

2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》:外科部分解读

邵志敏 李俊杰

【摘要】 由中国抗癌协会乳腺癌专业委员会讨论、编辑的 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》已经发表,让中国从事乳腺癌治疗的外科、肿瘤内科、放射治疗科、病理科以及影像诊断科医师在临床实践中有证可循、有规可依,推动着中国乳腺癌规范化诊疗的进程。笔者结合最新的临床研究结果和学科理念等循证医学证据,详细解读和分析 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》中外科部分关于影像定位下活组织检查、保留乳房手术、前哨淋巴结活组织检查以及乳房重建手术等内容。

【关键词】 乳腺肿瘤; 指南; 外科手术

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Interpretation of “guideline and standard for the diagnosis and treatment of breast cancer by Chinese Anti-Cancer Association (2015 edition)” : surgical section Shao Zhimin, Li Junjie. Department of Breast Surgery, Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shao Zhimin, Email: zhimingshao@yahoo.com

【Abstract】 The “guideline and standard for the diagnosis and treatment of breast cancer in China (2015 edition)” has been written and published by Breast Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association. It can provide clinical references to the doctors specialized in breast care from departments of breast surgery, medical oncology, radiation oncology, pathology and imaging diagnosis, so as to promote the development of standardized diagnosis and treatment of breast cancer patients in China. Here, according to the recent results of clinical trials and evidence-based medical principles, we made a detailed interpretation of surgical section in “guideline and standard for the diagnosis and treatment of breast cancer in China (2015 edition)”, including image-guided biopsy, breast-conserving surgery, sentinel lymph node biopsy and breast reconstruction.

【Key words】 Breast neoplasms; Guidebooks; Surgical procedures, operative

为提高中国乳腺癌诊治的整体水平,从 2007 年开始中国抗癌协会乳腺癌专业委员会倡导、整理、编写了《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(以下简称《指南与规范》),并每隔 2 年定期发表于《中国癌症杂志》,让全国从事乳腺癌治疗的外科、肿瘤内科、放射治疗科、病理科以及影像诊断科医师在临床实践中有证可循、有规可依,推动着中国乳腺癌规范化诊疗的进程,进而改善了患者的预后。依据当今全球乳腺癌领域最新循证医学证据,并结合中国现有国情,该协会近期推出了更新的 2015 版《指南与

规范》^[1]。该版本包含了乳腺筛查、影像病理报告规范、早期诊断、手术及综合治疗规范等共计 16 个章节,对乳腺癌临床诊治策略予以推荐和规范。笔者就其中外科部分向读者进行相关内容的解读。

一、影像引导下乳腺活组织检查

影像学引导下乳腺活组织检查指在乳腺 X 线摄影、超声和 MRI 影像引导下进行乳腺组织病理学检查。随着影像技术的革新,目前越来越多的乳腺病灶通过影像立体定位下予以真空辅助旋切活组织检查^[2],特别适合未扪及的乳腺病灶,如肿块、钙化灶、结构扭曲等。具体包括影像引导下空芯针穿刺活组织检查、真空辅助旋切活组织检查和导丝定位手术活组织检查等。2015 版《指南与规范》在第 5 章中,对该技术进行了详细的解析和规定,规范了导丝定

位活组织检查或微创手术的具体操作流程,还定义了影像引导乳腺活组织检查所需要的设备要求,更严格规定了超声、乳腺 X 线摄影定位下活组织检查的适应证,其中乳腺超声影像引导下乳腺活组织检查适应证为:(1)乳腺超声发现未扪及的可疑乳腺占位性病变,BI-RADS \geq 4 级;部分 3 级病灶,若有必要时也可考虑活组织检查;(2)可扪及乳腺肿块,且超声提示相应部位有乳腺内占位性病变,需要行微创活组织检查或微创切除以明确诊断的。乳腺 X 线影像引导下乳腺活组织检查适应证为:(1)乳腺未扪及肿块,而乳腺 X 线摄影检查发现可疑微小钙化病灶,BI-RADS \geq 4 级;(2)乳腺未扪及肿块,而乳腺 X 线发现其他类型的 BI-RADS \geq 4 级的病灶(如肿块、结构扭曲等),并且超声下无法准确定位;(3)部分 3 级病灶,如果患者要求或临床其他考虑,也可考虑活组织检查;(4)乳房体检扪及肿块,而乳腺 X 线摄影提示相应位置有占位性病变,需要行微创活组织检查或微创切除以明确诊断。同时,为了更好地为后续影像随访、手术定位提供可靠依据,《指南与规范》推荐在活组织检查腔中放置金属标记物^[3]。

二、保留乳房手术的开展

目前乳腺癌患者可选择的乳腺手术方式可以简单归纳为保留乳房手术、单侧乳腺全切除术或单侧乳房全切联合对侧乳房预防性切除术。在欧美,近些年来接受保留乳房手术的患者比例略有下降,维持在 60%~70% 之间^[4]。由于对“安吉丽娜·朱莉基因”(BRCA 基因)的关注,越来越多的患者会选择全乳切除以及同期的乳房重建手术,以期最大程度降低术后复发风险。同时一系列的数据也提示了对侧乳房预防性切除的临床疗效,如一项回顾性研究发现 449 178 例 I~III 期乳腺癌患者中,5.8% 接受同侧乳房切除联合对侧乳房预防性切除的患者,有更好的乳腺癌 DFS 以及 OS^[5]。

这些研究的结果可能会驱使一部分患者及医师更多地选择全乳切除的手术方式。然而更多的研究则提示了保留乳房手术的安全性。早期多项研究证实了保留乳房手术联合后续放射治疗的生存率等同于全乳切除^[6-7],近期陆续公布的一些研究结果提示了保留乳房手术的优越性以及在新辅助治疗后开展保留乳房手术的可行性。一项荷兰的研究对 37 207 例于 2000—2004 年手术的 T₁₋₂N₀₋₁M₀ 的乳腺癌患者进行回顾性的分析,其中 58.4% (21 734 例)

接受了保留乳房手术,10 年随访发现保留乳房患者 10 年总生存率为 76.8%,全乳切除患者为 59.7%,两者差异有统计学意义 ($HR=0.79, 99\% CI: 0.75 \sim 0.83$),保留乳房患者有更低的远处转移率和区域复发率^[8]。TBCRC017 试验发现在接受新辅助治疗的 1 077 例 I~III 期乳腺癌患者中,仅临床分期、ER 状态、是否 pCR 与预后相关,而接受手术的方式(保留乳房手术或全乳切除手术)与患者预后无关^[9]。这些研究结果表明,只要患者符合保留乳房手术的适应证,直接手术或新辅助治疗后接受保留乳房手术,均可以获得和全乳切除相似,甚至更好的疗效。

在中国,目前的保留乳房手术率还是非常的低,总体而言不到 20%^[10],一方面由于中国缺乏乳腺 X 线摄影筛查,乳腺癌早期诊断率不及欧美,导致适合保留乳房的 I~II 期患者比例较低;另一方面也可能由于理念、放射治疗设备或者经济负担的原因^[11]。因此,在 2015 版的《指南与规范》中,学者们一方面保留了谨慎的态度,对保留乳房手术的适应证和禁忌证进行了详细的规定;同时也鼓励所有符合保留乳房手术适应证的患者更多地接受该手术方式。《指南与规范》指出,对有保留乳房意愿且无保留乳房禁忌证的患者均可推荐行保留乳房手术,主要针对临床 I 期和 II 期的早期乳腺癌(肿瘤大小属于 T₁₋₂ 分期,尤其适合肿瘤最大直径不超过 3 cm),且乳房有适当体积,肿瘤与乳房体积比例适当,术后能够保持良好乳房外形的早期乳腺癌患者,以及部分 III 期患者(炎性乳腺癌除外),在经术前化疗或术前内分泌治疗充分降期后也可以慎重考虑保留乳房手术。保留乳房治疗的绝对禁忌证包括:(1)妊娠期间放射治疗者;(2)病变广泛或确认为多中心病灶,广泛或弥漫分布的可疑恶性微钙化灶,且难以达到切缘阴性或理想外形;(3)肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性,再次切除后仍不能保证病理切缘阴性者;(4)患者拒绝行保留乳房手术;(5)炎性乳腺癌。保留乳房手术治疗的相对禁忌证包括:(1)活动性结缔组织病,尤其硬皮病和系统性红斑狼疮或胶原血管疾病者,对放射治疗耐受性差;(2)同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放射治疗者,需获知放射治疗剂量及放射治疗野;(3)肿瘤直径 >5 cm 者;(4)靠近或侵犯乳头(如乳头 Paget's 病);(5)影像学提示多中心病灶;(6)已知乳腺癌遗传易感性强(如 BRCA1 突变),保留乳房手术后同侧乳房复发风险增加的患者。

开展保留乳房手术另一个关键的问题在于切缘的评估。近期越来越多的数据推荐采用墨汁染色(no ink),切缘无肿瘤即可确认为切缘阴性^[12]。最新的研究对 11 900 单侧乳腺癌接受保留乳房手术的患者进行了中位 4.9 年的随访,发现 5 年和 9 年的累计同侧乳腺复发率(ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR)分别为 2.4% 和 5.9%,只要保证切缘阴性即可,扩大切缘(>1 mm、>5 mm、或>10 mm)均不会进一步降低 IBTR^[13]。目前在国内主要采用的保留乳房切缘病理诊断方法为垂直切缘放射状取材和切缘离断取材。不管采用何种方法,《指南与规范》均建议在取材前将标本切缘涂上染料,以便在镜下观察时能对切缘作出准确定位,并正确测量肿瘤和切缘的距离,并推荐中国病理科医师将“墨染切缘处无肿瘤”定义为“阴性切缘”,用于临床实际工作中。当然,部分没有条件的单位,也可以采用“残腔切除(cavity shaving)”的方法来评估切缘。最新的数据提示采用该技术可以显著降低切缘阳性率以及二次补充切除手术率,切缘阳性率从 34% 下降到 19%,二次手术率从 21% 下降到 10%,而且不影响术后患者乳房的美观^[14]。

三、前哨淋巴结活组织检查手术的开展

2011 版《指南与规范》已经指出,循证医学 I 级证据证实乳腺癌前哨淋巴结活组织检查是一项腋窝准确分期的微创活组织检查技术^[15]。近些年来的临床研究则主要致力于拓宽该技术的临床运用前景,譬如研讨前哨淋巴结阳性患者是否可免除补充腋窝淋巴结清扫手术,以及新辅助治疗的患者接受前哨淋巴结活组织检查的适应证等。新版的《指南与规范》根据现有的国内外研究数据,结合中国国情,在第 8 章中进行了详细的阐述。

《指南与规范》首先明确指出,对于腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者,建议开展前哨淋巴结活组织检查,并指出对于前哨淋巴结阴性的患者,可安全有效地替代腋窝淋巴结清扫术,从而显著降低手术的并发症,改善患者的生活质量。然而,开展该技术的医疗单位应该尽量具备相关的技术和设备条件,并且需要外科、影像科、核医学科、病理科等多学科的团队协作。更重要的是,外科医师应完成一定数量(如 40 例以上)的研究病例(前哨淋巴结活组织检查后进行腋窝淋巴结清扫手术),只有在医师个人前哨淋巴结活组织检查成功率达到 90%,假阴性率低于 10% 后才可常规开展前哨淋巴结活组织

检查。《指南与规范》进一步对示踪剂的选择和注射时间、部位等进行了明确的规范,首先推荐联合使用亚甲蓝染料和核素示踪剂,从而使前哨淋巴结活组织检查的成功率提高、假阴性率降低。荧光染料其他示踪剂的价值有待进一步证实,目前中国专家团不建议其作为临床常规应用。

活组织检查的前哨淋巴结,如病理提示淋巴结内存在一个以上>2.0 mm 肿瘤病灶则定义为宏转移;肿瘤病灶最大直径>0.2 mm,但≤2.0 mm 定义为微转移;而单个细胞或最大直径≤0.2 mm 的小细胞簇为孤立肿瘤细胞。一项随机 3 期临床研究,在 931 例临床淋巴结阴性而前哨淋巴结活组织检查病理提示微转移的患者中,随机分为补充腋窝淋巴结清扫手术或观察,经过 5 年随访发现两组乳腺癌相关事件数的发生、局部复发率以及生存期均无差异,但补充腋窝清扫组患者手术并发症更多,提示对于前哨淋巴结微转移的患者无需进一步手术治疗^[16]。随后的 Z0011 以及 AMAROS 试验,则在前哨淋巴结宏转移的患者中探索避免行腋窝淋巴结清扫手术患者的预后。Z0011 试验对 891 例接受保留乳房手术联合放射治疗并且前哨淋巴结 1~2 枚宏转移的患者随机进行腋窝淋巴结清扫手术或观察,中位随访 6.3 年发现两组复发事件和生存差异无统计学意义^[17]。AMAROS 试验将 1 425 例有 1 枚前哨淋巴结阳性患者随机行腋窝淋巴结清扫或腋窝放射治疗,中位随访 6.1 年发现两组患者腋窝复发率差异无统计学意义^[18]。基于以上数据,2015 版《指南与规范》持审慎态度,虽然 St. Gallen 共识建议对于未接受过新辅助治疗的临床 T₁₋₂ 期、临床腋窝淋巴结阴性、病理 1~2 枚前哨淋巴结宏转移且会接受后续进一步辅助全乳放射治疗及全身系统治疗的保留乳房患者,可免除腋窝淋巴结清扫手术^[12],但是仅不足半数中国专家同意将 Z0011 和 AMAROS 临床试验研究结果用于中国临床实践。而对于前哨淋巴结微转移并接受保留乳房手术治疗(联合放射治疗)的患者,可不施行后续的补充腋窝淋巴结清扫手术。

目前也有越来越多的试验探索新辅助治疗后的前哨淋巴结活组织检查的可行性。新辅助治疗前淋巴结阳性的患者有 30%~40% 在新辅助治疗后将转为阴性^[19],HER-2 阳性患者接受曲妥珠单抗联合化疗后,淋巴结转阴率更高达 70%^[20]。对于这些淋巴结降期的患者,开展新辅助治疗后行前哨淋巴结活组织检查,将有效减少腋窝淋巴结清扫术后

患肢的并发症。然而,如何准确找到有转移的淋巴结并评估其治疗后的状态,最大限度降低前哨淋巴结假阴性率成为了关键。Z1071 试验研究结果提示,对于临床 N₁ 患者新辅助治疗后行前哨淋巴结活组织检查,整体假阴性率高达 12.6%,而对于那些新辅助治疗前阳性淋巴结放置金属标志物并且手术时取出超过 2 枚前哨淋巴结的患者,前哨淋巴结假阴性率可显著降低至 6.8%^[21]。然而,鉴于该技术还未形成共识,中国只有少数临床中心在新辅助治疗后实施前哨淋巴结活组织检查,新版《指南与规范》谨慎起见未将其放入常规适应证。

四、乳房重建与整形临床指南

在中国乳腺重建的比例还不到 5%。一方面患者自身对癌症比较恐惧,医师对患者和家属的宣教也不足够,导致其通常谈癌色变,认为完整切除是治疗的唯一手段,而不愿考虑重建手术,从而丧失乳房重建的机会。另一方面,目前很多专科医院或综合医院进行乳腺癌的诊疗,但其对重建手术的技术掌握上还存在欠缺,与整形外科的合作也不够紧密,难以对大多数患者提供乳房重建和整形的医疗服务。当然还包括国内乳房重建辅助材料缺乏(设备资源可获得性低、假体规格不全等)以及经济原因等均导致中国患者乳房重建比例的低下。近些年来,随着治疗理念的进展、整复外科手术技巧的推广以及社会经济的发展,越来越多的医师及乳腺癌患者在注重治疗效果的同时也更多地开始关注患者形体需求,因此,2015 版《指南与规范》增加了较多的篇幅对乳房重建和整形相关内容进行介绍,旨在帮助乳腺癌患者重塑身体外形,使两侧乳房外形基本对称,能够使患者在穿衣后,自信地恢复正常的社会和生活角色。

乳房重建或整形适合于因各种原因准备或已经接受乳房切除的女性,或因为保留乳房手术导致乳房明显变形的患者。根据重建的时间,乳房重建可以分为即刻重建和延期重建两大类。根据重建的材料,乳房重建可以分为自体组织(皮瓣)重建、植入物重建以及联合两种方式的重建。《指南与规范》首先提出任何乳房重建手术不应该干扰乳腺癌的标准手术治疗及其他综合治疗,建议将有长期吸烟习惯、体质量超重、炎性乳腺癌等视为乳房重建手术的相对禁忌证;其次提出对早期、生物学行为较好的患者(包括肿瘤组织学分化较好、无脉管浸润、淋巴结阴性、肿瘤距乳头超过 2 cm,术中乳晕下病理学评

估无肿瘤累及等),可开展保留乳头乳晕复合体联合即刻乳房重建术^[22];还指出保留乳房手术中,可运用容积移位或容积置换技术等肿瘤整形技术,以改善因广泛切除乳腺组织后导致的乳房局部凹陷、乳头移位、轮廓畸形等乳房外观的不满意^[23];最后推荐需放射治疗的患者在进行组织扩张和植入物即刻重建时,建议先放置组织扩张器,在放射治疗开始前或结束后更换为永久性假体,假体置换手术在放射治疗前完成,能够降低切口相关的并发症;如果组织扩张器置换为永久假体在放射治疗结束后进行,建议在放射治疗后半年左右,待放射治疗导致的皮肤反应缓解后为妥^[24]。

以上是关于外科部分的解读,希望能有助于各位临床医师更好地理解 and 掌握 2015 版《指南与规范》以及其所对应的循证医学数据,在临床实际工作中合理、规范地进行乳腺诊疗外科操作。在此也衷心感谢中国抗癌协会乳腺癌专业委员会的各位专家成员对《指南与规范》编写的大力支持,共同推动中国乳腺癌的规范化诊疗,进一步改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [2] Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome [J]. Am Surg, 1996, 62(9): 738-744.
- [3] Thomassin-Naggara I, Lalonde L, David J, et al. A plea for the biopsy marker: how, why and why not clipping after breast biopsy? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3): 881-893.
- [4] Kummerow KL, Du L, Penson DF, et al. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer [J]. JAMA Surg, 2015, 150(1): 9-16.
- [5] Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 148(2): 389-396.
- [6] Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [J]. World J Surg, 1994, 18(1): 63-69.
- [7] Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast [J]. N Engl J Med, 1993, 328(22): 1587-1591.
- [8] van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. The effect of breast conserving surgery and mastectomy on 10-year survival [EB/OL]. [2015-12-25]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_408.
- [9] De Los Santos J, Hyslop T, Alvarado M, et al. Treatment outcomes in patients with invasive breast cancer treated with neoadjuvant systemic

- therapy and breast MR imaging: Results of a secondary analysis of TBCRC 017 [EB/OL]. [2015-12-25]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_1406.
- [10] Zhang BL, Sivasubramaniam PG, Zhang Q, et al. Trends in radical surgical treatment methods for breast malignancies in China: a multicenter 10-year retrospective study [J]. *Oncologist*, 2015, 20(9): 1036-1043.
- [11] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-289.
- [12] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [13] Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, et al. Importance of margin width and re-excision in breast conserving treatment of early breast cancer; a Danish breast cancer cooperative group study of 11,900 women [EB/OL]. [2015-12-25]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_578.
- [14] Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1324-1332.
- [15] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(5): 367-417.
- [16] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297-305.
- [17] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2011, 305(6): 569-575.
- [18] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1303-1310.
- [19] Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9304-9311.
- [20] Li JW, Mo M, Yu KD, et al. ER-poor and HER2-positive: a potential subtype of breast cancer to avoid axillary dissection in node positive patients after neoadjuvant chemo-trastuzumab therapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114646.
- [21] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance) [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 802-807.
- [22] Murthy V, Chamberlain RS. Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care: an evidence based review [J]. *Breast J*, 2013, 19(6): 571-581.
- [23] Kronowitz SJ, Feledy JA, Hunt KK, et al. Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(1): 1-11.
- [24] Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, et al. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(2): 359-365.
- (收稿日期: 2015-12-26)
(本文编辑: 宗贝歌)

邵志敏, 李俊杰. 2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》: 外科部分解读 [J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2016, 10(1): 1-5.