

· 专家论坛 ·

2012 年《ASCO 临床实践指南:乳腺癌初步治疗后随访与管理》解读

徐兵河

美国临床肿瘤学会(ASCO)更新委员会(Update Committee)对 2006 年 3 月至 2012 年 3 月发表的 14 项相关研究进行系统回顾后,于 2012 年 11 月 5 日在《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol)在线发表了新版《ASCO 临床实践指南:乳腺癌初步治疗后随访与管理》^[1](以下简称指南)。

新版指南建议:乳腺癌随访内容包括常规病史分析、体格检查和乳房 X 线检查;第 1~3 年每 3~6 个月随访 1 次,第 4~5 年每 6~12 个月随访 1 次,以后每年 1 次。对于接受保留乳房的患者,应在初始乳房 X 线检查 1 年后以及放射治疗结束后至少 6 个月时接受乳房 X 线检查,以后应每年做 1 次乳房 X 线检查。常规随访不建议做血常规、生化、骨显像、胸部 X 线、肝脏和盆腔超声、CT、MRI、PET-CT 以及肿瘤标志物检查。该指南对指导临床随访工作有重要参考价值。笔者拟结合中国乳腺癌的治疗及随访现状,对这一指南进行解读。

1 乳腺癌随访的目的

早期乳腺癌治疗的主要目的是提高乳腺癌患者的长期生存率,同时,不断改善患者的生活质量。而要做到这一点,对患者进行长期随访是必不可少的。

乳腺癌随访的目的是给患者带来生存期延长、生活质量提高的益处。通过随访可能早期发现复发与转移、第二原发肿瘤以及治疗相关的并发症并指导康复。随访的另一目的在于通过随访可以积累自然病程、治疗有效率和治疗不良反应的资料^[2-3]。近年来,乳腺癌的治疗已取得了很大的进展。患者的生活质量提高、生存期延长,这些

都归功于大量的临床研究结果,也离不开随访。

一些有说服力的临床研究结果来自于对乳腺癌患者 10 年、20 年甚至更长时间的随访结果。例如,通过对 CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶)长达 30 年的随访,证实乳腺癌术后辅助 CMF 方案化疗较单纯手术能够显著提高患者的无瘤生存率和总生存率^[4]。早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)的荟萃分析结果亦表明,术后口服他莫昔芬 5 年能够显著降低乳腺癌患者 15 年复发和病死率^[5]。联合化疗亦能够显著提高患者的长期生存率^[6]。如果一项研究中只有治疗有效率而无通过随访得到的生存期结果,那么其参考价值和说服力都将大打折扣。生存期和生活质量是判断一项治疗是否有效、是否对患者有益的金标准,只有通过长时间的随访才能得到生存期和生活质量的资料。因此,随访对于治疗水平的提高也具有极重要意义。

2 乳腺癌随访的时间间隔

虽然随访对于患者及医师都有益处,但是频繁且检查项目过多的随访也有不利的方面。治疗后患者回归到正常的社会生活中,而每次随访都会提醒患者身患癌症随时都有可能复发的事实,在检查结果出来之前患者会忧虑和紧张,不良的情绪有时可能与复发和转移有关,还使患者的生活质量下降。X 线片、CT、骨显像检查增加患者的受照剂量,可增加肿瘤发生的危险。另外,过度的随访检查也增加患者和社会的经济负担^[7]。

那么,多长时间的检查间隔、哪些随访检查项目是必需且合理的呢?

大多数医师和患者倾向于认为积极地发现和治療复发和转移能延长患者的生存期和减少治疗并发症的发生,然而目前为止的研究不支持上述结论。Tomin 和 Donegan 等^[7]发现:与不进行定

期复查者相比,定期复查的患者在复发后治疗,其总生存期并未得到延长。

两项多中心随机对照研究证明加强随访的患者没有生存优势^[7]。加强随访包括胸部 X 线片、腹部超声、血清肿瘤标志物、骨显像等花费相对高的检查项目,最少的随访包括体格检查、乳房 X 线片等花费较少的检查项目。结果显示,加强随访组较早发现骨转移和肺转移,无瘤生存期较短,但总生存率未见提高。研究者认为加强随访对转移和复发患者不会带来生存益处。

大量临床研究结果表明^[8-11],加强随访为患者带来的益处并不优于最少的随访。原因可能在于通过随访可早期发现某些病变,能够带来生存益处,而另一些却不能。通过随访可早期发现能够带来生存益处的病变包括局部复发、第二原发性乳腺癌、子宫内膜癌等。上述肿瘤的发生可以被体格检查、乳房 X 线片发现或因早期的症状而进行相关检查被发现,且早期治疗可以取得良好的效果,而这些复发和第二原发性癌仅通过最少的随访即能发现。如保留乳房手术后同侧乳腺肿瘤复发通过体格检查和乳房 X 线片可以早期发现,单纯的体格检查也能发现乳腺部分切除术后的复发;乳腺癌患者治疗后第二原发性肿瘤的发病危险增加,筛查第二原发性乳腺癌仅需要进行体格检查和每年乳房 X 线检查,不需要进行过多的辅助检查;他莫昔芬治疗增加子宫内膜癌风险,尤其是对于 50 岁以上的患者,但子宫内膜癌早期有异常阴道流血症状,使早期诊断、早期治疗成为可能,每年或异常出血时进行盆腔检查即可早期发现病变,不必进行常规子宫内膜活检。

加强随访可早期发现另一些复发、转移和第二原发性肿瘤,但未被证实对延长患者生存期有益^[9,12]。与放射治疗相关的肉瘤罕见,即使早期发现、早期治疗预后也很差。临床研究结果表明,通过加强随访早期发现肺、骨等处的转移并不能提高患者的 5 年总生存率^[8-12]。

定期进行胸部 X 线片、腹部超声、骨显像等检查很少能够检查到无可疑复发和转移症状的病例。临床研究发现约三分之二的复发和转移患者在诊断前有相应的临床表现^[13]。如肝转移的患者可有肝区不适或疼痛、肝肿大;骨转移的患者可有转移部位的疼痛等。对于乳腺癌患者较常见的淋巴结转移,通过体格检查即可发现并得到治疗。

研究表明血清肿瘤标志物检查对于检测乳腺癌复发的敏感性低,不应列为常规检查^[1,14],因此,进行加强随访的意义不大。

3 借鉴 ASCO 指南,制定个体化随访策略

正如新版指南所指出的那样,目前认为,乳腺癌患者治疗后的基本随访项目为定期询问病史、体格检查和乳房 X 线检查,服用他莫昔芬的患者尚需进行盆腔检查。而骨显像、血液学(包括肿瘤标志物)以及 CT 等不推荐作为常规随访检查项目。目前,中国参与的国际多中心临床研究已经按照推荐的随访方法进行随访。随访性检查的频率应与复发的风险平行。术后 3 年内乳腺癌患者复发和转移的风险较高,随访的时间间隔较短,一般每 3~6 个月 1 次;3~5 年内每 6~12 个月 1 次;术后 5 年以上的患者肿瘤复发和转移的风险明显降低,随访的时间间隔可适当延长,一般每年 1 次。

需要指出的是,由于乳腺癌的治疗是在循证医学证据基础上的个体化治疗,因此随访策略的制定也应个体化:(1)对于有高危因素的患者如年龄<35 岁者,淋巴结转移数目多(4 枚以上)或清扫不彻底、三阴性乳腺癌、HER-2 阳性的患者,应采用加强随访。随访项目还应包括胸部 X 线片、腹部超声、基线骨显像片。目前为止没有高危人群的随机对照研究证明最少的临床随访与加强随访对提高生存无差别。(2)对于有症状和体征提示可疑复发的患者推荐进行相关检查。如怀疑局部复发,应进行细胞学或病理学检查。(3)对于心理负担重的患者,在常规检查的基础上适当增加检查项目以减轻心理压力,并适当进行安慰和疏导,可能对防止复发有益。(4)乳腺癌的发病与情绪有关,对于情绪不佳的患者应注意随访并提醒患者调整情绪。(5)临床随访花费少,对经济条件差、无条件进行加强随访的高危患者进行临床随访会很有益处,远远好于不对患者进行随访。

【关键词】 乳腺肿瘤;随访

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [EB/OL]. [2012-12-20]. <http://www.asco.org/ASCOv2/>

- Practice + % 26 + Guidelines/Guidelines/Clinical + Practice + Guidelines/Breast+Cancer+Follow-Up+and+Management+After+Primary+ Treatment% 3 A + American + Society + of + Clinical + Oncology+Clinical+Practice+Guideline+Update.
- [2] Spratt JS, Donegan WL. Follow-up after treatment of breast cancer[M]// Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; 757-761.
- [3] Smith TJ, Heddinger S. Medically appropriate follow-up of breast and lung cancer patients [M]// ASCO. 2002 ASCO annual meeting educational book. Alexandria: American Society of Clinical Oncology, 2002; 652-657. [2012-12-20]. [http://www.asco.org/ascov2/Education + & + Training/Educational+ Book? &vmview = edbk _ detail _ view&confID = 16&abstractID=652](http://www.asco.org/ascov2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=16&abstractID=652).
- [4] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study[J]. BMJ, 2005, 330(7485): 217.
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials [J]. Lancet, 2011, 378(9793): 771-784.
- [6] Palmieri C, Jones A. The 2011 EBCTCG polychemotherapy overview[J]. Lancet, 2012, 379(9814): 390-392.
- [7] Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value[J]. J Clin Oncol, 1987, 5(1): 62-67.
- [8] Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1586.
- [9] Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 1998, 5(6): 522-528.
- [10] The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicenter randomized controlled trial[J]. JAMA 1994, 271(20): 1587-1592.
- [11] Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up[J]. JAMA, 1994, 271(20): 1593-1597.
- [12] Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 620-623.
- [13] de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(19): 4010-4018.
- [14] Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? [J]. Clin Chem, 2006, 52(2): 345-351.

(收稿日期: 2013-01-07)

(本文编辑: 罗承丽)

徐兵河. 2012 年《ASCO 临床实践指南: 乳腺癌初步治疗后随访与管理》解读[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 1-3.

中华医学会