

绝经前子宫内膜癌的危险因素分析

An Analysis on Risk Factors of Premenopausal Endometrial Cancer

WENG Qin, LI Yun, ZHOU Jian-hong

翁清¹, 李芸², 周坚红²

(1. 杭州市余杭区第三人民医院, 浙江 杭州 311115;

2. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 分析绝经前子宫内膜癌的危险因素, 为临床诊治提供参考依据。[方法] 2006年1月至2010年12月间因阴道出血就诊的绝经前患者1 283例, 其中子宫内膜正常1 239例, 子宫内膜癌44例; 收集两组病例的临床资料, 采用 Logistic 回归分析危险因素的危险度。[结果] 多因素 Logistic 回归分析显示多囊卵巢综合征(PCOS)患者患子宫内膜癌风险是非PCOS的28.594倍(95%CI为11.983~73.407)。糖尿病患者患有子宫内膜癌的风险是非糖尿病患者的43.965倍(95%CI为11.783~164.041)。三苯氧胺(TAM)使用史者患子宫内膜癌的风险是无TAM使用史的65.074倍(95%CI为8.993~476.172)。肿瘤家族史者患子宫内膜癌的风险是无肿瘤家族史患者的67.797倍(95%CI为9.622~377.687)。[结论] PCOS、糖尿病、TAM使用史和肿瘤家族史是子宫内膜癌的危险因素。针对危险因素采取防治措施对预防子宫内膜癌发病有着一定的价值。

关键词: 子宫内膜癌; 危险因素; 肥胖; 糖尿病; 三苯氧胺; 多囊卵巢综合征

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)06-0456-04

子宫内膜癌(endometrial cancer)为女性生殖道常见三大恶性肿瘤之一, 在许多发达国家, 其发病率居妇科恶性肿瘤首位, 严重威胁着广大妇女的身心健康^[1, 2]。目前研究认为其与内外源性雌激素、肥胖、月经史、生育史、生活方式等因素有关, 而这些危险因素是可以通过干预加以改变的, 分析子宫内膜癌的危险因素有着重要的临床价值。而且, 绝经前女性子宫内膜癌发病率低于绝经后女性, 临床上更容易被忽视。本文采用 Logistic 回归分析绝经前子宫内膜癌患者的危险因素, 为临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为杭州市余杭区第三人民医院和浙江大学附属妇产科医院2006年1月至2010年12月因阴道出血就诊的绝经前患者1 283例, 平均年龄 42.59 ± 7.35 岁。临床表现为月经过多、经期不规则、

不规则阴道流血等。所有病例均经子宫内膜诊刮或手术病理证实。

子宫内膜疾病的病理类型分为以下几类^[3]: ①正常子宫内膜: 增殖期内膜、内分泌期内膜、萎缩期及破碎内膜; ②子宫内膜增生: 内膜息肉、内膜简单型增生(即囊腺性增生)、内膜复杂性增生(即腺瘤性增生); ③子宫内膜癌: 包括腺癌、小细胞癌、透明细胞癌、未分化癌等。本文中正常子宫内膜和子宫内膜增生病例划为子宫内膜正常组, 合计1 239例, 平均年龄 42.61 ± 7.27 岁; 子宫内膜癌44例, 平均年龄 42.02 ± 9.43 岁。

1.2 研究方法

收集两组病例的基本资料和临床资料, 选择体质质量、身高、妇科病史、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、三苯氧胺(tamoxifen, TAM)用药史、糖尿病、高血压、肿瘤家族史作为分析指标。高血压诊断根据WHO高血压标准; 糖尿病诊断根据WHO1999年诊断标准; 体质指数(body mass index, BMI)为体质质量/身高²(kg/m²), 根据国际生命科学学会中国办事处中国肥胖问题工作组推荐的中国成人BMI分类标准, BMI ≥ 28 kg/m²为肥胖; 家族

通讯作者: 周坚红, 主任医师, 博士; 浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江省杭州市学士路1号(310006); E-mail: zhou-jh1117@zju.edu.cn.

收稿日期: 2012-04-25; **修回日期:** 2012-05-29

肿瘤史：父母或兄弟姐妹中至少 1 个被医院诊断有肿瘤病史。两组病例资料比较见表 1。

表 1 两组病例危险因素的分布比例比较

危险因素		子宫内膜正常 (n=1239)	子宫内膜癌 (n=44)
PCOS	无	1222	35
	有	17	9
TAM 使用史	无	1237	41
	有	2	3
糖尿病	无	1233	36
	有	6	8
高血压	无	1201	41
	有	38	3
肥胖	无	1227	40
	有	12	4
肿瘤家族史	无	1237	39
	有	2	5

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS16.0 统计软件，对分析因素与子宫内膜癌间的相关性进行单因素 Logistic 回归分析，对于单因素分析中有意义的变量作多因素条件 Logistic 逐步回归分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

单因素 Logistic 回归分析（表 2）显示，PCOS、TAM 使用史、糖尿病和肿瘤家族史是子宫内膜癌的危险因素（ $P<0.05$ ）。肥胖者患子宫内膜癌的风险增加 2.633 倍，95%CI 为 0.583~11.898，但无统计学意

义（ $P=0.208$ ）。

多因素 Logistic 逐步回归分析结果（表 3）显示 PCOS 的患者患子宫内膜癌的风险是非 PCOS 的 28.594 倍，95%CI 为 11.983~73.407；经年龄因素调整后，RR=23.302，95%CI 为 8.714~82.311。有 TAM 使用史者患子宫内膜癌的风险是无 TAM 使用史者的 65.074 倍，95%CI 为 8.893~476.172，经年龄因素调整后，RR=40.743，95%CI 为 4.442~373.740。糖尿病者患子宫内膜癌的风险是非糖尿病患者的 43.965 倍，95%CI 为 11.783~164.041，经年龄因素调整后，RR=49.306，95%CI 为 15.52~156.831。肿瘤家族史者患子宫内膜癌的风险是无肿瘤家族史患者的 67.797 倍，95%CI 为 9.622~377.687，经年龄因素调整后，RR=79.011，95%CI 为 14.858~401.493。

3 讨 论

绝经前子宫内膜癌患者发病虽低于绝经后患者，但近年发病率明显增多，且绝经前女性子宫内膜癌危险因素与绝经后患者不同，有其自身特点。因此探讨绝经前女性子宫内膜癌患者的危险因素，确定年轻女性发病高风险人群，对该病的防治具有重要意义。

3.1 肥胖、糖尿病与子宫内膜癌的相关性

一般将肥胖、糖尿病、高血压称为子宫内膜癌三联征。子宫内膜癌是首批确认的与肥胖相关的恶性肿瘤之一。多数研究认为肥胖，尤其是向心性肥胖、成年后开始出现肥胖、绝经后肥胖、BMI 高、体质量

表 2 子宫内膜癌危险因素的单因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	S.E.	Wald	df	P 值	Exp(β)	95%CI
PCOS	3.639	0.590	38.096	1	<0.001	38.058	11.983~120.866
TAM	3.966	1.182	11.438	1	<0.001	54.377	5.366~550.988
糖尿病	3.557	0.680	27.538	1	<0.001	35.073	9.248~133.016
高血压	0.051	1.067	0.002	1	0.962	0.951	0.117~7.700
肥胖	0.968	0.770	1.582	1	0.208	2.633	0.583~11.898
肿瘤家族史	4.348	1.002	18.839	1	<0.001	77.331	10.856~550.882

表 3 子宫内膜癌危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	S.E.	Wald	df	P 值	Exp(β)	95%CI
PCOS	3.353	0.481	48.592	1	<0.001	28.594	11.983~73.407
TAM	4.176	1.015	16.908	1	<0.001	65.074	8.893~476.172
糖尿病	3.783	0.672	31.715	1	<0.001	43.965	11.783~164.041
肿瘤家族史	4.217	0.996	17.916	1	<0.001	67.797	9.622~377.687

过重者体内的脂肪有储存雌激素的功能,从而增加了对子宫内膜的作用,最终增加子宫内膜癌的患病风险,导致癌的发生。研究表明 BMI>29kg/m² 组较 BMI<23kg/m² 组发生子宫内膜癌的风险高 3 倍, BMI 每增加 5kg, OR 值上升 1.20~1.59。体质量有周期性波动的患者子宫内膜癌患病风险增加^[4]。本文结果分析表明肥胖者患子宫内膜癌的风险增加 2.633 倍, 95%CI 为 0.583~11.898, 但无统计学意义。

研究表明糖尿病与子宫内膜癌存在相关性。研究发现, 肥胖型糖尿病子宫内膜癌发生风险是非肥胖、非糖尿病者的 5.10~6.39 倍; 是正常 BMI、非糖尿病、高体力活动者的 9.61 倍 (RR=9.61, 95%CI: 4.66~19.83)^[5]。宋力^[6]全面检索 1987~2009 年 9 月的糖尿病与子宫内膜癌的相关文献, 纳入合并分析的文献共 16 篇, 累计病例 6 525 例, 对照 14 099 例, Meta 分析中随机效应模型发现糖尿病与子宫内膜癌合并 OR 值为 1.64 (95%CI: 1.49~1.82), 异质性检验 $P<0.001$; 调整 OR 值为 1.72 (95%CI: 1.19~2.48, $P=0.04$), 认为糖尿病为子宫内膜癌的危险因素。梁远等^[7]采用病例对照研究的方法对 462 例子宫内膜癌患者 II 型糖尿病合并状况及相关危险因素进行调查分析, II 型糖尿病患者子宫内膜癌的风险性高于非 II 型糖尿病患者 (OR=2.402); 有糖尿病家族史和(或)子宫内膜癌家族史者患子宫内膜癌风险性明显高于无糖尿病或无子宫内膜癌家族史者, 其 OR 值分别为 4.423 和 4.536, 认为糖尿病和(或)子宫内膜癌家族史与 II 型糖尿病在子宫内膜癌的发生中有协同作用。Friberg 等^[8]对 16 个研究进行了 Meta 分析, 结果发现 II 型糖尿病能够增加子宫内膜癌发病的危险性, 其 RR 值为 2.10 (95%CI 1.75~2.53)。本文结果表明糖尿病者患子宫内膜癌的风险是非糖尿病患者的 43.965 倍, 95%CI 为 11.783~164.041, 经年龄因素调整后, RR=49.306, 95%CI 为 15.52~156.831, 认为糖尿病是子宫内膜癌的危险因素之一, 与其他文献报道结果一致。

关于肥胖、糖尿病与子宫内膜癌的相关性可能与以下因素有关。机体脂肪组织中的芳香化酶可将肾上腺分泌的雄烯二酮转化为雌酮, 脂肪组织越多则转化能力越强。肥胖者游离雌激素水平增高。肥胖者体内雌激素向低效能儿茶酚雌激素转化的代谢速度减慢^[8]。肥胖与子宫内膜癌危险的相关性还可能

与内源性激素、胰岛素以及胰岛素样生长因子的代谢改变有关: 胰岛素除可增加雄激素水平外, 还可促进子宫内膜 p450 芳香化酶的表达和活性, 使局部子宫内膜的雄激素向雌激素转化增多; 与子宫内膜的胰岛素受体结合, 促使子宫内膜雌激素受体表达, 雌激素作用增强。以上原因导致子宫内膜长期持续性受雌激素作用, 缺乏孕激素对抗, 形成长期的增生状态, 从而增加子宫内膜癌的患病危险。可见, 预防肥胖、糖尿病对预防子宫内膜癌发病是必要的。

3.2 PCOS、长期使用 TAM 者为子宫内膜癌的高风险人群

PCOS 即多囊卵巢综合征, 是以长期无排卵和高雄激素为特征的内分泌综合征, 也是生育期妇女月经紊乱最常见的原因。其主要的临床表现有月经异常、排卵障碍及不育, 由于高雄激素的原因, 可以有多毛、痤疮, 此外, 40%~60% 的患者有不同程度的肥胖。PCOS 是以下丘脑—垂体—卵巢调节紊乱为主要表现, 而其发病与糖脂代谢紊乱等密切相关, 多因素相互作用形成恶性循环, 成为一个从青春期起始的, 持续存在的卵泡成熟发育障碍。PCOS 患者内分泌及代谢的改变致长期缺乏孕激素、雌激素水平偏高、高雄激素血症和高胰岛素血症降低了子宫内膜容受性, 从而增加患子宫内膜癌的风险。本研究中 PCOS 患者发生子宫内膜癌的风险是无 PCOS 者的 28.594 倍。

三苯氧胺 (tamoxifen, TAM) 具有抗雌激素和雌激素的双重作用, 其抗雌激素作用可治疗乳腺癌, 弱雌激素作用又可使子宫内膜增生。研究表明长期使用 TAM 可导致子宫内膜息肉、增生, 甚至癌变; 子宫内膜癌的发生与应用 TAM 的时间和累积用量有关。日本一项研究调查原发性乳腺癌患者术后服用 TAM 时间, TAM 使用 <2 年、2~5 年、>5 年, 随访 5 年子宫内膜癌在 3 组中的发病率分别为 0.31%、1.21% 和 1.83%, TAM 服用超过 5 年与子宫内膜癌发病有高度相关性 (OR=7.92)^[9]。本组 TAM 使用者发生子宫内膜癌的风险是无 TAM 使用史的 65.074 倍 ($P<0.001$)。因此临床上长期使用 TAM 的患者必须定期进行严密检测。

3.3 子宫内膜癌的其他危险因素

多数研究显示绝经延迟、月经周期紊乱、未孕未产 (尤其是由于排卵功能障碍导致的不孕) 是子宫内

膜癌的高危因素。龚祝萍等^[10]选择绝经妇女 45 例和未绝经妇女 182 例的临床资料, Logistic 单因素和多因素回归分析显示, 绝经前妇女子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 与子宫内膜增生和子宫内膜癌有相关性 ($P=0.02$)。谢平等^[11]采用 1:1 配比病例对照研究方法, 对 120 例病例和 120 例对照进行有关体重、月经史、婚育史、既往史、家族史等因素的调查分析, Logistic 逐步回归分析不孕不育史、月经周期紊乱、身体健康状况、冠心病史、初潮年龄、是否绝经为子宫内膜癌的危险因素。游哲辉等^[12]选择 117 例确诊为子宫内膜癌绝经前女性患者, 按 1:1 比例收集 117 例同期体检正常女性, 用单因素和多因素 Logistic 回归分析显示肿瘤家族史、激素替代治疗为绝经前女性子宫内膜癌患者的主要危险因素。

综上, 对于绝经前妇女, 糖尿病、肿瘤家族史是子宫内膜癌的危险因素, TAM 使用者和 PCOS 患者是子宫内膜癌的高危人群。针对危险因素进行干预对预防子宫内膜癌发病是有意义的。

参考文献:

- [1] 谢艳华. 180 例子宫内膜癌临床分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(11): 838-860.
- [2] 冯旺琴, 崔竹梅. 细胞分化与子宫内膜癌 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(5): 455-459.
- [3] 汪龙霞. 妇科与产科超声诊断学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003. 50.
- [4] Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population based prospective cohort study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16 (2): 276-280.
- [5] Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension [J]. Br J Cancer, 2007, 97(7): 995-998.
- [6] 宋力. 糖尿病作为子宫内膜癌危险因素的 Meta 分析 [J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(11): 1291-1295.
- [7] 梁远, 滕家安, 秦俭, 等. II 型糖尿病与子宫内膜癌发生的危险性分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(19): 1448-1450.
- [8] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis [J]. Diabetologia, 2007, 50(7): 1365-1374.
- [9] Yamazawa K, Miyazawa Y, Suzuki M, et al. Tamoxifen and the risk of endometrial cancer in Japanese women with breast cancer [J]. Surg Today, 2006, 36 (1): 41-46.
- [10] 龚祝萍, 郝丽娟, 刘玉明, 等. 子宫内膜增生和子宫内膜癌危险因素探讨 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(6): 938-941.
- [11] 谢平平, 李增庆, 裴琛林. 子宫内膜癌发病危险因素的调查分析 [J]. 湖南师范大学学报, 2006, 3(2): 65-67.
- [12] 游哲辉, 袁淑珍, 聂淑娟. 绝经前女性子宫内膜癌患病危险因素分析 [J]. 医学临床研究, 2009, 26(3): 482-483.