

# 非小细胞肺癌术后辅助治疗的几个热点

李倩, 王哲海

(山东省肿瘤医院内三科, 济南 250117)

[摘要] 非小细胞肺癌是最常见和死亡率最高的癌症之一, 由于缺乏疾病早期生存率的研究, 直至 21 世纪辅助化疗才引起大家的关注。2004 年起多个临床试验证实, Ⅰ期和Ⅱ期患者可从辅助化疗中明显获益, 而Ⅲ期患者是否接受辅助化疗仍有争议。近几年, 表皮生长因子受体是肿瘤学药物研发的一个重要靶点。表皮生长因子受体的小分子抑制剂成为目前非小细胞肺癌靶向治疗的热点。

[关键词] 非小细胞肺癌; 术后辅助治疗; 热点

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.03.015

## Several Hotspots of Adjuvant Therapy in Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer

LI Qian, WANG Zhe-hai

(Department of Third Internal Medicine, Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

**Abstract:** Of all cancers, non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most commonly diagnosed and deadliest. With a dismissal survival rate even in the early stages of disease, investigations of adjuvant therapy have not had much impact until the 21st century. Starting in 2004, several randomized trials have shown significant improvements in survival treating patients with stage I and II disease. Adjuvant chemotherapy remains controversial in patients with stage III disease, in which most trials have not demonstrated a survival advantage. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a major target therapy. The EGFR tyrosine kinase inhibitors, Gefitinib (Iressa) and Erlotinib (Tarceva), are two prospective agents towards NSCLC.

**Key words:** non-small cell lung cancer; adjuvant chemotherapy after completely resection; hotspot

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌病例的 80%~90%, 根治性手术切除是早期 NSCLC 唯一可能的治愈手段, 但仍有 30%~70% 的患者术后复发、死亡<sup>[1]</sup>。近年来多项临床研究证实, 术后辅助化疗能够取得生存获益, 同时发现不同分期的患者辅助化疗的获益程度也有一定的区别。尤其值得注意的是, 随着小分子靶向药物在表皮生长因子受体 (epidermal growth

factor receptor, EGFR) 突变的晚期 NSCLC 治疗中的巨大成功, 在术后辅助治疗方面的研究日益受到人们的关注。因此本文旨在对近年 NSCLC 术后辅助治疗的几个热点作一回顾。

### 1 术后辅助化疗的几个重要发现

尽管 1995 年的一项荟萃分析显示含顺铂方案辅助化疗可使 5 年总生存率 (overall survival, OS) 提高 5%, 但 OS 的风险比 (hazard ratio, HR) 仅为 0.87, 差异并无统计学意义 ( $P=0.08$ )<sup>[2]</sup>。因此, 此后陆续有多项随机对照临床试验对各种含顺铂方案术后辅助化疗与单纯手术治疗进行了比较。

[作者简介] 李倩 (1986-), 女, 山东禹城人, 在读硕士研究生, 研究方向为肿瘤内科治疗学。

[通讯作者] 王哲海, Tel: 0531-67626331; E-mail: wzhai8778@sina.com

2004-2007年先后发表了5项有关NSCLC术后辅助化疗的重要研究<sup>[3-8]</sup>。意大利肺癌辅助治疗项目和大型肺癌临床试验结果表明化疗组与对照组OS没有差异( $P$ 值分别为0.589和0.90)<sup>[3-4]</sup>。国际肺癌辅助治疗试验(International Adjuvant Lung Trial, IALT)对1867例Ⅱ~Ⅲ期的患者进行术后辅助化疗的研究结果显示,术后给予3~4个周期以顺铂为主的化疗可使术后5年生存率提高4.1%( $P<0.03$ )<sup>[5-6]</sup>。2006年ANITA研究(Adjuvant Navelbine International Trialist Association)采用术后顺铂加长春瑞滨辅助化疗,对840例中位随访76个月的结果显示,5年和7年生存率分别比单纯手术组提高8.6%和8.4%( $P=0.017$ )<sup>[7]</sup>。JBR.10研究也得出类似的结论<sup>[8]</sup>。

2008年Pignon等对此5项临床研究包括4584例患者进行荟萃分析<sup>[9]</sup>。结果显示,NSCLC完全切除术后接受含顺铂方案辅助化疗患者的5年生存率绝对值提高5.4%,总的HR为0.89[95%可信区间(confidence interval, CI)0.82~0.96],差异具有统计学意义( $P=0.005$ )。

### 1.1 顺铂累积量与生存的关系

荟萃分析发现,辅助化疗中顺铂的累积剂量似乎与疗效有一定关系。呈现累积用量越高疗效越好的趋势。将顺铂累积量 $>300\text{ mg/m}^2$ 与 $<300\text{ mg/m}^2$ 相比,无瘤生存状况差异有统计学意义( $P=0.09$ )<sup>[9]</sup>。术后辅助化疗方案的不同,顺铂的总剂量也具有一定的差异性,顺铂联合长春瑞滨组的顺铂累积量 $>300\text{ mg/m}^2$ 者达86%,而其他含顺铂的累积量明显降低。因此顺铂累积量与生存的确切关系尚需进一步观察。

### 1.2 几种铂类药物的区别

顺铂是第一个上市的铂类抗肿瘤药物,也是目前应用最广泛的药物之一,含铂类化疗方案是晚期NSCLC的首选方案<sup>[10]</sup>。顺铂抗癌谱广、作用强、活性高,易与其他抗肿瘤药配伍,因其交叉耐药性少而有利于联合用药,但其严重的毒副反应(包括肾毒性、胃肠道毒性、耳毒性及神经毒性)及低溶解性、耐药性限制了临床的大剂量和长期使用。

20世纪80年代由美国施贵宝公司、英国癌症研究所及Tohrson Matthey公司合作开发的卡铂,结构上以环丁二羧基团取代顺铂分子上的两个氯离子,增加了化合物的水溶性。与顺铂相比,卡铂的肾、耳、神经毒性明显降低,但骨髓抑制较为突出。与顺铂存在明显的交叉耐药性;抗癌谱

与顺铂相同,疗效相近。

络铂的抗肿瘤效果与顺铂、卡铂的作用相当甚至更好,毒性作用与卡铂相同,且与顺铂无交叉耐药性,剂量限制性毒性为血小板下降,其下降程度与体内络铂含量有关,该药已在我国上市,批准的适应证是转移性乳腺癌、晚期小细胞肺癌、慢性粒细胞白血病。

铂类化合物在恶性肿瘤化疗中的地位经久不衰,而新型药物的开发也十分活跃,其应用范围不断拓展,毒性反应也逐渐减轻。NCCN推荐的仍是含顺铂方案,如患者不能耐受其毒性,可考虑换用卡铂方案,络铂尚没有相关推荐。

### 1.3 Ⅲ期患者术后化疗的意义

迄今为止,无论单中心研究还是多个Ⅲ期临床的荟萃分析都明确地一致认为,化疗对ⅢA期患者无任何价值。而对ⅢB期患者是否需要化疗则有了进一步的发现。

2008年Strauss报告了CALGB(Cancer and Leukemia Group B)9633研究的结果,ⅢB期患者分别术后给予紫杉醇联合顺铂辅助化疗或者观察。结果发现对ⅢB期患者,肿瘤直径的大小与化疗的效果有明显的相关性。对于肿瘤直径 $<4\text{ cm}$ 者,化疗组和观察组的中位生存期分别为61个月和78个月,HR为1.01(95%CI 0.69~1.48,  $P=0.49$ );而对肿瘤直径 $\geq 4\text{ cm}$ 者,化疗则具有显著的疗效,中位生存期分别为99个月和77个月,HR为0.69(95%CI 0.48~0.99,  $P=0.043$ )<sup>[11]</sup>。

2010年Butts报告了对482例早期NSCLC术后辅助化疗随访9.3年的结果<sup>[12]</sup>。对所有ⅢB期患者而言,长春瑞滨联合顺铂化疗组的中位生存期为9.8年,而单纯手术组则为11年。对于肿瘤直径 $<4\text{ cm}$ 患者,单纯手术组比化疗组呈现出生存优势的趋势,HR为1.73(95%CI 0.98~3.04,  $P=0.06$ );而对于直径 $\geq 4\text{ cm}$ 者,化疗组与单纯手术组5年生存率分别为79%和59%,HR为0.66(95%CI 0.39~1.14,  $P=0.13$ ),虽然差异没有统计学意义,但是化疗组有获益的趋势。

对于ⅢB期患者是否要进行术后辅助化疗,肿瘤大小是一个值得重视的因素之一。但是,新的肺癌分期已将 $>5\text{ cm}$ 的肿瘤分到ⅢC期,因此按照新的分期,ⅢB期患者术后不应进行化疗。

### 1.4 关注非肿瘤性死亡

尽管2010年Butts对482例早期NSCLC术后辅助化疗随访9.3年的结果提示,辅助化疗可使死

于肺癌的风险显著下降,HR为0.73(95%CI 0.55~0.97, $P=0.03$ ),而其他原因所致的死亡在两组中并无显著差异( $P=0.62$ ),但荟萃分析的结果仍需警惕化疗相关性死亡的增加风险。

荟萃分析显示,接受化疗可使肺癌相关性死亡减少,5年绝对获益率达到6.9%(HR=0.83,95%CI 0.76~0.90, $P<0.001$ )。但同时也发现化疗可致非肺癌相关性死亡增加(HR=1.36,95%CI 1.10~1.69, $P=0.004$ )。化疗使非肺癌相关性死亡增加主要出现在随访的前6个月,HR为2.41(95%CI 1.64~3.55, $P<0.001$ ),呼吸系统/心血管系统疾病是非癌性死亡的主要原因。

## 2 术后分子靶向治疗的研究

多项前瞻性随机对照期临床研究表明,对于EGFR突变的晚期NSCLC,小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)一线治疗的有效率、无进展生存率均显著优于以铂类药物为主的联合化疗<sup>[13-15]</sup>。因此人们有理由假设,对于术后体内可能存在微转移灶的患者应该能够获益于TKI的辅助治疗,而且与化疗相比TKI毒性轻微,也适用于A期患者。

### 2.1 TKI的研究

2010年ASCO会议上Goss等<sup>[16]</sup>报告了对B~A期NSCLC患者常规辅助化疗后再随机分组,给予吉非替尼或安慰剂治疗的期研究初步结果。入组的503例中仅有76例EGFR突变,包括40例安慰剂组和36例吉非替尼组。对总体人群而言,吉非替尼组与安慰剂组相比无论OS还是无复发生存率,吉非替尼组均处于劣势,HR分别为1.23(95%CI 0.94~1.64)和1.22(95%CI 0.93~1.61);即使对EGFR敏感突变的患者,吉非替尼组也较安慰剂组差,中位生存期分别为3.7个月和5.1个月(HR=1.58, $P=0.16$ ),因此该研究提前终止。

2011年Janjigian等报告了2002年5月至2008年8月在美国纽约MSKCC(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)中心治疗的167例~期肺癌患者的回顾分析结果。均接受手术完全切除,所有患者EGFR外显子19(56%)/21(44%)突变。期占70%,56例(33%)接受厄洛替尼或吉非替尼辅助治疗。TKI的中位口服时间为20个月。

多因素分析显示,TKI的2年无复发生存率为

89%,而111例对照组则为72%( $P=0.06$ );2年生存率分别为96%和90%( $P=0.296$ )。作者认为尽管该回顾性研究存在若干缺陷:①辅助TKI主要是根据患者或医生的意向应用;②接受TKI的患者70%为期,2年无复发生存期太短难以反映出真实情况;③采用的是安慰剂对照,而非标准辅助化疗方案,尚不能明确回答辅助靶向治疗是否优于辅助化疗。

但该研究还是首次提示了有EGFR突变的肺癌患者,辅助TKI治疗对无复发生存有一定影响(HR=0.53,95%CI 0.28~1.03, $P=0.06$ )。

### 2.2 TKI辅助治疗的主要争议

EGFR突变是TKI治疗获益的必要前提,有研究显示EGFR突变患者同时也可能是铂类为基础化疗的获益人群。

Tsao等<sup>[17]</sup>2011年报告了对术后接受辅助化疗的NSCLC患者,EGFR基因突变状态与拷贝数的预后及预测价值。单纯术后的211例患者中有27例EGFR突变。突变患者的OS和无复发生存优于野生型患者,尽管未能达到统计学意义上的差异,HR分别为0.68(95%CI 0.34~1.36, $P=0.28$ )和0.83(95%CI 0.44~1.56, $P=0.56$ )。EGFR野生型和突变型均可从铂类药物为基础辅助化疗中获益,但敏感突变型获益更大(HR=0.44,95%CI 0.11~1.70, $P=0.22$ )。因此对于EGFR敏感突变人群,在缺乏TKI与辅助化疗直接严格随机比较的情况下,以EGFR-TKI代替术后辅助化疗的理由不充分。目前NCCN指南中术后辅助化疗仍是NSCLC患者的首选,EGFR-TKI不作为术后的推荐用药。

## 3 小结

总体而言,一系列大样本的随机期临床研究以及荟萃分析肯定了NSCLC术后含铂方案辅助化疗的意义,但其价值受到分期的影响。A期和肿瘤直径<4cm的B期患者目前尚不支持术后常规辅助化疗的应用。TKI尽管在EGFR敏感突变的晚期患者中获得巨大的成功,一线治疗效果远远超过常规的细胞毒化疗,但是否在辅助治疗中会给患者带来获益仍需进一步的临床研究,同时EGFR-TKI辅助治疗的时间、剂量、不良反应等也是需要高度关注的问题。在现有证据条件下,无论EGFR状态如何,辅助化疗仍然是患者的首选。

## [参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2):71-96.
- [2] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials [J]. *BMJ*, 1995, 311(7010):899-909.
- [3] Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage B or C non-small-cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(19):1453-1461.
- [4] Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small-cell lung cancer. The surgical setting of the Big Lung Trial [J]. *Eur J Cardio Thorac Surg*, 2004, 26(1):173-182.
- [5] 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.
- [6] Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, et al. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1):35-42.
- [7] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant Vinorelbine plus Cisplatin versus observation in patients with completely resected stage B- non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9):719-727.
- [8] Antoinette JW, Joan HS. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: Improving cure rates with chemotherapy and other innovative therapies [J]. *ASCO Educational Book*, 2006, 410-414.
- [9] 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.
- [10] Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus Carboplatin versus oral Etoposide plus Carboplatin in extensive small-cell lung cancer: A randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26):4261-4267.
- [11] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant Paclitaxel plus Carboplatin compared with observation in stage B non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(31):5043-5051.
- [12] Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of Vinorelbine plus Cisplatin compared with observation in completely resected stage B and C non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1):29-34.
- [13] 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.
- [14] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388.
- [15] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus Cisplatin plus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):121-128.
- [16] Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor Gefitinib in completely resected stage B- non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(suppl 18):abstr LBA 7005.
- [17] Tsao MS, Sakurada A, Ding K, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1):139-147.

[收稿日期] 2012-05-04

(上接第184页)

- [13] Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(5):401-409.
- [14] Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root [J]. *Ann Math Statist*, 1950, 21(4):607-611.
- [15] Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: A meta-analysis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(3):262-271.
- [16] Vallely A, Page A, Dias S, et al. The prevalence of sexually transmitted infections in Papua New Guinea: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(12):e15586.
- [17] 蒋文瀚, 陈炳为, 郑建光, 等. R语言 meta包在Meta分析中的应用 [J]. *循证医学*, 2011, 11(5):305-309.

[收稿日期] 2012-11-07