

· 专题笔谈 ·

肺癌外科治疗进展

丁嘉安 杨浩贤

肺癌的外科治疗开始于 19 世纪末。经过长达 100 多年的发展历程,肺癌的多学科综合治疗模式已经成为肺癌的最佳治疗模式。但是,对于早期肺癌,外科治疗仍是改善患者生存率的关键。此外,对部分局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,外科治疗仍然具有举足轻重的作用。

一、早期 NSCLC 的外科治疗

1. 原发肿瘤的切除模式:肺癌原发肿瘤的切除方式有多种,包括全肺切除、肺叶切除及对不能耐受以上手术方式的患者进行的肺叶部分切除等。肺癌和其他实体肿瘤一样,手术治疗应遵循“两个最大”原则,即最大限度地切除肿瘤组织,同时争取最大限度地保留正常组织。早期 NSCLC 的标准切除方式仍是肺叶切除。这种手术模式既可使癌组织完全切除,减少术后复发和转移,又可保留足够的肺功能,保证患者的生活质量。对于 I 期 NSCLC 患者,特别是肿瘤直径小于 3 cm 的 I A 期患者,也有医生主张局部切除,包括肺段切除或楔形切除。有研究表明对于 I A 期患者,肺段切除可以获得与肺叶切除相似的长期生存率,但肿瘤的局部复发率仍高于肺叶切除。因此,肺段切除或楔形切除并不是早期 NSCLC 的首选手术模式。对某些根据其他预后因素严格筛选的 I A 期周围型肺癌患者,特别是肿瘤直径小于 2 cm 者,局部切除尚有一定争议。目前肺段切除等局部治疗模式主要用于因各种原因不能耐受肺叶切除的早期 NSCLC 患者^[1]。

2. 纵隔淋巴结切除模式:肺脏有丰富的淋巴系统,淋巴转移是肺癌转移的主要途径之一,也是早期肺癌治疗失败的重要原因。据统计 40% 的肺癌患者有淋巴结转移,转移顺序一般是由肺内局部淋巴结转移到肺门淋巴结,再由肺门转移到纵隔,但纵隔的跳跃式转移也不少见^[2]。1950 年 Churchill 在美国胸部外科年会上首次强调了肺癌手术治疗中纵隔淋巴结清扫的重要性。此后经半个世纪的发展,纵隔淋巴结清扫已成为肺癌外科治疗的重要原则之一。

肺癌患者纵隔淋巴结的外科处理目前主要有两种模式,一是纵隔淋巴结采样,即主要强调有选择性地切除淋巴结,同时切除肉眼怀疑有癌转移的同侧纵隔淋巴结^[3];二是系统性纵隔淋巴结清扫术,要求术中纵隔淋巴结连同周围的脂肪组织连续、整块地切除。在常规病理切片上,早期肺癌未见纵隔淋巴结转移,这两种纵隔淋巴结切除模式的优劣仍有争议。系统性纵隔淋巴结清扫可以更准确地进行肺癌病理分期,而分期是指导综合治疗的重要依据,许多学者认为对

早期肺癌患者,系统性纵隔淋巴结清扫是必要的^[4,6]。

3. 微创技术在早期肺癌外科治疗中的应用:微创技术是外科学发展的热点之一。肺癌外科治疗中,常规的后外侧开胸切口需切开背阔肌甚至前锯肌,手术创伤大,患者术后受疼痛困扰,生活质量受到不同程度的影响。在肺癌综合治疗过程中,始终都要遵循生存率和生活质量并重的原则。微创技术在早期 NSCLC 的治疗中发展迅速,成功的微创治疗不仅不降低患者的生存率,而且大大改善了患者的生活质量。

保留胸壁肌肉的小切口开胸术是常用的微创手术方法。根据肿瘤部位和美容学要求,可选择腋下竖切口、胸前外侧切口、保留前锯肌的后外侧切口等^[7,8],切口长度约 10 ~ 15 cm。小切口开胸术对胸壁肌肉创伤小、切口愈合快,患者呼吸功能和上肢运动功能恢复快、住院时间缩短,不仅符合美容要求,术后疼痛等并发症也明显减少,是早期肺癌外科式的发展方向。

自 20 世纪 90 年代始,电视胸腔镜技术发展迅速,其应用已不局限于胸内良性疾病的治疗和肿瘤的局部切除,在早期肺癌尤其是 I 期肺癌的手术治疗中也有一定价值。该手术胸部切口进一步缩小,胸壁肌肉基本保持完整,肋骨免受外力牵拉。初步研究显示,电视胸腔镜下肺叶切除治疗 I 期肺癌效果满意、创伤小、患者恢复快^[9]。但胸腔镜手术中对纵隔淋巴结难以达到系统性清扫的要求,其远期疗效有待进一步研究,目前尚不能取代开胸手术。

肺癌微创手术中,医生的可操作区域小,术中解剖和并发症的处理难度大,要求操作者有扎实的操作技能;对手术麻醉的要求较高,术中患者需处于良好的肌松状态;需具备良好的硬件设施和器材,治疗费用较高,医生应根据实际情况加以选择,不可盲目应用。

二、手术与辅助化疗

对肿瘤完全切除的肺癌患者,是否需要术后辅助化疗曾经是一个备受争议的问题。NSCLC 研究协作组于 1995 年发表了一项针对 8 个临床试验的 meta 分析^[10],共 1 394 例患者接受了术后联合化疗,结果发现含铂方案的总风险比 HR 为 0.87 ($P=0.08$),即死亡风险降低 13%,并显示化疗患者的 2 年生存率提高 3% (95% 可信限:0.5% ~ 7%),5 年生存率提高 5% (95% 可信限分别为 1% ~ 10%)。这些结果引起了肿瘤学家对 NSCLC 辅助化疗的兴趣,之后开展了一系列临床试验对辅助化疗的作用进行了评估。

日本肺癌研究组(LCRG)针对 979 例 I 期肺腺癌的前瞻性随机对照辅助化疗研究发现, I B 期患者口服优福定(uracil-tegafur, UFT)的辅助化疗组和对照组的 5 年生存率分别为 84.9%、75.3%,差异有统计学意义,而 I A 期患者辅

助化疗组 5 年生存率无明显提高^[11]。

国际肺癌辅助治疗研究组 (IALT, 2004) 将肿瘤完全切除术后的 I ~ III 期 NSCLC 患者随机分为含铂辅助化疗组 (接受 3 或 4 个周期的化疗) 和观察组^[12], 结果显示 I ~ III 期 NSCLC 患者辅助化疗组总的 5 年绝对生存率提高 4.1% ($P=0.03$)。

加拿大国立癌症机构临床试验组 (NCIC CTG) 在 2004 年美国肿瘤临床学会 (ASCO) 年会上报告了编号为 JBR. 10 的研究结果^[13]。这项 III 期临床试验将肿瘤完整切除术后的 I B 和 II 期 (除 T₃N₀) NSCLC 患者随机分为化疗组或观察组。试验共入组 482 例患者, 结果发现化疗组中位总生存期明显延长 (化疗组 94 个月、对照组 73 个月, $P=0.011$), 5 年生存率化疗组为 69%、对照组为 54% ($P=0.012$)。

美国癌症和白血病协作组 B 组 (cancer an Leukemia group B, CALGB) 在 2004 年 ASCO 年会上报告了 I B 期 (T₂N₀) NSCLC 的术后辅助治疗结果^[14]。344 例患者随机分为化疗组和观察组, 结果发现两组 4 年总生存率分别为 71% 和 59% ($P=0.028$)。据此认为: 对 I B 期 NSCLC 患者行辅助化疗能显著降低病死率。

CALGB 9633 号实验和 JBR. 10 的研究显示, 辅助化疗患者生存获益 (4 年和 5 年生存率提高超过 >10%) 远远高于 2003 年 IALT 研究和 meta 分析中提及的生存获益 (5 年生存率提高 4% ~ 5%)。这可能的解释是: 前两个研究使用了毒性较低和耐受性好的第 3 代化疗方案, 大部分患者能接受 4 个周期的化疗 (85% 和 65%)。

根据以上循证医学研究的结果, I ~ III 期 NSCLC 的治疗应采取多学科结合的综合治疗。由于微转移病灶的存在, 单纯手术切除是不够的, 局部复发和远处转移的发生在所难免。术后辅助化疗由于清除了潜在的微转移病灶, 降低了肿瘤复发和转移的发生率, 因此延长了 I ~ III 期 NSCLC 患者的生存期。但含铂的第 2 代化疗方案对生存率改善并不明显 (4% ~ 5%), 仅在采用第 3 代含铂化疗方案的 JBR. 10 和 CALGB 9633 两项临床试验的结果揭晓后, 才显示 5 年或 4 年生存率提高 12% ~ 15%。

三、手术与新辅助化疗

新辅助化疗是化疗与手术结合的另一种方式。与辅助化疗相比, 新辅助化疗将全身治疗提前至局部治疗前进行, 其潜在的优势有: (1) 通过完整的血管输注化疗药物; (2) 早期治疗远处微转移病灶; (3) 通过减少局部肿瘤负荷达到肿瘤降级, 增加手术切除的可行性和切除率; (4) 体内评价化疗的有效性, 指导正确的术后治疗; (5) 防止手术时肿瘤播散; (6) 增加患者的顺应性和耐受性^[15-17]。

Roth 等^[18] 的前瞻性随机对照研究将 III A 期 NSCLC 随机分为诱导化疗组和单纯手术组, 其中诱导化疗组于手术前后各行 3 个周期环磷酰胺、依托泊苷、顺铂 (CEP 方案) 的化疗。术前行纵隔镜检查进行临床分期。中期分析发现诱导化疗组和单纯手术组的中位生存期分别为 64 个月和 11 个月, 3 年生存率分别为 56% 和 15%, 两者差异有统计学意义。医

学伦理委员会认为如果该项研究继续下去将会损害单纯手术组患者的利益, 因此研究提前中止, 当时入组患者共 60 例。

Rosell 等^[19] 的前瞻性随机对照研究也入组了 60 例 III A 期患者。诱导化疗组术前接受了 3 个周期丝裂霉素、异环磷酰胺、顺铂 (MIP) 方案化疗, 对照组直接手术。两组均接受了术后放疗。中期分析发现诱导化疗组和对照组中位生存期分别为 26 个月和 8 个月, 3 年生存率分别为 30%、0, 差异有统计学意义, 因此该试验也被医学伦理委员会提前中止。

新辅助化疗在 III A 期 NSCLC 中所取得的疗效, 使肿瘤学家开始尝试将这种治疗模式应用于早期 NSCLC 患者, 以期进一步提高治疗效果, 延长早期患者的生存期。

Depierre 等将 373 例可手术的 I 期 (除 T₁N₀) ~ III A 期患者随机分为接受 2 个疗程 MIC 方案化疗后手术组 (187 例) 和单纯手术组 (186 例)。术前化疗组达到临床部分缓解或病理完全缓解的患者术后再接受 2 个疗程化疗。两组术后 pT₃ 或 N₂ 期以及行不完全切除术的患者接受术后放疗, 中位随访期为 80 个月。两组的中位生存期分别为 37 个月和 26 个月 ($P=0.15$)。两组生存率差别从 1 年时的 3.8% 增加到 4 年时的 8.6%。但有统计学意义的获益仅限于 N₀、N₁ 期患者 ($P=0.027$)。该研究同时发现 90% 的受试者接受了计划治疗剂量, 显示了新辅助化疗良好的治疗依从性。

以上研究表明, 新辅助化疗在肺癌的多学科综合治疗中前景诱人, 但仍存在一定争议。特别是新辅助化疗在早期 NSCLC 治疗中的作用仍是当前肺癌研究的热点之一。对部分局部晚期 NSCLC 患者, 新辅助化疗是有益的, 但如何筛选出这部分可以从中受益的患者仍是亟待解决的重要课题, 也是肺癌综合治疗由标准化向个体化发展的重要内容。

四、正电子发射断层摄影术 (PET) 和纵隔镜在肺癌外科中的应用

肺癌的多学科综合治疗是建立在准确分期基础上的。PET 或 PET-CT 和纵隔镜的应用大大提高了肺癌诊断和分期的准确性。PET 以¹⁸氟脱氧葡萄糖 (¹⁸FDG) 为代谢示踪剂, 利用正常细胞和癌细胞之间的葡萄糖代谢差异, 借助正电子核素用于恶性肿瘤的显像, 以标准摄取值 (SUV) 2.5 以上为阳性标准。在判断肺孤立性结节时, 其诊断肺癌的敏感性和特异性分别可达 92%、90% 左右^[20]。

除了对原发肿瘤的定性诊断外, PET 在判断肺门、纵隔淋巴结转移的准确性也明显高于 CT 和 MR, 可以更准确的进行临床分期。但对于直径小于 1 cm 的结节, PET 检查的假阴性明显增加^[21], 需要引起足够的重视。此外, PET 价格昂贵, 对我国的绝大多数患者来说往往在经济上难以承受, 在临床应用过程中, 应该结合患者的经济情况综合考虑, 避免过度加重患者的经济负担。

纵隔镜检查在肺和纵隔肿瘤的诊断, 特别是肺癌患者纵隔淋巴结转移的评价中有重要作用。纵隔镜检查纵隔淋巴结转移的敏感性超过 87%, 特异性为 100%^[22]。在临床诊断为 I 期的 NSCLC 中, PET 诊断纵隔淋巴结转移的敏感性、

特异性分别为 82% 和 87%, 而阳性预测值只有 47%; 纵隔镜检查发现约 7% 的患者有对侧或同侧纵隔淋巴结转移^[23,24]。许多学者认为, 为更准确地进行肺癌分期, 手术前应常规地进行纵隔镜检查。按照手术方法, 纵隔镜检查一般可分为经颈切口纵隔镜检查、颈胸联合切口纵隔镜检查、经胸前纵隔切开纵隔镜检查几种术式。只要在操作过程中解剖层次清晰, 纵隔镜检查是非常安全的, 有报道显示接受纵隔镜检查的患者只有 0.4% 因出血需要剖胸探查止血^[25]。

五、展望

自 20 世纪中期开始, 肺癌外科手术的基本原则已经在世界范围内确立。尽管经过半个多世纪的发展, 肺癌的生存率及生存期得到了一定程度的改善, 但我们应该清醒地认识到, 这有限的改善主要是建立在多学科综合治疗的模式上, 是综合治疗模式的进步, 尤其是化疗的发展在其中发挥了重要作用。现在, 我们对外科作用的评价也必须纳入到肺癌多学科综合治疗的理论和实践中去, 在多学科综合治疗的模式中予以科学的、合理的定位。早期 NSCLC 外科治疗怎样和新辅助化疗、辅助化疗及分子靶向治疗结合? 以电视胸腔镜手术为代表的微创外科怎样更合理地纳入到肺癌多学科综合治疗模式中去? 外科在局部晚期 NSCLC, 特别是在没有纵隔淋巴结转移的局部晚期 NSCLC ($T_4N_0 \sim 1M_0$) 的治疗过程中如何发挥作用? 随着以三维立体适形调强技术为代表的放疗技术的进步, 外科手术的作用如何得以重新定位? 如何在手术治疗过程中进一步考虑患者的生活质量等一系列问题仍是当今肺癌外科研究的方向和热点。以上热点问题需要在循证医学基本理论的指导下, 按照肺癌多学科综合治疗的要求逐步加以解决, 从而使外科治疗在肺癌多学科综合治疗的模式中, 逐步由标准化治疗过渡到最终的个体化治疗。

参 考 文 献

- Campione A, Ligabue T, Luzzi L, et al. Comparison between segmentectomy and larger resection of stage I A non-small cell lung carcinoma. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2004, 45: 67-70.
- Graham AN, Chan KM, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117: 246-251.
- Sugi K, Nawata K, Fujita N, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg*, 1998, 22: 290-295.
- Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer, results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*, 1998, 277: 138-144.
- Wu YL, Wang SY, Huang ZF, et al. The important of systematic mediastinal lymphadenectomy in respectable non-small cell lung cancer—results of a prospective randomized trial. *Lung Cancer*, 2000, 29: 137.
- 杨浩贤, 吴一龙, 凌莉, 等. 纵隔淋巴结切除方式对 NSCLC 患者术后生存的影响: 4 个相关研究的 Meta 分析. *循证医学*, 2002, 2: 132-139.
- 王欣, 黄植蕃, 戎铁华, 等. 改良开胸手术切口的临床应用价值. *中国肺癌杂志*, 2001, 4: 426-428.
- Szwerc MF, Landreneau RJ, Santos RS, et al. Minithoracotomy combined with mechanically stapled bronchial and vascular ligation for anatomical lung resection. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77: 1904-1909.
- Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21: 1094-1099.
- 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 randomized clinical trials. *BMJ*, 1995, 311: 899-909.
- Kato H, Tsuboi M, Ohta M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I (T1N0M0, T2N0M0) adenocarcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 23: 2498a.
- Arrigada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 351-360.
- Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage I B and II non-small-cell lung cancer. *Intergroup JBR. 10. J Clin Oncol*, 2004, 22: 621S.
- 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. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 621S.
- Langer CJ. Induction or neoadjuvant therapy in respectable non-small cell lung cancer. *Senin Oncol*, 1999, 5 Suppl 15: 34-39.
- Rosell R, Font A, Pifarre A, et al. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage III A NSCLC. *Chest*, 1996, 109 Suppl 5: 102S-106S.
- Tonato M. The role of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest*, 1996, 109 Suppl 5: 93S-95S.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III A non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86: 673-680.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1994, 330: 153-158.
- Lowe V, Fletcher J, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 1075.
- Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*, 1990, 31: 1927-1932.
- Hsu HS, Wang LS, Hsieh CC, et al. The role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease and lung cancer. *J Chin Med Assoc*, 2003, 66: 231-235.
- Park BJ, Flores R, Downey RJ, et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 726-731.
- Jedlicka V, Capov I, Pestal A, et al. Videomediastinoscopy for the diagnosis of the diseases of the lung and mediastinum. *Magy Seb*, 2003, 56: 229-233.
- Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology*, 2000, 215: 886-890.

(收稿日期: 2005-12-14)

(本文编辑: 高宏)