

综述

I B~III A 期非小细胞肺癌患者术后辅助靶向治疗研究进展

李若楠, 陈小科, 许元元, 谭 强

上海交通大学医学院附属胸科医院肿瘤科, 上海 200230

[摘要] 作为全球死亡率最高的癌症, 肺癌的治疗一直是广大医师和患者共同面临的难题。依据分化程度、形态特征和生物学特点, 肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 两大类, 其中 NSCLC 的发生率占比 80%~85%。临床上, NSCLC 的常规治疗方案包括手术、化学治疗 (化疗)、放射治疗、靶向药物治疗、免疫药物治疗等。对于 I B~III A 期的 NSCLC 患者, 除首选手术治疗外, 术后还需应用辅助治疗以减少肿瘤的复发和转移。研究显示, 在 NSCLC 的辅助治疗中靶向药物高效且安全, 其中最受关注的是针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 基因突变的药物, 即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)。目前, 共有 3 代 EGFR-TKIs 药物获批进入临床。其中, 第一代 EGFR-TKIs 在辅助治疗的研究与应用中占据优势, 如厄洛替尼与吉非替尼可延长术后患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 埃克替尼因其可显著延长患者 DFS 已在中国大陆被批准用于术后辅助治疗。相较安慰剂, 第三代 EGFR-TKIs 药物奥希替尼在 ADAURA 研究中展现出较为明显的 DFS 优势; 同时, 术后使用奥希替尼治疗, 患者较少发生中枢神经系统复发, 术后使用化疗联合奥希替尼治疗则能有更多 DFS 获益, 因此该 2 种疗法成为 I B~III A 期 NSCLC 患者术后辅助治疗的标准方案。而阿美替尼和伏美替尼作为第三代 EGFR-TKIs 新药, 应用于术后辅助治疗的临床试验也正在开展中。基于此, 该文对 EGFR 的结构、*EGFR* 基因突变类型和检测方法进行系统性总结, 对临床使用 EGFR-TKIs 的治疗策略进行介绍, 并对 EGFR-TKIs 在临床使用中可能遇到的问题进行探讨。

[关键词] 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 辅助治疗; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 奥希替尼

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.11.014 **[中图分类号]** R655.3 **[文献标志码]** A

Advances in postoperative adjuvant targeted therapy for patients with stage I B–III A non-small cell lung cancer

LI Ruonan, CHEN Xiaoke, XU Yuanyuan, TAN Qiang

Department of Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200230, China

[Abstract] As the cancer with the highest mortality rate in the world, the treatment of lung cancer has always been a difficult problem for a wide range of patients and physicians alike. Based on the degree of differentiation, morphological features and biological characteristics, lung cancer can be divided into small cell lung cancer and non-small cell lung cancer (NSCLC). The incidence of NSCLC accounts for 80%–85%. Clinically, the treatment options of NSCLC include surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted drug therapy, immunotherapy, etc. For the patients with stage I B–III A NSCLC, in addition to the first choice of surgical treatment, postoperative adjuvant therapy is applied to reduce tumor recurrence and metastasis. Studies have shown that targeted drugs are efficient and safe in the adjuvant therapy for NSCLC patients, and the most attention has been given to agents that target mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene, such as epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). At present, three generations of EGFR TKIs have been approved for clinical use. Among them, the first generation EGFR-TKIs are dominant in the research and application of adjuvant therapy. For example, erlotinib and gefitinib can prolong the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients after surgery, and icotinib has been approved for postoperative adjuvant therapy in China because of its obvious improvement of patients' DFS. Compared with the placebo, the third generation EGFR-TKIs drug osimertinib demonstrated a more significant DFS advantage in the ADAURA trial, decreased tumor recurrence in central nervous system and brought greater benefits in DFS to patients previously treated with standard chemotherapy

[基金项目] 国家自然科学基金 (81871497); 上海交通大学“科技创新专项资金”多学科交叉项目培育 (ZH2018QNA65)。

[作者简介] 李若楠 (1997—), 女, 博士生; 电子信箱: ln0518@163.com。

[通信作者] 谭 强, 电子信箱: dr_tanqiang@sina.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81871497); "Science and Technology Innovation Special Fund" Multidisciplinary Cross Cultivation Project of Shanghai Jiao Tong University (ZH2018QNA65).

[Corresponding Author] TAN Qiang, E-mail: dr_tanqiang@sina.cn.

regime. Osimertinib or chemotherapy combined with osimertinib has therefore become the standard of care for the patients with postoperative adjuvant therapy of stage I B–III A NSCLC. As the third generation EGFR-TKIs new drugs, the clinical trials of almonertinib and furmonertinib for postoperative adjuvant therapy are also underway. This article systematically summarizes the structure of EGFR, the types and detection methods of *EGFR* gene mutations, introduces the treatment strategies of clinical use of EGFR-TKIs, and discusses the problems that may be encountered in the clinical use of EGFR-TKIs.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); targeted therapy; adjuvant therapy; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI); osimertinib

2020年全球癌症统计数据显示,在所有癌症中肺癌的发病率位居第二、死亡率位居第一^[1]。《2022年中美癌症统计:概况、趋势和决定因素》依据既往结果预测,截至2022年末中国将有约87万新发肺癌病例和77万例死亡病例^[2],即肺癌将重新成为中国发病率和死亡率第一的癌症,因此探寻适合中国肺癌患者的精准治疗方案显得十分必要。在肺癌患者中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者占比80%~85%,其中约49.9%的新发NSCLC患者处于I~III期,可通过手术联合辅助或新辅助方案进行抗肿瘤治疗^[3]。从20世纪的“手术即治愈”这一概念,到21世纪初肺癌术后行辅助化疗(化疗)的一系列重要临床研究以及2008年对既往肺癌辅助治疗行LACE meta分析^[4],专家认为肺癌患者通过术后辅助化疗可以获得一定的生存收益,但相较仅手术治疗的患者,手术联合辅助化疗的患者的5年生存率仅提高了5.4%,即辅助化疗对于肺癌整体治疗效果的提升已达上限,继续延长患者的辅助化疗时间意义不大,因此研究者们逐渐将目光投向了其他术后辅助治疗方案。

随着对靶向药物研究的不断深入、国内各大医院肿瘤基因检测的普及,以及多项临床试验对靶向药物在肺癌术后辅助治疗中有效性的证实,靶向药物已逐渐被广大医师所接受,并在患者群体中得到普遍应用。在NSCLC患者中,由于携带的驱动基因的突变类型各异,患者需选择不同的靶向药物进行治疗。临床上,最常见的驱动基因突变类型为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变,亚洲人群中的检出率为49.1%;该突变中最常见的两类敏感突变为19号外显子删失(exon-19del)突变和21号外显子L858R替代(exon-21 L858R substitution)突变,二者在所有携带*EGFR*突变的患者中占比分别为49.2%和41.1%^[5]。目前,靶向药物中的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)已用于携带*EGFR*突变的患者的术后辅助治疗。如第三代EGFR-TKIs奥希替尼(osimertinib)已通过ADAURA试验,被证实可用于I B~III A期NSCLC患者的术后辅助治疗;其他EGFR-TKIs,如第一代EGFR-TKIs——吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、埃克替尼(icotinib),第二代EGFR-TKIs——阿法替尼(afatinib)、达克替尼(dacomitinib)及第三代EGFR-TKIs——阿美替尼(almonertinib)、伏美替尼(furmonertinib)等正处于各类临床试验中。基于此,本研究对EGFR的结构、*EGFR*基因突变类型和检测方法进行回顾,并在此基础上对近年来I B~III A期NSCLC患者的术后辅助靶向药物治疗的研究进展进行总结,以期为该类患者的个体化治疗提供参考。

1 EGFR的分子结构及其突变检测方法

1.1 EGFR的分子结构及突变

EGFR是一种跨膜酪氨酸激酶受体,属于人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)家族[包括HER1(EGFR)、HER2、HER3和HER4],其基因位于7p12^[6]。EGFR结构包括胞外配体结合域、跨膜域和细胞质域,其中细胞质域含有酪氨酸激酶结构域与携带酪氨酸自身磷酸化的位点^[7]。当与胞外配体结合后,EGFR可形成具有功能活性的同源或异源二聚体,以激活其酪氨酸激酶结构域实现EGFR自身磷酸化,进而触发衔接蛋白募集,激活一系列信号级联反应^[7]。而常见的exon-19del和exon-21 L858R substitution突变可破坏EGFR的非活性结构,导致EGFR二聚化以及活性增加;其中,exon-19del突变

可缩短 $\beta 3$ - αC 环形结构,防止其向外旋转形成 αC -螺旋, exon-21 L858R substitution突变可将激酶结构域锁定在组成型结构中^[8]。

1.2 EGFR突变的检测方法

EGFR突变的标准检测流程为经福尔马林固定肿瘤标本后,行石蜡包埋、切片,再用试剂盒提取标本DNA序列进行直接测序;但该方法敏感度低、步骤复杂且较为耗时^[9]。目前,常采用基于PCR的方法对其突变进行检测,如扩增阻滞突变系统PCR(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)、实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR)、反转录PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR)、微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)、Sanger测序和第二代测序(next-generation sequencing, NGS)等^[10]。值得注意的是,虽然在21世纪初已通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)技术对常见的发生结构改变的EGFR蛋白的表达进行检测,以明确NSCLC患者的EGFR突变类型,但2018年由美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)、国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)和美国分子病理协会(Association for Molecular Pathology, AMP)共同更新的《肺癌患者靶向酪氨酸激酶抑制剂治疗分子检测指南》认为,IHC不适合用于检测患者是否携带EGFR突变^[11]。

随着游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)提取和DNA测序技术的发展,液体活检(liquid biopsy)在临床上的应用越来越广泛。该活检可以帮助难以获得肿瘤标本的患者实现其肿瘤基因突变的检测,尤其是用以明确NSCLC患者的肿瘤EGFR的突变类型。其具体的检测方法之一为,通过分离肿瘤患者的血浆、脑脊液或尿液中的cfDNA中的循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA),实现对包括EGFR突变在内的大量基因突变检测^[12]。采用ctDNA检测进行的EGFR突变检测与传统病理活检的一致性和敏感性已通过如下2项研究加以分析:RECK等^[13]主持的ASSESS研究发现,上述2种方法检测EGFR突变的一致性为89%,而ctDNA检测EGFR突变的敏感性仅为46%。HAN等^[14]主持的IGNITE研究的结果

与上述研究类似,该2种方法检测EGFR突变的一致性为80.5%,ctDNA检测EGFR突变的敏感性为46.9%;同时该研究还发现,在不同的国家ctDNA检测EGFR突变的敏感性各异,分布范围为36%~100%。因此,ctDNA检测与传统病理活检具有较高的一致性说明ctDNA检测可作为EGFR突变检测的手段;而ctDNA检测的敏感性较低且在不同国家具有不同的检测敏感性说明,ctDNA检测在市场化应用之前亟需优化和标准化^[13]。而有研究^[15]显示,将ctDNA检测与另一种液体活检方法——血浆外泌体RNA(exosomal RNA, exoRNA)检测联合应用,则可增加EGFR突变检测的敏感性。近期,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)建议,晚期肺癌患者及使用EGFR-TKIs后发生耐药的患者可考虑应用ctDNA检测以明确EGFR突变类型。但由于在使用奥希替尼治疗时,患者会发生间质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)突变(即常见耐药机制),而ctDNA检测对MET基因拷贝数增加这一突变的敏感性较低,因此不建议奥希替尼耐药患者使用该检测方法。除上述ctDNA检测的应用以外,早期NSCLC患者在根治性手术治疗完成后、术后随访中均可试验性应用ctDNA检测,以监测是否存在肿瘤微小残留病灶,明确肿瘤微小残留病灶的EGFR基因突变类型,并预测肿瘤复发风险^[16]。

2 EGFR-TKIs在NSCLC患者术后辅助治疗中的应用

在上市之初,第一代至第三代EGFR-TKIs仅被批准用于晚期NSCLC患者的系统性全身治疗,而在2005年该类药物首次以辅助治疗的形式进入临床试验^[17]。其中,第一代EGFR-TKIs——吉非替尼的应用导致患者出现了不良事件,使得该研究提前终结,最终研究仅发表了安全性及可行性数据^[17]。与此同时,其他术后辅助靶向药物(如厄洛替尼、吉非替尼、奥希替尼等)的临床试验也已陆续开展,或将为患者的治疗提供新的选择。目前,第一代至第三代EGFR-TKIs在辅助治疗中的应用的相关临床试验均正在开展或已完成。如下总结了几项较为关键的辅助靶向治疗的临床试验,具体见表1。

表1 NSCLC患者术后应用EGFR-TKIs的临床试验

Tab 1 Clinical trials of EGFR-TKIs for postoperative NSCLC patients

Trial	Phase	Stage	Number of enrolled patient/n	Adjuvant regimen	EGFR-TKIs duration	Primary endpoint	DFS/month	OS/month
ADJUVANT ^[18-19]	III	II-III A (N1-N2) (7 th TNM)	222	Adjuvant gefitinib vs VP	2 years	Median DFS	30.8 vs 19.8, HR (95%CI)=0.51 (0.36-0.72)	75.5 vs 62.8, HR (95%CI)=0.92 (0.62-1.36)
IMPACT ^[20]	III	II-III A (N1-N2) (7 th TNM)	234	Adjuvant gefitinib vs VP	2 years	Median DFS	35.9 vs 25.0, HR (95%CI)=0.92 (0.67-1.28)	NR vs NR, HR (95%CI)=1.03 (0.65-1.65)
EVIDENCE ^[21]	III	II-III A (7 th TNM)	322	Adjuvant icotinib vs VP or cis/pem	2 years	Median DFS	47.0 vs 22.1, HR (95%CI)=0.36 (0.24-0.55)	NR vs NR, HR (95%CI)=0.91 (0.42-1.94)
ADAURA ^[22]	III	I B-III A (N1-N2) (7 th TNM)	682	Adjuvant chemotherapy (optional) followed by osimertinib vs adjuvant chemotherapy followed by placebo	3 years	Median DFS II-III A	NR vs 20.4, HR (95%CI)=0.17 (0.11-0.26)	NR vs NR, HR (95%CI)=0.40 (0.18-0.90)

Note: VP—vinorelbine plus cisplatin; NR—not reached; DFS—disease-free survival; OS—overall survival; cis/pem—cisplatin/pemetrexed.

2.1 第一代EGFR-TKIs在NSCLC患者术后辅助治疗中的应用

目前,已上市的第一代EGFR-TKIs包括厄洛替尼、吉非替尼和埃克替尼;而在辅助治疗领域,针对厄洛替尼的临床试验最先开展。KELLY等^[23]进行的RADIANT试验发现,术后应用厄洛替尼治疗的患者无病生存期(disease-free survival, DFS)有所延长,但相较安慰剂组患者,差异不具有显著性。随后,YUE等^[24]进行的EVAN试验发现,与行2年辅助化疗相比,术后使用厄洛替尼治疗的III A期患者的DFS有明显延长,且该类患者的总生存期(overall survival, OS)亦显著延长。PENNEL等^[25]公布的SELECT试验发现,术后行辅助化疗联合厄洛替尼治疗,患者2年DFS率为88%(明显优于既往数据),最终5年OS率为86%;且厄洛替尼的使用可减少肺癌复发,复发后再使用该药物仍有一定的疗效。

吉非替尼作为术后辅助治疗药物的争议来源于ADJUVANT和IMPACT两大关键临床试验。ZHONG等^[18-19]主持的ADJUVANT试验的最终结果显示,辅助吉非替尼组患者的DFS为30.8个月,辅助长春瑞滨加顺铂(vinorelbine plus cisplatin, VP)化疗组患者的DFS为19.8个月,辅助吉非替尼组患者的DFS有获益;但随着随访时间的延长,辅助吉非替尼组与辅助VP化疗组患者的生存曲线出现交叉,最终2组患者5年OS率分别为53.2%与51.2%且差异无统计学意义($P=0.784$),提示辅助吉非替尼组患者的OS相较辅助VP化疗组患者并无获益。TADA等^[20]主持的IMPACT研究的设计和结果与上述研究较相似,辅

助吉非替尼组患者的DFS(35.9个月)与辅助VP化疗组患者的DFS(25.1个月)间差异无统计学意义($P=0.630$),即辅助吉非替尼组患者的DFS未能获益;同时,2组患者的5年OS率分别为78.0%和74.6%,差异亦无统计学意义($P=0.890$),即辅助吉非替尼组患者未能实现OS获益。单从数据而言,ADJUVANT试验中辅助吉非替尼组患者的DFS有获益,而IMPACT试验中该组患者的DFS未能获益。但仔细探究ADJUVANT试验的生存曲线发现,辅助吉非替尼组患者在用药2年后可获得较好的DFS,且手术治疗结束至NSCLC复发的时间间隔有所延长;当吉非替尼用药结束后,该组患者的生存曲线向辅助VP化疗组靠拢,且重新出现了复发高峰,说明吉非替尼无法清除患者体内的微小残留病灶,即吉非替尼无法治愈NSCLC,2组患者的OS差异无统计学意义。通过对ADJUVANT试验分析我们发现,DFS与OS两类终点用于NSCLC术后疗效检测尚存在一定的差别,即虽然在试验的早期可观察到不同组别患者的DFS存在获益,但随着随访时间的增加,并不能确保该组患者的OS亦有所获益。这样也带来了一些值得探讨的问题:由于医疗水平的进步可增加肿瘤患者的整体生存时间,使得收集最终的OS需要随访及等待较长的时间,而以DFS作为主要终点可节省临床研究的总时长,但结合ADJUVANT试验的结果(即DFS获益并不意味着OS获益),DFS能否真正代替OS成为NSCLC术后监测指标仍有待商榷。同时,在既往的治疗中,我们追求治愈肿瘤以延长患者OS,但事实上OS受后线治疗的影响较为明显,即OS延长意味

着患者在后期需有更大的可能接受更为积极的抗肿瘤治疗；而从社会医学角度来看，对于患者更有意义的是OS的延长还是DFS的延长，仍值得深入讨论。

EVIDENCE试验^[21]发现，术后应用埃克替尼治疗的患者的DFS为47.0个月（远高于标准辅助化疗组患者），OS相关数据暂未公布，且埃克替尼组患者最常见的肿瘤复发部位为中枢神经系统（central nervous system, CNS）。相较第一代的其他EGFR-TKIs，患者术后使用埃克替尼能显著收获更长的DFS；同时，对EVIDENCE试验中埃克替尼组和化疗组患者行长期随访后发现，该2组患者的生存曲线直至4年后才呈现趋同，提示埃克替尼具有更强的肿瘤残留抑制效应，能更好地延缓疾病复发^[21]。因此，即使该试验存在一些局限性，如化疗组相较埃克替尼组有更多的患者选择不接受治疗而未被纳入分析、缺少生存质量数据、仅在中国开展临床研究、仅纳入中国患者等，但在目前试验中使用的埃克替尼在中国仍被批准用于辅助治疗^[21]。需要明确的是，中华医学会发布的《肺癌临床诊疗指南（2022版）》及中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）发布的《原发性非小细胞肺癌诊疗指南（2022版）》均依据EVIDENCE试验明确，II期肺癌患者术后应用埃克替尼辅助治疗时无需化疗，而既往RADIANT、SELECT、ADAURA试验纳入的部分患者入组前均已进行了化疗，因此对于辅助埃克替尼联合化疗是否更有益尚无数据支持。与此同时，EVIDENCE试验中用药时长规定为2年，但综合ADJUVANT、IMPACT等试验中用药时间延长则DFS延长、其他癌种辅助用药时长随研究发展不断变更的事实，埃克替尼的应用时长是否需要缩短或延长有待明确。目前，针对化疗联合埃克替尼治疗的有效性、术后埃克替尼单独使用时长等问题已开展了ICWIP^[26]、ICTAN^[27]、CORIN^[28]等试验，后续或将能从这些研究中得到答案。

2.2 第二代EGFR-TKIs在NSCLC患者术后辅助治疗中的应用

第二代EGFR-TKIs可应用于具有EGFR敏感突变、EGFR 20号外显子T790M（exon-20 T790M）突变的初治患者，以及使用第一代EGFR-TKIs后发生耐药的晚期NSCLC患者的后续治疗。目前，第二代

EGFR-TKIs作为术后辅助治疗药物的相关临床试验均无满意结果^[29]。例如由NEAL等^[30]主持的NCT01746251试验中，I A~III B期NSCLC患者于术后口服阿法替尼3个月后的2年无复发生存期（recurrence-free survival, RFS）为70%，口服2年后的2年RFS为81%，差别仅为11%；同时，连续2年口服阿法替尼可导致50%的患者出现不良反应。目前，暂无任何指南推荐NSCLC患者在术后应用第二代EGFR-TKIs。

2.3 第三代EGFR-TKIs在NSCLC患者术后辅助治疗中的应用

WU等^[22]针对奥希替尼开展的III期临床试验——ADAURA的结果，对NSCLC患者术后辅助治疗具有重大意义。目前，奥希替尼不仅是中外指南中携带EGFR突变的NSCLC患者的术后标准治疗药物，甚至在ADAURA试验结束完整随访之前就已获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市^[31]。

ADAURA研究^[22]总计纳入682例患者，根据NSCLC分期 [I B、II、III A，依据为美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）发布的NSCLC第7版分期手册]、EGFR突变状态（exon-19del或exon-21 L858R substitution）和种族（亚洲人群或非亚洲人群）对入组患者分层，随机按照1:1分配至奥希替尼组和安慰剂组，在随机化前患者可使用标准辅助化疗（并非强制要求）。对ADAURA试验中II~III A期患者的结果进行分析，发现奥希替尼组与安慰剂组的24个月无病生存的比率分别为90%和44%、中位DFS分别为未到达和19.6个月；对ADAURA试验中的全部参与者即I B~III A期患者的结果进行分析，发现奥希替尼组与安慰剂组的24个月无病生存的比率分别为89%和52%、中位DFS分别为未到达与27.5个月，且该DFS数据显著优于所有已经公布的第一代EGFR-TKIs辅助治疗的临床试验数据。同时，该研究显示，奥希替尼组患者并未出现明显的CNS复发转移，安慰剂组则有11%患者出现了该转移，提示奥希替尼具有更好的CNS穿透性，可降低患者的CNS复发与死亡风险。对ADAURA试验入组前接受术后标准辅助化疗的患者的DFS进行分析，结果显示既往接受过化疗的患者（378例）的DFS的HR为0.18，而未接受过的患者

(304例)为0.23,提示接受过化疗的患者更能够从奥希替尼治疗中获益。目前,对患者的术后辅助治疗更推荐应用化疗联合奥希替尼方案;但对于I B期NSCLC患者,参考BRADBURY等^[32]的系统回顾研究以及美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)于2022年发布的《ASCO指南快速更新》^[33],推荐术后行奥希替尼单药治疗(术后辅助化疗受益较少);同时,参考美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《NCCN肿瘤临床实践指南-非小细胞肺癌(2022年)》(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small Cell Lung Cancer 2022),对于术后病理提示有高风险因素(如分化较差的肿瘤、血管侵犯、肺楔形切除术、肿瘤>4 cm、肿瘤脏层胸膜侵犯及淋巴结转移情况不明)的I B期患者,推荐术后行化疗联合奥希替尼治疗。

目前,ADAURA试验的OS数据尚未完成,但这并不妨碍奥希替尼成为《NCCN肿瘤临床实践指南-非小细胞肺癌(2022年)》中NSCLC患者术后的推荐用药。同时,基于ADAURA试验中DFS拥有极大获益($HR<0.3$)的结果,以及CHEEMA等^[34]采用马尔可夫模型并依据ADAURA试验已发表研究结果对奥希替尼组患者10年OS进行深度数学模拟预测,结果显示相较安慰剂组,奥希替尼组患者的OS的改善率达到17.4%,我们可以合理推测ADAURA研究奥希替尼组患者最终的OS结果可期。值得关注的是,ADAURA研究是依据AJCC第7版肺癌分期手册纳入的I B~III A期NSCLC患者,目前AJCC肺癌分期手册已更新至第8版,原第7版中I B期患者已被第8版归为II期患者;而依据NCCN指南,尽管AJCC第8版中的I B期患者在ADAURA研究中并未被探究过,但奥希替尼依旧被建议在同类患者中使用。同时,虽然ADAURA试验中纳入的患者接受的手术限定为肺叶切除与全肺切除术,但对于接受亚肺叶切除(如肺段切除或楔形切除)的患者而言,其在术后同样可使用奥希替尼行辅助治疗^[35]。

应用第一代或第二代EGFR-TKIs后产生的耐药突变通常为exon-20 T790M,对于该类耐药患者而言,其可使用奥希替尼作为二线药物进行后续治疗。而NCCN指南及中华医学会指南等建议,对于奥希替尼耐药的NSCLC晚期患者和NSCLC术后患者,医师首先应明确其疾病进展程度,再针对寡转移灶进行切

除或放射治疗,或针对全身疾病进行系统治疗(如化疗或姑息治疗),但上述指南未给出发生疾病进展的患者的后续二线靶向药物的使用建议。研究^[36]显示,奥希替尼耐药机制分为EGFR依赖型耐药(因EGFR突变而产生的耐药)和EGFR非依赖性耐药(如MET扩增、致癌基因融合突变等导致的耐药)。针对这些耐药机制,目前已开展了众多研究与临床试验,例如第四代EGFR-TKIs药物BBT-176、TQB3804等处于I/II期临床试验中^[37];药物Patritumab deruxtecan对奥希替尼的多种EGFR非依赖性耐药机制有活性^[38];CHRYSALIS-2研究^[39]显示使用奥希替尼联合标准含铂化疗的患者在发生疾病进展后,应用amivantamab和lazertinib可获得较好的抗肿瘤效果及较好的安全性。

作为中国自主研发的第三代EGFR-TKIs,阿美替尼和伏美替尼已进入2022年实施的新版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》并适用于晚期肺癌患者,但目前暂无任何关于国产第三代EGFR-TKIs用于术后辅助治疗的临床试验的有效性数据报道。而有关NSCLC患者术后行阿美替尼(APEX研究^[40])、伏美替尼(FORWARD研究^[41])治疗的III期临床试验正处在药物使用及随访研究阶段,其中FORWARD试验将患者是否接受化疗作为分层因素,同时还将对治疗基线、治疗中与复发时肿瘤基因谱与ctDNA基因谱的变化进行检测。

2.4 免疫检查点抑制剂在NSCLC患者术后辅助治疗中的应用

在系统性全身治疗中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的使用对晚期和不可手术的局部晚期NSCLC患者的疗效较为出色,这也为I B~III A期NSCLC患者术后辅助治疗的药物选择增加了新的可能^[42]。IMpower010试验^[43]对术后完成辅助化疗后,再分别行阿替利珠单抗(atenzolizumab)治疗与支持治疗的I B~III A期NSCLC患者的疗效进行分析,结果显示经阿替利珠单抗治疗后患者具有良好的DFS,且程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达量 $\geq 1\%$ 的患者具有更显著的DFS获益;继而提示,在标准辅助化疗的基础上,免疫治疗能进一步降低患者的复发风险。基于上述临床研究,美国《NCCN肿瘤临床实践指南-非小细胞肺癌(2022年)》推荐I B~III A期

NSCLC且PD-L1表达量 $\geq 1\%$ 的患者术后行化疗联合阿替利珠单抗治疗;而在CSCO发布的《原发性非小细胞肺癌诊疗指南(2022版)》中II级推荐,IIA~III期NSCLC患者术后可应用阿替利珠单抗单药辅助治疗。

3 第一代 EGFR-TKIs 与第三代 EGFR-TKIs 的用药选择

目前,对于IIA~III期NSCLC患者,中华医学会发布的《肺癌临床诊疗指南(2022版)》及CSCO发布的《原发性非小细胞肺癌诊疗指南(2022版)》I级推荐术后应用奥希替尼或埃克替尼辅助治疗,而吉非替尼或厄洛替尼辅助治疗仅为II级推荐。由于在ADAURA试验中,奥希替尼的应用使患者拥有了更长的DFS,且该药物还具有较强的血脑屏障穿透能力,可减少颅内肿瘤转移的发生,因此美国《NCCN肿瘤临床实践指南-非小细胞肺癌(2022年)》对IB~IIIA期NSCLC且明确存在EGFR突变的患者,更推荐将奥希替尼作为术后辅助治疗药物。值得关注的是,对于中国肺癌患者术后的靶向治疗药物推荐需同时考虑患者的经济情况、对应药物的医保适应证等。目前,新医保明确II~IIIA期NSCLC患者术后辅助治疗可选用埃克替尼,但奥希替尼在新医保中仅被明确用于晚期NSCLC患者的治疗,并未纳入IB~IIIA期NSCLC患者术后辅助治疗医保付费药物的选择范畴。

4 总结与展望

肺癌靶向药物EGFR-TKIs为晚期NSCLC患者的治疗带来了较大改善,同时也为NSCLC患者的术后辅助治疗提供了新的治疗方案。其中,术后使用奥希替尼和埃克替尼辅助治疗能使患者获得较长的DFS,目前该两类药物均已成为指南建议用药。目前,NSCLC患者术后标准治疗方案已经明确为化疗联合靶向治疗或单药靶向治疗,但针对NSCLC靶向治疗的研究还需更进一步的探索,如对于辅助靶向药物的使用时长、是否应联合化疗、靶向药物耐药后的再治疗、术后靶向药物的疗效监测与ctDNA检测在疗效监测中的应用等临床问题,同时对于NSCLC的发病机制及临床治疗路径仍需更深入的探究。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

李若楠参与了综述的文献资料搜集,李若楠、陈小科、许元元与谭强参与了论文的写作及修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

LI Ruonan participated in the literature collection of the review. The manuscript was drafted and revised by LI Ruonan, CHEN Xiaoke, XU Yuanyuan and TAN Qiang. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-07-22

• Accepted: 2022-10-28

• Published online: 2022-11-28

参·考·文·献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer Statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [3] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program[DB/OL]. (2022-04)[2022-10-28]. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer>.
- [4] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3552-3559.
- [5] MELOSKY B, KAMBARTEL K, HÄNTSCHEL M, et al. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Mol Diagn Ther, 2022, 26(1): 7-18.
- [6] KHOO C, ROGERS T M, FELLOWES A, et al. Molecular methods for somatic mutation testing in lung adenocarcinoma: EGFR and beyond[J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(2): 126-141.
- [7] HERBST R S. Review of epidermal growth factor receptor biology[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(2 Suppl): 21-26.
- [8] REITA D, PABST L, PENCREACH E, et al. Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring[J]. Cancers, 2021, 13(19): 4926.
- [9] ELLISON G, ZHU G S, MOULIS A, et al. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(2): 79-89.
- [10] DALURZO M L, AVILÉS-SALAS A, SOARES F A, et al. Testing for EGFR mutations and ALK rearrangements in advanced non-small-cell lung cancer: considerations for countries in emerging markets[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 4671-4692.

- [11] LINDEMAN N I, CAGLE P T, AISNER D L, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(2): 129-159.
- [12] GOLDMAN J W, NOOR Z S, REMON J, et al. Are liquid biopsies a surrogate for tissue EGFR testing? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i38-i46.
- [13] RECK M, HAGIWARA K, HAN B H, et al. ctDNA determination of *EGFR* mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: the ASSESS study[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1682-1689.
- [14] HAN B H, TJULANDIN S, HAGIWARA K, et al. *EGFR* mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: the IGNITE study[J]. *Lung Cancer*, 2017, 113: 37-44.
- [15] KRUG A K, ENDERLE D, KARLOVICH C, et al. Improved EGFR mutation detection using combined exosomal RNA and circulating tumor DNA in NSCLC patient plasma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 700-706.
- [16] PASCUAL J, ATTARD G, BIDARD F C, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(8): 750-768.
- [17] TSUBOI M, KATO H, NAGAI K J, et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(10): 1123-1128.
- [18] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) *EGFR*-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 139-148.
- [19] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) *EGFR*-mutant NSCLC: final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 713-722.
- [20] TADA H, MITSUDOMI T, MISUMI T, et al. Randomized phase III study of gefitinib versus cisplatin plus vinorelbine for patients with resected stage II-III A non-small-cell lung cancer with *EGFR* mutation (IMPACT)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 231-241.
- [21] HE J X, SU C X, LIANG W H, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-III A *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(9): 1021-1029.
- [22] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- [23] KELLY K, ALTORKI N K, EBERHARDT W E E, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I B-III A non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007-4014.
- [24] YUE D S, XU S D, WANG Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(11): 863-873.
- [25] PENNELL N A, NEAL J W, CHAFT J E, et al. SELECT: a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 97-104.
- [26] LIU Y T, HAO X Z, LIU D R, et al. Icotinib as adjuvant treatment for stage II-III A lung adenocarcinoma patients with *EGFR* mutation (ICWIP study): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4633-4643.
- [27] WANG S Y. Icotinib following chemotherapy versus chemotherapy as adjuvant therapy in stage II A-III A NSCLC with *EGFR* mutation (ICTAN) [EB/OL]. (2018-08-28) [2022-06-29]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01996098>.
- [28] WANG S Y. Icotinib for completed resected I B NSCLC with *EGFR* mutation (CORIN) [EB/OL]. (2021-08-03) [2022-06-29]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264210>.
- [29] HSU W H, YANG J C H, MOK T S, et al. Overview of current systemic management of *EGFR*-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i3-i9.
- [30] NEAL J W, COSTA D B, MUZIKANSKY A, et al. Randomized phase II study of 3 months or 2 years of adjuvant afatinib in patients with surgically resected stage I-III *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: 325-332.
- [31] KOCH A L, VELLANKI P J, DREZNER N, et al. FDA approval summary: osimertinib for adjuvant treatment of surgically resected non-small cell lung cancer, a collaborative project orbis review[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(24): 6638-6643.
- [32] BRADBURY P, SIVAJOHANATHAN D, CHAN A, et al. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: a systematic review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3): 259-273. e8.
- [33] PISTERS K, KRIS M G, GASPAR L E, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-III A completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(10): 1127-1129.
- [34] CHEEMA P K, HEEG B, DYER M, et al. 1165P Modelling long-term survival outcomes in patients with stage (stg) I B-III A *EGFR*-mutated NSCLC from the ADAURA trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S936-S937.
- [35] PASSARO A, LEIGHL N, BLACKHALL F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 466-487.
- [36] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.
- [37] DI NOIA V, D'AVENI A, D'ARGENTO E, et al. Treating disease progression with osimertinib in *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer: novel targeted agents and combination strategies[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100280.
- [38] JÄNNE P A, BAIK C, SU W C, et al. Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in *EGFR* inhibitor-resistant, *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 74-89.
- [39] SHU C A, GOTO K, OHE Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with *EGFR*-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: updated results from CHRYSALIS-2[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9006.
- [40] GAO S G. Efficacy and safety of almonertinib combined with or without chemotherapy as an adjuvant treatment for stage II-III A non-small cell lung carcinoma following complete tumour resection (APEX) [EB/OL]. (2022-02-24) [2022-06-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762459>.
- [41] HE J X, LIANG W H. To assess the efficacy and safety of furmonertinib versus placebo, in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive stage II-III A non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (FORWARD) [EB/OL]. (2021-04-21) [2022-06-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04853342>.
- [42] RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 586-597.
- [43] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1344-1357.

[本文编辑] 邢宇洋

