

综述·

外科手术在小细胞肺癌治疗中的价值

叶 波, 赵守华, 刘向阳

The Role of Surgical Resection in Treating Small Cell Lung Cancer

YE Bo, ZHAO Shou-Hua, LIU Xiang-Yang

[ABSTRACT] Compares with non-small cell lung cancer, small cell lung cancer (SCLC) generally has a more rapid doubling time, a higher growth fraction, and earlier development of widespread metastases. Surgical operation has little impact on long-term survival of SCLC patients. Chemotherapy with combined radiotherapy has been recommended as the main treatment of SCLC. Patients with SCLC in excess of stage T2N0 do not benefit from surgical operation. But some data suggest the potential benefit of surgical resection in the few patients with very limited disease, especially peripheral T1-2N0 lesions. Surgical resection can also prevent the recurrence of local disease. The role of surgical resection in the management of SCLC remains to be defined.

KEYWORDS: Lung neoplasm/surgical operation; Small cell lung cancer; Efficacy

【摘要】与非小细胞肺癌相比较,小细胞肺癌具有更快的肿瘤倍增时间、快速生长以及易于早期转移的特点。以往认为小细胞肺癌的患者不适合手术,小细胞肺癌的主要治疗是化疗和放疗。但是许多研究表明手术对于早期局限型的小细胞肺癌患者有益,特别是 T2N0 的患者,同时手术治疗能够防止其局部复发。但临床分期超过 T2N0 的患者,手术无益于患者的长期生存。对于手术治疗适合哪一期小细胞肺癌的患者、手术如何联合化疗以及手术的方式仍然值得进一步研究。

关键词:肺肿瘤/外科手术;小细胞肺癌;疗效

中图分类号:R734.2 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)07-0795-03

中国医学科学院中国协和医科大学

肿瘤医院胸外科,
北京 100021

Department of Thoracic Surgery,
Cancer Hospital,
Chinese Academy of Medical
Science and Peking Union Medical
College,
Beijing, 100021,
P. R. China

通讯作者:刘向阳

Correspondence to: LIU Xiang-Yang

Tel: 86-10-87787140

E-mail: yeboyeyoye@tom.com

收稿日期:2006-11-27

修回日期:2007-02-07

与非小细胞肺癌相比,长期以来人们大多认为外科手术治疗小细胞肺癌效果很差,而放疗效果较好。但国内外许多研究表明手术治疗结合化学治疗小细胞肺癌效果好,并能控制局部复发。手术对于早期局限型小细胞肺癌的患者有益,特别是 T2N0 的患者,但临床分期超过 T2N0 的患者,手术无益于患者的长期生存。本文就手术对于小细胞肺癌的治疗历史及现状进行回顾。

1 外科手术在小细胞肺癌治疗中的历史

20 世纪 60 年代,人们发现单纯以外科手术来治疗小细胞肺癌效果很差^[1],几乎没有长期生存者;20 世纪 70 年代,英国医学研究会对比了 10 年

间单纯外科治疗与放疗对小细胞肺癌治疗的效果^[2,3],结果显示 71 例外科治疗的患者无长期生存,73 例放疗的患者有 4 例长期生存,外科治疗组中位生存期为 199 天,放疗组中位生存期为 310 天,因而认为外科治疗效果差,放疗优于外科治疗。

同一时期通过基础研究发现,小细胞肺癌的肿瘤倍增时间只有 23 天^[4,5],而鳞癌的肿瘤倍增时间为 88 天,腺癌为 161 天^[4-6]。小细胞肺癌快速生长的特性使肿瘤患者的癌细胞易于早期转移。当时就有学者认为小细胞肺癌常常表现为一种全身性疾病^[2,7],而放疗和手术治疗只是局部治疗,故单纯手术和放疗效果都很差。

20 世纪 80 年代随着联合化疗的临床应用,80%以上的小细胞肺癌患者

通过联合化疗得以不同程度缓解^[8],因此化疗逐渐成为了小细胞肺癌的首选治疗方法,但单纯的化疗效果差,主要原因是许多患者出现原发部位的复发。通过尸检发现临床达到完全治愈的原发灶病理检查 64% 仍有残余癌^[9]。近年来研究^[10]表明有些小细胞肺癌患者组织中常含有对化疗不敏感的其他癌细胞,这造成了部分患者局部复发而导致化疗最终失败。当时许多学者提出化疗加放疗能控制局部复发,但 Lichter 等^[11]发现化疗加放疗治疗小细胞肺癌后,仍有 28%~47% 患者原发部位复发,因而如何控制局部复发成为了重要的问题。20 世纪 80 年代中后期许多学者^[12-21]都报道了手术结合化学治疗小细胞肺癌效果好,并能控制局部复发,逐渐外科手术在治疗小细胞肺癌中又开始占有一席之地。

2 外科手术参与小细胞肺癌的综合治疗效果

关于外科参与小细胞肺癌的综合治疗的报道较多,早在 20 世纪 80 年代中后期许多学者就报道了手术结合化疗效果好,其中 Karrer 等^[12]报道了 112 例先手术后化疗的患者,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲa 患者 3 年生存率分别为 62%、50%、41%,特别是在Ⅰ期疗效好,5 年生存率达到 60%。Salzer 等^[13]报道了 11 例先化疗后手术的Ⅲa 期(N2)患者,5 年生存率达到 24%,并强调了术前化疗的作用。20 世纪 90 年代 Fujimori 等^[14]报道了 21 例先以顺铂、阿霉素、足叶乙甙化疗再手术的患者,Ⅰ和Ⅱ期患者 3 年生存率达 73.3%,明显高于Ⅲa 的 42.9%。Ichinose 等^[15]把Ⅰ~Ⅲa 期患者分为手术+化疗组和单纯放化疗组,来比较手术和放疗的效果,结果显示手术组Ⅰ期患者的 5 年生存率是 67.7%,并且局部复发被完全控制,而Ⅱ~Ⅲa 期的两组患者在生存率和局部复发率上没有统计学差异,因而认为Ⅰ期患者适合手术,而Ⅱ~Ⅲa 期患者是否适合手术仍不清楚。近几年来日本肺部肿瘤临床研究小组^[16]报道了 62 例先手术再以顺铂及足叶乙甙化疗的患者,其 3 年生存率Ⅰ期为 68%,Ⅱ期为

56%,Ⅲa 为 13%。Brock 等^[17]报道了 82 例患者,5 年总生存率为 42%,其中 56 例手术后接受铂剂化疗和非铂剂化疗的Ⅰ期患者 5 年生存率分别为 86% 和 42%,并强调了手术在综合治疗中的作用。Chandra 等^[18]报道了 67 例先手术再化疗或/和放疗的患者 5 年生存率达到 27%,其中Ⅰ、Ⅱ期患者的 5 年生存率达到 38%。国内张大为等^[19]报道了 104 例患者以外科为主的综合治疗结果,5 年总生存率为 27.5%,单纯手术组为 16.7%,手术+术后化疗组为 32.4%;手术+术后化疗组中Ⅰ期为 40.0%,Ⅱ期为 16.6%,Ⅲa 期为 33.3%。王云杰等^[20]报道了 272 例局限期小细胞肺癌患者,其中化疗组、术后化疗组、化疗+手术+化放疗组 5 年生存率分别为 4.3%、31.9%、49.5%。赵珩等^[21]报道了 145 例小细胞肺癌手术参与的综合治疗,其中手术+化疗放疗组 5 年生存率Ⅰ期为 33.3%,Ⅱ期为 22.7%,Ⅲa 期为 5%;化放疗+手术+化放疗组Ⅰ期为 37.5%,Ⅱ期为 33.3%,Ⅲa 期为 4.2%。

总的来说,近些年外科治疗在小细胞肺癌中的作用已得到肯定,外科治疗参与的综合治疗在小细胞肺癌早期,特别是Ⅰ、Ⅱ期效果好,外科治疗必须是以化疗为基础进行的。但目前仍然存在分歧的是外科手术适用于哪一期小细胞肺癌患者。

3 外科治疗适用于哪一期小细胞肺癌患者

对此问题目前仍有争议。国外学者^[14-18]大都认为Ⅰ、Ⅱ期小细胞肺癌患者适合手术治疗,并于术前或术后行放化疗。但国内学者^[19-21]对手术适应证普遍控制得较宽,认为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲa 期患者均适宜手术治疗,并辅以放化疗。国内之所以手术适应证控制得较宽,其中很重要的一个原因在于国内很大一部分小细胞肺癌是在术后才获得病理确诊的,化疗在手术之后。而国外比较重视术前通过各种方法获得病理及精确的分期,因此许多患者首选的是化疗而不是手术,并且国外术前化疗再手术的研究开展的较多,国内这方面的研究较少。

上述各项报道多为回顾性研究,在众多报道中较有说服力的是 1994 年美国肺癌研究组的 Lad 等^[22]报道的目前国际上关于外科在小细胞肺癌中的作用的一项前瞻性随机对照研究,报道了以环磷酰胺、阿霉素、长春新碱化疗 5 个周期后有反应的 146 例患者,随机分为手术组(70 例)和非手术组(76 例),所有患者都接受了胸部放疗和预防性头颅照射,结果两组患者生存曲线相同。这项研究指出只有Ⅰ期患者适合手术,因为Ⅰ期患者术前获得病理往往是通过经胸廓细针穿刺获得的,然而细针穿刺获得的细胞学往往无法区分类癌和小细胞癌,也难以区分包含小细胞成分的其他肺癌,因而Ⅰ期患者适合手术。故笔者认为临床分期超过 T2N0 不适合手术。2006 版美国国家综合癌症中心联盟(NCCN)指南也以此作为依据。

4 目前的观点

2006 版 NCCN 指南指出:只有通过临床标准的分期评估被确定为 T2N0 才适合于手术,这些标准的分期评估包括以下检查:胸部、上腹部以及脑部 CT、骨扫描、甚至运用 PET 成像。在手术之前,所有的患者都应该行纵隔镜或者其他的外科手段来排除隐蔽的纵隔淋巴结转移的可能。行根治术的患者(指肺叶切除以及纵隔淋巴结清扫或者取样)应该接受术后的化疗。没有淋巴结转移的患者应该只接受单独的化疗;但是有淋巴结转移的患者应推荐行同期的化疗和术后放疗。因为预防性头颅照射可以提高患者的总生存率,行根治术的患者在做完辅助性化疗后应该考虑行预防性头颅照射。许多肺上结节,只有通过开胸探查才能够被诊断为小细胞肺癌。在这种条件下,术中冰冻病理显示为小细胞肺癌,那么即使有淋巴结转移(即Ⅱb 期患者),只要能够清扫,都应该行肺叶切除+淋巴结清扫。如果只有通过全肺切除,癌组织才能切干净,那么这样的患者不应该行全肺切除手术,因为全肺切除比肺叶切除死亡率高,并且降低了患者的肺功能,影响患者的健康

状况以及患者对术后治疗的承受能力。术后的化学及放射治疗应该尽早进行。

5 目前仍然存在的分歧,仍然需要研究的问题

对于那些术前没有病理诊断、术后才获得病理诊断为小细胞肺癌的患者,术后应行化疗和/或放疗已无争议。但对于那些在治疗前已获得病理诊断的患者,手术是否对患者有益仍存在较多的争议,以下问题仍然值得进一步研究。

(1)在治疗前即获得病理诊断为小细胞肺癌Ⅰ期患者适合手术已无争论,但Ⅱ~Ⅲa期患者是否适合手术仍存在较大的争议。

(2)Ⅱ~Ⅲa期甚至Ⅲb期患者通过新辅助化疗有效后,进入哪一临床分期适合手术治疗;特别是部分患者化疗结合放疗后肺部肿块完全消失,但不久又在原发灶处复发,对于这样的患者在复发前是否需要行肺叶切除手术。

(3)新辅助化疗虽然能够缩小肿瘤体积,降低临床分期,但术前化疗增加外科手术难度,术前应该进行几个周期的化疗疗程,是否根据不同的化疗药物制定不同周期的术前化疗疗程,这方面的研究很少。

(4)1994年Lad等^[22]报道以非铂类化疗药物为基础结合手术进行的前瞻性研究,提出临床分期超过T2N0不适合手术,但目前先以一线铂类药物化疗再手术的前瞻性随机对照研究尚无报道。

(5)由于小细胞肺癌常常表现为一种全身性疾病,化疗是主导的治疗方法。手术治疗主要目的是切除原发灶,防止复发,减轻瘤负荷,那么楔形手术是否更有利于患者,而不是目前依照非小细胞肺癌的方式行肺叶切除+纵隔淋巴结清扫。目前涉及此方面的研究极少。

【参 考 文 献】

- [1] Lennox S C, Flavell G, Pollock D J, et al. Results of resection for oat-cell carcinoma of the lung [J]. *Lancet*, 1968,2(7575):925-927.
- [2] Miller A B, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus [J]. *Lancet*, 1969,2(7619):501-505.
- [3] Fox W, Scadding J G. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus: ten-year follow-up [J]. *Lancet*, 1973,2(7820):63-65.
- [4] Spratt J S, Spjut H J, Roper C L. The frequency distribution of the rates of growth and the estimated duration of primary pulmonary carcinomas [J]. *Cancer*, 1963,16:687-693.
- [5] Meyer J A. Growth rate versus prognosis in resected primary bronchogenic carcinomas [J]. *Cancer*, 1973,31(6):1468-1472.
- [6] Chahinian P. Relationship between tumor doubling time and anatomoclinical features in 50 measurable pulmonary cancers [J]. *Chest*, 1972,61(4):340-345.
- [7] Matthews M J, Kanhouwa S, Pickner J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer [J]. *Cancer Chemother Rep*, 1973,4(2):63-67.
- [8] Livingston R B. Current chemotherapy of small cell lung cancer [J]. *Chest*, 1986, 89(4):258-263.
- [9] Elliott J T, Osterlind K, Hirsch F R, et al. Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients [J]. *J Clin Oncol*, 1987,5(2):246-254.
- [10] Shepherd F A. Surgical management of small cell lung cancer [M]. Pass H I, eds. *Lung cancer: principles and practice*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000:967-980.
- [11] Lichter A S, Bunn P A, Ihde D C, et al. The role of radiation therapy in the treatment of small cell bronchogenic carcinoma [J]. *Cancer*, 1985,55(9):2163-2175.
- [12] Karrer K, Shields T W, Denck H, et al. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989,97(2):168-172.
- [13] Salzer G M, Muller L C, Huber H, et al. Operation for N2 small cell lung carcinoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 1990,49(5):759-762.
- [14] Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, et al. A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to III a small cell lung cancer [J]. *Chest*, 1997, 111(4):1089-1093.
- [15] Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Comparison between resected and irradiated small cell lung cancer in patients in stages I through III a [J]. *Ann Thorac Surg*, 1992,53(1):95-100.
- [16] Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I - III a small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,129(5):977-983.
- [17] Brock M V, Hooker C M, Syphard J E, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,129(1):64-72.
- [18] Chandra V, Allen M S, Nichols F C, et al. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer [J]. *Mayo Clin Pro*, 2006,81(5):619-624.
- [19] 张大为,毛发生,刘向阳,等. 小细胞肺癌外科为主的综合治疗结果 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1996,18(5):372-375.
- [20] 王云杰,谷仲平,马群凤,等. 小细胞肺癌的外科治疗 [J]. *现代肿瘤医学*, 2004,12(5):385.
- [21] 赵 珩,吉春宇,杨 异,等. 小细胞肺癌的外科治疗 [J]. *中国肺癌杂志*, 2001,4(6):410-412.
- [22] Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy [J]. *Chest*, 1994,106(6):320-323.

【编辑:谢汝华;校对:夏宁静】