

# 精准用药在晚期非小细胞肺癌患者的证据分析

占美<sup>1</sup>, 吴斌<sup>1</sup>, 胡巧织<sup>1,2</sup>, 徐珽<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

**摘要** 近年来, 肿瘤治疗快速发展, 尤其是组学相关技术的蓬勃发展, 靶向药物的不断面世, 有效延长了患者生存时间, 提高了患者生活质量。尤其是在肺癌、乳腺癌、肠癌等领域发展较为成熟。该文以非小细胞肺癌为例, 探讨在精准医疗的背景下实现患者的精准用药的可行性及挑战。基于我国国情, 该文应用循证的理念, 根据患者能否实现精准诊断进行划分, 深入研究精准治疗的现有证据, 分析可行性及挑战。证据分析显示, 对于可实现精准诊断的患者, 目前指导精准用药的证据充分, 但高昂的价格是其最大的阻力, 而对于未实现精准诊断的患者, 尚无充分证据进行指导。

**关键词** 精准用药; 非小细胞肺癌; 循证医学

**中图分类号** R95

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2017)03-0296-03

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.013

近 50 年来, 肺癌发病率和死亡率呈急剧上升趋势。一项评估全球 235 个死因的研究显示, 2010 年, 癌症死亡 800 万例, 较 1990 年增加 38%<sup>[1]</sup>。肺癌是最常见癌症的死因, 每年有 138 万人死于肺癌 (占癌症总死亡人数的 18.2%)<sup>[2]</sup>。肺癌的治疗不断发展, 新的治疗方式不断面世。近年来, 非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 治疗倾向于根据组织学分类指导治疗选择, 例如: 培美曲赛/顺铂方案被用于非鳞状细胞癌患者。基因组学相关技术的蓬勃发展, 基因组检测技术从研究所走向医院, 越来越多的肿瘤患者接受基因检测, 吉非替尼、厄洛替尼、克唑替尼等靶向药物的相继问世, 推动着肺癌的治疗逐步走向精准治疗<sup>[3]</sup>。2015 年, 美国前总统奥巴马提出精准医疗计划, 美国国立卫生研究院 (NIH) 现任主任弗朗西斯·柯林斯在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 发文阐述精准医疗计划。该文将癌症治疗作为精准医疗的短期目标<sup>[4]</sup>。抗击癌症作为精准医疗的第一战, 精准的理念已渗透到肿瘤的预测、预防、诊断和治疗中。基因检测与治疗结合后, 肿瘤患者的生存期有所延长<sup>[5]</sup>。目前, 精准医疗最为成熟的领域包括 NSCLC, 笔者以晚期 NSCLC 为例, 论证精准用药的可行性及挑战。

## 1 基于精准诊断的 NSCLC 患者的精准用药

近年来, NSCLC 的诊疗快速发展主要体现在肺癌

的研究已经步入基因水平。目前, 越来越多的 NSCLC 患者接受驱动基因检测。其中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变和变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合是首选检测项目。近年来, 指南的关键性推荐同时也是对肺癌患者最有意义的部分, 是指出晚期肺腺癌患者应检查 EGFR 突变和 ALK 融合, 并基于检测结果选择合适的靶向药物。基于基因状态选择靶向药物的证据越来越充分, 目前指南推荐: 对于 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者, 晚期一线化学治疗 (化疗) 可以选择表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs), 代表药物有厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼<sup>[6]</sup>。相较于吉非替尼上市的一波三折, 2011 年克唑替尼获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的治疗<sup>[7]</sup>。克唑替尼的快速上市, 得益于精准诊断, 将目标人群定位为 ALK 阳性的 NSCLC, 临床研究显示克唑替尼能使 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者获益, 并将研究结果发表在《新英格兰医学杂志》上<sup>[8-9]</sup>。目前, 克唑替尼已成为 ALK 阳性的 NSCLC 患者的标准治疗<sup>[6]</sup>。通过寻找新的突变位点, 开展扩展群体的研究。I 期临床试验研究结果显示: 克唑替尼能使 c-Ros 基因 1 受体酪氨酸激酶 (c-ROS on cogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1) 重排的 NSCLC 获益, ROS1 的重排为克唑替尼提供了第二个有效治疗的患者亚群<sup>[10]</sup>。2015 年 4 月, 克唑替尼被 FDA 授予突破性药物资格, 用于 ROS1 阳性 NSCLC 的潜在治疗。现在证据支持肺腺癌患者进行 EGFR 突变和 ALK 融合检测, 从而实现基于基因的精准用药。对于 EGFR 突变患者, 有大量证据包括 Meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 等支持选择 TKI 制

**收稿日期** 2016-02-03 **修回日期** 2016-03-25

**作者简介** 占美 (1986-), 女, 湖北黄陂人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422965, E-mail: mandyzhanmei@163.com。

**通信作者** 徐珽 (1973-), 男, 重庆璧山人, 主任药师, 硕士生导师, 博士, 研究方向: 临床药学、医院药学。电话: 028-85422664, E-mail: tingx2009@163.com。

剂<sup>[11-15]</sup>。对于 ALK 阳性的患者,选择克唑替尼治疗,有 RCT 等证据支撑<sup>[8-9]</sup>。基于目前大量的临床研究,2016 版美国国立癌症网络(NCCN)非小细胞指南:对于 EGFR 基因突变的阳性的晚期 NSCLC 患者,可以选择吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼作为一线治疗(1 类证据);对于 ALK 基因阳性的患者,一线治疗可以选择克唑替尼作为一线治疗(1 类证据)<sup>[16]</sup>;对于无基因突变的患者,结合患者的 PS 评分选择含铂双药方案(1 类证据)(PS 0-1)、化疗(PS 2)或者最佳支持治疗(PS 3-4)。在亚洲人群中,EGFR 突变率高达 50%,远高于欧美人群(尤其是高加索人群,突变率约为 10%)<sup>[17]</sup>,且大量证据支持对于突变人群,选择 TKI 制剂能使晚期 NSCLC 患者明显获益,故对于我国的 NSCLC 患者,尤其是腺癌患者,推荐接受 EGFR 基因检测,并基于基因检测结果选择治疗方案。虽然基于精准诊断,选择靶向药物目前证据充分,但在我国阻碍其发展的最大阻力在于患者的经济承受能力。靶向药物的高昂价格是很多患者无法接受靶向药物治疗的最主要原因,也是克唑替尼饱受争议的地方。沉重的疾病负担也是基于精准诊断实现精准用药面临的重大挑战。

## 2 无法实现精准诊断的 NSCLC 患者的精准用药

基因检测指导靶向治疗已得到广泛认可,但是在我国肺癌基因检测率仍然偏低。研究显示,2009 年中国患者 EGFR 突变检测的比例仅 9.6%,而 2012 年也仅 20%,远落后于欧美发达国家<sup>[18]</sup>。受限于患者经济条件、无法获取足够的标本用于基因检测等因素,目前我国大量 NSCLC 患者无法明确基因状态,无法实现精准诊断。如何在未实现精准诊断的患者中实现精准用药是需要深入研究的切入点。

相较于年轻人,老年人肝肾功能常有不同程度减退,从而影响药物的代谢,属于用药高风险人群。目前含铂双药化疗方案是晚期 NSCLC 的标准治疗<sup>[6]</sup>。Meta 分析显示:相较于单药化疗,含铂双药化疗可明显延长 70 岁以上 NSCLC 患者的生存期,同时也导致更频繁的血小板减少和贫血<sup>[19]</sup>。2015 年 Cochrane 新发表的系统评价显示:只要平衡好主要不良反应风险,对于未并发症的 70 岁以上的晚期 NSCLC 患者,含铂双药化疗与不含铂治疗相比可以延长生存期;对于未接受含铂治疗的患者,仅有低质量证据表明不含铂的联合化疗与单药化疗在改善生存方面的疗效相似,且它们的安全性未进行比较<sup>[20]</sup>。目前,临床研究显示老年 NSCLC 患者能从双药化疗中获益,但需考虑到参与临床研究的老年人,经过筛选,基础状况可能优于一般老年人,因此研究结果不能推广到全部老年人。作为

治疗 NSCLC 最常用的靶向药物,回顾性研究显示吉非替尼一线治疗 EGFR 突变阳性的老年患者(年龄 $\geq 75$ 岁),中位 PFS 和 OS 分别为 13.2 和 19 个月<sup>[21]</sup>。而对于基因状态未知的老年患者,目前无充分证据支持选择靶向药物一线治疗。与年轻患者相比,老年患者死亡及疾病进展的风险更高,对于 PS 评分为 2 分的老年 NSCLC 患者(年龄 $\geq 70$ 岁),单药化疗是一个可选的治疗方案<sup>[22]</sup>。现有的临床研究对于老年患者的定义亦不相同,且纳入患者的基础状态较好(PS 评分 0~2 分),但对于基础状态差的老年 NSCLC 患者如何选择治疗方案,提高生活质量的研究有限。虽然肺癌患者中老年人所占比例大,但临床资料却几乎都来自于非老年,目前缺乏指导老年晚期肺癌患者选药的循证依据<sup>[23]</sup>。目前,老年 NSCLC 患者的治疗仍存争议,年龄不是决定患者是否选择双药化疗的决定因素,应充分评估患者的基础状态,对治疗的耐受情况后选择治疗方案<sup>[24-25]</sup>。对于老年的精准用药的切入点与挑战在于评估患者的预期生存、功能状况及治疗并发症,根据患者的具体情况选择治疗方案。

目前,在晚期 NSCLC 领域,基于精准诊断的选择精准用药证据充分,虽然其价格高昂,仍具有一定的可行性。本团队在后续工作中,运用循证医学的理念进一步以吉非替尼和克唑替尼为例,深入研究其在 NSCLC 治疗中的疗效及安全性。而在无法实现精准诊断的人群中,如何实现精准用药,目前无充分证据进行指导。我国远落后于欧美国家,仍需大力推进精准诊断的发展,从而促进精准用药。

## 参考文献

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 380(9859):2095-2128.
- [2] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [3] JOHNSON D H, SCHILLER J H, BUNN P A. Recent clinical advances in lung cancer management[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10):973-982.
- [4] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(9):793-795.
- [5] KOHRANE I S. Ten things we have to do to achieve precision medicine[J]. *Science*, 2015, 349(6243):37-38.
- [6] ETTINGER D S, WOOD D E, AKERLEY W, et al. Non-small cell lung cancer, Version 6. 2015[J]. *J Nat Compreh Cancer Network*, 2015, 13(5):515-524.

- [7] KAZANDJIA D, BLUMENTHAL G M, CHEN H Y, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements[J]. *Oncologist*,2014,19 (10):e5 – 11.
- [8] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*,2014,371(23):2167 – 2177.
- [9] SHAW A T,KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013,368(25):2385 – 2394.
- [10] SHAW A T, OU S H, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2014,371(21):1963 – 1971.
- [11] WANG F,WANG L D, LI B, et al. Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Clin Oncol*,2012,24(6):396 – 401.
- [12] CHEN X F, LIU Y Q, ROE O D, et al. Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2013,8(3):e59314
- [13] LIANG W, WU X, FANG W, et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. *PLoS One*, 2014,9(2):e85245.
- [14] MAEMEONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*,2010,362(25):2380 – 2388.
- [15] OSAMU I, KOBAYASHI K, INOUE A, et al. First-line gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer with EGFR mutation: phase III study NEJ002[J]. *Ann Onco*,2010,21:ix11.
- [16] ETTINGER D S, WOOD D E, AKERLEY W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. 2016 [J]. *J Nat Compr Canc Netw*,2016,14 (3):255 – 264.
- [17] HIRSCH F R, BUNN P A. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 432 – 433.
- [18] XUE C, HU Z, JIANG W, et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77 (2): 371 – 375.
- [19] DES GUETZ G, UZZAN B, NICOLAS P, et al. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2012,84(3):340 – 349.
- [20] SANTOS F N, DE CASTRIA T B, CRUZ M R, et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population [J]. *Cochrane Database Systematic Rev*,2015,10:Cd010463.
- [21] KUWAKO T, IMAI H, MASUDA T, et al. First-line gefitinib treatment in elderly patients (aged  $\geq 75$  years) with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2015,76(4):761 – 769.
- [22] DES GUETZ G, LANDRE T, WESTEEL V, et al. Similar survival rates with first-line gefitinib, gemcitabine, or docetaxel in a randomized phase II trial in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and a poor performance status (IFCT-0301) [J]. *J Geriatric Oncol*, 2015,6(3):233 – 240.
- [23] HURRIA A,WILDES T,BLAIRI S L,et al. Senior adult oncology, version 2. 2014: clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Nat Comprehen Cancer Network*,2014,12 (1):82 – 126.
- [24] GRIDELLI C,AAPRO M,ARDIZZONI A,et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(13):3125 – 3137.
- [25] HINTON S, SANDL A. Lung cancer in the elderly: current and future chemotherapeutic options[J]. *Drugs & Aging*, 2002, 19(5):365 – 375.