

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.001

非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药临床对策*

韩睿,何勇[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1873-03



何勇

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)成为近年来肺癌治疗领域里程碑式的改变^[1]。EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者接受 EGFR-TKI 治疗,无疾病进展期(progression free survival, PFS)和客观反应率(objective response rate, ORR)明显改善^[2]。然而,耐药成为

限制 EGFR-TKI 临床应用的瓶颈。即使是 EGFR-TKI 初始治疗有效的患者,大部分在用药 10 个月左右都会不可避免地出现耐药^[3-4]。

EGFR-TKI 耐药包括原发性耐药(primary drug-resistance)和继发性耐药(secondary resistance)。原发性耐药又叫基线耐药(baseline resistance)或难治耐药(refractory resistance),是指尽管存在治疗获益相关突变,但使用 TKI 后未曾出现过临床获益,仍发生疾病进展的耐药类型,有 7%~13% 的 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者一线 TKI 治疗无获益。大鼠 Kirsten 肉瘤病毒癌基因同源基因(KRAS)等驱动基因异常激活的患者,预期对 EGFR-TKI 药物治疗无反应,这种情况为药物不敏感,不归类于原发性耐药。继发性耐药又叫获得性耐药,是指接受 EGFR-TKI 治疗后曾经出现获益(肿瘤缓解、进展延迟、症状改善等)而后疾病又进展的耐药类型,将发生于所有 EGFR 基因敏感突变且 EGFR-TKI 初始治疗有效的 NSCLC 患者^[5-6]。

1 EGFR-TKI 耐药主要机制

获得性耐药的机制包括两大类:癌基因依赖性的和非癌基因依赖性的。非癌基因依赖性的因素主要指肿瘤细胞上皮间叶转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和 NSCLC 向小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的转变;癌基因依赖性的因素包括 EGFR、表皮生长因子受体 2(HER2)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致瘤同源体 B1(BRAF)等基因的再次突变,肝细胞生长因子受体(C-MET)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1-R)等基因的异常激活和扩增有关^[6-8]。

针对不同的耐药原因需要采用不同的方法进行耐药后治疗。比如发生 SCLC 转变的可以采用 EP 方案进行化疗;发生了基因异常激活和扩增的可以采用相关的通路抑制剂联合 TKI 进行治疗,目前 C-MET、肝细胞生长因子(HGF)、HER2、IGF1-R、AXL、有丝分裂原活化蛋白激酶(MEK)、蛋白激酶 B(AKT)、PI3K、热休克蛋白 90(HSP90)抑制剂都在开展临床研究,结果值得期待^[9-10]。

EGFR 基因 T790M 位点的二次突变,被认为不仅是 EGFR-TKI 原发性耐药,亦是获得性耐药的主要原因^[11-12]。研究表明,T790M 改变了 EGFR 酪氨酸激酶结构域的空间构型,阻碍了 TKI 与 EGFR 受体的结合,减弱了 TKI 与腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的有效竞争能力,从而导致耐药。临床上,该突变通常与敏感突变共存^[4-5]。近年来,来自中国、日本及美国的研究者分别采用扩增阻碍突变检测技术(ARMS)、直接测序、限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术(PCR-RFLP)、实时荧光定量核酸扩增检测技术(qPCR)等不同的检测方法,发现 T790M 突变的存在可能比想象的要更为广泛,甚至高达 60%~80%,可见 T790M 突变是 EGFR-TKI 最常见的耐药原因^[4-6,13]。另外,Kuang 等^[14]通过收集分析经 EGFR-TKI 治疗出现完全缓解(CR)的患者血浆后发现,EGFR T790M 基因血浆与肿瘤组织测序结果相差不大。近年来高通量深度测序技术的发展让 EGFR T790M 可以从 EGFR-TKI 耐药患者的血浆 DNA 中检测出来并做定量分析,具有较高的敏感性和特异性。这种无创的这种无创的方法也为今后监测药物耐药,进而指导后续用药提供了辅助依据。

2 EGFR-TKI 耐药后治疗选择

对 T790M 突变研究的最终目的是找到能够克服该突变所诱导耐药的 TKI 药物。第 3 代口服、不可逆的选择性 EGFR 突变抑制剂 AZD9291,针对 EGFR-TKI 敏感的突变(EGFR+)和耐药突变(T790M)均具有良好的抗癌效能和高度选择性。针对 T790M 阳性的患者其总反应率和临床获益率分别是 64% 和 90%,大大超过了 T790M 阴性的患者(23% 和 64%),PFS 也达到 13.5 个月^[15]。另一个 3 代 EGFR-TKI Rociletinib(CO-1686)也取得了良好的疗效^[16]。由此看来,3 代 EGFR-TKI 将成为克服 T790M 所致耐药的关键药物。目前正在进行研究的 3 代 EGFR-TKI 还包括 HM61713、EGF816、ASP8273,国内也有 Avitinib 和 BPI-15086 两个 3 代 EGFR-TKI 在开发。目前认为,对 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者,在 1 代、2 代 EGFR-TKI 耐药后,根据 T790M 突变状态可以将患者分为两大类:有 T790M 二次突变的患者,采用 3 代 EG-

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472189)。何勇:何勇(1972-),医学博士,大坪医院呼吸内科主任,副主任医师、副教授,博士研究生导师,主要从事肺癌的基础和临床研究。大坪医院野战外科研究所“1135”拔尖人才工程人选,第三军医大学“教学明星”。担任中国医师协会呼吸分会中青年委员会副主委兼科研合作交流组组长、中华医学会呼吸病学分会肺癌学组委员、重庆市中西医结合学会呼吸专委会主委、重庆市医学会呼吸分会副主委等学术任职,美国癌症研究协会(AACR)会员。作者简介:韩睿(1988-),住院医师,硕士,主要从事肺癌靶向药物耐药机制等研究。△ 通讯作者,E-mail:heyong@dphospital.tmmu.edu.cn。

FR-TKI 治疗将取得良好疗效;对 T790M 阴性的耐药患者,针对耐药机制的临床研究或许是最好的选择^[17]。

那么在 3 代 EGFR-TKI 上市前,针对 1 代 EGFR-TKI 耐药的患者,目前临床上推荐如何处理? Faehling 等^[18]的临床回顾性研究发现,既往厄洛替尼治疗有效的患者疾病进展后持续 EGFR-TKI 治疗还可获得平均 14.5 个月以上的生存时间,自肺癌诊断后这类患者可以获得近 50.0 个月的总生存;而停用 TKI 的患者在 TKI 进展后平均只有约 2.0 个月的生存时间,自肺癌诊断后只有 28.0 个月的总生存期,明显劣于疾病进展后继续使用 TKI 的患者。2014 年 ASCO 大会上日本学者 Hosomi 等^[19]报道了多中心、前瞻性的观察性研究,评估 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者接受一线 TKI 治疗,根据 RECIST 标准判断疾病进展后,临床上实际治疗模式及其疗效。观察结果表明,RECIST 标准判断 PFS(R-PDFS) 大约 264 d,而临床判断疾病进展(C-PDFS) 约为 461 d。RECIST 标准判断疾病进展但无明显临床进展的患者如继续使用 TKI 治疗可以获得 6 个月的临床稳定,初始 TKI 治疗直至临床进展的患者其预后明显优于停用 TKI 的患者。2014 年 ESMO 大会上 Park 等^[20]的前瞻性、随机对照研究 ASPIRATION 结果提示,RECIST 疾病进展后持续厄洛替尼治疗可将 PFS 延长 3.1 个月(从 11.0 至 14.1 个月),没有出现新的不良事件。2015 NC-CN 指南推荐对影像学判断进展但无临床症状的患者应继续采用厄洛替尼治疗。Nishie 等^[21]的日本回顾性研究显示,EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者在使用 EGFR-TKI 发生疾病进展后持续使用吉非替尼中位生存时间达到 32.0 个月,而更换为化疗的患者其生存时间只有 23.0 个月。由此看来,对 TKI 初始治疗有效,影像学判断疾病进展但为无明显症状缓慢进展的患者,停用 TKI 及更换为化疗是不如继续使用 TKI 更能让患者获益的。

当然,疾病快速进展(即靶病灶及非靶病灶肿瘤负荷快速增加,症状评分恶化)的耐药患者如果不能从 TKI 继续治疗中获益,是需要采用化疗的,那么是单纯的化疗还是在化疗基础上联合 TKI 治疗更好呢? 麻省总院的 Goldberg 等^[22] 回顾性分析了获得性耐药患者单纯化疗和厄洛替尼联合化疗的效果,结果发现:不管是单药化疗方案还是含铂联合化疗方案,厄洛替尼联合化疗的 PFS 都不优于单纯的化疗。Mok 等^[23] 于 2014 年 ESMO 大会报告了 IMPRESS 研究的结果。这是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期全球多中心临床试验,旨在比较吉非替尼获得性耐药后的晚期 NSCLC 患者继续应用吉非替尼并联合化疗与单用化疗的疗效和安全性。研究结果显示,两组主要终点 PFS 均为 5.4 个月,ORR、疾病控制率(DCR) 无显著差异,且联合组总生存期(OS) 更差,因此结果不支持在疾病进展(RECIST 标准)后,二线含铂两药化疗的基础上联合吉非替尼治疗。

3 EGFR-TKI 再挑战

在二线化疗结束后,治疗方案又该如何选择呢? Nishino 等^[24] 回顾性研究发现,接受了 TKI 再挑战(rechallenge) 的患者,总生存时间可以达到 955 d,而未接受 TKI 再挑战的患者,总生存时间只有 615 d,接受 TKI 再挑战的患者其生存期明显长于未接受 TKI 再挑战的患者($P=0.0194$)。研究表明,T790M 二次突变的患者在接受化疗后,部分患者会发生 T790M 的消失,这可能是患者对 TKI 重新敏感,是 TKI 再挑战有效的机制。研究表明,TKI 治疗后接受了多线治疗的患者其生存时间明显长于只接受了一线或较少线治疗方案的患者。

因此应该在药物可耐受前提下尽可能长时间的给予患者

EGFR-TKI 治疗,而当患者临床症状明显不能从 TKI 继续治疗中获益时,应给予二线化疗且不宜采用化疗同时给予 TKI;二线化疗结束后合适时再挑战 TKI 或多线治疗或许能使患者获益。此外,建议靶向治疗失败的患者再次接受耐药肿瘤活检或参加临床研究,如有 T790M(+) 的患者则应采用 3 代 TKI 治疗^[25]。

那么如果 3 代 TKI 出现获得性耐药后,又该怎么进行治疗呢? 2015 年发表在 Nat Med 上的一项研究显示,将携带 L858R 或 T790M 突变的 Ba/F3 细胞分别转染/不转染 C797S 突变体并经不同浓度的 AZD9291 处理后对比观察细胞生长情况,结果发现,转染 C797S 突变体的 L858R 或 T790M 突变 Ba/F3 细胞对 AZD9291 药物的敏感性大大减弱,而类似情况也同样发生在对 T790M(+) 肺癌患者有良好反应的 3 代 EGFR-TKI 靶向药物 CO-1686 身上,说明 C797S 突变可能是肺癌患者发生 AZD9291 及 CO-1686 获得性耐药的机制之一,而对已出现 AZD9291 耐药的部分患者来说建议其行有效的针对 C797S 突变的靶向治疗^[26]。另外,目前老药新用也层出不穷,2014 年发表在 Clin Cancer Res 的文章通过体内外实验表明二甲双胍联合 TKI 治疗可逆转 EGFR-TKI 耐药细胞对 EGFR-TKI 的耐药性^[27]。回顾性研究进一步证实二甲双胍能增效 EGFR-TKI 对 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的疗效,延长总生存期^[28]。

综上所述,EGFR-TKI 获得性耐药后的 NSCLC 患者不是单一的群体,而是不同类型患者的集合,不能采用完全相同的治疗方法进行处理。在临床实践中获得性耐药患者还需区别对待:(1)在条件许可情况下行二次活检,明确耐药的具体机制,第 3 代 EGFR-TKI 药物针对出现 T790M 的获得性耐药患者将是最佳的选择;(2)在 3 代 EGFR-TKI 上市前区分患者不同的进展方式,如出现缓慢的、无症状的、或者局部进展,可以继续使用 EGFR-TKI(或者联合局部治疗)直至患者不能再从 TKI 治疗中获益;(3)如出现了有症状的、快速的、广泛的进展,应采用有效的二线治疗比如顺铂和培美曲塞联合化疗,且在化疗基础上则不应继续应用 EGFR-TKI。当然未来关于 EGFR-TKI 治疗进展后采取何种策略,仍需进一步精细区分进展模式及各种耐药分子机制,从而采取个体化的治疗策略。

参考文献

- [1] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.
- [2] Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations [J]. Cancer, 2013, 119(24): 4325-4332.
- [3] Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(10): 2221-2226.
- [4] Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients [J]. Lung Cancer, 2014, 85(1): 19-24.
- [5] Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant

- lung cancer; distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6):1616-1622.
- [6] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):2240-2247.
- [7] Uramoto H, Yamada T, Yano S, et al. Prognostic value of acquired resistance-related molecules in Japanese patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9):3785-3790.
- [8] Zimmermann S, Peters S. Practical tips and tricks with recently approved molecular targeted agents in non-small-cell lung cancer[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2):307-309.
- [9] Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment[J]. *Lancet*, 2013, 382(9893):720-731.
- [10] Yu Z, Boggon TJ, Kobayashi S, et al. Resistance to an irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor in EGFR-mutant lung cancer reveals novel treatment strategies [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21):10417-10427.
- [11] 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.
- [12] Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):423-428.
- [13] Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7):2001-2010.
- [14] Kuang Y, Rogers A, Yeap BY, et al. Noninvasive detection of EGFR T790M in gefitinib or erlotinib resistant non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8):2630-2636.
- [15] Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [16] Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1700-1709.
- [17] Steuer CE, Khuri FR, Ramalingam SS. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121(8):1-6.
- [18] Faehling M, Eckert R, Kamp T, et al. EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer; a case-control study of overall survival [J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(3):306-312.
- [19] Hosomi Y, Tanai C, Yoh K, et al. Observational study of treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) in activating EGFR-mutation-positive (EGFRm+) advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) after radiologic progression to first-line therapy with EGFR-TKI[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 2014:8071.
- [20] Park K, Ahn M, Yu C, et al. ASPIRATION; first-line erlotinib (e) until and beyond recist progression (PD) in asian patients with EGFR mutation-positive (mut+) NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2014:12230.
- [21] 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.
- [22] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncologist*, 2013, 18(11):1214-1220.
- [23] Mok T, Wu Y, Nakagawa K, et al. 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[J]. *Ann Oncol*, 15(Suppl 4):iv1-42.
- [24] Nishino K, Imamura F, Morita S, et al. A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2):299-304.
- [25] Mok T, Yang JJ, Lam KC, et al. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations; first line or second line-is there a difference[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8):1081-1088.
- [26] Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6):560-562.
- [27] Li L, Han R, Xiao H, et al. Metformin sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro and in vivo through inhibition of IL-6 signaling and EMT reversal [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10):2714-2726.
- [28] Chen H, Yao W, Chu Q, et al. Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TKI in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):97-102.