

·临床指引与共识·

非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识

中国抗癌协会肺癌专业委员会

执笔: 吴一龙¹, 廖美琳², 周清华³, 蒋国樑⁴, 陆舜², 王洁⁵, 程颖⁶, 张力⁷,
张绪超¹, 刘晓晴⁸, 韩宝惠², 钟文昭¹, 周彩存⁹, 宋勇¹⁰, 马胜林¹¹, 王长利¹²,
杨学宁¹, 毛伟敏¹³, 王俊¹⁴, 许林¹⁵, 陈海泉⁴, 傅小龙⁴, 冯继锋¹⁵, 宋启斌¹⁶,
于世英¹⁷, 伍钢¹⁸, 朱广迎⁵, 陈公琰¹⁹, 熊建萍²⁰, 杨衿记¹, 王建军¹⁸, 陈克能⁵,
申屠阳², 张沂平¹³, 胡艳萍²¹, 于丁²¹, 宋恕平²², 胡成平²³, 宋向群²⁴, 常建华⁴,
陈刚¹, 张贺龙²⁵, 李伟雄¹, 王震¹

(1. 广东省人民医院、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所, 广州 510080; 2. 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030; 3. 天津医科大学总医院胸部肿瘤中心, 天津 300052; 4. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032; 5. 北京大学临床肿瘤学院, 北京 100036; 6. 吉林省肿瘤医院, 长春 130021; 7. 中山大学附属肿瘤医院, 广州 510060; 8. 中国人民解放军 307 医院, 北京 100071; 9. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433; 10. 南京军区南京总医院, 南京 210002; 11. 杭州市第一人民医院, 杭州 310006; 12. 天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060; 13. 浙江省肿瘤医院, 杭州 310022; 14. 北京大学人民医院, 北京 100044; 15. 江苏省肿瘤医院, 南京 210009; 16. 武汉大学人民医院, 武汉 430060; 17. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030; 18. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; 19. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150081; 20. 南昌大学第一附属医院, 南昌 330006; 21. 湖北省肿瘤医院, 武汉 430079; 22. 山东省肿瘤医院, 济南 250017; 23. 中南大学附属湘雅医院, 长沙 410008; 24. 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021; 25. 第四军医大学唐都医院, 西安 710038)

[关键词] 非小细胞肺癌; 靶向药物; 耐药; 循证医学; 共识

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.02.001

The Consensus of Non-Small Cell Lung Cancer with Small Molecular Targeted Drug Resistance//WU Yi-long¹, LIAO Mei-lin², ZHOU Qing-hua³, JIANG Guo-liang⁴, LU Shun², WANG Jie⁵, CHENG Ying⁶, ZHANG Li⁷, ZHANG Xu-chao¹, LIU Xiao-qing⁸, HAN Bao-hui², ZHONG Wen-zhao¹, ZHOU Cai-cun⁹, SONG Yong¹⁰, MA Sheng-lin¹¹, WANG Chang-li¹², YANG Xue-ning¹, MAO Wei-min¹³, WANG Jun¹⁴, XU Lin¹⁵, CHEN Hai-quan⁴, FU Xiao-long⁴, FENG Ji-feng¹⁵, SONG Qi-bin¹⁶, YU Shi-ying¹⁷, WU Gang¹⁸, ZHU Guang-ying⁵, CHEN Gong-yan¹⁹, XIONG Jian-ping²⁰, YANG Jin-ji¹, WANG Jian-jun¹⁸, CHEN Ke-neng⁵, SHEN Tu-yang², ZHANG Yi-ping¹³, HU Yan-ping²¹, YU Ding²¹,

SONG Shu-ping²², HU Cheng-ping²³, SONG Xiang-qun²⁴, CHANG Jian-hua⁴, CHEN Gang¹, ZHANG He-long²⁵, LI Wei-xiong¹, WANG Zhen¹

Key words: non-small cell lung cancer; targeted drug; resistance; evidence-based medicine; consensus

First-author's address: Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou 510080, China

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”, 来自全国的 600 多位专家, 讨论了肺癌小分子靶向药物的耐药机制和应对策略。专家们认为, 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

的耐药现象,成为进一步提高靶向药物疗效的瓶颈。深入了解小分子靶向药物的耐药机制,根据耐药机制和临床规律制定相应的应对策略,是指导小分子靶向药物合理应用的当务之急。经过详细的讨论和思辨,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。

本共识的共识级别为:

1A 级:基于高水平证据(严谨的 Meta 分析或 RCT 结果),专家组有统一认识;

1B 级:基于高水平证据(严谨的 Meta 分析或 RCT 结果),专家组有小争议;

2A 级:基于低水平证据,专家组有统一认识;

2B 级:基于低水平证据,专家组无统一认识,但争议不大;

3 级:专家组存在较大争议。

1 共识一: EGFR 突变型肺癌,建议检测 BIM,以发现原发性耐药患者

共识级别:3。

BIM 全名为 BCL-like 11,也称 Bcl-2-interacting mediator of cell death,为 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)吉非替尼和厄洛替尼需通过 BIM 的上调才能引起带有 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^[1]。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。有报道中国患者的 BIM del 多态性携带率为 12.3% (75/608),EGFR 突变患者的携带率为 18.4% (26/141)^[2]。人类基因组单倍体图(Hap Map)计划中的中国人 BIM del 携带率为 20.5%。广东省肺癌研究所吴一龙团队检测了 169 例肺癌患者的 BIM 基因,也发现 24.3% (41/169) 的患者存在 BIM del 多态性。相比而言,德国或欧洲人群则未见 BIM del 这种多态性。Ng 等^[2]研究了 BIM del 多态性和 TKI 治疗反应相关性,结果显示, BIM 缺失多态性的 EGFR 突变型肺癌患者对 TKI 的治疗反应显著低于野生型患者,无进展生存期较非缺失患者明显缩短(6.6 个月 vs. 11.9 个月, $P=0.0027$),

BIM 多态性是潜在的 NSCLC EGFR TKI 疗效预测因子。

最近的研究提示,抗微管的细胞毒药物如紫杉类能有效作用于 BIM 的过表达,由此可考虑相应的克服 BIM 原发性耐药的方法^[3]。

52.1% 的与会专家赞同治疗前应检测 BIM 以判断是否出现原发性耐药。

2 共识二:对 EGFR TKI 耐药的突变型肺癌,建议重新活检以明确耐药的分子机制,鼓励患者参加相应的临床试验

共识级别:2A。

对 EGFR TKI 耐药产生的机制,目前有两种观点,一是获得性模型(也称获得性突变),指的是长期使用 EGFR TKI 后药物诱发的突变或旁路激活,如守门基因 T790M 的突变,其证据是体外 EGFR 突变敏感细胞株 PC-9 与吉非替尼长期培养可诱导出 T790M 的突变而成为 PC-9R 耐药细胞株。二是选择性模型(也称克隆选择),指的是在未治的肿瘤中已存在占优势的敏感和少数的耐药细胞,长期用药后敏感细胞被杀灭而原来少量的耐药细胞被选择出来成为优势细胞^[4]。目前越来越多的证据支持选择性模型。

目前最常见的耐药机制是 T790M,约占 50%。T790M 为 EGFR 的 20 号外显子(Exon20)第 790 位点上的苏氨酸(threonine)为蛋氨酸(methionine)所取代。分子模拟提示 T790M 改变了 ATP 的亲性和,导致 EGFR TKI 不能有效阻断信号通路而产生耐药^[5-6]。如果采用比直接测序法更为敏感的方法检测未经治疗的 EGFR 突变型肺癌,31.5% 的患者可同时存在 T790M,但这些患者同样对 EGFR TKI 敏感,因此,治疗前低丰度的 T790M 不影响 EGFR TKI 的应用,但可提示其发展趋势和耐药机制^[7]。需注意的是, T790M 可和其他引起耐药的分子事件如 C-Met 同时存在,这大大增加了治疗的难度。

5%~20% 的 EGFR TKI 耐药是由 C-Met 所引起。不同于 T790M, C-Met 主要是通过肝细胞生长因子配体旁路激活信号通路从而导致耐药^[8]。C-Met 异常可表现为突变、扩增、过表达,由于形式多样,如何检测、如何界定截断值、是否可作为疗效预测因子,均存在许多未解决的问题。

其他引起耐药的机制还有小细胞肺癌转化(6%~14%)、PI3K 旁路激活(<5%)等,30%左右的

耐药还找不到原因^[9]。目前针对大部分耐药机制的临床试验正在进行中(见表1)^[10]。

表1 基于耐药机制的临床试验

机制	策略	临床研究
T790M	联合使用 EGFR 抑制剂 T790M 特异性 TKI C-Met+PI3K 抑制剂 Hsp90 抑制剂	阿法替尼+西妥昔单抗 CO-1686、AP26113 GDC-0973+GDC-0941 AUY922
C-Met 扩增	EGFR+C-Met 抑制剂	厄洛替尼+克唑替尼 Dacomitinib+克唑替尼
SCLC 转化	铂类/依托泊苷+/-EGFR TKI	无
PIK3CA	EGFR+PI3K 抑制剂	吉非替尼+BKM120 厄洛替尼+GDC-0941
未知	EGFR 抑制剂联合Hsp90 抑制剂	阿法替尼+西妥昔单抗 厄洛替尼+AUY922

88.8%的专家赞同对耐药的患者应再次活检以明确耐药机制。

3 共识三：对 EGFR TKI 继发耐药的无症状缓慢进展突变型肺癌，建议继续使用 EGFR TKI

共识级别:2B。

2010 年美国的 Jackman 等提出了 EGFR TKI 获得性耐药的临床定义,该定义的核心是有 EGFR 敏感突变患者服药后取得完全缓解或部分缓解、或是用药后稳定在 6 个月以上后出现进展的患者^[11]。我国的 Yang 等在此基础上,根据使用 EGFR TKI 的时间、肿瘤负荷和肿瘤相关症状三个变量,进一步将 EGFR TKI 进展的患者分成缓慢进展、局部进展、快速进展三种类型并提出了相应的处理策略^[12]。

无症状缓慢进展的临床定义为:EGFR TKI 对疾病的控制时间超过 6 个月;原有的肿瘤病变略有增大或出现 1~2 处新的非靶病灶;没有症状或症状没有变化。对此类患者,许多专家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^[13],继续服用 EGFR TKI 效果似乎好于改为化疗^[12]。日本的一项 134 例的回顾性研究显示,进展后继续使用吉非替尼的中位无进展时间 3.2 个月,中位总生存时间 14.3 个月^[14]。广东省肺癌研究所 26 例缓慢进展继续使用 TKI 的患者,中位总生存

期高达 39.4 个月,另一组转换为化疗的患者,中位生存时间仅 17.8 个月^[12]。日本 Nishie 等的回顾性研究显示同样的结果,继续使用 TKI 的中位总生存期 32.2 个月(39 例),转换为化疗的中位总生存期 23.0 个月(25 例),生存差异有显著统计学意义^[15]。但是单独用药还是联用化疗,则尚无定论。2012 年美国 ASCO 年会上报道的一项 II 期临床研究,78 例患者入组,改为单用化疗和联合化疗两组的无进展生存期为 4.2 个月和 4.4 个月,差异没有统计学意义,但联合化疗组的有效率为 41%明显高于单用化疗组的 18%^[16]。韩国 Park 领导的泛亚洲继续使用吉非替尼的单臂试验(ASPIRATION 研究)、法国 Soria 和香港 Mok 领导的全球 EGFR TKI 失败后化疗和 TKI 联合化疗的头对头试验(IMPRESS 研究),将会对此作出回答。

专家组投票,31.9%支持对该类型的耐药继续使用 EGFR TKI,54.6%赞同在继续使用 TKI 的基础上联合使用化学治疗。

4 共识四：表现为孤立进展的 EGFR TKI 继发耐药，建议在继续使用 EGFR TKI 的基础上联合应用局部治疗，局部治疗手段的选择以最小创伤为基本原则

共识级别:2B。

孤立进展的临床定义为:EGFR TKI 对疾病的控制时间超过 3 个月;疾病进展源于出现孤立的颅外病变或仅限于颅内进展;没有症状或仅有孤立转移病变所引起的症状^[12]。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。他们报道了 25 例的经验,局部治疗后的中位无进展时间为 6.2 个月^[17]。Memorial Sloan-Kettering 癌症中心的经验,加上局部治疗后,中位总生存时间达到 41 个月^[18]。当然这种情况下也可考虑使用在中国广泛开展的各种介入消融技术。至于选择何种手段,则以最小创伤为原则。广东省肺癌研究所的研究提示,局部进展的原因多数源于肿瘤异质性,即局部进展病变的基因类型不同于受 TKI 控制的病变,此可称为混合疗效,为靶向药物耐药的一个类型,发生率约为 14.7%,可视为使用局部治疗的生物学基础^[19]。

5 共识五:对 EGFR TKI 获益、继发耐药后接受细胞毒药物治疗再次耐药的 EGFR 突变型患者,可考虑再程使用 EGFR TKI,但不推荐立即转换第二种 EGFR TKI

共识级别:2B。

TKI 再程使用的模式为靶向药物耐药后继以化疗,化疗耐药后再次使用原来使用的或转换另一种 TKI。依据靶向药物耐药的克隆选择假说,再程使用 TKI 有其一定的合理性^[4]。Hata 等分析了再程转换 TKI 治疗耐药的 NSCLC,在多因素分析中,如果患者能从首次的 EGFR TKI 治疗中获益、良好的行为状态和间插化疗的时间越长的患者,越能从再程治疗中获益^[20]。Namba 等^[21]在 2012 年的 ESMO 年会上,报道了最大宗的一项回顾性分析,与没有再程治疗的比较,无论是无进展生存期还是总生存期,再程治疗均取得了有意义的统计学结果,其中总生存期为 1 272 天

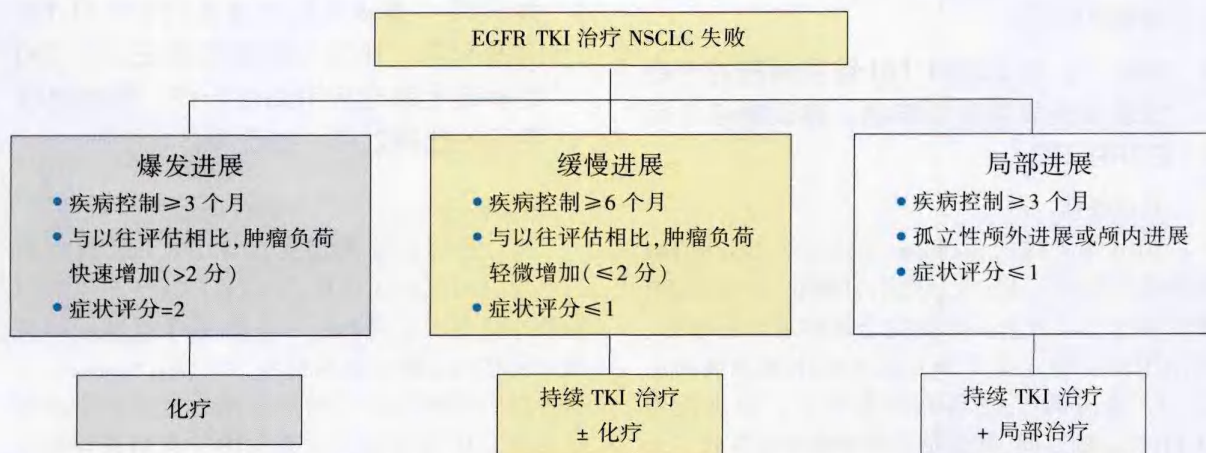
vs. 774 天。

69.4%的专家在临床实践中再程使用过 EGFR TKI。

临床实践中,有医生在一种 TKI 失败之后立即给患者转换使用第二种 TKI。有限的几项回顾性分析均显示,不管是吉非替尼立即转换为厄洛替尼还是厄洛替尼立即转换为吉非替尼,无进展生存期均在 2 个月左右^[22-23]。64.2%的专家不支持这种立即转换 TKI 的方法,因此本共识不推荐在临床实践中使用。

6 小结

EGFR TKI 耐药的处理是一个非常复杂的临床难题,目前尚缺乏高级别的循证医学证据。因此,本共识提出的临床管理策略(图 1)仅供临床实践参考。我们提倡临床医生开展更多针对靶向药物耐药的临床试验,也鼓励患者积极地参与到临床试验中。



修改自 Yang 等^[12]的报道;症状评分:没有症状计分为 0,症状没有变化计分为 1,症状加重计分为 2;肿瘤负荷评分:以非靶病灶评分为代表,病变进展、新出现胸内病变、新出现胸外病变、恶性胸腔积液四种情况各为 1 分,总分为 4 分。

图 1 EGFR TKI 耐药后的临床管理策略

【参 考 文 献】

- [1] Cragg MS, Kuroda J, Puthalakath H, et al. Gefitinib-induced killing of NSCLC cell lines expressing mutant EGFR requires BIM and can be enhanced by BH3 mimetics [J]. PLoS Med, 2007, 4(10):1681-1689.
- [2] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer [J]. Nat Med, 2012, 18(4):521-528.
- [3] Savry A, Carre M, Berges R, et al. Bcl-2-enhanced efficacy of microtubule-targeting chemotherapy through Bim overexpression; Implications for cancer treatment[J]. Neoplasia, 2013, 15(1): 49-60.
- [4] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(4): 281-289.
- [5] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to Gefitinib [J]. N Engl J Med, 2005, 352(8):786-792.
- [6] Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of

- lung adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain[J]. PLoS Med, 2005,2(3):e73.
- [7] Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4):433-440.
- [8] Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC [J]. Cancer Cell, 2010, 17(1):77-88.
- [9] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(75):75ra26.
- [10] Brugger W, Thomas M. EGFR-TKI resistant non-small cell lung cancer (NSCLC): New developments and implications for future treatment[J]. Lung Cancer, 2012, 77(1): 2-8.
- [11] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2):357-360.
- [12] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 33-39.
- [13] Chaff JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to Erlotinib or Gefitinib: Implications for clinical trial design[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6298-6303.
- [14] Asami K, Okuma T, Hirashima T, et al. Continued treatment with Gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations[J]. Lung Cancer, 2013, 79(3): 276-282.
- [15] Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: A retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(11): 1722-1727.
- [16] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15S): Abstract 7524.
- [17] Weickhardt AJ, 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]. J Thorac Oncol, 2012, 7(12): 1807-1814.
- [18] Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(3): 346-351.
- [19] Chen ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas[J]. Oncologist, 2012, 17(7): 978-985.
- [20] Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Erlotinib after Gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: Clinical benefit with optimal patient selection[J]. Lung Cancer, 2011, 74(2): 268-273.
- [21] Namba Y, Imamura F, Morita S, et al. Does Gefitinib re-challenge or treatment beyond progression (TBP) prolong survival of NSCLC patients? —Real world evidence from Gefitinib treatment responders [J]. Ann Oncol, 2012,23(S9): Abstract 1253P.
- [22] Lee DH, Kim SW, Suh C, et al. Phase II study of Erlotinib as a salvage treatment for non-small-cell lung cancer patients after failure of Gefitinib treatment[J]. Ann Oncol, 2008, 19(12): 2039-2042.
- [23] Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase II study of Erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of Gefitinib[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2528-2533.

[收稿日期] 2013-05-03

《循证医学》杂志开通 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统的通知

为了进一步提高办刊质量和水平,方便作者投稿和跟踪审稿进度,让编委和审稿人规范且更轻松地完成审稿工作,《循证医学》杂志于2011年2月1日起采用汤森路透集团的 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

汤森路透是全球领先的专业信息和在线工作流平台提供商,是科学引文索引(SCI)的出版者。ScholarOne Manuscripts 是汤森路透集团的旗舰产品,是世界领先的在线投审稿系统。在这个系统中作者可以方便地在线投稿,随时在线查询审稿进度、方便获得审稿意见反馈;流畅规范的审稿流程管理和 Web of Science 智能信息支持,能提高审稿速度和质量。历经10多年的创新和升级,ScholarOne

Manuscripts 代表着全球科技期刊在线投审稿的最佳实践。目前 ScholarOne Manuscripts 在全球拥有1300多万用户,被全球3000多种期刊和图书采用。

本刊基于 ScholarOne Manuscripts 的投审稿系统现已正式开通,从2011年2月1日开始,请作者直接登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm> 注册账号提交稿件,或登录本刊网站 <http://www.jebm.cn>,按网站提示操作。

如有不明之处,请联系《循证医学》编辑部,电话:020-83844620,020-83827812-51482,E-mail: xzyxzz@163.net。

循证医学编辑部