

乳腺癌根治术后 568 例患者生存分析

赵璐 张彦 李曼

【摘要】 目的 探讨乳腺癌根治术后患者临床病理因素与生存率的分析。方法 回顾性分析 568 例女性乳腺癌根治术后患者的临床病理学资料,以 Kaplan-Meier 法比较生存差异, Cox 单因素和多因素方法分析根治性乳腺癌的无病生存率及总生存率的危险因素。结果 中位随访 73 个月,随访期内,124 例患者出现复发转移,74 例患者死亡。全组患者的 1 年、3 年及 5 年无病生存率分别为 94.0%、81.5% 和 73.6%,1 年、3 年及 5 年总生存率分别为 97.5%、92.1% 和 87.7%。单因素分析结果显示,年龄、T、N、放疗及化疗方案与乳腺癌根治术后肿瘤的无病生存时间相关 (P 均 <0.05),而年龄、T、N、ER 及有无放疗与乳腺癌根治术后肿瘤的总生存时间相关 (P 均 <0.05)。多因素分析结果显示,年龄、T、N、化疗方案是影响 I、II、III 期乳腺癌根治术后无病生存率的独立危险因素 (P 均 <0.05),而年龄、是否放疗是影响 I、II、III 期乳腺癌根治术后总生存率的独立危险因素 (P 均 <0.05)。结论 年龄、T、N、化疗方案是影响 I、II、III 期乳腺癌根治术后无病生存率的独立危险因素,而年龄、放疗与否是影响 I、II、III 期乳腺癌根治术后总生存率的独立危险因素。

【关键词】 乳腺肿瘤; 无病生存; 预后

Survival analysis of 568 patients in radical operation with mammary cancer ZHAO Lu, ZHANG Yan, LI Man. Department of Medical Oncology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China Corresponding author: LI Man, Email: liman126126@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the clinicopathologic factors and survival rate of breast cancer after radical resection. **Methods** The clinical and pathological data of 568 patients in breast cancer after radical resection from July 2004 to July 2008 in our hospital were retrospectively reviewed and analyzed. **Results** The overall recurrence and metastasis rate was 21.8%(124/568). The overall survival rate was 13%(74/568). Disease-free survival(DFS) rate of 1, 3 and 5 year after radical resection were 94.0%, 81.5% and 73.6%. And the overall survival(OS) rate of 1, 3 and 5 year were 97.5%, 92.1% and 87.7%. Univariate analysis showed that age, depth of tumor invasion(T), lymphnode metastasis(N), radiotherapy were independent factors affecting the prognosis of breast cancer patients in both DFS and OS, besides ER was a factor of OS and the regimen of adjuvant chemotherapy was a factor of DFS either. Multivariate analysis showed that age, T, N and the regimen of adjuvant chemotherapy were independent factors affecting the prognosis of breast cancer patients in DFS, besides the age and radiotherapy were independent factors in OS. **Conclusion** The age, T, N and the regimen of adjuvant chemotherapy are independent risk factors of DFS in patients of breast cancer after radical resection, while the independent risk factors of OS is the age and radiotherapy.

【Key words】 Breast neoplasms; Disease-free survival; Prognosis

乳腺癌是全球范围内第三位最常见的恶性肿瘤,为女性最常见的恶性肿瘤,是仅次于肺癌的引起女性肿瘤相关死亡的第二大病因^[1]。全世界每年至少 135 万的新病例,占每年女性新发癌症总数的 21%。而且乳腺癌的发病率呈增多趋势^[2]。因此乳腺癌预后已成为临床及病理医师十分关注的问题。许多文献资料研究

显示影响乳腺癌患者预后的因素有数十种,其中大多数与临床和病理因素有关。通过对其研究,对于评估预后及后续治疗的方案选择和疗效是非常必要的。因此在本研究中,我们回顾性研究了 586 例根治性乳腺癌患者的临床资料,并将其临床病理特征及临床预后情况进行了分析,具体结果见下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2004 年 7 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日行乳腺癌根治术患者共 568 例,均为女性,发病年龄 19~76 岁,中位年龄 50 岁,平均年龄 49.88 岁。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.22.026

基金项目:国家自然科学基金(81071127)

作者单位:116023 辽宁省,大连医科大学附属第二医院肿瘤科

通讯作者:李曼, Email: liman126126@163.com

2. 入组标准: (1) 患者为女性; (2) 病变原发于乳腺癌; (3) 已行乳腺癌根治术; (4) 有明确的病理学诊断; (5) 根据 NCCN2012 分期标准, 分期为 I 期、II 期和 III 期的患者; (6) 有相对完整的随访资料。

3. 随访: 采用门诊复查、信件和电话随访的方式对患者进行随访, 随访自患者接受乳腺癌根治术开始, 截止时间为 2013 年 6 月 30 日。全组患者的随访时间为 1~108 个月, 中位随访时间为 73 个月。通过观察各临床及病理学因素对无病生存期 (disease free survival, DFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 的影响进行生存分析。DFS 定义为根治性治疗后到肿瘤复发或因各种原因出现死亡的时间, 肿瘤药物咨询委员会 (ODAC) 一致认为 DFS 延长代表着临床获益。OS 定义为疾病 (肿瘤) 确诊直到死于各种原因为止的时间。

4. 统计学分析: 收集入组患者的人口学基本资料、临床病理特征以及术后治疗情况等因素建立数据库, 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 并以 Log-rank 法比较不同组间无病生存率的差异。应用 Cox 模型进行单因素分析, 对单因素分析有统计学意义的变量再进行 Cox 多因素分析, 采用后退法筛选影响生存率的因素。检验水准为 0.05。

结 果

1. 复发转移情况: 在随访期内, 有 124 例患者出现复发转移, 出现复发转移的时间为 1~93 个月。中位复发转移时间为 25 个月。全组患者的复发转移率为 21.8%, 其中 I 期、II 期和 III 期患者的复发转移率分别为 3.8% (5/131)、18.6% (52/280) 和 42.7% (67/157), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。在 124 例出现复发转移的患者中, 骨转移 35 例 (28.2%), 淋巴结转移 13 例 (10.5%), 肺转移 12 例 (9.7%), 局部复发 9 例 (7.3%), 肝转移 6 例 (4.8%), 对侧乳腺转移 2 例 (1.6%), 胸壁转移 5 例 (4.0%), 多部位转移 42 例 (33.9%)。

2. 生存情况: Kaplan-Meier 生存分析结果显示在随访期间, 共有 74 例患者死亡, 全组患者的 1 年、3 年及 5 年无病生存率分别为 94.0%、81.5% 和 73.6%, 1 年、3 年及 5 年总生存率分别为 97.5%、92.1% 和 87.7%。

3. I、II、III 期乳腺癌根治术后肿瘤复发转移影响因素的 Cox 单因素分析: 将患者的年龄、病理类型、T、N、ER、PR、HER2、Ki67、PCNA、核分级、化

疗方案、内分泌治疗及放疗情况纳入单因素进行预后分析。结果显示年龄、T、N、有无放疗及化疗方案与乳腺癌根治术后肿瘤的无病生存时间相关, 年龄、T、N、ER 及有无放疗与乳腺癌根治术后肿瘤的总生存时间相关。见表 1。

4. I、II、III 期乳腺癌根治术后肿瘤复发转移影响因素的 Cox 多因素分析: 将单因素分析得出的 6 个与复发转移相关因素代入多因素分析, 用 stepwise 逐步回归方法反向筛选检验得出年龄、T、N、化疗方案是影响乳腺癌根治术后无病生存率的独立危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 2 及图 1~4。结果显示, 随着肿瘤浸润深度的增大及淋巴结转移数目的增多, 回归系数 B 逐渐增大, 相对危险度依次增高, 在化疗方案选择上, 选择紫杉类、蒽环类、其他用药及未用药时相对危险度依次增高。而年龄的回归系数为负值, 相对危险度小于 1, 为保护因素, 即年龄越大, 无病生存率越高。年龄、是否放疗是影响 II、III 期乳腺癌根治术后总生存率的独立危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 3 及图 5, 6。结果显示, 已行放疗相较于未行者总生存率低, 相对危险度高, 而年龄的为负数, 依然为保护因素, 即在乳腺癌患者中, 年龄越大, 5 年总生存率越高。

讨 论

与乳腺癌生存及预后相关的因素可以分为两类: 一类是临床病理因素, 如发病年龄、淋巴结转移情况、激素表达等因素, 此类因素可以通过早期发现、早期诊断, 以其判断预后。另一类因素是治疗因素, 乳腺癌是全身性疾病的局部表现, 其病变不仅仅局限于乳腺, 所以更应重视乳腺癌的综合性治疗, 以手术为主, 配合化疗、放疗、内分泌治疗、免疫治疗等, 而此类因素可以通过优化治疗方案、规范治疗方式等改善患者预后^[3-4]。

一些研究认为青年乳腺癌比较中老年乳腺癌侵袭性及恶性度更高, 预后更差^[5], 但也有研究认为发病年龄不是影响乳腺癌的预后因素^[6], 在本研究中, < 35 岁年龄组不论在 DFS 还是 OS 上均较另两组生存率低, 且有统计学意义。从多因素分析的 B 值中可以看出, 35~65 组及 > 65 岁组的 B 值逐渐升高, 提示随着年龄的增长, 无病生存率逐渐升高。因此不论在无病生存还是总生存率中, 年龄均为生存率的独立影响因素。目前临床分期对于乳腺癌预后的影响已经得到学界的一致认可, 众多学者已证实肿瘤病变分期越晚预后越差, 而腋窝淋巴结转移情况及原发肿瘤大小也一直被认为是影响乳腺癌预后的独立性因素^[7], 与乳腺癌复发转移及生存率密切相关。在本研究中, DFS 多因

表1 乳腺癌根治术后肿瘤复发转移影响因素(%)

因素	DFS				OS			
	1年	3年	5年	P值	1年	3年	5年	P值
年龄								
<35岁	87.1	61.3	48.4	0.001	96.8	80.6	71.0	0.001
36~65岁	95.2	83.9	77.2		98.1	93.7	90.2	
>65岁	92.5	79.9	69.8		96.2	90.6	84.9	
病理								
浸润性	93.8	80.5	72.8	0.322	97.3	91.6	87.4	0.811
非浸润性	94.1	85.3	76.5		100	94.1	88.2	
混合性	100	100	90		100	100	95	
浸润深度								
T1	94.3	88.7	80.6	0.000	97.6	95.1	91.1	0.001
T2	93.9	78	70.8		97.7	91.3	87.1	
T3~4	93	66.7	56.1		96.5	82.5	75.4	
淋巴结数目								
0	97.2	90.8	86.7	0.000	99.2	95.6	92.8	0.003
1~3	92.4	81.6	71.4		96.2	92.4	85.9	
4~9	92.2	66.7	54.4		96.7	85.6	81.1	
≥10	86.4	59.1	47.7		95.5	84.1	79.5	
PR								
-	94	81.4	73.7	0.741	97	90.4	83.8	0.058
+	94	81.5	73.6		97.8	92.8	89.3	
ER								
-	92.7	78.2	71.4	0.960	95.6	87.4	81.1	0.002
+	94.8	83.4	74.9		98.6	94.8	91.4	
HER2								
-	93.8	72.9	66.7	0.708	97.9	85.4	81.3	0.414
不确定	94	83.2	74.3		97.6	93.7	88.5	
+	94.2	79.7	73.9		97.1	90.6	87.7	
Ki67								
<14%	93.9	83.6	74.4	0.399	96.9	92.2	87.4	0.934
>14%	94.2	79.3	72.7		98.2	92	88	
PCNA								
1	94.4	83.9	75.5	0.513	97.9	94.4	90.2	0.344
2	93.7	80.9	74.1		97.4	91.5	87.5	
3	93.2	82.4	67.6		95.9	90.5	83.8	
分级								
I	90.4	76.9	73.1	0.415	94.2	88.5	84.6	0.525
II	95.6	83.3	74.8		98.5	92.3	88.2	
III	90.6	78	70.1		96.1	92.9	87.4	
化疗方案								
紫杉类	93.4	80.4	74.1	0.000	96.7	90.7	86.4	0.347
蒽环类	96	84.3	75.1		98.4	94.4	89.6	
其他	91.7	66.7	58.3		100	75	75	
未用药	50	50	16.6		100	100	100	
内分泌治疗								
未行	91.4	79.9	71.2	0.529	95.7	90.6	84.9	0.188
已行	94.9	82.1	74.4		98.1	92.5	88.6	
放疗								
未行	94.7	86.1	80.3	0.000	98	94.4	91.1	0.000
已行	92.5	71.1	58.4		96.5	86.7	79.8	

表2 DFS多因素分析

因素	B	SE	Wald	df	P值	Exp(B)	95.0% CI
年龄分组			11.500	2	0.003		
<35岁						1.000	
35~65岁	-0.925	0.276	11.250	1	0.001	0.397	0.231~0.681
>65岁	-0.713	0.295	5.838	1	0.016	0.490	0.275~0.874
T			10.276	2	0.006		
T1						1.000	
T2	0.323	0.178	3.283	1	0.070	1.381	0.974~1.959
T3~4	0.763	0.240	10.115	1	0.001	2.144	1.340~3.431
N			39.980	3	0.000		
N0						1.000	
N1	0.918	0.211	18.860	1	0.000	2.505	1.655~3.791
N2	1.178	0.227	26.927	1	0.000	3.246	2.081~5.065
N3	1.479	0.270	29.968	1	0.000	4.388	2.584~7.450
方案分组			31.980	3	0.000		
紫杉类药						1.000	
蒽环类药	0.325	0.166	3.840	1	0.050	1.384	1.000~1.916
其他用药	0.796	0.469	2.876	1	0.090	2.217	0.883~5.561
未用药	2.528	0.461	30.045	1	0.000	12.531	5.074~30.945

表3 OS多因素分析

因素	B	SE	Wald	df	P值	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)
年龄分组			7.574	2	0.023		
<35岁						1.000	
35~65岁	-0.988	0.377	6.883	1	0.009	0.372	0.178~0.779
>65岁	-0.617	0.397	2.417	1	0.120	0.540	0.248~1.174
未放疗						1.000	1.000
已放疗	0.503	0.276	3.320	1	0.068	1.653	0.963~2.840

素结果显示随着肿瘤浸润深度的增大及淋巴结转移数目的增多,回归系数B逐渐增大,相对危险度依次增高,提示T、N越高,患者的无病生存率越低,而其出现在无病生存而非总生存的多因素分析结果中,可能由于本试验选取病例均为根治术后患者,入组患者均为完整清除肿瘤状态,而分期越晚患者复发转移概率越高,故无病生存率差异性相对较大,而总生存差异较小。因此T、N仅为DFS的独立影响因素。三项随机临床试验^[8-9]显示对于腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者在全乳切除和腋窝淋巴结清扫后加用胸壁和区域淋巴结放疗,可以提高无病生存率与总生存率。然而其他一些研究的结论相反。在本研究中术后辅助放疗对于乳腺癌的OS而言是危险因素,可能与本组资料中放疗指征掌握不够严格及放疗的副反应导致的死亡有关。现今对于1~3个淋巴结阳性患者实施放疗能否获益仍存在争议。故建议临床医师应根据患者不同的淋巴结转移情况及结合其综合情况选择合理的治疗方

式,对所有患者常规行术后放射治疗显然是不合适的。

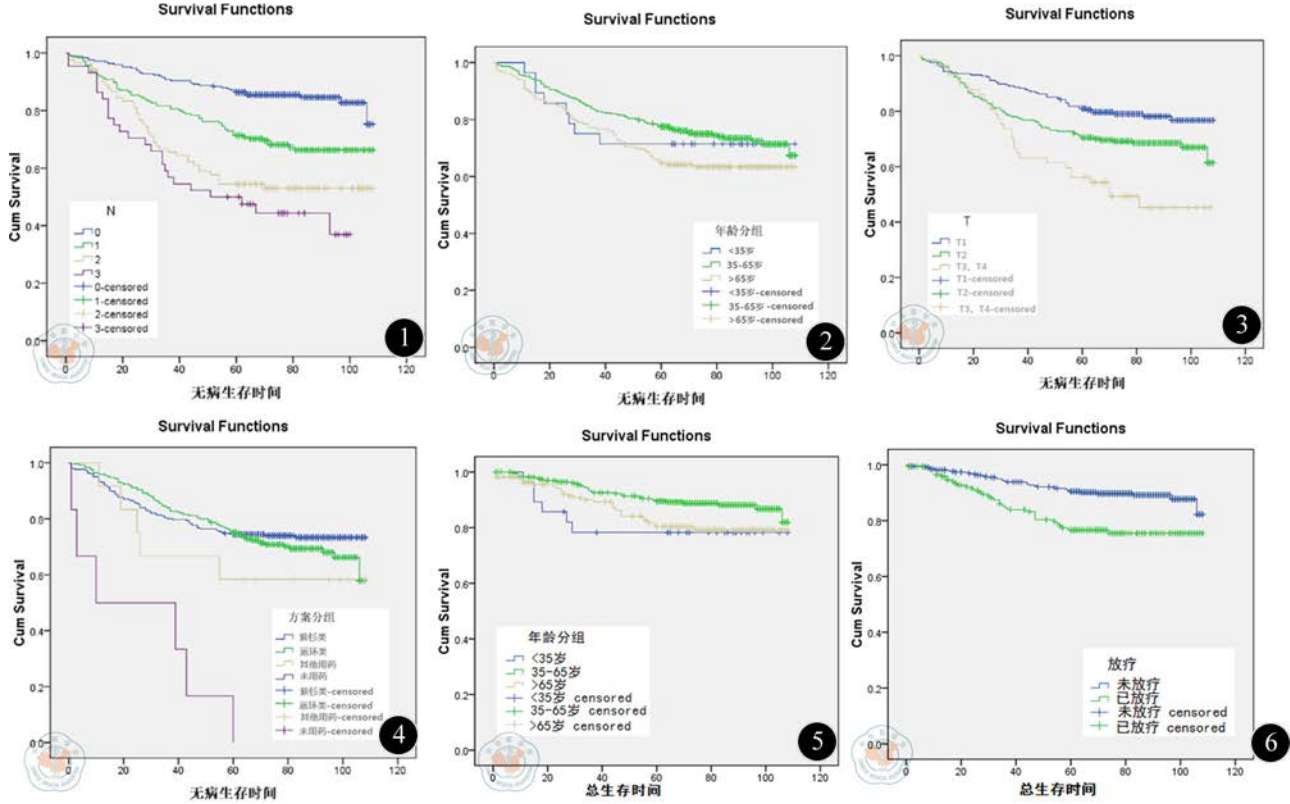


图1 不同淋巴结转移组无病生存率比较 图2 不同年龄组无病生存率比较 图3 不同肿瘤浸润深度无病生存率比较 图4 不同化疗方案无病生存率比较 图5 不同年龄组总生存率比较 图6 放疗与未放疗总生存率比较

目前蒽环类药物和紫杉类药物仍是早期乳腺癌最常用的药物。早期的 CALGB 9344 临床试验显示联合紫杉醇治疗可以使无病生存率提高^[10], 本组资料研究显示不同的化疗方案是影响乳腺癌 DFS 的独立预后因素, 且有统计学意义。DFS 多因素分析结果显示, 应用蒽环类药、其他化疗药及未行化疗者的危险度分别为应用紫杉类药患者的 1.384、2.217 及 12.531 倍, 意味着紫杉类组较其他用药组的复发转移率低。与文献结果相符^[11]。

综上所述, 年龄、T、N、化疗方案是影响 II、III 期乳腺癌根治术后无病生存率的独立险因素, 而年龄、是否放疗是影响 II、III 期乳腺癌根治术后总生存率的独立险因素。但由于本研究为单中心研究, 其结果尚有待进一步前瞻性的多中心临床研究数据来验证。

参 考 文 献

[1] Jemal A, Sigel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006, 56: 106-130.
 [2] LaPensee EW, Ben-Jonathan N. Novel roles of prolactin and estrogens in breast cancer: resistance to chemotherapy. Endocrine-Related Cancer, 2010, 17: 91-107.
 [3] 王宝娜, 王翔, 王靖, 等. 三阴性乳腺癌 578 例临床病理特点及预后分

析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 26-29
 [4] 张秀茹, 陈桂秋, 卢一艳, 等. 乳腺癌临床病理研究现状[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 3693-3695
 [5] Kocic B, Filipovic S, Vrbic V, et al. Breast cancer in women under 40 years of age. J BUON, 2011, 16: 635-639.
 [6] Carvalho ST, Stiepcich MM, Fregnani JH, et al. Evaluation of prognostic factors in stage II A breast tumors and their correlation with mortality risk. Clinics(Sao Paulo), 2011, 66: 607-612.
 [7] Iinuma H, Tamura J, Omoto D, et al. Accurate and rapid novel genetic diagnosis for detection of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Br J Cancer, 2012, 107: 724-731.
 [8] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 116-126.
 [9] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19: 1539-1569.
 [10] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol, 2003, 21: 976-983.
 [11] Siegel R, De Santis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. CA Cancer J Clin, 2012, 62: 220-241.

(收稿日期: 2013-09-22)

(本文编辑: 梁雷)