



· 论 著 ·

以大型单中心的医院登记为基础的3.5万例乳腺癌患者长期生存报告

莫 淼¹, 袁 晶¹, 周昌明¹, 沈 洁¹, 王泽洲¹, 余科达², 柳光宇², 吴 旻²,沈镇宙², 邵志敏², 郑 莹¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 基于医院登记为基础的3.5万例乳腺癌患者的随访资料, 分析其5年和10年观察生存率与无病生存率, 为了解我国乳腺癌患者长期生存提供真实世界研究证据。**方法:** 研究纳入2003年1月1日—2017年12月31日在复旦大学附属肿瘤医院确诊为乳腺癌并接受住院治疗的患者共35 872例, 通过查阅患者复诊病史、电话随访和死因数据链接等方式收集患者的生存随访资料, 随访统计时间截至2019年11月30日。采用Kaplan-Meier法估计患者1、3、5和10年总生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS), 根据年龄组、性别、首次治疗时期各亚组分别描述。**结果:** 所有患者经中位4.7年随访后, 5和10年OS分别为92.5%和83.0%, 相应DFS分别为86.6%、77.0%。不同年龄段患者OS和DFS的差异有统计学意义, 不同性别患者OS和DFS的差异无统计学意义。2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2014年、2015—2017年各时期患者5年OS和DFS分别为85.8%、92.0%、92.1%、92.9%、93.8%和70.2%、84.7%、86.0%、87.8%、90.1%; 2003—2005年、2006—2008年患者10年OS分别为71.0%、82.6%, DFS分别为56.0%、75.2%, 后3年相比前3年分别提升了11.6%和19.2%。**结论:** 首次报告国内乳腺癌患者的10年长期生存结果, 发现2003—2017年乳腺癌患者OS和DFS呈明显的增长趋势, 预后和长期生存正在不断改善, 可能与筛查应用早诊早治以及临床治疗方法的进步有关。35岁以下年轻乳腺癌患者预后稍差, 值得关注。

[关键词] 乳腺癌; 总生存率; 无病生存率; 医院登记

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.02.002

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)02-0090-08

Changing long-term survival of Chinese breast cancer patients—experience from a large single institution hospital based cancer registry with 35 thousand patients MO Miao¹, YUAN Jing¹, ZHOU Changming¹, SHEN Jie¹, WANG Zezhou¹, YU Keda², LIU Guangyu², WU Jiong², SHEN Zhenzhou², SHAO Zhimin², ZHENG Ying¹ (1. Department of Cancer Prevention, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHENG Ying E-mail: zhengying@fudan.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** The study described 5- and 10-year observed survival and disease-free survival (DFS) of over 35 thousand breast cancer patients from a hospital-based cancer registry database, aiming to provide real world evidence of long-term survival among Chinese breast cancer patients. **Methods:** A total of 35 872 hospitalized breast cancer patients in Fudan University Shanghai Cancer Center (FUSCC) from Jan. 1, 2003 to Dec. 31, 2017 were included in the analysis. Medical records review, telephone visits and death registry data linkage were carried out for collecting endpoint data. The last follow-up date was Nov. 30, 2019. Kaplan-Meier method was used to evaluate the 1-year, 3-year, 5-year and 10-year overall survival (OS) and

通信作者: 郑 莹 E-mail: zhengying@fudan.edu.cn

DFS rate for all, and data were stratified by age group, gender and calendar periods. **Results:** With a median follow-up time of 4.7 years, the 5-year and 10-year OS of all patients was 92.5% and 83.0%, while DFS was 86.6% and 77.0% respectively. OS and DFS among different age groups were significantly different, while no significant difference existed between females and males. The 5-year OS and DFS for patients diagnosed during the five periods of 2003–2005, 2006–2008, 2009–2011, 2012–2014, 2015–2017 were 85.8%, 92.0%, 92.1%, 92.9%, 93.8% and 70.2%, 84.7%, 86.0%, 87.8%, 90.1%, respectively. The 10-year OS for patients during 2003–2005 and 2006–2008 was 71.0% and 82.6%, while DFS was 56.0% and 75.2%, showing an improvement of 11.6% on OS and 19.2% on DFS in 2006–2008 compared with in 2003–2005, respectively. **Conclusion:** It is the first report on survival up to 10 years among Chinese breast cancer patients, showing that the patients have experienced significant improvement on OS and DFS during consecutive calendar periods between 2003 and 2017, which might be contributed to early diagnosis from cancer screening and novel treatments. Besides, patients younger than 35 experience poor survival and need more concern in the future.

[Key words] Breast cancer; Overall survival; Disease-free survival; Hospital-based registry

乳腺癌严重威胁女性的生命和健康，是全球女性最常见的恶性肿瘤。据世界卫生组织国际癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer, IARC）最新估计^[1]，2018年全球新发女性乳腺癌达208万例，63万女性因乳腺癌而死亡。从世界范围看，中国女性的乳腺癌发病率和死亡率水平较低，但由于人口基数大，中国仍是乳腺癌大国。据估计2018年我国女性乳腺癌新发病例36.8万，因乳腺癌死亡病例达9.8万，5年内诊断为乳腺癌且仍存活的病例数高达110万。

恶性肿瘤患者的生存资料，是用于评估恶性肿瘤预防控制、诊断治疗和康复水平的重要依据之一。相比其他恶性肿瘤，乳腺癌患者预后相对较好，且随着全球在乳腺癌筛查和治疗方法上取得的巨大进步，其生存率近年来有明显提高。2018年，世界癌症生存项目CONCORD研究^[2]发表了2000—2014年诊断的来自全球66个国家298个登记点共642万例乳腺癌患者的观察结果：2000—2014年15年期间，许多国家女性乳腺癌5年标化净生存率呈持续提高趋势；到2010—2014年，女性乳腺癌5年标化净生存率在25个国家达85.0%以上，其中澳大利亚和美国分别为89.5%和90.2%；另有12个国家在80.0%~84.0%之间，包括中国83.2%。

肿瘤登记是系统收集恶性肿瘤患者发病和生存结局的基础。复旦大学附属肿瘤医院是一所集医疗、教学、科研、预防为一体的三级甲等肿瘤专科医院，是我国以人群为基础的肿瘤登记制度的起源地^[3]。复旦大学附属肿瘤医院乳腺癌治疗已有60多年的历史，2005年在国内率先推广乳

腺癌多学科综合治疗模式，2015年开始推广乳腺健康全程管理理念，2019年全年完成乳腺癌患者手术超过6 000例，乳腺肿瘤门诊量达29万人次。自2009年起，医院设立专门部门对所有住院治疗的乳腺癌患者进行登记和生存随访管理，历史患者追溯至2003年，集中收集其复发转移和生存结局资料^[4-5]。

目前国内基于肿瘤登记的大样本乳腺癌患者长期生存研究较少，本研究针对医院登记为基础的肿瘤专科医院逾3.5万例乳腺癌患者分析其5年和10年观察生存率，冀望通过来自真实世界的数据反映我国乳腺癌患者长期生存状态，以及不同时期乳腺癌患者的生存变化趋势，客观反映我国发达地区的乳腺癌诊治水平。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入研究的患者为首次治疗时间在2003年1月1日—2017年12月31日在复旦大学附属肿瘤医院住院治疗的初诊乳腺癌患者，共计35 872例。其中单纯手术治疗患者的首次治疗时间为手术时间，新辅助治疗患者首次治疗时间为开始新辅助治疗时间，其他患者首次治疗时间为首次入院日期。

1.2 随访计划

患者出院满1年后进行首次生存随访，5年内随访周期为每年1次，5年后随访周期为每2年1次，直至死亡发生时终止随访。

完全随访是指患者随访时长和最近一次随访记录符合随访计划，具体包括以下四种情况：

① 随访到死亡; ② 随访满10年仍存活; ③ 随访时长在5~10年之间且近2年内有过随访记录; ④ 随访时长不满5年且在近1年内有过随访记录。

1.3 资料收集

患者结局资料通过三种方式收集, 包括病史查阅、电话随访和死因数据链接。病史查阅是从患者出院1年后开始, 按随访计划规定的周期, 通过查阅门诊及住院病历信息了解患者是否有局部复发、远处转移、第二原发恶性肿瘤等事件, 末次就诊时间记为末次随访时间; 电话随访是当在随访计划规定周期内患者没有任何来院复诊记录时, 由专职随访人员根据病历记录的联系方式联系患者或家属, 通过电话问询了解其生存情况; 死因数据链接是指通过与相关省级疾病预防控制中心肿瘤登记系统或死因登记系统进行数据链接和匹配, 以获得患者死亡结局资料, 包括死亡日期和原因。

本研究纳入分析的变量包含以下内容: ① 患者基本信息, 如性别、年龄、是否本院初治、首次治疗时间; ② 随访信息, 包括是否发生复发/转移、复发/转移时间、转移部位, 是否发生第二原发恶性肿瘤及相应时间, 是否死亡、死亡时间和原因, 以及末次随访时间。随访信息收集截止时间为2019年11月30日。

1.4 统计学处理

本报告统计的病种ICD-10编码范围包含乳腺恶性肿瘤C50和乳腺原位癌D05。

统计指标采用观察生存率, 包括总生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS)。总生存时间定义为从患者在本院首次治疗时间至终点事件全死因死亡的时间, 截止统计时尚未发生终点事件及未知终点事件的患者, 在末次随访时间点按删失处理。无病生存时间定义为从患者在本院首次治疗时间至初次发生包括乳腺癌局部复发、远处转移、第二原发恶性肿瘤以及全死因死亡在内的任一事件的时间, 截止统计时尚未发生以上任一终点事件及未知终点事件的患者, 在末次随访时间点按删失处理。

采用Kaplan-Meier法估计1、3、5和10年观察

生存率点估计及95%CI, 并根据患者年龄组、性别和首次治疗时期分别描述不同特征患者的OS和DFS。

1.5 数据质量

截止2019年11月30日, 所有患者随访期间发生死亡2 910例; 35 449例患者接受过至少一次随访, 随访覆盖比例达到98.8%; 其中27 429例患者末次随访时间符合完全随访要求, 完全随访比例达到76.5% (表1)。

所有患者中位随访时长为56.8个月, 接近5年, 适合用于估计5年内的患者OS; 2009年以前的患者中位随访时长达到10年, 适合用于估计10年内的患者OS。

2 结 果

2.1 各年份患者数量

纳入研究的于2003—2017年在复旦大学附属肿瘤医院住院治疗的初诊乳腺癌患者共35 872例, 各年份患者人数分别为190例、262例、530例、1 144例、1 564例、1 775例、1 932例、2 174例、2 682例、2 974例、3 265例、3 771例、4 217例、4 408例、4 984例, 呈逐年增长趋势, 平均每年增长342例。自2006年收治突破1 000例后, 年平均增长率达14.3% (表1)。

2.2 不同年龄组、性别、首次治疗时期的患者OS

所有患者平均年龄(50.8±11.6)岁, ≤34岁、35~44岁、45~54岁、55~64岁、65~74岁、≥75岁各年龄组患者的比例分别为7.6%、23.2%、33.7%、23.7%、9.0%、2.8%, 患者数最多的年龄段为45~54岁。其中99.4%为女性患者, 男性患者215例。按照首次治疗时间分2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2014年、2015—2017年5个时期描述生存结果, 患者数分别占2.7%、12.5%、18.9%、27.9%、37.9%。

所有35 872例患者中位随访时长56.8个月, 5年OS为92.5% (95% CI: 92.1~92.8), 10年OS为83.0% (95% CI: 82.2~83.8, 表2)。

表 1 2003—2017年各年份初治乳腺癌患者数量及随访质量

Tab. 1 Breast cancer patient number during 2003—2017 and follow-up data quality per year

Year	To be followed up <i>n</i>	Death <i>n</i>	Death proportion/%	Followed up at least once <i>n</i>	Follow up coverage/%	Median follow-up (95% CI) <i>t</i> /month	Complete follow-up <i>n</i>	Complete follow-up percentage/%
2003	190	51	26.8	142	74.7	141.8 (76.5-163.2)	104	54.7
2004	262	58	22.1	187	71.4	134.7 (83.8-152.6)	143	54.6
2005	530	114	21.5	440	83.0	141.6 (134.2-146.0)	328	61.9
2006	1 144	192	16.8	1 057	92.4	128.3 (121.8-132.5)	664	58.0
2007	1 564	258	16.5	1 506	96.3	127.1 (126.3-127.7)	995	63.6
2008	1 775	240	13.5	1 770	99.7	117.6 (116.9-118.5)	1 220	68.7
2009	1 932	231	12.0	1 906	98.7	107.8 (107.3-108.4)	1 441	74.6
2010	2 174	278	12.8	2 170	99.8	96.9 (96.3-97.5)	1 705	78.4
2011	2 682	291	10.9	2 681	100.0	85.3 (84.8-85.9)	2 142	79.9
2012	2 974	259	8.7	2 972	99.9	74.4 (73.9-75.0)	2 505	84.2
2013	3 265	232	7.1	3 263	99.9	66.9 (66.5-67.4)	2 675	81.9
2014	3 771	262	6.9	3 768	99.9	58.7 (58.5-59.0)	2 921	77.5
2015	4 217	207	4.9	4 204	99.7	47.0 (46.8-47.2)	3 306	78.4
2016	4 408	147	3.3	4 403	99.9	35.2 (35.0-35.4)	3 489	79.2
2017	4 984	90	1.8	4 980	99.9	23.1 (22.9-23.3)	3 791	76.1
Total	35 872	2 910	8.1	35 449	98.8	56.8 (56.1-57.5)	27 429	76.5

表 2 2003—2017年初治乳腺癌患者不同年龄组、性别、首次治疗时期的OS (*N*=35 872)Tab. 2 Overall survival of breast cancer patients stratified by age group, sex and calendar period of initial treatment (*N*=35 872)

Group	Case <i>n</i>	Percentage/%	Event <i>n</i>	Median follow-up (95% CI) <i>t</i> /month	1-year OS (95% CI)	3-year OS (95% CI)	5-year OS (95% CI)	10-year OS (95% CI)	<i>P</i> value
Total	35 872	100.0	2 910	56.8 (56.1-57.5)	99.2 (99.1-99.3)	95.9 (95.6-96.1)	92.5 (92.1-92.8)	83.0 (82.2-83.8)	-
Age/year									<0.001
≤34	2 729	7.6	207	53.3 (51.2-55.3)	99.2 (98.9-99.5)	95.8 (95.0-96.6)	91.8 (90.5-93.1)	84.4 (81.9-87.0)	
35-44	8 307	23.2	465	55.7 (54.3-56.8)	99.4 (99.3-99.6)	97.1 (96.7-97.5)	94.6 (94.0-95.1)	87.6 (86.2-89.0)	
45-54	12 084	33.7	844	55.8 (54.9-57.1)	99.2 (99.0-99.4)	96.1 (95.7-96.5)	93.4 (92.8-93.9)	86.1 (84.9-87.2)	
55-64	8 512	23.7	744	59.6 (58.7-60.2)	99.2 (99.0-99.4)	95.5 (95.0-96.0)	91.9 (91.3-92.6)	82.4 (80.9-84.0)	
65-74	3 220	9.0	373	55.5 (53.6-57.1)	98.8 (98.4-99.2)	94.8 (94.0-95.6)	89.9 (88.6-91.1)	74.2 (71.0-77.4)	
≥75	1 020	2.8	277	62.7 (60.2-65.8)	97.7 (96.7-98.6)	89.8 (87.9-91.8)	80.3 (77.5-83.1)	45.1 (39.0-51.2)	
Gender									0.778
Male	215	0.6	19	58.9 (51.3-62.8)	99.0 (97.6-100.0)	96.6 (93.9-99.3)	91.8 (87.2-96.3)	79.9 (68.0-91.8)	
Female	35 657	99.4	2 891	56.8 (56.1-57.5)	99.2 (99.1-99.3)	95.9 (95.6-96.1)	92.5 (92.1-92.8)	83.0 (82.3-83.8)	
Treatment period/year									<0.001
2003-2005	982	2.7	223	140.0 (133.6-144.3)	98.9 (98.2-99.7)	92.3 (90.3-94.3)	85.8 (83.2-88.5)	71.0 (67.5-74.6)	
2006-2008	4 483	12.5	690	120.8 (120.1-121.6)	99.3 (99.0-99.5)	95.9 (95.3-96.5)	92.0 (91.1-92.9)	82.6 (81.4-83.9)	
2009-2011	6 788	18.9	800	94.3 (93.8-94.8)	99.2 (98.9-99.4)	95.4 (94.9-95.9)	92.1 (91.4-92.8)	-	
2012-2014	10 010	27.9	753	64.2 (63.9-64.4)	99.2 (99.0-99.3)	96.1 (95.7-96.4)	92.9 (92.3-93.4)	-	
2015-2017	13 609	37.9	444	32.4 (32.0-32.7)	99.1 (99.0-99.3)	96.2 (95.9-96.6)	93.8 (92.7-94.9)	-	

≤34岁、35~44岁、45~54岁、55~64岁、65~74岁、≥75岁各年龄组患者5年OS分别为91.8% (95% CI: 90.5~93.1)、94.6% (95% CI: 94.0~95.1)、93.4% (95% CI: 92.8~93.9)、91.9% (95% CI: 91.3~92.6)、89.9% (95% CI: 88.6~91.1)、80.3% (95% CI: 77.5~83.1), 10年OS分别为84.4% (95% CI: 81.9~87.0)、87.6% (95% CI: 86.2~89.0)、86.1% (95% CI: 84.9~87.2)、82.4% (95% CI: 80.9~84.0)、74.2% (95% CI: 71.0~77.4)、45.1% (95% CI: 39.0~51.2), 其中35岁以上年龄组患者随着年龄增长OS呈明显下降趋势; 值得注意的是, 35岁以下年轻患者的5和10年OS均低于35~54岁患者, 接近55~64岁患者。

男性和女性乳腺癌患者5年OS分别为91.8% (95% CI: 87.2~96.3) 和92.5% (95% CI: 92.1~92.8), 10年OS分别为79.9% (95% CI: 68.0~91.8)、83.0% (95% CI: 82.3~83.8), 男性患者OS略低于女性, 但未观察到显著差异。

2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2014年、2015—2017年各个时期首次治疗患者中位随访时长分别为140.0、120.8、94.3、64.2、32.4个月, 5年OS分别为85.8% (95% CI: 83.2~88.5)、92.0% (95% CI: 91.1~92.9)、92.1% (95% CI: 91.4~92.8)、92.9% (95% CI: 92.3~93.4)、93.8% (95% CI: 92.7~94.9), 呈依次升高趋势, 中位随访时长大于5年的2012—2014年相比2003—2005年患者提升了7.1%。中位随访时长大于10年的2003—2005年、2006—2008年患者的10年OS分别为71.0% (95% CI: 67.5~74.6)、82.6% (95% CI: 81.4~83.9), 后者相比前者提升了11.6%。其中, 中位随访时长达10年的2003—2009年患者的5和10年OS随年份呈波动式增长, 而2010—2015年患者的5年生存率增速逐渐趋于平缓 (图1)。2003—2009年各年份存活5年以上患者的10年存活概率逐步提升, 分别为74.7%、77.0%、87.8%、87.4%、90.2%、91.1%和91.1%。

2.3 不同年龄组、性别、首次治疗时期的非IV期患者DFS

所有35 171例非IV期患者中位随访时长57.0个月, 5年DFS为86.6% (95% CI: 86.2~87.0),

10年DFS为77.0% (95% CI: 76.2~77.9, 表3)。

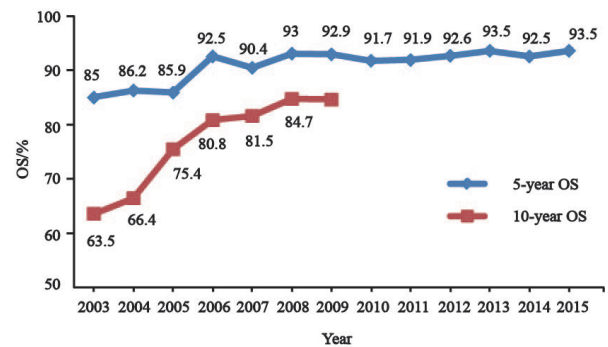


图1 2003—2015年乳腺癌患者5年OS与2003—2009年患者10年OS变化趋势

Fig. 1 Changing trend of 5-year OS during 2003–2015 and 10-year OS during 2003–2009

≤34岁、35~44岁、45~54岁、55~64岁、65~74岁、≥75岁各年龄组患者5年DFS分别为83.8% (95% CI: 82.2~85.5)、88.0% (95% CI: 87.2~88.8)、87.0% (95% CI: 86.3~87.7)、87.0% (95% CI: 86.2~87.8)、85.7% (95% CI: 84.2~87.1)、77.0% (95% CI: 74.0~80.0), 10年DFS分别为78.1% (95% CI: 75.6~80.6)、79.8% (95% CI: 78.2~81.5)、79.7% (95% CI: 78.5~80.9)、77.3% (95% CI: 75.6~79.0)、69.5% (95% CI: 66.3~72.8)、45.1% (95% CI: 39.0~51.2), 其中35岁以上年龄组患者随着年龄增长DFS呈明显下降趋势; 值得注意的是, 35岁以下年轻患者5年DFS低于35~74岁患者, 10年DFS低于35~54岁患者。

男性与女性患者5年DFS分别为88.0% (95% CI: 82.6~93.3)、86.6% (95% CI: 86.2~87.0), 10年DFS分别为79.8% (95% CI: 71.0~88.6)、77.0% (95% CI: 76.2~77.8), 未观察到显著差异。

2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2014年、2015—2017年各个时期首次治疗患者中位随访时长分别为143.1、120.9、94.5、64.2、32.5个月, 5年DFS分别为70.2% (95% CI: 66.7~73.6)、84.7% (95% CI: 83.6~85.8)、86.0% (95% CI: 85.2~86.9)、87.8% (95% CI: 87.1~88.5)、90.1% (95% CI:

89.3~90.9)，呈依次升高趋势，中位随访时长大于5年的2012—2014年患者相比2003—2005年提升了17.6%。其中，2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年患者的10年DFS分别为56.0%

(95% CI: 52.1~59.9)、75.2% (95% CI: 73.7~76.6)、77.4% (95% CI: 75.8~78.9)，中位随访时长大于10年的2006—2008年患者相比2003—2005年提升了19.2%。

表3 2003—2017年初治非IV期乳腺癌患者不同年龄组、性别、首次治疗时期的无病生存率 (DFS, N=35 171)

Tab. 3 DFS of non-stage-IV breast cancer patients stratified by age group, gender and calendar period of initial treatment

Group	Case n	Event n	Median follow-up (95% CI) t/month	1-year DFS (95% CI)	3-year DFS (95% CI)	5-year DFS (95% CI)	10-year DFS (95% CI)	P value
Total	35 171	4 608	57.0 (56.3-57.7)	97.4 (97.2-97.6)	90.8 (90.5-91.2)	86.6 (86.2-87.0)	77.0 (76.2-77.9)	—
Age/year								<0.001
≤34	2 668	376	53.4 (51.1-55.6)	96.9 (96.2-97.5)	88.6 (87.3-90.0)	83.8 (82.2-85.5)	78.1 (75.6-80.6)	
35-44	8 140	921	56.1 (54.8-57.3)	97.8 (97.5-98.1)	91.5 (90.9-92.2)	88.0 (87.2-88.8)	79.8 (78.2-81.5)	
45-54	11 866	1 453	56.0 (55.0-57.3)	97.4 (97.1-97.7)	91.1 (90.5-91.6)	87.0 (86.3-87.7)	79.7 (78.5-80.9)	
55-64	8 328	1 085	59.5 (58.5-60.1)	97.4 (97.1-97.8)	91.1 (90.4-91.7)	87.0 (86.2-87.8)	77.3 (75.6-79.0)	
65-74	3 158	479	55.2 (53.3-57.0)	97.0 (96.4-97.6)	90.8 (89.7-91.9)	85.7 (84.2-87.1)	69.5 (66.3-72.8)	
≥75	1 011	294	62.5 (60.0-65.2)	96.6 (95.5-97.7)	86.7 (84.4-88.9)	77.0 (74.0-80.0)	45.1 (39.0-51.2)	
Gender								0.511
Male	210	25	59.1 (52.2-64.6)	99.5 (98.5-100.5)	94.9 (91.7-98.2)	88.0 (82.6-93.3)	79.8 (71.0-88.6)	
Female	34 961	4 583	57.0 (56.3-57.6)	97.4 (97.2-97.6)	90.8 (90.5-91.1)	86.6 (86.2-87.0)	77.0 (76.2-77.8)	
Treatment period/year								<0.001
2003—2005	969	327	143.1 (138.5-146.8)	95.5 (94.0-97.1)	79.7 (76.7-82.8)	70.2 (66.7-73.6)	56.0 (52.1-59.9)	
2006—2008	4 419	963	120.9 (120.1-121.7)	97.5 (97.0-97.9)	89.4 (88.5-90.4)	84.7 (83.6-85.8)	75.2 (73.7-76.6)	
2009—2011	6 634	1 154	94.5 (94.0-95.0)	97.3 (97.0-97.7)	90.7 (90.0-91.4)	86.0 (85.2-86.9)	77.4 (75.8-78.9)	
2012—2014	9 790	1 209	64.2 (63.9-64.4)	97.5 (97.2-97.8)	91.6 (91.0-92.1)	87.8 (87.1-88.5)	—	
2015—2017	13 359	955	32.5 (32.1-32.9)	97.4 (97.2-97.7)	91.7 (91.2-92.2)	90.1 (89.3-90.9)	—	

3 讨 论

本研究总结了上海地区以医院登记为基础的2003—2017年3.5万例乳腺癌患者的长期生存结局，是目前国内仅有的大规模乳腺癌长期随访结果。首次报告了中国乳腺癌患者的10年OS以及5、10年DFS，真实地反映了中国城市发达地区乳腺癌综合防治水平和预后情况。所有患者经中位4.7年随访后，5和10年DFS分别为86.6%和77.0%，OS分别为92.5%和83.0%，活过5年的患者10年存活概率达89.7%，与欧洲研究报道的活

过5年的患者10年存活概率88%相当^[6]。

恶性肿瘤患者的长期生存结果是卫生行政部门规划肿瘤防控资源配置和评估防控效果的重要依据，也是临床医生评价肿瘤患者治疗和康复效果、评估生存预后影响因素的重要数据基础。一些发达国家和地区报道了人群为基础的女性乳腺癌患者10年生存率，例如，美国癌症协会统计资料显示，2001—2003年患者随访至2014年的10年相对生存率为86%^[7]，韩国2001—2012年近11万例患者经中位6年随访后的10年观察生存率达84.8%^[8]，欧洲地区2000—2002年11万多例患者

的10年标化生存率为71%^[6]。本研究填补了中国乳腺癌患者大样本10年生存结果的数据空白,对乳腺癌大量现患者的长期随访管理具有重要指导意义。对于5年以上存活患者,除了长期生存目标以外,随访管理还应关注其复发转移风险、治疗相关不良反应、生活质量、并发疾病等问题,重视引导健康生活方式和帮助患者回归正常生活^[9-10]。对于活过5年以后10年存活概率较低的少部分患者,则更需关注5年后的长期治疗策略和生存目标。

以2003—2017连续3年为一个时期,15年期间患者OS和DFS随时期由远及近呈明显的增长趋势,早期增长较快,近期渐缓。与2003—2005年患者相比,2012—2014年患者5年OS从85.8%提升到了92.9%,2006—2008年患者10年OS从71.0%提升到了82.6%。国家癌症中心基于全国17个肿瘤登记点以人群为基础的4.9万例乳腺癌患者的5年生存率发现,与2003—2005年患者相比,2012—2015年患者的年龄标化5年相对生存率从73.1%提升到了82.0%,其中城市地区从77.8%提升到84.9%^[11]。本研究所呈现的医院登记为基础的上海地区乳腺癌患者的长期生存变化趋势与变化规律与人群资料相似,可以肯定的是,近20年我国乳腺癌患者的预后和长期生存是在不断改善的。

乳腺癌预后的明显改善,一方面可能得益于这些年上海地区乳腺癌筛查项目的推进^[3],使得许多患者能够获得早期发现、诊治的机会,另一方面是乳腺癌治疗的发展。美国乳腺癌患者5年相对生存率在过去几十年经历了显著进步,从1984—1986年的79.0%提升到了2009—2015年的91.3%^[12],主要归功于治疗方式的进步以及乳腺钼靶筛查的广泛应用^[13]。

一项基于110家医院的调研发现^[14],国内对于早期乳腺癌术后辅助治疗具有较好的规范性,蒽环类药物序贯紫杉类药物的化疗方案和针对激素受体阳性患者芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的临床应用已形成共识,延长内分泌治疗时长也成为新的趋势。新辅助治疗的推广让更多患者获得可手术机会^[15]。过去几

十年,用于乳腺癌治疗的药物不断发展,曲妥珠单抗的问世改变了许多人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性患者的治疗结局。这些新药物在中国乳腺癌患者治疗中应用越来越广泛,可能是预后改善的主要原因。近年来,新的靶向药物包括中国自主研发的药物吡咯替尼陆续被批准上市,将进一步改善HER2阳性患者的预后^[16];内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂等新药物将有利于提升激素受体阳性晚期患者的生存^[17];免疫治疗研究也为部分三阴性乳腺癌患者带来了新希望,有望改变晚期三阴性乳腺癌患者的临床治疗标准^[18]。这些新药研究的不断发展和应用于临床,预示着未来中国乳腺癌患者的预后还有进一步改善的空间。

本研究中35岁以下年轻患者比例为7.6%,高于西方人群中的年轻患者比例^[19]。不同年龄段患者的OS和DFS均显示,35岁以下年轻患者预后较35~64岁人群更差,与西方人群中年轻患者预后更差的结论相似^[20]。年轻患者发病早,后续发生复发、转移或第二原发恶性肿瘤的风险更高,相比中老年患者发生三阴性乳腺癌、HER2阳性等高危类型的比例更高,因而预后较差^[21]。此外,35岁以下年轻女性大多处于生育适龄期,如果合并妊娠也容易导致预后更差^[22]。因此,针对年轻患者的治疗仍需更多研究,以进一步改善其预后。

本研究中男性乳腺癌患者比例与西方人群相当,均<1%,其OS和DFS相比女性差异无统计学意义,但数值上略偏低。有研究报道,男性乳腺癌患者诊疗规范一般参照女性,当年龄与分期相匹配时其生存预后相当^[23]。但也有研究认为,男性乳腺癌总生存率相比女性更差,但其乳腺癌特异性生存率却更好^[24]。性别对预后的影响显然仍需更多研究来解答。

本研究尚存在一些不足。首先,医院登记为基础的单一中心乳腺癌患者生存结果代表性不如以人群为基础的相关研究结果,无法直接相比。其次,研究报告的5年和10年生存率均为观察生存率,不宜与其他研究报道的标化生存率^[2, 11]

直接比较。此外,由于篇幅关系,本文尚未对乳腺癌患者TNM分期和雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2等免疫组化特征以及分子分型等对预后影响较大的其他重要因素进行讨论,也未考虑患者经济状况、是否完成规范治疗等问题,这些内容将在后续研究中进一步探讨。

【参 考 文 献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2018, 68(3) : 394-424.
- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J] . Lancet, 2018, 391(10125) : 1023-1075.
- [3] 郑莹. 上海市肿瘤预防控制工作70年回顾 [J] . 中国卫生资源, 2019, 22(4) : 269-273, 289.
- [4] 朱骥, 贾慧珣, 袁晶, 等. 某院恶性肿瘤患者随访工作的实践及思考 [J] . 中国卫生资源, 2013(6) : 399-401.
- [5] 周昌明, 莫森, 袁晶, 等. 以医院登记为基础的20万例恶性肿瘤患者生存报告 [J] . 中国癌症杂志, 2020, 30(1) : 11-24.
- [6] ALLEMANI C, MINICOZZI P, BERRINO F, et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002 [J] . Int J Cancer, 2013, 132(10) : 2404-2412.
- [7] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. [EB/OL] <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
- [8] PARK E H, MIN S Y, KIM Z, et al. Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: the 10-year overall survival progress [J] . J Breast Cancer, 2017, 20(1) : 1.
- [9] VIJAYVERGIA N, DENLINGER C. Lifestyle factors in cancer survivorship: where we are and where we are headed [J] . J Personalized Med, 2015, 5(3) : 243-263.
- [10] KOOL M, FONTEIN D B Y, MEERSHOEK-KLEIN KRANENBARG E, et al. Long term effects of extended adjuvant endocrine therapy on quality of life in breast cancer patients [J] . Breast, 2015, 24(3) : 224-229.
- [11] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-2015: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J] . Lancet Glob Health, 2018, 6(5) : e555-e567.
- [12] HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD [EB/OL] . https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
- [13] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J] . CA Cancer J Clin, 2019, 69(5) : 363-385.
- [14] 张琪, 郭璐, 李伦, 等. 中国早期乳腺癌术后辅助治疗开展现状——一项基于110家医院的横断面调查研究 [J] . 中国癌症杂志, 2019, 29(8) : 561-567.
- [15] 蔡耿喜, 蔡子杰, 陈前军, 等. 乳腺癌新辅助化疗的现状与进展——南方乳腺癌论坛主要议题与共识 [J] . 中国普通外科杂志, 2019, 28(11) : 1309-1321.
- [16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J] . 中国癌症杂志, 2019, 29(8) : 609-679.
- [17] 莫森, 黄亮, 管晓翔. 瑞博西林联合氟维司群用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的Ⅲ期研究——MONALEESA3研究解读 [J] . 中国癌症杂志, 2019, 29(6) : 468-475.
- [18] 莫森, 杨佳柠, 董超. 阿特殊单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的Ⅲ期临床试验——IMpassion130研究解读 [J] . 中国癌症杂志, 2019, 29(4) : 313-320.
- [19] BRENNER D R, BROCKTON N T, KOTSOPOULOS J, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors [J] . Cancer Causes Control, 2016, 27(4) : 459-472.
- [20] FREDHOLM H, MAGNUSSON K, LINDSTRÖM L S, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study [J] . Breast Cancer Res Treat, 2016, 160(1) : 131-143.
- [21] HARDING C, POMPEI F, BURMISTROV D, et al. Breast cancer screening, incidence, and mortality across US counties [J] . JAMA Int Med, 2015, 175(9) : 1483.
- [22] 唐昊, 王劲松, 郭德阳, 等. 妊娠相关乳腺癌预后的Meta分析 [J] . 第三军医大学学报, 2019, 41(6) : 624-630, 封3.
- [23] GIORDANO S H, BUZDAR A U, HORTOBAGYI G N. Breast cancer in men [J] . Ann Intern Med, 2002, 137(8) : 678-687.
- [24] KWONG A, CHAU W W, MANG O W, et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer in Hong Kong, Southern China: 1997-2006 [J] . Ann Surg Oncol, 2014, 21(4) : 1246-1253.

(收稿日期: 2020-01-20 修回日期: 2020-02-15)