

· 专家论坛 ·

## 乳腺癌外科临床实践的点滴思考:外科医师的使命感与乳腺癌的个体化理念

左文述 王磊

可以说,乳腺癌外科治疗研究是癌瘤外科治疗研究的典范。经典的乳腺癌 Halsted 根治术为癌瘤根治术概念的产生与发展奠定了基础;乳腺癌改良根治术的诞生为癌瘤治疗的功能保存提供了新的研究思路;保留乳房的乳腺癌治疗模式使癌瘤治疗发生了划时代的革命,使癌瘤治疗从单一的生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转化。随着乳腺癌基础与临床研究的深入,乳腺癌综合治疗的迅猛发展为乳腺癌保守性外科治疗提供了更加可靠的技术保证;乳腺癌原发瘤与区域淋巴结的微创手术、乳腺癌前哨淋巴结活检技术替代传统的腋淋巴结清除术的研究为学者们广泛关注;乳腺癌保守性外科治疗对外科医师临床实践的理念提出了更高的要求。

### 1 乳腺外科医师的使命感

#### 1.1 乳腺癌发病率在不断上升

乳房的生物机能是哺乳——哺乳器官。泌乳是人类得以延续的生命之泉。另一方面,乳房在人体美学中有着不可低估的地位——乳房是女性第二性征之一,是女性美的象征,是女性魅力及自信之所在,代表着生命气息、青春活力、爱情和力量。从公元前 4 世纪古希腊时代的维纳斯女神雕像,到现代的绘画、戏剧电影、城市艺术雕塑等等,无不在极力炫耀乳房在人体美中的价值。然而,女性乳房也为“多灾之地”。侵袭乳房的疾病繁多,尤其是乳腺癌已成为严重影响妇女身心健康、甚至危及生命的常见病与多发病。乳腺癌已经居于世界范围内女性恶性肿瘤发病率的首位。2007 年美国的资料显示,估计新发乳腺癌占有所有女性新发恶性肿瘤的 31.3% (212 920/679 510),居所有女性估计新发恶性肿瘤的首位;估计死亡人数占有所有女性恶性肿瘤死亡人数的 15.0% (40 920/273 560),仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。在发展中国家,是仅次于宫颈癌的第二位恶性肿瘤死因。可能由于得益于早期诊断病例的增加和治疗水平的提高,近年来美国女性乳腺癌的病死率呈现下降趋势<sup>[1]</sup>。而中国乳腺癌的发病率和病死率均呈逐年上升趋势。2000 年中国乳腺癌的发病率为 19.9/10 万,2005 年发病率已经上升至 24.8/10 万,占恶性肿瘤发病率的第一位;乳腺癌的死亡率由 2000 年的 5.5/10 万上升至 2005 年的

6.7/10 万<sup>[2-3]</sup>。每年因乳腺癌而失去乳房和丧生的绝对数在不断上升。因此,中国乳腺癌的诊治工作更加任重道远。

## 1.2 乳腺癌预防工作的困境

从预防医学角度看,目前我们对防治乳腺癌所能做的有效工作仍然限于临床工作(即二级和三级预防工作),乳腺癌的病因学预防(即一级预防)几乎是处于“纸上谈兵”阶段。这是由于:(1)绝大多数具体的乳腺癌患者个体的病因是未知的。由于绝大多数乳腺癌患者的病因是未知的,所以很难获得靶向性预防。并且已知的主要危险因素实际上是不可修正的——如年龄增大、月经初潮年龄过小、绝经时间晚、初次妊娠时年龄较大等。潜在可以修正的危险因素包括内源性激素水平、肥胖、运动量、激素替代疗法、饮酒、哺乳、口服避孕药和饮食谱等,但这些越容易修正的危险因素从整体上对乳腺癌的预防作用越有限。(2)5%~10%的乳腺癌患者与遗传因素有关。携带 BRCA1 或 BRCA2 突变基因的女性,一生中患乳腺癌的危险性高达 82%<sup>[4]</sup>。然而,对出生时的基因携带状况人类还没有主动权。同时就目前研究的现状看,内分泌化学预防[他莫昔芬(三苯氧胺,TAM)、雷洛昔芬(Raloxifene)]对乳腺癌高危人群的预防研究远未达到临床实用阶段<sup>[5-7]</sup>。手术切除相关脏器的预防措施不仅难以让人接受,也没有达到理想的预防境界;双侧乳腺预防性切除(bilateral prophylactic mastectomy, BPM)可以使 BRCA1 或/和 BRCA2 基因突变携带者乳腺癌发病危险降低 85%~90%,但这部分人群仍然有患其他恶性肿瘤的危险<sup>[8]</sup>。

## 1.3 乳腺癌临床工作的现状

对于肿瘤临床工作,我们必须承认的事实是,尽管辅助治疗提高了乳腺癌患者的 5 年和 10 年生存率,目前治疗癌症的总体治愈率水平仍然徘徊在 20 世纪 80 年代 50% 上下的水平,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 和 Ⅳ 期乳腺癌的 5 年治愈率分别约为 90%、80%、50% 和 10%。虽然我们可以“理直气壮”地说:“癌症≠死亡”,但目前的现实是:对于某些肿瘤(如原发性肝癌)的多数患者、某种肿瘤的某一临床阶段的多数患者,因癌死亡是必然的。同时,肿瘤治疗的致残率仍然没有得到根本性的解决;无效治疗及过度治疗仍然相当普遍;社会与个体的经济资源困扰日趋严重。由于目前治疗效果的预测指标仅符合群体统计学规律,尚不能对患者个体治疗失败作出准确的预测,对可手术乳腺癌的辅助治疗现状仍然是“大家一起接受痛苦的治疗,仅少数人群获益,即“陪治”人群大于获益人群。”以可手术乳腺癌患者为例,因涉及到伦理学问题,学者们不能进行手术治疗后分组比较给予或不给予辅助治疗的研究。但复习 20 世纪五六十年代的文献我们可以发现,可手术乳腺癌患者如不施行化疗,预期治疗失败的风险为 30%(现在我们假设是 50%);而乳腺癌辅助化疗可使治疗失败的总体风险降低为 30% 左右,那么全部可手术乳腺癌患者从辅助化疗中的获益情况应是:50%(预期不化疗会治疗失败的病例的比

例)  $\times 30\%$  (辅助化疗降低治疗失败风险的比例) =  $15\%$  (真正获益于辅助化疗的比例)。同样,对于初次治疗失败的病例,总体远期治愈率  $< 10\%$ ,各种治疗方法有效率较高,但有效持续时间有限,在一定的阶段内,“无能为力”的尴尬局面仍然需要医师痛苦地去面对。对于复发转移的乳腺癌患者的治疗,目前几乎所有的治疗方案,临床缓解率  $\leq 60\%$ ,无复发生存时间(TTP)  $< 1$  年,疾病进展时间仅在 2 年左右,而且临床缓解并不一定转化为生存时间的优势。

基于目前的现状,人们寄予厚望的“个体化分子靶向治疗”的研究如火如荼。尽管目前认识到,不仅仅是肿瘤,其它疾病如心脏病、内分泌疾病等,都可以通过基因测试来预测其发生的可能性,并可通过修补基因等手段来干预、减少疾病发生的风险或者进行相应的治疗。对于癌症相关的基因研究,按基因变异区分有 200 多种。大量的研究证实,原癌基因、抑癌基因、免疫相关基因、血管形成基因和金属蛋白酶基因等均可能与肿瘤的发生、发展有较高的相关性。据称,美国研究人员已经绘制出了近 200 种包括乳腺癌和直肠癌在内的癌症基因图谱。科学家预言,到 2020 年,由于基因技术的进步,基因测试费用的下降,按照基因图谱变化针对性选择药物的个性化基因治疗将成为可能。但从事物发展的客观规律看,某一问题涉及的相关因素越多,越说明解决这一问题的途径复杂。目前的抗体治疗是针对肿瘤细胞某个特异性受体,而肿瘤组织并非“单克隆”群体。一种肿瘤可以表达多种基因表型,因此单一清除含有某种受体的肿瘤细胞并不代表能治愈肿瘤,特别是随着肿瘤干细胞概念的出现,肿瘤干细胞可能与肿瘤细胞存在着不同的表型。也就是说,针对某一表达基因的治疗是难以成为真正治愈肿瘤的手段。目前的现实也令人遗憾,尽管对乳腺癌分子生物学的研究正在不断地投入大量的人力物力,但这些因素(多数)对肿瘤预后的预测仍然处于探索阶段,临床指导意义尚差。有确切指导临床意义的分子生物学指标有限,对于乳腺癌,目前仅有 ER、PR 和 C-erbB-2 表达状况对治疗有肯定的指导意义,但在检测的标准化与质量控制方面仍受许多主客观因素影响。同时,目前的研究现状是,几乎所有的靶向治疗药物的疗效均在  $30\%$  (并且为高选择人群),远未达到人们期望的水平。因此,依据分子生物学理论为指导的个体化治疗“仍旧只是梦想”(第三届国际肿瘤分子标志物会议共识)。

## 2 乳腺癌治疗模式的个体化理念

人类与乳腺癌抗争的历史有百年余。进入 21 世纪,乳腺癌的治疗模式发生了显著的变化,表现在:(1)个体化治疗观念被普遍接受;(2)循证医学是指导个体化治疗的理论依据;(3)治疗手段的科学技术含量在不断的提升;(4)各种治疗手段在综合治疗中的地位正发生日新月异的变化。然而,在医疗实践的过程中,什么病会像癌症那样,辅助治疗的盲目性如此之大!也就是说,无辜接受治疗者

(陪治者)的比例远远大于真正受益者!如何筛选治疗失败的高危人群——使治疗的靶标人群达到最合理的个体化,仍然应是临床研究工作的重中之重。

## 2.1 国际间的“个体化”

**2.1.1 发病率的差异:**据推测,美国妇女出生至 39 岁期间,乳腺癌的发病率为 10/207,40~59 岁上升为 1/24,60~79 岁上升为 1/13。20 世纪末,美国女性乳腺癌的发病率为 110.6/10 万,占全部癌症发病率的 32%;死亡率则仅次于肺癌(占全部癌症死亡率的 27%)占第二位(占全部癌症死亡率的 32%)。20 世纪末,中国乳腺癌的发病率一般报道为 20/10 万左右,但无论城市还是农村,其发病率均在不断上升,上海市 2000 年的统计资料已经达 56.2/10 万。另一方面,尽管发达国家的乳腺癌发病率高,但其病死率却相对低。美国自 1997 年在发病率仍略有上升的情况下,病死率却开始逐步下降;而发展中国家则是发病率低,病死率高。如 2002 年女性癌症新发病例与病死病例数估计值,发达国家乳腺癌新发病例/病死病例为 63.6 万/19.0 万;而发展中国家乳腺癌新发病例/病死病例为 51.4 万/22.1 万。

**2.1.2 高发年龄的差异:**在美国,大约有 25% 的乳腺癌患者首诊为绝经前;中国女性 30 岁乳腺癌发病率开始上升,高峰年龄为 40~49 岁,比西方国家早 10~15 年,绝经前的病例占 60% 以上<sup>[9]</sup>。

**2.1.3 人种间的差异:**不同人种不仅在体质、乳房大小等解剖与生理方面有一定的差异,在分子生物学表达状况间也有一定的差异。如遗传相关性乳腺癌东西方发病比例不同,激素受体表达水平不同等。中国女性乳腺癌 ER 阳性表达率仅为 50% 左右<sup>[9]</sup>,而西方国家多数报道在 60% 以上。

**2.1.4 病期分布的差异:**中国初诊患者Ⅲ、Ⅳ期病例仍占 30% 左右,同期美国仅为 15%<sup>[10]</sup>。但这种局面正在不断改善。

## 2.2 人群间的“个体化”

**2.2.1 空间的个体化:**肿瘤细胞周期的异步性,决定了在任一点时间内,瘤体内细胞群体处在 S 期的细胞比例有明显的差异。细胞群是由一系列处于增殖、静止、已分化状态的细胞混合而成,在快速增生的组织中,其生长指数可接近 100%。静止的、非细胞周期内的细胞对损伤的敏感性差,如细胞毒药物对快速增长的细胞群体杀伤力大;激素类药物则是抑制细胞的增殖,因此两者的联合应用有理论上的不合理性。空间个体化的另一表现为不同地域、不同人种常见肿瘤分布上的差异,也表现在肿瘤发病年龄上的差异。

**2.2.2 解剖分布与形态组织学的个体化:**乳腺癌发生的部位及其转移癌的部位不同,其发生、发展与转归有一定的差异。非特殊性乳腺癌(常见)与特殊类型乳腺癌(较少见,如黏液腺癌等)的预后之间有明显的差异。

**2.2.3 分子水平(或基因水平)的个体化:**肿瘤患者的生物标志物、基因型及基

因蛋白表达的个体化特性,表现在肿瘤发生、发展的全过程。同一类肿瘤患者、同一患者的临床不同时期、治疗干预的过程中,生物标志物、基因型及基因蛋白表达也有相应的变化(多态性);而同一生物学标志物、基因型及基因蛋白可在不同肿瘤表达。由于患者个体或相应肿瘤的基因表达具有的“多态性”,理论上讲,同一疾病不同的患者个体,如果能依据基因表达选择药物及其剂量应是获得最佳疗效的基本保证。如由于不同患者的甲基转移酶基因存在的多态性,5-FU 的剂量需要作很大的调整;卡培他滨(希罗达)只在胸腺嘧啶核苷磷酸化酶过度表达的肿瘤中才能最大程度地发挥作用(转移性乳腺癌的三线治疗的缓解率约为 12%,如果进行筛选,预期可达 25%~50%)。

### 2.3 社会学的“个体化”

**2.3.1 医疗水平的个体化:**乳腺癌在发达国家呈现高发病率,低病死率,在发展中国家呈现低发病率,高病死率。中国乳腺癌治疗水平参差不齐的现状使学者们不得不承认,综合治疗的规范程度影响患者的预后。不规范的治疗最主要表现在综合治疗设计(治疗策略)的混乱,首次治疗(primary treatment)的不合理问题;其次表现在手术、放疗和化疗等的随意性,即缺乏标准化概念及质量控制标准。

**2.3.2 社会-心理因素的个体化:**目前癌症治疗的现状显示,社会-经济地位,即患者的经济承受能力不同,同样期别的肿瘤患者的生存时间及生存质量存在明显的差异。这是目前无法很好解决的社会学问题。精神-心理因素对肿瘤的发生、发展及治疗效果密切相关,然而,精神-心理因素是无明确度量衡的预后因素,临床实践过程中难以把握。

## 3 结语

综上所述,乳腺癌工作者一方面面对的是逐渐上升的乳腺癌发病率,另一方面面对的是乳腺癌患者个体化的社会环境、心理状态和疾病类型,以及不断涌现新的治疗药物和治疗方法。而目前距离真正的个体化治疗还有很大的距离。因此,乳腺癌科医师肩负着更多的使命和挑战。

【关键词】 乳腺癌; 个体化治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006, 56:106-130.
- [2] 杨玲, 李连弟, 陈育德, 等. 中国 2000 年及 2005 年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计, 2005, 22:218-231.
- [3] 李连弟, 鲁凤珠, 张思维, 等. 中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析. 中华肿瘤杂志, 1997, 19:3-9.
- [4] King M C, Marks J H, Mandell J B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science, 2003, 302:643-646.
- [5] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, *et al*. Breast cancer. Lancet, 2005, 365:1727-1741.
- [6] Patel R R, Sharma C G, Jordan V C. Optimizing the antihormonal treatment and prevention of breast cancer. Breast Cancer,

- 2007,14:113 – 122.
- [7] Kurebayashi J. Current clinical trials of endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer*,2007,14:200 – 214.
  - [8] Allain D C, Sweet K, Agnese D M. Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations: a review. *Cancer Control*,2007,14:330 – 337.
  - [9] 毕晔, 边莉, 黄桢, 等. 我国乳腺癌热点问题研究的现状分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2006,13:1205 – 1211.
  - [10] Bodian C A, Perzin K H, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer*, 1996,78:1024 – 1034.

(收稿日期:2007-11-30)

(本文编辑:范林军)