

TKI 治疗有或无 T790M 突变的肺腺癌患者疗效的对照研究

评价者:马胜林¹

文献合成者:殷靖宜²

(1. 杭州市第一人民医院, 杭州 310006;

2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所, 广州 510080)



马胜林, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。现任杭州市第一人民医院医疗集团院长, 杭州市肿瘤医院院长, 浙江省医学科学院肺癌研究所所长。中国抗癌协会放疗专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会抗癌药物专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心脑转移肿瘤专家委员会副主任委员, 浙江省医学会放疗分会主任委员, 浙江省抗癌协会药物专业委员会、放疗专业委员会主任委员。担任多家杂志编委及审稿人。致力于胸部恶性肿瘤的放化疗、热疗、生物治疗、中西医结合治疗、个体化治疗等非手术综合治疗的基础与临床研究。在国内外学术期刊上发表论文 70 余篇, 主编专著 4 部。

[关键词] 肺腺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; T790M 突变

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.01.004

Efficacy of TKI Therapy in Lung Adenocarcinoma

Patients with or without T790M Mutation—A Control

Study//Reviewer: MA Sheng-lin¹, Literature Co-worker: YIN

Jing-yi²

Key words: lung adenocarcinoma; tyrosine kinase inhibitor; T790M mutation

Reviewer's address: Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China

1 文献来源

Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17

(6): 1616-1622.

2 证据水平

1b。

3 背景

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的肺腺癌患者, 在 10~16 个月的中位时间后, 会出现对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 获得性耐药, 而其中一半的患者是由于 EGFR T790M 再次突变。

4 目的

研究接受 TKI 治疗的含 T790M 突变的肺腺癌患者的预后, 与不含 T790M 突变的肺腺癌患者进行对比研究, 明确其特点。

5 研究设计

• 美国纽约康奈尔大学 Weill 医学院, 单中

心、临床病例对照研究。

- 研究时间:2004 年 8 月选择合适患者进行研究,随访至出现死亡终点。
- 研究对象:患者的人组条件为,曾对 TKI 治疗有临床获益,或者病情持续稳定(>6 个月)。接受 TKI 联合化疗的患者,如果含 EGFR 突变也纳入研究。共 93 例患者进入研究,其中 T790M 突变阳性 58 例,T790M 无突变 35 例。
- 评价指标:中位疾病进展后生存时间、疾病进展部位、卡式评分。
- 干预措施:继续使用或不使用 TKI 治疗。

6 主要结果

- T790M 突变在肺或胸膜、淋巴结活检结果中更常见($P=0.014$)。
- 入组患者总体疾病进展后的中位生存时间为 16 个月(四分位间距为 9~29 个月),其中含 T790M 突变的患者则更长($P=0.036$)。
- 不含 T790M 突变的患者更易侵犯当前未受累器官($P=0.014$),且在疾病进展期的病情会更差($P=0.007$),见表 1。

表 1 两组患者的病情评价

评价指标	T790M 突变 阳性组(58 例)	T790M 突变 阴性组(35 例)	P 值
卡式评分			0.007
80%~90%	53(91%)	26(74%)	
60%~70%	5(9%)	4(11%)	
30%~50%	0(0%)	5(14%)	
疾病进展部位			0.014
原位	52(90%)	24(69%)	
远处转移	6(10%)	11(31%)	
中位疾病进展后 生存时间(月)	19(16~24)	12(8~17)	0.036

7 结 论

在对 EGFR-TKI 获得性耐药的患者中,T790M 突变这一类群体可有相对良好的预后以及相对缓慢的病情进展。

8 评 论

肺癌是全世界范围内肿瘤死亡的首要原因,每年全球约有 140 万人死于肺癌^[1]。近年来,随着 EGFR 为靶点的 TKI 的应用,肺癌患者的治疗得以

突破性进展,中位生存时间可延长至 24 个月。15%~30%的肺癌患者携带有 EGFR 敏感性突变位点,他们对 EGFR-TKI 的有效率接近 70%^[2]。然而遗憾的是,大部分患者在接受靶向治疗 10~16 个月后不可避免地出现获得性耐药^[2-3]。

获得性耐药的分子机制比较复杂,除了与 MET 基因扩增、小细胞肺癌转化、PIK3CA 突变、AXL 及其配体 GAS6 表达上调相关外^[4-7],研究最多的是 EGFR T790M 突变,在 EGFR-TKI 获得性耐药的组织标本中,其突变率可高达 50%^[8-10]。T790M 突变是 EGFR 第 790 位氨基酸由苏氨酸转变为甲硫氨酸,分子模拟提示 T790M 改变了 ATP 的亲合性,从而导致 EGFR-TKI 不能有效阻断信号^[11]。尽管 EGFR T790M 突变是 EGFR-TKI 获得性耐药的关键机制之一,但前期的体外研究却显示 T790M 耐药细胞株表现为生长缓慢^[12]。

为了探讨 EGFR T790M 突变的预后意义,本文献 Oxnard 等检测了 93 例 EGFR-TKI 耐药患者重新活检标本中 EGFR T790M 的突变率。结果显示在所有重新活检的标本中,T790M 突变率为 62%。其中,肺/胸膜和淋巴结活检组织中 T790M 的突变率明显高于其在远处转移器官活检组织中的突变率($P=0.014$);90%的 T790M 突变患者,疾病进展表现为原发灶复发,只有 10%的患者出现新的转移灶,而无 T790M 突变的患者中却有 31%的患者出现新的转移灶($P=0.014$)。此外,携带 T790M 突变患者从进展到新的转移灶出现的中位时间明显长于无 T790M 突变患者(14 个月 vs. 4 个月, $P=0.008$);携带 T790M 突变患者进展后的中位生存时间为 19 个月,明显长于无 T790M 突变患者 12 个月的中位生存时间($P=0.036$)。然而,多因素分析并不支持 T790M 突变是独立的预后指标。这些结果提示 EGFR T790M 突变耐药有独特的生物学行为,相对于非 T790M 突变导致的耐药,患者的病理特征和预后更好。非 T790M 突变耐药的患者可能有更恶性的分子特征,同时介导着肿瘤细胞的远处转移。

EGFR-TKI 耐药后治疗方案的选择极大地困扰着临床医师,因此区分 T790M 突变与否对临床可能有一定的指导意义。EGFR T790M 突变的患者可能更加依赖 EGFR 信号轴的分子通路^[13],提示进展后继续应用 TKI 患者仍会获益,而且有可能会对新的靶向 EGFR 及其信号通路的治疗策略更为有效。然而,重新获取活检组织标本检测耐药后

EGFR的基因型对目前的临床实践有一定的挑战性,因此呼吁微创、标准化 T790M 突变检测技术的推广和应用。

该研究是目前最大的耐药后复发/转移肿瘤组织中 EGFR T790M 突变检测临床研究,设计合理,结论也比较有意义。但正如作者所述,研究仍存在一定的局限性。该研究的目标是进展后再次转移时间和进展后生存时间,然而,进展时间比较难定义,尤其是那些在治疗过程中缓慢进展的患者,这些可能产生一定的偏差。此外,患者在 EGFR-TKI 治疗前 T790M 突变的状况并不清楚。近期的文献报道 T790M 在 EGFR-TKI 治疗前也有低克隆的突变,它们在随后的治疗中被筛选和放大^[14-15],治疗前 EGFR T790M 突变的患者比无 T790M 突变的患者预后好^[14,16]。

总之,本研究结果表明 T790M 突变介导的 EGFR-TKI 耐药患者进展相对缓慢、预后较好,提示 T790M 突变有可能是一个重要的预后或耐药机制分子标志物,因此作者也建议在未来研究 TKI 获得性耐药的临床研究中应该常规检测 T790M 的突变状态。

[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] 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.
- [3] Jänne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of Erlotinib alone or with Carboplatin and Paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma; CALGB 30406 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2063-2069.
- [4] Suda K, Murakami I, Katayama T, et al. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22):5489-5498.
- [5] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.
- [6] Faber AC, Li D, Song Y, et al. Differential induction of apoptosis in HER2 and EGFR addicted cancers following PI3K inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46):19503-19508.
- [7] Zhang Z, Lee JC, Lin L, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8):852-860.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1169-1180.
- [11] Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6):1616-1622.
- [12] Chmielecki J, Foo J, Somwar R, et al. EGFR T790M decreases growth potential of lung tumor cells with drug-sensitive EGFR mutant alleles in the absence of drug selection. In: AACR 100th Annual Meeting, 2009, Denver, CO. Abstract 4217.
- [13] Godin-Heymann N, Ulkus L, Brannigan BW, et al. The T790M "gatekeeper" mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(4):874-879.
- [14] Fujita Y, Suda K, Kimura H, et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11):1640-1644.
- [15] Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4):433-440.
- [16] Uramoto H, Yamada T, Yano S, et al. Prognostic value of acquired resistance-related molecules in Japanese patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9):3785-3790.

[收稿日期] 2012-12-13