

· 专家论坛 ·

乳腺癌多学科综合治疗模式中手术治疗的核心作用

孙强

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,也是 20~59 岁女性最常见的癌症相关死因^[1]。根据美国癌症协会数据,2010 年美国乳腺癌的新发病例数已超过 20 万,死亡人数已超过 4 万^[1]。在中国,乳腺癌的发病率也有逐年增高的趋势。从 1982 年至 2001 年,北京地区乳腺癌的发病率增长了 91.0%,平均每年增长 4.6%^[2]。

随着化疗、内分泌治疗以及靶向治疗药物不断推陈出新以及放射治疗技术的不断进步,通过非手术手段达到乳腺癌局部和全身控制的效果越来越好,乳腺癌的治疗也已经从单纯的手术治疗模式演变为目前的多学科综合治疗模式。那么,手术在乳腺癌综合治疗模式中是否仍具有核心作用呢?这是个值得探讨并且需要明确的问题。

1 乳腺癌手术治疗发展史

古埃及、古罗马、古希腊和中国古代均已有乳腺癌手术治疗的记载。在 19 世纪之前,学者们认为乳腺癌是一种局部病变,治疗也仅限于局部,处于原始的手术治疗阶段。由于没有良好的麻醉、止血及抗感染药物,切除病变的手段较为残酷,手术死亡率极高。即使熬过了手术,90% 的患者也在短期内出现复发、转移甚至死亡。

1882 年,Halsted 在对乳腺癌进行大量的临床观察和病理解剖学研究之后认为:乳腺癌的扩散是遵循时间与解剖学规律进行的,先是肿瘤细胞的局部浸润,然后沿淋巴管转移,最后出现血行播散。在出现远处转移灶之前,乳腺癌只是一种局部疾病,在此期间如果能将肿瘤及区域淋巴结完整切除,就能获得治愈。Halsted 根治术的诞生,开创了乳腺癌外科手术史上的新纪元,大大减少了局部复发率,明显提高了患者的生存率。主张将原发肿瘤与局部淋巴结整块切除的 Halsted 理论已成为乳腺癌及其他各种肿瘤手术治疗所遵循的原则,是现代肿瘤学发展史上的重要里程碑。在很长一段时期内,手术治疗成为乳腺癌唯一有效的治疗手段。

Halsted 根治术以及在他的理论影响下设计的扩大根治术在世界范围广

泛开展之后,乳腺癌根治术局部复发率和总体生存率都明显改善。但此后数十年,直至 20 世纪 60 年代,乳腺癌的生存率长期停滞不前,学者们对此进行了大量临床研究和分析,发现导致治疗失败最主要的原因并非手术范围不够引起的局部复发,而是未能有效控制其远处转移。

其中,最具代表性的是 Fisher 提出的“乳腺癌一开始就是一种全身性疾病”的观点。Fisher 认为:乳腺癌即使在早期,甚至亚临床阶段,癌细胞就可以经血液循环转移,发生全身扩散;区域淋巴结虽具有重要的生物学免疫作用,但并不是癌细胞机械的滤过屏障。手术切除肿块和转移的淋巴结也仅是减轻机体的肿瘤负荷,改善宿主对肿瘤的反应,有利于改善机体的防御功能;而无限扩大手术范围,除并发症增多外,也影响机体的免疫功能。此后不久,北美和西欧多个前瞻性、多中心的大样本临床试验,如 NSABP B-04 试验、NSABP B-06 试验、Milan 1 试验、EORTC 10801 试验等,均证实了 Fisher 理论的上述观点,为进行保留乳房手术和实施前哨淋巴结活检提供了重要依据。

但是,最近的一些研究对 Fisher 的理论提出了质疑,发现局部治疗对乳腺癌的总生存仍有重要意义,因而提出了第 3 种学说:乳腺癌早期是一个局部性疾病,后期变成全身性疾病,只是无法判断这个转变的时间点,持续存在的局部病变,最终都会出现远处转移^[3-5]。

2 手术在早期乳腺癌中的应用

从治疗的角度而言,可将乳腺癌分为 4 类:(1)单纯的非浸润性癌,包括小叶原位癌(*lobular carcinoma in situ*, LCIS)和导管原位癌(*ductal carcinoma in situ*, DCIS);(2)可手术的早期浸润性癌,伴或不伴相应的非浸润性癌;(3)局部晚期乳腺癌;(4)转移性或复发转移性乳腺癌。

单纯的非浸润性癌的治疗目的在于预防浸润性癌的出现,或者在病灶仍局限于乳腺内时发现其浸润成分。对于 LCIS,由于这类患者出现浸润性癌的风险很低,推荐的治疗选择是密切随访。LCIS 诊断后,双侧乳腺发生浸润性癌的风险相等,因此对于乳腺癌高危患者,如患者强烈要求,可考虑实施双侧乳腺单纯切除以降低风险,但需慎重。

DCIS 患者可选择保留乳房或同侧乳腺单纯切除术。DCIS 保留乳房的禁忌证同浸润性癌(见下文),术后给予放射治疗。一些研究表明,对于低危的老年乳腺癌患者,可以只进行手术切除而不进行放射治疗^[6]。理论上而言,DCIS 累及腋窝淋巴结的情况非常罕见,然而,有一部分初次活检显示为单纯 DCIS 的患者在扩大切除或者全乳单纯切除时会被确诊为浸润性癌或者存在微浸润癌。因此,对于 DCIS 患者,建议在手术切除的同时进行前哨淋巴结活检。

大量研究都已经证实,对于早期乳腺癌患者,如果符合保留乳房的条件,

采用肿块切除、腋窝淋巴结切除加全乳放射治疗的保留乳房治疗与乳腺癌改良根治术的总生存率相当^[5,7-8]。但是,保留乳房治疗者的局部复发风险比改良根治术高,一旦发生复发,势必会影响患者的生存质量,因此,对于早期乳腺癌选择保留乳房治疗要尊重患者的意愿,不能片面强调保留乳房的优点,诱导患者选择保留乳房手术。保留乳房手术的绝对禁忌证包括:乳腺或胸壁先前接受过中等剂量或高剂量放射治疗;正在妊娠且需在妊娠期放射治疗;乳腺钼靶显示弥漫性可疑或癌性微钙化灶;无法通过单一切口进行局部切除以保证外观效果的多中心病变;多次切缘病理检查阳性。相对禁忌证包括:累及皮肤的活动性结缔组织病(尤其是硬皮病和系统性红斑狼疮),肿瘤>5 cm 或者相对乳房体积较大以及年轻的存在 BRCA1/2 突变等复发高危患者。一些研究表明,对于≥70 岁的患者,尤其是 I 期、激素受体阳性者,单纯肿物切除与肿物切除+全乳放射治疗间比较,总生存率和无瘤生存率差异均无统计学意义^[6,9]。对于那些肿瘤体积较大的患者,如果除肿瘤大小外,其他条件均符合保留乳房标准,而且患者有强烈的保留乳房意愿,可考虑给予新辅助化疗以提高保乳率^[10],其他可手术的早期乳腺癌均不建议进行新辅助化疗,这也是最新的美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)《乳腺癌临床实践指南》(NCCN 指南)和 St. Gallen 共识所推荐的。对于肿瘤相对于乳晕体积较小且离乳晕位置适中的情况,可尝试经乳晕切口的保留乳房手术,笔者至今已经完成 60 余例,取得了很好的美容效果及局部控制。

随着肿瘤整形技术的进步,对于有强烈保留乳房愿望又不符合保留乳房条件的患者,可以进行保留皮肤的乳腺切除术及乳房再造术,只要把握好适应证,都能取得很好的局部控制,提高患者的生活质量。

3 手术在局部晚期乳腺癌治疗中的作用

局部晚期乳腺癌作为浸润性乳腺癌的一个亚型,是指临床和影像学初步评估显示疾病进展仅限于乳腺和区域淋巴结内。相对于早期乳腺癌,这部分患者的局部复发和远处转移风险都明显增加,预后较差。随着学者们对乳腺癌重视程度的提高以及乳腺癌筛查工作的开展,这部分患者的比例明显减少,目前在美国等发达国家占 7% 左右^[11],但发展中国家要明显高于这个比例。

根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)临床分期系统,可将局部晚期乳腺癌归为 III 期。III 期患者又可被进一步分为初始手术可能无法切除所有病灶或达到长期局部控制的患者以及适当的初次手术有望达到病理学切缘阴性和长期局部控制的患者。因而,在多学科小组评估的基础上,III_A 期患者可被分成临床 T₃N₁M₀ 和临床任何 TN₂M₀。根据 2011 版 NCCN 指南,可手术局部晚期乳腺癌患者(临床分期通常为 T₃N₁M₀)的治疗方

法同之前的早期乳腺癌;而不可手术的局部晚期乳腺癌[临床Ⅲ_A(T₃N₁M₀除外)、Ⅲ_B或Ⅲ_C期],目前的标准治疗为先行新辅助化疗或内分泌治疗,然后行外科手术治疗及放射治疗等后续治疗。新辅助治疗显效后,如果能手术切除,应该尽快进行外科手术,理由有两个:一是肿瘤在新辅助治疗过程中可能出现继发性耐药,导致肿瘤再次生长,从而丧失手术切除的机会;二是已经有研究表明,对于这部分患者仅进行化疗和放射治疗等非手术治疗,其局部复发的风险要明显高于手术,影响患者的生活质量^[12]。

新辅助治疗的目的是为了提高切除率,即进行乳腺癌改良根治术或保留乳房手术。一些研究已经表明这部分患者进行保留乳房手术存在很高的局部复发率^[13],但是前瞻性随机研究很少针对这部分患者,目前的证据大部分来源于回顾性研究,因此对局部晚期乳腺癌新辅助治疗后是否适合进行保留乳房手术还存在很多争议。

4 手术在复发转移性乳腺癌治疗中的地位

传统的观念认为,乳腺癌一旦发生复发转移,就意味着疾病不可治愈,手术治疗并无用武之地,即使应用,也仅是为了改善局部症状。但是,最新的一些研究对这个传统观念提出了挑战,发现手术治疗不仅仅是姑息治疗手段,还具有延长患者生存的作用,甚至能使某些患者获得治愈的机会^[14]。

对于保留乳房手术后出现复发的患者,大多数可以进行补救性乳房切除,标准的手术方式为改良根治术,如选择再次保留乳房,则必须严格把握手术适应证。

对于乳腺癌改良根治术后出现的局部复发病灶,如果能手术切除,则应进行扩大切除,必要时可切除肋骨及肋间肌,然后辅以解救化疗、内分泌治疗和放射治疗等综合治疗;如果病灶无法切除,则可先行化疗等辅助治疗使病灶缩小后,再行手术切除;如果未合并远处转移,经过积极治疗后,患者的 5 年生存率仍可达到 50% 左右^[15-16]。

乳腺癌远处转移是导致乳腺癌患者死亡的最重要原因。由于大部分远处转移病灶都是多发的,无法手术切除,因此手术治疗在这部分患者中的作用有限。最近的研究发现,远处转移患者中 1% ~ 10% 为“孤立的转移灶”,对于这些患者应该进行积极的“治愈性”手术治疗,可明显提高患者的生存率,甚至使部分患者获得“治愈”^[17]。这些可进行治愈性手术切除的转移部位包括乳腺癌常见的肺转移、肝转移以及脑转移等。

已存在远处转移的乳腺癌,即Ⅳ期乳腺癌,通常被认为是已经不可治愈的疾病。根据美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)统计,Ⅳ期患者约占 3.5% ~ 10.0%,其 5 年生存率为 16% ~ 20%,中位生存期为 18 ~ 24 个月,不

同转移部位的生存率也存在很大差异,软组织转移者 5 年生存率为 41%,骨转移 23%,内脏转移 13%。传统观念认为,对于这类患者,所有的治疗都是姑息性的,全身治疗是首选的方式。但是,相对其他实体肿瘤而言,乳腺癌化疗、内分泌治疗以及靶向治疗等效果较好。Ⅳ期乳腺癌的中位生存期相对较长,在此过程中,如果不对病灶进行处理,随着肿瘤的生长,经常会出现皮肤溃疡、出血、感染、疼痛等严重的局部并发症,对患者的生理和心理带来严重的打击。因此,手术切除这类患者的病灶对于控制局部症状、改善患者生活质量具有重要意义。

最近,研究还发现,对Ⅳ期乳腺癌原发病灶的局部处理还可带来生存获益。Khan 等^[18]对 1990 年至 1993 年美国国家癌症数据库(National Cancer Data Base, NCDB)中 16 023 例Ⅳ期乳腺癌患者的分析表明,57.2%的患者接受了乳腺癌原发病灶切除(保留乳房或全切),肿瘤完整切除且切缘阴性患者的总体生存率比未手术者提高了 39%;如果不考虑切缘情况,保留乳房患者的总体生存率提高了 12%,全切患者提高了 26%。Gnerlich 等^[19]对美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI) 1988 年至 2003 年 SEER(surveillance, epidemiology, and end results)数据库中 9734 例Ⅳ期乳腺癌患者的分析表明:其中 47%的患者接受了手术治疗,其中位生存期明显比未手术患者长;在随访结束时仍存活的患者中,手术治疗和未手术治疗者的中位生存期分别为 36 个月和 21 个月($P < 0.05$);在随访结束时已死亡的患者中,手术治疗和未手术治疗者的中位生存期分别为 18 个月和 7 个月($P < 0.05$),手术可以使Ⅳ期患者的死亡风险降低 37%。当然,这些研究都是回顾性研究,而且存在很明显的选择性偏倚,即年轻、孤立转移和一般情况好的患者更容易选择进行乳腺癌原发病灶的切除。2007 年 10 月启动的 MF07-01 试验^[20]对Ⅳ期乳腺癌手术治疗进行了多中心的前瞻性研究,并在 2010 年进行了中期分析,手术组 61 例患者,对照组 65 例,中位随访时间分别为 10.7 个月和 10.9 个月,中位生存期分别为 9 个月和 7 个月^[21]。研究者认为,虽然该研究随访时间不足,但至少表明手术切除不会导致远处转移灶的快速进展。从另一个角度而言,在明确的前瞻性研究结果出来之前,这些选择偏倚正应该作为积极手术的适应证。从理论上分析,对Ⅳ期患者进行手术切除可以阻止原发肿瘤继续通过血液播散肿瘤细胞,这些循环肿瘤细胞是转移灶形成的重要来源;降低总体的瘤负荷,提高化疗、内分泌治疗以及靶向治疗等全身治疗的疗效;减少从原发肿瘤产生的促进转移灶生长的炎性因子、促血管生长因子、生长因子等产物。

5 结语

外科手术在乳腺癌的治疗中具有明确的疗效,有些很早期的乳腺癌仍可

通过单纯手术治疗而获得治愈。至少在可以预见的未来,尚无有效的化疗、内分泌治疗、生物治疗或者放射治疗能够比手术切除更有效地消除乳腺癌的原发病灶及区域淋巴结转移。无论对于诊断时已存在远处转移的乳腺癌,还是术后出现的复发转移,都不应该忽视手术这个重要的治疗手段,以便使晚期患者也能获得长期生存甚至治愈的机会。因此,目前乳腺癌治疗策略仍然是以外科手术为主的综合治疗,无论从提高生存率还是改善生活质量方面来看,外科手术在乳腺癌的多学科综合治疗模式中仍占有核心地位。

【关键词】 乳腺肿瘤;治疗模式;手术治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] 王启俊, 祝伟星, 邢秀梅. 北京城区女性乳腺癌发病死亡和生存情况 20 年监测分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(3): 208-210.
- [3] Rabinovitch R, Kavanagh B. Double Helix of breast cancer therapy: intertwining the Halsted and Fisher hypotheses[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2422-2423.
- [4] Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(10): 2229-2234.
- [5] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2087-2106.
- [6] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(10): 971-977.
- [7] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [8] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [9] Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(10): 963-970.
- [10] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 778-785.
- [11] Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(2): 113-122.
- [12] Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study[J]. J Clin Oncol, 1988, 6(2): 261-269.
- [13] Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries: wise or waste[J]. Surg Oncol, 2009, 18(1): 3-13.
- [14] 沈松杰, 孙强. 复发转移性乳腺癌手术治疗进展[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(8): 706-708.
- [15] Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes[J]. J Am Coll Surg, 2006, 203(4): 469-474.
- [16] Chagpar A, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Chest wall recurrence after mastectomy does not always portend a dismal outcome[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(6): 628-634.
- [17] Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(7): 456-463.

- [18] Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? [J]. Surgery, 2002, 132(4): 620-626.
- [19] Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(8): 2187-2194.
- [20] Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, et al. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases[J]. Breast J, 2009, 15(4): 399-403.
- [21] Soran A. The impact of primary surgery on tumor progression in metastatic breast cancer (BC) patients: Protocol MF07-01 randomized study interim analysis[C]// 2010 Breast Cancer Symposium. Washington DC: American Society of Clinical Oncology, 2010:93.

(收稿日期:2011-11-07)

(本文编辑:罗承丽)

孙强. 乳腺癌多学科综合治疗模式中手术治疗的核心作用[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6(1):9-15.

