

• 基础理论与方法 •

乳腺癌风险评估与预测的模型及应用

胡政 李想 冯茂辉 储君君 谢伟

【导读】 乳腺癌风险评估与预测可以帮助临床医生评估采取预防性化疗或手术的必要性,并指导受试者的日常生活,达到减小患乳腺癌风险的目的。Gail、Claus、BRCAPRO 和 Cuzick-Tyrer 模型是常见的 4 种风险评估模型。文章对上述 4 种模型的建立、使用、优缺点及应用范围进行论述,并使用各模型对一名有乳腺癌家族史的受试者进行风险评估;各模型预测结果差异有统计学意义;到 45 岁,以上 4 种模型预测值及人群平均累积发病概率分别为 1.9%、11.8%、2.5%、5.0% 和 1.6%;而到 75 岁,分别为 20.2%、32.5%、13.1%、25.0% 和 8.5%,受试者有较高的乳腺癌发病风险。新模型的建立需要综合考虑各方面重要的风险因子,并进行大规模人群的验证研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 风险因子; 评估与预测; 数学模型

Models for risk assessment and prediction in breast cancer HU Zheng*, LI Xiang, FENG Mao-hui, CHU Jun-jun, XIE Wei. *Innovation Camp of College Students, School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China
Corresponding author: HU Zheng, Email: hubertlife@gmail.com

【Introduction】 In the areas of prevention and life skills counseling for breast cancer, risk assessment and prediction can assist clinicians to decide if chemoprevention or prophylactic surgery is needed or suggestions on improving the quality of life for their clients. Several mathematical models, namely Gail Model, Claus Model, BRCAPRO Model and Cuzick-Tyrer Model etc. have been developed to make predictions, clinically. This paper has reviewed the development, operation, advantage versus disadvantage and areas of application for the four models. Having family history of breast cancer, one subject was calculated on the risks by the four models and different results were found. Up to 45 years old, the accumulative risks from the four models and population risk were 1.9%, 11.8%, 2.5%, 5.0% and 1.6%, respectively. To 75 years old, they were 20.2%, 32.5%, 13.1%, 25.0% and 8.5%, respectively. The subject had a relatively high breast cancer risk during her lifetime. A new model is supposed to include a variety of important risk factors and to be validated by large scale of case-control samples. Incidence of breast cancer in China had significantly increased during the last ten years, but the research on developing assessment methods of breast cancer risk had never been reported, suggesting that the development of models for Chinese population is necessary.

【Key words】 Breast neoplasms; Risk factor; Assessment and prediction; Mathematical model

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1,2]。开发准确有效的早期诊断及预后检测方法,建立完善的普查制度和预防体系是防治乳腺癌及类似重大疾病的关键所在。乳腺癌风险评估与预测对于指导个体特别是高危人群的生活以减小患乳腺癌的风险具有重要意义,如评估受试者是否应该进行干预性化疗或手术。从 20 世纪 80 年代末起, Gail 等学者提出一系列评估和预测乳腺癌发病风险的模型^[3-6],其中 Gail 模型已经在发达国家得到广泛应用。基于这些模型研制出的测评工具可以很方便地对自身进行乳腺癌

风险评估和预测^[7-10]。

基本原理

乳腺癌是一种与多种因素相关的疾病,如环境因素、营养因素、生理因素、个人生活习惯以及遗传因素等。乳腺癌的危险因素是复杂的体系,对不同国家、地区的人而言,风险因子不是完全一致^[11]。提高乳腺癌风险预测准确性,很重要的一点是发现更多的风险因子,并综合考虑各风险因子在乳腺癌发病中的作用。风险因子可以概括为个人基本信息与生活习惯、激素/生育因素、个人乳腺疾病、乳腺癌患病家族史、易感基因等几个方面(表 1)。

乳腺癌风险评估与预测模型的建立首先即筛查重要的乳腺癌风险因子,这需要大规模病例-对照数据,可以通过调查问卷的方式获得;同时计算这些风

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.010.023

基金项目: 国家“863”项目(2006AA02Z347); 科技部国际科技合作项目(2009DFA31940)

作者单位: 430074 武汉, 华中科技大学生命科学与技术学院大学生科技创新基地(胡政、李想、储君君); 武汉大学中南医院肿瘤科(冯茂辉、谢伟)

通信作者: 胡政, Email: hubertlife@gmail.com

险因子对乳腺癌的相对风险;然后联合这些风险因子用统计学方法归纳和推导风险值的计算模型,但还需要用新的样本进行验证。目前广泛应用的评估模型有 Gail 模型、Claus 模型、BRCAPRO 模型和 Cuzick-Tyrer 模型等。

表1 乳腺癌危险因素和风险优势比

危险因素	风险优势比 (OR 值)	参考文献
个人基本信息与生活习惯		
年龄(≥50 岁 vs. <50 岁)	6.5	[12]
体重指数(BMI>26.65 vs. <22.27)	4.5	[13]
饮酒(≥30 g/d vs. 不喝酒)	1.32	[14]
吸烟(20 年以上 vs. 不吸烟)	1.8	[15]
激素/生育因素		
月经初潮年龄(<12 岁 vs. <14 岁)	1.2 ~ 1.5	[16]
初产年龄(>30 岁 vs. <20 岁)	1.3 ~ 2.2	[16]
绝经年龄(≥55 岁 vs. <55 岁)	1.5 ~ 2.0	[17]
激素替代性治疗	1.0 ~ 1.5	[18]
口服避孕药(≥1 年 vs. <1 年)	1.5	[19]
个人乳腺疾病		
乳腺活组织检查	1.5 ~ 1.8	[16]
非典型乳腺增生	4.0 ~ 4.4	[20]
乳腺摄影密度(≥75% vs. <10%)	4.7	[21]
乳腺癌家族史		
一级亲属	1.4 ~ 13.6	[16]
二级亲属	1.5 ~ 1.8	[22]
易感基因突变或多态位点		
BRCA1/2 突变	*	[23]
CHEK2 1100delC	3.20	[24]
ATM -111G>A(rs189037)	1.69	[25]

注: * 一生中患乳腺癌的风险达 50% ~ 70%

1. Gail 模型: 1989 年 Gail 等^[3]建立了最早的乳腺癌风险评估与预测的模型,即 Gail 模型。Gail 模型中采用的乳腺癌风险因子为年龄、月经初潮年龄、乳腺活检次数、初产年龄和一级家属(母亲、姐妹、女儿)中患乳腺癌个数。对 2852 例乳腺癌患者和 3146 名正常对照的临床信息做 logistic 回归处理,得到如下模型:

$$P = \frac{1}{1 + y}$$
$$y = \exp[-(-0.74\ 948 + 0.094\ 01\ x_1 + 0.529\ 26\ x_2 + 0.218\ 63\ x_3 + 0.958\ 30\ x_4 + 0.010\ 81\ x_5 - 0.288\ 04\ x_2x_3 - 0.190\ 81\ x_3x_4)]$$

式中参数 $x_1 \sim x_5$ 的赋值见表 2。

表2 Gail 模型中变量的定义和赋值

变量	赋值
x_1 月经初潮年龄(岁)	0=≥14, 1=12 ~ 13, 2= <12
x_2 乳腺活检次数	0=0, 1=1, 2=≥2
x_3 初产年龄(岁)	0=<20, 1=20 ~ 24, 2=25 ~ 29 或未婚育, 3=≥30
x_4 一级家属中患乳腺癌人数	0=0, 1=1, 2=≥2
x_5 年龄(岁)	0=<50, 1=≥50

注: x_2, x_3 : “乳腺活检次数”与“年龄”的交互效应; x_3, x_4 : “初产年龄”与“一级家属中患乳腺癌人数”的交互效应

在此基础上, Gail 又将模型进行扩展, 扩展后的模型可以预测不同年龄、不同危险因素情况下乳腺癌的患病概率。如年龄为 a 的妇女于年龄 $a + t$ 时患乳腺癌的概率为:

$$P\{a, \tau, r(t)\} = \int_a^{a+\tau} h_1(t) r(t) \exp\{-\int_a^t h_1(u) r(u) du\} \{S_2(t)/S_2(a)\} dt$$

其中 $r(t)$ 表示相对危险度; $h_1(t) = h_1^*(t)F(t)$, 表示经参数估计后得到的特定年龄乳腺癌发生概率, $h_1^*(t)$ 为特定年龄乳腺癌发生概率, $F(t)$ 为估计参数; $S_2(t) = \exp\{-\int_0^t h_2(u) du\}$, 表示竞争生存率, $h_2(t)$ 为排除因乳腺癌而死亡的概率。

该模型使危险度评价能够为乳腺癌防治工作提供更加丰富的信息。Gail 模型广泛应用于临床咨询和乳腺癌风险评估预测的研究中, 它的可靠性在一系列大规模人群中得到验证^[26-28]。

2. Claus 模型: Claus 模型的建立主要是用来评估遗传性乳腺癌的风险, 它建立在乳腺癌易感基因 *BRCA1* 和 *BRCA2* 发现之前, 但数据分析预测到乳腺癌易感基因座的存在^[4]。

假设 $R(x)$ 表示为某妇女于年龄 x 患乳腺癌的概率, 其母亲或姐妹于 x_r 年龄患乳腺癌。 G_k 表示该妇女具有基因型 k 的概率, G_{jk} 表示在其亲属具有基因型 k 的前提下, 该妇女具有基因型 j 的概率。定义 $F(x, \theta_k)$ 为具有基因型 k 的某女士在年龄 x 时患乳腺癌的累计风险平均值, 其中 F 表示正态分布, θ_k 为特定基因型的频率平均值和方差。 $f(x, \theta_k)$ 为正态分布的概率密度。则 $R(x)$ 可表示如下:

$$R(x) = \sum_j \sum_k F(x, \theta_j) \times G_{jk} \times \left[\frac{G_k \times f(x, \theta_k)}{\sum_k G_k \times f(x, \theta_k)} \right]$$

其中 j 和 k 表示基因型 AA、Aa 和 aa。

假设该妇女目前年龄 x , 到年龄 y 时的累计风险表示为 $RC(y | x)$, 即:

$$RC(y | x) = \frac{R(y) - R(x)}{1 - R(x)}$$

3. BRCAPRO 模型: Parmigiani 等^[5]拟合 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因的突变频率、突变基因携带者患乳腺癌的风险、亲属患乳腺癌状态(患、不患、未知)、一级二级亲属年龄等因素建立起一个贝叶斯模型, 即 BRCAPRO 模型。模型最主要解决两个问题:

(1) 给出受试者的家系遗传模式、家系患乳腺癌与未患乳腺癌情况, 评估受试者携带 *BRCA1/2* 突变的概率。用下式计算:

$$P[BRCA1, BRCA2 | fam.hist.] = \int P[BRCA1, BRCA2 | fam.hist., \theta, f_1, f_2] p(\theta, f_1, f_2 | publisheddata) df_1 df_2 d\theta$$

其中 $fam.hist.$ 表示患病家族史; f_1, f_2 分别表示人群中 $BRCA1$ 和 $BRCA2$ 的突变概率; θ 为不确定度, 通过蒙特卡罗模拟来确定;

$$P[BRCA1, BRCA2 | fam.hist., \theta, f_1, f_2] = \frac{P[BRCA1, BRCA2 | f_1, f_2] \times P[fam.hist. | BRCA1, BRCA2, \theta, f_1, f_2]}{P[fam.hist. | \theta, f_1, f_2]}$$

其中 $p(\theta, f_1, f_2 | publisheddata)$ 表示根据已报道数据得出的随机变量的概率分布。

(2) 评估携带 $BRCA1/2$ 突变的妇女一生中各个年龄段患乳腺癌的风险。携带者到年龄为 a 时的累积风险为: $R(a) = \alpha \int_0^a \frac{\beta^\nu}{\Gamma(\nu)} x^{\nu-1} e^{-\beta x} dx$; 其中参数 α 服从贝塔分布, 参数 β 和 ν 服从正态分布。

考虑到家族史和亲属不同 $BRCA1/2$ 突变情况时则用如下计算公式:

$$R(a | fam.hist.) = \sum_{i_1=0}^2 \sum_{i_2=0}^2 P[BRCA1 = i_1, BRCA2 = i_2 | fam.hist.] R(a | BRCA1 = i_1, BRCA2 = i_2)$$

4. Cuzick-Tyrer 模型: Cuzick-Tyrer 模型广泛综合家族史、内源雌类激素暴露、良性乳腺肿瘤及其他重要遗传、非遗传因素对个体进行乳腺癌风险评估^[6]。模型除了考虑 $BRCA1/2$ 外, 还拟合一个假设的低外显率基因 $BRCAX$, 增加了乳腺癌易感基因方面对乳腺癌的风险权重(表3)。另外, 模型还首次将体重指数、绝经年龄、激素替代性治疗和是否患有原位导管癌等重要风险因素加入模型中。

表3 Cuzick-Tyrer模型中6种可能的基因表现型和对乳腺癌的风险

表现型	描述	年龄段 t_1 到 t_2 患乳腺癌的风险
1	No $BRCA$ gene, no $BRCAX$	$S_0(t_2) - S_0(t_1)$
2	No $BRCA$ gene, at least one $BRCAX$	$S_0(t_2)' - S_0(t_1)'$
3	$BRCA1$ gene, no $BRCAX$	$S_1(t_2) - S_1(t_1)$
4	$BRCA1$ gene, at least one $BRCAX$	$S_1(t_2)' - S_1(t_1)'$
5	$BRCA2$ gene, no $BRCAX$	$S_2(t_2) - S_2(t_1)$
6	$BRCA2$ gene, at least one $BRCAX$	$S_2(t_2)' - S_2(t_1)'$

注: θ 表示低外显率基因 $BRCAX$ 对乳腺癌的风险

Cuzick-Tyrer 模型首先做了如下两个假设: 一是, 存在2个显性的基因座, 第1个基因座有正常、至少携带1个突变 $BRCA1$ 等位基因、至少携带1个突变 $BRCA2$ 等位基因且无突变 $BRCA1$ 基因等情形; 第2个基因座为低外显率基因 $BRCAX$, 有存在和不存在突变基因两种情形。二是, 由于同时携带突变的 $BRCA1$ 和 $BRCA2$ 基因的概率很小, 所以把同时携带

突变的 $BRCA1$ 和 $BRCA2$ 基因的情形看作为只携带突变 $BRCA1$ 基因的情形。所以基因表现型可表示为:

$$phenotype = \begin{pmatrix} no \\ BRCA1 \\ BRCA2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} no \\ yes \end{pmatrix}$$

No $BRCA$ gene=该基因座正常; $BRCA1$ phenotype=至少携带1个突变的等位基因; $BRCA2$ phenotype=至少携带1个突变 $BRCA2$ 等位基因且无突变 $BRCA1$ 基因。

用 $Pr(t_1, t_2)$ 表示某妇女从年龄 t_1 到 t_2 期间患乳腺癌的风险, 如下公式:

$$Pr(t_1, t_2) = 1 - [1 - \sum_{i=1}^6 p_i F_i(t_1, t_2)]^\alpha$$

其中 p_i 表示某女士具有表3中某个基因表现型的概率, 可以通过家族遗传史计算; $F_i(t_1, t_2)$ 表示已知某女士具有表现型 i 的情况下, 该女士在年龄段 t_1 至 t_2 患乳腺癌的概率; α 表示个人因素如体重指数、绝经年龄、激素替代性治疗对乳腺癌的风险。

4个模型所采用风险因子的比较见表4。

表4 4种乳腺癌风险评估模型的风险因子比较

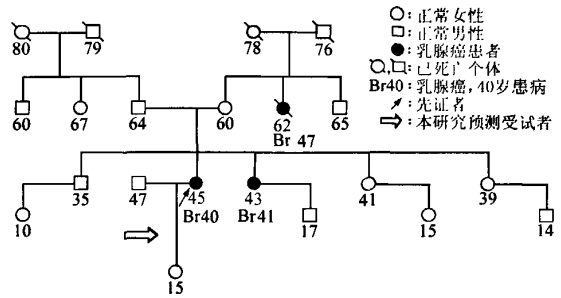
风险因子	Gail	Claus	BRCAPRO	Cuzick-Tyrer
个人基本信息				
年龄(20~70岁)	★	★	★	★
体重指数				★
激素/生育因素				
月经初潮年龄	★			★
初产年龄	★			★
绝经年龄				★
激素替代性治疗				★
个人乳腺疾病				
乳腺活组织检查	★			★
非典型乳腺增生	★			★
原位小叶癌				★
家族史				
一级亲属	★	★	★	★
二级亲属		★	★	★
亲属患病年龄		★	★	★
双侧乳腺癌			★	★
卵巢癌			★	★
男性乳腺癌			★	

注: ★: 模型采用了对应的风险因子

实例分析

本研究从武汉大学中南医院肿瘤科收集到一家族性乳腺癌病例, 家族中有3例乳腺癌患者, 先证者为一名45岁女性(系谱图1中箭头所指), 于2004年12月在中南医院就诊, 确诊为右乳浸润性导管癌。

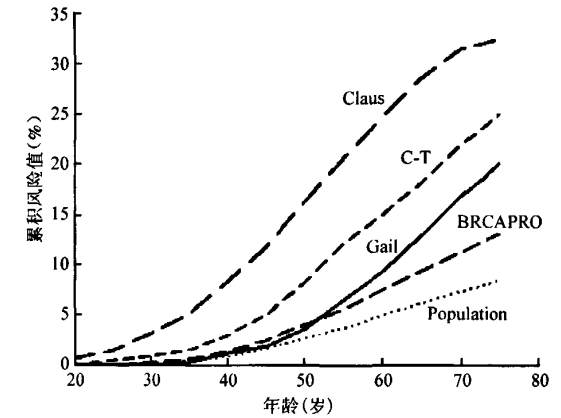
先证者女儿为本研究预测受试者,通过先证者调查其家族史信息及其女儿个人信息(图1)。本研究征得先证者本人知情同意。



注:符号下数字表示当前年龄或死亡年龄;受试者个人信息:年龄15岁,身高158 cm,体重67 kg,月经初潮年龄9岁,无激素替代性治疗,无非典型乳腺增生,无原位导管癌

图1 乳腺癌家族系谱图和受试者个人信息

CaGene5 软件集成了 BRCAPRO、Claus 和 Gail 等预测模型,可以从美国德克萨斯大学达拉斯西南医学中心网站上免费下载(<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/default.asp>)。基于 Cuzick-Tyrer 模型的 IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool (RiskFileCalc version 1.0) 由模型创建者 Jonathan Tyrer 教授提供。输入家族史信息和个人信息即可计算特定年龄的累积风险值,根据累积风险值绘制出各个模型累积风险预测值曲线(图2)。



注:从上至下依次为 Claus 模型、Cuzick-Tyrer (C-T) 模型、Gail 模型、BRCAPRO 模型和人群平均累积发病概率(依据欧美白种人数据)

图2 4种模型预测的累积风险值随年龄变化的曲线

各模型预测的风险值差异较大,整体预测值从大到小依次为 Claus 模型、Cuzick-Tyrer 模型、Gail 模型和 BRCAPRO 模型。到45岁,4种模型预测值及人群平均累积发病概率分别为11.8%、5.0%、1.9%、

2.5%和1.6%;而到75岁,分别为32.5%、25.0%、20.2%、13.1%和8.5%。受试者一生中患乳腺癌的风险相对比较高。

讨 论

乳腺癌风险评估与预测的模型自建立以来在临床风险评估与临床咨询方面得到重要应用,特别是 Gail 模型,已经成为美国临床评估采取干预性预防措施必要性的的重要手段。由于乳腺癌发病原因的复杂性和不同人种遗传背景的差异,这些模型都有着各自的缺陷和适用范围。

Gail 模型只考虑一级亲属中患乳腺癌个数,家族史信息较少,一般低估了有广泛家族史的个体患病风险;模型没有考虑家族患者发病年龄这个重要风险因素,而低年龄(<30岁)发病很有可能是由于携带致病基因造成的^[29],所以模型也低估了这部分人的风险。目前 Gail 模型已将人种由白种人扩展到美国黑人、西班牙人、亚裔美国人等人种。

Claus 模型的优点是考虑了最可靠的风险因子如患乳腺癌的一级亲属的人数和发病年龄。Gail 模型和 Claus 模型预测的结果存在不一致,偏差最大的主要是对未生产或进行多次良性乳腺活组织检查或父系有一级亲属患病的妇女的预测^[30,31]。目前, Claus 模型的应用局限于白人妇女中。

BRCAPRO 模型的优点在于包括了患癌和未患癌家属的信息,并且评估了家系中 BRCA1 和 BRCA2 基因的突变概率。BRCAPRO 模型最大的缺陷在于没有考虑非遗传的因素,只适用于对具有广泛家族史的个体进行评估。临床家族史验证表明,同其他模型相比它所预测的乳腺癌发病风险是最低的,这与本研究对受试者的预测结果一致。

Cuzick-Tyrer 模型广泛综合家族史、内源雌类激素暴露、良性乳腺肿瘤及其他重要遗传、非遗传因素对个体进行乳腺癌风险评估。目前 Cuzick-Tyrer 模型还没有像 Gail 和 Claus 模型已经进行大规模验证性研究, Amir 等^[29]用相同的样本验证上面4个模型, Cuzick-Tyrer 模型的准确度是最高的。

4种模型在本研究中预测值差异较大,主要原因是各模型考虑的风险因子不太一致(表4),而这些风险因子在不同人种中对乳腺癌的风险存在差异,此外模型中一些重要的参数如人群乳腺癌发病率在各人种间也存在明显差异。

模型的改进需要充分考虑各个方面重要的风险因子,并建立联合众多风险因子进行预测的数学方

法。近年来报道较多的乳腺摄影密度与乳腺癌密切相关,摄影密度 $\geq 75\%$ 对 $< 10\%$ 的风险优势比(OR)达 4.7^[21]。综合考虑这方面的风险因子,将生活习惯和家族病史的问卷调查同常规生理检测报告、遗传检测报告结合起来,共同构成更全面、更准确的乳腺癌风险预测模型。

目前这些模型在中国人种中的适用性还未得到验证。相对欧美发达国家,我国是乳腺癌低发区,但近年发病增长速度已接近甚至超过西方发达国家,从 2000—2005 年的 5 年里,我国乳腺癌发病率增长 38.5%^[32],并成为女性最常见的恶性肿瘤,开展乳腺癌风险评估与预测的研究具有现实意义。建立乳腺癌风险评估预测的模型需要筛查特异或重要的风险因子,确定相对风险值;另外需要可靠的人种发病率、BRCA1 和 BRCA2 基因的突变概率、携带突变并患乳腺癌的概率等数据。这些数据的获得需要进行大规模的病例-对照样本筛查,通常是上万例的样本,这在很大程度上限制了该研究的开展,因此,多研究机构、医院、疾病控制中心和社区服务中心的合作是必需的。

(感谢华中科技大学分子生物物理教育部重点实验室苏莉教授对本研究的支持与帮助)

参 考 文 献

- [1] American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2007—2008. Atlanta: American Cancer Society Inc, 2007.
- [2] Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. Breast Cancer Res, 2007, 9(5): 213.
- [3] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst, 1989, 81: 1879–1886.
- [4] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer, 1994, 73(3): 643–651.
- [5] Parmigiani G, Berry DA, Aquilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet, 1998, 62(1): 145–158.
- [6] Tyrer J, Dwy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med, 2004, 23(7): 1111–1130.
- [7] National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>.
- [8] National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Calculate Your Breast Cancer Risk. http://www.breastcancerprevention.org/raf_01.asp.
- [9] Halls S. Detailed Breast Cancer Risk Calculator. <http://www.halls.md/breast/risk.htm>.
- [10] Cuzick J. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>.
- [11] Yuan JM, Yu MC, Ross RK, et al. Risk Factors for Breast Cancer in Chinese Women in Shanghai. Cancer Res, 1988, 48(7): 1949–1953.
- [12] Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973—1996: tables and graphs. Bethesda, Md. National Cancer Institute, 1999.
- [13] Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. J Clin Oncol, 1998, 16(12): 3731–3735.
- [14] Zhang SM, Lee IM, Manson JE, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the women's health study. Am J Epidemiol, 2007, 165(6): 667–676.
- [15] Mechanic LE, Millikan RC, Player J, et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, smoking and breast cancer in African Americans and whites: a population-based case-control study. Carcinogenesis, 2006, 27(7): 1377–1385.
- [16] Rockhill B, Weinberg CR, Newman B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. Am J Epidemiol, 1998, 147(9): 826–833.
- [17] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(22): 1681–1685.
- [18] Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med, 1995, 332(24): 1589–1593.
- [19] Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, et al. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. Am J Epidemiol, 2009, 169(4): 473–479.
- [20] Edwards QT, Palomares M. Assessment of risk for breast cancer utilizing history and quantitative models in primary care. J Nurse Practitioners, 2008, 3: 361–369.
- [21] Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med, 2007, 356(3): 227–236.
- [22] Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: the Utah Population Database. JAMA, 1993, 270(13): 1563–1568.
- [23] Domchek SM, Eisen A, Calzone K, et al. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. J Clin Oncol, 2003, 21(4): 593–601.
- [24] Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: Meta-analyses of 26 000 patient cases and 27 000 controls. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 542–548.
- [25] Stredrick DL, Garcia-Closas M, Pineda MA, et al. The ATM missense mutation p.Ser49Cys(c.146C>G) and the risk of breast cancer. Hum Mutat, 2006, 27(6): 538–544.
- [26] Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(8): 600–607.
- [27] Newman LA, Rockhill B, Bondy ML, et al. Validation of the Gail breast cancer risk assessment model in African American women based on a multi-center case-control study of 3283 African American and 5974 white American women. ASCO Annual Meeting, 2002.
- [28] Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(18): 1541–1548.
- [29] Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the Family History Evaluation and Screening Programme. J Med Genet, 2003, 40(11): 807–814.
- [30] McGuigan KA, Ganz PA, Breat C. Agreement between breast cancer risk estimation methods. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(18): 1315–1317.
- [31] McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(4): 333–338.
- [32] Yang L, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(1): 243–250.

(收稿日期: 2009-03-03)

(本文编辑: 尹廉)