

文章编号:1005-6947(2005)04-0291-04

· 综述 ·

乳腺癌保乳手术治疗研究进展

易石坚 综述 钟德珩 审校

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

摘要:随着对乳腺癌生物学特性的进一步认识及诊疗水平的提高,保乳手术终将逐步取代改良根治术而成为主要术式。笔者就乳腺癌治疗观念的改变、保乳手术及其适应证、保乳治疗的技术保障等方面进行综述。

关键词:乳腺肿瘤/外科学;乳房切除术;综述文献

中图分类号:R737.9;R655.8

文献标识码:A

随着我国经济文化的突飞猛进,人们对乳腺癌生物学特性的深入认识和对美学及高生活质量的追求,乳腺癌早期诊断技术的提高,全身治疗的日渐受重视以及患者对治疗方法的选择,乳腺癌外科从以局部解剖学为基础追求手术彻底性的根治手术向全身生物学改变为指导理论的防治方向发展,使乳腺癌的局部治疗发生了重大变革。保乳手术已成为乳腺癌手术治疗的一种重要形式。大量临床研究业已证明,对早期乳腺癌若能正确应用保乳手术,可取得根治疾病和提高患者生活质量的双重效果。乳腺癌保乳手术势在必行,但需慎行^[1]。

1 乳腺癌治疗观念的转变

19世纪末Halsted以解剖学为基础,着重于局部播散的防治特别是淋巴播散的防治,创立了风靡19世纪上半叶的经典术式——乳腺癌根治术。大量的临床经验显示,接受Halsted经典根治术的患者病死率很高。20世纪50年代,Urban等认为Halsted失败的原因是乳腺癌向内乳淋巴结引流未予清扫而发生内乳淋巴转移,因此设

计了扩大根治术。然而研究表明Halsted与Urban术式的复发率及生存率无明显差异,Halsted与Urban接受了严峻挑战。20世纪60年代人们发现胸筋膜在肿瘤的发展中有一定保护作用,切除胸筋膜保留胸肌既能保持外形、又能达到根治效果。20世纪70年代,改良根治术在欧美成为主流术式。临床研究证实,改良根治术能够获得Halsted术式或Urban术式相同疗效^[2]。尔后,Fisher^[3,4]通过一系列实验研究明确提出乳腺癌的远处转移先于淋巴结转移,提出了乳腺癌是一种全身性疾病的概念。同位素试验显示癌细胞的转移是无序的跳跃式的,并非都是由近及远的转移;局部淋巴结不是癌细胞转移的障碍和滤器,也不是进一步转移的跳板,而是具有重要的生物学免疫作用,与癌细胞相抗衡^[5]。同时为乳腺癌采取综合治疗,缩小手术范围及为乳腺癌微创治疗提供了理论依据。许多欧美国家进行了大量的临床研究,结果表明早期乳腺癌行保乳手术加放疗与乳房切除手术可获同样的效果^[6-9]。随着对乳腺癌生物学特性的认识及诊疗水平的提高,局限性的乳腺癌的诊断率已提高,传统的局部广泛切除加放疗或联合治疗的保留乳房治疗正受到挑战,创伤更小和美容效果更好的各种微创疗法正在被探索^[10,11]。射频消融、激光组织间照射凝固、高强度聚焦超声、冷冻

治疗、组织间放疗和聚焦微波热疗等微创治疗方法多处于基础研究阶段,但目前的研究成果已显示了微创治疗的美好前景^[12]。

2 保乳手术及其适应证

1990年,在国际癌症协会召开的早期乳癌治疗讨论会上,正式将保留乳房治疗(breast conservation therapy, BCT)作为治疗I、II期乳癌的一种适宜可取的方法予以肯定^[13]。不能简单地按BCT的字面含义将其理解成乳房保守治疗或乳房保守手术;其真正涵义是对女性I、II期乳癌采用肿块局部扩大切除,并腋窝淋巴结清扫术,术后加放疗和化疗。BCT是以手术为主体,放疗为基础,辅以化疗的综合治疗方法。BCT的目的有二:(1)达到肿瘤局部的有效控制;(2)保留的乳房应具有美容和功能上的价值^[14]。

乳腺癌保乳手术的适应证:“早期乳腺癌规范化保乳综合治疗的临床研究”规定,乳腺癌原发肿瘤直径 ≤ 3 cm,腋窝淋巴结未扪及,且无远处转移。欧美国家对保乳手术选择肿瘤大小较我国为宽,乃因西方国家妇女乳房偏大,且对保乳有迫切要求,故对瘤体直径 ≤ 5 cm者也行保乳术。我国亦有报道^[15],对瘤体直径 ≥ 3 cm $\sim \leq 5$ cm者,先行3~4个周期新辅助化疗,使肿瘤直径缩小为3cm或以内者,仍可行保乳术。在选择病例时还

收稿日期:2004-07-23;

修订日期:2004-12-02。

作者简介:易石坚(1970-),男,湖南常德人,中南大学湘雅二医院副主任医师,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:易石坚 电话:0731-6693017(手机); E-mail:yishijian@hotmail.com。

需考虑下列条件:(1)瘤体与乳头的距离一般定为 $>2\text{ cm}$;(2)瘤体大小与乳房比例适宜;(3)年龄 $35\sim 45$ 岁;(4)患者强烈要求保乳,并具备接受全程治疗及终生随诊的条件;(5)临床腋窝淋巴结阴性;(6)术后形体美容效果的评估。保乳术绝对禁忌证:(1)多个原发病灶或乳腺钼靶片显示多处微小钙化;(2)患侧乳腺曾接受放射治疗;(3)妊娠期间及手术切缘无法达到阴性者;(4)对于乳腺癌伴免疫性疾病,胶原血管性疾病者也不宜行保乳术。

3 保乳治疗的技术保障

3.1 早期乳腺癌病例的增多

随着社会卫生知识的普及,人们对乳腺癌已有了进一步的认知,乳腺癌患者因而能及早就医,使乳癌的早期诊断率明显提高。对适龄妇女的普查和高危人群的筛选,进一步提高了乳癌的早期检出率。高科技产品在医学上的应用以及影像技术的飞速发展,为早期乳癌的检出提供了技术保障^[16],在 Halsted 时代,约 $2/3$ 的病例为局部晚期癌, 60% 以上有腋淋巴结转移。而目前普查发现的病例中 85% 为 I、II 期,腋淋巴结阳性率降至 40% ,甚至能查出未能扪及肿块的原位癌。由于早期乳癌病例的增多,以及人们对美学的追求,乳腺癌治疗更趋于人性化、个体化,保乳手术也随之应运而生。

3.2 保乳手术术式

3.2.1 原发病灶的切除 保乳手术的目的是减少肿瘤术后局部复发的机会,同时达到最佳乳房美容效果。朱立元^[17]等对 21 例乳腺癌进行保留乳房的改良式乳腺癌根治术,所有病例术后经过良好,乳房外形正常,随访 $3\sim 20$ 个月,无复发及并发症,患者生存质量高。目前对于保乳手术扩大切除范围尚无统一标准,多数学者主张切除肿瘤周围正常腺体 2 cm ,术中需做切缘冰冻切片检查,如阳性则再扩大切除,直至阴性。亦有报道,瘤体距

切缘在 $0.5\sim 1.0\text{ cm}$,切缘阳性者仅占 5% 。意大利学者比较了肿瘤切缘距瘤缘 $2\sim 3\text{ cm}$ 与 1 cm 两组的预后,结果显示局部复发率为 2.2% 和 7.0% 。保乳术病灶残留是局部复发的重要原因,同时也是影响预后的重要因素。所以保乳术应在保证切缘阴性的前提下,根据肿瘤的位置确定切除范围。

3.2.2 腋窝淋巴结清扫 腋窝淋巴结清扫是保乳手术治疗的重要组成部分。目前大多数作者主张行腋窝淋巴结清扫。清扫范围定位在外侧至背阔肌,上达腋静脉,内侧至胸小肌深面。淋巴结清扫至 Berg 腋淋巴结分级标准 I、II 级水平。腋淋巴结的数目个体差异较大,但要求平均在 10 个以上,这样才能准确反映腋窝淋巴结状况。Axelsson 比较了腋窝淋巴结均无转移的两组预后,一组为切除淋巴结数目 ≥ 10 个,另一组为 <10 个;前者显示局部复发率和远期生存率均低于后组。目前,尚无更加准确的检测手段判断腋窝淋巴结转移情况。尽管前哨淋巴结活检技术仍处在临床研究阶段,但不久的将来,该活检技术终将改变常规腋窝淋巴结清扫治疗乳腺癌的历史^[18]。

3.3 前哨淋巴结活检技术的开展

就解剖学定义而言,前哨淋巴结是乳腺淋巴循环至腋窝首先到达的第一个淋巴结。如果乳腺癌向该处转移,则癌细胞会被这一防卫屏障暂时阻挡,其后才会继续向下一站转移,如果前哨淋巴结活检为阴性,那就可以不行腋窝淋巴结清扫。对于术后病理证实腋淋巴结阴性的乳腺癌患者,腋淋巴结清扫本身并无任何治疗意义,NSABP B-04 临床试验也证实对临床腋淋巴结阴性的乳腺癌行腋淋巴结清扫并不能提高该组病例的生存率。从 20 世纪 90 年代 Krag 等^[19]报道前哨淋巴结研究的初步资料起,临床上逐步开展了前哨淋巴结活检的方法,目前许多中心对此也正在进行前瞻性的临床研究,并应用前哨淋巴结活检进

行选择性腋淋巴结清扫与常规腋淋巴结清扫的疗效进行比较,结果显示局部复发和远期生存率均无差异^[20]。我国已有部分医院于 20 世纪 90 年代中后期开展了此项工作,前哨淋巴结活检所用示踪剂的包括放射性核素、蓝色染料,以及放射性核素结合蓝色染料 3 种。初步研究表明,乳腺癌前哨淋巴结活检是一种安全、可行的方法。前哨淋巴结活检技术的开展,既能准确地预测腋窝淋巴结转移情况,又能使前哨淋巴结活检阴性的患者免除了腋淋巴结清扫的痛苦,使乳腺癌保乳手术更加合理。

3.4 术后放射治疗是保乳术的基础

保乳术是以手术为主体,放射治疗为基础的治疗乳腺癌的综合治疗方法。保乳术后放射治疗通过合适的放射剂量,放射部位和精细的照射技术使乳房能保持正常的外形。剂量过低不足以达到防止复发的目的,剂量过高又容易造成不良反应。Frazier^[21]采用全乳作 $45\sim 50\text{ Gy}$ 放疗,随后瘤床用电子束、光子束或放射性质子组织间插入,追加剂量 10 Gy 的方法。经过 13 年随访, $5, 10, 13$ 年实际复发率分别为 $2.8\%, 7.5\%$ 和 11% 。该项研究所得结论表明,保乳术后加放射治疗可获长期局部控制率和良好的美容效果。有作者报道早期乳癌行保乳术及放疗,随访发现有发生乳房纤维化和放射性肺炎的,可能与放疗机性能和照射剂量有关。随着放疗设备的更新,以及精确的放疗技术的开展,如调强放疗技术将会达到更好的放射剂量分布,进一步减少肺、心血管等损伤,使保乳术后长期存活的患者生活质量更高。

3.5 新辅助化疗的应用

乳腺癌全身辅助治疗的目的是杀灭局部和区域治疗无法解决的亚临床病灶。早在 10 年前,EBCTCG 的研究报告显示,术后化疗和内分泌治疗可使乳腺癌的 10 年死亡率下降 20% 左右。此后,乳腺癌的全身辅助治疗无论在种类和方案上,还是在形式上都

有很大的更新。首先,近20年在循证医学的支持下对全身治疗的对象、药物种类、剂量强度和密度、时机、时间、顺序等进行了细致的探索。然而,无论何种治疗方案不可能对每一病例都有效,如何找到该种治疗措施的最适宜人群是目前研究热点之一。其次,全身辅助治疗不仅可以用于手术后,还可以用于术前即新辅助治疗。欧美许多研究者开展了新辅助化疗的相关临床试验,其中包括米兰癌症研究所,美国NSABP B-18的临床研究及近期的TAX 301研究等。大型临床研究结果表明,新辅助化疗可使某些不可手术的乳腺癌降期后得以手术切除,同时提高了保乳手术的比例。此外还发现对于经新辅助化疗达到完全缓解的病例有更好的预后^[22]。近年肿瘤基因表达谱分析(基因芯片)技术的问世,使肿瘤生物学特性的研究更为细致和准确,对乳腺癌全身辅助治疗的效果判定提供了有力证据^[23]。

4 结 语

从乳腺癌的外科治疗所经历的四大纲程中不难看出,乳腺癌外科治疗总的趋势是手术切除范围趋向理性,重视多学科的全局治疗,对早期乳腺癌采用以保留乳房的保守性手术为主,以放射治疗为基础,辅助全身化疗的综合性措施;对较大的原发乳腺癌,通过新辅助化疗,提高了手术的切除率和保乳手术的比例。前哨淋巴结活检技术将改变乳腺癌常规腋淋巴结清扫的历史,使乳腺癌手术更加合理化。虽然,保乳术在我国开展较晚,未来相当长的一段时期内仍可能普遍以改良根治术为主,但随着早期诊断技术的提高、前哨淋巴结活检技术的开展,放疗设备的改进以及综合治疗的应用,相信保乳手术终将逐步取代改良根治术而成为主要术式,使乳腺癌治疗更加人性化、个体化^[24]。

参考文献:

- [1] 石松魁,郎义芳,傅西林,等. 0-II期乳腺癌外科保守治疗的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(1): 46-48.
- [2] Fisher B, Redmond C, Fish ER, *et al.* Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation [J]. N Engl J Med, 1985, 312(11): 674-681.
- [3] Fisher B, Bauer M, Margolese R, *et al.* Five-year results of a randomized Clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer [J]. N Engl J med, 1985, 312(11): 665-673.
- [4] Fisher B, Redmond C, Poisson R, *et al.* Eight-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [J]. N Engl J Med, 1989, 320(13): 822-828.
- [5] 方志沂,刘君. 现代乳腺癌外科发展趋势[J]. 国外医学肿瘤分册, 2003, 30(1): 34.
- [6] Caffo O, Amichetti M, Ferro A, *et al.* Pain and quality of life after surgery for breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 80(1): 39-48.
- [7] Foster RS, Wood WC. Alternative strategies in the management of primary breast cancer [J]. Arch Surg, 1998, 133(11): 1182-1186.
- [8] Gordils-Perez J, Raslins-Duell R, Kelvin JF. Advances in radiation treatment of patients with breast cancer [J]. Clin J Oncol Nurs, 2003, 7(6): 629-636.
- [9] Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, *et al.* Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation therapy [J]. Ann Surg, 1993, 218(1): 22-28.
- [10] Hall-craggs MA, Vaidya JS. Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumors [J]. Eur J Radiol, 2002, 42(1): 52-57.
- [11] Singletary SE. Minimally invasive ablation techniques in breast cancer treatment [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(4): 319-320.
- [12] 李冠军. 乳腺癌微创治疗研究的现状[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(4): 434-436.
- [13] Bergen PI, Heerdt AS, Moore MP, *et al.* Breast conservation therapy for invasive carcinoma of the breast [J]. Curr Prold Surg, 1995, 32: 198.
- [14] Resch A, Potter R, Van Limbergen E, *et al.* Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial Brach therapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer [J]. Radiotherapy and Oncology. 2002, 63(1): 47-58.
- [15] 张勇,秦贤举,倪旭东,等. 乳癌保乳手术适应证的探讨[J]. 中国临床医学, 2003, 10(5): 733-735.
- [16] 姚榛祥. 乳癌诊治的进展[J]. 中国普通外科杂志, 2001, 10(5): 385-387.
- [17] 朱立元,龙光辉,于志强,等. 保留乳房的改良式乳腺癌根治术21例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(5): 332-334.
- [18] 宣立学,张保宁. 保乳术在乳腺癌治疗中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(10): 589-591.
- [19] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer: multicenter validation study [J]. N Engl J Med, 1998, 339(14): 941-946.
- [20] Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(13): 2553-2559.
- [21] Frazier RC, Kestin LL, Kini V, *et al.* Impact of boost technique on outcome in early stage breast cancer patients treated with breast conserving therapy [J]. A J Clin Oncol, 2001, 24(1): 26-32.
- [22] Ring A, Webb A, Ashley S, *et al.* Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4540-4545.
- [23] Petit T, Wilt M, Velten M, *et al.* comparative value of tumour grade, hormonal receptors, ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy [J]. Eur J Cancer, 2004, 40(2): 205-211.
- [24] 沈镇宙,李鹤成. 谈乳腺癌外科治疗中的热点问题[J]. 外科理论与实践, 2004, 9(2): 89-91.