

# 不同年龄女性乳腺癌患者的临床特征及预后分析

李贺<sup>1</sup> 左婷婷<sup>2</sup> 曾红梅<sup>3</sup> 郑荣寿<sup>3</sup> 杨雷<sup>4</sup> 李慧超<sup>4</sup> 刘硕<sup>4</sup> 袁延楠<sup>4</sup>  
王宁<sup>4</sup> 陈万青<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 癌症早诊早治办公室 100021; <sup>2</sup>中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 辽宁省肿瘤防治办公室, 沈阳 110004; <sup>3</sup>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 肿瘤登记办公室 100021; <sup>4</sup>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 100142

李贺和左婷婷对本文有同等贡献

通信作者: 陈万青, Email: chenwq@cicams.ac.cn

**【摘要】 目的** 分析不同年龄段女性乳腺癌患者的 5 年净生存率以及发病年龄与乳腺癌死亡风险的关系。**方法** 回顾性收集 2006—2010 年北京市 4 所医院北京户籍的乳腺癌患者首诊病例资料。共纳入浸润性、原发性女性乳腺癌患者 3 470 例, 随访截至 2018 年 12 月 31 日, 获取全部患者的生存信息。采用寿命表法分析各年龄组乳腺癌患者的 5 年净生存率, 采用 Cox 比例风险模型分析不同年龄组乳腺癌患者发生乳腺癌死亡的风险, 采用限制性立方样条模型分析发病年龄与乳腺癌死亡风险之间的剂量反应关系。**结果** 3 470 例女性乳腺癌患者的平均年龄为 53.2 岁, 其中 45~54 岁年龄组发病人数最多(1 289 例), 占 37.15%; <35 岁年龄组发病人数最少(126 例), 仅占 3.63%。随访期间, 死于乳腺癌的患者 528 例(15.22%), 乳腺癌 5 年净生存率为 90.72%(95% CI 为 89.74%~91.70%); <35 岁和 ≥65 岁乳腺癌患者的 5 年净生存率较低, 分别为 88.68%(95% CI 为 83.09%~94.27%) 和 87.05%(95% CI 为 84.27%~89.82%)。控制潜在的混杂因素后, 以乳腺癌发病年龄为 45~54 岁为参照, <35 岁和 ≥65 岁年龄组发生死亡的 HR 分别为 1.72(95% CI 为 1.06~2.81) 和 1.89(95% CI 为 1.43~2.49), 且在 Luminal A 和 Luminal B 分子分型中, ≥65 岁患者具有更高的乳腺癌死亡风险(Luminal A 型: HR=1.70, 95% CI 为 1.17~2.46; Luminal B 型: HR=3.84, 95% CI 为 1.74~8.49)。限制性立方样条模型分析结果显示, 乳腺癌发病年龄与乳腺癌死亡风险的关联呈现非线性的 J 形剂量反应关系(非线性检验  $P<0.0001$ )。**结论** 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。

**【主题词】** 乳腺肿瘤; 女性; 年龄; 分子分型; 净生存率

**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)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191212-00801

## Clinical features and prognostic analysis of female breast cancer in different diagnosed ages

Li He<sup>1</sup>, Zuo Tingting<sup>2</sup>, Zeng Hongmei<sup>3</sup>, Zheng Rongshou<sup>3</sup>, Yang Lei<sup>4</sup>, Li Huichao<sup>4</sup>, Liu Shuo<sup>4</sup>, Yuan Yannan<sup>4</sup>, Wang Ning<sup>4</sup>, Chen Wanqing<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Office of Cancer Screening, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;

<sup>2</sup>Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; <sup>3</sup>Office of Cancer Registry, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; <sup>4</sup>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

Li He and Zuo Tingting are contributed equally to the article

Corresponding author: Chen Wanqing, Email: chenwq@cicams.ac.cn

**[Abstract] Objective** To evaluate 5-years breast cancer-specific survival (CCS) by age, and the relationship of age at diagnosis and the risk of breast cancer mortality. **Methods** Medical records of 3 470 resident patients diagnosed with primary, invasive female breast cancer between January 1, 2006 and December 31, 2010 in four hospitals in Beijing were reviewed and collected. All patients were followed up until December 31, 2018 to acquire survival outcome. Five-years breast CCS of the five subgroups was estimated by the life-table method. Cox proportional hazard regression models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of different levels of age stratification and breast cancer mortality, and restricted cubic spline (RCS) model was used to detect the dose-response relationship. **Results** The median diagnosis age among 3 470 female breast cancer patients was 53.2 years. There were 1 289 patients in the age-group of 45~54 years, with the highest proportion of 37.15%. However, only 126 patients occurred in the age-group of less than 35 years, with the lowest proportion of 3.63%. A total of 528 (15.22%) patients died of breast cancer during the study period. Overall 5-year CCS was 90.72% (95% CI: 89.74%~91.70%), 88.68% (95% CI: 83.09%~94.27%) and 87.05% (95% CI: 84.27%~89.82%) for all of the patients, aged less than 35 years and those aged 65 years and older. Compared with patients with diagnosis age of 45~54 years, the multivariate-adjusted HRs for breast cancer mortality associated with patients in age-group of <35 years and those in the age-group of ≥65 years were 1.72 (95% CI: 1.06~2.81) and 1.89 (95% CI: 1.43~2.49), respectively. In addition, patients aged ≥65 years had significantly higher risk of breast cancer mortality in Luminal subtypes, with HR of 1.70 (95% CI: 1.17~2.46) for Luminal A breast cancer and HR of 3.84 (95% CI: 1.74~8.49) for Luminal B breast cancer. RCS analysis exhibited a non-linear (“J-shaped”) relationship between diagnosis age of female breast cancer and the risk of breast cancer mortality (nonlinear  $P<0.000\ 1$ ). In addition, patients aged ≥65 years had significantly higher risk of breast cancer mortality in Luminal subtypes, with HR of 1.70 (95% CI: 1.17~2.46) for Luminal A breast cancer and HR of 3.84 (95% CI: 1.74~8.49) for Luminal B breast cancer. RCS analysis exhibited a non-linear (“J-shaped”) relationship between diagnosis age of female breast cancer and the risk of breast cancer mortality (nonlinear  $P<0.000\ 1$ ). **Conclusion** Age at diagnosis is an important prognostic factor for female breast cancer, with worse outcome for both young and old patients.

**[Subject words]** Breast neoplasms; Female; Age; Subtype; Cancer specific survival  
**Fund Program:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-2-004)  
DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191212-00801

乳腺癌是威胁全球女性健康的主要恶性肿瘤,2018 年全球女性乳腺癌新发病例约 208.9 万,世标发病率为 46.3/10 万,死亡病例约 62.7 万,世标死亡率为 13.0/10 万,位居女性恶性肿瘤发病和死亡顺位的首位<sup>[1]</sup>。在我国,女性乳腺癌疾病负担不断增加,2000—2013 年间,我国女性乳腺癌发病率和死亡率分别以每年 3.5%和 1.0%的速度增长<sup>[2]</sup>;2015 年我国女性乳腺癌新发病例约 30.4 万,中标发病率为 31.54/10 万,占女性全部恶性肿瘤发病人数的 17.1%,位居女性恶性肿瘤发病首位;死亡病例约 7.0 万,中标死亡率为 6.67/10 万,占女性全部恶性肿瘤死亡人数的 8.2%,位居女性恶性肿瘤死亡第 5 位<sup>[3]</sup>。我国女性乳腺癌患者的平均发病年龄较欧美等西方国家年轻 10 岁<sup>[4]</sup>。有研究显示,不同年龄组女性乳腺癌患者的临床特征存在异质性,且年龄为影响女性乳腺癌患者预后的重要因素,但这些研究多集中于西方女性人群<sup>[5-9]</sup>。本研究中,我们采用以医院为基础的多中心回顾性队列研究设计,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,旨在分析不同年龄组乳腺癌患者的临床特征和预后情况,从而为我国女性乳腺癌患者

的诊疗策略提供科学数据。

## 资料与方法

1. 临床资料: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。排除标准:(1)男性乳腺癌患者(16 例);(2)非浸润或非原发性乳腺癌患者(135 例);(3)临床分期不明(331 例);(4)分子分型不明(839 例);(5)结局不明(249 例);(6)死因不明(4 例)。共 3 470 例浸润性、原发性女性乳腺癌患者纳入分析。按照乳腺癌确诊时年龄<35 岁、35~44 岁、45~54 岁、55~64 岁和≥65 岁将 3 470 例乳腺癌患者分为 5 组。
2. 病例资料收集:(1)临床资料:从北京市肿瘤登记处获取包括发病年龄、发病日期、病理类型和分化度等常规登记信息。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、绝经状况、吸烟和饮酒等基本信息以及包括肿瘤大小、组织学分级、病理类型、TNM 分期、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<sup>[10]</sup>。(2)随访资料:基于北京市肿瘤登记处人群随访系统,所有研究对象采用被动随访的方式收集患者的生存信息,包括是否死亡(若死亡,获取具体死因和死亡日期),随访截至 2018 年 12 月 31 日,中位随访时间为 6.66 年。

3. 临床分期和分子分型:根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版划分为 I、II、III 和 IV 期<sup>[11]</sup>。分子分型根据乳腺癌患者受体状态分为 luminal A 型[ER(+)和(或)PR(+),HER-2(-)]、luminal B 型[ER(+)和(或)PR(+),HER-2(+)]、HER-2 过表达型[ER(-),PR(-),HER-2(+)]和三阴性([ER(-),PR(-),HER-2(-)]乳腺癌<sup>[12]</sup>。

4. 统计学分析:采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。计数资料的比较采用 $\chi^2$  检验,呈正态分布的计量资料比较采用  $t$  检验,采用方差分析比较不同年龄组患者在体质指数(body mass index, BMI)分布间的差异。采用寿命表法分析各年龄组和总体乳腺癌患者的 5 年净生存率(指女性从确诊为乳腺癌到因乳腺癌死亡的生存情况),采用 Log rank 检验比较各年龄组间 5 年净生存率是否存在差异,采用 Cox 比例风险模型计算不同年龄组乳腺癌患者发生乳腺癌死亡的风险,采用限制性立方样条模型(restricted cubic spline, RCS)分析发病年龄与乳腺癌死亡风险之间的剂量反应关系。RCS 为评估连续性变量与结局之间非线性关系的一种有效方法<sup>[13]</sup>。所有检验均为双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 不同年龄乳腺癌患者的临床特征比较:3 470 例女性乳腺癌患者的年龄为( $53.2 \pm 11.5$ )岁,其中 45~54 岁年龄组发病人数最多(1 289 例),占 37.15%;55~64 岁、35~44 岁和 $\geq 65$  岁年龄组发病人数分别为 812 例(23.40%)、666 例(19.19%)和 577 例(16.63%); $<35$  岁年龄组发病人数最少(126 例),占 3.63%。各年龄组乳腺癌患者的 BMI 分布差异有统计学意义( $P<0.000 1$ ), $<35$  岁年龄组 BMI 最低( $22.62 \pm 3.59$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,55~64 岁年龄组 BMI 最高( $25.99 \pm 3.95$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。不同年龄组乳腺癌患者的组织学分级和病理类型分布差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),肿瘤大小、ER、PR、HER-2、临床分期和分子分型的差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。 $<35$

岁和 55~64 岁年龄组女性乳腺癌患者中肿瘤直径 $>5$  mm 所占比例分别为 11.11%和 7.64%,高于其他年龄组,且这两组乳腺癌患者中晚期(III 期和 IV 期)和非 Luminal 分型(HER-2 和三阴性)患者所占比例更高(表 1)。

2. 不同年龄组乳腺癌患者的 5 年净生存率:3 470 例乳腺癌患者中,528 例(15.22%)死于乳腺癌,70 例死于其他原因(2.02%),生存 2 872 例(82.77%)。乳腺癌患者的总体 5 年净生存率为 90.72%(95% CI 为 89.74%~91.70%),不同年龄组的乳腺癌净生存率差异有统计学意义( $P<0.000 1$ ),其中 $<35$  岁和 $\geq 65$  岁乳腺癌患者的 5 年净生存率较低,分别为 88.68%(95% CI 为 83.09%~94.27%)和 87.05%(95% CI 为 84.27%~89.82%),35~44 岁年龄组净生存率为 93.09%(95% CI 为 91.13%~95.04%,表 2)。

3. 年龄与乳腺癌死亡风险的关系:在调整了潜在混杂因素(BMI、肿瘤大小、绝经状态、临床分期、分子分型)后,以乳腺癌发病年龄 45~54 岁为参考组, $<35$  岁和 $\geq 65$  岁年龄组患者具有更高的乳腺癌死亡风险,HR 分别为 1.72(95% CI 为 1.06~2.81)和 1.89(95% CI 为 1.43~2.49,表 3)。不同分子分型的亚组分析结果显示,与 45~54 岁年龄组患者比较, $\geq 65$  岁的乳腺癌患者在 Luminal A 和 Luminal B 分子分型中,乳腺癌死亡风险 HR 分别为 1.70(95% CI 为 1.17~2.46)和 3.84(95% CI 为 1.74~8.49,表 4)。

4. RCS 分析:调整 BMI、肿瘤大小、临床分期和分子分型后,乳腺癌发病年龄与乳腺癌死亡风险的关联呈现非线性 J 形剂量反应关系(非线性检验  $P<0.000 1$ )。当发病年龄 $<45$  岁时,乳腺癌患者发生乳腺癌死亡风险随年龄的增加而降低,当年龄 $\geq 45$  岁时,患者的乳腺癌死亡风险随年龄的增加而增加(图 1)。

## 讨 论

本研究中,3 470 例乳腺癌患者的平均发病年龄为 53.2 岁,年轻乳腺癌( $<35$  岁)以及 $\geq 65$  岁老年乳腺癌比例分别为 3.63%和 16.63%,年龄分布特征与国内外相关研究结果<sup>[14-16]</sup> 相似。本研究中,45~54 岁年龄组发病人数最多(1 289 例),所占比例为 37.15%,而北京地区女性自然绝经年龄为 48.41 岁<sup>[17]</sup>,这一结果提示女性绝经前后是乳腺癌的高发期,应当引起高度重视。

目前,关于年龄与乳腺癌预后关系的研究结果



表 1 不同年龄组乳腺癌患者的临床病理特征比较(例)

临床病理特征	例数	<35 岁 (n = 126)	35~44 岁 (n = 666)	45~54 岁 (n = 1 289)	55~64 岁 (n = 812)	≥65 岁 (n = 577)	P 值
肿瘤大小(mm)							
≤2	1 656	51(40.48)	316(47.45)	633(49.11)	385(47.41)	271(46.97)	0.021 0
3~5	1 581	60(47.62)	303(45.50)	579(44.91)	360(44.33)	279(48.35)	
>5	206	14(11.11)	39(5.85)	64(4.97)	62(7.64)	27(4.68)	
不详	27	1(0.79)	8(1.20)	13(1.01)	5(0.62)	0(0.0)	
组织学分级							
高分化	248	4(3.17)	50(7.51)	100(7.76)	49(6.03)	45(7.80)	0.374 2
中分化	1 949	70(55.56)	369(55.41)	712(55.24)	469(57.76)	329(57.02)	
低分化	707	25(19.84)	135(20.27)	270(20.95)	175(21.55)	102(17.68)	
不详	566	27(21.43)	112(16.81)	207(16.05)	119(14.66)	101(17.50)	
病理类型							
浸润性导管癌	3 067	114(90.48)	589(88.44)	1 153(89.45)	721(88.79)	490(84.92)	0.060 9
小叶癌	108	3(2.38)	20(3.00)	44(3.41)	25(3.08)	16(2.77)	
其他	295	9(7.14)	57(8.56)	92(7.14)	66(8.13)	71(12.31)	
ER 表达							
阳性	2 472	78(61.90)	506(75.98)	896(69.51)	565(69.58)	427(74.00)	0.001 4
阴性	998	48(38.10)	160(24.02)	393(30.49)	247(30.42)	150(26.00)	
PR 表达							
阳性	2 351	88(69.84)	493(74.02)	870(67.49)	512(63.05)	388(67.24)	0.000 4
阴性	1 119	38(30.16)	173(25.98)	419(32.51)	300(36.95)	189(32.76)	
HER-2 表达							
阳性	814	38(30.16)	143(21.47)	343(26.61)	203(25.00)	87(15.08)	<0.000 1
阴性	2 656	88(69.84)	523(78.53)	946(73.39)	609(75.00)	490(84.92)	
临床分期							
I 期	1 127	34(26.98)	218(32.73)	428(33.20)	244(30.05)	203(35.18)	0.006 5
II 期	1 785	64(50.80)	349(52.41)	668(51.82)	406(50.00)	298(51.65)	
III 期	487	1(17.46)	90(13.51)	162(12.57)	147(18.10)	66(11.44)	
IV 期	71	6(4.76)	9(1.35)	31(2.41)	15(1.85)	10(1.73)	
分子分型							
Luminal A 型	2 194	69(54.76)	441(66.22)	779(60.43)	502(61.82)	403(69.84)	<0.000 1
luminal B 型	480	23(18.25)	100(15.02)	199(15.44)	108(13.30)	50(8.67)	
HER-2 过表达型	334	15(11.91)	43(6.45)	144(11.17)	95(11.70)	37(6.41)	
三阴性	462	19(15.08)	82(12.31)	167(12.96)	107(13.18)	87(15.08)	

注: ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; HER-2: 人表皮生长因子受体 2; ( ) 内为%

表 2 不同年龄组乳腺癌患者的死亡例数和 5 年生存率

组别	例数	死亡 例数 <sup>a</sup>	5 年生存率 (%)
<35 岁组	126	28	88.68(83.09~94.27)
35~44 岁组	666	90	93.09(91.13~95.04)
45~54 岁组	1 289	167	91.35(89.80~92.91)
55~64 岁组	812	133	90.71(88.69~92.72)
≥65 岁组	577	110	87.05(84.27~89.82)
合计	3 470	528	90.72(89.74~91.70)

注: ( ) 为 95% CI; <sup>a</sup> 因乳腺癌死亡例数

表 3 3 470 例不同诊断年龄乳腺癌患者死亡风险的  
Cox 回归分析

诊断年龄 (岁)	例数	死亡 例数 <sup>a</sup>	未调整 HR	调整 HR
<35	126	28	1.77(1.18~2.64)	1.72(1.06~2.81)
35~44	666	90	0.98(0.76~1.27)	1.08(0.80~1.47)
45~54	1 289	167	1	1
55~64	812	133	1.29(1.03~1.62)	1.14(0.87~1.50)
≥65	577	110	1.51(1.19~1.92)	1.89(1.43~2.49)

注: ( ) 为 95% CI; <sup>a</sup> 因乳腺癌死亡例数

不尽相同。有研究显示,年龄并不是乳腺癌患者的独立预后因素<sup>[7,18]</sup>。但也有研究结果显示,年龄为影响乳腺癌患者预后的独立影响因素<sup>[8-9,14-16,19-23]</sup>。基于挪威人群肿瘤登记数据的分析结果显示,50 岁以下女性乳腺癌患者预后较差,与 45~49 岁患者比较,<35 岁和 35~39 岁年龄组乳腺癌死亡风险分别

增加 1.02 倍( $HR=2.02$ , 95%  $CI$  为 1.53~2.66)和 0.42 倍( $HR=1.42$ , 95%  $CI$  为 1.16~1.74)<sup>[23]</sup>。基于瑞典和韩国人群肿瘤登记数据的研究结果也显示,<35 岁女性乳腺癌患者的预后效果差, $HR$  分别为 1.63(95%  $CI$  为 1.32~2.01)和 1.56(95%  $CI$  为 1.36~1.79)<sup>[14,16]</sup>。此外,一项基于美国监测、流行病学和

表 4 不同分子亚型及不同诊断年龄乳腺癌患者的死亡风险的 Cox 回归分析

分子亚型及 诊断年龄	例数	死亡 例数 <sup>a</sup>	未调整 HR	调整 HR
Luminal A 型				
<35 岁	69	14	1.92(1.09~3.38)	1.60(0.81~3.12)
35~44 岁	441	53	1.01(0.72~1.42)	0.99(0.66~1.49)
45~54 岁	779	85	1	1
55~64 岁	502	65	1.18(0.86~1.64)	0.88(0.60~1.30)
≥65 岁	403	67	1.51(1.10~2.07)	1.70(1.17~2.46)
Luminal B 型				
<35 岁	23	3	0.97(0.29~3.19)	2.02(0.56~7.23)
35~44 岁	100	15	1.10(0.59~2.07)	1.44(0.66~3.12)
45~54 岁	199	27	1	1
55~64 岁	108	24	1.79(1.03~3.10)	2.33(1.19~4.53)
≥65 岁	50	12	2.11(1.07~4.17)	3.84(1.74~8.49)
HER-2 过表达型				
<35 岁	15	7	4.19(1.77~9.93)	2.22(0.68~7.26)
35~44 岁	43	9	1.56(0.71~3.42)	1.29(0.52~3.22)
45~54 岁	144	20	1	1
55~64 岁	95	21	1.71(0.93~3.16)	1.69(0.81~3.50)
≥65 岁	37	6	1.23(0.49~3.07)	0.90(0.29~2.81)
三阴性				
<35 岁	19	4	0.89(0.32~2.51)	1.07(0.24~4.70)
35~44 岁	82	13	0.71(0.37~1.33)	0.54(0.22~1.32)
45~54 岁	167	35	1	1
55~64 岁	107	23	1.01(0.60~1.71)	0.76(0.39~1.46)
≥65 岁	87	25	1.47(0.88~2.46)	1.47(0.81~2.66)

注: HER-2: 人表皮生长因子受体 2; ( ) 为 95% CI; <sup>a</sup> 因乳腺癌死亡例数

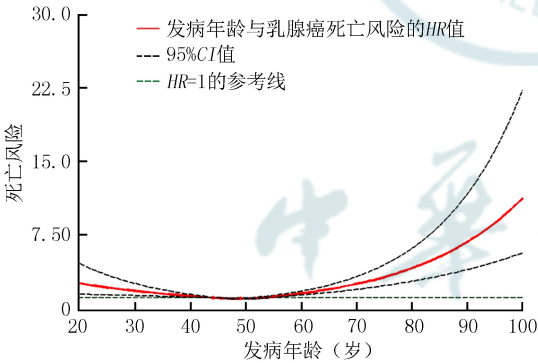


图 1 发病年龄与乳腺癌死亡风险的限制性立方样条模型分析

最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库中 486 118 例乳腺癌患者的随访分析结果显示,>65 岁乳腺癌患者具有更高的乳腺癌死亡风险,其中 65~74 岁、75~84 岁及≥85 岁年龄组 HR 分别为 1.08(95% CI 为 1.05~1.11)、1.37(95% CI 为 1.33~1.42)和 1.65(95% CI 为 1.58~1.73)<sup>[22]</sup>。本研究结果也显示,年龄是影响乳腺癌患者预后的独立影响因素,与 45~54 岁年龄组比较,<35 岁患者乳腺癌死亡风险增加 72%,≥65 岁患者乳腺癌死亡

风险增加 89%。此外,将年龄作为连续性变量,通过 RCS 分析也显示,发病年龄与乳腺癌死亡风险的关联呈非线性的 J 形剂量反应关系,为年轻和老年乳腺癌患者的预后效果较差提供证据。

临床分期和分子分型是影响乳腺癌预后的重要因素,国内外多项研究均显示,晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)和非 Luminal 型(HER-2 过表达型+三阴性)乳腺癌患者生存率低,预后效果差<sup>[5,10,24-26]</sup>。本研究结果显示,各年龄组在恶性肿瘤分期及分子分型的分布上有明显差异,其中年轻乳腺癌患者(<35 岁)晚期和非 Luminal 型乳腺癌所占比例最高,分别为 22.22% 和 26.99%。此外,该年龄组患者预后效果较差,5 年净生存率为 88.68%(95% CI 为 83.09%~94.27%),明显低于 35~64 岁各年龄组乳腺癌患者。

以我国人群为基础的乳腺癌发病和死亡数据显示,女性乳腺癌发病率在 55~60 岁左右达到高峰,随后呈下降趋势,但是死亡率在 65 岁以后持续上升<sup>[27]</sup>,这一结果提示我国老年女性乳腺癌患者预后效果差。本研究结果显示,≥65 岁乳腺癌患者临床特征恶性程度较低,具有最高比例的恶性肿瘤早期(Ⅰ期和Ⅱ期)和 Luminal 型乳腺癌(Luminal A 和 Luminal B)患者和最低比例的低分化癌和浸润性导管癌患者,≥65 岁年龄组乳腺癌患者的 5 年净生存率最低,为 87.05%(95% CI: 84.27%~89.82%),这与其他相关研究结果<sup>[5,20,22]</sup>一致。各分子分型的亚组分析结果显示,在 Luminal 型乳腺癌患者中,老年患者发生乳腺癌死亡的风险更高,与 45~54 岁年龄组比较,≥65 岁老年患者 Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌死亡风险分别为 1.70(95% CI 为 1.17~2.46)和 3.84(95% CI 为 1.74~8.49),这一结果提示对于预后效果较好的 Luminal 型乳腺癌,老年患者仍是需要重点关注的目标群体。有研究指出,老年乳腺癌患者在治疗过程中的依从性差(对疾病认识不足、药物不良反应以及同时服药过多等原因导致)<sup>[28-29]</sup>,联合化疗的治疗效果随着年龄增加而降低<sup>[13]</sup>,加之目前仍缺乏针对老年乳腺癌的治疗指南等综合因素造成了老年乳腺癌患者的预后差。由此可见,加强乳腺癌防治知识的宣传教育,正视疾病、树立科学抗癌理念,并逐步建立针对老年乳腺癌患者的治疗策略等一系列工作将是我国乳腺癌临床诊疗工作的重点。

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,数据的完整性和准确性直接影响研究质量。

其次,在诊疗信息方面,本研究仅收集是否进行手术、放疗、化疗,并未收集详细的治疗方式(如手术术式等),且由于本研究为回顾性研究,上述相关治疗信息不完整,因此,未将诊疗信息作为多因素模型中的调整变量。此外,本研究所纳入的研究对象来源于北京市 4 所医院,在人群代表性和结果外推性方面具有一定局限性。

综上所述,年龄是影响乳腺癌患者预后的独立因素,年轻与老年乳腺癌患者预后效果均较差,且在 Luminal 型乳腺癌中,老年患者仍有较差的预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953. DOI:10.1002/ijc.31937.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 63-71. DOI:10.1016/j.canlet.2017.04.024.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [4] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [5] Song QK, Li J, Huang R, et al. Age of diagnosis of breast cancer in china; almost 10 years earlier than in the United States and the European union[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 10021-10025. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.22.10021.
- [6] Walters S, Maringe C, Butler J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5): 1195-1208. DOI:10.1038/bjc.2013.6.
- [7] Ugnat AM, Xie L, Morriss J, et al. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(6): 1138-1143. DOI:10.1038/sj.bjc.6601662.
- [8] Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(10): 1446-1452. DOI:10.1016/j.ejca.2005.02.029.
- [9] Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, et al. Breast cancer in very young patients in a Spanish Cohort: age as an independent bad prognostic indicator[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2019, 13: 1178223419828766. DOI:10.1177/1178223419828766.
- [10] Brandt J, Garne JP, Tengrup I, et al. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 33. DOI:10.1186/s12957-014-0429-x.
- [11] Zuo T, Zeng H, Li H, et al. The influence of stage at diagnosis and molecular subtype on breast cancer patient survival: a hospital-based multi-center study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 84. DOI:10.1186/s40880-017-0250-3.
- [12] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI:10.1245/s10434-010-0985-4.
- [13] Anderson WF, Rosenberg PS, Katki HA. Tracking and evaluating molecular tumor markers with cancer registry data: HER2 and breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5): dju093. DOI:10.1093/jnci/dju093.
- [14] Cole BF, Gelber RD, Gelber S, et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9278): 277-286. DOI:10.1016/S0140-6736(01)05483-6.
- [15] Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7695. DOI:10.1371/journal.pone.0007695.
- [16] Wei XQ, Li X, Xin XJ, et al. Clinical features and survival analysis of very young (age<35) breast cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10): 5949-5952. DOI:10.7314/apjcp.2013.14.10.5949.
- [17] Ahn SH, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea: a report from the Korean breast cancer society[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(17): 2360-2368. DOI:10.1200/JCO.2006.10.3754.
- [18] 张淦文, 王军华, 周红, 等. 北京地区女性绝经年龄调查与相关因素分析[J]. *北京医学*, 2002, 24(3): 177-180. DOI:10.3969/j.issn.0253-9713.2002.03.011.
- [19] Zhang SW, Wang JH, Zhou H, et al. The investigation and analysis of the factors related with the menopausal age of women in Beijing area[J]. *Beijing Medical Journal*, 2002, 24(3): 177-180. DOI:10.3969/j.issn.0253-9713.2002.03.011.
- [20] Barchielli A, Balzi D. Age at diagnosis, extent of disease and breast cancer survival: a population-based study in Florence, Italy [J]. *Tumori*, 2000, 86(2): 119-123.
- [21] Wang MX, Ren JT, Tang LY, et al. Molecular features in young vs elderly breast cancer patients and the impacts on survival disparities by age at diagnosis[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 3269-3277. DOI:10.1002/cam4.1544.
- [22] Wong FY, Tham WY, Nei WL, et al. Age exerts a continuous effect in the outcomes of Asian breast cancer patients treated with breast-conserving therapy[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 39. DOI:10.1186/s40880-018-0310-3.
- [23] Lian W, Fu F, Lin Y, et al. The impact of young age for prognosis by subtype in women with early breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11625. DOI:10.1038/s41598-017-10414-x.
- [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] Alsaker MD, Opdahl S, Romundstad PR, et al. Association of time since last birth, age at first birth and parity with breast cancer survival among parous women: a register-based study from Norway[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1): 174-181. DOI:10.1002/ijc.27593.
- [26] DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 31-42. DOI:10.3322/caac.21320.
- [27] Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(3): 416-422. DOI:10.1002/ijc.11226.
- [28] Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer[J]. *Breast*, 2015, 24(Suppl 2): S26-35. DOI:10.1016/j.breast.2015.07.008.
- [29] 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014 年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(3): 166-171. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.002.
- [30] Li H, Zheng RS, Zhang SW, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Oncol*, 2018, 40(3): 166-171. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.002.
- [31] Schlenk EA, Dunbar-Jacob J, Engberg S. Medication non-adherence among older adults: a review of strategies and interventions for improvement[J]. *J Gerontol Nurs*, 2004, 30(7): 33-43. DOI:10.3928/0098-9134-20040701-08.
- [32] Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, 9(1): 11-23. DOI:10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.