

·循证评价·

# 非小细胞肺癌中 T790M 及其对表皮生长因子受体 TKI 临床疗效的影响

评价者:程 颖<sup>1</sup>

文献合成者:郭琰华<sup>2</sup>

(1. 吉林省肿瘤医院, 长春 130012;

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)



程颖, 二级教授, 博士研究生导师。卫生部有突出贡献的中青年专家, 享受国务院特殊津贴。现任吉林省肿瘤医院院长、吉林省肿瘤防治研究所所长、吉林省肿瘤防治研究所办公室主任、吉林省肺癌诊疗中心主任, 现还担任中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心常委、中国抗癌协会常务理事、中国抗癌协会肺癌专业委员会常委、中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专业委员会主任委员、中国抗癌协会化疗专业委员会常务委员、中华医学会肿瘤专科委员会委员、吉林省医学会肿瘤专业委员会主任委员等, 担任多家杂志编委。从事肿瘤内科的基础和临床研究工作, 在肺癌的规范化诊断、多学科综合治疗及分子靶向基础

研究方面具有丰富的经验及深厚的学术造诣, 大力推广规范化、个体化的肿瘤诊疗理念。先后撰写专业学术论著 6 部, 发表学术论文百余篇, 承担国家及省市科研课题多项。

[关键词] 非小细胞肺癌; T790M; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.01.003

**T790M and Its Effect on Clinical Outcome of EGFR-TKI in Non-Small Cell Lung Cancer**// Reviewer: CHENG Ying<sup>1</sup>, Literature Co-worker: GUO Long-hua<sup>2</sup>

**Key words:** non-small cell lung cancer; T790M; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitors

**Reviewer's address:** Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China

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.

## 2 证据水平

2a。

## 3 背景

• 大型随机对照临床研究证实, 具有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 活化突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治疗可获得

## 1 文献来源

Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment

显著疗效,但是最终都会出现耐药,约 50% EGFR-TKI 获得性耐药患者出现 EGFR T790M 突变。一些研究提示 TKI 治疗前肿瘤细胞内已存在低拷贝数的 T790M,随着 TKI 药物选择性压力的作用而逐渐成为耐药的主要原因。

• 临床上 T790M 的检测受到限制,T790M 究竟是原发还是继发产生尚无定论。

• 采用高灵敏度方法检测 TKI 治疗前低拷贝数的 T790M 状况与 TKI 临床疗效之间的关系仍不清楚。

4 目的

• 采用高灵敏度的检测方法检测 EGFR T790M。

• 评价高灵敏度方法检测出的 EGFR T790M 状态与 EGFR-TKI 临床疗效的相关性。

5 研究设计

• 研究条件:中国台湾台中荣民总医院,国立

台湾大学医学院附设医院。

• 研究起止时间:2000 年 3 月至 2008 年 1 月。

• 研究方法:多中心回顾性临床研究。

• 研究对象:107 例接受外科手术切除但未接受 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌患者的标本;88 份接受 EGFR-TKI 治疗的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌标本。

• 干预措施:分别用测序法、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry,MALDI-TOF MS)法、新一代测序(next-generation sequencing,NGS)法检测 EGFR 基因突变状态。同时在接受 EGFR-TKI 治疗的非小细胞肺癌中,分析采用 MALDI-TOF MS 方法检测出的 T790M 状态与 TKI 临床疗效之间的关系。

• 评价指标:百分率,无进展生存期(progression-free survival,PFS)。

6 主要结果

三种不同方法检测的 EGFR T790M 结果见表 1。

表 1 三种检测方法检测 T790M

检测方法	未接受 TKI 治疗		TKI 治疗前		TKI 治疗后	
	检测标本数	T790M 突变标本数(百分率)	检测标本数	T790M 突变标本数(百分率)	检测标本数	T790M 突变标本数(百分率)
测序法	107	3(2.8%)	73	2(2.7%)	12	4(33.3%)
MALDI-TOF MS 法	107	27(25.2%)	73	23(31.5%)	12	10(83.3%)
P 值		<0.001		<0.001		0.014 3
NGS 法确认						
MALDI-TOF MS 法	38	10(26.3%)	14	1(7.1%)	2	2(100%)
NGS 法	38	13(34.2%)	14	2(14.3%)	2	2(100%)

88 份接受 TKI 治疗的标本中有 3 份非 EGFR 活化突变(L858R、Del19)不纳入本研究,73 份标本治疗前采集,12 份标本治疗后采集。MALDI-TOF MS 法检测出的 T790 突变再用 NGS 法确认,总共有 54 份肿瘤标本存在足够质量和数量的 DNA 进行 NGS 分析。

为了比较高灵敏度 MALDI-TOF MS 法检测的结果与测序法或 NGS 法是否一致,用  $\kappa$  值进行相关性分析,MALDI-TOF MS 法和 NGS 法检测的 T790M 突变结果之间的相关性具有统计学意义( $\kappa=0.663,P<0.001$ ),但 MALDI-TOF MS 法和测序法发现 T790M 突变结果之间的相关性无统计学意义( $\kappa=0.176,P<0.140 5$ )。

在 73 例接受 TKI 治疗前的标本中,MALDI-TOF MS 法发现 56 例具有 EGFR 活化突变(L858R、Del19),其中 23 例合并有 T790M 突变,33 例无 T790M 突变。各组的 PFS 和总生存期(overall

survival,OS)结果见图 1、图 2 和表 2。

7 结论

非小细胞肺癌中 T790M 突变可能并不罕见。EGFR-TKI 治疗前存在的 T790M 突变,与更短的 PFS 相关。

8 评论

EGFR 基因的 20 号外显子 T790M 突变被认为是 NSCLC 患者接受 EGFR-TKI 治疗后获得性耐药的主要原因之一。研究数据表明尽管有众多机制

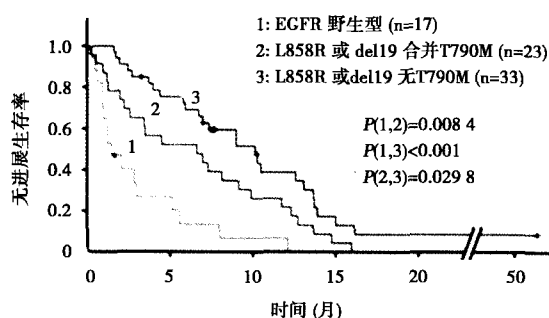


图1 各组的无进展生存率

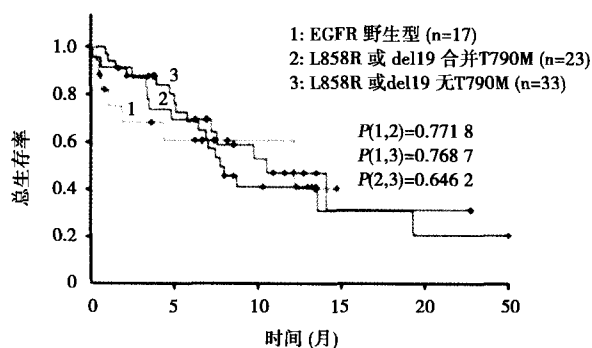


图2 各组的总生存率

表2 COX 回归模型

变量	PFS			OS		
	危险比	95%可信区间	P 值	危险比	95%可信区间	P 值
L858R 或 Del19 无 T790M	1.000			1.000		
L858R 或 Del19 合并 T790M	1.854	1.044~3.292	0.035	0.864	0.416~1.797	0.697
EGFR 野生型	4.965	2.524~9.765	<0.001	1.105	0.459~2.657	0.824

参与其中,但 T790M 突变约占 TKI 获得性耐药的 50%<sup>[1]</sup>。既往研究结果显示,治疗前 EGFR 基因 T790M 突变是一个偶发事件,因此对于治疗前 T790M 突变的临床意义仍有争论。本文采用高灵敏性的检测方法,即基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF MS)对于治疗前和治疗后的 NSCLC 患者进行了检测,系统地分析了该方法的灵敏性、特异性及其与临床因素的相关性。研究结果显示 T790M 是 NSCLC 患者接受 TKI 治疗后 PFS 的独立预后不良因素。

本文献为回顾性研究,共选择了 3 个非小细胞肺癌患者群,在方法学上对比了直接测序法和 MALDI-TOF MS 法,并采用新一代测序技术(NGS)对检测结果进行验证。研究者认为 MALDI-TOF MS 法对比直接测序法,在检测 EGFR 基因 T790M 突变方面具有非常高的灵敏性。未接受过 TKI 治疗的患者中,T790M 突变检出率分别为 25.2%(MALDI-TOF MS 法)和 2.8%(直接测序法);TKI 治疗前患者的检出率分别为 31.5%(MALDI-TOF MS 法)和 2.7%(直接测序法);TKI 治疗后患者的检出率分别为 83.3%(MALDI-TOF MS 法)和 33.3%(直接测序法)。此外,本文献的亮点还在于采用 MALDI-TOF MS 法可以对 T790M 的突变量(突变丰度)进行分析,因此,该方法对于肿瘤组织较少的患者来说是一种好的选择,也为未来临床上根据 T790M 的突变量选择治疗方案提供了可能。

本文献的研究结果带给我们很多启示。采用 MALDI-TOF MS 法检测 T790M 显示 NSCLC 中 de novo T790M 突变可能并不是低概率事件,且突变阳性和阴性患者的 PFS 有差异,这说明基因突变的检测手段不同,直接影响对患者疗效和预后的评估。因此在临床应用中,应尽可能采用高灵敏度且标准化的检测方法,对患者进行深入的分层,才能制定更细致的个体化治疗方案。以往文献报道,采用 MALDI-TOF MS 法检测 EGFR 基因活性突变的敏感性为 5%,在本文献中检测 T790M 的敏感性为 0.4%~2.2%,提示我们,同一基因的不同突变类型(例如缺失、插入、置换等)是否需要采用不同的检测方法,以便达到更高的敏感性和特异性?本文报道的 T790M 含量为 0~31.1%不等,提示我们基因突变除了需要定性检测,是否还需要进行定量测定以确定突变的丰度问题,以及定量数据中如何界定 cut-off 值等。

本文献的研究结果带给我们更多思考。在既往文献报道中,检测 T790M 突变的方法包括基因扩增后直接测序法(DS)、突变富集 PCR 法、扩增阻碍突变系统(ARMS)法、蝎形探针扩增阻滞突变系统(scorpions ARMS)法、集落杂交法(CH)和 NGS 法等<sup>[2-3]</sup>。在众多方法中,DS 法的敏感性最低,NGS 的敏感性和特异性最高。本文中,相对于 DS 来说,MALDI-TOF MS 是一种高灵敏度的检测方法,但相对于 NGS 来说,MALDI-TOF MS 法检测的

敏感性仅为 64.7%(11/17), 特异性为 95% (35/37)。仔细分析数据我们发现,在 2 例患者中发现直接测序法和 MALDI-TOF MS 法检测结果不一致,似乎 NGS 的检测结果与直接测序法的结果更一致。因此还需要检测更多的临床标本来评估 MALDI-TOF MS 法的敏感性和特异性。本研究报道的所有 T790M 突变患者都伴有 EGFR 活性突变,虽然 T790M 的突变状态并不影响患者的 OS 和相对危险度,但同时存在 EGFR 基因 L858R 突变或 19DEL 及 T790M 突变患者的 PFS 劣于仅有 L858R 突变或 19DEL 患者,而优于无上述任何突变的患者,该结论与 2011 年发表的一项研究结论一致<sup>[4]</sup>。但 ERUTAC 检测了 123 例标本中 T790M 突变情况并进行了与生存的相关性分析,结果显示接受厄洛替尼治疗的 64 例患者中,T790M 突变患者(21 例)的中位 OS 长于无 T790M 突变患者(26.8 个月 vs. 13.0 个月)。美国 Oxnard 等<sup>[5]</sup>学者的研究也显示 T790M 基因突变患者进展后生存期显著长于无突变患者(19 个月 vs. 12 个月)。近来亦有研究报道 de novo T790M 突变的患者肿瘤进展缓慢、生存时间较长,因此 T790M 突变在预测病人预后方面所扮演的角色还有待考究。

由于该研究受回顾性研究所限,样本数相对较少且存在组间的不平衡性,因此还留下很多疑问。在本文献中,采用 TKI 治疗的 EGFR 野生型病人 PFS 最短,这与目前得到共识的 EGFR 野生型患者采用 TKI 治疗不能获益相一致。未来 de novo T790M 突变的患者该采用何种治疗措施,是单独使用 EGFR-TKI、联合或序贯化疗、单独使用化疗? T790M 突变量(丰度)差异是否与客观缓解率、PFS 和 OS 相关? 同一标本治疗前后 T790M 突变率变化如何? 这些结果会对我们探讨 T790M 在耐药及

预后中的作用更具有指导性意义。

未来我们需要更多的样本和多中心的检测来优化 T790M 的检测方法,开展更多的前瞻性研究以探讨 T790M 突变产生的原因以及评估 T790M 突变和突变量与耐药及预后之间的相关性,合理选择治疗方案。目前针对 T790M 突变的不可逆 EGFR-TKI 如 Neratinib (HKI-272)、Afinitinib (BIBW2992)、Dacomitinib (PF-0299804) 等已经用于临床研究并具有一定的临床前景,如果我们能通过优化检测方法并进一步确定 T790M 导致耐药的“丰度”阈值,则对我们更加精确地选择治疗方案有重要意义。

### [参 考 文 献]

- [1] Suda K, Onozato R, Yatabe Y, et al. EGFR T790M mutation: A double role in lung cancer cell survival? [J]. J Thorac Oncol, 2009,4(1):1-4.
- [2] 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.
- [3] Ma C, Wei S, Song Y. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: A literature review of clinical reports [J]. J Thorac Dis, 2011,3(1):10-18.
- [4] Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in Erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations [J]. Clin Cancer Res, 2011,17(5):1160-1168.
- [5] 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.

[收稿日期] 2012-12-20

## 本期循证评价原始文献来源期刊

本期循证评价的原始文献来自以下期刊:

Lung Cancer

Clinical Cancer Research

European Journal of Cancer

The Oncologist

Journal of Clinical Oncology

《循证医学》杂志感谢各生物医学期刊带来的高质量的证据。