



乔贵宾 中山大学肿瘤学博士,德国石荷州大学医学博士,博士研究生导师,现任广东省人民医院胸外科行政主任,主任医师。兼任广东省医疗行业协会胸外科管理分会主任委员,广东省医师协会胸外科分会副主任委员,广东省医学会微创外科分会副主任委员,中国研究型医院学会胸外科学专业委员会常委,中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会常委,中国医师协会胃食管反流分会委员,中国医师协会内镜分会胸腔镜学组委员,中国抗癌协会肺癌专业委员会委员,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组委员。擅长胸部肿瘤微创外科手术和多学科综合治疗,研究方向为肺癌、食管癌等胸部肿瘤的早期筛查,血液检测,转移机制和治疗耐药等。现为 Journal of Thoracic Disease、《中国微创外科杂志》《国际肿瘤学杂志》编委。发表学术论文100余篇,主编专著3部,获广东省科技进步二等奖1项,三等奖1项。

EGFR 敏感突变 II ~ III A 期非小细胞肺癌治疗的研究进展*

唐勇^① 乔贵宾^②

摘要 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为发病率最高的恶性肿瘤,II ~ III A 期患者为潜在可根治人群。目前,围手术期的标准治疗为化疗,而表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变的患者,新辅助或辅助靶向治疗可提高无病生存期(disease free survival, DFS),但是否能带来生存获益,尚未明确。III A (N2)期 NSCLC 患者术后辅助放疗可带来生存获益,而不可手术切除的局部晚期 NSCLC 患者,同步放化疗后 durvalumab 维持治疗成为新标准。在驱动基因突变人群中的免疫治疗还有待于进一步探索,免疫治疗联合化疗可能为方向之一,而抗血管生成治疗不适宜在术后辅助治疗。

关键词 非小细胞肺癌 表皮生长因子受体 治疗 进展

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.14.812

Advances in the treatment of patients with stage II - III A non-small cell lung cancer and the EGFR mutation

Yong Tang¹, Guibin Qiao²

Correspondence to: Guibin Qiao; E-mail: guibinqiao@126.com

¹Department of Thoracic Surgery, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, China; ²Department of Thoracic Surgery, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

This work was supported by Military Youth Incubation Program (No.15QNP026)

Abstract The incidence of non-small cell lung cancer (NSCLC) is the highest among malignant tumors. Stages II to III A patients are potentially treatable. Perioperative chemotherapy is the standard treatment for NSCLC; however, in patients with the EGFR mutation, neoadjuvant or adjuvant targeted therapy can improve disease-free survival (DFS). Despite this, the survival benefit is not clear. Postoperative adjuvant radiotherapy can enhance survival in patients with stage III A (N2) NSCLC. Durvalumab maintenance therapy, after concurrent chemoradiotherapy, has become the new standard for patients with locally advanced and unresectable NSCLC. Immunotherapy requires additional investigation in patients with driver gene mutations, as does the combination of immunotherapy plus chemotherapy. Notably, anti-angiogenesis therapy has failed as a postoperative adjuvant therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), epidermal growth factor receptor (EGFR), therapy, advances

近年来,肺癌成为中国发病率和死亡率均位居第1位的恶性肿瘤,2018年国家癌症中心发布的数据显示^[1],

中国肺癌每年发病约78.1万,死亡约62.6万。II ~ III A 期患者为潜在可根治人群,但经过局部联合全身治疗,

作者单位:①南部战区总医院胸外科(广州市510010);②广东省生命医学科学院,广东省人民医院胸外科

*本文课题受青年培育孵化项目(编号:15QNP026)资助

通信作者:乔贵宾 guibinqiao@126.com

5 年生存率(overall survival, OS)仅为 36%~60%^[2]。围手术期治疗可在术前缩小肿瘤,降低手术难度,清除微小转移灶,提高患者的生存率。对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变的非小细胞肺癌患者(non-small cell lung cancer, NSCLC),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)可显著改善患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及生存质量。本文就 EGFR 敏感突变 II~III A 期 NSCLC 的研究进展进行综述。

1 围手术期化疗

2008 年的 LACE 荟萃分析显示^[3],辅助化疗可将患者的 5 年 OS 提高 5%,从 43.5%至 48.8%。2014 年 1 项包含了 15 项研究 2 385 例 I B~III A 期患者的 Meta 分析数据显示^[4],新辅助化疗对比无新辅助化疗的患者 5 年 OS 增加 5%(45% vs. 40%);生存获益主要体现在无复发生存率和至远处转移时间。多项 III 期临床研究证实^[5-7],新辅助化疗与辅助化疗获益相似。CSLC0501 研究^[8]比较了中国人群中 I B~III A 期 NSCLC 患者新辅助化疗与辅助化疗,结果显示术后辅助化疗组在 3、5 年无病生存率(disease free survival, DFS)和 5 年 OS 均显著优于术前新辅助化疗组(53.4% vs. 40.2%、47.9% vs. 29.9%、57.8% vs. 42.1%, $P<0.05$);但两组的 5 年中位生存期(median overall survival, mOS)相近(7.1 年 vs. 4.2 年, $P=0.104$)。

美国国家癌症数据库(NCDB)显示^[9],2006 年至 2012 年间 35 134 例 NSCLC 患者的大样本中 II~III 期 NSCLC 患者约 50%仅接受手术治疗,40%以上患者接受辅助化疗,新辅助化疗比例不足 5%。其中 II 期 NSCLC 辅助化疗 OS 为 80.8 个月,新辅助化疗的 OS 为 67 个月,显著优于仅手术治疗患者的 51 个月;III 期 NSCLC 辅助化疗的 OS 为 49 个月,新辅助化疗的 OS 为 42 个月,亦显著优于仅手术治疗的 24.3 个月;辅助化疗用于 II 期或 III 期 NSCLC 均优于新辅助化疗。上述研究提示,无论是新辅助化疗还是辅助化疗,均能给患者带来生存获益。临床实践中 II~III 期患者更多是接受辅助化疗,可能辅助化疗较新辅助化疗更优。

2 围手术期放疗

对于 I、II 期 NSCLC 患者,手术切除为治愈的最佳选择^[10],通常不接受围手术期放疗,患者不可耐受手术除外。25%~40% NSCLC 患者属于局部晚期(III 期)^[11],其中 III A 期 NSCLC 可分为“可切除”和“不可切除”,确定哪些患者适合接受手术治疗很复杂,潜在可切除肿瘤需要经过多学科团队协作(multiple disciplinary team, MDT)小组评估^[12]。若纵隔广泛受侵犯,多站 N2 或 N2 淋巴结直径 ≥ 3 cm^[10],则一般考虑为不

可切除^[13]。对于可切除的 III A 期患者需考虑新辅助放疗或辅助放疗,而不可切除的 III A 期患者同步放化疗是标准方案。

SAKK III 期研究^[14],对比新辅助放化疗与新辅助化疗在 III A/N2 期 NSCLC 患者中的效果。结果显示,无论是无事件生存时间还是总生存时间,新辅助放化疗组比新辅助化疗组均无获益(12.8 m vs. 11.6 m, 37.1 m vs. 26.2 m),提示对于这部分患者,单纯新辅助化疗已足够。一项 Meta 分析显示^[15],新辅助放化疗较新辅助化疗,可提高纵隔淋巴结的病理完全缓解率(pathological complete response, pCR),但 OS 和 DFS 无显著性差异。一项 Meta 分析显示^[16],12 项研究中 8 项随机性研究、4 项回顾性研究,共纳入 2 724 例患者,比较新辅助放化疗与新辅助化疗在 III A/N2 期 NSCLC 患者中的效果。结果显示,新辅助放化疗能显著增加肿瘤降期率($P=0.01$)、纵隔淋巴结的完全缓解率($P=0.028$)及局部控制率($P=0.002$),但不能改善 OS。亦有一系列的数据支持对 III A/N2 期患者开展术后辅助放疗(postoperative radiotherapy, PORT)。Robinson 等^[17]对 NCDB 中 2006 年至 2010 年间接受化疗的 4 483 例 pN2 期 NSCLC 进行分析,结果显示 PORT 显著提高了 mOS(45.2 个月 vs. 40.7 个月, $P=0.014$)和 5 年 OS(39.3% vs. 34.8%, $P=0.014$),且多因素分析也提示 PORT 为独立的预后因素($HR=0.888$, $P=0.029$)。2010 年 Lancet 发表的荟萃分析^[18]进一步奠定了术后辅助放疗的地位,并重复生存改善结果,即 5 年 OS 绝对获益为 4%。美国临床肿瘤学会(ASCO)NSCLC 术后辅助治疗指南^[19]对于 III A(N2)期的患者,不推荐常规行辅助放疗。术后需要的多学科评估,权衡 N2 期患者进行辅助放疗的利弊。

自 1990 年,同步放化疗就成为不可切除 III 期 NSCLC 治疗的标准方案,但同步放化疗的不良反应较大,比序贯放化疗增加了 20%的 3 级以上非血液学急性不良反应^[20-21]。因此,对于同步放化疗因各种原因不可耐受的人群,指南推荐序贯放化疗^[22]。针对 EGFR 敏感突变人群,正在开展的随机 II 期研究 RTOG210/Alliance31101^[23],针对不可切除的 III 期 NSCLC 患者,存在 EGFR 敏感突变(19Del 或 L858R)和(或)棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule associated-protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK)融合重排,无 EGFR T790M 突变,EGFR 突变组使用厄洛替尼 12 周,间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排组使用克唑替尼 12 周,并且在靶向药物诱导治疗 2 周后开始同步放化疗,对照组为同步放化疗。

近年来,在局部晚期 NSCLC 治疗领域最大的进展,非 PACIFIC 研究莫属。一项随机对照的国际 III 期

临床研究,针对局部晚期不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者,在至少完成2个周期以铂类为基础的同步放化疗后,对比 durvalumab 或安慰剂作为维持治疗的效果,结果显示 durvalumab 对比安慰剂的中位 PFS (median PFS, mPFS) 获得显著延长(16.8个月 *vs.* 5.6个月, $P < 0.001$)^[24],治疗效果显著。2018年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 durvalumab 作为不可切除Ⅲ期 NSCLC 同步放化疗后的维持治疗,也被写入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南,成为局部晚期 NSCLC 维持治疗的新标准。LUN 14-179^[25]为不可切除Ⅲ期 NSCLC 同步放化疗后 pembrolizumab 巩固治疗的Ⅱ期研究,研究终点为无转移生存。2018年 ASCO 报道了安全性,证实同步放化疗后抗 PD-1 免疫巩固治疗的可行性。NICOLAS^[26]研究为 nivolumab 联合放疗在局部晚期不可切除Ⅲ期 NSCLC 的Ⅱ期研究,主要终点为放疗后6个月内无3度以上肺炎(CTCAE v4.0)的发生率,次要终点为1年无进展生存率等,该研究提供了抗 PD-1 治疗联合同步放化疗的安全性数据,58例患者的安全性分析显示,89.7%患者出现不良反应,41.4%患者出现严重不良反应。所以,对于可切除的ⅢA(N2)期 NSCLC 患者,新辅助放疗不能改善患者 OS,辅助放疗可将5年 OS 提高约4%,尚需多学科评估;对于不可切除的局部晚期 NSCLC 患者,同步放化疗后 Durvalumab 维持治疗成为新标准。

3 围手术期靶向治疗

围手术期的靶向治疗曾开展过部分研究,但结果均为失败。早在2011年,MSKCC就报道了一项回顾性研究^[27],发现在完全切除的Ⅰ~Ⅲ期 EGFR 突变阳性的肺腺癌患者中,EGFR-TKI 辅助治疗有延长 DFS 和 OS 的趋势,2年 DFS(89% *vs.* 72%, $P=0.060$),2年 OS(96% *vs.* 90%, $P=0.296$);BR19为首个前瞻性考察吉非替尼辅助治疗对 NSCLC 患者 OS 影响的研究^[28],在 mOS 为4.7年的随访期间,未发现两组间在 OS 或 DFS 差异无统计学意义,故于2015年终止研究;RADIANT^[29]研究旨在探索厄洛替尼辅助治疗联合化疗,能否延长完全切除的ⅠB期~ⅢA期 EGFR 阳性 NSCLC 患者的 DFS,同样为阴性结果。上述研究存在人群选择的问题,Ⅰ~Ⅱ期人群比例过高,此部分患者自然生存期长,2年 DFS 不能反映真实情况,更重要的是两个前瞻性的研究设计时未认识到 EGFR-TKIs 的疗效与 EGFR 基因突变有关,RADIANT 研究仅选择了 EGFR IHC/FISH 阳性患者,所以,会出现阴性结果。国内的相关性研究则充分的考虑了敏感人群的选择,获得阳性结果。

新辅助治疗方面,CTONG1103^[30]为比较厄洛替尼与 GP 方案新辅助治疗ⅢA(N2)期 EGFR 突变阳性 NSCLC

的随机Ⅱ期研究。初步研究结果显示,新辅助靶向治疗改善ⅢA~N2期 EGFR 阳性 NSCLC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为54.1% *vs.* 34.3%,尽管 ORR 差异无统计学意义($P=0.092$),但可明显改善显著病理缓解率(major pathologic response, MPR),为10.7% *vs.* 0,手术切除率(83.8% *vs.* 68.6%),R0 切除率(73.0% *vs.* 62.9%)及淋巴结降期率(10.8% *vs.* 2.9%);延长 PFS (21.5个月 *vs.* 11.9个月, $P=0.003$)。

辅助治疗方面,ADJUVANT 研究^[31]将完全性切除Ⅱ~ⅢA期伴 EGFR(+) NSCLC 患者被随机分配至标准铂类化疗组(顺铂第1天 75 mg/m²+长春瑞滨第1和第8天为 25 mg/m²,21天为1个疗程,共4个疗程)和吉非替尼组(250 mg/天,2年)。该研究结果提示,吉非替尼组 DFS 明显优于传统化疗组(28.7个月 *vs.* 18.0个月, $P=0.0054$)。虽然该研究中患者总体生存数据还未明确,但安全性和生存质量方面均有利于吉非替尼组。而吉非替尼组和传统化疗组总体不良反应的发生率分别为58%和80%;对于两组3级或3级以上最常见的不良反应中,吉非替尼组为高转氨酶血症(化疗组2% *vs.* 0),传统化疗组为中性粒细胞减少症(吉非替尼组34% *vs.* 0),白细胞减少症(16% *vs.* 0)和呕吐(9% *vs.* 0)。因此,该研究者得出吉非替尼可作为 EGFR(+) NSCLC 患者的一种治疗方案。相似的随机Ⅱ期临床试验 EVEN^[32]进一步验证了 ADJUVANT 的结果。纳入高风险复发(ⅢA期)亚洲人群,分为顺铂+长春瑞滨组和厄洛替尼组。与 ADJUVANT 结果相似,EGFR-TKI 组不仅 DFS 优于化疗组(42.4个月 *vs.* 20.9个月, $P < 0.001$),而且安全性更优。

由此可见,在选择人群中,新辅助或辅助靶向治疗均可带来 PFS 或 DFS 的获益,可作为临床治疗的选择,若最终能延长患者 OS,则围手术期的靶向治疗将成为新标准。

4 围手术期免疫治疗

尽管免疫治疗在早期 NSCLC 新辅助治疗上显示出较好的疾病控制率(disease control rate, DCR)、MPR 及 pCR,且无论是单药还是免疫联合化疗还是双免疫联合,但仅1项研究报道了在 EGFR 敏感突变患者中的效果。LCMC3 研究^[33],评估 atezolizumab 作为新辅助和辅助治疗用于可切除 NSCLC 患者的作用,2018年 ASCO 报道了其作为新辅助治疗的数据,35例患者行手术治疗,32例疗效可评估患者,6例未携带 EGFR/ALK 驱动基因突变获得 MPR,2例存在 EGFR 敏感突变,病理缓解率不足10%,在所有可评估患者中最低。基于免疫治疗单药在 EGFR 敏感突变患者中的疗效不佳。目前,尚无针对 EGFR 敏感突变患者应用免疫治疗作为新辅助或辅助治疗方面的研究。Impower150 研究显示^[34],免疫联

- therapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2015, 94(23):e879.
- [16] Guo SX, Jian Y, Chen YL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for resectable stage III non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):34388.
- [17] Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the national cancer data base[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8):870-876.
- [18] Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data[J]. *Lancet*, 2010, 375(9722):1267-1277.
- [19] Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American society of clinical oncology/cancer care ontario clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25):JCO2017724401.
- [20] Rodrigues G. Cons: concurrent chemo-radiotherapy remains the ideal treatment in fit patients with inoperable large volume stage III non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(2):195.
- [21] Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410[J]. *J Nat Cancer Ins*, 2011, 103(19):1452-1460.
- [22] Liao ZX, Komaki RR, Jr TH, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3):775-781.
- [23] Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2015, 6(6):568-574.
- [24] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20):1919.
- [25] Greg AD, Sandra KA, Ahad AS, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: hoosier cancer research network LUN 14-179[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl):8500-8505.
- [26] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial[J]. *Lung Cancer*, 2019, (133):83-87.
- [27] 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 Thora Oncol*, 2011, 6(3):569-575.
- [28] Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I. 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.
- [29] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I B- IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, (61):8918.
- [30] Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25):2235-2245.
- [31] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, (19):139-148.
- [32] Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Efficacy and safety of erlotinib vs vinorelbine/cisplatin as adjuvant therapy for stage IIIA EGFR mutant NSCLC patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, (12):abstrS1789.
- [33] Valerie W. Rusch, Jamie E. Chaft, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl):8541-8541.
- [34] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. IMpower150 study group. atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5):387-401.
- [35] Rudin, C. et al. Long-term safety and clinical activity results from a phase I b study of erlotinib plus atezolizumab in advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 13(10):S407.
- [36] Zhou CC. A phase I b study of SHR-1210 plus apatinib for heavily previously treated advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl):e21017.
- [37] Ou W, Li N, Wang SY, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant bevacizumab plus pemetrexed and carboplatin in patients with unresectable stage III lung adenocarcinoma (GASTO 1001)[J]. *Cancer*, 2016, 122(5):740-747.
- [38] Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12):1610-1623.

(2019-05-12 收稿)

(编辑:孙喜佳 校对:王超)

作者简介

唐勇 专业方向为胸外科诊治与临床研究。

E-mail: ywz1112@sina.com

