

环京津地区妇女乳腺恶性肿瘤风险分析的初步研究

刘广舒^{1*},王金英²,何强³,王继红⁴,俞家强⁵,韩春勇⁶

(¹廊坊市人民医院肿瘤科,²护理部,河北廊坊 065000;³大厂回族自治县人民医院中西医结合科,⁴麻醉科,河北大厂 065300;⁵霸州市第二医院内科 065700,河北霸州 065700;⁶天津医科大学肿瘤医院乳房再造科,天津 300061)

[摘要] 目的:尝试建立初步评价模型,预测环京津地区妇女乳腺恶性肿瘤风险。方法:通过对该地区乳腺恶性肿瘤危险因素的调查及筛选,得到乳腺恶性肿瘤风险评价模型,利用 ROC 曲线比较该模型和 Gail 模型在该地区针对危险度评价的效果。结果:环京津地区女性患乳腺恶性肿瘤的可能危险因素中影响最突出的是:年龄、体重指数 > 25 kg/m²、一级亲属患乳腺恶性肿瘤、因不良生活事件或情绪调节能力差导致长期不良情绪、睡眠质量差、终生未妊娠、吸烟指数 > 400、致密型乳腺。本研究建立的模型预测环京津地区妇女乳腺恶性肿瘤准确性高于 Gail 模型。结论:针对危险因素,建立初步模型,有可能更好地预测患者罹患乳腺恶性肿瘤的风险。

[关键词] 乳腺恶性肿瘤; 危险因素; 评价模型

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)05-0625-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170522

A preliminary study on risk factors of patients with breast cancer surrounding Beijing and Tianjin

Liu Guangshu^{1*}, Wang Jinying², He Qiang³, Wang Jihong⁴, Yu Jiaqiang⁵, Han Chunyong⁶

(¹Department of Oncology,²Department of Nursing, People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000;³Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,⁴Department of Anesthesiology, Dachang Hui Autonomous County People's Hospital of Hebei Province, Dachang 065300;⁵Department of Internal Medicine, Second Hospital of Bazhou City, Bazhou 065700;⁶Department of Breast Reconstruction, Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300061, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the evaluation model for risk factors of patients with breast cancer surrounding Beijing and Tianjin. **Methods:** The risk factors of patients with breast cancer were screened, then the new risk evaluation model was established based on these important factors. Diagnostic efficiencies of the new model and Gail model were compared by the calculation of area below ROC curve, and then the appropriate cut-offpoints of high, moderate and low risk were figured out. **Results:** The potential risk factors of breast cancer included age, body mass index(BMI) > 25, breast cancer-family history, long and bad emotions caused by undesirable life and the absence of emotion-adjusting ability, poor sleep, lifetime unpregnancy, smoking index > 400, dense breast. **Conclusion:** The new model can provide a better prediction on patients' risk of breast cancer.

[Key words] breast cancer; risk factor; evaluation model.

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):625-628]

近年乳腺恶性肿瘤在全球有着较高的发病率^[1],我国东部沿海及经济发达地区女性乳腺恶性肿瘤发

病逐年增高,且患者年龄有年轻化趋势^[2],由此产生一系列社会问题,使乳腺恶性肿瘤的病因成为社会各界关注的对象。国外早已开展对乳腺恶性肿瘤危险度测评工具研究,在建成的数个模型中,应用较广泛的是 Gail 模型^[3-4],由于白人妇女是这些研究的主要对象,这些模型在亚洲女性中并不能发挥同样好的预测价值^[5]。中国地域广泛,人民生活习俗各异,

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81602341);廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2013013021c);天津医科大学肿瘤医院博士启动基金

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yxblcl@126.com

一些研究基于 Gail 模型在国内进行了研究^[6-8],但受限于样本量。目前也有针对我国其他省市地区乳腺恶性肿瘤危险度评价工具的研究^[9],但环京津地区的该类研究报道较为罕见。本研究旨在探索环京津地区乳腺恶性肿瘤发病的主要危险因素,并制定出符合该地区妇女的乳腺恶性肿瘤危险度测评工具,为女性乳腺恶性肿瘤病因分析及建立有效地预防措施提供依据,用以进行早期预防和干预。

1 对象和方法

1.1 对象

2014 年 6 月—2015 年 12 月,对河北省廊坊市、三河市、大厂回族自治县、香河县、霸州市、永清县、大城县、文安县、承德市、张家口市等环京津地区,年龄≥ 20 岁的女性患者,进行信息采集。将在这一段时间乳腺门诊就诊的患者,其中经过病理确诊的女性乳腺恶性肿瘤(乳腺恶性淋巴瘤除外)患者 676 例作为病例组,将经过临床查体、乳腺超声及钼靶检查,以及乳腺活组织检查明确诊断的 1 600 例非乳腺癌患者作为对照组,通过检查两组数据,去掉信息来源不完整的,最终纳入分析的有 630 例乳腺恶性肿瘤患者和 1 494 例非患者对照组,共计 2 124 例。

1.2 方法

两组患者均进行调查的信息包括:发病年龄、体重指数(body mass index, BMI)是否高于 25 kg/m²,吸烟指数(smoke index, SI)是否 >400,一级亲属是否罹患乳腺恶性肿瘤,是否为致密型乳腺,是否长期情绪不良,月经初潮年龄是否 <12 岁,闭经年龄是否晚于 50 岁,初次生产年龄是否晚于 30 岁,是否未哺乳,是否未妊娠,睡眠质量是否差等。其中致密型乳腺是根据乳腺钼靶检查结果判断:双侧乳腺对称,双侧乳腺内腺体普遍呈密度不均增高影,其内可见片絮状及结节状密度增高影,乳腺内未见明显钙化影者。长期情绪不良应用“艾森克情绪稳定性测评量表”进行评价:如果长期存在自卑感、抑郁性、焦虑、强迫、自主性、疑病症、自罪感七项得分均位于中间平均水平或界线右侧,表示情绪状态平稳;长期存在 ≥ 1 项且得分位于界线左侧者,即为情绪不良者。吸烟指数定义为每天吸烟支数与吸烟年数乘积。睡眠质量差评价方法为应用《匹兹堡睡眠质量评分》评分 >6 分者。

1.3 统计学方法

将上述调查结果建立数据库,连续性变量采用

均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量采用例数(百分比)来表示。恶性肿瘤患者与非恶性肿瘤患者的基本特征以及危险因素分布差异比较,连续性变量通过 *t* 检验,分类变量通过卡方检验。采用 Binary Logistic 回归分析进行危险因素的判断和模型建立,通过绘制 ROC 曲线观察新模型以及 Gail 模型的诊断能力。本研究所有假设检验的检验水准为双侧 *P*=0.05。统计分析软件为 SPSS18.0。

2 结果

2.1 基本特征和危险因素分析

研究比较了女性健康人群与乳腺恶性肿瘤患者在基础特征以及各危险因素的分布差异(表 1)。从表中数据得出,除是否有乳腺良性疾病手术史,以及是否哺乳过 2 个因素外,其他危险因素均在两组之间存在显著差异,有统计学意义。根据危险因素和最终是否为恶性肿瘤进行的单因素和多因素回归分析(表 2),结果显示 BMI>25 kg/m²、长期不良情绪、闭经年龄晚、吸烟指数 >400、以及终生未妊娠、睡眠质量差等在单因素回归中均与罹患乳腺恶性肿瘤相关,且比值比较高。根据多因素回归分析,最终确定乳腺恶性肿瘤主要危险因素有:年龄、BMI>25 kg/m²、一级亲属患乳腺恶性肿瘤、长期不良情绪、睡眠质量差、终生未妊娠、吸烟指数 >400、致密型乳腺。

表 1 乳腺良恶性肿瘤患者基本特征

Table 1 Basic characteristics of patients with breast tumor [n(%)]

参数	对照组 (n=1494)	病例组 (n=630)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	36.5±11.0	51.2±9.67	<0.001
BMI>25 kg/m ²	203 (13.6)	271 (43.0)	<0.001
一级亲属患乳腺恶性肿瘤	78 (5.2)	60 (9.5)	<0.001
乳腺良性疾病手术史	61 (4.1)	25 (4.0)	0.909
致密型乳腺	177 (11.8)	102 (16.2)	0.006
长期不良情绪	596 (39.8)	459 (72.9)	<0.001
月经初潮早于 12 岁	345 (23.0)	48 (7.6)	<0.001
闭经年龄晚于 50 岁	113 (7.5)	233 (37.0)	<0.001
无哺乳史	2.9 (14.0)	69 (11.0)	0.060
吸烟指数>400	10 (0.7)	58 (9.2)	<0.001
终生未妊娠	12 (0.8)	22 (3.5)	<0.001
睡眠质量差	327 (21.9)	359 (57.0)	<0.001

2.2 建立乳腺恶性肿瘤危险度评价模型

根据 Logistic 回归筛选出的变量,建立新的乳

表 2 乳腺恶性肿瘤危险因素的单因素与多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of patients with breast cancer

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P
年龄(岁)	1.13 (1.12~1.14)	<0.001	1.12 (1.10~1.13)	<0.001
BMI>25 kg/m ²	4.81 (3.88~5.97)	<0.001	2.84 (2.14~3.77)	<0.001
一级亲属患乳腺恶性肿瘤	1.92 (1.35~2.72)	<0.001	1.82 (1.11~3.00)	0.018
乳腺良性疾病手术史	0.97 (0.61~1.56)	0.900	-	-
致密型乳腺	1.44 (1.11~1.88)	0.007	2.09 (1.43~3.05)	<0.001
长期不良情绪	4.06 (3.31~4.98)	<0.001	4.04 (3.09~5.28)	<0.001
月经初潮早于 12 岁	0.28 (0.20~0.38)	<0.001	0.08 (0.55~1.28)	0.420
闭经年龄晚于 50 岁	7.19 (5.59~9.24)	<0.001	1.18 (0.83~1.68)	0.350
无哺乳史	0.76 (0.58~1.01)	0.060	-	-
吸烟指数>400	15.1 (7.65~29.7)	<0.001	5.50 (2.43~16.57)	<0.001
终生未妊娠	4.48 (2.20~9.11)	<0.001	6.21 (2.33~16.6)	<0.001
睡眠质量差	4.73 (3.87~5.77)	<0.001	3.81 (2.93~4.94)	<0.001

腺恶性肿瘤危险度评价模型如下:

$$P_i = y_i / (1 + y_i)$$

其中: $y_i = \exp(0.11 \text{ 年龄} + 1.043 \text{ BMI} > 25 \text{ kg/m}^2 + 0.6 \text{ 一级亲属患乳腺恶性肿瘤} + 0.737 \text{ 致密型乳腺} + 1.397 \text{ 长期不良情绪} + 1.704 \text{ 吸烟指数} > 400 + 1.827 \text{ 终生未妊娠} + 1.337 \text{ 睡眠质量差} - 7.592)$ 。将患者的相关信息代入该模型,可计算出该患者在这种情况下患乳腺恶性肿瘤的概率,从而为其防治提供参考意见。

2.3 与 Gail 模型的初步比较

通过 ROC 曲线比较可见,两个模型的曲线下面积分别为 0.901 和 0.594。根据公式比较曲线下面积,显示两曲线下面积差异 $P < 0.05$ 。分析结果表明本研究得到的乳腺恶性肿瘤危险度模型诊断效能较好,同时提示对于我国女性来说,用 Gail 模型进行乳腺恶性肿瘤危险度评价不一定很合适。且根据 ROC 曲线,显示本模型的最佳临界点为 0.251。(图 1,表 3)

2.4 模型的评价

将乳腺恶性肿瘤危险度评价模型中变量纳入 Fisher 判别分析,采用一致性检验验证结果见表 4。该判别函数特异度为 79.0%,敏感度为 84.4%。

3 讨论

本研究是首次针对环京津地区女性患者罹患乳腺恶性肿瘤风险进行研究。得到的模型,相比于 Gail 模型可更加准确地预测该地区女性是否罹患恶性乳腺肿瘤。

国内外关于乳腺恶性肿瘤危险因素报道较多,

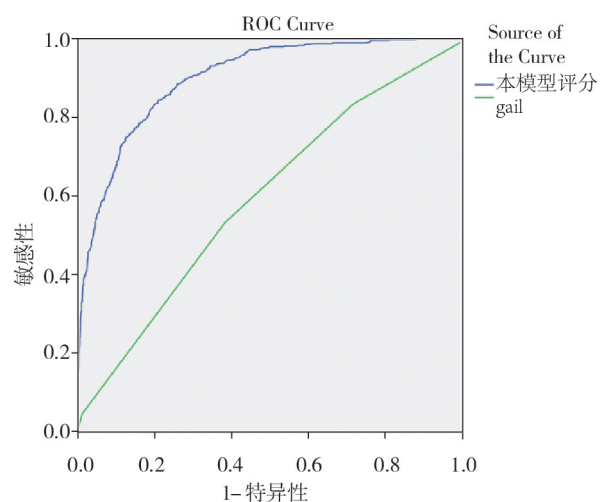


图 1 本研究模型与 Gail 模型 ROC 曲线

Figure 1 ROC of Gail and the present model

表 3 本研究模型和 Gail 模型 ROC 曲线下面积

Table 3 ROC of Gail and present model

模型	曲线下面积	标准误	临界值	95%CI	P 值
本研究模型	0.901	0.007	0.251	0.888~0.915	<0.001
Gail 模型	0.594	0.013	2.500	0.568~0.621	<0.001

表 4 判别效果的一致性检验

Table 4 Consistency of diagnosis [n(%)]

实际组别	预测组别		合计
	对照	病例	
对照	1 181(79.0)	313(21.0)	1 494(100.0)
病例	98 (15.6)	532(84.4)	630(100.0)

多认为与基因型和长期暴露于大量雌激素作用有关。本研究通过 Logistic 回归模型,筛选出乳腺恶性肿瘤的危险因素中突出的条件是:年龄、BMI>25 kg/m²、一级亲属患乳腺恶性肿瘤、因不良生活事件或情绪调节能力差导致长期不良情绪^[10]、睡眠质量差、终生未妊娠、吸烟指数>400、致密型乳腺^[11]。本研究结果中,女性终生未育是罹患乳腺恶性肿瘤最重要的危险因素,其患乳腺恶性肿瘤的危险性将增加 5.214 倍(OR=6.214)。另外,妇女吸烟指数>400 会增加患乳腺恶性肿瘤的风险^[12];此前研究同样表明乳腺肿瘤家族史与乳腺恶性肿瘤有关,尤以一级亲属患乳腺恶性肿瘤关系最为密切^[13]。

在此基础上,建立起乳腺恶性肿瘤危险度评价模型。通过计算和比较 ROC 曲线下面积,本研究得到的乳腺恶性肿瘤危险度评价模型诊断效能优于 Gail 模型。

1989 年, Mitchell Gail 通过对白人女性的研究得出了患乳腺恶性肿瘤几率的模型,并在其临床应用中验证了准确性^[3,4]。但是 Gail 模型在我国已有研究样本量相对受限,区域分散^[6-8],因此是否适用于我国值得探讨。根据本研究结果显示,本研究模型的诊断准确度更高,相比 Gail 更加适合环京津地区妇女的乳腺恶性肿瘤风险预测。

国内学者对我国其他地区乳腺恶性肿瘤危险度评价模型进行相关研究^[5,14],其经过筛选出的危险因素与本研究结果不尽相同,如上述提到的年龄、一级亲属患乳腺恶性肿瘤、因不良生活事件或情绪调节能力差导致长期不良情绪等因素持一致的意见;而睡眠质量差、终生未妊娠、致密型乳腺等因素,是本研究数据分析之后得出的对于环京津地区形成乳腺恶性肿瘤产生重要影响的因素,而这些条件在其他乳腺恶性肿瘤危险度评价模型研究中未被提及;另外一些因素如流产史、应用含有雌性激素药物或食品等没有成为本研究的危险因素,但其他研究后成为危险因素。这些原因考虑与我国地域广阔,民族众多,人群所处的自然环境、社会经济条件、以及认知程度不同等因素相关。本研究针对环京津地区的女性,评价该地区女性患乳腺恶性肿瘤危险度时,可能本研究模型较为合适。

本研究针对环京津女性进行了乳腺恶性肿瘤罹患风险的初步预测,通过新的模型,得到高于传统 Gail 模型准确性的预测方法。

[参考文献]

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials[J]. *The Lancet*, 2015, 386(10001): 1353-1361
- [2] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289
- [3] Gail MH, Constantino IP, Bryant I, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(21):1829
- [4] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81(24):1879
- [5] Bondy ML, Newman LA. Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail Model[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(17):1172-1173
- [6] 王越, 徐林, 沈春健, 等. Gail 乳腺癌风险评估模型的临床应用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(6):473-474
- [7] 李建梅, 王维, 李少英, 等. Gail 乳腺癌评估模型在乳腺癌社区预防的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(3): 414-417
- [8] 安丽营, 张开治, 张英丽, 等. Gail 和 Cuzick-Tyrer 乳腺癌风险评估模型应用的初探[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(5):945-946
- [9] 李正东, 成小林, 傅韵, 等. 上海妇女乳腺癌危险度评价模型的初步研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(11):2293-2296
- [10] Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient[J]. *Clin Psychiatry*, 1990, 51(7):12-17
- [11] Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, et al. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): 223
- [12] Kawai M, Malone KE, Tang MT, et al. Active smoking and the risk of estrogen receptor positive and triple negative breast cancer among women ages 20 to 44 years[J]. *Cancer*, 2014, 102(7):1026-1034
- [13] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease[J]. *Lancet*, 2001, 258(9291): 1389-1399
- [14] 潘晓平, 金曦, 丁辉, 等. 北京、广东两地妇女乳腺癌危险度评价模型的初步研究[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(11): 1469-1471

[收稿日期] 2017-01-27