

· 临床研究 ·

早期乳腺癌保乳治疗的临床研究(附 86 例报告)

施俊义 胡薇 盛媛 李莉 方国恩

【摘要】 目的 观察早期乳腺癌保乳治疗效果,探讨乳腺癌保乳治疗的禁忌证及技术要求。**方法** 回顾性分析 1995 ~ 2002 年行保乳治疗的 86 例 I、II_A 期早期乳腺癌的临床特点及疗效。**结果** 保乳治疗手术的并发症为 8.14%。术后乳房外形效果良好为 59.3%,局部再发率为 6.15%,3 年和 5 年总生存率分别为 95.38% 和 92.31%。**结论** 选择早期乳腺癌中部分病例积极推行保乳治疗不影响总生存率,手术并发症少,局部复发率低,在生理和心理上均改善了患者的生存质量;但残乳再发癌的发病机理及预防有待进一步研究。

【关键词】 乳腺癌;保乳治疗;禁忌证;局部复发

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Breast-conserving therapy of early breast cancer: report of 86 cases SHI Jun-yi, HU Wei, SHEN Yuan, LI Li, FANG Guo-en. Department of Thyroid and Breast, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of breast-conserving therapy for early breast cancer and explore the contraindications and technical requirement. **Methods** The clinical features and therapeutic effects of 86 patients with stage I and IIa early breast cancer treated with breast conserving surgery during 1995 – 2002 were retrospective analyzed. **Results** The operative complication of breast-conserving therapy was 8.14%. The follow-up results indicated that 6.15% of the patients suffered from local recurrence, the 3 and 5 year survival rates were 95.38% and 92.31%, respectively, and 59.3% of the patients obtained good cosmetic result after operation. **Conclusions** Breast conserving therapy for patients with early stage breast cancer does not affect the overall survival rate, has less complications, low local recurrence rate, and can improve the life quality of patients psychologically and physiologically. The mechanism of recurrence and prevention of breast cancer need further study.

【Key words】 Breast carcinoma; Breast-conserving therapy; Contraindication; Local recurrence

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一。我国乳腺癌的发病率以每年 2% ~ 3% 的速度增长。自 Halsted 创立乳腺癌标准根治性手术近百年来,随着临床

基础研究对乳腺癌生物学行为认识的加深,学者们发现乳腺癌是全身性疾病。淋巴结对肿瘤的扩散并无防御功能,扩大手术切除范围并不能提高疗效。乳腺癌的外科治疗方法也经历了由小范围到大范围,再由大范围到小范围的演变过程。上海长海医院自 1995 ~ 2002 年对早期乳腺癌行保乳治疗 86 例。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1995 ~ 2002 年初收治 86 例女性早期乳腺癌患者行保乳手术,中位年龄 42 岁(25 ~ 68 岁),肿瘤直径 0.5 ~ 3.0 cm,均为单发病灶,肿瘤边缘距乳头均 ≥ 1.0 cm。病灶位于外上象限 46 例,外下象限 11 例,内上象限 24 例,内下象限 5 例。按照 TNM 分期,0 期 5 例,Ⅰ期 56 例,Ⅱ_A期 27 例。组织分型:浸润性导管癌 52 例,浸润性小叶癌 24 例,单纯癌 7 例,黏液腺癌 4 例,髓样癌 2 例,大汗腺癌 1 例,硬癌 1 例,分泌脂质癌 1 例(部分病例同时存在两种病理类型)。绝经前患者 54 例,绝经后患者 32 例。ER 和 PR 均 $< 20\%$ 18 例,HER-2(+ + +) 2 例(1996 年开展 HER-2 检测)。术后随访 14 ~ 144 个月。

1.2 手术方法

本组 17 例门诊活检病理证实,35 例术前经细针穿刺细胞学明确诊断,其余通过术中冰冻快速病理证实。手术方式包括:肿块局部切除 + 腋窝淋巴结清扫术 46 例,象限切除 + 腋窝淋巴结清扫术 35 例,肿块局部切除 5 例。

1.2.1 切口设计: 切口设计要求兼顾两方面,既要方便手术操作,又要获得满意形体效果。肿块居外上象限者,以乳头为中心做放射状切口,并延至胸大肌外后缘做清扫腋窝淋巴结切口;肿块居外下、内下、内上象限者做 2 个切口,在肿瘤表面取平行皮纹的弧形切口,并在腋窝处沿皮纹作横形或 S 形切口,长约 8 cm,前止于胸大肌外缘,后至背阔肌前缘。

1.2.2 手术范围: 术前行穿刺病理的做梭形切口切除穿刺针道。在肿瘤周围乳头侧,上、下、外侧,以及基底作缝线标记送检冰冻切片。术中切缘冰冻切片检查如阳性,则再扩大切除至切缘阴性为止,切缘距肿瘤边缘至少 1 cm。患侧腋窝淋巴结无肿大者,施行Ⅰ、Ⅱ级淋巴结清扫;有肿大者清扫全腋窝淋巴结。乳腺切缘缝合时适当整形,使乳房外形平整自然,乳头对称。乳腺残腔如对位不影响乳房外形,可适当缝合;否则不缝腺体组织,只缝合皮下及皮肤,局部不放置引流管。腋部清扫面置硅胶负压引流管接负压球,缝合皮肤后适当加压包扎。

1.3 术后综合治疗

12 例行后装放射治疗 15 Gy。其余无腋窝淋巴结转移的患者术后 2 周内采取放射治疗,放射治疗范围为患侧全乳,其中 29 例肿瘤位于内象限者加照内乳区,放射治疗结束予以 6 个周期的 CMF 或 CEF 化疗。有腋窝淋巴结转移者化疗

3 疗程后行全乳放射治疗,2 例腋窝淋巴结转移数 ≥ 4 枚加照射锁骨上下区、内乳区,每野 45~50 Gy/5 周,瘤床追加 10 Gy,放射治疗后继续 3 疗程化疗。绝经前激素受体阳性者给予口服三苯氧胺或法乐通治疗,连用 5 年,绝经后口服 2~3 年后转服芳香化酶抑制剂。

1.4 随访

随访项目包括有无局部复发、复发时间和处理情况,有无远处转移、发现时间和处理情况,死亡时间、死亡原因。随访方式主要为电话或信函、定期复查时的询问调查及上门随访。定期复查指术后 2 年内每 3 个月复查 1 次,以后每半年 1 次,复查项目包括体检,胸片,腹部、乳房和锁骨上淋巴结 B 超等,必要时行乳房 MRI 或可疑病灶活检。

2 结果

2.1 手术并发症

发生并发症 7 例(8.14%),包括:腋窝皮下积液 5 例,经抽吸加压包扎治愈;切口下血肿 1 例,经换药治愈;患侧上肢轻度肿胀 1 例,无明显功能障碍;无皮瓣缺血病例。

2.2 随访

长海医院自 1995 年初开始有计划地实施保乳手术,随访时间 14~144 个月。运用放射治疗联合中心(Joint Center for Radiation Therapy, JCRT)标准,术后 6 个月乳房外形效果优、良共 51 例(59.3%),一般 26 例,差 9 例。保乳患者随访率 75.58%(65/86),3 年和 5 年总生存率分别为 95.38%(62/65)、92.31%(60/65)。死亡病例生存时间为 16~58 个月,平均 31.6 个月。术后 58 个月死于风湿性心脏病、心衰 1 例,其余均为远处转移导致死亡。证实为局部复发的仅 4 例,局部复发率为 6.15%(4/65),至今均健在(表 1)。

表 1 保乳患者具体复发情况

患者	原发病理	再发时间	再发位置	再发病理	再发后治疗
1	小叶原位癌	3 年	切口边缘	浸润性导管癌	象限切除+腋窝淋巴结清扫
		6 年	切口边缘	浸润性小叶癌	全乳切除
2	导管内乳头	3 年	切口边缘	浸润性导管癌	保留皮肤乳头全乳腺切除
3	黏液性导管	8 年	切口 3 cm 外	浸润性导管癌	全乳切除
4	癌	6 年	切口边缘	黏液癌	全乳切除

3 讨论

美国女性乳腺癌发病率高达 100/10 万(1990 年后)。我国女性乳腺癌的发病率也逐年增高,如 1981~1997 年天津市乳腺癌发病率增加 39.7%^[1]。20 世纪 80 年代欧洲癌症的研究治疗协会对 10 801 例早期乳腺癌患者行随机保乳治疗和改良根

治手术分析,中位随访 13.4 年,两组生存率、远处转移率和局部复发率没有区别^[2]。保乳手术在美国开展较好:1985 年前保乳率为 23.9%;1985 年后为 34.6%^[3];1990 年后为 53.4%。国内保乳治疗中还存在很多争议,有待总结出保乳治疗方案,并上升为“保乳指南”,先在三级医院开展,进而在二级医院中推广实施,真正让乳腺癌的保乳治疗走向全社会,让中国早期乳腺癌患者得到更恰当的治疗。

本院 1995~2002 年乳腺癌的保乳率为 13.54% (86/635),开展保乳治疗工作中的体会如下。

3.1 保乳治疗的禁忌证

多项循证医学资料显示,保乳手术与改良根治手术相比,除局部复发机会略高外,无论是无病生存率还是总生存率差异均无统计学意义。其中,1995 年早期乳腺癌试验协作组 (EBCTCG) 报道了保乳手术加放射治疗与改良根治术的 meta 分析结果:两组 10 年病死率均为 22.9%;两组 10 年局部复发率分别为 5.9% 和 6.2%,差异无统计学意义^[4]。Veronesi 等^[5]报道一组 349 例根治术和 352 例保乳术 20 年长期随访结果,两组生存率相似。

这些循证医学资料大大地推动了保乳治疗在全球的实施。适应证也越放越宽,进而以禁忌证的把握为主旨,尤其关注患者本人的意愿。

绝对禁忌证:(1)患者拒绝保乳手术者;(2)乳腺钼靶摄片检查显示弥漫性可疑或癌性微钙化灶(沙砾样钙化);(3)病理检查发现广泛导管内成分;(4)病变广泛不可能通过单一切口的局部切除完成手术以达到阴性切缘且美容效果满意;(5)阳性病理切缘(多次切除后不能获得阴性切缘);(6)妊娠早、中期妇女;(7)既往做过乳腺或胸壁放射治疗;(8)有恶病质无法耐受手术者。

相对禁忌证:(1)活动性结缔组织病累及皮肤(尤其是硬皮病和狼疮);(2)肿瘤大于 5 cm^[6];(3)肿瘤位于乳头下;(4)无法进行放射治疗;(5)肿瘤与乳房大小的比例过小,保乳手术后不能达到预期的美容效果;(6)患者年龄不是主要因素,生理年龄及有无并存疾病更重要。

本院在 2002 年以前施行保乳手术的病例主要选择:临床 I~II_A原发性乳腺癌,单一病灶,肿瘤边缘距乳头 ≥ 1.0 cm,患者有强烈保乳要求,心态良好,有术后长期随访检查条件,无胶原性疾病史及胸部放射性治疗史,非妊娠期乳腺癌。2002 年以后又开展了对肿瘤 > 3 cm 的部分患者行新辅助化疗后的保乳治疗。

3.2 局部复发/“残乳再发癌”

保乳手术不影响远期生存效果使其具有可行性,但是困扰患者的局部复发问题始终给患者带来巨大精神压力。本院保乳术后局部再发前后病理一致的 2 例,再发时间均在 6 年以上,其中一例距离原切口较远(3 cm)。有 1 例局部再发 2 次,但是两次病理均与首次不同,再发时间以 3 年为期。还有 1 例再发时间亦为 3 年,病理类型再发前后亦不同。

分析保乳术后局部再发肿瘤可能存在两种情况:(1)局部复发,与首次手术后残留病灶直接相关;(2)“残乳再发癌”。再发肿瘤虽发生在保乳术后的乳房,但与初发病灶病理类型不同,不能以简单复发定性,特冠以新的名称。分析“残乳再发癌”的发生原因可能为:(1)乳腺癌中已分离出具有干细胞特性的细胞群^[7,8],肿瘤干细胞具有自我更新、多向分化能力,患侧残留的乳腺组织中残存的肿瘤干细胞具有向其他类型分化的能力;(2)相邻残留的正常乳腺组织经放化疗损伤后,染色体异常,基因功能失常,使细胞向恶性转化,残存乳腺再发癌^[9];(3)国外报道对侧乳腺患癌概率比正常乳腺增高 5 ~ 11 倍^[10],患侧残存乳房与对侧乳房共处一个易患肿瘤的高危体内环境中,所以再次新生肿瘤概率亦高。

保证切缘阴性和术后放射治疗是降低保乳手术局部复发的主要措施^[3]。保乳术后的局部复发与切缘状态有关,象限切除和局部广泛切除 5 年局部复发率分别为 4.7% 和 11.6%,10 年分别为 7.4% 和 18.6%^[11]。切缘阴性以快速冰冻病理检查为准,该方法敏感度 91%,特异度 100%。有研究表明,距肿瘤边缘 0.5 ~ 1.0 cm 切除腺体,切缘阳性率为 5%^[12]。也有学者认为灶性阳性切缘(即显微镜下有局灶性切缘阳性但不伴有广泛导管内癌结构的病例)也可选择性施行保乳手术,对这部分患者应考虑施行更高剂量的肿瘤床加强放射治疗;但放射治疗是否是“残乳再发癌”的帮凶不得而知,有待于进一步研究。

综上所述,本组 86 例早期乳腺癌(I、II_A期)保乳手术治疗并发症少,局部再发低,3 年和 5 年总生存率评估效果满意,其突出优点是:降低女性乳腺癌患者的乳房切除率。

总之,选择 I、II_A期乳腺癌中部分病例积极推行保乳手术治疗可取得改良根治的疗效,同时将损伤降至最低,主要是从生理上、心理上改善了患者的生存质量,值得在各级医院推广使用。对于“残乳再发癌”有待于加深认识寻找应对治疗措施。

参考文献

- [1] 陈可欣,何敏,董淑芬,等. 天津市女性乳腺癌发病率死亡率和生存率分析. 中华肿瘤杂志, 2002,24:573 - 575.
- [2] Joop A D, Adri C V, Lan S F, *et al.* Long-term result of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research treatment of cancer 10801 trial. *Am Surg Oncol*,2000,7:656 - 664.
- [3] Fisher B, Anderson S, Redmond C K, *et al.* Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995, 333:1456 - 1461.
- [4] Jacobson J A, Danforth D N, Cowan K H, *et al.* Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*,1995,332:907 - 911.
- [5] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani 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 - 1232.
- [6] Ruo Redda M G, Verna R, Guarneri A, *et al.* Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev*, 2002, 28:5 - 10.

- [7] Al Hajj M, Wicha M S, Benito Hernandez A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003,100: 3983 – 3988.
- [8] Kondo T, Setoguchi T, Tags T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101:781 – 786.
- [9] Goss P E, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998,16:338 – 347.
- [10] Janschek E, Kandioler Eckersberger D, Ludwig C, *et al.* Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 67:1 – 8.
- [11] Kunkler I, Williams L, Prescott R, *et al.* Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2004,96:1255 – 1257.
- [12] Newman L A, Kuerer H M. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol*, 2005,23:1685 – 1697.

(收稿日期:2007-04-16)

(本文编辑:谢竞)