

• 专家论坛 •

中国乳腺外科十年回顾与展望

张嘉庆 王殊 谢菲

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤,发病率一直居高不下,而近年来病死率呈下降趋势,这得益于乳腺影像学的进步和以外科治疗为基础的综合治疗模式的建立。中国虽然属于乳腺癌的低发国家,但近10年来发病率也逐年攀升,特别是在大中型城市,乳腺癌已跃居女性恶性肿瘤发病率之首。随着早期患者比例的增加和学者们对疾病了解的不断深入,乳腺癌的治疗理念从“唯手术论”向综合治疗转变,外科治疗也从“可以耐受的最大治疗”模式转变至“最小有效治疗”的模式。回顾中国乳腺外科近10年的发展历程,保留乳房手术的广泛开展和对微创技术的不断探索无不体现出“以人为本、人文关怀”的理念。

1 保留乳房手术

1894年Halsted创立乳腺癌根治术开创了乳腺癌外科治疗的历史。在随后的百余年间,乳腺外科经历了20世纪50年代扩大根治术的尝试、60年代改良根治术的修正和80年代保留乳房手术的发展,手术方式的缩小体现了治疗理念的进步。另一方面,20世纪70年代Fisher提出“乳腺癌一开始就是一种全身性疾病,原发灶和区域淋巴结的处理方式不会影响患者的生存率”的假说为保留乳房手术提供了理论依据。目前,保留乳房手术在欧美国家已成为早期乳腺癌的首选术式。国内自20世纪80年代中期开始逐渐开展保留乳房手术,目前文献报道仅占乳腺癌手术的9.7%~27%^[1-2],虽然明显低于欧美国家,但呈逐年上升趋势。中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院等全国共10家三级甲等医院协作完成了中国首项多中心前瞻性“早期乳腺癌规范化保留乳房综合治疗”的多中心研究,共完成保留乳房手术872例,占符合保留乳房治疗条件乳腺癌患者的19.5%,占同期全部可手术乳腺癌患者的9.0%。保留乳房治疗组复发率为1.0%,远处转移发生率为1.3%,与乳房切除组相比差异无统计学意义(P 均 >0.05)^[3]。

随着乳腺癌早期诊断水平的提高和新辅助治疗的进步,乳腺癌作为一种全身性疾病的观点逐渐被医患双方普遍接受。保留乳房手术已成为今后可手术乳腺癌尤其是早期乳腺癌外科治疗的发展趋势,但在保留乳房手术的实施过程中仍存在一些值得关注思考的问题。

首先,保留乳房切除标本如何进行规范化取材以保证切缘状态评估可靠?保留乳房手术的安全切缘以多少为宜?国外多采用彩色墨水标记不同的手术边缘,国内大多采用术中对本标本进行系线的方法进行标记,目的均是为病理医师确定手术标本的切缘提供指示。在切除范围上应保证有1~2 cm的安全边界,楔形完整切除病变区域腺体组织,深面应达胸大肌表面,并切除胸大肌筋膜。保留乳房手术的切缘越宽局部复发率越低,专家普遍接受>10 mm的切缘为阴性,但是此宽度也许过大,可能会影响美观。对于范围在1~10 mm之间的切缘,切缘越宽,局部复发率越低。手术医师需要在可接受的局部复发率和良好的术后外观之间寻找恰当的平衡点。

其次,乳晕区肿瘤是否适合保留乳房?肿物位于乳晕区常作为保留乳房的相对禁忌证,主要考虑中央区肿物容易侵及乳头、乳晕复合体。而根据笔者的经验,对于乳房较大的患者,只要能保证切缘阴性,可以考虑包含乳头乳晕复合体在内的中央区切除,Ⅱ期行乳头、乳晕的再造。采用肿瘤整形外科技术如倒T形切口、Benelli环乳晕切口等可以保证足够的外科切除情况下保留乳头乳晕,保证各切缘阴性的情况下,局部复发率未见明显增高。因而,中央区肿瘤可以尝试保留乳房手术者,需要外科医师根据患者的情况和自身技术条件合理选择术式。

第三,原位癌的外科治疗方式。根据美国国家综合癌症网络指南(NCCN指南),小叶原位癌治疗可选择临床观察,在特殊情况下可行双侧乳腺切除。手术切除对于小叶原位癌而言并不能显著降低浸润性乳腺癌的发生,因此密切随访和内分泌治疗是比手术更好的治疗手段。而在中国,对小叶原位癌一般都做患侧乳腺切除,后续内分泌治疗预防,带瘤观察或局部切除后观察不被广泛接受,双侧乳腺切除则更难被接受。NCCN指南指出,导管原位癌可行区段切除+术后放射治疗或全乳腺切除,若肿瘤直径<0.5 cm且为单个病灶,组织学分级较低,也可单纯行区段切除术。在中国对导管原位癌一般都做患侧乳腺切除或保留乳房+放射治疗,后续内分泌治疗。保留乳房手术中若切缘不伴有广泛的导管内癌结构,保留乳房可以接受,但术后应考虑对瘤床部位实施加强放射治疗。若伴有广泛导管内癌结构,或不能保证瘤床加量照射,应选择行乳房切除。

2 前哨淋巴结活检术

一个多世纪以来,腋窝淋巴结清扫(axillary lymph nodes dissection, ALND)一直是浸润性乳腺癌腋窝淋巴结处理的标准术式,也是判断乳腺癌患者临床分期、预后和术后综合治疗的重要依据。Fisher等^[4]认为腋窝淋巴结清扫并不能提高腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者的生存率,而且增加了术后上肢

水肿、活动障碍及感觉异常等并发症的风险。随着腋窝淋巴结阴性患者的比例增高,腋窝淋巴结清扫术的地位逐渐受到质疑。自1993年Krag等^[5]首次成功实施乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)以来,SLNB技术得到迅猛发展,目前文献报道其检出率大于95%,假阴性率小于5%。国外前哨淋巴结活检大规模前瞻性随机对照研究包括英国ALMANAC试验^[6]、意大利米兰SNB185试验^[7]和美国NSABP B-32试验^[8],均在SLNB有效性、安全性、规范化等多方面进行了验证。NCCN指南也指出,SLNB是临床腋窝淋巴结阴性早期乳腺癌患者的标准腋窝处理模式。

2002年启动的中国SLNB替代ALND多中心协作研究试验(CBCSG-001)是中国首个对临床早期乳腺癌患者进行前瞻性、多中心、大样本的SLNB替代ALND的研究,共入组1970例患者。CBCSG-001于2009年6月公布了最新研究结果^[9],前哨淋巴结阴性仅行前哨淋巴结清扫的病例组总生存率和无瘤生存率分别为99.6%和97.6%,5年预期总生存率和无瘤生存率分别为97.5%和90.2%,接受SLNB的患者术后并发症明显少于行ALND术的患者($P < 0.001$)。

对于SLNB的适应证尚存争议。目前,多数学者认为临床触及腋窝肿大的淋巴结时,原发肿物较大(T_3 和 T_4)、局部晚期乳腺癌和炎性乳腺癌不宜行SLNB,因为这种肿瘤负荷下淋巴管很有可能存在癌栓,导致前哨淋巴结活检假阴性。多中心性乳腺癌其腋窝淋巴引流途径存在争议,大多专家认为不宜行SLNB。既往接受过较大乳房手术如缩乳、隆乳、乳房重建等再行SLNB的假阴性率明显增高,因而也不宜行前哨淋巴结活检。目前尚无关于前哨淋巴结活检的规范化操作流程,但目前的循证医学证据均提示核素和染料双标记的方法最为准确。美蓝(methylene blue, MB)因其价格低廉,且检出率以及灵敏度、特异度等与异硫蓝(isosulfan blue, IB)相似^[10],是目前国内最常用的染料示踪剂。目前常用的核素示踪剂多为依靠淋巴结吞噬作用进行探测的放射性胶体($^{99}\text{Tc}^m$ -硫胶体或 $^{99}\text{Tc}^m$ -人血清白蛋白等),可能会使非SLN显影。而抗体型示踪剂具有与淋巴结结合紧密、分子质量均一等优势,非SLN显影率较低。北京大学临床肿瘤学院对抗体型示踪剂 $^{99}\text{Tc}^m$ -美罗华标记前哨淋巴结进行了探索性研究,103例次SLN显像成功率为100%,灵敏度为96.20%,特异度为100%,准确率为97.09%^[11]。

一般不推荐对新辅助化疗者进行SLNB,可以考虑在新辅助化疗前进行SLNB,阴性者在新辅助化疗后可以不行腋窝淋巴结清扫。也有研究显示,新辅助化疗后行SLNB成功率接近90%,假阴性率在10%左右,接近于常规SLNB^[12]。新辅助化疗后SLNB的优点是,其可能使新辅助化疗后腋窝淋巴结转阴性的患者避免腋窝淋巴结清扫的不良反应。但10%左右的假阴性可

能应该提醒临床医师注意,审慎看待新辅助化疗后 SLNB。是否可以在新辅助化疗后用 SLNB 替代传统的腋窝淋巴结清扫,可能还需要进一步前瞻性随机对照临床研究的证实。

有关 SLN 微小转移(包括微转移 MM, pN_{1mi}) 和孤立肿瘤细胞簇(ITC, $pN_{0(i+)}$)也存在很多争议,包括该微小病灶的活性、预后价值、腋窝其他淋巴结转移的概率、分期与治疗决策改变等。目前,外科处理建议按照美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐,对 ITC 者应结合原发灶情况综合决定是否进行腋窝淋巴结清扫。

传统的前哨淋巴结活检术中诊断方式为快速冰冻切片(frozen section, FS)及印片细胞学(touch imprint cytology, TIC)单独或联合检查。近些年,通过分子诊断技术检测乳腺组织和癌组织中高表达而在正常淋巴结中不表达的基因蛋白,可快速、准确、客观地检测 SLN 转移。国内外主要应用 GeneSearch™ breast lymph node assay (BLN 检测)和 SYSMEX GD-100 Assay(OSNA 检测)两种分子诊断技术进行 SLN 转移的术中检测。作为国际上 BLN 检测样本量最大的研究,中国抗癌协会乳腺专业委员会 CBCSG-001a-GeneSearch™ BLN 检测用于术中诊断乳腺癌前哨淋巴结转移的多中心、前瞻性临床研究已经完成^[13],CBCSG-001a-GeneSearch™ OSNA 检测用于术中诊断乳腺癌前哨淋巴结转移的多中心、前瞻性临床研究也已完成入组。

3 乳腺外科微创手术技术

乳腺癌外科治疗在注重改善预后的同时关注患者的形体美观与心理健康,是乳腺外科治疗理念的重大转变。继乳腺癌保留乳房手术和前哨淋巴结活检技术出现之后,腹腔镜手术成为这一理念的最佳体现,并且作为乳腺外科新的重要治疗手段,显示出强大的生命力和广泛的应用前景。1992 年 Kompatscher^[14]报道用腔镜技术将隆乳术后乳房内挛缩假体取出,成为乳房腔镜手术的开端。此后的 10 余年间,乳腺疾病的腔镜手术技术得到较快发展,随着广视角腔镜和超声刀等手术器械的逐步完善,乳腺腔镜技术渐趋成熟。国内乳腺腔镜手术虽然开展较晚,但发展迅速。经过近 10 年的努力,乳腺腔镜手术的适应证、禁忌证等已经明确,相关的技术要点,包括手术入路、操作空间的建立、手术程序、并发症防治方法以及围手术期处理等形成了较完整的程序和操作规范^[15]。2007 年中华医学会外科学分会内分泌外科学组全体委员会决定编制《乳腺疾病腔镜手术技术操作指南》,其中介绍了包括乳腺癌腔镜腋窝淋巴结清扫术在内的 4 种较成熟的乳腺腔镜手术方式。此后经过多次讨论修改,该指南 2008 年版在第四届全国内分泌外科大会上通过,2009 年在《中国实用外科杂志》和《中华乳腺病杂志(电子版)》刊出向全国推广^[16]。

腹腔镜手术可远离病灶部位入路进行手术,如经乳晕切口或腋窝切口完成乳腺癌切除手术,使保留乳房的美容效果更加突出。同时,腹腔镜手术通过皮肤悬吊或气腔做到非接触性手术,避免了常规手术对肿瘤的挤压。姜军等^[17]报道腹腔镜辅助乳腺癌改良根治术、腹腔镜辅助小切口乳腺癌改良根治术,在腹腔镜辅助下行全乳切除后经小切口取出,皮肤和乳腺切缘冰冻检查均为阴性,术后未见有肿瘤复发。骆成玉等^[18]报道522例行腹腔镜腋窝淋巴结清扫术(mastoscopic axillary lymph node dissection, MALND)患者,淋巴结平均检出13.4枚,无手术相关并发症及肿瘤戳口种植转移。

4 乳房重建

虽然保留乳房手术和微创手术技术的迅猛发展使部分早期乳腺癌患者得到了效果美观且安全的治疗,但仍有许多患者需要接受乳房切除手术。乳房重建作为审美缺损和心理创伤的补救性手术,为患者带来了重塑乳房外形的可能。乳腺癌术后乳房重建需要兼顾肿瘤治疗疗效和外形美观两个方面,其中腹壁下动脉穿支(deep inferior epigastric perforator, DIEP)皮瓣将腹壁下血管及其穿支从腹直肌中完全游离出来,不包含任何腹直肌及其前鞘,最大限度地保留了腹直肌的功能,是目前临床研究和应用最多的穿支皮瓣。另一重要的乳房重建方式为假体置入乳房重建,是目前最安全、最简单的乳房重建方法,分为置入型和注入型,以硅胶为外腔、盐水为内腔的双腔型,是目前使用最广泛的置入式乳房重建方式。假体置入乳房重建最常见的并发症为包囊挛缩。

5 结语

总之,保留乳房手术与前哨淋巴结活检是目前早期乳腺癌治疗的主流手术方式,微创手术与腹腔镜技术为乳腺外科医师开拓了新的实践领域和研究方向,乳房重建为患者创造了重塑形体美的机会,特别是一期成形将肿瘤外科与整形外科完美结合。医学在进步,观念在更新,在乳腺癌综合治疗时代的今天,外科治疗仍然是基础,乳腺外科必须与肿瘤内科、影像科、病理科及整形科等多学科联合,才能制定出最佳的治疗方案,实现乳腺癌治疗的个体化和规范化。

【关键词】 乳腺肿瘤;保留乳房手术;前哨淋巴结活检术;微创手术;乳房重建

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

参考文献

- [1] 陈君雪,阴忆青,张华,等.早期乳腺癌保乳手术247例报告[J].外科理论与实践,2006,11(2):112-114.
- [2] 陈君雪,张宏伟,张诚龙,等.早期乳腺癌的保乳手术[J].中国临床医学,2004,11(6):1025-1027.

- [3] 张保宁, 邵志敏, 乔新民, 等. 中国乳腺癌保乳治疗的前瞻性多中心研究[J]. 中华肿瘤外科杂志, 27(11): 680-684.
- [4] Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation[J]. N Engl J Med, 1985, 312(2): 674-681.
- [5] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe[J]. Surgoncol, 1993, 2(6): 335-339.
- [6] Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Postoperative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 95(3): 279-293.
- [7] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(6): 546-553.
- [8] Julian TB, Krag D, Brown A, et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node negative breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88 (Suppl 1): s11-s12.
- [9] 王永胜, 欧阳涛, 王启堂, 等. 中国前哨淋巴结活检多中心协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 265-272.
- [10] 左文述, 王永胜, 李敏, 等. 乳腺癌哨位淋巴结活检的临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23 (3): 247-250.
- [11] 李囡, 林保和, 欧阳涛, 等. ^{99m}Tc -美罗华用于原发性乳腺癌前哨淋巴结活检[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(4): 681-684.
- [12] Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5): 726-732.
- [13] Wang YS, Ouyang T, Liu YH, et al. Chinese validation study of GeneSearch breast lymph node assay for the diagnosis of sentinel lymph node of breast cancer: CBCSG-001a interim results[J]. Cancer Res, 2009, 69(Suppl): S544- S545.
- [14] Kompatscher P. Endoscopic capsulotomy of capsular contracture after breast augmentation: a very challenging therapeutic approach[J]. Plast Reconstr Surg, 1992, 90(6): 1125-1126.
- [15] Chengyu L, Yongqiao Z, Hua L, et al. A standardized surgical technique for mastoscopic axillary lymph node dissection [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2005, 15(3): 153- 159.
- [16] 中华医学会外科学分会内分泌外科学组. 治疗乳腺疾病腔镜手术技术操作指南(2008)[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(3): 191-195.
- [17] 姜军, 杨新华, 范林军, 等. 腔镜手术在乳腺疾病外科治疗中的应用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 181-183.
- [18] 骆成玉, 薛镭, 林华等. 乳腔镜微小隐蔽切口切除乳腺良性肿块的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(14): 1233-1235.

(收稿日期: 2010-05-19)

(本文编辑: 陈莉)

张嘉庆, 王殊, 谢菲. 中国乳腺外科十年回顾与展望[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 1-6.