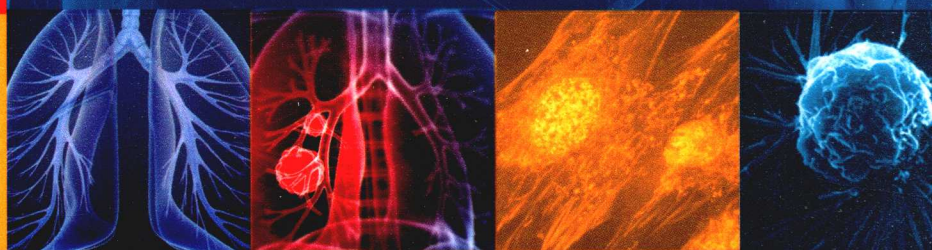


小细胞肺癌

Small Cell Lung Cancer

主编 程颖
孙燕
吴一龙



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

R734.2
7621

小细胞肺癌

Small Cell Lung Cancer

主 编

程 颖 孙 燕 吴一龙

副主编

于金明 王长利 王 洁 刘士新 刘建阳



B0010175

B0010175



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

小细胞肺癌/程颖,孙燕,吴一龙主编.—北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-19201-9

I. ①小… II. ①程…②孙…③吴… III. ①肺癌-诊疗
IV. ①R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 120748 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

小细胞肺癌

主 编:程 颖 孙 燕 吴一龙

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:48

字 数:1168 千字

版 次:2014 年 9 月第 1 版 2014 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-19201-9/R·19202

定 价:169.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编委名单(按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|--------------------------|-----|-----------------|
| 于金明 | 山东省肿瘤医院 | 杨雨杰 | 吉林省肿瘤医院 |
| 马丽霞 | 吉林省肿瘤医院 | 杨学宁 | 广东省人民医院 |
| 王 洁 | 北京大学肿瘤医院 | 吴一龙 | 广东省人民医院 |
| 王长利 | 天津医科大学附属肿瘤医院 | 宋 勇 | 南京军区南京总医院 |
| 王绿化 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 张 矛 | 吉林省肿瘤医院 |
| 左晓军 | 吉林省肿瘤医院 | 张 爽 | 吉林省肿瘤医院 |
| 左学荣 | 吉林省肿瘤医院 | 张彩霞 | 吉林省肿瘤医院 |
| 石建华 | 临沂市肿瘤医院 | 张绪超 | 广东省人民医院 |
| 卢 铀 | 四川大学华西医院 | 陈 元 | 华中科技大学同济医学院同济医院 |
| 白春梅 | 中国医学科学院北京协和医学院
北京协和医院 | 陈公琰 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 |
| 邢巨颖 | 吉林省肿瘤医院 | 陈丹峰 | 吉林省肿瘤医院 |
| 刘 刚 | 吉林省肿瘤医院 | 陈克能 | 北京大学肿瘤医院 |
| 刘 巍 | 河北医科大学第四附属医院 | 范 云 | 浙江省肿瘤医院 |
| 刘士新 | 吉林省肿瘤医院 | 林 鹤 | 吉林省肿瘤医院 |
| 刘云鹏 | 中国医科大学附属第一医院 | 周清华 | 天津医科大学总医院 |
| 刘宇光 | 吉林省肿瘤医院 | 赵继红 | 吉林省肿瘤医院 |
| 刘建阳 | 吉林省肿瘤医院 | 郝彦勇 | 吉林省肿瘤医院 |
| 刘显红 | 吉林省肿瘤医院 | 胡成平 | 中南大学湘雅医院 |
| 刘晓晴 | 中国人民解放军 307 医院 | 柳 影 | 吉林省肿瘤医院 |
| 刘基巍 | 大连医科大学附属第一医院 | 柳菁菁 | 吉林省肿瘤医院 |
| 齐晓红 | 吉林省肿瘤医院 | 徐世东 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 |
| 孙 燕 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 黄 诚 | 福建省肿瘤医院 |
| 孙新臣 | 江苏省人民医院 | 黄 勇 | 中国人民解放军第八一医院 |
| 李 慧 | 吉林省肿瘤医院 | 常建华 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 李贵臣 | 吉林省肿瘤医院 | 程 颖 | 吉林省肿瘤医院 |
| | | 傅小龙 | 复旦大学附属肿瘤医院 |

序 言

60多年前,肺癌在中国属于罕见疾病。我清楚地记得1948年我进入燕京大学不久有位美国老师患肺癌,大家都非常惊奇。1951年进入协和医学院以后,我的老师中国病理学之父胡正详(1896—1968)在他与刘永、秦光煜合著的《病理学》中系统总结了我国的资料,肺癌也不占重要地位,肺部疾病中结核占了大部分。1959年我到肿瘤医院工作的时候胸部肿瘤最多的是食管癌。

进入20世纪60年代以后,我国肺癌发病率开始升高,那时很多胸科专家敏锐地认识到这一现象,并开始重视。当然在肿瘤专科医院,都将胸部肿瘤作为重点。由于肺结核迅速被控制,所以许多过去的结核病防治院改为胸科医院,或胸部肿瘤研究所。到了70年代末改革开放之初,肺癌已经占到常见肿瘤的第四位,到了90年代升至第一、二位。至今,无论男女肺癌均占肿瘤死亡的首位,成了严重威胁人民健康和生命的常见病。

小细胞肺癌(SCLC)由肺 Kulchitsky 细胞恶变而来,病因和发展过程与来自支气管腺上皮和腺上皮化生而来的腺癌、鳞癌有一定的差异,由于生物行为和治疗也与其他类型有明显不同,20世纪80年代以后学术界将之与非小细胞肺癌(NSCLC)分开。SCLC在肺癌中所占的比例约15%~20%,据近年流行病学资料显示由于NSCLC特别是腺癌的发病率增高,这一类型所占比例已有下降的趋势。WHO将其又分为燕麦细胞型、中间细胞型和混合细胞型三种。男性比女性多发;发病部位以大支气管(中心型)居多。临床特点为:肿瘤细胞倍增时间短,进展快,常伴内分泌异常或类癌综合征;由于患者早期即发生血行转移且对放化疗敏感,故SCLC的治疗应以全身化疗为主,联合放疗和手术为主要治疗手段,合理、适当安排的综合治疗是处理SCLC成功的关键。因此,我们自80年代以来开展SCLC的综合治疗,并在京津和北方开展协作研究取得一定进步,但总的来说SCLC的预后仍然不能令人满意。近年来SCLC的治疗有了一定进步,最重要的是治疗策略和3种有效新药(包括伊立替康、拓扑替康和氨柔比星)进入临床实践,开阔了交替应用的可能。同时,中西医结合的研究和实践也证明可提高病人的免疫功能和耐受性,并在降低放化疗的不良反应方面也积累了一定经验。

展望未来,我国对SCLC的工作重点有:(1)不断通过各方面的渠道开展预防;(2)基础研究方面:①通过全基因组学研究阐明SCLC的特点和可能防治的靶点;②进一步对SCLC不同类型特点的研究,从而推动治疗的进展;(3)临床方面:①继续开展放化疗综合治疗;②根据我们的经验应用两组互不交叉耐药的方案治疗;③重视中西医结合重建病人的骨髓和免疫功能,提高远期治愈率。

为了调动我国各个方面的积极性,CSCO于2010年末成立了小细胞肺癌临床协作委员会,目的就是能尽快完成医生任务。本书总结国内外在SCLC领域内的研究成果和经验,希望大家从较高的起点迅速开展有关的协作研究,使我国SCLC的研究和实践水平进一步提

高,给广大患者带来裨益。

我们深知这是本书的第一版,一定存在不足和错误,希望广大同行和读者提出意见和建议,以便在下一版修订时参考。

孙 燕

2014 年 2 月

前 言

如果说,有哪种病的治疗和研究几十年都没有重要进展的话,小细胞肺癌绝对是其中一种。几十年来,肿瘤医学研究已经进入了分子生物学为主导的新时代,非小细胞肺癌的研究和诊疗发展迅速,但小细胞肺癌研究却面临着进展少、关注少、研究少的困境,一直在步履艰难地缓慢前行着。作为肺癌的一种特殊类型,小细胞肺癌在组织发生、临床特点、对治疗的反应和治疗策略等方面都与其他肺癌类型有一定差异,西方国家通过禁烟措施已经使小细胞肺癌的发病率明显降低,但在我国,由于吸烟人数众多且未采取有效的控烟措施,小细胞肺癌的发病人群不降反增,防治任务非常艰巨。

在临床工作中对于小细胞肺癌的诊疗存在的问题颇多,比如:化疗剂量强度、剂量密度不够;手术适应证的把握不好,放疗的剂量、范围、加入时机、脑部放疗等问题意见不统一,没有达成共识。尤其是基层医院的医生对患者的治疗存在很大的“随意性”,患者由于没有得到规范治疗,预后和生存期受到了很大影响。为了提高中国各地区小细胞肺癌的诊疗水平,普及综合治疗的理念,2010年末在时任CSCO主任委员秦叔逵教授的倡导下组织成立了CSCO小细胞肺癌专家委员会。全国肺癌领域的肺癌专家参与其中,加强了国内地区间合作和继续教育活动,对我国的小细胞肺癌规范化诊疗起到了积极的推动作用。目前还没有专门针对小细胞肺癌的专著,只能在肺癌书籍中找到很少的与小细胞肺癌相关的内容,且缺乏系统性和全面性,我作为专家委员会的主任委员,也一直希望能在全国范围内实现小细胞肺癌的规范化诊疗,让人们对小细胞肺癌有更全面的了解,这就是我筹划撰写此书的初衷。

本书是我国第一部小细胞肺癌学术专著,我从2012年开始筹备并邀请小细胞肺癌专家委员会的各位同道以及其他一些全国知名肺癌领域权威专家共同编写本书,对小细胞肺癌的临床诊疗和相关研究工作进行了系统的梳理。在初次下笔时,总觉得没有太多的东西可写,但在仔细查询了相关文献后,突然有一种“山重水复疑无路,柳暗花明又一村”的感觉,原来小细胞肺癌在几十年来仍有许多值得总结和思考的问题。本书除了对小细胞肺癌的一般概况、多学科治疗、护理及预防进行了详尽总结外,更是对生物学研究、靶向治疗、免疫治疗、临床研究等当下炙手可热的研究热点进行了阐述,力求科学、全面、新颖地将小细胞肺癌的研究进展呈现在读者面前。希望通过本书能够对读者有所启迪,进一步明确小细胞肺癌未来的研究前景和发展方向,也希望能够为广大的肿瘤专业医护人员、医学生、患者/家属提供指导和参考。

衷心感谢参与本书撰写工作的所有专家,在临床和科研工作繁忙的情况下抽出时间完成编写工作。感谢孙燕院士对本书的指导以及对晚辈的大力支持。本书仅是抛砖引玉,希望大家通过阅读此书对小细胞肺癌给予更多的关注、尝试和创新。因为学识和时间有限,难免有错误和疏漏之处,希望广大读者给予理解并批评、指正。

程 颖 吴一龙

2014年3月

目 录

基 础 篇

第 1 章 概论	2
第 1 节 小细胞肺癌有趣的历史	2
第 2 节 小细胞肺癌的病理细胞分型	3
第 3 节 小细胞肺癌的症状	4
第 4 节 小细胞肺癌的综合治疗	5
第 2 章 小细胞肺癌的流行病学	8
第 1 节 小细胞肺癌的发病情况	8
第 2 节 小细胞肺癌的生存情况	15
第 3 节 国人小细胞肺癌的发病情况	18
第 4 节 小细胞肺癌的预后因子	20
第 3 章 小细胞肺癌的病因学与发病机制	22
第 1 节 小细胞肺癌的病因学	22
第 2 节 小细胞肺癌的发病机制	25
第 4 章 小细胞肺癌的筛查和预防	51
第 1 节 小细胞肺癌的筛查	51
第 2 节 小细胞肺癌的预防	58
第 5 章 小细胞肺癌标本库的创建及意义	64
第 1 节 小细胞肺癌标本库的建立	64
第 2 节 小细胞肺癌标本库的实施规范与技术路线	65
第 3 节 问题与展望	67

诊 断 篇

第 6 章 小细胞肺癌的临床表现、诊断及鉴别诊断	70
第 1 节 临床表现	70
第 2 节 诊断	72
第 3 节 鉴别诊断	77

第 7 章 小细胞肺癌的影像学检查及表现	81
第 1 节 检查方法	81
第 2 节 影像表现	86
第 8 章 PET-CT 在小细胞肺癌中的应用	90
第 1 节 PET-CT 概述	90
第 2 节 PET-CT 的临床应用	91
第 3 节 PET-CT 肺癌显像	91
第 4 节 PET-CT 在小细胞肺癌诊疗中的价值	101
第 5 节 PET-CT 在肺癌诊疗中的发展前景	104
第 9 章 小细胞肺癌的病理学	106
第 1 节 病理标本获取方式	106
第 2 节 细胞学	108
第 3 节 大体检查	109
第 4 节 组织病理学	110
第 5 节 免疫组化	112
第 6 节 分子病理	114
第 7 节 鉴别诊断	115
第 10 章 支气管镜在小细胞肺癌诊治中的应用	121
第 11 章 经皮肺穿刺在小细胞肺癌中的应用	131
第 12 章 纵隔镜及胸腔镜在小细胞肺癌诊断中的应用	138
第 13 章 小细胞肺癌分期	141
第 1 节 小细胞肺癌分期的发展史	141
第 2 节 小细胞肺癌两期分期标准	141
第 3 节 小细胞分期中的争议	142
第 4 节 小细胞肺癌分期中胸腔积液处理原则	143
第 5 节 小细胞肺癌分期中的困惑	144
第 6 节 新肺癌分期系统	144
第 7 节 TNM 分期对于小细胞肺癌临床分期的实用性	146
第 8 节 国际抗癌联盟(UICC)肺癌 TNM 分期标准	147
第 9 节 小细胞肺癌纵隔淋巴结外科分期	150
第 10 节 小细胞肺癌分期与评估	150
第 11 节 PET-CT 在小细胞肺癌分期评估中的应用	151
第 12 节 影响小细胞肺癌的预后因素	152
第 14 章 小细胞肺癌的预后影响因素	157
第 1 节 小细胞肺癌预后与临床病理学因素	157

第2节	小细胞肺癌预后与肿瘤标志物和血液学指标	161
第3节	小细胞肺癌预后与治疗模式	167
第15章	小细胞肺癌预后及疗效预测生物标志物	172
第1节	预后和预测标志物的定义区分	172
第2节	小细胞肺癌的预后标志物	173
第3节	小细胞肺癌的疗效预测标志物	175
第4节	小细胞肺癌的遗传学变异、基因组解析及靶点研究	177
第5节	小细胞肺癌的新型标志物	179
第6节	临床生物标志物的使用	181

内科治疗篇

第16章	小细胞肺癌化疗发展史	184
第1节	局限期小细胞肺癌的化疗发展史	184
第2节	广泛期小细胞肺癌的化疗发展史	186
第3节	小细胞肺癌化疗的发展方向	189
第17章	小细胞肺癌常用化疗药物介绍	193
第18章	小细胞肺癌化学治疗药物不良反应及其处理	200
第19章	小细胞肺癌一线化疗及进展	215
第1节	小细胞肺癌一线化疗	215
第2节	小细胞肺癌一线化疗进展	220
第20章	小细胞肺癌二线化疗的现状与进展	225
第21章	小细胞肺癌的维持治疗	252
第22章	复合性小细胞肺癌的化疗及进展	262
第23章	老年小细胞肺癌的内科治疗进展	270
第24章	靶向药物在小细胞肺癌中的研究进展	285
第1节	小细胞肺癌的靶向治疗研究进展	285
第2节	小细胞肺癌免疫治疗研究进展	301
第25章	小细胞肺癌规范化治疗及其进展	313
第26章	小细胞肺癌的多学科综合治疗	320
第1节	可手术局限期小细胞肺癌患者的综合治疗	320
第2节	局限期小细胞肺癌患者的综合治疗	322
第3节	广泛期小细胞肺癌患者的综合治疗	326
第4节	小细胞肺癌综合治疗	330

第 27 章 小细胞肺癌未来治疗展望	335
--------------------------	-----

放射治疗篇

第 28 章 小细胞肺癌放射治疗发展史	340
第 29 章 放射治疗在小细胞肺癌中的作用和地位	349
第 30 章 局限期小细胞肺癌的放疗时机	357
第 1 节 不同放化疗联合方式中放疗时机的选择	357
第 2 节 同步放化疗中放疗时机的选择	359
第 3 节 早同步放化疗的理论基础及研究展望	362
第 31 章 局限期小细胞肺癌的放射治疗	366
第 1 节 放疗和化疗联合治疗	366
第 2 节 放射治疗靶区	368
第 3 节 放射治疗的分割方式及剂量	370
第 4 节 预防性全脑照射	372
第 5 节 老年局限期患者的治疗	375
第 6 节 主要的放射治疗并发症	376
第 32 章 同步放化疗在局限期小细胞肺癌中的应用	380
第 33 章 广泛期小细胞肺癌的放射治疗	392
第 34 章 小细胞肺癌的术后放疗	401
第 35 章 小细胞肺癌的脑部放疗	412
第 36 章 小细胞肺癌放射治疗不良反应及处理	424
第 37 章 放射性肺损伤	437
第 38 章 放射性脑损伤	456
第 39 章 小细胞肺癌放射治疗的现状及展望	469

外科治疗篇

第 40 章 肺的解剖学、呼吸生理和肺功能评估	478
第 1 节 肺的应用解剖	478
第 2 节 呼吸生理	481
第 3 节 肺功能测定	486
第 41 章 小细胞肺癌外科治疗的发展史及现状	490
第 1 节 小细胞肺癌外科治疗的发展史	490

第 2 节 结合历史谈小细胞肺癌外科治疗的现状	496
第 42 章 临床分期在小细胞肺癌中的应用	509
第 1 节 小细胞肺癌外科治疗的评估	509
第 2 节 小细胞肺癌的临床分期	512
第 43 章 外科治疗在小细胞肺癌治疗中的地位和适应证	519
第 1 节 外科治疗在小细胞肺癌治疗中的地位	519
第 2 节 小细胞肺癌的手术适应证	521
第 44 章 小细胞肺癌外科治疗的基本原则和基本术式的评价	529
第 1 节 小细胞肺癌外科治疗的基本原则	529
第 2 节 小细胞肺癌外科治疗基本术式的评价	531
第 3 节 小细胞肺癌外科治疗的淋巴结清扫	538
第 45 章 微创外科手术在小细胞肺癌诊治中的应用	542
第 1 节 电视胸腔镜手术概述	542
第 2 节 胸腔镜肺部分切除术	545
第 3 节 胸腔镜肺叶切除术	549
第 4 节 肺癌胸腔镜诊断和分期	562
第 46 章 小细胞肺癌外科治疗术后管理与并发症处理	570
第 1 节 小细胞肺癌外科治疗术后的管理	570
第 2 节 小细胞肺癌术后常见并发症	577
第 47 章 小细胞肺癌外科治疗展望	581

姑息治疗篇

第 48 章 小细胞肺癌合并上腔静脉综合征诊断和处理	586
第 49 章 小细胞肺癌合并脑转移的治疗	596
第 50 章 小细胞肺癌骨转移及双磷酸盐药物治疗	603
第 1 节 小细胞肺癌骨转移机制	603
第 2 节 小细胞肺癌骨转移的临床表现	605
第 3 节 小细胞肺癌骨转移的诊断	605
第 4 节 骨转移的治疗	606
第 51 章 小细胞肺癌相关副瘤综合征	612
第 52 章 小细胞肺癌胸腔积液的处理	622
第 53 章 小细胞肺癌心包积液的处理	628

第 54 章	小细胞肺癌患者疼痛管理	631
第 55 章	小细胞肺癌姑息治疗现状及展望	649

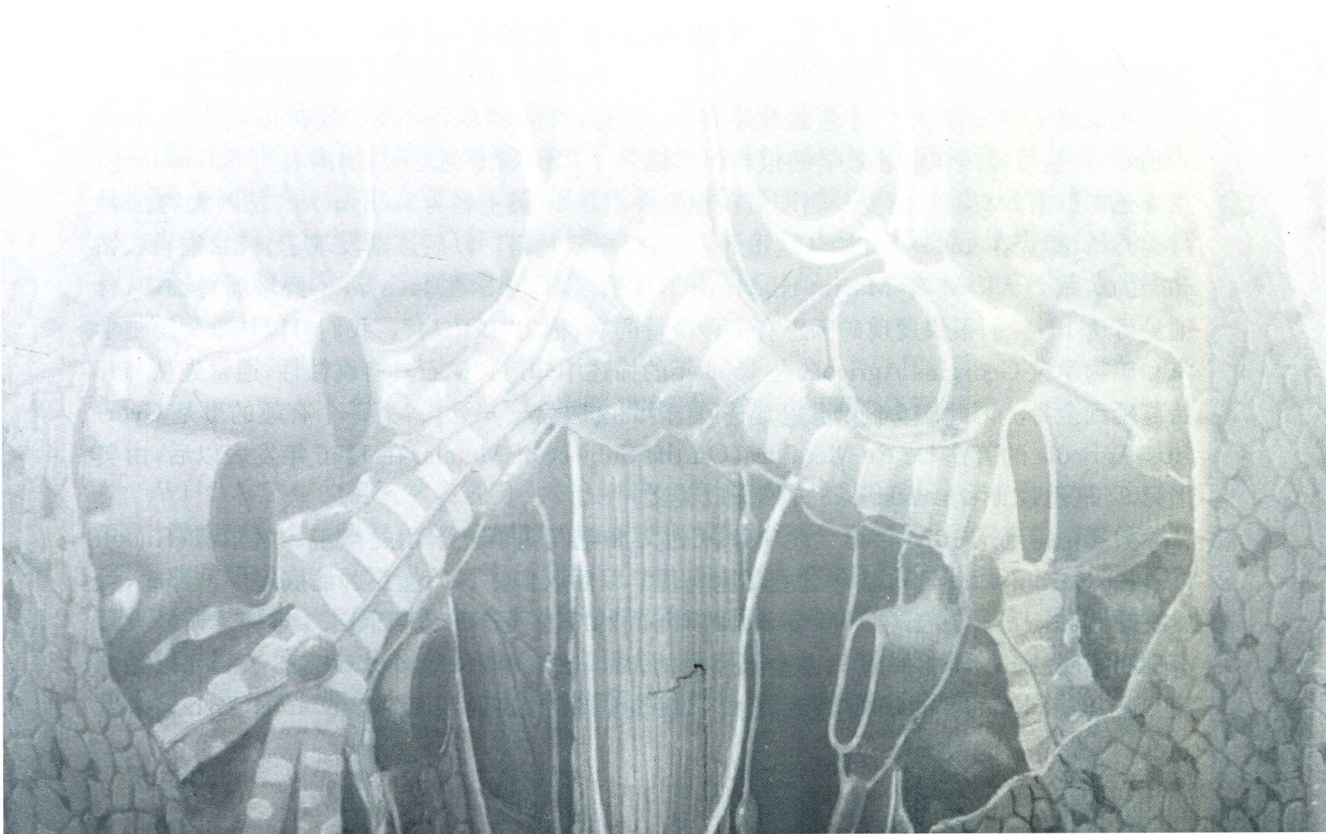
护理和随访篇

第 56 章	小细胞肺癌化疗护理常规	656
第 57 章	小细胞肺癌手术护理常规	667
第 58 章	小细胞肺癌放疗护理常规	676
第 59 章	小细胞肺癌患者的社会心理与生活质量	684
第 60 章	小细胞肺癌患者的随访	695

临床研究和实践篇

第 61 章	小细胞肺癌临床试验的设计和实施	706
第 1 节	小细胞肺癌临床试验设计的探索	706
第 2 节	临床试验的概念、基本原则及方法	709
第 3 节	临床试验的分期和主要内容	710
第 4 节	影响临床试验质量的常见因素	711
第 5 节	临床试验的实施	712
第 6 节	临床试验专业的各方职责	717
第 7 节	药物临床试验伦理审查工作	718
第 62 章	中国医学科学院肿瘤医院近 30 年来小细胞肺癌综合治疗的实践和思考	723
第 63 章	吉林省肿瘤医院小细胞肺癌多学科综合诊治之探索	732
附录		742
附录 1	小细胞肺癌的疗效评价	742
附录 2	Karnofsky 评分	752
附录 3	Zubrod-ECOG-WHO 评分	752
附录 4	急性放射性肺损伤 RTOG 分级标准	752
附录 5	小细胞肺癌化疗药物毒性剂量调整标准	753
附录 6	IASLC 淋巴结定义	754

基 础 篇



第 1 章

概 论

肺癌是原发于支气管和肺的恶性肿瘤的统称,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是其中的一个特殊类型。经过几十年的研究和临床实践,多数学者认识到 SCLC 和其他类型的肺癌在组织发生、临床特点、对治疗的反应和治疗策略等很多方面都有一定差异。人们逐渐认识到发生于支气管带纤毛假复层柱状上皮的肿瘤是腺癌或肺泡癌;在长期各种刺激作用下支气管上皮化生后癌变成鳞状细胞癌;而 SCLC 则是发生于神经内分泌细胞恶变。因此,在临床可以发生于各个年龄,临床表现上常常可以伴有神经内分泌综合征,发展相对较快,容易通过淋巴和血行播散,尤其是颅内。但在另一方面,SCLC 对化放疗敏感,处理适当在一定病期可得治愈。所以,有些学者认为 SCLC 和其他类型肺癌不同是一类应当以内科治疗为主的疾病,甚至成为肺癌中的“内科病”。这种观点是不全面的。应进行综合治疗,各种诊疗手段就和一场好的戏一样根据医生对病人的需要的理解,演好一场戏获得最近疗效就是大家的目的^[1~4]。

第 1 节 小细胞肺癌有趣的历史

先从临床肿瘤学一个古老的故事谈起,就是欧洲的“Bergsucht”或矿山病(mountain sickness),这可能是职业癌最早的报告。矿山处于德国和捷克之间,德国名为 Schneeberg,在莱比锡以南 50 英里,捷克一侧则是在布拉格西北 60 英里名为 Jachymov。德国大约在 14 世纪开始,捷克在 1516 年开始从这里开采,当时主要是银。以后逐渐发现了含银、铜、铁、钴和砷的矿藏。从 1789 年 Martin Klaproth 发现铀以后,开始在 Jachymov 开采沥青铀矿,含铀量可达 1%。但很快发现矿工患有一种奇特的病,称为“矿山病”。我们可以从德国历史学家和矿物学家 Georgius Agricola 在 1556 年的描述中知道:“矿石具有腐蚀性,通常先从肺开始蔓延到全身。因此妇女们通常结婚 7 次,因为丈夫常常早死”。另一个有趣的事是 Georgius Agricola 的著作 De Re Metallica(On the Subject of Metals)在 1556 年发表以后,由美国第 31 届总统 Herbert Hoover 夫妇译成英文。

大家记得到了 1675 年荷兰生物学家列文虎克发明了光学用显微镜。魏尔啸(Rudolf Ludwig Karl Virchow)1858 年建立细胞病理学以后人们才开始懂得肿瘤病理学。那时,虽然统计 Schneeberg 矿工在 1869 年到 1877 年间约 75%死于肺癌,而 1878 年德累斯顿大学病理研究所的尸检资料肺癌只占全部癌症的 1%。所以到 1879 年才确定矿工的死因是肺癌,到 1920—1930 年间确定肺癌是由于接受过量的放射线所致。Victor Archer 估计

Schneeberg 矿工接受的放射量高达 6480WLM, Jachymov 则大约是 3840WLM。后来的研究说明多数矿工患的是 SCLC。在 1890 年以后, 美国和其他发达国家开始开采铀和其他放射性矿以后, 也都注意到矿工肺癌的增加。进一步确定了放射性物质是癌症的病因^[5]。

从 1975 年以后根据周恩来总理的指示有关机构开展了云南矿工肺癌的调研防治工作。云南个旧是我国的“锡都”, 早在两千多年前的西汉时代就有开采的记录, 到 20 世纪的上半叶, 锡的年产量最高达 1 万多吨。但从 50 年代开始人们注意到工人患肺癌的很多, 根据 70 年代我国开展的肿瘤死亡回顾调查所编写的《中华人民共和国癌症死亡分布地图集》中是我国肺癌死亡率最高的地区。经过调研发现在开采的井下氡含量很高, 但矿石中砷含量和个旧空气和水中砷的水平也都很高。所以那时争论很激烈, 一派认为矿工肺癌致癌因素可能和欧洲的“矿山病”一样主要是氡; 另一派认为不仅是矿工, 个旧地区居民肺癌的发病率也高, 所以主要原因是砷。后来通过用矿石能诱导出大鼠肺癌鳞癌, 加以个旧整个地区肺癌发病率明显高于云南其他地区, 而且主要是鳞癌。特别是发现有的矿工肺癌病人同时患有皮肤鳞癌或砷性皮炎。因之在 1984 年组织的八国职业癌专家和我国专家共同论证认为个旧职业性肺癌主要原因是砷、氡和吸烟^[6,7]。令人特别感兴趣的是云南东北曲靖地区还有另一个肺癌高发区——宣威女性肺癌腺癌, 那里男人因为日间在户外劳动肺癌发病率虽然也很高, 但略低于女性, 经过研究发现与小环境空气污染有关。由于是滇东北高寒地区, 居民整日在室内用“火塘”取暖做饭, 又没有烟囱。室内各处, 包括挂在梁上的玉米 3,4-苯并芘的含量严重超标。

在常见的职业性肿瘤中, 呼吸道肿瘤占较高比例。目前已知致人类呼吸道肿瘤的物质有: 石棉、煤焦油类物质、氯甲醚类、铬、镍、芥子气、异丙油(isopropyl oils)、放射性物质等。吸烟已被证明是肺癌发生的最危险因素, 吸烟对职业性呼吸道肿瘤可有明显影响或协同作用。如调查发现, 吸烟者肺癌死亡的相对危险度为 11, 接触石棉的工人为 5, 而接触石棉同时吸烟者则为 50 以上。

在临床常见的肿瘤中, 职业癌所占比例不大, 但在癌症病因研究中, 职业癌取得的成就是令人瞩目的。我国在调查研究的基础上, 确定的职业病名单中职业肿瘤有 8 种: ①联苯胺所致膀胱癌; ②石棉所致肺癌、间皮瘤; ③苯所致白血病; ④氯甲醚所致肺癌; ⑤砷所致肺癌、皮肤癌; ⑥氯乙烯所致肝血管肉瘤; ⑦焦炉逸散物所致肺癌; ⑧铬酸盐制造业所致肺癌。

并不是临床上多数 SCLC 都和放射性物质相关。目前由于多数肺癌发病过程较长, 所以比较复杂, 致癌因素与病理类型的关系还不是很清楚。但生活中有些因素还是值得重视的研究课题。

第 2 节 小细胞肺癌的病理细胞分型

WHO 将肺癌的组织学表现分为: ①鳞状细胞癌: 简称鳞癌, 约占所有肺癌的 30%~35%, 鳞癌以中央型肺癌为主, 周围型的鳞癌较少; ②腺癌: 约占 35%~40%, 包括腺泡状腺癌、乳头状腺癌和细支气管-肺泡细胞癌 3 个亚型。腺癌既可以是中央型, 也可以是周围型, 以后者稍多; ③大细胞癌: 约占 10%, 包括巨细胞癌和透明细胞癌两个亚型; ④腺鳞癌: 为一种具有鳞癌、腺癌两种成分的癌; ⑤小细胞癌: 占 15%~25%, 包括燕麦细胞癌、中间细胞癌和混合燕麦细胞癌 3 个亚型。此型肺癌的生物学特性是恶性程度高, 容易发生转移; ⑥其

1 他类型的肺癌还有支气管腺癌、类癌、癌肉瘤等,均较少见。

一般认为 SCLC 起源于支气管黏膜或腺上皮内的 Kulchitsky 细胞(嗜银细胞),属 APUD(amine precursor uptake decarboxylation)瘤。也有人认为其起源于支气管黏膜上皮中可向神经内分泌分化的干细胞。SCLC 是肺癌中分化最低、恶性程度最高的一种类型。多发生于肺中央部,生长迅速,转移较早。光镜下,癌细胞小而呈短梭形或淋巴细胞样,胞浆少,形似裸核。癌细胞密集成群排列,由结缔组织加以分隔,有时癌细胞围绕小血管排列成团。电镜观察超微结构,瘤细胞胞质中含有典型的轴样神经内分泌颗粒,但颗粒的量多少不等,并证明和 5-HT 及 ACTH 有关。从免疫组织化学研究看,瘤细胞对 NSE、5-HT、CgA 呈阳性反应,另有部分病例(10%)对 Sy 呈阳性反应,证明小细胞癌具有神经内分泌的功能。另外,在同一肿瘤中同时对 CK 和 EMA 呈阳性免疫组织化学反应。

2011 年国际肺癌研究学会、美国胸科学会、欧洲呼吸学会(IASLC、ATS、ERS)联手在《胸部肿瘤学杂志》(*J Thorac Oncol*)上公布了关于肺腺癌的国际多学科分类新标准。从肺癌的分类历史看,其分类逐渐从粗放型向精致型演进。先是 20 世纪 SCLC 和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的简单分类,之后是早期、局部晚期、晚期肺癌的分类,接下来是病理学家对各种亚型的进一步形态学分类。在相当长的一段时间内,临床医生只要依据 SCLC 和 NSCLC 这一粗放的分类就可以进行无差别的治疗了,这也是半个世纪来肺癌治疗进展不大的重要原因之一。进入 21 世纪,随着大家对新的诊断技术、新的治疗药物、特别是对肺腺癌分子生物学的深入了解,新的治疗模式不断诞生,对肺癌的分类需求就显得特别迫切了。目前,IASLC 正在着手肺癌的分子生物学分类。只有这样才能实现我国传统医学“同病异治、异病同治”的目标。

目前 SCLC 治疗领域仍然停留在美国退伍军人医院肺癌研究小组制定的 SCLC 分期系统:如果肿瘤局限于一侧胸腔(包括其引流区域淋巴结,如同侧肺门、纵隔或锁骨上淋巴结)且能被纳入一个放射治疗野即为局限期(limited disease, LD),如果肿瘤超出局限期范围即为广泛期(extensive disease, ED),其中前者约占 1/3,后者占 2/3。这种分期方法简单、易行,与治疗疗效及预后相关。TNM 分期目前也用于 SCLC 的分期。过去几十年中 SCLC 发生的分子机制的研究提示 SCLC 的发生可能包含多种基因的参与。有研究认为抑癌基因 *p53*、*RB* 基因(视神经母细胞瘤基因),癌基因 *Bcl-2* 基因、*Myc* 基因, *PI3K/AKT/mTOR* 信号转导途径等均与 SCLC 的发病有一定关系。但可以看出,这些明显落后于肺腺癌的分子生物学研究。希望大家不断开展研究使得 SCLC 的靶向治疗进入规范。

根据多年来的临床实践来看,病人的内在因在 SCLC 的预后上是一个不可忽视的因素。

第 3 节 小细胞肺癌的症状

SCLC 早期可无症状,诊断时最常见的症状为乏力(80%)、咳嗽(70%)、气短(60%)、体重下降(55%)、疼痛(40%~50%)、咯血(25%)^[8]。这些由原发肿瘤引起的症状和体征在后面章节将有详细阐述。SCLC 由于肿瘤播散导致的症状和体征特别值得注意的有:

1. 上腔静脉综合征 多为上腔静脉受压迫或较少见的腔内瘤栓阻塞所致,表现为颜面、颈部、上肢水肿,颈静脉怒张,胸前部淤血及静脉曲张,可伴头晕、头胀、头痛。

2. 吞咽困难 肿瘤侵犯或压迫食管,引起吞咽困难。