



台中慈濟藥訊

*Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin*

Vol. 05, No. 06

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2014 年12月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

新藥介紹：Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®)p.02

新藥介紹：非小細胞肺癌新一代標靶藥物 - Afatinib (Gioreif® 妥復克®)p.06

家庭藥師
Family Pharmacist



醫藥專欄

新藥介紹 - Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®)

梁怡恩 藥師 撰稿

前言

慢性阻塞性肺病 (COPD) 特徵為持續的呼氣氣流受阻，常具漸進性且伴有肺臟及呼吸道對有害微粒或氣體的慢性發炎反應。COPD 主要的症狀使來自於呼吸氣流受限造成患者感到喘及運動受限 (limitation of exercise capacity) 的困擾，使用支氣管擴張劑 (Bronchodilators) 便成為控制症狀的中心藥物。

Indacaterol 是長效吸入型乙二型交感神經興奮劑 (Long-acting β_2 -agonist, LABA) 利用自己特殊的吸入裝置 Breezhaler® 吸入使用一天一次即可，有助於減少咳嗽和呼吸困難，甚至是急性發作的次數。於 2010 年已收錄在 COPD GOLD Guideline 中，使用於中度到重度阻塞性肺疾病的病人身上^{1,2}。

藥理作用與機轉^{7,8}

Indacaterol 屬於 LABA，吸入時局部作用在肺部達到氣管擴張的效果，這是經過刺激細胞內的催化酵素 adenylyl cyclase (AC)，使 adenosine triphosphate (ATP) 轉化成 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 後，增加細胞內 cAMP level 啟動一連串的反應，進而鬆弛氣管平滑肌而達到氣管擴張作用。(Figure.1)

另外，因為 LABA 本身只有輕微抗發炎作用，所以不可單獨使用於氣喘病患，因此單方的 Onbrez Breezhaler 不建議用來治療氣喘 (美國 FDA 曾於 2010 年 8 月發布藥物警訊)。

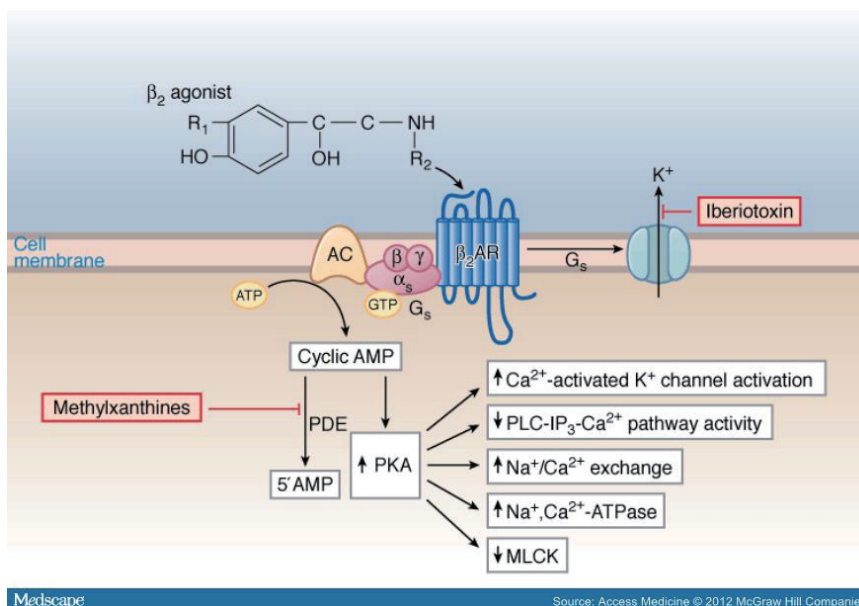


Figure.1 β_2 agonists 誘導氣道平滑肌細胞的鬆弛。活化 β_2 receptors (β_2 AR) 是透過啟動 adenylyl cyclase (AC) 來刺激 G protein (G_s)，增加細胞內 cAMP 和活化 PKA (protein kinase A)。PKA 磷酸化各種目標受質，使 Ca^{2+} -activated K^+ channels (KCa) 打開，促使超極化，減少 phosphoinositide (PI) 水解，增加的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換，增加 $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -ATPase 的活性，減少 myosin light chain kinase (MLCK) 活性。 β_2 Receptors 也會通過 G_s 和 KCa 耦合。



用法及劑量^{2,3,4,6,8,9,10,12}

COPD 患者在其 intermittent short-acting bronchodilators 不足以控制症狀，或是有其他的風險（包括重度或極重度氣流阻塞或兩個或更多的病情加重在近幾年），建議增加一個定期的長期效吸入支氣管擴張劑 (Grade 1B)。GOLD Guideline 2014 將 COPD 依據 FEV1、肺功能測定、病患症狀及未來惡化的風險分成 4 個類別：低症狀與低風險 (Group A)、高症狀與低風險 (Group B)、低症狀與高風險 (Group C)、高症狀與高風險 (Group D)。LABA 在使用上是 Group A 的替代性方案（在 Short-acting anticholinergic PRN 或 Short-acting β_2 -agonist PRN 之後）及 Group B,C,D 的首選。而院內的吸入性 LABA 目前就三種成分：Formoterol, Salmeterol 及 Indacaterol。

Formoterol 它本身特性為中度親油性 (lipophilic)，因為在氣道壁細胞膜上形成局部高濃度聚集，以倉儲型式釋放，不斷與 β_2 交感神經接受體作用，達到長效（約十二小時）且局部快速之作用（約五分鐘）。而 Salmeterol 本身為高度親油性，當它被吸入氣道時會在細胞膜親油部分吸附，然後再與 β_2 交感神經接受體作用，因為吸附能力強，不易被沖刷掉，故可以長時間的氣管擴張作用（約十二小時），但相對的它的起始效果出現較慢（約十到十五分鐘）。Indacaterol 從結構上來看可發現側鏈更長較 Salmeterol, Formoterol 更具脂溶性，在吸入給藥後（擬似分布體積 $V_d=2557L$ ，為使足夠藥量分布在肺部因此以吸入方式給藥）能更快速擴散至細胞膜內。GOLD Guideline 2014 中提及 Indacaterol 的氣管擴張效果也顯著的比它們更好與 Tiotropium 相似 (Evidence A)，在改善呼吸困難和健康狀況及減少急性加重的發生率上也有顯著的效果 (Evidence B)，根據仿單及 Micromedex 顯示，一天只需使用一粒 150mcg 膠囊，五分鐘內開始作用，15 分鐘後即達最高血中濃度，持續作用約一天，使用 12-15 天後達藥物血中濃度穩定狀態。23% 的劑量會由 CYP3A4 代謝成 hydroxylated indacaterol，54% 的劑量從糞便和少於 2% 的劑量從尿液以原型藥方式排泄，因而輕度到中度肝功能不良和腎功能障礙不需調整劑量。

藥物不良反應與注意事項^{8,9,10}

建議劑量下最常見的藥品不良反應為：鼻咽炎、上呼吸道感染、咳嗽（約有 24% 的人在吸入後五分鐘內發生 transient cough）、頭痛和肌肉痙攣。這些大部份為輕微或中度的不良反應，且繼續治療時發生頻率會變低。若過敏（特別是呼吸或吞嚥困難，舌頭、嘴唇或臉腫脹，蕁麻疹，皮膚紅疹）發生，應立即停止使用並採用替代療法。

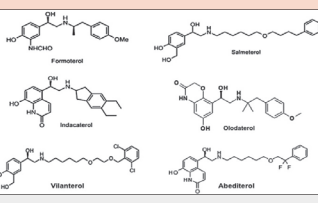
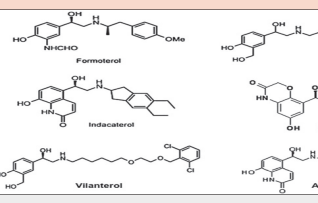
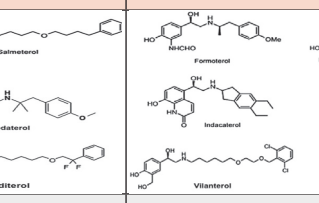
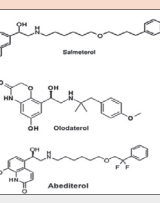
在高劑量下雖由吸入途徑給藥，還是有可能會全身性給藥所造成的副作用：脈搏增加、血壓上升等症狀；對於有心血管疾病者（冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、心律不整及高血壓的患者），及患有痙攣疾病或甲狀腺毒症、對 β_2 腎上腺素受體作用劑有不尋常反應的患者，使用時應小心。血鉀的降低通常是暫時性的，無需再補充鉀離子。嚴重慢性阻塞性肺疾的患者組織缺氧和併用的藥物可能加重低血鉀的情形。糖尿病病患使用上需嚴密監測的血漿葡萄糖濃度。



藥品衛教注意事項 8,9,10

Onbrez Breezhaler 膠囊不可吞服。每日使用的時間應相同，若錯過一次的劑量，應在隔天相同時間繼續使用即可。藥品吸入時，以吸飲料的方式吸入即可，不需要過度用力或傾斜吸入器具。藥品吸完後不應把膠囊存放在吸入器中，應丟棄空膠囊。在吸入器具的方面，Breezhaler 可以從聽到吸入的聲音、嚐到有甜味（乳糖為賦形劑）、最後取出膠囊是空的之 Triple-check 機制可以幫助病患確認自己是否成功使用藥物。在吸藥後若發生咳嗽情形，只要膠囊內的粉末有吸完即表示已吸進足夠劑量。應於攝氏 30 度以下儲存，效期兩年，吸入膠囊要使用時再取出避免受潮，吸入器具使用後 30 天應丟棄。

藥品比較 4,5,6,9,10,11

院內 LABA 品項	Indacaterol	Salmeterol		Formoterol
Structure				
Usual dose	150 mcg QD	50mcg BID (2 puffs)		9 mcg BID (2 puffs)
Half Life($t_{1/2}$)	40-56 hr	5.5 hr		10 hr
Onset of action	5 min	2 hr		3 min
Duration	24 hr	12 hr		12 hr
Trade name	昂舒吸入膠囊	使肺泰優氣	使肺泰 50 吸入劑	吸必擴都保乾粉吸入劑
	Onbrez Breezhaler	Seretide 250 Evohaler	Seretide 50 Evohaler	Symbicort Turbuhaler
Dosage Forms	Indacaterol 150 mcg/cap	salmeterol 25mcg/dose		formoterol 4.5 mcg/dose
	-	Fluticasone 250µg/dose	Fluticasone 50µg/dose	Budesonide 160 mcg/dose
	30 cap/box	120 dose/bot	120 dose/bot	100 doses/bot
Manufacturer	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	GLAXO WELLCOME PRODUCTION, FRANCE		ASTRAZENECA AB, SWEDEN
Cost	947.00/bot	1433.00/bot	819.00/bot	1257.00/bot
衛生署核准適應症	慢性阻塞性肺疾之維持治療	1. 適用於可逆性呼吸道阻塞疾病 (ROAD) 之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療法之患有氣喘的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑 (β -AGONIST) 及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者。正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。 2. SERETIDE 適用於嚴重慢性阻塞性肺部疾病 (FEV1 <50% 預期值，FEV1/FVC <70%) 之維持治療，包括慢性支氣管炎和肺氣腫。		1. 氣喘。 2. 適合使用類固醇及長效 BETA2 作用劑 (BETA2-AGONIST) 合併治療的支氣管氣喘 (BRONCHIAL ASTHMA)。 3. 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD): 患有較嚴重之慢性阻塞性肺疾 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑，而仍有嚴重症狀病患之治療。



Mechanism	Indacaterol	Salmeterol	Formoterol
	為專一性之長效 β_2 腎上腺素性作用劑，可使鬆弛氣管平滑肌而達到氣管擴張作用。		
	本品不含類固醇成分	Fluticasone:	Budesonide:
	-	為醣皮質類固醇一種，具抗發炎活性、抑制免疫特性及具有極為強大的血管收縮，能改善氣管發炎。	為醣皮質類固醇一種，控制蛋白質的合成率，逆轉微血管通透性，穩定溶酶體在細胞水平上，以防止或控制炎症。

結論

中重度以上的 COPD 病人規律使用 LABAs，可以有效改善喘的困擾，indacaterol 用於慢性阻塞性肺疾之維持治療，不建議用來治療氣喘，約有 24% 病患使用後五分鐘內有咳嗽情形（若有擔心咳嗽影響使用情形，只要膠囊內的粉末有吸完即表示已吸進足夠劑量），糖尿病患需注意監測血糖，若合併易使血鉀降低之藥物 (ex：Thiazide) 也需留意。indacaterol 透過藥物結構及吸入器具的修飾，可以增加病患的使用方便性、正確性與順服性問題。

Reference

- 1.Hoyert DL, Xu J.. Deaths: Preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports; US Department of Health and Human Services, 2012.
- 2.Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014.
- 3.Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoreceptor agonist bronchodilator. Life Sci 1993; 52: 2145-60.
- 4.Shih-Chieh Shao, Chia-Cheng Lai, Cheng-Hung Lee , Indacaterol in COPD Managements,THE JOURNAL OF TAIWAN PHARMACY Vol.28 No.4 Dec. 31 2012
- 5.Gan WQ, Man SF, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. BMC Pulm Med 2005; 5:3.
- 6.Cazzola M, Proietto A, Matera MG. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Drugs Today. 2011;106:84-90.
- 7.Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, et al. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled beta2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. J Pharmacol Exp Ther. 2008;324:270-5.
- 8 Drug package Insert.
- 9.Micromedex
- 10Uptodate
11. 台灣胸腔暨重症加護醫學會 - 慢性阻塞性肺病診治指引
12. 朱遠志，薛尊仁 - 長效吸入型乙二型交感神經興奮劑在治療阻塞性肺病的臨床應用



醫藥專欄

新藥介紹 - 非小細胞肺癌新一代標靶藥物 - Afatinib (Gioreif® 妥復克®)

吳佳穎 藥師 撰稿

前言

惡性腫瘤自 71 年起已連續 32 年高居國人死因之首位。其中，肺癌更是於近幾年來一直是國人十大癌症死因的第一名。肺癌可以分為小細胞肺癌及非小細胞肺癌兩種，而非小細胞肺癌佔絕大多數，其治療方式主要有手術、放射線治療與化學療法。手術切除適用於 TNM 分期中第 I、II 期，也就是早期肺癌的病患；如果癌細胞發生轉移或病程進入後期的病患，依情況可能合併使用放射線或化學藥物進行治療。^[4,5]

儘管化學治療為主要治療方式之一，特別是已發生轉移的病患，然而，傳統化學治療因為並無專一性的進行細胞毒殺，容易造成諸多副作用，如造血功能異常、免疫機制失調、噁心、食慾下降.....等，故後來研發了『標靶藥物』作為控制病程以及輔助性治療。標靶藥物針對癌細胞具有細胞增生迅速等特性，對其細胞週期產生抑制效果，或阻斷癌細胞增生等細胞傳遞訊息，因而能夠避免對正常細胞的影響。^[5,8]

近幾年來，醫學致力研究癌細胞的特性及產生原因，以想出解決的對策。暨 2005 年及 2010 年美國食品藥品管理局 (FDA) 核可使用於非小細胞肺癌的標靶藥物 Gefitinib 及 Erlotinib，2013 年 7 月 Afatinib 也通過並已開始應用於臨床治療，而台灣食品藥物管理局 (TFDA) 更是早一步於 5 月便已核可使用。^[1,5]

第二代 EGFR-TKIs

最早的非小細胞肺癌標靶藥物是以表皮生長因子受體酪胺酸磷酸激活酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors ; EGFR-TKIs) 為主，這類藥物包括 Gefitinib (Iressa® 艾瑞莎®) 與 Erlotinib (Tarceva® 得舒緩®)。在第一代 EGFR-TKIs 成功用於非小細胞肺癌治療後，現在又有了第二代 EGFR-TKIs : Afatinib (Gioreif® 妥復克®)，作用於 ErbB1/EGFR、ErbB2/HER2、ErbB4/HER4 所形成的二聚體接受器，其機轉如下圖 (1)。能夠阻斷 ErbB 酵素接受器一系列的細胞訊息傳遞，降低所需蛋白質的產生，使得癌細胞的增生受到抑制。^[7-9]



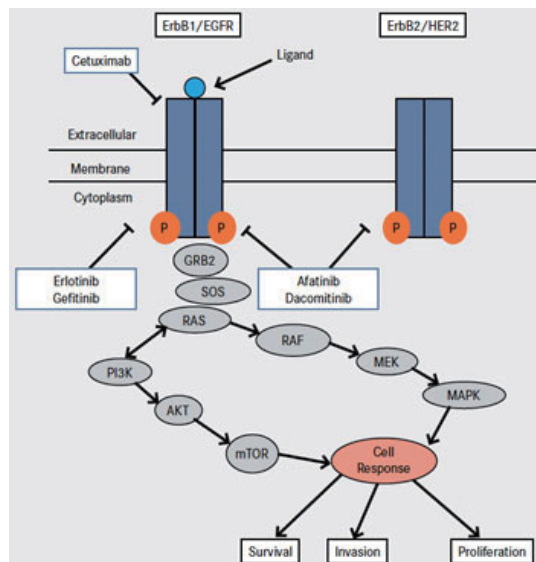


圖 (1) 作用於 EGFR 的標靶藥品的作用機轉^[10]

Gefitinib、Erlotinib 為第一代 EGFR-TKIs，可逆性結合酵素抑制其反應。Afatinib、Dacomitinib 為第二代 EGFR-TKIs，不可逆性結合酵素抑制其反應。Cetuximab 為單株抗體，與受質競爭結合於接受器。

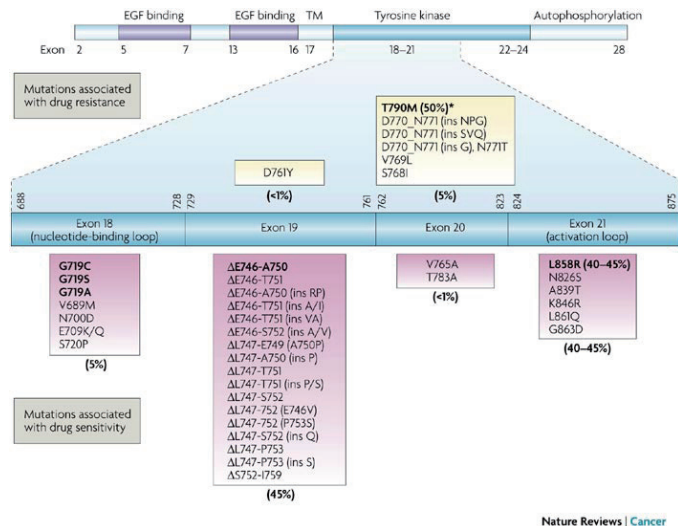


圖 (2) 非小細胞肺癌中 EGFR 基因突變機率^[19]

Nature Reviews | Cancer

研究發現，非小細胞肺癌發生 EGFR-TK 突變時若是其中基因序列中 exon 19 small in-frame deletions 或 exon21 上有 L858R Mutation 會對 EGFR-TKIs 更加敏感而有較佳的反應性，而發生突變的機率在歐美國家約 15%，在亞洲地區則高達 62%。^[11] 儘管這些擁有特殊 EGFR-TK 突變的病患在使用 EGFR TKI 的治療初期有極佳的治療成果，然而有多數的患者在治療 6-12 個月之後，卻出現了抗藥性的情況，抗藥性的產生與 exon 20 基因突變有關。Exon 20 突變，會使敏感度下降使得反應性變差。（基因突變統計數據請參考圖 (2)。

Exon 20 的突變有插入 (insertion) 及點突變兩種，其中又以 T790M 最為常見 (密碼子 790 以 threonine 取代了 Methionine)，特別是在使用 Gefitinib 或 Erlotinib 治療後，有 50~60% 的機率會發生「獲得性抗藥性 (Acquired resistance)」。^[18] 此類病患可使用第二代 EGFR-TKIs：Afatinib、Dacomitinib，以共價鍵的形式與 EGFR 不可逆性結合，即使已發生 T790M 突變，仍然對腫瘤細胞有作用，因而可用於經 Gefitinib、Erlotinib 治療一段時間而發生抗藥性的病患，以及具有 EGFR-TK 基因突變之晚期或轉移性 (即第 III B 期或第 IV 期) 之肺腺癌病患，作為第一線藥品。^[12-17]

療效

兩個大型 Phase III 的臨床研究 (LUX-Lung 3 及 LUX-Lung 6)，比較 Afatinib 與化學療法的治療效果，以無疾病惡化存活期 (progression-free survival; PFS 為比較基準，LUX-Lung 3 中 EGFR 具有變異基因的患者，使用 afatinib 的 PFS 為 13.6 個月，而使用化學療法 (pemetrexed/cisplatin) 的 PFS 為 6.9 個月。LUX-Lung 6 中 EGFR 具有變異基因的患者，使用 afatinib 的 PFS 為 13.7 個月，而使用化學療法 (gemcitabine/cisplatin) 的患者則為 5.6 個月。兩項研究結果皆顯示 Afatinib 比起化學療法有較佳的治療成效。^[20,21]



而在 Phase IIb/III LUX-Lung 1 的試驗研究中，則以曾接受過化療且經第一代 EGFR-TKIs 治療至少 12 週後依舊發生疾病惡化或轉移的病患為對象，以整體存活時間 (Overall Survival ; OS) 及 PFS 為主要及次要評估指標。雖然在 OS 中無統計學上的差異，但接受 Afatinib 治療的 PFS 有 3.3 個月，而接受安慰劑的患者則為 1.1 個月，便具有統計上的差異。
[22]

安全性

由於皮膚及黏膜上的 EGFR 分布量較多，因此最為常見的不良反應有皮疹、腹瀉、甲溝炎等，其中嚴重的腹瀉和甲溝炎是導致停藥的主因。不良反應統計請參考表 (1)，針對發生不良反應時，仿單建議的處置請參考表 (2)。^[4,23]

表 (1) LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 1 中接受 Afatinib 治療，發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應

不良反應	LUX-Lung 3 (n=229)			LUX-Lung 1 (n=390)		
	ALL(%)	Grade 3*(%)	Grade 4(%)	ALL(%)	Grade 3(%)	Grade 4(%)
腸胃異常						
腹瀉	97	15	0	87	17	0
口腔炎	71	8	0	58	3	0
唇炎	12	0	0	-	-	-
皮膚及皮下組織異常						
皮疹	71	14	0	74	13	0
痤瘡型皮膚炎	35	3	0	14	1	0
搔癢	21	0	0	19	0	0
皮膚乾燥	31	0	0	17	0	0
感染與寄生蟲病						
甲溝炎	58	11	0	35	5	0
膀胱炎	13	1	0	-	-	-
代謝與營養異常						
食慾降低	29	4	0	35	4	0
低血鉀症	11	2	2	11	3	1
呼吸、胸腔與縱隔異常						
流鼻血	17	0	0	19	0	0
流鼻水	11	0	0	13	0	0
發燒	11	0	0	10	0	0

*Afatinib 的不良反應根據美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute ; NCI) 常見不良事件評價標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE) 分為五級，以此分級界定不良反應的嚴重度，協助醫護人員決策後續治療。

與第一代 EGFR-TKIs : Gefitinib 及 Erlotinib 相比，Afatinib 的藥物不良反應事件數較高，請參考表 (2)。



表 (2) EGFR-TKIs 用於非小細胞肺癌，常見不良反應的發生率 (%) [24]

EGFR-TKIs	皮疹與痤瘡 (grade $\geq$ 3)	腹瀉 (grade $\geq$ 3)	疲勞 (grade $\geq$ 3)	甲溝炎
Afatinib 40/50mg	89 (16)	95 (14)	18 (1)	57 (11)
Gefitinib 150mg	73-80 (2-13)	25-57 (1-5)	5-57 (0-6)	4 (0)
Erlotinib 250/500mg	66-85 (2-5)	34-54 (1-4)	11-39 (2-3)	14-32 (1)

用法用量、藥物動力學

由於 Afatinib 的半衰期約 37 小時，故一天服用一次即可；又其易受食物影響吸收 (C_{max} 降低 50%)，故初始劑量用法為：每日一次空腹口服 40 mg。^[2,4]

Afatinib 具有高蛋白質結合力 (95%)，因此肝腎功能不全或其他可能造成低蛋白疾病之病患，應視嚴重程度調整劑量。其次，由於 Afatinib 會被 P-glycoprotein (P-gp) 代謝，故若使用 P-gp 的誘導劑或抑制劑 (註一)，也應增加或降低給予劑量。^[2,4]

最後，除了上述需要調整劑量的情況之外，若是病患實際臨床表現出不良反應，也應視嚴重度適時降低劑量甚至停止療程。相關不良反應請參考「安全性」。

註一：常見之 P-glycoprotein 抑制劑：Amiodarone、Cyclosporine、Itraconazole、Charithromycin、Quinidine、Ritonavir、Tacrolimus、Verapamil、Diltiazem、Protease inhibitors。常見之 P-glycoprotein 誘導劑：Rifampicin、Carbamazepine、Phenytoin。

發展與期許

對於第一、二代 EGFR-TKIs 的作用機轉與差異性我們已有相當程度的了解，甚至於基因突變方面也頗有研究統計。針對 Afatinib 使用於非小細胞肺癌的研究：The LUX-Lung clinical trial program 至今已發表八篇，其中 LUX-Lung 3 收入的病患中亞洲國家更是高達七成。Afatinib 儼然已成為非小細胞肺癌後期病患，特別是具有突變基因者的一線治療藥品。但在不良反應發生率仍相較同類藥品高出許多，醫療照護者應留意以及時介入處理。

Afatinib 畢竟才上市一年多，代表剛開始進入 Phase IV，所以仍應持續關注其療效與風險等相關研究報告。此外，第三代的 EGFR-TKIs 也已經正在試驗當中，我們可以期待標靶藥物的發展，更期許未來能給予病患更有效的治療及預後！

參考資料

1. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/default.htm>
2. Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/search>
4. Afatinib (Giotrif®) 仿單。
5. 國家衛生研究院。非小細胞肺癌治療指引。
6. 衛生福利部中央健康保險署。藥品給付規定。
7. 鄭婷方、鄭吉元、陳琦華、鄧新棠。晚期非小細胞肺癌藥物治療現況與未來發展。藥學雜誌電子報 110 冊 (民國 101 年)。
8. 楊心儀。肺癌新標靶藥物 -Afatinib(妥復克)。和信治癌中心醫院與您 (2013 年)。
9. 顏厥全。2006/06/13。標靶治療在非小細胞肺癌



- 的最新進展。台灣癌症防治網。Retrieved from <http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=1210&blogId=1>
10. Hongbin Chen (2013, November 11). Retrieved from <http://www.targetedonc.com/publications/targeted-therapies-cancer/2013/oct-2013/afatinib-for-egfr-mutation-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer/2>
 11. Yuankai Shi, Joseph Siu-Kie Au, Sumitra Thongprasert, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. Feb 2014; 9(2): 154–162.
 12. Sei-Hoon Yang. (2013/11/29). Molecular Basis of Drug Resistance: Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors. *Tuberc Respir Dis*. 2013 Nov;75(5):188-198.
 13. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786–792.
 14. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2070–2075.
 15. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006;66:7854–7858.
 16. Godin-Heymann N, Bryant I, Rivera MN, Ulkus L, Bell DW, Riese DJ 2nd, et al. Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. *Cancer Res* 2007;67:7319–7326.
 17. Markus D.S, Alain C.B. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Laboratory Investigation* (2014) 94, 129–137
 18. My Cancer Genome. <http://www.mycancergenome.org/>
 19. Sreenath VS, Daphne WB, Jeffrey S, Daniel AH. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 7, 169-181 (March 2007)
 20. Lecia VS, James Chih-Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 31 NUMBER 27 (SEPTEMBER 20, 2013)*
 21. Yi Long Wu, Caicun Zhou, Cheng-Ping Hu, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 31, 2013.
 22. Vincent A Miller, Vera Hirsh, Jacques Cadranel, 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. Published Online March 26, 2012 DOI:10.1016/S1470-2045(12)70087-6
 23. Jens Köhler, Martin Schuler. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie* 2013;36:510–518. (August 19, 2013)
 24. Hirsh V: Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2011;18:126–138.

