

以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查

李 静¹, 范金虎¹, 庞 轶², 黄 蓉³, 张保宁¹, 乔友林¹

(1.中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所, 北京 100021; 2.成都市锦江区疾病预防控制中心, 四川 成都 610000; 3.四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都 610064)

摘要: [目的] 利用现有的医院病案资料, 开展全国多中心的女性原发性乳腺癌临床流行病学调查, 提供肿瘤的临床分期、病理特征以及临床诊治现状等全国性临床流行病学资料, 推广简单易行的研究设计, 为制定具体防治措施提供临床依据。[方法] 按传统地理区域划分中国大陆七个大区, 使用便利抽样的方法从每个大区选定一家三级甲等医院; 以随机抽样的方式从 1999 年到 2008 年每年抽取除 1、2 月份以外一个月的所有病例进行回顾调查。将研究估算的病例数与医院实际的病例数进行比较; 将各大区的女性人口分布与各大区 10 年累计实际与估算病例数分布进行比较。[结果] 所有医院都按统一标准和要求完成了病案摘录, 各协作中心的病案摘录合格率都在 95.00% 以上, 总体资料合格率为 98.69%; 研究估算病例数与实际收治病例数 10 年间都呈逐年上升的趋势; 华北、华南、华东和西北四个大区所选医院对该大区具有较好的代表性。研究估算的病例数与实际收治的病例数在七个大区之间的分布相似。[结论] 按大区划分, 使用便利抽样与随机抽样相结合的方法抽取的病案资料能够在一定程度上代表总体。样本资料能够反映全国范围内女性原发乳腺癌的临床特征和治疗现状, 在现有的人群肿瘤登记资料的基础上为肿瘤的进一步防治提供临床依据。

关键词: 医院; 多中心; 乳腺癌; 临床流行病; 方法学

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)04-0254-06

A Nationwide Hospital-based Multicenter Clinical Epidemiological Investigation for Female Primary Breast Cancer in China

LI Jing¹, FAN Jin-hu¹, PANG Yi², et al.

(1.Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2.Jinjiang District CDC, Chengdu 610000, China)

Abstract: [Purpose] To explore the methodology on designing a study which is easy to conduct, nationwide representative and reliable to illustrate the disease profile such as staging, diagnosis, treatment and prognosis based on female primary breast cancer in the existed hospital clinical records. [Methods] According to the geographic distribution, mainland China was divided into 7 regions; from each region, one tertiary hospital was selected by using convenience sampling. With the exception of January and February, one month was randomly selected to represent each year from 1999 to 2008 at each hospital. The distribution of female population and the actual number of visits were compared region by region. The estimated data were compared with the actual number of visits. [Results] Investigation had been completed with the same standardized procedures by all sites, up to the requirement of quality control. More than 95.00% of questionnaires had met the criteria of quality control in each area. Overall, 98.69% of the collected data was valid. Annual increasing trend was seen both in the sample cases collected and the actual visits in 10 years. Hospitals selected from North, South, East and North-west China were to some extent representative of its region. Similar distributions were observed between the actual visits and the estimated cases of the 7 regions. [Conclusions] Based on the 7 geographical regions, the combined use of convenience and random sampling is financially and scientifically feasible in designing a nationwide multi-center clinical epidemiologic investigation.

Key words: hospital; multi-centre; breast cancer; clinical epidemiology; methodology

癌症是全世界的主要疾病负担, 据估计, 2008

年全球大约有超过 1 200 万新发病例, 76 万死亡病例, 其中 70% 的死亡病例都发生在中、低收入国家^[1]。中国癌症发病占全球的 20.3%, 每年新发病例超过

收稿日期: 2013-01-07; 修回日期: 2013-01-30

基金项目: 中国癌症基金会

通讯作者: 乔友林, E-mail: qiaoy@public.bta.net.cn

220 万^[2], 其中女性最为常见的恶性肿瘤包括乳腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、肝癌、宫颈癌^[3], 我国正面临着癌症防治的严峻形势。

目前, 我国以人群为基础的肿瘤登记系统正在不断地完善, 使以人群为基础的肿瘤流行特征变得更加“有据可依”。但是, 以人群为基础的肿瘤登记资料尚缺乏临床分期、病理类型以及诊疗方式和预后等重要的临床流行病学资料, 为我国肿瘤防治措施的制订带来了困难。

本研究开展以医院为基础的全国多中心临床流行病学病案调查, 重点围绕女性乳腺癌的临床分期、病理类型、诊疗方式和预后等重要临床特征, 以期成为肿瘤登记资料在临床特征方面的重要补充, 同时为其他肿瘤的类似临床流行病学研究提供方法学上的借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究计划和程序

明确研究目的、内容和方法; 确定抽样方法、样本量; 确定需要收集的临床流行病学指标并设计量表; 制定现场执行手册; 人财物的准备、人员培训; 进行预调查, 调试量表; 正式调查和资料计算机录入、质量控制、统计分析与整理成文。

1.2 研究对象

1999~2008 年间在协作医院接受住院治疗 (手术、内科、放化疗), 经病理诊断为原发性乳腺癌的女性患者。病理诊断标准为: 病理分类依据 1981 年和 2003 年世界卫生组织 (WHO) 乳腺肿瘤组织学分类标准^[4,5]; 临床分期参照美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 1997 年及以后的 TNM 分期标准^[6,7]。

1.3 选择医院以及纳入原则

选择按传统地理区域划分、基本覆盖整个中国

大陆的华北、东北、西北、华中、华南、华东和西南七个大区, 这七大区域能代表肿瘤疾病负担的地域差异。采用便利抽样的方法从每个大区选择一家三级甲等医院, 提供项目所需的病例信息。医院的纳入标准为: ①具有肿瘤综合诊疗水平。包括超声、钼靶、核磁共振 (MRI)、病理、手术、放化疗、内科治疗和随访; ②所开展的肿瘤临床机会性筛查流程符合国家标准。最终中国医学科学院肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院、西安交通大学第一附属医院、中南大学第二附属医院、中山大学附属肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、四川省肿瘤医院 7 家医院入选。

1.4 病例抽样策略和样本量

采用随机抽样的方法抽取每年部分病例进行回顾性调查。首先, 将 7 家医院按顺序排列, 采用 SAS 随机函数 UNIFORM(n) 产生相应的随机数, 将随机数由小到大排序, 以秩次号作为选取各医院 1999 年需要收集病例的月份的依据。收集秩次号最小医院 1999 年 3 月份的所有病案资料, 2000 年 4 月份的病案资料, 依此类推 (Table 1)。由于春节在每年的 1、2 月份, 中国医学科学院肿瘤医院的预试验结果以及文献报道^[8], 这两个月间的患者数要少于其他月份, 若被随机抽取不能代表全年水平, 因而 1、2 月份不纳入抽样。使用定额抽样的方式确定抽样例数: 每家医院每年纳入病例数不少于 50 例, 10 年纳入总数不少于 500 例。如果随机指定年月的病案数少于 50 例, 则继续收集本年度除外 1、2 月份和指定月份的其他月份的病例资料, 直到收集满 50 例为止; 若指定某年月的病案数超过 50 例, 则必须纳入该月份所有的病例。

1.5 量表的设计

设计方法: 参考国内外既往研究的资料制定初表, 邀请流行病学专家、肿瘤病理专家、影像学专家、外科专家、内科治疗和放化疗专家进行讨论, 最后经

Table 1 The randomly selected month for clinical case review by year and by region

Region	Random number	Randomly selected month each year from 1999 to 2008											
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008		
North: Cancer Institute/ Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences	7	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8		
North-east: Liaoning Cancer Hospital	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Central: Second Xiangya Hospital, Central South University	4	6	7	8	9	10	11	12	3	4	5		
South: Sun Yat-sen University Cancer Center	3	5	6	7	8	9	10	11	12	3	4		
East: Zhejiang Cancer Hospital	5	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6		
North-west: First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	3		
South-west: Sichuan Cancer Hospital	6	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7		

过预调查后进行修订和改进并最终定稿。表格的条目以累积性条目为主,结合部分描述性条目。

量表内容:包括患者的基本情况、人口统计学特征、主要危险因素、临床查体结果、影像学诊断结果、手术治疗情况、放射治疗情况、化学治疗情况、内分泌治疗情况、靶向治疗情况以及病理诊断结果共 11 个问题模块(附录 1)。

1.6 数据收集、整理与统计

收集的数据统一录入到设计好的 Visual FoxPro 数据库中,为保证数据结果无误,所有数据录入两遍,并由中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所的专业人员对数据库核对两遍和进行逻辑核查。在核查过程中,专业人员随机抽取其中 5% 的病例对肿块大小、淋巴结转移数等关键调查项目进行复核。

将随机抽取月份的病例数乘以 12,估算该年该医院乳腺癌患者的总数,并与该院当年实际收治的乳腺癌患者总数进行比较;将各大区女性人口构成比与各大区实际收治患者数构成比进行比较;将各大区估算的乳腺癌患者构成比与各大区实际收治患者数构成比进行比较。对分类变量进行频数分布描述,对连续性变量则根据资料的分布情况,使用均数或中位数进行集中程度的描述。统计分析使用 SPSS 17.0 软件,所有 P 值均为双侧检验,检验显著性均采用 $\alpha=0.05$ 水平。

1.7 质量控制

所有医院都统一方法和标准,统一印制宣传手册、操作规范指南。对调查员进行统一培训,进行预调查,所有调查员必须完成 10 个合格的测试,才能参加正式的问卷摘录工作。所有操作(病案摘录、数据录入、审核修改等)都要签名确定。各个协作中心在数据摘录的一个月内,将数据库传输到中国医学科学院肿瘤医院进行核查,核查结果及时反馈回各协作中心。

各个协作中心项目负责人负责组织、督导调查全过程并进行全程质控,另设专人定期对各协作中心的摘录工作进行现场抽查。

要求量表的摘录条目完成率尽可能高,并说明摘录条目内容缺失的原因。

1.8 伦理审批

整个研究获得了伦理委员会的批准,并保证与研究相关的论文和发表刊物中不出现患者的个人信息。

2 结 果

根据抽样要求,所有协作单位都按统一标准和要求完成了量表摘录。七家医院合计摘录了 4 267 例乳腺癌患者的资料。56 例因各种原因被排除,其中 48 例患者未按照方案要求的月份抽取,7 例患者的病理诊断为乳腺良性病变,1 例患者由于未知项超过病例摘录表的 50%,最终 4 211 例患者的资料纳入分析。各协作中心的量表摘录合格率都在 95.00% 以上,总体资料合格率为 98.69%。

根据研究设计估算的乳腺癌 10 年累计病例数为 35 712 例,而医院上报实际收治患者总数为 45 200 例。从散点图上看,除华南地区以外,其他大区历年实际收治的病例数与研究估算的病例数十年来增长的趋势都是一致的(Figure 1)。

从七大区女性人口的分布以及 10 年累计实际收治的病例数分布来看:华北(19.15%)和华东(16.06%)两个女性人口所占比重较大的大区中,10 年累计实际收治的病例数也分别占七大区收治总数的 21.00% 和 19.35%;而另外两个女性人口大区华中(19.80%)、西南(15.05%)10 年累计实际收治的病例数仅占全国的 6.92% 和 7.43%。东北地区女性人口相对较少(8.42%),但 10 年累计实际收治的病例数却超出了全国的 25.82%;从 10 年累计实际收治的病例数分布和研究估算的病例数来看,两组在七大区之间的分布较接近(Table 2)。

Table 2 Distribution of female population,10-year accumulated actual and estimated breast cancer cases by region

Region	Female population [*]		Actual number of cases		Estimated number of cases	
	N	Proportion (%)	N1	Proportion (%)	N2	Proportion (%)
North	112189	19.15	9536	21.10	5652	15.83
North-east	49321	8.42	11670	25.82	9732	27.25
Central	116005	19.80	3127	6.92	3756	10.52
South	82824	14.13	5637	12.47	5628	15.76
East	94100	16.06	8745	19.35	6696	18.75
North-west	43388	7.40	3126	6.92	1956	5.48
South-west	88169	15.05	3359	7.43	2292	6.42
Total	585996	100.00	45200	100.00	35712	100.00

Note: * Source: China Statistical Yearbook 2008 (sampling ratio: 0.900‰);
N1:10-year accumulated actual number of breast cancer cases;
N2:10-year accumulated estimated number of breast cancer cases.

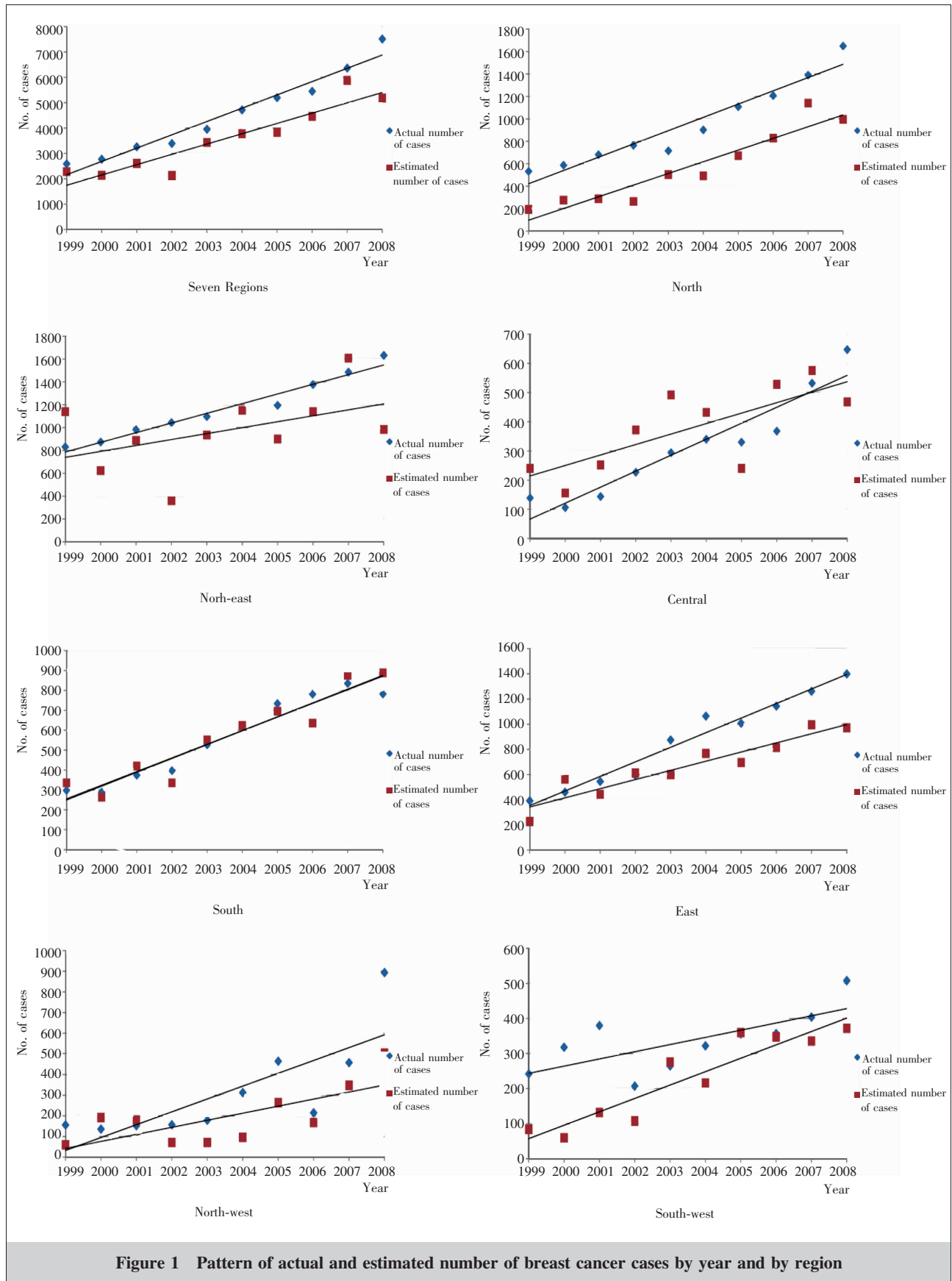


Figure 1 Pattern of actual and estimated number of breast cancer cases by year and by region

3 讨论

全国多中心的以医院为基础的女性原发性乳腺癌临床流行病学回顾研究是按七大区划分,将便利抽样和随机抽样相结合开展的全国性临床流行病学调查,最终纳入的病例数超过4 000例。本研究按照中国传统理念将中国划分为七大区,每个大区选择具有代表性的三级甲等肿瘤专科医院或综合医院抽取病例,尽量保证样本在病理特征、治疗方式和治疗效果等方面具有区域代表性。同时,通过研究分析可以发现,不同地区在肿瘤诊治方面存在的问题以及潜在的医疗需求,从而为决策者提供有效的基线信息,以便制定相应的肿瘤防治策略,并对医疗资源实施合理分配。

从分析的结果来看,各大区无论是实际收治还是研究估算的病例数10年间都呈连续增长的趋势,这与肿瘤登记的报道^[9-11]一致。华北、华南、华东和西北四个大区人口的分布与病例分布情况相似,所选的医院对各大区具有较好的代表性。东北、华中和西南地区的人口分布与病例分布差异较大,其中,东北地区的女性人口数仅占全国的8.42%,但其乳腺癌实际收治病例数却占全国的25.82%。造成该差异的可能原因包括:①该院收治的患者来源不仅仅限于该大区,可能还来自邻近大区;②该大区属乳腺癌高危地区,疾病负担重、就诊患者较多,是否属于乳腺癌高发区需要参考肿瘤登记资料;③该地区的乳腺癌诊断水平更高;④该地区乳腺癌患者的医疗可及性更高。华中和西南两个大区虽然女性人口数较多,但实际收治的乳腺癌病例数却相对较少。提示这两个大区可能是乳腺癌的低危地区,这些地区可能存在某些乳腺癌的保护因素。进一步的结论需要结合肿瘤登记和前瞻性研究结果。

本研究中,研究估算和实际收治病例数在绝对数量上存在一定的差异,估算的病例数明显少于实际收治的病例数。造成该差异的原因可能是各医院在登记该年实际收治的乳腺癌患者数量时,纳入了其他非原发的乳腺癌病例。虽然两组在绝对数量上存在差异,但在七大区中的分布很相似,说明研究设计中,以随机抽取月份的病例数乘以12的结果代表全年病例总数的设想具有一定合理性。

研究纳入的病例均为中国女性。该研究还具体报道了中国女性原发性乳腺癌的其他临床流行病学特征^[12]、病理特征^[13-16]、外科手术特征^[17]和放疗特征^[18,19],使医学界对中国女性原发性乳腺癌的临床流行病学特征和治疗现状有了全面的初步了解。

本研究的设计优势主要体现在:将便利抽样与随机抽样巧妙结合起来,既很大程度上节省了开展全国性研究所需的人力和物力成本,又使选择的样本对总体具有一定的代表性。局限性主要体现在:①由于没有选择综合条件较差的肿瘤医院的病例作为对照,所选的病例可能存在选择偏倚;②由于是回顾性的调查研究,研究数据的质量完全依赖于病历资料的完整性和准确性,因此很多信息存在缺失或不全;③由于纳入的病例仅为住院治疗病例,因此对乳腺癌的疾病负担可能存在估计不足的情况;④影响不同地区就诊人数的因素除了人口基数以外,还有很多其他相关因素,如影响就诊人数的医院规模。本研究仅要求是“三级甲等”医院,而未对病床数等医院收治规模作相应的收集和评价。如果在回顾调查的基础上进一步对病例进行前瞻性研究将是对该研究的进一步验证和补充。

综上,以医院为基础的全中国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查是第一个在全国范围内开展的肿瘤临床流行病学研究,研究结果显示十年间各大区医院乳腺癌患者诊疗人数的增加与肿瘤登记资料报道的乳腺癌发病趋势一致。乳腺癌的临床流行病学特征可作为我国现有女性乳腺癌肿瘤登记资料的补充。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [3] Dong ZW, Qiao YL, Li LD, et al. Report of Chinese cancer control strategy[J]. China Cancer, 2002, 11(5): 250-260. [董志伟, 乔友林, 李连弟, 等. 中国癌症控制策略研究报告[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(5): 250-260.]
- [4] Sobin L. Histological typing of breast tumors[M]. Geneva: International Agency for Research on Cancers, 1981.

- [5] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetic sol 4. of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003. 221–232.
- [6] Fleming ID, Phillips JL, Menck HR, et al. The National Cancer Data Base report on recent hospital cancer program progress toward complete American Joint Committee on Cancer/TNM staging[J]. Cancer, 1997, 80(12): 2305–2310.
- [7] Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging[J]. Bull Am Coll Surg, 2002, 87(7): 13–15.
- [8] Zhang XH. The analysis of OPD numbers in hospital along with the change of seasons[J]. Chinese Hospitals, 2005, 9(7): 70–71. [张秀花. 医院门诊数量季节波动分析[J]. 中国医院, 2005, 9(7): 70–71.]
- [9] Huang ZZ, Chen WQ, Wu CX, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China—a report from 32 Chinese cancer registries, 2003–2007[J]. Tumor, 2012, 32(6): 435–439. [黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况——全国 32 个肿瘤登记点 2003–2007 年资料分析报告[J]. 肿瘤, 2012, 32(6): 435–439.]
- [10] Shao ZM. The epidemiological status and trend of female breast cancer in China [A]. Fourth session of Sino-French breast cancer high-level academic forum collection [C]. Chongqing: Chinese Anti-cancer Association, Committee of Breast Cancer Society, Chongqing Association for Science and Technology, 2010. 25–26. [邵志敏. 中国女性乳腺癌流行现状及趋势分析[A]. 第四届中-法乳腺癌高级学术论坛论文集[C]. 重庆: 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 重庆市科学技术协会, 2010. 25–26.]
- [11] Yang L, Li LD, Chen YD, et al. Time trends, estimates and projects for breast cancer incidence and mortality in China [J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(6): 438–440. [杨玲, 李连弟, 陈育德, 等. 中国乳腺癌发病死亡趋势的估计与预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(6): 438–440.]
- [12] Li J, Zhang BN, Fan JH, et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999–2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 364.
- [13] Zheng S, Bai JQ, Li J, et al. The pathologic characteristics of breast cancer in China and its shift during 1999–2008: a national-wide multicenter cross-sectional image over 10 years [J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2622–2631.
- [14] Yang HJ, Yu XF, He XM, et al. Age interactions in breast cancer: an analysis of a 10-year multicentre study in China [J]. J Int Med Res, 2012, 40(3): 1130–1140.
- [15] Wang Q, Li J, Zheng S, et al. Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 122.
- [16] Zheng S, Song QK, Zhao L, et al. Characteristics of mammary Paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999–2008[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 1887–1893.
- [17] Zhang BN, Zhang B, Tang ZH, et al. 10-year changes and development of surgical treatment for breast cancer in China [J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(8): 582–587. [张保宁, 张斌, 唐中华, 等. 中国乳腺癌手术治疗 10 年的发展及变迁[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 582–587.]
- [18] Wang SL, Li YX, Zhang BN, et al. Epidemiologic study of radiotherapy use in China in patients with breast cancer between 1999 and 2008 [J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(1): 47–52.
- [19] Wang SL, Li YX, Zhang BN, et al. Epidemiologic study of radiotherapy use in China in patients with breast cancer between 1999 and 2008[J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(1): 47–52.