

乳腺癌术后复发的危险因素分析及预后指数模型构建

Analysis of Postoperative Recurrence Risk Factors and Consturction of Prediction Model in Patients with Breast Cancer // LIU Mei-hong, BI Jie-ling

刘美宏, 毕洁领

(宜宾市第二人民医院, 四川 宜宾 644000)

摘要: [目的] 探讨乳腺癌术后复发的相关危险因素, 并构建预测术后复发的预后指数模型, 为提高乳腺癌手术患者的预后提供科学依据。[方法] 回顾性分析 558 例手术治疗且经病理确诊的乳腺癌病例, 收集完整临床病理资料, 并对患者的术后复发情况进行随访; 采用 Kaplan-Meier 法计算患者的术后复发率, 绘制无复发生存曲线; 运用多因素 Cox 风险比例回归模型分析患者术后复发的独立危险因素, 并建立复发指数模型。[结果] 随访 2~62 个月, 中位随访时间 26 个月。随访期间 72 例(12.9%)患者复发, 无复发生存时间 1~58 个月, 乳腺癌手术患者 1 年、2 年、3 年累积无复发生存率分别为 96.6%、92.3%、87.6%。多因素 Cox 比例风险回归模型分析发现: 腋窝淋巴结阳性、CA153 阳性是乳腺癌患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$), 而术后化疗、放疗和内分泌治疗则是术后复发的保护因素($P < 0.05$)。预测模型为: $h(t) = h_0 \exp(3.328X_1 + 2.204X_2 + 0.663X_3 + 0.154X_4 + 0.437X_5)$ 。[结论] 乳腺癌术后患者应进行规范化的综合治疗, 腋窝淋巴结转移、CA153 阳性是术后复发的独立危险因素, 要对高复发风险患者加强随访与监测, 术后应当制定完善的综合治疗及随访措施。

关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤复发; 危险因素; 预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)07-0615-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.07.B011

乳腺癌发病率位居我国女性恶性肿瘤的第1位, 乳腺癌已成为当前社会的重大公共卫生问题^[1,2]。乳腺癌的死亡原因主要为复发转移, 目前乳腺癌的治疗仍以手术切除为主, 术后复发是决定患者预后的主要因素^[3]。因此, 探讨乳腺癌术后复发的相关危险因素、构建预测模型, 结合高危因素对患者复发风险进行准确预测, 将有助于识别术后高复发风险患者, 并及时对复发患者进行规范化治疗, 这对改善患者预后, 提高患者生存质量具有重要意义。为此, 本研究通过回顾性分析 2005 年 5 月至 2011 年 12 月在四川省宜宾市第二人民医院手术治疗且经病理确诊的乳腺癌病例的临床及随访资料, 探讨其复发的相关危险因素, 并构建预后指数模型, 为乳腺癌的临床治疗及预防复发提供相关科学依据。

通讯作者: 刘美宏, 主治医师, 硕士; 四川省宜宾市第二人民医院乳腺甲状腺科, 四川省宜宾市北大街 96 号 (644000); E-mail: 49418232@qq.com

收稿日期: 2016-05-27; **修回日期:** 2016-07-08

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集四川省宜宾市第二人民医院 2005 年 5 月至 2011 年 12 月手术治疗的 558 例乳腺癌病例。纳入标准: ①术后经病理确诊为乳腺癌; ②经影像学资料评价, 确认无原发性乳腺癌之外的其他恶性肿瘤。排除标准: ①临床病例资料不完整; ②临床分期为 0 期或 IV 期; ③不配合、无法联系或拒绝随访者; ④患者因非乳腺癌的其他原因死亡。

1.2 资料收集

医院病案管理系统中回顾性收集患者的病历信息资料, 包括: ①一般资料: 年龄、身高、体重、婚姻状况、受教育程度、月经状态等; ②疾病特征: 原发肿瘤大小(直径)、肿瘤部位、临床分期、淋巴结转移情况(淋巴结阳性数目、淋巴结转移率)、淋巴结清扫情况、远处转移情况、手术方式(根治术、改良根治术、区段

切除)、治疗情况(化疗、放疗、内分泌治疗等)、病理类型等;③相关危险因素:家族史、吸烟史、饮酒史、肿瘤标记物 CA153 水平等。

1.3 入选病例基本情况

2005 年 5 月至 2011 年 12 月期间四川省宜宾市第二人民医院手术治疗乳腺癌病例 593 例,其中 26 例患者因临床资料不全无法评价而被剔除,7 例因拒绝访问或无法联系而作失访处理,2 例死于其他疾病被剔除,最终纳入符合条件的乳腺癌患者 558 例。患者均为女性,年龄 31~74 岁,平均年龄 47.5 ± 9.1 岁;治疗方法:根治性切除术 277 例,改良式根治切除术 258 例,单纯乳房切除术 23 例,术后常规行化疗,腋窝淋巴结转移个数 ≥ 4 的患者加行放射治疗。雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性患者术后采用内分泌治疗。

1.4 术后随访

采用门诊或电话随访方式,随访截止日期为 2015 年 12 月 30 日,通过随访主要获取患者的复发情况及无复发生存时间,复发包括局部复发和远处转移,以月为单位。观察起点为患者第 1 次手术时间,终点事件为患者术后出现复发。无复发生存时间是指从观察起点(手术时间)到出现终点事件(术后复发)或到观察截止时(未复发)所经历的时间。

1.5 统计学处理

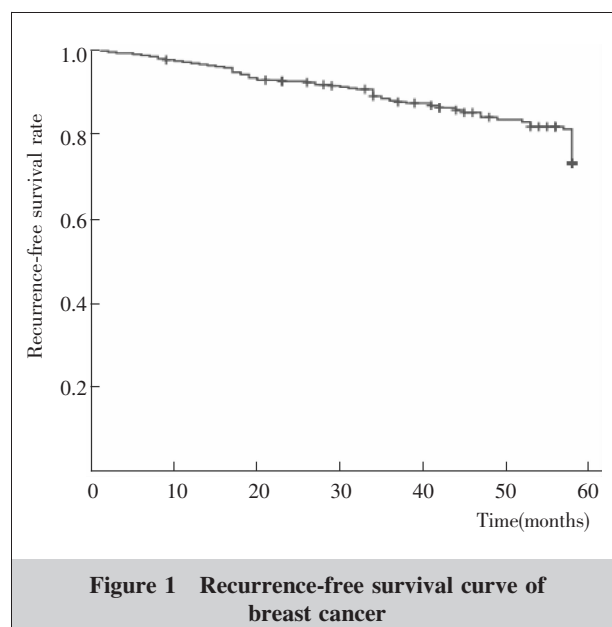
将患者的病历信息及随访资料录入 Epidata3.10 数据库,运用 SPSS 16.0 统计软件对数据资料进行统计学处理,对计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,组间比较采用 t 检验,计数资料采用率进行描述,组间比较采用卡方检验;采用 Kaplan-Meier 法计算患者的复发率,并绘制患者的无复发生存曲线。采用多因素 Cox 风险比例回归模型分析患者术后复发的独立危险因素,并建立复发指数模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

随访从患者手术之日起至 2015 年 12 月 30 日,随访 2~62 个月,中位随访时间 26 个月。随访期间 72 例(12.9%)患者复发,无复发生存时间 1~58 个月。乳腺癌手术后患者 1 年、2 年、3 年累积无复发生存

率分别为 96.6%、92.3%、87.6%。无复发生存曲线见图 1(Figure 1)。



2.2 乳腺癌术后复发危险因素的单因素分析

单因素分析发现:年龄 <40 岁、原发肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、腋窝淋巴结转移、CA153 阳性、Her-2 阳性、术后未行规范化化疗、放疗、内分泌治疗是乳腺癌患者术后复发的危险因素(P 均 <0.05)。由于绝大多数复发患者(93.1%, 67/72)的病理类型为浸润性导管癌,病理类型单一,故未纳入分层分析(Table 1)。

2.3 乳腺癌术后复发危险因素的 Cox 回归分析

以乳腺癌术后是否复发和无复发生存时间作为因变量,以单因素筛选有统计学意义的危险因素作为自变量,进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析(变量筛选方法:Forward:LR,变量入选标准=0.05,剔除标准为 0.1),结果显示:腋窝淋巴结阳性、CA153 阳性是乳腺癌患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$),而术后化疗、放疗和内分泌治疗则是保护因素($P < 0.05$)(Table 2)。

2.4 乳腺癌术后复发的预后指数模型构建

根据多因素 Cox 回归模型分析结果,拟合出乳腺癌患者术后复发风险函数模型表达式为: $h(t) = h_0 \exp(3.328X_1 + 2.204X_2 + 0.663X_3 + 0.154X_4 + 0.437X_5)$ 。该函数指数部分取值越大,风险函数 $h(t)$ 越大,复发风险越高,预后越差。预后指数(prognostic index, PI)为: $PI = 3.328X_1 + 2.204X_2 + 0.663X_3 + 0.154X_4 + 0.437X_5$ 。

Table 1 Comparison of postoperative recurrence and recurrence free patients after breast cancer [n(%)]

Variables	Recurrence	No recurrence	χ^2	P
Age(years old)				
<40	23(31.9)	57(11.7)	20.868	<0.001
≥40	49(68.1)	429(88.3)		
Menstruation status				
Not menopause	40(55.6)	294(60.5)	0.636	0.425
Menopause	32(44.4)	192(39.5)		
Maximum diameter of primary tumor				
<5cm	56(77.8)	446(91.8)	13.597	<0.001
≥5cm	16(22.2)	40(8.2)		
Clinical stage				
I	9(12.5)	121(24.9)	5.477	0.065
II	28(38.9)	169(34.8)		
III	35(48.6)	196(40.3)		
Axillary lymph nodes				
Negative	12(16.7)	230(47.3)	23.999	<0.001
Positive	60(83.3)	256(52.7)		
CA153				
Negative	23(31.9)	305(62.8)	24.573	<0.001
Positive	49(68.1)	181(37.2)		
Vascular tumor thrombus				
Negative	6(8.3)	67(13.8)	1.640	0.200
Positive	66(91.7)	419(86.2)		
Estrogen receptor				
Negative	6(8.3)	57(11.7)	0.772	0.369
Positive	66(91.7)	429(88.3)		
Her-2				
Negative	5(6.9)	100(20.6)	7.628	0.006
Positive	67(93.1)	386(79.4)		
Operation				
Radical operation	19(26.4)	148(30.5)	0.825	0.843
Modified radical mastectomy	49(68.1)	310(63.8)		
Extensive radical mastectomy	1(1.4)	11(2.3)		
Segmental resection	3(4.2)	17(3.5)		
Postoperative chemotherapy				
No	24(33.3)	38(7.8)	41.333	<0.001
Yes	48(66.7)	448(92.2)		
Postoperative radiotherapy				
No	64(88.9)	99(20.4)	142.375	<0.001
Yes	8(11.1)	387(79.6)		
Postoperative endocrine therapy				
No	55(76.4)	194(39.9)	33.756	<0.001
Yes	17(23.6)	292(60.1)		

Table 2 Multivariate Cox analysis of postoperative recurrence in patients with breast cancer

Risk factors	RR (95%CI)	B	χ^2	P
Axillary lymph nodes (X1)	3.228(2.067~5.043)	1.172	16.520	<0.001
CA153 (X2)	2.204(1.190~4.082)	0.790	6.323	0.012
Postoperative chemotherapy (X3)	0.633(0.430~0.932)	-0.457	12.044	0.001
Postoperative radiotherapy (X4)	0.154(0.071~0.336)	-1.871	37.816	<0.001
Postoperative endocrine therapy (X5)	0.437(0.246~0.721)	-0.829	11.588	0.001

3 讨论

文献报道显示^[4,5],乳腺癌手术后复发率在 9%~50%之间,本组资料患者累积复发率为 12.9%,与国内文献报道结果相比,本研究的乳腺癌术后患者复发率较低,我们与各研究结果之间的差异其主要原因可能为样本量、随访时点和研究对象不同造成的。

本研究对以医院为基础的乳腺癌术后病例进行回顾性分析,并对乳腺癌手术患者术后的复发及预后情况进行追踪随访,采用 Kaplan-Meier 法计算复发率和无复发生存曲线,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析乳腺癌患者术后复发的独立危险因素和保护因素,并建立了复发预测指数模型。结果显示,腋窝淋巴结阳性、CA153 阳性是乳腺癌患者术后复发的独立危险因素,而术后规范化的化疗、放疗和内分泌治疗则是乳腺癌患者术后复发的保护因素。腋窝淋巴结转移对乳腺癌手术患者的预后影响不言而喻,是其重要的独立危险因素,薛成等^[6]对直径≤2cm 的乳腺癌患者的预后情况分析发现,腋窝淋巴结阳性患者其术后 5 年复发风险是腋窝淋巴结阴性患者复发的 3.177 倍,而 5 年死亡风险则达到 4.461 倍。CA153 是诊断乳腺癌的最重要的特异性肿瘤标志物,其含量的变化与治疗效果密切相关,是乳腺癌患者诊断和监测术后复发、观察疗效的最佳指标。因此,术后复诊时对 CA153 的检测对乳腺癌术后复发的诊断具有重要参考价值。本组资料也证实术后 CA153 阳性相对于阴性患者的复发风险更高(RR=2.204)。乳腺癌作为一种全身性疾病在局部的表现,在疾病早期已有可远处转移的微小病灶,已有文献报道显示:术后化疗、放疗以及内分泌治疗可以在一定程度上降低术后

复发率,故目前大多数患者在手术后选择相应的综合治疗,以降低远期复发率。本组资料全部病例经单因素分析和多因素 Cox 风险比例模型分析后显示:乳腺癌患者术后化疗、放疗和内分泌治疗均为术后复发的独立预后因素($P<0.05$),且均为保护性因素,乳腺癌患者手术后采取规范化的综合治疗可以大大降低术后的复发风险。

综上所述,对于手术后的乳腺癌患者应当积极进行规范化的综合治疗,以降低其复发风险,如合并腋窝淋巴结转移及 CA153 阳性等不良预后因素时,要引起高度重视。通过本研究初步建立的预测模型,有助于识别乳腺癌高复发风险患者,临床上要对高复发风险患者加强随访与监测,术后应当制定完善的综合治疗及随访措施。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Analysis of the incidence and mortality of malignant tumors in China in 2012 [J]. China Cancer, 2016, 25(1): 1-8. [陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8.]
- [2] Zheng LH, Liu R, Zhang MM, et al. Risk factors for breast cancer in the contralateral [J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(4): 241-243. [郑丽华, 刘荣, 张萌萌, 等. 对侧乳腺癌发生的危险因素 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(4): 241-243.]
- [3] Hu XF, Jiang Y, Qu CX, et al. Population attributable risk estimation of breast cancer in Chinese female [J]. The Chinese Journal of Oncology, 2013, 35(10): 796-800. [胡晓凤, 姜勇, 曲宸绪, 等. 中国女性乳腺癌人群归因危险估计 [J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(10): 796-800.]
- [4] Cui N. Analysis of the local recurrence and prognosis of breast cancer after breast conserving surgery in young patients with breast cancer [J]. China Modern General Surgery Development, 2015, 18(5): 373-377. [崔宁. 年轻乳腺癌患者保乳手术后的局部复发及总体预后情况分析 [J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(5): 373-377.]
- [5] Zhang LN, Yang YF, Liu J, et al. Prognosis analysis of breast conserving surgery for breast cancer in young patients [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 28(8): 593-596. [张丽娜, 杨艳芳, 刘君, 等. 年轻乳腺癌保乳手术治疗的预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(8): 593-596.]
- [6] Xue C, Fu FM, Wang C. Analysis on influencing of prognosis for breast cancer with diameter not longer than 2cm [J]. Chinese Journal of Pathology, 2015, 44(4): 245-249. [薛成, 傅芳萌, 王川. 直径 ≤ 2 cm 的乳腺癌患者的预后影响因素分析 [J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 245-249.]

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自 2016 年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权信息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的 PDF 全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别 DOI 号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。

《肿瘤学杂志》编辑部