

乳腺癌患者内分泌治疗依从性的影响因素分析

廖瑜玲

惠州市第一人民医院,广东 惠州 516001

摘要: **目的** 探究激素受体阳性(ER+)和(或)孕激素阳性(PR+)乳腺癌患者内分泌治疗影响依从性的相关因素。 **方法** 选取 2014 年 8 月—2018 年 8 月在惠州市第一人民医院诊断为 ER+和(或)PR+乳腺癌女性患者 369 例,利用自制一般情况调查问卷和治疗依从性量表(MMAS-8)通过电话随访或复查方式对患者进行调查。分析患者停药原因及出现副反应的情况,并通过单因素检验和多因素 logistic 回归分析影响乳腺癌患者内分泌治疗依从性的相关因素。 **结果** 共获取有效病例 286 人,有效率 77.5%。坚持服药 ≥ 1 年的患者有 257 例(89.9%),坚持服药 ≥ 2 年的患者有 227 例(79.4%),坚持服药 ≥ 3 年的患者有 212 例(74.1%),坚持服药 ≥ 4 年的患者有 199 例(69.6%),坚持服药 5 年的患者有 175 例(61.2%)。根据 MMAS-8 量表,依从性好者 152 例(53.1%),依从性中等者 79 例(27.6%),依从性差者 55 例(19.2%),疗效不佳、缺乏指导和副反应是导致患者未坚持服用药物的主要原因。140 例患者出现副反应,其中消化道反应、骨关节痛、子宫内膜增厚为主要副反应。单因素分析显示不同年龄($\chi^2=13.242, P=0.010$),文化程度($\chi^2=19.189, P=0.001$),合并症($\chi^2=20.863, P=0.000$),家庭月收入($\chi^2=12.711, P=0.002$),副反应($\chi^2=11.181, P=0.004$)患者口服内分泌治疗药物依从性差异有统计学意义。多因素分析显示,年龄越大(≥ 50 岁; $OR=3.146$;40~岁; $OR=3.483$)、文化程度越低(小学及以下; $OR=5.900$;中学; $OR=2.630$)、合并症($OR=6.740$)、家庭月收入低($OR=1.861$)、副反应($OR=3.418$)是乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性较差的独立危险因素。 **结论** 年龄、文化程度、合并症、家庭月收入、副反应是乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的影响因素,应针对上述因素加强对患者的心理和用药指导,提高患者依从性。

关键词: 乳腺癌;内分泌治疗;依从性;影响因素

中图分类号: R655.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)10-1229-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.10.019

乳腺癌是全球女性最常见的癌症种类,近年来发病率呈上升趋势。内分泌治疗仍是激素受体阳性(ER+)患者的标准治疗方案。乳腺癌内分泌治疗是一个需要患者长期坚持的过程,治疗依从性差与预后不良和较高卫生保健成本相关,而影响患者服药行为因素较多,如年龄、种族、认知障碍、手术类型、化疗、副作用等,有研究表明大约 30%~60% 的病人存在依从性较差的问题^[1],而在临床治疗中,约有 25% 的患者不能坚持或停止治疗^[2]。为提高乳腺癌患者服药依从性,延长患者生存期,本研究对本院接受内分泌治疗的 ER+和(或)孕激素阳性(PR+)乳腺癌患者依从性进行统计,分析影响患者治疗依从性的因素和主要原因。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2014 年 8 月—2018 年 8 月在惠州市第一人民医院诊断为乳腺癌的女性患者 369 例,纳入标准:(1)经病理检查确认为乳腺癌的女性患者;(2)免疫组化 ER+和(或)PR+阳性;(3)临床资料和病

史完善。排除标准:(1)随访失败者;(2)随访期间死亡者;(3)非初次治疗者。本研究随访共获取有效病例 286 人,有效率 77.5%。

1.2 研究方法 采用自制调查问卷和 8 条目 Morisky 治疗依从性量表(MMAS-8)^[3]对患者进行电话随访或电话随访时进行问卷调查。随访从 2014 年 8 月 1 日开始直到 2018 年 8 月 31 日结束,上半年 1 次,下半年 2 次,以下半年随访结果作为评估依据。同一时期电话随访在三个不同日期拨打 3 次,如不能接通,视为随访失败。如患者或其家属不配合,也视为随访失败。完成 5 年随访的病例纳入研究。

1.2.1 自制调查问卷内容 问卷内容:患者年龄、文化程度、合并症、手术方式、生活自理情况、家庭收入等。同时调阅患者病史资料,记录 TNM 分期,人表皮生长因子受体-2(HER2)阳性或阴性情况。TNM 分期根据 AJCC 乳腺癌临床 TNM 分期第 7 版进行^[4]。

1.2.2 MMAS-8 由 2 名医学英语专业人员根据 Morisky 等^[3]编写的英文版 MMAS-8 翻译为中文初版,再经另一名医学英语专业人员将中文初版翻译为英文,并与原版比较,调试修改后,形成最终 MMAS-8 中文版。量表总分 8 分,患者得分 8 分视为依从性好,6~8 分视为依从性中等,低于 6 分视为依从性差。

基金项目: 惠州市科技计划项目(20160802)

作者简介: 廖瑜玲(1979-),女,广东梅州人,副主任医师,研究方向:乳腺良恶性肿瘤诊治。

1.3 内分泌治疗药物 本研究患者使用的内分泌药物包括:(1)枸橼酸他莫昔芬,每日一次,每次 20 mg;(2)法乐通,每日一次,每次 60 mg;(3)枢瑞,每日一次,每次 60 mg。

1.4 统计学分析 本研究统计学分析用 SPSS 22.0 软件完成,计数资料用例数(%)表示,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。采用 χ^2 检验及多因素 logistic 回归分析影响乳腺癌患者内分泌治疗依从性的相关因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性 对 286 例完成 5 年随访的 ER 阳性和(或)PR 阳性乳腺癌患者进行问卷随访调查,坚持服用一种药物 ≥ 1 年的患者有 257 例(89.9%),坚持服用一种药物 ≥ 2 年的患者有 227 例(79.4%),坚持服用一种药物 ≥ 3 年的患者有 212 例(74.1%),坚持服用一种药物 ≥ 4 年的患者有 199 例(69.6%),坚持服用一种药物 5 年的患者有 175 例(61.2%)。服用持续平均持续时间为($1\,423.5 \pm 443.5$)d。根据 MMAS-8 量表,依从性好者 152 例(53.1%),依从性中等者 79 例(27.6%),依从性差者 55 例(19.2%)。

2.2 乳腺癌患者未坚持口服内分泌治疗药物主要原因 对 79 例依从性中等和 55 例依从性较差患者停药主要原因进行调查,疗效不佳、缺乏指导和副反应是导致患者未坚持服用药物的主要原因,见表 1。

表 3 影响乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的单因素分析($n, \%$)

项目	分类	例数	依从性好	依从性中等	依从性差	χ^2 值	P 值
年龄(岁)						13.242	0.010 *
	<40	38	30(78.9)	5(13.2)	3(7.9)		
	40~	151	76(50.3)	47(31.1)	28(18.5)		
	50~	97	46(47.4)	27(27.8)	24(24.7)		
文化程度						19.189	0.001 *
	大学及以上	52	36(69.2)	9(17.3)	7(13.5)		
	中学	161	89(55.3)	37(23.0)	35(21.7)		
	小学及以下	73	27(37.0)	33(45.2)	13(17.8)		
合并症						20.863	0.000 *
	有	60	17(28.3)	22(36.7)	21(35.0)		
	无	226	135(59.7)	57(25.2)	34(15.0)		
手术方式						7.431	0.283
	根治术	60	32(53.3)	18(30.0)	10(16.7)		
	改良根治术	148	71(48.0)	47(31.8)	30(20.3)		
	保乳根治术	31	21(67.7)	6(19.4)	4(12.9)		
	单切	47	28(59.6)	8(17.0)	11(23.4)		
生活自理情况						5.938	0.430
	独立	238	122(51.3)	65(27.3)	51(21.4)		

表 1 乳腺癌患者未坚持口服内分泌治疗药物主要原因

原因	人数	比例(%)
缺钱	9	6.7
疾病进展	10	7.5
疗效不佳	24	17.9
缺乏指导	40	29.9
副反应	47	35.1
其他	4	3.0

2.3 乳腺癌患者口服内分泌治疗药物后副反应分析 对 286 例患者服用内分泌治疗药物后副反应情况进行调查,共 140 例患者出现一种或多种副反应,占 48.95%。其中有消化道反应、骨关节痛、子宫内膜增厚为主要副反应,见表 2。

表 2 乳腺癌患者口服内分泌治疗药物后副反应情况

副反应	人数	比例(%)
消化道反应	40	14.0
乏力	36	12.6
失眠	7	2.4
体重增加	17	5.9
子宫内膜增厚	31	10.8
骨关节痛	50	17.5
骨质疏松	19	6.6

2.4 影响乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的单因素分析 对 286 例乳腺癌患者临床资料进行分析,发现年龄($\chi^2 = 13.242, P = 0.010$),文化程度($\chi^2 = 19.189, P = 0.001$),合并症($\chi^2 = 20.863, P = 0.000$),家庭月收入($\chi^2 = 12.711, P = 0.002$),副反应($\chi^2 = 11.181, P = 0.004$)是影响患者口服内分泌治疗药物依从性的因素,见表 3。

续表 2

项目	分类	例数	依从性好	依从性中等	依从性差	χ^2 值	P 值
家庭月收入(元)	轻度依赖	35	21(60.0)	10(28.6)	4(11.4)	12.711	0.002 *
	中度依赖	12	8(66.7)	4(33.3)	0(0.0)		
	重度依赖	1	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)		
	3 000~	217	128(59.0)	54(24.9)	35(16.1)		
	<3 000	69	24(34.8)	25(36.2)	20(29.0)		
TNM 分期	I	39	24(61.5)	11(28.2)	4(10.3) *	4.912	0.555
	II	165	81(49.1)	46(27.9)	38(23.0)		
	III	78	45(57.7)	21(26.9)	12(15.4)		
	IV	4	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)		
HER2						0.106	0.949
	阳性	53	32(60.4)	15(28.3)	6(11.3)		
	阴性	233	135(57.9)	70(30.0)	28(12.0)		
副反应						11.181	0.004 *
	有	142	62(43.7)	50(35.2)	30(21.1)		
	无	144	90(62.5)	29(20.1)	25(17.4)		

2.5 影响乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的多因素分析 以口服内分泌治疗药物依从性作为因变量(0=依从性好或中等,1=依从性差),将上述单因素分析有意义的变量作为自变量(年龄:≤40 岁=0,40~50 岁=1,≥50 岁=2;文化程度:大学及以上=0,中学=1,小学及以下=2;合并症:无=0,有=1;家庭月收入:≥3 000 元=0,<3 000 元=1;副反应:无=0,有=1)。对影响乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的因素进行多因素 logistic 回归分析,年龄越大(≥50 岁:OR=3.146;40~岁:OR=3.483)、文化程度越低(小学及以下:OR=5.900;中学:OR=2.630)、合并症(OR=6.740)、家庭月收入低(OR=1.861)、副反应(OR=3.418)是乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性较差的独立危险因素,见表 4。

表 4 影响乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄(岁)						
≥50	1.146	0.034	1 136.087	0.000	3.146	2.943~3.362
40~	1.248	0.060	432.640	0.000	3.483	3.096~3.918
文化程度						
小学及以下	1.775	0.181	96.170	0.000	5.900	4.138~8.413
中学	0.967	0.102	89.878	0.000	2.630	2.153~3.212
合并症(有)	1.908	0.027	4 993.778	0.005	6.740	6.392~7.106
家庭月收入(<3 000 元)	0.621	0.016	1 506.410	0.010	1.861	1.803~1.920
副反应(有)	1.229	0.433	8.056	0.015	3.418	1.463~7.986

3 讨论

内分泌辅助治疗被证明能有效预防原发性 ER+乳腺癌复发和降低死亡率。研究证明患者依从性降低与死亡风险增加有关^[5],因此确保患者能按处方按时坚持服用药物至关重要。本研究通过对 286 例原发 ER+乳腺癌患者进行问卷调查,发现依从性好者 152 例(53.1%),依从性中等者 79 例(27.6%),依从性差者 55 例(19.2%),疗效不佳、缺乏指导和副反应是导致患者未坚持服用药物的主要原因。年龄大、文化程度越低、有合并症、家庭月收入<3 000 元、有副反应是乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的独立危险因素。

大部分乳腺癌患者表达 ER,对这些患者通常推荐使用激素内分泌治疗,如他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。他莫昔芬通过竞争性结合 ER 达到抑制 ER+乳腺癌的目的^[6]。芳香化酶抑制剂通过抑制芳香化酶,降低患者雌激素水平^[7]。尽管内分泌治疗有积极效果,但仍有很多病人停止服用处方药物。本研究对 286 例乳腺癌患者进行 5 年随访,发现有 134 例患者依从性较差,占 46.9%。他莫昔芬和芳香化酶抑制剂副作用在绝经妇女中比较常见,如更年期潮热和阴道干涩。骨骼肌肉症状也是服用过程中较常见的副反应^[8]。芳香化酶抑制剂增加患者骨质疏松和骨折的风险,且症状随着治疗时间延长加重^[9]。其次,他莫昔芬还与患者静脉血栓栓塞发生率增加和子宫内膜增生有关^[10]。本研究中,发现 35.1%的患者因为副反应原因而未坚持服用药物。单因素和多因素分析均提示副反应是患

者依从性较差的影响因素。

Kimmick 等^[11]发现对于低收入人群,服药 1 年后依从性下降到仅 60%。本研究发现家庭收入低于 3 000 元/月是患者依从性较差的独立危险因素。由于医保报销政策限制,长期服用会给患者造成较大的经济负担,从而导致患者不规律服药。从文化教育程度分析,文化程度高的患者对疾病知识了解更全面,接受能力更强,对持续内分泌治疗的重要性更清楚,同时文化程度高的患者可能家庭收入也更高,因此依从性较好。年龄也是影响患者依从性的独立危险因素,可能是因为年龄增大患者认知能力下降,对服药重要性不理解,同时可能也会存在忘记吃药的情况。

本研究还发现合并症是影响患者依从性的独立危险因素。对于有合并症的患者,有较大可能需要同时服用多种处方药。研究表明服用处方药越多,患者药物依从性越差^[11-12]。处方药增加,患者经济压力也相应增加,对于低收入群体,可能就会出现停药或不规律服药情况。有研究发现经常使用降脂药物和抗高血压药物与较高依从性相关,而经常服用阿片类镇痛药物、抗焦虑、抗抑郁药物、抗精神病药物或接受胰岛素治疗与较低依从性相关^[13]。癌症本身可能也会增加患者焦虑、抑郁的风险,研究发现 44% 的乳腺癌存活患者患有焦虑症,而其中 22% 的患者患有中度至重度抑郁^[13]。心理因素极有可能导致患者失去信心,接受治疗指导不积极,从而导致依从性较差^[14]。强化健康教育对提升患者药物依从性有明显帮助^[15]。

综上所述,年龄、文化程度、合并症、家庭月收入、副反应是乳腺癌患者口服内分泌治疗药物依从性的影响因素。因此在治疗、随访过程中建议做到以下几点:(1)对年龄大的患者加强对患者家属的用药指导,监督患者服药,避免忘记服药;(2)对于有合并症的患者,应当尽力选择方便、简单的药物,减少服药次数、数量及品种;(3)对于出现副反应的患者,在治疗前进行宣讲,告知患者及家属哪些副反应是正常的,哪些副反应应及时就医,以消除患者的恐惧和焦虑。

参考文献

[1] Hadji P, Blettner M, Harbeck N, et al. The Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program; a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence

and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1505-1512.

- [2] Simon R, Latreille J, Matte C, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up[J]. *Can J Surg*, 2014, 57(1):26-32.
- [3] Morisky, Donald E, Ang A, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens*, 2008, 10(5):348-354.
- [4] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer; the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474.
- [5] Ursem CJ, Bosworth HB, Shelby RA, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy for breast cancer: importance in women with low income[J]. *J Womens Health*, 2015, 24(5):403-408.
- [6] Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 1998, 339(22):1609-1618.
- [7] Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, et al. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(5):261-275.
- [8] Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(26):2747-2757.
- [9] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 386(10001):1341-1352.
- [10] Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(9):1098-1106.
- [11] Kimmick G, Anderson R, Camacho F, et al. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21):3445-3451.
- [12] 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 Oncologica*, 2018, 57(7):935-940.
- [13] Burgess C, Cornelius V, Love S, et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study[J]. *BMJ*, 2005, 330(7493):702.
- [14] 江艳, 陈曦, 贺健梅. 心理精神因素对艾滋病患者抗病毒治疗依从性影响研究进展[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(1):129-132.
- [15] 张海瑞, 王志玲, 门可. 强化健康教育对社区老年糖尿病患者生活方式的影响研究[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(10):1159-1161.

收稿日期:2019-12-11