

肿瘤靶向治疗药物 临床应用方案评价

束永前 刘连科 编著



科学出版社

肿瘤靶向治疗药物 临床应用方案评价

束永前 刘连科 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书以国内上市的药物为主进行了汇总,共包括 20 种药物。每种药物首先简要说明药物基本情况(以临床实用为主);接着介绍治疗方案,分为单药方案、联合用药方案。本书不但清楚地显示了靶向治疗药物对常见肿瘤的作用,而且显示了某些靶向治疗药物对某些少见肿瘤及难治性良性疾病的作用。本书选取的文献以Ⅱ~Ⅲ期临床试验为主;以英文摘要为重点,同时参考了原文,并对重要的临床试验结果进行了评价。

本书简明实用,适合临床医生、研究生、临床药师、药学相关工作人员及医药销售人员等参考。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤靶向治疗药物临床应用方案评价 / 束永前, 刘连科编著. —北京: 科学出版社, 2015. 8

ISBN 978-7-03-045539-0

I. 肿… II. ①束… ②刘… III. 肿瘤-临床药学-治疗-研究 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 195905 号

责任编辑:沈红芬 / 责任校对:李 影

责任印制:肖 兴 / 封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 8 月第 一 版 开本:890×1240 A5

2015 年 12 月第二次印刷 印张:15 1/2

字数:500 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

精准医学与个体化治疗在恶性肿瘤治疗中的地位已经确立,肿瘤靶向治疗药物在其中扮演着极其重要的角色。美国FDA自1997年批准第一个分子靶向治疗药物利妥昔单抗上市以来,已经批准70多种肿瘤靶向治疗药物,而国内批准上市的不足20种。肿瘤靶向治疗药物不但对某些部位的肿瘤更具有针对性,而且对针对性之外部位的肿瘤也可能有效,这体现了“同病异治、异病同治”的理念。近年来,临床医生对肿瘤靶向治疗药物表现出了越来越大的兴趣;然而,由于临床医生没有足够的时间去阅读大量的文献,致使对肿瘤分子靶向治疗的认识及应用仍不够全面。

有关临床药物应用方面的书籍虽然很多,但多比较笼统,系统化介绍具体药物临床试验的书籍不多,故萌生了编写本书的想法。本书编写的初衷是为临床医生提供一部实用的参考手册,便于临床医生快速了解靶向治疗的临床研究概况,更好地供临床应用参考,使临床医生在工作中能更好地做到常规应用。本书以国内上市的药物为主进行了汇总,共包括20种药物。每种药物首先简要说明药物基本情况(以临床实用为主);接着介绍治疗方案,分为单药方案、联合用药方案。本书中的文献主要来自PubMed数据库,选取的文献以Ⅱ~Ⅲ期临床试验为主。我们知道,仅Ⅱ~Ⅲ期临床试验并不能满足临床需求,甚至有学者认为药物临床试验罕见反映治疗现实。为了能反映某些靶向治疗药物的整体研究概况,我们保留了部分Ⅰ期临床试验研究

结果,甚至对部分药物的回顾性分析等也进行了归纳与总结。由于每种靶向治疗药物进入临床的时间不同,故选取的临床试验也有所不同。成熟的药物,比如甲磺酸伊马替尼以Ⅱ~Ⅲ期临床试验为主;而新上市的药物,比如阿帕替尼,也收录了部分Ⅰ期临床试验结果。书中收录的临床试验以阳性结果为主,同时也收录了少部分重要的阴性结果。本书以英文摘要为重点,同时参考了原文,并对重要的临床试验结果进行了评价。

本书不但清楚地显示了靶向治疗药物对常见肿瘤的作用,而且显示了某些靶向治疗药物对某些少见肿瘤及难治性良性疾病的作用,比如腺样囊性癌、神经纤维瘤病、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、脊索瘤、重症天疱疮、1型糖尿病、抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎、肉芽肿性血管炎等。本书简明实用,适合临床医生、研究生、临床药师、药学相关工作人员及医药销售人员等参考。

本书未收录国内外会议报告的方案,主要原因是读者不太容易检索到。此外,由于篇幅和时间限制,许多阴性的药物临床试验结果未能在本书中体现,这是本书的遗憾。书中不足之处,敬请读者批评指正。

束永前 刘连科
南京医科大学第一附属医院
江苏省人民医院
2015年7月15日

目 录

阿法替尼	(1)
阿帕替尼	(12)
埃克替尼	(17)
贝伐珠单抗	(24)
达沙替尼	(104)
厄洛替尼	(117)
吉非替尼	(148)
克唑替尼	(165)
拉帕替尼	(173)
利妥昔单抗	(194)
尼洛替尼	(239)
尼妥珠单抗	(246)
硼替佐米	(257)
曲妥珠单抗	(290)
舒尼替尼	(322)
索拉非尼	(342)
西妥昔单抗	(360)
伊马替尼	(431)
依维莫司	(457)
重组人血管内皮抑制素	(477)
缩略语英汉对照	(489)

阿法替尼

一、基本情况

【通用名】 阿法替尼片

【英文名】 Afatinib

【商品名或别名】 Gilotrif

【规格/包装】 40mg/片,30mg/片,20mg/片

【适应证】

(1) 主要肿瘤:表皮生长因子受体(EGFR)外显子 19 缺失或外显子 21 突变(L858R)的非小细胞癌(NSCLC)患者的一线治疗。也可用于 NSCLC 患者的二线、三线治疗。

(2) 其他肿瘤:头颈部肿瘤等。

【主要不良反应】 常见不良反应:发生率 $\geq 20\%$,有皮疹/痤疮样皮炎、口腔炎、甲沟炎、皮肤干燥、瘙痒、食欲减低等。

【重要注意事项】

(1) EGFR 突变检测:口服本品前,建议对本行 EGFR 基因检测。

(2) 腹泻:若发生 3/4 级腹泻,需要暂时停药,并给予积极治疗。

(3) 大疱和剥脱性皮炎:发生率很低,约 0.15%。

(4) 间质性肺病(ILD):发生率约 1.6%,有肺部疾病者,服用本品需要密切关注。

(5) 肝毒性:发生率约 0.18%,但可致命;需要定期复查肝功能。

(6) 孕妇及妇女:本品可致胎儿危害,避免孕妇应用。建议育龄妇女避孕。

(7) 哺乳期:禁止用药或停止哺乳。

【禁忌证】 已知的对本品或其中任一成分发生严重超敏反应者均禁用。

【相互作用】 P-糖蛋白(P-gp)抑制剂可能增加阿法替尼血药浓度,

同时应用可考虑减量。慢性 P-gp 诱导剂可能降低阿法替尼血药浓度,同时应用可考虑加量。

二、治疗方案

(一) 单药方案

阿法替尼单药已在非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、KRAS 野生型转移性结直肠癌、胃食管癌、胆道癌、泌尿道癌或生殖器官癌等开展临床研究。

方案 1

阿法替尼 40mg, 每天 1 次, 持续口服, 直至疾病进展或毒性不可耐受。

临床研究 1 II 期试验, 治疗 EGFR 突变、III b 期伴有胸腔积液或 IV 期肺腺癌患者, 患者既往已行一种方案化疗, 但未给予 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗。129 例患者给予口服阿法替尼治疗, 其中 99 例患者起始剂量为 50mg/d, 30 例患者为 40mg/d; 129 例患者中 79 例(61%)有效, 其中 2 例 CR、77 例 PR; 106 例含有两种常见 EGFR 突变(外显子 19 缺失或 L858R)中 70 例(66%)有效, 而 23 例具有少见突变患者中 9 例(39%)有效。两种起始剂量的有效率相似, 40mg 剂量组 30 例中 18 例(60%)有效, 50mg 剂量组 99 例患者中 61 例(62%)有效。两种最常见的不良事件(腹泻和皮疹或痤疮), 50mg 剂量组的 3 级不良事件较 40mg 剂量组更常见, 前者腹泻为 22%、皮疹或痤疮为 22%, 后者分别为 7%、7%。严重不良事件在 40mg 剂量组较 50mg 剂量组更少见, 分别为 2/30、14/99。阿法替尼治疗有效, 推荐剂量为 40mg/d。

出处: Yang JC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5):539-548.

临床研究 2 III 期试验, 用于一线治疗 EGFR 突变的 III B/IV 期肺腺癌, 345 例患者随机分为阿法替尼组、培美曲塞+顺铂组(化疗组); 阿法替尼组、化疗组的中位 PFS 分别为 11.1、6.9 个月($P=0.001$)。对于外显子

19 缺失和 L858R EGFR 突变的 308 例患者,阿法替尼、化疗组的中位 PFS 分别为 13.6、6.9 个月 ($P=0.001$);阿法替尼最常见的治疗相关不良事件为腹泻、皮疹/痤疮、口腔炎;而化疗相关不良事件分别为恶心、乏力和食欲下降。与标准化疗相比,阿法替尼可显著延长 EGFR 突变的 III B/IV 期肺腺癌患者的 PFS。

出处:Sequist LV, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3234.

临床研究 3 III 期试验,用于一线治疗 EGFR 突变的晚期肺腺癌,阿法替尼可以很好地改善咳嗽、呼吸困难,但有腹泻、吞咽困难、口疮等不良反应。随着给药时间的延长,阿法替尼可改善全身健康状况/QOL。

出处:Yang JC, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3342-3350.

临床研究 4 II b/III 期试验, LUX-Lung 1 研究,用于既往行 1~2 种化疗方案及至少 12 周厄洛替尼或吉非替尼治疗后进展的晚期 NSCLC,阿法替尼可改善咳嗽 ($P<0.0001$)、呼吸困难 ($P=0.006$)、疼痛 ($P<0.0001$),显著延迟至咳嗽恶化时间 ($P<0.001$),有延迟呼吸困难 ($P=0.170$) 和疼痛 ($P=0.287$) 的趋势。阿法替尼的不良事件与其他研究一致。阿法替尼可显著改善患者 QOL ($P<0.05$)。

出处:Hirsh V, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). J Thorac Oncol. 2013;8(2):229-237.

临床研究 5 III 期试验, LUX-Lung 6 研究,用于一线治疗亚洲、EGFR 突变的 III B/IV 期 NSCLC, 364 例患者随机分为阿法替尼组 (242 例)、培美曲塞+顺铂组 (化疗组, 122 例);阿法替尼组、化疗组的中位 PFS 分别为 11.0、5.6 个月 ($P<0.0001$);阿法替尼最常见的治疗相关 3/4 级不良事件有皮疹/痤疮 (14.6%)、腹泻 (5.4%)、口腔炎或黏膜炎 (5.4%),而化疗组有中性粒细胞减少 (26.5%)、呕吐 (19.5%)、白细胞减少 (15.0%)。阿法替尼组、化疗组的治疗相关严重不良事件分别为 6.3%、8.0%。与标准化疗相比,一线给予阿法替尼可显著延长 PFS,且毒性可耐受、易处理。对于这样的群体,阿法替尼可作为一线治疗选择。

出处:Wu YL, 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-222.

临床研究 6 Ⅲ期试验, LUX-Lung 6 研究, 用于一线治疗亚洲、EGFR 突变的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC, 与吉西他滨联合顺铂方案比较, 阿法替尼可显著改善整体健康状态/QOL、躯体功能、社会角色; 阿法替尼可显著延迟症状恶化; 随着时间推移, 可获得更好的 QOL。

出处: Geater SL, et al. Symptom and quality of life improvement in LUX-Lung 6: an open-label phase Ⅲ study of afatinib versus cisplatin/gemcitabine in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):883-889.

临床研究 7 回顾性分析, Named Patient Use (NPU) 计划, 63 例既往对厄洛替尼或吉非替尼敏感的 NSCLC 患者, 给予阿法替尼治疗, 有效率为 14.3%、PFS 为 2.6 个月, 腹泻和皮疹为最常见的毒性; 46% 的患者要求剂量减低, 41% 的患者出现剂量延迟。阿法替尼在 NPU 计划中的疗效及安全性与 LUX-Lung 1 试验一致。

出处: Khan F, et al. Afatinib use in non-small cell lung cancer previously sensitive to epidermal growth factor receptor inhibitors: the United Kingdom Named Patient Programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(10):1717-1721.

方案 2

阿法替尼 50mg, 每天 1 次。

临床研究 1 Ⅰ期试验, 探讨阿法替尼治疗晚期 NSCLC 的最大耐受量, 患者为既往接受铂类两药方案化疗/厄洛替尼/吉非替尼治疗, 患者给予阿法替尼的剂量为 20~50mg/d, 研究显示日本推荐 NSCLC 患者进行阿法替尼 Ⅱ期临床试验的剂量为 50mg/d。

出处: Murakami H, et al. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):891-899.

临床研究 2 Ⅱb/Ⅲ期试验, LUX-Lung 1 研究, 用于既往 EGFR-TKI 治疗至少 12 周失败的ⅢB~Ⅳ期 NSCLC 患者, 585 例患者随机分为阿法替尼组 (390 例)、安慰剂组 (195 例); 阿法替尼组、安慰剂组的中位 OS 分别为 10.8、12.0 个月 ($P=0.74$); 对应的中位 PFS 分别为 3.3、1.1 个月 ($P<$

0.0001);未见CR患者,阿法替尼组、安慰剂组的PR分别为29例(7%)、1例;后续的肿瘤治疗,阿法替尼组、安慰剂组分别为68%(257例)、79%(153例)。阿法替尼组最常见的不良事件有腹泻(87%,3级17%)、皮疹或痤疮(78%,3级14%);这些不良事件很少见于安慰剂组,后者腹泻为9%、皮疹或痤疮为16%,均为1~2级。阿法替尼组、安慰剂组药物相关严重不良事件分别为10%、<1%;阿法替尼组有2例可能的治疗相关性死亡。阿法替尼组不改善OS,但可改善PFS及有效率。阿法替尼对部分晚期肺腺癌患者有效,这些患者为至少12周EGFR-TKI治疗失败者。

出处:Miller VA, 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. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-538.

临床研究3 II期试验,LUX-Lung 4研究,用于治疗对厄洛替尼和/或吉非替尼治疗(≥ 12 周)进展的Ⅲ/Ⅳ期晚期肺腺癌,62例患者入组,45例(72.6%)为EGFR突变患者,51例(82.3%)患者符合获得性对厄洛替尼和/或吉非替尼耐药的标准;61例可评价的患者,8.2%获得PR,中位PFS为4.4个月,中位OS为19.0个月;拉帕替尼治疗相关的不良反应为腹泻(100%)、皮疹/痤疮(91.9%),29%因不良反应而停药。阿法替尼对上述Ⅲ/Ⅳ期晚期肺腺癌患者有适度的疗效,这些患者曾接受三线或四线治疗,且为厄洛替尼和/或吉非替尼治疗过程中进展,包括对厄洛替尼和/或吉非替尼治疗获得性耐药。

出处:Katakami N, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3335-3341.

临床研究4 III期试验,用于既往多种化疗方案以及至少一种EGFR-TKI治疗后进展的晚期NSCLC,573例患者入组,541例患者的中位从治疗到失败的时间(TTF)为3.7个月,腺癌和鳞癌的中位TTF分别为4.0、2.7个月,而EGFR突变者的TTF为4.6个月;不良事件总体上可控。在真实背景下,多种方案治疗过的EGFR突变或EGFR-TKI敏感NSCLC患者可给予阿法替尼。

出处:Schuler M, et al. Experience with afatinib in patients with non-small cell lung cancer progressing after clinical benefit from gefitinib and erlotinib. *Oncologist.* 2014;19

(10):1100-1109.

临床研究 5 III 期试验,用于伴有中枢神经系统(CNS)转移的 NSCLC 患者的治疗,患者曾接受过至少一线化疗以及一线的 EGFR-TKI 治疗,给予阿法替尼 50mg/d,医生也可自行调整至 40、30mg/d。100 例患者伴有脑转移和/或软脑膜病变,其中 74% 为 EGFR 突变;CNS 转移患者的中位 TTF 为 3.6 个月,与匹配的 100 例无 CNS 转移患者的中位 TTF 无显著性差异。35% (11/35) 的可评价患者有颅内反应,5 例(16%)仅有颅内反应;中位反应持续时间为 120 天(21~395 天);66% (21/32) 患者的颅内疾病被阿法替尼控制。阿法替尼可以渗透至颅内,且颅内浓度足够高,对已行多线治疗、EGFR 突变或 EGFR-TKI 敏感伴有 CNS 转移的 NSCLC 患者有效。

出处:Hoffknecht P, 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 Thorac Oncol. 2015;10(1):156-163.

临床研究 6 II 期试验,用于复发或难治性实体瘤的治疗,60 例实体瘤患者入组,阿法替尼对患者的 QTcF 间期(Fridericia 公式矫正的 QT 间期)无显著性的影响,不影响心脏复极。

出处:Molife LR, et al. Phase II, open-label trial to assess QTcF effects, pharmacokinetics and antitumor activity of afatinib in patients with relapsed or refractory solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72(6):1213-1222.

临床研究 7 药代动力学研究,轻中度肝功能异常患者均为 8 例(Child-Pugh A 和 B)、健康对照 16 例,给予阿法替尼 50mg/d,连续口服 10 天;结果表明轻中度肝功能异常不影响其药代动力学,且这些患者对阿法替尼具有良好的耐受性,给药时不需要调整阿法替尼的初始剂量。结果显示,轻中度肝功能异常患者,给予阿法替尼治疗,不需要调整阿法替尼的剂量。

出处:Schnell D, et al. Pharmacokinetics of afatinib in subjects with mild or moderate hepatic impairment. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74(2):267-275.

临床研究 8 II 期试验,用于曾行不超过 3 种化疗方案的 HER 阴性乳腺癌患者的治疗,患者未接受过生长因子受体靶向治疗;阿法替尼治疗曾经治疗后的 HER2 阴性患者的疗效有限。临床上,不建议这样的患者

给予阿法替尼治疗。

出处:Schuler M, et al. A phase II trial to assess efficacy and safety of afatinib in extensively pretreated patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(3):1149-1159.

临床研究 9 II 期试验,用于曲妥珠单抗治疗后进展或不可耐受的 III B/IV 期 HER2 阳性乳腺癌,患者曾接受的化疗方案中位数为 3 个(0 ~ 15 个),其中 68.3% 接受曲妥珠单抗治疗 >1 年。41 例患者中,10% 获得 PR,37% 为 SD, CBR 为 46%, 中位 PFS 为 15.1 周,中位 OS 为 61.0 周。最常见的 3 级治疗相关性不良事件为腹泻(24.4%)、皮疹(9.8%);研究者认为阿法替尼有效。

出处:Lin NU, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1057-1065.

临床研究 10 II 期试验,用于头颈部转移性或复发鳞状细胞癌,124 例按照 1:1 原则随机分配至阿法替尼组或西妥昔单抗组,其中 121 例患者给予治疗(第一阶段,阿法替尼 61 例、西妥昔单抗 60 例),共 68 例患者交叉至对应组(第二阶段,阿法替尼 32 例、西妥昔单抗 36 例);在第一阶段,研究者/独立中心审查(IR/ICR)评价,阿法替尼组、西妥昔单抗组的平均肿瘤退缩分别为 10.4%/16.6%、5.4%/10.1% ($P = 0.46/0.30$);IR/ICR 评价,阿法替尼组、西妥昔单抗组的 ORR 分别为 16.1%/8.1%、6.5%/9.7%;IR 评估,对应的疾病控制率(DCR)分别为 50%、56.5%,ICR 也获得类似的结果。阿法替尼组、西妥昔单抗组最常见的 ≥ 3 级药物相关的不良事件(DRAEs)为皮疹/痤疮(18% vs 8.3%)、腹泻(14.8% vs 0)、口腔炎/黏膜炎(11.5% vs 0);DRAEs 患者导致治疗终止,阿法替尼组、西妥昔单抗组分别为 23%、5%。在第二阶段,阿法替尼组、西妥昔单抗组的 DCR(IR/ICR)分别为 38.9%/33.3%、18.8%/18.8%。阿法替尼疗效与西妥昔单抗相似,阿法替尼与西妥昔单抗序贯治疗可能获得持续疗效,两者可能不存在交叉耐药。提示阿法替尼与西妥昔单抗单药治疗,或序贯治疗,可用于治疗头颈部转移性或复发鳞状细胞癌。

出处:Seiwert TY, et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1813-1820.

临床研究 11 II 期试验,用于 KRAS 野生型转移性结直肠癌(mCRC),患者均为以奥沙利铂和伊立替康为基础方案治疗后进展者,患者按照 2:1 原则随机分为阿法替尼组(36 例)或西妥昔单抗组(14 例);阿法替尼组未确认和确认的 OR 率分别为 3%、0,而西妥昔单抗组对应的 OR 率分别为 20%、13%,两组比较具有统计学差异($P=0.0735$ 和 $P<0.001$);阿法替尼组、西妥昔单抗组的中位 PFS 分别为 46.0、144.5 天;阿法替尼组的中位 OS 为 355 天,而西妥昔单抗组的 OS 未达到。KRAS 突变组(41 例),5 例(12%)患者获得确认的疾病控制,无 OR;中位 PFS 和 OS 分别为 41.0、173 天;最常见的治疗相关不良事件为腹泻和皮疹。治疗 KRAS 野生型 mCRC,阿法替尼的疗效差于西妥昔单抗;而 KRAS 突变患者,阿法替尼治疗后的疾病控制是适度的。阿法替尼的毒性可处理。该研究显示奥沙利铂和伊立替康为基础方案治疗后进展的 KRAS 野生型 mCRC 患者,不建议给予阿法替尼单药治疗。

出处: Hickish T, et al. A randomised, open-label phase II trial of afatinib versus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014; 50 (18): 3136-3344.

临床研究 12 II 期试验,用于治疗多种实体瘤,包括胃食管癌、胆道癌、泌尿道癌或生殖器官癌,20 例患者给予治疗 ORR 为 5% (1/20),8 例为 SD;该研究由于入组慢而提前关闭。阿法替尼对上述实体瘤疗效轻微。

出处: Kwak EL, et al. Phase 2 trial of afatinib, an ErbB family blocker, in solid tumors genetically screened for target activation. *Cancer*. 2013;119(16):3043-3051.

临床研究 13 回顾性研究,用于 EGFR 突变的转移性 NSCLC,患者对厄洛替尼或吉非替尼获得性耐药,对化疗也耐药。96 例患者入组,63 例(65.6%)有外显子 19 缺失,2 例(T790M 和外显子 19)存在原发性 T790M 突变;24 例(25%)患者在开始阿法替尼治疗之前行再次活检,发现 8 例(33%)检测到继发性 T790M 突变。86 例可评价疗效患者,有效率为 11.6%,中位 PFS 和 OS 分别为 3.9、7.3 个月;T790M 阳性患者对阿法替尼无效。所有患者可评价毒性,81% 出现 AE,其中 3~4 级 AE 为 20%,主要为腹泻和皮肤毒性。阿法替尼对对洛替尼或吉非替尼获得性耐药,EGFR 突变 NSCLC 患者仅有适度疗效。

出处: Landi L, et al. Activity of the EGFR-HER2 dual inhibitor afatinib in EGFR-mutant lung cancer patients with acquired resistance to reversible EGFR tyrosine kinase inhibi-

tors. Clin Lung Cancer. 2014;15(6):411-417. e4.

方案3

阿法替尼 40mg, 每天 1 次, 至少给予 4 周; 若药物相关不良事件轻微, 阿法替尼升至 50mg, 每天 1 次。

临床研究 III 期试验, 作为二线方案用于复发或转移性头颈部鳞状细胞癌(HNSCC), 患者为一线铂类为基础的方案治疗过程中或治疗后进展或复发者; 483 例患者按照 2:1 原则随机分为口服阿法替尼组(322 例)、静脉甲氨蝶呤组[40mg/(m²·周), 161 例]; 中位随访 6.7 个月。

阿法替尼组、甲氨蝶呤组的中位 PFS 分别为 2.6、1.7 个月($P=0.030$); 最常见 3 或 4 级药物相关不良事件为皮疹或痤疮(10% vs 0)、腹泻(9% vs 2%)、口腔炎(6% vs 8%)、乏力(6% vs 3%)、中性粒细胞减少(<1% vs 7%); 阿法替尼组、甲氨蝶呤组的严重不良事件分别为 14%、11%。阿法替尼可改善 PFS, 且毒性可控制。该研究未对 HNSCC 患者标本行 EGFR 外显子突变检测, 这可能是下一步关注的重点之一。

出处: Machiels JP, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy(LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):583-594.

方案4

阿法替尼 ≤50mg, 每天 1 次。

临床研究 II 期试验, 用于治疗 EGFR 基因过表达(FISH 法)、伴或不伴有 EGFR 突变的 NSCLC 患者, 69 例 EGFR FISH 阳性患者入组, ORR 为 13.0%, DCR 为 50.7%, 中位 PFS 为 8.4 周, 中位 OS 为 50.4 周; 基因扩增和 EGFR 突变阳性肿瘤具有更高的 ORR 和 DCR; 最常见的阿法替尼相关的不良事件为皮疹/痤疮(83%)和腹泻(78%); 阿法替尼一线或二线治疗 EGFR FISH 阳性的晚期 NSCLC, 初步结果显示有效、毒性可控制。该研究结果提示 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 患者可考虑给予阿法替尼治疗。

出处: Cappuzzo F, et al. Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in EGFR FISH-positive non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(4):665-672.

方案5

阿法替尼 55mg/d,口服,d1~21,每28天1个周期。

临床研究 I期试验,用于治疗实体瘤患者,探讨阿法替尼口服3周、休息1周(阿法替尼,口服,d1~21,每28天1个周期)的方案用法,分为10、20、40、55或65mg/d剂量组。结果显示,口服3周、休息1周方案中,阿法替尼的最大耐受量(MTD)为55mg/d,若进一步研究,则剂量为40mg/d的毒性可接受。

出处:Marshall J, et al. A Phase I, open-label, dose escalation study of afatinib, in a 3-week-on/1-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2013;31(2):399-408. b

方案6

阿法替尼 10~50mg/d,口服,每28天1周期。

临床研究 I期试验,用于晚期实体瘤,53例患者给予10~50mg/d,总体上耐受性好,推荐II期临床试验的阿法替尼剂量为50mg每天1次的口服剂量。

出处:Yap TA, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2010;28(25):3965-3972.

(二) 联合方案

已在乳腺癌等实体瘤开展了阿法替尼联合方案的I期临床研究,结果未显示有有效的联合方案可推荐给临床;但是对于外显子19缺失或外显子21突变NSCLC患者,仍不清楚阿法替尼是否可与化疗联合。对于阿法替尼是否可与其他靶向治疗药物联合应用,仍有待于临床进一步探讨。

方案1

阿法替尼+曲妥珠单抗:阿法替尼20mg,每天1次;曲妥珠单抗首次负荷量为4mg/kg,维持剂量为2mg/kg,每周1次。

临床研究 I期试验,用于治疗晚期/转移性HER2阳性乳腺癌,阿法替尼的MTD为20mg,每天1次;曲妥珠单抗采用推荐剂量。该联合方案腹泻发生率为94%,不推荐该联合方案进行II期临床试验,除非有严

格的腹泻管理。另外,没有证据表明这两种药物之间存在相关的药代动力学相互作用。

出处: Ring A, et al. Phase I study to assess the combination of afatinib with trastuzumab in patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(12):2737-2744.

方案2

阿法替尼+多西他赛:阿法替尼 20mg/d, d2 ~ 21;多西他赛 60、75mg/m², d1, 每3周1个周期。

临床研究 I期试验,用于治疗晚期肿瘤患者,探讨阿法替尼联合多西他赛的最大耐受量(MTD)、安全性和抗肿瘤活性。虽进行了不同浓度的阿法替尼与多西他赛组合,但未能得到II期临床推荐剂量。

出处:Marshall J, et al. Phase I dose-escalation study of afatinib, an ErbB family blocker, plus docetaxel in patients with advanced cancer. Future Oncol. 2013;9(2):271-281.