

# 第十九章 恶性肿瘤的药物治疗

## 学习目标

1. 通过本章学习，掌握肺癌、乳腺癌、原发性肝癌、胃癌、结直肠癌的治疗原则和药物治疗方法；熟悉肺癌、乳腺癌、原发性肝癌、胃癌、结直肠癌常用药物的种类、作用特点和注意事项；了解肺癌、乳腺癌、原发性肝癌、胃癌、结直肠癌的病因、发病机制和主要临床表现。
2. 具有针对常见恶性肿瘤制定合理药物治疗方案，并评估疗效和监测不良反应的能力。
3. 树立科学严谨的药学理念，提升科学用药与个体化治疗的专业素养。

## 第一节 概述

肿瘤（Tumor），机体在各种致癌因子作用下，局部组织细胞增生所形成的新生物（Neoplasm），这种新生物多呈占位性块状突起，也称赘生物。肿瘤细胞会出现不同于正常细胞的代谢变化，且可通过自身糖酵解和氧化磷酸化之间的转换来适应代谢环境的改变。根据新生物的细胞特性及对机体的危害性程度，可将肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。恶性肿瘤（Malignant neoplasm）是一类以细胞异常增殖为临床特点，通过体循环及淋巴循环转移到机体其他部位，在机体局部形成肿块的恶性疾病。恶性肿瘤可分为癌和肉瘤，癌是指来源于上皮组织的恶性肿瘤；肉瘤是指起源于间叶组织的恶性肿瘤，包括纤维结缔组织、脂肪、肌肉、脉管、骨和软骨组织等。

目前，非感染性疾病（Noncommunicable, NCDs）占据全球主要死亡原因的主导地位，主要包括心血管疾病、癌症、糖尿病、慢性呼吸道疾病等，这些疾病的发生与环境污染、不良生活习惯等因素密切相关。据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）报告显示，2022 年全球恶性肿瘤新增病例 1996 万例，死亡病例 974 万例；大约 20% 的男性或女性都会患上癌症，而大约 11.1% 的男性和 8.3% 的女性会死于癌症。随着全球人口的持续增加和老龄化，预计到 2050 年，全球年新发癌症病例数将达到 3500 万，比 2022 年将增加 77%。全球癌症发病率和死亡率增加的原因还包括癌症主要危险因素分布的改变，社会经济的发展和生活方式的改变等。

恶性肿瘤也是中国的重大公共卫生问题之一，我国癌症谱结构呈现出发达国家癌症谱与发展中国家癌症谱共存的局面，防治难度巨大。我国国家癌症中心与 IARC 联合测算结果表明，2022 年我国癌症新发病例 482.47 万例，全癌种的发病率在 0~34 岁年龄组相对较低，从 35~39 岁年龄组开始显著增加，在 80~84 岁年龄组达到峰值；男性在 25~54 岁的癌症发病率低于女性，在 60 岁以上则高于女性。2022 年我国的恶性肿瘤新发病例和死亡人数与前几年相比均有所增加。新发病例数的增加一方面归因于人口老龄化，另一方面是随着公众肿瘤预防意识的提升和更便捷的医疗条件，越来越多的居民主动参加肿瘤体检及国家筛查早诊早治项目，更多的肿瘤病例被及时检出。死亡人数的增长主要由人口老龄化导致。当前，我国恶性肿瘤负担日益加重，城乡差异较大，地区分布不均衡，癌症防控形势严峻。恶性肿瘤发病数排在前五位的分别为肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌、胃癌，死亡数排在前五位的分别为肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、食管癌。

目前,恶性肿瘤的治疗手段主要有手术切除治疗、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)、靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、内分泌治疗和多种方法结合的综合治疗。手术切除和放射治疗适用于清除局部恶性肿瘤病灶;化学治疗和免疫治疗适用于有远程转移的恶性肿瘤;靶向治疗通过在细胞分子水平上,设计相应的治疗药物,特异性地结合明确的致癌位点,使肿瘤细胞特异性死亡,不会波及肿瘤周围的正常组织细胞;基因治疗通过外源基因导入人体以纠正基因缺陷,最终达到直接或间接抑制或杀伤肿瘤细胞的目的,目前恶性肿瘤基因治疗的概念已从纠正基因缺陷扩大到将外源基因导入人体;内分泌治疗基于某些肿瘤的发生和发展与体内的某些激素密切相关,通过改变体内相关的激素水平进行治疗,如,性激素可以用于乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌的姑息治疗。基于本章主要讨论的内容是肿瘤的药物治疗,所以我们把重点主要放在介绍肿瘤化学治疗的作用机制、用药原则及进展方面。

## 一、恶性肿瘤的病因和发病机制

恶性肿瘤的病因和发病机制十分复杂,是多种因素共同作用的结果,目前可分为外源性因素及内源性因素两部分。

### (一) 外源性因素

**1. 不良生活习惯** 如,吸烟等不良生活习惯,与癌症发生密切相关,约85%肺癌患者有吸烟史。摄入大量烈性酒,可导致口腔、咽喉、食管恶性肿瘤的发生。饮用污染的水、吃霉变食物,可诱发肝癌、食管癌、胃癌。

**2. 环境污染与职业性致癌因子** 城市中工业废气、汽车尾气等都有致癌物质,如氧化亚砷、放射性物质、二氧化硫、一氧化氮等。某些职业的工作环境中存在许多致癌物质,如,石棉、砷、铬、镍、氡、镉、芥子气、电离辐射、微波辐射等。

**3. 天然因素及生物因素** 天然因素在一定条件下,如紫外线,可引起皮肤癌。生物因素主要为病毒,如,人类乳头状病毒感染与宫颈癌有关,乙型肝炎病毒与肝癌有关。此外,细菌、寄生虫、真菌在一定条件下均可致癌,如,幽门螺杆菌感染与胃癌发生有关,黄曲霉菌及其毒素可致肝癌。

**4. 慢性刺激与创伤** 创伤和局部慢性刺激均可能发生癌变,如,烧伤后瘢痕和皮肤慢性溃疡等。

**5. 医源性因素** 如,电离辐射:X线、放射性核素可引起皮肤癌、白血病等;细胞毒药物、激素、砷剂、免疫抑制剂等均有致癌的可能性。

### (二) 内源性因素

**1. 遗传因素** 遗传因素在大多数肿瘤发生中的作用是增加了机体发生肿瘤的概率和对致癌因子的易感性,即遗传易感性,包括染色体不稳定、基因不稳定以及微卫星不稳定。如,家族性结直肠腺瘤性息肉者,因存在胚系细胞APC基因突变,40岁以后大部分均有大肠癌变;Brca-1、Brca-2突变与乳腺癌发生相关,发生率达80%以上。直接遗传的肿瘤只是少数不常见的肿瘤。

**2. 免疫因素** 先天性或后天性免疫缺陷易发生恶性肿瘤,如,丙种球蛋白缺乏症患者易患白血病和淋巴造血系统肿瘤,艾滋病患者恶性肿瘤发生率明显增高。大多数恶性肿瘤发生于免疫功能“正常”的人群,主要原因在于肿瘤能逃脱免疫系统的监视并破坏机体免疫系统,机制尚不完全清楚。

**3. 内分泌因素** 体内激素水平异常是肿瘤诱发因素之一,如,雌激素和催乳素与乳腺癌有关,生长激素可以刺激癌症的发展。

## 二、肿瘤化学治疗的药理学基础

### (一) 细胞动力学

细胞动力学(cytdynamics),通过量化的方法研究细胞群体增殖、细胞分化、细胞分布和细胞消亡

的规律性。肿瘤形成发展过程中,细胞增殖速度是不一致的,对药物的敏感性也不同。肿瘤组织和正常组织均由增殖细胞群和非增殖细胞群组成。增殖细胞群占全部细胞的比例称为生长比率(growth fraction, GF),是反映肿瘤对药物敏感性的重要指标。生长比率越大,肿瘤对药物的敏感性越高,治疗效果越好。非增殖细胞包括两类:①处于休止状态的细胞或暂不增殖的细胞,但在特定条件下会进入增殖期,是肿瘤复发的原因。②终末细胞,与肿瘤的生长关系不大。非增殖细胞群对化疗药物不敏感或完全不敏感。临床上根据作用机制不同将化疗药物分为:细胞周期非特异性药物(cell cycle non-specific drugs)和细胞周期特异性药物(cell cycle specific drugs)。细胞周期非特异性药物对肿瘤增殖细胞群和非增殖细胞群杀灭作用较强,在一定的剂量范围内,量-效关系较好,剂量增加1倍,对癌细胞的杀伤能力可增加数倍甚至是10倍,是目前临床上较为常用的化疗药物。此类药物包括:①烷化剂:环磷酰胺、氮芥、白消安、异环磷酰胺等;②抗肿瘤抗生素:放线菌D、丝裂霉素等;③其他类:顺铂、奥沙利铂等。细胞周期特异性药物对肿瘤细胞的杀伤能力较弱,而且较慢,需要一定的时间才能发挥作用,量-效关系不明显。此类药物包括:①甲氨蝶呤、阿糖胞苷等,主要作用于DNA的合成阶段,仅对细胞增殖的S期有效;②长春碱、长春新碱、紫杉醇等,主要损伤纺锤体使细胞分裂停止于分裂中期。

## (二) 肿瘤分子靶向药物

分子靶向药物(molecular targeted agent),利用肿瘤细胞特殊的生物学特征(如,基因、酶、信号转导)抑制肿瘤细胞增殖,促使肿瘤细胞死亡的药物。分子靶向药物是目前治疗效果较好、副作用较小的化疗药物,主要作用途径包括细胞增殖信号通路及肿瘤血管形成的重要信号转导通路。信号通路(signal pathway)是指将细胞外分子信号经细胞膜传入细胞内发挥效应的一系列酶促反应的通路。细胞表面受体可接受外界刺激,将外界信号转化为细胞内信号,并经过放大,分散产生一系列细胞应答,包括下游基因的表达、细胞内酶活性的变化、细胞骨架的构成等。抗肿瘤分子靶向药物通过阻断信号通路中细胞增殖的关键物质使其能够进行靶向治疗,减少对正常细胞的毒副作用。分子靶向药物是目前抗肿瘤药物研发的热点。

## (三) 抗肿瘤药物作用机制

抗肿瘤药物种类繁多,作用机理不尽相同,按照作用靶点其机制可分为:干扰核酸合成的药物、直接影响DNA结构和功能的药物、影响转录及RNA合成的药物、影响蛋白质合成的药物和新型分子靶向药物。

**1. 干扰核酸合成药物** 此类药物通过干扰或阻碍DNA合成的必要物质,起到阻碍细胞增殖进而杀伤细胞的作用。此类药物与核苷酸代谢所必需的物质化学结构相似,抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止胸腺嘧啶核苷酸的合成;抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能被还原为四氢叶酸,使DNA合成受阻;阻止嘌呤核苷酸合成,影响RNA和DNA合成等都属于此类药物。此类药物包括:氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)、脱氧氟尿苷(floxuridine, FUDR)、甲氨蝶呤(methotresate, MTX)和阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)等。

**2. 损伤纺锤体** 此类药物通过阻碍纺锤丝的形成,抑制有丝分裂。此类药物包括:长春碱(vinblastine, VLB)、长春新碱(vincristine, VCR)、紫杉醇(taxol)等。

**3. 直接作用于DNA, 干扰DNA结构功能** 此类药物包括:博来霉素(bleomycin, BLM)、丝裂霉素(mitomycin)、塞替派(thiotepa, TSPA)、环磷酰胺(sylophosphamide, CTX)等。

**4. 影响转录及RNA合成** 此类药物通过干扰核酸合成中的转录过程,阻碍RNA的合成,此类药物包括:阿霉素(Adriamycin, ADM)等。

**5. 抑制蛋白质合成** 此类药物通过与DNA双螺旋链形成共价键,破坏以DNA为模板的转录过程,使mRNA和蛋白质的合成受阻。此类药物包括:放线菌素D(dactinomycin D)长春新碱等。

**6. 靶向治疗药物** 此类药物通过阻碍肿瘤增殖信号通路或抑制肿瘤相关因子信号通路，从而抑制肿瘤细胞的增殖或影响肿瘤的相关功能。如，贝伐珠单抗（bevacizumab），作为以 VEGF 为靶点的抗体，可以与 VEGF-A 配体结合，使肿瘤血管退化，持续抑制肿瘤血管的再生。

### 三、肿瘤化学治疗的原则

#### （一）化学治疗应用范围

恶性肿瘤进行化学治疗可应用于以下几种情况：①单纯化学治疗，应用于某些全身性肿瘤和晚期肿瘤患者。②手术及放射治疗的辅助化疗。③手术前的新辅助化疗。

#### （二）化学治疗的必要条件

进行化疗的肿瘤患者应具备以下条件：①活检证实为恶性肿瘤，即病理证据确凿。②具有明显的症状、体征。③签署知情同意书，得到病人及家属的配合。④骨髓、肝脏、肾脏、心脏、肺的生理功能指标均处于正常范围。⑤具有有效的监护和积极心理支持。

#### （三）单纯化学治疗

单纯化学治疗（chemotherapy）适用于失去手术机会的肿瘤晚期患者或因特定原因不能进行手术的肿瘤患者及全身性肿瘤不能进行手术切除的患者。肿瘤种类及肿瘤细胞的差异对化疗药物的反应程度不一致，敏感程度也不一致。因此，为提高化疗的疗效，需根据肿瘤的分期分类选择抗肿瘤药物。肿瘤化疗的疗效可分为以下情况：①治愈或延长生存期的肿瘤：绒毛膜上皮癌、恶性淋巴瘤等。②可缓解并延长生存期的肿瘤：前列腺癌、乳腺癌、骨肉瘤等。③可缓解并可能延长生存期的肿瘤：卵巢癌、慢性粒细胞性白血病等。④可能缓解的肿瘤：支气管肺癌、消化道癌、黑色素瘤等。

#### （四）辅助化学治疗

辅助化学治疗（adjuvant chemotherapy）主要是指为提高手术或放射治疗的效果，防止术后肿瘤复发转移及可能存在微转移病灶而进行的化疗。放射治疗前进行化疗目的是缩小肿块体积，减少照射的范围，为放射治疗创造必要的条件。某些肿瘤经过化学治疗，会增加肿瘤细胞对放射治疗的敏感性。手术后化疗主要是清除肿瘤原发病灶切除后残留的微小转移病灶，防止残余肿瘤细胞进入血液循环和淋巴循环，防止术后肿瘤复发。辅助化疗可提高某些肿瘤的治愈率，但对于一些常见的肿瘤尚未有确切的治疗方案。

#### （五）新辅助化学治疗

新辅助化学治疗（neoadjuvant chemotherapy）亦称诱导化疗，是指对于较难切除及不能进行放射治疗的肿瘤，在术前短时间内给予辅助化学治疗，一般给予 3 个疗程，主要目的是缩小原发性肿瘤的范围，有利于手术切除肿瘤。新辅助化学治疗的主要优势有：①缩小肿瘤体积便于手术切除；②防止因手术引起的肿瘤细胞扩散和转移；③避免肿瘤原发灶切除后引起潜伏继发病灶的快速增长；④减少抗药性的产生。新辅助化学治疗应严格掌握适应证，包括：①以往未经治疗的病人；②病人身体条件能够支撑化疗及手术；③化疗后手术能够切除肿瘤；④实验室检查，白细胞  $>4 \times 10^9/L$ ，血小板  $>100 \times 10^9/L$ ，肾功能正常，肿瘤未发生大范围扩散及远处转移。

#### （六）联合化疗

联合化疗（combined chemotherapy）是指一个化学治疗的过程中，根据肿瘤的生物学特性及抗肿瘤药物的药理学特性，合理选择数种药物进行化学治疗。联合化疗的治疗原则包括：①选择单独使用有效的药物，或者在不增加药物毒性的前提下可选择单用无效的药物；②药物之间的作用机理及作用效果与



细胞时相不同；③药物治疗效果相互增益；④药物毒性作用的器官不同或作用于同一器官的不同时相；⑤药物之间无交叉耐药。

### （七）姑息化学治疗

姑息化学治疗主要适用于手术或放射治疗失败或肿瘤已经发生远处转移的患者，目的在于尽量延长患者的生命，提高患者的生活质量。为使化疗效果最大化，化疗前应考虑药物的抗瘤谱、作用机理、毒副作用、及肿瘤的抗药性和病理学分期等问题。出现严重呕吐、腹泻、肝肾及神经系统损伤的患者应立即停止用药。若有严重肾脏疾病，发生骨髓转移，多次进行化疗和放疗使白细胞和血小板低下，应禁止化学治疗。

## 四、抗肿瘤药物研究进展

化学治疗是抗肿瘤的重要手段之一，这就要求医务工作者能够安全、合理、高效的使用抗肿瘤药物。近年来随着分子生物学等相关学科的发展，使抗肿瘤药物研究得以快速发展，并衍生出抗肿瘤药物治疗学，涵盖肿瘤生物学、肿瘤药理学及肿瘤诊断学等，是医师和药师针对肿瘤患者病理、生理、心理等特征制定和实施合理化个体用药方案的基础。

**1. 肿瘤免疫治疗** 肿瘤免疫治疗通过增强机体抗肿瘤免疫功能来抑制和杀伤肿瘤细胞，主要包括肿瘤特异性疫苗、分子靶向载体、免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗、细胞过继免疫治疗等方法。免疫检查点抑制剂（ICIs）程序性细胞死亡蛋白-1（programmed death-1, PD-1）及其配体（PD-L1）抑制剂通过与肿瘤细胞上的PD-L1特异性结合来抑制其表达，从而使功能受抑制的T细胞恢复对肿瘤细胞的识别功能，实现通过自身免疫系统达到抗肿瘤作用。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4（CTLA-4）抑制剂通过阻断CTLA-4后能够恢复T细胞的活性并延长记忆性T细胞的存活时间，从而恢复身体对肿瘤细胞的免疫功能，使得肿瘤控制率提高。肿瘤特异性疫苗，将肿瘤抗原以多种形式导入患者体内，如，肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等，克服肿瘤引起的免疫抑制状态，激活患者自身的免疫系统，从而达到控制或清除肿瘤的目的。细胞因子治疗，尤其是重组人白细胞介素-2，是第一个在非小细胞肺癌患者中研究的免疫治疗剂，白细胞介素-2是T细胞生长因子，能够通过活化T细胞刺激抗肿瘤免疫反应。细胞过继免疫治疗，将致敏淋巴细胞或致敏淋巴细胞的产物应用于细胞免疫功能低下的肿瘤患者中，使其获得抗肿瘤免疫。

**2. 新型分子靶向药物治疗** 分子靶向治疗，是在细胞分子水平上，针对已经明确的致癌位点（肿瘤细胞内部的一个蛋白分子或一个基因片段）设计相应的治疗药物，药物进入体内特异性地与致癌位点相结合，使肿瘤细胞特异性死亡，而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。其主要机制是选择性作用于肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成的关键因子或细胞通路，从而提高选择性、降低毒副作用。蛋白激酶抑制剂能够与腺嘌呤核苷三磷酸（三磷酸腺苷，ATP）竞争性结合细胞外的配体结合位点，阻断蛋白激酶的活化过程，继而抑制癌细胞增殖和肿瘤血管形成。根据其抑制蛋白种类的不同，可分为丝氨酸蛋白激酶抑制剂、苏氨酸蛋白激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂。博舒替尼（bosutinib），一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂，Src和Bcr-Abl的双重抑制剂，用于治疗白血病，属于第二代激酶阻断靶向治疗药物。其他蛋白激酶抑制剂还包括伊马替尼（imatinib）、吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）等。

**3. 抗肿瘤中药** 许多中药成分能够抑制肿瘤血管再生，如，苦参中的苦参碱，并能够作用于肿瘤细胞脱氧核糖核酸（DNA），影响肿瘤细胞的正常周期；姜黄中的姜黄素、胡椒碱及多糖，能够抑制肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞凋亡；秋水仙植物中的秋水仙碱，能够促使肿瘤细胞骨架解散。有些中药还可以通过调节免疫系统功能或降低化学治疗毒性等方式发挥抗肿瘤作用。然而中药的安全性、有效性及质量可控性也是影响中药发展的主要因素。

总之，抗肿瘤药物治疗学分别对肿瘤的流行病学特征、病理学特征、临床诊断标准、处理原则及药物治疗方案等内容进行阐述，对肿瘤的诊断、药物治疗及预后均有十分重要的意义，是从事肿瘤治疗的医务工作者必须掌握的一门学科。抗肿瘤药物种类繁多，临床医生和药师在选择药物时，应以抗肿瘤药物治疗学为指导，注意理论联系实际。

## 第二节 肺 癌

### 一、肺癌概述

肺癌（原发性支气管癌），最常见的肺部原发性恶性肿瘤，起源于呼吸上皮细胞（支气管、细支气管、肺泡）。近半个世纪以来，世界各国肺癌的发病率和死亡率都呈明显上升趋势，根据 2022 年全球癌症统计报告中全球肿瘤流行病学统计数据显示，肺癌在所有癌症类型中，发生率和死亡率均居首位。肺癌的病因和发病机制迄今尚未完全明确。一般认为肺癌的发病与下列因素有关：吸烟、职业、致癌因子（石棉、无机砷化合物、二氯甲醚）、电离辐射、营养与饮食等。此外，病毒、真菌、毒素、内分泌失调以及遗传等因素对肺癌的发生也可能起到一定的作用。肺癌早期诊断无特异性，常伴有刺激性咳嗽、痰中带血及胸闷等呼吸系统症状，可伴有区域淋巴结及血行转移；病情进展速度与肺癌病理学类型及细胞生物学特性有关。肺癌按组织病理学可分为：

#### （一）非小细胞癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）

1. 鳞状上皮细胞癌（squamous cell cancer） 简称鳞癌，多来源于段和亚段的支气管黏膜柱状上皮细胞，在受到致癌物质的刺激、诱发后发生癌变而形成。临床较常见，约占肺癌的 40% ~ 69%，多见于老年男性，与吸烟关系密切，恶性程度低，进展缓慢，转移晚。典型的鳞状细胞癌，细胞体积大，呈多形性，胞浆丰富，有角化倾向，核畸形，染色深，细胞间桥多见，常呈鳞状上皮样排列。

2. 腺癌（adenocarcinoma） 起源于支气管腺体，也可来自瘢痕组织。临床较常见，多为周围型，约占肺癌的 20% ~ 40%，女性多见，恶性程度较高。典型的腺癌呈腺管或乳头状结构，细胞大小较一致，圆形或椭圆形，胞浆丰富，含有黏液，核大，染色深，常有核仁，核膜比较清楚。

3. 大细胞癌（large cell lung cancer） 约占肺癌的 2% ~ 8%，恶性程度中等。癌细胞为多边形或不规则形，大小不一，胞浆丰富，核大，核仁明显，核分裂常见，呈实性巢状排列，常见大片出血性坏死。

4. 其他 包括腺鳞癌、肉瘤样癌、类癌、支气管腺体癌（腺样囊性癌、黏液表皮样癌等）。

#### （二）小细胞癌（small cell lung cancer）

来源于支气管黏膜上皮和神经外胚层的肠嗜铬细胞或嗜银细胞。恶性程度最高，约占肺癌的 10%，发展快，侵袭力强，远处转移早。癌细胞为圆形或菱形，体积小，类似淋巴细胞，胞浆少，染色深。

### 二、肺癌诊断要点

肺癌的临床表现比较复杂，症状和体征的有无、轻重以及出现的早晚，取决于肿瘤发生的部位、病理类型、有无转移、有无并发症，以及患者的反应程度和耐受性的差异。肺癌的症状大致分为：局部症状、全身症状、肺外症状、浸润和转移症状。总的来说，对于 40 岁以上，长期重度吸烟，患有慢性呼吸道疾病、具有肿瘤家族史及致癌职业接触史的高危人群，出现下列情况之一，应作为可疑肺癌对象进行相关检查：①咳嗽程度加重，次数变频，咳嗽性质改变，如，呈高音调金属音，持续时间 2 ~ 3 周。

②出现原因不明的痰中带血或咯血。③原因不明的肺脓肿，胸部有不规则的隐痛或钝痛，四肢关节疼痛。④肺部孤立性圆形病灶和单侧性肺门阴影增大。⑤原有的肺结核病灶已稳定，而形态或性质发生改变。⑥与肿瘤相关的异位激素分泌综合征，如，异生长激素综合征、神经-肌肉综合征和异位甲状旁腺激素分泌综合征等。⑦淋巴结转移时可见气管旁或隆突下淋巴结肿大，可压迫气道，出现胸闷、气急甚至窒息。

### 三、肺癌辅助检查

#### （一）影像学检查方法

目前，影像学检查方法主要有X线胸片、电子计算机断层扫描（CT）、磁共振成像技术（MRI）、正电子发射计算机断层扫描（PET）、超声、核素显像等，应根据患者病情选择相应的检查方法。

**1. X线胸片** X线胸片是诊断肺癌的重要手段，X线下肺野可见块状阴影，轮廓不规则，常呈现小的分叶或切迹。边缘模糊毛糙，常显示细短的毛刺影。

**2. CT和高分辨率CT（HRCT）** CT检查能发现X线胸片所不能发现的肺内隐蔽部位的病灶，并能通过图像处理方法对病灶进行形态学上的分类和定性。早期肺肿瘤CT检查常呈小结节影，晚期肿瘤较大，常呈分叶状肿块。肿瘤边缘若不规则，有多发棘状突起，代表肿瘤以浸润型生长。肺肿瘤内可有不规则低密度区；增强检查，低密度区更为明确，代表瘤内坏死组织。直径 $<2\text{cm}$ 肿瘤内可见细小充气的细支气管影，病理上为瘤组织所包绕的正常或轻度扩张的细支气管。螺旋CT可以发现直径 $<5\text{mm}$ 的肿瘤，尤其当病变靠近膈肌、胸壁时。HRCT可以进一步显示肺肿块内部结构、边缘特征及其与肺门、胸膜的关系。如，腺癌内部常有小空泡，边缘多有脐样切迹或深分叶、毛刺和胸膜牵拉；鳞癌边界较规则，中心易坏死形成空洞，多呈偏心性，内壁凹凸不平；小细胞癌肺内原发灶可能很小且边界光滑，且转移淋巴结很大；大细胞癌则多呈土豆样较大肿块。

**3. 磁共振成像技术** MRI可区分血管和肺实质病变，且MRI冠状面图像可以清楚地显示主动脉弓下、左肺动脉与左支气管间的肿瘤。与CT相比，在明确肿瘤与大血管之间关系、发现脑实质或脑膜转移上有优越性，而在发现肺部 $<5\text{mm}$ 的小病灶方面不如CT敏感。对于肺癌的淋巴结转移，MRI诊断纵隔或肺门淋巴结肿大较CT更敏感，同时也能显示肿瘤旁气管以及支气管、血管受压和移位情况。在应用MRI对肺门及纵隔内淋巴结肿大的检查时，一般认为淋巴结短轴径 $>10\text{mm}$ 为异常，隆突下区 $>12\text{mm}$ 为异常，而上段气管旁及左侧支气管周围淋巴结 $>7\text{mm}$ 为异常，乳内动脉区及横膈组淋巴结 $>6\text{mm}$ 也视为异常。

**4. 正电子发射计算机断层扫描** PET能探查局部组织代谢异常，对肺内良恶性疾病鉴别的敏感性为95%，特异性可达81%，可以较准确地对直径 $>1\text{cm}$ 的肺癌及其有无纵隔淋巴结转移进行诊断，但仍有一定的假阳性（如感染性肺病变）及假阴性腺癌结节（如肺泡癌、类癌等）。对于 $<1\text{cm}$ 的肺结节，可1~3个月后复查CT扫描。

**5. 超声检查** 由于肺内气体及肋骨、胸骨的遮挡，超声通常并不能显示肺内病灶，肺癌患者的超声检查主要应用于锁骨上区淋巴结、肝脏、肾上腺、肾脏等部位及脏器转移瘤的观察，为肿瘤分期提供信息；超声还可用于对于胸腔、心包积液的检查及抽液体前的定位。

**6. 骨核素扫描** 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等检查验证；术前PET检查可以替代骨扫描。

#### （二）痰液细胞学检查

痰液细胞学检查是一种简单、有效、无创且易于普及的、能达到早期诊断目的的方法之一。根据细胞学形态标准，能够确定良恶性病变，大部分病例就细胞形态表现还能够推断其组织来源。鳞癌是肺癌

最常见的一种类型，主要发生在大支气管，痰液细胞学检查的采用率较高；分化程度高的鳞癌细胞多成团或散在、腺腔样或乳头状排列，散在的呈圆形或椭圆形，胞浆可见空泡，核仁大，多嗜碱性。小细胞未分化癌，恶性程度很高，细胞体积较小，直径约  $8 \sim 10\mu\text{m}$ ，似淋巴细胞样，癌细胞呈圆形、卵圆形、三角形或呈特殊形态（如，燕麦形），一端钝圆，另一端尖细；染色质深，结构似滴状。大细胞未分化癌的特点是胞体大，核大，核仁明显，胞质较多，既没有鳞癌特点，亦无腺癌特点，癌细胞多为单个细胞脱落。

### （三）纤维支气管镜检查

对位于近端气道内的肿瘤，纤维支气管镜刷检结合钳检阳性率达  $90\% \sim 93\%$ 。一般将肺癌的支气管镜下改变分为增生型和浸润型。增生型表现为菜花状、结节状、息肉状或乳头状突起，其边界清楚，周围支气管正常，部分肿瘤表面有坏死、出血或伪膜；浸润型支气管镜下可见支气管黏膜充血、水肿、糜烂或溃疡，黏膜也可增厚，出现纵行皱襞，管腔变窄甚至闭塞。肺癌的支气管镜下改变还可归纳为支气管管壁的变化和管腔的变化。肿瘤在支气管壁上生长可呈结节状、多结节状、平滑、凹凸或颗粒状，可见坏死和血管怒张。也可呈浸润性生长，黏膜表面凹凸不平、肥厚、粗糙、血管怒张、光泽消失、坏死；部分黏膜表现为苍白、肿胀、充血、软骨轮廓不清。管腔变化主要表现为狭窄和闭塞。

### （四）活体组织检查

活体组织检查技术近年来在临床已应用广泛，对肺部病变的诊断准确率较高，对纤维支气管镜和痰液细胞学检查不能确诊的病例，活体组织检查可以提供确切的病理诊断；包括淋巴结活检、经胸壁肺穿刺活检、胸腔镜活检、开胸肺活检等。活体组织检查一般常用石蜡包埋，切片用苏木精-伊红（HE）染色，在  $1 \sim 4$  天内做出病理诊断。为了满足临床需要，还要做冰冻切片；一般在 15 分钟左右就可以作出准确的诊断。

### （五）血清肿瘤标记物

**1. 癌胚抗原（CEA）** 具有人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋白，可进入淋巴与血液循环中，使血清中水平升高。有研究表明，肺腺癌血清中 CEA 水平明显高于其他类型肺癌，提示其在肺腺癌的诊断中具有很高的临床价值。

**2. 神经特异性烯醇酶（NSE）** 糖酵解酶，主要存在于神经元及外周神经内分泌组织中，因小细胞肺癌具有神经分泌特性，故 NSE 是小细胞肺癌敏感性和特异性均较高的标志物，常作为小细胞肺癌诊断的首选标志物。

**3. 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（CYFRA21-1）** 细胞结构蛋白，一般位于肿瘤细胞的细胞质中，当肿瘤细胞死亡，便释放到血清中，使其血清中水平升高，CYFRA21-1 常作为肺鳞癌的特异性标志物，在肺鳞癌的临床诊断中具有很重要的意义。

**4. 胃泌素释放肽前体（ProGRP）** 胃泌素前体释放肽片段，小细胞肺癌患者血清内可特异性分泌 ProGRP，在临床中常被作为小细胞肺癌诊断的重要指标，其敏感度高达  $85\%$ ，对于小细胞肺癌的早期筛查意义重大。

**5. 鳞状细胞癌抗原（SCCAg）** 特异性很好且是最早用于诊断癌的肿瘤标志物，血清 SCCA 测定对各种鳞状上皮细胞癌的诊断均有很高的特异性，就生物活性而言属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族，包括两个基因 SCCA1 和 SCCA2；SCCA 广泛存在于不同器官的正常组织中（含量极微）和恶性病变的上皮细胞中。

CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP、SCCAg 联合检测可减少因单一肿瘤标志物的检测而导致的肺癌漏诊和误诊现象，提高其敏感性和特异性，有利于肺癌与肺良性疾病的鉴别诊断，为肺癌的早期诊



断、疗效检测和预后评估提供依据。

### （六）酶学检查

某些酶如  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶 (AAT)、胎盘碱性磷酸酶 (PAKP)、淀粉酶、芳香羟化酶 (AHH)、唾液酸、磷酸己糖异构酶 (PHI) 和乳酸脱氢酶的同工酶 (LDH-5、LDH-3) 以及谷胱甘肽 S-转移酶等也具有一定参考价值。

### （七）呼出气标记物检测

近年来,呼出气体挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOCs) 检测具有快速、无创、便捷、灵敏度高、可重复性好等优势,作为一种新型的诊断方法已成为研究的热点。VOCs 的组成和浓度可以反映肺癌的疾病状态,建立和开发其数据库及模型,对肺癌早期诊断具有十分重要的意义。虽然使用呼出气中的 VOCs 作为肺癌的早期诊断模型有诸多优点,但 VOCs 种类繁多,来源复杂,同时 VOCs 检测涉及技术内容多,主要难点在于样本的获取、处理及检测所使用检测技术和方法很多,目前仍缺乏统一的标准。

## 四、肺癌处理原则

### （一）采取以外科治疗为主的综合治疗

外科手术是治疗肺癌的首选方案,但是临床中约有 75% 的患者出现症状就诊时已属于肺癌晚期,确诊时就失去了手术机会。对于不能实施外科手术治疗的患者,应及时采取放射治疗、化疗、分子靶向治疗、免疫治疗和中医药治疗等其他治疗手段综合治疗。对于没有发生转移的 I 期、II 期和部分 IIIA 期病人可进行手术根治性切除, I 期病人术后辅以免疫治疗; II 期病人术后可采用辅助化疗; IIIA 期病人可先进行新辅助化疗,在此基础上再进行根治性手术切除,术后辅以化学治疗。对于手术切除不完全者,术后可进行放射治疗。对于 IIIB 期病人,往往手术难以完全切除,以化学与放射治疗结合为主; IV 期病人治疗原则为减轻痛苦、提高生活质量为主,争取延长生存期,此类病人的治疗方法是姑息治疗。

### （二）疼痛处理

采取各种护理措施减轻疼痛,减少可诱发和加重疼痛的因素。提供舒适安静的环境,保证患者充分的休息;小心搬动患者,防止用力不当引起病变部位疼痛;指导协助胸痛患者用手或枕头护住胸部以减轻疼痛。药物止痛,按医嘱用药,遵循三阶梯镇痛用药原则,按需按时给药,有条件采用自控用药。物理治疗,如按摩、针灸、经皮肤电刺激止痛穴位或局部冷敷等,以降低疼痛的敏感性。

### （三）用药护理

化疗药物不仅杀伤癌细胞,对机体正常的白细胞也有杀伤抑制作用,应注意观察骨髓抑制情况,每周检查 1~2 次白细胞总数,当白细胞计数降至  $3.5 \times 10^9/L$  时应及时报告医师,当白细胞计数降至  $1 \times 10^9/L$  时,遵医嘱使用抗生素以预防感染,并作好保护性隔离。化疗期间饮食宜少量多餐,避免粗糙、过热、酸、辣刺激性食物,以防损伤胃肠黏膜。化疗前后 2h 避免进餐。化疗后患者常出现口干、口腔 pH 值下降,易致牙周病和口腔真菌感染,需要进行口腔护理。因化疗药物刺激性强,疗程长,要注意保护静脉血管,防止药物外渗。

### （四）肺癌合并肺结核化疗原则

肺癌患者常并发肺结核,对于此类患者要遵循“早期、规律、全程、联合、适量”的结核病化疗原则。非活动性肺结核患者,以治疗肺癌为主;活动性肺结核患者,肺结核和肺癌化疗需要同时进行。肺结核按初治、复治及耐药的化疗方案给予治疗。肺癌按病理类型、分期及全身情况选择一种或多种治

疗方法的综合治疗方案。

### （五）化疗禁忌证

1. 患者全身情况差，Karnofsky 功能状态评分（KPS） $<60$  或体力状况 ECOG 评分  $>2$ ，不宜进行化疗。
2. 白细胞少于  $3.0 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞少于  $1.5 \times 10^9/L$ ，血小板少于  $60 \times 10^9/L$ ，红细胞少于  $2 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白低于  $80g/L$  的肺癌患者原则上不宜化疗。
3. 肺癌患者肝肾功能明显异常或有严重并发症者，不宜化疗。
4. 在化疗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中再度恶化者，应当停止原方案，酌情选用其他方案；化疗不良反应达 3~4 级、并对患者生命有明显威胁时，或出现严重的并发症时，应当停药，下次治疗时改用其他方案。

## 五、肺癌药物治疗方案

肺癌的药物治疗主要包括化学药物治疗（化疗）、免疫治疗和分子靶向治疗/应用抗血管生成药。化疗分为新辅助化疗、辅助化疗、姑息化疗，应当严格掌握临床适应症，并在医师和药师指导下施行。目前肺癌常用的化疗药物分为两大类，细胞周期特异性药物：抗代谢药物及有丝分裂抑制剂，如长春新碱（VCR）、异长春花碱（长春瑞滨，NVB）、依托泊苷（VP-16）、吉西他滨（GEM）、紫杉醇（TAX）等；细胞周期非特异药物：烷化剂、抗生素类、顺铂（DDP）、卡铂等。

### （一）小细胞肺癌化疗药物

小细胞肺癌具有增长快、易早期远处转移、易复发的生物学特征，对化疗药物非常敏感，故化疗已成为小细胞肺癌的首选治疗方案。目前 EP 方案（依托泊苷 + 顺铂）仍是治疗各期小细胞肺癌的标准方案。

**1. EC + atezolizumab/度伐利尤单抗/斯鲁利单抗方案** （输注顺序：atezolizumab/度伐利尤单抗/斯鲁利单抗，继之卡铂，之后依托泊苷）atezolizumab 1200mg/阿得贝利单抗 20mg/kg/度伐利尤单抗 1500mg/斯鲁利单抗 4.5mg/kg 静脉输注第 1 天（首次输注时间至少持续 60 分钟，如耐受性良好，随后的输注时间至少持续 30 分钟）卡铂 AUC = 5 静脉输注第 1 天；依托泊苷  $100mg/m^2$  静脉输注第 1~3 天每 3 周重复，共 4 周期 4 周期后 atezolizumab 1200mg/度伐利尤单抗 1500mg/斯鲁利单抗 4.5mg/kg 维持治疗，atezolizumab/斯鲁利单抗每 3 周重复，度伐利尤单抗每 4 周重复，直至疾病进展或毒性不可耐受。阿得贝利单抗每 3 周重复，直至疾病进展或毒性不可耐受，最多用至 2 年。

**2. EP 方案** 依托泊苷  $100mg/m^2$  静脉输注第 1~3 天；顺铂  $75mg/m^2$  静脉输注第 1 天每 3 周重复，共 4~6 周期。

**3. EC 方案** 依托泊苷  $100mg/m^2$  静脉输注第 1~3 天；卡铂 AUC = 5~6 静脉输注第 1 天每 3 周重复，共 4~6 周期。

**4. EL 方案** 依托泊苷  $100mg/m^2$  静脉输注第 1~3 天；洛铂  $30mg/m^2$  静脉输注第 1 天每 3 周重复，共 4~6 周期。

**5. IP 方案** 伊立替康  $60mg/m^2$  静脉输注第 1、8、15 天；顺铂  $60mg/m^2$  静脉输注第 1 天每 4 周重复，共 4~6 周期。

**6. IC 方案** 伊立替康  $50mg/m^2$  静脉输注第 1、8、15 天；卡铂 AUC = 5 静脉输注第 1 天每 4 周重复，共 4~6 周期。

### （二）非小细胞肺癌化疗药物

**1. EP 方案** 依托泊苷  $80 \sim 120mg/m^2$ ，静滴第 1~3 天；顺铂  $60 \sim 120mg/m^2$ ，第 1 天静滴。每 3 周

为1周期,3周期为1疗程,有效率19%~38%。

**2. CAP 方案** 环磷酰胺  $400 \sim 500\text{mg}/\text{m}^2$ , 静注第1天;阿霉素(ADM)  $40 \sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ , 静注第1天;顺铂  $40 \sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴第1天。每4周为1周期。

**3. MVP 方案** 丝裂霉素  $8\text{mg}/\text{m}^2$ , 静脉注射, 第1、5、10天;长春地辛  $3\text{mg}/\text{m}^2$ , 静脉注射, 第1、9天;顺铂  $120\text{mg}/\text{m}^2$ , 静脉注射, 第1、5天。

**4. NP 方案** 长春瑞滨(NVB)  $25 \sim 30\text{mg}/\text{m}^2$ , 静注第1、8天;顺铂(DDP)  $75\text{mg}/\text{m}^2$  静滴第1天。每3周为1周期。

**5. LP 方案** 紫杉醇  $135 \sim 175\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴第1天;卡铂(CBP)  $75\text{mg}/\text{m}^2$  (或  $\text{AUC} = 5 \sim 6$ ) 静滴第1天。每3周为1周期。

**6. DC 方案** 多西他赛(DTX)  $50 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴第1天;顺铂(DDP)  $75 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$  静滴第1天。每3周为1周期,有效率为30%~66%。

**7. GP 方案** 吉西他滨  $1000 \sim 1250\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴第1、8天。顺铂(DDP)  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴第1、2天。每3周为1周期。

### (三) 分子靶向药物

**1. 吉非替尼(gefitinib)** 分子量低,选择性抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶活性,适用于治疗EGFR突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。推荐剂量为250mg,每天1次,空腹或与食物同服。

**2. 厄洛替尼(erlotinib)** 该药较吉非替尼亲和力更高,特异性更强,且能延长患者生存期。厄洛替尼单药用于非小细胞肺癌的推荐剂量为150mg/日,至少在进食前1h或进食后2h服用。持续用药易出现不能耐受的毒性反应。

## 六、对肺癌的建议

肺癌应当采取综合治疗的原则,即根据患者的机体状况、肿瘤的病理学类型、浸润范围(临床分期)和发展趋向等,采取多学科整合治疗(MDT to HIM, Multidisciplinary team to Holistic Integrative medicine)模式,有计划、合理地应用手术、化疗、放疗和生物靶向等治疗手段,以期达到根治或最大程度控制肿瘤、提高治愈率、改善患者的生活质量、延长患者生存期的目的。

对于不能手术切除的非小细胞癌患者,推荐放疗、化疗联合的治疗手段,根据具体情况可选择同步或序贯放化疗。同步治疗推荐化疗药物为依托泊苷/顺铂或卡铂(EP/EC)与紫杉醇或多西他赛/铂类。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、血液学检查、影像学检查、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。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。

## 思考题

答案解析

主诉:男性,62岁,因“持续性咳嗽、痰中带血3个月,加重伴胸痛、消瘦1个月”就诊。现病史:患者3个月前无明显诱因出现干咳,逐渐加重,偶有痰中带血丝,未重视。近1个月咳嗽加剧,伴右侧胸痛(钝痛,活动后加重),体重下降约10公斤,乏力明显。无发热、盗汗。既往史:吸烟30年,每日20支;高血压病史5年,规律服药控制。个人史:长期从事建筑行业(接触石棉史不详)。家族史:父亲患肺癌去世。体格检查: T  $36.8^{\circ}\text{C}$ , P 88次/分, R 20次/分, BP 130/85mmHg; 右侧锁骨上触

及一枚质硬、无痛性淋巴结（约 1.5cm）；

右肺呼吸音稍减弱，余无特殊；辅助检查：（1）胸部 CT：右肺上叶见一 3.5cm × 3.0cm 不规则肿块，边缘毛刺，伴分叶征，右肺门淋巴结肿大。（2）支气管镜活检：病理示中分化腺癌，免疫组化提示 TTF-1（+），PD-L1 表达阳性（TPS 50%）。（3）基因检测：EGFR 21 号外显子 L858R 突变阳性。（4）脑部 MRI：右侧额叶见一 1.0cm 转移灶。（5）肿瘤标志物：CEA 35.2ng/ml（正常 <5ng/ml）。

1. 该患者的临床诊断是什么？诊断依据有哪些？
2. 需与哪些疾病进行鉴别诊断？如何鉴别？
3. 针对该患者，首选的治疗方案是什么？并说明理由。

## 第三节 乳腺癌

### 一、乳腺癌概述

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一，发病率位居女性恶性肿瘤的首位，严重危害全球女性的身心健康。乳腺癌需要手术、放疗、化疗、内分泌治疗等综合治疗，单纯用某一种治疗手段可能达不到预期疗效，会使生存率大大下降。目前，通过采用综合治疗手段，乳腺癌已成为疗效最佳的实体肿瘤之一。

乳腺癌的发病机制至今尚不十分清楚，目前认为乳腺癌的发生与生育及内分泌等因素有关。乳腺是多种内分泌激素的靶器官，如，雌激素、孕激素、泌乳激素，其中雌酮及雌二醇对乳腺癌的发病有直接关系。乳腺癌的发病年龄 20 岁以前较少，20 岁以后发病率迅速上升，45 ~ 50 岁发病率较高，绝经后发病率继续上升，这可能与年老者雌酮含量提高有关。目前公认的乳腺癌高危因素有：12 岁以前月经初潮、50 岁以后才闭经、30 岁以后生育足月第一胎、产后未曾哺乳、长期摄入高脂肪饮食、超重、有乳腺癌家族史、精神因素等。部分物理因素例如胸部放射线照射，也会增加患病风险。乳腺癌有多种分型方法，常用的病理分型如下。

#### （一）非浸润性癌

包括导管内癌（癌细胞未突破导管壁基膜）、小叶原位癌（癌细胞未突破末梢乳管或腺泡基膜），预后较好。

#### （二）早期浸润性癌

包括早期浸润性导管癌（癌细胞突破管壁基膜，开始向间质浸润）、早期浸润性小叶癌（癌细胞突破末梢乳管或腺泡基膜，开始向间质浸润，但仍局限于小叶内）。此型仍属早期，预后不如非浸润性癌，但比浸润性癌好。

#### （三）浸润性特殊型癌

包括乳头状癌、髓样癌（伴有大量淋巴细胞浸润）、小管癌（高分化腺癌）、腺样囊性癌、黏液腺癌、大汗腺样癌、鳞状细胞癌。此型分化一般较高，预后尚好。

#### （四）浸润性非特殊型癌

包括浸润性小叶癌、浸润性导管癌、硬癌、髓样癌（无大量淋巴细胞浸润）、单纯癌、腺癌等。此型一般分化低，预后较上述类型差，且是乳腺癌中最常见的类型，但判断预后尚需结合疾病分期等因素。

### 二、乳腺癌诊断要点

早期乳腺癌不具备典型症状和体征，不易引起患者重视，常通过体检或乳腺癌筛查发现。乳腺癌的



典型体征，多在癌症中期和晚期出现。

**1. 乳腺肿块** 80%的乳腺癌患者以乳腺肿块为首诊体征；患者常无意中发现肿块，多为单发、质硬、边缘不规则、表面欠光滑；大多数乳腺癌为无痛性肿块，仅少数伴有不同程度的隐痛或刺痛。

**2. 乳头溢液** 非妊娠期从乳头流出血液、浆液、乳汁、脓液，或停止哺乳半年以上仍有乳汁流出者，称为乳头溢液。引起乳头溢液的原因很多，常见的疾病有导管内乳头状瘤、乳腺增生、乳腺导管扩张症和乳腺癌。单侧单孔的血性溢液应进一步行乳管镜检查，若伴有乳腺肿块更应重视。

**3. 皮肤改变** 乳腺癌引起皮肤改变可出现多种体征，最常见的是肿瘤侵犯乳房悬韧带（Cooper 韧带）后与皮肤粘连，出现酒窝征。若癌细胞阻塞了真皮淋巴管，则会出现橘皮样改变。乳腺癌晚期，癌细胞沿淋巴管、腺管或纤维组织浸润到皮内并生长，形成皮肤卫星结节。

**4. 乳头、乳晕异常** 肿瘤位于或接近乳头深部，可引起乳头回缩。肿瘤距乳头较远，乳腺内的大导管受到侵犯而短缩时，也可引起乳头回缩或抬高。乳头乳晕湿疹样癌即佩吉特病，表现为乳头皮肤瘙痒、糜烂、破溃、结痂、脱屑、伴灼痛，甚至乳头回缩。

**5. 腋窝淋巴结肿大** 隐匿性乳腺癌乳腺体检摸不到肿块，常以腋窝淋巴结肿大为首发症状。医院收治的乳腺癌患者 1/3 以上有腋窝淋巴结转移。初期可出现同侧腋窝淋巴结肿大，肿大的淋巴结质硬、散在、可推动。随着病情发展，淋巴结逐渐融合，并与皮肤和周围组织粘连、固定。晚期可在锁骨上和双侧腋窝摸到转移的淋巴结。

### 三、乳腺癌辅助检查

#### （一）乳腺钼靶 X 线检查

乳腺疾病的最基本检查方法，在检出钙化方面，具有其他影像学方法无可替代的优势，但对致密型乳腺、近胸壁肿块的显示不佳，且有放射性损害，对年轻女性患者不作为首选检查方法。

**1. 乳腺癌钼靶的直接征象** ①单纯钙化最易出现在导管原位癌，钙化的形成是肿瘤细胞坏死、脱屑和钙盐沉积所致。钙化灶的表现分为三种：线状、短杆状，泥沙样，成丛成簇样钙化。线状或泥沙样钙化的密度、形态和大小多不均质，丛状及簇状钙化多呈圆形、不规则形或从乳头向深部走向的 V 形。②单纯肿块改变最常见，大多见于黏液腺癌、髓样癌和浸润性导管癌，肿块多为不规则形，浸润边缘、星芒状边缘及小分叶状边缘被认为是恶性征象。如果 X 线片上所测量的肿块小于临床所扪及的肿块，也是诊断乳腺癌的有力证据。③肿块伴钙化常位于肿块中、边缘或周围，钙化灶多为泥沙样或针尖大小。当肿块伴钙化中的钙化颗粒数目多于 10 枚，或  $1\text{cm} \times 1\text{cm}$  范围内超过 5 枚，或钙化灶直径  $\geq 3\text{cm}$  时，浸润性导管癌的比例明显增高。④正常乳腺结构扭曲，包括从一点发出的放射状影、局灶性收缩，或者在实质的边缘扭曲，而未见明显肿块。

**2. 乳腺癌钼靶的间接征象** 间接征象是指乳腺癌周围组织继发性改变所形成的影像。常见间接征象有血管异常增粗、局限性皮肤增厚、漏斗征、恶性晕圈征、Cooper's 韧带牛角征等。

#### （二）超声检查

超声检查能显示出乳腺癌微小状态时的声像特征，具有高度的敏感性和良好的特异性。因其简便易行、灵活直观、无创无辐射等特点，适用于所有疑诊乳腺病变的人群。动态观察包括观察肿块的可压缩性及活动度，其主要表现为：①恶性肿块通常轮廓不整齐，呈分叶状，边缘多粗糙，纵径通常大于横径，无包膜回声，内部回声不均匀，呈实性衰减，肿块后方回声多减弱且不清，侧方声影少见，常有周围组织浸润，彩色多普勒血流图（CDFI）显示肿块内有较丰富的高阻血流。②钙化呈强回声光点或光团，其后方有声影，但对于微小钙化显示有困难。③结构紊乱，表现为腺体增厚，内部呈强弱不等的网格状回声。④导管出现增粗扩张。⑤转移性淋巴结肿大，多表现为单个或多个群集淋巴结，形态不规

整,边缘不光滑,被膜断续可见,皮髓质分界不清且回声较低,CDFI显示皮髓质区血流信号丰富。

### (三) CT扫描

高分辨率、空间定位准确,可清晰显示乳腺各层的解剖结构,对囊肿、出血和钙化的敏感性高,而增强扫描能提高致密型乳腺中恶性病变的检出率。乳腺癌CT形态特点:①肿块形态学上CT表现与X线相似,但由于CT的空间及密度分辨率高,可发现较小的病变,同时可根据CT值的测量对囊肿、肿块内的脂肪以及出血、坏死进行判断。②钙化与X线表现相似,但对于非常细小的钙化灶显示不及X线钼靶。③乳头内陷及局部皮肤增厚、凹陷。④乳腺后间隙消失及淋巴结增大,能够显示腋窝及胸骨后肿大的淋巴结。

### (四) 乳腺MRI

乳腺MRI检查的优势在于敏感性高,能显示多病灶、多中心或双侧乳腺癌病灶,并能同时显示肿瘤与胸壁的关系、腋窝淋巴结转移情况等,为制定手术方案提供更可靠的依据;缺点在于特异性中等,假阳性率高,对微小钙化性病变显示不满意,此外,检查时间长、费用昂贵;故不作为首选检查方法。

乳腺MRI形态学上主要表现为形态不规则,呈星芒状或蟹足样,边缘不清或呈毛刺样。T1W1上病变多呈低或中等信号,T2W1上病变信号强度根据其细胞、纤维成分及含水量不同而异,纤维成分多的病变信号强度低,细胞及含水量多的病变信号强度高,恶性病变内部可有液化、坏死、囊变或纤维化,甚至出血,可在T2W1上表现为高、中、低混杂信号。大多数乳腺癌在动态增强MRI显示为“速升速降”或“速升-平台-缓降”的强化曲线。良性病变多为“缓升缓降”的表现。

### (五) 核素显像

目前较常用的18氟-脱氧葡萄糖正电子计算机断层扫描(PET),通过检测葡萄糖代谢等指标获得功能和代谢信息,检查乳腺癌原发灶及转移灶。糖转运蛋白1超表达及己糖激酶活性增加,导致 $^{18}\text{F}$ 标记的氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose, $^{18}\text{F}$ -FDG)浓聚于癌细胞内。不同病理类型、分级及增殖状态的乳腺癌, $^{18}\text{F}$ -FDG标准化摄取值不同:浸润性导管癌明显高于小叶癌,恶性程度高者显著高于恶性程度低者,弥散性生长方式者明显低于边界清晰者,增殖速率慢者低于增殖速率快者。

## 四、乳腺癌治疗原则

乳腺癌应采用综合治疗的原则,根据肿瘤的生物学行为和患者的身体状况,联合运用多种治疗手段,兼顾局部治疗和全身治疗,以期提高疗效和改善患者的生活质量。

## 五、乳腺癌药物治疗方案

### (一) 内分泌治疗

目前主要是基于雌激素受体(ER)的状态来判断是否应该对患者进行内分泌治疗。根据ER状态把乳腺癌患者分为三类:内分泌敏感型(ER表达 $>10\%$ ),内分泌不确定型,内分泌无反应型。病理学上认为ER阳性细胞大于1%,即判定为ER阳性的乳腺癌;而临床上在判定为ER阳性的患者体内也存在相当一部分ER阴性的细胞。

ER测定的结果与乳腺癌的疗效有明确关系:①ER阳性者,内分泌治疗的有效率为 $50\% \sim 60\%$ ,而阴性者有效率低于 $10\%$ 。同时测定孕酮受体可以更正确地估计内分泌治疗效果,两者皆阳性者有效率可达 $77\%$ 以上。受体的含量与疗效的关系是正相关,含量越高,治疗效果亦越好。②受体阴性的细胞常是分化较差的,受体阴性的病人术后易有复发。不论淋巴结有无转移,受体阴性者预后较阳性者差,阳性者如有复发时常向皮肤、软组织或骨转移,而阴性者则向内脏转移。③激素受体的测定目前已

用于制定术后辅助治疗的方案。

**1. 适应证** 适用于晚期、复发性乳腺癌，激素受体阳性者，尤其是绝经后患者，手术到复发间期较长，皮肤、软组织及骨转移者。

**2. 绝经前（或闭经后1年内）患者的治疗**

（1）去势治疗 传统的有效治疗方法是去势术，主要是手术去势，放射去势极少使用。未经选择的病例在应用卵巢切除时的有效率为30%~40%，而激素受体阳性的病例有效率可达50%~60%。近年来，出现了药物去势的方法，使用促性腺激素释放素的类似物（LHRHa），如戈舍瑞林（goserelin）3.6mg 肌肉注射，每月1次，可很快抑制体内雌激素水平，达到药物性“切除”卵巢的作用。

（2）内分泌药物治疗 ①丙酸睾酮：100mg，肌肉注射，每日1次，连用5次后，减为每周3次，视症状缓解情况及全身反应，可减量使用，持续4个月左右；如用药6周无效，可停用。②氟羟甲睾酮：与丙酸睾酮相似，但雄激素作用相对较少，口服，剂量10~30mg/日。③二甲睾酮：睾酮衍生物，作用较丙酸睾酮强2.5倍，口服，150~300mg/日。④他莫昔芬：抗雌激素药物，它与癌细胞的ER结合，抑制癌细胞的增殖，口服，常用剂量为10mg，2次/日。

**3. 绝经后（闭经1年以上）患者的治疗**

绝经后患者主要以药物治疗为主：①他莫昔芬：10mg，口服，2次/日；他莫昔芬已广泛应用于乳腺癌术后辅助治疗，故其作为一线药物用于绝经后晚期乳腺癌的治疗越来越少。②甲羟孕酮：200~300mg，肌肉注射，2次/日。③己烯雌酚：1~2mg，口服，3次/日。④氨鲁米特：第一代芳香化酶抑制剂的代表药物，125mg，口服，4次/日；同时口服氢化可的松25mg，2次/日，或泼尼松5mg，2次/日；一周后氨鲁米特250mg，2次/日，氢化可的松25mg，4次/日，或泼尼松5mg，3次/日。⑤福美司坦（formestane）：第二代芳香化酶抑制剂，可用作三苯氧胺治疗乳腺癌失败的替代用药；250mg，肌肉注射，每2周1次。⑥来曲唑（Ietrozole）：2.5mg，口服，1次/日。⑦阿那曲唑（anastrozole）：1mg，口服，1次/日。⑧依西美坦（exemestane）：2.5mg，口服，1次/日。来曲唑、阿那曲唑、依西美坦均为第三代芳香化酶抑制剂，对芳香化酶的抑制作用更强，具有高度的选择性，不良反应较小。

**（二）化学药物治疗**

**1. 可手术乳腺癌的术后辅助化疗** 手术治疗的目的在于使原发肿瘤及区域淋巴结得到最大限度的局部控制，减少局部复发，提高生存率。但是肿瘤切除以后，体内仍存在残余的肿瘤细胞。全身化疗的目的就是根除机体内残余的肿瘤细胞。适应证包括：腋窝淋巴结阳性的绝经前妇女，不论激素受体状态如何，均应进行辅助化疗；腋窝淋巴结阳性的绝经后患者，不论激素受体状态如何，均应进行辅助化疗合并内分泌治疗；腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者，对于肿瘤直径>2.5cm、浸润性小叶癌、脉管瘤栓等的患者应考虑给予化疗。常用化疗方案见表19-1。

表 19-1 乳腺癌术后常用化疗方案

给药方案	药物	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )	给药途径	给药时间	疗程
CMF	CTX	600	静脉注射	第1、8天	每4周重复1次，共6个周期
	MTX	40	静脉注射	第1、8天	
	5-Fu	600	静脉注射	第1、8天	
CAF	CTX	500	静脉注射	第1天	每3周重复静脉滴注1次，共6个周期
	ADM	50	静脉注射	第1天	
	5-Fu	500	静脉滴注	第1天	
AC	ADM	60	静脉注射	第1天	每3周重复静脉滴注1次，共6个周期
	CTX	600	静脉注射	第1天	

续表

给药方案	药物	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )	给药途径	给药时间	疗程
TAC	TXT	75	静脉注射	第 1 天	21 天为一周期, 4~6 个周期为一疗程
	ADM	50	静脉注射	第 1 天	
	CTX	500	静脉注射	第 1 天	
AT	ADM	40~50	静脉注射	第 1 天	21 天为一周期, 3~4 个周期为一疗程
	TAX	135~150	静脉滴注	第 3 天	
NA	NVB	25	静脉滴注	第 1、8 天	21 天为一周期, 3~4 个周期为一疗程
	ADM	40~50	静脉注射	第 1 天	

**2. 新辅助化疗** 新辅助化疗是为降低肿瘤临床分期, 提高切除率和保乳率, 在手术或手术加局部放射治疗前, 首先进行的全身化疗。适应证一般包括临床Ⅱ、Ⅲ期的乳腺癌患者。常见治疗方案: ①以蒽环类为主的化疗方案, 如 CAF、FAC、AC、CEF 和 FEC 方案 (C: 环磷酰胺; A: 多柔比星, 或用同等剂量的吡柔比星; E: 表柔比星; F: 氟尿嘧啶)。②蒽环类与紫杉类联合方案, 如 A (E) T、TAC (T: 多西他赛)。③蒽环类与紫杉类序贯方案, 如 AC→P 或 AC→T (P: 紫杉醇)。④其他含蒽环类的化疗方案, 如 NE (N: 长春瑞滨)。新辅助化疗周期数不应少于 3~4 个。

**3. 晚期乳腺癌的化疗** 晚期乳腺癌包括复发和转移性乳腺癌, 是不可治愈的疾病。晚期乳腺癌的治疗目的是控制疾病发展和改善患者生活质量, 延长生存期。化疗药物在乳腺癌复发转移的治疗中占有非常重要的地位。适应证: ①病变发展迅速。②内脏转移, 如肝、肺广泛转移, 皮肤受侵伴淋巴管转移或脑转移。③DFS<2 年。④既往内分泌治疗无效。常见用药方案包括单一用药和联合化疗。单一用药: ①阿霉素 40~50mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射, 每 3 周 1 次。②紫杉醇 135~200mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 每 3 周 1 次。③表柔比星 60~90mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射, 每 3 周 1 次。④卡培他滨 2500mg/m<sup>2</sup>, 口服, 2 次/日, 连用 2 周, 休息 1 周为 1 周期。⑤多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射, 每 3 周 1 次。⑥酒石酸长春瑞滨注射液 25~30mg/m<sup>2</sup> 静脉注射, 每 1 周 1 次。联合化疗: 作为晚期乳腺癌的一线治疗, 联合化疗的有效率为 45%~80%。除上述 CMF、CAF、AC、AT、NA 方案外, 其他治疗方案见表 19-2。

表 19-2 晚期乳腺癌的化疗方案

给药方案	药物	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )	给药途径	给药时间	备注
CAP	CTX	500	静脉注射	第 1、8 天	21 天一周期, 3~4 周期为一疗程
	ADM	40	静脉注射	第 1 天	
	DDP	40~50	静脉滴注	第 3~5 天	
TP	TAX	135~150	静脉滴注	第 1 天	21 天一周期, 3~4 周期为一疗程
	PDD	80~100	静脉滴注	第 3 天	

(三) 分子靶向治疗

目前用于乳腺癌临床治疗的、有确切疗效的、分子靶向治疗的药物主要有两类, 一类是针对 HER-2 阳性的分子靶向治疗药物; 另一类是针对血管内皮生长因子 (VEGF) 的靶向治疗药物。

**1. 针对 HER-2 阳性的靶向治疗药物** 包括曲妥珠单抗和拉帕替尼。正常乳腺细胞不表达 HER-2 (即 HER-2 阴性), 但在 20%~30% 的乳腺癌患者中 HER-2 是阳性的, 即乳腺肿瘤细胞中 HER-2 有异常的、过度的高表达。HER-2 阳性的肿瘤细胞对化疗不敏感, 抑制细胞凋亡, 促进肿瘤细胞存活和肿瘤新生血管生成, 增强肿瘤细胞的侵袭力等。因此, HER-2 阳性可提高乳腺癌细胞的转移潜能, 从而使 HER-2 阳性的乳腺癌患者更容易复发和转移。曲妥珠单抗, 人源化单克隆抗体, 针对 HER-2 基因表达的蛋白质产物, 能够和 HER-2 基因表达的蛋白质特异性结合并灭活使其不起作用, 主要用于



HER-2 阳性的乳腺癌，既可以用于转移性乳腺癌的治疗，又可用于乳腺癌手术后的辅助治疗及术前的新辅助治疗。拉帕替尼，用于 HER-2 过度表达的晚期乳腺癌的治疗。

**2. 针对血管内皮生长因子（VEGF）的靶向治疗药物** 贝伐珠单抗，针对血管内皮生长因子 A（VEGR-A）亚型的重组人源化单克隆抗体，对经多程化疗的转移性乳腺癌有效。晚期乳腺癌患者，贝伐珠单抗联合紫杉醇的疗效显著优于单用紫杉醇。

**3. 针对表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶的靶向治疗药物** 吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗（IMC-225），在非小细胞肺癌、肠癌等肿瘤的治疗中取得了令人瞩目的疗效，这些药物在乳腺癌的实验室研究中显示出一定的抑制乳腺癌细胞生长的作用，但临床研究尚未表现出令人满意的疗效。

**4. 针对雷帕霉素靶蛋白信号通路（mTOR）信号通路的靶向治疗药物** mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，在细胞生长、增殖、代谢和存活中起关键作用。mTOR 信号通路通过整合营养、能量和生长因子信号，调控细胞的生理过程。依维莫司（Everolimus），常与内分泌治疗联合使用，用于 HR 阳性、HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者。

## 六、对乳腺癌患者的建议

乳房自我检查有助于早期发现肿瘤。月经来潮后乳腺不受体内激素的影响，此时进行检查较为合适。乳房自检方法如下：①仔细观察两侧乳房有无异常情况，如乳头的位置、大小是否对称，两侧乳头是否处于同一平面，乳头是否有抬高、回缩、凹陷，有无异常分泌物自乳头溢出，乳房皮肤有无凹陷、水肿、结节、红肿、皮疹、橘皮样改变等异常现象，乳晕颜色是否有改变。②上举双臂，两手在头部后面交叉十指，并压向头部，而后双手用力叉腰，把肩部和肘部向前转动，并微向前弯腰，用力挺胸，观察乳房位置有无变化，正常者不论是两手下垂、叉腰、上举，双侧乳房的位置都应该是对称的。③抬起左臂，右手三指或四指并拢，放在左乳处，使用手指肚做画圈运动，轻触摸发现异常之后，可改深触摸。完成上述步骤后，再用手轻轻按压乳晕部，并注意捏挤乳头时有无溢液，注意不要遗漏腋窝下部及腋窝与乳房之间部位的检查。除自检外，30 岁以上女性，应每年进行系统的检查；40 岁以上妇女，每半年检查 1 次，以便及早发现病变。

### 思考题

答案解析

患者张某，女性，68 岁。2023 年 9 月无意中发现左乳肿物，约“花生米”大小，无疼痛，未予重视。2024 年 2 月，肿物逐渐增大，伴局部皮肤红肿及触痛，无乳头溢液或凹陷。2024 年 4 月 10 日于当地医院行乳腺超声及影像学检查，结果显示：乳腺超声，左侧乳腺实质性占位（9~10 点钟，大小约 3.2×2.0cm，边界不清，形态不规则，内部血流丰富）；腋窝淋巴结，左侧腋窝多发肿大淋巴结，最大者约 2.5×1.8cm，共检出 5 枚转移性淋巴结（N2）；全身评估，胸部 CT 及骨扫描未见远处转移（M0）。2024 年 4 月 20 日行超声引导下穿刺活检，病理回报：（乳腺）浸润性导管癌；（腋窝淋巴结）5/12 枚见癌转移；免疫组化结果，雌激素受体（ER）阴性；孕激素受体（PR），阴性；HER-2，3+（强阳性）；Ki-67，40%+。临床诊断：乳腺癌，T2N2M0ⅢA 期；分子分型，HR 阴性，HER-2 阳性。

1. 该患者存在哪些高危因素？
2. 患者适宜采用何种治疗方案？

## 第四节 原发性肝癌

### 一、原发性肝癌概述

肝癌分为原发性肝癌 (primary liver cancer) 和转移性肝癌,前者是由细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤,后者指来自其他器官的转移癌。原发性肝癌 (以下简称肝癌) 是临床上最常见的恶性肿瘤之一,组织学可以分为3类,即肝细胞性肝癌、胆管细胞性肝癌、混合细胞性肝癌。我国每年新诊断的肝癌患者超过62.6万人,居于恶性肿瘤的第五位;每年死亡人数接近60万,死亡率在消化系统恶性肿瘤中排第3位,男性高于女性,约(2~5:1),发病年龄以40~49岁为多,高发于江苏、福建、广东、广西等东南沿海地区。在世界范围内,肝癌也是常见的恶性肿瘤之一,高发于东南亚、非洲、日本、法国、意大利等地区,发病率逐年增长,其发病与肝硬化、病毒性肝炎、黄曲霉素等致癌物质有关。

### 二、原发性肝癌诊断要点

早期肝癌病人无症状,体格检查亦缺乏肿瘤本身的体征,此期也称为亚临床肝癌。若出现肝癌相关症状,就诊者其病程大多已进入中晚期。因此,了解和掌握肿瘤患者的体征和症状,对于肿瘤的早期发现和治疗以及提高疗效、防止转移、延长生存期具有十分重要的意义。

**1. 早期症状** 肝癌从第一个癌细胞形成发展到自觉症状,大约需要2年时间,在此期间,病人可无任何症状或体征,少数病人会出现食欲缺乏,上腹闷胀、乏力等,有些病人可能轻度肝肿大。

(1) 曾有肝炎和肝硬化病史,病情稳定多年,没有发冷发热,而突发肝区及胆区闷痛或剧痛。

(2) 30岁以上的成年人,右上腹部及上腹部可扪及包块,质地硬,表面不平,且连续观察增大趋势明显,而病人却没有明显不适者。

(3) 口干、烦躁、失眠、牙龈及鼻腔出血,伴有上腹部胀满,肝区不适者。

(4) 全身关节酸痛,尤以腰背部为最明显,伴有厌食、烦躁、肝区不适,以抗风湿治疗,效果不佳者。

(5) 反复腹泻伴有消化不良和腹胀,按胃肠炎治疗效果不明显或不能根治,并有肝区闷痛,逐渐消瘦者。

**2. 中、晚期症状** 肝癌的典型症状和体征一般出现在中、晚期,主要有肝痛、乏力、消瘦、黄疸、腹水等。

(1) 肝区疼痛 最常见的症状,间歇持续性钝痛或胀痛,由癌细胞迅速生长使肝包膜绷紧和肿瘤侵犯膈肌所致,可放射至右肩或右背;向右后生长的肿瘤可致右腰疼痛;突然发生剧烈腹痛和腹膜刺激征提示癌结节包膜下出血或腹腔破溃。

(2) 消化道症状 食欲缺乏,消化不良,恶心呕吐和腹泻等,因缺乏特异性而易被忽视;晚期少数病人可呈乏力,消瘦,全身衰弱等恶病质状。

(3) 发热 一般为低热,偶达39℃或以上,呈持续发热或午后低热或弛张性高热;发热与癌肿(癌性肿块,即恶性肿瘤的病灶)坏死产物吸收有关,癌肿压迫或侵犯胆管可并发胆道感染。

(4) 肝增大 中、晚期肝癌的典型体征。肝增大,多有结节或凹凸不平,肝质较硬。

(5) 转移灶病症 肿瘤转移之处有相应体征,有时为发现肝癌的首发症状。如转移至肺可引起咳嗽、咯血;转移至胸膜可引起胸痛和血性胸腔积液;癌栓栓塞肺动脉可引起肺梗死,可突然发生严重呼吸困难和胸

痛；癌栓阻塞下腔静脉可出现下肢严重水肿，甚至血压下降；癌栓阻塞肝静脉可出现 Budd - Chiari 综合征，亦可出现下肢水肿；转移至骨可引起局部疼痛或病理性骨折；转移至脊柱或压迫脊髓神经可引起局部疼痛和截瘫等；转移至颅内可出现相应的定位症状和体征，如，颅内高压可导致脑疝而突然死亡。

(6) 其他全身症状 常见的有以下几种：①伴癌综合征：由于肿瘤本身代谢异常，进而影响机体而致内分泌或代谢异常方面的症候群，称之为伴癌综合征。以自发性低血糖症、红细胞增多症较常见。自发性低血糖症：10% ~ 30% 患者可出现因肝细胞异位而分泌胰岛素或胰岛素样物质，或分泌一种胰岛 B 细胞刺激因子，或糖原储存过多；亦可因肝癌组织过多消耗葡萄糖所致此症；严重者可致昏迷休克导致死亡，正确判断和及时处理可挽救病人生命。红细胞增多症：2% ~ 10% 患者可发生红细胞生成素增加而引起的相关症状。②其他罕见的尚有高脂血症、高钙血症、类癌综合征、性早期和促性腺激素分泌综合征、皮肤卟啉症等。③黄疸：黄疸是部分中晚期肝癌的体征。5% ~ 44% 弥漫性肝癌、胆管细胞癌、巨大肝癌可压迫肝内胆管或侵犯胆管，导致胆管阻塞，引起阻塞性黄疸。肝细胞癌侵犯胆管可能有以下途径：肿瘤直接浸润进入肝内胆管；癌细胞侵入静脉或淋巴管，逆行侵入肝管；肿瘤细胞沿神经末梢的间隙侵入肝管；肿瘤细胞进入肝内胆管后，继续生长阻塞胆总管或脱落的肿块进入肝外胆管造成填塞。当肿瘤阻塞一侧肝内出现黄疸时，可伴有皮肤瘙痒、大便间歇呈陶土色、食欲缺乏，少数患者可表现为右上腹绞痛、畏寒、发热、黄疸，极个别人出现重症胆管炎的症状。肝癌患者伴发阻塞性黄疸临床并不少见，但其临床表现并无特殊之处，因此临床上误诊率较高，可高达 75%。慢性肝病患者出现阻塞性黄疸时，要考虑到肝癌的可能性；部分患者的黄疸也可因肝功能损害所致，此种黄疸经保肝治疗后可以部分缓解，而癌肿所致的黄疸，经保肝治疗无效。

### 三、原发性肝癌辅助检查

#### (一) 病理检查

肝脏占位病灶或者肝外转移灶活检或手术切除组织标本，经病理组织学和/或细胞学检查诊断为原发性肝癌，此为金标准。

#### (二) 甲胎蛋白 ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)

当前肝癌诊断、疗效监测、复发预测的常用指标，也可见于肝炎、肝硬化、转移癌。若 AFP 的检测结果  $>500\mu\text{g/L}$  持续 1 周，或  $>200\mu\text{g/L}$  持续 8 周，浓度逐渐升高不降，可提示为肝癌。

#### (三) 影像学检查

1. X 线 右膈高位提示肝癌。

2. 超声 (US) 可发现直径  $>2\text{cm}$  的肿瘤。

3. CT 局灶性边界清晰的密度减低区，可发现直径  $>2\text{cm}$  的肿瘤，同时进行肝动脉造影 (CTA) 可发现  $<1\text{cm}$  的肿瘤，增强时造影剂快进快出。

4. 数字减影血管造影 (DSA) 血管造影选择性腹腔动脉和肝动脉造影可发现  $>1\text{cm}$  的肿瘤，在 CT、B 超不能诊断时才选用，是发现小肝癌的首选方法。

5. 核医学影像学检查 采用放射性核素，有助于对肝癌进行分期和疗效评价，排除血管瘤。

6. 肝穿刺活体组织检查 在超声或 CT 引导下用特制活检针穿刺癌结节，吸取癌组织检查可获病理诊断，是目前获得  $2\text{cm}$  直径以下小肝癌确诊的有效方法。

#### (四) 要点论述

1. 借助肝脏超声显像联合血清 AFP 进行肝癌的早期筛查，建议高危人群至少每隔 6 个月进行 1 次筛查。

2. 动态增强 CT、多参数 MRI 扫描、肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 动态增强 MRI 检查以及超声造影是肝脏超声显像和/或血清 AFP 筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。
3. 肝癌影像学诊断依据主要根据“快进快出”的强化方式。
4. 肝脏动态增强 MRI 检查是肝癌临床诊断、分期和疗效评价的优选影像手段。
5. PET/CT 扫描有助于对肝癌进行分期及疗效评价。
6. 血清 AFP 是诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标；对血清 AFP 阴性人群，可以借助 DCP、基于 7 个 microRNA 组合的检测试剂盒、AFP-L3 进行早期诊断。
7. 具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变，符合肝癌临床诊断标准的患者，通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检。

## 四、原发性肝癌处理原则

### （一）手术治疗

**1. 手术切除** ①患者全身情况和肝功能代偿良好，无肝硬化者，规则性肝切除仍为主要术式；对合并肝硬化的亚临床肝癌或小肝癌，非规则性肝切除是主要术式。②对肿瘤包膜完整者，倾向于非规则性肝切除；对肿瘤包膜不完整者，多考虑较为广泛的切除。③从部位来说，左侧肝癌，以力求根治为原则，尽可能选用规则性半肝切除或左三叶切除；右侧肝癌，既要照顾根治原则，也要考虑安全性，不强求右半肝切除；位于肝中叶，特别是左内叶肿瘤，主要施行非规则性肝切除，特殊情况下施行左半肝或左三叶切除术。

**2. 肝移植** 目前认为肝移植如用以治疗小肝癌，特别是伴有肝硬化者，疗效较好，优于根治性切除术；特别适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及消融治疗的患者。

**3. 二期切除** ①右叶或肝门区单个大肝癌，包膜较完整，因伴有肝硬化特别是小结节性肝硬化而不能切除者。②右叶大肝癌伴卫星结节，但仅局限于右肝者。③主瘤在右叶或左叶有 1~2 个小的可切除结节者。

### （二）消融治疗

**1. 适应证** 符合中国肝癌分期方案（CNLC）Ia 期及部分 Ib 期肝癌（即：单个肿瘤、直径≤5cm 或 2~3 个肿瘤、最大直径≤3cm）；无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移，肝功能 Child-Pugh A/B 级者；可以获得根治性的治疗效果。对于不适合单纯手术切除的直径 3~7cm 的单发肿瘤或多发肿瘤，可以采用消融联合手术切除或肝动脉插管化疗栓塞术（TACE）治疗，其效果优于单纯的消融治疗。

**2. 常用引导方式** 超声、CT 和 MRI。

### （三）放射治疗

**1. 适应证** 病理组织学或细胞学证实的原发性肝癌，肝硬化 Child-Pugh 分级为 A 型。

**2. 禁忌证** 继往有肝脏放疗史，在影像学上无法确认是否为肿瘤，肝外转移或远处转移。

### （四）分子靶向药物治疗

靶向治疗具有精确性好、不良反应小等优点。近年来，已发现多种新型分子靶向药物能改善中晚期肝癌患者的预后。肝癌的靶向治疗主要有受体靶点、肽靶点、标志性分子靶点。索拉非尼，第一种被批准用于治疗晚期肝癌的分子靶向药物，是一种口服的多靶点多激酶抑制剂，它可以通过抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤血管的形成而发挥双重抗肿瘤作用。仑伐替尼、多纳非尼用于未接受过全身治疗的不可切除肝癌的一线治疗，仑伐替尼还适用于不可切除的肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌患者。瑞戈非尼、仑伐替尼等二线靶向药物，用于接受过索拉非尼治疗的肝癌二线选择。阿帕替尼用于晚期肝细胞癌的三



线治疗，单药用于不可耐受的晚期肝癌患者。

### （五）化学药物治疗

肝癌全身化疗易耐药，对化疗不敏感。目前主要用于因有门静脉癌栓或有远处转移的患者，有时也用于手术后的辅助化疗。常用的药物有氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂、丝裂霉素、塞替派、氟尿嘧啶核苷及替加氟等。

### （六）中药治疗

中药治疗应遵循辨证治疗原则，可配合肝动脉化疗栓塞、放射治疗等同时使用，在配合其他治疗期间以健脾理气为主，避免使用活血药物和有毒药物。若单独使用可适当应用有毒中药。中成药推荐使用阿可拉定、华蟾素、艾迪、榄香烯等。另外，槐耳颗粒、华蟾素注射液联合解毒颗粒、慈丹胶囊联合TACE可以用于肝癌手术切除后的辅助治疗。

### （七）中西医结合治疗

中西医结合治疗可以减少副作用，提高总有效率。多学科、多种治疗手段联合应用是提高肝癌临床疗效的重要方法。以中医与西医、原发病与手术微创、局部与全身、内服与外治、扶正与祛邪相结合，制订最佳的个体化综合治疗方案，才能降低肝癌的死亡率。

### （八）抗病毒治疗及其他保肝治疗

对于所有确诊的肝癌患者，应常规筛查乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）、乙型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibody, HBsAb）和乙型肝炎核心抗体（hepatitis B core antibody, HBcAb）。对于HBsAg阳性或HBcAb阳性患者，应进一步行血清乙型肝炎病毒（HBV）DNA定量检测。乙型肝炎病毒相关肝癌患者只要HBsAg阳性，无论乙型肝炎病毒DNA是否可检测出，均建议给予一线抗病毒治疗。乙型肝炎病毒相关肝癌患者推荐使用一线抗病毒药物恩替卡韦、替诺福韦酯、丙酚替诺福韦或艾米替诺福韦。合并乙型肝炎病毒感染的肝癌患者，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗应始终贯穿治疗的全过程。对于丙型肝炎病毒（HCV）相关肝癌，丙型肝炎病毒RNA阳性均建议采用直接抗病毒药物行抗病毒治疗。肝癌患者在自然病程中或治疗过程中可能会伴随肝功能异常，应及时适当地使用具有抗炎、利胆、抗氧化、解毒、肝细胞膜修复保护作用的药物，如，异甘草酸镁、甘草酸二铵、复方甘草酸苷等。

## 五、原发性肝癌用药方案

### （一）化疗

**1. 氟尿嘧啶及其衍生物** 氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU），在体内转化为氟去氧一磷和氟尿三磷，氟去氧一磷可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶，阻断尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷，从而影响DNA的合成而具有抗癌作用。静脉注射剂量一般为每日10~20mg/kg，连用5~10日，疗程量5~7g。静脉滴注剂量一般为每日300~500mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注时间不少于6~8小时，连用3~5日，此量不能用于静脉注射。腹腔内注射，每次500~600mg/m<sup>2</sup>，每周一次，2~4次为一疗程。

**2. 多柔比星及其衍生物** 多柔比星（doxorubicin, ADM），蒽环类糖苷抗生素，能嵌入DNA的双螺旋结构内阻断RNA聚合酶，从而抑制RNA的合成，对增殖期内的肿瘤细胞皆有杀伤作用。静脉注射，每次60~75mg/m<sup>2</sup>，3周1次，连续3天，间隔3周再给药。目前认为每疗程总量不宜超过450~550mg/m<sup>2</sup>，以免发生严重心脏毒性。

**3. 顺铂及其衍生物** 顺铂（cisplatin, DDP），可与DNA双螺旋结构上的碱基形成交叉联结，影响DNA的模板功能，抑制DNA和RNA的合成。DDP经静脉注射后在肝脏中的分布仅次于肾脏，故可用于

治疗肝癌。成人常规剂量每日  $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，溶于  $500\text{mL}$  生理盐水中，静脉滴注，连用 5 天，或每日  $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，连用 3 日，间隔 3~4 周可重复给药。腹腔内注射，每次  $30\sim 60\text{mg}$ ，7~10 天一次。

**4. 吉西他滨** 吉西他滨 (gemcitabine, GEM)，阿糖胞苷衍生物，作用于 DNA 合成的 S 期，为细胞周期特异性药物。成人使用本品推荐剂量为  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注 30min，每周 1 次，连续 3 周，随后休息 1 周，每 4 周重复 1 次，依据患者的毒性反应相应减少剂量。

**5. 丝裂霉素 C** 丝裂霉素 C (mitogycin C, MMC)，细胞周期非特异性药物，能共价结合到 DNA 上并和 DNA 交叉联结，以破坏 DNA 的结构周期非特异性，对 G1 早期及 S 期尤为敏感，因此有类似烷化剂的抗肝癌作用。依给药途径不同，用药剂量如下。①静脉注射：成人每次  $4\sim 6\text{g}$ ，用注射用水或等渗盐水  $10\sim 20\text{mL}$  溶解，每周 1~2 次， $40\sim 60\text{mg}$  为 1 疗程；还可采用  $10\sim 30\text{mg}$ ，每 2~3 周 1 次；也可将药物溶于等渗盐水  $200\text{mL}$  中静滴（在 1 小时内滴完）。②腔内注射：尽量抽尽积液后注入  $4\sim 10\text{mg}$ ，每 5~7 天一次，4~6 次为 1 疗程，也可作膀胱内灌注。③口服：每日  $2\sim 6\text{mg}$ ，总量  $100\sim 150\text{mg}$  为 1 疗程。

**6. 长春瑞滨** 长春瑞滨 (vinorelbine, NVB)，结构是长春新碱母环，而不同于其他长春新碱类药物的结构变化，故有独特的抗癌作用。单药治疗： $25\sim 30\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1、8、15 日，静脉注射，每 21 天重复。

其他常用于治疗肝癌的化疗药物尚有长春新碱、羟基喜树碱、塞替派、喜树碱、博来霉素、甲氨蝶呤、紫杉醇等。

## （二）免疫治疗

阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 作为程序性细胞死亡配体 (PD-L1) 阻断剂，能与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合，并阻断其与 T 细胞及抗原递呈细胞 PD-1 的相互作用，从而解除 PD-1 介导的免疫抑制，促进 T 细胞攻击肿瘤细胞。阿替利珠单抗的用法是固定剂量  $1200\text{mg}$ ，通过静脉注射给药，首次给药至少持续 60 分钟，若首次输注患者耐受性良好，后续可至少 30 分钟。

贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 是一种人源化单克隆抗体，主要通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 发挥作用。VEGF 是一种促进血管生成的关键因子，贝伐单抗通过与 VEGF 结合，阻止其与 VEGF 受体结合，从而抑制肿瘤的新生血管生成。贝伐珠单抗的常用剂量为  $5\text{mg}/\text{kg}$  或  $10\text{mg}/\text{kg}$ ，静脉注射，通常在每 2 周或每 3 周给药一次。

度伐利尤单抗 (Durvalumab) 是一种全人源单克隆免疫球蛋白 G1-kappa (IgG1 $\kappa$ ) 抗体，选择性地阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80 (B7.1) 的相互作用，不会引发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)。通过阻断 PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 的相互作用，Durvalumab 可增强免疫系统的抗肿瘤反应，促进 T 细胞的激活。推荐剂量为每公斤体重 10 毫克 Imfinzi，每两周以静脉输注方式给药，输注时间为 60 分钟。

## （三）靶向治疗

乐伐替尼 (Lenvatinib) 通过抑制多种受体酪氨酸激酶的活性，包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ )、Rearranged during Transfection (RET) 和 Stem cell factor receptor (KIT)。这些受体在肿瘤的血管生成、细胞增殖和癌细胞存活中起着关键作用。对于体重  $< 60\text{kg}$  的患者，本品推荐日剂量为  $8\text{mg}$  (2 粒  $4\text{mg}$  胶囊)，每日一次，口服；对于体重  $\geq 60\text{kg}$  的患者，本品推荐日剂量为  $12\text{mg}$  (3 粒  $4\text{mg}$  胶囊)，每日一次，口服。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

索拉非尼 (Sorafenib) 是一种新型多靶点抗肿瘤药物，可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管。它具有双重的抗肿瘤作用：既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖，还可通过抑制 VEGFR 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体而阻断肿瘤新生血管的形成，间接地抑制肿瘤细胞的生长。推荐服用索拉非尼为每次  $0.4\text{g}$  ( $2 \times 0.2\text{g}$ )，每日两次，口服，空腹或伴低脂、

中脂饮食服用。

六、对原发性肝癌的建议

对于大多数不适合局部治疗的肝细胞癌患者，全身化疗仍是一种积极的治疗方法。铂类、喜树碱类、氟尿嘧啶类和吉西他滨是近年全身化疗的主要用药，在控制病情发展、延长生存期方面已取得一定疗效，但仍需进行随机、对照、大规模、多中心的临床试验确证。联合化疗被推荐用于一般情况良好、肝功能处于代偿期的患者。传统方案多以蒽环类、氟尿嘧啶和顺铂为基础，客观疗效较单药有明显提高，一般为15%~35%，中位生存期≥6个月，缺点是毒副反应较大。新一代方案多含奥沙利铂、吉西他滨、卡培他滨等，其疗效与传统方案相似或略高，但患者耐受性良好。

思考题

答案解析

患者，男性，48岁，职业：渔民（长期接触潮湿环境，无化学毒物暴露史）主诉：间断性右上腹胀痛2个月，加重伴消瘦1周。现病史：2个月前无明显诱因出现右上腹胀痛，呈持续性钝痛，进食后加重，无放射痛，自行服用“奥美拉唑”无效。1个月前出现食欲减退，每日进食量减少50%，体重下降约6kg（从70kg降至64kg）。1周前疼痛加剧，夜间难以平卧，伴轻度皮肤黄染及双下肢水肿，无呕血、黑便，无意识障碍。外院超声提示“肝右叶占位，大量腹水”，为进一步诊治转至我院。既往历与个人史：肝炎病史：发现HBsAg阳性20年，未规律抗病毒治疗（偶服恩替卡韦，依从性差）。5年前诊断为“乙肝肝硬化代偿期”，未定期随访。家族史：父亲52岁时因“肝癌破裂出血”去世；母亲患“慢性乙型肝炎”。个人史：长期每日饮用白酒约100g（持续30年），已戒酒1年；吸烟20支/日×30年，未戒烟。饮食偏咸，喜食腌渍海鲜。体格检查：一般情况：意识清醒，精神萎靡，BMI 18.5kg/m<sup>2</sup>（身高170cm，体重64kg）。皮肤巩膜中度黄染（目测胆红素≈50μmol/L），胸前区可见3枚蜘蛛痣，肝掌阳性。腹部查体：腹膨隆，腹壁静脉曲张（血流方向脐上向上、脐下向下），肝肋下3cm可触及，质硬如石，表面结节感，触痛（+）。脾肋下未触及，移动性浊音阳性，肠鸣音3次/分。双下肢凹陷性水肿（至膝关节）。

实验室检查：

表 19-3 患者实验室检查

项目	结果	参考范围
ALT	85U/L	9~50U/L
AST	110U/L	15~40U/L
TBIL	45.2μmol/L	5~21μmol/L
ALB	28g/L	40~55g/L
PT	18秒（INR1.8）	11~14秒（INR0.8~1.2）
AFP	2,500ng/mL	<7ng/mL
AFP-L3	15%	<10%
DCP	400mAU/mL	<40mAU/mL
HBV-DNA	5.0×10 <sup>3</sup> IU/mL	<20IU/mL
血小板计数	65×10 <sup>9</sup> /L	125~350×10 <sup>9</sup> /L
血肌酐	88μmol/L	59~104μmol/L

影像学检查肝脏增强 MRI：肝右叶见 10cm × 8cm 肿块，T1WI 低信号，T2WI 高信号，动脉期不均匀强化，静脉期“快出”，假包膜征（+）。门静脉右支充盈缺损（癌栓形成 VP4 型），肝门区淋巴结肿大（短径 1.5cm）。肝硬化表现，脾脏增大（长径 15cm）。腹部超声：肝右叶实性占位，少量腹腔积液（液深 6cm）。

最终诊断：1. 原发性肝细胞癌（CNLC IIIa 期，BCLC - C 期）2. 肝右叶巨块型肝癌（10cm × 8cm）3. 门静脉右支癌栓（VP4 型）4. 肝门淋巴结转移 5. 乙型肝炎肝硬化失代偿期（Child - PughC 级，MELD 评分 18）6. 慢性乙型肝炎（HBeAg 阴性型）7. 酒精性肝病（非活动期）T：右肺下叶小结节（直径 0.8cm），转移待排。

1. 该患者是否符合“阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗（T + A 方案）”的适应证？需排除哪些禁忌证？
2. 若选择靶向治疗，仑伐替尼的起始剂量应如何调整（结合体重和肝功能）？
3. 针对大量腹水，提出 3 项治疗措施（需注明白蛋白输注剂量、利尿剂用法）。

## 第五节 胃 癌

### 一、胃癌概述

胃癌（gastric cancer）是全世界常见的恶性肿瘤之一，其发病率、病死率在全世界恶性肿瘤中分别位居第 5 位、第 4 位。根据 Globocan 2022 数据显示，全球新增病例约 96.9 万例，其中亚洲地区发病率最高，占全球病例的 75.7%。中国每年新增胃癌病例约 35.9 万例，死亡病例约 26 万例，分别位居中国恶性肿瘤发病率和死亡率的第 5 位和第 3 位。胃癌的发病率存在显著的地域、性别和年龄差异，其高发年龄段为 60 ~ 74 岁，且男性发病率高于女性，比例约为 2 : 1 ~ 3 : 1。在东亚地区如日本、韩国以及中国的部分地区是胃癌的高发区，占全球胃癌发病率的 40% 以上。胃癌的病因尚未完全阐明，目前认为胃癌的发生是环境因素和机体内在因素相互用的结果。

**1. 感染因素** 幽门螺杆菌（Hp）与胃癌的发生有密切关系，具有相同的流行病学特点，Hp 感染是人类胃癌的 I 类（即肯定的）致癌原。此外，EB 病毒和其他感染因素也可能参与胃癌的发生。

**2. 环境和饮食因素** 胃癌的发病与环境因素有关，最有可能的是饮食中的致癌物质，包括霉制食品、咸菜、烟熏及腌制鱼肉，以及过多摄入食盐。

**3. 遗传因素** 遗传因素在胃癌病因学中起着重要作用，包括家族性遗传模式和人群遗传模式。

**4. 癌前病变和癌前状态** 二者统称癌前变化或胃癌前情况。癌前病变指易恶变的全身性和局部的疾病或状态，主要指异型增生；癌前状态指癌前疾病，较易转变为癌组织的病理组织学变化，与胃癌相关的胃良性疾病。胃癌的癌前病变有：①慢性萎缩性胃炎；②胃息肉，增生型者不发生癌，但腺瘤者则能，广基腺瘤型息肉 > 2cm 者易癌变；③残胃炎；④恶性贫血胃体有明显萎缩者；⑤少数胃溃疡患者。肠化与不典型增生视为胃癌的癌前状态。

### 二、胃癌的诊断要点

#### （一）症状和体征

**1. 主要症状** 早期胃癌常无明显症状，随病情发展，可出现上腹部不适、隐痛、食欲减退、恶心、呕吐、黑便等症状。进展期可能出现体重减轻、贫血、胃部疼痛加剧、胃穿孔等症状。极少数脑转移患者以头痛就诊。贲门胃底癌常有胸骨后疼痛和进食梗阻感，胃窦部癌引起幽门梗阻时则出现呕吐宿食。血便和黑便是肿瘤侵犯血管的常见表现，小量出血时大便潜血阳性，大量出血时则表现为呕血及黑便。



其他症状包括腹泻、女性月经异常等。

**2. 体征** ①早期胃癌可无任何体征。②中、晚期胃癌体征中以上腹压痛最常见。1/3 的患者可扪及结节状肿块，坚实而移动，多位于腹部偏右相当于胃窦处，有压痛。胃体肿瘤有时可触及，但在贲门者则不能扪到。③转移性体征：转移到肝脏可使之肿大并可扪到结实结节，腹膜有转移时可发生腹水、出现移动性浊音等。

## （二）病理与组织学分型

**1. 早期胃癌（early gastric cancer, EGC）的大体类型** ①I：隆起型；②II a：表面隆起型；③II b：平坦型；④II c：表面凹陷型；⑤III：凹陷型。

**2. 进展期胃癌（advanced gastric cancer, AGC）的大体类型** ①结节隆起型：肿瘤的主体向肠腔内突出；②局限溃疡型：肿瘤深达或贯穿肌层合并溃疡；③浸润溃疡型：肿瘤向肠壁各层弥漫浸润，使局部肠壁增厚，但表面常无明显溃疡或隆起。

**3. 组织学类型** ①WHO 分类：目前最为常用的胃癌组织学分型方法，主要包括上皮肿瘤、非上皮肿瘤、继发肿瘤等三大类，其中以腺癌最为常见；②Laurén 分类：肠型、弥漫型、混合型、未分型。

## 三、胃癌的辅助检查

### （一）血清学检查

常用的检测指标包括胃蛋白酶原（PG）、癌胚抗原（CEA）、CA199、AFP、CA724、CA125 等肿瘤标志物。

**1. 胃蛋白酶原（PG）** PG I 和 PG II 的比值（PG I / PG II）可用于评估胃黏膜的状态。PG I  $\leq 70 \mu\text{g/L}$  且 PG I / PG II  $\leq 3.0$  被视为阳性，提示高风险。联合检测胃泌素 17（G-17）可进一步评估胃窦部黏膜萎缩情况。

**2. 肿瘤标志物** 常用的肿瘤标志物包括 CEA、CA19-9、CA724 等，这些标志物在评估胃癌分期、判断预后及监测疗效等方面发挥一定作用，联合检测可提高诊断灵敏度和特异性。

### （二）内镜诊断

胃镜检查是诊断胃癌的金标准，能够直接观察胃黏膜并进行活检。内镜下的超声（EUS）对于判断肿瘤的浸润深度和淋巴结转移具有重要价值。早期胃癌内镜下表现为息肉样隆起、浅表斑块、胃黏膜色泽改变、凹陷或溃疡等。色素内镜可增强病变特征，提高活检准确性。高风险人群推荐联合使用白光胃镜与窄带成像放大胃镜进行筛查。发现可疑病变后，需通过放大内镜结合染色观察进行定性诊断。术前评估包括病变大小、分化类型及浸润深度等。胃癌病灶处的超声内镜（EUS）检查可较准确地判断肿瘤侵犯深度，在评估胃壁及淋巴结转移方面具优势，可作为 CT 检查的重要补充。

### （三）影像学检查

包括 CT 与 MRI、PET-CT、上消化道造影等。腹盆增强 CT 为首选，用于检出和判断淋巴结转移及腹膜转移。多层螺旋 CT 是胃癌术前 TNM 分期的首选方法，能够评估胃腔内、胃壁及周围淋巴结的情况。增强 CT 检查有助于提高分期的准确性。MRI 作为 CT 增强禁忌或可疑肝转移时的进一步检查。PET-CT 辅助远处转移灶评价，适用于传统影像学检查无法准确判断的病例。X 线造影可辅助判断食管受侵犯范围。

### （四）腹腔镜检查

腹腔镜探查是诊断胃癌腹膜转移的金标准。腹水或腹腔灌洗液细胞学检查是诊断腹腔内游离癌细胞的金标准。腹腔镜探查及术中腹腔灌洗细胞学检测的适应证包括 CT 怀疑腹膜转移和计划进行新辅助治

疗且肿瘤分期较晚（cT3 ~4 或 N + ）的患者。

（五）组织学或细胞学检查

胃镜活检，通过胃镜活检获取组织样本是确诊胃癌的关键步骤。怀疑发生腹膜转移的患者可对腹水或腹腔冲洗液进行细胞学检查，有条件的可进行循环肿瘤细胞检测。

四、胃癌的处理原则

（一）内镜治疗

适用于淋巴结转移可能性极低的早期胃癌，包括内镜下黏膜切除术（EMR）和内镜下黏膜剥离术（ESD）。内镜治疗要严格遵循适应证，包括绝对适应证、扩大适应证和相对适应证，见表 19 - 4。

表 19 - 4 早期胃癌内镜治疗适应证

绝对适应证	扩大适应证	相对适应证
1. 无合并溃疡的分化型黏膜内癌（cT1a）	1. 病灶≤2cm、无溃疡的未分化型黏膜内癌（cT1a）	1. 伴有高危因素的低级别上皮内瘤变患者
2. 病灶大小≤3cm、有溃疡的分化型黏膜内癌（cT1a）	2. 黏膜下浸润深度不超过 500μm、直径≤3cm 的分化型腺癌（cT1b）	2. 病变可疑黏膜下浅层浸润，但内镜下评估困难，内镜切除或外科手术难以决策的患者
3. 胃黏膜高级别上皮内瘤变		3. 适应证以外的早期胃癌，但老龄，一般状况差或者存在外科手术禁忌或拒绝外科手术的患者。

内镜下切除的根治度由局部切除程度和淋巴结转移可能性决定，推荐采用 eCura 系统进行评价。eCura A 及 eCura B 者定期随访即可。而 eCura C1 发生淋巴结转移的风险低，可选择再行 ESD 或追加外科切除；当出现在黏膜下浸润部分或断端阳性时，应追加外科切除。对于 eCura C2 者原则上应追加外科切除手术。

（二）外科手术治疗

手术切除是胃癌的主要治疗手段，也是目前治愈胃癌的唯一方法。胃癌手术分为根治性手术与非根治性手术。根治性手术主要包括：标准手术、改良手术和扩大手术；非根治性手术主要包括：姑息手术和减瘤手术。手术应完整的切除肿瘤病灶（切缘≥2cm）、相应的清扫淋巴结和重建消化道；对于 cT1N0M0 期患者，根据肿瘤位置，可考虑缩小或功能保留的胃切除术式，如，保留幽门胃切除术（pylorus - preserving gastrectomy, PPG）；手术方式依据肿瘤位置及分期选择，适合远端胃大部切除的进展期胃癌可考虑腹腔镜或机器人手术，但仍需要遵循肿瘤及周围组织的整块切除、肿瘤操作非接触原则、足够的切缘、彻底的淋巴结清扫原则。

为缓解患者严重并发症、提高生活质量以及对于无法行根治术者，可选择姑息手术，包括姑息性胃切除术、胃肠吻合短路手术和空肠营养管注入术等，无法耐受手术者可考虑内镜治疗或造口术。减瘤手术主要针对存在不可切除的肝转移或者腹膜转移等非治愈因素，也没有出现肿瘤并发症所进行的胃切除。

（三）药物治疗

药物治疗在胃癌综合治疗中占据核心地位，包括化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等。

1. 化疗 分为姑息化疗、辅助化疗、新辅助化疗和转化治疗。

（1）姑息化疗 适用于全身状况良好、主要脏器功能基本正常的无法切除、术后复发转移或姑息性切除术后的患者。系统化疗药物如：卡培他滨、顺铂、紫杉醇，等；靶向治疗药物如：曲妥珠单抗、阿帕替尼等。化疗方案通常为 2 药联合或 3 药联合，2 药方案如：卡培他滨 + 奥沙利铂（XELOX）、5 -

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 (FOLFOX)) 等; 3 药方案适用于体力状况好的晚期胃癌患者, 如, 表阿霉素 + 顺铂 + 5 - 氟尿嘧啶 (ECF) 及其衍生方案 (EOX、ECX、EOF), 多西他赛 + 顺铂 + 5 - 氟尿嘧啶 (DCF) 及其改良方案 (FLOT、DOX、DOS) 等。

(2) 辅助化疗 适用于 D2 根治术后病理分期为 II 期及 III 期者, 推荐氟尿嘧啶类药物联合铂类的 2 药联合方案, 联合化疗不可耐受的患者可以减量或调整为单药, 尽量保证治疗周期。I a 期术后不推荐辅助化疗, I b 期术后是否需辅助化疗尚无充分证据, II 期推荐方案为替吉奥口服至术后 1 年, 或卡培他滨联合奥沙利铂, 联合化疗在 6 个月内完成, 单药化疗不宜超过 1 年。

(3) 新辅助化疗 对无远处转移的局部进展期胃癌 (T3/4、N+), 推荐新辅助化疗, 应当采用铂类与氟尿嘧啶类联合的 2 药方案, 或在 2 药方案基础上联合紫杉类组成 3 药联合的化疗方案, 不宜单药应用。新辅助化疗的时限一般不超过 3 个月。

(4) 转化治疗 对于初始不可切除但不伴有远处转移的局部进展期胃癌患者, 可考虑化疗, 或同步放化疗, 争取肿瘤缩小后转化为可切除。

**2. 放疗** 放疗指征包括: 一般情况好、KPS $\geq$ 70 分或 ECOG 0~2 分, 术前放疗, 术后放疗, 晚期胃癌姑息减症放疗, 局部复发情况。术前放疗: 适用于可切除或潜在可切除的局部晚期胃癌, 及 T3、T4 和 (或) 局部淋巴结转移患者。术后放疗: 适应证包括无远处转移、D2 手术以下且术后病理为 T3、T4 和 (或) 淋巴结转移, 以及 R1 或 R2 切除术后患者。姑息减症放疗: 用于缓解远处转移胃癌患者的症状。术前放疗剂量推荐 41.4~45Gy, 术后放疗剂量推荐 45~50.4Gy, 根治性放疗剂量推荐 54~60Gy, 转移或脑转移放疗剂量可选择 30Gy/10f 或 40Gy/20f 或 SRS。同步化疗常用氟尿嘧啶类药物。

**3. 靶向治疗** 对 HER2 过表达的晚期胃或食管胃结合部腺癌患者, 推荐在化疗的基础上, 联合使用分子靶向治疗药物曲妥珠单抗。适应人群为既往未接受过针对转移性疾病的一线治疗患者, 或既往未接受过抗 HER2 治疗的二线及以上治疗患者。对于晚期胃或食管胃结合部腺癌患者的三线及以上治疗, 若患者一般状况良好, 可考虑使用阿帕替尼治疗, 但需特别关注患者出血倾向、心脑血管系统基础疾病和肾脏功能。

**4. 中医药治疗** 对于高龄、体质差、病情严重而无法耐受西医治疗的患者, 中医药治疗可以作为辅助的治疗手段, 对于早期发现的癌前病变, 加以饮食结构、生活方式调整, 选择中医药治疗可延缓肿瘤的发生。

#### (四) 介入治疗

介入治疗主要包括针对胃癌、胃癌肝转移、胃癌相关出血以及胃出口梗阻的微创介入治疗, 主要包括消融治疗、经导管动脉栓塞 (TAE)、经导管动脉栓塞化疗 (TACE) 或经导管动脉灌注 (TAI) 等方式。

### 五、胃癌的用药方案

#### (一) 辅助化疗

辅助化疗适于 D2 根治术后分期为 II 期及 III 期者, 推荐氟尿嘧啶类联合铂类方案, 并在 6 个月内完成。不可耐受联合方案者, 可口服氟尿嘧啶类单药, 不宜超过 1 年。对未达到 D2 或 R0 切除者, 推荐术后放化疗或多学科整合诊疗, 即 MDT to HIM。辅助化疗建议始于术后 4 周, 化疗期间合理调整剂量。联合化疗不可耐受的患者可以减量或调整为单药, 尽量保证治疗周期。I a 期术后不推荐辅助化疗, I b 期术后是否需辅助化疗尚无充分证据。II 期推荐方案为 S-1 单药 (口服至术后 1 年), 或卡培他滨联合奥沙利铂。对 cT4a/N+M0 或 cT4b/N $\times$ M0 局部进展期胃癌, D2 根治术后 8 个周期的奥沙利铂联合替吉奥 (SOX) 方案非劣于奥沙利铂联合卡培他滨 (XELOX) 方案。DS 序贯 S-1 较 S-1 单药进一步改

善了Ⅲ期进展期胃癌生存。

对食管-胃结合部腺癌(AEG)推荐新辅助放化疗。对于明确无远处转移的局部AEG(cT3-4a/N+),推荐新辅助化疗。方案包括:氟尿嘧啶类联合铂类或多西他赛方案,多西他赛、奥沙利铂、氟尿嘧啶(FLOT)3药联合方案。对于cT4bNanyM0,Ⅳa期建议多学科整合诊疗(MDT to HIM)讨论制订个体化治疗方案。新辅助化疗周期数一般不超过3个月。化疗后应及时评估疗效、不良反应,避免增加手术并发症。靶向及免疫治疗在新辅助治疗中均处于临床研究阶段,目前不推荐作为围术期治疗选择。

## (二) 转化治疗

对于难以实行R0手术的晚期病例,可通过转化治疗提高生存率。推荐转化治疗Yoshida分型对Ⅳ期胃癌进行临床分类。对胃癌合并腹膜转移者,紫杉醇为主的3药化疗是转化治疗的基础。POCY1患者,采用腹腔内与全身性联合新辅助化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)或腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)方案,在CY1转阴后行R0手术可明显延长生存期。PICY0/1、腹腔镜探查腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)≤12的患者,积极采用NIPS;治疗后PCI<6者,切除原发病灶并行肿瘤细胞减灭术联合HIPEC;对转化无效者,给予姑息性化疗或最佳支持治疗。腹腔镜探查PCI>12的患者,应在多学科整合诊疗基础上采取整合治疗方案。对CY1等腹膜转移高危者给予预防性区域HIPEC,可降低腹膜转移复发率,但长期疗效仍有待验证。对胃癌合并肝转移者,推荐术前选用紫杉醇为主的3药静脉化疗方案,亦可经肝动脉灌注化疗、射频消融或肝动脉栓塞等多途径整合治疗,R0切除术后予以全身性治疗。肝切除适应证:①同时/异时性肝转移,无腹膜或其他远处转移等;②肝转移病灶切除后可保留足够肝功能;③肝内转移病灶≤3处,最大病灶≤4cm,局限于一侧肝叶且未累及大血管。对胃癌合并腹主动脉旁淋巴结转移者,不伴其他非治愈性因素时,采取SOX或多西他赛、顺铂、替吉奥联合化疗(DCS方案)和D2+PAND为主的转化治疗,预期可使生存获益,但需全程多学科整合诊疗讨论。

## (三) 晚期治疗

晚期治疗又分为一线治疗和二线及后线治疗。一线治疗适用于不可切除或合并远处转移,未接受系统性治疗的胃癌。因化疗联合曲妥珠单抗可有效延长HER-2阳性者生存,指南推荐晚期HER-2阳性者一线使用曲妥珠单抗联合化疗;PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥5分者一线使用化疗联合PD-1抑制剂免疫治疗;无相关分子标志物者一线使用氟尿嘧啶类药物联合铂类和(或)紫杉醇类药物。晚期胃癌标准治疗时间4~6个月,取得疾病控制后在多学科整合诊疗指导下可转行局部治疗。当存在根治性切除可能时,可进行3药联合化疗方案,但不良反应发生率也相应增加。对老年、体弱者减至原剂量60%,减量后的2药治疗方案仍优于单药治疗。

晚期二线及后线治疗适用于初始化疗后出现疾病进展者。HER-2阳性者不推荐续用抗HER-2治疗,建议再活检明确HER-2状态;微卫星不稳定者可用PD-1抑制剂治疗,其中对高肿瘤突变负荷(TMB)、存在转化治疗机会或单药免疫治疗效果欠佳者可用联合免疫治疗,推荐参加临床研究。部分高微卫星不稳定但TMB不高者,需谨慎使用免疫治疗;部分患者存在微卫星稳定但TMB-H,对免疫治疗效果较为敏感,应重视相关分子检测结果。无相关分子标志物阳性者可行二线化疗,联合抗血管生成药物;后线治疗可试用阿帕替尼、曲氟尿苷替匹嘧啶以及免疫检查点抑制剂治疗。应积极推荐胃癌患者参加临床研究。一线含铂类方案失败的后续治疗可用伊立替康或紫杉醇、白蛋白紫杉醇、多西他赛单药治疗。建议在接受伊立替康治疗前完善UGT1A1基因筛查。

## 六、对胃癌的建议

对于高危人群,如幽门螺杆菌感染者、有胃癌家族史或存在其他胃癌风险因素的人,建议定期通过



血清生物标志物检查和内镜筛查等方式进行胃癌筛查。同时进行生活方式的调整,戒烟,控制盐及腌制食品的摄入,规律运动,多食新鲜蔬果。对于无淋巴结转移迹象的早期胃癌,依据肿瘤浸润深度,可考虑采取内镜治疗或外科手术治疗方案,且术后无需追加放疗或化疗措施。至于局部晚期胃癌或伴有淋巴结转移的早期胃癌,则应实施以手术为核心的综合治疗策略。依据肿瘤浸润程度及淋巴结转移状态,可直接选择根治性手术,或先行新辅助化疗后再行根治性手术。对于成功完成根治性手术的局部晚期胃癌患者,其辅助治疗策略(包括辅助化疗,必要时辅以放化疗)需依据术后病理分期来确定。针对复发或转移性胃癌,应采取以药物治疗为主导的综合治疗方法,并在适当时机辅助以姑息性手术、放射治疗、介入治疗及射频治疗等局部治疗手段。同时,亦应积极提供包括疼痛管理、支架安置及营养支持在内的最佳支持性治疗。

## 思考题

答案解析

患者男性,53岁,因“间断上腹胀满、恶心、呕吐1年余”入院,1年前无明显诱因出现上腹胀满不适,伴进食后出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,无血凝块及咖啡渣样物,就诊于当地医院,给予“奥美拉唑”口服后上述症状可好转,但反复发作,3月前出现上述症状加重,无法进食,伴体重下降40斤。既往史:否认“高血压、冠心病、糖尿病”等慢性病史,否认“肝炎、结核、痢疾”等传染病史,否认手术外伤输血史,否认药物及食物过敏史。查体:神志清楚,贫血貌,皮肤巩膜未见黄染,浅表淋巴结未触及,双肺呼吸音粗糙,未闻及干湿性罗音,心率101次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹软,无压痛,无反跳痛,肝脾肋下未触及,Murphy征阴性,肠鸣音正常双下肢无水肿。给予胃镜:1.胃癌?(结果待病理)2.幽门梗阻3.胃潴留4.反流性食管炎(A级)。病理:(胃窦)腺癌。

1. 该患者胃癌合并幽门梗阻且现无法耐受手术情况下的治疗方案是什么。
2. 如何确定该患者第一周期的化疗方案?

## 第六节 结直肠癌

### 一、结直肠癌概述

大肠癌是指大肠黏膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性病变,预后不良。大肠癌包括结肠癌与直肠癌,是胃肠道常见的恶性肿瘤。2022年全球新增结直肠癌患者192.6万例,死亡90.4万例,标化发病率和死亡率分别为19.7/10万和8.9/10万,占癌症总体发病和死亡的9.6%和9.3%,男性发病率(22.0/10万)高于女性(15.2/10万),全性别0~74岁累积发病风险为2.27%。2022年中国新发结直肠癌病例51.71万例,占全部恶性肿瘤发病的10.7%;结直肠癌死亡病例24.00万例,占全部恶性肿瘤死亡的9.3%。

近年来我国结直肠癌患者5年生存率虽有所提高,但仍处于较低水平,如早期发现早期治疗,将使5年生存率显著提高。结直肠癌发病率在世界不同地区差异很大,以北美、大洋洲最高,欧洲居中,亚洲、非洲地区较低。我国结直肠癌的发病率和病死率均保持上升趋势。虽然癌症的诊断率在不断提高,但70%~80%的结直肠癌患者发现时,都已是中晚期;已有25%以上的患者出现转移性病灶,其中以肝脏转移最为常见。转移性结直肠癌患者的5年生存率低于5%。

大肠癌好发部位依次为直肠、乙状结肠、盲肠、升结肠、降结肠、横结肠。大肠癌最常见的病理类型为腺癌，此外尚有未分化癌、类癌、小细胞癌等。大肠癌的病因尚未完全清楚，目前认为主要是环境因素与遗传因素综合作用的结果。

### （一）环境因素

大肠癌的发病与环境因素，特别是与饮食因素密切相关。高脂肪、低纤维的饮食与结直肠癌的风险增加有关。膳食纤维可以促进肠道蠕动，减少致癌物质与肠黏膜接触的机会，降低结直肠癌的风险。

### （二）遗传因素

一些遗传性疾病，如家族性腺瘤性息肉病（Familial adenomatous polyposis, FAP）、遗传性非息肉病性结直肠癌（林奇综合征，Lynch syndrome）、黑斑息肉综合征（Peutz-Jeghers syndrome, PJS）、幼年息肉病综合征（Juvenile polyp syndrome, JPS）和 MUTYH 息肉病综合征等，都是结直肠癌的危险因素。林奇综合征患者一生中患结直肠癌的风险高达 70% 至 80%，通常在 50 岁之前发病。

### （三）其他高危因素

**1. 大肠息肉（腺瘤性息肉）** 一般认为大部分大肠癌起源于腺瘤，故将腺瘤性息肉看作是癌前病变。

**2. 慢性炎症性肠病** 患有溃疡性结肠炎或克罗恩病等慢性炎症性肠病的患者，结直肠癌的风险更高，多见于幼年起病、病变范围广而病程长者。

**3. 胆囊切除术后** 大肠癌发病率增高，这与次级胆酸进入大肠增多有关。

**4. 吸烟和饮酒** 增加大肠癌的风险，香烟中的致癌物质如多环芳烃等可通过血液循环引发大肠腺瘤，进而增加大肠癌发病率；吸烟量和时间与大肠腺瘤风险成正比。适量饮酒可能对心血管有益，但长期大量饮酒会诱发多种癌症，包括大肠癌。酒精在肝脏、唾液腺体和大肠中转化为乙醛，损伤细胞，降低免疫力，增加大肠癌风险。

**5. 肠道菌群失调** 可引起大肠癌，大肠微生物与消化道之间的相互作用有助于维持肠道稳态，然而，大肠内菌群的变化可引起大肠的多种疾病，如大肠癌。一些细菌已被鉴定并被怀疑在大肠癌发生中起作用，如牛链球菌、脆弱拟杆菌、粉肠球菌、大肠埃希菌等。

## 二、结直肠癌诊断要点

大肠癌早期多无症状，随着肿瘤的增大和病情的发展，才显露出症状。常见症状有：①排便习惯改变。②粪便性状改变（变细、血便、黏液便等）。③腹痛或腹部不适。④腹部肿块。⑤肠梗阻相关症状。⑥全身症状：如贫血、消瘦、乏力、低热等，晚期可以出现腰骶部疼痛、黄疸、腹腔积液等。因此，对于大肠癌，首先应做到不漏诊。大肠癌一旦进入晚期，可出现较明显的症状，但有些并非为特异性症状，其与癌肿所在的部位有关。

### （一）右侧结肠癌

主要表现为消化不良，乏力，食欲不振，大便习惯改变（如腹泻、便秘或两者交替出现），腹胀，腹痛，腹部压痛，腹部包块，进行性贫血。晚期可能出现发热、消瘦、穿孔和局限性脓肿等并发症。

### （二）左侧结肠癌

由于乙状结肠肠腔狭小，且与直肠形成锐角，因而易发生狭窄和进行性肠梗阻，多有顽固性便秘，也可见排便次数增多。由于梗阻多在乙状结肠下段，所以呕吐较轻或无，而腹胀、腹痛、肠鸣及其肠型较明显。癌肿破溃时，可使粪便外染有鲜血或黏液。梗阻近端肠管可因持久性膨胀、缺血、缺氧而形成溃疡，甚至引起穿孔，导致腹腔内出血或脓肿。

### （三）直肠癌

主要表现为排便习惯的改变（排便次数增多、粪便变细），带有血液或黏液，伴有里急后重。由于癌肿可侵犯骶丛神经，出现剧痛，累及膀胱或前列腺时可出现尿频、尿痛、尿急、尿血等症状，也可引起肠梗阻。

### （四）肛管癌

主要表现为便血及疼痛，排便时疼痛加剧。当癌肿侵犯肛门括约肌时，可有大便失禁。一般按右侧或左侧大肠癌的临床表现，结合相关疾病进行鉴别。右侧大肠癌应注意和肠阿米巴病、肠结核、血吸虫病、阑尾病变、克罗恩病等结合鉴别。左侧大肠癌则需和痔、功能性便秘、慢性细菌性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、直肠结肠息肉、憩室炎等结合鉴别。结肠镜检查可资鉴别。对于近期出现症状或症状发生改变的年龄较大者，切勿未经检查而轻易诊断为肠易激综合征，以免漏诊大肠癌。

## 三、结直肠癌辅助检查

### （一）粪便隐血试验

至少可检查至距肛门 7~8cm 以内的直肠壁情况。粪便隐血试验对本病的诊断虽无特异性，但方法简便易行，可作为普查筛选手段，也可提供早期诊断的线索。由于大肠癌常因黏膜糜烂溃疡而呈现不同程度的出血，因此可利用本试验监测大肠癌。针对消化道少量出血的诊断有重要价值，一般的大便隐血试验只要消化道内有 2ml 左右的出血就可出现“阳性”。

### （二）直肠指检

对疑似结直肠癌者必须常规做直肠指检。病人一般采取膝胸位或左侧屈膝位，详细记录直肠肿瘤大小、形状、质地、占据的时针方位、占肠壁周径的范围、基底部活动度、肿瘤下缘距肛缘及齿状线的距离、肿瘤向肠外浸润状况、与周围器官的关系及有无盆底种植等，同时观察有无指套血染。早期的直肠癌可表现为高出黏膜的小息肉样病灶，指检时必须仔细触摸，避免漏诊。大的病灶均容易触及，表现为大小不一的外生性肿块，也可表现为浸润性狭窄。

### （三）乙状结肠镜检查

硬管乙状结肠镜一般可检查至距肛门 20cm 的深度，60cm 纤维乙状结肠镜由于其弯曲性好，不但可观察直肠、乙状结肠，而且有的还可达到降结肠，甚至脾曲结肠。如果纤维乙状结肠镜插到脾曲结肠，73% 的大肠癌可被查出。

### （四）电子结肠镜检查

可清晰地观察全部结肠，并可在直视下钳取可疑病变进行病理学检查，有利于早期及微小结肠癌的发现与确诊，进一步提高了诊断的正确率，是大肠癌最重要的检查手段。所有疑似结直肠癌病人均推荐全结肠镜检查，但以下情况除外：①一般状况不佳，难以耐受；②急性腹膜炎、肠穿孔、腹腔内广泛粘连；③肛周或严重肠道感染。由于结肠肠管在检查时可能出现皱缩，因此，内镜所见肿物远侧与肛缘的距离可能存在误差，建议结合 CT、MRI 或钡剂灌肠明确病灶部位。

### （五）血清癌胚抗原测定

在大肠癌患者的血清中，可以检测到癌胚抗原（CEA），用放射免疫法检测 CEA，作定量动态观察，对判断大肠癌的手术效果与监测术后复发有一定意义。大多数大肠癌患者血清 CEA 水平常升高，超过 50μg/ml。如果肠癌经手术将肿瘤完全切除后，则血清 CEA 逐渐下降；若复发，又可再度升高。结直肠癌病人在诊断时、治疗前、评价疗效和随访时，必须检测外周血癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 19-9

(CA19-9); 有肝转移病人建议检测甲胎蛋白 (AFP); 疑有腹膜、卵巢转移病人建议检测糖类抗原 125 (CA125)。

### (六) 细胞与组织学诊断

包括脱落细胞学检查和活检组织标本病理检查。肠道脱落细胞学检查, 对恶性肿瘤的诊断有较高特异性, 方法包括直肠冲洗、肠镜直视下刷取、线网气囊擦取以及病灶处指检涂片法。经巴氏 (Papanicolaou) 涂片染色后进行光镜检查, 发现恶性细胞则有诊断意义, 如属可疑恶性或核略大、染色质增多, 诊断核异质细胞者, 不足以做出最终诊断, 应做复查或活组织检查以确诊。活检组织病理检查是最理想的肿瘤诊断方法。建议早期结直肠癌病人通过 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变检测, 来进行预后和复发风险评估。

### (七) 其他检查

直肠内超声扫描、MRI、PET-CT、CT 检查, 气钡双重 X 线造影不再推荐作为结直肠癌常规检查方法。

## 四、结直肠癌处理原则

大肠癌治疗的关键, 在于早期发现与早期诊断, 从而能有根治机会。

### (一) 外科手术

治疗大肠癌的关键方法, 适用于局部病变。手术包括: 全面探查、肠管切除、淋巴结清扫和整块切除。早期结肠癌可通过内窥镜或局部切除, 进展期则需根治性手术。肠梗阻时, 可采取切除吻合或造口手术。对于晚期不可切除或不能手术的患者, 可进行姑息治疗, 如介入、放射治疗、支架植入。

### (二) 结肠镜下高频电凝切除术

治疗结肠腺瘤癌变和黏膜内早期癌的方法。切除后的息肉需送病理检查, 如癌未累及基底部, 则可认为治疗完成; 如累及基底, 需追加手术彻底切除癌组织。对晚期结直肠癌形成的肠梗阻, 若患者无法手术, 可采用激光疗法作为姑息治疗。

### (三) 化学药物辅助疗法

由于大肠癌对化疗药物的敏感性一般, 化疗通常作为辅助疗法, 早期癌根治后一般不需化疗。化疗药物包括: 氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂、伊立替康、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等多种药物, 氟尿嘧啶类至今仍是大肠癌化疗的首选药物, 常与其他化疗药物联合应用。

### (四) 放射治疗

用于直肠癌, 术前放疗可提高手术切除率和降低术后复发率; 术后放疗仅用于手术未达根治或术后局部复发者。但放疗有发生放射性直肠炎的危险。

### (五) 手术后的肠镜随访

鉴于术后可发生第二处原发大肠癌, 术中可能漏掉同时存在的第二处癌, 故主张在术后 3~6 个月即行首次结肠镜检查。

### (六) 饮食调理

直肠癌患者因疾病位置特殊, 需特别注意饮食调理, 以避免影响治疗效果。术后应均衡饮食, 减少高脂高蛋白食物, 多摄入易消化的西红柿、绿色蔬菜、胡萝卜和豆制品, 待肠道功能恢复后, 可适量增加瘦肉、鱼肉等优质蛋白食物。



## 五、结直肠癌用药方案

### （一）单一药物治疗

常用的药物有氟尿嘧啶类、亚硝脲类及丝裂霉素等，但这些药物的疗效有限。顺铂和卡铂对大肠癌有一定疗效，奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等药物对大肠癌显示出较好的疗效。

### （二）联合化疗

为了提高疗效，降低或不增加毒性，减少或延缓耐药性出现，已有不少联合化疗方案用于大肠癌的治疗（表 19-5）。这些方案可以单独使用，或与靶向药物联合应用，如，贝伐珠单抗、西妥昔单抗，以提高治疗效果。

表 19-5 大肠癌常见联合化疗方案

给药方案	药物	剂量 mg/m <sup>2</sup>	给药途径	给药时间	备注
De Gramont	CF	200	静滴	第 1, 2, 15, 16 天	每 28 天重复
	5-FU	400	快速静滴	第 1, 2, 15, 16 天	
	5-FU	600	快速静滴	第 1, 2, 15, 16 天	
Folfox4	L-OHP	85	静滴	第 1 天	每 14 天重复
	5-FU	400	快速静滴	第 1, 2 天	
	5-FU	600	快速静滴	第 1, 2 天	
	CF	200	静滴	第 1, 2 天	
Folfox6	L-OHP	100	静滴	第 1, 15 天	每 28 天重复
	5-FU	400	快速静滴	第 1, 15 天	
	5-FU	600	快速静滴	第 1, 15 天	
	CF	400	静滴	第 1, 15 天	
Folfini	L-OHP	180	静滴	第 1 天	每 28 天重复
	5-FU	400	快速静滴	第 1, 2 天	
	5-FU	600	静滴	第 1, 2 天	
	CF	200	静滴	第 1, 2 天	
FLO	CF	300	静滴	第 1~5 天	每 21 天重复
	5-FU	750	静滴	第 1~5 天	
	L-OHP	125	静滴	第 1 天	
	L-OHP	300	静滴	第 1, 15 天	
OI	CPT-11	80	静滴	第 1, 8, 15 天	每 21 天重复
	卡培他滨	200	口服	第 1~14 天	
XELOX	L-OHP	70	静滴	第 1, 8 天	每 21 天重复

### （三）靶向治疗

靶向药物对大肠癌具有一定的效果，代表药物有西妥昔单抗（推荐用于 KRAS、NRAS、BRAF 基因野生型病人），或联合贝伐珠单抗。推荐初始计量为 400mg/m<sup>2</sup>，滴注时间 120min，滴速应控制在 5ml/min 以内。维持剂量为一周 250mg/m<sup>2</sup>，滴注时间不少于 60min。提前给予 H1 受体拮抗剂，对预防输液反应有一定作用。

## 六、对结直肠癌建议

及早进行 X 线钡剂灌肠或结肠镜检查，提高对结肠癌的警惕性，是早期诊断结肠癌的关键。结肠镜

检查能够直接观察到结肠内部的情况，对于发现结肠息肉、炎症、肿物、狭窄等病变非常有效，并且可以在检查过程中进行活检，以明确病变的性质。X 线钡剂灌肠检查也是诊断结直肠癌的一种方法，但主要用于检查结肠的形态，对于结肠梗阻的患者应当谨慎选择。同时，积极防治大肠癌的前期病变，如结肠腺瘤性息肉，尤其是家族性多发性肠息肉病，这些病变有可能发展成结肠癌。对于病程长的溃疡性结肠炎患者，结肠镜随访是必要的，以监测病情变化和早期发现癌变。此外，应避免高脂肪饮食，多摄入富含纤维的食物，并注意保持排便通畅，这些都是预防结肠癌的重要措施。

思考题



答案解析

患者：男，63 岁。主诉：右半结肠癌综合治疗后近 4 年。初诊情况：患者 2020 年 10 月 21 日因大便习惯改变于南昌县中医院行肠镜检查：结肠癌？2020 年 10 月 23 日于南昌大学第一附属医院肿瘤医学查腹部 CT 示：升结肠肝曲肠壁增厚，考虑结肠癌侵及浆膜、伴周围淋巴结转移可能，双肺多发微小结节。患者偶有黑便，无腹痛、腹胀等，患者自起病来，精神尚可，食欲、睡眠一般。既往史：有糖尿病史 10 余年，口服拜糖平治疗，血糖控制良好，无其他慢性疾病病史和传染病史，个人史、婚育史、家族史无特殊。体格检查：ECOG：0 分，生命体征平稳，H：170cm，W：66kg。初步诊断：cT3N + Mx 进展期右半结肠癌。

- 1. 请给出该患者第一周期的辅助化疗方案。
- 2. 治疗结束 3 个月就诊复查，胸全腹部 CT 示：右半结肠癌术后复查，术后一般情况可；两肺多发小结节较前明显增大增多，拟为转移；肝内钙化灶，左肾小囊肿，前列腺钙化；pT3N2aM0 IIIB 期→IV 期（肺转移性癌）。如何确定该患者第二周期的辅助化疗方案？

（宫建）

书网融合……



本章小结



微课



习题