

• 专家论坛 •

非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及新理念

Research progress and new concept of targeted therapy for non-small cell lung cancer

吴国明 钱桂生

【关键词】 非小细胞肺癌; 药物; 靶向治疗; 研究进展; 新理念

中图分类号: R563 R734.2

文献标识码: A

肺癌是全球最常见,病死率最高的恶性肿瘤,危害巨大。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的 80% ~ 85%^[1-3]。在本世纪初随着吉非替尼的上市,开启了 NSCLC 靶向治疗时代,靶向治疗已经成为晚期 NSCLC 最重要的全身治疗手段之一。但目前靶向治疗领域仍面临一些新的挑战及新的理念。本文对 NSCLC 的主要驱动基因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因的研究进展及新理念进行论述。

一、NSCLC 常见驱动基因及检测

在 NSCLC 中突变频率最高的是 EGFR,敏感突变约 50% 左右,其次为 ALK 融合基因,阳性率 5% 左右。另外,还有一些少见的肺癌驱动基因(lung cancer driver gene),包括 ROS1、RET 和 NTRK1 融合基因以及 BRAF、EML4-BIRC6 和 GMEB2-TERT 基因等^[2]。根据我国国情,在初诊时要求同步检测 EGFR、ALK 和 ROS1。在靶向治疗耐药后需要再次进行活检,并进行基因检测,以了解靶向治疗后耐药机制。其中,第 1、2 代 EGFR-TKI 治疗后最常见的耐药机制是继发性 T790M 突变^[1]。如果再次活检困难或患者不配合,可以采用血浆或胸水细胞蜡块进行基因检测,又称为液体活检(liquid biopsy)。总的原则是组织活检优先,液体活检作补充。

二、EGFR 基因突变

第 1 个获批上市的 EGFR-TKI 是吉非替尼(gefitinib),以 IPASS 研究为代表的 10 大临床研究充分证明了在 EGFR 敏感突变的患者一线使用第 1、2 代 EGFR-TKI 与传统的化疗相比较显著提高了患者的客观缓解率(objective remission rate, ORR) 和生活质量,显著延长了患者的无疾病进展生存期(progression-free survival, PFS),而野生型患者的 ORR 和 PFS 均显著差于化疗。因此,对于 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者,一线使用 EGFR-TKI 已经成为共识^[2,4-5]。目前,在我国已经上市的 EGFR-TKI 包括第 1 代的吉非替尼、厄洛替尼(erlotinib) 和埃克替尼(ecotinib),第 2 代的阿法替尼和达可替尼。第 3 代的奥希替尼近期将获得一线治疗的适应证。

近年来,为了进一步延长患者的 PFS,在一线治疗中,研究者尝试了联合治疗的模式。即在 EGFR-TKI 作为一线治疗的基础上联合化疗或抗血管生成药物等。在 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗的 BELIEF 研究和 JO25567 研究中,以及在 EGFR-TKI 联合化疗的 JMIT 研究中,联合方案显著延长了 PFS,然而并没有带来 OS 的获益^[6-8]。而在 NEJ009 这项 III 期研究中,EGFR-TKI 联合化疗不仅显著延长了 PFS,而且也显著延长了 OS,提示 TKI 联合化疗可能是一种可行的治疗策略^[9]。但是,目前仅有 NEJ009 一项临床研究证明 EGFR-TKI 联合化疗可以延长 OS,我们期待未来更多的前瞻性临床研究进一步验证这一结果。

尽管 1、2 代 EGFR-TKI 疗效显著,但中位 PFS 仅在 10 个月左右,意味着患者会不可避免的出现对 EGFR-TKI 的耐药。研究表明,最常见的

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2019.04.001

作者单位: 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)

新桥医院呼吸内科

全军呼吸内科研究所

通信作者: 钱桂生, Email: qiangs1220@163.com

耐药机制是由 20 外显子的 T790M 继发性突变引起。在对 1、2 代 TKI 耐药的肿瘤组织中,约 2/3 的患者存在 T790M 耐药突变^[2]。为了克服 T790M 继发性突变引起的 EGFR-TKI 耐药,已经开发了第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼,可以特异性抑制 T790M 突变。在 AURA3 研究(Ⅲ期)中,对非第 3 代 EGFR-TKI 治疗进展并检测到 T790M 阳性的患者,二线治疗采用奥希替尼的疗效显著优于化疗(ORR 71% vs. 31%; PFS 10.1 个月 vs. 4.4 个月),且不良反应发生率更低,同时,由于奥希替尼血脑屏障穿透性强,颅内转移的患者的疗效也非常好^[10]。基于该研究结果,2017 年奥希替尼获批用于 EGFR T790M 突变的转移性 NSCLC 患者的标准二线治疗。既然奥希替尼在 T790M 突变患者中的二线疗效可以完胜化疗,且奥希替尼对 EGFR 常见的敏感突变也有很好的抑制作用,那么奥希替尼能否作为 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 的一线治疗呢?在 FLAURA 研究中对了一线治疗采用奥希替尼或第 1 代 EGFR-TKI 治疗 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的疗效,奥希替尼组的 PFS 为 18.9 个月,而对照组 PFS 为 10.2 个月,奥希替尼组的 PFS 显著延长,患者耐受性更好,且对脑转移同样有效^[11]。正是由于这样出色的结果,美国 FDA 批准奥希替尼用于一线治疗转移性 EGFR 突变型 NSCLC 患者,并被 NCCN 指南推荐为这类患者的优选方案。

以上研究结果表明,对于 NSCLC 患者,应首先明确 EGFR 突变状态,对于突变阳性的患者,在一线或者二线治疗过程中接受 EGFR-TKI 均较化疗更显著延长患者的 PFS 和 OS。对于存在 T790M 耐药突变或伴有脑转移的患者,奥希替尼是较优选择。目前,EGFR 突变阳性患者可供选择的治疗模式较多,包括 1 代或 2 代序贯 3 代,一线 3 代模式等等,但对比不同模式之间疗效的研究数据较少,我们也期待开展更多的临床研究,从而进一步优化 EGFR 突变 NSCLC 患者的治疗策略。

如前所述,第 1、2 代 TKI 治疗后,约 2/3 的患者存在 T790M 耐药突变,在没有发现 T790M 突变的患者中,正在研究其它的克服耐药机制的策略。旁路信号通路的激活是常见的脱靶耐药机制。例如,20% 的 EGFR-TKI 获得性耐药是由 c-MET 扩增所致,约 10% 患者则为 HER2 扩增,另

外还有 5% 左右的患者存在 PIK3CA 激活突变等等。除了旁路激活外,在耐药的患者的中还发现有患者出现小细胞肺癌转化和上皮-间质转化^[12]。随着奥希替尼的广泛应用,它在一线或二线使用中所产生的耐药机制也在不断被阐明。在 AURA3 研究中将患者配对的血浆进行 NGS 分析,发现一些患者出现了三级 C797S 突变,包括 T790M 和 C797S 两个突变在同一等位基因上的顺式突变以及不在同一等位基因上的反式突变^[13]。除 C797S 外,还存在其他耐药机制,如 c-MET 扩增,HER2 扩增,BRAF V600E 突变等等^[14]。可见 EGFR-TKI 的耐药机制非常复杂,并非由单一机制所致,耐药机制包括其他基因突变或分子通路的代偿。在患者对 EGFR-TKI 耐药后,应重视再次活检,以明确耐药机制,才能找到让患者获益的治疗策略。

目前,针对旁路激活耐药机制的处理策略正在研究中,多采用 TKI 联合其他靶向药物或小分子抑制剂的治疗策略。例如,对于奥希替尼治疗后出现 MET 扩增的耐药患者,奥希替尼联合克唑替尼取得了较好的疗效。针对 C797S 三重突变,反式突变可考虑奥希替尼联合吉非替尼,而顺式突变则可考虑布加替尼联合西妥昔单抗或 EAI045 联合西妥昔单抗^[15-16]。而对出现小细胞肺癌转化的患者,则可以使用经典的化疗方案。然而,现阶段对于耐药后的治疗选择仍十分有限,且已有的研究数据多是一些个案报道,目前一些相关的临床研究在不断进行中,我们期待更多有效治疗方式的涌现。

EGFR-TKI 治疗晚期突变 NSCLC 患者的疗效已得到肯定,然而,EGFR-TKI 药物作为完全性切除(R0 切除)早期肺癌的辅助治疗是否能够使患者获益却并未可知。传统的术后辅助化疗仅能提高肺癌 R0 切除术后患者 5% 左右的总生存率,获益有限。我国著名学者吴一龙教授牵头的 ADJUVANT 研究是全球首个将辅助靶向治疗和辅助化疗进行头对头比较的Ⅲ期研究,结果显示吉非替尼辅助靶向治疗可显著延长患者的无病生存期(DFS 28.7 个月 vs. 18.0 个月)^[17]。王长利教授的 EVAN Ⅱ期研究结果也显示术后厄洛替尼辅助治疗相较于辅助化疗,2 年的无复发生存率从 44.62% 提高到 81.35%,几乎翻了一倍^[18]。然而,无论 ADJUVANT 还是 EVAN 研究,都只入

组了Ⅱ期或Ⅲ期淋巴结阳性的患者,对于淋巴结阴性且伴有 EGFR 突变的患者,是否能从 EGFR-TKI 辅助靶向治疗中获益,尚不清楚。此外,这些研究都还没有 OS 的阳性数据,故还没有足够的数据证实辅助靶向治疗比辅助化疗能给 EGFR 突变阳性患者带来总生存的获益。现有的临床研究结果还未达到改写指南的地步,欧美指南也未纳入此推荐,我们仍需等待充足的循证医学证据支持,来推广早期 EGFR 突变患者的术后辅助靶向治疗。

三、ALK 基因重排

ALK 重排阳性率约 5%,在 NSCLC 中也较常见。第 1 个 ALK-TKI 是克唑替尼,在克唑替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的 PROFILE1014 研究中,与化疗比较,显著地延长了 PFS (10.9 个月 *vs.* 7.0 个月),从而奠定了克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 的一线治疗首选地位^[19]。尽管疗效显著,但克唑替尼多在应用 1 年左右发生耐药。在对克唑替尼的耐药机制研究中发现,ALK 酪氨酸激酶结构域获得性突变约占 20%,ALK 扩增占 8%左右,除此之外,还包括 EGFR 和 Src 等旁路的激活,上皮-间质转化,小细胞肺癌转化等耐药机制^[20]。

第 2 代 ALK-TKI 有阿莱替尼(alectinib)、色瑞替尼(certitinib)和布加替尼(brigatinib)等,已经获得用于治疗克唑替尼耐药 ALK 阳性 NSCLC 患者的适应证。在 ASCEND-4 研究中,色瑞替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 获得了很好的疗效,其 PFS 显著优于化疗(16.6 个月 *vs.* 8.1 个月)^[21]。ALEX 研究是第一个阿莱替尼和克唑替尼头对头比较一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床研究,结果显示阿莱替尼的 PFS 为 34.8 个月,非常显著地优于克唑替尼的 10.9 个月,基于此结果,阿莱替尼被批准为 ALK 阳性晚期 NSCLC 一线治疗优选药物^[22]。而在 2018 年,布加替尼则通过 ALTA-1L 研究,证实了其相较于克唑替尼一线治疗 ALK 阳性患者的疗效更优^[23]。由于 2 代 ALK-TKI 之间的结构差异导致不同 ALK-TKI 之间的耐药机制各不相同,2 代 ALK-TKI 结构域发生突变的频率更高,突变谱也不同,最常见的耐药突变是 ALK G1202R,且对多种 2 代 ALK-TKI 耐药。

新研发的第 3 代 ALK-TKI 劳拉替尼

(lorlatinib),可以克服所有临床观察到的单一 ALK 耐药突变,包括 G1202R 突变^[24]。目前,关于劳拉替尼的多项临床研究正在进行当中,我们也期待劳拉替尼的一线治疗策略给患者带来更长的生存获益。

ALK 抑制剂正如雨后春笋般出现,丰富了 ALK 阳性 NSCLC 患者的用药选择。继克唑替尼之后,色瑞替尼和阿莱替尼已进入一线治疗序列,但目前还没有成熟的 OS 数据,因此对于 ALK-TKI 一线药物的选择上尚无明确定论,而且也不清楚特定的 ALK-TKI 使用序列是否会对肿瘤的生物学特性及特定的耐药机制产生影响。因此,我们也期待更多的临床研究,特别是针对 OS 而不是 PFS 的临床试验来决定最佳的药物治疗顺序,为 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者提供更加持久的获益。

四、展望

靶向治疗自诞生后发展迅速,已经极大地改善了驱动基因阳性 NSCLC 患者的预后。就目前公布的研究结果来看,EGFR 突变患者的中位 OS 达到 50.4 个月,ALK 阳性患者的中位 OS 达到 89.6 个月,相对于过去单纯化疗时代的中位 OS 仅 10 个月左右,进步是巨大的^[25-26]。随着基因检测技术的不断进步和发展,对靶向治疗药物的探索也不断深入,使精准治疗得以真正实施,但同时也发现许多需要解决的新问题。展望未来,我们认为,今后的研究方向及新理念应该包括:(1)靶向药物的耐药机制依旧是研究的重点,通过高通量高灵敏度检测平台的应用,更深入地探索耐药机制;(2)研究和开发高效低毒的靶向药物以克服耐药问题;(3)针对靶向药物不同序贯治疗方案开展临床研究,找到让患者更获益的优选治疗方案;(4)靶向药物逐渐向早期肺癌领域进军的时候,也期待更多证据级别高的临床研究的出现。总之,期待更多更有效的药物或治疗策略不断涌现,这样可以进一步改善 NSCLC 患者预后,使患者生存时间更长久、生活质量更好,从而使肺癌成为一个可治的慢性病。

参 考 文 献

- 1 钱桂生. 肺癌不同病理类型发病率的变化情况及其原因[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2011, 4(1): 1-5.
- 2 吴国明, 钱桂生. 应进一步加强对非小细胞肺癌靶向治疗的研究[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(30): 2321-2323.

- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- 4 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- 5 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37: 177-183.
- 6 Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(5): 435-444.
- 7 Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1236-1244.
- 8 Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.
- 9 Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36: (suppl; abstr 9005) .
- 10 Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- 11 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.
- 12 Cortinovis D1, Abbate M1, Bidoli P, et al. Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. Ecancermedicalscience, 2016, 10: 648.
- 13 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.
- 14 Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11815.
- 15 Wang Y, Li L, Han R, et al. Clinical analysis by next-generation sequencing for NSCLC patients with MET amplification resistant to osimertinib [J]. Lung Cancer, 2018, 118: 105-110.
- 16 Wang X, Zhou L, Yin JC, et al. Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR 19del/C797S/T790M Triple Mutations Responds to Brigatinib and Anti-EGFR Antibody Combination Therapy [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): e85-e88.
- 17 Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 139-148.
- 18 Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(11): 863-873.
- 19 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.
- 20 Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer [J]. Science, 2014, 346(6216): 1480-1486.
- 21 Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet, 2017, 389(10072): 917-929.
- 22 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 829-838.
- 23 Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(21): 2027-2039.
- 24 Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models [J]. Cancer Cell, 2015, 28(1): 70-81.
- 25 Wang S, Yan B, Zhang Y, et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation [J]. Int J Cancer, 2019, 144(11): 2880-2886.
- 26 Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21903-21917.

(收稿日期: 2018-05-18)

吴国明, 钱桂生. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及新理念 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(4): 405-408.