

· 专家论坛 ·

乳腺癌外科临床实践的点滴思考： 乳房局部外科临床实践的方略

左文述 王磊

近 30 年来,在可手术乳腺癌的乳房局部治疗方式中,外科治疗的手术范围在明显缩小,保留乳房治疗已成为可手术乳腺癌的标准治疗模式之一。有关乳腺癌保留乳房治疗研究的循证医学资料繁多,最有代表性的随机分组研究主要包括米兰国家癌症研究院、美国 NSABP、欧洲癌症研究和治疗协作组(EORTC)、丹麦的 DBCG-82T 等。各研究组的结论一致,保留乳房治疗与根治性乳房切除术比较,两组的总生存率(OS)差异均无统计学意义。关于乳腺癌乳房切除与保留乳房的外科治疗研究结论已经毋须争议,指征也已经达成共识。但是,由于患者存在临床病理学、分子生物学及社会学等因素的个体化差异,不可能是一种治疗模式“统领天下”,乳腺癌外科治疗术式的多样化是乳腺外科发展的必然。

1 局部治疗术式选择的影响因素

影响可手术乳腺癌局部治疗方式选择的具体因素包括治疗后的美容效果、局部复发的危险性及患者对保留乳房的态度等。在为乳腺癌患者个体制定治疗策略时,我们立足点应是以人为本,以临床病理学与生物学表现为基础,合理的考虑社会经济学因素。在此基础上保留乳房手术替代根治性乳房切除术必须符合以下基本准则:(1)有患者对保留乳房要求和生活质量期望值评价的支持;(2)有获得与根治性乳房切除术相同的生存率的理论支持;(3)有确保术后复发率与根治性乳房切除术相似的临床病理学依据;(4)有使保留的乳房具有一定美学效果的临床技术支持。具体选择需要考虑如下因素。

1.1 肿瘤部位

保留乳房治疗的乳腺癌复发与明显肉眼肿瘤残留有关。日本 Morimoto 等^[1]报道 141 例浸润及非浸润癌的切除标本,排除以下情况:(1)肿瘤位于乳

晕下;(2)临床上有乳头和(或)乳晕不正常的表现。组织学检查发现肿瘤累及乳头和(或)乳晕者占 31% (44/141),其中在导管内生长者占 82% (36/44),浸润基质者占 7% (3/44),两者均受累者占 11% (5/44)。Laronga 等^[2]报道 326 例乳腺癌保留皮肤的乳房切除术,研究了其中 286 例乳房切除标本。结果显示,镜下有乳头乳晕累及者为 5.6% (16/286),乳头乳晕受累与肿瘤大小、核分级、组织学类型和受体表达状况无关,与肿瘤的部位(乳晕下或多中心病变与周围病变比较)、腋窝淋巴结转移状况有相关性。马榕等^[3]报道可手术乳腺癌肿瘤距乳头乳晕 < 2 cm 者,合并乳头乳晕浸润者约占 40%,非中央区病变受累率低。可见,对可手术乳腺癌患者欲行保留乳房治疗,选择肿瘤位于乳晕外 2 cm 以上的乳房周围病变为宜。从肿瘤外科治疗的角度出发,位于乳晕区域的肿瘤欲获肿瘤完整切除,需要切除乳头和乳晕。多数学者认为,从美学角度出发,这当属保留乳房治疗的禁忌证。但是, Margolese 等^[4]认为对乳房体积较大的病例,这种手术的美容效果仍可接受,且可通过假体或转移皮瓣重建进一步改善。虽然乳房切除后重建的乳房通常表现为较好的美容效果,但是有明显的感觉缺乏和正常韧性丧失,尤其在仰卧位时突出,且对侧乳房通常需通过手术缩小而获得双侧对称性。没有乳头的自然乳房也远优于重建的乳房。因此,对这类病例的手术治疗术式的选择应灵活掌握。

1.2 肿瘤的大小

目前的研究结果均显示,随肿瘤体积增大,乳腺癌保留乳房治疗的复发率呈上升趋势。同时,原发肿瘤体积过大难免与乳头乳晕接近,过大的肿瘤在外科治疗技术上也难以保证有良好的美容效果。因此,目前多数学者将保留乳房治疗的肿瘤最大径限在 ≤ 3 cm。在肿瘤临床触诊为 4 ~ 5 cm 者,肿瘤大小与乳房大小的比例为重要的因素。通常,乳房较小的病例,肿瘤易较早发现;大乳房且肿瘤位置较深时,较难早期诊断。这种病例尽管肿瘤较大,肿瘤、乳房比值较小时仍可保证进行足够的肿瘤周围组织切除。

1.3 腋窝淋巴结状况

就目前对影响乳腺癌预后因素研究的现状看,腋窝淋巴结的组织学转移状况是影响乳腺癌预后最客观、最具指导意义的因素。随着腋窝淋巴结转移数目的增加、转移水平的上升(Level I \rightarrow III)、淋巴结外浸润程度的上升,乳腺癌患者的预后呈线性下降,且多数研究的结论是,腋窝淋巴结转移状况是独立的预后因素。因此,在乳腺癌的治疗中,需取同侧一定数量的腋窝淋巴结行组织学检查予以评价腋窝淋巴结的状况。然而,限于可手术乳腺癌,只要对腋

窝淋巴结手术清除范围一致,无论腋窝淋巴结是否转移,转移程度如何,保留乳房与乳房切除治疗比较,局部区域复发率及远期生存率差异无统计学意义。

1.4 肿瘤病理学类型和组织学特点

乳腺癌病理类型与某些组织学特点具有重要的预后意义。预后好的病理类型包括黏液腺癌和髓样癌等。预后不良的组织学特点有:(1)肿瘤组织学分级高及肿瘤细胞核分化程度低;(2)组织学肿瘤侵犯淋巴管和血管或肿瘤周围组织淋巴管内有癌栓;(3)组织学检查有肿瘤坏死等。既往的研究提示,浸润性小叶癌行保留乳房治疗的局部复发率高,但目前的研究结论是,组织学类型与局部治疗方案的选择无关。惟一与局部治疗方法选择有关的光镜下组织学特点是浸润性导管癌伴广泛导管内癌成分(extensive intraductal component, EIC)。

EIC 是指同时存在的导管内癌成分占原发瘤块的 25% 以上,并且肉眼正常的肿瘤周围组织连续切片,导管内癌明显超出了肿瘤浸润的边缘。这一定义也包括原发性导管内癌伴局部浸润者。使用钼靶摄片的方法可以术前确定是否具有 EIC。有 EIC 组织学特征者,行肿瘤切除术后,切缘残留癌细胞的可能性大于无 EIC 组织学特征时,并且有无 EIC 组织学特征保留乳房手术后 5 年乳腺癌复发率分别为 20% 和 7%^[5-6]。EIC 作为乳腺癌局部复发预测指标的重要性受原发肿瘤切除范围影响,在切缘癌阴性时无明显意义。因此,对 EIC 阳性肿瘤,欲使局部复发降至最低水平,广泛切除肿瘤以获得切缘癌阴性是必要的(瘤床追加放射治疗也是一种补救手段)。在重复切除时,切缘癌仍阳性,则必须行乳房切除治疗。

1.5 年龄、乳房与体型等自然条件

年轻乳腺癌患者往往具有较差的病理学特征,例如淋巴管浸润、ER 阴性、EIC 和组织学Ⅲ级等。多数研究结论也显示年龄是乳腺癌的预后因素。但目前两项大型的乳腺癌保留乳房治疗研究,米兰癌症研究所和美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)的研究结果均显示,年轻患者保留乳房治疗后的复发率与全乳房切除术者相同。尽管如此,2007 年版的 NCCN 乳腺癌诊治指南仍将年龄 < 35 岁和携带 BRCA1/2 突变的女性患者列为乳腺癌保留乳房治疗的相对禁忌证。

过小而扁平的乳房,尤其是胸部瘦而缺少脂肪组织者,保留或切除乳房治疗后,除裸视效果的差别外,着衣后的美学意义不突出。过分肥胖且乳房很大的患者,由于放射治疗所致的乳房纤维化及回缩,美容效果也不尽理想;另一

方面,过大的乳房经肿瘤切除术后行放射治疗可致乳房水肿。长期的乳房水肿与淋巴管瘤的发生可能有一定的相关性。

1.6 社会-心理学因素

患者的意愿亦是治疗方式选择的重要因素。对于担心保留乳房而影响疗效的患者,保留乳房治疗的心理压力可能比乳房切除更影响其生活质量。这涉及到医师对每一例乳腺癌患者作出治疗计划前,是否让患者了解自己的病情及主动参与治疗计划的选择的问题。目前,西方国家的普遍做法是,乳腺癌治疗计划拟定的病例讨论会让患者参加,充分向患者介绍各种治疗方法的利弊后,让患者自己选择治疗方式。诸多因素,如患者逻辑思维方式、婚姻状况、家庭经济状况以及患者可接受的医疗条件等对患者选择首次治疗方法有重要影响。同时,患者的肖像、信仰、社会地位及家庭成员关系状况可能主导患者对治疗方式的选择。保留乳房治疗比乳房切除治疗需要更高的医疗条件;另一方面,保留乳房治疗比乳腺切除治疗所需费用高。因此,医者所处的医疗机构的医疗条件及患者的经济条件也是治疗方式选择应考虑的问题。这也是保留乳房治疗在中国应用较少的原因之一。

1.7 家族史

与散发性乳腺癌相比,BRCA1 相关乳腺癌中髓样癌明显多见。BRCA1 携带者肿瘤浸润性癌邻近部位相对缺乏原位癌成分,分化相对差,组织学分级相对高,有丝分裂率高,也有高非二倍体率和高增殖分数^[7]。在犹太血统妇女中进行的一项研究表明,与 BRCA1 相关的肿瘤更多见组织学分化Ⅲ级和 ER 阴性^[8]。两项欧洲的研究报道显示:BRCA1 相关肿瘤较散发性乳腺癌预后相似,甚至更差;对侧患乳腺癌的危险性显著增高^[8-9]。BRCA2 相关肿瘤的表型更具多样性,目前对其特征的了解较 BRCA1 少。但是,未发现遗传性乳腺癌比没有明显家族史的患者保留乳房治疗后有更高的局部、区域或远处转移等治疗失败率^[10,11]。

1.8 其他

多中心病变是乳腺癌保留乳房治疗的相对禁忌证。X 线钼靶摄片显示的钙化类型可为是否存在多中心起源提供线索,对手术切除范围也有提示意义(拟开展乳腺癌保留乳房治疗,X 线钼靶影像学检查设备是必备条件之一)。局限型的小簇状(cluster)钙化是保留乳房的最佳适应证;弥漫型钙化或瘤外钙化的患者需行乳腺切除术。既往有胶原血管病史者,行保留乳房治疗时,软组织纤维化和坏死等并发症的发生率明显增加,宜采用乳房切除治疗。除非

产后或终止妊娠,保留乳房治疗不宜应用于孕期患者。

中国乳腺癌治疗模式与欧美等发达国家相比,最大的差异是保留乳房治疗的比例小。欧美国家保留乳房的比例在 50% 左右,而中国即使是大型三级甲等医院保留乳房的比例也仅仅在 10% ~ 30%,并且中国还没有前瞻性随机分组对乳房切除与保留乳房治疗进行研究。究其原因有:(1)限于多方面的因素,中国目前进入临床治疗的乳腺癌患者病期相对晚,局部晚期乳腺癌仍相当多见;加之中国妇女的乳房体积普遍偏小,肿瘤与乳房的体积比没有优势。(2)经济尚欠发达,患者的经济承受能力差。(3)社会环境的差异。中国妇女着低胸衣饰的机会少,对美的要求及表达方式与西方国家不同。多数中国妇女几乎将“性感”理解为贬义词,因而临床医师在征求患者及其家属治疗意见时最常听到的话是“保命要紧”。(4)医疗环境及医疗条件的限制。总体医疗条件尚欠发达,具有保留乳房治疗基本条件的医疗单位少;缺乏良好的医疗保险机制及医患纠纷处理规范,医师对局部治疗失败的担心远远大于对远处转移的顾虑,临床医师往往不敢对患者正面回答“对于您,保留乳房治疗与乳房切除治疗效果是相似的”;某些医师对乳腺癌治疗认识的水平不高及对乳房美学的忽视也是原因之一。

2 保留乳房肿瘤切除手术的质量控制

在保留乳房治疗的乳腺癌手术中,放射治疗前乳腺肿瘤切除的适宜范围尚无统一的模式。有的仅行肿瘤切除或切除活检(lumpectomy; tumorectomy; excisional biopsy);有的行肿瘤局部扩大切除(wide local excision,包括肿瘤及边缘 0.5 ~ 1.0 cm 的正常乳腺组织切除);有的强调行乳房区段切除(segmental mastectomy)、部分乳房切除(partial mastectomy)或肿瘤所在的象限切除(quadrantectomy)等,但彻底切除肿瘤及保证重建乳房良好的美容效果是保留乳房治疗的基本原则。1/4 乳房(象限)切除可较彻底的切除全部肿瘤,却难以保证良好的美容效果(good/excellent)。虽然切缘距肿瘤边缘的距离及是否必须做到镜下切缘癌阴性仍有争论,但是从外科治疗的角度而言,组织学检查切缘癌阴性是手术安全的保证。

保留乳房治疗的技术要点包括:(1)除位于乳腺尾部的肿瘤可取腋前皱襞联合切口外,乳房肿瘤切除与腋窝淋巴结清除术宜采用独立切口。乳房肿瘤切除的皮肤切口选择原则应符合美学要求,即乳房的 Langer 线和静态张力线原则;同时也要考虑乳腺切除组织量,尽量以不影响乳头乳晕位置与形态的

美学标准为原则;腋窝皮肤切口以与腋窝第一或第二条自然皮纹一致的切口为宜。除非肿瘤靠近皮肤,一般不切除肿瘤区乳房的皮肤。近皮缘的操作应细致轻柔,避免电灼伤。(2)对于原发肿瘤周围健康乳腺组织切除量的质量控制“三要素”是以“切除组织立体不见肿瘤”为基本原则,以术中快速病理检测为依据,以尽量保证乳房完美的体积形态为追求。(3)乳腺腺体切除量少时(残留腺体组织可自然靠拢),乳腺本质严密缝合且乳腺术区不放置引流;如果腺体组织切除量大,自然状态不能靠拢者,创面严格电灼止血后,不缝合腺体,残腔置负压引流,引流管自乳房下弧线隐蔽的位置引出,使乳房在自然状态复原。(4)腋窝术区皮瓣不宜过薄;无论腋区的清除范围如何(除单纯前哨淋巴结活检外),腋区均应放置负压引流。

3 微创外科在乳腺癌治疗中的地位

经过对 20 世纪乳腺外科来临床实践回顾与反思,学者们意识到,通过扩大手术范围来提高恶性肿瘤治愈率是非常有限的,无限制地扩大手术切除范围只能代表外科医师的手术技巧却不能成为根治肿瘤的方法。在乳腺癌的外科治疗方面共识已经达成,即 20 世纪 50~60 年代广泛开展的扩大根治术、超根治术并未能明显提高患者的远期生存率,却使患者围手术期死亡率上升,术后生活质量下降。近 20 年来,分子水平的基础研究提高了对乳腺癌发展规律的认识和了解,乳腺外科从以局部解剖学为基础追求手术彻底性的根治手术向以生物学信息为理论指导的防治方向发展;随着生物科学、信息科学、材料科学、计算机科学、网络技术等学科的深入发展,乳腺癌诊断技术的进步,早期乳腺癌的检出率明显提高;微创治疗,即以最小损伤达到最佳效果的治疗,已成为 21 世纪肿瘤学者追求的目标;不仅传统根治性乳房切除术的治疗模式受到前所未有的挑战,而且肿瘤局部广泛切除加放射治疗的保留乳房治疗模式也已经不是医患追求的最高境界,创伤更小和美容效果更好的各种微创疗法正在被探索和应用。当然,乳腺癌手术治疗切除范围的缩小是依赖肿瘤放射治疗学、肿瘤内科学等相关学科的发展,乳腺癌综合治疗概念的诞生与深化是手术范围缩小的根本保障;医学模式从纯生物学模式向社会-心理-生物学模式转换是乳腺癌保留乳房治疗的社会学基础。

目前已经试用于乳腺癌微创或无创的治疗有射频消融治疗(radio-frequency ablation, RFA)、高强度聚焦超声治疗(high intensity focused ultrasound, HIFU)、冷冻治疗(cryotherapy)、激光治疗(lasertherapy)、电化学治

疗(electrochemotherapy, ECT)、麦默通(Mammotome)微创旋切和腔镜切除等技术。无论采用何种微创治疗技术,都需要注意以下几个方面:(1)应用影像学方法准确测定肿瘤大小,以选择适宜微创治疗患者和决定是否施行辅助治疗;(2)能够监测治疗效果,确保杀灭所有肿瘤细胞;(3)能够及时发现肿瘤复发;(4)有较开放性手术更好的美容效果;(5)如果为无创技术,治疗前必须应用一定的技术获取足够的肿瘤组织以获得必要的组织学及分子生物学信息。

4 乳腺外科的其他相关问题

4.1 保留乳房术后的放射治疗

乳房全乳照射是乳腺癌保留乳房治疗的重要组成部分。在保证有效控制可能遗漏的微小癌灶的前提下,保证美容效果的基本原则是全乳照射 ≤ 60 Gy,瘤床加量照射(boost) 10 ~ 20 Gy。尽管新技术(调强、适形放射治疗等)的应用使放射治疗相关的并发症大大地减少,然而对于保留乳房术后的放射治疗还有一些尚待深入研究的问题,包括全乳照射是否是必须的,有无可以免行放射治疗的指征,有无部分乳房放射治疗的指征,瘤床加量放射治疗是否是必须的等等。

对于乳腺原位癌,第 29 届美国 San Antonio 乳腺癌年会(2006 abstract 29)的一项回顾性研究报告了 711 例采用单纯肿块切除术而未行全乳放射治疗的导管内癌(DCIS)的预后情况,结果发现:低、中级别的 DCIS 同侧乳腺癌的复发率为 6.1%,对侧乳腺癌的发生率为 3.7%;高级别的 DCIS(尽管该组中原发灶都小于 1 cm),单纯切除后的同侧乳腺癌的复发率达到 14.8%,而对侧乳腺癌的发生率为 4.2%。因此,作者认为对低、中级别的 DCIS 行肿块切除后可避免做全乳放射治疗。既往一直视小叶原位癌(LCIS)为乳腺癌重要的高危因素,多数研究的结论认为肿块切除密切随访或加用化学预防已足够。但是,本次会上来自法国的学者则认为对 LCIS 的生物学行为还有待重新定论,因为其从回顾的 330 例患者中发现,LCIS 仅采取局部切除治疗后局部复发和发展为浸润性癌的机会也很高,只是复发的时间较 DCIS 晚而已,因此它更象是一种癌前期病变,对某些年轻的 LCIS 患者处理上也可能需要采用更为积极的措施,例如乳房切除术或者加用放射治疗。

对于浸润性乳腺癌,一项随访了 7.9 年的研究显示,对 ≥ 70 岁、ER(+)的 T₁N₀乳腺癌患者行保留乳房治疗,术后放射治疗仅略降低局部复发率,但对总生存率并无明显益处。而且该组患者死于其他疾病的危险明显高于死于

乳腺癌。因此作者认为对老龄的早期乳腺癌患者,采用保留乳房手术后单用内分泌治疗而不用放射治疗是合理的。

对于瘤床加量放射治疗,欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)的 22881-10882 试验的 10 年随访结果发现,保留乳房手术后,在全乳照射基础上瘤床加量照射(16 Gy)并不改变患者的生存率,但可使局部复发率下降 3% ~ 10%,同时会增加严重组织纤维化的机会。目前有两项大的临床试验探讨了全乳房照射后的瘤床照射效果^[12,13]。这两项临床试验都表明瘤床照射可以轻度降低同侧肿瘤的复发率,虽然幅度不大,但差异有统计学意义。

虽然全乳房照射显著降低了保留乳房的复发率,但全乳房照射对放射治疗设备和放射治疗人员的技术水平要求较高,各个地区放射治疗水平差异较大。而全乳房放射治疗需要大约 6 ~ 7 周的治疗时间,对于远离具有全乳放射治疗经验医院的患者十分不便,而且较长的放射治疗间期会影响到放射治疗和化疗顺序的安排。缩短治疗时间涉及到“最佳的放射治疗比”问题,即力求放射线对肿瘤的控制和正常组织损伤的比值最大。在保证放射治疗总剂量不变的前提下缩短治疗时间,必须要提高分割剂量。分割剂量的提高必然导致正常组织损伤的加剧。因此,在提高分割剂量的同时,必须降低暴露于放射线下的正常组织体积。加速部分乳房照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)正是在这种临床要求的前提下产生的。

根据原发肿瘤的位置和复发灶部位的关系可以将保留乳房治疗后的复发分为 3 类:真性复发(true recurrence)、边缘复发(marginal miss)和其他部位的复发(elsewhere failure)。真性复发和边缘复发分别指发生瘤床缩野照射区域和临近缩野照射区域的复发;其他部位的复发指远离原发肿瘤部位的复发,通常被认为是第二原发癌。研究显示^[14],保乳治疗后的复发主要是真性复发和边缘复发,发生率随治疗后时间的延长逐年降低;而其他部位复发的发生率随着保留乳房治疗后时间的延长(5 ~ 10 年后)逐年增加并且与发生对侧乳腺癌的危险性逐步接近;更重要的是,研究表明^[15-17]接受全乳房放射治疗的保留乳房患者的其他部位复发率和未接受全乳房放射治疗的保留乳房患者的其他部位复发率很接近。这说明全乳房放射治疗可以杀灭多中心性乳腺癌,但不能预防第二原发乳腺癌的发生。上述证据支持部分乳房照射可以在部分乳腺癌患者中替代全乳房照射。

APBI 实现的方法主要有组织间插植放射治疗、单孔气囊导管腔内放射治疗、术中放射治疗和三维适形放射治疗 4 种。它们的共同特点是在较短的时

间内给予部分乳房较高的照射剂量。组织间插植放射治疗和单孔气囊导管腔内放射治疗同属于近距离放射治疗,是将放射源置于放射治疗区域的一种放射治疗方法。后者是通过 MammoSite 放射治疗系统实现的,被称为 MammoSite 近距离放射治疗。术中放射治疗是于术中直视状态下给予瘤床 9 Gy 照射的一种放射治疗方法。三维适形放射治疗通过外照射实现部分乳房放射治疗,具有无创、剂量分布均匀等优点。

尽管 APBI 已经有 10 多年的历史,但 APBI 目前仍处于研究阶段。早期的 APBI 多使用组织间插植放射治疗的方法,病例选择不严格,包含很多切缘阳性等具有复发高危因素的患者。因此,早期的研究结果显示,APBI 的复发率显著高于全乳房放射治疗的复发率^[18]。近期的临床研究在选择入组患者时更为严格。关于 APBI 的大组的随机对照临床试验正在进行中,目前还没有最终结果。大量小规模临床试验结果表明,对于选定的乳腺癌低危复发患者,APBI 与全乳房照射相比,局部复发率相当^[19-20]。

APBI 适应证在各个临床试验间差异较大。美国乳腺外科医师协会(American Society of Breast Surgeon) 2005 年推荐的适应证为:年龄 > 50 岁,组织学类型为浸润性导管癌或导管内癌,肿瘤最大径 < 2 cm,切缘距离肿瘤 > 2 mm 和淋巴结阴性。

目前还没有 APBI 替代全乳房照射的 I 级循证医学证据,APBI 还处于研究阶段,还有诸多问题尚待解决。首先,对于 APBI 实施方法并无一致意见;其次,患者适应证的选择还没有统一的标准;另外,APBI 靶区设定还有很大的盲目性;而且 APBI 剂量分割的最佳模式尚未确定。因此,在 APBI 广泛应用于临床之前,大规模的临床试验必不可少。

4.2 术前辅助治疗

术前治疗即新辅助治疗。对于大多数恶性肿瘤而言,术前治疗(新辅助化疗与新辅助内分泌治疗)的主要目的之一就是提高局部晚期肿瘤手术切除的比率。对于乳腺癌而言,如果仅从手术技术方面看,这一意义似乎并非重要。而重要的意义之一是人们寄希望于提高乳腺癌手术治疗的保留乳房的比例。

关于术前化疗使原发肿瘤体积缩小是否可拓宽乳腺癌保留乳房治疗的指征问题,NSABP B-18^[21-22]的研究将 1523 例乳腺癌患者随机分为术前、术后化疗两组,术前组 747 例,术后组 759 例。术前组于手术前给予 AC 方案化疗 4 个周期,以临床完全缓解(cCR)、部分缓解(cPR)、稳定(cSD)和进展(cPD)以

及组织学相应的反应(如 pCR)予以评价术前化疗效果。研究结果显示:术前化疗组 80% 的原发肿瘤直径缩小, cCR 为 36%, 26% 的病例同时获 cCR 和 pCR;术前与术后化疗组实际行保留乳房治疗分别为 67.8% 和 59.8%, 通过术前化疗, 原发肿瘤直径 ≥ 5.1 cm 者, 接受肿瘤切除治疗 $> 12\%$ (比原计划增加了 17.5%)。随后, NSABP B-18 研究又报道了 5 年 DFS、无远处转移生存率 (DDFS) 和 OS, 术前和术后化疗组三者均差异无统计学意义 (P 值分别为 0.99、0.70 和 0.83), 术前和术后化疗保留乳房治疗后的同侧乳腺癌复发率是一致的, 分别为 7.9% 和 5.8%, $P = 0.23$ 。其研究的结论是, 术前化疗对乳腺癌的预后改善意义不明显, 但可使大部分原发肿瘤的体积缩小, 并使腋窝淋巴结转移阳性率降低, 提高了原发肿瘤直径 ≥ 5.1 cm 的病例乳房的保留率。然而, 不可忽视的是, 尽管为随机分组, 但患者对治疗的顺应性问题是否可以完全避免? 同时, 化疗使肿瘤体积缩小并不像“冰融化”一样, 化疗使肿瘤四周的缩小不均衡, 肿瘤细胞团可能尚在原瘤床部位残留。因此, 依赖化疗拓宽保留乳房治疗的指征仍应严格掌握。遵循的原则应是: 治疗后肿瘤体积缩小可以选择性的进行保留乳房治疗, 但不是盲目刻意地追求; 治疗前应对原发肿瘤大小、部位进行确切有效的标记; 新辅助治疗后保留乳房治疗的组织切除量以不小于治疗前的肿瘤范围为基本要求。

4.3 乳房重建与整形

随着保留乳房治疗的广泛推广, 适合乳房重建的病例逐步减少。乳房重建最佳指征包括预防性乳房切除、乳腺良性肿瘤的乳房切除、乳腺叶状囊肉瘤的乳房切除等; 广泛指征则对必须接受乳房切除而有乳房重建的要求的患者, 只要胸壁无肿瘤残留, 没有全胸壁放射治疗的指征, 可考虑行乳房重建。乳房重建术可与乳房切除术同时进行 (immediate reconstruction, 即时重建), 也可在乳房切除术后的适当时间进行 (delayed reconstruction, 二期重建)。对于二期乳房重建, 一般宜在术后 3 年无局部复发时进行 (乳腺癌术后复发的高峰在术后 1~3 年)。

乳房重建的方式有自体组织乳房重建 (如背阔肌肌蒂皮瓣、转移的腹直肌肌蒂皮瓣等) 与假体植入乳房重建。自体组织乳房重建手术的组织兼容性好, 没有远期忧患; 但既属于“拆了东墙补西墙”, 又是“锦上添花”之举, 因此不允许手术“失败”, 莽然从事将后患无穷。假体乳房重建争议的问题有抗硅胶抗体、自身免疫性疾病、乳腺癌的发生率、哺乳的影响等问题。随着乳房假体质量的不断改进, 乳房假体重建的应用有上升趋势。1992 年, 美国食品和

药物管理局基本上禁止硅凝胶乳房假体的使用,只允许用于乳房切除术后乳房重建及自愿进行隆胸研究的妇女。20 世纪90 年代末的研究结果表明,硅胶乳房假体的应用是安全的。

乳腺癌保乳治疗涉及的乳房美学问题是双侧乳房对称性问题。解决的途径有患侧自体组织充填与适形假体植入重建或进行对侧乳房的整形手术等。

5 结语

乳腺癌乳房局部外科治疗涉及了乳房美学问题。不合理的乳房手术必然会给女性患者造成心理上的创伤。这种心理上的致残会在一定程度上影响患者的社会行为,甚至影响患者的预后。然而,乳房切除也并非像肢体肿瘤的截肢术,即手术必然造成机能上的残疾。保留乳房与乳房重建治疗乳腺癌的初衷是最大程度地降低治疗后患者的心理障碍。因此,医师必须通过与患者进行充分的沟通,了解患者自身对乳房的认识,确定治疗方式对具体患者心理影响的差异,同时考虑患者的经济基础与自身对治疗方式的认知及医疗环境,为患者“量体裁衣”地制定最佳的治疗方案。

【关键词】 乳腺癌; 局部治疗 保乳治疗; 辅助治疗; 乳房重建
【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Morimoto T, Komaki K, Inui K, *et al.* Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer*, 1985, 55:2459 - 2463.
- [2] Laronga C, Kemp B, Johnston D, *et al.* The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6:609 - 613.
- [3] 马榕,孙靖中,王建丽,等. 乳腺癌乳头和乳晕部浸润. *中华外科杂志*, 1996, 34:188 - 191.
- [4] Margolese R G. Selection and technique for lumpectomy: recent results. *Cancer Res*, 1993, 127:99 - 108.
- [5] Sastre Garau X, Jouve M, Asselain B, *et al.* Infiltrating lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*, 1996, 77:113 - 120.
- [6] Schnitt S J, Abner A, Gelman R, *et al.* The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*, 1994, 74: 1746 - 1751.
- [7] Foulkes W D, Chappuis P O, Wong N, *et al.* Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol*, 2000, 11:307 - 313.
- [8] Marcus J N, Watson P, Page D L, *et al.* Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*, 1996, 77:697 - 709.
- [9] Robson M, Gilewski T, Haas B, *et al.* BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol*, 1998, 16:1642 - 1649.

- [10] Verhoog L C, Brekelmans C T, Seynaeve C, *et al.* Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 1998, 351: 316 – 321.
- [11] Chabner E, Nixon A, Gelman R, *et al.* Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2045 – 2051.
- [12] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, *et al.* Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 963 – 968.
- [13] Bartelink H, Horiot J C, Poortmans P, *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1378 – 1387.
- [14] Krauss D J, Kestin L L, Mitchell C, *et al.* Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60: 731 – 740.
- [15] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, *et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*, 2001, 12: 997 – 1003.
- [16] Clark R M, McCulloch P B, Levine M N, *et al.* Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84: 683 – 689.
- [17] Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 277 – 282.
- [18] Fentiman I S, Poole C, Tong D, *et al.* Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer*, 1996, 32A: 608 – 611.
- [19] Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, *et al.* A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 85: 271 – 280.
- [20] Arthur D W, Vicini F A, Kuske R R, *et al.* Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy*, 2003, 2: 124 – 130.
- [21] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2672 – 2685.
- [22] Fisher B, Brown A, Mamounas E, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2483 – 2493.

(收稿日期: 2007-12-10)

(本文编辑: 范林军)

左文述, 王磊. 乳腺癌外科临床实践的点滴思考: 乳房局部外科临床实践的方略[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 1 – 12.