

· 综述 ·

保留乳房手术切缘的相关问题

柳林 陈晰 郭宝良 张建国

【摘要】 从 20 世纪以来,乳腺癌的外科治疗取得了巨大的进步。随着内分泌治疗、化疗、靶向治疗和放射治疗的迅速发展,保留乳房手术已经成为早期乳腺癌患者的优选术式,但伴随而来的手术切缘问题日益突出,已经成为困扰乳腺外科医师的一大难题。笔者回顾了相关文献及指南,从阴性切缘的定义、阳性切缘的定义及相关风险、减少阳性切缘的方法、综合治疗对切缘的影响、新辅助治疗后切缘的处理 5 个方面,对浸润性乳腺癌的切缘问题作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 乳房切除术,区段

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌的规范外科治疗已有 100 多年的历史,其间外科治疗理念和手术方法经历了多次重大变革,从 Halsted 提出的乳腺癌局部疾病学说至 Fisher 提出的全身疾病理念,乳腺癌的外科治疗方式经历了“由小到大,再由大变小”的过程,从“最大的可耐受的”转变为“最小的有效的”治疗模式^[1]。保留乳房手术在不影响患者生存情况的前提下,减少了女性的身心损伤,保留了乳房外形的完整性,因此成为了当今早期乳腺癌患者的优选术式。

几项极具代表性的多中心前瞻性临床研究,经过长达 10~20 年的随访证实,对于早期乳腺癌患者,保留乳房手术+全乳放射性治疗与乳房切除术在 OS 和 DFS 方面差异无统计学意义^[2-3]。早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, EBCTCG)报道了保留乳房手术+全乳放射治疗与乳房切除术 2 组疗效对比的 Meta 分析结果,10 年病死率均为 22.9%,10 年局部区域复发风险(local recurrence rate, LRR)分别为 5.9% 和 6.2%,差异无统计学意义^[4]。目前较为接受的早期乳腺癌 LRR 为每年增加 1%,10 年累积 LRR 10% 以内,乳腺癌患者保留乳房手术的 LRR 得到了进一步改善,5 年累积 LRR 约 2%~3%^[5]。目前在欧美的发达国家,保留乳房手术的比率高达 50% 以上,而中国由于患者对疾病认识的不足、治疗理念以及经济状况等因素的差异,少数三甲医院保留乳房率可达 30% 以上,且中国年轻的乳腺癌患者更倾向于接受保留乳房手术^[6-7]。

《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(2015 版)^[8]和《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2015 版)^[9]对于保留乳房手术的绝对禁忌证要求较为一致:妊娠早中期及无法术后及时接受放射治疗的患者;广泛或弥漫分布的可疑的或恶性微钙化;病变广泛无法通过单一切口局部切除达到切缘阴性且不影响美观;病理切缘阳性。但随着放射治疗及新辅助治疗方面的迅猛发展,使得保留乳房手术的相对禁忌证,如年龄小,肿块较大, BRCA1/2 基因突变等被弱化。切缘相关的困扰日渐突出,已成为乳腺外科医师亟待解决的关键问题,本

文就浸润性乳腺癌切缘的相关问题作一阐述。

一、阴性切缘

保留乳房手术对切缘的要求是病理检查阴性,但究竟多宽为安全,并未达成共识。在各大前瞻性随机对照试验中,只有 NSABP B06 试验将切缘阴性定义为切缘无浸润性肿瘤累及,对接受系统治疗的患者随访 12 年的结果提示,同侧乳房乳腺癌复发率为 5%,与保留乳房手术患者的 LRR 相近,而其他试验多采用肉眼观察肿瘤边缘距离切缘 1~2 cm 来定义切缘阴性,并未描述切缘的实际状况^[10-12]。由于缺乏标准,不同学者对于切缘阴性的定义也是不一样的,无肿瘤累及、≤1 mm、>1 mm、>2 mm、>3 mm 及 >5 mm 均有报道^[13]。定义的混乱导致了 22%~59% 的患者进行了再次扩切,其中一半的患者仅仅是为了获得更宽的切缘,而且导致了后续全乳切除率的升高,增加了术后并发症和不必要的经济压力,降低了患者的生活质量^[13]。

病理技术的限制也造成了切缘评估中的不确定性,如标本的取材方法,垂直切缘放射性取材有利于正确测量病变与切缘的距离,但大大增加了病理科医师的工作量,而切缘离断取材能通过较少的切片来观察切缘的状况,但不能准确测量病变与切缘的距离。此外,标本取出后形态的改变,制作过程中的挤压以及染料浸染的深度均会影响病理科医师对于标本的判断^[14]。有学者对早期乳腺癌(T₁₋₂)的全乳切除标本研究发现,在距原发灶较远的乳腺组织中通常伴随着亚临床病灶(浸润性癌或 DCIS)的存在,距原发灶>2 cm、>3 cm 和>4 cm 分别有 42%、17% 和 10% 的风险存在亚临床病灶,这也在一定程度上解释了增加切缘的宽度不能显著降低同侧乳腺癌复发风险,切缘阴性并不能保证乳腺组织无肿瘤细胞残留^[15]。

近期的 2 篇 Meta 分析显示:与切缘阴性者相比,切缘阳性者同侧乳腺癌复发风险增加 1 倍,但在切缘已明确阴性的基础上,采取更宽的手术切缘对于保留乳房术后局部控制方面并没有显著的获益,这可能得益于当今乳腺癌综合治疗模式的发展^[16-17]。

基于上述依据,2014 年,肿瘤外科协会-美国肿瘤放射学会(Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology, SSO-ASTRO)关于保留乳房手术切缘状况的一致性

指导原则中将“切缘无浸润性肿瘤或 DCIS 累及”作为阴性切缘的定义^[18]。《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(2015 版)^[8]及中国的指南^[9]均采纳了这一观点,在临床实践中,不推荐切取比无肿瘤累及更宽的无瘤切缘。SSO-ASTRO 提示:在多学科综合治疗时代,建议“切缘无肿瘤累及”作为 I、II 期浸润性乳腺癌保留乳房手术安全切缘标准;常规临床实践中采用比无瘤切缘更广泛的切缘或不可取;在对接受强化放射治疗、内分泌治疗 and 良好生物学特征(表现为 ER 阳性肿瘤)等因素的分析中发现,阳性切缘的不良影响仍然非常明显;系统性治疗(内分泌治疗、化疗或生物治疗)可降低同侧复发风险,但同时有证据提示,在未接受这类治疗的少数患者中,进一步扩大无肿瘤累及的较宽切缘并不能弥补未行系统治疗所带来的复发风险;除此之外,对于侵袭性强的生物学亚型的乳腺癌、浸润性小叶癌、有广泛导管内癌成分(extensive intraductal component, EIC)的乳腺癌或年龄 ≤ 40 岁的患者,没有证据支持采取更宽的无瘤切缘;不能仅凭切缘宽度去选择全乳放射治疗技术、方案及强化剂量^[18]。

SSO-ASTRO 对保留乳房切缘给出了明确的定义,并根据循证医学依据将保留乳房的适应证进一步拓宽,从而有利于降低保留乳房手术患者过高的再切除率,在不降低治疗效果的前提下减少不必要的手术损伤,对临床实际操作影响深远。SSO-ASTRO 的切缘定义发布后,绝大多数外科医师采纳了该定义,对于切缘墨染无肿瘤或者靠近切缘的患者不再次扩大切除,但少数学者仍持保留态度,认为对于一些复杂性情况是否再次扩大切除,尚需综合考虑切缘距离、分子亚型等相关因素^[19]。对于浸润性小叶癌这一特殊亚型,大型回顾性研究证实,在切缘阴性的情况下,其与浸润性导管癌的同侧乳腺癌 LRR 无明显差异,且浸润性小叶癌中激素受体阳性的 luminal A 型多见,更易从内分泌治疗中获益^[20]。因此,对于浸润性小叶癌,在切缘阴性的基础上,并不建议切取更宽的无瘤切缘。

目前,保留乳房手术切缘阴性是基本要求,NCCN、ASCO 和中国的指南均采用“切缘墨染无肿瘤细胞的定义”作为标准^[8,9,21]。但临床实践中,在不影响美容效果前提下适度增加切缘宽度的方法也值得参考,可避免因肿瘤细胞残留而再次切除,减少 LRR。

二、阳性切缘

阳性切缘的定义为切缘处残留浸润性癌或 DCIS,预示着较高的同侧乳腺癌复发风险,至少为阴性切缘的两倍^[16-18]。Park 等^[22]报道了浸润性乳腺癌保留乳房手术阴性切缘 ≥ 1 mm 与 < 1 mm 相比,疗效相当,8 年随访结果显示 LRR 均为 7% 左右,而切缘阳性时 LRR 增至 18%,切缘广泛阳性者可高至 27%,切缘局部阳性者为 14%,经过系统辅助治疗后 LRR 可降至 7% 左右。

对于镜下局灶切缘阳性但不伴有广泛 DCIS 成分(EIC,即浸润性导管癌病灶中 DCIS 成分超过 25%,并且 DCIS 随着浸润性癌侵入周围正常乳腺组织中)的乳腺癌患者,可不行再次切除,但应考虑给予更高剂量的瘤床推量照射^[23]。而对于局灶切缘阳性并伴有 EIC 的患者,临床研究认为 EIC 预示着病灶周围存在着广泛的、多灶的 DCIS 成分,若不完整切除,将导致同侧乳腺癌复发风险增高,因此,需要再次手术达到切缘阴性或改行全乳切除术^[8]。而对于切缘阴性但伴

有 EIC 的患者,并无证据显示在切缘阴性的前提下,采取更宽的手术切缘能够降低同侧乳腺癌复发风险。对于伴有 EIC 的患者建议术前及术后行乳腺 X 线检查,以明确是否有钙化残留及病灶是否完全切除,辅助评估切缘状况。另外,有研究者认为,年轻的和多处临近切缘的 EIC 乳腺癌患者,再次切除可降低同侧乳腺癌复发风险,可作为筛选再次手术获益人群的考虑因素^[18]。

切缘残留经典型小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)并不是再次切除的指征,经过有效的系统治疗后,其并不增加同侧乳腺癌的 LRR。但对于切缘残留多形性 LCIS 的这一情况,鉴于其在组织学上更具侵袭性,与 DCIS 有着相似的生物学行为,易发展为浸润性导管癌,并且因发病率较低,缺少高质量的循证医学数据,是否需要再次手术尚无定论。目前在临床上,外科医师多倾向于达到切缘阴性,无多形性 LCIS 残留^[8]。

三、减少阳性切缘的方法

近期在新英格兰医学杂志上发表的一篇前瞻性的随机对照试验,拟评价残腔环切比常规的残腔采样法能否进一步降低切缘阳性率和二次手术率^[24]。该试验按照 1:1 的比例将入组的 235 例保留乳房患者随机分成 2 组,在完成常规残腔采样法后,环切组行进一步的残腔环切,对照组患者则不进行^[24]。结果显示:随机化前 2 组的切缘阳性率差异无统计学意义(36% 比 34%, $P=0.69$);随机化后,环切组比对照组切缘阳性率更低(19% 比 34%, $P=0.01$),二次手术率更低(10% 比 21%, $P=0.01$)^[24]。故该研究者认为在常规残腔采样法的基础上加残腔环切可以使手术切缘阳性率和再次手术率减半^[24]。实际上,越来越多的医师在尝试这种较新的方法。另外,在这方面,国际上有很多新的关于如何术中诊断阳性切缘以避免再次手术的报道,常见方法有术中标本 X 线摄影、术中微型 CT、术中超声和高频光谱仪检查等,这些方法都取得不错的初步结果,但临床推广还需要进一步验证。

四、综合治疗对于切缘的影响

放射治疗和系统治疗的发展使得保留乳房术后同侧乳腺癌复发率明显下降。浸润性乳腺癌保留乳房手术后的患者通过全乳放射治疗可以降低 2/3 的 LRR,在此基础上,瘤床加量可进一步提高局部控制率,尤其是对于 60 岁以下的患者^[9]。研究证实对于保留乳房术后切缘阴性的患者给予 16 Gy 的瘤床加量放射治疗,可以使 10 年同侧乳腺癌累积复发风险由 10.2% 下降至 6.2%^[25]。而对于切缘阳性的患者,加大局部瘤床照射剂量(26 Gy)虽然可降低同侧乳腺癌复发风险(由 17.5% 降低至 10.8%),但相对于切缘阴性者仍较高^[26]。可见,对于切缘阳性者,加大局部瘤床照射剂量虽然可降低同侧乳腺癌复发风险,但在目前临床实践中,并不常规推荐。在能进一步手术的情况下,还应尽可能的争取获得阴性切缘,个别情况下,可作为替代治疗方式加以考虑。通过放射治疗方式和剂量的改变来弥补切缘的缺陷是不可取的。瘤床增量的放射治疗应基于患者局部治疗失败风险的评估,而不应取决于切缘的宽度。

迄今为止,无证据显示切缘宽度决定放射治疗方式的选择。医师可以选择常规分割放射治疗、加速超分割放射治疗,对于腋窝淋巴结阴性的患者,大分割放射治疗也是可行

方案。大型随机试验 START 证实,与常规分割治疗相比,部分乳腺加速放射治疗 (accelerated partial breast irradiation, APBI) 在缩短疗程的前提下,并未降低治疗效果,也是可选方案之一^[27]。但 APBI 仅适用于切缘阴性、无广泛 DCIS、无脉管受侵等严格符合“低危”标准的乳腺癌患者。2014 年美国放射肿瘤学会的共识声明中指出,适宜行 APBI 的患者,其切缘宽度至少 >2 mm,对于切缘 ≤2 mm 的患者应慎重对待。这可能是由于 APBI 只将原发肿瘤瘤床及周围一定范围内的乳腺组织作为临床肿瘤靶区,而不是传统的全乳;而切缘阳性的患者不适宜行 APBI 放射治疗。

同样,NSABP B-06、B-13、B-14、B-18、B-19、B-27 等一系列研究证实内分泌治疗和化疗等系统治疗降低了同侧乳腺癌的复发风险,但系统治疗并不能抵消阳性切缘所带来的负面效果^[12,28-32]。一项汇集 16 项临床研究的 Meta 分析显示:尽管接受了辅助内分泌治疗,但切缘阳性患者的复发风险仍然是切缘阴性患者的 2 倍以上,并且对于具有良好生物学特性的肿瘤,如 ER 高表达者,切缘阳性的患者 LRR 更高^[16]。

随着分子生物学的进展,基因表达谱及基因芯片技术在乳腺癌研究中广泛应用,乳腺癌被认为是一种有多种亚型的单一疾病。不同分子分型乳腺癌的流行病学危险因素、疾病自然进程及全身或局部治疗的反应都不尽相同,DFS 及 OS 的差异也存在统计学意义,其中 luminal A 型的预后较好,三阴性预后较差,更易早期出现复发和转移^[33]。回顾性分析显示,HER-2 扩增型和三阴性乳腺癌行保留乳房手术,术后同侧 LRR 明显高于其他分子亚型,但该分析的局限性在于 HER-2 扩增型的患者并未接受曲妥珠单抗治疗^[34]。后续有报道显示,HER-2 扩增型的患者接受曲妥珠单抗治疗后,同侧乳腺癌复发风险与其他分子亚型的差异无统计学意义^[35]。临床上,确实有外科医师在术式选择上更倾向对于 HER-2 扩增型和三阴性乳腺癌行全乳切除术,但目前没有明确循证医学证据支持这一决策。

对于三阴性乳腺癌行保留乳房手术或全乳切除术的回顾性研究显示,手术方式和切缘宽度的选择并不影响患者的 LRR (2 种术式无明显差异),这预示着 LRR 的增高可能是由于分子亚型高侵袭力的生物学特性造成的,而与切缘宽度和手术方式无关,对于不同分子亚型行保留乳房手术的患者无需过分追求切缘宽度,切缘无肿瘤累及已足够,高侵袭性的亚型无论接受何种术式均有较高的 LRR^[36]。瘤床加量的放射治疗、系统治疗和良好的生物学特性并不能避免切缘阳性所带来的同侧乳腺癌复发率增高。而对于生物学特性不良的肿瘤,增加切缘宽度并未证实能使患者受益。

五、新辅助化疗后切缘的处理

新辅助化疗后切缘的处理也是倍受关注的问题之一。临床上选择新辅助化疗的主要目的之一就是降期保留乳房,但新辅助化疗中肿瘤的缩小模式存在着差异,使得保留乳房手术切缘的问题更加复杂。迄今为止,各种指南均未对新辅助化疗后切缘的选取给出明确建议,切缘距离仍存在较大分歧^[8,9,17]。MD Anderson 肿瘤中心的回顾性分析显示,新辅助化疗患者年龄 50 岁以下、组织学分级 3 级、临床分期 III 期、淋巴脉管浸润、多病灶、阳性切缘、ER 状态和是否接受内分泌治疗是局部复发的高危因素^[37]。而新辅助化疗并未增加 LRR,即新辅助化疗并非局部治疗失败的风险因素;新辅助

化疗后的保留乳房手术未增加 LRR。根据新辅助化疗的反应,重新评价并明确切缘状况是实施保留乳房手术的决定性因素,包括新辅助化疗前的诊断评估、疗效反应评估、术术前中定位评估。超声、X 线摄影、临床查体仍是术前疗效评估的主要手段,MRI 的作用仍不明确但可以选择性应用;术前放置标志物、术中超声定位有助于术中切缘的选取;外科、影像科和病理科医师的多学科协作有助于降低阳性切缘的比例^[37]。新辅助化疗后保留乳房手术范围应依据降期后肿瘤范围,而非初始肿瘤大小,影像学对切缘的选择有一定的指导意义。

尽管治疗手段的进步有效地降低了复发风险,但保留乳房手术后局部复发仍是医师经常面对的实际问题,切缘状况只是影响局部控制的众多因素之一,过多地纠结于切缘距离 1~2 mm 的差别可能会忽略病理处理中的不确定性和肿瘤本身的生物学特性。手术的宗旨是在基于安全(最低的术后 LRR)的情况下,获得最完美的结果(术后乳腺外形的完美)。外科医师既不能为了安全或担心再次手术的费时、费力而有意识地扩大切缘,也不能为了追求外形或降低再次手术率而有意识的假定有限切缘的足够性。

参 考 文 献

- [1] 姜军. 乳腺癌综合治疗——乳腺癌外科治疗理念的发展及启示 [J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(10):920-922.
- [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 invasive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347(16):1233-1241.
- [3] Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I - II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4):412-419.
- [4] No authors listed. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [J]. N Engl J Med, 1995, 333(22):1444-1455.
- [5] Nijenhuis MV, Rutgers EJ. Who should not undergo breast conservation? [J]. Breast, 2013, 22 Suppl 2: S110-114.
- [6] 周美琪, 邓甬川. 乳腺癌保乳治疗的共识与争议 [J]. 外科理论与实践, 2014, 19(5):372-376.
- [7] Zhang L, Jiang M, Zhou Y, et al. Survey on breast cancer patients in China toward breast-conserving surgery [J]. Psychooncology, 2012, 21(5):488-495.
- [8] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4):448-475.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.
- [10] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials [J]. Lancet, 2011, 378(9804):1707-1716.
- [11] 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 [J]. N Engl J Med, 2002, 347(16):1233-1241.

- [12] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, 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. [J]. N Engl J Med, 1995, 333(22):1456-1461.
- [13] 郑新宇. 乳腺癌保乳手术切缘问题[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(10):928-931.
- [14] Tang R, Coopey SB, Specht MC, et al. Lumpectomy specimen margins are not reliable in predicting residual disease in breast conserving surgery[J]. Am J Surg, 2014, 210(1):93-98.
- [15] Holland R, Veling SH, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery [J]. Cancer, 1985, 56(5):979-990.
- [16] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3):717-730.
- [17] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(18):3219-3232.
- [18] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(3):553-564.
- [19] Merrill AL, Coopey SB, Tang R, et al. Implications of new lumpectomy margin guidelines for breast-conserving surgery: changes in reexcision rates and predicted rates of residual tumor[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3):729-734.
- [20] Galimberti V, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Influence of margin status on outcomes in lobular carcinoma: experience of the European Institute of Oncology[J]. Ann Surg, 2011, 253(3):580-584.
- [21] Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14):1502-1506.
- [22] Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(8):1668-1675.
- [23] Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast [J]. J Clin Oncol, 1990, 8(1):113-118.
- [24] Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(6):503-510.
- [25] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(22):3259-3265.
- [26] Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30):4939-4947.
- [27] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11):1086-1094.
- [28] Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil [J]. J Clin Oncol, 1996, 14(7):1982-1992.
- [29] Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(21):1529-1542.
- [30] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(8):2672-2685.
- [31] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(24):1823-1831.
- [32] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13):2019-2027.
- [33] Demirci S, Broadwater G, Marks LB, et al. Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(3):814-820.
- [34] Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(29):3885-3891.
- [35] Gangi A, Chung A, Mirocha J, et al. Breast-conserving therapy for triple-negative breast cancer [J]. JAMA Surg, 2014, 149(3):252-258.
- [36] Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11):3164-3173.
- [37] Dubsky P. Surgical management after neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast, 2015, 24 Suppl 1:S17.

(收稿日期:2016-03-11)

(本文编辑:刘军兰)

柳林,陈晰,郭宝良,等. 保留乳房手术切缘的相关问题[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(3):182-185.