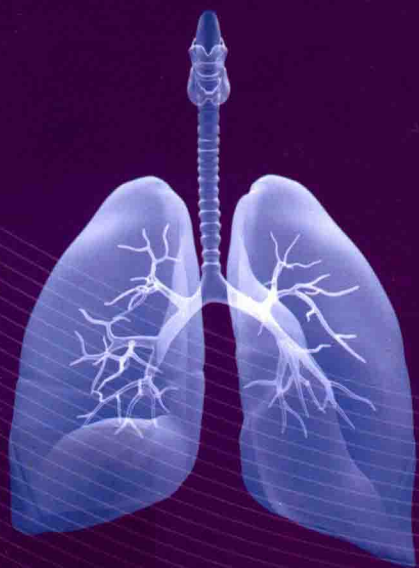


中国分子医学系列丛书

中国分子肺癌学

主编 余元勋 王勇 陆友金



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子肺癌学

主编 余元勋 王 勇 陆友金



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子肺癌学/余元勋,王勇,陆友金主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2015.8

(中国分子医学系列丛书)

ISBN 978-7-5337-6637-5

I. ①中… II. ①余…②王…③陆… III. ①分子生物学-肺癌 IV. ①Q7②R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 063010 号

中国分子肺癌学

主编 余元勋 王 勇 陆友金

出 版 人: 黄和平

选题策划: 吴萍芝

责任编辑: 吴萍芝

责任校对: 盛 东

责任印制: 廖小青

封面设计: 冯 劲

出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社

<http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)

电话: (0551)63533323

印 制: 合肥华云印务有限责任公司

电话: (0551)63418899

(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 889×1194 1/16

印张: 29.5

字数: 852 千

版次: 2015 年 8 月第 1 版

印次: 2015 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6637-5

定价: 80.00 元

版权所有, 侵权必究

本书编委会

- 主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,安徽医学高等专科学校,研究员,教授)
王 勇(安徽省立医院,副主任医师,博士)
陆友金(安徽医科大学第二附属医院,主任医师)
- 副主编** 何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长,副教授)
汪 浩(安徽医科大学第一附属医院,放疗医师,博士)
黄 勇(合肥市第二人民医院,副主任医师)
徐世彬(安徽省立医院胸部外科,副主任医师)
曹晓慧(安徽医科大学第四附属医院,内科医师)
李 娟(合肥市第一人民医院,肿瘤科医师)
王艳昕(安徽中医药大学第一附属医院,副教授,博士)
周厚广(复旦大学华山医院,副教授、博士)
朱红艳(上海大学,副教授、博士)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
徐 彬(安徽医学高等专科学校,副研究员)
温晓妮(第四军医大学,博士)
范 俊(中国科学技术大学,博士)
张华军(南京大学鼓楼医院,副教授、博士)
- 编 委** 陈 伟 方长水 关 婷 陈丽娟 王守运

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,明显促进临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着无可替代的医学学术感召力,及对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》主要在分子、细胞水平上比较清楚地讲述一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的主要改变,主要分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等治疗进展;讲述一些重要疾病的主要临床诊断、治疗原则与目前防治的重要进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料主要是 2006—2014 年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了 21 世纪初在一些重要疾病诊断、治疗方面的最新成果。这些成果有些已达到了国际国内先进水平。

本书内容丰富,阐述具有精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内、国际先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些重要疾病的分子、细胞、临床的相关内容日益丰富,方法较复杂,技术难度较高;目前正值我国社会与经济发 展的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书,本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员、生命学科研究人员的参考书。也可作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 1 月

前 言

肺癌是严重威胁全人类健康的疾病之一。近年来,我国肺癌发病率与死亡率呈明显上升趋势。研究报道显示,全球男性肺癌世界人口标化发病率为 31.2/10 万,女性为 10.3/10 万。2005 年有报道称,中国男性肺癌世界人口标化发病率为 49.0/10 万,女性为 22.9/10 万。中国男性肺癌病死率为 33.21/10 万,女性为 13.45/10 万。2010 年我国的健康调查资料显示,肺癌病死率已成为我国人群病死的主要原因,并逐渐呈年轻化趋势。因此应加强对肺癌的防治研究,介绍肺癌研究的进展,改善我国肺癌的规范诊断与治疗。有鉴于此,我们组织国内著名专家,对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要在分子水平比较清楚地阐述:一是肺癌内科/外科/放疗科等目前防治的主要方法与进展;二是肺癌相关的主要信号分子在疾病中的主要改变及治疗原则;三是肺癌相关的主要信号通路在疾病中的主要改变及靶向治疗原则;四是肺癌相关的主要分子病理机制、分子药理机制、新药治疗进展、临床主要诊断与治疗原则等。

本书资料主要引用 2006—2012 年的国内外文献,反映了 21 世纪初期在肺癌治疗方面的最新成果,其中,有些科研成果已达到了国际先进水平。本书内容丰富,系统性、精确性、逻辑性强,注意联系基础研究与临床实践,在肺癌治疗相关重要问题的知识系统化方面,已反映了国内外先进水平,可作为临床各级神经内科医师、老年科医师、药物研究人员、生命学科研究人员的参考书,也可作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。在本书修改定稿时,又增加了 2013—2014 年发表的论文检索,作为“进一步的参考文献”,置于各章之后,以利于读者深入研究。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关部门、安徽省计委、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校及全国许多著名专家的关心、帮助,在此特别表示衷心的感谢。

由于 21 世纪初期在肺癌治疗学方面的研究发展很快,新成果不断出现,本书的编写难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多提指正意见,以便再版时改进。

余元勋教授

2015 年 1 月于合肥

目 录

第一章 支气管肺癌概述	1
一、定义	1
二、肺癌的特点	1
第二章 肿瘤干细胞	16
一、肿瘤干细胞	16
二、Wnt 信号通路与肿瘤	18
三、Notch 信号通路与肿瘤	23
四、Hedgehog 信号通路与肿瘤	25
第三章 靶向治疗作用的分子	29
一、概述	29
二、PI3K/Akt/mTOR 信号通路与肺癌靶向治疗	31
三、PKC 与肺癌靶向治疗	33
四、IGF-1R 与肺癌靶向治疗	35
五、泛素蛋白酶体与肺癌靶向治疗	38
六、凋亡信号通路与肺癌靶向治疗	39
七、NF- κ B 信号通路与肺癌靶向治疗	43
八、分子靶向治疗与肺癌放疗	43
第四章 基因治疗的原理	45
一、基因治疗	45
二、反义 RNA	54
三、RNA 干扰与基因沉默	55
四、核酶用于基因治疗	58
五、三链 DNA 技术	59
六、基因治疗亟须解决的问题	61
第五章 肺癌的重要分子	63
一、肿瘤相关的基因产物和作用特点	63
二、肺癌的一些标志物	75
第六章 肺癌治疗概述	86
一、概述	86
二、手术治疗	87
三、放射治疗	88
四、化疗	89
五、免疫治疗	91
六、靶向治疗	91
七、多学科治疗	91

第七章 肺癌的免疫治疗基础	96
一、概述	96
二、肺癌疫苗	96
三、肺癌免疫细胞治疗	99
四、免疫调节药物	100
第八章 肺癌的外科治疗	102
一、外科手术前的评估	102
二、术前准备	104
三、外科手术	106
四、术后管理	121
第九章 微创技术在肺癌外科中的应用	127
一、纵隔镜技术的临床应用	127
二、电视辅助胸腔镜技术的临床应用	131
三、胸腔镜相关器械设备	132
四、胸腔镜手术术前准备	133
五、胸腔镜基本手术技术	133
六、肺癌的胸腔镜手术方法和常见术式	135
七、肺叶切除术常见并发症	138
八、机械手辅助肺叶切除术临床应用	138
第十章 非小细胞肺癌的药物治疗	141
一、非小细胞肺癌治疗常用的化疗药物	143
二、经典化疗药物	144
三、化疗在非小细胞肺癌中的应用	162
四、手术联合化疗治疗非小细胞肺癌	165
五、化疗联合放疗治疗非小细胞肺癌	167
六、化疗联用血管生成抑制剂	168
七、化疗个体化、耐药	168
八、肺癌化疗时的辅助治疗	171
九、肿瘤的分化诱导剂	173
十、肿瘤转移的抑制靶	178
附录	
一、非小细胞肺癌化疗的方法	179
二、恶性胸膜间皮瘤的一线治疗	188
第十一章 小细胞肺癌的药物治疗	190
一、小细胞肺癌治疗的历史	190
二、小细胞肺癌的临床特性	191
三、小细胞肺癌的生物特性	191
四、化疗的适应证	192
五、化疗药物与方案	192
六、肿瘤耐药的机制	195
七、晚期小细胞肺癌复治化疗	197

八、高龄和健康较差患者的化疗	198
九、特殊情况下的化疗	198
十、化疗后二次肺癌的治疗	199
十一、新药化疗药物的效果	199
十二、小细胞肺癌的有效药物	199
十三、高剂量化疗联合自体外周血干细胞移植	200
十四、小细胞肺癌治疗的未来前景	205
十五、肺癌的联合化疗方案	206
附录 小细胞肺癌化疗方案	207
第十二章 非小细胞肺癌的放射治疗	212
一、非小细胞肺癌放射治疗的适应证	212
二、影响放射治疗疗效的因素	213
三、根治性放射治疗的实施规范	213
四、单纯放射治疗	215
五、放射治疗和手术的联合应用	220
六、放射治疗与化疗的联合应用	222
七、放射治疗肺癌的新进展	224
第十三章 小细胞肺癌的放射治疗	229
一、局限期小细胞肺癌的同步放化疗	229
二、广泛期小细胞肺癌的放射治疗	231
三、预防性脑照射	231
四、肺癌放射治疗的并发症	232
第十四章 肺癌的基因治疗	235
一、治疗基因转移与阻断致病基因功能	235
二、免疫基因治疗	236
三、溶瘤病毒基因治疗	237
第十五章 肺癌的表皮生长因子受体 EGFR 靶向治疗	239
一、表皮生长因子及其受体 EGFR 与肺癌	240
二、表皮生长因子受体 EGFR 的活化与信号转导	243
三、表皮生长因子受体 EGFR 基因的遗传突变	245
四、小分子表皮生长因子受体 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	246
五、第二代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	257
六、表皮生长因子受体 EGFR 的单抗	261
第十六章 抗肿瘤新生血管药物	265
一、肿瘤新生血管的形成	265
二、内源性血管生成调节因子	266
三、血管内皮生长因子	267
四、血管内皮生长因子受体	268
五、肺癌血管生成靶向药物	271
六、抗肿瘤血管生成治疗中的血管正常化	279
七、肿瘤转移	280

第十七章 多靶向治疗药物	283
一、多靶点酪氨酸激酶抑制剂	283
二、Raf 小分子抑制剂	287
三、胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂	288
第十八章 肺癌的其他靶向治疗	293
一、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂	293
二、泛素蛋白酶体抑制剂	294
三、蛋白激酶 C 抑制剂	296
四、法尼基转移酶抑制剂	300
五、基质金属蛋白酶抑制剂	300
六、环氧化酶 2 抑制剂	301
七、组蛋白去乙酰化酶抑制剂	302
八、Aurora 抑制剂	303
九、PI3K/Akt/mTOR 抑制剂	304
十、促凋亡因子抑制剂	306
十一、ALK 抑制剂	307
十二、c - Met 突变	309
十三、小细胞肺癌的靶向治疗	312
第十九章 肺癌的免疫治疗	315
一、肺癌细胞因子治疗	315
二、肺癌疫苗治疗	322
三、基因疫苗	324
四、抗体疫苗	325
五、树突细胞疫苗	325
六、肺癌的过继性免疫细胞治疗	325
七、肺癌的造血干细胞移植治疗	326
八、肺癌生物治疗与传统治疗的联合	327
第二十章 肺癌的射频消融治疗	329
一、射频消融治疗肺癌的适应证与禁忌证	329
二、射频消融治疗的原理	330
三、射频消融治疗肺癌的基础研究	330
四、射频消融治疗肺癌的临床研究	331
五、射频消融治疗肺癌的评价	332
六、影响射频消融治疗肺癌的因素	333
七、射频消融治疗肺癌的并发症	334
第二十一章 肺癌的电化学治疗	336
一、电化学治疗肿瘤的原理	336
二、电化学治疗所需的仪器及电极针	336
三、肺癌电化学治疗的患者选择	337
四、肺癌电化学治疗的操作方法	338
五、肺癌电化学治疗的反应及并发症	341

六、肺癌开胸电化学治疗	342
七、肺癌电化学治疗效果的评价及影响治疗效果的因素	342
第二十二章 肺癌的热疗	344
一、肺癌热疗的适应证	344
二、肿瘤热疗作用机制	344
三、肺癌的局部热疗	345
四、肺癌的全身热疗	347
五、肺癌的热疗与放化疗	349
第二十三章 肺癌的冷冻治疗	351
一、概述	351
二、作用机制	351
三、冷冻治疗的临床基础	352
四、设备	352
五、操作方法	353
第二十四章 肺癌的激光治疗	356
一、概述	356
二、适应证	357
三、禁忌证	357
四、麻醉	358
五、经支气管镜激光治疗技术	358
六、操作方法	358
第二十五章 肺癌的介入治疗	360
一、经支气管动脉灌注化疗及栓塞术	360
二、经肺动脉灌注化疗(PAI)	363
三、经皮肺穿刺的介入治疗方法	364
四、经纤维支气管镜穿刺的介入治疗方法	365
五、介入治疗方法与其他治疗方法联合应用的现状及疗效评价	366
第二十六章 肺癌常见并发症及处理	367
一、癌症疼痛的病因	367
二、癌症疼痛的治疗	367
三、肺癌骨转移	372
四、恶性胸腔积液	381
五、上腔静脉综合征	384
六、恶性心包积液	386
七、肺癌脑转移	389
八、肺癌危急症及处理	391
第二十七章 肺癌的中医治疗	410
一、中药治疗肿瘤研究的主要进展	410
二、中医药在肿瘤综合治疗中的作用	413
三、分型治疗	413
四、晚期肺癌的治疗	414

五、中医药在肺癌临床的应用	414
第二十八章 肺癌患者的护理	417
一、肺癌围术期的护理	417
二、肺癌晚期的护理	421
第二十九章 肺癌的预后	426
一、预后评估指标	426
二、评估预后指标的统计学方法	427
三、患者的状况与肺癌的预后	428
四、肿瘤的特征与肺癌的预后	429
五、临床实验室参数与肺癌的预后	429
六、治疗方法与肺癌的预后	430
七、癌基因和抑癌基因与肺癌的预后	431
八、生长因子和细胞因子与肺癌的预后	432
附录 I 名词英汉对照	437
附录 II 缩略词	443

第一章 支气管肺癌概述

一、定义

支气管肺癌简称肺癌(lung cancer),绝大多数起源于隆突以远的左右总支气管至肺脏的支气管黏膜上皮细胞(如基底细胞、神经内分泌细胞、Ⅱ型上皮细胞、Clar 细胞),是常见的肺部原发性恶性肿瘤,多在 40 岁以上发病,发病风险高峰年龄为 60~79 岁(一般男性 75 岁左右达发病风险最高峰,女性 80 岁左右达发病风险最高峰),男女患病率之比为 2.3:1。种族、家族史、吸烟(每天吸烟支数×吸烟年数为吸烟指数,吸烟指数>400 为高风险者)对肺癌发病有影响。近年来肺癌发病率上升较快,全球男性世界人口标化发病率为 31.2/10 万,女性世界人口标化发病率为 10.3/10 万(与女性肺癌细胞尤其是腺癌细胞的雌激素受体高水平表达可能相关)。2005 年报道研究结果显示,中国男性世界人口标化发病率为 49.0/10 万,女性世界人口标化发病率为 22.9/10 万,在 21 世纪初死亡率跃居国内第一位。在美国,近 30 年中由于治疗的进步,全部肺癌的 1 年生存率已由 1975—1979 年的 35%提高到 2002—2005 年的 42%,全部肺癌的 5 年生存率已由 1975—1979 年的 13%提高到 2002—2005 年的 16%。

肺癌相关的致癌物有:吸烟(吸烟指数大于 400 者中 10%~20%可发展为肺癌,吸烟者占肺癌患者的 85%~90%)、石棉、室内氡衰变产物、砷(非自然型)、双氯甲醚、氯甲基甲醚、镉复合物、 γ -辐射、X-辐射、芥子气、亚硝胺、铅镍化合物、苯并芘、煤烟、焦油、木柴烟气、食用油的油烟、矿物油、氯霉乙烯、木尘等,还有丙烯腈、铍、铬、陶瓷制品、柴油废气、氧化铁粉尘、杀虫剂、EB 病毒、HPV 病毒(在亚洲感染率可达 80%)等。前致癌物进入体内后,可被 I 相氧化酶氧化为致癌物;但机体二相解毒酶水平较高时,可结合、消除前致癌物。

吸烟者应给予一些方法戒烟,如可给予尼古丁贴膜(含尼古丁 7~42 mg),50 分钟起效,以替代治疗而戒烟;也可给予含丁胺苯丙酮的药物 ZY-BAN,戒烟前一周开始口服,剂量每天 150 mg,3 天后加到每天 300 mg,停止吸烟后持续口服,每天 300 mg,持续 7~12 周。吸烟者也能给予缓释型安非他酮、伐伦克林酒石酸盐等而戒烟。

二、肺癌的特点

1. 肺癌的分类

肺癌主要有:一是小细胞肺癌,占肺癌总数的 19%(2012 年报道,美国已降为 13%),90%有染色体 3p 缺失,常有转录因子 c-Myc 基因扩增,未见表皮生长因子受体(EGFR)基因突变,组织中可见神经内分泌标志物,如突触素(synaptophysin)、嗜铬粒蛋白、CD56、角蛋白 5/6/7 等。小细胞肺癌与典型类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌都属于支气管肺部的神经内分泌肿瘤,能摄取胺类前体、脱羧、形成多肽激素。小细胞肺癌在肺发生,75%有 p53 基因突变、高水平表达抗凋亡因子 Bcl-2/干细胞因子受体(c-Kit)/端粒酶,常有视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)基因失活,60%有嗜铬黏多肽 A/5-HT/促肾上腺皮质激素/胰岛素样生长因子 1/胰升糖素/生长抑素受体水平上调。

二是非小细胞肺癌,占肺癌总数的 75%,50%有 17q13 缺失,30%有 13q14 缺失(2 种染色体缺

失常引发 p53/视网膜母细胞肿瘤蛋白 Rb 的抑癌基因缺失),部分基因扩增如肝细胞生长因子受体(c-Met)基因,K-Ras 基因点突变率为 10%~15%,还可能有 EML4-ALK 融合基因。

非小细胞肺癌包括:一是鳞癌(占肺癌总数的 27%);二是腺癌(占肺癌总数的 40%),K-Ras 基因点突变率为 20%~30%,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变率为 15%,EML4-ALK 融合蛋白发生率为 6%;三是大细胞癌(占肺癌总数的 8%,大细胞癌含有一些由神经内分泌细胞来源的癌细胞,可能为小细胞癌样细胞,其他大部分大细胞癌细胞可能为腺癌类细胞,E-钙粘素表达水平下调,癌细胞易发生转移,与患者生存率下调相关);还有单纯型细支气管肺泡癌(BAC,占肺癌总数的 4%)、混合腺鳞癌(占肺癌总数的 2%)、类癌(占肺癌总数的 1%)等。

2011 年报道,在免疫组化上,腺癌细胞内常有细胞骨架蛋白(CK7)/转录终止因子(TTF1)表达阳性;而鳞癌细胞内常为转录终止因子(TTF1)表达阴性、细胞骨架蛋白 CK5/6 及 p63 表达阳性。2011 年报道,应用肺癌细胞蛋白组学方法,分析 E-钙黏素、血清蛋白酶抑制物、E26 癌蛋白同源蛋白(ETS)、Ephrin-A1、胰岛瘤相关蛋白 1、hASH1 样蛋白、 β 淀粉样蛋白、谷氨酰环化酶、7B2 蛋白、 β 胸腺素、血红蛋白 ϵ (HBEX2)、转录因子 L-Myc、神经细丝蛋白、63kD 肿瘤蛋白、角蛋白 5、表面活性剂蛋白 A1、甲状腺转录因子、成人型叶酸受体 1 等的表达水平变化,可区分腺癌 1 型/2 型/3 型、鳞癌、小细胞肺癌、大细胞肺癌。

2. 肺癌的发病状况

中国男性肺癌病死率为 33.21/10 万,女性肺癌病死率为 13.45/10 万。肺癌发生在右肺多于在左肺,发生在上叶多于下叶。根据肺癌发生部位,临床上分为:中央型肺癌、周围型肺癌、弥漫型肺癌。肺癌患者常有:咳嗽、胸痛、发热、痰中带血及肿瘤引起的阻塞、压迫、转移等症状。

早期肺癌是指国际肺癌分期的 I 期,癌块直径一般小于 3 cm。研究发现,无症状的早期肺癌大多为周围型肺癌,主要原发于小支气管末端,这时癌块直径常为 2 cm。对吸烟指数超过 400 的 45 岁以上的男性(比正常人肺癌发病率高 8.9 倍)、接触致癌物的人、60~80 岁的人(正处在肺癌发病年龄高峰),应每 6 个月体检一次,进行 X 线摄片。一般仅 26% 患者初诊时为局限性肺癌,62% 患者初诊时为广泛性肺癌。已研究 35 000 人的肺癌筛查,每 6 个月摄一次 X 胸片,筛查组比非筛查组发现的肺癌患者的 5 年生存率高(35%:12%)。

3. 肺癌的影像学检查

肺癌的发现率、诊断率已随影像学的发展而显着提高。肺癌影像学检查一般包括:胸部 X 平片、CT、PET-CT、MRI 等。初诊时局限性肺癌患者,常可由 X 胸片发现。

目前 CT 最为普及,是中国诊断肺癌的主要影像学检查方法,它有良好的空间分辨率。应用胸部低剂量(为 CT 剂量的 1/6)高分辨率螺旋 CT 扫描 20 秒后,常能发现 2~3 mm 大小的肺部结节,因此可发现较早期(CT、螺旋 CT 筛查发现的肺癌 80% 是 I 期的,手术切除后 10 年生存率为 90%)、可切除的小肺癌。低剂量高分辨率螺旋 CT 能发现肺癌高危人群中 30% 人有非钙化结节,第 2 年发现的新的非钙化结节中,27% 为肺癌 I 期。估计低剂量高分辨率螺旋 CT 能减少 80% 的肺癌死亡。

美国对 53 454 例肺癌高危人群进行低剂量高分辨率螺旋 CT 筛查、胸片筛查的比较研究,低剂量高分辨率螺旋 CT 筛查诊断出的肺癌人数为 645 患者/万人(26 722 例筛查诊断出 1 060 例患者),X 胸片筛查诊断出的肺癌人数为 572 患者/万人(26 732 例筛查诊断出 941 例患者 X 胸片通常只能发现 1/3 的 I 期肺癌),低剂量高分辨率螺旋 CT 筛查诊断出的肺癌患者的死亡率比 X 胸片筛查组的死亡率降低 20%。研究还发现,高危个体可进行 CT 筛查,筛查时应采用一定的方案。多层螺旋 CT 常应用于检查周围型肺癌及周围型非典型腺瘤增生。研究还发现,由于 CT 对软组织分辨率有限,它对淋巴结分期的准确性较低,但 CT 诊断肺癌纵隔与肺门淋巴结肿大的准确度为 79%。

CT 诊断隐性 N2、N3 期肺癌病变的假阴性率为 16%，纵隔镜联合 CT 诊断 N2 期肺癌病变的特异性、敏感性分别为 71%、89%，能改善对肺癌的检测。对 T3 期与中心型 T1/T2 期肺癌病变、周围型 T2 期肺癌病变，CT 未发现淋巴结转移时，也应进行纵隔镜检查。

由于¹⁸F 标记脱氧葡萄糖主要被癌细胞、炎症细胞吸收，PET 可发现吸收¹⁸F 标记脱氧葡萄糖较多的肺癌部位，可在 CT 诊断肺癌时，提供互补性诊断。临床发现，PET 特别是 PET-CT 诊断 N2 期、N3 期淋巴结转移的肺癌的敏感性超过 CT，PET-CT 对 N2 期、N3 期淋巴结转移的肺癌的敏感性分别为 81%、76%，常可评估淋巴结有无转移、放化疗的疗效，阴性检测的准确性较高，可使一部分患者免于前纵隔镜检查。以活检病理检查为标准，PET-CT 诊断纵隔淋巴结转移的敏感性、特异性分别为 93%、58%；增强 CT 分别为 80%、69%。PET-CT 诊断纵隔淋巴结转移后，仍然要进行手术后标本的病理学检查，或者经气管细针穿刺进行细胞学检查，以证实纵隔淋巴结转移。PET-CT 发现 SUV 延迟值升高，对诊断有益，还能检查有无全身各器官转移，可用于分期。MRI 对软组织分辨率较高，易诊断进展期肺癌的胸壁或纵隔侵犯，可诊断肺癌的脑、肾上腺、肝转移，对不能进行 CT 增强扫描的患者，可考虑行 MRI 增强检查，有补充意义。

4. 痰检

一般常规痰细胞学检查(送检 3 次)可诊断 15%~25% 的肺癌，可发现不典型增生的肺细胞；痰细胞学检查阴性而影像学检查阳性的鳞癌患者，5 年生存率为 85%。应用肺癌相关抗原的单克隆抗体(单抗)检查痰标本，发现肺癌常比一般常规痰检发现肺癌早 2 年。对痰细胞也可应用 PCR 方法，检测相关基因突变，如 p53 基因突变与 K-Ras 基因突变。对痰细胞也能应用免疫组织化学染色，检测核内异质核糖核蛋白(HNRNP-A2/B1)，可在更早期发现肺癌患者。痰细胞学检查阳性者，一般诊断已明确。中心型鳞癌、小细胞肺癌患者的痰细胞学检查阳性率较高，应连续 3 天检查清晨痰。有人检查 9 515 份痰标本，一次检出肺癌细胞阳性率为 7.4%，三次送检阳性率为 8.5%。脱落细胞与肺癌组织病理学分型符合率为 64.4%，与纤维支气管镜刷片符合率为 90% 左右。

5. 肺癌的支气管镜检查

支气管镜检查可应用于诊断支气管良性疾病、恶性疾病、胸膜疾病，各种新支气管镜的产生，增加了临床支气管镜检查的范围，可进行肺活检、针吸活检、超声下经支气管细针穿刺、自荧光支气管镜检查等。

应用激光激发的荧光支气管镜，易发现肺部的不典型增生(在高危人群中的阳性率为 27.5%)与原位癌(在高危人群中的阳性率为 1.7%)，激光能激发肺癌组织产生 405 nm 荧光，激光能激发正常组织与癌前病变组织分别产生 700 nm 荧光与 500 nm 荧光。应用激光激发的荧光支气管镜，对肺癌的癌前病变的检出率，为常规白光支气管镜的 4~6 倍，应进行随访，检出病变后要进行活检病理学分析，以减少诊断的假阳性。

目前还有应用相关蛋白标记物的液基细胞检查法(LCT)，可进行纤维支气管镜刷片细胞学、免疫组织化学的肺癌分型，且能提高对肺癌分型的准确性。液基细胞检查法是计算机控制的自动化、标准化细胞学涂片方法，可同时处理几十份标本，包括：一是液基膜式薄层细胞学检测系统；二是液基离心沉淀式薄层细胞学检测系统；可把痰、胸腔积液中检查脱落细胞按液基细胞学方法制几张片子后再检查(阳性诊断率可提高 24.5%)；也可把经胸壁肺穿刺针吸物，按液基细胞学方法制几张片子再检查(阳性诊断率为 57%)；也能把经支气管镜的刷到物，按液基细胞学方法制几张片子再检查(阳性诊断率可提高 13.8%)，且收集细胞较多，涂片质量较高。

常规白光纤维支气管镜检查可对影像学检查阳性的肺癌病变进行定位，能对肺癌检查时亚段支气管以近的气管、支气管刷片、活检，对支气管受压部位能针吸、冲洗，可在影像引导下应用经皮

细针进行针吸,活检肺周边部位的肺癌。近年来,支气管内超声引导下的经支气管针吸活检、内镜超声引导下的经食管细针穿刺活检,已应用于判断纵隔淋巴结性质及肺癌分期,常比CT、PET-CT有更高的敏感性、特异性。研究发现,支气管超声引导下的经支气管针吸活检,较易明确肺癌患者淋巴结分期。电磁导航支气管镜易发现周围型肺癌病灶,荧光共聚焦显微镜易判断肺部病变性质,光干扰断层扫描技术能清晰地显示肺细组织结构。

免疫组织化学分析时,可根据癌胚抗原、B72.3、E1A结合蛋白(EP4)、钼辅因子(MOC31)这4个标志物阳性,而确定肺癌的诊断,并可排除胸膜间皮瘤。神经纤维瘤蛋白、钙网膜蛋白(calretinin)、D2-40蛋白、角蛋白5/6是胸膜间皮瘤的特异性标志物。

在活检的小细胞肺癌细胞的免疫组织化学分析中可见,小细胞肺癌细胞内角蛋白10/13的阳性率为0%~14%,角蛋白18的阳性率为42%~85%,角蛋白7的阳性率为5%~80%,突触素(synaptophysin)的阳性率为42.9%~58%,黏附分子CD56的阳性率为90.5%~100%。小细胞肺癌细胞中,大部分有神经内分泌肿瘤标志物,如嗜铬粒蛋白A、神经元特异性烯醇化酶、神经黏附分子、突触素;而10%非小细胞肺癌细胞也表达之(可能来源的细胞相似)。

在活检的非小细胞肺癌细胞的免疫组织化学分析中可见,非小细胞肺癌细胞突触素的阳性率为0%~31.7%,黏附分子CD56的阳性率为4.0%~21.1%,与小细胞肺癌有明显不同。免疫组织化学分析还可区分原发性肺腺癌、转移到肺的腺癌,并确定肺癌的内分泌状态。

肺癌的微创诊断技术包括:一是CT引导下的经皮的肺穿刺技术,能到达支气管镜无法到达的地方;CT引导下的经皮的肺穿刺活检技术较简便、微创,适应证很广泛(患者须没有凝血障碍,操作时靠近大血管处要谨慎),准确率为75%~100%,病灶直径在2cm以上较易定位,取得的组织较多,准确率较高。但要防止气胸、肺出血等。

二是电视纵隔镜检查技术,对纵隔淋巴结分期有重要意义,能对纵隔内肿瘤进行活检以明确诊断,可对肺癌的纵隔转移进行评估,常应用于检查纵隔内诊断不明的肿瘤,损伤较小,取得的组织较多,准确率较高,对纵隔淋巴结分期的敏感性为90%,特异性为100%,是纵隔淋巴结确诊的金方法,但有一些盲区,电视纵隔镜检查的N2范围为2、4、5、6、7组。

三是电视胸腔镜检查技术,可检查胸膜与胸腔积液,适用于周围型肺癌脏胸膜受累者,可判断有无胸膜的种植转移;也适用于中心型肺癌伴胸腔积液者,能判断胸腔积液的性质,如为恶性,可同时完成胸腔封闭性治疗。电视胸腔镜也可检查肺门,能较准确地判断中心性肺癌、周围型肺癌的肺门淋巴结明显转移的患者的可切除性。

四是电磁导航支气管镜等。

单纯型细支气管肺泡癌(BAC)占非小细胞肺癌的2%~5%,但15%非小细胞肺癌的肿块中,常含有细支气管肺泡癌细胞的成分,常规化疗对单纯型细支气管肺泡癌的疗效较差;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼,一般对单纯型细支气管肺泡癌的治疗效果较好,3年总体生存率为22%。厄洛替尼治疗含较多单纯型细支气管肺泡癌细胞成分的非小细胞肺癌(腺癌)患者后,中位生存期为17个月。

6. 肺癌发生的分子机制

目前发现,支气管肺泡干细胞(BASCs)可突变为肺癌干细胞,细胞内p38MAPK水平降低、CyclinD1水平升高、K-Ras活化,NSCLC中常有Notch信号通路活化,SCLC中常有Hh信号通路活化,肺癌干细胞高水平表达多药耐药蛋白MDR-1等。

(1) 癌基因/抑癌基因突变或表达水平改变

如肺癌常有Ras癌基因突变、活化;在非小细胞肺癌中,Ras基因突变率为20%~30%,Ras基因突变的患者手术后的生存期较短。2012年报道,5p15.33、15q25.1、6p21.33有肺癌相关基因,正在研究中。

肺癌常有 p53 抑癌基因突变、失活;在非小细胞肺癌中,p53 基因 50% 突变、常因杂合性缺失而失活;在小细胞肺癌中,p53 基因 75%~90% 突变、常因杂合性缺失而失活,57% 有突变型 p53 过度表达;野生型 p53 表达水平下调的肺癌患者放化疗的疗效较差。

肺癌常有抑癌基因视网膜母细胞瘤基因(Rb 基因)突变;在非小细胞肺癌中突变率为 20%~30%,常有杂合性缺失而失活;在小细胞肺癌中,突变率为 90%,可因杂合性缺失而失活。

在非小细胞肺癌中,周期素依赖性激酶(CDK4/6)的抑制蛋白 p16 的基因,突变率为 30%,常因杂合性缺失而失活;在小细胞肺癌中,突变率为 90%,可因杂合性缺失而失活;p16 基因表达失活后,可引发周期素依赖性激酶 4/6 明显活化,能促进肿瘤细胞增殖。

在非小细胞肺癌中,30% 有周期素(cyclin)D1 的高水平表达,能使视网膜母细胞瘤蛋白功能失活,也可有周期素 A/B1 与相关周期素依赖性激酶的高水平表达;结果能促进肺癌细胞增殖,导致患者生存期较短。

在非小细胞肺癌中,抑癌基因(p27 基因)突变率为 80%,常因杂合性缺失而失活、常有表达水平降低,不能抑制周期素依赖性激酶,使肺癌进展较快、预后不良。在小细胞肺癌中,40% 有 S 期激酶相关蛋白 2 高水平表达,能抑制 p27 的表达,结果不能抑制周期素依赖性激酶,导致肺癌进展较快、预后不良。

在非小细胞肺癌中,45% 有表皮生长因子受体(EGFR,即 erbB1)、表皮生长因子(EGF)高水平表达;20% 有表皮生长因子受体(EGFR)基因突变;20%~30% 有表皮生长因子受体 erbB2(即 HER2)的高水平表达,导致患者的生存期较短,肺癌进展较快、预后不良。

在非小细胞肺癌中,60% 有转化生长因子 β (TGF- β)高水平表达;38% 有转化生长因子 β /表皮生长因子受体(EGFR)同时高水平表达,导致患者的生存期较短,预后不良。

在非小细胞肺癌中,35% 有抗凋亡因子 Bcl-2 高水平表达;其中腺癌 61% 有 Bcl-2 高水平表达,鳞癌 32% 有 Bcl-2 高水平表达;在小细胞肺癌中,75%~95% 有 Bcl-2 高水平表达,导致患者肿瘤细胞易抗凋亡、耐药。

在非小细胞肺癌中,20%~50% 有转录因子 c-Myc 阳性表达,8%~20% 有 c-Myc 基因扩增;在小细胞肺癌中,18%~31% 有 c-Myc 阳性表达,18%~31% 有 c-Myc 基因扩增。这些常是肺癌发生的早期事件。

在非小细胞肺癌中,42% 有抑癌基因脆性组氨酸三联体基因(FHIT 基因)突变,73% 有脆性组氨酸三联体表达水平下调。在小细胞肺癌中,80% 有抑癌基因脆性组氨酸三联体基因突变、脆性组氨酸三联体表达水平下调。这些常是肺癌发生的早期事件。

肺癌中还有蛋白磷酸酶(PTEN)基因表达水平下调、促转移基因 nm23 表达水平上调。研究发现,肺癌细胞中表达的表皮生长因子受体如 EGFR、HER2 及表皮生长因子受体配体如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF- β),常能形成肺癌细胞自己的活化的信号通路。20%~60% 小细胞肺癌细胞高水平表达的胃泌素释放多肽(GRP)、部分肺癌细胞分泌的类铃蟾肽(BN),能活化酪氨酸激酶(CD117),可促进肺癌细胞的生长、增殖。有的肺癌患者血胰岛素样生长因子(IGF-1)、肝细胞生长因子(HGF)水平明显上调,可能是独立的危险因素,也能促进肺癌细胞生长、增殖。

(2) 基因组不稳定

肺癌细胞基因组不稳定有染色体异常、微卫星不稳定等。应用激光捕捉切割技术,可发现过多吸烟能引发呼吸道组织的微小癌前灶细胞的染色体异常、基因突变、基因表达异常、生长信号通路活化,使肺癌细胞能抗凋亡,对抑制性细胞因子不敏感,能不断复制 DNA,易发生增殖、转移。

在部分肺癌细胞中,可发现相对多发的染色体结构畸变,如在 1p、3p、4p、5q、6p、8p、9q、10p、10q、13q、15q、17p、18q、19p、Xp、Xq,常能在染色体结构畸变处,发现抑癌基因(如 p53、Rb、p16、p27)的杂合性缺失(LOH),在小细胞肺癌与非小细胞肺癌中的发生率为 40%~90%;结果可使抑癌基因表达水平下调,使细胞抑癌能力明显降低,不能抑制肺癌细胞生长、增殖。30%~60% 肺癌