

## · 综述 ·

## 乳腺癌保乳综合治疗的研究进展

郑一琼 综述 李席如 李荣 审校

乳腺癌的发病率在欧洲、北美、澳大利亚和许多拉丁美洲国家长期居于女性恶性肿瘤的首位,占女性恶性肿瘤的 20% ~ 30%<sup>[1]</sup>。中国女性乳腺癌的发病率与世界多数发达国家相比虽然较低,但据最近国内流行病学调查显示,从 20 世纪末到 21 世纪初的短短 20 年里,该病发病率已急速上升,而发病年龄也逐渐年轻化。值得注意的是乳腺癌越来越集中在大城市,其中北京、上海两地女性乳腺癌发病率已接近西方乳腺癌高发国家,而在部分大中型城市,乳腺癌发病率已跃居女性恶性肿瘤的首位<sup>[2-3]</sup>。然而,目前中国乳腺癌治疗的整体水平仍落后于欧美国家,其主要原因是治疗不规范。

近年来,随着乳腺癌生物学的发展,使得以根治性手术为主的传统乳腺癌治疗模式发生了根本性的变革,从以往单纯手术治疗改变为多学科合理化的综合治疗。乳腺癌的治疗策略已经从“实施最大可以耐受的治疗”转变为“最小的有效治疗(minimum effective therapy, MET)”,而不是过去通过所谓的“根治术”尽量将可能播散的淋巴转移途径切除,或大量放化疗“全体杀灭”的方法。面向 21 世纪,乳腺癌的手术治疗趋于保守化,辅助治疗趋于规范化、个体化,有以下几个特点。

## 1 保乳手术正逐渐代替全乳切除术

乳腺癌外科术式的发展经历了 4 个历程,即 19 世纪末的 Halsted 根治术,20 世纪 50 年代的扩大根治术,20 世纪 60 年代的改良根治术和 20 世纪 80 年代以来的保乳手术<sup>[4]</sup>。早期乳腺癌的保乳治疗是目前国内外乳腺外科术式的发展趋势。乳腺癌保留乳房治疗(breast conservation therapy, BCT)是以保留乳房外形的限制性手术为主,放射治疗为基础,辅以化疗、内分泌治疗等的综合治疗<sup>[5]</sup>。Fisher 等<sup>[6]</sup>提出乳腺癌的生物学观点,认为乳腺癌一开始就是一个全身性疾病,其治疗效果取决于远处微小转移的控制程度,而非局部处理范围的大小,手术范围的大小不是预后的决定性因素。Chen 等<sup>[5]</sup>研究发现,新

辅助化疗后行 BCT 的患者 5 年同侧乳腺肿瘤无复发与局部无复发生率分别提高了 4% 和 7%。因此,目前已达成共识的乳腺癌治疗方案是:小手术 + 局部放射治疗 + 化疗 + 内分泌治疗<sup>[7]</sup>。

### 1.1 患者的选择

美国外科学会和放射学会保乳治疗实践指南建议<sup>[8]</sup>,谨慎、合理选择接受保乳治疗的患者很有必要。对于有保乳愿望的患者,术前应结合乳腺 X 线与 B 超检查评价肿瘤的性质及其范围。根据患者穿刺组织的病理特点进行评估,同时应考虑患者可以长期生存,局部可能复发的几率等。在排除手术禁忌证的同时,即可为患者行保乳治疗。

### 1.2 保乳手术的禁忌证<sup>[8]</sup>

绝对禁忌证:(1)妊娠早中期(前 6 个月);(2)影像学证实不同象限有 2 个以上原发肿瘤或乳房内见弥散性恶性微钙化征象者;(3)既往有乳房放射治疗史者;(4)多次取材后切缘持续阳性者。

相对禁忌证:(1)有胶原血管病史的患者,不能耐受放射治疗而不能接受保乳治疗,如硬皮病患者,但风湿性关节炎不是保乳禁忌证;(2)肿瘤较大并不是保乳治疗的绝对禁忌证,但是当乳房较小而肿瘤较大时,考虑到完整切除肿瘤可能引起乳房严重变形,可配合术前化疗降低此类手术风险;(3)患者拥有较大或下垂的乳房因放射治疗技术性问题较难解决,放射治疗后发生副反应的机会较大,亦为保乳治疗的另一个相对禁忌证。

### 1.3 保乳治疗适应证的扩大

就目前全球保乳治疗的趋势看,适应证正在逐步扩大。经国外大型随机对照实验证明<sup>[6]</sup>,保乳手术配合放射治疗后局部肿瘤复发率与改良根治术后无明显差异,而前者的患者满意度与生活质量明显优于后者,因此,对于扩大保乳适应证的进一步实验研究非常重要。

新辅助化疗(neoadjuvant therapy, NAT)在乳腺癌治疗中的应用提高了保乳手术率<sup>[9]</sup>。NAT 能使相当一部分肿瘤较大的局部晚期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)原发肿瘤的体积缩小,肿瘤分期降低,使更多的患者能实施保乳手术。术前化疗还可减少或降低在诊断时已存在的亚临床转移灶和由于手术操作可能引起的肿瘤播散。同时,根据原发肿瘤对术前化疗的反应情况,预期肿瘤对全身化疗的敏感程度。EORTC10902 和 NSABPB18 研究证明,术前化疗能明显提高保乳治疗的治疗率(分别提高 13.2% 和 12.2%),但复发率较原计划行保乳的患者稍高,NSABPB18 随访 6 年保乳术前化疗和术后化疗同侧复发率

分别为 7.9% 和 5.8%, 二者差异无统计学意义。

区段切除术(segmentectomy)用于乳晕下中心部位的乳腺癌和 Paget's 病。过去对中央区的乳腺癌,因其术后复发率较高和美容效果差而很少行保乳治疗。然而,目前对于中央单发,无弥漫性微小钙化点以及切缘阴性的乳晕下乳腺癌和 Paget's 病也可行乳腺中央区段切除术。该类患者全乳放射治疗后可根据个人愿望施以乳头乳晕修复。Chen 等<sup>[10]</sup>回顾了 1988 ~ 2002 年间 1738 例确诊为 Paget's 病的女性患者,发现对于单纯乳头湿疹样癌或者仅合并导管内癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)的 Paget's 病患者,实施中心肿瘤切除术后 15 年存活率为 92%,而合并浸润性导管癌的患者 15 年生存率为 87%,并且发现在排除肿瘤大小与淋巴结因素后,行中心肿瘤切除与行乳腺全切除的患者生存率差异无统计学意义。

乳房肿瘤切除术用于多发性乳腺癌已不是手术禁忌证。以往的研究发现,多发性乳腺癌患者行肿瘤切除术后复发率超过 20%,因此认为多发性乳腺癌是保乳手术的相对禁忌证。然而,目前多项研究发现肿瘤切缘阴性的多发性乳腺癌施行保乳治疗效果显著。肿瘤切缘是该类乳腺癌手术方案最重要的参考指标。

对于乳腺癌合并广泛导管内癌成分(extensive intraductal component, EIC)的患者,切除范围宜适当扩大,若切缘阴性,仍可行保乳治疗。

#### 1.4 手术方式

保乳手术总体原则是充分切除肿瘤的同时兼顾美容效果。手术通常包括肿瘤切除和腋窝清扫两部分,分别做不同部位手术切口。乳房肿瘤切除选择沿皮肤 langer's 线(皮肤的自然张力线)的弧形切口往往能获得较好的美容效果,而当肿瘤位于乳房的 3 点、9 点及乳房下部,尤其是当需要切除部分皮肤时,选择放射状切口则会获得更好的美容效果。腋窝淋巴结清扫另做一切口,可选择平行于腋褶线从胸大肌后缘到背阔肌前缘的横形切口,可得到较好效果。也有一些医师更喜欢选择平行于胸大肌边缘,比较靠后的垂直切口,而这一切口同样可以得到更好的术野显露效果及美容效果<sup>[8-11]</sup>。切除肿瘤时,切缘以 1 ~ 1.5 cm 为宜,这种情况下阳性切缘几率较小同时也可获得较好的美容效果。

## 2 腋窝淋巴结清扫仅限于前哨淋巴结活检阳性患者

腋窝淋巴结清扫术包括淋巴结活检、部分淋巴结(1、2 组淋巴结)清扫和

全腋窝淋巴结清扫(1、2、3 组淋巴结清扫)3 种。因淋巴结清扫后并发症与淋巴结清扫的范围直接相关,临床上主张对腋窝淋巴结阳性患者行常规全腋窝淋巴结清扫,而对腋窝淋巴结阴性患者只行部分腋窝淋巴结清扫。一般腋窝淋巴结清扫的数目应超过 10 枚。

腋窝淋巴结清扫术存在一系列并发症,如上肢水肿、淋巴积液等。而部分腋窝淋巴结清扫术对腋窝淋巴结阴性患者并不提高其生存率。腋窝淋巴结检查阴性的患者存在 30% 的假阴性率。因此,能找到一种既不遗漏腋窝淋巴结假阴性的患者又能使腋窝淋巴结真阴性的患者免于淋巴结清扫的方法十分重要。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node Biopsy, SLNB)就能满足这一要求。

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)从解剖学角度讲是指收纳某器官某区域组织淋巴液的第 1 站淋巴结,从临床角度讲是某器官的某一具体部位原发肿瘤转移的第 1 站区域淋巴结,具体到乳腺癌,即为乳腺癌癌细胞转移的第 1 站淋巴结。乳腺癌的 SLN 通常位于腋窝,少数情况下亦可位于腋窝以外<sup>[12]</sup>。Rosling<sup>[13]</sup>等对 2001 ~ 2005 年间 SLNB 阴性的患者进行了观察研究,中位随访 2.15 年后得出结论,仅有 1% SLNB 阴性的患者发生了腋窝淋巴结的复发。Veronesi 等<sup>[14]</sup>报道,592 例 SLNB 阴性的患者中仅有 1 名患者腋窝淋巴结复发。因而欧、美的多家临床实践指南或标准已经明确提出,SLNB 阴性患者无须常规行腋窝淋巴结清扫。

SLN 的检测有染料示踪法和同位素示踪法 2 种,它们可以单独使用,也可以联合使用来提高淋巴结的检出率。绝大多数的研究结果表明,SLNB 技术推测乳腺癌腋窝淋巴结转移状态的准确率高于 95%,对 T<sub>1</sub> 期乳腺癌其准确率可高达 100%,所以该项技术用于 T<sub>1</sub> 期乳腺癌较为可靠,仅对 SLNB 阳性患者行淋巴结清扫术或局部放射治疗。但乳腺癌 SLNB 中还存在不少问题:首先,SLNB 存在假阴性,即在少数 SLNB 阴性时其后的腋淋巴结发生“跳跃转移”的现象,或是 SLN 内已有微小转移而常规病理方法未检出,或检出的淋巴结不是真正的 SLN,此乃目前 SLN 应用于临床的最大障碍。其次,并不是所有的乳腺癌患者均宜行 SLNB,如乳腺癌肿瘤过大者、高龄患者、多中心乳腺癌患者、体检触诊发现腋窝淋巴结转移者等等。这需要外科医师、病理科医师和核医学科医师之间的密切配合。随着 SLNB 技术的进一步完善和提高,SLNB 有望成为指导早期乳腺癌手术腋窝淋巴结清扫范围的方法,提高淋巴结的阳性切除率及分期的准确性。

### 3 靶区放射治疗代替全乳照射

放射治疗是保乳术后综合治疗的重要组成部分。保乳术后如不行放射治疗,局部复发率较高,而接受放射治疗者复发率则明显降低,与乳腺全切术后的局部复发率相比未见明显差异<sup>[6]</sup>。因此,放射治疗已成为保乳术后必不可少的治疗手段。但也有学者认为以下情况可以考虑不放射治疗:(1)原发癌 < 1 cm;(2)标本切缘阴性,组织学分化良好;(3)腋窝淋巴结组织学阴性;(4)组织学无广泛导管内癌成分;(5)年龄 > 50 岁。对已行腋淋巴结清除术者,术后不作腋区放射治疗。

#### 3.1 放射治疗时机和放化疗顺序

理论上应在保乳术后残余肿瘤细胞明显增殖之前立即进行放射治疗,能更有效地杀灭残余肿瘤,降低局部复发率。但 Froud 等<sup>[15]</sup>对未接受化疗的 1962 例患者进行了回顾性分析,平均随访 71 个月,结果发现 0~5 周、6~8 周、9~12 周和 13 周以上开始放射治疗的各组之间局部复发率差异无统计学意义。美国放射治疗联合会对有全身转移倾向的 244 例保乳患者进行研究,随机分为先放射治疗组和先化疗组,随访 5 年,结果显示局部复发率分别为 5% 和 14%,区域或远处转移率分别为 32% 和 20%,总体生存率分别为 73% 和 81%。进一步分析患者资料后认为,对近瘤切缘、阳性切缘和存在 EIC 的患者宜先行放射治疗,对有淋巴管或血管侵犯、阳性淋巴结数大于 3 枚的患者宜先化疗。Ruo 等在综合相关文献后认为:对不需化疗的低危患者,放射治疗应在术后 8 周进行;对腋淋巴结阳性和有高危远处转移倾向患者放射治疗可在化疗后进行,但不超过术后 20~24 周。为取得较好的局部控制率,降低远处转移率,提高生存率,有学者主张放化疗同时进行。但该方法可能存在严重副作用和并发症。Faust 等<sup>[16]</sup>采用环磷酰胺 + 甲胺蝶呤 + 氟尿嘧啶(CMF)方案辅助化疗,研究同时放化疗患者和顺序放化疗或三明治放化疗患者。短期结果显示:两组患者在急性皮肤反应和血液毒性方面无明显差异,中位随访 2.6 年美容效果无差异;两组患者均无复发和转移,其远期效果如何尚待进一步验证。

#### 3.2 放射治疗方式和放射治疗视野

常规乳腺癌全乳放射治疗存在正常组织受照量高、并发症多等缺点。随着计算机及螺旋 CT 等技术在放射治疗领域的应用,适形放射治疗、强调放射治疗可使高剂量区的计量分布形状在三维水平与靶区的实际形状一致。靶区内剂量强度可调,从而在减少或不增加正常组织损伤的前提下增加肿瘤的照

射剂量,提高肿瘤局部控制率和/或患者生活质量,不仅取得了较好的效果,并且明显降低了并发症的发生率。据文献[17-18]报道,肿瘤扩大切除术后使用高剂量率<sup>192</sup>Ir 组织间插植瘤床区加速照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI) 技术在获得良好美容效果的同时急慢性放射治疗毒副作用也明显减轻,但其肿瘤远期控制率仍待进一步证实。

#### 4 化疗和内分泌治疗强调规范化和个体化

乳腺癌是一种全身性疾病。它引起死亡的主要原因是发生远处转移。正规化疗和内分泌治疗能控制潜在的远处转移和减少局部复发,二者是保乳治疗的重要组成部分。大量前瞻性随机临床试验已证明保乳术后辅助性化疗能提高生存率。进入 21 世纪,乳腺癌的化疗呈现新的特点<sup>[19]</sup>:(1)乳腺癌术后辅助化疗已从非蒽环类发展到含蒽环类继而又发展到含紫杉醇类药物的联合化疗。(2)化疗方案从单一药物发展到联合用药。(3)化疗策略已经从“实施最大可以耐受的治疗”转变为“最小有效的治疗(MET)”。MET 从概念上解决了合理有效“量体裁衣”的个体化治疗原则,而不是过去大剂量化疗“全体杀灭”的方法。(4)重视化疗开始时间、化疗密度和交替化疗的合理性。规范化、个体化是保乳术后辅助治疗的趋势。

术后辅助治疗的选择主要根据腋下淋巴结状态和肿瘤对内分泌治疗的反映情况来决定。2003 年 St. Gallen 乳腺癌国际会议将淋巴结阴性乳腺癌分为低危(minimal risk group, 低危险)和中高危(average risk group, 一般危险)两组。低危组必须同时符合以下 4 个条件:受体激素受体(ER/PR)阳性,肿瘤直径 < 2 cm [美国国立卫生研究院(NIH)建议采用 1 cm 标准],组织学分级 I 级和年龄 > 35 岁。低危组患者不需要术后辅助化疗,不能满足以上任何一个条件的患者均属于中高危组。2005 年 St. Gallen 又将 HER-2 作为独立预后指标,只要 HER-2 过度表达就归到中高危组。中高危组患者术后应予以辅助性化疗。对于区域淋巴结阳性的乳腺癌患者,术后都应该接受辅助性化疗;最近更新的美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)还建议对肿瘤直径为 0.6 ~ 1 cm 的乳腺癌患者,如果存在血管或淋巴管浸润、增殖活性高或分化差等情况,也应进行术后辅助性化疗。

综合目前研究结果,认为含蒽环类的方案要优于 CMF 方案,环磷酰胺 + 多柔比星 + 氟尿嘧啶(CAF)和环磷酰胺 + 表柔比星 + 氟尿嘧啶(CEF)方案已成为近年来乳腺癌辅助化疗的标准方案。4 ~ 6 个周期的辅助化疗是被普遍接受

的合理方案。紫杉类药物(紫杉醇、多西紫杉醇)的问世被认为是乳腺癌化疗的重大突破。研究结果表明,无论早期乳腺癌、晚期乳腺癌,还是对蒽环类治疗失败的复发转移癌,含紫杉类的方案优于目前含蒽环类的标准方案。据文献报道,CEF 作为一线化疗方案行新辅助化疗的临床总有效率可达 78%,对 CEF 方案不敏感的患者加用多西他赛后,总有效率可达 90%,另有 10% 患者对大多数化疗方案均不敏感<sup>[20-21]</sup>。因此,目前建议对雌激素受体阴性的高危患者,可以考虑在辅助治疗中使用含紫杉醇的联合化疗方案。对淋巴结阳性乳腺癌患者,含紫杉醇的方案优于不含紫杉醇的方案。尤其在新辅助化疗方面,多柔比星 + 多西他赛(AT)/表柔比星 + 多西他赛(ET)、多西他赛 + 多柔比星 + 环磷酰胺(TAC)等方案已有取代 CAF/CEF 等“标准方案”的趋势。对蒽环类和紫杉醇耐药的患者,可选长春瑞滨、吉西他滨(健择)、卡培他滨(希罗达)等作为二线用药。剂量密集方案可以提高辅助化疗的疗效。

乳腺癌雌激素受体(ER)的发现为内分泌治疗的个体化规范治疗打下了基础。2000 年 NIH 和 2003 年 St. Gallen 乳腺癌国际会议的建议已成共识,即对于甾体激素受体(ER 和/或 PR)阳性的乳腺癌患者,不论其年龄、月经状况、肿瘤大小和区域淋巴结是否转移,术后都应该接受辅助性内分泌治疗。但对年龄 < 35 岁、肿瘤直径 < 1 cm、肿瘤分化良好、不愿接受内分泌治疗的患者可以不用,对有血栓性疾病者应避免使用三苯氧胺(TAM)。长期以来抗雌激素药物 TAM 是一线辅助内分泌治疗的“金标准”<sup>[22]</sup>。然而,2005 年 St. Gallen 乳腺癌国际会议上 Goss 博士全面论述比较阿那曲唑(anastrozole)和 TAM 的 ATAC、BOCCARDO、ARNO/ABCSG 试验,比较依西美坦(exemestane)和 TAM 的 IES、ICCGStudy96、TEAMEXE、EXEM027 试验,以及比较来曲唑(letrozole)和 TAM 的 MA17 和 BIG 1-98 试验,都证实第 3 代芳香化酶抑制剂(AI)效果优于 TAM。这些多中心随机临床研究报告使 TAM 作为激素受体阳性乳腺癌患者术后辅助内分泌治疗标准药物的地位被动摇,TAM 已不再是惟一首选的治疗。绝经前妇女可以选择促黄体生成素释放激素(LHRH)类似物诺雷德加芳香化酶抑制剂或 TAM。绝经后妇女则可以是 TAM 序贯第 3 代芳香化酶抑制剂或单独应用第 3 代芳香化酶抑制剂治疗。大会还强调接受联合内分泌辅助治疗患者,如骨密度(BMD)降低,应考虑使用双膦酸盐类药物。唑来膦酸对乳腺癌骨转移、骨折的疗效更好,毒性更低。近年来一些学者报道,对激素受体阳性的患者行来曲唑新辅助治疗,可致肿块缩小的总有效率达 88%;这对于绝经后的老年女性,可起到降期保乳的效果,但是该类患者应适时手术,避

免因耐药而出现肿瘤复发<sup>[23-25]</sup>。

对于 HER-2 阳性的乳腺癌患者,赫赛汀靶向治疗效果突出。HER-2 既是乳腺癌的预后因子,又是预测因子。HER-2 阳性表达往往提示乳腺癌患者的预后差;HER-2 可用于指导乳腺癌患者的靶向治疗、辅助化疗和内分泌治疗。对淋巴结阳性和 HER-2 阳性乳腺癌的化疗方案应包括蒽环类药物。HER-2 高水平者,来曲唑的治疗效果优于 TAM。赫赛汀靶向治疗的效果与 HER-2 表达的强度密切相关,免疫组化 HER-2(3+)的患者从赫赛汀治疗中获益最大。

建立在“循证医学”基础上的规范化、个体化术后辅助治疗是保乳治疗的重要组成部分。乳腺癌辅助治疗已呈现化疗、内分泌药物治疗和靶向治疗的“三足鼎立”局面。如 ER 阳性,则应考虑辅助内分泌药物治疗;HER-2(3+),则应建议赫赛汀靶向治疗。化疗和内分泌药物治疗序贯给药优于同时给药。靶向治疗和化疗药物治疗同时给药优于序贯给药。

## 5 保乳术后复发的分析和治疗进展

研究发现保乳术后局部复发与多种因素相关<sup>[6]</sup>。

### 5.1 家族史(family history, FH)

基因易感性被认为是导致保乳术失败的因素之一。然而,新近多项研究发现 FH 阳性患者在保乳术加放射治疗后原位复发率、远处转移率、生存率以及对侧乳腺癌发生率与 FH 阴性患者比较无显著性差异。FH 强阳性的乳腺癌患者,在保乳术后更易发展成一种新的原发乳腺肿瘤。

### 5.2 浸润性小叶癌和原位小叶癌

虽然大量回顾性前瞻研究显示,浸润性小叶癌以及浸润性小叶癌与原位小叶癌共存的患者行保乳术治疗是成功的。但由于浸润性小叶癌具有显著多中心性特点,可能存在微小病变,而小叶原位癌分布广、具有双侧增殖活性,二者行保乳术后容易引起局部复发。Sasson 等经过长时间的随访注意到这两类患者在保乳术后,新的乳腺癌病灶的发生几率显著增加,用三苯氧胺辅助治疗后,复发率降低。

### 5.3 切缘状况(margin status)

实施手术优先考虑的是最大程度切除肿瘤组织,但同时也要权衡术后的美容效果<sup>[8]</sup>。获得手术阴性切缘是保乳术成功的基本要求。行保乳术时如果随后的放射治疗能够控制在乳房中隐匿的微小病变,理论上只需切除明显的癌变组织。若肿瘤切除术后瘢痕组织中存在癌细胞,其在相对缺氧环境里对



放射治疗有抵抗力,因此阳性边缘容易导致复发。此外,未能获得阴性切缘是术后肿瘤病灶存在的一个标志。

虽然切缘总是与保乳术原位复发联系在一起,但如何获得理想的最佳无瘤切缘,目前仍没有统一的认识。在通常手术中,切缘大约 1 cm,这样可以获得至少 1 ~ 5 mm 的组织进行病理分析。米兰癌症协会比较了 705 例肿瘤 2.5 cm 左右的乳腺癌患者象限切除(切除包括皮肤和组织在内的 2 ~ 3 cm 的瘤缘)和肿瘤切除(仅切除肿瘤组织,不考虑清除周围的微小病变)的预后,发现较大切缘能够显著降低复发率。这两组患者术后进行了同样的放射治疗,结果发现,尽管两组 7 年内的生存率无显著差异,而象限切除组的复发率(5.3%)远低于肿瘤切除组(13.3%)。病理分析发现,象限切除组切缘阳性率为 4.5%,而肿瘤切除组阳性率高达 16%。此外,不同病理学家对切缘的处理、病理分析也有差异,这也是影响预后的一个因素。

#### 5.4 广泛导管内癌成分(extensive intraductal component, EIC)

EIC 被认为是导致术后原位复发的重要因素。Holland 等跟踪研究发现, EIC 是乳房内存在弥散微小癌变的标志,是获得阴性切缘的障碍,可降低术后放射治疗的成功率。研究证实 EIC 是导致保乳术后 5 年原位复发率高达 25% 的重要因素。

获得最佳切缘状况可以抵偿由 EIC 阳性引起的高复发率风险。Gage 等<sup>[26]</sup>报道了 181 例保乳术病例经过 86 个月随访的预后结果,发现 EIC 阳性患者 5 年的复发率高达 20%,远高于 EIC 阴性患者的 7%。进一步分析 EIC 阳性病例发现,边缘清晰的病例均没有复发,而边缘阳性的 EIC 阳性病例复发率高达 50%。同样,在边缘处理得当的多变量分析中,Anscher 与 Smitt 等都发现, EIC 不是一个主要的原位复发因素。因此,通常认为只要边缘处理成功, EIC 阳性不会影响保乳术的安全性。

#### 5.5 年龄

年轻是保乳手术加放射治疗后局部复发的重要因素。年轻者年龄定义为  $\leq 35$  岁,有的定义为  $\leq 40$  岁。根据 JCRT 报道,年轻与一些病理组织学特征相关,如淋巴管浸润、组织学分级高、雌激素受体(ER)阴性及 EIC。Jobsen 等研究了 1752 例保乳术病例,并重点分析了实验结果中切缘处理与年龄的关系。结果显示,  $\leq 40$  岁的患者 5 年原位复发率为 8.4% (切缘阴性者)和 36.9% (切缘阳性者); 5 年无病存活率为 74.5% (切缘阴性者)和 27.4% (切缘阳性者),两指标均有显著差异。  $> 40$  岁的患者原位复发率为 2.6% (切缘

阴性者)和 2.2% (切缘阳性者);5 年无病存活率为 87.2% (切缘阴性者)和 84.3% (切缘阳性者),均无显著差异。以上结果说明 $\leq 40$  岁的患者是乳腺癌患者中的特殊族群,在行保乳术时必须取得阴性切缘以保证手术成功。

综上所述,多数研究认为以上因素与乳腺癌局部复发有关。补救性乳房切除术(salvage mastectomy)是局部复发和同侧新发原位癌的标准治疗方法。这种方法的基本原理涉及两个方面,一是有生物证据证明乳房有继续生成肿瘤的潜在可能,二是将已经接受治疗性胸部放射的乳房所遭受的毒害降到最低程度。而目前也有学者认为重复的保乳手术并不影响生存率。乳房成像技术的进步使得临床医师可以尽早的界定复发,加上更为有效的系统辅助治疗和创新的放射治疗方法,为肿瘤切除术治疗局部复发提供了可能,一定程度上避免了乳房全切。

临床实践发现,无论是乳腺癌传统手术治疗,还是保乳手术治疗,乳腺癌治疗失败的最终原因是远处转移,不是局部复发。然而局部复发是全身转移的先兆。因此,建议在临床工作中,应尽量避免和减少局部复发,保乳术后一定要加用放射治疗,切缘阳性应再切至阴性或行全乳切除术;腋窝淋巴结有转移者一定要行放化疗,受体阳性者应给予内分泌治疗等。通过规范化的辅助治疗及密切随访来进一步改善乳腺癌保乳手术治疗的预后。

## 6 结语

早期乳腺癌的综合治疗是目前乳腺癌的治疗方向。欧美一些国家对早期乳腺癌已普遍采用保乳综合治疗。在亚洲早期乳腺癌的保乳综合治疗也已被认可并采用,例如新加坡已占 70% ~ 80%,日本超过 30%。在中国由于受主客观条件的限制,保乳治疗病例尚不足 10%。但是随着社会的发展,人们生活水平不断提高,乳腺癌患者对生活质量的要求不断提高,特别是对术后形体完整和美容愿望的不断加强,使得大力推广保乳治疗势在必行。

进入 21 世纪后,保乳治疗呈现出新的趋势。在外科治疗中,全球保乳的指征在扩大,由于中国尚处于保乳治疗初期阶段,应严格把握保乳指征。腋窝淋巴结清扫仅限于淋巴结阳性患者。在放射治疗方面,放射野越来越小,部分乳房照射有可能代替全乳照射。在综合治疗中,化疗和内分泌治疗已成为乳腺癌最重要的治疗手段之一。目前,已越来越强调术后的规范化和个体化治疗,强调剂量强度、剂量密度以及针对特异性受体或基因的靶向治疗,根据化疗和内分泌药物敏感性检测结果确立全身治疗方案。随着对乳腺癌研究的深

入,新药的不断问世,新的治疗手段的合理应用,将会使我国更多的乳腺癌患者受益。然而,如何降低局部复发率和转移率,目前仍是决定保乳术发展与否的关键。

**【关键词】** 乳腺癌;保乳手术;腋窝淋巴结清扫;放射治疗;化疗;内分泌治疗;乳腺癌术后复发

**【中图法分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

#### 参考文献

- [1] Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, *et al.* Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther*, 2005, 1: 21 – 30.
- [2] 包迎红, 潘峰, 周成槎. 温州市鹿城区 2003 ~ 2005 年新发肿瘤发病分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13: 1449 – 1451.
- [3] 王琳. 上海市杨浦区 1983 ~ 2001 年常见恶性肿瘤发病趋势. *中国肿瘤*, 2004, 13: 694 – 695.
- [4] Anees B C, Jamine L S, Charles R S, *et al.* Factors associated with surgical options for breast carcinoma. *Cancer*, 2006, 106: 1462 – 1466.
- [5] Chen A M, Meric-Bernstam F, Hunf K K, *et al.* Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004, 15, 22: 2303 – 12.
- [6] 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 invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1233 – 1241.
- [7] Singletary S E. Breast cancer surgery for the 21st century: the continuing evolution of minimally invasive treatment. *Minerva Chir*, 2006, 61: 333 – 352.
- [8] American College of Radiology. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2007, 205: 362 – 376.
- [9] Kaufmann P, Dauphine C E, Vargas M P, *et al.* Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg*, 2006, 72: 935 – 938.
- [10] Chen C Y, Sun L M, Anderson B O. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U. S. *Cancer*, 2006, 107: 1448 – 1458.
- [11] 张保宁, 邵志敏, 乔新民, 等. 中国乳腺癌保乳治疗的前瞻性多中心研究. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 680 – 684.
- [12] 王永胜, 左文述, 刘娟娟, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋窝清扫术前瞻性非随机对照临床研究. *外科理论与实践*, 2006, 11: 104 – 107.
- [13] Rosing D K, Dauphine C E, Vargas M P, *et al.* Axillary regional recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Surg*, 2006, 72: 939 – 942.
- [14] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 546 – 553.
- [15] Froud P J, Mates D, Jackson J S, *et al.* Effect of time interval between breast conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46: 363 – 372.
- [16] Faul C, Brufsky A, Gerszten K, *et al.* Concurrent sequencing of full-dose CMF chemotherapy and radiation therapy in early breast cancer has no effect on treatment delivery. *Eur J Cancer*, 2003, 39: 763 – 768.
- [17] 修霞, Tripuraneni Prabhakar, Giap Huan Lin Ray, 等. 早期乳腺癌保乳术后部分乳腺高剂量率后装加速照射的毒性

- 反应及美容效果. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16: 25 – 29.
- [18] DiFronzo L A, Tsai P I, Hwang J M, *et al.* Breast conserving surgery and accelerated partial breast irradiation using the MammoSite system: initial clinical experience. Arch Surg, 2005, 140: 787 – 794.
- [19] 江泽飞, 宋三泰. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向. 中华肿瘤杂志, 2005, 27: 193 – 195.
- [20] Heller W, Mazhar D, Ward R, *et al.* Neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy followed by docetaxel in refractory patients with locally advanced breast cancer. Oncol Rep, 2007, 17: 253 – 259.
- [21] Gonzalez-Angulo A M, Morales Vasquez F, Hortobagyi G N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Adv Exp Med Biol, 2007, 608: 1 – 22.
- [22] Fisher B, Jeong J H, Bryant J, *et al.* Bulmpact of systemic treatment on local control for patients with lymphnode negative breast cancer treated with breast conservation therapy. J Clin Oncol, 2001, 19: 2240.
- [23] 张斌. 乳腺癌新辅助内分泌治疗. 中国癌症杂志, 2006, 16 : 689 – 692.
- [24] 秦玉坤, 李维廉. 芳香化酶抑制剂在乳腺癌新辅助治疗中的研究进展. 临床外科杂志, 2006, 14: 32 – 33.
- [25] Thomas J S, Julian H S, Green R V, *et al.* Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. Histopathology, 2007, 51: 219 – 226.
- [26] Gage I, Schnitt S J, Nixon A J, *et al.* Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Cancer, 1996, 78: 1921 – 1928.

(收稿日期: 2008-01-29)

(本文编辑: 周艳)

郑一琼. 乳腺癌保乳综合治疗的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(2): 190 – 201.