

• 综述 •

Afatinib(阿法替尼)治疗非小细胞肺癌的研究进展

Progress in the therapy of afatinib for non-small cell lung cancer

王允芬 宋 勇

【关键词】 非小细胞肺癌; 阿法替尼; 靶向治疗

中图分类号: R743.2

文献标识码: A

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一,也是肿瘤导致死亡的首要原因^[1]。分子靶向是治疗肺癌的重要手段之一^[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)是受体酪氨酸激酶家族中的一员,在上皮源性的多种肿瘤上皮细胞内EGFR都有较高的表达^[3]。既往多种研究结果显示,阻断EGFR可抑制肿瘤生长,所以EGFR是肿瘤分子靶向治疗的重要靶点之一。EGFR TKIs是最先被应用于临床靶向治疗(targeted therapy)的抗肿瘤药物之一^[4]。它选择性的作用于肿瘤细胞,因而没有化疗药物通常所带来的骨髓抑制、脱发、肾功能损害等毒副作用^[5]。但应用此类药物后,随着时间的推移最终会导致获得性耐药^[6]。目前的研究证实不可逆性双重EGFR-HER2阻滞剂BIBW-2992(afatinib, 阿法替尼)能够克服肺癌治疗中这种获得性耐药,现对阿法替尼的分子作用机制、抗肿瘤作用和临床研究进展作一综述。

一、HER 家族

酪氨酸激酶受体EGFR家族,也被称为人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)或者ErbB家族,它由HER1/ErbB1即EGFR, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4组成。EGFR是一种细胞膜表面的糖蛋白受体,其结构分为:胞外配体结合区、跨膜结构域和具有酪氨酸激酶活性的胞内区域。当配体(EGF、TGF- α 等)与受体胞外结合后EGFR被活化,EGFR单体之间或EGFR与ErbB家族其他成员之间形成同源或异源二聚体。随后,EGFR胞内的酪氨酸激酶区域被激活,发生酪氨酸的自身磷酸化,从而引起下游信号通路如PI3K/Akt和Ras/Raf/MAP激酶通路等的活化^[7]。这些与癌细胞存活和生存有关的信号转导通路的活化,最终会导致癌细胞异常增生和转移。

EGFR在激酶部分包含了激活突变位点(外显子18-21),这些突变位点最初对吉非替尼治疗有明显的反应。EGFR包含了19外显子的缺失突变(del19)和21外显子的替换突变(L858R),或者一些像G719S、L861Q等不常见的突变。这些突变能够在缺乏配体的状态下增强激酶的结构活性,进而能够打破激酶激活和非激活的平衡状态,使平衡向激活状态倾斜^[8]。激活突变作用于酪氨酸激酶受体(TKIs)类似于超敏反应,因为它只是降低了ATP与EGFR的结合亲和力,进而增强了阻滞剂的竞争结合力,所以其作用不能被单克隆抗体阻断。

在HER家族信号转导的过程中,受体二聚体化是重要的一步。胞内的酪氨酸残基的磷酸转移导致调节细胞进程如细胞增殖等的下游信号的活化。对HER家族信号反应的持续时间取决于特定的HER二聚体的形态^[9]。例如,异源二聚体受体相对于同源二聚体来说对细胞有丝分裂和转化有更强的作用。

鉴于EGFR在非小细胞肺癌中的重要性,目前已经成功研发了几种针对EGFR特定靶点的药物,包括结合胞内酪氨酸激酶的TKIs(如厄洛替尼、吉非替尼)和直接作用于胞外受体的单克隆抗

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2012.04.017

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK2011658)

作者单位: 210002 江苏南京 南京军区南京总医院 南方医科大学南京临床学院 呼吸科

通讯作者: 宋 勇, E-mail: yong_song6310@yahoo.com

体如西妥昔单抗等。

吉非替尼、厄洛替尼是口服的 EGFR TKIs。吉非替尼(易瑞沙)是第一个被 FDA(美国食品药品监督管理局)批准用于 NSCLC 患者二线或三线治疗的 EGFR 靶向药物^[10]。该药被 FDA 通过很大程度上是基于 I / II 期的 IDEAL1 和 IDEAL2 实验数据结果^[11-12]。然而,在用来评估吉非替尼作用的 III 期 ISEL 实验中,吉非替尼与安慰剂相比,并没有表现出在生存期 OS(overall survival)方面的获益^[13]。同样 III 期的 INTERST 实验证实既往接受过治疗的患者中,与多西他赛相比,吉非替尼耐受性较好且在 OS 方面也没有明显劣势^[14]。厄洛替尼(特罗凯)是继吉非替尼之后再次被 FDA 批准通过的用于治疗 NSCLC 的 EGFR 受体阻滞剂^[15]。在既往接受厄洛替尼治疗的 NSCLC 中,该药已被证实了有明显的生存获益。在 BR. 21 实验中,731 个患者以 2:1 的比例被随机分配到了厄洛替尼组和安慰剂组,其中厄洛替尼剂量为 150 mg/d^[16]。最终与安慰剂相比,厄洛替尼有明显的 OS 改善(7.9 月 VS 3.7 月, hazard ratio HR 0.7; $P < 0.001$)。在 III 期的 SATURN 实验中,与安慰剂相比,厄洛替尼明显延长了 PFS(progression-free survival, HR 0.71),在一线化疗结束后的二线维持治疗中,厄洛替尼在 OS 方面较安慰剂也有明显的改善(HR 0.81)^[17]。在 EGFR 激活突变的患者中,这种优势更加明显。

在 NSCLC 中,尽管 EGFR TKIs 被证实有明显的临床获益,但在早期的研究中证实只有不到 10% 的未经选择的患者对 EGFR TKIs 有反应^[18]。对 EGFR TKIs 的回顾性分析证实了治疗的客观反应率与特定的临床特征相关,包括亚裔、女性、腺癌、不吸烟史^[19]。然而,统计学和临床实际结果之间的预期价值仍有少许差异。

二、EGFR 靶向治疗的耐药机制

一小部分 EGFR 激活突变的 NSCLC 患者对 EGFR TKIs 的首次治疗表现出无明显应答,这被称为天然耐药。它与单个基因的肿瘤成癌之间可能并无关系,而只是与其他繁冗的肿瘤基因如 K-Ras 等的激活有关^[20]。另外,活化的细胞表面第二受体如成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGF-R)等可能调节这种天然耐药^[21]。所有最初对 EGFR TKIs 有效的肺癌患者随着治疗时间的延长最终都会发展为治疗耐药、疾病进展等,这称为获得性耐药。如 T790M 的一个点突变造成近 50% 的肿瘤患者获得性耐药^[22]。据推测在受体中,构象改变能诱导非共价结合的可逆性,引起 EGFR 抑制剂如厄洛替尼、吉非替尼从胞内的酪氨酸激酶部分的 ATP 结合位点被替换^[23]。这些结构的改变在突变受体内可能导致大量的乙硫磷侧链产生,或者使得 ATP 的结合力增强,进而导致获得性耐药^[24]。获得性耐药的机制还包括 HER2 基因的“激酶转换”和 IGF-1R(insulin growth factor-1 receptor, 胰岛素样生长因子受体)^[25]、MET 基因等的扩增^[26]。

有以下几种措施可以克服 EGFR TKIs 的耐药机制:①找出新的不与受体 ATP 结合位点竞争性结合的 EGFR TKIs;②在受体中发明新的能够与受体 ATP 结合位点结合、不被替换或者构象稳定的不可逆性的 EGFR-TKIs;③联合能够阻挡 EGFR 配体结合位点的药物(如抗 EGFR 抗体的西妥昔单抗),阻挡受体的激酶活性(小分子的阻滞剂);④寻找 EGFR 和其二聚体成分-HER2, IGF-1R, FGFR 等的双重阻断剂;⑤寻找主要在获得性耐药旁路信号通路中的阻滞剂。在上述的策略中,后两种措施已在临床中深入研究。

大量针对 HER 家族成员的不可逆双重受体阻滞剂已经问世,包括 BIBW 2992, PF299804 等。但 BIBW 2992(阿法替尼)和 PF299804 目前尚在开展 III 期临床验证实验。

三、阿法替尼(BIBW 2992, afatinib)的抗肿瘤作用

阿法替尼(BIBW 2992, afatinib)为新型口服制剂,苯胺奎那唑啉化合物,是一种不可逆的 EGFR-HER2 双重酪氨酸激酶受体抑制剂。它能不可逆的与 EGFR-HER2 酪氨酸激酶结合,抑制其酪氨酸激酶活性,进而阻断 EGFR-HER2 介导的肿瘤细胞信号传导,抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进肿瘤细胞的凋亡。它与 EGFR 的 Cys 773 和 HER2 的 Cys 805 共价结合,在对厄洛替尼和吉非替尼耐药的突变细胞中仍然有作用,该制剂由勃林格殷格翰公司研发^[27]。

1. 临床前期试验:在临床前期试验中,阿法替尼被证实一系列不同的肿瘤细胞系内有抗肿

瘤作用。在野生型 EGFR 的人上皮细胞癌 A431 细胞系及 HER2 的乳腺癌 BT474 细胞系和胃癌 NCI N87 细胞系内均表达。阿法替尼在受体磷酸化方面有明确作用,这也转化为其在抗肿瘤中的作用,且已经在 A431 细胞系的异种移植以及胃癌 NCI N87 细胞系上得到了验证。在双重 EGFR 突变(L858R-T790M)的 NCIH 1975 细胞系中,阿法替尼控制住了肿瘤,并验证了其对第一代 EGFR TKIs(厄洛替尼、吉非替尼)耐药肿瘤的有效性^[27]。

Li 等^[28]对双重 EGFR 靶点的生物学特性在特殊 EGFR 突变基因驱动的双重转基因肺腺癌小鼠模型中作了深入研究。在这个模型中,与预期结果一致的是,厄洛替尼对潜在 L858R 突变有效,T790 突变则不起作用。阿法替尼和针对 EGFR 胞外部分靶点的西妥昔单抗,则对 T790 突变或双重 L858R-T790M 突变的肿瘤具有抑制作用,但是治疗结果仅仅是 SD(stable disease)或者 PR(partial response)。然而,在双重突变的肿瘤模型中,两药联合却能够使治疗结果达到 CR(complete response)。显而易见,这两者之间存在着某种协同作用,但目前该协同作用的机制仍不明,仍需研究。推测可能是当阿法替尼导致 EGFR 的 TK 部分去磷酸化时,西妥昔单抗则导致 EGFR 的全部下调。同样有可能,阿法替尼通过西妥昔单抗提高了受体的细胞内化作用,并且增强了抗体依赖性细胞调节的细胞毒性。

2. I 期临床试验

(1) 单药阿法替尼在晚期实体瘤中的 I 期临床试验:基于期望能够改善临床前期的结果,增加理论支持的力度,目前研究人员已经开展了 4 个临床 I 期试验来评估阿法替尼在肿瘤中不同方面的作用。所有这些实验都采用经典的 3 组 + 3 组剂量按比例上升的设计。最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)就是最高剂量,即 6 组患者中有没有或者仅有 1 组患者能够耐受剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)。因此,MTD 是一个能够在以后的 II 期实验中深入研究的最佳剂量。DLT 定义为发生在治疗第一个周期(28 d)间的 3、4 级非血液系统毒性,或者 4 级血液系统毒性。然而,在最佳支持治疗状态下发生的 3 级腹泻、恶心、呕吐,也归类为 DLT。另外 2 级毒性持续超过 7 d,或者左心室射血分数(LVEF)的减低、肾功能 2 级或更差同样被认为是 DLT。

Eskens 等开展了一项 2 周用药/2 周不用药的实验^[29]。38 个患者被分配至 7 个实验组,实验剂量从 10 mg/d 到 100 mg/d 不等。DLT 定义为大于 70 mg,包括转氨酶水平、疲乏、腹泻和皮疹等,另外还包括鼻出血(N=20)和无症状性 LVEF 减低(N=2),因此 MTD 是 70 mg。验证阿法替尼抗肿瘤作用最直接的证据是包括 NSCLC 和肠癌在内的 7 个实验组持续 4 个周期以上的疾病 SD。

药代学分析表明阿法替尼平均半衰期大约为 28~43 h,治疗 8 d 后达稳定状态。药代学参数表明患者体内最高浓度有适量的差异,但组织分布是相似的^[30]。目前该药在人体的生物利用度如何还不得而知。

Lewis 等^[31]开展了另外一项阿法替尼 3 周用药/1 周停药 I 期试验。该实验纳入 43 个患者,分为 5 个剂量组,剂量分别为 10~65 mg/d。65 mg 实验组中的 6 个患者有 3 个出现 DLT,分别为皮疹和黏膜炎。在扩大样本的 cohort 分析中,55 mg 组的 20 个患者出现的 DLT,具体为皮疹、腹泻和黏膜炎。因此该实验将 40 mg 组定为 MTD 组。尽管治疗没有客观反应,但有 4 个患者维持 SD 超过 6 个月。

Yap 等^[32]开展了一项阿法替尼每日持续用药的实验。53 个患者被纳入该研究。同时观察了食物对阿法替尼药代学的影响。实验分为 10~50 mg 不等的 5 个组,13 个患者为 50 mg 组,DLT3 级的表现为皮疹。因此 MTD 被定义为 50mg/d。其中一个患者出现了 LVEF 的降低,经过研究,被认为是胸腔和心包积液的副作用。该实验也有力的证明了阿法替尼的抗肿瘤作用。根据 RECIST 标准,有 3 个非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者达到确定的 PR,在这 3 个患者中,有 2 个是 EGFR 突变的。另外 2 个肺癌和食管癌的患者,分别达到不确定的 PR。另外 7 个包括肠癌、乳腺癌、甲状腺癌等的患者达到了超过 6 个月的疾病 SD。

Yap 等^[32]的药代学数据表明,阿法替尼的半衰期是 21~27 h,1 周后达到血药浓度稳定。药代学参数受剂量比例的影响。该实验表明高脂食物的摄取减少了药物的吸收,这表明阿法替尼应该

被快速服用。该研究没有明确的证据表明阿法替尼与体重和体表面积有关,而体重和体表面积决定了药物一个复杂的口服剂量。

另外,Augs等^[33]报道了一个阿法替尼每日连续用药的实验结果。该实验纳入了22个患者。分为从10~60 mg不等的4个剂量组,在60 mg实验组的3个患者中有2个出现了腹泻,腹泻是最基本的DLT。因此,40 mg被定义为MTD,11个患者中只有1个出现了DLT。

(2) 阿法替尼联合化疗治疗晚期实体瘤的I期实验:阿法替尼联合不同的化疗方案,包括顺铂/紫杉醇和顺铂/5-氟尿嘧啶^[34],每周一次紫杉醇^[35]和每3周一次的多西他赛^[36]方案治疗肺癌的实验也如有较多报道。在这些研究中,只取得了有限的实验结果,但是可以观察到在联合用药后阿法替尼的抗肿瘤效果明显提高。每日阿法替尼40 mg口服与紫杉醇每周一次的联合应用预测是接下来II期实验的剂量,该剂量带有轻度的可调节、耐受的副反应。其中8例患者在治疗4个周期后继续治疗。Awada等^[29]的研究结果表明,在多西他赛(75 mg/m² 静滴d1)联合阿法替尼(口服2~4/d)21 d一个周期的实验中,多西他赛和阿法替尼并没有出现相反的药代学结果。该实验纳入40例患者,剂量为10~160 mg不等,MTD是90 mg,DLT包括一个患者4级中性粒细胞减少,及阿法替尼120 mg剂量组患者的恶心、呕吐和腹泻。该实验表明两药联用的毒性与单药阿法替尼类似,最常见的是疲劳(63%),腹泻(58%),厌食和口腔炎(53%),皮疹(43%),神经炎(30%)。包括乳腺癌、食管癌、胸腺瘤等在内的5例患者治疗后有反应,其中1例患者出现疾病CR。有趣的是,其中2例对治疗有反应的患者是预先经过紫杉烷暴露的。另外10例患者出现了超过6个周期的SD,有4例患者持续了至少9个周期的治疗。这些结果证实,阿法替尼联合化疗的临床效果较好,且容易耐受。这为下一步大规模的研究阿法替尼联合化疗或紫杉烷类提供了潜在的依据。

3. 阿法替尼 NSCLC 患者临床试验

(1) LUX-Lung 1: LUX-Lung 1 是 Miller 等^[37]开展的一项 II b/III 期的研究,针对阿法替尼与安慰剂的随机、双盲临床试验,受试者为晚期 NSCLC,既往接受过多种治疗,阿法替尼是三线或四线治疗。该实验是2010年10月在 ESMO(European Society for Medical Oncology,欧洲临床肿瘤协会)的35个中心开展的^[38]。总共有585例受试者参与此项研究中。有趣的是,阿法替尼并没有达到主要观察点 OS 的改善,但是在次要观察点 PFS、ORR(objective response rates,客观反应率)上均有提高。阿法替尼的中位 OS 是10.78个月,安慰剂组的中位 OS 是11.96个月。在这些难治的 NSCLC 患者中,安慰剂组的中位 OS 明显的比阿法替尼组要高。该现象可能是安慰剂组的患者出现疾病进展后会继续接受化疗或其他 EGFR-TKIs 治疗。阿法替尼和安慰剂组的中位 PFS 是3.3个月 vs 1.1个月,独立评估治疗8周后的疾病控制率在阿法替尼组是58%,安慰剂组的是19%。阿法替尼组与安慰剂组的 ORR 分别是(11% vs 0.5%)。阿法替尼组对 PFS 上的获益及肿瘤引起的相关症状如咳嗽、呼吸困难、疼痛改善方面是有临床意义的。尽管在 OS 上没有明显的提高,这项实验仍然提示了阿法替尼对既往接受过化疗及 EGFR TKIs 治疗的晚期 NSCLC 患者在治疗上的重要意义。

(2) LUX-Lung 2: LUX-Lung 2 实验是一项 II 期临床实验,旨在研究阿法替尼作为 EGFR TKIs 初次治疗潜在 EGFR 激活突变的 NSCLC 患者的作用^[39]。对中国台湾地区和美国的444个 III B/IV 期的肺腺癌患者,分别进行了 EGFR 突变检测,使用的是直接测序法,测定18-21外显子的突变水平,其中129名患者纳入了该项研究。尽管可以接受一线的化疗,但是他们却采用了厄洛替尼或吉非替尼作为一线药物治疗。该实验采用影像学来评估治疗结果。62个19外显子突变患者的 ORR 和疾病控制率(disease control rates, DCR)均为94%,L858R 突变患者的 ORR 和 DCR 分别是52%和85%,其余突变的 ORR 和 DCR 分别是43%和78%。该实验结果与 EGFR 激活突变患者一线应用吉非替尼的效果相当,但是与目前应用的可逆的 EGFR TKIs 没有明显优势。中位的 PFS 是12个月,常见的不良反应是皮疹和腹泻。

目前,3项研究阿法替尼在肺癌患者中作用的 III 期国际性实验正在开展,其中包括 LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6(不同地区、种族),受试者都是 EGFR 激活突变的患者,分别进行了一线阿法替尼和

顺铂/培美曲塞的对比。首要的观察点是 PFS,其他的观察指标是 DCR、OS、健康相关的生活质量等。LUX-Lung 5 进行的是吉非替尼、厄洛替尼治疗失败后,采用阿法替尼再次治疗疾病进展患者的阿法替尼联合化疗结果。

四、结语

EGFR 是肺癌患者促有丝分裂和转化的一个重要靶点。尽管早期针对 EGFR 的一些可逆性小分子 TKIs 取得了一线成就,但是随着治疗时间的延长,不可避免的出现了耐药。然而新的可逆性双重 EGFR-HER2 阻滞剂如拉帕替尼(lapatinib)在肺癌患者身上并没有明显的获益^[40]。不可逆性双重 EGFR-HER2 阻滞剂 PF299804 和 BIBW2992 的发展为 EGFR 激活突变的患者带来了希望。阿法替尼在 I 期和 II 期 NSCLC 患者的实验结果为临床治疗提供了新的手段,尽管有患者可耐受的副作用如皮疹和腹泻等存在。但是与安慰剂相比,阿法替尼在既往接受过可逆性 EGFR TKIs 治疗的患者身上并没有明显的改善 OS。既往的实验中也观察到在吉非替尼耐药的 NSCLC 细胞系中,阿法替尼同样下调了胸苷酸合酶(thymidylate synthase, TS)。当阿法替尼与针对 TS 靶点的药物如培美曲塞等联用时,可以观察到对 T790 突变的 NSCLC 明显的协同生长抑制作用^[41]。现在已经有实验通过检测肿瘤组织 TS 水平去观察培美曲塞耐药相关性,这也合理的解释了高表达 TS 的鳞癌患者中培美曲塞效果不佳的原因。这提示我们可以对可逆性 EGFR TKIs 耐药的患者进行阿法替尼与培美曲塞的联用,尤其是对 T790M 突变的患者。在以后的治疗中我们可以检测 EGFR、HER2 突变水平及肿瘤组织 TS 的水平。检测这些对 EGFR 靶向治疗的预测因素是下一步临床试验设计的重要组成部分,也是我们生物治疗向前发展的一个重要转折点。

参 考 文 献

- 1 Jemal A, Murray T, Samuels A, *et al.* Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 5-26.
- 2 Rowinsky EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anti-cancer agents [J]. Drugs, 2000, 60(1): 1-44; discussion 41-42.
- 3 Sibilio M, Kroismayr R, Lichtenberger BM, *et al.* The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis [J]. Differentiation, 2007, 75(9): 770-787.
- 4 Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 over-expression in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Oncogene, 2009, 28(Suppl1): S32-S37.
- 5 Kancha RK, von Bubnoff N, Peschel C, *et al.* Functional analysis of epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation and potential implications for EGFR targeted therapy [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 460-467.
- 6 Gazdar AF. 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(suppl1): S24-S31.
- 7 Sibilio M, Kroismayr R, Lichtenberger BM, *et al.* The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis [J]. Differentiation, 2007, 75(9): 770-787.
- 8 Riely GJ, Pao W, Pham D, *et al.* Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(3 Pt 1): 839-844.
- 9 Leidner RS, Fu P, Clifford B, *et al.* Genetic abnormalities of the EGFR pathway in African American patients with non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5620-5626.
- 10 Wissner A, Mansour TS. The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer [J]. Arch Pharm, 2008, 341: 465-477.
- 11 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 2237-2246.
- 12 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290: 2149-2158.
- 13 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 randomized, placebo-controlled, multicentre study [J]. Lancet, 2005, 366: 1527-1537.
- 14 Kim ES, Hirsh V, Mok T, *et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial [J]. Lancet, 2008, 372: 1809-1808.
- 15 Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, *et al.* PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib [J]. Cancer Res, 2007, 67: 11924-11932.

- 16 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: 123-132.
- 17 Burgger W, Kim JH. Biomarker analyses from SATURN. a phase III place-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy for advanced NSCLC [J]. *Eur J Cancer suppl*, 2009, 7: 559.
- 18 Sharma SV, Bell DW, Settleman J, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 169-181.
- 19 Miller VA, Kris MG, Shah N, *et al.* Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1103-1109.
- 20 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.
- 21 Kono SA, Marshall ME, Ware KE, *et al.* The fibroblast growth factor receptor signaling pathway as a mediator of intrinsic resistance to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Drug Resist Update*, 2009, 12(4-5): 95-102.
- 22 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, *et al.* Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19): 5764-5769.
- 23 Kumar A, Petri ET, Halmos B, *et al.* Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1742-1751.
- 24 Clark J, Cools J, Gilliland DG. EGFR inhibition in non-small cell lung cancer: resistance, once again, rears its ugly head [J]. *PLoS Med*, 2005, 2: e75.
- 25 Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, *et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2070-2075.
- 26 van der Veecken J, Oliveira S, Schifflers RM, *et al.* Crosstalk between epidermal growth factor receptor- and insulin-like growth factor-1 receptor signaling: implications for cancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(6): 748-760.
- 27 Suda K, Murakami I, Katayama T, *et al.* Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5489-5498.
- 28 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.
- 29 Regales L, Gong Y, Shen R, *et al.* Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10): 3000-3010.
- 30 Eskens FA, Mom CH, Planting AS, *et al.* A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor I (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98: 80-85.
- 31 Stopfer P, Narjes H, Gaschler-Markefski B, *et al.* Pharmacokinetics (PK) of [14C]-BIBW 2992 after administration of a single dose of 15 mg [14C]-BIBW2992 oral solution in healthy male volunteers [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18 Suppl): abstract 14607.
- 33 Lewis N, Marshall J, Amelsberg A, *et al.* A phase I dose escalation schedule of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in a 3 week on 1 week off schedule in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): 143s.
- 34 Yap TA, Vidal L, Adam J, *et al.* Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25): 3965-3972.
- 35 Agus DB, Terlizzi E, Stopfer P, *et al.* A phase I dose escalation study of BIBW2992, an irreversible dual EGFR/ER2 receptor tyrosine kinase inhibitor in a continuous schedule in patients with advanced solid tumours [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): 97s.
- 36 Vermorken JB, Machiels JH, Rottey S, *et al.* Phase Ib study evaluating the combination of BIBW 2992 with two different standard chemotherapy regimens, cisplatin/paclitaxel (PT) and cisplatin/5FU (PF), in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18 Suppl): abstract e13521.
- 37 Ang J, Mikropoulos C, Stavridi F, *et al.* A phase I study of daily BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 dual kinase inhibitor, in combination with weekly paclitaxel [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18 Suppl): abstract e14541.
- 38 Awada AH, Dumez H, Wolter P, *et al.* A phase I dose finding study of the 3-day administration of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER-2 inhibitor, in combination with three weekly docetaxel in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18 Suppl): abstract 3556.
- 39 Yang C, Hirsch J, Cadranet Y, *et al.* Phase IIb/III double-blind randomized trial of BIBW 2992, an irreversible, dual inhibitor of EGFR and HER2 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy (CT) and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung1): A preliminary report [J]. *J Clin Oncol*. 2009, 27(Suppl 15s): abstract 8062.
- 40 Yang C, Shih J, Su W, *et al.* A Phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR

mutations (LUX-Lung 2) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(Suppl 15s): abstract 7521.

- 41 Takezawa K, Okamoto I, Tanizaki J, *et al*. Enhanced anticancer effect of the combination of BIBW2992 and thymidylate synthase-targeted agents in non-small cell lung cancer with the T790M mutation of epidermal growth factor receptor [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(6): 1647-1656.

(收稿日期: 2012-06-12)

(本文编辑: 王亚楠)

王允芬 宋 勇. Afatinib(阿法替尼)治疗非小细胞肺癌的研究进展[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2012, 5(4): 364-370.

• 经验荟萃 •

盐酸氨溴索注射液与呋塞米注射液存在配伍禁忌

覃 梅¹ 李洪艳¹ 冯 欢¹ 任 然²

(400037 重庆,¹ 第三军医大学附属新桥医院肝胆外科;² 第三军医大学附属新桥医院医教部科研科)

盐酸氨溴索注射液为无色澄明液体,适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病;手术后肺部并发症的预防性治疗。笔者于2010年1月在临床工作中发现盐酸氨溴索注射液(勃林格殷格翰生产)与呋塞米注射液(太极集团生产)存在配伍禁忌,现报道如下。

1. 临床资料

患者男性,45岁,因开腹肝叶切除术后,医嘱予0.9%氯化钠溶液100 ml + 盐酸氨溴索30 mg 静脉滴注。当输注盐酸氨溴索时执行临时医嘱予以静脉推注呋塞米注射液20 mg,输液器管道内即出现白色混浊。立即回抽静脉血,更换输液器和液体后,未见不良反应,并向患者进行解释工作,患者无不适。

2. 实验观察

将氨溴索注射液30 mg溶于0.9%氯化钠溶液100 ml中,取5 ml;抽取呋塞米注射液2 ml;将两液混合,可见混合液迅速变成乳白色,10 s后即出现白色絮状物,静置8 h后乳白色液体变澄清,白色絮状物仍未消失。按上述方法重复多次,均得到同样结果。因此,氨溴索注射液与呋塞米注射液存在配伍禁忌。