

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.04.017

基于基因检测的非小细胞肺癌个体化治疗的研究进展

Research progress of gene detection-based personalized therapy for non-small-cell lung cancer

杨惠夷¹ 综述; 刘文超² 审阅(1. 益善生物技术股份有限公司, 广东 广州 510663; 2. 第四军医大学 西京医院 肿瘤中心, 陕西 西安 710032)

[摘要] 近年来个体化治疗理念在肿瘤领域已被广泛接受, 基因检测和个体化治疗方案制定是实施个体化治疗的重要步骤。在肿瘤个体化治疗领域中, 非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的靶标基因研究最为深入和广泛。在早期 NSCLC 中靶标基因的相关研究主要集中在术后辅助治疗效果预测、生存预测及复发预测等方面, 相关的靶标检测目前尚未进入临床应用; 在晚期 NSCLC 中, 主要集中在化疗和靶向治疗药物疗效预测等方面, 部分相关的靶标基因检测已应用于 NSCLC 的临床治疗和预后。目前, 研究较为深入的化疗疗效相关靶标主要包括 *ERCC1*、*RRM1*、*TUBB3*、*STMN1*、*ERCC2* 和 *XRCC1* 等基因; 靶向药物疗效相关靶标主要包括 *EGFR*、*ALK*、*Ros1*、*K-Ras*、*BRAF*、*PI3-KCA*、*HER2* 和 *MET* 等基因。靶标基因检测能够识别 NSCLC 患者的个体差异, 预测早期 NSCLC 患者的术后复发、生存及其对辅助治疗的获益情况, 可为晚期 NSCLC 患者的药物选择及治疗方案的制定提供直观、科学的依据。

[关键词] 非小细胞肺癌; 个体化治疗; 基因检测; 分子靶向药物; 多靶点药物

[中图分类号] R734.2; R730.54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2013)04-0478-07

肺癌是全球范围内致死率最高的肿瘤, 在年肿瘤致死病例中占 23%^[1], 5 年生存率仅为 15%^[2]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型, 约占 85%~90%, 每年可导致超过 100 万人死亡^[3]。临床上进行分子靶标检测能够识别患者个体差异, 提高 NSCLC 的治疗效果, 在 NSCLC 个体化治疗中的作用越来越受到重视。分子靶标检测是制定个体化治疗方案、提高治疗缓解率、改善患者生存受益、有效实现个体化治疗的关键步骤和重要途径。近年来, 随着肿瘤分子生物学和分子遗传学特征的研究不断深入, 新的靶标不断被发现, 分子靶标在临床治疗和预后中的应用也越来越广泛。本文就 NSCLC 相关分子靶标及其基因检测在临床个体化治疗中的指导作用做一综述。

1 基因检测与早期 NSCLC 患者的个体化治疗

研究^[4-5]表明, I 期 NSCLC 患者中 25%~30% 的患者仅进行手术治疗, 其术后 5 年肿瘤复发死亡率超过 25%; II~III 期 NSCLC 患者术后进行辅助化疗, 其生存期能够得到一定程度的延长^[6-8]。由于接受相同方案治疗的同期 NSCLC 患者辅助治疗疗效、生存、复发情况存在显著差异性, 近年来, 对早期 NSCLC 患者术后辅助治疗疗效、生存、复发预测的分子靶标研究已成为热点。相关靶标的研究不仅有助于早期 NSCLC 患者术后个体化治疗方案的制定,

更有望改善早期 NSCLC 患者术后生存情况。

1.1 早期 NSCLC 患者术后辅助治疗疗效预测基因

目前, 含铂的两药联用方案是 NSCLC 患者进行术后辅助化疗的首选方案, 其疗效预测靶标的研究为术后个体化辅助化疗提供了依据。加拿大国家癌症研究所对 482 例 I B~II 期术后 NSCLC 患者进行研究^[8-9], 其中 231 例患者术后采用长春瑞滨联合顺铂治疗(ACT 组), 251 例进行单纯手术治疗(OBS 组), 中位随访时间 5.1 年。结果显示, 与 OBS 组相比, ACT 组 5 年生存率提高了 15% (69% vs 54%, $P=0.03$), 死亡危险率降低了 31% ($P=0.04$); 9 年长期随访显示, ACT 组仍有显著获益。Zhu 等^[10]对其中 133 例样本(ACT 组 71 例, OBS 组 62 例)进行分子靶标研究, 对 *ATP1B1*、*TRIM14*、*FAM64A*、*FOSL2*、*HEXIM1*、*MB*、*LICAM*、*UMPS*、*EDN3*、*STMN2*、*MYT1L*、*IKBMAP*、*MLANA*、*MDM2* 和 *ZNF236* 共计 15 个基因表达水平进行了检测, 利用 Cox 比例风险模型进行风险评分, 并以中位数为界限将患者划分为

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助(No. 2012ZX09506001)。Project supported by the National Major Scientific and Technological Special Project for “Significant New Drugs Development” (No. 2012ZX09506001)

[作者简介] 杨惠夷(1982-), 女, 广东省广州市人, 硕士, 主要从事肿瘤个体化治疗研究。E-mail: huiyi.yang@suresam.com

[通信作者] 刘文超(Liu Wenchao, corresponding author), E-mail: liuch@fmmu.edu.cn

高风险和低风险两组,结果显示,ACT组高风险患者相对其他3个亚组患者获益显著,风险比(hazard ratio,HR)为0.33($P=0.0005$),表明这15个基因能够作为ACT辅助治疗疗效的有效预测因子。

1.2 早期 NSCLC 患者术后生存预测基因

研究^[11]表明,基因表达谱检测可能有助于早期 NSCLC 患者术后生存预测。2012年以美国加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)科学家为首的国际研究组^[12]对337例 I~III期 NSCLC 术后患者的200个肿瘤相关基因表达进行了分析,筛选出11个基因(*BAG1*、*BRCA1*、*CDC6*、*CDK2AP1*、*ERBB3*、*FUT3*、*IL11*、*LCK*、*RND3*、*SH3BGR*和*WNT3A*),以*ESD*、*TBP*、*YAP1*作为管家基因,组合此14个基因进行术后患者死亡风险预测评估。研究通过建立死亡风险评分模型,将患者分为低风险组、中风险组和高风险组,并进行了两项独立临床验证试验,一项为美国北加州 Kaiser Permanente 研究中心(Kaiser Permanente Division of Research, KPDOR)对433例 I期术后 NSCLC 患者进行的独立、双盲试验,另一项为中国临床试验联盟(China Clinical Trials Consortium, CCTC)对1006例 I~III期 NSCLC 患者进行的临床试验。在 KPDOR 试验中,低、中、高风险组患者术后5年生存率分别为71.4%、58.3%和49.2%,3组间统计学差异显著($P=0.0003$);在 CCTC 试验中,低、中、高风险组患者术后5年生存率分别为74.1%、57.4%和44.6%,3组间存在显著统计学差异($P<0.0001$)。结果显示,这14个基因检测能够比传统方法更早、更准确的预测早期 NSCLC 患者术后死亡风险。

1.3 早期 NSCLC 患者术后复发预测基因

目前,早期 NSCLC 手术治疗效果非常不理想,35%~50%患者会出现术后复发^[13],因此,NSCLC 复发预测基因的相关研究也越来越受到关注。美国威斯康星医学院的研究者从 H. Lee Moffitt 癌症中心(H. Lee Moffitt Cancer Center, HLM)、密歇根大学癌症中心(Modular Integrated Communications Helmet, MICH)、丹纳-法伯癌症研究所(Dana-Farber Cancer Institute, DFCI)、纪念斯隆-凯特林癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)等4个独立机构中筛选出142例术后未接受任何辅助化疗及放疗的 I期 NSCLC 患者,进行基因表达情况与复发(原位、局部或远处)的关联研究^[14]。研究筛选出51个肿瘤复发相关基因进行表达水平检测,包括与细胞黏附相关的*B4GALT1*、*CELSR1*、*CLDN4*、*CLDN9*、*COL2A1*、*ALCAM*、*ICAM4*、*MUC5AC*和*TH-*

BS1;与细胞凋亡相关的*NLRP2*、*CGB*、*LUC7L3*、*ELMO2*、*EIF2AK2*、*IFI6*、*MUC5AC*、*NFKB1L1*、*PPT1*、*PACS2*、*RHOT1*和*THBS1*;与细胞增殖调节相关的*CLEC11A*、*B4GALT1*、*BMP2*、*EIF2AK2*、*FABP3*、*FGFR2*、*ING1*、*ITCH*、*MUC5AC*、*NFKB1L1*、*THBS1*和*TCF3*;以及其他与细胞死亡、分化、生长及血管生成等相关的基因。将 NSCLC 患者划分为高复发风险和低复发风险2组,发现这51个基因检测的复发风险评分能够很好的评价患者的复发情况。并在另外4个独立样本库(GEO GSE5843、GEO GSE8894、Mayo Clinic 和 Washington University)中得到了验证,其中 GEO GSE8894 样本库中不但包括肺腺癌样本,还包括肺鳞癌样本。结果表明,这51个基因检测复发风险评分虽来源于肺腺癌研究,但同样可以用于肺鳞癌患者的复发风险预测,可预测 I期 NSCLC 患者术后的复发风险,对于复发评分较高的患者,术后进行辅助治疗(化疗或放疗)对于延长患者无复发生存非常必要。

1.4 小结

在传统治疗中,早期 NSCLC 患者术后通常只进行临床观察,在复发时才会进一步治疗。NSCLC 患者尽早治疗有助于提高生存率,因此即使是 I期 NSCLC 患者,NCCN 指南(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline)也建议对高死亡或复发风险的部分患者进行辅助治疗。大量研究^[10, 12, 14]均证实,分子标志物检测能够比传统方式更准确地进行患者术后生存、复发及辅助化疗疗效的预测。以上研究使临床上对早期术后 NSCLC 患者时能够根据患者情况制定适当的术后治疗方案,对高风险者及时予以干预治疗,同时避免低风险者承受过度治疗。此类研究若在大样本量、多中心、双盲试验中再次得以验证,并在临床中予以应用,不仅能极大地改善患者生存,也能有效减轻患者的负担,节省医疗资源。

2 基因检测与晚期 NSCLC 患者的治疗

目前,化疗和靶向药物治疗是晚期 NSCLC 治疗的主要手段,但传统治疗并不能使患者最大程度地获益。化疗药物和靶向药物疗效预测相关基因的研究,极大地促进了晚期 NSCLC 个体化化疗和个体化靶向治疗的发展和应用。多个疗效预测基因联合检测,能够为制定 NSCLC 治疗方案提供重要的参考依据。目前,NSCLC 疗效预测基因检测已在国内外临床治疗中得到应用。据了解,半数美国 NCI 肺癌突变联盟(The NCI's Lung Cancer Mutation Consorti-

um, LCMC)中心,已开始对多个 NSCLC 疗效预测基因的突变情况进行常规检测,国内也有部分大型三甲医院或肿瘤专科医院开始进行个别疗效预测基因的检测。本课题组已对部分 NSCLC 患者开展多疗效预测基因突变的检测工作已两年有余,初步观察在基因检测结果指导下的治疗方案与传统盲目选择的治疗方案相比,能够显著提高 NSCLC 患者缓解率,延长患者的无进展生存期。

2.1 基因检测与晚期 NSCLC 患者的个体化化疗

在晚期 NSCLC 患者中, *ERCC1* 基因表达与突变检测可以评估化疗药物疗效,有助于个体化化疗方案的制定与实施。切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross complementation 1, *ERCC1*) 参与 DNA 链的切割和损伤修复,其表达水平在晚期 NSCLC 患者的铂类药物化疗疗效评估中起重要作用。研究^[15]表明,在 *ERCC1* 表达阳性的 NSCLC 患者中,接受含铂化疗后 5 年总生存率较阴性患者显著提高,分别为 46% 和 39%, $P = 0.009$ 。另有研究^[16]显示,在晚期 NSCLC 患者中, *ERCC1* 低表达与铂类/吉西他滨治疗后较长的生存期相关, *ERCC1* 高表达则与铂类药物耐药相关。参与研究的 56 例 IIIb 或 IV 期 NSCLC 患者, *ERCC1* 低表达者中位总生存期显著长于 *ERCC1* 高表达者,分别为 61.6 周和 20.4 周 ($P = 0.046$)。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 临床实践指南推荐 NSCLC 患者在接受铂类药物化疗前进行 *ERCC1* 基因表达水平的检测。另有研究^[17-19]显示,核酸切除修复基因 *ERCC1*、*ERCC2* 和 *XRCC1* 基因多态性与铂类药物疗效密切相关。一项对 128 例 NSCLC 患者 *ERCC1* 基因多态性与铂类化疗疗效关系的研究^[20]显示, *ERCC1* 基因的第 8 092 位核苷酸为 C/A 或 A/A 的 NSCLC 患者,其 5 年中位生存期为 13.4 个月,而 *ERCC1* 基因型为 C/C 的患者的 5 年中位生存期显著长于前者,为 22.3 个月 ($P = 0.006$)。

此外,核糖核苷酸还原酶 M1 (ribonucleotide reductase M1, *RRM1*)、人微管蛋白 $\beta 3$ (tubulin, beta 3 class III, *TUBB3*)、Stathmin 1 (oncoprotein 18, *STMN1*) 等基因表达与晚期 NSCLC 化疗疗效密切相关。临床研究^[21-23]显示, *RRM1* 表达水平与吉西他滨的疗效相关, *RRM1* mRNA 低表达的晚期 NSCLC 患者经吉西他滨治疗疗效较好,中位生存期较长。抗微管类药物的疗效则与 *TUBB3* mRNA 的表达水平密切相关, *TUBB3* 低表达的晚期 NSCLC 患者接受紫杉醇类或长春碱类化疗的效果较好,中

位生存期较长,而 *TUBB3* 高表达的患者经抗微管类化疗疗效较差^[24-27]。一项对 NSCLC 患者的临床研究^[27]显示: *STMN1* mRNA 表达水平与长春瑞滨/顺铂治疗的疗效相关, *STMN1* 低表达患者生存率显著优于高表达患者。

2.2 基因检测与晚期 NSCLC 靶向药物治疗

近年来,随着不同病理类型肺癌驱动基因发现和深入研究,针对相应基因的靶向药物治疗也逐渐进入临床,主要包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 抑制剂等。除上述已进入临床应用的靶向治疗外,还有其他数个在临床试验阶段的靶向治疗药物,其中以多靶点抑制剂阿法替尼 (Afinib) 和凡德他尼 (Vandetanib) 最为引人注目。

2.2.1 基因检测与 EGFR TKI 的疗效

NSCLC 患者中 *EGFR* mRNA 表达水平与 EGFR 的靶向药物疗效密切相关, *EGFR* mRNA 表达水平检测能够指导临床进行靶向药物治疗。 *EGFR* mRNA 表达在 80% ~ 85% 的 NSCLC 患者中都能检测到,而且表达水平差异很大^[28]。研究^[29]表明, *EGFR* 高表达的 NSCLC 患者对 EGFR TKI 吉非替尼 (Gefitinib) 和厄洛替尼 (Erlotinib) 敏感。

EGFR 基因外显子 18、19、21 突变与对 EGFR TKI 的敏感性密切相关,能够预测 EGFR TKI 疗效。 *EGFR* 基因外显子 18 突变率约为 2%,包括 *p. G719A*、*p. G719C* 和 *p. G719S* 突变,研究^[14, 30]表明,携带此类突变基因的 NSCLC 患者对吉非替尼和厄洛替尼敏感。 *EGFR* 基因外显子 19 突变多为缺失突变,研究^[31]显示,携带此类突变基因的 NSCLC 患者对 EGFR 靶向药物吉非替尼的有效率高达 80% 以上,能够作为无进展生存期 (progress-free survival, PFS) 延长的独立预测因子。 *EGFR* 基因外显子 21 突变约占 *EGFR* 突变的 25% ~ 33%,主要为 *p. L858R* 突变, *p. L858R* 突变也是 EGFR 靶向药物吉非替尼和厄洛替尼的疗效预测因子^[32]。 IPASS 研究^[33]结果显示, *EGFR* 敏感突变的 NSCLC 患者经 EGFR 抑制剂治疗的 PFS 较化疗显著延长 (9.5 个月 vs 6.3 个月, $P < 0.05$),而 *EGFR* 野生型患者从化疗中获益更大。 NCCN 及 ASCO 指南明确指出,对携有 *EGFR* E19/E21 突变的 NSCLC 晚期患者,推荐一线选择 EGFR TKI 治疗。

Chung 等^[34]对 *EGFR* 外显子 19 突变与 EGFR TKI 的疗效进行细化,分析了 308 例携有不同类型

EGFR E19 缺失突变(开始缺失的位点、缺失的长度等)的患者,*EGFR* TKI 治疗结果显示,携有不同*EGFR* E19 缺失突变类型的 NSCLC 患者对 *EGFR* TKI 的敏感性存在差异,与缺失从 E746 或 L747 开始的患者相比,非 L747 ~ E749 缺失的患者反应率(response rate, RR)最低,PFS 也相对较短(RR 分别为 68.2%、79.6% 和 42.9%, $P=0.022$;PFS 分别为 9.8 月、10.5 月和 5.9 月, $P=0.665$)。

EGFR 基因外显子 20 突变与 *EGFR* TKI 耐药密切相关,此突变检测有助于更好地实施和及时更换个体化治疗方案。*T790M* 突变是 *EGFR* 基因外显子 20 的主要突变类型,在发生 *EGFR* TKI 继发耐药的肿瘤患者中约占 50%。Kobayashi 等^[35]在一位经吉非替尼治疗 24 个月后出现耐药的肺腺癌患者复发肿瘤组织中发现了 *EGFR* 基因外显子 *T790M* 突变,且体外实验证实,突变导致了对吉非替尼的获得性耐药。Pao 等^[36]对 5 个继发性耐药 NSCLC 患者的肿瘤组织进行检测,同样发现了 *EGFR* 基因 20 号外显子的继发性 *T790M* 突变,且在未经过治疗的患者中未检出 *T790M* 突变。细胞实验^[37]也证实,同时携带有 *EGFR* E21 L858R 和 *EGFR* E20 *T790M* 突变的细胞株,其耐药性是只携带 *EGFR* E21 L858R 突变的细胞株的 100 倍。*EGFR* 基因外显子 20 突变检测,能够对 NSCLC 患者是否耐药进行有效评估。

此外,*K-Ras*(proto-oncogene *K-ras*)、*BRAF*(proto-oncogene *B-Raf*)、*PIK3CA*(phosphoinositide-3-kinase, catalytic, α polypeptide)、*HER2*(human epidermal growth factor receptor type 2)和 *MET*(*Met* proto-oncogene)等基因的变异,也与 NSCLC 患者的治疗疗效密切相关。研究^[38]表明,15%~20%的 NSCLC 患者中存在 *K-Ras* 突变,且与 *EGFR* 突变存在互斥性,但对于 *K-Ras* 突变对 *EGFR* TKI 的耐药性机制的研究仍有待继续深入;2%的 NSCLC 患者存在 *PI3-KCA* 突变,12%~17%的 NSCLC 患者存在 *PI3-KCA* 扩增,且均与 *EGFR* TKI 耐药性相关^[39];1%~3%的 NSCLC 患者存在 *BRAF* 突变,主要为 pV600E 点突变,与 *K-Ras*、*EGFR* 突变互斥,该突变与 *EGFR* TKI 耐药相关^[40]。研究^[41]发现,在获得性 TKI 耐药患者中 9/43(21%)发生 *MET* 基因扩增,而在未进行 TKI 治疗的患者中只有 2/62(3%)发生 *MET* 扩增($P=0.007$),且 *MET* 基因扩增和 *EGFR* *T790M* 突变是相互独立发生的,均可作为临床有效靶向治疗的检测靶点。*HER2* 突变多发生在从不吸烟的女性 NSCLC 患者中,发生率约为 2%,也被证实与 *EGFR* TKI 耐药性相关^[42]。

2.2.2 *EML4-ALK*、*Ros1* 基因检测与克里唑蒂尼的疗效 *EML4-ALK*、*Ros1*(*C-ros* oncogene 1)融合基因检测,可有效预测新一代靶向药物克里唑蒂尼(*crizotinib*)的疗效。克里唑蒂尼是一种靶向 *ALK/MET* 的口服小分子抑制剂,2011 年 8 月被美国 FDA 批准用于治疗 *ALK* 阳性的晚期 NSCLC 患者。*ALK* 基因重排最早发现于日本 NSCLC 患者人群,亚洲肺癌患者中 *ALK* 重排阳性率约为 3%~13%,*Ros1* 基因融合的发生率约为 0.8%~1.7%^[43]。I 期和 II 期临床试验^[44]结果显示,在 *ALK* 阳性的晚期 NSCLC 患者中,克里唑蒂尼的客观有效率分别为 61%(71/116)和 51%(68/133)。Bang 等^[45]的研究显示,在 *ALK* 阳性的 NSCLC 患者中,采用克里唑蒂尼进行二、三线治疗的患者,其 1 年总生存率和 2 年总生存率分别为 70% 和 55%;采用其他治疗方案进行二、三线治疗的患者,其 1 年总生存率和 2 年总生存率分别为 44% 和 12%;HR 为 0.36(95% CI:0.17-0.75), $P=0.004$ 。FDA 要求 NSCLC 患者接受克里唑蒂尼治疗之前,必须进行 *ALK* 基因重排检测。Ou 等^[46]证实,克里唑蒂尼同样是 *Ros1* 融合基因的有效抑制剂。一项研究^[47]对 1 073 例患者的肿瘤组织进行了筛选,发现 18 例(1.7%)发生 *Ros1* 基因重排,且经克里唑蒂尼治疗后 *CD74-Ros1* 阳性的患者肿瘤缩小,病情几乎完全缓解。另一项研究^[48]对 447 个 NSCLC 病例进行了筛选,发现克里唑蒂尼对其中 1 例 *SDC4-Ros1* 阳性的患者治疗效果明显。2012 年 ASCO 年会上,Shaw 等报道了关于肺癌新分子靶点 *Ros1* 融合基因患者的 I 期临床试验,结果显示,克里唑蒂尼在 *Ros1* 基因融合变异患者中的客观有效率达 57.1%(8/14),8 周疾病控制率达 79%,该研究为构建新分子亚型肺癌的个体化治疗提供了试验依据,目前该试验正在进行进一步扩大样本研究中。专家推荐 NSCLC 患者接受克里唑蒂尼治疗之前,进行 *Ros1* 基因重排检测,以提高临床治疗的针对性。

2.2.3 基因检测与多靶点药物的研究 靶向药物继发性耐药是晚期 NSCLC 靶向治疗遇到的最大问题,应用多靶点药物可能是解决 *EGFR* TKI 继发性耐药问题的一个途径,因此多靶点靶向药物的研究越来越引人注目。凡德他尼是可同时作用于 *EGFR*、血管内皮生长因子受体(*vascular endothelial growth factor receptor*, *VEGFR*)和 *RET*(*rearranged during transfection*)的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂。一项研究^[49]纳入了 924 名既往使用过 *EGFR* TKI 和 1~2 项化疗失败的晚期 NSCLC 患者,随机

对其中 617 例进行凡德他尼治疗, 另 307 例接受安慰剂治疗, 两组中位总生存(overall survival, OS) 分别为 8.5 个月和 7.8 个月, 不存在显著差异, 但两组间 PFS(HR = 0.63, $P < 0.001$) 和客观缓解率差异显著(2.6% vs 0.7%, $P = 0.028$)。

阿法替尼是 EGFR 和 HER2 酪氨酸激酶不可逆抑制剂。2012 年连续公布了 3 项针对阿法替尼的研究成果。LUX-Lung 1^[50] 是针对 ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale) 评分 0~2 分、经 1~2 年化疗和至少 12 周厄洛替尼或吉非替尼治疗后疾病进展的晚期 NSCLC 患者进行的 II b/III 期临床试验。此研究将 585 名符合条件的患者按 2:1 的比例随机分为 2 组, 390 名为阿法替尼组, 195 名为安慰剂组。中位 OS 分别为 10.8 个月和 12 个月(HR = 1.08, $P = 0.74$), PFS 分别为 3.3 个月和 1.1 个月(HR = 0.38, $P < 0.001$)。阿法替尼组不良反应明显, 主要为腹泻(发生率 87%, 其中 17% 为 3 级) 和皮疹或痤疮(发生率 78%, 其中 14% 为 3 级)。LUX-Lung 2^[51] 是针对携带 EGFR 基因突变、接受化疗不超过 1 年、并未接受过 EGFR TKI 治疗的晚期 NSCLC 患者为研究对象的 II 期临床研究。129 名接受阿法替尼治疗的患者中有 61% 达客观缓解, 106 名携有 EGFR E19/E21 L858R 突变的患者客观缓解率达 66%, 23 名携有其 EGFR 突变类型的患者客观缓解率仅为 39%。2012 年 ASCO 年会上公布的 LUX-Lung 3 临床试验^[52] 以 345 名 NSCLC 患者(晚期, PS 0~1, 未经化疗, 携有 EGFR E19/E21 突变) 为研究对象, 按 2:1 的比例随机分为阿法替尼组(A 组) 和培美曲塞/顺铂组(PC 组), 主要终点是 PFS。A 组与 PC 组相比 PFS 延长显著(中位 PFS 分别为 11.1 个月和 6.9 个月, HR = 0.58, $P = 0.0004$), 客观缓解率高(56% vs 23%, $P < 0.0001$)。345 名患者中 49% 为 E19 缺失突变, 40% 为 E21 L858R 突变。309 名携有 EGFR E19/E21 L858R 突变的患者中位 PFS 延长更为显著, 达 13.6 个月(与 PC 组相比 HR = 0.47, $P < 0.0001$)。A 组药物不良事件以腹泻、皮疹和甲沟炎为主, 发生率分别为 95%、62% 和 57%; PC 组则以为恶心(66%), 食欲下降(53%) 和呕吐(42%) 为主要不良事件。A 组的不良事件与 EGFR 被抑制后的预期效应一致, 且是可预测、可治疗的和可逆的, 这些不良事件极少导致停药。以上研究提示, 多靶点药物的研究也为 EGFR TKI 耐药的 NSCLC 患者提供了新的选择, 其中阿法替尼有可能成为携带 EGFR E19/E21 突变的晚期 NSCLC 患者最有价值的治疗药物之一。

2.3 小结

疗效预测基因检测在晚期 NSCLC 患者化疗和靶向药物治疗中发挥着越来越重要的作用。ERCC1、RRM1、TUBB3、ERCC2、STMN1 等基因的表达和变异与化疗药物疗效密切相关; 检测 EGFR、ALK、Ros1、K-Ras、BRAF、PIK3CA、HER2 和 MET 等基因的表达与突变则能够预测靶向药物的疗效。目前, 凡德他尼和阿法替尼等多靶点药物的研究则为解决 EGFR TKI 靶向药物继发性耐药提供了新的思路。多个药物疗效预测基因联合检测, 可为晚期 NSCLC 患者个体化治疗方案制定提供依据。

3 结语

分子靶标检测与靶向药物治疗是实现个体化治疗的重要环节, NSCLC 疗效预测基因检测则有助于肿瘤的早期诊断、疗效预测和预后预测。例如, ERCC1、ERCC2、RRM1、TUBB3、STMN1、EGFR、EML4-ALK 和 Ros1 等基因均为 NSCLC 治疗中有效的药物疗效预测基因^[53-54]。目前, 在 NSCLC 患者术后辅助治疗、生存预测、和复发预测的相关分子靶标方面已有较为深入的研究。全面有效的分子靶标检测, 不但能够预测肿瘤患者的复发及生存情况, 更能准确预测肿瘤患者在接受药物治疗后的获益情况, 依此为患者制定出最佳治疗方案。随着对分子靶标研究的深入以及靶标基因突变类型的细化, 越来越多的分子靶向药物已应用于晚期 NSCLC 治疗中, 预测靶向药物治疗效果的分子靶标检测也在个体化治疗方案制定中发挥着越来越重要的作用。总之, 全面的分子靶标检测不仅能明确各 NSCLC 患者的肿瘤基因特征, 而且能指导临床靶向治疗中药物的选择和个体化治疗方案的制定, 为未来 NSCLC 个体化治疗提供必需的基础。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(1): 10-30.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [4] Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR, et al. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening [J]. Chest, 1992 101(4): 1013-1018.
- [5] Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, et al. Molecular and pathologic markers in stage I non-small-cell carcinoma of the lung [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(5): 1265-1279.
- [6] Douillard JY, Rosell R, Lena MD, et al. Adjuvant vinorelbine

- plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA): A randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9): 719-727.
- [7] Le Chevalier T, Lynch T. Adjuvant treatment of lung cancer: Current status and potential applications of new regimens [J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(Suppl 2): S33-S39.
- [8] Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(25): 2589-2597.
- [9] Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage I B and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 29-34.
- [10] Zhu CQ, Ding K, Strumpf D, et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): 4417-4424.
- [11] Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: Ready for clinical use? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 464-474.
- [12] Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: Development and international validation studies [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 823-832.
- [13] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [14] Lu Y, Wang L, Liu P, et al. Gene-expression signature predicts postoperative recurrence in stage I non-small-cell lung cancer patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30880-e30888.
- [15] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 983-991.
- [16] Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2286-2291.
- [17] Cui Z, Yin Z, Li X, et al. Association between polymorphisms in XRCC1 gene and clinical outcomes of patients with lung cancer: A Meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2012, 17(12): 71-82.
- [18] Wei HB, Hu J, Shang LH, et al. A Meta-analytic review of ERCC1/MDR1 polymorphism and chemosensitivity to platinum in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(16): 2902-2907.
- [19] Kim SH, Lee GW, Lee MJ, et al. Clinical significance of ERCC2 haplotype-tagging single nucleotide polymorphisms in patients with unresectable non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 578-584.
- [20] Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, et al. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 4939-4943.
- [21] Bepko G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated *in vitro* and *in vivo* efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4731-4737.
- [22] Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with *in situ* RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5808-5815.
- [23] Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4): 1318-1325.
- [24] Sève P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 168-175.
- [25] Sève P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small-cell lung cancer receiving paclitaxel [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12): 2001-2007.
- [26] Sève P, Isaac S, Trédan O, et al. Expression of class III (beta)-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small-cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5481-5486.
- [27] Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(23): 3548-3553.
- [28] Vastag B. For EGFR research, new targeted drugs mean new questions [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(9): 628-630.
- [29] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(Suppl 1): S32-S37.
- [30] Sasaki H, Endo K, Konishi A, et al. EGFR Mutation status in Japanese lung cancer patients: Genotyping analysis using LightCycler [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2924-2929.
- [31] Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2493-2501.
- [32] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2442-2449.
- [33] 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.
- [34] Chung KP, Wu SG, Wu JY, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancers harboring different exon 19 deletions in EGFR [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(12): 3470-3477.
- [35] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- [36] Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung

- adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. *PLoS Med*, 2005, 2 (3): 0225-0235.
- [37] Costa DB, Nguyen KS, Cho BC, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small-cell lung cancers with resistance to gefitinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7060-7067.
- [38] Tanner NT, Pastis NJ, Sherman C, et al. The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2): 131-137.
- [39] Ma PC. Personalized targeted therapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79(Suppl 1): S56-S60.
- [40] Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable “driver” mutations in non small cell lung cancer [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2011, 2 (3): 178-188.
- [41] 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.
- [42] Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 25-38.
- [43] Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1773-1780.
- [44] Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(10): 1201-1204.
- [45] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, 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.
- [46] Ou SH, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, et al. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology [J]. *Oncologist*, 2012, 17(11): 1351-1375.
- [47] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
- [48] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17): 4570-4579.
- [49] Lee JS, Hirsh V, Park K, et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: A randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1114-1121.
- [50] Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 528-538.
- [51] Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (5): 539-548.
- [52] 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, 30(Suppl 18): 492-492.
- [53] Sudhindra A, Ochoa R, Santos ES. Biomarkers, prediction, and prognosis in non-small-cell lung cancer: A platform for personalized treatment [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(6): 360-368.
- [54] Langer CJ. Individualized therapy for patients with non-small-cell lung cancer: Emerging trends and challenges [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83(1): 130-144.
- [收稿日期] 2013 - 02 - 10 [修回日期] 2013 - 06 - 20
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam*H I、*Sal* I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*(*l*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)