

· 国外医学报道 ·

乳腺癌手术前后化疗对手术次数和范围影响的随机临床试验研究

Boughey J C, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. *Ann Surg*, 2006, 244: 464 - 470.

乳腺癌术前化疗正在广泛地用于临床。研究表明行术前化疗的乳腺癌患者其存活率与行术后化疗的相同。但是手术前化疗有其优势:它可以在体内评估肿瘤对化疗的反应,提高保乳术率且不增加局部复发的危险。尽管术前化疗可增加保乳术率,但仍存在一些亟待解决的关键性问题。第一,术前化疗对乳腺组织切除范围的影响目前尚不清楚。假如术前化疗能提高局部切除率,对于肿瘤大小相同的患者,术前化疗可使手术切除的组织少于术后化疗。然而,理论上,外科医生为了获得完整的手术阴性切缘,实际手术切除的组织范围应无差别或者范围更大。据我们所知,乳腺癌术前化疗如何影响乳腺组织切除范围尚未进行正式的研究。众所周知,乳腺切除范围的大小会直接影响美容的效果。第二,术前化疗是否可增加外科手术次数以获得阴性切缘尚不确定。由于化疗药物以不同方式缩小肿瘤,而不是集中缩小,那么,术前化疗是使获得完整阴性切缘更困难和导致多次手术的因素吗?

本研究旨在评估乳腺癌术前化疗对乳腺组织切除的范围和手术次数的影响。这对患者选择外科治疗方式和了解各种治疗的风险和潜在的益处尤为重要。

1 方法

1998 - 2005 年, 509 名 T1 ~ T3, N0 ~ N2(I ~ III A) 乳腺癌患者参与机构评论部(institutional review board) 认可的两个预期随机临床化疗试验(紫杉醇加 CAF 或者 CEF) 的病例记录进行复习。患者化疗后手术或者手术后化疗。当患者提供了书面同意参与该预期随机临床化疗试验后, 他们就进入程序数据库并纵向随访。收集每个患者的人口统计学(demographic)、临床病理学和治疗方法的变化。从患者的医疗记录查看体检、超声、钼钯显示的肿瘤大小、手术方式及手术次数、术后标本体积及有无局部复发。有术后标本体积记录的患者纳入分析。标本体积计算采用椭圆体计算公式(formula for an ellipsoid volume): $4\pi/3 \times \text{宽轴半径} \times \text{长轴半径} \times \text{高轴半径}$, 如用矩形体积计算标本体积则数值偏大。相反, 椭圆体计算公式能更准确计算乳腺标本量。用同样的公式计算再切除术标本量以确定最

终手术切除量。为了获得阴性切缘,初次手术额外切除乳腺组织标本体积的计算如上。切除标本总体积为单个切除标本体积相加。化疗按试验计划进行,第 1 组患者行紫杉醇化疗每周 1 次或者每 3 周 1 次,接着行 CAF;第 2 组患者行紫杉醇化疗每周 1 次或者表阿霉素和卡培他滨化疗每 3 周 1 次,接着行 CEF。所有的术前化疗要在手术前 3~4 周全部完成。符合保乳条件行保乳术,否则行乳房切除术。保乳术包括切除残余原发肿瘤,切缘阴性。不按照原发肿瘤大小切除。如果病理分析证实切缘阳性的患者需再次手术直到切缘阴性或改行乳房切除术。行前哨淋巴结活检术或腋淋巴结清扫术以明确淋巴结分期。经术前超声引导下穿刺活检证实了前哨或者腋窝淋巴结转移的患者行腋窝清扫术。行保乳术的患者术后需行外照射全乳放疗。行乳房切除术的患者如果肿瘤 ≥ 5 cm 或者腋窝淋巴结转移 4 枚以上,术后需放疗。两组间统计学比较采用 χ^2 或者配对 t 检验进行评估, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

患者和肿瘤特征的详情见表 1。患者平均年龄 51 岁(25~75 岁),177 例患者接受术后化疗,332 例患者接受术前化疗,由于原发肿瘤较大的患者被推荐行术前化疗。因此,与术前化疗的患者相比,肿瘤在术后化疗的患者中就显得较小。外科治疗方法见表 2。大部分患者(98%)用超声引导细针穿刺活检进行检查确诊。241 例患者行保乳术,268 例患者行乳房切除术,其中 142 例(53%)患者行乳房重建。9 例患者行乳房包块切除活检,确诊后行保乳或乳房切除术。32 例患者手术完成后进行附加的腋窝分期(additional axillary staging),在行保乳术的患者中,63% 需细针定位。

保乳术患者化疗时机的选择(术前化疗 vs 术后化疗)与乳腺组织切除范围和再切除率之间的关系见表 3。在 T1 肿瘤(≤ 2 cm)患者中,平均切除乳腺组织量在术前化疗组和术后化疗组两组间无显著性差异。正如所预期的,由于肿瘤较大患者被推荐行术前化疗,因此行术后化疗患者的肿瘤体积小于行术前化疗的患者。两组的手术再次切除率相同。在行保乳术 T2~T3(> 2 cm)肿瘤患者中,术后化疗组平均切除乳腺组织量明显大于术前化疗组(213 cm^3 vs 113 cm^3 , $P = 0.0043$)。两组患者肿瘤大小无差异。两组的再次切除率相同。

表 1 患者和肿瘤特征

因素	患者例数 (<i>n</i> = 509 ,%)	术后化疗 (<i>n</i> = 177 ,%)	术前化疗 (<i>n</i> = 332 ,%)	<i>P</i> 值
患者年龄(中位)	51	52	49.5	0.230
<40 岁	68 (13)	11 (6)	57 (17)	0.001
40 ~ 50 岁	183 (36)	67 (38)	116 (35)	
51 ~ 60 岁	160 (31)	76 (43)	84 (25)	
>60 岁	98 (19)	23 (13)	75 (23)	
种族				
白人	385 (76)	139 (79)	246 (76)	0.2
黑人	38 (7)	13 (7)	25 (8)	
西班牙人	63 (12)	16 (9)	47 (14)	
亚洲人	16 (3)	6 (3)	10 (3)	
其他	7 (1)	3 (2)	4 (1)	
肿瘤大小(cm)(中位)	3	2	3.5	0.000 1
临床肿瘤大小分期				
Tis	6 (1)	6 (2)	0 (0)	0.001
T1	158 (31)	110 (62)	48 (14)	
T2	293 (58)	54 (31)	239 (72)	
T3	52 (10)	7 (4)	45 (14)	
临床淋巴结分期				
N0	351 (69)	165 (93)	186 (56)	0.000 1
N1	158 (31)	12 (7)	146 (44)	
全部临床分期				
0	6 (1)	6 (3)	0 (0)	0.001
I	129 (25)	104 (59)	25 (8)	
II A	217 (43)	53 (30)	164 (49)	
II B	125 (25)	13 (7)	112 (34)	
III A	32 (6)	1 (1)	31 (9)	
月经状态				
月经期	223 (44)	70 (40)	153 (46)	1.0
围绝经期	5 (1)	1 (1)	4 (1)	
绝经	280 (55)	105 (59)	175 (53)	
患癌乳房				
左侧	255 (50)	88 (50)	167 (50)	0.92
右侧	254 (50)	89 (50)	165 (50)	
组织学类型				
导管癌	443 (87)	154 (87)	289 (87)	1.0
小叶癌	37 (7)	14 (8)	23 (7)	
混合癌	27 (5)	7 (4)	20 (6)	
ER 状态				
阴性	164 (32)	44 (25)	120 (36)	0.01
阳性	345 (68)	133 (75)	212 (64)	

表 2 手术情况

因素	术后化疗(<i>n</i> = 177, %)	术前化疗(<i>n</i> = 332, %)	<i>P</i> 值
诊断方法			
微侵袭	173 (98)	327 (98)	0.51
侵袭	4 (2)	5 (2)	
手术方式			
乳房切除术	86 (49)	182 (55)	0.19
保乳术	91 (51)	150 (45)	
保乳术细针定位	58 (64)	94 (63)	0.89
保乳再切除率(%)	16	13	0.56

表 3 两化疗组保乳术患者之间的乳腺切除量和再切率

变量	术后化疗(<i>n</i> = 91)	术前化疗(<i>n</i> = 150)	<i>P</i> 值
T1 期肿瘤			
切除的乳腺体积(cm ³)	98	111	0.51
中位肿瘤大小(cm)	1.5	2	0.005 5
再切除率(<i>n</i> , %)	11 (16)	2 (8)	0.5
T2 或 T3 期肿瘤			
切除的乳腺体积(cm ³)	213	113	0.004 3
中位肿瘤大小(cm)	3	3.45	0.13
再切除率(<i>n</i> , %)	3 (14)	18 (14)	1.0

化疗时机的选择与手术次数之间的关系见表 4。在 T1 和 T2 ~ T3 期肿瘤患者中,术前化疗组和术后化疗组两组间手术次数无差异。术后化疗组平均手术次数为 1.16,术前化疗组平均手术次数为 1.10,两组间无显著差异。在行保乳术患者中,术后化疗组平均手术次数是 1.19,术前化疗组平均手术次数是 1.13,两组间无显著差异。

化疗时机的选择与手术方法之间的关系见表 5。行保乳术失败改行乳房切除术在术后化疗组发生率为 9.9% (10/101),在术前化疗组为 7.4% (12/162)。换句话说,术前化疗没有增加保乳术失败率。

表 4 两组手术次数的比较

手术次数	术后化疗(<i>n</i> = 177, %)	术前化疗(<i>n</i> = 332, %)	<i>P</i> 值
T1 期肿瘤			
1	92/109 (84)	45/48 (94)	1.0
2	15/109 (13)	3/48 (6)	
3	2/109 (2)	0	
T2 ~ T3 期肿瘤			
1	56/63 (89)	255/284 (90)	1.0
2	6/63 (10)	27/284 (10)	
3	1/63 (2)	2/284 (1)	

表 5 手术方式在两化疗组中的比较

手术方式	术后化疗(<i>n</i> = 177, %)	术前化疗(<i>n</i> = 332, %)	<i>P</i> 值
T1 期肿瘤			
保乳术	70 (61)	24 (50)	0.10
保乳失败转全切	6 (5)	1 (2)	
乳房切除术	38 (33)	23 (48)	
T2 ~ T3 期肿瘤			
保乳术	21 (33)	126 (44)	1.00
保乳失败转全切	4 (6)	11 (4)	
乳房切除术	38 (60)	147 (52)	

平均随访时间 33 个月。在术前化疗组(0.67%)和术后化疗组(1.1%)局部复发率无区别。在行保乳术患者中,术前化疗组和术后化疗组均有 1 个患者出现乳房内局部复发。术后化疗组的复发患者在初次手术 10 个月后出现局部复发,改行乳房切除术,20 月后死于癌转移。术前化疗组的复发患者在初次手术 5 年后复发导管原位癌,改行乳房切除术,已无病生存 3 个月。

3 讨论

对于炎性乳腺癌患者,术前化疗已成为标准治疗方法。由不可手术经过术前化疗变为可以手术。术前化疗越来越多地应用于局部晚期乳腺癌女性患者和可手术的早期乳腺癌患者。可手术的乳腺癌患者的术前化疗安全性已得到 2 个大规模随机试验的证实: NSABBP B-18 试验和 EORTC 10902 试验。在试验中,对可手术的乳腺癌患者在术前化疗组和术后化疗组两组间进行了比较,两个试验均证实两组生存率相等,术前化疗使肿瘤缩小,提高了保乳术率。原发肿瘤 > 5 cm 的患者由于术前化疗肿瘤体积缩小改行保乳术的比率明显增高。据报道,对于行保乳术的Ⅱ期和Ⅲ期乳腺癌患者,平均 53 个月的随访发现术前化疗后行保乳术者局部复发率为 5%,与早期乳腺癌患者行保乳术后化疗比较没有显著差别。

术前化疗最重要的益处之一可以体内评估肿瘤对不同化疗药物的反应。如果某一化疗方案疗效不佳,可更改方案,提高治疗效果。其二,由于肿瘤脉管系统未破坏,可增加药物对其直接作用。最后,术前化疗为研究分子检测肿瘤治疗反应物提供了宝贵的机会。原发肿瘤对术前化疗的临床和病理反应与腋淋巴结转移是隐性的全身疾病反应的标志,因为对化疗有显著反应(*vs* 轻微反应)的患者有明显增高的无病生存率。术前化疗的这些优点促进使用不同的化疗方案治疗

早期乳腺癌的研究。

尽管术前化疗能提高行保乳手术女性患者的数量和促进乳腺癌术前化疗的临床研究,但是外科医生对早期乳腺癌患者是否给予术前化疗仍有争议。从理论上讲,术前化疗后行保乳术的女性患者,手术切除的乳腺体积可能大于、小于或者等同于手术后行化疗的患者。对这些临床相关问题的回答仍有待于阐明。本研究显示保乳术前化疗与保乳术后化疗的患者相比,术前化疗缩小了 T2 ~ T3 期保乳手术患者乳腺切除体积,再次切除率和复发率无差异。我们还发现两组 T1 期患者手术切除的肿瘤体积无显著差异。这可能与外科技术的局限性有关,也就是说,当切除需细针定位临床不能触及的肿瘤时,不管是肿瘤本身就很小,还是仅仅从体积上判断很小,术前化疗与术后化疗切除的组织范围是相似的。既往研究证明行术前化疗原发肿瘤 ≤ 2 cm 的患者与较大肿瘤患者相比,更有可能在手术前肿块完全消失。然而,对术前化疗临床完全缓解的患者仍需外科手术标本来评估病理反应。本研究显示 T1 期患者行术前化疗并没有减少切除组织的范围。

对 T2 ~ T3 期肿瘤患者,术前化疗显著缩小了切除组织的范围。就缩小切除组织范围而言,T2 ~ T3 期比 T1 期患者获益更大。为获得阴性切缘所需要的手术次数和再次切除率在术前化疗和术后化疗两组之间无差异。这对患者选择外科手术和化疗时机及其重要。虽然以前认为术前和术后化疗的复发率无明显的区别,据我们所知,是我们首先研究评估化疗时机的选择对为获得阴性切缘再手术率的影响。在得克萨斯州大学 MD Anderson 癌症中心,所有乳腺标本在手术中给予切缘评估,以便允许切除肿瘤近缘额外的组织,使再手术率尽可能降低。术前化疗的再手术率并不高,这一事实令人鼓舞并且减少了术前化疗患者对获得阴性切缘能力的担心。同样,可以保证,就保乳术失败改行乳房切除术风险而言,术前化疗不会增加其风险。外科医生实施临床评估来判定患者是否适合行保乳术,这对术前和术后化疗的患者都是一样可靠的。

一些研究已经评估保乳术后影响乳房美容效果的因素,其中两个独立的影响因素是手术切除组织的范围和瘤床的再次切除。研究证明相对于乳头和乳房术后疤痕畸形,乳房不对称和乳房失重对患者心理影响更大,患者难以忍受。由于确定了早期乳腺癌患者行保乳术的安全性,美容术就成为越来越重要的治疗终点。虽然本研究不能直接评估美容术的效果,保乳术切除较少的乳腺组织对乳房美容有着积极的作用。

由于诊断技术的提高,早期乳腺癌可行保乳手术患者增多。手术的美容效果变得非常重要,尤其对那些可能长期存活的患者。最佳美容效果和最小的并发症风险需要外科医生和放射医生的共同努力。术前化疗缩小手术切除组织范围可提高美容效果。这需要前瞻性的双盲的随机试验来评估不同化疗时机对保乳术患者美容效果的影响,以证实上述理论。我们的研究表明肿瘤较大患者行术前化疗后手术范围缩小,获得阴性切缘再手术率风险未见提高。

(凡庆东 翻译 赵彬 审校)

(收稿日期:2007-01-05)

(本文编辑:谢竞)