



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(11):1285-1293.

· 专题研究 ·

年龄与三阴性乳腺癌临床病理特征及预后的关系

杨宏伟¹, 陈茂山¹, 李芳芳², 尹恒¹, 牟德武¹, 樊莉¹, 黄云辉¹

(四川省遂宁市中心医院 1. 乳腺甲状腺外科 2. 手术室, 四川 遂宁 629000)

摘要

背景与目的: 年龄与乳腺癌的发病、肿瘤生物学行为及预后密切相关, 是临床决策的重要参考因素。不同年龄反映了患者的不同生理状态, 由于三阴性乳腺癌(TNBC)缺失激素受体属于激素非依赖性, 年龄是否影响该类患者的诊疗决策和预后有待研究。本研究旨在探讨诊断年龄与TNBC患者临床病理特征、治疗策略及预后的关系。

方法: 从美国SEER数据库中提取2010—2016年经病理诊断为I-III期的TNBC患者的病例资料, 根据患者乳腺癌的诊断年龄将病例划分为18~39岁、40~49岁、50~59岁、60~69岁及≥70岁5组, 比较各年龄组间的临床病理特征及治疗差异, 采用多因素Cox比例风险模型分析年龄与患者的乳腺癌特异生存(BCSS)的关系并计算风险比(HR)和95%置信区间(CI)。

结果: 30 576例TNBC纳入分析, 中位年龄57岁(IQR: 48~67岁), 其中18~39岁3 007例(9.83%)、40~49岁6 071例(19.86%)、50~59岁8 097例(26.48%)、60~69岁7 176例(23.47%)和≥70岁6 225例(20.36%)。各年龄组患者间的诊断年份、种族、婚姻状态、肿瘤TNM分期、病理类型、组织学分级、手术治疗及是否放化疗的分布差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。随着诊断年龄的增加, 肿瘤T分期和N分期呈现降低, 组织学分级更好, 治疗保乳率更高而化疗率更低。中位随访32个月(IQR: 15~54个月), 乳腺癌相关死亡3 482例(11.39%), 各年龄段患者间的BCSS率差异有统计学意义($P<0.001$)。单因素Cox比例风险模型分析结果显示, 患者的诊断年龄、种族、婚姻状态、肿瘤T分期、淋巴结分期、肿瘤TNM分期、病理类型、组织学分级、手术治疗及放疗与BCSS明显有关(均 $P<0.05$), 化疗与BCSS无明显关系($P=0.284$)。多因素Cox模型的校正分析结果显示, 18~39岁($HR=1.00$, 95% $CI=0.88\sim1.13$, $P=0.990$)、40~49岁($HR=0.95$, 95% $CI=0.85\sim1.06$, $P=0.330$)和50~59岁($HR=1.03$, 95% $CI=0.93\sim1.14$, $P=0.597$)患者的BCSS与60~69岁患者比较差异无统计学意义, 而年龄≥70岁患者的BCSS较60~69岁患者差($HR=1.56$, 95% $CI=1.41\sim1.74$, $P<0.001$)。在不同诊断年份、TNM分期、手术方式和放化疗状态的亚组人群中, 年龄与BCSS的关系基本相似。

结论: TNBC患者的诊断年龄与预后存在相关性, 高龄(≥70岁)是患者的不良预后因素, 而18~69岁患者的预后基本相似。

关键词

三阴性乳腺癌; 发病年龄; 临床病理特征; 预后; SEER规划

中图分类号: R737.9

基金项目: 四川省卫健委科研基金资助项目(17PJ599); 四川省遂宁市中心医院科研课题基金资助项目(2019y11); 超声医学工程国家重点实验室开放基金资助项目(2020KFKT011)。

收稿日期: 2021-05-13; **修订日期:** 2021-10-17。

作者简介: 杨宏伟, 四川省遂宁市中心医院副主任医师, 主要从事乳腺癌基础与临床方面研究。

通信作者: 杨宏伟, Email: yhwsnch@163.com

Association of age at diagnosis with clinicopathologic features and prognosis in patients with triple-negative breast cancer

YANG Hongwei¹, CHEN Maoshan¹, LI Fangfang², YIN Heng¹, MOU Dewu¹, FAN Li¹, HUANG Yunhui¹

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery 2. Operating Room, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract

Background and Aims: Age is closely related to the incidence, biological behavior and prognosis of breast cancer, and is an important reference factor for clinical decision-making. Different ages reflect different physiological states of the patients. Since the absence of hormone receptors in triple-negative breast cancer (TNBC) is sex hormone-independent, whether age affects the treatment decisions and prognosis of these patients remains to be studied. This study was conducted to investigate the relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features, treatment strategies, and prognosis of TNBC patients.

Methods: The data of TNBC patients diagnosed as stage I to III during 2010 to 2016 were extracted from the SEER database. Patients were divided into five groups defined as 18–39 years, 40–49 years, 50–59 years, 60–69 years, and ≥ 70 years group, according to the age at diagnosis. Comparisons of clinicopathologic features and treatments were performed among different age-groups. Multivariate Cox proportional risk model was used to analyze the relationship between age at diagnosis and breast cancer specific survival (BCSS), and the hazard ratio (HR) with corresponding 95% confidence interval (CI) was calculated.

Results: A total of 30 576 TNBC patients with a median age of 57 years (IQR: 48–67 years) met the criteria were enrolled in the final analysis. Among them, 3 007 cases (9.83%) aged from 18 to 39 years old, 6 071 cases (19.86%) aged from 40 to 49 years old, 8 097 cases (26.48%) aged from 50 to 59 years old, 7 176 cases (23.47%) aged from 60 to 69 years old and 6 225 cases (20.36%) aged ≥ 70 years old. The distributions of diagnosis year, race, marital status, TNM stage, pathological type, histological grade, surgical treatment and radiotherapy or chemotherapy had significant difference among groups (all $P < 0.05$). With the increase of age at diagnosis, the T stage and N stage were declined, histological grade was improved, and the rates of mastectomy and chemotherapy were reduced. The median follow-up was 32 months (IQR: 15–54 months), and breast cancer-related death occurred in 3 482 cases (11.39%). The BCSS rate was statistically different among different age groups ($P < 0.001$). The univariate Cox proportional analysis showed that the age at diagnosis, race, marital status, T stage, lymph node stage, TNM stage, pathological type, histological grade, surgical treatment and radiotherapy were significantly associated with BCSS (all $P < 0.05$), but no significant connection was observed between the chemotherapy and BCSS ($P = 0.284$). The multivariate Cox analysis showed that patients with the age of 18–39 years (HR=1.00, 95% CI=0.88–1.13, $P = 0.990$), 40–49 years (HR=0.95, 95% CI=0.85–1.06, $P = 0.330$), and 50–59 years (HR=1.03, 95% CI=0.93–1.14, $P = 0.597$) had a similar BCSS with patients aged 60–69 years, while patients aged ≥ 70 years had a worse BCSS than those aged 60–69 years (HR=1.56, 95% CI=1.41–1.74, $P < 0.001$). The relationship between age at diagnosis and BCSS was similar in subgroup patients with different years of diagnosis, TNM stages, surgical treatment, radiation status, and chemotherapy status.

Conclusion: Age at diagnosis is significantly associated with the prognosis of TNBC, elder age (≥ 70 years old) is an independent poor prognostic factor, and the survival is similar among patients aged from 18 to 69 years old.

Key words

Triple Negative Breast Neoplasms; Age of Onset; Clinicopathologic Features; Prognosis; SEER Program

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤,发病率和病死率均位居女性恶性肿瘤首位,严重危害女性身心健康^[1]。随着对乳腺癌认识的不断深入,乳腺癌诊疗已进入基于分子分型的分类时代^[2-3]。根据免疫组化检测的雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)将乳腺癌划分为luminal型、HER-2型和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)等亚型^[2]。研究显示,乳腺癌患者的患病年龄与发病病因、肿瘤生物学特性及预后密切相关,临床中常把年龄作为临床决策的重要参考因素^[3-7]。Dorling等^[6]对60 466例乳腺癌和53 461例对照人群进行34个乳腺癌潜在发病相关基因进行分析,结果显示乳腺癌相关发病基因在不同年龄段患者的分布存在差异。不同年龄段乳腺癌的肿瘤特征亦存在一定差异,年轻乳腺癌更多为TNBC亚型,高龄患者luminal型更为常见^[7]。有研究^[8-9]发现,乳腺癌患者的诊断年龄与luminal型乳腺癌预后呈线“U”形关系。luminal型乳腺癌为激素依赖性亚型,该类乳腺癌需进行内分泌治疗,由于不同年龄患者体内的性激素水平存在生理性差异,此外不同年龄段患者的内分泌治疗方案亦有差异,这可能是不同年龄段luminal型乳腺癌的预后存在差异的重要原因^[8-10]。TNBC的ER、PR和HER-2均为阴性,缺乏ER和PR的表达属非激素依赖亚型,对内分泌治疗不敏感,具有发病年龄年轻、肿瘤侵袭性强及预后差的特点^[11]。国内两项单中心小样本回顾性研究^[12-13]显示,年轻TNBC较高龄患者的预后更差。然而,有研究^[8, 10]却提示高龄的激素受体(hormone receptor, HR)阴性患者较阳性患者的预后更差。由于TNBC与luminal型生物学特性和治疗策略存在显著不同,患者的患病年龄与TNBC的肿瘤特性及预后是否存在密切关系有待进一步研究。

美国癌症监测、流行病学和最终结果(the Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库是美国国立癌症研究所1973年建立的北美最具代表性的大型肿瘤登记数据库之一,包括18个登记站收集了覆盖约28%美国人口癌症患者的诊疗数据和随访数据,申请权限后可免费获取^[14]。因此,本研究利用SEER数据库中的大样本TNBC病例资料,回顾性分析患者乳腺癌的诊断年龄与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 病例来源

通过SEER*Stat(8.3.9版)软件提取美国SEER数据库(<https://seer.cancer.gov>)中符合以下纳入标准病例:(1)诊断年份为2010—2016年;(2)诊断年龄 ≥ 18 岁;(3)性别女;(4)病理诊断为乳腺癌;(5)单侧性肿瘤(6)乳腺癌为唯一肿瘤;(7)分子亚型为TNBC。符合以下任意一条的病例予以排除:(1)ICD-O-3编码 $\geq 8\ 800/3$ 的其他乳房恶性肿瘤;(2)病理类型为原位癌;(3)肿瘤TNM分期为IV期或分期未知;(4)乳房手术情况未知;(5)无随访数据。最终30 576例患者符合要求纳入分析。

1.2 研究指标与定义

提取所有病例的诊断年份、诊断年龄、种族、婚姻状况、肿瘤位置、病灶大小、病理类型、组织学分级、肿瘤TNM分期、ER状态、PR状态、HER-2状态、分子分型、淋巴结转移数、淋巴结清扫数、外科手术方式、是否化疗、是否放疗、生存时间及生存结局等资料。采用第7版美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)乳腺癌TNM分期系统对病例进行肿瘤分期^[15]。参照St. Gallen专家共识, TNBC定义为ER、PR及HER-2状态均为阴性;HR包括ER和PR,两者任一阳性则为HR阳性,两者均阴性则为HR阴性^[16]。病理类型划分为浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)和浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)/其他类型2类。本研究的生存终点乳腺癌特异生存(breast cancer-specific survival, BCSS)定义为确诊乳腺癌至因乳腺癌死亡的时间(月),非乳腺癌相关死亡或失访病例作为删失数据。

1.3 统计学处理

根据患者乳腺癌诊断年龄将病例划分为18~39岁、40~49岁、50~59岁、60~69岁及 ≥ 70 岁5组。计量资料以中位数及四分位间距(interquartile range, IQR)进行统计描述。患者临床病理特征均转换为分类资料,采用率(%)进行统计描述,各年龄组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存率比较采用Log-rank检验。采用单因素Cox比例风险模型进行预后相关因素分析, $P < 0.1$ 及临床考虑有意义的变量进入多因素Cox模型进行独立预后因素分析并计算风险比(hazard

ratio, *HR*) 及对应的 95% 置信区间 (confidence interval, *CI*)。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析应用 Stata SE15.0 软件完成。

2 结果

2.1 纳入病例特征

30 576 例患者纳入分析, 中位年龄 57 岁 (*IQR*: 48~67 岁), 其中 18~39 岁 3 007 例 (9.83%)、

40~49 岁 6 071 例 (19.86%)、50~59 岁 8 097 例 (26.48%)、60~69 岁 7 176 例 (23.47%) 和 ≥ 70 岁 6 225 例 (20.36%)。各年龄组患者间的诊断年份、种族、婚姻状态、肿瘤 TNM 分期、病理类型、组织学分级、手术治疗及是否放化疗的分布差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。年轻患者较高龄患者的肿瘤 T 分期更高、淋巴结转移率更高、肿瘤 TNM 分期更晚、组织学分级更差、乳房全切率更高及接受化疗率更高 (表 1)。

表 1 各年龄段 TNBC 临床病理特征对比 [*n* (%)]

Table 1 Comparison of clinicopathologic features among different age groups of TNBC patients [*n* (%)]

临床病理特征	18~39岁	40~49岁	50~59岁	60~69岁	≥ 70 岁	<i>P</i>
诊断年份						
2010—2013	1 678(55.80)	3 600(59.30)	4 692(57.95)	4 004(55.80)	3 455(55.50)	<0.001
2014—2016	1 329(44.20)	2 471(40.70)	3 405(42.05)	3 172(44.20)	2 770(44.50)	
种族						
白种人	2 079(69.14)	4 183(68.90)	5 500(67.93)	5 104(71.13)	4 806(77.20)	<0.001
黑种人	609(20.25)	1 322(21.78)	1 948(24.06)	1 477(20.58)	955(15.34)	
其他	295(9.81)	535(8.81)	598(7.39)	545(7.59)	438(7.04)	
未知	24(0.80)	31(0.51)	51(0.63)	50(0.70)	26(0.42)	
婚姻状态						
已婚	1 651(54.91)	3 676(60.55)	4 664(57.60)	3 977(55.42)	2 534(40.71)	<0.001
未婚	1 220(40.57)	2 138(35.22)	2 981(36.82)	2 825(39.37)	3 359(53.96)	
未知	136(4.52)	257(4.23)	452(5.58)	374(5.21)	332(5.33)	
肿瘤 T 分期						
T1	819(27.24)	2 244(36.96)	3 532(43.62)	3 666(51.09)	2 968(47.68)	<0.001
T2	1 638(54.47)	2 908(47.90)	3 558(43.94)	2 696(37.57)	2 410(38.71)	
T3	375(12.47)	663(10.92)	641(7.92)	447(6.23)	461(7.41)	
T4	175(5.82)	256(4.22)	366(4.52)	367(5.11)	386(6.20)	
淋巴结分期						
N0	1 740(57.86)	3 704(61.01)	5 291(65.35)	5 069(70.64)	4 419(70.99)	<0.001
N1	916(30.46)	1 720(28.33)	1 992(24.60)	1 502(20.93)	1 194(19.18)	
N2	195(6.48)	376(6.19)	515(6.36)	361(5.03)	370(5.94)	
N3	156(5.19)	271(4.46)	299(3.69)	244(3.40)	242(3.89)	
TNM 分期						
I	613(20.39)	1 778(29.29)	2 955(36.49)	3 174(44.23)	2 615(42.01)	<0.001
II	1 785(59.36)	3 195(52.63)	2 861(47.68)	2 996(41.75)	2 616(42.02)	
III	609(20.25)	1 098(18.09)	1 281(15.82)	1 006(14.02)	994(15.97)	
病理类型						
IDC	2 772(92.18)	5 555(91.50)	7 344(90.70)	6 394(89.10)	5 374(86.33)	<0.001
ILC/其他	235(7.82)	516(8.50)	753(9.30)	782(10.90)	851(13.67)	
组织学分级						
G1	12(0.40)	72(1.19)	138(1.70)	170(2.37)	192(3.08)	<0.001
G2	256(8.51)	657(10.82)	1 212(14.97)	1 436(20.01)	1 419(22.80)	
G3	2 617(87.03)	5 117(84.29)	6 472(79.93)	5 328(74.25)	4 402(70.71)	
未知	122(4.06)	225(3.71)	275(3.40)	242(3.37)	212(3.41)	

表 1 各年龄段 TNBC 临床病理特征对比 [n (%)] (续)

Table 1 Comparison of clinicopathologic features among different age groups of TNBC patients [n (%)] (continued)

临床病理特征	18~39岁	40~49岁	50~59岁	60~69岁	≥70岁	P
局部手术治疗						
未手术	197(6.55)	360(5.93)	394(4.87)	321(4.47)	362(5.82)	
保乳术	917(30.50)	2 645(43.57)	4 316(53.30)	4 222(58.84)	3 351(53.83)	<0.001
乳房全切	1 893(62.95)	3 066(50.50)	3 387(41.83)	2 633(36.69)	2 512(40.35)	
放疗						
无	1 632(54.27)	3 057(50.35)	3 737(46.15)	3 156(43.98)	3 403(54.67)	
有	1 375(45.73)	3 014(49.65)	4 360(53.85)	4 020(56.02)	2 822(45.33)	<0.001
化疗						
无	219(7.28)	693(11.41)	1270(15.68)	1 633(22.76)	3 510(56.39)	
有	2 788(92.72)	5 378(88.59)	6 827(84.32)	5 543(77.24)	2 715(43.61)	<0.001

2.2 生存分析

中位随访 32 个月 (IQR: 15~54 个月), 乳腺癌相关死亡 3 482 例 (11.39%)。各年龄段患者诊断后 1~5 年的 BCSS 率见表 2, 60~69 岁患者的 BCSS 高于其他年龄段患者。单因素 Cox 比例风险模型分析结果显示, 患者的诊断年龄、种族、婚姻状态、肿瘤 T 分期、淋巴结分期、肿瘤 TNM 分期、病理类型、组织学分级、手术治疗及放疗与 BCSS 存在相关性 (均 $P < 0.05$), 化疗与 BCSS 无明显关系 ($P = 0.284$)。预后相关因素及临床考虑有意义的变量 (是否化疗) 进入多因素 Cox 比例风险模型模型, 因肿瘤 T 分期、淋巴结分期与肿瘤 TNM 分期存在重叠效应, 仅将肿瘤 TNM 分期纳入模型。多因素 Cox 模型校正种族、婚姻状态、肿瘤 TNM 分期、病理类型、组织学分级、局部手术治疗、放疗和化疗后的分析结果显示, 18~39 岁 ($HR = 1.00$, $95\% CI = 0.88 \sim 1.13$, $P = 0.990$)、40~49 岁 ($HR = 0.95$, $95\% CI = 0.85 \sim 1.06$, $P = 0.330$) 和 50~59 岁 ($HR = 1.03$, $95\% CI = 0.93 \sim 1.14$, $P = 0.597$) 患者的 BCSS 与 60~69 岁患者差

异无统计学意义, 而年龄 ≥ 70 岁患者的预后较 60~69 岁差 ($HR = 1.56$, $95\% CI = 1.41 \sim 1.74$, $P < 0.001$) (表 3)。患者的婚姻状态、种族、肿瘤 TNM 分期、组织学分级、手术治疗及放化疗是 TNBC 患者的独立预后因素 (表 3)。

根据患者的临床病理特征将病例划分为不同亚组, 以 60~69 岁年龄段作为参照基线 ($HR = 1$) 采用多因素 Cox 模型分析其他年龄段对患者 BCSS 的影响。在所有不同诊断年份、肿瘤分期、手术质量及放化疗状态的亚组病例中, 年龄 ≥ 70 岁患者的 BCSS 均较 60~69 岁患者差 (均 $P < 0.05$) (图 1)。

Log-rank 检验结果显示, 各年龄组患者间的 BCSS 差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 2A); 在 III 期患者中 50~59 岁较基线年龄段患者的预后差 ($HR = 1.18$, $95\% CI = 1.01 \sim 1.37$, $P = 0.032$) (图 2B), 在未化疗人群中 18~39 岁 ($HR = 0.51$, $95\% CI = 0.32 \sim 0.82$, $P = 0.006$) 和 40~49 岁 ($HR = 0.74$, $95\% CI = 0.55 \sim 0.99$, $P = 0.043$) 患者的 BCSS 优于 60~69 岁患者 (图 2C)。

表 2 各年龄段 TNBC 患者 1~5 年的 BCSS 率 [% (95% CI)]

Table 2 The 1- to 5-year BCSS rated in different age groups of TNBC patients [% (95% CI)]

年龄分组	1年	2年	3年	4年	5年
18~39岁	97.82(97.18~98.31)	90.35(89.06~91.50)	84.67(83.02~86.17)	81.86(80.02~83.55)	80.10(78.09~81.95)
40~49岁	97.75(97.32~98.12)	92.18(91.38~92.91)	87.70(86.67~88.64)	84.65(83.48~85.75)	82.74(81.43~83.96)
50~59岁	97.81(97.44~98.12)	92.66(91.99~93.28)	88.52(87.66~89.32)	85.50(84.81~86.73)	83.50(82.37~84.58)
60~69岁	97.72(97.32~98.06)	93.33(92.65~93.95)	89.70(88.82~90.51)	87.46(86.46~88.40)	85.51(84.36~86.58)
≥70岁	94.09(93.43~94.68)	88.12(87.18~89.00)	83.59(82.45~84.67)	80.42(79.12~81.65)	78.21(76.75~79.59)

表3 TNBC预后的单因素和多因素变量Cox分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox analysis of prognostic factors for TNBC patients

临床病理因素	单因素Cox分析		多因素Cox分析		临床病理因素	单因素Cox分析		多因素Cox分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄分组(岁)					肿瘤TNM分期				
18~39	1.41(1.24~1.59)	<0.001	1.00(0.88~1.13)	0.990	I	1	—	1	—
40~49	1.20(1.08~1.33)	0.001	0.95(0.85~1.06)	0.330	II	3.37(3.01~3.78)	<0.001	3.20(2.85~3.60)	<0.001
50~59	1.12(1.01~1.24)	0.026	1.03(0.93~1.14)	0.597	III	12.71(11.36~14.23)	<0.001	11.12(9.84~12.57)	<0.001
60~69	1	—	1	—	病理类型				
≥70	1.71(1.55~1.89)	<0.001	1.56(1.41~1.74)	<0.001	IDC	1	—	1	—
诊断年份					ILC/其他	1.18(1.06~1.31)	0.002	0.96(0.86~1.07)	0.474
2010—2013	1	—	—	—	组织学分级				
2014—2015	1.07(0.98~1.17)	0.118	—	—	G1	1	—	1	—
种族					G2	2.49(1.62~3.82)	<0.001	1.79(1.16~2.75)	0.008
白种	1	—	1	—	G3	3.56(2.34~5.42)	<0.001	2.20(1.45~3.36)	<0.001
黑种	1.29(1.19~1.39)	<0.001	1.18(1.09~1.28)	<0.001	未知	4.85(3.11~7.57)	<0.001	2.33(1.49~3.64)	<0.001
其他	0.86(0.75~0.98)	0.029	0.84(0.73~0.96)	0.013	手术治疗				
未知	0.12(0.03~0.46)	0.002	0.11(0.03~0.43)	0.002	未手术	1	—	1	—
婚姻状态					保乳术	0.15(0.13~0.16)	<0.001	0.31(0.27~0.35)	<0.001
已婚	1	—	1	—	乳房全切	0.35(0.31~0.38)	<0.001	0.42(0.38~0.47)	<0.001
未婚	1.42(1.32~1.52)	<0.001	1.11(1.04~1.19)	0.003	放疗				
未知	1.19(1.02~1.39)	0.023	1.06(0.91~1.24)	0.451	无	1	—	1	—
肿瘤T分期					有	0.76(0.71~0.81)	<0.001	0.90(0.83~0.97)	0.006
T1	1	—	—	—	化疗				
T2	2.72(2.48~2.99)	<0.001	—	—	无	1	—	1	—
T3	6.60(5.92~7.37)	<0.001	—	—	有	0.96(0.89~1.04)	0.284	0.73(0.66~0.79)	<0.001
T4	12.92(11.56~14.45)	<0.001	—	—					
淋巴结分期									
N0	1	—	—	—					
N1	3.02(2.79~3.27)	<0.001	—	—					
N2	5.65(5.10~6.26)	<0.001	—	—					
N3	9.87(8.90~10.95)	<0.001	—	—					

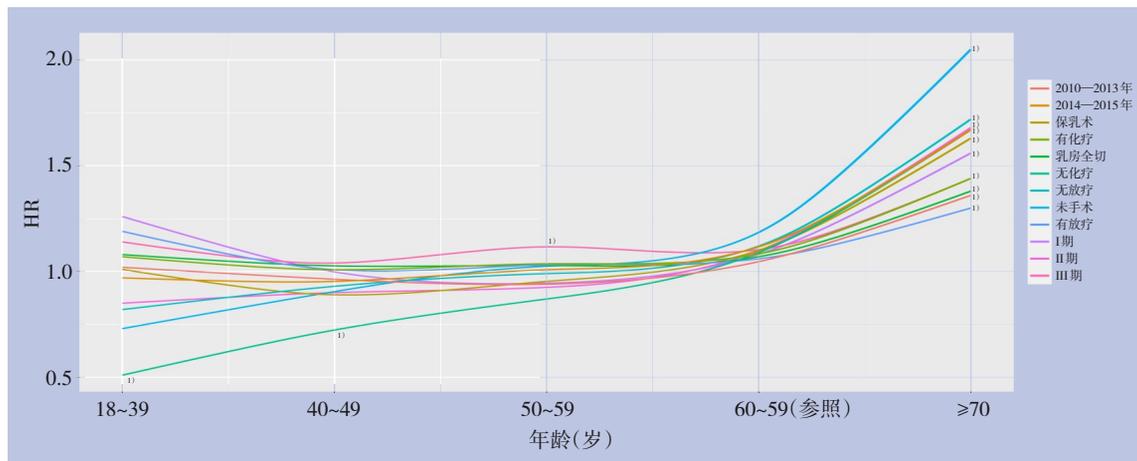


图1 不同临床病理特征及治疗亚组患者各年龄段较60~69岁患者BCSS的HR 1) P<0.05

Figure 1 HR of BCSS compared to 60~69 years group of subgroups of TNBC patients with different clinicopathologic features and treatments 1) P<0.05

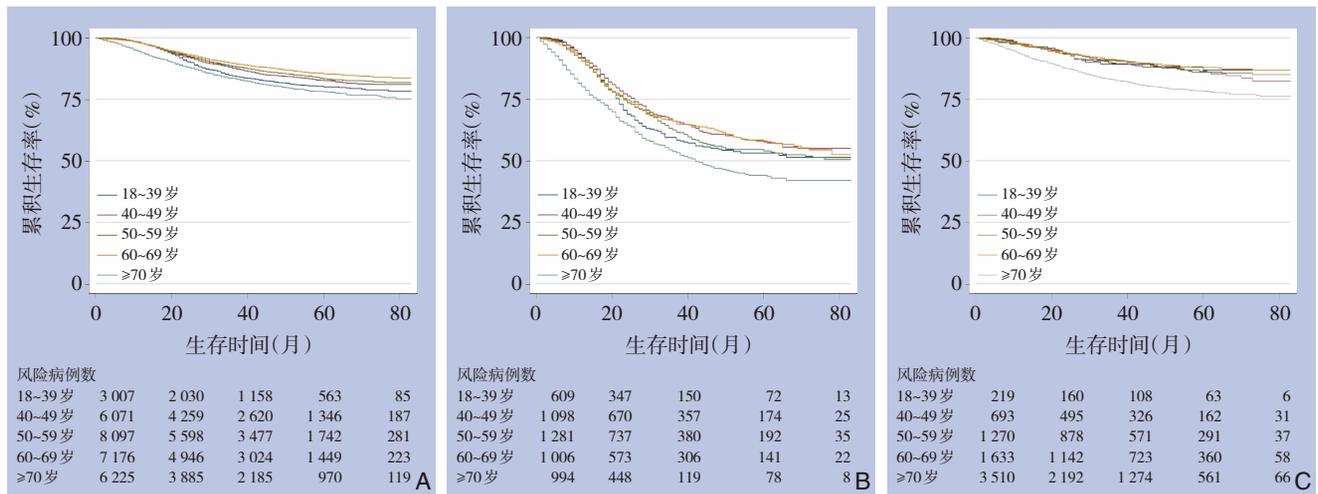


图2 不同年龄段TNBC的BCSS曲线 A: 全部患者; B: III期患者; C: 无化疗患者

Figure 2 BCSS curves of different age groups of TNBC patients A: Total patients; B: Stage III patients; C: Patients without chemotherapy

3 讨论

乳腺癌患者的患病年龄一定程度可反映了肿瘤的发病病因、生物学特性及预后，然而年龄与不同乳腺癌亚型间的关系并不相同。本研究利用SEER数据库的大样本数据分析年龄与TNBC亚型患者的肿瘤特征、治疗和预后的关系，结果显示随着患者诊断年龄的增加，肿瘤分期和组织学分级呈现降低，而治疗上保乳率更高、化疗率更低；生存分析结果提示相比60~69岁患者，年龄≥70岁患者的BCSS更差，而18~39岁、40~49岁和50~59岁年龄段患者的BCSS与之相似。

TNBC亚型在所有乳腺癌中占比约为12%~17%，较其他亚型具有侵袭性更强、易发生远处转移及预后更差的特点，治疗以局部手术、放疗和全身化疗为主^[3, 11]。由于TNBC的高侵袭性特点及治疗手段有限，对该类患者的治疗时常进行升阶梯治疗，更多会选择乳房全切、选择更强的化疗方案及放宽化疗指征^[2-3, 17]。常把年龄作为患者是否选择升阶治疗的参考因素，本组数据也证实年龄<40岁患者较60岁以上患者的保乳率低（30.5% vs. 56.5%）、化疗率更高（92.7% vs. 53.5%）。对年轻TNBC的治疗较高龄患者更为激进，考虑原因是该年龄段患者较年轻患者携带乳腺癌易感基因比例更高、诊断时分期更晚、肿瘤组织分化差、肿瘤侵袭性更强及预后更差，担心治疗不足而影响预后^[18-21]。然而，本研究经校正临床病理特征及治

疗因素后，年轻患者较年轻患者并未增加乳腺癌死亡风险。Syed等^[22]对高龄和年轻TNBC的生物学行为及预后进行分析，结果发现两组患者的生物学行为存在一定差异，但远期生存未见差异。国内学者曹希等^[12]将317例TNBC根据年龄将患者划分为≤40岁和>40岁两组，结果提示低龄组患者预后较差。另一项研究^[23]将1 930例TNBC划分为≥40岁和<40岁两组，分析显示年龄与局部复发和远处转移未见显著相关性。由于以上该研究年龄分组跨度较大，各组患者间可能存在一定的病例选择偏倚。Freedman等^[24]分析了患者的年龄对乳腺癌特异生存的影响，结果显示在TNBC亚组高龄患者预后更差。但该研究存在样本量相对较小和随访时间较短的局限性。本研究根据患者年龄将病例划分为更细的5个年龄段，能较准确反映随年龄变化对应的生存变化趋势，结果仅提示≥70岁年龄段是不良预后因素。除此之外，在不同诊断年份、肿瘤分期、手术方式或放化疗状态下的亚组病例中，经多因素校正后仍未见年轻会增加乳腺癌死亡风险。在未化疗人群中，本组数据显示年轻反而是TNBC患者的保护因素，随着年龄的增加乳腺癌相关死亡风险呈现增加趋势。由于该亚组病例样本量有限，而TNBC未常规接收化疗临床中可能有其他考量，因此对于该结果尚需进一步验证。

尽管本组数据中可见高龄（≥70岁）患者的肿瘤分期较年轻患者更早、肿瘤生物学行为更好，然而经多因素校正后高龄患者的乳腺癌死亡风险

较其他年龄段患者高,且不受患者肿瘤分期和治疗方案的影响。由于临床试验入组患者中高龄人群占比很低,甚至部分研究将高龄患者排除在外,因此缺乏针对高龄TNBC的诊疗证据^[25-27]。此外,高龄患者较年轻患者常合并更多基础疾病,如心血管疾病、血脂异常、糖尿病等等,可能会影响化疗的耐受性和增加副反应^[28-29]。因此,高龄患者相比年轻患者有较高风险死于非乳腺癌病因^[30]。在临床决策中,临床医生考虑到患者伴随疾病、治疗相关副反应、耐受性及预期生存时间等众多因素,对老年TNBC制定方案可能更趋于保守^[31-32]。在本研究数据中,III期患者中化疗率从18~39岁的95.7%降至60~69岁的90.6%及≥70岁的58.2%。该数据提示临床实际工作中,对于高龄患者可能存在治疗不足,这可能是高龄患者分期早反而预后差的重要原因。TNBC作为一种高侵袭性肿瘤且治疗手段有限,对于高龄患者综合考虑患者基础疾病、全身情况、预期生存及复发风险等因素,建议多学科讨论共同制定诊疗方案,避免因高龄导致治疗不足、影响预后^[29, 32]。

综上所述,在TNBC进行临床决策时不应过度强调年龄的影响,以避免对年轻患者给予过于强化的治疗方案,而对老年患者避免过于保守导致治疗不足。由于本研究为癌症登记数据库回顾性分析,不可避免存在一定病例的选择性偏倚,此外数据库病例未能获得更为详尽的病理信息(如Ki-67等)、治疗信息及复发、转移数据,限制了数据更为充分的分析。尽管存有一定局限性,本组大样本病例分析为评价年龄对TNBC患者预后的影响提供参考,有助于临床对不同年龄TNBC患者的管理。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(10): 1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
- [3] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
- [4] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4)[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):674-696. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.284.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):770-856. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013. Chinese Anti-cancer Association Breast Cancer Society. Guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer of Chinese Anti-cancer Association (2021 edition)[J]. *China Oncology*, 2021, 31(10):770-856. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013.
- [6] Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women[J]. *New Engl J Med*, 2021, 384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
- [7] van der Meer DJ, Kramer I, van Maaren MC, et al. Comprehensive trends in incidence, treatment, survival and mortality of first primary invasive breast cancer stratified by age, stage and receptor subtype in the Netherlands between 1989 and 2017[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(9):2289-2303. doi: 10.1002/ijc.33417.
- [8] Liu YR, Jiang YZ, Shao ZM, et al. Different patterns in the prognostic value of age for breast cancer-specific mortality depending on hormone receptor status: a SEER population-based analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1102-1110. doi: 10.1245/s10434-014-4108-5.
- [9] Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, et al. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(3):713-722. doi: 10.1007/s10549-019-05353-2.
- [10] Cai S, Zuo W, Lu X, et al. The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1729. doi: 10.3389/fonc.2020.01729.
- [11] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.
- [12] 曹希, 徐雅莉, 孙强. 年龄与三阴性乳腺癌患者预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(5):515-524. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.001. Cao X, Xu YL, Sun Q. Relationship between age and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(5): 515-524. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.001.

- [13] 闫志坚, 曹玉根, 李耀. 不同年龄段三阴性乳腺癌病人临床病理特征与预后的相关性研究[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(3):250-253. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2020.03.017.
Lu ZJ, Cao YG, Li Y. The relationship between the different aged patients characteristic who diagnosed triple negative breast cancer (TNBC) and the prognosis[J]. Journal of Clinical Surgery, 2020, 28(3):250-253. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2020.03.017.
- [14] 杨宏伟, 李芳芳, 侯令密, 等. 放射治疗对隐匿性乳腺癌患者预后价值的 SEER 数据库分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(5):558-566. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.008.
Yang HW, Li FF, Hou LM, et al. Analysis of prognostic value of radiotherapy in patients with occult breast cancer based on SEER database[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(5):558-566. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.008.
- [15] Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [16] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
- [17] Liedtke C, Hess KR, Karn T, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(2):591-599. doi: 10.1007/s10549-013-2461-x.
- [18] Aine M, Boyaci C, Hartman J, et al. Molecular analyses of triple-negative breast cancer in the young and elderly[J]. Breast Cancer Res, 2021, 23(1):20. doi: 10.1186/s13058-021-01392-0.
- [19] Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, et al. Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 186(1): 209-217. doi: 10.1007/s10549-020-06000-x.
- [20] Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, et al. Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women[J]. Cancer, 2014, 120(1): 20-25. doi: 10.1002/encr.28287.
- [21] Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, et al. The Role of Genetic Testing in Patients with Breast Cancer: A Review[J]. JAMA Surg, 2017, 152(6):589-594. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0552.
- [22] Syed BM, Green AR, Nolan CC, et al. Biological characteristics and clinical outcome of triple negative primary breast cancer in older women - comparison with their younger counterparts[J]. PLoS One, 2014, 9(7):e100573. doi: 10.1371/journal.pone.0100573.
- [23] Radosa JC, Eaton A, Stempel M, et al. Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(3): 698-704. doi: 10.1245/s10434-016-5631-3.
- [24] Freedman RA, Keating NL, Lin NU, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients[J]. Cancer, 2018, 124(10):2184-2191. doi: 10.1002/cncr.31308.
- [25] Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370.
- [26] Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women with Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9):1390-1396. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2965.
- [27] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- [28] Barish R, Lynce F, Unger K, et al. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer[J]. Circulation, 2019, 139(8): 1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
- [29] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4):e148-160. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70383-7.
- [30] Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(2):137-145. doi: 10.1093/jnci/djaa096.
- [31] Crozier JA, Pezzi TA, Hodge C, et al. Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12):1611-1619. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30538-6.
- [32] Valachis A, Nyström P, Fredriksson I, et al. Treatment patterns, risk for hospitalization and mortality in older patients with triple negative breast cancer[J]. J Geriatr Oncol, 2021, 12(2): 212-218. doi: 10.1016/j.jgo.2020.09.004.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 杨宏伟, 陈茂山, 李芳芳, 等. 年龄与三阴性乳腺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1285-1293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003

Cite this article as: Yang HW, Chen MS, Li FF, et al. Association of age at diagnosis with clinicopathologic features and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(11):1285-1293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003