



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.10.029

<http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.10.029>

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(10):913-915

· 综述与讲座 ·

生育与乳腺癌预后的研究新进展

李静平 张香梅 刘运江

[摘要] 生育被认为是降低乳腺癌发病风险的保护因素,生育史对乳腺癌发病类型和预后转归的影响尚不明确。目前研究显示,生育不仅影响乳腺癌的发病情况,对乳腺癌的预后结局也有影响。在妊娠期乳腺癌(pregnancy-associated breast cancer, PABC)的研究基础上,国外学者最近提出了末次生育至乳腺癌确诊时间间隔(time since last birth to breast cancer diagnosis, TSBB)的概念,发现 TSBB < 5 年的乳腺癌病人生存结局较差,建议强化此类病人的术后辅助治疗。亦有研究认为,这并非是导致乳腺癌预后不良的独立预测因素,而与肿瘤自身生物学特征相关。生育对乳腺癌病人预后的影响尚存在争议,本文将此相关研究进展进行综述。

[关键词] 生育; 乳腺癌; 妊娠期乳腺癌; 末次生育至乳腺癌确诊时间间隔; 预后

Progress on studies of parity and prognosis in breast cancer LI Jingping, ZHANG Xiangmei, LIU Yunjiang. (Department of Breast Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] The effect of parity on breast cancer risk has been well documented. Pregnancy is associated with a reduction in a women, s lifetime risk of developing breast cancer. It remains controversial whether parity affects breast cancer subtype and survival. Current research shows that fertility not only affects the incidence of breast cancer, but also affects the prognosis of breast cancer. On the basis of studies on pregnancy-associated breast cancer (PABC), foreign scholars have recently proposed the concept of the time since last birth to breast cancer diagnosis (TSBB), which found that breast cancer patients with TSBB < 5 years had poorer survival outcomes. It is suggested to strengthen postoperative adjuvant therapy for these patients. Some studies suggest that this is not an independent predictor of poor prognosis of breast cancer, but is related to the biological characteristics of the tumor itself. The effect of fertility on the prognosis of breast cancer patients is still controversial.

[Key words] parity; breast cancer; pregnancy-associated breast cancer; time since last birth to breast cancer diagnosis; prognosis

足月生育(妊娠时长 ≥ 34 周)是女性罹患乳腺癌的保护因素,多次足月生育可降低乳腺癌的发病风险^[1-2]。许多临床试验证实,生育后乳腺癌发病率呈短暂性升高趋势,5年达到危险高峰,随后发病风险逐渐降低,逆转为长期的保护作用,15年后到达保护高峰。其中经产妇的产后短暂发病高峰会因既往生产史的保护作用而抵消^[3]。有研究发现,生育不仅影响乳腺癌的发病,对乳腺癌病人的结局转归预后也有影响。目前认为,生育后1年内确诊的妊娠期乳腺癌(pregnancy-associated breast cancer,

PABC)的预后较差^[4],但针对末次生育至乳腺癌确诊时间间隔(time since last birth to breast cancer diagnosis, TSBB)大于1年的病人,TSBB长短是否依然影响产后乳腺癌病人的预后,这个问题目前仍存在争议:较多研究显示,TSBB短的乳腺癌病人预后较差,应加强此类病人的术后辅助治疗,但亦有研究认为,TSBB短并非是导致预后不良的独立因素^[5]。生育对乳腺癌预后的影响,受到越来越多学者的关注。

一、PABC 病人的预后

PABC作为一种特殊类型乳腺癌,目前被国内学者定义为怀孕期间及分娩后1年内确诊的乳腺癌^[6],PABC占有乳腺癌的0.2%~3.8%,约占全部妊娠妇女的1/3000^[7]。中国女性乳腺癌高发年龄为45~50岁,目前也呈现年轻

化趋势。现代女性生育年龄逐渐延后,继而增加了妊娠期合并乳腺癌的可能性,即PABC发病率呈升高趋势。

PABC具有生物学特性、临床表现和明确诊断等方面的特殊性,因此,多数PABC确诊时肿瘤分期较晚,组织学分级较高,50%的PABC确诊时已伴有腋窝淋巴结转移,这可能与妊娠期血管增加、免疫功能受抑制、胰岛素抵抗、高胰岛素状态以及妊娠相关激素(泌乳素、褪黑素)水平改变等因素相关。肿瘤分期较晚直接导致PABC病人预后相对较差,5年生存率不超过30%^[8]。最近的一项荟萃分析将PABC的定义拓宽为怀孕期间及生育后5年内确诊的乳腺癌,纳入60项研究后分析显示,PABC病人的死亡风险是非妊娠期乳腺癌组的1.46倍(95% CI:1.17~1.82),进一步亚组分

作者单位:050011 河北石家庄,河北医科大学第四医院乳腺中心(李静平、刘运江),科研中心(张香梅)

通信作者:刘运江,Email:lyj818326@126.com

析,生育后确诊的乳腺癌(breast cancer diagnosed postpartum,BCPP)组病人比怀孕期间确诊的乳腺癌(breast cancer diagnosed during pregnancy,BCP)病人组预后更差^[9]。

研究发现,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^[10]。此过程伴有炎症相关因子 Stat3、cox2、固生蛋白 C(tenascin C)的表达。炎症因子 cox2 不仅可以刺激乳腺组织本身,还可激活乳腺癌细胞^[11-12]。固生蛋白 C 作为一种胞外基质糖蛋白,参与上皮间充质转化改变,大量的固生蛋白 C 表达聚积促进肿瘤侵袭和转移^[13]。退化的乳腺组织中大量胶原纤维聚积,发挥细胞外基质的中介作用,募集促进肿瘤生长的巨噬细胞亚型,从而激活组织中乳腺癌细胞的迁移和转移^[14]。在这种免疫微环境中,IL-10(+)巨噬细胞及 Foxp3(+)Treg 细胞增多,发挥免疫抑制作用,促进肿瘤生长和转移^[15]。另有研究显示,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(lymphatic vessel density,LVD)增高,继而增加淋巴结转移风险^[16-17]。上述研究解释了生育后确诊乳腺癌病人预后较差的分子机制。

二、生育后多年确诊乳腺癌病人的预后

目前 PABC 的国内定义仅仅局限在分娩后 1 年内确诊的乳腺癌,但越来越多的研究发现,生育后 1 年甚至多年确诊的乳腺癌病人仍然存在预后不良的现象,这种趋势从生育后 1 年持续到生育后 10 年^[18],且末次生育至乳腺癌确诊时间间隔(time since last birth to breast cancer diagnosis,TSBB)越短的乳腺癌病人,预后越差。

Callihan 等^[19]根据 TSBB 长短对 619 例 45 岁以下的乳腺癌病人进行分组,结果发现 TSBB < 5 年组病人的 5 年总生存率(overall survival,OS)显著低于未生育组(31.1% vs. 98.0%),其远处转移风险和死亡率比同龄未生育病人或妊娠病人增加了 3 倍,即使调整了分子

分型、分期、年龄等混杂因素后,仍具有统计学差异,即该研究显示,生育后 5 年内确诊乳腺癌是预后不良的一项独立危险因素,而 TSBB ≥ 5 年组乳腺癌病人的预后与未生育组无显著差异。因此,该研究认为生育后乳腺癌风险并不仅仅局限在生育后的 1 年内,这一危险窗至少持续到生育后 5 年,因此提议将 PABC 的定义拓宽到生育后 5 年。Ali 等^[20]提出了相同的建议,以期更好的评估生育后乳腺癌病人风险。Johansson 等^[21]将 PABC 定义为末次生育后 2 年内确诊的乳腺癌病人。根据上述多项研究结果启示,PABC 的涵盖人群有待重新定义。

最近也有学者发现,生育后 5 年内确诊的乳腺癌病人发生肝转移风险增高。Goddard 等^[22]研究发现,TSBB < 5 年病人组的肝转移率是未生育病人组的 3.6 倍($P = 0.038$),而 5 年 ≤ TSBB < 10 年病人组与未生育病人组相比,肝转移率无统计学差异。即使调整了肿瘤分型、病人年龄等混杂因素,结论依然如此。肝转移乳腺癌病人的中位生存期仅 4 个月^[23],这直接导致 TSBB < 5 年的病人预后较差。但在肺转移及脑转移率方面,各组间不存在显著差异。

这种肝特异性转移现象可能与生育前后肝脏组织的变化有关。Rawson 等^[24]研究发现,妊娠哺乳期的奶牛肝脏代谢产出增加,脂质氧化过程加快,葡萄糖生成增多以达到泌乳状态。Goddard 等^[22]通过构建断奶小鼠模型,发现妊娠哺乳期的乳腺重量增加了 2 倍,同时肝细胞的 Ki-67 表达及有丝分裂水平也显著增加,而在断奶后 8 ~ 14 天内迅速降回未生育时的基线状态。但肺、脑、骨的重量和代谢水平在这一过程前后基本无变化。揭示生育前后肝脏组织的退化过程,涉及到肝细胞死亡、细胞外间质(extracellular cellular matrix,ECM)沉积、基质重建,胶原蛋白 I、胶原蛋白 IV、基质金属蛋白(matrix metalloproteinase,MMPs)活性增加,单核细胞聚集等因素,这构成了促进肿瘤转移的微环境,继而促进了乳腺癌肝转移灶的形成。分析生育后多年确诊的乳腺癌病人的肝脏转移,可能是在生育后、临床确诊乳腺癌之前,肿瘤细胞已经从乳腺组织进入了肝脏组织,也验证了乳腺癌在最开始即是

全身性疾病的 Fisher 学说。

生育后多年确诊的乳腺癌,不再像 PABC 一样因诊断延误而导致分期较晚。多项研究发现,与未生育乳腺癌病人和生育后 5 年以上确诊的乳腺癌病人相比,生育后 5 年内确诊的乳腺癌病人依然预后较差,并伴有特异性的肝脏高转移率,即 TSBB 短(5 年以内)是导致乳腺癌预后不良的危险因素。

三、生育多年后确诊的乳腺癌生物学特征

针对 TSBB 短(生育后 5 年内确诊)的乳腺癌病人预后较差的研究结果,也有学者分析可能与乳腺癌肿瘤生物学特征即肿瘤侵袭程度相关,即认为 TSBB 长短并非影响乳腺癌预后的独立因素^[25-26]。

De 等^[25]回顾性队列研究调查了生育史和 TSBB 长短对乳腺癌分子分型和结局的影响。研究入组了 1306 例诊断时年龄 ≤ 50 岁的早期原发性乳腺浸润癌病人,发现有生育史和无生育史两组间的分子分型相似($P = 0.426$)。这与 Unlu 等^[27]研究结果一致。但对有生育史病人进行亚组分析,De 等^[25]的研究发现不同 TSBB 的分子分型显著不同($P < 0.001$)。其中,TSBB < 5 年组与 ≥ 5 年组相比,三阴型($P = 0.0260$)和 HER2 型($P = 0.0026$)乳腺癌较多。在预后方面,生存分析显示,有生育史与无生育史相比,10 年复发或死亡风险减少了 26% 以上,即使调整了生育年龄、肿瘤大小、淋巴结阳性率、肿瘤病理类型等混杂因素,仍有统计学差异。但对于有生育史病人,在调整混杂因素后发现,不同 TSBB 的病人复发或死亡风险相似。因此,该研究认为有生育史是乳腺癌病人预后良好的独立保护因素,而 TSBB 对肿瘤预后的影响,可能是取决于肿瘤生物学特征本身,即 TSBB 较短的乳腺癌多为侵袭性较强的分子分型(三阴型和 HER2 型),继而导致预后不良。而且 TSBB 较短的乳腺癌病人多为年轻病人,而年龄是导致预后不良的一个独立危险因素,继而导致生存期较短^[28]。Sun 等^[26]的研究得出了类似结论,认为 TSBB 短的病人预后差与乳腺癌自身特征相关,TSBB 短并非导致乳腺癌预后不良的独立预测因素。

目前,生育被认为是女性降低乳腺癌患病率的保护因素。生育不仅影响乳腺癌的发病情况,对乳腺癌的结局转归也有影响。PABC 的概念已指出生育后 1 年内确诊的妊娠期乳腺癌,因其特殊性导致预后较差。但对于末次生育至乳腺癌确诊时间间隔(TSBB) > 1 年的病人,仍存在预后不良的趋势。进一步研究发现,不同 TSBB 长短的乳腺癌病人预后亦存在差异,较多学者认为生育后 5 年内确诊的乳腺癌病人预后较差,并伴有特异性肝转移,因此建议拓宽 PABC 的定义,并细化分为怀孕期间确诊的乳腺癌(breast cancer diagnosed during pregnancy, BCP)和生育后确诊的乳腺癌(breast cancer diagnosed postpartum, BCPP),旨在更好地评估不同病人的结局转归,给予相对应的辅助治疗强度,以改善乳腺癌病人生存率。尽管目前这个观点仍然存在争议,TSBB 长短对乳腺癌预后的影响,也可能与肿瘤自身生物学特征相关。生育对乳腺癌预后的影响,还需要更多大规模的研究数据支持。

参考文献

- [1] Subramani R, Lakshmanaswamy R. Pregnancy and Breast Cancer [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 151: 81-111.
- [2] Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, et al. Pregnancy duration and breast cancer risk [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 4255-4261.
- [3] Johansson ALV, Andersson ML, Hsieh CC, et al. Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151 (1): 209-217.
- [4] Bae SY, Jung SP, Jung ES, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Poor Survival of Luminal B Subtype [J]. *Oncology*, 2018, 95 (3): 163-169.
- [5] Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163 (3): 417-421.
- [6] 邵志敏,沈镇宙,徐兵河. 乳腺肿瘤学 [M]. 复旦大学出版社, 2013: 591-597.
- [7] Ruiz R, Herrero C, Strasser-Weippl K, et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: a review [J]. *Breast*, 2017, 35: 136-141.
- [8] A LV Johansson, TM Andersson, CC Hsieh, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142 (7): 1343-1354.
- [9] Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160 (2): 1-14.
- [10] Zaragozá R, García - Trevijano ER, Lluch A, et al. Involvement of Different networks in mammary gland involution after the pregnancy/lactation cycle: Implications in breast cancer [J]. *Iubmb Life*, 2015, 67 (4): 227-238.
- [11] Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2 [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (9): 1109-1115.
- [12] Lyons TR, Borges VF, Betts CB, et al. Cyclooxygenase-2-dependent lymphangiogenesis promotes nodal metastasis of postpartum breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (9): 3901-3912.
- [13] Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (7): 867-874.
- [14] Guo Q, Minnier J, Burchard J, et al. Physiologically activated mammary fibroblasts promote postpartum mammary cancer [J]. *Jei Insight*, 2017, 2 (6): e89206.
- [15] Martinson HA, Jindal S, Durandrougely C, et al. Wound healing-like immune program facilitates postpartum mammary gland involution and tumor progression. [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (8): 1803-1813.
- [16] Borges VF, Elder AM, Lyons TR. Deciphering Pro-Lymphangiogenic Programs during Mammary Involution and Postpartum Breast Cancer [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 227.
- [17] Swartz MA. Inflammatory lymphangiogenesis in postpartum breast tissue remodeling [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (9): 3704-3707.
- [18] Møller H, Purushotham A, Linklater KM, et al. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (17): 3686-3693.
- [19] Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138 (2): 549-559.
- [20] Ali S A, Gupta S, Sehgal R, et al. Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study [J]. *Breast J*, 2012, 18 (2): 139-144.
- [21] Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, et al. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20 (9): 1865-1872.
- [22] Goddard ET, Hill RC, Nemkov T, et al. The Rodent Liver Undergoes Weaning-Induced Involution and Supports Breast Cancer Metastasis [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (2): 177-187.
- [23] Tasleem S, Bolger JC, Kelly ME, et al. The role of liver resection in patients with metastatic breast cancer: a systematic review examining the survival impact [J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187 (4): 1009-1020.
- [24] Rawson P, Stockum C, Peng L, et al. Metabolic proteomics of the liver and mammary gland during lactation [J]. *J Proteomics*, 2012, 75 (14): 4429-4435.
- [25] De HM, Laenen A, Wildiers H, et al. Breast cancer subtype and survival by parity and time since last birth [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 1 (1): 1-7.
- [26] Sun X, Nichols HB, Tse CK, et al. Association of Parity and Time since Last Birth with Breast Cancer Prognosis by Intrinsic Subtype [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 25 (1): 60-67.
- [27] Unlu O, Kiyak D, Caka C, et al. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis [J]. *J BUON*, 2017, 22 (1): 184-191.
- [28] Collins LC, Gelber S, Marotti JD, et al. Molecular Phenotype of Breast Cancer According to Time Since Last Pregnancy in a Large Cohort of Young Women [J]. *Oncologist*, 2015, 20 (7): 713-718.

(收稿日期: 2018-11-22)

(本文编辑: 杨泽平)