

第九章

职业性肿瘤

本章要点

- 职业性肿瘤的基本概念。
- 我国法定职业性肿瘤名单。
- 职业性肿瘤的诊断方法。

教学目的

- **掌握**：我国法定职业性肿瘤的名称、诊断细则。
- **熟悉**：职业性肿瘤的特点。
- **了解**：职业性肿瘤的病因和常见致癌因素。

一、概述

职业性肿瘤又称职业性癌，在工作环境中接触致癌因素，经过较长的潜隐期而患的某种特定肿瘤。职业性肿瘤是伴随工业发展而产生的。职业性肿瘤的认定在肿瘤病因研究中占据很重要的地位。虽然职业性肿瘤在人类总的肿瘤中所占的百分比不大，但是在肿瘤学科及职业卫生与职业病中仍然很受重视，而且还不断有新发现和控制成效的报道。

（一）职业性肿瘤的病因

1. 遗传因素 如代谢酶系统异常、染色体不稳定、免疫缺陷、单核苷酸多态性、DNA 修复缺陷、基因组不稳定性及原癌基因激活和抑癌基因失活使细胞生长与分化调节失控而发生恶性转化等。

2. 环境因素 目前认为，绝大多数肿瘤是环境因素与细胞遗传物质相互作用引起的，环境因素与生活方式是人类癌症危险性的主要决定因素。所谓环境因素是指环境（职业、生活）污染物、膳食成分、吸烟、药物、辐射感染等；还有资料显示，改变生活的不良习惯可以改变癌症发生的危险性。环境因素一般可将其分为化学因素、物理因素（主要是辐射）和生物因素（主要是病毒）三大类。

（1）化学因素：① 烷化剂(alkylating agents)是具有直接致癌作用的化学致癌物；不需经过体内代谢活化即可致癌，但致癌性较弱，致癌时间较长，临床被用作化疗剂、杀菌

剂。②多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)广泛存在于汽车废气、香烟、煤烟及熏制食品中。③芳香胺类(arylaminating compounds)如联苯胺、乙萘胺、硝基联苯等,前两者为很强的致膀胱癌物质。④氨基偶氮染料(amino-azo dye)常用作纺织品、食品和饮料的染料或添加剂。⑤亚硝胺化合物(nitrosamine compounds)具有很强的致癌性,自然情况下,主要存在于卷烟的烟雾及加入亚硝酸盐作保存剂的肉类、鱼类及含水量较高而盐分较低的咸菜、酸菜中。⑥植物毒素(phytoxins)蕨类植物中大多含有强致癌剂蕨内酰胺(pterolactam)。⑦金属致癌物:目前证实砷、铍、铬、镉、镍是人类和动物的致癌剂,铅、铁、钴、钨则是可疑致癌物或协同致癌物;另有五种微量元素(硒、锌、铜、镁、钼)在大剂量时致癌,而小剂量时则抗癌。⑧真菌毒素(fungal toxins)均属于自然产生的致癌物,如黄曲霉素(aflatoxins),具有强大的致癌性。

(2)物理因素:主要是电磁辐射(包括电离辐射、紫外线辐射及其他射线)和一些矿物纤维。

(3)生物因素:20世纪初即注意到病毒与肿瘤的关系。经典意义上的病毒,除朊病毒(prion virus)外,所携带的遗传物质或是DNA,或是RNA。因此按照国际病毒分类规则;肿瘤相关病毒也相应分为DNA肿瘤病毒和RNA肿瘤病毒。

(二)职业性致癌因素

(1)国际癌症研究机构(IARC)1994年公布了对人类具有肯定致癌性的63种物质或环境;1998年IARC根据834种化学物质和生产过程已有的致癌性评价资料,共认定了75种化学物质和生产过程对人有致癌性,其中国际公认的与职业有关的共计有28种,大致归为如下几类:

1)物理性因素:如电离辐射(包括 α 、 β 、 γ 、 η 、 χ 线辐射)、紫外线等。

2)直接烷化剂:其代表化学物为二氯甲醚和芥子气,它们有很强的致肺癌及其他呼吸道癌的作用;最近环氧乙烷及乙醛也被肯定为人类致癌物。

3)间接烷化剂:现已知大多数致癌物属此类型,在职业接触中较为常见者如下:①焦油、沥青及含碳物不完全燃烧烟气中的稠环芳烃(PAH),其代表物为苯并芘及3-甲基胆蒎;②苯;③以联苯胺为代表的芳香胺类;④以氯乙烯为代表的卤代烃类。

4)金属和类金属:无机砷化物、不溶或难溶性的炼铬余渣、镍化物、铍和铍化合物、镉和镉化合物早已被肯定为人类致癌物。

5)石棉及人造矿物质纤维:石棉是肯定的人类肺癌及弥漫性间皮瘤的危险病原物质,与吸烟有剧烈的交互增强作用,其致癌潜隐期长。近年发现与天然石棉粗细和长短相似的人造矿物质纤维,也有类似的危害。

6)通过流行病学调研,目前已经肯定了一些有肿瘤高发倾向的职业,如硬木家具木工、皮革及修靴工好发鼻咽癌;橡胶硫化工好发膀胱癌等。

(2)职业性肿瘤的种类不少,但其相对危险度有高有低,大部分职业致癌因素只局限于少数作业或职工接触。除了上述职业因素直接致癌外,还可能由于工作的间接影响而使某些肿瘤高发,例如有的矿工因为井下进食不定时间而溃疡病较多,长期以后可能使胃癌增多;又如卷烟厂职工可能因较易购得卷烟,多吸烟以致肺癌超高;同理,酒厂职工多饮酒而肝癌超高。对此不能认为这些情况与职业有固定的内在联系,而只是职工自己的习惯或嗜好所致。国外对这些因为工作因素间接影响所致的肿瘤,称之为工作有关肿瘤

(work related cancer),宜与法定职业性肿瘤区分。在劳动卫生与职业病实践中,对于有联合协同作用使肿瘤发病与死亡大为增加的生活性因素应特别注意预防,如石棉接触与吸烟对肺癌就是相乘协同关系,去除吸烟也能使石棉接触工人的肺癌大减。

(3)我国有针对性地进行了职业性肿瘤的流行病学调查,基于有害物质情况于1987年首次将职业性肿瘤纳入我国法定职业病名单中,职业性肿瘤共包括如下8类:①石棉所致肺癌、间皮瘤;②联苯胺所致膀胱癌;③苯所致白血病;④氯甲醚、双氯甲醚所致肺癌;⑤砷及其化合物所致肺癌、皮肤癌;⑥氯乙烯所致肝血管肉瘤;⑦焦炉逸散物所致肺癌;⑧六价铬化合物所致肺癌。2013年我国又增加了3类职业性肿瘤如下:①毛沸石所致肺癌、胸膜间皮瘤;②煤焦油、煤焦油沥青、石油沥青所致皮肤癌;③β-萘胺所致膀胱癌。

二、职业性肿瘤的特点

1. 职业性肿瘤与一般肿瘤的不同点 职业性肿瘤是指职业接触致癌因素的人群中有肿瘤发病率和死亡率的超高,肿瘤发病和死亡年龄的提前,频发罕见肿瘤,或在个体身上有多发肿瘤。职业性肿瘤在临床表现上与非职业性肿瘤大致相同,但又一些相对的特点,这对于了解、检出与识别职业性肿瘤具有意义。

(1)病因明确:一般肿瘤的病因大多尚未阐明,而职业性肿瘤则有明确的病因可寻,即与接触职业性致癌因素有密切关系。

(2)具有剂量-反应关系:虽然肿瘤研究者认为致癌效应是无阈的,但实际大多所见仍有接触剂量(水平)与反应之间的相关关系。接触剂量高者,发病较早,潜隐期短。在职业卫生状况欠佳的情况下,职业性肿瘤的发病年龄大多大于一般常见肿瘤。

(3)职业致癌因素物理性状和接触方式:职业致癌因素的作用不仅取决于其化学性质,而且与其物理性状和接触方式有关。类似化合物的作用可因物理性状不同而有很大差异。如吸入不溶性的镍化合物有致癌性,而可溶性的镍盐则无致癌性;职业性致癌物的接触方式也与引发癌症有密切关系,如不溶性的铬盐及镍盐,经呼吸道吸入才致癌;皮肤接触或经口摄入都无作用。

(4)职业性肿瘤的部位相对固定:职业性肿瘤的部位相对固定是其重要特点。肺(包括气管、咽喉、鼻腔等)及皮肤是职业性肿瘤的主要发生部位,这与肺和皮肤是职业接触的主要途径有关;芳香胺类所致职业肿瘤主要发生于膀胱,这与致癌物在排泄途中滞留及析出活性致癌物有关;又如电离辐射直接照射患皮肤癌,吸入尘粒者患肺癌;辐射物沉积于骨的元素则发生多发骨肉瘤或白血病。苯的代谢产物对造血细胞有明显毒性故可引起白血病。总之,职业性致癌物都有固定的致癌部位,并非接触致癌因素的岗位,所发生的一切肿瘤均是职业性的。例如胃肠道癌为我国的高发癌症,但是消化道肿瘤几乎都与职业无关。又如凡与苯接触有密切关系的岗位所发生的泌尿系统肿瘤、肝癌及脑部肿瘤都与苯接触没有关系。

(5)职业性肿瘤与其他职业病的比较:两类疾病的共同点都有职业接触史,所不同的有:①职业性肿瘤从接触到发病的潜隐期长,通常需要15~20年,最短者要2~5年,长者可达30~40年。所以因果关系不容易明确;②职业性肿瘤的发病率往往比其他职业病低,其统计分析需以10万人年计,甚至于要用百万人年计;③一般职业病,除少数重症及有后遗症者外,大都有自限性或被治愈;而职业性肿瘤,一旦细胞经致癌因素作用启动了癌变过程,其肿瘤性质的特点能经过生物复制而保留,且随相继的多次突变而使恶性程

度聚集和增强,很少有自限性。

2. 职业性肿瘤的临床表现与一般肿瘤的不同处 职业性肿瘤的临床表现与一般肿瘤大致相同,其不同之处可能有:① 职业性肿瘤的潜隐期比一般普通肿瘤潜隐期略短,在开始接触职业性致癌因素后5~15年发病;② 有些职业性肿瘤由强致癌因素引起,其恶性程度较高,如二氯甲醚肺癌以未分化细胞为主,青石棉引起弥漫性间皮瘤;③ 某些致癌因素在体内广泛作用,可引起多发性肿瘤,如砷可致皮肤癌和肺癌,若经口服则可引发肝血管肉瘤;氯乙烯可致肝血管肉瘤、肝癌、脑瘤、肺癌和淋巴瘤;④ 有些职业性肿瘤常为多发性或易复发,如砷性皮肤癌,白种人的芳香胺膀胱癌。

三、职业性肿瘤的诊断原则

职业性肿瘤的临床诊断与一般肿瘤相同,经临床确定肿瘤诊断后,再进一步进行病因诊断,以确定其与职业的联系,符合有关国家法规规定的可作为法定职业病处置。

(1) 我国《职业性肿瘤诊断标准》(GBZ94)规定的职业性肿瘤诊断原则的引导语:肿瘤的诊断明确是指在肿瘤诊断过程中应符合相应肿瘤的临床诊断标准(如职业性致癌因素所致的原发性肺癌可依据WS323-2010进行诊断或诊断程序),同时符合以下三个条件:① 应是原发性肿瘤;② 肿瘤的发生部位与所暴露致癌物的特定靶器官一致;③ 肿瘤的诊断须经细胞病理或组织病理检查,或腔内镜取材病理等确诊。

(2) 有明确的职业性致癌物暴露史,符合工作场所致癌物的累及暴露年限要求。劳动者致癌物职业暴露史的确证可根据劳动者职业史的相关记录,或通过对工作场所中环境状况的空气采样测量结果,或一些生物监测资料,或有过量暴露的监测资料(如超过GBZ2.1中相关致癌物的浓度暴露限值)进行综合评价,以证明劳动者有相关致癌物的长期或反复暴露史。

(3) 肿瘤发病潜隐期符合诊断细则的相关规定。职业性肿瘤的潜隐期是指从初次接触致癌因素到肿瘤确诊的年限。

四、职业性肿瘤诊断细则

11种职业性肿瘤的诊断细则分述如下:① 石棉所致肺癌、间皮瘤:肺癌——原发性肺癌诊断明确,接触石棉粉尘累计工龄7年以上(含7年),潜隐期10年以上(含10年),石棉肺合并肺癌者即可诊断;间皮瘤——必须有细胞病理学诊断,接触石棉粉尘累计工龄1年以上(含1年),潜隐期15年以上(含15年);② 联苯胺所致膀胱癌——原发性膀胱癌诊断明确,生产或使用联苯胺累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期3年以上(含3年),联苯胺接触人员所患肾盂、输尿管移行上皮细胞癌可参照本标准;③ 苯所致白血病——经细胞病理学检查确诊,苯作业累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期1年以上(含1年),如有慢性苯中毒病史者所患白血病即可诊断;④ 氯甲醚、双氯甲醚所致肺癌——原发性肺癌诊断明确,生产和使用氯甲醚(二氯甲醚或工业品一氯甲醚)累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期4年以上(含4年),工作场所中甲醛、盐酸及水蒸气共存时产生的二氯甲醚所致肺癌可参照本标准;⑤ 砷及其化合物所致肺癌、皮肤癌:肺癌——原发性肺癌诊断明确,含砷采矿及冶炼累计接触工龄3年以上(含3年),潜隐期6年以上(含6年);皮肤癌——原发性皮肤癌诊断明确,无机砷作业接触工龄5年以上(含5年),

潜隐期5年以上(含5年),有慢性砷中毒病史者所患皮肤癌即可诊断;⑥氯乙烯所致肝血管瘤——病理组织学诊断为原发性肝血管瘤,从事聚乙烯生产,有明确的氯乙烯单体接触史,累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期1年以上(含1年);⑦焦炉逸散物所致肺癌——原发性肺癌诊断明确,焦炉工累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期10年以上(含10年);⑧六价铬化合物所致肺癌——原发性肺癌诊断明确,从事铬酸盐制造累计接触工龄1年以上(含1年),潜隐期4年以上(含4年)。以上部分诊断细则,2012年进行了修订,待新的《职业性肿瘤诊断标准》颁布后作相应修改。毛沸石所致肺癌、胸膜间皮瘤;煤焦油、煤焦油沥青、石油沥青所致皮肤癌; β -萘胺所致膀胱癌目前尚无诊断细则,《职业性肿瘤诊断标准》今后将作进一步补充。

五、职业性肿瘤的治疗和预防

(1) 职业性肿瘤的治疗: 首先应及时脱离致癌物的接触,对接触职业致癌因素的职工做定期健康监护,能够及早发现与诊断,立即治疗,其预后会较好。其余与同类一般肿瘤治疗相似。

(2) 职业肿瘤的最有效对策为预防,其主要手段如下: ① 识别和划定职业性致癌因素范围;② 严格控制与管理职业性致癌因素;③ 对接触者作定期医学监护,筛检高危人群;④ 通过制定法规并保证其实施;⑤ 群体性发病,特别是罕见病例频发是重要的追踪线索;⑥ 短期遗传毒理测试可提供线索或作为初筛,但不能单独地据此作出对人致癌与否的评判;⑦ 已经肯定的人职业性致癌因素,应首先采取代用品,以彻底消除与人接触的可能性;⑧ 对于用途不可取代者,则应在严格控制条件下生产;⑨ 严格控制无法取代的小部分用途,应废除使用;⑩ 生产环境中的致癌性职业因素应进行定期监测,尽最大可能使其接触强度控制在国家规定的阈限以下;⑪ 就业前体检筛出多态缺陷型易感者,避免明显的种族、家族与个体差异性者与致癌物质接触,是当前较为可行的一项医疗监护措施;⑫ 定期体检、早期发现、及时诊断治疗等第二级预防已证明是行之有效的措施,应明确规定作为职业性致癌因素接触者的预防制度。

(李思惠)

【思考题】

1. 当前我国已列入国家《职业病分类和目录》中的职业性肿瘤有哪几类? 分别概括它们的诊断细则。
2. 简述职业性肿瘤的诊断原则。
3. 总结职业性肿瘤有效的预防对策。

本篇主要参考文献

- 赵金垣. 临床职业医学. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
- 金泰虞. 职业卫生与职业医学. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- 何凤生. 中华职业医学. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- GBZ37-2002, 职业性慢性铅中毒诊断标准.
- 吕玲, 邹和建. 苯中毒的研究进展. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21(6): 457.
- 孙道远, 谢兰兰, 张玲等. 高浓度接苯工人血小板减少 17 例的临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(11): 688-699.
- GBZ68-2013, 职业性苯中毒的诊断.
- 李思惠. 液化气、天然气及煤气中毒的诊断和治疗. 中华全科医师杂志, 2005, 4(11): 652.
- 张守龙, 张杰, 管向东等. 急性氰化氢中毒 22 例临床分析. 中国工业医学杂志, 2006, 19(6): 349-350.
- 游全程, 王仁仪, 黄关麟等. 500 例急性硫化氢中毒临床资料分析. 中国职业医学杂志, 2001, 28(1): 35-36.
- 黄定九. 内科理论与实践. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- 赵金垣. 临床职业病学. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
- 何凤生. 中华职业医学. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- GBZ70-2009, 职业性尘肺病诊断标准.
- GBZ49-2014, 职业性噪声聋的诊断.
- 李学佩. 神经耳科学. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- 黄选兆, 汪吉宝. 实用耳鼻咽喉科学. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- 何永照, 姜泗长. 耳科学. 上海: 上海科学技术出版社, 1990.
- 詹启敏. 分子肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- GBZ94-2002, 职业性肿瘤诊断标准.