

· 专题讲座 ·

乳腺癌的保乳治疗

李金锋 林本耀

北京大学临床肿瘤学院暨北京肿瘤医院乳腺中心(北京, 100036)

中图分类号 R737.9

文献标识码 C

文章编号 1009-6604(2003)06-0470-03

目前在我国大中城市乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤,且发病率仍有逐年上升趋势。近年来,乳腺癌的治疗模式也在发生根本性的变化。保乳手术(Breast-conserving surgery, BCS)在西方发达国家已占全部乳腺癌手术的一半以上,而我国开展甚少。随着我国人民生活水平的提高,施行 BCS 的比例也将大幅度增加,如何规范这一术式并做好相应的辅助治疗是关系到 BCS 治疗成败的关键因素。

一、BCS 与传统乳房切除手术的疗效比较

目前,共有 7 项前瞻性随机试验比较 BCS 与乳房切除手术(Mastectomy, MT)对 I 期、II 期和部分 III 期乳腺癌的治疗效果。结果显示,无论在局部复发、远处转移还是长期生存方面均无差别。尤其对腋窝淋巴结转移(Axillary lymph node metastasis, ALNM)阳性的病例,MT 并未改善生存,其中两项试验显示,BCS 对 ALNM 阳性病例比 MT 尚有轻微益处,但无统计学差异^[1-3]。早期乳腺癌试验协作组进行的荟萃分析(Meta 分析)显示,局部复发率:MT 6.2%,BCS 5.9%^[4]。另一项 Meta 分析比较 1985 年~1988 年 96303 例女性乳腺癌行 BCS 和 MT 的 5 年生存率,显示 BCS 治疗组尚有轻微生存优势^[5]。最近欧洲癌症研究与治疗组织的 10801 实验结果显示,平均随访 13.4 年,BCS 和 MT 在总生存率和无病生存率均无差异^[6]。Veronesi 等^[7]报道平均随访 20 年,两种术式的生存率比较无差异。日本最近报道 18 家单位的保乳手术结果,5 年局部复发率仅为 3.7%^[8]。所以,适当选择 I 期、II 期乳腺癌行 BCS,其疗效并不劣于传统 MT。

二、BCS 的适应证

目前,保乳手术主要选择最大直径在 5cm 以下的肿瘤,近年来随着新辅助化疗的应用,5cm 以上的肿瘤化疗缩小后也可施行 BCS。除根据肿瘤大小、部位、乳房大小外,无明显多中心病灶或弥漫性微小钙化灶也至关重要。BCS 后同侧乳腺局部复发(Ipsilateral breast tumor relapse, IBTR)与癌残留密切相关。因此,肉眼多中心病灶(尤其不同象限)应视为禁忌。尽管弥漫性导管内癌成份是 BCS 后 IBTR 相

关的单一组织病理因素,但患此病变的女性,假如能保证切缘阴性,仍可能是 BCS 的理想人选^[9]。

三、BCS 的高危复发因素

目前放射治疗(Radiotherapy, RT)仍是 BCS 后的常规治疗手段,除术后全乳 RT 与 IBTR 的关系最为密切之外,还包括以下因素:1. 年龄:年龄越小,IBTR 越高,多数研究把年龄界定在 45 岁^[3,10]。2. 切缘阳性:多项研究认为,切缘阳性与 IBTR 密切相关。Park 等研究随访 8 年,切缘近和切缘阴性者 IBTR 为 7%,切缘广泛阳性者为 27%,局灶性切缘阳性者为 14%。Chan 等将切缘与肿瘤的距离分为 $\leq 1\text{mm}$ 、1.1mm~5mm、5.1mm~10mm 和 10.1mm~40mm 4 组,随访 4 年,第一组 IBTR 为 37.9%,其它 3 组为 4.5%~7.1%,说明切缘与肿瘤距离近与 IBTR 直接相关,RT 不能弥补这一不足。3. 弥漫性导管内癌成分:有研究发现存在弥漫性导管内癌成分的病例 10 年 IBTR 在非 RT 组为 88.9%,RT 组为 27.2%。Voogd 等随机实验也显示,年龄和弥漫性导管内癌成分是复发的高危因素。4. 生物学标志物:有报道 P₅₃、多药耐药基因过表达和雌激素受体表达阳性与 IBTR 有相关性。

四、BCS 后放射治疗的合理应用

不同 RT 技术可能影响乳腺癌的复发转移,也可能给患者带来长期放疗副作用的影响。每周少于 8Gy,延长总的治疗时间,IBTR 为 26%~30%,切缘阳性病例瘤床遗漏追加照射,IBTR 为 30%。对切缘阴性患者,常规瘤床追加照射并不能明显降低复发危险。但 Romestaing 等^[11]研究显示,对肿瘤 $\leq 3\text{cm}$ 、切缘阴性病例,瘤床追加照射能够获益,5 年 IBTR 在照射组为 3.6%,未照射组为 4.5%,随访至 8 年时,未照射组为 21.0%,而照射组仅为 5.0%。最近日本学者 Komoike 报道 979 例 BCS 随访 10 年结果,累积局部复发率在接受 RT 组为 7.2%,未接受 RT 组为 27.5%。美国国家乳腺癌、大肠癌外科辅助治疗研究项目 B-06 实验随访 20 年结果显示,累积局部复发率在接受 RT 组为 14.3%,未接受 RT 组为 39.2%^[12]。

早期乳腺癌区域淋巴结照射的指征存在争议。有两项前瞻性随机试验评价 ALNM 阳性患者 BCS 加区域淋巴结照射的作用,并未显示无复发生存优势,但区域淋巴结复发率降低。区域淋巴结照射通常只给予 ≥ 4 枚 ALNM 的病例,而对 1 枚 ~ 3 枚 ALNM 者可以不作^[13]。2003 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议报道 1 枚 ~ 2 枚 ALNM 者放疗价值最大^[13]。Sauer 等认为对内乳区和锁骨上区照射的指征包括: 1. 内侧和中央区肿瘤伴 ALNM 阳性 2. ALNM ≥ 4 枚。因为内乳淋巴链深藏于肋骨和胸骨之下,很难触及,超声波、CT、MRI 检查只有当转移达一定程度才能探知。ALNM 阳性时,25% ~ 40% 内乳淋巴链受侵,且与肿瘤生长部位有关。ALNM 阴性患者,肿瘤在外象限、中央区和内象限出现内乳淋巴链转移的机率分别为 16%、47% 和 31%; ALNM 阳性患者,这一比例分别为 23%、49% 和 54%。锁骨上淋巴结受侵的机率亦为 15% ~ 40%, ALNM ≥ 4 枚或腋窝 III 级淋巴结受侵是最直接的相关因素。

五、BCS 后放疗与化疗相结合

大多数研究显示,RT 后加用化疗与单纯 BCS 后 RT 相比,IBTR 下降,而 BCS 后单纯化疗,IBTR 机率明显增加。有研究显示,RT 延迟至 BCS 后 4 月,IBTR 升高,但其它研究未证实此点。Froud 观察手术后即刻或延迟至 5 月之后 RT 对 IBTR 的影响,结果随访平均 71 月,总 IBTR 为 3.9%,两组比较无差异。一项 1984 年 ~ 1992 年的随机资料显示,5 年 IBTR 先 RT 组为 5%,先化疗组为 14%,而发生远处和区域转移者,先 RT 组为 32%,先化疗组为 20%。影响 IBTR 的关键因素为肿瘤大小、弥漫性导管内癌成分和切缘阳性。对切缘阳性、切缘近或不清者,延迟 RT 其 IBTR 为 24%,而先 RT 为 5%,对切缘阴性者,延迟 RT 未见 IBTR 升高^[20]。2000 年美国国立卫生研究院关于乳腺癌辅助治疗的发展共识会议讨论认为,化疗应于 RT 结束后,并在术后 6 月内应用^[14]。

六、BCS 后放疗对全身的影响

研究显示,BCS 后 RT 不但使 IBTR 降低,还能获得明显的生存益处。单独 BCS 远处转移率亦较高,有试验显示,全部病例加用 RT,总生存益处为 1% ~ 4%,对 ALNM 阳性者,8 年时可获 8% 生存益处^[1]。这种生存益处在行 MT 后 +/ - RT 的研究结果中得到进一步证实,经 9.5 年 ~ 15 年随访,发现局部 RT 不仅能降低局部复发和全身转移的机率,也减少死于乳癌的机会,总的生存益处,在 10 年时为 10%,15 年时为 15%。这些研究资料提示:乳腺癌局部病变不仅是全身性疾病的标志,在某些病例还是进一步扩散的潜在根源。局部 RT 可减低全身转移的危险。早期乳腺癌试验协作组分析 1985 年以前开始的全部随机 RT 试验,发现 RT 可使局部复发率下降 67% ($P < 0.01$),与乳腺癌相关死亡下降 6% ($P = 0.03$),但总

的生存率并未改善。原因可能是患者非癌死亡(如心源性死亡)明显增加($P = 0.002$),这可能与过去老式 RT 设备和不成熟的 RT 技术有关^[4]。

七、特殊类型乳腺癌的保乳问题

1. 导管内癌(Ductal carcinoma in situ, DCIS): 由于 DCIS 的多中心性,其 BCS 一直存在争议,但最近研究认为 DCIS 与 T₁ 期乳腺癌相比 IBTR 无差别,但平均复发时间 DCIS(包括微浸润)为 9 年 ~ 10 年,后者为 5 年。Ringberg 等分析 306 例 DCIS,5 年无复发生存率在 MT、BCS + RT 和单独 BCS 三组分别为 96%、94% 和 79%,94% 的 IBTR 发生在原切除部位。Goldstein 等^[15]研究表明,DCIS 行 BCS 的 5 年、10 年复发率分别为 8.9% 和 10.3%,与局部复发有关的因素包括年龄(≤ 45 岁),多于 6 张切片有 DCIS、DCIS 导管内无显微钙化和距切缘 0.42mm 内多于 5 个 DCIS 导管或末端导管小叶单位伴小叶样癌。

2. 浸润性小叶癌: 浸润性小叶癌行 BCS,无论是 IBTR、对侧乳腺癌发生率还是生存率均与浸润性导管癌无异,浸润癌中或周围“正常”组织中的小叶原位癌亦不会影响 BCS 后的 IBTR^[16]。

3. 乳晕下肿瘤: 由于乳晕下肿瘤易浸及乳头乳晕区,加之切除乳头乳晕区后美容效果差,过去常视为 BCS 的禁忌。最近 Gajdos 等^[17]研究发现,只要术后常规给予 RT,乳晕下肿瘤亦可成功施行 BCS, NAC 的临床浸润是唯一与复发相关的因素。

4. 乳头 Paget's 病: Bijker 等报道 61 例乳头 Paget's 病行 BCS,其中 97% 未触及肿块,93% 乳晕下有 DCIS,手术包括乳头乳晕区的椎形切除,结果 5 年 IBTR 仅为 5.2%。对此亦有不同看法, Kothari 等^[18]研究认为,乳头 Paget's 病常常病变广泛,乳头乳晕区的椎形切除会造成 75% 的病例切除不彻底,加之预后不佳,局部治疗应更为积极。

5. 乳腺癌伴乳头溢液: 乳腺癌伴乳头溢液与不伴乳头溢液相比,出现 DCIS 机率高(7.3% vs. 1.2%),10 年无复发生存率只有 50%(无溢液者 86%),保留乳头乳晕区者,局部复发率为 42%,非保留者为 20%^[19]。因此,伴乳头溢液的乳腺癌不适于 BCS,若行 BCS,也宜切除乳头乳晕。

八、小结

随着乳腺癌保乳手术的增多,规范治疗是保证该术式的治疗效果不逊于传统根治/改良根治术的重要前提。二十一世纪初,全乳照射仍是 BCS 后的标准方案。最近有报道,对普查检出的乳腺癌,单纯施行 BCS,其 5 年 IBTR 只有 1%,低复发人群单纯 BCS,10 年 IBTR 为 9%。提示这类病例,90% 以上即使不行 RT 局部也不会复发。说明乳腺癌局部治疗的空间还很大,希望将来能对不同分期乳腺癌的治疗更加科学、合理,充分体现个体化治疗的优势。目前,国内乳腺癌保乳手术开展甚少,报告例数有限,特别是缺乏循证医学资料。但从现有资料看,国人保乳手术的疗

效不逊于国外^[20,21],说明保乳手术同样适于国人。我们应该吸收国外成熟经验,将这一有利于提高患者生活质量的手术尽快在国内普及。

参 考 文 献

- 1 Fisher B , Anderson S , Redmond C , et al. Re - analysis 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. *N Engl J Med* ,1995 ,333 :1456 - 1461.
- 2 Veronesi U , Luini A , Galimberti V , et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast :Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg* ,1994 ,18 :70 - 75.
- 3 Veronesi U , Salvadori B , Luini A , et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long - term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* ,1995 ,31A :1574 - 1579.
- 4 Early Breast Cancer Trialists Collaboration Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* ,1995 ,333 :1444 - 1455.
- 5 Winchester DJ , Menck HR , Winchester DP. The National Cancer Data Base Report on the results of a large non - randomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy. *Cancer* ,1997 ,80 :162 - 167.
- 6 Dongen JAV , Voogd AC , Fentiman IS , et al. Long term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy : European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* ,2000 ,92 :1143 - 1150.
- 7 Veronesi U , Cascinelli N , Mariani L , et al. Twenty - year follow - up of a randomized study comparing breast - conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* ,2002 ,347 :1227 - 1232.
- 8 Ohsumi S , Sakamoto G , Takashima S , et al. Long - term results of breast - conserving treatment for early - stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol* ,2003 ,33 :61 - 67.
- 9 Fowble B. The significance of resection margin status in patients with early - stage invasive cancer treated with breast - conservation therapy. *Breast J* ,1998 ,4 :126 - 131.
- 10 Ragaz J , Jackson SM , Le N , et al. Adjuvant radiotherapy and

chemotherapy in node - positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* ,1997 ,337 :956 - 962.

- 11 Romestaing P , Lehingue Y , Carrie C , et al. Role of 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.
- 12 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 - 1240.
- 13 Bartelink H. Radiotherapy to the conserved breast , chest wall , and regional nodes : is there a standard ?*Breast J* ,2003 ,12(Suppl 1) : S9.
- 14 National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement : adjuvant therapy for breast cancer , November 1 - 3 , 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* ,2001 ,30 :5 - 15.
- 15 Goldstein NS , Kestin L , Vicini F. Intraductal carcinoma of the breast :pathologic features associated with local recurrence in patients treated with breast - conserving therapy. *Am J Surg* ,2000 ,24 :1058 - 1067.
- 16 Abner AL , Connolly JL , Recht A , et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* ,2000 ,88 :1072 - 1077.
- 17 Gajdos C , Tartert PI , Bleiweiss IJ. Subareolar breast cancer. *Am J Surg* ,2000 ,180 :167 - 170.
- 18 Kothari AS , Beechey - Newman N , Hamed H , et al. Paget disease of the nipple : a multifocal manifestation of higher - risk disease. *Cancer* ,2002 ,95 :1 - 7.
- 19 Obedain E , Haffty BG. Breast conserving therapy in breast cancer patients presenting with nipple discharge. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2000 ,47 :137 - 142.
- 20 李瑞英 ,王平 ,崔晓利. 早期乳腺癌保留乳房的综合治疗. *中国肿瘤临床* ,2000 ,27 :655 - 657.
- 21 邵志敏 ,沈镇宙. 早期乳腺癌保乳手术刍议. *抗癌* ,1999 ,3 :16.

(收稿日期 2003 - 05 - 16)
(修回日期 2003 - 07 - 16)

· 消 息 ·

欢迎订阅《肝胆外科杂志》

《肝胆外科杂志》为中国工程院院士吴孟超教授主编,由安徽医科大学、中华医学会肝外科学组共同主办的肝胆外科专业高级学术期刊,1993 年创刊,旨在交流国内外有关肝胆外科疾病防治的临床、基础以及相关边缘学科研究的成果与经验教训,提高对肝胆疾病的诊疗和研究水平。

本刊编者队伍专业力量雄厚,共有荣誉编委及编委 109 名,均为各地肝胆外科领域的专家,其中院士 3 名,海外编委 3 名。本刊内容新颖、科学、先进、实用,刊载文章既注重理论深度,又有实践广度。每期均设有述评、专题讨论、临床论著、临床经验、临床基础研究、讲座与综述、短篇报告以及国外医学文摘等栏目,具有针对性和学科发展的代表性。本刊面对的主要读者是从事肝胆外科及邻近学科的基础和临床研究的医务工作者。

本刊先后加入“中国学术期刊网全文数据库”、“中文生物医学期刊文献数据库 - CMCC”以及“中国数字化期刊群万方数据库”,并于 2002 年列入“国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。本刊为双月刊,每期 6 元,全年 36 元。国内外公开发行,欢迎到当地邮局订阅。

编辑部地址:合肥市绩溪路 218 号; 邮编 230022; 电话 0551 - 2922335; 传真 0551 - 2922026。