

非转移性非小细胞肺癌治疗的研究进展

杨晓帆¹, 张建东²

1. 济宁医学院, 山东 济宁 272000

2. 山东第一医科大学第一附属医院 & 山东省千佛山医院肿瘤科, 山东 济南 250000

摘 要 : 非转移性非小细胞肺癌是一种临床常见的肺癌类型, 肿瘤所在区域较为局限, 早期症状隐匿, 因此其检出率相对较低, 但是早期治疗效果较好, 5年生存率相对较高。目前, 非转移性非小细胞5个肺癌的临床诊疗水平不断提升, 并从传统治疗模式迈向多模态发展阶段, 治疗方案按不断优化改进, 并实现了个体化全程管理, 为非转移性非小细胞肺癌治疗带来了新的希望。为此, 下文对非转移性非小细胞肺癌的临床治疗研究进行了综述分析, 旨在为该类恶性肿瘤治疗提供一定参考资料。

关 键 词 : 非转移性; 非小细胞肺癌; 早/晚期; 敏感突变; 腺癌

Research progress in the treatment of non metastatic non-small cell lung cancer

Yang Xiaofan¹, Zhang Jiandong²

1. Jining Medical University, Jining, Shandong 272000

2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong 250000

Abstract : Non metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common type of lung cancer in clinic. The location of the tumor is relatively limited, and the early symptoms are hidden, so the detection rate is relatively low, but the early treatment effect is good, and the 5-year survival rate is relatively high. At present, the clinical diagnosis and treatment level of five non metastatic non-small cell lung cancer has been continuously improved, and has moved from the traditional treatment mode to the multimodal development stage. The treatment scheme has been continuously optimized and improved, and the individualized whole process management has been realized, which has brought new hope for the treatment of non metastatic non-small cell lung cancer. Therefore, the clinical treatment research of non metastatic non-small cell lung cancer is reviewed and analyzed below, in order to provide some reference for the treatment of this kind of malignant tumor.

Keywords : non transferability; non small cell lung cancer; early/late; sensitive mutation; adenocarcinoma

非小细胞癌是肺癌的常见类型, 主要包括腺癌、鳞癌、大细胞癌等, 其肿瘤生长相对较慢, 非转移性患者相对较为常见。非细胞癌早期可无明显临床症状, 部分患者可出现发热、胸痛、气促等症状, 但是容易与常见呼吸系统疾病混淆, 临床诊断率相对较低。非转移性非小细胞肺癌的临床治疗体系逐渐完善, 诊断技术有创向无创发展, 精准诊断体系逐渐完善, 有效提升了该病诊断率, 非转移性非小细胞肺癌显著升高^[1]。但是, 患者早期诊断率相对较低, 较多患者确诊时已经达到中晚期, 治疗效果相对较差, 且肺功能损害严重, 预后较差, 需积极提升其治疗水平, 延长患者生存期, 降低不良预后风险。目前, 非转移性非小细胞癌的临床治疗体系较为完善, 除化疗、放疗、手术治疗等传统治疗技术外, 还可联合靶向治疗、免疫治疗及激素治疗等治疗技术, 有助于控制患者病情, 延长患者生存期^[2]。近年来, 非小细胞癌的精准化治疗、个体化治疗等新治疗理念, 逐渐受到临床领域的重视, 目前已成为非小细胞肺癌患者治疗的重点发展方向, 有必要深入分析该类患者临床治疗进展, 总结相关治疗方法, 为患者预后改善, 提供更为可靠的参考资料。

一、非转移性非小细胞肺癌临床特征

该类肺癌病变主要集中于肺部及周围区淋巴结系统, 肿瘤生长及增殖速度相对较慢, 因此较多患者未发生肝、脑、骨骼等远处转移情况。非转移性非小细胞肺癌多见于腺癌患者, 占比可达

50%以上, 患者多存在驱动基因突变, 但是与吸烟、致癌物质暴露等常见危险因素相关性较低^[4]。同时, 该类患者中存在一定比例鳞癌者, 这类患者都存在吸烟时、细胞表面 PD-L1 蛋白高表达状态, 与其他类型患者细胞表达水平存在较大差异。大细胞癌患者相对较少, 但是该类大细胞癌患者病情进展较快, 癌细胞侵

袭性较强。非转移性非小细胞肺癌的临床筛查主要依靠 CT 扫描及磁共振检查的, 可通过低剂量 CT 筛查, 明确患者肺部病变, 而 PET-CT 检查可评估患者周围组织侵犯情况及远处转移情况, 从而为后续检查及治疗提供重要灵性的学依据。对于疑似非转移性非小细胞肺癌患者, 应考虑支气管镜及 CT 引导下穿刺活检, 经病理学检查, 明确病情及组织分析^[6]。近年来, 生物分子学及遗传医学研究发现该病与多种驱动基因存在密切联系, 主要包括表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶、受体酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、受体酪氨酸激酶 RET、肝细胞生长因子受体 MET、14 号外显子跳跃突变, 均为关键驱动基因, 可指导患者生物学功能、突变类型评估及靶向治疗, 为患者治疗策略确定重要依据^[6]。

二、早期非转移性非小细胞肺癌的治疗进展

非转移性非小细胞肺癌主要为 I-II 期患者, 患者多无症状, 部分患者可出现声音嘶哑、咳嗽、痰中带血、肺部感染迁延或反复发作、胸痛、气促气短、局部压迫症状等, 症状不典型, 多数患者在体检中发现病灶。

(一) 手术治疗

早期非转移性非小细胞肺癌存在根治性手术机会, 可采取针对性切除治疗。肺部肿瘤 $\leq 2\text{cm}$ 且位于肺外周的 I-II 期患者, 可事实亚肺叶切除术及扩大处理, 并可通过楔形切除或肺段切除等亚肺叶切除术, 减少肺部损害, 保留患者大部分肺功能, 减少生活质量影响, 但是患者生存率与肺叶切除无显著差异。近年来, 微创技术发展迅速, 很多微创技术大范围普及, 其中胸腔镜手术的开展率较高, 已成为 I-II 期肺癌的标准术式。目前, 机器人辅助手术技术逐渐成熟完善, 成为了早期非小细胞肺癌的重要微创治疗技术。与传统开胸术式相比, 微创治疗非转移性非小细胞肺癌的创伤性显著降低, 术后恢复较快, 患者肺功能康复效果相对较好, 长期生存率较高, 有助于改善患者预后^[7]。

(二) 立体定向放疗 (SBRT)

对于无法实施手术治疗、拒绝手术治疗者, 可实施立体定向体部放疗, SBRT 技术的应用率较高, 多采取高剂量少分次方案, 生物等效剂量优化, 合理控制单次放疗剂量, 达到较好的肿瘤细胞杀伤效果, 进一步改善疗效^[8]。立体定向体部放疗治疗该类 I-II 期早期患者的效果可靠, 5 年局部控制率较高, 生存率也接近亚肺叶切除术手术患者, 适应于拒绝手术的 I 期患者、无法耐受手术者, 但是其具体生存率存在较大差异。

(三) 靶向及免疫治疗

可根据患者关键基因突变及相关分子标志物情况, 灵活选择靶向及免疫治疗方案, 作为辅助治疗方法。表皮生长因子受体敏感突变患者, 可联合针对性靶向治疗, 提升肿瘤控制效果, 延长无病生存期; 该类联合奥希替尼、埃克替尼等靶向药物, 有助延长患者生存期。表皮生长因子受体敏感突变患者术后靶向治疗应用较多, 是一种新型高效辅助治疗措施, 可延长患者无病生存期^[9]。免疫治疗也是该类患者的重要辅助治疗技术, 阿替利珠单

抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗等免疫治疗药物广泛应用于非小细胞肺癌术后辅助治疗, 有助于降低患者复发、转移风险, 提升患者无病生存期。

三、局部晚期非转移性非小细胞肺癌治疗

局部晚期非转移性非小细胞肺癌患者已经达到 III 期, 肿瘤体积较大, 但尚处于局限期, 存在较高的转移、全身扩散风险, 需尽快治疗, 采用多疗法联合治疗, 为患者制定个体化策略, 更好的控制患者病情。

(一) 无法手术治疗者

对于无法实施手术的局部晚期非转移性非小细胞肺癌患者, 可采取多学科协作的个性化治疗, 在常规化疗基础上, 联合免疫治疗, 可巩固治疗效果, 降低患者进展风险。德瓦鲁单抗、替西木单抗等新型免疫药物探索研究逐渐深入, 为局部晚期非转移性非小细胞肺癌患者提供术后免疫巩固治疗的新途径。目前, 国际多中心 III 期临床试验已经建立了同步放化疗后的免疫巩固治疗方案, 广泛应用于无法实施手术的局部晚期非转移性非小细胞肺癌患者, 可显著延长患者总生存期^[10]。

(二) 手术治疗及免疫治疗

III 期患者肿瘤体积较大, 手术切除后, 可有效改善局部压迫症状, 但是患者病情复发、转移、全身扩散风险较高, 需联合新辅助免疫联合化疗, 通过术后辅助免疫治疗、新辅助免疫治疗, 降低患者不良预后风险。纳武利尤单抗、帕博利珠单抗新辅助治疗联合化疗的临床应用较多, 可有效提升患者病理完全缓解率, 同时可根据患者基因敏感突变情况, 合理选择其他辅助治疗措施, 建立针对性新辅助免疫联合化疗, 有助于延长无病生存期。III 期患者的围术期治疗模式中免疫治疗药物可作为新辅助免疫方案, 观察患者病情进展情况, 实施全程化管理, 延长患者无事件生存期^[11]。

(三) 个体化动态治疗

近年来, 肿瘤相关生物分子标志物研究逐渐深入, 可为局部晚期非转移性非小细胞肺癌治疗提供重要参考资料。肿瘤相关生物分子标志物的类型较多, 需探索非小细胞肺癌敏感性较强的生物分子标志物, 指导患者病情评估与预后风险。循环肿瘤 DNA 是微小残留病灶监测的重要指标, 其携带肿瘤特异性突变, 与肿瘤细胞凋亡或坏死等细胞调控过程存在密切联系, 可动态反映肿瘤负荷, 从而预测治疗后复发风险, 可指导患者术后及相关辅助治疗决策。PD-L1 表达、肿瘤突变负荷和 T 细胞浸润状态等分子标志物异常表达, 与肿瘤进展及预后评估也存在密切, 可通过相关指标监测, 优化调整免疫治疗方案, 是该类患者常用的新型生物标志物^[12]。此外, 还可根据患者关键基因突变情况, 选择个体化治疗方案, 以表皮生长因子受体突变为例, 可通过新辅助靶向治疗, 提升患者治疗效果, 促进肿瘤体积缩小, 提高病理缓解率。

四、未来发展方向

目前, 非转移性非小细胞肺癌的诊疗已经进入个体化、多模

态时代，免疫治疗和靶向治疗已经成为手术、放化疗等治疗的重要辅助治疗技术，但是在治疗方案选择方面仍需深入研究，进一步优化治疗顺序、克服耐药性，在具体分期、治疗需求基础上，通过分子标志物实现精准分层，选择合理的治疗方案，进一步改善患者预后。放疗联合免疫 / 靶向治疗的联合治疗方案，可发挥协同抗肿瘤作用，提升肿瘤细胞杀伤效果，控制肿瘤生长速度，有利于改善患者预后。目前，双特异性抗体、抗体偶联药物等新型药物开发研究逐渐增多，可实现精准靶治疗，直接将细胞毒性药物送达至肿瘤细胞，与常规化疗药物发挥协同抗肿瘤效应，提升治疗效果，但是仍需强化前瞻性临床试验验证，从而完善其临床应用。

五、小结

近年来，肺癌诊疗模式不断被重塑，非转移性非小细胞肺癌诊疗模式逐渐优化改进，精准医疗的发展趋势影响下，患者临床治疗逐渐趋向个体化、动态化发展，可为患者术前控制、术后复发评估、晚期耐药管理等过程进行全程化管理，通过多学科、多治疗模式的联合控制，可有效改善患者治疗效果。但是，非转移性非小细胞肺癌的临床治疗仍存在较多挑战，未来应进一步深入研究，为肺癌非转移性非小细胞肺癌个体化、全程化管理提供更可靠的依据。

参考文献

[1] 孙雪林, 彭旭东, 黄厚源, 等. 度伐利尤单抗与曲美木单抗联合治疗转移性非小细胞肺癌有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国临床保健杂志, 2024, 27 (06): 822-826.

[2] 吴婧, 沈丽霞, 曹恩惠, 等. 信迪利单抗联合化疗一线治疗局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的成本 - 效用分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45 (06): 668-673.

[3] 王安, 李涛, 高铭, 等. 普拉替尼治疗伴有 RET 融合突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的真实世界疗效和安全性分析 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (10): 1017-1024.

[4] 梁艳, 姜溪, 武永存, 等. 派安普利单抗联合化疗治疗转移性或局部晚期鳞状非小细胞肺癌的近期疗效和毒副反应 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14 (05): 595-601.

[5] 郭娅, 文海棠, 谢又佳, 等. 帕博利珠单抗治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的晚期或转移性非小细胞肺癌的预算影响分析 [J]. 中国药房, 2024, 35 (17): 2114-2119.

[6] 崔艳军, 马天, 刘一, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗局部晚期 / 转移性非小细胞肺癌的快速卫生技术评估 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29 (07): 775-784.

[7] 刘嘉淇, 梅世琪, 周清. 帕博利珠单抗联合化疗治疗转移性鳞状非小细胞肺癌: KEYNOTE-407 的 5 年更新数据 [J]. 循证医学, 2023, 23 (04): 197-202.

[8] 郭艺彤, 杨卫华, 杨泽华. 埃克替尼联合体部立体定向放射治疗表皮生长因子受体基因突变的转移性非鳞状非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. 中国医刊, 2023, 58 (04): 386-390.

[9] 齐冉, 刘旭婷, 高胜男, 等. 基于 Markov 模型的帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期转移性非鳞状非小细胞肺癌的成本 - 效果分析 [J]. 中国药业, 2022, 31 (24): 106-111.

[10] 操辰新, 唐辉, 耿瑞璇, 等. 循环 CD4+CD45RA+CD62L+T 细胞与接受 EGFR-TKI 治疗的转移性非小细胞肺癌预后相关 [J]. 基础医学与临床, 2024, 44 (05): 658-664.

[11] 蒋媛, 高振宇, 王美飒, 等. 赛沃替尼治疗间质 - 上皮细胞转化因子突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的成本 - 效果分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44 (06): 690-695.

[12] 陈昕怡, 赵程程, 席庆. 信迪利单抗联合化疗治疗局部晚期 / 转移性非小细胞肺癌的快速卫生技术评估 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21 (10): 69-74.