

Feiai
Zonghe Zhiliao

肺癌 综合治疗

钱 浩 主编

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

Feiai
Zonghe Zhiliao

肺癌 综合治疗

主 编 钱 浩
编 委 陆 舜 徐振晔
郑如恒 陈桂园

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肺癌综合治疗 / 钱浩主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2008. 8

ISBN 978-7-5345-5833-7

I. 肺… II. 钱… III. 肺肿瘤—诊疗 IV. R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 201676 号

肺癌综合治疗

主 编 钱 浩

责任编辑 傅永红

特约编辑 顾志伟

责任校对 郝慧华

责任监制 曹叶平

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)

网 址 <http://www.pspress.cn>

集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)

集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>

经 销 江苏省新华发行集团有限公司

照 排 南京紫藤制版印务中心

印 刷 盐城印刷总厂有限责任公司

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16

印 张 36

插 页 4

字 数 880 000

版 次 2008 年 8 月第 1 版

印 次 2008 年 8 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5345-5833-7

定 价 90.00 元(精)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

序 言

肺癌是严重危害我国人民身体健康的主要癌种之一,其发病率在我国呈上升趋势,因此,研究肺癌的发生、发展和防治是从事肺癌防治工作者当前的急迫任务。

目前,治疗肺癌的主要方法包括外科手术、放射治疗、化学药物治疗和生物治疗。早期肺癌可行手术切除,疗效较好;然而中、晚期肺癌的疗效仍很差。因此,需要多学科的相互结合,各取所长,才能延长患者的生存时间和提高患者的生存质量。

复旦大学附属肿瘤医院是国内最早开展肺癌综合治疗的专科医院之一,积累了近40年综合治疗肺癌的丰富经验,涌现了一批综合治疗肺癌的专家。由钱浩教授主编的《肺癌综合治疗》一书,就是根据当前国际和国内治疗肺癌的指南,结合该院肺癌综合治疗的经验和作者本人的实践编写而成,其可读之处在于,从实际出发,首先介绍外科手术、化学药物治疗和放射治疗等单项治疗肺癌的适应证和疗效,在此基础上,阐述肺癌综合治疗的原则和方法,并在治疗原则的指导下,根据不同的患者给予更切实可行的个体化治疗,以达到延长生存时间和提高生活质量的目的。同时,对当今开展的靶向治疗以及肺癌并发症的姑息治疗在本书中也作了较为详细的阐述。正如作者所期望的,通过本书,给读者对肺癌综合治疗以更多启示,开阔治疗视野,从而使综合治疗的水平得到进一步提高,这是作者写作的心愿,也是我国广大肺癌防治工作者追求的目标。

值此《肺癌综合治疗》一书出版之际,我表示衷心的祝贺,并希望通过该书,为我院与全国的同道们提供一个交流平台,祝愿共同努力,使我国的肺癌防治事业更上一个新的台阶。

复旦大学附属肿瘤医院院长
美国放射学院荣誉院士

 (蒋国梁)

前言

肺癌(lung cancer)也称原发性支气管肺癌(primary bronchogenic cancer),是源于支气管黏膜或腺体和肺泡细胞的恶性肿瘤。2007年9月在韩国召开的“第12届世界肺癌会议”资料显示:目前全世界每年新发肺癌患者大约为130万,因肺癌死亡患者大约为116万;目前中国每年新发肺癌患者大约为50万,因肺癌死亡患者大约为44万。肺癌的发病率和死亡率高居各种恶性肿瘤的首位,况且其死亡率与发病率十分接近,是严重危害人类健康和生命的最常见恶性肿瘤之一。因此,研究肺癌的发生、发展、转归和防治是摆在全世界肺癌防治工作者面前的最为艰巨和紧迫的任务。复旦大学附属肿瘤医院是国内最早开展肺癌综合治疗的专科医院之一,积累了近半个世纪来综合治疗肺癌的丰富经验,涌现了一批综合治疗肺癌的专家。近20多年来,随着外科手术水平的不断提高,化学药物治疗新药的不断开发,ⅢA期(N₂)肺癌术前应用新辅助化学药物治疗,放射治疗技术的不断改进,特别是近年来生物靶向治疗药物的临床应用,包括各学科的综合治疗,规范化和个体化治疗的科学统一,使肺癌的治疗疗效特别是中晚期肺癌治疗的长期疗效已有所提高。

有感于此,笔者邀请复旦大学附属肿瘤医院、中山医院、华山医院以及上海交通大学附属胸科医院、仁济医院和上海中医药大学附属龙华医院的部分知名专家教授,依据国际国内肺癌治疗指南,查阅近年来国内外文献,结合作者本人近40年来的临床经验、教训,编写了这本有关肺癌综合治疗方面的图书。希望通过此书给读者传递一个信息,在遵守肺癌治疗指南的前提下,必须根据患者的实际情况,实行个体化治疗,在最优的效价范围内,力争给予患者最好的生活质量和最长的生存时间。肺癌的综合治疗是目前最佳模式,但如何开展综合治疗,却有成千上万的课题需要研究,需要临床医师对外科手术、放射治疗和化学药物治疗等治疗方式具有深刻的理解和体会,才能根据不同的个体,设计出最佳的治疗方案。因此,本书写作的思路是先介绍单项治疗,包括外科手术、化学药物治疗、放射治疗、中医治疗和靶向治疗,最后对综合治疗进行较为详细的阐述。同时,对晚期肺癌并发症的治疗也进行了较为详细

的讨论,使本书更具有科学性、先进性和实用性。

在本书写作完成之际,衷心感谢复旦大学附属肿瘤医院蒋国梁院长和放射治疗科主任章真教授对本书写作的支持。同时,笔者也要衷心感谢我院老一辈专家刘泰福教授、赵森教授、何少琴教授、谢大业教授、冯炎教授、施学辉教授和王丽娟教授等,以及年轻一代的专家傅小龙教授、郭小毛教授、叶明教授、傅深教授和杨焕军副教授、吴开良副教授、樊旻副教授、赵快乐副教授等,没有他们数十年如一日的共同努力,也就无法获得众多第1手的临床资料和治疗经验。最后,笔者还要衷心感谢为本书提供不少资料的国际和国内各著名制药公司,他们为当今肺癌的防治贡献了许多优质的药物。

由于作者在编写过程中受到学识、经验和时间的限制,书中的表述以及治疗观点上的错误在所难免,恳请读者不吝批评赐教,甚慰也。

钱 浩

于复旦大学附属肿瘤医院

目 录

CONTENTS

第 1 章 肺癌的流行病学、预后和化学药物预防	1
第 1 节 肺癌的病因	1
第 2 节 肺癌的发病和预后	4
第 3 节 肺癌的化学药物预防	5
第 2 章 肺癌的临床表现	8
第 1 节 症状和体征	8
第 2 节 局部晚期肺癌的临床特殊表现	10
第 3 节 胸腔外转移的临床表现	13
第 4 节 肺癌的肿瘤伴发综合征	14
第 3 章 肺癌的影像学诊断	19
第 1 节 肺癌的 X 线诊断与鉴别诊断	19
第 2 节 肺癌的 CT 诊断与鉴别诊断	23
第 3 节 肺癌的 MRI 诊断与鉴别诊断	36
第 4 节 肺癌转移灶的影像学表现	44
第 5 节 肺癌治疗后的影像学随访	50
第 6 节 放射性肺损伤的影像学表现	53
第 7 节 肺癌的正电子发射断层显像	55
第 4 章 肺癌的病理学和分子生物学	69
第 1 节 肺癌的组织病理学类型及分级	69
第 2 节 病理学诊断的方法	77
第 3 节 肺癌的免疫组织化学	81
第 4 节 肺癌的分子病理学	85
第 5 章 肺癌的治疗原则	94
第 1 节 肺癌的国际分期	94

CONTENTS

第2节 肺癌的治疗原则	99
第6章 肺癌的外科治疗	110
第1节 肺癌外科治疗的历史和适应证	110
第2节 胸腔的应用解剖	112
第3节 肺癌的术前准备	121
第4节 常用肺癌手术术式	121
第5节 肺癌术后观察、护理及并发症的处理	140
第6节 纵隔镜手术在肺癌中的应用	151
第7节 肺上沟瘤的外科治疗	156
第8节 小细胞肺癌的外科治疗	162
第9节 肺转移瘤的外科治疗	163
第10节 肺癌手术术式的评价	166
第7章 肺癌的化学药物治疗	175
第1节 肿瘤生长生物学和细胞周期对化学药物治疗的影响	175
第2节 化学药物治疗药物的作用机制和体内代谢	179
第3节 肺癌联合化学药物治疗的原则和效果评价	182
第4节 肺癌新化学药物治疗药物及作用机制	187
第5节 非小细胞肺癌的化学药物治疗	194
第6节 小细胞肺癌的化学药物治疗	212
第7节 支气管动脉药物灌注治疗肺癌	223
第8节 自体外周血干细胞移植或支持在肺癌中的应用	225
第9节 肺癌特殊情况的化学药物治疗	238
第10节 非小细胞肺癌不同群体之间化学药物治疗差异的分子机制	241
第11节 降低化学药物治疗毒性及支持疗法	244
第12节 目前化学药物治疗的问题与展望	249
第8章 非小细胞肺癌的放射治疗	255
第1节 胸部放射治疗的主要分割方法	256

CONTENTS

第2节	非小细胞肺癌的放射治疗	261
第3节	非小细胞肺癌放射治疗的优化	268
第4节	肺癌放射治疗新技术	274
第5节	三维适形放射治疗(3D-CRT)计划的设计和实施	283
第6节	传统放射治疗计划的设计和实施	290
第7节	肺癌立体定向放射治疗	292
第8节	肺癌的质子治疗和重离子治疗	302
第9节	支气管肺癌的近距离放射治疗	307
第10节	非小细胞肺癌局控率的定义	312
第11节	肺癌放射治疗期间的临床观察和治疗后随访	313
第12节	胸部肿瘤放射治疗副作用	317
第13节	放射治疗医生对国际分期的看法	331
第14节	放射治疗技术的提高对肺癌某些治疗原则的挑战	333
第9章	肺癌的中医治疗	343
第1节	中医学对肺癌的认识	343
第2节	中医治疗肺癌的作用及机制	345
第3节	常见的中医证型及遣方用药	350
第4节	中医治疗肺癌的方法	352
第5节	中西医结合治疗肺癌的思路与方法	358
第6节	中医治疗肺癌急重危症	364
第7节	肺癌治疗的常用中成药	367
第8节	肺癌中医治疗的评价	374
第10章	肺癌的分子靶向治疗	382
第1节	概述	382
第2节	表皮生长因子的靶向治疗药物	383
第3节	血管内皮生长因子抑制剂	397
第4节	环氧化酶-2抑制剂	410

CONTENTS

第5节 肺癌分子靶向的个体化治疗	415
第11章 非小细胞肺癌的多学科联合治疗	421
第1节 放射治疗和化学药物治疗的联合治疗	423
第2节 放射治疗、化学药物治疗与手术的联合治疗	440
第12章 小细胞肺癌的多学科联合治疗	466
第1节 局限期小细胞肺癌的综合治疗	466
第2节 广泛期小细胞肺癌的综合治疗	480
第13章 肺癌并发症及其治疗	493
第1节 心血管系统并发症	493
第2节 呼吸障碍和呼吸衰竭	504
第3节 中枢神经系统并发症	508
第4节 消化系统并发症	514
第5节 泌尿系统并发症	518
第6节 血液系统并发症	521
第7节 感染	525
第8节 出血	528
第9节 代谢障碍	530
第10节 恶性胸、腹水	535
第11节 骨转移	538
第12节 癌症疼痛	542
第13节 肺癌患者的营养支持	547
附 录	556
附录A 患者一般状况评分标准	556
附录B CTC 常见副作用术语标准 V3.0 版(CTCAE)(2006 年)	556
附录C RTOG 急性放射反应分级标准(1995 年)	562
附录D RTOG/EORTC 后期放射损伤分级标准(1995 年)	563
附录E 实体瘤缓解评估标准(RECIST)(2000 年)	564

第 1 章

肺癌的流行病学、预后和化学药物预防

第 1 节 肺癌的病因

肿瘤流行病学调查提示,肺癌已成为目前造成人类死亡的主要病种之一。发生肺癌的主要原因由吸烟和环境污染引起。目前肺癌的发病率特别在发展中国家仍呈明显上升趋势。随着我国青少年吸烟人数的增加,我国的肺癌发病率和死亡率仍会持续上升,这些足以看出预防肺癌和提高肺癌治疗疗效的紧迫性。

肺癌的发生除了与吸烟、环境污染等主要因素有关外,可能是多因素作用的结果,现将各种与肺癌的生成有关的因素分述如下:

一、吸烟因素

统计表明,目前全世界有 2.5 亿女性和 10 亿男性吸烟者,大部分集中在发展中国家。吸烟是迄今为止研究历史最长也是最为清楚的导致肺癌发病的最直接的原因。在 20 世纪,肺癌的大流行与烟草工业的大规模兴起呈正相关。早在 20 世纪 50 年代初,大量的研究证实,80%~90%的肺癌是由吸烟引起的;它不仅影响当前的吸烟者,而且对以往甚至停止 20 年的吸烟者都有影响。吸烟的年限和每日的吸烟支数与肺癌的发病率呈正相关。开始吸烟的年龄越低,则发生肺癌的概率就越高。例如 15 岁以前开始吸烟者的发病率较 25 岁以后吸烟者高出 55%。戒烟后肺癌的发生率明显降低:5 年后下降 50%,10 年后下降 80%。最近研究显示,吸烟者罹患肺癌的危险比从不吸烟者增加 20 倍,而吸烟男性罹患肺癌的死亡危险是不吸烟男性的 22 倍,吸烟女性是不吸烟女性的 12 倍。

吸烟引起肺癌的主要原因是烟草在燃烧时释放的多核芳香烃、芳香胺、其他有机物(如苯、丙烯腈)和无机物(如砷、²¹⁰钋)、N-亚硝酸等。以上各种物质均有强烈的致癌作用。其中 k-ras 基因的突变可能与吸烟有明显的关系,而前者是引起肺癌的原因之一。

被动吸烟的危害可能超过吸烟者。测定表明,大约 15%的有害物质直接由吸烟者吸入,而剩余的 85%直接扩散到周围空气中,对周围人群造成危害。被动吸烟发生肺癌的危险度为 1.3。2006 年,美国外科医师协会的一项报告显示,如妇女与吸烟者结婚,则患肺癌的危险比与不吸烟者结婚增加 25%。另一项研究结果的 Meta 分析显示,从不吸烟的妇女如置于被动吸烟环境中,则发生肺癌的危险性增加了 20%。

除了肺癌外,吸烟还与口腔癌、喉癌、膀胱癌等的发生直接相关。

二、环境因素

空气环境的污染直接诱发肺癌的发生。随着空气中致癌物质浓度的增加,诱发肺癌的概率随着增加。工业污染地区的发病率高于工业不发达地区,城市的发病率高于农村,均可证明环境污染对肺癌的发生有着明显的相关性。其致癌物质包括燃气、燃油、燃煤等所产生的各种不完全燃烧物质的代谢产物,包括多环碳氢化合物、二氧化硫、煤焦油、苯并芘等以及空气中的各种悬浮物。

局部环境污染更为重要,放射性氡和甲醛等对肺癌潜在的诱发作用值得重视,这些物质与肺癌发生的关系十分密切。氡由铀衰变而来,矿工罹患肺癌的比例增高可能与吸入更多的氡有关。此外,由建筑材料等造成室内污染,也可由污染的土壤使放射性氡溶解于水中而污染饮食。流行病学调查显示,放射性氡和甲醛在室内的浓度与肺癌的发生呈典型的线性关系。在美国,室内放射性氡是导致肺癌的第2个主要原因。接触煤焦油烟雾的工人20年发生肺癌的危险性增加了50%;而长期暴露于高温烹饪菜子油的烟雾中,也是诱发肺癌的危险因子。它与烹调油的类型、有无吸烟装置以及烹饪的时间等因素有关。

三、职业因素

流行病学调查显示,接触某些致癌物质的职业存在肺癌高发的危险。例如矿区,最显著的是石棉矿,发生肺癌的诱因包括石棉纤维、微粒及沉积在肺组织后分解产生的二甲基苯并蒽亚等致癌物质,常可诱发肺癌或恶性间皮瘤。石棉与肺癌的发生存在明显的量效关系。因此,世界卫生组织已将玻璃棉、岩石棉、矿渣和陶瓷纤维划为对人体有致癌性的物质。其他如各种矿山或封闭式办公室,只要空气中存在过量的致癌物质,又不能及时排出,则诱发肺癌的概率就会明显增加。流行病学的资料还显示,接触某些致癌物质环境者如加上吸烟,则发生肺癌的概率会更高。

四、遗传背景

遗传性疾病有显性遗传和隐性遗传的区分,但肺癌没有上述明确的遗传背景。肺癌家族仅表现为一种遗传倾向,是由多基因共同作用的一种患病的倾向。如果遗传倾向(又称遗传度)较高,则子代发生肺癌的概率就较大。例如,双亲之一罹患肺癌,则子女患肺癌的危险性增加5倍以上。其中除了遗传因素外,可能与共同生活的环境有关。最近的基因流行病学调查发现,位于染色体6q 23~25区的基因与肺癌的家族敏感性有关,后天发生肺癌的概率高达80%。日本的一项研究显示,对102 255例随访者(男性48 834例,女性53 421例)历时13年跟踪,791例诊断出肺癌。其中具有肺癌发病史的直系亲属的肺癌发病率明显增加,特别对于女性和从不吸烟者这种关系更为明显。

与遗传相关的基因可能包括两方面:一方面是由于遗传基因决定致癌物质的代谢,例如芳香烃羟化酶的活性增高可以诱导烟草中的多环芳香烃转化为有毒性的致癌物质;另一方面是与肿瘤发病有关的基因,包括抑癌基因和癌基因的突变和活化,控制着肺癌的发生与发展。这事实上与后天获得的与接触环境中的致癌物质有关。

上皮生长因子受体的变异主要发生在外显子 18、19 和 21 上。而变异的受体对酪氨酸激酶的抑制剂(TKIs)有较高的反应率,在东亚女性的肺腺癌患者中,由于癌细胞存在较明显的 EGFR 的变异,因此 TKIs 具有较好的疗效,同时其毒性反应也较大。

五、肺部疾病

肺部的慢性疾病,如结核、硅肺(矽肺)、尘肺以及老年慢性支气管炎等,常合并肺癌的发生。可能与长期的慢性炎性刺激导致支气管上皮癌变有关。例如,20 年前患过肺结核者,肺癌的相对危险性增加了 100%,而老年慢性支气管炎也是肺癌的一个独立危险因素,它直接影响肺癌的发生。

六、营养因素

β -胡萝卜素是抗氧化的化学预防性营养素,是吸烟者的保护剂,使吸烟者患肺癌的相对危险性减少 40%~50%。Mayne 等认为,食用新鲜食物中的 β -胡萝卜素而非食品维生素 A,可以明显降低男、女非吸烟者患肺癌的危险。但是,最近的几个大型多中心随机实验的结果显示, β -胡萝卜素并没有显示对吸烟者预防肺癌的保护作用。 β -胡萝卜素如暴露在烟草烟雾中能被氧化成环氧化物或活性嗜电子衍生物,反而促进细胞有丝分裂而不是抑制细胞的增殖。

七、性别因素

近年的流行病学调查发现,女性在肺癌的发生上有别于男性,雌激素在肺癌的发生上可能起到一个重要的作用。Taioli 和 Wynder 的研究显示,较早年龄停经的妇女,肺腺癌发生的危险性明显下降;而使用雌激素替代治疗的妇女,则患肺腺癌的危险性明显增加。Ganti 等的研究显示,激素替代治疗可能使女性肺癌患者的生存率下降。当雌激素与靶细胞膜受体相结合的时候,可能激活细胞内增生的通路,也可能由于激活细胞内的氧化作用而导致 DNA 的损伤。 β -雌激素受体常存在肺癌细胞的细胞膜上,如果被雌激素激活可导致肺癌细胞的增生。基于以上的实验结果,有人推测,如果同时应用雌激素受体抑制剂和表皮生长因子受体抑制剂,可能对女性肺癌具有较好的治疗意义。

八、代谢异常

脂肪代谢的增加与肺癌的死亡呈正相关。在摄取高脂肪和高胆固醇的人群中肺癌的发生率较高,但血清胆固醇水平的研究并未显示高胆固醇饮食与肺癌的发生呈正相关。研究显示,脂类摄食的增加是肺癌发生的促进因子,而非直接的致癌因子。营养素、脂肪代谢和肺癌发生的关系仍有待今后更多的实验来证明。

九、病毒感染

一项台湾的研究显示,女性肺癌的发生可能与人乳头状病毒(human papilloma virus, HPV)的感染有关。在 141 例肺癌标本中,有 77 份(占 54.6%)检出 HPV16/

18DNA。而且在从未吸烟的女性患者,HPV16/18感染的发病率较男性从未吸烟者明显增高。笔者认为,对从未吸烟的女性,肺癌的发生可能与人乳头状病毒的感染有关。

第2节 肺癌的发病和预后

肺癌是目前世界上人类因恶性肿瘤而死亡的主要肿瘤之一。早期世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的统计表明,1995年发展中国家有514 000人死于肺癌,而至1996年,则有680 000人死于肺癌,其中75%~80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。从全球范围来讲,目前肺癌的发病率和死亡率仍处于上升阶段,并以每年0.5%的速度增加,而大多数发展中国家的年递增率超过这一平均水平。2000年统计,全世界新发恶性肿瘤为1 010万人,其中新发肺癌124万人,占12.3%;恶性肿瘤死亡620万人,其中肺癌死亡110万人,占17.8%。在过去的50年里,肺癌的发病率增加了249%,死亡增加了259%。在发达国家,目前每年肺癌的死亡率基本持平,但妇女的死亡率持续上升。在发展中国家,肺癌死亡率的上升已到了危险的地步,而其中80%患者的死亡与吸烟有关。统计表明,2005年在世界范围,由于吸烟相关疾病而引起的死亡数达500万,而至2030年,估计增加到1 000万/年,其中25%是由于肺癌而死亡。肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,我国2002年人口调整肺癌男性发病率为42.4/10万,死亡率为33.21/10万。女性调整发病率为19.0/10万,死亡率为13.45/10万。最近卫生部公布的全国第3次居民死亡原因抽样调查结果显示,30年来我国肺癌的发病率增加了近5倍(465%)。

同时,还应注意到,有15%~40%的肺癌发生在不吸烟者,最近的基因调查发现,这些患者常常发生EGF受体基因的突变。因此,应该更加注意从环境因素中寻找引起基因突变的原因。

从2000~2005年间,我国男性肺癌的发病率增加了26.9%(从261 839人增加到332 286人),而女性肺癌的发病率则增加了38.4%(从119 648人增加到165 622人)。与西方国家的调查资料相似,女性发病率的明显升高并不与女性吸烟者的明显上升相关,其中80%女性患者从不吸烟。因此,妇女的被动吸烟是否是导致肺癌发生的潜在因素是值得关注的研究课题。近年的基因调查还发现,从不吸烟女性患者的EGF-R基因发生突变的概率较高,因此应用EGF-R酪氨酸酶的抑制剂有较好的疗效。此外,腺癌细胞中往往发现Kras和Herz/neu基因的突变,强烈提示腺癌的发生可能还有其他致癌因素的作用。

肺癌的预后很差,因目前仍缺乏有效的治疗,其死亡率与发病率几乎成平行关系。由于肺癌发生的隐匿性强,因此当出现症状在临床确诊时,已有大约70%患者属局部进展期(Ⅲ期)。

就目前的治疗水平,对于Ⅲ期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),不论是可以手术者采用手术+放射治疗(放疗)、化学药物治疗(化疗)的方法,还是不能手术者采用联合放、化疗的方法,其中Ⅲ_A期患者的5年生存率为15%~23%,而Ⅲ_B期仅为

6%~7%。而对于Ⅰ期非小细胞肺癌术后5年生存率为63%,其中 T_1N_0 为71%, T_2N_0 为39%,鳞癌为68%,腺癌为61%。Ⅱ期非小细胞肺癌术后的5年生存率为41%,其中 T_1N_1 为52%, T_2N_1 为39%,鳞癌为47%,腺癌为29%。因此,早期发现肺癌是目前取得较好疗效的关键。

对于小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),Ⅰ期采用手术+术后化疗,5年生存率为35%~65%,但对于不能手术的局限期小细胞肺癌疗效较差,联合放、化疗完全缓解者的3年生存率仅为21%。

第3节 肺癌的化学药物预防

肺癌的预防主要在于戒烟,这从西方国家多年来大力戒烟而使肺癌的发生率趋于稳定而得到证明。戒烟不仅需要医生和社会的宣传,同时需要一定的行政措施,关键是吸烟者自身的决心和毅力。世界卫生组织2005年初对控制吸烟形成了框架工作公约,其中主要包括:①通过提高价格和税收来减少对烟草的需求;②保护被动吸烟者;③烟草产品的包装上注明警示标签;④禁止烟草的广告和促销活动;⑤遏止烟草产品的违法贸易等。以上措施均有助于控制吸烟,营造无烟环境,从而降低与吸烟有关的疾病的发生率。

化学预防是指采用天然合成或人工合成的物质,或天然和人工合成的混合物来预防癌变的方法。这些物质其实均可以从每日的食物包括水果、蔬菜、谷物和种子食品中获得,但我们至今仍不知道,哪些物质是有特异性的抑制细胞发生间变以至癌变的作用。理论上讲,这些物质应该具有阻断细胞代谢激活和致癌原与DNA的结合,激活去毒化作用,修复DNA的损伤,抑制细胞增生,诱导细胞分化以及恶性细胞凋亡的作用。目前认为,这些物质是直接或间接通过对基因的调节来改变基因的表达,从而抑制癌变的过程。

早期的化学预防研究是基于流行病学和临床前期研究的基础上进行的。主要集中在 β -胡萝卜素、维生素A、维生素E、13-cis维生素A酸和N-乙酰半胱氨酸的化学预防作用,但是,几个临床Ⅲ期的试验均未证实以上药物对预防癌变有积极的意义。

近年来,越来越多的试验集中在细胞内信号传递网络的靶点,希望通过抑制细胞内信号的传递,从而达到化学预防的作用。这些靶点主要为蛋白激酶,包括分裂素激活蛋白(MAP)、蛋白激酶C、磷脂酰肌醇-3激酶、蛋白激酶B/Akt、糖原合成激酶等。其中,有两个因子值得重视,其一为细胞核因子 κ B(NF- κ B),在炎症至癌变病理过程中起重要的作用;其二为细胞核转录因子红细胞系zfp45相关因子2(Nrf2),在细胞内去毒化和抗氧化过程中发挥重要的作用。

最近的研究显示,COX-2的表达在支气管组织癌前期病变时就已出现,鼠的动物模型实验中,发现COX-2抑制剂具有阻断支气管上皮细胞的癌变,抑制肺癌细胞生长和转移的作用。因此,目前有几个采用COX-2抑制剂Celecoxib(西乐葆)在高危人群预防肺癌的临床试验正在进行中。其中一个Ⅱ_A期临床试验的初步结果显示,西乐葆通过抑制前列腺素-2的生成从而恢复机体的抗肿瘤免疫功能以及降低细胞的增生指数(Ki-67

标记的指数)。另一个预防肺癌发生的药物为 5-脂氧化酶(5-Lox)抑制剂。5-Lox 是花生四烯酸转变成白细胞三烯的转移酶,而后者被发现在肺癌形成过程中起到主要的诱导作用。前期鼠的实验显示,5-Lox 抑制剂 Zileuton 具有抑制重度吸烟者的支气管上皮细胞的不典型增生。其他目前感兴趣的关于花生四烯酸代谢物为前列环素(PGI),在鼠的研究中发现 PGI 的上调可以降低暴露在致癌源中的鼠的罹患肺癌的发生率。目前一个临床 II 期试验还在评价应用 PGI 同类物 Iloprost 对在痰液中出现不典型增生细胞的重度吸烟者预防肺癌发生的作用。

由于化学预防的研究周期长,并至少需要数以千计的志愿者,因此,在实际操作上十分困难。目前采用分子生物学指标测定,作为替代最终观察,从而加快了研究的进展以及减少了受试者人数。

首先可以作为检测标记物的是痰液,Prindiville 等发现,痰液中出现中度或重度间变上皮细胞,则 10 年内有 20% 患者发生肺癌。因此,一些临床实验将痰液中上皮细胞的间变的发生率作为观察的终点指标。由于正常细胞向肿瘤细胞转化过程中出现 DNA 上某些基因的甲基化,因此,测定 DNA 甲基化也可作为痰液上皮细胞检查的指标。两者同时检测可以增加肺癌发生危险性评估的正确性。另一种研究指标是通过纤维支气管镜检查支气管上皮,这是一种最简易且清晰的研究指标,但反复纤维支气管镜检查造成志愿者的痛苦。纤维支气管镜检查可以发现支气管上皮细胞从间变到癌前病变以至原位癌的病理发展过程。在化学预防实验中,最好的观察可使用荧光纤维支气管镜检查,利用免疫组织化学技术测定 Ki-67 基因的表达,后者与支气管上皮细胞的间变以及间变的程度有关。其他一些与肿瘤发生的相关基因包括 COX-2、PGIS、PGES、CPLA 以及 EGFR 等均可作为分子标记物来进行化学预防的研究。

(钱 浩)

参 考 文 献

- [1] Schottenfeld,D. 肺癌的病因学和流行病学. //冯玉麟,刘春涛. 肺癌. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002;335-353.
- [2] Paul A, Bunn JR IASLC. Think globally, act locally. Lung Cancer, 2005, vol 49(suppl 3) S20.
- [3] Jin soo Lee. Global perspectives on lung cancer. Asian perspectives. Lung Cancer, 2005, vol 49 (suppl 3) S69.
- [4] Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P, et al. Dietary beta carotene and lung cancer risk in U. S. non-smokers. Natl Cancer Inst, 1994, 86: 33-38.
- [5] Hirsch FR. Chemoprevention of lung cancer: Intermediate endpoints for chemoprevention trials. Lung Cancer, 2005, vol 4(suppl 3) S47.
- [6] Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. The retinoid receptors. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. The retinoids. New York: Raven Press, 1994, 5: 319.
- [7] Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? Nature, 1981, 290: 201-208.



- [8] Willett WM, McMahon B. Diet and cancer: an overview. *N Engl J Med*, 1984, 310: 633 - 638.
- [9] Jiroutek M, Johnson D, Blum R, et al. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of eastern cooperative oncology group (ECOG) trials from 1981~1992. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998, 17: 461a.
- [10] 李锦添. 肺癌的预后研究. // 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 288 - 290.
- [11] World Health Organization. WHO Tobacco Free Initiative. Building blocks for tobacco control: a handbook. Geneva: World Health Organization. 2004: 34 - 40.
- [12] Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3: 768 - 780.
- [13] Kundu JK, Surh YJ. Breaking the relay in deregulated cellular signal transduction as a rationale for chemoprevention with anti-inflammatory phytochemicals. *Mutat Res*, 2005, 591: 123 - 146.
- [14] Lee JS, Surh JY. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention. *Cancer Lett*, 2005, 224: 171 - 184.
- [15] Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, et al. Never smokers and lung cancer risk: A case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1789 - 1804.
- [16] Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86: 869 - 870.
- [17] Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 59 - 63.
- [18] Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese Women. *Cancer Res*, 2001, 61: 2799 - 2803.
- [19] Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*, 2006, 130: 968 - 975.
- [20] Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2004, 13: 40 - 48.