

## • 临床研究 •

## 老年进展期乳腺癌患者应用 CEF 新辅助化疗的疗效观察

吕晶 陈征 张青松

【摘要】 目的 探讨应用 CEF 方案(环磷酰胺 + 表柔比星 + 氟尿嘧啶)新辅助化疗对老年进展期乳腺癌患者的治疗效果。方法 35 例Ⅲ期老年乳腺癌患者行麦默通穿刺活检,均经病理检查确诊后,按 CEF 方案行新辅助化疗。化疗 2~4 个疗程不等。化疗后均行手术治疗。结果 新辅助化疗后完全缓解 5 例,部分缓解 26 例,有效率 88.6%,无临床进展病例。化疗的毒副作用主要表现为脱发、骨髓抑制和胃肠道反应。进展期乳腺癌降期的所有患者均接受手术治疗。随访中 1 例患者死于肺心病,2 例死于肺转移,1 例死于肝转移,2 例发生骨转移。结论 对身体状况较好的进展期老年乳腺癌患者新辅助化疗并不一定是化疗的禁区,部分患者仍能取得较好的疗效。

【关键词】 新辅助化疗; 老年人; 进展期乳腺癌

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

**Therapeutic effect of combination of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer** LV Jing, CHEN Zheng, ZHANG Qing-song. Breast Department, Center Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450007, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the therapeutic effect of combination of cyclophosphamide, epirubicin, and 5-fluorouracil (CEF) as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer. **Methods** Thirty-five elderly patients with stage III breast cancer aged 66 to 78 years were enrolled. All patients underwent Mammotome biopsy and pathological examination. Two to four courses of CEF as neoadjuvant chemotherapy were performed before operation. **Results** After CEF therapy, CR was in 5 cases, PR in 26 cases, and no patients had disease progression. The overall response rate was 88.6%. The side effect and toxicity were alopecia, myelosuppression and gastrointestinal reaction. Patients with down-staged breast cancer after chemotherapy all received operation. During the one to four year follow up survey, four patients died, one died from pneumocardial disease, two from lung metastasis and one from liver metastasis. Two patients had bone metastasis. **Conclusions** CEF demonstrated good disease control and toxicity profile in our patients. This approach provides an alternative for elderly patients. For advanced breast cancer patients with good physical status can use neoadjuvant chemotherapy. And a good therapeutic effect can be gained in some patients.

【Key words】 Neoadjuvant chemotherapy; Patients, aged; Breast neoplasms, advanced

鉴于目前乳腺癌的高发病率,老年乳腺癌患者检出率与就诊率逐年增多,但对老年乳腺癌患者的化疗,临床比较慎重,主要是基于患者年龄大,机体抵抗力差,并发症多。本科对 2004 年至 2008 年收治的 65 岁以上Ⅲ期乳腺癌患者采用新辅助化疗,取得了良好效果。现总结如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

本组 35 例患者均为女性,年龄 66~78 岁,平均 73 岁。按 1997 国际抗癌联盟(UICC)标准分期:Ⅲ<sub>A</sub>期 22 例,Ⅲ<sub>B</sub>期 9 例,Ⅲ<sub>C</sub>期 4 例。所有患者新辅助化疗前均行麦默通穿刺活检,并经病理检查确诊。患者临床资料见表 1。本组合并糖尿病者 6 例,高血压 10 例,呼吸系统疾病 3 例,冠心病、心肌缺血者 7 例。新辅助化疗前,血常规、尿常规、生化及心电图、胸片、腹部超声检查均正常,心脏彩超检查左室射血分数 >50%。

表 1 35 例患者的临床病理特征

临床病理因素	例数	百分数/%
原发灶大小		
≤5 cm	19	54.3
>5 cm	16	45.7
区域淋巴结分期		
N <sub>1</sub>	13	37.1
N <sub>2</sub>	19	54.3
N <sub>3</sub>	3	8.6
肿瘤分期		
Ⅲ <sub>A</sub> 期	22	62.9
Ⅲ <sub>B</sub> 期	9	25.7
Ⅲ <sub>C</sub> 期	4	11.4
雌激素受体		
阳性	24	68.6
阴性	11	31.4
孕激素受体		
阳性	19	54.3
阴性	16	45.7
病理类型		
浸润性导管癌	29	82.9
髓样癌	3	8.6
浸润小叶癌	2	5.7
黏液腺癌	1	2.9

## 1.2 治疗方法

表阿霉素(EPI) 75 mg/m<sup>2</sup>静滴,第1天;环磷酰胺(CTX) 500 mg/m<sup>2</sup>静推,第1天,第8天;5-氟尿嘧啶(5-FU) 500 mg/m<sup>2</sup>静滴,第1、2天,第8、9天。21 d为1个周期。化疗前后复查血象,对出现外周血白细胞降低者给予皮下注射粒细胞集落细胞刺激因子(G-CSF),红细胞降低者给予促红素治疗。同时注意监测患者肝、肾功能和心电图。术前完成2个周期化疗者23例,3个周期者7例,4个周期者5例。新辅助化疗后所有患者均接受手术治疗,其中行乳腺癌改良根治术25例,乳腺单切术6例,乳腺肿块姑息切除4例。

## 1.3 评价标准

通过乳腺钼靶、彩超及病理学分析,测定手术前后乳腺肿块的最大直径。新辅助化疗后原发灶的疗效按WHO实体瘤疗效评定标准进行评估:完全缓解(CR),病变完全消失,超过1个月;部分缓解(PR),肿块两最大垂径乘积缩小 $\geq 50\%$ ,并超过1个月;疾病稳定(SD),肿块两最大垂径乘积缩小不及50%,或增大未超过25%;疾病进展(PD),肿块两最大直径垂乘积增大 $\geq 25\%$ ,或出现新病灶。

## 1.4 毒副反应

按照WHO化疗药物急性、亚急性毒性分级标准评价。当白细胞 $<3.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,给予G-CSF;化疗前白细胞 $<3.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板计数 $<7.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,将推迟化疗。

## 2 结果

35例患者经新辅助化疗后临床CR 5例,临床PR 26例,总有效率(CR + PR)为88.6%(表2)。其中21例(60.0%)行2个周期新辅助化疗后肿瘤经临床触诊和彩色超声检查证实明显缩小,3例获得完全缓解;6例(17.1%)经3个周期化疗后肿瘤缩小,1例获得完全缓解;4例(11.4%)经4个周期化疗后肿瘤缩小,1例获得完全缓解。本组有25例(71.4%)在新辅助化疗后获得手术治疗的机会,其中典型的一例Ⅲ<sub>B</sub>期患者,乳腺红肿质硬欲破,腋下淋巴结固定融合,已无法切除,经麦默通切检后按CEF方案化疗2个疗程,肿物缩小50%,腋下淋巴缩至1 cm大小。

表2 新辅助化疗的效果

分期	临床疗效[例(%)]				合计
	CR	PR	SD	PD	
Ⅲ <sub>A</sub> 期	4(11.4)	17(48.6)	1(2.9)	0	22
Ⅲ <sub>B</sub> 期	0	7(20)	2(5.8)	0	9
Ⅲ <sub>C</sub> 期	1(2.9)	2(5.8)	1(2.9)	0	4
合计	5	26	4	0	35

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

化疗的毒副作用主要表现为脱发、骨髓抑制和胃肠道反应(表 3)。35 例患者均出现不同程度的骨髓抑制和脱发,给予 G-CSF 支持治疗后,34 例患者的骨髓抑制得以纠正并继续治疗,1 例因新辅助化疗两疗程后骨髓抑制达到 IV 度,无法继续化疗;恶心、呕吐的发生率 77.1%,其中 III 度呕吐 2 例,经对症处理后均获得缓解,未延误治疗;未出现严重的肝功能损害、血性静脉炎、心脏毒性病例,症状轻微者给予对症处理后缓解,无一例肾功能损害病例。

表 3 CEF 方案的毒副作用

毒副作用	I 度(例)	II 度(例)	III 度(例)	IV 度(例)	合计
白细胞下降	13	15	6	1	35
恶心呕吐	16	9	2	0	27
脱发	19	14	2	0	35
心脏毒性	7	2	0	0	9
静脉炎	3	0	0	0	3
肝功损害	3	0	0	0	3
肾功损害	0	0	0	0	0

35 例患者治疗结束后均接受随访,通过全身骨扫描、超声、肿瘤标记物检测了解有无复发转移,随访 1~4 年,平均随访 26 月,总生存率 80.9%。在随访中有 1 例患者于治疗半年后死于肺心病,2 例随访半年后死于肺转移,1 例随访 1 年后死于肝转移,2 例随访 2 年时发生骨转移。其他患者仍在随访中,尚未发现可疑复发转移病灶。

### 3 讨论

老年乳腺癌特点是恶性程度低,病程长,合并症多,多数患者雌孕激素受体阳性。赵体平<sup>[1]</sup>报道,老年乳腺癌细胞组成中,S 期细胞比例较低,有异倍体的细胞也较少,雌激素受体和孕激素受体阳性比例较高,肿瘤细胞分化较好,由此推测老年乳腺癌发展较慢。但由于老年患者缺乏定期普查、自我检查等措施,加之许多老年人对于乳腺癌的认识不足,确诊时已为晚期<sup>[2]</sup>,多已无法直接手术,只能先采取药物治疗方式。随着人口的老龄化,老年女性晚期乳腺癌的治疗成为今后需要认真面对的问题。其中化疗在老年女性乳腺癌治疗中的作用及安全性仍有一定的争议<sup>[3]</sup>。一些学者认为无论腋淋巴结阳性或阴性,也无论绝经前还是绝经后,甚至年龄到 70 岁,辅助化疗都能改善乳腺癌术后的无病生存和总生存状况<sup>[4]</sup>。一项来自法国的研究报道<sup>[5]</sup>,从 2000 年起,大于 70 岁的乳腺癌患者在施行标准手术和放疗后,分别接受标准的 CMF 联合化疗(CMF 组)、EPI 剂量为 75 mg/m<sup>2</sup>的 FEC 联合化疗(FEC75 组)和 EPI 剂量为 100 mg/m<sup>2</sup>的 FEC 联合化疗(FEC100 组),以研究老年患者对不同化疗方案的耐受性。研究结果表明,在充分的支持治疗下,蒽环类药物用于老年

乳腺癌患者治疗是可行的,具有很好的安全性。

新辅助化疗可消灭早期转移灶,降低肿瘤病期,使晚期肿瘤患者获得手术机会,可起到药敏试验作用,为术后化疗做准备,无效者可更改化疗方案,有效者则继续原方案化疗<sup>[6]</sup>。目前常用新辅助化疗方案有环磷酰胺 + 多柔比星 + 氟尿嘧啶(CAF)、环磷酰胺 + 表柔比星 + 氟尿嘧啶(CEF)等。文献报道,术前 CAF 方案治疗Ⅲ期乳腺癌有效率达 70%<sup>[7]</sup>,但由于多柔比星(ADM)的严重脱发和剂量积累性心脏毒性,限制了 CAF 方案的临床应用。笔者采用 CEF 方案的初衷是由于 EPI 心脏毒性低,脱发程度低,且疗效满意。目前大量的基础和临床研究表明 EPI 的抗癌活性优于或相当于 ADM,而心脏毒性、脱发和胃肠道反应等毒副反应却明显低于 ADM<sup>[8]</sup>。在本研究中,EPI 毒副作用主要表现为Ⅰ~Ⅱ度,给予相应的止吐、保肝等药物对症治疗均明显好转。1 例Ⅳ度骨髓抑制患者完成 2 个周期化疗后停止新辅助化疗,于术后药物减量继续化疗。对新辅助化疗有效的 31 例患者,25 例因乳腺肿块和腋窝淋巴结明显缩小,活动度增大,且无明显手术禁忌证,行乳腺癌改良根治术。5 例因合并心脑血管及呼吸道疾病,无法耐受长时间手术,且激素受体阳性,化疗 2 疗程后行姑息性手术,术后未再继续化疗,给予内分泌药物治疗。以 EPI 为代表的蒽环类,无论在乳腺癌新辅助化疗,还是在复发转移解救治疗方面都占有非常重要的地位。

对 65 岁以上的老年乳腺癌患者采用化疗,临床医师都很慎重,主要是担心患者体质差无法承受,能采用内分泌治疗的尽量不用化疗,尤其对于有心脑血管系统疾病的患者,化疗药物的选择尤为重要。本研究中,有 1 例患者在化疗前有轻微的心血管和呼吸系统疾病,在治疗结束后的随访中死于肺心病,可能与 EPI 的心脏毒性有关。2007 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范提出,年老体弱且伴有严重心、肺等器质病变,预期无法耐受新辅助化疗者应为禁忌。通过大量临床实践,笔者认为只要掌握好化疗适应证,CEF 方案作为新辅助化疗方案,对老年进展期乳腺癌可以达到很好的治疗效果。

### 参考文献

- [1] 赵体平. 老年乳腺癌的诊治进展. 实用老年医学, 2001, 15: 121 - 123.
- [2] Bobo J K, Lawson H W, Lee N C. Risk factors for failure to detect a cancer during clinical breast examinations (United States). Cancer Causes Control, 2003, 14: 461 - 468.
- [3] DeMichele A, Putt M, Zhang Y, *et al.* Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. Cancer, 2003, 97: 2150 - 2159.
- [4] 江泽飞, 宋三泰. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向. 中华肿瘤杂志, 2005, 27: 193 - 195.
- [5] French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol, 2001, 19: 602 - 611.
- [6] 管卫华, 龙英, 郁宝铭. 新辅助化疗研究进展. 国外医学·肿瘤学分册, 2001, 28: 233 - 235.

- [7] Anderson M, Madsen E L, Overgaard M, *et al.* Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 year follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer*, 1999, 35:39-46.
- [8] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 2 版. 北京. 人民卫生出版社, 2003, 45:301.

(收稿日期:2008-06-27)

(本文编辑:罗承丽)

吕晶, 陈征, 张青松. 老年进展期乳腺癌患者应用 CEF 新辅助化疗的疗效观察[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(6):647-652.