

Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的影响因素分析^Δ

吴绍勇^{1*}, 彭星辰¹, 冉启志^{2#}(1. 四川大学华西医院头颈乳腺肿瘤科, 成都 610041; 2. 成都中医药大学第二临床医学院, 成都 610041)

中图分类号 R737.9; R588 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2528-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.19

摘要 目的: 了解Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的现状及其影响因素, 为临床提供参考。方法: 选择2009年6月1日—2012年5月31日我院收治的Luminal型乳腺癌女性患者257例, 在电话随访或门诊复查时采用一般情况调查问卷结合Morisky治疗依从性量表调查, 并就影响内分泌药物治疗依从性的因素进行单因素分析和多因素Logistic回归分析。结果: 随访期间患者死亡22例、失访17例, 218例患者完成5年随访。Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗的服药率随治疗时间延长而降低, 坚持服药超过1年的有202例(92.7%), 坚持服药超过2年的有184例(84.4%), 坚持服药超过3年的有172例(78.9%), 坚持服药超过4年的有158例(72.5%), 坚持服药5年的有138例(63.3%)。单因素分析结果显示, 患者年龄、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态、居住地类型、有无内科合并症均为影响其内分泌药物治疗依从性的因素($P < 0.05$); 多因素Logistic回归分析结果显示, 患者年龄、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态均为影响其内分泌药物治疗依从性的独立因素。结论: Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗坚持服药率随治疗时间延长而呈下降趋势, 患者年龄、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态均是影响其内分泌药物治疗依从性的独立因素。因此, 治疗时应根据患者的自身情况给予个体化、持续、动态的治疗方案, 并加强用药指导、用药教育等以提高其内分泌药物治疗依从性。

关键词 Luminal型乳腺癌; 内分泌药物治疗; 依从性; 影响因素

Analysis of Influential Factors for the Compliance of Endocrine Drug Therapy in Patients with Luminal Breast Cancer

WU Shaoyong¹, PENG Xingchen¹, RAN Qizhi²(1. Dept. of Head & Neck and Mammary Gland Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. The Second Clinical Medical College, Chengdu University of TCM, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compliance and its influential factors of endocrine drug therapy in patients with Luminal breast cancer, and to provide reference in clinic. METHODS: A total of 257 patients with Luminal breast cancer were selected from our hospital during Jun. 1st, 2009-May 31st, 2012. General information questionnaire combined with Morisky therapy compliance scale were used for survey during telephone follow-up or outpatient review. Single factor analysis and multiple factors Logistic regression analysis were conducted for the influential factors of endocrine drug therapy compliance. RESULTS: During the follow-up period, 22 patients died, and 17 patients lost follow-up; 218 patients completed 5 years of follow-up. The medication rate of endocrine drug therapy was decreased with time. A total of 202 patients (92.7%) persisted in taking medicine for more than 1 year, 184 patients (84.4%) for more than 2 years, 172 patients (78.9%) for more than 3 years, 158 patients (72.5%) for more than 4 years and 138 patients (63.3%) for 5 years. Univariate analysis showed that the compliance of endocrine drug therapy was influenced by patients' age, monthly income per capita, level of education, marital status, type of residence and with or without internal medicine complication ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that patients' age, monthly income per capita, level of education, marital status were independent influential factors for the compliance of endocrine drug therapy. CONCLUSIONS: The medication rate of endocrine drug therapy in patients with Luminal breast cancer is decreased with time. The patients' age, monthly income per capita, level of education, marital status are independent factors for the compliance of endocrine drug therapy. Therefore, it is suggested to provide individualized, continuous and dynamic therapy plan according to patients' condition, strengthen medication guidance and education, so as to improve the compliance of endocrine drug therapy.

KEYWORDS Luminal breast cancer; Endocrine drug therapy; Compliance; Influential factor

[19] KIM DH, OH SJ, OH CA, et al. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and re-

^Δ 基金项目: 四川省科技计划项目(No.2015SZ0157); 四川省卫生厅科研课题(No.YN20140010)

* 副主任护师。研究方向: 肿瘤临床护理。电话: 028-85423270。E-mail: wusy6@163.com

通信作者: 副主任医师, 副教授。研究方向: 肿瘤临床。E-mail: rrqzz@163.com

currence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(6): 585-591.

[20] REHENA Z, GHOSH CK, AFROZ F, et al. Comparison of serum CA72-4 and CEA levels in patient with endoscopically suspected gastric carcinoma[J]. *Mymensingh Med J*, 2015, 24(3): 542-549.

(收稿日期: 2018-01-27 修回日期: 2018-07-04)

(编辑: 张元媛)

乳腺癌是全球妇女发病率最高的恶性肿瘤,近年来发病率仍有升高趋势^[1-4]。据2018年美国癌症协会(ACS)发布的癌症统计报告推测,当年美国乳腺癌新发病例数约占女性癌症总新发例数的30%,死亡例数约占女性癌症总死亡例数的14%^[5]。乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,《早期乳腺癌治疗St Gallen国际专家共识》^[6]指出,乳腺癌可分为Luminal型、人表皮生长因子受体2(HER-2)过表达型和三阴型;其中Luminal型乳腺癌又分为Luminal A型和Luminal B型,合计约占乳腺癌患者总数的62.8%^[7],而内分泌药物治疗是Luminal型乳腺癌患者全身治疗的主要手段之一。目前,Luminal型乳腺癌患者的内分泌药物治疗标准疗程已由5年延长至10年^[4,8-9]。有文献报道,Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性呈逐年下降趋势^[10],而患者的治疗依从性对治疗结局具有重要影响^[11-12]。因此,如何提高Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性是目前临床亟待解决的问题。为此,本研究分析了本院Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的现状及其影响因素,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理学或细胞学检查证实为浸润性乳腺癌。(2)Luminal A型:激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性,且PR阳性率 $\geq 20\%$,HER-2阴性,细胞增殖指数(Ki-67)低水平($< 14\%$);Luminal B型:ER和/或PR阳性,HER-2阳性,Ki-67任何水平,或者ER和/或PR阳性,HER-2阴性,Ki-67 $> 14\%$ 。(3)预计生存期 ≥ 1 年。(4)初诊Luminal型乳腺癌。

排除标准:(1)内分泌药物治疗期间死亡者;(2)预计生存期 < 1 年者;(3)医师认为可终止内分泌药物治疗者;(4)复发或非首次治疗者。

1.2 研究对象

选择2009年6月1日—2012年5月31日本院收治的257例Luminal型乳腺癌女性患者,其中Luminal A型46例,Luminal B型211例;年龄24~77岁,平均年龄(47.32 \pm 8.94)岁;按美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌临床TNM分期第7版标准^[13-14]进行分期,I期31例,II期136例,III期68例,IV期22例;所有患者均需内分泌药物治疗(如他莫昔芬、阿那曲唑、托瑞米芬、依西美坦、来曲唑等)。

1.3 研究方法

在电话随访或门诊复查时采用一般情况调查问卷结合Morisky治疗依从性量表^[15](8-item Morisky medication adherence scale,MMAS-8)对患者进行调查和评估,调查时间为2013年6月1日至患者死亡或2017年12月31日,每年至少随访2次,以最后一次的随访结果为调

查结果。

一般情况调查问卷内容包括:患者年龄、临床TNM分期、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态、居住地类型、有无内科合并症、生活自理能力等。MMAS-8量表总分为8分,得分 < 6 分为依从性低,得分6~ < 8 分为依从性中等,得分8分为依从性高,评分标准见表1。

表1 MMAS-8量表评分标准

Tab 1 MMAS-8 scale scoring criteria

问题	选项(分)
您有时会忘记服药吗?	是(0)、否(1)
在过去的2周内,您有出现过忘记服药的情况吗?	是(0)、否(1)
治疗期间,您是否因为出现不适而在未告知医师的情况下自行减少用药剂量或停止服药?	是(0)、否(1)
当您外出时,您是否有时忘记随身携带药物?	是(0)、否(1)
您昨天是否服用了应当服用的所有药物?	是(0)、否(1)
当您觉得自己的症状已经好转或消失时,您是否停止过服药?	是(0)、否(1)
您是否认为按治疗计划进行服药有困难?	是(0)、否(1)
对您来说,记得服用所有药物是否有困难?	从不(1)、偶尔(0.75)、有时(0.5)、经常(0.25)、一直(0)

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计和分析。采用Mann-Whitney *U*或Kruskal-Wallis *H*检验进行单因素分析,比较各因素与患者内分泌药物治疗依从性的相关性;对单因素分析中有统计学意义的因素进行多因素Logistic回归分析,判断影响患者内分泌药物治疗依从性的独立因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的随访调查情况

对257例患者进行随访调查,随访期间患者死亡22例、失访17例,完成5年随访的有218例(其中Luminal A型41例,Luminal B型177例),随访完成率为84.8%(218/257)。218例患者中,坚持服药 ≥ 1 年的有202例(92.7%),坚持服药 ≥ 2 年的有184例(84.4%),坚持服药 ≥ 3 年的有172例(78.9%),坚持服药 ≥ 4 年的有158例(72.5%),坚持服药5年的有138例(63.3%)。患者内分泌药物治疗坚持服药率随着时间的延长而降低。

2.2 Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的单因素分析结果

单因素分析结果显示,患者年龄、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态、居住地类型、有无内科合并症均为影响其内分泌药物治疗依从性的因素($P < 0.05$),详见表2。

2.3 Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的多因素分析结果

对单因素分析中有统计学意义的因素进行多因素Logistic回归分析。结果显示,患者年龄、婚姻状态、家庭人均月收入、文化程度均是影响其内分泌药物治疗依从性的独立因素,详见表3。

表2 Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的单因素分析结果

Tab 2 Single factor analysis of the compliance of endocrine therapy in patients with Luminal breast cancer

因素	例数	依从性得分,例			Z/Hc	P
		<6分	6~<8分	8分		
年龄					10.040	0.007
≤35岁	22	2	3	17		
>35~<50岁	118	22	30	66		
≥50岁	78	22	24	32		
临床TNM分期					4.966	0.174
I期	30	1	9	20		
II期	126	24	40	62		
III期	59	6	22	31		
IV期	3	0	1	2		
家庭人均月收入					11.049	0.004
≤1 500元	61	20	19	22		
>1 500~<3 000元	116	20	29	67		
≥3 000元	41	6	9	26		
文化程度					9.832	0.007
小学及以下	11	6	2	3		
中学	193	38	53	102		
大学及以上	14	1	3	10		
婚姻状态					14.331	0.001
已婚	196	32	55	109		
未婚	6	4	0	2		
离异及丧偶	16	10	2	4		
居住地类型					-2.113	0.035
城市	166	28	47	91		
农村	52	19	10	23		
有无内科合并症					2.711	0.035
有	44	14	13	17		
无	174	34	44	96		
生活自理能力					5.071	0.167
无需依赖	202	45	52	105		
轻度依赖	11	0	3	8		
中度依赖	4	0	2	2		
重度依赖	1	0	0	1		

表3 Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的多因素分析结果

Tab 3 Multiple factor analysis of the compliance of endocrine therapy in patients with Luminal breast cancer

因素	回归系数	标准误	χ^2	95%CI	OR	P
年龄	-0.615	0.236	6.768	-1.079,0.152	0.541	0.009
家庭人均月收入	0.435	0.210	4.825	0.023,0.847	1.545	0.038
文化程度	0.933	0.460	4.120	0.032,1.835	2.542	0.042
婚姻状态	-0.913	0.268	11.640	-1.437,0.388	0.403	0.001
居住地类型	-0.361	0.388	0.862	-0.401,1.112	0.697	0.353
有无内科合并症	-0.344	0.351	0.962	-1.033,0.344	0.709	0.327

3 讨论

内分泌药物治疗是Luminal型乳腺癌患者术后辅助治疗的重要手段之一。本研究结果显示,Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗坚持服药率可随治疗时间的延长而下降,这与相关文献^[16-17]的研究结果基本一致。但Lundgren C等^[18]对早期乳腺癌患者随访5年发现其内

分泌药物治疗依从性为91.5%,而本研究中患者随访5年的内分泌药物治疗坚持服药率仅为63.3%。分析其原因可能与国外患者自行承担医疗费用比例较低、有更多的延续医疗服务有关。因此,针对乳腺癌患者的内分泌药物治疗应建立规范化的治疗管理平台。

目前有研究认为,影响乳腺癌患者内分泌药物治疗依从性的因素主要为:治疗相关因素,如治疗周期、药品不良反应等;患者相关因素,如年龄、精神心理问题等;医务人员相关因素,如医患关系、随访情况等^[19]。

本研究结果显示,≤35岁患者中内分泌药物治疗依从性高者占77.3%(17/22),较≥50岁患者中内分泌药物治疗依从性高者的比例(41.0%,32/78)更高(OR=0.541,P=0.009)。其原因可能与随着年龄增大患者记忆力和对疾病认知能力下降等因素有关。因此,针对老年患者需动态评价治疗依从性,如通过建立健康管理的移动医疗计算机应用程序及时进行信息交流(居家护理、复查提示、用药提醒等方式),建立内分泌药物处方登记信息库,制作健康教育手册等。

高收入患者(根据2013年四川省和成都市的国民经济和社会发展统计报告中家庭人均年收入数据,并按照每年大约10%的增长率粗略计算,得出家庭人均月收入≥3 000元为高收入)中内分泌药物治疗依从性高者占63.4%(26/41),较家庭人均月收入≤1 500元患者中内分泌药物治疗依从性高者的比例(36.1%,22/61)更高(OR=1.545,P=0.038)。其原因可能为除他莫昔芬的价格较为便宜外,使用其他内分泌药物治疗的患者每月药费在500~3 000元,根据医保报销政策,个人需承担10%~40%,因此长期用药给患者造成相当大的经济负担,易导致家庭人均月收入低的患者不规则服药或停止服药。

大学及以上文化程度患者中内分泌药物治疗依从性高者占71.4%(10/14),较小学及以下文化程度患者中内分泌药物治疗依从性高者的比例(27.3%,3/11)更高(OR=2.542,P=0.042)。其原因可能为医院开展内分泌健康教育指导多采取讲座的形式,大学及以上文化程度患者对乳腺癌相关知识的接受能力更强,且更容易理解内分泌药物治疗的重要性,遵医行为更好。因此,治疗时应充分评估患者的理解和接受能力,提供个体化的宣教方式和内容。但也有研究认为,文化程度越高的患者心理压力越大,更容易产生焦虑,反而影响内分泌药物治疗依从性^[20]。本研究未就心理因素对内分泌药物治疗依从性的影响进行探讨,相关方面需后续研究进一步证实。

已婚患者中内分泌药物治疗依从性高者占55.6%(109/196),较未婚、离异及丧偶患者中内分泌药物治疗依从性高者的比例(27.3%,6/22)更高(OR=0.403,P=

0.001)。其原因可能为配偶和家庭成员可影响患者对疾病的认知及治疗态度。因此,针对未婚、离异及丧偶患者更应加强相关的延续医疗服务。

综上所述,Luminal型乳腺癌患者内分泌药物治疗坚持服药率随治疗时间延长而呈下降趋势,患者年龄、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状态均是影响其内分泌药物治疗依从性的独立因素。因此,治疗时应根据患者的自身情况(如文化程度、婚姻状态等)给予个体化、持续、动态的治疗方案,并加强用药指导、用药教育等以提高其内分泌药物治疗依从性。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Cancer Lett*, 2017. DOI: 10.1016/j.canlet.
- [2] CHEN W, ZHENG R, ZUO T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 1-11.
- [3] CHEN WQ, LI H, SUN KX, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2014[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(1): 5-13.
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 310-320.
- [5] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [6] GOLDHIRSCH A, WINER EP, COATES AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [7] LIU ZF, CHEN C, YAO XL, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96(22): 1733-1737.
- [8] Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 605-610.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2018.V1[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 50-53, 84-87.
- [10] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [11] KOSTEV K, WAEHLERT L, JOCKWIG A, et al. Physicians' influence on breast cancer patient compliance[J]. *Ger Med Sci*, 2014. DOI: 10.3205/000188.
- [12] TAN X, MARSHALL VD, ANDERSON RT, et al. Adjuvant therapy use among Appalachian breast cancer survivors[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015, 94(26): e1071.
- [13] LESLIE HS, MARY KG, CHRISTIAN W. *TNM Classification of Malignant Tumours*[M]. Hoboken: John Wiley and Sons. Inc, 2009: 181-193.
- [14] STEPHEN E, DAVID RB, CAROLYN CC. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. New York: Springer-verlag, 2010: 347-376.
- [15] CURIGLIANO G, BURSTEIN HJ, P WINER E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [16] 杜娟, 赵秀莉, 张文周. 280例乳腺癌患者内分泌治疗用药依从性分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3718-3720.
- [17] ROBINSON B, DIJKSTRA B, DAVEY V, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in Christchurch women with early breast cancer[J]. *Clin Oncol: R Coll Radiol*, 2018, 30(1): e9-e15.
- [18] LUNDGREN C, LINDMAN H, ROLANDER B, et al. Good adherence to adjuvant endocrine therapy in early breast cancer—a population-based study based on the Swedish prescribed drug register[J]. *Acta Oncol*, 2018. DOI: 10.1080/0284186X.2018.
- [19] DAVIDSON B, VOGEL V, WICKERHAM L. Oncologist-patient discussion of adjuvant hormonal therapy in breast cancer: results of a linguistic study focusing on adherence and persistence to therapy[J]. *J Support Oncol*, 2007, 5(3): 139-143.
- [20] SIMMONS LA. Self-perceived burden in cancer patients: validation of the self-perceived burden scale[J]. *Cancer Nurs*, 2007, 30(5): 405-411.

(收稿日期:2018-04-09 修回日期:2018-07-19)

(编辑:陈宏)