

可切除驱动基因突变非鳞非小细胞肺癌患者术后辅助靶向治疗的研究进展

李如月¹ 李滢² 姚秀静¹ 董雪² 李因涛²

¹山东第一医科大学附属肿瘤医院放射肿瘤科, 济南 250117; ²山东第一医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 济南 250117

通信作者: 李因涛, Email: yintaoli@fudan.edu.cn

【摘要】 非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌最常见的病理类型, 约占 85%。早期 NSCLC 患者的首选治疗方案是手术切除, 但可切除患者术后仍存在一定的复发率, 因此选择合适的辅助治疗方案十分重要。近年来, 分子靶向药物显著改善了驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者的预后。基于此有学者提出, 分子靶向药物应用于可切除的驱动基因突变 NSCLC 患者能降低这部分患者术后复发率, 并进行了一系列相关研究。文章主要通过展示分子靶向药物的作用机制, 总结分子靶向药物对驱动基因突变的晚期患者的作用优势, 并进一步叙述已有研究中关于可切除的驱动基因突变 NSCLC 患者接受辅助靶向治疗的疗效和安全性, 期待能够为这部分特殊患者提供精准化治疗, 降低术后复发率。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 突变; 手术; 辅助治疗; 靶向治疗

基金项目: 国家自然科学基金 (82373044); 山东省自然科学基金 (ZR2023LSW023)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250112-0018

Research progress on postoperative adjuvant targeted therapy for patients with resectable driver mutation non-small cell lung cancer

Li Ruyue¹, Li Ying², Yao Xiujing¹, Dong Xue², Li Yintao²

¹Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China; ²Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China

Corresponding author: Li Yintao, Email: yintaoli@fudan.edu.cn

【Abstract】 Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common pathological type of lung cancer, accounting for about 85%. Surgical resection is the standard treatment for early-stage NSCLC; however, resected patients continue to experience a significant recurrence rate, making optimal adjuvant therapy essential. In recent years, molecularly targeted drugs have significantly improved the prognosis of patients with advanced NSCLC with driver gene mutations. Based on this, scholars at home and abroad have proposed whether applying molecularly targeted drugs to resectable patients with NSCLC with resectable driver gene mutations can reduce the postoperative recurrence rate of these patients. A series of related studies have been designed. This review details the mechanisms of action of targeted agents, summarizes their advantages in advanced-stage driver gene-

mutated NSCLC, and discusses the efficacy and safety of adjuvant targeted therapy in resectable driver gene-mutated NSCLC patients, with the aim of guiding precision treatment to lower recurrence rates.

【Key words】 Cancer, non-small cell lung; Mutation; Operation; Adjuvant therapy; Targeted therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation (82373044); Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2023LSW023)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250112-0018

根据2024年最新的癌症统计报告^[1],肺癌目前仍是死亡率最高的恶性肿瘤类型。其中最常见的肺癌类型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),约占85%^[1]。根治性手术是I~ⅢA期NSCLC患者的标准治疗方案,已有研究显示,可切除的NSCLC患者术后可根据具体情况选择辅助化疗以降低术后复发率^[2]。但是,Pignon等^[3]的一项meta分析显示,术后接受辅助化疗的可切除NSCLC患者仅比术后观察的这部分患者提高5.8%的5年无病生存率和5.4%的5年总生存率,提示术后辅助化疗可能并不是可切除NSCLC患者的有效治疗方案。因此,为这部分患者找到合适的术后辅助治疗方案降低术后复发率是非常重要的。

靶向治疗的出现改变了驱动基因突变的NSCLC患者的预后,这种治疗方式的作用机制是通过靶向肿瘤细胞自身特定的分子靶标来特异性阻止肿瘤组织的发生发展^[4]。研究显示,NSCLC患者中最常见的驱动基因突变为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因阳性^[5]。既往研究结果提示,靶向治疗可以达到显著延长晚期NSCLC患者中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS),改善这部分患者预后和生活质量的目的^[6]。但是,可切除的驱动基因突变NSCLC患者术后应用靶向治

疗能否取得较好的疗效和安全性仍缺乏循证医学证据证实。

通过阐述NSCLC患者发生驱动基因突变的机制和已上市的分子靶向药物的作用机制,综述进一步指出了驱动基因突变的晚期患者接受靶向治疗的优势。可以通过总结已有的关于驱动基因突变的可切除NSCLC患者术后应用辅助靶向治疗的研究,为这部分患者提供精准化的治疗方案。此外,综述还指出了已有研究存在的问题,希望未来的前瞻性研究能够加以改进。

一、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的作用机制

TKIs是一种通过阻断酪氨酸激酶活性而抑制肿瘤生长增殖的药物,包括可逆性TKIs和不可逆性TKIs。晚期NSCLC患者接受TKIs显著延长患者OS后,部分研究探索了可切除NSCLC患者术后应用靶向治疗的疗效。因此,结合已有的术后靶向治疗的研究,文章主要介绍了EGFR-TKIs和ALK-TKIs的作用机制。

1. EGFR-TKIs的作用机制

EGFR基因突变是NSCLC最常见的驱动基因突变类型,且更易发生于亚洲患者^[7-8]。EGFR基因为受体酪氨酸激酶家族(receptor tyrosine kinase family, RTK)中第1个发现的成员^[9]。该基因位于第7号染色体短臂上的跨膜糖蛋白^[10],共由28个外显子和编码1210个氨基酸的EGFR前体组成,分子量约170kDa^[11],其结构包括细胞外配体结构域

(I、II、III和IV)、跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)结构域。正常情况下,当细胞开始增殖时,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结合到EGFR胞外连接位点使没有酪氨酸激酶活性的EGFR单体向具有磷酸激酶活性的EGFR同源二聚体转化,这种二聚体可以与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合,使EGFR二聚体自身磷酸化,进一步激活下游信号通路,实现细胞的增殖、分化和迁移^[12]。有研究显示,许多实体肿瘤存在EGFR的高表达或异常表达,更易激活细胞内酪氨酸激酶信号传导通路的TK^[13],进而导致自磷酸化将受体连接到下游信号通路,包括大鼠肉瘤病毒(rat sarcoma, RAS)-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-丝苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)通路及Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路^[14-15],最终导致整个EGFR信号通路的激活(图1)。此外,NSCLC患者EGFR基因突变位置多样,其中最常见EGFR突变为EGFR外显子19缺失突变和EGFR外显子21 L858R突变^[16]。

EGFR-TKIs是一种分子靶向药物,可以通过阻碍酪氨酸转磷酸化来抑制信号通路,从而阻止配体诱导的EGFR活化^[17]。其中一代EGFR-TKIs主要通过与EGFR的ATP结合位点竞争,可逆性地与EGFR结合,进一步阻断酪氨酸激酶活性^[18],目前已有吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼3类药物上市。而二代EGFR-TKIs(阿法替尼和达克替尼)则是不可逆地与EGFR共价结合^[19]。随着EGFR-TKIs应用,显示这部分患者会出现获得性耐药,其中约一半的患者出现T790M突变^[20]。基于

此,三代EGFR-TKIs是通过不可逆的靶向EGFR-T790M突变来解决耐药问题^[21-22]。值得注意的是,EGFR-T790M突变应用奥希替尼一段时间后仍会再次突变产生耐药,其中包括G797突变、G796突变等^[23]。此外,有研究显示,EGFR耐药也可以通过激活旁路途径实现,例如间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)等^[24]。因此,目前针对靶向治疗的相关研究仍在进行中。但可切除的NSCLC患者中存在EGFR突变的部分患者在既往前瞻性研究排除在外,这部分患者术后接受辅助EGFR-TKIs能否获益需要进一步探究(图1)。

2. ALK-TKIs的作用机制

在1994年,首次发现ALK基因与间变性大细胞淋巴瘤相关,机制为NPM1融合^[25]。ALK基因突变有3种突变类型,分别为重排(rearrangement, ALK-R)、扩增(amplification, ALK-A)和点突变^[25]。随后,ALK基因突变也存在于其他的恶性肿瘤类型中,包括NSCLC、乳腺癌和结直肠癌等^[26]。ALK基因属于胰岛素受体超家族的一员^[27]。ALK基因是位于2号染色体断臂的一种受体酪氨酸激酶,共有26个外显子,编码全长1620个氨基酸的ALK蛋白^[27]。其结构包括胞外结构域(extracellular domain, ECD)、跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)和胞内结构域(intracellular domain, ICD)^[28]。研究显示,ALK基因参与周围神经系统、中枢神经系统和肠道的发育^[29-30]。此外,NSCLC中约有5%的患者会发生ALK基因突变^[31]。最早是由Soda等^[32]在NSCLC驱动基因中发现ALK基因和棘皮动物微管相关样蛋白4(echinoderm microtubule associated protein-like 4, EML4)的激活融合。部分学者利用该融合基因构建模

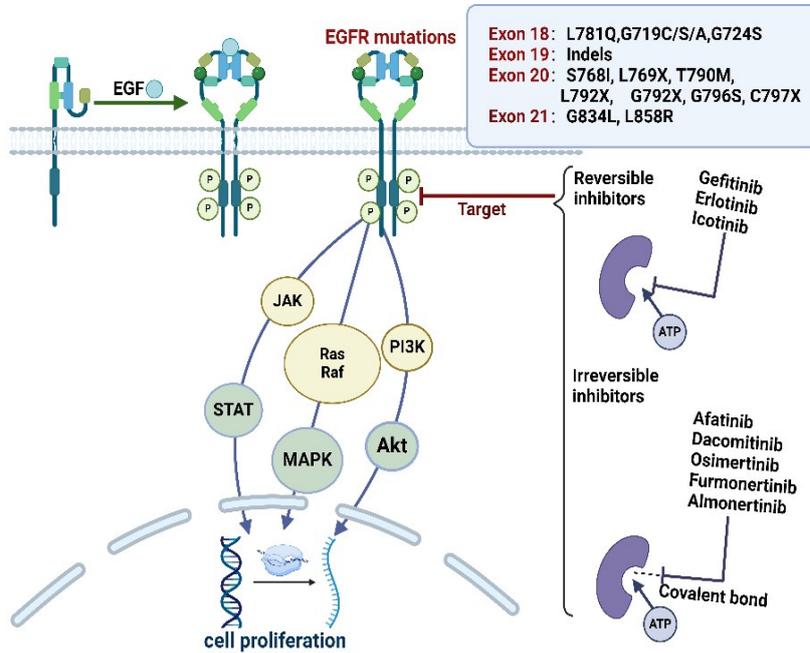


图1 EGFR的激活过程和EGFR-TKIs的作用机制

(Created in BioRender. Li R, 2025. <https://BioRender.com/g31h963>)

注：EGF：表皮生长因子；EGFR：表皮生长因子受体；Exon：外显子；JAK：Janus 激酶；STAT：信号转导及转录激活蛋白；Ras：大鼠肉瘤病毒；Raf：快速加速纤维肉瘤；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；PI3K：磷脂酰肌醇3-激酶；Akt：丝苏氨酸蛋白激酶；ATP：三磷酸腺苷

型进一步探究下游信号通路的相关状况，研究发现该融合基因会导致下游4个关键致癌信号通路激活，包括JAK-STAT^[33]、MAPK-胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)^[34]、磷脂酶C-γ(phospholipase C-gamma, PLCγ)-磷脂酰肌醇-4,5二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)-肌糖1,4,5三磷酸(inositol-1,4,5-trisphosphate, IP3)和PI3K-Akt^[35](图2)。这些信号通路在肿瘤发生发展中起着重要的作用^[36]。

随着EGFR-TKIs在EGFR突变NSCLC患者中取得的成功，针对ALK基因的靶向药物也陆续面世。ALK-TKIs的作用机制主要是通过通过与ALK融合蛋白的ATP结合位点竞争性结合，进而阻断ATP与ALK融合蛋白的结合^[37]。目前已经上市的ALK-TKIs药物共3代。其中一代ALK-TKIs是通过与ATP选择性竞争结合ALK、c-ros 癌基因1(c-ros

oncogene 1, ROS1)和间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met)的多靶点激酶抑制剂^[38]。目前已上市的一代ALK-TKIs药物有克唑替尼。二代ALK-TKIs则是通过抑制ALK活性来阻断下游致癌通路的传导，包括阿来替尼、塞瑞替尼、布加替尼和恩沙替尼^[39](图2)。其中，塞瑞替尼是在一代ALK-TKIs的基础上进一步改善对中枢神经系统的低活性^[39]。此外，研究结果显示，三代ALK-TKIs在ALK阳性的NSCLC患者中表现出显著的优势，该药物的作用机制主要是精准抑制ALK和ROS1蛋白的异常活性，并达到抑制肿瘤细胞增殖的目的^[40]。同时，该药物还可以直接渗透中枢神经系统，改善肺癌脑转移率高这一表现^[41](图2)。ALK-TKIs解决了ALK突变的晚期NSCLC患者无药可用的难题，并显著延长了这部分患者的PFS和OS。因此，目前已有部分研究探究了可切除的ALK突变NSCLC患

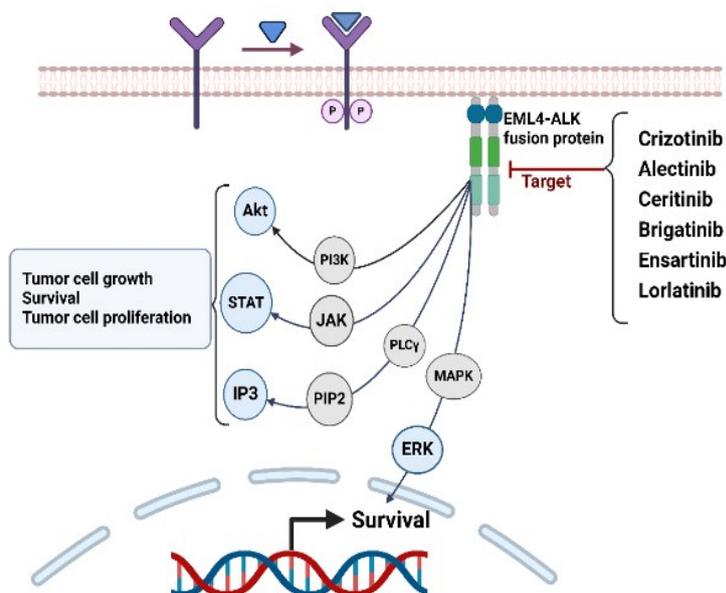


图2 ALK的激活过程和ALK-TKIs的作用机制

(Created in BioRender. Li R, 2025. <https://BioRender.com/0ou9ap7>)

注：EML4-ALK：棘皮动物微管相关样蛋白4-间变性淋巴瘤激酶；PI3K：磷脂酰肌醇3-激酶；Akt：丝苏氨酸蛋白激酶；JAK：Janus激酶；STAT：信号转导及转录激活蛋白；PLC γ ：磷脂酶C- γ ；PIP2：磷脂酰肌醇-4, 5二磷酸；IP3：肌糖1, 4, 5三磷酸；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；ERK：胞外信号调节激酶

者术后应用辅助 ALK-TKIs 能否降低这部分患者的术后复发率。

二、EGFR-TKIs 在可切除 NSCLC 术后辅助治疗中的研究进展

1. 一代 EGFR-TKIs

目前,相关临床研究已证实靶向治疗可以显著改善局晚期或转移性 EGFR 基因突变 NSCLC 患者的预后^[42]。继而有学者提出,靶向治疗能否作为辅助药物降低可切除 EGFR 基因突变 NSCLC 患者术后复发率这一问题,但针对这一问题的研究一开始并不顺利。其中,Goss 等^[43]在 2002 年启动了首个多中心、前瞻性的 III 期研究(NCIC CTG BR19 研究),对比安慰剂的临床疗效, I B~ III A 期的这部分患者接受吉非替尼的无病生存时间(disease free survival, DFS) [风险比(hazard ratio, HR) =1.22, 95%CI: 0.93~1.61, P=0.15] 和 OS (HR=1.24, 95%CI: 0.94~1.64, P=0.14) 并未表现出显著获益(表 1)。同时,该研究

还因 ISEL 研究^[44]和 S0023 研究^[45]这 2 项研究的失败停止入组患者,导致原计划入组 1 050 例患者,最终只入组 503 例。随后基于 BR21 研究^[46]的成功,Kelly 等^[47]于 2007 年计划将厄洛替尼作为可切除(I B~ III A 期)的这部分 NSCLC 患者的术后辅助治疗进行尝试(II 期 RADIANT 研究),入组患者为表达 EGFR 蛋白(免疫组化检测确认)或 EGFR 基因扩增(荧光原位杂交结果确认),结果显示,接受厄洛替尼辅助治疗 2 年的这部分患者并未表现出较安慰剂更长的中位 DFS(分别为 50.5 和 48.2 个月,HR=0.90, P=0.324),见表 1。这 2 项研究的失败考虑可能是未能严格遵守精准分子靶向治疗的原则。

精准靶向治疗是基于患者个人的基因和蛋白质信息,针对参与恶性肿瘤细胞生长的特定分子,选择合适的药物进行靶向治疗。EGFR 基因突变的局晚期或转移性 NSCLC 患者应用靶向治疗的成功离不开找到了适合的

人群、治疗方案等多重因素。Pennell等^[48]启动的另一项单臂Ⅱ期研究(SELECT研究)遵循精准治疗的原则,选择纳入EGFR敏感突变的ⅠA~ⅢA患者(100例),研究结果显示,接受厄洛替尼150 mg/d作为术后辅助治疗的这部分患者的2年无病生存率达到了88%(表1)。这项研究是靶向治疗有望应用于术后靶向治疗的开始。

亚洲人群和西方人群存在体质差异,文章更关注亚洲人群的治疗效果。因此,日本和中国分别启动了IMPACT研究^[49]和ADJUVANT研究^[50],并均于2011年开始入组EGFR敏感突变(外显子19缺失突变或外显子21 L858R突变)的Ⅱ~Ⅲ期NSCLC患者,旨在探究这部分患者接受术后辅助2年吉非替尼250 mg/d对比化疗(顺铂+长春瑞滨)的临床疗效(表1)。但是,2项研究的过程和结果却不尽相同。其中,IMPACT研究显示,吉非替尼组的中位DFS长于化疗组(分别为35.9和25.1个月, $HR=0.92, P=0.63$),但是在Kaplan-Meier曲线上术后4年2组曲线开始相交,从长期获益的角度看2组无明显差异,结果阴性。相反的是,ADJUVANT研究^[50]通过对2组的中位DFS分析显示,吉非替尼组显著获益(分别为28.7和18.0个月, $HR=0.60, P=0.0054$)。基于ADJUVANT研究的成功,国内学者对这部分患者又进行了深入研究。Xu等^[51]对纳入患者中出现进展的部分患者进行分析,结果显示吉非替尼组的肿瘤复发率低于化疗组,且远处器官转移的时间高峰晚于化疗组。同时,Zeng等^[52]也通过调查问卷的形式详细了解了用药过程中患者的生活质量,再次证实了吉非替尼作为术后辅助治疗的优势。令人遗憾的是,DFS未能转化为OS优势(吉非替尼组和化疗组的中位OS分别为75.5和62.8个月, $HR=0.92, P=0.674$)^[53],研究提示,可切除的EGFR突变NSCLC患者将靶向治疗作

为术后辅助治疗是否合适,仍需更有效的循证医学证据证明。随后,另一项于2012年开始入组的Ⅱ期EVAN研究^[54-55]经历了10余年的漫长探索,首次证实了可切除的EGFR基因突变NSCLC患者接受术后辅助靶向治疗可以延长患者OS,这项研究的成功可能归因于入组条件严格,仅要求接受R0切除术的ⅢA期患者入组(表1)。这提示这部分患者术后应用辅助靶向治疗获益需要明确受益人群。

2011年,我国第1个自主研发的小分子靶向抗癌药物——埃克替尼,批准上市^[56],一项Ⅲ期ICOGEN研究^[57]对比了埃克替尼和吉非替尼的疗效和安全性,结果显示2种药物的临床获益类似,且埃克替尼的安全性更好。近几年,探索可切除的EGFR基因突变NSCLC患者术后应用埃克替尼作为辅助治疗能否获益的一系列研究陆续进行。其中He等^[58]率先启动一项Ⅲ期EVIDENCE研究,该研究纳入322例Ⅱ~ⅢA期EGFR突变阳性NSCLC患者,旨在对比埃克替尼和化疗的疗效和安全性,结果显示,对比化疗组,埃克替尼组患者表现出明显获益(中位DFS分别为47.0和22.1个月, $HR=0.36, P<0.0001$),且不良事件发生率低(3级及以上分别为11%和61%;表1)。这项研究的数据使得埃克替尼成为全球首个NSCLC患者术后应用靶向治疗的一代EGFR-TKIs。随后一项Ⅱ期ICAPE研究^[59]的结果再次证明了埃克替尼在这部分患者术后辅助靶向治疗的疗效(中位DFS为41.4个月,中位OS为67.0个月;表1)。此外,目前部分研究也在尝试探索埃克替尼的适宜人群和更优治疗策略。一项Ⅱ期ICOMPARE研究^[60]将纳入患者给予1年或2年的埃克替尼口服,结果显示,2年组的中位DFS长于1年组(分别为48.9和32.9个月, $HR=0.51, P=0.029$;表1)。另一项Ⅱ期CORIN研究^[61]仅纳入了EGFR突变

表1 NSCLC患者术后应用分子靶向药物的临床试验

突变基因	临床试验	阶段	年度	辅助治疗方案	分期	纳入患者例数	主要终点	主要终点结果
EGFR	NCIC CTG BR19 ^[43]	Ⅲ	2013	gefitinib vs. placebo	I B~Ⅲ A	503	DFS、OS	阴性
EGFR	RADIANT ^[47]	Ⅱ	2015	erlotinib vs. placebo	I B~Ⅲ A	973	DFS	阴性
EGFR	SELECT ^[48]	Ⅱ	2019	erlotinib	I A~Ⅲ A	100	2年无病生存率	88%
EGFR	IMPACT ^[49]	Ⅲ	2022	gefitinib vs. NP	Ⅱ~Ⅲ A	232	DFS	阴性
EGFR	ADJUVANT ^[50-53]	Ⅲ	2017	gefitinib vs. NP	Ⅱ~Ⅲ A	483	DFS	分别为28.7和18.0个月, HR=0.60, P=0.005 4
EGFR	EVAN ^[54-55]	Ⅱ	2018	erlotinib vs. NP	Ⅲ A	102	2年无病生存率和OS	2年无病生存率分别为81.4%和44.6%, RR=1.823, P=0.005 4; OS分别为84.2和61.1个月, HR=0.318
EGFR	EVIDENCE ^[58]	Ⅲ	2021	icotinib vs. NP	Ⅱ~Ⅲ A	322	DFS	分别为47.0和22.1个月, HR=0.36, P<0.000 1
EGFR	ICAPE ^[59]	Ⅱ	2023	icotinib	Ⅱ~Ⅲ A	79	DFS	41.4个月
EGFR	ICOMPARE ^[60]	Ⅱ	2023	2-year icotinib vs. 1-year icotinib	Ⅱ~Ⅲ A	109	DFS	分别为48.9和32.9个月, HR=0.51, P=0.029 0
EGFR	CORIN ^[61]	Ⅱ	2023	icotinib vs. placebo	I B	128	3年无病生存率	分别为96.1%和84.0%, HR=0.23, P=0.013
EGFR	ADAURA ^[68-73]	Ⅲ	2018	osimertinib vs. placebo	I B~Ⅲ A	682	2年无病生存率	分别为90.0%和84.0%, HR=0.23, P=0.013
ALK	Alina ^[75-76]	Ⅲ	2024	alectinib vs. chemotherapy	I B~Ⅲ A	257	2年无病生存率	分别为93.6%和63.7%, HR=0.24, P<0.001

注: NSCLC: 非小细胞肺癌; EGFR: 表皮生长因子受体; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; NP: 顺铂联合长春瑞滨; DFS: 无病生存时间; OS: 总生存时间; HR: 风险比; RR: 相对危险度

阳性 I B 期 NSCLC 患者, 分析 3 年 DFS 结果显示, 埃克替尼组显著优于观察组 (分别为 96.1%, 95%CI: 91.3~99.9 和 84.0%, 95%CI: 75.1~92.9, P=0.041; 表 1)。基于前期研究的成功, 更多埃克替尼作为术后辅助治疗的相关研究正在开展, 包括 ICWIP 研究^[62]和 ICTAN 研究^[63], 这预示着精准靶向治疗的有效性和重要性。

2. 二代 EGFR-TKIs

相较于一代 EGFR-TKIs 在术后辅助治疗领域的蓬勃发展, 目前二代 EGFR-TKIs 的相关研究均未表现出满意的结果。目前

EGFR-TKIs 的二代药物有阿法替尼和达克替尼。其中 Neal 等^[64]探究了 I~Ⅲ 期 EGFR 突变型 NSCLC 患者术后接受辅助阿法替尼的最佳持续时间, 这项 II 期研究的结果显示, 2 年组患者的 2 年无复发生存率和中位无复发生存时间 (recurrence-free survival, RFS) 均长于 3 个月组患者 (无复发生存率分别为 81% 和 70%, P=0.55; 中位 RFS 分别为 58.6 和 42.8 个月, P=0.40), 安全性可控, 与阿法替尼的既往研究一致^[65-66]。这项研究失败的原因是 2 年组患者有一半以上的人群无法耐受。这可能也是这项研究未能达到主

要研究目标的原因。此外,根据既往EGFR突变的晚期NSCLC患者的相关研究结果提示,相较于其他EGFR-TKIs,阿法替尼可以为携带主要罕见EGFR突变的NSCLC患者带来显著生存获益^[67]。同时在2018年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准阿法替尼为EGFR罕见突变(L861Q、G719X和/或S768I)的转移性NSCLC患者的治疗方案。因此,针对可切除的EGFR罕见突变的NSCLC患者术后辅助治疗选择阿法替尼可能会是一种有效的治疗方案。但目前并未这方面的相关研究进一步验证这一想法,期望未来有相关大型前瞻性研究证实。

3. 三代EGFR-TKIs

目前已有EGFR-TKIs的第三代靶向药物包括奥希替尼、伏美替尼和阿美替尼等。Ⅲ期FLAURA研究^[6]结果显示,EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者一线应用奥希替尼的中位PFS为18.9个月,较标准化疗延长8.7个月的中位PFS。这也是首个OS临床获益的研究,且奥希替尼已在2024版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中成为EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者的一线推荐治疗方案。目前,关于可切除的EGFR突变NSCLC患者术后接受靶向治疗仅表现在PFS上的获益,随即有国内学者尝试将三代EGFR-TKIs作为这部分患者的术后辅助治疗进行分析。2015年8月,ADAURA研究^[68]正式开始招募,共计682例,纳入患者为原发性非鳞状IB~ⅢA期且存在EGFR敏感突变(EGFR 19del或L858R)的NSCLC患者,并按1:1分配至奥希替尼组和安慰剂组。该研究首先报道了奥希替尼组和安慰剂组2年的无病生存率分别为90%和44%($P<0.0001$),未出现中枢神经系统疾病的患者比率分别高达98%和85%(表1)^[69]。

基于此,2020年FDA批准奥希替尼成为这部分患者的术后辅助治疗方案^[70]。随后几年,ADAURA研究中关于这部分患者术后接受辅助奥希替尼的OS和DFS等各项相关数据陆续被报道。最新的DFS数据^[71]显示,奥希替尼组和安慰剂组的4年无病生存率分别为73%和38%($HR=0.27$)。此外,OS的数据结果显示,奥希替尼组和安慰剂组的5年总生存率分别为88%和78%($P<0.001$),且较安慰剂组的患者,奥希替尼组患者的死亡风险可下降51%,这是首个实现在可切除的EGFR突变NSCLC显著OS获益的研究,也预示着这部分患者术后应用成功从DFS获益转变为OS获益,是一个巨大的突破。

保证疗效的同时保证患者的安全性、耐受性和健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)也同等重要。因此,有学者专门对这一方向进行评估^[72-73]。随访过程中发现大部分不良事件均于开始治疗后12个月内被首次报告(奥希替尼组和安慰剂组发生率分别为97%和86%),且在剂量减少、中断和停药这3个方面,奥希替尼组发生率均略高于安慰剂组(分别为12%和1%,27%和13%,13%和3%)。此外,通过调查显示,2组患者之间的HRQoL临床意义差异无统计学意义,提示奥希替尼可以作为这类患者的标准辅助治疗方案。

可切除的EGFR突变NSCLC患者确定合适的术后辅助靶向治疗时间也是一个非常重要的问题。其中一项Ⅱ期TARGET研究^[74]评估了Ⅱ~ⅢB期EGFR突变NSCLC患者术后接受奥希替尼5年的疗效和安全性。该研究目前处于招募患者的阶段,预计2029年完成。

三、ALK-TKIs在可切除NSCLC术后辅助治疗中的研究进展

随着NSCLC患者接受靶向治疗后实现

了OS从月到年的跨越,多项研究逐渐关注除了常见的EGFR突变外的其他靶点,包括ALK等。研究显示,ALK突变是一种对ALK-TKIs有高反应率的靶点,能够获得显著获益。最新CROWN研究^[75-76]显示,ALK突变晚期NSCLC患者一线接受三代ALK-TKIs洛拉替尼治疗的中位PFS突破5年。因此,基于前期研究良好的疗效,部分学者提出可切除ALK突变NSCLC患者术后可应用ALK-TKIs辅助治疗。由于ALK突变的发生率较低,约占肺癌的6.7%^[77],因此这部分可切除患者术后能否接受辅助靶向治疗的相关证据较少。其中一项Ⅲ期ALINA研究^[78]目前仍在进行中,这项研究共纳入257例I B~ⅢA期ALK阳性NSCLC患者,按1:1分配至阿来替尼组和化疗组,最新数据结果显示,在所有意向治疗人群中,阿来替尼组和化疗组的2年无病生存率分别为93.6%和63.7% ($HR=0.24$, $95\%CI: 0.13\sim 0.43$, $P<0.001$; 表1)。随着ALINA研究数据的不断发布,FDA成功批准阿来替尼作为可切除的ALK突变NSCLC患者术后辅助治疗,但目前该研究OS数据尚未成熟。基于ALK突变多好发于年轻且不吸烟的NSCLC患者,有研究进一步探究了可切除的这部分患者接受2年辅助阿来替尼较铂类双药化疗显著改善了2年总体DFS和中枢神经系统的DFS^[79],并提出对不吸烟者进行低剂量计算机断层扫描肺癌筛查这一想法。此外,国内学者也对国产ALK-TKIs应用于可切除的ALK突变NSCLC患者术后辅助治疗的临床获益进行了分析,目前研究仍在进行中,该研究预计纳入270例患者,旨在对比恩沙替尼和安慰剂的疗效和安全性。目前关于ALK-TKIs能否作为可切除的ALK突变NSCLC患者术后辅助治疗的循证医学证据仍不充足,希望未来能有更多相

关的大型前瞻性研究来解释这一问题。

四、ctDNA-MRD的检测指导术后精准靶向治疗

精准医学除了选择精准的治疗方案外,还应该找到个体化的治疗人群和明确治疗时间。其中循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)作为目前新兴的肿瘤生物标志物,可以通过检测肿瘤细胞脱落至循环系统中的DNA片段实现无创性评估疾病状态的目的^[80]。这种非侵入性的方法与既往组织结构相比,更加快捷方便,同时也具有高灵敏度、特异度等优点^[81],进而实现动态性了解肿瘤异质性的变化。随着研究的逐渐深入,ctDNA可以应用于肺癌诊断和治疗的多个方面,包括驱动基因突变类型及用药过程中的变化和术前、术后及治疗过程中的疾病状态监测^[82]。

ctDNA-MRD技术是一种恶性肿瘤患者术后通过检测ctDNA数值,计算是否存在微小病灶残余(Minimal residual disease, MRD)的方法。一项大型回顾性研究评估了完全切除、I~ⅢA期肺腺癌患者的复发率,结果显示在纳入的2349例患者中,有537例患者出现复发^[83],提示肺癌术后仍有部分患者出现复发。因此,为这部分患者提供精准辅助治疗和个体化治疗方案非常重要。Li等^[84]的一项前瞻性研究通过招募123例I~ⅢA期NSCLC患者探究了这部分患者围术期连续监测ctDNA预测恶性肿瘤复发和生存的准确性,在术后监测阶段,与ctDNA阴性相比,ctDNA阳性的患者的PFS($HR=3.46$, $95\%CI: 1.59\sim 7.55$, $P<0.001$)和OS($HR=9.99$, $95\%CI: 1.17\sim 85.78$, $P<0.010$)均明显缩短,且连续ctDNA检测预测复发的中位时间早于影像学检查8.71个月,表明ctDNA对检测MRD更敏感,可以更早预测疾病复发从而降低恶性肿瘤患者术后复发率。此外,部分学者也尝试对比ctDNA技术和传统病理活检

检测 NSCLC 患者是否出现驱动基因突变的特异性和敏感性情况,以探究 ctDNA 技术能否替代复杂耗时且灵敏度低的传统病理活检^[85]。其中 ASSESS 研究^[86]发现 2 种检测方法的一致性为 89%, ctDNA 技术的敏感性为 46%。另一项 IGNITE 研究^[87]结果类似,一致性为 80.5%, ctDNA 技术的敏感性为 46.9%。这 2 项研究结果提示, ctDNA 技术可以作为恶性肿瘤患者是否存在驱动基因突变的检测手段。那么能否将 ctDNA-MRD 技术应用于目前可切除的驱动基因突变 NSCLC 患者术后辅助靶向治疗的监测过程中,进一步明确这部分患者应用术后辅助靶向治疗方案的各个方面,包括最佳治疗选择、最优治疗时间和适宜人群等,期待进一步研究。

五、总结与展望

由于恶性肿瘤患者个体间存在显著差异,目前抗肿瘤治疗的总体疗效不佳。随着高通量测序技术的快速发展,国内外学者提出了为每位恶性肿瘤患者提供个体化医疗的思路,即精准医学。其中分子靶向药物的前期临床研究仅针对驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者,且为这部分患者带来了巨大的临床获益。近年来,国内外学者把目光聚焦到可切除的驱动基因突变 NSCLC 患者术后是否适合应用辅助靶向治疗这一方面。随着大型前瞻性研究的结果被陆续报道,结果已经证实这部分患者术后应用辅助靶向治疗是一种有效的治疗方案。此外,部分研究也探究了术后辅助靶向治疗的精准时间和适宜人群等临床问题,但仍处于初始阶段。为此,能否借助 ctDNA-MRD 技术对术后辅助靶向治疗的各个方面有精准的了解尤为迫切。希望在未来大型前瞻性研究中找到更多的循证医学证据支持术后辅助靶向治疗作为这部分患者的标准治疗,并明确辅助治疗时间以及各种

分子靶向药物的适宜人群,进入精准医疗时代。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] Melzer AC, Triplett M. Screening high risk populations for lung cancer [J]. *BMJ*, 2022, 376: o666. DOI: 10.1136/bmj.o666.
- [3] 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. DOI: 10.1200/jco.2007.13.9030.
- [4] Dobbstein M, Moll U. Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(3): 179-196. DOI: 10.1038/nrd4201.
- [5] Wu J, Lin Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15056. DOI: 10.3390/ijms232315056.
- [6] Soria JC, 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.
- [7] Shi Y, Au JSK, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/jto.000000000000033.
- [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] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. *Cell*, 2010, 141(7): 1117-1134. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011.
- [10] Jurišić V, Obradović J, Pavlović S, et al. Epidermal growth factor receptor gene in non-small-cell lung cancer: the importance of promoter polymorphism

- investigation[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2018, 2018: 6192187. DOI: 10.1155/2018/6192187.
- [11] Martin-Fernandez ML, Clarke DT, Roberts SK, et al. Structure and dynamics of the EGF receptor as revealed by experiments and simulations and its relevance to non-small cell lung cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 316. DOI: 10.3390/cells8040316.
- [12] Cao S, Pan Y, Terker AS, et al. Epidermal growth factor receptor activation is essential for kidney fibrosis development [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 7357. DOI: 10.1038/s41467-023-43226-x.
- [13] Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7) : 505-516. DOI: 10.1038/nrm1962.
- [14] De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214 (3) : 559-567. DOI: 10.1002/jcp.21260.
- [15] Jimeno A, Hidalgo M. Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1766(2) : 217-229. DOI: 10.1016/j.bbcan.2006.08.008.
- [16] Kitadai R, Okuma Y. Treatment strategies for non-small cell lung cancer harboring common and uncommon EGFR mutations: drug sensitivity based on exon classification, and structure-function analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10) : 2519. DOI: 10.3390/cancers14102519.
- [17] Zubair T, Bandyopadhyay D. Small molecule EGFR inhibitors as anti-cancer agents: discovery, mechanisms of action, and opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3) : 2651. DOI: 10.3390/ijms24032651.
- [18] Shi K, Wang G, Pei J, et al. Emerging strategies to overcome resistance to third-generation EGFR inhibitors [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1) : 94. DOI: 10.1186/s13045-022-01311-6.
- [19] Karachaliou N, Fernandez-Bruno M, Bracht JWP, et al. EGFR first- and second-generation TKIs—there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 1) : S23-s47. DOI: 10.21037/tcr.2018.10.06.
- [20] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (7) : 629-640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [21] Tan CS, Kumarakulasinghe NB, Huang YQ, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17 (1) : 29. DOI: 10.1186/s12943-018-0778-0.
- [22] 杜燕子, 田慧娟. 放疗联合奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(10) : 1220-1223. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2021.10.18.
- [23] 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. DOI: 10.1038/s41416-019-0573-8.
- [24] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会, 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会, 王洁, 等. 原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南(2024版)[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2024, 31(5) : 265-295. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0127.
- [25] Du X, Shao Y, Qin HF, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9 (4) : 423-340. DOI: 10.1111/1759-7714.12613.
- [26] Franco R, Rocco G, Marino FZ, et al. Anaplastic lymphoma kinase: a glimmer of hope in lung cancer treatment? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13 (4) : 407-420. DOI: 10.1586/era.13.18.
- [27] Roskoski Jr R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) : structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 68 (1) : 68-94. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.11.007.
- [28] Huang H. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) receptor tyrosine kinase: acatalytic receptor with many faces [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11) : 3448. DOI: 10.3390/ijms19113448.
- [29] Defaye M, Iftinca MC, Gadotti VM, et al. The neuronal tyrosine kinase receptor ligand ALKAL2 mediates persistent pain [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (12) : e154317. DOI: 10.1172/jci154317.
- [30] Lorén CE, Englund C, Grabbe C, et al. A crucial role for the anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster* [J]. *EMBO Rep*, 2003, 4 (8) : 781-786. DOI: 10.1038/sj.embor.embor897.
- [31] Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 423-432.

- DOI: 10.2147/clep.S69718.
- [32] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448 (7153): 561-566. DOI: 10.1038/nature05945.
- [33] Kasprzycka M, Marzec M, Liu X, et al. Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase (NPM/ALK) oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (26): 9964-9969. DOI: 10.1073/pnas.0603507103.
- [34] Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (9): 4408-4417. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-06-4443.
- [35] Bai RY, Dieter P, Peschel C, et al. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18 (12): 6951-6961. DOI: 10.1128/mcb.18.12.6951.
- [36] Lei Y, Lei Y, Shi X, et al. EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer [J]. *Oncology Letters*, 2022, 24 (2): 277. DOI: 10.3892/ol.2022.13397.
- [37] Bayliss R, Choi J, Fennell DA, et al. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (6): 1209-1224. DOI: 10.1007/s00018-015-2117-6.
- [38] Ye M, Zhang X, Li N, et al. ALK and ROS1 as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (11): 12289-12304. DOI: 10.18632/oncotarget.6935.
- [39] Ando K, Manabe R, Kishino Y, et al. Comparative efficacy of ALK inhibitors for treatment-naïve ALK-positive advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3). DOI: 10.3390/ijms24032242.
- [40] Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2, 10, 16-trimethyl-15-oxo-10, 15, 16, 17-tetrahydro-2H-8, 4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (11): 4720-4744. DOI: 10.1021/jm500261q.
- [41] Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (16): 1370-1379. DOI: 10.1200/jco.18.02236.
- [42] Le X, Negrao MV, Reuben A, et al. Characterization of the immune landscape of EGFR-mutant NSCLC identifies CD73/adenosine pathway as a potential therapeutic target [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (4): 583-600. DOI: 10.1200/jco.18.02236.
- [43] Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. 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. DOI: 10.1200/jco.2013.51.1816.
- [44] 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 (9496): 1527-1537. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67625-8.
- [45] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (15): 2450-2456. DOI: 10.1200/jco.2007.14.4824.
- [46] Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (24): 3831-3837. DOI: 10.1200/jco.2006.05.8073.
- [47] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, 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. DOI: 10.1200/jco.2015.61.8918.
- [48] Pennell NA, Neal JW, Chaff JE, 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. DOI: 10.1200/jco.18.00131.
- [49] 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. DOI: 10.1200/jco.21.01729.
- [50] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, 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]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19 (1) : 139-148. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30729-5.
- [51] Xu ST, Xi JJ, Zhong WZ, et al. The unique spatial-temporal treatment failure patterns of adjuvant gefitinib therapy: apost hoc analysis of the ADJUVANT trial (CTONG 1104)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 503-512. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.020.
- [52] Zeng J, Mao WM, Chen QX, et al. Quality of life with adjuvant gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin in patients with completely resected stage II - III A (N1-N2) EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: results from the ADJUVANT (CTONG1104) study [J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 164-171. DOI: 10.1016/j.lungcan. 2020.09.027.
- [53] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, 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. DOI: 10.1200/jco. 20.01820.
- [54] Yue D, Xu S, 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. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30277-7.
- [55] Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Updated overall survival and exploratory analysis from randomized, phase II EVAN study of erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin adjuvant therapy in stage III A epidermal growth factor receptor+ non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3912-3917. DOI: 10.1200/jco.22.00428.
- [56] Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76 (2) : 177-182. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.10.023.
- [57] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN) : a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (10) : 953-961. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70355-3.
- [58] He J, Su C, Liang W, 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. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00134-x.
- [59] Qian K, Chen QR, He M, et al. Icotinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, as adjuvant therapy for patients with stage II A- III A EGFR-mutant non-small-cell lung adenocarcinoma: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study (ICAPE) [J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41 (1) : 44-52. DOI: 10.1007/s10637-022-01316-5.
- [60] Lv C, Wang R, Li S, et al. Randomized phase II adjuvant trial to compare two treatment durations of icotinib (2 years versus 1 year) for stage II - III A EGFR-positive lung adenocarcinoma patients (ICOMPARE study) [J]. *ESMO Open*, 2023, 8 (4) : 101565. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101565.
- [61] Ou W, Li N, Wang BX, et al. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN) : a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 57: 101839. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101839.
- [62] Liu YT, Hao XZ, Liu DR, 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. DOI: 10.2147/cmar.S240275.
- [63] Wang SY. Adjuvant icotinib of 12 months or 6 months versus observation following adjuvant chemotherapy for resected EGFR-mutated stage II - III A non-small-cell lung cancer (ICTAN, GASTO1002) : a randomized phase 3 trial [J]. *ASCO*, 2024.

- [64] Neal JW, Costa DB, 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. DOI: 10.1200/po.20.00301.
- [65] Park K, Tan EH, 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.
- [66] Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 380–390. DOI: 10.1016/j.jtho. 2015. 11.014.
- [67] Jiang Y, Fang X, Xiang Y, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: anarrative review [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(6): 5337–5349. DOI: 10.3390/curroncol30060405.
- [68] Wu YL, Herbst RS, Mann H, et al. ADAURA: phase III, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in EGFR mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4): e533–e536. DOI: 10.1016/j.clc. 2018.04.004.
- [69] Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *New Eng J Med*, 2020, 383(18): 1711–1723. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071.
- [70] Koch AL, Vellanki PJ, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-1034.
- [71] Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage I B– III A non-small-cell lung cancer: updated results From the phase III randomized ADAURA trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 41(10): 1830–1840. DOI: 10.1200/jco.22.02186.
- [72] John T, Grohé C, Goldman JW, et al. Three-year safety, tolerability, and health-related Quality of life outcomes of adjuvant osimertinib in patients with resected stage I B to III A EGFR-mutated NSCLC: updated analysis from the phase 3 ADAURA trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(9): 1209–1221. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.05.015.
- [73] Majem M, Goldman JW, John T, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer who received adjuvant osimertinib in the phase III ADAURA trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2286–2296. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-3530.
- [74] Soo RA, de Marinis F, Han JY, et al. TARGET: A phase II, open-label, single-arm study of 5-year adjuvant osimertinib in completely resected EGFR-mutated stage II to III B NSCLC post complete surgical resection [J]. *Clin Lung Cancer*, 2024, 25(1): 80–84. DOI: 10.1016/j.clc.2023.09.005.
- [75] Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(29): 3400–3409. DOI: 10.1200/jco.24.00581.
- [76] Lovly CM. New benchmark for targeted therapies in lung cancer: median progression-free survival for lorlatinib in advanced ALK+ Non-Small cell lung cancer surpasses 5 years [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(29): 3383–3386. DOI: 10.1200/jco.24.01147.
- [77] Brega E, Brandao G. Non-small cell lung carcinoma biomarker testing: the pathologist’s perspective [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 182. DOI: 10.3389/fonc.2014.00182.
- [78] Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1265–1276. DOI: 10.1056/NEJMoa2310532.
- [79] Nagasaka M, Ly CT, Ou SHI. ALINA: another stepping stone toward a future of LDCT lung cancer screening in never-smokers? [J]. *Med*, 2024, 5(7): 649–651. DOI: 10.1016/j.medj.2024.05.010.
- [80] Seidel MG, Kashofer K, Moser T, et al. Clinical implementation of plasma cell-free circulating tumor DNA quantification by digital droplet PCR for the monitoring of Ewing sarcoma in children and adolescents [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 926405. DOI: 10.3389/fped.2022.926405.
- [81] Zhou L, Zhao H, Shao Y, et al. Serial surveillance by circulating tumor DNA profiling after chimeric antigen receptor T therapy for the guidance of r/r diffuse large B

- cell lymphoma precise treatment [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (18): 5423-5431. DOI: 10.7150/jca.60390.
- [82] Cohen SA, Liu MC, Aleshin A. Practical recommendations for using ctDNA in clinical decision making [J]. *Nature*, 2023, 619 (7969): 259-268. DOI: 10.1038/s41586-023-06225-y.
- [83] Fick CN, Dunne EG, Toumbacaris N, et al. Late recurrence of completely resected stage I to III A lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2025, 169 (2): 445-453. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.06.026.
- [84] Li N, Wang BX, Li J, et al. Perioperative circulating tumor DNA as a potential prognostic marker for operable stage I to III A non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2022, 128(4): 708-718. DOI: 10.1002/cncr.33985.
- [85] Ellison G, Zhu G, 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. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201194.
- [86] Reck M, Hagiwara K, Han B, 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.036.
- [87] Han B, 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. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021.

(收稿日期:2025-01-12)

(本文编辑:赵海)