

非小细胞肺癌术后辅助化疗进展

【作者】 刘吉福 武珊珊

北京军区总医院胸外科 (北京 100700)

【摘要】 非小细胞肺癌切除后辅助化疗问题一直存在争议。已证明 II-III a 期可从辅助化疗中获益, I b 期可口服辅助化疗获益。尽管新药物的出现有力地提高了辅助化疗的疗效,但患者依从程度的提高有待于给药方案的改进。肿瘤分子标志物和酪氨酸激酶抑制药是今后提高术后辅助化疗疗效的研究方向。

【关键词】 非小细胞肺癌; 外科治疗; 术后辅助化疗

【中图分类号】 R734.2; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0009-04

资料表明,非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌中占 85%。适宜手术切除的肺癌主要是早期病变。肺癌手术切除后发生复发和转移占了一半。术后辅助化疗能否降低术后复发和转移一直是值得关注的问题。因为肺癌切除术后辅助化疗的意义尚不清楚,它不像 I、II、III 期乳腺癌、结肠癌那样,已列为治疗的标准^[1]。为了帮助临床医师作出正确的选择,有必要进一步研究肺癌切除术后辅助化疗问题。

1 肺癌切除的结果与术后辅助化疗

临床上,肺癌术前常规的检查手段并非能完全准确地判断病变的范围,术中探查、术中肿瘤切除的范围及淋巴结清扫的程度和术后的病理结果更能确切地反映患者的病变现状。切除结果的判断主要根据 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)肿瘤临床实践指南。我国 NSCLC 临床实践指南(2008)确定的肺癌切除的结果有 3 种类型,包括完全切除、不完全切除和不确定切除。不完全切除和不确定切除应该积极选择术后辅助化疗,而完全切除术后辅助化疗问题则需要深入地探讨。

1.1 完全切除

完全切除必须同时满足以下 4 项:①所有切缘包括支气管、动脉、静脉、支气管周围组织和肿瘤附近的组织为阴性。②行系统性或叶系统性淋巴结清扫,必须包括 6 组淋巴结,其中 3 组来自肺内(叶、叶间或段)和肺门淋巴结;3 组来自包括隆突

下淋巴结在内的纵隔淋巴结。③分别切除的纵隔淋巴结或肺叶的边缘淋巴结不能有结外侵袭。④最高淋巴结必须切除而且是镜下阴性。

1.2 不完全切除

①切缘肿瘤残留;②病理检查纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结结外侵袭;③淋巴结阳性但不能切除(R2);④胸膜腔或心包腔积液癌细胞阳性。

1.3 不确定切除

所有切缘镜下阴性,但出现下述 4 种情况之一者属于不确定切除:①淋巴结清扫没有达到完全性切除;②最高淋巴结阳性但已经切除;③支气管切缘是原位癌;④胸膜腔冲洗液细胞学阳性 R1cy⁺。不完全切除和不确定切除应该积极选择术后辅助化疗,而完全性切除术后辅助化疗问题则需要深入地探讨。

2 NSCLC 完全切除术后辅助化疗是否必要

NSCLC 完全切除术后辅助化疗的主要目的是清除微小转移灶或残存灶,减少复发的机会,改善远期生存结果。肺癌的 I-III a 期均适宜外科治疗。单纯手术,不做其他辅助治疗的患者五年生存率 I 期是 67%;III a 期仅有 23%。如果术后行辅助化疗,究竟哪期患者能从辅助化疗中获益一直是值得关注的问题,或许从近年的研究结果会得出结论。加拿大国家癌症研究所临床研究组^[2]收集 482 例 I b-II 期 NSCLC 患者,分为辅助化疗组和观察组。化疗组给 4 个周期长春瑞滨+顺铂(NP)方案。随

访 73 ~ 94 个月。结果化疗组五年生存率改善了 15%。亚组分析, I b 期患者未能获益。癌症与白血病组 B^[3] 研究了 344 例 I b 期 NSCLC 患者, 给予紫杉醇、卡铂方案化疗, 给药 4 个周期。最常见的化疗毒性反应是血液毒性, 有 36% 患者显示有 III-IV 级白细胞减少。随访 34 个月时分析, 结果显示能显著改善生存率; 然而中位随访达 57 个月时, 则显示无明显获益。这一结果可能说明 I b 期 NSCLC 患者通过化疗获益的结果非常微小, 难以达到统计学差异。长春瑞滨辅助化疗国际实验者协会 (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA)^[4] 收集了 840 例 I b-III a 期 NSCLC 切除后患者, 分成术后化疗和观察两组。术后化疗给予 NP 方案治疗 4 个周期。中位随访 76 个月, 结果显示调整后死亡风险化疗组显著低于观察组。NSCLC 各期术后化疗的风险比 (hazard ratios, HR) 分别是: I b 期 1.10; II 期 0.70; III a 期 0.69。五年生存率优势达 8.6%。从这几组的实验结果看, NSCLC 切除术后以 II、III a 期获益最大, 该两期应该常规作术后化疗; 而 I b 期获益微小, 该行术后化疗并非十分必要。然而, 日本报道的结果则相反, 在对 999 例 I 期肺腺癌术后随机分成观察组和口服替加氟组 ($250\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 连服 2 年。坚持服用 6 个月的占 80%; 坚持服用 24 个月的占 65%)。亚组分析 I b 期改善五年生存率达 11%^[5]。2007 年经过荟萃分析也证实了这一结果。这可能说明 I b 期正规静脉化疗利大于弊; 而口服剂反而获益。国内对 NSCLC 完全切除术后辅助化疗的研究很少, 仅见徐光川等^[6] 对 70 例 I-III 期 NSCLC 术后研究报道, 分为化疗组和单纯手术组, 两组中 III 期患者五年生存率分别是 44.0% 和 20.8%, 有统计学显著性差异; 其他分期中则无统计学差异。与国外的报道结果一致。

3 术后化疗的时机、方案和疗效

NSCLC 术后辅助化疗已经历了近 50 年的历程。20 世纪 90 年代以前国际 NSCLC 术后辅助化疗专业组推荐的化疗方案, 患者能否获益尚未证

实, 属于试验阶段。化疗设计方案多是混乱、小组研究。30 年中共 50 个临床随机试验组, 入组共 10 000 例, 多是传统的化疗药物 (Holmes EC et al, 1991)。而 1995 年的术后辅助化疗的试验结果则是一个大的转折, 由 NSCLC 协作组做的荟萃分析, 共入组 457 例, 接受以烷化剂为主化疗方案的患者生存率降低, 而接受以铂类为主化疗方案的患者五年生存率改善达 5%^[7]。这一结果为今后的化疗方案奠定了基础。2007 年 ASCO 荟萃分析以铂类为基础的化疗方案, 与疗效并无显著差异。化疗药物的研究进展是术后辅助化疗的重要因素。细胞毒性药物中, 铂类在各种化疗方案中是一种基础药物。从第一代的顺铂到第三代的奥沙利铂、洛铂。第三代的铂类具有烷化作用, 与 DNA 结合, 形成链内和链间交联, 抑制 DNA 的合成和复制, 与第一代相比疗效提高, 不良反应降低。另一些第三代细胞毒性药物如吉西他滨、多西他赛或紫杉醇、长春瑞滨、培美曲赛, 均提高了 NSCLC 化疗疗效。近年报道, 培美曲赛有效改善了肺腺癌患者的生存时间。有关化疗的方案的应用方法仍属探讨的范畴。日本最近对完全切除的 NSCLC 患者 20 例 (I b-III a 期) 用顺铂、吉西他滨 2 周方案, 仅有 65% 完成了 4 个周期的化疗, 无治疗相关的死亡。对改善生存、预防复发的结果有待进一步观察^[8]。

肺癌术后何时给予化疗, 一般认为术后 4 ~ 6 周最好, 最长不超过 8 周。这主要是考虑到肺癌切除术后微转移灶再活跃问题。北京军区总医院胸外科的做法是评估患者的年龄、全身状况, 只要患者能耐受, 以尽早给予化疗为宜。但是有关术后给予化疗的时间与预后的关系尚未见报道。

4 预示肺癌术后辅助化疗的疗效和影响因素

肺癌切除术后辅助化疗除了肺癌分期、化疗药物影响因素外, 能否从个体上确定患者的预后因素是每个肿瘤科医师所关心的问题。这一问题需要从肺癌的分子水平寻找。

肺癌生物学标志可为预示辅助化疗的疗效提供有用资料。DNA 切除修复交叉互补基因 1 (exci-

sion repair cross-complementation 1, ERCC1) 涉及肿瘤细胞 DNA 修复蛋白, 该蛋白增强受损伤 DNA 的修复。肺癌组织 ERCC1 阴性, 患者从以铂类为基础的辅助化疗中获益, 反之, 化疗疗效降低。核苷酸还原酶 1 (ribonucleotide reductase subunit 1, RRM1) 是另一个预示化疗效果的标志。它是核苷酸结合位点之一, 通过控制底物的特异性和核苷酸还原酶的活性在细胞 DNA 合成通路中起限速作用, 同时也是核苷类似物化疗药物吉西他滨的结合位点。已证实它是吉西他滨、顺铂化疗效果的主要预示标志^[9]。吴颖等^[10]对 59 例 I-III 期 NSCLC 切除瘤组织患者, 用免疫组织化学检测 ERCC1 表达对术后铂类辅助化疗的影响。结果术后辅助化疗总体生存期为 20.8 个月, 而 ERCC1 阴性组生存期为 36.7 个月。说明 ERCC1 阴性表达者可从铂类辅助化疗中获益。

Potti 等^[11]用基因表达侧面建立了肺转位基因模型 (lung metagene model, LMM), 以达到努力准确判别预后和辨别高复发危险患者的目的。正计划临床试验, 研究建立 NSCLC 辅助化疗使用预示预后和疗效的生物标志。CALGB30506 研究计划, 用 LMM 入组肿瘤 2~4cm I 期 NSCLC。入组的患者随机分成观察组和化疗组, 结果以测定与患者有关的 LMM 低计分 (据模型低复发危险患者) 或高分计 (据模型高复发危险患者)。试验的两个主要目的: 一是评价低 LMM 计分阳性预示值的价值; 二是分辨出 LMM 高分患者辅助化疗的效果和生存期。

5 术后辅助化疗问题及未来

肺癌切除术后辅助化疗希望能进一步降低复发、转移率, 提高远期生存率, 这就需要寻求药物敏感性的新证据。目前已采用的方法是三磷酸腺苷生物荧光抗肿瘤药敏检测 (ATP-CRA), 因为该方法具有灵敏、快速、与临床相关性好的特点。Moon 等^[12]报道用 ATP-CRA 对 34 例 NSCLC 进行检测, 其阳性/阴性准确预示值为 68.8%。敏感组临床应用有效率高、无瘤进展生存率和总生存率更高。目前正在研究的药物基因组学技术是另一种指导

临床用药的方法。美国西南肿瘤组 (SWOG) 药物基因组学技术, 对 I 期 ($\leq 2.0\text{cm}$) NSCLC 切除标本进行 ERCC1、RRM1 分析, 然后将患者随机分成辅助化疗 (顺铂 + 吉西他滨) 组或观察组。主要目的是确定术后患者辅助化疗的比例及可行性。

靶向药物治疗已成为目前选择治疗晚期肺癌的可行方案, 然而对肺癌切除术后辅助治疗的可行性已成为关注焦点之一。

靶向药物可分成两类, 一类是表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制药物, 以吉非替尼、厄洛替尼为代表; 另一类是血管生长因子 (VEGF) 抑制药物, 以贝伐珠单抗为代表。这两类药物用于晚期 NSCLC 患者均获益。然而, 更大兴趣是这类药物在辅助治疗中的作用。有些试验正在进行中。JBR. 19 设计的试验是随机三期组间试验, 研究 I b-III a 期 NSCLC 切除术后到 2 年, 随机分成吉非替尼或空白对照治疗组, 观察 EGFR 酪氨酸激酶抑制药 (TKI) 的作用。这一研究因吉非替尼治疗晚期肺癌显示的生存结果阴性而提前结束^[13]。2009 年 ASCO 报道了 150 例完全切除 I-III 期肺腺癌 EGFR 活性突变的研究, 28% 接受了术后化疗, 32% 接受了术后靶向治疗 (厄洛替尼或吉非替尼)。接受 TKI 治疗的患者中位无瘤生存时间是 43 个月; 未接受 TKI 治疗的患者则是 31 个月。虽然未达到中位总生存期, 初步结果还是令人鼓舞的^[14]。按循证医学证据 TKI 作为辅助治疗应以检测 EGFR 是否有突变作为指导, EGFR 有突变, 有效率为 67%; 用以维持治疗也同样获益。目前仍在从事 TKI 用于辅助治疗的研究。

抗 VEGF 单克隆抗体—贝伐珠单抗, 美国东部肿瘤协作组 (ECOG 4599)^[15]的研究是卡铂和紫杉醇加或不加贝伐珠单抗治疗晚期 NSCLC, 结果显示加贝伐珠单抗组优于不加组 (12.3 个月对 10.3 个月; $P=0.003$)。另一组是顺铂加贝伐珠单抗, 显示改善了有效率和无进展生存时间^[16]。

2010 年 ASCO 年会报道了 NSCLC 新的治疗靶点 EML4-ALK (echinoderm microtubule - associated

protein-like 4 (EML4) and the anaplastic lymphoma kinase (ALK), EML4-ALK 融合基因, 针对该靶点的有效药物 crizotinib, 使治疗的客观缓解率达到 50% ~ 80%^[17]。Takahashi 等^[18]用反转录聚合酶链(RT-PCR)方法检测 EML4-ALK 在 NSCLC 表达, 阳性率为 1.6%。有趣的是 EML4-ALK 阳性表达者并不在 *EGFR*、*Kras*、*ERBB2* 基因表达阳性者中, 证明是一个新靶点。这或许成为术后辅助治疗的重要药物。靶向药物、基因治疗可能提高 NSCLC 术后辅助化疗疗效和远期生存率, 有望成为肺癌治疗的主流。

【参考文献】

- [1] Johnson BE, Rabin MS. Patient subsets benefiting from adjuvant therapy following surgical resection of non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 5022s-5026s.
- [2] Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR10 [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2589-2597.
- [3] Strauss GM, Hernden J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage Ib Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 621s(abstr. #7019).
- [4] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib-IIIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelbine international trialist association [NITA]): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 719-727.
- [5] Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1713-1721.
- [6] 徐光川, 戎铁华, 林鹏. 非小细胞肺癌术后辅助化疗随机研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1998, 20: 228-230.
- [7] 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 randomised clinical trials [J]. *BMJ*, 1995, 311: 899-909.
- [8] Yamauchi M, Takeo S, Suemitsu R, et al. Feasibility study for bi-weekly administration of cisplatin plus gemcitabine as adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 7 [Epub ahead of print] (PMID: 19809815).
- [9] Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4731-4737.
- [10] 吴颖, 宋勇, 刘红兵. 切除修复交叉互补酶 1 在非小细胞肺癌中的表达及其对术后铂类辅助化疗的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22: 150-153.
- [11] Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 570-580.
- [12] Moon YW, Choi SH, Kim YT, et al. Adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay (ATP-CRA)-guided platinum-based 2-drug chemotherapy for unresectable nonsmall-cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109: 1829-1835.
- [13] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA survival evaluation in lung cancer) [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1527-1537.
- [14] Janjigian YY, Park BJ, Kris MC. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 15s; 2009 (suppl, abstr No: 7523).
- [15] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2542-2550.
- [16] Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase iii study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (nscl): B017704; abstr lba7514 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25.
- [17] 张力. 晚期 NSCLC 靶向治疗新进展解读 [J]. *全球肿瘤快讯*, 2010, 25: 40-41.
- [18] Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 889-897.