

乳腺癌保留乳房手术和前哨淋巴结检测专题

• 专家论坛 •

保留乳房治疗中的化疗问题

徐兵河

辅助化疗是可手术乳腺癌最重要的治疗手段之一。业已证实,术后辅助治疗能显著降低可手术乳腺癌患者的病死率,提高生存率。

最近10多年以来,保留乳房手术已在国外广泛应用。在中国,越来越多的医院相继开展了保留乳房手术。许多学者认为,早期乳腺癌规范化保留乳房综合治疗的疗效与切除乳房治疗的疗效相同,保留乳房提高了患者的生活质量^[1]。乳腺癌保留乳房综合治疗主要包括手术、放射治疗、化疗以及针对受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗。然而,令人遗憾的是,尚无专门针对保留乳房手术开展的术后辅助化疗的研究。临床上,一般是按照术后辅助化疗的原则进行治疗,但保留乳房手术毕竟不同于根治术,辅助化疗有其一定特点。现结合文献报道和笔者的体会,谈谈保留乳房手术的有关化疗问题。

1 哪些患者需要化疗?

接受保留乳房治疗的患者是否需要辅助化疗、采用何种药物和方案,一般参考根治术后的辅助治疗原则和策略。按照美国国家综合癌症网(NCCN)《乳腺癌临床实践指南》,乳腺癌术后是否需要辅助治疗要根据患者身体状况、肿瘤以及拟用药物等情况综合考虑。首先,要考虑患者年龄、月经状况、血常规、重要器官功能、有无其他疾病等;其次,要考虑到肿瘤病理类型、分化程度、淋巴结状态、人表皮生长因子受体2(HER-2)及激素受体状况、有无脉管瘤栓等。根据以上情况进行判断,初步选择治疗手段(如化疗、内分泌治疗、靶向药物治疗)。并且,要考虑到这些药物或治疗手段给患者带来的受益及风险,尽量使受益大于风险^[2-3]。

一般的辅助治疗原则是:浸润性乳腺癌原发肿瘤直径超过1 cm或淋巴结阳性,一般要考虑术后辅助化疗;而对于肿瘤直径小于1 cm的患者,一般不需要化疗。但是,如果患者有其他高复发风险因素,例如年龄<35岁、肿瘤病理分期Ⅲ级、脉管瘤栓、受体阴性、HER-2基因扩增等,则结合患者的身体状况、器官功能和治疗意愿等考虑给予辅助化疗^[2-3]。

必须注意的是,由于保留乳房手术切除范围小,除术后必须给予放射治疗

以外,辅助化疗对于大多数患者也是必不可少的。临床医师既要掌握基本治疗原则,也要考虑保留乳房手术的特点,针对每个患者采用个体化治疗策略。

以化疗和内分泌治疗进行辅助治疗时应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。化疗和内分泌治疗给患者带来的获益可相互叠加,但单纯由化疗带来的获益可能很小。是否在内分泌治疗基础上加用化疗应个体化考虑,尤其是对预后较好以及年龄 ≥ 60 岁的患者,因为她们加用化疗的益处更小。现有资料表明,序贯或同时应用内分泌治疗和放射治疗都是可行的。没有足够的资料支持 70 岁以上的患者接受化疗,应根据患者的情况采用个体化治疗。

对 HER-2 基因扩增的患者,建议给予曲妥珠单抗治疗 1 年。曲妥珠单抗可与非蒽环类药物联合使用或在辅助化疗结束后再使用^[2-3]。

2 术后放射治疗和化疗的次序

对于保留乳房治疗后辅助放射治疗和化疗的次序,一直存在不同意见。目前,一种普遍的认识是,先化疗或先放射治疗的疗效无明显区别。

Recht 等^[4]于 1996 年在《新英格兰医学杂志》首次报道了美国放射治疗联合中心(Joint Center for Radiation Therapy, JCRT)的试验结果。该试验选择 244 例 I 期或 II 期乳腺癌患者行保留乳房治疗,将有远处转移风险的患者随机分为放射治疗前、后两组给予 12 周环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶和强的松(CAMFP)方案化疗。存活患者的中位随访时间是 58 个月(10~124 个月)。结果显示:先放射治疗和先化疗组患者的 5 年任何部位的肿瘤实际复发率以及远处转移率分别为 38%比 31% ($P=0.17$)和 36%比 25% ($P=0.05$),总生存率为 73%比 81% ($P=0.11$);而依部位的 5 年首次复发粗率(five-year crude rates of first recurrence),如局部复发率分别为 5%和 14%、远处转移或(和)区域复发分别为 32%和 20% ($P=0.07$)。这一结果提示,对有全身转移风险的患者,先给予 12 周化疗后再行放射治疗比先放射治疗再化疗更为合理。

Bellon 等^[5]于 2005 年在美国《临床肿瘤杂志》杂志发表了 JCRT 试验的进一步随访结果。存活患者的中位随访时间为 135 个月。结果表明,两组至任何事件的发生时间、远处转移和死亡等差异均无统计学意义。作者认为,对于接受保留乳房手术的患者,在辅助化疗之前给予放射治疗并无益处,但该研究并不能确定何种治疗顺序更具生存优势。

Arcangeli 等^[6]将 206 例接受保留乳房手术的患者随机分为环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶(CMF)化疗同时放射治疗或序贯放射治疗组。结果显示,两组患者 5 年无乳腺癌复发率、无远处转移率、无瘤生存率(DFS)和总生存率均无差异。作者认为,对接受辅助化疗的切缘阴性患者,放射治疗可以延

迟到 7 个月开始。同时给予 CMF 化疗和放射治疗是安全的,可用于切缘阳性或肿瘤直径较大等高局部复发风险患者。

法国的一组多中心 III 期临床试验亦获得相似结果^[7]。1996 年 2 月至 2000 年 4 月,共有 716 例患者入组。结果显示,化疗(米托蒽醌+氟尿嘧啶+环磷酰胺)序贯放射治疗以及同时放射治疗组患者的 5 年 DFS(两组均为 80% $P=0.83$)、局部区域无复发生存率(LRFS)(92%比 95% $P=0.76$)、无转移生存率(87%比 84% $P=0.55$)以及总生存率(90%比 91% $P=0.76$)差异均无统计学意义。然而,在淋巴结阳性患者中,同时放射治疗组 5 年 LRFS 优于序贯放射治疗组(97%比 91% $P=0.02$)。

由于上述研究中采用的化疗方案多为 20 世纪 80 年代和 90 年代初的一些老方案,目前已基本不用。因此,有必要研究新的化疗药物在化疗、放射治疗序贯或同时方案中的作用。2010 年新版 NCCN《乳腺癌临床实践指南》推荐,对于保留乳房手术后需要化疗和放射治疗的患者,应先化疗,然后放射治疗。目前国内外多数医院采用这一治疗策略,但这一推荐并不为国内放射治疗科医师一致认可。笔者认为,至少对淋巴结转移数目多、大量脉管瘤栓、肿瘤分化程度低或伴 HER-2 基因扩增等远处复发风险较大的患者,可以考虑先化疗,而对那些局部复发风险较大或远处复发风险较低的患者,可以先放射治疗。

3 新辅助化疗

许多研究已经证实,新辅助化疗能够缩小肿瘤,降低肿瘤分期,已成为局部晚期乳腺癌的标准治疗。原发肿瘤大的可手术浸润性乳腺癌,如其他条件均具备保留乳房者,可通过新辅助化疗使肿瘤消失或明显缩小后,采用保留乳房手术的综合治疗^[8]。

Rouzier 等^[9]报道,对 594 例拟行保留乳房手术的浸润性 T_{2-3} 乳腺癌(平均肿瘤直径 4.9 cm)患者先予 3~4 个周期蒽环类为主的新辅助化疗,然后手术,术后放射治疗。结果显示,在新辅助化疗后,287 例患者(48%)适合保留乳房手术,307 例接受了乳房切除术。多变量分析表明,诊断时肿瘤直径 > 5 cm、组织学分级低、小叶癌和多中心病灶是不适合保留乳房手术的独立预测因素。单变量生存分析显示,保留乳房手术失败与预后差相关,接受肿块切除与乳房切除患者的无复发生存率相似。依据研究结果,作者认为,肿瘤直径、组织类型和分级以及多中心病灶是保留乳房手术可能的辅助化疗预测因素。

美国 M. D. Anderson 肿瘤中心的研究结果显示^[10]:340 例乳腺癌患者先接受新辅助化疗,然后行保留乳房手术和放射治疗,中位随访 60 个月,29 例患者

局部区域复发(LRR),其中 16 例为同侧乳房肿瘤复发(IBTR);患者 5 年无 IBTR 和无 LRR 生存率分别为 95%与 91%。上述结果表明,在选择性病例,即使是 T₃ 或 T₄ 病变,新辅助化疗后接受保留乳房手术的患者 LRR 率和 IBTR 率也较低。诊断时淋巴结分期晚、残存肿瘤大于 2 cm、多灶残余病变和脉管受侵的患者 LRR 率和 IBTR 率高。

4 结语

在中国,保留乳房手术开展越来越普遍。然而,不少医师对保留乳房手术后的综合治疗,特别是辅助化疗认识不足。必须意识到,单纯保留乳房手术并不能取得与乳房切除术相同的疗效,临床医师应该特别重视术后的综合治疗,只有采取规范化综合治疗,才能取得与乳房切除术相同的疗效。对于原发肿瘤较大、有强烈保留乳房意愿的乳腺癌患者,可以通过新辅助化疗缩小肿瘤,再考虑采用保留乳房综合治疗。相信通过深入开展相关基础和临床研究以及不断的临床实践,必将能够进一步提高保留乳房手术的疗效,同时取得越来越好的美容效果。

【关键词】 化学疗法;乳腺肿瘤;保留乳房手术

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] 张保宁. 乳腺癌保留乳房手术的研究进展. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12: 204-206.
- [2] 徐兵河. 早期乳腺癌术后辅助治疗及其研究进展. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3: 257-264.
- [3] 徐兵河, 孙燕. 正确认识乳腺癌综合治疗的理念与地位. 中华外科杂志, 2009, 47: 481-484.
- [4] Recht A, Come SE, Henderson IC. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med, 1996, 334: 1356-1361.
- [5] Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol, 2005, 23: 1934-1940.
- [6] Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R, et al. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64: 161-167.
- [7] Toledano A, Azria D, Garaud P, et al. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. J Clin Oncol, 2007, 25: 405-410.
- [8] 张斌. 新辅助化疗//徐兵河. 乳腺癌. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 173-180.
- [9] Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. Cancer, 2004, 101: 918-925.
- [10] Chen AM, Meric Bernstam F, Hunt KK, et al. Thames, Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. J Clin Oncol, 2004, 22: 2303-2312.

(收稿日期: 2010-03-22)

(本文编辑: 张毅)

徐兵河. 保留乳房治疗中的化疗问题[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 243-246.