

肺癌的新辅助和辅助表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗

Neoadjuvant and Adjuvant Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor(EGFR-TKI) Therapy for Lung Cancer

ZHONG Wen-zhao, YANG Xue-ning, WU Yi-long

钟文昭, 杨学宁, 吴一龙

(广东省人民医院, 广东省肺癌研究所, 广东 广州 510080)

摘要:表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)疗效卓越。EGFR 突变肺癌 TKI 应用的适应证已从二线到一线, 能否从进展期一线进一步扩展到早中期辅助/新辅助, 从延长晚期肺癌无进展生存期到提高可手术患者的治愈率是一个令人期待的研究方向。该文主要对 EGFR-TKI 在 NSCLC 围术期的治疗作用进展进行论述。

关键词:肺肿瘤; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 药物疗法; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)12-0901-04

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)疗效卓越, 有效率高达 70%左右, 6 个随机对照研究确定了一线使用 EGFR-TKI 可改善 EGFR 突变肺癌的肿瘤缓解率和无进展生存期(PFS)^[1,2]。EGFR 突变肺癌 TKI 应用的适应证已从二线到一线, 能否从进展期一线进一步扩展到早中期辅助/新辅助, 从延长晚期肺癌 PFS 到提高可手术患者的治愈率是一个令人期待的研究方向^[3]。从 EGFR-TKI 药物上市不久之后, 国内一些医生已经开始推荐患者在围术期使用 TKI, 但直至今天仍然是颇具争议性的问题, 围术期 TKI 的应用也和目前一些转化性研究的新概念息息相关。早期肺癌和进展期肺癌可能是生物学特性不一样的肿瘤。在一线治疗中, 针对多个异质性靶病灶持续应用直至进展; 而在早中期肺癌的辅助/新辅助治疗中, 针对的是异质性相对单纯的肿瘤, 有效率更高。而另一方面, TKI 辅助治疗没有靶病灶, 针对潜在的循环肿瘤细胞(CDC), 部分患者在耐药前就停用, 是否会改变肿瘤的生物学行为, 导致进展后对 TKI 耐药; 在新辅助 TKI 治疗停药后, 由于癌基因成瘾依赖抑制的解除^[4], 会不会使肿瘤的增殖反弹提前出现等一系列问题仍然未被充分阐明。

收稿日期: 2012-09-04

1 EGFR-TKI 辅助治疗

辅助治疗的原理是通过清除极少量的循环肿瘤细胞, 从而提高一部分患者的治愈率; 对于另外一些残留癌细胞比较多、对治疗相对不敏感的患者, 退而求其次, 希望能延长无瘤生存期(DFS)。在第二个原理中, 可以理解成进展期一线治疗在出现影像学或肉眼可见病灶的提前应用。

LACE Meta 分析和相应的随机对照研究奠定了含铂双药化疗在辅助治疗中的地位^[5]。关于肿瘤辅助靶向治疗, 已有一些成功的例子, 比如 imatinib 用于胃肠间质瘤(GIST), herceptin 用于乳腺癌, 但也有不少失败的例子。最近关于结肠癌辅助靶向治疗的 C-08 研究, 在 avastin 术后应用的 1 年内, 生存曲线有所分离, 但停药后很快就汇合, 在 avastin 用药期间降低了复发风险, 但停药后复发风险反而产生反弹效应, 提示对残留癌细胞的抑制只是一过性的, 该研究中 avastin 联合化疗并未延长 3 年 DFS, 也没有提高治愈率^[6]。在肺癌 TKI 辅助治疗的 BR 19 研究中, 总体人群的 OS 和 DFS 两组都没有显著性差异, gefitinib 组的生存曲线整个行程甚至都在安慰剂组的下方。该研究 2005 年提前终止, 纳入了接近一半在辅助化疗中也无获益的 Ib 期患者, TKI 中位治疗时间仅 4.8 个月, 只有 15%(76 例)是突变人群, TKI 的治疗效应被大量野生型的非选择性人

群患者承受的不良反应掩盖。更令人难以理解的是, 76 例 *EGFR* 突变患者的 OS 生存曲线, 易瑞沙组仍然在安慰剂组下方, 易瑞沙增加了 1.58 倍的死亡风险^[7]。其中一种解释是, 在 BR 19 研究中, 由于辅助 gefitinib 组的中位治疗时间只有 4.8 个月, 而辅助化疗组进展后接受 TKI 治疗的时间更长, 从而使辅助化疗组从 TKI 获益更多。随后 MSKCC 一项回顾性研究提示: 在 167 例 (I b 期占 70%, II 期占 15%, III 期占 15%) 均存在 *EGFR* 敏感突变的选择性人群中, TKI 辅助治疗 (gefitinib 或 erlotinib) 和含铂化疗对比有延长 *EGFR* 突变人群 2 年 DFS 的趋势 (89% vs 72%, $P=0.06$), 该研究 TKI 中位治疗时间为 20 个月, DFS 生存曲线重复结肠癌 C-08 研究中间分开、两头相接的特征^[8]。从这一系列患者的后续随访资料中发现, 在 TKI 辅助治疗后进展的患者中, 二次 TKI 治疗的有效率仍高达 73%, 中位 PFS 为 10 个月, 接近一线 TKI 治疗的数据。TKI 辅助治疗期间进展的患者中 T790M 的出现频率显著高于 TKI 辅助治疗停药后进展的患者, 一种推测的机制为失去 TKI 刺激后, 更具生长优势的敏感克隆重新覆盖了相对惰性的 T790M 克隆, 使肿瘤再次获得了对 TKI 的敏感性, 从而有可能延长患者的总体生存期^[9,10]。辅助后 TKI 二次应用仍然有效为 TKI 辅助治疗提供了进一步支持的证据, 可以把 *EGFR* 突变患者 TKI 的治疗手段发挥得更充分。

2 *EGFR*-TKI 新辅助治疗

加拿大多伦多大学进行了一项针对临床 I 期肺癌 *EGFR*-TKI 新辅助治疗的前瞻性研究单组研究。共 36 例患者纳入分析, *EGFR* 突变率为 17%, TKI 新辅助治疗 28d, TKI 和手术间期平均为 3d, 总体有效率 11%, 肿瘤进展率 9%, 突变患者有效率为 50%。这个研究证实了 TKI 新辅助是可行和安全的, 回答了质疑 TKI 影响伤口或支气管残端愈合的观点^[11]。其后, 他们分析 TKI 新辅助治疗后患者手术切除标本的病理标本, 比较特征性的改变是肿瘤细胞结构的减少, 增殖指数的下降和大量纤维化的疤痕组织代替, 局灶残瘤主要集中在纤维间质和淋巴细胞浸润区域^[12]。2007 年至今, 多个集中在 III a-N₂ 期的个案报道也提示 TKI 新辅助治疗可以使 N₂ 影

像学降期, 从而使患者有机会接受根治性的手术切除, 甚至使原本在循环血中能检测到的 *EGFR* 突变, 通过 TKI 治疗后消失, 但缺乏生存资料的随访数据^[13-16]。日本 JCOG 报道了一组进展期 *EGFR* 突变肺癌接受 TKI 治疗后进行挽救性手术的 9 例回顾性分析, 该研究中 TKI 治疗有效、降期至 1~2 期并且血清肿瘤标志物达到正常后接受手术, 其中 7 例病理分期高于术前临床分期, PFS 只有 6 个月, 但 OS 达 32 个月^[17]。

上述个案报道和小样本量回顾性分析都呼吁在 III a-N₂ 期中开始 TKI 新辅助治疗研究。广东省肺癌研究所在 2008 年 1 月注册了一项单中心/非随机/开放/治疗相关毒性和疗效的 2 期因子分配 (factorial assignment) 研究^[18]。研究过程中把 TKI 新辅助治疗用药天数从 30d 调整到 42d。研究的主要目的是探讨 TKI 在 *EGFR* 突变 III a-N₂ 期肺癌患者的疗效, 另设置了一组 *EGFR* 野生型患者接受健择、卡铂新辅助治疗作为同期的背景对照。对于纵隔镜或 PET/CT 证实为 N₂ 的患者, *EGFR* 野生型接受 3 个疗程健择、卡铂新辅助化疗后评价疗效, 对于 *EGFR* 突变患者, 进行 42d erlotinib 治疗后如没有进展则接受手术探查, 如进展则换二线或联合化放疗。主要观察指标为新辅助治疗的客观有效率, 次要观察指标包括分期下调、完全切除率、不良反应、PFS 和 OS, 采用 II 期研究 Simon 二阶段最佳样本量设计。该研究目前完成了第一阶段的人组, 野生型接受健择、卡铂新辅助治疗和 *EGFR* 突变接受 TKI 治疗各 12 例。两组疗效评价的各项指标包括客观有效率、临床分期下调、N₂ 病理缓解、完全切除情况都没有统计学差异。*EGFR* 突变接受 TKI 患者的有效率从数值上高于野生型接受健择的患者 (58% vs 33%), 治疗失败的模式健择卡铂组复发转移接近, 而 TKI 组是以转移为主, 3 例患者出现脑转移。其中一种可能的解释是 Riely 报道的晚期肺癌 TKI 停药后的增殖反弹 (rebound 或 disease flare) 效应^[4]。新辅助 TKI 停药后, 由于癌基因依赖受抑制的忽然解除, 在 TKI 药物洗脱期之后, 出现残留循环血肿瘤细胞增殖的加速和反弹。PFS 和 OS 两组没有显著性差异, 从数值上野生型健择卡铂组的 PFS 更长, 突变 TKI 组的 OS 更长。erlotinib 新辅助治疗组 4 例患者在术后进展后再次应用 TKI 仍然有效。进展后的 PFS, erlotinib 组

是8个月,健择卡铂组4个月,和EGFR突变患者二次应用TKI有效相关,同时也可以解释erlotinib组OS有延长的趋势。总体人群的生存情况,中位PFS是7.7个月,OS是23.2个月,和INT 0139的数据接近。这个研究的两组对比是基于生物学特性不同的人群,一组是野生型,一组是EGFR突变型,存在较大偏倚,但提供了术前TKI新辅助治疗的基本数据。

3 正在进行的围术期EGFR-TKI治疗研究

MSKCC的sequist发起了一项EGFR突变患者TKI辅助治疗2年的单组前瞻性研究。这项SELECT(厄洛替尼用于EGFR突变肺癌术后辅助化疗后维持)研究在2012年ASCO报告了初步结果。EGFR活化突变、Ia~IIIa期NSCLC术后接受常规辅助化疗或放化疗后,口服erlotinib 150mg/d持续2年,目前入组36例,计划扩展至100例。结果显示,150mg/d erlotinib维持治疗患者中位2年DFS达94%。仅有1例患者在接受erlotinib辅助治疗期间出现进展,10例患者停药6个月后出现进展,接受erlotinib二次治疗的5例患者均敏感。然而,erlotinib毒性使部分患者治疗期间减量和停药。研究者总结:“erlotinib辅助治疗至少对微转移病灶具有细胞生长抑制作用”。值得注意的是,该研究中53%纳入的是I期的患者,而II期患者DFS生存曲线甚至在III期患者之下,提示相对早期的患者有获益不明显的趋势;此

外,该研究是II期单组研究,在没有随机对照研究长期随访结果之前,仍难以确定TKI术后治疗使患者获益^[19]。此外,正在进行中的TKI辅助治疗随机对照研究还有RADIANT和TASTE研究,分别针对EGFR IHC/FISH阳性的人群,和根据EGFR突变和ERCC1表达情况选择个体化治疗方案,由于欧美人群EGFR突变率低,这两个研究都需要纳入接近900例的样本量才能发现组间的微小差异。

如何选择TKI辅助治疗的人群?其一是选择高发风险的人群,如II~IIIa期特别是有淋巴结转移的患者,二是选择对TKI高有效率的EGFR突变人群,在这两个原则的基础上,结合中国肺癌患者的高达40%~50%的EGFR突变率。2011年9月,CTONG启动了国内多中心随机对照临床研究(CTONG1103/EMERGING和CTONG1104/ADJUVANT,图1和图2),均是针对EGFR敏感突变阳性、可手术的NSCLC患者。CTONG1103招募术前PET/CT、EBUS或纵隔镜提示纵隔淋巴结转移(N₂)的患者进行围手术期erlotinib对照吉西他滨/顺铂化疗,健择/顺铂组术前2个疗程,如评估有效,术后继续2个疗程辅助化疗,erlotinib组术前42d,如患者获益继续辅助TKI治疗1年,终点指标是新辅助治疗客观有效率。CTONG1104招募术后病理证实胸内淋巴结转移(N₁/N₂阳性)的患者进行术后辅助吉非替尼对比传统长春瑞滨/顺铂化疗,EGFR突变,R₀切除,病理N₁~N₂的患者随机分成NVB/顺铂4周期辅助化疗或gefitinib 2年的辅助TKI治疗,终

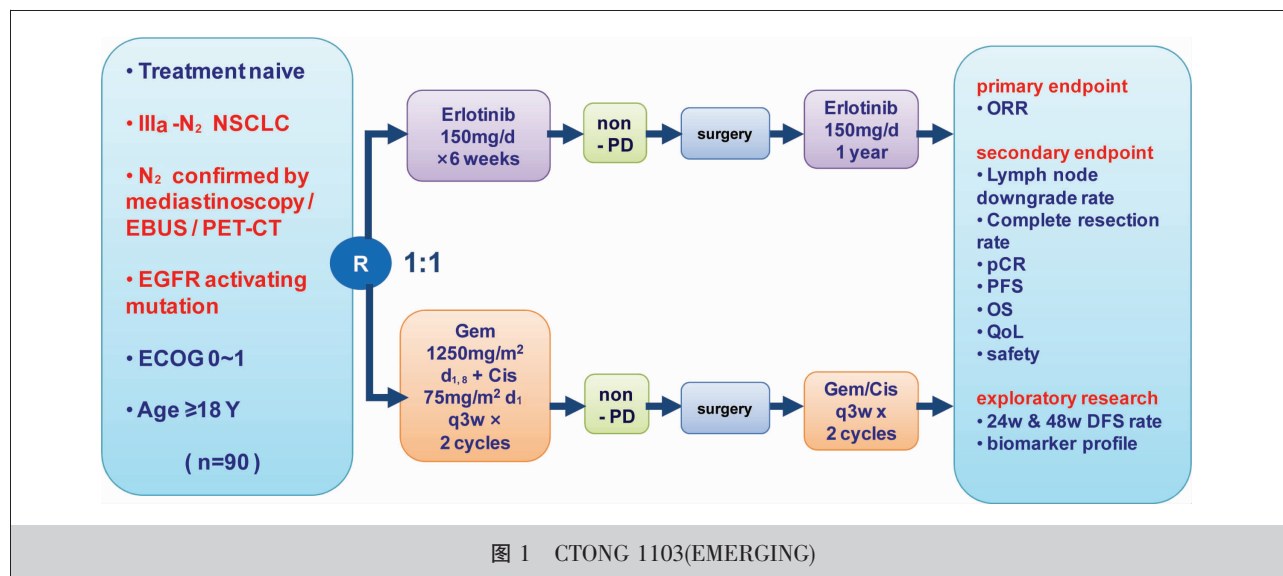
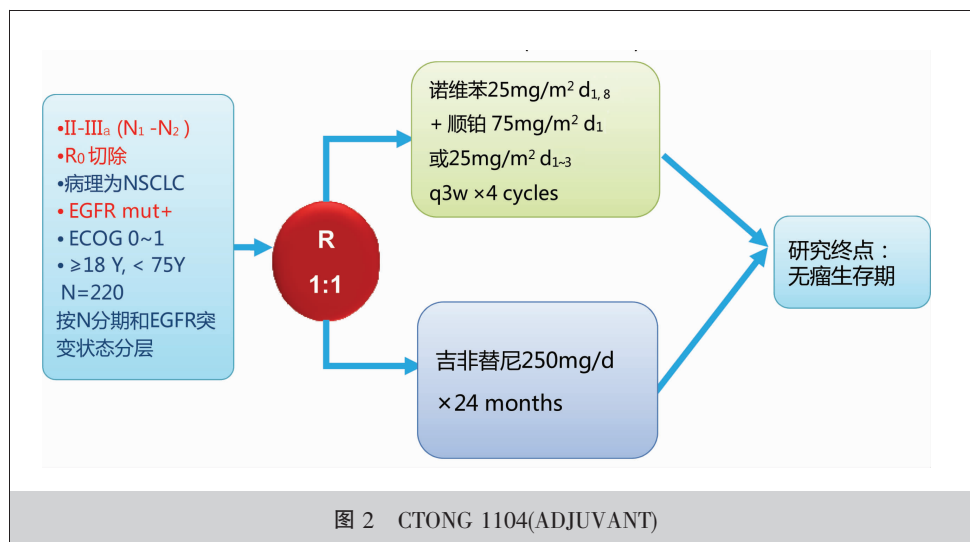


图1 CTONG 1103(EMERGING)



点指标是 DFS, 计划纳入 220 例患者, 2 年入组, 5 年随访, 研究时程 7 年。这两项研究评价 EGFR-TKI 在 EGFR 突变型 NSCLC 围手术期治疗中的作用, 研究期间的 EGFR-TKI (厄罗替尼或吉非替尼) 均免费提供, 将为阐明 EGFR-TKI 在可手术 NSCLC 的地位提供高级别循证医学证据。

参考文献:

- [1] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Eng J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [2] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- [3] West H. The evolving role of targeted therapy in early-stage and locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(4):280-289.
- [4] Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19):6298-6303.
- [5] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3552-3559.
- [6] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1):11-16.
- [7] Franca LB, Oliveira MA, Small IA, et al. Adjuvant therapy for non-small cell lung cancer [J]. *J Bras Pneumol*, 2011, 37(3):354-359.
- [8] Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on di-

sease-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.

- [9] Oxnard GR, Janjigian YY, Arcila ME, et al. Maintained sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer recurring after adjuvant erlotinib or gefitinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19):6322-6328.

- [10] 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.

- [11] Lara-Guerra H, Waddell TK, Salvarrey MA, et al. Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6229-6236.
- [12] Lara-Guerra H, Chung CT, Schwock J, et al. Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer[J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2011, 76(2):235-241.
- [13] Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation[J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2007, 58(1):149-155.
- [14] Kappers I, Klomp HM, Burgers JA, et al. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage III A non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4205-4207.
- [15] Shen H, Zhong X, Ge XQ, et al. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment[J]. *Clin Respir J*, 2010, 4(3):192-193.
- [16] Wang Q, Wang H, Li P, et al. Erlotinib-based perioperative adjuvant therapy for a case of unresectable stage III A (N2) non small cell lung cancer [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340(4):321-325.
- [17] Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5):e69-e71.
- [18] Zhong W, Yang X, Liao R, et al. A prospective phase II study of induction erlotinib therapy in stage III A-N2 non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl): abstr 7039.
- [19] Neal JW, Pennell NA, Govindan R, et al. The SELECT study: a multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl): abstr 7010.