

非小细胞肺癌治疗进展

汪 檬, 常小红

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

摘 要

非小细胞肺癌(NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer)是呼吸系统最常见的一种恶性肿瘤, 其预后及中位生存期均比较差, 目前早期治疗主要是以手术治疗为主, 中晚期则是以靶向化疗为主, 目前非小细胞肺癌的治疗方法主要包括: 化疗药物治疗、中医治疗、分子靶向治疗、手术治疗等方式。其中手术治疗作为早期非小细胞肺癌的主要治疗手段。现就非小细胞肺癌的治疗方法回顾如下。

关键词

非小细胞肺癌, 联合治疗, 治疗进展

Progress in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Meng Wang, Xiaohong Chang

Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the most common type of respiratory neoplasia tumor, with poor prognosis and median survival. Currently, surgery is the main treatment in the early stage, and targeted chemotherapy is the main treatment in the late stage. At present, the treatment methods of NSCLC mainly include: chemotherapy drug therapy, traditional Chinese medicine therapy, molecular targeted therapy, surgical treatment, and so on. Surgical treatment is the main treatment for early NSCLC. The treatment of NSCLC is reviewed as follows.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Combination Therapy, Treatment Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非小细胞肺癌作为世界上发病率最高和预后最差的肿瘤之一, 目前暂未找到痊愈的方法, 即使在药物支持治疗的情况下, 其生存期也较短。更糟糕的是大部分患者发现时就已经发展为转移性肺癌, 这也是增加治疗难度所在。随着医疗水平的高速发展, 肿瘤的精准治疗, 新辅助化疗, 靶向药物的问世, 为 NSCLC 的治疗提供了多样的选择性并且治疗效果显著, 现就非小细胞肺癌的治疗方法回顾如下。

2. 手术治疗

随着肺癌多样治疗方式的全面来临, 目前早期非小细胞肺癌主要治疗手段仍以手术为主[1], 目前术前的新辅助化疗使手术切除后病人的愈后大大提升, 从常规的开胸术到如今的胸腔镜下微创技术, 都只是为了使更多的肺组织可保留下来, 以此提升患者预后生活质量。在早期肺癌中以手术治疗为主, 有的甚至可以根治治疗, 若是中晚期肺癌, 则需要根据淋巴结转移情况进行综合评估, 若出现 N2 或 T4 的肿瘤, 可以通过辅助治疗、新辅助化疗等手段, 缩小肿瘤分期, 其次考虑手术治疗。曾有研究不同手术方式对非小细胞肺癌患者的肺功能及耐力的影响。研究结果示, 相对于传统的开胸手术方式, 胸腔镜手术更安全有效[2], 加速术后恢复且更大程度保护患者肺功能。胸腔镜临床上常见的分为单孔镜、双孔镜和三孔镜。其中单孔镜又分为 3D 单孔镜和 2D 单孔镜, 随着微创时代的飞速发展, 传统的三孔镜因其存在着背部切口疼痛及感觉异常等问题以逐渐被单孔镜所取代, 曾有研究将单孔镜与三孔镜手术治疗早期肺癌患者的术后有效性及安全性进行对比[3]。研究结果示: 从胸腔总引流量、术后带管时间及术后住院时间方面相比, 单孔组的观察指标分别为 (554.2 ± 280.4) 、 (3.0 ± 1.1) 、 (5.2 ± 1.3) 均短于三孔镜手术治疗[4], 且由于三孔镜的手术位置的特殊性, 位置选择多位于腋后线附近、副操作孔位于肩胛下, 所损伤的肌肉群较多, 其术后的并发症也相对较多, 且对患者的咳嗽排痰也产生了一定的影响, 大大增加了患者的疼痛。而单孔镜因其手术切口多选择在腋前中线附近, 所涉及的肌肉群较少, 创面较小出血量少, 其术后的引流量也较少, 缩短了住院时间及拔出引流管的时间因此提高了手术的安全性, 由三孔变一孔减少了患者的皮肤及肌肉和相关神经的损伤, 加速了患者术后康复。目前单孔镜多用于常见的肺部及纵膈疾病, 虽然单孔镜优点颇多, 但并非十全十美, 单孔镜其操作的特殊性, 需要腔镜与手术器械同进同出, 可操作空间有限, 对操作者的专业要求极高, 因此培养周期长, 专业知识要求高。目前我国还处于一个微创手术的初级阶段, 但临床上仍有大量临床数据证明胸腔镜手术相较于传统的开胸手术更具优势且创伤更小, 患者的术后康复更佳[5]。

3. 化疗

3.1. 新辅助化疗

早期肺癌患者治疗以手术治疗为主, 但遗憾的是大部分患者治疗时已进入转移期, 这大大增加了治

疗的难度和治疗周期,同时也失去了手术治疗机会。因此化疗成为中晚期患者的首选治疗。且有研究示新辅助化疗对5年生存率的绝对收益率为5% [6],虽然仍有进步的空间,但目前中期肺癌患者可以通过新辅助化疗方式来术前缩小肿瘤面积[7],及早杀灭看不见的转移细胞,降低疾病分期,以此减少术后并发症,提升手术疗效。临床上目前常使用顺铂类新辅助化疗治疗相关肿瘤细胞,多西他赛作为 NSCLC 常规治疗方案,曾有研究将 NSCLC 患者分为两组,分别为多西他赛单药治疗对照组和多西他赛联合顺铂实验组[8],以此对两种治疗方案的各种指标进行观察,包括临床疗效和无进展生存期。实验证明,联合用药的患者无论在临床疗效还是治疗总缓解率上均高于多西他赛单药治疗,且随访6个月,观察组的无进展生存期也高长于对照组。研究结果极大的肯定了联合用药的治疗效果,由此可得,多西他赛联合顺铂新辅助化疗的使用可以提升临床手术及化疗效果[9],可使大部分患者的术后生活质量大大提升,且毒副作用小,可作为非小细胞肺癌新辅助化疗提倡方案。

3.2. 常规化疗药物

乌苯美司:是一种常见的免疫制剂药物,可使增强T细胞功能增强,增强NK细胞的杀伤活力,可干扰肿瘤细胞的代谢,抑制肿瘤细胞增生,使肿瘤细胞凋亡,并激活人体细胞免疫功能,刺激细胞因子的生成和分泌,促进抗肿瘤效应细胞的产生和增值。曾有研究乌苯美司联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析,研究将老年晚期非小细胞肺癌患者中随机选取82例进行该次研究,按单双号分为单纯使用化疗药物的对照组和使用采用乌苯美司联合化疗治疗的观察组,研究结果示:以治疗效果为评价指标,与对照组有效率(41.46%)相比较,观察组(63.41%)更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.961, P < 0.05$)。在不良反应方面,观察组白细胞降低、血小板降低等较对照组更低,但是胃肠道反应较对照组稍高。综上所述对于老年晚期非小细胞肺癌,在单纯化疗基础上联合使用乌苯美司治疗,可有效地降低化疗患者的免疫力,且极大提升患者治疗后生活水平。

4. 节拍化疗法

作为一种新型的 NSCLC 化疗,其主要特点为小剂量、高频率。使化疗药物浓度的降低但是使化疗药物作用的时间延长,特异性地靶向于肿瘤的内皮细胞,避免了常规药物的使用浓度,起到了长期对抗肿瘤活性,发挥抗血管生成的一个作用,因剂量降低,也可以降低毒副反应,有利于病人的生存,可明显提高患者5年生存期。节拍化疗的安全性良好,83%的患者可以顺利完成全程治疗而没有严重毒副反应[9],但令人遗憾的是该化疗法目前临床试验较少,所以该疗法是否能成为治疗 NSCLC 的后起之秀,还需大高级别的样本循证医学来证实。

5. 分子靶向治疗

随着治疗的精准化[10],分子靶向治疗已成为晚期 NSCLC 期患者的首选治疗[11]。其作用机制是通过基因检测,对已经明确的致癌位点进行相应治疗。药物可进入体内与相应靶点进行特意结合,从而使肿瘤细胞呈特异性死亡。早期 EGFR 突变的一线分子靶向化疗药物有吉非替尼或厄洛替尼,因为其耐药性的大量产生及药物的不良事件增多,使一部分 EGFR 突变的患者难以从中受益[12]。奥西替尼作为一种不可逆的三代表皮生长因子(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,特别是对晚期的 NSCLC 患者的 EGFR 激活突变和 EGFR T790M 突变患者治疗上有高度的有效性[13]。虽然奥西替尼在治疗过程中也会不可避免的出现多重耐药性,但在国际 1/2 期 AURA 试验首次记录了奥希替尼治疗在之前使用靶向治疗期间出现疾病进展的晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的临床疗效,研究证明治疗后患者的中位 PEF 和 ORR 均有所提升,其结果充分证明了奥西替尼在对有 EGFR T790M 突变患者治疗效果上的有效性。在随机国际 3 期 AURA3

试验中, 奥西替尼的有效性和安全性又得到了进一步的研究, 该研究比较了接受铂类化疗药物治疗与使用奥西替尼治疗的 NSCLC 患者不同治疗效果。试验证明, 接受奥西替尼治疗的患者其 12 个月生存率与中位 PEF 均优于铂类化疗药物治疗[14]。在中枢神经系统转移方面, 奥西替尼也有一定的保护作用[15], 在 3 期 AURA3 研究中, 在对患有无症状、稳定的脑转移患者进行了奥西替尼的 CNS 功效评估, 记录显示, 与常规使用化疗药物治疗的脑转移患者相比, 奥西替尼的使用可更少的患者出现新的脑部病变[16]。现奥西替尼已逐渐被作为 EGFR 突变的 NSCLC 患者的一线靶向用药。

6. 中医治疗

虽然化疗作为晚期非小细胞肺癌的主要治疗, 但是仍有大部分患者对化疗的治疗效果欠佳, 且化疗药物带来的副作用对患者的影响仍不容小觑, 而中医的治疗正适合此类患者, 并减轻药物的副作用, 使患者用药后的身体不良反应明显减轻[17]。且有些中药还可对癌细胞有杀伤和抑制作用, 如天花粉、三棱、三七等。非小细胞肺癌病情较重, 发现时大多已是晚期, 遂中药可联合使用化疗及分子靶向治疗的基础上进行综合治疗, 中药作为其他治疗的一种主要的辅助治疗之一, 现已被非小细胞肺癌患者普遍使用。

7. 免疫疗法

具有现代免疫学之父之称的 Coley 博士, 在 19 世纪首次将活细菌和灭活细菌的混合物注射到丹毒感染的患者体内, 并致使大部分患者疾病得到缓解甚至痊愈。其机理就是通过注射细菌混合物来刺激人体自身的免疫系统消灭癌细胞达到主动免疫的效果[18]。或者也可以被动免疫通过检查点的抑制剂来消除免疫阻塞。后来经过反复的试验和多次的临床验证, 该免疫疗法逐渐被广泛应用于临床中。纳武利尤单抗作为 NSCLC 第一个获批的免疫疗法[19], 使用的被动免疫疗法, 通过结合 PD-1 受体[20], 对肿瘤 PD-L1 与 T 细胞 PD-1 受体之间的结合进行阻断, 从而达到肿瘤的治疗效果。曾有研究表明, 在铂类化疗药物后的转移性肺癌患者被随机分配在进行纳武利尤单抗治疗, 其中位 OS、缓解期均明显改善。在 2019 版的 FAD 批准的晚期/转移性 NSCLC 疗法中, 纳武利尤单抗已经被作为不适合手术治疗的晚期/转移性 NSCLC 且肿瘤表达 PD-1 受体患者的一线用药。

8. 小结

非小细胞肺癌已全面进入综合治疗时代, 创新药物及治疗方式百花齐放, 特别是精准治疗下, 分子靶向药物的使用, 极大地减少患者的痛苦。但目前最受欢迎的分子靶向治疗和免疫治疗也并非为一劳永逸的治疗方案, 仍有大部分患者无法从中获益, 部分患者在使用靶点治疗时会出现不同程度的药物不良反应及耐药性, 因此需要我们不断去探索新的治疗靶点, 减少药物不良事件的发生, 无论是手术治疗还是分子靶向治疗, 在治疗效果及远期预后上都具有一定的局限性。总之, 非小细胞肺癌仍是世界目前难治疾病之一, 在其治疗方案上仍有极大地发展和探索空间, 借助精准医疗之风, 严格遵守循证医学, 通过临床不断实践, 早日为非小细胞肺癌患者带来福音, 提高生活质量。

参考文献

- [1] 杨森, 谢颂平, 黄杰. 可手术切除的局部进展期非小细胞肺癌患者新辅助治疗研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 131-136.
- [2] 汪程, 胡剑鹏, 张骥, 徐伟, 陈师. 胸腔镜微创术与传统开胸术治疗非小细胞肺癌的对比分析[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(18): 34-37.
- [3] 丁国强, 白舒, 刘鸿运, 张大勇, 袁井贺. 单孔与三孔胸腔镜在早期肺癌手术治疗中的对比观察及对恢复时间的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(8): 948-949.

- [4] 马长辉, 周悦, 刘锦源. 单孔胸腔镜手术治疗早期肺癌临床研究[J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 59-61+65. <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2020.01.013>
- [5] 李德刚. 胸腔镜肺癌手术与传统开胸手术在治疗老年非小细胞肺癌的临床指标对比[J]. 系统医学, 2020, 5(4): 73-75+84. <https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2020.04.073>
- [6] NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group (2014) Preoperative Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Lancet*, **383**, 1561-1571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
- [7] 邹灵俊, 陈洪波, 郭晓康, 孙健, 张燕, 张德贤, 郭洪波. 非小细胞肺癌新辅助化疗联合手术预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(3): 179-185.
- [8] 沈国刚, 李志杰, 陈羽彪. 探究术前新辅助化疗联合外科手术治疗非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中国实用医药, 2020, 15(16): 45-47. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.16.017>
- [9] 丁江华, 龚升平. 多西紫杉醇及参一胶囊节拍疗法治疗老年进展期非小细胞肺癌[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(1): 59-61.
- [10] Nagasaka, M. and Gadgeel, S.M. (2018) Role of Chemotherapy and Targeted Therapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **18**, 63-70. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1409624>
- [11] Yoneda, K., Imanishi, N., Ichiki, Y. and Tanaka, F. (2019) Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR-Mutations. *Journal of UOEH*, **41**, 153-163. <https://doi.org/10.7888/juoeh.41.153>
- [12] Yang, J.C.-H., Ahn, M.-J., Kim, D.-W., Ramalingam, S.S., Sequist, L.V., Su, W.-C., *et al.* (2017) Osimertinib in Pre-treated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 1288-1296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3223>
- [13] Lazzari, C., Gregorc, V., Karachaliou, N., Rosell, R. and Santarpia, M. (2020) Mechanisms of Resistance to Osimertinib. *The Journal of Thoracic Disease*, **12**, 2851-2858. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.30>
- [14] Xie, L., Nagpal, S., Wakelee, H.A., Li, G., Soltys, S.G. and Neal, J.W. (2019) Osimertinib for EGFR-Mutant Lung Cancer with Brain Metastases: Results from a Single-Center Retrospective Study. *Oncologist*, **24**, 836-843. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0264>
- [15] Chen, R., Manochakian, R., James, L., Azzouqa, A.G., Shi, H., Zhang, Y., Zhao, Y., Zhou, K. and Lou, Y. (2020) Emerging Therapeutic Agents for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, 58. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00881-7>
- [16] Rijavec, E., Indini, A., Ghidini, M., Tomasello, G., Cattaneo, M., Barbin, F. and Grossi, F. (2021s) Nivolumab plus Ipilimumab for the First-Line Treatment of Metastatic NSCLC. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **21**, 705-713. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1903322>
- [17] 宋丽君, 马雪娇, 郑佳彬, 王学谦, 张英, 刘杰, 侯炜, 林丽珠, 蒋益兰, 解英, 李平, 王沈玉, 张洪亮, 舒琦瑾, 林洪生. 中医综合方案联合化疗治疗IV期非小细胞肺癌的多中心随机对照研究[J]. 北京中医药, 2022, 41(1): 2-6. <https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2022.01.001>
- [18] Wu, X., Gu, Z., Chen, Y., *et al.* (2019) Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **17**, 661-674. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
- [19] Wang, M., Herbst, R.S. and Boshoff, C. (2021) Toward Personalized Treatment Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature Medicine*, **27**, 1345-1356. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2>
- [20] Dal Maso, A., Lorenzi, M., Ferro, A., *et al.* (2021) Real-World Data on Treatment Outcomes in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Osimertinib in Second or Further Lines. *Future Oncology*, **17**, 2513-2527. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0356>