

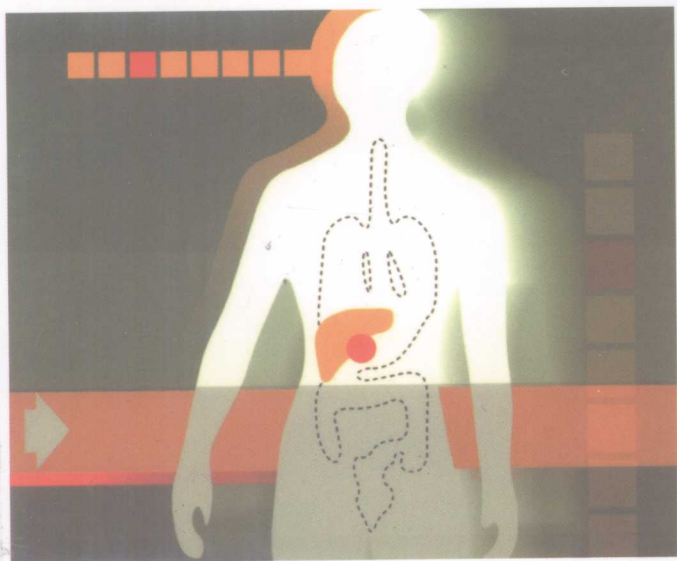
第 4 版

M. D. Anderson 肿瘤外科手册

The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook

原 著 Barry W. Feig
David H. Berger
George M. Fuhrman

主 译 曹旭晨



人民卫生出版社

M. D. Anderson

肿瘤外科手册

The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook

第 4 版

原 著 Barry W. Feig
David H. Berger
George M. Fuhrman

主 译 曹旭晨

副主译 张 颢

译 者 (以姓氏笔画为序)

于 洋	于 振涛	马艳玲	马维东	王长利
王 仆	王华庆	王俊锋	邓靖宇	冯 锐
任秀宝	刘志升	刘 凯	刘 霞	汤思哲
李小龙	李 崑	佟仲生	张 仑	张 斌
陈旭升	陈 明	陈 勇	岳 欣	周 雷
赵 军	郝 权	胡 歌	柳建中	官志伟
姚 欣	高 明	梁 寒	董国雷	詹洪杰
廖智超				

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

M. D. Anderson 肿瘤外科手册/曹旭晨主译. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 2

ISBN 978-7-117-10542-2

I. M… II. 曹… III. 肿瘤学:外科学-手册
IV. R730.56-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 124013 号

图字:01-2006-7490

M. D. Anderson 肿瘤外科手册

主 译: 曹旭晨

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 **印张:** 19.75

字 数: 623 千字

版 次: 2009 年 2 月第 1 版 2009 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10542-2/R·10543

定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

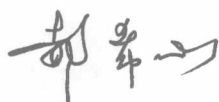
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版序

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康的重大疾病,其发病率、死亡率在世界范围内一直呈上升趋势。据 IARC(2002 年)报告,全球 45% 的肿瘤新发病例和 50% 的死亡病例发生在亚洲。来自卫生部的统计数据表明,癌症在我国已跃居各种疾病死亡原因的首位。而目前我国肿瘤 5 年生存率仅为 40%,美国已达到 65%~70%。可见,我们与西方发达国家相比,在肿瘤治疗领域还有较大差距,深入学习和借鉴国外先进经验,提升我国肿瘤诊治整体水平确属当务之急。

美国 M. D. Anderson 癌症中心创建于 1941 年,是全世界最重要的癌症研究中心之一,在肿瘤预防、临床诊治、基础研究及专业人员培养等方面均做出了卓越贡献。《M. D. Anderson 肿瘤外科手册》(*The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook*)是一本治疗手册式的肿瘤临床医学工具书,作者在参考大量医学文献的同时,结合自身临床经验精心编写而成。全书囊括了几乎所有常见肿瘤,简明而且系统地介绍了各种肿瘤的流行病学、病程、诊断、病理、治疗、复发的预测和治疗以及随访,并以清晰的流程图介绍了 M. D. Anderson 肿瘤医院现行的治疗方案,对临床一线医师诊治肿瘤具有一定的指导意义。

天津医科大学肿瘤医院于 2006 年与美国 M. D. Anderson 癌症中心缔结为姊妹医院,在人员培养、科学研究、学术交流等方面开展了全面合作,并取得了丰硕的合作成果。此次,由曹旭晨医师组织院内 30 余名中青年肿瘤医师,在通读学习的基础上,将此本简明肿瘤手册翻译出版,以便于临床医师特别是基层医务工作者学习和掌握,在临床工作中加以借鉴。相信该书的出版,对推广国际先进的肿瘤临床经验,进一步促进肿瘤规范化治疗,提升我国肿瘤临床诊治整体水平将起到积极作用。



原 版 序

目前最流行的肿瘤治疗方式包括哪几方面内容?这个问题的答案存在于肿瘤外科原则之中,而后者最富有争议之处是它不仅仅是一个外科技术的问题,更是对肿瘤的认识问题。除了在肿瘤中心不常用的手术外(如肝三叶切除术、半骨盆切除术和区域性胰腺切除术),肿瘤外科的医生致力于将外科技术与其他肿瘤治疗技术如放疗、化疗整合到一起。这种多学科的整合是通过严格的前瞻性临床试验实现的,这些试验已经成为肿瘤临床研究的里程碑。肿瘤外科医生应了解实性肿瘤的生物学行为,包括它的发生、增殖和播散。这些知识有助于进一步理解目前关于肿瘤的基础知识和交叉学科的前沿。

除了要了解肿瘤的生物学行为以外,肿瘤外科医生还应熟练掌握评价肿瘤的诊断选择和分期系统。分期系统可以描述肿瘤、评价预后和选择治疗方案。熟悉各种治疗及其指征、风险和收益对于整个治疗方案的制定至关重要。此外,对于各种治疗的投入-产出和监测策略的了解也是肿瘤外科临床实践的一部分。

《M. D. Anderson 肿瘤外科手册(*The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook*)》目前为第4版,其目标读者不仅包括正在接受训练的低年资外科医生,也包括各级的高年资外科医生。其他专业的医务工作者也可将该书作为参考。本书的编撰人员全部由 M. D. Anderson 肿瘤中心在职的正式肿瘤外科医生组成。本书力图帮助医生对实体肿瘤患者进行最好的多学科治疗。作者希望该书能在关键时刻有所帮助。

Raphael E. Pollock

Head, Division of Surgery

Professor and Chairman

Department of Surgical Oncology

M. D. Anderson Cancer Center

Houston, Texas

原版前言

编写《M. D. Anderson 肿瘤外科手册》主要是为记录 M. D. Anderson 肿瘤中心肿瘤外科的临床理念和实践,本书的目的是在作者的经验基础上阐述各种肿瘤的基本治疗方法。该书力图成为肿瘤外科治疗的实用指南。第 4 版包括了有关肿瘤基础医学的新的章节以及对原因未明肿瘤的治疗方法。除此之外,也添加了一些新的治疗和操作,如乳腺癌和恶性黑色素瘤的淋巴做图、高温隔离肢体灌注、肝癌的冷冻治疗及其他一些新近出现的治疗手段。

该书由 M. D. Anderson 肿瘤中心在职的肿瘤外科医生编写。本书第 1 版的目标读者群为外科医生和肿瘤外科实习生,为了满足多学科和各种层次的临床医生的需求,在第 4 版中,作者扩大了该书的读者群。本书的作者有着各种训练经历,并且至少在 M. D. Anderson 肿瘤中心训练了两年。这使本书不仅体现了 M. D. Anderson 肿瘤中心目前的观点与临床实践,同时还增加了前沿的进展。尽管本书未以“高级”命名,但是本书体现了 160 年的肿瘤外科传统,而且在作者的临床实践中也并非教条和一成不变的。

本书不可能描述肿瘤的各个方面,它仅仅是尝试阐明肿瘤外科常见的和有争议的问题。对于已经建立的观点和治疗手段,作者尝试指出其争议之处并给出其他可选择的治疗方式。

作者感谢 M. D. Anderson 肿瘤中心的全体工作人员,感谢他们对于本书的贡献,并且感谢他们在临床门诊、病房和手术室中所做的贡献。此外,也特别感谢那些在 M. D. Anderson 肿瘤中心就诊和接受治疗的患者,感谢他们的热情和对服务的肯定,以及他们的耐心和对学习过程的理解。

B. W. F.

D. H. B.

G. M. F.

目 录

第 1 章	非浸润性乳腺癌·····	1
第 2 章	浸润性乳腺癌·····	20
第 3 章	恶性黑色素瘤·····	53
第 4 章	非黑色素瘤性皮肤癌·····	101
第 5 章	软组织肉瘤及骨组织肉瘤·····	110
第 6 章	头颈部癌·····	133
第 7 章	胸部恶性肿瘤·····	153
第 8 章	食管癌·····	176
第 9 章	胃癌·····	191
第 10 章	小肠恶性肿瘤与类癌·····	225
第 11 章	结肠癌、直肠癌及肛门癌·····	244
第 12 章	肝胆肿瘤·····	302
第 13 章	胰腺癌·····	351
第 14 章	胰腺内分泌性肿瘤和多发性内分泌腺瘤·····	374
第 15 章	肾上腺肿瘤·····	403
第 16 章	甲状腺癌及甲状旁腺癌·····	422
第 17 章	造血系统恶性疾病和脾肿瘤·····	444
第 18 章	原发灶不明的转移癌·····	459
第 19 章	泌尿生殖器肿瘤·····	473
第 20 章	妇科恶性肿瘤·····	497
第 21 章	肿瘤急症·····	537
第 22 章	肿瘤的生物治疗·····	554
第 23 章	肿瘤的药物治 疗·····	575
第 24 章	肿瘤患者的修复与重建·····	604

第 1 章

非浸润性乳腺癌

非浸润性癌分为两类:导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)和浸润性小叶癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)。DCIS 是增殖的恶性上皮细胞局限于导管内;而 LCIS 为增殖的恶性细胞局限于小叶内。由于这两种癌均是非浸润性的,且均未突破基底膜,因此无论是 LCIS 还是 DCIS,均无转移之忧。

导管原位癌(DCIS)

流行病学

在乳腺钼靶出现之前,多数 DCIS 在形成明显肿块之前是无法察觉的。自 20 世纪 80 年代中期,乳腺钼靶普查广泛应用之后,DCIS 发病报告率增加了 10 倍。在美国,DCIS 的年发病率为 10/10 万~20/10 万人,2006 年达到 58 000 新发病例。这部分归因于乳腺钼靶机质量和灵敏度的显著提高,在北美 DCIS 占钼靶普查发现的乳腺癌的 20%~44%,即每 1300 例乳腺,钼靶筛查中就有 1 例 DCIS。

DCIS 的平均发病年龄在 47~63 岁,与浸润性乳腺癌的发病年龄相似。一些研究报道称,常规筛查发现 DCIS 的年龄有降低的趋势。有一级亲属乳腺癌家族史的 DCIS 发病率(10%~35%)与浸润性癌的发病率相似。其他 DCIS 的危险因素包括年龄、增殖性乳腺疾病、未经产和初次妊娠高龄等。

病程

DCIS 源于导管末端小叶单位(terminal lobular-ductal unit, TLDU)部分上皮,增殖的恶性细胞未突破导管的基底膜。DCIS 可能是导管上皮不典型增生向浸润性导管癌演化的中间阶段。DCIS 包括几种类型,它们的病理结构和分子细胞特征以及临床行为均不同。增殖的恶性细胞破坏管腔结构,基底膜周围肌和上皮细胞被破坏,同时伴有周围纤维母细胞增殖、淋巴细胞浸润和血管生成。尽管具体机制不详,但目前人们还是认为多数浸润性导管癌是由 DCIS 演化而来的。

DCIS 分类

根据肿瘤细胞的组织形态特征和细胞核形态,DCIS 一般分为五型:粉刺型、实性型、筛状型、微乳头型以及乳头型。粉刺型和微乳头型是最常见的类型,50%以上的病例为两种或两种以上形态共存。

对 DCIS 的侵袭特性的认识导致了非浸润性乳腺癌分类方法的根本改变。旧的分类系统是单纯形态分类方法,目前已经被废止。现在,人们更倾向于使用基于预后特征和复发危险的新分类命名系统。Lagios 等(1989)认为,较高的核分级和粉刺样坏死是局部复发及预后不良的危险因素。DCIS 患者行保乳手术和放射治疗后随访 8 年,具有较高核分级和粉刺型特征的患者局部复发率为 20%,而无坏死和核分级较低的患者仅为 5%。此后,Silverstein 于 1995 年提出了 Van Nays 分类系统,该系统基于核分级和粉刺样坏死的存在与否将 DCIS 分为三型:I 型,非高核分级不伴粉刺样坏死的 DCIS;II 型,非高核分级伴粉刺样坏死的 DCIS;III 型,高核分级伴或者不伴粉刺样坏死。Silverstein 发现,在 238 例行保乳手术的 DCIS 患者中,有 31 例局部复发,复发率分别为 I 型 3.8%,II 型 11.0%,III 型 26.5%。8 年无病生存率分别为 I 型 93%,II 型 84%,III 型 61%。此外,还出现过几种分类系统,但均未被广泛接受。

多灶性 DCIS

多灶性 DCIS 一般被定义为在同一乳房的同一象限内有 2 个或 2 个以上的病灶,其间相隔 5mm 或以上的正常组织。多数研究者认为,多灶性 DCIS 实际上是源于一个病灶分隔而来。Holland 等(1990)通过精心连续切片证实,在 82 例多灶性 DCIS 中,有 81 例传统病理技术认为分隔的病灶实际上是源于同一病灶的。

多中心性 DCIS

多中心性 DCIS 被定义为不同象限中出现的多个 DCIS 病灶。由于多灶性 DCIS 的报告率取决于病理检查的方式,因此报告率从 18%~60%不等,但是多数在 30%~40%左右。由于乳腺导管系统并不局限于人为划分的象限系统,故此传统的大体病理检查也许不能正确解释连续导管内播散也可以形成多中心性 DCIS。在 DCIS 治疗后复发病例中,约 96%会局限于同一

象限,这不但提示复发限于局部未治疗的残余病灶而非多中心性病灶,而且也提出一个新的问题——多中心性 DCIS 是否存在?然而,尸检中 DCIS 的检出率远远高于一般人群,这表明不是所有 DCIS 均具有临床意义。

DCIS 的微浸润

美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期系统(Singletary et al, 2003)将微浸润性癌定义为一处或者多处癌细胞浸润出基底膜,但浸润的范围均小于 1mm。微浸润性乳腺癌在 TNM 分期中归为“T1mic 期”,而 DCIS 分期为“T0 期”,微浸润将肿瘤从 T0 期提高到 T1 期。

在 DCIS 中,微浸润性乳腺癌的发病率与肿物的大小相关。Lagios 等(1989)报道,肿瘤直径小于 25mm 时,微浸润性乳腺癌的发病率为 2%,而肿物直径大于 26mm 时,微浸润的发生率为 29%。在高核分级或者有粉刺样坏死和有可触及的肿物以及乳头溢液患者中,微浸润的发生率会更高。有的研究者提出,是否有必要进一步区分单纯的 DCIS 与伴有微浸润的 DCIS。从定义上讲,DCIS 不会发生腋窝转移或者远处转移,而伴有微浸润的 DCIS 腋窝转移率在 0~20%之间,此类患者的预后也不如 DCIS 患者。Mirza 等(2000)报道,DCIS 患者和早期(T1)患者保乳治疗后的长期随访结果提示,DCIS20 年疾病特异生存率(disease-specific survival rate)比 T1 或者伴微浸润的 DCIS 好,而伴微浸润的 DCIS 与 T1 患者的生存率相似。在一项有 1 248 例患者参加的回顾性研究中,de Mascard 等(2002)报道,在 DCIS 微浸润患者中有 10.1%的淋巴结阳性率。DCIS 的 10 年无远处转移的生存率比 DCIS 伴微转移的患者高(98%比 91%),且 DCIS 患者总生存率也高(96.5%比 88.4%)。浸润性导管癌的无转移生存率和总生存率比伴微转移的 DCIS 差。上述结果提示,DCIS 伴微浸润应理解为一个小的浸润性癌,但预后较好,治疗方法应与浸润性癌相似。

诊断

临床表现

在乳腺钼靶筛查广泛应用之前,多数 DCIS 表现为可触及的肿块、乳头变硬、乳头溢液或者乳头 Paget 病(湿疹样乳癌),也有其他良性疾病活检中偶然检出者。现在,钼靶普查得到了

广泛应用,多数 DCIS 在出现明显临床症状之前可借助钼靶机得到诊断。由于 0.5%~3.0% 的患者会出现对侧乳房异常或者对侧乳腺癌,因此钼靶发现异常的患者应检查对侧乳房。如果可以,钼靶应与既往照片对照,以寻找不明显的变化。

钼靶表现

在钼靶片上,DCIS 可表现为微钙化和/或组织密度增加。微钙化是 DCIS 最常见的临床表现(80%~90%)。DCIS 占以微钙化为惟一表现的乳腺癌的 80%。钼靶片与以往照片对比,在新出现变化的患者中,有 15%~20% 与乳腺癌相关,且多数为原位癌。Holland 等(1990)描述了两种不同的钙化形态:(1)线状、分枝状微钙化,往往与高核分级和粉刺样癌相关;(2)细砂样钙化,主要与微乳头状或筛状癌、核分型较低和无粉刺样坏死等病理类型相关。尽管钼靶微钙化的形态与 DCIS 的病理形态相关,但是凭借钼靶片上的微钙化形态来推断病理类型的结论并不可靠。Holland 等也发现,钼靶所见往往低估了病变程度,尤其在微乳头状 DCIS 中更是如此。44% 的微乳头状癌病理检查的病变范围比钼靶所见大 2cm 以上,而粉刺样癌出现此现象的比例则仅为 12%。但是,如使用局部放大的钼靶检查,则仅 14% 微乳头状癌如此。因此,局部加压放大像比普通钼靶更能发现微钙化的形态和病变程度,所以应对可疑对象常规应用加压放大像检查。

其他影像学方法

钼靶是 DCIS 放射诊断的标准方法。其他影像学方法如超声和磁共振(MRI)也可用于诊断 DCIS。超声在评价可触及肿物和术前评价区域淋巴结状态时更有优势。强化 MRI 对于发现 DCIS 和浸润性癌均较灵敏,但特异性较差。DCIS 在影像表现上和强化动力学上均缺乏特异性,易与囊性增生性改变以及其他良性疾病相混淆。在人群筛查方面,MRI 的投入/产出比不如钼靶好,但也有证据表明高危人群和多结节腺体型乳腺可从 MRI 筛查中获益。

诊断性活检

立体空心针吸活检或者真空辅助活检是诊断 DCIS 的可靠方法。在钼靶上显影较浅或靠近胸壁的较深钙化在立体定位活检系统中不易成功。此外,对于体重超过立体定位机上规定的

体重上限(135kg)或者乳房太小的患者也不易成功。在活检定位期间,不能保持身体固定或者不能配合的患者也不是合适的受检对象。血性乳头溢液和使用抗凝剂的患者也是相对禁忌证。活检获得的标本也应照相以确认标本内是否含有可疑的钙化。应该用金属夹仔细标记活检位置以防活检时将恶性细胞完全取出,术后无法做病理检查。

由于空心针活检标本仅代表钼靶片上异常组织的一小部分,因此结果有可能出现取样误差。在空心针活检诊断为 DCIS 的患者中,有 20% 的患者最终诊断为浸润性癌。如果空心针活检的结果与影像学发现不一致,应进一步活检明确诊断。在 30%~50% 导管上皮不典型增生和 20% 的放射状瘢痕的患者中发现在活检部位旁有伴生的癌灶。因此,应用空心针活检诊断可疑的病例还应在手术扩大切除后仔细进行病理检查。

不宜进行立体定位活检的患者或者活检病理诊断结果与钼靶片发现不一致的患者应进行切除活检。该技术可在术前钼靶辅助下钢丝定位或活检时置入金属夹的帮助下完成。切除标本应进行钼靶标本加压放大照相以确定所有的可疑钙化均已完整切除。切除活检的目标也是获得阴性切缘,这样可兼做保乳手术。

治疗

在 DCIS 诊断后,可施行乳房切除术或者保乳手术(包括区段切除、肿物切除以及扩大的局部切除术)。患者在保乳手术后应进行局部放射治疗以提高局部控制率。医生应根据雌孕激素受体状态考虑使用三苯氧胺/他莫昔芬(tamoxifen, TAM)治疗。

乳房切除术和保乳手术

传统上 DCIS 应进行乳房切除术,但由于保乳手术在浸润性乳腺癌中显示出较好的局部控制效果,而在非浸润性癌中行乳房切除术的做法似有不妥。在 DCIS 患者中可进行乳房切除术的指征是 DCIS 常呈多灶性或者多中心性发生,且常有隐匿的浸润灶。因此,乳房切除术是 DCIS 标准的治疗方法。但是,尚无前瞻性试验研究比较 DCIS 患者乳房切除术和保乳手术后的预后关系。Balch 等(1993)的一个回顾性综述表明,全乳房切除术后的局部复发率为 31%,死亡率为 2.3%。Fowble 等(1993)报道,癌症相关死亡率为 1.7%,Vezeridis 和 Bland(1994)总结为 0~8%。

在一项比较保乳手术和全乳切除术的大型非随机对照研究中, Silverstein 等(1992)检查了 227 例无微浸润的 DCIS 患者, 肿瘤小于 4cm 且切缘病理证实为阴性的患者进行了保乳手术, 而肿瘤大于 4cm 或者切缘阳性的患者进行了乳房切除术。乳房切除术后患者的 7 年无瘤生存率为 98%, 而保乳手术组则为 84% ($P=0.038$), 总生存率并无差别。Boyages(1999)的一个荟萃分析报道, 保乳手术和保乳手术加放射疗法以及乳房切除术的复发率分别为 22.5%、8.9% 和 1.4%。在单独进行保乳手术者的复发瘤中, 50% 为浸润性癌。尽管保乳手术后的复发率略高于乳房切除术, 但是二者的生存率并无差异。

保留乳房手术

保乳手术的目的是去除可疑钙化, 获得阴性切缘。由于多数 DCIS 是不可触及的, 因此 DCIS 的保乳手术常在钼靶立体定位之后进行。术中标本用两个或更多缝线定位对于分析切缘状态至关重要。此外, 标本钼靶照片也是术中确保将所有可疑钙化均已切除的重要依据。在有广泛钙化的患者中, 用金属丝标记钙化范围可能有助于术中确定钙化的范围, 从而有助于钙化的完整切除。

标本钼靶照相后, 标本表面应该涂上墨水, 随后病理连续取材检查以评价切缘状态和病变程度。Chagpar 等(2003)的研究显示, 如果微钙化范围已达到标本的切缘, 则术中标本钼靶照相可显示出在该手术中增加切除的范围而使患者免于二次手术。在明确标本的切缘阴性后, 可在手术中于切除部位放置金属夹, 以帮助术后放射治疗以及术后的钼靶随访。

保乳手术的目的是获得至少 1cm 以上的阴性切缘。该目标是基于 Holland 等(1990)的一项研究, 该研究表明, 44% 以上的病例组织学检查发现病变范围比钼靶照片估计的范围大 2cm 以上, 但在多数妇女中, 1cm 的阴性切缘要求不至于影响美观, 这就与前面 3cm 的结论有些冲突。多数医生主张较大的阴性切缘, 也有一些医生选择 1cm 甚至 0.5cm 以下的阴性切缘。Neuschatz 等(2002)报道, 0~1cm 切缘的 DCIS 患者, 21% 再切时发现残余癌灶, 2cm 以上时该比例为 0。另外, 肿物大小也是影响残癌范围的重要因素。

放射治疗

多数患者保乳手术后需要放射治疗, 已有三个随机对照试

验研究保乳手术后放射治疗的价值。NSABP-17 试验中,818 位 DCIS 患者在进行保乳手术(切缘阴性)后随机分配进入放射治疗组与非放射治疗组。随访 12 年后发现,放射治疗组同侧乳房非浸润性复发癌从 14.6%降至 8.8%,而同侧浸润性复发癌的发生率从 16.8%降至 7.7%。两组 12 年的生存率无显著差别,单纯保乳手术组为 86%而保乳手术加放射治疗组为 87%。但在总死亡事件中,58%发生于乳腺癌相关事件,保乳手术组有 12 例(3.0%),而保乳手术加放射治疗组有 15 例(3.6%)死于浸润性乳腺癌。

DCIS 患者放射治疗的意义还可见于欧洲的一项研究(Julia,2000)。在该研究中,1020 例 DCIS 患者保乳手术后随机分入放射治疗与非放射治疗组,中位随访 4.25 年之后,放射治疗可使同侧非浸润性复发癌的发生率从 8.8%降至 5.8%,而浸润性复发癌则从 8.0%降至 4.8%。该研究的复发率较 NSABP-17 试验低的原因可能是随访时间较短。

第三个研究是英国癌症研究会组织的。该研究(Houghton et al,2003)中位随访期为 4.4 年,同侧非浸润性复发癌的发生率从 7%降至 3%,而浸润性癌则从 6%降至 3%。这三个随机临床试验研究表明,DCIS 保乳术后加放射治疗可使局部复发率降低 50%。

但是,某些 DCIS 患者单纯使用保乳手术(不加放射治疗)也可以。Lagios 等(1989)的研究中发现,79 例钼靶发现的 DCIS 患者在切缘阴性的保乳手术后,随访 124 个月。总局部复发率为 16%。其中,核分级较高或粉刺样坏死的病例中 33%患者复发,而低或中等核分级者仅有 2%复发。

随后,Silverstein 等(1996)提出 Van Nuys 预后指数(VNPI),联合三个指标预测局部复发率:肿瘤直径、阴性切缘宽度和病理分型。这套评价系统最近的修改已增加了患者的年龄。现在,这套评价系统称为 USC/VNPI 指数(Silverstein,2003)。每个指标分为三级,从 1(预后最好)到 3(预后最差),肿瘤评分为:1, $T \leq 15\text{cm}$; 2, $16\text{cm} \leq T \leq 40\text{cm}$; 3, $T \geq 41\text{cm}$ 。阴性切缘宽度的评分:1,切缘 $< 1\text{mm}$; 2,切缘 $1 \sim 9\text{mm}$; 3,切缘 $\geq 10\text{mm}$ 。病理分型:1,非高核分级,不伴坏死; 2,非高核分级,伴坏死; 3,高核分级,伴或不伴有坏死。患者年龄:1, ≥ 60 岁; 2, $40 \sim 60$ 岁; 3, < 40 岁。这四个评分综合为 USC/VNPI 指数。4 是复发危险可能性最低的评分,而 12 则是复发危险可能性最高的。用 USC/VNPI 系统回顾性分析了 706 例 DCIS 患者,接受保乳手术后加

或者不加放射治疗,以局部复发为观察指标。其中,USC/VNPI 指数评分为 4~6 的患者术后加或者不加放射治疗其生存率是相似的。而 USC/VNPI 指数评分为 7~9 的患者,放射治疗使其 12 年局部复发率降低了 12%(分别为 73%和 61%)。尽管 USC/VNPI 指数评分为 10~12 的患者更能从放射治疗中获益,但是 8 年复发率仍超过了 40%。以 USC/VNPI 指数为蓝本, Silverstein (2003) 提出了下列治疗方案: USC/VNPI 指数 4~6 的患者仅行局部广泛切除术; 7~9 的患者进行广泛切除+术后放射治疗; 10~12 的患者行乳房切除术。USC/VNPI 指数是帮助进行临床决策的有用工具,但是其可靠性尚待进一步研究。

根据 USC/VNPI 指数,阴性切缘宽度是影响复发的独立因素。Silverstein (1999) 回顾了 469 例切缘阴性患者,评价了放射治疗的意义。该研究比较了 DCIS 在保乳手术后加放射治疗或者不加放射治疗。他发现,术后进行放射治疗不能降低阴性切缘大于 10mm 患者的局部复发率。相反地,在对 NSABP-17 研究数据进行再分析后发现,所有患者均从放射治疗中获益,与临床及钼靶特点无关。此外, Wong 等 (2003) 报道了一个单臂式的前瞻性研究。对于肿瘤直径小于 2.5cm 的 1~2 级 DCIS,保乳手术切缘为 1cm 或以上,但不做放射治疗,研究在中位随访 3.3 年时终止,5 年复发率为 12.5%,每年复发率为 2.5%。

目前,有两项前瞻性研究正在评价他莫昔芬及放射治疗在低危患者保乳手术后继续治疗中的意义。在 Eastern Cooperative Oncology Group E-5194 试验中,直径 $<2.5\text{cm}$ 、中低核分级的 DCIS 或者直径 $<1\text{cm}$ 、高核分级且阴性切缘 $>3\text{mm}$ 的 DCIS 患者实施单纯保乳手术。术后可用 5 年 TAM。在 Radiation Therapy Oncology Group 9804 试验中,直径 $\leq 2.5\text{cm}$ 、中低核分级、阴性切缘至少 3mm 的 DCIS 患者随机分配至术后放射治疗或者观察组,两组均可用 TAM。两个试验的观察指标均是局部复发。这两个试验将揭示在低危患者中保乳手术后观察的临床意义。

有人估计,尽管在保乳手术后放射治疗将对患者有益,但是 20% 的患者仍然不接受放射治疗。放射治疗的实施率在不同的地区和患者年龄变化很大。有的患者不能坚持 6 周的放射治疗或因恐惧放射治疗的副作用而放弃保留乳房转向乳房切除术。对于未接受放射治疗的患者,保乳手术后局部复发不仅局限于切除的腔隙紧邻部位发生转移,这样全乳放射治疗对于手术降

低局部复发率作用可能仅限于病变区域周围。因此,有人建议仅照射切除区域周围也能获得相同的局部控制率。部分乳腺加速放射治疗是一种放射治疗新技术,即仅对高复发危险的部位进行大剂量放射治疗。该治疗持续4~5日,而常规全乳外放射治疗则需5~6周。目前,已有多种部分乳腺加速放射治疗的方法。NSABP最近启动了B-39试验。在该试验中,肿瘤直径不大于3cm的Ⅰ~Ⅱ期浸润性乳腺癌或DCIS保乳手术且切缘阴性的患者随机分配至辅助全乳外照射组或者局部乳房加速放射治疗组。患者将接受化学疗法或者内分泌治疗。该研究的首要观察指标是局部控制,次要观察指标是无瘤生存期、总生存期、美容效果和治疗的副作用。该试验的实施将提供局部乳房加速放射治疗价值的信息。

内分泌治疗

有两个前瞻性随机临床试验研究评价了TAM对于DCIS保乳患者的治疗意义。在NSABP B-24试验中,1 804名DCIS患者保乳手术和放射治疗后随机分配至TAM 20mg/d治疗组或安慰剂组,服药时间为5年。在本试验中,16%的患者切缘阳性。在随访7年后,TAM组不良事件发生率降低(10.0%比16.9%)。在接受TAM治疗组,同侧浸润性乳腺癌的发生率为2.6%,而对照组则为5.3%。TAM还降低对侧乳腺癌(浸润性或者原位癌)的7年累积发生率。TAM组为2.3%,而对照组为4.9%,TAM的治疗收益还可延伸至切缘阳性或者未知切缘状态的患者。TAM和安慰剂组7年总生存率均为95%,多数死亡事件与乳腺癌无关。对ER状态进行亚组分析的结果提示,ER阳性患者服用TAM后发生乳腺癌相关事件的相对危险度比服用安慰剂患者降低了59%。对于ER阴性患者,则不能从TAM治疗中获益。

另一个前瞻性随机对照研究中,患者进行保乳手术后随机分为无辅助治疗组、辅助放射治疗组、辅助TAM组及辅助放射治疗+TAM组。切缘阳性患者被排除在外,仅10%的患者小于50岁,而NSABP-24试验中,33%患者小于50岁。中位随访4.4年后,Houghton等(2003)报道放射治疗可以显著降低同侧乳腺癌的不良事件,而TAM未增加化学疗法的疗效。这种现象的可能原因为随访时间较短或试验设计过于复杂。

对于DCIS患者是否应用TAM辅助治疗应该个体化讨论。TAM的使用往往带来更年期症状、深静脉血栓形成和肺栓塞,

并促进白内障的形成,而发生子宫内膜癌的概率比一般人群增加 2~7 倍。另外,TAM 还有可能增加脑卒中和良性卵巢囊肿的发生危险。因此,每个患者应用 TAM 降低同侧乳腺癌和防止对侧乳腺癌的治疗获益需与随之而来的治疗危险相平衡。此外,TAM 仅用于 ER 阳性患者。

在绝经后患者的辅助治疗浸润性乳腺癌时,芳香化酶抑制剂的使用已经被证实大有裨益。该类药物心脑血管的副作用比 TAM 低,对 DCIS 患者保乳手术后辅助治疗有益。两个正在进行的随机前瞻性临床研究——NSABP B-35 和 IBIS II 试验正在进行 DCIS 患者保乳手术后 TAM 治疗和芳香化酶抑制剂治疗的比较,这两项试验的结果将明确芳香化酶抑制剂在 DCIS 患辅助治疗中的意义。

腋淋巴结分期

由于 DCIS 是非浸润性癌,故理论上腋淋巴结不受侵犯。因此,腋淋巴结切除的价值有限,不应常规切除。但对于肿瘤较大(>4cm)或者弥漫钙化的患者,灶性浸润则可能因病理检验技术的局限性而被漏诊。此类患者有发生淋巴结转移的危险,如果乳房切除术后发现为浸润性癌,则无法再行淋巴造影,因此可考虑术中淋巴显影或者前哨淋巴结活检。肿瘤较大、核分级较高或者伴有可触及肿块的 DCIS 患者行保乳手术后也可考虑行术中淋巴造影或者前哨淋巴结活检(在第 2 章介绍)。在立体定位空心针活检定位诊断的 DCIS 患者中,约有 20% 最终被诊断为浸润性癌。这更加强调了那些大的和核分级较高的 DCIS 患者在乳房切除同时行前哨淋巴结活检的必要性。Cox 等(1998)报告了联合 H. E(hematoxylin-eosin)染色和免疫组织化学染色诊断了在 DCIS 患者中有 6% 伴前哨淋巴结转移。Klauber-DeMore 等(2000)发现,在伴有浸润性癌高危因素的 DCIS 患者中,前哨淋巴结阳性为 12%,而伴微浸润的 DCIS 患者中,前哨淋巴结阳性为 10%。所有前哨淋巴结切除的患者均应考虑到发生上肢水肿的危险。

局部复发的预测

有几种因素与预后不良相关。传统的病理参数[如大肿瘤(>3cm)、高核分级、粉刺样坏死和切缘阳性等]均与局部复发危险性增高相关。切缘阳性是最重要的独立预后因素。如前所述,USC/VNPI 是四项指标的联合:即肿瘤直径、切缘宽度、病