

· 综述 ·

乳腺癌微创与无创治疗进展

徐卫云 综述 何 生 赵扬冰 审校

华西医科大学附属一院普外科(成都, 610041)

【摘要】 对乳腺外科领域内的乳腺癌保留乳房治疗、电化学治疗、纤维乳管镜、微波凝固治疗、高能聚焦超声治疗、靶向治疗等乳腺癌微创与无创治疗等研究进展及应用作一综述。

【关键词】 微创外科 无创外科 乳腺癌

随着以患者为中心新的医疗模式的出现、诊断及治疗手段的日臻完善、影像学及内镜等技术的发展,微创与无创外科应运而生。有资料表明我国乳腺癌的发病率 2000 年已达 28.8/10 万,居女性肿瘤第一位。如何在减少治疗创伤的前提下根除肿瘤、提高治愈率、改善生活质量、开展乳腺癌的微创与无创治疗是每一位乳腺外科医生必须面对和亟待解决的问题。

一、微创、无创外科的概念(minimal access surgery, atraumatic surgery)

微创、无创外科是近年来外科领域提出的一种新概念,是对传统外科的挑战与革命。本世纪 80 年代 Mouret (1987 年)成功地进行电视腹腔镜下胆囊切除,宣告微创外科时代的到来。伴随着各种腔道、管道外科的兴起,使微创、无创外科在理论研究和操作技术方面都得到飞速发展^[1,3]。微创外科目前尚无一标准定义,不仅包括循体内各种自然腔道(呼吸、消化、泌尿、生殖)和管道(血管)而流行的各种内镜外科手术,还包括其它一些旨在减少手术创伤、术后并发症和后遗症的各种外科检查手段和外科手术。即在不影响外科治疗效果的前提下,改良和精简传统外科的操作。极少的手术创伤、无碍美观的微小手术切口和尽快的术后康复为微创外科的特点。无创外科则是指对疾病(主要是肿瘤)非创伤性的局部治疗,如高能聚焦超声、肿瘤靶向治疗及伽玛刀等。

二、乳腺癌的微创治疗

1. 乳腺癌保留乳房治疗(Breast Conservation Therapy, BCT)

乳腺癌保留乳房治疗是以手术为主题、放疗为基础,辅佐以化疗等内容的综合治疗。在提高生存率的前提下^[4],最大限度保持病人良好的乳房美容

和心理状态^[5]。

(1)乳腺癌保留乳房治疗手术式 迄今为止,还没有可以定论那种手术更优越的随机试验,但彻底切除肿瘤及保证患乳的美容效果是其基本原则。手术包括乳腺原发肿瘤的切除和腋窝淋巴结的清除^[6]。乳腺原发肿瘤切除常用方法有:①单纯肿瘤切除;②扩大肿瘤切除,即切除肿瘤及其周边适当组织。最佳安全边缘值仍存争论,一般取 1~2cm。关键是准确判断边缘情况,保证切缘癌阴性^[7,8],常规使用术中快速病理监测切缘^[9];③节段或象限性切除,由于乳房毁损大,修复难,外观效果差,目前已少用。临床实践中以扩大肿瘤切除为宜,必要时酌情行患乳整形,对侧乳房成形术等可获满意的整形效果^[10,11]。腋窝淋巴结清除目的:①直接清除和治疗腋窝转移灶,但其治疗价值只限于对淋巴结阳性病例,而对阴性者无益^[12];②确定乳癌的临床分期,提供可靠的预后指标;③根据淋巴结转移的程度和侵犯的数量,指导放疗及化疗。是否对所有乳腺癌病人行腋淋巴结清扫以及切除范围目前尚存争议。哨兵淋巴结活检是近年来乳腺癌微创外科领域的一个重要突破,其目的则是希望通过哨兵淋巴结活检,使淋巴结阴性的乳腺癌免行不必要的腋淋巴结清扫,预防上肢淋巴水肿、冻结肩综合征等术后并发症发生^[13]。哨兵淋巴结无转移的,非哨兵淋巴结转移可能性不足 0.1%,准确值可达 95%^[4]。多采用注射染料或同位素示踪剂注入肿瘤处或周围或活检腔壁,染料或可直接显示或 r-计数器同位素显示^[15]。左文述等^[16]对腋清扫范围推荐为:对保留乳房手术者常规行 I、II 级淋巴结清除,将淋巴结送快速病理检查。如果 II 级淋巴结无转移,则不必清除 III 级淋巴结,反之,则行全腋淋巴结清除。

(2)乳腺癌保留乳房治疗适应证①单发病灶、无皮肤、胸肌粘连,肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$ 的Ⅰ、Ⅱa期乳癌;②肿瘤与乳房体积比率较小,切除后不会影响乳房外观;③乳房内仅有散在丛状微小钙化灶,局部能彻底切除;④肿瘤位于乳晕外区域;⑤患者自愿接受保留乳房手术治疗,并具备接受全程治疗及终身随诊的条件;⑥术前各项检查排除乳腺癌多发病灶或远处转移者;⑦组织学检查无广泛的导管内癌成分。

(3)乳腺癌保留乳房治疗的美容效果 综合文献^[17],对保留乳房治疗的美容效果分类 ①优异:双乳对称,手感好,皮肤正常,无治疗引起外观改变;②良好:保留乳房轻微缩小,略有厚韧感,皮肤颜色变深,可见手术瘢痕;③尚可:乳房外形改变,乳头移位,皮肤有明显改变,但无挛缩、变硬、严重畸形;④不良:纤维化引起严重机能和美学后遗症,手感差,粗糙,皮肤厚,呈橡皮样,中、重度乳房固缩、水肿、影响美容效果的因素有:肿瘤与乳房比例、切口选择不当、手术操作粗糙、切除腺体未妥善缝合重建、不恰当引流、术后大剂量放疗所引起的乳房纤维化、皮肤红肿、水泡、毛细血管扩张、淋巴回流障碍、色素沉着等早、晚期病理变化,往往造成乳腺失去正常弹性及柔软度、乳头移位^[18]。

据国外大量前瞻性和回顾性资料,BCT是一种适宜而可取的方法,但真正做既满意控制局部肿瘤,又达到理想整形效果,使乳腺癌患者切实受益尚需进一步探讨和临床实践。此外乳腺癌“多中心起源”学说对保留乳房治疗产生一定负面影响。加之患者因担心肿瘤复发而造成的心理压力与保留乳房所产生的心理学正效应两者孰轻孰重尚难定论,还需多中心前瞻性随机对照研究。

2. 电化学疗法治疗乳腺癌(Electrochemotherapy, ECT)

电化学治疗乳腺癌在临床上应用历史较短,Nordenstrom于1985年首次报道了用直流电治疗20例肺癌,经2年以上随访,有12个瘤灶消失或明显缩小,从而开拓了用电化学治疗恶性肿瘤的有效途径。电化学治疗是一种利用局部电脉冲刺激和化学抗癌药物相结合治疗肿瘤的方法,在直流和脉冲电流下,恶性肿瘤发生一系列电化学、电生理改变,造成肿瘤细胞内、外微环境改变,肿瘤细胞变性、坏死。在瞬间高压下癌细胞膜形成暂时性、可逆性“微孔”,从而增强膜通透性,诱导局部高浓度化学药物进入细胞内,增加细胞毒性,达到杀死肿瘤细胞的目的^[19]。相应的动物实验及临床试验^[20,21]结果均显

示ECT安全、有效,无明显局部和全身副作用。晚期乳腺癌病人接受治疗后,肿瘤组织坏死,将不能进行手术的病人转化为二期手术,从而改善病人的生活质量。有手术禁忌或乳腺癌手术后及放疗后瘤灶复发的患者,均可采用电化学治疗。ECT的缺点是对较大的乳腺肿瘤组织疗效欠佳,本法技术操作要求准确,电极针一定要贯穿整个瘤体横径,使用中如掌握不当可造成皮肤、血管、神经等周围组织损伤^[22]。此外对全身广泛转移或具出血倾向及恶病质者禁忌,对早期乳腺癌治疗疗效评定还有待于进一步临床观察。

3. 纤维乳管镜的临床应用(Fiberoptic Ductoscopy, FDS)

导光纤维技术在医学上的应用和软式内镜的发明,近10年堪称是腔镜外科发展的新纪元,从而也促使微创外科飞速发展^[23]。受腔道外科在消化道、呼吸道广泛临床应用的启示,一些研究者致力于乳管内镜的研究和开发。1991年日本札幌医科大学第一外科学院应用藤仓电线社开发成功纤维乳管镜,由冷光源、影像、监视器、影像记录器和光导纤维组成。纤维镜用外径为0.45mm或0.75mm的石英纤维制作,适用于末稍导管,主导管病变的诊断。同时还可行乳管内活检法(Tube Curette Cytology, TCC)、洗涤细胞检查、分泌物CEA测定等。克服乳头溢液涂片阳性率不高、乳腺导管造影难以成功或只有间接证据缺点。通过对肿瘤位置的确定,可保证对乳腺癌保留乳头型乳腺癌根治术的顺利进行。FDS能够观察到的范围是从乳管开口至远端5-6cm,插入最大深度平均为 $4.5 \pm 1\text{cm}$,基本能满足临床需要。

国外开展乳腺导管的应用较多,国内报道较少^[24],由于纤维乳管镜与其它腔镜外科手术(mini-endoscopic surgery technique)通常使用直径在2.7mm或以下的微型腔镜及微型器械进行手术操作,存在着光通量小、视野偏小、亮度偏暗、且镜面易模糊等问题。虽乳管内镜可观察到管腔内桥式结构,癌先露部的出血,乳窦角部炎症等极其微细病变,但也可发生咬检取材错误(sampling error)而导致组织学漏诊。此外遇到较粗厚管道或组织时,因有效组织接触部位偏小、强度不够,故其钳夹及剪切力均不满意,易使组织脱落,加之腋窝淋巴结清除问题等使乳管镜在乳腺癌治疗中的应用受到限制。

4. 经皮微波凝固治疗乳腺癌(Percutaneous microwave coagulation therapy)

经皮微波凝固治疗乳腺癌是利用特殊设计的微

波电极针,通过导向穿刺针经皮刺入肿瘤内,使用能发射 2450MHz 微波的组织凝固器进行治疗。Aoyagi 等^[25]对 1 例伴有皮肤损害的乳腺癌进行瘤体内微波加热,频率 24MHz,功率 10W,时间 90 秒,关机后即在瘤体内测温,中心温度 $>60^{\circ}\text{C}$,距中心 1cm 处超过 42°C ,整个肿瘤共插 21 个点,术后对切除标本进行观察,发现加热使肿瘤组织炭化,坏死。微波作为非电离辐射的高频电磁波,能穿透生物组织,产生热效应,最大深度可达 3~4cm,抑制 DNA、RNA、蛋白质合成,血管、淋巴管凝固封闭,故大大减少出血量和输血量,减少或延缓恶性肿瘤的复发和转移,提高患者生存率。作为一种微创治疗手段,正在被众多学者所接受,但治疗中仍存在:①肿瘤定位须准确;②热疗引起局部皮肤损伤;③热疗机的辐射范围同辐射器大小选择有关,超过照射范围肿瘤治疗效果差甚至无效;④温度精确测量迄今尚未解决。通常使用的方法是使用热电偶、热敏电阻、高阻导线或光纤温度传感器,属有创性检查,且难以反映被照射组织整体温度的实时变化情况。无损性测量并实时反映肿瘤组织温度变化是测量技术发展方向,但仍未取得实质性进展。

三、乳腺癌的无创治疗

1. 高能聚焦超声治疗乳腺癌 (High Intensity Focused Ultrasound technique, HIFU)

高能聚焦超声是近年来发展迅速局部高温治疗肿瘤的新技术,目前随着对该技术的开发和应用研究,HIFU 已逐步迈向实用阶段,应用范围也深入至神经科、泌尿科、眼科、心血管、肿瘤学等领域。特别在泌尿系统肿瘤局部治疗中已取得初步的临床疗效^[26]。HIFU 利用超声波具有穿透性和可汇聚性的特点,将高强度超声波穿过皮肤汇聚于乳腺瘤内,在焦点处产生瞬态高温,引起肿瘤组织凝固性坏死,而不损伤周围正常组织从而完整保留乳房。作为一种非侵入性治疗,可反复多次对肿瘤组织进行聚焦治疗,完全破坏肿瘤组织,有望成为一种既不切开皮肤,又能选择性破坏乳腺癌组织的无创新技术,从而获得满意的治疗和美容效果。刘长安等^[27,28],应用高强度聚焦超声对 VX2 免移植性乳腺肿瘤进行急性损伤研究及对离体人乳腺癌组织超声定位损伤研究,旨在探讨 HIFU 对治疗乳腺癌的可行性和有效性及破坏乳腺肿瘤的准确性。采用自行设计和研制的 HIFU 治疗系统样机,治疗探头频率为 1.6MHz,焦域声强为 $580\text{W}/\text{cm}^2$,连续超声波照射 6~10 秒,发现经一定声强照射治疗后,VX2 免移植性乳腺癌细胞

超微结构发生一系列不可逆损害表现:细胞膜失去连续性,核碎裂、固缩,细胞器严重受损,细胞溶解破坏。肉眼观可见靶区边界清楚,灰白色,呈椭圆形凝固损伤灶。此外,作者还采用 HIFU 对免 VX2 乳腺肿瘤及离体人乳腺癌组织进行急性定点损伤研究。在 B 超声像图的监控下,把焦域移至靶区中央,随即启动 HIFU 治疗系统。通过其回声强度变化确定 HIFU 定点辐射瘤组织后损伤的范围和准确性,经与照射后瘤组织肉眼观察对病理对照,结果表明在 B 超准确引导和实时疗效监控下,HIFU 能准确定位乳腺癌组织,有效破坏焦域内癌细胞,对周围组织较安全,13 例带有皮肤的癌组织块,仅 5 例发生皮肤损伤,而其中 3 例原有皮肤桔皮样变,推测皮肤原有病理改变可能是皮肤容易受损的重要原因之一。上述研究为 HIFU 技术在临床上的安全应用奠定了一定实验基础,初步展示了 HIFU 在乳腺癌保留乳房治疗中临床前景。但目前临床治疗乳腺癌还不成熟,距离全面临床应用尚有一定距离。还需开展大量基础实验及临床研究,包括 HIFU 生物效应、物理治疗剂量与疗效关系、安全监测技术、无创测温技术、精密成像定位技术等,使 HIFU 无创治疗乳腺癌的理论和技术的更趋完善。

2. 靶向治疗乳腺癌 (Targeting therapy)

肿瘤靶向治疗是指应用亲肿瘤的特异性载体与高效杀伤肿瘤细胞的活性物质(弹头)相联接^[29],将其选择性送到肿瘤部位而发挥作用,德国科学家 Paul Ehrlich 形象称之为“生物导弹”。定向、特异性杀伤肿瘤细胞、而不损伤周围组织,符合乳腺癌无创治疗原则。由 Kohler 和 Milstein 发展现已逐渐成熟的杂交瘤技术使单克隆抗体介导的向肿瘤组织定向运送显像或治疗药物成为可能。有关单抗与核素、导向药物、毒素、酶及生长因子等效应剂偶联,并用于动物肿瘤模型及临床试验的报道屡见不鲜^[30]。乳腺癌导向治疗实验研究主要利用乳腺癌细胞系或乳腺癌动物模型,在体外或体内进行实验治疗和研究。目前研究显示用于靶向治疗的乳腺癌抗原(靶向分子)包括:Le^y、EGF-R(表皮生长因子受体)、P^{145HER2}(与 EGFR 高度同源)、FAP- α (胞外基质抗原)、粘附分子以及乳腺肿瘤细胞过度表达的各种癌基因产物^[31]。Karoly^[32]等报告 50% 的乳腺癌患者具黄体释放激素结合蛋白受体(LH-RH),采用人乳腺癌裸鼠移植模型通过 McAb 与毒素重组产物 AN-207 对 LH-RH 表达的荷瘤裸鼠乳腺癌细胞作用,肿瘤抑制率达 89%,凋亡指数增加,动物各组织脏器未发

现毒性病理学变化。吕焕章^[33]采用前体药物酶导向治疗^[34],探讨 CD/5-FC 体系对人乳癌的实验治疗作用,结果显示:CD 基因在转基因的肿瘤细胞表达后,可以将正常细胞毒性较低的前体药物 5-FC 转化为抗癌药物 5-FU,从而阻断代谢途径,抑制 DNA 合成,导致肿瘤细胞死亡。

乳腺癌靶向治疗是乳腺癌治疗的前沿课题。但迄今为止,距达到“在足够的抗体携带效应剂到达肿瘤部位并持续发挥抗肿瘤作用而对正常组织无毒副作用”这一目标仍有距离。存在着:(1)抗体靶向特异生低、不易穿透机体屏障、稳定性差;(2)肿瘤抗原异质性、分布多变性;(3)由于毒性弹头非特异性结合以及解离导致血液及内脏器官损害和鼠源性蛋白引起人抗鼠抗体产生的毒副作用。此外,全身伽玛刀也是一种无创治疗乳腺癌手段,但其治疗野小,设备昂贵,尚未普及。

参 考 文 献

- 1 Bruce DM, Smith M, Walker CB, et al. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg*, 1999, 178 (3): 234-4.
- 2 Ghosh S, Mann C, Khan K, et al. Laparoscopic management of ectopic pregnancy. *Semin Laparosc Surg*, 1999, 6(2): 68-72.
- 3 Krucylak PE. Intraoperative considerations during minimal-access cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 11(2): 116-24.
- 4 Heimbach JK, Biffi WL, Mitchell EL, et al. Breast conservation therapy in affiliated county, university, and private hospitals. *Am J Surg*, 1999, 178 (6): 466-9.
- 5 Poulsen B, Gravensten HP, Beckman J, et al. A comparative study of post-operative psychosocial function in women with primary operable breast cancer randomised to breast conservation therapy or mastectomy. *Eur J Surg Oncol*, 1997, 24(4): 327-34.
- 6 Chetty U, Jack W, Prescott RJ, et al. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. *Br J Surg*, 2000, 87(2): 163-9.
- 7 Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, et al. Association of infiltrating lobule carcinoma with positive surgical margins after breast conservation therapy. *Am Surg*, 2000, 231(6): 877-82.
- 8 Dibiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influences outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*, 1998, 82(11): 2212-20.
- 9 Klimberg VS, Harms S, Korourian S, et al. Assessing margin status. *Surg Oncol*, 1999, 8(2): 77-84.
- 10 Thomas S, Grefz S. Breast reconstruction. *RN*, 2000, 63(4): 45-7.
- 11 Bunnett GR. Improved aesthetic results after transection of it's a numeral insertion. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(7): 26-30.
- 12 Kollias J, Gill PG, Chatterton B, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeons, pathologists, nuclear physicians and radiologists in Australia and New Zealand. *Aust N Z J Surg*, 2000, 70(2): 132-6.
- 13 Cox CE, Penda S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*, 1998, 227 (5): 654.
- 14 Csencik G, Boross G, Baltas N, et al. Value of axillary sentinel node status in breast cancer. *World J Surg*, 2000, 24(3): 341-4.
- 15 Turner RP, Ollila DW, Kraane D1. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*, 1997, 226 (3): 271.
- 16 左文述, 徐志法, 刘奇. 现代乳腺肿瘤学. 第一版, 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 254.
- 17 Kramer BA, Arthur DW, Ulin K, et al. Cosmetic outcome in patients receiving an interstitial implant as part of breast conservation therapy. *Radiology*, 1999, 213(1): 61-6.
- 18 Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast R Reconstr Surg*, 1999, 104(2): 409-20.
- 19 Kuriyama S, Mito A, Tsujinoue H, et al. Electro can radicate established colorectal carcinoma and leaves a systemic protective memory in mice. *Int J Oncol*, 2000, 16(5): 978-95.
- 20 Serna G, Stabuc B, Cemazar M, et al. Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 863-7.
- 21 Horikoshi T, Naganuma H, Ohashi Y, et al. Enhancing effect of electric stimulation on cytotoxicity of anticancer agents rat and human glioma cells. *Brain Res Bull*, 2000, 51(5): 371-8.
- 22 Serna G, Kranjc S, Cemazar M, et al. Improvement of combined modality therapy with cisplatin and radiation using electroporation of tumors. *Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(4): 1037-41.
- 23 Young Fadok TM, Smith CD, Sarr MG, et al. Laparoscopic minil access surgery: where are we now? where are we going? *Gastroenterology*, 2000, 118(2 suppl): S148-65.
- 24 邹强, 郭榆江, 顾斐等. 纤维乳管镜的临床应用. *中国医学影像技术*, 2000, 16(1): 50-52.
- 25 Aoyag H, Sato N, Tino Y, et al. Possibility of local control of breast cancer by microwave tissue coagulator. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, 21: 2282-5.
- 26 Boerlage HP, Thruoff S, Debruyne FM, et al. Transrectal High-intensity focused ultrasound using the ablatetherm device in the treatment of localized prostate carcinoma. *Urology*, 1999, 54(2): 273-7.
- 27 刘长安, 吴传新, 白晋等. 高强度聚焦超声对兔乳腺肿瘤急性损伤的研究. *中华超声影像学杂志*, 2000, 9(2): 120-122.
- 28 刘长安, 白晋, 任焯, 等. 高强度聚焦超声对人乳腺癌组织定位损伤的初步观察. *中华超声影像学杂志*, 1998, 7(4): 239-241.
- 29 Chester KA, Mayet A, Bhatia J, et al. Recombinant anti-carcinoembryonic antigen antibodies for targeting cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, suppl: S8-12.
- 30 Tsunoda S, Ohizumi I, Matsui J, et al. Specific binding of TES-23 antibody to tumor vascular endothelium in mice, rats and human cancer tissue: a novel drug carrier for cancer targeting therapy. *Br J Cancer*, 1999, 81 (7): 1155-61.
- 31 Dubowchik GM, Walker MA. Receptor-mediated and enzyme-dependent targeting of cytotoxic anticancer drugs. *Pharmacol Ther*, 1999, 83(2): 67-

123.

- 32 Karoly Andrew V, Attila N, Effective treatment of advanced estrogen-independent MXT Mouse mammary cancers with targeted cytotoxic LH-RH analogs. Breast Cancer Res Treat, 1999, 56: 267-276.

- 33 万莉, 李政, 顾斌, 等. CD/S-FC 体系对人乳腺癌基因治疗作

用的实验研究. 中国肿瘤临床, 1999, 26(12): 908-910.

- 34 Napier ME, Sharma SK, Springer GJ, et al. Antibody-directed enzyme prodrug therapy; efficacy and mechanism of action in colorectal carcinoma. Clin Cancer Res, 2000, 6(13): 765-72.