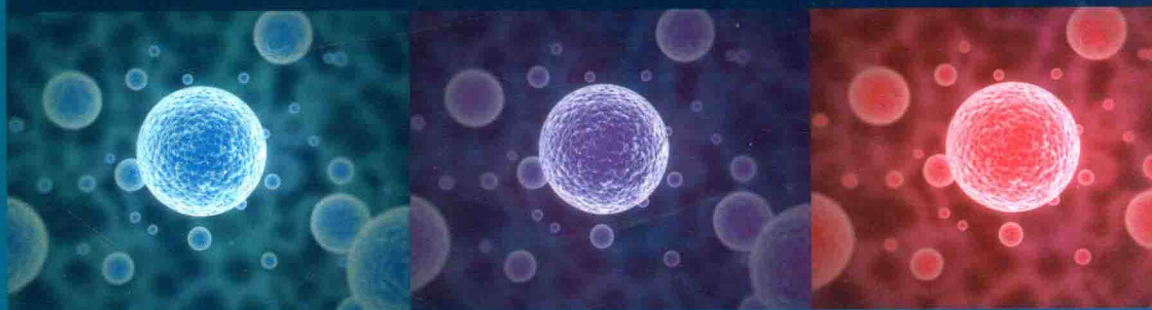


实用临床肿瘤疾病 诊断与治疗

杨春梅等◎主编



实用临床肿瘤疾病 诊断与治疗

杨春梅等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

实用临床肿瘤疾病诊断与治疗 / 杨春梅等主编. —
长春 : 吉林科学技术出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5578-3290-2

I. ①实… II. ①杨… III. ①肿瘤—诊疗 IV.
①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第232660号

实用临床肿瘤疾病诊断与治疗

SHIYONG LINCHUANG ZHONGLIU JIBING ZHENDUAN YU ZHILIAO

主 编 杨春梅等
出 版 人 李 梁
责任编辑 许晶刚 陈绘新
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 580千字
印 张 64
印 数 1—1000册
版 次 2017年9月第1版
印 次 2018年3月第1版第2次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85635177 85651759 85651628
85652585 85635176
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-86037565
网 址 www.jlstp.net
印 刷 永清县晔盛亚胶印有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3290-2
定 价 98.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多, 联系未果, 如作者看到此声明, 请尽快来电或来函与编辑部联系, 以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

编委会

主 编:杨春梅 薛均来 赵树华

刘艳洁 谭爱荣 刘学飞

副主编:王立国 张 丽 张月芬

杨 颖 孙岩娜 王明利

贾 庚 张依军 李素平

编 委:(按照姓氏笔画)

王立国 赤峰市医院

王明利 内蒙古包头市中心医院

白久旭 沈阳军区总医院

司治安 中国人民解放军第 150 中心医院

刘学飞 中国人民解放军第 202 医院

刘艳洁 大连医科大学附属第二医院

刘德华 辽宁省肿瘤医院

孙岩娜 新疆医科大学第一附属医院

杨春梅 东营市人民医院

杨 颖 新疆医科大学第一附属医院

李素平 中国人民解放军第 451 医院

张月芬 新疆医科大学第一附属医院

张 丽 吉林医药学院附属医院

张依军 吉林省肿瘤医院

赵树华 吉林大学中日联谊医院

贾 庚 吉林大学中日联谊医院

郭春华 中国人民解放军第一七四医院(厦门大学附属成功医院)

谭爱荣 青岛市市立医院

薛均来 吉林大学中日联谊医院

穆建平 中国人民解放军第 285 医院



杨春梅,女,1982年出生,东营市人民医院肿瘤内科,主治医师,肿瘤内科硕士研究生。从事肿瘤内科临床工作十余年,积累了丰富的临床经验。尤其擅长结直肠癌、胃癌、食管癌、贲门癌、胰腺癌、神经内分泌癌、间质瘤等消化道肿瘤的诊治,精通肺癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤放化疗、分子靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗。获得国家级专利一项,发表SCI、核心期刊等文章数篇,参编肿瘤学著作三部。



薛均来,男,1974年9月出生,医学博士,副主任医师。硕士研究生导师,曾师从国家中医药管理局第二、三、四批名老中医药专家指导老师于作盈教授,赵树华教授学习、研究其临床经验及学术思想,遣方用药颇有体会。1999年参加工作,擅长心肾、脾胃病,肿瘤术后的中西医结合辨证治疗,对各种针灸手法结合中药治疗其他疑难杂症有独到和灵活的运用。中国中西医结合学会微循环专业委员会青年委员;世界中医药学会联合会中医手法专业委员会理事;吉林省针灸学理事,吉林省中医药学会理事、吉林省中医药学会肾病专业委员会副主任委员,吉林省中医药学会糖尿病专业委员会委员,吉林省中西医结合学会活血化瘀专业委员会常务委员。编著学术著作3部;发表学术论文10余篇,其中SCI收录1篇,EI收录1篇。独立完成省中医药管理局课题1项;参与科技厅课题2项,卫生厅课题1项,中医药管理局课题2项;吉林省自然科学进步三等奖1项。承担吉林大学白求恩医学部各院系的《中医学》教学任务。



赵树华,男,1953年5月出生,主任医师、教授、硕士生导师,国家中医药管理局名老中医药专家传承导师。白求恩医科大学中医学本科毕业,1989年4月—1990年4月赴日本东北大学研修;2000年10月—2001年1月赴日本东京康复中心高访。1977年参加工作,主要研究方向是辨证治疗心脑肾、脾胃病及肿瘤等多种脏腑疑难杂症的治疗。中华中医药学会理事,中国针灸学会理事,中国中西医结合学会微循环专业委员会常务委员,中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会委员;中华中医药学会老年病专业委员会常务委员;世界中医药学会联合会中医手法专业委员会常务理事;教育部高校科技奖励评审专家;卫生部笹川医学奖学金进修生同学会常务理事;吉林省卫生系列高级专业技术职务任职资格评审委员会委员;吉林省高级知识分子联谊会副会长;吉林省针灸学会高级顾问;吉林省中西医结合学会活血化瘀专业委员会主任委员、动脉硬化专业委员会常委;吉林省政协第八、九、十、十一届常委;吉林省人民政府参事。完成国家级项目1项,国家自然科学基金项目1项;发表论文50余篇,编(译)著2部;省级以上科研成果10余项。国家级名老中医,吉林省名中医。

前 言

当前恶性肿瘤发病率与死亡率的增长速度之快,已成为人们死亡的最主要原因,严重危害人民生命健康,谈癌色变已成为事实。然而全世界对恶性肿瘤的研究也更加深入,包括病因、遗传基因、诊断方法、各种治疗手段等,恶性肿瘤相关进展不断出现,恶性肿瘤受到了医学界的空前关注。目前,恶性肿瘤的研究机遇与挑战并存,对从事肿瘤相关临床工作的医务人员来说,背负了更加艰巨的任务。鉴于肿瘤相关研究的进展速度,本编委会特编写此书,为广大肿瘤相关的一线临床医务人员提供微薄借鉴与帮助,望共同提高肿瘤诊治水平,更好地帮助患者摆脱癌症困扰。

本书共分为十二章,内容涉及临床常见肿瘤的诊治级护理,包括:非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、原发性肝癌、胰腺癌、结直肠癌、妇科肿瘤、肾脏疾病、肾脏替代治疗、肿瘤中医治疗、肿瘤的中西医结合治疗以及肿瘤护理。

针对各系统临床常见肿瘤均进行了详细介绍,包括肿瘤的流行病学、病因与发病机制、病理分型与分期、临床表现、诊断方法、各种治疗方法,如:药物治疗、手术治疗、放射治疗、化学治疗、介入治疗、中医治疗等,以及预后与预防等内容。重点放在诊断与各种治疗的叙述上,旨在强调本书的临床实用价值,为肿瘤相关临床医务人员提供参考,起到共同提高肿瘤诊治水平的目的。

本书在编写过程中,借鉴了诸多肿瘤相关书籍与论文等资料,在此表示衷心感谢。由于本编委会人员均身负肿瘤临床诊治工作,故编写时间仓促,难免有错误及不足之处,恳请广大读者见谅,并给予批评指正,以更好地总结经验,以起到共同进步、提高肿瘤相关医务人员诊疗水平的目的。

《实用临床肿瘤疾病诊断与治疗》编委会

2017年9月

目 录

第一章 非小细胞肺癌	(1)
第一节 非小细胞肺癌的外科治疗	(1)
第二节 非小细胞肺癌的放射治疗	(13)
第三节 晚期非小细胞肺癌的化疗和靶向治疗	(19)
第二章 乳腺癌	(27)
第一节 乳腺癌的外科治疗概述	(27)
第二节 浸润性乳腺癌的外科治疗	(30)
第三节 原位癌的外科治疗	(36)
第四节 乳腺癌术后重建	(46)
第五节 乳腺癌化学药物治疗	(52)
第六节 乳腺癌的放射治疗	(61)
第七节 乳腺癌放射治疗新技术	(75)
第八节 乳腺癌复发的再程放疗	(92)
第九节 乳腺癌术后乳房重建与放疗	(98)
第三章 胃癌	(103)
第一节 胃癌的诊断和分期	(103)
第二节 胃癌的综合治疗原则	(109)
第三节 胃癌的辅助和新辅助治疗	(112)
第四节 胃癌的姑息化疗和靶向治疗	(120)
第五节 胃癌的介入治疗	(127)
第四章 原发性肝癌	(138)
第一节 原发性肝癌的诊断和分期	(138)
第二节 原发性肝癌的综合治疗原则	(145)
第三节 原发性肝癌的化学治疗和靶向治疗	(147)
第四节 肝内胆管细胞癌的化疗	(154)
第五节 原发性肝癌的介入治疗	(156)
第五章 胰腺癌	(167)
第一节 胰腺癌的诊断和分期	(168)
第二节 胰腺癌的综合治疗原则	(171)
第三节 胰腺癌的辅助治疗	(176)
第四节 胰腺癌的姑息性化疗和靶向治疗	(179)
第六章 结直肠癌	(189)
第一节 结直肠癌的综合治疗原则	(189)
第二节 结直肠癌的辅助和新辅助治疗	(194)
第三节 直肠癌的辅助和新辅助治疗	(201)

第四节 结直肠癌的姑息性化疗和靶向化疗	(219)
第七章 妇科肿瘤	(229)
第一节 卵巢癌	(229)
第二节 绒毛膜癌	(242)
第三节 子宫颈癌	(249)
第四节 子宫内膜癌	(256)
第五节 子宫肉瘤	(261)
第八章 肾脏疾病	(266)
第一节 肾癌	(266)
第二节 肾母细胞瘤	(284)
第三节 肾上腺皮质癌	(286)
第四节 急性感染后肾小球肾炎	(288)
第五节 急进性肾小球肾炎	(291)
第六节 慢性肾小球肾炎	(293)
第七节 IgA 肾病	(294)
第八节 肾病综合征	(297)
第九章 肾脏替代治疗	(304)
第一节 血液透析	(304)
第二节 腹膜透析	(311)
第十章 肿瘤中医治疗	(317)
第一节 乳腺癌	(317)
第二节 肺癌	(325)
第三节 原发性肝癌	(332)
第四节 胆囊癌	(342)
第十一章 肿瘤的中西医结合治疗	(350)
第一节 中西医结合治疗规范	(350)
第二节 食管癌	(357)
第三节 结直肠癌	(366)
第四节 胰腺癌	(376)
第五节 子宫颈癌	(383)
第六节 卵巢肿瘤	(392)
第七节 恶性淋巴瘤	(402)
第十二章 肿瘤护理	(415)
第一节 乳腺癌的护理	(415)
第二节 肺癌的护理	(424)
第三节 纵隔肿瘤的护理	(431)
第四节 食管癌的护理	(433)
第五节 胃癌的护理	(439)
第六节 原发性肝癌的护理	(448)

第七节 胆道癌的护理	(455)
第八节 胰腺癌的护理	(459)
第九节 大肠癌的护理	(463)
第十节 急性白血病的护理	(470)
第十一节 慢性白血病的护理	(477)
第十二节 多发性骨髓瘤的护理	(481)
第十三节 骨髓增生异常综合征的护理	(486)
第十四节 宫颈癌的护理	(491)
第十五节 子宫肌瘤的护理	(498)
第十六节 子宫内膜癌的护理	(502)
第十七节 卵巢肿瘤的护理	(507)
参考文献	(513)

第一章 非小细胞肺癌

第一节 非小细胞肺癌的外科治疗

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)(以下简称肺癌)是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤,外科手术、放射治疗和化学治疗(包括靶向治疗)仍为 NSCLC 治疗的三大治疗手段,其中外科切除在早期疾病的治疗中占有最重要的地位。1895 年 Macewen 采用热凝固法分期完成了世界上第一例全肺切除术后,人类开始了用外科方法治疗肺癌的历史。1908 年,德国医师 Sauerbruch 首次采用肺叶切除方法治疗肺癌。1933 年 4 月 5 日 Everts A Graham 在世界上首次施行一期左全肺切除治疗中心型肺癌获得成功,成为胸外科发展史上的一个里程碑。我国第一例肺癌手术是 1941 年由北京协和医院张纪正医师完成的左全肺切除术。回顾肺癌外科至今已有 70 多年的历史,大体上可以分为以下几个阶段:①20 世纪 40~50 年代,肺癌外科治疗以全肺切除术为经典术式。②20 世纪 60 年代开始肺叶切除术得到了越来越多的重视,并渐渐成为标准术式。③20 世纪 70 年代已经开展了以最大限度地切除病灶和最大限度地保留肺功能为特点的各种支气管、隆突切除成形术式。④20 世纪 80 年代认识到区域淋巴结清扫在肺癌外科手术中的重要性,并完成了国际上普遍接受的肺癌胸腔淋巴结分区和分组的划定,而且现在肺癌完全切除概念的确立正是基于系统的淋巴结清扫。⑤近 10 多年以来以胸腔镜技术为代表的微创胸外科技术得到了快速发展,其在肺癌外科治疗中的地位得到了初步确认,并成为早期肺癌的标准术式之一。虽然早中期肺癌以外科为主的综合治疗,肺癌完全切除手术已经为大多数人所接受,但是目前对于肺癌外科治疗无论在手术范围还是在手术适应证方面仍有许多不同意见。

一、肺癌手术的适应证、禁忌证和肺癌的完全切除概念

单从肺癌角度考虑,肺癌外科手术的绝对适应证也即目前比较一致的手术指征是 $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ 期的病变;肺癌的相对适应证也即目前为多数人接受的手术指征是部分 $T_4N_{0-1}M_0$ 期的病变;肺癌争议比较大的手术适应证是 $T_{1-3}N_2M_0$ 期的病变;肺癌探索性手术适应证包括部分孤立性转移的 $T_{1-3}N_{0-1}M_1$ 期病变。肺癌公认的手术禁忌证有:①术前分期超出手术适应证范围。②严重的、不能控制的伴随疾病持续地损害患者的生理和心理功能。③伴随疾病短期预后较差者。④全身状况差,卡氏评分低于 60%者。⑤6 周之内发生急性心肌梗死。⑥严重的室性心律失常或不能控制的心力衰竭者。⑦75 岁以上颈动脉狭窄大于 50%、75 岁以下颈动脉狭窄大于 70%以上者。⑧80 岁以上病变需要行全肺切除者。⑨心肺功能不能满足预定手术方式者。⑩拒绝手术者。虽然目前有少数文献报道肺段切除与标准的肺叶切除,或者纵隔淋巴结取样与系统性淋巴结清扫在肺癌外科治疗的远期生存上无显著性差异,但是目前绝大多数人主张肺癌的外科完全切除手术应该包括解剖性的肺叶切除术、支气管肺血管成形肺叶切除术、全肺切除术和系统性纵隔淋巴结清扫。NCCN 指南对于肺癌完全性切除进行了专门的定义。完全性切除(completely resection):①所有切缘,包括支气管、动脉、静脉、支气管周围组织和肿瘤附近的组织为阴性。②行系统性或叶系统性淋巴结清扫,必须包括 6 组淋巴结,其中 3 组来自肺内(叶、叶间或段)和肺门淋巴结,3 组来自包括隆突下淋巴结在内

的纵隔淋巴结。③分别切除的纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结不能有结外侵犯。④最高位淋巴结必须切除而且是镜下阴性。只有同时满足这4个条件才能列为完全性切除。不完全性切除(incompletely resection):①切缘肿瘤残留。②病理检查纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结结外侵犯。③淋巴结阳性,但不能切除(R2)。④胸膜腔或心包腔积液癌细胞阳性。不确定切除(uncertain resection)为所有切缘镜下阴性,但出现下述4种情况之一者:①淋巴结清扫没有达到完全性切除。②最高位纵隔淋巴结阳性,但已切除。③支气管切缘为原位癌。④胸膜腔冲洗液细胞学阳性。肺癌的根治性切除指将肺原发癌及其转移淋巴结完全切除,无肉眼或显微镜下癌残留。现在文献比较一致地认为:肺癌切除的完全性是肺癌的独立预后因素。

二、肺癌手术切除方式及其选择

(一)全肺切除术

20世纪50年代初以前,全肺切除术曾一度被认为是肺癌外科的标准切除术式。目前,全肺切除术仅适用于即使应用了支气管成形和血管成形技术,由于解剖因素仍不能通过肺叶切除、双肺叶切除实现肿瘤完全切除,且通过仔细评估患者的心肺功能能够耐受该术式者。全肺切除术常见于以下情况:①肿瘤侵犯主支气管或支气管分叉部位,无法通过支气管成形技术完成肺叶切除者。②肿瘤侵犯肺动脉主干或分支,无法通过血管成形技术完成肺叶切除者。③肿瘤侵犯上、下肺静脉分叉及以上部位,必须一同处理者。④巨大肿瘤累及多个肺叶,各肺叶病变均不适合于局部切除者。⑤由于肿瘤性或非肿瘤性原因,致使肺叶血管或支气管无法解剖分离者。⑥术中因血管意外情况被迫行全肺切除者。

由于全肺切除手术创伤大、术后对患者的心肺功能影响大、发生手术并发症及死亡的风险大,而且影响患者术后其他辅助治疗的耐受性,因此作出全肺切除的决定必须慎重。要点:术前通过气管镜等检查或术中活检最好有明确病理诊断,术前心肺功能评估达到能够耐受全肺切除手术标准,术中判断最好能够达到完全性切除病变和转移淋巴结的要求,如不能达到完全切除,则只有在挽救生命的紧急情况下才能施行手术,如危及生命的大咯血和保守方法难以控制的症状严重的阻塞性肺炎等。

(二)肺叶切除术和复合肺叶切除

20世纪50年代初,Churchill报道周围型肺癌患者行肺叶切除术后获得长期生存,此后肺叶切除成为肺癌外科治疗首选的标准切除术式。

对于绝大多数周围型肺癌和支气管侵犯范围未超出叶支气管开口的中心型肺癌患者,在肺叶血管条件许可的情况下,应争取行肺叶切除。右肺中叶或下叶肺癌邻近或侵犯中下叶支气管间嵴、中间段支气管肺癌,或原发肿瘤或转移淋巴结侵犯中下叶肺动脉、原发肿瘤跨叶侵犯中下叶者,可以考虑右肺中下叶切除。右肺上叶或中叶根部肺癌累及上肺静脉根部,或原发肿瘤跨叶侵犯上中叶者,可以考虑行上中叶切除。对于肺癌跨叶侵犯上下叶者,行上下叶切除保留中叶在技术上可行,但是由于中叶体积较小且单独保留中叶容易发生肺叶扭转,一般采用全肺切除而不主张单独保留中叶。但个别情况下,如中叶体积较大,肺膨胀后胸内残腔不大者可以考虑保留中叶,但术后一定让患者注意咳嗽排痰,保持肺处于膨胀状态。对于肺癌原发肿瘤跨叶侵犯者,如肿瘤主体位于一个肺叶,跨叶侵犯另一肺叶的体积较小,为保留肺功能,可行主体肺叶切除并受累肺叶楔形或肺段切除。要点:无论开放或腔镜下肺叶切除,以先解剖肺裂和解剖血管相结合的方式行肺叶切除较为方便实用。这样对于淋巴结清扫可

能更容易彻底。但在叶裂发育不全的情况下,可以考虑单向式肺叶切除,即先断肺静脉,然后再断动脉,最后断支气管。偶遇肿物或转移淋巴结侵及肺门血管的情况下,先用无创血管钳或弯头哈巴狗无创止血钳游离控制血管近心端和肿瘤以远的远心端,然后将肿瘤侵犯的血管壁予以侧壁切除或袖状切除,用 4~0 Prolene 血管缝合线缝合血管,必要时可以取部分心包做成血管片或先缝合成口径与离断血管口径相当的代血管进行间置吻合。

(三)肺段切除或楔形肺切除

解剖性肺段切除是指切除一个或多个支气管肺段,相应的肺段支气管血管结构单独处理;楔形肺切除则是指不考虑肺段间或肺叶间解剖平面,肺段支气管血管结构不单独处理的非解剖性切除方式。肺段切除或楔形肺切除适用于心肺功能不能耐受肺叶切除的周围型肺癌患者、开胸后因胸膜播散或淋巴结转移等原因不能行根治切除而行姑息切除或活检手术的肺癌患者、不同肺叶多原发肺癌为尽可能多地保留正常肺组织选择一个或多个病变行局部切除、作为部分早期周围型肺癌的首选术式。局部切除术,尤其是楔形切除术肺功能损失小,不足之处在于肺切缘较近和肺门淋巴结无法清扫。Ishida 等的研究发现,1.1~2cm 的肺癌,淋巴结转移率为 17%;2.1~3cm 的肺癌,有 38% 出现淋巴管和淋巴结转移。所以如果肿瘤 > 1cm,局部切除由于没有系统清除区域淋巴结,因而可能是一种不完全性手术,局部复发的机会增多。Ginsberg 等 1995 年报道周围型 T₁N₀ 非小细胞肺癌行肺段切除或楔形肺切除术后,肿瘤的局部区域复发率较肺叶切除分别增加 2.5 倍或 3 倍。要点:肺段切除适合肿瘤 < 2cm 的无淋巴结转移的早期肺癌或不典型腺瘤样增生,对于心肺功能差或多原发早期肺癌患者更为合适。但要求肿瘤距切缘 2cm 以上并且为阴性。另外一定要清除段支气管之间和附近肺门区域的淋巴结,纵隔引流区域淋巴结清扫目前有不同意见,部分学者认为单纯 GGO 病变或不典型腺瘤样增生或 < 1cm 的早期肺癌前哨淋巴结无转移时可以考虑不清扫纵隔区域淋巴结,但肺癌纵隔淋巴结跳跃式转移较常见。因此,目前传统理念建议肺段切除患者做系统淋巴结清扫。楔形切除多用于术中活检或转移瘤的切除。

(四)支气管和血管成形肺癌切除术

1952 年 Allison 报道了肺癌手术肺动脉切除重建技术,1955 年 Paulson 和 Shaw 报道了支气管袖状切除技术,而支气管成形和肺动脉成形技术的联合应用称为支气管血管成形术。

鳞状细胞癌和低度恶性肿瘤常常沿支气管黏膜上皮扩展,如延伸至肺叶支气管起始部,最适合于应用支气管成形技术,而腺癌容易沿支气管黏膜向下播散,其镜下侵犯范围常常超出肉眼所见的支气管黏膜上皮肿瘤边缘,应用支气管成形技术时应注意支气管切缘肿瘤残存的问题。术前支气管镜检查所见的肿瘤侵犯范围和肿瘤的病理类型对于判断是否可以应用支气管成形技术非常重要,术中应常规行支气管切缘快速冷冻切片检查以保证切缘无肿瘤残存,如不能保证充分切缘,应在心肺功能允许的情况下毫不犹豫地改行全肺切除。研究显示,支气管袖状肺叶切除术后患者的肺功能与标准肺叶切除术后相当。

肺癌的原发肿瘤和转移性肺门纵隔淋巴结可以侵犯肺动脉,根据其受侵犯的范围不同,可以选取不同的肺动脉成形技术以避免因肺动脉血供原因行全肺切除,较局限的侵犯可以采用简单的肺动脉侧壁切除,直接缝合或自体及人工材料血管缺损修补技术,而更大范围的受累可能需要肺动脉袖状切除对端吻合技术或人工血管重建技术。对于主肺动脉受累的病例,血管重建有时需要采用体外循环技术辅助以保障手术的安全。对血管成形术后肺动脉血流、残余肺叶血液灌流和右心功能的研究也证实了该技术方法的安全性和可靠性。

支气管和(或)血管成形肺叶切除是最能体现最大限度切除肿瘤和最大限度保留生理功

能这一肿瘤外科基本原则的手术方式,尤其是对于心肺功能不能耐受全肺切除的患者,扩大了外科治疗的适用范围。文献报道,对于相同肿瘤分期的非小细胞肺癌,支气管和(或)血管成形肺叶切除可以取得同一般肺叶切除一样的远期生存结果。

(五)肺癌扩大切除手术

肺癌原发肿瘤局部生长超出脏胸膜,可以侵犯邻近的组织结构和器官,最常见的侵犯结构包括胸壁、椎体、气管和隆突、膈肌、主动脉、左心房、心包、食管、上腔静脉等。该期病变由于手术根治切除率低和术后远期效果差,传统上多被视为外科禁忌。近20年来,随着多学科综合治疗的进展和外科技术的提高,越来越多的这类患者经严格选择,可以通过扩大手术范围,将受累结构与原发肿瘤一并完全切除,称为肺癌扩大切除手术,从而获得改善生活质量和延长生命的效果。

据不完全统计,1980—2002年,我国约有20个以上单位共进行扩大手术治疗侵及纵隔器官的NSCLC患者上千例,其中有记录的手术及术后早期病死率为0%~11%。有的单位连续百余例无手术死亡。国外近年有关局部晚期NSCLC扩大手术治疗的文献很多。这类非常规手术治疗从20世纪70年代开始,到目前已得到越来越普遍的认同,特别是在结合多学科综合治疗的基础上,受到了广泛的重视。影响局部晚期肺癌扩大手术治疗预后的主要因素有:受侵器官的不同、多寡和受侵的深度,淋巴结转移的程度、手术切除是否完全、肺癌的细胞类型、有无胸膜或心包恶性积液或扩散,以及不同方式方法的术前术后化疗和放射综合治疗的应用等。

目前公认的相对手术适应证为 $T_4N_{0-1}M_0$ (包括侵犯胸壁的 $T_3N_{0-1}M_0$)。Costanzo A等建议,对于该期病变,制订治疗计划时应更为积极,而且作者总结相关资料指出,侵犯胸壁的 T_3N_0 肺癌根治术后的5年生存率达50%,侵犯隆突的长期生存率为20%~40%,心包内侵犯肺动脉或左心房小于1~1.5cm的长期生存率为20%~30%,侵犯食管、椎体(上沟瘤除外)、主动脉的预后最差,应视为手术禁忌。虽然局部晚期非小细胞肺癌的扩大手术治疗是肺癌外科研究最活跃的领域之一,但是目前可查及的文献普遍存在病例数少、综合治疗手段缺乏计划性和可比性、多为回顾性分析、治疗结果参差不齐的问题,所以开展符合循证医学规范的随机、多中心、对照研究正是这种发展的必然要求。

(六)肺癌的手术切缘

UICC的切缘定义包括原发肿瘤切缘和切除转移灶的切缘。原发肿瘤切缘包括外科医师术中切断的所有切缘,包括支气管切缘、血管切缘、软组织切缘和与标本一同切除的淋巴结切缘等。还有人把上纵隔最高位淋巴结、肺韧带最低位淋巴结和最深的隆突下淋巴结作为切除淋巴结标本的切缘,也有人把淋巴结包膜不完整和脏胸膜受累定义为切缘阳性,但其预后意义尚不完全清楚。

在UICC分类中,支气管切缘原位癌定义为R1(is)、对术后生存没有明显影响;支气管切缘侵袭性黏膜癌和支气管周围浸润定义为R1、对术后生存有明显负面影响。

(七)术中胸膜腔灌洗细胞学检查

近年来,越来越多的胸外科医师把术中胸膜腔灌洗细胞学检查作为肺癌手术中的常规环节,在开胸后手术切除前、切除后关胸前分别检查一次。文献报道的细胞学阳性比例大约10%,更常见于腺癌、 N_2 病变、Ⅲ期肿瘤、脏胸膜受累、淋巴管或血管浸润者,常预示着局部复发和预后不良。UICC把胸膜腔灌洗细胞学阳性者定义为R1(cy+)

三、肺癌的淋巴结清扫

纵隔和肺门淋巴结切除是肺癌手术不可或缺的一部分,以保证肿瘤切除的完全性和病理分期的准确性,对于肺癌患者的预后预测和术后辅助治疗决策至关重要。肺叶切除或全肺切除并系统性纵隔淋巴结解剖被认为是肺癌手术的标准术式。

不同国家、不同地区和不同单位的外科医师完成纵隔淋巴结解剖的手术入路、技术方法和切除范围差别较大,通过后外侧开胸、前外侧开胸、胸骨正中劈开、颈部颌式切口的单独使用和不同组合,可以完成原发肿瘤同侧纵隔淋巴结、对侧纵隔淋巴结甚至颈部淋巴结的切除。淋巴结切除时应每个淋巴结按照标准的肺引流淋巴结图进行标定,分别进行病理组织学检查,以保证临床科学研究的可重复性,目前国际上通用的肺癌引流淋巴结图是国际肺癌研究联盟的 2009 淋巴结图(表 1-1)。

表 1-1 IASLC-2009 淋巴结图各个淋巴结站点的解剖定义

#1 下颈部、锁骨上、胸骨颈静脉切迹淋巴结	上界:环状软骨下缘;下界:双侧锁骨,中线处为胸骨柄上缘 1R 和 1L 分别表示右侧和左侧淋巴结,以气管中线作为两者分界
#2 上段气管旁淋巴结	2R:上界:右肺尖和胸膜腔顶,中线处为胸骨柄上缘;下界:无名静脉下缘和气管交叉处;左侧界:气管左侧缘 2L:上界:左肺尖和胸膜腔顶,中线处为胸骨柄上缘;下界:主动脉弓上缘
#3 血管前和气管后淋巴结	3a:血管前淋巴结 上界:胸顶;下界:隆突水平;前界:胸骨后面;右侧后界:上腔静脉前缘;左侧后界:左侧颈动脉 3p:气管后淋巴结 上界:胸顶;下界:隆突
#4 下段气管旁淋巴结	4R:包括延伸至气管左侧缘的气管前和右侧气管旁淋巴结;上界:无名静脉下缘和气管交叉处;下界:奇静脉下缘 4L:包括气管左侧缘左侧的淋巴结,位于动脉导管韧带内侧;上界:主动脉弓上缘;下界:左侧主肺动脉上缘
#5 主动脉下(主肺动脉窗)淋巴结	位于动脉导管韧带外侧;上界:主动脉弓下缘;下界:左侧主肺动脉上缘
#6 主动脉旁(升主动脉或膈神经)淋巴结	位于升主动脉和主动脉弓前外侧;上界:主动脉弓上缘切线;下界:主动脉弓下缘
#7 隆突下淋巴结	上界:气管隆突;下界:左侧下叶支气管上缘,右侧中间支气管下缘
#8 食管旁淋巴结	邻近食管壁,中线左侧或右侧,除外隆突下淋巴结;上界:左侧下叶支气管上缘,右侧中间支气管下缘;下界:膈肌
#9 肺韧带淋巴结(隆突下)	肺韧带内的淋巴结;上界:下肺静脉;下界:膈肌
#10 肺门淋巴结	包括紧邻主支气管和肺门血管(包括肺静脉和主肺动脉的近心段)的淋巴结;上界:右侧奇静脉下缘,左侧肺动脉上缘;下界:双侧叶间区域
#11 叶间淋巴结	叶支气管根部之间 #11s:右侧上叶支气管和中间支气管之间 #11i:右侧中叶支气管和下叶支气管之间
#12 叶淋巴结	邻近叶支气管
#13 段淋巴结	邻近段支气管
#14 亚段淋巴结	邻近亚段支气管

标准的纵隔淋巴结解剖技术要求整块切除纵隔淋巴结及其周围脂肪组织,也称为完全性纵隔淋巴结解剖或称根治性系统纵隔淋巴结切除。系统性淋巴结解剖包括两个步骤:①整块切除纵隔脂肪组织及其内含的淋巴结,要求完全暴露纵隔内所有的结构和器官侧壁,至少切除包括隆突下淋巴结在内的3个纵隔淋巴结站。②切除肺门和肺内淋巴结应当采取自中心向周边的方式。

1993年UICC推荐判断 pN_0 (没有区域淋巴结转移)时,组织学检查的纵隔淋巴结切除标本应包含不少于6枚淋巴结。1997年UICC的 pN_0 新定义修订为组织学检查的肺门和纵隔淋巴结切除标本应包含不少于6枚淋巴结,如淋巴结为阴性,但组织学检查的淋巴结数目未达到6枚,仍归为 pN_0 。

肺癌研究组(the Lung Cancer Study Group)在其临床研究中对淋巴结采样的范围作出了规定,要求采样气管旁淋巴结、隆突下淋巴结、肺门淋巴结和支气管肺淋巴结。淋巴结切除的数目也有重要意义,有研究显示,I期非小细胞肺癌患者的术后生存与切除的阴性淋巴结数目相关,如果确定为 pN_0 的阴性淋巴结数目不少于6个,患者的生存明显较好。

在此基础上,考虑到原发肿瘤所在肺叶及其好发淋巴结播散途径,西班牙肺胸外科学会提出了 pN_0 判定的新标准:

1. 切除的肺门和纵隔淋巴结标本至少包含6枚淋巴结。
2. 对于所有肺叶的肿瘤,都要求组织学检查所有 N_1 淋巴结站(肺叶、叶间、肺门淋巴结)。
3. 对于右肺上叶和中叶肿瘤,要求切除检查上段、下段气管旁淋巴结和隆突下淋巴结。
4. 对于右肺下叶肿瘤,除了上段、下段气管旁淋巴结和隆突下淋巴结外,还要求切除检查食管旁和肺韧带淋巴结。
5. 对于左肺上叶肿瘤,要求切除检查主动脉弓下、隆突下和前纵隔淋巴结。
6. 对于左肺下叶肿瘤,要求切除检查隆突下、食管旁和肺韧带淋巴结。

四、可手术肺癌的综合治疗

(一)早、中期肺癌的综合治疗

由于肺癌治疗失败的主要原因是远处转移,学术界希望通过术后辅助化疗提高治愈率的尝试自20世纪60年代以来一直在探索中,经历了烷化剂、植物类和含铂类药物的方案的发展阶段。早期的术后辅助化疗往往病例数不足,用药方法、化疗方案、周期数等也不尽相同,且不少研究同时包括I、II、III期患者,结果难以说明早期肺癌术后辅助化疗的作用。1995年《英国医学杂志》(SMJ)报告了52个随机对照研究(9387例)荟萃分析的结果,用烷化剂辅助化疗无益,反而降低了5%的5年生存率,增加15%的死亡危险($P=0.005$);含铂类辅助化疗5年生存率提高5%,但结果没有统计学意义($P=0.08$)。

2003年ASCO年会法国Le Chevalier等报告了IALT协作组的研究结果。该研究纳入33个国家148个肿瘤中心的I~III期行根治性手术切除的NSCLC患者1867例。将患者随机分为两组,一组在根治性手术后接受4个疗程含铂方案(顺铂+依托泊苷或顺铂+长春瑞滨或顺铂+长春碱或顺铂+长春地辛)化疗,病例数为932例;另一组作为对照组只接受单纯手术治疗,病例数为935例。随访结果显示,术后化疗组5年生存率、5年无疾病进展生存率、中位生存期、中位疾病无进展时间分别为44.5%,39.4%,50.8个月、40.2个月,单纯手术组分别为40.4%、34.3%、44.4个月、30.5个月;术后化疗组5年生存率和5年无疾病进展生存

率显著优于单纯手术组($P < 0.03$ 和 $P < 0.003$)。这是目前最大样本的关于术后化疗在 NSCLC 中作用的多中心随机对照研究,结果首次证实了 I~III 期根治性手术切除的 NSCLC 术后化疗可给患者带来有统计学意义的生存优势。

2004 年 ASCO 年会报告了美国组织的 CALGB9633 试验的结果。该研究评估了紫杉醇联合卡铂方案作为辅助化疗治疗 I B 期($T_2N_0M_0$)非小细胞肺癌患者的疗效。344 例患者(34~81 岁)被随机分为化疗组(紫杉醇联合卡铂)和对照组(手术切除 4~8 周内)。第 3 年时的总生存率分别为 79%和 71%, $P=0.043$,结果显示化疗组较佳。第 5 年的随访结果未能显示出两组间的差别(59% vs 57%, $P=0.375$)。分层分析发现肿瘤 $>4\text{cm}$ 的患者从化疗中受益。作者建议对 I B 期非小细胞肺癌术后辅助化疗进行进一步的研究。同时报告了 NCIC CTG JBR.10 试验的结果,比较了早期 NSCLC 患者予长春瑞滨联合顺铂辅助化疗与观察组的疗效。482 例 I B 期(T_2N_0)或 II 期(T_1N_1 或 T_2N_1)完全切除术后的 NSCLC 患者(ECOG PS 评分 0 分或 1 分)被随机分为长春瑞滨联合顺铂组(242 例)和观察组(240 例)。两组的中位年龄均为 61 岁。化疗的毒性反应可接受。与观察组相比,辅助化疗显著延长了总生存期,5 年生存率分别为 69%和 54%($P=0.03$)。该研究的主要受益人群为 II 期患者。同期另一项长春瑞滨联合铂剂涉及 I B 期(T_2N_0)、II 期或 III A 期 NSCLC 的 ANITA(诺维本辅助治疗国际试验者组织)试验:840 例(中位年龄 59 岁)患者被随机分为辅助化疗组(NP)和观察组(OBS)。中位随访期目前已超过 70 个月。NP 组 I、II、III A 期患者的 5 年生存率分别为 62%、52%、42%;OBS 组 I、II、III A 期患者的 5 年生存率分别为 63%、39%、26%。辅助化疗显著提高了 II 期和 III A 期完全切除术后 NSCLC 患者的 5 年生存率,而在 I B 期患者中未观察到益处。

上述大样本 III 期临床研究的结果确定了含铂方案在非小细胞肺癌完全切除术后辅助化疗的地位。对于早、中期肺癌,术后 3~4 个周期的含铂方案辅助化疗已经成为治疗规范。但是患者的整体获益率不高是目前辅助化疗面临的主要难题。对于肿瘤 $<4\text{cm}$ 的 N_0 期 NSCLC 的辅助化疗仍然没有循证医学的证据。

(二)可手术切除的 III A— N_2 期非小细胞肺癌的综合治疗

III A— N_2 期非小细胞肺癌的异质性非常大,预后差异很大,所以结果的可比性较差。有学者将 N_2 期进一步分为 N_{2a} 期、 N_{2b} 期、 N_{2c} 期。临床上又通常分为可手术和不可手术,但是划分的主观性较大。由于临床诊断的 III A— N_2 期病变单一手术的 5 年生存率约 10%(7%~16%),所以人们一直在探索不同的治疗模式:从单一手术,到手术+术后辅助化疗,到新辅助化疗(术前诱导化疗)+手术,再到术前同期放化疗+手术,直到提出是否还需要手术切除,抑或根治性放化疗能否取得相当的结果。

近年来多项随机临床研究结果提示,术前新辅助化疗或术前同期放化疗有可能明显提高术后 5 年生存率,欧美国家已将新辅助化疗作为部分 III A— N_2 期非小细胞肺癌的标准治疗,但尚有待进一步积累病例,获得更好的证据。

1994 年 Roth 等发表了 60 例随机分组的 III A 期非小细胞肺癌的治疗结果,术前化疗组(28 例,3 个周期术前化疗,然后手术,化疗有效者术后另行 3 个周期化疗)和单一手术组,两组的中位生存期分别为 64 个月和 11 个月,3 年生存率为 56%和 15%, $P < 0.008$ 。同时, Rosell 等也发表了类似的 60 例随机分组的 III A 期非小细胞肺癌治疗结果,该组患者术后接受了放疗,术前化疗组和手术组的中位生存期分别为 26 个月和 8 个月,无疾病进展期分别为

10个月和5个月, $P < 0.001$ 。这虽然为两组小样本的临床试验,却能相互印证,明确提示术前诱导化疗(新辅助化疗)有可能较大幅度地提高肺癌的治愈率,所以吸引了所有人的关注。2002年 Depierre A 等发表了第一个关于新辅助化疗的多中心Ⅲ期临床研究结果,355例患者随机分为术前化疗组和手术组,术前化疗组首先行2个周期化疗,然后手术,化疗有效者术后另行2周期化疗,两组所有 pT_3 或 pN_2 病变给予术后放疗,虽然术前化疗组4年生存率提高了8.6%(43.9% vs 35.3%),中位生存期提高了11个月(37个月 vs 26个月),但生存分析表明,只有 N_{0-1} 期的病变才有显著性差异,提示在ⅠB、Ⅱ期的患者更可能从术前化疗中获益。2010年 ASCO 年会该研究发布的10年随访结果提示,术前化疗组仍有约8%的生存优势,但是获益组主要是Ⅱ期而非ⅢA期。

EORTC08941 是第一个试图解答手术在ⅢA期肺癌中地位的大组Ⅲ期临床试验。该试验的目标人群是潜在不可切除的ⅢA期病例,共579例,3个周期诱导化疗后,对治疗反应的299例随机分为手术切除组和根治放疗组,虽然两组的总生存率、无病生存期无显著差异,但分层分析行肺叶切除者对比放疗组中位生存期有显著提高(25.4个月 vs 13.4个月, $P = 0.009$);降期为 pN_{0-1} 的手术组对比放疗组中位生存期有显著提高(22.7个月 vs 14.9个月, $P = 0.009$)。2009年发表的另一项Ⅲ期临床试验 Intergroup0139(RTOG9309)则将目标人群定位在可切除的396例ⅢA期肺癌患者,经同步放化疗后病情稳定的随机分为手术切除组和巩固放疗组,两组均给予另外2个周期的辅助化疗,手术组与放疗组的总体5年生存率分别为27.2%和20.3%,无统计学差异。但是在行肺叶切除的亚组,手术切除明显提高了5年生存率。该结果被2010年 ASCO 年会评为2010年肺癌临床主要进展之一。

我国周清华等发表了724例非小细胞肺癌新辅助化疗的随机分组对照研究。NSCLC 被随机分为A、B两组,A组414例患者术前给予2个周期新辅助化疗,在化疗结束后的4周内手术,B组310例患者单纯手术治疗。两组中 N_1 期和 N_2 期的患者接受剂量为50~55Gy的胸前放疗。A组患者5年和10年生存率为34.39%和29.34%,B组患者分别为24.19%和21.64%,A组长期生存率显著高于B组($P < 0.01$)。

五、肺癌孤立性转移的外科治疗

肺癌非常容易发生血行转移,最常见的转移部位是大脑、骨骼、肝脏以及肾上腺。在所有肺癌发生转移的患者中,大约有7%仅出现单发转移。国内外均有学者通过回顾性分析报道,手术切除此类患者的转移瘤可以明显提高患者的长期生存。对于有孤立性转移病灶的非小细胞肺癌的手术治疗是肺癌外科的探索性手术适应证,目前主要集中在同时或异时的孤立肺转移、脑转移和肾上腺转移。同时一般要求肺部病灶为 $T_{1-3}N_{0-1}$ 期。NCCN 指南通常将其列为ⅡB类或Ⅲ类证据。

(一)单一肺转移

IASLC 第7版指南中认为,同一肺叶内的转移瘤应为 T_3 ;如转移灶位于原发灶同侧,但不同肺叶,则应为 T_4 ;如转移灶位于原发灶对侧肺叶内,则应为 M_{1a} 。根据 IASLC 的研究,在最新的组织学诊断、分期以及治疗下,同侧肺叶发生卫星转移灶的非小细胞肺癌患者5年生存率可以达到28%。如果是对侧肺叶出现肿瘤转移结节,患者的预后则不良,其5年生存率大约只有5%。

然而,Volotini 等最近发表文章报道,回顾性总结手术完全切除同时发生的肺癌伴单侧