

# 保乳手术历史与循证医学进展

## 第一节 乳腺癌手术发展史

### 一、19 世纪前的手术记载

公元前 3000—2500 年，埃及医生兼建筑师伊姆霍特普（Imhotep）所著的艾德温·史密斯外科手术手稿中就记载了乳腺癌手术治疗相关内容。公元前 400 年古希腊医学家希波克拉底（Hippocrates）提出了“体液学说”，认为疾病（包括肿瘤）是体液成分（血液、痰液、黄色和黑色胆汁）失衡所致。他对乳腺癌进展阶段的经典描述，代表了人们对癌症病因的早期理论。公元 1 世纪希腊医学家利昂尼德斯（Leonides）保留了希腊假说，并大胆巧妙地详述了他的切口设计及烧灼的方法，他制订的大范围切除和只切除有限范围的肿瘤方法，代表了当时外科实践的肿瘤学原则。公元 200 年，希腊医学家加伦（Galen）将“体液学说”进一步发扬，将乳腺癌归因于血液中黑胆汁的积累，并因此得出结论，认为它是一种全身性疾病。根据这一理论，加伦提出乳房肿瘤切除应让伤口自然流血以去除“黑胆汁”，并提出肿瘤的“蟹足征”，用来描述肿瘤放射状扩张的静脉。公元 476—1500 年，早期的基督教信徒推崇信仰“治愈”“奇迹”，认为手术是野蛮的。伊斯兰教则通过详尽翻译将医学知识传给后代，复兴希腊医学。受宗教影响，局部解剖被禁止进而限制了乳腺癌外科实践的发展。至此，“体液学说”对手术的影响持续了整个中世纪。

在 16—18 世纪文艺复兴时期，伴随人体解剖学的发展，外科医生的身份从理发师中脱离。特别是 18 世纪，乳房悬韧带（又称库珀韧带）与 Sappey 乳晕淋巴管网的发现，迎来了人们对乳腺癌起源与扩散的重新审视。在同一时代，苏格兰“实验外科之父”约翰·亨特（John Hunter）将“淋巴液”取代了“黑胆汁”作为乳腺癌的病因。将浓缩乳汁、创伤、性格类型、暴露于空气和感染等多种理论纳入了致癌因素，而家

族内的聚集发病则归因于感染。在当时对真相的探索中，从简单的肿块切除术到彻底切除胸肌等手术叙述，乳腺癌相关的医疗记录变得生动起来。

## 二、乳腺癌根治术的演变

19 世纪，伴随病理学、生理学、解剖学及无菌操作、麻醉等技术的发展，人们对乳腺癌的认识进入了一个新的时期。对肿瘤研究开创性的贡献来自 17 世纪英国的霍克（Hooke）在显微镜下观察到正常细胞，19 世纪德国的穆勒（Muller）和斐尔科（Virchow）在显微镜下观察到相应的癌变细胞。并且，穆勒摒弃了癌症起源的“体液学说”，提出肿瘤是活细胞构成的，认为转移是由于这些细胞扩散所致，乳腺癌沿淋巴管扩散到腋窝淋巴结的观点是形成各种切除技术的基础。在 19 世纪中叶，欧洲的外科学学校，尤其是德国和英国，为乳腺疾病的研究和现代外科的诞生提供了动力。抗菌和麻醉的引入彻底改变了手术，而对大量患者的组织病理学的长期观察为乳房手术提供了现代基础。表 1-1 描述了 19 世纪后期欧洲对乳腺癌研究的一些开创性贡献，尽管当时欧洲各国对乳腺癌的外科手术范围仍有不同的观点。

表 1-1 乳腺癌根治术的演变：19 世纪的重要贡献

年份	主要贡献
1800—1850	对乳腺癌病理学和自然病程的观察 / 麻醉前时代的原始乳房切除
1822	埃利奥特（Elliott）首次报导了转移性淋巴结的显微镜检查
1856	佩吉特（Paget）发表了 374 个案例的观察结果，质疑手术治疗乳腺癌的价值；描述了以他的名字命名的乳房和乳头的浸润癌
1867	穆尔（Moore）发表了一篇关于“手术不当对癌症治愈的影响”的论文，根治性手术时代开始
1867	李斯特（Lister）撰写了关于抗菌原则的文章，支持 Moore 治疗乳腺癌的根治性手术方法
1875	沃克曼（Volkman）切除了整个乳房和胸肌筋膜
1877	班克斯（Banks）提倡常规切除腋窝淋巴结
1878	比尔罗斯（Billroth）对早期乳腺癌进行乳房肿瘤切除术，但主张在大多数情况下切除整个乳房和腋窝淋巴结
1894	霍尔斯特德（Halsted）发布了 50 个案例中“完整手术”的结果，去除带有胸大肌和腋窝淋巴结的乳房
1894	梅耶（Meyer）描述了一种类似的技术，提倡切除胸小肌
1891	韦尔奇（Welch）首先将冰冻切片用于乳腺癌的诊断

19 世纪末，受欧洲外科学派的影响，美国约翰斯·霍普金斯医院外科教授威廉·霍尔斯特德（William S. Halsted）开发一种比德国比尔罗斯（Billroth）和沃克曼（Volkman）

使用的方法更激进的治疗乳腺癌的手术方法。霍尔斯特德在临床实践中经常遇到靠近筋膜或穿过筋膜的肿瘤病灶，因此，他提倡常规使用整块切除胸大肌，并将德国外科医生手术后局部复发率高归因于未能获得足够的手术切缘。然而，他的成名并非源于根治性手术的发展或长期生存率的改善，而是源于他所谓的“完整切除”（指根治性乳房切除术）对疾病局部控制的影响。他认为，“手术效率的衡量标准是局部复发，而不是最终治愈。因为有些生命是通过局部复发后反复手术得以挽救，有些则是没有局部复发，而是因转移失去了生命”。1894年霍尔斯特德的一份报告揭示了乳腺癌患者的生存率较低，该报告称，由当时最好的外科医生做的乳腺癌手术，患者3年生存率在4%~30%。霍尔斯特德在后来的报告中指出，经过其治疗的患者总体5年生存率为45%，淋巴结阴性乳腺癌5年生存率为72%。霍尔斯特德首次提出了乳腺癌外科治疗的系统理论。

与此同时，威利·梅耶（Willy Meyer）也进行了类似的研究，在Halsted术式的基础上，提出切除胸小肌。Halsted-Meyer手术在20世纪中后期被称为经典的Halsted根治性乳房切除术。在1907年美国外科协会举办的关于乳腺癌的研讨会上，几位专家汇报了病例，其中包括芝加哥的阿尔伯特·奥克斯纳（Albert J. Ochsner）（98例）、纽约的内森·雅各布森（Nathan Jacobson）（164例）、辛辛那提的约翰·查德威克·奥利弗（John Chadwick Oliver）（35例）和波士顿的阿瑟·特雷西·卡博特（Arthur Tracy Cabot）（42例）。这些病例中，局部晚期乳腺癌多见，根治性乳房切除术最常用来减轻痛苦，到20世纪初，手术死亡率从4%~10%下降到1%以下。并且，评价生存率的指标由3年生存率变为5年生存率。

至20世纪上半叶，有关乳腺癌的流行病学与根治性乳房切除术的初始治疗几乎没有变化。尽管存在一些争议，但对可手术乳腺癌的治疗标准直到第二次世界大战之后，才发生明显变化，那时手术的范围超出了根治性乳房切除术的范围。1907年，霍尔斯特德报告了119例进行锁骨上淋巴结清扫的病历数据，44例锁骨上淋巴结转移患者，只有2例患者5年后生存，提出通过切除锁骨上淋巴结防止癌症进一步扩散是徒劳的。1927年，威廉·汉德利（William Handley）关注了内乳淋巴结转移的问题，特别对于腋窝淋巴结肿大患者，并提出切除内乳淋巴结的乳腺癌扩大根治术。第二次世界大战以后，美国外科领导者之一欧文·旺格斯汀（Owen Wangensteen）评论“Halsted乳腺癌手术已经过时，它不够激进；对出现腋窝转移的乳腺癌患者来说，这是一项不完整的手术”，认为传统Halsted手术的应同时清扫锁骨上、内乳区及纵隔区淋巴结，提出了超根治术概念。而该术式的另一支持者杰罗姆·厄本（Jerome Urban）推广了超根治乳房切除术，包含了内乳淋巴结的切除。然而，由于扩大根治术的手术创伤大，并发症多且严重，并没有带来良好的生存获益，很快被人们摒弃。



### 三、改良根治术的发展

今天我们对乳腺癌自然发病过程认识的一个主要贡献者是，毕生研究乳腺疾病的库希曼·哈根森教授（Cushman Haagensen）。他提出的乳腺癌无法实施手术的标准是肿瘤外科的经典。他认识到局部晚期乳腺癌不应该进行手术，因为手术切除对提高生存没有意义，并提出不能手术的标准包括乳腺癌溃疡、胸壁固定、出现与炎性乳腺癌相关的卫星结节或皮肤变化，以及局部晚期腋窝淋巴结肿大，例如肿大淋巴结融合，固定于腋窝胸壁。如果按今天乳腺癌分期，这部分患者应该属于Ⅲ B期。

20世纪初，科学家开始尝试常规使用放射治疗（放疗）用于晚期原发性或复发性疾病的局部控制。并且放疗作为预防措施的使用可以追溯到1920年，当时使用了近距离放疗的先驱——镭管。当时，汉德利（Handley）认识到有效手术后腋窝复发罕见，而大多数局部复发部位是锁骨上和内乳区。考虑到这一点，他将4个镭管放在靠近内乳淋巴结链和锁骨上区。近100年后，预防性外照射，即所谓的辅助放疗，仍然用于消除这些部位淋巴结的复发。几十年来对治疗决策产生重大影响的经典放射肿瘤学文献来自巴克莱斯的研究，他主张局部切除乳腺癌，然后“充分”放疗或仅通过放疗进行治疗，认为结果等同于根治手术的结果。

在当时，乳房局部手术的成功与否取决于局部疾病控制率，而胸壁照射可能消除了胸筋膜附近或胸筋膜水平的显微病灶。伴随外照射放疗作为全乳切除术的辅助手段的出现，根治术开始向改良根治术自然过渡。此外，Ⅰ / Ⅱ期乳腺癌的所占比例增加，局部晚期疾病相对减少，这导致去除胸肌以获得足够手术切缘的需求减少。

1948年，来自英格兰帕蒂（Patey）与其同事描述了将整个乳房连同胸小肌和腋窝内容物一起切除，保留胸大肌的手术记录。切除胸小肌有助于切除第三水平腋窝淋巴结。随后，他们报告了1930—1943年146例乳腺癌的治疗经验，其预后与通过根治性乳房切除术获得的预后相当。多年来，帕蒂的手术方式一直在欧洲流行。美国外科医生奥金克洛斯（Auchincloss）和马登（Madden）在术中保留了胸大、小肌，没有切除第三水平腋窝淋巴结。改良乳房手术的预后得到了来自其他医疗机构证实。所有这些回顾性评论表明，避免第三水平腋窝淋巴结清扫术不影响生存。Auchincloss-Madden改良根治性乳房切除术用于清扫第一、二水平的腋窝淋巴结，在20世纪70年代成为北美的外科治疗标准，是存在腋窝淋巴结转移的原发性、早期、多中心乳腺癌的最佳治疗方法。从根治性乳房切除术到改良根治性乳房切除术的治疗标准转变非常迅速，只用了几年时间。

从20世纪70年代开始，前瞻性随机临床试验比较了有无辅助治疗的各种形式的手术治疗疗效。一项经典研究为美国乳腺与肠道外科辅助治疗项目（NSABP）牵头组

织的研究，这是一项前瞻性随机临床试验，比较了三个手术组，根治性乳房切除术、全乳房切除术后进行局部区域放疗和仅在淋巴结出现临床转移时才进行腋窝清扫术的全乳房切除术。通过 10 年的随访，费舍尔（Fisher）等报告，对于淋巴结阴性和淋巴结阳性乳腺癌，三组之间的无病生存率没有差异。

改良根治术作为首选手术方式的乳腺癌治疗时代很快受到了比较全乳房切除术与乳房肿瘤切除术联合全乳照射的前瞻性随机临床试验的挑战。20 世纪 90 年代前哨淋巴结示踪技术的出现进一步降低了需进行改良根治性乳房切除术的乳腺癌患者比例。波士顿圣伊丽莎白医学中心 2004 年肿瘤登记数据显示，具有多中心病灶和临床淋巴结阳性的浸润性和非浸润性乳腺癌患者中，5% 接受了 Auchincloss-Madden 改良根治术，13% 接受了全乳切除术，82% 接受了乳房肿瘤切除术加乳房外照射。除了 5% 的患者进行整块腋窝淋巴结清扫术作为改良根治术的一部分外，所有浸润性乳腺癌病例均进行了前哨淋巴结活检。这些患者中 13% 有淋巴结转移，其中 50% 局限于前哨淋巴结。今天，像这样的统计资料非常多见，代表了自 20 世纪 70 年代以来乳腺癌流行病学和治疗模式的发展变化。表 1-2 列出了 20 世纪乳腺癌外科发展的重要贡献。

表 1-2 乳腺癌手术的演变：20 世纪的里程碑式贡献

年份	主要贡献
1907	霍尔斯特德（Halsted）报告了 119 例患者进行根治性乳房切除术和锁骨上淋巴结切除术的结果
1912	墨菲（J.B.Murphy）摒弃了根治性乳房切除术，他的方法标志着改良根治术的早期尝试
1913	索罗门（Solomon）描述了钼靶检查
1927	汉德利（Handley）报告内乳淋巴结的切除
1938	葛森-科恩（Gershon-Cohen）建议乳腺癌筛查
1943	哈根森（Haagensen）发布不能手术的局部晚期乳腺癌标准
1948	帕蒂（Patey）描述了去除胸小肌的乳腺癌改良根治术
1950—1951	旺格斯汀（Wangensteen）和厄本（Urban）描述了一种用于乳腺癌手术的超根治方法，去除内乳淋巴结
1960	伊甘（Egan）定义了现代钼靶检查
1963—1965	奥金克洛斯（Auchincloss）和马登（Madden）描述了保留胸大、小肌的改良根治术
1971	费舍尔（Fisher）启动了 NSABP B-04 研究，比较根治性乳房切除术、全乳切除术加放疗和单纯全乳切除术治疗乳腺癌的生存差异
1976	启动 NSABP B-06 研究，比较了全乳房切除术、乳房肿瘤切除术加放疗和单独的乳房肿瘤切除术的生存差异率
1981—1983	特纳（Turner）和马多克斯（Maddox）报告了曼彻斯特和阿拉巴马大学的根治性与改良根治性乳房切除术比较的临床试验，结果显示生存没有差异



续表

年份	主要贡献
1985—1995	NSABP B-04（10年结果）和 NSABP B-06（12年结果）报告显示生存没有差异
1992—1994	克拉格（Krag）和吉里亚诺（Guiliano）基于莫顿（Morton）在黑色素瘤方面的开创性努力，作出了对乳房前哨淋巴结示踪发展的个人贡献

#### 四、保乳手术的发展

近代来，乳房切除术向保乳手术发展的主要障碍之一来自乳腺癌是一种多中心疾病的病历记载。1969年 M.D. 安德森癌症中心盖勒格医生（Gallager）发表了有关“乳腺癌经常是多灶”的观察报告。该记录主要基于对 60 个根治性乳房切除术标本的细致全器官切片，在包含浸润性癌的 47 个乳房中，22 个涉及多个浸润灶，并且各病灶之间相距很远。盖勒格认为，这些多灶性病灶是由先前存在的导管内癌引起或沿导管周围淋巴管扩散形成继发性结节所致。盖勒格得出结论：“人类乳腺癌并非局灶性病变，而是一种广泛波及整个乳腺上皮的疾病。”1957 年奎廉（Qualheim）报道了与盖勒格相似的发现。1980 年，施瓦茨（Schwartz）报道称，检查的 43 个乳房切除标本中多中心性病灶的发生率为 44.2%，因此，他们得出结论：“对于浸润性或非浸润性导管癌，任何不包括全乳房切除术的治疗程序都可能留下对患者构成威胁的癌灶。”

尽管如此，外科医生先驱仍然倡导降低手术创伤。1943 年，爱迪尔（Adair）报道了 63 例进行局部切除治疗的可手术乳腺癌患者，29 例患者接受了保守手术并进行放疗，5 年生存率为 72%；接受了术前放疗的 27 例患者进行了局部切除，5 年生存率为 70%；而 7 例患者仅进行了局部切除，6 例患者生存期超过 5 年。赫尔辛基放射治疗中央研究所的穆斯塔卡利奥（Mustakallio）描述了 127 例接受保乳手术和放疗的患者，总结“在腋窝或锁骨上窝无法触及淋巴结，原发肿瘤不比鸡蛋大的乳腺癌病例中，切除肿瘤、保留乳房和放疗治疗是一种令人满意的方法。当然，切除的肿瘤必须通过仔细解剖，只留下健康组织。根据估计，在接受治疗的所有乳腺癌病例中，1/3 患者适合这种治疗。相信用不了多久，一半的乳腺癌患者就可以采用上述保守方式尽早接受治疗”。

尽管穆斯塔卡利奥的结果可与乳房切除手术相媲美。其他人则报告保乳手术失败。1948 年帕蒂对改良根治术的经典描述，包括 10 例乳房部分切除术联合胸小肌切除、腋窝清扫和术后放疗的病例。尽管这些患者的表现与接受根治性手术的患者一样，但仍有 20% 出现局部复发。帕蒂放弃了这个程序，并总结“虽然偶尔情况下，部分乳房切除术结合腋窝清扫可能是合理的，但局部复发使该程序不明智”。

在保乳手术发展的过程中，一项比较保乳手术与根治性乳房切除术的随机临床试

验的负面结果报告阻碍了保乳手术的发展。该试验于1961年由盖伊医院发起。374例可手术的乳腺癌患者随机接受根治性乳房切除术联合术后放疗或广泛切除且不进行腋窝手术联合术后放疗。两组均接受25~27 Gy的腋窝照射。保乳组额外接受了35~38 Gy剂量的乳房照射。随访10年的结果显示,保乳组局部或区域复发的风险显著增加(25% vs. 7%)。然而,局部复发的45例患者中,只有3例患者出现了乳房内复发,大多数复发发生在腋窝,而这些人腋窝没有接受手术治疗,并且放疗并不充分。这些患者中,I期患者的总生存率没有显著差异,保乳组的II期患者死亡率为60%,而根治术组为30%。此时,对患有II期乳腺癌的女性关闭了试验项目。随后1971—1975年盖伊医院发起第二项临床试验,招募了258名临床I期患者,使用相同的治疗,中位随访9年后,保乳组的局部复发率为30%,根治术组为8%。此外,保乳组与根治术组生存率不同(60% vs. 82%)。该研究中最重要发现之一是保乳组死亡风险增加,这与局部治疗的方式对预后没有影响的普遍看法相悖,直接冲击了该理念。25年的随访报告继续表明,腋窝治疗不当会导致更高的区域复发率和死亡率。

上述这些结果并没有阻碍外科研究者们进行保乳手术的非随机研究。1964年,波里特(Porritt)报道了接受乳房区段切除术和术后放疗的263例患者5年和10年的随访数据,其生存率与接受根治性乳房切除术的患者相当。在该研究中,腋窝的处理方式与前面研究不同,如果可触及腋窝淋巴结,则需要进行淋巴结清扫。波里特总结,“在不降低生存率的前提下,采用了一种简单的治疗方法,消除了畸形并减少了并发症”。

来自克利夫兰诊所的乔治·克莱尔(George Crile Jr.)被公认为是乳腺癌局部切除术的先驱,1965年其在《美国外科杂志》发表的报告,涉及1955—1958年的20例接受象限切除术的患者,其中临床淋巴结阴性患者的肿瘤平均大小为2.45 cm,临床可疑腋窝淋巴结患者的肿瘤平均大小为3.1 cm,5年生存率等同于那些接受乳房切除术的患者。他在报告的讨论部分谨慎地提倡对保乳手术采用高度选择性的方法,并指出“不建议乳腺肿瘤局部切除作为常规治疗”。1971年乔治·克莱尔再次报告了其研究结果,包括接受象限切除术的55例患者,证实了保乳手术与根治性手术的生存等效性的观察结果。尽管接受保乳手术的40例临床I期癌症患者中只有3例接受了术后放疗,但5年局部复发率仅为5%。当包括I期和II期患者时,象限切除术后局部复发率为11%,乳房切除术后局部复发率为8%。当时,乔治·克莱尔提出迫切需要对小肿瘤进行随机临床试验来比较局部切除和乳房切除术的预后结局。并且,如果研究显示局部复发或生存很小或没有差异,女性可以放心地在不切除乳房的情况下治疗乳房的小肿瘤。

1985年,克利夫兰诊所赫尔曼(Hermann)报道了进行保乳手术的291例患者,占1957—1975年接受治疗的1593例乳腺癌患者的18%。部分乳房切除术未联合放疗

与改良根治术和全乳切除术 5 ~ 15 年生存率等同。保乳手术组 5 年、10 年、15 年的局部乳房内复发率分别为 11%、15%、16%，与接受乳房切除术治疗的患者的局部复发率相当。

来自多伦多玛格丽特公主医院的维拉·彼得斯 (Vera Peters) 也是公认的乳腺癌保守治疗的早期倡导者。1939—1972 年 19 例患者只接受了肿瘤切除术，184 例患者接受了肿瘤切除术加放疗，总共 203 例患者，而乳房切除术 57 例，乳房切除术加放疗患者 552 例，总共 609 例患者，生存率或局部复发方面均没有观察到显著差异。大量关于保乳手术和放疗的非随机研究结果已出现在医学文献中。尽管所有这些研究都认识到了非随机研究的缺陷，例如选择偏倚，然而，采用保乳手术和放疗相结合，证明了局部控制率和生存率令人鼓舞的结果。

用于评估一种治疗与另一种治疗效果并最小化偏倚的有关随机临床试验的概念始于 20 世纪 60 年代的欧洲，现在被广泛接受为提供 I 类证据的金标准。从 1961 年盖伊医院随机试验到 1972—1983 年进行的 6 项有关保乳手术随机对照试验，相隔了 11 年。表 1-3 ~ 表 1-5 描述了试验设计、生存率比较和局部复发率比较。这 6 项试验中有两项报告，与乳房切除术相比，保乳手术和放疗组的局部复发率在统计学上显著增加。然而，美国国家癌症研究所的研究只需要大体切除肿瘤，而无需验证显微镜下的边缘是否阳性。而欧洲癌症研究与治疗组织研究报告称，48% 的保乳手术组患者在显微镜下切缘呈阳性。该 6 项临床试验具体内容见下节。

表 1-3 保乳手术联合放疗与乳房切除手术对比的随机对照临床研究的基本情况

研究	时间 ( 年份 )	入组数	分期	外科治疗	辅助治疗
Milan I	1973—1980	701	I	Q, RM	CMF
IGR	1972—1980	179	I	WE, MRM	None
NSABP B-06	1976—1984	1219	I ~ II	WE, MRM	Melphalan, 5-FU
NCI	1979—1987	237	I ~ II	WE, MRM	AC
EORTC 10801	1980—1986	868	I ~ II	LE, MRM	CMF
DBCG-82TM	1983—1989	904	I ~ III	Q, WE, MRM	CMF, tamoxifen

注：LE：局部切除；MRM：改良根治术；Q：区段切除术；RM：根治性乳房切除术；WE：广泛切除；IGR：Institut Gustave-Roussy 临床研究；DBCG-82<sup>TM</sup>：Danish Breast Cancer Cooperative Group) -82TM 临床研究。



表 1-4 保乳手术联合放疗与乳房切除手术对比的随机对照临床研究的结局

研究	研究终点 (年)	总生存率 (%) (CS+RT vs. mastectomy)	无病生存率 (%) (CS+RT vs. Mastectomy)
Milan I	18	65 vs. 65	—
IGR	15	73 vs. 65	—
NSABP B-06	12	63 vs. 59	50 vs. 49
NCI	10	77 vs. 75	72 vs. 69
EORTC 10801	10	65 vs. 66	—
DBCG-82TM	6	79 vs. 82	70 vs. 66

注：CS：保乳手术；RT：放疗；Mastectomy：乳房切除手术

表 1-5 保乳手术联合放疗与乳房切除手术对比的随机对照临床研究的局部复发情况

研究	研究终点	局部复发率 (%) (CS +RT vs. Mastectomy)
Milan I	18 年累积发病率	7 vs. 4
IGR	15 年累积发病率	9 vs. 14
NSABP B-06	累积发病率	10 vs. 8
NCI	中位随访 10.1 年粗发病率	19 vs. 6 ( $P < 0.01$ )
EORTC 10801	精算 10 年发病率	20 vs. 12 ( $P < 0.01$ )
DBCG-82TM	中位随访 3.3 年粗发病率	3 vs. 4

20 世纪 90 年代，美国国家卫生研究机构关于早期浸润性乳腺癌的外科治疗进行了专题研讨并达成共识。共识中指出，建议对大多数患有 I、II 期乳腺癌的女性采取保留乳房的外科手术治疗。患者保乳手术治疗在保留乳房的同时，与乳腺癌改良根治术获得相类似的生存率，值得推荐。共识规定了部分乳腺切除的定义：①局部切除（切除活检，肿瘤切除）：切除肿瘤并且肉眼检查认为完整切除，不涉及进行显微镜检查。肿块切除描述不精确，但适用于大多数手术过程的描述。②广泛（局部）切除（有限切除，部分乳腺切除，区段乳腺切除）：指肿瘤切除并包含肿瘤周围 1 ~ 2 cm 正常组织，镜下观察切缘未见肿瘤细胞浸润。③象限切除：切除肿瘤在内的整个象限，包括肿块表面皮肤及深部的胸大肌筋膜。临床证据到临床实践的改变，需要一个过程。1992 年美国国家癌症数据库的一项研究描述了早期乳腺癌保乳治疗的比例存在区域地理差异，20% ~ 80% 不等。至 2002 年，该数据库的信息表明，这些区域差异实际上已经消失，但各国保乳治疗的比例仍存在差异。如今社会仍需要在循证医学证据的指导下持续质量改进，以更好地服务癌症患者。

(王尊 张国君)



## 第二节 保乳手术相关主要临床研究

本部分详细介绍了保乳手术与乳房切除手术疗效比较的 6 大随机对照临床研究。这些研究的结果均显示了早期乳腺癌患者保乳手术与乳房切除手术可获得相同的总生存率。

### 一、Milan I 临床研究

该研究是经世界卫生组织 1969 年批准的由意大利米兰国立癌症研究所维罗内西 (Veronesi) 牵头设计的一项随机对照试验, 目的是评估乳腺癌小肿瘤患者更加保守的手术治疗方式, 比较乳腺癌根治术 (Halsted 根治术) 与保乳术在复发率及总生存率上是否存在差异, 并调查放疗在局部控制中的作用。

该研究共纳入 1973—1980 年 701 例术前临床检查或影像检查原发肿瘤直径  $< 2\text{ cm}$  且临床腋窝淋巴结触诊阴性的 T1N0M0 (I 期) 乳腺癌患者。研究中排除了原位癌、大于 70 岁老年女性, 患有其他恶性肿瘤病史、依从性差以及由于地域问题不方便随访的患者。纳入患者随机分组 (图 1-1), 其中乳腺癌根治术组 349 例, 保乳术组 352 例。保乳术的术式为“象限切除术”, 即包括肿瘤所在象限的乳腺 (包括肿瘤周围 2 ~ 3 cm 内的正常乳腺组织连同覆盖的皮肤和深部的胸大肌筋膜), 同时包括腋窝淋巴结清扫、胸小肌的切除以及保乳术后的患者接受同侧乳房辅助放疗, 剂量为 50 Gy 追加 10 Gy。1973—1975 年, 术后病理发现腋窝淋巴结转移的患者, 无论是对照组还是试验组, 均随机分为 2 组, 一组接受锁骨上淋巴结及内乳淋巴结区的放疗, 另一组不做处理进行随访。1976 年后入组的患者, 术后发现腋窝淋巴结阳性的, 不再进行上述淋巴结区的放疗, 而是在行乳房辅助放疗期间予以 CMF 方案同期化疗。该研究的主要研究终点为局部复发率 [局部复发定义为手术瘢痕 (真性复发) 及同侧残余乳腺组织发生的肿瘤 (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR)] 和总生存率。1981 年, 该研究公布了首次随访结果, 保乳术组患者在局部复发率和总生存率上与根治术组患者相比, 没有显著统计学差异。2002 年, 该研究更新公布了 20 年的随访结果, 保乳术组患者的复发率明显高于根治术组 [8.52% (30/352) vs. 2.29% (8/349)], 但两组患者的对侧乳腺癌的发生率、远处转移率、第二原发癌发生率以及总生存率及乳腺癌特异性总生存率均无差异。研究结果提示, 保乳术辅以同侧乳房放疗可以成为相对小肿瘤乳腺癌患者的一种手术选择方式。

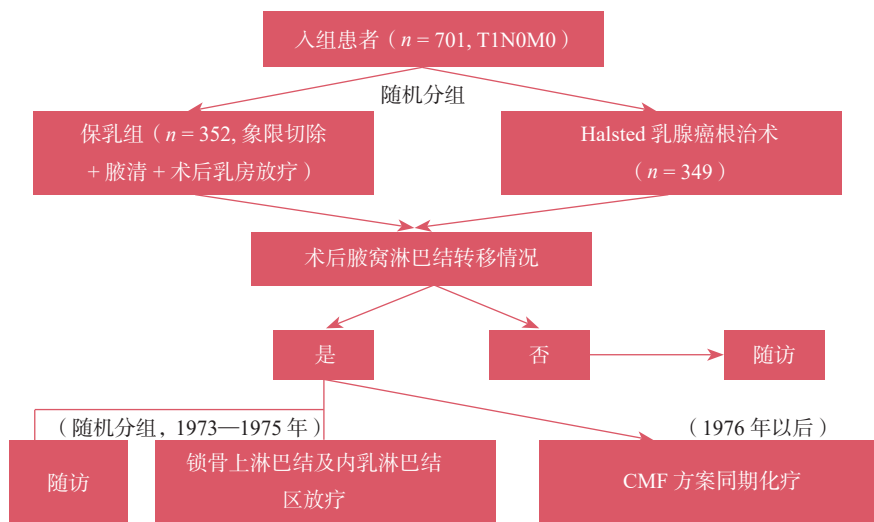


图 1-1 Milan I 研究分组

## 二、NSABP B-06 临床研究

该研究是 1976 年美国乳腺与肠道外科辅助治疗项目 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) 牵头组织的多中心临床随机对照研究, 用以评价直径小于 4 cm 的 I ~ II 期乳腺癌患者进行保乳手术的有效性。

该研究纳入 1976 年 4 月 ~ 1984 年 1 月的 2163 例直径小于 4 cm、任意淋巴结状态的 I ~ II 期乳腺癌患者。患者随机纳入以下三组: 乳腺癌根治术组 (Halsted 根治术)、乳腺肿物切除术组和乳腺肿物切除术加术后同侧乳腺放疗组。所有的患者均进行腋窝淋巴结清扫。仅进行肿物切除组患者需病理明确切缘阴性。如果发现切缘阳性则进行乳腺癌根治术。三组中有一个及以上的淋巴结阳性接受全身化疗 (苯丙氨酸氮芥联合 5-氟尿嘧啶方案)。

该研究的主要研究终点为无疾病复发生存率 (disease-free survival, DFS)、无远处疾病生存率 (distant disease-free survival, DDFS) 和总生存率 (overall survival, OS)。DFS 的事件包括术后局部复发、区域复发和远处转移。局部复发定义为保乳术后胸壁或手术瘢痕上的肿瘤复发。由于根治术组患者切除了整个乳腺, 不存在乳腺内“复发”, 对于残余腺体内的复发肿瘤两组间没有可比性, 因此术后同侧残余乳房内发生的乳腺癌不作为局部复发事件。在研究中, 除肿瘤病灶广泛, 不能通过手术根治认为是治疗失败以外, 肿物切除组因腺体内肿瘤的复发进行乳腺癌根治术, 均当作是美容失败。区域复发定义为内乳淋巴结、锁骨上淋巴结或同侧腋窝淋巴结肿瘤复发, 其他部位的肿瘤复发被定义为远处转移。远处转移事件定义为出现首次远处部位转移, 局部或区域复发后的远处转移、第二原发癌 (包括对侧乳腺癌)。



NSABP B-06 分别在第 5、8、12、20 年公布了随访结果（表 1-6、表 1-7）。2002 年公布的第 20 年的研究结果表明，三组患者的 OS、DFS 和 D-DFS 没有差异；无论患者的年龄、肿瘤大小和腋窝淋巴结状态如何，与单纯保乳术相比，术后乳房放疗均降低了同侧乳腺癌复发率。并且研究发现，保留乳房术后的放疗与乳腺癌导致的死亡人数下降有关。研究提示，在切除标本的边缘没有肿瘤并且可以获得可接受的美容效果前提下，乳房肿块切除联合术后乳房放疗是乳腺癌女性患者合适的治疗手段。

### 三、NCI 临床研究

基于 NSABP B-06 的研究，美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）随后于 1979 年也开展了一项单中心随机对照前瞻性研究，进一步证实了保乳术加术后同侧乳腺放疗在 I ~ II 期乳腺癌中的地位。该研究于 1979 年 7 月 ~ 1987 年 12 月纳入分期 I 期、II 期（T1/T2N0/N1M0）的浸润性乳腺癌患者 237 例，按照年龄（ $< 50$  岁或  $\geq 50$  岁）；临床淋巴结状态（阳性或阴性）以及有无心脏疾病分层后，随机分组（图 1-2），乳腺癌根治术组和保乳术（肿瘤切除术）加放疗组，所有患者均进行腋窝淋巴结 1 ~ 3 水平的清扫。进行保乳手术的患者经历大体肿瘤的切除，不要求显微镜下切缘阴性。试验设计与 B-06 有以下几点不同：①入组条件是所有 T1/T2N0/N1M0 患者，即肿瘤  $\leq 5\text{cm}$  者；②不要求初次手术肿瘤切缘阴性；③该研究还采用放疗内照射（boost）；同时术后病理证实淋巴结阳性的患者同时照射锁骨上淋巴结，化疗方案为环磷酰胺联合阿霉素，1985 年以后辅助治疗方案中增加他莫昔芬内分泌治疗预防同侧复发或对侧乳腺癌发生。

该研究的主要终点为总生存率和无病生存率。总生存事件包括所有死亡事件，无病生存事件定义为局部复发和区域复发和远处转移，保乳后单纯乳房内复发后（IBTR）可行挽救性乳房切除手术控制的患者不被计入无病生存事件中。因此，早期数据分析时，NCI 与 NSABP B-06 一致，IBTR 不被计算在无病生存事件内。在该研究的第 5、10、18 年随访结果均表明，保乳术组患者的总生存率、无疾病生存率、对侧乳腺癌发生率和第二肿瘤发生率与根治术组相当。

在术后随访期间，IBTR 在整个复查周期内均有可能发生，因此术后需要进行严格动态监测。NCI 研究随访第 25 年 IBTR 累积发生率为 23.2%，显著高于 NSABP B-06 研究第 20 年的 14.3%、Milan I 研究第 20 年的 8.8% 与 IGR 研究第 15 年的 9%。研究者认为造成这些显著差异的原因有：① NCI 研究没有采用严格的切缘评估方法，保乳后肿瘤残留率偏高；②入组标准中对肿瘤大小没有严格要求（肿瘤  $\leq 5\text{cm}$ ）；③随访时间更长，研究者在术后 20 年以后观察到部分 IBTR 事件发生；④对侧乳腺癌发生率为 11%，IBTR 中真性复发率实际可能要低一些。NCI 研究中位随

表 1-6 NSABP B06 研究 5、8、20 年事件随访

首发事件	随访时间																	
	5 年				8 年				20 年									
	根治组 (n = 586) %	肿物切 除组 (n = 632) %	肿物切 除加放 疗组 (n = 625) %	根治组 (n = 590) %	肿物切 除组 (n = 636) %	肿物切 除加放 疗组 (n = 629) %	根治组 (n = 589) %	肿物切 除组 (n = 634) %	肿物切 除加放 疗组 (n = 628) %									
首次治疗 失败	99	16.9	106	16.8	80	12.8	187	31.7	239	37.6	184	29.3	219	37.2	269	42.4	214	34.1
局部复发	27	4.6	25	4.0	4	0.6	48	8.1	46	7.2	7	1.1	60	10.2	56	8.8	17	2.7
区域复发	18	3.1	20	3.2	14	2.2	23	3.9	46	7.2	28	4.5	27	4.6	55	8.7	34	5.4
远处转移	52	8.9	59	9.3	62	9.9	111	18.8	139	21.9	143	22.7	132	22.4	158	24.9	163	26.0
多部位	—	—	—	—	—	—	3	0.5	5	0.8	3	0.5	—	—	—	—	—	—
部位未知	2	0.3	2	0.3	—	—	2	0.3	3	0.5	3	0.5	—	—	—	—	—	—
第二肿瘤	14	2.4	21	3.3	16	2.6	15	2.5	14	2.2	17	2.7	93	15.8	88	13.9	108	17.2
非乳腺癌 引起死亡	9	1.5	6	0.9	7	1.1	15	2.5	12	1.9	16	2.5	59	10.0	51	8.0	69	11.0
生存者	464	79.2	499	79.0	522	83.5	373	63.2	371	58.3	412	65.5	218	37.0	226	35.6	237	37.7

表 1-7 NSABP B06 研究 5、12、20 年生存随访 (%)

生存情况	随访时间											
	5 年				12 年				20 年			
	DFS	D-DFS	OS	OS	DFS	D-DFS	OS	OS	DFS	D-DFS	OS	OS
根治组	66	72	76	76	50	60.4	60	60	36	49	47	47
肿物切除组	63	70	85	85	47	55.6	58	58	35	45	46	46
肿物切除加放疗组	72	76	85	85	49	59.7	62	62	35	46	46	46



访 25 年结果分析，重新将 IBTR 纳入局部复发，计入无疾病生存事件，保乳手术组累积疾病事件发生率显著高于乳房切除组（56.4% vs. 29%）。但在远处转移、第二肿瘤发生及总生存率方面两组相当。目前仍不能认为 IBTR 可能转化为死亡与远处转移的重要因素，但需要注意的是，保乳治疗可能增加治疗相关的晚期并发症事件的发生。

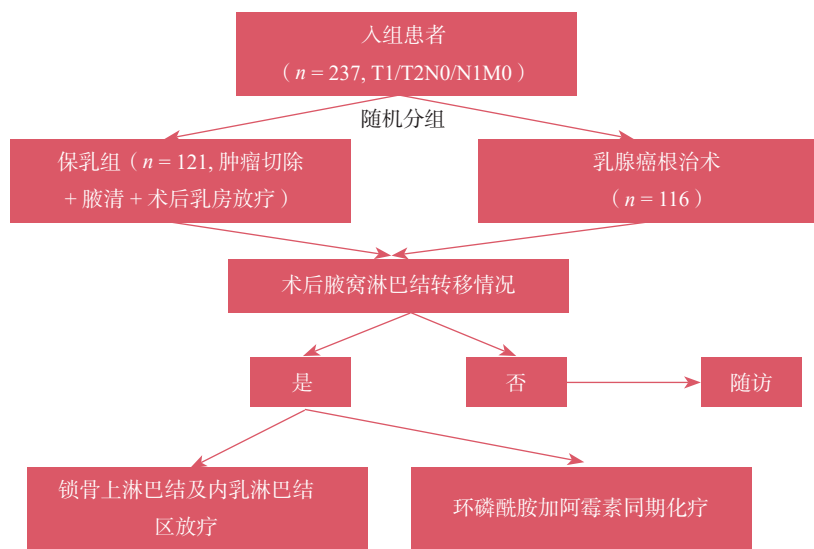


图 1-2 NCI 临床研究设计

#### 四、EORTC 10801 研究

该研究是欧洲癌症研究治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC）1980 年开展的一项多中心随机对照研究，主要纳入了临床 TNM 分期为 II 期的患者（占 81.4%），着重比较了改良根治术和保乳术患者在总生存率、局部控制率、远处转移时间和生活质量上的区别。

该研究纳入了 1980—1986 年来自欧洲八个中心的 902 例 TNM 分期为 I 期、II 期（肿瘤直径  $\leq 5$  cm，不计腋窝淋巴结转移状态）的浸润性乳腺癌患者。与前面几个研究不同，EORTC 10801 主要研究对象是 II 期患者，80% 的患者肿瘤最大径  $> 2$  cm，41% 的患者腋窝淋巴结阳性。患者通过不同研究中心、绝经状态、分期（I 期或 II 期）进行分层。排除标准包括年龄  $\geq 71$  岁、Karnofsky 指数  $< 80$ 、多中心性乳腺癌、肿瘤侵犯肌肉等原因导致保乳术操作性差及乳房相对肿瘤较小不能达到美容效果者。其他排除标准还包括既往恶性肿瘤史（除外皮肤基底细胞癌和宫颈原位癌）和心理因素影响保乳术的患者。如果切除后显微镜下病理检查提示切除不彻底，亦排除。保乳治疗包括肿块切除手术（尝试切缘 1 cm）加腋窝淋巴结清扫，术后同侧乳腺放疗并追加瘤床增量放疗。

研究终点包括生存、局部控制、远处转移的时间与生活质量。局部复发定义为所有手术区域范围内的肿瘤复发（包括胸壁、残余乳腺和腋窝，但不包括锁骨上淋巴结转移）与新发肿瘤。随访6年的结果表明两组患者的总生存率和局部复发率没有区别。分层分析显示，根治术组肿瘤大小（ $\leq 2\text{ cm}$  或  $> 2\text{ cm}$ ）不影响局部复发。但在保乳术组患者中，肿瘤直径大的患者（ $> 2 \sim 5\text{ cm}$ ）较直径小的（ $\leq 2\text{ cm}$ ）局部复发率高（16% vs. 7%， $P = 0.08$ ）。中位随访时间至13.4年时，与根治术组患者相比，保乳术组患者10年局部复发率明显增高（12% vs. 20%， $P = 0.0097$ ），但总生存率和远处转移率没有区别。此后随访中极少出现局部复发事件。EORTC 10801研究20年随访资料主要探讨保乳术组患者较高的局部复发率是否对长期总生存率和远处转移风险产生影响，单因素和多因素分析都显示两种手术方式不影响患者的总生存率和远处转移率。

## 五、Institut Gustave-Roussy (IGR) 临床研究

该研究是欧洲著名癌症研究机构法国 Gustave-Roussy 研究所 1970 年最早开展的一项 II 期前瞻性研究，对比保乳手术联合术后放疗与改良根治术（保留胸大、小肌）术后总生存、远处转移、对侧复发以及局部区域复发的情况。

该研究在 1972 年 10 月 ~ 1979 年 9 月共纳入肿瘤直径  $\leq 2\text{ cm}$  的 T1aT1a/bM0 (UICC 分类) 单灶浸润性乳腺癌 179 例患者，随机分为保乳术组 (88 例) 和改良根治术组 (91 例)。当时的纳入标准为手术时病理医师测量肿瘤的大小：病理取材时肿瘤  $\leq 2\text{ cm}$ ，并且肿瘤完整切除。排除标准为年龄  $> 70$  岁的患者、妊娠患者、不能接受麻醉及扩大手术的患者，拒绝乳房切除的患者、多灶以及地域因素不能完成随访的患者。

保乳术的范围包括肿瘤组织及其周围 2 cm 的正常组织。两组患者均行低位腋窝淋巴结清扫，至少分出 7 个淋巴结进行病理检查。如果存在淋巴结阳性，则进行腋窝淋巴结清扫。两组内淋巴结阳性的患者再次随机分组进行内乳淋巴结区放疗或者直接随访。该研究无术后辅助化疗或内分泌治疗。

复发事件包括远处转移、局部复发和对侧乳腺癌，其中局部复发事件包括同侧乳腺、胸壁及区域淋巴结的复发。10 年的长期随访结果发现，两组患者的总生存率、局部复发率、对侧乳腺癌发生率和远处转移率均没有差异。保乳术组的局部复发率略低于改良根治术组，没有达到统计学差异，研究者认为这可能与保乳术组接受了术后乳房放疗有关。尽管该研究纳入的患者数目小，统计学效能较低，但作为最早开展的保乳手术与乳房切除手术对比随机对照试验，这项研究仍然具有重要的历史意义。

## 六、DBCG-82TM 临床研究

该研究是丹麦乳腺癌研究组于 1983 开展的一项 II 期随机对照前瞻性研究 DBCG

(Danish Breast Cancer Cooperative Group)-82TM 临床研究。该研究在 1983 年 1 月 ~ 1989 年 3 月共纳入 793 例患者进行随机研究。该研究的纳入标准包括：①可切除的原发性乳腺癌；②年龄 < 70 岁；③切除肿瘤和周围部分正常组织后能达到美容效果；④肿瘤局限于单侧乳腺，触诊或乳腺 X 线检查证实非多灶性；⑤无远处转移的临床证据。排除标准包括：① Paget 乳腺病；②原位癌或临床分期 III b 期和 IV 期乳腺癌；③曾患过或目前合并其他恶性疾病者，除皮肤癌和宫颈原位癌。与其他临床试验不同的是，该研究对肿瘤大小和腋窝淋巴结状态没有要求。纳入的受试者，随机分为保乳术组（乳房肿瘤切除术，lumpectomy）和改良根治术组，保乳术组要求切除肿瘤及其周围正常腺体组织，以大体上获得切缘阴性。两组患者在术后是否进行辅助治疗取决于疾病风险评估。低危组定义为：肿瘤最大径 ≤ 5 cm 并未发生皮肤及胸肌筋膜侵犯，且腋窝淋巴结无转移。出现以下任意一项定义为高危组：肿瘤最大径 > 5 cm，侵犯皮肤或深部胸筋膜；腋窝淋巴结阳性。复发的定义包括残留乳房及胸壁以及腋窝、胸骨旁的复发。与残留乳房新发肿瘤的鉴别要点，包括出现浸润癌的同时发现原位癌成分，以及肿瘤病灶分子分型发生改变等。锁骨上复发认为是远处转移。保乳术后患者均接受同侧乳房放疗，高危亚组患者还接受区域淋巴结放疗；根治术组的低危亚组患者术后不接受放疗，高危亚组患者术后接受胸壁及区域淋巴结放疗。两组的绝经前高危患者术后均接受 8 周期 CMF 方案辅助化疗，绝经后的高危患者给予他莫昔芬内分泌治疗 1 年。

DBCG-82TM 的主要研究终点为总生存率和无复发生存率（recurrence-free survival, RFS）。2008 年公布的最新随访结果显示，保乳术组与根治术组两组患者的 10 年 RFS 分别为 57.4% 和 58.4%，差异没有统计学意义（ $P = 0.94$ ）。两组患者的 20 年总生存率的差异没有统计学意义（53.7% vs. 49.1%， $P = 0.24$ ）。与其他几大研究不同的是，DBCG-82TM 关注了术后复发和转移的模式，并区分了局部真性复发和局部新发肿瘤。该研究中两组间术后复发和转移的分布特点（局部复发、局部 - 区域复发、局部 - 区域 + 远处转移、远处转移、对侧乳腺癌）没有显著性差异。保乳组 22 例患者出现局部复发，13 例（59%）为新发肿瘤，只有 8 例（36%）为真性复发；乳房切除组 25 例患者中，绝大部分患者（20 例，80%）为真性复发。

（王尊 张国君）

## 第三节 保乳手术的现状

### 一、美国保乳手术的历史演变和现状

1976年,美国学者发起了一项随机对照临床试验,以确定乳房肿瘤切除术(保乳手术)与放疗结合的方法治疗浸润性乳腺癌,是否和全乳切除术一样有效。结果表明,只要切除标本的边缘无肿瘤,患者便可能获得较好的美容效果。经调查,1985—1989年,大约35%的I期乳腺癌患者和19%的II期乳腺癌患者接受了保乳手术。自1990年美国国立卫生研究院(NIH)共识会议将保乳手术推荐为大多数I期和II期乳腺癌的治疗方法后,保乳手术接受度有所增加(表1-8、表1-9)。随后NSABP B-17及EORTC10853研究则将保乳术推广到导管原位癌(DCIS)的治疗中。1992年,美国外科医生学会(ACOS)、美国放射学会、美国病理学家学会和外科肿瘤学会合作制定了《乳房保护治疗标准》(BCT)。BCT主要包括:乳腺钼靶标准、手术标本标记的标准、病理报告内容的标准、放疗的标准、全身治疗的标准等。该标准在美国2000家医院数据调查中得到证实并获得了较为广泛的传播,更是显示了良好依从性,85.9%的妇女在BCS后接受辅助放疗,84.1%的淋巴结阳性患者接受全身治疗。另外,该标准在加拿大患者的统计数据中也展示出较高的依从性。1995年美国统计报道指出,有60%的I期乳腺癌患者和39%的II期乳腺癌患者接受了保乳手术,但这一结果在不同地区、医院及不同种族间差异较大(不同地区I期乳腺癌患者保乳手术实施率范围为41.4%~71.4%)。

表 1-8 NIH 共识发表前后美国保乳术地区差异变化

地区	保乳比例 (%)	
	1983—1990 年	1990—1995 年
爱荷华州	12.6	26.7
亚特兰大市	18.7	42.1
犹他州	20.3	35.0
新墨西哥州	21.2	40.1
夏威夷州	21.4	46.9
底特律市	24.4	41.2
康涅狄格州	25.0	55.6
旧金山 / 奥克兰市	30.7	50.8
西雅图 / 普吉特海湾市	33.9	50.0

表 1-9 NIH 共识发表前后保乳手术患者年龄变化

年龄 (岁)	保乳比例 (%)	
	1983—1990 年	1990—1995 年
< 50	30.8	48.0
50 ~ 59	25.2	49.0
60 ~ 69	22.8	44.6
70 ~ 79	19.0	39.2
80+	23.1	34.7

在过去几十年的外科实践中, BCS 联合 RT 已被证明与乳房切除术相比具有相同的肿瘤学结局。例如, 美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心连续分析了 1242 例三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者的数据, 结果表明保乳手术和乳房切除手术对接受综合治疗的 T1 ~ 2N0 TNBC 患者而言, 在局部控制和远处控制中同等有效。同时, Abdulkarim 等人研究表明, 接受 BCS 的 T1 ~ 2N0 TNBC 患者在中位随访 7.8 年后, 与接受全乳切除术 (MRM) 治疗患者相比, 接受 BCS 和 RT 的患者局部控制明显更好 ( $P = 0.027$ )。以上结果引起了学术界广泛的兴趣, 继续探究在 TNBC 更细致的亚组分析中保乳手术扮演的重要角色。

2015 年, 发表在 *Clinical Medicine & Research* 的研究指出, BCS 联合 RT 与单纯乳房切除术相比, 预后效果更好 (3 年生存率: 96.5% vs. 93.4%; 5 年生存率: 92.9% vs. 88.3%; 10 年生存率: 80.9% vs. 67.2%)。同年美国学者发表的一篇 Meta 分析进一步证实了这一结果, 通过比较 6 项针对年轻 (< 40 岁) 早期乳腺癌的研究结果表明: 在这 6 项研究中, 相比 10 898 例接受保乳手术和全乳放疗的患者, 11 700 例接受乳房切除术的患者并没有表现出更好的 OS。2020 年《美国外科年鉴》发表了一篇从美国国家癌症数据库提取的 2004—2015 年的患者数据, 其中 302 299 例进行了乳腺癌保乳治疗 (乳房肿块切除术 + 放疗), 129 600 例进行了乳房全切除术。两组的临床特征见表 1-10, 研究结果显示, 保乳治疗组与全乳切除组 5 年总生存期对比 (92.9% vs. 89.7%,  $P < 0.001$ ), 7 年总生存期对比 (87.7% vs. 79.2%,  $P < 0.001$ ), 可见保乳治疗具有生存优势。该结果在 2022 年美国学者发表的一篇纳入 30 项研究的 Meta 分析中被再次验证 (表 1-11)。以上结果均表明保乳手术得到了很大程度的推广, 也给患者带来了良好的结局, 进一步促进了诸多学者对保乳患者术后管理的研究, 例如, 对于接受过保乳手术和放疗的患者, 若出现同侧乳腺癌复发 (IBCR), 其标准外科治疗是乳房切除术, 但越来越多的国际多中心研究提出: 对出现 IBCR 的患者施行重复保乳手术治疗 (RBCS), 可作为管理 IBCR 的一种选择。



表 1-10 2020 年《美国外科年鉴》中报道的保乳治疗组和全乳切除组临床特征对比

临床特征	保乳 + 放疗	乳房全切
中位随访时间	3.6 年	3.4 年
浸润性导管癌	77.45%	77.19%
淋巴结阴性	83.65%	83.48%
HER2 阳性	15.14%	15.05%
ER 阳性	82.78%	83.08%
PR 阳性	73.3%	73.58%
化疗	38.8%	37.67%
内分泌治疗	70.34%	70.74%

此外，这也促进了乳腺放疗的发展。保乳手术后的乳房放疗是 BCT 的一个重要组成部分，因此美国放射学会对保乳手术术后放疗指南已经达成共识。2019 年，美国、加拿大、爱尔兰和以色列的 154 个临床中心开展了随机 3 期等效试验（NSABPB-39/RTOG 0413）进一步研究了对肿瘤象限进行的加速部分乳房照射是否和全乳照射同样有效。另外，多项研究结果提示新辅助治疗后的乳腺癌患者，只要符合保留乳房的指征，实施保乳手术可以获得和全乳切除相似甚至更好的效果。NSABP B-18 研究结果显示接受新辅助化疗患者，约 50.0% 达到临床完全缓解，同时保乳率提高到 68.0%。乳腺癌转化研究联盟（TBCRC）017 研究纳入了接受新辅助治疗后的 1077 例患者，其中 62.7% 的患者接受了保乳手术，37.3% 的患者接受了全乳切除术，经过 4.2 年的随访，结果发现保乳手术组局部复发率为 5.1%，全乳切除组局部复发率为 7.2%，两者差异无统计学意义。因此，越来越多的 I 期和 II 期乳腺癌患者，在新辅助化疗后施行保乳手术，其术后疗效可靠，生存期无明显下降。综上所述，包括美国在内诸多国家在推广保乳手术的过程中，也给患者的保乳相关治疗程序带来了深远的积极影响。因此，共同决策、适当的患者选择、个性化的方法、手术、病理、放疗和全身治疗建议的实质性变化都可以改善患者 5 年和 10 年的局部和远处控制率，有利于给患者带来最佳结果。

目前，随着人们对癌症预防意识的不断增强、钼靶筛查的普及以及影像技术的提高，保乳手术问世 40 余年，其实施率越来越高，据统计，目前美国约 50% 的早期（I 或 II 期）乳腺癌患者接受了保乳手术和辅助放疗（图 1-3），该结果与上述 1989 年的统计结果相比提升甚多。然而由于缺乏最佳阴性切缘的共识，目前大约 1/3 的原位癌患者需重复手术。因此美国外科肿瘤学会 - 放射性肿瘤学会在 2014 年公布了关于保乳手术边缘的指南。该指南认为 2 mm 是“足够”的切缘标准，可使同侧乳腺肿瘤复发（IBTR）风险降低。此外，该指南的主要作者纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心的 Monica Morrow 教授表示，与 2 mm 阴性切缘相比，更宽的切缘并未显著减少

表 1-11 保乳手术或全乳切除术后美国患者预后相关荟萃分析

作者	年份 (年)	保乳手术		乳房切除		平均年龄 (岁)	中位随访 时间(年)	分期	新辅助治疗	中位 OS/PFS
		纳入研 究(项)	患者总 数(例)	纳入研 究(项)	患者总 数(例)					
Almahariq	2020	8 079	144 263	7 165	87 379	BCS 61	4	pT1 ~ 2, pN0	41 294 (28.6%)	BCS < 50 岁患者 5 年 OS 为 97.2%; 7 年 OS 为 95%
Kurian	2014	9 949	96 462	13 699	68 548	/	10	I ~ III	—	BCS 10 年死亡率为 16.8%; MTX 10 年死亡率为 20.1%
Landescasper	2019	51 677	464 052	64 747	381 084	/	10	I ~ III	BCS 170 028 (45.2%) MTX 206 390 (54.8%)	BCS 5 年 OS 为 90.7%, 10 年 OS 为 77.5%; MTX 5 年 OS 为 84.5%, 10 年 OS 为 68.3%
Mahmood	2011	498	6 640	658	8 124	< 33 MTX 2146 (57%) BCS 1637 (43%) 34 ~ 36 MTX 2387 (56%) BCS 1910 (44%) 37 ~ 38 MTX 2225 (54%) BCS 1900 (46%) > 39 MTX 1366 (53%) BCS 1193 (47%)	5.7	T1 ~ 2 N0 ~ 1 M0	—	BCS 5 年 OS 为 92.5%, 10 年 OS 为 83.5%, 15 年 OS 为 79.1%; MTX 5 年 OS 为 91.9%, 10 年 OS 为 83.6%, 15 年 OS 为 79.1%

续表

作者	年份 (年)	保乳手术		乳房切除		平均年龄 (岁)	中位随访 时间(年)	分期	新辅助治疗	中位 OS/PFS
		纳入研 究(项)	患者总 数(例)	纳入研 究(项)	患者总 数(例)					
T Omega	2018	336	1 887	196	1 451	/	5	I ~ III	/	/
Omitilo	2014	556	3 340	465	1 995	BCS 63 MTX 60	4.75	I ~ IV	BCS 化疗 930 (27.9%), 内分泌治疗 2233 (67.4%); MTX	BCS 3年 OS 为 90.3%, 5年 OS 为 92.8%, 10年 OS 为 84.7%; MTX 3年 OS 为 86.8%, 5年 OS 为 72.4%, 10年 OS 为 65.1%
Vinh-Hung	2002	776	6 012	3 982	15 148	/	4.2	T1 ~ 2 N0 ~ 1 M0	/	BCS 5年 OS 为 (89.9 ± 0.2) %; MTX 5年 OS 为 (81.9 ± 0.2) %
Li	2020	841	7 381	1 184	6 967	BCS 61 MTX 59 MTX + RT 53	5	T1 ~ 2 N0 M0; TNBC	BCS 51650 (70%); MTX 4315 (61.9%); MTX+RT 498 (88.6%)	BCS 5年 OS 为 88.6%; MTX 5年 OS 为 83.0%; MTX+RT 5年 OS 为 79.6%

续表

作者	基于美国患者数据的 Meta 分析									
	年份 (年)	保乳手术		乳房切除		平均年龄(岁)	中位随访 时间(年)	分期	新辅助治疗	中位 OS/PFS
		纳入研 究(项)	患者总 数(例)	纳入研 究(项)	患者总 数(例)					
Fisher	2002	317	628	299	589	/	20	I ~ II	34%	MTX 20年 OS 为 (47 ± 2) %, 5年 DFS 为 161 (74%) , 10年 DFS 为 38 (17%) , 20年 DFS 为 (36 ± 2) %; BCS-RT 20年 OS 为 (46 ± 2) % , 5年 DFS 为 187 (70%) , 10年 DFS 为 55 (20%) , 20年 DFS 为 (35 ± 2) %; BCS 20年 OS 为 (46 ± 2) % , 5年 DFS 为 133 (62%) , 10年 DFS 为 23% , 20年 DFS 为 (35 ± 2) %

注: BCS: 保乳手术; MTX: 乳房切除术; RT: 放疗。