

· 论著 ·

妊娠相关性乳腺癌发病危险因素的病例-对照研究*

谢岩桀¹ 曲妮娜² 刘核秀³ 毕梦露¹ 曹小丽^{2,*}

1.滨州医学院医学影像学院(山东 烟台 264003)

2.烟台毓璜顶医院超声科(山东 烟台 264000)

3.潍坊医学院医学影像学院(山东 潍坊 261021)

【摘要】目的 通过病例-对照研究探索妊娠相关性乳腺癌(pregnancy associated breast cancer, PABC)的发病危险因素。**方法** 选取烟台市毓璜顶医院2015年1月至2023年8月57例PABC患者作为PABC组,根据年龄按1:1频数匹配同期来我院查体的57例健康人群作为对照组,对比两组的月经生育史、二手烟史、恶性肿瘤家族史等,采用单因素及多因素Logistic回归分析筛选出PABC的独立危险因素。**结果** 单因素分析结果显示首次妊娠年龄、初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔、流产史、二手烟史、恶性肿瘤家族史与PABC的发生相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔($OR=1.461$, 95%CI: 1.006~2.122)、流产史($OR=2.775$, 95%CI: 1.109~6.942)、二手烟史($OR=2.857$, 95%CI: 1.111~7.351)、恶性肿瘤家族史($OR=5.424$, 95%CI: 1.215~24.212)是PABC的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔、流产史、二手烟史及恶性肿瘤家族史是PABC发病的独立危险因素,应尽早识别PABC高危人群,及时给予有效的干预和诊疗措施。

【关键词】 妊娠相关性乳腺癌; 危险因素; 病例-对照研究

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 省级自然科学基金资助项目(ZR2021MH398)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.029

A Case-control Study on Risk Factors of Pregnancy Associated Breast Cancer*

XIE Yan-jie¹, QU Ni-na², LIU He-xiu³, BI Meng-lu¹, CAO Xiao-li^{2,*}

1.School of Medical Imaging, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

2.Department of Ultrasound, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

3.School of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang 261021, Shandong Province, China

Abstract: Objective To investigate risk factors of pregnancy associated breast cancer(PABC) on the basis of case-control study. **Methods** 57 patients with PABC in Yantai Yuhuangding Hospital from January 2015 to August 2023 were selected as the PABC group, and 57 healthy people who were examined in our hospital as the control group, which were matched by age with a ratio of about 1:1.Demo graphic characteristics. The menstrual and reproductive history, second -hand smoking history, and family history of malignant tumors, and of the two groups were compared. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to screen out independent risk factors. **Results** Univariate analysis showed that age at first birth, the age interval between menarche and the first pregnancy(standardized age at first birth, SAFB), history of miscarriage, history of second -hand smoking, and family history of malignant tumors were statistically significant($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the age interval between menarche and the first pregnancy($OR=1.461$, 95%CI:1.006~2.122), history of miscarriage($OR=2.775$, 95%CI:1.109~6.942), history of second-hand smoking($OR=2.857$, 95%CI:1.111~7.351), and family history of malignant tumors($OR=5.424$, 95%CI:1.215~24.212)were independent risk factors for PABC($P<0.05$). **Conclusion** The age interval between menarche and the first pregnancy, history of miscarriage, history of second-hand smoking, and family history of malignant tumors are independent risk factors for the onset of PABC. It is necessary to identify high-risk groups of PABC as soon as possible and provide effective intervention and diagnosis and treatment measures in a timely manner.

Keywords: Pregnancy Associated Breast Cancer; Risk Factors; Case-control Study

妊娠相关性乳腺癌(pregnancy associated breast cancer, PABC)是指在妊娠期间或产后2年内发生的乳腺癌^[1],其发病率占全部乳腺癌的0.2%-3.8%^[2],仅次于宫颈癌,居妊娠合并肿瘤的第二位^[3]。据文献报道,PABC发病主要集中在32-38岁之间的女性^[4],且随着女性生育年龄的增长和乳腺癌患者的年轻化,PABC的发病率呈逐年升高趋势^[2]。另外,由于妊娠哺乳期乳腺发生体积增大、腺体密度增高等生理改变^[5],导致乳腺肿块在早期不易被发现,给临床诊治带来了诸多困难。本研究拟通过比较PABC患者与健康人群之间在初潮年龄、首次妊娠年龄、初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔(standardized age at first birth, SAFB)^[6]、妊娠次数、分娩次数、分娩方式、流产史、是否行母乳喂养、是否吸二手烟等方面的差异,筛查PABC发病的危险因素,为PABC的预防及早期诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2023年8月期间于烟台毓璜顶医

院诊断或治疗的PABC患者57例为PABC组。

纳入标准: 妊娠期或产后2年的患者;穿刺或手术组织病理结果诊断为乳腺癌患者;具有完整的病案资料。排除标准:有子宫切除手术史,不能判断月经状况;有卵巢手术治疗病史;既往有其他恶性肿瘤病史和治疗史(含对侧乳腺癌);资料不完整的患者。对照组纳入同期来我院进行查体的57例健康人群,采用病例对照研究设计,按1:1匹配,配对条件为:①与PABC组年龄±3岁;②妊娠期或产后2年内的女性。

1.2 研究方法 采用自编式调查问卷对入组的研究对象进行问卷调查:月经生育史(初潮年龄、月经天数、月经周期、首次妊娠年龄、妊娠次数、分娩次数、分娩方式、流产史、口服避孕药、哺乳史、哺乳时长)、二手烟史、恶性肿瘤家族史等信息。

1.3 质量控制 在调查开始前对调查员进行统一培训,统一问询方式,对入组的研究对象采取同等对待,保证资料的真实性和可靠性。调查问卷数据严格核对无误后录入统计软件,根据资料可信度对不合理数据进行取舍。

【第一作者】 谢岩桀,女,主治医师,主要研究方向:超声诊断与超声介入。E-mail: 295126404@qq.com

【通讯作者】 曹小丽,女,主任医师,主要研究方向:超声介入的基础与临床研究工作。E-mail: 617324523@qq.com

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0统计软件分析数据。单因素分析中，计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用t检验，非正态分布用中位数(四分位数)表示，组间比较采用秩和检验；计数资料以频数和百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。应用多因素Logistic回归分析并构建回归方程，确定PABC发生的独立危险因素。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PABC相关危险因素单因素分析 PABC组与对照组在首次妊娠年龄、SAFB、流产史、二手烟史、恶性肿瘤家族史中比较，差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。PABC组首次妊娠年龄(29.5 ± 4.2)岁

高于对照组(28.6 ± 3.5)岁。相较于对照组(14.7 ± 3.8)年，PABC组(16 ± 4.1)年的SAFB更长。PABC组中有流产史(56.1%)、二手烟史(40.4%)及恶性肿瘤家族史(22.8%)的患者分别较对照组占比(36.8%、19.3%、5.3%)多。两组在月经初潮年龄、月经周期、口服避孕药、哺乳史、哺乳时长、妊娠次数、分娩次数、分娩方式中，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1、表2。

2.2 PABC相关危险因素多因素分析 多因素Logistic回归分析结果显示，SAFB($OR=1.461$ ，95%CI: 1.006~2.122)、流产史($OR=2.775$ ，95%CI: 1.109~6.942)、二手烟史($OR=2.857$ ，95%CI: 1.111~7.351)、恶性肿瘤家族史($OR=5.424$ ，95%CI: 1.215~24.212)是PABC的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表1 PABC相关危险因素单因素分析(连续变量)

Factor	PABC group(n=57)	Control group(n=57)	t/z	P
Age(years)	34(31, 35)	33(31, 35)	-1.223	0.222
Age at menarche	13(13, 14)	14(13, 14)	-1.311	0.190
Number of menstrual days	5(5, 6)	6(5, 7)	-1.580	0.114
Menstrual cycle	28(28, 30)	30(28, 30)	-1.113	0.266
Age at first birth	30(26, 32)	28(26, 30)	-2.210	0.027 [*]
SAFB ^a	16.1±4.1	13.9±3.7	-3.027	0.003 [*]
哺乳时长	13.1±6.3	13.3±6.0	0.199	0.843

注：a初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔(standardized age at first birth, SAFB)；^{*} $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

表2 PABC相关危险因素单因素分析(分类变量)

Factor	PABC group(n=57)%	Control group (n=57)%	χ^2	P
Oral contraceptives			0.373	0.542
Yes	7(12.3)	5(8.8)		
No	50(87.7)	52(91.2)		
Family history of malignant tumors			7.270	0.007 [*]
Yes	13(22.8)	3(5.3)		
No	44(77.2)	54(94.7)		
Breastfeeding history			0.176	0.675
Yes	53(93.0)	55(96.5)		
No	4(7.0)	2(3.5)		
Second-hand smoking			6.035	0.014 [*]
Yes	23(40.4)	11(19.3)		
No	34(59.6)	46(80.7)		
The number of pregnancies			1.809	0.405
1	21(36.8)	27(47.4)		
2	20(35.1)	14(24.6)		
≥3	16(28.1)	16(28.1)		
The number of parturitions			0.051	0.975
1	43(75.4)	44(77.2)		
2	13(22.8)	12(21.1)		
3	1(1.8)	1(1.8)		
Mode of delivery			0.146	0.703
Spontaneous labor	33(57.9)	35(61.4)		
cesarean section	24(42.1)	22(38.6)		
abortion history			4.267	0.039 [*]
Yes	32(56.1)	21(36.8)		
No	25(43.9)	36(63.2)		

注：^{*} $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

表3 PABC相关危险因素多因素Logistic回归分析

Factor	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
Age at first birth	-0.194	0.195	0.994	0.319	0.823	0.562~1.207
SAFBa	0.379	0.190	3.972	0.046 [*]	1.461	1.006~2.122
abortion history	1.021	0.468	4.761	0.029 [*]	2.775	1.109~6.942
Second-hand smoking	1.050	0.482	4.741	0.029 [*]	2.857	1.111~7.351
Family history of malignant tumors	1.691	0.763	4.908	0.027 [*]	5.424	1.215~24.212

注：a初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔(standardized age at first birth, SAFB),^{*}P<0.05,差异有统计学意义。

3 讨论

PABC是妊娠期间常见的恶性肿瘤之一，具有T分期晚、腋窝淋巴结转移率高、雌激素受体和孕激素受体表达率低、侵袭性强等特点^[2]，严重影响母体和胎儿的健康。因此探索PABC发病的危险因素，对其进行早期干预，有助于降低PABC的发病率，改善其预后。

Li等^[7]研究表明初潮年龄和首次妊娠年龄是乳腺癌的危险因素，其发病机制大致相同，初潮早和首次妊娠晚都会增加未分化乳腺组织暴露于雌激素环境中的持续时间，进而增加乳腺癌的发病率。基于上述研究，本研究引入初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔(standardized age at first birth, SAFB)^[6]这一因素，分析SAFB与PABC发生的相关性，结果显示SAFB是PABC发病的独立危险因素。SAFB长，女性雌激素的暴露时间相应延长，使血清中雌二醇长期维持在较高水平^[8]，而雌激素可通过诱导基因的转录启动有丝分裂发生，还可以通过快速的非基因组效应(包括MAP激酶的激活)，或通过增加生长因子的产生从而增加MAP激酶的活性，促进乳腺癌细胞的增殖，其具有基因毒性的代谢产物可损伤DNA，引起基因突变，进而发展为乳腺癌^[9]。本研究未发现初潮年龄、首次妊娠年龄是PABC的危险因素，分析原因可能是样本量少，需要进一步扩大样本量证实初潮年龄、首次妊娠年龄对PABC的影响。

女性妊娠期间雌激素和孕激素水平增加，会诱导乳腺组织分化，成熟后的乳腺细胞具有更强的抗基因突变的能力，从而对乳腺提供了较长期的保护作用，特别是在经产妇中^[8,10]。但当终止妊娠时，雌激素和孕激素水平突然下降，导致乳腺细胞的生长终止，腺泡萎缩，此时未分化完全的乳腺上皮细胞更容易受到刺激而发生癌变^[11-12]。另有研究表明，在早期用于终止妊娠的药物含有抗孕激素^[13]，该物质可能会干扰人体内部激素环境，也会导致激素相关肿瘤的发生发展。本研究显示流产史是PABC的独立危险因素，有流产史的女性患PABC的风险增加。考虑到流产可增加PABC的发生风险，应加强对女性流产危害的宣教，尽量避免流产的发生，降低PABC的发生率。

本研究发现二手烟史及恶性肿瘤家族史是PABC的独立危险因素。既往研究表明二手烟史是女性乳腺癌发病的危险因素^[14]，而PABC作为乳腺癌的一种特殊类型，其发病也与二手烟具有相关性。当人体暴露于烟草烟雾中的多环烃、芳香胺和N-亚硝胺等内分泌干扰物环境时，这些内分泌干扰物可以在乳腺组织中形成特定的DNA加合物，从而损伤DNA^[15-16]，同时这些干扰物也可以干扰雌激素代谢，并诱导形成具有遗传毒性的雌激素代谢物^[17]，这都将增加女性患PABC的风险。肿瘤家族史与PABC发病的相关性在大部分国内外研究中得到证实。相较于健康人群，有肿瘤家族史的人群罹患PABC的风险增高^[18]，这与本研究的结果相一致。因此，在日常生活中，应尽量避免对二手烟的吸入，降低PABC的发病风险，同时对有二手烟史、肿瘤家族史的高危人群，应该提高警惕，定期规律查体，做到早发现、早治疗。

综上所述，初潮年龄与首次妊娠年龄的间隔、流产史、二手烟、恶性肿瘤家族史是女性PABC发病的独立危险因素，筛选PABC的危险因素，有助于识别高危人群、预防PABC的发生，并及时采取有效的干预和诊疗措施，降低PABC的发病率，改善患者的预后。

参考文献

[1] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting[J]. *European Journal of Cancer*, 2010, 46(18): 3158-3168.

[2] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 妊娠相关性乳腺癌临床诊治专家共识(2020版)[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(5): 321-325.

[3] Bajpai J, Simha V, Shylasree TS, et al. Pregnancy associated breast cancer (PABC): report from a gestational cancer registry from a tertiary cancer care centre, India[J]. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2021, 56: 88-95.

[4] Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, et al. Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 230: 222-227.

[5] 刘杰娜, 柳林, 梁文龙, 等. 妊娠期乳腺癌的研究现状及进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(2): 335-338.

[6] Warren Andersen S, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, et al. Reproductive windows, genetic loci, and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*[J]. *Annals of Epidemiology*, 2014, 24(5): 376-382.

[7] Li CI, Malone KE, Daling JR, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2008, 167(2): 230-239.

[8] 赖嘉怡, 吴思霞, 赖玲, 等. 妊娠期乳腺癌危险因素研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(23): 5605-5607.

[9] Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2018, 37(1): 10.1515/hmbci-2018-0019.

[10] Takeuchi T, Kitamura Y, Sobue T, et al. Impact of reproductive factors on breast cancer incidence: pooled analysis of nine cohort studies in Japan [J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(6): 2153-2163.

[11] Yuan X, Yi F, Hou C, et al. Induced abortion, birth control methods, and breast cancer risk: a case-control study in China[J]. *Journal of Epidemiology*, 2019, 29(5): 173-179.

[12] Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective[J]. *International Journal of Women's Health*, 2017, 9: 265-272.

[13] Yuan X, Yi F, Hou C, et al. Induced abortion, birth control methods, and breast cancer risk: a case-control study in China[J]. *Journal of Epidemiology*, 2019, 29(5): 173-179.

[14] Heberg J, Simonsen MK, Danielsen AK, et al. Joint tobacco smoking and alcohol intake exacerbates cancer risk in women- the Danish nurse cohort [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2019, 43: 101675.

[15] Wunder J, Pemp D, Cecil A, et al. Influence of breast cancer risk factors on proliferation and DNA damage in human breast glandular tissues: role of intracellular estrogen levels, oxidative stress and estrogen biotransformation[J]. *Archives of Toxicology*, 2022, 96(2): 673-687.

[16] He Y, Si Y, Li X, et al. The relationship between tobacco and breast cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 961970.

[17] Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, et al. Estrogens and the risk of breast cancer: a narrative review of literature[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20224.

[18] Kim YG, Jeon YW, Ko BK, et al. Clinicopathologic characteristics of pregnancy-associated breast cancer: results of analysis of a nationwide breast cancer registry database[J]. *Journal of Breast Cancer* 2017, 20(3): 264-269.

(收稿日期: 2024-03-25)

(校对编辑: 江丽华)