

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列
World Health Organization Classification of Tumours



肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics

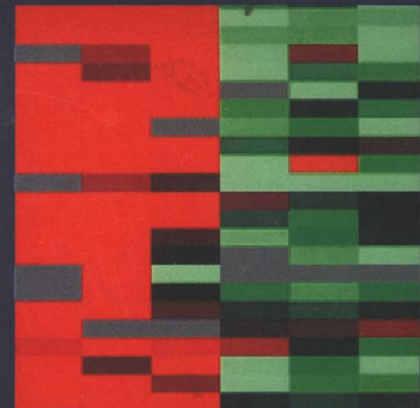
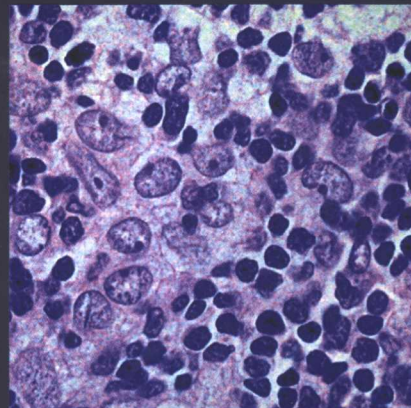
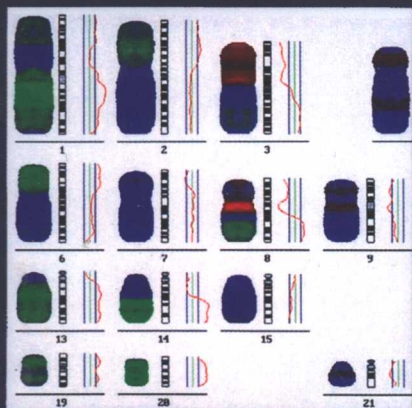
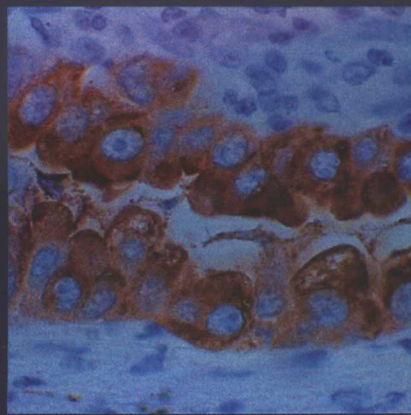
Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

原著 William D. Travis

Elizabeth Brambilla

主译 孟宇宏 张建中

H. Konrad Müller-Hermelink Curtis C. Harris



人民卫生出版社

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours

WHO



OMS

国际癌症研究机构 (IARC)

肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics

Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

原 著 William D. Travis Elizabeth Brambilla
H. Konrad Müller-Hermelink Curtis C. Harris

主 译 孟宇宏 张建中

主 审 李维华

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

李 冬 (中国人民解放军第306医院)

孟宇宏 (中国人民解放军海军总医院)

宁浩勇 (中国人民解放军海军总医院)

吴继华 (中国人民解放军第306医院)

张建中 (中国人民解放军第306医院)

周 游 (中国人民解放军第306医院)

朱彦君 (中国人民解放军空军总医院)

人民卫生出版社

Pathology & Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

© 国际癌症研究机构, 2004 年

所有权利保留。世界卫生组织的出版物享受通用版权惯例第二版规定的版权保护。

本书使用的名称和资料不代表世界卫生组织秘书处对任何国家、地区、城市或区域的法定状态及其主权, 或边界的看法。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品, 并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较, 已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外, 专利产品第一个字母均用大写字母, 以示区别。

作者本人对本出版物中所表达的观点负责。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的, 也不对由于书中内容而造成的损害负责。

图书在版编目(CIP)数据

肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学/(美)

特拉维斯(Travis, W. D.)等原著; 孟宇宏, 张建中主译.

北京: 人民卫生出版社, 2006. 10

(WHO 肿瘤分类系列)

ISBN 7-117-08006-X

I. 肺… II. ①特…②孟…③张… III. ①肿瘤 - 病理学②肿瘤 - 遗传学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 110219 号

肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤病理学和遗传学

主 译: 孟宇宏 张建中

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 25.25

字 数: 725 千字

版 次: 2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08006-X/R·8007

定 价: 155.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”图书 翻译专家委员会

名誉主任委员 刘彤华

名誉副主任委员 李维华 廖松林

主任委员 丁华野

副主任委员 李 青

委员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈辉树	崔全才	高 岩	皋岚湘	何祖根
黄受方	黄啸原	江昌新	阚 秀	刘红刚
孟宇宏	沈丹华	孙耘田	谭郁彬	王鲁平
夏同礼	徐庆中	虞积耀	张建中	周小鸽
邹万忠				

编者的话

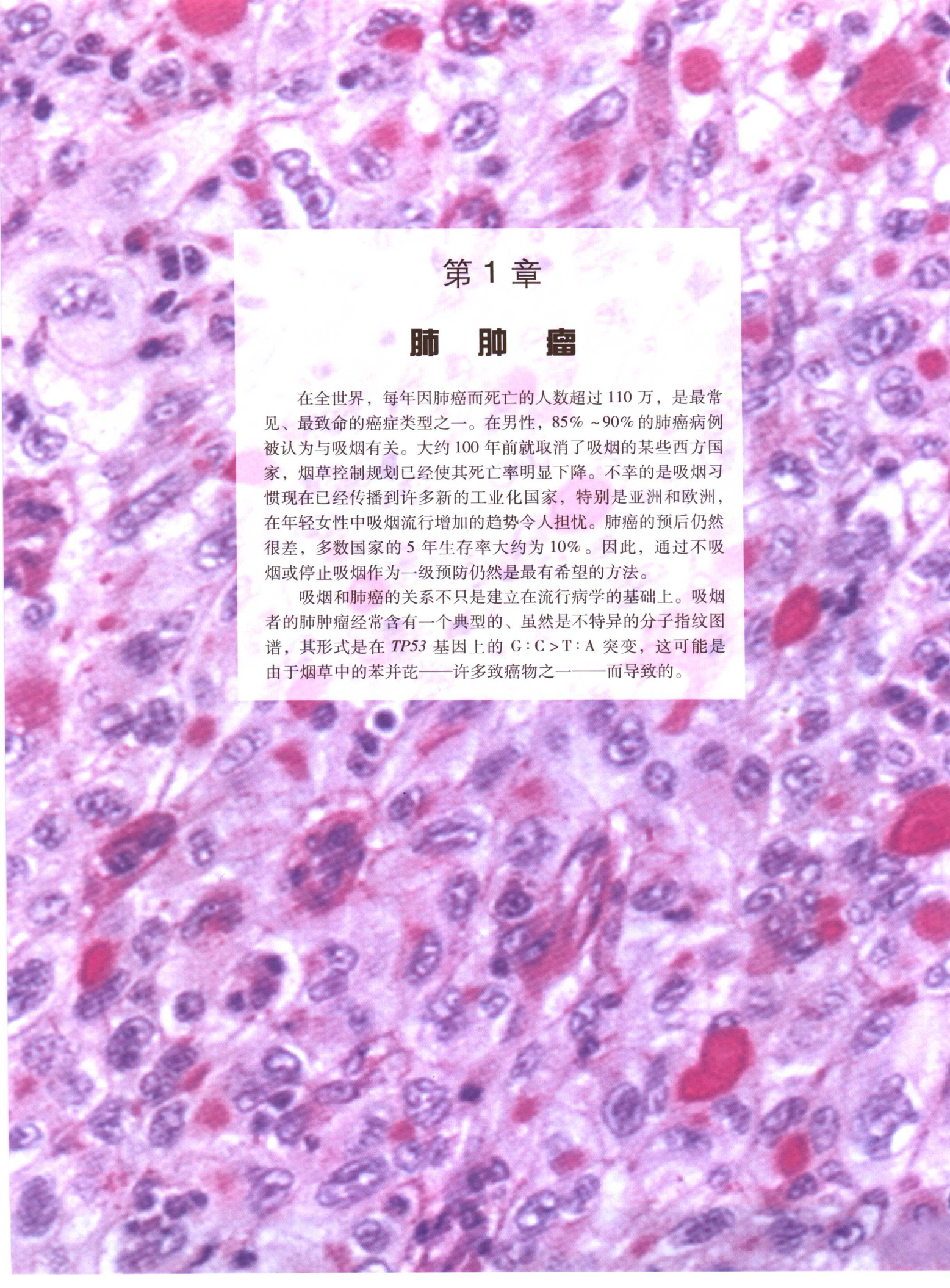
自 2000 年以来，设在法国里昂的国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 陆续出版了 10 册“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”丛书。该丛书将每一类型肿瘤视为一种独立疾病，采用了形态学、免疫表型、遗传学特点、临床表现和影像学技术来定义一种独立疾病。该丛书除了重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外，对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述，而且更加强病理诊断和临床的联系，为肿瘤工作者提供了人类肿瘤组织学和遗传学分型全新的准则，为监测治疗反应和临床结果的试验设计提供了不可缺少的指导。因此，病理科医师、肿瘤科医师与遗传学家应熟悉该系列图书。该分类虽然尽可能地将不同观点体现出来，但仍可能存在某些有争议的问题和不足，有待进一步的完善。

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”的中文版翻译得到了许多病理学专家的大力支持和帮助，在此特向他们表示衷心的感谢。由于翻译时间仓促，难免会存在一定的问题，希望读者提出宝贵意见。

目录

第1章 肺肿瘤	1	肺弥漫性淋巴管瘤病	115
WHO 肺肿瘤组织学分类	2	炎性肌纤维母细胞肿瘤	117
肺癌的 TNM 分类	4	淋巴管平滑肌瘤病	119
肺癌的流行病学和病因学	5	肺静脉肉瘤	121
临床特点和分期	9	肺动脉肉瘤	122
肺神经内分泌肿瘤的概念	13	肺滑膜肉瘤	124
遗传学和分子变化	15	错构瘤	125
遗传学易感性	18	硬化性血管瘤	127
鳞状细胞癌	20	透明细胞肿瘤	131
小细胞癌	27	畸胎瘤	133
腺癌	32	肺内胸腺瘤	134
大细胞癌	44	黑色素瘤	135
腺鳞癌	52	转移至肺的肿瘤	137
肉瘤样癌	54		
类癌	61	第2章 胸膜肿瘤	141
黏液表皮样癌	67	WHO 胸膜肿瘤组织学分类	142
腺样囊性癌	69	胸膜间皮瘤的 TNM 分类	143
上皮-肌上皮癌	71	间皮瘤	144
鳞状上皮不典型增生和原位癌	72	淋巴瘤	155
不典型腺瘤样增生	77	间叶性肿瘤	160
弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生	82		
鳞状上皮乳头状瘤	83	第3章 胸腺肿瘤	167
腺性乳头状瘤	86	WHO 胸腺肿瘤组织学分类	168
混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤	87	恶性胸腺上皮肿瘤 TNM 分类	170
肺泡性腺瘤	88	胸腺生殖细胞肿瘤的 TNM 分类	171
乳头状腺瘤	90	胸腺肿瘤：概述	172
黏液腺腺瘤	91	胸腺瘤	177
多形性腺瘤	93	A 型胸腺瘤	179
黏液性囊腺瘤	94	AB 型胸腺瘤	183
黏膜相关淋巴组织(MALT)型边缘区		B1 型胸腺瘤	186
B 细胞淋巴瘤	95	B2 型胸腺瘤	188
肺原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	99	B3 型胸腺瘤	192
淋巴瘤样肉芽肿病	100	伴有淋巴样间质的微结节型胸腺瘤	197
肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	104	化生型胸腺瘤	199
上皮样血管内皮细胞瘤/血管肉瘤	107	罕见胸腺瘤	202
胸膜肺母细胞瘤	109	鳞状细胞癌	203
软骨瘤	112	基底细胞样癌	207
先天性支气管周围肌纤维母细胞瘤	113	黏液表皮样癌	208

淋巴上皮瘤样癌	210	灰色区域	275
肉瘤样癌	212	组织细胞肿瘤	277
透明细胞癌	216	树突状细胞肿瘤	280
乳头状腺癌	217	粒细胞肉瘤和髓外急性粒细胞性白 血病	282
非乳头状腺癌	218	胸腺和纵隔软组织肿瘤	283
伴 t(15;19) 易位的癌	220	异位甲状腺和甲状旁腺肿瘤	293
胸腺未分化癌	222	胸腺和前纵隔的转移癌	294
胸腺神经内分泌肿瘤	223	第 4 章 心脏肿瘤	297
混合性胸腺上皮性肿瘤	232	WHO 心脏肿瘤组织学分类	298
纵隔生殖细胞肿瘤	234	心脏肿瘤:概述	299
精原细胞瘤	239	具有肌细胞分化的良性肿瘤	301
胚胎性癌	242	多能间充质良性肿瘤	309
卵黄囊瘤	244	血管瘤	316
绒毛膜癌	247	具有肌纤维母细胞分化的良性肿瘤	319
畸胎瘤	248	心脏脂肪瘤	323
混合性生殖细胞肿瘤	251	房室结囊性肿瘤	324
伴有体细胞型恶性成分的生殖细胞 肿瘤	254	心脏肉瘤	326
伴有造血恶性肿瘤的生殖细胞肿瘤	258	心脏淋巴瘤	337
纵隔淋巴瘤及造血性肿瘤:概述	260	心脏转移性肿瘤	339
原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	261	心包肿瘤	341
胸腺结外边缘区 B 细胞淋巴瘤,黏膜相关 淋巴组织型	265	撰稿人	346
前体 T 细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白 血病	267	图表来源	353
纵隔间变性大细胞淋巴瘤和成熟 T 及 NK 细胞淋巴瘤	270	参考文献	355
纵隔霍奇金淋巴瘤	272	索引	392
霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤之间的			

A microscopic image of lung tissue, showing various cells and structures in shades of pink and purple. A central white box contains the chapter title and introductory text.

第 1 章

肺 肿 瘤

在全世界，每年因肺癌而死亡的人数超过 110 万，是最常见、最致命的癌症类型之一。在男性，85% ~ 90% 的肺癌病例被认为与吸烟有关。大约 100 年前就取消了吸烟的某些西方国家，烟草控制规划已经使其死亡率明显下降。不幸的是吸烟习惯现在已经传播到许多新的工业化国家，特别是亚洲和欧洲，在年轻女性中吸烟流行增加的趋势令人担忧。肺癌的预后仍然很差，多数国家的 5 年生存率大约为 10%。因此，通过不吸烟或停止吸烟作为一级预防仍然是最有希望的方法。

吸烟和肺癌的关系不只是建立在流行病学的基础上。吸烟者的肺肿瘤经常含有一个典型的、虽然是不特异的分子指纹图谱，其形式是在 *TP53* 基因上的 G:C>T:A 突变，这可能是由于烟草中的苯并芘——许多致癌物之一——而导致的。

WHO 肺肿瘤组织学分类

恶性上皮性肿瘤		梭形细胞癌	8032/3
鳞状细胞癌	8070/3	巨细胞癌	8031/3
乳头状	8052/3	癌肉瘤	8980/3
透明细胞	8084/3	肺母细胞瘤	8972/3
小细胞	8073/3		
基底样	8083/3	类癌	8240/3
		典型类癌	8340/3
小细胞癌	8041/3	不典型类癌	8249/3
复合性小细胞癌	8045/3		
		唾液腺肿瘤	
腺癌	8140/3	黏液表皮样癌	8430/3
腺癌，混合亚型	8255/3	腺样囊性癌	8200/3
腺泡样腺癌	8550/3	上皮肌上皮癌	8562/3
乳头状腺癌	8260/3		
支气管肺泡癌	8250/3	癌前病变	
非黏液性	8252/3	原位鳞状细胞癌	8070/2
黏液性	8253/3	不典型腺瘤样增生	
混合性非黏液和黏液性或不能		弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生	
确定的	8254/3	间叶性肿瘤	
伴黏液产生的实性腺癌	8230/3	上皮样血管内皮细胞瘤	9133/1
胎儿腺癌	8333/3	血管肉瘤	9120/3
黏液（胶样）癌	8480/3	胸膜肺母细胞瘤	8973/3
黏液性囊腺癌	8570/3	软骨瘤	9220/0
印戒细胞癌	8490/3	先天性支气管周肌纤维母细胞瘤	8827/1
透明细胞腺癌	8310/3	弥漫性肺淋巴管瘤病	
		炎性肌纤维母细胞瘤	8825/1
大细胞癌	8012/3	淋巴管平滑肌瘤病	9174/1
大细胞神经内分泌癌	8013/3	滑膜肉瘤	9040/3
复合性大细胞神经内分泌癌	8013/3	单向型	9041/3
基底样癌	8123/3	双向型	9043/3
淋巴上皮样癌	8082/3	肺动脉肉瘤	8800/3
透明细胞癌		肺静脉肉瘤	8800/3
大细胞癌伴有横纹肌样表型	8310/3		
	8014/3	良性上皮性肿瘤	
腺鳞癌	8560/3	乳头状瘤	8052/0
		鳞状上皮乳头状瘤	8052/0
肉瘤样癌	8033/3	外生性	8052/0
多形性癌	8022/3	内翻性	8053/0

腺样乳头状瘤	8260/0	错构瘤	
混合性鳞状细胞和腺样乳头状瘤	8560/0	硬化性血管瘤	8832/0
腺瘤		透明细胞瘤	8005/0
肺泡样腺瘤	8351/0	生殖细胞瘤	
乳头样腺瘤	8260/0	畸胎瘤, 成熟性	9080/0
唾液腺型腺瘤		畸胎瘤, 不成熟性	9080/3
黏液腺腺瘤	8140/0	其他生殖细胞肿瘤	
多形性腺瘤	8940/0	肺内胸腺瘤	8580/1
其他		黑色素瘤	8720/3
黏液性囊腺瘤	8470/0		
		转移性肿瘤	
淋巴增生性肿瘤			
MALT 型边缘区 B 细胞淋巴瘤	9699/3		
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	9680/3		
淋巴瘤样肉芽肿病	9766/1		
朗格汉斯细胞组织细胞增生症	9751/1		

混杂性肿瘤

¹ 肿瘤名称后的编码为肿瘤学国际疾病分类编码 (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O⁶), 肿瘤名称为医学系统化命名 (Systematized Nomenclature of Medicine, <http://snomed.org>)。生物学行为编码为: /0 为良性肿瘤, /3 为恶性肿瘤, 1/ 为交界性或生物学行为未定肿瘤。

肺癌的 TNM 分类

肺癌的 TNM 分类^{738,2045}

T——原发肿瘤

TX 不能评估原发肿瘤，或是通过痰或支气管灌洗液中出现恶性细胞来证实的肿瘤，而影像学或支气管镜未显示肿瘤

T0 无原发肿瘤的证据

Tis 原位癌

T1 肿瘤最大直径小于或等于 3cm，由肺或脏层胸膜包绕，支气管镜下没有侵袭比叶支气管更近端的部位，即不在主支气管内(1)

T2 肿瘤具有以下任何的大小和范围特点：
• 最大径大于 3cm
• 累及主支气管，距离隆突 2cm 或更远
• 侵及脏层胸膜
• 导致的肺不张或阻塞性肺炎累及致肺门区但未累及全肺

T3 任何大小的肿瘤直接侵犯以下任何部位：胸壁（包括上沟瘤），横膈，纵隔胸膜，心包壁；或肿瘤位于主支气管内，距离隆突小于 2cm 但未累及隆突；或导致全肺的肺不张或阻塞性肺气肿。

T4 任何大小的肿瘤直接侵犯以下任何部位：纵隔，心脏，大血管，气管，食管，椎体，隆突；同一肺叶存在其他不相连的肿瘤结节；肿瘤伴有恶性胸膜渗出液（2）

注释：1. 不常见的、任何大小的、浅表播散性肿瘤及其侵袭成分局限于支气管壁而可能扩散至主支气管近端，仍被分为 T1。
2. 伴有肺癌的大多数胸膜渗出液是由于肿瘤引起。然而少数患者多次胸腔渗出液细胞病理检查肿瘤阴性，并且液体是非血性、非渗出性。这些因素和临床判断指示渗出与肿瘤不相关，渗出液不应该作为分期因素考虑而患者应被分为 T1,T2 或 T3。

N——区域淋巴结

NX 不能估计区域淋巴结

N0 无区域淋巴结转移

N1 转移到同侧支气管旁和（或）同侧肺门淋巴结和肺内结节（包括直接扩散所引起的）

N2 转移到同侧纵隔和（或）隆突下淋巴结

N3 转移到对侧纵隔、对侧肺门，同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结

M——远处转移

MX 不能估计远处转移

M0 无远处转移

M1 远处转移，包括在不同肺叶内存在其它不相连的肿瘤结节（同侧或对侧）

分期组

隐匿癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1	N0	M0
I B 期	T2	N0	M0
II A 期	T1	N1	M0
II B 期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A 期	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B 期	任何 T	N3	M0
	T4	任何 N	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

对 TNM 分类如有特殊疑问，请登陆 <http://www.uicc.org/tnm/> 寻求帮助。
区域淋巴结为胸腔内、斜角肌和锁骨上淋巴结。

肺癌的流行病学和病因学

(lung cancer epidemiology and etiology) (图 1.1 ~ 1.4)

地域差别

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤（占有新发现癌症的 12.6%，占癌症死亡的 17.8%）。在 2000 年，大约就有 120 万的新发病例和 110 万的死亡病例；性别比率（男：女）为 2.7。肺癌在发达国家的重要性大于发展中国家，因其分别占癌症死亡的 22%（发达国家）和 14.6%（发展中国家）。在发达国家的地域分布形式在很大程度上与既往吸烟有关⁵⁰⁵。

在男性，发病率和死亡率最高的地区是欧洲（特别是东欧）、北美、澳大利亚/新西兰和南美。中国、日本和东南亚属于中高发病率，而南亚（印度和巴基斯坦）及非洲近撒哈拉沙漠地区的发病率最低。某些国家的少数民族（如美国黑人、新西兰毛利人）肺癌发病率更高，目前这两组人群的男性中，75 岁之前发生肺癌的几率为 13%。

在女性，地理分布形式有所不同，它主要反映了不同的吸烟历史模式。最高发病率在北美和欧洲的西北部（英国、冰岛、丹麦），中等发

率在澳大利亚、新西兰和中国。

组织学差别

绝大多数肺的恶性肿瘤为癌（其他组织类型少于 1%）。系列发表的五大洲癌症发病率综合性资料¹⁵⁵⁴表明，小细胞癌约占 20%，大细胞/未分化癌约占 9%。但其他组织学类型因性别而有所不同，鳞状细胞癌占男性的 44% 和女性的 25%，而腺癌组成男性病例的 28% 和女性病例的 42%。已有通过组织学亚型对 30 个群体的肺癌发病率和估计率进行报道，其中相对高比例的病例都有一个明确的形态学诊断¹⁵⁵⁴。图 2 显示了总发病率和对 30 个群体组织类型的估计率，相对高比例的病例有一个确定的形态学诊断¹⁵⁵⁴。在男性，只有某些亚洲人群（中国人、日本人）和北美（美国人和加拿大）腺癌的发病率高于鳞状细胞癌。而在女性，除波兰和英格兰鳞状细胞癌是主要类型外，则几乎在所有其他地区的腺癌都是优势的组织学类型；苏格兰的小细胞癌是最常见的亚型¹⁵⁵⁴。腺癌在亚洲女性占明显优势（日本占 72%，韩国占 65%，新加坡华人占 61%）。随着

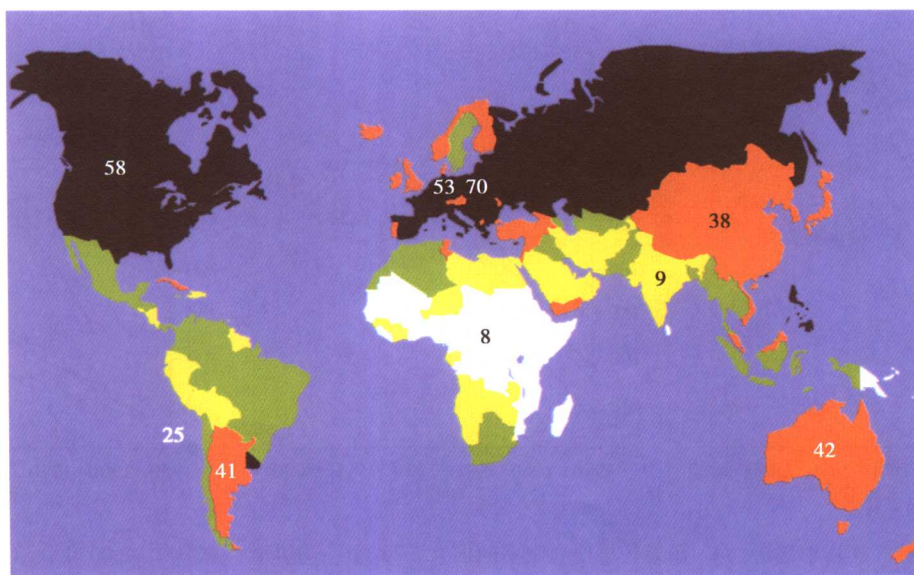


图 1.1 世界不同地区肺癌的男性发病率估计。

时间的推移,组织学谱系分布的不同明显受吸烟相关肺癌流行演变过程的影响(见下文)。

时间趋势

由于吸烟是强大的决定性的危险因素,因而肺癌发生率和死亡率趋势反映了群体水平吸烟行为的变化,包括吸烟量、持续时间、所用烟的种类^{685,1206}。通过年龄组研究肺癌发生率和死亡率的时间趋势显示危险水平与出生人群密切相关;在英国和美国,人群特异性发生率与同代人的吸烟习惯相关^{228,1152}。在男性,首先流行吸烟的国家也首先看到在吸烟普遍减少之后,其同代肺癌的危险率下降。这种变化先在年轻组表现出来¹³⁹⁶,当这一代男性进入老年组后,则可看到总体发生率和死亡率均下降。英国是从1970~1974年首先显示这种发生率/死亡率下降的国家,随后是芬兰、澳大利亚、荷兰、新西兰、美国、新加坡,最近丹麦、德国、意大利和瑞典也出现下降²²¹。而在多数其他国家,其发生率呈持续上升趋势,最明显的是在东方和南欧的一些国家,如匈牙利和西班牙^{223,2042}。女性的吸烟习惯是最近才被认可的或者根本没有认可,因此在西方人群中最常见的情形是肺癌发病率和病死率均上升;而在许多发展中国家(女性吸烟还很少),肺癌的发生率保持在低水平。少数几个女性吸烟率普遍下降的国家,其发生率在年轻女性也呈下降趋势;在英国,其发生率和死亡率自从1990年左

右就已经下降,是这种趋势保持时间最长的国家^{223,2042}。

然而在组织学亚型上,其时间趋势有显著的不同。在美国^{487,2027},1981年男性鳞状细胞癌的发生率达最高峰,而腺癌的发生率却持续上升(黑人直到1987年,白人1991年左右)。因此,腺癌是现今美国男性肺癌的最常见类型,而在20世纪50年代,它只占肺癌的一小部分(约5%)^{2027,2029}。相比之下,在女性,则两种组织学类型均持续升高,但有研究提示鳞状细胞癌的发病率在1990年已经达到最高峰。这些变化与特殊的出生人群有关,1925~1929年出生的男性,鳞状细胞癌的发生率最高,而1935~1939年出生的腺癌发生率最高;女性则大约延迟10~20年^{487,2241}。在荷兰⁹²³、日本¹⁸⁴³和英国⁷⁷⁹有相同的观察(腺癌增加,鳞状细胞癌降低)报道。虽然这些趋势的差异部分可能是由于人为现象(分类和编码的变化、周围型肺癌诊断方法的改进),但腺癌的发生率确实在升高。这种现象部分可能是由于现有人群中既往吸烟者的比例升高,因吸烟停止对肺鳞状细胞癌危险性的下降速率比对小细胞癌和腺癌为快^{927,1211};也可能是由于烟草成分的变化(低焦油含量、低尼古丁、过滤嘴香烟),吸引“烟民”转向这些所谓“安全”品牌,导致更强烈的吸烟(吸入次数更多并吸入更深),使周围肺组织更多地接触这些致癌物,而周围肺组织是腺癌更常发生的部位^{336,2177}。

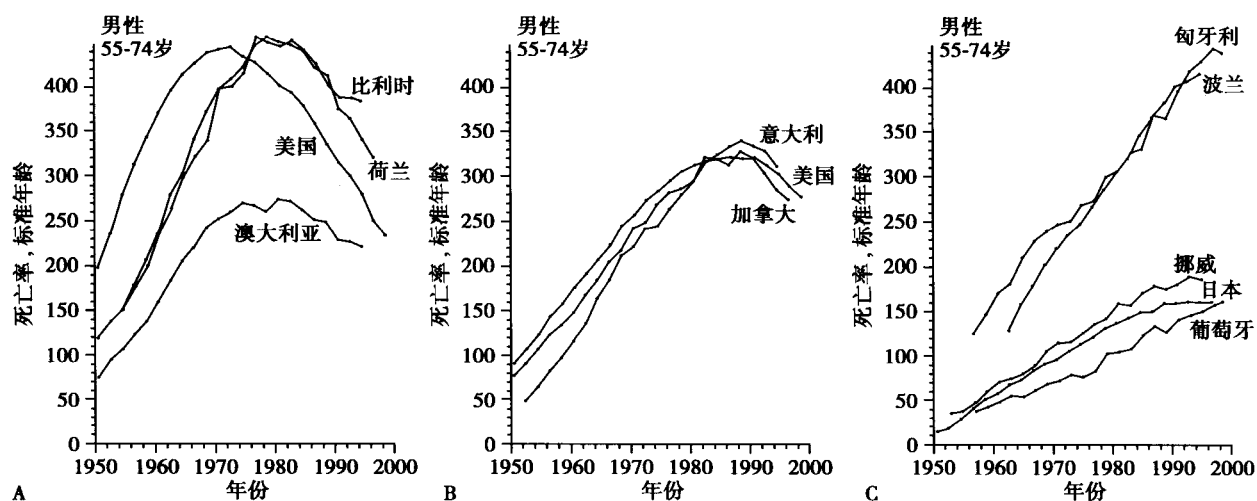


图 1.2 男性肺癌死亡率趋势。A. 在某些早期高发生率的国家,20 世纪 70 年代(英国)或 80 年代(比利时、荷兰、澳大利亚)死亡率明显降低。B. 其他国家(意大利、美国、加拿大)在 90 年代开始下降。C. 在烟草消耗直到最近还没有显著降低的一些国家,55~74 岁男性肺癌死亡率水平没有明显下降。

吸烟

大量证据表明,吸烟是大多数人群肺癌发生的主要因素⁸⁸⁴。吸烟者吸入的烟雾和其他烟草产物含有大量致癌物及致炎因子。

早在20世纪50年代,美国²¹⁷⁶和英国⁵⁰⁴就有

流行病学调查显示吸烟者患肺癌的相对危险性增加,而自60年代中期,卫生健康和控制机构认定了吸烟与肺癌有因果关系。今天肺癌的地域和时间模式很大程度上反映了20~30年前烟草的消费情况。由于吸烟的强烈致癌潜能,烟草消费显著减少将会预防一大部分人类癌症,包括肺癌²¹⁵⁵。

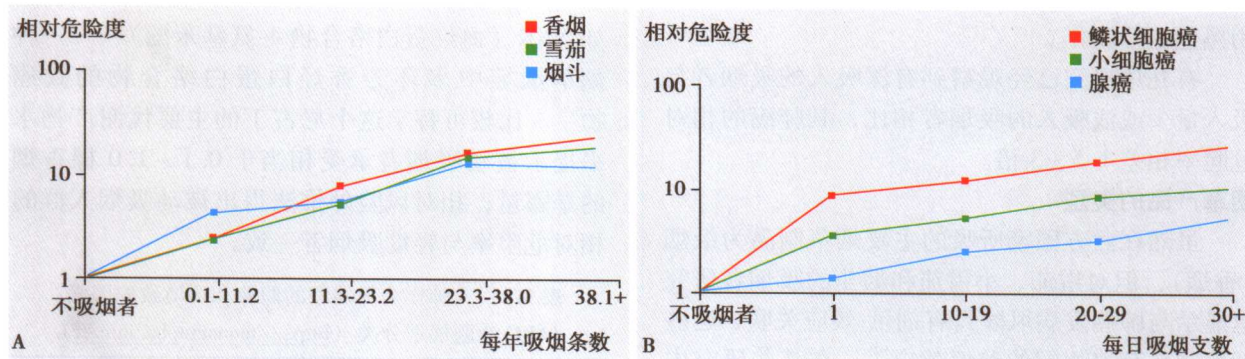


图 1.3 A. 尽管吸烟是肺癌最大的危险因素,当调整到相同烟草消费量后,烟草产品之间的区别很小¹⁹¹。B. 所有肺癌都与吸烟有密切关系,危险性最高的是鳞状细胞癌,其次是小细胞癌和腺癌^{1211,2250}。

相对危险率 (RR)

吸烟者的相对危险率比从不吸烟者的相对危险率依次为男性 8~15 (倍),女性 3~10 (倍)。对于那些没有戒烟的,最近的相对危险估计率高达 20~30 倍。总体相对危险率反映了吸烟不同方面的分布:平均吸烟量、吸烟时间、戒烟时间、吸烟开始年龄、烟草的类型和吸烟的方式¹⁹²。

吸烟的危险性

通过比较不同地区的肺癌发病率 (或死亡率) 以及大宗人群中非吸烟者的发病率,估算出了吸烟引起的肺癌病例的比例^{1553,1589}。根据 2000 年世界范围的发病率估计,世界范围内约 85% 的男性肺癌和 47% 的女性肺癌是由吸烟所引起。

剂量和持续时间

几个大宗人群和病例对照研究已经提供了有关吸烟的持续时间和吸烟量对增加肺癌危险性相关影响的详细资料。吸烟持续时间是危险性最强的决定因素,但也随吸烟数量的增加而增加⁸⁸⁴。通过观察显示开始吸烟的年龄越早与晚年肺癌危险率有关,说明了吸烟持续的强烈作用。

停止吸烟的作用

吸烟相关肺癌发生的一个重要方面是停止吸烟的作用。在戒烟者中大约戒烟 5 年以后,肺癌危险率显著下降;一些研究表明,停止吸烟 20

年或更长时间后其危险率与从不吸烟者接近。然而,终生的风险性增加似乎持续存在,即使对于长期戒烟者也是如此⁸⁸⁴。因此,停止吸烟对各年龄组都有益。

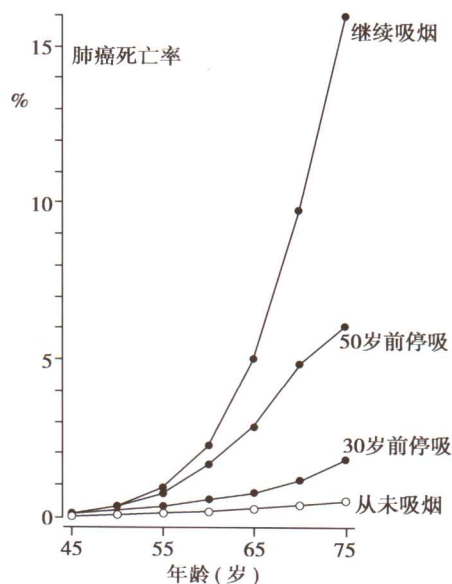


图 1.4 到 75 岁时不同年龄停止吸烟对肺癌死亡累积危险率的影响^{1588A}。

吸烟的种类和吸烟方式

一些研究显示低焦油和低尼古丁含量烟的吸

烟者比其他吸烟者的肺癌危险性低¹⁹²，但最近的证据提示低焦油烟的危害不低，甚至可能更高。同样的作用也在吸过滤嘴烟和无过滤嘴烟的吸烟者中发现。黑色烟草吸烟者的肺癌相对危险率高于黄色烟草吸烟者的2~3倍。焦油含量，过滤嘴的存在和烟草的类型相互依赖；高焦油香烟倾向于无过滤嘴，使用黑色和黄色烟草的地区更常用黑色烟草制作。

有几项研究已经观察到有深吸的吸烟者与吸入量少或浅吸入的吸烟者相比，其肺癌的相对危险率相差1.5~3倍。

烟草产品的类型

虽然在西方国家所吸的主要烟草制品为纸烟（香烟），但对雪茄、小雪茄和烟斗的吸烟者研究也显示与肺癌发病风险具有剂量-效应关联，这些烟草制品有着相同的致癌效应¹⁹¹。在某些研究中显示的纸烟与雪茄和烟斗具有更强的致癌作用，可能是由于不同的吸入方法和雪茄不同的组分所造成的⁹⁰²。

印度人所广泛吸用的一种两端尖的雪茄烟（bidis）和中国的水烟（斗）具有更强的肺癌风险⁸⁸⁴。其他烟草制品，例如西亚和北非的水烟筒（narghile）、印度的水烟袋（hooka），对于肺癌发病风险的影响尚没有充分的流行病学资料。

肺癌类型

吸烟增加了所有主要组织类型肺癌的发病风险，但似乎对鳞状细胞癌最强，其次为小细胞癌和腺癌。腺癌与吸烟的关联随着时间而越来越密切，在许多西方国家腺癌已成为最常见的类型。

性别和种族的影响

早期研究已提示吸同等量烟的男性和女性之间肺癌的危险率有区别，而最近的证据不支持这个观点；吸烟对肺的致癌作用在男性和女性似乎相同。

与其他人种相比，在美国黑人中肺癌的发生率高可以用高的烟草消费来解释⁴⁸⁶。实际上在烟草对肺致癌作用的易感性方面没有明显的种族差异。

被动吸烟

流行病学和生物学的综合证据得出了被动吸烟和非吸烟者肺癌风险之间的因果关系的结论⁸⁸⁴。这些证据受到可能存在的混杂因素的挑

战，其中包括吸烟、饮食或其他因素和报道可能的偏差。然而当综合考虑这些因素时，上述关系仍然是肯定的⁸⁸⁴。几个大规模的研究和Meta分析一致性的报道肺癌危险率增加依次为20%~25%^{190,603,754}。

其他被动吸烟致癌作用的证据来自确定被动吸烟人群暴露于尼古丁衍生的亚硝胺类致癌物，如NNK（血红蛋白络合物4-氨基苯酚）——一种烟草烟雾中多环芳香烃白蛋白络合物的致癌物⁸⁸⁴。比较可替宁这个尼古丁的主要代谢产物水平提示被动吸烟者承受相当于0.1~1.0棵香烟的暴露量；相对风险外推法得出被动吸烟人群的相对危险率与轻度吸烟者一致。

表 1.1 人肺作为靶器官的职业和环境致癌因素：
IARC 专题规划分类 (<http://monographs.iarc.fr>)

因子，混合物，环境	主要工业，应用
砷和砷化物	玻璃，金属，杀虫剂
石棉	绝缘体，过滤器，纺织
铍和铍化物	宇航工业
二（氯甲基）醚和 氯甲基甲醇	化学中间物
镉和镉化物	染料/色素
铬〔IV〕化物	金属镀层，染料/色素
二噁英（TCDD）	化学工业
镍化物	冶金，合金，催化剂
铀-239	核化学
氡-222 和其衰减产物	采矿
二氧化硅，水晶	石刻，采矿，玻璃，造纸
含石棉纤维的滑石	造纸，油漆
X 线和 γ 射线	医学，核化学
煤焦油沥青	建筑，电极
煤焦油	燃料
炭黑	颜料
暴露环境	
铝产物	
煤气化	
焦炭产物	
赤铁矿开采（地下）伴 氢暴露	
钢铁铸造	
油漆工（职业暴露）	

职业性暴露

关于肺癌病因学中特殊职业暴露因素的重要作用早在 20 世纪 50 年代就已经开始报道¹⁹²。表 1.1 中罗列了由国际癌症研究机构 (IARC) 认定的作为肺癌致癌物质的职业暴露因素。最重要的肺癌职业性致癌物包括石棉、晶状二氧化硅、

氩、多环芳香烃混合物和重金属。焊接和涂漆与肺癌危险性有恒定关系。然而在这些职业中的确切因素还没有确定。尽管它们对引起全球肺癌因素的重要性相对较小,职业致癌因素仍然是引起职业暴露工人肿瘤的一项重要组成部分。已经显示大多数已知的职业致癌物与烟草烟雾具有某些协同作用。

临床特点和分期

(clinical features and staging)

症状和体征

肺癌患者表现为进行性气短、咳嗽、胸痛/压迫感、声音嘶哑或失声、咯血(鳞状细胞癌最常伴有的症状)。肺炎(经常反复发生)是许多患者表现的症状。与其他非小细胞肺癌相比,腺癌更常无症状,较常在普查或放射检查时偶尔发现^{5,391}。小细胞肺癌(SCLC)患者在许多方面与非小细胞肺癌(NSCLC)患者不同,他们经常表现出与远处转移有关的症状(见下文)。大约 10% 的 SCLC 患者表现为上腔静脉综合征。喘鸣和咯血是 SCLC 患者的少见症状。与播散有关的症状包括:体重减轻,由于累及肝、肾上腺和胰腺引起的腹痛和骨(骨髓)转移性疼痛。5% ~ 10% 的 SCLC 患者表现有脑转移并发生神经系统症状,但在许多患者的病程发展过程中都累及 CNS,通常在累及 CNS 患者的尸检时发现多个病灶^{848,1048,1493}。

副肿瘤综合征

副肿瘤综合征在肺癌中常见。腺癌的内分泌和副肿瘤综合征比其他组织类型少见。SCLC 以神经内分泌活性为特征,肿瘤细胞分泌类似垂体激素活性的多肽类物质。大约 10% 的 SCLC 具有异常的 ACTH 样活性。可存在潜伏的糖尿病症状,但 Cushing 综合征少见,可能是由于潜伏期短的缘故。一些 SCLCs (15%) 产生抗利尿激素 (ADH) (异常 ADH 综合征、Schwartz-Bartter 综

合征),导致水肿及水潴留。患者感到不灵活、疲乏和虚弱,并且有血钠低。这些与预后差有关^{1523,1849}。脑脊髓转移或脑膜种植可能产生神经症状。神经症状也是一种副肿瘤现象,包括感觉、运动、自身免疫性神经病变及脑脊髓炎。症状可出现在最初诊断的很多月之前,并可能成为一些病例的主诉。这些也可能是复发的最初症状。一个特殊的例子是 Lambert-Eaton 肌无力综合征导致的近端肌肉无力、内屈功能减低和自主神经功能障碍。特征性的肌电图表现证实了该诊断。此综合征也可在肿瘤发现的数月前出现¹⁴⁹⁷。无力症状通常在肿瘤治疗有反应时减轻。高钙血症在 SCLC 中少见,而在鳞状细胞癌是常见病症。

相关的诊断程序

纤维支气管镜可能成为达到大多数亚段支气管的呼吸树的大体检查,并且可以进行支气管吸取和刷片。如果有转移,骨、肝、淋巴结(纵隔镜)、皮肤和肾上腺活检也可用于诊断。如果可能通过手术进行诊断则先要进行肺功能检测。不推荐把血清肿瘤标记物作为常规检查。由于鳞状细胞癌位于中央部位,易于通过支气管镜活检和(或)刷片和(或)痰细胞学而获得诊断⁵³²。荧光支气管镜检查可能对估计上皮内肿瘤的范围有帮助。目前对周围型病变一般首选经胸 CT 引导的细针穿刺活检。

由于中央部是小细胞癌的常见部位,经常

表 1.2 肺癌的症状和体征。大约 5% ~ 20% 的病例是临床隐匿的³⁹¹

系统性症状 体重减轻, 无食欲, 不适, 发热 局部/直接作用 向支气管内生长和 (或) 邻近结构侵袭包括胸壁和脊柱 咳嗽, 呼吸困难, 喘息, 喘鸣, 咯血 胸痛/背痛 阻塞性肺炎 (+/- 空洞形成) 胸膜渗液 扩散到纵隔结构 神经侵犯: 喉返神经 (声音嘶哑), 膈神经 (膈肌麻痹), 交感神经系统 (Horner 综合征), 来自“上沟”肿瘤的支气管神经丛病 腔静脉阻塞: 上腔静脉综合征 心包: 渗液, 填塞 心肌: 心率不齐, 心衰 食管: 吞咽困难, 支气管食管瘘 纵隔淋巴结: 胸膜渗液 转移性疾病 累及相关器官的直接后果 副肿瘤综合征 皮炎/多发性肌炎 杵状变 肥大性肺骨关节炎 脑病 周围神经病 肌无力综合征 (包括 Lambert-Eaton 综合征) 横断性脊髓炎	内分泌症状 甲状旁腺激素样物质: 高血钙 不相称的抗利尿激素: 低钠血症 ACTH: Cushing 综合征, 色素沉着 血清素: 类癌综合征 促性腺激素类: 男子乳腺发育 黑色素细胞刺激激素: 色素沉着增加 低血糖, 高血糖 高降钙素血症 高生长激素 催乳激素血症 高分泌血管活性肠肽 (VIP): 腹泻 血液学/凝血障碍 播散性血管内凝血 复发性静脉血栓 非细菌性血栓性 (消耗的) 心内膜炎 贫血 低蛋白血症 粒细胞增多 嗜酸性粒细胞增多 低白蛋白血症 幼白成红细胞增多症 骨髓浆细胞增多 (症) 血小板减少 (症) 多种疾病 (很少见) 过敏性紫癜综合征 肾小球肾炎, 肾病综合征 少尿, 高淀粉酶血症 淀粉样变性病 乳酸性酸中毒
--	--

表 1.3 肺癌患者血清中的肿瘤标记物^{5,13,39}

激素 肾上腺皮质激素 (ACTH) 黑色素细胞刺激激素 (MSH) 人类绒毛膜促性腺激素 (hCG) 甲状旁腺激素 (PTH) 降钙素 抗利尿激素 (ADH) 催乳素 蛙皮素 (胃泌素释放肽) 5-羟色胺 (血清素) 雌二醇 低血糖因子 肾素, 红细胞生成素	高血糖素, 胰岛素 神经特异性烯醇化酶 (NSE) β 内非肽, 胃泌素, 血清素 血清蛋白 甲胎蛋白 (AFP) 癌胚抗原 (CEA) 胎盘碱性磷酸酶 (PAP) 组胺酶 左旋多巴脱羧酶 抗普肯耶细胞抗体 抗神经元核抗体 (ANNA) 铁蛋白
--	--