

基本概念

癌的流行病学和预防丛书 第一分册

D.SCHOTTENFELD & J.F.FRAUMENI, Jr.原著 上海翻译出版公司

75136

癌的流行病学和预防丛书

第一分册 基本概念

原著者 D. SCHOTTENFELD &
J. F. FRAUMENI, Jr.

译者 上海市杨浦区肿瘤防治院 翻译组
《癌的流行病学和预防丛书》



上海翻译出版公司

224100/25

内 容 提 要

本书根据 Schottenfeld 和 Fraumeni 原著《癌的流行病学和预防》翻译而成。原著总结了1982年以前有关的经典著作和文献,内容详细,分析精辟,观点新颖,是癌的流行病学和预防方面的一部学术性巨著。目前国内尚缺乏同类专著,而参与译校者大都是癌症防治工作的专业人员,造诣颇深。

鉴于原著篇幅较大,为便于读者翻阅,译本特将有关章节分别汇合成册。

第一分册,主要阐述癌的流行病学和预防的基本概念,共计包括六章,分别为:流行病学的研究方法(第一章)、原因和推理(第二章)、化学致癌的细胞和分子基础(第三章)、估价人类患癌危险性的实验性研究(第四章)、人类癌的形态学分类(第五章)、癌前病变的形态学和自然病史(第六章)。可供癌症预防工作者以及流行病学科、病理科、肿瘤科等医师研究或学习参考之用。

《癌的流行病学和预防丛书》编译委员会成员

吴传恩 闵绍植 俞鲁谊 屠基陶
穆怀廉 丁 生 张采宝 杨学仪

癌的流行病学和预防丛书

第一分册 基本概念

D. SCHOTTENFELD, & 原著
J. F. FRAUMENI, Jr.

上海市杨浦区肿瘤防治院

《癌的流行病学和预防丛书》翻译组 译

上海翻译出版公司

(上海武定西路1251弄20号)

总发行所上海发行所发行 中图上海印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 7 字数 128,000

1985年12月第1版 1985年12月第1次印刷

印数 1-7,500

统一书号: 14311·6 定价: 1.50元

积极开展防癌工作，
有利于健康长寿。

周谷城题



為開創全國性防
癌大業的珍島而
奮斗

魏文伯



译者的话

由于癌症的危害日益明显,发病率和死亡率不断上升,引起了人民群众的普遍关注,特别是关于癌症是否能预防,更是大家想知道的。根据近年来的研究进展,我们可以说:“癌症是可以预防的”。但癌症的预防还是一门新兴的而且是范围极广的学科,国内还缺乏这种专著。为此,我们邀请了国内近百位有关专家将 Schottenfeld 和 Fraumeni 教授原著《癌的流行病学和预防》一书翻译出版,以供广大医务人员和有关的科研防治工作者参阅。该书内容比较新颖、详尽,大体上总结了 1982 年以前有关经典著作及近代文献中有关癌症流行病学和预防方面的资料。全书共分五个部分,按专题共列七十章,每章均附有大量的文献索引,可以认为是迄今为止最为完善的有关预防癌症的专著。

全书约 200 多万字,篇幅过大,不便翻阅,因此将有关章节分别合并成一册,共计 19 个分册,便于读者选购参阅。

本丛书在翻译过程中承蒙农工上海市委、上海市杨浦区委领导的关怀和支持,又蒙徐荫祥、范日新、钱士良、杨小石、任道性、孔令朋、潘启超、胡志伟、孟仲法、程锦元、黄嘉裳、任家树、潘希恩、胡雨田、钟会焯、顾凤声、蒋则孝、王震宙、凌国平、邹宜昌、冯照远、宋宁家、胡林华、胡从良、贾深山、王晓琳、陈伟祥、蔡相哲、陆百亮等教授、专家审阅了部分章节,谨在此表示衷心的感谢。

为了积极搞好全国性防癌普及工作,在本书的出版过程

中,又承常泽民、张浩、余启荣、袁溶、马恢仁、殷彦蓼、汪金凤、徐敬根、徐国庆、董俊凯、徐民康、赵松龄、孙钧陶、李瑞雄、施惠丰、张道镛、谢仲达、朱钧庆、朱申康、陈毫孙、金家正、马中清、董岳岑、蒋继明、袁中汉、许声机、王坤伦、金云坤、施欣南、朱柏年、张国钧、甘韵麟、朱绍南、余明龙、周声浩、陈破读、杨瀚、陆兴年等同志和医师各方面的支持和协助并此致谢。

本书是集体翻译,虽经一再核审,但由于时间匆促和水平限制,谬误疏漏之处在所难免,幸希读者们批评指正。

上海市杨浦区肿瘤防治院
《癌的流行病学和预防丛书》翻译组
1985年1月

目 录

译者的话

编者按语

第一章	流行病学的研究方法.....	1
第二章	原因和推理.....	24
第三章	化学致癌的细胞和分子基础.....	39
第四章	估价人类患癌危险性的实验性研究.....	82
第五章	人类癌的形态学分类.....	137
第六章	癌前病变的形态学和自然病史.....	166

第一章 流行病学的研究方法

癌症的流行病学是研究人的癌症发生率的各种决定因素。研究的焦点集中在健康人群中引起癌症的起因上。研究方法包括如何鉴别病人和健康人。本章不仅对研究的范围不加以狭小的和人为的限制，并将提到与探索癌症决定因素密切相关的研究方法。

研究方法

一般流行病学的方法也就是癌症流行病学的方法。但是，由于人类癌症具有某些特点，所以对某些研究方法需要特别强调。这些特点包括：由病因性暴露至发病的潜伏期很长，发病率低，病死率高和诊断依据可信度高。

各种研究方法的最终目的是寻找癌症的决定因素。通过引入或排除可疑的致病因素的实验性研究能提供最满意的证据，阳性结果通常被当作“证据”。这类研究需要有严格的设计，并且只有在这种时间较短、经费较少的研究才能普遍地被大家所接受。癌症流行病学研究中绝大部分是由非实验性研究构成，以下要讨论的也主要是这一部分。它包括验证假设的分析性研究和根据数据提示假设的描述性研究。描述性研究没有分析性研究那么严格，且所需时间、经费也较少，通常可作为研究领域的入门。

描述性研究

疾病分类法

〔按部位分类〕 癌症分类的主要标准是按解剖部位。通常采用的部位是世界卫生组织(1977)所公布的。虽然这一系统中的分类主要按解剖部位,但某些类别还考虑到专门的细胞类型,例如,皮肤的黑瘤和皮肤的其他恶性肿瘤相区别,子宫的绒毛膜上皮癌和子宫的其他恶性肿瘤相区别。在这一分类系统中编号140~208涉及所有器官和组织的恶性肿瘤。癌症这一词就是统指各类。目前,这一分类被广泛采用。但是分类并不是一成不变的,因此在比较不同时期各类癌症的描述性研究时,可能含有分类上的差异。另外,在比较过去任一时期的癌症时,还存在一个诊断标准的差异。

〔按形态分类〕 某一解剖部位的癌症可再根据活检标本的显微镜下表现按形态进一步分类,例如,腺癌或鳞状细胞癌。通常,正常组织的每一种特定的细胞都可以增生形成一种或数种特别形态类型的肿瘤。虽然,病理学家和细胞学家对形态学分类有广泛的一致地方,但仍没有一个标准的国际分类法。

〔按病期分类〕 癌症的分期是指最初诊断时肿瘤的播散范围。最简单和最广泛采用的病期分类法是局限、局部转移和远处转移的三级分类法。自1954年起,国际抗癌联盟(UICC)一直在建立各部位癌症的分期标准。1969年,美国癌症分期和最终结局联合委员会开始了同样的计划。这些标准都太复杂,不适用于人口登记处的一般癌症报告。当然,为了特别的研究,当一个人数有限的研究小组要评价所有的病例时,为了从不同的协作人员那里获得一致性的材料,这种

分期系统是明显有用的。我们都知道肿瘤是由单个细胞的癌变，或也可能是由几个细胞多中心的癌变开始。以后的自然过程常常是经过局限、局部转移和远处转移等步骤进行性增长。“范围”这一词是用来指这一连续的步骤中任一已达到的阶段，病期指诊断时的范围。

〔按等级分类〕 癌症的等级是指由显微镜确定的肿瘤分化程度。部位和形态是肿瘤的固定特征，并可用来鉴别不同类型，而范围和等级常常是随时间变化的特征，通常分化等级是由较大进行性地变为较少，范围由较小进行性地变成较大。虽然，最初的等级和范围(病期)可能是肿瘤的生长速度和恶性程度的指标，但肿瘤随时间的增长速度同样可能反映出其固有的特点。因而所有这些描述性特征在流行病学研究中都是有用的。

癌症的发生率

虽然，上述特点是指患病个体的，但把患病个体和所在的人群联系起来是大多数流行病学研究方法的基础。有三种主要的尺度用来定量地描绘病例和人群的关系。

〔发病率〕 一个特定人群在一段时间内所出现的癌症新病例数就是癌症的发病率。发生新病例的频率可用概率来表示，也可用瞬时发生率来表示。

当发病率用概率表示时，其范围在 $0\sim 1$ 之间。例如，一个 70 岁的人在一年的时间内患癌症的概率约为 0.015。当发病率用瞬时发生率(发病密度或发病强度)表示时，70 岁时每年每一千人中大约有 15 个人患癌症，这种定量还带有一个尺度“每年”或通常所用的 $1/\text{时间}$ 。由于这是有尺度的定量，所以其数值不限于 $0\sim 1$ 之间，它由所选用的时间单位决定。

要多大有多大。例如，如果我们把上述的率的时间单位由年改为世纪，这个率就变为每世纪每一千人中有 1,500 人得癌。当在一特定的时间内癌症的概率很小时，如前面例子提到的一年，那末相同时期内的瞬时发生率也将很小，且其数字近似概率。然而，当概率较大时，两个数值就不相似。因此，如果一年内某项事件的概率为 0.50 时，产生这一概率的相应瞬时发生率就大约为每年 69%；当概率为 0.70 时，瞬时发生率就是每年 120%（一般来说平均瞬时发生率“ μ ”可由下式得出， $\mu = -\ln(1-q)$ ，这里 q 是单位时间内发生概率， μ 表示同一时间单位的平均瞬时发生率， \ln 是自然对数）。

〔患病率〕 一个特定人群在某一时刻上所存在的癌症新病例和老病例合计数就是癌症的患病率。

通常，大多数国家既没有癌症发病率资料，也没有患病率资料。正如将在数据来源讨论中要提到的那样，以人群为基础的癌症登记处只存在在几个国家和较多的较小人群，如州、市和某些州的特定区域中。癌症的发病率是根据专门登记和人群统计资料计算而得。癌症患病率在任何人群中都不作为常规采用，它必须由特别的调查得出，运算困难，不易作出正确的估价。这种困难是由于缺乏一般可接受的概念，如对存活下来的癌症病人，什么时候起可认为疾病已被根除。与其设法确定癌症的患病率，还不如测定“癌症的负荷”，即某一人群中现有的癌症病例数或有癌症以往史的人数。其他与患病率有关的尺度有某一时点癌症病人住院人数和因癌症而丧失活动能力或只能呆在家里的人数。

〔死亡率〕 一个特定人群中在某一时间内因癌症而死亡的人数就是癌症的死亡率。这个尺度在衡量癌症频率的指标中用得最广泛。死亡率可用一个人群中癌症死亡的概率，或

用癌症的瞬时死亡率来表示。前面说过的尺度、定义范围及概率和瞬时发生率的相互关系同样适用于死亡率。基于国家常用生命统计的癌症死亡率报告存在某些缺点。常规报告每个死者只有一个死因。患有癌症的死亡者可能死于某些最后才出现的其他情况。这既可发生在癌症是死因之一但不是直接死因时,又可发生在诊断医生没提到癌症时。另外,即使有最好的死亡报告,死亡率也仅能粗略地反映发病情况。为了研究癌症病因,发病率常常是所期望掌握的资料。死亡率和发病率可由病死率联系起来,即癌症病人中最后死于癌症的人所占的比例。对于某些恶性肿瘤,如白血病和肺癌,病死率接近100%,而恶性程度相对较低的癌症,如非黑瘤性皮肤病,病死率仅为1~2%。

虽然发病率和死亡率之间缺乏一致性,但死亡率还是常用于确定不同时间或不同人群的癌症频率的差别。细心的研究人员应识别死亡率资料的缺陷,什么时候可能影响解释,什么时候可能就无关紧要。

时间、地点和人群

流行病学的-一个基本原理是疾病不是随机发生的,而认识非随机性发生是流行病学的内容。时间、地点和人群间的变化是基本的描述性流行病学的范畴,它是病因线索的主要来源。在本书以后的章节里将会清楚地看到这些资料对寻找病因的用途,在此仅举例说明一二。

〔时间〕 认识得较清楚的癌症时间变化是近几十年肺癌的上升和胃癌的下降。肺癌的时间趋势引起了一系列深入广泛的研究,最后归罪于吸烟是主要的病因。胃癌发病率的下降对流行病学者来说还是一个令人感兴趣而尚未解决的问题。

〔地点〕地区间差别被用于确定癌症发病率 (Waterhouse 等, 1976) 和死亡率 (Segi 和 Kurihara, 1972) 在世界各地的主要差别。属于这一类的一项观察发现日本的癌谱与其他有同样可靠的癌症统计国家的癌谱有着极大的差别。在所调查的 24 个国家里, 日本的乳腺癌死亡率最低, 但它的胃癌死亡率在这些国家中最高。对于大多数其他部位的癌症来说, 日本的死亡率处于特殊的位置。任何单一的解释都不可能说明这种癌谱类型, 但人们可以推测这里面包含了遗传结构上的差异, 社会习惯差异和地理因素的差异。

〔人群〕癌的年龄分布相一般为频率随年龄而持续上升, 分部位癌的年龄也是如此。几个与常见年龄相不同的例外情况已促进了病因理论的产生。乳腺癌的随年龄而稳定上升的发病率在中年时出现一个平稳阶段, 以后又随年龄继续上升。这一中断提示卵巢功能的丧失对乳腺癌发生的影响。

第二个值得注意的发病不随年龄上升的例外是儿童癌症。Stewart 和 Kneale (1970) 已对这些肿瘤的年龄发病相进行了详细地分析, 并用以作为建立致癌机理一般理论的基本步骤。另一个特殊的年龄分布相是何杰金氏病的年龄高峰在 30 岁, 根据这一点 MacMahon (1971) 提出何杰金氏病的一个亚群的传染性病因学说。

假说的形成

在癌症常规数据收集中, 发现癌症发生率差异的来源可作为建立假说的一个要素。观察中如无差异也是有用的。人们发现短时期内乳腺癌发病率无变化, 长时期后仅略有改变, 这提示不论那种引起该病的因素, 在近几十年里一定是基本稳定的。该病的发生频率存在着大量其他来源的差异, 包括年

龄差异、国家间差异、婚姻状况的差异和生育史的差异。任何解释这些差异的假说也必须是在这一段时间内相对稳定的。

产生假说的第二个要素必须来自有关潜在病因出现频率的信息。这可根据一般知识,如四十年代吸烟开始增加;或通过专门的研究,如大气污染及它在城乡间、国家间的差异和随时间变化的研究。

观察通常导致人们去寻找某些环境或行为因素与疾病间的平行变化。其中的联系仅仅是一种提示,也可以造成错误的推论。疾病发生频率在时间上持续的变化,不论是上升还是下降,都将伴有大量与其平行变化的环境因素变化。

要缩小所看到的联系,第一步是要区分是群组间的联系还是个体间的联系。虽然某一环境因素常可见于某病高发生率的人群,但这一因素并不一定在该人群中得该病的人中常见。单凭这一观察就可表明时间趋势和因素之间无病因关系。例如,虽然肺癌和白血病在吸烟增加时期发生频率都有上升,但吸烟和疾病的个体联系仅见于肺癌患者,而白血病则不然。

来自描述性研究的假说,大部分还须经过更严密的调查。关于流行病学研究方法将在本章的后面几节(分析性研究和实验性研究)中作进一步介绍。

资料的特殊来源

由于极大多数癌症的病死率很高,所以国家死亡登记报告常成为癌症流行病学研究的主要数据来源。另外还有些癌症数据的刊物,这在其他疾病是没有的,癌症研究方面如没有这种资料,就无法进行某些研究。下面简单介绍载有这类数

据的三种刊物。

1. 国际癌症死亡率资料 《24国分部位癌症死亡率》(Segi 和 Kurihara, 1972) 该刊是这类有关国际间死亡率资料中最新的一本,内载的死亡率分部位、性别、年龄,并校正年龄使符合于统一的标准人口年龄分布。

2. 国际癌症发病率资料 《五大洲癌症发病率》(Waterhouse 等, 1976) 该刊载有 78 个国家和地区的基于人群的癌症登记资料。每个登记处都有分部位、性别和年龄的发病率。

3. 美国发病率资料 《第三次全美癌症调查: 发病率资料》(1975) 内有美国九个区的 1969~1971 年的发病率数据, 这些区的所有人口约占全国人口的 10%。每个区的发病率分癌症部位、年龄、性别和种族。

分析性研究

定 义

分析性研究在因果关系研究过程中处于中间地位, 它介于描述性研究和实验性研究之间。分析性研究指用观察性材料而不是实验性材料来研究特殊的假设。

分析性研究的假设往往来自描述性研究。应该用充分的描述性数据来建立确切的定量的假设。一个确切的描述能指出癌症的每一种暴露和每一个项目应怎样去衡量。从暴露到致癌的时间间隔, 应有特殊的说明。

研究设计

分析性研究的设计包括队列设计和病例对照设计。两种设计的区别在于研究人群的类型不同, 在队列设计中人群是

以暴露与否为分组标准，而在病例对照设计中人群是以患病与否为分组标准。

通过表 1 和表 2 可比较出这两种研究设计的差别。表 1 来自队列研究设计。研究人群是两组妇女，一组有 X 线透视检查史，另一组没有。计算确立暴露若干年后两组的乳腺癌发病率。该研究的假说是透视是乳腺癌的病因之一。两组乳腺癌发病率为 0.040 (41/1.024) 和 0.021 (15/717)。比较的结果与假说相符合，即暴露组的发病率较高。如果发病率增加是由于暴露所造成的假说被接受的话，还需进行其作用的定量测定。这类测定最常见的有两种：(1) 归因危险度——两组发病率之差， $0.040 - 0.021 = 0.019$ ；(2) 相对危险度——两组发病率之比， $0.040/0.021 = 1.9$ 。

表 1 胸透与乳腺癌发病关系*

	胸透妇女	未胸透妇女
乳腺癌病例数	41	15
观察人数	1024	717

* 数据来自 Boice 和 Monson (1977)。

表 2 服用雌激素与子宫内膜癌发病关系*

	患子宫内膜癌妇女	对照妇女
以前服用过雌激素人数	65	19
观察人数	339	409

* 数据来自 Autunes 等 (1979)。

表 2 来自病例对照研究设计。研究人群是两组妇女，一组是观察研究期间新诊断的患子宫内膜癌的妇女，一组非患者。通过询问确定两组对象以前服用雌激素的情况。该研究