

原发性肺癌诊疗指南 (2022 年版)

国家卫生健康委办公厅

【关键词】原发性肺癌；诊断；治疗；指南

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【文章编号】1674-9081(2022)04-0549-22

DOI: 10.12290/xhyzz.2022-0352

Clinical Practice Guideline for Primary Lung Cancer (2022 Version)

General Office of National Health Commission of the People's Republic of China

【Key words】primary lung cancer; diagnosis; therapy; guideline

Med J PUMCH, 2022,13(4):549-570

1 概述

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤。从病理和治疗角度，肺癌大致可以分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 两大类，其中非小细胞肺癌约占 80%~85%，包括腺癌、鳞癌等组织学亚型，其余为小细胞肺癌。由于小细胞肺癌独特的生物学特点，治疗上除了少数早期病例外，主要采用化学治疗（化疗）和放射治疗（放疗）相结合的综合治疗。如果未特别说明，本文肺癌指代 NSCLC。

肺癌是我国 30 年来发生率增长最快的恶性肿瘤，20 世纪 70 年代中期开展的我国第一次死因回顾调查资料表明，当时我国肺癌死亡率为 5.47/10 万，在癌症死因中，排在胃癌、食管癌、肝癌和宫颈癌之后，居第 5 位，占全部癌症死亡的 7.43%。我国第二次死因抽样调查结果显示，20 世纪 90 年代肺癌死亡率已居癌症死因第 3 位，仅次于胃癌和食管癌。在 21 世纪开展的第三次死因回顾调查则显示肺癌已居癌症死亡原因首位。

中国肿瘤登记中心数据显示，2015 年我国新发肺癌病例 78.7 万例，其中男性 52.0 万例，女性 26.7

万例，占全部恶性肿瘤发病的 20.0%。全国肺癌发病率（粗率）为 57.3/10 万，其中男性和女性分别为 73.9/10 万和 39.8/10 万。城市地区的肺癌发病率为 59.7/10 万，农村地区为 54.2/10 万；城市和农村地区的肺癌发病率均位列恶性肿瘤的第一位。2015 年中国肺癌死亡病例 63.0 万例，其中男性 43.3 万例，女性 19.7 万例，占全部恶性肿瘤死亡的 27.0%。全国肺癌死亡率为 45.9/10 万，其中男性死亡率（61.5/10 万）高于女性（29.4/10 万）。

地区分布上，城市肺癌死亡率（47.5/10 万）高于农村（43.9/10 万）。从东、中、西三大经济地区来看，东部地区的肺癌死亡率最高（49.6/10 万），中部次之（47.0/10 万），西部最低（40.0/10 万）。我国肺癌死亡率在 44 岁以前的人群中处于较低水平，45 岁后快速上升，80~84 岁达峰值（416.0/10 万），其后有所下降。城市地区和农村地区的肺癌各年龄段死亡率趋势相似。

2 筛查和诊断

2.1 肺癌的危险因素

国家癌症中心于 2021 年发布了《中国肺癌筛查与早诊早治指南（2021，北京）》。其中，对中国肺癌的主要危险因素归纳如下：

引用本文：国家卫生健康委办公厅．原发性肺癌诊疗指南（2022 年版）
xhyzz.2022-0352.

[J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (4): 549-570. doi: 10.12290/

2.1.1 吸烟和被动吸烟

吸烟是目前公认的肺癌最重要的危险因素。香烟在点燃过程中会形成 60 余种致癌物。烟草中的亚硝胺、多环芳香碳氢化合物、苯并芘等,是对呼吸系统致癌性很强的物质。1985 年,世界卫生组织国际癌症研究机构确定吸烟为肺癌病因。吸烟与肺癌危险度的关系与烟草的种类、开始吸烟的年龄、吸烟的年限、吸烟量有关。在一项对国内外公开发表的关于中国吸烟人群与肺癌的研究文献进行的 Meta 分析显示,吸烟者患肺癌的风险为不吸烟者的 2.77 倍(比值比: 2.77, 95%置信区间: 2.26~3.40)。

被动吸烟也是肺癌发生的危险因素,主要见于女性。被动吸烟与肺癌的关联最早于 20 世纪 80 年代初报道。Stayner 等在 2003 年对 22 个工作场所烟草暴露与肺癌危险的研究进行 Meta 分析表明,非吸烟工作者因工作环境被动吸烟肺癌的发病危险增加 24% (相对风险率 = 1.24, 95% 置信区间: 1.18~1.29),而在高度暴露于环境烟草烟雾的工作者的肺癌发病危险则达 2.01 (95% 置信区间: 1.33~2.60),且环境烟草烟雾的暴露时间与肺癌有非常强的关联。

2.1.2 慢性阻塞性肺疾病史

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是由慢性炎症引起的气道病变,可导致肺泡破坏,支气管腔狭窄,终末期出现不可逆性肺功能障碍。在对国内外 1995 年以来公开发表的探索 COPD 与肺癌关联强度的研究系统检索并进行 Meta 分析的结果显示,病例对照研究和队列研究中, COPD 患者患肺癌的风险分别是无 COPD 者的 1.43 倍 (相对风险率: 1.43, 95% 置信区间: 1.14~1.81) 和 1.57 倍 (相对风险率: 1.57, 95% 置信区间: 1.20~2.05)。

2.1.3 职业暴露

多种特殊职业接触可增加肺癌的发病危险,包括石棉、氡、铍、铬、镉、镍、硅、煤烟和煤烟尘等。

Lenters 等对 1950—2009 年发表的 19 篇关于石棉和肺癌的 Meta 分析显示,每增加 100 f/mL 石棉暴露,肺癌风险增加 66.0% (相对风险率: 1.66, 95% 置信区间: 1.53~1.79)。

氡是一种无色、无味、无臭的惰性气体,具有放射性。当人吸入体内后,氡衰变产生的放射性粒子可对人的呼吸系统造成辐射损伤,引发肺癌。含铀矿区周围氡含量高,而建筑材料是室内氡的最主要来源。如花岗岩、砖砂、水泥及石膏等,特别是含放射性元素的天然石材。欧洲、北美和中国的三

项汇总分析结果表明,氡浓度每增加 100 Bq/m³,肺癌的危险分别增加 8% (95% 置信区间: 3%~16%)、11% (95% 置信区间: 0~8%) 和 13% (95% 置信区间: 1%~36%)。

铍是一种碱性稀有金属,被广泛应用于航天、通讯、电子以及核工业等方面。铍和铍化合物已被美国国家毒物学办公室列为已知的人类致癌物。

镍是天然存在于地壳中的金属元素。金属镍及其化合物被广泛应用于工业生产过程中,例如镍精炼和电镀。国际癌症研究机构于 1987 年将镍确认为 I 类致癌物。国内有学者通过体外研究证实,镍化合物 (如氯化镍) 可激活人肺癌细胞中的 TLR4 信号途径,而 TLR4/MyD88 的信号转导促进了镍诱导的人肺癌细胞的侵袭能力。

室内煤烟暴露是肺癌的危险因素。Zhao 等对中国人群研究的 Meta 分析显示,室内煤烟暴露可使肺癌风险增加 1.42 倍 (比值比: 2.42, 95% 置信区间: 1.62~3.63),使女性肺癌风险增加 1.52 倍 (比值比: 2.52, 95% 置信区间: 1.94~3.28)。

2.1.4 肺癌家族史和遗传易感性

肺癌患者中存在家族聚集现象,说明遗传因素可能在对环境致癌物易感的人群和 (或) 个体中起重要作用。Matakidou 等的系统评价结果显示,肺癌家族史与肺癌的相对风险率为 1.84 (95% 置信区间: 1.64~2.05); 林欢等报道了 633 例的肺癌家系调查,家系中有 1 个肺癌患者的调整比值比为 2.11, 2 个以上的肺癌患者调整比值比达到 4.49。在非吸烟者中则为 1.51 (95% 置信区间: 1.11~2.06)。目前认为涉及机体对致癌物代谢、基因组不稳定、DNA 修复及细胞增殖和凋亡调控的基因多态性均可能是肺癌的遗传易感因素,其中代谢酶基因和 DNA 损伤修复基因多态性是其中研究较多的两个方面。

2.1.5 其他

与肺癌发生有关的其他因素还包括营养及膳食、体育锻炼、免疫状态、雌激素水平、感染 (人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒)、肺部慢性炎症、经济文化水平等,但其与肺癌的关联尚存在争议,需要进一步研究评价。

2.2 高危人群的筛查

在高危人群中开展肺癌筛查有益于发现早期肺癌,提高肺癌的生存率。低剂量螺旋 CT 发现早期肺癌的敏感度是常规 X 线胸片的 4~10 倍,可以早期检出周围型肺癌。国际早期肺癌行动计划数据显示,低

剂量螺旋CT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,低剂量螺旋CT筛查可降低高危人群20%的肺癌死亡率,是目前最有效的肺癌筛查工具。欧洲肺癌筛查试验最新研究显示,通过低剂量螺旋CT筛查,男性肺癌死亡率降低24%,女性肺癌死亡率降低33%。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低剂量螺旋CT对高危人群进行肺癌筛查。

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)于2021年最新发布的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)、氡气暴露史,职业暴露史(硅、镉、石棉、砷、铍、铬、柴油废气、镍、煤烟和煤烟灰),恶性肿瘤病史,一级亲属肺癌家族史,慢性阻塞性肺气肿或肺纤维化病史,被动吸烟史。

按风险状态分为以下2组:(1)高危组:年龄 ≥ 50 岁,吸烟史 ≥ 20 包年。(2)低危组:年龄 < 50 岁和/或吸烟史 < 20 包年。NCCN指南建议高危组进行肺癌筛查,不建议低危组进行筛查。

国家癌症中心于2020年发布的《中国肺癌筛查标准》以及2021年最新发布的《中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)》中,建议对肺癌高危人群进行肺癌筛查。

建议肺癌高危人群应符合以下条件之一:(1)吸烟:吸烟包年数 ≥ 30 包年,包括曾经吸烟 ≥ 30 包年,但戒烟不足15年;(2)被动吸烟:与吸烟者共同生活或同室工作 ≥ 20 年;(3)患有COPD;(4)有职业暴露史(石棉、氡、铍、铬、镉、镍、硅、煤烟和煤烟尘)至少1年;(5)有一级亲属确诊肺癌。

注1:吸烟包年数=每天吸烟的包数(每包20支) \times 吸烟年数

注2:一级亲属指父母、子女及兄弟姐妹

2.3 临床表现

肺癌的临床表现具有多样性但缺乏特异性,因此常导致肺癌诊断的延误。周围型肺癌通常不表现出任何症状,常是在健康查体或因其他疾病行胸部影像学检查时发现的。肺癌的临床表现可以归纳为:原发肿瘤本身局部生长引起的症状,原发肿瘤侵犯邻近器官、结构引起的症状,肿瘤远处转移引起的症状以及肺癌的肺外表现(如副肿瘤综合征)等。

2.3.1 原发肿瘤本身局部生长引起的症状

这类症状和体征包括:(1)咳嗽:咳嗽是肺癌

患者就诊时最常见的症状,50%以上的肺癌患者在诊断时有咳嗽症状。(2)咯血:肺癌患者大约有25%~40%会出现咯血症状,通常表现为痰中带血丝,大咯血少见。咯血是最具有提示性的肺癌症状。(3)呼吸困难:引起呼吸困难的机制可能包括以下诸多方面,原发肿瘤扩展引起肺泡面积减少、中央型肺癌阻塞或转移淋巴结压迫大气道、肺不张与阻塞性肺炎、肺内淋巴管播散、胸腔积液与心包积液、肺炎等。(4)发热:肿瘤组织坏死可以引起发热,肿瘤引起的继发性肺炎也可引起发热。(5)喘鸣:如果肿瘤位于大气道,特别是位于主支气管时,常可引起局限性喘鸣症状。

2.3.2 原发肿瘤侵犯邻近器官、结构引起的症状

原发肿瘤直接侵犯邻近结构如胸壁、膈肌、心包、膈神经、喉返神经、上腔静脉、食管或转移性肿大淋巴结机械压迫上述结构,可以出现特异性的症状和体征。包括:胸腔积液、声音嘶哑、膈神经麻痹、吞咽困难、上腔静脉阻塞综合征、心包积液、Pancoast综合征等。

2.3.3 肿瘤远处转移引起的症状

最常见的是中枢神经系统转移而出现的头痛、恶心、呕吐等症状。骨转移则通常出现较为剧烈而且不断进展的疼痛症状等。

2.3.4 肺癌的肺外表现

除了肿瘤局部区域进展引起的症状和胸外转移引起症状以外,肺癌患者还可以出现瘤旁综合征。肺癌相关的瘤旁综合征可见于大约10%~20%的肺癌患者,更常见于SCLC。临床上常见的是异位内分泌、骨关节代谢异常,部分可以有神经肌肉传导障碍等。瘤旁综合征的发生不一定与肿瘤的病变程度正相关,有时可能会先于肺癌的临床诊断。对于合并瘤旁综合征、可手术切除的肺癌来说,症状复发对肿瘤复发有重要提示作用。

2.4 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、男性乳腺发育、皮肤黝黑或皮炎、共济失调和静脉炎等。

(3)临床表现高度怀疑肺癌的患者,体检发现声带麻痹、上腔静脉阻塞综合征、霍纳综合征、Pancoast综合征等提示局部侵犯及转移的可能。

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

2.5 辅助检查

2.5.1 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。包括: 1) 血常规; 2) 肝功能、肾功能及其他必要的生化免疫等检测; 3) 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 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1) 和胃泌素释放肽前体 (pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP), 以及鳞状上皮细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCCAg) 等。以上肿瘤标志物联合使用, 可提高其在临床应用中的灵敏度和特异度。

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。①SCLC: NSE 和 ProGRP 是辅助诊断 SCLC 的理想指标。②NSCLC: 在患者的血清中, CEA、SCCAg 和 CYFRA21-1 水平的升高有助于 NSCLC 的诊断。一般认为 SCCAg 和 CYFRA21-1 对肺鳞癌有较高的特异性。若将 NSE、CYFRA21-1、ProGRP、CEA 和 SCCAg 等指标联合检测, 可提高鉴别 SCLC 和 NSCLC 的准确率。

2) 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。③不合格标本如溶血、凝血、血量不足等可影响凝血功能、NSE 等肿瘤标志物甚至肝、肾指标等的检测结果。④标本采集后需尽快送检, 标本放置过久可影响 ProGRP 等肿瘤标志物及其他实验室指标的检测结果。

2.5.2 影像学检查

肺癌的影像检查方法主要包括 X 线胸片、CT、MRI、超声、核素显像、PET 等方法。主要用于肺癌诊断和鉴别诊断、分期和再分期、评估手术可切除性、疗效监测及预后评估等。影像学检查是无创检出和评价肿瘤的最佳方法, 影像学信息使临床医师对于肿瘤预后的判断和治疗决策的制订都更有把握。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 线片检查: 在我国, X 线胸片正、侧位常是基层医院发现肺部病变的基本影像检查方法, 对早期肺癌的诊断价值有限, 一旦 X 线胸片怀疑肺癌应及时行胸部 CT 检查。

(2) 胸部 CT 检查: 胸部 CT 是目前肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随访中最重要和最常用的影像检查方法。CT 能够显示 X 线胸片上难以发现的影像信息, 可以有效地检出早期肺癌, 进一步验证病变所在的部位和累及范围。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术来获取细胞学或组织学诊断。

肺癌的传统影像学分型是根据肺癌的发生部位分为中央型、周围型和特定部位。中央型肺癌发生在主支气管及叶、段支气管, 常引起继发的阻塞性改变。周围型肺癌发生在段支气管远端。特定部位的肺癌如肺上沟瘤。

1) 中央型肺癌: 中央型肺癌多数为鳞癌、小细胞癌, 近年来腺癌表现为中央型肺癌者也有所增多。早期中央型肺癌表现为支气管壁局限性增厚、内壁不规则、管腔狭窄, 肺动脉伴行的支气管内条状或点状 (轴位观) 密度增高影, 通常无阻塞性改变。影像表现有时可以阻塞性肺炎为主, 在抗炎治疗后炎症消散, 但仍需注意近段支气管壁是否增厚。中晚期中央型肺癌以中央型肿物和阻塞性改变为主要表现, 阻塞性改变最早为阻塞性肺气肿, 再进一步发展为阻塞性肺炎和肺不张。阻塞肺的近端常因肿瘤而外突, 形成横“S”征。支气管不完全阻塞时 CT 可见支气管充气征。增强 CT 常可以看到扩张、充满黏液的支气管。少部分中央型肺癌可以表现为沿段及亚段支气管铸型的分支状改变。CT 薄层 (重建层厚 1~1.25 mm) 增强扫描及多平面重组 (multiplanar reformation, MPR) 在中央型肺癌术前评估中有重要的价值, 应常规应用。如无禁忌证, 应行增强扫描。中央型肺癌伴肺不张时, MRI 对于区分肿瘤与肺不张有一定帮助, T2WI 肺不张的信号高于肿瘤, T1WI 增强扫描肺不张强化程度高于肿瘤。

2) 周围型肺癌: 通常将肺内直径 ≤ 1 cm 的局限病变称为小结节, $1\text{ cm} < \text{直径} \leq 3\text{ cm}$ 的局限病变称为结节, 而直径 $> 3\text{ cm}$ 者称为肿物。分析影像表现时, 结节或肿物的大小、形态、密度、内部结构、瘤-肺界面及体积倍增时间是最重要的诊断指

征。观察结节/肿物的特征时,应常规应用薄层CT(层厚1~1.25 mm),MPR可在各方向观察结节的形态,有助于定性诊断。对于实性结节,鉴别诊断时可以根据情况选择增强扫描、双期增强扫描和动态增强扫描。肺内亚实性结节特别是纯磨玻璃结节,建议只使用薄层平扫。

a. 大小和形态:典型周围型肺癌多呈圆形、椭圆形或不规则形,多呈分叶状。随着体检的逐步普及,影像学表现为肺小结节和肺结节的早期肺癌越来越多。此时根据肿物轮廓和边缘特征,诊断相对容易。

b. 密度

CT平扫:可以根据结节是否掩盖肺实质,分为实性结节、部分实性结节和纯磨玻璃结节(后两者统称为磨玻璃结节或亚实性结节)。纯磨玻璃结节呈单纯磨玻璃样密度,为肿瘤沿肺泡构架匍匐生长,不掩盖肺实质,病变内可见周围肺血管穿行;实性结节完全掩盖肺实质,无磨玻璃样密度成分;部分实性结节两种成分兼有。持续存在的磨玻璃结节,根据大小及密度,多与非典型腺瘤样增生、原位腺癌、微浸润性腺癌及浸润性腺癌有关。表现为磨玻璃结节的肺癌有多发倾向,术前应仔细观察全肺薄层CT,有利于治疗方案的确定。

增强扫描:增强CT扫描与平扫比较,以增加15~20 HU作为鉴别良恶性病变的阈值,周围型结节难以诊断时可以选择双期增强扫描及动态增强扫描进一步辅助诊断。

c. 内部结构

支气管充气征和空泡:可见于肺癌、肺炎性病变或淋巴瘤,但以肺癌较多见。薄层CT显示较好,常与空泡征同时存在。图像后处理技术如MPR有助于显示斜行的支气管充气征。空泡一般指1 mm左右的小空腔,常见于腺癌,约占20%~25%,常为多个,部分可能为充气支气管的轴位相,也可是未被肿瘤充填的残余含气肺泡。

钙化:薄层CT发现结节内钙化的概率远大于常规CT,约6%~10%肺癌内可出现钙化,钙化位于结节/肿物中央呈网状、弥漫小点胡椒末状及不定形状者多为恶性,弥漫性致密钙化、分层样或爆米花状钙化几乎全为良性。高空间分辨率算法会产生边缘增强伪影,容易勾画出结节边缘高密度,易误为钙化,应用标准算法或软组织重建算法可避免这类伪影。

空洞和囊腔:空洞一般认为是坏死物经支气管排

出后形成,可达1~10 cm,可为中心性,也可为偏心性。空洞壁多为0.5~3 cm,厚壁空洞和内壁凹凸不平支持肺癌的诊断。囊腔通常认为一部分是肺大疱或肺囊肿壁上发生的癌,一部分为肿瘤内部形成活瓣效应所致,病变可以位于囊腔一侧生长,也可以围绕囊腔生长,囊腔壁多不均匀,肿瘤的主要成分可以是实性,也可以磨玻璃成分为主。

肺实变:肿瘤沿肺泡壁生长浸润,尚未完全破坏肺泡间隔,但使肺泡壁增厚或邻近肺泡内有分泌物,部分肺泡内仍含有气,形成肺实变,亦称为肺炎型改变。增强扫描时可见在实变的肺组织中穿行的强化血管,CT图像上称为血管造影征。可见于肺黏液型腺癌,也可见于阻塞性和感染性肺炎、淋巴瘤、肺梗死和肺水肿。

d. 瘤-肺界面:结节边缘向周围伸展的线状影、近结节端略粗的毛刺样改变,多见于肺癌。通常厚度<2 mm者称细毛刺,>2 mm者称粗毛刺。形成毛刺的病理基础为肿瘤侵犯邻近小叶间隔、瘤周肺实质纤维变和(或)伴有炎症细胞浸润所致。

e. 邻近结构

胸膜改变:胸膜凹陷征是从结节或肿物至胸膜的细线状或条状密度增高影,有时外周呈喇叭口状,大体病变可见局部胸膜凹陷。主要由肿物内成纤维反应造成的瘢痕收缩牵拉局部胸膜所致,其内可充填有液体或胸膜外脂肪,以肺腺癌最为常见。上述线状改变较厚或不规则者应考虑有肿瘤沿胸膜浸润的可能。

卫星病灶:以肺腺癌多见,常可呈结节或小片状,卫星病灶与主病灶位于同一肺叶者属T3期,位于同侧肺内属T4期。良性病变特别是肺结核也可见卫星病变。

f. 肿瘤体积倍增时间:肿瘤体积倍增时间是指肿瘤体积增长1倍(直径增长约26%)所需的时间,是判断良恶性的重要指标之一。不同病理类型的肺癌,生长速度有明显差异,倍增时间变化很大,一般>30 d、<400 d,鳞癌<腺癌<微浸润性腺癌或原位腺癌<非典型腺瘤样增生,纯磨玻璃结节的体积倍增时间常>800 d。三维体积测量更易于精确对比结节体积的变化,确定倍增时间。

3) 肺上沟瘤:CT可以显示肺尖部病变,可鉴别肿物与胸膜增厚,显示骨破坏、胸壁侵犯范围以及肿瘤是否向颈根部侵犯。增强CT-MPR和最大密度投影的应用非常重要,后者主要用于显示大血管如锁骨下动脉是否受侵。MRI有很好的软组织分辨率,可以显

示胸廓上口和臂丛的解剖细节,对于判断肿瘤侵犯范围和骨髓有无受侵优于CT。CT在判断骨皮质受侵方面优于MRI。

4) 肺癌影像鉴别诊断

a. 支气管阻塞性病变的鉴别诊断: 支气管阻塞性病变的原因可以分为以下几种。肿瘤性: 包括中央型肺癌, 支气管腔内良性肿瘤如错构瘤、乳头状瘤等, 炎性肌成纤维细胞瘤, 少数情况转移瘤和淋巴瘤可引起支气管阻塞性改变。感染性: 结核、结节病、右肺中叶综合征等。其他: 异物、支气管结石症、肺淀粉样变性等。

a1 中央型肺癌: 如前述。

a2 结核: 肺内表现以一段或多段受累多于全叶受累。有时可见不同肺叶或对侧有播散病变。如果全叶均为干酪性病变则该叶体积可增大, 叶间裂膨隆, 内可有空洞。肺癌引起的阻塞性改变多为阻塞远端全段或叶或肺不张(或炎症)。

结核性支气管病变可致支气管扭曲狭窄, 也可可为不规则支气管扩张充气, 病变近端无肿物, 是与肺癌的重要鉴别点, 有时支气管壁可见钙化, 更支持结核的诊断。有支气管腔狭窄表现时与肺癌鉴别较困难。

结核所致的肺门或纵隔肿大淋巴结发病部位与淋巴引流区无明显相关, 可有钙化或边缘环形强化, 边缘模糊、融合呈多环形是结核的典型表现。肺癌的转移淋巴结与引流区分布有关, 淋巴结边缘环形强化偶可见于鳞癌的转移, 但罕见于腺癌、小细胞癌。

a3 支气管腔内肿瘤: 支气管腔内良性肿瘤罕见, 肺错构瘤、乳头状瘤、神经源性肿瘤等均可引起不同程度阻塞性改变。支气管腔内软组织密度肿物或结节伴肺不张而无纵隔、肺门淋巴结肿大时, 影像很难鉴别良、恶性肿瘤, 但良性肿瘤非常罕见, 术前多诊断为中央型肺癌, 临床病史较长、多次支气管检查无恶性证据时, 应考虑良性肿瘤可能。支气管腔内错构瘤薄层CT多能检出脂肪密度、钙化灶, 鉴别相对容易。

此外, 位于支气管腔内的炎性肌成纤维细胞瘤可伴阻塞性肺炎和肺不张, 属于低度恶性间叶性肿瘤。

a4 支气管内异物: 有异物吸入史, 反复固定部位的感染支持异物伴阻塞性改变的诊断。CT检查如果发现支气管腔内脂肪密度灶(脂类吸入)或高密度灶(骨的吸入)时诊断较容易。

b. 孤立性肺结节/肿物的鉴别诊断: 孤立性肺结

节/肿物病因如下。肿瘤性: 恶性肿瘤包括周围型肺癌、单发肺转移瘤、恶性淋巴瘤、肺恶性间叶瘤; 良性肿瘤包括错构瘤、硬化性肺细胞瘤等。感染性炎性病变: 结核球、球形肺炎、肺脓肿、机化性肺炎、真菌感染。发育异常: 支气管/肺囊肿、肺隔离症、动静脉瘘。其他: 球形肺不张。

b1 周围型肺癌: 如前述。

b2 结核球: 结核球常位于上叶后段或下叶背段, 但也不乏发生于非典型部位者。影像表现多呈圆形、类圆形外形, 可规则或不规则, 轮廓往往平直成角。基于其炎症的特性, 边缘可有长的触角状或索条状影, 邻近常有胸膜增厚粘连, 与肺癌因成纤维反应或癌细胞沿小叶间隔浸润所致的毛刺和胸膜内陷有所不同, 但有时也极难鉴别。钙化、空洞不少见, 结核空洞的洞壁多较薄而光整, 与肺癌因坏死而致的洞壁结节状增厚有所不同, 洞内很少见有液面。结核空洞也可呈新月状或圈套圈的怪异状。结核结节(肿块)的周围常可见斑片状的卫星病灶。有的病例可见引流支气管。增强扫描较有特点, 可无强化或环形强化, 环形强化的厚度取决于结核球周边肉芽组织的多少。

b3 肺错构瘤: 光滑或有浅分叶的周围型结节, 可有钙化, 典型者为爆米花状。薄层CT检出瘤内脂肪成分对确诊有帮助。增强扫描无明显强化。软骨瘤型错构瘤可以呈分叶状, 无钙化或脂肪成分, 有时需与周围型肺癌鉴别。

b4 硬化性肺细胞瘤: X线胸片上表现为圆形、卵圆形边界清楚的肿物或结节, 如用笔勾画。CT平扫密度均匀, 有时有小低密度区和粗大点状钙化, 偶可见囊性变。CT增强后有中度至明显强化。对于增强早期呈明显不均匀强化的圆形、卵圆形边界清楚的肿物或结节, 应行延时扫描。病变远端有时可有轻度阻塞性改变。罕有肺门、纵隔淋巴结受累, 且不影响预后。

b5 球形肺炎、肺脓肿和机化性肺炎: 多发生于双肺下叶背段和下叶基底段, 位于肺的外周、靠近胸膜, 可呈方形、扁平形或三角形, 多平面重建显示病变为非规则形, 而肺癌多为各方向较为一致的球形。急性炎症时, 中央密度高, 周围密度低, 边缘模糊; 形成脓肿时, 病变中央可出现较规则的低密度坏死区; 形成小空洞时, 空洞壁较规则。邻近胸膜反应性增厚, 范围较广泛。经有效抗感染治疗后, 病变通常明显缩小。

b6 真菌感染: 典型表现是厚壁或薄壁空洞内可

见边缘明确的结节灶，伴空气新月征，变换体位扫描，其内曲菌球可活动。血管侵袭性曲霉菌病早期表现为边缘模糊或有磨玻璃密度的局灶性肺实变，晚期可以表现为伴空气新月征的空洞性结节，即曲菌球。慢性坏死性曲霉菌病可表现为实变、较大空洞病变，内壁不规则。可伴有肺门、纵隔淋巴结肿大、胸腔积液、胸膜增厚。

b7 肺隔离症：影像学检查在肺隔离症的诊断中非常重要，多数病例可以确定诊断。多位于下叶后或内基底段，左侧多于右侧。叶内型主要表现为密度均匀肿块，呈圆形、卵圆形，少数可呈三角形或多边形，边界清晰，密度均匀者 CT 值与肌肉相仿；与支气管相通者则表现为密度不均匀，内见囊性改变，囊内密度接近于水，边界规则清楚，囊内有时见到气体，如有伴发感染，则可见到液平，短期内可有改变。肺叶外型表现为邻近后纵隔或膈上的密度增高影，边缘清晰，密度均匀，很少发生囊性变。计算机体层血管成像对异常动脉及内部结构的显示具有更大的优越性，可多角度观察异常供血动脉来源于胸主动脉、腹主动脉或其他少见动脉以及引流静脉。

b8 支气管/肺囊肿：位于中纵隔气管旁或肺门附近者表现较典型，不难诊断。位于肺外周者，多数表现为圆形或类圆形，轮廓清楚、光滑，少有分叶。典型者为水样密度，密度较高者并不少见，少数含乳钙状物者，可高于软组织密度，但增强扫描无强化。囊壁可有钙化。发生于细支气管的囊肿可呈分叶状，边缘不光整，其内甚至可见小空泡，与肺癌鉴别有一定困难，增强前后密度无变化可帮助诊断。

b9 肺动静脉瘘：肺动静脉瘘为先天性血管发育异常，青年女性多见。CT 表现为 1 个或多个圆形或椭圆形结节，可有圆形或弧形钙化，增强扫描通常可显示增粗的供血动脉和引流静脉。

b10 球形肺不张：球形肺不张常见于胸膜炎及积液吸收后，局部胸膜粘连限制肺扩张所致的特殊类型

肺不张。多位于肺底或肺的后部，呈圆形或类圆形边缘清楚的肿物。CT 扫描可以显示血管及支气管影呈弧形、扭曲状向肿物中心卷入，有如蜗牛状或彗星尾状，邻近胸膜增厚，病变部分肺体积缩小，周围肺组织代偿性肺气肿。

b11 单发肺转移瘤：多数影像表现为圆形或略有分叶的结节，边缘清楚，密度均匀或不均匀，但也有少数可表现为边缘不规则有毛刺。边缘清楚、光整者需与肉芽肿、错构瘤等肺良性病变鉴别，边缘不规则者需与第二原发肺癌鉴别。

(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；对禁忌注射碘对比剂的患者，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) PET 检查

PET 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，根据 NCCN 肿瘤学临床实践指南、美国胸科医师协会临床实践指南以及国内专家共识，对于下列情况，有条件者推荐使用 PET：①孤立肺结节的诊断与鉴别诊断（ ≥ 8 mm 的实性结节、部分实性结节持续存在且内部实性成分 ≥ 6 mm）；②肺癌治疗前分期，PET 对于淋巴结转移和胸腔外转移（脑转移除外）有更好的诊断效能；③肺癌放疗定位及靶区勾画；④辅助鉴别常规 CT 无法判断的肿瘤术后瘢痕与肿瘤复发，如 PET 摄取增高，需活检证实；⑤辅助鉴别常规 CT 无法判断的肿瘤放疗后纤维化与肿瘤残存/复发，如 PET 摄取，需活检证实；⑥辅助评价肺癌疗效（尤其是分子靶向治疗），推荐应用实体瘤 PET 疗效评价标准（表 1）。

表 1 实体瘤 PET 疗效评价标准（2009 年）

疗效	评价标准
完全代谢缓解	可测量病灶 ^{18}F -FDG 摄取完全消失，至低于肝脏平均放射活性，且不能与周围血池本底相区别
部分代谢缓解	靶病灶 ^{18}F -FDG 摄取降低 $\geq 30\%$ ，且绝对值降低 ≥ 0.8
疾病代谢稳定	非完全代谢缓解、部分代谢缓解、疾病代谢进展
疾病代谢进展	靶病灶 ^{18}F -FDG 摄取增加 $\geq 30\%$ ，且绝对值增加 ≥ 0.8 ；或出现新病灶

注：推荐采用瘦体质量校正标准摄取值，减少治疗过程中患者体质量变化对参数的影响

(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。超声引导下穿刺可对胸膜下肺肿瘤, 锁骨上淋巴结, 实质脏器的转移瘤进行穿刺活检获得标本进行组织学检查。肺癌的诊断主要根据临床表现, 和各种辅助检查。肺癌尤其是周围型肺癌在影像上与部分肺结核病灶, 以及部分慢性炎症性病变很难鉴别, 所以肺癌的确诊需要通过各种活检或穿刺术以获得病理学或细胞学的证据。

(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。

2.5.3 内镜及其他检查

(1) 支气管镜检查 and 超声支气管穿刺活检术: 支气管镜检查对于肿瘤的定性诊断和获取组织学诊断具有重要价值。对于中央型肺癌, 支气管镜检查可以直接窥及病变, 95% 以上可以通过细胞学刷检和组织学活检获得明确病理诊断。通过超声支气管镜还可以对邻近支气管的肺门和纵隔淋巴结进行穿刺活检, 用于肺癌的定性诊断和纵隔淋巴结分期诊断。目前已经有多种导航技术对于周围型肺癌进行穿刺活检术。

(2) 纵隔镜检查: 通过标准的和扩大的纵隔镜检查术, 可以获取 2R、2L、4R、4L、5、6、7、10 区淋巴结, 用于肺癌的定性诊断和区域淋巴结分期诊断, 继往作为评鉴纵隔淋巴结转移的金标准。由于纵隔镜检查术需要全身麻醉, 加之经超声支气管镜和食管镜穿刺活检技术的成熟, 纵隔镜检查在肺癌诊断和分期中的应用有减少的趋势。

(3) 胸腔镜或开胸肺活检: 对于影像学发现的肺部病变, 虽经痰细胞学检查、支气管镜检查和各种方法穿刺、活检检查仍未能获取组织学和细胞学明确诊断者, 临床上高度怀疑肺癌或经短期观察后不能除外肺癌可能者, 胸腔镜甚至开胸肺活检是肺癌定性诊断的方法之一。

(4) 痰脱落细胞学检查: 痰脱落细胞学检查简单、无创, 易于为患者接受, 是肺癌定性诊断简便有效的方法之一, 也可以作为肺癌高危人群的筛查手段。痰脱落细胞学检查的阳性率与痰液标本的收集方

法、细胞学涂片的制备方法、细胞学家的诊断水平、肿瘤的部位和病理类型有关。

2.6 病理组织学检查

2.6.1 诊断标准

活检组织标本肺癌病理诊断主要明确有无肿瘤及肿瘤类型。晚期不能手术的患者, 病理诊断应尽可能进行亚型分类, 对于形态学不典型的病例需结合免疫组化染色。尽量避免使用“非特指型”的诊断。晚期 NSCLC 患者的活检标本还应兼顾分子病理检测, 尤其是腺癌患者。手术切除大标本肺癌组织学类型应根据最新世界卫生组织肺癌分类标准版本。原位腺癌、微小浸润性腺癌和大细胞癌的病理诊断不能在小活检标本、术中冰冻标本中完成, 需手术切除标本肿瘤全部或充分取材后方可明确诊断。

2.6.2 诊断指南

肺癌病理诊断指南由标本处理、标本取材、病理检查和病理报告等部分组成。

(1) 标本处理要点: 推荐使用 10% 中性缓冲甲醛固定液, 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 60 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进行固定。固定时间: 小活检标本宜为 6~24 h; 手术切除标本宜为 12~48 h。

细胞学涂片 (痰液、胸腔积液) 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, 离心后细胞团块与组织固定程序相同, 采用 10% 中性缓冲甲醛固定液固定, 时间 ≥ 2 h。

(2) 标本大体描述及取材要求

1) 活检标本核对无误后将送检组织全部取材。

2) 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, 当肿瘤直径 < 3 cm 时需将瘤体全部取材; ⑤切取非肿瘤部位肺组织。

3) 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,切面应为冠状面,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(因标本而不同)、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。

(3) 病理描述要点: 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。对于多发肺癌应根据各个病灶的形态学特征尽可能明确病变性质,即肺内转移癌或多原发癌。

(4) 免疫组化、特殊染色和分子病理检测: 腺癌与鳞癌鉴别的免疫组化标记物宜选用TTF-1、Napsin-A、p63、p40和CK5/6,若组织不够,可只选取TTF-1和p40;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液卡红染色、AB-PAS特殊染色;怀疑累及胸膜时应进行弹力纤维特殊染色确认。

推荐对于Ⅱ~ⅢA期NSCLC、N1/N2阳性的非鳞癌患者及小标本鳞癌患者进行肿瘤组织表皮生长

因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变。对于晚期NSCLC患者,应在诊断的同时常规进行肿瘤组织的EGFR基因突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、ROS1和RET融合基因、CMET 14号外显子跳跃突变检测。有条件者可进行KRAS、BRAF、HER2等基因突变、NTRK1/2/3和NRG1/2等融合基因等检测。拟选择免疫治疗者,进行PD-L1免疫组化检测。EGFR突变的检测可采用扩增受阻突变系统法或高通量测序(high-throughput sequencing, HTS);ALK融合基因检测可采用Ventana免疫组化、FISH、RT-PCR或HTS方法;ROS1融合基因的检测可采用RT-PCR、FISH或HTS的方法;RET基因融合和CMET 14号外显子跳跃突变首选建议与其他驱动基因检测一起检测,可采用RT-PCR或HTS方法。在不能获得组织的晚期NSCLC患者中,血液可以作为组织的补充进行EGFR检测,检测方法可选择高灵敏的扩增受阻突变系统、HTS或数字PCR等技术;对于ALK、ROS1、RET融合基因和CMET 14号外显子跳跃突变检测,不推荐首先使用液体活检标本。推荐对EGFR TKIs耐药患者进行EGFR T790M检测。组织学检测为金标准,在组织不可获取时,血液ctDNA EGFR T790M检测可作为有效补充。

2.6.3 病理诊断报告

(1) 肿瘤: ①组织分型(包括形态学亚型); ②累及范围; ③是否侵犯胸膜; ④脉管浸润; ⑤神经侵犯。

(2) 切缘: ①支气管切缘; ②血管切缘; ③肺切缘(局部肺切缘标本)。

(3) 其他病理所见(如阻塞性肺炎,治疗相关改变等)。

(4) 区域淋巴结(包括支气管周、肺门及单独送检淋巴结): ①总数; ②受累的数目。

(5) 远处转移。

(6) 其他组织/器官。

(7) pTNM分期。

(8) 有困难的病例提交上级医院会诊(提供原始病理报告用以核对送检切片信息、减少差错,提供充分的病变切片或蜡块,以及术中所见等)。

3 肺癌的病理分型和分期

3.1 世界卫生组织2021年肺癌组织学分型标准(表2)

表 2 世界卫生组织 2021 年肺癌组织学分型

组织学分型和亚型	组织学分型和亚型
上皮性肿瘤	大细胞癌
乳头状瘤	腺鳞癌
支气管乳头状瘤	腺癌
腺瘤	肉瘤样癌
硬化性肺细胞癌	多形性癌
肺泡性腺癌	肺母细胞瘤
乳头状腺癌	癌肉瘤
细支气管腺瘤/纤毛黏液结节性	其他上皮肿瘤
乳头状肿瘤	肺部 NUT 癌
黏液性囊腺瘤	胸部 SMARCA4 缺陷的未分化肿瘤
黏液腺癌	涎腺型肿瘤
腺体前驱病变	多形性腺癌
非典型腺瘤样增生	腺样囊性癌
原位腺癌	上皮-肌上皮癌
腺癌	黏液表皮样癌
微浸润性腺癌	玻璃样变的透明细胞癌
浸润性非黏液腺癌	肌上皮瘤和肌上皮癌
浸润性黏液腺癌	肺神经内分泌肿瘤
胶样腺癌	前驱病变
胎儿型腺癌	弥漫性特发性肺神经内分泌细胞
肠型腺癌	增生
鳞状细胞前驱病变	神经内分泌肿瘤
鳞状细胞不典型增生和原位癌	类癌/神经内分泌肿瘤
鳞癌	神经内分泌癌
鳞癌	小细胞肺癌
淋巴上皮样癌	大细胞神经内分泌癌

肺癌主要组织类型为腺癌和鳞癌，约占全部原发性肺癌的 80% 左右。其次为小细胞癌，约占 15%。其他少见类型原发性肺癌包括：腺鳞癌，大细胞癌、涎腺来源的癌（腺样囊性癌、黏液表皮样癌等）等。最新分类中增加了胸部 SMARCA4 缺陷的未分化肿瘤。上皮性良性肿瘤中增加了细支气管腺瘤。

3.1.1 鳞癌

肺鳞癌的发病率近年来呈下降趋势，约占肺癌的 30%~40%，其中 2/3 表现为中央型，1/3 为周围型，可伴空洞形成，位于中心时可呈息肉状突向支气管腔。此种类型的癌一般认为起源于吸烟刺激后的支气管上皮鳞状化生，根据癌巢角化细胞分化程度，将其分为高、中、低分化。鳞癌多见淋巴和血行转移，也可直接侵犯纵隔淋巴结及支气管旁和纵隔软组织。术后局部复发比其他类型肺癌常见。吸烟者和肺癌患者的支气管和肺呼吸性上皮中存在广泛、多灶性的分子病理异常，区域致癌效应可造成

由于吸烟导致的肺内多中心肿瘤。

3.1.2 腺癌

腺癌占肺癌的 40%~55%，在许多国家已经超过鳞癌成为最常见的肺癌类型。腺癌临床上以周围型多见，空洞形成罕见。近年来肺腺癌的病理学最主要的变化是提出原位腺癌的概念，建议不再使用细支气管肺泡癌一词；浸润性腺癌主张以优势成分命名的同时要标明其他成分的比例，并建议不再使用混合型腺癌这一类型。简述如下：（1）非典型腺瘤样增生（atypical adenomatous hyperplasia, AAH）。AAH 至少为一种肺腺癌的癌前病变。AAH 常在 0.5 cm 以内，CT 扫描常以磨玻璃样改变为特点。镜下组织学表现为肺泡结构完好，肺泡上皮增生呈一致的立方或矮柱状，有轻度非典型性核仁缺乏或模糊。（2）原位腺癌（adenocarcinoma *in situ*, AIS）。AIS 是 2011 年提出的新概念，定义为 ≤ 3 cm 的单发腺癌，癌细胞局限于正常肺泡结构内（附壁型生长），由 II 型肺泡上皮和（或）克拉拉细胞组成。AIS 细胞核异型性不明显，常见肺泡间隔增宽伴纤维化。AIS 手术切除无病生存率为 100%。（3）微浸润性腺癌（micro-invasive adenocarcinoma, MIA）。MIA 定义为 ≤ 3 cm 的单发腺癌，界限清楚，以附壁型生长为主，浸润癌形态应为附壁型以外的其他形态，浸润间质最大径 ≤ 5 mm，除外脉管侵犯、胸膜侵犯及肿瘤细胞气道内播散等危险因素。肺内多灶发生的腺癌也可适用于 MIA 的诊断，前提是除外肺内播散的可能。MIA 如果完整切除，5 年总生存率为 100%。（4）浸润性腺癌。腺癌可单发、多发或表现为弥漫性。浸润性腺癌形态主要包括附壁型、腺泡型、乳头状、微乳头状和实体型。其中微乳头型和实体型属于低分化亚型，应标注含量百分比。

3.1.3 神经内分泌癌

肺神经内分泌肿瘤分为类癌/神经内分泌肿瘤（典型类癌、不典型类癌）和小细胞肺癌以及部分大细胞神经内分泌癌。SCLC 占有肺癌的 15%，属分化差的神经内分泌癌，坏死常见并且核分裂指数较高。SCLC 电镜下至少 2/3 的病例有神经内分泌颗粒。复合性小细胞癌指的是小细胞癌合并其他 NSCLC 类型，见于不到 10% 的小细胞癌病例。根据临床行为和病理特征类癌/神经内分泌肿瘤分为典型类癌和不典型类癌，前者为低度恶性而后者恶性度稍高。两者之间的区别以镜下 2 mm^2 视野 2 个核分裂像为界，另外，小灶坏死的有无也是其区别之一。与典型类癌相比，不典型类癌常发生于外周，转移率增加，预后相对较差。大细胞神经内分泌癌是免疫组织化学及形态

具有神经内分泌分化特征的大细胞癌。通常为外周结节伴有坏死,预后与小细胞癌相似,复合性大细胞癌是指合并其他分化好的非小细胞癌成分,大部分复合成分为腺癌。

3.1.4 其他类型的肺癌

(1) 腺鳞癌:只占据所有肺癌的0.6%~2.3%。根据WHO新分类,肿瘤必须含有至少10%的腺癌或鳞癌时才能诊断为腺鳞癌,常位于外周并伴有中央瘢痕形成。转移特征和分子生物学方面与其他非小细胞癌无差别。(2) 肉瘤样癌:为一类含有肉瘤或肉瘤样成分[梭形和(或)巨细胞样]的分化差的非小细胞癌,分3个亚型:多形性癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤。(3) 涎腺来源的癌:包括腺样囊性癌、黏液表皮样癌以及上皮-肌上皮癌等。有时黏液表皮样癌与实体型伴黏液分泌的肺腺癌出现鉴别诊断问题,区别的关键在于后者属分化差的腺癌范畴,异型性明显。(4) 大细胞癌属于分化差的腺癌,无腺癌、鳞癌或小细胞癌的分化特征,是排除性诊断。(5) 新分类中除NUT癌外,增加了胸部SMARCA4缺陷的未分化肿瘤,是一种高度恶性的未分化肿瘤,具有独特的免疫组化表型和生物学行为,伴有SMARCA4基因突变及蛋白表达缺失。

3.1.5 免疫组化和特殊染色

合理恰当选择免疫组化项目可有效保留足够的组织标本进行分子诊断。当肿瘤分化较差、缺乏明确的腺癌或鳞癌形态特征时,应用免疫组化或黏蛋白染色明确诊断是必需的。腺癌与鳞癌鉴别的免疫组化标记物宜选用TTF-1、Napsin-A、p63、p40和CK5/6,其中p40和TTF-1可解决大部分腺癌和鳞癌鉴别诊断问题。对于疾病有进一步进展的患者,为了尽可能保留组织做分子病理检测,推荐使用限制性免疫组化指标检测进行组织学分类,例如检测单一表达在鳞癌细胞上的蛋白p63/p40,单一表达在腺癌细胞上的蛋白TTF-1/Napsin-A,则可分类大部分NSCLC。实体型腺癌细胞内黏液物质的鉴别宜进行黏液卡红染色、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。神经内分泌肿瘤标记物可选用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;内分泌标记物仅CD56阳性时需密切结合病理形态。

3.2 肺癌的分期

TNM分期(pTNM分期UICC第8版)标准如下。

(1) T分期(原发肿瘤)

pTX:未发现原发肿瘤,或者通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞,但影像学及支气管镜无法发现。

pT0:无原发肿瘤的证据。

pTis:原位癌。

pT1:肿瘤最大径≤3 cm,周围包绕肺组织及脏层胸膜,支气管镜见肿瘤侵及肺叶支气管,未侵及主支气管。

pT1mi: MIA。

pT1a:肿瘤最大径≤1 cm。

pT1b: 1 cm<肿瘤最大径≤2 cm。

pT1c: 2 cm<肿瘤最大径≤3 cm。

pT2: 3 cm<肿瘤最大径≤5 cm;或者肿瘤侵犯主支气管(不常见的表浅扩散型肿瘤,不论体积大小,侵犯限于支气管壁时,虽可能侵犯主支气管,仍为T1),但未侵及隆突;侵及脏层胸膜;有阻塞性肺炎或者部分或全肺肺不张。符合以上任何1个条件即归为T2。

pT2a: 3 cm<肿瘤最大径≤4 cm。

pT2b: 4 cm<肿瘤最大径≤5 cm。

pT3: 5 cm<肿瘤最大径≤7 cm。或任何大小肿瘤直接侵犯以下任何1个部位,包括:胸壁(包含肺上沟瘤)、膈神经、心包;同一肺叶出现孤立性癌结节。符合以上任何1个条件即归为T3。

pT4:肿瘤最大径>7 cm;无论大小,侵及以下任何1个部位,包括:纵隔、心脏、大血管、隆突、喉返神经、主气管、食管、椎体、膈肌;同侧不同肺叶内孤立癌结节。

(2) N-区域淋巴结

pNX:区域淋巴结无法评估。

pN0:无区域淋巴结转移。

pN1:同侧支气管周围及(或)同侧肺门淋巴结以及肺内淋巴结有转移,包括直接侵犯而累及的。

pN2:同侧纵隔内及(或)隆突下淋巴结转移。

pN3:对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧前斜角肌及锁骨上淋巴结转移。

(3) M-远处转移

MX:远处转移不能被判定。

pM1a:局限于胸腔内,对侧肺内癌结节;胸膜或心包结节;或恶性胸膜(心包)渗出液。

pM1b:超出胸腔的远处单器官单灶转移(包括单个非区域淋巴结转移)。

pM1c:超出胸腔的远处单器官多灶转移/多器官转移。

(4) 临床分期

隐匿性癌: TisN0M0

I A1 期: T1a (mis) N0M0, T1aN0M0

I A2 期: T1bN0M0

I A3 期: T1cN0M0

I B 期: T2aN0M0

II A 期: T2bN0M0

II B 期: T1a~cN1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3N0M0

III A 期: T1a~cN2M0, T2a~bN2M0, T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0

III B 期: T1a~cN3M0, T2a~bN3M0, T3N2M0, T4N2M0

III C 期: T3N3M0, T4N3M0

IV A 期: 任何 T、任何 N、M1a, 任何 T、任何 N、M1b

IV B 期: 任何 T、任何 N、M1c

4 肺癌的治疗

肺癌的治疗应当采取多学科综合治疗 (multiple disciplinary team, MDT) 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、侵袭范围和发展趋向采取 MDT 的模式, 有计划、合理地应用手术、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等手段, 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。

4.1 外科治疗

解剖性肺切除术是早中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, 力争明确分子病理分型, 指导术后综合治疗。

4.1.1 支气管和肺系统的外科解剖

气管是连接咽喉与支气管肺系统的通气管道。气管长度约 10~13 cm。起自环状软骨下缘 (约平第 6 颈椎下缘) 至隆突 (约第 4 胸椎水平), 通常 18~22 个软骨环。气管的血供是分段性的, 上半部分主要来自甲状腺下动脉的分支, 下半部分主要来自支气管动脉的分支。因此不应过多游离气管, 否则可能影响保留气管的血供和愈合。

气管在隆突水平分为左、右主支气管。主支气管与气管的夹角, 右侧较左侧平直, 气管异物误吸较易

进入右主支气管。右主支气管又分为右上叶支气管和中间段支气管。中间段支气管又向下分为中叶和下叶支气管。右上叶支气管又分为尖、后、前共 3 个段支气管。中叶支气管又分为内侧和外侧 2 个段支气管。下叶支气管发出背段支气管和內、前、外、后共 4 个基底段支气管。左主支气管的长度大约是 4.5~5 cm, 向下分为上叶和下叶支气管。左上叶支气管再分为固有上叶支气管和舌叶支气管。前者通常分为前段支气管和尖后段支气管, 后者则分为上舌段、下舌段支气管。下叶支气管发出背段和前內、外、后基底段支气管。右肺包括水平裂和斜裂, 分成 3 个肺叶和 10 个肺段, 占 55% 呼吸功能, 左肺由斜裂分 2 个肺叶和 8 段, 占 45% 呼吸功能。

肺的血运包括肺动静脉的肺循环系统和支气管血管的体循环系统。支气管动脉主要由降主动脉或肋间动脉发出, 与支气管伴行, 最终在支气管外膜和黏膜下形成供应支气管的毛细血管网。静脉血主要汇入肺静脉, 少部分汇入支气管静脉, 再汇入奇静脉和半奇静脉。肺动脉总干源于右心室, 向左上行, 至主动脉弓下分为左、右肺动脉干。右侧肺动脉干长于左侧肺动脉干, 但其开始分支较左侧早。肺动脉通常与相应的支气管伴行。左右两侧肺静脉均包括上肺和下肺静脉, 分别汇入左心房, 右肺中叶静脉通常与右肺上叶静脉共干汇成上肺静脉。

4.1.2 肺癌手术适应证

单从肺癌角度考虑, 肺癌外科手术的绝对适应证也即目前比较一致的手术适应证是 T1~3N0~1M0 期的病变; 肺癌的相对适应证也即目前为多数人接受的手术适应证是部分 T4N0~1M0 期的病变; 肺癌争议比较大的手术适应证是 T1~3N2M0 期的病变; 肺癌探索性手术适应证包括部分孤立性转移的 T1~3N0~1M1 期病变。

4.1.3 肺癌手术禁忌证

肺癌公认的手术禁忌证有: (1) 肺癌病期超出手术适应证范围; (2) 全身状况差, 卡诺夫斯凯评分低于 60 分者, 建议评分标准与国际接轨, 结合 ECOG 评分考虑; (3) 6 周之内发生急性心肌梗死; (4) 严重的室性心律失常或不能控制的心力衰竭者; (5) 心肺功能不能满足预定手术方式者; (6) 75 岁以上且颈动脉狭窄大于 50%、75 岁以下且颈动脉狭窄大于 70% 以上者; (7) 80 岁以上且病变需要行全肺切除者; (8) 严重的、不能控制的伴随疾病持续地损害患者的生理和心理功能; (9) 患者拒绝手术。

4.1.4 肺癌的完全切除概念

目前临床上肺癌的外科完全切除手术应包括解剖性的肺叶切除术(包括复合肺叶切除)及部分肺叶切除术(针对部分早期肺癌)、全肺切除术或支气管和(或)肺血管成形肺叶切除术(包括复合肺叶切除)、全肺切除术和系统性纵隔淋巴结清扫。NCCN指南对于肺癌完全性切除有专门的定义:(1)所有切缘包括支气管、动脉、静脉、支气管周围组织和肿瘤附近的组织为阴性;(2)行系统性或叶系统性淋巴结清扫,必须包括6组淋巴结,其中3组来自肺内(叶、叶间或段)和肺门淋巴结,3组来自包括隆突下淋巴结在内的纵隔淋巴结;(3)分别切除的纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结不能有结外侵犯;(4)最高淋巴结必须切除而且是镜下阴性。只有同时满足这4个条件才能列为完全性切除;否则为不完全性切除或不确定性切除。

4.1.5 肺癌的淋巴结清扫

纵隔/肺门/段门淋巴结清扫是肺癌完全性切除不可或缺的部分,肺叶切除或全肺切除并系统性纵隔淋巴结解剖被认为是肺癌手术的标准术式。但近期高级别循证医学证据表明,部分肺叶切除并肺叶特异性淋巴结清扫的远期生存率不逊于标准术式,也可作为某些早期肺癌的术式选择。

目前国际上通用的肺癌引流淋巴结图谱是国际肺癌研究联盟的2009淋巴结图谱。纵隔淋巴结包括1~9站共9组,肺门淋巴结包括第10站以下的各组淋巴结。标准的纵隔淋巴结清扫要求整块切除纵隔淋巴结及其周围脂肪组织,也称为完全性纵隔淋巴结解剖。

4.1.6 肺癌外科手术概述

肺癌手术从肿瘤切除的完全程度可以分为:完全切除手术(根治性切除术)和不完全切除手术(姑息性切除术),以及主要以诊断为目的的活检手术;从切除肺组织的多少分为:楔形切除术(局部切除术),肺段切除术,肺叶切除术,复合肺叶切除术(切除包含肿瘤的1个以上的肺叶),全肺切除,气管、支气管和(或)肺血管成形术的肺切除术以及合并切除肿瘤受侵器官组织的肺癌扩大切除手术。从切口和创伤的大小又可以分为:常规开胸手术、小切口开胸手术和胸腔镜微创手术等。一般所说的肺癌切除术主要指完全切除手术。

肺癌切除术的标准麻醉方法为双腔气管插管麻醉,手术侧肺不通气。患者取健侧卧位。手术切口通常采用后外侧切口经5或6肋间入胸腔;对于胸腔镜

切口则根据患者及医生的习惯而异,通常情况下单孔胸腔镜选择经4或5肋间入胸腔,二/三孔胸腔镜选择变化更多。肺叶切除的手术关键是结扎和离断肺叶的动脉分支和肺静脉,离断和闭合肺叶支气管,解剖肺叶之间的肺裂。对于肺叶切除,手术从解剖肺裂开始是通常的选择。通常在中央型肺癌肿瘤侵犯叶支气管开口,肺叶切除支气管切缘有肿瘤残存或距离肿瘤过近时可以考虑袖状肺叶切除。如果袖状肺叶切除支气管切缘仍不充分则需要考虑全肺切除。全肺切除最常见的原因并不是支气管切缘阳性,而是肺动脉受侵。临床上通常是左侧全肺切除。右侧全肺切除由于肺功能损伤较多,患者生活质量低而且术后接受辅助治疗的耐受性较差,临床上很少采用。复合肺叶切除主要为右肺的中、下叶切除术和上、中叶切除术。右肺中、下叶切除术常见的原因是右肺中叶癌侵及中叶支气管开口和右肺下叶背段癌侵犯段支气管开口,为了保证支气管切缘阴性通常需要中、下叶切除。由于右肺中叶肺静脉通常汇入上叶肺静脉组成右上肺静脉,所以无论是右肺上叶癌还是中叶癌,如果侵及右上肺静脉的上叶静脉和中叶静脉汇合处,就可能需要上、中叶切除。解剖性的部分肺叶切除术主要包括肺段切除术、联合肺段切除术、联合亚段切除术等,解剖更为精细复杂,三维重建软件可以帮助医生更顺利地顺利完成手术。

4.1.7 肺癌外科并发症

肺癌手术后的并发症发生率约8%~35%。外科手术的并发症均可以发生,最常见是呼吸系统并发症和心血管系统并发症,而肺切除手术较独特的并发症包括术后肺断面漏气、支气管胸膜瘘等。

(1) 呼吸系统并发症:多见于术前合并慢性支气管炎的患者。常见的是手术侧肺复张不良,包括肺不张和阻塞性肺气肿。主要原因是痰栓阻塞支气管。部分患者由于手术早期麻醉插管,手术中揉搓伤以及肺反复萎陷、复张等原因,患侧肺分泌物增加,同时由于疼痛、迷走神经支气管支损伤以及通气量不足等原因,患者咳痰不力而形成痰栓。临床表现为患侧肺呼吸音低减,患者可以出现气短,血氧饱和度下降,同时可以出现发热等感染症状。治疗上帮助患者咳痰,严重者需要支气管镜吸痰,极少数患者需要气管切开。

(2) 肺断面漏气:多见于术前合并肺气肿、肺大疱患者,某些行部分肺叶切除的患者由于肺创面较大亦有发生,主要由于解剖肺裂时肺裂断面漏气。临床表现为胸腔引流管较长时间持续有气泡逸出。诊断上要除外支气管胸膜瘘,治疗的关键是充分引流,保

证余肺复张良好,预防感染。多数患者随着术后的组织粘连,断面漏气逐渐减少。

(3) 支气管胸膜瘘: 支气管胸膜瘘是指支气管断端愈合不良,支气管残端与胸膜腔相通而引起的一系列临床症状和体征。Vest 等 1991 年总结 2243 例肺手术,支气管胸膜瘘的发生率为 1.6%,国内大组病例报告的发生率约 1%,多见于术后 1 周左右。临床表现包括咳嗽、咳痰,气短,发热。体征和胸部 X 线片主要表现为包裹性液气胸、脓胸改变,部分患者有吸入性肺炎改变。其中咳痰有一定的提示性。初期表现为痰量明显增多,较稀薄,淡红色胸腔积液样,进一步可以出现脓痰,尤其是有明显脓胸时。但是最直接的诊断方式是气管镜检查。治疗上以胸腔引流为主,引流管尽量置于瘘口周围。对于术后早期发生者,可尝试手术修补,否则手术修补非常困难,多数只能进行引流。有报道放置气管支架以暂时封闭瘘口。对于炎症局限后的病例有报道用医用生物蛋白胶封闭瘘口。

4.1.8 肺癌外科治疗的进展

(1) 电视胸腔镜手术在肺癌外科治疗中的作用: 电视胸腔镜手术是近 20 年来胸外科技术最大的进步和发展之一。电视胸腔镜手术在肺癌外科治疗中的作用越来越受重视,是肺癌外科治疗今后发展的方向之一。关于手术适应证还有很多不同意见,这和医疗单位开展该手术的早晚、手术医师的喜好和熟练程度有关。但是正如 NCCN 指南所指出的,胸腔镜手术作为肺癌外科被选术式的前提是符合肺癌外科的原则,即在不影响手术切除完全性的同时保证手术的安全性。

(2) 早期周围型肺癌手术方式选择: 长期以来,肺叶切除术被大多数胸外科医师认为是 I 期 NSCLC 手术切除的标准术式,而最近的临床证据支持对于直径不超过 2 cm 的周围型 I 期 NSCLC,尤其是纯磨玻璃样结节,肺段切除或楔形切除可能是更好的手术切除方式。随着回顾性报道的不断增多,对于以磨玻璃成分为主的外周型早期肺癌采用部分肺叶切除(肺段或者楔形切除)已逐渐成为胸外科的共识。最近大样本随机对照试验 JCOG0802 的研究结果显示,对于实性成分大于 50%、肿瘤直径 ≤ 2 cm 的外周型 NSCLC,肺段切除 5 年生存率优于肺叶切除且肺功能保留程度更佳。随着更多类似研究结果的披露,部分肺叶切除可能成为此类肺癌的标准术式。

4.2 放疗

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。

4.2.1 放疗的原则

(1) 根治性放疗: 适用于卡诺夫斯凯评分 ≥ 70 分的患者,包括因医源性和(或)个人因素不能手术的早期 NSCLC(立体定向放疗)、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观察或行术区局部放疗,对于 NSCLC 单发转移或寡转移患者可考虑立体定向放疗,对于广泛期 SCLC 患者可行胸部放疗。

(3) 辅助放疗: 适用于术前放疗、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,基于非随机研究结果,NCCN 指南(2021.v4)推荐行术后放疗。

(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) SCLC 局限期经化疗及根治性放疗的综合治疗达完全缓解后,行预防性全脑放疗;广泛期化疗有效患者,可选择预防性全脑放疗或脑 MRI 密切随访。

(6) 同步放化疗适用范围: 不能手术的局部晚期 NSCLC 患者,建议行同步放化疗,如果患者不能耐受,可以行序贯放化疗。同步化疗推荐方案为 EP(足叶乙苷+顺铂)或 TC(紫杉醇+卡铂)方案,培美曲塞联合顺铂或卡铂方案也可作为非鳞状细胞 NSCLC 同步或序贯用药的首选方案之一。

(7) 免疫检查点抑制剂度伐利尤单抗(PD-L1 单抗)用于局部晚期 NSCLC 同步放化疗后的巩固治疗已被证实可显著延长总生存时间和无进展生存时间(PACIFIC 研究,1 类证据),PD-L1 表达并非强制检测,但 PD-L1 表达阴性者总生存时间可能无明显获益。且 3~4 级严重不良反应(包括 3 级及以上肺炎)的发生率与对照组的差异无统计学意义。

(8) 接受放/化疗的患者,潜在不良反应发生的可能性会增加,治疗前应当告知患者。设计和实施放疗时,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不良反应处理不当导致的放疗非计划性中断。

(9) 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,开展立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)。

(10) 勾画放疗靶区时,推荐增强 CT 定位或 PET 定位。可以参考 PET 的肿瘤生物影像,在增强

CT定位影像中勾画肿瘤放疗靶区。

(11) 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。

4.2.2 NSCLC 放疗的适应证

放疗可用于因身体原因不能手术治疗或拒绝手术的早期 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姑息治疗。

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,通常给予生物效应剂量 ≥ 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,可加用术后放疗,建议采用先化疗后序贯放疗的顺序。对于有明显残留(R2切除)者,如果身体许可,建议采用术后同步放化疗。

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,应当给予适形放疗或调强放疗,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。当寡转移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。

4.2.3 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,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;化疗联合免疫治疗有效患者,胸部放疗是否可进一步提高疗效,目前无前瞻性随机对照临床试验证据;鼓励参加临床研究。

4.2.4 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 发生脑转移的风险。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,之前应行脑增强 MRI 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。

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

4.2.5 寡转移IV期患者

定义目前尚不统一,转移器官不超过3个、转移病灶不超过5个、是否可行根治性治疗等被认为是定义寡转移状态的重要因素。如果全身治疗有效(化疗、靶向治疗等),针对残存原发灶和(或)寡转移灶的积极局部治疗(SBRT、手术等),可能延长疾病控制时间和患者的生存时间,获得潜在的根治效果。由于缺乏高级别证据,寡转移IV期患者全身治疗后的巩固局部治疗,应通过 MDT 讨论决定,建议参加临床研究。

4.2.6 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大分割照射技术,使患者更方便得到治疗,同时可以更迅速地缓解症状。

4.2.7 治疗效果

放疗的近期疗效评价按照世界卫生组织实体瘤疗效评价标准进行。

4.2.8 防护

尽可能采用先进的放疗技术,注意肺、心脏、食管和脊髓的保护,避免严重的放射损伤。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。

4.3 药物治疗

肺癌的药物治疗包括化疗、分子靶向治疗以及免疫治疗。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证,并在肿瘤内科医师的指导下施行。化疗应当充分考虑患者病期、体力状况、不良反应、生活质量及患者意愿,避免治疗过度或治疗不足。应当及时评估化疗疗效,密切监测及防治不良反应,并酌情调整药物和(或)剂量。分子靶向治疗需要明确基因突变状态,依据分子分型指导靶向治疗。近年,以免疫检查点抑制剂(如PD-1单抗或PD-L1

单抗等) 为代表的免疫治疗已被证实可改善肺癌患者的生存率。目前多个 PD-1 单抗和 (或) PD-L1 单抗已获批上市并应用于晚期及局部晚期 NSCLC 和 SCLC 的治疗, 更多的临床适应证尚在不断探索中。

4.3.1 晚期 NSCLC 的药物治疗

(1) 一线药物治疗: 对于驱动基因阴性的患者, 含铂两药方案是标准的一线化疗方案, 对于非鳞癌患者可以在化疗基础上联合抗血管治疗, 如贝伐珠单抗或血管内皮抑制蛋白。建议可行卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗或阿替利珠单抗联合培美曲塞为基础的含铂两药化疗。对鳞癌建议帕博利珠单抗、替雷利珠单抗联合紫杉醇或信迪利单抗联合吉西他滨含铂两药化疗。若患者 PD-L1 阳性 (TPS $\geq 1\%$), 可行帕博利珠单抗单药治疗, 其中 PD-L1 高表达 (TPS $\geq 50\%$) 的患者免疫治疗获益更

加显著。患者 PD-L1 高表达 (TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$), 亦可接受阿替利珠单抗单药治疗。对于驱动基因阳性的患者, 如 EGFR 基因突变 (包括 19 外显子缺失、21 外显子 L858R 和 L861Q、18 外显子 G719X 以及 20 外显子 S768I) 阳性的患者, 可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) 治疗, 包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、达可替尼、阿法替尼或奥希替尼。一线给予吉非替尼或厄洛替尼治疗时还可考虑联合化疗, 厄洛替尼亦可联合贝伐珠单抗。ALK 融合基因阳性的患者可选择阿来替尼、塞瑞替尼或克唑替尼治疗。ROS1 融合基因阳性的患者, 可选择克唑替尼治疗。对于 C-met14 跳跃突变、不能耐受化疗者可以选择赛沃替尼。目前可选用的治疗药物详见表 3、4。

表 3 非小细胞肺癌常用的一线化疗及化疗联合免疫治疗方案

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 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	1000~1250 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、2 天	4~6 个周期
卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
DP 方案			
多西他赛	60~75 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	
奈达铂 (仅限鳞癌)	100 mg/m ²	第 1 天	
PP 方案			
培美曲塞 (非鳞癌)	500 mg/m ²	第 1 天	
顺铂或卡铂			
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	21 d 为 1 个周期
卡铂	AUC=5~6	第 1 天	4~6 个周期
LP 方案			
紫杉醇脂质体	135~175 mg/m ²	第 1 天	21 d 为 1 个周期
顺铂或卡铂			4~6 个周期
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	
卡铂	AUC=5~6	第 1 天	

(续表)

表 3 非小细胞肺癌常用的一线化疗及化疗联合免疫治疗方案

化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
吉西他滨联合多西他赛			
吉西他滨	1000~1250 mg/m ²	第 1、8 天	21 d 为 1 个周期
多西他赛	60~75 mg/m ²	第 1 天	4~6 个周期
吉西他滨联合长春瑞滨			
吉西他滨	1000~1250 mg/m ²	第 1、8 天	21 d 为 1 个周期
长春瑞滨	25 mg/m ²	第 1、8 天	4~6 个周期
帕博利珠单抗联合含铂双药（鳞癌）			
帕博利珠单抗	200 mg	第 1 天	
紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇			21 d 为 1 个周期
紫杉醇	200 mg/m ²	第 1 天	4 个周期
白蛋白结合型紫杉醇	100 mg/m ²	第 1、8、15 天	
卡铂	AUC=6	第 1 天	
帕博利珠单抗联合含铂双药（非鳞癌）			
帕博利珠单抗	200 mg	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞	500 mg/m ²	第 1 天	4 个周期
卡铂	AUC=5	第 1 天	
替雷利珠单抗联合卡铂及紫杉醇类药物（鳞癌）			
替雷利珠单抗	200 mg	第 1 天	21 d 为 1 个周期
卡铂	AUC=5	第 1 天	4~6 个周期
紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇			
紫杉醇	175 mg/m ²	第 1 天	
白蛋白结合型紫杉醇	100 mg/m ²	第 1、8、15 天	
卡瑞利珠单抗联合培美曲塞及卡铂（非鳞癌）			
卡瑞利珠单抗	200 mg	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞	500 mg/m ²	第 1 天	4 个周期
卡铂	AUC=5	第 1 天	
信迪利单抗联合培美曲塞及铂类（非鳞癌）			
信迪利单抗	200 mg	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞	500 mg/m ²	第 1 天	4 个周期
卡铂或顺铂			
卡铂	AUC=5	第 1 天	
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	
阿替利珠单抗联合培美曲塞及铂类（非鳞癌）			
阿替利珠单抗	1200 mg	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞	500 mg/m ²	第 1 天	4 个周期
卡铂或顺铂			
卡铂	AUC=5	第 1 天	
顺铂	75 mg/m ²	第 1 天	

注：具体药物剂量需结合患者临床情况酌情调整

对一线治疗后达到疾病控制（完全缓解、部分缓解或稳定）的患者，可选择维持治疗。目前同药维持治疗有循证医学证据支持的药物有培美曲塞（非鳞癌）、贝伐珠单抗（非鳞癌）和吉西他滨，使用免疫检查点抑制剂时若未出现疾病进展及不可耐受的不良反应，建议使用周期为 2 年；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 EGFR-TKI 进行维持治疗。

（2）二线药物治疗：可选择的化疗药物包括多西他赛、培美曲塞等；针对 EGFR 突变、ALK 融合或 ROS1 融合阳性的患者可选择相应的分子靶向药物；可选择的免疫治疗包括纳武利尤单抗等。

对于驱动基因突变阳性的患者，如果一线和维持治疗时没有应用相应的分子靶向药物，二线治疗时应优先应用分子靶向药物；一线 EGFR-TKI 治疗后耐药并且 EGFR T790M 突变阳性的患者，二线治疗时应优先使用三代 EGFR-TKI，如奥希替尼、阿美替尼或伏

表 4 非小细胞肺癌常用的抗血管治疗、免疫治疗和靶向治疗药物

药物	剂量	用药时间
抗血管生成药物		
血管内皮抑制蛋白	7.5 mg/m ²	第 1~14 天, 21 d 为 1 个周期
贝伐珠单抗	7.5~15 mg/kg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
免疫治疗药物		
信迪利单抗	200 mg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
替雷利珠单抗	200 mg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
卡瑞利珠单抗 (PD-1)	200 mg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
纳武利尤单抗 (PD-1)	3 mg/kg	第 1 天, 14 d 为 1 个周期
帕博利珠单抗 (PD-1)	200 mg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
阿替利珠单抗 (PD-L1)	1200 mg	第 1 天, 21 d 为 1 个周期
度伐利尤单抗 (PD-L1)	10 mg/kg	第 1 天, 14 d 为 1 个周期
靶向治疗药物		
吉非替尼	250 mg	1 次/d
厄洛替尼	150 mg	1 次/d
埃克替尼	125 mg	3 次/d
达可替尼	45 mg	1 次/d
阿法替尼	40 mg	1 次/d
奥希替尼	80 mg	1 次/d
克唑替尼	250 mg	2 次/d
阿来替尼	600 mg	2 次/d
塞瑞替尼	450 mg	1 次/d

美替尼。对于 ALK 融合阳性, 一线接受克唑替尼治疗后出现耐药的患者, 二线治疗时可选择塞瑞替尼或阿来替尼。一线分子靶向治疗耐药后若为寡进展或中枢神经系统进展, 可继续靶向治疗基础上联合局部治疗, 如放疗或手术等。对于一线接受 EGFR-TKI 或者 ALK 抑制剂治疗出现耐药, 二线治疗亦可根据患者的美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 行为状态评分 (performance status, PS) 选择含铂两药或者单药化疗方案, 若为非鳞癌, 可在此基础上联合抗血管药物, 如贝伐珠单抗。

对于驱动基因阴性的患者, 应优先考虑化疗, 对于无驱动基因且组织学类型为鳞癌的患者, 可选择使用阿法替尼 (表 5)。

对于含铂两药联合化疗/靶向治疗失败后的 NSCLC 患者可选择免疫检查点抑制剂治疗。

(3) 三线药物治疗: 可选择参加临床试验, 三线治疗也可选择血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂单药口服, 若一线二线未使用免疫检查点抑制剂, 可考虑使用纳武利尤单抗。目前血管内皮生长因

子受体酪氨酸激酶抑制剂三线治疗有循证医学证据支持的药物有安罗替尼。

(4) 对于化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有 MET 外显子 14 跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 可以接受赛沃替尼治疗; 对于既往接受过含铂化疗的 RET 基因融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 可以接受普拉替尼治疗。对于其他驱动基因突变, 如 BRAF V600E 突变, NTRK 融合等突变情况, 目前已有一些新的针对性靶向药物在临床试验中取得了较好的疗效, 因此鼓励具有罕见突变的患者参加相应临床试验, 并可考虑在适当临床情况下使用相应药物进行治疗。

表 5 非小细胞肺癌常用的二线治疗方案

治疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
多西他赛	75 mg/m ²	第 1 天	21 d 为 1 个周期
培美曲塞 (非鳞癌)	500 mg/m ²	第 1 天	21 d 为 1 个周期
阿法替尼 (鳞癌)	40 mg	1 次/d	1 次/d
奥希替尼 (T790M)	80 mg	1 次/d	1 次/d

4.3.2 不能手术切除的 NSCLC 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放化疗。同步治疗推荐化疗药物为依托泊苷联合顺铂 (EP) 或卡铂 (EC)、培美曲塞联合顺铂或卡铂、紫杉醇或多西他赛联合铂类。序贯治疗化疗药物为顺铂+依托泊苷, 顺铂+紫杉醇, 顺铂+多西他赛, 顺铂或卡铂+培美曲塞 (非鳞非小细胞肺癌)。多学科团队讨论评价诱导治疗后降期患者手术的可能性, 如能做到完全性切除, 可考虑手术治疗。若同步放化疗后未出现疾病进展且不可根治性切除的Ⅲ期 NSCLC 患者可考虑序贯度伐利尤单抗治疗 1 年。

4.3.3 NSCLC 的围术期药物治疗

(1) 术后辅助化疗: 完全切除的Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC, 推荐含铂双药方案术后辅助化疗 4 个周期。辅助化疗始于患者术后体力状况基本恢复正常, 一般在术后 4~6 周开始, 最晚建议不超过手术后 3 个月。

(2) 新辅助化疗: 对可切除的Ⅲ期 NSCLC 可选择含铂双药, 2~3 个周期的术前新辅助化疗。应及时评估疗效, 监测并处理不良反应, 避免增加手术并发症。手术一般在化疗结束后 2~4 周进行。术后辅助化疗应当根据术前分期及新辅助化疗疗效, 有效者延续原方案或根据患者的耐受性酌情调整, 无效者则应当调整治疗方案。建议围术期共进行 4 个周期化疗。

(3) 围术期免疫治疗: 已有循证医学证据显示, 含铂化疗联合 PD-1 单抗新辅助治疗或术后 PD-L1 单抗辅助治疗, 可改善患者的病理学完全缓解率或延长无复发生存期, 因此鼓励患者参与围术期免疫治疗的临床试验。

4.3.4 SCLC 的药物治疗

(1) 一线治疗方案: T1~2N0 局限期小细胞肺癌推荐肺叶切除术+肺门、纵隔淋巴结清扫术, 术后辅助化疗。超过 T1~2N0 局限期小细胞肺癌推荐放、化疗为主的综合治疗。化疗方案推荐依托泊苷联合顺铂 (EP) 或依托泊苷联合卡铂 (EC) 方案。广泛期小细胞肺癌推荐化疗或在化疗 (EP 或 EC 方案) 基础上联合免疫治疗, 如 PD-L1 单抗等为主的综合治疗, 有局部症状或伴脑转移者推荐在化疗基础上联合放疗或其他局部治疗方法。化疗方案推荐 EP、EC、伊立替康联合顺铂 (IP)、伊立替康联合卡铂 (IC) 或依托泊苷联合洛铂 (EL) 方案。

(2) 二线治疗方案: 一线化疗后 6 个月内复发或进展者可选择拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、长春瑞滨、替莫唑胺或紫杉醇等药物治疗; 6 个月后复发或进展者可选择初始治疗方案。鼓励患者参加新药临床试验。

(3) 三线治疗方案: 可选择安罗替尼或参加临床试验。

4.3.5 肺癌化疗的原则

(1) KPS<60 或 ECOG PC 评分>2 的肺癌患者不宜进行化疗, 对于 SCLC 患者可适当放宽。

(2) 白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $<100 \times 10^9/L$ 、红细胞 $<2 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 $<80 g/L$ 的肺癌患者原则上不宜化疗。

(3) 严重肝、肾功能异常, 和/或实验室指标严重异常和 (或) 有严重并发症和感染、发热、出血倾向者原则上不宜化疗。

(4) 在化疗中如出现以下情况应当考虑停药或更换方案: 治疗 2 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, 对患者生命有明显威胁时, 应当停药, 下次治疗时须调整治疗方案; 出现严重的并发症, 应当停药, 下次治疗时须调整治疗方案。

(5) 必须强调治疗方案的规范化和个体化。必须掌握化疗的基本要求。除常规应用止吐药物外, 除卡铂外的铂类药物需要水化和利尿。化疗后密切监测血常规和生化指标。

(6) 化疗的疗效评价参照 RECIST 疗效评价标准。

4.4 支气管镜介入治疗

随着支气管镜在临床应用的日益普及, 对不能手术和放疗的患者, 以下局部治疗手段可作为治疗选择, 各种支气管镜介导的激光、高频电刀、射频消融、氩等离子体凝固术 (argon plasma coagulation, APC)、微波、光动力治疗、冷冻、气道支架、球囊扩张、黏膜下或瘤体内药物注射等技术, 实施支气管腔内介入治疗必须严格掌握适应证, 明确治疗目的, 客观评估拟采用的某项治疗技术能否实现预期目标, 并在有条件的医院开展治疗。

(1) 对于腔内息肉样肿瘤, 可行圈套器直接套取切除或进行二氧化碳冻切, 肿瘤根部则行 APC。

(2) 对于管壁浸润型, 一般在切除腔内肿瘤后, 可再行光动力治疗, 而后有外照射禁忌的情况下可以考虑放射性粒子治疗。

(3) 对于不能手术和拒绝手术的中央型气道狭窄患者, 可考虑内镜下腔内介入治疗。包括热消融 (高频电刀、射频消融、APC、微波、激光等)、光动力治疗、冷冻、气道支架、黏膜下或瘤体内药物注射等技术。

(4) 对于经过常规治疗不能缓解的气道狭窄和气管瘘, 应采取内支架置入治疗为主的方法, 气道内支架可分金属支架和非金属支架 2 种; 根据有无被膜, 金属支架可分为被膜支架和非被膜支架 (裸支架)。非金属支架又可分为硅酮支架、塑料支架等。

(5) 如果病变远端肺功能丧失, 或病变同时阻塞小气道, 应慎重选择内镜下介入治疗方法。

选择个体化支气管镜腔内介入治疗方法十分重要, 同时需在 MDT 讨论下, 结合拟用技术的设备性能、人员条件等。理想的治疗方式是多种手段联合应用, 比如热凝治疗或冻切清除腔内大块病变, 冻融治疗清除基底部病变等。

4.5 NSCLC 的分期治疗模式

4.5.1 I 期 NSCLC 患者的综合治疗

(1) 首选外科手术治疗, 包括肺叶切除术加系统性肺门和纵隔淋巴结清扫术, 以及部分肺叶切除术加选择性淋巴结清扫术, 可采用电视胸腔镜手术、机器人手术等微创或开胸术式。

(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 患者不推荐常规应用术后辅助化疗、放疗及靶向药物治疗等。

(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 SBRT。

4.5.2 II期 NSCLC 患者的综合治疗

(1) 首选外科手术治疗,肺叶切除术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 患者推荐术后含铂两药辅助化疗。

(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,如果患者身体许可,建议采用术后同步放化疗,放疗应当尽早开始。

4.5.3 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。MDT 是 III 期 NSCLC 的最佳选择。局部晚期 NSCLC 分为可切除和不可切除 2 大类。

(1) 可切除的局部晚期 NSCLC 包括: ①对于 T3~4N1 或 T4N0 患者,推荐接受手术+辅助化疗或根治性放、化疗,并可以考虑接受新辅助治疗。②N2 期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,并且预期能完全切除的病例,推荐开展多学科讨论,推荐新辅助化疗±放疗+手术、或者手术+化疗±放疗的治疗方案。对于 EGFR 突变阳性的患者,采用手术+辅助性 EGFR-TKI 治疗±术后放疗。推荐术前纵隔镜、超声引导下经支气管针吸活检或超声内镜引导下细针穿刺活检术检查,明确 N2 分期后行术前新辅助化疗或新辅助放、化疗,然后行手术治疗。而对于 N2 多站淋巴结转移、同时预期可能完全切除的患者,由于复发风险较单站 N2 明显升高,因此首先推荐根治性同步放化疗;同时也可以考虑采用新辅助化疗±放疗+手术±辅助化疗±术后放疗的综合治疗方案。而对于 EGFR 突变阳性的患者,同样推荐可以接受手术+联合辅助性 EGFR-TKI 治疗±术后放疗。③II~III A 期的 NSCLC,基于 ADAURA、EVIDENCE、ADJUVANT 和 EVAN 研究中靶向药物辅助治疗获益的数据,因此推荐对于 II~III A 期的非鳞状细胞 NSCLC、N1~2 患者进行 EGFR 突变检测。

(2) 不可切除的局部晚期 NSCLC 包括: ①部分 III A (N2) 期患者,影像学检查提示纵隔融合状肿大

淋巴结,纵隔镜、超声引导下经支气管针吸活检或超声内镜引导下细针穿刺活检检查证实为阳性的 NSCLC,须经胸部肿瘤 MDT 讨论后明确为不可切除患者。②III B/III C 的患者。③不可切除的局部晚期 NSCLC,如 ECOG PS 为 0~1 分,则推荐首选治疗为同步放化疗,若同步放化疗后无疾病进展,可考虑加用度伐利尤单抗维持治疗。

4.5.4 IV期 NSCLC 患者的综合治疗

IV 期 NSCLC 患者在开始治疗前,应先获取肿瘤组织进行基因突变检测,如 EGFR、ALK 和 ROS1 等,根据以上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、肾上腺及肺转移的 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,若肺原发病灶可手术切除,可分别按 2 个原发瘤各自的分期进行处理;若行手术则根据病理指导辅助治疗。

(2) IV 期 NSCLC 患者的全身治疗

①EGFR 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 ALK 抑制剂如克唑替尼、阿来替尼或塞瑞替尼一线治疗,ROS1 融合基因阳性患者推荐克唑替尼一线治疗。

②EGFR 基因、ALK 和 ROS1 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化疗,可在此基础上联合免疫检查点抑制剂(如 PD-1 单抗)或贝伐珠单抗(非鳞癌)的全身治疗;若患者 PD-L1 阳性(TPS ≥ 1%),可行帕博利珠单抗单药治疗,其中 PD-L1 高表达(TPS ≥ 50%)的患者免疫治疗获益更加显著;若患者 PD-L1 高表达(TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%),亦可接受阿替利珠单抗单药治疗。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 分的患者应谨慎使用细胞毒类药物化疗。

④对于老年患者,证据不支持将年龄作为选择化疗方案的唯一依据,须结合脏器功能指标及 ECOG

PS 状态综合评估。脏器功能指标符合化疗条件, ECOG PS 0~1 分的患者仍然可以考虑含铂两药方案, ECOG PS 2 分的患者考虑单药化疗; 严重脏器功能障碍者及 ECOG PS 2 分以上者不建议进行全身化疗。

⑤二线治疗可选择的药物包括多西他赛、培美曲塞、PD-1 单抗或靶向治疗。对于驱动基因突变阳性的患者, 如果一线和维持治疗时没有应用相应的分子靶向药物, 二线治疗时应优先应用分子靶向药物; 一线 EGFR-TKI 治疗后耐药并且 EGFR T790M 突变阳性的患者, 二线治疗时应优先使用三代 EGFR-TKI, 如奥希替尼、阿美替尼或伏美替尼。对于 ALK 融合阳性, 一线接受克唑替尼治疗后出现耐药的患者, 二线治疗时可选择塞瑞替尼或阿来替尼。一线分子靶向治疗耐药后若为寡进展或中枢神经系统进展, 可继续靶向治疗基础上联合局部治疗, 如放疗或手术等。对于一线接受 EGFR-TKI 或者 ALK 抑制剂治疗出现耐药, 二线治疗亦可根据患者的 ECOG PS 评分选择含铂两药或者单药化疗方案, 若为非鳞癌, 可在此基础上联合抗血管药物, 如贝伐珠单抗。对于驱动基因阴性的患者, 一线若未应用 PD-1 单抗, 二线可考虑纳武利尤单抗治疗。

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。

⑦ HTS 目前已经在临床得到较多应用, 可用于基因突变的检测、肿瘤突变负荷的评估, 以及辅助判断分子靶向药物的耐药机制, 并指导下一步治疗。

4.6 SCLC 的分期治疗模式

SCLC 的分期一直沿袭美国退伍军人肺癌协会的二期分期法, 主要基于放疗在小细胞肺癌治疗中的重要地位。AJCC TNM 分期系统适用于选出适合外科手术的 T1~2N0 期患者。

临床研究应当首先使用 TNM 分期系统, 因其能更精确地评估预后和指导治疗。

4.6.1 T1~2N0 局限期 SCLC

系统分期检查后提示无纵隔淋巴结转移的 T1~2N0 局限期 SCLC 推荐: 手术+辅助化疗 (EP 方案或 EC 方案, 4~6 个周期)。如系统分期检查仍无法明确是否有纵隔淋巴结转移, 可行纵隔镜、超声内镜或病理检查手段以排除潜在的纵隔淋巴结转移, 术后 N1 和 N2 的患者推荐辅助放疗。术后推荐行预防性脑照射。

4.6.2 超出 T1~2N0 的局限期 SCLC

化、放疗联合, 达到疾病控制 (完全缓解或部

分缓解) 者, 推荐行预防性脑照射。

(1) ECOG PS 0~2 分: 优先选择同步化、放疗; 如患者无法耐受同步放、化疗, 序贯化、放疗也是可行的选择。

(2) SCLC 所致的 ECOG PS 3~4 分: 应充分综合考虑各种因素, 谨慎选择治疗方案, 可考虑单药化疗或减量联合的化疗方案。如果治疗后 ECOG PS 评分能达到 2 分以下, 可考虑给予序贯放疗, 如果 ECOG PS 评分仍无法恢复至 2 分以下, 则根据具体情况决定是否采用胸部放疗。

(3) 非肿瘤所致的 ECOG PS 3~4 分: 原则上给予最佳支持治疗。

4.6.3 广泛期 SCLC

ECOG PS 0~2 分及 SCLC 所致 ECOG PS 3~4 分的患者应采取化疗为主的综合治疗。一线治疗推荐 EC 方案联合或不联合阿替利珠单抗, EP 方案、IP 方案或 IC 方案化疗 4~6 个周期, 非肿瘤所致的 ECOG PS 3~4 分患者给予最佳支持治疗。

(1) 无局部症状、无脑转移的患者: 一线化疗达到完全缓解/部分缓解的患者可行胸部放疗。初始治疗有效后复查无脑转移的患者, 可考虑给予预防性脑照射。

(2) 有局部症状的患者: 应在一线化疗的基础上择期对有症状的情况进行局部治疗, 如伴上腔静脉综合征或阻塞性肺不张或脊髓压迫的患者可择期给予局部放疗; 伴骨转移的患者除择期的局部姑息外照射外, 必要时还可对骨折高风险的部位进行局部骨科固定。初始治疗有效后复查无脑转移的患者, 也应给予预防性脑照射。

(3) 伴脑转移的患者: 除一线全身化疗外, 还推荐进行全脑放疗。初始治疗达到完全缓解或部分缓解的患者可行胸部放疗。如果肿瘤体积较小 (直径<4 cm), 或颅内寡转移, 或为全脑放疗后复发的转移灶, 瘤灶位置较深, 患者一般情况差, 无法耐受常规放疗或手术的患者可选用 SBRT。

(4) 复发/耐药进展 SCLC 患者的后续治疗: 一线化疗后 6 个月内复发或进展者可选择拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、长春瑞滨、替莫唑胺或紫杉醇等药物治疗; 6 个月后复发或进展者可选择初始治疗方案。三线治疗方案: 可选择安罗替尼或参加临床试验。

4.7 姑息治疗

姑息治疗是一种特殊的治疗方式, 通过控制疼痛、缓解症状以及提供精神与社会方面的支持, 改善罹患疾病而面临死亡威胁的患者及家属的生活质量。

在我国,随着人口老龄化进展和癌症发病率、死亡率等预期升高,需要姑息治疗的人数也在大幅增加,因此,提供符合世界卫生组织、NCCN 标准的姑息治疗已变得越来越重要。

姑息治疗包括对癌症患者机体、精神、心理和社会需求的处理。癌症一经诊断及癌症的早期即可启动姑息治疗,并可随着患者需求的不断变化而作出相应的调整。研究表明,早期引入姑息治疗不仅可以提高晚期癌症患者的生活质量,而且还可以提高其生存率,并能减轻护理人员的抑郁和压力评分。有充分证据表明姑息治疗 and 标准抗癌治疗联合或作为治疗的焦点会给患者和照顾者更好的结局,因此,对于任何转移性癌症的患者和(或)高症状负担的患者,在治疗早期就应该考虑联合标准抗癌治疗和姑息治疗。对于肺癌患者来说,姑息治疗包括采取姑息手术、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗和(或)其他可缓解患者症状的手段,如疼痛和呼吸困难。患者的舒适度是各治疗阶段需要优先考虑的问题。如果医师和患者都认为治疗已不能延缓或阻止癌症的进展,则可考虑临终关怀。

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、厌食和恶液质、恶心呕吐、便秘、腹泻等常见躯体症状,也应包括睡眠障碍、焦虑抑郁、谵妄等心理问题。

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。推荐采用欧洲癌症研究与治疗组生活质量测定量表(European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life-C 30, EORTC QLQ-C 30)(V3.0)中文版进行整体评估,还可采用生活质量测定量表 EORTC QLQ-LC 13 筛查和评估肺癌患者的常见症状。

5 预后

肺癌(包括 NSCLC 与 SCLC)患者的预后是由患者综合的临床病理特征决定的,根据现有的研究结果,肿瘤临床病理分期,患者身体健康状况、年龄及性别都是重要的预后因素;此外某些生化指标(如白细胞计数、高钙血症等)及血液肿瘤标记物水平(如 CEA)也被证明与肺癌患者预后有重要的相关性。目前,临床病理分期,即 TNM 分期仍是预测肺

癌患者生存时间的最主要也最稳定的指标。肺癌患者的预后很大程度上取决于疾病发现时肿瘤的 TNM 分期。不同临床分期的患者预后具有显著差异。根据 AJCC 第 8 版肿瘤分期手册 2017 年报道的对 94 703 例 NSCLC 患者荟萃分析的结果,对于 NSCLC, IA 期患者 5 年生存率约为 80%,其中, IA1、IA2、IA3 期患者的 5 年生存率分别为 92%、83%、77%; IB 期患者 5 年生存率为 68%; II 期患者 5 年生存率约 55%;对于 III 期患者,5 年生存率降至 20%左右;而 IV 期患者的 5 年生存率不到 5%,中位生存期仅为 7 个月。SCLC 恶性程度高于 NSCLC,更易发生复发与转移,故 SCLC 患者生存期显著短于 NSCLC。I 期 SCLC 患者的 5 年生存率约为 50%; II 期约为 25%; III 期降至 10%左右;而 IV 期不足 3%。我国统计报道的各 TNM 分期肺癌患者预后的数据与 AJCC 的统计类似,综合分析 2000 年至 2012 年几项较大规模的统计结果显示,我国 NSCLC 患者中, I 期 5 年生存率约为 75%, II 期约 55%, III 期约 20%, IV 期为 5%左右。对于我国的 SCLC 患者,上述数据分别为 45%、25%、8%、3%。

6 随访

肺癌治疗后需要定期复查。复查目的在于疗效的监测,早期发现肿瘤的复发和转移。检查以影像检查为主。对于早、中期肺癌经包括外科手术的綜合治疗后,一般主张治疗后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年至 5 年内每半年复查 1 次,5 年后每 1 年复查 1 次。

附件

肺癌诊疗指南(2022 年版)编写审定专家组
(按姓氏笔画排序)

组 长: 赫捷

副组长: 吴一龙、高树庚、王洁

成 员: 王志杰、王俊、王哲海、王绿化、田辉、毕楠、刘伦旭、许林、李鹤成、吴宁、何建行、应建明、宋启斌、张力、张兰军、陆舜、陈明、陈海泉、范云、周彩存、赵路军、高禹舜、黄云超、黄诚、葛红、程颖、傅小龙、谭锋维、薛奇

(收稿: 2022-06-27 录用: 2022-06-27 在线: 2022-06-30)

(本文编辑: 李玉乐)