文章编号:1000-5404(2012)20-2035-04

专家述评

肺癌的靶向治疗



王孟昭,张紫萱 (100730 北京,中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院呼吸内科)

[关键词] 肺癌;靶向治疗;表皮生长因子受体
[中图法分类号] R730.5;R734.2 [文献标志码] A

Target therapy in lung cancer

Wang Mengzhao, Zhang Zixuan (Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

[**Abstract**] Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), as a standard target therapy in lung cancer, has been developed as a chemotherapy drug. Many clinical trials with EGFR-TKIs as third line, second line and first line treatment for lung cancer patients were carried out. Only EGFR gene mutations could predict benefit from EGFR-TKIs treatment for patients with lung cancer. Based on the experiences from the development of EGFR-TKIs, Crizotinib (Xalkori, Pfizer) is quickly approved for treatment in some patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) harboring ALK gene rearrangement in every line. We believe that many other target drugs would be used in clinical practice to treat lung cancer patients. Identification of driver mutations in tumor specimens from Chinese patients is very important. Basic research and drug development in China will be promoted from the discovery of new driver mutations, especially in squamous cell lung cancer and small cell lung cancer. Based on the results of driver mutations tests, Chinese patients will be benefited from global research findings.

[**Key words**] lung cancer; target therapy; epidermal growth factor receptor

Corresponding author: Wang Mengzhao, Tel: 86-10-69155039, E-mail: mengzhaowang@sina.com

20 世纪 90 年代以来,随着人们对肺癌驱动基因的认识,相应的靶向治疗研究也不断深入,以肿瘤分子特点为基础的个体化治疗越来越受重视。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs)是最早进入临床应用的靶向治疗药物,研究表明其针对的是 EGFR 基因突变患者。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)基因融合变异与相应靶向抑制剂克唑替尼(crizotinib)的关系近期已得到临床研究的证实。EGFR-TKIs 依旧是最重要的肺癌靶向治疗药物。

1 EGFR-TKIs

人们对 EGFR-TKIs 最早的研究是 ISEL 和 BR.21。这 2 个研究分别证实了吉非替尼和厄罗替尼与安慰剂相比能延长亚裔晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma,NSCLC)患者一线治疗失败后的生存期。此后多项研究比较了 EGFR-TKIs 和标准化疗相比二线治疗晚期 NSCLC 的随机对照临床试验,包括 INTEREST、V15-32、SIGN 等,结果显示 EGFR-TKIs 与标准化疗相比总生存期均无差异。这些文献中的研究对象均为没有经过筛选的人群。通过亚群分析发现 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC 优势人群具有下列特征:亚裔、腺癌、不吸烟和女性。同时在 Paez[1] 和 Lynch 等[2] 发表的两篇文献提出了 EGFR 基因突变是 EGFR-TKIs 疗效最重要的预测指标。

IPASS 试验入组了具有亚裔、腺癌和不吸烟特征的 EGFR-TKIs 治疗的优势人群,虽然吉非替尼与标准化疗相比一线治疗晚期 NSCLC 的总生存期无差异,但该试验第 1 次证实了可以根据 EGFR 基因突变选择吉非替尼治疗。此后又有多项针对 EGFR 基因突变患者的临床试验,包括 NEJ002、WJTOG3405、OPTIMAL、EURTAC 等,EGFR-TKIs 治疗组的无进展生存期显著延长,生活质量提高,但总生存期无显著差异。

Takano 等[3] 回顾性研究了吉非替尼上市前后的晚期肺腺癌患者生存期的变化,结果显示吉非替尼上市后晚期肺腺癌患者的生存期显著延长,其中 EGFR 基因突变的患者中位生存期

[通信作者] 王孟昭,男,博士,主任医师,教授,研究生导师。担任中华医学会呼吸病学分会青年委员、介入学组成员、老年肿瘤协会委员、中国医师协会肿瘤分会委员,《中国肺癌杂志》、《临床肿瘤学杂志》编委,《JCO》和《Lung cancer》中文版编辑,ASCO、CSCO、ERS 会员。发表论文 80 余篇。主要从事肺癌的多学科综合治疗和支气管镜的诊断及治疗方面的研究。电话:(010)69155039,E-mail:mengzhaowang@sina.com

明显延长(27.2个月 *vs* 13.6个月),无突变的患者生存期差异不明显(13.2个月 *vs* 10.4个月)。韩国也有相似报道,提示了吉非替尼确实提高了晚期NSCLC患者的生存时间。

因此,EGFR-TKIs治疗的特定人群为EGFR基因敏感突变人群,而与患者什么时机接受EGFR-TKIs治疗关系不大,不论是一线、二/三线还是维持治疗均可延长患者生存时间。考虑到治疗的无疾病进展生存时间和生活质量,EGFR基因突变患者可尽早使用EGFR-TKIs。但EGFR-TKIs治疗NSCLC中也存在一些不确定的问题。

1.1 T790M突变

T790M突变是通过阻碍EGFR与TKIs的结合或者增加EGFR与ATP的亲和力而导致耐药的,这是EGFR-TKIs耐药的原因之一。有研究发现,大约50%的获得性耐药患者发生了EGFR 20外显子T790M突变,那么T790M突变发生在用药前还是用药后,又对病情预后有什么提示意义呢?

Su等[4]用MALDI-TOF法和直接测序法分别测量未接受EGFR-TKIs治疗和接受EGFR-TKIs治疗前后的EGFR基因突变患者T790M突变状态,共入组107例未接受过EGFR-TKIs治疗的患者和85例接受EGFR-TKIs治疗的患者。结果显示用MALDI-TOF法测得的T790M突变率的敏感性比直接测序法高,其中未接受EGFR-TKIs治疗的患者为25.2%,而接受EGFR-TKIs治疗的患者在治疗前为31.5%,治疗后为83.3%,而且T790M突变的患者EGFR-TKIs治疗的无进展生存期显著降低。Oxnard等[5]通过对93例有EGFR基因敏感突变而后对EGFR-TKIs耐药患者的肿瘤组织重新进行活检分析发现其中62%的患者有T790M突变。有趣的是,EGFR-TKIs治疗失败的患者中有T790M突变的患者与无此突变患者相比疾病进展后的中位生存时间显著延长(分别为19、12个月,$P=0.036$)。

因此T790M突变对EGFR-TKIs疗效的预测,对患者生存期的预后还不清楚,需要进一步研究。

1.2 EGFR突变丰度

EGFR突变丰度是广泛讨论的问题,突变丰度的问题其实就是肿瘤组织异质性的问题,肿瘤异质性在肿瘤治疗中有多大的意义呢?日本的1项研究对比分析了原发肿瘤内及原发肿瘤与转移灶的EGFR基因突变情况,结果显示,原发肿瘤组织的不同部位、77对原发灶和转移灶以及54对原发性和复发肿瘤组织中EGFR基因突变状态均无差异,提示了肿瘤的EGFR基因突变异质性是很少见的[6]。Yatabe等[6]认为使用敏感度差的检测方法检测突变导致了伪异质性产生。肿瘤异质性如果不是肿瘤治疗中的主要问题则提示了突变丰度也不是需要考虑的问题,以往临床试验中EGFR基因突变患者一线使用EGFR-TKIs的客观有效率均约为70%,二/三线为40%~50%,而与EGFR基因突变检测的方法无关,似乎支持此观点。

但是Zhou等[7]通过使用扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)和基因测序同时检测了100例接受EGFR-TKIs治疗的肺癌患者,其中包括突变丰度高(基因测序阳性)51例、突变丰度低(ARMS阳性和基因测序阴性)18例和EGFR野生型(ARMS阴性)31例。结果显示EGFR基因突变丰度高的患者、丰度低的患者和野生型患者的无进展生存期分别为11.3、6.9个月和2.1个月;客观有效率分别为62.7%、44.4%、16.1%。因此作者提出了EGFR基因突变丰度与EGFR-TKIs的治疗效果相关。

EGFR敏感基因主要是19外显子缺失突变和21外显子点突变,NEJ002等试验中均证实2种突变患者使用EGFR-TKIs的疗效相当。而关于突变丰度的争论仍很多,尤其需要找出1个测定基因突变丰度的可靠方法,然后再进行进一步研究。

1.3 化疗过程中EGFR基因的变化

化疗后肺癌患者的EGFR基因状态是否会发生改变呢?如果会发生改变,也就是说会由阴性变成阳性或由阳性变成阴性,那么就更需要所有非鳞癌患者在治疗前进行EGFR基因检测,同时有突变的患者更应该一线接受EGFR-TKIs治疗。由于肺癌多克隆中心的存在,EGFR基因突变状态很有可能随疾病进程而发生改变。Jiang等[8]利用PCR测序技术分析了6例患者在接受吉非替尼治疗前和治疗后基因的变化。结果显示EGFR突变基因在治疗过程中是有变化的,初始为EGFR野生型的肿瘤细胞虽然只占整个肿瘤的小部分,但是随着治疗时间的延长,对吉非替尼不敏感的野生型突变被保留,敏感性的突变减少或者消失了。我们报道了化疗前后晚期NSCLC血浆的EGFR基因状态会发生改变[9]。临床试验中EGFR基因突变患者一线使用EGFR-TKIs的客观有效率高于二/三线使用的客观有效率似乎支持此观点,但Yatabe等[6]的研究不支持此观点。总的来看,化疗后肺癌患者的EGFR基因状态是可能发生改变的,但在临床上应该很少见,不影响临床治疗的选择。

2 ALK融合基因

ALK融合基因是目前肺癌治疗批准的第2个靶点。2007年,日本研究者首次报道了肺癌中ALK融合基因的存在[10],2011年8月26日,MET/ALK融合基因受体的多靶向酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼就获得了美国食品安全局认证,而且是批准用于MET/ALK融合基因阳性患者的各种情况下治疗。《新英格兰医学杂志》编者称克唑替尼为"抗癌战争的最新冠军",治疗ALK阳性的NSCLC患者,不论作为一线还是二/三线治疗均有不俗的效果[11]。

Shaw等[12]回顾性分析了克唑替尼治疗ALK阳性患者的整体生存率,该试验入组分析了ALK阳性并且接受克唑替尼治疗的82例患者、ALK阳性但不接受克唑替尼治疗的36例患者、EGFR基因突变型67例患者以及既无ALK基因重排也无EGFR基因突变的253例患者。结果显示ALK阳性的患者接受克唑替尼治疗的1年生存率为70%,与EGFR基因突变阳性的患者接受EGFR-TKIs后的1年生存率类似(71%)。但MET/ALK融合基因与EGFR基因突变也有所不同,即使未接受EGFR-TKIs治疗,EGFR基因突变患者预后也优于突变阴性患者,但未接受克唑替尼治疗的患者中ALK阳性患者的预后差于ALK阴性患者。

克唑替尼是靶向治疗药物研发的1个经典,最初就在有作用靶点"MET/ALK融合基因"的患者人群中进行研究,因此得以迅速批准应用于临床。而EGFR-TKIs则经历了二/三线、二线、一线、维持治疗等漫长的研发过程。克唑替尼的研发说明,根据恶性肿瘤发生、发展的关键机制,建立特异的靶向和个体化治疗是目前最可行的途径。

3 EGFR单克隆抗体

EGFR单克隆抗体一直未获得批准用于NSCLC的治疗。Ⅲ期FLEX试验[13]把1 125例EGFR阳性患者随机分为西妥昔单抗联合化疗组和单化疗组,结果显示接受联合化疗患者的中位生存期要长于单化疗组(11.3个月 *vs* 10.1个月)。但临床上多认为花费大、生存期延长短、亚洲亚组分析没有生存获益。Pirker等[14]为了寻找最能从西妥昔单抗中获益的患者,把参加FLEX试验患者的肿瘤组织依据EGFR阳性细胞染色比例和染色强度进行免疫组化评分,其中345例患者EGFR表达量高(免疫组化分数>200),776例表达量低。回顾分析表明EGFR表达量高的患者中西妥昔单抗联合化疗组和单化疗组的中位生存期有显著差异,分别为12、9.6个月;而EGFR低表达患者无显著差异,分别为9.8、10.3个月。因此EGFR的表达可能能预测西妥昔单抗的获益,这与西妥昔单抗作用靶点一致,西妥昔单抗推断通过与EGFR结合来起作用,这是今后的研究方向。

4 针对血管的靶向药物

贝伐珠单抗是第1个在美国获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物,是1种可特异性结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)并阻断VEGF受体激活的人源化单克隆抗体。与EGFR-TKIs不同的是,贝伐珠单抗单药治疗NSCLC效果不好,但是与各种化疗方案联合可显著提高化疗的治疗效果。在ECOG4599试验[15]中贝伐珠单抗联合化疗组的整体生存期要比单化疗组高,分别为12.3、10.3个月($P=0.003$)。另外,AVAil试验[16]也得到了类似的结果。目前最可能预测贝伐珠单抗疗效的分子标志物是血浆中VEGF的水平,这与贝伐珠单抗作用靶点一致。

我国自行研制的重组人血管内皮抑制素(endostain,恩度)是目前有效的抗肿瘤新生血管生成抑制剂之一。同样,恩度与化疗药联合治疗晚期NSCLC患者可以有效提高生存率及整体反应率。但是恩度的作用机制仍然没统一定论,Shi等[17]认为恩度是通过结合血管源性细胞表面核仁蛋白发挥作用的;Chen等[18]认为细胞膜穴样凹陷/脂质筏、网格蛋白覆盖的细胞凹陷是恩度内化作用的机制,制菌霉素可以增强恩度在抑制内皮细胞管的形成及迁移方面的作用。两者连用可以有选择性地仅增加肿瘤血管及肿瘤组织中恩度的摄取和分布,对正常细胞组织没有抑制作用。虽然恩度联合治疗的疗效是我们有目共睹的,但其具体作用机制还需要我们进一步研究确认。

针对血管的靶向药物需要与化疗联合来起到抗肿瘤作用,而单独使用效果不好。因此可能很难找到1个明确的血管靶向药物疗效的分子预测指标,也制约了药物的进一步研究。

5 突变谱

Kris等[19]在2011年ASCO上代表肺癌突变联盟(LCMC)报道了基于全基因组或多重分子分型治疗的研究结果。该研究在1 000例肺腺癌患者中同步分析了10个驱动基因的突变状态,并基于EGFR及其他分子突变将患者分配至厄洛替尼或LCMC链接的针对分子变异的相应临床试验中进行靶向治疗。在对830例患者样本完成了分子检测后,其中60%的样本检测到了驱动基因变异。该研究针对特定靶点进行了个体化靶向治疗的探索,希望能够帮助患者进行分子诊断并且筛选出合适的治疗手段。另外,多个驱动基因突变同步分析的可行性研究也在进行中,其临床疗效等结果有待于进一步观察。Tsimberidou等[20]报道了基于多个分子突变检测的Ⅰ期临床试验。在可接受分子突变分析的1 144例患者中,460例检测到了分子变异,379例只有1个分子变异。其中175例只有1个分子变异的患者入组临床试验进行匹配的靶向治疗,而另116例只有1个分子变异的患者被分配到非匹配靶向治疗临床试验。结果显示,匹配治疗组的客观反应率达27%,显著高于非匹配治疗组(5%),且匹配治疗组的中位生存时间为13.4个月,较非匹配治疗组显著延长(9.0个月)。

6 展望

EGFR-TKIs的研发采用了化疗药物的方式,在不同的患者群中进行了研究,花费了巨大的精力和时间,但是给我们提供了丰富的信息:分子靶向药物作用机制完全不同于化疗药物,因此疗效与不良反应也完全不同;疗效与使用时机关系不大,疗效可以很快获得;不良反应也很特异,根据靶向治疗的机制可以预测;更重要的是根据靶点的特征来预测靶向药物的疗效。克唑替尼正是在EGFR-TKIs经验的基础上迅速进入临床治疗MET/ALK融合基因的NSCLC患者。因此我们有理由相信会有越来越多新的靶向药物能迅速进入临床,包括针对肿瘤驱动基因的各种药物。我国的基础和临床肿瘤学研究者应当尽快建立我国肺癌患者的肿瘤驱动基因谱,以确定各人种之间的差异,建立起标准可靠的检测方法,使我国肺癌患者能及时从全球研究成果中受益,同时发现新的靶点促进我国肺癌的基础和药物研发。特别是肺鳞癌和小细胞癌的靶向治疗药物目前还处于起点,还有很大的发展空间,也是研究方向。

晚期NSCLC的靶向治疗已经成为研究的热点。已上市的EGFR-TKIs可以在很大程度上改善EGFR基因突变患者的生存期,作为目前最常使用的靶向治疗药,EGFR-TKIs仍然显示着持久活力。寻找新的肺癌驱动基因、针对已知的驱动基因突变开发有效药物是今后肺癌的研究热点,随着越来越多新的靶向药物进入临床,才能根据每例患者的分子变异谱给予针对性治疗,才能迎来真正意义的靶向治疗时代。

参考文献:

[1] Paez J G, Janne P A, Lee J C, *et al*. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.

[2] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.

[3] Takano T, Fukui T, Ohe Y, *et al*. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5589-5595.

[4] Su K Y, Chen H Y, Li K C, *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.
[5] Oxnard G R, Arcila M E, Sima C S, *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] Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(22): 2972-2977.
[7] Zhou Q, Zhang X C, Chen Z H, *et al*. Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(24): 3316-3321.
[8] Jiang S X, Yamashita K, Yamamoto M, *et al*. EGFR genetic heterogeneity of nonsmall cell lung cancers contributing to acquired gefitinib resistance[J]. Int J Cancer, 2008, 123(11): 2480-2486.
[9] 韩如冰,钟巍,赵静, 等. 晚期肺腺癌患者化疗前后血清EGFR基因突变状态的比较[J]. 中国肺癌杂志,2011,14(2):127-131.
[10] Soda M, Choi Y L, Enomoto M, *et al*. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153): 561-566.
[11] Choi Y L, Soda M, Yamashita Y, *et al*. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1734-1739.
[12] Shaw A T, Yeap B Y, Solomon B J, *et al*. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(11): 1004-1012.
[13] Pirker R, Pereira J R, Szczesna A, *et al*. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase Ⅲ trial[J]. Lancet, 2009, 373 (9674): 1525-1531.
[14] Pirker R, Pereira J R, von-Pawel J, *et al*. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 33-42.
[15] Sandler A, Gray R, Perry M C, *et al*. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.
[16] Reck M, von-Pawel J, Zatloukal P, *et al*. Phase Ⅲ trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1227-1234.
[17] Shi H, Huang Y, Zhou H, *et al*. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin[J]. Blood, 2007, 110(8): 2899-2906.
[18] Chen Y, Wang S, Lu X, *et al*. Cholesterol sequestration by nystatin enhances the uptake and activity of endostatin in endothelium *via* regulating distinct endocytic pathways[J]. Blood, 2011, 117(23): 6392-6403.
[19] Kris M G, Johnson B E, Kwiatkowski D J, *et al*. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1, 000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): CRA7506.
[20] Tsimberidou A M, Iskander N G, Hong D S, *et al*. Personalized Medicine in a Phase Ⅰ Clinical Trials Program: The M D Anderson Cancer Center Initiative[J]. Clin Cancer Res, 2012, [Epub ahead of print].

(**收稿**:2012-06-26;**修回**:2012-07-22)
(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)20-2038-01

银屑病关节炎伴高热、全身淋巴结肿大1例

姚血明[1],唐 芳[1],黄 颖[1],王致宝[2],钟 琴[1],马武开[1]
(550001 贵阳,贵阳中医学院第二附属医院风湿免疫科[1];550100 贵州 罗甸,罗甸县中医医院内科[2])

[**关键词**] 银屑病关节性;高热;淋巴结;肿大
[**中图法分类号**] R758.63 [**文献标志码**] B

银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)是一种慢性全身性自身免疫疾病,多呈隐袭发病,临床表现广泛,个体差异明显,容易延误诊断[1],为提高临床医师对该病的认识,现将我院诊治的1例PsA患者报告如下。

1 临床资料

患者男性,21岁,因"反复四肢关节肿痛4年,皮疹1年,加重伴发热10 d"入院。4年前因双膝、双踝对称性肿痛,在院外考虑为类风湿关节炎,予非甾体类抗炎药、强的松等不规律治疗,关节肿痛可减轻,但时有反复。2年前上述症状加重就诊我院,查体:腰臀部及双膝、双踝疼痛,右踝肿胀,腰僵,双4字试验阳性,HLA-B27阳性,骶髂关节CT示双侧骶髂关节面模糊,右侧骶髂关节狭窄,诊断为强直性脊柱炎,予以甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶及双氯芬酸钠治疗,病情逐渐缓解后自行间断用药维持。1年前出现全身散在红色团块状皮疹,上覆鳞屑,继续予以甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶治疗,皮疹好转后半年前自行停药。10 d前关节疼痛、皮疹加重,伴发热(体温38~39 ℃),在当地卫生院输液(青霉素、病毒唑等)治疗,病情加重,医师怀疑其患禽流感于2009年2月6日转入我院。

[**通信作者**] 马武开,E-mail:walker55@163.com

(下转2050页)