

文章编号: 0258-5898 (2009) 10-1266-03

· 短篇论著 ·

早期乳腺癌保乳手术与根治术的临床疗效分析

孔 雷¹, 杨华丽², 李 炜¹, 奉典旭¹, 秦建民¹, 陈 腾¹, 韩 峰¹

(上海中医药大学附属普陀医院 1. 外科, 2. B 超室, 上海 200062)

摘要: **目的** 探讨保留乳房的乳腺癌根治术治疗早期乳腺癌的疗效。**方法** 对 237 例早期乳腺癌患者进行回顾性研究, 46 例行保乳手术, 术后均行放、化疗。雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性者加用内分泌治疗。81 例行改良根治手术, 110 例行标准根治术(Halsted 手术)。**结果** 保乳术组生存率为 93.5% (43/46), 局部复发率为 6.5% (3/46), 腋淋巴结复发率为 2.2% (1/46), 远处转移率为 10.9% (5/46)。改良根治术组生存率为 91.4% (74/81), 局部复发率为 6.2% (5/81), 腋淋巴结复发率为 2.5% (2/81), 远处转移率为 12.3% (10/81); 标准根治术组生存率为 90.9% (100/110), 局部复发率为 6.4% (7/110), 腋淋巴结复发率为 2.7% (3/110), 远处转移率为 11.8% (13/110); 改良根治术组和标准根治术组同保乳术组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。保乳术组术后 3 例肺转移, 2 例骨转移; 改良根治术组术后 2 例肺转移, 5 例骨转移, 2 例脑转移, 1 例肝转移; 标准根治术组术后 3 例肺转移, 8 例骨转移, 1 例脑转移, 1 例肝转移。保乳术组美容效果优良率为 93.5%, 生存质量明显高于其他两组($P<0.05$)。**结论** 早期乳腺癌保乳手术近期疗效满意, 严格掌握手术指征、规范的切除和术后放、化疗等综合治疗是保乳手术成功的关键。

关键词: 乳腺癌; 保乳手术; 放疗; 化疗; 美容效果**中图分类号:** R737.9**文献标志码:** B

近 20 年来, 随着对乳腺癌生物学特性认识的深入以及现代医学模式的转变, 保留乳房的手术加术后放、化疗等辅助手段的治疗方案已成为早期乳腺癌治疗的新方法。多项大规模多中心前瞻性临床试验长期随访结果表明, 保乳手术与传统根治性乳房切除手术比较, 无复发率和总生存率相近。我院自 1986 年 1 月—2003 年 12 月共收治了 237 例早期乳腺癌患者, 其中 110 例行经典乳腺癌标准根治术(Halsted 手术), 81 例行乳腺癌改良根治术, 46 例行保留乳房的肿瘤局部切除加腋淋巴结清扫术, 术后均适时予以放、化疗等辅助治疗, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 237 例患者均为女性, TNM 分期均为 I 或 II 期。病例分为三组: 标准根治术组($n=110$), 年龄 31~79 岁, 平均年龄 53 岁; 保乳术治疗组($n=46$), 年龄 25~59 岁, 平均年龄 45 岁; 改良根治术治疗组($n=81$), 为同期符合保乳条件但拒绝保乳治疗的乳腺癌患者, 年龄 35~73 岁, 平均年龄 51 岁。患者术前均未接受放、化疗等治疗。三组患者肿瘤病理类型、月经情况及受体状况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 早期乳腺癌保乳手术适应证 肿块单发, 钼靶未提示多中心起源或弥漫型钙化或瘤外钙化; 肿

块直径 <3 cm; 肿块距乳头距离 >3 cm; 无全身胶原结缔组织疾病; 肿块与乳房大小比例适中, 不影响术后美观; 患者自愿接受保乳治疗并具有接受综合治疗的经济条件。

1.3 手术方法 保乳手术采用肿瘤切除口和腋窝解剖切口, 选用放射状、横行或弧形切口; 原发病灶局部广泛切除, 切缘至少距肿瘤 2 cm; 于切缘的内、外、上、下缘、基底部及乳头方向处分别缝线作标记送冰冻切片病理检查, 必须达到各切缘阴性; 若切缘阳性则扩大切除范围, 直至切缘阴性即镜下无癌浸润边缘为止; 淋巴结清扫范围定位为外侧至背阔肌, 上方至腋静脉, 内侧达胸小肌深面。标准根治术及改良根治术按常规方法实施。

1.4 术后综合治疗

1.4.1 放射治疗: 保乳术后常规进行乳房适形放疗, 剂量 45~50 Gy, 瘤床加 10 Gy, 锁骨区和内乳区的放疗要根据腋窝淋巴结病理情况而定。

1.4.2 化疗: 根据腋窝淋巴结的转移情况、肿块大小、病理分级、是否侵犯肿瘤周边血管、年龄和人类表皮生长因子受体 HER-2 情况分为低、中、高度危险人群。低度危险患者常选择: (环磷酰胺、氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶) $\times 6$ 或 (阿霉素、环磷酰胺/表阿霉素 + 环磷酰胺) $\times 4 \sim 6$ 方案。中度危险患者常选择: (环磷酰胺、阿霉素、5-氟尿嘧啶/环磷酰胺、表阿霉素、

5-氟尿嘧啶)×6方案。高度危险患者常选择:(泰索帝/阿霉素/环磷酰胺)×6方案^[1-2]。

1.4.3 内分泌治疗:对雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性经前患者首选三苯氧胺,每次10 mg,2次/d,连服5年。经后患者首选瑞宁德1 mg,口服1次/d,连服5年。

1.4.4 赫赛汀应用:适用于HER-2(3+)的患者,HER-2(2+)者需用FISH法确定其表达情况。

1.5 美容效果评价 保留乳房的美容效果评价标准按患乳皮肤微小变化、形状与健侧乳分为三级:“优”,乳房外观正常对称与健侧无差异,皮肤正常,手感与健侧无差别,乳房顺应性差值(平卧位与立位时正面观乳头与乳房下皱襞距离的差值)>1.5 cm;“良”,患乳外观基本正常,对称,略小于对侧,皮肤颜色变浅或发亮,手感略差于健侧,乳房顺应性差值0.8~1.5 cm;“差”,乳房外观变形,不对称明显小于对侧,皮肤厚呈橡皮样、粗糙,手感差,乳房顺应性差值<0.8 cm。

1.6 生存质量评定 选择美国Hopecity医学研究中心的乳腺癌患者生存质量评定量表,该量表包括4个因子:躯体因子、心理因子、社会支持因子、精神因子,共46个项目。

1.7 随访 全部患者均获定期随访。术后2年内每3个月复查1次,术后2~5年每6个月1次,每年对随访者进行双乳钼靶、B超和胸片检查。

1.8 统计学方法 应用SPSS 13.0统计软件包进行分析,组间数据比较采用 t 检验,百分率比较采用 χ^2 检验,用Log-rank检验生存率差异。

2 结 果

2.1 随访结果 保乳术组3例局部复发,复发率为6.5%;改良根治术组5例局部复发,复发率为6.2%;标准根治术组7例局部复发,复发率为6.4%。保乳术组1例腋淋巴结复发,复发率为2.2%;改良根治术组2例腋淋巴结复发,复发率为2.5%;标准根治术组3例腋淋巴结复发,复发率为2.7%。保乳术组3例肺转移,2例骨转移;改良根治术组2例肺转移,5例骨转移,2例脑转移及1例肝转移;标准根治术组3例肺转移,8例骨转移,1例脑转移及1例肝转移。保乳术组3例死亡,改良根治术组7例死亡,标准根治术组10例死亡,所有死亡病例死因均与原发病相关。经Log-rank检验分析,三组病例术后复发、远处转移和生存率方面差异均无统计学意义($P>0.05$) (表1)。

2.2 术后乳房外观美容效果 评价结果表明,保乳术组乳房外观美容效果“优”占87%(40/46)，“良”占6.5%(3/46)，“差”占6.5%(3/46)。改良根治术组及标准根治术组均为“差”，与保乳术组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不同手术方式早期乳腺癌患者术后生存质量评定 保乳术组患者躯体因子、心理因子、社会支持因子和精神因子四个方面的得分均明显高于改良根治术组及标准根治术组患者($P<0.05$) (表2)。

表1 早期乳腺癌术后复发、转移及生存率的比较(%)

项目	保乳术组 ($n=46$)	改良根治术组 ($n=81$)	标准根治术 ($n=110$)
局部复发率	6.5	6.2	6.4
腋淋巴结复发率	2.2	2.5	2.7
远处转移率	10.9	12.3	11.8
5年生存率	93.5	91.4	90.9

表2 早期乳腺癌患者术后生存质量评定的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	保乳术组 ($n=46$)	改良根治术组 ($n=81$)	标准根治术 ($n=110$)
躯体	64±19	53±17 ^①	50±14 ^①
心理	119±37	104±32 ^①	101±33 ^①
社会	54±17	43±14 ^①	41±18 ^①
精神	44±14	32±12 ^①	30±11 ^①

^① $P<0.05$ 与保乳术组比较

3 讨 论

自1894年Halsted创立乳腺癌根治术以来,乳腺外科的发展大致经历了四个时期:Halsted根治术、20世纪50年代的扩大根治术、20世纪60年代的改良根治术和20世纪80年代以来的保留乳房的术式。目前国外I、II期乳腺癌治疗首选保留乳房术式加乳房放疗。其依据为包括米兰癌症研究所及NSABP-B-06等多项随机对照研究的结论:保留乳房术式加乳房放疗与乳房切除的无瘤生存期和生存率差异无统计学意义^[3-4]。保乳术式得以广泛开展的另一主要原因是随着影像学诊断技术的发展,高质量钼靶筛查使早期乳癌得以诊断,早期乳腺癌发现越来越多。Halsted最初的50例中至少有2/3为局部晚期乳癌,60%以上有淋巴结转移,而美国20世纪80年代普查已有85%为I、II期乳癌,腋淋巴结阳性率已降至40%,且有部分为未触及肿块的原位癌。美国和西欧的乳腺癌保乳率为50%左右,在亚洲,新加坡为70%~80%,日本40%左右。而我国多中心前瞻性研究^[5]结果表明,保乳治疗患者只占到了符合保乳手术适应证乳腺癌患者的19.5%。20世纪80年代以

来保乳手术及术后辅助治疗已越来越多地为乳腺外科医师及患者所接受。目前已达成共识的乳腺癌治疗方案是:小手术+局部放射治疗+化疗+内分泌治疗。

美国外科学会和放射学会保乳治疗实践指南建议,谨慎、合理选择接受保乳治疗的患者很有必要。针对早期乳腺癌保乳手术的适应证:①肿瘤单发,直径 $<3\text{ cm}$;②肿瘤距乳晕 $>3\text{ cm}$;③钼靶未提示多中心起源或弥漫型钙化或瘤外钙化;④腋窝未触及肿大淋巴结。我院自1997年1月—2003年12月共开展保留乳房的乳腺癌根治术46例,在严格掌握适应证情况下取得了良好的结果,同改良根治术组及标准根治术组比较,在术后局部复发率、腋淋巴结复发率、远处转移率和生存率方面差异均无统计学意义。我们在保乳手术开展初期在肿瘤大小上有严格的限制,一般限定在 3 cm 以内,以保证术后手术侧的乳房有较好的美容效果。目前,已有较多文献^[6]报道,肿瘤与乳房大小的比例是影响美容效果的重要因素,若比值小,则术后能获得良好的乳房形体效果,有时尽管肿瘤 $>3\text{ cm}$,仍可行保乳手术。近年来,随着新辅助化疗在晚期乳腺癌的应用,使得许多晚期较大肿瘤患者在肿瘤获得满意的降期后进行保乳手术。另外,保乳治疗患者的选择在符合适应证的前提下还应考虑如下因素:充分让患者及家属了解乳腺癌的生物学特性和保乳手术的可行性,消除患者的心理障碍,自愿接受保乳治疗;术前全面告知患者及家属完整的治疗方案,并需根据具体情况选择化疗、内分泌治疗、放疗,强调综合治疗;具备一定的经济能力是开展保乳治疗的必备条件,以确保治疗的连续性及完整性。

保乳术肿块的切除范围有多种类型,其中治疗早期乳腺癌的保留乳房手术方法有二种:肿瘤切除法和象限切除法,前者是以Fisher为首的美国NSABP小组倡导的方法,后者是以Veronesi为首的意大利Milan癌症研究所主张的方法。从20年总生存率来看,Veronesi等^[7]报道的总生存率比Fisher高。本组患者采取的是趋近于前者,原发灶切除距肿瘤 2 cm 以上完整切除肿瘤及腺体组织、肿块表面的皮肤、基底切除包含胸大肌筋膜,病理证实切缘阴性。但是外观上患侧乳房和健侧乳房相比还是有一定的差异。因此是否对早期乳腺癌实施切除范围更小的肿瘤单纯切除法,还待进一步研究。

放疗是保乳术后所必需的。国际早期乳腺癌试验协作组的Meta分析显示,保乳手术加放射治疗的

患者10年局部复发率为 7.7% ,而不加放射治疗的10年局部复发率高达 22% ^[8-10]。放疗的急性不良反应包括乳房不适、放射性皮炎、放射性食管炎和白细胞下降等。对保乳患者来说,最相关的是放疗后可造成局部皮肤明显色素沉着及变硬,同时可引起乳腺组织纤维化,从而降低乳房的美容效果。本组患者均接受患侧全乳放疗,如患者病理检查腋窝淋巴结阳性,则加锁骨区放疗,如肿块位于内侧,腋淋巴结转移数3枚以上,则加内乳区放疗。本组46例患者均有皮肤发红、发热等并发症,但仅3例发生较严重的放射性皮炎,2例局部皮肤有色素沉着,从总体上看未明显影响美容效果。

保乳术后乳房的外形与患者的年龄、乳房大小和饱满程度、肿瘤大小、肿瘤部位及深度、手术方式及放疗均有关系。其中,手术方式是影响美容的主要因素。肿瘤的切除范围是影响术后乳房外形的重要因素。我们较多选择与自然皮纹线相符的弧形切口,手术范围要适当,保证手术切缘阴性,不能单纯扩大而影响美观^[11]。保留皮下脂肪层、避免分离过薄皮瓣也是保证乳房良好外形的重要因素。术中不缝合腺体、术后不放引流、允许残腔由血清及纤维素渗出填充均能提高术后乳房外形的美观。本组患者外形优良率为 87% ,外形差的病例主要发生于最初开展保乳手术时手术范围为象限切除者及严重的放射性皮炎患者。保乳术患者由于维持了较好的躯体和外表形象,比较非保乳术患者术后能够更好地适应家庭生活、社会工作,自信心强,因而生存质量明显好于后者。

总之,保乳治疗是治疗早期乳腺癌的新趋势,综合治疗是其治疗方向,如何降低其局部复发率和转移率是决定保乳术能否发展的关键。

参考文献:

- [1] Heller W, Mazhar D, Ward R, et al. Neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy followed by docetaxel in refractory patients with locally advanced breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(1): 253-259.
- [2] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 608: 1-22.
- [3] van Dongen JA, 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(14): 1143-1150.

(下转第1271页)

此外,本研究还发现不同甲状腺功能的患者 TgAb、TmAb 水平均较正常人群显著升高,且甲状腺功能减退组患者的升高更加明显,提示 TgAb 和 TmAb 水平的改变可能与甲状腺功能的损害密切相关。同时,TNF- α 、TNF- α /IL-4 与 TgAb、TmAb 呈正相关;IL-4 与 TgAb、TmAb 呈负相关,提示 Th1 细胞因子表达越高,TgAb 和 TmAb 水平越高;反之,Th2 细胞因子表达越高,TgAb 和 TmAb 水平越低。临床上大部分 HT 患者 TgAb 和 TmAb 滴度升高,可能与 Th1 细胞因子优势表达有关;部分 HT 患者 TgAb 和 TmAb 水平升高不明显,可能是因为在 Th1 细胞因子优势表达的基础上 Th2 细胞因子有较高表达所致。

由此可见,细胞免疫和体液免疫共同参与了 HT 自身免疫反应过程,Th1 介导的细胞免疫在 HT 的病理反应中起主导作用;HT 患者 TgAb、TmAb 滴度升高,可能与 Th1 细胞因子优势表达有一定关系。

参考文献:

- [1] Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Autoimmune diseases cooccurring within individuals and within families: a systematic review[J]. *Epidemiology*, 2006, 17(2): 202-217.
- [2] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213.
- [3] Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Dual roles for IFN-gamma, but not for IL-4, in spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice[J]. *J Immunol*, 2002, 169(7): 3999-4007.
- [4] Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Thyroid epithelial cell hyperplasia in IFN-gamma deficient NOD.H-2h4 mice [J]. *Clin Immunol*, 2006, 118(1): 92-100.
- [5] Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *MJA*, 2004, 180(4): 186-193.
- [6] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024(1): 138-146.
- [7] 石秀林. 自身免疫性甲状腺疾病中 Th1/Th2 细胞平衡[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2003, 23(增刊): 47-48.
- [8] 许峰嵘, 李昭瑛. 桥本氏甲状腺炎与 Th1/Th2 细胞因子[J]. 医学综述, 2006, 12(24): 1492-1493.
- [9] Drugarin D, Negru S, Koreck A, et al. The pattern of a T(H)1 cytokine in autoimmune thyroiditis [J]. *Immunol Lett*, 2000, 71(2): 73-77.
- [10] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213.
- [4] Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, et al. Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer: kyoto university experiences[J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(5): 499-505.
- [5] Foulkes WD, Chappuis PO, Wong N, et al. Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(3): 307-313.
- [6] Thomas JS, Julian HS, Green RV, et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring[J]. *Histopathology*, 2007, 51(2): 219-226.
- [7] Veronesi U, Gasconelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [8] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8): 567-575.
- [9] 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.
- [10] Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3): 731-740.
- [11] Hoeller U, Kuhlmei A, Bajrovic A, et al. Cosmesis from the patient's and the doctor's view[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 345-354.

收稿日期: 2009-06-12

本文编辑: 周珠凤

收稿日期: 2009-02-17

本文编辑: 朱宝渊

(上接第 1268 页)