

# 中晚期非小细胞癌类型患者新辅助治疗的研究现状

刘毅, 朱冰\*

重庆医科大学附属第二医院胸心外科, 重庆

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

## 摘要

肺部癌症目前是全球范围内发病率和死亡率极高的恶性肿瘤疾病类型之一。很多病人确诊肺癌时已经是晚期阶段, 癌症已经转移其他部位, 手术最佳时机已经错过。针对肺部中晚期非小细胞肺癌患者, 当前指南、共识均建议采用多模式联合治疗, 其中包括手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗等。本研究针对现在医院中晚期非小细胞肺癌新辅助治疗研究现状进行综述。肺癌是恶性肿瘤死亡的重要原因之一, 非小细胞肺癌是肺部癌症的常见类型, 所占比较高。早期肺癌仍以手术为主要治疗方式, 但大多数患者在就诊时已发展至晚期, 从而错过最佳手术机会, 只能通过放疗、化疗、免疫、靶向等方法进行治疗。本文主要综述了可手术切除的局部进展期非小细胞肺癌患者新辅助治疗进展, 以提高临床医生对肺癌新辅助治疗的认识。

## 关键词

新辅助, 非小细胞, 肺癌, 综述

# Current Status of Research on Neoadjuvant Therapy for Patients with Intermediate to Advanced Non-Small Cell Cancer Types

Yi Liu, Bing Zhu\*

Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

Lung cancer is now one of the malignant tumor disease types with extremely high morbidity and mortality rates worldwide. Many patients are already in advanced stages when lung cancer is diagnosed, and the cancer has metastasized to other sites, and the best time for surgery has been missed. For patients with mid- to late-stage non-small cell lung cancer in the lung, current guidelines and consensus recommend multimodal combination therapy, which includes surgery, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy. This study reviews the current status of neoadjuvant therapy research for intermediate and advanced non-small cell lung cancer in hospitals. Lung cancer is one of the important causes of death from malignant tumors, and non-small cell lung cancer is a common type of lung cancer, accounting for a relatively high percentage. Early stage lung cancer is still mainly treated by hand, but most patients have developed to advanced stage by the time they are diagnosed, thus missing the best surgical opportunity and can only be treated by radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapies. This article mainly reviews the progress of neoadjuvant treatment for patients with surgically resectable locally progressive non-small cell lung cancer to improve clinicians' understanding of neoadjuvant treatment for lung cancer.

## Keywords

Neoadjuvant, Non-Small Cell, Lung Cancer, Review

Copyright © 2023 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. 新辅助治疗的概念及优势

新辅助治疗指在恶性肿瘤手术切除前后给予化疗、放疗、免疫疗法、靶向治疗等方法消除可能存在的微转移病灶[1]。患者因为肺癌接受外科手术治疗后,多数患者病情重新复发是因为远处转移灶的发生,所以应该早期进行全身性治疗,可以极大地减少微小病灶的远处转移。新辅助治疗的早期实施,可发现已存在微小转移灶而目前的检测手段未发现的实体瘤,来防止不必要的手术,选择其他治疗手段如粒子植入、放疗、射频消融等局部治疗消除肿瘤细胞[2]。肺癌的新辅助治疗手段也被研究者看做病情的一个缓冲治疗方式,伴有其他系统并发症的患者,能够首先进行系统性的全身治疗,在保证身体基础情况良好的情况下,再接受手术,可以降低术后因手术期并发症造成的不良愈后的发生。

## 2. 新辅助靶向治疗

### 2.1. 靶向治疗药物种类

新辅助靶向治疗主要针对参与肺部肿瘤发生、发展过程中细胞与细胞之间信号传导途径来施加干扰的治疗手段,这种治疗方式特异性强,即能够在清除肿瘤细胞又对正常细胞伤害程度极少[3]。目前药物作用主要是表皮生长因子受体/人表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)的信号传导途径以及突变靶向药物,这是目前临床研究最广泛也是及其重要的新辅助靶向药物研究,将肺癌治疗提升到分子水平[4]。

## 2.2. 靶向药物单药治疗

研究者纳入 19 例中晚期非小细胞癌患者[5], 评估厄洛替尼在新辅助治疗中的疗效。14 例患者在治疗为 8 期周后接受外科手术治疗的方式, 其中 13 为患者癌症达到彻底性根治切除。接受手术方式除后病理降期比例到 21.1%, 客观缓解率变为 42.1%, 疾病控制率 89.5%。50%的病人病情部分缓解, 其余患者达到疾病稳定。接受手术方式病人的中位无病生存期是 10.3 个月; 给予新辅助治疗的 19 例病人, 中位无进展生存期及中位总生存期分别是 11.2 个月和 51.6 个月。在病人接受新辅助治疗的研究阶段之内, 36.8% 的病人出现厄洛替尼相关不良反应症状, 患者中占比 15.8% 发生 3~4 级不良反应, 这些发生不良反应的患者中皮疹最多。

研究者对比厄洛替尼和传统化疗方案(吉西他滨 + 顺铂)作为新辅助治疗在中晚期非小细胞肺癌患者中的疗效[6], 这一项试验纳入 72 例中晚期非小细胞肺癌病人, 研究对象被随机分为试验组/化疗组 and 对照组/厄洛替尼组。两组患者中分别有 24 例和 31 例病人接受外科手术治疗。研究期间试验组病人无 3~4 级别的不良反应, 但是对照组中 29.4% 的病人出现了 3~4 级不良反应。

## 2.3. 靶向药物联合放化疗

研究者纳入 13 例中晚期非小细胞肺癌患者[7], 研究阿法替尼药物联合新辅助治疗的效果。患者首先接受为期 2 个月时长的阿法替尼治疗, 随后进行放化疗。在治疗后 7 例患者接受手术治疗, 5 例患者持续进行阿法替尼维持治疗。进行外科手术方式的患者完全缓解率为 57.1%, 1 例患者复查完全病理缓解。13 病人例整体客观缓解率为 69%, 中位无进展生存总期为 34.6 个月, 2 年中位生存总期为 85%。

## 2.4. 靶向治疗疾病缓解情况和远期生存预后情况

研究显示, 术前靶向诱导联合手术治疗显示出较好的疗效, 但是目前缺乏明确可行的专家共识以及指南, 而且前瞻性的相关研究仍旧还在进行中。研究者进行的一项多中心随机对照试验[8], 包括 72 例中晚期非小细胞癌病人, 结果显示试验组与对照组的客观缓解率分别为 54.1% 和 34.3%, 差异无统计学意义 ( $P = 0.092$ )。但是在靶向治疗组中, 结果显示患者的病情中位缓解率显著改善。同时其他一项研究纳入 35 例中晚期非小细胞癌病人作为研究对象[9], 对患者进行为期术前靶向治疗 42 天后接受外科手术, 客观缓解率为 54.5%, 患者的中位无病生存期为 33.5 个月, 结果显示新辅助靶向治疗方式对患者疾病缓解和延长生存期上可以有显著作用。所以, 在研究中晚期非小细胞癌患者的治疗中, 即时目前研究没有充分科学证据结果表明, 新辅助化疗联合靶向治疗能够延长患者总生存期, 但是却证明了能够明显延长患者的中位无病生存期(一项研究纳入 35 例中晚期非小细胞癌病人作为研究对象[10], 对患者进行为期术前靶向治疗 42 天后接受外科手术, 客观缓解率为 54.5%, 患者的中位无病生存期为 33.5 个月, 这句话已经说明了)。

## 3. 新辅助免疫治疗

新辅助免疫药物治疗目前已经成为中晚期肺癌的推荐治疗方案, 是很多肺癌患者治疗中常用的临床选择治疗方案之一[11]。另一方面, 在新辅助免疫治疗的可行性方面研究者也进行了探索, 但是研究结果尚未达成共识。目前临床治疗与试验研究常见的治疗模式主要: ①有新辅助免疫治疗结合手术; ②新辅助免疫双药联合治疗结合手术; ③新辅助免疫联合化学治疗手术等。目前研究者们依旧在探索最佳的新辅助免疫治疗模式[12]。术前应用纳武利尤单抗后手术切除的疗效在一项研究中得到研究评估[10], 研究中 95% 的非小细胞肺癌病人进行了肺部肿瘤完全切除, 复查结果显示病理学完全缓解率为 15% [13]。在评估免疫治疗后肺切除的安全性和可行性方面, 研究显示术前给予免疫诱导治疗, 两年生存率可达 77%。

研究证实[14],新辅助免疫治疗结合化疗的联合治疗组和新辅助化疗组中位随访时间分别为13个月和20个月,前者患者均生存并且没有发生复发或转移,但是化疗组却存在4例患者死于后期癌症复发或远处病灶转移。目前,新辅助免疫治疗在手术切除治疗肺癌初步显示了较好的短期预后,但长期效果仍需进一步临床研究证实,后续研究可以进一步延长研究期限。

#### 4. 新辅助放化疗

新辅助化疗的历史可追溯到20世纪90年代,主要是以顺铂为主的联合化疗[15]。研究者选取27名中晚期非小细胞肺癌患者进行随机对照试验[16],研究结果表明,与手术联合术后放疗相比,新辅助化疗加手术加术后化疗有延长患者生存期;随后研究者分别研究证明与单纯手术相比[17],术前应用3周期化疗能够明显延长中晚期非小细胞癌患者的总生存期。有研究尝试术前应用多西他赛单药化疗,结果得出生存期虽有延长,但未达到统计学意义。多西他赛联合顺铂方案的客观缓解率方面可达到60% [13]为探讨新辅助化疗对中晚期非小细胞肺癌患者的作用进行了一项前瞻性随机对照试验[18],共选取624例患者,随机分入手术组和新辅助化疗组,试验组术前2个周期以铂类为主的方案化疗,两组术后均给予放疗比较得出新辅助化疗组的术后1、3、5、10年生存率均明显优于手术组( $P < 0.05$ ),其中3年生存期提升15.9%。

肺癌治疗中,部分患者会实施新辅助放疗单用,放疗单用研究显示在肿瘤标本病理学上展现差异,但在提升肿瘤的可切除性或生存率方面尚缺少临床证据证明。肿瘤患者实施术前放疗是为了通过减少局部肿瘤复发来延长生存期,研究结果表明[19],显示化疗联合放疗较单纯化疗并未提高患者的生存期,即使在病理学完全缓解的患者中结果也不明显。目前 $^{125}\text{I}$ 是一种人工合成的同位素,半衰期为59.63天, $^{125}\text{I}$ 治疗对周围正常组织的损伤小,适用于丧失手术机会、体质较弱的中晚期非小细胞肺癌患者[20]。

#### 5. 小结

新辅助治疗确实为非小细胞肺癌患者带来更高的疾病缓解率,但是一些新辅助治疗的临床研究和技术依旧需要继续发展,尤其是患者手术后的患者生存时间仍需继续观察证实。新辅助治疗后续的手术相关风险和围手术期并发症,是外科医生及其关注和思考的问题。综上所述,随着非小细胞肺癌治疗手段的不断发展,中晚期各种非小细胞肺癌新辅助越来越受关注,尤其在局部进展期非小细胞肺癌患者经新辅助治疗行胸外科手术是安全、可行的。非小细胞肺癌有望达到与传统开放性手术相同的围术期效果和远期预后。对于靶向、免疫等新辅助治疗后疗效评估方式,最佳手术时间、手术方式选择,以及围术期管理仍需进一步探索。

#### 参考文献

- [1] Plueschke, K., Mc Gettigan, P., Pacurariu, A., et al. (2018) EU-Funded Initiatives for Real World Evidence: Descriptive Analysis of Their Characteristics and Relevance for Regulatory Decision-Making. *BMJ Open*, **8**, e021864. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021864>
- [2] Reynolds, C., Masters, E., TBlack-Shinn, J., et al. (2018) Real World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, 129. <https://doi.org/10.3390/jcm7060129>
- [3] Mangat, P.K., Halabi, S., Bruinooge, S.S., et al. (2018) Rationale and Design of the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO Precision Oncology*, **18**, 1-14. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00122>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [5] Gao, S.J., Corso, C.D., Wang, E.H., et al. (2017) Timing of Surgery after Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 314-322.

- <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.122>
- [6] Klapper, J. and D'Amico, T.A. (2015) VATS versus Open Surgery for Lung Cancer Resection: Moving toward a Minimally Invasive Approach. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **13**, 162-164. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0023>
- [7] Huang, J., Xu, X., Chen, H., *et al.* (2013) Feasibility of Complete Video Assisted Thoracoscopic Surgery Following Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **5**, S267-S273.
- [8] Zhao, W., Chen, T., Ji, C., *et al.* (2021) Feasibility of Surgical Resection after Induction Epidermal Growth Factor Receptor-Tyro-Sine Kinase Inhibitor Therapy for n2 Lung Adenocarcinomas. *The Annals of Thoracic Surgery*, **111**, 290-295. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.133>
- [9] Zhong, W.Z., Chen, K.N., Chen, C., *et al.* (2019) Erlotinib versus Gemcitabine plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2235-2245. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00075>
- [10] Corey, J.L., Shirish, M.G., Hossein, B., *et al.* (2019) OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed with or without Pembrolizumab for nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, S216. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.426>
- [11] Cascone, T., William, W.J., Weissferdt, A., *et al.* (2021) Neoadjuvant nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 Randomized NEOSTAR Trial. *Nature Medicine*, **27**, 504-514. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01224-2>
- [12] Blumenthal, G.M., Bunn, P.A., Chaft, J.E., *et al.* (2018) Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1818-1831. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.017>
- [13] Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., *et al.* (2015) Adjuvant Erlotinib versus Placebo in Patients with Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 4007-4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>
- [14] Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., *et al.* (2018) Gefitinib versus Vinorelbine plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-III A (N1N2) EGFR-Mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 139-148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5)
- [15] Forde, P.M., Chaft, J.E. and Pardoll, D.M. (2018) Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1976-1986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>
- [16] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., *et al.* (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2342-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>
- [17] Martin, J., Ginsberg, R.J., Venkatraman, E.S., *et al.* (2002) Long-Term Results of Combined-Modality Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 1989-1995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.092>
- [18] Wu, Y.L., Zhang, L., Kim, D.W., *et al.* (2018) Phase Ib/II Study of Capmatinib (INC280) plus Gefitinib after Failure of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Therapy in Patients with EGFR-Mutated, MET Factor-Dysregulated Non Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 3101-3109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7326>
- [19] 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)
- [20] Cascone, T., Hamdi, H., Zhang, F., *et al.* (2018) Superior Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **78**, 1719. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-1719>