

早期非小细胞肺癌综合治疗的进展

司亚鹏, 张昌明

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月3日; 录用日期: 2023年2月28日; 发布日期: 2023年3月6日

摘要

新辅助治疗和手术切除是目前治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的主要有效手段, 随着低剂量螺旋CT的广泛应用, 越来越多的早期非小细胞肺癌被发现, 这为早期肺癌的治疗提供了更多的可能性。解剖性肺叶切除术是目前治疗非小细胞肺癌的标准术式, 但随着影像学技术的进步以及临床大夫对于肺部解剖的不断探索, 目前已有部分研究显示, 早期非小细胞肺癌患者行肺段切除术是安全可行的。但是由于肺段切除术的切除范围要小于肺叶切除术, 这可能使得术后复发或者转移的风险增高。随着新辅助治疗的不断发展, 已经有研究证实, 新辅助治疗可以降低肺癌术后复发和转移的风险。但是, 最终能给病人带来多大的生存获益仍需长期的随访和大量的临床试验来验证。

关键词

非小细胞肺癌, I期, 肺叶切除术, 肺段切除术

Progress in the Comprehensive Treatment of Early Non-Small Cell Lung Cancer

Yapeng Si, Changming Zhang

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 3rd, 2023; accepted: Feb. 28th, 2023; published: Mar. 6th, 2023

Abstract

Surgical resection is the main effective means for the treatment of non-small cell lung cancer, and with the wide application of low-dose spiral CT, more and more early non-small cell lung cancer has been found, which provides more possibilities for the treatment of early lung cancer. Anatomical lobectomy is currently the standard surgical procedure for the treatment of non-small cell lung cancer. However, with the progress of imaging technology and the continuous exploration of

lung anatomy by clinicians, some studies have shown that segmental resection is safe and feasible for patients with early stage non-small cell lung cancer. However, since segmental resection is less extensive than lobectomy, it may increase the risk of postoperative recurrence or metastasis. With the continuous development of neoadjuvant therapy, studies have confirmed that neoadjuvant therapy can reduce the risk of postoperative recurrence and metastasis of lung cancer. However, long-term follow-up and extensive clinical trials are needed to determine the ultimate survival benefit.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Stage I, Lobectomy, Segmentectomy

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. 研究背景

肺癌作为全球最致命的恶性肿瘤, 于 2020 年致死人数达全球癌症死亡人数的 1/5 [1] [2]。我国最新的肺癌普查中发现, 肺癌的致死率和新发病例数均居首位[3]。指南中将肺癌分为非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)两类, 但是能行手术治疗的只有极少的一部分[4]。随着科学技术的不断进步, 更多的早期非小细胞肺癌被检查出来, 这为早期肺癌的治疗提供了更多的可能性[5]。目前针对早期肺癌主要的手术方式有肺叶切除术以及亚肺叶切除术, 对于病理分期为 II 期及以上或伴有高危因素的患者可经肿瘤内科先行新辅助放疗联合化疗或新辅助化疗, 目前, 新辅助免疫治疗联合化疗已被添加到 NCCN 指南。已有研究表明, 对于 IB 期至 IIIa 期可行手术的非小细胞肺癌患者, 术前使用 Nivolumab 联合含铂双药化疗比单纯新辅助化疗预后更好[6]。

2. 早期非小细胞肺癌的手术选择

目前亚肺叶切除和肺叶切除是治疗早期非小细胞肺癌的主要术式, 亚肺叶切除术中本位主要讨论肺段切除术。手术方法的选择根据肿瘤位置、大小、实性成分占比(CTR)、患者一般情况、术前或术中病理结果确定[4]。根据手术方法和段间平面的情况, 即段间平面的数量和形状, 肺段切除术也可被进一步细分。主要根据术中产生的段间平面的数量和手术的难易程度分为复杂节段切除术和单纯节段切除术, 当行肺段切除术术中形成一个线性的段间平面, 使得操作相对简单时, 就可以被定义为单纯节段切除术。若行肺段切除术时产生了多个或较为复杂的段间平面, 并且手术过程更复杂, 就可以视为复杂节段切除术, 即单纯节段切除术之外的节段切除术[7]。

早在 1995 年, 就有研究比较了临床 I 期 NSCLC 的肺段切除术和肺叶切除术, 最终结果显示在改善术后晚期的肺功能方面, 肺段切除术并不占优势, 并且肺段切除术有着较高的死亡率和局部复发率[8]。但是, 随着诊断方法的进步, 临床 IA 期 NSCLC 人群的诊断更加准确, 其中就有高分辨 CT 可以对筛查出的可疑结节进行高分辨率靶扫描, 以及对于病变侧行数字化三维重建、计算机断层扫描和正电子发射计算机断层扫描等, 这些方法可以在术前对恶性肿瘤的 TNM 分型方面提供更精确、准确的诊断[9] [10], 此外, 多项研究证实, 目前已经证实肺段切除术在治疗直径 ≤ 2 cm, 高分辨 CT(HRCT)上 CTR > 0.5 的早期非小细胞肺癌安全有效的[11], JCOG0804 前瞻性多中心单臂临床试验结果显示: 直径 ≤ 2 cm, CTR $>$

0.25 的 GGO 为主的周围型非小细胞肺癌在保证手术切缘大于等于 5 mm 肺楔形切除术也是安全的[12]。这些研究均为亚肺叶切除术成为临床治疗早期非小细胞肺癌提供了可靠的证据[13]。

3. 术前影像学的相关检查对于肺癌的诊断和治疗有着很大的影响

肺癌的危险因素涉及到很多方面, 吸烟、肺部的慢性疾病、遗传等因素以外, 饮食习惯和经济文化水平等因素有一定的关系。目前已经开展了对具致癌因素的危险人群进行定期的肺部检查, 很大程度提高了检出率, 并且大大提高了肺癌患者的生存时间, 同时也提高了他们的生活质量[4]。

早期的诊断极大的影响的肺癌的预后, 较早的对早期肺癌进行主动干预, 其五年生存率可以高达达 92%, 但是对于失去手术机会或者是分期较晚的肺癌患者, 就只有极低五年生存率。另外, 由于大多数肺癌患者无特异性表现, 只有大约 20% 存在咯血的症状[14], 因此, 大多数肺癌患者一旦出现不是症状便为局部晚期或者已经发生远处转移, 只有 20%~30% 的患者为早期肺癌并且能行手术治疗[15]。早在多年前就有研究发现, 定期的体检和对于高风险人群的年度筛查, 极大程度的降低了中晚期肺癌的发生率[16] [17]。随着科技的发展以及人们的生活水平的提高, 使得低剂量 CT (Low-Dose Computed Tomography, LDCT) 逐渐被大众所接受, 这也促使更多的胸外科医生开始关注 LDCT, 越来越多的研究显示, 胸部 X 线对于早期肺癌的检出率远远低于 LDCT [13]。另外, 随着 LDCT 的普及, 越来越多的早期非小细胞肺癌被筛查出来, 此时肿瘤尚未发生转移并且本身体积较小, 也为肺癌的治愈提供了更多的可能性。

由于肺癌的影像学表现缺乏特异性, 在一些良性结节中也可以有类似影像学表现, 但临床一般认为如果 2~3 个表现(分叶、毛刺、空泡、胸膜牵拉等)同时出现在一个结节中, 那么这个结节为恶性的可能性较高。对于存在肺部结节的病人行高分辨 CT 检查并对病灶部位进行高分辨率靶扫描, 相比于 LDCT 能更好的显示结节的边缘和内部特征, 可以极大地提高临床医师对于疾病的判断, 如疾病性质、临床分期等等[9] [18] [19]。这不仅为手术方式的选择提供了帮助, 也为新辅助治疗提供了更多可参考的依据。

随着胸腔镜技术的进步, 目前多孔胸腔镜逐渐被创伤更小的单孔胸腔镜所取代, 但是这就造成手术视野变得更小, 可操作空间更加局限, 加之解剖上的个体差异, 这就对于手术入路的规划以及结节所在的定位要求更高[20]。而这些通过三维重建技术精确重建肺部的重要解剖结构, 就能够合理的规划手术路径, 在最大限度的保留肺功能的同时, 也能有效的减少术中及术后并发症的发生[10]。

4. 肺段切除术与肺叶切除术术后并发症的比较

由于目前肺癌根治术后在心血管系统和呼吸系统并发症发生率仍然偏高(1/10~1/3), 还包括严重影响预后的支气管胸膜瘘和肺断端持续漏气[4]。这就需要胸外科医师不断去研发新的手术方法, 既要保证疗效, 又要尽量减少术后并发症的发生, 肺段切除术的出现使得这些成为可能。

肺段切除术仅切除病变所在肺段, 保留正常肺段, 能够较大程度的保留正常肺组织。此外, 相关研究表明, 对于直径小于 2 cm 且未累及淋巴结的肿瘤, 肺段切除术可以有较好的预后, 因此越来越多的临床医师开始接受肺段切除术[21]。由于肺段切除术对于手术医生水平以及术中精细操作的要求更高, 而且术中所使用的吻合器, 会造成相邻肺组织的压缩, 从而使得发生肺不张和肺炎的几率增加, 继而可能会导致术后带管时间的延长[22], 所以在之后较长的一段时间里, 肺段切除的研究少了许多。近年来, 放射筛查方案、患者选择策略的改变和对组织学预后因素的更深入了解提高了人们对肺段切除术的兴趣[23]。Chenxi Zhong 等人发现患者行肺段切除和肺叶切除术后最常见的并发症均为心房颤动(2.6% vs. 3.7%) [24]。有临床研究已经证实两种术式术后并发症的发生率相似, 五年总生存率和五年无复发生存率也没有明显差异[11] [25] [26]。以上研究都说明在肺段切除术在治疗早期非小细胞肺癌方面比肺叶切除术更具优势。

5. 新辅助治疗也取得了新进展

目前手术时治疗早期非小细胞肺癌的术后复发率较高, 对于分期较晚的非小细胞肺癌患者, 可能会丧失手术机会或者增加术后复发的风险[27]。而新辅助治疗可以减少术后复发的风险, 新辅助化疗较早被应用于临床, 但是仅能略微提高五年生存率[28] [29] [30]。因此, 迫切需要新的、更加有效的辅助治疗方法来改善患者的预后。新辅助免疫治疗在近几年被应用于临床, 目前已经有研究已经证实其治疗效果要明显优于新辅助化疗[31]。这为新辅助治疗打开了一扇新的大门, 在最新的研究中, 将以上两种新辅助治疗方式联合应用于早期非小细胞肺癌患者, 尽管其随访时间较短, 尚未给与五年总生存率以及五年无病生存率, 但是其代替指标完全病理缓解(pCR)和主要病理缓解(MPR)要优于单纯新辅助化疗以及新辅助免疫治疗, 并且其不会增加围术期并发症的发生率[32]。期待有更多的临床医生投入到新辅助治疗的研究中来, 相信新辅助治疗能够给患者带来更多的益处。

6. 总结与讨论

对于癌症的治疗最主要的就是早期诊断、治疗和手术以及长期的随访。在过去的 20 年里, 在非小细胞肺癌的早期检测、诊断和治疗方面取得了重大进展[33], 低剂量计算机断层扫描(LDCT)对高危人群早期发现肺癌有效; 它能识别具有高敏感性的早期肺癌, 并降低肺癌死亡率[16] [17], 现代先进的诊断技术帮助更多早期非小细胞肺癌患者行早期治疗[10] [19]。随着科学技术的不断发展, 以及临床医生的不断创新, 手术方式已经由传统的开胸手术转变为胸腔镜微创手术, 从肺叶切除术到亚肺叶切除术, 尽管肺癌是一种高度恶性的疾病, 但是目前早期非小细胞肺癌的五年生存率已经高达 90% 以上。与肺段切除术相比, 肺叶切除术对于 NSCLC 患者似乎比以前认为的更具侵袭性。采取侵入性更小的手术方式不仅能达到治疗癌症的目的, 而且能取得更高的收益。并且, 随着新辅助治疗的不断进步, 相信以后的治疗手段会越来越多元化, 实现早期非小细胞肺癌的完全治愈也将指日可待。

参考文献

- [1] Sung, H., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Stanley, K. and Stjernsward, J. (1989) Lung Cancer—A Worldwide Health Problem. *Chest*, **96**, 1S-5S. <https://doi.org/10.1378/chest.96.1.Supplement.1S>
- [3] Zheng, R., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [5] 毕磊, 等. 电视胸腔镜肺叶切除术治疗老年周围型非小细胞肺癌的疗效[J]. 医学信息, 2021, 34(7): 6-9+14.
- [6] Paz-Ares, L., et al. (2019) LBA3 Nivolumab (NIVO) + Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs Chemo as First-Line (1L) Treatment (tx) for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC): CheckMate 227—Part 2 Final Analysis. *Annals of Oncology*, **30**, xi67-xi68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz453.004>
- [7] Handa, Y., et al. (2019) Surgical Outcomes of Complex versus Simple Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **107**, 1032-1039. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.018>
- [8] Ginsberg, R.J. and Rubinstein, L.V. (1995) Randomized Trial of Lobectomy versus Limited Resection for T1 N0 Non-Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of Thoracic Surgery*, **60**, 615-622. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00537-U](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-U)
- [9] 王艳菊, 等. 高分辨薄层 CT 在早期肺腺癌诊断筛查中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 549-553.
- [10] 申江峰, 等. 三维重建指导下解剖性肺段切除 43 例分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(13): 57-59, 71, 封 3 页.
- [11] Saji, H., Okada, M., et al. (2022) Segmentectomy versus Lobectomy in Small-Sized Peripheral Non-Small-Cell Lung Cancer (JCOG0802/WJOG4607L): A Multicentre, Open-Label, Phase 3, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **399**, 1607-1617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02333-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02333-3)

- [12] Suzuki, K., *et al.* (2022) A Single-Arm Study of Sublobar Resection for Ground-Glass Opacity Dominant Peripheral Lung Cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **163**, 289-301.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.09.146>
- [13] 中华医学会肿瘤学分会与中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6): 457-490.
- [14] Rd, N., *et al.* (2019) Lung Cancer. *BMJ (Clinical Research ed.)*, **365**, 11725. <https://doi.org/10.1136/bmj.11725>
- [15] Ellis, P.M. and Vandermeer, R. (2011) Delays in the Diagnosis of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **3**, 183-188.
- [16] Henschke, C.I., *et al.* (1999) Early Lung Cancer Action Project: Overall Design and Findings from Baseline Screening. *The Lancet*, **354**, 99-105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06093-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06093-6)
- [17] Henschke, C.I., *et al.* (2001) Early Lung Cancer Action Project: Initial Findings on Repeat Screenings. *Cancer*, **92**, 153-159. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010701\)92:1<153::AID-CNCR1303>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010701)92:1<153::AID-CNCR1303>3.0.CO;2-S)
- [18] 赵殿辉, 庄悦新. HRCT 诊断周围型小肺癌的价值[J]. 滨州医学院学报, 1998(1): 19-20.
- [19] 王宪. 高分辨 CT 在肺腺癌诊断中的应用分析[J]. 世界复合医学, 2022, 8(3): 49-52.
- [20] Nakazawa, S., *et al.* (2018) VATS Segmentectomy: Past, Present, and Future. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **66**, 81-90. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0878-6>
- [21] Cao, C., *et al.* (2015) Could Less Be More?—A Systematic Review and Meta-Analysis of Sublobar Resections versus Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer According to Patient Selection. *Lung Cancer*, **89**, 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.05.010>
- [22] Bedat, B., *et al.* (2019) Comparison of Postoperative Complications between Segmentectomy and Lobectomy by Video-Assisted Thoracic Surgery: A Multicenter Study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **14**, 189. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-1021-9>
- [23] Blasberg, J.D., Pass, H.I. and Donington, J.S. (2010) Sublobar Resection: A Movement from the Lung Cancer Study Group. *Journal of Thoracic Oncology*, **5**, 1583-1593. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e77604>
- [24] Zhong, C., *et al.* (2012) Comparison of Thoracoscopic Segmentectomy and Thoracoscopic Lobectomy for Small-Sized Stage IA Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **94**, 362-367. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.047>
- [25] Lin, Y., *et al.* (2016) Comparison of Treatment Outcomes between Single-Port Video-Assisted Thoracoscopic Anatomic Segmentectomy and Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer of Early-Stage: A Retrospective Observational Study. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 1290-1296. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.04.65>
- [26] Zhao, X., *et al.* (2013) Segmentectomy as a Safe and Equally Effective Surgical Option under Complete Video-Assisted Thoracic Surgery for Patients of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **8**, 116. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-116>
- [27] Molina, J.R., *et al.* (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, **83**, 584-594. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60735-0](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60735-0)
- [28] Winton, T., *et al.* (2005) Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 2589-2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>
- [29] Pignon, J.P., *et al.* (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3552-3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
- [30] Arriagada, R., Dunant, A., *et al.* (2004) Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 351-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
- [31] Cloughesy, T.F., *et al.* (2019) Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy Promotes a Survival Benefit with Intratumoral and Systemic Immune Responses in Recurrent Glioblastoma. *Nature Medicine*, **25**, 477-486. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
- [32] Forde, P.M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
- [33] Alifu, N., *et al.* (2022) Correction to “Single-Molecular Near-Infrared-II Theranostic Systems: Ultrastable Aggregation-Induced Emission Nanoparticles for Long-Term Tracing and Efficient Photothermal Therapy”. *ACS Nano*, **16**, 9961-9961. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c04138>