

肺癌诊治的两大理念:微创和精准

支修益* 刘宝东

(首都医科大学宣武医院胸外科,北京 100053)

文献标识:C 文章编号:1009-6604(2017)01-0001-03

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.01.001

以电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)为代表的微创肺癌手术在过去的 20 多年取得了长足的进步;以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)为首的肺癌个体化治疗在过去的 10 余年确立了精准医学的发展方向。微创和精准这两大理念彻底改变了肺癌诊治的面貌。

1 微创——肺癌手术的理念

随着麻醉技术的完善、手术器械的改进、手术技巧的提高和围术期管理的进步,肺癌手术朝着安全性、可靠性和微创性的方向发展。微创理念是指手术切口较传统后外侧切口明显缩小,手术对患者各器官功能的损伤较小,并由此提出术后加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)的概念,即应用各种有效措施对手术患者进行干预,减少手术并发症,加速患者术后康复。

1.1 微创诊断技术

包括经皮肺穿刺活检(transthoracic needle aspiration, TTNA)、支气管内超声引导下经支气管针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)、电磁导航支气管镜(electromagnetic navigation bronchoscopy, ENB)、纵隔镜检查技术等。

TTNA 主要用于肺肿物的穿刺活检。CT 引导下 TTNA 诊断肺癌的敏感性为 0.90(95% CI:0.88 ~ 0.91),特异性为 0.97(95% CI:0.96 ~ 0.98)^[1]。

EBUS-TBNA 是将支气管镜和超声系统联合起来,对纵隔淋巴结以及肺内病变穿刺活检。2007 年已被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和美国胸科

医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)推荐为肺癌术前纵隔淋巴结分期的重要手段。在 26 项研究中,评价患者 2757 例,中位纵隔淋巴结转移率约 58%,EBUS-TBNA 评价纵隔淋巴结转移的中位敏感性和特异性分别为 89%(46% ~ 97%)和 100%^[2]。

ENB 的工作原理是对 CT 获得的肺和支气管完整数字图像进行三维重建,创建支气管树结构的三维虚拟结构。检查时由计算机控制定位探头,将探头引导至 CT 确定的病灶部位,最后通过活检针进行活检。Gex 等^[3]的一项系统评价和 meta 分析显示,15 项研究中 1033 个肺结节,ENB 检测恶性肿瘤的总体诊断准确率为 73.9%(95% CI:68.0% ~ 79.2%),敏感性为 71.1%(95% CI:64.6% ~ 76.8%),阴性预测值为 52.1%(95% CI:43.5% ~ 60.6%)。

纵隔镜检查术是肺癌纵隔淋巴结分期的金标准。在 7 项研究中,评价患者 955 例,纵隔淋巴结中位转移率 31%,电视纵隔镜评价纵隔淋巴结转移的中位敏感性和特异性分别为 89% 和 100%^[2]。

1.2 微创治疗技术

胸部手术入路包括胸腔镜手术和纵隔镜手术、影像辅助的小切口直视手术、手辅助 VATS 以及保留胸肌小切口手术 4 种。

20 世纪 80 年代末期出现了保留胸肌小切口开胸手术(muscle-sparing thoracotomy, MST):包括腋下小切口、听诊三角小切口等。1992 年 Lewis 报道世界首例电视胸腔镜下肺叶切除术,但当时需要 6 ~ 12 cm 辅助切口,且需要撑开肋骨,术后疼痛仍然明显。2004 年 Shigemura 等率先开展全胸腔镜肺叶切除术。近年来,又开展了单操作口^[4]、剑突下切口^[5]和达芬奇机器人手术系统^[6]辅助肺癌手术。

2006 年 NCCN 指南首次正式将 VATS 列为在不

* 通讯作者, E-mail:xiuyizhi@aliyun.com

违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则的情况下可以作为早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 可行的手术选择之一; 2010 年 NCCN 指南提出患者无解剖变异和手术禁忌证, 在不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则, VATS 是 NSCLC 一个合理的、可接受的术式; 2015 年 NCCN 指南认为只要患者无解剖学变异和手术禁忌证, 只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则, 强烈推荐对早期 NSCLC 施行 VATS 或其他微创肺切除术。

Hanna 等^[7]在倾向匹配队列研究中比较了 190 例 VATS 和开放式肺叶切除术的肿瘤特异性生存率 (76.7% vs. 82.9%, $P = 0.170$) 和总生存率 (64% vs. 73%, $P = 0.170$) 无统计学差异, 死亡率和并发症发生率也相似。Taioli 等^[8]回顾 20 项观察性研究, 采用 meta 分析 VATS ($n = 2016$) 和开胸手术 ($n = 2661$) 治疗 NSCLC 的长期生存率, 结果显示 VATS 组生存率更高。

1.3 经支气管镜治疗技术

包括光动力疗法、冷冻疗法、电凝术 (激光、高频电、氩等离子体凝固 APC、微波)、支架置入术等。极少情况下用于中心型早期 NSCLC 的根治性手术, 更多情况下用于中心型中晚期 NSCLC 的姑息减状治疗。

1.4 微创肿瘤消融术

微创肿瘤消融术是在影像引导下采用射频消融、微波等对肿瘤及周围 1 cm 正常组织进行最大限度地原位破坏, 最大限度保护正常肺组织, 具有微创、定位准确、安全、适形、并发症少、局麻、操作简单、患者恢复快、可重复进行、效果可靠等优点。主要用于早期 NSCLC 的根治性消融和中晚期 NSCLC 的姑息性消融。Liu 等^[9]回顾性研究射频消融治疗 29 例 I 期 NSCLC (I A 期 14 例, I B 期 15 例) 的长期随访结果: 肿瘤平均 2.9 cm (1.5 ~ 4.8 cm), 平均随访 25 个月, 平均局部复发时间 24 个月; 中位总生存和肿瘤特异性生存时间分别为 57、63 个月; 1、3、5 年总生存率分别为 90.5%、76.4%、65.5%, 1、3、5 年肿瘤特异性生存率分别为 95.2%、86.6%、74.2%; I A 期和 I B 期 1 年生存率分别为 87.5% 和 92.3%, 2 年生存率分别为 87.5% 和 73.4%, 3 年生存率分别为 87.5% 和 58.7% ($P = 0.596$), 平均生存时间分别为 65 个月 (95% CI: 51 ~ 79) 和 55 个月 (95% CI: 38 ~ 71), 2 组间无统计学差异 ($P = 0.596$)。Yang 等^[10]回顾性分析 CT 引导下微波消融治疗 47 例早期 NSCLC, 平均随访 30 个月, 中位复发时间为 45.5 月, 1、3、5 年局部控制率分别为

96%、64%、48%; 中位肿瘤特异性生存时间和总生存时间分别为 47.4、33.8 月; 1、2、3、5 年总体生存率分别为 89%、63%、43% 和 16%; 与 >3.5 cm 的肿瘤相比, 肿瘤 ≤ 3.5 cm 的患者生存时间更长。

2 精准——肺癌个体化治疗的理念

2006 年启动的癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 于近日完成, 16 个国家的科学家组成的国际癌症基因组联盟发现近 1000 万个与癌症相关的突变基因。2015 年 1 月底, 时任美国总统奥巴马在国情咨文中启动了精准医学计划。所谓精准医学是指将个体的生物学信息与医学信息连接起来, 达到精准诊断和精准治疗的目的, 为此需要建立生物样本库和临床数据库。生物样本库可用基因组和蛋白质组技术对生物样本进行分析鉴定, 对疾病进行分类、分型或确定靶点。临床数据库包括医学类数据库和医疗管理类数据库, 最主要的数据包括病历资料、诊断资料、手术记录、病理报告、分期、辅助治疗、随访结果。目前, 美国有成熟的经验可以借鉴, 如美国流行病监测及最终结果数据库 (Surveillance, Epidemiology, End Results, SEER), 该数据库在美国国立癌症中心 (NCI) 的管理下, 能够把各种数据资源有效整合, 从而产生大量有意义的临床统计分析数据, 如细胞学检查报告、死亡证明、医院记录、随访记录、肿瘤报告、病理报告、放疗报告、手术信息等, 每年新增 17 万病人; 美国胸外科医师协会 (Society of Thoracic Surgeons, STS) 数据库有 150 万例患者。从样本库和数据库的运行规范上讲, 最终要实现综合质量管理 (comprehensive management)。

2.1 基因检测指导下的个体化治疗

精准医学针对肿瘤的治疗可分成两大类^[11], 一类称为“Basket” (篮子模式), 即异病同治 (1 种药物); 第二类称为“Umbrella” (雨伞模式), 把具有不同驱动基因的肺癌, 如 KRAS、EGFR、ALK 聚拢在同一把雨伞之下, 进行同病异治 (1 个肿瘤)。多项 III 期临床研究证实, EGFR-TKIs 已经成为针对中晚期肺癌敏感突变人群的一线治疗首选^[12-17], 但是术后辅助治疗的价值尚无定论。

2.2 生物标记 (biomarker) 指导下的免疫治疗

程序性死亡因子 1 (programmed death 1, PD-1) 受体抗体 Nivolumab (Opdivo, 施贵宝公司, Checkmate017 临床试验^[18] 和 Checkmate057 临床试验^[19]) 和 Pembrolizumab (keytruda, 默克公司, Keynote010 临床试验^[20]) 均是全人源化 IgG4 单克隆抗 PD-1 抗体, 2015 年 FDA 批准用于接受以铂类

为基础的化疗后出现进展的晚期肺鳞癌患者二线治疗。但是在 NSCLC 的一线治疗上, Pembrolizumab 的 Keynote024 临床试验中, 疗效显著优于一线化疗^[21]; 而 Nivolumab 在 Checkmate026 临床试验中却得到阴性结果, 原因在于前者将治疗人群锁定在 PD-1 配体 (PD-1 ligand, PD-L1) $\geq 50\%$ 阳性表达的患者中^[22], 后者锁定在 PD-L1 $\geq 5\%$ 阳性表达的患者中。

总之, 微创和精准是肺癌诊治的两大理念, 两者既相互独立, 又相互依存。前者通过虚拟现实 (virtual reality, VR) 技术、增强现实 (augmented reality, AR) 技术和三维重建技术 (血管、支气管和肿瘤) 等手段, 实现手术精确定位; 后者需要开展液体活检技术^[23] 和二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 等方法, 利于生物样本取材。精准的微创是微创的终极目标, 微创的精准是精准的物质基础。

参考文献

- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest, 2013, 143 (5 Suppl): e142S – e165S.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2013, 143 (5 Suppl): e211S – e250S.
- Gex G, Pralong JA, Combescure C, et al. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. Respiration, 2014, 87 (2): 165 – 176.
- Gonzalez-Rivas D, Paradelo M, Fernandez R, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. Ann Thorac Surg, 2013, 95 (2): 426 – 432.
- Liu CC, Wang BY, Shih CS, et al. Subxiphoid single-incision thoracoscopic left upper lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148 (6): 3250 – 3251.
- Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ Jr, et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147 (3): 929 – 937.
- Hanna WC, de Valence M, Atenafu EG, et al. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43 (6): 1121 – 1125.
- Taioli E, Lee DS, Lesser M, et al. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 44 (4): 591 – 597.
- Liu BD, Liu L, Hu M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for

medically inoperable patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cancer, 2015, 6 (3): 327 – 333.

- Yang X, Ye X, Zheng A, et al. Percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: clinical evaluation of 47 cases. J Surg Oncol, 2014, 110 (6): 758 – 763.
- Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. Ann Oncol, 2016, Oct 11. pii: mdw413. [Epub ahead of print]
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med, 2009, 361 (10): 947 – 957.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med, 2010, 362 (25): 2380 – 2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2010, 11 (2): 121 – 128.
- Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-signal: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol, 2012, 30 (10): 1122 – 1128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol, 2011, 12 (8): 735 – 742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2012, 13 (3): 239 – 246.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2015, 373 (2): 123 – 135.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2015, 373 (17): 1627 – 1639.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomized controlled trial. Lancet, 2016, 387 (10027): 1540 – 1550.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2016, 375 (19): 1823 – 1833.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2015, 372 (21): 2018 – 2028.
- Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10 (8): 472 – 484.

(收稿日期: 2016 – 12 – 28)

(修回日期: 2017 – 01 – 02)

(责任编辑: 李贺琼)