

1989;86:670-674

19 Curtis RE et al. J Natl Cancer Res, 1984;72:531

18 Kyoizumi S et al. RERF TR. 1989:8

(收稿日期:1994-10-18)

电离辐射与乳腺癌

中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192) 贾卫华 综述 王继先 陶祖范* 审校

摘要:在简述引起乳腺癌发病的各种危险因素的基础上,着重介绍了电离辐射致乳腺癌的剂量效应关系、剂量的分次、受照年龄、潜伏期、剂量阈值等重要问题,并对电离辐射与其它危险因素在致乳腺癌中的相互作用进行了讨论,对目前职业照射的观察结果及实际意义也作了阐述。

关键词:电离辐射 乳腺癌

乳腺为辐射致癌最敏感的器官之一,电离辐射引起乳腺癌危险的增高已被多项研究所证实,且得到公认。但是,乳腺癌也同其它的肿瘤一样,仍为多病因假说,故探讨辐射与乳腺癌的关系,也离不开对乳腺癌其它危险因素的探讨。

1 乳腺癌的危险因素

1.1 遗传因素

乳腺癌的发生有明显的家族聚集性,且有双侧性高发倾向,发病年龄也比一般病人提前,并伴有其它部位恶性肿瘤的高发。70年代初,Anderson^[1]研究发现,病人在绝经前发病,其直系亲属发生乳腺癌的危险性为一般人群的3倍,在绝经后发病,该危险性为一般人群的1.5倍,当发生双侧乳腺癌,该危险性则为一般人群的9倍。我国姚凤一在上海、天津、山西、青岛等地进行了一项调查,共观察了乳腺癌病例和对照各607名,调查结果也证实了乳腺癌的遗传因素^[2]。

1.2 内分泌因素

1.2.1 内源性雌激素

根据乳腺癌在流行病学上的一些特点,如其发生女:男=100:1、青春期后发病、初潮

早绝经晚的妇女有较高发病率等,人们推断雌激素在乳腺癌发生上起着主要的作用。雌三醇(E_3)比值假说就是在此基础上由LeMon提出,继而由MacMahon和Cole所证明,即尿中雌三醇的浓度与雌酮(E_1)和雌二醇(E_2)之和的比值($E_3/E_1 + E_2$)愈高则乳腺癌危险性愈低,换言之即认为 E_3 有抑制癌症的作用,而 E_1 和 E_2 则为促癌因素。支持该假说的证据很多,但也有一些相反的证据。因此 E_3 比值假说只能作为一个乳腺癌危险性的标志,而不是病因线索。

1.2.2 口服避孕药

70年代中后期,女性激素作为避孕药而被广泛使用。与药用雌激素相比,口服避孕药使更多的育龄妇女早期就暴露于这一因素。1982~1988年WHO^[3]进行了世界类固醇激素与肿瘤关系的协作研究,发现口服避孕药与乳腺癌有轻微的关联,OR(比值比)为1.15,95%可信限为1.02~1.2,35岁以前服用者OR为1.26,35岁以后服用者OR为1.12,高发区为1.24,低发区为1.07。且在低发区观察到首次服用避孕药后随停药时间的延长,危险性降低。

1.3 生育

* 卫生部工业卫生实验所(北京,100088)

婚后生育的妇女比不生育的妇女乳腺癌危险性低。第一胎生育早(足月妊娠)有保护作用。通过比较美国、冰岛、中国三项观察结

果(如表1),可看到此趋势,随着首次生育年龄的增高,乳腺癌的相对危险也增高。

表1 三个国家不同年龄生育妇女的乳腺癌相对危险

国名	乳腺癌相对危险				
	<20岁	20~24岁	25~29岁	30岁以上	不生育
美国	1.0	1.72	2.38	2.81	3.13
冰岛	1.0	1.63	2.01	2.58	3.76
中国	0.74	0.86	1.12	1.19	1.68

1.4 授乳

近年的研究认为,授乳具有保护作用,随哺乳期的延长,乳腺癌的危险有所降低,且绝经前妇女表现得更为明显。排除年龄、产次、初次足月产年龄及其它社会-经济因素如经济收入、教育程度等,这种保护作用仍可看到^[4,5]。

1.5 乳腺良性疾病

乳腺良性疾病是影响乳腺癌发生的一个很重要的危险因素。乳腺纤维瘤易发展成为乳腺腺癌,乳腺囊性病易发展成为乳腺导管癌。李会庆等人在对北京市城区女性乳腺癌危险因素的调查研究中指出,有乳腺良性肿瘤史者的乳腺癌相对危险为11.5^[6]。

1.6 饮食因素

Thind等^[7]作了一个国际性饮食因素与乳腺癌关系的调查发现,34个发达国家每人每日摄取脂肪、蛋白质和热量分别为133.3克、97.4克和3349千卡,26个不发达国家以上三项结果分别为59.6克、65.3克和2500.9千卡。研究得出,发达国家饮食脂肪与乳腺癌呈显著正相关,蛋白质和热量各国均与乳腺癌的危险呈显著正相关。鱼及鱼制品对乳腺癌的发生具有抑制作用^[8]。饮酒者和非饮酒者相比,乳腺癌危险上升1.3~2.5倍,随饮酒量增加,危险增加,各类酒中啤酒作用最强^[9]。

2 电离辐射致乳腺癌

电离辐射可引起妇女乳腺癌危险的增高,在许多人群中都已观察到此现象。如对日本广岛和长崎原爆幸存者的研究^[10],对因治疗良、恶性疾病而受照的病人的研究^[11-13],及对那些因观察结核病或骨病治疗效果而接受诊断X射线照射患者的研究^[14-16]等,都观察到了妇女乳腺癌超额危险。

2.1 剂量反应关系

根据放射生物学理论,辐射致乳腺癌的剂量效应关系的模式为如下形式:

$$I(D) = (\alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2) \exp(-\beta_1 D - \beta_2 D^2)$$

其中, $I(D)$ 表示在受照剂量为 D 时的乳腺癌发生率; α_1 表示低剂量水平下单位剂量(Gy)的超额危险(或超额的乳腺癌例数/人年·Gy), $\alpha_1 D$ 表示低剂量水平下的线性项部分; $\alpha_2 D^2$ 表示在高剂量水平下的平方项部分; $-\beta_1 D - \beta_2 D^2$ 表示细胞杀伤效应,即由于高剂量所致的增殖死亡而产生致癌效应的降低。但是流行病学研究结果表明,辐射致乳腺癌的剂量效应关系并没有如此复杂,故Boice、Land等人早在十余年前就由此简化成了四种数学模式^[17,18]:

$$I(D) = \alpha_0 + \alpha_1 D \quad [L] \text{线性式}$$

$I(D) = \alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2$ [I.Q]线性平方式

$I(D) = (\alpha_0 + \alpha_1 D) \exp(-\beta_2 D^2)$

[L-K]线性式 + 细胞杀伤项

$I(D) = (\alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2) \exp(-\beta_2 D^2)$

[LQ-K]线性平方式 + 细胞杀伤项

大量有力的数据都表明,简单的线性式即[L]式能确切地表达辐射致乳腺癌的剂量效应关系,即随受照剂量的增加,乳腺癌超额危险度呈现一种线性上升的趋势。日本原爆幸存者的研究、美国马萨诸塞州接受荧光照相术的肺结核病人的研究及纽约接受X射线治疗的乳腺炎病人的研究,都对此点作了透彻的分析^[11,18,19]。前两个队列对线性式的符合程度最高,而纽约乳腺炎病人的研究中,虽然得出了高剂量水平时弯曲向下的剂量效应关系(对L-K模式的符合程度最高),但用线性模型来进行估计时,其结果与实际值也没有很大的偏差。目前,线性式为大众所公认。

2.2 剂量的分次

Land等人对上述三个不同的受照人群进行了平行性分析^[18],虽然受照形式完全不同(原爆幸存者单次受照,纽约乳腺炎病人受照1~11次,而马萨诸塞州结核病人受照100次以上),但在受照剂量相似时,每Gy所产生的乳腺癌超额危险却是大致相同的。因此,辐射损伤对于乳腺癌来说是可以累积的,高分次低剂量照射与单次(少次)较高剂量照射所致乳腺癌的效果是相同的。

2.3 受照年龄

受照年龄是辐射致乳腺癌的一个重要的决定因素。总的说来,随受照年龄的增加,致癌危险呈下降趋势。在对马萨诸塞州结核病人的队列研究中,最近的观察得出如下结论:受照剂量在1Gy,受照年龄在15、20、25、45岁的妇女,乳腺癌发生的相对危险分别为2.0、1.7、1.2和1.1,即暴露年龄每增加1岁,单位剂量下的超额危险降低约7%^[19]。

受照年龄在0~9岁的人群中,由于受照

年龄小,潜伏期较长,其乳腺癌高发性直至近些年来才被验证^[10,13,20]。而受照年龄在10~40岁的妇女,乳腺癌危险度随受照年龄增长而降低的趋势早已被证实,且得到公认。因此在一生头四十年的无论什么时间,甚至在月经初潮前,女性的乳腺组织受到电离辐射照射后,都能导致以后乳腺癌的高发。一般认为,40岁以上受照不引起乳腺癌危险度的增高^[10,19]。故对于无症状妇女进行大规模普查以早期发现乳腺癌是很有意义的,随着乳腺癌自然高发年龄的到来,提倡40岁以上的妇女定期做乳房X射线照相术的检查以早期发现乳腺癌。

2.4 潜伏期

潜伏期是指从接受照射到由照射引起超额乳腺癌发生的一段时间。潜伏期与受照年龄呈负相关,受照时年轻的妇女潜伏期长,年老的则短^[21]。对原爆受照者的研究指出,乳腺癌超额危险的出现,至少发生在受照后10年,且不会发生在30岁以前。

辐射致乳腺癌并不倾向于早发,即使是早期受照,也是在自然高发年龄到来时才出现,虽然辐射能够引起一生中乳腺癌危险的增加,但它的年龄分布并未受到影响。而绝经后受照则并未有超额乳腺癌的出现。这一事实提示:绝经前受照,一些促进因素如雌激素的变化,对于辐射致乳腺癌的发生起了很大的作用,很可能是必不可少的。

2.5 剂量阈值

曾经有一种剂量阈值的设想,即辐射剂量低于该阈值时,则对人体无害,但这种设想并未得到发展。从五十年代中期,出现了无剂量阈值假说,长期以来此设想已被近来分子水平上癌启动的知识所证实^[22]。绝大多数癌症都有单细胞(单克隆)突变起点,乳腺癌也不例外。这并不是说每一个癌启动突变都引发癌症,例如通过最终的细胞分化、死亡以及免疫反应的作用,一些启动的细胞可以从组织中除去,通常认为即使有很少量乃至

一个启动细胞残留下来,也会发展成为癌症。辐射致癌的无剂量阈值假说对辐射防护的基本原理有着重要的指导作用。

3 职业照射与乳腺癌

为研究小剂量慢性电离辐射诱发人类恶性肿瘤的证据和有关规律,中国医学科学院放射医学研究所于1981年组织进行了全国医用X射线诊断工作者恶性肿瘤发病情况的调查^[25]。协作组共调查了全国24个省、直辖市、自治区1950~1980年间在医院放射科的X射线工作者共27 011名,同一医院同一时期从未从事过放射诊断和治疗工作的对照科室医务人员共25 782人,以后不断进行追访,得到至今为止的全部肿瘤发病资料。该调查证实了低剂量职业照射对乳腺癌发病的危险性($RR = 1.5, P < 0.05$),且乳腺癌的发生与工龄、参加放射工作年代和参加放射工作时年龄都有一定的关系。

4 电离辐射与其它乳腺癌危险因素的作用

Shore^[23]的研究指出:辐射与乳腺癌家族史、口服避孕药的使用、绝经后激素的使用及卵巢相关的综合因子均无协同作用。晚孕和辐射之间的协同作用的研究得出了一个处于边缘性的结论^[24]。这一点是非常重要的,如果二者之间真的有协同作用,以早期发现乳腺癌为目的而对高龄初产者进行频繁的乳房照相,则应持谨慎态度。关于辐射与乳腺良性疾病的协同作用,虽得出有意义的阳性结论,但乳腺良性疾病大多发生在照射以后,提示其为向乳腺癌发展的预兆,至少可以说,具有乳房照射史的妇女,当发展成为乳腺良性疾病(尤其是囊性疾病)时,有较高的乳腺癌发生的危险,应该严密监视;初产后受照对乳腺癌发生的危险高于二产后受照,说明生

育第一胎后受照的致癌效应更强。初产早的保护作用此时是否存在,这个问题有待于进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Anderson DE. J Natl Cancer Inst, 1972;48:1029
- 2 姚凤一等.中华流行病学杂志,1981;2:253
- 3 Thoms DB et al. Breast cancer and combined oral contraceptives—WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives, 1988; (report to WHO)
- 4 Byers T et al. Am J Epidemiol, 1985;121:664
- 5 McTiernan A et al. Am J Epidemiol, 1986;124:353
- 6 李会庆.中华流行病学杂志,1986;7:160
- 7 Thind JS. Int Epidemiol Asso, 1986;15:160
- 8 Kaizer et al. Nutr Cancer, 1989;12:161
- 9 Le MG et al. Am J Epidemiol, 1984;120:350
- 10 Tokunaga M et al. Radiat Res, 1987;112:243
- 11 Shore RE et al. J Natl Cancer Inst, 1986;77:689
- 12 Baral E et al. Cancer, 1977;40:2905
- 13 Hildreth NG et al. N Engl J Med, 1989;321:1281
- 14 Hrubec Z et al. Cancer Res, 1989;49:229
- 15 Miller AB et al. N Engl J Med, 1989;321:1285
- 16 Hoffman DA et al. J Natl Cancer Inst, 1989;81:1307
- 17 Boice JD et al. Radiology, 1979;131:589
- 18 Land CE et al. J Natl Cancer Inst, 1980;65:353
- 19 Boice JD et al. Radiat Res, 1991;125:214
- 20 Li F. Cancer, 1983;51:521
- 21 Land CE. J Chronic Dis, 1987;40:45s
- 22 Cox R. 中华放射医学与防护杂志, 1993;13:413
- 23 Shore RE et al. Prev Med, 1980;9:815
- 24 Boice JD. IAEA, 1978;1:231
- 25 全国医用诊断X线工作者剂量和效应关系研究协作组. 中华放射医学与防护杂志, 1991;11:149

(收稿日期:1994-09-26)