

加速失敗時間模式分析新發乳癌病患併發血栓 栓塞對其存活的影响

王南天¹ 蘇慧芳¹ 李佩珍¹ 張正雄²
林寬佳¹ 謝碧晴^{1,*}

目標：血栓栓塞併發症(TEEs)為乳癌併發症主要之一且增加死亡風險，本研究擬探討台灣新發乳癌病患併發血栓栓塞之相關因素及對其兩年存活的影响。**方法：**本回溯性世代研究使用1997至2010年全民健康保險研究資料庫。以Poisson 分佈探討2000到2008年新發乳癌世代觀察兩年其併發TEEs的發生情形。透過propensity score匹配後再以Accelerated Failure Time Model檢視有無併發症病患對其兩年存活之影响。**結果：**2000-2008年新發乳癌世代共80,598人，罹癌確診後兩年內併發TEEs之累積發生率1.78% (95% CI = 1.74-1.82)，且第一個半年併發症發生密度為1.38發生事件數/每100個人年。併發TEEs危險因子有年齡(≥ 65 歲比 <45 歲adjusted incidence rate ratio [adj. IRR] = 3.87, 95% CI = 3.80-3.93)，共病指數(≥ 3 分比0分adj. IRR = 1.96, 95% CI = 1.93-2.00)，有高血壓病史(adj. IRR = 1.43, 95% CI = 1.41-1.45)，有乳房手術者(adj. IRR = 1.47, 95% CI = 1.45-1.49)，接受放射線治療者(adj. IRR = 1.29, 95% CI = 1.28-1.31)，接受化學藥物治療者(adj. IRR = 1.40, 95% CI = 1.38-1.42)，醫院層級(地區醫院比醫學中心adj. IRR = 1.13, 95% CI = 1.11-1.15)。AFT model分析顯示在控制其他變項後，有併發TEEs者比無者有較高比例的兩年死亡風險(adjusted Rate Ratio = 2.55, 95% CI = 2.24-2.91)，且風險隨時間增加而增加。**結論：**新發乳癌病患併發TEEs會增加其死亡風險。醫療專業人員者可針對易併發TEE之危險群(如年長、共病指數高、有高血壓、接受乳癌手術、接受化療放療)，即早警覺並提供適當的預防措施以利降低併發症的發生及提升癌症照護品質。(台灣衛誌 2014; 33(6): 582-596)

關鍵詞：血栓栓塞、存活、加速失敗時間模型

前 言

乳癌已成為台灣地區女性主要發生及死亡的癌症第一名，2010年癌症登記中心報告也指出女性乳癌年齡標準化發生率由2007

年標準化發生率55.11人(每十萬人口)至2011年64.28人(每十萬人口)有增加的趨勢[1]；此外，衛生福利部(前行政院衛生署)2012年死因統計年報指出女性乳癌標準化死亡率由2007年11.1 (每十萬人口)至2012年11.6 (每十萬人口)逐年增加持續居女性癌症死亡第四名[2]，足見造成乳癌病患死亡之危險因子值得重視。

造成乳癌病患死亡的原因很多，國外過去文獻已有許多研究發現乳癌病患術後發生併發症會增加死亡的風險[3,4]。根據Rickles等人、McDonald等人實證發現癌症病患經歷癌細胞生長、血液凝結過程、手

¹ 國立台北護理健康大學健康事業管理系

² 財團法人彰化基督教醫院院長室

* 通訊作者：謝碧晴

聯絡地址：台北市萬華區內江街89號

E-mail: hpc@ntunhs.edu.tw

投稿日期：103年7月15日

接受日期：103年10月31日

DOI:10.6288/TJPH201433103064

術、荷爾蒙治療、化學治療等易併發動/靜脈之血栓性栓塞，出現併發症包括：深層靜脈性血栓(Deep vein thrombosis, DVT)、肺性血栓(pulmonary embolism, PE)、移走性血栓性靜脈炎(migratory thrombophlebitis)、非細菌性血栓性心內膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis, NBTE)、彌散性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、腦中風(stroke) [3-5,6]。過去大多數相關研究聚焦深層靜脈性血栓及肺性血栓兩種靜脈性血栓(venous thromboembolism, VTE) [3,7,8]；部分研究探討心血管相關動脈性血栓，如腦血管疾病(cerebrovascular disease)或中風(stroke) [4,6,9,10]。由於國內相關研究付之闕如，本研究欲瞭解新發乳癌病患併發血栓性栓塞的整體情形，因此將動/靜脈血栓性栓塞納入探討稱為血栓性栓塞事件(Thromboembolic events, TEEs)。此外國外同步探討動靜脈血栓性栓塞的文獻也較缺乏，故本研究將VTE的文獻也納入參考。過去這些實證研究亦發現癌症病患併發血栓性栓塞者比未併發者有較高的死亡風險，如Chavez-MacGregor等人以美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的美國癌症登記資料，分析1992年至2005年大(等)於66歲以上的罹患乳癌患者共89,841人，結果有2,658位(2.96%)發生血栓性栓塞事件(TEEs) [8]。Chew等人也指出在乳癌患者中約1%經歷過VTE並會使疾病惡化，同時也會增加患者的死亡率[3]。美國醫療機構聯合評鑑委員會(Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, JCAHO)成立的美國國際聯合醫院評鑑委員會(Joint Commission International, JCI)在2013年國際醫院評鑑的核心測量指標群(Core Measure Set)，已將VTE及stroke納入其醫療品質績效指標之一 [11]，足見近年來TEEs相關照護品質備受醫療界的重視。

搜尋國內過去的研究鮮少乳癌發生血栓性栓塞併發症的實證研究，僅有部分的個案報告，如梁逸欽與徐志宏十二指腸腺癌併發肺性血栓的研究指出肺性血栓及深層靜脈性血栓且是惡性腫瘤一項主要的併發症 [12]；王智慧等

人發現胰臟、卵巢及腦部的惡性腫瘤與發生血栓性栓塞相關性最大，且發生於診斷後一年內會降低其存活 [13]。但少數個案報告，受限小樣本恐降低研究結果的外推力。

檢視國內外文獻發現，研究探討乳癌患者併發VTE的相關因素及存活的影响，共三點值得注意與延伸探討：首先，研究年代與研究樣本數的缺口：過去國外文獻探討有關乳癌併發血栓性栓塞研究甚多，但觀察的研究世代的年代距今甚遠，大多數研究為2005年前的世代追蹤 [3,4,7-10]。雖然Chavez-MacGregor等人以National Cancer Institute的SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program，簡稱SEER)資料進行大樣本數319,395位且為乳癌患者的追蹤世代研究，但因該研究世代為1992至2005年並觀察一年 [8]。治療的改變及科技的進步，現今的情況為何值得繼續探討。僅兩篇研究探討併發血栓性栓塞所觀察的研究世代為2001至2008年 [14,15]。以大樣本數探討近年來乳癌患者併發血栓性栓塞的變化趨勢則不得而知，且加上國內缺乏有關乳癌併發血栓性栓塞的實證研究，無法得知近期乳癌患者併發血栓性栓塞的發生情形。

再者，統計分析方法上的缺口：過去文獻在計算併發TEEs的發生率大多以累積發生率計算 [5,7,8]，累積發生率是以觀察期間之發生個案數除以觀察總樣本數，該計算方式未考慮每個人觀察期間所貢獻的時間，無法呈現併發TEEs的最真實情況。僅少數研究以含有人年的概念的發生密度或標準化發生率計算 [16]，該計算方式是以觀察期間內發生的個案數除以每個人所貢獻的觀察時間總和，此方式較能呈現併發TEEs依照時間變化的真實情況。但，過去也有研究同時將此兩種方式呈現計算併發TEEs的發生率 [3,9]，因此，在國內缺乏相關文獻比較的情況下，恐無法進行國際間的比較以了解我國乳癌病患的預後情形。

第三，對癌症病患併發TEEs相關知識的缺口：回顧過去20年的相關文獻，國外已有許多針對此議題的實證研究 [3,4,7-10]，並進階利用藥物治療來預防或降低TEEs發生

之臨床試驗成效評估或在英國已發展評估VTE危險因子的指引及工具[17,18]；反觀國內，尚未有相關的研究，恐有礙醫療專業人員即早警覺癌症病患併發症的發生及提供有效預防措施之依據。

故本研究之目的利用衛生福利部委託國家衛生研究院釋出的全民健康保險資料庫探討2000-2008新發乳癌世代併發TEEs之發生情形、危險因子及對其兩年存活之影響。使用該資料庫是因該資料庫已涵蓋100%國民的健康資料，足以代表我國的癌症病患的相關資訊[19]。本研究為廣泛了解癌症病患血栓栓塞的情形，除參考過去文獻選定之深層靜脈栓塞及肺栓塞外另加入腦中風，將此定義為血栓栓塞事件(Thromboembolic events, TEEs)[8]。本研究假說為在控制其它變項後，乳癌確診後兩年內有併發TEEs者比未併發者有較高的死亡風險。研究結果期能彌補上述過去文獻的三點不足之處外，能提供未來在發展有效預防措施及修正乳癌患者醫療照護指引上之參考，並作為未來相關研究的基礎。

材料與方法

一、資料來源

本研究為回溯性世代追蹤(retrospective cohort)研究，使用次級資料(secondary data)分析。資料庫源自國立台北護理健康大學健康事業管理系謝碧晴副教授申購自國家衛生研究院之癌症特殊需求檔，經同意後使用的資料庫包括1997-2010年門診處方及治療明細檔(CD)、1997-2010年門診處方醫令明細檔(OO)、1997-2010年住院醫療費用清單明細檔(DD)、2002-2010年承保資料檔(ID)、1997-2010年醫事機構基本資料檔(HOSB)。本研究分兩階段進行，首先探討併發TEEs情形及危險因子，自變項包括病患特性(年齡、共病症指數、高血壓病史、乳癌診斷年代)，治療特性(乳癌手術術式、放療、化療、荷爾蒙治療)，醫院特性(醫院層級)；依變項為有無併發TEEs，該變項是擷取自CD及DD檔依據國際疾病分類代碼包

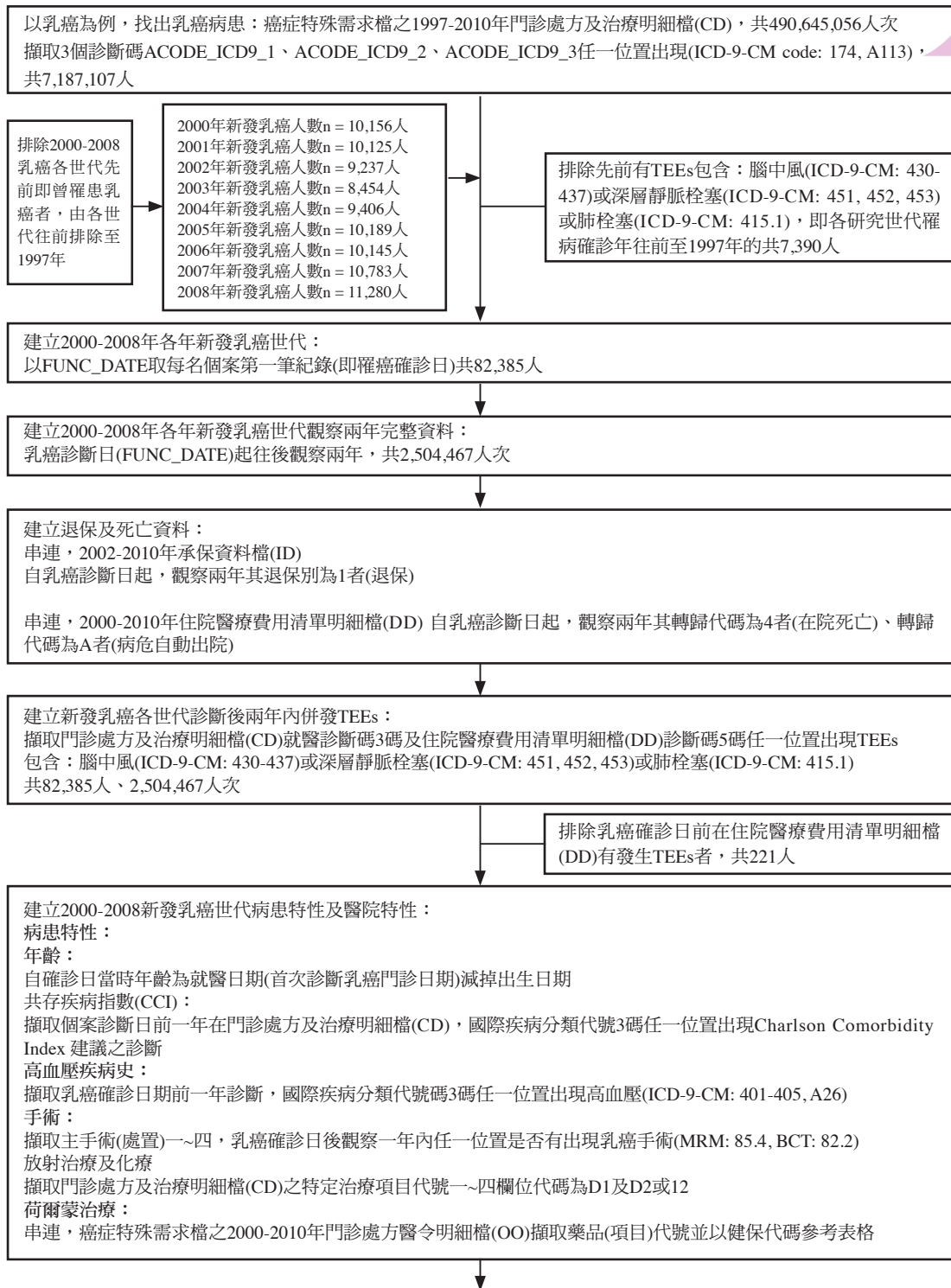
括腦血管疾病(ICD-9-CM: 430-437)或深層靜脈栓塞(ICD-9-CM: 451, 452, 453)或肺栓塞(ICD-9-CM: 415.1)判定。第二階段探討有無併發TEEs對病患兩年存活之影響，有無併發TEE為自變項，依變項為病患兩年來存活情形。以邏輯斯回歸依據每位個案之年齡及共病症指數在資料庫中分配到有無併發TEEs之預估機率計算出每位病患之傾向分數(propensity score)，再進行1:5比例之匹配找出有無併發TEEs兩組。控制變項為病患特性、治療特性及醫院特性等變項。排除條件：確診年之前曾罹患乳癌及TEE者、非醫學中心/區域醫院/地區醫院的個案、各世代跨年度及時間不明確或遺漏者。資料擷取流程請見圖一。

二、樣本特性

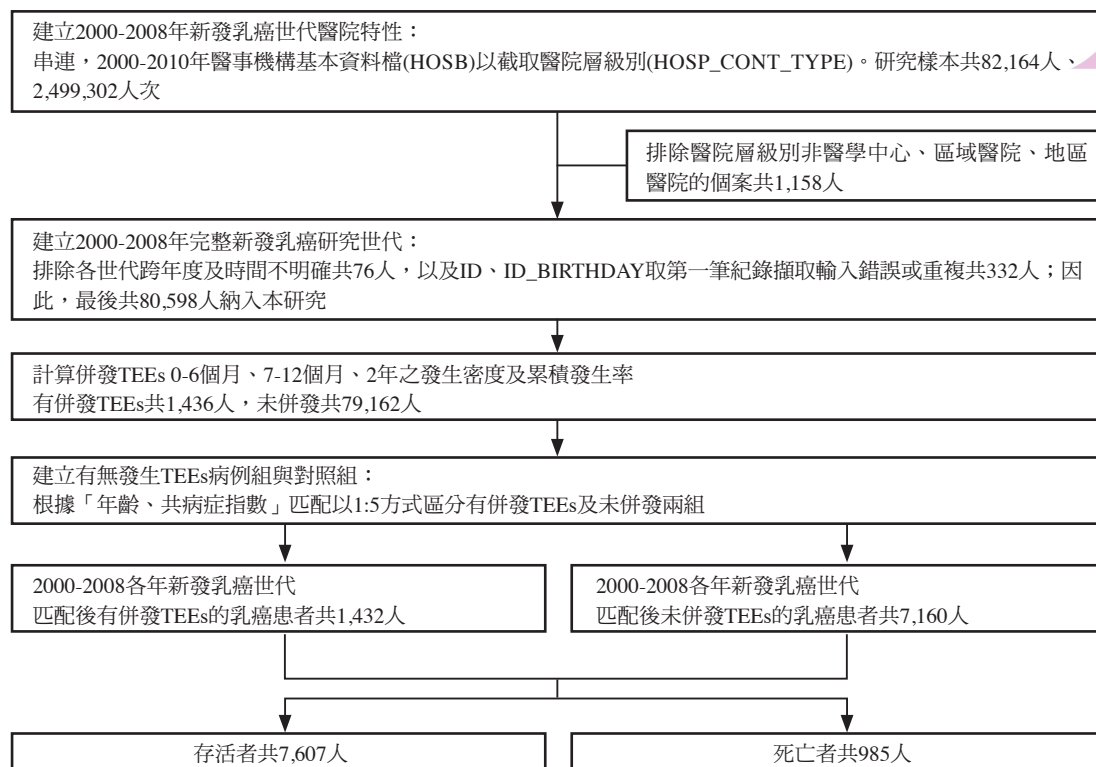
2000-2008年新發乳癌各世代共80,598人，以「年齡」、「共病症指數」之傾向分數作為匹配條件分為兩組，結果取得有併發TEEs者共1,432人，未發生者共7,160人。以承保檔及DD檔確認個案之存活，觀察截止時間為2010年12月31日，最後獲得發生TEEs在觀察時間內仍存活者有1,104人，死亡者有328人，未發生TEEs者在觀察時間內仍存活者有6,503人，死亡者有657人。

三、統計分析方法

本研究資料分析使用SAS9.3版(SAS Institute Inc., Cary, NC., U.S.A.)及IBM SPSS20版(IBM Corp., Chicago, IL., U.S.A.)統計軟體進行資料處理及統計分析。描述性統計說明自變項的分佈情形。Poisson Distribution計算與繪製乳癌患者併發TEEs的累積發生率及發生密度(每100個人年)；卡方檢定分析瞭解病患特性、治療特性、醫院特性與有無併發TEEs間的關係；Kappa一致性係數評估類別變項間的一致性關係，以此分析自變項間的關係是否出現相關性；Poisson Regression Model分析乳癌確診後觀察兩年是否病患特性、治療特性及醫院特性變項會影響TEEs的發生率；判斷有或無



圖一 資料擷取流程圖



圖一 資料擷取流程圖(續)

併發TEEs對存活的影响，為降低有或無併發TEE樣本選擇性偏差及對存活之共變量(covariates)，參考過去相關研究結果較一致的共變量為年齡及共病症指數[3,4,8,15]，且考量匹配前本研究樣本發生TEEs者僅1,436人，若以多個變項進行匹配恐降低樣本數及研究結果的檢力，故以Logistic Regression之 β 值考量年齡、共病症指數對每名個案為有或無併發TEEs的預估機率計算傾向分數(Propensity score)，再以1 (病例組)：5 (對照組)的比例進行匹配，以匹配後之樣本進行存活分析；Cox比例風險模型(Cox proportional hazard models)假說檢定；若違反比例風險假說，則參考Allison 1995年[20]提出之Accelerated Failure Time Model分析2000至2008年在控制病患特性、治療特性及醫院特性後，有無併發TEEs影响其存活的風險。AFT的特性可解決變項存在時間相依

性的共變數(time-dependent)的問題，並可進一步了解死亡風險隨時間改變所產生遞增或遞減的變化[20]。前述各項統計分析，以 $p \leq .05$ 為判斷達統計上顯著意義之依據。

結 果

一、描述性統計

2000-2008年新發乳癌世代共80,598人，平均年齡為49.82歲(SD = 12.37)，其中匹配前1,436人在乳癌確診後二年內併發TEEs約佔新發乳癌世代總人數的1.8%，併發TEEs者平均年齡為57.77歲(SD = 13.44)；依據年齡及共病症指數以1:5比例匹配後，研究對象2000-2008年新發乳癌世代共80,592人，其中有1,432人併發且其平均年齡為57.78歲(SD = 13.45)，詳見表一。

表一 研究樣本描述性統計

變項	樣本群體(=80,598)		匹配前				匹配後			
			有TEEs (=1,436)		無TEEs (=79,162)		有TEEs (=1,432)		無TEEs (=7,160)	
		%		%		%		%		%
病患特性										
年齡平均值(標準差)	49.82 (12.37)		57.77 (13.44)		49.68 (12.17)		57.78 (13.45)		57.80 (13.21)	
<45歲	28,826	35.8	259	18.0	28,567	36.1	258	18.0	1,263	17.6
45至64歲	42,241	52.4	734	51.1	41,507	52.4	732	51.1	3,695	51.6
≥65歲	9,531	11.8	443	30.9	9,088	11.5	442	30.9	2,202	30.8
共病症指數(Range: 0-13)										
0分	62,436	77.5	879	61.2	61,557	77.8	875	61.1	4,466	62.4
1-2分	13,878	17.2	367	25.6	13,511	17.1	367	25.6	1,767	24.7
3分及以上	4,284	5.3	190	13.2	4,094	5.2	190	13.3	927	13.0
高血壓病史(BC診斷前)										
無	66,450	82.4	923	64.3	65,527	82.8	919	64.2	5,010	70.0
有	14,148	17.6	513	35.7	13,635	17.2	513	35.8	2,150	30.0
治療特性										
手術										
未經歷過乳癌手術	28,152	34.9	352	24.5	27,800	35.1	351	24.5	2,436	34.0
有經歷過乳癌手術	52,446	65.1	1,084	75.5	51,362	64.9	1,081	75.5	4,724	66.0
放射治療(RT)										
無	62,848	78.0	1,050	73.1	61,798	78.1	1,049	73.3	5,761	80.5
有	17,750	22.0	386	26.9	17,364	21.9	383	26.8	1,399	19.5
化療(CT)										
無	17,671	21.9	235	16.4	17,436	22.0	233	16.3	1,656	23.1
有	62,927	78.1	1,201	83.6	61,726	78.0	1,199	83.7	5,504	76.9
荷爾蒙治療(HRT)										
無	46,388	57.6	727	50.6	45,661	57.7	724	50.6	4,050	56.6
有	34,210	42.5	709	49.4	33,501	42.3	708	49.4	3,110	43.4
醫院特性										
醫院層級										
醫學中心	40,142	49.8	694	48.3	39,448	49.8	692	48.3	3,571	49.9
區域醫院	33,000	40.9	602	41.9	32,398	40.9	600	41.9	2,883	40.3
地區醫院	7,456	9.3	140	9.8	7,316	9.3	140	9.8	706	9.8

註：TEEs = thromboembolic events; * p-value < .05; ** p-value < .001

二、乳癌併發TEEs之發生率及發生密度情形

匹配前，有1,436人於乳癌確診後兩年內併發TEEs，2年累積發生率1.78% (95% CI = 1.74-1.82) (發生密度0.93/每100個人年，95% CI = 0.92-0.93)，特別是≥65歲(兩年累積發生率4.64%，95% CI =4.53-4.57)及共病症指數≥3分者(4.44%，95% CI =4.33-4.55)。再依TEEs發生時間區分，在乳癌診斷後0~6個

月有540人併發，發生密度為1.38/每100個人年(95% CI = 1.36-1.39)、7~12個月有342人併發，發生密度為0.43/每100個人年(95% CI = 0.43-0.44)。以乳癌診斷年代分析，新發乳癌病患確診後兩年內併發TEEs之累積發生率有逐年增加的趨勢(詳見表二)。

自變項間的關係(未呈現表)以Kappa一致性相關檢定，結果部分變項間呈現一般相關，包括共病症指數與有無高血壓病史

表二 2000-2008年新發乳癌世代併發TEEs發生情形

變項	樣本群體			TEEs發生密度(100個人年)					2年TEEs 累積發生率			2年累積存活率		
	N	%	n	0~6個月	95%CI	n	7~12個月	95%CI	n	2年	95%CI	%	95%CI	%
所有患者	80,598		540	1.38	1.36-1.39	342	0.43	0.43-0.44	1,436	0.93	0.92-0.93	1.78	1.74-1.82	93.91
病患特性														
年齡														
<45歲	28,826	35.8	113	0.80	0.79-0.82	67	0.23	0.23-0.24	259	0.46	0.45-0.47	0.90	0.88-0.92	96.25
45至64歲	42,241	52.4	292	1.42	1.40-1.44	162	0.39	0.38-0.40	734	0.90	0.90-0.91	1.74	1.70-1.78	94.17
≥65歲	9,531	11.8	135	2.97	2.92-3.02	113	1.25	1.22-1.27	443	2.58	2.56-2.61	4.65	4.53-4.77	85.71
共病症指數(Range: 0-13)														
0分	62,436	77.5	346	1.13	1.12-1.15	224	0.36	0.36-0.37	879	0.73	0.72-0.73	1.41	1.37-1.45	95.30
1-2分	13,878	17.2	138	2.06	2.03-2.09	81	0.60	0.59-0.61	367	1.41	1.40-1.43	2.64	2.57-2.71	90.89
3分及以上	4,284	5.3	56	2.76	2.68-2.83	37	0.92	0.89-0.95	190	2.50	2.47-2.54	4.44	4.33-4.55	83.45
高血壓病史(BC診斷前)														
無	66,450	82.4	370	1.14	1.13-1.15	213	0.33	0.32-0.33	923	0.72	0.72-0.73	1.39	1.36-1.42	94.47
有	14,148	17.6	170	2.48	2.45-2.52	129	0.94	0.92-0.95	513	1.93	1.92-1.95	3.63	3.54-3.72	91.31
治療特性														
手術														
未經歷過乳癌手術	28,152	34.9	125	0.92	0.90-1.94	97	0.36	0.35-0.36	352	0.66	0.66-0.67	1.25	1.22-1.28	91.64
有經歷過乳癌手術	52,446	65.1	415	1.62	1.60-1.63	245	0.47	0.47-0.48	1,084	1.07	1.06-1.07	2.07	2.02-2.12	95.13
放射治療(RT)														
無	62,848	78.0	401	1.31	1.30-1.33	242	0.39	0.39-0.40	1,050	0.87	0.87-0.88	1.67	1.63-1.71	94.09
有	17,750	22.0	139	1.60	1.57-1.63	100	0.57	0.56-0.58	386	1.13	1.12-1.14	2.17	2.12-2.22	93.30
化療(CT)														
無	17,671	21.9	76	0.89	0.87-0.91	52	0.30	0.29-0.31	235	0.70	0.69-0.70	1.33	1.30-1.36	93.85
有	62,927	78.1	464	1.51	1.50-1.53	290	0.47	0.46-0.47	1,201	0.99	0.99-1.00	1.91	1.86-1.96	93.93
治療特性														
荷爾蒙治療(HRT)														
無	46,388	57.6	261	1.16	1.15-1.18	191	0.42	0.42-0.43	727	0.83	0.83-0.84	1.57	1.53-1.61	91.05
有	34,210	42.5	279	1.66	1.64-1.68	151	0.44	0.44-0.45	709	1.05	1.05-1.06	2.07	2.02-2.12	97.80
醫院特性														
醫院層級														
醫學中心	40,142	49.8	248	1.27	1.25-1.29	161	0.41	0.40-0.42	694	0.90	0.90-0.91	1.73	1.69-1.77	93.12
區域醫院	33,000	40.9	240	1.50	1.47-1.51	147	0.45	0.45-0.46	602	0.95	0.94-0.96	1.82	1.77-1.87	94.81
地區醫院	7,456	9.3	52	1.43	1.40-1.47	34	0.46	0.45-0.48	140	0.98	0.96-0.99	1.88	1.83-1.93	94.22

有相關性 $k=0.32$ (95% CI = 0.31-0.32)、手術與放射治療有相關性 $k=0.22$ (95% CI = 0.22-0.23)、手術與荷爾蒙治療有相關性 $k=0.48$ (95% CI = 0.48-0.49)、放射治療與荷爾蒙治療有相關性 $k=0.23$ (95% CI = 0.22-0.24)，其它變項之間則在統計上沒有顯著的相關性。

三、影響併發TEEs的因素

使用Poisson regression model分析影響TEEs發生的相關因素，由表三可知，匹配前本研究對象2000-2008年新發乳癌世代共80,598人並貢獻154,636.07個人年，有1,436於乳癌確診後兩年內併發TEEs。在控制影響TEEs發生的其他相關因素，有較高併

表三 2000-2008年新發乳癌世代併發TEEs的相關因素

變項	2000-2008年新發乳癌世代(N= 80,598 ; 154636.07個人年)					
	TEEs (n = 1,436)		Crude		Adjusted ^b	
	n	%	IRR ^a	95% CI	IRR ^a	95% CI
病患特性						
年齡						
<45歲	259	18.0	1	-	1	-
45至64歲	734	51.1	1.96	1.94-1.99	1.67	1.64-1.69
≥65歲	443	30.9	5.62	5.53-5.70	3.87	3.80-3.93
共病症指數(Range: 0-13)						
0分	879	61.2	1	-	1	-
1-2分	367	25.6	1.94	1.92-1.97	1.34	1.33-1.36
3分及以上	190	13.2	3.45	3.40-3.50	1.96	1.93-2.00
高血壓病史(BC診斷前)						
無	923	64.3	1	-	1	-
有	513	35.7	2.69	2.66-2.71	1.43	1.41-1.45
治療特性						
手術						
未經歷過乳癌手術	352	24.5	1	-	1	-
有經歷過乳癌手術	1084	75.5	1.61	1.59-1.63	1.47	1.45-1.49
放射治療(RT)						
無	1050	73.1	1	-	1	-
有	386	26.9	1.30	1.28-1.31	1.29	1.28-1.31
化療(CT)						
無	235	16.4	1	-	1	-
有	1201	83.6	1.43	1.41-1.45	1.40	1.38-1.42
荷爾蒙治療(HRT)						
無	727	50.6	1	-	1	-
有	709	49.4	1.27	1.25-1.28	0.92	0.91-0.94
醫院特性						
醫院層級						
醫學中心	694	48.3	1	-	1	-
區域醫院	602	41.9	1.05	1.04-1.06	1.11	1.09-1.12
地區醫院	140	9.8	1.08	1.06-1.10	1.13	1.11-1.15

註：^aIRR = incidence rate ratio

^b控制變項：年齡、共病症指數、高血壓病史、診斷年代、手術、放射治療、化療、荷爾蒙治療、醫院層級。

發TEEs發生率比值(adjusted incidence rate ratio, adjusted IRR)的變項包括：年齡 ≥ 65 歲(adjusted IRR = 3.87, 95% CI = 3.80-3.93)、共病症指數 ≥ 3 (adjusted IRR = 1.96, 95% CI = 1.93-2.00)、乳癌診斷前一年有高血壓病史者(adjusted IRR = 1.43, 95% CI = 1.41-1.45)、乳癌診斷後一年內有經歷過乳癌手術者(adjusted IRR = 1.47, 95% CI = 1.45-1.49)、乳癌診斷後一年內有接受過放射治療者(adjusted IRR = 1.29, 95% CI = 1.28-1.31)、乳癌診斷後一年內有接受過化療者(adjusted IRR = 1.40, 95% CI = 1.38-1.42)、病患在區域醫院及地區醫院確診乳癌者(分別是adjusted IRR = 1.11, 95% CI = 1.09-1.12; adjusted IRR = 1.13, 95% CI = 1.11-1.15)。較特別的是乳癌診斷後第二年有接受過荷爾蒙治療者有保護作用,較低的風險併發TEE(adjusted IRR = 0.92, 95% CI = 0.91-0.94)。

四、乳癌患者併發TEEs對存活影響

在propensity score以1:5比例匹配後, 2000-2008年新發乳癌世代8,592人中確診後兩年內有7,607存活, 985人死亡, 併發TEEs者有328人死亡(22.9%), 未併發TEEs者有657人死亡(9.2%)。以依據Allison[20]建議之Kaplan-Meier method, Log-minus-log, 及like tim-interaction test檢定, 顯示變項TEEs、年齡、手術、放射治療、化療、荷爾蒙治療不符合Cox proportional hazard model等比例風險的假說且變項存在時間相依性的共變數問題, 故改以Accelerated Failure Time Model進行存活分析。在Accelerated Failure Time Model模型選擇以Maximum Likelihood及AIC值判讀, Maximum Likelihood最大概似估計值, 其值越低表示其機率分布越接近常態分佈, 而AIC (Akaike's Information Criteria), 用以判斷時間序列整體模型配適度, 其值越低代表模型配適度較好, 此分析必須進行五種模式的檢定, 分別是Exponential、Weibull、Lnormal、LLogistic、Gamma, 在依據前述的判定標準選擇最適合的模式, 由表四可知Gamma模型為最適配之模式。有Gamma分析獲得標準化模式配

適獲得Scale值(0.985), 以此計算出K值($1/(\text{scale})^2=1.03$), 依據Allison[20]建議K值大於1時顯示TEEs對死亡之風險會隨時間改變有遞增的現象。

由表五可知, 在匹配後, 在控制其他變項後(醫療特性醫院層級別單變項檢定沒有統計上顯著差異, 因此未納入模型內), 有併發TEEs乳癌病患在觀察兩年的時間內其相對死亡風險也比未併發者高出2.55倍(adjusted RR = 2.55, 95% CI = 2.24-2.91), 雖比其未調整前低, 但在控制其他變項後, 併發TEEs對死亡的相對風險比其他變項在控制後的風險值高, 顯示TEE是預測兩年死亡風險的重要因子。

討 論

本研究顯示我國全民健保資料庫2000-2008年各世代女性新發乳癌患者共80,598人, 其中1,436人在乳癌確診後二年內併發TEEs之累積發生率1.78%, 此結果均高於過去少數研究[3,7], 由於在併發症定義上不同可能造成結果之差異, 過去研究僅探討靜脈血栓栓塞非本研究之同時探討動靜脈血栓栓塞(TEEs), 故在解讀本研究結果必須保守。但本研究之TEEs累積發生率低於部分過去研究[4,8,9,14,15], 其可能原因為過去研究之研究對象年代較早、研究對象年齡較高、觀察時間的不同、研究癌症種類及期別不同等因素有所差異。雖不同於Chavez-MacGregor等人觀察一年期間發現乳癌病患併發靜脈血栓栓塞之累積發生率高達2.96%[8], 本研究發現併發TEE兩年累積發生率達1.78%, 足見血栓栓塞併發症在乳癌照護上值得重視。由於本研究之結果缺乏國內外文獻可進行結果之比較, 但可支持該議題的重要性, 本結果可作為未來相關研究之參考依據。另, 本研究發現好發TEE是在乳癌確診後0~6個月(發生密度為1.38/100人年)、7~12個月發生密度為0.43/100人年, 兩年發生密度為0.93/100人年, 併發症好發時間點是在癌症確診後半年內, 此結果部分支持過去文獻之結果[3,8], Chew等人發現第一個

表四 Accelerated Failure Time Mode配適度檢定結果

Model	Maximum Likelihood ^a	AIC
Exponential	-3,605.99	7,233.98
Weibull	-3,605.23	7,234.45
Lnormal	-3,601.39	7,226.79
LLogistic	-3,596.46	7,216.91
Gamma	-3,594.79 ^b	7,215.58

註：^aMaximum Likelihood及AIC值越小配適度越佳。

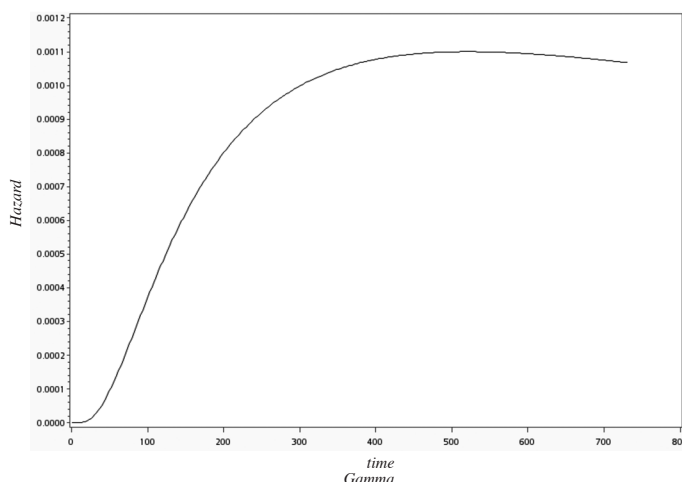
^bScale = 0.958 ; Shape1 = 0.959

表五 AFT分析2000-2008年新發乳癌世代併發TEEs對存活的影响

變項	Crude		Adjusted ^b	
	RR ^a	95% CI	RR ^a	95% CI
病患特性				
TEEs				
無	1	-	1	-
有	2.64	2.29-3.05	2.55	2.24-2.91
年齡				
<45	1	-	1	-
45至64歲	1.36	1.10-1.68	1.37	1.12-1.68
≥65	2.71	2.18-3.36	2.44	1.97-3.03
共病症指數(Range: 0-13)				
0分	1	-	1	-
1-2分	1.54	1.32-1.78	1.30	1.12-1.51
3分及以上	2.78	2.37-3.26	2.15	1.82-2.53
高血壓病史(BC診斷前)				
無	1	-	1	-
有	1.30	1.14-1.48	0.79	0.69-0.91
治療特性				
手術				
未經歷過乳癌手術	1	-	1	-
有經歷過乳癌手術	0.48	0.42-0.54	0.70	0.62-0.81
放射治療(RT)				
無	1	-	1	-
有	1.12	0.97-1.30	1.77	1.52-2.07
化療(CT)				
無	1	-	1	-
有	1.00	0.86-1.16	1.21	1.05-1.40
荷爾蒙治療(HRT)				
無	1	-	1	-
有	0.22	0.18-0.27	0.24	0.20-0.28

註：^aRR = rate ratio

^b各變項單獨進入模式時，控制其他變項所得之個別adjusted RR。



圖二 本研究AFT model gamma hazard TEE者隨時間變化兩年死亡風險改變情形

半年靜脈血栓栓塞的發生密度為1.2/100人年[3]。但因本研究增加併發腦中風的事件，故前六個月的發生密度略高於Chew等人。未來可針對確診後6個月為觀察期間，進一步探討這段期間病患治療情形(病患接受哪些後續治療)與併發TEEs時間點的關係。

另發現，影響乳癌患者併發TEEs的因素與過去文獻一致，包括年長者[3,4,8,10,15,21]，共病症指數較高者[3,4,8]，有高血壓病史者[9]，接受手術、化療及放療者[8]。不同於部分過去研究發現病患接受放射線治療者會與併發血栓栓塞無關[9,17]，造成此不一致的可能原因是過去研究的血栓事件定義不同，如Khorana等人是針對不同種類癌症病發靜脈血栓栓塞[17]，而Hoening等人則是針對乳癌併發腦中風事件，恐無法進行文獻間研究結果的比較[9]，故放射線治療對新發乳癌病患併發TEEs的影響值得未來研究持續探討。另，本研究結果發現接受化療者較易併發TEEs，此結果支持過去研究發現[4,8]，是因化療藥物本身易產生血栓所致。接受乳癌手術較易併發TEEs，此支持與過去研究結果[21,22]，因手術本身就易有風險產生血栓。不同於過去研究[9,23]，本研究發現接受荷爾蒙治療患者有較低風險併發TEEs，造成此結果可能原因為過去研究僅針對特

定之Tamoxifen，本研究則包括多種荷爾蒙製劑。雖Deitcher等整理過去有關荷爾蒙治療的文獻指出其荷爾蒙治療含有多種藥物及藥理機轉也不同，其發現Tamoxifen是最主要高風險藥物且會增加併發venous thromboembolism、deep vein thrombosis、pulmonary embolism的風險[23]。本研究探討是5種口服荷爾蒙藥物(Tamoxifen、Toremifene、Anastrozole、Letrozole、Exemestane)，過去實證證實Tamoxifen的藥理機轉會影響乳癌患者併發TEEs[24]；另有實證研究發現Aromatases inhibitors製劑(如Anastrozole等)的藥理機轉較不易產生靜脈血栓栓塞[25]，這可能造成本研究結果與過去不同的原因。因此多種不同藥物可能是造成本研究結果發現接受荷爾蒙治療反而有保護效應。未來研究可針對tamoxifen探討對TEEs的影響。本研究結果發現病患在地區醫院確診乳癌者其併發TEEs的風險越高，可能原因是地區醫院確診之乳癌病患在醫療資源有限的情況下較有困難及早發現與預防併發TEEs。

本研究發現以propensity score匹配後，在控制其他變項後，有併發TEEs的乳癌患者比未併發者相對增加2.55倍的死亡風險。此結果支持本研究假說並與過去研究發現[3,4]一致，Chew等的研究結果有併發靜脈

血栓栓塞者比未併發者增加2.3倍的死亡風險[3]，但本研究結果死亡風險比高於過去文獻，可能原因是本研究對死亡的定義乃是依據乳癌確診日期起觀察截止至全死因死亡定義之(非單純因乳癌致死者)。故建議未來在乳癌患者的治療及疾病診斷上，發展併發TEEs之高危險群的評估表，以利早期發現早期治療，提供高危險群個別性的預防設備或藥物，如應用Kyriazi建議手術時使用足部靜脈加壓器(venous foot pump devices)等設備，或手術或化療期間給予適量抗凝血製劑(thromboprophylaxis, 如warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, oral anticoagulants)，並適時評估出血的風險[24]。此外，醫護人員可鼓勵病患術後早期下床活動，使用約束襪促進肢體末梢循環的回流，以利降低TEEs的發生[26]。未來衛生政策單位可參考相關實證結果擬定預防血栓栓塞之治療指引，作為臨床照護的參考依據以利降低併發症的發生及提升癌症照護品質。未來研究亦可參考本研究方法進一步探討其他癌症併發血栓栓塞的情形。

本研究可稱為我國前驅性探討此議題，優點有四：首先，使用我國全民健康保險資料庫涵蓋我國100%國民具代表性，增加對我國新發乳癌病患併發TEEs發生的相關知識，大樣本可有效反映研究變項間的關係。其次，本研究使用傾向分數匹配是考量共變變項之干擾，以降低有無併發症者的選樣性誤差。此外，本研究嚴謹的執行Cox proportional hazard assumption之檢定，發現變項間存在時間相依性的問題，改以AFT作分析與過去相關研究不同，此分析的優點是AFT能考慮因時間改變的共變數使得模型配適度較佳，且能進一步探討時間變化與事件發生風險變化的關係。最後，本研究可能為國內首次使用全民健康保險資料庫針對全國2000至2008年女性新發乳癌病患共計九個研究世代，長期追蹤新發乳癌病患併發血栓栓塞之相關因素及對存活的影响，可作為未來相關研究及衛生相關單位未來擬定改善併發症發生政策的參考依據。

然而，本研究仍有兩項的限制，首先，

本研究雖使用全民健康保險資料庫具代表性進行次級資料庫分析，但有些變項資料無法自該資料庫取得，如患者癌症期別、腫瘤大小、用藥劑量等臨床資訊，因過去研究曾發現前述之變項會影響癌症患者的存活情形[3,8,27]。雖本研究使用的資料庫無法提供癌症期別的資料，但根據國民健康署2009年癌症登記報告指出，國內乳癌病理報告癌症期別以II期(33.07%)居多，其次為I期(29.03%)、III期(14.12%)、0期(12.83%)、IV期(2.69%)及不詳(8.25%)[28]，可推估我國乳癌患者以早期者居多，本研究利用傾向分數匹配，已盡可能降低干擾因素的影響以彌補資料庫限制的影嚮。此健保資料庫的限制恐高估本研究結果的影響力，在詮釋本研究結果時要格外小心。建議未來研究可應用不同資料庫間串聯如Taiwan Cancer Database及健保資料庫進行相關分析，以獲得詳盡的癌症期別及腫瘤大小的訊息，彌補本研究之不足。其次，自資料庫中欲了解病患死亡情形及因素，僅能依據病患出院情形是否為在院死亡或病危自動出院，及退保情形定義，且只能知道全死因死亡，非特定TEEs所導致的死亡，故本研究恐高估TEEs對存活的影响。建議未來研就可利用死亡檔找出特定死因以確定TEE的死亡風險。

致 謝

本文感謝科技部102年度補助專題研究計畫「癌症病患新發靜脈血栓之危險因子及存活情形」(計畫編號：NSC 102-2410-H-227-011)之補助。

參考文獻

1. 台灣癌症登記中心：長期趨勢。http://tcr.cph.ntu.edu.tw/。引用2014/06/29。
Taiwan Cancer Registry. Long-term trends. Available at: http://tcr.cph.ntu.edu.tw/. Accessed June 29, 2014. [In Chinese]
2. 衛生福利部：民國101死因統計年報。http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/DisplayStatisticFile.aspx?d=13718&s=1。引用2014/06/29。
Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan).

- 2012 Annual report on the cause of death statistics. Available at: <http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/DisplayStatisticFile.aspx?d=13718&s=1>. Accessed June 29, 2014. [In Chinese]
3. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;**25**:70-6. doi:10.1200/JCO.2006.07.4393.
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;**110**:2339-46. doi:10.1002/ncr.23062.
5. Rickles FR, Edwards RL, Barb C, Cronlund M. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. Fibrinopeptide A generation and tumor growth. *Cancer* 1983;**51**:301-7. doi:10.1002/1097-0142(19830115)51:2<301::AID-CNCR2820510223>3.0.CO;2-7.
6. McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, Forrest AP, Stewart HJ. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomized trial. *BMJ* 1995;**311**:977-80. doi:10.1136/bmj.311.7011.977.
7. Andtbacka HI, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006;**243**:96-101. doi:10.1097/01.sla.0000193832.40178.0a.
8. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, et al. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. *Ann Oncol* 2011;**22**:2394-402. doi:10.1093/annonc/mdq777.
9. Hooning MJ, Dorresteijn DA, Aleman MP, et al. Decreased risk of stroke among 10-year survivors of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;**24**:5388-94. doi:10.1200/JCO.2006.06.5516.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;**24**:484-90. doi:10.1200/JCO.2005.03.8877.
11. The Joint Commission. Core measure sets. Available at http://www.jointcommission.org/core_measure_sets.aspx. Accessed May 24, 2013.
12. 梁逸歡、徐志宏：十二指腸腺癌併發肺栓塞。台灣癌症醫誌 2011；**27**：37-41。
Liang YH, Hsu CH. Pulmonary thromboembolism related to progression of duodenal adenocarcinoma. *J Cancer Res Pract* 2011;**27**:37-41. [In Chinese: English abstract]
13. 王智慧、張君照、戴承正：發生於胰臟癌的深部靜脈栓塞與肺栓塞。台灣癌症醫誌 2011；**27**：171-6。
Wang ZH, Chang CC, Tai CJ. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pancreatic cancer. *J Cancer Res Pract* 2011;**27**:171-6. [In Chinese: English abstract]
14. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;**116**:5377-82. doi:10.1182/blood-2010-02-270116.
15. Nolan L, Darby A, Boleti K, Simmonds P. The incidence of symptomatic thromboembolism in patients receiving adjuvant anthracycline-based chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast* 2011;**20**:151-4. doi:10.1016/j.breast.2010.09.001.
16. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;**117**:19-25. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.018.
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;**104**:2822-9. doi:10.1002/ncr.21496.
18. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;**25**:5490-505. doi:10.1200/JCO.2007.14.1283.
19. 衛生福利部中央健保署：2011年全民健康保險統計動向。http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/23838_1_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E7%B5%B1%E8%A8%88%E5%8B%95%E5%90%91-2011%E5%B9%B4.pdf。引用2013/06/20。
Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). 2011 Trends in National Health Insurance statistics. Available at: http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/23838_1_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E7%B5%B1%E8%A8%88%E5%8B%95%E5%90%91-2011%E5%B9%B4.pdf. Accessed June 20, 2013. [In Chinese]
20. Allison PD. *Survival Analysis Using SAS®: A Practical Guide*. 7th ed., North Carolina: SAS Institute

- Inc, 2004.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:809-15. doi:10.1001/archinte.160.6.809.
 22. Heit JA, O'Fallon WM, Patterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1245-8. doi:10.1001/archinte.162.11.1245.
 23. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. *Cancer* 2004;**101**:439-49. doi:10.1002/cncr.20347.
 24. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer* 2012;**15**:148-56. doi:10.4048/jbc.2012.15.2.148.
 25. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;**359**:2131-9. doi:10.1016/S0140-6736(02)09088-8.
 26. Caine GJ, Stonelake PS, Rea D, Lip GY. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer* 2003;**98**:1578-86. doi:10.1002/cncr.11702.
 27. 陳錫杰、蘇慧芳、李中一、賴美淑、謝碧晴：醫師的遵循行為可促進病患的存活嗎？以台灣非小細胞肺癌病患為例。台灣衛誌 2010；**29**：118-30。
Chen HC, Su HF, Li CY, Lai MS, Hsieh PC. Can physician adherence to treatment guidelines improve patient survival? A population-based analysis of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Taiwan. *Taiwan J Public Health* 2010;**29**:118-30. [In Chinese: English abstract]
 28. 衛生福利部國民健康署：民國98年癌症登記報告。台北：衛生福利部國民健康署，2012。
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). *Cancer Registry Annual Report, 2009*. Taipei: Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), 2012. [In Chinese]

Accelerated failure time model analysis of the impact of thromboembolic events on survival in newly diagnosed breast cancer patients

NAN-TEN WANG¹, HUI-FANG SU¹, PEI-CHEN LEE¹, CHENG-SHYONG CHANG²,
KUAN-CHIA LIN¹, PI-CHING HSIEH^{1,*}

Objectives: Thromboembolic events (TEEs) are major complications affecting breast cancer patients, and are associated with increased mortality. The purpose of this study was to determine the incidence and risk factors for developing a new TEE in a population-based cohort of breast cancer patients, and also to determine the effect of TEEs on 2-year survival. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted between 1997- 2010 using the National Health Insurance Research Database in Taiwan. The incidence of TEEs amongst 2000-2008 breast cancer cohorts and the associated risk factors were determined based on the Poisson distribution. Propensity score matching was used to determine the effect of TEEs on 2-year survival through accelerated failure-time (AFT) model analysis. **Results:** Amongst 80,598 patients with breast cancer between 2000 and 2008, the 2-year cumulative TEE incidence was 1.78%, with a rate of 1.38 events/100 patient-years during the first 6 months. Based on a multivariate model, significant predictors of developing TEEs within 2 years were age (adjusted incidence rate ratio [aIRR] = 3.87 if ≥ 65 years vs. <45 years; 95% CI = 3.80-3.93), co-morbidity (aIRR = 1.96 if ≥ 3 vs. 0, 95% CI = 1.93-2.00), hypertension (aIRR = 1.43 if yes vs. no, 95% CI = 1.41-1.45), history of breast surgery (aIRR = 1.47 if yes vs. no, 95% CI = 1.45-1.49), history of radiotherapy (aIRR = 1.29 if yes vs. no, 95% CI = 1.28-1.31), history of chemotherapy (aIRR = 1.40 if yes vs. no, 95% CI = 1.38-1.42), and type of hospital (aIRR = 1.13 if district medical center vs. patient medical center 95% CI = 1.11-1.15). Based on AFT model analysis, and after controlling for other variables, patients with TEEs had a higher risk of 2-year death than those without TEEs (aRR = 2.55, 95% CI = 2.24-2.91) and had an increased hazard ratio over time. **Conclusions:** Breast cancer patients with TEEs have a higher risk of death. Early detection of risk factors of TEEs, such as older age, more co-morbidities, hypertension, and histories of surgery, chemotherapy, and radiotherapy) and appropriate preventive care should be provided by health professionals for decreasing the complications and improving the quality of cancer care. (*Taiwan J Public Health*. 2014;**33**(6):582-596)

Key Words: thromboembolic events, survival, accelerated failure time model

¹ Department of Health Care Management, National Taipei University of Nursing and Health Sciences, No. 89, Neijiang St., Wanhua Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Dean's Office, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: hpc@ntunhs.edu.tw

Received: Jul 15, 2014 Accepted: Oct 31, 2014

DOI:10.6288/TJPH201433103064