

2015 年非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识

作者：周彩存 上海市肺科医院

小分子靶向药物是肺癌治疗史上的里程碑事件，但其无可避免的原发性和继发性耐药现象，成为进一步提高靶向药物疗效的瓶颈。2013 年 3 月 8~9 日，中国抗癌协会肺癌专业委员会和中国抗癌协会临床肿瘤学专业委员会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）联合主办了第十届“中国肺癌高峰共识会”，最终形成了非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）小分子靶向药物耐药处理共识^[1]。近两年新的研究不断出现，对这一共识有了新的更新。

共识一：EGFR 突变型肺癌，建议检测 BIM

治疗前应检测 EGFR 突变型肺癌的 BIM 以判断是否出现原发性耐药。BIM 是 BCL-2 蛋白家族成员，是活性最强的促凋亡蛋白之一。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）通过 BIM 上调引起带有 EGFR 突变的肺癌细胞的凋亡。其中编码的 BH3（the pro-apoptotic BCL-2 homology domain 3）被称为唯一的促凋亡蛋白。东亚人群中 BIM 基因的 2 号内含子存在缺失多态性。导致这一人群表达的是缺乏促凋亡活性的 BIM 亚型（BH3 缺失），从而引起对 EGFR TKI 的原发耐药或削弱 TKI 的临床疗效。上海市肺科医院研究发现，12.8%（45/352）的患者缺乏 BIM 的多态性，并且其对 EGFR 的 ORR 为 25%，PFS 4.7m，多因素分析显示，BIM 多态性的缺失是 EGFR 突变者预后差的一个独立预后因子^[2]。韩国的团队也报道原发性耐药患者中有 19% 的患者具有 BIM 多态性^[3]。Wu 等的研究显示，桩蛋白介导细胞内信号调节激酶 ERK 活化，可通过 BIM 的 69 位丝氨酸和 Mcl-1 的 163 位苏氨酸磷酸化从而调节蛋白的稳定性，下调 BCL-2 的表达和上升 Mcl-1，从而克服 EGFR 的耐药性^[4]。

共识二：根据分子标志物的个体化管理策略：对 EGFR TKI 耐药的突变型肺癌，建议再活检明确耐药的具体机制

Camidge 将 EGFR TKI 耐药分为 4 类，包括：①出现耐药突变，如 T790M 突变；②旁路激活，如 c-MET 扩增；③表型改变，如腺癌向小细胞肺癌转化，上皮细胞向间叶细胞转化

（epithelial to mesenchymal transformation, EMT）；④下游信号通路激活，如 BIM 的多态性导致 EGFR-TKI 的原发耐药，通过 MAPK1 扩增直接激活下游增殖信号通路产生 EGFR-TKI 的获得性耐药^[5]。

50% 的耐药机制是 EGFR20 号外显子第 790 位点上的苏氨酸为蛋氨酸所取代（T790M），从而改变了 ATP 的亲合性，导致 EGFR TKI 不能有效阻断信号通路而产生耐药。也有一些研究支持 T790M 突变具有选择性，经 TKI 治疗敏感的克隆被杀灭，而含有 T790M 突变的耐药克隆得以保留下来产生耐药。5%~20% 的 EGFR TKI 耐药是由 C-Met 所引起，C-Met 扩增的耐药机制为 C-Met 与 ErbB3 结合，绕过 EGFR 激活下游 PIK3/AKT 介导的信号通路，促使肿瘤细胞增殖，抑制凋亡^[6]。另外 K-ras 基因突变和 BRAF 基因突变及细胞类型的转变、HER-2 突变等均是耐药的机制。针对再活检所检测到的明确耐药靶点，可根据靶点再进行治疗。

AZD9291 是第三代口服、不可逆的选择性 EGFR 突变抑制剂。今年于 NEJ 发表的文章显示，共 253 例入组患者中，31 例患者参加了剂量爬坡实验，222 例参加了扩展实验，其中 127 个可评价疗效的 T790M 阳性患者中，RR 为 61%，中位 PFS9.6m。该研究提示 AZD9291 对 EGFR-TKI 耐药的患者（合并敏感性突变和 T790M 突变）非常有效，FDA 授予该药有突破性进展，可作为一代 TKI 药物耐药后治疗策略，估计可有 50% 以上的 EGFR-TKI 耐药患者受益^[7]。另一种第三代的药物是 rociletinib（CO-1686），130 例入组患者中，T790M 阳性的患者 ORR 为 59%（95%CI 45~73）^[8]。

INC280 是一种高选择性口服小分子 Met 抑制剂，2014 年的 ASCO 会议显示入组的 41 名患者中，有 6 名出现了局部缓解，其中 3 名在 400mg BID 组，5 名在入组前接受过 EGFR-TKI 药物的治疗，目前相关的 I/II 期临床研究均在进行中。Crizotinib 的作用靶点有 EML4-ALK，ROS-1 和 c-MET。最近吴一龙教授的团队研究显示，11 例 c-MET 过表达的 EGFR 继发性耐药的患者接受了 Crizotinib 联合 EGFR-TKI 治疗，RR 率为 45.5%，SD 率 54.4%。提示其过表达的 c-MET 的患者接受 Crizotinib 联合治疗是个不错的策略^[9]。Cabozantinib 联合厄洛替尼也在进行相似的研究。

共识三：区分患者不同的进展方式予以不同治疗方式

如出现局部进展，有增大或出现 1~2 处新的非靶病灶，没有症状或症状没有变化，可认为属于癌基因成瘾，此阶段停药可能会出现疾病暴发进展，因此可以继续靶向治疗联合局部治疗，美国

Colorado 大学将适合局部治疗的情况归纳为：适合全脑放疗或脑立体反射或手术切除的没有脑膜转移的颅内进展；颅外 ≤ 4 个病灶、同时适于体部立体放射或常规分割放射或外科切除的进展^[10]。如出现广泛进展，则可以根据 IMPRESS 研究的结果，一线耐药进展后不再给予 TKI，而是单用化疗。

IMPRESS 研究是第一项且唯一一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期全球多中心临床试验，结果在 2014 年的 ESMO 会议发表，71 个中心共入组 265 例一线吉非替尼治疗后进展的 EGFR+ 的局部晚期/转移性 NSCLC 患者，随机接受培美曲塞/顺铂两药化疗联合吉非替尼或安慰剂。吉非替尼治疗组对比对照组 PFS 并无显著改善（HR 0.86，95%CI 0.65~1.13，P=0.273）；中位 PFS 均为 5.4 个月。OS 数据暂不成熟（33% 患者死亡），初步结果显示对照组较吉非替尼治疗组具有更好 OS（HR 1.62，95%CI 1.05~2.52，P=0.029）^[11]。虽然这项研究的结果是阴性的，但临床意义不容忽视，双药化疗应继续作为一线吉非替尼耐药后疾病进展患者的标准治疗。这一结果将帮助医生的日常临床实践。但是这项研究设计时并未考虑到 EGFR-TKI 获得性耐药的机制及 EGFR-TKI 治疗后复杂的进展模式，例如是缓慢进展、局部进展还是广泛进展等，另一个可能存在的不足之处在于进展后选择了双药化疗联合靶向药物，导致联合治疗组较单用化疗组胃肠道毒性反应发生率更高。EGFR-TKI 获得性耐药后的 NSCLC 不是单一疾病，而是多种多样，采用相同的治疗方法进行处理显然是不合适的。

共识四：根据临床表现的治疗管理策略

ASPIRATION 试验中，EGFR 突变的肺癌患者应用厄洛替尼进行治疗，第一个无疾病进展生存（PFS）的节点是由 RECIST 标准来定义的。第二个 PFS 的节点是由医生来决定停止药物来定义的。共纳入了 207 名患者，其中 93 例最终还是在进展后继续进行了治疗。这部分患者第一个 PFS 节点的中位数为 11 个月；第二个 PFS 节点为 14.1 个月，意味着如果患者在进展后继续服用 TKI 的话，无疾病进展生存有 3.1 个月的获益^[12]。这是一个非常具有个性化的决定，许多缓慢、无痛、无症状的疾病进展的患者可以继续应用最初的药物，在临床医生感觉继续维持不会获益时再改变治疗方案。改变治疗方案时，要在对药物的耐受性和患者是否有症状的基础上进行的个性化选择。

小结

2014 年, Sacher 发表文章指出在患者出现 EGFR 耐药后, 考虑疾病进展特点以及是否参与靶向治疗临床试验的步骤方法: ①是否是具有临床意义的进展? 如有进展为惰性和无症状性进展, 可以继续使用 TKI, 并且监测疗效失败的临床证据; ②进展是否为局限性? 如果是脑部病灶或者局限性的临床表现的进展可以继续使用 TKI 联合姑息性放疗; ③是否可进行再活检? 可考虑进行再活检明确耐药机制, 如细胞类型的转换或者 T790M 突变; ④是否可以参加临床研究? 强烈推荐参加; ⑤化疗联合 TKI 或者单用化疗^[13]。但是, 同一患者可能存在多种耐药机制, 由于肿瘤的异质性, EGFR T790M 和 MET 在不同转移部位表现也不同; 重复组织活检的挑战: 克服耐药的治疗策略不一定对所有耐药患者均有效; 如何无创而动态精准的识别患者的耐药机制, 血液循环 DNA 检测有助于动态检测; 如何确定检测的 cut-off 值, 如 C-met 的检测方法和检测值; 是否可以耐药后联合免疫治疗如 PD-1/PD-L1 抗体, 这些问题都是目前解决耐药的热点并且研究均在进行中。

参考文献

1. 吴一龙, 廖美玲, 周清华, 等. 非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识. 循证医学, 2013, 13 (2) : 65-70.
2. Zhao M, Zhang Y, Cai W, et al. The Bim deletion polymorphism clinical profile and its relation with tyrosine kinase inhibitor resistance in Chinese patients with non-small cell lung cancer. Cancer, 2014, 120 (15) : 2299-2307.
3. Kim GW, Song JS, Choi CM, et al. Multiple resistant factors in lung cancer with primary resistance to EGFR-TK inhibitors confer poor survival. Lung Cancer, 2015, 88 (2) : 139-146.
4. Wu DW, Chen CY, Chu CL, et al. Paxillin confers resistance to tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancers via modulating BIM and Mcl-1 protein stability. Oncogene, 2015, doi: 10.1038/onc.2015.120[. Epub ahead of print].
5. Camidge DR1, Pao W2, Sequist LV3. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11 (8) : 473-481.

6. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*, 2010, 17 (1) : 77-88.
7. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372 (18) : 1689-1699.
8. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372 (18) : 1700-1709.
9. LYG, YL, wu, et al. Targeting c-Met overexpression for overcoming acquired resistance to EGFR TKIs in NSCLC. *Journal of Oncology*, 2015, 33 (15s) : abstract: 8901.
10. Weickhardt AJ1, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7 (12) : 1807-1814.
11. Mok TS, Wu Y, Nakagawa K, et al. EALP Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on first-line gefitinib: The Phase III, randomised IMPRESS study. *Ann Oncol*, 2014, 25 (suppl 4) : Abstr LBA2_PR.
12. Park, k, Ahn M, Yu C, et al. First-line Erlotinib (E) until and beyond RECIST progression (PD) in Asian patients with EGFR mutation-positive (MUT+) NSCLC. *Ann Oncol*, 2014, 25 ((suppl 4)) : Abstr 1223O.
13. Sacher AG1, Jänne PA, Oxnard GR. Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 2014, 120 (15) : 2289-2298.