

文章编号: 1004-0374(2009)03-0412-06

靶向 EGFR 家族的抗肿瘤药物研究进展

代梅*, 郭建辉

(上海艾力斯医药科技有限公司, 上海 201203)

摘要: 表皮生长因子受体(EGFR, ErbB)家族在肿瘤的发生、发展中具有重要的作用。很多实体肿瘤中存在EGFR家族受体过表达或异常激活。靶向EGFR家族的抗肿瘤药物研发已经成为一个热点领域,并且成功地应用于临床。靶向EGFR家族的抗肿瘤药物可以分为单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂两大类。单克隆抗体与受体胞外区结合阻止配体-受体的结合或者阻止配体结合引起的受体活化;而小分子酪氨酸激酶抑制剂则结合于胞内激酶区,抑制激酶自磷酸化和下游信号通路激活。

关键词: EGFR, ErbB; 受体酪氨酸激酶; 单克隆抗体; 小分子酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

EGFR-targeted agents in cancer therapy

DAI Mei*, GUO Jian-hui

(Allist Pharmaceuticals Inc, Shanghai 201203, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor (EGFR, ErbB) family plays important roles in human cancers. Over-expression or aberrant activation of EGFR receptors occurs in many solid tumors. Drugs targeting EGFR receptors have already been successfully implicated in clinic and all belong to two categories: monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Monoclonal antibodies combine with the extracellular region and TKIs inhibit the intracellular kinase activation with ATP competitive or uncompetitive way.

Key words: EGFR, ErbB; receptor tyrosine kinase; monoclonal antibodies; TKI

作用于特定靶点的高效、低毒、选择性强的新型抗癌药物已经成为当今抗肿瘤药物研究开发的主要方向。在分子靶点类药物中,靶向蛋白酪氨酸激酶药物的研究是其中的研究热点。蛋白酪氨酸激酶在肿瘤细胞的信号传导通路中占据十分重要的地位,它将细胞外的信号传递到细胞内并加以放大,调节着肿瘤细胞增殖、存活、分化、凋亡等一系列生理过程。有资料表明,50%的原癌基因和癌基因产物具有蛋白酪氨酸激酶活性,因此,以酪氨酸激酶为靶点进行药物研究开发成为国际上抗肿瘤药物研发经久不衰的热点,并且获得了巨大的成就。其中表皮生长因子受体家族(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族的ErbB1和ErbB2是目前经临床证明确实有效的为数不多的分子靶点之一。本文主要对EGFR家族受体的结构特点、作用机理、在研和上市的靶向EGFR家族的药物进行综述。

1 蛋白酪氨酸激酶 EGFR/ErbB 家族的结构以及其与肿瘤之间的关系

酪氨酸激酶分为受体型和非受体型两种。不同受体型酪氨酸激酶的差异主要在胞外配体结合区,配体与相应的受体相结合,导致受体二聚化,进而引起激酶区激活,从而磷酸化自身或交叉磷酸化其二聚体的酪氨酸残基,进而激活下游信号通路^[1,2]。

表皮生长因子受体EGFR家族包括EGFR(ErbB1, HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)、ErbB4(HER4)4个成员,和其他的蛋白酪氨酸激酶一样,EGFR家族酪氨酸激酶以单体形式存在,在结构上由胞外区、跨膜区、胞内区3个部分组成,胞外区具有两个半胱氨酸丰富区,胞内区有典型的

收稿日期: 2009-01-08; 修回日期: 2009-04-15

*通讯作者 E-mail: daim@allist.com.cn

ATP 结合位点和酪氨酸激酶区^[3,4]。EGFR 家族的配体分成 3 类, 第一类包括 EGF、amphiregulin 和 TGF α , 只能特异地与 ErbB1 结合; 第二类包括 betacellulin、Heparin-binding EGF 和 epiregulin, 可以与 ErbB1 和 ErbB4 结合; 第三类为 NRG (Neuregulins)/ Heregulin, NRG1、2 可以与 ErbB3 和 ErbB4 结合, NRG3、4 只能和 ErbB4 结合。其中 ErbB2 受体没有特异性配体, 其激活需要依靠与其他受体发生二聚化, 过表达的 ErbB2 聚集在一起也可以导致其组成性激活 (图 1)^[4]。

特异性的配体和受体结合后, 引起受体由失活的单体状态转变为激活的二聚化状态, 进而激活胞内内在的酪氨酸激酶, 其胞内段的酪氨酸残基被自磷酸化或交叉磷酸化, 招募含有 SH2 domain 的信号转导蛋白或信号蛋白, 引起下游包括 PI3K-Akt、MAPK-Erk 等信号通路的激活, 调控肿瘤细胞的增殖、转移、存活以及新生血管生成^[5]。

EGFR 家族中 ErbB1 和 ErbB2 跟肿瘤的关系最为密切, 研究的也最为透彻。ErbB1 在许多上皮来源的肿瘤中过表达, 如非小细胞肺癌、乳腺癌、头颈癌、宫颈癌、膀胱癌、胃癌等 (表 1)。ErbB1 在许多肿瘤过表达和 (或) 突变, 导致肿瘤细胞生长失控和恶性程度增高。另外, ErbB1 的异常表达还与新生血管生成、肿瘤的侵袭和转移、肿瘤的化疗抗性和预后密切相关。ErbB2 (HER-2/neu) 通过与 EGFR 家族的其他 3 位成员形成异源二聚体而激活下游信号通路, 至今尚未发现能与其直接结合的配体, 但 ErbB2 是 EGFR 家族其他成员发生二聚化的

表1 ErbB1在人类肿瘤中的表达水平

肿瘤类型	表达 EGFR/ErbB1 的比例 (%)
头颈部恶性肿瘤 ^[9]	80 - 100
肾癌 ^[9]	50 - 90
乳腺癌 ^[9]	14 - 91
前列腺癌 ^[9]	39 - 47
非小细胞肺癌 ^[9]	40 - 80
结肠癌 ^[9]	25 - 77
卵巢癌 ^[9]	35 - 70
膀胱癌 ^[9]	31 - 48
神经胶质瘤 ^[9]	40 - 63
胰腺癌 ^[9]	30 - 50
子宫颈/体癌 ^[10]	100

优先选择, 比如缺乏内在激酶活性的 ErbB3 与 ErbB2 二聚化后可以被交叉磷酸化, 进而强有力的激活 PI3K-Akt 等信号通路, ErbB2 过表达本身也可以形成组成性激活的 ErbB2 同源二聚体, 激活下游信号通路。ErbB2 通常只在胎儿时期表达, 成年后只在极少数组织有极低表达, 然而, 在人类的多种肿瘤中过表达 (表 2)。因此, ErbB2 也是开发 EGFR 家族激酶抑制剂的重要靶点^[4,6,7]。ErbB3 虽然本身缺乏内在激酶活性 (kinase dead), 其激活只能依赖于其二聚体的交叉磷酸化, 但是由于 ErbB3 激酶调控区包含 6 个 PI3Kinase 的调节亚基 P85 的结合位点, ErbB3 具有很强的激活 PI3K-Akt 通路的能力, 随着研究的进一步深入, ErbB3 在肿瘤治疗和耐药性产生中的作用也得到越来越多的阐释^[8]。ErbB4 在肿瘤中的作用尚且不很明了。

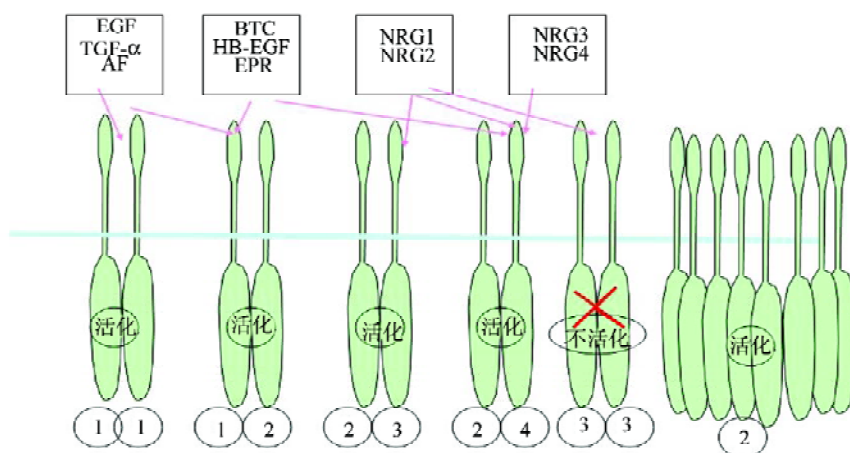


图1 EGFR家族的受体和配体结合示意图^[4]

表2 ErbB2在人类肿瘤中的表达水平

肿瘤类型	过表达HER2的比例(%)
乳腺癌 ^[12]	25—30
卵巢癌 ^[2]	25—32
肺腺癌 ^[2]	30—35
原发性肾细胞癌 ^[2]	30—40
非小细胞肺癌 ^[12]	25—30
神经胶质瘤 ^[13]	0—15
胃癌 ^[14]	23
膀胱癌 ^[15]	44

2 靶向EGFR家族药物的作用机制和研发进展

靶向EGFR家族的药物包括两大类：抗体类药物和小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）。

2.1 抗体类药物

EGFR/ErbB受体胞外段包括4个Domain，其中I、III为配体结合区，II、IV为单抗结合区(图2)。EGFR/ErbB受体在失活状态下，I、III Domain距离较远，而在配体存在的情况下则发生重排，I、III Domain靠近，与配体高亲和力结合。在这4个受体中ErbB2属于例外，ErbB2固定保持活化状态构像，以随时准备二聚化的姿态存在。单克隆抗体与其不同的Domain相结合，从而发挥阻止配体-受体结合，抑制受体二聚化以及阻断信号传导等功能，从而抑制胞内激酶区以及下游信号通路的磷酸化激活^[16]。靶向ErbB2-ErbB3的双特异性抗体可能具有更高特异性，能够提高疗效降低副作用^[17]。本文选择一些已上市或进入临床III期的抗体药物进行简述。

2.1.1 Trastuzumab(Herceptin)——曲妥单抗 由Genentech和罗氏公司联合研究与生产的Trastuzumab是酪氨酸激酶受体ErbB2的单克隆抗体，其作用机理为Trastuzumab结合于ErbB2胞外区的Domain IV，抑制胞内激酶区的激活，进而阻断肿瘤细胞信号传导。另外，还可以通过阻断Ectodomain的切割，抑制P95的活化，诱导抗体依赖的细胞毒性(ADCC)，促进HER2的内化和降解等发挥抗肿瘤的作用。1998年，美国FDA正式批准Herceptin用于治疗ErbB2阳性的转移性乳腺癌。Herceptin的临床试验所有的对象均为ErbB2过表达的转移性乳腺癌，研究表明，Herceptin单药或与化疗药物联合治疗转移性乳腺癌都具有显著疗效，大约1/3的ErbB2过表达的晚期转移性乳腺癌对Herceptin有反应。Herceptin血清半衰期很长，临床采用起始剂量4mg/Kg，维持剂量每周2mg/Kg，血清半衰期是5.8d，直到疾病进展的平均用药时间为24—26周。Herceptin副作用很少，最严重的不良反应是心脏功能障碍，发生率为2%—3%，而且均为可逆性的较轻心脏毒性，但如果与蒽环类抗癌抗生素联合应用，其心脏毒性则可猛增到27%^[16,18]。

2.1.2 Pertuzumab 由罗氏公司研发，目前已经进入临床III期。也是一种针对ErbB2的单克隆抗体。Pertuzumab与Trastuzumab不同之处在于其在胞外段结合于中部参与受体二聚化的区域Domain II。因此，Pertuzumab能有效阻止ErbB2与其他受体的二聚化。同时，ErbB1、ErbB3的激活也可以通过这种方式被阻断，具有很好的放大效应。在晚期卵巢癌患者上，Pertuzumab对ErbB2阳性患者的中位无进展生存期是HER2阴性患者的4倍，表明以HER2

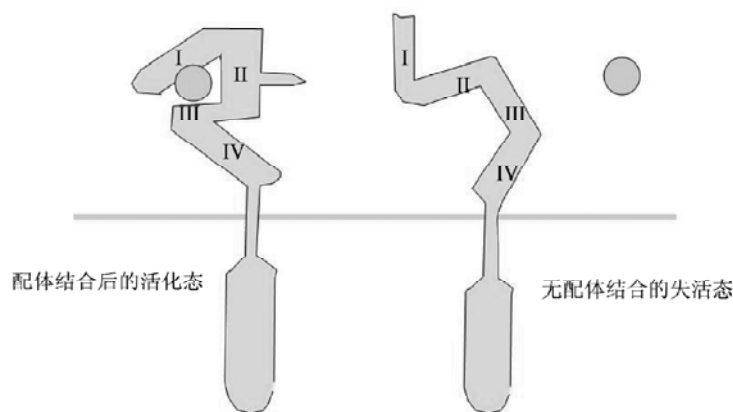


图2 EGFR受体胞外段的结构示意图

表达状况筛选患者是治疗成功的保证^[19]。Pertuzumab与Trastuzumab联用治疗ErbB2阳性、Trastuzumab治疗失败的转移性乳腺癌也显示了临床有益的结果^[20]。

2.1.3 Cetuximab(昔妥单抗) 由Imclone、Bristol-Myerssquib公司开发的针对ErbB1的嵌合单克隆抗体,其作用机理为Cetuximab与ErbB1胞外配体结合区结合,从而阻止其与配体EGF和TGF- α 等的结合,进而阻止下游信号的激活,抑制肿瘤细胞增殖生长。2003年12月和2004年2月分别被瑞士和FDA批准为晚期直、结肠癌三线用药。C-225与CTP-1联合或单独使用时推荐剂量为:首次注射剂量:400mg/m² 120min静注,最大注射速率为5mL/min;每周维持剂量:250mg/m² 60min静注,最大注射速率为5mL/min。呼吸困难、低血压、间质性肺病(ILD)是其最为严重的副作用;其他常见的副作用包括乏力、皮疹、皮肤干燥、疲倦、发热、便秘等^[21]。目前新的针对ErbB1配体结合区的抗体Matuzamab在II期临床研究中,Matuzamab和Cetuximab一样结合与胞外端的Domain III,但不是同一个位点,Matuzamab不能够完全竞争EGF与ErbB1的结合,但是可以抑制其发生构象活化,两者联合应用可能会产生更好的临床疗效^[22]。

2.1.4 Panitumumab Panitumumab是第一个完全人源化IgG2单克隆抗体,其靶向作用于ErbB1,由Amgen公司及其合作伙伴Abgenix公司共同研发。Panitumumab与ErbB1具有高亲和性,并与ErbB1胞外配体结合区结合从而阻止其配体EGF和TGF- α 等的结合,进而阻止下游信号的激活。2006年9月,Panitumumab (Vectibix; Amgen)被FDA批准,用于治疗经过含氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康化疗方案治疗后病情仍有发展的ErbB1阳性转移性结、直肠癌。该药物最常见的副作用表现为皮疹、疲劳、呕吐和腹泻^[23]。

2.2 小分子酪氨酸激酶抑制剂

小分子酪氨酸激酶抑制剂通过抑制胞内激酶区活性,将配体-受体结合诱导的胞内激酶区自磷酸化以及下游信号通路活化阻断,同时也可以阻断由受体二聚化引起的交叉磷酸化,具有特异和高效的特点。基于EGFR家族激酶抑制剂治疗肿瘤的成功先例、独特优势和广阔前景,几乎世界上所有的大医药公司都在努力开发此类酪氨酸激酶抑制剂。目前国外在研的ErbB1和ErbB2的抑制剂至少有36个,

本文不一一赘述,只选择目前已在临床应用的加以简述。目前已上市的小分子酪氨酸激酶抑制剂均为ATP竞争性的可逆性抑制剂,对ErbB1和ErbB2过表达的实体瘤具有较好的疗效,且不良反应较少较轻,一般认为服用该类抑制剂出现皮疹的患者可能得到临床获益。吉非替尼(Gefitinib)和埃罗替尼(Erlotinib)用药起效后易发生获得性耐药,这种耐药主要是由于ErbB1发生T790M突变引起,另外一个原因是MET扩增导致信号通路激活的代偿^[24]。

2.2.1 吉非替尼 商品名为Iressa,是AstraZeneca公司研发的口服ErbB1酪氨酸激酶特异性抑制剂,属于苯胺喹唑啉类ATP竞争性、可逆性抑制剂。2002年7月,吉非替尼在日本被批准用于治疗不可手术或者复发的非小细胞肺癌。2003年5月,吉非替尼又被美国FDA批准用于治疗经过标准含铂类方案和紫杉醇化疗后仍继续恶化的非小细胞肺癌患者,这是第一个用于实体瘤治疗的针对特定靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂。临床研究表明,吉非替尼用于治疗非小细胞肺癌有10%的反应率,而对亚洲非吸烟女性的非小细胞肺癌则有更好的疗效。从安全性方面来说,吉非替尼的单药耐受性和用药依从性良好,很少出现化疗药物的典型毒性反应,在推荐剂量250mg/day下发生的最常见的不良反应是腹泻、皮疹、痤疮、皮肤干燥和恶心呕吐等,通常为轻到中度,停药后可恢复,但约有1%的患者发生间质性肺病^[25]。

2.2.2 埃罗替尼 商品名Tarceva,由罗氏(Roche)、Genentech公司以及OSI Pharmaceuticals公司联合开发。2004年,由美国FDA批准上市用于晚期或转移的非小细胞肺癌,属苯胺喹唑啉类化合物,是ErbB1的特异性ATP竞争性、可逆性抑制剂。体内外研究表明,埃罗替尼具有选择性ErbB1抑制作用,并且抑制EGF介导的肿瘤细胞增殖,埃罗替尼单药或者联合用药治疗ErbB1高表达的肿瘤均具有显著疗效。患者对埃罗替尼的耐受性良好,150mg/day治疗非小细胞肺癌最常见的不良反应是皮疹、腹泻、厌食、疲劳和恶心等^[26]。

2.2.3 拉帕替尼(Lapatinib) 由GSK公司研发,2007年3月,由FDA批准上市用于和希罗达联用治疗ErbB2阳性晚期转移性乳腺癌或者接受过蒽环类、紫杉醇和曲妥单抗治疗的晚期或者转移性乳腺癌患者。Lapatinib是一种口服的ErbB1和ErbB2的特异性双重酪氨酸激酶抑制剂,具有ATP竞争性和

可逆性的特点。Lapatinib能有效抑制ErbB1和 ErbB2酪氨酸激酶活性,竞争性结合于ErbB1和 ErbB2的胞内激酶区ATP结合位点,从而阻止激酶的磷酸化和激活,并能阻止由同(异)质二聚体交叉磷酸化导致的ErbB1和 ErbB2激活。Lapatinib对ErbB2过表达的乳腺癌细胞增殖有显著抑制作用,而且这种作用主要依赖于ErbB2的表达,而不依赖于ErbB1的表达,提示ErbB2在乳腺癌发生发展中的作用可能更为重要,Lapatinib发挥抗肿瘤效果主要依赖于其ErbB2的抑制作用^[27]。在临床试验中拉帕替尼对ErbB2过表达的乳腺癌有较高的有效率,且与赫赛汀无交叉耐药,因为其分子结构为小分子,能通过血脑屏障,对脑转移有一定治疗作用。不良反应主要也是腹泻、手足综合征、恶心、呕吐等胃肠道症状和皮肤症状^[12, 28, 29]。

3 回顾与展望

靶向EGFR家族的抗肿瘤药物研究已有20年的历史,这一研究取得了突破性的成功,使难治性、复发性以及转移性晚期非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、食管癌、胰腺癌等患者获得一次重生的机会,并且没有传统化疗药物的严重毒副作用。目前在进行临床研究以期将靶向ErbB1和ErbB2的药物加入标准化疗方案或者成为一线化疗方案,但是筛选这类患者的免疫组织化学的方法具有创伤性,找到简便无创伤的筛选患者和监测药物反应情况的方法将会大大普及这类药物的使用,使更多的患者受益。靶向EGFR家族的两类药物中,就价格和储存运输等方面而言,小分子化合物具有更多的优势:小分子化合物成本较低,价格易于为普通百姓接受,而抗体类药物成本高,价格昂贵,而且Herceptin等非常容易产生耐药。抗体类药物与小分子化合物一般没有交叉耐药,如Lapatinib对Herceptin耐药的患者仍然有效。但是由于EGFR家族所介导的信号通路非常复杂,而且与其他很多信号通路之间存在Crosstalk和代偿机制,必然削弱药物的抗肿瘤作用,产生耐药和获得性耐药,这些代偿通路包括PI3K活化或PTEN缺失、IGF-1R代偿性活化、ErbB3激活、k-RAS突变等,比如k-RAS突变是EGFR抑制剂单独治疗非小细胞肺癌临床疗效的高度特异性阴性预测因子,同样EGFR单克隆抗体单独或联合化疗药物治疗转移性结肠癌患者的疗效也因k-RAS的突变而大大降低^[30]。因此,目前EGFR靶向治疗药物的耐药研究也是新的热点,

分子生物学家、药理学家以及临床医生们都在采取各种策略克服耐药问题,比如靶向EGFR家族的药物联合应用传统化疗药物,诱导凋亡小分子化合物,抗雌激素治疗以及IGF-1通路、MET通路和PI3-Akt-mTOR等通路抑制剂,以期获得更好的临床疗效;而由于ErbB1激酶区突变产生的获得性耐药问题,发展不可逆性抑制剂可能是解决办法之一。随着基础研究的不断加深和临床研究的扩展,靶向EGFR家族的治疗必将更加成功:更加合理有效地应用现有药物,设计研发更好的药物上市,以期达到控制肿瘤发展,使患者长期生存,最终治愈的目标。

[参 考 文 献]

- [1] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001, 411: 355-65
- [2] 胥宾. 抗肿瘤药理学新论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004
- [3] Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 5268-72
- [4] Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 341-54
- [5] Grant S, Qiao L, Dent P. Roles of ERBB family receptor tyrosine kinases, and downstream signaling pathways, in the control of cell growth and survival. *Front Biosci*, 2002, 7: 376-89
- [6] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2000, 103: 211-25
- [7] Holbro T, Beerli RR, Maurer F, et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 100: 8933-8
- [8] Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res*, 2008, 68: 5878-87
- [9] Rocha-Lima CM, Soares HP, Raez IE, et al. EGFR targeting of solid tumors. *Cancer Control*, 2007, 14: 295-304
- [10] Kim YT, Park SW, Kim JW. Correlation between expression of EGFR and the prognosis of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2002, 87: 84-9
- [11] Reid A, Vidal L, Shaw H, et al. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer*, 2007, 43: 481-9
- [12] Nakamura H, Takamori S, Fujii T, et al. Cooperative cell-growth inhibition by combination treatment with ZD1839 (Iressa) and trastuzumab (Herceptin) in non-small-cell lung cancer. *Cancer Lett*, 2005, 230: 33-46
- [13] Haynik DM, Roma AA, Prayson RA. HER-2/neu expression in glioblastoma multiforme. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15: 56-8

- [14] Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59: 795-805
- [15] Chow NH, Chan SH, Tzai TS, et al. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2001, 7: 1957-62
- [16] Leahy DJ. A molecular view of Anti-ErbB monoclonal antibody therapy. *Cancer Cell*, 2008, 13: 291-3
- [17] Robinson MK, Hodge KM, Horak E, et al. Targeting ErbB2 and ErbB3 with a bispecific single-chain Fv enhances targeting selectivity and induces a therapeutic effect *in vitro*. *Br Cancer*, 2008, 99: 1415-25
- [18] Plosker GL, Keam S J. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *Drugs*, 2006, 66, 449-75
- [19] Gordon MS, Matei D, Aghajanian C, et al. Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4324-32
- [20] Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 2710-6
- [21] Survival data in FDA approval for ERBITUX((R)) (CETUXIMAB) supports use as a single agent in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6: 11-3
- [22] Schmiedel J, Blaukat A, Li SQ, et al. Matuzumab binding to EGFR prevents the conformational rearrangement required for dimerization. *Cancer Cell*, 2008, 13: 365-73
- [23] Wu M, Rivkin A, Pham T. Panitumumab: human monoclonal antibody against epidermal growth factor receptors for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Ther*, 2008, 30: 14-30
- [24] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 169-81
- [25] Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*, 2003, 8: 303-6
- [26] Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*, 2005, 10: 461-6
- [27] Zhang DW, Pal A, William G, et al. Activity of lapatinib is independent of EGFR expression level in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 1846-50
- [28] Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11: 1047-57
- [29] Mukherjee A, Dhadda AS, Shehata M, et al. Lapatinib: a tyrosine kinase inhibitor with a clinical role in breast cancer. *Exp Opin Pharmacother*, 2007, 8: 2189-204
- [30] Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakloupiti D, et al. Assessment of somatic k-ras mutations as a mechanism associated with resistance EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 962-72