

中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)

支修益 石远凯 于金明

【主题词】 肺肿瘤； 诊断； 治疗； 规范

【Subject words】 Lung neoplasms； Diagnosis； Therapy； Benchmarking

一、概述

(一)前言

原发性肺癌(以下简称肺癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一。全国肿瘤登记中心 2014 年发布的数据显示,2010 年,我国新发肺癌病例 60.59 万(男性 41.63 万,女性 18.96 万),居恶性肿瘤首位(男性首位,女性第 2 位),占恶性肿瘤新发病例的 19.59%(男性 23.03%,女性 14.75%)。肺癌发病率为 35.23/10 万(男性 49.27/10 万,女性 21.66/10 万)。同期,我国肺癌死亡人数为 48.66 万(男性 33.68 万,女性 16.62 万),占恶性肿瘤死因的 24.87%(男性 26.85%,女性 21.32%)。肺癌死亡率为 27.93/10 万(男性 39.79/10 万,女性 16.62/10 万)。

在高危人群中开展肺癌筛查有益于早期发现早期肺癌,提高治愈率。低剂量 CT(low-dose computed tomography, LDCT)发现早期肺癌的敏感度是常规胸片的 4~10 倍,可以早期检出早期周围型肺癌。国际早期肺癌行动计划数据显示,LDCT 年度筛查能发现 85% 的 I 期周围型肺癌,术后 10 年预期生存率达 92%。美国全国肺癌筛查试验证明,LDCT 筛查可降低 20% 的肺癌死亡率,是目前最有效的肺癌筛查工具。我国目前在少数地区开展的癌症筛查与早诊早治试点技术指南中推荐采用 LDCT 对高危人群进行肺癌筛查。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中提出的肺癌筛查风险评估因素包括吸烟史(现在和既往)、氡暴露史、职业史、患癌史、肺癌家族史、疾病史(慢阻肺或肺结核)、烟雾接触史(被动吸烟暴露)。风险状态分 3 组:(1)高危组:年龄 55~74 岁,吸烟史 ≥ 30 包年,戒烟史 < 15 年(1 类);或年龄 $\geq$

50 岁,吸烟史 ≥ 20 包年,另外具有被动吸烟除外的 1 项危险因素(2B 类)。(2)中危组:年龄 ≥ 50 岁,吸烟史或被动吸烟接触史 ≥ 20 包年,无其他危险因素。(3)低危组:年龄 < 50 岁,吸烟史 < 20 包年。NCCN 指南建议高危组进行肺癌筛查,不建议低危组和中危组进行筛查。

为进一步规范我国肺癌的诊疗行为,提高医疗机构肺癌的诊疗水平,改善肺癌患者的预后,保障医疗质量和医疗安全,国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,在原卫生部《原发性肺癌诊疗规范(2010 版)》的基础上进行了更新,制订了本规范。

(二)临床表现

1. 肺癌早期可无明显症状,当病情发展到一定程度时,常出现以下症状:(1)刺激性干咳。(2)痰中带血或血痰。(3)胸痛。(4)发热。(5)气促。当呼吸道症状超过 2 周,经对症治疗不能缓解,尤其是痰中带血、刺激性干咳,或原有的呼吸道症状加重,要高度警惕肺癌存在的可能性。

2. 当肺癌侵及周围组织或转移时,可出现如下症状:(1)肿瘤侵犯喉返神经出现声音嘶哑。(2)肿瘤侵犯上腔静脉,出现面、颈部水肿等上腔静脉梗阻综合征表现。(3)肿瘤侵犯胸膜引起胸膜腔积液,往往为血性;大量积液可以引起气促。(4)肿瘤侵犯胸膜及胸壁,可以引起持续剧烈的胸痛。(5)上叶尖部肺癌可侵入和压迫位于胸廓入口的器官组织,如第一肋骨、锁骨下动、静脉、臂丛神经、颈交感神经等,产生剧烈胸痛,上肢静脉怒张、水肿、臂痛和上肢运动障碍,同侧上眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷、面部无汗等颈交感神经综合征表现。(6)近期出现的头痛、恶心、眩晕或视物不清等神经系统症状和体征应当考虑脑转移的可能。(7)持续固定部位的骨痛、血浆碱性磷酸酶或血钙升高应考虑骨转移的可能。(8)右上腹痛、肝肿大、碱性磷酸酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶或胆红素升高应考虑肝转移

DOI:10.3760/ema.j.issn.0253-3766.2015.01.014

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院胸外科(支修益);
中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科(石远凯);山东省肿瘤医院放疗科(于金明)

通信作者:石远凯, Email: syuankai@cicams.ac.cn

的可能。(9)皮下转移时可在皮下触及结节。(10)血行转移到其他器官可出现转移器官的相应症状。

(三)体格检查

1. 多数早期肺癌患者无明显相关阳性体征。

2. 患者出现原因不明、久治不愈的肺外征象,如杵状指(趾)、非游走性关节疼痛、男性乳腺增生、皮肤黝黑或皮炎、共济失调和静脉炎等。

3. 临床表现高度可疑肺癌的患者,体检发现声带麻痹、上腔静脉梗阻综合征、Horner 征、Pancoast 综合征等提示局部侵犯及转移的可能。

4. 临床表现高度可疑肺癌的患者,体检发现肝肿大伴有结节、皮下结节、锁骨上窝淋巴结肿大等提示远处转移的可能。

(四)影像学检查

肺癌的影像检查方法主要包括:X 线胸片、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声、核素显像、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)等方法。主要用于肺癌诊断、分期、再分期、疗效监测及预后评估等。在肺癌的诊治过程中,应根据不同的检查目的,合理、有效地选择一种或多种影像学检查方法。

1. 胸部 X 线检查:胸片是肺癌治疗前后基本的影像学检查方法,通常包括胸正、侧位片。当对胸片基本影像有疑问,或需要了解胸片显示影像的细节,或寻找其他对影像诊断有帮助的信息时,应有针对性地选择进一步的影像检查方法。

2. 胸部 CT 检查:胸部 CT 能够显示许多在 X 线胸片上难以发现的影像信息,可以有效地检出早期周围型肺癌,进一步验证病变所在的部位和累及范围,也可鉴别其良、恶性,是目前肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随访中最重要的和最常用的影像手段。对于肺癌初诊患者胸部 CT 扫描范围应包括双侧肾上腺。对于难以定性诊断的胸部病变,可采用 CT 引导下经皮肺穿刺活检来获取细胞学或组织学诊断。对于高危人群的肺癌筛查,推荐采用胸部 LDCT 扫描。

CT 和薄层重建是肺结节最主要的检查和诊断方法。对于肺内 ≤ 2 cm 孤立性结节,应常规进行薄层重建和多平面重建;对于初诊不能明确诊断的结节,视结节大小、密度不同,给予 CT 随访间隔;随访中关注结节大小、密度变化,尤其是部分实性结节中的实性成分增多和非实性结节中出现实性成分。

3. MRI 检查:MRI 检查在胸部可选择性地用于

以下情况:判定胸壁或纵隔是否受侵;显示肺上沟瘤与臂丛神经及血管的关系;区分肺门肿块与肺不张、阻塞性肺炎的界限;对禁忌注射碘造影剂的患者,是观察纵隔、肺门大血管受侵情况及淋巴结肿大的首选检查方法;对鉴别放疗后纤维化与肿瘤复发亦有一定价值。MRI 特别适用于判定脑、脊髓有无转移,脑增强 MRI 应作为肺癌术前常规分期检查。MRI 对骨髓腔转移敏感度和特异度均很高,可根据临床需求选用。

4. 超声检查:主要用于发现腹部实质性重要器官以及腹腔、腹膜后淋巴结有无转移,也用于双侧锁骨上窝淋巴结的检查;对于邻近胸壁的肺内病变或胸壁病变,可鉴别其囊、实性以及进行超声引导下穿刺活检;超声还常用于胸腔积液及心包积液抽取定位。

5. 骨扫描检查:用于判断肺癌骨转移的常规检查。当骨扫描检查提示骨可疑转移时,对可疑部位进行 MRI/CT 或 PET-CT 等检查验证。

6. PET-CT 检查:有条件者推荐使用。是肺癌诊断、分期与再分期、疗效评价和预后评估的最佳方法。

(五)内窥镜检查

1. 支气管镜检查:支气管镜检查技术是诊断肺癌最常用的方法,包括支气管镜直视下刷检、活检、针吸以及支气管灌洗获取细胞学和组织学诊断。上述几种方法联合应用可以提高检出率。

2. 经支气管针吸活检术(transbronchial needle aspiration, TBNA)和超声支气管镜引导的经支气管针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA):可穿刺气管或支气管旁的淋巴结和肿块,有助于肺癌诊断和淋巴结分期。传统 TBNA 根据胸部 CT 定位操作,对术者要求较高,不作为常规推荐的检查方法,有条件的医院应当积极开展。EBUS-TBNA 实时进行胸内病灶的穿刺,对肺癌病灶及淋巴结转移能够获得精确病理及细胞学诊断,且更具有安全性和可靠性。

3. 经支气管肺活检术(transbronchial lung biopsy, TBLB):可在 X 线、CT、气道超声探头、虚拟支气管镜、电磁导航支气管镜和细支气管镜引导下进行,适合诊断中外 2/3 的肺外周病变(peripheral pulmonary lesions, PPL),在诊断 PPL 的同时检查了管腔内情况,是非外科诊断肺部结节的重要手段。

4. 纵隔镜检查:作为确诊肺癌和评估淋巴结分期的有效方法,是目前临床评价肺癌纵隔淋巴结状态的金标准。

5. 胸腔镜检查:可以准确地进行肺癌诊断和分期,对于 TBLB 和经胸壁肺肿物穿刺针吸活检术(transthoracic needle aspiration, TTNA)等检查方法无法取得病理标本的早期肺癌,尤其是肺部微小结节病变行胸腔镜下病灶楔形切除,可达到明确诊断及治疗目的。对于中晚期肺癌,胸腔镜下可以行淋巴结、胸膜和心包的活检,胸水及心包积液的组织和细胞学检查,为制订全面治疗方案和个体化治疗方案提供可靠依据。

(六) 其他检查技术

1. 痰细胞学检查:是目前诊断肺癌简单方便的无创伤性诊断方法之一。

2. TTNA:可在 CT 或超声引导下进行胸内肿块或淋巴结的穿刺。

3. 胸腔穿刺术:胸腔穿刺术可以获取胸腔积液,进行细胞学检查。

4. 胸膜活检术:对于诊断不明的胸腔积液,胸膜活检可以提高阳性检出率。

5. 浅表淋巴结及皮下转移结节活检术:对于伴有浅表淋巴结肿大及皮下转移结节者,应常规进行针吸或活检,以获得病理学诊断。

(七) 实验室检查

1. 实验室一般检测:患者在治疗前,需要行实验室常规检测,以了解患者的一般状况以及是否适于采取相应的治疗措施。(1)血常规检测;(2)肝肾功能等检测及其他必要的生化检查;(3)如需进行有创检查或手术治疗的,患者,还需进行必要的凝血功能检测。

2. 血清学肿瘤标志物检测:目前美国临床生化委员会和欧洲肿瘤标志物专家组推荐常用的原发性肺癌标志物有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE),细胞角蛋白片段 19(cytokeratin fragment, CYFRA21-1)和胃泌素释放肽前体(progastrin-releasing peptide, ProGRP),以及鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)等。以上肿瘤标志物联合使用,可提高其在临床应用中的敏感度和特异度。

(1)辅助诊断:临床诊断时可根据需要检测肺癌相关的肿瘤标志物,行辅助诊断和鉴别诊断,并了解肺癌可能的病理类型。①小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC):NSE 和 ProGRP 是诊断 SCLC 的理想指标。②非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC):在患者的血清中,CEA、SCC 和

CYFRA21-1 水平的升高有助于 NSCLC 的诊断。SCC 和 CYFRA21-1 一般认为其对肺鳞癌有较高的特异性。若将 NSE、CYFRA21-1、ProGRP、CEA 和 SCC 等指标联合检测,可提高鉴别 SCLC 和 NSCLC 的准确率。

(2)疗效监测:治疗前(包括手术前、化疗前、放疗前和分子靶向治疗前)需要进行首次检测,选择对患者敏感的 2~3 种肿瘤标志物作为治疗后疗效观察的指标。患者在接受首次治疗后,根据肿瘤标志物半衰期的不同可再次检测。SCLC 患者在接受化疗后 NSE 和 ProGRP 较之前升高,提示可能预后不良,或生存期较短;而治疗后明显下降则提示预后可能较好。仅有血清标志物升高而没有影像学进展的依据时,不要改变肺癌原有的治疗策略。

(3)随访观察:建议患者在治疗开始后 1~3 年内,应每 3 个月检测 1 次肿瘤标志物;3~5 年内每半年 1 次;5 年以后每年 1 次。随访中若发现肿瘤标志物明显升高(超过 25%),应在 1 个月内复测 1 次,如果仍然升高,则提示可能复发或存在转移。NSE 和 ProGRP 对 SCLC 的复发有较好的预测价值,超过 50% 的患者复发时 NSE 和 ProGRP 水平升高(定义:连续 2 次 NSE 和 ProGRP 升高水平较前次测定增加 >10%,或 1 次测定较之前增加 >50%);对于 NSCLC 患者,术后 CEA 水平仍升高提示预后不良,应密切随访。

(4)注意事项:①肿瘤标志物检测结果与所使用的检测方法密切相关,不同检测方法得到的结果不宜直接比较。在治疗观察过程中,如果检测方法变动,必须使用原检测方法同时平行测定,以免产生错误的医疗解释。②各实验室应研究所使用的检测方法,建立适当的参考区间(表 1)。

二、病理诊断评估

(一) 肺癌的标本固定标准

使用 4% 甲醛固定液,避免使用含有重金属的固定液,固定液量应为所固定标本体积 ≥ 10 倍,常温固定。标本从离体到固定时间不宜超过 30 min。活检标本直接放入固定液,肺叶或全肺切除标本可从支气管注入足量固定液,也可插入探针沿着支气管壁及肿瘤切开肺组织固定。固定时间:支气管镜活检标本为 6~24 h;手术切除标本为 12~48 h。

细胞学标本(痰液、胸水)固定应采用 95% 乙醇固定液,时间不宜少于 15 min,或采用非妇科液基细胞学固定液(固定时间和方法可按说明书进行操作);当需制成脱落细胞蜡块时,则可用 95% 乙醇固

表 1 原发性肺癌相关的肿瘤标志物

检测项目	生物半衰期	样本稳定性	注意事项
NSE	1 d	2℃~8℃可保存 24 h, -20℃可保存 3 个月, 只可冻融 1 次	溶血影响检测结果, 静脉采血尽量一次成功, 避免在同一部位反复穿刺
ProGRP	19~28 d	2℃~8℃可保存 72 h, -20℃可保存 12 周, 样本可冷冻 2 次	-
CYFRA21-1	1 d	2℃~8℃可保存 4 周, -20℃可保存 6 个月, 只可 1 次冻融	建议样本在检测前使用回旋混匀器混匀(时间≤5 min)
CEA	2~3 d	2℃~8℃可保存 7 d, -20℃可保存 6 个月,	-
SCC	20 min	2℃~8℃可保存 7 d	汗液、唾液污染可使 SCC 检测结果升高

注: NSE: 神经元特异性烯醇化酶; ProGRP: 胃泌素释放肽前体; CYFRA21-1: 细胞角蛋白片段 19; CEA: 癌胚抗原; SCC: 鳞状上皮细胞癌抗原; - 为无此项

定, 时间≥2 h。

(二) 标本大体描述及取材要求

活检标本核对无误后将送检组织全部取材。

1. 局部肺切除标本: (1) 去除外科缝合线或金属钉。(2) 记录标本的大小以及胸膜表面的情况。(3) 垂直切缘切取肺实质组织块, 描述肿块的大小、切面情况(伴有无出血、坏死、空洞形成)及其与胸膜和肺实质的关系, 以及肿块边缘与切缘的距离。(4) 根据病变的部位和大小切取肿瘤、肿瘤与胸膜、肿瘤与肺实质切缘等部位, 当肿瘤<3 cm 时需将瘤体全部取材。(5) 切取非肿瘤部位肺组织。

2. 肺叶切除标本: (1) 检查肺的五大基本结构: 气道、肺实质、胸膜、血管和淋巴结。测量大小, 以肺门给标本定位。(2) 取支气管切缘、血管切缘及肿瘤与胸膜最近处, 或与其他肺叶的粘连处。(3) 查找肺门淋巴结。(4) 按照肿瘤的部位和状态, 可有 2 种选择: 一是沿着支气管壁及肿瘤切开肺组织(可借助于插入气管内的探针)的标本, 打开支气管及其分支, 以便最好地暴露病变与各级支气管及周围肺组织的结构关系。二是对主支气管内注入甲醛的标本, 每隔 0.5~1.0 cm 切开, 切面应为额平面, 垂直于肺门。(5) 描述肿瘤大小、切面情况(伴有无出血、坏死、空洞形成)、在肺叶和肺段内的位置以及与支气管的关系、病变范围(局灶或转移)和远端或局部继发性改变。取材块数依据具体病变大小(<3 cm 的肿瘤应全部取材)、具体部位、是否有伴随病变而定(与临床分期相关), 应包含肿瘤与胸膜、肿瘤与叶或段支气管(以标本而不同)、肿瘤与周围肺或继发病变、肿瘤与肺断端或支气管断端等; 跨叶标本取材还应包括肿瘤与所跨叶的关系部分。临床送检 N2 或其他部位淋巴结应全部计数取材。

推荐取材组织块体积不大于 2.5 cm×1.5 cm×

0.3 cm。

(三) 取材后标本处理原则和保留时限

取材剩余组织保存在标准固定液中, 并始终保持充分的固定液量和甲醛浓度, 以备在病理诊断报告签发后接到临床反馈信息时复查大体标本或补充取材。剩余标本处理的时限建议在病理诊断报告签发 1 个月后, 未接到临床反馈信息, 未发生因外院会诊意见分歧而要求复审等情形后, 由医院自行处理。

(四) 组织病理诊断

小活检组织标本肺癌病理诊断主要解决有无肿瘤及肿瘤类型, 对于形态学不典型的病例或晚期不能手术的患者病理诊断需结合免疫组化染色尽可能进行亚型分类, 尽量避免使用非特殊类型(NSCLC-NOS)的诊断。

手术切除大标本肺癌组织学类型应根据国际最新病理分类标准(2011 年国际多学科肺腺癌分类或即将更新的 WHO 肺癌分类标准版本)。

原位腺癌、微小浸润性腺癌和大细胞癌不能在小活检标本、术中冰冻病理诊断中完成, 需手术切除标本肿瘤全部或充分取材后方可诊断。

(五) 病理报告内容

临床信息包括姓名、性别、年龄、病历号、送检科室、病变部位、活检方式或手术方式、相关肿瘤史和治疗史。大体描述内容包括标本类型、肿瘤大小、与支气管(不同类型标本)或胸膜的关系、其他伴随病变或多发病变、切缘。

诊断内容包括肿瘤部位、组织学亚型、累及范围(支气管、胸膜、脉管、神经、伴随病变类型、肺内播散灶、淋巴结转移情况等)、切缘及必要的特殊染色、免疫组化结果或分子病理检测结果。包含的信息应满足临床分期的需要, 并给出 pTNM 分期。

(六) 免疫组化、特殊染色和分子病理检测

腺癌与鳞状细胞癌鉴别的免疫组化标记物宜选用 TTF-1、Napsin-A、p63、P40 和 CK5/6;神经内分泌肿瘤标记物宜选用 CD56、Syn、CgA、Ki-67 和 TTF-1,在具有神经内分泌形态学特征基础上,至少有一种神经内分泌标记物明确阳性,阳性细胞数应 >10% 肿瘤细胞量才可诊断神经内分泌肿瘤;细胞内黏液物质的鉴别宜进行黏卡、AB-PAS 特殊染色;可疑累及胸膜时应进行弹力纤维特殊染色确认。

对于晚期 NSCLC、腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌,应在诊断的同时常规进行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因等检测,检测前应有送检标本的质控(包括亚型确认及样本量确认)。检测标本类型包括活检组织、细胞学标本和细胞蜡块,检测方法推荐使用获国家食品药品监督管理总局批准的检测方法或试剂。

三、分期

(一) NSCLC

NSCLC 的 TNM 分期采用国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2009 年第七版分期标准(IASLC 2009)。

(二) SCLC

对于接受非手术治疗的患者采用美国退伍军人肺癌协会的局限期和广泛期分期方法,对于接受外科手术的局限期 SCLC 患者采用 IASLC 2009 年第七版分期标准。

四、治疗

(一) 治疗原则

应当采取多学科综合治疗与个体化治疗相结合的原则,即根据患者的机体状况、肿瘤的病理组织学类型和分子分型、侵及范围和发展趋向采取多学科综合治疗的模式,有计划、合理地应用手术、化疗、放疗和分子靶向治疗等手段,以期达到最大程度地延长患者的生存时间、提高生存率、控制肿瘤进展和改善患者的生活质量。

(二) 外科手术治疗

1. 手术治疗原则:解剖性肺切除术是早期肺癌的主要治疗手段,也是目前临床治愈肺癌的重要方法。肺癌手术分为完全性切除、不完全性切除和不确定性切除。应力争完全性切除,以期达到完整地切除肿瘤,减少肿瘤转移和复发,并且进行精准的病理 TNM 分期,力争分子病理分型,指导术后综合治疗。对于可手术切除的肺癌应当遵守下列外科原

则。

(1)全面的治疗计划和必要的影像学检查(临床分期检查,特别是精确的 N 分期)均应当在手术治疗前完成。充分评估决定手术切除的可能性并制订手术方案。

(2)尽可能做到肿瘤和区域淋巴结的完全性切除,同时尽量保留有功能的正常肺组织。

(3)电视辅助胸腔镜外科(video-assisted thoracic surgery, VATS)是近年来已经成熟的胸部微创手术技术,在没有手术禁忌证的情况下,推荐使用 VATS 及其他微创手段。

(4)根据患者身体状况,可行解剖性肺切除术(肺叶切除、支气管及血管袖状肺叶切除或全肺切除术)。如果身体状况不允许,则行亚肺叶切除,其中首选解剖性肺段切除,也可行楔形切除。

(5)解剖性肺段切除术或肺楔形切除术的指征为:①患者高龄或低肺功能,或有行肺叶切除术的主要风险;② CT 提示肺内周围型病变(指位于肺实质外侧 1/3),且病变直径 ≤ 2 cm,并具备以下一个特征:病理证实为腺癌;CT 随访 1 年以上高度可疑癌;CT 提示磨玻璃样影中实性成份 $\leq 50\%$ 。③切除肺组织切缘距离病变边缘 ≥ 2 cm 或切缘距离 $\geq$ 病变直径,术中快速病理为切缘阴性;④在决定亚肺叶切除之前,应对肺门和纵隔淋巴结进行系统采样。目前,早期肺癌亚肺叶切除术式尚属临床研究阶段,鼓励参与临床研究,不能作为标准术式推广。

(6)完全性切除手术(R0 手术)除完整切除原发病灶外,应当常规进行系统性肺门和纵隔各组淋巴结(N1 和 N2 淋巴结)切除,并标明位置送病理学检查。最少对 3 个纵隔引流区(N2 站)的淋巴结进行清扫或采样,尽量保证淋巴结整块切除。建议右胸淋巴结清除范围为:2R、3a、3p、4R、7~9 组淋巴结和周围软组织,左胸淋巴结清除范围为:4L、5~9 组淋巴结和周围软组织。

(7)通常情况下术中应依次处理肺静脉、肺动脉,最后处理支气管,或依据术中实际情况决定处理顺序。

(8)支气管袖状肺叶切除术是在术中快速病理检查保证(包括支气管、肺动脉或静脉断端)切缘阴性的情况下,尽可能保留更多肺组织及肺功能所行的切除范围,术后患者生活质量优于全肺切除术患者。

(9)肺癌完全性切除术后 6 个月复发或孤立性肺转移者,在排除肺外远处转移及心肺功能等机体

状况允许的情况下,可行复发侧余肺切除或肺转移病灶切除。

(10)心肺功能等机体状况经评估无法接受手术的Ⅰ期和Ⅱ期的 NSCLC 患者,可选择根治性放射治疗、射频消融治疗和药物治疗等。

2. 手术适应证:(1)Ⅰ、Ⅱ期和部分ⅢA 期(T1 ~ 2N2M0; T3N1 ~ 2M0; T4N0 ~ 1M0 可完全性切除) NSCLC 和Ⅰ期 SCLC(T1 ~ 2N0M0)。(2)部分Ⅳ期 NSCLC,有单发对侧肺转移,单发脑或肾上腺转移者。(3)临床高度怀疑肺癌的肺内结节,经各种检查无法定性诊断,可手术探查。

3. 手术禁忌证:(1)全身状况不佳,心、肺、肝、肾等重要脏器功能不能耐受手术者。(2)绝大部分诊断明确的Ⅳ期、大部分ⅢB 期和部分ⅢA 期 NSCLC。

(三)放射治疗

肺癌放疗包括根治性放疗、姑息放疗、辅助放疗和预防性放疗等。

1. 放疗的原则:

(1)根治性放疗适用于 Karnofsky 功能状态评分标准评分 ≥ 70 分的患者,包括因医源性或(和)个人因素不能手术的早期 NSCLC、不可切除的局部晚期 NSCLC 和局限期 SCLC。

(2)姑息性放疗适用于对晚期肺癌原发灶和转移灶的减症治疗。对于 NSCLC 单发脑转移灶手术切除患者可以进行术后全脑放疗,广泛期 SCLC 的胸部放疗。

(3)辅助放疗适应于术前放疗、术后放疗切缘阳性(R1 和 R2)的患者;外科探查不够的患者或手术切缘近者;对于术后 pN2 阳性的患者,鼓励参加术后放疗的临床研究。

(4)术后放疗设计应当参考患者手术病理报告和手术记录。

(5)预防性放疗适用于全身治疗有效的 SCLC 患者全脑放疗。

(6)同步放化疗适用范围:不能手术的ⅢA 及ⅢB 期患者,建议同步放化疗方案为 EP 方案(足叶乙甙+顺铂)、NP 方案(长春瑞滨+顺铂)和含紫杉类方案。如果患者不能耐受,可以行序贯化放疗。

(7)接受放化疗的患者,潜在毒副反应会增大,治疗前应当告知患者。放疗设计和实施时,应当注意对肺、心脏、食管和脊髓的保护。治疗过程中应当尽可能避免因毒副反应处理不当导致的放疗非计划性中断。

(8)采用三维适形放疗、调强放疗技术或图像引导放疗等先进的放疗技术,建议在具有优良的放射物理技术条件下,开展立体放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)。

(9)放疗靶区勾画时,推荐增强 CT 定位或 PET-CT 定位。可以参考 PET-CT 的肿瘤生物影像,在增强 CT 定位影像中勾画肿瘤放疗靶区。

(10)接受放疗或放化疗的患者,治疗休息期间应当予以充分的监测和支持治疗。

2. NSCLC 放疗的适应证:放疗可用于因身体原因不能手术治疗的早期 NSCLC 患者的根治性治疗、可手术患者的术前及术后辅助治疗、局部晚期病灶无法切除患者的局部治疗和晚期不可治愈患者的重要姑息治疗手段。

Ⅰ期 NSCLC 患者因医学条件不适合手术或拒绝手术时,大分割放射治疗是有效的根治性治疗手段,推荐 SBRT。分割原则应是大剂量、少分次、短疗程,分割方案可根据病灶部位、距离胸壁的距离等因素综合考虑,通常给予总剂量 ≥ 100 Gy。制订 SBRT 计划时,应充分考虑、谨慎评估危及器官组织如脊髓、食管、气管、心脏、胸壁及臂丛神经等的放疗耐受剂量。

对于接受手术治疗的 NSCLC 患者,如果术后病理手术切缘阴性而纵隔淋巴结阳性(pN2 期),除了常规接受术后辅助化疗外,建议加用术后放疗,建议采用先化疗后序贯放疗的顺序。对于切缘阳性的 pN2 期肿瘤,如果患者身体许可,建议采用术后同步放化疗。对切缘阳性的患者,放疗应当尽早开始。

对于因身体原因不能接受手术的Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 患者,如果身体条件许可,应当给予适形放疗结合同步化疗。对于有临床治愈希望的患者,在接受放疗或同步放化疗时,通过更为适形的放疗计划和更为积极的支持治疗,尽量减少治疗时间的中断或治疗剂量的降低。

对于有广泛转移的Ⅳ期 NSCLC 患者,部分患者可以接受原发灶和转移灶的放射治疗以达到姑息减症的目的。当患者全身治疗获益明显时,可以考虑采用 SBRT 技术治疗残存的原发灶和(或)寡转移灶,争取获得潜在根治效果。

3. SCLC 放疗的适应证:放化疗综合治疗是局限期 SCLC 的标准治疗。局限期患者建议初始治疗就行同步化放疗或先行 2 个周期诱导化疗后行同步化放疗。如果患者不能耐受,也可行序贯化放疗。如果病情允许,局限期 SCLC 的放射治疗应当尽早

开始,可以考虑与第 1 或第 2 个周期化疗同步进行。如果病灶巨大,放射治疗导致肺损伤的风险过高的话,也可以考虑在第 3 个周期化疗时同步放疗。

对于广泛期 SCLC 患者,远处转移灶经化疗控制后加用胸部放疗也可以提高肿瘤控制率,延长生存期。

4. 预防性脑照射:局限期 SCLC 患者,在胸内病灶经治疗达到完全缓解后推荐行预防性脑照射,达到部分缓解的患者也推荐行预防性脑照射。广泛期 SCLC 在化疗有效的情况下,行预防性脑照射亦可降低 SCLC 脑转移发生的风险。预防性脑照射推荐时间为所有化放疗结束后 3 周左右进行,之前应行增强脑核磁检查以排除脑转移,建议全脑放疗剂量为 25 Gy,2 周内分 10 次完成。

SCLC 全脑预防照射的决定应当是医患双方充分讨论,根据每例患者的情况权衡利弊后确定。

5. 晚期肺癌患者的姑息放疗:晚期肺癌患者姑息放疗的主要目的是为了解决因原发灶或转移灶导致的局部压迫症状、骨转移导致的疼痛以及脑转移导致的神经症状等。对于此类患者可以考虑采用低分割照射技术,使患者更方便得到治疗,同时可以更迅速地缓解症状。

6. 治疗效果:放射治疗的疗效评价按照 WHO 实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)进行。

7. 防护:采用常规的放疗技术,应当注意对肺、心脏、食管和脊髓的保护,以避免对身体重要器官的严重放射性损伤。急性放射性肺损伤参照国际肿瘤放射治疗协作组急性放射损伤分级标准。

(四)药物治疗

肺癌的药物治疗包括化疗和分子靶向治疗。化疗分为姑息化疗、辅助化疗和新辅助化疗,应当严格掌握治疗的适应证,在肿瘤内科医师主导下进行。化疗应当充分考虑患者的病情、体力状况,评估患者可能的获益和对治疗的承受能力,及时评估疗效,密切监测并有效防治不良反应。

化疗的适应证为:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分 ≤ 2 分,重要脏器功能可耐受化疗,对于 SCLC 的化疗,PS 评分可放宽到 3 分。鼓励患者参加临床试验。

1. 晚期 NSCLC 患者的药物治疗:(1)一线药物治疗。含铂两药方案是标准的一线化疗方案,在化疗基础上可联合血管内皮抑素;EGFR 基因敏感突

变或 ALK 融合基因阳性患者,可以有针对性地选择靶向药物治疗。目前可选用的治疗药物见表 2、3。对一线治疗达到疾病控制(完全缓解、部分缓解和稳定)的患者,可选择维持治疗。目前同药维持治疗的药物有培美曲塞(非鳞癌)和吉西他滨;有循证医学证据支持的换药维持治疗的药物有培美曲塞(非鳞癌),对于 EGFR 基因敏感突变患者可以选择表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)进行维持治疗。(2)二线药物治疗。二线治疗可选择的药物包括多西紫杉醇、培美曲塞和 EGFR-TKI。EGFR 基因敏感突变的患者,如果一线和维持治疗时没有应用 EGFR-TKI,二线治疗时应优先应用 EGFR-TKI;对于 EGFR 基因敏感突变阴性的患者,应优先考虑化疗(表 4)。(3)三线药物治疗。可选择 EGFR-TKI 或参加临床试验。

2. 不能手术切除的局部晚期 NSCLC 患者的药物治疗:推荐放疗、化疗联合,根据具体情况可选择同步或序贯化放疗。

3. 术后辅助治疗:完全切除的 II ~ III 期 NSCLC 患者,推荐含铂两药方案术后辅助化疗 4 个周期。具有高危因素的 I B 期患者可以考虑选择性地辅助化疗。高危因素包括:分化差、神经内分泌癌(除外分化好的神经内分泌癌)、脉管受侵、楔形切除、肿瘤直径 >4 cm、脏层胸膜受累和淋巴结清扫不充分等。

辅助化疗一般在术后 3 ~ 4 周开始,患者术后体力状况需基本恢复正常。

4. 新辅助化疗:对可切除的 III 期 NSCLC 患者可选择 2 个周期的含铂两药方案术前短程新辅助化疗。手术一般在化疗结束后 2 ~ 4 周进行。

5. SCLC 患者的药物治疗:局限期 SCLC 患者推荐化疗、手术和放疗为主的综合治疗。一线化疗方案推荐 EP 方案或 EC 方案(足叶乙甙 + 卡铂)。广泛期 SCLC 患者推荐化疗为主的综合治疗。一线化疗方案推荐 EP 方案、EC 方案或 IP 方案(顺铂 + 伊立替康)或 IC 方案(卡铂 + 伊立替康)。3 个月内疾病复发进展患者推荐进入临床试验。3 ~ 6 个月内复发者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇治疗。6 个月后疾病进展者可选择初始治疗方案。常用的 SCLC 化疗方案见表 5。

6. 化疗的原则:(1)Karnofsky 功能状态评分 < 60 分或 ECOG PS 评分 > 2 分的患者不宜进行化疗。

表 2 非小细胞肺癌常用的一线化疗方案

化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
NP 方案			
长春瑞滨	25 mg/m ²	第 1, 8 天	21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 ~ 80 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
TP 方案			
紫杉醇	135 ~ 175 mg/m ²	第 1 天	
顺铂或卡铂			21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
卡铂	AUC = 5 ~ 6	第 1 天	
GP 方案			
吉西他滨	1 000 ~ 1 250 mg/m ²	第 1, 8 天	
顺铂或卡铂			21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
卡铂	AUC = 5 ~ 6	第 1 天	
DP 方案			
多西他赛	75 mg/m ²	第 1 天	
顺铂或卡铂			21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
卡铂	AUC = 5 ~ 6	第 1 天	
AP 方案			
培美曲塞 (非鳞癌)	500 mg/m ²	第 1 天	
顺铂或卡铂			21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
卡铂	AUC = 5 ~ 6	第 1 天	

表 3 非小细胞肺癌常用的抗血管新生药物
和靶向治疗药物

药物	剂量 (mg)	用药时间
抗血管新生药物		
血管内皮抑素	15	第 1 ~ 14 天, 21 d 为 1 个周期
靶向治疗药物		
吉非替尼	250	1 次/d
厄洛替尼	150	1 次/d
埃克替尼	125	3 次/d
克唑替尼	250	2 次/d

表 4 非小细胞肺癌常用的二线化疗方案

化疗方案	剂量 (mg/m ²)	用药时间	时间及周期
多西他赛	75	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞 (非鳞癌)	500	第 1 天	21 d 为 1 个周期

(2) 白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$, 血小板 $< 6 \times 10^{10}/L$, 红细胞 $< 2 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $< 8.0 g/dl$ 的患者原则上不宜化疗。(3) 患者肝、肾功能异常, 实验室指标超过正常值上限的 2 倍, 或有严重并发症和感染、发热、出血倾向者不宜化疗。(4) 在化疗过程中, 如果出现以下情况应当考虑停药或更换方案: 治疗 2 个周期后病变进展, 或在化疗周期的休息期间病情恶化者, 应当停止原方案治疗, 酌情

表 5 小细胞肺癌常用的化疗方案

化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
EP 方案			
足叶乙甙	100 mg/m ²	第 1 ~ 3 天	21 d 为 1 个周期,
顺铂	75 ~ 80 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
EC 方案			
足叶乙甙	100 mg/m ²	第 1 ~ 3 天	21 d 为 1 个周期,
卡铂	AUC = 5 ~ 6	第 1 天	4 ~ 6 个周期
IP 方案			
伊立替康	60 mg/m ²	第 1, 8, 15 天	21 d 为 1 个周期,
顺铂	60 mg/m ²	第 1 天	4 ~ 6 个周期
IP 方案			
伊立替康	65 mg/m ²	第 1, 8 天	21 d 为 1 个周期,
顺铂	30 mg/m ²	第 1, 8 天	4 ~ 6 个周期
IC 方案			
伊立替康	50 mg/m ²	第 1, 8, 15 天	21 d 为 1 个周期,
卡铂	AUC = 5		4 ~ 6 个周期

选用其他化疗方案或治疗方式; 出现美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准 (4.0 版) ≥ 3 级不良反应, 对患者生命有明显威胁时, 应当停药, 并在下次治疗时改用其他方案。(5) 必须强调治疗方案的规范化和个体化。必须遵循化疗的基本原则和要求。(6) 化疗的疗效评价按照 RECIST 标准进行。

(五) NSCLC 的分期治疗模式

1. I 期 NSCLC 患者的综合治疗: (1) 首选外科手术治疗, 包括肺叶切除加系统性肺门和纵隔淋巴结清除术, 可采用 VATS 或开胸等术式。(2) 对于高龄或低肺功能的部分 I A 期 NSCLC 患者可以考虑行解剖性肺段或楔形切除术加系统性肺门、纵隔淋巴结清除或采样术。(3) 完全切除的 I A、I B 期 NSCLC 肺癌患者不推荐常规应用术后辅助化疗、放射治疗及靶向药物治疗等。但具有高危因素的患者可以选择性地考虑进行辅助化疗。(4) 切缘阳性的 I 期肺癌推荐再次手术, 任何原因无法再次手术的患者, 推荐术后化疗联合放疗。(5) 对于有严重的内科合并症、高龄、拒绝手术的患者可采用大分割根治性放射治疗。

2. II 期 NSCLC 患者的综合治疗: (1) 首选外科手术治疗, 解剖性肺切除加系统性肺门和纵隔淋巴结清除或采样术。(2) 对高龄或低肺功能的患者可以考虑行解剖性肺段或楔形切除术加系统性肺门和纵隔淋巴结清除或采样术。(3) 完全性切除的 II 期 NSCLC 患者推荐术后辅助化疗。(4) 当肿瘤侵犯壁层胸膜或胸壁时应当行整块胸壁切除。切除范围至少距病灶最近的肋骨上、下缘各 2 cm, 受侵肋骨切除长度至少应当距肿瘤 5 cm。(5) 切缘阳性的 II 期肺癌推荐再次手术, 任何原因无法再次手术的患者,

推荐术后化疗联合放疗。

3. Ⅲ期 NSCLC 患者的综合治疗: 局部晚期 NSCLC 是指 TNM 分期为Ⅲ期的患者。多学科综合治疗是Ⅲ期 NSCLC 的最佳选择。局部晚期 NSCLC 分为可切除和不可切除两大类。

(1) 可切除的局部晚期 NSCLC 包括: ① T3N1 期的 NSCLC 患者, 首选手术治疗, 术后行辅助化疗。② N2 期 NSCLC 患者, 影像学检查发现单组纵隔淋巴结肿大并且直径 < 3 cm 或两组纵隔淋巴结肿大但没有融合, 并且估计能完全切除的病例, 应接受以外科手术治疗为主的综合治疗; 有条件的医院推荐行术前纵隔镜、EBUS-TBNA 或超声内镜引导下细针穿刺活检术 (EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA) 检查, 明确 N2 分期后行术前新辅助化疗, 然后行手术治疗。对于纵隔淋巴结融合、固定的患者, 应行化疗、放疗或同步化放疗; 治疗后 N2 降期特别是降至 N0、且经重新分期评估排除远处转移者, 结合患者的机体状况, 推荐手术治疗。③ 一些 T4N0 ~ 1 期的 NSCLC 患者: (a) 相同肺叶内存在卫星结节的患者: 首选治疗为手术切除, 也可选择术前新辅助化疗, 术后进行辅助化疗。(b) 其他可切除的 T4N0 ~ 1 期 NSCLC 患者: 可酌情首选新辅助化疗, 也可选择手术切除。如为完全性切除, 考虑术后辅助化疗。如切缘阳性, 术后行放疗和辅助化疗。④ 肺上沟瘤的治疗: 部分可手术患者, 建议可考虑先行术前新辅助同步放化疗, 经再评估有手术指征的患者给予手术治疗和术后辅助化疗; 对于不能手术的肺上沟瘤, 则行根治性放疗联合化疗。

(2) 不可切除的局部晚期 NSCLC 患者包括: ① 影像学检查提示纵隔融合状肿大淋巴结, 纵隔镜、EBUS-TBNA 或 EUS-FNA 检查证实为阳性的 NSCLC。② T4N2 ~ 3 的患者。③ 胸膜转移结节、恶性胸水和恶性心包积液的患者, 新分期已经归类为 M1, 不适于手术切除的患者, 部分病例可采用胸腔镜胸膜活检或胸膜固定术。④ 不可切除的局部晚期 NSCLC 首选治疗为同步化放疗。

4. IV 期 NSCLC 患者的治疗: IV 期 NSCLC 患者在开始治疗前, 应先获取肿瘤组织进行 EGFR 和 ALK 基因的检测, 根据 EGFR 和 ALK 基因状况决定相应的治疗策略。IV 期 NSCLC 以全身治疗为主要手段, 治疗目的是提高患者生活质量、延长生存期。

(1) 孤立性脑转移的 IV 期 NSCLC 患者的治疗:

① 孤立性脑转移而肺部病变又可切除的 NSCLC 患者, 脑部病变可手术切除或采用立体定向放射治疗,

胸部原发病变则按分期治疗原则进行。② 孤立性肾上腺转移而肺部病变又可切除的 NSCLC 患者, 肾上腺病变可考虑手术切除, 胸部原发病变则按分期治疗原则进行。③ 对侧肺或同侧肺其他肺叶的孤立结节, 可分别按 2 个原发瘤各自的分期进行治疗。

(2) IV 期 NSCLC 患者的全身治疗: ① EGFR 基因敏感突变的 IV 期 NSCLC 患者推荐 EGFR-TKI 一线治疗, ALK 融合基因阳性患者推荐克唑替尼一线治疗。② EGFR 基因敏感突变和 ALK 融合基因阴性或突变状况未知的 IV 期 NSCLC 患者, 如果 ECOG PS 评分为 0 ~ 1 分, 应当尽早开始含铂两药的全身化疗。对不适合铂类药物化疗的患者, 可考虑非铂类两药联合方案化疗。③ ECOG PS 评分为 2 分的晚期 NSCLC 患者应给予单药化疗, 但对 ECOG PS 评分 > 2 分的患者不建议使用细胞毒类药物化疗。④ 目前的证据不支持将年龄因素作为选择化疗方案的依据。⑤ 二线治疗可选择的药物包括多西紫杉醇、培美曲塞和 EGFR-TKI。EGFR 基因敏感突变的患者, 如果一线和维持治疗时没有应用 EGFR-TKI, 二线治疗时应优先应用 EGFR-TKI; 对于 EGFR 基因敏感突变阴性的患者, 应优先考虑化疗。⑥ ECOG PS 评分 > 2 分的 IV 期 NSCLC 患者, 一般不能从化疗中获益, 建议采用最佳支持治疗。

在全身治疗基础上针对具体的局部情况, 可以选择恰当的局部治疗方法以求改善症状、提高生活质量。

(六) SCLC 的分期治疗模式

1. I 期 SCLC 患者: 手术 + 辅助化疗 (EP 方案或 EC 方案, 4 ~ 6 个周期)。术后推荐行预防性脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI)。

2. II ~ III 期 SCLC 患者: 化、放疗联合。(1) 可选择序贯或同步化放疗。(2) 序贯治疗推荐 2 个周期诱导化疗后同步化放疗。(3) 达到疾病控制者, 推荐行 PCI。

3. IV 期 SCLC 患者: 化疗为主的综合治疗。一线推荐 EP 方案或 EC 方案、IP 方案、IC 方案。3 个月内疾病复发进展患者推荐进入临床试验。3 ~ 6 个月内复发者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇治疗。6 个月后疾病进展可选择初始治疗方案。化疗有效患者建议行 PCI。

五、姑息治疗

姑息治疗的目的是缓解症状、减轻痛苦、改善生活质量。所有肺癌患者都应全程接受姑息医学的症状筛查、评估和治疗。筛查的症状既包括疼痛、呼吸

困难、乏力等常见躯体症状,也应包括睡眠障碍、焦虑抑郁等心理问题。

生活质量评价应纳入肺癌患者的整体评价体系和姑息治疗的疗效评价中。推荐采用生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 (V3.0) 中文版进行整体评估,还可采用生命质量测定量表 EORTC QLQ-LC13 筛查和评估肺癌患者的常见症状。

疼痛和呼吸困难是影响肺癌患者生活质量的最常见症状。

(一) 疼痛

1. 评估:患者的主诉是疼痛评估的金标准,镇痛治疗前必须评估患者的疼痛强度。首选数字疼痛分级法,儿童或有认知障碍的老年人可用脸谱法。疼痛强度分为 3 类,即轻度、中度和重度疼痛;不仅要记录患者评估当时的疼痛强度,还要了解过去 24 h 以内的最重、最轻和平均疼痛强度,了解静息和活动状态下的疼痛强度变化。

应对疼痛进行全面评估。评估内容包括疼痛的病因、特点、性质、加重或缓解因素、疼痛对患者日常生活的影响、镇痛治疗的疗效和副作用等。推荐采用简明疼痛量表进行评估。

评估时还要明确患者是否存在肿瘤急症所致的疼痛,以便立即进行有关治疗。常见的肿瘤急症包括:病理性骨折或承重骨的先兆骨折;脑实质、硬脑膜或软脑膜转移癌;与感染相关的疼痛;内脏梗阻或穿孔等。

2. 治疗:目标是实现镇痛效果和副作用间的最佳平衡。镇痛药物可缓解 80% 以上患者的癌痛,少数患者可能需要非药物镇痛手段,包括外科手术、放疗止痛或神经阻断,故应动态评估镇痛效果,积极开展学科间的协作。

(1) 基本原则:WHO 三阶梯止痛原则仍是目前癌痛治疗的最基本原则,其主要内容包括下述 5 个方面:①首选口服给药:应尽量选择无创、简便、安全的给药途径;口服是首选给药途径,可酌情考虑透皮吸收、皮下注射或静脉输注等途径给药。②按阶梯给药:根据疼痛程度按阶梯选择止痛药物。轻度疼痛选择对乙酰氨基酚或非甾体类抗炎镇痛药,中度疼痛选择弱阿片类药物,如可待因、曲马多;重度疼痛选择强阿片类药物,如吗啡、羟考酮、芬太尼等。低剂量强阿片类药物也可用于治疗中度疼痛。③按时给药:适于慢性持续性癌痛,按时给药后患者出现爆发性疼痛时,还应及时给予镇痛治疗,建议选择起效快的即释型药物。④个体化治疗:制订止痛方案

前应全面评估患者的一般情况,如基础疾病、心肝肾功能、伴随症状和合并用药等,选择适宜的药物和剂量。⑤注意细节:镇痛治疗时的细节是指可能影响镇痛效果的所有因素。要重视疼痛评估获得的信息,要关注患者的心理、精神、经济状况、家庭及社会支持等因素。

(2) 阿片类药物是癌痛治疗的核心药物:阿片治疗前应判断患者是否存在阿片耐受。对阿片耐受的判断参照美国食品药品监督管理局标准,即:患者目前至少每天口服吗啡 60 mg、氢吗啡酮 8 mg、羟考酮 30 mg、羟吗啡酮 25 mg、芬太尼透皮贴剂 25 μ g/h 或其他等量的阿片类药物,连续服用时间至少为 1 周;不符合此标准视为阿片未耐受。在阿片类药物的选择上应注意:不用哌替啶控制癌痛;尽量选择纯受体激动剂;肾功能不全的患者避免应用吗啡镇痛。阿片镇痛治疗分为短效滴定阶段和长效维持阶段。短效滴定是阿片治疗的初始阶段,目的是尽快确定满意镇痛所需的阿片剂量。推荐按时给予短效阿片,初始剂量视患者有无耐受而定。此阶段还应按需给药缓解爆发痛,单次给药剂量按每天阿片总量的 10% ~ 20% 计算,阿片未耐受者可按起始剂量给予。经阿片滴定实现疼痛缓解后,可将短效阿片转换为控释剂型,延长给药间隔,简化治疗。要积极防治阿片的不良反应。所有阿片使用者均需防治便秘,缓泻剂成分中至少包括刺激胃肠蠕动的成分,如番泻叶、比沙可啶等;镇痛治疗全程动态观察恶心呕吐、眩晕、谵妄和呼吸抑制等副作用,一旦出现则积极干预。

(3) 神经病理性疼痛的治疗:镇痛药物仅能缓解部分神经病理性疼痛。推荐采用强阿片类药物联合辅助药物治疗。可能有效的辅助药物包括:①加巴喷丁:100 ~ 300 mg 口服,1 次/d,逐步增量至 300 ~ 600 mg,3 次/d,最大剂量为 3 600 mg/d;②普瑞巴林:75 mg 口服,2 次/d,可增量至 150 mg,2 次/d,最大剂量为 600 mg/d;③三环抗抑郁药:如阿米替林,10 ~ 25 mg 口服,每晚 1 次,常用剂量为 25 mg,2 次/d,可逐步增量至最佳治疗剂量,最大剂量为 150 mg/d;④美沙酮、氯胺酮对部分神经病理性疼痛有效。

3. 患者及其亲属的宣教:应告诉患者及亲属:镇痛治疗是肿瘤整体治疗的重要内容,忍痛对患者百害无益。吗啡及其同类药物是癌痛治疗的常用药物,罕见成瘾;要在医务人员指导下进行镇痛治疗,患者不能自行调整治疗方案和药物剂量;要密切观

察疗效和药物的副作用,随时与医务人员沟通,定期复诊。

(二) 呼吸困难

是晚期肿瘤患者最常见的症状之一。晚期肿瘤患者中 70% 可有呼吸困难,肺癌患者死亡前 90% 有呼吸困难。

呼吸困难是主观的呼吸不适感,患者的主诉是诊断的金标准。呼吸困难临床表现为呼吸频率、节律和幅度的改变,严重者还有濒死感,恐惧和焦虑均会加重呼吸困难。

应充分认识到肺癌患者呼吸困难的复杂性,尽可能祛除可逆病因。可有针对性地给予抗肿瘤、抗感染治疗;慢性阻塞性肺部疾病给予支气管扩张剂、糖皮质激素;上腔静脉和支气管阻塞者应用糖皮质激素、放疗或置入支架等;胸腔积液时给予胸腔穿刺引流术等。

非药物治疗包括吸氧、呼吸锻炼、姿势和体位训练、心理疗法等,宜在症状出现的早期就予以实施。

阿片类药物是治疗癌症患者呼吸困难的最常用药物。及早给予阿片类药物,能减少患者的生理和心理负担,延长生存期。

吗啡是首选药物,治疗呼吸困难时的使用方法与镇痛治疗一致。建议小剂量起始,按时给药,缓慢增量,严密观察和防治副作用。老年患者的增量更应谨慎。

镇静剂是阿片以外的有效药物,有助于缓解急性或重度呼吸困难。

六、诊疗流程和随访

(一) 肺癌诊疗流程

肺癌诊断与治疗的一般流程见图 1。

(二) 随访

对于新发肺癌患者应当建立完整病案和相关资料档案,诊治后定期随访和进行相应检查。具体检查方法包括病史、体检、血生化和血液肿瘤标志物检查、影像学检查和内镜检查等,旨在监测疾病复发或治疗相关不良反应、评估生活质量等。术后患者随访频率为治疗后 2 年内每 3~6 个月随访 1 次,2~5 年内每 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。

本规范的制订参考了国际上权威的肺癌等肿瘤诊疗指南,同时结合了我国的实际情况。部分在国外上市的新药,因在我国尚未批准临床应用,所以均未列入其中。由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异,本规范仅作参考。

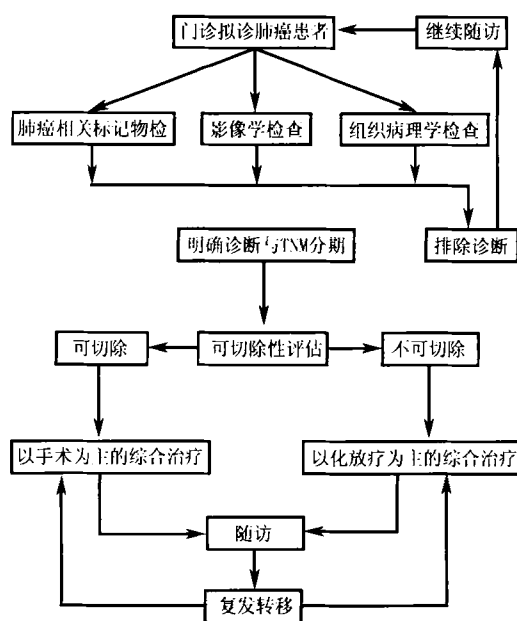


图 1 肺癌诊断与治疗的一般流程图

国家卫生和计划生育委员会《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》专家委员会

顾问 孙燕(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科)、赫捷(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院胸外科)

主任委员 支修益(首都医科大学宣武医院胸外科)、石远凯(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)

委员(按姓氏汉语拼音字母排序) 步宏(四川大学华西医院病理科)、陈海泉(上海交通大学附属胸科医院胸外科)、陈正堂(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所)、程刚(卫生部北京医院肿瘤内科)、程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、杜祥(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院内科)、高树庚(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、韩宝惠(上海交通大学附属胸科医院肿瘤内科)、韩晓红(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院检验科)、何建行(广州医科大学第一附属医院胸外科)、黄诚(福建省肿瘤医院肿瘤内科)、姜格宁(同济大学附属上海市肺科医院胸外科)、焦顺昌(解放军总医院肿瘤内科)、李辉(首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科)、李凯(天津医科大学附属肿瘤医院内科)、李小梅(解放军总医院南楼肿瘤内科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科)、刘德若(中日友好医院胸外科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、刘晓晴(解放军第三〇七医院肺部肿瘤科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、卢铀(四川大学华西医院胸部肿瘤科)、马胜林(杭州市第一人民医院放疗科)、潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科)、乔友林(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院研究所流行病学研究室)、尚红(中国医科大学第一附属医院检验科)、石远凯(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科)、王洁(北京大学肿瘤医院肺部肿瘤内科)、王长利(天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤外科)、王绿化(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、王征(卫生部北京医院病理科)、吴宁(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院放射诊断科)、伍钢(武汉协和医院肿瘤科)、肖文华(解放军总医院第一附属医院肿瘤科)、许林(江

苏省肿瘤医院胸外科)、杨跃(北京大学肿瘤医院胸外科)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)、曾瑄(北京协和医院分子病理科)、张捷(北京大学第三医院检验科)、张力(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张树才(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、张沂平(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、赵珩(上海交通大学附属胸科医院胸外科)、支修益(首都医科大学宣武医院胸外科)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤内科)、周清华(天津医科大学总医院胸外

科)、朱广迎(北京大学肿瘤医院放疗科)、邹小农(国家癌症中心 全国肿瘤防治研究办公室)

学术秘书 刘雨桃(中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院内科)

(收稿日期:2014-10-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的作者署名与志谢

我国著作权法公布以来,已得到社会各界的广泛重视,作为医学科技期刊必须不折不扣地执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义:(1)标明论文的责任人,文责自负。(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业做出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再做更改;作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2. 作者应具备下列条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有 1 位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定 1 位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在论文首页脚注通信作者姓名、

单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位,于文末列整理者姓名,并于论文首页脚注通信作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列 1 位,由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向:(1)对确实给予了帮助的单位或个人,甚至用了他人的方法、思路、资料,为了抢先发表,而不公开志谢和说明。(2)出于某种考虑,将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3)以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3)协助诊断和提出重要建议的人。(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,阐明其支援的性质。(6)其他需志谢者。

本刊编辑部