提高(5.8个月 vs 4.6个月, $HR = 0.66, P = 0.027$)。

2.1.2 PF00299804 (dacomitinib) PF00299804 是针对HER1、HER2和HER4的酪氨酸激酶不可逆性抑制剂,无论对厄洛替尼敏感或耐药,PF00299804均显示出抗癌活性。在1项II期研究中,PF00299804组($n = 94$)对比厄洛替尼组($n = 94$)治疗化疗失败晚期NSCLC患者,PF00299804组PFS显著获益(12.4周 vs 8.3周, $HR = 0.66, P = 0.012$);KRAS野生型患者PFS为16.1周 vs 8.3周($HR = 0.50, P = 0.002$);但两组OS没有显著性差异(41.4周 vs 32.3周; $HR = 0.82, P = 0.279$)。尽管如此,PF00299804与厄洛替尼相比仍显著改善了PFS,OS有获益趋势,且改善了肺癌症状。比较PF00299804与厄洛替尼二/三线治疗晚期NSCLC患者的III期ARCHER研究正在进行中^[12-14]。

以阿法替尼和PF00299804为代表的第2代不可逆EGFR-TKIs是目前克服耐药研究的热点之一。我们从现有的临床研究结果看到了其临床应用前景,这从PFS和ORR的提高可以得到肯定。尽管如此,这些药物依然有很多问题悬而未决:第2代不可逆EGFR-TKIs是否真的能克服获得性耐药,或延迟、预防获得性耐药的出现?是否更优于第1代EGFR-TKIs?对T790M突变者是否有效?哪些生物学特征的患者最能获益?几项相关的III期临床研究正在计划或进行中(表1),我们期待这些研究结果能逐步为我们释疑。

表1 正在计划或进行中的阿法替尼和PF00299804 III期临床研究

药物	研究内容
PF00299804	ARCHER 1009: PF00299804 vs 厄洛替尼治疗接受过化疗的患者 NCIC BR26: PF00299804 vs 安慰剂治疗接受过化疗和EGFR-TKIs治疗的患者
阿法替尼	LUX-Lung3: 阿法替尼 vs 顺铂/力比泰一线治疗EGFR突变患者 LUX-Lung5: 阿法替尼 + 紫杉醇 vs 单药化疗治疗EGFR-TKIs失败的患者 LUX-Lung6: 阿法替尼 vs 顺铂/健择一线治疗EGFR突变患者

信息来自 ClinicalTrials.gov

2.2 抑制MET基因扩增

针对MET基因扩增较为成熟的药物包括MET抗体(MetMab)和MET小分子抑制剂ARQ197(tivantinib)。MetMab是独特的单臂抗体,通过结合MET,从而防止HGF介导的通路激活,还可阻止其旁路激活EGFR通路。2011年ASCO报道了MetMab联合厄洛替尼二/三线治疗NSCLC的II期临床研究的数据,137例患者随机分组,1组接受MetMab + 厄洛替尼($n = 69$),1组接受安慰剂 + 厄洛替尼($n = 68$),主要研究终点为全组PFS及“Met诊断阳性(>50%的肿瘤细胞有中/强表达)”患者的PFS。对于全组患者,MetMab组对比厄洛替尼单药组,PFS为2.2个月 vs 2.6个月($HR = 1.09, P = 0.69$),OS为8.9个月 vs 7.4个月($HR = 0.80, P = 0.34$),没有显著差异。对于“Met诊断阳性”患者,MetMab组对比厄洛替尼单药组,PFS为

2.9个月 vs 1.5个月($HR = 0.53, P = 0.04$),OS为12.6个月 vs 3.8个月($HR = 0.37, P = 0.002$),差异非常显著。由于MetMab联合厄洛替尼二线治疗“Met诊断阳性”患者有望改善PFS及OS,相应的III期研究正在进行中^[15]。

ARQ197是一种选择性的、非ATP竞争性、小分子C-MET受体酪氨酸激酶抑制剂,在I期临床研究中已显示出与厄洛替尼协同的抗癌活性。在1项II期临床研究中,在厄洛替尼基础上联合ARQ197治疗之前经化疗(未接受过EGFR-TKIs)的晚期患者,PFS较厄洛替尼单药组显著获益(3.7个月 vs 2.2个月, $P < 0.05$)。令人关注的是,PFS的提高在非鳞癌、EGFR野生型和KRAS突变型患者中更为明显;而OS在非鳞癌患者中获益显著。目前1项相关的III期临床研究正在开展,以评价ARQ197二线及以上治疗非鳞癌NSCLC的疗效^[16]。

虽然抑制MET基因扩增的III期临床研究正在开展,并且很有可能最终进入临床,但遗憾的是,目前还没有涉及专门针对EGFR-TKIs耐药患者的临床研究(尽管MET基因扩增被认为是获得性耐药的主要原因之一)。另外,单克隆抗体和多激酶抑制剂相比该如何选择?MET基因扩增是否能预测疗效?考虑到MET基因对肺癌患者很可能是1个重要的分子标志物,因此,通过该分子标志物筛选患者对于MET抑制剂的进一步应用也很重要,这些问题可能是今后研究中需要重点关注的。

2.3 其他针对耐药的策略

除了上述耐药研究,针对EGFR-TKIs耐药机制的策略还包括:继续使用厄洛替尼或吉非替尼;1项韩国进行的单臂II期临床研究发现既往接受吉非替尼治疗后疾病可控的NSCLC患者再次予以吉非替尼治疗依然可以观察到疗效^[17];其他一些回顾性研究也发现厄洛替尼经过“假期”后再次使用对部分患者仍然有效;因此,基于以上研究并考虑到晚期NSCLC可用的药物并不多,这种策略也被NCCN指南所接受。目前,我们需要找出的是带有哪些基因突变的患者最能从再次使用中获益。

另外,第2代不可逆EGFR-TKIs联合其他药物也是策略之一,包括联合西妥昔单抗、IFG1RC抑制剂以及化疗等。例如,最近报道了1项阿法替尼联合西妥昔单抗治疗T790M阳性NSCLC患者的研究,ORR为主要研究终点,结果显示:>90%的患者从阿法替尼联合西妥昔单抗治疗中临床获益(PR/SD),在可评价疗效的患者中ORR达到52.8%(28/53)^[18]。该II期临床研究提示对于T790M突变引起的耐药,既针对EGFR胞外(西妥昔单抗)又同时针对胞内新的突变(T790M突变,阿法替尼)的联合治疗方案,为克服EGFR-TKIs耐药提供了新的治疗思路,这种联合可能会比单用阿法替尼取得更佳疗效。另外,EGFR-TKIs联合化疗虽然在几项早期大型III期临床研究中(用于未经选择的患者)没有获益^[19-21],但在近期的1项II期研究中,针对腺癌不吸烟患者,厄洛替尼联合化疗却提高了疗效,OS达39个月^[22],说明EGFR-TKIs联合化疗的治疗模式或许在部分患者中能够延缓EGFR-TKIs耐药,下一步需要更大规模的III期研究进行验证,还需要找到能筛选出这类受益人群分子标志物,以达到个体化治疗。

3 展望

目前,EGFR突变是NSCLC最重要的分子生物标志物,而

EGFR-TKIs的应用可以说是打开了肺癌靶向治疗和个体化治疗之门,具有里程碑的意义。随着研究的深入,在取得令人鼓舞的疗效后,耐药问题成为当下该领域最重要的课题。从现有的研究数据,我们可以看到:首先,EGFR突变包括了不同位点的突变,由于肿瘤细胞基因的不稳定性,单一阻断某一位点后会引发肿瘤代偿通路机制,导致耐药;其次,其他基因通路的复杂性和代偿性增加了克服耐药的难度;另外,肿瘤细胞的异质性可能导致了我们对肿瘤细胞基因评估的片面性,从而给我们的生物标记物分析和个体化治疗带来了新的挑战。令人欣慰的是,上述一些有前景的药物和正在进行的临床研究,让我们在耐药的挑战中看到了新的希望。我们认为,今后研究的方向应该包括:①更全面地检测和评估不同EGFR突变位点和研发相应的靶向药物;②更深入地了解其他基因突变及通路活化与EGFR突变的关系和代偿机制,制定高效、低毒的靶向联合方案;③在耐药发生后重新评估肿瘤的基因情况,为靶向治疗提供有力的靶点依据。当然,这些努力可能还不足以完全克服EGFR-TKIs的耐药,不过,随着对肿瘤细胞越来越深入的了解和更多有效治疗手段的涌现,我们相信在克服EGFR-TKIs耐药的道路上必将迎来新的曙光。

参考文献:

- [1] Schiller J, Harrington D, Belani C P, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [2] Cataldo V D, Gibbons D L, Perez-Soler R, *et al.* Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10): 947-955.
- [3] Sos M L, Koker M, Weir B A, *et al.* PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of Akt and EGFR[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3256-3261.
- [4] Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, *et al.* KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2890-2896.
- [5] Yoshida T, Zhang G, Haura E B. Targeting epidermal growth factor receptor: central signaling kinase in lung cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 613-623.
- [6] Soda M, Choi Y L, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566.
- [7] Gazdar A F. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncogene*, 2009, 28(Suppl 1): S24-S31.
- [8]. Morgillo F, Kim W Y, Kim E S, *et al.* Implication of the insulin-like growth factor-IR pathway in the resistance of non-small cell lung cancer cells to treatment with gefitinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(9): 2795-2803.
- [9] Gerlinger M, Rowan A J, Horswell S, *et al.* Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892.
- [10] Sequist L V, Besse B, Lynch T J, *et al.* Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 3076-3083.
- [11] Miller V A, 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.
- [12] Ramalingam S, Boyer M, Park K, *et al.* Randomized phase 2 study of PF299804, an irreversible human epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, versus (v) erlotinib (E) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy (CT) failure: quantitative and qualitative benefits[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 8): viii122-viii161.
- [13] Zhou W, Ercan D, Chen L, *et al.* Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M [J]. *Nature*, 2009, 462(7276): 1070-1074.
- [14] Spigel D R, Ervin T J, Ramlau R, *et al.* Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMAB or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl): 7505.
- [15] Adjei A A, Schwartz B, Garmey E. Early clinical development of ARQ 197, a selective, non-ATP-competitive inhibitor targeting MET tyrosine kinase for the treatment of advanced cancers[J]. *Oncologist*, 2011, 16(6): 788-799.
- [16] Sequist L V, von-Pawel J, Garmey E G, *et al.* Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3307-3315.
- [17] Oh I J, Ban H J, Kim K S, *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.
- [18] Janjigian Y Y, Groen H J, 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: s7525.
- [19] Giaccone G, Herbst R S, Manegold C, *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 777-784.
- [20] Herbst R S, Prager D, Hermann R, *et al.* TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5892-5899.
- [21] Herbst R S, Giaccone G, Schiller J H, *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785-794.
- [22] Janne P A, Wang X, Socinski M A, *et al.* Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2063-2069.

(收稿:2012-05-30;修回:2012-07-22)

(编辑 王红)