

乳腺癌保乳治疗

Breast Conserving Therapy

主编 / 苏逢锡 宋尔卫



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

乳腺癌保乳治疗

Breast Conserving Therapy

主 编 苏逢锡 宋尔卫

副主编 刘 强 贾卫娟 陈 凯

编 者 (以姓氏拼音字母为序)

陈 菲	陈 凯	陈丽莉	陈 怡	邓贺然	冯惠仪	龚 畅
顾 然	何海艳	胡婷婷	胡 越	黄 迪	贾海霞	金 亮
李海燕	李 倩	李顺荣	李玉东	梁 石	林晓榕	刘凤桃
刘洁琼	刘 强	龙梅珺	聂 燕	欧阳倩	曲少华	饶南燕
陕泉源	宋尔卫	苏逢锡	苏士成	谭 翠	田 焕	魏盘妹
吴建南	吴 畏	吴雯静	杨雅平	姚燕丹	于风燕	曾银朵
曾韵洁	张晓蓝	张 欣	赵健丽	赵菁华	朱久俊	朱李玲

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌保乳治疗/苏逢锡,宋尔卫主编. —北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-19295-8

I. ①乳… II. ①苏…②宋… III. ①乳腺癌-外科手术
IV. ①R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 129630 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

乳腺癌保乳治疗

主 编: 苏逢锡 宋尔卫

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15

字 数: 365 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19295-8/R·19296

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



宋尔卫,中山大学孙逸仙纪念医院副院长,乳腺肿瘤医学部学科带头人;教育部长江学者;何梁何利科学与技术创新奖获得者;国家杰出青年科学基金获得者;国家重大科学研究计划项目首席科学家;CMB(美国中华医学基金会)杰出教授;“新世纪百千万人才工程”国家级人选;中国抗癌协会乳腺癌专业委员会(第七届)副主任委员,广东省抗癌协会第三届理事会常务理事;广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会常务副主任委员(候任主任委员),广东省医学会乳腺病学分会主任委员;获第二届谈家桢生命科学创新奖和第十一届中国青年科技奖;他指导的博士生论文入选 2011 年全国优秀博士学位论文。*Cancer Cell* 出版的特刊介绍了他的研究工作。

宋尔卫主要从事恶性肿瘤侵袭转移的调控机制及其在肿瘤分子靶向治疗中的应用基础研究,在非编码 RNA 调控肿瘤侵袭转移及靶向导入小分子 RNA 抑制肿瘤转移的研究形成特色。以第一或通讯作者发表 SCI 论文 44 篇,含 *Cell*、*Cancer Cell*、*Nature Medicine*、*Nature Biotechnology*、*Science Translational Medicine* 各 1 篇。总 SCI 影响因子 302.2 分,十篇代表作总 SCI 影响因子 162.5 分,其中单篇最高 32.4 分(*Nature Biotechnology*)。研究成果被 *Science* 等学术期刊正面引用,第一或通讯作者论文 SCI 他引总次数为 2642 次,十篇代表作 SCI 他引总次数为 2018 次,单篇 SCI 他引超过 400 次的有:*Nature Medicine* (665 次)、*Cell* (583 次)和 *Nature Biotechnology* (458 次)。他 13 次应邀在重要学术会议作报告,4 次在国际学术大会担任大会或分会场主席。获发明专利 4 项。研究成果入选 2008 年中国高等学校十大科技进展;获 2012 年教育部高等学校科学研究优秀成果奖(自然科学奖)一等奖。

主编简介



苏逢锡,中山大学孙逸仙医院南院区管理委员会主任,乳腺肿瘤医学部主任。同时担任广东省医师协会乳腺专科医师工作委员会主任委员,广东省医学会乳腺病学分会名誉主任委员,中国百万妇女乳腺普查工程广东省首席专家,中国医师协会乳腺疾病培训专家委员会常委,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员,广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会常委,以及《BMC informatics and decision making》、《Clinical translational Oncology》、《中华外科杂志》、《中华普通外科学文献》等杂志审稿人。

在国内首先开展保乳手术应用于早期乳腺癌患者以及乳腺癌哨兵淋巴结活检的临床研究,保留乳房手术率达 57%,保腋窝率 42%;在国内较早地把整形技术(oncoplasty breast surgery)应用到保乳手术中;率先在国内开展了乳腺癌疾病管理的尝试,全程管理乳腺癌病人,并取得了初步的成功。

科学研究方面参与多项全国性多中心临床研究,主持了国家自然科学基金 4 项;临床科研获中山大学 5010 项目资助。在国内和国际级杂志发表研究论著 120 多篇,其中近 50 篇被 SCI 收录,包括《Archive of Surgery, Breast Cancer Research and Treatment》、《Annals of Surgical Oncology》等国际著名期刊。

序

每次当要提笔为该书写序的时候,总有万千思绪涌上心头,总有千言万语道不尽,内心一沉,便多次作罢。我想故事该从 1998 年开始说起。那时候,我们医院的乳腺外科只有四张病床,她发展到今天的乳腺肿瘤医学部(乳腺外科,乳腺内科,乳腺病理科,乳腺诊断部以及乳腺实验室),个中的艰辛还未来得及细细体味,便被时间赶着往前走。关于乳腺癌的保乳保腋窝手术,我们在全国算是开展较早的,但在过去的十多年间,保乳手术在中国的推进仍然步履蹒跚。我想原因有以下几点:第一,我辈的医生早年因为语言障碍,对于一些乳腺癌保乳手术的重要文献解读并不那么的及时,对于专业知识的更新也相对滞后;第二,乳腺癌治疗的专科化进程开始较晚,现在许多医院的乳腺外科仍属普通外科的一部分;第三,传统的中庸思想影响了好几代人,使得不少医生难以独立思考,突破枷锁,信息如此现代化的今天,关于乳腺癌保乳的可行性虽已多有报道,但是这些循证医学证据对大部分乳腺科医生的影响还是相对滞后的,现在国内的保乳率仍很低,相当于 30 年前的美国水平。

为什么我们中心要撰写这本《现代乳腺癌保乳治疗学》?许多外科医生也许会问,不就是一个浅表肿物切除术吗?我认为这却恰恰是在细微处可见艺术之大雅。我们在本书里只讨论了保乳的相关问题,而并没有加入腋窝手术的讨论,它们是一个整体,却是同样重要的两个部分,不可分割。面对这两座大山,我们保留了对学术的最原始的敬畏之心,希望可以先就保乳手术部分,阐述我们的观点,传达我们的思想。我们仅就保乳手术发展的历史、指征、技术、保乳术后美容效果评估、局部复发、保乳放疗以及保乳的新进展进行讨论。本书既是乳腺外科医生的手术图谱,也是乳腺癌保乳相关研究的全画幅,这里清晰展现了我中心十多年来关于保乳手术的经验,也对现有的乳腺癌保乳相关的前沿研究进行了深入讨论。希望我们的讨论,可以换来读者的一些共鸣,我们一起为乳腺癌的保乳手术在中国推广而共同努力。

我曾在外多次提及乳腺癌保乳的边缘问题:合适的阴性边缘,预示着乳腺癌的局部治疗可以被辅助治疗所控制并获得良好的美容效果。这合适的阴性边缘就像一个陡峭的悬崖边,乳腺组织切太多毫无技术可言,切太少则会陷患者于险境,只有对保乳手术成竹在胸的舞者才能在悬崖边上跳得精彩,才能看到别人看不到的波澜壮阔。类似的例子还有很多,我就不一一枚举了。作为医者,我想多读书、多思考、多实践,应该是我们一辈子的必修课。

最后,感谢早期在我中心接受保乳手术的患者,是你们的信任促使了我们的进步。谨以此书为勉。

苏逢锡 宋尔卫

2014-03-08

目 录

第一章 保乳手术起源、历史及现在	1
第一节 Halsted 理论及其手术范式	1
一、Halsted 乳腺癌根治术	1
二、乳腺癌扩大根治术	2
三、乳腺癌改良根治术	2
第二节 后 Haslted 时期理论及手术范式	3
第三节 保乳前期	3
第四节 保乳期	6
一、Institut Gustave Roussy(IGR)临床研究	6
二、Milan I 期临床研究	6
三、NSABP B-06 临床研究	7
四、NCI 临床研究	8
五、DBCG-82TM 临床研究	10
六、EORTC 10801 临床研究	11
第五节 保乳手术的现状	11
一、全球保乳率概况	11
二、保乳率变化的原因	12
三、我国尚未广泛开展保乳手术的原因	14
第六节 早期乳腺癌术式选择的影响因素	14
一、年龄因素	15
二、社会经济因素	15
三、术前应用乳腺 MRI 情况	15
四、外科医生的推荐	15
五、重视患者的有效参与	15
第七节 保乳手术术后的生存质量	16
一、保乳手术的术后生存质量	16
二、提高术后生存质量的生物学获益	17
三、如何协助提高患者术后生存质量	17
第二章 保乳手术外科问题	24
第一节 保乳手术的确切指征	24
一、概述	24
二、年龄	26

三、多发肿物的保乳问题	27
四、中央区肿瘤	31
五、淋巴脉管浸润是否可以保乳	32
六、乳腺导管原位癌	33
七、小叶原位癌可否保乳	36
八、浸润性小叶癌	38
九、广泛导管内成分可否保乳	40
十、Paget 病	41
十一、遗传性乳腺癌患者可否保乳	43
十二、叶状肿瘤的保乳问题	46
十三、妊娠期乳腺癌	49
十四、隐匿性乳腺癌	52
十五、IV 期/晚期乳腺癌保乳问题	53
十六、乳腺密度与保乳的关系	55
十七、三阴乳腺癌的保乳问题	57
十八、特殊病理类型乳腺癌的保乳	58
第二节 技术学习	62
一、保乳技术回顾	62
二、特殊情况保乳问题	67
三、边缘评估法	76
四、冷冻切片病理诊断在保乳术中的运用	87
第三节 术后并发症及处理	88
一、出血及血肿	88
二、伤口积液	89
三、感染	89
四、伤口裂开	89
五、局部伤口的异物结节	90
第四节 保乳手术的美容评价	90
一、外科手术及放疗对乳房形态产生的影响	91
二、乳房美容情况评价方法	92
第三章 影像技术进展对保乳手术促进与影响	121
第一节 保乳术前影像学检查的临床意义	121
一、术前新辅助治疗的 MRI	121
二、MRI 在乳腺癌常规治疗(非新辅助化疗)中的作用	122
三、小结	125
第二节 术中超声对保乳治疗的指导意义	125
一、术中超声应用于不可触及乳腺癌的保乳手术	127
二、术中超声应用于可触及乳腺癌的保乳手术	127
第三节 术后影像学对保乳治疗的指导意义	128

一、术后超声对保乳术后随访的指导意义	128
二、术后乳腺 X 线检查的监测及复发诊断鉴别	131
三、保乳术后 MRI 的监测	134
第四章 保乳手术局部复发问题	140
第一节 局部复发的重要性	140
第二节 保乳术后局部复发的高危因素分析	142
一、DCIS 保乳治疗后局部复发的高危因素分析	142
二、浸润性乳腺癌保乳治疗后局部复发高危因素分析	145
第三节 局部复发的临床表现及预后	148
一、乳腺癌保乳术后局部复发的临床表现	148
二、真性复发与新发肿瘤	149
三、不同类型 IBTR 的预后分析	151
第四节 局部复发治疗策略的优化	152
一、补救性外科治疗	152
二、补救性系统治疗	155
第五章 新辅助化疗后保乳手术问题	163
第一节 新辅助化疗降期后的保乳问题	163
第二节 新辅助化疗的保乳手术方法	166
一、新辅助化疗前原发肿物标记技术	166
二、新辅助化疗后手术技巧及肿物切除范围	170
第三节 局部晚期乳癌新辅助化疗后的保乳	171
第六章 保乳研究中放疗角色	177
第一节 全乳房放疗	177
一、全乳房放疗的历史	177
二、全乳房放疗的地位	177
三、保乳+全乳房放疗的指征及禁忌证	179
四、全乳房放疗的操作原则	179
五、并发症	181
六、全乳房放疗与系统治疗的顺序	183
第二节 加速部分乳腺放疗	185
一、加速部分乳腺放疗的定义及发展史	185
二、加速部分乳腺放疗的技术分类	187
第七章 保乳手术新进展	199
第一节 多学科与专科化建设与保乳	199
一、多学科会诊与保乳手术	199
二、专科化建设与保乳手术	201

第二节 乳腺癌外科治疗新分类与保乳概念扩展	201
一、I类:传统保乳技术及其进展	202
二、II类:Oncoplastic 手术	202
三、III类:保乳性乳房全切手术	208
四、保乳概念扩展:广义保乳策略	210
第八章 保乳治疗其他问题	215
第一节 保乳手术能否完全清除乳腺内的肿瘤负荷	215
第二节 保乳手术能否比切乳手术带来更好的预后	216
第三节 保乳手术的循证医学研究	217
一、放疗的局部获益和生存获益	217
二、手术范围大小的局部与生存获益	219
第四节 老年早期乳腺癌患者保乳术后是否需要放疗	221
一、局部复发率	221
二、总生存率	223
三、其他	224
学术名词英中文对照	227

第一章

保乳手术起源、历史及现在

第一节 Halsted 理论及其手术范式

人们对乳腺癌的治疗经历了数千年的探索。公元前 460 年,伟大的古希腊医学家希波克拉底提出“体液学说”,认为复杂的人体是由血液、黏液、黄胆和黑胆四种体液组成,四种体液的比例不同,形成了人不同的气质和体质。人的疾病就是因这四种体液不平衡所致,包括肿瘤。希波克拉底曾报道一例乳头溢血的乳腺癌患者,并提出乳腺癌与月经终止相关,表现为乳房胀痛和乳房硬结。但人们对乳腺癌的治疗尚未有明确有效的方法。直至公元 1 世纪,希腊医学家 Leonides 才首次提出以手术方法治疗乳腺癌,主要方法为直接切除肿瘤和乳房组织继以烧烙止血,手术方法残酷,许多患者常死于术后感染。继希波克拉底以后最伟大的希腊医学家 Galen 将希波克拉底的“体液学说”思想进一步发扬并对乳腺癌手术治疗提出了新观点:切除乳腺肿瘤时既要让其出血以排掉“黑胆”,又不能因出血过多而危及生命。在欧洲,这观点使“体液学说”思想对医学界各方面的影响持续了整个中世纪。从文艺复兴时期到 18 世纪,随着病理学、生理学以及解剖学、外科学的发展,人们对癌症的认识进入一个新阶段。法国外科医生 Henri le Dran(1685 年)认为癌症在早期属于局部疾病,当其扩散至淋巴系统时才会使预后变差^[1],这种观点反驳了 Galen 统治了一千多年的“体液学说”思想,并得到法国外科学会主任 Jean Petit 的支持, Jean Petit 提出乳腺癌的手术治疗应该切除乳房,胸肌和腋窝淋巴结^[2]。

到了 19 世纪,随着麻醉术和抗生素的引入,乳腺手术发生了翻天覆地的变化,步入一个崭新的时代。欧洲各国外科医生对乳腺癌的外科手术范围仍持不同观点。直至 19 世纪后期,美国著名外科医生 William Halsted 认为切除乳腺癌后残腔组织可能会被癌组织或者淋巴管里的癌细胞污染而出现复发,遂提出乳腺癌的手术治疗不管肿瘤大小,均应切除相应的皮肤、胸大肌和腋窝所有淋巴结组织^[3]。后来又提出切除腹直肌上部、前锯肌、肩胛下肌、背阔肌和大圆肌的鞘膜组织^[4]。虽然 Halsted 手术方法相比于其他学者并无新颖之处,但其以科学逻辑理论为基础,且具体介绍了手术技术步骤,首次提出乳腺癌外科治疗的系统理论。

一、Halsted 乳腺癌根治术

19 世纪中期,Rudolf Virchow^[5]提出乳腺癌源于乳腺上皮细胞并沿筋膜及淋巴管扩散,但可被区域淋巴结有效阻挡,认为乳腺癌一开始只是局部疾病,发展到一定程度才发生全身转移,在此理论基础上, Halsted 通过大量临床观察和病理解剖研究,对乳腺癌的扩散途径提

出新的理论,认为乳腺癌的扩散遵循特定的时间与解剖学规律,肿瘤细胞先发生局部浸润,再沿淋巴道转移,最后出现血行播散。换言之,乳腺癌在一定时间内是局部疾病,在此期间若能完整切除肿瘤及相应区域淋巴结,就能治愈乳腺癌。因此,Halsted在1882年创立了乳腺癌根治术,即整块切除包括肿瘤在内的全部乳腺、相当范围的乳腺皮肤和周围组织,以及胸大肌和腋窝淋巴结^[6]。与此同时,Willy Meyer也进行类似研究,提出在Halsted术式基础上进一步切除胸小肌,被认为是Halsted术式的Willie Meyer改良术式。可以认为,Halsted乳腺癌根治术(又称Halsted-Mayer乳腺癌根治术)^[3]在19世纪末得到确立,开创了乳腺癌外科手术治疗的新纪元,使乳腺癌术后复发率从80%降低到20%,并明显提高长期生存率,成为乳腺癌手术的经典术式,很快被普及并持续了70多年,至今仍有重要影响。

二、乳腺癌扩大根治术

至20世纪50年代,学者们认识到乳腺癌的淋巴转移除了腋窝淋巴途径外还存在其他淋巴结途径,如内乳淋巴结也是乳腺癌转移的第一站,锁骨上和纵隔淋巴结则为第二站。而Halsted和Mayer提出的乳腺癌根治术虽然范围较大但并没有包括锁骨上淋巴结和内乳淋巴结,达不到根治的目的,于是乳腺癌扩大根治术应运而生。1907年,Halsted报道了对119例病人进行锁骨上淋巴结清扫^[7],在44例锁骨上淋巴结转移患者中,5年生存者只有2例。到1927年,William Handley开始关注内乳淋巴结转移,特别对于腋窝淋巴结肿大病人^[8],并提出切除内乳淋巴结的乳腺癌扩大根治术(Extensive Radical Mastectomy)。二战以后,Jerome Urban和Owen Wangenstein提出了切除纵隔和颈部淋巴结的“超级根治术”(Supraradical Mastectomy)^[9,10]。扩大根治术和超级根治术由于其手术创伤巨大,并发症多且严重,且并没有带来良好的生存获益,很快就被人们所摒弃。

三、乳腺癌改良根治术

1937年,伦敦外科医生Geoffrey Keynes提出了较小的根治术(Less Radical Mastectomy)加放疗可以获得与传统根治术一样的疗效。但直到二战结束时,传统的根治术仍然是乳腺癌手术治疗的标准术式。1948年,两篇关于乳腺癌手术方式改变的报道终于撼动了根治术的统治地位并逐渐为人们所接受。一个是伦敦德尔塞克斯医院外科医生D. Patey和W. Dyson提出的改良根治术(Modified Radical Mastectomy)概念^[11],即在Halsted根治术基础上保留胸大肌,切除胸小肌,保存胸壁外形和功能,便于行乳房重建,称为Patey改良根治术,另一个是爱丁堡大学R. McWhirter提出的单纯乳房切除术(Simple Mastectomy)加放疗的概念^[12]。1951年,Auchincloss^[13]提出保留胸大、小肌的乳腺癌根治术,称为Auchincloss改良根治术。随之有许多临床研究证明单纯乳房切除术、根治术、改良根治术加或不加放疗对乳腺癌患者的生存率影响基本相近。改良根治术由于在功能和美容整形方面有明显优越性,且疗效良好,因此很快被人们广泛接受及普及,从而使Halsted乳腺癌根治术使用率不断下降。据美国外科医师协会调查显示,从1950年到1981年三十年间,Halsted根治术从75%下降至3%,而改良根治术则从5%上升至72%。乳腺癌改良根治术取代Halsted根治术成为当时乳腺癌患者外科治疗的标准手术方式,术式多采用Auchincloss改良根治术。目前我们临床上提及的改良根治术主要是指Auchincloss改良根治术。

(魏盘妹)

第二节 后 Halsted 时期理论及手术范式

后 Halsted 时期,乳腺癌的外科治疗依然以根治术或改良根治术为主。但局部治疗的范围开始有缩小的趋势。这种趋势并非基于对乳腺癌肿瘤生物学的了解,而是因为放疗技术的发展及在乳腺肿瘤治疗中的应用,以及某些“先锋女性”因对美的渴望而强烈要求保留乳房。于是,开始出现了以放疗为主要辅助手段的保留乳房的肿瘤局部切除术。

来自德国法兰克福的妇科医生 Hirsch J. 可能是全世界最早采用单纯乳房切除+间质放疗治疗乳腺癌患者的人,并在 1927 年报道了满意的结果^[14]。纽约的 William Stone 通过约 1 万名患者的研究得出结论:对可手术的乳腺癌患者,放疗与根治性外科手术相比,更具有优越性。Geoffrey Keynes 也早在 1932 年提出“镭”可以作为乳腺癌的治疗手段之一。从 1937~1953 年间,巴黎 Francois Baclesse 着力研究局部切除乳腺癌联合放疗的疗效,发现 I、II 期乳腺癌患者行乳腺癌局部切除加放疗的疗效与根治术相当,这应该是最早提倡“保乳+放疗”这一基本策略的研究。1943 年^[15],美国的 Frank E Adair 回顾了 7419 例乳腺癌手术患者局部切除(Local Excision)加或不加放疗与单纯切乳相比五年生存率无显著差异,即便如此, Frank 仍认为应该对这些患者选择切乳,因为该结果可能是因为选择偏倚造成的:保乳的患者肿瘤分期较早,本身预后就比较好。现在看来, Frank 当时可能已经非常接近事实的真相了,但是在当时 Halsted 的理论基础影响下,对该结果做出了一个错误的解读,这也再一次说明在后 Halsted 时期,局部治疗的范围缩小并非基于对肿瘤生物学的进一步了解。1948 年,Robert McWhirter 提出,根治术对 I 期乳腺癌的治疗明显过度,但对 II 期乳腺癌的治疗又显不足,遂提倡单纯乳房切除术加放疗^[12]。综上所述,放疗的成功应用使乳腺癌手术范围的缩小成为了可能。另一方面,当时越来越多乳腺癌患者开始注重生活质量,而乳腺癌根治术引起的外形变化以及上肢水肿对年轻乳腺癌患者的生活产生了严重影响^[16],许多乳腺癌患者并不愿意接受根治术,个别“先锋”女性患者对术后美学要求特别高,甚至宁愿放弃治疗也不愿意切除乳房,这些实际情况使缩小乳房手术范围成为一种趋势,于是局部切除乳腺癌加放疗渐渐为人们所接受。

(魏盘妹)

第三节 保乳前期

在后 Halsted 时期,“保乳+放疗”的治疗模式已经逐渐成型,但这些保乳手术并不是真正意义上的保乳手术。当时关于乳腺癌的疾病理解及治疗的观念,仍停留在肿瘤是局部疾病,遵循有序转移的理论基础上,所以当时的部分乳房切除术、腋窝淋巴结清扫、辅助放疗,只是一种治疗方式的尝试,而不是一种疾病治疗理念的更新。但不可否认的是,当时那些强烈要求保乳的“先锋”女性以及放疗的发展为保乳手术的建立,提供了良好的基础。

在 Halsted 的肿瘤有序传播理论为主流观点的后 Halsted 时期,美国匹兹堡大学的外科医生 Fisher 已开始通过自己的研究揭示新的肿瘤传播的基础,这段时期我们称之为“保乳前期”。Halstedian 假说认为肿瘤细胞之所以“有序播散”是因为无论是通过淋巴结还是血管发生转移的肿瘤细胞,都将被其遇到的第一个器官如淋巴结或者肝、肺等器官的毛细血管床所阻挡,直到肿瘤细胞在该部位生长分化破坏了该部位的正常结构时,肿瘤细胞才可以继续

往更远处的器官播散。在 1965 年, Fisher 使用⁵¹Cr 标记肿瘤细胞作为示踪材料, 观察到肿瘤的细胞随着淋巴液引流并不会被淋巴结阻挡, 而是可以穿过淋巴结, 最终汇入胸导管, 进入颈部的静脉系统, 成为血源性播散的肿瘤细胞^[17]。在兔子的掌垫中注射⁵¹Cr 标记的肿瘤细胞, 或者是在足部淋巴结的输入系统低压注入该肿瘤细胞, 都可以很快地看见标记的肿瘤细胞在全身淋巴系统的引流^[17]。这个研究提示了, 淋巴结并不像之前认为的那样有阻隔作用, 不是肿瘤细胞播散的屏障。此外, Fisher 通过颈静脉和门静脉注射⁵¹Cr 肿瘤细胞, 并观察到肿瘤细胞并不会停留在首个经过的器官, 即不会阻滞在肺和肝。进一步的定量研究发现, 肿瘤细胞的量会在穿过首个器官以后, 按照所经过的器官顺序依次递减, 而脑, 淋巴结和内分泌器官的肿瘤细胞分布则没有差异^[18]。因此, Fisher 提出肿瘤细胞的扩散有两套系统: 淋巴系统及血管系统。并且两者之间有交通且密不可分。这在某些程度上解释了 Halsted 的局部播散理论所无法解释的异常灶出现的原因。Fisher 认为肿瘤的播散是无序的, 淋巴系统的局部播散不是唯一的途径。

Halstedian 假说的有序播散理论认为肿瘤细胞的播散是机械性的。与此相比, Fisher 提出 Alternative 假说(备择假说)认为肿瘤的播散是无序的(表 1-1)。肿瘤并不是一个局部疾病。在早期即可通过血液播散至全身, 是一个系统性的疾病。

表 1-1 Fisher 的“系统性疾病”与 Halsted 有序播散理论的区别

Halstedian Hypothesis(1894)	Alternative Hypothesis(1968)
肿瘤的播散是有序的, 以解剖学的机械转移为原则	肿瘤的播散是无序的
肿瘤细胞可通过直接侵犯经淋巴管穿过淋巴结, 因此肿瘤的切除应当遵守完整切除原则	肿瘤细胞可以以瘤栓的方式穿过淋巴结, 挑战了肿瘤完整切除这一原则
阳性淋巴结提示肿瘤发生播散, 并且将成为远处器官转移的播散源	阳性淋巴结提示了肿瘤细胞与宿主之间的交互作用下, 宿主免疫系统无法抑制肿瘤且适合于肿瘤生长
区域淋巴结是肿瘤播散的屏障	区域淋巴结作为肿瘤播散的屏障作用不明显
区域淋巴结具有重要的解剖学意义	区域淋巴结具有重要的生物学意义
血道播散在肿瘤的转移中不重要	血道播散在肿瘤的转移中非常重要
肿瘤的生长独立于宿主	肿瘤与宿主间存在复杂的交互作用关系, 会影响到疾病的每一个方面
可手术乳腺癌是一个局部区域性疾病	可手术乳腺癌是一个系统性疾病
手术的范围和操作细节是影响病人治疗预后的重要因素	局部治疗的差别很难对生存有实质性的影响
未考虑过乳腺内的多中心性乳腺癌	多中心性的隐匿病灶不一定是临床期乳腺癌的前期

此外, Fisher 对肿瘤区域淋巴结的作用进行了系统的研究。他们在动物模型中观察到肿瘤区域淋巴结在肿瘤免疫的启动^[19]以及维持^[20]中都发挥了重要的作用。区域淋巴结对肿瘤细胞可能具有一定的杀伤作用。不同患者、不同部位的淋巴结的免疫反应能力差别不

同。使用氘³胸腺嘧啶(³HT, Tritiated Thymidine)对不同乳腺癌患者的区域淋巴结的分布进行了观察,低位的淋巴结比高位的淋巴结有更多的³HT聚集,提示这跟肿瘤抗原导致的免疫反应有关,但是低位淋巴结中滤泡的分布与³HT聚集是没有显著相关性的。此外,骨髓来源的细胞毒性巨噬细胞的肿瘤杀伤毒性在没有区域淋巴结存在时会显著下降。进一步提示了区域淋巴结可引发一系列生物学反应起到对肿瘤细胞的杀伤作用^[21]。因此 Fisher 等人认为淋巴结的功能并不是在解剖学上发挥肿瘤转移屏障的功能,而是具有重要的生物学功能。区域淋巴结可通过一系列的生物学事件影响肿瘤细胞的生长,反之肿瘤细胞的生长也能影响机体的免疫生物学功能。在动物模型中,过快生长的肿瘤可降低骨髓来源的巨噬细胞的肿瘤杀伤的能力^[21]。

综上所述, Fisher 通过系列研究表明肿瘤细胞会与宿主机体的免疫系统发生交互作用。正是这些生物学作用而非解剖学相互作用(机械阻挡)决定了转移的发生。对于同时伴有淋巴结和远处器官转移的情况, Fisher 的 Alternative 假说认为并非一定是肿瘤细胞先在淋巴结生长然后远处播散到其他器官,而且肿瘤能在淋巴结发生转移这一事件预示着该患者机体免疫能力无法抑制肿瘤细胞生长,所以该患者其他远处器官也可能出现转移^[22]。

关于肿瘤细胞复发的可能机制, Fisher 等也做了一定的探索。在发现肿瘤中存在“冬眠细胞”(Dormant Tumor Cell),且手术后的伤口应激创伤是启动这些冬眠细胞的诱因^[23]。在三种不同的动物模型中,他们都发现肿瘤细胞可以在创口上种植^[24]。当时 Fisher 就认为局部复发并非真的复发,可能是远处的“冬眠细胞”或血中的循环肿瘤细胞,通过血液循环系统再次“重定植”(Re-seeding)在手术附近。在当时限于分子生物学手段所限,这一全新的复发转移机制并未获得广泛认可,直到最近来自美国 Sloan Kettering 癌症中心 Joan Massague 团队采用了各种现代化的动物成像技术与荧光标记技术,发现 IL-6, IL-8 等细胞因子吸引侵袭性的循环肿瘤细胞定植于原发肿瘤所在器官。这一现象在乳腺癌,结肠癌以及黑色素瘤中都存在^[25]。

为进一步验证其 Alternative 假说, Fisher 开展了一系列的临床研究以验证其实验室研究所获得的结论。首先, Fisher 证明了患者的预后与淋巴结的转移个数有关,与切除的淋巴结的个数无关^[26]。继而, Fisher 回顾了 NSABP 研究中(National Surgical Adjuvant Breast Project)的患者,发现肿物的位置与患者的预后没有关系^[27]。这些研究结果,都进一步证实了 Alternative 理论的正确性,给 Halstedian 假说提出了挑战。Fisher 进一步关注局部治疗程度上的差异是否能影响患者的生存。于是在 1971 年开始了著名的 NSABP B-04 实验。该研究随机入组了 1765 个可手术乳腺癌患者,分为临床淋巴结阴性和阳性两组。临床淋巴结阴性组(1079 人):1/3 行改良根治术,1/3 行乳房全切除术+放疗,1/3 行单纯性乳房全切除术;临床淋巴结阳性组(586 人):1/2 行改良根治术,1/2 行乳房全切除术+放疗。放疗范围包括,胸壁、腋窝、锁骨上区域、内乳淋巴结区域^[28]。25 年的随访结果显示,在临床淋巴结阴性组,25 年的局部复发率(Local Recurrence)和区域复发率(Regional Recurrence)^[29]在三种局部治疗方式上有差异,但在远处转移(Distant Metastasis)、无疾病生存(Disease Free Survival, DFS)和总生存(Overall Survival, OS)方面都是没有显著差异的。由此可见,最大范围的外科局部治疗(改良根治术)并没有显示出生存优势。在临床淋巴结阴性组腋窝淋巴结无论是进行清扫还是放疗,都不会带来额外的生存的获益。至此, Fisher 以其系统的基础研究,动物学实验,临床数据验证以及规范的大型多中心随机对照研究证实了 Alternative 假说的正确性。凭借着对乳腺癌肿瘤生物学的全新认识(Alternative 假说), Fisher 等人即将开启乳

腺癌外科治疗历史上的一次重大革命:保乳手术。

(朱李玲)

第四节 保乳期

上文提及,Fisher通过大量基础、临床前研究提出了著名的“备择假说”,并在NSABP B-04这一大型前瞻性多中心临床试验中初步验证了这一革命性的理论,证明了局部治疗的范围(程度)不影响患者的长期预后,因此Fisher等人认为已有充足理由开展进一步的研究NSABP B-06。该研究的开展,标志着保乳手术正式步入历史的舞台。在之后的20年间,全球共开展了6项关于保乳手术对比切乳手术疗效对比的随机对照试验。这些研究的结论都显示了早期乳腺癌患者中保乳手术与切乳手术可获得相同的OS。本节将对这6项研究做详细介绍,并讨论这些试验中存在的主要问题。

一、Institut Gustave Roussy(IGR)临床研究

欧洲著名的癌症研究机构——法国Gustave-Rouss研究所,于1970年最早开展了一项二期前瞻性研究对比保乳术加术后放疗与改良根治术(保留胸大小肌)后复发率和生存率等的区别。该研究共纳入1970~1982年间179位病人,随机分为保乳术组(88人),改良根治术组(91人)。当时的纳入标准为肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 的T1aN1a、bM0浸润性乳腺癌患者。保乳术的范围包括肿瘤组织及其周围2cm的正常组织。两组病人均清扫至少7个低位腋窝淋巴结,术后病理淋巴结阳性的患者再次随机分为淋巴结放疗组和观察组,该研究不采用术后辅助化疗或内分泌治疗。复发的事件包括远处转移、局部复发和对侧乳腺癌。其中局部复发的事件包括同侧乳腺、胸壁及区域淋巴结的复发^[30]。10年的长期随访结果发现,两组病人在OS、局部复发率、对侧乳癌发生率和远处转移率均没有差异。虽然局部复发率保乳术组略高于改良根治术组,但没有达到统计学差异,研究者认为这可能与保乳术组接受了术后乳房放疗有关^[31]。虽然该研究纳入的病人数目小,统计学效能较低,但作为最早开展的保乳与切乳对比随机对照试验,这项研究仍然具有重要的历史意义。

二、Milan I期临床研究

1969年WHO组织批准一项随机对照研究比较传统乳腺癌根治术(Halsted根治术)与保乳术在复发率及OS上是否存在差异。该研究由意大利米兰癌症研究所Veronesi领导开展。该研究一共纳入1973~1980年间701位术前检查原发肿瘤直径小于2cm且腋窝淋巴结阴性的T1N0M0(I期)乳腺癌患者。其中349位患者随机纳入乳腺癌根治术组,另外352位患者随机纳入保乳术组。保乳术的术式为“象限切除术”,即包括肿瘤所在象限的乳腺(包括肿瘤周围2~3cm内的正常乳腺组织连同覆盖的皮肤和深部的胸筋膜及胸小肌,具体方法参考本书相关章节),同时完全清扫腋窝淋巴结。保乳术后的患者接受同侧乳房辅助放疗,剂量为50Gy追加10Gy。1973~1975年间,术后病理发现腋窝淋巴结阳性的病人,无论是对照组还是试验组,都再次随机分为2组,一组接受锁骨上淋巴结及内乳淋巴结放疗,另一组随访(图1-1)。1976年后入组研究的病人(图1-2),术后发现腋窝淋巴结阳性的,行乳房辅助放疗期间予以CMF方案同期化疗^[32,33]。

该研究的主要研究终点为局部复发率和OS。局部复发定义为手术瘢痕(真性复发)及

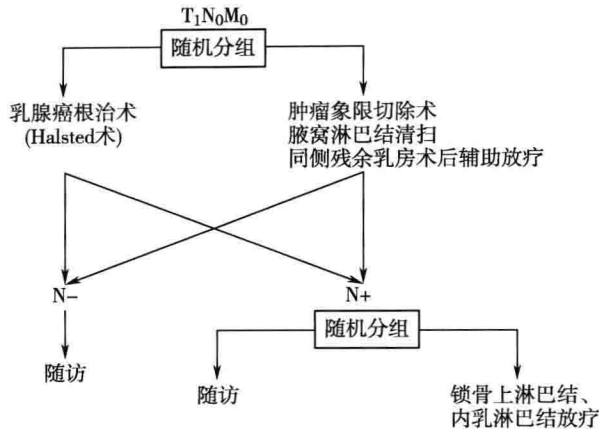


图 1-1 Milan I 期研究分组(1973-1975 年)

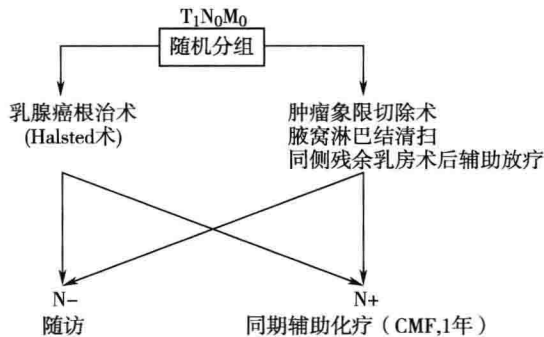


图 1-2 Milan I 期研究分组(1976 年后)

同侧残余乳腺组织发生的肿瘤(Ipsilateral Breast Tumor Recurrence, IBTR)。次要研究终点包括对侧乳房乳腺癌发生率及远处转移率。1981年,该研究公布了首次随访结果,保乳术组的病人在局部复发率和 OS 上与根治术组病人相比,没有显著统计学差异^[33]。2002年,该研究更公布了长达 20 年的随访结果。保乳术组病人的复发率明显高于根治术组(保乳术:30/352;根治术:8/349)。但两组病人的 OS 及乳腺癌特异总生存率均无差异。此外,两组病人对侧乳房的乳癌发生率和远处转移率也没有存在差异^[34]。提示保乳术加腋窝淋巴结清扫辅以同侧乳房放疗可以成为替代乳腺癌根治术的一种手术方式。

三、NSABP B-06 临床研究

1976年,Fisher 等人开展了一项 NCI 资助的 III 期临床多中心随机对照研究—NSABP B-06。该研究纳入 1976 年至 1984 年间 1851 例 I-II 期乳腺癌患者。患者随机纳入以下三组:乳腺癌根治术组(Halsted 根治术)、乳腺肿物切除术组(Segmental Mastectomy/Lumpectomy)和乳腺肿物切除术加术后同侧乳腺放疗组。与 Milan I 期相比,B06 的入组条件放宽,包括肿瘤最大径 $\leq 4\text{cm}$ 且与皮肤、胸筋膜组织及胸壁之间活动度良好;腋窝淋巴结阴性或淋巴结阳性但活动性好的 $T_1, 2N_0, 1M_0$ 患者。保乳手术也较 Milan I 的“象限切除术”保留了更多正常组织。B06 的“肿物切除术”范围包括肿瘤组织和保证边缘阴性的最少周围正常组织,保留了胸筋膜,胸大小肌及肿瘤表面皮肤。三组病人都接受腋窝淋巴结清