

## · 综述 ·

## 乳腺导管原位癌保留乳房手术后序贯放射治疗的研究进展

黄欣 陈畅 周易冬 茅枫 关竞红 林燕 钟颖 曹希 孙强

【摘要】 在过去的 10 年中,对于乳腺 DCIS 的局部治疗,保留乳房(简称保乳)手术得到了广泛的重视。目前,学者们认为保乳术后序贯放射治疗能够降低乳腺 DCIS 的局部复发风险,但是,一些研究者认为,对于本身低复发风险的患者而言,保乳术后序贯放射治疗可能存在过度治疗。笔者就乳腺 DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗这一研究热点,总结了相关的回顾性研究、随机临床对照试验以及前瞻性队列研究,分析了乳腺 DCIS 保乳术后序贯放射治疗的获益与风险,最终发现乳腺 DCIS 保乳术后序贯放射治疗尚不能带来明确的生存获益,但是,对于局部复发风险较高的患者,放射治疗可以带来益处。而对于局部复发风险的判定目前常用的有以下 3 种方法:南加利福尼亚大学 Van Nuys 预后指数(USC/VNPI)、基于人口数据估测获益的评分表以及基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统。因此,笔者认为乳腺 DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗应根据其复发风险决定。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌,导管,肿瘤; 放射治疗; 保留乳房手术

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是危害妇女健康的恶性肿瘤之一。2012 年全球肿瘤流行病学统计数据(GLOBOCAN)显示,在世界范围内,乳腺癌发病率居全部恶性肿瘤的第 2 位(170 万,11.9%),仅次于肺癌(180 万,13%)<sup>[1]</sup>。近几十年来,乳腺癌的治疗有了长足的发展,从单一手术治疗,逐步向包括放射治疗、化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗等在内的综合治疗转变。其中,乳腺 DCIS 是乳腺癌中预后较好的一种病理类型。而目前,由于乳腺癌患者对乳腺美学关注度的增加,使得保留乳房(简称保乳)手术的比率大幅上升。那么,对于乳腺 DCIS 这种预后较好的病理类型,乳腺保乳术后是否需要放射治疗便成为了争论的焦点。因此,笔者就乳腺 DCIS 保乳术后是否需要放射治疗的问题作一综述。

### 一、概述

#### 1. DCIS 的概念

DCIS 又称导管内癌,为非浸润性癌,多数发生于终末导管小叶单位,也可发生于大导管,是局限于乳腺导管内的原位癌。DCIS 很常见,大约占新诊断乳腺癌的 20%~25%<sup>[2]</sup>。其主要特点在于显微镜下看不到通过基底膜浸润到周围基质的迹象。虽然 DCIS 在组织学多样性上表现出从分化良好到分化差的连续性<sup>[3,4]</sup>,然而,在临床实践中,它们通常被简单的分为 2 种(如粉刺型和非粉刺型)或者 3 种(如低分化、中分化和高分化)<sup>[5-6]</sup>。

#### 2. DCIS 目前的诊疗手段

过去,DCIS 作为一种少见的病变常规行乳房切除治疗,很少明确其自然病程或探求替代的局部治疗方法。乳腺 X

线检查的广泛应用使得 DCIS 的检出率明显增加,并且,其作为单纯疾病的概念已成为过去。乳腺 X 线检出的 DCIS 在女性一生中可能发展成为浸润性癌的比例还不确定。Erbas 等<sup>[7]</sup>报道了 DCIS 患者随访时间 10 年以上的研究,发现最初误诊为良性病变而仅仅采用活组织检查(简称活检)手段未能获得标准治疗的 DCIS,从 DCIS 进展为浸润性癌的比例为 14%~53%。这个比例的跨度大正好说明了上述问题。这种不确定产生了争论,是否所有的 DCIS 都应被看作是早期阶段的癌症而采取乳房切除术或乳房肿瘤切除术加放射治疗,还是单纯肿瘤切除术就已经足以用于治疗某些 DCIS。

目前,DCIS 的治疗包括局部治疗和系统治疗。根据 2016 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》第 2 版<sup>[8]</sup>,对于 DCIS 局部乳腺病变的处理包括全乳切除术(I 类证据)、乳腺肿瘤局部切除+全乳放射治疗(I 类证据)以及单纯乳腺肿瘤切除术(II B 类证据)。虽然多年来大多数乳腺 DCIS 的标准治疗是全乳切除术,但是,对于许多患者而言,全乳切除术显然有些过度治疗。因此,在过去 10 年中,对乳腺 DCIS 患者行保乳手术得到了临床医师的广泛重视。但是,由于 DCIS 仅有非常低的乳腺癌病死率,那么避免针对 DCIS 的过度医疗便成为目前亟待重视的问题。

#### 3. DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗存在争议

尽管目前学者们已经认识到对于浸润性乳腺癌患者,保乳术后序贯放射治疗具有生存获益,但是,DCIS 患者术后放射治疗的生存获益尚不明确。那么,是否所有乳腺 DCIS 患者保乳术后都需要全乳放射治疗,或者哪些患者能从保乳术后的全乳放射治疗中获益,以及是否有评分标准来判断哪些保乳术后患者真正需要全乳放射治疗呢?

#### 二、DCIS 保乳术后序贯放射治疗的相关研究

##### 1. 回顾性研究

Fowble<sup>[9]</sup>和 Kestin 等<sup>[10]</sup>分别回顾了其所在医院收治的

乳腺 DCIS 患者资料(表 1),并比较了接受乳腺肿瘤切除术与乳腺肿瘤切除术+术后放射治疗 2 种治疗方式同侧乳腺癌复发率的差异。如表 1 所示,前者纳入了 110 例乳腺 DCIS 患者,其中 61 例患者(55%)接受保乳手术+放射治疗,49 例(45%)患者仅接受了保乳治疗,并且,接受保乳手术+放射治疗者 10 年同侧乳腺癌复发率为 4.9%;后者共纳入了 172 例乳腺 DCIS 患者,其中 146 例患者(82%)接受了保乳手术+放射治疗,31 例患者(18%)仅接受了保乳治疗,并且,接受保乳手术+放射治疗者 10 年同侧乳腺癌复发率为 7.3%,仅接受保乳手术者为 7.8%,两组比较,差异具有统计学意义( $P=0.03$ ),表明保乳手术+放射治疗可以降低同侧乳腺癌的复发风险。

另外,虽然 Kestin 等<sup>[10]</sup>发现,接受保乳手术+放射治疗者 10 年 DFS 为 88.5%,而仅接受保乳手术者为 59.2%;前者的 10 年 OS 为 96.9%,后者为 58.4%。似乎表面看起来保乳手术序贯放射治疗提高了患者的 DFS 及 OS,但深入分析后却发现,该回顾性研究中全体患者经过 10 年的随访,真正死于乳腺癌的患者仅有 1 例,因此,其 10 年的病因特异性生存(cause specific survival)率能达到 99.2%。这说明虽然保乳术后序贯放射治疗能降低同侧乳腺癌的复发率,但是,乳腺 DCIS 患者保乳手术后序贯放射治疗,能从术后放射治疗中获得的生存获益尚不明确。

## 2. 临床随机对照试验

目前有 4 项随机临床试验评价了 DCIS 患者乳腺肿瘤切除术后放射治疗的益处<sup>[11-16]</sup>(表 2、3)。第 1 项随机临床试验是由美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)2001 年完成的 B-17 试验<sup>[11]</sup>。在此项研究中,813 例 DCIS 患者随机分为 2 组,一组采取肿块单纯切除,另一组采取肿块单纯切除+

放射治疗。其中患者需要具有组织学阴性的手术切缘,墨汁标记的切缘无肿瘤残余,放射治疗剂量为 50 Gy,分 25 次照射(以下 3 项随机对照试验放射治疗方式均相同)。中位随访时间为 128 个月,肿块单纯切除组患者同侧乳腺癌复发率为 30.8%,肿块单纯切除加放射治疗组患者同侧乳腺癌复发率为 14.9%( $P<0.000\ 005$ )。第 2 项试验是由欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)2006 年完成的,共入组 1 010 例 DCIS 患者,503 例被随机分配到肿块单纯切除组,507 例被随机分配到肿块单纯切除序贯放射治疗组<sup>[12]</sup>。肿块单纯切除组患者同侧乳腺癌复发率为 26%,肿块单纯切除加放射治疗组患者同侧乳腺癌复发率为 15%( $P<0.000\ 1$ )。第 3 项是英国癌症研究联合委员会在 2011 年公布的临床试验<sup>[13-14]</sup>,共纳入了 1 694 例患者,采用 2×2 归因设计检验放射治疗和他莫西芬治疗的效果。试验中研究放射治疗的效果部分共纳入了 1 030 例患者,其中肿块单纯切除组 508 例,肿块单纯切除序贯放射治疗组 522 例,中位随访 152 个月,前者的同侧乳腺癌复发率为 19.4%,后者的同侧乳腺癌复发率为 7.1%( $P<0.000\ 1$ )。第 4 项临床试验来自瑞士<sup>[15-16]</sup>,共纳入了 1 067 例乳腺 DCIS 患者,其中肿块单纯切除组 533 例,肿块单纯切除序贯放射治疗组 534 例,随访 96 个月,前者同侧乳腺癌复发率为 22.0%,后者同侧乳腺癌复发率为 8.2%( $P<0.000\ 1$ ),但是,与上述 3 项研究纳入患者的情况有所不同,20%的患者切缘阳性或未知。上述 4 项随机临床试验的结果相似,均说明放射治疗减少了大约 50%~60%的同侧乳腺癌复发。而值得临床医师重视的是,虽然放射治疗大大减少了乳腺浸润性癌和 DCIS 的复发,但是,这种局部复发风险的降低却没有转化成生存获益,即使是在 B-17<sup>[11,17]</sup>及 UK/ANZ 试验<sup>[14]</sup>随访了 12 年以后。因此,放射治疗虽然可降低

表 1 2 篇 DCIS 患者保留乳房手术后序贯放射治疗的回顾性研究

研究者	例数	乳腺肿瘤切除术[例(%)]	乳腺肿瘤切除术+术后放射治疗[例(%)]	中位随访时间(年)
Fowble <sup>[9]</sup>	110	49(45)	61(55)	5.3
Kestin <sup>[10]</sup>	172	31(18)	146(82)	7.0

表 2 肿块单纯切除术对比肿块单纯切除术后序贯放射治疗的随机临床试验

临床试验	例数	肿块单纯切除(例)	肿块单纯切除序贯放射治疗(例)	中位随访时间(月)
NSABP B-17 试验随访 12 年结果 <sup>[11,17]</sup>	813	403	410	128
EORTC 10853 试验随访 10 年结果 <sup>[12]</sup>	1 010	503	507	126
UK/ANZ 试验随访 12.7 年结果 <sup>[14]</sup>	1 030	508	522	152
SveDCIS 试验 <sup>[15-16]</sup>	1 067	533	534	96

表 3 肿块单纯切除术对比肿块单纯切除术后放射治疗的同侧乳腺癌复发率(%)

组别	NSABP B-17 试验 随访 12 年结果 <sup>[11,17]</sup>	EORTC 10853 试验 随访 10 年结果 <sup>[12]</sup>	UK 试验随访 12.7 年结果 <sup>[14]</sup>	SveDCIS 试验 <sup>[15-16]</sup>
肿块单纯切除术	30.8	26	19.4	22.0
肿块单纯切除+放射治疗	14.9	15	7.1	8.2
P 值	<0.000 005			<0.000 1



DCIS 患者的局部复发风险,却未转化为生存获益,即并没有改善远处无转移生存期、乳腺癌特异性生存期和总生存期。这 4 项随机临床试验的结论与前 2 项回顾性研究的结论相同。因此,笔者认为,正是基于这些结果,美国全国外科乳腺辅助治疗项目组向所有患有 DCIS 但希望保留乳房的患者推荐了术后放射治疗<sup>[18]</sup>。这项推荐在现阶段应用于广泛。

然而,随之而来的问题是:是否存在部分 DCIS 患者,在接受保乳术后可避免放射治疗?是否有特定的评分系统能够预测哪些乳腺 DCIS 患者能从保乳术后的序贯放射治疗中获得生存获益?是否可以避免一些低复发风险患者的过度治疗?目前,《NCCN 乳腺癌临床实践指南》<sup>[8]</sup> IIB 类证据也显示,临床评估 DCIS 复发风险低的患者,可仅接受手术切除治疗。因此,对于乳腺 DCIS,根据复发风险的高低来决定保乳术后是否序贯放射治疗可行吗?

首先,分析一下乳腺 DCIS 患者复发风险的预后指数评分系统——南加利福尼亚大学 Van Nuys 预后指数(University of Southern California/Van Nuys prognostic index, USC/VNPI)。该评分系统一开始是在 E5194 试验<sup>[19]</sup>中提出的,该试验观察了低危的 DCIS 患者应用单纯乳房肿瘤切除术的疗效。其结果提示 DCIS 的分子生物学特征可以帮助临床医师找出局部复发风险非常低的患者,可以推迟患者放射治疗的时间。但是,许多学者想知道的是,该试验是否能够预测出可以不进行放射治疗的患者,或者放射治疗在复发风险评分很低的患者中是否仍有作用。

三、根据复发风险决定 DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗的相关研究

#### 1. 回顾性研究

以下回顾性研究证实了部分低复发风险的 DCIS 患者可以仅行保乳手术而不行术后放射治疗。USC/VNPI(表 4)是通过肿瘤大小、肿瘤分级、是否存在坏死、切缘宽度和年龄的逐步分析法,用于预测 DCIS 患者接受保乳手术后的局部复发风险。Di Saverio 等<sup>[20]</sup>回顾了 259 例乳腺 DCIS 患者的治疗数据,根据 USC/VNPI 发现 63.5% 患者为低复发风险,其中大部分患者保乳术后未接受放射治疗;32% 的患者为中度复发风险,其中一半的患者保乳术后接受了放射治疗;仅有 4.5% 的患者为高复发风险,但其中 83% 的患者接受了术后放射治疗。随访 130 个月发现,在任何复发风险组,是否接受放射治疗均不能提高 DFS,但是,复发风险越高的患者,术后放射治疗确实能降低乳腺癌的局部复发率。因此,这项回顾性研究表明,对于低复发风险的患者可以考虑仅行保乳手术而不行术后放射治疗。同样,Guilleard 等<sup>[21]</sup>也回顾了 215 例乳腺 DCIS 患者资料,根据 USC/VNPI 把患者分成 3 个

亚组:低复发风险组(3~4 分)、中度复发风险组(5~7 分)和高度复发风险组(8~9 分)。结果发现:在低复发风险组中,无论是否做过放射治疗,中位随访 53 个月其局部复发率无差别,因此,这些患者可以只行肿块单纯切除;中度复发风险组患者行术后放射治疗,局部复发率明显降低;高度复发风险组患者,术后尽管做了放射治疗,但局部复发率仍然非常高,这部分患者应考虑做乳房单纯切除术。Silverstein 等<sup>[22-23]</sup>在 1996 年和 1999 年也分别回顾了 425 例及 469 例乳腺 DCIS 患者资料,同时应用 USC/VNPI 对患者进行分级,对于低复发风险患者术后放射治疗能否降低局部复发风险也得出了相同的结论。

#### 2. 前瞻性队列研究

美国东部肿瘤协作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)<sup>[24]</sup>有关 DCIS 的研究共纳入 670 例乳腺 DCIS 患者,均接受了保乳手术,但均未接受术后放射治疗。对低/中度复发风险(肿瘤直径 $\leq 2.5$  cm,保乳手术切缘 $\geq 3$  mm,高分化)患者中位随访 6.2 年,其 5 年同侧乳腺癌复发率为 6.1%;对高度复发风险患者(低分化)中位随访 6.7 年,其 5 年同侧乳腺癌复发率为 15.3%。该研究表明,低复发风险的乳腺 DCIS 患者,其保乳术后可能无需放射治疗。

#### 3. 临床随机对照试验

Oncology Group 9804 3 期随机对照试验将 585 例低复发风险(肿瘤直径 $< 2.5$  cm,保乳手术切缘 $\geq 3$  mm,细胞学核分级 1~2 级)的乳腺 DCIS 患者随机分为保乳术后放射治疗和保乳术后仅观察 2 组,中位随访 7.17 年,发现前者的局部复发率为 0.9%,后者的局部复发率为 6.4% ( $P=0.0005$ )<sup>[25-26]</sup>。结果显示,部分中危或低危患者放射治疗后的局部复发率也显著低于未放射治疗者。因此,研究者认为,即使是低复发风险的乳腺 DCIS 患者保乳术后也应该接受术后放射治疗。但是,值得注意的是,该试验设计之初拟入组 1 790 例患者,而实际入组的只有 636 例,且仅有 585 例是满足试验纳入、排除标准的。因此,该试验的检验效能及最后的结论都有待商榷。

上述结果的不一致性给临床医师带来了困惑,是否 USC/VNPI 也不能准确区分低复发风险与高复发风险患者?这些复发风险评估标准的不一致性导致了各项临床试验结果的不一致?

目前,临床医疗已跨入精准医疗时代。Solin 等<sup>[27]</sup>提出了基于基因检测水平预测局部复发风险的概念。其建立了基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统,通过测定 12 个基因的表达水平,把患者分为低、中、高复发风险组,以期指导术后的辅助治疗。Rakovitch 等<sup>[28]</sup>对 571 例仅行保乳手术

表 4 南加利福尼亚大学 Van Nuys 预后指数评价标准<sup>[22]</sup>

评分	肿瘤直径(mm)	手术切缘(mm)	组织学分级	年龄(岁)
1 分	$\leq 15$	$\geq 10$	细胞学核分级为 1~2 级,无粉刺样坏死	$> 60$
2 分	16~40	1~9	细胞学核分级为 1~2 级,伴有粉刺样坏死	40~60
3 分	$\geq 41$	$< 1$	细胞学核分级为 3 级,无论有无粉刺样坏死	$< 40$

(切缘阴性且切缘 1~3 mm) 的 DCIS 肿瘤标本进行基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统验证,计算出相应的复发风险评分:<39 分为低危,共 355 例;39~54 分为中危,共 95 例;≥55 分为高危,共 121 例。中位随访 9.6 年,结果发现低危、中危、高危患者的 10 年局部复发风险分别为 12.7%、33.0% 和 27.8%,与 E5194 试验<sup>[19]</sup>中患者 10 年局部复发风险(分别为 10.6%、26.7% 和 25.9%)相比具有相似性。然而,基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统与患者的年龄以及 DCIS 的临床病理特征(肿瘤大小、分化程度、是否伴有坏死、是否为多灶等)的关联性较弱,但其作为一个独立的预后因素存在( $HR=1.68, P=0.02$ ),并且与浸润性癌及 DCIS 的局部复发风险均相关(前者  $HR$  为 1.78, 95%  $CI$ : 1.03~3.05,  $P=0.04$ ; 后者  $HR$  为 2.43, 95%  $CI$ : 1.31~4.42,  $P=0.005$ )<sup>[28]</sup>。似乎基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统更能准确区分低、中、高复发风险的患者,但是,该试验仅仅验证了保乳手术患者的局部复发风险,加上术后放射治疗之后各风险组患者的复发风险降低程度仍未知。

四、基于人口数据决定 DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗的最新研究

2016 年 2 月,美国 *Journal of Clinical Oncology* 发表了一项基于人口的前瞻性队列研究<sup>[29]</sup>。该研究开发了一个依据细胞学核分级、患者年龄和肿瘤大小预测 DCIS 患者能否从保乳术后序贯放射治疗中获益的评分表(表 5),其与 USC/VNPI 的区别是,该评分标准是在 DCIS 患者亚群的各种风险中找出能够确定保乳手术后放射治疗生存获益的特定因素,并去除了手术切缘这项指标,期望根据患者个体情况指导个体化治疗,并更好地预测放射治疗所带来的生存获益。0 分表示复发风险最低,6 分表示复发风险最高。

表 5 预测乳腺导管原位癌患者能否从保留乳房手术后的放射治疗中获益的评分表<sup>[29]</sup>

年龄(岁)	肿瘤直径(mm)	组织学分级	评分
≥61	<16	低级别	0
40~60	16~40	中级别	↓
<40	≥41	高级别	6

Sagara 等<sup>[29]</sup>分析了 SEER 数据库 1988—2007 年确诊的 32 144 例 DCIS 患者数据。其中 63% 患者(20 239 例)接受了保乳手术序贯放射治疗,37% 患者(11 815 例)仅接受保乳手术。中位随访 8 年后,共有 304 例(0.9%)乳腺癌特异性死亡。加权队列中累计 10 年乳腺癌病死率,放射治疗组为 1.8%,未放射治疗组为 2.1% ( $HR=0.73, 95\% CI: 0.62 \sim 0.88$ )。对临床因素进行校正后,研究人员发现放射治疗获益与年龄( $P=0.004$ )、细胞学核分级( $P=0.007$ )和肿瘤大小( $P=0.2$ )相关。研究者随后依据这 3 个因素建立了一个预后评分标准(0~6 分)(表 5),并对患者评分加以验证。在该标准中,核等级越高、越年轻和/或 DCIS 体积越大,患者评分越高。

这项基于人口的前瞻性队列研究发现,放射治疗带来的生存差异与预后评分显著相关( $P<0.001$ )<sup>[29]</sup>。相较于得分为 0~1 分的患者,评分 4 分或 5 分的患者接受放射治疗后乳腺癌病死率降低了大约 70% (4 分:病死率的绝对差值为 1.9%,  $HR=0.31, 95\% CI: 0.16 \sim 0.58$ ; 5 分:病死率的绝对差值为 4%,  $HR=0.29, 95\% CI: 0.09 \sim 0.91$ )。而得分 0~1 分者放射治疗与否在乳腺癌死亡方面差异无统计学意义(0 分:病死率的绝对差值为-0.4%,  $HR=1.2, 95\% CI: 0.67 \sim 2.06$ ; 1 分:病死率的绝对差值为-0.5%,  $HR=1, 95\% CI: 0.7 \sim 1.45$ )。因此,该研究者最终认为,乳腺 DCIS 患者保乳术后是否进行放射治疗应根据其预后评分来决定。

而在欧洲,有关乳腺 DCIS 的研究则着重于观察乳腺 DCIS 患者不行手术切除、放射治疗或内分泌治疗,仅行空芯针穿刺活检的安全性。例如,英国低风险 DCIS 试验(LORIS<sup>[30]</sup>)是将任一低度和中度 DCIS 患者随机分配到主动监测(单独活检不联合手术干预)或者标准治疗。

## 五、结语

综上所述,乳腺 DCIS 保乳术后序贯放射治疗尚不能带来明确的生存获益。目前对于乳腺 DCIS 保乳术后是否序贯放射治疗应根据其复发风险来决定。可能一部分低复发风险的患者能够免除保乳术后的放射治疗。尽管对于低风险患者,放射治疗不能带来明确的生存获益,但是,一些研究显示<sup>[25-26]</sup>,放射治疗能够降低患者的局部复发率,包括低预后评分的患者。因此,乳腺 DCIS 低复发风险的患者保乳术后是否序贯放射治疗,还是要综合考虑风险与获益。准确地区分低危、中危、高危患者可能是决定 DCIS 术后是否序贯放射治疗的关键。目前,除了以临床因素为主的预后评分系统,基于 12 基因的 Oncotype DX DCIS 评分系统也是一个选择。

## 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.
- [2] Ernster VL, Barclay J. Increase in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma [J]. *Natl Cancer Monogr*, 1997, (22): 151-156.
- [3] Allred DC, Wu Y, Mao S, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 370-378.
- [4] Leong AS, Sormunen RT, Vinyuvut S, et al. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma. A comparison of eight contemporary grading systems [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115(5): 709-718.
- [5] 邵志敏, 沈镇宙, 徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2013.
- [6] Moreno A, Lloveras B, Figueras A, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histologic classifications and biologic markers[J]. *Mod Pathol*, 1997, 10(11): 1088-1092.
- [7] Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review[J]. *Breast Cancer Res Treat*,

- 2006, 97(2): 135-144.
- [8] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 2. 2016 [EB/OL]. [2017-03-10]. <http://guide.medlive.cn/guideline/preview/1/11025?token=fb424f71c605a3f6bb1d8c2ba1c67c0>.
  - [9] Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38(5): 949-957.
  - [10] Kestin LL, Goldstein NS, Martinez AA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ treated with conservative surgery with or without radiation therapy: patterns of failure and 10-year results [J]. *Ann Surg*, 2000, 231(2): 235-245.
  - [11] Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(4): 400-418.
  - [12] EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(21): 3381-3387.
  - [13] Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9378): 95-102.
  - [14] Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 21-29.
  - [15] Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening [J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(5): 536-543.
  - [16] Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32): 3613-3618.
  - [17] Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(6): 478-488.
  - [18] Recht A. Are the randomized trials of radiation therapy for ductal carcinoma in situ still relevant [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32): 3588-3590.
  - [19] Wong FY, Wang F2, Chen JJ, et al. Outcomes of low-risk ductal carcinoma in situ in Southeast Asian women treated with breast conservation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5): 998-1003.
  - [20] Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 109(3): 405-416.
  - [21] Gillear O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ [J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 18(6): 61.
  - [22] Silverstein MJ, Poller DN, Barth A, et al. Intraductal breast carcinoma: experiences from the Breast Center in Van Nuys, California [J]. *Recent Results Cancer Res*, 1996, 140: 139-153.
  - [23] Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(19): 1455-1461.
  - [24] Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5319-5324.
  - [25] McCormick B, Moughan J, Hudis C, et al. Low-risk breast ductal carcinoma in situ (DCIS): results from the radiation therapy oncology group 9804 phase 3 trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): S5.
  - [26] McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 709-715.
  - [27] Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(10): 701-710.
  - [28] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(2): 389-398.
  - [29] Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: a population-based longitudinal cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(11): 1190-1196.
  - [30] Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(16): 2296-2303.

(收稿日期: 2017-04-11)

(本文编辑: 罗承丽)

黄欣, 陈畅, 周易冬, 等. 乳腺导管原位癌保留乳房手术后序贯放射治疗的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(1): 50-54.