

乳腺癌综合治疗专题

• 专家论坛 •

乳腺癌外科治疗中一些争议问题的探讨

张嘉庆 程琳 郭嘉嘉

乳腺癌的外科治疗经历了经典根治术、扩大根治术、改良根治术、保乳手术和保乳手术+前哨淋巴结活检及乳房重建的一个发展过程。由于影像诊断技术的进步如全数字钼靶X线检查及超声检查的普遍使用,以及女性对乳房健康关注度的提高,使得临床中早期乳腺癌比例逐渐增高,这促使临床医师在重视外科根治性的同时兼顾患者的生活质量。另一方面,随着Fisher理论逐渐被大多数乳腺专业医师所接受,乳腺癌作为一个全身性疾病的观点成为了学术主流。外科治疗作为局部治疗手段其地位似乎有所下降,一些医师也对外科治疗的重要性认识不足,寄希望于术后的辅助治疗来弥补手术的缺陷和不足。应当说这种认识是错误的,外科治疗是乳腺癌尤其是早期乳腺癌的重要治疗手段,外科治疗手段正确与否以及外科手术实施是否规范化是保证患者生存质量和治疗效果的关键。现就乳腺癌外科治疗领域中一些热点及争议性话题和大家一起讨论。

1 乳腺癌保乳治疗中的一些问题

1.1 争议之一:年轻女性乳腺癌患者是否适合保乳?

2008年版美国癌症综合网络(NCCN)的《乳腺癌临床实践指南》总结了保乳治疗的禁忌证,其中把年龄 ≤ 35 岁的年轻女性列入保乳的相对禁忌,值得临床医师重视。有研究者认为对年轻女性而言,保乳对她们的意义更为重要。但是年轻女性乳腺癌有其自身特点,对这部分人群临床医师应谨慎选择保乳治疗。

年轻女性的乳腺癌有其自身特点,如肿瘤偏大、雌孕激素受体多为阴性、组织分化差、腋窝淋巴结受累及脉管受侵犯的风险高,以及容易携带乳腺癌易感基因BRCA1和BRCA2的突变基因。年轻女性乳腺癌难于早期发现,导致就诊时往往肿物偏大,这有可能是保乳术后局部复发相对增高的原因之一。对年轻女性乳腺癌患者而言,在决定行保乳手术之前应进行充分的乳腺影像学检查,评估肿瘤大小、除外多中心病灶、设计手术切除腺体范围。乳腺MRI可以对保乳手术决策起到很好的辅助作用。

年轻女性乳腺癌保乳术后的局部复发高危因素除了上述肿瘤本身特点

外,还与患者的治疗情况相关,如外科手术因素,包括手术范围、切缘状况和外科医师的熟练程度。充分、恰当的外科切除范围才是降低保乳手术后局部复发的基础。保乳手术乳腺切除术式包括肿物切除、区段切除、象限切除等。后者切除范围较大局部复发的风险最低,但术后乳腺外观差;肿物切除虽对乳房外形影响最小,但术后乳腺局部复发的风险有所增大。所以恰当的区段切除应较好的平衡局部外科根治和术后美容效果。对年轻女性乳腺癌区段切除至少应保证2 cm的安全边界,术中冰冻病理检查确保切缘阴性。一项荷兰的研究发现40岁以下的年轻女性乳腺癌患者如果切缘阳性,10年的局部复发率高达58%,而切缘阴性者10年局部复发率是15%。这说明计划行保乳手术的年轻女性乳腺癌患者,切缘务必保持阴性,否则局部复发的风险会大大增高。

和年轻人相比,老年人保乳术后局部复发风险相对较低,而且手术创伤小、并发症少、恢复快。因而只要老年患者具备保乳条件、有保乳意愿,应尽量满足患者希望,进行保乳手术治疗。

1.2 争议之二:如何规范化留取保乳切除标本以保证切缘状态评估的可靠性?保乳手术的安全切缘以多少为宜?

近20年来,放射生物学、放射治疗设备和技术取得了很大的进步,如治疗计划系统和三维适形技术、调强技术的应用确保了肿瘤靶区照射的准确性,使乳腺癌患者加用放射治疗后保乳手术的局部复发风险大为降低。但外科术中处理恰当与否直接影响着保乳术后的局部复发风险。Veronesi等的研究表明,保乳手术切缘阳性的局部复发风险是阴性患者的1倍(17.4%比8.6%)。这提示保乳手术中务必保证切缘阴性。保乳手术中对乳腺切除标本应进行有效的方位标示,比如乳头方向、内侧、外侧、胸大肌面等,为病理医师确定手术标本的切缘提供指示。国外多采用彩色墨水标记不同的手术边缘,国内大多数单位因为条件或工作量的原因难以采用此种标记方式。可以采用术中对标本系线的方法进行标记:乳头方向、内侧、外侧及基底,可用不同长短或根数的缝合线标记,与病理科充分沟通达成共识后可以很方便地帮助病理医师识别大体标本方位。在切除范围上应保证有1~2 cm的安全边界,楔形完整切除病变区域腺体组织,深面应达胸大肌表面,并切除胸大肌筋膜,可以通过向两侧充分游离剩余腺体的办法重新修复区段切除术后的腺体缺损。利用此种“整形肿瘤外科(plastic oncological surgery)”技术可在一定程度上恢复乳腺外形。

保乳手术要求切缘病理检查为阴性,当有导管内癌在切缘中存在时可考虑再次扩大切除至病理检查阴性,亦有研究者主张对导管原位癌(DCIS)残留者可以通过局部放射治疗加量来解决。对广泛的导管内癌结构,即指在浸润

性导管癌中, DCIS 占整个肿瘤体积的 25% 以上, 且 DCIS 的范围超过了浸润性癌, 并进入周围正常的乳腺组织的情况, 更应关注切缘的石蜡切片结果。如果病理检查仅发现局灶性阳性切缘, 不伴有广泛的导管内癌结构, 保留乳房还是可以接受的, 但术后应考虑对瘤床部位实施加强放射治疗。若伴有广泛导管内癌结构, 或不能保证瘤床加量照射, 应选择行乳房切除。保乳手术的切缘越宽局部复发率越低。由于浸润性乳腺癌在间质中有一定程度不规则的蔓延, 手术中可采用距肿瘤 1 cm 方式完整切除肿瘤, 一般可得到阴性切缘, 对新辅助化疗后保乳的切缘可见后文探讨。但 < 1 mm 的切缘被认为切缘不足。目前多数学者认为, 肿瘤切缘阴性, 可行保乳手术加放射治疗; 如再次切除的肿瘤切缘仍为阳性, 应放弃保乳而改行乳房切除手术。无论是 1 cm 的切缘, 还是 2 cm 的切缘, 临床医师需要在可接受的局部复发率和良好的术后外观之间寻找恰当的平衡点。

1.3 争议之三: 乳晕区肿物能否保乳?

肿物位于乳晕区过去常作为保乳的相对禁忌证, 主要考虑中央区肿物容易侵及乳头、乳晕复合体, 需要一并切除乳头乳晕结构, 不宜保乳。而根据笔者的经验, 对于乳房较大的患者, 只要能保证切缘阴性, 可以考虑包含乳头乳晕复合体在内的中央区切除, II 期行乳头、乳晕的再造。采用肿瘤整形外科技技术如倒 T 形切口、Benelli 环乳晕切口等可以保证足够的外科切除情况下保留乳头乳晕, 保证各切缘阴性的情况下局部复发率也未见明显增高。因而, 中央区肿物是可以进行保乳手术的, 需要外科医师根据患者情况及自身技术条件合理选择术式。

2 新辅助治疗后相关外科问题

2.1 争议之一: 新辅助化疗的方案和疗程应如何确定?

新辅助化疗的方案有很多, 为提高新辅助化疗的效果多采用联合化疗方案。在近 20 年的研究中几乎所有的术后辅助化疗方案都曾被用作新辅助化疗, 目前应用较多的是含有蒽环类药物的联合化疗方案。进入 20 世纪 90 年代后, 紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨等也都作为联合化疗方案药物分别被纳入乳腺癌新辅助化疗的研究。研究结果显示, 在有这些新的抗肿瘤药物参与下新辅助化疗的疗效有望提高。Aberdeen Tax301 临床试验比较了 8 个周期环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+泼尼松龙 (cyclophosphamide + vincristine + adriamycin + pred-nisolone, CVAP) 方案新辅助化疗与 4 个周期 CVAP + 4 个周期多西紫杉醇新辅助化疗组间疗效的差别。结果发现加用多西紫杉醇组比 CVAP 组有更高的临床缓解率 (分别为 94% 和 66% $P=0.00$)、更高的病理完全缓解 (pCR) 率 (分别为 34% 和 18% $P=0.04$)、更高的 3 年无病生存率 (90% 和 71% $P=0.03$)、更高的 3 年总

生存率(97%和84% $P=0.05$)以及更高的保乳手术比例(67%和48% $P=0.01$)。而最初4个周期CVAP化疗无效的患者继续接受多西紫杉醇序贯治疗后仍可有55%的临床缓解率,提示序贯应用多西紫杉醇可进一步提高乳腺癌新辅助化疗的疗效。蒽环类药物、紫杉类药物是目前新辅助化疗中较常用的选择,究竟何种组合是新辅助化疗理想治疗方案,目前还没有一致公认的结论。

对人表皮生长因子受体-2(HER-2/*neu*, C-erbB-2)过表达的乳腺癌,联合应用针对HER-2的曲妥珠单克隆抗体(trastuzumab)新辅助化疗也取得了良好的疗效。Buzdar等对42例新辅助乳腺癌患者分别应用紫杉醇序贯5-氟尿嘧啶+表阿霉素+环磷酰胺(FEC)和在紫杉醇序贯FEC的基础上加用Herceptin周治疗的新辅助化疗方案,加用靶向治疗后pCR率达到60%。这提示加用分子靶向药物有可能进一步提高新辅助治疗的效果。

新辅助化疗这个平台可以提供一个非常好的观察窗口,在较短时间内评估化疗疗效,有望指导术后化疗方案的选择。所以,乳腺外科医师更应该在新辅助化疗中发挥积极作用,合理设计化疗方案、通过多中心协作获得可靠的中国人新辅助化疗临床数据,这将极大推进中国乳腺癌新辅助化疗的进步。

对新辅助化疗的治疗最佳周期数问题,目前尚无一致的意见。根据美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)和欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的临床试验经验,3~4个周期的新辅助化疗比较合适。笔者比较了本科收治的75例局部进展期乳腺癌患者2个周期和4个周期ET方案(表阿霉素+紫杉醇)新辅助化疗的疗效,临床完全缓解(cCR)率在4周期组和2周期组分别为58%和3%,腋窝转移淋巴结cCR率分别为47%和23%,pCR率和保乳手术率在4周期组中分别为25%和30%,2周期化疗没有病理完全缓解和保乳手术的病例。笔者的经验也支持4个周期的新辅助化疗更为适宜。过度延长术前化疗,有可能使患者对手术的耐受性降低,不利于手术的进行。因而,新辅助化疗的周期应该是在疗效和患者耐受性间寻找一个最佳平衡点。

2.2 争议之二:哪些分子或方法可有效对新辅助化疗疗效做出预测?

首先,对那些新辅助化疗无效的患者,手术因为新辅助化疗而向后推迟了数周甚至数月,这对手术的疗效是否会带来负面影响? 原发肿瘤耐药相对比较罕见,在新辅助化疗进行过程中出现肿瘤进展的一般不足5%。这就要求临床医师能够寻找简便、经济、准确的方法来预测哪些患者可从新辅助化疗中获益。Stearns等报道当Ki-67、HER-2/*neu*、拓扑异构酶II高表达时乳腺癌患者对含蒽环类的新辅助化疗方案有较好的反应,Geisler等则发现突变型P53表达提示肿瘤对新辅助化疗反应不佳。但是这些标记物都无法特异性的

预测患者对新辅助化疗的反应。目前应用基因组学技术来预测患者是否可以达到 pCR,有望指导新辅助化疗方案的选择。

2.3 争议之三:统一的新辅助化疗疗效评估标准的建立

目前常用的疗效评估手段是临床体检、钼靶、超声等综合评价。但这些手段尚不能准确的判断 pCR,无法精确判断残余病灶的范围。影像学技术的进步,如正电子发射断层扫描 PET 和 MRI 的应用可更准确的判断新辅助化疗的疗效,并有助于制定治疗方案。尤其对计划在新辅助化疗后行保乳手术的患者而言,可以帮助发现微小残余病灶,确保安全的手术边界。在新辅助化疗后,化疗的作用可能会影响术后一些基本的肿瘤生物学信息的评估。例如由于化疗的作用,原发肿瘤会出现不同程度的变性、坏死、纤维化、玻璃样变性等改变,而且有一部分患者通过新辅助化疗达到了 pCR,即在镜下乳腺组织和区域淋巴结中没有浸润性乳腺癌结构的残余。这对术后乳腺癌的分期、分级产生影响。这就要求病理评估最好建立标准化的取材、评估流程,制定国内统一的评分标准,有利于对新辅助化疗效果的统一评价,有助于新辅助化疗的开展。

2.4 争议之四:新辅助化疗后保乳相关问题

新辅助化疗的应用扩大了保乳手术的适应证。但和初始就具备保乳条件的患者相比,新辅助化疗后保乳的局部复发的风险要高一些。探究其原因要从肿瘤对新辅助化疗的反应方式来分析。原发肿瘤在新辅助化疗作用下出现缩小、退缩,其方式可能有两种:一种是向心性退缩,另一种是“筛状”或称“蜂巢”状的退缩。前者在新辅助化疗后行保乳手术,其安全边界较好确定,一般在肿物外 2 cm 基本就可以保证切缘阴性;而后者因为可能在初始肿瘤边界范围内有灶状肿瘤细胞残存,在保乳手术时有可能将其遗漏,这样就可能导致术后复发。对于新辅助化疗后 CR 的患者,因为肿物已无法触及,这样就对确定保乳手术切除范围带来了争议。目前通常采用在原发肿瘤部位植入金属标记物或在体表用文身的方法标记肿瘤的大小。对于新辅助化疗“降期”后的保乳手术,一是要利用多种手段评估原发肿瘤的退缩情况争取避免将残余病灶遗漏;二是要在病理医师的配合下对切缘进行多点、多处的病理检查确保切缘阴性;三是要加强术后的随访。

3 前哨淋巴结活检(SLNB)的一些争议问题

目前尚无关于 SLNB 的规范化操作流程。目前的循证医学证据均提示核素和染料双标记的方法最为准确,尤其对于初学者双标方法可以最大限度提高前哨淋巴结的检出率。示踪剂的注射部位目前有乳晕区、皮内、肿瘤周围。研究显示这些注射部位其实都有着共同的淋巴引流途径,都能最终回流到前哨淋巴

结的位置。值得注意的是,只有乳腺实质内注射示踪剂才能显示内乳和胸肌间淋巴结。注射核素示踪可以在术前2~6 h,蓝色染料一般在做皮肤切口前5 min注射。临床触及腋窝肿大淋巴结时、原发肿物较大(T_3 和 T_4)、局部晚期乳腺癌和炎性乳腺癌不宜行SLNB,因为这种肿瘤负荷下淋巴管很有可能存在癌栓,导致SLNB假阴性。多中心性乳腺癌其腋窝淋巴引流途径存在争议,大多数专家认为不宜行SLNB。既往接受过较大乳房手术如缩乳、隆乳、乳房再造等再行SLNB的假阴性率明显增高,因而也不宜行SLNB。

3.1 争议之一:新辅助化疗后SLNB可否准确反映腋窝淋巴结状态?

对新辅助化疗者进行SLNB的时机目前尚存在争议,一般不常规推荐使用。可以考虑新辅助化疗前进行SLNB,阴性者在新辅助化疗后可以不行腋窝淋巴结清扫。也有研究显示在新辅助化疗后进行SLNB,成功率接近90%,假阴性率在10%左右,接近于常规SLNB。新辅助化疗后SLNB的优点是有可能使那些通过新辅助化疗后腋窝淋巴结转阴性的患者避免腋窝淋巴结清扫的不良反应。但10%左右的假阴性率可能应该提醒临床医师注意,审慎看待新辅助化疗后SLNB。是否可以在新辅助化疗后用SLNB替代传统的腋窝淋巴结清扫,可能还需要进一步前瞻性、随机对照临床研究的证实。

3.2 争议之二:前哨淋巴结微转移应如何处理?

有关SLN微小转移(包括微转移MM, pN_{1mi})和孤立肿瘤细胞簇[ITC, $pN_{0(i+)}$]存在的争议很多,包括该微小病灶的活性、预后价值、腋窝其他淋巴结转移的概率、分期与治疗决策改变等。通过免疫组织化学检测发现的SLN微小转移,即前哨淋巴结内的上皮细胞,有一部分可能是在活检中乳腺上皮细胞移位形成的,可能不是真正的转移。MIRROR研究对早期乳腺癌SLN结果为 $pN_{0(i-)}$ 、 $pN_{0(i+)}$ 和 pN_{1mi} 病例进行了队列研究,结果发现, $pN_{0(i+)}$ 和 pN_{1mi} 患者无瘤生存率(DFS)和预后明显低于 $pN_{0(i-)}$ 患者,提示 $pN_{0(i+)}$ 和 pN_{1mi} 都是独立的预后因子,对这部分患者进行辅助治疗有可能提高疗效。在对SLN微小转移和ITC是否需要后续腋窝淋巴结清扫,不同的研究存在争议。目前,美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐对MM按照SLN阳性处理,而ITC可以按照SLN阴性对待,不必清扫腋窝淋巴结。2009年St. Gallen早期乳腺癌治疗共识会议上,对于SLNB结果为MM和ITC的患者,69%的专家不同意均可避免行腋窝淋巴结清扫;而对于肿瘤小、分化好的乳腺癌患者,92%的专家同意可以避免腋窝淋巴结清扫。由此可见,目前SLN微小转移的临床意义尚存在争议,需要进一步数据的分析。目前的外科处理建议按照ASCO推荐对MM进行腋窝淋巴结清扫,ITC者应结合原发灶情况综合决定是否进行腋窝淋巴结清扫。

3.3 争议之三:SLNB的病理诊断方式

目前常用的SLN病理诊断方式有印片细胞学、术中冰冻病理检查等,其

术中冰冻病理检查临床采用更多。由于冰冻病理检查取材和技术本身的局限,有时很难发现前哨淋巴结的微转移。石蜡病理检查发现微转移灶甚至明确的转移灶后,需要二次手术行腋窝淋巴结清扫。因而,找到准确、简便的检测方法有助于 SLNB 的开展。目前已经有利用 RT-PCR 技术检测前哨淋巴结状态的前瞻性临床试验,如果有理想的准确性和特异性,就可以应用于 SLNB。这是病理诊断的一个进步,即从宏观组织学病理发展到分子病理诊断。有望循证医学结果能帮助临床医师揭示哪种病理诊断方式更为合理。

SLNB 是一个需要影像、核医学、外科、病理科多学科协作的课题。任何一个环节的缺陷都会导致检测失败或假阴性率的增加。这提示中国乳腺外科水平的提高要充分加强学科协作,形成专业化治疗团队。

4 DCIS 及 DCIS 伴微浸润的外科处理

2003 年世界卫生组织(WHO)在新的肿瘤分类中指出乳腺癌仅指浸润癌,而 DCIS 仅为癌前期病变的概念。目前 DCIS 定义是指乳腺导管上皮细胞的恶性增生且局限于导管内的基底膜内,未侵犯间质。其病理形态学可分为:粉刺型、微小乳头型、筛状型、块状型和乳头型等 5 型。根据 NCCN《乳腺癌临床实践指南》建议 DCIS 应以局部治疗为主,包括乳房切除±乳房再造、局部切除+放射治疗和局部切除,不推荐进行腋窝淋巴结状态检查,包括前哨淋巴结活检。影响治疗效果的主要是术后的局部复发。DCIS 局部复发的风险因素包括肿瘤大小、切缘状态、病理类型、核分级和年龄等。全乳切除相对复发风险最低,保乳术后加上放射治疗可以明显降低复发风险。切缘阳性和粉刺型 DCIS 是局部复发的危险因素,提示临床医师在外科处理时要保证切缘阴性,对粉刺型癌要注意有无微浸润。另外,对 DCIS 要警惕多灶性病变的可能,导管内增生的原位癌细胞有可能沿导管蔓延,因而此类病变有可能比较广泛,如果行保乳手术不能完全切除病变则会导致术后局部复发。对于伴有肿物的 DCIS 更应和病理科医师充分沟通,采用多切片,以排除潜在的浸润性病灶。

有关 DCIS 伴微浸润的定义,目前尚未完全统一。WHO 在 2003 年肿瘤分类中将 DCIS 伴微转移定义为单个浸润病灶最大直径不超过 2 mm,或者 3 个以内浸润病灶每个不超过 1 mm,并认为 DCIS 伴微转移仍是非浸润性癌。美国癌症联合委员会(AJCC)第 6 版乳腺癌 TNM 分期手册定义 DCIS 伴微转移是癌细胞突破基底膜进入邻近组织,最大直径不超过 1 mm;如有多灶微浸润,应以直径最大的微浸润灶作为分期的依据(而非各浸润点直径的总和),同时应标明多灶微浸润。应该说 DCIS 伴微浸润的乳房局部治疗原则和 DCIS 类似,但鉴于存在着微小浸润灶,可以考虑行 SLNB,对腋窝进行分期,以避免低

估病情。尤其对于高级别、伴有坏死的 DCIS 微浸润,其发生淋巴结转移的概率增高,建议进行 SLNB。对 DCIS 伴微浸润的外科处理很大程度上依赖病理的准确诊断,提倡临床、病理密切结合,为患者提供个体化的治疗方案。

5 其他微创手段在乳腺癌外科治疗中的应用

5.1 腔镜技术在乳腺癌治疗中的应用

乳腺作为无腔器官,应用腔镜技术受到一定限制,目前常采用充气法和悬吊法构建操作空间。腔镜技术在乳腺癌治疗中可以完成皮下乳腺单纯切除、腋窝淋巴清扫、前哨淋巴结活检等,优点是切口隐蔽,术后美容效果好。但由于需要改变传统手术步骤,与经典的乳腺癌改良根治术相比还需要更多循证医学证据的支持。

5.2 其他微创治疗手段

随着医学的发展以及人们对治疗微创化的期盼,很多新技术被尝试用于治疗乳腺癌,包括冷冻治疗,加热治疗(射频、高强度聚焦超声、激光、微波等),电化学治疗等。这些手段最终目的都是毁损癌组织并最大限度地保留正常组织和乳腺的正常外观。但值得注意的是上述手段均处于试验阶段,尚无可靠的前瞻性随机对照试验结果支持,仅推荐作为临床科研开展。

总之,外科治疗仍是乳腺癌,尤其是早期乳腺癌的重要治疗手段,充分认识外科治疗中的一些争议问题,可帮助临床医师建立临床科研思路,更好地开展合作,也能为患者提供个体化的最优治疗方案。

【关键词】 乳腺肿瘤;保乳治疗;新辅助化疗;前哨淋巴结活组织检查;导管原位癌;微创治疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2010-02-22)

(本文编辑:明佳)

张嘉庆,程琳,郭嘉嘉.乳腺癌外科治疗中一些争议问题的探讨[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(2):121-128.