

# (EGFR 类型)

## 肺 ca 用药与日常观察护理方案

(第一部分)



地藏王菩萨跟娑婆世界众生缘份很深，故念诵地藏王菩萨咒语，功德广大不可思议。念诵地藏王菩萨咒语，贵在坚持专一，心诚则灵；若受持则能出苦海、证涅槃，得诸佛龙天拥护，事事吉祥如意。

### 地藏王菩萨心咒

汉译：嗡，呵呵呵，微斯摩耶，司哇哈！

梵文：Om hahaha vismaye svāhā!

### 地藏菩萨灭定业真言

古译：唵，钵啰末邻陀宁，娑婆诃。

今译：嗡，颇啰（二合）末呵（呵，只呵气）德内，司哇哈！

梵文：Om pramardane svāhā!

念一句，相当于念一遍地藏经，但要心正，要心存大孝。孝顺父母，尊敬师长，慈心不杀，修十善业。

回向文：（这部分，请有缘人酌情口头调整）

我昔所造诸恶业，皆由无始贪嗔痴，从身语意之所生，壹切我今皆懺悔。  
眾生无边誓愿度，烦恼无尽誓愿断，法门无量誓愿学，佛道无上誓愿成。  
愿我宿现诸父母，歷代祖宗及怨亲，同仗如来慈悲力，接引往生安乐国。  
愿生西方淨土中，九品莲華為父母，华开见佛悟无生，不退菩薩為伴侶。  
愿将以此胜功德，回向法界诸有情，普愿沉溺诸眾生，速往无量光佛刹。

**EGFR 常见主流基因靶点——摘自《坦途》的《肺癌基因突变的治疗方略》**

非小细胞肺癌	EGFR19 外显子缺失	黄金突变	是肺癌患者“不幸中的幸运儿”。“幸运儿”指的是这二者靶向药治疗的有效率较高、生存期较长，预后较好的意思。“黄金突变”和“白银突变”性质都是基因突变，但外在表现又略有不同。黄金突变者药效更优、耐药期更长、预后更好一些，白银突变者对药效、耐药、预后三个方面略有逊色。但二者都属于突变“幸运儿”，故本文对黄金、白银突变者具有指南的作用
	EGFR21 外显子点位突变	白银突变	
	ALK	钻石突变	

一、病理免疫组化和基因检测报告是治疗前的重要依据，是关键的第一手资料，也是患者康复必备的前提条件。

二、手术治疗的选用与放弃。做完免疫组化和基因检测之后，患者要不要进行手术？这是每个病人不管基因是否有突变均要面临的选择，也是病人家属经常咨询和纠结的问题之一。应该说，手术作为“三把斧”传统治疗肺癌的手段之一，其效果是绝对优于放疗与化疗，这是不争的事实。那么，患者该不该选择手术呢？答案是：

1、有手术指征（没有远端转移）的、且又可以用微创手术（伤口一公分左右）的，应毫不犹豫选择手术。手术切掉肿瘤，搬掉敌方的大本营，减轻癌负荷，这样做了之后对后期的治疗有很大好处，甚至有治愈的概率和可能；

2、肿瘤太大（五公分以上），需动用大手术（刀口长达 30 公分、甚至要人为打断肋骨）的，要慎重或治疗一段时间后再考虑，倘若靶向药有效肿瘤明显缩小至一公分左右，可以用微创手术切除的，再选择手术未迟，不必匆忙手术；

3、肿瘤大于七公分，需动用大手术，甚至须切除左全肺或者右肺二叶的，并且已经发生转移的（不管什么转移，哪怕是淋巴转移），靶向药等各种治疗无效的，肿瘤没有缩小的，要拒绝手术。原因是：A、太大的刀口其疼痛将伴随患者终生，影响生活质量；B、人为地、大面积地破坏了人体内脏器官，导致元气大伤，影响生存质量；C、此种情况下若强行进行大手术，复发、转移仍势在必行（不同于早期的微创尚有治愈的可能），以及其他因素决定了手术意义不大，所以要拒绝手术。奇怪的是，有个别医院在病人已经没有手术指征的情况下，还采用手术方案，个中原因不在本文的探讨之内。

三、拒绝把化疗作为一线治疗的方案。肺癌患者一旦确诊之后，针对对象是“黄金、白银”突变者，这类患者对于化疗，要选择坚决拒绝把其作为一线治疗的方案。事实与理由如下：

1、“黄金、白银突变”者对于化疗有效率的概率远远不足 15%，选择化疗作为一线治疗绝对是一个败笔。四年多前，笔者也傻傻的误以为化疗可以治愈癌症，可经历很大痛苦进行了一个疗程二次化疗之后，病情反而进展，最后手术切出肿瘤之后，当看到手术报告上写着“对化疗轻微反应”时，才如梦初醒；

2、化疗有可能改变原有的黄金、白银的基因突变，甚至使非小细胞变成小细胞。尽管这种概率不高，然而一旦遇上，肠子都会悔青了；

3、化疗的巨大毒副作用不仅仅是眼睛可以看的见的如呕吐、手脚无力走不了路、掉头发等。更关键的是伤害了免疫系统，尤其是抑制了骨髓的造血功能，损伤肠胃粘膜和肝肾功能，倘若患者的免疫系统遭到重创或者彻底的破坏，那就回天乏术了；

4、化疗，作为基因突变者一线治疗的方案，在国外尤其是工业发达国家，早在十年前已不再使用。可我们还把糟粕当成精华，许多医院乐此不疲，实在是黄金、白银基因突变患者的悲哀。

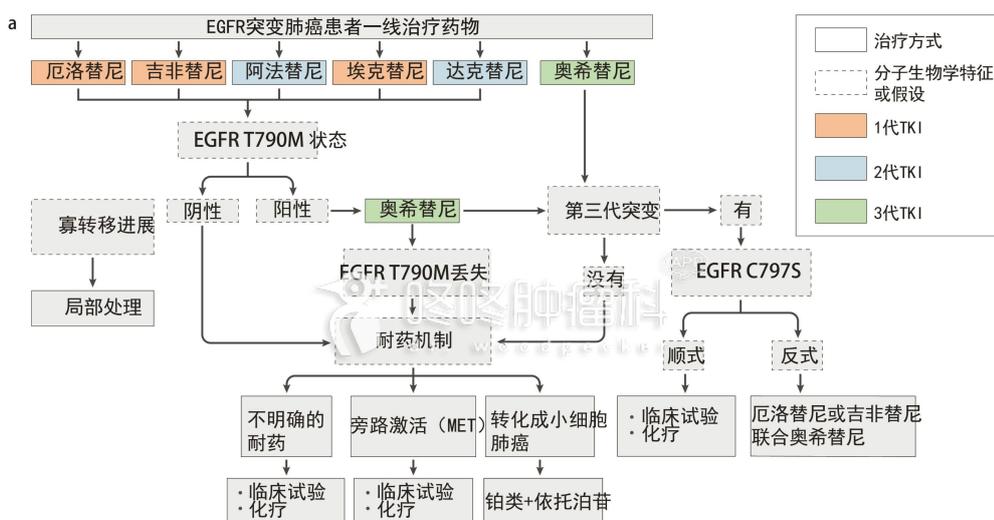
四、靶向药治疗是黄金、白银基因突变患者科学治疗的首选。五、基因突变患者发生脑转、骨转的治疗。

六、精准放疗的选择。基因突变患者在治疗过程中，要善于灵活应用除靶向药之外的其他有效的治疗手段，做到“唯靶向、不唯靶向”，也就是说不把靶向药作为唯一的治疗手段。尤其是精准放疗，如头部的伽玛刀、射波刀、速锋刀，以及椎骨、盆骨、肋骨等部位的局部放疗，还是要加以考虑并有的放矢地应用的。

七、适当考虑化疗。有个别高手在靶向轮换间隙，穿插化疗过渡，取得一定的疗效；也有个别患者在 9291 耐药之后，选用化疗寄希望引起新的基因突变，或者期望一代药易瑞沙、特罗凯的复敏，虽然很渺茫，但也不失无路可走时的一种大胆尝试。但有一点大家要高度重视并注意的是，对于年老、体弱、饮食困难者，生命进入倒计时者，不得进行化疗尝试，否则将造成灾难性恶果。

而 EGFR21 外显子突变的患者，比 EGFR19 外显子缺失的患者，脑转的可能性相对又更大些。而一代药能够进脑并形成血药浓度最高的是特罗凯，所以 EGFR21 外显子突变的患者，吃一代靶向药首选是特罗凯，这也许是当初论坛高手要我把易瑞沙换成特罗凯的用意，就是预防脑转。从三年多的实战来看，果然是对的，至少到目前为止，我没有脑转移。另外大家都清楚，靶向药大多尚未上市，大部分都是正在临床的原料药，不是有钱就可以买到的上市药。而要等到全都上市，少则三年多则五年、八年甚至更长，有几个病人等的起？为了活命只能吃原料药。然而，原料药水深的很，大家一定要把控好。至于用完一代药之后，是上二代的 2992、凡德他尼、阿西替尼等，还是直接上三代的 9291、4002 和 3759，这个是有讲究的。我个人感觉如果吃完一代药后是缓慢耐药，可以上二代的 2992 等，尽管 2992 使用期限不长，但多赚几个月生存期也是合算的。如果一代药耐药后，肿瘤长势凶猛，肿瘤标志物飞升，此时就不要机械地按部就班吃完一代吃二代，吃完二代再吃三代了，应该先直接上三代药打压，因为控制才是硬道理。石老师的易瑞沙与特罗凯的轮换，是 3 个月一换。——这一段摘自《坦途》的文章

## 靶向药，一线及后续用药流程图 总图谱+图表



797 与 790 突变	反式突变	9291 联合 特 or 易
	顺式突变	化疗 或 PD1/PDL1 的免疫治疗 9291+ap26113+6244 or 9291+ap26113+爱必妥 ap26113+爱必妥 EA1045 联合西妥昔单抗/Brigiation 联合西妥昔单抗
	797、790、19 三重顺式突变	Ap26113 (ap230+爱必妥 400) 也可选择化疗
	797、790、21 顺势	选择化疗。优先联药
EGFR 扩增或缺失		9291+西妥昔单抗; 9291+爱必妥; 阿法替尼
MET 扩增 《出现概率 19%》		9291 + 克挫替尼 或卡博替尼
HER2 突变	《出现概率 5%》	阿法替尼 2992
HER2 扩增		T-DM1; 拉帕替尼; 曲妥珠单抗; 多西他赛+曲妥珠单抗
RAS/BRAS 突变		9291+曲美替尼/舒尼替尼/索拉菲尼/司美替尼
FGFR1 突变		9291+尼达尼布/德立替尼
BRAF 突变 【V600】 《出现概率 3%》		9291+达拉非尼 【维莫非尼】
PI3CA 《出现概率 5%》		9291+mtor 抑制剂
没有 790		考虑铂类双药方案
未知 《出现概率 · 50%》		直接 9291+一代或二代 转小细胞。9291+托泊昔

## 1、【一代靶药】基本方案 与 【耐药】预备方案

目标靶点	用药	耐药机制（无脑转）	用药与治疗		
EGFR 19 突变率 50 21 突变率 36	易特+280/184 骨转针	790	4002	9291	
		EGFR19、21+790	4002 易特	9291 易特	
		EGFR 扩增或缺失	2992/西妥昔单抗		
<1>耐药方案 A——缓慢耐药 1、考虑浅绿色区域的问题，换药 2、考虑旁路或下游的问题 联合用药即可 <2>耐药方案 B——局部耐药 1、肺部耐药，考虑浅绿色区域的问题，换药 2、肺部 ok，远端转移，V 点打击，以及入脑的管理 <3>耐药方案 C——爆发 ★9291+184  最开始，关于缓慢耐药，自己的判断思路是——首先打击旁路下游，之后是打击 V 点，最后才是考虑 790。针对 790，则是考虑 2992 与 4002+易，进行轮换		HER2 突变	阿法替尼 2992		
		HER2 扩增	T-DM1 /曲妥珠单抗	拉帕替尼	波奇替尼
		HGF/Cmet 旁路通路	280		
		MET、V123、ROS1、RET、AXL、NTRK、KIT	184	Ret 凡德 RETBLU-667	
		VEGFR 旁路通路	阿西替尼		
		FGFR1、VEGFR 旁路通路	1120 尼达尼布	or 德立替尼	
		MEK1	司美替尼 6244		
		Ras-Raf 下游通路	多吉美		
		RAS-BRAF-MEK BRAF 突变	达拉非尼，威罗非尼 曲美替尼	曲美替尼 舒尼替尼	维莫非尼 索拉菲尼
		RAS/BRAS 突变			
		PI3K-Mtor-AKT 下游通路	依维莫司	雷帕霉素	
		KRAS	司美替尼	曲美替尼	多吉美
	Ras-MAPK PI3K-Akt、STAT 和 Wnt/β-catenin(因 met 而激活)	司美替尼吃 4 停 3 天 淀粉比例 74MG 兑 336 淀粉			
	未知	PD 表达高，选 PD			
<b>打击旁路下游的延缓耐药法——以上每个药作为辅助联合 15 天-30 天即可，每 15-30 天然后再考虑联合另外一种靶向药，所联合的药物剂量应保持在标准剂量的 1/2 以下，把握好 EGFR 下游通路以及旁路通路的不间断打击，短期配合第 1 或第 2 代靶向药对 EGFR 的长期抑制，利于延长有效期，推迟第 1 或第 2 代靶向药耐药期</b> 从实战经验的成熟度来看，用有效期当中的第 1 或第 2 代靶向药，联合 V 靶点药(除阿帕、安罗)的实战最成熟					
靶点靶药 / 主力		联合轮换用药			
以第 1 或第 2 代靶向药		EGFR 基因突变的 下游/旁路 靶点药物进行靶向轮换			
		应用靶向药“3 天循环”联合服药方法			

吃易瑞沙控制肺部效果很好时，要警惕随时会出现脑转移的可能，最好应易瑞沙与特罗凯（3 个月+3 个月）轮换着吃，尽量避免或者推迟脑转移。如出现脑转，都必须吃 9291 才是正确选择。当 9291 效果不明显时，可以试吃 3759。

9291 和 3759 这二个药理论上都是针对 T790m 靶点，但二者之间略有不同，9291 面宽，3759 点强（效果数据未完全验证）。如果单药使用仍控制不住脑部病症，就应毫不犹豫地联用 299804（就是大家通常所说的 804，中文名字叫：达克替尼）。

应用最多的 VEGFR 靶点药主要包括：卡博替尼（184）、多吉美、阿西替尼、尼达尼布（1120）等  
吉非替尼耐药后最常见的就是 T790m 突变，在突变占比有 60%之多，其他还有 HER2，c-MET 扩增，KRAS 突变， BRAF 突变，PIK3CA 突变，EGFR 20 外显子插入突变，转变为了小细胞肺癌等很多种。

6、过渡法，指的是吃完一种药要换新药的时候，不是直接吃上新药，而是中间穿插化疗一个疗程两次过渡，用此方法来保证新药发挥更好的作用，这是个别高手使用过的方法，目的是为了清扫一下吃旧药时产生的肿瘤血管的扩增，一个化疗疗程之后再吃新一代的药，就目前而言效果似乎还不错。但我认为这种方法需要病人体质好，能耐受化疗且对化疗敏感的人，使用此方法才能起到事半功倍的效果；

## 一代 TKI 靶向药的重要摘抄 之 易瑞沙和特罗凯的区别

	易瑞沙	特罗凯
	使癌细胞的细胞周期停滞于 G1 期	使癌细胞的细胞周期停滞于 G1 期
吸收	易瑞沙吸收缓慢，血浆峰浓度出现在给药后的 3-7 小时，平均吸收生物利用度为 60%。	具有剂量依赖性的药代动力学特征，每日给药不会增加药物积蓄， <b>150mg/d 是其最大耐受剂量</b> 。口服 2-4 小时后可达血浆峰浓度（Cmax），平均相对生物利用度为 59%。
代谢影响	<b>食物对易瑞沙生物利用度的影响不明显</b> 。易瑞沙与血浆蛋白的结合率近 90%，且与药物浓度无关。主要通过肝脏清除。86%的代谢物由粪便排泄，约 4%通过肾脏以原形和代谢产物的形式清除。	<b>食物可显著提高其生物利用度，几乎可增加 100%</b> 。
半衰	平均终末半衰期为 41 小时。易瑞沙每天给药 1 次出现 2-8 倍蓄积，经 7-10 天给药后达到稳态。达到稳态后，24 小时间隔用药，血浆药物浓度最高和最低值之比一般维持在 2-3 倍范围之间。在稳态时易瑞沙的平均分布容积为 1400 L，表明其在组织内分布广泛。易瑞沙与血清白蛋白及 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白结合。	<b>连续给药 7-8 天血药浓度达到稳定</b> 。吸收后，约 95% 的药物与血浆蛋白结合。 <b>150mg 特罗凯的血浆峰浓度及其曲线下面积是 225mg 易瑞沙的 7 倍左右</b> 。临床对比（吸烟组与从不吸烟或曾经吸烟组），吸烟组的血药浓度明显降低。
	<b>药物的血药浓度过低会影响治疗效果，但必须注意的是血药浓度并非越高越好，血药浓度与药物不良反应直接相关，而疗效不一定随之增加。需维持一个稳定而有效的血药浓度，取得疗效和安全性的平衡。</b>	
同工酶	体外研究数据表明参与易瑞沙氧化代谢的 P450 同工酶主要是 CYP 3A4。体外研究显示吉非替尼可有限地抑制 CYP 2D6。	
联放化	易瑞沙不增加胸部放疗的毒性反应。	放疗联合特罗凯不增加照射区域的不良反应
脑脊液	<b>易瑞沙虽然不如特罗凯在脑脊液中浓度高，但它在脑肿瘤中蓄积浓度要高的多</b> 。表观分布容积是一个有用的药物动力学参数，它把血浆或血清的药物浓度与体内药物总量联系起来，即药物分布在相等于具有血浆中浓度时所占地体的体积。易瑞沙，AZD3759, 2992, 299804 的表观分布容积都很高，特罗凯和凯美纳特别小。对于脑实质转移，易瑞沙完全可以对付。	
脑膜转		对于脑膜转，特罗凯更好
耐药	如果易瑞沙缓慢耐药的时候且没有出现远端转移，不想化疗、不想那么快换 2 代、3 代，有些病友会选择尝试换成特罗凯。有少部分人可以获益！具体原因可以理解为肿瘤细胞对目前的血药浓度耐受了，当血药浓度翻倍增加，对肿瘤细胞再度敏感。有些人确实可以多使用 1-2 个月甚至更久。 <b>注意：这里这样说并不是提倡所有易瑞沙耐药的患者都去尝试特罗凯。因为如果不是缓慢耐药、如果出现严重的远端转移，做基因检测重新选择靶向或者换做化疗更合适！有些缓慢耐药的患者也会突然爆发性进展。不要因为留恋一代药而造成惨重的后果！！我们见很多病例，在缓慢进展几个月后发生脑膜转，有更合理有效率更高的方案的时候，不要舍不得用！最后：易瑞沙可以随餐、空腹，什么时候吃都可以！最好随餐，减小肠胃副作用。特罗凯必须空腹！！</b>	

易瑞沙多年不耐药的奇迹容易在 19 基因突变的病友中找到。

凯美纳或者特罗凯多年不耐药的奇迹容易在 21 基因突变 L858R 的病友中找到。

延缓 9291 耐药之法，

海外国外学术派打法	先分析 9291 耐药的原因，然后再来开展提前联合用药穿插以达到延缓 9291 耐药的目的是。
中国草根的“靶向轮换”	另见《治疗方案 C》
联药法	9291+免疫疗法 9291+抗血管生成药（贝伐单抗） 9291+其它靶向药（提前联合可能导致 9291 耐药基因通路的对应靶点药物会有助于 9291 长期利用）
9291 常见耐药旁路	旁路药物
RAS-BRAF-MEK	（现有成熟用药多吉美 等）
PI3K-AKT-MTor	（现有成熟用药依维莫司 等）
FGFR 扩增	（现有成熟用药尼达尼布既 1120 等）
HER2 扩增	（现有成熟用药曲妥珠单抗及 T-DM1 等）
MET 扩增	（现有成熟用药 184、280、克唑替尼等）
T790M 阴性（丢失）合并其它突变以及 797S 等	贝伐单抗为代表的抗血管生成药为代表 9291 + 阿西替尼（靶点 KIT, PDGFR $\beta$ , VEGFR1/2/3） 或者化疗

几种靶向药物的半衰期：

凡德替尼	120 小时
克唑替尼	42 小时
<b>吉非替尼</b>	<b>41 小时</b>
<b>阿法替尼</b>	<b>37 小时</b>
<b>厄洛替尼</b>	<b>36 小时</b>
尼达尼布	15 小时
阿西替尼	5 小时

## 一代TKI靶向药的重要摘抄之靶向药耐药的几种情况和应对策略：

1、肿瘤局部进展： 部分耐药，靶向药部分有效。	定义：疾病控制时间不低于3个月（高于或等于3个月），孤立颅外或者颅内进展，疾病症状部分出现。	对策：持续靶向药治疗并联合局部治疗。
2、肿瘤缓慢进展： 部分耐药，靶向药部分有效。	定义：疾病控制时间不低于6个月（高于或等于6个月），且与上次评估相比肿瘤负荷轻微增加，疾病症状出现。	对策：立即更换靶向药治疗或联合化疗。
不完全耐药的时候自身副作用不会很严重，偶尔会出现肺部症状，时好时坏的，断断续续的出现肺部炎症等，这时一定要去做基因检测来确定是否发生突变，最常见的表现是肺部肿瘤控制得很好，非常稳定，肿瘤没有长大、无扩散、转移，但出现骨转移或/和脑转移。这时候可以先不停用易瑞沙，可以配合其他治疗一起联合治疗，但还是要根据医生的建议来选择不能盲目用药		
3、肿瘤大爆发（全面快速进展）： 全面耐药，靶向药几乎全面失效。	定义：疾病控制时间不低于3个月，与上次评估相比肿瘤负荷快速增加，疾病症状基本出现。  【易瑞沙耐药】如果肿瘤进入爆发进展期，不能随便更换靶向药，应当选择有效的化疗，放疗或其他处理措施。 快速进展后是采用化疗还是直接靶向药物， <u>从现在已经上市的药物情况来看，易瑞沙耐药后直接使用阿法替尼（2992）、奥西替尼（9291）的效果不是很理想，建议还是先化疗然后使用新的靶向药物，因为这时候有个血液洗脱期，如果的确不想化疗要直接使用靶向药物。</u> 如果年纪较大有必须化疗的肺腺癌患者，可以找一个经验丰富的医生会控制的好一些，老年人副作用会低一些，包括搭配辅助药物。换句话说，老年人的副作用重要程度不亚于方案的有效性。	对策：必须更换靶向药或化放疗。

## 一代 TKI 靶向药的重要摘抄 之 阿法替尼的应用 民间经验

一代 TKI 容易出现**突然状况 or 提前耐药**

是否用阿法替尼。取决于二代药用多久，有没有脑转

- 1、19/21 突变，易，特耐药，要看原发耐药还是继发耐药。我们讨论的大多是继发耐药。
  - 2、继发耐药，有经验表明，7 个月以内的，一般+184 (cmet)，有效继续，无效，9291 (T790)，再次，2992 (HER2)
  - 3、7 个月以上的，9291，其次，2992.
  - 4、这以后，等到 9291 耐药后，就进入联合、轮换试药的时代。
- 因人而异，靶点药物就那么多，关键在相对稳定情况，慢慢找适合自己的吧。

首选，2992 由于副作用的缘故，剂量受到限制。在 40mg 临床量上，对 T790M 的抑制并不是很强。目前的数据是，9291 一线用药，PFS 是 19 个月以上，二线就剩下 10 个月了，如果三线，可能更短。那么，就相当于用副作用大的 2992，顶替了副作用小的 9291。

我们基于个体经验的观察，是不全面的，但是身边确实不乏用过 2992 后，9291 无效或很快耐药的患者。

另外，2992 入脑不好，如果有脑转移，并有 T790M，还是要用 9291 的。如果原发灶控制良好，只有脑部进展，则可能是脑脊液药物浓度低导致，原来的指南是说可以加量，临床上也经常脉冲给药。但现在有了 3759，就可以考虑换 3759 了。

不要等完全耐药了再换 9291，因为开始缓慢耐药的时候，CEA 就开始逐步上升，癌细胞已经开始越来越活跃，按憨叔的经验超了 20 就可能开始引起远端的转移。所以如果再等到完全一点效果没有了，那可能已经有了远端的转移微小病灶了，这时再用 9291，肯定没有只有肺部病灶时，生活质量高。再者，留着点 E 靶点的突变，不一下完全打死，让它们慢慢继续生产，也为后来可以重回一代药，留下一线希望！

## 2、预备方案——脑转

**【脑转】检查方法**【肺癌有嗜神经组织的特性，对中枢神经系统具有特别亲和力，因此易发生脑转移】

体征	头痛、呕吐、视力障碍、精神异常、单侧肢体感觉异常或无力、幻嗅、偏瘫或跟跂步态、耳鸣、耳聋
MRI（头颅磁共振成像）	增强 MRI 对微小病灶、水肿和脑膜转移较增强 CT 敏感，在肺癌脑转移的诊断、疗效评价及随访中均具有重要作用，应作为首选的影像学检查方法。
CT（头颅计算机断层扫描）	有头颅 MRI 检查禁忌症的患者应行 CT 检查。
PET-CT（正电子发射计算机断层扫描）	PET-CT 能够评价肿瘤及正常组织的代谢差异，有助于肿瘤的定性诊断，同时可寻找原发肿瘤。（但有时 PET-CT 对脑转移瘤，尤其是小的脑转移灶不敏感，需结合头颅 MRI 或增强 CT 扫描增加检出率。）
腰椎穿刺及脑脊液检查	脑转移尤其是软脑膜转移的患者可出现脑脊液压力增高、蛋白含量增高，通过腰椎穿刺可行脑脊液压力检测可确诊。
血清肿瘤标志物的筛查	肺癌相关的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、细胞角蛋白片段 19（CYFRA21-1）、鳞状上皮细胞癌抗原（SCC）等，肺癌相关的血清肿瘤标志物可作为监测疗效和病情变化的辅助指标。
分子病理检测	对于晚期腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌，应在诊断的同时进行基因检测，如表皮生长因子受体（EGFR）和间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因融合的检测。脑脊液标本经细胞学病理诊断后，如查见癌细胞，可用脑脊液标本中癌细胞和/或无细胞脑脊液上清作为基因检测的标本。

### 对症治疗

肺癌脑转移患者常伴有颅内压升高导致的头痛、恶心、呕吐等症状，颅内高压的患者属于肿瘤急症，首先是积极给予脱水和利尿治疗以降低颅压，可选择的药物包括：甘露醇、甘油果糖和呋塞米。糖皮质激素，尤其是地塞米松可减轻脑水肿、改善脑转移患者的生活质量，但不改善预后。其次是控制症状，包括抗癫痫和镇痛治疗，由于抗癫痫药物不能减少 NSCLC 脑转移患者的癫痫发作次数，因此一般仅用于有发作症状的患者，不预防性应用[78]。头痛明显患者可予止痛对症治疗。

**1. 甘露醇**。 20%甘露醇 125 mL-250 mL 静脉注射，依据症状每 6-8 小时一次，同时严密监测血浆电解质和尿量。甘露醇通过提高血浆渗透压，导致包括脑、脑脊液等组织内的水分进入血管内，从而减轻组织水肿，降低颅内压和脑脊液容量及其压力，可用于治疗脑转移瘤引起的脑水肿和颅高压，防止脑疝的发生。既往国内外动物及临床研究表明，甘露醇具有暂时性开放血脑屏障，促进肿瘤化疗药物向患者颅脑病灶渗透，提高颅内血药浓度及疾病缓解率的作用[79]。

**2. 糖皮质激素**。 糖皮质激素是脑转移瘤周围水肿重要的治疗用药，具有改善肿瘤颅内转移相关症状的作用。其中地塞米松应用最为广泛，常与甘露醇联合使用。常用剂量是 10 mg-20 mg 静脉推注，然后 4 mg-6 mg 静脉注射，每 6 h 重复。高剂量（>32 mg/d）有出现消化道出血等不良反应的风险，因此，大剂量应用一般不超过 48 h-72 h。手术切除脑转移瘤前应用糖皮质激素可减轻术前及术后脑水肿，放疗时应用糖皮质激素可减轻早期放疗反应。需警惕糖皮质激素的副作用，防止消化性溃疡、血糖升高等不良反应的发生。糖尿病患者必须慎用糖皮质激素。

**3. 利尿剂**。 呋塞米 20 mg-40 mg 静脉推注，依据颅内压增高程度、临床症状和 24 h 尿量调整剂量和频次，但须严密监测血浆电解质变化，尤其是低钠和低钾血症。

**4. 抗癫痫治疗**。 部分肺癌脑转移患者在确诊前出现癫痫，亦有部分患者在病情发展过程中出现癫痫发作。应根据患者病情适时应用抗癫痫药物，并警惕抗癫痫治疗潜在的副作用，如肝功能异常、认知障碍和共济失调等。

**【补充】**对于有癫痫发作的患者，需加用抗癫痫治疗，譬如德巴金，卡马西平等。疼痛明显患者可给予对症止痛治疗。尽管支持治疗可一定程度上缓解症状，但如无法进行针对脑膜的治疗，单纯支持治疗效果会随着时间的延长效果逐渐减弱。

Mr 王 专为家母、战友佛阿姨汇编此文，分享众人，只为祛除痛苦，广积福德。使用者，请根据患者情况酌情使用。

(一) 脑 实质 转移	1. 共性的颅内压增高 颅内压增高的症状和体征主要表现为头痛、呕吐和视神经乳头水肿。除这三个主征外,还可出现复视、黑朦、视力减退,头晕、淡漠、意识障碍,二便失禁、脉搏徐缓和血压增高等征象。症状常常呈进行性加重,当转移瘤囊性变或颅内卒中时可出现急性颅内压增高症状。
临床 表现	2. 特异性的局灶性症状和体征 <b>大脑半球功能区附近的转移瘤早期可出现局部刺激症状,晚期则出现神经功能破坏性症状,且不同部位肿瘤可产生不同的定位症状和体征,包括:</b> ①精神症状:常见于额叶肿瘤,可表现为性情改变、反应迟钝、痴呆等; ②癫痫发作:额叶肿瘤较多见,其次为颞叶、顶叶肿瘤。可为全身阵挛性大发作或局限性发作; ③感觉障碍:为顶叶转移瘤的常见症状,表现为两点辨别觉、实体觉及对侧肢体的位置觉障碍; ④运动障碍:表现为肿瘤对侧肢体或肌力减弱或完全性上运动神经元瘫痪; ⑤失语症:见于优势大脑半球语言中枢区转移瘤,可表现为运动性失语、感觉性失语、混合性失语和命名性失语等; ⑥视野损害:枕叶及顶叶、颞叶深部肿瘤因累及视辐射,而引起对侧同象限性视野缺损或对侧同向性偏盲。 <b>丘脑转移瘤可产生丘脑综合征,主要表现为:</b> 对侧的感觉缺失和/或刺激症状,对侧不自主运动,并可有情感与记忆障碍。 <b>小脑转移瘤的临床表现:</b> ①小脑半球肿瘤:可出现爆破性语言、眼球震颤、患侧肢体协调动作障碍、同侧肌张力减低、腱反射迟钝、易向患侧倾倒等; ②小脑蚓部肿瘤:主要表现为步态不稳、行走困难、站立时向后倾倒; ③肿瘤阻塞第四脑室的早期即出现脑积水及颅内压增高表现。 <b>脑干转移瘤大都出现交叉性瘫痪,即病灶侧脑神经周围性瘫痪和对侧肢体中枢性瘫痪及感觉障碍。根据受损脑神经可定位转移瘤的位置:</b> ● 如第 III 对脑神经麻痹则肿瘤位于中脑; ● 第 V、VI、VII、VIII 对脑神经麻痹则肿瘤位居脑桥; ● 第 IX、X、XI、XII 对脑神经麻痹则肿瘤侵犯延髓。
(二) 脑膜 转移	脑膜转移患者的临床表现缺乏特异性,有时很难与脑实质转移引起的症状和治疗原发肿瘤出现的毒副反应相鉴别; <b>部分患者因颈肩部疼痛进行性加重而被确诊为脑膜转移。</b> 脑膜转移初期是非常平薄的病灶,头部核磁可能在癫痫症状出现 1 个月左右才出现脑膜强化增厚或呈现脑水肿异常信号 脑膜转移的主要临床表现有: ① <b>脑实质受累及脑膜刺激</b> 表现:头痛、呕吐、颈项强直、脑膜刺激征、精神状态改变、意识朦胧、认知障碍、癫痫发作和肢体活动障碍等; ② <b>颅神经受累</b> 表现:常见的受累脑神经有视神经、动眼神经、滑车神经、外展神经、面神经、听神经等,表现为视力下降、复视、面部麻木、味觉和听觉异常、吞咽和发音困难等; ③ <b>颅内压增高</b> 表现(头痛、呕吐、视乳头水肿)和脑积水压迫脑组织引起的进行性脑功能障碍表现(智力障碍、步行障碍、尿失禁)等; ④如同时伴有脊膜播散则还可出现脊髓和脊神经根刺激表现,这些也有助于脑膜转移的推断,如神经根性疼痛、节段性感觉缺损、肢体麻木、感觉性共济失调、腱反射减弱或消失、括约肌功能障碍等。

### 九、癫痫、失明。【摘自石老师的文章】

这是肺癌**脑转移至脑膜**的主要表现。肺癌脑膜转移是极其凶险的,因为早期检查无法发现,待到脑膜增厚等症状出现后仪器才会显示时,实际上病人已是脑膜转移一个月后的事了。因此患者和家属要高度重视,平时应备好 299804(达克替尼)以应付急用。

## 脑膜转移误诊或无法确诊发生的原因有很多

- 因为失语、头痛、步伐不稳等症状与脑出血、脑血栓相似，而脑膜转移患者有时会伴随基底节、尾状核等部位的微小出血，使医生错误地认为症状仅是由出血引起，即使告知医生患者存在肿瘤基础病，医生也很可能因为没有观察到颅内转移，而认为是癌栓脱离造成脑部梗阻的症状，而不会怀疑脑膜转移。
- 出现脑膜转移前，往往已经历过复杂的治疗，而化疗和脑部放疗都可能导致神经系统损害，从而使医生诊断为迟发性的放化疗损伤。
- 因为原发灶和血浆 CEA 数值可能在很长一段时间内保持稳定，使医生和患者认为病情仍然稳定，其实这是因为易瑞沙等靶向药物在血浆中浓度远高于脑脊液浓度，仍然对原发灶形成控制。
- 脑膜转移导致的脑积水与隐球菌性脑膜炎、自发性抗体性脑炎类似，脑膜转移形成结节后有可能被误诊为结核性脑膜炎加以治疗。在高误诊率下，脑脊液细胞学检查就脑膜转移的确诊至关重要，往往可以在影像学显示异常前发现肿瘤细胞。脑脊液需经腰穿抽取，并在两小时内送至具备检测条件的实验室。
- 神经系统的病变通常表现得诡异多变而缺乏特异性症状。肿瘤细胞刚刚浸润神经系统时，可能表现为一过性的头晕，步态不稳、动作反应迟缓及准确性变差等，即所谓的“共济失调”，可以伴随记忆力、理解力变弱。之后可能出现迅速恶化的失读（不能读写文字）和失语（不能听说）、癫痫、头痛和喷射状呕吐，主要原因是肿瘤转移到脑膜表面形成结节，阻碍脑脊液回流，造成颅压增高和脑水肿。癫痫在初期可能表现为间歇发生的愣神，不易被家属发现，但如不加控制，则可能在几日内发展成肌阵挛、强直、失张力伴大小便失禁等全身性的大发作。近年来确认，眼睑肌间歇性抽动和痴笑（不是很诡异）也属于癫痫的发作类型。在此过程中，将出现智能持续下降，患者不认识亲友，不能完成以往熟悉的简单操作。此外还会出现精神异常症状，包括幻听、幻视等。
- 肿瘤累及脑神经，可以导致视力丧失、眼肌麻痹、听力和前庭功能障碍等。表现为视野狭窄，仅剩余管状视力，简单而言就是只能看到前方而不再有余光视野，如果站在侧面，即使脸贴着脸，她也看不见（于是过马路变得非常危险）。脊神经症状则有腰骶部疼痛向双下肢放射、四肢无力伴感觉异常、瘫痪、腱反射减弱或消失、大小便失禁或尿潴留。部分患者（自然也包括集大成者的我的娘）会出现肠胃瘫痪，突然在没有任何消化道器质性病变的情况下，无法进食进水。

## 应该说，分子靶向治疗的新进展使脑膜转移变得难以预防，但可以控制。总结为以下几点：

一是腺癌患者要高度提防脑膜转移，在神经症状出现的早期，就应考虑颅内病情进展，严密监控并准备药物。服用易瑞沙时间较长的患者，可以考虑加量或换为特罗凯；

二是一旦出现失语、癫痫等较为明确的症状，及时服用入脑效果好的药物，可同时进行检查确诊，但切不可等到明确的检查结果再进行治疗。脑膜转移进展迅速，但细胞培养等检测方法耗时漫长，时间不等人。

三是注意对癫痫症状进行对症控制，防止反复发作造成患者跌伤咬伤或脑功能下降。常用的药物包括德巴金（丙戊酸钠）和开浦兰（左乙拉西坦）。卡马西平等传统抗癫痫药物因具有肝药酶诱导作用，会降低靶向药物血药浓度及效果。

四是脑膜转移因颅压升高往往引发剧烈头痛，需服用阿片类止痛药，但阿片类药物（包括氨酚羟考酮、吗啡、芬太尼等）会导致二氧化碳潴留和继发性脑脊液压力升高，加重颅脑损害。服用此类药物时，应注意配合降颅压治疗。

5、注意安抚患者情绪，尤其是出现失语、视觉障碍和剧烈头痛的患者。想象一下我们的世界突然变得封闭、黑暗或是充满痛苦，这是何等的恐怖。当语言无法传达关爱时，我们还有手臂可以拥抱。

## 脑膜转移是不能够通过 MIR 发现的，只能通过症状来判断。

- 如果最近经常莫名的头通，开始不是很厉害，一会就缓解了。慢慢的越来越严重。
- 然后开始有呕吐出现，很多事情会被认为是化疗或者是药物的不耐受。呕吐后，头通得到缓解。说明有脑积水的出现了，临时进行缓解的办法就是脱水。然后赶紧调整靶向用药。如果能够压制住就是不幸中的万幸
- 脑膜转移一开始都不能通过核磁发现，但是严重后可以先观察到水肿影，继而可以观察到脑膜的增厚和强化。

## 【脑转】控制思路

### 脑实质的控治思路导图

分级分型	临床神经症状 + 神经影像学 + CSF 细胞学 + GPA 分级分型 同时推荐完善 CSF 二代测序				
分类	EGFR/ALK/ROS1 驱动基因阳性		EGFR/ALK 野生型		
	多发病灶合并神经症状		颅内病灶 ≤3	颅内病灶 >3	
一线治疗	TKI		SRT / 手术	WBRT/SMART 序贯含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞) ± 贝伐单抗	含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞) ± 贝伐单抗
	放疗/手术		含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞) ± 贝伐单抗	有症状	无症状
TKI 治疗后进展	合并 T790M 突变: Osimertinib 合并 MET 扩增: EGFR-TKI 联合 MET 抑制剂 不合并 T790M 突变: Osimertinib/大剂量厄洛替尼(包括脉冲疗法)/ 最新 TKI(拥有高 CNS 渗透性, 例如: AZD3759)				
疾病进展	放疗 鞘内化疗 系统化疗 免疫治疗		WBRT/SMART 鞘内化疗 免疫治疗		

同步加量调强放射治疗(SMART)、伽玛刀、X 刀等立体定向放射治疗(SRT)  
WBRT 全脑放疗、颅脑伽玛刀是立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)

### 其中，脑膜的控治思路

有驱动基因的，靶向治疗。靶向药治疗期间脑转移病灶进展时，推荐继续靶向治疗，同时联合局部治疗（鞘内化疗→全身化+贝伐+靶向→立体定向放疗），或更换新一代靶向药	多个回顾性分析显示，驱动基因阳性患者靶向治疗出现脑转移局部进展后，继续靶向治疗联合局部治疗患者的无进展生存期可继续延长 4~11 个月。
没有驱动基因的，鞘内化疗→全身化+贝伐+靶向→立体定向放疗是后续方案	
疑似脑膜转，就得按脑膜转治。 一则防止万一是脑膜转不加控制会迅速恶化。 二则，治治就知道到底是不是脑膜转。	原发或继发 T790M 突变，首选 AZD9291。9291 爬坡，剂量从 120-160 毫克，之后可以选择联药，最后再选择继续爬坡至 200 毫克以上。
脑膜转，首先选入脑强、有效概率高的药物 首选特罗凯、AZD9291， 第二批可选用 299804、184、AZD3759 等药物联用	考虑准备 3759、804 3759 有效时间较短，不要单独使用。在一代未耐药情况下使用效果可能更好些
出现脑危象(脑转移灶引起的肢体运动障碍或颅高压) 经脱水降颅压效果不显著，但仍存在有效的抗肿瘤治疗方法，有可能控制全身肿瘤病灶。 建议请神经外科会诊，考虑行手术解除脑转移危象。如果已无有效的抗肿瘤治疗方法，则手术解除脑转移危象的价值不大。	

全脑放疗单独或联合靶向，对脑膜转移生存期无意义。吴一龙 2016.8 在《JTP》的研究报告已经证实了这一点。因为脑膜转移通常也伴随脊膜转移，单独做全脑放疗无法杀灭肿瘤，做全脑+脊髓全段/节段放疗又容易发生放射性脑病或骨髓抑制（协和医院有全脑+脊髓放疗配合化疗将脑膜转移患者生存期延长至 1.1 年的报道，但其中也有部分患者在放疗中途即发生昏迷）。

## 【脑转】靶向药治疗

EGFR 类型的脑转	<p>药物加量排查法 1</p> <p>1、特罗凯，单片、2020 法、4000 法</p> <p>1) EGFR 突变，首诊即诊断为脑膜转但症状不明显，首选特</p> <p>2) 易使用时间较短，肺部稳定，脑膜进展，可用特罗凯。</p> <p>3) 脑膜症状不明显，可以从单药一片起始。<b>之后</b>可使用特罗凯脉冲方案。</p> <p>脉冲方案如：2020（即第一天吃两片特罗凯，第二天停，第三天再吃两片特罗凯，第四天停），4000（即第一天吃四片特罗凯，后三天停），再可升级为高低脉冲 2121（即第一天吃两片特罗凯，第二天吃一片特罗凯，第三天吃两片特罗凯，第四天吃一片特罗凯），4111（即第一天吃四片特罗凯，后三天每天吃一片特罗凯）等</p> <p>特罗凯+AZD3759，相当于特罗凯加量，也可尝试</p>	<p>特罗凯对脑膜转移有一定疗效，但如果已有明显症状，单药控制时间不是很长。特罗凯脉冲的目的主要在于提高入脑浓度</p> <p>临床研究显示，使用冲击疗法给药每周 2000mg 却可以耐受[8]。目前文献公布的最佳剂量是一次 6 粒，六日一次。冲击疗法对于此前未使用过易瑞沙、特罗凯的 EGFR 突变患者会显示出很好的疗效，即使易瑞沙耐药出现脑膜转移，特罗凯冲击疗法也可能使患者实现 4 至 6 个月的无进展生存[9]，但缺点是特罗凯副作用相应增加，且之前靶向耐药的患者疗效可能不明显。</p>
EGFR HER2	<p>使用特罗凯，脑膜不能控制，又不想太早上 AZD9291，可以使用 299804（达克替尼）尝试过渡。804 总体入脑较强，但对肺较弱，因此不宜单药使用，可联用 4002 或者联合易瑞沙对付肺部，肺部术后无病灶者可单用。299804 不宜与特罗凯联用。299804 因剂量限制，总体来说有效时间不会太长，仅作为过渡</p>	<p>有 HER2 突变者可能效果更好。由于副作用较大，难以长时间耐受，适合间隔使用。也可在需要时联合 AZD9291。</p>
790 类型的脑转	<p>药物加量排查法 2</p> <p>例如，现在用 AZD9291，100 毫克，有这些症状，但不知道是不是脑转引起的，那就把 AZD9291 加量到 140 毫克。如果症状改善了，那证明肯定就是<b>脑膜转移</b>。<u>因为 100 毫克的 AZD9291 足以控制住<b>脑实质</b>的转移了</u></p> <p>当 9291 效果不明显时，可以试吃 3759。</p>	<p>首诊即脑膜转移，且症状严重。宜上 9291，正版 1 片起，YL120 毫克起，白黑盒 1 片半起。<b>高剂量的 9291 对脑膜效果更好，且并不会因为初始剂量高而加速耐药。</b></p>
	<p>如果正在服用 4002</p> <p>如果脑转症状还不是需要迫切处理的话，不妨先上“4002(150mg)*2 次+特”看入脑效果，同时根据对体内的效果来判断 T790M 类药是否有效。</p>	<p>采购 4002</p> <p><b>【10 天剂量】</b></p>
联 V	<p>作为抗血管生成与 CMET 等多靶点靶向药，XL184 适合一代或 AZD9291 耐药后联药使用。特罗凯+XL184，适合在特耐药后使用。如特并没有耐药，只是入脑膜量不够，可试先脉冲或联 3759。<i>驱动基因阴性的 NSCLC 脑转移患者，推荐贝伐联合化疗。回顾分析多项临床研究结果显示，贝伐单抗使用对颅内病灶有效率近似，对比单纯化疗均能大大提升有效率以及无疾病进展期。</i></p>	

药物药量和脉冲方法，如果药量加大仍然不能控制，应该及时联合贝伐单抗，持续长时间靶向药脉冲对 60 岁以上老人虚弱体质根本不太现实，或者脉冲时，务必注意副作用和体感改善，见好就收，保护好体质和全身血相基础

	靶点	非耐药选择		耐药选择		
A	E	特加量	特+3759	特+804	特+184	特+阿西 (V)
	790	4002	4002(150mg)*2 次+特			
B		9291 加量	9291+特或 3759	9291+804	9291+184	
			3759 入脑强时效短	804 (HER2) 入脑强控肺弱	184 (MET、V123...) 入脑强	
<b>弱到强的顺序是：易瑞沙、特罗凯、9291、3759、299804</b>						

## 【脑转】靶向药雾化

靶向药雾化用于治疗肺癌脑转移或者脑膜转移，是 2016 年下半年有病友使用过，目前有不少人在效仿。	
方法描述	是用 5-8mg2992 放入特制的雾化器中，和雾化液混合以后，再将雾化器出孔一端伸入患者鼻腔里，再用手动方式徐徐按动，让 2992 成雾状冲击鼻孔，通过鼻孔丰富的毛细血管，将 2992 吸入脑内（当然也可以用面罩式的雾化器）。两个鼻孔轮流雾化，一天之内要多次使用，一个疗程五天左右，再观察病人颅内变化和体感变化。此种治疗方法，对一些脑转尤其是脑膜转移的患者，效果颇佳。但也有人效果一般和没有效果，真是因人而异。
方法弊端	最大的副作用就是容易伤害病人鼻孔里的毛细血管。所以雾化时药量的使用要因人、因体重不同而不同，不可生搬硬套

## 【脑转】化疗治疗——脑实质

培美曲塞联合顺铂的方案。	GFPC07-01 研究提示顺铂联合培美曲塞可以提高脑转移病灶的缓解率和总生存期，提示培美曲塞可成为 NSCLC 脑转移患者一个有效的治疗选择。	一般来说脑膜转发生在后期，所以通常放在前面的化疗方案，意义可能很有限。（一般的化疗方案来说，脑部的疗效和肺部是一致，并没有存不入脑的问题。当然培美在脑里的疗效会更好一些，因为药物会在脑肿瘤组织里富集，而脑膜转不一样。）
既往接受过全脑放疗或全身化疗的 NSCLC 脑转移患者，可应用替莫唑胺。	替莫唑胺能透过血脑屏障，对于控制 NSCLC 脑转移有较好的疗效。此外替莫唑胺（或联合其他化疗药物）与全脑放疗序贯或同步应用，尤其是同步应用，可提高颅内转移灶的疾病控制率。	
化疗对于年老体弱者，已经经过长期治疗并且副作用不断的患者，不要轻易使用，一定要慎之又慎。		

## 【脑转】化疗治疗——脑膜

<b>鞘注化疗药物 甲氨蝶呤 或阿糖胞苷</b>	软脑膜转移诊断后，推荐在全身治疗无效后才考虑鞘注化疗药物。 鞘内注射化疗是将药物直接注入蛛网膜下腔，提高脑脊液内药物浓度，从而杀伤肿瘤细胞。给药途径包括：经腰椎穿刺蛛网膜下腔注射化疗药物和经 Ommaya 储液囊行脑室内化疗。与经腰椎穿刺鞘注给药相比，经 Ommaya 储液囊给药安全性更好，可避免鞘注误将药物注射到硬膜外间隙的风险；对于伴有血小板减少症的患者，可避免硬膜外和硬膜下血肿的发生。鞘内注射常用的化疗药物包括：甲氨蝶呤、阿糖胞苷和塞替派。鞘内注射化疗药物同时给予糖皮质激素可减轻化疗药物的神经毒性，缓解症状。腰椎穿刺时行脑脊液常规、生化及细胞学检查有助于监测疗效并指导治疗。鞘内化疗是 NSCLC 脑膜转移的重要治疗手段，对于脑实质转移，目前尚无明确支持证据。且前的临床数据是可以使有效的患者好转维持 4 周以上，平均生存期 12 周。主要毒副作用是肝肾损害、骨髓移植和肠胃不适，另外神经毒性较强
肺癌用的化疗药物在脑脊液里浓度是很低的（对脑膜转意义很有限）。 脑脊液里的浓度直接决定脑膜转的疗效。而和脑实质转移的疗效没啥关系	
前瞻性非随机临床研究发现，在进行全身治疗的基础上联合鞘内注射化疗药物未能延长软脑膜转移患者的生存期。因此不建议常规鞘注化疗药物，仅在全身治疗无效后试用化疗药物鞘注。	

## 2、预备方案——脊髓转移

症状	治疗
大、小便潴留及截瘫 肺癌发生脊髓脊膜转移，警惕漏诊误诊！	全脊髓+可见转移灶的同步推量放疗

## 【脑转】放疗治疗

3个以上多发	<p>传统的治疗方法就是全脑放疗，医生也是极力主张和推荐全脑放疗。应该说，全脑放疗的疗效是有目共睹的，它对于脑转移病人短期内疗效显著，其作用不能低估。但问题是风险也很大的，除了全脑放对于脑转移病人来说，机会只有一次之外；更重要的是其维持无进展生存期不少人仅 6-12 个月；其后的副作用就显现出来了，主要是认知障碍、脑瘫、脑水肿和炎症等等。</p> <p>脑转移灶数目在 5~10 个，推荐脑部立体定位放疗或全脑放疗。 不是万不得已的情况下（满天星），一定要慎用和推迟全脑放疗方为上策。</p>
1-3 单发	<p>可以采用伽玛刀。这种精准的放疗对于脑部单发转移的病人，疗效是明显的，因为现代医学对于伽玛刀的使用，技术上已经相当成熟。</p> <p>患者在选择靶向药治疗时，也可选择与伽玛刀同步。当然也可选择技术更为先进放疗更为精准的射波刀或者速锋刀进行治疗。问题是前者的费用便宜，后者的价格更贵。假如伽玛刀一次的费用为二万元，那么射波刀或速锋刀就要四万，价格要翻倍的，这个也要根据患者自身的经济条件确定。另外，以上三种“刀”的缺陷是，只能针对单发脑转移患者可用，什么叫单发，早先是指脑部转移瘤三个以下，后来是五个以下，现代医学对十个以下甚至是十个以上均可以使用伽玛刀</p> <p>驱动基因阳性非小细胞肺癌患者（NSCLC）无其他部位转移，仅有 1~4 个脑实质转移时，优先推荐脑部立体定向放疗治疗。</p>
病灶大	<p>经评估符合适应症后，也可考虑【手术】切除。</p> <p>肺癌脑转移的病人如果肿瘤是单个转移，且肿瘤生长的部位手术没有风险的前提下，也可以选择手术取掉病灶的。作为肺癌传统治疗的“三把斧”，手术的优势和效果是远远高于化疗，也高于放疗的，且没有很大的副作用。手术对于肺癌患者的治疗来说，还是要给予肯定的。</p>
并发症	<p>无论是脑实质转移还是软脑膜转移，出现明显的颅高压症状体征（喷射性呕吐、视乳头水肿、剧烈头痛、颈强直等），脑室扩张、脱水剂无法缓解高颅压症状及无梗阻性脑积水证据的患者，需要考虑脑室外引流或脑室-腹腔分流。</p>
<p>由于脑膜转移路径之一是沿神经周围淋巴管及鞘逆行播散，仅照射全脑无法有效控制肿瘤，但整个脊髓照射，将加重包括骨髓移植在内的放射性损害[11]，部分患者甚至可能在治疗过程中发生昏迷，综合来看并不是很推荐的方法。而且，临床研究显示，对于脑膜转移患者，是否经过全脑放疗并没有显著的生存差异</p> <p style="text-align: center;">某人治疗经验分享（节选）</p>	

## Ommayya 囊留置。

这是一种脑脊液储液器，1979 年在上海研制成功，至今技术已经非常成熟。经外科手术留置在头皮下，可随时引流脑脊液或将药物注入脑内，避免通常鞘内给药的反复穿刺，并可在颅压过高时引流减压，避免发生高颅压引发的脑疝、剧烈头痛、呕吐和视神经损害。这个也是赵军主任推荐的，三甲医院都可做。

反观家母确诊和治理脑膜转移的道路，充满曲折和血泪，以至于 2015 年 6 月底，北京军区总院肿瘤科的主任经朋友介绍帮助我分析病情时，一再沉痛地说：失语已经三个月了，你妈妈现在是晚期中的晚期，一切都太晚了。虽然我们在医生的指点下，最终幸运地成为了 9291 的有效使用者，但漫长的确诊和波折的治疗过程使母亲之间无法说话，视野狭窄到仅剩管状。我至今经常反思：作为家属我们做错了什么？我们在最早的症状出现之时就带母亲去检查，却无任何异常；在病情进展时奔走 301 医院、宣武医院、北大肿瘤医院和天坛医院，却迟迟无法得到确切的诊断，更不必说有效的治疗。医生都无法确诊的事情，当时的我们竭尽全力也无法做的更好。如果说我们有错，那么错就错在相信癌症是一种慢性病，它的进展会是循序渐进的，会留给我们临时学习的时间，以至于我们长期沉浸于易瑞沙有效的喜悦中，忘记和病友们交流，忘记追踪医学的进展和研读老病友用生命换来的笔记。

希望树 EGFR 群成员点点治疗案例

，女性，47岁，2013年9月12日右肺下叶切除手术，中分化腺癌，纵隔淋巴结转移，IIIA期，免疫组化结果显示：ALK-D5F3(-)，ALK-Neg(-)，HER2(1+)，cMET(2+)。EGFR Del 19突变。术后培美曲赛联合顺铂四个疗程，胸部（纵膈）适型放疗25次。

2014年9月复发，9月25日开始易瑞沙，有效，连续服用至2016年4月24日，肺部进展，脑膜转移。2016年3月，外周血检测T790M阴性。2016年4月25日开始奥希替尼，影像和体感有改善，但一个月后出现脑部症状加重。因此开始考虑用轮换用药。

2016年6月9日-2017年2月2日为试药阶段，见下图。

**2016年6月9日-2017年2月2日试药阶段**

- (1) 特罗凯75mg+奥希替尼100mg，脑部症状略有改善。
- (2) 达可替尼45mg，体感变差。
- (3) 达可替尼45mg+奥希替尼100mg，脑部症状加重。
- (4) 特罗凯150mg+奥希替尼100mg，体感好转如常人。
- (5) 特罗凯150mg，后背肩胛骨处不适并咳嗽，脑部症状尚可。
- (6) 特罗凯150mg+卡博替尼40mg，脑部症状稳定，咳嗽加重。胸部CT示肺内结节略饱满，脑部增强MRI脑膜高信号及强化灶消失。
- (7) 达可替尼50mg+卡帕替尼230mg\*2，脑部症状较可达可替尼单药时症状改善，咳嗽继续加重。
- (8) 达可替尼50mg+WZ4002 100mg\*2，脑部症状不变，咳嗽略有缓解。
- (9) 特罗凯150mg+WZ4002 150mg\*2，咳嗽完全缓解，体感较好。
- (10) 奥希替尼120mg，肺部症状尚可，脑部症状恶化且加重。

其中特罗凯+奥希替尼和特罗凯+WZ4002为有效方案。

2017年2月3日开始轮换用药，至2018年9月17日，轮换方案为特罗凯+WZ4002→达可替尼→奥希替尼→特罗凯，每一种药物的使用时间并不固定，依据体感来调整。

期间特罗凯+WZ4002可以全面控制肺部和脑部，但后期对脑部控制力度减弱；特罗凯单药初期可以控制脑部，对肺部控制欠佳，后期对脑部控制力度减弱；达可替尼和奥希替尼单药初期对肺部和脑部控制欠佳，后期效果逐渐转好。

2018年8月13日肺部进展，9月20日和10月13日进行了二次培美曲赛+卡铂+贝伐单抗化疗，二化后头部核磁及颈胸腹部ct平扫复查稳定。11月6日和12月3日，培美曲赛+贝伐单抗各一次，影像复查，脑部和肺部稳定，但肿瘤指标全面上涨。四次化疗期间，因脑部不适，间歇使用了达可替尼和特罗凯。

2018年12月17日开始新一轮的轮换用药，至2019年10月21日，药物方案仍为特罗凯+WZ4002，达可替尼，奥希替尼和特罗凯，期间用了10天达可替尼+WZ4002，药物顺序和周期和上一轮有差异，同样依据体感来调整。

期间特罗凯+WZ4002对肺部和脑部的控制力度进一步减弱，达可替尼和奥希替尼对肺部和脑部控制力度增强。

2019年10月影像复查，肺部和脑膜进展。

2019年10月22日开始，奥希替尼120mg+卡帕替尼200mgx2，头部不适症状缓解，其它体感也明显见好，尤其是前胸后背的隐胀疼完全消失。

## ※详细治疗过程

2013年	中分化 淋巴转 免疫显示 met (1+) her1 (2+) 10月-12月培美联合顺铂, 4疗程, 稳定
2014年	1-2月纵隔放疗 25次 50gy/2gy/25f 6-9月 双肺多发小结节 增多增大 19突变 9月开始易瑞沙, 小结节变浅变淡部分消失
2015年	6月开始出现食欲不佳 腿酸软 乏力 太阳穴有时闷 涨 沉, 单血液指标稳定 12月上述症状更明显 有其他新增问题
2016年	3月 外周血 790 阴性 4月脑核磁查出病灶 肺部淋巴结增多增大 对比 2015 脑膜片有区别 4-6月, 每天 100mg9291, 片子体感有改善, 但半个月后不适感反复出现
2016年6月到2017年2试药	特 75mg+奥希替尼 100mg 脑部改善 达克替尼 45mg 体感变差 达克替尼 45mg+奥希替尼 100mg 脑部加重 特罗凯 150mg+奥希替尼 100mg 体感好转如常人 特罗凯 150mg 单药 后背肩胛骨不适病咳嗽, 脑部症状尚可 特罗凯 150mg+卡博替尼 40mg 脑部稳定 咳嗽加重, 胸 CT 显示肺内结节饱满, 脑部高信号强化灶消失 达克替尼 50mg+卡帕替尼 230mg*2, 脑部症状较达克单药改善, 咳嗽加重 达克替尼 50mg+4002 (100mg*2), 脑部没变, 咳嗽改善 特罗凯 150mg+4002 (150mg*2), 咳嗽完全缓解, 体感较好 奥希替尼 120mg, 肺部尚可, 脑部症状恶化且加重
2017年	2月3-4月2, 60天, 特罗凯 150mg+4002, 100mg*2, 体感好 4月5-5月29, 25天, 达克替尼 45mg, 后5、6天体感欠佳 6月1-26, 26天, 奥希替尼 120mg, 后几天头有些不适 6月28-7月5, 40天, 特罗凯 150+4002 150mg*2 体感较好 7月6-15, 特罗凯单药 150mg, 后两天有点憋气 7月16-8月3, 19天, 奥希替尼 100mg, 憋喘消失, 头部一般 8月5-23, 19天, 达克替尼 50mg, 体感一般 8月25-10月5, 40天, 特罗凯 150mg+4002 (100mg*2), 体感很好 10月7-22, 16天, 奥希替尼 100mg, 体感一般 10月23-11月3, 12天, 特 150mg, 有点憋气 11月4-27, 24天, 特罗凯 150mg+4002 (100mg*2) 体感很好 11月28, 复查头部稳定, 肺部缩小一倍 11月28-12月17, 19天, 达克替尼 50mg, 体感尚可 12月19-30, 12天, 特罗凯 150mg+4002 100mg*2, 体感可以

2018年	1月1-10, 10天, 特罗凯 150mg+4002 100mg*2, 体感好
	1月11-23, 13天, 达克替尼 45mg, 体感一般
	1月24-2月14, 21天, 奥希替尼 100mg, 比之前吃它时体感好
	2月17-28, 12天, 特 150mg, 后几天有点憋气
	2月29-3月22, 25天, 特 150mg+4002 100mg*2, 体感恢复正常
	3月23-4月13, 21天, 达克替尼 45mg, 比之前吃时体感好。
	4月16-5月3, 19天, 奥希替尼 100mg, 体感可以。本应用特罗凯, 但考虑皮疹, 故改为奥希替尼
	5月5-21, 17天, 特 150mg, 后几天有点憋气
	5月22-6月11, 21天, 特 150mg+4002 100mg*2, 后几天头不是很舒服
	6月12-7月2, 21天, 达克替尼 45mg, 体感改善, 复查稳定
	7月3-10天, 特 150, 头部平稳, 有些憋气
	7月11-19, 8天, 特 150mg+4002 100mg*2, 因 4002 断药, 后面暂停, 体感一般
	7月20-26, 7天, 特 150mg, 头部症状不如以前好
	7月27-8月11, 16天, 奥希替尼 100mg, 头疼消失, 但后几天有点咳嗽
	8月13 复查, 肺上结节增大
	8月13-16, 4天, 特 150mg, 头部平稳, 咳嗽加重
	8月17-29, 13天, 特 150mg+奥希替尼 100mg, 第二天咳嗽见缓解, 头部清爽, 可两天后头又发沉发紧, 太阳穴两边发胀, 右侧脸部发麻
	8月30-9月17, 19天, 达克替尼 45mg, 头部体感回到正常状态, 咳嗽完全缓解
	9月13, 颈胸腹 CT 稳定
	9月20, 10月13日, 培美曲塞 700mg+卡铂 350mg+贝发 400mg 各一次, 化后头部、颈胸腹稳定
	9月26-10月4, 10天, 特 150mg, 后2天轻微头晕
	10月5-11, 7天, 达克替尼 45mg, 头晕缓解, 肩胛骨颈部右侧有些胀痛
	10月21-28, 达克替尼 45mg, 后几日有点咳嗽, 后肩胛骨有点胀痛
	11月6, 12月3, 培美曲塞 800mg+贝发 300mg 各一次
	11月11-13, 3天, 达克替尼 45mg, 视力模糊, 右眼酸胀, 右眼有异物感, 脊柱肩胛骨胀痛感频率增加, 头部 ok
	11月15-22日, 8天, 特罗凯 15mg, 后背症状未见轻, 头部不适
	11月23-30, 8天, 达克替尼, 头部症状缓解, 其他同前
12月1-16, 头昏, 憋胀, 耳鸣	
12月17-28, 12天, 特罗凯 150mg, 头部改善, 锁骨下方后侧肩胛骨酸胀。右侧胳膊酸胀有加重趋势。经过复查是肩周炎, 可标志物较二化之后全面上涨。	

2019 年	12 月 28-2019 年 1 月 10, 14 天, 奥希替尼 120mg, 体感和大部分标志物改善, 唯独 scc 上涨到 2.8
	1 月 11-31 日, 21 天, 达克替尼 45mg, 头部尚可, 除 scc, 其余都回到正常, 右肩胛骨与胳膊还是不适
	2 月 1-28, 28 天, 奥希替尼 100mg, 肩胛骨胀痛消失, 右胳膊逐渐缓解, 头部不太通透, 其他均尚好。复查, 标志物全部回落, 片子与之前较好时相同
	3 月 1-11, 11 天, 特 150mg, 体感逐渐变差, 标志物 724、153 上升
	3 月 12-24, 13 天, 达克替尼 45mg, 头部感觉尚可, 后有点憋喘
	3 月 25-4 月 3, 10 天, 达克替尼 45mg+4002 100mg*2 憋喘缓解
	4 月 5-23, 19 天, 特 150mg, 前半身体征稳定, 后几天头部不适, 复查 724, scc 上升
	4 月 24-5 月 19, 24 天, 奥希替尼 100mg, 头部症状加重, 晕晃厉害, 上腹不适轻度呃逆, 腹部增强肝门静脉与下腔静脉有一淋巴结, 可能是囊肿。
	5 月 20-6 月 4, 15 天, 达克替尼 20-25mg (剂量搞错了, 误以为是 45mg), 前 3、4 天头部 ok, 随之出现反复, 体感一天不如一天
	6 月 5-10 日, 6 天, 达克替尼 45mg, 第二天头部出现好转, 恢复常态
	6 月 11-23, 14 天, 特 150mg, 后面三四天有时会头晕闷胀, 复查全身, 均同前相仿
	6 月 25-7 月 16, 23 天, 达克替尼 45mg, 整体感觉尚可
	7 月 17-31, 15 天, 特 150mg, 头部感觉一般, 后面几天前胸及后背右侧肩胛骨出现隐胀, 声音嘶哑, 出声困难。
	8 月 1-16, 16 天, 奥希替尼 100mg, 除头部不太清爽之外, 其他均恢复正常
	8 月 17-26, 10 天, 奥希替尼 120mg, 出后面 3、4 天耳朵里像是被水淹住了, 其他感觉都好, 如常人; 复查除 scc, 其他都正常
	8 月 27-9 月 11, 16 天, 特 150mg 耳朵的感觉消失, 头部有眩晕及闷胀感, 后面几天前胸后背有隐隐的胀痛
	9 月 12-23, 12 天, 特 150mg+4002 100*2, 头部体感同上, 前胸后背隐胀痛消失
	9 月 25-10 月 15, 22 天, 达克替尼 45mg, 头部体感少有缓解, 其他如前
	10 月 16-21, 6 天, 特罗凯 150mg, 体感欠佳, 复查, 脑膜胸膜进展
	10 月 22, 特 150mg+奥希替尼 120mg, 症状未改善
10 月 22 日至今, 奥希替尼 120mg+卡帕替尼 (200mg*2), 头部不适症状缓解, 其他体感也明显见好, 尤其是前胸后背的隐胀痛完全消失。	
注, 本文中的易瑞沙是正版, 特罗凯是正版, 奥希替尼是原料, 卡博替尼是原料, 卡帕替尼 280 是原料, 达克替尼是原料, 4002 是原料。	

※治疗总结 因组织穿刺不可行, 外周血的基因检测结果为阴性, 以下内容仅为推测。

(1) 2016 年 6 月至 2018 年 9 月 17 日, MET 扩增应仍为阴性, 有较低丰度的 T790M, 1-2-3 代 EGFR 药的轮换可以有效控制。

(2) 2018 年 12 月 17 日至 2019 年 10 月 21 日, MET 拷贝数增加, 后期转为阳性, T790M 的丰度也逐渐增加。EGFR 药的轮换逐渐失效。

#### ※后续治疗思路

(1) 点点的肿瘤耐药已经转为 EGFR+MET 类型, 后续如果要轮换用药, 可考虑奥希替尼当主药, 卡帕替尼和卡博替尼轮换。或者如果进展, 如果仍无基因检测数据, 可将卡帕替尼换为卡博替尼。

(2) 如果单纯脑实质进展, 可考虑伽马刀放疗, 如果单纯脑膜进展, 可考虑培美曲塞鞘内注射。奥希替尼加量和联合达克替尼也是备选方法。

(3) 如果脑部稳定, 肺部进展, MET 抑制剂更换无效, 可考虑化疗, 比如紫杉醇类或吉西他滨联合贝伐

单抗。

## 【脑转】治疗 经验

<p>过 往 治 疗 效 果 不 好 的 原 因 主 要 包 括：</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血脑屏障使得系统性治疗药物(包括化疗药物以及部分靶向药物)难以通过血脑屏障达到有效治疗浓度。</li> <li>2) 肿瘤细胞在 CSF (脑脊液) 总广泛播散， CSF (脑脊液) 循环受阻，使得鞘内注射化疗药物难以到达肿瘤病灶区域。</li> <li>3) 鞘内注射可选的药物如甲氨蝶呤和阿糖胞苷对于 NSCLC (非小细胞肺癌) 敏感度一般 (目前鞘内注射培美药物正在临床中，值得积极的重视， 部分病友有实战受益)。</li> <li>4) 患者多为肿瘤晚期或者年龄大患者， 一般体质情况差， 难以耐受有效的治疗副作用 (包括靶向脉冲带来的副作用)。</li> <li>5) 晚期的非小细胞肺癌患者 CSF(脑脊液)里的肿瘤细胞可能为耐药细胞，对靶向或者化疗治疗效果差 (譬如不敏感 9291 或者 184)。</li> <li>6) 脑部放疗对脑膜转移患者带来的总生存期和缓解率并不具备优势。</li> </ol>
<p>民 间 脑 转 治 疗 经 验</p>	<p>某专业人士一天遇到三个脑膜转，再说一下脑膜转的策略。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1、不要等，有症状就要正视，持续恶心呕吐、眼睛迷糊看不见、记忆力持续衰退、脑袋长时间不清晰等，这些都有可能是脑膜转的症状</li> <li>2、如果身体没什么大毛病可以取脑髓液的，那就取液做基因检测</li> <li>3、如果不愿意取脑髓液，且可以吃靶向药，例如 EGFR 突变的，如果你正在吃 9291 治疗，肺部稳定，脑部出现症状，直接加量 9291，如果加量后不好，联药——9291 联合 804，或是 3759。不要耽误。如果正在用特罗凯，可以选择换 804、160mg9291、3759 等，或者直接脉特罗凯 (看副作用与效果)</li> <li>4、如果单用 EGFR 靶药还是控制不住，考虑联合下游或者旁路，例如 met</li> <li>5、试一种药 3-7 天，最长 10 天可见效果，如果体感没变化，就换药</li> <li>6、如果没有靶向药可用，做<b>鞘内注射，用培美</b></li> <li>7、身体好，即使有靶向药可用的，也可以做<b>鞘内</b></li> </ol>

补充

### 【关于穿刺】

但是上叶肺部肿块由于位置高，穿刺有点难

因为根据肿瘤生长部位推测肺腺癌概率大。肺腺癌多属于周围性肺癌。鳞癌和小细胞肺癌一般中央型肺癌多见。

## 2、预备方案——骨转

一般会伴随一些骨相关的并发症（骨骼相关事件 SREs）：包括疼痛、病理性骨折、神经根压迫、脊髓压迫、高钙血症等

基本原则	<p>首选靶向药治疗。</p> <p>骨转移因为是通过血行通道实现的，患者在使用靶向药时，抗肿瘤血管生成的抑制剂靶向药，如 184、280、阿西替尼、凡德他尼等一定要用上，最好配合一、二、三代靶向药同时用上。</p>	
后续措施	保骨针	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 唑来膦酸，2 年耐药</li> <li>• 换了进口的择泰，再耐药</li> <li>• 赴台购买 12 支地诺单抗</li> </ul> <p>从私人药商处购买</p>
	射频消融	<p>射频消融是一门新兴的肺癌骨转移治疗技术（这种介入治疗还适用于肝癌等癌症），它解决了手术无法到达、化疗无能为力、放疗效果不佳的尴尬。其主要作用就是用射频针插入骨转移病变之处，杀灭进入骨中的癌细胞，若早发现早治疗效果相当不错，甚至可以不用骨水泥就可能达到治疗目的</p> <p>骨质遭受到破坏，如果发现的早，说不定只要射频消融就行，还可以不用骨水泥</p>
	骨水泥	<p>骨水泥也是目前新兴的肺癌骨转移治疗技术，也可称为是一门 PVP 介入治疗技术。经皮椎体成形术，俗称骨水泥注射治疗技术。</p> <p>要做，得找个好的医院、技术好的大夫。总的来说，风险还是有的，风险在于主刀技术、手术部位</p> <p>现代医学对成骨相当大部分也可以做骨水泥，只不过其手术的难度比溶骨大就是了，因为成骨比溶骨硬、脆了许多。</p>
	局部放疗	<p>肺癌骨转移患者如果不是全身多处的骨转移，仅是一处或两处（最多三处）的骨转移，可以采用局部放疗。骨转移的放疗不同于肺癌病人的全脑放疗和肺部放疗的高风险，只要不是针对胸部，可以说是没有什么大的风险的，可以大胆使用。因为局部放疗一旦有效，可以达到局部杀死癌细胞的效果，并且也可以止痛。</p> <p>特别是癌细胞转移到脊椎、腰椎的患者，在吃靶向药的同时，一定要记住及时采用局部放疗，越早越好，可以避免下肢瘫痪的厄运。而且大家也不必恐惧放疗的副作用，因为骨转移的放疗基本上远离胸部和脑部，所以副作用几乎可以忽略不计。就拿胸椎放疗，它也不是对准胸部或者肺部，而是人体的背部，所以患者和家属尽可放心就是了。</p> <p>肩部、手臂、股骨头</p> <p>1. 体外照射：局部或区域放疗，骨转移放射治疗的常规放疗方法体外放射治疗适应证：          ①有疼痛症状的骨转移灶，缓解疼痛及恢复功能；          ②选择性地用于负重部位骨转移的姑息性放疗（如脊柱或股骨转移）；          ③骨寡转移 SBRT 治疗。          体外放疗常用剂量及分割方法：（选择下列方法之一）：          ①300 cGy/次，共 10 次；          ②400 cGy/次，共 6 次；          ③400 cGy/次，共 5 次；          ④800 cGy/次，单次照射（顽固性疼痛、已发生或即将发生的病理性骨折的患者，推荐剂量为 8 Gy/次-10 Gy/次）；          ⑤对于寡转移或者形成软组织肿块的骨转移病灶可适当提高放疗剂量，包括采用 SBRT 技术。放疗可常规联合双膦酸盐治疗。</p>
	止疼药	吃完第一阶，吃第二阶，之后再吃第三阶

## 2、预备方案——骨转

后续措施	<p>2. 放射性核素：全身性内照射放疗，是肺癌骨转移的一种有效的治疗手段。</p> <p>目前骨转移癌放射性核素治疗常用药物包括：89 Sr 和 153 Sm， 153 Sm 已较少应用。</p> <p>适应证：</p> <p>①经临床、CT 或 MRI、全身骨显像和病理确诊多发骨转移肿瘤，尤其是前列腺癌、乳癌和肺癌骨转移患者且全身骨 ECT 显像病灶处有放射性浓聚；</p> <p>②骨转移肿瘤患者伴骨痛；</p> <p>③白细胞<math>\geq 3.5 \times 10^9/L</math>，血小板<math>\geq 80 \times 10^9/L</math>。</p> <p>禁忌证：</p> <p>①骨显像示转移灶仅为溶骨型冷区；</p> <p>②严重骨髓、肝肾功能障碍患者；</p> <p>③近期（6 周内）进行过细胞毒素治疗患者。</p> <p>常用剂量及方法：89 Sr 常用剂量为 1.48 MBq/kg-2.22 MBq/kg，成人一般为 148 MBq/次，3 个月-6 个月后可重复应用。</p> <p>给药方法：一次静脉缓慢注射给药（1 min-2 min）。注意：该治疗发生骨髓抑制风险较高，且恢复较慢（约 12 周）</p>
------	---

## 2、预备方案——骨转 补充

关于射频	<p>射频消融术操作过程大体是这样：首先，肺癌患者进入一个有特殊设备的手术室，工作人员通常包括电生理医生、助手、护士和技师。患者仰卧或俯卧躺在 X 光检查床上，医务人员会将各种监测装置与患者身体连接，并将病人身体用无菌单盖住，医务人员穿戴好无菌手术衣和手套；接着，医护人员对病人相关部位的皮肤进行消毒，再用局麻药进行局部麻醉，透视下定位，再开 5cm 左右微创口；最后，经正测位确认后，用骨活检针取出数条白色条状组织以备送病理检查，然后用射频针（也称电极针）插入病变骨骼部位后，再逐步加热至 85℃，采用高温的方式杀灭癌细胞。</p>
骨水泥	<p>骨水泥操作过程大体同射频消融术相似，也要采用微创手术，也是在 CT 影象的引导下，将调和的骨水泥待粘稠后，再用高压注射器把骨水泥注入病变的椎骨里，再用表柔比星+奥沙利铂+氯化钠这几种药物的适当混合液注射进病变组织内，并采用高温高压的方法达到杀灭癌细胞的目的。</p>
适用	<p>射频消融和骨水泥是同时使用还是分别使用，这是由病人的病变组织所遭受的破坏程度决定的，轻微的仅用其中一种就可以，严重者须在射频消融的同时注射骨水泥。</p>
费用	<p>射频消融和骨水泥要多少钱？射频针和骨水泥针一针各 1 万，一针只能针对一个部位，其费用的高低取决于骨转移部位的多寡，医保可以正常报销。</p> <p>至于人们关心的射频消融和骨水泥的费用，这是由病变组织的部位及多寡决定的，病变组织越多，所使用的射频针和骨水泥就越多，价格就越贵。通常来说，倘若病变组织只有一处，只要使用一支射频针，那费用大约一万多元，骨水泥价格也差不多，一针也是一万多元。当然，骨水泥原料有国产和进口之分，进口的骨水泥自然也较贵</p>
痛苦副作用	<p>射频消融和骨水泥采用的是局部麻醉和微创，虽说与胸、腹部全麻的大手术比较创伤较小，后遗症也较小，但对患者的身体也还是有一定伤害的，手术过程和之后的疼痛也在所难免。因此，凡是进行射频消融或者骨水泥的患者，也需要一定的体质和意志。尤其是在意识完全清醒的状态下，病人对整个手术过程知道的一清二楚，包括医生之间的对话，由此产生的各种恐惧也在所难免，几个小时的手术磨难过程，没有一定的体质和意志也是承受不了的。</p> <p>至于手术副作用主要是出血，个别人甚至会出血较多，因为骨血管的血流特别丰富；也有个别人出现血肿、感染、血栓形成、栓塞等。</p>

## 2、预备方案——胸膜、胸膈、胸膜粘连、胸膜增厚

肺及胸膜转移	<p>开始可无任何症状</p> <p>当转移较大或累积的范围较广式，可出现咳嗽及呼吸困难、咳血、胸痛等少数可表现为癌性淋巴结炎</p> <p>即使肿瘤细胞沿血管和支气管周围及胸膜和淋巴管道扩散到肺。</p> <p>此类型的肺转移主要症状为呼吸困难，常伴有严重的低氧血症和换气困难，预后较差。</p> <p>单侧性的可表现为：咳嗽、疲乏、虚弱、呼吸困难、部分患有胸痛。</p>
胸水	<p><b>四种情况</b></p> <p>一种是粘性胸腔积液，你比如说胸膜炎，肺炎，就是胸腔里造成的炎症所造成的胸腔积液。</p> <p>第二种是肺癌，胸膜转移造成的胸腔积液。</p> <p>第三种是肿瘤，在肺上的肿瘤需要血供，刺激胸膜，造成的胸腔积液。</p> <p>第四种是淋巴增大，把淋巴管堵了这样胸腔积液过滤不出去，渗不出去。胸腔积液又分渗出液和漏出液，这是不一样的，医生会做检测。一种常见且难以控制的并发症，是肺癌晚期的重要标志之一。</p>
	<p><b>处置</b></p> <p>早发现早治疗。少量的胸水对患者的生活质量影响不大，但是当胸水量&gt;3000ml的时候，临床医生会采取抽取的措施，来缓解呼吸困难，但是这种做法只能缓解，不能根治胸水，胸水周而复始，确实很难控制。所以，最好还是在胸水初发的时候，积极进行原发症的治疗（既肿瘤本身的治疗），防止胸水加重到覆水难收的地步。</p> <p>一、首选靶向药</p> <p>1、E靶药+280。184 在实战中对肺癌骨转移、淋巴转移，以及并发症如胸水、腹水、胸膜增厚、胸膜粘连等的治疗有效率很高。</p> <p>2、倘若胸水仍源源不断，实战中患者创造了用 6244、804、索拉菲尼、120、1120、7080 等来联以上一至三代药，继续打立体组合拳，竟也有患者有效的。【倘若仍胸水源源不断，可试 6244 联 184、280、804 或阿帕替尼、索拉菲尼、7080 等来联以上一至三代药，继续打立体组合拳。】</p> <p>二、倘若穷尽了靶向药的各种组合仍无效，就要使用介入治疗的方法了。</p> <p><b>胸腔引流+药物灌注</b></p> <p>对于一些恶性的胸腔积液，特别是已经检测到癌细胞的胸水，医生可能会在抽水后给与药物灌注，来治疗癌症。</p> <p>常用的药物有卡铂、顺铂、恩度、白介素、博来霉素、贝伐珠单抗</p> <p><b>单药治疗</b></p> <p>博来霉素胸腔注射：是治疗恶性胸腔积液最有效的药物之一，有效率 83% 左右。其无骨髓抑制和免疫抑制作用，缓解期长，局部刺激性小，对肺组织无毒性，患者耐受性良好，不影响患者同时接受联合化疗。用药方法：30~40 mg/m<sup>2</sup> IP，用静脉穿刺置管技术，首先将静脉用管置入胸腔内引流，尽量将胸水引流干净，然后将 50~60 mg 博来霉素溶于 50~60 mL 注射用水或生理盐水注入胸腔内，用肝素帽将封闭导管。病人每 5 分钟变换一次体位，持续 20 分钟以上，以使药物与胸膜腔均匀接触。观察 5~7 天后如胸水不再产生可拔掉导管，如胸水又产生或增多，可再次抽胸水并注药 1 次。</p> <p>白介素-2（IL-2）胸腔注射：IL-2 治疗的有效率为 21%~95%，与癌肿有关。非小细胞肺癌患者恶性胸腔积液控制率约为 62%。用法：100~300 万 IU/ 次，每周注射 1 次，连用 2~4 周。选用胸腔穿刺或胸腔导管闭式引流尽量抽尽胸水后，将白介素 -2 溶于 10~20 mL 生理盐水中，然后将药物注入胸腔内。胸腔内给药前半小时可给予非那根 25 mg 肌注、解热镇痛药如消炎痛 25 mg 口服以减轻胸腔给药后引起的寒战、发热不良反应。</p> <p><b>联合药物灌注</b></p>

胸水	处置	<p><b>联合药物灌注（续）</b></p> <p>比如：贝伐单抗+顺铂/博来霉素。第一次是顺铂加贝伐单抗，把胸水抽出来，不要全部抽干，抽出来以后往里注射贝伐单抗和顺铂，病人在床上来回翻滚，这是第一次。隔四五天做 B 超看看胸腔积液有没有减少，然后再引流出来，看看胸腔积液的颜色有没有变浅。第二次不能使用顺铂了，因为顺铂不能连续在短时间使用，只能使用博来霉素加贝伐单抗，基本两次就可以搞定胸腔积液，这个有效率都在 85% 以上。手术：胸膜固定术这种手术国内比较少见，且比较残忍。主要利用滑石粉、四环素等灌注在胸腔两层膜的腔隙中，结痂封闭腔隙。靶向治疗靶向药物主要治疗的是肿瘤本身。但是如果起效，随着肿瘤的缩小和消失，胸水也会慢慢被吸收。饮食注意蛋白质的补充：如果是肺癌手术后的由于蛋白引起的胸水，可以适当补充蛋白质，最好是吃一些优质的蛋白。比如深海鱼、豆类等。乳糜性胸水：如果是乳糜样的胸水，像浓稠的淡黄色牛奶一样，那么治疗期间一定少吃油脂类的食物。</p> <p><b>PS：心功能不全，需要提前告知医生</b></p> <p><b>胸腔引流+药物灌注</b>对于一些恶性的胸腔积液，特别是已经检测到癌细胞的胸水，医生可能会在抽水后给与药物灌注，来治疗癌症。</p> <p>常用的药物有卡铂、顺铂、恩度、白介素、博来霉素、贝伐单抗</p> <p>=====石老师文章=====</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1、穿刺引流：胸腔穿刺抽液是缓解患者胸闷、呼吸困难等症状的有效方法，但单纯抽液胸水控制率低，大多数在 1~3 天内复发，几乎可以说抽多少又长出多少。且反复抽液会使蛋白质大量丢失，因此，在抽胸水的同时千万不要忘了要输入人血白蛋白。否则抽走的表面上是血水，实质上是人体的蛋白质，不输入白蛋白，几次之后，患者蛋白质就被抽光了，会加快病人的生命旅程。因此可以说穿刺引流也仅是暂时起缓解作用罢了。</li> <li>2、内置胸腔引流管：早年用胸腔粗管引流操作复杂，损伤大，患者者拔管后伤口难愈合，现已不提倡采用。目前多数采用细管引流（外径 3~5 mm），操作简便，损伤小，易注药，现在较广泛使用。</li> <li>3、化疗：对化疗敏感的小细胞癌患者的胸腔积液全身化疗有一定效果，有大量胸水的可单纯抽液后进行全身化疗。化疗药可用博来霉素、多柔比星、米托蒽醌、顺铂、阿糖胞苷、依托泊苷、氟尿嘧啶、丝裂霉素等。</li> <li>4、使用胸膜硬化剂：如四环素、滑石粉、强力霉素等，有效率高，缺点是副作用大，药物来源有限。</li> <li>5、使用生物制剂：如 IL-2、INF、TNF 等，副作用小点。</li> <li>6、用博来霉素胸腔注射：博来霉素是治疗恶性胸腔积液最有效的药物之一。此药无骨髓抑制和免疫抑制作用，缓解期长，局部刺激性小，对肺组织无毒性，患者耐受性良好，提倡使用。该药注射后观察 5~7 天后如胸水不再产生可拔掉导管，如胸水又产生或增多，可再次抽胸水并再注药 1 次。该技术在临床上使用即简单又安全，可以较长时间留置、反复引流及治疗，具有临床推广价值。</li> <li>7、白介素-2 胸腔注射：这实际上也就是用 IL-2 治疗的方法，有效率也挺高的，对于非小细胞肺癌患者恶性胸腔积液控制率约为 62% 左右。用法：一次用 100~300 万 IU，每周注射 1 次，连用 2~4 周。选用胸腔穿刺或胸腔导管闭式引流并尽量抽尽胸水后，将 IL-2 溶于 10~20 mL 生理盐水中，然后将药物注入胸腔内。</li> </ol>
----	----	---

## 2、预备方案——腹水

治疗上常需要以利尿、补充白蛋白、放腹水等为主的综合治疗。期间可给予香菇多糖、胸腺五肽、胸腺法新等增强免疫力治疗，同时要限制液体量的输入（1-1.5L），让患者多食含蛋白质高的食物。

	适应症	优点	缺点
利尿剂治疗	中等量以上的腹水	可缓解	有效率低，有肾衰竭的风险
腹腔穿刺放液	利尿剂治疗及营养支持无效	快速缓解	维持时间较短，反复穿刺并发症发生率高
腹腔置管引流术	穿刺放液并发严重电解质紊乱；需反复放液而行腹腔静脉分流术有禁忌者	快速缓解，降低反复穿刺对机体的伤害	可引起发热、感染等并发症
腹腔静脉分流术	反复穿刺放液仍不能控制症状且预期生存期超过1个月	可缓解，减少蛋白质流失，可提高血浆蛋白水平	发生出血、阻塞、感染的风险高
腹腔灌注化疗+热疗	中、大量腹水病伴有严重腹胀、免疫力低下	见效快，有效率高	化疗药物毒性引起胃肠道不适、血糖升高
免疫治疗	中、大量腹水，体质较差	对机体刺激较微，无消化道毒副反应	疗效差异大
靶向治疗	中、大量腹水	可缓解，选择性高	联合用药的副作用

目的	恶性腹水最重要的治疗目标是症状缓解
思路	对于初次出现或少量的患者无需专门治疗。注意卧床休息，低盐饮食（每日食盐量 2~4 g）。适当限制水的摄入量（每日入水量约 1~1.5L）。 对于中等量（500ml-3000ml）及以上的腹水则需要进行相应治疗。
1 一般性治疗	
利尿剂治疗	中等量以上的癌性腹水患者，尤其是合并有肝损害的患者，首选螺内酯，辅以呋塞米或氢氯噻嗪等进行利尿治疗。如果伴有低蛋白血症（25g/L），可给予人血白蛋白输注，同时给予呋塞米 40mg 静推。 利尿剂治疗有效率为 44%。利尿剂治疗过程中应注意监测电解质和尿素，注意高钾血症和血环血流量下降引起肾衰竭的可能。利尿药的种类与剂量应遵循因人而异、因腹水多少而异及因原发病而异的原则一般而言，腹水可经腹膜回吸收入血液中，再经肾脏排出体外。但腹膜每天回吸收入血液中的腹水量有一定的极限，因此，并非利尿药的用量愈大，腹水减少愈明显为此利尿药的用量应根据不同疾病而定并应从小剂量开始逐渐增大用量。 当腹水为漏出液且量大而利尿效果欠佳时，为改善肾脏的血流供应，可适当应用血管扩张药，例如静脉滴注川芎嗪每天 100~150mg 或多巴胺 20~40mg 有利于增强利尿效果。

<p><b>腹腔穿刺放液</b></p> <p>对于利尿药治疗和营养支持治疗无效的患者需进行腹腔穿刺放液,90%的患者症状缓解,平均维持 10.4 天,一般需反复进行。</p> <p>反复大量穿刺放液有引起有效循环血量降低、低钠血症、肾功能障碍和低蛋白血症等危险,因此对高危患者可在放液同时使用白蛋白或右旋糖酐静脉滴注扩容。当大量腹水影响到患者的呼吸或患者腹胀症状重而难以忍受时,可采取放腹水治疗,以减轻症状。每次抽取腹水量以 1000~3000ml 为宜;抽完腹水后可向腹腔内注射多巴胺 20mg,可增强利尿效果由于大量多次放腹水可导致蛋白质与电解质的丢失,腹水感染的机会也会增加故应避免。</p>
<p><b>腹腔穿刺置管引流术</b></p> <p>适用于穿刺放液并发严重电解质紊乱,或需反复放液而行腹腔静脉分流术有禁忌者。</p>
<p><b>腹腔静脉分流术 (PVS)</b></p> <p>PVS 包括 LeVeen 或 Denver 分流术,与穿刺放液比,不仅可缓解症状,同时能避免反复腹腔穿刺引起大量蛋白流失,并提高低蛋白血症患者的血浆蛋白水平。适用于反复穿刺放液仍不能控制症状且预期生存期超过 1 个月的患者。但以下患者相对禁忌:</p> <p>有凝血机制障碍、肝功能衰竭、近期或正合并感染、包裹性腹水、腹膜假性粘液瘤、血性或乳糜性腹水蛋白浓度大于 45 g/L 的患者。</p> <p>腹水细胞学阳性或伴有心功能衰竭或肾功能衰竭的患者。</p> <p>肠道肿瘤患者。</p>
<p>2 辅助抗肿瘤治疗</p>
<p><b>腹腔内灌注化疗+热疗</b></p> <p>临床数据显示,腹腔内灌注化疗药物,如顺铂、氟尿嘧啶、紫杉醇等可有效控制腹水,一般给予 1-2 次即可见效,有效率为 40%-60%。腹腔热灌注化疗是指将含化疗药物的灌注液精准恒温、循环灌注、充盈腹腔并维持一定时间,预防和治疗腹膜的种植转移。多项研究已证实热疗联合腹腔灌注化疗可以提高恶性腹水治疗疗效。一般认为给药剂量应不超过静脉用药量。</p> <p>灌注液主要以生理盐水为主,腹腔热灌注化疗的容量为 3000ml-5000 ml、常用灌注流量为 300-600 ml/min,灌注时间 1 h。需要注意的是,用生理盐水稀释溶解奥沙利铂和国产的卡铂时会引起药效不稳定,这两种药物的灌注溶液需用 5% 葡萄糖溶液,术中可引起血糖升高,需作相应的处理。</p>
<p><b>免疫治疗</b></p> <p>恶性腹水治疗常用的药物还有干扰素、肿瘤坏死因子 TNF、IL-2、OK-432、高聚金葡素、短小棒状杆菌和红色诺卡菌细胞壁骨架等,一般采用腹腔内注射。</p> <p>因疗效差异较大,目前尚缺乏统一的使用指导原则和建议。</p> <p><b>重组改构人肿瘤坏死因子</b></p> <p>重组改构人肿瘤坏死因子 (rmhTNF) 不仅可以诱导免疫细胞的活化发挥抗肿瘤的作用,而且还可以使浆膜产生化学性炎症使浆膜腔粘连闭塞,可用于浆膜腔内灌注,且对机体刺激轻微,无消化道毒副反应。</p> <p>rmhTNF 单药治疗恶性腹腔积液的 ORR 为 42.86~46.03%。常规推荐剂量为 300 万 IU/次;在穿刺引流腹腔积液后,用 30-50 ml 生理盐水稀释,然后腹腔内灌注。</p> <p>有研究表明 rmhTNF 与顺铂联合治疗恶性腹腔积液有效率优于顺铂单药治疗。常见的不良反应有:乏力、疼痛、消化道反应、皮疹、浮肿等</p>
<p><b>靶向药物治疗</b></p> <p>有文献报道,血管内皮生长因子 (VEGF) 参与腹水产生。血管抑制剂,如 VEGF 抑制剂、VEGFR 抑制剂、血管内皮抑素已应用于恶性腹水的治疗,具体疗效有待进一步证实。</p>
<p>癌症晚期的恶性腹水治疗是一个复杂的过程,是以利尿、补充白蛋白、腹腔穿刺放液及联合抗肿瘤治疗为主的综合治疗。</p> <p>恶性腹水若治疗不及时,一方面会影响患者的生活质量,另一方面还会加速肿瘤的进展,患者应做到早发现、早治疗,调整饮食、提高免疫力,将风险降到最低,争取最大限度地延长生存时间。</p>

## 2、预备方案——腹水 饮食特别注意

<b>限制水、钠的摄入</b>	腹水患者，尤其是低蛋白血症所致者，应严格控制钠盐的摄入量，其次是水的摄入量；饮食上宜进高糖、高蛋白、高维生素、低脂饮食；低盐饮食也适用于所有的漏出性或渗出性腹水患者，目的是尽可能多的将体内多余的水经肾脏排出体外。
<b>1. 忌吃过硬食物</b>	由于患者门静脉高压引起了患者食道下端和胃底血管变粗、管壁变薄。这时吃过于粗糙的食物如未经细嚼就吞入胃中，就有可能刺破或擦破血管而引起大出血，使肝腹水患者出现消化道出血，导致病情恶化。上消化道出血是肝腹水病人的常见并发症和死亡原因之一，不可大意，因此，肝腹水患者在饮食当中要注意对于过硬的食物最好不要食用。
<b>2. 忌食过多蛋白质</b>	肝腹水病人饮食中多吃一些蛋白质，这不仅能够提高患者血浆蛋白含量，还可以防止或减少肝脏的脂肪浸润，而且还可以促进肝组织恢复和再生，因此蛋白质的食物在肝腹水患者的饮食中相当重要。然而，如果一日三餐吃进去的蛋白质总量过大超过了每天每公斤体重 2-3.5 克的限度，就会有副作用的产生，这是需要肝腹水患者在饮食上要注意的。
<b>3. 忌食盐过量</b>	肝腹水病人由于肝脏破坏使抗利尿素的功能减弱，因此尿量减少，使盐滞留在体内，加之血浆蛋白的减低而出现浮肿或腹水。因此，肝腹水病人应严格控制食盐的摄入量。肝腹水患者每日吃盐不超过 5 克；水肿严重者，不得超过 1 克。
<b>4. 忌食辛辣食物</b>	肝腹水患者门静脉高压会引起食道下端、胃底和肛门静脉扩张，而且肝腹水常常并发胃粘膜糜烂和溃疡病。若进食辣椒等辛辣食物，会促使胃粘膜充血、蠕动增强，从而诱发上消化道出血，引起肛门灼痛和大便次数增多，加重痔疮，引起肛裂，因此肝腹水患者一定要注意饮食当中禁忌食用辣椒，以免导致病情的恶化。
腹水主要是因低蛋白血症引起血浆胶体渗透压降低所致者，除多进蛋白含量高的食物外，还应适当静脉补充白蛋白以提高血浆胶体渗透压输注白蛋白后，利尿药的利尿作用可更好发挥尿量会明显增加。	
近年来有研究发现如系肝病低蛋白血症所致腹水者，可采用重组人生长激素(Human growth hormone recombinant; Somatropin)治疗，其机制是该药可促进肝细胞对蛋白质的合成，以提高血清白蛋白的含量。	

## 2、预备方案——淋巴

分期部位	症状	治疗
肺门淋巴结转移 N1 肺门淋巴结	会压迫气道引起肺炎及胸闷气短	可以手术，但还需要临床医生结合肿瘤大小，生长位置综合判断。
纵隔淋巴结转移 N2 纵隔	会压迫喉返神经引起声音嘶哑，刺激性咳嗽、胸闷、气短，压迫气管引起呼吸困难。上腔静脉综合症症状有面、颈及上肢浮肿。	
对侧淋巴结转移 N3 锁骨上或颈部	在颈部摸到肿块，但没有痛感	不能手术。 靶向药、化疗
肺部以外的淋巴结	颈部或腋窝上可能会形成肿块，与患有咽喉炎的肿胀腺体相似（但通常更为坚硬），一般不会有疼痛感。	

## 2、预备方案——肝脏转移

分期	症状	治疗
早期	可能不会引起任何症状，临床诊断主要手段依靠诸如术前 CT 和超声等影像学检查。	靶向药 化疗
	出现症状时，可能包括身体右侧肋骨下的疼痛，食欲不振和恶心，可伴有门冬氨酸氨基转移酶或胆红素升高等表现。	在极少数情况下，如果仅存在单个肿瘤或少数肿瘤，则可建议手术切除肿瘤。有时也可以采用介入治疗（经导管动脉栓塞化疗 TACE）。这是一种阻止血液流向肝脏一部分的过程，致使存在的癌细胞无法存活。
最终	肝功能衰竭、转移性肝癌破裂出血以及静脉癌栓。肺癌肝脏转移症状为肝区疼痛、黄疸、腹水等消化道症状，不明原因的消瘦、肝部区域性疼痛以及体表黄疸等现象，B 超出现肝部肿大、质中或硬，边缘形状不规则，表面不平等。	

## 2、预备方案——肾上腺，发生率为 10%~15%

分期部位	症状	治疗
最早期	肾上腺转移癌起病隐匿，往往无肾上腺内分泌功能异常表现，通常在癌症影像学检查时偶然发现。	对于肺癌肾上腺转移的治疗，仍以外科手术切除治疗为主。
“中期”	<p>故肺癌患者如出现腰背部<b>胀痛</b>症状应考虑肾上腺转移癌的可能，即使无腰背部胀痛症状，也应检查肾上腺，以免漏诊。在肾上腺转移后可呈现 Addison 病（肾上腺皮质功能减退症），出现食欲不振、腹泻、皮肤色素增加、腋毛脱落、低血压等。</p> <p>肺癌早期发生的肾上腺转移，多通过淋巴转移，且转移至同侧肾上腺多见；而进展期则多通过血行转移，此时对侧或双侧转移的几率增加（甚至多于同侧、单侧转移）。95%的肾上腺转移癌无症状，且体积小（&lt;5cm）一般无腰部不适。</p> <p>肾上腺转移癌手术治疗的指征主要有 孤立性肾上腺转移（单侧或双侧）； 原发肿瘤得到控制； 肾上腺转移癌未浸润周围组织，并可切除； 全身情况可以耐受手术。</p>	<p>但手术切除治疗的适应证应包括原发癌得到控制、转移癌部位单一、患者身体状况较好能耐受手术等。</p> <p>而对于合并其他部位转移无法手术患者，根据病理类型，可以考虑 靶向药物 化疗放疗</p> <p>放疗及微创治疗 放射治疗 射频消融 冷冻消融 微波消融 化学消融</p>
<p>如果肺癌肾上腺转移，能做手术切除，肾上腺转移病灶，然后再做全身治疗，控制肺癌原发病灶，可能效果比较好一点。但一般肾上腺转移瘤在做手术可能性比较小，只能够考虑做介入治疗、放疗，还有肺癌原发病灶，可以做全身的化疗以及靶向药物等治疗来控制病情。一般生存率可能在短期内 1-2 年还是可以，时间长了就不好说，因为肺癌的类型不知道，还有肺癌能做哪些治疗以及对治疗的效果也不一样。如果是肺腺癌，即使晚期出现肾上腺转移，如果基因检测有突变，能用靶向治疗可能生存率也会提高很多，具体多长时间，只能够边治疗边看，没办法确定。</p>		

## 日常验血与观察

### 一、血常规（主要看）：

1、白细胞，↓偏低：说明身体抵抗力差、免疫力差，就容易感冒或皮肤表面容易感染病。↑ 偏高：说明身体可能有炎症，如扁桃体炎、肺炎、阑尾炎等，必须马上消炎。如果白细胞高得太多，则有可能跟血液病有关，应到医院血液科做进一步检查。

2、红细胞↓ 偏低：可能会贫血，典型的表现为上楼气喘吁吁，脸色蜡黄。↑ 偏高：会使得血液黏度增大，引起血液流通不畅。

3、血小板↓ 偏低：血小板减少或会存在再生障碍性贫血、放射性损伤、急性白血病、上呼吸道感染等症状或疾病。↑ 偏高：血小板增多或会存在骨髓增生性疾病。

### 二、生化全套（主要看）：

1、尿酸↓ 偏低：见于恶性贫血、Fanconi 综合征等。↑ 偏高：肾小球滤过功能损伤；体内尿酸生成异常增多。

2、血肌酐↓ 偏低：老年人、消瘦者血肌酐会偏低，一旦上升，要警惕肾功能减退可能。↑ 偏高：见于各种原因引起的肾小球滤过功能减退。

3、尿素氮↓ 偏低：主要见于肾功能障碍、严重的肝脏疾病病人和肺癌转肝迹象。↑ 偏高：(1)肾功能不全、急性肾小球肾炎、肾盂肾炎、肾衰竭，而且其尿素升高与病情成正比。(2)肾前因素如水肿，脱水，循环功能不全，心功能不全，休克等。(3)肾后因素如尿路结石，前列腺肿瘤或肥大等原因引起的尿少；尿滞留。(4)体内蛋白质分解旺盛，如上消化道出血、甲亢等。(5)生理性增高见于高蛋白饮食。

4、丙氨酸氨基转移酶↑ 偏高：多见于肝胆病如病毒性肝炎、肝癌、肺癌转肝、肝硬化活动期、中毒性肝炎、脂肪肝，胆结石，胆管炎，胆囊炎；心疾病如心肌梗死、心肌炎、心功能不全时的肝淤血、脑出血等；骨骼肌病如多发性肌炎、肌营养不良等。

5、谷草转氨酶↑ 偏高：急性肝炎、药物中毒性肝坏死，肝癌，肺癌转肝、肝硬化，慢性肝炎，心肌炎，胸膜炎，肾炎及肺炎；进行性肌营养不良，皮炎，脐压性肌肉损伤时也可升高。

6、碱性磷酸酶↓ 偏低：重症慢性肾炎、贫血等。↑ 偏高：骨骼疾病如佝偻病、软骨病、骨恶性肿瘤、肺癌骨转移等。

### 三、肿瘤标志物（主要看）：

1、CEA（癌胚抗原），这是肺癌病人主要的肿瘤标志物，高了证明癌负荷重，癌细胞活跃，肿瘤有往远处转移的危险。但有的肺癌病人 CEA 不敏感，那就要多检查以下的项目了，一般情况下总有一样会敏感的。

2、CA15-3 可以作为乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌和胃肠道癌中指标的标志物。（详细内容见：肺癌病人如何制定适合自己的治疗方案（四））

3、CA19-9，胰腺癌患者该项指标较敏感。但肺癌患者有的对此指标也敏感。（肺癌病人如何制定适合自己的治疗方案（四））

4、CA125，是上皮性卵巢癌和子宫内膜癌的主要标志物，但有的肺癌患者对此却十分敏感，CA125 高预示预后效果差。（肺癌病人如何制定适合自己的治疗方案（四））

5、还有 CA724、NSE、SCC、等，都可以作为肺癌患者的标志物。（肺癌病人如何制定适合自己的治疗方案（四））

6、细胞角蛋白 19，即 CYFRA211 也是肺癌的一项重要指标，超标了就说明癌负荷重。

**癌细胞是既聪明又狡猾的家伙，其活动也有季节性。目前季节已经是深秋初冬了，此时癌细胞开始复苏，从入冬开始到明年春天这个阶段是癌细胞活跃的时期。这个时候由于是癌细胞冬眠的苏醒，每个病人和家属在制定治疗方案的时候，就要考虑一个月比一个月要加强对癌细胞的打压。到明年五月份的时候，癌细胞又重新进入冬眠，**

临床以咳嗽、胸痛、发热、气急为主，咯痰或稀或稠，甚则咯痰带血或为血痰。

肺癌的多发于各级支气管，右肺比左肺多发，叶支气管比总支气管多发。

## 半年复查要做哪些项目

### 一、CT:

- 1、MDCT 胸部平扫（这次仍用平扫，非特殊原因不用增强，减少副作用）；
- 2、ECT 全身骨扫描（半年至一年一次，已经超过一年未检查了，此次一定要做）；
- 3、PET / CT 不做，一般情况下不要检查。

CT 和核磁共振的种类和作用。

- 第一个是 MDCT, MDCT 就是我们通常所说的螺旋 CT 它的主要作用是作为普通检查和复查的时候使用的。
- 第二个是 PET-CT, 也就是我们通常所说的派特 CT 它的主要作用是对肺癌病人疑难杂症进行确诊时使用的
- 第三个是 ECT, 这是肺癌病人确诊是否全身有骨转移的主要检查设备。
- 第四就是 MRI, 也就是我们通常所说的核磁共振, 它主要是针对肺癌病人脑部的确诊, 以及身体其它某一个部位局部的确诊进行使用的。

二、MRI: 头部磁核增强每半年至一年一次, 已经一年了, 这次必须检查。

三、心电图: 每二个月一次, 24 小时动态心电图根据需要检查即可, 因本人有高血压史, 这次要做。

### 肺癌影像常用检查项目

- 1) 肺部 CT: 肺部原发肿瘤状态
- 2) 脑部增强核磁: 脑部转移和其它基础病
- 3) 骨扫描: 全身骨转移状态
- 4) 局部增强核磁检查: 利于局部确认
- 5) 腹部 CT: 腹部转移状态
- 6) 胸部腹部 b 超: 胸腹部和胸腹水等
- 7) 心脏彩超、心电图: 心脏功能分析

四、血液: 这是肺癌患者监控预后的重要手段, 必须认真对待。

- 1、血常规（可以每两个月检查一次, 可选上次检查不正常项目或全套）; 血相和免疫体质基础
- 2) 肝肾功能: 肝肾功能状态
- 3) 心酶指标: 心肌功能风险
- 4) C 反应蛋白: 炎症风险
- 5) 电解质: 人体电解质状态
- 6) 凝血指标 5 项: 血栓风险
- 7) D2 聚体: 血栓风险
- 8) BNP 脑钠肽: 心衰风险

2、生化全套（每两个月一次, 可选上次检查不正常项目或全套）;

3、肿瘤标志物（必须尽量做到每个月一次, 每次可选敏感项目检查或全套八项）。

A、CEA ; B、NSE; C、CA125; D、CYFRA211; E、CA724; F、CA199; G、SCC; H、CA153  
CEA 全身监控 CA125 胸腹水和髌骨以下位置监控 CA199 腹部肝肾肠和腰椎位置监控  
CA153 肺、胸椎、肋骨等位置监控 NSE 脑部、小细胞转化可能监控

五、腹部彩超: 每三个月至半年一次, 此次已经半年了, 必须做。腹部彩超主要做肝、肾、胃、脾、胰腺、腹膜后等部位, 可要求医生一次性完成。

六、心脏彩超: 根据需要确定是否检查, 因本人有高血压, 心脏是人体重要器官, 此次必须检查。

七、大、小便: 可根据需要而定, 不必每次都查。

说明:

- 1、此检查项目适用于肺癌四年以上患者, 四年以下患者可适当调整, 时间相对
- 2、肺部或腹部复查只要平扫就可以, 不用增强。这点在复查时要向医生说明, 不然许多医院都是直接开增强。多花钱不说, 注射增强剂和口服显像液对人体都有一定的伤害。
- 3、全身骨扫描是 ECT 好还是核磁共振好? 它们各有不同之处, ECT 是针对全身骨骼的扫描, MRI 是针对局部的。正确的做法是先全身 ECT 扫描, 之后再对有怀疑的部位进行核磁增强加以确认。
- 4、血象这一块很重要, 因为病人不宜月月 CT 检查, 因此血液检查就成了预后监测的主要手段。其中肿瘤标志物有 8 项, CEA 是肺癌病人主要项目, 但有人 CEA 不敏感, 这时就要多查几项。正常情况下, 每个人都有 2—3 项敏感, 以后复查就查敏感的项目就可以了。血常规、生化全套, 住院复查可报销时就全查, 门诊自费就查上一次有高有低的项目即可, 也一定要月月都查, 这样可以节省开支, 同样达到监测目的。
- 5、肿瘤标志物有条件的患者, 最好是一个月检查一次, 抽血检查对人体没有什么伤害。
- 6、血液、B 超、核磁共振、心电图等检查对人体几乎没有什么伤害, 可大胆放心检查。
- 7、另外大家要切记, 每次检查之后, 所有报告资料都要复印留底, 便于今后比对和使用。切忌每次检查完之后, 所有报告单都被医院收归病案室, 已经被收归的, 应带上身份证和医保卡或就诊卡去医院病案室复印。

## 后靶向时代的 3 个阶段

### 1 后靶向时代早期

- 轻微炎症血相体现
- 轻微凝血功能和 D2 聚体紊乱
- 轻微贫血血相，开始乏力
- 胃口开始下降，消化代谢功能下降
- 体重开始下降，身体开始缓慢消瘦
- 转移灶对身体器官功能的破坏开始呈现，体感开始变差
- 免疫系统状态分析：免疫耗竭明显，肿瘤微环境中免疫抑制上调
- 走出“后靶向时代”绝境的有效率预估：> 80%

### 2 后靶向时代中期

- 明显出现炎症血相，需要借助抗生素打压
- 明显出现凝血功能和 D2 聚体紊乱，需要抗凝治疗
- 明显出现贫血血相，身体乏力明显
- 明显出现胃口下降，消化和代谢功能变差
- 明显出现体重下降，身体消瘦明显
- 转移灶对身体器官功能的破坏明显，体感明显变差
- 免疫系统状态分析：免疫开始衰竭，肿瘤微环境中免疫抑制主导
- 走出“后靶向时代”绝境的有效率预估：> 40%

### 3 恶液质（后靶向时代晚期）

- 严重炎症血相，各类抗生素无效
- 严重凝血功能和 D2 聚体紊乱，或合并血栓
- 严重贫血血相，身体极度虚弱无力
- 严重胃口丢失，消化和代谢功能孱弱
- 严重体重下降，身体非常迅速的消瘦
- 转移灶对身体器官功能的破坏严重，面临呼衰和心衰危险
- 免疫系统状态分析：免疫耐受并衰竭，肿瘤微环境中已无免疫力量
- 走出“后靶向时代”绝境的有效率预估：0%

无疑，走出“后靶向时代”绝境的最佳时段是在后靶向时代的第 1 和第 2 个阶段，越往后，成功机率越低，而一旦进入恶液质阶段，在我查阅的所有资料中，没有看到世界上任何一例可以在恶液质阶段成功回到稳定控制肿瘤阶段的先例。所以逆转的希望只有在后靶向时代的第 1 和第 2 阶段，也既在免疫没有完全耐受和衰竭、肿瘤微环境仍然有可能存在“改善”可能的前提下。

## 日常观察

实战上的观察，实质上就是对病人体感（象）的观察。这是一项很重要的工作，病人及家属对患者体感的观察比血象、CT 等的观察更为及时和具体，也显得更为重要，这是一项细心活，观察的好可以掌握病情，做到心中有数，处理起来不慌不乱。那么如何对体感（象）进行观察呢？

下面我具体讲一下，先从头部开始。

## 一、头部：

头部症状的观察是重中之重，许多症状都是可以通过人的五官表现出来的。如头痛、头晕、耳鸣、眼花、恶心呕吐（尤其是喷状式的呕吐）、步伐不稳、性格变异、视物模糊、癫痫、昏睡不醒、失忆等等症状（详见《谈谈肺癌脑转移的症状》一文），基本上就可以确定为肺癌脑转移。肺腺癌的病人比肺鳞癌病人发生脑转移的风险要大很多。尤其是凶险的脑膜转移，只有早发现早治疗，才能脱离危险。如果肿瘤压迫视觉神经，还会导致双目失明，脑转还会导致脑水肿、颅压增高的症状，如果处理不好或者不及时，会导致病人休克、昏迷直至死亡。脑转是肺癌病人死亡的主要原因之一。

再比如咳嗽，应该说肺癌病人的咳嗽是很普遍的，偶尔咳嗽或痰难于咳出是正常的，但如果持续咳嗽甚至激烈咳嗽，各种药物均无法控制时，就是肿瘤压迫气管、胸水增多等原因的外在表现。如果咳嗽时痰中带血或血丝，不管是什么颜色，除了牙龈出血之外，从喉咙深部出来的基本上是肿瘤浸润至毛细血管，导致毛细血管破裂形成的，预示病情进展，当然也可能其他原因导致毛细血管破裂，要查明、分辨清楚。如果咳嗽伴痰难于咳出，此时正确的方法不是止咳而是要化痰。痰在肺深部如不咳出，就犹如人体无法排便一样，不能排毒，会产生严重后果。这时可以人工辅助咳痰，方法是用手心成空心状朝病人背部由下往上轻拍并逐步加重至颈部下方，反复多次帮病人咳出，切忌朝一个部位猛拍，那样不但无济于事反而增加病人痛苦。如果人为助力不能解决问题，那么就要用上雾化器，家里没有设备的要上医院（详情见《肺癌患者咳嗽治疗方略》一文）雾化。

另外，还要观察病人的口鼻呼吸，如果出现呼吸困难或者出多进少或者呼吸微弱，应立即使用呼吸机或上医院抢救，因为这是肺不张、放射性肺炎、间质性肺炎、以及心脏功能衰竭的晚期表现。至于肺癌病人气喘，走几步就气喘吁吁，甚至上气不接下气，就有可能肿瘤压迫到气管或者呼吸道，但也有可能心脏问题，如心脏供血不足，左心房舒张异常，心率、血压不正常（尤其是高血压）等，要找出其真正的原因。

再观察病人的食欲，这是极其重要的。肺癌病人如果偶尔口感不好，胃肠不舒服而没有食欲，吃不下饭菜是正常的，此时不必要太过紧张。但如果是持续数天食欲一直下降，饭量一直减少，那就要注意了，预示病人病情在发展，如果完全无法进食，理论上人的生命已进入倒计时，纵使输营养液维持，之后仍不能进食，也是维持不了几个月的。所以说食欲好坏是衡量一个肺癌患者病情预后好坏的风向标，只要病人能大碗吃饭，大口吃菜，你放心好了，不要去纠结什么 CEA 又高了多少，什么 CT 显示仅是与以前相仿等等。可以放心说，病人死不了的，尽管放宽心就是。所以我一再强调病人能吃什么，想吃什么都不要忌口，因为食欲减退是晚期肺癌病人的早朝症状（详见《肺癌病人康复“五要素”之二（合理营养篇）》一文，以及《肺癌患者如何解决食欲差》一文）。

再听病人讲话的声音，如果声音持续嘶哑，或者无法讲话、发声，并一直没有改善，那就是肿瘤浸润并压迫喉返神经引起的，是晚期病人的外在表现之一。也可能是手术时伤到喉返神经，这种情况只要不是喉返神经被切断，正常情况下 3 至 6 个月内可以恢复。如果讲话有气无力、断断续续等症状，预示病人病情进展，进入晚（末）期了。

## 二、颈部：

颈部主要观察颈椎是否疼痛或有异样，并且要观察触摸锁骨淋巴结是否肿大。尤其是左锁骨淋巴结，如果长到像鸡蛋那么大（约 5cm）了，预示病情恶化，预后效果差，有生命危险了。

## 三、前胸、后背、双手、手臂：

这些部位主要观察前胸是否痛，咳嗽时疼痛是否加剧，是阵痛、持续痛、刺痛、剧烈痛、还是隐隐发痛？肺癌病人前胸痛要么胸椎骨转、肋骨转，要么肿瘤侵入痛觉神经，不同的痛预示着骨和肺的转移和进展程度。

后背痛感神经：一种是神经痛，如手术损伤了背部神经等都会造成神经痛或牵拉痛。如果是肿瘤的原因，必须用抗癌的手段；如果是神经痛，可服加巴喷丁+弥可保或者西乐葆。手臂酸痛一般是神经痛，骨转到手臂的可能性很小，不必草木皆兵。手指甲异样长成梯形状，甚至开裂，甲沟炎等，那是化疗或吃靶向药形成的副作用引起的，不必紧张，对症处理即可。

还有胸闷、气喘加重、气喘急促、呼吸一天比一天困难等，这也是肺癌病人常见的体感，要警惕放射性肺炎，肺纤维化；还有胸水、心包积液增长；如果伴有低烧，要注意是否是间质性肺炎。

#### 4、腹部、腿部：

A、腹部主要观察是否胀、胀痛，大、小便是否正常（大便每天至少一次、小便至少3至4次），持续的胀痛就要注意是否是肿瘤转移至肝部，个别的会转移到胃或子宫、卵巢。如果几天都拉不出大便，预示消化功能衰竭，毒气内存会上冲至头部，导致病情加重；如果多天没有小便或者无法小便，预示肾功能开始衰竭；如果夜尿频繁，那是肾功能减退、衰竭的早期表现，肌酐也可能高了。如果腹部逐日或逐月膨涨，那是出现腹水，有可能是腹膜后淋巴结转移，导致新陈代谢紊乱引起的。上腹胀，如果不是胃消化功能不好，就是肝腹水的症状。至于腹泻，许多是因为化疗或者靶向药的副作用，化疗会伤害肠胃粘膜，导致腹泻；再比如有人吃了2992腹泻连连，此时就要用上治疗副作用的各种药物了。我们在进行各种治疗时，不要忘了要护心、肾、肝、胃等重要器官，不要长期去喝什么中药汤，现代中药已不是李时珍时代纯天然的中草药了，许多中药各种有害物质严重超标，调理要见好就收，倘若把胃、脾、肝、肾等吃坏了，那就不可逆了。病人如果持续体重减轻，干瘦，是营养差、厌倦进食或预后不良的表现。得了肺癌，我们不要怕发胖，最怕的是不胖，因为身体胖的病人比瘦的有本钱。没有恶性腹水的“将军肚”，虽形象不太雅观，但对肺癌患者来说，更有抗癌本钱。综上，肺癌患者要高度重视身体各重要器官的保护、养护，不少人就是不懂如何保（养）护，最终不是亡故于肺癌，而是器官的衰竭或并发症。

B、腿部主要观察是否有肿大，疼痛，麻等。如果腿部肿大，尤其是单侧小腿从踝部往上肿大的，十有八九是深静脉血栓，要赶紧检查D二聚体是否高了，或者做静脉彩超；如果是双侧（含脚）均浮肿（不管时间上是同时还是先后），很可能是皮下水肿，如果是皮下水肿，那是肾功能有问题，必须上医院肾内科治疗，若肾功能正常，就有可能是化疗或者靶向药的毒副作用，要查明原因，对症下药。

若仅仅是腿部痛，骨转的可能性不大，肺癌骨转至腿部的至今我仅见过一例，因为骨转移一般是胸部和腰部，转移至腿部那么远的地方的病人极少。如果是脚底或脚后跟疼痛，甚至疼痛的无法着地，那也仅是神经痛，此时吃上加巴喷丁+弥可保是非常有效果的，腿后根疼痛立止。

脚麻不管是大腿、小腿、单侧、双侧，都要高度重视，这很有可能是肿瘤转移至胸椎、腰椎部位，并压迫到椎管了，是半身甚至全身瘫痪的前兆，必须马上采用射频消融或者骨水泥，并及时吃上184或者280（详见《浅谈肺癌骨转移射频消融和骨水泥的治疗》、《肺癌骨转移的治疗方略》、《肺癌骨转移惊魂一刻》等文章）。另外，我们在观察时，还应懂得要将病人全身综合起来看，比如是不是全身发软，四肢无力，头部发烧还是全身发烧等等，都可以判断是不是预后不佳。

（一）局部症状 局部症状是指由肿瘤本身在局部生长时刺激、阻塞、浸润和压迫组织所引起的症状。1.咳嗽 咳嗽是最常见的症状，以咳嗽为首发症状者占35%~75%。肺癌所致的咳嗽可能与支气管黏液分泌的改变、阻塞性肺炎、胸膜侵犯、肺不张及其他胸内合并症有关。肿瘤生长于管径较大、对外来刺激落敏感的段以上支气管黏膜时，可产生类似异物样刺激引起的咳嗽，典型的表现为阵发性刺激性干咳，一般止咳药常不易控制。肿瘤生长在段以下较细小支气管黏膜时，咳嗽多不明显，甚至无咳嗽。对于吸烟或患慢性支气管炎的病人，如咳嗽程度加重，次数变频，咳嗽性质改变如呈高音调金属音时，尤其在老年人，要高度警惕肺癌的可能性。2.痰中带血或咯血 痰中带血或咯血亦是肺癌的常见症状，以此为首发症状者约占30%。由于肿瘤组织血供丰富，质地脆，剧咳时血管破裂而致出血，咳血亦可能由肿瘤局部坏死或血管炎引起。肺癌咳血的特征为间断性或持续性、反复少量的痰中带血丝，或少量咯血，偶因较大血管破裂、大的空洞形成或肿瘤破溃入支气管与肺血管而导致难以控制的大咯血。3.胸痛 以胸痛为首发症状者约占25%。常表现为胸部不规则的隐痛或钝痛。大多数情况下，周围型肺癌侵犯壁层胸膜或胸壁，可引起尖锐而断续的胸膜性疼痛，若继续发展，则演变为恒定的钻痛。难以定位的轻度的胸部不适有时与中央型肺癌

侵犯纵隔或累及血管、支气管周围神经有关，而恶性胸腔积液患者有 25% 诉胸部钝痛。持续尖锐剧烈、不易为药物所控制的胸痛，则常提示已有广泛的胸膜或胸壁侵犯。肩部或胸背部持续性疼痛提示肺叶内侧近纵隔部位有肿瘤外侵可能。

4. 胸闷、气急 约有 10% 的患者以此为首发症状，多见于中央型肺癌，特别是肺功能较差的病人。引起呼吸困难的原因主要包括：①肺癌晚期，纵隔淋巴结广泛转移，压迫气管、隆突或主支气管时，可出现气急，甚至窒息症状。②大量胸腔积液时压迫肺组织并使纵隔严重移位，或有心包积液时，也可出现胸闷、气急、呼吸困难，但抽液后症状可缓解。③弥漫性细支气管肺泡癌和支气管播散性腺癌，使呼吸面积减少，气体弥散功能障碍，导致严重的通气/血流比值失调，引起呼吸困难逐渐加重，常伴有发绀。④其他：包括阻塞性肺炎。肺不张、淋巴管炎性肺癌、肿瘤微栓塞、上气道阻塞、自发性气胸以及合并慢性肺疾病如 COPD。

5. 声音嘶哑 有 5%~18% 的肺癌患者以声嘶为第一主诉，通常伴随有咳嗽。声嘶一般提示直接的纵隔侵犯或淋巴结长大累及同侧喉返神经而致左侧声带麻痹。声带麻痹亦可引起程度不同的上气道梗阻。

(二) 全身症状

1. 发热 以此首发症状者占 20%~30%。肺癌所致的发热原因有两种，一为炎性发热，中央型肺癌肿瘤生长时，常先阻塞段或支气管开口，引起相应的肺叶或肺段阻塞性肺炎或不张而出现发热，但多在 38℃ 左右，很少超过 39℃，抗生素治疗可能奏效，阴影可能吸收，但因分泌物引流不畅，常反复发作，约 1/3 的患者可在短时间内反复在同一部位发生肺炎。周围型肺癌多在晚期因肿瘤压迫邻近肺组织引起炎症时而发热。二为癌性发热，多由肿瘤坏死组织被机体吸收所致，此种发热抗炎药物治疗无效，激素类或吲哚类药物有一定疗效。

2. 消瘦和恶病质 肺癌晚期由于感染、疼痛所致食欲减退，肿瘤生长和毒素引起消耗增加，以及体内 TNF、Leptin 等细胞因子水平增高，可引起严重的消瘦、贫血、恶病质。

(三) 肺外症状 由于肺癌所产生的某些特殊活性物质（包括激素、抗原、酶等），患者可出现一种或多种肺外症状，常可出现在其他症状之前，并且可随肿瘤的消长而消退或出现，临床上以肺源性骨关节增生症较多见。

1. 肺源性骨关节增生症 临床上主要表现为杵状指（趾），长骨远端骨膜增生，新骨形成，受累关节肿胀、疼痛和触痛。长骨以桡排骨、肱骨和掌骨，关节以膝、踝、腕等大关节较多见。杵状指、趾发生率约 29%，主要见于鳞癌；增生性骨关节病发生率 1%~10%，主要见于腺癌，小细胞癌很少有此种表现。确切的病因尚不完全清楚，可能与雌激素、生长激素或神经功能有关，手术切除癌肿后可获缓解或消退，复发时又可出现。

2. 与肿瘤有关的异位激素分泌综合征 约 10% 患者可出现此类症状，可作为首发症状出现。另有一些患者虽无临床症状，但可检测出一种或几种血浆异位激素增高。此类症状多见于小细胞肺癌。

(1) 异位促肾上腺皮质激素（ACTH）分泌综合征 由于肿瘤分泌 ACTH 或类肾上腺皮质激素释放因子活性物质，使血浆皮质醇增高。临床症状与柯兴氏综合征大致相似，可有进行性肌无力、周围性水肿、高血压、糖尿病、低钾性碱中毒等，其特点为病程进展快，可出现严重的精神障碍，伴有皮肤色素沉着，而向心性肥胖、多血质、紫纹多不明显。该综合征多见于肺腺癌及小细胞肺癌。

(2) 异位促性腺激素分泌综合征 由于肿瘤自主性分泌 LH 及 HCG 而刺激性腺类固醇分泌所致。多表现为男性双侧或单侧乳腺发育，可发生于各种细胞类型的肺癌，以未分化癌和小细胞癌多见。偶可见阴茎异常勃起，除与激素异常分泌有关外，也可能因阴茎血管栓塞所致。

(3) 异位甲状旁腺激素分泌综合征 是由于肿瘤分泌甲状旁腺激素或一种溶骨物质（多肽）所致。临床上以高血钙、低血磷为特点，症状有食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、烦渴、体重下降、心动过速、心律不齐、烦躁不安和精神错乱等。多见于鳞癌。

(4) 异位胰岛素分泌综合征 临床表现为亚急性低血糖征候群，如精神错乱、幻觉、头痛等。其原因可能与肿瘤大量消耗葡萄糖、分泌类似胰岛素活性的体液物质或分泌胰岛素释放多肽等有关。

(5) 类癌综合征 是由于肿瘤分泌 5-羟色胺所致。表现为支气管痉挛性哮喘、皮肤潮红、阵发性心动过速和水样腹泻等。多见于腺癌和燕麦细胞癌。

(6) 神经-肌肉综合征（Eaton-Lambert 综合征）是因肿瘤分泌箭毒性样物质所致。表现为随意肌力减退和极易疲劳。多见于小细胞未分化癌。其他尚有周围性神经病、脊根节细胞与神经退行性变、亚急性小脑变性、皮质变性、多发性肌炎等，可出现肢端疼痛无力、眩晕、眼球震颤、共济失调、步履困难及痴呆。

(7) 异位生长激素综合征 表现为肥大性骨关节病 多见于腺癌和未分化癌。

(8) 抗利尿激素分泌异常综合征 是由于癌组织分泌大量的 ADH 或具有抗利尿作用的多肽物质所致。其主要临床特点为低钠血症，伴有血清和细胞外液低渗透压（1.200）和水中毒。多见于小细胞肺癌。

3. 其他表现

(1) 皮肤病变 黑棘皮病和皮肤炎多见于腺癌，皮肤色素沉着是由于肿瘤分泌黑色素细胞刺激素（MSH）所致，多见于小细胞癌。其他尚有硬皮病、掌跖皮肤过度角化症等。

(2) 心血管系统 各种类型的肺癌均可凝血机制异常，出现游走性静脉栓塞、静脉炎和非细菌性栓塞性心内膜炎，可在肺癌确诊前

数月出现。（3）血液学系统 可有慢性贫血、紫癜、红细胞增多、类白血病样反应。可能为铁质吸收减少、红细胞生成障碍寿命缩短、毛细血管性渗血性贫血等原因所致。此外，各种细胞类型的肺癌均可出现DIC，可能与肿瘤释放促凝血因子有关。肺鳞癌患者可伴有紫癜。（四）外侵和转移症状 1.淋巴结转移 最常见的是纵隔淋巴结和锁骨上淋巴结，多在病灶同侧，少数可在对侧，多为较坚硬，单个或多个结节，有时可为首发的主诉而就诊。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。压迫食管可出现吞咽困难。 2.胸膜受侵和/转移 胸膜是肺癌常见的侵犯和转移部位，包括直接侵犯和种植性转移。临床表现因有无胸腔积液及胸水的多寡而异，胸水的成因除直接侵犯和转移外，还包括淋巴结的阻塞以及伴发的阻塞性肺炎和肺不张。常见的症状有呼吸困难、咳嗽、胸闷与胸痛等，亦可完全无任何症状；查体时可见肋间饱满、肋间增宽、呼吸音减低、语颤减低、叩诊实音、纵隔移位等，胸水可为浆液性、浆液血性或血性，多数为渗出液，恶性胸水的特点为增长速度快，多呈血性。极为罕见的肺癌可发生自发性气胸，其机制为胸膜的直接侵犯和阻塞性肺气肿破裂，多见于鳞癌，预后不良。 3.上腔静脉综合征（Superior Vena Cava Syndrome, SVCS） 肿瘤直接侵犯或纵隔淋巴结转移压迫上腔静脉，或腔内的栓塞，使其狭窄或闭塞，造成血液回流障碍，出现一系列症状和体征，如头痛、颜面部浮肿、颈胸部静脉曲张、压力增高、呼吸困难、咳嗽、胸痛以及吞咽困难，亦常有弯腰时晕厥或眩晕等。前胸部和上腹部静脉可代偿性曲张，反映上腔静脉阻塞的时间和阻塞的解剖位置。上腔静脉阻塞的症状和体征与其部位有关。若一侧无名静脉阻塞，头面、颈部的血流可通过对侧无名静脉回流心脏，临床症状较轻。若上腔静脉阻塞发生在奇静脉入口以下部位，除了上述静脉扩张，尚有腹部静脉曲张，血液以此途径流入下腔静脉。若阻塞发展迅速，可出现脑水肿而有头痛、嗜睡、激惹和意识状态的改变。 4.肾脏转移 死于肺癌的患者约35%发现有肾脏转移，亦是肺癌手术切除后1月内死亡患者的最常见转移部位。大多数肾脏转移无临床症状，有时可表现为腰痛及肾功能不全。 5.消化道转移 肝转移可表现为食欲减退、肝区疼痛，有时伴有恶心，血清 $\gamma$ -GT常呈阳性，AKP呈进行性增高，查体时可发现肝脏肿大，质硬、结节感。小细胞肺癌好发胰腺转移，可出现胰腺炎症状或阻塞性黄疸。各种细胞类型的肺癌都可转移到肝脏、胃肠道、肾上腺和腹膜后淋巴结，临床多无症状，常在查体时被发现。 6.骨转移 肺癌骨转移的常见部位有肋骨、椎骨、髌骨、股骨等，但以同侧肋骨和椎骨较多见，表现为局部疼痛并有定点压痛、叩痛。脊柱转移可压迫椎管导致阻塞或压迫症状。关节受累可出现关节腔积液，穿刺可能查到癌细胞。 7.中枢神经系统症状 （1）脑、脑膜和脊髓转移 发生率约10%，其症状可因转移部位不同而异。常见的症状为颅内压增高表现，如头痛、恶心、呕吐以及精神状态的改变等，少见的症状有癫痫发作、脑神经受累、偏瘫、共济失调、失语和突然昏厥等。脑膜转移不如脑转移常见，常发生于小细胞肺癌患者中，其症状与脑转移相似。（2）脑病和小脑皮质变性 脑病的主要表现为痴呆、精神病和器质性病变，小脑皮质变性表现为急性或亚急性肢体功能障碍，四肢行动困难、动作震颤、发音困难、眩晕等。有报道肿瘤切除后上述症状可获缓解。 8.心脏受侵和转移 肺癌累及心脏并不少见，尤多见于中央型肺癌。肿瘤可通过直接蔓延侵及心脏，亦可以淋巴管逆行播散，阻塞心脏的引流淋巴管引起心包积液，发展较慢者可无症状，或仅有心前区、肋弓下或上腹部疼痛。发展较快者可呈典型的心包填塞症状，如心急、心悸、颈面部静脉怒张、心界扩大、心音低远、肝肿大、腹水等。 9.周围神经系统症状 癌肿压迫或侵犯颈交感神经引起Horner氏综合征，其特点为病侧瞳孔缩小，上睑下垂、眼球内陷和颜面部无汗等。压迫或侵犯臂丛神经时引起臂丛神经压迫征，表现为同侧上肢烧灼样放射性疼痛、局部感觉异常和营养性萎缩。肿瘤侵犯膈神经时，可赞成膈肌麻痹，出现胸闷、气急，X线透视下可见有膈肌矛盾运动。压迫或侵犯喉返神经时，可致声带麻痹出现声音嘶哑。肺尖部肿瘤（肺上沟瘤）侵犯颈8和胸1神经、臂丛神经、交感神经节以及邻近的肋骨，引起剧烈肩臂疼痛、感觉异常，一侧臂轻瘫或无力、肌肉萎缩，即所谓Pancoast综合征。

临床以咳嗽、胸痛、发热、气急为主，咯痰或稀或稠，甚则咯痰带血或为血痰。肺癌的多发于各级支气管，右肺比左肺多发，叶支气管比总支气管多发。

**突发急症——肿瘤侵犯压迫周围组织器官的症状**

呕血	二、消化道病变。表现为不咳嗽而是伴随呕吐出现，称为“呕血”。这表明肺 ca 患者胃、食道有病变或其他消化系统器官病变。肺 ca 晚期出现远处转移，包括不常见的消化道转移也是有个案的。我们群里的王兄（昵称：傻马难骑），上个月十四日晚上尚能吃三碗粥，半夜大呕血而离世。尸体虽未解剖，但基本上可以判断是消化道大出血的原因造成的。消化道出血早期还是有一定症状的，应引起我们警惕。
吞咽困难	食管就在气管的后面，如果肺 ca 压迫或侵犯到食管，引起食管狭窄的话，吃东西就会受到影响。
面、颈部水肿	在纵隔右侧有上腔静脉,它将来自上肢和头颈部的静脉血输回心脏。若肿瘤侵及纵隔右侧压迫上腔静脉，最初会使颈静脉因回流不畅而怒张，最后还会导致面、颈部水肿，这需要得以及时诊断和处理。
气促，胸腔积液	发生区域性扩散的肺 ca 晚期患者几乎都有不同程度的气促。从肺和心肌产生的正常组织液由胸正中的淋巴结回流。如果这些淋巴结被肿瘤阻塞,这些组织液将积聚在心包内形成心包积液或积聚在胸腔内形成胸腔积液。以上两种情况都会导致气促。
声音嘶哑	声音嘶哑是肺 ca 晚期患者最常见的症状。肿瘤转移到纵膈淋巴结，可以压迫喉返神经引起声音嘶哑，转移到锁骨上或颈部淋巴结，可以在颈部皮下摸到有肿块，常无疼痛。
肾上腺	肾区胀痛

**脸肿，手腿浮肿**

1、肾性浮肿。患急性肾炎慢性肾炎或肾病，由于肾血流减少，钠、水潴留，毛细血管通透性增加，尿中丢失蛋白太多，会造成血浆胶体渗透压降低，使组织间隙液聚集而引起浮肿，肾衰竭，肾小球滤过功能障碍。
2、心源性浮肿。当各种心脏病发生右心衰竭时，由于静脉血液不能顺利回流，引起静脉内压力升高，体液漏出进入组织间隙，引起浮肿。
3、肝性水肿。肝硬化时肝脏结果破坏，门静脉回流受阻，门静脉压力增高，以及肝功能衰竭时血浆白蛋白过低等因素，会引起水肿。
4、营养不良性水肿---低蛋白症。
5、局部性下肢浮肿。多由于下肢静脉、淋巴管受阻，导致体液进入组织间隙所致，入下肢栓塞性静脉炎、淋巴管炎、丝虫病、盆腔或下肢肿瘤压迫静脉。

## 肺癌病人如何吃好用好止痛药（常识篇）

**肺癌病人要经历轻度的疼痛。什么是轻度疼痛？最常见的是前胸后背痛，手臂痛、大腿痛、小腿痛、脚跟痛、膝盖痛、关节痛等等。**这些疼痛尤其是前胸后背的痛和手臂、腿、脚的痛，每个肺癌病人或迟或早、或轻或重都会发生。中度疼痛，比如说**骨转的疼痛、胸膜转移的牵拉痛**、脑转的痛等等，这些大概 50%的肺癌病人要承受这些中度疼痛。而 20%的人要经历比母亲的分娩和比钢针扎指甲缝还要痛的疼痛。10 分巨痛在肺癌病人里面占 2%左右，也就是 100 个病人里面大约有两个。为什么肺癌病人到很后期的时候，医院对这种危重病人不愿接收？这除了医院认为患者无药可救，束手无策之外，其中还有个很重要的原因就是病人在临终前的哀嚎，会使人不寒而栗，汗毛倒竖起来，会给医院病房造成恐怖的气氛。所以医生和护士他们都是很不愿意看到这种场景的。既然肺癌病人是 100%要面临着轻度疼痛，50%要承受中度疼痛，20%要承受重度疼痛，2%要承受巨度疼痛。那么我们应该怎么解决这个问题？应该说能做到不痛，对于肺癌患者来说就是一种最大的幸福。要做到这一点唯一的、根本的办法就是要吃好用好止痛药，这是很关键的。因为肺癌病人的疼痛原因是很多方面的。比如说有肿瘤压迫痛感神经的痛、有肿瘤转移造成的痛、相关检查造成的比如支气管镜造成的炎症疼痛，还有放疗造成各种炎症的疼痛，手术造成的刀口痛、牵拉痛，以及化疗副作用的疼痛，还有像相关的一些并发症也会造成疼痛，再有一些神经痛也会使肺癌病人产生痛。肺癌患者痛的原因是多方面、全方位的，**一个肺癌病人从得病到最后走人，不经受痛那几乎是不可能的**，每个病人一定程度上都要经历疼痛这一关，因为有太多复杂的疼痛原因。唯独只有吃靶向药不会造成疼痛，虽然它有很多的副作用，比如腹泻、皮疹、甲沟炎等等。但是吃靶向药不会给病人造成疼痛，相反如果有效的还会止疼。除此以外任何一种的治疗都可能给病人造成疼痛。当我们知道了有这么多的原因造成病人疼痛后，我们就必须要学会吃好、用好止痛药，把患者的疼痛减到最低的限度。这就是我今天讲课的目的，这也是吃好、用好止痛药的重要性和重大意义之所在。以上所说的是第一方面的问题。

### 二、如何吃好用止痛药，这三个原则。

1、首先是三阶梯原则。使用止痛药的三阶梯原则，是 1984 年 WHO 即世界卫生组织制定的原则，目的就是要减轻癌症病人的疼痛以及使用吗啡的安全性。但近年来一些网络大咖对此提出质疑，认为世界卫生组织制定的这个三阶梯的原则是不对的，过时的。说什么病人很疼痛了，怎么还用三阶梯呢？还要从轻度疼痛的药用起呢？所以认为三阶梯用药法是错误的，甚至还说是很致命的等等。我对网络大咖的这种观点不敢苟同。为什么这样子讲呢？因为我认为网络大咖否认止痛药的三阶梯是只看见树木，没有看见森林。我不否认有极个别的肺癌病人到了晚期可能是没有经历中度的疼痛直接进入了爆发式的重度疼痛，这是极个别的。但是多数的病人的疼痛都是从轻度开始逐步逐步的演变成为中度的疼痛，然后进入晚期的重痛。如果不是这样，我们又怎么说癌痛是种慢性疼痛呢？那不是变成急性的疼痛了吗？所以网络大咖这种观点我是不认同的。为什么说世界卫生组织制定的这个三阶梯用药方法有它的合理性呢。因为三阶梯用药很关键的一点就是要从第一阶梯不含吗啡的止痛药开始用，然后用完了之后再第二阶梯含弱吗啡的止痛药，最后再用含强吗啡的止痛药。这是一步一步升级的，这有它的道理。比如说，一个田径运动员要参加径赛 100 米比赛，为什么不是一到赛场就直接进入预赛或者决赛，而是比赛之前都要进行热身准备活动呢？因为准备活动做的越充分，比赛过程就有可能发挥的越好，比赛成绩也可能越好。这个准备活动就是让人体的生理有一个适应激烈运动的过程。再比如汽车在发动的时候，为什么要预热？尤其是在北方，我在黑龙江就亲眼看过冬天的时候，汽车发动机还要用火来烤之后再发动，而不是突然一下子就起动车加速往前跑啊。为什么呢？因为这需要一个预热过程的。同样的道理，我们以前没有吃过强吗啡的止痛药，现在因癌痛要吃，人体对止痛药的适用也要有一个过程。当使用不含吗啡止痛药的时候，这时候病人处于轻度的疼痛，吃了之后也相当于汽车发动前的预热，也相当于运动员赛跑前的准备活动，让我们的身体在生理上能够适应止痛药，也让我们的大脑开始产生吃止痛药的信号，这个过程不是可有可无的，而是要认真去做的三阶梯原则。

那如何应用三阶梯的原则呢？

- 第一阶梯就是使用不含吗啡的止疼药。我们群里不少病人现在和以前都有用过。比如说，病人经常用到的第一阶梯止痛药有大家比较熟悉布洛芬、芬必得、阿司匹林、双氟芬酸、吲哚美辛等等都是第一阶梯的止疼药，这些都是不含吗啡的药，对轻度疼痛的病人止痛效果不错。尤其第一阶梯有一个药叫塞来昔布，也就是我们通常所说的西乐葆。这个药在骨转移疼痛刚开始时使用它效果很好，此后还可以配合吗啡缓释片一起使用，止痛效果相当不错。假如病人使用第一阶梯止痛药时，其他的如布洛芬、芬必得、阿司匹林等可以不用，但是这个西乐葆必须得用，不用就可惜了。除了西乐葆以外，我今天讲课要给大家讲到的两个药一定要用，这两个药不在指南里面，是我们病人在实战当中摸索出来的。一个叫加巴喷丁，一个叫弥可保（甲钴胺片）。加巴喷丁和弥可保这两个药连用，对于肺癌病人早期的疼痛，尤其是神经痛效果非常明显。肺癌患者很容易产生前胸后背痛，手臂痛、腿痛、脚痛，甚至脚后跟痛，有时会痛得不敢着地，只能脚尖着地等等这些都会发生。这些疼痛有可能不是肿瘤压迫到痛感神经，也可能不是淋巴结肿大压迫到痛感神经，而可能是神经痛。当你发现手脚疼、胳膊痛的时候先不要去考虑是不是骨转移，我可以告诉大家肺癌骨转移一般都是近端转移。比如说胸椎、腰椎、颈椎、肋骨等转移很多。而**转移到大腿、小腿、手臂的极为罕见**，至今为止我才见过一个肺癌病人骨转移发生在小腿上的，特别典型。其他的疼痛可能多数是属于一种牵拉疼、神经疼。所以用第一阶梯止痛药的时候，大家不要忘了除了用西乐葆之外，也要用加巴喷丁【加巴喷丁是一种新型抗癫痫药】和弥可保【弥可保这种药物在临床上主要是帮助我们去缓解神经紧张，能够帮助我们改善神经症状。弥可保可以帮助用来治疗周围神经病以及改善一些神经衰竭的患者，但是孕妇朋友一定要注意不可以使用这种药物。】。
- 第二阶梯止痛药类似于吗啡、弱含有吗啡一类。主要有曲马多、洛盖克、可待因、右旋丙氧酚、氧可酮等，这些药一般不含吗啡但类似于吗啡。第二阶梯的药是当第一阶梯的药无效或者效果不明显的时候，此时应加入弱阿片类药物。通常肺癌病人疼痛时使用第一阶梯的药时间是很短的，不可能长期使用，接下来很快就过渡到第二阶梯上来。使用第二阶梯的药对于肺癌有中度疼痛的病人来说，效果肯定是强于第一阶梯不含有吗啡的。用完了第一阶梯接下来用第二阶梯、再接下来如果第二阶梯也无法止疼的时候，那重点就用到第三阶梯的药了。
- 第三阶梯止痛药在医学上我们是把它叫阿片类，所谓阿片也就是我们通常所说的鸦片。目前第三阶梯药主要是三种类型：第一是泰勒宁，第二个是美斯康定，第三个是奥斯康定。这三个药很多病人到晚期的时候都要用到。这三种药虽然同属于第三阶梯，但是止痛的途径是不一样的。比如说**泰勒宁适用于短期的疼痛，也就是比较急性的疼痛**。而肺癌病人的痛是一种慢性的疼痛，慢性的疼痛就不宜用短期镇痛的办法来止痛的，所以病人更多的时候要用到奥斯康定和美斯康定。这两种药都是属于吗啡缓释片，不要小看缓释片这几个字，医学上对它的解释我认为是很重要的。我上面讲到了我们肺癌的疼是一种慢性的痛，不适合强势的镇痛。因此不到很晚期的时候一般不用冷丁这种办法强势镇痛。使用最多的是奥斯康定和美施康定。奥斯康定是盐酸羟考酮缓释片，美斯康定是硫酸吗啡控释片，这两个药在使用的过程当中差别不是很大。但美施康定的副作用相比奥斯康定的副作用小一些。止痛药的副作用比较明显的就是恶心、便秘等等。有的病人服用奥斯康定副作用很大，换成美斯康定后副作用就比较小，患者也更容易耐受。还有一部分人用了奥斯康定效果不是很好，改成美斯康定以后效果还是不错。我们有些病人不了解还有什么“三阶梯”止痛药、出现一般疼痛时患者能忍就忍，等到不能忍的时候再去找医生。然后对医生说我好痛啊，要开止痛药，有的医生不分轻、中、重度疼痛，就直接开奥斯康定、美斯康定给病人服用。病人没有吃第一阶梯、第二阶梯止痛药，直接就吃第三阶梯，实际上这种吃法是不对的。病人自己要懂得，有轻微疼痛时该吃第一阶梯止痛药时就吃，不要担心止痛药有副作用而不敢吃，强忍着痛，这实际上是自己折磨自己，没有必要的，应该是该就吃才对。不要忍到最后无法忍受了，突然来个第三阶梯的止痛药，那样反而可能缩短了止痛药的使用期，也有可能直接使用第三阶梯的吗啡类止痛药而造成吗啡成瘾。

## 2、第二个原则是吃止痛药要记住定时定量和定时不定量的原则。

这个要给大家解释一下什么叫做定时定量和定时不定量。第一阶梯、第二阶梯、第三阶梯的止痛药服用时的共同特点都是要定时的。不同点是第一阶梯和第二阶梯止痛药服用时，除了定时之外还要定量服用，第三阶梯的奥斯康定和美施康定除了严格定时之外，却可以不定量。比如说，病人吃第一阶梯的止痛药时，按说明书规定的数量吃效果不好，有的病人自作聪明模仿靶向药加量吃，认为就可以止痛。实际上这种做法是错误的，要知道第一阶梯、第二阶梯这些止痛药，都不含有强吗啡，病人疼痛时哪怕拼命的往上加量也不起作用，相反的还会带来更大的副作用甚至中毒，这是必须要注意的。病人要记住按说明书定时定量吃就可以了，如果定时定量吃没有办法止痛的时候，就要吃第三阶梯的止痛药了。第三阶梯止痛药服用时必须定时但可不定量，尤其是奥斯康定和美斯康定这两种吗啡药，定时很重要。以奥斯康定为例，说明书上是要求 12 小时吃一次。也就是说你上午八点吃一次，晚上八点再吃一次，到明天早上八点再吃第三次，可千万不敢早上八点吃一次，之后什么时候痛就什么时候吃，甚至还像吃止泻药易蒙停一样，两个小时吃一次，又两个小时吃一次，吃到一直不拉为止。奥施康定一定要间隔十二小时才能吃一次。当然也有个别医生一天让你吃三次，也就是八小时一次的，那我认为这个医生比较大胆，八小时一次应该说这是奥斯康定的极限了。你就不敢再降为六个小时、四个小时，甚至两个小时了，也就是说最多最多八个小时吃一次。但原则上还是 12 小时一次，这是个很重要的原则叫做定时。但如果出现病人严格做到定时了，可上午八点吃了，还没到晚上八时又开始痛起来，此时怎么办呢？这种情况病人如无条件打吗啡，就要坚持等到晚上八点的时候再加量，这就是我说的定时不定量。可以再加量，比如一次吃 20 毫克奥斯康定还是痛，只能够前面四个小时不痛，四个小时一过又痛了，那怎么办呢？办法就是下一个时间段吃奥斯康定的时候再加量 20mg，如果还痛，再下一次吃药的时候再加上 20mg，再痛再加。含有吗啡的这种止痛药是没有天花板的，上不封顶，可以一直加到病人吃了不痛为止。

## 3、第三个原则是吃止痛药的时候一定要认真看说明书。

凡是说明书上面有标明是控释片或缓释片的，如奥斯康定和美施康定，就不能掰开来吃，或者像靶向药一样捣碎了放进粥里来吃，也不能放到开水里溶化了再吃。这一点我要强调一下，止痛药和靶向药是不一样的。靶向药如果病人吞咽有困难可以把药粉从胶囊里倒出来混到粥里面、或者开水里面，或者放到胃管里面，也可以掰开来或者切开来服用。那么止痛药就不行了，因为它是控释片和缓释片。这是什么意思呢，这是说止痛药吗啡的释放是控制时间的。比如说一片奥斯康定控制在 12 个小时完全的释化，而缓释片是缓缓地进行融化。这二种药如果把它扒开了捣碎了以后，那就有可能导致吗啡瞬间释放，给病人带来休克甚至是窒息死亡，后果会很严重。所以控释片和缓释片我们不能破坏它的分子结构。如果一旦破坏了，药效可能会集中一起释放，就可能产生致命的危险。以上所说的是如何吃好止痛药。

### 三、第三个方面讲讲如何用好止痛药。

1、芬太尼渗皮贴。这是个外用止痛药，拿来贴在患者痛处的，这个药的止痛效果是不错的。它是目前高科技的产物，也是近几年才有的。对于一些不能长期服用止痛药，以及吃止痛药副作用很大，又没有办法忍受副作用的肺癌病人，可以用芬太尼渗皮贴，这是一个好药贴。但是这个好药贴使用也要因人而异，不能不分青红皂白，什么人都能用。比如说脑膜转移造成脑水肿，脑水肿又造成颅压很高，高到要输甘露醇来进行降压，这个时候病人就不能用芬太尼渗皮贴的，用了以后可能会导致病情加重。还有部分患者肝肾功能不全，这些病人也不能用，虽然它很方便，拿来一贴就可以止痛，又没有什么副作用。尤其是那个堵塞性、肝肾功能不全、肾功能衰竭者都不能用。还有一些过渡消瘦和衰弱的病人，如病人已经瘦到体重只剩下 40 公斤，还有 75 岁以上的老年人都要慎用。不要听人家说这药很好，就什么也不管跟着用，要记得这类病人一定要用也要减量。

2、第二种是现在高科技创造的导管直接输入吗啡法。这是什么一种什么新技术呢？这种技术就是用微创介入腹部皮下安装止痛泵。记得我在微信公众号文章讲到骨疼痛治疗时，有提到止痛泵这一高科技的产品。止痛泵在腹部皮下安装好后，然后用鞘内注射系统，就是说药物在外部由操作系统进行操作，再把这个止痛药物输入患者的体内。这是利用程序控制的，体外输入系统可以实时调节达到止痛的目的，随时可以调节输入的速度，也就是很痛的时候调节的快一点，不痛的时候调节慢一点，完全不痛的时候可以关掉。这种止痛泵一次安装，可以终身使用，直到生命终结的那天为止。止痛泵的止痛效果非常不错，但作为高科技的产物，它的价格也不菲，一台进口的止痛泵要十几万，国产的也要几万块。使用止痛泵还有个好处，其吗啡的使用量只有口服量的10%，这样一来也就减少了副作用，保证肺癌病人在疼痛期，尤其在重度疼痛的时候也能够做到有质量的生存。

3、最后病人到止痛药、止痛泵都无法止痛的时候，生命就已经进入倒计时，此时肺癌病人有2%会进入十分疼痛的巨痛，所有口服止痛药无效，所有外用止痛药无效，止痛泵也无效。唯一剩下的就是注射杜冷丁。杜冷丁跟吗啡不一样，吗啡是肺癌病人慢性疼痛的一种止痛药。但病人到了巨痛的时候再用吗啡也没有作用，这个时候只能用短期镇痛的杜冷丁。但到最后关头杜冷丁也没有用。刚开始还可以两个小时打一针，后面是一个小时打一针，到最后十分钟打一针也无济于事。病人只得在痛苦的哀嚎中离世。有的家属看了很痛心、也很害怕，好在病人这种状态存活期也就短短几十分钟。家人能做的就是伴随在亲人左右，但不要嗷嗷大哭。当然这个时候最好的办法是实行安乐死，但我国法律是绝对禁止安乐死的。这个中的原因属法学家研究的问题，就不赘述了。

**另外每个肺癌患者都要记住提早在医院办个吗啡卡。**因为国家对于含有吗啡的止痛药是严格控制的，有需要的患者要提前办理，不要等到痛了要买药时，再匆匆忙忙的去办卡，碰到礼拜六礼拜天没人上班，卡办不了，这是非常难受的事。只有趁现在病人还未痛或者轻微痛的这种状态下提前办好卡，以备后用。

# 洗脱期

【1】为了排除参加试验前服用的药物对临床试验药物的干扰，要停止原来的用药一段时间或停用原来的药物开始用临床试验统一提供的药物(有可能是药物，有可能是安慰剂)一段时间，然后再开始参加试验。这个洗脱期 1-2 周?常见。

【2】指在交叉设计的试验中，在第一阶段治疗与第二阶段治疗中间一段不服用试验用药品，或者服用安慰剂的时期。为了明确试验药物的疗效，对受试者常需要有一个清洗期，这就可能对受试者在清洗阶段造成损害。因此，必须要站在受试者的角度，设定合理的清洗期和相应的保护措施(如有必要)，将需服药的入选患者在清洗期的可能损害降到最小；一般在交叉给药的时候有清洗期，(如规定的 3-5 个半衰期)可以防止两药的交叉影响；还有一种是在给药前的清洗，比如心因性疾病，使用安慰剂即可达到起效，这种应该排除研究。

【3】临床研究中的药物洗脱期。临床研究中的药物洗脱期有治疗前的导入期和交叉试验设计中的药物清洗期。导入期是指在开始使用研究药物治疗前，受试者停用研究中不允许使用的药物，或服用安慰剂的一段时间。清洗期则主要指在交叉设计的试验中，第一阶段治疗与第二阶段治疗中间一段不服用研究药物，或者服用安慰剂的时期。换言之，导入期是为了清洗研究前可能服用的其他药物，清洗期是为了清洗前后两个研究阶段间机体内残留的研究药物。临床研究中设立洗脱期有其针对性的目的和意义。

设计导入期的目的有：

- ①使机体清除可能对研究效果有影响的既往治疗用药。如果受试者在入组前服用了与研究药物作用相似的药品，为保证不影响对研究结果的评估，应设计一段时间的导入期，使既往用药排出体外。
- ②出于安全考虑。参加临床研究前服用的药物有可能和研究药物相互作用而产生毒副作用，设计导入期使之从机体内彻底清除，从而避免毒副作用。
- ③可用作受试者的入组资格考核。例如为确诊原发性高血压，患者需间隔一定时间多次测量血压，通过记录并分析这一阶段的测量结果，最终才能确定受试者是否符合入组标准。
- ④考核研究前受试者一段时间内临床症状的基线水平，以备与临床研究中的相关指标变化值相比较。例如记录导入期内心绞痛或哮喘的发作次数，以便与研究治疗开始后的发作次数相比较。设立导入期长短应根据特定疾病、药物半衰期、考察指标的目标时间、受试者安全性等方面综合考虑。

设计清洗期目的则是：使研究第一阶段的药物效应完全消失，然后再进行第二阶段的治疗，否则第一阶段的药物效应必然会对第二阶段初期的药物效应发生影响，另一方面也可避免受试者的心理效应。设立清洗期的长短取决于药物的生物半衰期 ( $t_{1/2}$ )，一般需要 5 个半衰期，当药物残留低于 5% 时可认为基本清除；例如已知药物的  $t_{1/2}=6h$ ，经过 5 个  $t_{1/2}$  即 30h 后体内药物残留为 3.125%，这时可认为药物基本清除；此外还要考虑到受试者的年龄、肝、肾功能及给药途径等因素对药物清除的影响，酌情适当延长洗脱期。设立洗脱期虽然在临床研究中具有一定的临床意义，但受试者在执行上很难尽善尽美，甚至事与愿违，达不到洗脱效果，给临床研究开展留下隐患。

主要困难有几点：

- ①洗脱期间为了稳定自身的病情继续服用其他药物，例如在抗高血压药物临床研究中须设定一个月左右的洗脱期，以排除研究前服用的药物影响，使受试者入选时血压达到相对平稳，但这期间可能出现头晕、头痛、心悸等症状，所以受试者很容易恢复服用治疗药物，以致洗脱期难以执行；
- ②洗脱期间因停用治疗药物而导致受试者病情恶化，并发症出现等意外情况，从而不能继续配合临床研究；例如精神分裂症患者 3-7 天不服药出现冲动、伤人、自伤或行为紊乱等；
- ③如果不能很好地保证洗脱期设立的科学性、受试者执行的可行性和不良事件的应急措施等，既定的

研究方案将很难通过医学伦理委员会的审核。

目前国内外针对洗脱期的设立和操作的方法有：

### 1、药物洗脱的替代方法

①选择从未服药的病人做临床研究，可免去原治疗药物的影响，但从未服药的病人收集起来很慢，且难以反应该病种的整体概貌。

②停药复发：将停药一段时间后病情复发且尚未治疗的病人作为入组对象，则不涉及药物洗脱过程，但这种病人收集起来也比较慢。

③强化治疗：即原治疗药物继续服用，在确定不能进一步改善时，加用研究药物强化治疗，如果在短期内症状改善明显，则认为是研究药物或研究药物联合原治疗药物的疗效，而不是原治疗药物的疗效。

2、合理确定筛选、排除标准：以临床的主要特征为选择条件，不失研究的科学性。例如从流行病学角度来看，所有高血压人群中1级高血压最多，所以在确定筛选、排除标准时可以加入1级高血压的人群，这样在药物洗脱期就不会对受试者造成很大的损害。

3、看洗脱期有无必要，如无必要可不执行洗脱期，例如在抗哮喘药的交叉研究中，如果两个药前后分别应用4wk，则可比较各药的后两周的研究结果而避免应用洗脱期。

以上主要综合目前国内外对临床洗脱期的理解和做法，我们希望能在别人的基础上举一反三、推陈出新。

这里我和王欢同事对处理洗脱期执行难的想法有：

①必须要站在受试者的角度，设定合理的洗脱期和相应的保护措施(如有必要)，将受试者在洗脱期的可能损害降到最低，否则很难做到伦理和向受试者家属交代；

②在导入期，受试者不服用治疗药物或者服用安慰剂，会出现不适症状，更甚者有可能危及生命，所以我们务必做好必要的药物和防范准备。例如在安慰剂导入期向心绞痛受试者提供GTN喷雾，以备在受试者发生心绞痛时缓解症状，但需将急救用药情况记录在受试者日记中。③对于交叉试验，本身有其应用的限制，在交叉试验中每个受试者有先后两个阶段的研究观察期，加上阶段之间的洗脱期，观察时间较长，而且还要求疾病病情达到基线状态后方能进入第二阶段的研究，因此交叉试验适合于慢性病，尤其是迁延不愈、反复发作的慢性病，如高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、消化性溃疡、脂肪肝、慢性肾炎、骨关节病、阿尔采默病、帕金森病等，这些病一般进行药物洗脱不会给受试者造成太大的损害。

④洗脱期内研究者多征询受试者身体和病情状况，考察是否适合继续执行洗脱期，对状态维持较好的受试者进行鼓励、说导和督促，确保其圆满完成洗脱期。

⑤对洗脱期较长的临床研究，我们可以探索进行洗脱期的随访，如1个月高血压洗脱期，经停药2周随访，血压正常，该受试者可能期间服用了降压药物。

⑥对完成洗脱期且入选的受试者进行适当的激励。