
译者前言

肺癌是全球范围内患病率和病死率最高的恶性肿瘤,全球每年有 700 万人死于肺癌。目前,肺癌已成为我国人群中患病率和病死率上升最快的恶性肿瘤之一,我国肺癌的病死人数已经占到全部肿瘤的 22.7%。因此,肺癌的早期筛查、早期诊断和治疗,已成为降低肺癌死亡率、提高肺癌治愈率的关键。从胸外科医师的视角来看,手术治疗是根治肺癌的最佳治疗手段,但大多数肺癌病人一经发现已经是晚期,失去了手术的最好时机,故早期筛查,早期诊断、治疗显得尤为重要。

为此,我们组织全国在临床一线工作的胸外科专家,着手翻译这本《肺癌诊断治疗新进展》,原著为两本书,分别为《肺癌筛查、诊断和分期》和《肺癌手术及辅助治疗》,我们将两本合订为一本,分为第一部分和第二部分,以期更好地方便读者阅读。

全书以专题论述形式编写,分 31 个专题阐述肺癌的诊断与治疗最新进展,第一部分介绍肺癌的筛查、诊断和分期;第二部分介绍肺癌的手术及辅助治疗。内容均为国外最新研究资料,紧密结合临床,提出了在肺癌诊治过程中医师所关心的问题,为临床医师工作提供了可靠的依据,希望能对提高我国肺癌的诊疗水平有所裨益。本书可供胸外科、肿瘤科医师参考阅读。

在本书翻译过程中,我们得到了国内多位专家的指导,在此一并致谢。限于翻译人员的知识水平,译著中可能存在的错误与不当之处恳请广大读者批评指正。

首都医科大学附属北京宣武医院胸外科

支修益 教授

张 毅 教授

2017 年 3 月

原著序 1

致 Robert Jason Ginsberg 博士 (1940—2003 年)

Robert J. 是一名胸外科医生, 是世界上著名的胸外科肿瘤学家之一。他的成功取决于伟大的领导能力、主动创新和推广能力, 以及他所具备的能够获得来自各个层面的和不同经验的同事的忠诚和热情支持的魅力。其领导和组织能力体现在协调好多伦多大学研究组胸外科医生的工作, 并成功地在由美国国家健康委员会资助的肺癌研究组 (LCSG) 中发挥重要作用, 还体现在作为创始者之一所组建的普胸外科社团。Ginsberg 博士担任 1988 年首届普胸外科社团大会的科学项目主席。这个项目以肺癌的临床研究研讨会为特色, 并延续至今。

Ginsberg 博士在多伦多出生、成长, 并在那里接受了他的大部分教育。他在 1963 年以优异的成绩 (AOA) 毕业于多伦多大学医学院, 在 1968 年取得了加拿大的普通外科医师证书。在高中和大学时期就表现出作为一个运动员的领导能力, 曾是森林山高中曲棍球队的守门员, 并在之后被选为多伦多大学的足球队队长。

Ginsberg 博士在完成普胸外科的训练后, 成为多伦多总医院新创建分区的胸外科首席住院总医师。随后他花了 1 年的时间在达拉斯贝勒大学的 Donald 和 Harold Urschel 博士的心胸外科中心做研究员。当时, Paulson 博士是肺癌外科分期和手术管理的全球领导者。一年后, Ginsberg 博士担任英国伯明翰大学的资深专科医生, 他在那里获取了更多的胸外科手术经验。他和 Gordon Cummings 博士一起工作, 而后者制定了肺功能研究的 Bob's 终生受益量表 (Bob's lifelong interest), 并将其应用于可切除肺癌的病例筛选和管理。

Ginsberg 博士在 1971 年返回加拿大, 在加拿大西部医院做胸外科医生, 并在 1973—1981 年担任科室主任。在 1981—1984 年, Ginsberg 博士以胸部肿瘤外科主任调入多伦多总医院的胸外科。之后被指定为多伦多西奈山医院扩建新区的胸外科主任, 并担任其外科主任。



1999 年 10 月, “Bob” Ginsberg 博士 (左) 和 Griff Pearson 博士在厄瓜多尔基多赤道线的合影

Ginsberg 博士在 1990 年离开加拿大到纽约纪念斯隆-凯特林癌症中心担任胸外科主任。在胸部外科和肿瘤领域日益突出的地位,使他成为很受欢迎的客座教授、讲师及会议和研讨会的参与者。他的履历表列出了在斯隆-凯特林癌症中心最后 2 年中他出席了 65 次国内和国际会议。

Ginsberg 博士在 2000 年返回多伦多,兼任多伦多大学和网络健康大学的胸外科教授和主席。他是纽约胸外科学会和加拿大胸外科医生联合会的主席,是许多国际组织的成员和 10 种医学杂志的编委会成员。他在学术期刊上发表了 281 篇论文,并参与编写 94 部论著的相关章节。虽然 Ginsberg 博士对临床和科学的贡献是突出的,但是最杰出的还是他的个人品质,他是绝对诚实和正直的,从不对自己的标准妥协。他具有敏感、富有同情心和慷慨的个性。

Robert Ginsberg 博士是学术型临床医师的缩影,好奇心和探索精神激励他周围的人从经验中学习。他对 William Halsted 的赠言是“医院、手术室及病房应该就是最高级别的实验室”。他无私慷慨、淡泊名利,在 2003 年即将离世几周前被授予的荣誉证书上清晰地显示出来自全球范围内对他的敬仰。参加过那次纪念活动,目睹了众多来自世界各地的朋友、同事和崇拜者表达对他的敬仰和友情,感觉这一场景是独特的且举世瞩目的。

Ginsberg 博士的无私赢得了其他同行的支持。典型的例子就是 1978 年被推荐为多伦多总医院普胸外科新主任。另外的例证是 1972 年他离开马萨诸塞州总医院后就表示愿意留在加拿大工作 5 年的强烈意愿。但当他得知 Cooper 博士也有意胸外科主任的位置并计划在多伦多做满科主任的 10 年任期,Ginsberg 博士明确表示退出竞争。当被问起原因,他的回答是“如果我得到这个位置,Cooper 就会离开,而这将是多伦多极大的损失”。他不仅鼓励 Cooper 任职,还在 1 年内同意加入多伦多总医院的胸外科,并以他特有的积极和热情成为其成员,组成了被称为包括 Pearson、Ginsberg、Cooper、Todd 和 Patterson 在内的“主任科室”。最初的肺移植成功由胸外科完成,Ginsberg 博士选择了合作者的角色。他经常穿梭于一间取供肺而另外一间在做受者肺切除的相邻两个手术室之间,保持两组之间手术进展信息的沟通,以最大可能减少供肺的缺血时间。

他对多伦多胸外科学组及其参与的 NIH-LCSG 北美多中心随机临床试验(1977—1989 年)的贡献众所周知。但值得一提的是,Ginsberg 博士及一位肿瘤学家(Michael Baker)编写并成功提交给 NIH 的项目申请书是曾经工作过的多伦多西部医院而不是多伦多总医院。从 1979 年开始至 1989 年 LCSG 研究结束,Ginsberg 一直是多伦多的首席研究者。多伦多研究组是参加北美中心的 7 个成员之一,该项目近一半的患者来自这一研究组。如此大量的人员再次成为 Ginsberg 博士成功吸纳多伦多附属医院胸外科医生和患者的标志。Ginsberg 博士本人也是来自美国其他中心项目研究者的领导者。他发起了一项肺癌术后患者死亡率的研究,最初 3 年就收集 2500 例,研究结果被广泛引用。Ginsberg 建议和执笔完成对 I 期非小细胞肺癌肺叶和亚肺叶切除的比较研究计划。在 2000 年,Ginsberg 博士从纽约回到多伦多,再次显示他对多伦多总医院胸腔科主任 Shafique Keshavjee 博士的支持,我们都称呼他为“Shaf”,他说,身为胸外科首席专家的 Ginsberg 博士,在担任多伦多总医院外科主任最初几年里,全心全意地鼓励和帮助 Keshavjee 博士。Keshavjee 博士把自身能力的增长及多伦多大学在胸外科手术和肺移植临床和研究方面杰出的发展归功于 Ginsberg 博士的幕后支持。

不容置疑的是,他最愉快的时光是与家人在一起,他的夫人 Charlotte 和他们的 3 个

孩子: Karen(纽约市的儿科医生)、Jordan(纽约市的中学教师)和 David(多伦多的餐馆老板)。很多个周末和假期他们都是在锡姆科湖的家庭别墅内度过的, Bob 在那里不断地添加一些东西, 那是和 Charlotte 曾经计划好退休的住所。Bob 和他的妻子都是阅历丰富和热情的世界旅行者。Bob 自己也以喜好精美食物、奇特的食物和精致餐厅而著名。他是一位很厉害的业余厨师。

Bob 是一位顶级的外科医生、教师和指导者。他以他的技巧为自豪, 他就在自己单位和他支持过的多个合作单位培养起来的团队精神和合作中获得了极大的满足感。他把荣誉留给了其他人。有幸与 Bob Ginsberg 密切共事多年的我们, 感到我们已经失去了一位杰出的同事、一个坚定的盟友和亲密的不可替代的朋友。

F.Griffith Pearson, MD, Bsc Med, FRCS(Can),
FACS
Professor of Surgery Emeritus
Division of Thoracic Surgery
Department of Surgery
University Health Network-Toronto
General Hospital
University of Toronto, 200 Elizabeth Street
Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada
Joel David Cooper, MD
Professor of Surgery
Division of Thoracic Surgery
Department of Surgery
Hospital of the University of Pennsylvania
University of Pennsylvania School of Medicine
3400 Spruce Street, 6 White
Philadelphia, PA 19104, USA
E-mail address:
fgpearson@hotmail.com(F.G.Pearson)

原著序 2

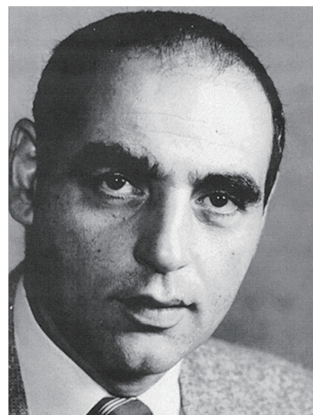
肺癌 第二部分:手术和辅助放化疗 Robert Jason Ginsberg(1940—2003年)的历史贡献

对于 Robert Jason Ginsberg(又称 Bob Ginsberg)而言,手术是一门科学,更是一门艺术,他的手术造诣很高,因为他意识到外科医生与患者的良好人际关系是提升手术技巧最重要的因素。他提醒年轻的外科住院医师,尽管有时能治愈疾病,甚至通常能帮助患者缓解痛苦,但是最重要的是在任何时候都对患者保持关心和同情。

Bob 认为外科医师的持续训练极为重要,并且他相信优秀的外科医师必须同时掌握足够的外科基础理论知识,而不能仅仅满足做一名手术匠。在 1977 年的考文垂(Coventry)胸部创伤会议上,他做了题为“创伤后呼吸功能障碍管理”的发言,在发言中详细阐述了上述观点,明确提出外科医生必须具备手术相关生理学、病理生理学、生物化学、微生物学和代谢相关基础知识。

Bob 并不是一名循规蹈矩的外科医生,他热衷于创新。无论在查房、学术研讨还是手术过程中,创新都是他的口头禅。他对创新的热情感染着周围每个人。在多伦多大学完成外科住院医师培训期间,他的创新精神已经得到体现。在动物实验中,他与 Mel Goldberg 和 Bob Stone 一起,在 Griff Pearson 的指导下,完成了支气管动脉循环的动物实验,并将实验结果发表在 1966 年的 *Surgery Forum* 上。这项研究结果增进了人们对支气管动脉循环的理解,被应用于犬肺自体移植的实验,并在很多年后最终被应用于临床肺移植。Joel Cooper 医生于 1982 年成功完成了第 1 例单肺移植,就应用了这项关于支气管动脉循环的实验研究结果,即应用网膜包埋支气管吻合口有助于愈合,成果发表在 1982 年和 1984 年的 *Annals of Thoracic Surgery* 上。

Bob 对肺上沟瘤的外科治疗特别感兴趣,这可能与他在德州达拉斯期间与 Harold C. Urschel Jr 和 Donald L. Paulson 两位医生共事的经历有关。正是因为 Bob 的介绍,多伦多大学的胸外科医生们与这两位德州的医生建立了长久的友谊。1982 年, Bob 想录制一份经后外侧切口应用 Paulson 技术切除肺上沟瘤的录像,尽管知道 Farid 从来没有见过这样的术式,更谈不上做过,但他还是请 Farid Shamji 在他不上台的情况下独立完成手术。在 5 个小时的手术时间里, Bob 一直在手术台边专心录像。正是通过这样的方式, Bob 将自信传授给他的住院医师。这份录像目前保存于 Society of Thoracic Surgeons Video Library Section。之后, Bob 关于肺上沟瘤的论著接连发表于 1994 年的 *Annals of Thoracic Surgery*、1995 年的 *Chest Surgery Clinics of North America*, 而他与 Valerie Rusch 医



生的合著发表于 2000 年的 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*。另外他和 David Payne、Farid Shamji 两位医生一起,于 1996 年完成了 *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology* 一书中的肺上沟瘤相关章节。上述所有论著均值得仔细阅读。

Bob 喜欢传授对于食管穿孔的处理经验,聆听他在 1986 年版《普通外科与急诊医学专科训练(General Surgery and Emergency Medicine Specialist Programs)》中的录音讲授能充分体会到他在临床实践中总结的真知。其后在 2001 年他还在 *Annals of Thoracic Surgery* 上发表了相关的文章。

Bob 是一位谨言慎行的外科医生,是一位聪明的医生。他具备手术的直觉,认为对病人的诊治不应局限于一项一项的检查,而是应当基于合理的分析和思考。他强烈反对在严密思考和推理前就草率地过度检查。Bob 的言行极为严谨和公正,无论谁在术中或者围术期做出的他认为显而易见的错误决定,并最终损害了患者的利益,他都会直接指出并加以反思改进。例如其他医院因为颈部纵隔镜检查导致食管损伤并发纵隔脓肿而行无效的远端气管切除术;为非常高龄的气管鳞癌患者进行无效的远端气管切除术;在脓胸胸膜剥脱过程中不慎损伤左锁骨下动脉。Bob 会谈他的体会,每位医师都会从他合理的分析中获取经验,避免类似的并发症。Bob 强烈地想杜绝手术相关并发症。而对 Farid Shamji 而言,得到 Bob 手把手传授手术技能是一种极大的享受,因为独自模仿他的动作往往过程痛苦而收效甚微。

Bob 对于临床研究的领导才能和热情在肺癌研究组(Lung Cancer Study Group)的工作中立刻体现出来,该组织在 1977—1989 年的 12 年间主导了北美主要的大型临床研究,其优秀的临床研究方法论至今仍得到赞誉和模仿,这些研究的合集可以在 *Chest*[1994: 106(6) Supplement]中找到。

上述临床研究中一项非常重要的成果,也是经常被引用的,是 Bob 于 1983 年发表在 *Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery* 的题为《肺癌手术切除术后 30d 死亡率》的文章。这篇文章为今后做肺切除手术提供了能够接受的围术期死亡率。

Bob 对他认为重要的事情总能坚持不懈地完成。这点在纵隔淋巴结分期研究中发挥了重要作用。1965 版、1968 版、1972 版肺癌治疗规范的更新都主要由 Griff Pearson 完成,多年之后,当纵隔镜检查成为肺癌分期常规检查后,Bob 坚持让 Griff 就纵隔淋巴结分期进行更新,而 Griff 首次撰写相关内容是在 1965 年。在 Bob 的坚持下,Griff 基于多伦多总医院大量的临床资料和经验,完成了相关内容的更新,结果于 1982 年发表于 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Thoracic Surgery*。Griff 不会对 Bob 说“现在不行”,这就是导师与学生之间关系的写照。

Bob 在各种的国内和国际胸外科学术会议上总是很受欢迎,这得益于他总是直言不讳,又态度谦和。Bob 喜欢参加学术宴会,最经典的一幕发生在亚特兰大,他坐在长餐桌的一头,周围如往常一样围满了人,在这样特殊的场合,他戴上餐巾,手里拿着两只巨大的龙虾,拍下一张照片,接着就狼吞虎咽起来,嘴角流油而全然不顾,这真是值得回忆的一幕。

Bob 珍视“创新”,他认为人必须独立思考而不能接受先入为主的思想,例如他向住院医师们介绍了气管内阻塞-单肺通气麻醉的技术,结果于 1981 年发表在 *Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery*。还有采用经颈部扩大纵隔镜检查作为左肺上叶支气管肺癌独立的分期方法,结果于 1987 年发表在 *Journal of*

Cardiovascular and Thoracic Surgery, 1996年发表于 *Chest Surgery Clinics of North America*, 他教会住院医师如何经相同的颈部小切口做斜角肌淋巴结活检, 他认为该操作在技术上可行, 仅仅需要仔细操作。

Bob 对小细胞肺癌的外科治疗特别感兴趣, 他和 Frances Shepherd、William Evans、Ronald Feld 等肿瘤科医师一起牵头通过由多伦多大学肺癌协作组完成了一项相关临床研究。结果发表于 1989 年和 1991 年的 *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1995 年的 *Seminars Radiation Oncology* 和 1990 年的 *Annals of Thoracic Surgery*。Bob 还是一位真正的肿瘤学家, 他可以轻松地 and 肿瘤内科医师以及肿瘤放疗医师一起研讨术前新辅助及术后辅助化疗和放疗, 无论是关于局部晚期肺癌还是恶性间皮瘤、胸壁肉瘤、食管癌及恶性纵隔肿瘤。他的外科手术的天赋和肿瘤学知识的广度使其能胜任不同的角色, 令人信服。

胸外科手术是他的挚爱, 他不单是一位具备天赋的外科医师, 同时还是一位教育家、临床研究者和导师。

Guy De Chauillac 在 1300—1370 年间提出的外科医生四个必备品格在 Bob 身上得到了很好的诠释。

第一, 他必须是博学的, 也就是说不能仅仅知晓手术的方法, 也需要掌握医学基本理论和技能。

第二, 他必须是某一领域的专家, 意味着他应当从别人的手术操作中学习技能。

第三, 他必须能随机应变, 在不同境遇下有很好的判断力和掌控力。

第四, 必须能够适应并且恰当融入周围环境。

谈到领导力, Bob 是首屈一指的, 他相信多伦多总医院胸外科的每个人都是团队的成员, 都有自己特定的工作。胸外科的成功是 Joel Cooper 领导下整个团队努力的结果, 这在 1983 年该科完成的第 1 例成功单肺移植的过程中得到体现。在当时 Griff Pearson 负责供肺的摘取, Joel Cooper 负责对受者行肺移植, Bob 则依据事先准备好的详细的移植方案在手术过程中进行协调, 确保二者接驳顺利。这里有必要向上追溯 5 年而提到 Bill Nelems, 正是在他的建议下, 多伦多总医院于 1977 年开展了临床肺移植研究, 同时他也成为该院第 1 例临床肺移植的组织者。不幸的是患者在术后 18d 死于排斥反应。在 Bill Nelems 离开后, Joel Cooper 成为新的肺移植组织者, 在他的带领下, 开展了重要的肺移植基础科学研究及动物实验, 并在 5 年后成功施行了临床肺移植。

Robert Ginsberg 参加普胸外科专科住院医师培训的时候加拿大的普胸外科刚刚独立成科, 他成为独立后的第一个总住院医师, 而 Bill Nelems 当时则是他的下级住院医师。Griff Pearson 回忆起自己当初从瑞典卡罗林斯卡研究中心带回 Carlens 医生研制的纵隔镜, Bob 建议他们完成连续 100 例病例以比较胸部 CT 和纵隔镜在评价纵隔淋巴结方面的效果。按照以往的风格, Bob 经过仔细斟酌精心准备了幻灯片, 由 Griff 在 Gordon Murray 和 Ben Wilcox 组织的北卡罗来纳州 Raleigh 学术会议上进行演讲, 与会的还包括 Earl Wilkins 和 Nael Martini 医生。相关的图片由 Gordon Murray 编印成册。

最后, 有必要深切地缅怀 Griff Pearson 医生, 站在这样一位巨人的肩膀上, 多伦多总医院的胸外科医师团队才能不断完成超越、获得持久的成功。在整个加拿大, 所有的胸外科医生都直接或间接接受过 Griff Pearson 的培训, 而作为 1980 年以后出生的我们中的

大多数都同样接受过 Bob Ginsberg 和 Joel Cooper 的指导。在多伦多总医院,因为预见到肺癌发病率的增长和相关需求的增加,Griff 将内镜和纵隔镜技术引入胸外科手术。正是在这个特殊时候,时任外科主任(1957—1966)的 Frederick Kergin 医生决定将胸外科独立成科,拥有两名胸外科医师,分别是 F. Griffith Pearson 和 Norman Delarue,前者专攻胸外相关手术,后者仅完成部分胸外手术,更多的兴趣集中于乳腺疾病。F. Griffith Pearson 医生是 F. Kergin 医生的学生。当时外科共有 3 个病房,起初胸外科作为普外科的亚科被划归在 C 区病房。1966 年,F.Kergin 医生(当时已经成为常务副院长)和新任的外科主任(1966—1972) William Drucker 医生共同宣布了多伦多大学第一个胸外科的成立,他们重新分配外科床位,以便胸外科独立,并允许 2 名低年资住院医师到胸外科轮转,来维持科室的日常运转。F. Griffith Pearson 成为多伦多大学总医院胸外科的首任主任。Bob Ginsberg 与 Griff 在事业上始终互相激励、彼此尊重。

今天,由于肺癌研究组的提倡,胸外科医师的教学和培训标准,仍然是基于当年 F. Griffith Pearson 和之后 Robert J. Ginsberg 在学校中教给学生的基本原则。

肺癌研究组(Lung Cancer Study Group, LCSG)在标准化肺癌治疗中的影响:肺癌研究组始建于 1977 年,是在美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)的建议下,为系统研究肺癌的病理、分期、生物学行为、外科及综合治疗而由多个医学中心共同创立的。在短短的 12 年里,研究组主导了多项极具价值的临床研究,为该领域未来临床研究的施行制定了金标准,直到 1989 年由于资金短缺而解散。

肺癌仍旧是广泛分布于全世界的高致死性肿瘤疾病,无论对男性还是女性都是致死数量最多的恶性肿瘤。估计每年新发病例数 130 万,死亡病例数 113 万。吸烟是损害人类健康、减低人口寿命的最严重独立危险因素,是 90% 各类肺癌的致病原因。如果立即禁止吸烟,对大约 90% 的人而言可以避免罹患肺癌。Robert J. Ginsberg 医生作为肺癌工作组外科委员会的主席,与 F. Griffith Pearson 医生一样是肺癌工作组的主要研究人员,花费了毕生精力致力于肺癌诊治研究。*Lung Cancer* 上曾发表文章纪念他的贡献。

肺癌研究组于 1977 年公布了肺癌外科治疗领域的热点话题,下述是已经经过仔细设计的临床实验研究过的热点:

- 1.不同的外科医生能否完成质量可靠的标准化手术?
关注手术治疗。
- 2.应用 BCG 行区域免疫刺激能否改善 I 期肺癌患者的预后?
关注肿瘤免疫学。
- 3.对肺癌术后患者行辅助化疗能否改善预后?
关注术后化疗。
- 4.对于局部进展期、可以切除的肺癌患者,辅助放疗应当起什么作用?
关注术后化疗合并放疗。
- 5.小病灶肺癌患者是否适用切除范围更小的术式?
关注小病灶肺癌的局限性切除。
- 6.新辅助化疗或诱导放化疗的选择是否合理,治疗策略能否经得起推敲?
关注新辅助治疗。

加拿大、美国和其他许多国家的胸外科医生都将永远铭记 Bob 的卓越贡献。他是一

位学者、一位好导师,一个真正的朋友,当然还是一名优秀的外科医生。

(梁朝阳 肖 飞 译)

Farid M. Shamji, MBBS, FRCS(C), FACS
 Division of Thoracic Surgery
 General Campus
 The Ottawa Hospital
 501 Smyth Road, Room 6362
 Box 708
 Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada
 Jean Deslauriers, MD, FRCS(C)
 Division of Thoracic Surgery
 Laval University
 Institut Universitaire de Cardiologie et de
 Pneumologie de Québec
 2725 Chemin Sainte-Foy
 Québec City, Québec G1V 4G5, Canada
 F. Griffith Pearson, MD, Bsc Med,
 FRCS(Can), FACS
 Division of Thoracic Surgery
 Department of Surgery
 University Health Network - Toronto
 General Hospital
 University of Toronto, 200 Elizabeth Street
 Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada
 E-mail addresses:
 fshamji@ottawahospital.on.ca (F.M. Shamji)
 jean.deslauriers@chg.ulaval.ca (J. Deslauriers)
 fgpearson@hotmail.com (F.G. Pearson)

SUGGESTED READINGS

- Ginsberg RJ. Esophageal perforations. Issues of interest—general surgery and emergency medicine. Medifacts 1986.
- Ginsberg RJ. Enbloc resection of a superior sulcus tumor. The Society of Thoracic Surgeons Video Library 312-644-6610.
- Ginsberg RJ, Payne DG, Shamji FM. Superior sulcus tumors. Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology. Williams & Wilkins-A Waverly Company; 1996. p. 357-87.
- Ginsberg RJ, Rubinstein L. The comparison of limited resection to lobectomy for T₁N₀ non-small cell lung cancer; LCSG 821. Chest 1994; 106: 318S-9S.
- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern 30-day operative mortality after surgical resections VIII Dedication in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 654-8.
- Jones WG, Ginsberg RJ. Esophageal perforations; a continuing challenge. Ann Thorac Surg

1992;53:534-43.

Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:21-30.

Lee JD, Ginsberg RJ. Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1996;62:338-41.

Stone RM, Ginsberg RJ, Colapinto RF, et al. Bronchial artery regeneration after radical hilar stripping. *Surg Forum* 1966;17:109-10.

Ginsberg RJ. New technique for one-lung anesthesia using an endobronchial blocker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:542-6.

Ginsberg RJ. Operation for small cell lung cancer—where we are? *Ann Thorac Surg* 1990;49:692-3.

Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:385-93.

原著前言 1

肺癌在筛查、诊断、分期方面的最新进展:致敬 Robert Jason Ginsberg



2003年3月1日,胸外科领域的伟大专家 Robert Jason Ginsberg 去世了,死于他一生致力于研究的疾病。他是胸外科肿瘤领域的领军人物,对该领域的发展有着重要的推动作用。

每年有 700 万人死于肺癌,比死于乳腺癌、直肠癌和前列腺癌的总数还要多。其发病原因主要是被全世界烟草业所驱使下的吸烟行为。正如 Carolyn Dressler 博士所介绍的一样,其他一些因素也扮演着同烟草相当的作用,如环境和职业因素。如在中国,过去 50 年里肺癌的发生率显著增高,其原因除了寿命增加外,也与有毒气体的暴露有关。并且大多数中国男性的吸烟量很大,且亚洲已成为烟草公司的广告重点地区。

鉴于肺癌早期转移的特点,所以对肺癌患者的早期诊断和治疗特别重要。事实上,低剂量计算机断层摄影术已被证明可有效地尽早检测肺癌,同时可提高手术切除率和长期生存率。正如罗伯特·Korst 医生讨论,有专门的肺结节诊所提供的证据为基础的规范化护理及使用先进设备、最先进的技术和专业知识是非常重要的。在新世纪,我们在肺癌类型方面逐渐从中央型的鳞癌向周围型的腺癌转变,且根据国际分类,确定肿瘤病理亚型和治疗方案也很重要。如 Harvey I. Pass 所言,把肿瘤的生物标记物作为治疗和预后判断的指标是目前研究的热点。

一旦肺癌确诊,临床分期和纵隔淋巴结转移的判断就接踵而至。因此,PET-CT 被常规应用,但是它对纵隔淋巴结诊断的精确性还不是很充分。Bob Ginsberg 以前是纵隔镜

方面的专家,但是最近 EBUS 和 EUS 等侵入性检查已经改变了临床对纵隔转移的诊断方法。对肺癌病人进行多方面的考虑是必须的,因为诊断分期与治疗紧密相关。

这样看来,在早期文献中描述的肺癌基本情况是很重要的,现肺癌诊治已经发展成为一个更加完善的学科,从而确保每位肺癌患者得到最好的治疗。

Jean Deslauriers, MD, FRCS(C)

Division of Thoracic Surgery

Laval University

Institut Universitaire de Cardiologie et

de Pneumologie de Québec

2725 Chemin Sainte-Foy

Quebec City, Quebec G1V 4G5, Canada

F.Griffith Pearson, MD, Bsc Med, FRCS(Can),

FACS

RR #1

Mansfield, Ontario L0N 1M0, Canada

Farid M. Shamji, MBBS, FRCS(C), FACS

Division of Thoracic Surgery

General Campus

The Ottawa Hospital

501 Smyth Road, Room 6362

Box 708

Ottawa, Ontario, K1H 8L6, Canada

E-mail addresses:

jean.deslauriers@chg.ulaval.ca (J.Deslauriers)

fgpearson@hotmail.com (F.G.Pearson)

fshamji@ottawahospital.on.ca (F.M. Shamji)

原著前言 2

肺癌外科和辅助治疗的研究进展: 献给 Robert Jason Ginsberg



2003年3月1日, Robert J. Ginsberg 医生逝世于他耗尽毕生精力所研究的疾病, 胸外科界失去了一位令人尊敬的师长。他是胸部肿瘤外科领域的一位领导者, 对新版《肺癌外科治疗临床系列实践》一书的许多作者的事业和人生都有深刻的影响。本书的多数章节由胸外科医生和临床肿瘤医生撰写, 他们都是 Ginsberg 医生的朋友或学生。

从胸外科医生的视角来看, 我们在本书中讨论的是那些仍然能激起我们的兴趣和挑战欲的肺癌外科的相关问题。1982年, F. Griffith Pearson 报道了一组连续的 141 例 N_2 患者, 这些患者首先经颈部行纵隔镜活检, 然后行外科切除。在该组患者中, 当纵隔镜结果为阳性时, 5 年生存率不理想, 为 9%, 但当只是在开胸手术时发现 N_2 阳性, 5 年生存率是 24%。这一早期的报道表明, 肺切除术显然适用于一部分 N_2 患者, 但是当前的挑战是要决定哪一亚组的患者应该手术, 哪些患者有可能从多学科治疗中获益, 以及化疗是否应该作为术前诱导或术后的辅助治疗?

多年来, 虽然在有可能完整切除的情况下, 大多数外科医生会采取比较积极的外科手术, 但对于扩大切除的适应证一直存有争议。目前的挑战是有多少能安全切除, 尤其是肿瘤侵犯重要的肺外结构如臂丛、锁骨下血管和脊柱时, 并且这些患者是否应接受诱导化、放疗使肿瘤降期, 以便有可能全切。目前, 可以不受肺功能受损的限制, 有选择地进行袖式肺叶切除, 但是, 小直径肿瘤患者的袖式肺段切除或肺动脉袖式切除等问题最能引人关注, 在本书中, 将分别由 Okada 和 Rendina 两位医生介绍。

虽然由 Gail Darling 医生报道的 ACOSOG 随机研究结果表明,对于外科 N₀ 的患者不必清扫,但关于常规彻底纵隔淋巴结清扫还是纵隔淋巴结采样的问题,在全球仍存在争议。在此情况下,Myoshi 医生会介绍前哨淋巴结技术及其在当代肺癌外科中的作用。

Churchill 在 1939 年首次报道肺段切除术,当时 Belsey 先生作为 Churchill 的同事一起在波士顿工作。这一早期的经验来自舌叶频繁受累的支气管扩张患者。对于肺癌患者,Ginsberg 医生和肺癌研究组已经确定,肺叶切除应该是有适应证患者的手术选择,但是,正如 Okada 医生所述,最近来自日本的几项研究表明,根治性的肺段切除及淋巴结清扫应该作为直径小于或等于 2cm T₁N₀ 肺癌的替代术式,即便是低风险的患者也如此。

很明显,自从 20 世纪 50 年代以来,肺癌外科领域取得了一些进步,但仍有诸多的挑战,对于肺癌的理解和治疗方面的任何变化的期待均会引人注目,而这些变化很可能在 21 世纪初逐步显现。

Jean Deslauriers, MD, FRCS(C)
Division of Thoracic Surgery
Institut Universitaire de Cardiologie et de
Pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy
Quebec City, Quebec G1V 4G5, Canada
F.Griffith Pearson, MD, Bsc Med, FRCS(Can), FACS
RR # 1
Mansfield, Ontario L0N 1M0, Canada
Farid M.Shamji, MD, MBBS, FRCS(C), FACS
Division of Thoracic Surgery
General Campus
The Ottawa Hospital
501 Smyth Road
Room 6362, Box 708
Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada
E-mail addresses:
jean.deslauriers@chg.ulaval.ca (J.Deslauriers)
fgpearson@hotmail.com (F.G.Pearson)
fshamji@ottawahospital.on.ca (F.M.Shamji)

目 录

第一部分:肺癌筛查、诊断和分期

第 1 章 肺癌预防、流行病学和公共卫生 3

一、吸烟是全世界导致可预防性疾病的主要原因 3

Jonathan M. Samet

吸烟是世界上引起人过早死亡的主要原因,烟草给吸烟者带来的巨大的毒性要在几十年以后才显现出来,在 20 世纪,肺癌只是烟草盛行所引起疾病的最初信号。在许多国家,特别是高收入国家,吸烟已经在下降,但是由于烟草跨国企业有侵略性的策略使得中低收入国家仍然在危险中。世界卫生组织的烟草控制框架公约,是应对这一策略以及抑制烟草在世界范围内流行的一个关键因素。

二、肺癌流行的变化与职业和环境危险因素 12

Carolyn Dresler

肺癌的流行病学研究在不断发展。由于 1880 年发明了用机器可以迅速制造香烟,吸烟就逐渐成为肺癌流行的主要病因。在全球范围内,只要停止烟草吸入,预防肺癌将是很容易的。因为香烟和其他烟草产品产业发展以及吸入方式不断变化,肺癌的类型也是能改变的。其他原因也可导致从不吸烟的人患肺癌,包括环境因素和职业因素。现在如果实施强有力的措施,可以消除大部分的肺癌。

三、所有的肺癌病例是否都应该提交给肿瘤病例讨论会 19

Marc Riquet; Pierre Mordant; Mehdi Henni; Delphine Wermert; Elizabeth Fabre-Guillevin; Aurélie Cazes; Françoise Le Pimpec Barthes

肿瘤病例讨论会是建立在坚持执行肿瘤分期与治疗指南基础上的。肿瘤病例讨论会在肿瘤治疗有效性方面的影响已经确立。如果患者手术前还不知道肺结节或者肿瘤的组织学类型时就不需要出现在肿瘤病例讨论会上,但是一旦恶性肿瘤的组织学类型得到确认,每一个患者都应该向肿瘤病例讨论会的协调员告知并登记注册。这种方法允许医生迅速处理简单的肺癌患者,将更多的注意力放在那些复杂的病例上,并为每一位患者提供多学科治疗。

第 2 章 筛查、早期发现和诊断 25

一、目前肺癌筛查的形势 25

Ugo Pastorino

低剂量螺旋 CT 是一种能够早期发现肺癌的有效方法,它能够为肺癌患者提供更高的手术切除率和更长的生存期。国家肺癌筛查试验显示低剂量螺旋 CT 较胸片能够显著降低死亡率。我们应该探索在重度吸烟人群中每年进行一次低剂量螺旋 CT 检查的功效与安全性,以及对大规模筛查的花费与产生的规模效益。这个实验在欧洲有不同的实验设计和观察指标。降低肺癌死亡率的

策略应该结合早期检测、初级预防和创新生物方法。

二、在 CT 筛查中新发现结节的系统管理方法:肺结节专科门诊的角色 35

Robert J. Korst

在无症状人中发现性质不确定的肺结节是很常见的,并且预计这种发病率将增加。虽然循证指南有对这类病变的处理方法,但是医生并没有完全接受而且经常不遵守这些指南,导致患者得到不一致的管理。一个专门针对肺结节的计划或者门诊将提供以循证医学为基础的规范化的治疗,这种治疗应该包含多学科治疗,并提供目前最先进的技术水平和专业知识以及病人的导航系统,为患者和相关医师提供人性化服务。一个肺结节专科门诊有许多潜在的优势。

三、荧光支气管镜和导航支气管镜检查 44

Annette McWilliams; Tawimas Shaipanich; Stephen Lam

支气管镜检查是一种诊断肺癌微创的方法。正在开发的支气管镜更小、更灵活,而且具有较高的图像分辨率和足够的活检通道。高分辨率 CT 可以重建支气管树三维虚拟图像。靶病变可通过一个小型径向超声探头和其他有潜力的技术,如光学相干层析成像得到确诊。这些工具可以为肺周围型病变的诊断提供一个比 CT 引导下经皮肺穿刺活检更安全的方法。

四、肺癌细胞病理学研究进展:新技术所带来的影响与挑战 50

Harmanjatinder S. Sekhon; Carolina A. Souza; Marcio M. Gomes

尽管有许多治疗方面的最新进展,但是肺癌患者的生存率并没有明显改善。因此,通过早期发现并进行个体化治疗是目前开发的新治疗途径。细胞学是目前肺部恶性肿瘤诊断的主要方法。细胞学标本提供诊断结果同组织活检同等重要。细针穿刺所获得的标本在诊断、预测和预后的免疫组化标志物和分子分析方面同样有用。这篇文章回顾了引起这一革命的主要新技术。细胞病理学家在跨学科治疗中的新角色也将会进行讨论。

五、依据 2011 年国际肺癌研究学会、美国胸科学会与欧洲呼吸学会文件中肺腺癌的亚型分类:患者预后的相关性 67

Morihito Okada

大约 70% 的非小细胞肺癌是肺腺癌,并且这一比例越来越多。肺腺癌是一种在影像学、组织形态学、分子学和临床异质性上的分布广泛的恶性肿瘤。组织学亚型是肺腺癌的一种重要的独立预后因素。在 2011 年国际肺癌研究协会、美国胸科学会与欧洲呼吸学会分类系统中,细支气管肺泡癌术语被取消,定义了原位腺癌和微浸润腺癌,贴壁生长的术语再次被提出。

根据 2011 分类所带来的影响就是肺腺癌亚型将像肿瘤的 TNM 分期一样成为独立的预后因素。像乳腺癌和前列腺癌一样,临床中治疗肺腺癌的决策主要是基于它的分型。

第 3 章 临床分期策略和心肺功能的评价 74

一、肺癌患者的快速评估和分期 74

Farid M. Shamji; Jean Deslauriers

标准化的临床治疗路径能够减少肺癌患者从怀疑肺癌到接受治疗之间间隔的时间,更低的花费,增加患者的满意度和治疗质量,这也可能与生存的适度增加有关。

二、融合 PET/CT 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的纵隔淋巴结分期中的表现 78

Stephen R. Broderick; Alexander Patterson

在全世界很多中心,PET-CT 作为一种常规的方法用于非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期,这种方法是最准确的无创性的方法用以确定纵隔淋巴结的转移,这篇文章回顾了支持应用 PET-CT 的证据并讨论其应用价值。

三、超声内镜和超声支气管镜在胸外科的应用 83

Kazuhiro Yasufuku

虽然经颈部纵隔镜检查是非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期的金标准,但是新的微创超声内镜技术,如经超声引导下经支气管针吸活检和超声内镜细针穿刺活检等已经改变了侵袭性分期的实践。基于目前的证据,对于高度怀疑转移的纵隔淋巴结可以推荐使用微创的内镜分期方法,但是所有的阴性结果应该使用纵隔镜进行验证,特别是在经验不足的中心。如果患者淋巴结转移可能性较低,当内镜检查的取样足够时可以省略纵隔镜检查。

四、应用于肺癌早期检测、诊断及预后的生物标记物及分子检验 93**Harvey I. Pass; David G. Beer; Sasha Joseph; Pierre Massion**

生物标志物在肺癌患者治疗中的研究包括应用多种平台去检测基因、蛋白和微RNA表达的变化。有很多已经发表的研究尝试主要使用组织和血液成分进行肺癌的早期检测、诊断、预后和预测性的生物标志物。缺少有特异性的通用生物标志物以及经过临床验证有用的标志物是这些研究所的特点。对肺癌患者来说,未来生物标志物的发现如二代测序以及整合和验证候选的标志物将成为调整治疗的一种方法。

五、肺癌手术切除的治疗延误对预后的影响 104**William K. Evans**

在大多数发达国家肺癌患者的生存率仍然很低,其中很大的原因是由于很多病人发现时已经处于晚期。很显然如果肺癌可以在早期被发现,患者的预后可以明显提高,在这一点上医学文献所提供的证据是相互矛盾的,许多研究显示诊断的延误对预后并不重要。如果策略合适可以缩短患者从怀疑到确诊肺癌的时间,使其分期前移并增加手术切除率。

六、心肺功能检查在肺癌手术中的生理学及临床应用 110**Nha Voduc**

心肺运动功能试验(CPET)提供了一种测量氧气摄取的方法和心肺功能健康的整体指标,对肺癌患者来说也是一种评估手术风险实用的方法。有证据显示,在肺癌手术患者中术前评估采用CPET是有意义的。本文主要讨论CPET的方法学、局限性和CPET风险评估方案。

七、肺切除术的绝对禁忌证和相对禁忌证:肺癌手术指南在临床应用中的作用 121**Farid M. Shamji**

如果患者的原发性肺癌没有扩散超过一个肺,一般健康状况良好,各项功能足够耐受手术,并且生存获益大于手术风险的话就应该接受手术。并不是所有患者都适合接受肺切除,如果患者肺癌已经扩散,储备的心肺功能不足,实际年龄或者生理年龄较高,就应该向患者提供替代的治疗方法。

八、多发性肺结节的治疗方法 128**Joseph B. Shrager**

当患者有多个肺内实性结节时,很难确定是原发的肺癌还是肺癌肺内转移,由于这一原因,当没有纵隔淋巴结转移时通常采取更为积极的手术方式。越来越多的证据显示,当患者存在单发或者侵袭性的贴壁为主的肺腺癌时,患者的预后取决于那些进展期肿瘤的阶段,而不是那些处于原位的多发肿瘤。对于这些多灶性的实性或贴壁生长的肿瘤的处理,这篇文章给出了临床上建议的方法。

第二部分:肺癌手术及辅助治疗**第4章 诱导治疗的作用 139****诱导治疗的作用:诱导治疗后非小细胞肺癌的手术切除 139**

R. Taylor Ripley; Valerie W. Rusch

Ⅲ期非小细胞肺癌的患者,最好是采用多学科综合治疗。 N_2 病变患者可以先用诱导疗法进行治疗(通常化疗),化疗有效后行手术切除。对不宜手术或有合并症的患者应该行明确的放(化)疗治疗。 T_3 或累及肺上沟或脊椎的 T_4 肿瘤患者最好放(化)疗后行局部手术切除。

第5章 手术治疗肺癌 148

一、在手术之前是否可以预测发病率和死亡率 148

Sabha Ganai; Mark K. Ferguson

围术期发病率、死亡率的评估一直是肺切除术的研究主题。为使手术病人的选择更完善;特别是近期以制度质量改进为动力和提供高质量的数据为需要对高危患者所做的多变量模型开发了出来。本文探讨了研究中变量与预测结果之间的关系,并讨论了是否肺切除术后可以准确地预测发病风险及死亡风险。

二、小直径肺癌的根治性亚肺叶切除 157

Morihiro Okada

亚肺叶切除是肺功能不足患者的一个姑息手术。最近小结节肺癌通常是在早期阶段被发现,但能耐受肺叶切除患者进行肺段切除术并不是标准的治疗。虽然一些前期的研究表明,相比肺叶切除,亚肺叶切除有较高的局部复发率及较差的预后,但大多数都表示亚肺叶切除是有前途的。大型、随机、多中心对照临床试验在美国、日本都在进行,其结果可以引起在普通胸外科中的革命性的变化。本文综述了亚肺叶切除手术结果的文献。

三、累及胸壁肿瘤(包括肺上沟瘤)及侵犯脊柱肿瘤的治疗 167

Jean Deslauriers; François

侵犯胸壁支气管肺癌包括累及肋骨、脊柱及肺上沟瘤。在过去,这种肿瘤被认为是无法治愈的,但新的治疗方案出现,包括诱导化疗后手术,现在这些肿瘤是可以完全切除的。病人可以获得长期的生存率。是否完整的切除及淋巴结转移程度是最重要的预后因素。

四、手术对于临床 N_2 期肺癌患者的作用 179

Reza Mehran

Ⅲa 期同侧纵隔淋巴结肿大的 N_2 非小细胞肺癌患者。这些患者中的大多数仍然单独使用影像技术分期,如果不结合某些形式的纵隔分期手术会导致显著分期错误。 N_2 从隐匿的微观疾病到明显多站淋巴结肿大都有可能。对每个纵隔淋巴结转移的预后及治疗正确的理解可以更好地选择术式治疗这些病人。本文综述了手术治疗在 N_2 受累患者中的作用。

五、支气管和肺动脉的重建 184

Mohsen Ibrahim; Giulio Maurizi; Federico Venuta; Erino Angelo Rendina

袖式肺叶切除术(SL)(将有关的支气管、肺动脉,或两者切除与重建)已被证明是对中央型非小细胞肺癌一个合适的治疗选择。当肿瘤或 N_1 淋巴结浸润肺叶支气管根部,肺动脉肺叶分支的根部,或两个但不到全肺切除的程度,袖式肺叶切除术是必需的。袖式肺叶切除术在诱导治疗后及不增加并发症的情况下是可以安全有效进行的。

六、非小细胞肺癌纵隔淋巴结清扫术及采样术现状 194

Gail E. Darling

本文讨论淋巴结取样及清扫的合理使用,最小采样分期建议,淋巴结清扫在提高生存率的作用。

七、术中淋巴结分期:前哨淋巴结技术的作用 201

Shinichiro Miyoshi

例如在表浅性恶性肿瘤如黑色素瘤或乳腺癌早期肿瘤,术中前哨淋巴结活检是代替腹股沟或腋窝

淋巴结清扫一种有效的微创手段。对原发性肺癌,虽然已经做了很大的努力研究了多种示踪剂,如染料、放射性核素、磁铁矿碘帕醇来识别前哨淋巴结,但仍然缺少一种很高的识别率、准确率试剂。需要进一步的研究来发现一种理想的可以在非小细胞肺癌实际使用的示踪剂。

八、立体定向放射治疗早期肺癌能否获得与手术相同疗效 211

Shervin M. Shirvani; Joe Y. Chang; Jack A. Roth

早期非小细胞肺癌是一种有治愈可能却有可怕预后的疾病。针对早期疾病治疗是具有挑战性的,因为患者往往是多种合并症的老年人。手术是通过长期验证的标准治疗。然而,围术期死亡率、发病率的风险可以限制许多高危患者手术的可行性。立体定向消融放疗采用高度集中,消融治疗的辐射剂量治疗肿瘤已开始替代手术。

九、外科医生的观点:肺癌的姑息性切除是否合理 221

Farid M. Shamji; Jean Deslauriers

胸外科医生往往被要求去查看治疗目的是缓解症状的局部晚期原发性肺癌患者。过去的4年在原发性肺癌病人的护理上有了巨大的变化。必须在跨学科的团队指导下明确治疗的目标。胸外科医生应该做最后的决定是否考虑姑息手术或推荐期望的治疗。

第6章 全身治疗的现状 238

一、肺癌肺切除术后辅助化疗 238

Celine Mascaux; Frances A. Shepherd

II和III期非小细胞肺癌肿瘤完全切除患者,以及可能的IB期非小细胞肺癌患者目前推荐使用顺铂为基础的化疗方案。虽然完整切除的非小细胞肺癌术后辅助化疗约5%的5年生存优势,但早期非小细胞肺癌复发风险仍相对较高。人们一直在努力寻找基于生物标志物的个体化治疗辅助治疗的新的治疗方法。

二、进展期肺癌的靶向治疗与抗癌新药的应用 246

Shobha Sliva; Sarah Danson

肺癌靶向治疗药物的开发(主要是非小细胞肺癌),导致临床结果改善及更加个性化的治疗。本文讨论了新型靶向药物及用后的证据。

三、生物途径的药物及靶向治疗:假设还是临床现实 255

Dennis A. Wigle

肿瘤仍然是个性化或基因组驱动的疾病。这种观点认为癌症是一种遗传性疾病,由癌基因抑癌基因的改变而驱动,使用此信息来指导治疗的基础是治疗基因的特异性改变。近年来的研究进展表明,开始依据新型靶向药物生物标志物来治疗病人。本文为实践的胸外科肿瘤医生回顾了历史治疗中关键的进步。

第7章 姑息手术治疗后的随访 263

一、如何对肺癌手术后的患者进行最实用、最优化及最经济的后续诊疗, 以及后续治疗应该由谁来执行 263

Lise Tremblay; Jean Deslauriers

手术治疗是治疗早期非小细胞肺癌的首选。在这种情况下,术后随访对于诊断晚期术后并发症,以及尽可能早地检测到复发癌症或新发癌症是非常重要的。然而,没有对于监测生存和生活质量获益的高质量证据。大多数研究建议,在前两年临床放射学进行更深入的随访(X线胸片或胸部计算机断层扫描),其后每年1次。随访人可以是胸外科医生、诊断医生或家庭医生。

二、肺切除术后生活质量评估 269

Robert J. Cerfolio; Ayesha S. Bryant

生活质量(QOL)是在医生与病人谈话的一个重要组成部分。当考虑治疗肺癌,外科医生和手术的候选人之间这个话题尤为重要。病人要保证他们的肺部分切除之后,不仅癌症将消除,甚至他们活动时也会呼吸顺畅。他们不想留下身体或精神上的残疾。最近的研究也表明术后生活质量与生存之间的相关性。在本文中回顾了关于肺切除术后生活质量研究。

三、胸外科手术的姑息性治疗原则 274

Bill Nelems

由于对肿瘤严重的偏见,姑息医学被包含在胸外科。许多胸腔手术是完全姑息性的,旨在缓解症状,减轻痛苦。在全球层面,姑息治疗服务是令人沮丧的,因此需要提高认识宣传。早期识别姑息性需求,提高了病人的生活质量并降低了成本。

第一部分

肺癌筛查、诊断和分期

第 1 章 肺癌预防、流行病学和公共卫生

第 2 章 筛查、早期发现和诊断

第 3 章 临床分期策略和心肺功能的评价

第 1 章 肺癌预防、流行病学和公共卫生

一、吸烟是全世界导致可预防性疾病的主要原因

原著者 Jonathan M.Samet 译者 崔 永

要点

- 烟草烟雾浓聚多种有毒成分,通过多种机制导致疾病。
- 吸烟导致的疾病造成每年超过 600 万人的过早死亡,产生巨大的负担。
- 高收入国家的经验表明,控烟的举措可以有效地减少吸烟,为了达到有效控烟的目标,采取一系列的措施是必不可少的。

(一) 前言

总体上看,吸烟是肺癌发生的重要起因。如果没有吸烟,那么世界范围内的肺癌病例将显著减少,进而这种致死性的恶性肿瘤将相对少见,它将不会成为世界上癌症死亡的首要原因。20 世纪至 21 世纪,在烟草工业强有力的营销和香烟的兴起的驱动下,肺癌的发病率伴随着吸烟的增加而增加,首先是在高收入国家,尤其是在北美和欧洲。吸烟所引发的疾病不仅仅是肺癌,还可以导致其他癌症、心血管疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD) 等多种疾病。毫无疑问,烟草的使用是全球可预防死亡的主要因素。

本文要向加拿大外科学会荣誉院士 Robert J.Ginsberg 医生致敬,他恰如其分地描述了吸烟的情况,包括全球吸烟的概况、吸烟导致疾病的机制,以及疾病最终产生的负担。Ginsberg 医生为改善肺癌的治疗做出了极大的贡献。另一位加拿大的胸外科医生 Evarts A.Graham 也在肺癌方面做出了开创性的贡献,不幸的是这位医生同时也死于肺癌。Graham 医生在 1933 年实施了第一例肺癌的全肺切除手术,然后与圣路易斯华盛顿大学的医学生 Ernst Wynder 合作,开展了吸烟与肺癌的病例对照研究,这是最早此类研究之一,其结果在 1950 年发表。从那时起,吸烟与肺癌之间的关系成为许多研究的焦点,并在 50 年前让吸烟导致肺癌的观点成为定论。

本文由对吸烟的兴起以及吸烟被确定为致病因素的简史开始。由世界卫生组织 (WHO) 和美国疾病预防控制中心 (US.CDC) 负责实施的研究——全球成年人烟草调查 (GATS),通过全球各国合作,获得许多近期的新发现,又得以描述出全球烟草使用的模式。随后,吸烟的致病机制,以及最终致病产生的负担相继被描述。最后,简要介绍了全球为控烟所做的努力,其中重点介绍世界卫生组织烟草控制框架公约 (FCTC)。

(二) 历史背景

目前大量的文献描述了烟草使用的历史、烟草工业的兴起,以及销售这种致命商品的营销策略。本节提供了一个简要的摘要。如果需要获取更多、更深层次的信息,可以通过阅读这三本精选书籍来获取:《尘归尘》(Ashes to Ashes by Richard Kluger, 1996), Richard Kluger 著;《香烟的世纪:香烟的沉浮史告诉你一个真美国》(The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America), Allen Brandt 著;以及最近的 Robert Proctor 所著的《金色大屠杀》(The Golden Holocaust),该著作浓墨重彩于烟草行业文件。数百万页的烟草行业文档可在加州大学旧金山分校的烟草遗留文档库(<http://legacy.library.ucsf.edu/>)中查阅。

烟草是一种新世界的植物,它由哥伦布带回欧洲。在美洲,本土的印第安人一开始主要把烟草用于仪式和宗教,显然不是以经常性的而且可能性的成瘾方式使用。烟草由哥伦布带入欧洲后,很快就被广泛使用,多数是鼻烟或烟斗的形式。香烟最初是手工卷制的,19世纪伦敦的烟草商 Philip Morris 开始在自己的店铺内制作和销售香烟。现代烟草业可以追溯到19世纪末,起源于美国北卡罗来纳州的 Duke 家族。James B. Duke 购买了 Bonsack 发明的烟草机器的使用权,随后迅速扩张美国烟草公司,到20世纪初,美国消费的大部分香烟出产于此。从那时起,烟草业开始采用非常成功的策略进行促销。由于其行业垄断,1911年美国烟草公司被谢尔曼反托拉斯法案裁决解散。

20世纪初期开始,美国男性吸烟者数量快速增加,自此20年后,女性吸烟者数量也开始上升(图1-1)。在这几十年里,大家普遍认为吸烟不会危害人类健康,烟草行业的广告和营销活动都非常成功,以至于到1960年美国及其他一些国家的大部分男性都成为吸烟者。同时针对女性的市场营销也同样成功,例如品牌 Virginia Slims 的市场营销策略的目标群体便是针对女性,他们推出“纤细”的主题,将其与吸烟联系起来。

到20世纪中期,非传染性疾病(特别是肺癌和冠状动脉心脏病)迅速增加,大家开始研究其原因。早期的临床病例报道和病历分析开始认为吸烟和咀嚼烟草有可能是致癌的因素。在1939年报道的7例肺癌全肺切除的病例研究中,外科医生 Ochsner 和 Debakey 提出吸烟导致肺癌的可能性。1938年,基于对家住巴尔的摩家庭的随访, Pearl 提出吸烟者寿命低于非吸烟者。

更多正式的针对肺癌和冠心病的流行病学调查开始于20世纪40年代至50年代。将疾病与吸烟关联起来的最初的关键发现源于旨在了解疾病变化模式的流行病学研究,特别是肺癌、冠心病和卒中,以及 COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿)的患病率增加模式的研究。关于吸烟和疾病有很多里程碑式的研究,包括早在20世纪40年代发表的肺癌病例对照研究; Framingham 开展的队列研究; 英国医生研究; 以及美国癌症协会发起的研究,该研究分为2组,每组纳入100万美国人。这些初步的调查结果激发了相应的吸烟致病的机制的实验研究。多学科的研究调查结果显示,吸烟与多种疾病有着密切的联系,而且观察所得的证据对吸烟致病的机制有了初步的认识。例如, Wynder 和他的同事在1953年证明去毛小鼠皮肤上涂抹香烟冷凝物可以导致肿瘤。2010年美国外科医师总会报告用700页总结了吸烟导致疾病的证据。

到20世纪50年代后期和60年代初期,越来越多的证据得到了政府委员会正式的总结和评估,并最终在60年代初得出决定性的结论。在英国,1962年皇家内科医师学院的

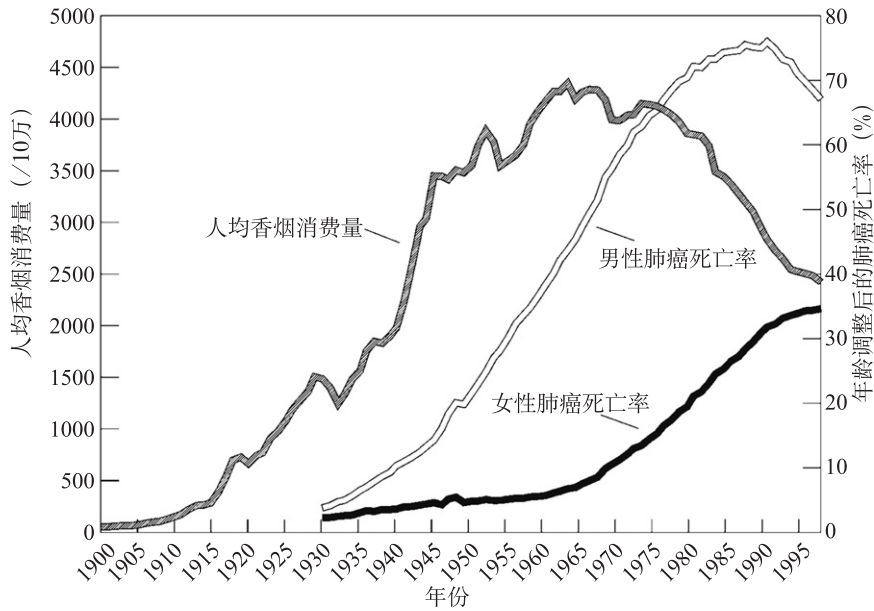


图 1-1 美国 1900—1997 年每 100 000 人中烟草和肺癌死亡率。根据 1970 年美国人口调整(摘自 Hecht SS, Samet JM. 吸烟。Rom WM 著;环境和职业医学;第四版,费城:Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins;p.1521-51;经授权)

报道总结认为吸烟导致肺癌、支气管炎和冠心病。在美国,1964 年美国卫生总监咨询委员会(the Advisory Committee)的里程碑式的报道总结认为吸烟是一个导致男性肺癌和支气管炎发生的原因。后续的报道罗列出更多由吸烟所导致的疾病(图 1-2)。

对被动吸烟(即非吸烟者吸入由其他吸烟者排出的烟雾)与健康之间的关系的认识有一简短的历史。20 世纪 60 年代后期开始了最早的流行病学研究,与此之前已有零星的个案报道,一位名为 Fritz Lickint 的德国医生在其 1939 年的著作中使用了“被动吸烟者”这一术语。在 20 世纪 60 年代,调查关注的焦点是父母吸烟与婴幼儿下呼吸道感染之间的关系,随后进行了儿童肺功能及呼吸道症状的研究。1972 年美国外科医师总会第一次呼吁人们要重视被动吸烟,意为“公众暴露于吸烟者造成的空气污染中”。1981 年报道了第一个关于非吸烟者被动吸烟与肺癌关系的大型研究;1986 年,研究所的证据已经支持被动吸烟可引起非吸烟者患肺癌。随后,被动吸烟导致的疾病种类也越来越多(图 1-2)。

(三) 全球烟草使用模式

病因监测是疾病控制的基础。许多国家对吸烟率进行定期的跟踪调查,有代表性的是在校小学生及一般人群的样本调查。在美国,吸烟的流行情况可通过多项研究收集数据,如:美国卫生调查问卷(NHIS)、国民健康与营养检查(NHANES)及风险因素监测系统(BRFSS)。由此得出的结果可支持对干预措施的评估以及划分出高吸烟率的群体以制定控烟方案。

全球范围内,也已经形成了监测系统,名为全球烟草监控系统(GTSS),包括针对年轻人的全球性青年烟草调查(GYTS)及针对成年人的 GATS。基于 GATS 的第一份全球

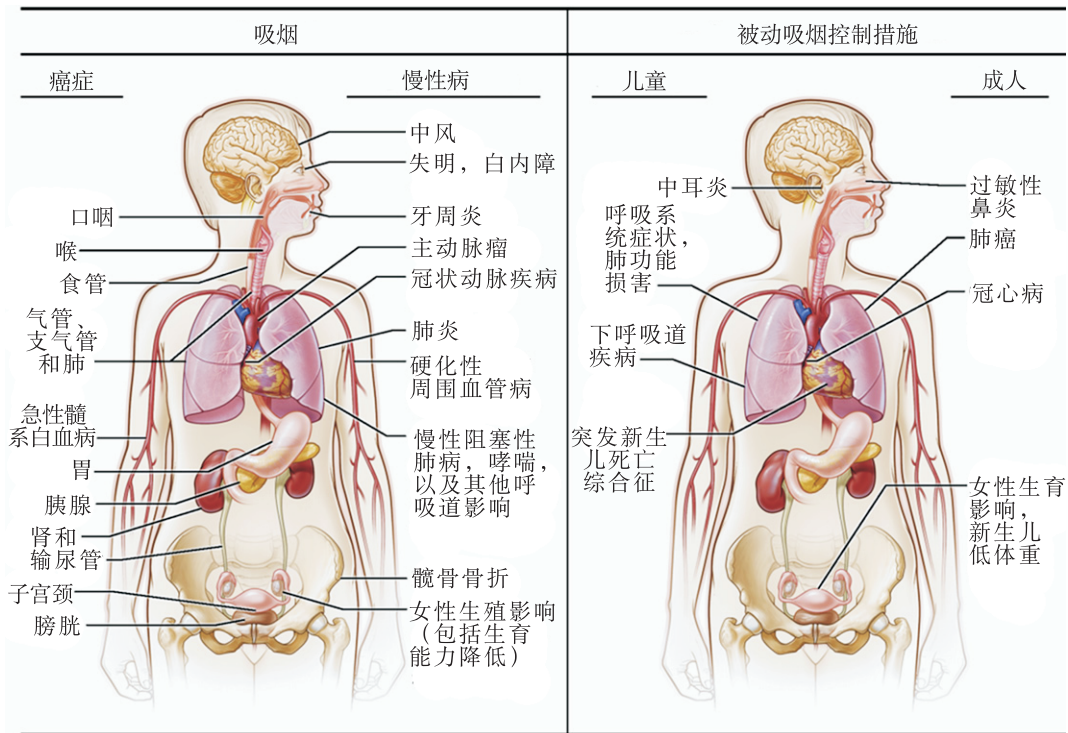


图 1-2 主动吸烟和二手烟暴露所导致的疾病 (摘自美国健康和人类服务部。烟草是如何致病的:烟草导致疾病的生物学和行为基础。卫生局长报告。亚特兰大:外科总署的报告美国健康和人类服务部,疾病控制和预防中心,国家慢性疾病预防和健康改善中心,吸烟和健康办公室;2010)

报告发表于 2012 年,收集了 14 个低收入、中等收入国家以及美国、英国的数据结果。其结果表明,吸烟在这 16 个国家中广泛流行,并且男性吸烟率远高于女性,虽然在个别国家中女性吸烟率接近男性(图 1-3)。在调查中前吸烟者的百分比也有很大差别,在英国和美国大部分曾吸烟者在接受调查时是前吸烟者,相反在中国和印度这一比例仅占

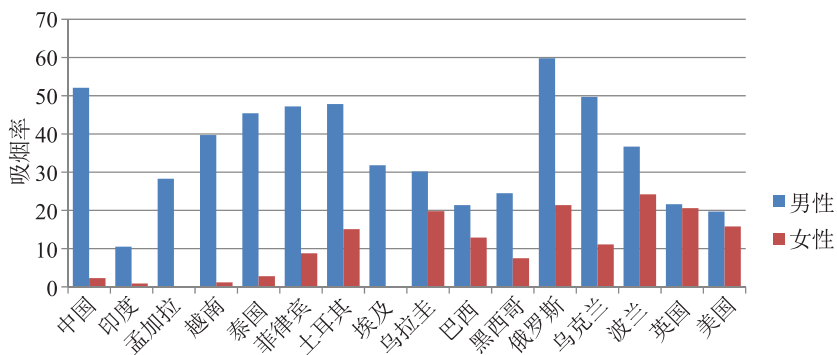


图 1-3 全球成人烟草调查 16 国吸烟率 (成人 15 岁以上, 2008—2010 年) [数据来自 Giovino GA, Mirza SA, Samet JM 等著。40 亿人口中 16 国烟草使用:GATS 协作组;柳叶刀,2012;380(9842):668-79.]

12%。总体来看 GATS 的这些覆盖了主要吸烟国家的数据,登记的吸烟者超过 8.5 亿人。1999 年世界银行估计全球约有 11 亿吸烟者。

GYTS 收集了多数国家年龄在 13~15 岁的在校学生的吸烟情况,结果显示青少年吸烟现象在全世界范围内依然严重。这个年龄范围内的吸烟率甚至高达 50%,而且在很多国家中男孩和女孩的吸烟率大体一致。令人忧虑的是由于烟草产品以多种形式出现(例如:风味雪茄、电子香烟和鼻烟),这些产品将成为青少年体验尼古丁产品的“途径”。

(四) 吸烟导致疾病的方式

全球,使用烟草的形式有很多种,可以分为有烟和无烟。有数亿人选择香烟以外的烟草制品,而且在某些人群当中,例如印度的女性,相比较选择香烟或比奥烟(一种当地制造的手持卷烟),她们更加倾向于选择各种口服的或者是无烟的烟草产品。虽然这种产品不增加患肺癌的概率,但是同样会诱发癌症或其他健康问题。

香烟产生的烟雾是通过在非常高的温度下燃烧多种复杂的有机物、烟草、多种添加剂及卷烟纸而产生的。在燃烧过程中所产生的烟雾及颗粒相的化合物可达到 7000 余种,其中有大量的有毒成分,可以通过引起炎症和刺激、窒息、致癌等多种机制对人体造成伤害。这些化合物大多数都是众所周知的毒素,例如苯(一种致白血病的物质)、甲醛(一种刺激物及致癌物)、苯并芘(一种致癌物)、一氧化碳及氰化物(一种窒息物)、丙烯醛(一种刺激物)和钋(一种放射性致癌物质)。香烟中还含有金属和杀虫剂。

主动吸烟者吸入主流烟雾(MS),烟雾直接来源于香烟。这种新鲜的烟雾未经稀释直接吸入,使吸烟者吸入高浓度的烟草烟雾。通常一位吸烟者每支烟要吸 10~12 口,每天吸 1 包(20 支香烟)大约是 240 口。像这样吸烟,如果持续数十年,体内将会沉积大量的有毒物质。

被动吸烟者(即非主动吸烟者)吸入的烟雾通常被称为二手烟(SHS),其主要成分是侧流烟(SS),是由闷烧的香烟及主动吸烟者呼出的主流烟组成。二手烟是侧流烟及主动吸烟者呼出气体在空气中的混合物,因此,二手烟的各种烟雾成分浓度较主动吸烟者吸入的主流烟低很多。吸入主流烟及二手烟的人群有着相似的健康风险。最近,三手烟被定义为物体表面沉积的烟草烟雾成分,这些成分在室内持续存在并发生化学转化。

吸烟者吸入的主流烟是一种每毫升含 1×10^{10} 个微粒的气溶胶。这个大小的粒子可到达肺的深部,至细支气管和肺泡,其中多数沉积于此。沉积之后,开始释放各种成分,包括尼古丁,它可以透过肺泡上层细胞进入血液循环。烟草烟雾中的多种化合物及其代谢产物,包括尼古丁和可替宁,可以作为血液或其他生物基质中的标志物进行测量。由吸烟产生的活性气体,如甲醛,在上呼吸道被清除;而不可溶解的惰性气体,如一氧化碳则到达肺泡,并弥散入血。

几十年来,烟草烟雾中多种成分(“焦油”、一氧化碳、尼古丁)的含量是通过仪器用一种标准化的方法来进行测定的。烟雾经过过滤器被分为气相及颗粒相。该滤器将 99.7% 直径 $0.3 \mu\text{m}$ 或更大的颗粒截留下来,这种物质被称为“焦油”。但是这种标准化的机械吸烟形式并不能反映出吸烟者吸烟时的真实情况,特别是那些较为新型的香烟,有意使机器检出的含量较低,并标榜暗示其对健康风险较低。吸烟者在吸烟时会用比机器更大的力量,而且吸烟者吸收的成分和机器的测量结果没有太大的关系。很多国家已不再允许把各种含量标示在烟盒上。

无论是主动吸烟者还是被动吸烟者,香烟烟雾成分都通过肺的气道、肺泡及上呼吸道的黏膜表面被吸收,其中大部分将会进入血液循环并扩散至身体各处。也有一些成分,如苯并芘,直接被位于上呼吸道和肺组织的细胞摄取。一些成分通过代谢转化成为其活性形式,现在有证据表明代谢相关基因会影响对烟草烟雾吸烟的易感性。泌尿生殖系统因烟雾的成分随尿排泄而暴露于烟草的毒性成分,其中包括致癌物。胃肠道的暴露则是通过烟雾直接沉积在上呼吸道,而由气管排出的含烟雾成分的黏液经声门进入食管。毫无疑问,吸烟已被证明是一个导致多系统疾病发生的原因(图 1-2)。

关于烟草烟雾暴露导致疾病的机制有大量科学文献。这些研究包括确认烟雾中的各种成分,其中某些成分已经被确定为毒性物质。烟草毒性的研究,是将动物暴露于烟草烟雾或是冷凝物,在细胞或其他实验系统中评估其毒性;或是通过运用生物标志物,如组织改变、酶破坏和细胞因子水平的变化,评价烟草烟雾对吸烟者造成损害的证据。这个研究指出有几项关键的致病机制,包括氧化损伤和炎性反应导致肺部疾病和心血管疾病,使血液处于高凝状态导致冠心病,对免疫系统的多种影响增加感染性疾病和肿瘤的发生风险。

图 1-4 为烟草烟雾致癌的一般机制。吸烟可能通过特异性途径及非特异性途径致癌。图 1-4 强调多种过程可以导致细胞不受控制的增长及恶性肿瘤的发生,同时强调了在这些途径中有多个环节烟草烟雾成分可以致癌。并强调 DNA 的链接和突变,同时研究结果也显示烟草烟雾可以通过表观遗传学机制来增加癌变的风险。许多烟草烟雾中的致癌物,需要经代谢活化后才具有活性,决定活化速率的遗传性因素可能会影响吸烟者患癌症的风险。烟草致癌物形成加合物并导致癌基因和抑癌基因的突变。已发现吸烟可以特异性地引起烟草致癌物 DNA 加合物频率增高,如在肺及其他器官中的苯并芘和烟草特有的亚硝酸铵;也可以导致关键癌基因和抑癌基因的 DNA 损伤和突变。近期研究结果更加具体地阐述了吸烟致癌的途径。

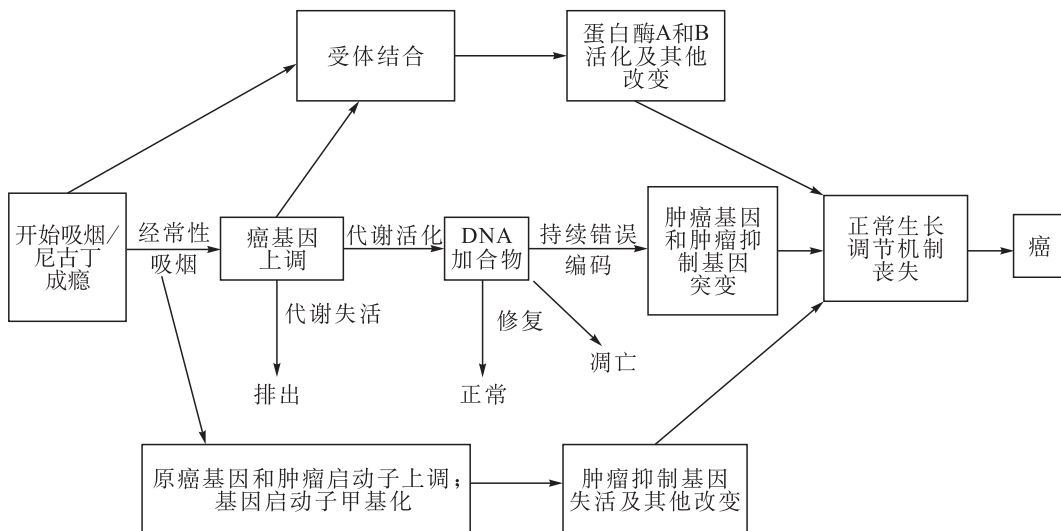


图 1-4 从吸烟到癌症:烟草烟雾中的致癌物(摘自美国健康和人类服务部。烟草是如何致病的:烟草导致疾病的生物学和行为基础。卫生局长报告。亚特兰大:外科总署的报告美国健康和人类服务部,疾病控制和预防中心,国家慢性疾病预防和健康改善中心,吸烟和健康办公室;2010)

(五) 吸烟导致的疾病负担

主动吸烟和被动吸烟与许多疾病及其他不良反应有着因果联系(图 1-2)。表 1-1 给出了与吸烟有关的主要死亡原因的预期风险。这些预测来源于 2 个由美国癌症学会完成的流行病学研究,癌症预防研究(CPS) I (1959—1965)和 II (1982—1988)。这些研究表明:吸烟可导致多种疾病,男性比女性的风险更大,女性的风险正在增加。吸烟引起相关疾病的风险随着吸烟的持续时间和数量的增加而增加;第二项研究中女性的患病风险升高反映出近期出生的年龄段的女性初次吸烟的年龄提前、吸烟的量增加。

表 1-1 年龄调整的吸烟相关疾病死亡风险:来自癌症预防研究(CPS)I 和 II

疾病种类(ICD-9 Code)	CPS I (1959—1965)				CPS II (1982—1988)			
	男性		女性		男性		女性	
	CS	FS	CS	FS	CS	FS	CS	FS
肿瘤								
唇,口腔,咽(140-149)	6.3	2.7	2.0	1.9	10.9	3.4	5.1	2.3
食管(150)	3.6	1.3	1.9	2.2	6.8	4.5	7.8	2.8
胃(151)	1.8	1.7	1.0	1.0	2.0	1.5	1.4	1.3
胰腺(157)	2.3	1.3	1.4	1.4	2.3	1.2	2.3	1.6
咽(161)	10.0	8.6	3.8	3.1	14.6	6.3	13.0	5.2
气管、支气管、肺 (162)	11.4	5.0	2.7	2.6	23.3	8.7	12.7	4.5
子宫颈(180)	—	—	1.1	1.3	—	—	1.6	1.1
膀胱(188)	2.9	1.8	2.9	2.3	3.3	2.1	2.2	1.9
肾,其他泌尿系统 (189)	1.8	1.8	1.4	1.5	2.7	1.7	1.3	1.1
急性髓细胞样白血病 (204-208)	1.6	1.6	1.0	1.0	1.9	1.3	1.1	1.4
心血管疾病								
缺血性心脏病(410-414)								
年龄:35~64岁	2.3	1.6	1.8	1.7	2.8	1.6	3.1	1.3
年龄:≥65岁	1.4	1.3	1.2	1.3	1.5	1.2	1.6	1.2
其他心脏疾病(390-398, 415-417, 420-429)	1.4	1.1	1.1	1.4	1.8	1.2	1.5	1.1
脑血管疾病(430-438)								
年龄:35~64岁	1.8	1.0	1.9	1.8	3.3	1.0	4.0	1.3

续表

疾病种类(ICD-9 Code)	CPS I (1959—1965)				CPS II (1982—1988)			
	男性		女性		男性		女性	
	CS	FS	CS	FS	CS	FS	CS	FS
年龄: ≥65 岁	1.2	1.0	1.0	1.1	1.6	1.0	1.5	1.0
动脉粥样硬化 (440)	3.1	2.0	1.9	1.5	2.4	1.3	1.8	1.0
主动脉瘤 (441)	4.1	2.4	4.6	3.7	6.2	3.1	7.1	2.1
其他主动脉疾病 (442-448)	3.1	2.0	1.9	1.5	2.1	1.0	2.2	1.1
呼吸系统疾病								
肺炎, 流感(480-487)	1.8	1.6	1.0	1.0	1.8	1.4	2.2	1.1
支气管炎, 肺气肿 (490-492)	8.8	10.2	5.9	5.9	17.1	15.6	12.0	11.8
慢性气道阻塞(496)	5.5	9.6	5.1	5.3	10.6	6.8	13.1	6.8
围产期疾病								
早产/出生低体重 (765)	—	—	1.8	—	—	—	1.8	—
呼吸窘迫综合征 (769)	—	—	1.8	—	—	—	1.3	—
新生儿其他呼吸道疾 病(770)	—	—	1.8	—	—	—	1.4	—
婴儿猝死综合征 (798.0)	—	—	1.5	—	—	—	2.3	—

35 岁以上(含 35 岁)

CS. 当前吸烟者; FS. 曾经吸烟者; ICD-9. 国际疾病分类, 第 9 版

这些风险因素最终转变成吸烟相关的早期死亡和发病的繁重负担。由于开始认识到吸烟是引发疾病的重要病因, 现已开始评估其造成的高死亡率和发病率所带来的负担。为此发展了很多方法, 都是通过比较现在的疾病负担和无吸烟时可能出现的疾病负担。据估计, 主动和被动吸烟造成的死亡和相关费用是巨大的, 为实施严厉的控烟提供了有力的依据。

世界范围内烟草使用对健康的不利影响使得吸烟成为世界上第一位的可预防死亡和发病的病因。2015 年世界卫生组织估计每年的死亡负担超过 600 万人, 尽管死于肺癌的人占到 100 万, 但造成死亡最多的原因还是心血管和呼吸系统疾病。按地域划分, 烟草在东亚及太平洋地区每年致 1 000 000 以上的人死亡; 欧洲和中亚为 897 000 人; 拉丁美洲为 250 000 人; 中东和北非为 121 000 人; 南亚为 879 000 人; 撒哈拉沙漠以南的非洲地区为 135 000 人。未来, 如果没有有效的烟草控制, 中低收入国家的死亡负担会大幅增加。到 2025 年, 中国每年的烟草相关死亡将达到 2 000 000 人。

同时, 全球还存在 SHS 暴露带来的潜在疾病负担。2004 年, 据估计有 40% 的儿童、