



肺癌外科诊疗 临床关键技术

主编◎李 辉



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

肺癌外科诊疗 临床关键技术



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目(CIP)数据

肺癌外科诊疗临床关键技术/李辉主编. —北京:科学技术文献出版社, 2012. 4

ISBN 978-7-5023-6998-9

I. ①肺… II. ①李… III. ①肺癌-外科学-诊疗 IV. ①R734. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 179696 号

肺癌外科诊疗临床关键技术

策划编辑:李 洁 责任编辑:李 洁 责任校对:张叫咪 责任出版:王杰馨

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部	(010)58882938, 58882087(传真)
发 行 部	(010)58882868, 58882866(传真)
邮 购 部	(010)58882873
官 方 网 址	www. stdp. com. cn
淘宝旗舰店	stbook. taobao. com
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	北京雁林吉兆印刷有限公司
版 次	2012 年 4 月第 1 版 2012 年 4 月第 1 次印刷
开 本	787×1092 1/16 开
字 数	334 千
印 张	14. 75
书 号	ISBN 978-7-5023-6998-9
定 价	38. 00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

编写者

李 辉	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主任医师
支修益	首都医科大学宣武医院胸外科 主任医师
侯生才	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主任医师
胡 滨	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主任医师
石 彬	卫生部中日友好医院胸外科 主任医师
杨 跃	北京大学肿瘤医院胸外科 主任医师
王长利	天津医科大学附属肿瘤医院胸外科 主任医师
许 林	江苏省肿瘤医院胸外科 主任医师
刘吉福	北京军区总医院胸外科 主任医师
田 锋	首都医科大学附属北京友谊医院胸外科 主任医师
苏 雷	首都医科大学宣武医院胸外科 副主任医师
邹 卫	江苏省南京市胸科医院胸外科 主任医师
苗劲柏	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主治医师
傅毅力	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主治医师
游 宾	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 主治医师
陈其瑞	首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 住院医师
张 毅	首都医科大学宣武医院胸外科 副主任医师
陈东红	首都医科大学宣武医院胸外科 副主任医师
刘宝东	首都医科大学宣武医院胸外科 副主任医师
张国良	北京大学人民医院胸外科 主任医师
周乃康	解放军总医院胸外科 主任医师
傅剑华	中山大学附属肿瘤医院胸外科 主任医师
杨 跃	北京大学肿瘤医院胸外科 主任医师

序

据卫生部全国肿瘤防治研究办公室数字统计,肺癌的发病与死亡在我国仍然保持着上升的趋势,并且随着我国人口自然增长和人口老龄化进程加剧,肺癌的发病与死亡在相当一段时间内居我国恶性肿瘤的首位。因此,我国的肿瘤内科医师和外科医师都面临着巨大的挑战。

在这种情况下,我们决定邀请 20 余位目前活跃在肺癌临床和基础研究领域的专家,根据他们的研究成果,共同编写《肺癌外科诊疗临床关键技术》这本专著。在此,对他们的辛勤劳动和付出表示衷心的感谢。

关于肺癌的专著已经出版了许多,但本专著在编写过程中力图与其他肺癌的教科书及专著有所区别。我们力求系统地反映和介绍近十几年来现代临床医学在诊断和治疗肺癌过程中的关键理论、关键技术和最新进展,从不同侧面对这些技术的基础理论研究、临床使用要点、常见注意事项以及最新前沿进展等,多角度探讨新技术相对既往治疗手段的优势,从而进行深入细致的阐述。在写法上,本书在章节的编排和取舍上力争做到强调“关键技术和新进展,重视知识更新和实用性”。在一些热点问题和新进展方面采用详写,而对于一些常规或其他书籍都有的内容采用略写或不写。例如针对“肺癌内镜诊断进展”、“肺癌早期诊断进展”、“肺癌分期进展”、“肺癌个体化治疗进展”、“女性肺癌”以及“肺泡细胞癌”等热点和难点问题单列成章进行了专门的阐述。这是以前出版的其他专著中没有的。

我们试图尽最大努力做到科学、实用、创新地编写此书,但由于我们的能力、学识及经验的限制,书中难免存在谬误和不足。同时,由于出版周期的原因,某些编写过程中还比较新的理论或技术,等到书籍出版时已经变得不那么新,甚至落伍了。在此恳请业内同行给予理解,不吝赐教。

李 辉 支修益 王长利

2011 年 8 月于北京

前 言

肺癌是当前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。据 WHO 统计,全世界每年新增恶性肿瘤患者约 900 万例,其中有约 104 万例是肺癌患者,占发病率的 11.6%。在美国,NSCLC 的发生率大约占到所有肺癌病例的 85%,而且是男女癌症死亡的首位原因。2006 年国家卫生部的资料显示,肺癌已居我国城市居民死亡原因的首位,在农村也跃升为死亡原因的第三位,说明肺癌已经成为严重威胁人类健康和生存的主要疾病。近 20 年来,由于外科技术的改进,积极开展心包内处理肺静脉、肺动脉成形术,上腔静脉修补、搭桥和人工血管置换术、心房部分切除、袖式肺切除支气管成形及隆突切除,使手术切除率提高到 80%~94%,手术并发症发生率降至 10%~15%,手术死亡率也下降至 3%以下,术后 5 年生存率达 30%~42%。但是尽管近一个世纪来人类与肺癌进行了不懈的斗争并取得了可喜的成绩,然而坦率地讲,目前在肺癌的治疗上仍存在许多不尽如人意的地方:一方面是因为肺癌的早期诊断仍无突破性进展,尚无真正有效的治疗方法,而且影响预后的因素不明确;另一方面,一些人为的因素也是导致这种结果的重要原因。

关于肺癌的专著已经出版了许多,但本书在编写过程中力图与其他肺癌的教科书及专著有所区别,因此在章节的编排和取舍上力争做到强调“关键技术和新进展,重视知识更新和实用性”。在一些热点问题和新进展方面采用详写,而对于一些常规或其他书籍都有的内容采用略写或不写。例如针对“肺癌内镜诊断进展”、“肺癌早期诊断进展”、“肺癌分期进展”、“肺癌个体化治疗进展”、“女性肺癌”以及“肺泡细胞癌”等热点和难点问题进行专门的讨论。全书共 12 章,系统阐述了肺癌诊疗的各方面问题,附录中介绍了 2007 年版中国临床戒烟指南。

经过一年多的辛勤劳动,在 30 多位国内专家学者的共同努力下,《肺癌外科诊疗临床关键技术》终于脱稿了。在本书编写过程中得到了许多胸外科及相关学科的专家、学者及朋友的鼎力支持和帮助,在此对他们表示衷心的感谢。

由于肺癌领域的迅猛发展和作者的水平所限,书中遗漏和错误之处在所难免,诚望同行批评指正,我们将在今后的修订版中予以纠正。

李 辉

目 录

第一章 肺癌概述	(1)
第一节 肺癌流行病学特征.....	(1)
第二节 肺癌发生的危险因素.....	(6)
第三节 我国肺癌的流行情况	(12)
第四节 肺癌的预防	(13)
第二章 肺癌诊断学	(15)
第一节 目前常用肺癌诊断方法	(15)
第二节 肺癌内镜诊断进展	(23)
第三节 PET/CT 与肺癌	(29)
第四节 肺癌早期诊断进展	(39)
第三章 肺癌的分期	(48)
第一节 肺癌的分期标准	(48)
第二节 肺癌分期的进展	(50)
第四章 肺癌的治疗	(56)
第一节 肺癌治疗发展史	(56)
第二节 肺癌的外科手术治疗	(57)
第三节 肺癌的化学治疗	(65)
第四节 肺癌的放射治疗	(72)
第五节 小细胞肺癌的治疗	(74)
第六节 肺癌的靶向治疗	(77)
第七节 肺癌的个体化治疗进展	(87)
第五章 肺癌外科手术技术	(93)
第一节 开胸肺活检	(93)
第二节 肺切除术基础	(94)
第三节 肺癌外科手术方法	(96)
第四节 肺切除术中并发症的防治.....	(110)

第五节 肺切除术后并发症的防治·····	(126)
第六章 女性肺癌·····	(154)
第一节 发病基础研究·····	(154)
第二节 流行病学特点·····	(158)
第三节 诊疗特点·····	(158)
第四节 展望·····	(159)
第七章 肺泡细胞癌·····	(161)
第八章 肺部转移瘤·····	(167)
第九章 恶性胸腔积液·····	(172)
第十章 肺癌相关急症的诊治·····	(182)
第一节 上腔静脉综合征·····	(182)
第二节 恶性心包积液·····	(184)
第三节 肺癌咯血·····	(185)
第四节 颅内高压症·····	(186)
第五节 脊髓压迫症·····	(188)
第六节 急性代谢紊乱·····	(189)
第七节 肾上腺功能衰竭·····	(193)
第八节 癌性肌病·····	(194)
第九节 肺癌疼痛·····	(196)
第十一章 支气管肺部少见恶性肿瘤·····	(199)
第一节 支气管腺瘤·····	(200)
第二节 肺肉瘤·····	(203)
第十二章 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(2009 年版)的解读 ·····	(206)
附录 2007 年版中国临床戒烟指南 ·····	(213)

第一章

肺癌概述

经过近一个世纪的努力,肺癌的防治研究取得了一定的成绩,肺癌的治疗水平亦有所提高,据估计目前各期肺癌总体 5 年生存率已提高到 15% 左右。但肺癌发病率高、预后差的现状仍无根本性改观。在全世界恶性肿瘤的死亡原因排位中,肺癌仍居榜首,且无论男女均是如此。

第一节 肺癌流行病学特征

一、地区分布

(一)世界不同国家肺癌状况

肺癌的发病率和死亡率均存在明显的地理差异。多发地区依次为欧洲、俄罗斯、北美、加勒比、南美洲、澳大利亚、新西兰、西亚及东南亚,以及克罗地亚和波利维亚。男性肺癌年龄标化发病率分布范围从 2.5/10 万(西非)到 73.6/10 万(北美)。说明肺癌标化发病率地区差异较大,最高和最低比值达 29。欧美国家的肺癌死亡率都有较高水平,亚洲相对低发,发展中国家肺癌死亡率较低。美国的肺癌调整死亡率(世调率)男女分别为 57.2/10 万和 25.4/10 万,我国则为 29.7/10 万和 11.7/10 万。

(二)中国肺癌地区分布

1. 不同地区肺癌死亡率

20 世纪 90 年代的恶性肿瘤抽样调查显示,中国肺癌的粗死亡率是 17.54/10 万,其中男

性为 24.3/10 万,女性为 10.66/10 万,全国各地肺癌死亡率有所不同,肺癌死亡率范围在 7.84/10 万(甘肃)~43.58/10 万(上海),女性为 3.54/10 万(海南)~31.33/10 万(天津)。肺癌死亡率在我国地理位置上有由东北向南、由东向西逐步下降的趋势。

2. 肺癌城乡分布

1994 年全国恶性肿瘤死亡率抽样调查显示,肺癌的城乡差异明显。城市居民中肺癌死亡率为 35.36/10 万,高于农村地区的 15.83/10 万,说明城市肺癌死亡率显著高于农村。城市与农村肺癌死亡率之比为 2.23 : 1。据 1990—1992 年中国城乡肺癌死亡情况调查结果按性别统计,城市男性肺癌死亡率是 38.1/10 万,而农村只为 19.1/10 万,女性城市肺癌死亡率为 16.2/10 万,农村是 8.8/10 万。无论男女,肺癌死亡率城乡均有明显的不同。

3. 肺癌高发死亡地区

1990—1992 年全国恶性肿瘤抽样调查中,男女合计肺癌死亡率最高的 3 个点是:重庆市市中区 58.74/10 万、广州市荔湾区 58.21/10 万和云南省个旧市 52.50/10 万。这些肺癌死亡率较高地区基本分布在天津、东北三省、内蒙古、山东、江苏、四川、广东等省(区)和城市。

二、时间分布

肺癌在时间分布上的主要特征是其发病率及死亡率有不断增长的趋势。表 1-1 显示了 1953—1987 年美国白人和非白人肺癌标化死亡率(/10 万)。女性肺癌死亡率的增加幅度无论白人和非白人均大于男性。

表 1-1 1953—1987 年美国白人和非白人肺癌标化死亡率(/10 万)

组别	1953—1957	1958—1962	1963—1967	1968—1972	1973—1977	1978—1982	1983—1987
白 人							
男	25.8	31.9	38.5	46.3	51.2	54.7	55.3
女	4.1	4.7	6.2	9.4	12.9	17.3	21.3
非白人							
男	22.8	31.3	41.6	53.8	62.2	68.3	68.8
女	4.2	5.0	6.6	9.7	12.7	16.3	19.3

近年来,我国肺癌死亡率男女性别均有大幅度上升,自 1973—1992 年肺癌死亡率分别增长(男 158.94%,女 122.55%)。肺癌死亡率在 1973—1992 年在所有癌症肿瘤死亡率中的增长最明显。

从发病率来说,如上海市区男女性肺癌调整发病率已由 1972—1974 年的 51.0/10 万和 18.5/10 万上升至 1982—1984 年的 57.1/10 万和 18.9/10 万。

为了解澳门地区肺癌死亡率增减趋势,将前 5 年时期(1988—1992 年)和后 5 年时期(1993—1997 年)做一比较,结果前组年均死亡率为 21.8/10 万(男 31.0/10 万,女 13.2/10

万),后组年均死亡率为21.5/10万(男27.6/10万,女16.0/10万)。两个时期比较差异无显著性($P>0.05$)。然而,后5年时期女性肺癌死亡率比前5年时期增长21.2%,这是应该引起重视的。

进入21世纪后,全世界各个国家肺癌发病率和死亡率均维持或上升在一个较高水平,特别以发展中国家增幅显著。

三、人群分布

1. 性别

几乎所有国家中男性肺癌发病率和死亡率均高于女性。统计资料中,肺癌男女性别比例,法国为6.73:1,俄罗斯为6.28:1,德国为4.03:1,美国为1.85:1。我国肺癌男女性别比例为2.24:1。男性肺癌死亡率上升早、速度快、幅度大。近几年来发达国家中女性肺癌明显增加,而且增加速度比男性快,致使其性别比例有所下降。

肺癌的发病率从20世纪30年代开始迅速上升并在50年代成为男性癌症死亡的首要原因,近年来在一些发达国家,女性肺癌发病率上升超过了男性。女性肺癌患者在发生率、病理组织学以及治疗预后方面与男性存在差异,而且与女性吸烟率增加和被动吸烟等有关。女性肺癌病理类型以腺癌居多,男性吸烟者以鳞癌多见。塞尔维亚1990年与2003年肺癌流行病学资料分析结果显示,13年间肺癌的总发病数上升了64.83%;女性肺癌患病率显著升高,男女性别比1990年为4.6:1,2003年为3.7:1;组织学分类,2003年肺腺癌发病率比1990年明显增高(23.09% vs 13.3%, $P<0.004$),其中女性1990年为25%,2003年为36.49% ($P<0.001$),男性腺癌发病率也有所增加(19.51% vs 10.66%),但幅度小于女性。另一项来自西班牙的研究也获得相似结果,该研究对2003年来自9个不同地区13所医院的1307例肺癌患者与1990—1999年的肺癌患者进行了比较,发现女性发病率上升迅速,从1990年的7.2%上升到10.9% ($P<0.01$),与女性吸烟率改变相平行。

印度喜马拉雅西北地区女性肺癌是继生殖系统恶性肿瘤的第二常见癌症,该地区妇女习惯吸用未经加工处理的雪茄烟。该地区一项105例女性肺癌患者的前瞻性研究结果显示,平均诊断年龄56.44岁,32.3%的患者诊断年龄小于50岁;乡村与城市比为9.5:1.53;33%吸用雪茄烟,36.19%为非吸烟者,10.47%有既往吸烟史;鳞癌占40.95%,腺癌占23.8%,小细胞癌占18.09%,表明肺鳞癌是该地区妇女最常见的病理类型,与西方文献报道中女性以腺癌居多显著不同。吸烟和几种室内污染因素与肺鳞癌发病率相关,缺乏常识和贫穷是导致女性诊断延迟的原因。

2. 年龄

肺癌发病率和死亡率随年龄的增加而上升,10岁前罕见,40岁前迅速上升,70岁左右达高峰,主要死亡年龄为35~69岁,随后有所下降,各年龄组均呈男高女低。我国肺癌男性和女性年龄组死亡率均是由小到大,逐步上升。男性各年龄组肺癌死亡率无论上升速度和幅度均大于女性。1990—1992年我国调查资料表明,年龄愈大肺癌死亡率越高,到70岁后,肺癌死亡率持续在一定的水平。

不同的年龄组肺癌发生情况显著不同,可能与免疫状态不同以及不同年龄段暴露于致癌物时间长短的差别有关。肺癌的发病率随年龄的增加而上升,但近期研究显示发达国家肺癌发生的年龄段有下移趋势。加州大学洛杉矶分校的一项研究显示,由于过去30年发达国家青少年吸烟率上升2倍和人口老年化,50岁以前和80岁以后的肺癌诊断率上升。该研究对1997—2003年间诊断的6407例肺癌患者的流行病学、临床和生存率进行了分析,并与正常年龄段进行了对比,发现年轻患者与老年患者比例分别为8.8%和6.7%。与正常年龄患者相比,年轻患者具有6个特点:①女性高于男性(54% vs 42%);②诊断时仍在吸烟的较多(56% vs 40%),吸烟量较少(25包/年 vs 40包/年)的患者多;③早年因父母吸烟接触较大环境吸烟量(ETS)者多;④鳞癌较少(14% vs 25%);⑤之前较少发生其他恶性肿瘤(10% vs 33%)和非癌性肺部疾病;⑥更多接受化疗和(或)放疗(61% vs 48%)。

而老年患者则更多通过配偶(63% vs 49%)吸烟暴露于ETS并且较少接受任何治疗(63% vs 85%)。年轻患者与老年患者中位生存期分别为1.24年和0.68年,正常年龄组为1.27年,老年患者诊断后死亡率比正常年龄组增加了54%。研究者认为年轻患者最显著的2个特点是通过吸烟父母的ETS接触史和诊断时肿瘤分期晚、分化程度高。老年患者则是接受治疗的机会减少和诊断后死亡风险增加。目前正在就接受化疗比例低的原因进行研究,以确定是否与功能状态改变或伴随疾病有关。

克罗地亚1978—2002年间新发生的肺癌流行病学资料分析结果也显示,男性高于80岁者肺癌发生率增加,而且女性肺癌发生率也随年龄的增加上升。包括尼日利亚、印度和蒙古在内的发展中国家研究资料也显示近年来青少年开始吸烟的年龄早、吸烟率显著上升可能导致今后不发达地区肺癌发病年轻化。

四、肿瘤病理分类、分期与治疗

随着肿瘤检测技术的不断发展,与过去相比,肿瘤的分期和分类可能发生改变,从而影响患者预后。荷兰在1999年以后采用 ^{18}F DG-PET对肺癌进行分期。为了了解肺癌分期和治疗的变化,Visser等对1989—2001年荷兰西北地区登记的17449例肺癌患者资料进行了分析,结果显示肺癌分期的分布发生了较大改变,I、II期比例在1989—2001年间从36%降低到25%,75岁以下接受手术的病例从58%上升到72%,III A/B期接受综合治疗的比例从1989年的3%上升到2001年的21%;75岁以上手术比例从28%上升到42%,但III B期接受综合治疗的很少,III A期综合治疗比例则从3%上升至16%;I~III期的2年生存率增加,I期和II期的4年生存率增加,整个人群的总生存率未上升。研究者认为随着分期向晚期移行,肺癌患者的分期生存率增高,但总体生存率无改变。

细支气管肺泡癌(BAC)是肺癌的一种亚型,具有独特的流行病学特点和临床表现。1999年WHO对BAC进行了重新分类,目前BAC新分类对流行病学的影响尚不明确。美国California Irvine大学的学者对1995—2003年间南加州Orange、Imperial和San Diego三个地方的10650例新发肺癌进行了回顾性分析,结果显示1999年前诊断的BAC与1999年后的BAC在年龄和性别上无差异,女性发病率高,诊断时分期较早;但1999—2003年间诊断的

BAC 生存率(中位总生存期大于 40 个月)显著高于 1999 年以前(中位总生存期的 28 个月)。而其他病理分类的 NSCLC 在 1995—1998 年间的生存率(中位总生存期的 9 个月)与 1999 年以后(中位总生存期的 10 个月)无显著性差异。表明修订的 WHO 分期提高了 BAC 患者的分期调整生存率。

目前肺癌病理分布的另一个特点是腺癌比例增加,鳞癌比例降低。

五、地域分布和种族

肺癌的分布在不同的地区具有很大的差别,来自美国、荷兰、西班牙和新加坡等发达国家的研究显示肺癌发病率呈持续上升,但男性发病率增长速度已有所降低,女性发病率迅速升高,非吸烟者肺癌发生率增高,腺癌比例增加,年轻患者和老年患者比例增加。

塞尔维亚 1990—2003 年间肺癌发病率上升了 64.8%,男女比例由 4.6 : 1 上升到 3.7 : 1,腺癌比例从 13.3% 上升到 23.09% ($P < 0.004$),其中女性腺癌由 25% 上升到 36.5% ($P < 0.001$),鳞癌从 54.98% 下降到 44.4%,年龄发病率无显著变化,但 41~50 岁发病率上升(11.68% vs 15.63%)。克罗地亚肺癌流行病学资料显示 2002 年发病率比 1978 年升高(每 100 000 人中 1978 年为 67.5,2002 年为 109.3)。

此外,在发达国家越来越多的癌症临床试验通过互联网筛选直接参加。美国的研究者通过调查发现使用互联网查询临床试验和健康知识的患者存在性别、种族上的差异,从而有可能使参加互联网登录的临床试验在人口统计学资料存在偏倚。

来自印度、巴基斯坦、尼泊尔等发展中国家的资料显示这些国家肺癌发病率持续增加,主要与吸烟相关。非洲肺癌的流行病学资料较少,但随着目前非洲国家烟草消费增加,肺癌可能在非洲一些国家流行。塞内加尔 Margery 等对 2002 年 9 月至 2004 年 3 月 Darka 医院收治的 42 例肺癌患者进行了回顾分析,由于采用了内镜和 CT 引导穿刺,肺癌诊断率比其他西非国家报道的高,结果显示男女性别比为 7.3,平均年龄 53 岁,与吸烟相关(曾经或当前吸烟者占 80%),鳞癌占 48%,腺癌占 25.9%,41 例因分期晚不能手术切除(ⅢB 期占 24%,Ⅳ期占 76%),治疗主要为放化疗,但预后不佳,表明患者分期晚和一般状况差。

同一个地区发病率存在相对高和低的区域。研究显示,乌克兰地区吸烟率与肺癌发生率很高,虽然乌克兰西北地区烟草销售量超过了其他地区,但西北地区肺癌发病率显著低于工业发达的东南地区,因而认为 1990 年后肺癌发生率的减少首先是因为工业生产下降所致。

肺癌发生还与种族有关。以色列 Tarabeia 等比较了以色列犹太人与阿拉伯人患肺癌的风险,并与美国白人和黑人进行对比,结果发现以色列犹太人与阿拉伯人的吸烟率虽高于美国人,但患肺癌的风险却低于美国人,犹太人与美国白人和黑人肺癌发病率比分别为 0.7 和 0.4,以色列阿拉伯人分别为 0.5 和 0.3,从而认为地中海类型饮食可能具有保护作用。以色列犹太人肺癌发病率低于阿拉伯人,可能与吸烟(阿拉伯人吸烟率为 41.3%,犹太人为 31.6%)或遗传因素有关。

第二节 肺癌发生的危险因素

一、吸 烟

自 20 世纪 50 年代初,英国和美国在回顾性分析病例和对照研究中发现了吸烟与肺癌发病率增加有很强烈的关联以来,很多国家的流行病学研究相继印证了这一发现,揭示吸纸烟、烟斗和嚼烟叶等烟草消费行为不仅增加肺癌、口腔癌、喉癌、食管癌、肝癌和肠癌等恶性肿瘤的患病风险,而且与心脏病、中风和高血压等慢性疾病也有着密切的病因关系。

几乎所有的研究资料均显示吸烟是肺癌的主要危险因素。西班牙一项研究显示 1999—2003 年间西班牙肺癌发生率升高,其中女性和男性 70 岁以上发病率显著上升(50%)。男性患者中当前吸烟者占 45.9%,过去吸烟者占 51.5%,非吸烟者占 2.5%,男性以鳞癌为主(40.2%);女性患者中吸烟者占 27.2%,腺癌较常见(40.4%),表明吸烟是导致肺癌发生率增高的原因。独联体国家中肺癌发病率上升速度非常惊人,西哈萨克斯坦从 2001 年每 100 000 人的 13.0%上升到 2004 年的 21.4%,每年 250 000 人死于吸烟相关的疾病。白俄罗斯从过去的 30 年直到 1998 年肺癌发生率一直呈显著上升,但随着烟草生产量减少,1998 年后发病率开始缓慢下降。男性吸烟率(64%)高于女性(20%),男性发病率是女性的 8 倍;乡村烟草消费高于城市,乡村男性肺癌发生率为城市的 2 倍,发病高峰期年龄为 60~74 岁。

1990—1999 年印度流行病学资料显示肺癌发生率呈上升趋势,并因吸烟流行程度不同而显示发病率不等。肺癌发生率最高的乡村地区是南方的卡路那卡巴里,男性吸烟率高达 60%,男性肺癌年龄调整发病率(每 100 000 人)为 19.4%,占癌症首位(16.78%);女性肺癌占所有癌症的 3.5%,女性吸烟率虽仅为 0.8%,但女性肺癌发生也与吸烟者增多和被动吸烟有关。肺癌发病率最高的城市为德里(13.34%)。吸烟的量与吸烟时间也与肺癌发病相关。来自马其顿的研究显示,对于当前吸烟者,若每天吸烟超过 20 支并超过 15 年,其肺癌发病风险显著高于具有同等吸烟量的既往吸烟者。对美国南卡罗莱纳一个城市癌症患者的吸烟状况进行观察后发现,开始吸烟的年龄是肺癌分期晚的独立预测因子,吸烟的强度与患癌风险、就诊时肺癌进展程度高度相关。

二、饮食营养因素

目前有关饮酒与肺癌患病风险关系的研究结果尚不一致。许多学者认为饮酒是肺癌的危险因素,酒精的第一代谢产物乙醛被认为与肺癌发生有关。日本的 Minegishi 等通过对 505 例肺癌患者和 256 例非肺癌对照的乙醇代谢酶 ADH3、ALDH2 和 CYP2E1 基因多态性分析后发现饮酒与肺癌显著相关,当饮酒者具有 ALDH2 和 CYP2E1 变异等位基因时肺癌风险显著增高。

膳食中的植物雌激素(PE)具有雌激素样作用,体外研究显示它对肺癌具有化学预防作用。美国 M. D. Anderson 肿瘤中心的研究结果支持膳食摄入高含量 PE 可降低肺癌发病风险。该研究对 1526 例肺癌和 1483 例对照者自我报告的膳食中摄入 12 种 PE(归类为异黄酮、木酚素和总 PE)进行了比较,发现在肺癌患者中,12 种 PE 中有 10 种的摄入都低于健康对照者。木酚素最高的四分位数摄入量使肺癌风险降低 32%,经过年龄、性别、吸烟等因素校正后木酚素最高的四分位数摄入量主要显著降低男性患肺癌的风险($OR=0.62$),对女性的保护作用位于临界值($OR=0.82$)。

来自蔬菜、水果的木酚素(肠内酯+肠二醇)则对男性($OR=0.59$)、女性($OR=0.49$)均有显著保护作用。异黄酮素最高的四分位数摄入量使总危险度降低 33%,大豆异黄酮素最高四分位数摄入量具有最强的保护作用。总 PE 第四个四分位数摄入量使总风险降低 48%,高肠内酯、肠二醇摄入量使患者与对照的血浆胰岛素样生长因子(IGF21,肺癌风险因子)显著降低。另一项来自捷克的研究也证实了饮食因素对肺癌患病的影响,发现对于吸烟女性,食物中摄入牛奶或奶制品、蔬菜和进行锻炼可减少患肺癌风险;对于不吸烟的妇女,多饮红茶具有显著保护作用。巴基斯坦的资料显示经常摄取新鲜蔬菜和水果可以降低肺癌发病率。

三、大气和环境污染

大气和环境污染是导致肺癌发生的另一个危险因素。美国伯明翰大学的学者通过分析美国肺腺癌的分布变化,对近 50 年美国肺腺癌发病率不断上升的原因进行探索,结果显示大气污染增加早在腺癌上升前 10 年就已存在,当大多数吸烟者转向低焦油香烟时腺癌已经开始上升,空气污染下降时间比吸烟显著下降的时间晚 10 年,这些数据符合肺腺癌发生率增高比鳞癌发生率下降晚 10 年的现象。腺癌显著上升地区的汽车密度很高,非吸烟者腺癌的发生率亦上升。该研究认为目前肺腺癌发生率增高与采用的低焦油含量香烟并不一致,而与空气污染日益严重有关,烹饪时使用的燃料和油烟是女性肺癌发生的危险因素。印度妇女每天花在烹调上的时间平均 4~6 小时,采用燃料包括煤油、Biomass(木材与牛粪、煤等混合制成)、液化石油油等,这些燃料的燃烧产物含有多种致癌原。Dalai 等对 90 名女性肺癌和 62 例对照进行研究后观察到最普遍的病理类型为腺癌,占非吸烟女性患者的绝大多数,吸烟妇女以鳞癌和小细胞肺癌居多;接触烹饪燃料与肺癌具有确定的相关性($P<0.001$),暴露机会比 OR 为 6.5,所有燃料中 Biomass 燃料与肺腺癌发生的相关性最强($P<0.001$),机会比为 6.5,肺癌患者的烹调指数(每日平均烹调时间乘以烹调年限)显著高于对照,从而认为 Biomass 是印度非吸烟女性肺癌的重要危险因素,建议烹调应采用通风好的厨房。

另一项来自尼泊尔的研究也证实了经常接触室外粉尘和使用煤加热睡床的人患肺癌的风险增加。巴基斯坦的流行病学资料证实在环境污染(汽车尾气、工业加工、矿石等)严重的城市肺癌发生率(4%~9%)显著高于乡村(1%~3%),接触石棉、放射同位素、芳香化合物、橡胶与塑料制造、石头加工、制陶、砷、镍等均为最重要的危险因素。

四、职业暴露

确认的对人类致癌的 63 种化学物质中,与职业有关的大约有 35 种,其中与肺癌有关的 25 种,见表 1-2。

表 1-2 对人致肺癌的职业性化学物质

1. 单一化学物质及一组化学物质	2. 混合物	3. 环境暴露
砷和砷化物	煤焦油沥青	靴鞋的制造和修理
石棉	未处理的和略加处理的矿物油	铝生产
含石棉纤维的滑石粉	页岩油	煤气化
毛沸石	煤烟灰	焦炭生产
铍和铍化物		家具和箱橱制造
铬化物(六价)		含氢的地下赤铁矿
镍化物		钢铁制造
芥子气		异丙醇制造
双氯甲醚和氯甲甲醚		橡胶工业
氧及其衰变物		含硫酸的强无机酸酸雾
镉和镉化物		

(一)金属及类金属

1. 铬酸盐

德国已将铬酸盐生产工人的肺癌列入职业病,美、英、日、俄等国也有调查资料证明,铬酸盐生产工人中肺癌等发病率增高。我国 1982—1994 年间对天津等 7 个地区的铬酸盐生产厂工人进行职业性肿瘤发病情况的回顾性调查,结果表明,铬酸盐生产男工全死因中恶性肿瘤占首位,而恶性肿瘤中肺癌居首,占全肿瘤发病例数的 29%。肺癌标化发病率 45.41/10 万,显著高于对照组男工(16.47/10 万),其发病与工龄、工种以及接触铬酸盐程度的关系密切,吸烟有协同致癌作用。该调查结果使铬酸盐生产工人所发生的原发性肺癌列入了职业病名单。从事铬颜料生产、铬铁合金生产的工人同样有肺癌高发报道,但在电镀行业接触铬酸的工人未有此现象发生。

2. 镍

在国外一些镍冶炼厂工人中,肺癌发生率比预期高出数倍,经过改进冶炼过程及加强卫生防护后,肿瘤发生率显著下降。

3. 铅

铅是一种使用历史超过 2000 年的工业和环境毒物。1987 年国际肿瘤研究机构鉴于有充分的铅致肿瘤的动物实验证据,但人类致癌证据不充分,将无机铅及铅的化合物列为可疑致癌