

·述 评·

影响临床实践的肺癌研究

吴一龙

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省循证医学研究中心, 广州 510080)

关键词 肺肿瘤; 循证医学; 治疗学**中图分类号** R734.2**文献标识码** A**文章编号** 1671-5144(2003)04-0193-03**Lung cancer research influencing clinical practice** // Wu Yi-long**Key words** lung neoplasm; evidence-based medicine; therapeutic**Author's address** Cancer Center, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Provincial Lung Cancer Research Institute, Guangdong Scientific Research Center of Evidence-Based Medicine, Guangzhou 510080, P. R. China

在阅读浩瀚的肺癌文献时,脑海里总不由自主地浮起唐代王维的边塞诗:“大漠孤烟直,长河落日圆”。漫漫黄沙,浩瀚无边,一线黄河,远挂天际,在广袤之中,这本不直的狼烟显得直了,这本来就圆的落日,更显得圆了。改变了我们临床实践的肺癌研究,岂不就如这孤烟这落日,脱颖而出,独立枝头,格外地惹人注目?

第10届世界肺癌大会会有一个特别的安排,是讨论进入21世纪这3年来在肺癌临床上最有影响的文献。

所谓有影响的文献,指的是发表在高影响因子杂志上的高质量证据文章。当然,有一些文献并不发表在所谓高水平的杂志上,但也深刻地影响了作者和读者的实践和思维,这样的文章,理所当然也是有影响的文献。循着这一思路,我们不知不觉地和着肺癌领先研究的脉动,走在肺癌临床实践的最前沿。从这个意义上讲,主办大会的国际肺癌研究会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)确实做了一件大好事。

1 哪些文献影响了肺癌外科的实践?

令人惊奇的是,由加拿大多伦多大学胸外科

Johnston教授领衔选出的影响胸外科实践的论文,最主要的3篇文献均为治疗策略而不是手术技巧^[1]。或许,这里面能给我们某些启示,肺癌外科技术也许到达了一个平台,肺癌治疗更重要的是策略的制定。

荷兰Tinteren等发表在《Lancet》上关于“非小细胞肺癌术前PET评价有效性的多中心随机研究”,被认为是最有影响力的文章之一^[2]。这项研究设计了一个终点指标即“无效的剖胸探查”,其含义是术后为良性疾病、单一的剖胸探查术、术后病理分期为ⅢAN2或ⅢB期和术后一年内复发或死亡的病例。研究路径是将经过传统分期后认为可手术的病例随机分为加或不加PET检查,最后观察两组病例的无效剖胸探查率的不同。总共有188例入组,结果是PET检查使无效的剖胸探查从41%降到21%,分期上调从12%增加到27%(95% CI 0.32~0.80; $P=0.003$)。通俗地说,用传统的分期法,每5个拟手术的肺癌病人,有2个是接受无效的手术的,而加上PET术前检查,无效手术的病人就只剩下1个了。因此,PET应成为NSCLC术前评价的常规才是。

日本Matsuguma关于“小肺癌的淋巴结转移预测”也是非常有意思的文章^[3]。用高分辨率CT研究96例IA期肺癌影像学上磨砂玻璃样改变(ground-glass opacity, GGO)与淋巴结转移和其他预后因素的关系。在整个肿瘤阴影中,GGO > 50%的肿瘤都为没有淋巴结转移或淋巴管侵犯的支气管肺泡癌,这些病人大部分为非吸烟的女性,术后几乎没有复发,这组病人适合局限性切除术。有不少的人可能对此不以为然,因为目前早期肺癌的发现太少了。但请想一想,随着高分辨率低剂量螺旋CT的普及使用,越来越多的孤立性肺周围型小结节(SPN)被发现(日本NARUKE的手术病例中SPN已高达50%),GGO就显得特别地有意义了。当然,作为影像学表现的GGO,尚需作进一步的定义和能作出可测量的评价才行。

美国Rusch关于“肺上沟瘤的多学科综合治疗”

基金项目:广东省科技厅重点科技项目(2KM05801S); 广东省卫生厅“五个一科教兴医工程”重点项目(粤卫科[2000]15号)

也是一篇改变肺癌临床实践的重要文献^[4]。111例T3或T4、N0-1的肺上沟瘤(NSCLC),接受2周期的EP方案和45Gy的放射治疗后再手术,术后再行2周期的EP方案化疗。结果显示,完全性切除率为92%,手术死亡率2.4%,病理学完全缓解率25%,总的2年生存率55%,其中70%为完全切除者。如果看看传统模式的肺上沟瘤治疗,完全切除率只有50%,5年生存率只有30%左右且40年不变的事实,就不难体会到肺上沟瘤新的多学科治疗模式的巨大革新意义了。

毫无疑问,上述这3项研究已对目前的肿瘤胸外科实践产生了重大的影响。

其他有影响的研究还有手术量与肺癌术后生

存率的关系、肺癌的前哨淋巴结、微创肺切除、淋巴清扫和诱导化疗后的手术并发症等等。

2 哪些文献影响了肺癌化学治疗的实践?

3年来有关晚期肺癌化学治疗的随机对照研究,让我们明确了以下的事实^[5],含铂的两药方案是最佳的选择,第3代的两药方案优于第2代方案,但方案之间各有千秋、互不上下。仔细考量,千千万万的文献,最能影响肺癌化学治疗实践的重要研究,还是肺癌化疗周期数的确定。

自2000年开始,总例数达717例的3个随机对照研究明确地对肺癌的维持化疗说“不”,见表1。

表1 晚期肺癌维持化疗的研究

研究者	化疗方案	周期数	1年生存率(%)	P 值
Smith ^[6] (British trial)	MVP	3周期	22	0.2
		6周期	25	
Socinski ^[7] (LCCC9719)	Carboplatin/paclitaxel	4周期	24.1	0.63
		直到进展	18.6	
Depierre ^[8]	MIP	4周期	52.3	0.44
		4周期后诺维本/周,6月	40.4	

显然,化疗周期数的增加或维持化疗并不能增加反应率和提高生存率,反而增加了累加毒性,作为晚期非小细胞肺癌的一线化疗,3~4周期的化疗应是一个最佳的选择。

其他有影响的研究,还有Langer等关于70岁以上老年人化疗的研究。身体状况好的老年人非小细胞肺癌,化疗的反应率、毒性和生存率与年轻人无二,但合并症和骨髓抑制有可能会多一些^[9]。

3 哪些文献影响了肺癌放射治疗的实践?

澳大利亚墨尔本Peter MacCallum癌症中心的Ball医生,在18份影响因子在0.804~29.065之间的杂志中,共检索到肺癌放射治疗的文章299篇,其中I、II级证据的文章仅有24篇^[10]。虽然临床随机对照研究不少,也取得了不少的结果,但足以改变目前肺癌放射治疗实践的文献几乎没有,这只能说,肺癌的放射治疗尚未摆脱1995-1998年所陷入的困境——因为那段时间否定了非小细胞肺癌的术后放射治疗。但我们仍需记住,尽管没有大的进展,但放射治疗仍然在肺癌的治疗中发挥着重要的作用,如不能手术的早期肺癌的首选放疗,不完全性切除的肺癌的放疗,局部晚期肺癌、局限期小细胞肺癌的化放疗、脑转移癌的全脑照射等等,只不过这些

是20世纪所奠定的而已。肺癌的放射治疗工作者,应做更大的努力。

有意思的是放射治疗同样发现了PET分期影响了肺癌生存率^[11],对不能手术的非小细胞肺癌,PET分期的介入导致分期的迁移并改善了放疗病人的选择,结果是放射治疗的中位生存期从16个月增加到31个月。

4 哪些文献影响了肺癌综合治疗的实践?

肺癌研究最激动人心的,是关于ZD1839靶向治疗和术前后的辅助治疗。可以说,21世纪头3年给肺癌最大贡献的临床研究,是ZD1839的IDEAL和INTACT研究。一片小小的药片,开拓了新的临床研究领域,而副作用少和一定有效率的特点,确实让我们在晚期肺癌治疗无路可走的情况下见到了一缕阳光。而3年来最让人感到风云变幻甚至无可适从的肺癌研究,应推术后辅助化疗的探讨了。至今,我们还不能自信地告诉病人术后是否应该化疗,但我们同样看到了这些研究所带来的那一缕阳光^[12-13]。

参 考 文 献

- [1] Johnston M R. Most influential papers in surgery [J]. Lung Cancer, 2003,41(S3):S53

- [2] Van Tinteren H, Hoekstra O S, Smit E F, et al. PLUS study group. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial [J]. *Lancet*, 2002,359:1388-1395
- [3] Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung: a predictor of lymph node metastasis [J]. *J Thor Cardiovasc Surg*, 2002,124:278-284
- [4] Rusch V W, Giroux D J, Kraut M J, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of the Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001,121:472-483
- [5] Schiller J H. Influential papers since the last IASLC conference: cytotoxic therapy [J]. *Lung Cancer*, 2003,41(S3):S86-S87
- [6] Smith I E, O'Brien M E R, Talbot D C, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin [J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(5):1336-1343
- [7] Socinski M A, Schell M J, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage III B/IV non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(5):1335-1343
- [8] Depierre A, et al. Maintenance chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized study of vinorelbine (v) versus observation (ob) in patients (pts) responding to induction therapy (French cooperative oncology group) [J]. *Proc Am Soc Clin Onc*, 2001,20:309a
- [9] Langer C J, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002,94(3):173-181
- [10] Ball D. Influential radiotherapy papers published since the last IASLC conference [J]. *Lung Cancer*, 2003,41(S3):S10-S11
- [11] Mac Manus M P, Wong K, Hicks R J, et al. Early mortality after radical radiotherapy for non-small cell lung cancer: comparison of PET-staged and conventionally staged cohorts treat at a large tertiary referral center [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2002,52:351-361
- [12] 吴一龙. ZD1839的肺癌靶向治疗[J]. *循证医学*, 2002,2(4):193-195
- [13] 吴一龙. 非小细胞肺癌术后辅助化疗:做,还是不做?[J]. *循证医学*, 2003,3(2):65-67

《循证医学》杂志2004年征稿、征订通知

《循证医学》是经国家新闻出版署批准,广东省卫生厅主管,由广东省循证医学研究中心、广东省人民医院和中山大学附属第三医院主办的综合性医学学术期刊。现为“CNKI中国期刊全文数据库(CJFD)”、“中国核心期刊(遴选)数据库”全文收录期刊,“中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)”统计源期刊,“中国科学引文数据库(CSCD)”、“中国生物医学文献数据库(CBMdisc)”、“中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)”来源期刊。

主编吴一龙(广东省人民医院副院长、广东省人民医院肿瘤中心主任、广东省肺癌研究所所长、广东省循证医学研究中心主任,中山大学肿瘤学教授,博士生导师)。本刊以广大医药卫生技术人员和医疗、教学、科研管理工作者为读者对象,立足临床医学,介绍循证医学(evidence-based medicine, EBM)的理念、方法及相关知识,探讨符合中国国情的循证医学实践,促进国内外医学学术交流和医学科学发展。

本刊以临床实践指导性为特色,设置的主要栏目有:述

评、论著(包括诊断性研究、疗效研究、病因学研究、疾病的预后研究等)、循证评价、证据的寻求与评价、循证医学理论方法研究、循证医学中的医学统计学问题、综述与讲座、教育与争鸣、循证医学在线、临床指引等。诚挚欢迎投稿。

本刊暂为自办发行,国际连续出版物标准刊号ISSN 1671-5144,国内统一刊号CN 44-1548/R。季刊、大16开本、64页、铜版纸印刷。国内定价每期10元,全年40元。欲订阅者请到邮局汇款至:广东省广州市中山二路106号广东省人民医院内《循证医学》编辑部(邮编510080)。请填写详细的通讯地址,在备注栏处写明订阅年和份数,务请字迹清楚无误。欢迎新老朋友订阅本刊。

编辑部电话:020-83844620,020-83827812-2168 传真:020-83844620

网址:www.jebm.cn E-mail:xzyzzz@163.net

循证医学编辑部