

非小细胞肺癌辅助靶向治疗研究进展

卢红阳 综述 蔡菊芬, 毛伟敏 审校

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,

浙江 杭州 310022)

摘要: 辅助化疗或辅助放疗有助于提高非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存期, 而辅助靶向治疗的研究相对较少, 作用尚不明确。文章主要就 NSCLC 辅助靶向治疗研究进展作一综述。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 辅助治疗; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)01-0064-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.01.B014

Advance of Adjuvant Targeted Therapy in Non-small Cell Lung Cancer

LU Hong-yang, CAI Ju-fen, MAO Wei-min

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: Adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy are helpful to prolong overall survival of non-small cell lung cancer (NSCLC). The researches about adjuvant targeted therapy of NSCLC are relatively rare and the effect is not very clear. This review focuses on adjuvant targeted therapy for NSCLC.

Subject words: carcinoma, non-small cell lung; adjuvant therapy; targeted therapy

肺癌占全球恶性肿瘤发病率的 12.7%, 死亡率的 18.2%, 均高居首位^[1]。肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌, NSCLC 的比例从 1986 年的 82.74% 上升至 2002 年 87.05%^[2]。辅助化疗或辅助靶向治疗有助于提高 NSCLC 患者的生存期, 而辅助靶向治疗的研究相对较少, 为了进一步了解辅助靶向治疗在 NSCLC 治疗中的作用及地位, 本文主要就 NSCLC 辅助靶向治疗研究进展作一综述。

1 开展辅助靶向治疗研究的依据

手术是早、中期 NSCLC 的主要治疗手段, 化疗或放疗等有助于提高生存期, 改善预后, 但是仍然会出现局部复发或远处转移, 远期生存率低。吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼均属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 其在晚期

NSCLC 的治疗中显示出了较好的疗效^[3-5], 已成为晚期 NSCLC 铂类为基础化疗后的标准二线治疗和 EGFR 敏感突变患者标准一线治疗药物。EGFR 外显子 18、19 及 21 突变患者对 TKI 治疗敏感, 外显子 20 会发生点突变或碱基插入突变, 点突变主要是第 790 位密码子出现 C→T 转换, 引起 EGFR 蛋白中该位点氨基酸由苏氨酸转变为甲硫氨酸(T790M), 突变使得肿瘤细胞对 TKI 产生耐药性。EGFR TKI 可否用于 NSCLC 辅助治疗也逐渐成为人们关注的热点。Ahn 等^[6]进行了 NSCLC 患者中 EGFR 突变状态与纵隔镜检查为 N₂ 且经新辅助放化疗后手术患者的预后相关性研究。该研究共回顾性收集了 168 例患者, EGFR 突变状态明确患者 107 例, EGFR 野生型患者 83 例, EGFR 外显子 19 或 L858R 突变患者 19 例。EGFR 突变型患者与野生型患者之间总生存期(overall survival, OS)无差异, 5 年无进展生存率有统计学差异(8.4% vs 33.6%, $P=0.005$), 多因素分析显示 EGFR 突变是远处转移或复发的高危因子($HR=7.183$, $P=0.005$), 由此可见应用 EGFR TKI 术后辅助治疗 NSCLC 以减少远处转移或复发值得进一步研究。

NSCLC 术前新辅助化疗可通过减少肿瘤负荷,

通讯作者: 毛伟敏, 主任医师, 教授, 博士生导师, 硕士; 浙江省肿瘤医院胸外科, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号(310022); E-mail: maowm1218@163.com

收稿日期: 2013-07-04; **修回日期:** 2013-08-24

达到肿瘤降级,增加手术切除率;早期治疗微转移灶,预防术后远处转移,推迟复发和转移时间,延长生存期;体内评价化疗药物的疗效,指导术后正确治疗等。*EGFR* TKI 在晚期 NSCLC 的治疗上取得了较好的效果且不良反应明显低于化疗药物,因此国内外学者开始尝试用于 NSCLC 术前新辅助治疗。日本学者 Takamochi 等^[7]报道了 2 例不可手术的 IIIa(N₂) 期肺腺癌患者经吉非替尼治疗后肿块完全切除,该 2 例患者均有 *EGFR* 基因突变,因此在局部晚期 NSCLC 患者采用 *EGFR* TKI 治疗后肿瘤缩小再行手术的临床试验值得开展,使部分原本不可手术患者转化为可手术患者。国内 Wang 等^[8]报道了 1 例经厄洛替尼围手术期辅助治疗的 NSCLC 患者,该患者原为不可手术的 IIIa(N₂) NSCLC 患者,经厄洛替尼术前新辅助靶向治疗后转化为可手术患者,术后随访 11 月未见肿瘤复发。国内 Shen 等^[9]报道了 1 例 *EGFR* 野生型肺腺癌(cT₂N₃M₀, IIIb)患者吉非替尼新辅助治疗后手术切除的个案,术后未发现纵隔淋巴结转移,术后未行辅助化疗,术后随访 20 月未见复发和转移。俄罗斯学者 Levchenko 等^[10]报道了 2 例 *EGFR* 敏感突变的 IV 期肺腺癌患者经吉非替尼治疗后转移灶消失,仅原发灶有部分残留,均对残留灶进行手术切除,术后继续吉非替尼辅助治疗,例 1 患者在吉非替尼辅助治疗 2 年停药 9 周后再次复发,例 2 患者在辅助治疗 4 个月后疾病复发。因此对于 *EGFR* 敏感突变的 IV 期肺腺癌患者经吉非替尼治疗后残留灶的手术干预价值有待进一步评价。以上个案报道为开展 *EGFR* TKI 术前新辅助治疗 NSCLC 的临床试验提供了重要参考,尤其是 IIIa(N₂) 患者的术前新辅助 TKI 治疗的价值值得研究。

2 术前新辅助靶向治疗

Lara-Guerra 等^[11]进行了吉非替尼新辅助治疗早期 NSCLC 与临床反应相关组织病理与免疫组化特征研究,共 36 例可切除 NSCLC 入组,肿瘤组织进行了组织病理与增殖标记物 Ki-67 及上皮间质转化研究,其中鳞癌 7 例,腺癌 27 例,腺鳞癌 1 例,大细胞癌 1 例。所有患者行吉非替尼新辅助治疗 28d,6 例腺癌患者有 *EGFR* 突变,其中 5 例为 *EGFR* 敏感突变且以非黏液性鳞屑状生长模式为其主要的病理特征。5 例 *EGFR* 敏感突变且经吉非替尼新辅助治疗

患者的肿瘤组织较 *EGFR* 野生型腺癌和非腺癌患者有低的肿瘤细胞活性和增殖指数,有效患者肿瘤组织中见大片纤维化,但仍可见局灶性残留活细胞,纤维化程度与影像学上肿瘤大小的变化无明显相关性,上皮间质转化标记与肿瘤大小的变化也无相关性。新辅助靶向治疗为研究靶向治疗后肿瘤组织病理及分子标记变化提供了良好的研究载体。

Lara-Guerra 等^[12]进行了吉非替尼术前新辅助治疗临床分期为 I 期 NSCLC 的 II 期临床试验,吉非替尼每天 250mg,连用 28d,然后行纵隔镜和手术切除,疗效评价采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 标准),对外周血或肿瘤组织进行转化生长因子 α 、*EGFR* 蛋白表达、*EGFR* 基因拷贝、*EGFR*(外显子 19, 20, 21)和 *K-ras* 基因突变检测。共 36 例患者完成了术前吉非替尼治疗(中位 28d),中位随访时间为 2.1 年,3 例患者出现了 3 级不良反应(皮疹、腹泻和谷丙转氨酶升高)。肿瘤组织检测显示 *EGFR* 蛋白阳性表达率为 83%,*EGFR* 基因高拷贝为 59%,*EGFR* 基因突变为 17%,*K-ras* 突变率为 17%;吉非替尼治疗前后外周血转化生长因子 α 的变化与肿瘤缩小或部分缓解不相关;女性和不吸烟患者肿瘤退缩更明显,部分缓解 4 例,其中 2 例为 *EGFR* 外显子 19 突变,1 例为 *EGFR* 外显子 21 突变,1 例为 *EGFR* 野生型,提示 *EGFR* 野生型患者也可能从 TKI 治疗中获益,另外疾病进展 3 例,*EGFR* 基因突变是最强的疗效预测因子。早期 NSCLC 术前窗口期应用吉非替尼治疗是安全和可行的。

Sache 等^[13]进行了术前厄洛替尼新辅助治疗 NSCLC 后相关标志物的研究(SELECT),共 25 例患者入组,22 例患者接受了厄洛替尼新辅助治疗,中位随访 4.4 年,术前和术后采用 CT 和 PET 进行评价,并进行相关分子标记研究。PET 检查标准化摄取值(SUV 值)下降 25%的患者 2 例,且均为鳞癌患者,所有患者均达到疾病稳定及以上,厄洛替尼新辅助治疗后的分子特征改变研究正在进行中,我们期待数据的最终公布。

3 术后辅助靶向治疗

D'Angelo 等^[14]回顾性分析了 1 118 例 I~III 期曾行手术和 *EGFR* 或 *K-ras* 基因突变检测的肺腺癌

患者, *K-ras* 基因突变患者 227 例(25%), *EGFR* 基因突变患者 222 例(20%)。 *EGFR* 突变患者较无突变患者有低的死亡风险, OS 的风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.51 (95%CI: 0.34~0.76, $P<0.001$); *K-ras* 突变与无突变患者预后相近; 手术切除且有 *EGFR* 基因突变并接受厄洛替尼或吉非替尼辅助治疗患者较未行厄洛替尼或吉非替尼辅助治疗患者有低的复发或死亡风险, 无病生存期 (disease free survival, DFS) 的 HR 为 0.43 (95%CI: 0.26~0.72, $P=0.001$), 有延长生存的趋势, 这被认为与使用了 TKI 辅助治疗有关。

NCIC CTG BR19 是一吉非替尼与安慰剂随机、双盲、对照术后辅助治疗 NSCLC (I b~III a) 的 III 期临床试验^[15], 计划入组 1 160 例, 术后随机分组进行吉非替尼 250mg 每天一次或安慰剂治疗, 疗程 2 年, 试验开始于 2002 年 9 月, 2005 年 4 月提前终止, 实际入组 503 例, 主要终点指标为 OS 和 DFS; 2003 年以后两组患者也随机进行了术后辅助化疗; 患者中位年龄为 67 岁, 男性占 54%, PS 为 0 者占 54%; 分期: I b 期 49%, II 期 38%, III 期 13%。中位随访 4.7 年, 两组的中位生存期和中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 均没有统计学差异 ($P=0.14$, $P=0.15$), 多因素亚组分析显示吉非替尼组中不吸烟患者生存获益明显。该试验提前终止、试验开始 1 年后加入化疗等均影响了其研究质量。NSCLC 中亚裔、女性、不吸烟及腺癌患者 *EGFR* 敏感突变率高, 本试验中不吸烟患者生存获益可能与其 *EGFR* 敏感突变率高有关, 在今后的临床试验中选择 *EGFR* 基因敏感突变患者行 TKIs 辅助治疗可能取得较好结果。

Janjigian 等^[16]进行了厄洛替尼或吉非替尼术后辅助治疗 *EGFR*19 或 21 突变肺腺癌患者对 DFS 影响的临床研究, 数据来源于一手术数据库, 总共 167 例 I~III 期患者, 女性 121 例, 男性 46 例, *EGFR* 外显子 19 突变患者 93 例(56%), *EGFR* 外显子 21 突变患者 74 例(44%), 接受过围手术期 TKI 治疗患者 56 例(33%)。TKI 治疗组与未行 TKI 治疗组 I 期、II 期、III 期的比例分别为 54%、20%、27% 和 78%、13%、9% ($P=0.002$), 含铂方案化疗的比例分别为 39% 和 21% ($P=0.016$)。包括性别、分期、手术方式及辅助铂类化疗情况的多因素分析显示 TKI 治疗组与未行 TKI 治疗组 2 年 DFS 分别为 89% 和 72% ($P=0.06$), 2 年生存率分别为 96% 和 95% ($P=0.296$)。

厄洛替尼或吉非替尼辅助治疗 *EGFR*19 或 21 突变肺腺癌患者有延长 DFS 的趋势, 但是两组辅助化疗的比例不均衡, I、II 期患者占 70% 以上, 2 年 DFS 难以反应总体结果, III 期患者 TKI 治疗组比例明显高于未行 TKI 治疗组, 因此需进一步扩大样本量及进行前瞻性随机、对照研究。

Joel 等^[17]进行了厄洛替尼术后辅助治疗 *EGFR* 敏感突变 NSCLC 患者的多中心 II 期临床试验, 入组患者为曾行标准辅助化疗或辅助放疗且 *EGFR* 基因敏感突变的 I a~III a 期 NSCLC, 厄洛替尼 150mg 每天 1 次辅助治疗 2 年, 2008 年 1 月至 2009 年 11 月 5 个中心 36 例患者入组, I 期 53%, II 期 19%, III a 期 28%。8 例 (22%) 患者剂量下调至每天 100mg, 5 例 (14%) 患者因 3 级或持续的 2 级不良反应经 2 次剂量调整后至每天 50mg, 11 例患者因不良反应或疾病复发等原因未能完成 2 年的厄洛替尼治疗。随访 2.5 年, 2 年无病生存率为 94%, 10 例患者疾病复发 (其中 1 例为服药期间, 另外 9 例为停药以后), 1 例患者在服药 1 个月后因毒性停药于 1.5 年时因疾病复发死亡, 另 1 例患者在服药期间进展于 2 年时死亡。该研究为第一个报道厄洛替尼在 *EGFR* 突变 NSCLC 辅助治疗中有效的前瞻性研究, 2 年的无病生存率同历史数据比有优势, 目前样本量已经扩大为 100 例, 将对不同分期的亚组进行分析。

Wang 等^[18]进行了培美曲塞和卡铂化疗联合吉非替尼与单用化疗随机对照术后辅助治疗具有 *EGFR* 突变的 III a-N₂ NSCLC II 期临床试验, 所有患者均有 *EGFR* 外显子 19 缺失或 L858R 点突变, 随机分为培美曲塞与卡铂联合吉非替尼组 (培美曲塞 500mg/m², 卡铂按 AUC 5 计算, 均第 1d 给药, 21d 为 1 个周期, 4 周期化疗后予以吉非替尼 250mg 每天 1 次治疗 6 个月) 和培美曲塞与卡铂化疗组, 各 30 例患者, 主要终点指标为 PFS, 次要终点指标为 OS。结果显示 60 例患者中腺癌 56 例, 鳞癌 2 例, 腺鳞癌 2 例; *EGFR* 外显子 19 缺失 20 例, L858R 点突变 40 例; 联合组的主要不良反应为皮疹 (43.3%); 联合组比单用化疗组明显延长 PFS (39.8 月 vs 27.0 月, $P=0.014$); 两组 OS 无差异; 2 年的无进展生存率分别为 78.9% 和 54.2%。RADIANT 研究拟入组 1 150 例 I b~III a 期 *EGFR* 免疫组化或 FISH 阳性完全切除未行放疗的 NSCLC 患者, 术后常规辅助化疗基础上给予厄洛替尼辅助治疗 2 年或观察, 研究正在进行中。

一项比较 NSCLC 患者术后辅助化疗与辅助化疗联合贝伐单抗的Ⅲ临床试验(ECOG 1505)也正在进行中。

转谷氨酰胺酶 2(TG2)是与药物耐药及核因子- κ B(NF- κ B)活化有关的交联酶,Jeong 等^[19]进行的 TG2 表达水平预测 NSCLC 经 EGFR TKI 治疗后 PFS 的研究,120 例患者中 102 例为腺癌,18 例为鳞癌;所有患者均进行了手术治疗,88 例患者接受了术后辅助治疗,其中 28 例为铂类双药方案作为一线化疗方案,29 例接受了 EGFR TKI 治疗。TG2 低表达与高表达患者 DFS 无差异;在接受 TKI 治疗的患者中,TG2 低表达患者 PFS 长于高表达患者,但未达统计学差异(11.0 月 vs 7.0 月, $P=0.330$);在 EGFR 野生型接受 TKI 治疗患者中,TG2 低表达患者 PFS 长于高表达患者(9.0 月 vs 2.0 月, $P=0.013$),提示 TG2 表达水平可以预测 NSCLC 经 EGFR TKI 治疗后的 PFS。该研究的样本量明显偏少,应用 TG2 表达水平来预测 NSCLC 经 EGFR TKI 术后辅助治疗后的 PFS 需进一步扩大样本量并开展前瞻性随机对照研究。

4 小 结

TKIs 有望用于 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者术前新辅助或术后辅助治疗,但有待于更多循证医学证据的支持和验证,目前对 EGFR 敏感突变 NSCLC 进行常规 TKI 辅助靶向治疗循证医学证据尚不够充分,开展一些临床研究显得尤为必要。NSCLC 辅助靶向治疗合适人群的筛选及辅助治疗时间均有待确定,辅助靶向治疗与辅助化疗或辅助化疗联合辅助靶向治疗的比较也有待深入研究。

参考文献:

- [1] Ferlay J,Shin HR,Bray F,et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer,2010,127(12):2893-2917.
- [2] Govindan R,Page N,Morgensztern D,et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years:analysis of the surveillance,epidemiologic,and end results database [J]. J Clin Oncol,2006,24(28):4539-4544.
- [3] Rosell R,Moran T,Queralt C,et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med,2009,361(10):958-967.
- [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] Brugger W,Triller N,Blasinska-Morawiec M,et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and

KRAS from a randomized,placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2011,29(31):4113-4120.

- [6] Ahn HK,Choi YL,Han JH,et al. Epidermal growth factor receptor mutation and treatment outcome of mediastinoscopic N2 positive non-small cell lung cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery [J]. Lung Cancer,2013,79(3):300-306.
- [7] 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,2007,58(1):149-155.
- [8] Wang Q,Wang H,Li P,et al. Erlotinib-based perioperative adjuvant therapy for a case of unresectable stage III A (N2) nonsmall cell lung cancer [J]. Am J Med Sci,2010,340(4):321-325.
- [9] 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.
- [10] Levchenko EV,Moiseyenko VM,Matsko DE,et al. Downstaging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention:follow-up of two cases [J]. Onkologie,2009,32(11):674-677.
- [11] 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,2012,76(2):235-241.
- [12] 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.
- [13] Sacher AG,Lara-Guerra H,Waddell TK,et al. Surgery for early non-small cell lung cancer with preoperative erlotinib (SELECT):a correlative biomarker study [J]. J Clin Oncol,2013,31 (Suppl):7516.
- [14] D'Angelo SP,Janjigian YY,Ahye N,et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers:results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib [J]. J Thorac Oncol,2012,7(12):1815-1822.
- [15] Goss GD,Lorimer I,Tsao MS,et al. A phase III prospective randomized,double-blind,placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor,gefitinib in completely resected stage I B-III A non small cell lung cancer (NSCLC),NCIC CTG BR 19 [C]. J Clin Oncol,2010,28(Suppl):48314.
- [16] 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.
- [17] Joel WN,Nathan AP,Ramaswamy G,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):7010.
- [18] Wang SY,Ou W,Li N,et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage III A-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations:a randomized phase II study [A]. J Clin Oncol,2013,31(Suppl):7519.
- [19] Jeong JH,Cho BC,Shim HS,et al. Transglutaminase 2 expression predicts progression free survival in non-small cell lung cancer patients treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. Korean Med Sci,2013,28(7):1005-1014.