

影响乳腺导管癌进展后生存时间的 Cox 多因素分析

何 妮¹, 彭康强¹, 周露茜², 吕 宁¹, 黄职妹¹, 吴沛宏¹, 伍尧洋^{1*}

(1.中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室//肿瘤医学协同创新中心 影像与微创介入中心, 广东 广州 510060; 2. 广州医科大学第一附属医院呼吸疾病国家重点实验室//呼吸疾病研究所, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】评估通过不同预后因子预测乳腺导管癌患者转移后生存时间的可行性。【方法】1990 年至 2005 年在中山大学肿瘤防治中心就诊的乳腺导管癌患者, 在过去 20 余年随访中证实发生转移者入组回顾性研究。按不同的临床预测因子分组, 记录中位无进展生存时间(PFS), 中位进展后生存时间(POS)及中位总生存时间(OS), 评估通过初诊信息、PFS 及转移位点 3 方面信息推测一个乳腺导管癌患者的 POS 的可能性。【结果】1 050 个人组患者, 中位 PFS 为 39 个月, 中位 POS 为 29 个月, 中位 OS 为 67 个月。肿瘤初诊情况包括病人特征(年龄、月经)、肿瘤特点(大小、核分级、分子亚型、激素受体、Her2 受体、淋巴结转移情况)以及初诊肿瘤治疗方案可导致中位 PFS/POS/OS 不同。2000-2005 年就诊的患者其中位 POS 长于其他时间($P = 0.000$), 但中位 PFS 与 OS 的差别无统计学意义($P > 0.05$)。PFS 亚组和进展情况亚组(局部复发及转移位点)的患者的中位 POS 明显不同($P < 0.000$), 故我们认为可通过患者的 PFS 及进展情况推测患者的进展后生存时间, 进而推断总生存时间。【结论】POS 与 PFS 及转移位点密切相关。结合初诊信息(肿瘤大小、核分级、淋巴结转移及初诊是否接受手术治疗), 可帮助临床医生推断患者准确 POS 区间, 选择最为适合的治疗方案。

关键词: 乳腺导管癌; 预测; 无进展生存时间; 进展后生存时间; 总生存时间

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2014)01-0144-08

Multivariate Cox Regression Analysis of Survival Time After Progression for Mammary In duct Carcinoma

HE Ni¹, PENG Kang-qiang¹, ZHOU Lu-qian², LV Ning¹, HUANG Zhi-mei¹, WU Pei-hong¹, WU Yao-pan^{1*}

(1. Department of Medical Imaging & Interventional Radiology//State Key Laboratory of Oncology in South China//Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center; Guangzhou 510060, China; 2.The State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objectives】 To estimate the possibility to predict overall survival time after progression (POS) for mammary in duct carcinoma patient with different prognostic factors. 【Methods】 From 1990 to 2005, mammary in duct carcinoma patients who were confirmed metastasis on over 20 years follow-up were included in this retrospective analysis. They were treated and followed up at Sun Yat-sen University Cancer Center. We recorded the median progression-free time (PFS), median overall survival time after progression (POS) and median overall survival time (OS) grouped by different prognostic factors. We also estimated the possibility to predict the POS for one breast cancer patient by three factors: first diagnose message, PFS and metastatic site. 【Results】 From 1 050 women, the median PFS was 39 months, the median POS was 29 months, and the median OS was 67 months. The median PFS/POS/OS was different in which grouped by first diagnose messages including patient feature (age, menopausal status), tumor characteristics (size, histological grading, molecular subtype, hormonal receptor status, Her2 receptor status, axillary lymph node metastasis) and the treatments for primary tumor. The median POS who diagnosed in the period of 2000-2005 group was longer than others ($P = 0.000$), but the median PFS and OS were the same ($P > 0.05$). And the median POS was obviously different in subgroups with different PFS and progression (local recurrence and metastatic site) ($P < 0.000$). So, we found it was possibility to predicted POS, and then to OS

收稿日期: 2013-01-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30973418); 广东省科技计划项目(2009B030801010); 广东省自然科学基金(S2012010009103)

作者简介: 何妮, 博士, 主治医师, E-mail: heni@sysucc.org.cn; * 通信作者: 伍尧洋, 副教授, E-mail: Wuyaopan@sysucc.org.cn

with them (Multiple Cox analysis, $P < 0.05$). 【Conclusions】 POS was closely related to PFS and metastatic site. Combining with primary tumor information (tumor size, histological grading, molecular subtype, lymph node metastasis and surgery therapy), it was very useful for doctor to choose an appropriate treatment plan for one progressive breast cancer patient with accurate POS range.

Key words: mammary induct carcinoma; predict, overall survival time (OS); progression-free time (PFS); overall survival time after progression (POS)

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(1):144-151]

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一,转移是其最主要死亡原因,一旦确诊转移,中位生存时间约为 15~30 个月^[1]。转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)是一种异质性疾病,同时也是其不可治愈的重要原因。为此,转移乳腺癌治疗时机及治疗方案的选择存在极大争议^[2]。研究发现年龄、月经状况、TNM 分期、病理核分级、分子分型、激素受体水平、无进展生存时间、转移情况、诊断时期及治疗方案等与乳腺癌转移后结局密切相关^[3]。明确乳腺癌转移后的主要预后因素,较为准确地预测其生存时间,有助于帮助临床医生针对具体病人选择最适合的治疗方案,以最经济的治疗成本争取最佳治疗效果,真正实现个体化治疗^[4]。导管癌是乳腺癌中最常见也是最主要的病理类型,Engstrom 等^[5]发现导管癌占乳腺癌中的比例超过 70%。为此,为了减少异质性对研究结果的影响,我们仅选取乳腺导管癌为研究对象,回顾性分析中山大学肿瘤医院 1 050 例转移性乳腺导管癌患者的随访结果,采用多因素分析方法,探讨各临床因子对总生存时间的影响,尤其是乳腺癌分子分型及转移情况对总生存率的影响,初步预测转移后的生存时间,为临床治疗提供一定的循证医学证据。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

所有的病例资料来自中山大学肿瘤防治中心资料库。1990 年 1 月至 2005 年 1 月间共收治初诊为女性乳腺导管癌患者 3 479 例,选择其中满足以下条件的患者:①初诊时无转移证据,在随访过程中出现复发和/或转移;②在我院完成原发灶及复发转移灶的所有治疗,临床资料完整;③所存的蜡块标本足够进行 ER、PR、HER2、KI67 评价以完成分子分型。

1.2 治疗方法

依据 NCCN 指南和中山大学肿瘤防治中心乳

腺癌单病种治疗指南行综合治疗。病人治疗情况详见表 1。

1.3 随访方法

随访从第 1 次确诊日期起至 2013 年 6 月 1 日止,中位随访时间 180 个月(3~252 月),随访截止时仍存活者按截尾数据处理,其中完全数据 931 例(88.7%),截尾数据 119 例(11.3%)。全部资料使用 Epidate3.1 进行原始数据录入并对变量进行赋值,自动逻辑检查 2 遍核对所有数据。

1.4 统计分析方法

应用 SPSS20.0 for Windows 软件包进行统计分析。Kaplan-Meier 法计算生存率及绘制生存曲线,预后价值判断采用 log-rank 对数秩检验,Cox 比例风险模型进行多因素生存分析;所有的统计学分析均以 $P < 0.05$ 为显著性检验水准。

2 结 果

共 1 050 例乳腺导管癌患者入组(图 1,表 1),年龄 21~86 岁,中位年龄 48 岁。根据患者不同的

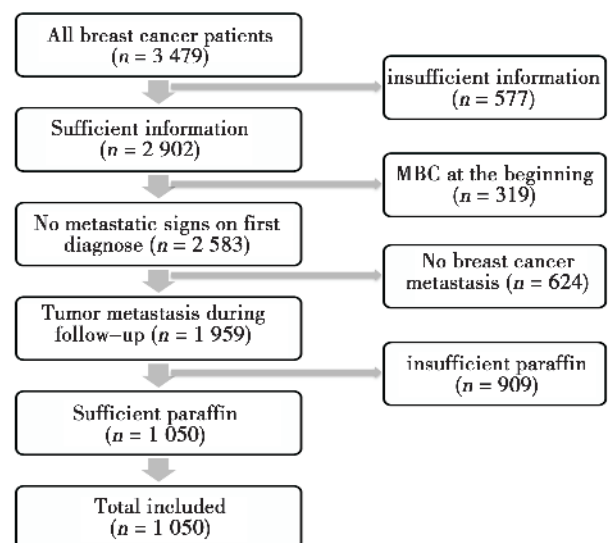


图 1 病人入选和出组的原因分析

Fig.1 Reasons for inclusion or exclusion of patients

表 1 乳腺癌病人临床资料及不同亚组中位生存时间与预测的死亡风险

Table 1 Breast cancer patients characteristics and median survival time in subgroups and risk of death

| Variable | n | Ratio/% | Events | Median survival time/months | | | HR by COX | |
|---|------|---------|--------|-----------------------------|------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| | | | | PFS | POS | OS | Single | Multiple |
| All patients | 1050 | – | 931 | 39 | 29 | 67 | | |
| Age at diagnosis(years) | | | | | | | | |
| Youth (≤ 35) | 169 | 16.1 | 152 | 27 ¹⁾ | 26 ¹⁾ | 59 ¹⁾ | 1 ³⁾ | 1.352 |
| Middle (36–64) | 798 | 76.0 | 711 | 33 | 30 | 67 | 1.964 | |
| Old (≥ 65) | 83 | 7.9 | 68 | 34 | 29 | 68 | 1.016 | |
| Menopausal status | | | | | | | | |
| No | 547 | 52.1 | 485 | 32 ²⁾ | 28 | 62 ²⁾ | 1 ²⁾ | 0.972 |
| Yes | 503 | 47.9 | 446 | 35 | 31 | 72 | 0.826 | |
| Lymph node metastatic | | | | | | | | |
| Negative | 193 | 18.4 | 164 | 55 ³⁾ | 38 ³⁾ | 104 ³⁾ | 1 ¹⁾ | 1.206 ¹⁾ |
| Positive | 857 | 81.6 | 767 | 32 | 28 | 62 | 2.301 | |
| Size of primary tumor | | | | | | | | |
| ≤ 20 mm | 211 | 20.1 | 183 | 115 ³⁾ | 44 ³⁾ | 66 ³⁾ | 1 ³⁾ | 2.498 ³⁾ |
| 20–50 mm | 160 | 15.2 | 139 | 70 | 34 | 38 | 1.699 | |
| ≥ 50 mm | 679 | 64.7 | 609 | 54 | 26 | 25 | 3.187 | |
| Histological grading | | | | | | | | |
| G1 | 361 | 34.4 | 318 | 59 ³⁾ | 39 ³⁾ | 113 ³⁾ | 1 ³⁾ | 1.987 ³⁾ |
| G2 | 333 | 31.7 | 299 | 34 | 34 | 68 | 2.107 | |
| G3 | 356 | 33.9 | 314 | 18 | 20 | 41 | 3.851 | |
| Molecular subtype ¹⁾ | | | | | | | | |
| Luminal A | 465 | 44.3 | 407 | 57 ³⁾ | 38 ³⁾ | 111 ³⁾ | 1 ³⁾ | 2.555 ³⁾ |
| Luminal B | 280 | 26.7 | 249 | 32 | 26 | 58 | 2.331 | |
| Luminal HER2 | 107 | 10.2 | 99 | 24 | 24 | 52 | 3.413 | |
| Basal like | 198 | 18.9 | 176 | 19 | 21 | 41 | 4.240 | |
| Hormonal receptor status | | | | | | | | |
| Negative | 478 | 45.5 | 425 | 22 ³⁾ | 23 ³⁾ | 44 ³⁾ | 1 ¹⁾ | – |
| Positive | 572 | 54.5 | 506 | 53 | 26 | 100 | 0.799 | |
| Her2 receptor status | | | | | | | | |
| Negative | 663 | 63.1 | 583 | 41 ³⁾ | 32 ³⁾ | 84 ³⁾ | 1 ³⁾ | – |
| Positive | 387 | 36.9 | 348 | 24 | 25 | 55 | 3.721 | |
| Diagnosis period | | | | | | | | |
| 1990–1995 | 366 | 34.8 | 325 | 33 | 29 ³⁾ | 65 | 1 | 0.816 |
| 1995–2000 | 344 | 32.8 | 304 | 33 | 27 | 66 | 0.985 | |
| 2000–2005 | 340 | 32.4 | 302 | 34 | 31 | 68 | 0.886 | |
| Adjuvant chemotherapy for primary tumor | | | | | | | | |
| No | 81 | 7.7 | 74 | 27 ¹⁾ | 23 ¹⁾ | 56 ¹⁾ | 1 ¹⁾ | 1.067 |
| Yes | 969 | 92.3 | 857 | 33 | 30 | 67 | 1.215 | |
| Adjuvant surgery for primary tumor | | | | | | | | |
| No | 218 | 20.8 | 194 | 21 ³⁾ | 25 ³⁾ | 47 ³⁾ | 1 ³⁾ | 0.561 ³⁾ |
| Yes | 832 | 79.2 | 737 | 40 | 31 | 75 | 0.462 | |
| Adjuvant radiotherapy for primary tumor | | | | | | | | |
| No | 671 | 63.9 | 596 | 33 ³⁾ | 29 ³⁾ | 65 ³⁾ | 1 ³⁾ | 0.771 |
| Yes | 379 | 36.1 | 335 | 35 | 31 | 68 | 0.871 | |

续表 1 (continued table 1)

| Variable | n | Ratio/% | Events | Median survival time/months | | | HR by COX | |
|---|-----|---------|--------|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| | | | | PFS | POS | OS | Single | Multiple |
| Adjuvant hormonotherapy for primary tumor | | | | | | | | 0.672 |
| No | 478 | 45.5 | 425 | 22 ¹⁾ | 29 ³⁾ | 63 ³⁾ | 1 ³⁾ | |
| Yes | 572 | 54.5 | 506 | 31 | 31 | 77 | 0.599 | |
| Local recurrence | | | | | | | | 1.990 ³⁾ |
| No | 544 | 51.8 | 469 | 38 ³⁾ | 31 ¹⁾ | 75 ²⁾ | 1 ¹⁾ | |
| Yes | 506 | 48.2 | 462 | 31 | 28 | 62 | 2.668 | |
| Organ numbers in first metastasis | | | | | | | | 3.001 ³⁾ |
| Single | 580 | 55.2 | 508 | 43 ³⁾ | 31 ³⁾ | 85 ³⁾ | 1 ²⁾ | |
| Double | 295 | 28.1 | 264 | 31 | 29 | 64 | 2.829 | |
| Multiple | 175 | 16.7 | 159 | 23 | 23 | 52 | 4.440 | |
| Progression-free survival(PFS, month) | | | | | | | | |
| Median (range) | 33 | - | 1-208 | 8 ³⁾ | 11 ¹⁾ | 28 ³⁾ | 1 ³⁾ | 0.679 ³⁾ |
| PFS ≤ 12 | 226 | 21.5 | 205 | 21 | 15 | 50 | 0.702 | |
| 12 < PFS ≤ 24 | 206 | 19.6 | 185 | 38 | 21 | 72 | 0.499 | |
| 24 < PFS ≤ 60 | 362 | 34.5 | 319 | 89 | 31 | 124 | 0.381 | |
| 60 < PFS ≤ 120 | 197 | 18.8 | 167 | 129 | 36 | 158 | 0.234 | |
| 120 < PFS ≤ 180 | 50 | 4.8 | 47 | 198 | 42 | 215 | 0.127 | |
| 180 < PFS | 9 | 0.8 | 8 | | | | | |

Molecular subtype: Luminal A; ER (+) or PR (+), HER-2 (-), Ki67 < 14%; Luminal B; ER (+) or PR (+), HER-2 (+), Ki67 ≥ 14%; Luminal HER2; ER (-), PR (-), HER-2 (+). Basal like; ER (-), PR (-), HER-2 (-). HER-2 (+) was defined as 3+ used with immunohistochemical method or positive used with chromomeric in situ hybridization method, while others were defined as HER-2 (-). PFS: Progression-free survival; POS: Overall survival after progression; OS: Overall survival. HR: hazard ratio. 1) $P \leq 0.05$; 2) $P \leq 0.01$; 3) $P \leq 0.001$.

临床特点进行的亚组分析,发现导管癌患者的年龄、肿瘤(大小、核分级)、腋窝淋巴结转移、分子分型、激素受体水平、HER2受体水平、初诊时治疗方案(手术、放疗、内分泌治疗)、无进展生存时间及转移器官数目、各个亚组的中位 Progression-free survival (PFS)、Overall survival after progression (POS) 及 Overall survival(OS) 差异均具有统计意义 ($P < 0.05$); 而是否绝经亚组中位 PFS 及中位 OS 差异具有统计意义 ($P < 0.05$),但其中位 POS 的差异无统计意义 ($P > 0.05$);同时,初诊时间亚组中位 PFS 及 OS 差异无统计意义 ($P > 0.05$),但其中位 POS 的差异具有统计意义 ($P < 0.05$) (表 1,图 2)。

单因素分析发现年龄、月经、肿瘤大小、肿瘤的核分级、腋窝淋巴结转移、分子分型、激素受体水平、HER2受体水平、初诊时治疗方案(手术、放疗、内分泌治疗)、无进展生存时间以及转移器官不同导致乳腺导管癌患者死亡相关风险差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$),而患者初诊时间不影响患者最后的总生存率。

多因素分析中,由于激素受体水平、HER2受体水平与分子分型存在共线性,故只选择分子分型放入方程进行进一步分析,具有统计意义的因子包括肿瘤(大小、核分级)、腋窝淋巴结转移、分子分型、初诊时治疗方案(手术)、无进展生存时间及转移器官数目 ($P < 0.05$),详见表 2。

3 讨 论

转移导致死亡是绝大部分乳腺癌患者不可避免的结局,一旦确诊乳腺癌,出现转移的风险有多少? 预计获得多长的无进展生存时间? 一旦转移,还剩下多少生存时间? 如何去预测剩下的生存时间? 这些问题不仅仅严重困扰患者本人,同时也包括所有医学研究者。

乳腺癌是一种异质性疾病,其预后与诸多因

表 2 转移器官部位不同的乳腺癌患者的生存情况分析(单器官及两个器官受累)

Table 2 The survival analysis for different metastatic sites of breast cancer patients (one and double organs involved)

| | | Survival rate/% | | | Median POS (95%CI)/month | Median OS(95% CI)/month |
|------------------------------|-------------------|-----------------|---------|---------|-----------------------------|----------------------------|
| | | 5-year | 10-year | 15-year | | |
| Total one organ involved | Cwl ¹⁾ | 87.9 | 54.8 | 11.8 | 42(33-36) | 75(65-80) |
| | bone | 56.5 | 28.5 | 5.0 | 40(23-42) | 71(50-88) |
| | hepar | 45.4 | 12.1 | 2.4 | 13(18-29) | 22(14-29) |
| | lung | 55.1 | 16.9 | 5.2 | 17(11-24) | 28(19-37) |
| | brain | 7.7 | 0.0 | 0.0 | 3(2-10) | 6(3-14) |
| | others | 55.6 | 13.3 | 0.0 | 46(41-52) | 82(72-81) |
| Total two organs involvement | Cwl & bone | 62.2 | 38.7 | 10.2 | 39(36-48) | 68(60-76) |
| | Cwl & hepar | 60.0 | 2.3 | 0.0 | 11(3-21) | 20(16-31) |
| | Cwl & lung | 49.5 | 5.7 | 0.0 | 15(8-18) | 28(18-35) |
| | Cwl & brain | 5.0 | 0.0 | 0.0 | 4(2-8) | 6(3-12) |
| | bone & hepar | 41.4 | 6.9 | 0.0 | 12(10-23) | 19(13-23) |
| | Bone & lung | 52.9 | 1.8 | 0.0 | 13(18-28) | 22(19-35) |
| | Bone & brain | 3.8 | 0.0 | 0.0 | 4(2-6) | 6(3-11) |
| | Hepar & lung | 1.5 | 0.0 | 0.0 | 10(3-12) | 14(11-22) |
| Hepar & brain | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2(1-4) | 4(3-9) | |

Cwl: Chest wall and lymph node

素密切相关^[6]。为了尽可能平衡乳腺癌的异质性,我们以乳腺癌中最常见的导管癌为研究对象,回顾性分析中山大学肿瘤医院过去 20 余年 1 050 例乳腺癌发生转移的临床特点,通过评价其中位无进展生存时间、中位进展后生存时间及中位总生存时间,探寻主要预后因素,以期能部分回答上述问题。

本研究通过长达 20 余年的随访,无间断观察入组患者治疗及病情发展全部过程,入组条件严格,信息量大而准确。入组时间跨越了 15 年,单因素分析及多因素分析均认为初诊年代对总生存率无明显影响($P \geq 0.05$),中位无进展生存时间及中位总生存时间的差异无统计学意义,说明对于初诊的乳腺癌患者,15 年间的初诊治疗方案是成熟并且相对稳定的;然而,中位转移后生存时间逐步延长,差异具有统计学意义,说明随着治疗的进步,转移性乳腺癌患者可通过个体化治疗模式有可能获得更长的生存时间,与 Siegel^[7]、Giordano^[8]和 Mujar^[9]等人的研究结论基本一致。我们也可以在其他肿瘤如肺癌^[10]及肠癌^[11]中观察到类似的结果。

患者的初诊情况为患者生存情况预测提供丰富而重要的信息。单因素及多因素分析发现肿瘤(大小、核分级)、腋窝淋巴结转移、分子分型、初诊

时治疗方案(手术)是乳腺癌患者死亡危险相关因素($P < 0.05$)。

3.1 年龄及绝经

我国乳腺癌发病年龄较欧美国家提前 10 岁左右^[3,6]。本文的中位年龄是 48 岁。与年老患者相比,青年患者(≤ 35 岁)肿瘤的生物行为更具侵袭性(包括组织学分级 III 级、脉管浸润、Her-2 过表达、ER 阴性、Ki67 指数升高、S 期细胞比例增加、p53 基因突变或蛋白过度表达等)^[12],从而导致其预后较差。Han 等^[13]对 9 885 例 50 岁以下韩国乳腺癌病例进行年龄分组,发现在 ≤ 35 岁的分组中,年龄每小一岁死亡风险增加 5%,但是在 35 岁以上未绝经的分组中没有显著改变,建议以 35 岁为界划分年轻乳腺癌组。老年患者(≥ 65 岁)更少能完整完成手术治疗、术后放疗及辅助化疗疗程。可能与老年患者由于对手术、放疗的耐受性较差,合并基础疾病,社会及家庭支持不够,行动不便,执行力不足,对生命的期待值较低及年龄偏见等有关,甚至,在中国这部分患者就诊时便已经是中晚期。然而,老年患者的乳腺肿瘤更多为 Lunimal A 型,高分化,腋窝淋巴结侵犯及脉管侵犯更少,更倾向于局部晚期,对辅助内分泌治疗效果较理想^[14],老年乳腺癌患者应作为一个特殊的

群体单独进行研究,本研究参考 Giordano^[8]的研究结果,把 ≥ 65 岁的患者划分为老年组。

乳腺癌是一种激素依赖型的肿瘤。绝经后,妇女卵巢功能减退,停止分泌孕激素,且雌激素水平也较绝经前降低,淋巴结转移相对较晚。同时,癌细胞周期中 DNA 合成期的 S-G2 时相比值低,使得肿瘤的侵袭性较弱,疾病发展较慢^[8]。在单因素 COX 回归分析中,年龄是危险因素而绝经是保护性因素,但在小于 35 岁的绝经前人群中,排除了 ≤ 35 岁这一因素的干扰,绝经保护作用减弱,而在 ≥ 65 岁绝经后的患者,绝经的保护性作用可能更为明显。在多因素 COX 分析中,这两个指标均不能进入 COX 回归方程;本研究中同时发现年龄分组的中位无进展生存时间、中位进展后生存时间、中位总生存时间以及绝经组的中位进展后生存时间差异无统计意义;说明这两个因素变化趋势有可能与时间相关,需对时间调整后进一步分析。这与 MacMahon 等^[15]的观点基本一致,MacMahon 通过对 4 018 例乳腺癌资料统计发现,除年龄 < 35 岁的患者外,绝经前患者较绝经后患者有较高的生存率,但这种差别随着时间的延长而变得不甚明显,也有学者^[16-17]认为围绝经期患者预后最差。

3.2 初诊肿瘤自身特点

乳腺癌的分子分型标准尚未统一,对乳腺癌的预后的预测价值仍存在诸多争议。参考 Voduc 等^[14]人的研究成果,本研究分子分型包括 Basal like, Luminal HER2, Luminal A 和 Luminal B 四个类型。本研究入组主要为 Luminal A/B 型,共 563 人(54.0%);结合累积死亡风险曲线,可知相对危险度 Basal like $>$ Luminal HER2 $>$ Luminal B $>$ Luminal A。David 认为 Basal like 型预后好于 Luminal HER2 型,与本研究的结果不同,这样的差异考虑与我们入组的部分 Luminal HER2 型患者接受过 Herceptin 的治疗致生存期延长,而 David 入组的患者完全未接受靶向药物治疗有关。

肿瘤大小、核分级和腋窝淋巴结转移个数是公认的影响乳腺癌预后的独立因素。这三者都是死亡相关危险因素,表现为随着等级的进展,无论是中位无进展生存时间、中位进展后生存时间及中位总生存时间逐渐缩短($P < 0.05$)。

但是,也有研究^[18]发现,原发肿瘤的大小及核分级在淋巴结阳性的患者中影响较大,而对淋巴

结阴性的患者影响相对较小。早期(1990-1995 年)手术对腋窝淋巴结清扫个数并没有严格限制,目前我们认为腋窝淋巴结清扫建议超过 10 个,才能较客观地反映腋窝淋巴结受侵犯的状况,在本研究中,统一只分析了临床分期和腋窝淋巴结是否有转移这两个较综合的因素。

在本研究中,肿瘤(大小及核分级)、腋窝淋巴结是否受侵犯均与乳腺癌患者的中位无进展生存时间、中位进展后生存时间及中位总生存时间密切相关,随着病情加重,生存时间逐渐缩短。

3.3 初诊治疗方案

19 世纪后期美国 Johns Hopkins 医院的 Williams Halsted 创立了乳腺癌根治术,对乳腺癌的外科治疗首次提出了系统的理论,并规范了手术方法,成为整个肿瘤外科治疗史的里程碑事件。

本研究的多因素 COX 回归分析中,初诊的治疗方法中仅仅手术治疗作为保护性因素(HR 0.771)进入方程,而初诊化疗、初诊放疗及初诊内分泌治疗在多因素 COX 回归分析中被逐步剔除。有可能是因为过去 20 年,乳腺癌的手术未发生明显改变,而化疗的治疗方案、内分泌治疗以及放疗发展较为迅速,由于病人样本量尚不够大且为单中心,无法准确反映初诊的化疗、内分泌治疗及放疗对患者生存情况的影响。然而,初诊接受手术治疗,其中位无进展生存时间、中位进展后生存时间及中位总生存时间均优于对照组,有可能与患者病情相对早期(可接受手术治疗),术区(包括腋窝)达到病理无瘤等因素有关。Boxer 等^[19]多个研究也观察到类似现象。

3.4 肿瘤进展情况

肿瘤进展(局部复发及远处转移)提示预后不佳,但是,相对肝癌、肺癌等其他肿瘤,乳腺癌的生物学行为较为良好,并且随着治疗方法的进步,更多进展期乳腺癌患者有望获得带瘤长期生存,一旦肿瘤进展,如何预测患者的进展后生存时间?这直接影响了临床治疗策略及治疗效果。

乳腺癌进展后生存时间受诸多因素影响,包括转移部位、转移灶数目、无进展生存时间、转移后的个体化治疗方案等等。本研究参考 Arriagadada 等^[20]的分析方法,本研究着重分析了不同的首发转移器官及无进展生存时间(PFS)对乳腺癌患者生存的影响,发现首发转移器官的不同直接影响预后,主要表现在转移后的生存时间明显不同,从

而影响总生存时间。与 Largillier 等^[3]的研究结果类似,把 PFS 按 0-12、24、60 及 120 月进行分组,发现 PFS ≤ 12 月的患者预后较差,其中位转移后生存时间明显短于其它各组(差异有统计学意义, $P = 0.000$),意味着患者无进展生存时间越短,有可能获得更短的进展后生存时间,预后不佳。

研究发现,软组织转移者预后优于骨转移,而骨转移的预后也优与内脏转移的^[21]。乳腺癌的软组织转移多见于患者胸壁转移及复发,常常合并区域淋巴结转移复发。Harris 等^[22]采用 meta 分析 IV 期乳腺癌患者,发现仅软组织转移的发生率是 6%,仅内脏转移的发生率是 32%,仅骨转移的发生率是 42%,而骨和内脏均有转移的发生率是 20%。乳腺癌骨转移的发生率为 20%左右^[23],对乳腺癌的死亡病例尸检,发现骨转移率 > 50%,一般认为^[24],乳腺癌的骨转移易发生于术后 5 年内(总体发生率 > 70%),5 年后发生骨转移的风险下降。有资料显示,乳腺癌脊柱骨转移的中位转移后生存时间为 14.5 个月,发生病理性骨折的骨转移的患者在接受合适的手术治疗后,其中位生存时间可达 24 个月左右^[25]。

乳腺癌内脏转移多见肝及肺^[26-28]。乳腺癌的肺转移发生率约为 15% ~ 20%,尸检中 50% ~ 70% 可发现肺转移。本研究发现诊断乳腺癌后发生肺转移的中位转移后生存时间为 9 个月,中位中生存时间为 21 个月,但通常为多发转移,仅单发转移只有 21%左右,而可手术切除转移灶的患者,术后 5 年的生存率可达到 27% ~ 50%。乳腺癌肝转移^[29]的发生率为 10%左右,尸检中 50% ~ 70% 可发现肝转移,肝转移通常发生在术后 2 年内,肝转移的发生通常提示预后更差,中位转移后生存时间为 6 个月左右,中位总生存时间约 16 个月。所有的改变,由软组织到内脏器官到脑,乳腺癌患者的 5 年、10 年及 15 年的生存率,中位转移后生存时间和中位总生存时间依次下降($P = 0.000$)。一旦出现脑转移,生存时间通常很短。乳腺癌脑转移的发生率为 5%左右,但鲜少单发,多合并其它器官转移,其自然生存期为 1 ~ 2 个月,而通过综合治疗生存期可达 6 个月以上^[30]。对于 2 个器官转移的乳腺癌患者,我们仔细分析了不同的常见的组合形式,发现其 5 年、10 年及 15 年的生存率,中位转移后生存时间和中位总生存时间均有差异($P = 0.000$),合并脑转移的最差,而合并肝转移的次之,

预后最好的是胸壁及区域淋巴结转移合并转移。

总之,准确预测进展后的生存时间,对选择乳腺癌患者进展后治疗方案至关重要。肿瘤一旦进展,通过 PFS 与转移位点预测 POS 是可行的。相近 POS 的患者接受统一的治疗方案,有助于探讨进展期乳腺癌最佳治疗时间及临床方案疗效,从而建立进展期乳腺癌规范化治疗指引,同时,也有助于避免患者进展后的治疗不足或者治疗过度,真正实现个体化治疗,达到医疗资源合理配置。

参考文献

- [1] Yi M, Mittendorf EA, Cormiter JN, et al. Novel staging system for predicting disease-specific survival in patients with breast cancer treated with surgery as the first intervention: time to modify the current American Joint Committee on Cancer staging system [J]. J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol, 2011, 29 (35): 4654-4661.
- [2] Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart M J, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol, 2008, 26 (12): 1987-1992.
- [3] Largillier R, Ferrero J M, Doyen J, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol: Offic J Eur Soc Med Oncol / ESMO, 2008, 19(12): 2012-2019.
- [4] Redekop W K, Mladi D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope [J]. Value Health: J Int Soc Pharmacoeconomics Res, 2013, 16(6 Suppl): S4-9.
- [5] Hagen AI, Engstrom MJ, Opdahl S, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 140(3): 463-473.
- [6] Cao AY, He M, Huang L, et al. Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 91.
- [7] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 [J]. Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [8] Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. Breast cancer treatment guidelines in older women [J]. J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol, 2005, 23(4): 783-791.

- [9] Mujar M, Dahlui M, Yip CH, et al. Delays in time to primary treatment after a diagnosis of breast cancer: does it impact survival? [J]. *Prev Med*, 2013, 56(3/4): 222-224.
- [10] Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Boudaya S, et al. The new classification of lung adenocarcinomas according to the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: New recommendations to improve management [J]. *La Tunisie medicale*, 2013, 91(5): 293-299.
- [11] Moll, Koopman M, VanGils CW, et al. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands [J]. *Acta Oncologica*, 2013, 52(5): 950-955.
- [12] Klauber-demord N. Tumor biology of breast cancer in young women [J]. *Breast Dis*, 2005, 23:9-15.
- [13] Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 193-200.
- [14] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. *J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1684-1691.
- [15] MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk [J]. *Int J Cancer J Int Cancer*, 1982, 30(4): 427-431.
- [16] Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(11): 2619-2629.
- [17] Al-idrissi HY, Ibrahim EM, Kurashi NY, et al. Breast cancer in a low-risk population. The influence of age and menstrual status on disease pattern and survival in Saudi Arabia [J]. *Int J Cancer J Int Cancer*, 1992, 52(1): 48-51.
- [18] Giliot O, Durando X, Abrial C, et al. Does regional lymph node irradiation improve the outcome of N0 and pN0 breast cancer? [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(2): 195-200.
- [19] Boxer MM, Delaney GP, Chua B H. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery [J]. *Breast*, 2013, 22(6): 1019-1025.
- [20] Arriagadada R, Le MG, Dunant A, et al. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period [J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 743-750.
- [21] Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and long term side effects [J]. *Breast*, 2013, 22(S2): S141-S6.
- [22] Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2828-2834.
- [23] Coleman R, Gnant M, Morgan G, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2012, 104(14): 1059-1067.
- [24] Hillner B E, Ingle J N, Berenson J R, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel [J]. *J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol*, 2000, 18(6): 1378-1391.
- [25] Irawan C, Hukom R, Prayogo N. Factors associated with bone metastasis in breast cancer: a preliminary study in an Indonesian population [J]. *Acta medica Indonesiana*, 2008, 40(4): 178-180.
- [26] Nicolini A, Giardino R, Carpi A, et al. Metastatic breast cancer: an updating [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(9): 548-456.
- [27] Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M, et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(1): 104-110.
- [28] Zani S, Clary B M. A role for hepatic metastasectomy in stage IV melanoma and breast cancer: reestablishing the surgical modality [J]. *Oncol (Williston Park)*, 2011, 25(12): 1158-1164.
- [29] Nicolini A, Giardino R, Carpi A, et al. Metastatic breast cancer: an updating [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(9): 548-556.
- [30] Sperduro PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer [J]. *J Neuro-Oncol*, 2013, 112(3): 467-472.