

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》

编辑委员会

主 任 顾方舟

副 主 任 陈妙兰 陆如山

委 员 (按姓氏笔划)

王汝宽 区宝祥 孙 燕 李连弟

汤钊猷 陆如山 陈妙兰 吴爱如

顾方舟 鲁凤珠

责任编辑 王汝宽

参加单位 中 国 医 学 科 学 院
中国医学科学院医学信息研究所
全国肿瘤防治研究办公室
中国癌症研究基金会

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》

第三分册

肺癌研究概况与展望

分编辑委员会

主 任 孙 燕

委 员 (按姓氏笔划)

王忠仁 孙 燕 张汝刚

汪 蕙 范若兰 殷蔚伯

赖百塘 廖美琳

前 言

子宫颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌是危害人民健康的常见恶性肿瘤，在肿瘤防治工作中占有重要地位。我国对此四种肿瘤的防治和研究进行了大量的工作，积累了丰富的资料和经验。因此，收集、整理有关的文献资料，进行历史回顾，分析研究现状，总结经验，展望未来是一项十分有意义的工作。

1990年底顾方舟院长应台湾医学会林国信会长的邀请访问了台湾。双方探讨了海峡两岸医学交流的问题。商定以子宫颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌为对象，对两岸的有关中文文献分别收集、整理、分析，提出研究报告，进行学术交流。最后双方分别代表中国医学科学院/中华医学会及台湾医学会签署了专题研究计划办理意向书。

为此，在中国医学科学院及其下属的医学信息研究所、全国肿瘤防治研究办公室、中国癌症研究基金会的支持与赞助下，组织有关肿瘤专家，经过两年的努力，完成了一项《肝癌等四种肿瘤文献目录和研究概况与展望》的研究课题。在此基础上撰写出版本书《常见恶性肿瘤研究概况与展望》，全书共分四册，即子宫颈癌分册、肝癌分册、肺癌分册、鼻咽癌分册。每一分册包括导言（即历史回顾）、流行病学病因学与预防、临床研究、基础研究及展望等主要内容。以中国大陆十年（1980~1990）公开发表的中文文献为基础，以反映该肿瘤防治研究的现况、进展、成绩与经验，特别是其特色与优势，力求重点突出，避免面面俱到。参加撰写者都是长期从事该肿瘤研究的专家，具有丰富的科学知识与实践经验。本书附有十年中文文献目录，以供读者查阅。我们希望本书不仅达到资源共享，帮助读者较系统地了解中国大陆对此四种肿瘤的情况，有所裨益；同时也为卫生行政决策提供科学依据，为医药卫生研究、教育、医疗工作奠定科学基础；促进国内外学术交流，促进海峡两岸的互相了解和合作，推动抗癌事业的发展。

由于本书内容涉及面广,参加撰写人员较多,因而在写作风格上难免有不够一致之处,尚请广大读者谅解。此外,由于每个分册后面均附有10年文献目录,因此,每册论述部分的参考文献不再列出。由于我们水平所限,不足与错误之处在所难免,敬请读者不吝赐教。

《常见恶性肿瘤研究概况与展望》编委会

一九九三年四月

目 录

导言	(1)
一、肺癌危害的严重性	(1)
二、病因线索研究结果	(2)
三、临床研究进展	(4)
四、TNM分期	(6)
第一章 流行病学、病因及预防研究	(9)
一、流行病学研究	(9)
(一) 我国居民主要死亡原因的动态变化	(9)
(二) 肺癌发病和死亡的动态变化	(10)
(三) 云南锡矿职业性肺癌	(12)
(四) 宣威女性农民肺癌	(13)
(五) 其他工业区的肺癌	(13)
二、病因学研究	(13)
(一) 吸烟	(13)
(二) 大气污染	(14)
(三) 室内微小环境的污染	(15)
(四) 职业危害	(15)
(五) 既往肺部疾病	(16)
(六) 激素、月经与生育史	(16)
(七) 营养状况——维生素	(16)
(八) 微量元素硒	(16)
三、高发人群的普查及预防	(16)
(一) 肺癌高发人群普查	(16)
(二) 预防	(18)
第二章 临床研究	(19)
一、诊断	(19)
(一) 重视病史、体征及高危因素	(19)
(二) 影像诊断	(19)
(三) 痰脱落细胞学诊断	(20)
(四) 纤维支气管镜检查	(20)
(五) 肿瘤标志物的研究	(21)
(六) 单克隆抗体	(22)
二、治疗	(22)
(一) 综合治疗	(22)

(二) 手术治疗.....	(24)
(三) 放射治疗.....	(25)
(四) 化学治疗.....	(25)
(五) 中医治疗.....	(27)
(六) 其他治疗.....	(28)
附: 京津肺癌综合治疗协作方案.....	(28)
第三章 基础研究	(32)
一、细胞系和裸鼠模型研究.....	(32)
(一) 人肺癌细胞系的建立和应用.....	(32)
(二) 人肺癌裸鼠模型的建立和应用.....	(32)
二、单克隆抗体研制.....	(33)
(一) 单克隆抗体的制备.....	(33)
(二) 单克隆抗体的应用.....	(35)
三、细胞分子生物学研究.....	(36)
(一) 染色体研究.....	(36)
(二) 基因研究.....	(37)
第四章 展望	(39)
一、预 测.....	(39)
(一) 病因发病机制将得到进一步阐明.....	(39)
(二) 致癌基因与抑癌基因研究将有重要进展.....	(39)
(三) 高风险人群普查将取得较好成效.....	(39)
(四) 预防措施将产生效果.....	(39)
(五) “三早”及综合治疗将继续取得进展.....	(39)
(六) 下世纪头10年肺癌将得到一定控制.....	(40)
二、战略措施.....	(40)
(一) 呼吁各界重视肺癌急剧上升的严重现实.....	(40)
(二) 重视将基础研究成果应用于临床.....	(40)
(三) 重视将临床研究成果加以推广、普及.....	(40)
(四) 加强交流.....	(40)
附录: 肺癌文献目录 (1980~1990)	

导 言

原发于支气管-肺的癌(简称肺癌)为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一,发病率在多数国家都有明显增高的趋势。据估计,全世界每年有60万左右新病人。近年来,对于肺癌流行病学、病因学、早期诊断、预防和综合治疗等方面的研究有了相当进展,受到人们的瞩目。在我国,近十年间肺癌的发病率和死亡率在多数地区继续增高,在常见肿瘤中已居前列。流行病学、病因学研究已阐明空气污染、吸烟和某些职业因素在肺癌的发生中占有重要地位。云南锡矿矿工肺癌和宣威女性肺腺癌的研究受到国际上的广泛重视。肺癌细胞株的建立和癌基因的研究取得一定成果。为进一步开展防治研究提供了基础,诊断方法除痰细胞学检查、内窥镜检查 and 影像学检查已较普及外,单克隆抗体和标记物的研究有了一定进展。在预防方面,于高发区开展普查和大城市应用防痨网防治肺癌取得一定经验,化学预防试点有了良好开端。肺癌综合治疗,尤其是小细胞肺癌的综合治疗取得一定成绩。中西医结合治疗也有相当苗头。文中对我国肺癌发展和研究的前景作了讨论,对肺癌的迅速增多严重威胁人民健康和生命十分担忧,呼吁各界应当重视并及时采取果断措施。

一、肺癌危害的严重性

在很多发达国家中,肺癌在男性常见恶性肿瘤中占首位,在女性常见恶性肿瘤中占第二、三位,发病率都有明显上升趋势。美国从40年代到80年代,肺癌发病率在男性由27/10万上升到89/10万,几乎每年增高3%。但在1984年以后,由于戒烟运动,发病率已不再上升;在女性亦增高,由7/10万增到35/10万,而且仍在不断升高。自1987年以来,美国女性死于肺癌的人数已超过乳腺癌,占常见肿瘤的首位。日本从1950年到1980年,肺癌死亡率在男性提高10倍,在女性提高7.5倍。人们预测到本世纪末,肺癌将占多数发达国家和其他国家常见恶性肿瘤的第一、二位。据美国癌症协会(ACS)估计,在1992年美国有168 000例肺癌新病人,占癌症总数的14.9%;死于肺癌的140 000人,占癌症总死亡数的28.1%。所以肺癌是一个严重威胁人民健康和生命的疾病,也是学术上一个受到广泛重视的研究课题。

我国1973~1975年全国肿瘤死亡回顾调查表明,肺癌占男性常见恶性肿瘤的第四位,在女性中占第五位(表1)。全国许多大城市和工矿区近30年来肺癌发病率也有明显上升,在上海、北京、天津、江苏、鞍山、个旧的肿瘤登记资料中已占常见恶性肿瘤的首位。上海市区肺癌发病率在1960年为5.25/10万,1976年为30.7/10万,15年间上升了5倍。1989年男性发病率为74.1/10万,与1980年比较增高近30%;女性为28.3/10万,比1980年增加12%。北京、天津肺癌发病率也呈急剧上升趋势。云南锡矿矿工的肺癌发病率在1954~1959年间为28.02/10万,1960~1969年间为197.87/10万,1970~1979年间上升到219.10/10万,这在全世界也是罕见的。

肺癌的发病率在城市与农村中有明显差别,国外资料已经很多,我国资料也是如此。

在上述全国肿瘤死亡回顾调查中,年龄调整死亡率在大中小城市和农村分别为12.92/10万、9.25/10万、7.34/10万及4.39/10万,在常见恶性肿瘤中分别占16.17%、11.70%、10.21%及6.21%。从全国的分布来看,上海、北京、东北和沿海几个较大城市的死亡率最高,而在云南则有两个突出的高发区,即个旧和宣威。个旧市肺癌死亡率为41.18/10万,占有恶性肿瘤的48.26%,宣威肺癌死亡率为23.14/10万,占全部恶性肿瘤的46.40%,在农村地区是最高的。

表1 中国常见恶性肿瘤的年龄调整死亡率 (1973~1975)

男 性			女 性		
部 位	死亡率 (0/10万)	占癌症总 死亡(%)	部 位	死亡率 (0/10万)	占癌症总 死亡(%)
胃 癌	20.93	26.11	胃 癌	10.16	18.72
食管癌	19.68	24.55	宫颈癌	9.98	18.39
肝 癌	14.52	18.11	食管癌	9.85	18.15
肺 癌	6.82	8.51	肝 癌	5.61	10.34
肠 癌	4.08	5.09	肺 癌	3.20	5.90
白血病	2.79	3.48	肠 癌	3.03	5.58
鼻咽癌	2.49	3.11	乳腺癌	2.61	4.81
脑 瘤	1.43	1.78	白血病	2.23	4.11
淋巴瘤	1.35	1.68	鼻咽癌	1.27	2.34
膀胱癌	0.80	1.00	脑 瘤	1.07	1.97
阴茎癌	0.39	0.49	淋巴瘤	0.96	1.77
乳腺癌	0.06	0.07	膀胱癌	0.27	0.50
其 他	4.83	6.03	绒毛膜癌	0.23	0.42
			其 他	3.80	7.00
合 计	80.17	100.00	合 计	54.27	100.00

肺癌的发病率一般自40岁以后迅速上升,在70岁达高峰,70岁以后略有下降。在全部病例中,40岁以下的患者占10%,男女比例约为2:1。但在高发区如上海市、北京市和云南个旧市发病年龄约低10岁左右,男女差别也不那么显著。

二、病因线索研究结果

由于呼吸道是一开放的器官,和皮肤一样与外界有直接接触,所以在已知的致癌因素中很多都可致肺癌。流行病学和职业癌的研究已为寻找和确定肺癌病因提供了大量可靠的线索和依据。

有关肺癌的病因已有很多研究,吸烟与肺癌的关系已经大量事实证明。早在50年代,美国、加拿大、英国和日本都进行了回顾性调查,证明吸烟男性肺癌的死亡率为不吸烟男性的8~20倍,纸烟的消耗量与肺癌死亡率的增长相关。Doll等的资料说明,每日吸烟25支以上的人肺癌发病率为2.27/千人年,每日吸15~24支者,发病率为1.39/千人年。吸1~14支者为0.57/千人年。Wynder及Mdbuchi进一步说明,虽然带滤嘴的纸烟可在一定程

度上减少肺癌的发病，但仍远高于不吸烟者。值得注意的是开始吸纸烟年龄对肺癌的发病也有明显影响。平山和Hammond调查表明：19岁以下青少年开始吸烟的人死于肺癌的机会更大，妇女吸烟的问题也日益严重，在她们中间肺癌的发病率和死亡率也显著增加。令人担忧的是，根据最近的调查，我国城市中中学生中吸烟的比例高达30%~40%。

肺是对放射线敏感的器官之一。日本原子弹受害者和既往因患关节炎照射过脊椎的患者肺癌的发病率有一定增高。但电离辐射致癌的最初证明是来自Schneeberg-Joachimov矿山的资料，该矿内空气中的氡子体浓度高，诱发的多是大支气管的小细胞癌。此后，在美国Colorado高原铀矿、南非铀矿、加拿大纽芬兰荧石矿等矿区陆续发现井下工人小细胞肺癌的发病率比预期高数倍。Sacomano等并计算出当氡及其子体的受量积累超过120工作水平日(WLM)时肺癌发病率开始增高。而超过1800WLM时则显著增加，达20~30倍。将小鼠暴露于这些矿山的气体 and 粉尘中，可诱发出肺肿瘤。

3,4-苯并芘(简称苯芘)具有强烈的致癌作用，小量即能引起大鼠和金黄地鼠肺的鳞癌。许多工业城市中肺癌死亡率与其空气中苯芘的含量相关。污染严重的大城市中，估计居民每日吸入空气中苯芘量超过20支纸烟的含量。Sawicki计算出大气中苯芘每增加 $6.2\mu\text{g}/1000\text{m}^3$ ，肺癌死亡率约增加15%；Hitosugi则推算出苯芘每增加 $1\mu\text{g}/1000\text{m}^3$ ，肺癌发病率将增高1%。很多资料说明空气中的苯芘与吸烟有协同作用。云南宣威县农村肺癌发病率很高，且女性多于男性。病理类型以腺癌为主。初步调查很可能与生活中小环境苯芘的污染有关。

砷可引起皮肤癌、肺癌和肝癌。长期吸入含砷化合物所致的肺癌以鳞癌为主，其次是未分化癌。有关砷化物引起的职业癌的报道已有很多，其中不少为多部位的原发癌。足以诱发癌的吸入量差异很大。我国云南锡矿山的氧化矿中砷平均含量为1%，坑下作业环境中砷含量和矿工肺组织中难溶性砷含量为其他地区肺癌的几十倍，因此日前认为砷是主要的致癌因素之一。矿工中同时患肺癌和皮肤癌或砷性皮炎的相当多见。应用含砷矿尘诱发大鼠的肺鳞癌已成功。

目前公认的致癌物砷、石棉、铬、镍、煤焦油、芥子气、异丙油、矿物油、二氯甲醚、氯甲甲醚及烟草的加热产物都在一定程度上与肺癌的发生有关。很多金属和非金属化合物具有致肺癌的作用，近年来比较受到重视的是石棉。经过世界卫生组织(WHO)和国际癌症研究所(IARC)研究，认为短纤维的石棉粉尘具有引起肺癌和胸膜间皮瘤的作用。石棉吸入与吸烟有协同作用。在石棉矿工作的吸烟工人肺癌死亡率为一般吸烟者的8倍，为不吸烟又不接触石棉者的92倍。甚至有人报告石棉工人家族中也有肺癌增多的趋向，认为是通过工作服的污染或居住在石棉厂附近吸入少量石棉粉尘所致。致肺癌无机物中尚有铬、镍、钍。有机物中尚有二氯甲醚、氯甲甲醚和氯乙烯等。

不少资料说明，在肺内结核疤痕处易发生肺癌。上海市卢湾区分析肺癌患者有结核病史者占24%，有慢性支气管炎者占34%，北京市东城区225例肺癌患者中有结核病史者有慢性支气管炎和支气管扩张者占17.3%。但也有相反的资料。还有人注意到结节病占7.2%，硬皮病、间质性肺纤维变的患者都易发生肺癌。有人统计2544例结节病患者中肺癌的发病率为一般居民的3倍。硬皮病患者易发生肺泡癌。间质性肺纤维变是一种罕见的遗传性疾病，常伴有血红蛋白异常，易并发小细胞肺癌。

目前广泛重视的另一领域是营养与肺癌的关系。据估计，在全部人类癌症中有1/3

是由于营养因素造成的。进一步确定这些因素在人类癌症漫长而复杂的发生过程中的作用,无疑是十分必要和有益的。维生素甲(即维生素A)和它的类似物(通称维甲类)与上皮分化有关。食物中如缺少维甲类,实验动物对致癌物质的敏感性增强。如补充天然维甲类,实验动物的皮肤、子宫、胃、气管、支气管的上皮组织均有预防化学致癌的能力。维甲类能抑制正常细胞因辐射、化学致癌物或病毒引起的细胞转化过程,能抑制由化学致癌物诱导的大鼠移行细胞癌和鳞状细胞癌。在组织培养中,加入维甲类可以使上皮的鳞状化生消失,抑制某些肿瘤细胞生长。进一步研究证明,维甲类能作为抗氧化剂直接抑制甲基胆蒽、苯花、亚硝胺的致癌作用和抑制某些致癌物与DNA的结合,拮抗促癌物的作用,因而可直接干扰癌变过程。此外,维甲类对控制许多上皮组织的正常分化和生长是必不可少的,对基因表达有调控作用,并对机体免疫系统有作用。在美国纽约和芝加哥开展的大规模前瞻性人群观察的结果也说明:食物中天然维甲类 β -胡萝卜素的摄入量与十几年后癌的发生呈负相关,而其中最突出的是肺癌。还有相当多的资料说明微量元素如硒、锌与癌的发生呈负相关,土壤中硒、锌含量低的地区癌的发病率较高。硒、锌在动物中也有抑制化学致癌物诱发的乳腺癌的作用。

有关癌基因的研究,目前已积累了相当多的资料。已经证明在肺癌中几个癌基因家族均有异常,包括引起突变的ras族,增强表达的myc族及抑癌基因P53等。大量的实验和临床研究,包括我们自己的结果,都说明C-myc, L-myc、N-myc和raf在小细胞肺癌中均有过度表达。非小细胞肺癌中则常可见ras族基因的过度表达。最近,对于肿瘤抑制基因和基因产物在肺癌发生中的作用也有一定研究成果。P53是一种抑癌基因,为染色体17短臂的一部分(17p13),在肺癌、大肠癌和乳腺癌中常有缺陷或丧失,如将正常的P53基因序列植入人体癌细胞系中,能使原来的癌细胞停止生长。除P53外,尚有Rb1、3p21的丢失。此外,C-raf-1基因几乎在各类肺癌中均能测出。C-raf-1的位置在3p25,这一区域与染色体终端删除有关。关于肺癌的病因和发病条件业已进行了大量有价值的研究,而且愈来愈深入。这些都为开展有效的预防和阻断治疗创造了条件。

三、临床研究进展

我国学者发现在原发性肺癌的几种常见类型中腺癌所占的比例在近20年来有一定上升趋势。对其原因也有了不少研究。肺癌绝大部分(90%~95%)来源于各级支气管树上皮,因而命名为支气管癌。肺癌可来自内胚层、中胚层或神经外皮细胞。除四个主要组织学类型外,有2%~4%可为混合型(腺鳞癌最多)。肺癌大多为单发,多中心原发灶约占1.3%~12.5%,尤其在高发区这种病例报道愈来愈多。国外有的外科切除标本中类癌可占到5%。近年来,尤其是小细胞癌患者长期生存的例数愈来愈多,有的病人在放疗及化疗后又接受了手术。对不同类型之间的转变又引起了重视。我们也观察到有的病例经病理检查诊断为小细胞癌六年后复发,病理检查为鳞癌。还有的病例原来诊断为小细胞癌,治疗后手术标本残存的细胞为鳞癌。因之对各组织类型癌的起源又重新引起学术界的重视。

鳞癌最多起源于段和亚段支气管,一般认为是由于反复的损伤和慢性感染,柱状上皮失去纤毛,外来的致癌物在该处沉积并被吸收,随后发生化生→增生→不典型增生→原位癌的演变。最后基底膜可被破坏,产生明显的浸润。腺癌来自支气管腺体, 3/4

以上发生于周边。对于腺癌的病因一般多强调它与慢性炎症、结核、支气管扩张、慢性脓肿和各种原因引起的肺纤维化以及痊愈的肺梗塞有关。对于细支气管—肺泡癌的来源，目前意见尚有分歧。一种学说认为起源于肺泡上皮的II型肺泡细胞；另一种则认为起源于细支气管的基底细胞，特别是具有分泌粘液功能的无纤毛细胞（Clara cell）。在胚胎发生上，细支气管和肺泡是同源的，因此较多的人主张将肺泡癌作为一独立的类型分出来，而不归入腺癌内。肺泡癌可占全部肺癌的2.8%~4%。小细胞肺癌由于常伴有异常内分泌综合征和临床上变异较大等特点，对它的来源已有很多研究资料。近年来已证明这些内分泌综合征是由于癌细胞浆内存在的Kulchitsky颗粒。Kulchitsky细胞（K细胞）存在于正常支气管粘液腺底部与基底膜之间，在大气管，特别是隆突部，它镶于浅层上皮细胞与基底膜之间。在周围细小支气管则位于柱状上皮之间。电镜下胞浆几乎大部分为半透明电子，有伪足样突起。在胞浆和伪足内分散有许多电子密集的颗粒，颗粒大小不等。组织化学证明颗粒具有嗜银性和亲银性，是一种化学感受器。因此认为小细胞肺癌和支气管类癌均起源于支气管上皮和粘液腺内的K细胞。

通过研究，特别是高发区现场研究，对肺癌的发生发展的认识可归纳如下几个阶段：

1. 潜伏期：正常细胞在外因（物理性、化学性、生物性）及内因作用下发生生化改变；
2. 癌前阶段：细胞由增生到重度增生，形态发生改变；
3. 亚临床阶段：出现原位癌，并浸润增大；
4. 临床阶段：癌增大，并发生转移（局部转移、扩散、远处转移）。

很多资料表明，正常细胞在形态上改变为癌细胞之前，必然会有一个主要是分子生物学、生物化学方面改变的阶段。在复杂的致癌物和促癌物长期的作用下，细胞核的遗传物质DNA发生改变，并有某些抗原、激素、酶等的变化。有关肿瘤标记物的研究虽然尚处于实验阶段，但已提供了大量可供临床参考的资料。

从职业癌的观察可以明确肺癌的潜伏期和癌前期一般都要经历几年到几十年的时间，估计一般长达15~20年。从原位癌到浸润癌一般也要经过几年甚至十几年，这时一般无症状，称之为“亚临床阶段”。有的肿瘤患者可相对稳定一段时期，有时病情发展迅速。这反映了机体免疫机能与肿瘤的相互作用。

肺癌的临床表现复杂，大致可以归纳为四大类：由原发肿块、胸内蔓延、远处播散引起的症状和肺外表现。症状和体征与肿瘤发生的部位、大小、病理类型、病程长短、有无转移和有无并发症有关。

中心型和周边型肺癌的首发症状和X线征象不同。中心型肺癌引起的间接症状和X线征象较周边型为多，这一点在诊断时应特别注意。

对于常见的咳嗽、咯血或痰中带血、胸痛、胸闷等症状以及X线片上的肿块影临床医师已比较熟悉，在此不赘述。应当引起注意的是气促、喘鸣、局限性肺炎等由于气道阻塞引起的间接表现。很多病人常因此就诊，如不重视常可引起误诊。

肺癌的转移常比较容易辨认。淋巴结转移最常转移到锁骨上、下颈部和腋下。多为较坚硬单个或多个结节。不同部位的远处转移常引起相应的症状。这时，通过X线胸片常可发现原发病灶。但也有时原发灶不明显，而以转移性病变作为主诉来就诊的，这就需要医生比较仔细地进行全面检查。

肺外表现是近年来十分引人注意的问题。肺癌可产生某些特殊的激素、抗原和酶，可

解释一部分肺外表现的发生机制。但尚有许多表现目前还难于解释。

只要对本病提高警惕,综合应用常规检查方法(包括询问病史、全面体检、X线检查和痰细胞学检查),约80%~90%的肺癌患者可能确诊。个别患者需借助特殊造影和纤维支气管镜检查。肿瘤标记物的测定目前只能作为参考。

一般认为中心型肺癌痰检的阳性率较周边型高。小细胞肺癌细胞学诊断与病理组织学诊断的符合率最高,其次为鳞癌,腺癌的符合率最低,主要原因是某些低分化腺癌、鳞癌和大细胞未分化癌在鉴别上有一定困难,有时很难定型。阳性率的高低还取决于标本的质量和送检次数。一般认为送检4~6次为妥。

纤维内窥镜检查发展迅速,目前已成为很多内脏疾病不可缺少的检查手段之一。纤维支气管镜可在局麻下进行,操作方便,患者痛苦较少,可视范围大,主支气管、叶支气管、段和次段支气管的病变均可看到并可取活检、刷片、照片,不但可诊断肺癌,对癌前病变也可确定性质和范围,近年来又发展可在镜下注射药物或导入激光治疗,所以在肺癌的诊治上已成为常规的方法之一。纤维支气管镜直视下采取病理组织,阳性率高。但如见到坏死组织或水肿,应尽可能避免在这些部位取材。同时进行冲洗和利用细胞刷作涂片检查,可提高阳性率。

通过纵隔镜活检和经皮穿刺,活检也都有一定价值。对锁骨上有肿大淋巴结的患者可进行淋巴结活检。也有人主张为所有患者作同侧前斜角肌的脂肪垫活检,对决定是否手术也有意义。

在常见肿瘤中肺癌的标记物最多,其中包括蛋白质、内分泌物质、酶、肽类和各种抗原物质。应用相关抗原如CEA及可溶性膜抗原,某些酶如 α -抗胰蛋白酶(AAT)、胎盘碱性磷酸酶(PAKP)、淀粉酶、芳香羟化酶(AHH)、唾液酸、磷酸己糖异构酶(PHI)和乳酸脱氢酶的同功酶(LDH-5、LDH-3)以及谷胱甘肽S-转移酶等虽然都有一定价值,但总的来说均缺乏特异性,只能作为观察病情变化的参考指标。

虽然肺癌的普查目前尚存在争论,但较多的学者认为在高发人群开展普查是值得的。国内几个大城市及云南锡业公司职工医院在60年代以后就开展了较大规模的普查,发现相当多的“亚临床”癌和隐性癌,在这方面的研究取得了令人瞩目的成果。

从50年代初国内较大城市就开展了肺癌根治性手术,目前多数县级医院已能进行肺癌的手术治疗。放射治疗也已逐渐普及,目前在多数中等城市及高发区也都能开展。肺癌的化学治疗近30年来发展迅速,并已积累了一定经验。有关肺癌综合治疗的结果,我们将在以后一并讨论。

四、TNM分期

肺癌的TNM分类可以较准确地估计病情,对选择治疗有很大帮助。目前国内应用的多为1988年国际抗癌协会(UICC)公布的新分类法。

TNM 临床分期

T	原发肿瘤
TX	原发肿瘤的大小无法估计,即在支气管分泌物中找到癌细胞,但在影像学或支

气管镜检查未发现癌症。

T₀ 无原发性癌的征象。

T_{is} 原位癌。

T₁ 癌肿最大直径在3cm或以内，周围为肺组织或脏层胸膜。在支气管镜下未见有叶支气管近端侵犯（即病变不在主支气管）〔1〕。

T₂ 癌肿的大小或范围不具备下列中任何一项：

最大直径在3cm以上；

侵犯主支气管，但距隆突2cm或以上；

侵犯脏层胸膜；

癌肿向肺门区扩展，伴有关联的肺不张或阻塞性肺炎，其范围不超过全肺。

T₃ 癌肿任何大小并直接侵犯了下列部位中的任何一个：胸壁（包括肺上沟肿瘤）、膈肌、纵隔、胸膜、壁层心包；或主支气管肿瘤距隆突不到2cm；但未侵犯隆突；或与癌肿关联的肺不张或阻塞性肺炎其范围达全肺。

T₄ 任何大小的肿瘤侵犯下列器官中的任何一个：

纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突；或伴有恶性胸腔积液〔2〕。

N 区域淋巴结。

N_X 无法估价区域性淋巴结的转移情况。

N₀ 未发现有区域性淋巴结的转移。

N₁ 有同侧支气管周围和/或同侧肺门淋巴结转移，包括原发癌肿的直接侵犯。

N₂ 有同侧纵隔和/或隆突下淋巴结转移。

N₃ 对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧前斜角肌或锁骨上淋巴结转移。

M 远处转移

M₀ 未发现远处转移

M₁ 有远处转移，可注明转移器官名称

注1.少见的表面播散性肿瘤，不管任何大小，受侵部位限于支气管壁，也可以扩展到主支气管近端亦属于T₁。

2.多数癌性胸腔积液癌细胞阳性，但也有少数病人多次胸水细胞病理学检查癌细胞阴性，这种积液为非血性，也不是渗出液，这时如临床上也不符合是肿瘤直接引起的，可分为T₁、T₂或T₃。

近年来，通过手术切除和放射治疗的远期观察，我国学者认为：

1. T中应分出 $\geq 2\text{cm}$ 及 $\leq 2\text{cm}$ 者，因后者的预后显然优于前者；

2. T₂N₀M₀应移入I_B期，因其预后亦低于T₁N₀M₀；

3. T₁N₁M₀应列入II期，因这样的病例五年生存率只有30%左右；

4. 同侧锁骨上淋巴结转移及前斜角肌脂肪垫转移不应列入M，可作为N，这样的病例并不意味着不能治愈。

小细胞肺癌因TNM分类很难适用，多数病例确诊时已达III-IV期，因之目前多采用美国退伍军人医院制定的限局性和广泛性两期方法。限局性系指病变局限于一侧胸

肺 癌 的 临 床 分 期

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

腔、纵隔、前斜角肌及锁骨上淋巴结，但不能有明显上腔静脉压迫、声带麻痹和胸腔积液。广泛性系指超过上述范围的病人。这种分期方法简单、实用，已被广泛采用。

为了准确地分期以制定合适的治疗方案，应进行必要的检查。除一般查体、常规化验、正侧位胸片以外，尚需包括颅、肝、腹膜后(特别是肾上腺)、骨髓及骨是否受侵的检查。

(孙 燕)

第一章 流行病学、病因及预防研究

一、流行病学研究

(一) 我国居民主要死亡原因的动态变化

我国近40年(1950~1990年)来人口死亡水平、主要死因的疾病种类以及死亡率年龄等方面发生了很大的变化。1950年我国人口死亡率为18.00‰, 1965年为6.50‰, 1975年为7.32‰, 1980年降低到6.34‰, 1985年为6.37‰, 这样的总死亡率属世界低死亡率(美国1985年人口死亡率为8.70‰, 英国1985年人口死亡率为11.8‰), 直到1990年中国人口总死亡率维持在6.28‰。从1950年到1990年中国人口死亡率平均年递减率为2.6‰。我国城市居民主要死亡的疾病种类也相应发生了变化。50年代前三位主要死亡疾病为呼吸系病、急性传染病和肺结核, 恶性肿瘤排列第七位; 70年代前三位主要死亡疾病为脑血管病、心脏病和恶性肿瘤; 90年代则以恶性肿瘤、脑血管病和呼吸系病为主。1957年到1990年恶性肿瘤死亡顺位从第七位升到第一位, 恶性肿瘤死亡率从38.9/10万(1957年)升到128.03/10万(1990年), 1957年到1990年恶性肿瘤死亡率平均年递增率为3.8‰。恶性肿瘤死亡占总死亡人数的百分比从1957年的5.17%上升到1990年的21.88%, 增加3倍多(见表2)。

表2 中国部分城市1957~1990年主要死因的疾病种类变化

50年代 (1957)				70年代 (1975)				90年代 (1990)			
顺位	死亡原因	死亡率 (1/10万)	占死亡总数(%)	顺位	死亡原因	死亡率 (1/10万)	占死亡总数(%)	顺位	死亡原因	死亡率 (1/10万)	占死亡总数(%)
1	呼吸系病	120.3	16.86	1	脑血管病	127.91	21.61	1	恶性肿瘤	128.03	21.88
2	急性传染病	56.6	7.93	2	心脏病	115.24	19.49	2	脑血管病	121.84	20.83
3	肺结核	54.6	7.51	3	恶性肿瘤	111.49	18.84	3	呼吸系病	92.53	15.81

注: 统计范围 1957年包括北京等13市全市或部分市区资料

1975年包括北京等12市全市或部分市区资料

1990年包括北京等32市全市或部分市区资料

中国城乡居民的前七位主要恶性肿瘤死亡率的变化见表3。从1973~1975年的全国调查到1990年约16年期间平均年递增率以肺癌最快(11.9%), 其次为肠癌(8.1%), 食管癌则呈下降趋势, 平均年递减率为3.3%。

表3 1973~1975年与1990年中国七种主要恶性肿瘤的死亡率(1/10万)及其趋势

	男			女			合计		平均年 递增率 (%)
	1973~1975	1990	(%)	1973~1975	1990	(%)	1973~1975	1990	
肺癌	7.17	42.97	11.8	3.69	22.23	11.9	5.45	32.89	11.9
胃癌	22.05	28.00	1.5	12.23	14.64	1.1	17.30	21.51	1.4
肝癌	14.92	28.75	4.2	6.36	10.96	3.5	10.74	20.10	4.0
食管癌	21.08	13.23	-2.9	12.12	5.96	-4.3	16.70	9.70	-3.3
肠癌	2.65	8.40	7.5	2.09	8.08	8.8	2.37	8.25	8.1
白血病	2.80	3.95	2.2	2.25	3.33	2.5	2.53	3.65	2.3
乳腺癌	0.06	...		2.94	6.70	5.3	1.47	3.26	5.1
总计	87.77	155.10	3.6	65.96	99.38	2.6	77.14	128.03	3.2

注: 1973~1975年恶性肿瘤死亡率为全国肿瘤死亡调查资料。

1990年恶性肿瘤死亡率为部分市、县的资料(32个市与72个县)。

“—”表示为正的年平均递减率(%)。

(二) 肺癌发病和死亡的动态变化

如前所述,人们预期到本世纪末,肺癌将在多数发达国家和其他国家居常见恶性肿瘤的第一、二位。我国1973~1975年间全国肿瘤死亡回顾调查也表明:肺癌世界人口标化即调整死亡率为7.41/10万,其中男性为10.25/10万,女性为4.75/10万;在构成比中占恶性肿瘤的7.43%,男性为8.50%,女性为5.84%,与发达国家相比偏低。当时在男性常见恶性肿瘤中占第四位,在女性中占第五位。那时已发现肺癌的发生率在城市与农村中有明显差别。肺癌死亡率城市明显高于农村,城市越大,死亡率越高。大城市(人口>75万)的肺癌调整死亡率为12.92/10万,中城市(人口25~75万)为6.25/10万,小城市(人口<25万)为7.34/10万,农村为4.39/10万。大城市肺癌死亡率为农村的三倍。从全国的分布来看,上海、北京、东北和沿海几个较大城市的死亡率最高,而在云南则有两个突出的高发区,即宣威和个旧。个旧市肺癌死亡率为41.18/10万人口,占有恶性肿瘤的48.26%。在宣威肺癌死亡率为23.14/10万,占全部恶性肿瘤的46.40%,在农村地区是最高的。

肺癌平均死亡年龄为59.6岁,男性为59.5岁,女性为59.7岁。对部分少数民族肺癌死亡率所作的比较表明,8个民族中以朝鲜族肺癌死亡率(8.15/10万)最高,高于全国平均水平。其它民族均低于全国水平。

肺癌的发病率一般自50岁以后迅速上升,在70岁达高峰,70岁以后略有下降。在全部病例中40岁以下的患者占10%。男女比例约为2.15:1。但在高发区如上海市、北京市和云南个旧市发病年龄约低10岁左右,男女差别也不那么显著。

近20~30年,许多地区和工矿区的统计表明,肺癌无论发病率和死亡率均有明显升高。据1981~1978年卫生部全国统计年报所公布的我国部分省市肺癌死亡率资料,我国各大城市居民的肺癌死亡率已居各种恶性肿瘤的第一位。1987~1990年部分市县恶性肿瘤死亡资料说明,在城市无论男或女肺癌均居恶性肿瘤死亡第一位,在县级则居恶性肿

瘤死因的第四位。

1. 上海市

目前尚无全国肺癌发病率资料。上海市有比较系统的肺癌发病率报道。1960年上海市肺癌发病率为5.25/10万,1965年为15.75/10万,1974年为27.02/10万,1976年为30.71/10万,从1960~1976年期间肺癌发病率上升了5倍。平均年递增率为11.7%。上海市1988年男性肺癌发病率已达66.0/10万,女性达25.2/10万。从上海市恶性肿瘤标化发病率可知:1972~1974年男性肺癌标化发病率为51.0/10万,女性为18.5/10万;1982~1984年分别为57.1/10万和18.9/10万,男性肺癌由第二位上升为第一位,女性仍保持第三位。上海市不同年龄组肺癌发病率都有升高。他们预测到2000年时上海男性肺癌标化发病率将达到65.7/10万,女性达到22.5/10万。

上海市1963年肺癌死亡率为9.81/10万,其中男性为12.99/10万,女性为6.59/10万。1975年上升为30.72/10万,男女分别为41.94/10万和19.22/10万。1963~1975年平均年递增率为10.0%,男性为10.3%,女性为9.3%。

对1984年2月16日~1985年2月15日35~64岁新发肺癌940例的资料进行了分析。资料均经长期从事肺癌病理诊断的有经验医师复核。结果发现肺癌中鳞、腺癌所占比例相近,且以腺癌略多,分别为35.1%和35.7%,尤以女性腺癌更高占47.6%,与国际上某些国家的趋势相同,且更为明显。

2. 北京市

北京地区1982~1984年男性肺癌标化发病率为33.0/10万,女性为21.1/10万,肺癌发病率居常见恶性肿瘤首位。

1958年北京城区肺癌死亡率为7.9/10万,1975年为19.5/10万,1958~1975年平均递增率为5.5%。1975年肺癌居恶性肿瘤死亡首位。城区肺癌死亡率(19.5/10万)高于近郊区(10.5/10万),近郊区高于远郊区(10.3/10万)。1977~1983年北京近郊区肺癌死亡情况表明,男性世界标化率为27.80/10万,女性为19.02/10万。后来,北京又报道了1977~1986年不同性别与地区的肺癌死亡率,结论是城区、近郊区男女肺癌标化死亡率呈逐年上升趋势,近郊区男性肺癌标化死亡率上升速度比城市男性的要快。

3. 天津市

天津疾病监测点1979~1983年恶性肿瘤死亡资料表明,肺癌标化死亡率男性为31.37/10万,女性为26.43/10万。

4. 广州市

广州市1964年肺癌死亡率为7.73/10万(男性11.57/10万,女性5.09/10万)。1984年上升为23.55/10万(男性33.36/10万,女性14.57/10万),20年平均年递增率为5.7%。1989年广州肺癌死亡率为39.8/10万(男性59.4/10万,女性24.8/10万)。

5. 江苏省

江苏省11市县1984~1986年恶性肿瘤死亡情况表明,女性肺癌呈上升趋势。1973~1975年江苏男性肺癌标化死亡率为8.07/10万,女性为3.50/10万,1984~1986年分别上升到17.57/10万和7.71/10万,在此期间平均年递增率男性为7.3%,女性为7.4%。

6. 其它

1958~1989年32年期间江苏省启东县肺癌死亡率呈持续上升趋势,由1958年的