

· 国外医学报道 ·

## 乳腺癌处理新趋势——即时乳房重建时代正在发生改变

Pomahac B, Recht A, May J W, et al. Ann Surg, 2006, 244: 282 - 288.

20 世纪 80 年代以来,人们认识到乳房切除术后放疗并不会提高生存率,因此乳房切除术后进行放疗的数量也随之下降。随着越来越多的早期乳腺癌患者选择保乳手术,并且保乳手术效果得到了实践证实,使得整形外科医生开始进行即时乳房重建代替以前的延迟乳房重建。在此趋势中发展了即时自体游离皮瓣乳房重建手术,既有良好的重建效果也不增加手术次数和并发症。然而 20 世纪 90 年代以后,随机试验的结果证实术后放疗能提高腋窝淋巴结阳性患者的生存率。因此,如何将放疗与乳房重建有机结合起来成为整形外科医生面临的难题。

本文对放疗和重建手术程序之间的相互影响进行回顾分析,并提出一个如何让进行乳房切除的患者获得最佳的乳房重建效果和预后的方法。

### 1 乳房重建和保乳手术

#### 1.1 保乳手术后局部复发

对于 I 期和 II 期浸润性乳腺癌进行部分乳房切除加术后放疗的方式,同侧乳腺癌每年的复发率低于 1%。NSABP-B06 试验的结果和其他一些研究均证实保乳手术的术后生存率和乳房切除术后生存率相同。

#### 1.2 保乳手术的并发症发生率和美容效果

文献报道的保乳手术并发症发生率非常低,在 2% ~ 9% 之间,主要有乳房坏死和纤维化,皮下积液,上肢活动度降低、肺炎、臂丛疼痛和局部麻痹,脂肪坏死和肋骨骨折。半数并发症均由于腋窝淋巴结清扫引起,而不是由于乳房切除和放射治疗所导致。

术后美容效果满意度在最初 3 年明显较低,但是 3 年后缓慢提升。现在进行的手术比既往手术的术后美容效果好。例如,1982 年至 1985 年在波士顿联合放射治疗中心接受治疗的 157 例保乳手术患者中,放疗 3 年后对美容效果的满意度是非常好的占 75%,好的占 23%,仅 2% 的患者对美容效果不满意。

放疗从很多方面影响重建结果。放射剂量增加会降低美容效果。乳房体积越大放疗后回缩越明显,但是这个问题可以通过使用更高光子能量来解决。切除

组织的体积是影响美容效果最重要的因素。外侧象限肿瘤切除的效果比内侧象限效果好。乳房体积较大时,即便切除较多体积的肿瘤对术后美容效果也无明显影响。

手术对美容效果其他方面的影响也有深入研究。比如,许多普通外科医生在肿瘤切除后不进行组织对合,缺损的乳房实质由浆液渗出填充,数周之后慢慢收缩。美国整形外科医生一般不进行这些伤口的缝合。

### 1.3 保乳手术后提高美容效果

不满意的美容效果通常未被报道。很多患者和普通外科医生认为非常好和满意的效果在整形外科医生那里却颇有微辞。整形医师经常见到接受保乳手术的患者抱怨双乳不对称,体积差异大,乳房下皱襞或乳头乳晕复合体不一致。这些患者还抱怨放射导致的疼痛、色素沉着和毛细血管扩张。

一些外科医生在广泛乳房切除后进行即时乳房重建。然而许多医生不选择乳房部分切除后的乳房重建。因为此时不清楚切除边缘肿瘤受侵情况,可能患者在术后还会被要求再次行乳房切除术。对于因为组织切除过多,而最终不满意术后效果的患者,可进行肌皮瓣转移。然而,如果出现复发,患者将再没有别的机会选择乳房重建。而且,患者常常不愿意失去这些肌肉的功能,例如腹直肌或背阔肌。人们也讨论利用硅胶假体来代替缺损的组织,但是这些假体会干扰乳房 X 线摄片对复发和新发病变的观察。

另外,接受术后放疗的患者并发症和不佳美容效果的发生率更高,因为这些患者可能发生假体纤维化和皮下乳房轮廓紊乱。

### 1.4 局部复发/补救性乳房切除术后的外科重建

许多保乳手术后局部复发行乳房切除术的患者都希望行乳房重建。乳房切除术后肌皮瓣一期重建具有心理上的优势,且能促进之前辐照区域的组织愈合。由于放疗患者与最初即行乳房切除术患者的重建结果相似,所以需行这种补救性治疗患者的结果也包括在下面的队列研究中。

## 2 重建和乳房切除术后放疗

### 2.1 乳房切除术后放疗适应症

Denmark 和 British Columbia 研究中的随机试验于 1997 年发表在新英格兰医学杂志上,成为一个里程碑事件。至少有 18 个随机研究,对总计超过 6300 例乳腺癌改良根治术后腋窝淋巴结阳性的患者进行了全身治疗与全身治疗联合乳房切除术后放疗的对比研究。所有的试验均提示乳房切除术后放疗大大降低了局部复发的风险(大约 2/3 到 3/4)。观察复发生存率和总体生存率收益的机会与

试验样本大小相关。在 10 个样本少于 200 例患者(总计 1 132 例)的研究中,有时对照组进展较好,有时则放疗组进展较好。9 个试验中有 8 个超过 200 例患者(总计 5214 例),其放疗组均进展顺利,放疗组无复发生存率提高 2% ~ 17%,总体生存率提高 2% ~ 11%。只有 3 个试验(Danish Breast Cancer Group 82b 和 82c 试验,以及 British Columbia 试验)提示组合模式组总体生存率显著提高。但是,这些试验所提示的统计学上的显著差异还是有局限的,只有 2 个试验超过 1 000 例患者。对发表的这些试验数据经进行 Meta 分析提示乳房切除术后放疗可降低总体死亡率,OR 值为 0.83(95% 可信区间,0.74 ~ 0.94,  $P = 0.004$ )。

表 1 乳房切除术后放疗适应症

腋窝淋巴结组织学阴性
浸润性癌切缘阳性或接近切缘
T3 ~ T4 期
肿瘤 1 ~ 3 个腋窝淋巴结阳性
存在淋巴管浸润
肿瘤 > 2 ~ 3cm, T4 期
浸润性癌切缘阳性或接近切缘
4 个及以上腋窝淋巴结阳性
术前化疗,除外
初始临床分期为 I ~ II A 期
初始为 T1 ~ T2 期,病理 N0

多个学组,比如 ASCO,已经发布了乳房切除术后放疗的指南。几乎所有的指南均同意肿瘤 > 5 cm、“局部晚期”(T3 ~ T4 期)、腋窝淋巴结 4 个及以上阳性的患者应接受放疗。但是,对于其他亚组患者(比如肿瘤 < 5 cm 和腋窝淋巴结 1 ~ 3 个阳性,或是接受新辅助或术前化疗的患者)是否能从以前例行的乳房切除术后放疗中明显获益确实还存在争论(指南见表 1)。

由于是根据淋巴结的病理状态决定乳房切除术后是否需要行放疗,所以整形外科医生必须知晓这一关键信息。克服这个问题的一个可行办法是在乳房切除术后之前行前哨淋巴结活检。前哨淋巴结的定义是乳腺癌淋巴引流和转移途径上的第一个或第一组淋巴结。通常这个淋巴结位于第 I 或 II 组腋窝淋巴结水平,但也可以是胸肌下、锁骨下或锁骨上淋巴结,甚至胸肌内或内乳淋巴结。经过充分的训练结合丰富的经验,对于 T1 ~ T2 期乳腺癌患者而言,前哨淋巴结活检的准确度可与常规的腋窝淋巴结清扫相媲美。在纽约 Memorial-Sloan Kettering 癌症中心的一个研究系列中,所有手术患者的假阴性率为 11% (5/47);而除去每个医

生的前 6 个病例,其假阴性率降为 5%;如果除去每个医生的前 15 个病例,则其假阴性率降至 2%。因此,如果前哨淋巴结活检阴性,那么基于只能从乳房切除之后得到的信息(比如切缘状态)而建议行乳房切除术后放疗的可能性就会很小。(对于由 PCR 或免疫组化发现的 0.2~2 mm 的微转移或 <0.2 mm 的亚微转移的预后意义目前存在重大争议,但在形成决议之前,这一观点不能成为制定程序的决定的一部分。)

## 2.2 乳房重建和术前、术后放疗

### 2.2.1 扩张器/植入物顺序

患者使用组织扩张器和植入物,或仅使用植入物进行乳房重建加放疗后并发症风险明显增加(这些结果的例子见表 2)。Spear 和 Onyewu 最近发现 1990 年到 1998 年间使用扩张器和植入物进行分阶段乳房重建,并在扩张之前、期间或之后给予放疗的 40 例患者中,47.5% 需要额外的皮瓣以加强、矫正或补救植入物,总体并发症发生率为 52.5%;对照组为从同期治疗的 200 例未行照射患者中随机抽取的 40 例患者,其总体并发症发生率仅为 10%。他们发现不管是在放疗之前、期间或之后使用扩张器重建,并发症风险和使用横向腹直肌或背阔肌肌皮瓣进行补救的必要性都是相同的。

其他研究者也有报道最初行保乳手术,并在肌肉下放置组织扩张器的患者其耐受性很差。法国马歇尔的一个研究发现保乳手术后局部复发,行包含重建的补救性乳房切除术的 8 例患者中有 5 例发生了并发症。其中 1 例患者在组织扩张后出现了胸壁凹陷畸形。

表 2 乳房切除术后放疗和扩张器/植入物或假体重建:明显的并发症风险

系列	方法	未放疗( n, % )	放疗( n, % )	参考值
MDACC	假体	266 (12)	14 (43)	67
鹿特丹 <sup>a</sup>	假体	85 (7)	30 (18)	68
BWH/MGH	假体	—	15 (40)	65
MDACC	假体 + 皮瓣	72 (8)	25 (40)	67
乔治敦	扩张器/植入物	40 (10)	40 (52)	51
密歇根	扩张器/植入物	62 (31)	19 (68)	50
马 赛	扩张器/植入物	22 (14)	55 (51)	54

a:所给出的是假体损失的概率

总的来讲,放疗将导致复杂的组织改变,表现为间质纤维化、动脉壁增厚和闭塞,导致植入物/组织交界面和损伤皮肤修复的囊状挛缩发生率增高。这一变化将进一步引起损伤免疫应答和畸形愈合,并导致感染增加。如果转移自体皮瓣到辐照床,愈合将得到简化。

**2.2.2 自体皮瓣** 研究提示肌瓣或肌皮瓣可用于重建放疗引起的创伤和挛缩畸形以及先期放疗后的延期乳房重建。加上这种未经照射且血供丰富的组织将加速创面的愈合并预防并发症。延期乳房重建的概念来源于胸壁重建/重铺,同样使用的是来自于腹部和背部的皮瓣。延期乳房重建具有很多优点,包括能肯定皮瓣的存活力,因为乳房切除术后创伤已经愈合,而肿瘤的病理状态也已经确定。也许最大的优势在于明确了在这种情况下可以不使用植入物。此外,辐射对于皮肤的损害也可以得到更加准确的评估,辐射对任何组织的严重损伤在重建的时候也可以清除。设计皮瓣的皮片可以特制以代替缺失的乳房表面皮肤,消除放疗的副作用,比如变色、硬化和毛细血管扩张形成。延期重建的主要缺陷在于需要大面积的皮片来再造乳房隆起,继发性感觉缺失,以及重建前患者必须面对身体畸形所产生的明显心理应激。在这些病例中皮瓣的选择将受到限制,特别是在需要大面积的皮片而即使背阔肌皮瓣都不能提供足够的皮肤时。但是一般而言,延期乳房重建具有优异而稳定的长期美观效果。

在并发症风险方面,那些行乳房切除术后放疗或保乳术后放疗并在数月到数年后以 TRAM 皮瓣进行延期乳房重建的患者与未行照射的患者之间具有可比性。Williams 等报道了 1981 年到 1993 年之间亚特兰大 Emory 大学在放疗后使用带蒂皮瓣进行延期乳房重建的患者结果。572 例(17%)未照射患者与 108 例照射患者之间的并发症风险存在较小差异。保乳手术局部复发后使用背阔肌皮瓣比 TRAM 皮瓣进行重建的患者并发症发生率高(47% vs 25%),但是其中多数都比较轻,没有病例出现完全性皮瓣丢失。

但是,在放疗之前进行重建的患者结果更为多种多样(表 3)。Tran 等发现放疗前行即时游离皮瓣重建的患者较延期重建(放疗之后)的患者其延迟并发症(脂肪坏死、体积缩小和皮瓣挛缩)的发生率明显增高。还有报道使用深下腹部穿孔(DIEP)皮瓣后进行照射的患者较未照射患者结果差。Emory 大学和 Brigham and Women's Hospital 的研究组报道使用带蒂 TRAM 皮瓣重建后照射的患者并发症发生率增高,并需要进行较大的矫正手术,但也显著好于使用植入物术后并发症的高发生率(高达 40%)。因此,重建皮瓣的具体类型可能对于进行即时重建和照射的患者结果而言是很关键的。

表 3 皮瓣重建患者手术和乳房切除术后程序以及明显的并发症风险

系列	皮瓣类型	测量	先放疗( n , % )	先手术( n , % )	参考值
MDACC	游离 TRAM	脂肪坏死	70 (9)	32 (44)	62
		体积缩小	0	88	
		挛缩	0	75	
		二次皮瓣	0	28	
Emory	带蒂 TRAM	任何需要干预的并发症	108 (25)	19 (31)	64
		二次手术	—	32	
		大型手术	—	48 (8)	
BWH/MGH	带蒂 TRAM	大型手术	—	48 (8)	65

### 2.3 放疗技术细节和并发症风险

关于术后放疗的细节如何影响组织扩张器/植入物或自体皮瓣技术的并发症风险,目前知之甚少。已知包括:每日剂量;整个胸壁照射的总剂量;是否对手术瘢痕或胸壁的一部分追加剂量;皮肤表面放置组织等效材料(“大丸剂”)以增大皮肤剂量;治疗区域剂量的均匀性,这依次取决于患者的体型、使用的光子或电子束能量和剂量指令的设定;以及治疗重叠区域可能的不利影响。此外,化疗(特别是在放疗同时进行)和他莫昔芬将潜在增加并发症风险。

关于这些参数如何影响组织扩张器/植入物重建的并发症风险,密西根乳房重建结果研究组的研究者进行了谨慎的研究。局部淋巴结是否受到照射、总剂量(>或<60 Gy)、追加剂量或大丸剂的使用、或放疗和重建的时间选择并不从实质上影响并发症风险和重建失败。他们发现使用他莫昔芬可以增加并发症风险(75% vs 57%)和组织扩张器/植入物重建失败几率(58% vs 0%)。但是,这个研究中只有 19 名接受照射的患者(其中 12 名使用了他莫昔芬治疗)。与之相反的是,马萨诸塞州总医院和波士顿医学中心对 48 名接受组织扩张器/植入物或 TRAM 皮瓣治疗以及放疗的患者的研究发现,他莫昔芬并不影响并发症风险。

## 3 讨论

### 3.1 重建技术与放疗患者

未作放疗患者可以根据需要使用任何一种即时重建技术。放疗后患者可采用扩张器/植入物,或自体皮瓣移植。根据现有资料,如果不考虑手术时机和放疗时机的关系,扩张器或植入物相对于单纯自体皮瓣移植是较差选择。目前已明确放疗会使自体皮瓣产生不可预计的变化,从而损害最终美容效果。因此在理想情况下,即时重建仍将是首选。我们如何避免皮瓣的放疗从而防止自体皮瓣挛缩?一个可能的解决方法是在乳房切除手术时植入扩张器,在放疗期间留置假体以减

少皮肤挛缩,并在最后的重建时将其移除。自体皮瓣移植可在放疗结束之后进行,以避免已知的副反应。这种方法潜在的问题是扩张器/支架的术中感染或放疗引发的伤口并发症,如假体脱出,可能会使放疗延迟,导致不良后果。

目前,有证据提示大多数放疗患者(包括吸烟者和肥胖者)或许能通过延期游离或带蒂(根据外科医生偏好)TRAM 皮瓣重建(无对侧皮肤或皮下组织成分)获得最佳美容效果和最少的并发症。对于小乳房患者,无植入物的背阔肌皮瓣也许是更好的选择,因为它比脂肪丰富的皮瓣更能够对抗放疗导致的萎缩。然而除了用背阔肌瓣或肌皮瓣治疗放疗导致的胸部损伤,目前尚无放疗前背阔肌瓣效果的研究。

### 3.2 乳房切除术后放疗指征不明患者的乳房重建对策

以上结论使重建整形医生和肿瘤放疗医师对需要乳房切除手术的患者产生了困惑。是否有办法调和患者即时重建的愿望和乳房切除术后放疗应用的增加之间的矛盾,使得患者既能够减少并发症的风险又能够获得最满意的治疗效果?我们提出以下两种可能的解决方法:

第一种解决方法,对于肿瘤小于 5 cm 的患者来说,腋窝淋巴结的病理状况是决定是否接受术后放疗的关键因素。乳房切除术前的前哨淋巴结活检可能是这一难题的解决方法。因而选择之一是让希望用假体或扩张植入重建的患者在乳房切除术前进行前哨淋巴结活检。如果前哨淋巴结活检显示阴性,那么几乎可以肯定术后放疗是不需要的,那么患者便可继续进行相应治疗。

第二种解决方法是先行改良根治切除,等待 3 ~ 5 d 最终病理报告出来后再行“延迟即时”重建术。这一方法的优点是,所有决定是否适合术后放疗的信息都可获得(例如肿瘤病理大小、确切淋巴转移数目、肿瘤大小、淋巴管侵犯和切缘情况)。这一方法缺点是患者短期内需经历两次全麻。但没有资料显示多次麻醉的累积风险会增加发病率和病死率。然而许多患者不愿意在几天内接受两次连续的较大手术。如果患者需要放疗和即时重建,无植入物的背阔肌瓣看来是小乳房患者的首选,因为肌肉在放疗后不象脂肪丰富的组织那样容易萎缩(例如 TRAM)。可以在皮瓣下置入组织扩张器,以满足后期植入的需要。既然血供良好的组织最能够抵抗放疗的副反应,那么无对侧组织成分的游离或带蒂 TRAM 皮瓣也可纳入选择范围。与此类似,尽管缺乏非支配和任意部分的肌肉穿支的带蒂 TRAM 皮瓣血供明显减少,基于选择性支配肌肉穿支的穿孔皮瓣可作为另一个选择。

乳房重建的方法概括如下(表 4)。

表 4 选择重建术式的方法

曾接受放疗/将接受放疗:行即时或延迟重建应用(按优先顺序)
背阔肌瓣
游离或不含对侧组织成分 TRAM
其他任何区域和中腹部的 TRAM
穿支皮瓣
未确定是否行放疗:行
术前前哨淋巴结活检,或
延迟重建,或
延迟即时重建 TRAM 指横行腹直肌皮瓣

## 4 结论

重建整形外科医师在行保乳或乳房切除术的乳腺癌患者治疗中起着重要作用。肿瘤学治疗的进展导致了放疗运用于更多患者,尤其是接受乳房切除术者。这一趋势为乳房重建手术带来了新的挑战。对于接受术后放疗的患者如何进行乳房重建尚无统一意见,我们认为以上提出的方法可能为解决这一困境提供了有用的指导。

(唐鹏 翻译 赵彬 范林军 审校)

(收稿日期:2007-01-25)

(本文编辑:谢竞)