

文章编号:1005-6947(2007)11-1099-03

· 文献综述 ·

# 乳腺癌诊治发展的趋势

李华斌<sup>1</sup>, 李晓娟<sup>2</sup>, 朱晓谦<sup>1</sup>, 综述 张连平<sup>3</sup>审校

(1. 新乡医学院第三附属医院 外科, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院 生理学与神经生物学教研室, 河南 新乡 453003; 3. 郑州大学第一附属医院 乳腺外科, 河南 郑州 450000)

**摘要:**乳腺癌的手术治疗由 Halsted 根治术、扩大根治术、以及“三切”(切乳房、清扫腋窝淋巴结、切卵巢)向着既治疗肿瘤又保持人体美,减少生理、心理创伤,更加人性化的“三保”(保乳腺、保腋窝、保卵巢)方向发展。笔者从宣传乳腺自查常识和定期检查高危人群、改变乳癌的治疗观念等方面,就目前乳腺癌诊治发展的趋势作一综述。  
[中国普通外科杂志, 2007, 16(11):1099-1101]

**关键词:** 乳腺肿瘤; 保乳手术; 综述文献

**中图分类号:** R 737.9

**文献标识码:** A

作为经典的 Halsted 乳腺癌根治手术,早在 1950 年即已受到 Fisher 的挑战。20 世纪 80 年代以来,众多学者才认同乳腺癌是一种全身性疾病,乳腺癌外科开始向缩小手术范围保乳腺、保腋窝、保卵巢“三保”方向发展。20 多年来的研究表明,“三保”治疗与根治性手术效果相当,而患者生活质量却有明显提高。为此,笔者就目前乳腺癌诊治发展的趋势作一概括。

## 1 宣传乳腺自查常识,定期检查高危人群是提高乳腺癌早发现、早诊断、早治疗的重要环节

门诊患者往往以无意中乳房无痛、单发肿块、乳头内陷、溢液、乳头、乳晕糜烂等症状而就医。故宣传乳腺自查常识显得特别重要。但对于扪不到乳房肿块的更早期的乳腺癌患者,还需要钼靶 X 线摄影片(main-mography, MA)、全数字化乳腺 X 线摄影机及干板照相(xerora-diography)。全数字化乳腺 X 线摄影机能发现 < 0.5 mm 的钙化灶,它比模

拟乳腺机更易发现早期乳腺癌,尤其只有微小钙化灶的早期乳腺癌。

乳腺癌高危人群包括:家族直系或旁系成员中有患乳腺癌的妇女、不生育或首次足月产年龄晚的女性、长期服用避孕药者、闭经后肥胖的妇女及有乳腺癌病史等。定期检查这类人群是提高乳腺癌患者早诊断最重要的环节。

美国 I、II 期乳腺癌已占 75%,普查发现者中比例更高(85%),导管原位癌(ductal carcinoma insitu, DCIS)检出率亦从原来的 5% 提高到现在的 20%<sup>[1]</sup>。我国大多报道中 I、II 期乳腺癌所占比例不到 30%<sup>[2]</sup>。目前乳腺癌病因尚不清楚,难以提出确切的病因学预防(一级预防)。但重视乳腺癌的早期发现(二级预防),经普查检出病例,有助于提高乳腺癌的长期生存率。乳腺癌普查是一项复杂的工作,要有周密的设计、实施计划及随访,才能收到良好的效果。

病理学检查,有助于判断其是否有肿瘤转移病灶,目前临床上使用的方法有 4 种:(1)术中连续冷冻切片,但假阴性率高;(2)术后石蜡切片,采用连续切片法,可提高检出率,降低假阴性率;(3)连续切片免疫组织化学(免疫组化)检测可提高准确率和检测微转移灶;(4)逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测特异性的乳腺组织相关基因,敏感性高,占淋巴细胞百万分之一的癌细胞亦可能被

测出,但假阳性率较高。联合应用连续切片及其免疫组化检测,可降低假阴性率。研究表明,后 3 种检查方法需时较长,不能即时作出结论,故临床上仍以冷冻结果作为即时选择手术范围的依据。

干板照相的优点是对钙化点的分辨率较高,但 X 线剂量较大。超声显像属无创性,可反复使用,主要用于鉴别肿块系囊性还是实质性。B 型超声结合彩色多普勒检查可观察供血情况,提高其判断的敏感性,且为肿瘤的定性诊断提供有价值的指标。目前认为,MA 分辨率高、对比度良好,射线剂量小于 0.01 Gy,其致癌危险性接近自然发病率,故认为乳房 MA 是最有效的检查方法之一。

## 2 改变乳癌的治疗观念

依据 1950 年 Fisher 向乳腺局部注入颗粒的实验结果,不仅可显示相关淋巴结,而且颗粒很快进入血管系统。大量临床观察发现,约 10% ~ 30% 乳腺癌诊断时已有微小血行转移。因而确立了乳腺癌的发展不完全是随时间推移,而由腺体侵及腺体周围,再经区域淋巴结进入血液的认识;其预后不仅与肿瘤大小、区域淋巴结阳性有关,更重要的是肿瘤的生物特性,包括:肿瘤的组织类型,分期,肿瘤细胞的分级,标记指数, S 相指数,染色体倍体与非倍体, PCNA/cyclin, HERK-2/neu, p53, 表皮生长因

收稿日期:2006-09-30;

修订日期:2007-04-06。

**作者简介:**李华斌,男,山东阳谷人,新乡医学院第三附属医院(现广东省河源市妇幼保健院外科,517000)教授,主要从事肝胆、乳腺病方面的研究。

**通讯作者:**李华斌 E-mail: lihuabinzy@126.com

子,血管生长因子以及雌激素受体(ER)阳,阴性等。因而有必要改变乳腺癌的治疗观念<sup>[3-5]</sup>。

## 2.1 保乳手术(breast conservative surgery, BCS)

国际上已基本摒弃了经典乳癌根治手术及扩大根治手术。保乳手术(各种局部切除术式)与改良根治手术已成为主流手术方式。在美、欧、日等根治手术仅用于III期或炎性乳癌,实际上已失去“根治”意义,仅作为综合疗法中的减瘤手术而已。另有乳腔镜下乳腺肿块切除、射频消融和纤维乳管镜活检等。BCS的方法分为肿瘤局灶切除和象限切除2种。

患有早期癌和微小癌一经查出,可及时接受保乳手术,生存质量是有保证的。BCS适用于大多数I、II期乳腺癌患者,手术指征包括:(1)钼靶片示单一癌灶,临床无局部进展表现,癌旁无广泛导管内癌分布(extensive intraductal component, EIC)<sup>[1]</sup>。(2)瘤体大小及其与乳房的比例不应超过1/6<sup>[2]</sup>。西方国家妇女乳房偏大,且对保乳要求迫切,故直径5 cm的肿瘤亦多行BCS,甚至对瘤体更大的肿瘤亦不乏经放疗降期后再行BCS者<sup>[6]</sup>。我国妇女乳房中等大小居多,故应以瘤体≤3 cm,瘤体与乳头距离≥3 cm更为适宜<sup>[2]</sup>。(3)选择腋淋巴结(axillary lymph node, ALN)阴性病例可减少术后腋窝复发的危险<sup>[7]</sup>。(4)切缘阴性,肿瘤核分化和组织学分级较好,癌灶内无淋巴管癌栓。(5)能接受术后根治性放疗的30~60岁非妊娠期、无胶原血管病的妇女。(6)能接受终生随访的自愿者<sup>[7]</sup>。

禁忌证为IIB期以上(肿瘤>3 cm)、腋窝淋巴结肿大转移,癌灶位于乳腺中央、乳腺摄片提示多发癌灶或全乳腺背景异常、家族乳腺癌病史或对侧曾患乳腺癌者。

NS ABP, NIC, Milan等6中心对4 144例I、II a期癌BCS治疗随诊6~18年的结果显示其生存率与根治手术、改良根治术相比,除局部复发稍高外,生存率基本相同。

## 2.2 保腋窝

Fendas报告24 740例乳腺癌患者腋淋巴结(ALN)的总转移率不足50%,小于1 cm的浸润性乳癌,淋巴结转移率仅为3%~7%,原位导管癌

淋巴结转移率仅约0%~1%。因此,传统强调的乳腺癌进行常规的ALN清扫的重要性受到了质疑。ALN是乳腺癌的一道滤过屏障,因而对其清扫(axillary lymph node dissection, ALND)一直是乳腺癌外科治疗的金标准。对ALN阳性者而言,ALND可达到局部控制、提供预后信息及正确分期的目的,但对于ALN阴性患者则是无必要的过度治疗。20世纪90年代,乳腺癌外科向保护腋窝方向发展,SLN活检(Sentinel lymph node biopsy, SLNB)技术应运而生。作为有序转移的第一个淋巴结,SLN如无转移,理论上其他非SLN亦很少转移,无须ALND。目前,SLNB的成功率和准确性均可达95%以上<sup>[7-9]</sup>。一些著名肿瘤研究中心已开始将该技术应用于临床,对SLN阴性患者不再清扫腋窝。从而降低上肢水肿等并发症的发生率,改善患者的生活质量。

### 2.2.1 SLNB的适应证与禁忌证

较大原发肿瘤或ALN常已发生转移而堵塞淋巴管或淋巴结,造成SLN无法显现或易位,可导致检出失败或出现假阴性;多中心肿瘤尤其癌块间距≥3 cm者,亦可能有多条淋巴管通道而致SLN遗漏。因此,SLNB仅适用于T<sub>1</sub>~2单发肿瘤和临床ALN阴性的患者,有资料<sup>[10]</sup>显示,T<sub>1</sub>期肿瘤的SLNB准确性为100%。而出现假阴性者几乎都是T3期肿瘤的患者<sup>[11]</sup>。故认为该技术用于T<sub>1</sub>期肿瘤较为可靠<sup>[10]</sup>。其它如原位癌、妊娠哺乳期、示踪剂过敏以及术前乳腺、腋窝曾有手术、放疗史和新辅助治疗者均不宜行SLNB。

2.2.2 SLNB的方法 SLNB的研究在世界范围内仅约10余年,其成功的关键在于寻找和识别SLN,目前临床已报道的SLN示踪方法有染料法、同位素法及染料与同位素并用法等。

(1)染料法 常用的示剂有亚甲蓝(methylene blue, MB)、专利蓝(Patent blue)或异硫蓝(Isosulfan blue)。临床常用3~5 mL MB在癌块周围、皮下或皮内注射染料,利用染料与淋巴的亲水性,根据经验在腋窝循蓝染的淋巴管找出淋巴结。其优点是:方法简单、费用低、直观、无放射污染。缺点是:术前不能确定SLN的具体位置及数目,可能出现盲目解剖或漏检,

且有1%的患者可出现过敏反应,个别发生低血压和喉头水肿。

(2)同位素法 常用的示踪剂有<sup>99m</sup>Tc标记的胶体(如硫胶体、锑胶体或蛋白胶体)。术前2~6 h将上述放射性同位素注射至癌块周围或皮下,依靠淋巴闪烁显像和γ计数探测仪在术前确定SLN的数目、位置,从而减少解剖的盲目性。文献报道其敏感性为91%~98%,特异性为100%,诊断符合率为96%~97%。其缺点是示剂和设备费用高,且因系放射性物质,普及性差。

(3)染料与同位素并用法 文献<sup>[12-14]</sup>显示,使用染料和同位素并用法,可提高镜下SLN的识别率,SLN的检出率由73%提高到92%。有作者认为,对经验丰富的外科医师,染料法和并用法的SLN检出率无显著差别。

(4)其他方法 Minato等<sup>[15]</sup>用淋巴闪烁法螺旋CT 3D成像技术检出核素法不能发现的淋巴结。MR淋巴成像应用于乳癌SLN的研究报道很少。Ishiyama等<sup>[16]</sup>在11例乳癌患者肿块周围注射——20 min后进行冠状面和矢状面磁共振显像(MRI)以定位SLN,效果满意。它能从影像学角度鉴别有无淋巴结转移,但不能区别有无微转移灶,且价昂,不易推广。

目前国内应用较多的是染料法及同位素法。根据经验或各种术前定位方法,摘取腋窝蓝染或显像的淋巴结(即SLN)。

### 2.2.3 前哨淋巴结活检的意义

(1)指导选择手术范围: Fisher等对1 800例乳癌患者的分析显示,腋窝清扫并不能提高术后生存率。由于腋窝清扫引起的术后上肢肿胀率为16%~18%,有16%~42%的患者存在不同程度的患肢运动障碍。如果依据SLNB结果来决定是否行腋窝淋巴结清扫术,对SLN阴性的患者不再做腋窝探查或清扫。可以想象,在此原则指导下,有50%以上的乳癌患者可以避免大范围的ALND,避免相应的术后并发症,并更有效地提高患者的生存质量。(2)指导辅助治疗: 准确的SLNB结果为制定合理的(系统的)辅助治疗方案提供依据。对绝经前妇女,如SLN阳性、肿块直径>1 cm的浸润性乳癌,应选择化疗,内

分泌治疗和放疗等辅助治疗;如 SLN 阴性,肿块 < 1cm 者无需辅助治疗;直径 > 1cm 者仅需化疗。对绝经后 SLN 阴性者,只需内分泌治疗,阳性者需化疗加内分泌治疗,SLN 转移超过 3 个者需放疗。

另外,术前化疗可降低腋窝 SLN 的阳性率。Vigario 等<sup>[17]</sup>建议在采用新辅助化疗前先做 SLNB 以确定肿瘤的病理分期,为术后的辅助治疗提供正确的依据。目前一些欧洲的著名肿瘤中心已将部分患者的 SLNB 作为常规手术以决定是否需行 ALN 清扫,并应用胸腔镜 ALN 清扫术。我国尚处于临床研究阶段。有些医院已经尝试行 SLNB 手术。

### 2.3 保留卵巢

卵巢切除去势(ovarian ablation, OA)治疗绝经前转移性乳腺癌(metastasis breast cancers, MBC)首先于 1896 年由 Beatson 报告获得成功,但直到 1966 年 Jensen 等发现 ER 后,OA 才得到准确、普遍的开展。OA 包括手术、放射和药物 3 种方法,可使某些乳腺癌 15 年无复发,生存率提高 6%,病死率降低 6.3%<sup>[18]</sup>。20 世纪 70 年代发现了 ER,癌细胞中 ER 含量高者,称激素依赖性肿瘤,对内分泌治疗有效;而 ER 含量低者,称激素非依赖性肿瘤,对内分泌治疗效果差。因此,对手术切除标本除作病理检查外,还应测定 ER 和孕激素受体(PgR)。此举有助于选择辅助治疗方案,保留卵巢,对判断预后也有一定作用。

近年来内分泌治疗的一个重要进展是三苯氧胺(tamoxifen TAM)的应用。TAM 系非甾体激素的抗雌激素药物,其结构式与雌激素相似,可在靶器官内与雌二醇争夺 ER, TAM 和 ER 复合物能影响 DNA 基因转录,从而抑制肿瘤细胞生长。临床应用表明,ER 阳性者客观有效率(44.1%)优于 ER 阴性(30.6%)和受体状态未知者(29.9%),其无瘤生存率与 CMF 化疗相似,加用 TAM 效果更好<sup>[19]</sup>。该药可降低乳腺癌术后复发及转移,对 ER 和 PgR 阳性的绝经后妇女效果尤为明显。同时可减少对侧乳腺癌的发生率。TAM 的用量为每天 20mg,至少服用 3 年,一般服用 5 年。服药超过 5 年,或剂量大于每

天 20mg,并未证明更有效。该药安全有效,副作用有潮热、恶心、呕吐、静脉血栓形成、眼部副作用、阴道干燥或分泌物多。长期应用后少数病例可能发生于子宫内膜癌,已引起关注,但后者患病率低,预后良好。故认为乳腺癌术后辅助使用 TAM 是利多弊少。

### 3 我国乳腺癌研究中有待解决的问题

鉴于上述情况,对乳腺癌诊治应致力于(1)规范组织有关医生培训学习,更新知识,提高乳腺癌早发现、早诊断、早综合治疗的比例;(2)改变乳腺癌的治疗观念;(3)提高医院诊治乳腺癌的综合实力;(4)扩大协作,制定统一的前瞻性随机性研究方案,定期发布大样本的效果评价。

### 参考文献:

- [1] Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. The diagnosis and management of ductal carcinoma in situ of the breast [J]. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50(3): 184 - 200.
- [2] 毛杰,海健,申正堂,等. 乳腺癌保乳综合治疗的疗效分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(11): 804 - 807.
- [3] Petit T, Wilt M, Velten M, et al. comparative value of tumourgrade hormonal receptors, ki - 67, HER - 2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracyclinebased chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(2): 205 - 211.
- [4] Chow LWC, Loo WTY. Partial - breast treatment for early breast cancer: emergence of a new paradigm [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, 2(1): 40 - 47.
- [5] Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakis N, et al. Modifications of the learning curve guidelines for breastcancer sentinel node biopsy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(4): 357 - 363.
- [6] Bonadonna G, Valagussa P, Brabilla C, et al. Primary chemo therapy in operable breast cancer. eight-year experience at the Milan Cancer Institute [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1): 93 - 100.
- [7] 黄海林,王为民,蔡清萍,等. 早

期乳腺癌保乳手术探讨 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(4): 241 - 243.

- [8] Purushotham AD, Cariati M. Interna mammary nodes and breast cancer [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(2): 131 - 132.
- [9] 黄元媛,黄宗海. 乳腺癌前哨淋巴结活检的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(9): 696 - 697.
- [10] 贺青卿,姜军. 乳腺癌前哨淋巴结活检存在的几个问题 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(9): 699 - 700.
- [11] Molland JG, Dias MM, Gillett DJ. Sentinel node biopsy in breast cancer. results of 103 cases [J]. *Aust N Z J Surg*, 2000, 70(2): 98 - 102.
- [12] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and setinel node biopsy in the patient with breast cancer [J]. *JAMA*, 1996, 276(22): 1818 - 1822.
- [13] Berman C, Williamson M, Ouliano R, et al. Comparison of 2cc vs 6cc of radiopharmaceutical diluent in injections for breast lymphatic mapping [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(Suppl) 66 - 69.
- [14] Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph node in breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(9): 924 - 928.
- [15] Minato M, Hirose C, Sasa M, et al. Axillary 3 D CT imaging with lymphoscintigraphy is useful for sentinel node biopsy in breast cancer [J]. *Anicancer Res*, 2003, 23(3C): 2935 - 2940.
- [16] Ishiyama K, Sashi R, Katayose Y, et al. Sentinel lymph node after intramammary injection of superparamagnetic iron oxide [J]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2002, 62(13): 744 - 746.
- [17] Vigario A, Sapiema MT, Sampaio AP, et al. PrimaV chemo therapy effect in sentinel node detection in breast cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2003, 28(7): 553 - 557.
- [18] 王甜甜,马榕. 乳腺癌内分泌治疗研究现状 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2004, 7(5): 260 - 262.
- [19] 徐兵河,孙燕. 乳腺癌内科治疗的策略及研究进展 [J]. *乳腺癌病杂志*, 2003, 1(1): 1 - 6.