综述

文章编号:1000-5404(2005)15-1610-02

肺癌临床诊治进展

The progression of clinical diagnosis and treatment in lung cancer

崔社怀 综述,梁先万 审校 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

目前,全世界肺癌的发病率明显上升,据估计每年有1千万人死于肺癌。在美国2003年新发肺癌患者约为17万人,15.7万人死于肺癌。因此,肺癌已成为导致人类死亡的主要癌症之一。但是时至今日肺癌的早期诊断和治疗一直是困扰人们的主要问题,如何提高肺癌早期诊断、早期治疗手段,提高5年生存率,尽快地将日益上升的肺癌发病率和死亡率降下来,是当今医学界研究的热点课题。

1 肺癌的诊断

目前影像学技术仍是早期发现和诊断肺癌的最普及和最基本的方法之一。影像学技术的发展为肺癌的早期诊断提供了方便实用的新手段。常规X线对肺癌的早期诊断正逐步被淘汰,取而代之的是CR片、螺旋CT和高分辨率CT(HRCT)。螺旋CT可发现肺内直径≤6 mm的结节,其敏感性为60%,而直径>6 mm者,其敏感性为91%,但对直径≥6 mm的肿瘤,其敏感性可达100%。HRCT可进一步显示肿块内部结构、边缘特征及其与肺门、胸膜的关系,其诊断周围型肺癌的敏感性较中央型高。

正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET):近年来人们利用^{18}氟标记2D脱氧葡萄糖(FDG)注射体内后再用正电子发射体层扫描(PET)检查,根据癌细胞代谢情况,在肺癌的诊断、分期、判断复发及疗效考核、胸膜良恶性病变的鉴别等方面起到独特的作用,大量研究表明糖代谢活跃是肿瘤细胞的重要代谢特征。肺癌病灶因为糖酵解作用增强,应为^{18}F-FDG能被肿瘤细胞摄取,肿瘤组织中的^{18}F-FDG分布水平明显高于肿瘤组织周围的正常组织和良性病变,可对病变进行良恶性鉴别。我院近来用FDG-PET检查了经病理证实的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)49例,纵隔淋巴结FDG摄取增高及SUV≥2.5作为阳性判断标准,进行纵隔淋巴结分期,分别比较PET和病理结果的一致性及其特点;比较PET和CT的各自优缺点及其互补性。结果显示经以上比较,PET在评价肺癌分期方面明显优于CT,可弥补CT的不足。PET检查的实施部分重新改写TNM分期,可避免不必要的外科手术,或选择恰当的治疗措施。故有证据表明PET的应用可以弥补CT的不足,特别在TNM分期方面优于CT,对选择合适的治疗措施有重要指导意义。

CT引导下经皮穿刺肺活检:CT引导下经皮穿刺活检操作简便,检出率高,创伤小,是一种相对安全和准确的诊断方法,特别适用于诊断纤维支气管镜和痰细胞学很难进一步确诊的周围型肺癌病变。文献报道纤维支气管镜和痰细胞学对周围型肺癌的阳性率分别为55%和50%。如果没有丰富经验的病理医生分析活检标本,活检组织量不够充足,诊断的准确率会明显降低。单纯细针抽吸活检准确率仅为80%。如采用弹簧芯状活检针,使得操作更加方便,而且采用切割活检,容易取得组织标本,与细针抽吸相比准确率更高(92.5%)。但是并发症发生较常见,有报道为7.5%,主要表现为气胸,但程度都不严重,应该注意的是除了操作器械的帮助外,还要准确掌握适应证和禁忌证;一般认为,病灶至少应大于1 cm,有严重肺气肿、肺纤维化、肺大泡、严重心功能不全、无法控制咳嗽者并发症发生率高。对没有明确病理诊断的肺癌患者,无法通过纤维支气管镜和痰细胞学获得病理学依据的情况下,使用CT引导下经皮穿刺活检可提高肺癌诊断的准确性且并发症少。

我院近年观察比较了43例周围性肺结节患者行薄层CT检查和在模拟机引导下经皮肺活检。结果显示总诊断符合率薄层CT检查为86.1%,经皮肺活检为93.0%。我们认为薄层CT检查对有特征性改变的病灶诊断符合率高,但对不典型病变诊断价值有限,经皮肺活检阳性率高,但有假阴性结果,临床应综合考虑。

内镜诊断:支气管镜检查是确诊肺癌最重要的方法之一,其中获得病理学诊断是确诊的关键。钳检、刷检是纤维支气管镜检查中常用的病理取材方法,但都有一定的局限性,钳检对侧壁及小结节和管外病灶钳取困难而影响其活检阳性率,我院采用经支气管镜肺活检(TBLB)及刷检(BB)对肺部周围性占位病变进行了探讨。我们的结论是经支气管镜肺活检及刷检对肺部周围性占位病变是安全、可靠、方便、经济并可重复进行的有效诊断方法之一。

近几年来经支气管针吸活检术(transbronchial needle aspiration, TBNA)的逐渐应用,使侧壁病灶、外压型及正常型肺癌活检阳性提高,钳检+刷检阳性率为87.2%,高于单一钳检、单一刷检和单一TBNA,而钳检+刷检+TBNA阳性率94.0%均高于任何单一病理取材法或钳检+刷检取材法阳性率。因此,联合钳检、刷检、TBNA病理取材方法,可提高肺癌的病理学诊断率。

有报道TBNA与钳检、刷检对外压型肺癌的病理取材同等重要。特别重要的是TBNA对粘膜下病变有较高的诊断率,有1组报道肺癌20例中12例TBNA阳性,其中8例通过气管旁或隆突处淋巴结行TBNA而确诊,另4例穿入病灶行TBNA而确诊。由此可见TBNA是确诊肺癌的重要手段之一。

我院采用TBNA技术在CT定位下,对手术前疑有纵隔淋巴结转移的17例肺癌患者进行TBNA检查,并与手术结果比较;在支气管镜室,对27例纤维支气管镜下疑癌病变部位针吸活检,分别和开胸手术结果,钳夹活检结果和刷检结果比较。结果显示TBNA对纵隔肿大淋巴结有较高的临床应用价值,对肺部病

作者简介:崔社怀(1955-),男,河北省鸡泽县人,博士,主任医师,教授,主要从事肺纤维化和急性肺损伤方面的研究,发表论文51篇。电话:(023)68757265

收稿日期:2005-03-05;修回日期:2005-04-07

变的意义不如钳夹活检，多种技术结合可以提高阳性率。

模拟定位经皮肺活检：肺部肿块是临床上最常见的病变之一，单从影像学诊断往往不能确定其病变的良、恶性质，而支气管刷片和痰涂片的阳性率都较低，特别是周围型肺癌。我院近年来采用模拟定位机下经皮穿刺肺活检的方法对周围性肿块的临床诊断价值进行了探讨。采用模拟定位机导向对 47 例肺周围性肿块进行模拟定位导向，经皮肺活检后作病理诊断。结果是肺癌 43 例，结核 2 例，炎性假瘤 2 例，阳性率 93%，且并发症少，操作简便、快捷、安全。我们认为模拟定位导向经皮穿刺肺活检对肺部周围性肿块是一种较为安全有效的诊断技术。

分子生物学检测肿瘤标志物：目前除了影像学诊断方法外，尚无理想的肿瘤标记物用于临床诊断，所以多项指标联合检测就显得尤为重要。对肺癌而言尚无一种标记物既高度特异又高度敏感，尤其在肺癌早期。为了提高肿瘤标记物对肺癌的诊断价值，采用多指标联合检测是一种较为有效的方法。可见多项指标联合检测可明显提高肺癌检测的敏感性，可弥补单项标记物对 NSCLC 阳性率不高的缺点，为肺癌的早期诊断和预测预后提供参考。

病理诊断：目前病理诊断仍然是肿瘤诊断的“金标准”，任何肿瘤正确的治疗必须建立在准确的病理诊断的基础上。然而病理学诊断是以组织细胞的形态学改变为基础。这种所谓的“金标准”也会随着我们对肿瘤疾病认识的不断深入而有所变化与发展，因而目前的病理诊断也存在“灰色地带”，存在我们尚未能认识的病理改变，如血管生成性鳞状上皮不典型增生（angiogenic squamous dysplasia，ASD）。ASD 是 2000 年最新提出的与肺癌形成有关的形态学改变特征，伴有 ASD 的上皮是肺癌形成过程中的早期事件，经特殊荧光支气管镜可发现该病变。国外已经开展这方面的诊断工作，以期找到对高发肺癌人群进行早期预防、早期治疗的途径和手段。另一种为非典型性腺瘤性增生（atypical adenoid hyperplasia，AAH），是指外周肺泡上皮增生，有轻度异型性及间质反应，类似于分化好的肺泡细胞癌的一种病变，其被认为是肺泡细胞癌的癌前病变，冷冻切片中难以将其与肺泡细胞癌鉴别。第三为非典型性类癌（atypic carcinoid，AC），其是形态及临床预后等方面都介于类癌（TC）及小细胞癌（SCLC）或大细胞神经内分泌癌（LCNEC）之间的一种神经内分泌肿瘤（neuroendocrine tumor，NE），同时它又是最少见的一种神经内分泌癌。但是，由于未能准确掌握其诊断标准，目前有将其诊断扩大化的趋势。AC 的 5 年和 10 年生存率分别为 61% 及 35%，比 TC 预后差，但比 SCLC 或 LGNEC 的预后明显较好。

2　肺癌的治疗

肺癌的治疗一般分为手术、化疗、放疗和其它治疗 4 个方面。其原则为：根据肺癌的生物学特点和预后，大多数临床肿瘤学家将肺癌分为非小细胞肺癌（包括鳞癌、腺癌、大细胞癌）和小细胞癌两大类。非小细胞肺癌治疗原则是Ⅰ～Ⅲa 采用手术为主的综合治疗，Ⅲb 期放疗为主的综合治疗，Ⅳ期化疗为主。小细胞肺癌以化疗为主，辅以手术和放疗。近年来新的化疗药物的问世，合理有效的化疗方案的实施，在肺癌治疗中的作用和地位有了明显的提高，使用的范围也有了较明显扩大。新近出现了一些新的抗肿瘤药，如紫杉醇、紫杉特尔、诺维本、健择、拓扑异构酶Ⅰ抑制剂羟基喜树碱 211 及拓扑替特等，它们联合铂类治疗晚期肺癌取得了一些进展。将上述两种新药加顺铂组成的三药联合方案比一种新药加铂类组成的二药方案有效率进一步提高，患者生存时间延长。

紫杉醇＋顺铂、健择＋顺铂等联合铂类的 21 d 化疗方案仍是目前风靡全球的治疗方案。国际多中心研究指出，这种治疗使患者的 5 年生存率大大改善。我院对老年晚期非小细胞肺癌患者联合化疗方案的疗效、毒副反应及其耐受性进行了探讨，结果显示全组共完成 86 个周期，中位周期数 4，总有效率 45.45%，中位生存期 14.5 个月，1 年生存率 60.4%。最常见的毒副反应为骨髓抑制，发生率 95.47%，其中Ⅰ度 22.74%，Ⅱ度 45.45%，Ⅲ度 22.74%，Ⅳ度 4.54%。我们的经验是老年非小细胞肺癌患者对于偏小剂量的联合化疗耐受良好，毒副反应较轻，初步疗效令人满意。

放疗是一种局部治疗，化疗与放疗的综合治疗，以序贯进行，还是同步、交替进行各家报道不一。目前认为比较好的措施是“三明治”式的治疗方案，即“化疗－放疗－化疗”的夹心饼干式治疗方法。这种方法主要适用于Ⅲb 期和Ⅳ期的肺癌患者。

其它：肺癌的治疗除手术、放疗、化疗外，还有其他的辅助或综合治疗措施如过继免疫治疗、中药治疗等，均对肺癌治疗产生一定的疗效。我院通过评价紫杉醇、顺铂、爱迪注射液联合化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效、毒副反应，观察了中晚期非小细胞肺癌 26 例，结果令人鼓舞，治疗的病例中 PR 15 例（58%），SD 9 例（35%），PD 2 例（8%）。主要毒副作用是白细胞下降，脱发等均较轻微，无 1 例严重毒副反应。我们认为紫杉醇、顺铂化疗的过程中加用爱迪注射液联合治疗中晚期 NSCLC，可获得疗效好毒副反应轻微的结果。

尽管肺癌的诊断和治疗方面已取得了长足的进展，但其早期诊断率低、预后差的现状并未发生根本性改变。相信随着分子生物学、蛋白质组学（proteomics）及生物信息学（bioinformatics）等技术的迅猛发展，肺癌发病的分子机制将被阐明，早期诊断及根治的愿望将会实现。

关键词：肺癌；诊治进展；肺新生物；诊断

中图法分类号：R734.2　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Humphrey L L, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U. S. preventive services task force [J]. Ann Internal Med, 2004, 140(9): 740－753.

[2] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129－2139.

[3] The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(4): 351－360.

[4] 钱桂生. 肺癌的诊断与治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2002, 19(5): 323－325.

（编辑　薛国文）