

## 乳腺癌根治术专题

## • 专家论坛 •

## 乳腺癌改良根治术后复发的治疗进展

张瑾 张晟

乳腺癌改良根治术后局部复发一般是指手术侧的胸壁及腋窝淋巴结的复发。局部复发通常是乳腺癌治疗失败的第一征象,其发病率为4.0%~32.0%,且多出现在初次治疗后的2年以内,不过初次治疗数年后才发生局部复发的情况也不少见<sup>[1-2]</sup>。在1997年美国肿瘤联合会(AJCC)的分期标准中,同侧锁骨上淋巴结转移是全身性转移的范畴,但在2003年AJCC新的分期标准将其归为局部复发的范畴,现国内也广为采用。复发部位以胸壁最为常见,占有局部复发的50.0%~94.0%,其次为锁骨上淋巴结<sup>[2]</sup>。

乳腺癌术后的局部复发与很多因素有关,较常见的危险因素包括:原发肿块大小及是否侵犯皮肤和胸壁;腋下淋巴结转移,特别是转移淋巴结融合;激素受体阴性;术后未行辅助放疗等<sup>[3]</sup>。天津肿瘤医院对1975年1月至2003年1月期间收治的1067例资料完整的乳腺癌术后首次复发而无远处转移的患者进行了回顾性分析,结果表明,在2年内复发的患者占70.6%,以胸壁复发多见,占56.6%,而且原发肿瘤分期晚以及雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)均阴性的患者复发更早;原发瘤的手术方式、术后有无放疗、化疗、内分泌治疗与乳腺癌术后复发有显著相关性( $P < 0.050$ ),提示乳腺癌术后局部区域复发与治疗因素有关,强调手术的规范操作以及术后进行规范放疗、化疗及内分泌治疗对于减少乳腺癌局部区域复发是有益的。

患者的自检和医生的体格检查是发现复发病灶的主要手段,因此乳腺癌术后进行及时、规律的随访复查对早期发现和及时处理局部复发灶是很有价值的。需要指出的是,一旦发现任何复发灶,都应当进行全身系统检查,以明确是否同时存在其他病灶,尤其是远处转移灶,这一点十分重要。目前资料表明,根治性手术以后的局部复发很少是真正的局部复发,常常是全身性转移的前奏。有研究显示,15.0%~67.0%的患者出现局部复发时,并未发现有远处转移的征象,但最终60.8%~80%出现远处转移而死亡,局部复发和全身性转移出现的中位时间间隔约为15个月<sup>[4-8]</sup>。天津肿瘤医院随访的1067例复发患者中有778例(72.9%)出现远处转移,相关分析表明:有腋窝淋巴结转移、复发间隔短、ER和PR均阴性以及人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性表达的乳腺

癌复发后容易发生远处转移,而复发部位与远处转移无明显相关。

改良根治手术治疗后的局部复发,一般要根据病灶侵犯的范围和发展速度以及局部复发的种类决定治疗手段。

## 1 单纯胸壁复发

### 1.1 可手术切除的单纯胸壁复发

凡可手术切除的病灶,一般都首先考虑手术切除。Sarasqueta 等<sup>[9]</sup>发现行手术切除和未行手术切除患者局部控制率分别为 57.0% 和 24.0%。Gentilini 等<sup>[10]</sup>比较局部控制率在手术组和无手术组分别为 93.0% 和 66.0%,而较低的局部控制率则导致较差的预后。Sarasqueta 等<sup>[9]</sup>还发现,对于复发灶体积小于 1 cm 的患者来说,手术联合化疗与放疗并未给患者带来更大的受益,因此局限于胸壁切口瘢痕下的复发灶如果体积小于 1 cm 可以考虑仅进行局部扩大切除,尤其是初次手术切除不彻底、局部皮瓣较厚的患者,因为这种复发灶可能不是全身转移的一部分,而只是一个局部问题;而体积大于 1 cm 或远离切口瘢痕部位的复发灶则需在手术之后辅以综合治疗。综合治疗的方法包括化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗等,单一治疗手段是不够的,失败率为 51.0%~76.0%<sup>[11]</sup>。一项前瞻性随机研究认为,复发患者采用综合治疗方案对于预后好的复发患者(指术后至复发间隔>12 个月,ER、PR 均阳性,复发结节少于 4 个且最大肿物直径小于 3 cm)有利<sup>[12]</sup>。天津肿瘤医院统计的结果表明采用综合治疗的乳腺癌复发患者的 5 年生存率为 44.7%,显著高于单一治疗组患者的 5 年生存率(38.1%; $P<0.005$ ),因此对于复发患者应该根据患者的实际情况尽量采取综合治疗方案而非单一手段治疗。

### 1.2 不可手术切除的单纯胸壁复发

对于复发范围较为广泛的单纯胸壁复发且手术难以切除的患者,依然不要忽视手术治疗的重要性,文献表明对于复发范围较为广泛的单纯胸壁复发可以先行新辅助化疗和新辅助放疗后再行复发灶的手术切除,可以显著地提高局部控制率并改善预后,患者依然会从中获益<sup>[13-14]</sup>。当然,对于这类复发患者,放疗是最重要的治疗手段。放疗可以显著提高局部控制率,特别是对于复发病灶范围比较广泛而无法手术切除的患者,应首先考虑放疗。有报道在接受放疗的患者中,若采用电子线和局部加热联合治疗局部复发,41.0% 的患者可获得完全缓解<sup>[15]</sup>。

目前普遍认为胸壁放疗能很大程度地控制局部复发,美国临床肿瘤协会(ASCO)按照循证医学的概念把乳腺癌根治术局部复发后胸壁放疗作为 A 级证据推荐。对此类复发来说,单纯手术切除局部控制率低于单纯放射治疗的局部控制率。在未做手术前提下,肿瘤控制率随着病灶体积增大而降低,资料

统计表明胸壁复发灶的最大直径 $\leq 3$  cm 和 $>3$  cm 临床控制率分别为 79.8% 和 71.6%, 存在显著性差异( $P < 0.050$ )<sup>[15]</sup>。需要注意的是,近年来的众多经验已经证实局部小野照射是不合理的<sup>[16]</sup>。天津肿瘤医院随访的 1067 例复发患者结果显示以广泛野为照射范围的局部复发控制率 85.7%, 仅行局部野的局部复发控制率 75.5%, 有显著统计学差异( $P < 0.005$ ), 支持上述观点。文献报道单纯胸壁复发的患者后续的锁骨上淋巴结复发率在 16.0%~28.0%, 建议对于单纯胸壁复发的患者也要对区域淋巴结进行预防性照射, 资料表明单纯胸壁复发不行区域淋巴结预防照射的患者区域淋巴结复发达 17/60, 行锁骨上下预防照射复发仅为 2/28, 但是降低锁骨上复发率是否可以改善生存率目前尚无定论<sup>[17]</sup>。放疗的效果也与复发病灶的许多临床病理因素相关, 资料表明, 降低放疗局部控制率的临床病理因素包括复发间期短、复发范围广、复发灶数目多、HER-2 阳性以及三阴性乳腺癌<sup>[18]</sup>。

近年来,对于单纯胸壁复发又兴起了一种新的局部治疗方法-光动力治疗。光动力治疗(photo-dynamic therapy, PDT)是 20 世纪 70 年代末开始研究的一项治疗技术,目前在美、英、法、德、日等不少国家已获得国家政府相关部门的正式批准,正在进行乳腺癌治疗的临床研究。Xue 等<sup>[19]</sup>用光敏剂 Pc4-PDT 行 MCF-7 实验中发现,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低。Morris 等<sup>[20]</sup>发现 PDT 对凋亡相关蛋白及相关结构的早期损伤比晚期损伤更重要,并提出 Bcl-2 和 Bcl-xL 是那些与线粒体和内质网有亲和性的光敏剂的重要靶分子。最近的研究结果表明,以血管内皮为主要的靶组织的血管靶向 PDT 能够造成较大体积的肿瘤组织坏死,因此以抗血管生成成为主要机制的血管靶向 PDT 方法可能成为治疗乳腺癌的另一个新方向<sup>[21]</sup>。对于复发性乳腺癌来说,PDT 与其他治疗方式相比,具有无创伤、全身毒副作用小、患者耐受度高等优点;但是 PDT 也存在一些缺点,比如造成局部皮肤坏死、局部剧烈疼痛以及仅适用于体积小的单发复发病灶等。令人欣慰的是,近年来各种新型光敏剂的研制成功使得上述缺点得以克服,为这项技术带来了更加光明的前景。目前文献报道的 PDT 治疗复发性乳腺癌最高的临床反应率已高达 92.0%<sup>[21]</sup>。加拿大 AXCAN 公司生产的 PHOTOFRIN<sup>®</sup>就是一种最新型的光敏剂,已获得美国食品与药品管理局(美国 FDA)批准,可应用于多种实体恶性肿瘤的光动力治疗。与之配套的加拿大 Illumacell 公司生产的光疗仪,由于采用了特殊的冷却技术,使发光二极管(LED)在不损毁自己的情况下达到最高强度的输出,从而使得深入组织内部的治疗时间缩短,因此可以同时治疗大面积的肿瘤组织区域。在未来若干年内,PDT 将成为治疗乳腺癌单纯胸壁复发的主要手段之一。

## 2 单纯腋窝淋巴结复发

单纯腋窝淋巴结复发可能是由于初次手术时腋窝淋巴结清扫不彻底,也可能是体内残存癌细胞播散所致。对于前一种情况导致的腋窝淋巴结复发,临床上多表现为触诊可及或B超可见的腋下单发或数量较少的孤立结节,与周围组织有较明显的界限,结节多具有完整的包膜,且复发出现时间与手术间隔较短,多在术后半年内出现。腋窝淋巴结清除不彻底的患者如果出现了腋窝淋巴结复发,也可以考虑重新进行一次腋窝清扫后再进行放化疗等综合治疗,同样可以提高患者的生存率<sup>[22]</sup>。对于体内残存癌细胞播散所致的单纯腋窝淋巴结复发,其出现时间多在术后半年以后,临床表现为弥漫性的腋下淋巴结肿大,与周围组织无明显界限且多与周围组织发生粘连或造成周围组织水肿。该类复发基本上由于组织粘连与水肿而无法行外科手术切除,因此放疗与化疗是局部控制的主要手段。

## 3 单纯同侧锁骨上淋巴结复发

一项前瞻性的多中心临床研究表明,52.1%的单纯同侧锁骨上复发的乳腺癌患者在一年内就出现了全身其他部位的转移<sup>[23]</sup>。因此尽管同侧锁骨上淋巴结复发被归纳为局部复发的一部分,但其更多时候代表了乳腺癌术后全身转移的早期征象。研究表明,对于单纯同侧锁骨上复发的乳腺癌改良根治术后的患者,进行颈部淋巴结清扫术与不进行颈部淋巴结清扫术的两组患者之间,5年总生存率并无显著性差异<sup>[18]</sup>。对于单纯同侧锁骨上淋巴结复发的患者,我们应该首选放疗与化疗而非手术治疗。需要注意的是,放疗不应仅仅是锁骨上淋巴结放疗,还应包括胸壁的预防性照射。Chagpar等<sup>[17]</sup>报道单纯区域淋巴结复发不行胸壁预防照射者,胸壁复发率达17/40,行胸壁预防照射者则降为1/3。

## 4 多部位同时复发

对于多部位同时复发的患者,往往预示着其预后不良。Pameijer等<sup>[24]</sup>统计,单一部位复发局部控制率为78.0%,5年生存率为50.0%;而多部位复发局部控制率仅为10.0%,5年生存率为21.0%,二者有显著性差异;特别是三个部位同时复发的患者其预后最差。对于多部位同时复发的患者,手术与放疗仅能改善局部控制率,而无法改善预后。因此对于此类的复发患者,应以化疗作为最主要的治疗手段。复发性乳腺癌系统化疗的研究始于20世纪60年代,经历了非蒽环类药的单药化疗到联合化疗、蒽环类单药化疗到联合化疗、紫杉类联合化疗以及近年来的化疗联合生物治疗,有效率从20.0%~40.0%提高到60.0%~80.0%,完全缓解(CR)率从0提高到15.0%<sup>[25]</sup>。最佳化疗期限尚不清楚。

Semrau 等<sup>[26]</sup>研究了在复发性乳腺癌患者中维持治疗的作用,结果提示,与对照组比较,维持治疗显著延长了疾病进展时间(6 个月比 3 个月),但也显著增加了毒性。然而,两组患者的中位生存期相似。目前较为广泛采用的治疗策略是,在化疗取得 CR 或部分缓解(PR)后,再化疗 1~2 周期后停用,当出现肿瘤进展时,再考虑下一程化疗,随机分组试验已证实这种治疗策略的疗效与持续化疗的疗效相同而毒性较低<sup>[25]</sup>。

复发性乳腺癌常常产生耐药性,耐药性乳腺癌的治疗是非常困难的。一般来说,如果在辅助治疗或一线治疗后 1 年以上出现复发,则解救方案仍可考虑使用与原方案相似的方案。如果在辅助或一线方案化疗后很快出现进展,则应考虑更换方案。由于在辅助或一线化疗中常常采用含蒽环类药的联合化疗方案,故在解救方案中应采用与蒽环类药无交叉耐药且有效的方案。2009 年美国国家综合肿瘤网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)公布的肿瘤治疗指南对复发性乳腺癌推荐的单药主要有蒽环类、紫杉类、卡培他滨、长春瑞滨和吉西他滨。对既往未经治疗的复发性乳腺癌患者,阿霉素单药的有效率 38.0%~50.0%。紫杉醇一线治疗复发性乳腺癌的有效率 32.0%~60.0%,对既往蒽环类失败的复发性乳腺癌的有效率 21.0%~32.0%。多西紫杉醇对既往蒽环类失败的复发性乳腺癌的有效率 34.0%~58.0%。TAX311 对比分析了多西紫杉醇与紫杉醇治疗复发转移性乳腺癌的疗效,结果显示多西紫杉醇组的有效率、中位缓解期、疾病进展时间、中位生存期均优于紫杉醇组<sup>[27]</sup>。长春瑞滨治疗复发性乳腺癌的有效率 30.0%~78.0%。卡培他滨对阿霉素及紫杉醇治疗无效的复发性乳腺癌的有效率 20.0%。吉西他滨治疗复发性乳腺癌的有效率 25.0%~46.0%。当然,联合化疗的疗效要优于单药化疗,在临床上医生也大多采取联合化疗而非单药化疗治疗复发性乳腺癌。2009 年美国 NCCN 治疗指南推荐的复发性乳腺癌的联合化疗方案有环磷酰胺+甲氨喋呤+氟尿嘧啶(CMF)、环磷酰胺+蒽环类+氟尿嘧啶(CAF/CEF)、蒽环类+环磷酰胺(AC/EC)、紫杉类+蒽环类(TA/TE)、吉西他滨+紫杉类(GT)和紫杉类+卡培他滨(TX)。在既往未用过蒽环类和紫杉类的复发乳腺癌患者中,TA/TE 方案是目前被认为最有效的联合方案之一,一线治疗复发性乳腺癌的有效率可高达 94.0%~98.0%。

对于蒽环类治疗失败的复发性乳腺癌,GT 与 TX 方案成为联合化疗的首选方案。Demiray 等<sup>[28]</sup>报告了紫杉醇联合吉西他滨治疗蒽环类失败的复发性乳腺癌的有效率为 45.3%,无进展生存期(PFS)为 6.5 个月。卡培他滨选择性作用于高表达胸腺嘧啶磷酸化酶(TP)的肿瘤细胞,其抗肿瘤疗效与肿瘤组织内的 TP 酶活性高度相关,而多西紫杉醇可以上调 TP 酶的活性,Chan 等<sup>[29]</sup>报道了一项国际多中心Ⅲ期临床试验比较卡培他滨联合多西紫杉醇治疗复发性乳腺癌的

疗效,结果显示有效率为 46.5%,无进展生存期(PFS)为 6.7 个月。需要注意的是,含紫杉类药物化疗方案的血液学毒性及非血液学毒性均高于不含紫杉类的化疗方案,因此临床上要根据患者的年龄与身体状况制定适当的化疗方案。

## 5 无法耐受手术及放化疗的复发性乳腺癌

有一部分复发性乳腺癌患者由于高龄因素或身体状况限制而无法耐受手术及放化疗,对于这部分患者应该首选内分泌治疗或分子靶向治疗。研究表明,在无法耐受手术及放化疗的激素受体阳性的复发性乳腺癌患者中,单纯内分泌治疗也可使患者的临床获益率达到 51.2%~66.5%<sup>[30]</sup>。内分泌治疗的传统药物他莫西芬(TAM)的地位已经被动摇,近年来众多临床试验结果均显示出了芳香化酶抑制剂的优越性,故目前临床基本上都将芳香化酶抑制剂作为治疗复发性乳腺癌的一线药物<sup>[31]</sup>。治疗顺序目前尚无严格的规定,以往的临床研究并未发现放化疗同时给予内分泌治疗与放化疗后序贯内分泌治疗二者之间患者的获益率有何差别。依西美坦、阿那曲唑和来曲唑是目前研究最多且最深入的新一代芳香化酶抑制剂。国际乳腺癌研究组的一项随机Ⅲ期临床试验共有 907 例患者,其中接受来曲唑和 TAM 治疗者分别为 453 例与 454 例;结果显示,中位疾病进展时间分别为 9.4 个月与 6.0 个月( $P=0.000$ );有效率分别为 30.0%与 20.0%( $P=0.001$ );临床受益率分别为 49.0%与 38.0%( $P=0.001$ );治疗失败时间分别为 9.1 个月与 5.8 个月( $P=0.001$ ),表明来曲唑明显优于 TAM<sup>[32]</sup>。

Nabholtz<sup>[33]</sup>比较了阿那曲唑与 TAM 一线治疗晚期乳腺癌的效果,疾病进展时间分别为 11.1 个月与 5.6 个月;临床获益率分别为 59.0%与 46.0%,表明阿那曲唑的疗效优于 TAM。IES 试验选取早期的术后乳腺癌患者,在服用 TAM 2~3 年后随机分为继续服用 TAM 组与改服依西美坦组,治疗结束后随访结果发现,转换为依西美坦组的死亡风险下降了 17.0%( $P=0.040$ ),复发风险降低了 25.0%( $P=0.000$ ),对侧乳腺癌发生风险降低了 44.0%( $P=0.040$ ),表明转换到依西美坦后患者获益更多<sup>[34]</sup>。有关上述 3 种芳香化酶抑制剂之间疗效的对比试验尚未见报道。

去势疗法在绝经前的激素受体阳性的复发性乳腺癌患者中被认为是有必要进行的,其主要方法有手术去势、放疗去势和药物去势。放疗去势从照射到起效所需时间长达 2~3 个月,故临床较少采用。手术去势是传统的去势方法,其有效率可达 50.0%~60.0%。促性腺激素释放激素(GnRH)类似物(戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林)可以与垂体的 GnRH 受体结合,降低垂体卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的分泌,达到抑制卵巢分泌性激素的功能,故又称“药物去势”。与卵巢切除相比,该类物质更具有安全性,且由于其作用可逆,因此较少造成患者心理障碍。GnRH 类似物主要用于绝经前患者,其

总有效率约 40.0%, ER 阳性患者疗效较好, 用于绝经后的患者时, 其有效率不超过 10.0%。据欧洲和美国公布的资料显示, GnRH 类似物的疗效可以与卵巢切除相媲美。常用的制剂多为长效缓释剂型, 一次用药后即可使血清雌二醇的水平明显下降, 并可维持 28~35 d, 且毒副作用少, 故 GnRH 类似物在绝经前的患者中可望替代卵巢切除, 用于一线或二线治疗。

分子靶向药物主要有表皮生长因子抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂、小分子酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体等。曲妥珠单克隆抗体是针对 HER-2 的单克隆抗体, 与 HER-2 结合抑制细胞外受体区。在复发性乳腺癌的治疗中有重要作用, 能有效延长生存期和进展期, 并能提高生存率, 特别是对化疗无效的患者, 曲妥珠单克隆抗体也能有部分的疗效。由于曲妥珠单克隆抗体有一定的心脏毒性, 故不建议与蒽环类药物联合使用。M77001 多中心随机临床试验结果表明, 对于初治的 HER-2 过表达的复发性乳腺癌, 多西紫杉醇联合曲妥珠单克隆抗体同时用药组患者的有效率与生存期均显著高于多西紫杉醇单药序贯曲妥珠单克隆抗体组; 紫杉类治疗失败的复发性乳腺癌, 曲妥珠单克隆抗体联合长春瑞滨或卡培他滨或吉西他滨也会获得比较理想的效果<sup>[35]</sup>。肿瘤组织中血管内皮生长因子(VEGF)的表达与预后相关。贝伐单克隆抗体为 VEGF 的单克隆抗体, 通过抑制肿瘤新生血管的形成, 阻断营养供应, 抑制肿瘤的生长。在欧洲, 已批准贝伐单克隆抗体与 5-氟尿嘧啶或甲基四氢叶酸联合一线治疗转移性结直肠癌。E2100 试验证实, 贝伐单克隆抗体可明显提高复发性乳腺癌患者的无进展生存期<sup>[36]</sup>。

Lapatinib 是一种口服的小分子表皮生长因子(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 可以同时作用于 EGFR 与 HER-2。在体外试验中, 对 HER-2 过表达乳腺癌细胞系的生长抑制作用明显。在 HER-2 过表达的进展期乳腺癌的 I 期临床试验中, Lapatinib 也具有较高的有效率, 且与曲妥珠单克隆抗体无交叉耐药; 因为其结构为小分子, 与曲妥珠单克隆抗体不同, 能够透过血脑屏障, 对于乳腺癌脑转移有一定的治疗作用<sup>[37]</sup>。正在进行的一项国际多中心临床试验 ALLTO 已经开始研究 Lapatinib 与 Herceptin 单药、联合或序贯使用治疗乳腺癌的效果。分子靶向药物治疗对于现代肿瘤治疗来说具有革命性的意义, 由于分子靶向药物具有较好的分子选择性, 能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞, 可以减少对正常组织的损伤, 这是传统化疗药物治疗难以实现的。分子靶向治疗将成为治疗复发性乳腺癌的重要手段之一。

【关键词】 乳腺肿瘤; 复发; 治疗

【中图分类号】 R737

【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] Navarrete MD, González MN, Montalvo VM, et al. Patterns of recurrence and survival in breast cancer. *Oncol Reports*,

- 2008, 20:531-535.
- [2] Brewster A, Hortobagyi G, Broglio K, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100:1179-1183.
- [3] Bidard FC, Kirova YM, Vincent Salomon A, et al. Disseminated tumor cells and the risk of locoregional recurrence in nonmetastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, 20:1836-1841.
- [4] Sanuki FN, Takeda A, Amemiya A, et al. Pattern of tumor recurrence in initially nonmetastatic breast cancer patients: distribution and frequency of metastases at unusual sites. *Cancer*, 2008, 113: 677-682.
- [5] Pennery E. The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2008, 12: 233-243.
- [6] Fodor J, Major T, Polgár C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast*, 2008, 17:302-308.
- [7] Dinh P, Cardoso F, Sotiriou C, et al. New tools for assessing breast cancer recurrence. *Cancer Treat Res*, 2008, 141:99-118.
- [8] Paepke S, Jacobs VR, Ohlinger R, et al. Treatment strategies that effectively reduce early recurrence risk in postmenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133:905-916.
- [9] Sarasqueta C, Martinez Cambor P, Mendiola A, et al. Breast cancer relative survival after the first recurrence and related prognostic factors. *Med Clin*, 2009, 133: 489-495.
- [10] Gentilini O, Botteri E. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. *Am J Surg*, 2009, 198:461-462.
- [11] Jaffre F, Lavoue V, Mesbah H, et al. Prognosis for isolated skin recurrence after breast cancer treated by mastectomy. *Anticancer Res*, 2009, 29:1697-1701.
- [12] Christiansen P, Al-Suliman N, Bjerre K, et al. Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients: data from the DBCG 89-A Programme. *Acta Oncol*, 2008, 47: 691-703.
- [13] Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73:734-744.
- [14] Baltogiannis G, Ziogas D, Fatouros M. Exploring clinical implications of mechanisms for breast cancer local recurrence. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 783-784.
- [15] Hannoun J, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60:1385-1392.
- [16] 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 randomised trials. *Lancet*, 2005, 366: 2087-2106.
- [17] Chagpar A, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Outcome of treatment for breast cancer patients with chest wall recurrence according to initial stage: implications for post-mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57:128-135.
- [18] Richards GM, Tome WA, Robins HI, et al. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114: 307-313.
- [19] Xue LY, Chiu SM, Oleinick NL. Photochemical destruction of the Bcl-2 oncoprotein during photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4. *Oncogene*, 2001, 20:3420-3427.
- [20] Morris RL, Azizuddin K, Lam M, et al. Fluorescence resonance energy transfer reveals a binding site of a photosensitizer for photodynamic therapy. *Cancer Res*, 2003, 63: 5194-5197.
- [21] Dhallevin MA, Kochetkov D, Viry Babel Y, et al. Photodynamic therapy with intratumoral administration of Lipid-Based mTHPC in a model of breast cancer recurrence. *Lasers Surg Med*, 2008, 40: 543-549.
- [22] Voogd AC, Cranenbroek S, De Boer R, et al. Long-term prognosis of patients with axillary recurrence after axillary dissection for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31:485-489.
- [23] Pergolizzi S, Adamo V, Russi E, et al. Prospective multicenter study of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in breast cancer women with the rare clinical scenario of ipsilateral supraclavicular node recurrence without distant metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65:25-32.

- [24] Pameijer CR, Smith D, McCahill LE, et al. Full-thickness chest wall resection for recurrent breast carcinoma; an institutional review and meta-analysis. *Am Surg*, 2005, 71:711-715.
- [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
- [26] Semrau S, Gerber B, Reimer T, et al. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer; a retrospective analysis. *Strahlenther Onkol*, 2006, 182:596-603.
- [27] Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5542-5551.
- [28] Demiray M, Kurt E, Evrensel T, et al. Phase II study of gemcitabine plus paclitaxel in metastatic breast cancer patients with prior anthracycline exposure. *Cancer Invest*, 2005, 23: 386-391.
- [29] Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1753-1760.
- [30] Mansell J, Monypenny I, Skene AI, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117:91-98.
- [31] Pennery E. The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2008, 12: 233-243.
- [32] International Breast Cancer Study Group BIG 1-98 Collaborative Group. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin Trials*, 2009, 6: 272-287.
- [33] Nabholz JM. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34: 1199-1207.
- [34] International Exemestane Study Group. Intergroup exemestane study mature analysis: overall survival data. *Anticancer Drugs*, 2008, 19: 3-7.
- [35] Dean CW, Esteva FJ. HER-2 positive breast cancer: herceptin and beyond. *Eur J Cancer*, 2008, 44:2806-2812.
- [36] Traina TA. Bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology*, 2009, 23: 327-332.
- [37] Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. *Br J Cancer*, 2009, 101:1676-1682.

(收稿日期:2010-01-14)

(本文编辑:赵彬)

张瑾,张晟. 乳腺癌改良根治术后复发的治疗进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010, 4(1):8-16.