

非小细胞肺癌术后表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂辅助治疗研究进展

刘哲峰, 焦顺昌

解放军总医院 肿瘤内科, 北京 100853

摘要: 非小细胞肺癌约占全部肺癌总数的85%。早期非小细胞肺癌主要治疗手段是外科手术, 术后进行辅助化疗有助于提高生存期, 但II期和III A期患者的总生存仅有4%~15%的临床获益, 而其带来的不良反应严重影响患者生活质量, 并增加非肿瘤相关性病死率。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)是EGFR基因突变的晚期非小细胞肺癌的重要治疗手段, 但能否应用于早、中期肺癌辅助治疗仍有待进一步证实, 本文将对EGFR-TKIs应用于非小细胞肺癌术后辅助治疗的相关热点问题进行了阐述。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 肿瘤治疗

中图分类号: R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)07-0751-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.07.029

网络出版时间: 2015-04-22 09:46

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150422.0946.002.html>

Advances in EGFR-TKIs as adjuvant therapy in post-surgery of non-small cell lung cancer

LIU Zhefeng, JIAO Shunchang

Department of Medical Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: JIAO Shunchang. Email: jiaosc@vip.sina.com

Abstract: Lung cancer is the most common malignant disease with the highest mortality, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for nearly 85% of all cases. The first-line treatment for NSCLC is surgery, followed by chemotherapy in order to improve overall survival. However, only 4% - 15% patients demonstrate improved treatment benefit, while chemotherapy-related side effects greatly worsen the quality of life and increase non-tumor-related mortality. EGFR-TKIs are important treatment options for late stage NSCLC with EGFR mutations. Whether or not EGFR-TKIs can be used in intermediate stage NSCLC needs further validation. In this article, we review and discuss the topics on EGFR-TKIs as adjuvant therapy in post-surgery of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; tumor therapy

世界卫生组织于2014年2月3日发布的《2014年世界癌症报告》显示, 肺癌仍是最普遍和最致命的癌症。2012年全球约新增180万肺癌患者, 并导致159万人死亡, 其中中国占1/3以上, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌总数的85%。早期非小细胞肺癌主要治疗手段是外科手术, 术后进行辅助化疗有助于提高生存期、改善预后。尽管国际肺癌辅助化疗研究(IALT)确立了NSCLC术后辅助化疗的地位^[1-2], 但肺癌含铂辅助化疗评估(LACE)荟萃分析告诉我们, 术后辅助化疗仅对II期和III A期患者获益明显, 且总生存仅有4%~15%的临床获益^[3]。而其带来的严重不良反应可能会严重影响患者生活质量, 并增加了非肿瘤相关性病死率。因此, 探索高效低毒的术后辅助治疗药物势在必行。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth

factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的问世, 是晚期NSCLC治疗中里程碑式的进展。在2009年IPASS研究公布之后^[4], EGFR-TKIs成为EGFR基因突变晚期NSCLC患者的重要治疗手段, 但能否从晚期一线治疗进一步扩展到早、中期肺癌辅助治疗是一个备受关注的研究方向。辅助治疗的原理是通过清除极少量循环肿瘤细胞, 从而提高部分患者治愈率。而对于残留癌细胞较多、对治疗相对不敏感的患者, 希望能延长无疾病进展生存时间(disease-free survival, DFS)。目前, 靶向药物成熟应用于肿瘤辅助治疗仅有两种情况: 伊马替尼用于胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)^[5-6], 曲妥珠单抗用于乳腺癌^[7]。而小分子化合物酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)应用于肿瘤辅助治疗仅限于伊马替尼治疗GIST。但伊马替尼辅助治疗研究(ASCOG)Z9000和9001显示, 小分子TKI用于肿瘤辅助治疗是完全可行的^[5]。TKI临床应用近10年, 虽然目前欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南明确反对术后TKI辅助治疗, 英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南提示其可作为研究的方向, 但多达51%受访医师仍建议辅助靶向治疗。直至今日对于TKI辅助治疗时程、疗效、获益人群等规律仍然颇具争议。因此, 现将EGFR-TKIs应用于早期NSCLC术后辅助治疗的相关热点问题进行了阐述。

收稿日期: 2015-03-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81173178)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81173178)

作者简介: 刘哲峰, 男, 博士, 副主任医师。研究方向: 肺癌的基础和临床相关研究。Email: lzfl220@sina.com

通信作者: 焦顺昌, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: jiaosc@vip.sina.com

1 EGFR基因状态对EGFR-TKIs辅助治疗的影响

加拿大渥太华医院癌症中心于2013年在《临床肿瘤学杂志》上公布了NCIC CTG BR19 III期临床研究的最终结果^[8]。该研究针对完全切除的NSCLC患者,旨在考察吉非替尼辅助治疗对患者总生存率的影响。患者接受为期2年的吉非替尼或安慰剂(250 mg/d)治疗。在1 242例预定患者中,实际入组503例(不足预计的50%),其中吉非替尼组251例,安慰剂组252例。主要研究终点为6年OS,次要终点以3年DFS为主。在中位时间为4.7年的随访期间,未发现两组间在OS或DFS方面存在差异。而吉非替尼组的生存曲线整个轨迹甚至都在安慰剂组的下方,故于2005年提前终止。该研究纳入了接近50%在辅助化疗中也无获益的I B期患者,TKI中位治疗时间仅4.8个月,并且TKI的治疗效果被大量野生型非选择性人群承受的不良反应掩盖。令人难以理解的是,15例EGFR突变患者的OS生存曲线中,吉非替尼组仍然在安慰剂组下方,吉非替尼增加了死亡风险。今天我们重新审视,不难分析出该项研究的许多不足:该研究于2002年启动时,并未认识到EGFR-TKIs的疗效与EGFR基因突变有关,因此未将EGFR基因突变列为预设分层因素。入组病例数仅15.11%为EGFR基因突变(吉非替尼组36例,安慰剂组40例)。吉非替尼组的中位辅助治疗时间仅4.8个月,而安慰剂组进展后接受TKI治疗时间更长,从而使安慰剂组从TKI获益更多。上述各方面因素注定了这项研究的失败。

2010年美国纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)一项回顾性研究分析了吉非替尼辅助治疗167例完全切除的I~III期EGFR基因19或21外显子突变的肺腺癌患者^[9]。其中93例19外显子突变,74例21外显子突变。在多因素分析控制下,吉非替尼治疗组(56例)的2年DFS(89% vs 72%, $P=0.06$)及OS(96% vs 90%, $P=0.296$)均优于对照组,但差异无统计学意义。且OS数据尚不成熟,有待长期随访以进一步探索分析。这项回顾性研究第一次证明了根治术后EGFR基因突变的NSCLC患者予以EGFR-TKIs辅助治疗有延长DFS和OS的趋势,其优势在于将EGFR基因突变患者作为入组的先决条件。然而,回顾性研究结果并不能成为指导临床实践的可靠证据,仍需证据等级较高的前瞻性研究予以证实。

在2014年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,加州大学戴维斯综合癌症中心的Kelly等^[10]介绍了TKI辅助治疗随机对照研究(RADIANT)试验III期研究结果,该研究旨在确定厄洛替尼150 mg/d辅助治疗联合化疗,能否延长完全切除的I B~III A期EGFR阳性(IHC/FISH阳性)NSCLC患者的DFS。纳入的973例患者中,厄洛替尼组和安慰剂组的DFS无统计学差异,分别为50.5个月和48.2个月(危险比0.90, $P=0.32$)。厄洛替尼组的中位治疗时间显著短于安慰剂组(11.9个月 vs 21.9个月)。经过中位时间47个月的随访,尚未得出确切的OS数据。161例19外显子缺失或L858R突变患者的亚组分析中,厄洛替尼显示出更佳的中位DFS(46.4个月 vs 28.5个月,危险比0.61, $P=0.039$)。该研究样本

量巨大,结果阴性,只有在突变的患者看到DFS的获益。但对于只有16%左右EGFR突变样本量,研究的假说基础(EGFR IHC/FISH阳性的患者更能从TKI治疗获益)存在缺陷,组间不平衡的亚组分析,在EGFR敏感突变患者中的疗效有待进一步证实,TKI辅助治疗对OS的效果也仍为悬念。

2014年ASCO年会上还报道了一项由MSKCC发起的EGFR突变NSCLC术后患者TKI辅助治疗2年的单组前瞻性研究(SELECT试验)^[11]。100例患者入组,但厄洛替尼的毒性使部分患者治疗期间减量和停药,11%的患者在1个月内停药,69%的患者完成超过22个月的辅助治疗。中位2年DFS比例达89%。在没有随机对照研究长期随访结果之前,仍难以确定TKI术后治疗能够使患者获益。

综上所述,EGFR基因状态是EGFR-TKIs治疗获益的必要前提,所以需要在EGFR基因突变状态的基础上设计临床试验,为其可行性、有效性和安全性提供更高级别的循证医学证据。

2 术后分期对EGFR-TKIs辅助治疗的影响

关于NSCLC术后辅助化疗的LACE荟萃分析显示,I a期不获益,I b期获益不明显,II期和III期获益明显。美国癌症联合委员会(AJCC)第7版肺癌TNM分期系统中T2bN0M0(肿瘤直径 >5 cm, ≤ 7 cm)患者分期由原来的I b期改为II a期。2014年第2版美国NCCN指南推荐对于有高危因素(T2abN0)患者可行术后辅助化疗。高危因素包括分化差(包括分化好的神经内分泌癌)、脉管浸润、楔形切除、肿瘤直径 ≥ 4 cm,脏层胸膜侵犯及淋巴结受累等。那么,EGFR-TKIs应用于术后辅助治疗是否受到术后病理分期的影响?2010年MSKCC的回顾性研究中得到了吉非替尼治疗组的2年DFS优于对照组,但2年OS差异无统计学意义。进一步分析发现,该研究存在入组病例特征不平衡现象,I、II期患者比例为70%以上,这部分患者自然生存时间长,因此2年DFS不足以反映总体的结果。接受EGFR-TKIs治疗的III期病例显著多于对照组,所以研究结果极可能出现偏倚。

2013年ASCO年会上汇报了一项II/III期随机、开放性研究(TASTE试验NCT00775385),其目的是评价与标准辅助治疗进行对照的个体化辅助治疗的可行性,研究对象是手术切除后II期和III A期非N2的非鳞癌NSCLC患者^[12]。在手术切除后2个月内,对照组接受培美曲塞联合顺铂标准辅助化疗4周期,试验组根据EGFR基因状态和切除修复交叉互补1(excision repair cross complement-1, ERCC1)免疫组织化学检测结果接受个体化辅助治疗。具体方案:EGFR基因突变者接受厄洛替尼治疗1年,而EGFR基因野生型者的治疗选择则取决于ERCC1状态制订方案,即ERCC1阴性者接受标准辅助化疗,ERCC1阳性者不予治疗而进行密切观察随访。实际入组150例,试验组76例,其中7例EGFR基因突变接受厄洛替尼靶向治疗(治疗中位时间为276 d),53例接受培美曲塞联合顺铂辅助化疗,16例进入随访观察。两组总计有82%的患者接受标准辅助化疗,其耐受性较好,无显著不良反应,成功率为80%。目前,该临床研究II期

试验阶段尚未完成, 但已停止招募入组病例, 研究结果未完全公布。因免疫组织化学检测 ERCC1 状态的可靠性不如预期, 故 III 期试验阶段被迫取消。此研究设计特点在于以 EGFR 和 ERCC1 状态作为分子标记物, 从分子特征基础上指导个体化选择辅助治疗方案, 但是最后接受厄洛替尼治疗的患者数量太少 (7/76 例), 绝大部分患者接受标准化辅助化疗, 不能判断 EGFR-TKIs 术后辅助治疗的临床价值。

2014 年 ASCO 年会上报道的 SELECT 研究共入组 100 例患者, 其中 45% 为 I 期患者。研究结果显示, II 期患者 2 年 DFS 率 (78%) 甚至劣于 III 期患者 (91%)。提示我们相对早期患者从 EGFR-TKIs 辅助治疗中获益不明显, II 期患者在无随机对照研究长期随访结果之前, 仍难确定术后 TKI 治疗可获益。

目前 EGFR-TKIs 辅助治疗的几个主要研究 (RADIANT、SELECT、MSKCC 回顾性研究) 均存在最早期患者纳入比例过高的问题, I 期患者均占入组总数的 50% 以上, 有的甚至达到了 70%。这一部分患者即使进行辅助化疗也很难获益。因此, 选择高复发风险, 如 II ~ III A 期患者, 特别是有淋巴结转移 (N1、N2) 的人群进行随机、对照的前瞻性研究可以明确哪些术后早期患者更适合进行 EGFR-TKIs 辅助治疗。

3 EGFR-TKIs 合适的辅助治疗时间及与术后辅助化疗的对比

已完成的肺癌术后辅助化疗的研究, 除了日本的口服 UFT 之外, 均为 4 个周期的术后辅助化疗。对于术后的 NSCLC 患者, 含铂辅助化疗仅用 3 ~ 4 个月就延长了中位 OS, 那么, EGFR-TKIs 辅助治疗的时间多长为宜呢? BR19、RADIANT、SELECT 等研究的 EGFR-TKIs 给药时间均设计为 2 年, 少数小样本研究将 EGFR-TKIs 给药时间缩短至 1 年或 6 个月, S0023 研究计划最长给药 5 年。迄今为止没有一项临床试验探索更短时间 TKI 辅助治疗的价值, 预计未来的临床研究可能要考虑在突变人群中设计较短的 TKI 辅助疗程。

化疗和 EGFR-TKIs 均属于全身治疗, 部分研究在标准的辅助治疗之上添加 EGFR-TKI 治疗, 究竟如何组合可以获得更多的生存获益? 2013 年 ASCO 年会上, 中山大学附属肿瘤医院王思愚教授报告了一项小样本 EGFR 敏感突变的 III a 期伴 N2 淋巴结转移患者的 II 期探索性研究^[13]。对照组为培美曲塞联合卡铂辅助化疗, 试验组为培美曲塞联合卡铂化疗后口服 6 个月吉非替尼, 两组患者的 PFS 及 OS 都有显著差异, 这给人们带来了希望和信心。该研究是继 2010 年美国 MSKCC 之后第一项由国内设计以 EGFR 基因状态作为先决条件, 开展应用化疗序贯 EGFR-TKIs 辅助治疗得出显著改善 DFS 阳性结果的临床研究, 并获得较好的安全性和耐受性。尽管 OS 绝对值延长, 但是在统计学上无显著获益, 且 OS 数据尚不成熟, 有待长期的随访以进一步探索分析。

与此同时, 广东省人民医院吴一龙^[14]教授牵头的中国多中心随机开放 III 期试验 (NCT01405079), 以长春瑞滨

联合顺铂作为对照组, 研究吉非替尼辅助治疗 II ~ III A (N1-N2) 期 NSCLC EGFR 基因突变者。主要终点为 DFS, 次要终点为 OS、3 年及 5 年 DFS 率、5 年 OS 率、不良反应、生活质量。预计纳入 220 例 EGFR 基因 19 或 21 外显子突变患者, 并排除 20 外显子 T790M 突变者。试验组口服吉非替尼 (250 mg, 1 次/d) 2 年, 对照组为长春瑞滨 + 顺铂联合化疗 4 周期。预期初步完成时间 2016 年 8 月, 预期研究结束时间 2018 年 8 月。该项研究是将 EGFR 基因突变状态作为研究的先决条件, 并以标准的辅助化疗方案作为对照, 设计相对严谨的大型前瞻性随机临床试验。另一项由中山大学附属肿瘤医院王思愚教授^[15]牵头的试验 (NCT01996098), 在 EGFR 突变的 II A ~ III A NSCLC 手术切除后患者, 比较辅助化疗与辅助化疗后序贯埃克替尼的结果。主要终点为 DFS, 次要终点为 OS、不良反应、生活质量。预期纳入 477 例, 预期初步完成时间 2016 年 1 月, 预期研究结束时间 2021 年 1 月。此外, 贝达药业股份有限公司发起的一项临床试验 (NCT02125240)^[16], 是在 EGFR 突变阳性的 II ~ III A 期肺癌术后患者中, 对比埃克替尼和安慰剂治疗 2 年的 DFS。主要终点为 DFS, 次要终点为 OS、肺癌症状和健康相关的生活质量差异、不良反应。预期纳入 300 例, 预期初步完成时间 2016 年 12 月, 预期研究结束时间 2020 年 12 月。

上述 3 个正在进行的临床研究包含了 EGFR-TKIs 对比安慰剂、EGFR-TKIs 对比辅助化疗、辅助化疗序贯 EGFR-TKIs 对比辅助化疗 3 种不同模式, 从不同角度来验证 EGFR-TKIs 作为 NSCLC 术后辅助治疗新手段的可行性。日后研究结束谜底揭晓之时, 也许会告诉我们, 对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 术后患者, 单纯 EGFR-TKIs 辅助治疗是否优于辅助化疗, 辅助化疗序贯 EGFR-TKIs 是否为更优选择, 让我们拭目以待。

4 如何选择 TKI 辅助治疗的人群

综上所述, 目前得出 EGFR-TKIs 可作为 NSCLC 术后辅助治疗手段的结论还为时尚早, 很显然它并不会使得全部 NSCLC 术后患者获益。未来需要更多严谨的前瞻性、多中心、随机、与标准化疗方案头对头对照的临床试验, 为其提供更高级别的循证医学证据。总结目前已知的各项研究结果, 不难得出未来的临床研究在入选人群上需要做出甄别, 将更有可能从 EGFR-TKIs 中受益的患者和术后分期相对较晚的患者纳入进来, 首先是选择 TKI 效率高的 EGFR 突变阳性的人群, 另外要选择高复发风险 (如 II ~ III A 期特别是有淋巴结转移) 的人群, 这样才更有助于提高研究的成功率。

5 展望

抗肿瘤治疗已经进入靶向治疗的新时代, EGFR-TKIs 在 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者一线、二线、维持治疗等领域中都不逊色于传统化疗, 不仅有显著改善患者 PFS 和提高生活质量的优势, 而且药物不良反应相对较少, 服用简便, 更容易被患者接受。因此, 有理由假设, 手术后体内可能残存微转移的患者或许能获益于 EGFR-TKIs 术后辅助治疗。但目前, EGFR-TKIs 辅助治疗的临床研究

尚缺乏成熟的数据,且部分研究仍在进行中,早期NSCLC术后TKI辅助治疗应仅限于临床试验,不建议作为临床常规治疗。我们期待后续研究的结果,为阐明EGFR-TKI在NSCLC术后辅助治疗的地位提供高级别循证医学证据。

参考文献

- 1 Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (1): 35-42.
- 2 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (4): 351-360.
- 3 Frù h M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (21): 3573-3581.
- 4 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.
- 5 Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9669): 1097-1104.
- 6 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 307 (12): 1265-1272.
- 7 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. 2-47 trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-Positive breast cancer [J]. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*, 2006, 17 (2): 186.
- 8 Goss GD, O' callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (27): 3320-3326.
- 9 Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6 (3): 569-575.
- 10 Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. A randomized, double-blind phase 3 trial of adjuvant erlotinib (E) versus placebo (P) following complete tumor resection with or without adjuvant chemotherapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR positive (IHC/FISH) non-small cell lung [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15S): 7501.
- 11 Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected early-stage EGFR mutation-positive NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (15S): 7514.
- 12 Wislez M, Barlesi F, Besse B, et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (12): 1256-1261.
- 13 Li N, Ou W, Ye X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (6): 2091-2096.
- 14 Wu YL. Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-IIIa (N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation [R/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01405079>.
- 15 Wang SY. Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-IIIa NSCLC With EGFR Mutation (ICTAN) [R/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01996098>.
- 16 Betta Pharmaceuticals Co., Ltd. Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma [R/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125240>.