

不同生育史的女性乳腺癌患者临床特征及预后分析

余一雯¹, 李贺¹, 曹巍¹, 左婷婷², 杨雷³, 王宁³, 陈万青¹

(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042; 3. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 北京市肿瘤防治研究办公室, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: [目的] 分析不同生育史女性乳腺癌患者的净生存率以及生育史与乳腺癌死亡风险的关系。[方法] 回顾性收集北京市 4 所医院 2006—2010 年间北京户籍的女性乳腺癌患者首诊病例资料, 共纳入有生育史信息的患者 4 140 例, 同时对入组患者进行随访以获取全部患者的生存信息, 随访截至 2018 年 12 月 31 日。采用 SAS 软件进行统计学分析, 按生育史将乳腺癌患者分为 4 组 (未生育, 生育胎数=1, 生育胎数=2, 生育胎数 ≥ 3), 比较 4 组的临床病理特征, 并采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Log-rank 检验比较不同生育史组净生存率是否存在差异。最后采用单因素与多因素 Cox 比例风险模型分析不同生育史组患者乳腺癌死亡的风险。[结果] 临床病理特征分析显示, 育有 ≥ 3 胎的患者乳腺癌复发或转移的概率最高 (24.3%), 且分子分型中诊断为三阴性乳腺癌的概率也最高 (13.4%)。育有 1 胎、2 胎、 ≥ 3 胎的乳腺癌患者之间净生存率差异均有统计学意义, 育有 2 胎的乳腺癌患者 5 年净生存率明显低于育有 1 胎的患者 ($P<0.001$)。育有 ≥ 3 胎的患者 5 年净生存率明显低于育有 1 胎 ($P<0.001$) 和 2 胎 ($P=0.015$) 的患者。诊断年龄在 35~64 岁之间并控制其他潜在混杂因素后 Cox 回归分析得出, 生育胎数=2 组相比生育胎数=1 组 (参考组) 死亡风险增加 54.4% ($HR=1.544, 95\%CI: 1.061\sim 2.277$); 生育胎数 ≥ 3 组相比生育胎数=1 组 (参考组) 死亡风险增加 35.8% ($HR=1.358, 95\%CI: 0.650\sim 2.839$)。[结论] 生育史是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素, 生育次数越多, 乳腺癌生存率越低, 诊断年龄在 35~64 岁之间, 育有 2 胎的乳腺癌患者比育有 1 胎的患者, 乳腺癌死亡风险更高。

关键词: 乳腺癌; 临床病理特征; 净生存率; 预后; 生育史

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)12-0947-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.12.A011

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis in Female Breast Cancer Patients with Different Number of Parity

YU Yi-wen¹, LI He¹, CAO Wei¹, ZUO Ting-ting², YANG Lei³, WANG Ning³, CHEN Wan-qing¹

(1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital/Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 3. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing Office for Cancer Prevention and Control, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the association between parity and prognosis in female breast cancer patients. [Methods] Clinical data of 4 140 female patients with breast cancer admitted to 4 hospitals in Beijing from 2006 to 2010 were retrospectively reviewed. The patients were followed till December 31, 2018 to obtain their survival data. The patients were divided into four groups according to the number of parity (0, 1, 2 and ≥ 3), and the corresponding clinicopathologic characteristics were compared using SAS software. The survival of patients was analyzed with Kaplan-Meier method and Log-rank test was applied to compare the differences in survival rates among groups. The univariate and multivariate Cox proportional hazard models were applied to analyze the risk of breast cancer mortality. [Results] Patients with ≥ 3 parity had the highest probability of breast cancer recurrence/metastasis (24.3%), and the highest probability of having triple-

收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2021-11-29

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-2-004);

深圳医疗卫生三名工程 (SZSM201911015)

通信作者: 陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

negative breast cancer(TNBC) subtype(13.4%). There were significant differences in breast cancer survival among parous women with different parity, and the 5-year survival rate was negatively correlated with the number of parity ($P<0.05$). In patients with the diagnosis age of 35~64 years, the multivariate Cox regression analysis showed that compared with women with a parity=1, those with a parity=2 and parity ≥ 3 had an increased breast cancer mortality (HR=1.544, 95% CI: 1.061~2.277; and HR=1.358, 95% CI: 0.650~2.839) respectively. [Conclusion] Parity is an independent risk factor for the prognosis of female breast cancer patients. Among the parous women, the breast cancer survival rate was negatively associated with the number of parity.

Key words: breast cancer; clinicopathologic characteristics; survival rate; prognosis; parity

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,全球疾病负担研究显示,近年来大部分国家和地区乳腺癌的发病率呈现逐年上升的水平^[1]。中国女性的癌种构成中,乳腺癌发病率排第1位,死亡率排第6位,近年来乳腺癌发病增长速度加快,带来的疾病负担也呈现逐年加重的趋势^[2]。因此,从大数据角度对乳腺癌开展研究,不仅是提高国民健康水平、促进医疗资源合理分配的重要手段,对于人群健康的促进也具有重要的参考意义。

女性生育被认为是降低乳腺癌发病风险的保护因素,丹麦一项基于230万女性的前瞻性队列研究显示,妊娠时长 ≥ 34 周可有效降低乳腺癌的发病风险^[3],但生育史对乳腺癌预后转归的影响尚不明确。目前有研究显示,生育史对于乳腺癌的预后没有影响^[4-5],但其他一些研究报道多次生育也可导致乳腺癌的预后较差^[6-8]。生育对乳腺癌预后的影响医学界尚存在很大争议,因此也受到越来越多学者的关注。

为进一步探索生育史与乳腺癌预后的关联,分析不同生育史组乳腺癌患者的临床病理特征,我们开展了以医院为基础的多中心回顾性队列研究,收集了北京4所医院2006—2010年确诊的北京市户籍人口的乳腺癌患者,旨在为我国女性乳腺癌患者的诊疗策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取2006—2010年就诊于北京市4所医院(3所三级医院和1所二级医院)的乳腺癌患者共

5 044例。纳入标准:(1)北京市户籍的乳腺癌患者;(2)原发性、浸润性乳腺癌患者;(3)有生育史信息记录的乳腺癌患者。排除标准:(1)男性乳腺癌患者(16例);(2)生育史不明(635例);(3)结局不明(249例);(4)死因不明(4例)。经过筛选,总共4 140例乳腺癌患者纳入分析。按照乳腺癌患者的生育史分为(1)未生育;(2)生育胎数=1;(3)生育胎数=2;(4)生育胎数 ≥ 3 ,总共4个基本组别。

从北京市肿瘤登记处获取入组患者的临床资料,包括了发病信息、发病日期、病理类型、分化程度等常规登记信息。采用工作人员病例摘录的方式获取研究对象的性别、年龄、身高、体重、婚姻状况、初潮和绝经状况、吸烟和饮酒等基本信息以及包括肿瘤大小、肿瘤临床分期、组织学分级、病理类型、雌激素(estrogen receptor, ER)、孕激素(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)等临床特征资料。除了上述临床资料,也利用北京市肿瘤登记处人群随访系统采用被动随访的方式进行了患者随访资料的收集。随访信息包括是否死亡、具体死因和死亡日期、是否复发或转移、治疗方案等。随访截至2018年12月31日,中位随访时间为6.66年。

1.2 研究方法

利用统计学分析方法,采用SAS软件进行统计学分析。不同生育史的乳腺癌患者分为4组,4组之间比较分析临床特征,其中计数资料的比较采用 χ^2 检验,以百分率(%)形式表达。计量资料采用方差分析,以均数 $\pm$ 标准差表示。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并采用Log-rank检验比较不同生育史组

5 年净生存率是否存在差异 (净生存率在本研究中指在假设研究对象在不会因乳腺癌以外的任何原因死亡的前提下的存活率)。最后采用 Cox 比例风险模型进行单因素生存分析,计算不同生育史的乳腺癌患者的乳腺癌死亡风险,最终挑出具有临床和统计学意义的协变量,利用 Cox 比例风险模型进行多因素生存分析,计算在调整了协变量后的不同生育史的乳腺癌患者的乳腺癌死亡风险。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

4 140 例乳腺癌患者中 74 例乳腺癌患者未生育,生育有 1 胎的患者比例最大,为 2 823 例,占总患者人数的 68.2%,生育有 2 胎的患者有 861 例,育有 3 胎或 3 胎以上的患者有 382 例。

2.1 不同生育史乳腺癌患者的临床病理特征比较

不同生育史的女性乳腺癌患者肿瘤大小、组织学分级、临床分期、复发或转移均具有统计学意义 (均 $P<0.05$),其中,育有 ≥ 3 胎的患者乳腺癌复发或转移的概率最高,为 24.3%。此外,育有 ≥ 3 胎的患者在分子分型中诊断为三阴性乳腺癌的概率也最高,为 13.4% (Table 1)。

2.2 不同生育史的乳腺癌患者 5 年净生存率比较

在 4 140 例纳入研究的乳腺癌患者中,总死亡 735 例,647 例 (15.6%) 死于乳腺癌,88 例 (2.1%) 死于其他原因,乳腺癌患者 5 年的净生存率为 90.5% (95%CI:89.6%~91.4%)。其中,未生育的乳腺癌患者 5 年净生存率为 90.4% (95%CI:81.0%~95.3%),育有 1 胎的患者 5

年净生存率为 91.9% (95%CI:90.9%~92.9%),育有 2 胎的患者 5 年净生存率为 88.5% (95%CI:86.2%~90.5%),育有 ≥ 3 胎的患者 5 年净生存率为 84.8% (95%CI:80.7%~88.1%)。

不同生育史的乳腺癌患者净生存率差异有统计

Table 1 Clinicopathologic characteristics of female breast cancer patients [n(%)]

Characteristic	Number of parity				P
	0	1	2	≥ 3	
Tumor size(mm)					
≤ 2	29(39.2)	1512(53.6)	463(53.8)	178(46.6)	<0.001
2~5	21(28.4)	753(26.7)	238(27.6)	138(36.1)	
>5	4(5.4)	47(1.7)	17(2.0)	8(2.1)	
Unknown	20(27.0)	511(18.1)	143(16.6)	58(15.2)	
Pathological type					
Invasive ductal carcinoma	68(91.9)	2492(88.3)	724(84.1)	327(85.6)	0.018
Invasive lobular carcinoma	1(1.4)	90(3.2)	33(3.8)	10(2.6)	
Unknown	5(6.8)	241(8.5)	104(12.1)	45(11.8)	
Histological grade					
High grade	4(5.4)	214(7.6)	66(7.7)	26(6.8)	0.177
Intermediate grade	39(52.7)	1562(55.3)	463(53.8)	233(61.0)	
Low grade	20(27.0)	575(20.4)	165(19.2)	59(15.4)	
Unknown	11(14.9)	472(16.7)	167(19.4)	64(16.8)	
ER expression					
Positive	56(75.7)	1980(70.1)	583(67.7)	253(66.2)	0.146
Negative	14(18.9)	754(26.7)	253(29.4)	111(29.1)	
Unknown	4(5.4)	89(3.2)	25(2.9)	18(4.7)	
PR expression					
Positive	50(67.6)	1877(66.5)	548(63.6)	236(61.8)	0.226
Negative	20(27.0)	852(30.2)	287(33.3)	128(33.5)	
Unknown	4(5.4)	94(3.3)	26(3.0)	18(4.7)	
HER-2 expression					
Positive	20(27.0)	575(20.4)	160(18.6)	64(16.8)	0.343
Negative	40(54.1)	1771(62.7)	551(64.0)	248(64.9)	
Unknown	14(18.9)	477(16.9)	150(17.4)	70(18.3)	
Clinical stage					
Stage I	16(21.6)	841(29.8)	245(28.5)	85(22.3)	<0.001
Stage II	34(45.9)	1349(47.8)	403(46.8)	172(45.0)	
Stage III	17(23.0)	327(11.6)	110(12.8)	56(14.7)	
Stage IV	3(4.1)	58(2.1)	20(2.3)	11(2.9)	
Unknown	4(5.4)	248(8.8)	83(9.6)	58(15.2)	
Molecular subtype					
Luminal A	35(47.3)	1455(51.5)	450(52.3)	197(51.6)	0.490
Luminal B	14(18.9)	346(12.3)	91(10.6)	34(8.9)	
HER2-enriched	6(8.1)	226(8.0)	68(7.9)	29(7.6)	
Triple-negative	5(6.8)	314(11.1)	100(11.6)	51(13.4)	
Unknown	14(18.9)	482(17.1)	152(17.7)	71(18.6)	
Recurrence/metastasis					
Yes	14(18.9)	442(15.7)	180(20.9)	93(24.3)	<0.001
No	60(81.1)	2381(84.3)	681(79.1)	289(75.7)	

Table 2 Death cases and breast cancer survival rates

Number of parity	Median follow-up time (95%CI) (years)	Death cases ^a	5-year survival rate (95%CI)(%)	10-year survival rate (95%CI)(%)
0	9.6(9.4~9.8)	13	90.4(81.0~95.3)	82.0(71.0~89.1)
1	9.9(9.8~10.0)	383	91.9(90.9~92.9)	85.8(84.4~87.1)
2	9.9(9.7~10.2)	158	88.5(86.2~90.5)	80.9(78.0~83.5)
≥3	10.2(9.9~10.4)	93	84.8(80.7~88.1)	74.9(70.0~79.2)

Note :^a; Breast-cancer related death

学意义,即 Log-rank 计算得出,育有 2 胎的乳腺癌患者 5 年净生存率明显低于育有 1 胎的患者($P<0.001$);育有 ≥3 胎的患者 5 年净生存率明显低于育有 1 胎($P<0.001$)和 2 胎($P=0.015$)的患者(Table 3, Figure 1)。此外,育有 ≥1 胎的患者 5 年净生存率为 90.6%(95%CI: 89.6%~91.4%),略高于未生育的患者,但差异无统计学意义($P=0.694$)。

2.3 生育史与乳腺癌死亡风险的关系

单因素 Cox 回归分析显示,不同体质指数(BMI)、分子分型、分

化程度、临床分期、肿瘤大小、复发或转移和首次妊娠年龄比较,4 组不同生育史的乳腺癌患者死亡风险差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。在调整了上述具有统计学意义和具有临床意义的混杂因素后,以未生育的乳腺癌患者为参考组,有生育史的其他 3 组均具有更低的乳腺癌死亡风险,且均有统计学意义(均 $P\leq 0.05$)。生育胎数为 1、2、≥3 胎的患者乳腺癌死亡风险 HR 分别为 0.180(95% CI: 0.0428~0.760), 0.216(95%CI: 0.050~0.934) 和 0.227(95% CI: 0.051~1.016)。

以生育胎数=1 为参考组,单因素 Cox 回归分析显示生育胎数=2 组和生育胎数 ≥3 组的乳腺癌死亡风险更高(均 $P\leq 0.001$)。在调整了混杂因素后这种关联不具有统计学意义。但未生育组与生育胎数=1 组相比较,未生育组乳腺癌死亡风险 HR 更高($P=0.020$),HR 为 5.538(95%CI: 1.312~23.375)。

此外,单因素回归分析还显示诊断年龄也可能影响乳腺癌患者预后。一项基于同一人群开展的研究

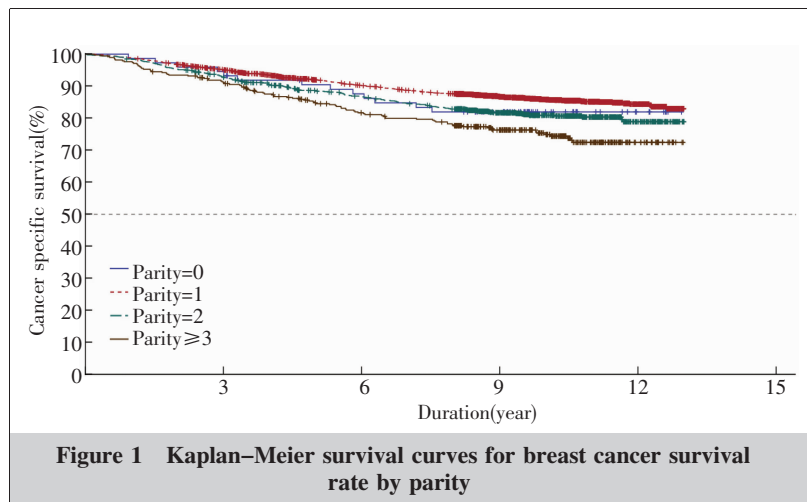


Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for breast cancer survival rate by parity

Table 3 Hazard ratio (HRs) and 95% confidence interval (CI) for number of parity

Number of parity	Breast cancer cases	Death cases ^a	P (unadjusted HR)	Unadjusted HR (95% CI)	P (adjusted HR)	Adjusted HR (95%CI)
Total with parity=0 as the reference						
0	74	13	(Ref)			
1	2823	383	0.357	0.771(0.444~1.341)	0.020	0.181(0.043~0.762)
2	861	158	0.820	1.068(0.607~1.880)	0.040	0.216(0.050~0.935)
≥3	382	93	0.194	1.469(0.822~2.624)	0.053	0.227(0.051~1.017)
Total with parity=1 as the reference						
0	74	13	0.357	1.296(0.746~2.253)	0.020	5.538(1.312~23.375)
1	2823	383	(Ref)			
2	861	158	0.001	1.384(1.150~1.666)	0.280	1.195(0.865~1.652)
≥3	382	93	<0.001	1.904(1.518~2.389)	0.297	1.260(0.816~1.945)
Age 35~64						
0	57	8	0.889	1.051(0.521~2.119)	0.977	0.000
1	2590	338	(Ref)			
2	562	112	<0.001	1.552(1.253~1.922)	0.024	1.554(1.061~2.277)
≥3	93	18	0.104	1.483(0.923~2.382)	0.416	1.358(0.650~2.839)

Note :^a; Breast-cancer related death

结果显示,诊断年龄为影响乳腺癌患者预后的独立因素,年轻和老年乳腺癌患者的预后均较差,但在35~64岁之间,诊断年龄与乳腺癌预后没有统计学意义的关联^[9]。基于此,本研究进一步在35~64岁这个年龄段单独开展多因素Cox回归分析以规避年龄对预后的影响,结果显示,生育胎数=2组相比生育胎数=1组(参考组)死亡风险增加54.4%(HR=1.544,95%CI:1.061~2.277);生育胎数≥3组相比参考组死亡风险增加35.8%(HR=1.358,95%CI:0.650~2.839)(Table 3)。

3 讨论

很多流行病学研究显示,生育次数多为乳腺癌发病的保护因素,但生育次数对乳腺癌患者的预后影响目前结论尚未确定^[10]。例如,Mackay等^[8,11]的研究结果显示,生育次数在5次以上的乳腺癌患者10年生存率要比生育次数少于5次的患者低51%($P=0.01$),但Nair等^[12-13]的研究结果显示不同生育史乳腺癌患者预后差异无统计学意义。美国一项基于4299名女性的人群病例对照研究结果显示,乳腺癌净生存率在未生育和生育女性中没有统计学差异^[14]。基于之前的研究结果,本研究进一步探索和验证了生育史与乳腺癌预后的关系。本研究结果显示,有生育史组与未生育组的乳腺癌患者相比较,净生存率差异没有统计学意义($P=0.694$)。但由于未生育组乳腺癌患者例数(74例)明显少于生育组(4066例),此结果有待未来收集更多数据进一步验证。

对于有生育史的乳腺癌患者,生育次数越多,5年净生存率和10年净生存率均越差。此结果与Mackay等^[8]的研究结果保持一致。诊断年龄、临床分期和分子分型是影响乳腺癌预后的重要因素,诊断年龄在<35岁与≥65岁的女性患者乳腺癌死亡风险更高,预后差^[9],中晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)和三阴性型乳腺癌患者生存率低,预后效果差^[15-16]。本研究中我们发现的生育胎数为0、1、2、≥3胎的乳腺癌患者平均诊断年龄分别为44.3、49.4、60.4和69.2岁,且诊断年龄差异具有统计学意义($P<0.001$),即随着生育胎数的增加,乳腺癌诊断年龄也随之增加。为了规避年龄对乳腺癌预后的影响,我们在诊断年龄为35~64岁的亚组人群中进行多因素Cox回归分析,

同时调整了临床分期和分子分型等其他混杂因素的干扰,结果显示,在有生育史的乳腺癌患者中,生育胎数=2组相比生育胎数=1组乳腺癌死亡风险增加54.4%,生育次数为影响乳腺癌预后的独立因素。此结果与目前国外开展的两项研究结果基本一致。Alsaker等^[6]基于16970例美国乳腺癌患者队列的研究结果显示,诊断年龄在50岁之前,生育≥4次的女性比生育1~2胎的患者生存率更低(HR=1.3,95%CI:1.1~1.6)。瑞典一项基于4453例女性乳腺癌的回顾性研究结果也显示,在按年龄和更年期状态分层的分析中,生育胎数≥4和乳腺癌死亡之间存在正相关(HR=1.5,95%CI:1.2~1.9)^[17]。

生育哺乳后乳腺组织的退化过程是促进肿瘤生长的重要因素。从妊娠、生育、哺乳至断奶这一退化过程与老年性退化不同,哺乳后乳腺组织经历由Stat3通路介导的细胞死亡期,进而发展成急性炎症反应期,最终进展为组织重塑期,但同时也激活组织中乳腺癌细胞的迁移和转移,促进肿瘤侵袭^[18-19]。此外,乳腺复旧过程,伴有淋巴组织再生,导致肿瘤周围淋巴管密度增高,继而增加淋巴结转移风险^[20]。这些研究部分解释了生育次数多的乳腺癌患者预后较差的分子机制。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性队列研究,患者资料的收集源于既往的临床诊疗资料,数据的完整性直接影响研究质量和研究结论,如未生育与生育胎数=1相比的乳腺癌死亡风险HR结果异常,原因为在35~64岁诊断年龄层,未生育的乳腺癌患者仅有57人并伴有多个变量缺失,未来进一步研究可通过倾向得分匹配(propensity score matching)来验证在其他协变量相似的情况下,生育和生育次数对于乳腺癌预后的影响。此外,有研究报道末次生育至乳腺癌确诊时间间隔<5年的乳腺癌患者生存结局较差,但相关信息本研究未给予收集,此类信息与具体的治疗方案信息的补全将能更好地解释生育与乳腺癌预后的关系^[13]。最后,本研究纳入对象来源于北京市4所医院,人群代表性和结果外推性有待考量。

综上所述,生育史是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素,生育次数越多,乳腺癌生存率越低,诊断年龄在35~64岁之间,育有2胎的乳腺癌患者比育有1胎的患者乳腺癌死亡风险更高。