

St. Gallen 国际乳腺癌大会外科新进展和解读

邵志敏 李俊杰

【摘要】 St. Gallen 国际乳腺癌大会每 2 年召开一次,专注于早期乳腺癌诊疗规范的制定和实施,并邀请全球相关领域最知名、最权威的专家进行热点问题探讨,从而制定共识并予以推广。笔者将对本届会议中乳腺外科领域的相关进展予以解读。

【关键词】 乳腺肿瘤; 外科手术; 会议(主题)

【中图分类号】 R665.8 【文献标志码】 A

Research progress on breast cancer surgery in St. Gallen international conference and interpretation

Shao Zhimin, Li Junjie. Department of Breast Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China.

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

【Abstract】 St. Gallen international breast cancer conference is held once every 2 years, focusing on the standard and implementation in the diagnosis and treatment of early breast cancer patients. In the conference, the world-renowned experts gathered to discuss the hot topics, develop the consensus and promote it globally. In this paper, we reported the current research progress in breast surgery reported in 2017 St. Gallen conference and make a specific interpretation.

【Key words】 Breast neoplasms; Surgical procedures, operative; Congresses as topic

两年一度的国际乳腺癌盛会——第 15 届 St. Gallen 国际乳腺癌大会于当地时间 2017 年 3 月 15 ~ 18 日在奥地利维也纳召开。本次大会吸引了来自全世界的乳腺癌专家共聚一堂,分享最新的研究成果,总结梳理合理的诊疗思路,共同探讨早期乳腺癌热点和争议话题,并根据近 2 年相关领域治疗新证据,由专家团讨论达成最新的早期乳腺癌诊疗共识。

近年来,乳腺癌的诊疗模式取得了长足的进步,从最早的经验医学到目前的循证医学,并逐步向精准医学目标靠拢。近 30 年来,依据循证医学达成的标准的治疗模式使全球乳腺癌的病死率下降了 30%^[1]。最早针对早期乳腺癌单一的外科局部治疗模式已被以外科治疗为主的全身性综合治疗模式替代,全身性综合治疗也由循证医学逐渐走向精准医学。就个体患者而言,根据乳腺癌分子分型选择不同的治疗方法,运用最新的分子病理技术寻找关键靶标并给予靶向治疗,必将有别于全体人群的“标准治疗”策略。本次会议的主题即根据乳腺癌患者的临床病理特征和分子分型,对个体治疗方案进行

相应的“增和减”(escalation and de-escalation),从而最大程度避免治疗不足或治疗过度,实现“量体裁衣”的个体化治疗,使得乳腺癌的治疗效果显著提高。本次投票就外科(保留乳房手术、前哨淋巴结组织检查)、放射治疗(新技术的适应证、高危因素)、病理(临床病理分型和多基因预后芯片合理结合)、辅助内分泌治疗(绝经前卵巢功能抑制的应用、延长内分泌治疗)、(新)辅助治疗(标准方案、优选配伍)等多个领域一一展开,笔者对专家共识投票外科领域的结果和相对应循证医学数据进行介绍。

一、保留乳房手术

1. 保留乳房手术疗效的确认

早期的试验数据,如 2012 年权威杂志 *Lancet Oncology* 上报道的 EORTC 10801 研究,针对 968 例患者经过长达 22.1 年的随访,结果发现保留乳房手术联合放射治疗和全乳切除术在患者 OS 和无远处转移生存上差异无统计学意义^[2]。而近期一项荷兰的研究对 37 207 例 2000—2004 年间手术的 T₁₋₂ N₀₋₁ M₀ 原发性乳腺癌患者进行了回顾性的分析^[3]。其中 58.4% (21 734 例)接受了保留乳房手术,其余 41.6% (15 473 例)接受了全乳切除手术。经过 11.3 年的随访发现,保留乳房患者 10 年 OS 为

76.8%,全乳切除患者为 59.7%,两者差异有统计学意义($HR=0.79, 95\% CI:0.75 \sim 0.83$)。在其中 7 552 例 2003 年的患者中,进一步分析详细的预后信息发现,保留乳房患者 10 年 DFS 为 83.6%,全乳切除为 81.5%,调整的 $HR=0.91 (95\% CI:0.77 \sim 1.07)$ 。保留乳房患者远处转移率为 11%,区域复发率为 2.1%,全乳切除患者远处转移率为 14.7%,区域复发率为 4%, P 值均 <0.001 。早期患者保留乳房后 OS 更好、有更低的远处转移率和区域复发率,或许源于保留乳房后的局部放射治疗可能消除了残留的肿瘤,有助于预后的改善。该研究基于人口资料的大数据,在平衡了不可避免的混杂因素后,进一步证实保留乳房手术的疗效,甚至是相对于全乳切除的优越性,提示保留乳房手术是早期乳腺癌安全、有效、可选的一种术式。这些新的数据给了临床医师更多的信心,也反映在了本次大会共识的投票结果中。本次共识也进一步推进了保留乳房手术成为早期乳腺癌的标准治疗策略,并对其阴性切缘的界定和相关适应证进行了深入的探讨。

2. 保留乳房手术切缘的限定

越来越多的证据支持对于浸润性癌采用墨汁染色评估切缘,并规定切缘无肿瘤(no ink on any cancer cells)即可确认为切缘阴性^[4]。近期一项丹麦的研究对 11 900 例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分别为 2.4% 和 5.9%。只要保证切缘阴性即可,扩大切缘($>1\text{ mm}$ 、 $>3\text{ mm}$ 、 $>5\text{ mm}$ 等)均不会进一步降低同侧乳腺复发率^[5]。对于 DCIS, Monica Morrow 教授在本次大会上报道了美国肿瘤外科协会、美国放射肿瘤协会和美国临床肿瘤协会对 DCIS 安全切缘的推荐^[6]。首先确认无论切缘宽度,单纯肿瘤切除不联合局部放射治疗则术后局部复发风险较高;对于联合放射治疗的患者,如果切缘阳性则存在较高的局部复发风险较高,切缘超过 2 mm 后,进一步扩大切缘则不再进一步降低局部复发风险。因此,不推荐超过 2 mm 作为 DCIS 保留乳房手术的安全切缘限定。基于该文献的结果,专家团对于 DCIS 保留乳房手术后计划全乳放射治疗的患者安全切缘的界定,61.5% 的专家认为最小可接受切缘为 2 mm 无瘤切缘,还有 34.6% 的专家认为墨汁染色无 DCIS 即可定为切缘阴性。并且对于“切缘范围是否依赖肿瘤生物学特性进行抉择”这一问题的表决,93.5% 的专家支持“不需要”。

当然,保留乳房手术的完美实施,还依赖于完整

切除后乳房外形的保证,特别是面对多中心、多病灶的患者,外科医师常常会偏于保守。虽然根据 NCCN 乳腺癌诊疗指南,多病灶、多中心并不是保留乳房的绝对禁忌证。在本次专家共识投票中,只要达到阴性切缘并保证术后放射治疗,97.1% 的专家认同分布于同一“象限”2 个以上肿瘤灶(多病灶性)患者可选择保留乳房手术,当病症分布于一个以上“象限”(多中心性)时,仍有 60.6% 专家认可保留乳房治疗。

3. 新辅助治疗后的保留乳房手术

随着早期诊断的推行,初诊不可手术的乳腺癌患者比例显著下降,而伴随着综合治疗策略的进展以及患者对外形美观需求的增加,临床中将会遇见越来越多的患者,希望借助新辅助治疗以获得保留乳房手术的机会。早期的临床试验即发现,对不能保留乳房的患者,通过新辅助治疗,可提高保留乳房治疗的概率。例如 NSABP B-18 试验^[7]新辅助化疗组的患者总体有效率为 80%,其中将近 1/2 的患者获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR),使保留乳房治疗率提高至 68%,差异有统计学意义,特别是那些开始肿瘤 $>5\text{ cm}$ 、行新辅助化疗的患者有 22% 的可行保留乳房治疗,而先行手术的患者保留乳房治疗率仅占 8%。结合 TBCRC017 新辅助试验^[8]最新的研究数据,共 9 个中心的 1 077 例 I ~ III 患者接受了新辅助治疗以及前后的 MRI 检查,中位随访 4.2 年,其中 473 例(43.9%) $HR(+)$ $HER-2(-)$, 348 例(32.3%) $HER-2(+)$ 以及 256 例(23.8%) 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。62.7% 的患者接受了保留乳房手术,其中 84.1% 的患者接受了术后放射治疗;而全乳切除患者 68.3% 接受术后放射治疗。pCR 患者中,全乳切除患者复发率为 7.2% (7/161),保留乳房患者复发率为 5.1% (6/143),两者差异无统计学意义($P=0.81$)。事实上,仅临床分期、ER 状态、是否 pCR 与预后相关,而接受手术的方式与预后无关。在探索性分析中还发现, TNBC 患者人群中,接受保留乳房的患者有更好的至肿瘤复发时间(time to recurrence, TTR)的获益($HR=0.4, 95\% CI:0.17 \sim 0.97$)^[8]。该研究结果表明,只要患者符合保留乳房的适应证,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。

新辅助治疗可以使 70%~95% 的患者肿瘤降期,给患者提供了更多保留乳房治疗的希望,仅 3% 患者在新辅助中肿瘤变大,其中仅 0.5% 需要扩大

手术范围或不能手术。伴随着临床中新辅助治疗后保留乳房的需求越来越多,本次专家共识也对新辅助治疗后保留乳房手术的实施进行了技术层面的探讨。对于新辅助化疗后进行保留乳房手术及标准放射治疗(伴或不伴辅助治疗)的患者,本次会议的大部分专家(82.1%)不支持肿瘤降期后仍然根据新辅助化疗前肿瘤范围进行切除。通过新辅助治疗后,如果患侧乳房皮肤水肿完全消解,肿瘤体积显著缩小,无广泛的内乳淋巴结的转移,无广泛的可疑的微钙化灶,无多中心肿瘤的等证据等,选择保留乳房治疗是恰当的,符合这些标准的患者行保留乳房手术后的局部复发率和 10 年 OS 与早期乳腺癌患者相同^[8]。在具体手术操作前需要注意新辅助治疗后肿瘤细胞的退缩有 2 种模式,一种为向心性退缩,肿瘤向心性缩小,形成较原来肿块体积小的瘤灶,此时肿瘤大小据实测量;另一种为非向心性退缩,即肿瘤退缩呈散在多灶,大体上肿块的大小可能与新辅助治疗前没有明显差别或较前缩小,但其中肿瘤细胞的密度发生了明显变化。因此,对于向心性缩小的肿瘤(术后无多灶残留肿瘤),95.8% 专家仍同意新辅助化疗后避免再次切除的最小可接受切缘为“无浸润性肿瘤或 DCIS 印染”,对于非向心性缩小的肿瘤(存在多灶残留肿瘤),仅 55% 专家认可安全切缘为“墨汁染色无肿瘤”。

4. 中国保留乳房手术的实施规范

中国保留乳房手术开展率还非常低,因此,临床医师更有必要接受新的治疗理念,选择合适的患者予以保留乳房手术,改善其生活质量。由中国抗癌协会乳腺癌专业委员会编写的《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》)^[9],对“浸润性乳腺癌保留乳房治疗”的实施进行了详细的适应证和禁忌证规定,同时也鼓励所有符合保留乳房适应证的患者,更多的接受该治疗模式。《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保留乳房手术,主要针对临床 I 期、II 期的早期乳腺癌(肿瘤大小属于 T₁ 和 T₂ 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,术后能够保持良好的乳房外形的早期乳腺癌患者,以及部分 III 期患者(炎症性乳腺癌除外),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。

二、前哨淋巴结活组织检查术

前哨淋巴结活组织检查术已经成为了临床淋巴结阴性早期乳腺癌的标准手术方式。目前主要的争

议是:(1)对于前哨淋巴结活组织检查后有 1~2 枚宏转移的患者,是否可以避免补充腋窝淋巴结清扫手术;(2)对于新辅助治疗前腋窝淋巴结阳性,在新辅助治疗后降期转变为阴性的患者,如何规范新辅助治疗后前哨淋巴结活组织检查技术,使其检出率高、假阴性率低。

1. 前哨淋巴结 1~2 枚宏转移的处理

前哨淋巴结宏转移定义为病理提示淋巴结内存在 1 个以上 >2.0 mm 肿瘤病灶;肿瘤病灶最大径 >0.2 mm,但 ≤2.0 mm 定义为微转移;而单个细胞或最大径 ≤0.2 mm 的小细胞簇为孤立肿瘤细胞。一项随机 3 期研究,在 931 例临床淋巴结阴性并接受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,通过 5 年随访发现 2 组乳腺癌相关事件数的发生率、局部复发发生率以及生存差异均无统计学意义,但补充腋窝淋巴结清扫组患者手术并发症更多,提示对于前哨微转移的患者无需进一步手术治疗^[10]。因此,在 2015 年的 St. Gallen 共识中就已经确认,对于前哨淋巴结微转移的患者无需补充腋窝淋巴结清扫手术^[11]。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补充腋窝清扫手术患者的预后^[12-13]。Z0011 试验^[12]对 891 例接受保留乳房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 10 年随访发现,2 组患者复发事件和生存差异无统计学意义。AMAROS 试验^[13]将 1 425 例 1 枚前哨淋巴结阳性患者随机腋窝淋巴结清扫或腋窝放射治疗,中位随访 6.1 年发现两组腋窝复发率差异无统计学意义。2 项临床试验中,非腋窝淋巴结清扫组腋窝区域复发的概率分别为 1.5% 和 1.19%,考虑术后的综合治疗(特别是腋窝区域的放射治疗)使那些原本存在非前哨淋巴结阳性的患者得到了治愈。今年专家共识投票中,对于前哨淋巴结 1~2 枚宏转移的患者,绝大部分专家(78.1%、77.5%)明确赞成行保留乳房及术后放射治疗(标准切线或高切线)患者可免除腋窝淋巴结清扫,而且不需要考虑肿瘤的生物特性(如激素受体阴性、脉管癌栓阳性以及组织学分级为 3 级等)。对于全乳切除后计划行淋巴结放射治疗的患者,84.6% 专家支持可以不行腋窝淋巴结清扫,对于全乳切除术后无放射治疗计划的患者,85.7% 的专家反对不行腋窝淋巴结清扫。

2. 新辅助化疗后前哨淋巴结活组织检查手术

95.7% 专家支持对于临床淋巴结阴性(触诊和

超声)患者行前哨淋巴结活组织检查;原则上拟行新辅助治疗而临床淋巴结阴性的患者,新辅助化疗前、后行前哨淋巴结活组织检查均是可行的,但 60% 的专家认为新辅助化疗后是前哨淋巴结活组织检查的最佳时机。

目前临床最多的疑问来自于对新辅助治疗后腋窝降期患者实施前哨淋巴结活组织检查的价值和安全性。类似于原发灶的退缩,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,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% 以上^[14]。对于这些淋巴结降期的患者,开展新辅助治疗后前哨淋巴结活组织检查,并确认阴性从而免除腋窝淋巴结清扫,将有效减少腋窝淋巴结清扫后上肢的并发症。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。3 项前瞻性随机研究对此进行了研讨^[15-17]。来自于德国和奥地利的 SENTINA 研究^[15]是一个 4 个组的研究,新辅助治疗前腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者 1 022 例,新辅助治疗前接受前哨淋巴结活组织检查(A 组),如果前哨淋巴结阳性则在新辅助治疗后再次行前哨淋巴结活组织检查(B 组);新辅助前腋窝淋巴结阳性患者,如新辅助治疗后降期为阴性,则接受前哨淋巴结活组织检查(C 组),如果没有降期则予以腋窝淋巴结清扫手术(D 组)。新辅助前给予前哨淋巴结活组织检查的 A 组和 B 组检出率为 99.1%,主要研究终点 C 组患者的前哨淋巴结检出率为 80.1% (474/592, 95% CI: 76.6~83.2),假阴性率为 14.2% (32/226, 95% CI: 9.9~19.4)。C 组取出 1 枚前哨淋巴结和 2 枚前哨淋巴结的患者的假阴性率分别为 24.3% 和 18.5%,取出 3 枚及以上前哨淋巴结时假阴性率降至 5% 以下。SN FNAC 试验^[16]进一步入组了 153 例 $cT_{0-3}N_{1-2}$ 接受新辅助治疗后淋巴结转阴的患者,采用免疫组织化学方案提示新辅助后前哨淋巴结检出率为 87.6%,假阴性率为 8.4%。ACOSOG Z1071 (Alliance) 试验^[17],有效入组了 689 例 $cT_{0-4}N_{1-2}$ 接受新辅助治疗淋巴结转阴的患者,639 例患者成功找到前哨淋巴结,并提示单用亚甲蓝检出率为 78.6%,单用核素为 91.4%,双示踪检出率为 93.8%。当然,这些研究的结果还不足以规范临床实践,因此,当被问及诊断时临床淋巴结阳性而新辅助化疗后肿瘤降期的患者,仅 53.6% 专家认为新辅助化疗后 1~2 枚前哨淋巴结的检出是不够的,仅 52.2% 专家认可 3 枚及以上前哨淋巴结的检出才能保证准确性,仅 50% 专家支持

要新辅助化疗前进行阳性淋巴结标记 (clipping/seeding)。目前,如果要在新的辅助治疗后腋窝淋巴结临床转阴的患者中开展前哨淋巴结活组织检查,专家认为需要有多学科的保驾护航,建议采用双示踪的方法,并且在新辅助化疗前采用探针标记阳性淋巴结,从而提高检出率,降低假阴性率。而当前哨淋巴结出现任何病理阳性时,腋窝清扫手术还不可避免(宏转移时 80% 专家建议腋窝淋巴结清扫,微转移时 48.5% 专家建议腋窝淋巴结清扫)。

综上所述,2017 年 St. Gallen 国际乳腺癌大会外科部分对于保留乳房手术以及前哨淋巴结活组织检查术的适应证和禁忌证进行了系统梳理,可以总结为:(1) 外科治疗策略的决策无需过度依赖病理分型;(2) 对于早期乳腺癌,保留乳房手术是一种有效、安全的治疗策略,进一步推广其临床适应证;(3) 并非所有前哨淋巴结阳性的患者都有必要接受腋窝淋巴结清扫手术。

参 考 文 献

- [1] Li J, Liu Y, Jiang Y, et al. Breast cancer-specific mortality pattern and its changing feature according to estrogen receptor status in two time periods[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157322.
- [2] Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer; 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 412-419.
- [3] van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): 1158-1170.
- [4] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1507-1515.
- [5] Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(6): 609-615.
- [6] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(12): 3801-3810.
- [7] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7): 2483-2493.
- [8] Hyslop T, Alvarado M, Forero A, et al. Abstract S3-06: 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 [J]. Cancer Res, 2016, 76 (4

Suppl): Abstract S3-06.

- [9] 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.
- [10] Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. 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.
- [11] 邵志敏, 李俊杰. 2015 年 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会乳腺癌新的诊疗理念[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(2): 65-69.
- [12] Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial[J]. Ann Surg, 2016, 264(3): 413-420.
- [13] 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): 1303-1311.
- [14] 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.
- [15] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [16] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 258-264.
- [17] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node Identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance)[J]. Ann Surg, 2015, 261(3): 547-552.

(收稿日期: 2017-04-05)

(本文编辑: 宗贝歌)

邵志敏, 李俊杰. St. Gallen 国际乳腺癌大会外科新进展和解读[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 198-202.

