

《柳叶刀》JCOG0802 研究引发热议 肺叶 VS 肺段 隔着一个理想到现实的距离



陈海泉 教授



牟巨伟 教授

新闻链接

近日,《柳叶刀》发布了一项来自日本的Ⅲ期临床研究(JCOG0802/WJOG4607L以下简称JCOG0802)的结果,研究公布后引发业界关注,结果为肺段切除术的实施提供了重磅依据。该结果显示,对于肿瘤直径 ≤ 2 cm, CRT(肿瘤实性成分比值) >0.5 的外周型IA期非小细胞肺癌患者,可以用肺段手术应该代替肺叶手术方式。研究发布后立刻引发胸外科医生火热讨论,各抒己见。本报邀请复旦大学附属肿瘤医院胸外科主任陈海泉教授,国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院胸外科副主任牟巨伟教授深度探讨。

肺叶 VS 肺段 争议为何横跨半世纪?

肿瘤应该怎么切,其本质是外科大夫在坚守充分切除肿瘤组织原则下,尽可能保全健康组织和器官功能的同时又能提高患者生存率和无病复发率的选择结果。临床中,胸外科医生多以影像学特征、临床经验、病理特征判断切除范围。

陈教授介绍,肺段是肺叶的组成部分,肺段切除比肺叶切除更精准,手术要求和难度更高,是更精细的肺癌手术方式的进化结果。但自肺段切除术诞生以来,肺段和肺叶之争已持续半个多世纪,其主要矛盾点在于肺段切除术后患者的肺功能恢复、并发症发生、术后生活质量是否更优异。1973年,美国学者首次报道了肺段切除术治疗肺癌的经验,认为肺段切除在Ⅰ期非小细胞肺癌中的治疗效果等同于肺叶切除。时隔近20年后,1995年北美肺癌研究组研究显示,相较于肺叶切除,

亚肺叶切除的生存率降低,局部复发率升高,研究结果再次巩固了肺叶切除术作为标准术式在肺癌治疗中的地位。

牟教授认为,自1933年美国学者开展首例全肺切除术后,该手术一直是肺癌标准术式,国内外学者为了验证全肺切除术和肺叶切除术对患者预后和术后并发症的影响,进行了多项研究。后经临床验证,国内外学者在肺癌手术治疗标准方案的选择上达成共识,直到20世纪六十年代,肺叶切除术也成为了国内外治疗肺癌的标准术式。

回顾性研究表明,对于早期肺癌肺段切除术的5年生存率与肺叶切除术相比无明显差异,但肺段切除术能更好的保护术后肺功能。可以说,肺段切除术的出现一定程度上影响了肺叶切除术在肺癌外科的地位,甚至可能完全取代肺叶切除术成为早期肺癌新的外科治疗标准。

在此背景下,日本学者开展了一系列关于早期外周型肺癌多中心研究(JCOG系列),旨在探索早期非小细胞肺癌最佳手术方式,JCOG0201、0804、1211为后续JCOG0802研究直接比较肺叶和亚肺叶切除奠定了坚实基础。JCOG0802研究则更进一步,对于肿瘤直径 ≤ 2 cm, CTR >0.5 的外周型非小细胞肺癌患者,直接进行了肺叶切除组和肺段切除组1:1随机对照研究。

肺段切除 5年 OS 更高

该研究对肺段组和肺叶组切除范围进行了说明。如果手术切缘 $<$ 肿瘤最大直径或 < 2 cm,必须进行冰冻诊断或细胞学检查以确认切缘是否阴性。如果切缘阳性,则必须进行额外的切除。两组中对系统或选择性淋巴清扫是强制性的,不允许淋巴结取样。术中发现淋巴转移时,必须冷冻淋巴结切片进行诊断,如果淋巴结阳性,则需要改变手术方式进行完整切除。如果证实有淋巴结转移或手术边缘阳性,则从肺段切除术转为肺叶切除术。完成方案治疗被定义为病理上完全肿瘤切除。其

目前,国内对于早期肺癌手术的选择已有较为成熟的判断方式,现阶段采用的肺癌分类建立在病理学、影像学、分子生物学等多学科基础上,尤其是对于含有GGO成分的肺腺癌,包括JCOG0802在内JCOG系列研究,开辟了通过影像学特征指导术式选择的全新道路,但对于实体型肿瘤肺段切除的适应证,有时仍需要谨慎把握。

如果把目光放到其他高发癌种,如乳腺癌、甲状腺癌,可以发现都需要术中冰冻切片来指导结节的手术策略。就准确性而言,病

理诊断一直都是肺癌诊断上的金标准。既往研究证实,术中冰冻与术后最终病理诊断的符合率较高,可以作为指导肺小结节手术的合适手段。病理不仅是判断肺癌的浸润性,更是在气腔播散、病理高危亚型等影响预后的关键因素,这样既可以避免不必要的肺叶切除,也可以避免不安全的肺段切除。

陈教授在临床工作中发现,可以采用术中冰冻病理指导亚肺叶切除,如果术中冰冻病理,结果回来是良性的,不必继续做肺叶切除。如果是原位癌和微浸润癌,也只做亚肺叶切除,不需要进行

5年 OS 高或是偶然结果

作为JCOG0802研究PI浅村·尚生教授强调,不应根据JCOG0802研究得出推荐肺段切除术作为标准治疗的结论。虽然肺段切除组的5年生存率优于肺叶切除组,但很可能是偶然的结

影像学指证开辟术式选择新模式

淋巴结清扫。如果术中病理报告是浸润性腺癌,才会按照传统的手术方式手术。这种术中冰冻病理的准确性高达96.1%,该研究已发布在2016年《临床肿瘤学杂志》上,被认为是早期肺癌个体化治疗的重要进展。

但是,目前问题主要还是术中冰冻诊断肺腺癌亚型的敏感性不足,且并非所有的病理科医生都能根据术中冰冻病理切片准确报出精准的病理,如术中经常可以见到“至少为原位腺癌”“至少为微浸润腺癌”等不太确切的报告,尤其在一些基层医院,实力相对比较薄弱,

且总体复发率及局部复发率远远高于肺叶切除组。就术后呼吸功能而言,肺段切除术没有展现出功能保留的作用:它的FEV1功能回报率只有3%,所需手术时间更长,长于肺叶切除术30 min,术后局部复发和漏气率更高。此外,深入理解肺段切除术取得更优OS的原因也很重要,因为在肺叶切除术组有更多的患者死于肺外病变而不是肺癌。

应保留更多的肺功能

在陈教授看来,外科医生的责任是让患者活得更久、活得更好,在真实世界中不能仅仅根据某项研究结果或者指南推荐就判断选择某种术式。应该找出真正获益的人群,进行个体化的治疗。如今胸外科医生对肺癌有了更深入的认知,除了影像学的区分,病理分型上出现了原位腺癌、微浸润腺癌,浸润性腺癌,又出现了不同的亚型;分子病理区分不同的驱动基因突变;今后还有免疫状况的不同。因此综合指标的判断对个体化手术方式的选择可能更加重要。

牟教授认为针对该研究

结果的解读,业内仍有很多争论,在真实世界里的临床手术方式的选择,需要多方面权衡,辨证论治,而非机械化照搬某一特定临床试验给出的数据。他表示:“我个人也支持根据真实情况选择术式,因为对我而言,给予患者个体化的治疗并且高质量地完成每一种术式,要比纠结谁才应该称为标准术式更加重要。我认为用OS作为主要终点是合理的,难道接受肺叶切除出现的间接死亡对患者来说就不是损失了吗?保留更多的肺功能是进行肺段切除的初衷,但减少对患者的手术创伤,为治疗其他疾病保留余地同样是我们的初衷。”

同时,牟教授表示,JCOG 0802研究结果与其说是“现实和理想的差距”,不如说是“一个现实与另一个现实的差距”。第一个现实是JCOG 0802研究反映的是10年前日本医生整体手术水平;第二个现实为如今国内很多中心在近10年来手术水平飞速发展,可以进行以肺亚段为规划单元的精准肺段切除。在亚肺叶切除的理念和水平上,两个现实已经不可同日而语。

其病理诊断水平对术者的手术范围选择造成困难。因此发展术中冰冻病理诊断技术,避免不安全的肺段切除术和不必要的肺叶切除术也尤为重要。

牟巨伟教授表示,一方面应该充分利用好影像学来指导临床,不管是对术式的选择还是手术的规划;另一方面要继续深耕多学科交叉应用,其中最重要的就是提高术中冰冻病理的诊断准确率,进一步推动早期肺癌诊疗的精准化和个体化。

(中国医学科学院肿瘤医院胸外科 赵晨光博士 杨丁博士对本文亦有贡献)



系列报道①
扫一扫



系列报道②
扫一扫



系列报道③
扫一扫