

【肺癌篇】精准医疗到底精准了啥？看看在肺癌治疗中的进展

肺癌是临床精准医疗研究较为成熟的一种疾病，目前已找到一系列相关的疾病驱动基因，如 EGFR、ALK、ROS1 等，并开发出了相应的靶向药物，如吉非替尼、西妥昔单抗等。虽然靶向药物治疗比传统化疗效果更好，但只有携带特定分子遗传标记的人群才可从中受益，且在使用过程中容易产生耐药性，这些都极大影响了靶向药物的临床应用。下文主要探讨精准医疗在肺癌研究中的进展。

肺癌分子特异性差异显著

测序技术的发展为肿瘤发生机制的探索带来了新的契机，研究发现肺癌患者体内可以改变正常蛋白表达的基因突变高达 150 种，比其他的恶性肿瘤高出 30-60 倍，这可能是肺癌发生率偏高的原因之一。

目前临床已经完成对肺腺癌、肺鳞癌及小细胞肺癌（SCLS）样本的全基因组测序，结果收录在美国癌症和肿瘤基因组数据库（TCGA）中。这些测序结果揭示了肺癌患者中的基因突变（突变或拷贝数变化）模式，如图 1 所示。

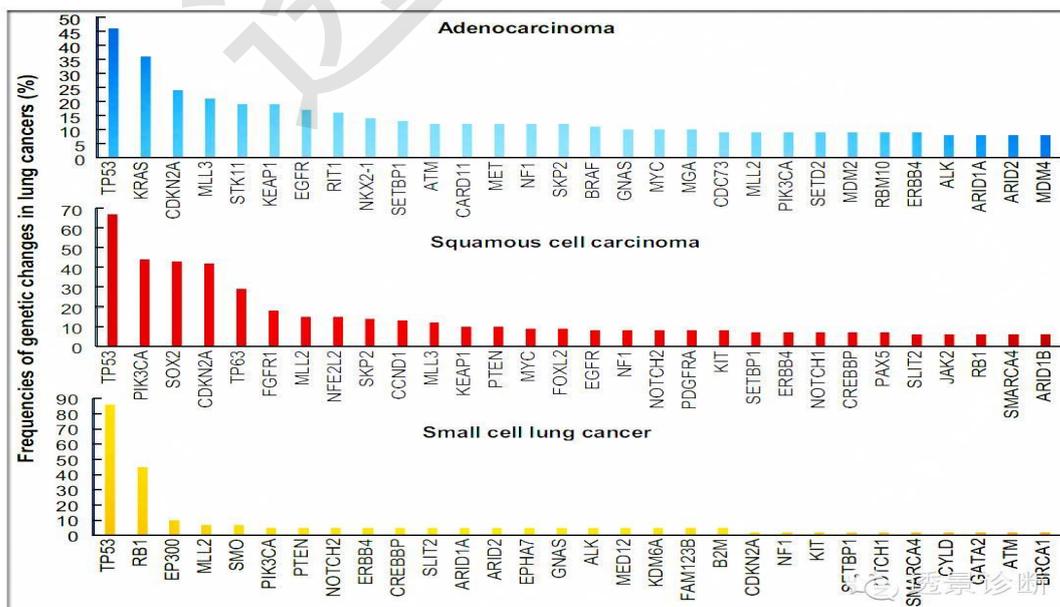


图 1 不同组织类型肺癌基因突变分子模式

测序结果显示无论哪种类型的肺癌患者,TP53 都是突变频率最高的基因(肺腺癌中为 46%,小细胞肺癌中为 86%),但 3 种组织类型的基因突变图谱差异显著:肺腺癌中除了 TP53 以外的另 4 种突变频率最高的基因为 KRAS、CDKN2A、MLL3 和 STK11,鳞癌则为 PIK3CA、SOX2、CDKN2A 和 TP63,而小细胞肺癌则是 RB1、EP300、MLL2 和 SMO。虽然这些突变都可能改变关键蛋白的表达水平或蛋白构象,导致正常生理功能发生改变,从而促进癌症的发生发展(如 KRAS 基因突变后其产物构象发生变化,激活了下游信号通路,诱导癌变发生),但目前临床开发的靶向药物还非常少,只有有限的几种靶向药物,如靶向 EGFR 的药物如吉非替尼、埃罗替尼及阿法替尼及靶向 ALK、ROS1 和 MET 的克唑替尼等。

肺癌治疗之 EGFR 靶向治疗

表皮生长因子受体(EGFR)是肺癌的主要驱动基因,也是目前临床应用比较成熟的靶向治疗基因,该突变在 3 种肺癌中都能检测到,肺腺癌患者中最高,常见于女性或非吸烟患者。临床采用 EGFR 抑制剂(吉非替尼和埃罗替尼)治疗肺癌患者的过程中发现 EGFR 突变与治疗敏感度有关,后续研究证实 EGFR 突变可作为临床评估 EGFR 靶向药物疗效的指标。

EGFR 基因突变的位点及频率多种多样(如图 2),研究发现只有携带 EGFR 特定突变位点的患者,采用吉非替尼或埃罗替尼进行治疗才能显著延长其无进展生存期。最常见的突变位点位于开放阅读框的 19 号外显子和 21 号外显子的 L858R 位点,约占已知肺癌患者 EGFR 突变的 85%。携带这些突变的患者对 EGFR 抑制剂治疗非常敏感,可选用吉非替尼、埃罗替尼或阿法替尼(二代 EGFR 抑制剂)进行治疗,疗效显著。此外 18 号外显子的 G719 和 21 号外显子的 L861Q 突

变对 EGFR 抑制剂也有一定的敏感性，但 20 号外显子的插入突变患者（占 4-10%）对 EGFR 靶向治疗完全无响应，疗效很差，可能是因为这些插入突变并不能提高药物与靶标的亲和力。

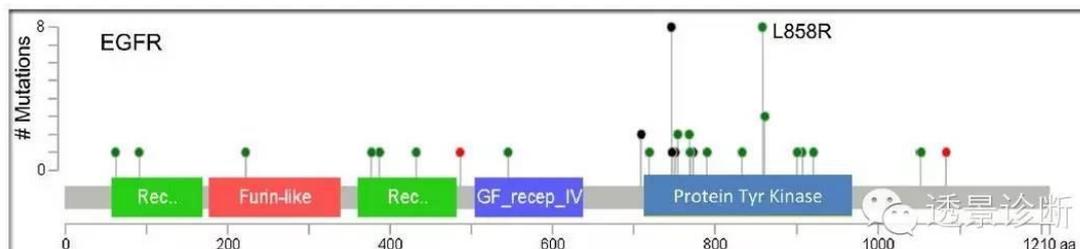


图 2 肺癌 EGFR 突变模式

对于携带特定 EGFR 突变的肺癌患者，吉非替尼等靶向药物无疑是他们的福音，遗憾的是治疗过程中患者总是不可避免的获得耐药性（产生耐药的中位时间一般为 10-13 个月）。耐药性产生的机制有很多：1）EGFR 的 20 号外显子二次突变 T790M；2）癌基因 MET 或 HER2 扩增；3）KRAS 基因突变；4）酪氨酸受体激酶（AXL）和胞外信号调节激酶（ERK）的活化；5）转录因子 NF- κ B 或白细胞介素-6 受体的活化激活了 STAT3 通路。其中最常见的是 EGFR 的 T790M 突变，约一半以上的肺癌患者耐药后都能检测到该突变。

临床为了抵制耐药性的产生，开发了第二代的 EGFR 抑制剂阿法替尼，与吉非替尼不同的是阿法替尼属于不可逆抑制剂，可同时抑制 EGFR 家族中 2 种以上的受体。临床验证实验发现该药对 T790M 突变患者也有一定疗效。但阿法替尼的副作用更为严重，常伴随腹泻或皮疹等不良反应。另外一种潜在药物为依鲁替尼，是不可逆的 BTK 抑制剂，也是 FDA 批准作为套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病治疗药物。最近研究发现该药可诱导 EGFR 突变的非小细胞肺癌细胞凋亡，包括携带 T790M 突变的细胞，且该药可与其他靶向药物兼容治

疗，因此对于 T790M 突变的肺癌患者，依鲁替尼也许能成为良好的辅助药物，为 T790M 突变患者带来更好的治疗效果。

肺癌治疗之 ALK、ROS1 靶向治疗

间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因重排是非小细胞肺癌（NSCLC）中另外一种疾病驱动因子，其中微管相关类蛋白 4（EML4）基因与 ALK 的融合是最常见的重排模式，在 NSCLC 患者中发生率约为 4-5%，大部分患者有以下特征：年轻、女性、无或仅有少量吸烟史。2007 年 Soda 首次证实 EML4-ALK 是 NSCLC 的驱动基因。

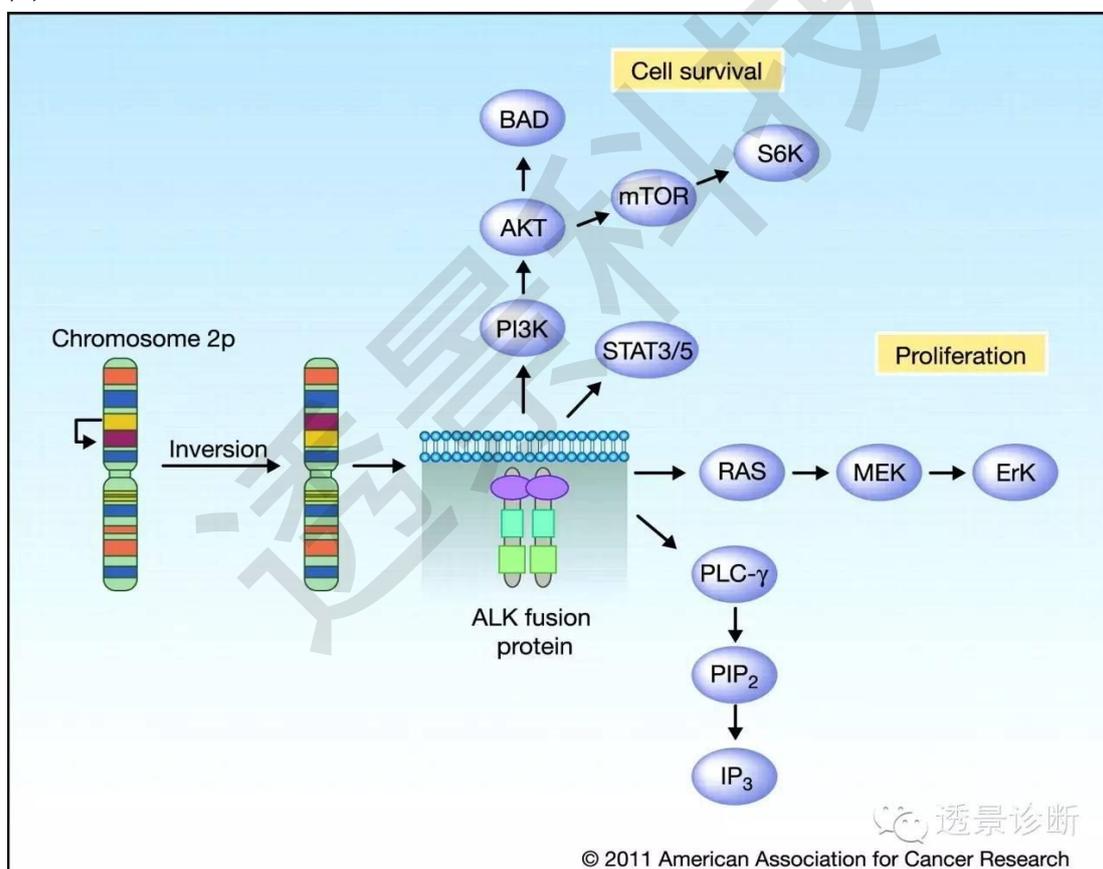


图 3 ALK 融合基因信号通路示意图

ROS1-RET 融合基因是新发现的肺腺癌驱动基因，突变频率约为 1%。该融合基因是一种独立的肺腺癌分子亚型，很少与 ALK-EML4 融合基因同时出现在一个肿瘤患者中，可能因为

ROS1 与 ALK 两者的蛋白序列一致性超过 77%。

目前临床针对 ALK 和 ROS1 的靶向药物都是克里唑替尼，该药物也是 Met 基因的抑制剂。研究发现 60%以上 ALK-EML4 阳性的肺癌患者，采用克里唑替尼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。这些阳性患者的无进展生存期约为 8-10 个月（中位时间）。而传统的化疗方法的治疗灵敏度仅为 20%，其无进展生存期也只有 2-3 个月。

此外，临床研究显示克里唑替尼在 ROS1 突变阳性的肺癌患者中疗效显著，ROS1 重排阳性的进展期 NSCLC 患者对克里唑替尼的治疗敏感度为 72%，疗效持续的中位时间为 17.6 个月，比 ALK 重排阳性的患者更长（8-10 个月）。

NSCLC 患者在采用克里唑替尼进行治疗的过程中同样会产生耐药性，这可能是治疗过程中，肿瘤细胞异常激活了其他可选的旁支信号通路，如 KIT 扩增或者 EGFR 活化等。患者体内可能同时存在多种耐药机制，这也就意味着联合的靶向治疗可能成为战胜抗药性的重要方法。

基因检测找到受益群体才是靶向治疗的关键

虽然目前已经建立了相应的癌症基因组数据库（TCGA），临床也开发了系列相关的靶向治疗药物（图 4），但大多都是基于西方人群的研究，而基因突变在不同人种间差异很大：欧美国家肺腺癌患者中 EGFR 突变率只有 10-17%，但在亚洲地区达到了 30%-65%，因此亚洲人群对 EGFR 靶向治疗敏感度号。相反，KRAS 突变在白种肺腺癌患者中检出率为 35%-50%，但在中国患者中低于 5%。

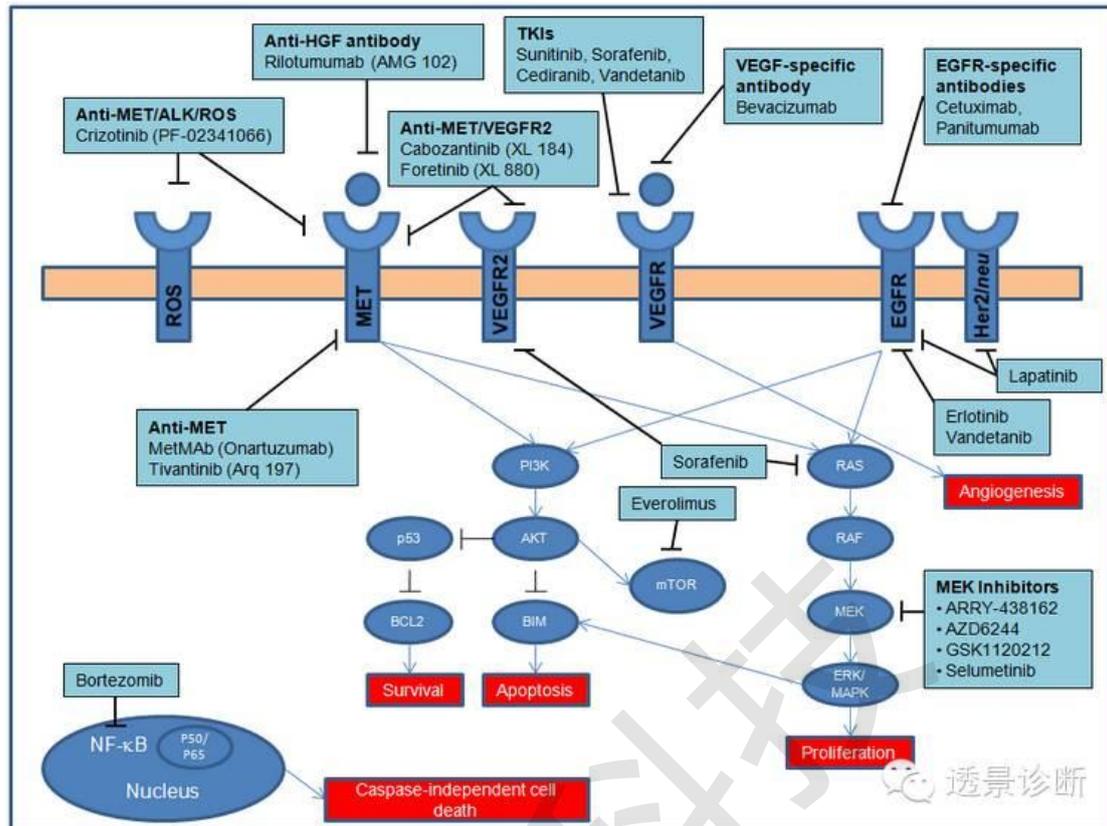


图 4 肺癌相关的靶向治疗药物及其相应通路示意图

此外，不同的肺癌患者之间，由于抽烟状态、性别、生存的环境不同，所患疾病的组织类型存在差异，更重要的是他们的突变模式同样差异显著。因此在对肺癌患者进行靶向治疗之前，必须检测患者的基因突变模式，尤其是 EGFR、ALK、ROS1、KRAS 等可能影响靶向药物疗效的基因突变，从而筛选出有效的受益人群，给与针对性的治疗，并在治疗过程中定期监测患者突变，关注耐药性产生时间，及时发现并调整治疗方案，为肺癌患者带来最大的生存希望。

图文为 Tellgen 原创，欢迎转载，转载请注明出处，谢谢！

参考文献：

- 1、 Fang B, Mehran R J, Heymach J V, et al. Predictive biomarkers in precision medicine and drug development against lung cancer[J]. Chinese journal of cancer, 2015, 34(1): 1-15.
- 2、 Richer A L, Friel J M, Carson V M, et al. Genomic profiling toward precision medicine in non-small cell lung cancer: getting beyond eGFR[J]. Pharmacogenomics and personalized medicine, 2015, 8: 63.