

文章编号:1005-6947(2007)04-0360-03

· 临床研究 ·

国人早期乳腺癌远处转移预报模型的研究

何英, 唐利立

(中南大学湘雅医院 乳腺科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 利用乳腺癌传统临床病理因素建立早期乳腺癌远处转移的预报模型,实现早期乳腺癌患者的“低危组”和“高危组”分类以指导临床个体化治疗。**方法** 通过多因素 Logistic 回归分析对早期乳腺癌危险因素进行筛选,在此基础上建立早期乳腺癌远处转移的预报模型,并观察其效果。**结果** 多因素 Logistic 回归分析从 12 个危险因素中筛选出 3 个建模因子:腋淋巴结转移、肿块大小和 C-erb-B2 表达,由此建立 Logistic 回归模型,该模型回顾性与前瞻性预报的正确率分别为 79.3%, 69.2%。**结论** 可以通过预测模型将早期乳腺癌患者分为“低危组”和“高危组”两个亚型,以预测早期乳腺癌远处转移的危险性,该预测模型为乳腺癌患者术后个体化治疗提供了一定依据。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(4): 360-362]

关键词: 乳腺肿瘤; Logistic 模型; 肿瘤转移/预防与控制; 回顾性研究

中图分类号: 737.9 **文献标识码:** A

Study on prediction model of metastasis in chinese women with early breast cancer

HE Ying, TANG Li-li

(Department of Breast Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Objective To establish a prediction model of distant metastasis in early breast cancer by using conventional clinical and pathologic factors so that patients with early breast cancer might be classified as high and low risk groups and individualized therapy could be guided by it. **Methods** Risk factors related to the status of metastasis in early breast cancer were screened using multifactorial logistic regression. On this basis, the model for predicting distant metastasis in early breast cancer was established and its effects were observed. **Results** Multifactorial logistic regression analysis showed that the number of metastatic axillary lymph nodes, diameter of primary tumor, and level of C-erb-B2 were chosen from 12 risk factors as the modeling factors. Depending on these factors, we established the prediction model. Its accuracy rate for retrospective prediction and for prospective prediction were 79.3% and 69.2%, respectively. **Conclusions** The risk of distant metastasis in early breast cancer can be predicted from the predicting model and these patients could be divided into two subgroups—high risk group and low risk group. This model might provide certain evidence for individualized therapy in postoperative breast cancer patients.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(4): 360-362]

Key words: Breast Neoplasms; Logistic Model; Neoplasm Metastasis/prev; Retrospective Studies

CLC number: 737.9 **Document code:** A

尽管有统计数据表明乳腺癌 5 年总生存率目前已可达到 88%, 但因其发病率之高, 仍有相当数量的患者终将死于肿瘤的复发转移^[1]。早期诊断、

早期治疗可明显提高乳腺癌的远期疗效。在临床工作中, 如何对早期诊断的乳腺癌患者群进一步划分, 从而避免对低危乳腺癌患者的过度治疗和对高危乳腺癌患者的治疗不足、实现治疗个体化已成为目前研究的热点之一。笔者分析我院收治的 163 例早期乳腺癌患者的临床资料, 企以建立早期乳腺癌远处转移的预报模型, 实现乳腺癌病例的“低危组”和“高危组”分类。

收稿日期: 2006-12-29; **修订日期:** 2007-02-14。

作者简介: 何英, 女, 湖南常德人, 中南大学湘雅医院博士研究生, 主要从事乳腺癌的诊断及治疗方面的研究。

通讯作者: 唐利立 E-mail: tlli@medmail.com

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

将1994年10月—2001年10月我院收治的早期乳腺癌(I期和IIa期)(按2003年AJCC的TNM分期)病例根据术后5年内有无远处转移分为2组,随机抽取5年内出现远处转移的病例68例,未出现远处转移的病例95例。本组163例患者均为女性,年龄29~77岁,中位年龄47岁;56例绝经,107例未绝经;I期32例(19.6%)、IIa期131例(80.4%);微小浸润癌3例(1.8%),浸润性非特殊型癌133例(81.6%),其他类(浸润性癌中除外非特殊型)27例(16.6%);肿块大小≤2cm者71例(43.6%),>2cm且≤5cm者92例(56.4%);所有病例均行手术治疗,其中行乳腺癌经典根治术者9例(5.5%),改良根治术109例(66.9%),保乳根治术45例(27.6%);腋窝淋巴结无转移的91例(55.8%),有转移的72例(44.2%)。术后根据病情行常规辅助放、化疗、内分泌等综合治疗,未完成综合治疗者剔除出本研究。所有病例均经病理证实,随访资料完整。每例病人搜集观察指标共12项(表1)。反应变量为患者术后5年内有无远处转移。

表1 乳腺癌12个可能的预后因素与赋值

因素	变量名	赋值说明(“=”为赋值符号)
年龄(岁)	X ₁	≤35=1; >35=2
月经状态	X ₂	绝经=0;未绝经=1
肿块大小	X ₃	≤2cm=0; >2cm且≤5cm=1
TNM分期	X ₄	I期=0;IIa期=1
切检病史	X ₅	无=0;有=1
新辅助化疗	X ₆	无=0;有=1
腋淋巴结转移病理类型	X ₇	无=0;有=1
	X ₈	非浸润型=1; 浸润性非特殊型=2; 其他型=3
ER表达	X ₉	阴性=0;阳性=1
PR表达	X ₁₀	阴性=0;阳性=1
C-erb-B2表达	X ₁₁	阴性=0;阳性=1
手术方式	X ₁₂	经典根治术=1; 改良根治术=2; 保乳根治术=3
乳腺癌远处转移	Y	未转移=0;转移=1

1.2 统计学处理

该数据统计在SPSS 13.0统计软件包中完成。将所收集可能影响乳腺癌预后的指标引入Logistic回归模型进行多因素分析,采用逐步回归法Wald检验,选入变量的检验水准为0.05,剔除变量的检验水准为0.1。将所有观察指标数量化,(表1),其中X₈和X₁₂进一步化作亚变量处理。从163例病例中随机抽取111例作为建立模型资

料,其余52例作为外样本验证模型效果。Logistic回归方程中P为发生事件(术后5年内出现远处转移)的概率。取0.5为判别界线,即P≥0.50时5年内出现远处转移;P<0.50时5年内未出现远处转移。

2 结果

2.1 早期乳腺癌远处转移危险因素的筛选

为了获得供建模所必须且足够的因子,采用多因素Logistic回归分析方法对12个变量进行逐步筛选,依次筛选出3个建模因子:X₇——腋淋巴结转移,X₃——肿块大小,X₁₁——C-erb-B2表达(表2)。

表2 进入方程中的自变量及有关参数的估计值

变量	回归系数	回归系数标准误	Wald卡方	P值	比数比OR
X ₃	1.336	0.446	8.983	0.003	3.805
X ₇	1.559	0.386	16.321	0.000	4.753
X ₁₁	0.902	0.390	5.357	0.021	2.464
常数项	-2.683	0.452	35.220	0.000	0.068

注:依次进入方程的变量顺序为:X₇,X₃,X₁₁

由上表写出Logistic回归方程:

$$\text{Logit } P = -2.683 + 1.336 X_3 + 1.559 X_7 + 0.902 X_{11}$$

Logistic回归分析还显示,第一步自变量X₇入选,方程分类能力达72.1%;以后X₃,X₁₁依次进入,方程分类能力随之分别达到76.6%,79.3%。

2.2 模型不同类型预报效果的比较

为了考察模型预报效果,Logistic回归方程建立后,用内样本进行了回代,并对外样本进行了考核,结果见表3。

表3 Logistic回归模型预报效果

预报类型	灵敏度	特异度	正确率
回归性预报	80.3%	77.5%	79.3%
前瞻性预报	70.5%	66.7%	69.2%

3 讨论

乳腺癌预后的甄别对于指导治疗具有重要意义。目前国际上对乳腺癌危险度进行评估的主要依据之一是St. Gallen2005共识。而St. Gallen2005共识对乳腺癌危险度的评估则主要参照St. Gallen临床危险评估(St. Gallen clinical risk estimation),www.adjuvantonline.com网站,www.mayoclinic.com/calcs网站和基因表达谱(Gene profiling)4个评估工具制定而成。但是国内在乳腺癌预后评估工具的研究尚少,尤其在早期乳腺癌远处转移的评估研究尚属空白。因此,利用临床病理多参数进行联合分析,从中选出对乳腺癌

预后判断适用的“最优模型”，这无论对患者或是临床医生都非常有利。本研究中的早期乳腺癌指TNM分期为I,IIa期的亚群。即使在这一部分总体生存率较高的群体中,虽经常规综合治疗仍有部分患者5年内出现复发或转移。相反,放化疗的毒副作用可能导致患者放弃治疗,并且综合治疗必将给患者带来一定的经济和精神负担,对发生远处转移危险低的部分患者而言则存在过治疗之虞。因此,如何使治疗更有针对性成为临床工作中急待解决的问题。

Logistic回归(logistic regression)属于概率型非线性回归,它是研究二分类观察结果与一些影响因素之间关系的一种多变量分析方法。目前的应用已不局限于流行病学领域,还可以用于临床试验评价及疾病的预后因素分析等^[2]。逐步回归法的基本思想是变量一一引入,即偏回归平方和F检验显著的变量才作为引入变量,新变量引入后还要重新对所有已引入的变量进行检验,不显著者从方程中剔除,直到没有变量可剔除也没有变量可引入时为止,最后对所选定变量建立回归方程。

笔者应用Logistic多因素回归分析法,变量的筛选采用逐步法,在可能影响乳腺癌预后的12项临床病理参数中“挑选”变量,以找出对这批观测数据“最优”的组合。利用多因素Logistic回归模型分析,依次逐步筛选出3项有统计学意义的建模因子: X_7 ——腋淋巴结转移、 X_3 ——肿块大小、 X_{11} ——C-erb-B2表达。这些因素与乳腺癌预后的关系同国内外多数文献的报导相一致^[3-9]。腋淋巴结转移状况一直被视为影响乳腺癌患者预后最重要的指标。在多因素分析中,腋淋巴结有无转移对术后复发和生存的影响往往占第一位。既往大宗病例研究表明淋巴结0,1~3,4~9个和10个以上转移组的10年总生存率分别为75%,62%,42%和20%^[10]。肿块大小是临床TNM分期的重要依据,很多研究表明它的预后价值仅次于淋巴结转移状况^[11-12]。C-erb-B2表达被大多数学者认为有预后价值^[6,13]。

在以往的临床决策过程中通常是将来自于特定人群大样本资料的某一事件的概率应用于某一个特定的个体。本研究期望所建立的模型能够为每个患者“量体裁衣”的给出一个特定的预测值。模型建立后,经采用内样本进行了回代,并对外样本进行了考核,得出观察对象的危险分数,与实际情况对比,证实该模型回顾性预测早期乳腺癌远处转移的灵敏度为80.3%,特异度为77.5%,总正确率为79.3%。前瞻性预测早期乳腺癌远

处转移的灵敏度为70.5%,特异度为66.7%,总正确率为69.2%。前瞻性预报中灵敏度及特异度较回顾性预报大幅度降低,分别降低了9.8%与10.8%。利用所建立的Logistic回归该方程即可计算病例归属类别概率,为判断其发生远处转移与否提供具体的数量化依据,进而为临床医生制定乳腺癌患者个体化治疗方案提供参考。Logistic回归模型具有较高的稳健性,且表达简便,便于在实践中结合患者个体情况进行危险性估计,因而Logistic回归模型在早期乳腺癌远处转移预报研究中不失为一种较佳的模型,对于临床医生制订综合治疗方案也给予有力提示。同时应注意样本例数越大,训练的模型越稳健,故实际中应尽可能收集较多的样本。

参考文献:

- [1] National Breast Cancer Coalition. Facts About Breast Cancer in the United States; Year 2006. Available from: <http://www.natlbcc.org>. 2006.
- [2] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002. 257.
- [3] Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types[J]. Am J Surg Pathol, 1991,15(4): 334-349.
- [4] Donegan WL. Prognostic factors: stage and receptor status in breast cancer[J]. Cancer, 1992, 70(6 Suppl): 1755-1764.
- [5] 陈勇,赵充,谢方云,等. 410例乳腺癌生存因素分析[J]. 中国肿瘤临床,2000,27(10):760-762.
- [6] Gullick WJ, Love SB, Wright C, et al. C-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes[J]. Br J Cancer, 1991, 63(3):434-438.
- [7] 申郑堂,罗沙阳,王守满,等. 乳腺癌哨兵淋巴结转移与肿瘤大小和癌基因及激素受体表达关系的临床观察[J]. 中国普通外科杂志,2006,15(10):728-731.
- [8] 罗智勇,吴亚群,张林,等. c-erbB-2和cox-2在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志,2004,13(5):372-375.
- [9] 高鹏,周庚寅,魏军民,等. 乳腺癌c-erbB2过表达与生存率、内分泌治疗效果和预后的关系[J]. 中国普通外科杂志,2003,12(10):735-738.
- [10] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06:10-year pathologic and clinical prognostic discriminants[J]. Cancer, 1993,71(8):2507-2514.
- [11] Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I(T1N0M0) and stage II(T1N1M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow up of 18 years[J]. J Clin Oncol, 1989,7(9):1239-1251.
- [12] Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(11):2090-2100.
- [13] Cienas J, Urban P, Vuaroqueaux V, et al. Increased level of phosphorylated akt measured by chemiluminescence-linked immunosorbene assay is a predictor of poor prognosis in primary breast cancer overexpressing c-erbB-2[J]. Breast Cancer Res, 2005,7(3):394-401.