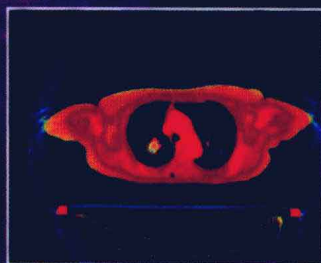


最新多学科肿瘤学

肺癌

——多学科诊断 与治疗的探索

**A Multidisciplinary Approach to
Diagnosis and Management**



(美) 肯普H. 科恩斯坦

(美) 卡伦 L. 瑞凯姆

许 顺

张 林

主编

主译

主审



demosMEDICAL

辽宁科学技术出版社

第2版 2014年12月第1次印刷

肺癌

——多学科诊断
与治疗的探索

主编 陈子良 副主编 王颖 王颖 王颖
副主编 王颖 王颖 王颖



中国肺癌杂志
2014年12月第17卷第12期

中国肺癌杂志
2014年12月第17卷第12期

肺癌

——多学科诊断 与治疗的探索

(美) 肯普 H. 科恩斯坦 主编
(美) 卡伦 L. 瑞凯姆 主译
许 顺 主审
张 林 主审

辽宁科学技术出版社

沈 阳

翻译人员名单

杨春鹿 刘宏旭 沈启明 崔 肃 王黎明
孙艳彬 李文雅 张曙光 许 顺

Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management (9781936287062), Kemp Kernstine, MD, PhD, Karen Reckamp, MD, MS, Charles Thomas, MD, Series Editor

Copyright ©2011 by Demos Medical Publishing, LLC. All Rights Reserved.

The Original English language work has been published by Demos Medial Publishing, LLC. New York, New York, USA. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission from the publisher.

©2012, 简体中文版权归辽宁科学技术出版社所有。

本书由 Demos Medical Publishing, LLC. 出版社授权辽宁科学技术出版社在中国范围独家出版简体中文版本。著作权合同登记号:06-2011 第 252 号。

版权所有·翻印必究

图书在版编目(CIP)数据

肺癌:多学科诊断与治疗的探索 / (美) 科恩斯坦
(Kernstine, K.H.), (美) 瑞凯姆 (Reckamp, K.L.) 主编;
许顺主译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2012.7

ISBN 978-7-5381-7553-0

I. ①肺… II. ①科… ②瑞… ③许… III. ①肺
癌—诊疗 IV. ①R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 135331 号

出 版 者: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路 29 号 邮编: 110003)

印 刷 者: 辽宁星海彩色印刷有限公司

经 销 者: 各地新华书店

幅面尺寸: 210mm × 285mm

印 张: 22

插 页: 4

字 数: 450 千字

出版时间: 2012 年 7 月第 1 版

印刷时间: 2012 年 7 月第 1 次印刷

责任编辑: 陈 刚

封面设计: 袁 舒

责任校对: 李 霞

书 号: ISBN 978-7-5381-7553-0

定 价: 168.00 元

联系电话: 024-23280336

邮购热线: 024-23284502

http: //www.lnkj.com.cn

本书网址: www.lnkj.cn/uri.sh/7553

系列丛书前言

本书为最新多学科肿瘤学丛书的第二册，其主要内容是肺癌。在此，我很荣幸向读者介绍一下参与该项工作中的各位临床医师，作为实体肿瘤多学科治疗领域的新生力量，他们正活跃在各自领域。

肯普 H. 科恩斯坦博士和卡伦 L. 瑞凯姆博士将一批备受尊敬、思维敏捷的领军人物汇集一处，作为本书《肺癌——多学科诊断与治疗的探索》的撰稿人。

在过去的 20 年里，关于肺癌诊治的先进方法如雨后春笋，其中包括一些尚未常规应用的分子生物学诊断技术，它们可以预测某些患者对特定治疗方法的反应和 / 或为疾病预后提供依据。

科恩斯坦博士和瑞凯姆博士共编辑了 28 个章节，并将其概分为三大部分。

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，因此，我们有理由为找到其治疗方法而付出巨大努力。近年来，为深入了解这种恶性肿瘤本质的研究经费正在逐年增加。

科恩斯坦博士和瑞凯姆博士将是新时代的学术精英和具有前卫思想的肿瘤学家典范，他们的整个生涯都将致力于根除肺癌。他们在该领域高度的共识和汇集优秀团队的能力，为本书高水准学术价值提供了保障。无论是工作繁忙的临床医师，还是处于不同学习阶段的读者，本书都将是有效的资源。我相信，当你为你的肺癌患者寻求多学科治疗路径的时候，你一定会喜欢这本既具有创新意义又通俗易懂的书的！

Charles R. Thomas, Jr., MD

系列编辑

放射医学科

奥勒冈州健康与科学大学

骑士癌症学院

波特兰，奥勒冈州

序 一

肺癌的多学科处理，是一句时髦之词。但多学科处理的实际运作，却非易事。试想，一群在本学科领域都是拔尖之才的人聚集一起，为了一个患者的诊断治疗展开讨论，那会是一个什么样的场面？对于病情相对简单的患者，共识容易形成，但对于复杂的患者，尤其是争论最为激烈的Ⅲ期患者，谁来判断、统一、决策公婆的说法呢？

因此，肺癌的多学科处理，需要对一些证据互为矛盾的焦点，先给予展示、评说、批判、提供独特的视野以供讨论者的参考。《肺癌——多学科诊断与治疗的探索》一书，就具有这样的功能。作者匠心独运，在叙述有争议的观点时，采用旁观者的立场，将对立观点娓娓道来，从而使读者能更好地理解争议所在，明确进一步的研究前景和未来发展。通读全书，肺癌患者的多学科评估、IIIA-N2期的NSCLC：不需外科干预的案例、个体化药物治疗的作用：现况及展望、肺癌的种族差异、在社会环境中肺癌患者的多学

科治疗、肺癌患者多学科诊疗的发展方向等章节，均是值得反复品味的学术精品。

本书的翻译者为中国医科大学附属第一医院胸外科的许顺等医师。我国肺癌多学科治疗的先导者之一李厚文教授，就是许顺的老师。因此，翻译者们在胸外科和肺癌多学科治疗上自身独特的造诣，形成了这本名著独特的翻译风格。

我相信，随着这本书的问世，你会为你的肺癌患者，找到一条合适的多学科治疗路径；你会为你自己，找到未来的肺癌临床研究方向。

广东省肺癌研究所、广东省人民医院、
广东省医学科学院

吴一龙

2012年6月

序二

《肺癌——多学科诊断与治疗的探索》是集多学科专业性极强的学者执笔撰写的肺癌专集，引用了近20年所发表的文献作为依据，其中多为经严格统计学数据检验形成Ⅲ期临床试验资料，几乎涉及了肺癌相关的每个领域，把在不同的历史条件下、各时期出现的新进展、新成果推荐给读者，是一部内容极其丰富的大型文献综述，对从事肺癌相关各领域工作和研究的中青年医师是一部非常难得的教科书！在给读者某些科学理念和思路的同时又将其引向纵深，为深层次的思考留下启迪。由于该书内容涉及范围较广，而且又出自各领域专家学者的深入思考，进一步拓宽了历史与现代的认识，勾画出一个肺癌多学科干预治疗的成功典范。

本书的第11章内容尤为重要。以肺癌ⅢA-N2期为例，针对“局部晚期”、“难治性肺癌”在临床议题上提出9项“偏倚”。文章列举了肺癌临床多学科在此治疗领域的争议，回顾了历史上外科治疗的单一性，阐述了多学科交融显现出的多方面优势，提出

目前在此领域仍难有定格治疗模式的深刻问题！由于各学科不断发展，外科手术、化疗、放疗各自位置有了某些重新合理组合，但根据现有结果定论尚属甚早！仍需要更大样本的随机对照研究！著者在此书的多学科交汇领域中进行了深入解析，提出要以立足于大量、严格的临床科研的途径去回答今天与未来的“偏倚”。这也将是此书给读者的一份思考，为读者各自所在领域如何进一步向相关的学科深入探索拓宽了思路！

《肺癌——多学科诊断与治疗的探索》的主译许顺教授及其翻译人员历时7个多月完成该书的翻译工作，希望本书能够成为我国肺癌工作者案头书籍！

中国医科大学附属第一医院胸外科

李厚文

2012年6月

作者前言

在美国，因肺癌死亡的人数占癌症总死亡人数的近 1/3，且肺癌位于最常见的癌症诊断的第二位。医学教授、科学家和患者都充分地意识到肺癌的复杂性、危害性以及进一步了解该病的必要性。近 10 年来，肿瘤的诊断、生物学评价和治疗有了长足的进步。本书是该系列丛书《最新多学科肿瘤学》中的第二本，由查尔斯 R. 托马斯, Jr. 博士主编，总的目的在于提供一本组织有序的探索肺癌的教科书，以及尝试加强和汇集关于治疗该病的众多特殊方法与发现。

本书的组织形式与本系列中其他的丛书相似。首先讲述肺癌的一般概况；其次是已患病及疑似患者的多学科评估、病理评价、筛选及预防；然后是新的肺癌分期系统及放射影像学。治疗取决于分期，因此，本书其余部分根据下述内容进行组织：开始概述早期肺癌的外科治疗选择以及小细胞肺癌、局部进展肺癌以及肺癌全身性疾病的外科治疗机会。在辨别有争议的观点时，本书尝试采用“观点—对立观点”的章节形式，这样读者能更好地理解争议所在，明确进一步的研究前景和了解具有潜力的未来的发展。对于进展疾病，本书全面讲述了首选治疗及复发疾病的治疗，同时也对放射治疗的最新发展进行了概述。本书还详细地阐述了进展疾病的发展、靶向药物的研究、肺癌的个体化治疗、疫苗和其他免疫疗法的发展。对于当

今可能采用的更新的内镜治疗方法，本书对其适应证进行了回顾和评价。此外，诸如涉及老年人、少数民族以及诊断治疗的心理、社会等特殊方面的问题也在本书中提及。为与本系列丛书保持一致，个体化肿瘤临床诊治学家——保罗 A. 邦恩博士，描述了如何在社会环境中处理该病。在最后一章中，肺癌国际领军人物之一——乔纳森 W. 古德曼博士，描述了未来多学科治疗的发展方向。

我们衷心感谢撰写本书的肺癌领域众多国际领军人物，由于他们精辟透彻的论述及详尽的分析，且在每个章节中都依据循证医学的方法进行评估和处理，使本书具有极大的参考价值。我们衷心希望本书成为极具价值的知识源泉，并可作为内科医师、治疗肺癌的医学专家、医学肿瘤学家、放射肿瘤学家、胸外科医师、肺脏学家、放射学家、病理学家、止痛专家、精神 / 心理学家、护士以及其他与健康相关的教授、学生、住院医师、培训人员、患者及其家属的指导手册。

肯普 H. 科恩斯坦
卡伦 L. 瑞凯姆

译者前言

肺癌，在全球已成为最重要的恶性肿瘤之一；在我国，居众恶性肿瘤之首。由于肺癌的发生、发展及临床经过极其复杂，致使其在治疗上不仅难治而且效果很差。因此，将肺癌作为一种全身性的疾病且根据患者的具体情况，把与肺癌相关的多学科治疗手段完美结合起来才能取得最佳疗效这一观点已成为全球肺癌工作者的共识。几个月前有幸接到辽宁科学技术出版社陈刚编辑的邀请，希望我们来负责《最新多学科肿瘤学》系列丛中“肺癌”分册的翻译工作。本书较全面、系统地介绍了肺癌的一般概况、病理评价、预防筛选、分期系统、放射影像学及多学科诊疗策略等内容，同时引用了大量文献对多学科的最新进展予以详述，从不同侧面给不同学科的读者以启迪和帮助。该书内容丰富、观点新颖、图文并茂、言简意赅，众多观点均为当前肺癌基础与临床的最新观点，是近年来为数不多、颇具价值的肺癌参考书。因此，无论对于刚刚从事肺癌各个专业临床工作的学生、年轻医师，还是专家、学者均具有一定的参考价值。

衷心感谢中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心（CSCO）主任委员、国际肺癌研究会（IASCL）国际分期委员会委员、广东省肺癌研究所所长、广东医学

科学院副院长、广东省人民医院副院长、著名肺癌学家吴一龙教授为本书代序，他的序言实实在在地起到了画龙点睛的作用！

衷心感谢我的恩师，原中国医科大学校长、原中国医科大学肿瘤研究所所长、吴阶平医学基金会李厚文肺癌医学教育发展基金得主、中华医学会胸心外科学会杰出贡献奖获得者、著名胸外科学家李厚文教授不辞年迈之苦亦为本书代序，学生的每一点进步都凝聚着他老人家的心血！

衷心感谢本书的翻译团队——我院多年从事肺癌工作的医师们，他们严谨求实，一丝不苟，在尽量还原原文本色的同时又力求语言的准确流畅。但尽管如此，由于时间紧迫，更由于我们水平有限，书中必有翻译不当之处，真诚希望广大读者批评指正。

中国医科大学附属第一医院胸外科

许顺

2012年5月

目 录

1. 概述	1
肯普 H. 科恩斯坦 卡伦 L. 瑞凯姆	
2. 肺癌患者的多学科评估	7
迈克尔 K. 古尔德	
3. 肺癌病理	17
海蒂 S. 埃里克森 伊格纳西奥 I. 维斯塔拜	
4. 新肺癌分期系统	41
拉蒙 拉米-佩塔 多萝西 J. 吉鲁 彼得 高德斯祖	
5. 肺癌的筛查与预防	51
V. 保罗多利亚-罗斯 伊娃 绍博	
6. 肺癌的影像学	69
埃里克 Y. 常 保罗 斯塔克	
根据期别进行治疗	
7. 早期、局限性 NSCLC 外科治疗的选择	87
保罗 C. Y. 唐 托德 L. 德米 西 伊恩戴默瑞	
8. 小细胞肺癌的外科治疗	101
詹姆斯 E. 哈里斯 Jr. 马尔科姆 V. 布罗克	
9. 小细胞肺癌的评估、干预与药物治疗	105
瑞地普 山哈 普里莫 N. 劳拉, Jr.	
10. IB ~ IIIA 期的 NSCLC: 诱导与辅助化疗相比较的病例	117
斯蒂芬妮 L. 格拉夫 凯伦 凯利	
11. IIIA-N2 期的 NSCLC: 不需外科干预的病例	127
I. K. 德梅茨 珍 P. VAN 米尔比克	
12. IIIA 期的 NSCLC: 需要外科干预的病例	133
贾斯汀 D. 布拉斯贝格 哈维 I. 帕斯 杰西卡 S. 多宁顿	
13. 无法切除的 III 期 NSCLC 的处理	143
安贾莉 巴尔纳 柳德米拉 巴热诺娃 芭芭拉 伊特利茨	
14. T4 和 N3 的 NSCLC、额外的肺结节以及孤立远处转移的手术	153
安东尼 W. 金 弗兰克 C. 戴特拜克	
15. IIIB 与 IV 期的 NSCLC: 原发病的治疗	171
米莉 达斯 希瑟 威克里	
16. IIIB 与 IV 期的 NSCLC: 复发疾病	183
恩里克托 费利普 特雷莎 莫兰 巴托梅乌 玛修缇 拉斐尔 罗塞利	
17. 非小细胞和小细胞肺癌的适形放疗: 原发性、转移性和复发性疾病	191
夏洛特 戴 库必奇 约翰 M. 荷兰	
18. 原发性、转移性和复发性疾病的立体放射治疗	201
西蒙 S. LO 妮娜 A. 迈尔 罗伯特 D. 蒂默曼	
特殊情况	
19. 气管支气管癌: Nd: YAG 激光切除术, 近距离放射疗法和光动力消融术	217
亨利 G. 柯尔特	
20. NSCLC 和 SCLC 的靶向治疗	225
萨曼塔 库马尔 保罗 卡伦 L. 瑞凯姆	
21. 个体化药物治疗的作用: 现况及展望	245
尼尔 佩莱德 塞莉纳 玛斯库克斯 摩拉 W. 怀恩斯 弗雷德 R. 赫斯基	
22. 老年人肺癌	259
萨曼塔 库马尔 保罗 阿缇 哈瑞尔	
23. 肺癌的种族差异	275
克里斯托弗 拉坦	
24. 肺癌的免疫治疗	281
尼克 里沃尼亚克 米切尔 马吉 约翰 奈玛尼提斯	
25. 多学科途径对疾病的姑息及对症治疗	295
贝蒂 法瑞尔 玛丽安娜 库可奇娃斯	
26. 肺癌患者的心理烦恼	303
安德烈亚 A. 桑顿	
27. 在社会环境中肺癌患者的多学科治疗	313
乔纳森 W. 古德曼	
28. 肺癌患者多学科诊疗的发展方向	329

保罗 A.邦恩 罗伯特 C.多贝尔 纽约 E.米勒
尼尔 佩莱德 阿里 马萨妮 卡维塔 加格
威尔伯 富兰克林 弗雷德 R.赫斯基
约翰 D.米切尔 迈克尔 维安特

D. 罗斯 开米吉 劳瑞 加斯帕尔
布赖恩 卡瓦纳 T. J. 皮尤 杰西卡 弗拉杰洛
安娜 B. 欧坦

肯普 H. 科恩斯坦 (KEMP H. KERNSTINE)

卡伦 L. 瑞凯姆 (KAREN L. RECKAMP)

每年因肺癌死亡的人数已超过结肠癌、乳腺癌和前列腺癌的死亡总和。据美国癌症协会的统计, 2010 年有将近 222 520 例新发肺癌病例, 157 300 例死于肺癌。尽管在过去的 10 年里肺癌的生存率有一定改善, 但亟须开发针对肺癌预防、筛选、诊断的新策略及肺癌治疗的新方法。人们越来越重视根据肿瘤的生物特性来选择合适的治疗方法, 它可以使肺癌患者得到最佳的个体化治疗, 同时提供了一个联合治疗的方法。在这个科技迅猛发展的时代, 肺癌的治疗需要一个多学科的团队共同工作, 以确定最佳的治疗策略。这个团队应当包括: 肺脏学家、放射学家、病理学家、胸外科专家、放射肿瘤学家、药物肿瘤学家、减症及护理专家以及心理健康专家。本书的宗旨就是从这些专家中寻找并提供保障, 使肺癌的治疗形成规范。

■ 疑似肺癌患者的评估

在疑似肺癌的患者中, 新的影像学技术可以提供更多的信息, 将其分为低风险、中度风险及高风险 3 类。氟脱氧葡萄糖—正电子发射 X 线断层照相术 (FDG-PET) 不能用于恶性肿瘤的确诊, 细胞学或组织学诊断仍是确诊恶性肿瘤的必要条件。超声引导下经食管和经支气管活检为肺门、纵隔以及肝、肾上腺局部转移性病变提供了诊断和分期的机会。新的导航支气管镜系统增加了进入外周支气管的机会, 扩大了肺脏周边的小病灶的诊断范围。一个精确的评估体系应该包括: 提供用于诊断的组织、确定肿瘤的分期以及评价患者相关并发症等内容。

在大型医疗中心, 多学科肿瘤委员会已被普遍地应用于复杂的病例诊断以及设计合理的治疗方案中。

这些论坛为医学各专业学术交流提供了机会并进而指导患者的治疗。一些医疗中心开设的多学科门诊, 可以使病情复杂的患者得到及时的评估。

■ 肺癌病理

2010 年国际抗癌联盟 (UICC) 修改了原发和转移肺癌的病理分类, 新版分期系统为肺癌提供了更好的预后信息。小细胞肺癌中, 区别于旧版中的“局限性”、“广泛性”或“全身性”病变这样泛泛的术语, 现在使用新的分期版本, 可以更好地对其进行分类, 而且具有更佳的预后意义。腺癌一直占据全部肺癌的 40%, 而且近 90% 混合有 2 种或多种亚型。作为腺癌的一个亚型, 细支气管肺泡癌是一种非侵袭性且罕见的肿瘤。病理学家经常对其过度诊断。鳞癌估计占肺癌总数的 25%~30%, 多位于中心部位, 倾向于沿气道蔓延并侵犯区域淋巴结, 而且易在局部复发。腺鳞癌则由上述两种细胞类型混合组成, 约占肺癌总数的 10%, 其预后相当差。大细胞癌和小细胞癌在肺癌总数中分别占 10% 和 15%。小细胞癌通常多位于中心部位, 常伴有广泛的肺门周围和纵隔淋巴结的侵袭。免疫组织化学染色有助于这些亚型的鉴别。已经发现诸如 *EML4-ALK* 基因融合的染色体重组以及表皮生长因子受体 *EGFR*、*KRAS* 及 *BRAF* 的点突变等, 可以为肺癌的发病机制提供线索并为其治疗提供机会。正常的肺干细胞位于称为“生态位 (niche)”的保护性的特殊环境中。这些干细胞和“生态位”共同在恶性肿瘤的发展过程中发挥着作用。尽管缺少甚至没有证实, 分子学分析已经在帮助患者进行确定诊断, 预测患者的治疗结果甚至是潜在的转移部位中得到应用。现已经证明表观遗传因素通过关键基因的甲基化来调节恶性特征以提供更进一步的预后信息, 这在早期的非小细胞肺癌 (NSCLC) 中非常有意义。以高

通量的方法来评价基因表达，miRNA 组和蛋白质已为 NSCLC 的生物学过程提供了更多的信息。药物抵抗蛋白的表达面板现在可以通过商业途径获得，切除修复交叉互补 1 组 (*ERCC1*) 的过度表达与顺铂的耐药相关；核酸还原酶 M1 亚型 (*RRM1*) 的过度表达可产生吉西他滨的耐药；胸苷酸合成酶 (*TS*) 的过度表达可使培美曲赛的耐药；*KRAS* 突变与紫杉醇和 *EGFR*-酪氨酸激酶抑制剂 (*TKI*) 的耐药相关。通过分子生物学分析来判断预后及选择治疗方案这一策略极具发展前景。

■ 新肺癌分期系统

2010 年伊始标志着肺癌分期的重大改革，新的分期由国际肺癌研究组织和 UICC 在其第 7 版中进行了更新。与之前的 TNM 分期系统相比，新系统基于从 20 个国家和超过 100 000 名患者所获得的数据，这是作者们及他们的科研团队作出巨大努力的结果。新系统的要点包括：将 T1 和 T2 亚分为 a 和 b，且将超过 7cm 的病变归于 T3 类别。在同一肺叶中的孤立结节现在归为 T3，不再是 T4，而同侧不同肺叶内的孤立结节现在归为 T4，不再是 M1。M1 现在分为 a 和 b，M1a 包括胸腔或心包积液以及对侧肺内的孤立结节。纵隔淋巴结分布图也稍有改变，对第 6 版中的相关内容作了更好的修正。一些其他已被证实的数据为新系统提供了更大的预后关联性。

■ 肺癌的筛查和预防

等待肺癌的发展而出现症状并非良策。目前，常规的放射学和痰液分析似乎无法改善筛查人群的肺癌生存率，而且随着放射线暴露次数的增加发生肺癌的机会也会有所增加。一些没有远期风险的肺部病变的发现、不必要的创伤性的检查过程及高昂的检查费用、缺乏“低风险”的个性化检查方法等现实情况，使应用放射线进行筛查大打折扣。其他的筛查方法通过使用痰液、口腔涂片、呼出的气体、血液及血清等虽得以发展，但均未被验证。目前尚无可推荐的有效的肺癌筛查方法。

下列个体具有发展成肺癌的风险：重度吸烟者及受辐射者、既往患肺癌者以及接触已知的致癌物质如石棉者。独立且最为重要的预防措施是——戒烟！在肺癌的治疗中通过戒烟可以使死亡率降低

55%。其他的干预方法如：维生素 A 和它的衍生物、异维 A 酸、硒以及其他维生素和微量营养素等，但效果不明显。戒烟是目前唯一推荐的降低肺癌死亡率的干预方法。

■ 肺癌影像学

在 20 世纪 80 年代早期，临床上引进了计算机断层扫描 (CT) 对确诊及怀疑肺癌的患者进行评估。至此，影像的质量及射线的剂量均得到了改善。CT 能为肺部结节和肿块提供更多的诊断性信息，其检出的肺癌数量比普通胸片多 2~4 倍，且能为预后及治疗计划提供更多的信息：病变大小的确定；与重要组织结构的位置、毗邻关系；评估肺实质的健康程度；发现其他病变和积液；评估肺门和纵隔淋巴结的肿大；气道和心血管系统的解剖等。磁共振成像 (MRI) 能为评估纵隔、胸壁、大血管、臂丛神经及脊髓的受侵情况提供诸多的信息。PET 使用葡萄糖的类似物——FDG，为原发灶代谢活性的评价和其他方法无法辨别的转移性病变的评价提供更好的预后信息。目前认为在大多数情况下 PET 可以作为治疗监测的标准。PET 和 CT 技术的结合则提供了更广泛的信息，这是二者中任何一种单独检查所不能实现的，但 PET-CT 可能会丢失一些单独使用 CT 便能发现的微小细节。诸如经皮针穿活检和导航支气管镜等侵入性放射学技术为得到原发肺部病变的诊断提供了一种非手术的、高精确度的方法。头 MRI 检查是有神经系统症状和更晚期病变患者的检查指征。无论原发或转移性病变，PET 都不应作为癌症的确诊依据。细胞学或组织学才是确诊所必需的。

■ 肺癌的外科治疗

外科手术切除是最可能根治肺癌的方法。根治性切除定义为：一个或两个相邻肺叶的解剖切除，或者任何相邻非重要结构的整块切除后，显微镜下切缘阴性且包括区域淋巴结采样或廓清术。据报道，I 期治愈率为 65%~85%，II 期治愈率为 50%~60%，III 期治愈率为 20%~25%。通过电视胸腔镜及机器人技术等更新的技术，现在已经可以进行微创肺叶切除。这样可以减轻患者的痛苦和虚弱，缩短住院时间，而且不违反肿瘤学原则。相对于全肺切除，在不违反癌症手术的基本原则下，目前大部分治疗中心正在尝试保

肺治疗方法，特别是肺叶袖状切除——将肺门病变及其相邻支气管、可能邻近的肺动脉和区域淋巴结一并切除，之后再重建气道和肺动脉。这些患者似乎具有更高的生存率和更好的功能状态。高危患者和老年患者可能无法耐受肺叶切除，在某些情况下可能进行肺段切除或楔形切除这样的次叶切除，术后可应用腔内放疗来降低局部复发率。

■ 外科在小细胞肺癌中的作用

自从英国医学委员会在 1969 年作出规定，即使是早期的小细胞肺癌（SCLC），也首选非手术治疗的方法，目前小细胞肺癌的分期方法、手术技术及化学治疗都得到了改进。手术可能在改善早期病变的生存率和生存质量（QOL）方面会起到一定的作用。一项前瞻性实验对此进行了评估，它是由美国外科医师学会肿瘤学组设计，对手术切除辅以铂类为主的化疗的小细胞肺癌进行的评估。

■ 外科在ⅢA期 NSCLC 中的作用

2007 年，美国胸科医师学会指南中提到：ⅢA 期肺癌患者的手术切除应该作为临床试验的一部分，并且手术对于ⅢA 期肺癌的作用值得商榷。然而ⅢA 期病变错综复杂，将其作为一个单体来处理做法欠妥，特别是当具有重要信息来判定是否手术干预时这一点尤为重要。手术切除对那些微转移和单一淋巴结转移的患者显示了最大的优势。此外，对于 T3N1 病变的完全切缘阴性的手术切除，其 5 年生存率接近 40%，极具生存优势，而且以铂类为主的术后辅助化疗具有更大的优势。对于切缘阳性的患者术后放疗显示了生存优势。对于可能切除的 N2 患者，欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）进行的最新的诱导放化疗试验 08941 和 INT 0139，其结果在某种程度上并不一致，EORTC 试验发现手术 / 三模式组与单纯放化疗组相比没有生存优势，而 INT 试验却证明诱导放化疗增加了非全肺切除的解剖性切除的优势。两个试验一致认为对ⅢA 期患者进行全肺切除难以改善其远期生存率。两试验结论不一致的原因可能与可切除性的定义及患者的选择有关。辅助治疗的作用也已在这些患者中进行了研究，与 I 期和 II 期及更为早期病变相比，病变完全切除后辅助治疗组显示获得了最大的生存改善。今后的研究将有助于确定那些更可能通过综合治疗而获益的患者，以及评价对治疗的反应并确定

最佳的化疗方案。

■ 局部晚期和远处转移的 NSCLC 的外科治疗

尽管手术大多与早期病变相关，有时病变更晚的肺癌患者的生存率也可以通过手术得到改善。一般而言如果切除隆突、上腔静脉、部分主动脉（非外膜）和左房、椎体等的过程进行得很安全；如果进行的是肺叶切除而非全肺切除且没有其他器官或淋巴结受累，手术切除可以改善远期生存率。但这一过程中确保手术安全的外科医生的智慧、经验和技能至关重要。有 15% 手术切除可能的 NSCLC 患者伴有其他的肺部结节或病灶。对于那些直径 < 8mm，特别是非实质性密度或中心钙化的肺部病灶 / 结节，观察是一种安全的处理过程；无论术前或是术中，在实施扩大切除之前，应先对比较可疑的病灶进行评估。根据 Martini 和 Melamed 的标准，当这些散在的病灶中出现肺癌时，新的原发灶要比转移的可能性更大，因此应根据并发症和最晚的肺癌分期来评估并进行手术处理。尽管有些 N3 期的患者可能通过手术获益，但哪些是 N3 期的患者并不清楚，所以任何进行手术的 N3 期患者都应纳入临床试验中。有时，像脑和肾上腺的孤立性转移，可以连同原发灶一并切除，从而改善生存率。

■ 肺癌的放疗

目前，应用强度调节放疗这种更新的放疗技术和不断改进的治疗计划软件，可以使应用更高放射剂量的同时而将其副作用降至最低的可能性变得更大。一个超过 60 ~ 70Gy 的外部放射剂量便可带来更佳生存率。选择性结节照射在局部控制或生存率方面均未表现出优势。实施同步放化疗能够改善疗效，但同时增加了毒副作用。剂量变化和分次放疗可否改善疗效尚未得到证实。即使在给予确定的放疗剂量后仍复发的那些患者，仍可以通过再次照射得到缓解。对于 NSCLC 预防性脑照射可以降低脑转移的发生率，但却不能同时改善生存率。

趋实体放疗最初用于脑部病灶，通过多焦点射线、短期内大分割剂量的方法使局部肿瘤杀伤最大化而毒副作用则进一步最小化。放疗肿瘤学组 0236 的结果显示，无法手术治疗的病变且最大直径 < 5cm 的较早期周围性 NSCLC，可应用 II 期临床模式的方式

(18Gy 在约 2 周内分 3 次) 治疗, 其原发肿瘤的 3 年控制率为 97.6%, 无病生存率和总生存率 (OS) 分别为: 48.3% 和 55.8%。同样的技术已经用于治疗肺、肝及脊柱的孤立性转移病灶, 具有显著的肿瘤治疗作用和可耐受的毒副作用。

■ 肺癌的支气管内治疗

梗阻性和出血性气道病变的患者可以通过局部烧灼治疗得到明显的缓解。全麻下, 通过硬质支气管镜, 将可视病变通过手工切除、电凝、喷雾冷冻或通过接触或非接触激光系统进行切除。在气道被恶性肿瘤浸润而薄弱处可以置入临时或永久性支架。置入腔内放疗后装导管可为减缓复发提供进一步的治疗。通过这种方法缓解的患者, 其生存率和 QOL 均得以改善。

■ 肺癌系统治疗的作用

虽然手术是早期 NSCLC 最有效的治疗方法, 但仍有近 50% 手术治疗的 I ~ IIIA 期的患者在 5 年内出现复发。3 个 III 期随机临床试验证明了应用以顺铂为主的辅助化疗的 I ~ IIIA 期 NSCLC 患者具有生存优势。对来自 5 个临床试验的 4584 名独立患者的数据所进行的关于顺铂辅助治疗肺癌的评估的 meta 分析, 确认了辅助化疗的优势, 但同时也证明了其对 IA 期患者的潜在危害。一些对立的观点仍然坚持早期 NSCLC 的辅助治疗, 包括选择性的 IB 期病变患者的化疗价值和化疗药物的选择。目前评价肺癌系统治疗的研究主要集中在如何发现并确认一些分子标记物, 以此来评估一种新的治疗方法同时验证并预测其治疗效果。

局部晚期 NSCLC 患者在诱导治疗后进行手术切除可以在部分精心挑选的亚群中获益。这种方法是否优于现代胸科的放疗和化疗仍未被证实。最适宜的局部晚期 NSCLC 的治疗正在广泛讨论之中。为提高 III 期患者的治疗效果, 一种多模式的治疗路径是十分必要的。新的放疗技术已得到发展, 它可以通过在更小的体积内使用更高的放射剂量来增加对局部的控制, 且具有更小的毒副作用。应用同步放化疗的联合模式途径是 III 期病变患者的首选治疗方法。以铂类为主的双药疗法仍然是化疗的选择, 尽管其中另一最适合的药物还没有明确。有学者倡导应用化疗与靶向序贯

治疗的方法, 以使个体化的肺癌患者得到最适宜的治疗。无法切除的 III 期病变的治疗方法正在不断改进之中, 其中多学科团队的参与至关重要。

对于远处转移的 NSCLC 患者, 系统治疗能够改善其生存率和 QOL。在部分选择患者中应该考虑应用抗血管内皮生长因子 (VEGF) 抗体——贝伐单抗。作为 EGFR 活化突变患者的一线选择, 口服 EGFR-TKIs 已证实有效。一线化疗最适宜的化疗间期仍不清楚, 越来越多的数据显示序贯或维持化疗在延缓病变进展方面的作用, 而且可能影响其 OS。特殊患者群体, 如一般状态差的患者、老年人及妇女, 在决定治疗计划时, 必须对其个体情况予以关注。近年来, 在探索进展期 NSCLC 的二线和三线治疗方法上已取得重大进展; 正在进入临床的靶向治疗及如何确定适合这一治疗的患者群体等均在研究之中。

过去 10 年里, NSCLC 的靶向治疗有了重大进展。VEGF 抑制剂——贝伐单抗与化疗联合、EGFR 抑制剂——厄洛替尼均已被证实可以改善肺癌生存率。评估活化 EGFR 突变患者的临床试验证明了 EGFR-TKI——吉非替尼可以提高疗效。尽管决定获益人群的分子学标记物尚未确定, 但以铂类为基础的化疗联合应用 EGFR 介导的单克隆抗体——西妥昔单抗的 III 期临床试验, 已经证实上述方案可以部分改善进展期 NSCLC 患者的生存率。新发现的 ALK 相关基因易位已明确是肺癌发展的机制之一, 而且 ALK 抑制剂在 NSCLC 的这种亚型中表现出确切的疗效。在进展期 NSCLC 中, 诸如全 HER 抑制剂、中间抑制剂、Akt/PI3K 抑制剂、IGF-IR 靶向抗体、mTOR 抑制剂以及 COX-2 抑制剂等新药的生产线正在飞速发展且正被广泛评价之中。

当评估新的靶向治疗药物时, 我们必须确保其可以得到合理的应用, 为此, 需有几种生物标记物可以进行评价并使肺癌得到更好的治疗。这种量身定制式的治疗 (个体化治疗) 能使肺癌患者从根本上获得更佳的疗效和生存改善, 特别是在 OS 非常低的进展期肺癌中。可以评价、预测治疗的生物学标记物如 ERCC1、RRM1、TS、EGFR 突变、EGFR 基因拷贝数量、KRAS 突变以及 EML4-ALK 易位等, 目前应用最为广泛。

肺癌的免疫疗法已被评估且在过去的 5~7 年中, NSCLC 和 SCLC 新的免疫疗法已经证实达到了预期的结果。Belagenpumatucel 作为一种疫苗, 被用来沉默转换生长因子- β_2 的表达, 在近期的一个晚期 NSCLC 的 III 期临床试验中对其进行了研究。 α -半乳糖神经酰氨是一种以糖脂为主的疫苗, 它可以激活

V α 24 NKT 细胞,产生一种类干扰素- γ 的免疫刺激分子。L-BLP-25 疫苗则作用于许多上皮细胞表面的 MUC-1 靶向抗原,相关的一项Ⅲ期临床试验正在进行中。IDM-2101 是一种以肽类为主的疫苗,它被设计用来诱导细胞毒性 T 淋巴细胞以对抗 5 种肿瘤相关抗原。B7.1 疫苗是一种与诱导 T 细胞和自然杀伤(NK) 细胞反应相关的分子。MAGE-3 疫苗靶向作用于一种存在于许多 NSCLC 的细胞株中的抗原,一项辅助性Ⅲ期临床试验目前也正在筛选患者。免疫疗法正在一些肺癌患者的亚群中显示疗效,而且在Ⅲ期临床试验,进一步研究将会确定它们与肺癌的相关性。

另外,通过强调并提高人们对肺癌生物学的认识,来强化 SCLC 的多学科评估及治疗,以期改善治疗效果。尽管在过去的 20 年中 SCLC 的治疗没有显著的变化,联合制定新的目标和适宜的治疗策略正在进行之中。

社区内肺癌的监测戏剧性地影响着全国癌症的防治,而且这种监测可以为其提供多学科合作的模式。社区内的内科医师、全科医师及专家在支持患者戒烟上发挥着最大的作用。大量患者群体及其社区领导的社区活动,常常是临床研究的理想环境。在社区环境中,肺癌的多模式治疗对于提高临床治疗水平和改进临床试验的收益至关重要。

■ 特定人群的治疗

诊断为肺癌的患者大多超过了 65 岁,所以充分认识在老年人群中获得数据的局限性是十分重要的。在评价 NSCLC 辅助化疗的重要临床试验的亚组分析中,老年人与年轻人具有相似的疗效。同步放化疗在无法切除的Ⅲ期 NSCLC 老年患者中可以获益,尽管与年轻人相比这种方法可能导致更高的血液学毒性的发生率。在最好的支持治疗基础上使用长春瑞滨,70

岁患者的生存率也可得到改善。在进展期 NSCLC 的老年患者中,联合化疗与序贯、单药化疗相比似乎更具优势,但也导致了更大的毒副作用。靶向治疗药物在老年 NSCLC 患者中的疗效数据已经获得;有关厄洛替尼及贝伐单抗的关键性研究显示,临床获益在该亚组中得以大幅维持。治疗老年人局限性及进展期的 NSCLC 都必须考虑毒副作用的问题。

由于种族及社会经济状态(SES)不同,肺癌的治疗方法也有所不同。这些差异影响着早期和进展期病变的生存率。随着个体化治疗优势的显现,这些区别将会变得更加明显。健康监测上的差异是多因素的,而且对其予以干预必须包括所有方面。治疗、患者/家属的联系以及生物学等相互作用会产生多种多样的差异。随着科学的进步,肺癌的治疗应扩展到所有患者,而不应将低 SES 和少数民族那样容易受到不利因素影响的患者排除在外,意识到这一点十分重要。

■ 肺癌的心理、社会及姑息治疗

众所周知,诊断为肺癌的个体会因为疾病本身和相关的治疗而产生明显的心理负担症状。这些心理症状可使患者机体虚弱并对其的 QOL 产生负面影响。尽管如此,目前对于肺癌尚缺乏适宜的对症和姑息治疗。多学科的对症治疗对于改善肺癌患者的 QOL 不可缺少;努力提高肺癌姑息治疗的质量,通过减少虚弱症状和增强 QOL 来使患者获得最大的治疗效果。

肺癌还与心理压力过大相关,而且随着自身症状的加重而加重。在心理学上,这是采用以逃避为主的方式来应对业已存在的心理压力的一种机制。与其他癌症相比,肺癌患者的心理压力出现频率更高。目前尚缺乏旨在发展、监测及干预肺癌患者心理、社会方面治疗的研究,下一阶段它将会成为心理、社会研究者对肺癌人群的重要研究工作。

