

• 临床研究 •

400例老年女性乳腺癌的临床分析

孟祥颖 吴世凯 宋三泰 江泽飞 孙冰 申戈 王涛 张少华

【摘要】 目的 探讨400例60岁以上女性乳腺癌患者的临床特点、生存期及预后影响因素。方法 回顾性分析解放军第307医院1985—2007年收治的400例女性乳腺癌的临床资料,并进行随访和统计分析。Kaplan-Meier法计算生存曲线,Cox回归法分析影响预后的因素。结果 全组患者平均年龄65.13岁,中位无病生存期94个月,中位生存时间147个月,3、5、10年生存率分别为85%、75%、59%。Cox多因素分析显示影响预后的主要因素有临床分期、腋淋巴结转移、辅助内分泌治疗、辅助放疗激素受体。结论 60岁以上乳腺癌患者的预后影响因素是临床分期、腋淋巴结转移、辅助内分泌治疗、辅助放疗和激素受体。

【关键词】 乳腺肿瘤;老年人;预后

Breast cancer in elderly women: clinical analysis of 400 cases

MENG Xiangying, WU Shikai, SONG Santai, et al

Department of Breast Cancer, Affiliated Hospital, Academy of Military
Medical Sciences, Beijing 100071, China

【Abstract】 Objective To analyse the clinical feature, the therapeutic results and the prognostic factors of breast cancer in 400 elderly women patients aged more than 60 years. Methods The epidemio-clinical records of all the elderly women patients with breast cancer in our hospital between 1985—2007 were reviewed. Overall survival was calculated according to the Kaplan-Meier method. The multivariate analysis was performed according to the Cox model. Results The mean age was of 65.13 years. The disease free survival (DFS) was 94 months; the overall survival (OS) was 147 months. The 3, 5, 10 years overall survival of elder patients was of 85%, 75% and 59%, respectively. The impact factors on prognosis in univariate analysis and multivariate analysis were: clinical phase, lymph node positive, adjuvant radiation treatment and adjuvant endocrine therapy. Conclusion Clinical presentation and outcome of breast cancer in elderly patients aged more than 60 years seem to be influenced by clinical phase, lymph node positive, adjuvant radiation treatment and adjuvant endocrine therapy.

【Key words】 breast cancer; aged; prognosis

最新的SEER数据库报道,欧美国家65岁以上的老年女性乳腺癌发病率近50%,70岁以上达47%。其中70岁以上的女性乳腺癌患者的预期中位生存期为15.5年^[1],而国内很少有相关数据报道。笔者对解放军第307医院1985年1月至2007年9月间收治的400例60岁以上老年乳腺癌患者资料进行了回顾性分析,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性分析解放军第307医院

1985年1月至2007年9月年间收治的5 023例乳腺癌患者中病历资料相对完整的400例60岁以上女性乳腺癌患者的临床资料。全部病例均经病理证实。患者的平均发病年龄为65.13岁,按1997年AJCC临床分期标准进行分期。患者随诊开始时间从乳腺癌确诊时计算,随访结束时间为确诊死亡或随诊截止时间2007年9月1日。失访率为21%(84例),失访原因有住址变迁、电话改号等。失访者的生存数据按末次随访日时的状态计算。

1.2 治疗情况 全组患者依据肿瘤情况选择手术、

收稿日期:2009-02-09

作者单位:100071北京市,解放军第307医院乳腺病科

作者简介:孟祥颖,女,1982年9月生,辽宁省朝阳市人,在读博士研究生,Tel:010-66947173;E-mail:kzmxy@163.com

通讯作者:吴世凯,Tel:010-66947172;E-mail:skywu4923@sina.com

化疗、放疗、内分泌治疗等治疗手段。患者确诊后依据肿瘤的临床分期或患者愿望,选择新辅助化疗或直接接受手术,手术方式包括改良根治术和保乳手术,根据术后肿瘤分期决定是否接受辅助化疗,腋窝淋巴结转移阳性的患者常规接受辅助放疗,对于激素受体阳性的患者接受内分泌治疗。肿瘤复发转移后笔者依据排除既往无效方案,“效不更方,无效必改”^[2]的方案设计理念,实施科学合理的治疗选择。

1.3 统计方法 数据统计学处理采用 SAS V8 统计软件进行。全部资料用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,单因素(Log rank 检验)和多因素分析采用 Cox 回归模型进行。

2 结果

2.1 临床特点 400 例患者多因发现乳房肿物、腋窝肿块、乳房皮肤改变等就诊。其中 I、II、III、IV 期病例分别为 60 例(15%)、219 例(54.75%)、103 例(25.75%)、18 例(4.50%);确诊时肿瘤大小 T₁、T₂、T₃、T₄ 分别有 86 例(21.5%)、202 例(50.50%)、31 例(7.75%)、81 例(20.25%);术后腋窝淋巴结转移阴性 160 例(46.38%),腋窝淋巴结转移数目 1~3 个 94 例(27.24%),腋窝淋巴结转移数目 ≥4 个 91 例(26.38%),淋巴结数目不详 55 例;全组 324 例患者进行了雌激素受体(estrogen receptor, ER)检测,ER 阳性 183 例(56.48%),166 例患者进行了孕激素受体(progesterone receptor, PR)检测,PR 阳性 106 例(63.86%),368 例患者进行了 ER 和(或)PR 检测,ER 和(或)PR 阳性率为 253 例 68.75%。全组 109 例患者进行了 Her-2 受体检测,免疫组化检测 Her-2 阳性(阳性标准:病理报告免疫组化 3+)17 例(15.6%)。

2.2 辅助治疗及效果 全组 400 例患者,根治性手术 359 例(89.75%),保乳术 15 例(3.75%),姑息术 6 例(1.5%),未手术 20 例(5%)。辅助化疗 187 例

(46.75%),辅助放疗 197 例(49.25%),辅助内分泌治疗 150 例(37.50%)。ER 和(或)PR 阳性患者中,109 例 43.08%接受了辅助内分泌治疗。未辅助内分泌治疗者中位无病生存时间 69 个月,辅助内分泌治疗者中位无病生存时间 110 个月,二者相比差异显著($P < 0.005$)。未辅助内分泌治疗者中位生存时间 147 个月,由于至随访截止日期生存的患者很多,所以辅助内分泌治疗组的中位生存时间无法估计,但二者相比差异显著($P < 0.005$)。本组患者中,是否接受辅助化疗对生存率和无病生存率无统计学意义。辅助放疗组比未进行放疗组局部复发率分别明显降低,无病生存期有显著提高。

2.3 复发转移及预后 除去初诊为 IV 期的 18 例患者,249 例 65.18%出现复发转移。复发转移患者的中位无病生存期为 33 个月,中位生存时间 80 个月,3、5 年生存率分别为 79%和 60%。本组患者有 66 例在术后 1 年内复发转移,其 3、5 年生存率分别为 47%、24%。183 例在术后 1 年以上复发转移,其 3、5 年生存率分别为 90%、74%,两组总生存期的差异有统计学意义($P < 0.005$)。全组患者的中位无病生存期 94 个月,中位生存时间 147 个月,其 3、5、10 年总生存率分别为 85%、75%和 59%。

2.4 预后因素分析 采用 Cox 回归模型评价肿瘤大小、临床分期、腋淋巴结转移、手术、激素受体、辅助化疗、辅助内分泌治疗、辅助放疗、解救内分泌治疗、解救化疗、解救放疗共 11 项临床指标对本组患者预后的影响。多因素分析结果显示对生存时间有影响的因素为临床分期、腋淋巴结转移、辅助放疗、辅助内分泌治疗与激素受体(表 1~2,图 1~7)。

3 讨论

很多关于乳腺癌的生物学研究显示,年龄较大的女性更易于患雌激素受体阳性的肿瘤,其生物学特性较好,侵袭性较弱^[3]。全组中检测受体的患者

表 1 生存期的预后因素分析

因素	回归系数	标准差	P 值	危险比率	95%可信区间	
					下限	上限
临床分期	0.64368	0.20400	0.0017	1.903	1.275	2.843
腋窝淋巴结	0.43013	0.08367	<.0001	1.537	1.305	1.811
辅助放疗	-0.74793	0.28237	0.0081	0.473	0.272	0.823
辅助内分泌	-0.73661	0.33786	0.0292	0.479	0.247	0.928

注:Cox 比例危险率方程: $h(t_1, X)/h_0(t_1) = \text{EXP}(0.64368 * \text{分期} + 0.43013 * \text{腋窝淋巴结} - 0.74793 * \text{辅助放疗} - 0.73661 * \text{辅助内分泌})$ 。其中:风险函数 $h(t_1, X)$ 表示在时点 t_1 在各种因素(分期、腋窝淋巴结、辅助放疗、辅助内分泌)影响下的风险量; $h_0(t_1)$ 表示在时点 t_1 若不存在这些影响因素时的基本风险量;EXP(X)表示以 e 为底的指数函数, $e \approx 2.71828$

表 2 无病生存期的预后因素分析

因素	回归系数	标准差	P 值	危险比率	95%可信区间	
					下限	上限
分期	1.11271	0.36671	0.0024	3.043	1.483	6.243
激素受体	-1.42380	0.41942	0.0007	0.241	0.106	0.548
腋窝淋巴结	0.46244	0.15606	0.0030	1.588	1.169	2.156

注: Cox 比例危险率方程: $h(t_i, X)/h_0(t_i) = \text{EXP}(1.11271 * \text{分期} - 1.42380 * \text{激素受体} + 0.46244 * \text{腋窝淋巴结})$ 。其中: 风险函数 $h(t_i, X)$ 表示在时点 t_i , 在各种因素(分期、激素受体、腋窝淋巴结)影响下的风险量; $h_0(t_i)$ 表示在时点 t_i , 若不存在这些影响因素时的基本风险量; $\text{EXP}(X)$ 表示以 e 为底的指数函数, $e \approx 2.71828$

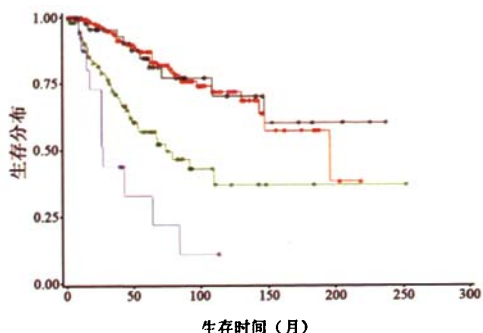


图1 不同临床分期的患者的生存函数估计 (• I 期; • II 期; • III 期; • IV 期)

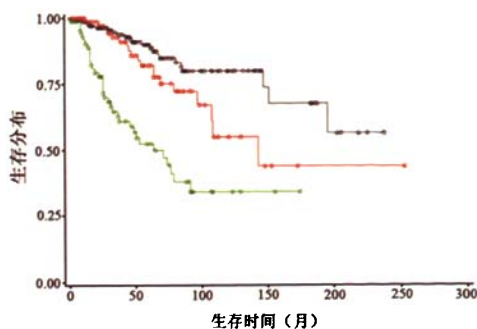


图2 腋窝淋巴结情况与患者的生存函数估计 (• LNM 0; • LNM 1-3; • LNM 4)

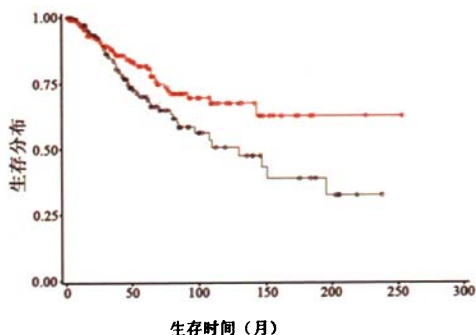


图3 辅助放疗患者的生存函数估计 (• 辅助放疗; • 未辅助放疗)

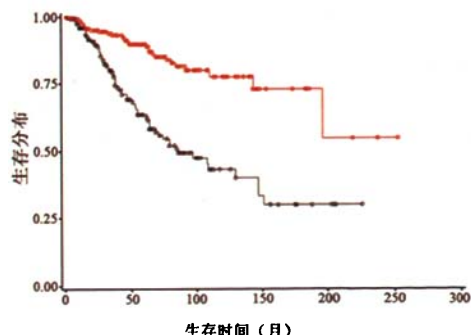


图4 辅助内分泌治疗患者的生存函数估计 (• 辅助内分泌治疗; • 未辅助内分泌治疗)

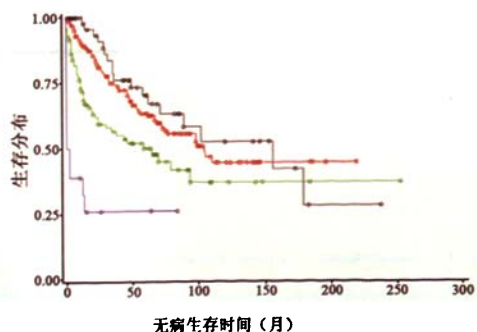


图5 不同临床分期的患者的无病生存函数估计 (• I 期; • II 期; • III 期; • IV 期)

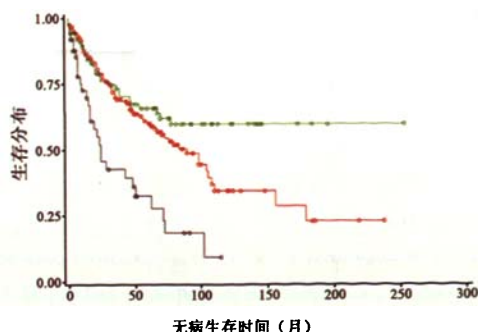


图6 不同激素受体情况的患者的无病生存函数估计 (• ER/或PR阳性; • ER和PR阴性; • ER和PR不确定)

的 ER 和(或)PR 受体阳性率为 68.75%, 免疫组化检测 Her-2 阳性率为 15.6%, 受体阳性率较高而 Her-2 阳性率较低, 与国外研究结论相似。直到现在, 他莫昔芬仍是内分泌反应型乳腺癌患者的最常用的辅助治疗手段。文献报道, 对于老年乳腺癌患

者来说, 80% 以上的患者 ER 受体阳性, 为内分泌反应型^[1]。本组患者中接受辅助内分泌治疗者显著提高了中位无病生存时间和中位生存时间 ($P < 0.005$)。

(下转第 132 页)

- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [8] Bone RC, Sir Isaac Newton. Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, 1996, 24:1125-1128.
- [9] Héfllich C, D'Êcke WD, Meisel C, et al. Regulatory immunodeficiency and monocyte deactivation assessment based on HLA-DR expression. *Clin Appl Immunol Rev*, 2002, 2: 337-344.
- [10] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1175-1183.
- [11] 李玉梅, 卫洪昌. 大承气汤治疗内毒素性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征免疫调节的分子机制研究进展. *中国现代医学杂志*, 2008, 18: 2180-2184.
- [12] Fumeaux T, Pugin J. Is the measurement of monocytes HLA-DR expression useful in patients with sepsis? *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1106-1108.

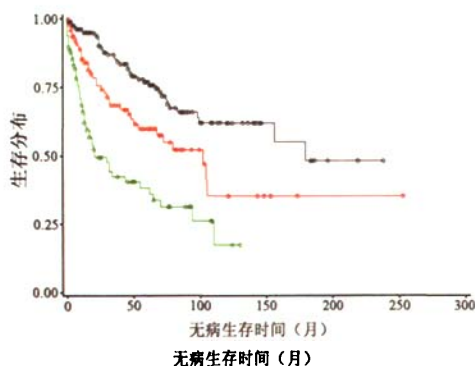


图7 腋窝淋巴结情况与患者的无病生存函数估计
(• LNM 0; • LNM 1-3; • LNM 4-)

多数老年女性和年轻患者一样接受了保乳手术和乳房切除术,而高龄本身不是手术治疗的危险因素^[4]。在笔者的数据中,全组 400 例患者,根治性手术 359 例(89.75%),保乳术 15 例(3.75%),姑息术 6 例(1.5%),未手术 20 例(5%)。是否手术及不同术式在生存期和无病生存期无统计学差异,这可能与未行手术和保乳术及姑息手术样本量太小有关。术后放疗降低了保乳手术后的局部复发率。并且放疗无效与局部控制、乳腺癌相关生存期和总生存期显著相关^[5]。本组患者中,辅助放疗组比未进行放疗组局部复发率分别明显降低,而无病生存期有显著提高。

SEER 注册的 23 053 例 65 岁以上的女性患者中,约 20% 有 1~3 个淋巴结转移,15% 有 4 个及 4 个以上淋巴结转移;10%~24% 有其他预后不良的因素,如瘤体大、ER 阴性、或 S 期分数高。因此,老年乳腺癌患者中有潜在的一部分复发风险高,需要辅助化疗^[1]。本组研究中,有 187 例(46.75%)患者接受了辅助化疗。本研究是否接受辅助化疗对于生存期和无病生存期未显示出统计学差异,其原因

可能与老年患者内分泌反应型比例较高,且由于年龄因素的限制,化疗剂量多低于国际标准剂量有关,但回顾性研究的局限性限制了进一步分析的可能。

本组多因素分析显示,影响乳腺癌预后的主要因素有临床分期、腋淋巴结转移、辅助内分泌治疗、辅助放疗激素受体。临床分期是公认的乳腺癌独立预后因素,术后放疗降低了保乳手术后的局部复发率,放疗无效与局部控制、乳腺癌相关生存期和总生存期显著相关。术后接受内分泌治疗的生存率显著高于未用者,因此辅助内分泌治疗是独立的影响预后因素,提示术后接受内分泌治疗可使不同状态下的患者获益。

参考文献

- [1] Crivellari D, Aapro M. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol*, 2007, 14:1883-1890.
- [2] 江泽飞,宋三泰,姚开泰. 乳腺癌药物治疗的新策略和临床实践. *临床药物治疗杂志*. 2005, 3:1-4
- [3] Gennan R, Curidiano G. Breast carcinoma in elderly woman: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 2004, 101: 1302-1310.
- [4] Amsterdam E, Birkenfield S, Gilac A, et al. Surgery for carcinoma of the breast in the woman over 70 years of age. *J Surg Oncol*, 1987, 35:180.
- [5] Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast cancer-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly woman with breast cancer. *Am J Surg*, 2006, 191:749-755.