

題目:肺癌之流行病學:世界和地區特徵

作者姓名: 廖國盟 陳淑媛* 陳建仁**

服務單位:

台北市立忠孝醫院 內科

*國家衛生研究院 生物統計與生物資訊組

**國立台灣大學 流行病學研究所

簡略標題: 肺癌之流行病學

聯絡人: 陳淑媛

國家衛生研究院生物統計與生物資訊組

台北市11529南港區研究院路二段國家衛生研究院

電話: (02)2653-4401轉7647

Email: sychen@nhri.org.tw

Title: Epidemiology of Lung Cancer: global and local characteristics

Authors: Kuo-Meng Liao, Shu-Yuan Chen*, Chien-Jen Chen**

Affiliation:

Department of Internal Medicine, Taipei Municipal Chung-Hsiao Hospital.

*Division of Biostatistics and Bioinformatics, National Health Research Institutes.

**Graduate Institute of Epidemiology, National Taiwan University.

Running Title: Epidemiology of Lung Cancer

Corresponding author:

Shu-Yuan Chen

Division of Biostatistics and Bioinformatics, National Health Research Institutes
Taipei, Taiwan

Tel: (02)2653-4401ext7647

Email: sychen@nhri.org.tw

中文摘要

台灣地區的肺癌死亡率在四十年來增加近12倍，是國人最重要的癌症。吸菸是肺癌最重要的危險因子，二手菸暴露也被證實為肺癌之危險因子。職業及居家之氬氣暴露及其他化學致癌物如：石棉、砷、多環芳香 的暴露，以及遺傳之易罹癌性如疾病史、代謝異質性、DNA修復基因的變異，營養攝取不足也是重要的致病因子。不吸菸率的女性之肺癌危險因子包括烹調油煙、二手菸、遺傳之易罹癌性、性荷爾蒙。肺癌是好發且預後差的癌症，預防之道首重禁菸和戒菸，早期發現癌症也是防治肺癌的新方向。

關鍵字： 流行病學，危險因子，肺癌

Abstract

Lung cancer is a common cancer. The mortality rates have been increased with 12-fold during the past 40 years in Taiwan. Smoking has been a well-documented risk factor of lung cancer, so do passive cigarette smoking. In addition, the other risk factors of lung cancer include occupational and residential radon exposure, other hazards exposures such as asbestos, arsenic, and polycyclic aromatic hydrocarbon, genetic susceptibility such as personal and familial disease history and genetic variability on metabolism enzymes and on DNA repair, vegetables and fruit intake. Cooking fume, passive smoking, genetic susceptibility, and hormone are associated with lung cancer among non-smoking female. Lung cancer is a common cancer with poor survival rate. Smoking prohibition and cessation will be the name of the game for prevention. Early diagnosis of lung cancer is a new way for prevention, too.

Key words: Epidemiology, risk factors, lung cancer

前言

隨著吸菸的盛行，肺癌持續增加。這現象從歐洲、北美擴展到開發中國家。八十年代中期，肺癌成為全世界死亡率最高且存活率差的癌症。肺癌研究及防治在公共衛生上的重要性不言可喻。根據世界衛生組織的分類，原發性肺癌主要分成四大類：鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌。本篇回顧性研究主要分成二大部份：第一部份主要是肺癌描述性流行病學特徵。第二部份則是肺癌之危險因子探討，以提供預防的策略。

世界各國之肺癌流行病學特徵

發生率：根據 Parkin 的估計，肺癌是世界最常見的癌症¹。每年有 1,036,900 新病例，約佔所有癌症的 12.8%；大約有 58% 發生在已開發國家；自 1985 年以來，則一共增加 16%（男性 14%；女性 21%）；在男性約佔所有癌症的 18%，排行第一，比 1985 年增加了 14%。在女性則發生率較低，在所有的癌症中排行第五¹。發生率較高是美國黑人和紐西蘭的毛利人（見圖一），在男性最高發生率每十萬人可以超過 100 人，女性發生率通常較低，但紐西蘭的毛利人仍是具較高發生率²。

死亡率：每年有 921,000 肺癌死亡病例，自 1985 年以來，肺癌死亡率共增加 17%（男 15%，女 23%）。在男性，死亡率最高在東歐（年齡標準化死亡率（ASR）是 67.0）、接著是北美（ASR=58.1），儘管美國和其他歐洲國家的肺癌呈下降趨

勢，但在已開發地區的平均死亡率仍高 (ASR=55.3)，亞洲及拉丁美洲國家介於中，較低的肺癌死亡率則在非洲。在女性，肺癌是第三位重要癌症死因 (在 1985 年，肺癌是第五位重要癌症死因)，最高死亡率在北美 (ASR=24.8)，最低的是中非 (ASR=0.7)³。

時間趨勢：從 1955 年以來，男性肺癌年齡標準化死亡率大約以每年 1-5% 的速度增加，而女性增加的更快。目前粗發生率，在美國及歐洲大約以每年 0.5% 的速度增加⁴。若做世代分析法，可以發現有些地區的世代，肺癌發生率已經開始下降⁵。在男性，英國最早出現這樣的趨勢 (其發生率和死亡率從 1970-1974 年開始下降)。但在有些地區，肺癌卻持續上升，尤其是東歐國家。在女性，肺癌在西方族群的共同特徵是呈上升的趨勢，但在一些發展中國家，卻只有些微的改變，而英國則呈下降趨勢 (自 1990 年發生率和死亡率皆下降)。

年齡性別分佈：橫斷的分析通常可以發現發生率及死亡率隨著年齡而快速增加。在某些國家可以發現年齡別死亡率在較老的年齡群反而下降²。肺癌發生率性比例大約二至八倍，平均三倍¹。在台灣是二倍，在中國上海是三倍²。

組織學型態：肺癌之組織學型態次分類如鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌的長期趨勢各有差異。在男性，鱗狀細胞癌在 1981 年達到高峰，但腺癌持續上升⁵。在 1950 年，腺癌僅佔 5%⁶，在 1980 年，鱗狀細胞癌持續下降、腺癌、小細胞癌則呈上升的趨勢⁷，而在 1988-1992 白人的鱗狀細胞癌和腺癌幾乎一樣普遍⁵。在女性，鱗狀細胞癌和腺癌皆持續上升⁵，1980 年代腺癌最多，繼之是小細胞癌，所

有類型的肺癌皆上升⁷。

台灣之肺癌流行病學特徵

台灣的癌症登記系統，衛生署自 1979 年才開始進行。早期的患病率只能由各醫院的臨床病例數來代替。配合肺結核盛行率調查，一共舉行兩次肺癌盛行率調查，分別是在 1972-3 及 1977-8 年。目前最好的資料來源，其實是死亡登記之資料。因為肺癌預後極差，因此用死亡率來探討流行病學狀況，和直接施行盛行率調查或新病例登記，應該不會有太大的誤差。死前的組織學診斷直到台大醫院自 1952 年引進支氣管鏡之後才可以得到相關的資料。1963 年林氏曾經對台灣的肺癌之臨床及流行病學特徵作初步的描述⁸，1974 年陸等人的研究發現流行病學的特徵並未改變⁹，1984 楊等人整合了台灣三十年來的資料報告台灣的特殊經驗¹⁰，1994 年李等人由年齡-年代-世代的分析方式來分析台灣肺癌的時間趨勢¹¹。綜合這些研究可以歸納以下的結論：肺癌的男、女年齡標準化每十萬人口死亡率，從 1955 年的 2.67、1.25 人增加到 1991 年的 25.42、10.85 人，1998 年的 31.33、14.63 人。性比例約保持在 1.6-2.1，四十年來沒有太大的改變，是世界最低的地區^{9,10,12,13}。四十年來，男女性肺癌幾乎都增加 12 倍。目前在台灣的癌症死亡率，男性僅次於肝癌；女性則排行第一¹³。腺癌佔所有肺癌的比例，四十多年來始終高居第一。尤其在女性非吸菸者，有更高比例的腺癌患者^{10,14}。在同為華人的地區，有相似的性比例及好發腺癌的特徵。而發生率方面，則以西化

程度較高的新加坡最高，香港次之¹²。女性肺癌可歸因於吸菸的比例不高。香菸的消耗量從 1915 年開始增加，1955 年以後趨勢平緩¹⁰。根據世代分析的結果，男性的肺癌之發生率隨著出生世代之增加而急速上昇。而男性在 1931 年出生的世代，肺癌發生率達到高峰，然後平緩¹¹，兩者呈現明顯的一致性，而大約經過 20-30 年的延遲。在男性 79% 的肺癌可歸因於吸菸，但女性只有 15% 的肺癌可歸因於吸菸¹⁴。女性吸菸的比例在一般族群只有 3%。城市和鄉村地區吸菸比例相似，但肺癌的發生率卻相差四倍；原住民吸菸的比例比平地還高，但肺癌的發生率相當低¹²；再加上性比例偏低，及組織形態以腺癌偏多，這些證據都顯示：雖然香菸是一個重要因子，但在台灣應該還有另外重要的因子有待發現^{10-12,14}。

肺癌之危險因子

香菸：Doll 和 Hill 於 1951 年在英國¹⁵，Wynder 和 Graham 於 1950 年在美國⁶ 大約同時發表香菸的危害之後，開始許多香菸和肺癌的研究。現在許多研究證實吸菸是肺癌的主要危險因子，香菸和肺癌有明顯的劑量效應關係，危險性會隨著吸菸的年數、每天吸菸量、吸入的深度、焦油含量的增加而增加^{16,17}。在大多數的國家中，80% 以上的肺癌可歸因於香菸¹⁸。除了吸菸，其他研究也發現二手菸的危害^{18,19}，但在中國^{20,21} 或台灣²² 卻未發現相關，環境中菸暴露和肺癌的相關頗不一致¹⁶。雖然吸菸是肺癌的主要危險因子，但它在肺癌的組織學上各次分類上的作用不同，相較於鱗狀細胞癌，吸菸和腺癌的相關較弱^{16,20}。68% 鱗狀細胞癌可歸因於吸菸，但腺癌只有 20%¹⁷。不吸菸者，腺癌的比例高於吸菸者²³，特別是

女性¹⁴。這暗示著除了吸菸以外，尚其他的危險因子有待發現。

職業暴露：石綿是纖維狀的矽酸鹽結晶。1940年代，在加拿大安大略省(Ontario)因矽肺沈著症而接受補償的病人，似乎有較高的危險性得到肺癌²⁴。1964年的研究²⁵，進一步指出：使用石綿當原料的下游工廠，發生肺癌的危險性也會較高。最近的研究發現石綿和肺癌具劑量效應的正相關²⁶⁻²⁸。在瑞典，石綿造成肺癌的相對危險性高達十倍；而且和吸菸具有加成的作用；若同時又吸菸，則危險性可達80倍²⁶。除了石綿，暴露於砷的煉鉛礦工人²⁹、或含砷礦的礦工³⁰⁻³²、或錫礦工人³³有較高的肺癌發生。在台灣^{34,35}、智利³⁶⁻³⁸、阿根廷³⁹，因環境中飲用水暴露到砷也會增加肺癌的危險性。而且慢性砷暴露會導致肺癌發生率之提高，和吸菸具有加成之作用。另外因職業暴露到芥子氣⁴⁰、鉻⁴¹、鎘⁴²、矽⁴³、甲醛⁴⁴、多環芳香碳氫化合物⁴⁵也都增加肺癌的發生率。

放射線物質：和肺癌最有關係的游離性輻射是氡氣的暴露⁴⁶。鈾礦工因礦區內氡氣的暴露，肺癌危險性較高⁴⁷。在中國錫礦工的肺癌，5.5%可歸因於氡氣，9.2%可歸因於氡氣和吸菸³³。居家氡氣暴露和肺癌之關係並不一致，低劑量區且不吸菸者顯示弱或無相關，居家之氡氣暴露高劑量且吸菸者則可能肺癌危險性較高⁴⁸。

營養因素：許多觀察研究發現肺癌和蔬菜水果攝取有關⁴⁹。在女性，肺癌危險性隨著黃綠色蔬菜攝取量的增加而下降^{49,50}，有顯著的線性趨勢。而且β-胡蘿蔔素攝取少和女性肺腺癌的危險性上升有關⁵¹。低葉酸攝取可能增加肺癌的發生

⁵²。台灣不吸菸的女性，也可見蔬菜的保護作用於肺癌的發生²²，和蔬菜相反，有研究指出紅肉增加肺癌危險性⁵⁰。但也常有研究發現營養素和肺癌的相關很不一致。

遺傳易罹癌性：

疾病史：肺結核病史增加 6 倍肺癌危險性²²、增加吸菸調整後的女性肺腺癌危險性 10 倍⁵¹，而慢性支氣管炎增加肺腺癌 2 倍危險性¹⁷。有研究指出：肺癌家族史對肺癌發生的影響，男女有異，在女性有 7 倍顯著危險性，但在男性只有兩倍且不顯著⁵³。

代謝異質性：在環境及遺傳的交互作用。致癌物經代謝成嗜電子之活化物質和 DNA 形成鍵結物，引起癌基因活化、或抑制抑癌基因、或造成染色體之不穩定，最終可能形成癌症。個人對癌症的易感受性和這些代謝致癌物酵素基因及 DNA 的修復能力有關，而這些代謝致癌物酵素基因及 DNA 的修復基因多數呈多形性且修飾致癌物的作用，例如細胞色素 P450 酵素（CYPs：CYP1A1、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19）修飾肺癌的危險性，雖然結果有些不一致⁵⁴。菸中含有多種致癌物如多環芳香（PAH）、4-基聯苯（4-ABP）、安息香比林（benzo[a]pyrene）。CYP1A1 和 2C9 及麩硫轉移酵素（GSTs：M1 和 P1）影響 PAH 對肺癌的作用。肝內 CYP1A2 代謝 4-ABP 成致突變物，N-轉乙酰基酵素（NAT1 和 2）也代謝 4-ABP。代謝 benzo[a]pyrene 的兩個酵素：氧化還原酵素（NQO1）⁵⁵ 和微粒體環氧化合物水解酵素（mEM）⁵⁶ 的基因多形性影

響肺癌的發生。還有，P53 譯碼子 72 多形性和香菸引起的肺腺癌易感受性有關及調控對環境致癌物的反應⁵⁷。

DNA 修復：DNA 的修復過程包括移除致癌物和 DNA 鍵結的大分子鍵結物、或是紫外線、氧化損害所引起 DNA 的破壞。雖然許多 DNA 修復和肺癌的相關尚有不一致，文獻指出有相關的包括 O6-烷基鳥嘌呤-DNA-轉烷基酵素 (AGT)⁵⁸、甲基鳥嘌呤-DNA-轉甲基酵素 (MGMT) 和 N-甲基鳥嘌呤-DNA-糖基化酵素 (MPG)⁵⁹、hOGG1⁶⁰、XPD 譯碼子 312Asp/Asp 基因型⁶¹。其中 hOGG1 可將 8-羥基鳥嘌呤 (8-OH-Gua) 移除，hOGG1 屬鹽基切除修復 (BER)⁶²。人類個體因吸菸而來的 8-OH-Gua 量和修復能力有關⁶³，而 *hOGG1* 的 Ser326Cys 基因型和肺癌有關，相較於 Ser/Ser 和 Ser/Cys，具 Cys/Cys 基因型者有較高的鱗狀細胞癌和非腺癌危險性⁶⁰，*hOGG1* 基因的漏失也和肺癌有關⁶⁴。因此，DNA 修復能力的差異可能是肺癌危險因子^{61,65-70}。

其他危險因子在女性：在中國一研究指出⁷¹：女性晚停經增加肺腺癌危險性、經期短者增加 3 倍危險性。接受非避孕雌激素之荷爾蒙補充治療輕微增加肺癌危險性⁷²。在生物學上，類固醇的受子出現在肺腫瘤⁷³⁻⁷⁷和肺腺癌^{73,77,78}上且生殖史和肺腺癌有關⁷⁹，胎兒肺的發展上雌激素也有其作用^{80,81}。

女性不吸菸者：在哈爾濱肺癌家族史增加肺腺癌 6 倍危險性，在瀋陽增加肺癌 2 倍危險性²¹。在美國，生殖系統有關的癌病史及輻射線治療史各增加肺腺癌 4 倍危險性¹⁶，且乳癌⁸²和子宮內膜⁸³癌患者經長期追蹤有較高的肺癌發生。此

外，其他危險因子包括：炒菜油煙^{21,22,84}，廚房的通風（炒菜是否使用抽油煙機）及炒菜習慣^{22,84}，煤的使用及室內空氣污染所暴露到煤塵、經常炒炸食物⁸⁵。

結語

肺癌好發且致死率高，由上述可見吸菸是主要危險因子，所以預防的策略首重禁菸與戒菸，再則早期診斷治療。藉由流行病學特徵的描述及危險因子的探討，可幫助我們找出高危險群，定出預防和治療的對策。

參考文獻

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. eds. *Cancer incidence in five continents. Volume VII*. Lyon: IARC;1997.
3. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. [erratum appears in *Int J Cancer* 1999;83:870-3.]. *Int J Cancer* 1999; 83:18-29.
4. Stanley K, Stjernsward J. Lung cancer--a worldwide health problem. *Chest* 1989; 96:1S-5S.
5. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8:S4-66.
6. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenous carcinoma. A study of six hundred and eighty four proved cases. *JAMA* 1950; 143:328-336.

7. Devesa SS, Shaw GL, Blot WJ. Changing patterns of lung cancer incidence by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991; 1:29-34.
8. Lin CC. A study of lung cancer in Taiwan. *Jpn J Chest Dis* 1963; 7:1593-1603.
9. Luh KT, Kuo SH, Lin CC, et al. Primary lung cancer in Taiwan. I. Chronological observation of epidemiological characteristics with etiological consideration. *J Formosan Med Assoc* 1974; 73:129-146.
10. Yang SP, Luh KT, Kuo SH, et al. Chronological observation of epidemiological characteristics of lung cancer in Taiwan with etiological consideration--a 30-year consecutive study. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14:7-19.
11. Lee LT, Lee WC, Lin RS, et al. Age-period-cohort analysis of lung cancer mortality in Taiwan, 1966-1990. *Anticancer Res* 1994; 14:673-676.
12. Tay SC, Tsai SF, Lee SS, et al. Lung cancer in Taiwan. *Natl Public Health Assoc (ROC)* 1988; 8:189-201.
13. DOH, eds, Cancer registry annual report. Taipei: DOH, the Executive Yuan, (ROC); 2001.
14. Luh KT, Chang DB. Primary lung cancer in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1992; 91:S1-S7.
15. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years of observations of British doctors. *Br Med J* 1964:1399-1410.
16. Kabat GC. Aspects of the epidemiology of lung cancer in smokers and nonsmokers in the United States. *Lung Cancer* 1996; 15:1-20.
17. Shen XB, Wang GX, Huang YZ, et al. Analysis and estimates of attributable risk factors for lung cancer in Nanjing, China. *Lung Cancer* 1996; 14:S107-S112.
18. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191-1308.
19. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J Clin Res Ed* 1981; . 282(6259):183-185.

20. Du YX, Cha Q, Chen XW, et al. An epidemiological study of risk factors for lung cancer in Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1996; 14:S9-37.
21. Wang TJ, Zhou BS, Shi JP. Lung cancer in nonsmoking Chinese women: a case-control study. *Lung Cancer* 1996; 14:S93-S98.
22. Ko YC, Lee CH, Chen MJ, et al. Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *Int J Epidemiol* 1997; 26:24-31.
23. Kabat GC, Wynder EL. Lung cancer in nonsmokers. *Cancer* 1984; 53:1214-1221.
24. Finkelstein M, Kusiak R, Suranyi G. Mortality among miners receiving workmen's compensation for silicosis in Ontario: 1940-1975. *J Occup Med* 1982; 24:663-667.
25. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. The occurrence of asbestosis among insulation workers in the United States. *Ann New York Acad Sci* 1965; 132:139-155.
26. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, et al. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002; 155:1016-1022.
27. Hauptmann M, Pohlabein H, Lubin JH, et al. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Am J Ind Med* 2002; 41:89-97.
28. Pohlabein H, Wild P, Schill W, et al. Asbestos fibre-years and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med* 2002; 59:410-414.
29. Englyst V, Lundstrom NG, Gerhardsson L, et al. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ* 2001; 273:77-82.
30. Liu YT, Chen Z. A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer* 1996; 14:S137-S148.

31. Jarup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers--a case-control study. [erratum appears in Am J Epidemiol 1992;136:1174.]. Am J Epidemiol 1991; 134:545-551.
32. Jarup L, Pershagen G, Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. Am J Ind Med 1989; 15:31-41.
33. Hazelton WD, Luebeck EG, Heidenreich WF, et al. Analysis of a historical cohort of Chinese tin miners with arsenic, radon, cigarette smoke, and pipe smoke exposures using the biologically based two-stage clonal expansion model. Radiat Res 2001; 156:78-94.
34. Morales KH, Ryan L, Kuo TL, et al. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. Environ Health Perspect 2000; 108:655-661.
35. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, et al. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. Br J Cancer 1992; 66:888-892.
36. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, et al. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. [erratum appears in Epidemiology 2001;12:283.]. Epidemiology 2000; 11:673-679.
37. Ferreccio C, Gonzalez PC, Milosavjlevic S, V, et al. Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chile. Cadernos de Saude Publica 1998; 14 Suppl 3:193-198.
38. Smith AH, Goycolea M, Haque R, et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. Am J Epidemiol 1998; 147:660-669.
39. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. Int J Epidemiol 1998; 27:561-569.
40. Easton DF, Peto J, Doll R. Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. Br J Ind Med 1988; 45:652-659.
41. Hirose T, Kondo K, Takahashi Y, et al. Frequent microsatellite instability in lung cancer from chromate-exposed workers. Mol Carcinogenesis 2002; 33:172-180.

42. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem* 2000; 79:241-244.
43. Wong O. The epidemiology of silica, silicosis and lung cancer: some recent findings and future challenges. *Ann Epidemiol* 2002; 12:285-287.
44. IARC, eds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: wood dust and formaldehyde. Lyon: IARC; 1995.
45. IARC, eds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: polycyclic aromatic hydrocarbon. Lyon: IARC; 1988.
46. IARC, eds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: man-made mineral fibers and Radon. Lyon: IARC; 1988.
47. Little MP. Comparisons of lung tumour mortality risk in the Japanese A-bomb survivors and in the Colorado Plateau uranium miners: support for the ICRP lung model. *Int J Radiat Biol* 2002; 78:145-163.
48. Neuberger JS, Gesell TF. Residential radon exposure and lung cancer: risk in nonsmokers. *Health Physics* 2002; 83:1-18.
49. Agudo A, Esteve MG, Pallares C, et al. Vegetable and fruit intake and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Eur J Cancer* 1997; 33:1256-1261.
50. Alavanja MCR, Field RW, Sinha R, et al. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer* 2001; 34:37-46.
51. 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.
52. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:357-365.
53. Wang SY, Hu YL, Wu YL, et al. A comparative study of the risk factors for lung cancer in Guangdong, China. *Lung Cancer* 1996; 14:S99-105.

54. Bartsch H, Nair U, Risch A, et al. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:3-28.
55. Chen H, Lum A, Seifried A, et al. Association of the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 609C-->T polymorphism with a decreased lung cancer risk. *Cancer Res* 1999; 59:3045-3048.
56. London SJ, Smart J, Daly AK. Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Lung Cancer* 2000; 28:147-155.
57. Fan R, Wu MT, Miller D, et al. The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1037-1042.
58. Kaur TB, Travaline JM, Gaughan JP, et al. Role of polymorphisms in codons 143 and 160 of the O6-alkylguanine DNA alkyltransferase gene in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:339-342.
59. Mattern J, Koomagi R, Volm M. Smoking-related increase of O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in human lung carcinomas. *Carcinogenesis* 1998; 19:1247-1250.
60. Sugimura H, Kohno T, Wakai K, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:669-674.
61. Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22:593-597.
62. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, et al. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291:1284-1289.
63. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, et al. Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. *Cancer Res* 1996; 56:2546-2549.
64. Wikman H, Risch A, Klimek F, et al. hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): significance for lung cancer susceptibility in a caucasian population. *Int J Cancer* 2000; 88:932-937.

65. Rajae-Bebahani N, Schmezer P, Risch A, et al. Altered DNA repair capacity and bleomycin sensitivity as risk markers for non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001; 95:86-91.
66. Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61:1354-1357.
67. Qingyi W, Lie C, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1764-1772.
68. Cheng L, Spitz MR, Hong WK, et al. Reduced expression levels of nucleotide excision repair genes in lung cancer: a case-control analysis. *Carcinogenesis* 2000; 21:1527-1530.
69. Ide F, Iida N, Nakatsuru Y, et al. Mice deficient in the nucleotide excision repair gene XPA have elevated sensitivity to benzo[a]pyrene induction of lung tumors. *Carcinogenesis* 2000; 21:1263-1265.
70. Zienolddiny S, Ryberg D, Gazdar AF, et al. DNA mismatch binding in human lung tumor cell lines. *Lung Cancer* 1999; 26:15-25.
71. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987; 40:604-609.
72. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44:833-839.
73. Beattie CW, Hansen NW, Thomas PA. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45:4206-4214.
74. Cagle PT, Mody DR, Schwartz MR. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50:6632-6635.
75. 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.

76. Su JM, Hsu HK, Chang H, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical study. *Anticancer Res* 1996; 16:3803-3806.
77. Kaiser U, Hofmann J, Schilli M, et al. Steroid-hormone receptors in cell lines and tumor biopsies of human lung cancer. *Int J Cancer* 1996; 67:357-364.
78. Ollayos CW, Riordan GP, Rushin JM. Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas, and lung. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:630-632.
79. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:869-870.
80. Farrell PM. Fetal lung development and the influence of glucocorticoids on pulmonary surfactant. *J Steroid Biochem* 1977; 8:463-470.
81. Mendelson CR, MacDonald PC, Johnston JM. Estrogen binding in human fetal lung tissue cytosol. *Endocrinology* 1980; 106(1):368-374.
82. Ewertz M, Mouridsen HT. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monog* 1985; 68:325-329.
83. Annegers JF, Malkasian GD. Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 1981; 48(3):856-859.
84. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000; 151(2):140-147.
85. Dai XD, Lin CY, Sun XW, et al. The etiology of lung cancer in nonsmoking females in Harbin, China. *Lung Cancer* 1996; 14:S85-S91.