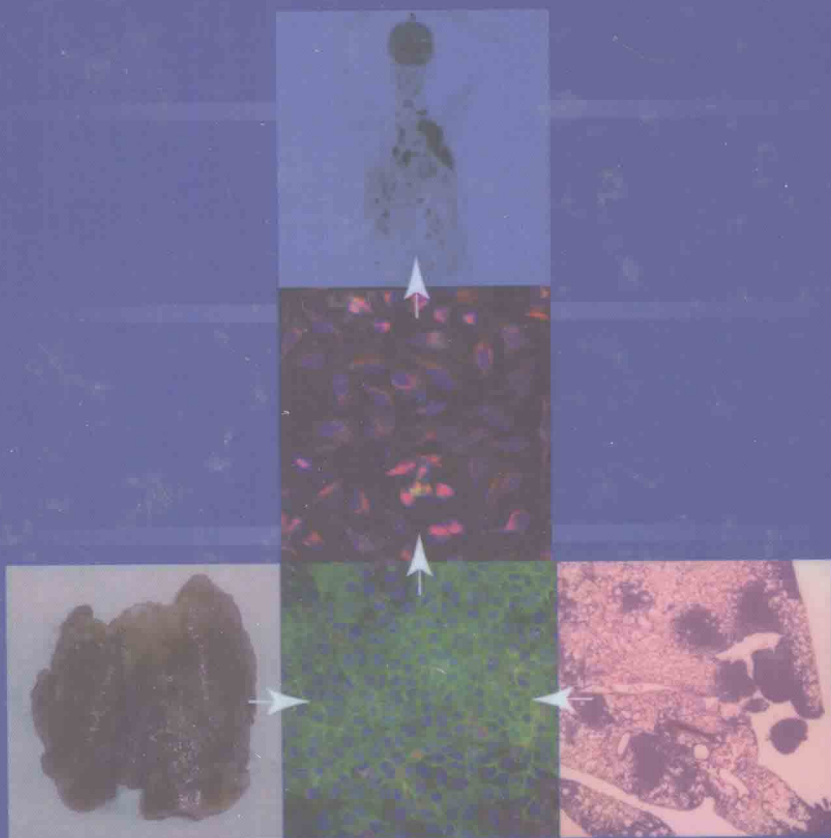


肺癌转移

新型生物机制及其对临床的影响

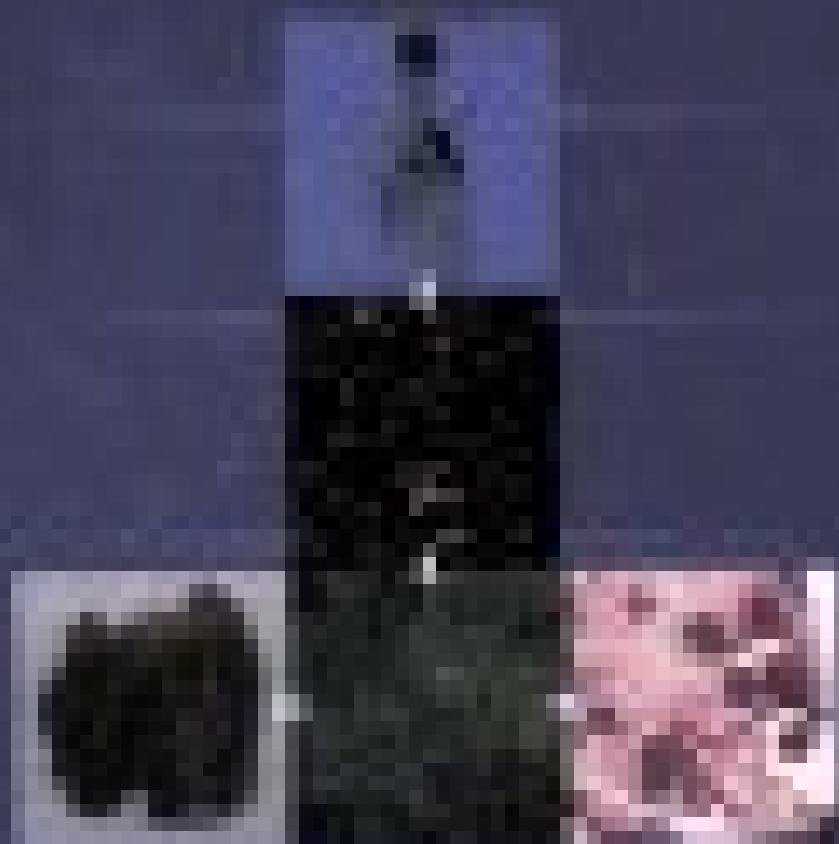


主编 Venkateshwar Keshamouni
Doúglas Arenberg
Gregory Kalemkerian

主译 宋 勇 沈小昆

圖書特約

國際化、跨國化、跨文化、跨領域、跨學科、跨世代、跨族群、跨階級、跨性別、跨宗教、跨黨派、跨國界、跨時空、跨媒介、跨平台、跨系統、跨領域、跨學科、跨世代、跨族群、跨階級、跨性別、跨宗教、跨黨派、跨國界、跨時空、跨媒介、跨平台、跨系統



◎ 國際化、跨國化、跨文化、跨領域、跨學科、跨世代、跨族群、跨階級、跨性別、跨宗教、跨黨派、跨國界、跨時空、跨媒介、跨平台、跨系統

◎ 國際化、跨國化、跨文化、跨領域、跨學科、跨世代、跨族群、跨階級、跨性別、跨宗教、跨黨派、跨國界、跨時空、跨媒介、跨平台、跨系統

肺癌转移

新型生物机制及其对临床的影响

主 编

Venkateshwar Keshamouni

Douglas Arenberg

Gregory Kalemkerian

主 译

宋 勇 沈小昆

译者(按姓氏笔画排序)

马兴群 马春燕 王 谦 吕艳玲 吕镫烽
刘红兵 赵 明 姚艳雯 袁冬梅 顾晓凌
钱 倩 展 平 缪小辉 魏淑珍

人民卫生出版社

Translation from the **English** edition;
Lung Cancer by Venkateshwar Keshamouni, et al
Copyright© Springer Science+Business Media, LLC 2009

All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

肺癌转移 新型生物机制及其对临床的影响/(美)
卡萨莫尼主编; 宋勇等译. —北京: 人民卫生出版社,
2011. 6

ISBN 978-7-117-14181-9

I. ①肺… II. ①卡…②宋… III. ①肺癌-肿瘤转移
IV. ①R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 043652 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中 医、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2011-0386

肺 癌 转 移

新型生物机制及其对临床的影响

主 译: 宋 勇 沈小昆

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 469 千字

版 次: 2011 年 6 月第 1 版 2011 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14181-9/R·14182

定 价: 78.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作者名录

Steven M. Albelda, M.D. Thoracic Oncology Research Laboratory, Pulmonary and Critical Care Division, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA 19104-6160, USA, albelda@mail.med.upenn.edu

Angel Alvarez Department of Chemical Engineering, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, angelpr@umich.edu

Douglas A. Arenberg, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-5642, USA, darenber@umich.edu

Mahaveer Swaroop Bhojani, Ph.D. Center for Molecular Imaging, Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, mahaveer@umich.edu

Bizhan Bandarchi, M.D. Ontario Cancer Institute and Princess Margaret Hospital, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 2M9, Canada, bbandarc@uhnres.utoronto.ca

M. Cecilia Crisanti, M.D. Thoracic Oncology Research Laboratory, Department of Surgery, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA 19104-6160, USA, ceciliacrisanti@yahoo.com

James D. Cavalcoli, Ph.D. Center for Computational Medicine & Biology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109-2218, USA, cavalcol@umich.edu

Steven M. Dubinett, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Hospitalists, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, sdubinett@mednet.ucla.edu

Zvi G. Fridlender, M.D. Thoracic Oncology Research Laboratory, Pulmonary and Critical Care Division, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA 19104-6160, USA, gfrid@mail.med.upenn.edu

Mark M. Fuster, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, University of California San Diego and VA San Diego Healthcare System, San Diego, CA, USA, mfuster@ucsd.edu

Shirish M. Gadgeel, M.D. Wayne State University/Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI 48201, USA, gadgeels@karmanos.org

Edward Garon, M.D. Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, egaron@mednet.ucla.edu

Kaustabh Ghosh, Ph.D. Vascular Biology Program, Children's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, kaustabh.ghosh@childrens.harvard.edu

James Hayman, M.D., M.B.A. Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, hayman@umich.edu

Saswati Hazra, Ph.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Hospitalists, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, shazra@mednet.ucla.edu

Jaclyn Y. Hung, Ph.D. Greehey Children's Cancer Research Institute and Department of Pediatrics, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas 78229-3900, USA, hungj@uthscsa.edu

David M. Jablons, M.D. Thoracic Oncology Program, Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, CA, USA, jablonsd@surgery.ucsf.edu

Michael R. Johnston, M.D. Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada, mrj2@mac.com

Gregory P. Kalemkerian, M.D. Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-5848, USA, kalemker@umich.edu

Ella A. Kazerooni, M.D., M.S. Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, ellakaz@umich.edu

Ellen C. Keeley Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA 22908, USA, eck6v@virginia.edu

Venkateshwar G. Keshamouni, Ph.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-2200, USA, vkeshamo@umich.edu

Venkataramu Krishnamurthy, M.D. Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, venkkris@umich.edu

Jay M. Lee, M.D. Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, jaymoonlee@mednet.ucla.edu

Jiang Liu, M.D., PhD. Division of Applied Molecular Oncology, Princess Margaret Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5G 2M9, Canada, jiang.liu@utoronto.ca

Borna Mehrad Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA 22908, USA, mehrad@virginia.edu

Aristidis Moustakas Ludwig Institute for Cancer Research, Uppsala University, SE-751 24 Uppsala, Sweden, aris.moustakas@licr.uu.se

Roya Navab, Ph.D. Ontario Cancer Institute and Princess Margaret Hospital, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 2M9, Canada, rnavab@uhnres.utoronto.ca

Shyam Nyati, Ph.D. Center for Molecular Imaging, Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor MI 48109 USA, shyamnya@umich.edu

Kevin S. Oh, M.D. Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, koh2@partners.org

Gilbert S. Omenn, M.D. Center for Computational Medicine & Biology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109-2218, USA, gomenn@umich.edu

Charlie Pan, M.D. Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, cpan@umich.edu

Allan Pickens, M.D. Section of Thoracic Surgery, Department of Surgery, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, allanp@umich.edu

Suresh S. Ramalingam, M.D. Emory University School of Medicine, Emory Winship Cancer Institute, Atlanta, GA, USA, suresh.ramalingam@emoryhealthcare.org

Hyma R. Rao Center for Molecular Imaging, Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, hrrao@umich.edu

Alnawaz Rehemtulla, Ph.D. Center for Molecular Imaging, Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, alnawaz@umich.edu

M. Roshni Ray Thoracic Oncology Program, Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, USA, roshni.ray@ucsf.edu

Brian D. Ross, Ph.D. Center for Molecular Imaging, Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, bdross@umich.edu

Katia Savary Ludwig Institute for Cancer Research, Uppsala University, Biomedical Center, SE-751 24 Uppsala, Sweden, katia.savary@licr.uu.se

Bryan J. Schneider, M.D. Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Presbyterian-Weill Cornell Medical Center, Payson Pavilion, NY 10065, USA, bjs2004@med.cornell.edu

Sherven Sharma, Ph.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Hospitalists, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, ssharma@mednet.ucla.edu

Robert M. Strieter, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA 22908, USA, strieter@virginia.edu

Baskaran Sundaram, M.B.B.S., M.R.C.P., F.R.C.R. Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA, sundbask@umich.edu

Stefan Termén Ludwig Institute for Cancer Research, Uppsala University, Biomedical Center, SE-751 24 Uppsala, Sweden, stefan.termen@licr.uu.se

Charles Kumar Thodeti, Ph.D. Vascular Biology Program, Children's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, charles.thodeti@childrens.harvard.edu

Sylvie Thuault Ludwig Institute for Cancer Research, Uppsala University, Biomedical Center, SE-751 24 Uppsala, Sweden, sylvie.thuault@licr.uu.se

Ming-Sound Tsao, M.D. Ontario Cancer Institute and Princess Margaret Hospital, University Health Network and University of Toronto, University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2M9, Canada, ming.tsao@uhn.on.ca

Judith A. Varner Moores UCSD Cancer Center, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, jvarner@ucsd.edu

Malini Venkatram, M.D. Department of Internal Medicine, Sinai-Grace/Wayne State University, Detroit, MI, USA, malinive@umich.edu

Tonya Walser, Ph.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Hospitalists, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA, twalser@mednet.ucla.edu

Peter J. Woolf, Ph.D. Departments of Chemical Engineering and Biomedical Engineering, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA,
pwoolf@umich.edu

Jane Yanagawa, M.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Hospitalists, Department of Medicine, UCLA Lung Cancer Research Program, Jonsson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA,
jyanagawa@mednet.ucla.edu

译者序

《肺癌转移》(*Lung Cancer Metastasis*)是由美国密歇根大学的 Venkateshwar Keshamouni、Douglas Arenberg 和 Gregory Kalemkerian 三位博士主编,全世界 50 多位专家共同撰写的一本肺癌研究专著。肺癌是一种严重威胁人类健康的疾病。大部分小细胞肺癌和非小细胞肺癌患者就诊时即处于局部晚期或已有远处转移,仅有约 25% 的非小细胞肺癌患者处于早期,可以进行手术治疗切除肿瘤。癌症转移严重制约了肺癌的治疗效果,新的靶向治疗药物也并未显著改善患者的生存,因此肺癌治疗需要新的突破。转移机制研究一直是肿瘤研究的重点,新的研究成果正不断涌现,因此这本书的出版非常及时。我们相信,随着转移关键步骤具体机制地逐步阐明,新的更有效的治疗方法必将极大改善肺癌患者的预后。

本书的内容极为丰富,全书共分为十七章。第一章是肺癌概述,第二章对肿瘤转移进行了概述,第三章介绍了肿瘤干细胞和转移的关系,第四章探讨了上皮-间质转化在转移机制中的作用,第五章详细阐明了肿瘤侵袭转移的过程。第六至第十一章分别从免疫学、肿瘤血管形成、淋巴转移和内环境等方面介绍了与肿瘤转移相关的研究进展。第十二至第十四章分别介绍了与肺癌转移研究相关的实验动物模型、分子影像和生物标记等最新技术。第十五和十六章探讨了肺癌转移的临床处理原则和最新进展。第十七章介绍了如何从系统生物学的角度来研究肺癌转移。

本书适合从事肺癌及肿瘤相关研究工作的研究生和博士后工作人员以及临床工作的相关专业人员阅读。本书的翻译工作由南京军区南京总医院、南京大学医学院临床学院呼吸内科及肺癌综合诊治中心的临床和科研人员共同完成。为了完成翻译工作,他们查阅了大量相关资料,力求忠实原著,准确无误。但由于译者水平有限,难免存在错误和词意不达,请广大读者予以指正。

宋勇 沈小昆

南京军区南京总医院 南京大学医学院临床学院

呼吸内科 肺癌综合诊治中心

2011年5月于南京

原版序

肺癌是肿瘤死亡的首要原因,死亡人数超过乳腺癌、前列腺癌和大肠癌的总和。尽管如此,研究肺癌的专业人员数量和用于肺癌研究的资金都远远少于这些常见实体瘤和其他致命疾病。肺癌转移造成了 90% 以上的肺癌相关死亡事件。然而,对肿瘤转移过程的认识仍进展缓慢。本书的主要目的在于:①向从事基础研究的科学家介绍临床概念,向从事临床研究的学者介绍基础的分子细胞生物学概念,以促进双方的合作并促成急需的转化研究;②将肿瘤转移研究领域新出现的概念和研究方法详尽地介绍给从事肺癌研究的同仁。为实现这些目的,本书涵盖了从目前临床处理转移性病灶的趋势到为深入了解转移机制而开发的系统生物学方法等大量内容。所涉及的主题包括:转移过程基本特征的定义、肿瘤干细胞的概念、上皮-间质转换、逃避免疫监视、肿瘤与基质的相互作用、肿瘤新生血管生成、分子影像以及分子标记物的发现等。本书各章节的作者都是活跃在肺癌研究或治疗领域并为各自专业领域作出创新性贡献的专家。当检索他们的成果时,我们才意识到对所涵盖的各个方面我们都知之甚少,这再次强调了本书的重要性。我们希望本书能激励人们从事肺癌转移的研究。我们竭尽所能来撰写和编辑各章,以使本书既对研究生、博士后研究人员及刚刚开始职业生涯的临床工作者具有可读性,又保持对高年资研究者的实用性。我们希望本书能为从事肺癌临床和基础研究的学者提供一个引人入胜的概览。最后,我们感谢为编写这本书而作出杰出贡献的所有作者。

Ann Arbor, Michigan

Venkateshwar G. Keshamouni

Douglas A. Arenberg

Gregory P. Kalemkerian

目 录

第一章 肺癌概述.....	1
第二章 转移的特征.....	23
第三章 肿瘤干细胞和肿瘤转移.....	36
第四章 上皮 - 间质转化在转移机制中的作用.....	49
第五章 肺癌转移中肿瘤细胞的迁移和侵袭机制.....	72
第六章 肺癌形成和转移的免疫机制.....	86
第七章 肺癌转移中的血管生成及血管生成多样性.....	105
第八章 趋化因子在肺癌转移中的作用.....	122
第九章 肺癌中淋巴转移的分子调控.....	137
第十章 肺癌组织中的癌相关成纤维细胞.....	151
第十一章 肿瘤相关巨噬细胞和其他天然免疫细胞在肺癌转移中的作用.....	169
第十二章 实验动物模型在肺癌研究中的应用.....	187
第十三章 分子成像在肺癌转移中的应用.....	204
第十四章 肿瘤转移的生物标记.....	221
第十五章 当前肺癌转移的临床处理.....	243
第十六章 定点治疗肺癌转移.....	269
第十七章 理解肿瘤转移的系统方法.....	294
索引.....	303

第一章 肺癌概述

Shirish M. Gadgeel and Gregory P. Kalemkerian

摘要 肺癌是世界上肿瘤死亡的首要原因,90%的肺癌病例是由吸烟引起的。肺癌可分为两种主要的组织学亚型,即非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),两者的生物学行为、基因变异以及治疗方案均有很大差异。到目前为止,肺癌筛查(screening)还未证明其有效性,因为没有一种筛查手段可降低患者的死亡率。大部分小细胞肺癌和非小细胞肺癌患者就诊时即处于局部晚期(locally advanced)或已有远处转移(metastatic),仅有约25%的非小细胞肺癌患者处于早期,可以进行手术治疗切除肿瘤。I期和II期的非小细胞肺癌患者可选择外科手术,长期生存率分别为60%~80%、40%~50%。III期(也称局部晚期)非小细胞肺癌以及局限期小细胞肺癌(limited-stage, SCLC)患者,通过积极的化疗及放疗,可以达到20%~25%的治愈率。IV期(有远处转移)的非小细胞肺癌患者以及广泛期小细胞肺癌(extensive-stage, SCLC)患者,是不可治愈的,化疗仅能缓解症状、延长生存期。近年来,与肺癌相关的分子生物学进展,加深了我们对肺癌的认识,产生了新的以肺癌细胞增殖或侵袭相关信号通路为靶点的治疗策略。一些分子靶向(molecularly targeted)药物已经在治疗某些类型的肺癌过程中,被证实具有显著的临床疗效。

引言

肺癌是美国最常见的恶性肿瘤之一,在男性和女性中均为肿瘤死亡的首要原因,每年死亡人数超过乳腺癌(breast cancer)、结肠癌(colon cancer)、前列腺癌(prostate cancer)和胰腺癌(pancreatic cancer)的总和^[1]。按不同性别排列,肺癌在常见肿瘤中发生率均排第二位,男性中排第一位的是前列腺癌,女性中排第一位的是乳腺癌。在美国,2009年预计有219 440例新发肺癌病例,有159 390人因肺癌而死亡^[1]。在世界范围内,肺癌同样是肿瘤死亡的首要原因,估计每年有150万人死于肺癌^[2]。

流行病学

在20世纪初,肺癌还是相对罕见的疾病,但到20世纪末,肺癌已经成为世界上主要的与肿瘤相关的公共卫生问题^[3,4]。早在20世纪30年代就有人指出,肺癌的发病率正以惊人的速度上升,有临床医师敏锐地怀疑日益流行的吸烟(tobacco smoking)是主要原

因。20 世纪 50 年代,几项病例对照研究(case-control studies)的结果有力地证实了吸烟与肺癌之间的因果关系^[5,6]。尽管吸烟已经流行了几个世纪,但过去 100 年里肺癌发病率的上升应归因于纸烟(cigarettes)大规模化生产的引入。纸烟更温和,更容易上瘾,规模化生产使成本得以下降,而低廉的价格提高了纸烟的每日消耗量,使肺持续暴露于吸入的致癌物质(carcinogens)^[7]。第一次世界大战时,在数百万部队中免费派发大规模化生产的纸烟,亦使吸烟率得以快速上升。

美国的肺癌发病率于 20 世纪 30 年代开始上升,到 80 年代中期到达峰值^[3,4,8]。此后发病率开始下降,部分原因是吸烟率的下降。二战后女性吸烟率的急剧上升导致了 20 世纪 60 年代女性肺癌发病率的快速增加。峰值出现在 21 世纪初,最近几年才出现轻微的下降趋势。美国 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 数据库报道(图 1-1),2000—2004 年男性肺癌的发病率、死亡率分别为 81.2/100 000、73.4/100 000,女性肺癌的发病率、死亡率分别为 52.3/100 000、41.1/100 000^[8]。

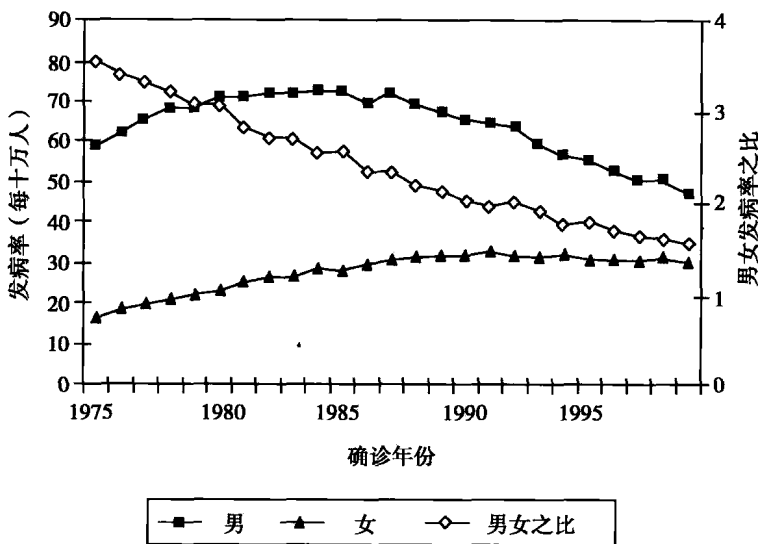


图 1-1 1975—1999 年间按年龄因素调整后不同性别的肺癌发病率^[1]

美国的肺癌发病率除了性别差异之外,也存在种族差异^[9,10]。有趣的是,种族间的差异只体现于特定性别,比如黑人男性的发病率要高于白人男性,而黑人女性和白人女性间则没有显著区别。SEER 数据库报道,从 2000—2004 年,黑人男性和白人男性的肺癌发病率分别为 109.2/100 000 和 88.3/100 000^[8]。尽管发病率的种族差别尚不清楚确切原因,但生活方式、吸烟习惯及社会经济阶层的差异,以及潜在的遗传学影响,均包含于各项流行病学研究中。

以收入和受教育水平来衡量的社会经济状况,与肺癌发生的风险呈负相关,将风险依据吸烟的比例调整后依然得出相同的结论^[11-14]。社会经济状况与其他肺癌致病因素密切相关,包括吸烟率、饮食习惯、(在家或工作场所)暴露于致癌物质的机会等。社会经济状况越差,诊断肺癌越晚。

目前在美国,肺癌患者的中位年龄(median age)是 70 岁,随着人口老龄化预计将继续上升^[15]。老年患者常有并发症及与年龄相关的脏器功能衰退,不利于接受最佳的抗肿瘤

瘤治疗。此外,老年患者参加临床试验的人数严重不足,使得研究成果在临床工作中的应用受到限制。

近20年来,肺癌患者的生存改善很小,5年生存率从1975—1977年的12.7%增加到1996—2003年的15.1% (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004)。生存状况同样与性别和种族相关。白人男性、黑人男性、白人女性及黑人女性的5年生存率分别为13.2%、10.3%、17.8%、14.7%。不考虑种族和性别的因素,总体生存率如此悲观的主要原因是高达75%的肺癌患者初诊时即处于局部晚期或已伴有远处转移。

致病因素

吸烟

近90%的肺癌病例是由支气管黏膜长期暴露于纸烟中的致癌物引起的。分别由Wynder和Graham在美国、Doll和Hill在英国发表于20世纪50年代的两篇病例对照研究,第一次用科学证据有力地证实了肺癌与吸烟之间的因果关系^[5,6]。随后进行的许多前瞻性流行病学研究也确认了这种量效关系(dose-response relationship)。2004年,美国的成人吸烟率为20.9%,其中男性为23.2%,女性为19.2%^[16]。吸烟与85%~90%的肺癌发病直接相关^[17]。吸烟的持续时间和吸烟量是最重要的决定因素。每天抽两包(40支)且持续40年的人患肺癌的风险,是从不吸烟者的60~70倍。抽雪茄或烟斗的人的患肺癌风险也有增加,但没有抽纸烟者显著。研究发现,戒烟后发生肺癌的风险随时间稳步降低,更进一步证实了吸烟与肺癌的因果关系^[17]。早先的流行病学研究集中于男性吸烟者,据报道女性吸烟者的风险与男性吸烟者相似^[18]。被动吸烟(passive smoke)或吸二手烟(secondhand cigarette smoke)可使患肺癌的风险增加25%^[19]。

从不吸烟的肺癌患者仅为10%~15%^[20]。其中有些是由于暴露于二手香烟烟雾或其他已知的致癌因子中,但在很多病例中没有发现明确的致癌暴露因素^[21~24]。不吸烟女性的肺癌发病率要高于不吸烟的男性。然而,尚不清楚这种性别差异是由于女性本身对肺癌的易感性增加造成的,还是因为女性更有可能接触二手香烟烟雾。

吸烟者和不吸烟者所患肺癌的生物学行为是不同的。几乎所有不吸烟者所患的肺癌均为腺癌(adenocarcinomas),常有支气管肺泡细胞癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)的特征且分化较好,与吸烟的患者相比有较好的生存率^[20,25,26]。近来研究发现,从不吸烟的肺癌患者对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的治疗更为敏感,而敏感性很可能来自EGFR基因激酶域(kinase domain)的体细胞突变(somatic mutation)^[27~29]。此外,常见于吸烟者的*K-ras*基因突变可预测患者对治疗反应不佳,且生存期较短,而不吸烟的患者较少发现存在*K-ras*基因突变^[30,31]。

其他因素

许多职业性(occupational)和非职业性(non-occupational)的环境暴露因素(envi-

mental exposures)均可增加发生肺癌的风险,包括氡(radon)、石棉(asbestos)、空气污染物(air pollution)、铬(chromium)、镍(nickel)、多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons)和砷(arsenic)^[17]。暴露于上述任何一个环境因素都可能导致不吸烟者出现肺癌,但更常见的情况是,这些因子与吸烟致癌物共同作用增加了吸烟患者肺癌的风险。

石棉是一种可独立诱发肺癌的致癌物。Doll 在 1955 年发表的一篇回顾性队列研究(retrospective cohort study)中提到,石棉纺织工人中肺癌的发病率较普通人群升高 10 倍^[32]。早在 20 世纪初,有人发现井下矿工好发肺癌可能与暴露于氡气有关。最近有报道,住宅内暴露于氡气也可成为肺癌的危险因素,但相对风险远小于关于矿工的报道^[33]。然而据估计,每年在美国因暴露于室内氡气导致的肺癌患者中,死亡人数达 15 000 人。

某些肺部疾病可以使肺癌的发病风险增加,而且不论患者吸烟与否。最明显的例子是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[34,35]。COPD 与肺癌都和吸烟高度相关,因此统计学处理可能难以消除吸烟因素对 COPD 与肺癌之间因果关系的干扰。间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)和系统性硬化病(systemic sclerosis, SC)据报道也是肺癌的危险因素,可能的机制是肺部炎症诱导支气管上皮细胞(bronchial epithelial cell)和间质细胞(stromal cell)发生突变^[36]。

流行病学研究发现各种饮食因素也与肺癌风险相关。有研究发现富含水果和蔬菜的饮食可降低肺癌的发病率,摄入并维持高血液水平的胡萝卜素(β -carotene)和总胡萝卜素(total carotenoid)可降低患肺癌的风险 30%~80%,依据吸烟史、年龄、性别调整后的数据仍可说明问题^[37,38]。但是,有两项大型随机干预试验证实,补充 β -胡萝卜素竟然能使主动吸烟者患肺癌的风险显著增加^[39,40]。对这一发现的一个可能的解释是, β -胡萝卜素在吸烟者肺内高氧分压环境下具有氧化(oxidative)和促有丝分裂(mitogenic)的作用^[41-43]。这个结论与蔬菜水果具有保护作用之间并不矛盾,因为富含蔬菜水果的饮食还含有其他可降低肺癌风险的微量元素,如叶酸(folic acid)、黄酮(flavones)、异黄酮(isoflavonoids)等。

尽管绝大多数肺癌是由吸烟引起的,但吸烟者中仅有 10%~15% 的人会患肺癌。这就提出了个体易感性(individual susceptibility)的问题,可能是基因的差异导致致癌物有的被活化,有的被分解。40 多年前,首例家族聚集性(familial aggregation)肺癌被报道^[44]。此后,多项研究证实,依据对香烟烟雾的暴露而调整数据之后,确实存在肺癌的家族性聚集现象^[45-47]。其中部分研究指出,当处于疾病早期时,其聚集方式符合某种罕见的主要基因的孟德尔遗传规律(Mendelian inheritance)^[48]。然而在双胞胎中进行的一项研究不支持肺癌存在遗传规律^[49]。很少有已知的肿瘤易感综合征(cancer susceptibility syndromes)与肺癌相关,除了 Li-Fraumeni 综合征(可遗传的 *p53* 基因突变),据报道有些肺癌患者带有此种突变^[50]。

至今没有发现特定的“肺癌基因(lung cancer gene)”。候选的易感基因包括与致癌物质代谢(carcinogen metabolism)有关的基因及与 DNA 修复(DNA repair)相关的基因。CYP1A1 是一种 P450 酶,与几种可能的致癌物的代谢有关。CYP1A1 基因两个特定位点的多态性(polymorphisms)据报道与较高的肺癌风险有关,而其他研究未予以证实^[51]。同样的,GSTM1 是一种参与香烟成分解毒代谢(detoxifying metabolites)过程的酶,据报道 GSTM1 相对缺乏可增加患肺癌的风险^[52]。DNA 修复能力的遗传变异使得基因突变得以累及,也可增加肺癌的遗传易感性^[53]。需要进行更多大型研究来更好地确定基因

与基因、基因与环境之间的相互作用关系,以确定那些导致肺癌易感性增加的最危险的基因改变。

病理

肺癌这一名词包含支气管(bronchial)、细支气管(bronchiolar)、肺泡上皮(alveolar epithelium)来源的3种恶性肿瘤(malignant neoplasms)。肺癌依据光学显微镜(light microscopy)下的组织学特征(histologic characteristics)分为4种组织学类型:腺癌、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)、大细胞癌(large cell carcinoma)及小细胞癌(small cell carcinoma)(表1-1)^[54]。肺癌通常分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)。非小细胞肺癌包括腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌。这些类型的肺癌因为预后和治疗方法相近而被归为一组。某些通过细胞学诊断的或分化很差(poorly differentiated)的非小细胞肺癌,很难被确定为某种组织学亚型,这种情况可诊断为“非小细胞肺癌未定型(not otherwise specified, NOS)”。小细胞肺癌是一种分化很差的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor),以侵袭性生长和早期出现淋巴道(lymphatic)和血行转移(hematogenous metastases)为特征。小细胞肺癌患者的临床过程和治疗与非小细胞肺癌在几个方面存在重要的区别。

表 1-1 WHO 恶性上皮肺肿瘤分类

鳞状细胞癌
变异型:乳头状型、透明细胞型、小细胞型、基底样型
小细胞癌
变异型:复合小细胞肺癌型
腺癌
变异型:腺泡状、乳头状、细支气管肺泡癌、有黏液的实体腺癌、混合型腺癌、胎儿型、黏液型、印戒细胞型、透明细胞型
大细胞癌
变异型:大细胞神经内分泌癌、基底样癌、淋巴上皮样癌、透明细胞癌、杆状型
腺鳞癌
肉瘤样癌
变异型:多形型、梭状细胞型、大细胞型、癌肉瘤型、肺胚细胞瘤
类癌
变异型:典型、非典型
唾液腺型癌
变异型:黏液表皮样癌、腺样囊性癌、上皮-间皮型

支气管肺泡细胞癌是腺癌的一种亚型。根据世界卫生组织(world health organization, WHO)的定义,支气管肺泡细胞癌的特征是“肿瘤细胞沿肺泡结构生长,没有侵犯基膜、血管和胸膜的迹象”^[54]。某些肺癌既有支气管肺泡细胞癌的成分,又有侵袭和远处转移,可被诊断为“带有支气管肺泡细胞癌特征的腺癌”。

在过去的25年,不同组织学亚型的肺癌发病率发生了显著的变化^[55,56]。20世纪80年代之前,在美国鳞癌是最常见的肺癌组织学类型,小细胞肺癌占全部肺癌的20%。此