

不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险及其时间分布规律*

刘玲玲^{1,2} 林芳^{1,2} 韩耀风^{1,2} 安汉祥^{3△} 方亚^{1,2△}

【摘要】目的 探讨不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险及其时间分布规律。方法 收集 345 名 2004 年 1 月 1 日-2012 年 12 月 31 日于厦门市某三甲医院手术治疗的女性乳腺癌患者资料,根据免疫组化结果将乳腺癌分成 Luminal A、Luminal B、BCL 和 Her-2/neu 4 种分子分型,随访其复发转移情况,末次随访时间为 2014 年 9 月 30 日。用寿命表法估计不同分子分型乳腺癌患者未复发转移生存率和复发转移风险,同时用 log-rank 检验进行组间比较,进一步地,采用 Cox 回归分析其复发转移的影响因素。结果 术后总复发转移率为 36.5%,Her-2/neu、Luminal B、Luminal A 和 BCL 型患者的复发转移率依次为 47.89%、35.26%、32.10% 和 29.73%。单因素和多因素结果均表明,分子分型影响患者术后复发转移($P < 0.05$),Her-2/neu 型患者的术后复发转移风险最高,是 Luminal A 的 2.27 倍($P < 0.05$)。BCL 型的术后复发转移风险呈三峰分布,其余均为双峰型;Her-2/neu 和 BCL 型首次高峰出现在术后第 1 年,Luminal A 和 Luminal B 型则为第 2 年;4 种分型的另一高峰为术后第 5 年;BCL 型在术后第 3 年还出现一次小高峰。结论 分子分型对乳腺癌术后复发转移具有预测价值,且不同分子分型患者术后复发转移风险不同,其时间分布呈一定规律性。

【关键词】 乳腺癌 分子分型 复发转移 风险 时间分布

The Time-distribution of Breast Cancer Recurrence after Surgery in Different Molecular Subtypes

Liu Lingling, Lin Fang, Han Yaofeng et al (School of Public Health, Xiamen University (361102), Xiamen)

【Abstract】 Objective To evaluate the risk and probe time-distribution of breast cancer recurrence in difference molecular subtypes. **Methods** A total of 345 breast cancer women who accepted surgery at a hospital in Xiamen between January 2004 and December 2012 were classified by immunohistochemical assays into four molecular subtypes as follows: Luminal A、Luminal B、BCL and Her-2/neu. All patients were followed up until September 30. Data on recurrence or metastasis were collected. Life table analysis was used to calculate disease-free survival rates and recurrence or metastasis risk. The survival rates among different molecular subtypes were compared by log-rank test. Furthermore, Cox proportional hazard regression model was used to determine prognostic factors. **Results** The total rate of recurrence or metastasis was 36.5%, Her-2/neu、Luminal B、Luminal A and BCL were 47.89%、35.26%、32.10% and 29.73%. Univariate and multivariate analysis results showed that significant differences in recurrence or metastasis were found among four molecular subtypes ($P < 0.05$), Her-2/neu was more likely to occur recurrence or metastasis, which risk was 2.27 than Luminal A ($P < 0.05$). There were three peaks in recurrence and metastasis curve of BCL, while others were two peaks; Her-2/neu appeared first peak at first year after surgery, Luminal A and Luminal B at second year; There was a peak occurred at fifth year of all subtypes; BCL appeared a peak at third year. **Conclusion** Molecular subtypes of breast cancer was an important prognostic factor. Recurrence or metastasis rate was varied with molecular subtype and took on some characteristics. Patients with Her-2/neu or BCL were in higher relapse risk than others, whose recurrence and metastasis were occurred earlier. Clinicians should develop individualized intervention plans according to molecular subtypes in order to reduce recurrence.

【Key words】 Breast cancer; Molecular subtype; Recurrence or metastasis; Risk; Time distribution

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,已成为全球恶性肿瘤的第五位死因^[1],发病率在我国女性恶性肿瘤中居首位^[2],每 10 万人中有 35~45 人患乳腺癌^[3]。目前该病治疗以手术为主,但术后复发转移是治疗失败的主要原因,严重威胁患者健康,有数据表明,我国女性乳腺癌患者术后复发转移率高达 5%~30%^[4],且大多发生在术后 2 年内^[5]。研究证明乳腺癌复发转移风险与组织学类型和病理分期相关,但临床研究发

现即使组织学类型和病理分期相同的患者,其预后也有较大的差异^[6]。分子分型是随着现代生物学治疗理念发展起来的生物学分型,能较好反映肿瘤的生物行为,2011 年 St Gallen 国际乳腺癌会议提出乳腺癌的分子分型与其预后相关,但国内尚缺乏不同分子分型乳腺癌患者的术后复发转移风险及其时间分布研究。因此本文通过收集厦门市某三甲医院乳腺癌手术患者信息,了解不同分子分型乳腺癌患者的术后复发转移情况及时间分布规律,分析分子分型对术后复发转移的影响,为制定个体化干预方案提供依据。

* 基金项目:厦门市科技计划项目(3502Z20143006)

1. 厦门大学公共卫生学院(361102)
2. 卫生技术评估福建省高校重点实验室
3. 厦门大学附属第一医院肿瘤科

△通信作者:方亚,E-mail:fangya@xmu.edu.cn;安汉祥 anhanxiang@yahoo.com

资料与方法

1. 资料来源

本研究资料来源于 2004 年 1 月 1 日 - 2012 年 12 月 31 日在厦门市某三甲医院接受手术治疗的女性乳腺癌患者。纳入标准: 经病理组织学确诊; 原发病灶已进行乳腺癌根治术、改良根治术、保乳术等; 信息完整, 可以进行术后随访。排除初诊时已发生远处转移者。

2. 收集方法

由 2 名调查员摘录所有符合纳入排除标准的患者病案信息, 并相互核查。摘录内容有患者基本信息、疾病情况、治疗情况、术后复发转移情况等。其中基本信息包括首诊年龄、乳腺癌家族史、首诊时是否绝经等; 疾病情况包括肿瘤原发灶分期(T 分期)、肿瘤直径、N 分期、雌激素受体(ER) 表达、孕激素受体(PR) 表达、表皮生长因子受体 2(HER - 2) 表达等; 治疗情况包括手术方式、术后是否化疗、术后是否放疗等; 术后复发转移情况包括是否发生复发或转移、复发或转移时间等。依据 Goldhirsch A^[7] 等分类标准, 按免疫组化结果(ER、PR 和 HER - 2 的表达) 将乳腺癌分为 4 种分子类型: Luminal A 型、Luminal B 型、Her - 2/neu 型和 BCL 型(表 1)。

表 1 乳腺癌分子分型分类依据

分子分型	免疫组化结果
Luminal A 型	ER(+)、PR(+)、HER - 2(-)
Luminal B 型	ER(+)、PR(+)、HER - 2(+)
Her-2/neu 型	ER(-)、PR(-)、HER - 2(+)
BCL 型	ER(-)、PR(-)、HER - 2(-)

3. 随访

通过复诊或电话等方式对纳入对象进行随访, 包括术后是否复发转移及其发生时间、诊断方式等; 以患

者手术之日为随访起点, 出现复发转移为随访终点, 以失访、死亡及随访结束时未发生复发转移为截尾数据; 末次随访日期为 2014 年 9 月 30 日。

4. 统计分析

用寿命表法估计未复发转移生存率和复发转移风险, 用 log - rank 检验进行组间比较, 根据文献^[8-9] 选定 N 分期、T 分期、肿瘤家族史、绝经、首诊年龄、手术方式、术后化疗和术后放疗等混杂因素后, 用 Cox 回归模型探索分子分型对术后复发转移的影响; 用 Excel 2010 录入和整理数据, 统计分析在 SPSS 20.0 软件中完成, 检验水准 α 取 0.05。

结 果

1. 患者基本情况

共收集 345 例乳腺癌患者信息, 以 Luminal B 型居多, 占 45.21%, 其次是 Luminal A 型(23.48%) 和 Her - 2/neu 型(20.58%), BCL 型最少(10.72%); 患者平均首诊年龄为 47.92(21 ~ 85) 岁, 肿瘤直径小于 5cm 患者占多数(87.0%), T 分期集中在 T₂ 期(49.3%) 和 T₁ 期(31.6%); 中位随访时间为 52.8(1 ~ 137) 月; 79.7% 患者采用改良根治术, 91.3% 患者进行术后化疗, 仅 42.6% 患者采用术后放疗; 126 例患者术后发生复发转移, 复发转移率为 36.5%, Her - 2/neu 型、Luminal B 型、Luminal A 型和 BCL 型的术后复发转移率依次为 47.89%、35.26%、32.10% 和 29.73%。不同分子分型患者在肿瘤直径、T 分期等特征分布上差异有统计学意义(P < 0.05), 详见表 2。

表 2 不同分子分型乳腺癌术后患者的基本情况 n(%)

变量	Luminal A(n = 81)	Luminal B(n = 156)	Her-2/neu(n = 71)	BCL(n = 37)	合计	χ^2	P	
首诊年龄(岁)	<40	16(19.8)	29(18.6)	16(22.5)	11(29.7)	72(20.9)	2.43	0.488
	≥40	65(80.2)	127(81.4)	55(77.5)	26(70.3)	273(79.1)		
肿瘤直径(cm)	<2.0	44(54.3)	60(38.5)	15(21.1)	9(24.3)	128(37.1)	21.54	<0.001
	2.0 ~	31(38.3)	74(47.4)	44(62.0)	23(62.2)	172(49.9)		
	5.0 ~	6(7.4)	22(14.1)	12(16.9)	5(13.5)	45(13.0)		
T 分期	T ₁	37(45.7)	47(30.1)	15(21.1)	10(27.0)	109(31.6)	20.17	0.018
	T ₂	33(40.7)	80(51.3)	36(50.7)	21(56.8)	170(49.3)		
	T ₃	10(12.32)	17(10.9)	13(18.3)	6(16.2)	46(13.3)		
	T ₄	1(1.2)	12(7.7)	7(9.9)	0(0.0)	20(5.8)		
N 分期	N0	47(58.0)	77(49.4)	33(46.5)	22(59.5)	179(51.9)	5.13	0.823
	N1	19(23.5)	44(28.2)	19(26.8)	8(21.6)	90(26.1)		
	N2	9(11.1)	19(12.2)	8(11.3)	3(8.1)	39(11.3)		
	N3	6(7.4)	16(10.3)	11(15.5)	4(10.8)	37(10.7)		
肿瘤家族史	无	78(96.3)	153(98.1)	69(97.2)	36(97.3)	336(97.4)	0.68	0.877
	有	3(3.7)	3(1.9)	2(2.8)	1(2.7)	9(2.6)		
绝经	否	31(38.3)	60(38.5)	30(42.3)	13(35.1)	134(38.8)	0.58	0.900
	是	50(61.7)	96(61.5)	41(57.7)	24(64.9)	211(61.2)		
手术方式	改良根治术	65(80.2)	125(80.1)	58(81.7)	27(73.0)	275(79.7)	9.55	0.388
	保乳术	8(9.9)	10(6.4)	9(12.7)	3(8.1)	30(8.7)		
	根治术	2(2.5)	10(6.4)	1(1.4)	4(10.8)	17(4.9)		
	其他	6(7.4)	11(7.0)	3(4.2)	3(8.1)	25(6.6)		
术后化疗	否	9(11.1)	12(7.7)	5(7.0)	4(10.8)	30(8.7)	1.25	0.742
	是	72(88.9)	144(92.3)	66(93.0)	33(89.2)	315(91.3)		
术后放疗	否	55(67.9)	85(54.5)	40(56.3)	18(48.6)	198(57.4)	5.39	0.146
	是	26(32.1)	71(45.5)	31(43.7)	19(51.4)	147(42.6)		

2. 乳腺癌术后复发转移影响因素

log-rank 检验结果显示,分子分型对患者术后复发转移有影响($P < 0.05$),详见表 3。在控制混杂因素后,不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险有差异

($P < 0.05$) 其中 Her-2/neu 型患者的术后复发转移风险最高,是 Luminal A 的 2.27 倍($P < 0.05$)。此外,Cox 回归结果还显示 N 分期、T 分期、首诊年龄和术后放疗是乳腺癌术后复发转移的影响因素,详见表 4。

表 3 不同分子分型乳腺癌患者术后复发转移的 log-rank 检验结果

分子分型	总例数	复发转移例数	复发转移率(%)	未复发转移生存时间(月)			χ^2	P
				P_{25}	P_{50}	P_{75}		
Luminal A 型	81	26	32.10	-	-	56	10.71	0.013
Luminal B 型	156	55	35.26	-	104	38		
Her-2/neu 型	71	34	47.89	127	69	23		
BCL 型	37	11	29.73	-	-	38		

表 4 乳腺癌术后复发转移的 Cox 回归结果

变量	B	HR	95% 置信区间		P
			下限	上限	
分子分型	-	-	-	-	0.025
Luminal A 型	-	1	-	-	-
Luminal B 型	0.25	1.28	0.78	2.15	0.320
Her-2/neu 型	0.82	2.27	1.29	3.95	0.005
BCL 型	0.42	1.51	0.71	3.29	0.277
N 分期	0.66	1.94	1.61	2.33	<0.001
T 分期	0.47	1.60	1.26	2.04	<0.001
肿瘤家族史	0.52	0.60	0.15	2.57	0.503
绝经	-0.28	0.73	0.50	1.17	0.222
首诊年龄	0.87	2.44	1.49	3.87	<0.001
手术方式	0.07	1.08	0.58	2.07	0.463
术后化疗	-0.55	0.60	0.30	1.12	0.104
术后放疗	-0.69	0.50	0.32	0.78	0.002

3. 术后复发转移风险时间分布曲线

(1) 总复发转移风险时间分布曲线。乳腺癌患者术后复发转移风险呈双峰分布,分别出现在术后第 2 年和第 5 年,且前者峰值(0.88%)高于后者(0.79%),详见图 1。

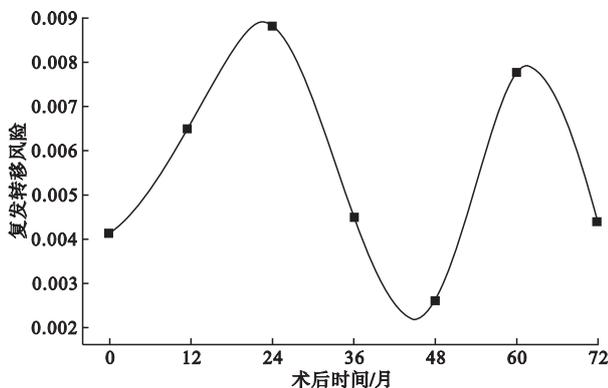


图 1 乳腺癌患者术后复发转移风险时间分布

(2) 不同分子分型乳腺癌患者术后复发转移风险时间分布曲线。图 2 显示,Luminal A、Luminal B 和 Her-2/neu 型患者的术后复发转移风险呈双峰分布,而 BCL 型出现 3 个峰值。Luminal A 和 Luminal B 型的首次高峰出现在术后第 2 年,而 Her-2/neu 和 BCL 型则提早发生在术后第 1 年,Her-2/neu、Luminal B、BCL 和 Luminal A 型的峰值依次为 1.31%、1.19%、

0.91% 和 0.56%。4 种分型的另一复发转移高峰集中在术后第 5 年,峰值分别为 1.16%、0.96%、0.69% 和 0.65%。且 BCL 型在术后第 3 年还出现了一个复发转移小高峰,峰值介于首次高峰和第三次高峰之间,为 0.70%。

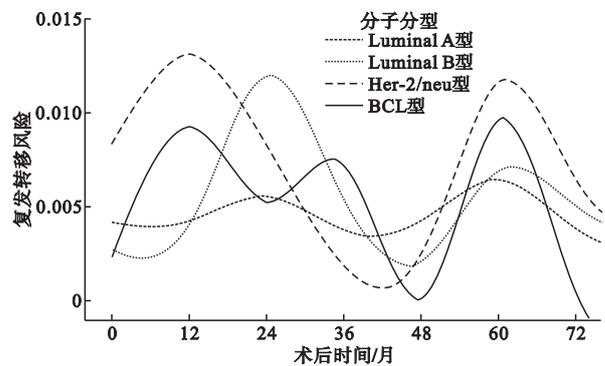


图 2 不同分子分型乳腺癌患者术后复发转移风险时间分布

讨 论

乳腺癌具有高度异质性,目前有多种危险评估方案,如美国国立卫生研究院标准、Nottingham 预后指数、Adjuvant Online、St Gallen 标准等,皆是通过年龄、肿瘤分期、组织学分类和分级、脉管浸润、ER、PR 及 Her-2 等临床和病理参数进行预测,然而研究^[10]表明,解剖学分期和组织学分类已不能满足临床诊治需

求。同时研究发现,由多种标记物组合产生的分子分型^[11],能精确反映患者肿瘤生物学特征,利于判断预后和选择个性化治疗方案^[10]。本研究从临床角度印证了分子分型对乳腺癌术后复发转移的预测价值。首先 Her-2/neu 型、Luminal B 型、Luminal A 型和 BCL 型的术后复发转移率不同,各为 47.89%、35.26%、32.10% 和 29.73%;其次是未复发转移生存时间不同,Luminal A 型最长,Luminal B 型和 BCL 型次之,Her-2/neu 型最短;再次,在控制 N 分期、T 分期、首诊年龄、肿瘤家族史、绝经、术后放疗和术后化疗等因素作用后,各分子分型的术后复发转移风险有差异,Her-2/neu 型、BCL 型、Luminal B 型和 Luminal A 型的风险比(HR)各为 2.27、1.51、1.28 和 1。多项研究发现分子分型与乳腺癌手术预后有关,如耿其荣等^[12]认为,由于肿瘤分化较 Luminal A 型和 Luminal B 型差,Her-2/neu 型和 BCL 型患者的预后更为不良;Mi-Jung Kim 等^[13]的研究也发现 4 种分子分型患者的复发风险由高到低的顺序为 Her-2/neu、BCL、Luminal B 和 Luminal A 型。

本研究结果显示乳腺癌术后复发转移呈双峰分布,首次高峰出现在术后第 2 年,第二次高峰在术后第 5 年,前者峰值略高于后者,这与 Demicheli^[14]和韩耀风^[4]等结论一致。乳腺癌术后复发转移风险的双峰分布由 Demicheli 等^[14]于 1996 年首次提出,其在进一步研究中揭示乳腺癌复发模式本质上是多峰分布,并建立了用以解释复发产生原因的肿瘤休眠细胞假说^[15],即在乳腺癌临床前期,肿瘤细胞或无血管的微小转移处于休眠状态,而手术切除原发灶、炎症反应等因素会导致休眠的细胞复苏、增殖形成转移灶,但国内尚无关于不同分子分型患者的术后复发转移风险时间分布规律的报道。

本研究结果提示不同分子分型的乳腺癌患者术后复发转移风险呈现一定规律性和差异性。从波峰数量来看,与总复发转移风险相似,Luminal A 型、Luminal B 型和 Her-2/neu 型呈双峰分布,但 BCL 型呈三峰分布,提示 BCL 型的术后复发转移可能存在不同的机制,尚需进一步研究。从峰值来看,总复发转移风险曲线的两次峰值各为 0.88% 和 0.79%,首次峰值略低于韩耀风^[5]等研究(约为 1.2%)。原因可能是本研究的肿瘤直径≤5cm 的患者较多(87.0%),有报道^[5]显示肿瘤直径≤5cm 患者的首次复发峰值(约为 0.9%)明显低于>5cm 患者(约为 3.0%)。与总复发转移风险曲线相比,Her-2/neu、BCL 和 Luminal B 型的首次峰值较高,而 Luminal A 型较低;Her-2/neu 和 BCL 型第 5 年的峰值较高,而 Luminal A 和 Luminal B 型较低。从出现高峰时间来看,Luminal A 和 Luminal B 型的首次高峰为术后第 2 年,但 Her-2/neu 和 BCL 型

提前至术后第 1 年,4 种分型的另一复发转移高峰皆集中在术后第 5 年,且 BCL 型在术后第 3 年还有一次小高峰。现有研究^[5,16-17]普遍认为乳腺癌术后复发转移第一次高峰为术后第 2 年,但本研究发现 Her-2/neu 型和 BCL 型的首次高峰比 Luminal A 型和 Luminal B 型提早 1 年。首次高峰提早的原因可能与 ER 表达状态不同而引起的休眠期长短有关,国外研究表明 ER 阴性患者的休眠期较 ER 阳性患者短,前者首次复发转移高峰发生在术后第 1 年,后者则于第 2 年才达到峰值^[17],而 Her-2/neu 和 BCL 型患者 ER 表达为阴性,而 Luminal A 和 Luminal B 型的 ER 表达为阳性。

综上所述,分子分型对乳腺癌术后复发转移具有预测价值,Her-2/neu 型和 BCL 型患者的术后复发转移风险较高;不同分子分型的乳腺癌患者术后复发转移风险呈现一定规律性,术后关注重点第 1 年为 Her-2/neu 和 BCL 型,第 2 年为 Luminal A 和 Luminal B 型,第 3 年为 BCL 型,第 5 年 4 种分子分型均需关注。建议临床医生根据分子分型制定个体化术后干预方案,加强随访,降低患者术后复发转移。

参 考 文 献

[1] 李春晖,宇传华. 1990-2009 年中国女性乳腺癌死亡趋势的 APC 模型分析. 中国卫生统计 2015(3):393-395.
 [2] 赫捷,赵平,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报. 北京:军事医学科学出版社 2012.
 [3] 方良玉,王建宁. 乳腺癌患者生存质量干预研究进展. 护理管理杂志 2010,10(9):649-651.
 [4] 胡洪林,敖睿,朱学强,等. 乳腺癌术后胸壁复发 39 例临床分析. 中国癌症杂志 2006,16(3):223-225.
 [5] 韩耀风,王琦琦,方亚. 女性乳腺癌术后复发风险的时间分布规律. 中国卫生统计 2011,28(6):661-664.
 [6] 张英军,吴君心,侯如蓉. 乳腺癌的分子分型. 实用癌症杂志, 2012,27(1):98-100.
 [7] Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al. Strategies for sub-types-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011,22(8):1736-1747.
 [8] 王立泽,欧阳涛,王天峰,等. 乳腺癌保乳治疗后局部复发的临床研究. 中华外科杂志 2010,48(24):1851-1854.
 [9] 耿文文,张斌,梁新瑞,等. 年龄对保乳术后局部复发风险的影响. 肿瘤 2012,32(12):1009-1014.
 [10] 李挺. 乳腺癌分子分型及临床意义. 中国实用外科杂志, 2011,31(10):952-954.
 [11] van de Vijver M J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. Virchows Archiv 2014,464(3):283-291.
 [12] 耿其荣,刘冬耕,史艳侠,等. 浸润性乳腺癌近似分子亚型的临床意义. 中山大学学报:医学科学版 2009,30(4):458-462.
 [13] Kim M,Ro JY,Ahn S,et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. Human pathology, 2006,37(9):1217-1226.

(下转第 14 页)

连续校正方法计算的率差置信区间估计为 $[-7.62\% \ 8.00\%]$ 。

表 1 调用% ratediff 宏获得三种方法下两组率差点估计和置信区间估计

Obs	method	n1	a1	p1	n2	a3	p2	d	L_diff	u_diff
1	Miettinen Nurminen(仅限两组均为 100%)	59	59	1	56	56	1	0	-6.16	6.47
2	Newcombe	59	59	1	56	56	1	0	-6.11	6.42
3	Newcomber 连续校正	59	59	1	56	56	1	0	-7.62	8.00

研究者可以根据试验预先设定的评价方法选择恰当的一种 结合临床和统计评价标准判断试验研究假设是否成立。

讨 论

率差置信区间估计最常用的方法是 CMH(Cochran-Mantel Haenszel) 法^[5 9-11], 但该方法对于两组率同为 0% 或 100% 的情况无法进行置信区间估计, 应用中虽然有将 0% 或 100% 用接近的数据替代(如 0.5% 或 99.5%) , 但毕竟导致数据失真 不宜提倡。

从实例看, Miettinen Nurminen 法和 Newcombe 法的结果相近, 而校正 Newcombe 法的结果最为保守, 且精度较差。关于这三种方法的统计性能究竟如何, 尚有待我们进一步的研究予以明确^[9-11]。

参 考 文 献

[1] Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates Stat Med, 1985, 4(2): 213-226.

[2] Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med, 1998, 17(8): 873-890.

[3] Newcombe RG. Improved confidence intervals for the difference between binomial proportions based on paired data. Statist. Stat Med, 1998, 17(6): 2635-2650.

[4] Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. Stat Med, 1998, 17(8): 857-872.

[5] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff - Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. (2007-03-13) <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071148.htm>

[6] SAS Institute Inc. SAS/IML® 9.2 User's Guide. Second Edition. Cary, North Carolina, USA: SAS Institute Inc 2009.

[7] Barker N. A Practical Introduction to the Bootstrap Using the SAS System. Heidelberg 2005.

[8] Mehrotra D, Railkar R. Minimum risk weights for comparing treatments in stratified binomial trials. Statistics in Medicine, 2000, 19: 811-825.

[9] 张高魁. 阳性药对照临床试验有效性的可信区间评价方法. 中华临床药学 2005, (5): 389-391.

[10] 刘沛. 总体率可信区间计算的一次近似法及其特征. 中国卫生统计 2004, 21(5): 297-299.

[11] 刘沛. 四种方法计算总体率可信区间的比较研究. 中国卫生统计 2005, 22(6): 354-358.

(责任编辑: 郭海强)

(上接第 10 页)

[14] Demicheli R, Abbattista A, Miceli R, et al. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. Breast cancer research and treatment, 1996, 41(2): 177-185.

[15] Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, et al. Tumor dormancy and surgery-driven interruption of dormancy in breast cancer: learning from failures. Nature Clinical Practice Oncology, 2007, 4(12): 699-710.

[16] 周力恒, 殷文瑾, 陆劲松, 等. 乳腺癌患者术后不同部位复发转移的风险分布. 中国癌症杂志 2008, 18(2): 124-127.

[17] Demicheli R, Biganzoli E, Ardoino I, et al. Recurrence and mortality dynamics for breast cancer patients undergoing mastectomy according to estrogen receptor status: different mortality but similar recurrence. Cancer science 2010, 101(3): 826-830.

(责任编辑: 郭海强)