

Topic:

Copyright (C)
http://www.3

LUNG CANCER IN NEVER SMOKERS

羅東聖母醫院

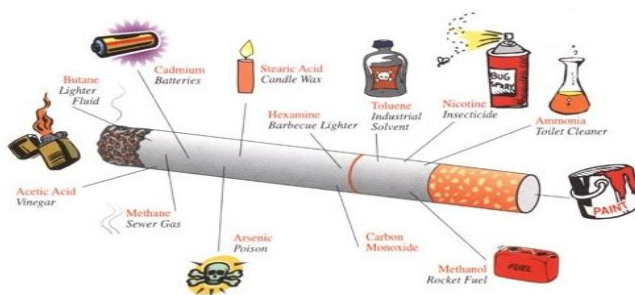
病理科鄭瑞雄醫師



97年國人10大死因 癌症殺手居冠

順序	綜合榜	男性	女性
1	肺癌	肝癌	肺癌
2	肝癌	肺癌	肝癌
3	結腸直腸癌	結腸直腸癌	結腸直腸癌
4	乳癌	口腔癌	乳癌
5	胃癌	胃癌	胃癌
6	口腔癌	食道癌	子宮頸癌
7	攝護腺癌	攝護腺癌	胰臟癌
8	子宮頸癌	非何杰金氏淋巴瘤	非何杰金氏淋巴瘤
9	食道癌	胰臟癌	膽囊癌
10	胰臟癌	膽囊癌	卵巢癌

烟草在燃燒時釋放的烟霧中，含有250多种有毒物質及致癌物質，与肺癌密切相關的主要包括苯、砷、尼古丁、烟焦油等。



Smoker's lungs



Non-smoker's lungs

吸煙導致肺癌已被廣泛公認

- 長期吸烟的人群，肺癌發病率是不吸烟人群的20-40倍，堪称誘發肺癌的最危險因子。
- 但是，生活中卻能遇到這樣的情況：有人不吸煙卻死於肺癌，有人整天吞雲吐霧卻也長壽；生活條件相仿的一對夫婦，不吸煙的妻子過早地死於肺癌，而長期吸煙的丈夫卻樂享天年；有人吸煙期間沒患肺癌，而戒煙後卻患了肺癌。如此等等，弄得人們大為困惑。



不吸煙也會得肺癌

- 文英阿姨的戲劇人生，最後不敵肺腺癌的病魔，在七十三歲這一年落幕。鳳飛飛也是同樣命運。兩位都沒抽煙。
近年來很多不抽菸的名人，像是前法務部長陳定南，名舞蹈家羅曼菲都是死於肺癌
前副總統微笑老蕭也得肺癌。
- 平均每十個癌症病人，就有兩個是肺癌患者。而台灣每年平均增加八百位肺癌病患，百分之四十不抽菸。



香煙+基因變化→癌

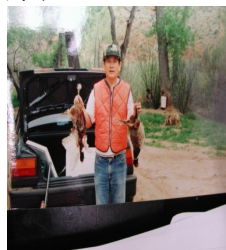
- 这些致癌物質能激活癌基因，損害支氣管上皮細胞，導致抑癌基因失活，最終引起癌變。

不吸煙的肺癌

???? + 基因變化

基因突變

- 每天身體都有癌細胞產生。
- 身體免疫力控制癌細胞的分裂。
- 和肺癌相關的基因有兩種；"致癌基因"和"抑癌基因",吸煙使"致癌基因"活化,或"抑癌基因"被抑制,就有可能導致肺癌。



p53 mutations

- 吸煙產生p53 mutation而不能code 抑癌蛋白的製造,就有可能導致肺癌。
- 科學家的研究,發現吸煙者的肺癌組織,常有P53抑癌基因的突變。更重要的是吸煙肺癌者的正常肺組織也有相對的P53抑癌基因的突變(7)。P53抑癌基因的突變率和吸煙的多寡成正比,這個發現證明吸煙者的肺癌和吸煙是息息相關的。
- 沒有吸煙者的肺癌也可以發現P53抑癌基因的突變,但是他們的正常肺組織就沒有P53抑癌基因的突變了,這個差別告訴我們吸煙者及未吸煙者,得肺癌的機制可能不同。

DNA methylation also plays a crucial role in the development of nearly all types of [cancer](#).



因甲基化,抑癌基因失去製造抑癌蛋白

MSH1 & MSH2基因突變

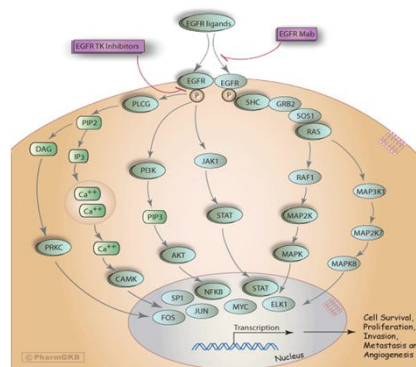
- DNA在複製過程中，偶爾會有配對失誤 (mismatched error) 的現象。此時即需加以修補。倘若修補機器損壞，DNA就會產生結構不穩的情形。DNA結構不穩容易引起突變，產生癌症。

Final Dx: Malignant mesothelioma, biphasic type.



KRAS基因

- KRAS基因分為正常狀態（稱為原生型）和異常狀態（突變型）兩種類型。正常的KRAS基因可抑制腫瘤細胞生長，一旦發生突變，它就會持續刺激細胞生長，打亂生長規律，導致腫瘤的產生。



香煙+基因變化→癌

- 这些致癌物質能激活癌基因，損害支氣管上皮細胞，導致抑癌基因失活，最終引起癌變。

不吸煙的肺癌

???? + 基因變化

可能致癌的危險因子

吸二手煙

吸二手煙是否會導致肺癌，曾經也是一個熱門的研究題目。第一篇這樣的研究報告，發表於三十年前，接著這類的報告就像雨後春筍。結論是，吸二手煙的人得肺癌的風險比沒吸二手煙的人高出20%左右。



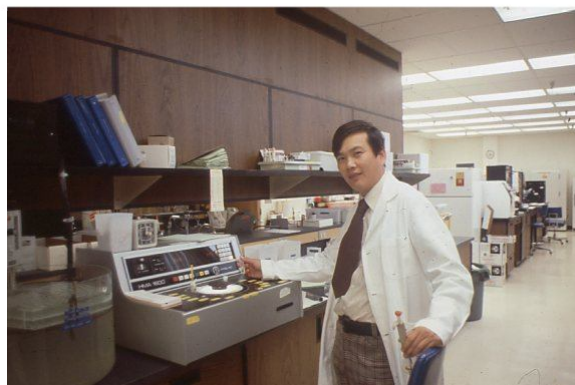
職業性因素

氟是鈾的分解物。開發鈾礦的工人可能長期和氟氣接觸，也會提高致肺癌的風險。石棉也是致癌物，開採石棉的工人，肺癌的得病率也會增高。



環境因素

時常暴露於重金屬如砷、錫及鎳等，均可誘發肺癌。



廚房油煙

使用劣質油，而且反覆高溫加熱產生的高溫油煙有致癌性，廚房的通風不良，常期接觸可能是女性肺癌的禍首。



空氣污染

長期暴露在汽車工廠和發電廠，排放廢氣造成污染環境中，將會增加罹患肺癌的危險度。



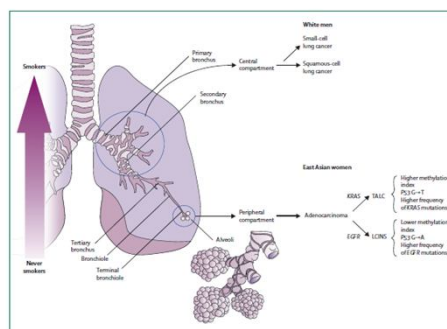


病毒感染

- 在臺灣有一個研究報告，141個肺癌病人的腫瘤組織中，發現人類乳突病毒(第16型及18型)的頻率比正常人的肺組織高。尤其是沒有吸煙女人的肺癌組織更常發現這種病毒。相反的，義大利的研究報告，用聚合酶鏈反應技術(PCR)在更大型的檢體實驗中，沒發現到人類乳突。



吸煙者，和未吸煙者的肺癌是不同樣的病。



吸煙者，和未吸煙者的肺癌是不同樣的病。

沒有吸煙的肺癌，

女性病人居多。

以腺癌居多(很少是小型細胞癌或鱗狀上皮細胞癌)。

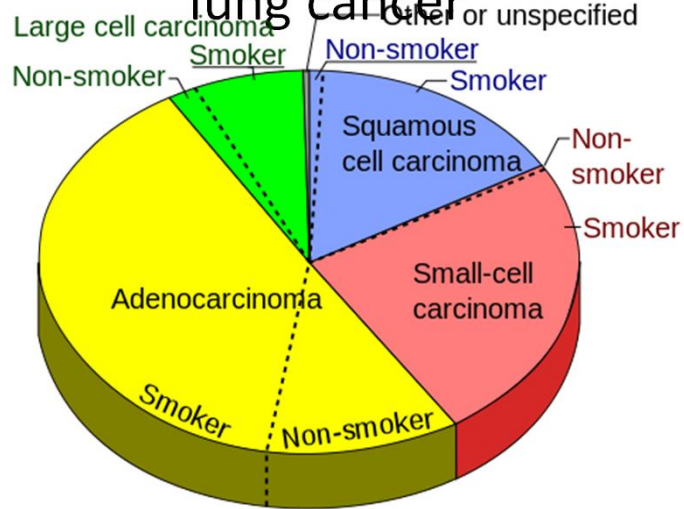
好發於較年輕的女性。

並且被診斷時，很多都是在癌症末期了。

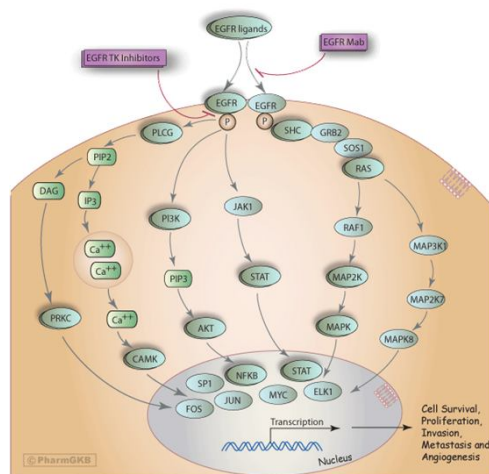
未吸煙者的肺癌對酪胺酸酶抑制劑的治療反應較好。

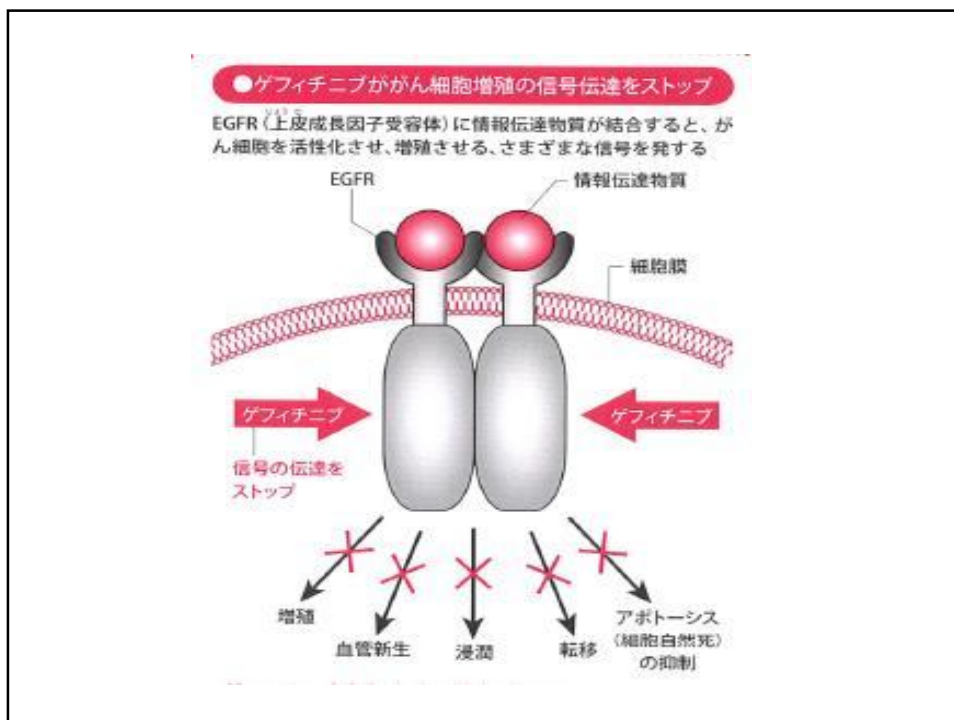
二者的存活率，也有明顯的差異。

Prevalence of different types of lung cancer



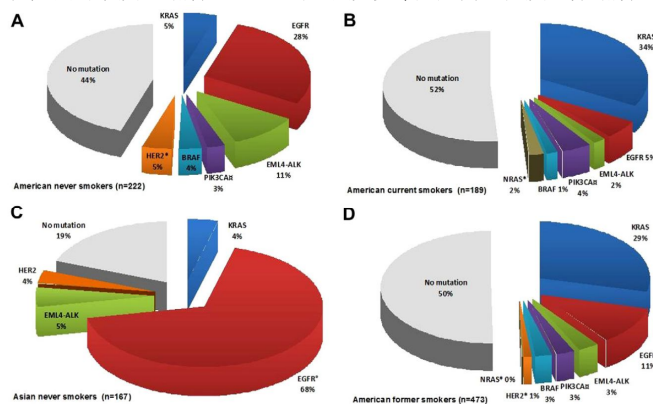
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

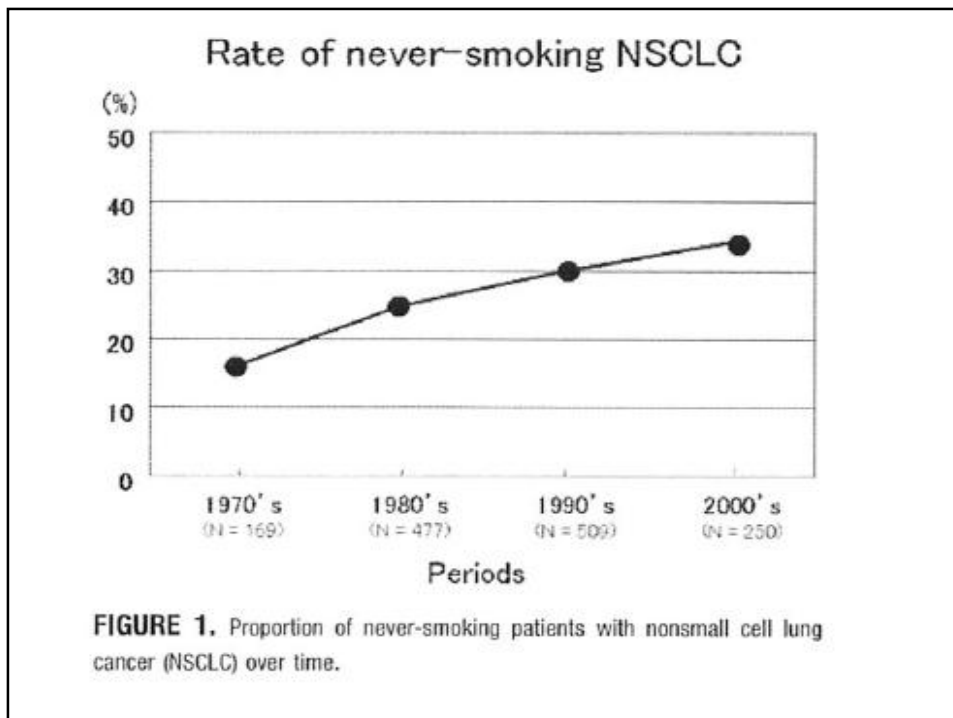
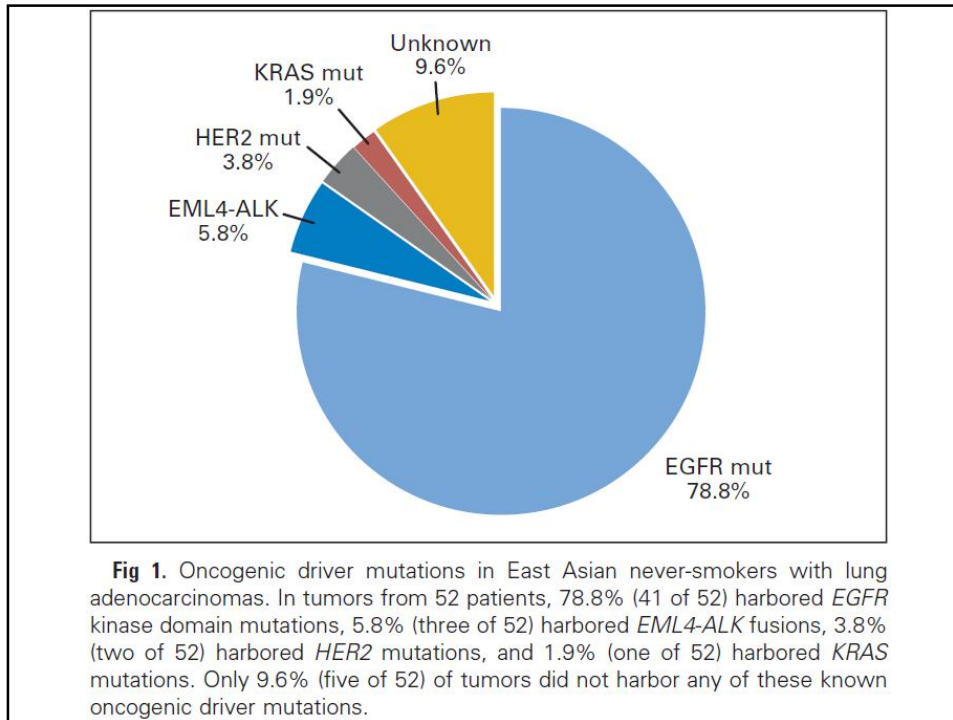




未吸煙者肺癌の治療効果及存活率

- 未吸煙者の肺癌接受治療の結果，和吸煙者の肺癌沒有差別。但是接受酪氨酸酶抑制劑(Tyrosin kinase inhibitors)的效果就有不同。會有不同是因為未吸煙的肺癌，EGFR的基因突變率大大高過於吸煙者的肺癌。





EML-4-ALK基因

- EML-4-ALK基因的發現，也導致另一種標靶治療藥物的研發，新藥物對另外6-7%的未吸煙肺癌病人有助益(22)。

標靶治療藥物

- EGFR:Gefitinib, Erlotinib.
- EML4-ALK:Crizotinib

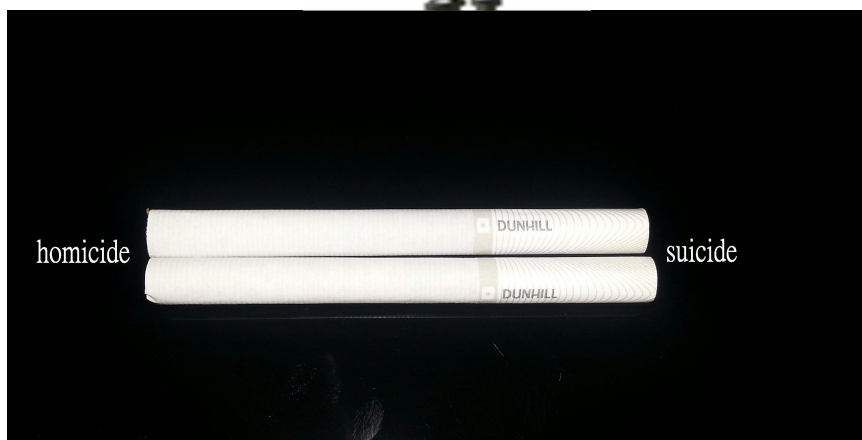
結論

科學精心的研究，已經證實吸煙者的肺癌和未吸煙者的肺癌是二個不同的疾病
不吸煙者的肺癌，好發於女性
它的發生率也有地域性的差別；亞洲人多於北美洲人，歐洲人最少
它們臨床特徵不同

病理組織學上也有差別

未吸煙者的肺癌將近50%有EGFR的突變，對標靶治療效果也較高
EML-4-ALK基因的發現，也導致另一種標靶治療藥物的研發

目前約有6-7%的未吸煙肺癌病人有EGFR突變



謝謝！

