

期肺癌行胸腔镜肺叶切除术后长期生存率

Giancarlo Roviato, MD, FCCP; Federico Varoli, MD; Contardo Vergani, MD; Ombretta Nucca, MD; Marco Maciocco, MD; and Fabrizio Grignani, MD

目的 评价我们行胸腔镜肺叶切除术治疗 期肺癌的临床经验及生存率曲线,并与已有文献进行比较。

设计 回顾性分析我们的经验,并总结已有的文献。

地点 米兰大学 San Giuseppe 医院外科。

对象 从 1991 年 10 月至 2001 年 12 月,257 例 期肺癌患者中 193 例行胸腔镜肺叶切除术,7 例胸腔镜术中探查发现无法切除,57 例患者转为开胸手术(18 例因肿瘤学因素,39 例因手术操作原因)。

结果 无术中死亡,无肿瘤复发。生存率数据使用 Kaplan-Meier 生存曲线及对数秩检验分析。

期肺癌患者总的 3 及 5 y 生存率分别为 77.7% 和 63.64%。T1N0 患者的 3 及 5 y 生存率(分别为 83.50% 和 70.21%) 高于 T2N0 患者(分别为 71.13% 和 56.12%)。70 岁以下患者 3 及 5 y 生存率(分别为 82.37% 和 73.32%) 高于 70 岁以上患者(分别为 57.49% 和 37.09%)。以上差异有统计学意义($P < 0.01$)。

结论 我们行胸腔镜手术的结果与文献报道中常规手术的最佳结果相符。这种微创手术可减少机体组织损伤,减少免疫功能损失。只要遵守一贯的操作准则,胸腔镜肺叶切除术与开胸肺叶切除术同样可确保肿瘤学意义上的彻底性和准确性,尽管手术操作有一定难度,但胸腔镜肺叶切除术仍是治疗 期肺癌的一种有效方式。

关键词 支气管肺癌 (bronchogenic carcinoma); 肺叶切除术 (pulmonary lobectomy); 生存率 (survival); 胸腔镜手术 (video-assisted thoracic surgery); 胸腔镜肺叶切除术 (video-assisted thoracic surgery lobectomy)

在各种胸腔镜手术中,最困难的无疑是肺叶切除术。考虑到潜在的术中风险及肿瘤学意义上的彻底性,在首例胸腔镜肺叶切除术^[1-3]问世后的 10 y 里,这种术式发展缓慢。这种术式可显著减轻术后

疼痛,缩短住院时间,术后患者可较快恢复日常活动,且对患者外观影响较小^[4-8]。其多用于恶性肿瘤患者。但从总体考虑(特别是考虑到肿瘤学意义上的问题),这种术式的上述优点就显得不那么重要了。

尽管大多数学者在胸腔镜手术中遵循与传统手术相同的肿瘤学方法与标准,但胸腔镜肺叶切除术的肿瘤学彻底性尚未得到证实。一些初步的研究报道^[9-12]显示,胸腔镜肺叶切除术后3及5y生存率有时优于开胸肺叶切除术。这种较好的生存率可能与胸腔镜肺叶切除术的创伤较小及其免疫学优势相关^[13]。如果上述观点能够得到证实,将有助于外科学界采用这种技术。

对象与方法

1991年10月至2001年12月,本医疗中心共有2306例患者行胸腔镜手术,其中257例临床诊断期肺癌的患者接受胸腔镜肺叶切除术。按照传统分期法(胸片,胸部、腹部、头颅CT,气管镜检查)这些患者均符合手术条件。手术第一步先行胸腔镜探查,然后手术医师根据探查结果决定行胸腔镜下肺叶切除还是开胸肺叶切除。术前无法预知的不宜手术因素,可通过胸腔镜初步探查发现。在本研究中,7例患者通过胸腔镜探查发现不宜手术(6例胸膜转移但无胸水,1例侵犯纵隔)。基于我们的初期经验,胸腔镜肺叶切除术的指征如下:(1) T1N0和T2N0期肺癌直径<3cm;(2) 癌肿无支气管腔内侵犯或气管镜检查未见叶支气管受侵;(3)无肺不张;(4) 胸腔镜探查无胸膜侵犯。

胸腔镜肺叶切除术的操作技术在我们以前的文章^[2,14-17]中已作描述。动脉、静脉、支气管分别以

内镜用机械切割缝合器分离并切断。若术前无组织学证据且病变位于外周,可行楔形切除,术中冰冻切片若证实病变为恶性则行肺叶切除。淋巴结清扫的标准与范围和开胸手术相同。可疑淋巴结需经冰冻切片检查,若组织学结果为阳性,无论手术进行至哪一阶段,均转为开胸手术。若肿瘤位于肺实质深处,切除的标本可通过一个乳腺下3~4cm长的切口取出,该切口边缘无需任何特殊保护;若肿瘤位置浅表,则以塑料膜保护该切口。

57例患者术中转为开胸(18例由于肿瘤学因素,39例由于技术原因)。肿瘤学因素包括:14例为术中发现N1或N2转移,2例为胸膜受侵,2例为叶间积液。技术原因包括:10例为无叶裂,12例为淋巴结钙化,13例为胸膜广泛粘连,2例为术中出现并发症,2例为肺不能萎陷。193例患者成功施行胸腔镜肺叶切除术,包括各种类型的肺叶切除(表1)。组织学类型见表2。165例患者术后病理诊断与术前分期相符(87例T1N0和78例T2N0),但有28例患者淋巴结阳性(22例为N1,6例为N2)。

表1 193例胸腔镜肺叶切除术的切除分类(1991年10月至2001年12月)⁽¹⁾

切除类型	数量	切除类型	数量
右上叶切除	45	左上叶切除	36
左下叶切除	43	左下叶切除	43
右中叶切除	22	舌叶切除	3
右侧两叶切除	1		

⁽¹⁾单医疗中心研究数据。

表2 193例胸腔镜肺叶切除术的术后病理诊断(1991年10月至2001年12月)⁽¹⁾

术后病理诊断	数量	术后病理诊断	数量
腺癌	86	鳞癌	48
支气管肺泡癌	31	小细胞癌	2
大细胞癌	11	类癌	15

⁽¹⁾单医疗中心研究数据。

From the Department of Surgical Sciences (Drs. Roviario, Vergani, and Maciocco), University of Milan, and Department of Surgery, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milan; and Department of Surgery (Drs. Varoli, Nucca, and Grignani), Ospedale San Giuseppe Fbf, A. Fa. R Milan, Italy.

Correspondence to: Giancarlo Roviario, MD, FCCP, University of Milan, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milan, Pad. Zonda, Via Francesco Sforza, 35, 20122 Milan, Italy; e-mail: gian.roviario@unimi.it

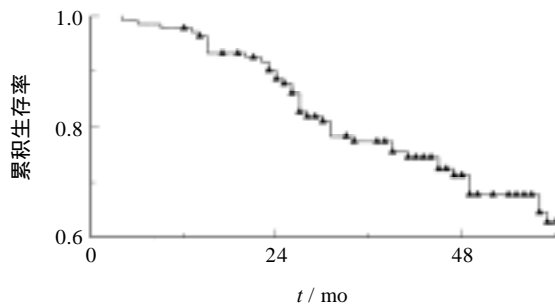


图1 早期非小细胞肺癌行胸腔镜肺叶切除术后总的3及5 y Kaplan-Meier 生存曲线

生存率统计中排除15例术后病理诊断为类癌的患者(尽管其术后生存均超过5 y)。总的生存曲线包括5例死于其他恶性肿瘤的患者和4例死于其他疾病的患者。随访未发现肿瘤复发。

结 果

无术中死亡。术后60 d内2例患者(1.03%)死亡:1例因对侧肺炎死亡,另1例因心肌梗死后15 d心脏破裂死亡。外地采用每6个月或1 y进行门诊随访1次的方式进行。从生命统计局(Office of Vital Statistics)获得的官方死亡证明来核实死亡原因。生存率统计中排除15例术后病理诊断为类癌的患者及2例小细胞癌患者(尽管其术后生存均超过5 y)。数据分析采用Kaplan-Meier法。Kaplan-Meier生存曲线的统计学意义采用对数秩检验分析。

患者平均年龄为63.08岁(11~78岁)。男女性别比为3.1:1。随访中肺内、纵隔内、腔镜套管孔处和取标本切口处均未发现肿瘤复发。4例患者为异时性肺癌。随访中有41例死亡:25例死于肺癌进展,4例死于其他疾病(2例急性心肌梗死,2例脑卒中),2例术后3 mo内死于骨转移,5例死于其他恶性肿瘤(前列腺、胰腺、肾等),5例死因无法确定。

总的Kaplan-Meier 3及5 y生存率分别为77.7% [95%可信指数(confidence index, CI)为7.3]和63.6% (95% CI为9.4)。T1N0患者3及5 y生存率比T2N0患者高 [T1N0患者3及5 y生存率分别为

83.5% (95% CI为8.9)和70.2% (95% CI为12.4); T2N0患者3及5 y生存率分别为71.1% (95% CI为11.6)和56.1% (95% CI为14.2)] (图1); 但A与B期患者生存率无显著差异(图2)。按照肿瘤的病理分类,鳞癌[3 y生存率为68.9% (95% CI为13.5), 5 y生存率为63.3% (95% CI为14.5)]与腺癌[3 y生存率为83.9% (95% CI为8.3), 5 y生存率为63.3% (95% CI为13)]无显著差异(图3)。70岁以下患者3及5 y生存率与70岁以上患者相比差异有显著性意义($P < 0.01$)。90例70岁以下患者3及5 y生存率分别为82.3% (95% CI为8.7)和72.3% (95% CI为11.3); 45例70岁以上患者3及5 y生存率分别为57.5% (95% CI为16.4)和37.1% (95% CI为18) (图4)。

讨 论

尽管使用胸腔镜对早期肺癌进行诊断和治疗已被一些学者^[3-5,7,8,10,12,14]接受,但这种手术方法仍广受争议。作为治疗胸部良性疾病的一种可选方案,微创手术正逐渐取代传统手术。由于技术性原因(缺乏适当的器械、缺少三维视频系统以及无法以手触诊病变等),更主要因为肿瘤学因素,这种微创手术出现

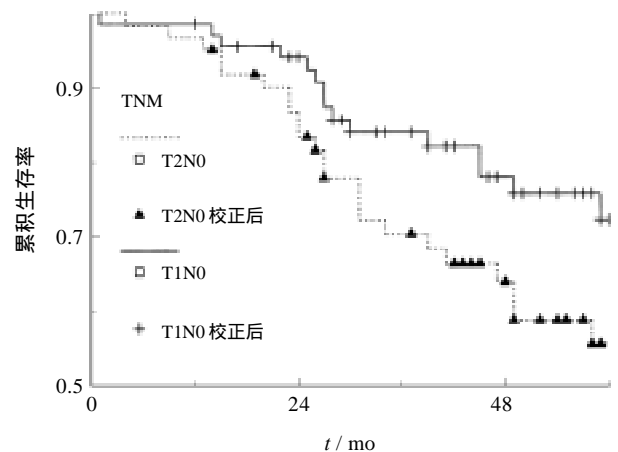


图2 T1N0和T2N0患者行胸腔镜肺叶切除术后Kaplan-Meier生存曲线

T1N0患者3及5 y生存率较高,但A期与B期患者生存率无显著差异。

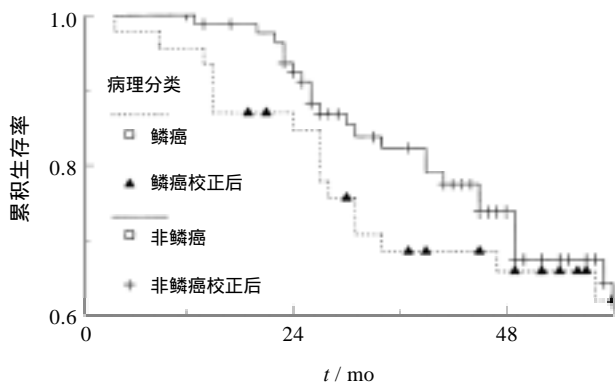


图3 鳞癌和非鳞癌患者行胸腔镜肺叶切除术后Kaplan-Meier生存曲线

不包括 15 例类癌患者和 2 例小细胞肺癌患者 (其术后 5 y 均存活)。病理分类对生存率无显著影响。

时并非用于治疗恶性肿瘤。20 世纪 90 年代开始有文献^[2,3] 报道选择性病例接受胸腔镜肺叶切除术的可行性, 但仍未被广泛接受, 世界上仅少数几个医学中心常规开展这种手术。无疑, 与传统开胸手术相比, 胸腔镜肺叶切除术技术要求更高。面对这些客观困难, 在传统开胸术较易掌握的情况下, 是否还有必要学习掌握另一种新的较困难的手术操作? 对于早期肺癌此问题尤其突出。习惯行传统开胸术的外科医师提出一些理由, 反对胸腔镜肺叶切除术, 也反对其他任何肺癌患者行胸腔镜手术。由于胸腔镜肺楔形切除术数量增多过快、用于克服手术困难^[18] 的“另类的^[19]”切割缝合器械的出现、对肿瘤种植的担心等因素, 均使大家对胸腔镜治疗肺癌的看法难以统一^[5,18~20]。

目前, 并没有随机对照试验证明胸腔镜肺叶切除术优于传统开胸肺叶切除术, 但在减少术后疼痛、缩短住院时间、术后较快恢复日常活动、对外观影响较小等方面^[4~9], 胸腔镜肺叶切除术能够显示出其优势。1997 年 Mack 等^[21] 对胸腔镜手术进行的调查发现, 大多数外科医师认为胸腔镜下的一些复杂手术 (包括肺叶切除) 是“研究性的”或“无法接受的”。1991 年 10 月, 当我们第一次使用胸腔镜治疗肺癌时^[1], 我们被这种技术深深吸引, 但同

时意识到进行这种手术必须严格遵守指证、操作程序和肿瘤学原则。

在我们的研究中, 特别强调对术中淋巴结的评估。14 例患者术中发现 N1、N2 淋巴结, 随即改为开胸手术, 然而, 术后病理检查发现 22 例患者 (11.4%) 有 N1 淋巴结, 6 例患者 (3.1%) 有 N2 淋巴结。

在早期的文献中曾提到, 肿瘤种植可能发生在插入套管的位置, 或发生在用于取出标本的开胸小切口处, 但现在已很少遇到^[5,20]。我们认为, 在手术切除边缘发生种植或复发是技术操作失误或手术指证不正确造成的。在我们的研究^[22,23] 中, 连续 1 010 例肺癌患者通过行胸腔镜以明确肿瘤分期, 其中的 327 例患者行胸腔镜切除术 (193 例肺叶切除, 6 例全肺切除, 128 例楔形切除), 从未发现在插入套管的位置或切口边缘发生肿瘤种植。仔细操作避免癌肿破裂, 必要时使用塑料膜保护, 这些都至关重要。但是, 也有文献^[5] 报道即使使用塑料袋保护, 仍有病例在插入套管的位置发生肿瘤侵犯。

另一引发争论的主要方面在于目前对患者生存率

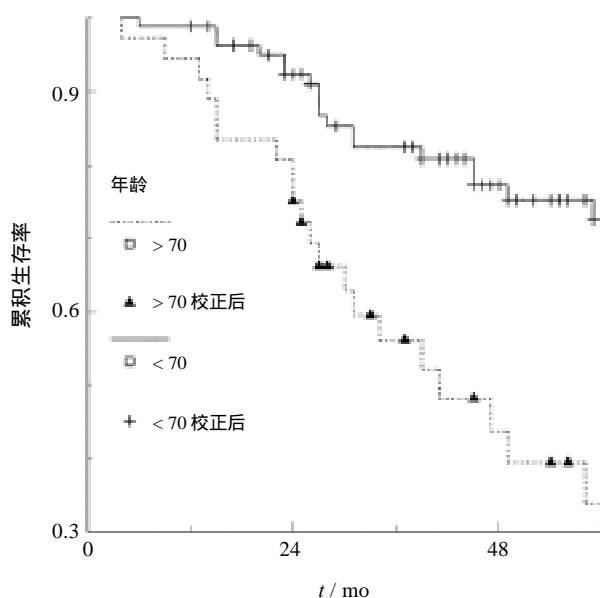


图4 70 岁以上和以下患者行胸腔镜肺叶切除术后Kaplan-Meier生存曲线

的报道很有限。美国国家癌症数据库(由美国外科医师学会和美国癌症协会提供)显示,1992至1993年美国 期非小细胞非癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 3 y 生存率为 57.8%, 5 y 生存率为 46.9%。更近的数据显示,美国 1 633 家医院 1994 至 1995 年共诊断 期 NSCLC 患者 38 652 例,其 5 y 生存率为 36.89%^[24,25]。

现有文献中最大型的回顾性研究^[26-30]显示, 期肺癌患者传统开胸术后 5 y 生存率: A 期(T1N0) 为 54%~83%, B 期(T2N0) 为 37%~65%。目前仍仅有少量文献^[5,8-12,19,31]报道 期肺癌胸腔镜肺叶切除术后的生存率曲线(表 3),且不同的研究结果差异很大^[11,18]。

在我们的研究中, 期肺癌胸腔镜肺叶切除术后的 3 y 生存率达 77.75%, 5 y 生存率达 63.64%。70 岁以上患者 3 y 生存率为 57.49%, 5 y 生存率为 37.09%; 70 岁以下患者 3 y 生存率为 82.37%, 5 y 生存率为 72.32%。统计学分析证实差异有显著性意义($P < 0.01$)。不同病理类型之间生存率无显著差异(图 3)。

文献中的较好结果受一系列因素限制。毋庸置疑,胸腔镜肺叶切除术的选择标准决定了 期肺癌

表 3 文献报道 期肺癌胸腔镜肺叶切除术后生存率

数据来源	年代	患者数量	生存率 (%)			
			2 y	3 y	4 y	5 y
Yim 等 ^{[8](1)}	1998	168	93			
McKenna 等 ^{[5](1)}	1998	212			76	
Kaseda 等 ^{[9](2)}	2000	50				97.0
Naruke ^{[10](2)}	2000	60		94.1		
Sugi 等 ^{[31](2)}	2000	48				90
Walker 等 ^{[11](2)}	2003	117				77.9
Roviaro (目前的研究) ⁽²⁾	2003	176	90.17	77.7		63.64

(1)多中心研究;(2)单中心研究

人群的确立。这种较好预后的产生是选择偏倚的结果,而且,不同研究中选择行胸腔镜肺叶切除术的患者的标准也不同。

几项不同的研究^[13,32-36]认为胸腔镜手术具有较好的免疫反应,组织损伤较小,应激反应产生的激素也较少。现已证实胸腔镜手术中,IgG、C 反应蛋白、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子、皮质醇水平较低,细胞介导的免疫状态更有利,术后细胞因子释放较少。更重要的是,现已观测到肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 释放减少^[13,31,37]。

可以这样认为,虽存在一定技术难度,但在具有一定资质的医疗中心,胸腔镜肺叶切除术可成为治疗 期肺癌的一种合理选择。只要遵循一贯的操作标准,胸腔镜肺叶切除术与传统开胸手术一样可以保证肿瘤学意义上的彻底切除。虽然文献报道中的生存率曲线结果令人鼓舞,但其尚不能完全证明胸腔镜手术优于传统开胸术(即使这些数据已与传统开胸术“最优”的结果相当)。

(罗晓阳 译;陈海泉 校)

参 考 文 献

- 1 Roviaro GC, *et al.* Surg Laparosc Endosc 1992; 2:244-247
- 2 Roviaro GC, *et al.* Ann Thorac Surg 1993; 56:779-783
- 3 Kirby TJ, *et al.* Ann Thorac Surg 1993; 56:1248-1253
- 4 Loscertales J, *et al.* Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12:892-897
- 5 McKenna RJ Jr, *et al.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998; 10:321-325
- 6 Shennib HA, *et al.* Ann Surg 1993; 218:555-558
- 7 Walker WS. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998; 10:291-299
- 8 Yim APC, *et al.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998; 10:326-331
- 9 Kaseda S, *et al.* Ann Thorac Surg 2000; 70:1644-1646
- 10 Naruke T. In: Yim APC, *et al.*, eds. Minimal access cardiothoracic surgery. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000; 116-126
- 11 Walker SW, *et al.* Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23:397-402
- 12 Kaseda S, *et al.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998; 10:300-

- 13 Walker WS, *et al.* In: Yim APC, *et al.* eds. Minimal access cardiothoracic surgery. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000;127-134
- 14 Roviario GC, *et al.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998;10:313-320
- 15 Roviario GC, *et al.* Int Surg 1993; 78:4-9
- 16 Roviario GC, *et al.* In: Yim APC, *et al.* eds. Minimal access cardiothoracic surgery. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000; 107-114
- 17 Roviario GC, *et al.* Chest Surg Clin N Am 1999; 9:419-436
- 18 Lewis RJ, *et al.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998; 10:332-339
- 19 Yim APC. Ann Thorac Surg 2002;74:615-623
- 20 McKenna RJ Jr, *et al.* Ann Thorac Surg 1998; 66:1903-1908
- 21 Mack MJ, *et al.* Ann Thorac Surg 1997; 64:211-215
- 22 Roviario GC, *et al.* Ann Thorac Surg 1995;59:971-974
- 23 Roviario GC, *et al.* Int Surg 1996; 81:252-254
- 24 American Joint Committee on Cancer. In: Greene FL, *et al.* eds. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002; 167-177
- 25 National Cancer Data Base NCDB, Commission on Cancer, AcoS/ACS. Survival reports, v 1.3 - January 4, 2004. Five year survival rates for lung, bronchus-non small cell carcinoma cancer cases diagnosed in 1994 and 1995. All states/data reported from 1663 hospitals. Available at: <http://web.facs.org>. Accessed June 30, 2004
- 26 Martini N. Semin Surg Oncol 1990; 6:248-256
- 27 Williams DE, *et al.* J Thorac Cardiovasc Surg; 1981; 82:70-76
- 28 Shields TW, *et al.* J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:439-445
- 29 Mountain CF. Chest 1990; 97:1045-1051
- 30 Naruke T, *et al.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:440-447
- 31 Sugi K, *et al.* Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000;48:161-165
- 32 Leaver HA, *et al.* Biologicals 1996; 24:319-324
- 33 Leaver HA, *et al.* Eur J Clin Invest 2000; 30:230-238
- 34 Leaver HA, *et al.* Eur J Clin Invest 1996; 26:A37,A210
- 35 Carey PD, *et al.* Br J Surg 1994; 81:557-560
- 36 Salo M. Acta Anaesth Scand 1996; 36:201-220
- 37 Yim APC, *et al.* Ann Thorac Surg 2000; 70:243-247

【英文原件请参阅 *CHEST*, 2004;126:725-732】

CHEST 自测 - 点评 (No.10)

B. Buffering of hypercapnic acidosis with bicarbonate worsens acute lung injury.

Lung protective mechanical ventilation strategies often result in "so-called" permissive hypercapnia. Because physicians associate acidemia with hypoperfusion and end-organ failure and because there is concern for adverse hemodynamic effects of acidosis, some authorities recommend the use of bicarbonate therapy to keep blood pH above 7.20. However, there is little to no evidence that this is beneficial. To the contrary, there is strong experimental evidence that buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury in *ex vivo* perfused mechanically ventilated lungs and that hypercapnia per se may exert clinically important organ protection. One proposed mechanism by which hypercapnic acidosis may protect the lungs from injury is inhibition of endogenous xanthine oxidase enzyme activity and the consequent reduction in free radical generation. This mechanism has been examined in detail in lung models of ischemia/reperfusion injury. Alternative mechanisms involve pH-dependent alterations in amiloride sensitive Na-H exchange channels. These microvascular ion channels are important in regulating pulmonary fluid flux. Consistent with this hypothesis is the observation that the administration of bicarbonate raises the pulmonary capillary filtration coefficient and promotes edema formation in isolated perfused lungs.

Not only is there evidence that hypercapnic acidosis may be organ protective, there is also evidence that hypocapnic alkalosis has adverse effects on neurologic and cardiovascular outcomes. Hypocapnia accentuates ischemic injury to the brain and myocardium and worsens systemic oxygenation. There is strong evidence that systemic pH regulates the rate of endogenous acid production and that buffering with bicarbonate interferes with this homeostatic mechanisms. For example, the administration of bicarbonate *increases* the rate of lactate production and raises blood lactate concentration. Option A is therefore incorrect. The same holds true for ketone generation in diabetic ketoacidosis; bicarbonate increases ketone formation as opposed to reducing it as stated in option C. while there are no data to refute the common practice of alkali therapy in severe cases of "permissive hypercapnia," there are equally no data to suggest clinical benefit. Therefore, answer D is incorrect. Finally, the homeostatic feedback mechanism between pH and acid production has implications for metabolic rate; acidemia lowers oxygen demand, alkalemia increases it. Option E is therefore incorrect.