

肺癌驱动基因及相关靶向治疗研究进展

潘志文 综述,徐笑红 审校

(浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室;浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。传统化疗为主的治疗手段使肺癌的疗效难以获得突破性的进展。随着分子生物学研究的深入,发现一些基因的突变在肿瘤的发生发展中起驱动作用,靶向这些基因的治疗措施使患者获益显著。全文就近年来肺癌驱动基因的发现及其相关靶向治疗药物的研究进展做一综述。

关键词:肺癌;驱动基因;靶向治疗

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)06-0502-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.06.A013

Research Progress of Driver Gene and Target Therapy in Lung Cancer

PAN Zhi-wen, XU Xiao-hong

(Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Lung cancer is one of the malignant tumors with the highest morbidity and mortality rates in the world. Traditional treatment with chemotherapeutic agents failed to get a breakthrough in curative effect. With the development of molecular biology, studies have identified mutations in specific genes that are involved in driving the development of lung cancer, and patients benefit significantly from treatment targeting these genes. This review focuses on these driver genes recently identified in lung cancer and summarizes the progress in clinical drug trials of targeted driver genes.

Key words: lung cancer; driver gene; targeted therapy

肺癌传统的治疗方法是手术和化疗,早期病例中25%通过手术治疗能获得较好的治疗效果,但尽管如此,即使是早期非小细胞肺癌,其5年生存率也只有60%~70%,约1/3~1/4的患者最终死于复发和转移^[1]。随着分子生物学技术的发展,许多研究发现某些基因的突变可驱动肺癌的发生发展。肺癌突变论坛(lung cancer mutation consortium, LCMC)研究发现在2/3的进展期肺癌病例中至少检测出一种驱动突变基因的存在^[2],开发针对这些靶点基因的药物有可能改善目前肺癌治疗的窘境。在肿瘤治疗进入基于分子标志物的“个体化”医学时代,通过对肺癌病例进行驱动基因的突变筛查有助于进行肿瘤的分型,从而采取针对性的靶基因治疗手段,可使

患者得到个体化的治疗,改善肿瘤患者的预后和生存质量。本文就迄今已发现的肺癌驱动基因和相关位点的靶向治疗药物发展做一综述。

肺癌从病理上大致可分为两大类:小细胞肺癌和非小细胞肺癌,非小细胞肺癌又可分为腺癌、鳞癌和大细胞癌,非小细胞肺癌约占肺癌总数的80%。近年来肿瘤分子病理学的发展,我们可根据某些基因突变种类对同一病理类型的肺癌进行进一步的细分,如EGFR、KRAS和BRAF的突变及ALK的转位融合。这些基因的突变对肺癌的发生和发展起重要作用,因此这类基因成为“驱动”肿瘤进展演变基因。

1 EGFR

表皮生长因子受体(epidermal growth factor re-

收稿日期:2013-11-15;修回日期:2014-01-10

基金项目:浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室资助项目

通讯作者:徐笑红, E-mail: zjhxxh@163.com

ceptor, EGFR, 又称 ErbB1 或 HER1)是由 *EGFR* 基因编码的一种跨膜蛋白受体,属于 HER 家族的一员。*EGFR* 基因位于第 7 号染色体 p13~q22 区,全长 200kb,由 28 个外显子组成。该受体家族包括四种跨膜受体,分别是 EGFR(HER1/erbB1),HER-2(erbB2/neu),HER-3(erbB3) 和 HER-4(erbB4),同属于酪氨酸激酶受体。EGFR 的分子量为 170kD,主要分布于除成熟骨骼肌细胞、体壁内胚层和造血组织以外的所有组织细胞的细胞膜表面,其结构由三部分组成:细胞外配体结合域、跨膜区与胞内酪氨酸激酶域(羧基端含有酪氨酸激酶活化区)。EGFR 信号系统是调控细胞生长的重要通路,任何一个环节受到干扰或破坏都会使细胞分裂、生长、增殖、分化从有控状态转为失控状态,细胞生长增殖失去有效调节。许多肿瘤尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)中有 EGFR 过表达和(或)突变,其主要作用机制是通过与细胞外的配体结合后进行同源或异源二聚化,引起质膜或胞内酪氨酸残基自身磷酸化,或胞内激酶活化区的突变使激酶磷酸化信号较野生型更强烈持久,活化的受体募集信号复合体并活化下游信号转导蛋白,从而调节肿瘤细胞的生长、侵袭、转化、血管生成及转移。约 10%~15%的肺癌(大部分为肺腺癌)中有 *EGFR* 基因突变检出,大部分突变位于 EGFR 的酪氨酸激酶编码区,集中在 18~21 外显子区域。最多的是 19 外显子的缺失突变,其次为 21 外显子的错义突变 L858R,18 外显子和 20 外显子的框移突变约占 5%。*EGFR* 突变在东亚女性、不吸烟或少量吸烟的肺腺癌患者多见^[3]。

EGFR 的过表达和突变在肺癌发生发展中的重要作用,使得其成为分子靶向治疗的靶点之一。目前肺癌分子靶向治疗药物主要分为两大类:小分子化合物和单克隆抗体。单抗类分子靶向药物常用有西妥昔单抗(cetuximab)。小分子化合物即 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)以吉非替尼(gefitinib) 和厄洛替尼(erlotinib)为代表。通过可逆性竞争受体上 ATP 结合位点、诱导无活性的同性或异二聚体生成从而抑制 EGFR 激酶活性。吉非替尼(gefitinib, ZD1839)是相对低分子量的合成苯胺喹唑啉类化合物,在体细胞内与三磷酸腺苷竞争结合,阻碍 EGFR 磷酸化及下游信号表达,从而阻碍 EGFR 介导的肿瘤细胞信号转导,达到抑制增殖转

移、促进凋亡的目的。盐酸厄洛替尼(Tarceva, OS-I774) 是小分子喹唑啉类衍生物,也属 EGFR-TKI 类,与吉非替尼有类似的作用机理,对 EGFR 有很高的亲和力。东亚女性、不吸烟的肺腺癌患者受益于 EGFR 激酶抑制剂。第二代不可逆的 EGFR TKI 阿法替尼(afatinib)已获得 FDA 批准用于 EGFR 突变的 NSCLC 患者的一线治疗,阿法替尼在治疗伴有最为常见的 EGFR 突变类型(del19 和 L858R, 占有 EGFR 突变的 90%)的患者中,相比较化疗可使无进展生存期几乎延长一倍^[4]。2013 年 ASCO 会议上公布了阿法替尼的 III 期临床试验结果,试验人群为 EGFR 突变阳性(ErbB1)的晚期肺癌患者,结果显示,阿法替尼治疗组的无进展生存期(PFS)为 11.0 个月,而化疗组则为 5.6 个月。此外,在治疗结束后 1 年,有 47%的阿法替尼治疗者仍处于无进展生存状态;而化疗患者仅为 2%。该试验的主要研究者是吴一龙教授,有 300 多例中国患者参与临床研究^[5]。另一个二代 EGFR TKI dacomitinib (PF-299804) (抑制 EGFR、HER2 与 HER4 的不可逆 TKI)在携带 EGFR T790M 突变(对厄洛替尼和吉非替尼获得性耐药的突变)的 NSCLC 中显示出临床药效^[6]。Dacomitinib (PF-00299804)—抑制 EGFR、HER-2 与 HER-4 的不可逆 TKI。Goldberg 等^[7]公布早期研究结果,与安慰剂组相比,Dacomitinib 一线治疗 EGFR 外显子 19 或 21 突变肺癌患者 PR 达到 74%,初步 1 年 PFS 率达 74%,初步中位 PFS 达 17 个月,初步数据显示 Dacomitinib 治疗 HER-2 晚期 NSCLC 有活性。一项随机 II 期临床试验中,在进展期的 NSCLC 患者,与厄洛替尼相比,Dacomitinib 能明显提高 PFS^[8]。2013 年的 ASCO 年会公布一项 I 期试验,评估三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 AZD9291 治疗对标准 EGFR 抑制剂治疗已经无效的非小细胞肺癌的疗效。

2 KRAS

KRAS 基因位于 12 号染色体上,有 4 个编码外显子和一个 5'端非编码外显子,编码含有 189 个氨基酸的 RAS 蛋白。RAS 蛋白为膜结合型的 GDP/GTP 结合蛋白,通过 GDP 和 GTP 的相互转化作用而有节制的调节 KRAS 基因对信号系统的开启和关闭,传递细胞生长分化信号。由于 GTP 水解作用可

灭活蛋白,因此 RAS GTP 酶信号转导通常具有自限性,而在致癌基因活化时,上述特性遭到破坏,RAS 蛋白一直处于 GTP 结合的活化形式,影响信号转导途径,使信号传递通道处于持续激活状态,刺激细胞不断地生长或分化,最终导致细胞的恶性转化。在 RAS 基因中,KRAS 对人类癌症影响最大。KRAS 基因是 EGFR 下游的一个信号通路,突变的 KRAS 基因不依赖于上游 EGFR 活化,不断激活 MAPK 信号途径的级联反应,导致瘤细胞增殖、转移以及抵抗凋亡。KRAS 基因突变与结直肠癌、肺癌和胰腺癌等恶性肿瘤发病机理和预后相关。预计 5%~30% 非小细胞肺癌中有 K-RAS 基因突变检出,最常见的突变方式为点突变,主要在 2 号外显子的第 12、13 密码子(占 97%)和 13 号外显子的 61 密码子。KRAS 突变主要在胰腺癌人群,有吸烟史或正在吸烟人群多见^[9]。EGFR 和 KRAS、EML4-ALK 突变很少在同一标本中检出,这预示携带 KRAS 基因突变人群是胰腺癌的一个分类。由于 KRAS 是 EGFR 的下游调节因子,KRAS 突变激活可导致 EGFR TKI 如吉非替尼和厄洛替尼作用失效。KRAS 是肺癌的驱动基因之一,在肺癌的突变率达 27%,远高于 EGFR,是非常有潜力的作用靶点。由于研发难度大,目前针对 KRAS 的靶向药物非常少,在临床实验阶段的仅有 Antroquinonol 和 AZD6244。其中 AZD6244 主要作用于 RAS 基因下游调控因子 MEK1/2,而 Antroquinonol 直接作用于 RAS 基因,为该通路中信息传递上游因子,调控整个 RAS 通路。作为惟一被证实有效且直接作用于 RAS 的抑制剂,Antroquinonol 有望在 2015 年作为非小细胞肺癌的常规治疗用药。当前大多把研究目标集中在 KRAS 通路下游的靶点上,如 RAF、MEK 和 ERK 等。Selumetinib——MEK1/2 强效抑制剂。Janne 等^[10]进行了一项随机、II 期研究 Selumetinib 联合多西他赛治疗 KRAS 突变晚期 NSCLC 具有临床获益的前瞻性研究。结果显示,多西他赛+Selumetinib 组的 PFS 显著优于安慰剂组。

3 EML4-ALK

人类间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)于 1994 年首先发现于间变性大细胞淋巴瘤 AMS3 细胞株中,是由 1620 个氨基酸组成的跨

膜蛋白,属于胰岛素受体家族。该蛋白由膜外部分、跨膜区域以及膜内催化区域组成,下游信号通路为 Ras-ERK、JAK3-STAT3 以及 PI3-K/Akt 等,这些通路与细胞增殖、存活、迁移密切相关^[11]。ALK 正常表达于小肠、脑和睾丸等组织,通常不表达于肺部。EML4 是人类棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinoderm microtubule-associated-protein-like4,EML4),属于棘皮动物微管相关蛋白样蛋白家族,由 N 末端碱基区、疏水的棘皮动物微管相关蛋白区以及 WD 重复区三部分构成。近年来在肺癌的研究中发现,ALK 基因可与 EML4 基因形成融合基因,产生异常激活的嵌合酪氨酸激酶,从而促进肺癌细胞生长,在 NSCLC 的发生发展中起重要的作用。EML4 有多种截断方式,在不同的外显子截断,ALK 基因主要始于 19、20 外显子,两者连接产生多种 EML4-ALK 变体,所有这些变体都涉及 ALK 的细胞内酪氨酸激酶域。EML4 N 末端卷曲螺旋结构域对于 EML4-ALK 的致癌活性是必需的,EML4-ALK 融合蛋白形成二聚体,使酪氨酸激酶异常激活,从而诱发下游增殖信号^[12]。EML4-ALK 融合基因可在肺癌、乳腺癌和结直肠癌等多种实体瘤中检出,以胰腺癌中检出最多,其中又以腺泡样腺癌、乳头状癌和印戒细胞癌中尤为多见。EML4-ALK 是肺癌的驱动突变之一,可作为靶向治疗的靶点。2%~7% 的 NSCLC 中有 EML4-ALK 融合基因检出,通常是年轻不吸烟或少吸烟的成员胰腺癌患者^[13]。EML4-ALK 突变不与 EGFR、KRAS 等突变共存,携带 EML4-ALK 的胰腺癌患者可作为胰腺癌的一个亚分类人群,适合靶向 EML4-ALK 的靶向治疗。

克唑替尼(crizotinib)作为 ALK 和 MET 的酪氨酸激酶抑制剂,是一种小分子靶向 ALK 突变的治疗药物。克唑替尼通过抑制 ALK 激酶与 ATP 的结合及结合后的自身磷酸化而抑制激酶的激活,进而降低激酶活性,起到抗肿瘤作用。2012 年版 NCCN 指南推荐对于 ALK 阳性的 NSCLC 患者一线治疗可选择 crizotinib。随后在初始 crizotinib 高度应答而后复发的患者中,其 EML4-ALK 激酶结构域出现了两种继发突变(C1156Y 和 L1196M)^[14],此后又确定了 L1198P 和 D1203N 两个新的 EML4-ALK 耐药突变,这些突变导致肿瘤细胞对多种 ALK 抑制剂耐药。正在开发的一种小分子化合物 AP26113 有望成为

crizotinib 产生耐药性后的二线药物。实验研究证实, ALK 多个突变对 crizotinib 产生耐药, 对 AP26113 没有耐药性。在动物模型中, AP26113 可以有效的抑制肿瘤的生长, 而 crizotinib 则没有效果。这一药物已完成临床 I 期试验, 即将进行的 II 期试验对 AP26113 的有效性和安全性进行评估。其他如 CH5424802、ASP3026 及 X-376 和 X-396 等抑制剂的研究正在进行中。2013 ASCO 一项多中心 I 期试验报告了 ALK 抑制剂 LDK378 治疗 ALK 阳性的晚期 NSCLC 的试验结果, 显示 LDK378 对 ALK 阳性的 NSCLC 有较强的抗肿瘤活性, 在既往接受过克唑替尼治疗的患者中, LDK378 也有效, 包括没有获得新 ALK 突变或扩增的患者^[15]。

4 BRAF

BRAF 基因位于染色体 7q34, 编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 RAF 家族成员之一, 该家族还包括 ARAF、CRAF。BRAF 蛋白由 783 个氨基酸组成, 从 N 端到 C 端依次为 CR1、CR2 和 CR3 三个保守区。其中 CR1 区由 RAS 蛋白结合区和富含半胱氨酸区组成, 这两个区域均可与 RAS 结合; CR2 富含丝氨酸/苏氨酸, 为调节磷酸化 RAF 激酶活性; CR3 区为 ATP 结合位点和激活区, 含有酪氨酸和丝氨酸残基及有多个磷酸化位点, 其中 T598 和 S601 最重要, 这两个位点同时磷酸化后可激活 BRAF 蛋白并诱导性激活 ERK, 而这两个位点氨基酸的置换将导致 BRAF 蛋白持续性活化。BRAF 蛋白与 KRAS 蛋白同为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路中上游调节因子, 在 MAPK/ERK 信号通路中起着重要作用。MAPK 信号通路是广泛存在于细胞中的一条关键性调控细胞生存与凋亡的信号转导途径。大约 3% 的 NSCLC 患者有 BRAF 突变检出, 大部分是腺癌, 有吸烟史或现在正在吸烟。突变类型依次是 V600E (50%)、G469A (39%) 和 D594G (11%), 分别位于第 15、11、15 外显子上^[16]。BRAF 突变与 EGFR、KRAS 等突变相互独立和排斥, 并不同时出现^[17]。

索拉非尼是第一代 BRAF 抑制剂, 最初认为是 BRAF 的单一抑制剂, 后来发现同时也是 CRAF、BRAF、血管内皮生长因子受体等多个激酶的抑制剂, 缺乏选择性。第二代是以 PLX4032 为代表的小

分子高选择性 BRAF 抑制剂, 特异性地抑制 BRAF (V600E) 突变型细胞 ERK 磷酸化作用, 而对 BRAF 野生型无抑制作用。在治疗黑色素瘤 BRAF(V600E) 突变患者中取得明显疗效, 临床研究已经比较深入和成熟, 而在靶向治疗携带 BRAF(V600E) 的 NSCLC 中的疗效有待进一步研究^[18]。另一种 BRAF 选择性抑制剂 GSK2118436 正在对携带 BRAF 突变的 NSCLC 患者中进行 II 期临床试验。2013 年 ASCO 会议报告了该试验结果, 显示 dabrafenib (GSK2118436) 对 BRAF V600 突变阳性的 NSCLC 患者的临床活性, 该研究已扩大病例数并允许入组一线患者, 安全性与既往黑色素瘤的报告一致^[19]。

5 ROS1

ROS1 基因位于 6q22 染色体, 含 7368 bp 和 43 外显子, 编码具有酪氨酸激酶活性的膜蛋白, 属于胰岛素受体家族, 其结构由含 N 端糖基化位点的胞外区、跨膜区域和胞内酪氨酸激酶区域组成。ROS1 基因重排后的融合基因也是 NSCLC 驱动基因之一。已发现 ROS 基因可与多个基因重排产生融合基因, 如 CD74、SLC34A2/NaPi2b 和 FIG 等。约 2% 的 NSCLC 中有 ROS1 融合基因检出, 多数是年轻、不吸烟的肺腺癌患者, 与 ALK 融合基因检出人群相类似^[20]。

ROS1 与 ALK 的激酶区域有同源性(49%), 研究证实几种 ALK 抑制剂也可以抑制 ROS1 激酶的活性。有报道在临床 I 期试验中, 克唑替尼用于一例 ROS1 阳性的 NSCLC 患者, 取得完全缓解的疗效^[21]。在扩大人群试验中, 克唑替尼用于 ROS1 阳性的进展期 NSCLC 患者, 初步结果显示 14 例阳性患者在第 8 周时有效率和疾病控制率分别为 57% 和 79%, 提示克唑替尼治疗 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者具有显著的抗肿瘤活性^[22]。

6 RET

RET 基因位于染色体 10q11.2, 包含 21 个外显子。编码蛋白酪氨酸激酶家族受体, 其结构分为 3 个区域: 胞外的配体结合区, 富含半胱氨酸的疏水性跨膜区域, 胞内的酪氨酸激酶(tyrosine kinases, TK)区域。RET 激酶受体在细胞增殖、迁移和分化中起重

要作用。Ju 等^[23]在一例年轻无吸烟史的肺腺癌患者中检测出 *RET* 和 *KIF5B* 的融合基因,融合导致 *RET* 基因的异常激活,这种融合基因被认为是肺腺癌的一个新的驱动突变。之后还发现了 *RET* 与 *CCDC6* 的融合基因^[24]。约 2% 的肺腺癌患者携带有 *RET* 融合基因,且与其他驱动基因不同时共存^[25]。*RET* 是凡德他尼、索拉菲尼、卡博替尼等酪氨酸激酶抑制剂的潜在作用靶点。在一项卡博替尼的 II 期临床试验中,3 例 *RET* 融合基因阳性的 NSCLC 患者中 2 例获得部分缓解(其中一例携带新的 *TRIM33-RET* 融合基因),另一例获得病情稳定达 31 周^[26]。

7 MET

MET 基因位于 7q21~q31,编码肝细胞生长因子受体(HGFR),是一种酪氨酸激酶受体。HGFR 结合肝细胞生长因子后,激活受体发生自身磷酸化,进而导致多种底物蛋白磷酸化,参与细胞信息传导、细胞骨架重排的调控,是细胞增殖、分化和运动的重要因素。*MET*/HGF 信号在肿瘤的发生发展中起重要作用,研究表明,许多肿瘤患者在其肿瘤的发生和转移过程中均有 *MET* 过度表达和基因扩增,包括 NSCLC。*MET* 突变较少见,*MET* 基因拷贝数增加的变异则较多,1%~11% 的 NSCLC 中有检出,且多与不良预后相关。*MET* 扩增与 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 耐 *EGFR* TKI 相关,20% 的获得性耐药病例中有 *MET* 基因拷贝数增加。这种耐药机制与 *EGFR* T790M 突变无关,可能是通过 ERBB3 激活 PI3K 而导致 NSCLC 对 *EGFR* 耐药^[27]。多个靶向 *MET*/HGF 通路的药物正在临床试验中,包括小分子 *MET* 抑制剂卡博替尼(cabozantinib),特异性 *MET* 抑制剂克唑替尼(crizotinib),针对 *MET* 的单抗 onartuzumab 和 HGF 的单抗 rilotumumab 等。Onartuzumab 是重组人源化单价单克隆抗体,可通过阻止 HGF 与 *MET* 的结合而发挥抗肿瘤作用。近期一项 II 期临床试验结果显示,onartuzumab 与 erlotinib 联合治疗可使 *MET* 阳性(经免疫组化技术检测)的 NSCLC 患者获益,结果显示,虽然联合治疗组受试者的 PFS 并未较对照组显著延长,但联合治疗组中 *MET* 高表达的受试者的 PFS 较对照组同类受试者显著延长,OS 亦有显著改善。基于上述结果,onartuzumab 现已进入 III 期临

床试验阶段,在该阶段主要研究单药(厄洛替尼+安慰剂)和联合用药(onartuzumab +厄洛替尼)对 *MET* 阳性的 NSCLC 患者的疗效^[28]。Tivantinib 是一个口服有效的小分子 c-Met 受体酪氨酸激酶抑制剂,为新型的靶向抗肿瘤药。研究显示 tivantinib 和厄洛替尼联合治疗可能对不能手术切除、局部晚期或转移癌、非鳞状非小细胞肺癌和高 *MET* 表达的患者有效。应用 Tivantinib 和厄洛替尼联合化疗的原理是 *MET* 抑制剂的增加可能克服表皮生长因子(EGFR)靶向治疗的抗药性。结果显示先前的 II 期试验中超高 *MET* 表达的病理分型为非鳞状细胞癌患者,联合化疗比厄洛替尼化疗的无进展生存期和总生存期都有所提高^[29]。然而,MARQUEE III 期试验的结果不支持这一观点,联合化疗组总生存期和厄洛替尼化疗组的总生存期相比,无显著性差异;只有无进展生存期和总体反应率联合化疗比厄洛替尼的均有所提高^[30]。

8 HER-2

HER-2/neu 基因编码的蛋白与上皮生长因子受体(EGFR)同属 HER 受体家族,其变异方式主要是基因扩增和 RNA 及蛋白质的过度表达。*HER-2* 的过表达在乳腺癌中较常见。在 NSCLC 中,也有 20% 的病例有 *HER-2* 的过表达,另外有 2% 的患者有基因扩增,2% 有 *HER-2* 突变^[31]。*HER-2* 突变主要发生于东亚女性、不吸烟者,腺癌多见。*HER-2* 突变与 *EGFR*、*KRAS* 突变不共存。

抗 *HER-2* 的药物如曲妥珠单抗(赫赛汀)对某些乳腺癌患者非常有效。但对肺癌,抗 *HER-2* 的药物还没有取得太多的成功。

欧洲一项联合临床试验研究中,16 名 IV 期肺癌患者在接受了肺癌的标准化疗后又接受了抗 *HER-2* 的治疗。平均来说,抗 *HER-2* 治疗能够延缓疾病恶化达 5.1 个月。16 例患者中的 9 例在接受了一个周期的曲妥珠单抗治疗后癌肿大小有缩小;另外,16 例患者中有 2 例在接受了 2 个周期的治疗(第一个周期为曲妥珠单抗治疗,第二个周期为阿法替尼治疗)后癌肿大小也有所缩小。然而,拉帕替尼(Tykerb)与 Masatinib 则完全无效。

除 *EGFR*、*KRAS*、*ALK* 等驱动基因外,在肺腺癌中还有其他如 *MAP2K1*、*PIK3CA* 等基因也可能具有

驱动作用,不过这些基因的突变在肺腺癌病例中出现比例较低,相关临床研究不多。与肺腺癌不同,肺鳞癌中很少检出类似 EGFR 的排他性驱动突变,其突变常为多个基因和通路的突变,针对其突变的靶向治疗效果也不如肺腺癌明显。

9 展 望

2013 年 ASCO 年会报道了一项样本量为 10 000 例的法国肺癌生物标志物项目研究,研究者在 46% 的肺癌样本中检测到已知靶点变异,其中主要的靶点有:KRAS 突变,突变率 27%;EGFR 突变,突变率 10.3%;ALK 基因融合,突变率 3.7%。除此之外,仍有超过 50% 的 NSCLC 的驱动基因尚未发现。而亚洲人群中 EGFR 和 KRAS 在 NSCLC 患者中的突变率分别为约 30% 和 10%,其他突变如 BRAF、ERBB2 等在 NSCLC 患者中的突变率共为 5%,超过 40% 的 NSCLC 的驱动基因尚未发现^[32]。因此发掘新的肺腺癌驱动基因是今后肺癌生物标志物工作的重点,这是肺癌靶向治疗的前提和基础。驱动突变的检测常用组织标本,但血浆 DNA 也可以用于突变检测,检测结果与组织检测有良好的相关性^[33]。

大规模突变筛查和高通量测序是检测新的驱动突变的有效方法。癌症基因组图谱(Cancer Genome Atlas)研究组已经对肺鳞癌进行大规模高通量测序研究,外显子组测序发现 13 个显著突变基因,表达谱研究发现 TP53、CDKN2A、PTEN、KEAP1 和 NFE2L2 等高表达。转录组测序还发现基因重排。Lee 等^[34]和 Ju 等^[23]分别对肺癌和癌旁正常组织进行大规模全基因组和转录组测序的综合分析。都发现肺癌中存在多个基因突变或重排,这些基因可能与肺癌的发生发展相关。我们对一例肺腺癌病例进行全外显子和转录组测序,发现多个新的突变和融合基因,但要确定是否为驱动突变还需后续实验来验证。全基因组高通量测序为临床试验和个体化治疗提供了新的检测技术手段,可提供诊断与个体化治疗的潜在的分子靶标。

肺癌的治疗已进入新的分子时代。以高通量测序技术为基础的新的检测手段有助于我们更全面地了解癌症的分子特征,发现新的驱动突变,有助于我们更有效地对患者进行分层并为合适的患者制定靶

向治疗方案,最终实现令人满意和有前景的个体化治疗。随着生物科技的发展,根据基因检测结果进行分子分型、进而合理选择治疗方案实施个体化治疗将成为今后肺癌临床研究及治疗的热点和主流。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable "driver" mutations in non small cell lung cancer [J]. Indian J Surg Oncol, 2011, 2(3): 178-88.
- [3] Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(36): 13306-11.
- [4] Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations [J]. J Clin Oncol, 2012, (suppl): abstr LBA7500.
- [5] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung [J]. J Clin Oncol, 2013, (suppl): abstr 8016.
- [6] Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib [J]. Cancer Res, 2007, 67(24): 11924-11932.
- [7] Goldberg Z, Kris M, Janne PA, et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor (TKI), for first-line treatment of EGFR-mutant or HER2-mutant or-amplified lung cancers [J]. 2012, ESMO Abstract 12280.
- [8] Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(27): 3337-3344.
- [9] Mao C, Qiu LX, Liao RY, et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies [J]. Lung

- Cancer, 2010, 69(3): 272–278.
- [10] Janne PA, Shaw AT, Rodrigues PJ, et al. Efficacy and patient(PT)-reported outcomes (PROS) with selumetinib (AZD6244, ARRY-142866; SEL) + docetaxel (DOX) in KRAS-mutant advanced randomized, phase II trial [J]. 2012, ESMO Abstract 1233PD.
 - [11] Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1): 11–23.
 - [12] Soda M, Choi YL, 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.
 - [13] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS [J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723–1733.
 - [14] Choi YL, 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.
 - [15] Shaw AT, Mehra R, Kim DW, et al. Clinical activity of the ALK inhibitor LDK378 in advanced, ALK-positive NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2013, (suppl): abstr 8010.
 - [16] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2046–2051.
 - [17] Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1069–1075.
 - [18] Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogene B-Raf kinase with potent antitumor activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(8): 3041–3046.
 - [19] Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Clin Oncol*, 2013, (suppl): abstr 8009.
 - [20] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4232–4235.
 - [21] Bos M, Gardizi M, Schildhaus HU, et al. Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement after treatment with crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(1): 142–143.
 - [22] Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (suppl): abstr 7508.
 - [23] Ju YS, Lee WC, Shin JY, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing [J]. *Genome Res*, 2012, 22(3): 436–445.
 - [24] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 378–381.
 - [25] Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions [J]. *Oncologist*, 2013, 18(7): 865–875.
 - [26] Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(6): 630–635.
 - [27] Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(52): 20932–20937.
 - [28] Spigel DR, Ervin TJ, Ramalho RA, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4105–4114.
 - [29] Sequist LV, von Pawel J, Garmey EG, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3307–3315.
 - [30] Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, et al. Rationale and design of MARQUEE: a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5): 391–395.
 - [31] Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours [J]. *Nature*, 2004, 431(7008): 525–526.
 - [32] Fabrice Barlesi, Helene Blons, Michele Beau-Faller, et al. Biomarkers (BM) France: results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, (suppl): abstr 8000.
 - [33] Mok T, Wu YL, Lee JS, et al. Detection of EGFR-activating mutations from plasma DNA as a potent predictor of survival outcomes in FASTACT 2: A randomized phase III study on intercalated combination of erlotinib(E) and chemotherapy(C) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, (suppl): abstr 8021.
 - [34] Lee W, Jiang Z, Liu J, et al. The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient.[J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 473–477.