

# 精准医学助力肺癌转向慢性病

## 明确驱动基因状态成为肿瘤治疗共识

▲ 上海交通大学附属胸科医院肺内科 韩宝惠



韩宝惠 教授

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤，也是恶性肿瘤死因之首。目前，我国每年新发肺癌约50万，到2025年预计每年将有100万新发肺癌患者。近30年来，我国肺癌死亡率上升了465%。

近年，非小细胞肺癌（NSCLC）分子病理诊断指导下的靶向治疗取得了巨大的进步，已成为临床标准治疗的一部分。然而，靶向治疗同时面临着获得性耐药等诸多问题。对于肿瘤治疗，真正实现精准医学仍然任重道远。

## 提升肺癌内科治疗 有赖研究突破

肺癌内科治疗水平的提高有赖于基础研究的突破与新药的研发，也有赖于临床合理有效地使用治疗药物，制订治疗策略。

2014年JAMA杂志发表了美国肺癌突变联盟（LCMC）的研究结果。该研究对2009-2012年美国多个中心1007例晚期肺腺癌患者进行了基因检测，检测阳性者给予相应的靶向治疗。有肿瘤基因突变又获得相应靶向药物治疗的患者，中位OS达3.5年，有肿瘤基因突变而未获得相应靶向药物治疗的患者中位OS为2.4年。而传统化

疗的ECOG1594研究显示，NSCLC患者使用第三代含铂双药方案中位OS为7.4~8.1个月。

笔者对2000-2013年3132例中晚期NSCLC（其中行EGFR基因检测1301例，未行EGFR基因检测1831例）进行了回顾性分析。

结果显示，与未接受EGFR-TKI治疗的患者相比，接受EGFR-TKI治疗患者的中位OS明显改善（28.78和11.76个月）。575例常见EGFR突变的患者中，单独使用TKI治疗和TKI加一线化疗患者的中位OS分别为22.8和27.1个月，与之相比，TKI加二线上化疗的患者OS明显延长（中位OS为31.5个月），调整HR分别为0.50（95% CI, 0.37~0.69）和0.73（95% CI, 0.54~0.98）。

## 靶向药物为每例患者“量体裁衣”

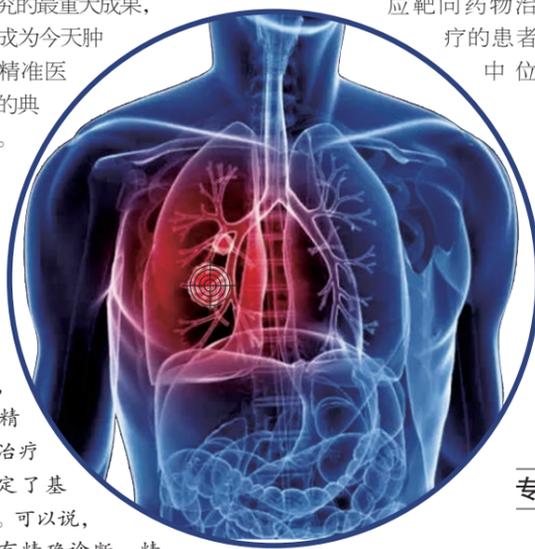
晚期肺癌的内科治疗已经走过了40多年的化疗时代，经历了大浪淘沙的临床研究及多中心临床试验，奠定了目前以第三代含铂二联化疗为基础的内科治疗策略。2015年1月美国总统奥巴马首次提出“精准医疗计划”，该计划旨在精确寻找疾病的原因和研发治疗的靶点药物，达到对疾病的精确诊断和精准治疗。

晚期肺癌靶向治疗的研究正是走过了这样一个历程。2004年，开始了阻

断肿瘤生长信号传导途径的分子靶向治疗探索，最初表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗晚期NSCLC的研究显示，EGFR-TKI的临床获益人群为腺癌、不吸烟的亚裔女性。随后，Paez和Lynch等分别报道，这些临床特征所关联的EGFR突变与疗效密切相关，可预测EGFR-TKI治疗晚期NSCLC的疗效。多年研究表明，EGFR突变的患者若首选EGFR-TKI治疗，其中位总生存

时间（OS）超过23个月。临床针对间变性淋巴瘤激酶（ALK）和ROS1的靶向药物是ALK抑制剂。研究显示，60%以上ALK-棘皮动物微管结合蛋白4（EML4）阳性的肺癌患者，采用ALK抑制剂进行治疗时可维持病情稳定，效果好的甚至可诱导肿瘤萎缩，患者中位无进展生存时间（PFS）约为8~10个月。而传统化疗方法的客观反应率（ORR）仅20%，PFS仅为2~3个月。此外，ALK抑制剂在

ROS1突变阳性的肺癌患者中疗效显著。新近报告显示，EGFR敏感突变及ALK-EML4融合突变的晚期NSCLC采用以分子靶向为主的多学科综合治疗，中位生存时间达到3.4年。驱动基因检测指导肺癌精准治疗已经成为21世纪肺癌临床研究的最重大成果，也成为今天肿瘤精准医学的典范。



### 专家建议

提高肺癌的诊治水平，精准医学是临床的努力方向。真正意义上的精准治疗是对每例肺癌患者“量体裁衣”，可以说精准医学是建立在分子基因检测技术进步的的基础上，通过肿瘤组织学、细胞学、血

液或组织液等来源的生物信息，获得肿瘤分子病理的诊断，尤其是获得与临床治疗密切相关的肿瘤驱动基因信息，了解驱动基因变化的情况。目前该领域技术发展迅猛，除经典的ARMS

技术外，新近发展的数字PCR技术及二代测序技术使驱动基因检测更加精准、广谱。临床医生可以根据肿瘤的上述信息采用特异和最佳的治疗方案，提高疗效，降低不良反应。这将为临床医生提供很大的

便利，为精准治疗奠定了基础。可以说，没有精确诊断，精准治疗就无从谈起。

### 专家建议

从上述研究可以看出，对于NSCLC患者，在治疗前明确肿瘤驱动基因状态，已经逐步成为肿瘤内科医生的共识。EGFR突变晚期肺癌患者，经过靶向药物为主的综合治疗，其OS已经达到3.5年。

第二个肺癌驱动基因EML-ALK融合蛋白的发现及ALK抑制剂的临床应用成为又一个精准医学的经典案例。ALK抑制剂治疗EML-

ALK阳性肺癌的临床效果可与第一代EGFR-TKI治疗EGFR敏感突变肺癌的疗效相媲美，甚至略优于后者。随后RET、ROS1、C-met、BRAF、PI3K/mTOR等基因的发现进一步丰富了靶向治疗的肺癌人群，为改善晚期肺癌患者的长期生存开辟了前景，使肺癌变成慢性病的目标更近了一步，也为今后提高肺癌治疗指出了一条正确的道路。

## 精准医学指导耐药研究 新药屡现

对于EGFR突变的肺癌患者，第一代靶向药物无疑是其福音，遗憾的是治疗过程中总是不可避免地产生耐药性。耐药性产生的机制有很多，其中最常见的是EGFR20号外显子二次突变T790M，约半数的肺癌患者耐药后均能检测到该突变。

针对EGFR-TKI耐药而设计的新药第三代EGFR-TKI，能同时应对NSCLC的EGFR基因突变和EGFR-TKI获得性耐药（T790M）。研究证实，第三代EGFR-TKI在411例EGFR-TKI治疗后进展出现EGFRm T790M的晚期

NSCLC患者中具有疗效。TIGER-X研究是对另一个第三代EGFR-TKI药物Rociletinib进行的I~II期临床研究，共纳入既往接受EGFR-TKI治疗后疾病进展（PD）、T790M突变阳性的晚期或复发NSCLC患者456例。结果显示，对于既往TKI治疗PD的EGFR突变型NSCLC患者，Rociletinib具有良好的活性和耐受性，客观反应率（ORR）为60%，疾病控制率（DCR）为90%，3级高血糖发生率为17%，因不良事件终止治疗发生率为2.5%。所有患者的中位PFS为8.0个

月，无脑转移的患者中位PFS为10.3个月。由于安全性原因，在2016年其III期临床研究被FDA叫停。BI1482694也是抗EGFR-TKI耐药（T790M突变）的新药，近日被FDA授予靶向EGFR-TKI突破性疗法认定。针对BI1482694的早期临床试验显示，ORR达到62%，而中位缓解时间尚未得出。目前，正在开展针对EGFR T790M突变的NSCLC患者的II期临床试验，预计2017年将会进行III期临床试验。NP28673研究是一项评估Alectinib治疗既

往ALK抑制剂治疗失败的ALK阳性NSCLC患者疗效与安全性的临床试验，共纳入138例患者。结果显示，患者缓解率为50%，缓解持续时间为11.2个月，中位PFS为8.9个月。因其出色的疗效和安全性获得FDA绿色通道审批上市。

### 专家建议

从以上新药研究及临床应用的历程中可以看出，针对靶向治疗的耐药机制进行精准诊断仍然是重中之重，只有了解了靶向治疗的机制，才能够有针对性地进行精准的靶向治疗。

