

• 经验交流 •

绝经后局部进展期乳腺癌新辅助化疗 30 例报告

程琳 佟富中 曹迎明 刘宏军 杨德启 张嘉庆

乳腺癌是一个需要综合治疗的系统性疾病,不同分期的乳腺癌需要合理安排治疗计划才能最大限度提高疗效。乳腺癌是对化疗比较敏感的肿瘤,对于原发灶较大或区域淋巴结转移较多的局部进展期乳腺癌,先给予新辅助化疗可以使肿瘤缩小、降期,获得外科手术的机会。2007 年 1 月至 2009 年 12 月,本中心对 30 例绝经后的局部进展期乳腺癌患者进行了新辅助化疗,探讨这部分人群对新辅助化疗的疗效和毒性反应。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本组 30 例均为女性,为绝经后局部进展期乳腺癌患者,中位年龄 67 岁(58~75 岁)。术前按美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌 TNM 分期为Ⅲ_A 期 25 例,Ⅲ_B 期 5 例。所有患者均有可评价的肿瘤病灶,均为单发病灶,肿瘤直径为 4~7 cm,中位值为 5 cm。肿物位于乳腺外上象限 15 例、内上象限 7 例、内下象限 4 例、外下象限 3 例、中央区 1 例。左侧乳腺癌 18 例,右侧乳腺癌 12 例。化疗前均经空芯针穿刺获得病理诊断。浸润性导管癌 25 例,浸润性小叶癌 5 例,雌激素受体阳性 25 例,孕激素受体阳性 20 例,雌孕激素受体双阳性 18 例,雌孕激素受体双阴性 5 例,HER-2 过表达 7 例。既往未接受过相关治疗。ECOG 评分均为 0~1 分,新辅助化疗前超声心动评估左室射血分数(LVEF) > 55%,血常规、肝、肾功能正常。

1.2 化疗方法

TE 方案:表柔比星 60 mg/m² 第 1 天静脉注射,紫杉醇 175 mg/m² 第 2 天持续 3 h 静滴,21 d 为 1 个周期。化疗后根据血常规情况,给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗。30 例患者均完成了 4 个周期化疗。化疗后患者接受手术治疗,满足保乳条件者行保留乳房的乳腺癌根治术(局部广泛切除+腋窝淋巴结切除)。术后按原方案化疗 2 个周期,化疗后有放射治疗指征者接受放射治疗,激素受体阳性者接受内分泌治疗,HER-2 过表达者建议其接受靶向治疗。

1.3 预防用药

化疗前 30 min 静脉注射地塞米松 5 mg,恩丹西酮 12 mg。紫杉醇化疗

前 12 h 口服地塞米松 20 mg, 化疗前 30 min 静脉注射地塞米松 10 mg、恩丹西酮 12 mg、西米替丁 300 mg, 肌注苯海拉明 40 mg 预防胃肠道反应及过敏。

1. 4 疗效评价

新辅助化疗前后均通过临床触诊、超声和钼靶 X 线评价肿瘤最大径和垂直径的变化。按照国际抗癌协会(UICC) 实体瘤客观评定标准评定^[1-2]。完全缓解(complete response, CR): 原发肿瘤不再触及; 部分缓解(partial response, PR): 原发肿瘤最大直径和最大垂直径乘积减少 50% 以上; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤两径乘积缩小或增大 $\leq 25\%$, 无新病灶出现; 进展(progressive disease, PD): 靶病灶增大 20%, 或出现新发病灶。根据 Miller-Payne 分级进行病理评价^[3]: 以新辅助化疗前后肿瘤细胞密度, 将化疗反应分为 5 级。1 级, 没有变化或仅有个别细胞改变; 2 级, 恶性肿瘤细胞减少小于 30%, 残留大量恶性肿瘤细胞; 3 级, 肿瘤细胞减少在 30%~90% 之间; 4 级, 肿瘤细胞显著减少, 90% 以上肿瘤细胞消失, 仅残留小簇状或散在的肿瘤细胞; 5 级, 原肿瘤部位无明显肿瘤细胞残留, 仅可能残留血管纤维弹性基底膜(导管内癌残留亦归为 5 级)。

2 结果

本组患者均按计划完成了 4 个周期化疗。3 例患者在第 2 周期因发热性中性粒细胞减少入院治疗, 在随后的新辅助化疗中蒽环类药物剂量下调 10% 后未再次出现中性粒细胞减少性发热。在本组患者中, CR 4 例(13.3%, 4/30), 其中病理完全缓解(pathologic complete response, pCR) 3 例(10.0%, 3/30); PR 10 例(33.3%, 10/30); SD 16 例(53.3%, 16/30); 无进展病例。肿物缩小、降期后行保留乳房手术 7 例, 乳房单纯切除 2 例, 改良根治术 21 例。

随访至 2010 年 12 月, 随访率 100%(30/30), 随访时间 11~47 个月。随访期间有 2 例患者分别于 17 个月和 20 个月时出现骨转移, 1 例患者于 13 个月时出现胸壁复发及胸腔积液, 病理证实胸膜转移; 上述 3 例患者在随访期间仍带瘤生存。1 例患者于 21 个月时发生肝转移, 29 个月时因肝转移进展死亡。

化疗中主要不良反应为不同程度的骨髓抑制。1~2 级骨髓抑制 22 例, 3~4 级骨髓抑制 8 例; 发热性中性粒细胞减少 3 例; 1~2 级呕吐 16 例; 3 级外周神经毒性 8 例; 1~2 级脱发 23 例, 3~4 级脱发 7 例; 1~2 级腹泻 10 例; 1~2 级关节肌肉疼痛 23 例(表 1)。

3 讨论

20 世纪 60 年代以前, 手术治疗一直是乳腺癌的主要治疗手段。Fisher 根据

表 1 绝经后局部进展期乳腺癌患者新辅助化疗中临床不良反应 (例)

不良反应	分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
骨髓抑制	4	18	5	3
周围神经毒性	5	17	8	0
脱发	10	13	5	2
呕吐	13	3	0	0
腹泻	8	2	0	0
关节肌肉疼痛	9	14	0	0

系列研究提出乳腺癌早期是一种全身性疾病,综合采用多种治疗手段才有可能提高治愈率。这一理论为新辅助化疗奠定了理论基础。局部进展期乳腺癌由于乳腺原发灶和(或)腋窝转移淋巴结较大,直接手术很难获得无瘤的切缘,所以对这一部分患者进行术前新辅助化疗,以期使肿瘤缩小降期获得手术机会,甚至获得保乳的机会,已为各乳腺癌治疗指南和临床实践所采纳。新辅助化疗相对于辅助化疗而言,其优点包括:及早开始全身治疗对可能存在的微转移灶有抑制作用;降低手术期间肿瘤的播散;抑制术后可能残存的肿瘤增殖;由于肿瘤区完整的血供未被手术破坏,术前化疗有利于化疗药物抵达病灶;获得肿瘤对化疗药物的敏感信息;缩小肿瘤体积获得手术或保乳机会^[4]。目前,已有的临床试验均提示:与辅助化疗相比,新辅助化疗患者的无瘤生存率和总生存率与辅助化疗者相似^[5-6]。笔者在前期研究中发现,术前给予 4 个周期蒽环联合紫杉类药物的新辅助化疗,可以达到 94% 的临床有效率,病理完全缓解率为 25%(9/36)^[7]。崔光等^[8]比较了 2 个周期多柔比星联合环磷酰胺和 2 个周期多烯紫杉醇联合多柔比星对老年局部晚期乳腺癌新辅助化疗患者的疗效和不良反应。多烯紫杉醇联合多柔比星组显示出优于多柔比星联合环磷酰胺组,其临床有效率分别为 59% 和 38%。紫杉类药物联合蒽环类药物在老年局部晚期乳腺癌患者中也有相似的疗效。所以,本研究中,笔者对绝经后局部进展期乳腺癌患者选择了新辅助化疗效果较为肯定的蒽环类联合紫杉醇方案,观察其疗效和不良反应。结果显示新辅助化疗对该组患者的临床有效率(CR+PR)为 46.7%(14/30),病理完全缓解率为 10%(3/30)。与既往的研究比较,新辅助化疗对绝经后患者的有效率低于整个人群^[7]。绝经后的老年患者其雌孕激素受体阳性的比例相对高于绝经前患者,这部分细胞增殖相对缓慢的人群可能对化疗不敏感,导致新辅助化疗对绝经后患者的有效率低于既往。本组病例中雌孕激素受体阳性者 25 例,这也可能是化疗疗效相对较低的原因之一。但是,对于局部进展期的患者,如果不进行新辅助治疗,患者可能无法接受手术或失去保乳机会,这就需要寻找更好的新辅助化疗疗效预测因子,找出最适合接受新辅助化疗的人群。对于激素受体阳性的患者,可以考虑在临床试验的架构下接受新辅助内分泌治疗。研究显示,对于绝经后受体阳性的乳腺癌患者,新辅助内分泌治疗和新辅助化疗的疗效相似,而且不良反应更轻微^[9]。本研究也显示,老年患者接受蒽环联合紫杉类新辅助化疗容易出现 3~4 级的骨髓抑制和周围神经毒性,需要在化疗前

后密切监控患者的血常规,必要时预防性应用重组人粒细胞集落刺激因子。

绝经后局部进展期乳腺癌患者的新辅助治疗是其综合治疗的重要组成部分,对这部分老年患者更应注意新辅助化疗的不良反应,应根据其内分泌治疗的反应性及伴随疾病的情况制定治疗策略。寻找新辅助化疗疗效预测因子可帮助临床医师对老年女性乳腺癌患者进行更加个体化的治疗。

【关键词】 新辅助化疗;乳腺肿瘤;绝经后

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 B

参考文献

- [1] Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks [J]. Cancer, 2003, 15 (6):1150-1160.
- [2] Fisher B, Anderson S. Twenty - year follow - up: 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.
- [3] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. Breast, 2003, 12(5):320-327.
- [4] Liu SV, Melstrom L, Yao K, et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2010, 101(4):283-291.
- [5] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local - regional disease in women with operable breast carcinoma: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7):2483-2493.
- [6] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785.
- [7] 佟富中,周波,杨德启,等.不同周期的新辅助化疗对乳腺癌疗效的影响[J].中华普通外科杂志,2004,19(4):205-207.
- [8] 崔光.多西紫杉醇联合阿霉素在老年晚期乳腺癌新辅助化疗中的应用[J].中国老年学杂志,2008,28(12):1113-1114.
- [9] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Cancer, 2007, 110(2):244-254.

(收稿日期:2011-03-15)

(本文编辑:罗承丽)

程琳,佟富中,曹迎明,等.绝经后局部进展期乳腺癌新辅助化疗 30 例报告[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2011,5(3):356-359.