

• 现场调查 •

月经和生育因素对妇女肺癌危险度的影响

Alina V. Brenner 王作元 Ruth A. Kleinerman 王陇德

Catherine Metayer Jay H. Lubin

【摘要】 目的 验证雌激素可能对肺癌危险度产生的影响。方法 1994~1998 年在甘肃省陇东地区进行了一项女性人群的病例对照研究,分析了月经和生育因素与肺癌危险度之间的关系。病例组为 109 例女性肺癌病例和 435 名女性为对照组,对照组是根据人口调查资料,按年龄和地区与病例频数匹配得到的。结果 初潮年龄晚(趋势检验 $P=0.015$)、绝经年龄晚(趋势检验 $P=0.074$)的女性,其肺癌比值比较低。结论 尽管有局限性,上述发现表明雌激素在女性肺癌病因学中起到一定作用。

【关键词】 肺肿瘤;生育史;月经;女性;危险因子

Influence of menstrual and reproductive factors on the risk of lung cancer Alina V. Brenner*, WANG Zuo-yuan, Ruth A. Kleinerman, WANG Long-de, Catherine Metayer, Jay H. Lubin. * Radiation Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, USA

Corresponding author: WANG Zuo-yuan, National Institute of Radiation Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China

【Abstract】 Objective Hypothesis showed that women have higher risks of lung cancer than men when given similar levels of tobacco exposure, implying that sex-related hormones might have a role to play. The study is to identify the influence of female hormones on risk of lung cancer. **Methods** We evaluated the association between lung cancer risk and menstrual/reproductive factors on a subset of self-responding females in a population based case-control study in Eastern Gansu, 1994-1998. The analysis included 109 lung cancer cases and 435 controls selected from the census list and matched to cases on age and prefecture. **Results** Odds ratios were lower for later ages at menarche (trend, $P=0.015$) and later ages at menopause (trend, $P=0.074$). **Conclusion** Despite limitations, these findings suggested a possible role related to hormones in the etiology of lung cancer in females.

【Key words】 Lung neoplasms; Reproductive history; Menstruation; Female; Risk factors

一般认为,在吸烟暴露相同情况下,女性的肺癌相对危险度要高于男性^[1-4]。在世界范围终生非吸烟妇女的肺癌也更为普遍^[5,6]。说明妇女对肺癌更为敏感,性激素可能会对肺癌危险度有一定影响。通常不认为肺是性激素的靶器官;但在一些正常的肺癌组织中分布有特定的雌激素和黄体酮受体^[7-10]。动物实验表明性激素直接改变胎儿的肺分化^[11],并对成年肺部肿瘤发病率有影响^[12]。此外,已经证明雌激素对胰腺^[13]、胃^[14,15]和结肠^[15]等部

位癌变有一定影响。有些研究认为使用激素替代治疗与肺癌危险度的增加有关^[16-18]。还有,像初潮与自然绝经年龄、经期天数和月经总次数,这样一些月经和生育因素都与肺癌,尤其与肺腺癌有关,但表现形式不一样^[17-22]。一项前瞻性研究还发现了家族性生殖系统和肺部的肿瘤簇,表明可能存在着共同的危险因子^[23]。为了解肺癌危险度与月经和生育因素变化之间的关系,我们在甘肃省陇东地区进行了一项以人群为基础的病例对照研究。

材料与方 法

1. 病例的选择:我们在甘肃省东部平凉、庆阳两个农业地区,进行了一项人群病例对照肺癌流行病学研究^[24]。在 1994 年 1 月至 1998 年 4 月期间,诊断出年龄在 30~75 岁之间的女性肺癌病例 230 例。这些病例是从 2 所地区医院、1 所油田医院、15 所县

作者单位: Radiation Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, USA (Alina V. Brenner, Ruth A. Kleinerman, Catherine Metayer, Jay H. Lubin); 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所(王作元); 中国卫生部(王陇德)

通讯作者:王作元 100088 北京,中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所

级医院和乡镇卫生院,采用回顾性方法(1994~1995年)和前瞻性方法(1996~1998年)诊断出的。我们还查阅了两个地区结核病防治系统的记录,以及临近的西安、兰州、银川等大城市医院中,来自这两个地区居民的肺癌诊断病历。所有肺癌病例都必须经过由2名肿瘤学家、2名放射学家、1名病理学家组成的专家组评审。评审中考虑到包括医疗记录、放射诊断资料、病理报告/或病理切片等在内的所有诊断证据。分析中,为了保证资料的可靠性,我们排除了调查时已去世的118例女性肺癌病例,因为他们的资料都不够准确;另外还排除3名不能访问的女性病例,这样还剩109例。在109例活存病例中,38例有组织学诊断,此水平与其他国内研究一致^[25]。其中16例小细胞癌、14例鳞细胞癌、1例腺癌,其他7例肺部肿瘤分类不明。

2. 对照组的选择:对照组是从人口调查资料中随机选取的。对照主要与病例在性别、年龄组和地区方面以2:1的比例相匹配^[24]。共随机选出455名女性对照。其中14名在访问前死亡,6名失访。实际分析对照435名。

3. 调查方法:由经过培训的调查员,根据设计好的调查表进行。调查表中,月经和生育因素部分包括:初潮年龄、月经周期、月经天数、绝经类型、口服避孕药的使用、异常月经史以及妇科手术类型等。收集的数据还包括:社会人口学特征、室内停留时间、房屋特点、吸烟习惯(包括其他家庭成员的吸烟习惯)^[24]、室内用燃料类型、饮食和烹饪情况、职业史、农药使用史以及医疗史等。

4. 统计学分析:用比值比(OR)来衡量肺癌与危险因素的关系程度。用SAS 26软件进行非条件多变量logistic回归模型分析^[26],OR值要对混杂因素进行调整。把参考年龄定义为病例的诊断年龄和对照的访问年龄。如果妇女在近期12个月内没有正常月经周期,则认为她已绝经。假定妊娠期闭经与怀孕期时间相同,则到参考日期为止的月经总次数按如下公式计算: $T = [(A1 - A2) \times 365 - B \times 280] / C$;式中A1=最后一次/最近一次月经时的年龄;A2=初潮年龄;B=活产数目;C=平均月经周期。

结 果

调查对象的社会人口学特点及吸烟暴露情况见表1。病例与对照在参考年龄、地区、婚姻状况等方面可比(年轻病例比例略高)。但若以教育程度、家庭收入以及是否拥有彩电等为指标来衡量社会经济

状况,则病例比对照有较好的社会经济状况。调查结果并未发现吸烟者具有附加肺癌危险度。调查对象在吸烟比例(10%)、吸烟量(平均每天4支)和吸烟史(平均17年)等方面均比西方人群低。调查中,病例受到的未成年期吸烟环境暴露(ETS)要高于对照,但并不显著。

表1 甘肃省1994~1998年两地区女性肺癌病例与对照组情况比较

特 征	病例组* (n=109)	对照组* (n=435)	OR 值 (95% CI)	P 值* *
年龄(岁)				
<45	21	51	1.00#	0.245
45~	38	162	0.57(0.31~1.07)	
55~	34	144	0.58(0.30~1.09)	
≥65	16	78	0.50(0.24~1.07)	
地区				
庆阳	48	180	1.00#	0.903
平凉	61	255	0.97(0.63~1.50)	
教育程度				
小学或以下	95	415	1.00#	0.019
中学/技校	14	18	3.00(1.40~6.49)	
大专或以上	0	2	无	
年收入(元)				
<2000	21	106	1.00#	0.107
2000~	15	86	0.96(0.46~2.01)	
3000~	32	110	1.70(0.88~3.15)	
≥4400	41	125	1.80(0.98~3.24)	
彩电				
无	71	352	1.00#	<0.001
至少一台	38	81	2.50(1.53~3.94)	
婚姻状况				
已婚	94	371	1.00#	0.814
丧偶/离异	15	64	0.92(0.47~1.80)	
吸烟状况				
不吸	98	389	1.00#	0.981
吸	11	45	1.00(0.50~2.05)	
ETS(包·年)				
<1	30	153	1.00#	0.149
1~	41	159	1.30(0.76~2.17)	
≥10	16	39	2.00(1.00~4.19)	

* 由于数据缺失,各项相加可能与此列的总数不符; ** 独立性检验,已对参考年龄和地区进行了调整; # 对照组

月经和生育因素变化与肺癌危险度的关系见表2。初潮年龄晚、自然绝经年龄晚,则肺癌的OR值就低(趋势检验分别为 $P=0.015$, $P=0.074$)。虽然并不显著,但是头胎活产产妇产龄大,则OR值要升高(趋势检验 $P=0.980$)。有少许证据表明肺癌与月经周期长度、月经持续天数、活产数、参考年龄前的月经总次数有关。对变量(社会经济状况、主动吸烟、ETS、煤用量、烹饪油用量、既往肺部疾病史)变化进行调整,并没有改变这些结果(未给出)。在研

究人群中,使用口服避孕药和有妇科手术的很少(<3%),不能进行分析。

表2 甘肃省两地区 1994~1998 年女性月经和生育史对肺癌的影响

特 征	病例组* (n=109)	对照组* (n=435)	OR 值 (95%CI)**	P 值
初潮年龄(岁)				
<15	40	112	1.00 [#]	0.015
15~	39	188	0.52(0.31~0.88)	
≥17	28	130	0.54(0.31~0.96)	
绝经年龄(岁)[△]				
<45	16	60	1.00 [#]	0.074
45~	37	136	0.95(0.49~1.86)	
≥50	11	94	0.39(0.17~0.92)	
月经周期(d)				
<28	21	102	1.00 [#]	0.560
28~	55	174	1.55(0.88~2.72)	
≥30	27	145	0.91(0.48~1.71)	
经期(d)				
≤3	20	75	1.00 [#]	0.690
4~	62	254	0.94(0.53~1.66)	
≥6	20	95	0.84(0.41~1.70)	
怀孕次数[▲]				
1~	14	49	1.00 [#]	0.450
3~	41	151	1.09	
5~	37	129	1.23(0.54~2.20)	
≥7	16	102	0.69(0.28~1.68)	
头胎活产年龄(岁)[▲]				
≤18	22	124	1.00 [#]	0.980
19~	63	225	1.53(0.89~2.64)	
≥23	23	82	1.46(0.75~2.84)	
活产个数[▲]				
1~	23	74	1.00 [#]	0.833
3~	45	196	0.83(0.46~1.50)	
5~	29	103	1.14(0.58~2.24)	
≥7	11	58	0.81(0.34~1.95)	
参考年龄前的 月经次数				
<300	21	70	1.00 [#]	0.809
300~	21	94	0.86(0.42~1.74)	
350~	33	103	1.32(0.66~2.63)	
≥400	25	134	0.79(0.38~1.61)	

* 由于数据缺失,各项相加可能与此列的总数不符; ** OR 值对参考年龄和地区进行了调整; # 对照组; △ 分析时排除了因手术绝经的 2 名病例和 4 名对照,排除了提前绝经的 43 名病例和 141 名对照; ▲ 分析不包括 4 名未产妇对照和 1 名数据缺失的病例

讨 论

在这项农村地区人群病例对照研究中,我们发现,随着初潮年龄的增加,肺癌危险度要降低,且有统计学意义;随着自然绝经年龄的增加,肺癌危险度也要降低,但统计学意义较弱,随着头胎活产产妇产龄的增加,OR 值会升高,但统计趋势不明显。解释

这些结果,存在着几个方法学问题。现在的分析仅限于自己回答问题的调查对象,这样在排除死亡病例(由亲属回答问题),以减小数据偏差的同时,却可能增加了选择偏差。根据从发病到死亡的时间,对所有 230 名病例进行生存分析,以对选择偏差进行估计。在对诊断年份、肺癌诊断年龄和地区进行调整后,发现没有一个变量(社会经济状态、主动吸烟、吸烟环境、煤用量、烹饪油用量、既往肺部疾病史)可以作为由诊断到死亡这段时间的明显预测因子。这表明选择偏差很小。肺癌诊断的准确性也是十分重要的问题,因为只有 35% 的肺癌病例是通过组织学证据确诊的;生存时间与是否有病理学证据无关(对确诊和可疑病例均约为 1 年),当仅对经组织学确诊的数据进行分析时,结果并未改变。当然可能还存在其他混杂因素。对主动吸烟进行调整(仅分析非吸烟者的数据)、对多种已知混杂因素进行调整,都没有影响对危险度的估计。但由于统计把握度较小,对这些结果的解释需要谨慎。

本研究的优点在于以人群为基础的设计,吸烟女性很少,农村人群受工业污染暴露少,以及具有多种肺癌危险因素详细资料。总之,已经发表过几项关于肺癌危险度与生育和月经史关系方面的流行病学研究报告,这些结果并不与乳腺癌研究结果一致^[17-22]。美国的一项研究^[18]表明,随初潮年龄的增加,肺癌危险度也增加,这与我们的结果截然不同。另有三项研究^[17-19]表明,自然绝经年龄增加,肺癌危险度也会增加;但包括本研究在内的两项研究认为,随着自然绝经年龄的增加,结果相反。只有我们的研究报道了随着头胎活产产妇产龄的增大,会增加肺癌危险度。还有一项研究^[22]认为,随活产数目的增加,危险度也会增加,并且较短的月经周期与肺腺癌有关^[19]。还有一项研究^[21]报道,与对照相比,终生月经次数与较高的鳞细胞肺癌有关,而腺癌与较短的经期有关。

根据在正常肺组织和一些肿瘤肺组织中存在特定雌激素和黄体酮受体^[7-10],依据动物实验^[11,12]以及性激素对其他非目标肿瘤的效应^[13-15],认为肺癌(特别是肺腺癌)发病机理中有性激素的生物介入是合情理的。但是,还不清楚其具体机制,也不清楚是否类似于其他与激素有关的肿瘤。如果性激素的确对肺癌的发生有影响,那么生育因素与肺癌的关系就比较弱了,这就可以解释为什么有限数目的流行病学研究结果并不一致。此外,生育因素可能与特定的肺癌组织学类型与受体表现形式有关。如果真

如此,则本研究把所有类型的肺癌放在一起分析,必将冲淡对肺癌危险度的估计。最后,激素本身可能不是致癌物质,但是它对在肺癌发展中起重要作用的其他暴露效应起了促进作用。

[本研究得到了美国国立癌症研究所和原中国卫生部工业卫生实验所签订合同(N01-CP-50509)的支持。感谢 Westat 公司 Margaret Pacious 和 Regina Hur 在数据管理和程序方面的支持。感谢中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所张守志、崔宏星、张淑蓉、夏英、尚兵、雷苏文、曹吉生、雷淑洁在收集数据方面的贡献。感谢专家组成员史济国、康月兰、杜富会、赵大同和王育成等医生的热情支持]

参 考 文 献

- Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women; examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1996,88 : 183-192.
- Ernster VL. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health*, 1996,17 : 97-114.
- Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol*, 1993,138 : 281-293.
- Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst*, 1984,73 : 383-389.
- Siegfried JM. Women and lung cancer; does oestrogen play a role? *Lancet Oncol*, 2001,85 : 506-513.
- Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol*, 1990,19 : s14-s23.
- Chaudhuri PK, Thomas PA, Walker MJ, et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Lett*, 1982,16 : 327-332.
- Cagle PT, Mody DR, Schwartz MR. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res*, 1990, 50 : 6632-6635.
- Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, et al. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 108 : 153-157.
- Beattie CW, Hansen NW, Thomas PA. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res*, 1985,45 : 4206-4214.
- Khosla SS, Brehier A, Eisenfeld AJ, et al. Influence of sex hormones on lung maturation in the fetal rabbit. *Biochim Biophys Acta*, 1983,750 : 112-126.
- Noronha RF, Goodall CM. Enhancement by testosterone of dimethylnitrosamine carcinogenesis in lung, liver and kidney of inbred NZR/Gd female rats. *Carcinogenesis*, 1983,4 : 613-616.
- Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, et al. Oestrogen receptor proteins in malignant and fetal pancreas. *Br Med J*, 1983,283 : 751-753.
- Kitaoka H. Sex hormone dependency and endocrine therapy in diffuse carcinoma of the stomach (in Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho*, 1983,10 : 2453-2460.
- Harrison JD, Watson S, Morris DL. The effect of sex hormones and tamoxifen on the growth of human gastric and colorectal cancer cell lines. *Cancer*, 1989,63 : 2148-2151.
- Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer*, 1989,44 : 833-839.
- Taioli E, Wynder EL. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst*, 1994,86 : 869-870.
- Wu AH, Yu MC, Thomas DC, et al. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res*, 1988,48 : 7279-7284.
- Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer*, 1987,40 : 604-609.
- Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al. Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer*, 1990,62 : 982-987.
- Liao ML, Wang JH, Wang HM, et al. A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women, China. *Lung Cancer*, 1996,14 : s215-s221.
- Zhou BS, Wang TJ, Guan P, et al. Indoor air pollution and pulmonary adenocarcinoma among females: a case-control study in Shenyang, China. *Oncol Rep*, 2000,7 : 1253-1259.
- Sellers TA, Potter JD, Folsom AR. Association of incident lung cancer with family history of female reproductive cancers: the Iowa women's health study. *Genet Epidemiol*, 1991, 8 : 199-208.
- Wang L, Lubin JH, Zhang SR, et al. Lung cancer and environmental tobacco smoke in a non-industrial area of China. *Int J Cancer*, 2000,88 : 139-145.
- Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, et al. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol*, 1993,137 : 145-154.
- SAS/STAT User's Guide, version 8. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1999.

(收稿日期:2003-07-03)

(本文编辑:尹廉)