

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0048-05

## 非小细胞肺癌的多学科综合治疗

【作者】 王惠杰 张湘茹

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R734.2; R730.58

【文献标识码】 B

在全球范围内,肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。1991~2000年我国主要地区癌症病死率分析显示肺癌的死亡率继续上升,城市居民中肺癌已居首位,在农村居民中肺癌居第二位。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的75%~80%,预后较差,总体5年生存率仅为15%。目前肺癌可选择的治疗手段包括外科切除、放射治疗、化学治疗、分子靶向治疗、生物免疫治疗以及中医药治疗等。由于肺癌的早期诊断尚有困难,大多数患者在诊断时已是局部晚期或有远处转移,故整体的5年生存率仍较低。根据美国SEER的研究资料显示,肺癌1974~1979年的5年生存率为12.4%、1989~1996年为14.2%,1996~2000年为15%,其中I期为56%、II期32%、III期9%、IV期2%<sup>[1]</sup>。近年来,由于有计划、合理地综合应用现有的几种治疗手段,早期肺癌治愈率有所提高,晚期疾病的生存期也有所延长。本文以TNM分期为基础结合2006年美国NCCN临床指引对NSCLC多学科综合治疗的进展进行回顾。

### 1 隐性肺癌 TxN0M0

指痰细胞学阳性而胸X线及胸CT没有阳性发现,进行纤维支气管镜检查、血卟啉荧光检查、自体发光荧光检查(autofluorescence),如果发现肿瘤则根据Tis、T1-3等治疗,如果仍未发现肿瘤,则每3个月复查支气管镜<sup>[2]</sup>。

### 2 原位癌 TisN0M0

治疗选择气管内激光消融治疗、外科切除、腔内近距离放射治疗、光动力治疗等;如患者不愿接受以上治疗,也可选择每3个月复查支气管镜<sup>[2]</sup>。

### 3 I期 T1-2N0M0

#### 3.1 外科治疗

I期应进行外科切除。术式可根据情况选择肺叶切除或全肺切除,所有的病例均应进行纵隔淋巴结切除以便准确分期。肺段或楔形切除等范围较小的手术因其术后局部复发率高,仅用于生理情况不能耐受肺叶或全肺切除者。

#### 3.2 术后辅助治疗

辅助治疗针对术后区域和(或)全身残存的亚临床微转移瘤进行治疗以进一步提高治愈率。1995年在BMJ发表的meta分析中,含DDP的辅助化疗增加5年生存率5% (HR0.87,  $P=0.08$ ),但无显著差异<sup>[3]</sup>。近年来,IALT、BR10、CALGB9633、ANITA等随机对照研究选择以铂类为基础的两药联合方案进行辅助化疗,结果均显示术后化疗能提高完全性切除术后NSCLC的生存率。Berghmans等<sup>[4]</sup>进行的一项荟萃(meta)分析中,文献包括1984~2004年发表的术后辅助化疗的随机临床研究(包括CALGB9633和BR10)。结果显示术后化疗能减少死亡危险约16% (HR 0.84)。因此术后含铂两药联合辅助化疗已成为临床一个新的标准治疗,一般化疗4周期。CALGB 9633研究显示IB期完全性切除术后进行4周期的PC (paclitaxel/carboplatin)方案化疗能提高4年生存率12%<sup>[5]</sup>。UFT辅助化疗也显示能提高IB期肺腺癌的生存期。2006年NCCN临床指引中推荐IB期进行辅助化疗,PC方案是一个选择,IA期伴有肿瘤分化差、血管侵犯、楔形切除及微小切缘等高危因子者也可选择辅助化疗。1998年的meta分析显示术后放疗降低I期NSCLC

的生存期,故不推荐应用<sup>[6]</sup>。

对于生理原因不能接受手术者或拒绝手术者,如果没有放疗禁忌证,可选择根治性放射治疗,文献报道5年生存率约30%。三维适形、立体定向、加速超分割等放疗技术的进展可能进一步提高疗效。

#### 4 II期

II期包括IIA期(T1N1M0)和IIB期(T2N1M0、T3N0M0)。

IIA期(T1N1M0)和IIB期(T2N1M0)者,首先选择外科治疗,对袖状切除术和全肺切除术均能完全切除肿瘤时,应该优先选择可以保存肺组织的袖状切除术。

完全性切除者,术后选择以铂类为基础的方案辅助化疗。虽然术后放疗可以增加局部控制率,但不影响生存期,meta分析显示术后放疗可能增加II期的死亡危险,故不推荐作为常规治疗,但以下情况可以考虑进行术后放疗:没有进行规范纵隔淋巴结清扫者、淋巴结包膜外侵犯者、肺门淋巴结广泛转移者以及切缘近者<sup>[2]</sup>。

IIB期(T3N0M0)可先选择外科切除,根据术后情况选择化疗或化疗放疗联合治疗。

T3侵犯胸壁、近端气道及纵隔者,可以选择外科切除后辅助治疗或新辅助治疗后外科切除。肺上沟瘤者(T3-4N0M0)术前评价可以完全切除者,进行同期化放疗后外科切除;对于可能切除者,则进行同期化放疗后再评价,决定进行外科切除或治愈性化放疗;不可切除者,则进行治愈性同期化放疗<sup>[2]</sup>。

#### 5 IIIA期

包括T3N1M0、T1N2M0、T2N2M0、T3N2M0。

IIIA期病例介于可切除的I、II期和不可切除的局部晚期IIB期之间,这些疾病的临床研究包括外科、放疗和化疗等手段组成各种各样的联合治疗模式,包括术前化放疗、术后化放疗和直接治愈性化放疗等,但由于大样本的III期随机临床试验并不多,因而最佳的治疗策略仍未确定。因此IIIA期是

NSCLC治疗研究中最活跃、同时也是最有争议的领域。

外科切除仍是可切除IIIA期的“标准治疗”。单独完全性切除者术后5年生存率约为23%,目前的证据支持术后进行辅助化疗。术后放疗可以增加局部控制率,但局部复发率的降低并没有转换为生存期的延长,目前的meta分析显示术后放疗不增加III期的死亡危险,但也不减少死亡危险,故目前临床推荐术后放疗方面存在争议。虽然术后放疗未显示能明显获益,但至少也未见对生存有明显损害,因此应权衡治疗的获益程度及可能毒性反应选择治疗。

新辅助治疗指在手术前进行的化疗或化放联合治疗。理论上术前放疗可缩小肿瘤,提高肿瘤的完全性切除率。术前化疗可缩小肿瘤及早期治疗潜在微转移瘤。可切除IIIA期的术前新辅助治疗(单用化疗或同期化放疗)在一些临床试验中显示了生存期的获益,但仍缺乏大样本的III期随机研究。最近Berghmans等<sup>[4]</sup>进行的一项meta分析中,回顾1990~2003年发表的6项术前化疗的随机研究,共包括590例,术前化疗能明显延长生存期(HR 0.66, 95% CI: 0.48~0.93),对IIIA期也显示趋于延长生存期(HR 0.65, 95% CI: 0.41~1.04)。

不可切除IIIA期者可直接进行治愈性化放疗,临床试验显示局部晚期NSCLC序贯化放疗优于单独放疗,同期化放疗优于序贯化放疗,但毒性反应也相应增加。不可切除IIIA期者经诱导治疗后如能完全切除者可选择外科治疗,但是否优于化放疗联合仍未明确。INT0139选择对pN2IIIA期NSCLC随机进行诱导治疗(EP方案同期化放疗)后外科切除或治愈性同期化放疗,诱导治疗组和同期化放疗组的中位PFS分别为12.8个月和10.5个月( $P=0.017$ ),中位生存期分别为23.6个月和22.2个月( $P=0.24$ ),5年生存率分别为27.2%和20.3%<sup>[7]</sup>。研究显示诱导治疗后外科切除能提高PFS,但对总体生存期没有影响。分析显示进行肺叶切除者更能获益。EORTC 08941研究中,对pN2IIIA期者进行含

铂方案诱导化疗3周期后,有效者随机接受外科切除或胸部放疗组,结果2组在总生存期和PFS方面均无显著差别<sup>[8]</sup>。

2006年NCCN临床指引对T1-2N2M0者,可选择术前化放疗后外科切除,或直接给予治愈性同期化放疗;对T3N2M0者,推荐进行同期化放疗。

## 6 ⅢB期

包括:T4、任何N、M0和任何T、N3、M0等。

外科治疗可应用于一些选择性的病例中。T4为同一肺叶内有肿瘤卫星结节者的预后较好,因此对这部分病例可进行外科切除,术后辅助化疗。对T4非同一肺内卫星结节N0-1无纵隔淋巴结转移者,回顾性研究显示在选择性病例进行外科切除可使部分患者获得长期生存,因此这部分患者可选择外科切除后辅助化疗或术前化放疗后外科切除。

对不可切除的T4N0-1M0者、其他T4或N3者(其中T4为非恶性胸腔或心包积液者),化放疗联合治疗是标准治疗。联合化放疗优于单独放疗,同期化放疗优于序贯放疗,但同期化放疗的毒性也增加,因此在制定治疗方案的时候应考虑患者的耐受性。S9019研究中,选择ⅢB期进行EP方案同期化放疗后EP方案巩固化疗3周期,中位生存期15个月、5年生存率17%<sup>[9]</sup>。S9504研究中,选择ⅢB期进行EP方案同期化放疗后docetaxel单药巩固化疗3周期,结果中位生存期26个月,5年生存率29%<sup>[10]</sup>。S0023研究则包括406例接受S9504方案治疗的病例,患者在完成化放疗和巩固化疗后随机接受gefitinib或安慰剂维持治疗<sup>[11]</sup>。结果gefitinib组和安慰剂组的中位生存期分别为19个月和29个月,维持治疗不能获益,但安慰剂组的生存资料则再次确认了S9504研究方案的疗效。2006年NCCN对局部晚期的ⅢB期推荐进行同期化放疗后巩固化疗。

T4为恶性胸腔或心包积液者,治疗根据Ⅳ期治疗原则,必要时可进行恶性积液的腔内治疗。

## 7 Ⅳ期

以全身治疗为主的综合治疗。

晚期NSCLC最佳支持治疗后的中位生存期4~5个月、1年生存率10%~15%。1995年发表在BMJ的meta分析显示以铂类为基础的化疗能延长晚期NSCLC的生存期<sup>[9]</sup>。进入90年代后,NVB、paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、CPT-11等新药与顺铂或卡铂组成的“第三代”方案在晚期NSCLC中显示了较好的疗效。目前含铂二药联合方案一线治疗的疗效到达平台期:有效率25%~35%,中位生存期8~10个月,1年生存率30%~40%,2年生存率10%~15%,3、4年生存率极低<sup>[2]</sup>。以顺铂为基础的化疗略优于以卡铂为基础的化疗。非铂二药联合方案也在临床得到广泛的研究,其疗效稍逊于标准含铂联合化疗方案。目前的证据尚不支持非铂方案替代含铂方案作为常规一线治疗,但可作为不能耐受或不愿接受铂类化疗者的选择。一线治疗后维持治疗是否能获益,目前尚无结论。2003年ASCO的临床指引认为对疾病稳定者一线化疗应在3~4周期后停止,而有效者的一线化疗亦不应超过6周期<sup>[12]</sup>。

TAX 326研究中,docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>单药治疗尽管有效率低,但由于在生存期和生活质量方面优于BSC而成为NSCLC二线治疗的第一个标准方案<sup>[13]</sup>。一项pemetrexed与docetaxel随机对照二线治疗NSCLC的多中心Ⅲ期临床试验中,研究表明在NSCLC的二线治疗中,pemetrexed与docetaxel疗效相当,但不良反应较轻,可作为标准治疗的一个选择<sup>[14]</sup>。

分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是指“针对参与肿瘤发生发展过程的细胞信号传导和其他生物学途径的治疗手段”,其作用靶点可以是细胞表面的生长因子受体或细胞内信号传导通道中重要的酶或蛋白质,而广义的分子靶点则包括了参与肿瘤细胞分化、周期、凋亡、细胞迁移、浸润行为、淋巴转移、全身转移等过程的从DNA到蛋白或酶水平的任何亚细胞分子<sup>[9]</sup>。NSCLC靶向治疗药物

包括上皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族抑制剂如 gefitinib、erlotinib 和 cetuximab 等, 血管生成抑制剂如 bevacizumab、ZD6474、PTK/ZK 等, 以及其他类如 bexarotene、squalamine、lonafarnib、CCI-779、bortezomib、sorafenib 等。

EGFR 的过度表达与 NSCLC 预后差相关, gefitinib 和 erlotinib 是选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。但已进行的 4 项大型的 III 期随机对照临床试验中, 标准含铂 2 药方案联合 gefitinib 或 erlotinib 一线治疗晚期 NSCLC 并不能增加疗效。二、三线治疗 gefitinib 或 erlotinib 显示了生存获益: ISEL 研究中 gefitinib 与安慰剂相比, 尽管总体生存期无差异, 但对东方人、不吸烟者能延长生存期。Erlotinib 在与安慰剂的 III 期随机对照研究中也显示能延长生存期, 中位生存期分别为 6.7 个月和 4.7 个月 ( $P=0.001$ )<sup>[16]</sup>。对 gefitinib 和 erlotinib 研究的分析显示不吸烟者、女性、支气管肺泡癌或腺癌伴支气管肺泡癌分化者易于有效, 基因分析显示 EGFR 酪氨酸激酶区突变与疗效好相关、ras 突变与治疗抵抗相关。Cetuximab 为 EGFR 的单克隆抗体, 在 NP (NVB/DDP) 方案或 NP 联合 cetuximab 方案一线治疗晚期 NSCLC 的 II 期随机临床研究中, NP 联合 cetuximab 方案能提高疗效, 且毒性可耐受, NP 联合 cetuximab 治疗组和对照组的有效率分别为 31.7% 和 20%<sup>[17]</sup>。

血管生成是肿瘤生长和转移的关键步骤之一, 因而抗血管生成成为肿瘤靶向治疗的热点。Bevacizumab 是重组人源化的血管上皮生长因子 (VEGF) 单克隆抗体, 能与所有的 VEGF 异构体结合, 阻止 VEGF 与受体结合, 从而抑制 VEGF 的活性。ECOG4599 研究中, 随机对比 PC 与 PCB (PC+ bevacizumab) 方案一线治疗非鳞癌晚期 NSCLC<sup>[18]</sup>。PC 方案和 PCB 方案的有效率分别为 10% 和 27.7% ( $P<0.0001$ ), 中位生存期分别为 10.2 个月和 12.5 个月 ( $P=0.0075$ ), 1 年生存率分别为 43.7% 和 51.9%, PCB 方案均优于 PC 方案。研究显示与 PC 方案相

比, PCB 在非鳞癌的治疗中能明显提高生存, 而且毒性可耐受。在 NP 方案的基础上联合 YH-16 (重组人内皮抑素) 能增加有效率、延长生存期。III 期临床试验显示 NP 联合 YH-16 和 NP 的有效率分别为 35.4% 和 19.5% ( $P=0.0003$ )、中位 TTP 分别为 6.3 个月和 3.6 个月 ( $P<0.001$ )、临床获益率分别为 73.3% 和 64% ( $P=0.035$ )<sup>[19]</sup>。

2006 年 NCCN 临床指引对晚期 NSCLC 一线治疗推荐进行铂类为基础的联合化疗, 对有适应证者优先选择 PCB 方案化疗。二线治疗可选择的包括 docetaxel、pemetrexed、erlotinib 等。

## 8 小结

NSCLC 已进入一个多学科综合治疗的年代, 辅助治疗、新辅助治疗、联合化放疗等综合治疗模式已成为不同分期 NSCLC 的标准治疗, 晚期疾病在以化疗为主的综合治疗后也能延长生存期、缓解症状、提高生活质量。分子靶向治疗也已成为临床治疗决策中的重要组成部分, 一线治疗中化疗联合 cetuximab、bevacizumab、YH-16 等药能进一步提高疗效, gefitinib 和 erlotinib 在二、三线治疗中显示较好的疗效和耐受性。药理基因组学是一个迅速发展的学科, 其研究目的主要是在基因的基础上阐明个体之间对药物治疗产生不同结果的机制, 并且利用这些基因信息对不同个体或群体患者接受药物治疗进行安全性、毒性和疗效的预测<sup>[20]</sup>。因此未来的发展应该在对肿瘤分子生物学及基因组学等深入研究的基础上, 更合理有效地利用各种治疗手段对 NSCLC 患者进行个体化治疗, 以期能使患者得到最合理的治疗、最大程度地得益于现代医学科学的进展, 从而最大程度地提高 NSCLC 的治愈率或延长生存期。

## 【参考文献】

- [1] Gloeckler RLA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. The Oncologist, 2003, 8: 541-552
- [2] [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)

- (2006 Vision 2)
- [3] 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. *Br Med J*, 1995, 311 (7010): 899-909
  - [4] Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*, 2005, 49 (1): 13-23
  - [5] Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage I B non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: abs7019
  - [6] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*, 1998, 352 (9124): 257-263
  - [7] Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 24: abs7014
  - [8] Van Meerbeek JP, Kramer G, Van Schil PE, et al. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 24: abs7015
  - [9] Albain Ks, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study 9019. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3454-3460
  - [10] Gandara DR, Chansky K, Gaspar LE, et al. Long term survival in stage IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with Consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG S9504). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 24: abs7059
  - [11] Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. SWOG 0023: a randomized phase III trial of cisplatin/etoposide (PE) plus radiation therapy followed by consolidation docetaxel then maintenance therapy with gefitinib or placebo in patients with locally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 2005, 49 (suppl.2): S64-S69
  - [12] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline:update 2003. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (2): 330
  - [13] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (10): 2095-2103
  - [14] Hanna NH, Shepherd FA, Rosell, et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (9): 1589-1597
  - [15] Gridelli C, Rossi A, Maione P. Treatment of non-small-cell lung cancer: state of the art and development of new biologic agents. *Oncogene*, 2003, 22 (42): 6629-6638
  - [16] Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu JE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: Abs7022
  - [17] Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) - expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: 618
  - [18] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab (NSC#704865) in patents with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 24: absLBA4
  - [19] Sun Y, Wang J, Liu Y, et al. Results of phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 24: 655s, abs7138
  - [20] Woonin L, Craig LA, Richard BK, et al. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *The Oncologist*, 2005, 10: 104-111