

· 讲座 ·

乳腺癌的过度治疗

李冬 高晋南

过度治疗指给予治疗程度超过疾病所需,导致患者不必要的机体损害和经济上的浪费。乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,占女性新发恶性肿瘤的 29%,病死率仅次于肺癌居第 2 位^[1]。目前,乳腺癌治疗的方案主要参考基于大样本的临床试验数据制定出的各种指南,根据医师对复杂的临床信息(如疾病的程度、肿瘤生物学特性、患者情况)综合评判而个体化制定的,总的来讲治疗是越来越规范的,但仍存在过度治疗的现象。现将近年乳腺癌过度治疗的原因、现状及对策综述如下。

1 过度治疗的原因

1.1 过度诊断

过去 30 年中,随着对癌症早诊早治意识的提高、筛查的推广及筛查手段的进步,癌症的早期发现率大幅提高。SEER (surveillance epidemiology and end results) 数据库的数据显示,1975 年美国乳腺癌发病率是 105.07/10 万,2010 年为 126.02/10 万,增长了 20%^[2]。

早期诊断的目的是为了减少晚期癌症的发生率,进而降低癌症相关的病死率,但是长期随访及大量试验的数据却表明这一目的并未实现,普查虽然使早期癌症的发现率显著增加,但晚期癌症发病率并未相应减少^[3]。Bleyer 和 Welch^[4]在《新英格兰医学杂志》上发表文献,报道过去 30 年中大约 150 万人被筛查出有早期乳腺癌,但是这一结果并没有转化为相应的 150 万晚期乳腺癌患者的减少,晚期乳腺癌的发病率仅仅减少了 10 万,推断大约 130 万人因过度诊断被过度治疗了,从而对全民乳腺 X 线摄影筛查提出质疑,认为应该缩小普查的范围。

同时乳腺癌的病死率确实有所下降(1975 年

为 31.45/10 万,2010 年为 21.92/10 万,降低 30%)^[2],但是目前大多数学者都认为病死率的降低主要获益于综合治疗的应用^[5-7],而非早期发现癌症。换句话讲,乳腺癌的普查可以使早期乳腺癌的发现率增高,但对预后影响不大。这一现象也提示了癌症的复杂性。

“癌症”这个词本身很容易让人联想到死亡,然而癌症是异质性的,有多种结局,有一些癌症是温和(懒惰)的,可以在患者体内长期存在而不造成伤害。这使癌症早期诊断的意义变得更为复杂。有数据证明普查主要增加了预后相对较好病例的发现率^[5,8]。Alvarado 等^[9]发现 2012 年全美国新发的 28 万乳腺癌患者中有一半为预后较好的肿瘤:1/4 为导管原位癌,1/4 是预后相对较好的浸润性癌(激素受体阳性、HER-2 阴性、腋窝淋巴结阴性、肿瘤直径<2 cm)。而 Drukker 等^[10]将 2007~2011 年所有参加 MINDACT 试验的乳腺癌患者做了回顾性研究,将患者分为筛查发现组(775 例)和自检发现组(390 例),利用 70 基因分析将两组分别划分为高风险、低风险及极低风险肿瘤,结果发现筛查组低风险肿瘤占 68%,其中极低风险组占 54%;自检组这一比率分别为 53%及 45%,差异有统计学意义($P=0.001$)。

在中国,目前仅有局部地区开始了乳腺癌普查,全国性人口普查尚未推广,许多患者在诊断时已处于中晚期。但随着人们防癌意识的提高、早诊观念和筛查工具的推广,中国发现早期乳腺癌的概率已提升到 26%~43%^[11],这中间可能同样存在过度诊断的问题。

1.2 温和治疗方法验证相对困难

目前,治疗方案多是遵循在大量试验数据基础上形成的指南而制定。然而,要证明相对温和的治疗方案比目前推荐治疗方案更有效是很困难的,临床多采用等效或非劣效的验证手段,这使温和方案的推广要求有更强的证据,尤其是多个长期随访的试验数据论证。而激进的治疗方案却可

能只需要一个阳性结果就会被推荐使用。

这就不难理解为什么即使在美国,虽然 2004 年就有成熟的随机对照试验证明了 70 岁以上、ER 阳性的保留乳房患者术后即使不放射治疗其局部复发率也很低,且没有生存期改变,并在 2006 年就写入 NCCN 指南,但至今仍有很多老年患者在保留乳房后还是会接受放射治疗^[12-14]。同样,ACOSOG Z0011 试验^[15]证明了对于保留乳房且接受切线位放射治疗的激素受体阳性的患者,若前哨淋巴结有 1~2 枚转移是可以避免腋窝淋巴结清扫的,但在临床上的推广却踌躇不前^[16]。相反,贝伐珠单抗克隆抗体仅仅在证明有无进展生存期(PFS)的获益后就被美国 FDA 加速通过,而后来大量试验证明贝伐珠单抗克隆抗体并无明显的 OS 获益且有巨大的不良反应^[17]又被退出。

1.3 观念问题

在人们的观念中,癌症意味着死亡。恐慌心理使很多患者不愿承担任何风险,以为用“高射炮打蚊子”会更保险^[3]。例如对局部复发的恐惧(患者通常会将复发与死亡等同)促使患者更倾向使用相对激进的手术治疗方案^[18-19]。但实际上预后好的患者即使局部复发预后也很好。复发的风险主要决定于肿瘤生物学特性,激进的局部治疗并没有生存获益。

“希望自己出问题后不后悔”是另一种逻辑思维。“更强的方案也不一定能预防复发转移,但如果已经用了全部可能的治疗,即使将来复发了也没有遗憾^[20]”。这种思维能帮助解释为什么有些患者明知 10 年获益率<2%,却还坚持要化疗^[21];以及那些并非对侧乳腺癌高发人群(指 BRCA 基因突变或一级亲属有乳腺癌者)却非要进行预防性对侧乳腺切除手术^[19]。当然,缺乏治疗对长期生活质量影响的认识也是过度治疗的一个原因。

观念落后导致的过度治疗在中国尤为突出^[22]。在中国医患关系比较紧张的现实背景下,医师出于保护自己的需要,可能会更多的考虑小概率事件,进而过度治疗。当然也不排除有少数医师因经济原因而建议过度治疗。

2 过度治疗的现状

目前国际上乳腺癌治疗的趋势是:(1)手术范围趋于缩小。从乳腺癌根治术到改良根治术到保留乳房手术,再到前哨淋巴结阴性甚至 1~2 枚

阳性的患者免除腋窝淋巴结清扫,创伤越来越小,越来越注重保留乳房的正常功能和外形。(2)综合治疗越来越重要。从手术治疗为主的综合治疗原则的确立开始,到新辅助治疗的推广,以及各种生物靶向治疗的出现,综合治疗越来越受到重视。(3)治疗方式越来越强调个体化。总体而言,是规范化基础上强调个体化,但过度治疗的问题在临床工作中仍存在。

Nichols 等^[23]报道在美国 15%~20% 的乳房全切患者会预防性切除对侧乳腺,综合治疗明显降低了对侧乳腺癌的发生率,这使除 BRCA 基因突变以外的患者很少从预防性切除中获益,这显然是过度治疗。Giuliano 等^[16]发现 ACOSOG Z0011 的结果在临床推广上也备受质疑。

在中国,过度治疗更为凸显。多个荟萃分析已经证明保留乳房手术与改良根治术生存率相似,符合条件的保留乳房手术是首选已成为共识,在美国早期乳腺癌保留乳房率达到 70%^[24],然而张保宁等^[25]的回顾性抽样调查证实中国 2008 年的保留乳房率仅有 11.57%。

前哨淋巴结活组织检查是近十几年来乳腺外科的另一个重大进展,目前已经证明前哨淋巴结阴性或有微转移^[26]甚至少数宏转移^[15]均可避免腋窝清扫,具有相同的生存获益、不良反应少且更利于临床操作。虽然中国前哨淋巴结活组织检查率没有相关数据报道,但据了解相当低,有些医院甚至不开展前哨淋巴结活组织检查。

综合治疗中过度治疗的突出问题是对不需要放疗的患者实施放疗,以及放疗的疗程剂量不规范。众所周知,放疗在杀伤癌细胞的同时,对正常细胞也造成损伤和破坏。对于早期乳腺癌的治疗方案应该严格地遵循 NCCN 等指南,合理制定。对于晚期乳腺癌没有明确的治疗方案,应明确治疗目的第一是改善生活质量,第二是延长生存时间。对于 ER 和(或)PR 阳性的患者,如果没有实质脏器的转移时,应首先考虑内分泌治疗。注意全程管理理念,避免造成患者体质及生活质量的迅速下降。

3 如何避免过度治疗

3.1 减少因过度诊断造成的过度治疗

3.1.1 导管原位癌(DCIS)的问题 X 线摄影筛查增加了 DCIS 的检出率,目前占新发病例的

20%~30%^[9]。2003 年 WHO 的病理分类不再认为 DCIS 是乳腺癌,而仅是一种癌前病变,且有异质性,高级别的 DCIS 可能会进展为浸润性癌,低级别进展的概率非常小。Masood 等^[27]建议废除“导管原位癌”名称,而使用交界性乳腺病变。Silverstein 等^[28]根据 DCIS 患者的年龄、肿瘤大小、切缘情况、病理特点等提出了 Van Nuys 指数来帮助决定治疗方案,在临床上已广泛应用。

3.1.2 增加多学科合作 针对可能造成的过度诊断,病理科、影像科、外科、肿瘤内科、放射治疗科等相关科室可以联合起来将一些结节重新分类,可以的话,创建低度恶性结节的数据库,设计更多临床试验,为临床医师提供病理学诊断及疾病预后相关信息,使早期诊断更为有效。

3.2 更准确的预测预后及治疗效果

适当的综合治疗方案是在对肿瘤生物学有更高认识的基础上制定的。乳腺癌的分子分型作为传统预后因素的补充可以帮助判断复发风险及生存率,但还远远不足。近年来随着基因探针技术的成熟,多基因检测确定基因层面的分型可能为医师提供更准确的预后信息及可靠的辅助治疗指导。

目前美国主要采用 RT-PCR 检测 21 基因表达水平(OncotypeDX),欧洲是通过 DNA 微阵列分析 70 基因表达(MammaPrint)^[29],澳洲则采用 50 基因(PAM50)评估复发风险^[30]。OncotypeDX(21 基因检测)是 3 个独立的临床研究中筛选出的与疾病复发密切相关的 21 个特定基因,通过 RT-PCR 技术检测待测样本的特定基因表达,再通过公式计算出复发风险评分(RS)并分为低危、中危和高危三组^[31]。

已有研究证明 RS 评分与远处转移^[31]及局部复发^[32]显著相关,是独立于年龄和肿瘤大小之外的强有力的肿瘤预后的预测因子,且 RS 对乳腺癌治疗方案的选择可以提供客观的依据。NSABP B-20^[33]、SWOG^[34]等研究都提示 RS 低危组更能从内分泌治疗中获益,而化疗的获益率微乎其微。

鉴于众多文献对于 RS 评分在乳腺癌复发评估中较为客观的预测,NCCN 在 2010 年版乳腺癌治疗指导意见中对于 ER 阳性、HER-2 阴性、腋窝淋巴结阴性、直径为 0.6~1.0 cm 的中低分化或伴不良预后因素者,或直径>1 cm 的浸润性乳腺癌,行 21 基因检测,根据 RS 评分结果选择进一步的治疗方案,如果 RS 评分<18,给予内分泌治疗;RS 评分>31,则联合辅助化疗^[35];而 RS 评分在

18~31 之间的乳腺癌是否联合化疗,将由目前正在进行的 TAILORx 试验^[36]数据决定。

由于基因检测的费用昂贵,目前国内临床上暂时无法推广。中国有必要在这方面加强投入。

3.3 更正错误观念

增加对“过度治疗”的认识,加强乳腺疾病专科医师的培训,切实提高医疗水平;医师在诊疗过程中要正确认识局部与整体的关系,准确地判读临床试验结果,并科学、及时地应用于临床;患者及家属应理智地对待治疗中的问题,与医师多沟通,尽量减少过度治疗;社会舆论也要发挥正面引导作用,让民众了解医疗行业的风险和不确定性;政府应该加大医疗改革力度,减少利益因素导致的过度医疗。

4 结语

多种治疗手段科学的有机结合、合理地序贯及联合应用将会为乳腺癌治疗带来更多的机会,避免乳腺癌的过度治疗,给患者带来更多的治疗希望。

【关键词】 乳腺肿瘤; 过度治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010 [EB/OL]. [2014-03-01]. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
- [3] Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement[J]. JAMA, 2013, 310(8): 797-798.
- [4] Bleyer A, Welch HG. Effect of screening mammography on breast cancer incidence[J]. N Engl J Med, 2013, 368(7): 679.
- [5] Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer[J]. JAMA, 2009, 302(15): 1685-1692.
- [6] Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway [J]. N Engl J Med, 2010, 363(13): 1203-1210.
- [7] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(17): 1784-1792.
- [8] Anderson WF, Reiner AS, Matsuno RK, et al. Shifting breast cancer trends in the United States[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3923-3929.
- [9] Alvarado M, Ozanne E, Esserman L. Overdiagnosis and

- overtreatment of breast cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012, 32: e40-e45.
- [10] Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1):103-111.
- [11] 李惠, 孙怡, 王露, 等. 21 基因检测对乳腺癌预测和预后的意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(10): 2379-2382.
- [12] Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: a population-based analysis of clinicopathologic factors[J]. *Cancer*, 2012, 118(8): 2004-2013.
- [13] Soulos PR, Yu JB, Roberts KB, et al. Assessing the impact of a cooperative group trial on breast cancer care in the medicare population[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1601-1607.
- [14] Giordano SH. Radiotherapy in older women with low-risk breast cancer: why did practice not change? [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1577-1578.
- [15] Caudle AS, Hunt KK, Kuerer HM, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(9): 2407-2412.
- [16] Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, et al. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(7): 687-692.
- [17] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence[J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 417673.
- [18] Hawley ST, Griggs JJ, Hamilton AS, et al. Decision involvement and receipt of mastectomy among racially and ethnically diverse breast cancer patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(19): 1337-1347.
- [19] Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5526-5533.
- [20] Katz SJ, Morrow M. Addressing overtreatment in breast cancer: the doctors' dilemma [J]. *Cancer*, 2013, 119(20): 3584-3588.
- [21] Sweeney KJ, Ryan E, Canney M, et al. Justifying adjuvant chemotherapy in breast cancer: a survey of women and healthcare professionals[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(7): 838-842.
- [22] 泰洪真, 李席如. 关于乳腺癌过度治疗问题的思考[J]. *医学与社会*, 2009, 22(2): 16-18.
- [23] Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1564-1569.
- [24] Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(3): 267-274.
- [25] 张保宁, 张斌, 唐中华, 等. 中国乳腺癌手术治疗 10 年的发展与变迁[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(8): 582-587.
- [26] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.
- [27] Masood S. Is it time to retire the term of "in situ carcinoma" and use the term of "borderline breast disease?" [J]. *Breast J*, 2010, 16(6): 571-572.
- [28] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast[J]. *Am J Surg*, 2003, 186(4): 337-343.
- [29] Cuadros M, Llanos A. Validation and clinical application of MammaPrint® in patients with breast cancer [J]. *Med Clin (Barc)*, 2010, 136(14): 627-632.
- [30] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 339-345.
- [31] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [32] Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1677-1683.
- [33] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23): 3726-3734.
- [34] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 55-65.
- [35] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Senior Adult Oncology v1.2010 [EB/OL]. [2014-03-02]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf.
- [36] Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial[J]. *Future Oncol*, 2008, 4(5): 603-610.

(收稿日期:2014-04-22)

(本文编辑:刘军兰)