

肺癌

〔丹麦〕 H·H·汉森 M·路斯 编
吴善芳 何长清 黄孝迈 杨枕旦 译

肺 癌

(第二届世界肺癌会议, 哥本哈根)

H. H. 汉森
〔丹麦〕 M. 路斯 编

吴善芳 何长清
黄孝迈 杨枕旦 译

黄孝迈 杨枕旦
蒋建英 校

人 民 卫 生 出 版 社

Lung Cancer 1980
Heine H. Hansen and Mikael Rørth
Excerpta Medica 1980

吴善芳 何长清 黄孝迈 杨枕旦 译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)
北京顺义寺上印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

850×1168 毫米32开本 4 $\frac{1}{2}$ 印张 8插页 120千字
1984年2月第1版 1984年2月第1版第1次印刷
印数: 00,001—12,400

统一书号: 14048·4458 定价: 0.98元

[科技新书目 53—69]

前 言

国际肺癌研究协会 (I. A. S. L. C.) 于 1980 年 6 月在丹麦哥本哈根城主持召开了第二届世界肺癌学术会议，交流了近两年来各国肺癌诊治工作方面的进展。协会印发了“肺癌——1980”一书，内容包括了此次会议进修讲座的七个专题。执笔者均为当前国际上有声望的肺癌各方面的研究学者。我们参加了这次会议，并仔细阅读了这本书，认为书的内容比较扼要适用，基本上归纳了当前肺癌各主要方面的最新见解，对国际医务工作者有一定的参考价值，乃着手将其译出。

译稿先由黄孝迈同志作了初步校订，以后又请杨枕旦、蒋建英二位同志作进一步校订，其中杨枕旦同志参加了本书部分翻译工作，校订过程中还得到了屠德华大夫的帮助，均此深表谢忱。由于我们水平有限，谬误之处仍恐难免，希读者不吝指正。

吳善芳 何长清 黄孝迈

1981 年 11 月

目 录

- 一、肺癌的流行病学及病因学····· 1
- 二、肺癌的病理学·····19
- 三、肺癌的诊断和分期·····31
- 四、肺癌的外科治疗(包括辅助治疗)·····52
- 五、不能手术的鳞癌、腺癌和大细胞癌的处理·····73
- 六、小细胞肺癌的处理·····96
- 七、肺癌的免疫学·····118

一、肺癌的流行病学及病因学

A. B. Miller*

引言及描述性流行病学

在大多数发达国家中，肺癌被认为是男性最重要的一种癌症，在女性中肺癌也迅速接近这一状况。一种最有用的关于发病率的统计汇编，来自国际抗癌组织 (IUAC) 及其后的国际肿瘤研究机构 (IARC) 整理的全世界许多大型登记中心的资料。第三卷提供了七十年代初期各大中心的资料，其中男性发病率最高为英国的利物浦，最低为尼日利亚的伊巴丹 (图 1-1)。英国以外，芬兰的发病率及美国许多黑人登记中心报告的发病率也很高。许多发展中国家的发病率较低，日本的发病率及挪威农村的发病率亦低。在美国，犹他州的肺癌发病率亦较低，该州居民大部分是不吸烟的摩门教徒。

在女性中，发病情况有所不同 (图 1-2)。新西兰毛利人的发病率最高，来自许多地区 (美国海湾区，夏威夷及新加坡) 的东方移民和美国海湾区、加州阿拉米达及夏威夷的白种女性一样，都显示高的肺癌发病率。利物浦女性的肺癌发病率在英国最高，但在全世界仅占第 13 位；芬兰女性的发病率则较低，在 80 个有纪录的国家和地区中占第 67 位。如所有发病率都按世界人口标化来比较观察的话，就会发现，男性肺癌的发病率在利物浦最高，为 89.5/10 万，伊巴丹最低，为 0.8/10 万。19 个登记中心的发病率介于 60~79 之间，21 个登记中心介于 40~59 之间，26 个介于 20~39 之间，仅 12 个低于 20。而女性中，3 个登记中心高于 20，8 个介于 15~19 之间，21 个介于 10~14，32 个介于 5~9 之间，15 个低于 5，幅度从 35.4/10 万 (新西兰的毛利人) 至 0.8/10 万 (尼日利亚的伊巴丹)。

在比较第 I 卷和第 III 卷中五大洲肺癌发病率的变化 (表 1-1)

* 加拿大多伦多大学加拿大国家癌症研究所流行病学研究室主任

表 1-1 五大洲肺癌发病率的变化 (癌瘤登记
汇编第 I 卷和第三卷)^[1,3]

		男性	女性
发病率上升	100%	1	3
	75~99%	0	2
	50~74%	7	6
	25~49%	3	8
	0~24%	13	4
发病率下降		1	2
上升中位值		23%	43%
登记组数		25	25

时,在男性登记中,有 1 组增加超过 100%,有 7 组增加 50~74%,有 3 组增加 25~49%;有 13 组增加不到 25%,只有 1 组是下降的。在女性登记中,有 3 组增加超过 100%,有 2 组增加 75~99%,有 6 组增加 50~74%,有 8 组增加 25~49%,只有 4 组增加不到 25%;有 2 组发病率是下降的。发病率上升中位值在男性为 23%,在女性为 43%,这表明在大多数登记中心,肺癌发病率的增加,女性现在高于男性。

另一种可用于比较发病率变化的是不同的年龄组别。如累计到 75 岁,就能获得排除了其它死因的肺癌终生发病率的近似值。在加拿大,目前累计发病率到 75 岁者,在男性约为 6%,在女性刚超过 1%。这些发病率在各国之间和已发生的变化之间差别很大(表 1-2)。例如在英国利物浦,累计发病率增加到 11.6%,增加了 14%;美国康涅狄格增加到 6.9%,增加了 24%;加拿大萨斯喀彻温增加到 4.6%,增加了 64%;日本宫城增加到 2.5%,增加了 22%;挪威增加到 3.0%,增加了 67%;新加坡华人增加到 7.6%以上,增加了 400% (虽然前面的那个数据来源于 1950~1961 年)。在女性中,累计发病率的变化大致相仿 (有的变化幅度还要大些)。在利物浦,累计发病率增加到 1.8%,增加了 60%;康涅狄格增加到 1.5%,增加了 84%;萨斯喀彻温增加到

表 1-2 肺癌累计发病率的变化(年龄累计至 75 岁
变化以百分比表示)(根据五大洲登记汇编第 I 卷
和第 III 卷的资料)^[1,3]

登记中心	男 性			女 性		
	1959~62	1968~72	改变%	1959~62	1968~72	改变%
[英]利物浦	10.16	11.63	14	1.13	1.81	60
[英]伯明翰	9.39	10.34	10	0.90	1.43	59
英国南部都市	9.20	9.54	4	1.22	1.79	47
芬兰	8.48	10.07	19	0.50	0.54	8
[西德]汉堡	7.94	8.50	7	0.92	1.12	22
夏威夷夏威夷人	6.67	8.88	33	2.30	3.04	32
[英]南威斯特摩兰	6.67	8.34	25	0.85	1.33	56
[美]康涅狄格	5.61	6.94	24	0.79	1.45	84
夏威夷白种人	5.42	6.67	23	0.92	2.30	150
[加拿大]曼尼托巴	5.16	5.63	9	0.74	0.95	28
[美]纽约州	4.94	7.03	42	0.55	1.32	140
[南斯拉夫]斯洛文尼亚	3.95	6.10	54	0.53	0.61	15
[加拿大]艾伯塔	2.98	4.74	59	0.58	0.79	36
[加拿大]萨斯喀彻温	2.82	4.64	64	0.33	0.83	152
夏威夷日本人	2.55	3.19	25	0.60	0.89	48
[加拿大]纽芬兰	2.40	4.41	84	0.47	0.35	26
瑞典	2.14	2.85	33	0.49	0.60	22
[哥伦比亚]卡利	2.07	2.09	1	0.51	0.60	18
[日]宫城	2.01	2.46	22	0.66	0.95	44
[牙买加]金斯敦和圣安德鲁	1.87	2.81	50	0.32	0.64	100
挪威	1.78	2.98	67	0.35	0.55	57
冰岛	1.43	2.01	41	0.49	1.26	157
新加坡华人	1.37*	7.62	456	0.32*	2.28	613
中位改变	—	—	25	—	—	48

* 该比率来自1950~61年

0.8%，增加了100%以上；宫城增加到0.9%，增加了44%；挪威增加到0.6%，增加了57%；新加坡华人增加到2.3%，增加了600%以上。这再次表明，女性累计发病率的中位值变化大于男性。男性中，原始登记值很高者变化较小。

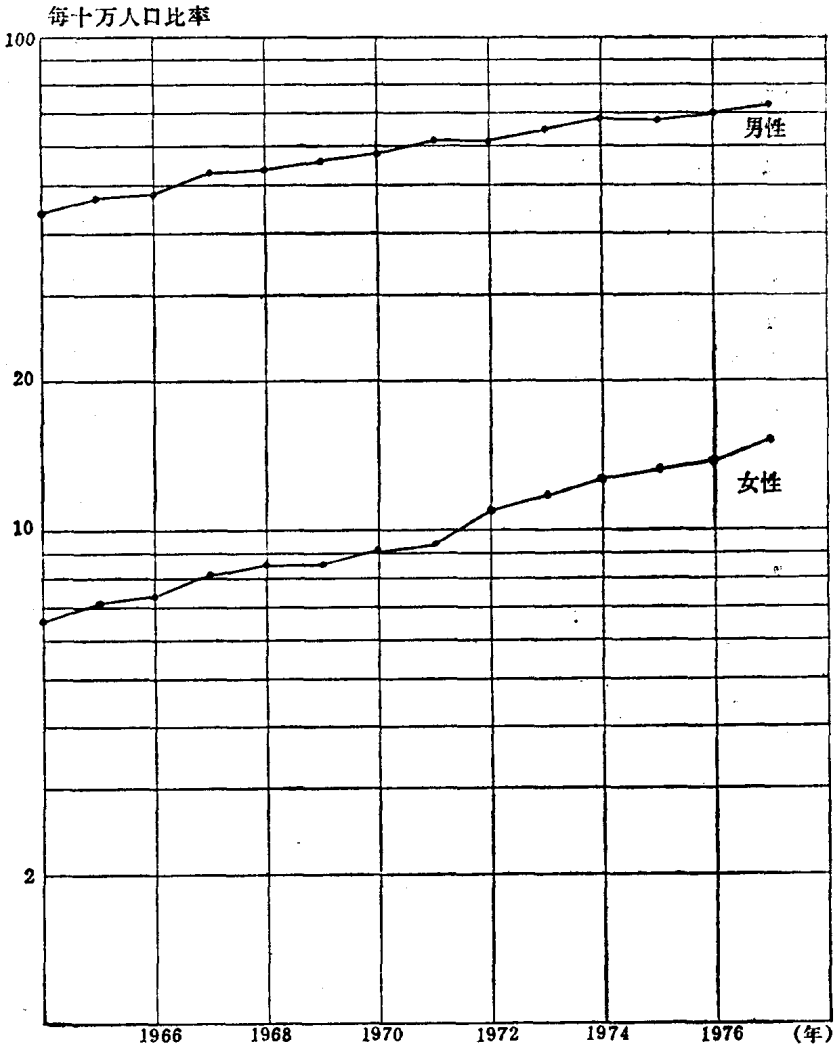


图 1-3 加拿大肺癌发病的年龄标化率(“欧洲人口”)

许多年前，肺癌死亡率的变化被解释成是受环境因素的影响。丹麦的 Clemmensen 首先指出了这个趋势^[4]。这一趋势正在继续发展，这从加拿大肺癌死亡率的继续上升中可以看出^[5]，尽管目前男性的上升幅度小于女性（图 1-3）。各国之间（发病率）的明显差异证实了环境因素的重要性，正像移民人群中已出现的变化所表明的那样。有意义的是，在从英国向加拿大、澳大利亚及南非等的移民人群中，其发病率及死亡率往往介于留居英国所预计的发病率及死亡率与移居地居民的发病率及死亡率之间，即使把吸烟程度的不同考虑在内，情况还是如此^[6-8]。移民时年龄越大，其发病率、死亡率就越接近英国的数字。这一事实似乎提示说，英国人有一种肺癌危险因素可能不是来自遗传（尽管有些研究提出与家庭因素有关的论点^[9]），而很可能是同年轻时所处的环境有关——接触到某些可致癌的因素，如呼吸道感染或大气污染。

在一些国家，到一定年龄（尤其在男性中）肺癌死亡率即出现下降的迹象^[10,11]，如最近十年在英国已注意到中年男子有这样的变化。在加拿大，开始观察到在 40~49 岁之间的男子有类似改变，不过也有人提出各年龄组（70 岁以上者可能除外）发病率上升的速度都有所减慢（图 1-4）。但在女性中，任何年龄组都未显示发病率上升速度有所减缓。

致病因素

1. 烟草：上面讨论的资料虽然提示了环境因素在肺癌发病中的重要性，但是未能确定这些因素究竟是什么。然而，鉴于各国肺癌死亡率的增加和烟草、特别是香烟消费量的增加相符（在可能被认为是潜伏期的相当一段时间之后）这一事实，近年来已着手进行关于吸烟和肺癌发病相关性的专门研究^[12,13]。开始是对肺癌病人和相应对照人群的吸烟史进行比较研究（病例对照法）；以后又进行若干纵向研究，在研究中确定了各类人群的吸烟史（有时是不同情况下的吸烟史），同时追踪观察了他们肺癌的发病率及死亡率，以及其它癌症或其它疾病的发病率和死亡率（群体对照法）^[14,15]。在英国医生中进行的一项长期研究特别

每十万人比率

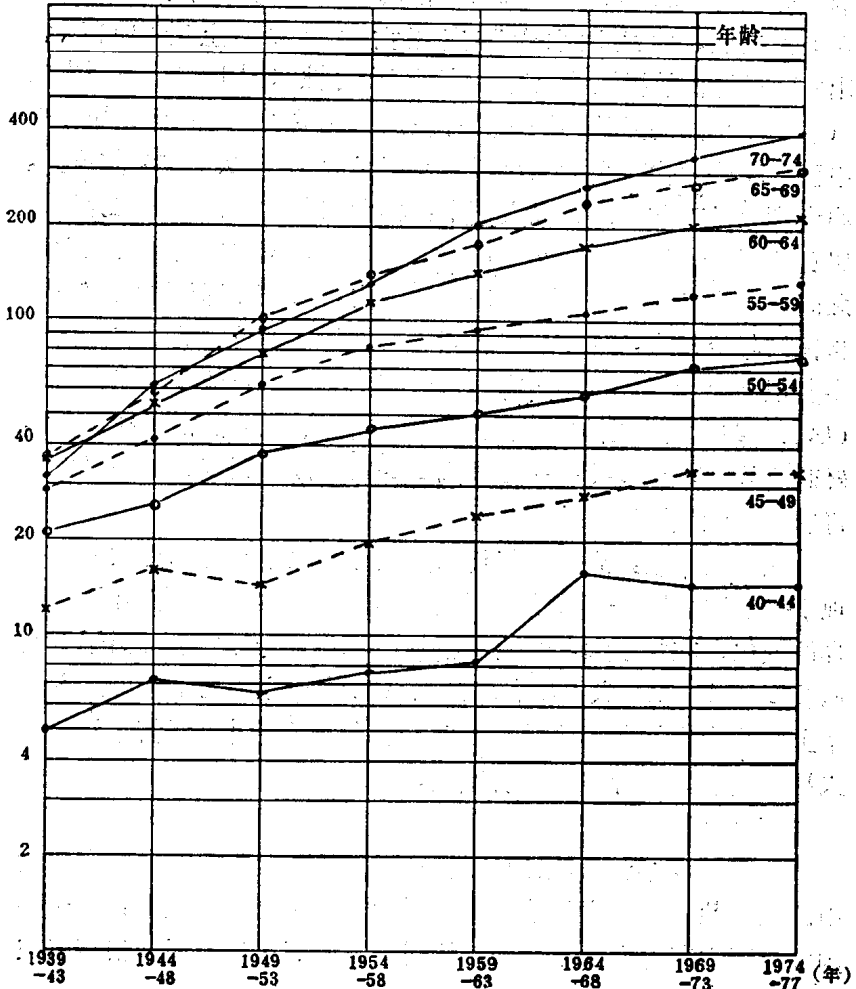


图 1-4 加拿大男性年龄分组的肺癌死亡率(1939~1977)

有价值，因为它包括对一个职业组的 20 年随访研究，有力地确定了肺癌同吸烟的关系，并排除了其它职业因素的干扰^[1,6]。表 1-3 总结了以下研究中的一部分资料，这些研究证实了肺癌死亡率增加和各种烟草（特别是香烟）消费量的关系，以及不同吸烟量和反应间的密切关系。吸烟量与机体的反应有着非常密切的关

表 1-3 男性吸烟者的肺癌死亡率
(对英国医生的研究^[16])

吸烟情况的分类	死亡率(年龄标化/10万)
不吸烟者	10
已停止吸烟者	43
继续吸烟者:	
任何烟草	104
只吸烟斗和/或吸雪茄	58
混合性	82
只吸香烟	140
每日吸烟支数	
1~14	78
15~24	127
25以上	251

系、大量吸烟有较高的致癌危险，这些都有力地提示了吸烟的致癌作用。这项研究还证实了停止吸烟后肺癌死亡率即下降，这进一步提供了吸烟有致癌作用的可靠旁证（表 1-4）。不论是从与非吸烟者肺癌死亡率的比率来看（戒烟后 15 年组从原来的 15.8:1 降到 2.0:1），或者是和继续吸香烟对比（戒烟后 15 年组肺癌的危险性下降到为继续吸烟组的 11%），都可以看出变化是十分明显的。但在分析这些结果时要注意以下几点：第一，此项比较是在停止吸烟者同继续吸烟者和不吸烟者之间进行的，停止吸烟后危险因素仍将持续一个阶段，当然比继续吸烟者要小些。换言

表 1-4 男性戒烟后的肺癌死亡率
(对英国医生的研究^[16])

对比对象	停 止 吸 烟 后 年 数				
	0	<5	5~9	10~14	>15
非吸烟者(比率)	15.8	10.7	5.9	4.7	2.0
继续吸烟者(%)	100	68	35	25	11

之，吸烟所致的危险有累积影响，即使在停止吸烟之后，这种危险仍将在原有水平上保持一段时间。这一结论比有些人认为停止吸烟后危险实际上已下降的假设更符合我们对癌症发生的理解。第二，戒烟者是一个选择性人群。有一份对英国公务员的调查资料至今未发现在一组有大批停止吸烟者和一组有大批停止吸烟者之间总死亡率下降有何区别^[17]。此项研究迄今未列表说明不同疾病的死亡率，而根据最近的一份分析，这样做显得尤为必要。因为后者提出，停止吸烟后英国医生的肺癌及心脏病死亡率虽然明显下降，但这可能部分是由于其它原因的死亡率上升所抵消，作者认为这些原因可能和情绪紧张有关^[18]。不过这篇论文难于使人理解，而且它提出的一些结果是和20年来对英国医生群体研究的长期随访资料不相符的。

有一个足以部分地解释在绝大多数国家（少数发展中国家除外）肺癌发病率及死亡率上升速度减慢的原因是：香烟的滤过嘴使烟草在燃烧时产生的焦油量有所减低^[11]。由于近年来死于肺癌的人多数是以往开始吸烟时吸无滤嘴的香烟，因此很难分析以往吸无滤嘴香烟和目前吸有滤嘴或危害性较小的香烟有何不同。此外，有些证据表明：在改吸低焦油滤嘴香烟之后，一些人为了代偿减少了的尼古丁，往往要增加吸烟量。所以虽然对不同吸烟组作了比较研究，但有可能吸20支以上滤嘴香烟的人只相当于吸20支以下无滤嘴香烟的人。对上述这些说明自然不能置诸脑后，但是，近期的一些研究报告似乎支持吸滤嘴香烟10年或10年以上者肺癌发病的危险性较以往为低的论点。美国保健基金会的一篇研究报告指出，吸无滤嘴香烟者比长期吸有滤嘴香烟者的肺癌发病相对危险比率在男性为1.3，在女性为1.4（已对其它因素加以校正^[19]）。

在加拿大，目前大约有80%的男性肺癌病人和60%的女性肺癌病人是吸烟者。这一比例反映了吸烟致癌的危险性在男性中相对稳定，在女性中则继续增长。要警惕，如果加上其它因素，其增长率可能大于100%。然而，这个概念也作了这样提示，如能消除环境中一个因素，有可能在理论上防止现阶段肺癌发病率

的增长。

2. 职业: 有大量的各种因素近年来被证实与肺癌有关^[20]。例如, 经常与石棉接触的绝热工人、矿工、磨坊工人、纺织工人和建筑工人 (特别是拆卸工) 等发生肺癌的危险性在增加。在煤气工、炼焦炉工、各种盖顶工人及铸造工人等常接触多环芳香碳氢化合物者, 也易发生肺癌。在各种矿工 (特别是像加拿大及美国科罗拉多平原的铀矿及萤石矿的矿工) 中, 接触放射性同位素, 尤其是氦子体等, 亦能诱发肺癌。和全世界许多硬石矿工人一样, 英国赤铁矿工人也因接触放射线而易发生肺癌。镍目前已被公认为呼吸系统的致癌物质, 它首先在南威尔士一工矿中证实, 其危险据信在 1925 年已中止了, 现在又确定为在 1930 年左右中止的^[21]。战后在挪威的镍矿工人中, 特别是在五十年代前干过熔炼及烘焙的工人中, 发生肺癌的危险性很大^[22]。在加拿大, 从事为准备提炼金属而作的粉碎和烘热矿石中的一部分沉淀工序的工人中, 肺癌发病的危险性也有增加; 尤其是对那些在五十年代后期之前从事这些操作的工人, 在改进操作之后, 危险仍将持续一段时间^[23]。其它被证实能导致肺癌的物质有日本工人常接触的芥子气, 美国若干化工厂中常用的卤醚 (特别是二氯甲醚)、铬酸盐工厂中的铬。氯乙烯工厂的产物也可能导致肺癌, 不过对这点尚有争论。

我将用石棉为例来进一步探讨这个问题。Selikoff 及其同事的研究^[24]着重指出石棉致癌的危险, 当然, 其他英国作者^[25]及加拿大作者^[26]也多次论及这点。在对纽约州及新泽西州一大批石棉绝热工人随访 20 年 (1943 年起) 的资料中, 表明有相当可观的死亡率。在 1943 年 1 月 1 日至 1974 年 12 月 31 日期间, 632 个工人中, 89 人已死于肺癌, 而按国家死亡率标准推算, 应只有 12 人死亡。这表明死亡人数和预计死亡人数之比为 7.3。另外, 还有 35 人死于胸膜及腹膜间皮瘤。英国对一组频繁接触石棉者的长期随访资料也表明有相当可观的人死于肺癌^[25]。

1967 年 1 月 1 日起, Selikoff 建立了对 17,800 名石棉绝热工人的规模大得多的观察组。到 1974 年 12 月 31 日截止的最新

资料表明^[26]，实际肺癌死亡率与预计肺癌死亡率的比率，在工龄小于20年的工人中是3.2，工龄大于20年的工人中为4.9。同时，用询问方式对1972年12月31日前获得的吸烟史资料的分析指出，在不吸烟或仅吸雪茄或烟斗者中，肺癌危险性未见增高，但在吸香烟组及吸烟史不详的工人中，肺癌的危险性增加了近5倍，据信后者大多数是吸香烟者。

有人分析上述资料后认为，不吸烟的石棉工人并未因接触石棉而增加患肺癌的危险性。但 Saracci^[27]指出，这些资料与接触石棉增加肺癌或吸香烟增加肺癌是没有矛盾的。需要指出的是，在 Selikoff 早年分析中^[24]，预计肺癌死亡率是从一组特定的非吸烟的人群中获得的，当时若能将一般人群中按吸烟的习惯为依据预测肺癌死亡率的话，则该比率很可能大于100%。这实际上已从 Selikoff 最近的分析中得到证实^[28]。他将实际掌握的肺癌死亡数字和美国癌症协会的 Hammond 对吸烟史所作的长期调查分析中根据吸烟情况预测的数字加以对比，其结果是在接触石棉者中实际数字与预测数字之比为5（预测是以非吸烟者为根据的）。

这些材料实际上符合根据在表1-5中所公布材料预测的情况。由表1-5可见，石棉工人的肺癌危险性约为一般人群的5倍，吸烟的石棉工人约为一般人群的6倍。然而按 Selikoff 所公布的资料分析，吸烟的石棉工人的肺癌危险性比不吸烟的石棉工人的肺癌危险性约高20倍。这一比率和 Doll 及 Peto 研究的

表 1-5 男性中肺癌的危险比率

分 组	参考对象	危险比率
吸香烟者(每天1支或1支以上)	非吸烟者	14.0
吸香烟者(每天25支或25支以上)	非吸烟者	25.1
石棉工人	一般人群	4.9
吸烟的石棉工人	一般人群	5.7
吸烟的石棉工人	不吸烟的石棉工人	21.2
吸烟的石棉工人	不吸烟的一般人群	100.0

每天吸 25 支或 25 支以上香烟者与一般吸烟者的肺癌危险比率近似^[16]。由于上述证据都提示接触石棉和吸香烟的相互作用导致肺癌危险比率的倍增^[27]，因而可以预料，吸香烟的石棉工人比不吸烟、又不接触石棉的一般人群的肺癌危险性几乎高达 100 倍。Selikoff 的资料似乎充分证实了这一点^[28]。

证明吸烟和接触石棉的倍增性相互作用的类似材料曾被 Higginson 在最近召开的第十二届国际癌症大会上引用过，他根据的是芬兰的资料（尽管其危险比率不如上述的大）^[29]。吸烟和接触其它物质之间的致癌倍增关系通常是预料之中的事，这点可根据铀矿中类似的经历推知，虽然这方面的证据还稍嫌不足^[30]。

为了避免造成肺癌危险性的增加仅限于接触石棉或放射物的印象，我希望大家能参考最近发表的从安大略省汉密尔顿的 Do-fasco 铸钢厂搜集来的一些资料。表 1-6 中列举了与不同参考对象相比的各组标化死亡率之比^[31]。将铸造工人组和多伦多市区 1971 年的预计肺癌死亡率相比，就得出其标化死亡率之比为 250:100，而同一工厂中非铸造工人组标化死亡率之比则为 66:100。后者可能是因为非铸造工人的健康情况较好，虽然也有可能是非铸造工人吸烟较少，故患肺癌的危险性也小。如直接用铸工和非铸工对比，从前面两个数字就可推知其标化死亡率之比增至 323:100。假设铸造工人中约 60%吸烟，非铸造工人中约 40%吸烟，根据这一假设将非铸造工人预计死亡率加以校正，然后将二者相比，就得出标化死亡率之比为 209:100，这一数字仍然很

表 1-6 男性铸造工人中肺癌的死亡率

（根据 Gibson 等的资料整理）

分 组	参 考 对 象	标化后死亡率之比*
铸造工人	多伦多大市区 1971 年死亡率	250
非铸造工人	同上	66
铸造工人	非铸造工人	323
铸造工人	非铸造工人**	209**

* 标准 = 100 ** 对吸烟情况已予校正。

高。这一校正似较实际在厂矿普查所需要的要大一些，说明在铸工同非铸工之间在吸烟习惯上的差别很小。因此这一校正的结果是对铸工高死亡率的保守估计。正如我在前面指出过的那样，这一现象可能和接触多环芳香碳氢化合物有关，其气体在向有机物及油类固定的沙模中倾注钢液时溢出。这类工人也可能因吸烟及职业接触的相互作用而增加了肺癌的危险性。

最近在美国，对将癌瘤归咎于职业性环境因素的比例问题有不少争论。美国癌症研究中心及国家职业安全与保健研究所宣布，目前大约有 20% 的癌症也许可归咎于职业接触，将来则可能上升到约 40%^[32]，其中很大一部分是与石棉接触有关，大多是引起肺癌。很多人批评这一估计太高^[29]，主要是过高估计了美国人口中仍然健在的不同的职业性接触者（包括与石棉接触）的人数。另一困难是未能了解：已讨论过的接触石棉和吸烟的相互作用，以及同样存在于吸烟同诱发肺癌的放射物之间的相互作用可能发生在计算中当作二例的同一个病人身上，因而同时归咎于二者，即吸烟和工业性接触。因此，如上所述，不同原因所致的病例数很容易超过 100%。不过，职业致癌的影响有时确实被低估了，所以任何地方一旦证实接触的存在，就应该立即将其从环境中清除掉。

3. 大气污染：大气污染导致大部分肺癌和其它病症的可能性常易被反对吸烟致癌论者所抓住。以往的研究、特别是对地理差异与肺癌的发病率和死亡率作过比较的一些研究指出，一般大气污染^[33~35]或特异物质（如砷）污染^[36]可能导致发病率及死亡率方面有 2~3 倍的差异。但对这一点争议很大，因为经常有人指出，除大气污染外，这类地区还有许多其他因素会引起发病率和死亡率方面的这种差异，其中最为突出的就是吸烟。在污染区内吸烟量往往也大于非污染区。在控制吸烟因素之后，“城市因素”继续存在，但这既可能是由于职业因素，也可能是由于大气污染^[37,38]。大气污染有其重要地位，但是也还有人否认大气污染对肺癌的影响，然而这是一种极端派的立场。在即将发表的最新研究工作中，有一项是由英国烟草研究会发起的，内容是对