

• 专家论坛 •

乳腺癌外科治疗研究进展： 第 32 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会报道

张保宁 张慧明

第 32 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会于 2009 年 12 月 9~13 日在美国德克萨斯州圣·安东尼奥市成功举办,交流了乳腺癌研究新进展。研讨会上有关乳腺癌外科治疗的文章约 30 余篇,涉及到乳腺癌保乳手术及疗效评估,外科治疗新技术及探索性尝试等。笔者就研讨会上乳腺癌外科治疗研究进展作一简要介绍。

1 乳腺癌保乳手术及疗效评估

如何评估及提高乳腺癌保乳手术的疗效是本次研讨会的热点之一。乳腺癌保乳手术后存在两种局部复发方式:一种是癌前病变或恶性细胞未被手术或放射治疗清除导致的真复发(TR),另一种复发是出现了组织类型或肿瘤部位不同于第一次诊断的恶性病灶的新原发病灶(NP)。加拿大 British Columbia 癌症中心的 Truong 等对 6020 例新诊断的 pT_{1~2}、N_{0~1}、M₀ 浸润性乳腺癌患者行保乳治疗后进行了回顾性分析,发现有 289 例患者出现经病理证实的同侧乳腺肿瘤复发(IBTR),TR 和 NP 两组患者诊断时的年龄分布、复发年龄、原发肿瘤病理类型、肿瘤大小、病理分级、淋巴结状况、脉管瘤栓以及雌激素受体状况差异无统计学意义($P>0.050$)。比较两种复发方式的预后,结果保乳治疗后 NP 患者中位复发时间(6.3 年)明显长于 TR 患者(4.7 年)($P=0.001$),两组患者无远处转移生存率(DRFS)和总生存率(OS)差异均无统计学意义。

日本东京国家癌症中心医院的 Kikuyama 等回顾分析了术中冰冻病理检查切缘阳性并立即行扩大切除的 220 例乳腺癌的组织学特点,发现其中 114 例(51.8%)扩大切除标本存在残余肿瘤,106 例(48.2%)无肿瘤残存。根据原发肿瘤的特点分析后发现,浸润性小叶癌、pT₃、导管内癌成分(EIC)阳性及淋巴结转移与扩大切除的切缘阳性显著相关。根据冰冻病理检查切缘阳性的特点分析后发现,阳性切缘的数量、最大直径及病理类型与肿瘤残留相关。与单切缘阳性病例比较,多切缘阳性病例再次扩大切除的切缘阳性检出率明

显增加(69.4%比 43.2%, $P=0.000$)。切缘残留肿物最大直径 $<6\text{ mm}$ 、 $\geq 6\text{ mm}$ 且 $<20\text{ mm}$ 和 $\geq 20\text{ mm}$ 3 组病例扩大切除的切缘阳性检出率分别为 36.5%(38/104)、60.8%(62/102)和 100%(14/14), 各组间差异有统计学意义($P=0.001$)。因此, Kikuyama 等提出: 在施行保乳手术时, 可根据阳性切缘的病理特点判断是否存在肿瘤残存, 以选择性安排扩大切除治疗。

韩国国家癌症中心 Lee 等介绍了新辅助化疗后保乳手术的局部复发率(LRR)情况, 回顾分析了 2001~2006 年间 242 例新辅助化疗后行保乳手术加放射治疗患者的临床资料, 术前正电子发射体层摄影(PET)检查均发现淋巴结阳性。诊断时患者的临床分期(2003AJCC)为 II_A 期 22.7%, II_B 期 43.0%, III_A 期 33.6%, III_B 期 0.8%, 其中 51.4% 的患者接受了蒽环类为主的新辅助化疗, 34.2% 的患者接受了泰索帝, 14.4% 的患者接受了蒽环类+泰索帝的新辅助化疗方案。中位随访 56 个月(14~86 个月)。多因素分析显示, 辅助内分泌治疗、淋巴结状况和临床分期与高 LRR 有关。缺乏内分泌治疗、淋巴结状况 N₂₋₃ 和临床 III 期的危险度分别为 8.9 (95% CI: 3.5~23.1, $P<0.000$), 4.3 (95% CI: 1.7~11.2, $P=0.003$) 和 2.7 (95% CI: 1.1~6.5, $P=0.020$)。接受辅助内分泌治疗的患者 5 年无 LRR 为 86.5%, 而未接受内分泌治疗患者为 76.8%, 因此得出结论: 新辅助化疗后行保乳手术加放射治疗可降低淋巴结阳性患者的 IBTR 和 LRR。

英国 West Middlesex 大学附属医院的 Balasu-bramanian 等探讨了新辅助化疗后采用空芯针瘤床穿刺, 评价肿瘤对化疗的反应及该技术在保乳治疗中的应用。回顾分析了该研究中心接受 6~8 个周期 5-氟尿嘧啶+表阿霉素+环磷酰胺(FEC)或 5-氟尿嘧啶+表阿霉素+环磷酰胺+贯多西他赛(FEC-T)新辅助化疗后行手术治疗的 43 例病例资料, 发现超声、MRI 和空芯针穿刺活检(CNB)预测肿瘤残存的敏感性分别为 84%、84%和 68%。影像学检查的特异性和阳性预测值分别为 25%和 75%, 而空芯针活检的特异性和阳性预测值均为 100%。本组病例初次手术为保乳手术的比例为 88.2%(30/34), 其中 4 例由于切缘阳性改行乳腺切除手术, 使保乳手术的比例降至 76.5%(26/34)。新辅助化疗对肿瘤的疗效传统上是根据影像学和术后病理检查结果评价。影像学对残余肿瘤的过度估计易造成评价新辅助化疗疗效的特异性较低, 因此空芯针穿刺活检阳性对临床更有意义。故作者提出: 新辅助化疗后在瘤床中心及周围进行多处空芯针穿刺活检可增加保乳手术切缘的阴性率, 提高保乳手术成功率。

导管内原位癌(DCIS)患者接受保乳手术时, 常由于术中难以准确判定切除范围, 造成切除标本靠近切缘或切缘阳性而不得不实施二次手术。Kiluk 等回顾了术前 CNB 确诊为导管内原位癌的病例, 介绍了评估手术切缘的方

法。经 CNB 诊断为 DCIS 的 425 例患者中,有 231 接受了肿块切除手术,其中 138 例(59.7%)采用术中印片细胞学方法(TP)判断 6 个切缘的情况,39 例(16.9%)采用术中大体标本评估、判断切缘,53 例(22.9%)未行术中切缘的评估,1 例采用术中冰冻病理检查进行评估(0.4%)。采用 TP 方法评估最初肿块切除即获得安全切缘(>2 mm)者占 66.7%(92/138),大体标本评估获得安全切缘者占 56.4%(22/39),术中未行切缘评估的安全切缘占 52.8%(28/53),上述数据间差异无统计学意义。在 TP 方法评估的患者中,除因肿块切除失败而行乳腺切除术的病例外,平均随访 4 年的同侧乳腺复发率为 6.3%(8/127)。大体标本评估的患者平均随访 1.9 年,同侧乳腺复发率为 0(0/31)。未行术中切缘评估的患者平均随访 3.8 年,同侧乳腺复发率为 10.5%(4/38)。作者认为,术前 CNB 诊断 DCIS 的患者行肿块切除发现肿块靠近切缘或切缘阳性时应进行再次手术。虽然术中 TP 方法评估切缘可以最大限度减少再次手术,但大量数据显示短期随访 TP 与大体标本观察两种方法评估切缘都能获得可以接受的术后复发率。

2 乳腺黏液腺癌及乳腺癌伴远处转移癌

Anderson 癌症中心 Perkins 等报道了 1965~2005 年该机构收治的 264 例单纯乳腺黏液腺癌的临床资料,其中只有 10.0%的患者最初诊断时为多灶或者多中心病灶,但经过细致的病理切片复阅发现,38.0%的患者为多灶或多中心病灶。这些隐匿性多灶或多中心肿瘤在最初的钼靶和超声检查时没有被发现。单纯乳腺黏液腺癌患者的 5 年、10 年和 15 年 OS、DRFS 和局部控制率(LRC)分别为 95.0%、88.0%、83.0%、97.0%、95.0%、92.0%和 97.0%、94.0%、85.0%。选择保乳手术和乳腺切除手术并未造成 OS、DRFS 和 LRC 的差异,同样采用全乳放射治疗也没有改善 OS、DRFS。通过分析数据,作者认为单纯乳腺黏液腺癌的预后良好。在倡导最小有效治疗的时代背景下,对这种有良好预后的乳腺癌不必采取切除后的其他治疗,但还是对这类患者进行术后部分乳腺照射,也建议多学科协作应包括病理科和影像诊断科,并建议对可能有隐匿性病灶的患者进行 MRI 检查。

目前标准化治疗的观点认为,诊断时已发现远处转移的乳腺癌患者应首先考虑全身治疗。考虑到原发肿瘤(PT)与转移瘤之间存在交叉作用、免疫抑制作用以及手术切除 PT 或许能减少原发肿瘤再次种植转移,西班牙 López Tarruella 等实施了 Alamo 研究计划,以探讨诊断时已有远处转移的乳腺癌患者首先切除 PT 的临床治疗意义。Alamo 研究对 43 所医院[西班牙乳腺癌研究组(GEICAM)成员]1990~1997 年确诊乳腺癌并伴有远处转移的病例进行回顾性分析。605 例入组患者的中位年龄为 61.6 岁,54.2%的患者有一个

器官转移,具体分布为皮肤、软组织(18.8%)、骨(35.9%)、肺(9.8%)和其他内脏(35.5%)。26.3%的患者先接受 PT 手术切除(83.7%为根治性手术,73.3%进行腋窝淋巴结清扫,5.6%的患者接受术后放射治疗);30.7%的患者接受化疗;23.1%的患者接受内分泌治疗;41.7%的患者接受化疗联合内分泌治疗;4.5%的患者仅接受支持治疗。605 例患者 5 年总生存率为 18.8%。手术组患者中位总生存时间为 2.94 年,明显长于非手术组患者的 1.83 年($P < 0.001$)。对转移器官进行分层分析显示,皮肤或软组织转移者手术治疗相对有效,手术组的中位总生存时间为 4.52 年,明显长于非手术组的 1.77 年。作者提出,对有远处转移的进展期乳腺癌患者应选择性采取切除 PT。这一结论有待随机对照试验证实。

3 乳腺癌外科治疗新技术

日本 Hokkaido 大学医院 Takahashi 等报道了射频消融(RFA)治疗小乳腺癌的经验。2006 年 1 月至 2007 年 10 月,研究者对 20 例乳腺癌患者在全麻下行前哨淋巴结活检后,再进行间断低温射频系统(cool-tip RF system)下的 RFA 治疗。RFA 治疗后 3 个月、6 个月时患者接受 MRI 检查,并在 6 个月 MRI 检查后进行 8G 针麦默通组织活检。射频消融治疗后肿瘤组织活性的评估采用 HE 染色和单链 DNA 染色检测,采用 QOL-ACD 评分和 JBCS 美容标准评估射频消融治疗后患者的生活质量。入组病例的肿瘤平均最大径为 1.0 cm(0.5~1.5 cm),MRI 显示射频消融治疗后凝固坏死的区域直径为 3.5 cm(2.5~5.4 cm)。治疗后 6 个月时接受 8G 针麦默通组织活检,肿瘤完全凝固坏死率为 100%(20/20)。无患者发生皮肤烧伤、局部复发或远处转移(中位随访 30 个月)。大多数患者对射频治疗后的美容效果满意,美容效果评估非常好。作者提出:对于小乳腺癌(直径 <1.5 cm),RFA 是一种有效的局部控制手段,可使患者获得良好的美容效果。

保乳治疗后的常见并发症是组织缺失和失去对称性。目前修复缺损的材料不能满足保乳手术后对缺损修复的要求,而选择其他手术方式将造成更大的手术创伤,且住院时间延长。有学者尝试将自体脂肪组织(AFT)移植用于保乳手术后乳房缺损修复,但由于移植脂肪滞留时间不同,不易评价其美容效果。英国的 Weiler Mithoff 等介绍了 Celution® System 这一创新技术产品在欧洲上市及试验情况。该研究计划在欧盟范围内 12 个医疗中心入组 70 名患者,各中心的伦理委员会均批准了该项研究。患者在全麻下接受标准的吸脂手术,获得的一半 AFT 采用脂肪衍生细胞和干细胞(ADRCs)处理,之后在局麻或全麻下将处理过的 AFT 注射到保乳手术后的缺损部位及其周围。目前已经有 40 例患者接受上述治疗,其中 15 例患者已达到 6 个月的随访期。手

术过程是安全的,所有患者都能耐受这种手术治疗。该手术中出现的唯一危险情况是因过度使用抗凝治疗而发生 1 例吸脂部位术后出血,这一情况最终得到有效控制。回顾有 6 个月随访期的 15 例患者,平均年龄 52 岁,其中 14 例平均放射剂量为 53.6 Gy,平均 AFT 移植量为 119 ml。记录患者局部的变形、对称性、斑痕和色素沉着情况,根据记录进行美容效果评分确定研究终点事件。采用 1~6 分满意评分系统,患者的满意评分由基线的 2.7 分升至 4.0 分,医务人员的满意评分由 2.9 分升至 4.5 分。采用 ADRCs 处理过的 AFT 进行乳房重建是安全的。这种技术采用 ADRCs 增加 AFT 的量,促进移植物存活,并且患者和医师的满意度较高。Celution® System 的 ADRCs 是一种有价值的工具。应用 ADRCs 处理后的 AFT 可有效改善保乳治疗效果。

日本 Furusawa 等介绍了磁共振引导下的超声波治疗早期乳腺癌,其优点是没有手术切口。超声波聚焦后能量会在局部组织吸收并转化成热能,导致局部组织凝固坏死。MRI 能提供组织很好的空间分辨率,能检测乳腺癌的扩散。2 项 II 期临床研究(切除性研究)对磁共振引导下的超声波治疗(MRgFUS)早期乳腺癌的病理作用 and 安全性进行了研究。本次大会上 Furusawa 等介绍了 MRgFUS+放射治疗治疗早期乳腺癌安全性及有效性的 III 期临床研究。患者入组条件为:(1)超声引导下空芯针穿刺活检确诊乳腺癌;(2)HER-2 和激素受体状况明确;(3)肿瘤直径 $<15\text{ mm}$;(4)MRI 强化显示肿瘤界限清楚。超声消融后 3 周重复进行空芯针穿刺活检,采用 HE 染色和单链 DNA 免疫组织化学确认是否有肿瘤细胞残留,随后放射治疗为全乳照射 50 Gy 和局部加量 10 Gy。从 2005 年 4 月至 2009 年 6 月已有 50 例患者入组并完成上述治疗。中位年龄为 57 岁(37~72 岁),平均肿瘤大小为 11.0 mm(6~15 mm),中位随访期为 29 个月(1~48 个月)。35 例患者随访超过 12 个月。无患者出现严重并发症和局部复发。作者认为,尽管研究的样本量小、随访期短,但 MRgFUS 可能是一种替代保乳手术的治疗方式。

4 乳腺癌手术术式研究

保留皮肤的乳腺切除(skin-sparing mastectomy, SSM)和损伤更小的保留乳头、乳晕的乳腺切除术(nipple-areola-skin sparing mastectomy, NASSM)对于部分有乳腺切除指征的患者可选择性应用。但目前尚缺乏 NASSM 后的长期随访结果。韩国 Kang 等报道了 NASSM 后的 5 年随访结果。作者回顾分析了接受 SSM($n=67$)和 NASSM($n=135$)治疗的病例资料。手术切除乳晕后腺体组织并进行乳晕后乳腺组织术中冰冻病理检查。如果术中或术后组织学检查为阳性,需切除乳头、乳晕复合体(NAC),不进行术中或术后放射治疗,分析这组患者的 LRR 和无瘤生存率(DFS)。NASSM 组

患者平均随访时间为 70.9 个月,SSM 组患者平均随访时间为 60.5 个月。最终病理组织学诊断证实,29.7%(60/202)的患者 NAC 受到乳腺癌细胞浸润。NAC 受癌细胞浸润在伴有导管内广泛浸润成分($P<0.001$)或有导管内原位癌成分($P=0.048$)的浸润性导管癌中更为常见。而肿瘤大小、脉管瘤栓和淋巴结状况并不影响肿瘤细胞对 NAC 的浸润,NASSM 组患者 LRR 为 8.9%,SSM 组患者 LRR 为 6.0%,两种手术无明显相关性($P>0.050$)。NASSM 组患者局部复发发生在 NAC 8 例,皮瓣 3 例和胸壁 1 例;SSM 组患者局部复发发生在皮瓣 4 例。所有 NAC 复发的患者均进行了 NAC 广泛切除。对局部复发者进行治疗后,仅 1 例 SSM 组患者发生远处转移。NASSM 组和 SSM 组患者的 5 年 DFS 分别为 88.2%和 88.4%,差异无统计学意义($P>0.050$)。作者指出,有乳腺切除指征的患者选择 NASSM 手术治疗符合肿瘤学处理原则,即使出现 NAC 局部复发,经过局部治疗后,这种复发并不影响患者的预后。NASSM 手术使患者获得更好的美容效果,可能替代 SSM 手术。

通过乳房下皱褶(inframammary fold, IMF)手术切口进行保留乳头、乳晕的乳腺切除术(nipple-areolar sparing mastectomy, NSM)能够获得良好的美容效果和较高的患者满意度。一般认为这种手术适应证的选择受以下因素的限制,如乳腺手术遗留的斑痕、乳腺过大和乳腺接受过放射治疗。美国 Huston 等比较了 38 侧留有手术斑痕的乳腺和 50 侧未接受手术的乳腺选择 IMF 切口进行 NSM 手术的治疗效果,每侧乳腺的手术持续时间平均为 140 min。部分乳头坏死的发生率为 9.0%(8/88);整个乳头丧失的发生率为 7.0%(6/88)。发生乳头丧失的 6 侧(3 例)之前均接受过乳腺外上象限切除术,其中 1 例患者还接受过放射治疗。中位随访 8 个月(0~30 个月),患者满意度非常高,无局部复发或远处转移。IMF 切口使 NSM 手术能获得良好的美容效果,之前乳腺手术留有瘢痕的患者采用这种手术也能明显获益。

传统的规范化乳腺癌手术应切除胸肌筋膜,瑞典的 Dalberg 等 6 年前曾报道保留胸肌筋膜比切除胸肌筋膜的患者短期内有增加局部胸壁复发的趋势。此次大会 Dalberg 等报道了乳腺癌改良根治术切除和不切除胸肌筋膜对乳腺癌患者长期随访结果的影响。入组病例为 1993~1997 年在瑞典 5 家医院接受乳腺癌改良根治术的 247 例乳腺癌患者。患者随机分为胸肌筋膜切除组($n=122$)和胸肌筋膜保留组($n=125$),中位随访 11 年。随访 10 年时乳腺癌生存率为 75.0%,是否切除胸肌筋膜对胸壁局部复发和乳腺癌生存率没有明显影响。保留胸肌筋膜组有 18 例患者出现胸壁复发,切除胸肌筋膜组有 10 例患者出现胸壁复发($HR=1.8, 95\%CI:0.8\sim4.0$)。大多数胸壁复发出现在术后 0~5 年。保留胸肌筋膜组 5 年和 10 年时累计胸壁复发率分别为 13.0%和 15.0%,切除胸肌筋膜组 5 年和 10 年时累计胸壁复发率分别为

8.0%和9.0%。作者认为当肿瘤未侵犯胸肌时,是否切除胸肌筋并不影响胸壁复发率和乳腺癌生存率。

许多乳腺癌患者接受了乳房重建,但是上肢淋巴水肿严重影响了乳房重建的效果。上肢淋巴水肿是一个严重的问题,却往往未在乳房重建手术中受到重视。目前,乳腺癌的前哨淋巴结活检正逐渐取代腋窝淋巴结清扫。然而,7.0%接受SLNB的患者仍出现了上肢淋巴水肿。以往采用淋巴管按摩和淋巴管静脉吻合术治疗淋巴水肿并不十分有效。纽约 LoTempio 等介绍了联合采用腹壁下动脉穿支皮瓣(DIEP)和淋巴结移植治疗上肢淋巴水肿。从2007年开始,23例乳腺癌患者接受双侧乳房重建同时还接受了淋巴结移植手术。每例患者均通过主观感觉和客观测量诊断为上肢淋巴水肿。23例中有18例接受了放射治疗,5例接受了SLNB。淋巴结皮瓣取自DIEP伴行的浅表淋巴回流管,淋巴结联合DIEP与内乳动脉吻合。无患者出现术后并发症。这些患者感觉术后10d上肢淋巴水肿开始消退,这种感觉最长持续至6个月,已有15例患者不再需要淋巴按摩或穿压力梯度带,1例患者出现乳腺癌复发。每例患者的上肢周径均有减小,症状缓解率达89.0%。作者认为淋巴结移植是一种治疗淋巴水肿相对较新而有效的方法。

5 结语

本文概括介绍了第32届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会上有关外科治疗乳腺癌的研究进展,有些研究进展可以结合国内各医院的具体情况有选择性地应用,有些技术需要设备条件和严格掌握适应证,还有一些报道是属于探索性的,有待前瞻性、大样本临床实践进一步研究和验证。

【关键词】 乳腺肿瘤;外科手术

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

(收稿日期:2010-01-28)

(本文编辑:周艳)

张保宁,张慧明.乳腺癌外科治疗研究进展:第32届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会报道[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(1):51-57.