

## · 国外医学 ·

## 美国临床肿瘤学会乳腺导管原位癌保留乳房手术切缘指南

尽管保留乳房治疗(breast conserving therapy, BCT)在乳腺导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)中应用广泛,但目前还没有对最佳的无瘤切缘宽度形成共识。资料显示,大约每 3 例行 BCT 的 DCIS 患者中就有 1 例需要再次手术。针对上述问题,肿瘤外科学会(Society of Surgical Oncology, SSO)、美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)通过一项涵盖 20 项研究的系统评价(纳入 7 883 例患者)和其他已发表数据,制定了新版 DCIS 保留乳房手术+全乳放射切缘共识指南,并于 2016 年 8 月 15 日在线发表在《临床肿瘤学杂志》(*J Clin Oncol*)上,现将该指南摘译如下。

## 一、阳性切缘

问题:切缘阳性是否增加同侧乳腺肿瘤复发(ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR)率?全乳放射治疗(whole-breast irradiation, WBRT)会降低这种风险吗?推荐:阳性切缘定义为切缘被墨汁染色。切缘阳性会显著增加 IBTR 风险,这种风险的增加不能被 WBRT 抵消。推荐强度:强。证据强度:强(随机对照试验 Meta 分析;观察性研究 Meta 分析;单个随机对照研究)。

对于阳性切缘,一致认为其预示着潜在的切除不完全和 IBTR 风险增加。早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)对随机 DCIS 试验的 Meta 分析显示,即使接受 WBRT,切缘阳性的患者 IBTR 风险依然为阴性切缘患者的两倍(10 年 IBTR 24% 比 12%),而且近 50% 为浸润性复发。对 NSABP B-17 试验亚组的病理回顾分析,进一步阐明了切缘状态和 WBRT 的关系:单独包块切除术后,阳性切缘患者的年度复发率为 8.1%,阴性切缘患者为 3.3%;加用 WBRT 后,阳性切缘患者年度复发率降至 2.7%,阴性切缘患者降至 1.2%。对欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 10853 试验长期随访结果的多因素分析也证实阳性切缘与 IBTR 密切相关。Marinovich 等应用 Bayesian 分析发现:校正随访因素后,阴性切缘的患者发生 IBTR 的可能性明显减小( $OR = 0.45$ ,  $95\% CI: 0.30 \sim 0.62$ ),而结合阳性切缘和相近切缘数据的频率分析也观察到相似结果( $OR = 0.53$ ,  $95\% CI: 0.45 \sim 0.62$ ,  $P < 0.001$ ),上述结果不随中位就诊年限、DCIS 分级、WBRT、内分泌治疗等因素而改变。

## 二、阴性切缘

问题:接受 WBRT 的患者,何种切缘宽度最大程度降低

IBTR 发生率?推荐:(1)接受 WBRT 的患者,与更窄的阴性切缘相比,至少 2 mm 的切缘可减低 IBTR 风险。推荐强度:中。证据强度:中(观察性研究 Meta 分析)。(2)是否需常规增加切缘宽度至 2 mm 以上尚无证据支持。推荐强度:强;证据强度:强(观察性研究 Meta 分析)。

针对 7 883 例患者(中位随访 6.5 年),Marinovich 等应用频率 Meta 分析对特殊切缘(2 mm、3 或 5 mm、10 mm)和阴性切缘(0 mm 或 1 mm)进行了对比。发现与 0 mm 或 1 mm 切缘相比,2 mm 及以上组 IBTR 率都明显降低;配对比较显示 2 mm、3 mm 或 5 mm、10 mm 三组切缘之间的 IBTR 率差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.40$ )。Meta 分析显示,0 mm 或 1 mm 切缘的  $OR$  值比 2 mm 以上组切缘高。而 2 ~ 10 mm 各组切缘宽度之间 IBTR 的相对危险度(relative odds ratio, ROR)为 0.99 ( $95\% CI: 0.61 \sim 1.64$ ),差异无统计学意义。

选择 2 mm 而非 0 mm 或 1 mm 作为最佳切缘,是因为频率分析发现:对比 0 或 1 mm,2 mm 切缘的 IBTR 显著降低( $OR = 0.51$ ,  $95\% CI: 0.31 \sim 0.85$ ,  $P = 0.01$ );同时,Bayesian 分析也有不充分的证据证明:2 mm 切缘的 IBTR 比更窄的切缘低( $ROR = 0.72$ ,  $95\% CI: 0.47 \sim 1.08$ )。

虽然专家组认为 2 mm 为最佳切缘,但临床中若出现切缘宽度  $< 2$  mm 的情况,应谨慎评估是否需要重新扩大切除。需要考虑的因素包括肿瘤复发(IBTR)危险性(术后 X 线钙化灶残留,病灶与切缘的接近程度,切缘离皮肤、胸肌筋膜、剩余乳腺组织哪个更近)、二次手术对美容方面的影响以及患者的预期寿命。切缘  $< 2$  mm 可谨慎选择再次切除,这一结论来自于两项研究:NSABP DCIS 试验和 van Zee 等的研究。单纯要求切缘无墨汁染色的 NSABP DCIS 试验报告了很高的长期局部控制率;而后者研究发现在肿瘤复发方面,2 mm 和更宽的切缘之间没有区别。

## 三、单纯手术切除

问题:增加切缘宽度的单纯手术切除与 BCT 联合 WBRT 比较,疗效是否一致?推荐:与手术切除联合 WBRT 比较,无论切缘宽度如何,单纯手术切除的 IBTR 发生率都更高,即使是低危患者。推荐强度:强。证据强度:强(随机对照试验 Meta 分析;单个随机对照研究)。

问题:单纯手术切除理想切除宽度是多少?推荐:单纯手术切除的理想切缘目前还不明确,但至少 2 mm。有一些证据表明  $> 2$  mm 的切缘 IBTR 率更低。推荐强度:中。证据强度:中(观察性研究 Meta 分析;前瞻性单臂研究;回顾性研究)。

EBCTCG 的 DCIS meta 分析显示,单纯手术切除患者的 10 年 IBTR 率比手术切除加 WBRT 患者高,阴性切缘(26.0% 比 12.0%,  $P < 0.000 01$ )和阳性切缘(48.3% 比

24.2%;  $P=0.000\ 04$ )均如此。WBRT 对于接受局部切除术或区段切除术的患者也有相同好处。美国肿瘤放射治疗研究组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)9804 试验中,患者均为乳腺摄片发现的小的低到中等级别的 DCIS,且均接受了切缘 $\geq 3\text{ mm}$ 的手术治疗,随后随机分组加或不加用 WBRT,结果单纯手术组和联合放射治疗组的 7 年 IBTR 率分别是 6.7%、0.9% ( $P=0.000\ 3$ )。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)的前瞻性、多中心试验 E5194 中,低危险度 DCIS 患者接受了单纯手术切除治疗(切缘 $\geq 3\text{ mm}$ ),随访 12 年发现肿瘤直径 $\leq 25\text{ mm}$ 的非高级别 DCIS 的复发率为 14.4%,肿瘤直径 $\leq 1\text{ cm}$ 的高级别 DCIS 的复发率为 24.6%。然而,切缘 $< 5\text{ mm}$ 、 $5\sim 9\text{ mm}$ 或者 $\geq 10\text{ mm}$ 各组之间的 IBTR 率差异无统计学意义( $P=0.85$ )。在一项前瞻性研究中,患者为乳房摄片发现的 $< 25\text{ mm}$ 的 DCIS,尽管手术切缘均 $\leq 10\text{ mm}$ ,其 10 年 IBTR 率依然达到了 15.6%。van Zee 等的研究中,1 266 例患者均接受单纯手术切除,切缘 $> 10\text{ mm}$ 的患者 10 年 IBTR 率为 16%,切缘 $2.1\sim 10\text{ mm}$ 的患者 10 年 IBTR 率增加到 23%,切缘 $0\sim 2\text{ mm}$ 的患者为 27%,阳性切缘患者为 41%。经过多因素调整后,切缘宽度是一个更显著的 IBTR 预测指标。专家组认为,总的来说,上述研究的证据不统一,对于联合放射治疗的患者,无法确定一个大于 $2\text{ mm}$ 的宽度作为标准切缘。

#### 四、内分泌治疗

问题:内分泌治疗对 IBTR 有何种作用? 内分泌治疗获益和无瘤切缘宽度是否有关? 推荐:内分泌治疗降低 IBTR 发生率,但没有证据表明切缘宽度和内分泌治疗有关。推荐强度:弱。证据等级:弱(随机对照研究)。

他莫昔芬能降低 IBTR 率,还能减少对侧乳腺癌发生率,但其绝对价值相对较小。NSABP B-24 研究中,25%的患者切缘阳性或者切缘未知,所有患者均接受了肿块切除术和 WBRT,并随机分组接受他莫昔芬或安慰剂治疗。安慰剂组中,切缘阳性患者 15 年 IBTR 率为 17.4%,切缘阴性患者为 7.4%。他莫昔芬组,切缘阳性患者 15 年 IBTR 率为 11.5%,切缘阴性患者为 7.5%,可见他莫昔芬可以降低切缘阳性患者的复发率,而对切缘阴性患者作用甚微。因此,专家组认为,虽然他莫昔芬可以降低阳性切缘患者的复发率,但是没有证据表明阴性切缘宽度与内分泌治疗有关。

#### 五、患者特征和肿瘤特性

问题:局部复发风险高的 DCIS 患者,例如伴有粉刺样坏死、高级别、体积大、年轻、ER 阴性或多基因检测高风险,是否考虑扩大切缘宽度至 $2\text{ mm}$ 以上? 推荐:不论接受或不接受 WBRT,IBTR 风险都与多种因素有关,但是没有证据表明这些因素会影响切缘宽度。推荐强度:弱。证据等级:弱(专家意见)。

患者年龄较小一致被认为与 IBTR 风险有关,肿瘤特性如组织学类型、粉刺样坏死、核分级、肿瘤大小等也影响着患者的 IBTR 风险。最近,不良基因谱评分也被认为与 IBTR 有关。但是,还没有数据显示选择切缘宽度需要考虑这些因素,这一领域也为下一步的研究提供了方向。

#### 六、放射治疗技术

问题:切缘宽度是否影响放射治疗技术的选择? 推荐:WBRT 照射技术、分割和剂量等的选择不能依赖无瘤切缘宽度。没有充足的研究证据表明适当的切缘宽度适合部分乳腺加速放射治疗(APBI)。推荐强度:弱。证据等级:弱(回顾性研究;专家意见)。

在 5 项随机前瞻性研究中,患者的 DCIS 均接受了手术切除,绝大多数患者接受了常规分割、没有推量的 WBRT。仅有 1 项研究在标准 WBRT 之外设置了大分割放射治疗选项;3 个研究中有 10% 的患者接受了推量照射。没有随机试验依据切缘状态来改变放射治疗技术,也没有试验应用调强放射治疗(IMRT)和部分乳腺加速放射治疗(accelerated partial breast irradiation, APBI)技术。

虽然在浸润性乳腺癌患者中,推荐瘤床推量照射以降低复发率,但对于 DCIS,还没有来自于随机试验的直接证据支持瘤床的推量照射。

ASTRO 指南涉及到了 BCT 的放射治疗技术问题。虽然主要是针对浸润性癌,但 ASTRO 关于大分割放射治疗的指南表明还没有充分的证据支持或者反对 DCIS 患者应用该技术。对于部分乳腺 APBI 技术,ASTRO 指南将 DCIS 置于“谨慎应用”范畴,因为虽然有回顾性的群组研究,但缺乏来自随机试验的证据。

因此,没有证据表明,单独的切缘宽度能够决定放射治疗技术、分割、剂量的选择。

#### 七、伴有浸润成分的 DCIS

问题:如何考虑伴微浸润 DCIS 的切缘宽度? 推荐:伴微浸润 DCIS 定义为浸润最大直径不超过 $1\text{ mm}$ 。伴微浸润 DCIS 切缘宽度按照 DCIS 相关推荐处理。推荐强度:弱。证据等级:弱(专家意见)。

关于 DCIS 和浸润成分有两个诊断:DCIS 伴微浸润和 DCIS 相关性浸润癌,在 DCIS 切缘指南和浸润癌切缘指南中有部分重叠。AJCC 将 DCIS 伴微浸润定义为肿瘤细胞超出基底膜但膜外肿瘤组织最大径不超过 $1\text{ mm}$ ,小型回顾性研究表明其 IBTR 率与单纯 DCIS 相似。目前 DCIS 伴微浸润缺乏专门的切缘数据,但考虑到其主要成分为 DCIS,其疗效也更贴近 DCIS 而非浸润性癌,专家组认为其切缘宽度应该与 DCIS 一致。

相反,DCIS 相关性浸润癌的切缘宽度,不管浸润程度如何,专家组认为其更适用于浸润癌切缘指南,因为其自然病程和疗效都与浸润性癌更相似,即使最近的切缘是 DCIS 成分。大多数浸润癌患者需要接受系统治疗,这对单纯 DCIS 而言并不常见。指南特别指出,广泛的导管内成分预示着潜在的 DCIS 残留可能,术后乳腺 X 线摄片、有无多发近瘤切缘、年龄等因素可以用来帮助决定是否进行再次切除。这些观点与专家组之前讨论的单纯 DCIS 切缘 $< 2\text{ mm}$ 时再次切除的选择是一致的。

(黎君彦 摘译 齐晓伟 审校)

(收稿日期:2016-09-08)

(本文编辑:刘军兰)