

**前瞻性随机对照人工智能技术与  
标准开胸治疗 N2 手术期非小细  
胞肺癌的临床研究计划书**

#### 研究背景：

胸外科微创手术技术方面已经取得了很大的进步，而机器人手术系统则是微创手术技术中最新进展。机器人手术系统旨在通过计算机中介将外科医生的手和眼延伸至患者体内，所以其机械臂模拟了人手腕关节的形式，内镜系统模拟了双眼 3D 的成像效果。从 2002 年第一台机器人肺手术后，全球机器人胸外手术量呈井喷式发展，中国截至 2016 年底已装机 59 台机器人手术系统。随着机器人手术系统发展而来的，是对于其安全性彻底性有效性以及性价比的思考。我们对可检索到的有关机器人胸外手术的文献进行综述，发现机器人手术患者术后并发症发生率和术后住院时间相较开放手术或者普通腔镜手术（VATS）更低，但三者预后基本相仿。迄今为止尚无相关前瞻性随机对照试验文献报道机器人手术与其他两种手术方式的比较。

#### 研究目标：

希望通过本研究，总结出达芬奇机器人手术在手术时间、术中出血量、肿瘤切缘、围手术期并发症、淋巴结清扫、住院时间等指标数据上的优势。并且随着手术经验积累，优化完善出一套机器人胸外科手术相关的临床诊疗路径及指南，为国内外同行立下手术参考标准，逐步推广人工智能技术。另外逐步探索拓宽机器人手术适应症，争取在国内或亚洲范围内率先顺利完成对高龄患者、年幼患者、或有特殊合并症患者的机器人胸外科手术。

本研究的创新点有以下几方面：一是我们在国内是起步最早的机器人胸外科手术的诊疗中心，经过这几年来的前期探索，已经形成了一整套关于机器人手术的诊疗规范，有利于率先制定国内的机器人胸外科手术治疗指南；二是这是世界上首次开展的达芬奇人工智能技术用于治疗 N2 期非小细胞肺癌的随机临床对照研究，具有划时代的意义，对于该期别的非小细胞肺癌患者是一个福音。

本项目主要研究内容是达芬奇人工智能技术与常规开胸手术的用于治疗 N2 期非小细胞肺癌的优势及劣势。通过本研究，分析总结达芬奇机器人手术在手术时间、术中出血量、

肿瘤切缘、围手术期并发症、淋巴结清扫、住院时间、住院总体费用等指标数据，与常规开胸手术的相关数据作统计学比较。

#### 研究方案：

通过多中心前瞻性入组 N2 期的 NSCLC 患者 300 例，随机分成两组，机器人组和常规开胸组。收集两组患者围手术期的临床与实验室数据，建立数据库并进行严密随访。

- 1.对比两种方法治疗临床 N2 期 NSCLC 的 3 年生存率、5 年生存率和无病生存率的差异。
- 2.通过 EORTC QLQ-C30+QLQ-LC13 生命质量测定表的记录，对比两种手术方法对生活质量和长期影响的差异。
- 3.通过数字分级评分法和记录止痛药总用量，对比两种手术方法术后急性疼痛和慢性疼痛的差异。
- 4.比较两种手术方法在围手术期对免疫系统影响的差异。
- 5.通过分析细胞因子的水平波动变化，对比两种手术方法的急性期反应的差异。
- 6.比较两种手术方法手术时间、术中出血量、术后引流、各站淋巴结清扫的个数、术后 KPS 评分以及围手术期并发症发生率的差异。
7. 对比两种手术方法住院总费用，进行社会经济学分析。

#### 研究方法：

##### 1. 实验材料

##### 1.1 病例入选标准

临床诊断为非小细胞肺癌患者。

年龄 18-75 岁

术前临床病理分期 N2 期。临床分期根据：胸部增强 CT 示纵隔淋巴结短径  $> 1\text{cm}$  和/或 PET-CT 和/或 EBUS 和/或纵隔镜示纵隔淋巴结转移。

Karnofsky 评分 > 80 分。

血液学、肝肾功能正常，心肺功能检查提示可耐受手术。

受试者能够理解、遵守试验方案，并且签署知情同意书。

## 1.2 病例排除标准

既往或同期有其它恶性肿瘤病史者。

术前发现远处转移的。临床诊断依据：头颅增强 CT 和/或增强 MRI，全身骨 ECT，腹部 B 超和/或增强 CT。

术前接受过化疗和/或放疗者。

妊娠或哺乳期的妇女。

严重的器质性疾病，包括活动性感染或心血管疾病。

肝肾储备功能较差或重度肝硬化，凝血指标异常者。

心肺功能储备不能耐受手术者。

依从性差，不能完成按计划随访者。

研究者认为不适合参加此项试验的患者。

## 1.3 退出标准（退出病例仍列入 ITT 统计分析）

术中发现肿瘤胸膜转移（包括恶性胸水）或侵犯胸壁、纵隔、心脏、大血管等周围重要脏器者。

人工智能手术（机器人）组因胸膜腔广泛粘连或术中无法控制的出血而中转开胸者。

外科医生根据病情和患者耐受性有权决定患者是否出组。

患者自愿退出。

术后病理不是非小细胞肺癌患者。

未按计划完成治疗的患者。

## 1.4 主要试剂及仪器

试剂盒: 由美国 BD(BECTON DICKINSON)公司生产的 Cat.NO. 551809 Human TH1/TH2 CBA kit II。能定量分析单个样本中 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的水平。

流式细胞仪: 由美国 BD(BECTON DICKINSON)公司生产的 FACSCalibur 系列产品。具有全自动流式细胞分析系统。

离心机: 北京医用离心机厂生产的 LDZ5-2 型低速自动平衡离心机。

肺功能仪: 意大利科时迈(COSMED)公司生产的 Quark PFT4 ERGO 系列运动心肺功能仪。

达芬奇机器人手术系统: 由美国 Intuitive Surgical 公司制造的 S 系列人工智能手术机器人。

## 2. 试验方法

### 2.1 检查项目

A. 完整病史 (既往史要询问既往心肺疾病史) 和全面体格检查, 包括症状、体征、体重下降和功能状态评分。

B. 常规治疗前必做检查项目, 包括:

血常规 (包括血型、出凝血时间、血红蛋白、粒细胞和血小板计数、粒细胞分类)、尿常规、大便常规。

血清学检查: 肝肾功能、血脂、血糖、水电解质、肿瘤标记物 (肺癌)

心电图、心超、平板运动、肺功能

电子气管镜检查, 明确气管支气管内有无转移

胸部 CT 检查, 常规行增强扫描

B 超, 包括肝、胆、脾、胰以及肾上腺, 若已行上腹部 CT 检查可取消

颅脑 MRI 检查 (推荐), 若条件限制, 亦可考虑颅脑 CT 检查

PET-CT, 需要时选做以排除远处转移灶

ECT, 以排除骨转移

## 2.2 入选程序

凡符合入选标准的病人首先要了解试验详情后签署《知情同意书》

患者完成入组前所有检查并合格后方可正式入组

## 2.3 术前基线评估和基线检测

术前基线评估和基线检测必须在病例经术前检查符合入选标准, 患者在签署

知情同意书后, 在随机分组前完成

## 2.4 随机方法

对符合入选标准的 N2 期 NSCLC, 入组患者在签署知情同意书并完成术前基线评估和检测后, 采用计算机随机分组方法进行分组, 分组后对病人进行相应的治疗。

## 2.5 手术方法

### A. 分组

机器人组

开胸组

分别行解剖性肺叶切除加系统性纵隔淋巴结清扫。

### B. 机器人组

达芬奇手术通过手臂孔和辅助孔完成肺叶切除和系统性淋巴结清扫。对于手臂孔和辅助操作孔的位置的选择: 光源孔位于腋中线第 7 肋间, 同肺水平叶裂的成角在 45 度左右, 符合 30 度镜的观察特点, 便于了解上、下叶及叶裂的整个情况, 其次左右手臂孔的位置

尽力同光源孔处于同一条线上，两个手臂孔距离约为 8~10 厘米；辅助操作孔位于第 4 肋间隙腋前线处，长度约 2 厘米。

### C. 开胸组

采用标准的后外侧切口，长度约 20-30 cm，撑开器撑开肋间，直视下完成手术，同样为解剖性肺叶切除加系统性纵隔淋巴结清扫。

### E. 各组淋巴结清扫

右侧肺叶清扫 2、3、4、7、8、9、10、11 组 LN

左侧肺叶清扫 5、6、7、8、9、10、11 组 LN

## 2.6 术后止痛

术后常规静脉镇痛 2 天，按需静推止痛药或口服止痛药，8mg/次

## 2.7 术后治疗

Ⅲa 期---化疗四程，以铂类为基础的三代化疗方案

## 2.8 测定和记录数据

记录两组患者切口长度，手术时间，术中出血量，淋巴结清扫个数，术后胸腔引流量，引流管放置时间，术后并发症，以及住院总费用。

手术前后的疼痛评估：采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 并结合面部表情疼痛评分法 (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale) 评估手术前后的疼痛程度(术前、术后第 1-7 天、术后第 1、3、6、9、12 个月)。VAS 在纸上画一条直线，长度为 10cm，两端分别标明有“0”和“100”的字样。“0”端代表无痛，“100”端代表最剧烈的疼痛。因每位患者疼痛的阈值不同，为了确定两组间在痛觉上是否存在着生理上的差异，因此术前还利用 VAS 方法评估入院后患者皮肤穿刺抽血疼痛评分作为参考值。术后还记录 7d 内止痛药物的使用总量。

细胞因子的测定：术前、手术结束时 (0h)、术后 4h、24h 和 48h 分别用 3ml 干燥管

抽外周血标本约 3ml, 3000r/min 离心 5 分钟后取血浆储存于-70°C冰箱中等待检测。使用流式微球分析技术 (cytometric bead array, CBA) 测量 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的浓度。

Karnofsky 功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分: 术前和术后 1-7d 评估患者的 KPS 评分, 标准为: 100 分: 正常, 无症状和体征; 90 分: 能进行正常活动, 有轻微症状和体征; 80 分: 勉强可进行正常活动, 有一些症状或体征; 70 分: 生活可自理, 但不能维持正常生活工作; 60 分: 生活能大部分自理, 但偶尔需要别人帮助; 50 分: 常需人照料; 40 分: 生活不能自理, 需要特别照顾和帮助; 30 分: 生活严重不能自理; 20 分: 病重, 需要住院和积极的支持治疗; 10 分: 重危, 临近死亡; 0 分: 死亡

生命质量测定量表 (EORTC QLQ-C30+QLQ-LC13): 评估手术前后的生活质量 (术前、术后第 1、3、6、9、12 个月)

## 2.9 随访

研究期间每例入组病例独立建档登记评估(CRF), 由一位研究护士负责随访、登记、填写、保存。

建议术后第 1、3、6、9、12 个月回院复诊, 进行生活质量评估

术后第一年每 3 个月行胸部 CT 和腹部超声检查; 第二年半年 1 次; 此后一年一次

必要时复查颅脑 MRI 或 CT 检查

必要时 ECT 检查

建议戒烟

注: 退出研究者亦必须随访纳入统计分析。

## 4. 统计学方法

不管患者是否完成治疗计划均进入分析, 总疗效指标分别做意向性处理分析 (Intention to treat, ITT) 和符合方案分析 (per protocol, PP), 不良反应率要做 ITT 分析。

#### 4.1 围术期评估指标

两组患者切口长度, 手术时间, 术中出血量, 淋巴结清扫个数, 术后胸腔引流量, 引流管放置时间以及术后并发症等差异, 连续型数据使用 Mean±SD 表示, 分组间差异用独立样本 t 检验和 $\chi^2$  检验

#### 4.2 疼痛、功能状态、肺功能与细胞因子

手术前后疼痛、功能状态、肺功能与细胞因子的差异, 数据使用 Mean±SD 表示, 分组间差异用独立样本 t 检验和重复测量数据的方差分析

#### 4.3 生活质量

术后生活质量的差异, 数据使用 Mean±SD 表示, 分组间差异用独立样本 t 检验和重复测量数据的方差分析

#### 4.4 肺癌患者的生存分析

使用 Kaplan-Meier 法进行统计, log-rank 进行检验,  $P < 0.05$  为具有统计学差异

对患者年龄、性别、病理类型、EGFR 表型、TNM 分期及生存时间进行 Cox 回归分析

无病生存率 (DFS): 计算时间从手术日期到复发转移日期

5 年生存率 (OS): 计算时间从手术日期到死亡日期

#### 4.5 样本量估算

##### 5 年生存率 (非劣效性分析)

根据 N2 期 NSCLC 胸腔镜术后的 5 年生存率约为 $\pi_1 = 22\%$ , 临床上认为当生存率降低为 $\pi_2 = 12\%$ 或更低时, 我们认为两种术式生存率有差异。 $\delta = 10\%$ , 取单侧  $Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.64$ , 单侧  $Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.282$ , 计算出所需样本量为 289 例

##### 生活质量

假定当两种手术方式评分平均低于 10 分才认为该方法在生活质量上有优势, 按照本研究

18 例小样本计算出来的 $\sigma=18$ ,  $\delta=10$ , 单侧  $Z\alpha=Z0.05=1.64$ , 单侧  $Z\beta=Z0.05=1.64$ , 计算出所需样本量为 69.7 例, 再增补  $0.25Z\alpha^2$ , n 取 71 例

综合两者, 样本量应取 139 例, 本研究每组取 150 例

4.5 P 值: 均采用双侧, 所有 95% CI 均取 $\alpha = 0.05$ 。

## 5. 质量控制

随机方法: 本研究符合入组条件的病例由专人进行随机分组。共分两组, 采用多中心、多阶段的随机分组方法, 用 SAS 软件 proc plan 来产生随机数

手术操作: 均由从事开胸肺切除手术 20 年以上手术经验的医师按统一规范进行操作

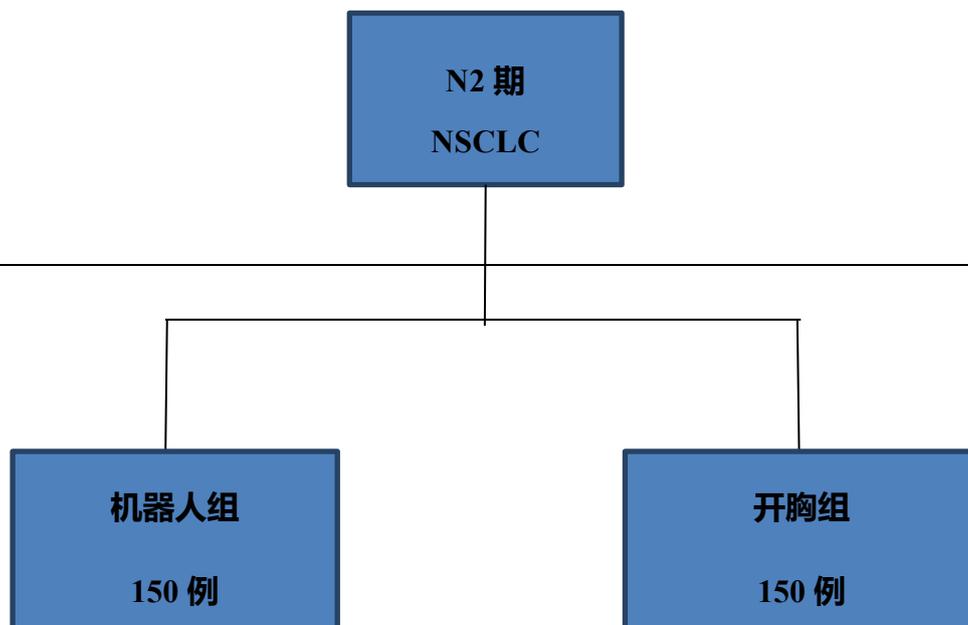
通过手术现场交流、录像点评等方法, 尽量消除各自手术质量的差异, 以达到手术标准的一致性

术后评估、随访: 由非参与手术的专人进行

可行性分析: 本课题组长期从事肿瘤的基础和临床研究, 具备课题研究所需要的基础理论和研究能力, 课题组负责人熟练掌握临床研究相关知识, 有较多的临床研究经验, 对微创治疗肺癌有丰富的临床与科研经验。为本课题的顺利完成提供良好的人力支持。

本研究所需解决的技术难点主要是外机器人手术费用较昂贵, 并非所有患者能够承担, 故机器人手术病例较少, 需要长时间积累手术量以完成项目统计, 开展随机对照研究困难。

技术路线图:



### 三、项目的完成形式和考核指标

包括 1.主要技术指标、标准 (标准草案、规范化方案和形成的技术标准水平)、2、培训推广；3、项目实施效果；4.专利、论文专著等；5.人才培养情况；6.其他考核指标。

作为在国内起步最早的机器人胸外科手术的诊疗中心，经过这几年来来的前期探索，已经形成了一整套关于机器人手术的诊疗规范，有利于率先制定国内的机器人胸外科手术治疗指南；二是这是世界上首次开展的达芬奇人工智能技术用于治疗 N2 期非小细胞肺癌的随机临床对照研究，具有划时代的意义，对于该期别的非小细胞肺癌患者是一个福音。作为最早开展达芬奇机器人技术应用于胸外科领域的医院，我们有能力也有责任成为大陆地区的培训中心，为该技术更好的推广做出贡献。另外逐步探索拓宽机器人手术适应症，争取在国内或亚洲范围内率先顺利完成对高龄患者、年幼患者、或有特殊合并症患者的机器人胸外科手术。

#### 四、项目完成后的预期效益（包括社会效益、经济效益等）

上海市胸科医院是国内最早开展机器人胸外科手术的中心，今后将继续积极发展应用，争取率先成立国内的机器人胸外科手术教学培训基地，为国内同行进行机器人胸外科手术培训，并同时举办机器人手术相关学术论坛，邀请国内外相关专家交流访谈或手术演示，提高国内专家相关业务诊疗水平，迅速与国际接轨并早日赶超国际先进水平。目前本市机器人手术定价为 3 万元。按照去年我院约 500 例机器人胸外科手术实际耗费统计，平均每台手术约耗费约 1.5-2 万元。

微创手术已经是现在及未来外科发展的重要方向，微创手术能显著改善患者的术后生活质量，今后患者群体对选择微创手术的要求将越来越多。进行机器人手术将能拓宽微创手术的适应证，增大患者群体的微创手术受益面，造福广大患者。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-21-898>