

肺癌手术原则的新思考

陈克能

New Thoughts on Surgical Principles of Non-Small Cell Lung Cancer

CHEN Keneng

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), The First Department of Thoracic Surgery, Peking University Cancer Hospital and Institute, Peking University School of Oncology, Beijing 100142, China



陈克能 北京大学教授，博士生导师；北京大学肿瘤医院胸外一科主任、主任医师；中国医师协会胸外科医师分会副会长；中国抗癌协会食管癌专业委员会候任主任委员；中国抗癌协会纵隔肿瘤专业委员会副主任委员；中国抗癌协会肺癌专业委员会委员；中国抗癌协会肿瘤与营养专业委员会常务委员；中国临床肿瘤学会纵隔肿瘤专家委员会副主任委员；中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会常委；吴阶平医学基金会模拟医学部胸外科专业委员会副主任委员；世界华人医师协会胸部肿瘤专业委员会副主任委员；中国转化医学联盟胸部肿瘤外科副主任委员；海峡两岸医药卫生交流协会胸外科专业委员会副主任委员；北京医学会胸外科学分会副主任委员；American Association for Thoracic Surgery (AATS) Active Member、Board Director；Fellow of Royal College of Surgeons of England (FRCS)；《中国肺癌杂志》

副主编；The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (JTCVS)、The Annals of Thoracic Surgery 和 Journal of Thoracic Disease 杂志编委。

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is an important malignancy. Surgery is the earliest treatment and still the main strategy for lung cancer at present. Recently, significant progress has been made in the diagnosis and treatment of lung cancer, covering new theories, knowledge, and methods that urgently require the attention and learning of surgeons. Only by following the new situation and strategies of oncology and making corresponding changes can surgical techniques be perfectly combined with the new developments in oncology, avoiding over-diagnosis/underdiagnosis and over-treatment/undertreatment of lung cancer, and ultimately creating new achievements for patients' long-term cure.

Key words: Non-small cell lung cancer; Surgical strategy; Oncology development

Competing interests: The author declare that he has no competing interests.

摘要：非小细胞肺癌（以下简称肺癌）是重要的恶性肿瘤。外科手术切除是最早治疗肺癌的手段，仍然也是目前肺癌最主要的治疗手段。近年来，对肺癌诊断和治疗的研究取得了很大进步，涵盖新理论、新知识、新方法，亟待外科医生关注与学习，外科手术只有随肿瘤学的新形势、新策略作出相应的改变，才能将精湛的外科技术与肿瘤学新进展完美结合，才能避免对肺癌的过度诊断或诊断不足和过度治疗或治疗不足，最终为患者的长期治愈再创辉煌。

关键词：非小细胞肺癌；手术策略；肿瘤学进展

中图分类号：R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌的外科治疗历经了单一手术、手术为主的综合治疗、多学科评估、治疗后再手术的发展

阶段。手术的历史在肺癌治疗最为久远，功不可没，救治了大量患者。但将现代胸外科技术用于治疗恶性肿瘤时，则强烈要求在单纯外科技术的基础上加持肿瘤学思维。越来越多的数据从远期生存的角度支持术前全身治疗，但实际工作中未经诱导治疗直接手术的病例比比皆是，大批外科医生对肺癌治疗仍然停留在技术上可切除的认知阶段，使患者的生存打了折扣。在肿瘤学取得

收稿日期：2023-06-10；修回日期：2023-06-14

作者单位：100142 北京，北京大学肿瘤医院暨恶性淋巴瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，胸外一科

作者简介：陈克能（1963-），男，博士，教授，主任医师，主要从事肺癌、食管癌的临床和转化研究，E-mail: chenkeneng@bjmu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3945-5777

巨大进步的今天, 本文就肺癌外科手术作一些思考, 供大家批评。

1 肺癌手术治疗前全身评估的思考

肺癌的发现主要来自于以下几种情况: (1) 因出现呼吸道症状就诊时被发现; (2) 因出现全身情况恶化就诊时被发现; (3) 因出现其他疾病(包括其他肿瘤)就诊时一并被发现; (4) 因主动健康体检时被发现。随着我国经济水平的持续改善, 大众健康意识的持续觉醒, CT检查费用的持续降低使其得到广泛普及。目前很难说哪种情况发现的肺癌患者更多, 但我们必须意识到, 至少对那些出现呼吸道和(或)全身症状, 或作为其他肿瘤伴随疾病而发现的肺癌患者, 具有全身理念的治疗前评估关乎着患者的最终结局。理由如下: 虽然肺癌起源于肺部, 但在初次被诊断的肺癌患者中至少有一半已经出现全身转移, 加上有局部或区域淋巴结转移者, 非早期肺癌的占比可高达75%。根据土壤和种子学说^[1]及临床上见到的事实, 肺癌最常见的转移部位为肝、脑、骨及肾上腺。因此, 治疗前详细的全身分期检查, 有助于尽可能的避免诊断不足或过度诊断, 从而也避免了由此而来的治疗不足或过度治疗。同时, 也要非常清晰的知道, 肺也是全身其他恶性肿瘤发生转移的最常见部位, 全身检查既有助于原发肺癌和肺转移癌的鉴别, 也有助于其他脏器第二原发癌的发现^[2]。

2 肺癌确诊后全程管理的思考

肺癌一经确诊就要纳入全程管理, 理由如下: (1) 随着健康人群肺癌CT筛查的持续开展, 临床发现的肺部磨玻璃影(ground glass opacity, GGO)样病灶, 甚至多发性GGO病灶正在增多。根据临床风险度的加权评估, 大致有如下处理策略: 持续观察不作主动干预; 部分观察+部分手术或其他方法局部处理; 分期分批予以手术处理。这些策略的有效实施, 莫非全程管理不可完成^[3]。

(2) 即便是被评估为需要手术的早期肺癌, 进行了所谓“根治性切除”, 治疗后也有相当多的患者出现复发转移。局部晚期肺癌治疗后复发转移的概率就更大, 及时发现术后复发和转移意味着及时干预和治疗, 也就意味着患者可能的长期生存, 最终使患者生存获得进一步改善。反之, 则会延误诊断和治疗。事实证明, 手术治疗后的规范随访、全程管理已经为患者的长期生存做出了

不小贡献^[3]。(3) 随着新的更有效、更精准的全身治疗策略的不断问世, 传统意义上的“晚期”肺癌患者得以长期生存, 这些长期存活者的疾病相对稳定, 许多患者经历了所谓“寡”转移、“寡”残留、“寡”复发、“寡”进展的漫长过程, 期间寻求对这些“寡”病灶的局部治疗也受到广泛关注, 对这些冠之以“寡”的病灶是否采取局部治疗, 何时采取局部治疗, 采用什么样的局部治疗等, 都有赖于全程管理过程中及时诊治^[4]。(4) 随着靶向药物和免疫治疗在术后患者中的大量应用, 肺癌这一曾经的“绝症”正在被“慢性病化”, 然而, 我们也必须考虑长期全身治疗对重要脏器的远期损害。事实上, 更多的治疗相关毒副作用也正在被患者体验, 也正在受到医患双方的关注。这些问题的发现和解决也非全程管理不可完成。(5) 不难看出(事实上也是), 肺癌从早期到晚期需要多次多学科讨论决定修正治疗策略的患者数量正在大幅度提高, 尤其在大型肿瘤专科医院正呈现“井喷”式的增加, 这既是实施全程管理的理由, 又是全程管理的结果。(6) 由于作为第一原发癌肺癌治疗的成功, 肺癌合并异时性第二原发癌的患者也正在增多, 这些第二原发癌也在全程管理中得到了相应的及时治疗, 更加彰显了全程管理的重要性。

3 部分肺癌患者手术必要性的思考

在手术技术得到长足发展的今天, 手术前仔细权衡手术的“必要性”, 掌握手术的最佳时机至关重要。毋庸置疑, 病理组织学仍然是判断肿瘤良恶性的重要依据, 恶性肿瘤仍然是采用包括手术在内的积极治疗的主要理由, 但并不能唯“病理良恶性”一概而论决定是否手术。一方面, 对GGO样肺腺癌这类惰性生长的“恶性”肿瘤, 选择手术就需要慎重考量避免过度治疗, 尤其是GGO样肺腺癌发生在年老/体弱/合并重要基础疾病的患者时, 多方权衡之下把手术列为禁忌都不为过^[3]。另一方面, 对影像表现为实性的肺癌患者, 区域淋巴结是否转移的诊断不足。大量数据证实选择治愈性的单一手术切除, 需要确认区域淋巴结阴性, 但我国对肺癌区域淋巴结病理诊断的意识一直较为缺乏, 包括PET的普及及超声支气管镜(EBUS)的应用都存在一定缺位, 难免造成诊断不足, 随之而来就是治疗不足, 甚至导致亚肺叶切除术的滥用。对局部进展期患者, 外科技术的可切除性和肿瘤学结局的可手术性概念混淆, 也导致实际上的治疗不足^[5-6]。此外, 我们也

必须理解, 由于胸部是包含重要生命脏器最多的特殊解剖部位, 胸部肿瘤也可从疾病对患者“致命性”程度的视角看待临床的“良恶性”, 从而选择“积极”与“保守”的治疗策略。例如, 体积巨大压迫周围重要组织器官的良性肿瘤, 或已累及(穿透)周围重要器官的良性肿瘤, 或本身发生在重要器官的良性肿瘤(如大气道内)等, 即便此时病理组织学报告为“良性”, 也有强烈的手术必要性。当然, 许多良性肿瘤只是在例行体检或评估其他疾病时偶然被发现, 肿瘤本身对机体并不产生任何影响, 也无相应的临床症状, 一般没有必要手术, 如前纵隔小囊肿、良性淋巴结肿大、后纵隔较小的神经源性肿瘤等。除了活体病理组织学检查这一决定良恶性的金标准外, 临床上还有许多无创方法用以判断肿瘤的良恶性, 如CT、MR和PET-CT等。

4 手术根治性原则的思考

手术是最早、也是唯一有可能治愈胸部肿瘤的手段, 但手术治愈肿瘤的前提是确认早期肺癌后的根治性切除。随着学科的进步, 影响根治的因素也随之发生变化, 包括: (1) 肿瘤固有因素, 肺癌初次诊断时, 75%甚至更多的患者就已是局部晚期或晚期, 客观上单一手术难以达到根治性切除, 因此疗效有限。仔细全面的术前评估是避免无效手术、保障根治性切除的前提因素。(2) 传统因素, 我国肺癌界历来不重视术前及术中肺门-纵隔淋巴结的病理诊断, 积极呼吁强化术前及术中肺门-纵隔淋巴结的病理诊断, 是区别“外科根治”和“病理根治”, 降低R1切除发生率, 改善手术疗效的关键因素。(3) TNM分期的困局因素, 实体肿瘤的TNM分期是肿瘤学的重大发明, 但随着分子生物学的进展, 单纯以解剖为主要依据的TNM分期有一定的局限性。因此, 加强肿瘤的分子诊断, 至少将已知的与敏感药物治疗相关的分子背景纳入完整诊断, 是目前急需普及的问题, 如以EGFR为代表的驱动基因的表达^[7], 以PD-L1为代表的免疫治疗相关分子的表达等^[5-6], 应该是肺癌完整诊断的必备内容, 也是影响现代肺癌外科根治性的重要因素之一。根据相应的解剖分期—分子分类, 采用有数据支撑的个体化术前治疗策略, 是当代肿瘤外科的重要进展。因此, 解剖性TNM分期的局限性是影响肿瘤根治性的又一新因素。(4) 外科学进展带来的因素, 100年前对胸腔负压的发现, 气管内插管正压

呼吸的发明, 造就了胸外科手术的成功; 30年来胸腔镜在胸外科的应用成熟, 腔镜手术的照明、放大、靠近三大优势, 造就了胸部肿瘤外科技术的大幅提高, 精细的操作更容易达到肉眼可见的“根治”, 因此, 除了少数复杂手术, 胸部肿瘤的腔镜手术是达到局部“R0”切除的重要因素。(5) 肿瘤外科学研究进展因素, 肺癌的切除范围永远是外科谈论的话题, 从1933年Graham第一例全肺切除术成功治疗肺癌, 到1995年Ginsberg确立肺叶切除为肺癌标准术式, 到今天根据病变个体化区别对待: 不手术(纯GGO)、较小手术(淋巴结阴性外周性小于2 cm早期肺癌)、局部晚期诱导治疗后再手术、晚期肺癌全身控制良好下的个体化补充手术, 无不透着外科肿瘤学的进展和再认识。因此, 肿瘤外科学研究进展是贯穿肺癌根治性治疗始终的重要因素。(6) MRD (minimal residual disease) 是指通过对血液中残余肿瘤的分子检查来判断体内是否仍然存在肿瘤的一切方法的总和。虽然, 目前对MRD检测的敏感性还受到很多限制, 方法学还有许多瓶颈需要突破, 但通过研究已经看到了MRD广泛的临床应用前景, 涉及肿瘤分期、预后判断、疗效检验、复查随访和指导再治疗选择等方面, 既是术前预测能否根治的指标, 也是判断术后是否已根治的指标^[8]。

5 多学科动态会诊和临床试验的思考

当前, 是历史上最为推崇多学科诊疗理念的时代, 多学科诊疗是现代医学的巨大进步, 肿瘤多学科包括广义多学科(大肿瘤)和狭义多学科(小分科), 包括横向多学科(针对肿瘤治疗的不同手段)和纵向多学科(针对个人所患的不同疾病), 更包括外科多学科(针对个体所需的不同外科技术)和临床基础多学科(针对相同或不同疾病的分子特征)等概念。就肿瘤学而言实施多学科诊疗至少有如下理由: (1) 肿瘤的发生系多因素长期作用的结果, 除了遗传易感性和长期生活不良习惯以外, 也与其他疾病一样与衰老相关, 随着科学的进步, 医学的发展, 人类的预期寿命正在向着越来越长的方向迈进, 临床上肿瘤与其他疾病的交汇情况也越来越普遍, 需要的知识也越来越复杂, 亟待多学科相互渗透, 联合作战。(2) 传统的医学教育从基础到临床, 从外科到内科, 从系统到器官的教学都是条块分割, 交融度并不很高, 需要毕业后终身自我教育和学习。(3) 肿瘤学作为二级学科, 无论在校的书本

教育, 亦或是毕业后的住院医师培训, 对肿瘤学的教学都难成为重点, 内容少之又少。(4) 肿瘤外科作为外科的一部分, 除了少数专科医院外, 大多混杂在其他外科疾病当中, 难有严格的肿瘤外科原则。(5) 肿瘤学研究是全球最活跃的研究领域, 日新月异的治疗手段层出不穷, 策略迥异的新药蓬勃发展。总之, 一个肿瘤从业医生在短时间内掌握所有关于肿瘤治疗的知识理论与技术, 几乎不可能。事实上, 已有数据表明, 经过多学科诊治的患者有更长的生存时间, 正因如此, 我们也看到了各种各类胸部肿瘤多学科讨论正在全国推广。肿瘤学研究已经取得了很大进步, 但“没有最好、寻找更好”一直是肿瘤学研究的原始冲动。

(1) 临床试验须由循证医学驱动, 在完成标准治疗的前提下, 寻求更好的治疗策略。(2) 需要通过伦理审查, 更需要知情同意。(3) 需要安全临床前研究的完整完善, 安全可靠。(4) 需要从Ⅰ期开始, 渐进到Ⅲ期临床试验。为验证抗癌新药、评价抗癌新方法、新技术, 大型多中心双盲临床试验功不可没, 积极开展、参与、推荐临床试验是当前肿瘤临床的重要任务^[5-7]。

6 肿瘤外科学的演进带来的思考

外科切除是人类最早探索治疗肿瘤的手段, 也是人类最早成功治愈肿瘤的手段。现代医学把外科参与肿瘤治疗的领域和学问称之为肿瘤外科学。显然, 外科学的起源要早于肿瘤学的发展。(1) 如果把人类为了生存与大自然搏斗过程的“本能反应或简单操作”(如压迫止血、包扎伤口、挤除脓包、剝除鸡眼等)按现代人的眼光重新审视的话, 可以说自从有了生命就有了“外科”, 从这个意义上讲“外科”也远早于医学。事实上在西方文字的记载里, “外科技术”在早年并没有被归类为“医学范畴”, 而是被长期与“理发”归为一类技术。我国传统医学则在学科设置方面要领先“西方医学”很长时间, 因为我们的先祖很早就将医生分为类似现代医学的“内科医生(如伤寒)和外科医生(如跌打损伤、正骨、金枪、“华佗刮骨疗毒”)等, 从来就没有把外科技术和“理发”手艺等同对待。(2) 当然, “外科手艺”真正发展为“外科学”则起源于人类对人体解剖-组织学的启蒙与认识, 更有赖于无菌术、抗菌术、麻醉、输血和营养支持等知识的发现与发明。解剖学(病理解剖学)-组织学(病理组织学)-分子解剖组织学

(分子解剖病理学)-生理学(病理生理学)等学科的进一步发展与细化, 更加丰富了外科学知识理论的构成。(3) 现代外科技术也从直接切开缝合等最初的基本技能, 发展为有各基础学科进步加持下的日新月异, “工匠精神”得以发扬光大。例如胸腔镜手术和远程机器人手术就是集工程学、材料学、机械学、光学和数学等基础学科于一身的完美产物。(4) 外科学的发展也从来就没有离开临床大医学的发展。在武装了解剖生理等基础理论知识, 具备精湛的手术技术后, 理解心肺肝肾等重要脏器的功能及其常见疾病的基本诊断治疗原则, 也是外科学必不可少的组成部分, 如高血压(及高心病)、风湿病(及风心病)、冠心病(及心肌梗死)及其引发的各类心功能异常/各类心律失常的处理, 则是保证外科手术安全的必备条件; 慢阻肺(及肺心病)、各种各类肺炎及其引发的各型不同程度呼吸衰竭的纠正, 也是术前必不可少的关键; 各类肝炎、肝硬化及肝功能异常的评估更是掌握手术适应证的前提; 各类肾炎、肾病及肾功能不全的分级知识也是围手术期合理用药的基本保障; 术前水电解质和营养风险的评估与处理也是不容忽视的环节。及时召集相关学科, 集多学科力量进行个体化评估与治疗设计, 能使患者的手术风险降到最低, 最大程度避免“手术成功但生命逝去”的临床悲剧。上述这些皆是外科学的基本素质。(5) 肿瘤外科学则是由外科学发展衍生的众多外科分支中的年轻学科。这门学科不但要求强大的全身基础知识和扎实的外科学技能, 还必须掌握基本的肿瘤学原则。肿瘤学发展至今, 随着人们对肿瘤疾病从单一器官的疾病认识转向更多全身考量, 治疗也从局部方式扩展到了全身策略, 大量涌现出了术前(或术后或围手术期)全身治疗后再手术的肿瘤学基本原则, 使肿瘤患者的长期生存得以大幅度提高。因此, 当今肿瘤外科学既包括一流的现代外科技艺, 更有肿瘤学精准分期、病理分类和分子分型加持的个体化全身治疗和全程管理策略的诊疗设计。我们更应该看到, 外科技术的发展给患者带来以减少创伤为特点的巨大益处的同时, 也应该认识到仅有外科思维和技术, 对肿瘤学原则和进展的缺位, 是造成过度诊断、过度治疗和诊断不足、治疗不足的主要原因。因此, 肿瘤外科学或外科肿瘤学包含了更多的内容与交叉, 对肿瘤外科学医生的培训与教育提出了空前的要求。

7 结语

总之,肿瘤学形势新进展带来肺癌的新结局。外科作为肺癌治疗曾经的老大必须要有新的思考、新的改变,顺应潮流寻找肺癌全程管理呈现的可能的外科治疗新契机,不断为改善肺癌患者的长期生存作出更杰出的贡献。

利益冲突声明:

本文作者声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. *The Lancet*, 1889, 133(3421): 571-573.
- [2] 戴亮, 闫万璞, 康晓征, 等. 基于416例 I 期NSCLC肺叶切除术后随访结果探讨早期NSCLC术后随访策略[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(3): 199-203. [Dai L, Yan WP, Kang XZ, *et al.* Exploration of Postoperative Follow-up Strategies for Early Staged NSCLC Patients on the Basis of Follow-up Result of 416 Stage I NSCLC Patients after Lobectomy[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(3): 199-203.]
- [3] 陈克能. 值得肺癌外科重视的新动向[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(10): 1145-1155. [Chen KN. New trends worthy of attention in lung cancer surgery[J]. *Zhongguo Xiong Xin Xue Guan Wai Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2021, 28(10): 1145-1155.]
- [4] 康晓征, 陈克能. 非小细胞肺癌“寡转移”的概念及治疗策略[J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(4): 242-245. [Kang XZ, Chen KN. The Conceptual Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer and Therapeutic Strategies[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15(4): 242-245.]
- [5] Forde PM, Spicer J, Lu S, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985.
- [6] Wakelee H, Liberman M, Kato T, *et al.* Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023. [Online ahead of print.]
- [7] Zhong WZ, Yan HH, Chen KN, *et al.* Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 76.
- [8] Xia L, Mei J, Kang R, *et al.* Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1)[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3308-3317.

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]