DOI:10.16016/j.2097-0927.202209158



表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌治疗的研究进展及展望

姜寒水,吴国明 310042 杭州,浙江省杭州市树兰(杭州)医院呼吸与危重症医学科

[摘要] 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)突变是我国晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)最常见的驱动基因,EGFR 络氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)已经成为其最主要的和首选的治疗方式。EGFR 敏感突变主要包括 19 号外显子缺失(19*Del*)突变和 21 号外显子 *L*858*R* 突变,约占 EGFR 突变的 90%,而 19*Del* 亚型对 EGFR-TKI 更加敏感和有效。对于 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者选择任何一种在我国已经获得一线适应症的 EGFR-TKI 作为一线治疗都是规范的和合理的,其中奥希替尼是较优的选择。奥希替尼在早中期 NSCLC 术后的辅助治疗已经获得突破性进展,大大降低了疾病复发或死亡风险。未来在 EGFR 通路的研究重点将聚焦于克服 EGFR-TKI 耐药性,EGFR 罕见突变抑制剂的研发和新辅助靶向治疗等。

[关键词] 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;EGFR 络氨酸激酶抑制剂;耐药性
[中图法分类号] R734.2;R979.19 [文献标志码] A

Progress and prospect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in treatment of non-small cell lung cancer

JIANG Hanshui, WU Guoming Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province, 310042, China

[**Abstract**] Epidermal growth factor receptor (EGFR) is the most common driver gene of mutations in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) has become the most important and preferred treatment. EGFR-sensitive mutations mainly consist of exon 19 deletion (19*Del*) mutation and exon 21 *L*858*R* mutation, accounting for about 90% of EGFR mutations, while the 19*Del* subtype is more sensitive and effective to EGFR-TKI. For advanced NSCLC patients with EGFR-sensitive mutations, it is standard and reasonable to select any EGFR-TKI which has been given first-line indications in our country as first-line treatment, among which osimertinib is a better choice. Osimertinib has made a breakthrough in the adjuvant treatment for early- and middle-stage NSCLC, and greatly reduced the risk of disease recurrence or death. Researches on EGFR pathway will focus on overcoming EGFR-TKI resistance, development of EGFR rare mutation inhibitors and neoadjuvant targeted therapy.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; resistance

Corresponding author: WU Guoming, E-mail: guoming_wu@sina.com

[通信作者] 吴国明,教授,主任医师,博士研究生导师。目前担任浙江省杭州市树兰(杭州)医院呼吸与危重症医学科主任。兼任中华医学会内科学分会常委,中华医学会呼吸分会肺癌学组成员兼秘书,重庆医学会内科学分会主任委员,重庆肺癌防治联盟主席,重庆抗癌协会肺癌专委会副主任委员,重庆中西医结合协会呼吸分会副主任委员。主笔晚期非小细胞肺癌靶向治疗专家共识(2013 版)。以第一/通讯作者发表论文 160 余篇,其中 SCI 论文 8 篇。承担国家自然基金课题 1 项,重庆市科委公关课题 1 项,面上项目 1 项,国家科技部 973 重大课题分课题 1 项,科技部支撑计划课题分课题 2 项,原卫生部行业重大专项课题分课题 2 项。获得军队医疗成果一等奖 2 项,科技进步二等奖 2 项,重庆市科技进步二等奖 1 项。主要从事肺癌的规范化和个体化治疗研究。E-mail:guoming_wu@sina.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤,其病死率也居恶性肿瘤之首,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)是导致肺癌发病和死亡的主要病理类型,约占所有肺癌的85%,将近70%的NSCLC患者初诊时已为局部晚期或晚期,错过了最佳手术时机[1-2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR,ErbB-1)作为ErbB家族的成员之一,与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移密切相关[3],也是我国NSCLC最常见的驱动基因。2009年IPASS研究结果的公布,开启了晚期NSCLC精准靶向治疗之路。目前,对于EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者,EGFR络氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)已经成为最主要的治疗方式[4-5]。

1 EGFR敏感突变的分型

随着对EGFR敏感突变的晚期NSCLC的不断探索,从流行病学特征来看,EGFR敏感突变亚型主要包括19号外显子缺失(19*Del*)突变和21号外显子*L*858*R*突变,约占EGFR突变的90%[6-7]。从蛋白组学层面看,19号外显子位于EGFR分子的αC-helix区域,而21号外显子位于EGFR分子的A-loop区,说明EGFR的两种主要突变类型存在异质性[8]。回顾吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼和奥希替尼等药物的一线临床研究[9-12],19*Del*突变患者相对于*L*858*R*突变患者的中位无进展生存期时间(progression free survival,PFS)更长。从影像学层面来看,19*Del*和*L*858*R*突变的CT特征也是有区别的,分别有不同类型的独立预测因子[13]。因此,这可能是两种不完全相同的NSCLC分子亚型。

除了常见的EGFR 19*Del*和*L*858*R*突变外,还有EGFR的非经典突变或者罕见突变,如18号外显子G719X点突变,20号外显子插入突变,20号外显子S768I点突变,21号外显子L861Q点突变[14],其中,G719X、S768I和L861Q突变也属于敏感突变,20号外显子插入突变(20*ins*)是原发性耐药突变(因为目前的EGFR-TKI对其不敏感),而EGFR T790M突变是最为常见的EGFR-TKI耐药突变。

2 常用EGFR-TKI抑制剂的选择

对于EGFR敏感突变NSCLC的一线治疗,2022年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南Ⅰ级推荐第一代的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第二代的阿法替尼和达可替尼,以及第三代奥希替尼和阿美替尼等三代TKI以及联合治疗方案[4]。伏美替尼也于2022年6月获得一线治疗适应症。因此,对于EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者选择任何一种EGFR-TKI作为一线治疗都是规范和合理的。但在目前三代同堂的情况下,该如何来选择相对更优的治疗策略呢?

2.1 19号外显子缺失(19*Del*)突变

在IPASS研究中,吉非替尼跟对照组含铂双药化疗治疗19*Del*亚组中位PFS 11.0个月 *vs.* 6.9个月,*HR*值0.43(95% *CI*: 0.25~0.73,*P*=0.001 8),明显优于含铂双药化疗[15];在Optimal研究中,厄洛替尼组对比化疗组治疗19*Del*亚组中位PFS数据未公布,*HR*值0.13(95% *CI*: 0.07~0.25)[10];在Convince研究中,埃克替尼对比化疗组19*Del*亚组中位PFS 11.2个月 *vs.* 8.0个月,*HR*值0.66(95% *CI*: 0.38~1.14,*P*=0.136),中位总生存期(overall survival,OS)埃克替尼对比化疗组32.3个月(95% *CI*: 23.4~40.4) *vs.* 38.8个月(95% *CI*: 28.5~43.7),*P*=0.406 6[16],PFS延长未转化为OS获益。三种第一代EGFR-TKI用于一线治疗19*Del*亚组的PFS数据相当,对比化疗都能带来更好的PFS和更优的生活质量,其中Optimal研究厄洛替尼组对比化疗组的*HR*值更低。

在LUX-Lung 7研究中,阿法替尼对比吉非替尼的19*Del*亚组中位PFS 10.9个月 *vs.* 10.8个月,*HR*值0.71(95% *CI*: 0.48~1.06)[11],中位OS 30.7个月 *vs.* 26.4个月,*HR*值0.83(95% *CI*: 0.58~1.17, *P*=0.284 1)[17];在ARCHER1050研究中,达可替尼治疗19*Del*亚组中位PFS *HR*值0.55 (95% *CI*: 0.41~0.75)[18],中位OS 34.1个月 *vs.* NR,*HR*值0.880(95% *CI*: 0.613~1.262,*P*=0.486 2)[19]。

在FLAURA研究中,奥希替尼对19*Del*亚型的中位PFS 21.4个月,对照组为11.0个月,*HR*值0.43(95% *CI*: 0.32~0.56,*P*<0.001)[12],中位OS *HR*值0.68 (95% *CI*: 0.51~0.90,*P*<0.001)[20],综合考虑疗效和安全性等方面因素,奥希替尼优于第一和第二代EGFR-TKI。阿美替尼和伏美替尼对19*Del*亚型的数据暂未公布,期待后续数据的公布,为患者带来更多选择的可能。从目前研究结果来看一线优选奥希替尼的治疗方案能给EGFR敏感突变,特别是19*Del*亚型患者带来更长生存获益。

2.2 21号外显子突变亚型(*L*858*R*突变)

在IPASS研究中,吉非替尼对比含铂双药化疗,*L*858*R*亚组中位PFS 8.6个月 *vs.* 7.7个月, *HR*值0.81(95% *CI*: 0.47~1.41,*P*=0.453)[15];在Optimal研究中,厄洛替尼对比含铂双药化疗,*L*858*R*亚组中位PFS数据未公布,*HR*值0.26(95% *CI*: 0.14~0.49)[10];在

Convince 研究中,埃克替尼 *L858R* 亚组中位 PFS 11.1 个月 *vs.* 7.8 个月,*HR* 值 0.76(95% *CI*: 0.43~1.33, *P*=0.331),PFS 延长 3.3 个月;埃克替尼组中位 OS 对比化疗组为 29.1 个月(95% *CI*: 20.8~40.6) *vs.* 26.7 个月(95% *CI*: 22.3~33.7),*P*=0.525 9[16]。三种第一代 EGFR-TKI 用于一线治疗 *L858R* 亚组的 PFS 均不超过 12 个月,且劣于 19*Del* 亚组。

在 LUX-Lung 7 研究中,阿法替尼对比吉非替尼的 *L858R* 亚组中位 PFS 12.7 *vs.* 11.0 个月,*HR* 值 0.76(95% *CI*: 0.56~0.95)[11],*L858R* 亚组中位 OS 25.0 个月 *vs.* 21.2 个月,*HR* 值 0.91(95% *CI*: 0.62~1.36, *P*=0.658 5)[17],OS 无统计学获益。在 ARCHER1050 研究中,达可替尼对比吉非替尼的 *L858R* 亚组中位 PFS *HR* 值 0.63(95% *CI*: 0.44~0.88)[18],优于吉非替尼;达可替尼对比吉非替尼中位 OS 为 32.5 个月 *vs.* 23.2 个月,*HR* 值 0.707(95% *CI*: 0.478~1.405)[19],*L858R* 亚组 OS 延长 9.3 个月,死亡风险降低约 30%。因此,两种第二代 EGFR-TKI,特别是达可替尼用于一线治疗 *L858R* 亚组具有一定优势。

在 FLAURA 研究中,奥希替尼对比吉非替尼的 *L858R* 亚组中位 PFS 14.4 个月 *vs.* 9.5 个月,*HR* 值 0.51(95% *CI*: 0.36~0.71,*P*<0.001)[12],*L858R* 亚组的中位 OS *HR* 值为 1.00 (95% *CI*: 0.75~1.32)[20],OS 无统计学差异。在阿美替尼和伏美替尼的Ⅲ期临床研究中,暂未公布 *L858R* 亚组中位 PFS 数据。因此,在三种第三代 EGFR-TKI 用于一线治疗 *L858R* 亚组中,只有奥希替尼公布了其 PFS 数据。虽然没有头对头的比较,但从 OS 的 *HR* 值来看,达可替尼可能比奥希替尼更能让 *L858R* 亚组人群获益。因此,*L858R* 突变人群一线治疗优先推荐有 OS 获益的达可替尼。

目前国产第三代 EGFR-TKI 阿美替尼和伏美替尼均公布了用于晚期 EGFR 敏感突变的 NSCLC 一线治疗的 PFS 数据,并都获批了一线适应症。在 AENEAS 研究中,阿美替尼对比吉非替尼中位 PFS 19.3 个月 *vs.* 9.9 个月,*HR* 值 0.46(95% *CI*: 0.36~0.60, *P*<0.000 1)[21]。在 FURLONG 研究中,伏美替尼对比吉非替尼中位 PFS 20.8 个月 *vs.* 11.1 个月,*HR* 值 0.44(95% *CI*: 0.34~0.58, *P*<0.000 1)[22]。这两个国产创新性第三代 EGFR TKI 对比吉非替尼均展现了显著的 PFS 获益,且入组患者均为中国人群,但 OS 还不成熟,且目前报道的 *HR* 值分别为 0.82 和 0.94,最终 PFS 获益能否转化为 OS 获益,需要等待时间来验证。

尽管三种第三代 EGFR-TKI 奥希替尼、阿美替尼和伏美替尼的中位 PFS 都很优异,且大致相当,但目前仅奥希替尼 OS 数据成熟,国际权威指南美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)把奥希替尼列为优先推荐用于晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗。在国内,阿美替尼、伏美替尼均已经获得一线适应症,因此奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼均可用于晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗。

2.3 非经典突变或罕见突变亚型

EGFR 非经典突变主要包括:18 外显子 G719X(X 可为 A、C、S、V)点突变,20 外显子插入突变(20ins),20 外显子 S768I 点突变,21 外显子 L861Q 点突变。在 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 研究中,阿法替尼治疗非经典突变亚组(*n*=38) ORR 为 71.1%,中位缓解持续时间(duration of response, DoR)为 11.1 个月;G719X (*n*=18)、L861Q (*n*=16)和 S768I (*n*=8) ORR 分别是 77.8%、56.3%和 100.0%[23-24]。阿法替尼治疗 G719X 患者的 ORR 为 77.8%,中位 PFS 为 13.8 个月,中位 OS 为 26.9 个月[24]。

在一项样本量为 693 例的罕见突变研究中,阿法替尼对于非经典突变或罕见突变显示出较好的疗效,其中 315 例未经其他 EGFR-TKI 治疗的患者,阿法替尼对于主要罕见突变 ORR 为 60.0%,中位治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)为 10.8 个月;复合突变中位 TTF 为 14.7 个月,ORR 为 77.1%;其他罕见突变中位 TTF 为 4.5 个月,ORR 为 65.2%;20ins 突变中位 TTF 为 4.2 个月,ORR 为 24.5%[25]。与吉非替尼和厄洛替尼相比,阿法替尼对于 G719X 突变具有更强的抑制作用;吉非替尼和厄洛替尼的 ORR 为 35%~56%,阿法替尼 ORR 为 80%,阿法替尼疗效要明显优于吉非替尼和厄洛替尼[26]。在 2022 年 NCCN V1 版指南中,明确提示优先推荐阿法替尼治疗 G719X、S768I 和 L861Q 突变[5]。

20ins 是原发性耐药突变,临床常用的方案以化疗为主。吉非替尼或厄洛替尼一线治疗 20ins 突变的 ORR 为 14%~42.90%[25-27]。POSITION 20 研究提示,使用高剂量奥希替尼治疗 20ins 突变的 ORR 仅为 28%,DoR 为 5.3 个月,中位 PFS 为 6.8 个月,中位 OS 为 15.2 个月[28]。近 2 年对 20ins 突变的研究取得了可喜的初步进展,在一项Ⅰ期研究中(CHRYSALIS),抗 EGFR/c-MET 的 Amivantamab(JNJ-372)对 NSCLC 的 ORR 为 40%,中位 DoR 为 11.1 个月,中位 PFS 为 8.3 个月,中位 OS 为 22.8 个月[29]。在 NCT02716116 研究中,既往经治的 20ins 突变患者接受 Mobocertinib (TAK-788) 160 mg QD 治疗,其 ORR 为 28%,中位 DoR 为 17.5 个月;Mobocertinib 的颅内活性可能有限,但患者可能从 Mobocertinib 获得持续的系统获益[30]。

CLN-081 作为新型 EGFR-TKI,对 20ins 具有更高的选择性。在 CLN-081-001 研究中,CLN-081 的 ORR 为 41%,中位 DoR 超过 21 个月,中位 PFS 为 12 个月[31]。该研究提示 CLN-081 后线治疗 20ins 突变晚期 NSCLC 患者,显示出了良好的抗肿瘤活性,给患者带来更长的 DoR。在一项 ETCTN 加利福尼亚癌症联合会Ⅰ期研究中,其中一个队列探索了奥希替尼联合 EGFR 单抗 Necitumumab 治疗化疗后进展的 20ins 突变患者,中位 PFS 为 6.9 个月,ORR 为 22%[32]。在 2022 年 ESMO 大会上公布的舒沃替尼Ⅱ期单臂注册临床研究提示舒沃替尼单药二线或后线治疗 20ins 突变晚期 NSCLC 的 ORR 达 59.8%,基线伴有脑转移的患者 ORR 也高达 48.4%,展示了良好的抗肿瘤活性和临床应用前景[33]。

虽然罕见突变发生率相对较低,但是很多药物也在不断地研发和临床试验阶段。在未来,期待临床上药物的选择会更加丰富。

3 EGFR-TKI 联合治疗

在 NEJ009 研究中,吉非替尼联合卡铂和培美曲塞对比吉非替尼中位 PFS 为 20.9 个月 *vs.* 11.9 个月,*HR* 值 0.490($P<0.001$);吉非替尼联合化疗对比吉非替尼单药中位 OS 50.9 个月 *vs.* 38.8 个月,*HR* 值 0.722($P=0.021$),联合方案能显著延长 OS 12.1 个月;在安全性方面,≥3 级不良事件发生率是 65.3% *vs.* 31.0%[34]。因联合治疗的毒副作用较大,在临床上应用并不广泛。

在 RELAY 研究中,厄洛替尼联合雷莫芦单抗对比厄洛替尼联合安慰剂的中位 PFS 19.4 个月 *vs.* 12.4 个月,*HR* 值 0.59(95% *CI*:0.46~0.76),中位 OS 还未公布。在安全性报告中,联合使用雷莫单抗组的 72% 人群发生 3-4 级不良事件[35]。并且从研究结果来看,联合使用雷莫单抗时对 EGFR-TKI 靶向治疗没有异质性反应[36],可能不能转化为 OS 获益。在 CTONG-1509 研究中,厄洛替尼联合贝伐珠单抗组对比厄洛替尼治疗中位 PFS 17.9 个月 *vs.* 11.2 个月,*HR* 值 0.55(95% *CI*:0.41~0.73,$P<0.001$);19*Del* 亚型的中位 PFS 为 17.7 个月 *vs.* 12.5 个月,*HR* 值 0.62(95% *CI*:0.42~0.93,$P=0.017$);*L*858*R* 亚组中位 PFS 19.5 个月 *vs.* 9.7 个月,*HR* 值 0.50(95% *CI*:0.32~0.77,$P=0.001$),延长将近 10 个月的 PFS;中位 OS 36.2 个月 *vs.* 31.6 个月,*HR* 值 0.92(95% *CI*:0.69~1.23,$P=0.581$)[37]。厄洛替尼或吉非替尼联合贝伐珠单抗治疗的结果提示,晚期 NSCLC 患者可能从联合治疗方案中有 PFS 的获益,尤其是 *L*858*R* 亚组联合治疗组的 PFS 要远高于单药组,CTONG-1509 研究中的 *L*858*R* 亚组的 PFS 延长将近 10 个月,因此厄洛替尼联合贝伐珠单抗被优先推荐用于 *L*858*R* 突变人群。

在 2022 年 ASCO 会议上,OPAL 研究中奥希替尼联合含铂双药化疗的 ORR 为 91.0%;安全性方面,≥3 级不良事件发生率为 91%(联合卡铂组为 93.9%,联合顺铂组为 88.2%);联合治疗方案≥3 级不良事件发生率过高,且对比奥希替尼单药治疗,联合治疗方案并未体现出更好的疗效和安全性[38]。

在 BOOSTER 研究中,奥希替尼联合贝伐珠单抗对比奥希替尼中位 PFS 没有统计学差异,分别是 15.4 个月 *vs.* 12.3 个月,*HR* 值 0.96(95% *CI*:0.68~1.37);奥希替尼联合贝伐珠单抗对比奥希替尼的中位 OS 是 24.0 个月 *vs.* 24.3 个月,*HR* 值 1.03(95% *CI*:0.67~1.57,$P=0.581$);在安全性方面,奥希替尼联合贝伐珠单抗组对比奥希替尼组的治疗相关≥3 级不良事件更普遍[39]。在 WJOG9717L 研究中,奥希替尼联合贝伐珠单抗组对比奥希替尼单药组中位 PFS 是 22.1 个月 *vs.* 20.2 个月,*HR* 值 0.863(95% *CI*:0.531~1.397);在安全性方面,奥希替尼联合贝伐珠单抗组对比奥希替尼单药组的≥3 级不良事件发生率分别是 56% *vs.* 48%;该研究显示奥希替尼联合贝伐珠单抗作为一线治疗方案未能给晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者带来 PFS 获益[40]。

奥希替尼联合贝伐珠单抗或化疗从机制上来说可能带来更好的结果,但是综合以上研究结果,联合用药并未带来 PFS 获益,且 3 级以上不良反应发生率更高。临床使用奥希替尼联合贝伐珠单抗或化疗治疗方案,需要更多的探索。

4 术后靶向辅助治疗

EGFR-TKI 在晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 治疗获得的成功,给辅助治疗带来了启示,由于 EGFR-TKI 疗效较化疗疗效显著和安全性更优,采用 EGFR-TKI 术后辅助治疗或将改写 EGFR 敏感突变 NSCLC 术后辅助治疗的格局。在 ADJUVANT 研究中,吉非替尼对照 4 个周期的顺铂联合长春瑞滨的中位无疾病生存期(disease free survival,DFS)为 28.7 个月 *vs.* 18.0 个月,*HR* 值 0.60(95% *CI*:0.42~0.87,$P=0.005\,4$)[41],显著延长 9.3 个月的 DFS;中位 OS 75.5 个月 *vs.* 62.8 个月,*HR* 值 0.92(95% *CI*:0.62~1.36,$P=0.674$)[42],表明 OS 没有统计学差异。在 EVIDENCE 研究中,埃克替尼对比含铂双药化疗的中位 DFS 为 47.0 个月 *vs.* 22.1 个月,*HR* 值 0.36(95% *CI*:0.24~0.55,$P<0.000\,1$),延长患者 24.9 个月的 DFS 时间;OS 数据尚不成熟[43]。以上两个Ⅲ期随机对照临床研究表明,一代

EGFR-TKI 辅助治疗给晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者带来一定获益,但也存在局限性,如一代 EGFR-TKI 辅助治疗的后期进展模式以远处转移为主,且并未降低脑转移风险,另外没有纳入ⅠB 期患者等。

吴一龙教授[44]开展的 ADAURA 研究开启了早中期 EGFR 敏感突变 NSCLC 术后辅助靶向治疗的新篇章,为这类患者带来了治愈的希望。该研究在入组时打破以往的 TKI 对比含铂双药化疗的研究模式,允许研究者和患者共同选择是否辅助化疗,再将患者随机分组后进行试验,主要研究终点是研究者评估的Ⅱ-ⅢA 期患者的 DFS。该研究在 2020 年 4 月,由于在一次例行安全性评估中发现奥希替尼已经展现出压倒性的疗效优势,建议提前揭盲,因此该研究提前 2 年公布了结果,并于 2020 年全文发表在新英格兰医学杂志。结果显示Ⅱ-ⅢA 期患者奥希替尼组与安慰剂组比较,其中位 DFS 的 *HR* 值 0.17(99.06% *CI*: 0.11~0.26,*P*<0.001),奥希替尼使疾病复发或死亡风险降低 83%[45];次要终点ⅠB-ⅢA 期患者中位 DFS 的 *HR* 值 0.20(99.12% *CI*: 0.14~0.30,*P*<0.001),奥希替尼仍使疾病复发或死亡风险降低 80%[45]。在刚刚结束的 2022 年 ESMO 上公布了经过 44.2 个月中位随访时间后的最新疗效数据,结果显示Ⅱ-ⅢA 期患者奥希替尼组对比安慰剂组中位 DFS 为 65.8 个月 *vs.* 21.9 个月,延长 43.9 个月,*HR* 值 0.23(95% *CI*: 0.18~0.30);次要终点ⅠB-ⅢA 期患者奥希替尼组对比安慰剂组中位 DFS 为 65.8 个月 *vs.* 28.1 个月,延长 37.7 个月,*HR* 值 0.27(95% *CI*: 0.21~0.34)[45]。再次证明奥希替尼作为术后辅助治疗,无论是Ⅱ-ⅢA 期还是ⅠB-ⅢA 都有显著获益。该研究结果得到了国际肺癌领域的高度认可,使中国肺癌研究团队开展的临床研究首次改写了 NCCN 指南;吴一龙教授称之为 EGFR 靶向治疗进入 3.0 时代的标志。

在其它的 EGFR-TKI 药物作为术后辅助靶向治疗的研究中,均没有纳入ⅠB 期的患者,忽视了这部分患者的疾病复发风险和治愈的机会。在 ADAURA 研究中,ⅠB 期占到了总数的近 1/3(31.1%),奥希替尼组对比安慰剂组 *HR* 值为 0.41(95% *CI*: 0.23~0.69)[45]。与安慰剂组比较,奥希替尼辅助治疗让ⅠB 期患者复发或死亡风险降低 59%,具有显著的获益。

在复发模式方面,ADAURA 研究结果显著改变了既往 NSCLC 患者人群的术后复发模式。奥希替尼组对比安慰剂组患者出现疾病复发或死亡的风险显著降低,复发率为 11% *vs.* 46%(29%成熟度)[45]。奥希替尼组对比对照组的局部复发率为 6.8% *vs.* 17.8%,远处复发率分别为 4.1% *vs.* 28%[45]。在中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的复发方面,奥希替尼也有非常显著的疗效,奥希替尼组对比对照组的 CNS 复发率为 1% *vs.* 10%,在 24 个月时,奥希替尼组显著降低 CNS 疾病复发或死亡风险 82%(*HR* 值 0.18)[45]。2022 年 ESMO 更新的奥希替尼组对比对照组 CNS 复发率为 6% *vs.* 11%,CNS DFS *HR* 值为 0.24(95% *CI*:0.14~0.42)[46]。

从 ADAURA 研究的数据中我们可以看到,奥希替尼能很好的降低局部复发和远处复发风险,显著降低 CNS 复发风险。从而有力地奠定奥希替尼辅助治疗的地位,改写了 EGFR 敏感突变 NSCLC 术后辅助治疗的格局。

5 展望

EGFR-TKI 引领着靶向治疗的方向,已经取得了优异的成绩,不仅让 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 的疗效获得了极大的改善,而且在术后辅助靶向治疗进一步取得了优异的成果,但是也出现了一些新问题需要我们不断解决。展望未来,我们认为研究方向应该聚焦于:①耐药机制的研究及克服靶向药物的耐药性。靶向治疗的耐药是不变的话题,MET 扩增是 EGFR-TKI 的重要耐药机制之一[46-47],在临床和科研方面都具有重要的价值,必将成为未来研究热点之一。②新一代 EGFR-TKI 的研发。第四代 EGFR-TKI 已经研发多年了,目的是克服第一、二和三代 EGFR-TKI 的耐药性,但到目前进展不大[48-49],应该仍是今后的研究方向之一。③抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)。随着偶联技术的成熟及引入新型桥链及有效载荷,在实体瘤中的探索日渐深入,ADC 类药物在多组织学领域显示了广泛活性,可以预见其应用前景非常广阔。针对 EGFR-TKI 耐药机制之一的 Her2 扩增而研发的 ADC 药物如 DS-8201 已经取得了较好的疗效[50]。④针对罕见或少见突变新药的研发。比如针对一直较难攻克的、原发性耐药突变——20ins 突变,目前已有多款 EGFR TKI 新药布局该领域,其中莫博替尼和国产舒沃替尼等取得了较好的初步疗效[33,51-52]。在未来,我们期待临床有更多的治疗方案选择。⑤双特异性抗体。随着抗体工程技术的不断发展,双特异性抗体的开发迎来了新的机遇。国外已上市的有治疗 NSCLC anti-EGFR/c-MET 的 Amivantamab[53],期待安全性高和疗效好的新产品问世。⑥新辅助治疗。新辅助治疗的价值主要体现在能够有效的降低肿瘤负荷、提升根治性切除率并改善患者的生存预后。目前在新辅助治疗的探索上有靶向治疗[54-55]和免疫治疗[56-57],但都未开展大规模的Ⅲ期

随机对照研究,期待未来出现强力的循证医学证据。

参考文献:

[1] DATTA D, LAHIRI B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery[J]. Chest, 2003, 123(6): 2096-2103. DOI: 10.1378/chest.123.6.2096.

[2] BURDETT S, PIGNON J P, TIERNEY J, *et al*. Adjuvant chemo- therapy for resected early-stage non-small cell lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (3): CD011430. DOI: 10.1002/14651858.CD011430.

[3] APPERT-COLLIN A, HUBERT P, CRÉMEL G, *et al*. Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 283. DOI: 10.3389/fphar.2015.00283.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2022: 96.
Chinese Society of Clinical Oncology Guideline Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Non-Small Cell Lung Cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House(PMPH), 2022: 96.

[5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3. 2022.

[6] ZHANG Y L, YUAN J Q, WANG K F, *et al*. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78985-78993. DOI: 10.18632/oncotarget.12587.

[7] ROBICHAUX J P, LE X N, VIJAYAN R S K, *et al*. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC[J]. Nature, 2021, 597(7878): 732-737. DOI: 10.1038/s41586-021-03898-1.

[8] KOBAYASHI Y, MITSUDOMI T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9): 1179-1186. DOI: 10.1111/cas.12996.

[9] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957. DOI: 10.1056/nejmoa0810699.

[10] ZHOU C, WU Y L, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X

[11] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, *et al*. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(5): 577-589. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.

[12] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, *et al*. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.

[13] ZHAO F N, ZHAO Y Q, HAN L Z, *et al*. Clinicoradiological features associated with epidermal growth factor receptor exon 19 and 21 mutation in lung adenocarcinoma[J]. Clin Radiol, 2019, 74(1): 80.e7-80.80.e17. DOI: 10.1016/j.crad.2018.10.001.

[14] SHEN Y C, TSENG G C, TU C Y, *et al*. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations[J]. Lung Cancer, 2017, 110: 56-62. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.06.007.

[15] WU Y L, SAIJO N, THONGPRASERT S, *et al*. Efficacy according to blind independent central review: post-hoc analyses from the phase Ⅲ, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC[J]. Lung Cancer, 2017, 104: 119-125. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.11.022.

[16] SHI Y K, WANG L, HAN B H, *et al*. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450. DOI: 10.1093/annonc/mdx359.

[17] PAZ-ARES L, TAN E H, O'BYRNE K, *et al*. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 270-277. DOI: 10.1093/annonc/mdw611.

[18] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, *et al*. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.

[19] MOK T S, CHENG Y, ZHOU X D, *et al*. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and *EGFR*-activating mutations[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2244-2250. DOI: 10.1200/jco.2018.78.7994.

[20] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, *et al*. Overall survival with osimertinib in untreated,

EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50. DOI: 10.1056/nejmoa1913662.

[21] LU S, DONG X, JIAN H, *et al*. AENEAS: A randomized phase Ⅲ trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or *L858R* mutations[J]. J Clin Oncol. 2022,40(27): 3162-3171. DOI: 10.1200/JCO.21.02641

[22] SHI Y K, CHEN G Y, WANG X, *et al*. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(11): 1019-1028. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00168-0.

[23] YANG J C H, SEQUIST L V, GEATER S L, *et al*. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830-838. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.

[24] WATANABE S, MINEGISHI Y, YOSHIZAWA H, *et al*. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 189-194. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000048.

[25] YANG J C H, SCHULER M, POPAT S, *et al*. Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 803-815. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.126.

[26] KOBAYASHI Y, TOGASHI Y, YATABE Y, *et al*. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5305-5313. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1046.

[27] XU J L, JIN B, CHU T Q, *et al*. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: a real-world study in China[J]. Lung Cancer, 2016, 96: 87-92. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.018.

[28] ZWIERENGA F, VAN VEGGEL B, HENDRIKS L E L, *et al*. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: results from the phase 2 multicenter POSITION 20 trial[J]. Lung Cancer, 2022, 170: 133-140. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.06.012.

[29] PARK K, HAURA E B, LEIGHL N B, *et al*. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3391-3402. DOI: 10.1200/JCO.21.00662.

[30] JANNE P A, RAMALINGAM S S, YANG J C H, *et al*. Mobocertinib (TAK-788) in *EGFR* exon 20 insertion (ex20ins) + metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): treatment (tx) beyond progressive disease (PD) in platinum-pretreated patients (pts) with and without intracranial PD[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 9099. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9099.

[31] YU H A, TAN D S W, SMIT E F, *et al*. Phase (Ph) 1/2a study of CLN-081 in patients (pts) with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations (Ins20)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 9007. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9007.

[32] RIESS J W, KRAILO M D, PADDA S K, *et al*. Osimertinib plus necitumumab in EGFR-mutant NSCLC: final results from an ETCTN California Cancer Consortium phase I study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 9014. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9014.

[33] WANG M, YANG J C H, MITCHELL P, *et al*. 987P Sunvozertinib for NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations: preliminary analysis of WU-KONG6, the first pivotal study[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1003-S1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1114.

[34] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, *et al*. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123. DOI: 10.1200/JCO.19.01488.

[35] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, *et al*. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.

[36] NAKAGAWA K, NADAL E, GARON E B, *et al*. RELAY subgroup analyses by EGFR Ex19del and Ex21*L858R* mutations for ramucirumab plus erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(19): 5258-5271. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0273.

[37] ZHOU Q, XU C R, CHENG Y, *et al*. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): a multicenter phase 3 study[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1279-1291.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.005.

[38] NAKAMURA A, SAITO R, KO R, et al. A phase II study of osimertinib in combination with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: the OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801)[J].

J Clin Oncol,2022,40: 16_suppl, 9097-9097.

[39] SOO R A, HAN J Y, DAFNI U, *et al*. A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line targeted treatment in advanced NSCLC with confirmed EGFR and acquired T790M mutations: the European thoracic oncology platform (ETOP 10-16) BOOSTER trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(2): 181-192. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.010.

[40] KENMOTSU H, WAKUDA K, MORI K, *et al*. Randomized phase 2 study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib for untreated patients with nonsquamous NSCLC harboring EGFR mutations: WJOG9717L study[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9): 1098-1108. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.05.006.

[41] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, *et al*. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N_2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG 1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 139-148. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5.

[42] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, *et al*. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N_2) EGFR-mutant NSCLC: final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 713-722. DOI: 10.1200/JCO.20.01820.

[43] HE J X, SU C X, LIANG W H, *et al*. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(9): 1021-1029. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00134-X.

[44] 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. DOI: 10.1056/nejmoa2027071.

[45] TSUBOI M, WU Y L, GROHE C, *et al*. LBA47 Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1413-S1414. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.047.

[46] WOLF J, SETO T, HAN J Y, *et al*. Capmatinib in *MET* Exon 14-mutated or *MET*-amplified non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 944-957. DOI: 10.1056/nejmoa2002787.

[47] PAIK PK, FELIP E, VEILLON R, *et al*. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. N Engl J Med. 2020,383(10): 931-943. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407.

[48] KASHIMA K, KAWAUCHI H, TANIMURA H, *et al*. CH7233163 overcomes osimertinib-resistant EGFR-del19/T790M/C797S mutation[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(11): 2288-2297. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0229.

[49] JIA Y, YUN C H, PARK E, *et al*. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. Nature, 2016, 534(7605): 129-132. DOI: 10.1038/nature17960.

[50] SIENA S, BARTOLOMEO M D, RAGHAV K, *et al*. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779-789. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3.

[51] BURNETT H, EMICH H, CARROLL C, *et al*. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0247620. DOI: 10.1371/journal.pone.0247620.

[52] ZHOU C C, RAMALINGAM S S, KIM T M, *et al*. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with *EGFR* exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.

[53] NEIJSSEN J, CARDOSO R M F, CHEVALIER K M, *et al*. Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100641. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100641.

[54] TSUBOI M, WEDER W, ESCRIU C, *et al*. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA[J]. Future Oncol, 2021, 17(31): 4045-4055. DOI: 10.2217/fon-2021-0549.

[55] SUN L, GUO Y J, SONG J, *et al*. Neoadjuvant EGFR-TKI therapy for EGFR-mutant NSCLC: a systematic review and pooled analysis of five prospective clinical trials[J]. Front Oncol, 2021, 10: 586596. DOI: 10.3389/fonc.2020.586596.

[56] UPRETY D, MANDREKAR S J, WIGLE D, *et al*. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(8): 1281-1297. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.05.020.

[57] KANG J, ZHANG C, ZHONG W Z. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: state of the art[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(4): 287-302. DOI: 10.1002/cac2.12153.

(收稿:2022-09-17;修回:2022-11-16)

(编辑 栾 嘉)