

過去十二年內香港乳癌患者在風險狀況、 癌症檢測及治療模式上的變化

編者的話

本簡報旨在對《香港乳癌資料庫第十一號報告》書內，關於本地乳癌檢測及管理上隨時間變化這部分內容作出補充。我們的研究結果顯示，儘管乳癌的治療模式在這些年來有著重大的變化，然而與乳癌相關的不良生活方式，以及乳房定期檢查習慣的缺乏仍是本港重要的健康問題。我們的研究目的在於提供乳癌管理方面的見解，從而鼓勵坊間展開更多有助於政策修訂的研究和討論，以達到基金會的使命——減低乳癌帶來的威脅和後遺症。

前言

香港的乳癌個案數目持續穩定增加，致使乳癌在過去的二十年來，成為了在本地婦女中最常見的癌症。¹了解乳癌患者長年以來的風險狀況，或有助於探究與本港乳癌發病率增加相關的潛在關鍵因素。綜合治療，即綜合使用包括手術、放射性治療、化療、荷爾蒙治療及抗第二型人類上皮生長素受體（HER2）靶向治療在內的多種療法，常被使用以有效治療乳癌。這些年來，醫療技術的進步和新藥物的研發，不僅提高了乳癌康復者的生活質素，亦讓她們的愈後生命得以延長。由於對乳癌在生物學特性上的差別情況有了更完善的認知，具針對性的醫學治療技術和個人化治療趨勢也得以發展。因此，經年累月下來，本地乳癌患者的治療模式或許已出現重大的改變。本研究的目的就是探討本地乳癌患者在風險狀況及治療模式上隨時間的變化。

研究方法

我們從香港乳癌資料庫中截取於2006年至2017年期間確診罹患乳癌的18,666名女性患者的資料。當中228名患者因曾在香港以外的地方確診乳癌或接受相應治療而被排除。因此，本研究共包括了18,438名已在香港乳癌資料庫登記的患者。根據患者的確診年份，她們被分為四個受訪群組（即2006至2008年確診受訪群組、2009至2011年確診受訪群組、2012至2014年確診受訪群組和2015至2017年確診受訪群組），以探討各組別患者的風險狀況、癌症檢測及治療模式上的變化。本研究使用了卡方檢定（Chi-square test），並配合四個受訪群組之間的成對比較，來測試分類變量的差異（例如患者接受化療的比率）P值低於0.05被視為統計學上的顯著情況。邦費羅尼校正（Bonferroni adjustment）在進行多重成對比較時亦被應用。

研究結果及討論

2015至2017年確診受訪群組的確診乳癌年齡中位數為54.2歲，此年齡中位數高於其他三個受訪群組（2006-2008：49.5歲；2009-2011：51.6歲；2012-2014：52.9歲）（P值<0.05）（本簡報沒有顯示該資料）。

A. 風險狀況

與2006至2008年確診受訪群組相比，2015至2017年確診受訪群組中，有較多患者從未餵哺母乳（66.5%比63.4%；P值<0.05），屬於超重/肥胖（39.7%比36.1%；P值<0.05），沒有生育/35歲後首次生育（28.8%比21.3%；P值<0.05），有家族乳癌病史（16.2%比13.3%；P值<0.05），或有飲酒習慣（6.2%比4.0%；P值<0.05）（表1）。同時，2015至2017年確診受訪群組（2.5%）比2006至2008年確診受訪群組（4.3%）有較少患者在確診癌症前曾使用荷爾蒙補充劑治療。研究結果反映出，往年對「健康生活方式有助預防乳癌」這一信息的宣傳力度不足，或沒有理想效果，未來必須在社區內重申並加強推廣。而值得注意的是有些因素如運動習慣是可改變的。婦女缺乏運動或擁有其他可改變的風險因素的原因有很多，可能由於婦女沒有察覺到這些可改變的風險因素，或者她們缺乏改變行為的動力，又或者香港的生活過於繁忙而未能抽空做運動等等。無論如何，讓本港婦女知道哪些風險因素是可改變的行為，是有助預防乳癌的方法。

B. 確診前的乳房檢查習慣

在各個受訪群組中，約五分之三患者於確診前曾進行自我乳房檢查（表2），這些比率並沒有隨時間表現出顯著的變化。雖然患者曾接受臨床乳房檢查的比率顯著下降（P值<0.05），但曾接受乳房X光造影檢查或乳房超聲波檢查的患者比率都有所上升。可是，本研究資料顯示，患者定期進行或接受這些乳房檢查的比率隨時間顯著下降（表2）。過去的研究亦發現，婦女沒有接受定期乳房檢查，是因為遺忘或者認為自己很健康（未出版資料）。因此，「定期接受乳房檢查以及早發現乳癌」是乳健教育中須被再次強調的另一重點。

C. 癌症檢測與期數

縱觀所有受訪群組，最初發現乳癌的主要方式都是無意中自我發現（81.4%-86.1%）。經乳房X光造影檢查發現乳癌的患者比率輕微上升（P值<0.05）。出現症狀後，無意中自我發現乳癌的患者在各個受訪群組內，均有三分之一（28.2%-32.6%）是在三個月或以後才首次求醫。而四個受訪群組中，最常見的確診期數是第II期，其次是第I期（圖1）。經乳房X光造影檢查發現的乳癌個案上升可能與較多婦女曾偶然接受乳房X光造影檢查有關。

表1：受訪群組擁有與乳癌相關的因素（總人數=17,762）

	2006至2008年 (人數=3,464) %	2009至2011年 (人數=4,808) %	2012至2014年 (人數=5,196) %	2015至2017年 (人數=4,294) %	研究期間 的改變
缺乏運動（每周少於3小時）	76.3 ^a	77.4 ^{a,b}	79.0 ^b	76.9 ^{a,b}	不變
從未餵哺母乳	63.4 ^a	67.0 ^b	67.2 ^b	66.5 ^b	上升
超重 / 肥胖	36.1 ^a	38.5 ^{a,b}	39.2 ^b	39.7 ^b	上升
高度精神壓力（超過一半時間）	36.3 ^a	37.5 ^a	36.8 ^a	37.3 ^a	不變
沒有生育 / 35歲後首次生育	21.3 ^a	27.2 ^b	28.6 ^a	28.8 ^b	上升
有家族乳癌病史	13.3 ^a	14.7 ^{a,b}	14.6 ^{a,b}	16.2 ^b	上升
飲食含豐富肉類/乳類製品	13.5 ^{a,b}	15.1 ^b	14.6 ^{a,b}	13.1 ^a	不變
提早初經（<12歲）	12.8 ^a	14.4 ^a	14.5 ^a	14.2 ^a	不變
有飲酒習慣	4.0 ^a	5.2 ^{a,b}	4.9 ^a	6.2 ^b	上升
曾使用荷爾蒙補充劑治療	4.3 ^a	4.8 ^a	3.2 ^b	2.5 ^b	下降

同列數值附有不同的上標字母代表有顯著的差異（P值<0.05）。

表2：各個受訪群組在確診前的乳房檢查習慣

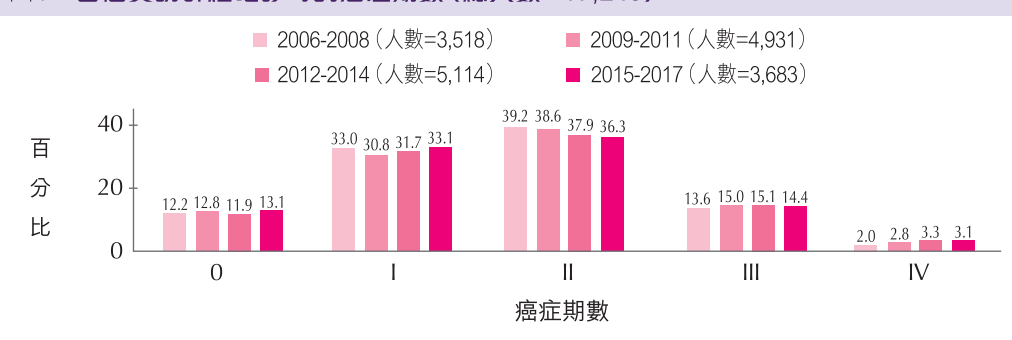
	2006至2008年 %	2009至2011年 %	2012至2014年 %	2015至2017年 %	研究期間 的改變
自我乳房檢查 (人數=3,377)		(人數=4,747)	(人數=5,161)	(人數=4,242)	
曾經進行	58.2 ^a	59.5 ^a	60.3 ^a	60.6 ^a	不變
曾經及每月進行	39.2 ^a	39.2 ^a	31.0 ^b	30.6 ^b	下降
臨床乳房檢查 (人數=3,387)		(人數=4,722)	(人數=5,154)	(人數=4,255)	
曾經接受	52.4 ^a	51.9 ^{a,b}	48.7 ^c	49.1 ^{b,c}	下降
曾經及定期*接受	76.5 ^a	75.1 ^a	68.8 ^b	64.2 ^c	下降
乳房X光造影檢查# (人數=2,947)		(人數=4,218)	(人數=4,650)	(人數=3,843)	
曾經接受	30.8 ^a	30.2 ^a	30.5 ^a	35.5 ^b	上升
曾經及定期*接受	66.9 ^a	64.2 ^a	62.3 ^a	55.8 ^b	下降
乳房超聲波檢查# (人數=2,837)		(人數=4,198)	(人數=4,639)	(人數=3,837)	
曾經接受	25.5 ^a	26.1 ^a	26.5 ^a	33.2 ^b	上升
曾經及定期*接受	63.1 ^a	62.8 ^a	62.3 ^a	56.6 ^b	下降

*「定期」的定義為每隔1-3年檢查一次 #只包括40歲或以上患者
同列數值附有不同的上標字母代表有顯著的差異（P值<0.05）。

D. 癌症特徵

雌激素受體（ER）或黃體酮受體（PR）呈陽性的患者比率隨時間有所增加，而HER2呈陽性的比率則有所下降（本簡報沒有顯示該資料）。確診HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）或三陰性癌症的比率在研究期間並沒有明顯的改變（圖2）。造成ER或PR呈陽性的癌症比率增加的原因，或許是美國臨床腫瘤學會於2010年更改了免疫組織化學染色法中，判斷ER為呈陽性的分界值，將其由10%染色細胞調低至1%染色細胞。²另一個可能的原因是，近年確診的受訪群組中有較多年長患者，而年長患者通常都被認為有較大機會患有ER或PR呈陽性的癌症。³再者，Allred系統使用比H score系統較低的分界值來判斷ER或PR為呈陽性，Allred系統的廣泛應用亦有可能解釋到為何較多腫瘤的ER或PR被判斷為呈陽性。為了提高HER2測試的效率和準確度，美國臨床腫瘤學會和美國病理學家學會於2007年首次建議對乳癌患者進行HER2測試，⁴而此建議的內容於2013年更新。⁵因此，有見於HER2測試的準確度的提高，或可理解HER2呈陽性的癌症比率在研究期間減少的情況。

圖1：各個受訪群組確診時的癌症期數（總人數=17,246）



E. 治療方法

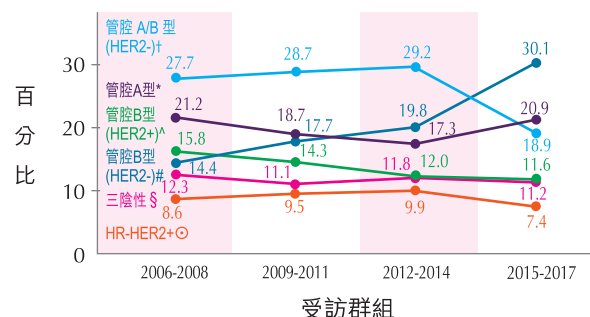
- 手術治療 — 2006至2008年確診受訪群組有33.3%患者接受乳房保留手術，此比率在2015至2017年確診受訪群組增加至37.2%（P值<0.05）（圖3）。按癌症期數作進一步分析時，第I期患者接受乳房保留手術的比率隨時間有明顯的上升，由2006至2008年確診受訪群組的46.0%增加至2015至2017年確診受訪群組的51.8%（P值<0.05）。至於淋巴結手術，患者接受前哨淋巴結切片的比率由2006至2008年確診受訪群組的46.7%增加至2015至2017年確診受訪群組的75.2%（P值<0.05）。而不論患者所屬的癌症期數（第I至IV

期)，年齡組別(<40、40-69及70+)或其臨床淋巴結狀況(呈陰性及呈陽性)，均可發現前哨淋巴結檢查的使用率顯著增加。乳房保留手術和前哨淋巴結檢查降低了乳癌手術的複雜性及其併發症的風險，同時提高了患者的生活質素。本研究顯示，癌症屬早期的患者在研究期間更大程度地受益於這些重要的外科技術發展，此結果進一步表現出及早發現乳癌的重要性。

- 放射性治療 — 無論患者曾接受的是乳房保留手術還是乳房切除手術，她們接受放射性治療的比率並沒有隨時間產生明顯的改變(圖3)。可是，按癌症期數作進一步分析時，曾接受乳房切除手術的第I期(由2006-2008的13.0%降至2015-2017的8.8%)或第IIA期(由2006-2008的40.0%降至2015-2017的32.2%)(P值<0.05)患者，在過去幾年較少接受放射性治療(本簡報沒有呈現該資料)。相反，在2006至2008年確診受訪群組中，四分之三(76.2%)曾接受乳房切除手術的第IIB期患者接受了放射性治療，而該比率在2015至2017年確診受訪群組中輕微上升至82.2%(P值<0.05)(本簡報沒有顯示該資料)。一項統合分析(meta-analysis)研究接受乳房切除手術後和接受腋下淋巴結切除手術後再接受放射性治療的情況。⁶其結果顯示對於擁有一至三粒陽性淋巴結的患者，放射性治療可減低其復發率和乳癌死亡率，但放射性治療未能提高淋巴結呈陰性患者的生存率。此研究報告於2014年發表，或可解釋本研究顯示接受放射性治療的比率在特定的患者中有所改變。

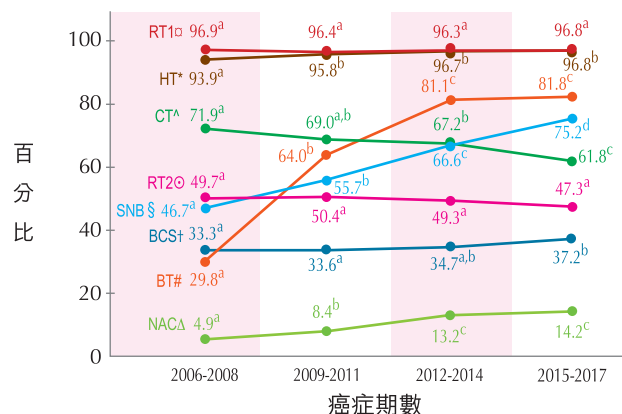
- 化療 — 在研究期間，患者接受輔助性、前置性或舒緩性化療的整體比率均有明顯減少(P值<0.05)(圖3)。按癌症期數及生物學亞型作進一步分析時，此變化就只能體現在早期癌症患者(第I至IIB期)(圖4)、管腔A型患者或管腔B型(HER2呈陰性)患者中(圖5)。隨著醫學知識和技術的進步得知，單一採用內分泌治療對於所有小於0.5厘米的癌症腫瘤和小於1厘米的ER呈陽性的癌症腫瘤有良好的預後，顯示化療對這類型的癌症通常是不必要的。為了進一步指導臨床決定，尤其針對癌症期數較早的腫瘤，基因組檢測經過發展，已可辨認出復發風險低的患者，畢竟對於這些患者，化療的絕對益處可能無法合理化其毒性風險。⁷這些醫學發展可能有助解釋在研究期間，能觀察到接受輔助性、前置性或舒緩性化療的整體比率在特定患者中的明顯下降趨勢。

圖2：入侵性乳癌患者的生物學亞型(總人數=14,358)



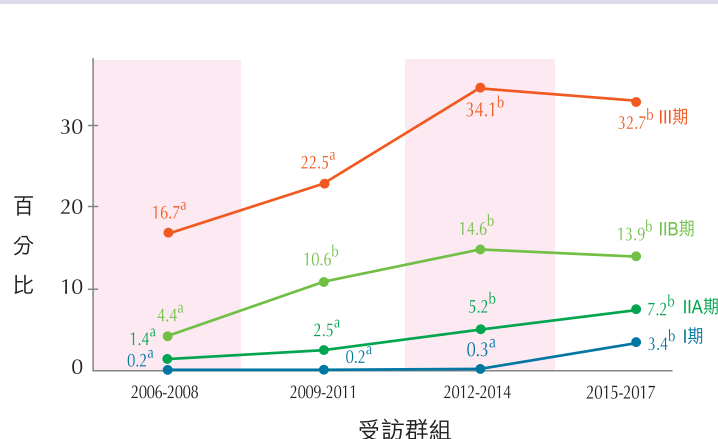
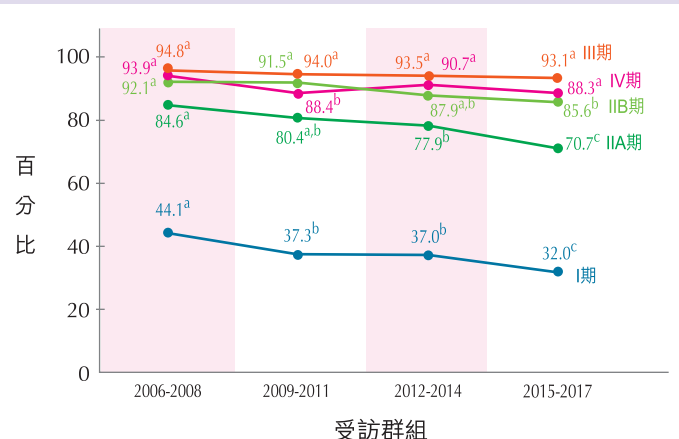
HR：荷爾蒙受體；HER2：第二型人類上皮生長素受體
 * 管腔A型：ER及/或PR+、HER2-及Ki-67指數低(<14%)
 † 管腔A/B型(HER2+)：ER及/或PR+、HER2-及Ki-67指數高(≥14%)
 ‡ 管腔B型(HER2-)：ER及/或PR+、HER2-及Ki-67指數不詳
 § 管腔B型(HER2+)：ER及/或PR+、HER2+及任何Ki-67指數
 ◎ HR-HER2+：ER及PR-、HER2+及任何Ki-67指數
 § 三陰性：ER及PR-、HER2-及任何Ki-67指數

圖3：乳癌患者在治療模式的變化



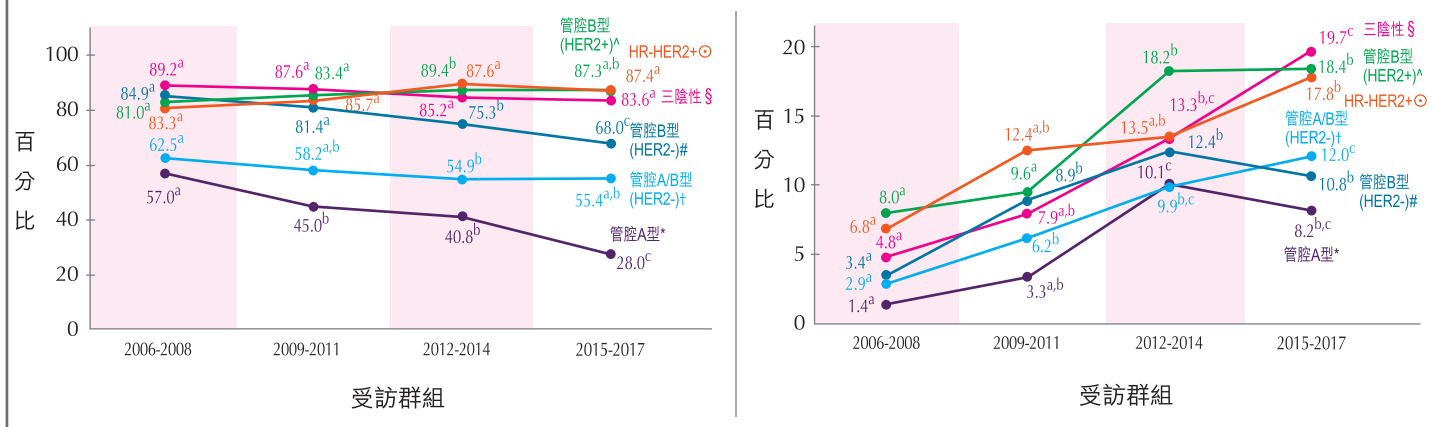
同折線數值附有不同的上標字母代表有顯著的差異(P值<0.05)。
 BT：抗HER2 靶向治療；HT：內分泌治療；CT：化療；NAC：前置性化療；
 RT：放射性治療；BCS：乳房保留手術；SNB：前哨淋巴結切片
 # 只限HER2 呈陽性的患者(人數=3,165)；
 * 只限荷爾蒙受體呈陽性的患者(人數=11,278)；
 ^ 包括輔助性、前置性和舒緩性化療(人數=14,160)；
 Δ 只限第I至III期曾接受化療的患者(人數=9,502)；
 □ 只限曾接受乳房保留手術的患者(人數=4,908)；
 ◎ 只限曾接受乳房切除手術的患者(人數=9,095)；
 † 只限曾接受乳房手術的患者(人數=14,793)；
 § 只限曾接受淋巴結手術的患者(人數=14,784)

圖4：按癌症期數分析接受化療的比率變化：整體比率(左)及接受前置性化療的比率(右)(總人數=14,425)



同折線數值附有不同的上標字母代表顯著差異(P值<0.05)。

圖5：按生物學亞型分析接受化療的比率變化：整體比率（左）及接受前置性化療的比率（右）（總人數 = 14,425）



同折線數值附有的上標字母代表顯著差異 (P值<0.05)。

* 管腔A型：ER及/或 PR+、HER2-及Ki-67指數低 (<14%)

管腔B型 (HER2-)：ER及/或PR+、HER2-及Ki-67指數高 (≥14%)

† 管腔 A/B型 (HER2-)：ER及/或 PR+、HER2-及Ki-67指數不詳

‡ 管腔 B型 (HER2+)：ER及/或PR+、HER2+及任何Ki-67指數

◎ HR-HER2+：ER及PR-、HER2+及任何Ki-67指數

§ 三陰性：ER及PR-、HER2-及任何Ki-67指數

即使接受化療的整體比率明顯減少，患者採用前置性化療的比率卻在研究的指定期間由4.9%顯著上升至14.2% (P值<0.05) (圖3)。按癌症期數及生物學亞型作進一步分析時，前置性化療使用比率的上升趨勢，第I至III期癌症 (圖4)，以及所有生物學亞型的患者群組中均可觀察得到 (圖5)。有研究發現，前置性化療有效縮小腫瘤，促使本應要接受乳房切除手術的患者有機會採用乳房保留手術。一如所料，在研究期間，愈來愈多患者接受前置性化療。然而管腔A型患者或管腔B型 (HER2呈陰性) 患者採用前置性化療的比率，在2012至2014年確診受訪群組及後的組別中出現下降情況，但未達到統計學上的顯著程度。此下降情況或可歸因於，有研究顯示化療對這兩種亞型患者較少有益處。

- **抗HER2靶向治療** — 抗HER2靶向治療的使用率由2006至2008年確診受訪群組的29.8%顯著增加至2015至2017年確診受訪群組的81.8% (P值<0.05) (圖3)。按癌症期數作進一步分析時，所有癌症期數的患者接受此療法的比率均有明顯上升 (P值<0.05) (本簡報沒有呈現該資料)。Trastuzumab於1998年首次被獲准作為第一種抗HER2靶向治療藥物用於治療擴散性乳癌，並於2006年被獲准作為輔助性治療藥物以治療HER2呈陽性而淋巴結呈陽性的乳癌患者，⁸及後於2008年被獲准以治療HER2呈陽性而淋巴結呈陰性的乳癌患者。⁹此核准能解釋為何抗HER2靶向治療的使用率於研究期間急劇增加。
- **內分泌治療** — 患者接受內分泌治療的比率在研究期間有輕微的上升 (P值<0.05) (圖3)。

總結

本研究結果揭示，為了改善患者的生活質素，癌症治療已有不少的變化，但經年累月下來，仍未見患者的乳房檢查習慣有明顯的改善。而檢測有助及早發現乳癌，進而拯救更多生命。這些發現進一步強調了在本港婦女中，提高乳房健康意識和定期檢查乳房的重要性。未來的調查將進一步透析這些乳癌患者的存活率隨時間有何變化。

參考資料 References

1. Hong Kong Cancer Stats 2016. Hong Kong Cancer Registry, Hospital Authority. <http://www3.ha.org.hk/cancereg/>. Published 2018. Accessed November 22, 2018.
2. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(16):2784-2795. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529
3. Muss HB. Coming of Age: Breast Cancer in Seniors. Oncologist. 2011;16(Supplement 1):79-87. doi:10.1634/theoncologist.2011-s1-79
4. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(1):18-43. doi:10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASO CCO]2.0.CO;2
5. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(2):241-256. doi:10.5858/arpa.2013-0953-SA
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet (London, England). 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
8. Gonzalez-Angulo AM. Adjuvant Therapy with Trastuzumab for HER-2/neu-Positive Breast Cancer. Oncologist. 2006;11(8):857-867. doi:10.1634/theoncologist.11-8-857
9. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Oncologist. 2008;13(6):620-630. doi:10.1634/theoncologist.2008-0001

鳴謝

謹此向審閱和編輯本簡報的香港乳癌基金會管治委員會成員張淑儀醫生、熊維嘉醫生、李沛基醫生、邱振中醫生和統計顧問蔡志森博士致謝。

引用本文任何部分時，請註明出處為香港乳癌資料庫。

引用時請註明：

香港乳癌資料庫第十期簡報：香港乳癌患者於過去十二年在風險狀況、癌症檢測及治療模式的變化，香港乳癌基金會2019年9月出版。

網上查閱：https://www.hkbcf.org/zh/our_research/main/424/
訂閱或取消訂閱：hkbcf@hkbcf.org

香港乳癌基金會有限公司

地址：香港北角木星街9號永昇中心22樓
電話：(852) 2525 6033 傳真：(852) 2525 6233