



· 专家述评与论著 ·



郑莹，主任医师，教授，硕士研究生导师。复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部主任。长期从事肿瘤预防控制工作，涵盖肿瘤登记和监测、常见肿瘤社区防治干预、肿瘤筛查和早发现及肿瘤防治的健康教育和科普。开展肿瘤病因和预后研究，建立起了以人群为基础的乳腺癌患者队列和大肠癌筛查人群队列。指导健康人和癌症患者建立健康的生活方式，执笔的《中国乳腺癌患者生活方式指南》是我国第一部癌症患者预防指南。曾经担任上海市重点公共卫生项目《社区居民大肠癌筛查项目》的技术负责人，组织编写和发布上海市抗癌协会《居民常见恶性肿瘤筛查和预防推荐》，为医疗机构和个人的癌症早发现和筛查提供指导。共发表学术论文100余篇，其中以第一作者或通信作者发表文章90余篇，主编和参编著作20余部，获中华预防医学科技奖2项，上海市科技进步奖1项，上海医学科技奖1项，上海抗癌科技奖1项。主要学术兼职：上海市抗癌协会常务理事，上海市抗癌协会癌症预防与筛查专业委员会主任委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会康复学组组长，中国临床肿瘤学会肿瘤大数据专家委员会常务委员，中国抗癌协会多原发和不明原因肿瘤专业委员会常务委员；此外，兼任中国抗癌协会乳腺癌专委会、科普专委会、肿瘤流行病学专委会、筛查和早诊早治专委会委员，中国控制吸烟协会控烟与肺癌防治专业委员会常务委员。

全球肺癌的流行及预防进展

肖佳龙，郑莹

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 世界卫生组织国际癌症研究所新近发布了《世界癌症报告——癌症预防研究》，根据该报告，对肺癌的全球和中国的流行和生存率、基因易感性、致癌物、空气污染、既往肺部疾病等主要危险因素，以及筛查等预防相关研究进展，并结合中国状况，进行概略介绍。

[关键词] 肺癌；发病率；危险因素；筛查

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.001

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0721-05

The global prevalence and prevention progress of lung cancer XIAO Jialong, ZHENG Ying (Department of Cancer Prevention Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHENG Ying E-mail: zhengying@fudan.edu.cn

[Abstract] “World Cancer Report 2020” was published by the International Agency for Research on Cancer (IARC) with the context of China. This article briefly introduced the global and Chinese lung cancer prevalence and survival, and the related research progress on the main risk factors of lung cancer, including genetic susceptibility, major carcinogens, air pollution, past lung diseases, as well as screening and other prevention.

[Key words] Lung cancer; Incidence; Risk factor; Screening

在全球所有癌症中，肺癌发病人数和死亡人数都位居第一。肺癌最重要的致病因素是吸烟，

估计63%的肺癌死亡是由吸烟所导致的。2020年，世界卫生组织国际癌症研究所发布了《世界

癌症报告——癌症预防研究》^[1], 梳理了最新最全面的全球癌症预防研究状况, 包括癌症的流行病学数据、病因及其机制, 以及在癌症的预防筛查策略中的应用。本文对该报告中与肺癌相关的流行和预防的内容, 择其要点并结合中国状况, 概略介绍如下。

1 肺癌的流行状况

1.1 全球的肺癌流行状况

肺癌是最为常见的癌症, 也是最为常见的癌症死亡原因。2018年全球预计有210万例新肺癌病例和180万例死亡病例, 分别占癌症发病数和死亡数的11.6%和18.4%。估计全球5年内诊断的肺癌现患病例为213万^[2]。

男性与女性的肺癌风险有比较大的差异, 全球男性发病率是女性的1.89倍。在男性和女性吸烟率都较高的国家, 吸烟所导致的肺癌死亡可占90%以上。从全球肿瘤登记和烟草流行监测资料可知, 各地区男性的肺癌发病率和死亡率分布与该地区20~30年前吸烟率的分布几乎是一致的。肺癌发生在女性中的地理分布, 有一些呈现出与男性相似的与过去吸烟率分布一致的态势, 但普遍呈现出烟草暴露的时间更长。也有不少国家并不呈现这样的规律。现有数据表明, 发达国家肺癌的发病率普遍较高, 其中一部分原因可能在于许多发展中国家缺乏可靠的肿瘤登记系统, 肺癌病例报告不完整^[3]。

肺癌主要的组织学亚型的发病趋势正在变化, 男性肺鳞状细胞癌的发病率正在降低, 以2000年左右为分界, 男性最常见的肺癌亚型从鳞状细胞癌转变为腺癌。而在女性, 肺腺癌是最主要的亚型, 且发病率持续上升。

大部分发达国家的男性肺癌呈现平稳甚至持续下降的趋势, 包括英国、美国、澳大利亚和加拿大等。这些国家吸烟流行最早, 肺癌发病曾长期居高不下; 而这些国家采取控烟措施也相对较早, 随着吸烟率的下降, 肺癌的死亡率已开始下降。其中以美国的状况最为典型, 长期疾病监测发现, 在过去的25年中, 男性肺癌的死亡率下降了45%, 归功于富有成效的控烟措施, 其吸烟率由1990年的42.0%降至2018年的13.7%^[4]。

相对于其他恶性肿瘤, 肺癌患者的生存率较低。根据2018年发布的全球癌症生存趋势监测结

果, 在大多数国家, 肺癌年龄标准化的5年期净生存率在10%~20%, 主要原因是大多数患者确诊时已处于晚期。1995—1999年和2000—2014年间肺癌患者的生存率总体呈现上升趋势, 美国、加拿大、以色列及新加坡等21个国家/地区的生存率提高了5%~10%, 中国、日本和韩国的生存率提高了10%以上^[5]。

1.2 中国的肺癌流行状况

在中国, 肺癌的发病率和死亡率都居所有癌症的首位。根据中国国家癌症中心最近的估计, 中国每年新发肺癌病例约为78.7万例, 其中男性和女性分别约为52.0万例和26.7万例, 城市和农村分别约为46.0万例和32.7万例。每年因肺癌死亡例数约为63.1万, 其中男性和女性分别约为43.3万例和19.7万例, 城市和农村分别约为36.6万例和26.5万例^[6]。

历史监测数据显示, 中国肺癌自20世纪70年代以来呈现持续上升态势。2000年后我国肺癌的发病率上升态势趋缓, 去除人口结构变化的影响, 男性的发病率处于平稳态势, 但值得关注的是女性和农村地区的肺癌发病率仍然持续上升。肺癌患者的生存率仍处于较低水平。我国基于人群的肿瘤登记处生存率^[7]结果显示, 在2012—2015年, 年龄标准化的5年生存率为19.7%, 其中男性的5年生存率为16.8%, 女性的5年生存率为25.1%, 与10年前相比略有上升。

2 主要危险因素

已经有充足的研究证据表明, 吸烟和二手烟, 职业接触石棉、二氧化硅等致癌物, 以及室内空气污染和大气污染与肺癌风险增加相关^[8], 其中吸烟是最主要的肺癌致病因素。近年来, 有关既往肺部疾病以及电子烟、大麻与肺癌的关系引发更多研究兴趣。同时, 随着分子生物学技术的广泛应用, 个体基因易感性对肺癌风险的影响获得证实, 也积累了更多各种危险因素与不同病理学类型肺癌风险之间关系的证据。

2.1 家族史和基因易感性

以往从许多大型肿瘤登记数据库的分析中发现, 肺癌呈现一定程度的家族聚集性, 具有肺癌家族史者的肺癌风险增加约2倍。Cannon-Albright等^[9]在2019年发布了一项基于美国犹他州人口数据库的研究, 一级亲属患有肺癌, 相对危险度(relative risk, RR)的范围为2.57~4.24;

对于二级亲属, RR范围为1.41~4.76; 对于三级亲属, RR范围为1.18~1.50。一项2018年发表的中国研究给出了肺癌高发地区家族性肺癌的特征, 家族性肺癌约占15%, 具有诊断时年龄偏小、女性所占比例更高、组织学类型上腺癌数量最多以及有其他癌症史和远处转移的倾向^[10]。

高显基因综合征, 如李法美尼症候群(Li-Fraumeni syndrome)和遗传性视网膜母细胞瘤, 与肺癌风险增加相关。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因中高外显子突变主要存在于不吸烟者中, 而这些高外显子突变只占肺癌病例的1%。

在过去的10年里, 全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已经确定了几个肺癌易感位点, 包括*CHRNA3/5*、*TERT-CLPTM1L*、*HLA/MHC*区域、*RAD52*、*BRCA2*和*CHEK2*, 并得到了广泛验证。一项迄今为止最新和规模最大的GWAS研究报告了欧洲后裔的主要肺癌易感基因谱^[11], 已确认的基因位点约占家族性肺癌风险的12%。在亚洲人群中进行的几项大规模GWAS分析已经确定了多个亚洲特定的肺癌易感基因, 例如*ROS1*和在欧洲后代中发现的相同的基因如*TERT-CLPTM1L*。非洲裔美国人的数据也证实了*CHRNA5*和*TERT-CLPTM1*基因与肺癌的相关性^[12]。

2.2 肺癌相关致癌物评估

世界卫生组织国际癌症研究所(International Agency for Research on Cancer, IARC)在2000年之后共发布50份致癌物报告^[13], 对398种致癌物进行评估, 其中与肺癌相关的且致癌等级为1、2A、2B的数量分别为32、8和2种。最近5年发布的与肺癌有关的致癌因素有: 室外空气污染(1类致癌物, 2016年)、通过加热焦炭和黏土的混合物来制造石墨的工业过程(1类致癌物、2017年)、二噁农(2A类致癌物、2017年)、碳化硅纤维(2B类致癌物、2017年)、苯(1类致癌物、2018年)、联氨(2A类致癌物、2018年)和焊接烟尘(1类致癌物, 2018年)。

2.3 空气污染

2013年11月, IARC出版了《空气污染与癌症》专著, 将室外空气污染归类为人类致癌物

(1组)。微粒物质(particulate matter, PM)是室外空气污染的主要组成部分, PM也被归类为人类致癌物(1组)。IARC的评估表明, 对PM和空气污染的暴露水平增加会增加肺癌的风险。现有的、由PM2.5导致的肺癌死亡数超过一半发生在中国和其他东亚国家^[14]。

中国人群肺癌发病率持续上升的原因, 除了居高不下的吸烟率以外, 空气污染也越来越引起重视。2016年发布的中国PM2.5与肺癌死亡率的影响研究, 首次证实了其相关性, 当PM2.5暴露的水平高于阈值($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$)时其对于肺癌死亡影响显著, 女性、老年人因PM2.5导致肺癌死亡的相对风险高于男性及年轻人^[15]。

2.4 不吸烟者的肺癌

不吸烟者肺癌是一种特殊的疾病, 因为不吸烟者肺癌在病因和临床特征上存在显著差异。例如, 与以往的吸烟者相比, 腺癌在从不吸烟者中发病率更高。此外, 与吸烟者相比, 从不吸烟者的肺癌具有不同特征, 欧洲和北美资料显示, 85%曾吸烟的腺癌患者的突变模式中, *TP53*和*KRAS*突变率较高, 分别为46%和33%; 亚洲不吸烟者腺癌的突变率最高的是*EGFR*和*TP53*, 突变率分别为74%和30%; 鳞状细胞癌和小细胞肺癌*TP53*突变率最高, 突变率分别为81%和98%。其中最值得注意的是, 从不吸烟的肺癌患者*KRAS*突变率较低, *EGFR*突变率较高, 经*EGFR*抑制剂治疗后的生存期比从未吸烟者长。

现有的对肺腺癌和鳞状细胞癌的全面基因组特征分析, 都发现了非常高的平均肿瘤变异负担, 在腺癌中, *KRAS*突变与*EGFR*突变相互排斥。*EGFR*突变是不吸烟者腺癌的主要突变, 而*KRAS*突变在欧洲和北美的腺癌患者中居多, 其中约85%是曾经吸烟者。

总体而言, 吸烟者和从不吸烟者在肿瘤突变状况、肿瘤负担和受影响基因方面存在着广泛的差异; *TP53*基因的相关研究最多, 也有一些甲基化位点特征, 可用于区分从不吸烟者和曾经吸烟者肺癌。

2.5 既往肺部疾病

患有既往肺部疾病已经被证实会增加患肺癌的风险。国际肺癌协会2012年汇总并分析了17项研究, 结果显示, 先前患有肺气肿、慢性支气管炎、肺炎或结核病等呼吸系统疾病的个体患肺癌

的风险更高^[16]。其中有肺气肿病史的患者患肺癌的风险增加了2.44倍(95% CI: 1.64~3.62), 有慢性支气管炎病史的患者患肺癌的RR为1.47(95% CI: 1.29~1.68)。两者致癌的机制可能为支气管中长期存在的炎症伴随着损伤和修复的持续循环, 肺组织中细胞分裂的速率增加, 导致了更高的突变率, 增加了肺癌的可能性^[17-18]。

有肺炎病史的患者患肺癌的RR为1.57(95% CI: 1.22~2.01), 肺炎存在多种可能机制来提高患者患肺癌的风险, 包括能够引起DNA损伤和体细胞突变的活性氧的升高、抗凋亡信号和血管生成增加。但是, 应谨慎解释肺炎与肺癌之间的关系, 因为肺部感染可能是由于肺癌导致免疫系统减弱^[18], 这样的反向因果关系很难排除。

有结核病病史的患者患肺癌的RR为1.48(95% CI: 1.17~1.87)。结核病可诱发慢性炎症和肺纤维化, 导致更高的遗传改变和突变率, 这已被认为是结核病易患肺癌的机制^[19]。

2.6 电子烟和大麻

自2005年电子烟进入市场后, 销量在全球呈指数级增长。中国作为烟草大国, 青少年学生对电子烟的知晓程度接近50%, 使用率估计为1%~2%^[20]。尽管电子烟与传统卷烟相对人体的危害较小, 但近期研究表明, 暴露于电子烟会导致支气管上皮细胞、肺上皮细胞、肺血管内皮细胞和脐静脉内皮细胞产生氧化应激反应, 可能增加肺癌发生风险^[21]。上述结论基于目前电子烟对健康影响的短期效应上, 有待长期健康效应研究的进一步证实。

大麻在全球的流行也引起人们对长期吸食大麻与肺癌发病的关注。熏制的大麻含有与烟草烟雾相同的许多化学毒素和致癌物, 包括乙醛、丙烯醛、氨、一氧化碳、甲醛、酚、亚硝胺和多环芳烃^[22]。国际肺癌协会2015年发表的Meta分析结果显示, 尚无人群证据证实吸食大麻会导致患肺癌风险增加^[23]。

3 筛查

由于大多数肺癌患者在确诊时已处于晚期, 生存率低是由确诊延迟所致, 因此肺癌筛查的研究及其应用更具有迫切性。

2011年, 美国国家肺部筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)的结果在55~74岁且有吸烟史的高危人群中, 通过低剂量螺旋计

算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)筛查, 与标准胸部X线筛查的人群相比, 肺癌死亡率降低了20%^[23]。2018年, 欧盟开展的NELSON试验验证实在有吸烟史的肺癌高危人群中进行LDCT筛查有益, 在荷兰的男性人群肺癌死亡率可降低26%, 而女性人群肺癌死亡率可降低41.8%。^[25]。这些结论也得到了2019年和2020年发表的意大利MILD研究^[26]和德国LUSI研究^[27]的证实。这些人群证据如能更快地转化为筛查措施, 通过人群筛查发现更多可以手术治疗的早期肺癌患者, 将可降低肺癌的死亡率。

美国预防服务工作组将高危人群LDCT筛查列为B级推荐, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[28]也进一步将LDCT筛查推广到具有肺癌家族史以及具有其他肺癌危险因素的高危人群中。随着各个国家对LDCT筛查证据的了解, 越来越多的人也通过机会性筛查或体检的方式获得肺癌筛查的机会。最近, 中国上海的一项研究发现, 城市地区女性肺癌发病率在2011年之后的持续增长可能与LDCT的普及有关^[29]。在高危人群中进行LDCT筛查, 目前面临的主要挑战是对高危因素的定义。各个地区需要积累更多的证据, 明确具有不同危险因素的对象接受肺癌筛查的风险与收益, 并据此制定人群筛查的标准或指南。

4 小结

对肺癌危险因素和筛查的研究对于采取有效的预防和控制措施, 降低肺癌疾病负担具有重要意义。现有的研究证据多来自欧美等发达国家, 其男性和女性的吸烟率相差并不显著。而中国人群吸烟的特点非常突出, 男性吸烟率居高不下, 而女性的吸烟率非常低。因而, 中国在肺癌的预防和筛查研究方面仍需积累更多相关危险因素和风险评估的证据。肺癌筛查在中国尚未大规模实施, 也需要更多研究证据, 以建立科学的筛查体系, 达到通过筛查降低肺癌死亡率的目标。

[参 考 文 献]

- [1] WILD C P, WEIDERPASS E, STEWART B W, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [EB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global

- cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394–424.
- [3] SARTORIUS B, SARTORIUS K. How much incident lung cancer was missed globally in 2012? An ecological country-level study [J] . Geospat Health, 2016, 11(2): 396.
- [4] CREAMER M R, WANG T W, BABB S, et al. Tobacco product use and cessation indicators among adults—United States, 2018 [J] . MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(45): 1013–1019.
- [5] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J] . Lancet, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [6] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J] . 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19–28.
- ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J] . Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19–28.
- [7] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J] . Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555–e567.
- [8] PDQ® Screening and Prevention Editorial Board. PDQ lung cancer prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 2020–03–12. [EB/OL] <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/lung-prevention-pdq>.
- [9] CANNON-ALBRIGHT L A, CARR S R, AKERLEY W. Population-based relative risks for lung cancer based on complete family history of lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2019, 14(7): 1184–1191.
- [10] DING X J, CHEN Y, YANG J P, et al. Characteristics of familial lung cancer in Yunnan-Guizhou Plateau of China [J] . Front Oncol, 2018, 8: 637.
- [11] MCKAY J D, HUNG R J, HAN Y, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes [J] . Nat Genet, 2017, 49(7): 1126–1132.
- [12] ZANETTI K A, WANG Z M, ALDRICH M, et al. Genome-wide association study confirms lung cancer susceptibility loci on chromosomes 5p15 and 15q25 in an African-American population [J] . Lung Cancer, 2016, 98: 33–42.
- [13] <https://monographs.iarc.fr/monographs-available/> (accessed Sep 1, 2020).
- [14] STRAIF K, COHEN A, SAMET J, et al. IARC Scientific Publication No. 161 Air Pollution and Cancer [M] . IARC, 2020: 123–148.
- [15] GUO Y, ZENG H, ZHENG R, et al. The burden of lung cancer mortality attributable to fine particles in China [J] . Sci Total Environ, 2017, 579: 1460–1466.
- [16] BRENNER D R, BOFFETTA P, DUELL E J, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium [J] . Am J Epidemiol, 2012, 176(7): 573–585.
- [17] AKHTAR N, BANSAL J G. Risk factors of lung cancer in nonsmoker [J] . Curr Probl Cancer, 2017, 41(5): 328–339.
- [18] SCHABATH M B, COTE M L. Cancer progress and priorities: lung cancer [J] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(10): 1563–1579.
- [19] KEIKHA M, ESFAHANI B N. The relationship between tuberculosis and lung cancer [J] . Adv Biomed Res, 2018, 7: 58.
- [20] XU X, WANG X, ZHANG X, et al. The debate on regulation of e-cigarettes in China [J] . Lancet Respir Med, 2016, 4(11): 856–858.
- [21] CAI H, WANG C. Graphical review: the redox dark side of e-cigarettes; exposure to oxidants and public health concerns [J] . Redox Biol, 2017, 13: 402–406.
- [22] MOIR D, RICKERT W S, LEVASSEUR G, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions [J] . Chem Res Toxicol, 2008, 21(2): 494–502.
- [23] ZHANG L R, MORGENSTERN H, GREENLAND S, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium [J] . Int J Cancer, 2015, 136(4): 894–903.
- [24] ABERLE D R, ADAMS A M, BERG C D, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J] . N Engl J Med, 2011, 365(5): 395–409.
- [25] DE KONING H, VAN DER AALST C, TEN HAAF K, et al. PL02.05 effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial [J] . J Thoracic Oncol, 2018, 13(Suppl 10): 185.
- [26] PASTORINO U, SILVA M, SESTINI S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy [J] . Ann Oncol, 2019, 30(7): 1162–1169.
- [27] BECKER N, MOTSCH E, TROTTER A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial [J] . Int J Cancer, 2020, 146(6): 1503–1513.
- [28] WOOD D E, KAZEROONI E A, BAUM S L, et al. Lung cancer screening, version 3. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4): 412–441.
- [29] LIANG F, WU C, GU H, et al. Lung cancer incidence in female rises significantly in urban sprawl of Shanghai after introduction of LDCT screening [J] . Lung Cancer, 2019, 132: 114–118.

(收稿日期: 2020-09-01 修回日期: 2020-09-20)