

• 乳腺癌综合治疗专题 •

• 专家论坛 •

从对乳腺导管原位癌的认知看乳腺局部处理个体化的可能性

段学宁

乳腺导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)又称导管内癌或非浸润性导管癌,目前认为是一组表现为乳腺导管多型性增殖的病变^[1],虽然2003年已将该组疾病划分为“癌前病变”^[2],但由于其仍存在潜在恶性及较快速地发展成为浸润性乳腺癌的特征,所以对其治疗手段的恰当性一直存在较大争议。当乳房切除术为主导的治疗手段被保乳术替代后,且远隔转移不再是关注重点时,如何进行局部控制防止局部复发成为新的讨论焦点。而保留乳房的手术形式是否成功,病变的细胞分级及组织学的亚型被作为预测因子更加受到关注。同时手术后是否追加其他辅助性治疗也是争论的内容之一。

单纯的手术治疗能否达到理想的治疗目的,辅助性治疗包括放射治疗、内分泌治疗能否降低局部导管内癌或浸润癌的复发,能否降低远隔转移率及死亡率,不能对所有患者一概而论,应根据病变的生物学特性实行个体化治疗。2003年WHO在《乳腺和女性生殖器官肿瘤病理学与遗传学分类》中提出的乳腺癌一词仅指浸润癌,而DCIS仅为癌前期病变的概念。在临床、组织形态学、分子生物学等方面的研究已经认识到DCIS是一种复杂多变的异源性疾病,是乳腺导管上由增生发展至浸润癌的多个环节之一。多数学者将DCIS定义为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。虽然超微结构的研究表明在某些DCIS的基底薄层有不同程度的崩解、破坏或断裂,但多数病理医师认为DCIS可靠的诊断应当是在光镜下观察。DCIS的细胞生长方式可以多种多样,不同类型DCIS的生物学行为明显不同,既可以长期保持“原位”,也可能发展为浸润性癌。因此,能够反映局部复发或进展为浸润性癌危险性的病理组织学分类成为临床的迫切需要^[3]。所以临床如何正确区分哪些患者可能为长期保持“原位”,而哪些可能发展成浸润性癌就成为目前或将来亟待解决的问题。因为辅助性放射治疗毕竟是一种有侵袭性的治疗手段,并有其相应的并发症。因此,对那些低复发风险的部分女性放射治疗会造成“过度治疗”。合理的个体化治疗对DCIS患者应视为更人性化的选择。

Viani等^[1]对美国国家外科辅助乳腺和大肠项目(NSABP-17)、欧洲癌症治

疗研究组织 10853(EDRTC10853)、英国癌症研究调查委员会(UKCCCR)、瑞典随机试验-导管原位癌(SWE-DCIS)4 项临床实验进行 meta 分析证实:对 3665 例 DCIS 患者进行乳房局部切除术后,加放射治疗组患者的死亡率是 1.75%(30/1711),单纯切除组的是 1.68%(33/1954, $OR: 0.22 \sim 3.56$, 95% $CI: 0.65 \sim 1.78$, $P=0.930$), 差异无统计学意义(图 1)。同侧浸润癌的发生率放射治疗组(65/1711, 3.8%)是单纯手术组(159/1954, 8.1%)的 0.4 倍(95% $CI: 0.33 \sim 0.60$), 经异质性测试后差异无统计学意义($P=0.270$, 图 2)。放射治疗组对侧乳腺复发率较单纯手术组高 1.53 倍(95% $CI: 1.05 \sim 2.24$, $P=0.030$), 经异质性测试后差异无统计学意义($P=0.450$, 图 3)。远隔转移率放射治疗组是 1.52%(22/1444), 单纯手术组是 1.45%(21/1446), 差异无统计学意义($P=0.890$, 图 4)。同侧 DCIS 发生率,放射治疗组是 4.79%(82/1711), 单纯手术组是 11.3%(221/1954, $OR 0.4$, 95% $CI: 0.31 \sim 0.53$, $P=0.000$), 放射治疗组明显低于单纯手术组(图 5)。

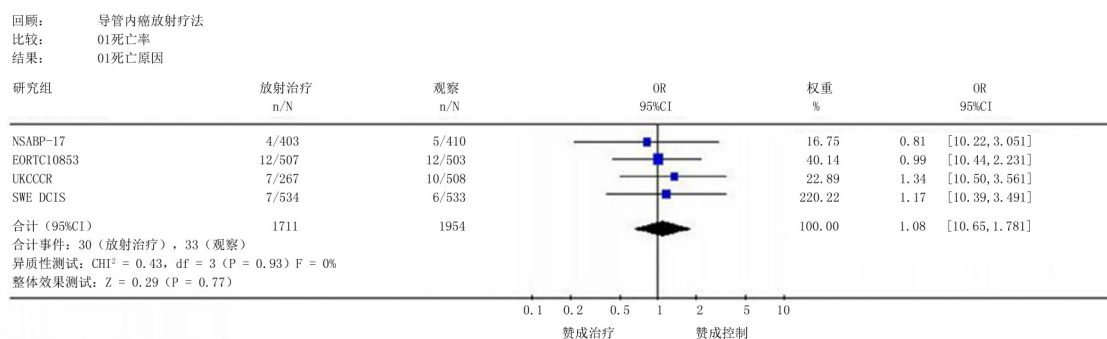


图 1 放射治疗与否对病死率的影响

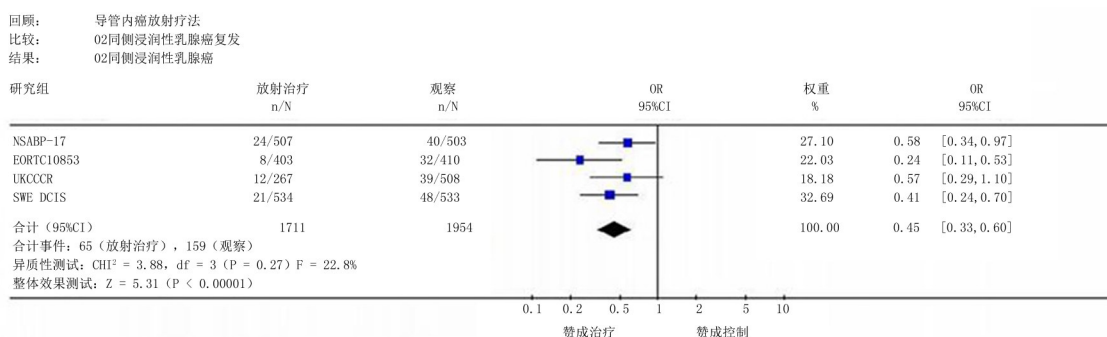


图 2 放射治疗与否对同侧浸润性癌发生的影响

从此项 meta 分析结果看,乳腺 DCIS 经保乳术后加用放射治疗明显获益点为同侧乳腺 DCIS 的复发率降低 60%,而同侧浸润癌的发生、对侧乳腺癌的复发、远隔转移及同病死亡率均未从放射治疗中获益,反而对侧乳腺癌复发有

回顾: 导管内癌放射疗法
比较: 03对侧乳腺癌
结果: 01对侧乳腺癌复发

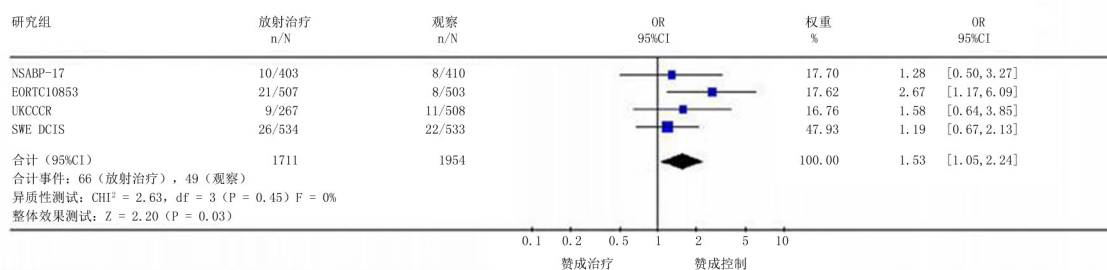


图 3 放射治疗与否对对侧乳腺癌发生的影响

回顾: 导管内癌放射疗法
比较: 04转移
结果: 01转移率

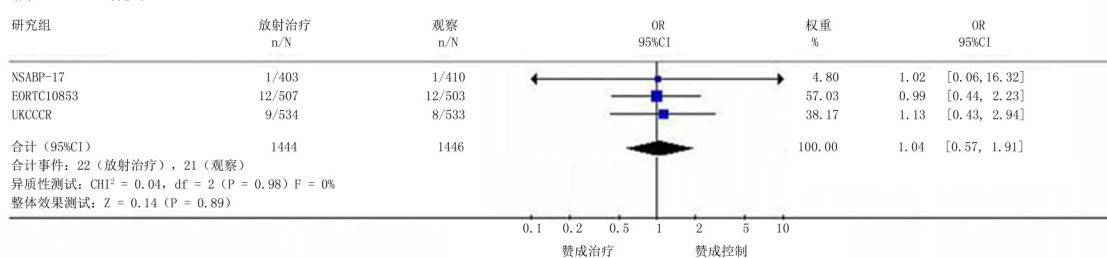


图 4 放射治疗与否对远处转移的影响

回顾: 导管内癌放射疗法
比较: 05同侧DCIS复发
结果: 01DCIS复发

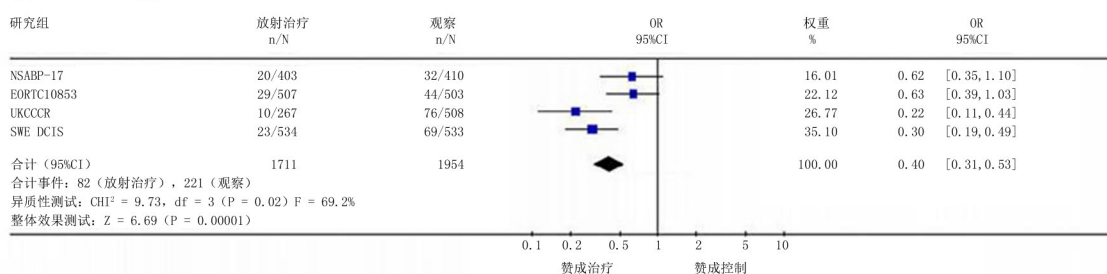


图 5 放射治疗与否对同侧 DCIS 复发的影响

增高趋势。所以如果能从接受治疗的患者中区分出哪些是放射治疗收益者,从单纯保乳术患者中区分出哪些是容易复发者,针对这组人群进行相应的术后辅助放射治疗,即可避免不必要的过度治疗,又可降低由于该治疗引起的并发症如:乳房纤维化以及由于纤维化造成的乳房 X 摄影的困难,提高生存质量,无疑为理性的个体化治疗模式。

任何疾病个体化治疗的依据均为病变的病理特点。评价 DCIS 的分类是 1996 年 Silverstein 推出的 Van Nuys 分类法,该分类依据病变核多形性分级和有无粉刺样坏死,其中 I 类(高分化)指 1-2 级核,无粉刺样坏死;II 类(中分化)表现为 1-2 级核,伴有粉刺样坏死;III 类(低分化)为 3 级核,无论有无粉刺样坏死。核

分级数越高则恶性程度越高,预后越差。Van Nuys 预后指数(VNPI)根据肿瘤大小、切缘状态、核分级及粉刺样坏死的有无来指导治疗过程。2003 年南加利福尼亚大学在 Van Nuys 指数的基础上加用患者年龄,以美国南部加利福尼亚大学/Van Nuys 预后指数(USC/VNPI)(表 1)来指导治疗^[4]。对 706 例行保乳术治疗的 DCIS 患者的分析发现,USC/VNPI 评分为 4、5、6 分的患者,单纯手术组与加放射治疗组 12 年随访局部复发率无区别,评分为 7、8、9 分的患者 12%~15%从放射治疗中获益,而评分为 10、11、12 分的患者,在治疗后 5 年时 50%从放射治疗中获益。所以建议 USC/VNPI 评分 4~6 分者可行单纯手术治疗,7~9 分者手术切除加放射治疗,10~12 分者建议行乳房切除术。在实施保乳术时,切缘状态是能否复发的一项决定性因素,在距肿瘤最少 5 mm 甚至 10 mm 的距离应该是降低复发率的安全范围,当然,在不影响术后乳房外形的前提下,越大的切除范围越是安全的。在欧洲与美国的肿瘤协作组注册的研究中,RTOG9804 随机性试验,选择了 1790 例 DCIS 患者,为低至中级别,肿瘤 ≤ 2.5 cm,切缘阴性(≥ 3 mm),分别进行术后放射治疗、观察,均加用他莫昔芬,观察局部复发及远隔转移的区别。最近刚关闭的欧洲肿瘤协作组的试验 ECOG E-5194 试验与上述试验相同,选择了 1000 例 DCIS 患者,低至中级别,肿瘤 ≤ 2.5 cm,或者 ≤ 1 cm 的高级别肿瘤,切缘阴性且 ≥ 3 mm,仅行乳房局部切除,将在术后 5 年及 10 年报道局部复发率。

表 1 USC/V NPI 评分系统

临床因素	分值		
	1 分	2 分	3 分
肿瘤大小(mm)	≤ 15	16~40	≥ 41
切缘宽度(mm)	≥ 10	1~9	1
病理分类	非高级别无坏死(核分级 1 或 2)		高级别伴坏死(核分级 3)
年龄(岁)	> 60	40~60	< 40

USC/VNPI:美国南部加利福尼亚大学/Van Nuys 预后指数

2009 年美国国立卫生研究院(NIH)共识大会呼吁:消除对 DCIS 的恐惧。专家组主席 Carmen J Alegra 强调:我们并不了解 DCIS 的自然病程,而且可能永远不会,这其中的原因主要在于每个诊断为 DCIS 的患者都接受了某种形式的治疗,至少是手术。虽然专家组得出结论:“应该认真考虑去除 DCIS 引起焦虑的用词——癌”。而且 DCIS 的非侵袭性的特点使治疗后的生存达到 98%,但是,仍然有少数患者存在局部及对侧乳腺的复发风险,甚至有远隔转移及死亡的案例,如何甄别这少数患者,加强治疗力度,而对那些预后良好患者避免不必要的“过度治疗”,应该是目前亟待解决的问题,所以 DCIS 的个体化治疗是人性化的,并且是可实施的治疗措施。

【关键词】 乳腺导管原位癌;个体化治疗;认知

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*, 2007, 2:28.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours • Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003: 60-73.
- [3] 赵建新, 刘荫华. 乳腺导管原位癌及导管原位癌伴微浸润的诊断与治疗. *中华普通外科学杂志(电子版)* 2008, 2: 19-22.
- [4] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg*, 2003, 186: 337-343.
- [5] Luini A, Rososchansky J, Gatti G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113: 397-402.

(收稿日期: 2010-01-07)

(本文编辑: 赵彬)

段学宁. 从对乳腺导管原位癌的认知看乳腺局部处理个体化的可能性[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2010, 4(2): 132-136.