

· 临床研究 ·

乳腺癌保留乳房治疗远期疗效的研究

王永胜 孙敏 刘岩松 周正波 李永清 王磊 刘雁冰 李济宇 赵桐 陈鹏

【摘要】 目的 探讨临床 I、II 期乳腺癌选择性行乳腺癌保留乳房治疗(BCT)的远期生存、同侧乳腺复发(IBR)、美容效果及其相关因素。**方法** 对 1985 年 10 月至 2000 年 12 月收治的 270 例 I、II 期乳腺癌患者进行 BCT 远期疗效的临床研究。乳腺癌保乳手术先后采用乳腺象限/区段切除术及肿瘤扩大切除术,联合全腋窝淋巴结清扫术。术后放射治疗先后采用⁶⁰Co 及加速器全乳放射治疗及瘤床缩野照射。**结果** 在 10 年的中位随访时间内,270 例 BCT 患者 10 年总生存率 83.7%、IBR 8.5%、远处转移率 23.7%。患者年龄、肿瘤大小、病理组织学类型、腋窝淋巴结转移状况等临床病理因素对 BCT 后 IBR 无显著性影响(均 $P > 0.05$),切缘阳性、术后未行全乳照射的患者 IBR 显著升高(均 $P = 0.000$)。在确保切缘阴性的前提下,不同切除范围的手术方式对 IBR 无显著性影响($P = 0.799$),但切除范围较大的区段/象限切除术对 BCT 后乳房美容效果有显著不良影响(优秀 $P = 0.043$,优秀 + 良好 $P = 0.005$)。**结论** ①临床 I、II 期乳腺癌选择性行 BCT 有较高的远期疗效、较好的美容效果和较低的 IBR,可以安全地替代乳房切除性手术。②确保切缘阴性及接受术后全乳放射治疗仍是现阶段乳腺癌 BCT 的金标准。③在确保切缘阴性的前提下,切除范围较小的肿瘤扩大切除术有较好的美容效果和相同的治疗效果。

【关键词】 乳腺癌;保留乳房治疗;同侧乳腺复发;美容效果

【中图法分类号】 R373.9 **【文献标识码】** A

Long-term results of breast conserving therapy for breast cancer WANG Yong-sheng, SUN Min, LIU Yan-song, ZHOU Zheng-bo, LI Yong-qing, WANG Lei, LIU Yan-bing, LI Ji-yu, ZHAO Tong, CHEN Peng. Breast Center, Shandong Cancer Hospital & Institute, Jinan 250117, China

【Abstract】 Objective To evaluate the long-term survival, ipsilateral breast recurrence (IBR) and cosmetic results of breast conservative therapy (BCT) for stage I and II breast cancer. **Method** From Oct. 1985 to Dec. 2000, BCT were performed in 270 patients with stage I and II breast cancer. Breast conserving surgery included quadrantectomy, sector resection, and lumpectomy, combined with whole axillary lymph node dissection. ⁶⁰Co and accelerator were used for whole breast and booster irradiations.

Results Median follow up of 10 years showed the 10-year overall survival, IBR, and distant metastasis rates were 83.7%, 8.5%, and 23.7%, respectively in the 270 patients. While patient age, tumor size, histopathological type, and axillary node status had no relationship with IBR ($P > 0.05$ for all), IBR was significantly high in patients with positive margin and without postoperative whole breast radiation ($P = 0.000$). Under the circumstance of assured clear margins, there was no difference of IBR between quadrantectomy/sector resection and lumpectomy ($P = 0.799$), but the former had poor cosmetic results ($P < 0.05$). **Conclusions** ① BCT has the effect of high rate of long-term survival, low rate of IBR and good cosmetic results, and can safely replace mastectomy for patients with stage I and II breast cancer; ② Clear margin and whole breast irradiation are still gold standard for BCT at the moment; ③ Lumpectomy has better cosmetic results and same curative effect compared to quadrantectomy/sector resection.

【Key words】 Breast cancer; Breast conserving therapy; Ipsilateral breast recurrence; Cosmetic results

乳腺癌保留乳房治疗(breast conserving therapy, BCT)包括保留乳房手术(breast conserving surgery, BCS)和放射治疗,在欧美国家已成为临床早期乳腺癌的规范治疗。多项研究认为 BCT 与改良根治术具有相同的疗效^[1,2]。山东省肿瘤医院于1985年10月在国内开展 BCT^[3,4],至2000年12月共行270例,通过分析上述患者中位随访10年的资料,探讨中国女性乳腺癌患者 BCT 的远期生存,同侧乳腺复发(ipsilateral breast recurrence, IBR),美容效果及其相关因素。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1987年以前按国际抗癌联盟(UICC)制定的乳腺癌 TNM 分期标准,1988年以后按美国癌症研究委员会(AJCC)及 UICC 制定的乳腺癌 TNM 分期标准选择临床 I、II 期($T_{1-2}N_{0-1}M_0$)女性乳腺癌患者作为治疗对象。原发肿瘤单发、最大径 ≤ 4.0 cm(适当考虑肿瘤/乳房体积的比率),腋窝淋巴结无肿大或仅有孤立、直径 ≤ 1.0 cm 的肿大淋巴结,肿瘤距乳晕 ≥ 2.0 cm,患者年龄不限。入选病例均有较强烈的保留乳房要求,具备接受全程治疗及终身随诊的条件。

1.2 治疗方案

1.2.1 乳房手术:①切除范围 早期主要采用切除范围较大的象限切除和区段切除,后期主要采用肿瘤扩大切除。②切口 乳房切口位于肿瘤表面,乳房上半部分肿瘤沿皮纹采用弧形或横行切口,乳房下半部分肿瘤采用弧形或放射状切口。1994年以前适当切除肿瘤表面的皮肤,其后除非常表浅的肿瘤外,不再切除皮肤,

并保留适当厚度的皮下脂肪。③手术残腔处理 手术残腔应彻底止血。1994年以前,手术残腔的处理方式为:以肠线或丝线严密缝合残腔,不放置引流。1995年以后,为保持两侧乳房对称和美观,手术残腔的处理方式改为:用血清和纤维素充填手术残腔,不缝合残腔,不行残腔引流;术中于残腔四壁及基底放置银夹以指导术后放射治疗野的设计。

1.2.2 再次切除:①再次切除指征 组织学切缘阳性或不详;广泛的导管内癌成分(EIC)阳性或浸润性小叶癌切缘局灶阳性。②再次切除技术 对活检术后1~2周,手术残腔尚未形成疤痕,难以整块切除的患者,应将手术残腔的每个壁单独切除送检;对首次切除时已用缝线标记方位的患者,再次切除时仅需切除受累的残腔壁;对首次切除至再次手术时间较长的患者,应整块切除残腔。

1.2.3 腋窝淋巴结处理:①切口方式 1994年以前,如果原发肿瘤位于乳房外上象限,则将乳房切口向外上延长,走行于胸大肌表面的腋前线处;如果肿瘤位于乳房其他象限,则单独取腋下皮纹方向的横弧形切口,其高度位于腋毛下方,前止于胸大肌外侧缘,后止于背阔肌前缘。1995年以后,除位于乳尾部原发肿瘤外,均于腋窝另行弧形切口。②清扫范围 腋窝淋巴结清扫术的范围为全腋窝淋巴结清扫,术中对胸前神经的内、外侧支,胸长、胸背神经及肩胛下血管仔细解剖,予以保留。

1.2.4 放射治疗:术后行乳腺切线照射45~50 Gy,术区局部补充15 Gy。腋窝淋巴结阳性患者给予区域淋巴结照射。

1.2.5 全身治疗:肿瘤 ≤ 1 cm、腋窝淋巴结阴性患者不用化疗;肿瘤 > 1 cm均采用化疗,4例拒绝化疗。1989年以前均采用氟尿嘧啶类药物口服化疗,之后腋窝淋巴结阴性患者采用CMF方案,腋窝淋巴结有转移者采用CAF方案。ER和/或PR阳性者均采用三苯氧胺治疗3~5年。

1.3 随访

所有患者综合治疗后第1~3年每4个月复查1次,第4、5年每半年复查1次,以后每年复查1次或信访。复查项目包括血常规、肝肾功、胸片、钼靶片、双乳及腹部B超、骨扫描等。

1.4 统计学分析

统计生存率,远处转移率,分析复发与患者相关资料的关系,美容效果与切除组织量的关系。应用SAS分析软件进行总体分布的卡方检验,检验标准为 $P=0.01$ 。

2 结果

2.1 临床病理结果

本组270例患者年龄26~79岁,中位年龄45岁。乳房原发肿瘤大小: T_0 癌7例,原发肿瘤直径0.1~2.0 cm 96例,2.1~3.0 cm 85例,3.1~4.0 cm 82例。腋窝淋巴结阴性164例,1~3枚转移86例,4~9枚转移15例, ≥ 10 枚转移5例。病理

类型以浸润性导管癌为主,共 153 例,浸润性小叶癌36 例,腺癌 26 例,髓样癌 19 例,其他类型 36 例。

2.2 治疗情况

①乳房手术:肿瘤扩大切除术 194 例,区段切除术 60 例,象限切除术 16 例。
②再次切除:术中冰冻快速病理检查确定切缘状况 237 例,切缘阳性患者 42 例,均于术中再次扩大切除阳性切缘,直至切缘术中冰冻快速病理检查结果为阴性。切缘常规病理检查阳性患者 12 例,其中 7 例患者再次行阳性切缘扩大切除直至切缘阴性,5 例患者拒绝行再次扩大切除或乳腺切除,行常规放射治疗。该 5 例患者中有 3 例术后病理切缘查到癌细胞(因 1991 年以前,术中快速病理并未广泛应用),有 2 例术中冰冻快速病理切缘标本检查未查到癌细胞,术后病理标本查到癌细胞。
③放射治疗:单纯采用⁶⁰Co 放射治疗者 45 例,采用加速器放射治疗者 221 例,上述患者均接受缩野照射。拒绝放射治疗者 4 例。

2.3 美容效果

根据美国外科学会、放射学会、病理学会及外科肿瘤学会联合制定的标准^[5]评价保乳治疗后美容效果。在行肿瘤扩大切除术的 194 例患者中,有 178 例美容效果为优秀(91.8%),190 例为优秀 + 良好(97.9%);在行区段/象限切除术的 76 例患者中,有 61 例美容效果为优秀(80.3%),68 例为优秀 + 良好(89.5%)。本研究结果显示,乳腺原发肿瘤扩大切除术患者的美容效果显著优于区段/象限切除术者(表 1)。

表 1 原发肿瘤不同切除方式的美容效果

美容效果	手术方式		P 值
	肿瘤扩大切除术	区段/象限切除术	
优秀例数(%)	178(91.8)	61(80.3)	0.043
优秀 + 良好例数(%)	190(97.9)	68(89.5)	0.005

2.4 生存结果

截至 2006 年 12 月,本组随访时间 72 ~ 254 个月,中位随访时间 126 个月。失访 7 例,失访前均无病生存,其中 5 例随访期超过 10 年,归入无复发转移长期生存的病例;其余 2 例随访未满 10 年,归入死亡病例。270 例患者中 226 例存活,10 年总生存率 83.7%。10 年 IBR 23 例,复发率为 8.5%,其中 14 例为单纯 IBR,12 例行乳腺单切术,2 例再次行 BCT;10 例长期无病生存,4 例 2 ~ 4 年内发生远处转移。64 例患者术后出现远处转移,转移率 23.7%。

2.5 临床病理因素与 IBR 的关系

本组患者的临床病理因素,包括患者的年龄、肿瘤大小、病理类型及腋窝淋巴结状况对 IBR 均无显著性影响(均 $P > 0.05$,表 2)。

2.6 治疗因素与 IBR 的关系

原发肿瘤切除范围、切缘状况及术后放射治疗与术后 IBR 的结果见表 3。综合分析,与乳腺癌 BCT 后 IBR 相关的治疗因素包括切缘状况和术后放射治疗,切缘阳性及未行术后放射治疗的患者同侧乳房的复发几率显著升高。只要确保切缘阴性,适当缩小原发肿瘤的切除范围,即由区段/象限切除缩小到距肿瘤 1 ~ 2 cm 的肿瘤扩大切除术,对 BCT 后 IBR 率无显著性影响。

表 2 临床病理因素与 IBR 的关系

临床病理因素		n	复发例数(%)	P 值
年龄	<40 岁	122	11(9.0)	0.790
	≥40 岁	148	12(8.1)	
肿瘤大小	0.1 ~ 2.0 cm	103	8(7.8)	0.885
	2.1 ~ 3.0 cm	85	7(8.2)	
	3.1 ~ 4.0 cm	82	8(9.8)	
淋巴结	(-)	164	13(7.9)	0.788
	1 ~ 3 (+)	86	8(9.3)	
	4 ~ 9 (+)	15	2(13.3)	
	≥10 (+)	5	0(0.0)	
病理类型	浸润性导管癌	153	14(9.2)	0.985
	浸润性小叶癌	36	3(8.3)	
	腺癌	26	2(7.7)	
	髓样癌	19	1(5.3)	
	其他	36	3(8.3)	

表 3 治疗因素与 IBR 的关系

治疗因素		n	复发例数(%)	P 值(χ^2)
切除范围	扩大切除	194	16(8.2)	0.799(0.065)
	区段/象限切除	76	7(9.7)	
切缘	阳性	5	3(60.0)	0.000(17.326)
	阴性	265	20(7.5)	
术后放射治疗	否	4	3(75.0)	0.000(23.924)
	⁶⁰ Co	45	5(11.1)	
	加速器	221	15(6.8)	

3 讨论

乳腺癌是一种全身性疾病,单纯局部手术并不能达到治愈乳腺癌的目的,这些观点逐渐为临床医师所接受。乳腺钼靶的应用及普及,使临床上小体积乳腺癌的患者数增加。放射治疗技术的发展,使亚临床微小病灶的控制率增加。以上认

识及技术的发展为乳腺癌 BCT 的产生提供了客观基础。而随着医学模式的转变,患者越来越多地参与到治疗中,患者保留乳房的要求也越来越多,并得到更多重视。

BCT 的目的在于:①获得与乳腺癌根治术相同的生存率;②保留的乳房具有一定的美容效果,提高生存质量;③术后复发率与乳房切除手术相似。在欧美国家 BCT 已成为临床早期乳腺癌的规范治疗,多项研究认为 BCT 与改良根治术具有相同的疗效^[1,2]。国内孙敏等自 1985 年开展了乳腺癌 BCT 的临床研究,初步和中期研究结果表明,选择部分 I、II 期乳腺癌病例行保留乳房治疗是可行的^[3,4]。

本次病例总结分析山东省肿瘤医院乳腺癌 BCT 的远期疗效,纳入 1985 年 10 月至 2000 年 12 月收治的 270 例 BCT 患者。中位随访 10 年,10 年总生存率 83.7%、IBR 率 8.5%、远处转移率 23.7%,再次表明临床 I、II 期乳腺癌病例选择性行 BCT 治疗是切实可行的。

3.1 乳腺癌 BCT 指征

本研究初期 BCT 的指征较为严格。1987 年以前按国际抗癌联盟(UICC)制定的乳腺癌 TNM 分期标准,1988 年以后按 AJCC/UICC 乳腺癌 TNM 分期标准选择临床 I、II 期($T_{1-2}N_{0-1}M_0$)女性乳腺癌患者作为治疗对象。原发肿瘤单发、最大径 ≤ 4.0 cm(适当考虑肿瘤/乳房体积的比率),腋窝淋巴结无肿大或仅有孤立、直径 ≤ 1.0 cm 的肿大淋巴结,肿瘤距乳晕 ≥ 2.0 cm,患者年龄不限。随着研究的深入和国际上 BCT 治疗的进展,乳腺癌 BCT 的指征逐渐放宽,目前基本采用 1998 年美国外科学会、放射学会和病理学会联合制定的 BCT 治疗入选标准^[5,6]。

3.2 BCT 外科技术

本研究早期主要采用切除范围较大的象限切除和区段切除,后期采用肿瘤扩大切除术、乳房缺损区较大者采用背阔肌肌瓣 I 期乳房重建术。

一般情况下,肿瘤扩大切除的切口应位于肿瘤表面。在乳腺的上半部分采用弧形或横行切口,下半部分可选用弧形或放射状切口。保留皮下脂肪对于保持乳房的外形很重要。为达到美容效果应用血清和纤维填充残腔,避免残腔引流,切口应行皮内缝合。

必须完全切除肿瘤,且行组织学检查(如快速病理和术中印片细胞学检查)确定切缘情况。理想的切除乳腺组织的范围尚不确定,一般认为切除肉眼可见的 1.0~2.0 cm 正常乳腺组织可使 95% 的切缘阴性;浸润性导管癌伴有 EIC 及浸润性小叶癌,切除范围应扩大^[6,7]。

有以下情况需进行再次切除:切缘组织学检查阳性或不详;切缘局灶阳性患者是否需要再次切除尚不清楚,但原发肿瘤 EIC 阳性或为浸润性小叶癌时需行再次切除。再次切除标本中发现肿瘤并不是 BCT 的禁忌症^[7]。

本组有 237 例患者术中行冰冻快速病理确定切缘状况,切缘阳性者 42 例(17.7%),均于术中再次行扩大切除阳性切缘直至术中切缘冰冻检查结果阴性;

切缘常规病理检查阳性患者 12 例,其中 7 例患者再次行阳性切缘扩大切除直至切缘阴性,5 例患者拒绝行再次扩大切除或乳腺切除。在术前 B 超定位确定切除范围的 40 例患者中,3 例术中冰冻快速病理检查证实切缘阳性,切缘阳性率仅 7.5%,表明术前 B 超定位确定切除范围可显著降低 BCS 的切缘阳性率,减少切缘再次扩大切除的机会,缩短手术时间。

3.3 BCT 美容效果

BCT 的主要目的之一是保留具有可接受的美容效果的乳房。以目前的治疗技术,在不降低局部控制率的前提下,绝大部分患者可获得满意的美容效果。

影响乳房美容效果最为重要的因素为乳腺组织的切除量^[8]。本研究行肿瘤扩大切除术 194 例患者中乳房美容效果评价为:优秀 91.8%、优秀+良好 97.9%,显著优于区段/象限切除术的 80.3% 和 89.5% (均 $P < 0.05$),说明乳腺原发肿瘤扩大切除术患者的美容效果显著优于区段/象限切除术者。

影响美容效果的因素还包括患者乳房大小、肿瘤所在的象限、肿瘤的大小、深度等因素,在施行 BCT 时应综合考虑^[6]。对于切除范围较大的患者采用背阔肌肌瓣填充缺损区可以提高美容效果。

3.4 BCT 术后放射治疗

早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)的荟萃分析表明,放射治疗可使 BCT 后 5 年 IBR 降低 19%,15 年乳腺癌相关死亡风险降低 5.4%^[9]。本组患者术后 45 例接受⁶⁰Co 全乳放射治疗,221 例接受加速器全乳放射治疗,上述所有患者均给予缩野照射,其 IBR 率分别为 11.1% 和 6.8%,显著低于 4 例未行术后放射治疗的 75.0%,差异有统计学意义($P = 0.000$)。本研究结果表明 BCT 术后放射治疗可显著降低同侧乳房的复发率。

3.5 BCT 后 IBR

3.5.1 临床病理因素 目前的资料支持年龄为一预后因素,年轻患者预后差与局部治疗方式无关,不应影响治疗方案的选择^[6]。将本组 270 例患者按 < 40 岁和 ≥ 40 岁分为 2 组,两组患者 IBR 率分别为 9.0% 和 8.1%,差异无统计学意义($P = 0.790$),说明年龄并不是乳腺癌 BCT 的不良预后因素。

只要保证切缘阴性,原发肿瘤大小、病理组织学类型与 BCT 后同侧乳房的复发率无关^[10]。按原发肿瘤直径 0.1~2.0 cm、2.1~3.0 cm 和 > 3.0 cm 将本组患者分为 3 组,其同侧乳腺局部复发率分别为 7.8%、8.2% 和 9.8%。虽然随着原发肿瘤的增大,IBR 率有增加趋势,但无统计学意义($P = 0.885$)。270 例患者中浸润性导管癌、浸润性小叶癌、腺癌、髓样癌及其他类型癌的同侧乳腺局部复发率分别为 9.2%、8.3%、7.7%、5.3%、和 8.3%,差异亦无统计学意义($P = 0.985$)。

腋窝淋巴结转移状况亦对 BCT 后同侧乳房的复发率无显著性影响^[10]。本组患者中腋窝淋巴结阴性、1~3 枚阳性、4~9 枚阳性及 10 枚以上阳性者同侧乳

腺局部复发率分别为 7.9%、9.3%、13.3% 和 0%, 差异无统计学意义 ($P = 0.788$)。

3.5.2 治疗因素

目前,镜下切缘状况是选择 BCT 的主要因素^[7]。本研究中切缘阳性患者 5 例,其 IBR 复发率为 60.0%,显著高于 265 例切缘阴性的 7.5% ($P = 0.000$),表明切缘阳性是乳腺癌 BCT 后 IBR 的高危因素。

切除范围与局部复发率有明确的关系,乳房切除的最佳范围仍未统一,北美倾向于范围较小的肿瘤扩大切除术(lumpectomy);而扩大范围的象限切除术在欧洲更为普遍。本组肿瘤扩大切除术和区段/象限切除术患者 IBR 率分别为 8.2% 和 9.7%,差异无统计学意义 ($P = 0.799$),表明只要确保切缘阴性,切除范围对 BCT 后同侧乳房的复发率无显著性影响。

总之,本研究结果显示,临床 I、II 期乳腺癌选择性行 BCT 有较好的远期疗效和较低的 IBR 率,可安全地替代乳房切除性手术。患者的年龄、原发肿瘤大小、病理组织学类型及腋窝淋巴结状况等临床病理因素对 BCT 后 IBR 无显著性影响,切缘状况、术后放射治疗对 BCT 后 IBR 有显著性影响,切缘阳性、术后未行全乳照射的患者 IBR 率显著升高。因此,确保切缘阴性及接受术后全乳放射治疗仍是现阶段乳腺癌 BCT 的金标准。在确保切缘阴性的前提下,不同切除范围的手术方式对 IBR 无显著性影响,但切除范围较大的区段/象限切除术对 BCT 后乳房美容效果有显著不良影响。

参考文献

- [1] Veronesi U, Cascinelli N, Mariana L, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347:1227.
- [2] Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347:1233.
- [3] 孙敏, 魏守杰, 衣龙海, 等. 乳腺癌保留乳房治疗的探索. *中国肿瘤临床*, 1994, 21: 607.
- [4] 孙敏, 魏守杰, 衣龙海, 等. 乳腺癌保留乳房治疗的临床探讨. *中华外科杂志*, 1995, 33:606.
- [5] American College of Radiology, American College of Surgeons, College of American Pathologists, and the Society of Surgical Oncology. Standards for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 1998, 48: 83.
- [6] Morrow M, Harris J R. Local management of invasive cancer: breast// Harris JR, Lippman ME, Morrow M, *et al.* *Disease of the breast*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:719 - 744.
- [7] Holland R, Connolly J, Gelman R, *et al.* The Presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlated with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol*, 1990, 8:113.
- [8] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, *et al.* Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg*, 1994, 18:70.
- [9] Clarke M, Collins R, Darby S, *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 366:2087.
- [10] Voogd A C, Nielsen M, Peterse J, *et al.* Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials on 1993 patients. *Eur J Cancer*, 2001, 19:1688.

(收稿日期:2007-04-09)

(本文编辑:罗承丽)