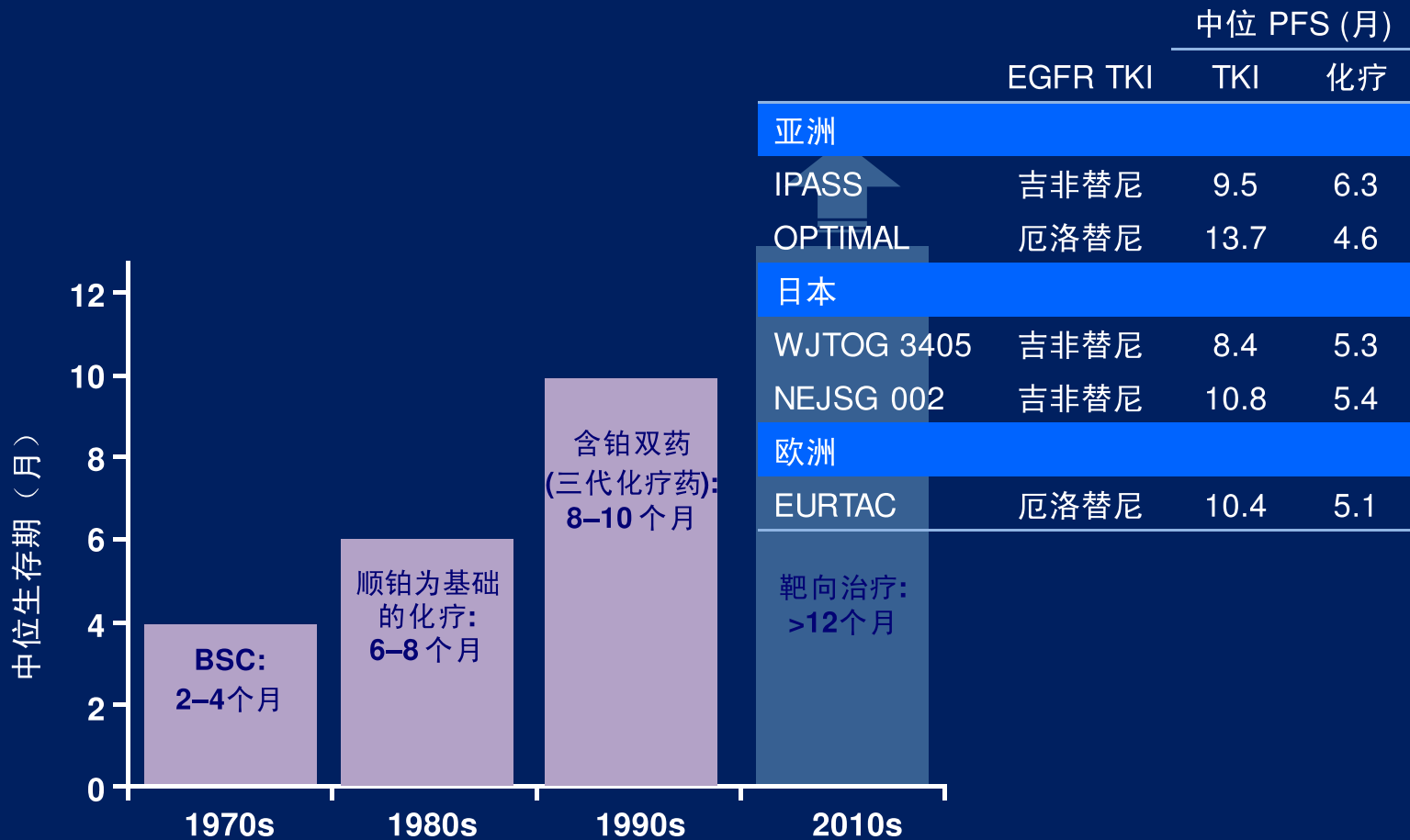


# 2013中国肺癌高峰论坛共识解读

王佳蕾

复旦大学附属肿瘤医院

# 肺癌治疗征程

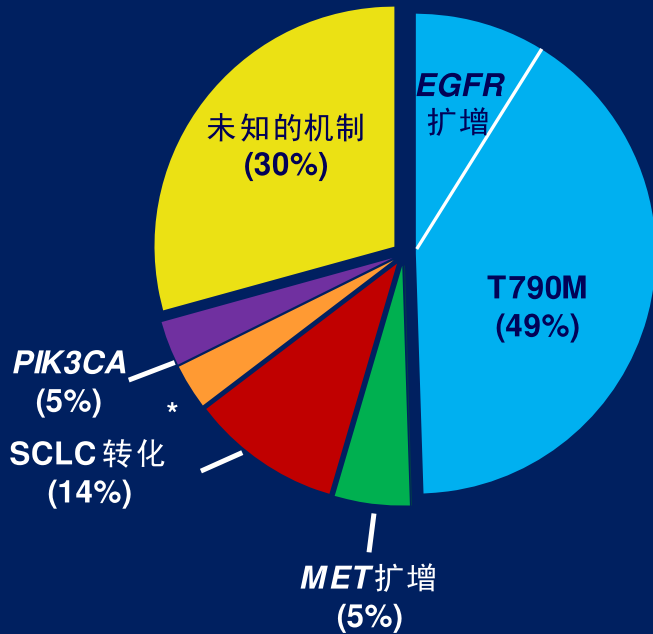


# 疾病进展之后呢。。。。。

## 2013年肺癌高峰论坛：

- 肺癌靶向治疗耐药分子生物学机制
- 靶向治疗耐药处理的临床策略
- 靶向治疗耐药后EGFR-TKIs的使用策略

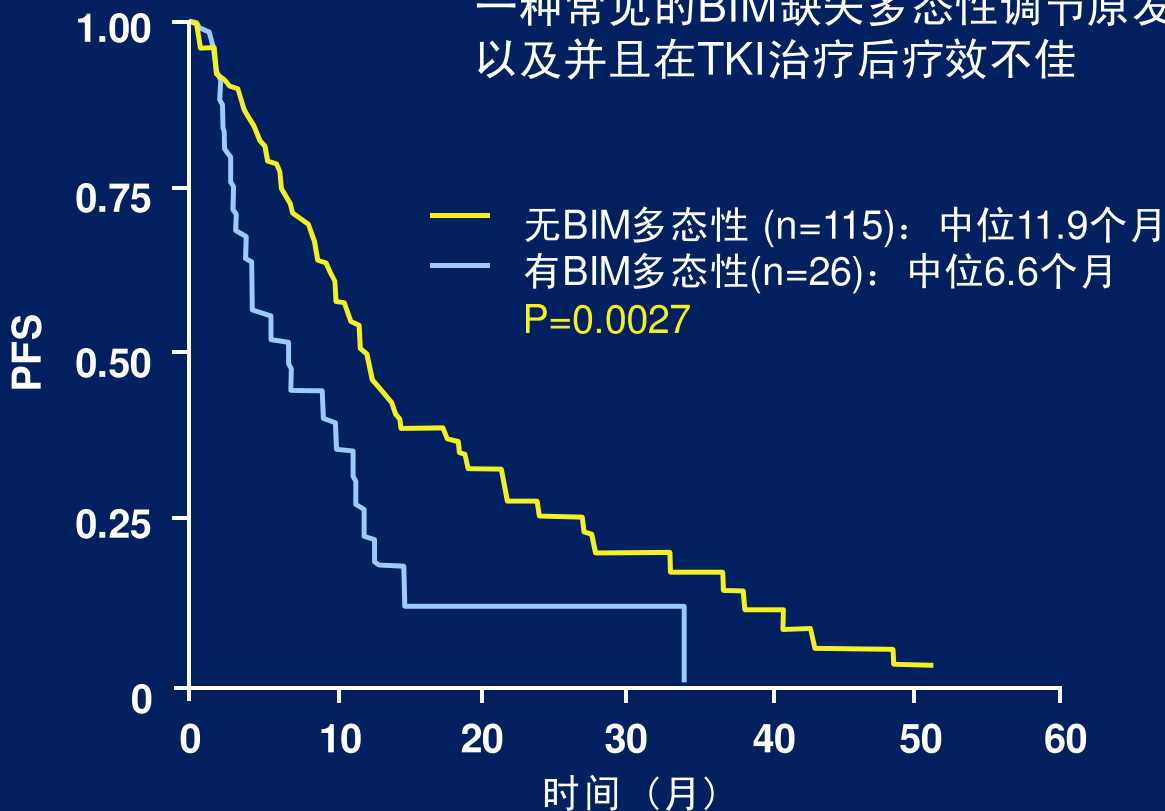
# EGFR TKI耐药的分子机制



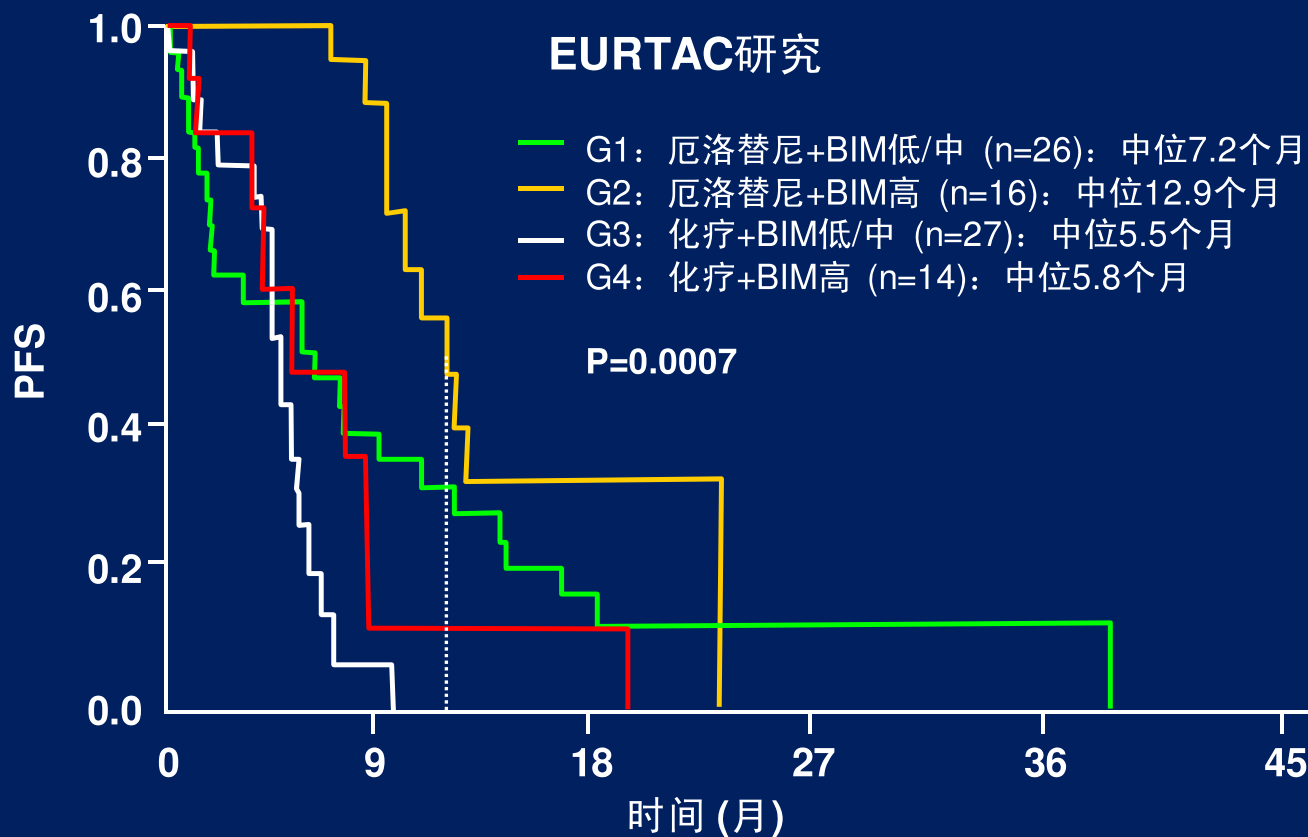
- T790M
- cMET
- BIM
- SCLC转化
- EGFR-EML4ALK双突变
- 异质性和混合疗效

# BIM与原发性耐药相关？

一种常见的BIM缺失多态性调节原发耐药  
以及并且在TKI治疗后疗效不佳



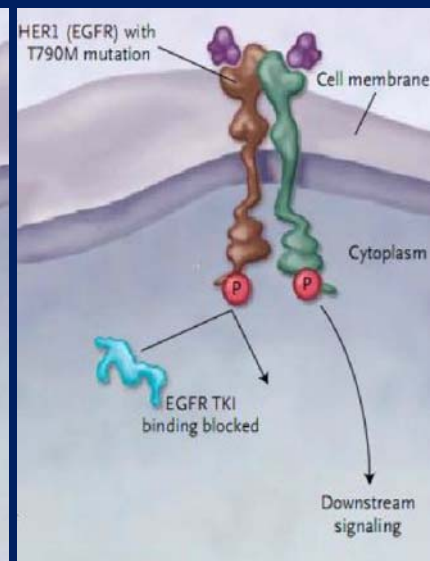
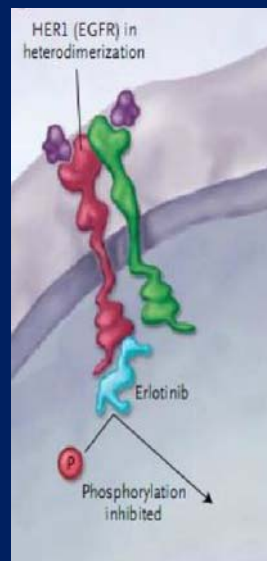
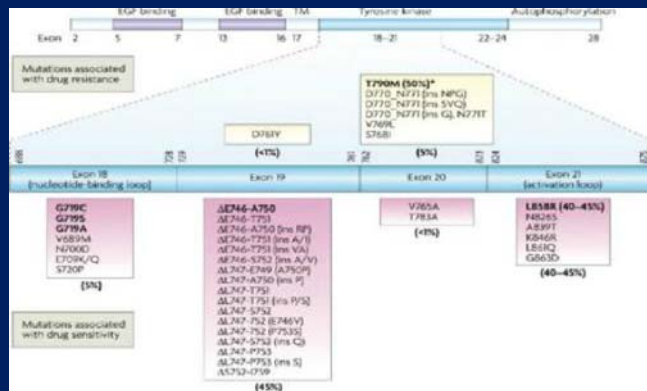
# BIM与原发性耐药相关?



# EGFR TKI耐药处理共识(1)

- **EGFR**突变型肺癌，建议检测**BIM**和**L747S**，以发现原发耐药患者。共识级别：**3**

# 什么是T790?

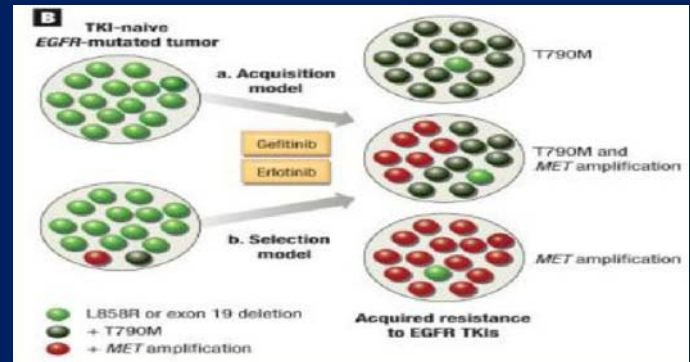


- EGFR野生型：外显子20中第790个氨基酸位点是苏氨酸（T）
- EGFR突变型：苏氨酸中第二个碱基由C突变为T
- T790突变：790位点苏氨酸被甲硫氨酸（G）替代
- T790突变改变了ATP的亲水性，导致EGFR-TKI不能有效阻断信号产生耐药



# T790M突变与耐药相关？

- T790M突变与TKI耐药相关：
  - TKI耐药患者中T790M突变率44%-86%，平均突变率为50%
- T790M突变“获得性/选择性”？
  - 两者皆有可能
- T790M突变有预测价值？
  - T790突变丰度可预测疗效
- T790突变有预后价值？
  - 携带T790突变预后更好
- T790突变存在异质性
  - 决定了临床处置的复杂性



# CMET扩增与耐药相关?

## 患者治疗前后CMET的变化

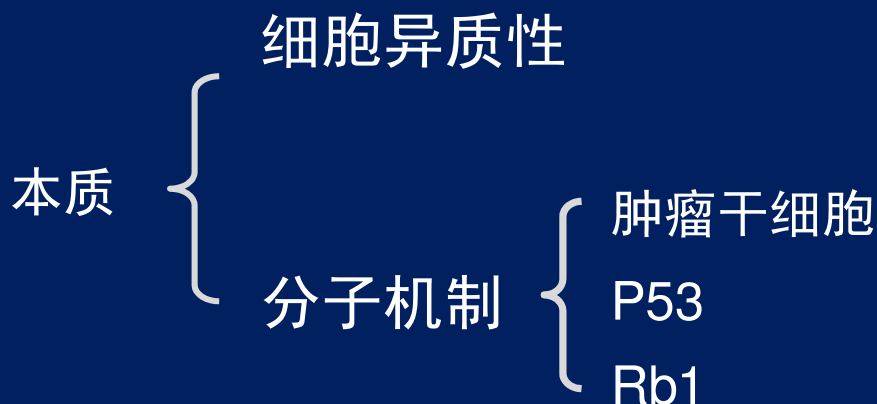
| #  | EGFR mutation    | MET Amp    | HGF Score | EGFR mutation | T790M | MET Amp | HGF Score |
|----|------------------|------------|-----------|---------------|-------|---------|-----------|
| 1  | Exon 19 del      | No         | 30        | Exon 19 del   | No    | No      | 200       |
| 2  | Exon 19 del      | No         | 50        | Exon 19 del   | No    | No      | 120       |
| 3  | Exon 19 del      | No         | N/A       | Exon 19 del   | Yes   | No      | 300       |
|    |                  |            |           | Exon 19 del   | Yes   | No      | 200       |
| 4  | Exon 19 del      | Yes (< 1%) | 200       | Exon 19 del   | No    | Yes     | 300       |
| 5  | Exon 19 del      | Yes (< 1%) | 120       | Exon 19 del   | Yes   | No      | 200       |
| 6  | Exon 19 del      | No         | 200       | Exon 19 del   | No    | No      | 200       |
| 7  | Exon 19 del      | N/A        | 400       | Exon 19 del   | Yes   | No      | 350       |
|    |                  |            |           | Exon 19 del   | Yes   | No      | 350       |
| 8  | L858R            | N/A        | N/A       | L858R         | Yes   | No      | 90        |
| 9  | G719S, S768I     | No         | 95        | None*         | N/A   | No      | 60        |
| 10 | L858R            | Yes (< 1%) | 60        | L858R         | No    | Yes     | 400       |
| 11 | Exon 19 deletion | N/A        | 70        | Exon 19 del   | Yes   | No      | 300       |
| 12 | L858R            | N/A        | 100       | L858R         | No    | No      | 50        |
| 13 | Exon 19 del      | No         | 300       | Exon 19 del   | Yes   | No      | 145       |
| 14 | L858R            | No         | 40        | L858R         | No    | No      | 180       |
| 15 | Exon 19 del      | Yes (< 1%) | 0         | Exon 19 del   | Yes   | Yes     | 100       |
| 16 | Exon 19 del      | Yes (< 1%) | 100       | Exon 19 del   | Yes   | Yes**   | 150       |

# SCLC转化



SCLC和NSCLC-Adeno来源于共同的多能干细胞；

至少部分SCLC来源于携带EGFR基因突变和TTF-1(+)的Adeno

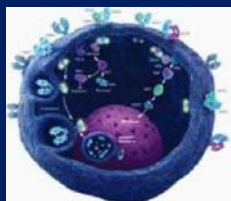


# EGFR和ALK双突变 -- 罕见，但存在

## ■ 至今文献报道11例病例：

| 患者 | 病理类型 | 期  | EGFR 突变               | ALK融合         | 手术  | 参考文献        | EGFR-TKI | ALK抑制剂 |
|----|------|----|-----------------------|---------------|-----|-------------|----------|--------|
| 1  | 腺癌   | IV | L747-E749缺失;<br>A750P | FISH+<br>IHC+ | NA  | Lee,2012    | PD       | PR,9mo |
| 2  | 腺鳞癌  | IV | E746-A750缺失           | FISH+         | 根治性 | Tiseo,2011  | PD       | NA     |
| 3  | 腺癌   | IV | E746-A750缺失           | RT-PCR+       | NA  | Kuo, 2010   | PR,7mo   | NA     |
| 4  | 未知   | UN | L858R                 | FISH+<br>IHC- | UN  | Sasaki,2011 | PR,9mo   | NA     |
| 5  | 未知   | UN | E746-A750缺失           | FISH+<br>IHC- | UN  | Sasaki,2011 | PR,5+mo  | NA     |
| 6  | 腺癌   | IV | 外显子19缺失               | FISH+         | 根治性 | Popat,2011  | CR,25mo  | NA     |

# EGFR和ALK: 双基因突变? 还是肿瘤异质性?



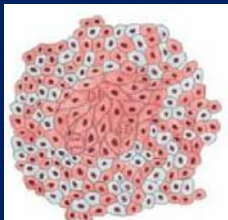
单一细胞

EGFR 突变

EML-4-ALK

EGFR耐药: 继发ALK阳性

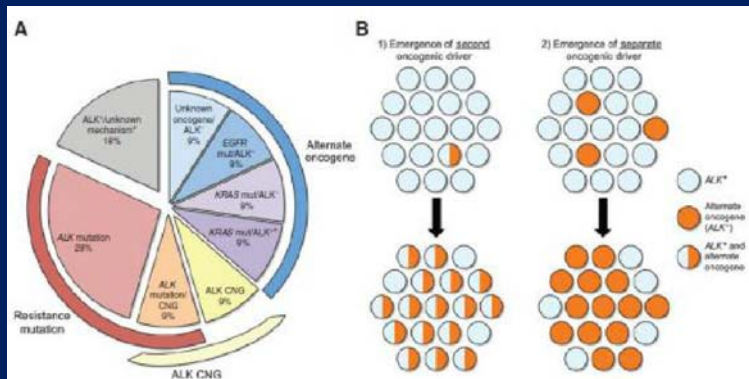
ALK耐药: — 继发EGFR通路激活  
— 继发EGFR扩增  
— 新的致癌驱动基因的出现, 如EGFR突变等



肿瘤异质性

EGFR 突变

EML-4-ALK



## EGFR TKI耐药处理共识(2)

- 对**EGFR TKIs**耐药的突变型肺癌，建议重新活检已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**

# 克服EGFR TKI耐药：正在进行中的研究

| 机制      | 策略  | 临床研究 (例)  |
|---------|---|---|
| T790M   | EGFR抑制剂的联合<br>T-790M特异性TKI<br>MET+PI3K抑制剂<br>Hsp90抑制剂 | 阿法替尼+西妥昔单抗<br>CO-1686, AP26113<br>GDC-0973+GDC-0941<br>AUY922 |
| C-MET扩增 | EGFR+c-MET抑制剂   | 厄洛替尼+克唑替尼<br>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<br>厄洛替尼+GDC-0941                                  |
| 未知      | EGFR抑制剂联合<br>Hsp90抑制剂                                 | 阿法替尼+西妥昔单抗<br>厄洛替尼+AUY922                                     |

# 靶向治疗耐药处理的临床策略

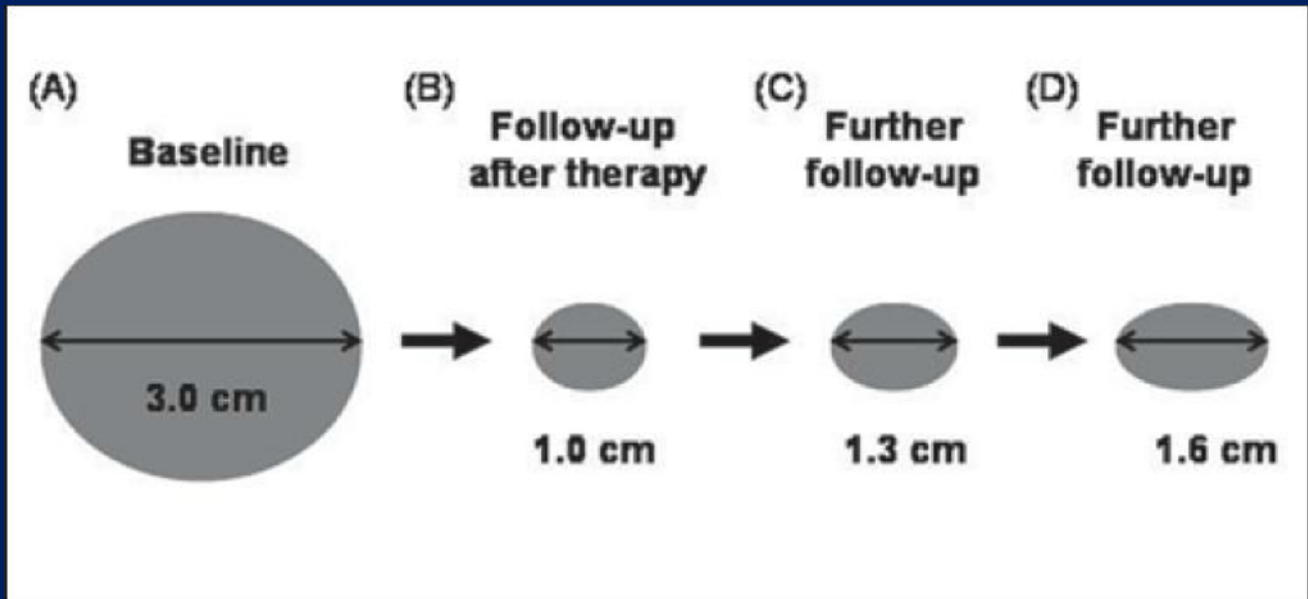


# EGFR-TKI获得性耐药的定义

- EGFR TKI单药的治疗
- 存在EGFR敏感突变
- 或客观临床获益 { 肿瘤评价CR或PR  
肿瘤评价SD(大于6个月)
- 疾病进展(RECIST标准)

# RECIST标准

- 疾病进展(PD)的定义
  - 靶病灶长径总和增加20%
  - 且最长径绝对值增加5mm以上



# RECIST标准评估的局限性

- 针对肿瘤大小进行评估
- 与化疗药物作用机制不同的是，一些靶向药物通过抑制血管供给或肿瘤生长发挥其抗肿瘤作用，而不是诱导肿瘤细胞死亡---**Cytostatic**
  - 早期肿瘤大小改变不显著
  - 肿瘤体积虽无明显变化，但肿瘤内部血供减少，肿瘤小结节也减少
  - 肿瘤肿胀、出血、坏死可能表现为肿瘤体积暂时性增大
  - 某些肿瘤体积缩小，但内部已经发生局灶性进展



Fig 2. The highly irregular shape and diffuse boundaries of this lesion (arrow) make reproducible linear measurement very unlikely.

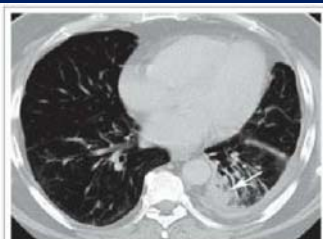
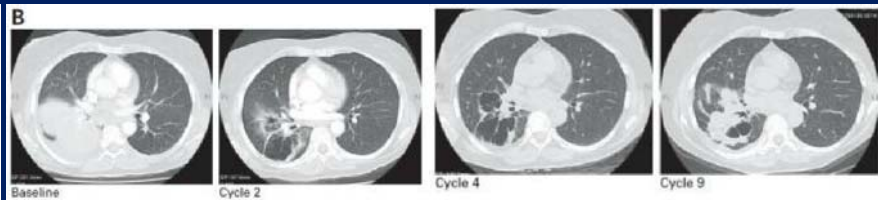
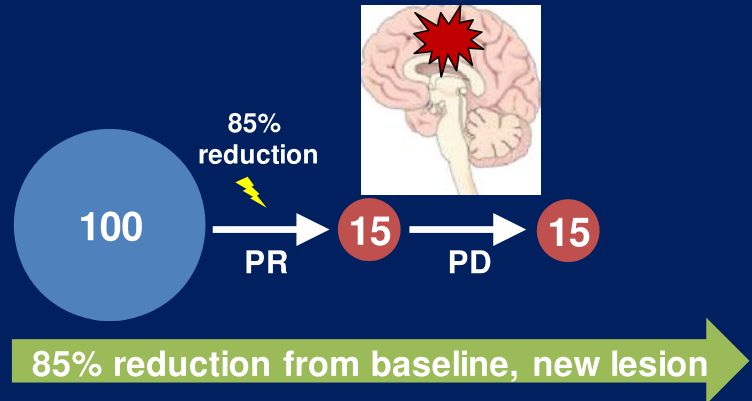
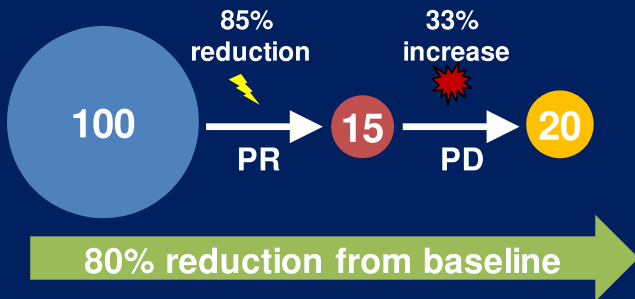
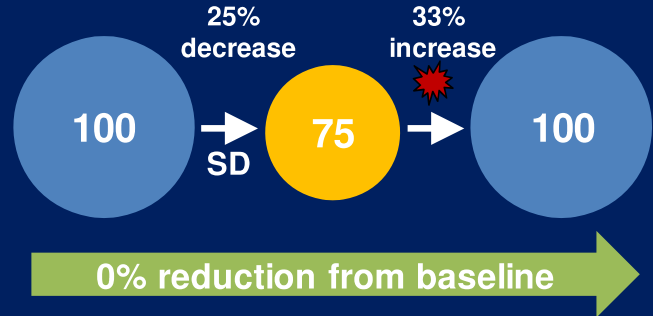
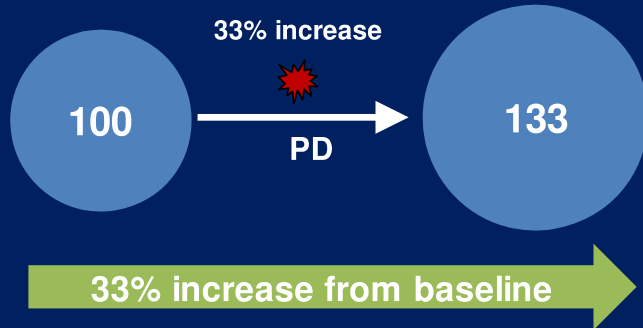


Fig 3. This lesion (arrow) merges imperceptibly with collapsed lung and pleural effusion, making linear measurement nearly impossible.



# RECIST PD = 治疗失败, 停药?



# RECIST PD=治疗失败,停药?

**Yes!**

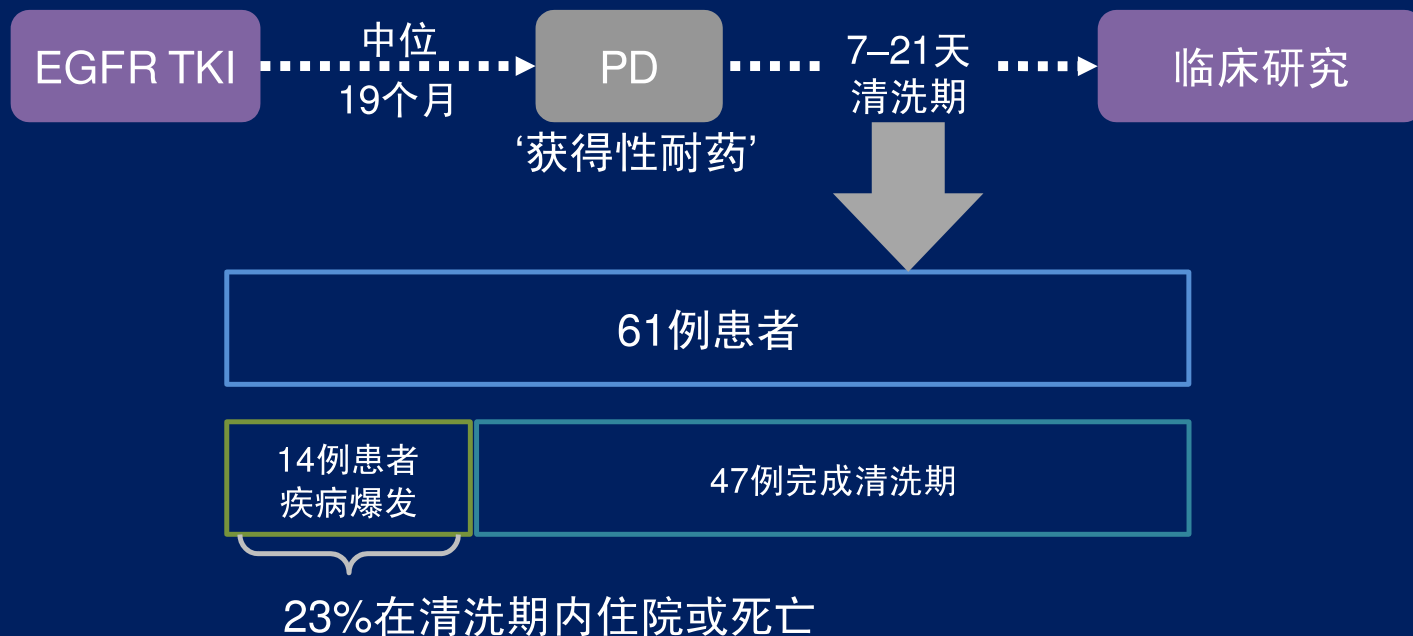
- 适用于最佳疗效为**PD**的患者
- 早期**PD**病人(3月内)

**No!**

- 适用于**EGFR**继发性耐药患者
- 综合考量--**RECIST**+临床表现+体能状态
- **PD**--缓慢**PD**和**Oligo PD**

# EGFR-TKI停药后可出现 “disease flare”

- MSKCC研究: *EGFR* Mut+ NSCLC



# PD后继续使用EGFR TKIs: 令人鼓舞的数据

|                         | n   | PD 后治疗方法       | 结果                    |
|-------------------------|-----|----------------|-----------------------|
| 回顾机构内数据库 <sup>1</sup>   | 78  | 化疗+厄洛替尼 vs 化疗  | 继续使用厄洛替尼<br>ORR和PFS获益 |
| 日本患者的回顾性分析 <sup>2</sup> | 335 | 吉非替尼 vs 不用吉非替尼 | 继续使用吉非替尼<br>OS获益      |
| 日本患者的回顾性分析 <sup>3</sup> | 64  | EGFR TKI vs 化疗 | 继续使用EGFR TKI<br>OS获益  |

1. Goldberg, et al. ASCO 2012

2. Namba, et al. ESMO 2012; 3. Nishie, et al. J Thorac Oncol 2012

# 获得性耐药和重新使用EGFR TKI的理论基础

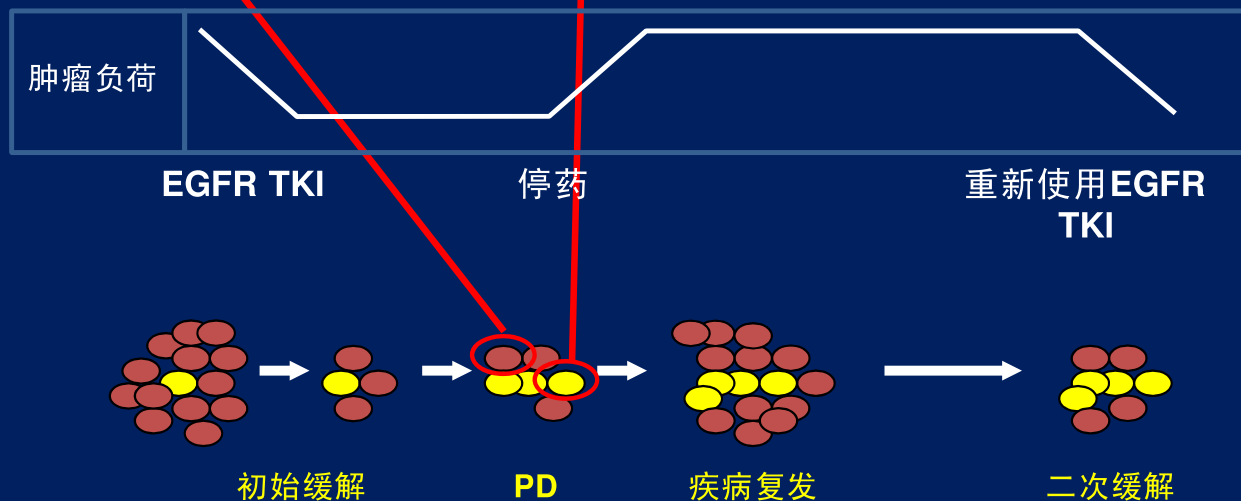
(1) 如何针对敏感细胞，  
预防疾病爆发？

继续EGFR TKI?

不可逆 EGFR TKI?

(2) 如何针对耐药细胞？

化疗？



● 敏感细胞  
● 耐药细胞



Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer

# 晚期非小细胞肺癌EGFR-TKI 临床失败模式与后续管理

## 研究人群

227例III/IV期  
NSCLC患者

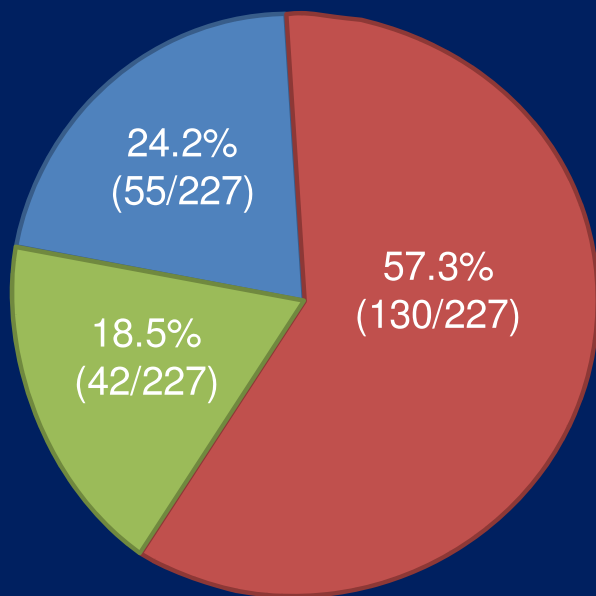
120例临床研  
究的患者

107例临床实  
践的患者

## 分组因素

- 疾病控制时间
- 肿瘤负荷演变
  - 靶病灶VDI (volume doubling time)
  - 非靶病灶评分 (1-4分): 原有病灶、胸腔内新发、胸腔外新发、新发恶性胸水, 任一进展记为1分
- 临床症状6项
  - 0分: 无症状
  - 1分: 症状稳定
  - 2分: 任一症状恶化或新发

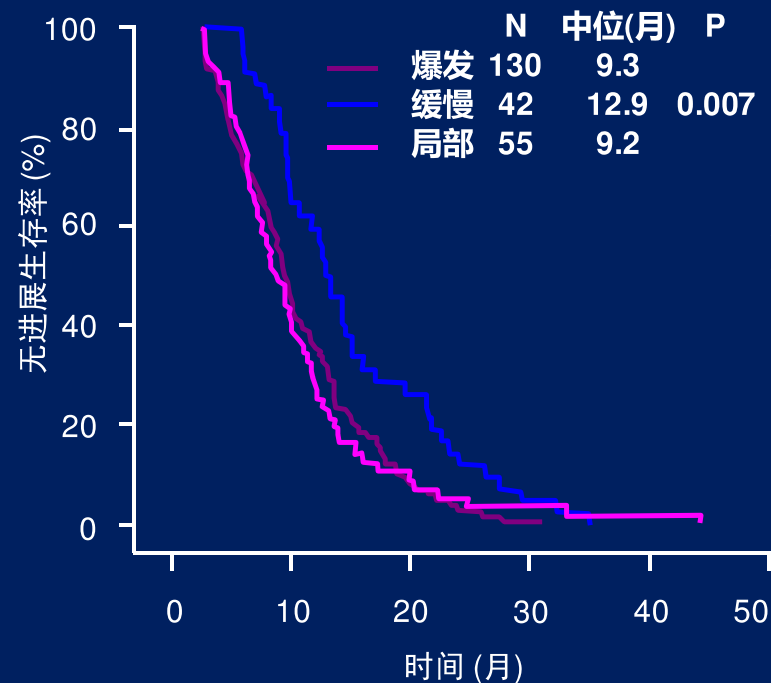
# EGFR-TKI治疗后三种临床失败模式



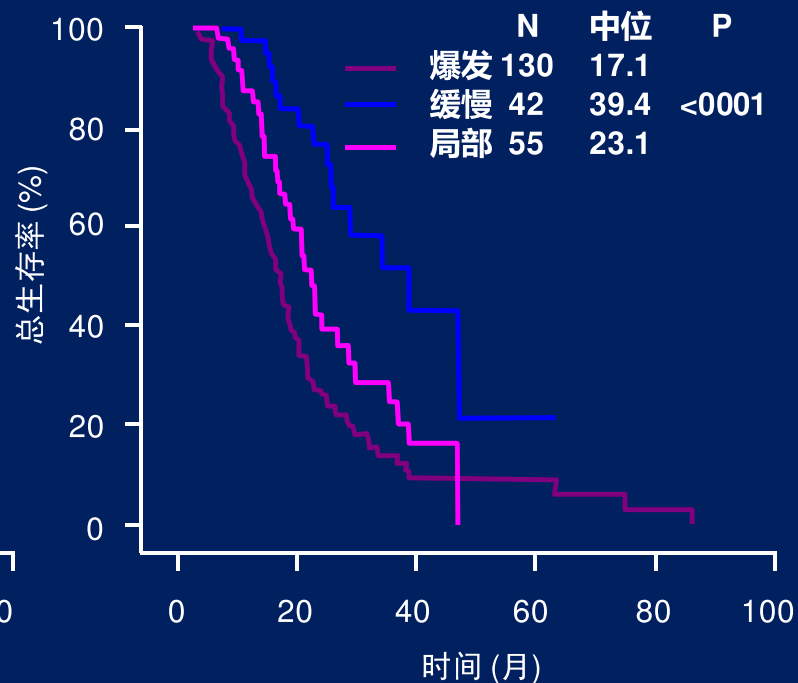
- 爆发进展:**
  - 疾病控制 $\geq 3$ 个月
  - 与以往评估相比, 肿瘤负荷快速增加
  - 症状评分达到2
- 缓慢进展**
  - 疾病控制 $\geq 6$ 个月
  - 与以往评估相比, 肿瘤负荷轻微增加
  - 症状评分达到 $\leq 1$
- 局部进展**
  - 疾病控制 $\geq 3$ 个月
  - 孤立性颅外进展或颅内进展
  - 症状评分达到 $\leq 1$

# 不同失败模式的生存分析

## 无进展生存率



## 总生存率



# 不同失败模式的临床治疗模式

EGFR-TKI治疗NSCLC失败

```
graph TD; A[EGFR-TKI治疗NSCLC失败] --> B[爆发进展]; A --> C[缓慢进展]; A --> D[局部进展]; B --> E[化疗]; C --> F[持续TKI治疗]; D --> G[持续TKI治疗 + 局部治疗];
```

爆发进展

化疗

缓慢进展

持续TKI治疗

局部进展

持续TKI治疗  
+ 局部治疗

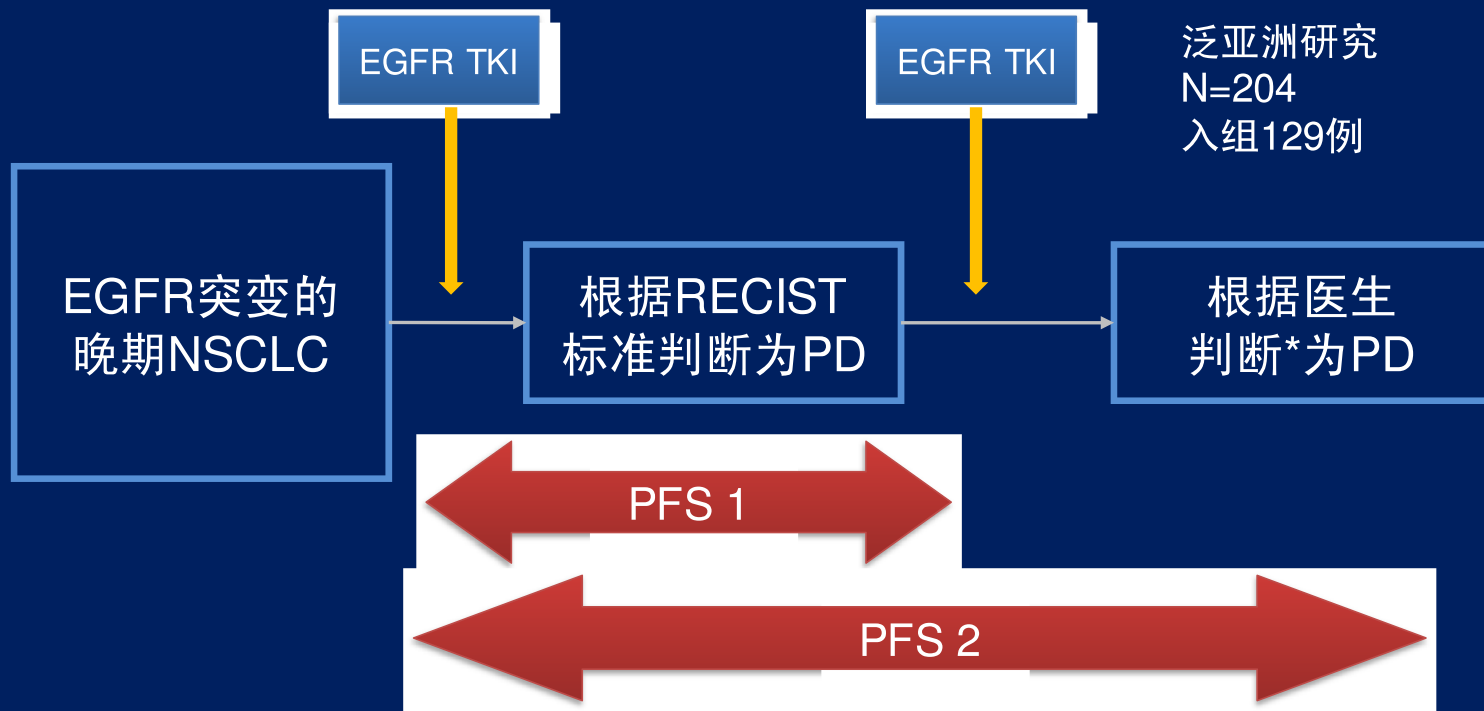
## 对于缓慢进展的患者:

**101例EGFR突变患者接受一线EGFR-TKI后:**

- **56例患者在数据锁定时发生PD**
- **49例（88%）患者继续接受TKI治疗**
  - **31/32例靶病灶增大**
  - **13/16例：新病灶出现**
  - **5/6例：同时发生**
  - **0/2例：非靶病灶进展**
- **从PD到停止TKI治疗时间为10.1个月**

# 正在进行的研究

## ASPIRATION: 优化治疗持续时间



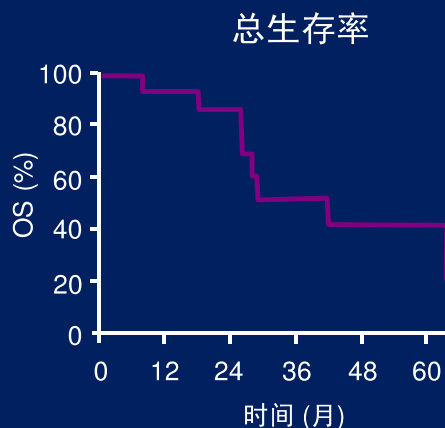
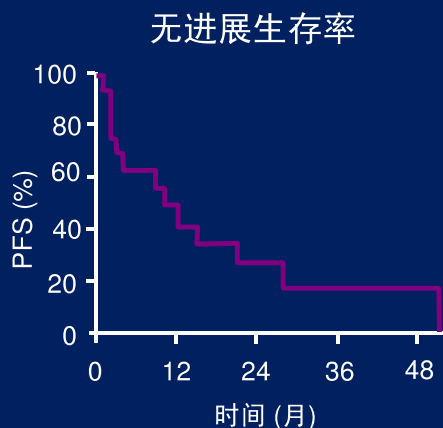
医生判断：症状进展、多处进展、对主要器官产生危险等。

## EGFR TKI耐药处理共识(3)

- 对**EGFR TKIs**继发耐药的无症状缓慢进展突变型肺癌，建议继续使用**EGFR TKIs**。共识级别：**2B**

# 获得性耐药的局部治疗：MSKCC经验

- 184颅外PD患者(7+年)中，18例接受局部治疗
  - 排除CNS PD
- 自局部治疗时间
  - 中位TTP：10个月
  - 中位至新的全身治疗时间：22个月
  - 中位OS：41个月



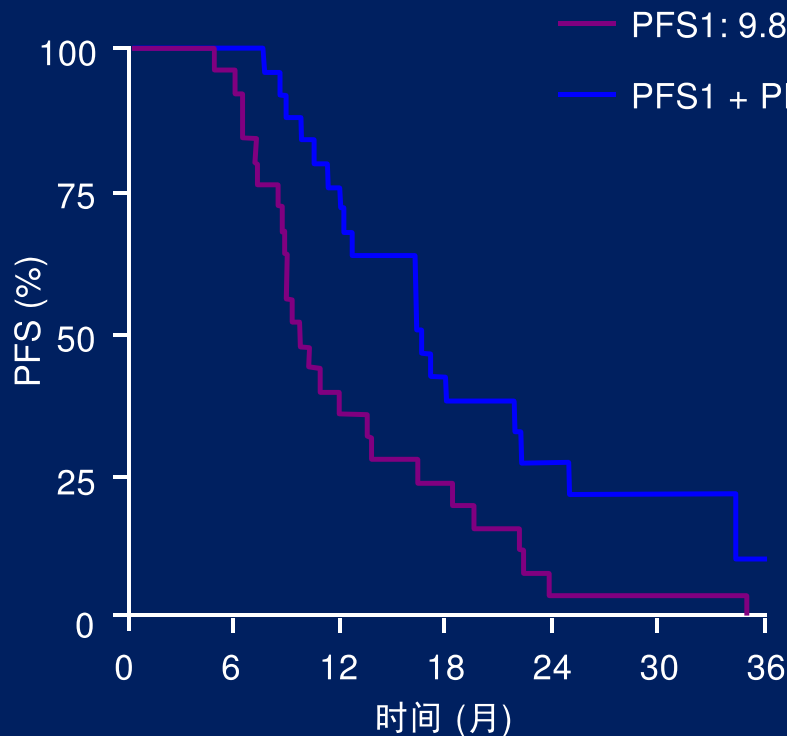
| 局部治疗方法         | N=18 |
|----------------|------|
| 肺              | 15   |
| 射频消融(RFA)      | 2    |
| 放疗             | 2    |
| 肺叶切除           | 7    |
| 楔形切除           | 1    |
| 全肺切除           | 3    |
| 淋巴结放疗 (纵隔/锁骨上) | 1    |
| 肾上腺切除          | 2    |



# 局部治疗联合持续TKI治疗寡进展患者

- 来自科罗拉多大学的65例致癌基因驱动癌症 (EGFR突变或ALK阳性)
- 所有患者接受EGFR TKI或克唑替尼
- PFS 1定义为进展<4个部位
  - 所有侵犯部位均给予局部消融治疗和持续TKI治疗
- PFS 2定义为自局部治疗起至二次进展的时间

# 接受局部消融治疗和持续TKI治疗患者的PFS



| 首先进展部位             | N  | PFS1<br>(95% CI)    | PFS2<br>(95% CI)   |
|--------------------|----|---------------------|--------------------|
| CNS<br>和/或<br>eCNS | 25 | 9.8个月<br>8.8 – 13.8 | 6.2个月<br>3.7 – 8.0 |

## EGFR TKI耐药处理共识(4)

- 表现为孤立进展的**EGFR TKIs**继发耐药，建议在继续使用**EGFR TKIs**的基础上联合应用局部治疗。局部治疗选择以最小创伤为原则。共识级别：**2B**

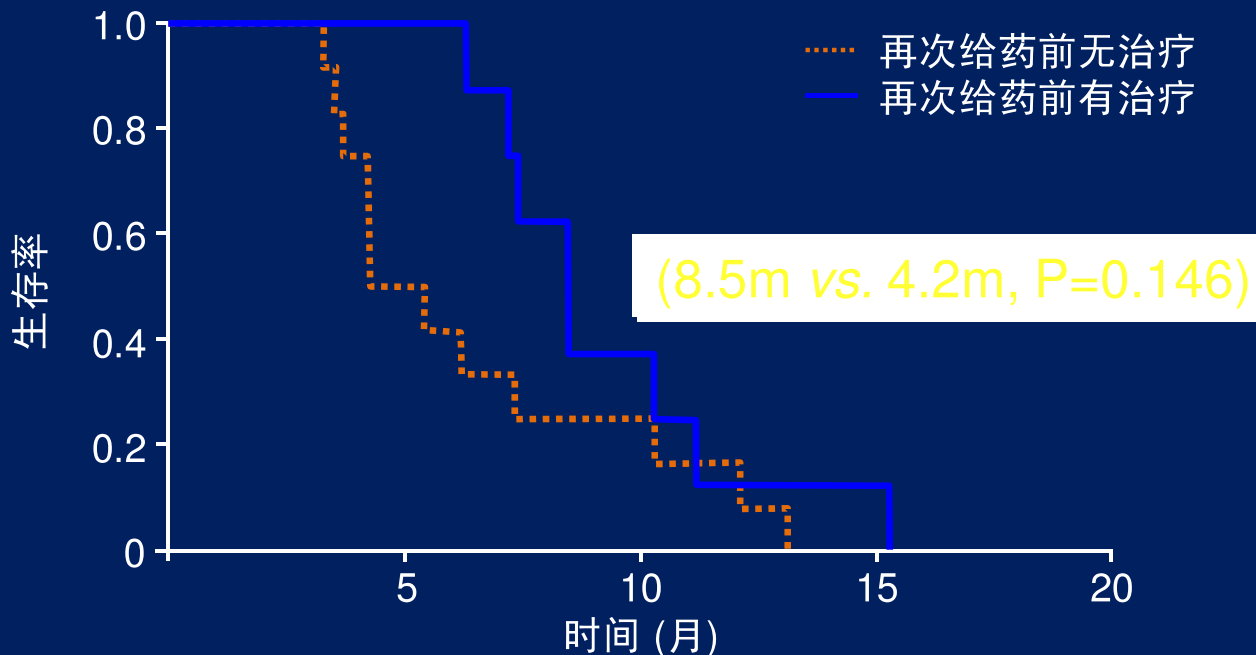
# 吉非替尼治疗失败后两种模式的OS比较

*Chinese Medical Journal 2011;124(15):2279-2283*

## Original article

### Erlotinib as a salvage treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of gefitinib treatment

SONG Zheng-bo, YU Yong-feng, CHEN Zhi-wei and LU Shun



# 化疗 ± 厄洛替尼治疗获得性耐药的患者

- **EGFR-TKI**存在获得性耐药 (**Jackman**标准) 的患者接受后续化疗或化疗+厄洛替尼治疗
- 化疗必须在**EGFR-TKI**停药的**4**周内启动
  - 由独立评估者对治疗应答进行评估，对评估者实施治疗方案盲法

|           | 化疗+厄洛替尼<br>(N=34) | 化疗<br>(n=44) | OR/HR<br>95%CI; P值          |
|-----------|-------------------|--------------|-----------------------------|
| ORR (%)   | 41                | 18           | OR 0.20 (0.05-0.78)<br>0.02 |
| 中位PFS (月) | 4.4               | 4.2          | HR 0.79 (0.48-1.29)<br>0.34 |

# RECIST PD后使用EGFR TKIs+化疗

III期研究

欧洲/日本/亚洲

EGFR突变患者



## EGFR TKI耐药处理共识(5)

- 对**EGFR TKIs** 获益，继发耐药后接受细胞毒药物再次耐药的**EGFR** 突变型患者，可再考虑**EGFR TKIs**。共识级别：**2B**

# 吉非替尼失败以后使用厄洛替尼的疗效

| Author (reference)      | No. of patients | Response to prior gefitinib |                        |            | Response to erlotinib |                        |            |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|------------|-----------------------|------------------------|------------|
|                         |                 | PR (%)                      | SD (%)                 | PD (%)     | PR (%)                | SD (%)                 | PD (%)     |
| Cho et al. [4]          | 21              | 6 (28.6%)                   | 4 (19.0%)              | 11 (52.4%) | 2 (9.5%)              | 4 (19.0%)              | 15 (71.5%) |
| Vasile et al. [6]       | 8               | 4 (50.0%)                   | 4 (50.0%)              | -          | 2 (25.0%)             | 3 (37.5%)              | 3 (37.5%)  |
| Lee et al. [7]          | 23              | 15 (65.2%)                  | 2 (8.7%)               | 6 (26.1%)  | 1 (4.3%)              | 1 (4.3%)               | 21 (91.4%) |
| Sim et al. [8]          | 16              | 9 (56.3%)                   | 2 (12.5%)              | 5 (31.2%)  | 1 (6.3%)              | 3 (18.7%)              | 12 (75.0%) |
| Wong et al. [9]         | 14              | -                           | 9 <sup>a</sup> (64.3%) | 5 (35.7%)  | -                     | 5 <sup>a</sup> (35.7%) | 9 (64.3%)  |
| Costa et al. [10]       | 13              | 11 (84.6%)                  | 2 (11.1%)              | 0 (0.0%)   | 1 (5.5%)              | 2 (15.4%)              | 10 (76.9%) |
| Gridelli et al. [11]    | 3               | -                           | 3 (100%)               | -          | 1 (33.3%)             | 2 (66.7%)              | -          |
| Viswanathan et al. [12] | 5               | -                           | 4 <sup>a</sup> (80.0%) | 1 (20.0%)  | -                     | -                      | 5 (100%)   |
| Chang et al. [13]       | 1               | 1 (100%)                    | -                      | -          | 1 (100%)              | -                      | -          |
| Walther et al. [14]     | 1               | -                           | -                      | 1 (100%)   | 1 (100%)              | -                      | -          |
| Garfield [15]           | 1               | -                           | -                      | 1 (100%)   | 1 (100%)              | -                      | -          |
| Total                   | 106             | 46 (43.4%)                  | 30 (27.0%)             | 30 (28.3%) | 11 (9.9%)             | 20 (18.9%)             | 75 (70.8%) |
| Disease control rate    |                 |                             | 71.7%                  |            |                       | 29.2%                  |            |



# 吉非替尼失败以后使用厄洛替尼的疗效

## —— EGFR突变的患者

| Author (reference)   | EGFR mutation (+) |             |                        |               | EGFR mutation (-) |             |              |               |
|----------------------|-------------------|-------------|------------------------|---------------|-------------------|-------------|--------------|---------------|
|                      | No. of patients   | PR (%)      | SD (%)                 | PD (%)        | No. of patients   | PR (%)      | SD (%)       | PD (%)        |
| Cho et al. [4]       | 5                 | -           | 1 (20.0%)              | 4 (80.0%)     | 12                | 2 (16.7%)   | 2 (16.7%)    | 8 (66.6%)     |
| Sim et al. [8]       | 5                 | -           | 2 (40.0%)              | 3 (60.0%)     | 5                 | -           | 1 (20.0%)    | 4 (80.0%)     |
| Wong et al. [9]      | 8                 | -           | 5 <sup>a</sup> (62.5%) | 3 (37.5%)     | 6                 | -           | -            | 6 (100%)      |
| Costa et al. [10]    | 13                | 1 (7.7%)    | 2 (15.4%)              | 10 (76.9%)    |                   |             |              |               |
| Chang et al. [13]    | 1                 | 1 (100%)    | -                      | -             |                   |             |              |               |
| Total                | 32                | 2/32 (6.3%) | 10/32 (31.3%)          | 20/32 (62.5%) | 23                | 2/23 (8.7%) | 3/23 (13.1%) | 18/23 (78.2%) |
| Disease control rate |                   |             | 37.5%                  |               |                   |             | 21.7%        |               |

## EGFR TKI耐药处理共识(6)

- 对一种**EGFR TKI**耐药的突变型肺癌，不推荐立即转换为第二种**EGFR TKI**。共识级别：**2B**

# 2013版NCCN英文版对EGFR耐药后的解读

NCCN

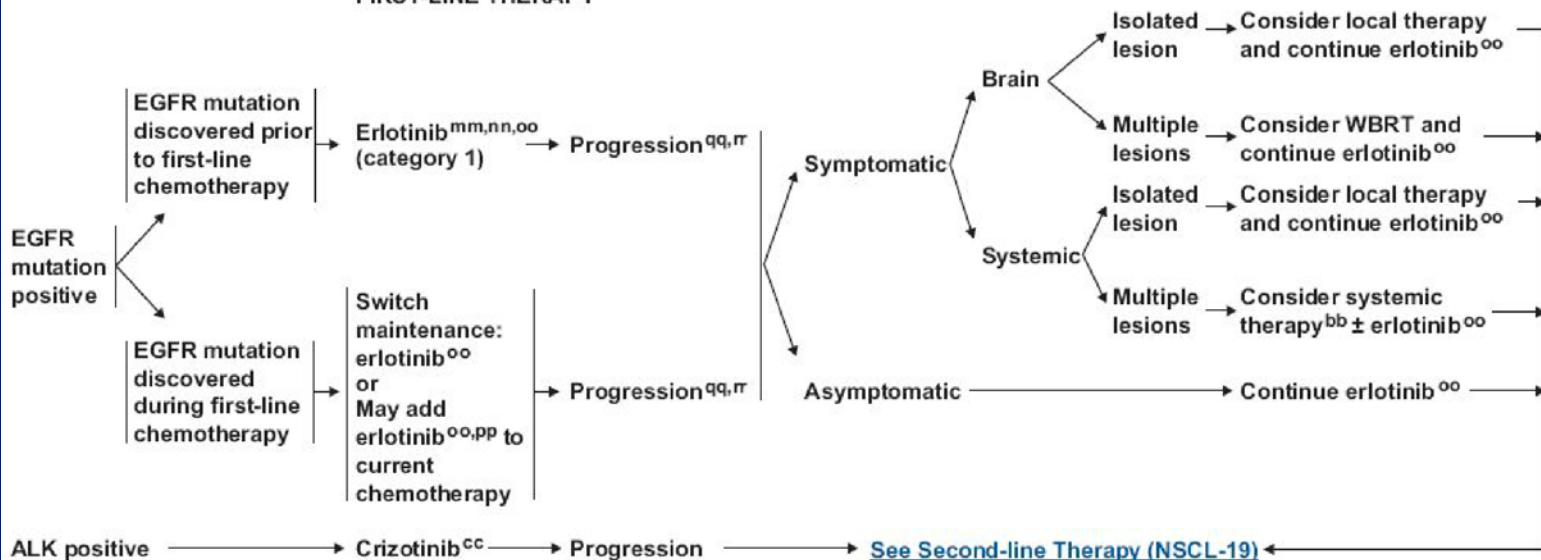
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2013 Non-Small Cell Lung Cancer

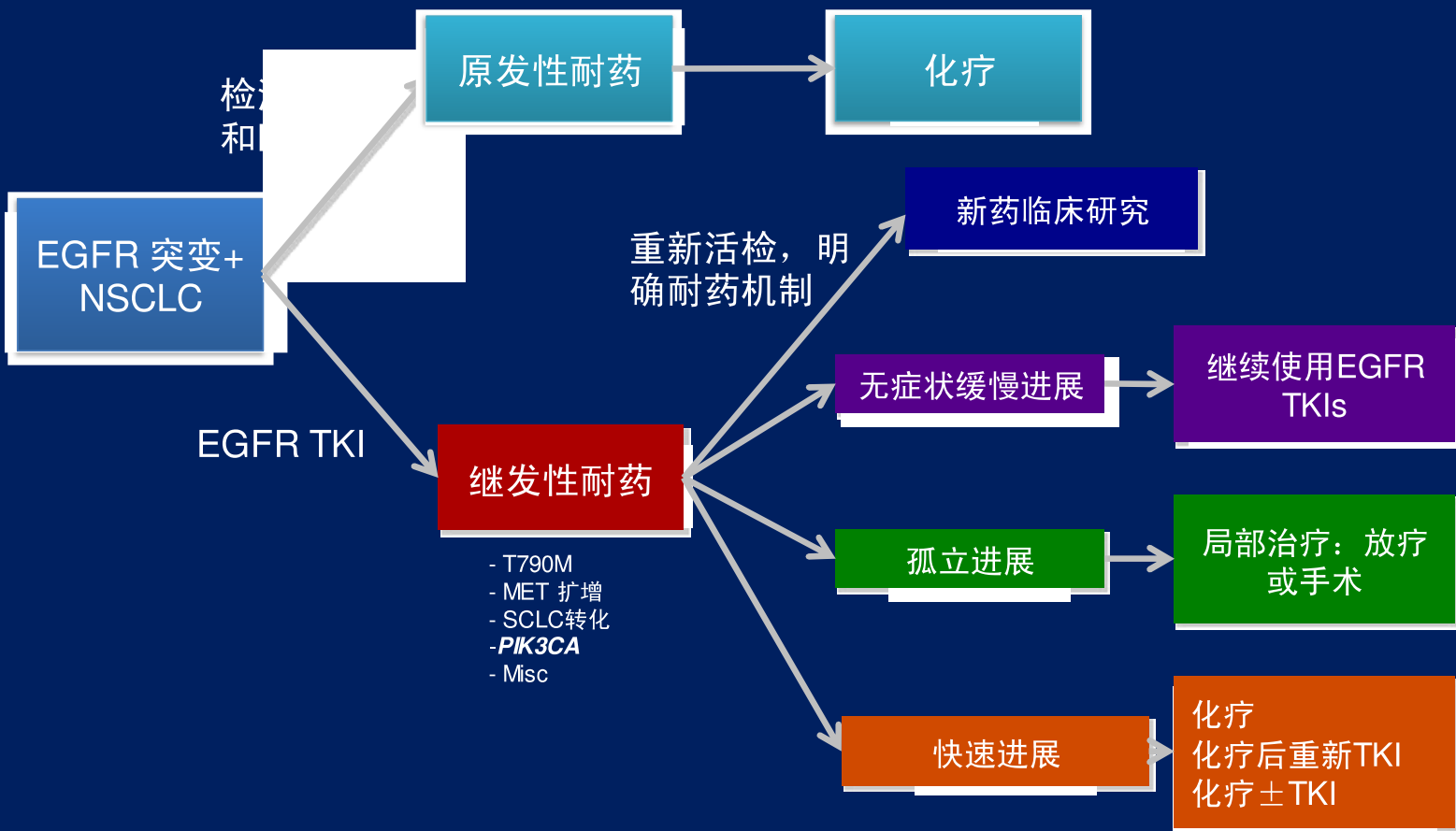
[NCCN Guidelines Index](#)  
[NSCLC Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS: EGFR MUTATION OR ALK POSITIVE

### FIRST-LINE THERAPY<sup>bb</sup>



# EGFR-TKI耐药后的治疗策略



谢谢