

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.03.007

新辅助化疗联合保乳手术治疗乳腺癌安全性临床探讨

王军业 胡东玉 王慧礼 杜芹
(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘要 目的 探讨研究新辅助化疗联合保乳手术治疗乳腺癌的临床安全性。**方法** 选取同时期的 62 例早期乳腺癌患者, 随机分为观察组和对照组, 观察组采用新辅助化疗联合保乳手术治疗; 手术方式为象限切除或肿块局部广泛切除联合腋窝淋巴结清除。治疗组采用常规根治性切除术, 术后行辅助化疗, 方案同观察组。比较两组患者手术持续时间、术中出血量、手术并发症发生率、住院天数、患者满意率等指标。术后对患者局部复发、远处转移及乳房外形情况进行随访观察。**结果** 观察组采用新辅助化疗 2~4 个疗程后, 手术前肿瘤病灶临床完全缓解(CR)9 例, 部分缓解(PR)37 例。术后病理学检查癌细胞均有不同程度的变性、坏死; 乳腺癌治疗后 2a 随访, 观察组局部复发率为 9.6%(3/31), 对照组为 6.4%(2/31), 两组比较无统计学意义($P>0.05$); 观察组远处转移率为 12.9%(4/31), 与对照组 16.1%(5/31), 比较无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 新辅助化疗联合保乳手术治疗 II 期乳腺癌是安全的, 与传统的乳腺癌根治性术相比, 疗效无明显差别。新辅助化疗联合保乳手术治疗 II 期乳腺癌具有创伤小、功能恢复快、不良反应小等优点。

关键词 新辅助化疗; 乳腺癌; 保乳手术

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2012)06-185-04

Investigation to clinical safety for the neoadjuvant chemotherapy combined with breast-conserving treatment with breast cancer

WANG Jun-ye, HU Dong-yu, WANG Hui-li, et al
(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical safety for the neoadjuvant chemotherapy combined with breast-conserving treatment with breast cancer. **Methods** 62 patients with early breast cancer in the same period were randomly divided into observation group and control group. The observation group were treated with neoadjuvant chemotherapy and breast conserving surgery. Surgical approach included the quadrant resection or wide excision of lump plus axillary lymph node dissection. Treatment group used a conventional radical resection and postoperative adjuvant chemotherapy. Duration, blood loss, surgical complication rates, length of stay, patient satisfaction rate and other indicators were observed. Local recurrence, distant metastasis and shapes of breasts were followed-up after surgery. **Results** The observation group was treated with neoadjuvant chemotherapy of two to four courses. 9 patients had clinical complete remission (CR) and 37 patients had partial remission (PR) before surgery. Cancer cells have different levels of degeneration and necrosis with pathological examination after surgery. All patients with breast cancer were followed-up after two years. The local recurrence rate was 9.6% (3/31) in the observation group and 6.4% (2/31) in the control group. It was not statistically significant ($P>0.05$). The distant metastasis rate was 12.9% (4/31) in the observation group and 16.1% (5/31) in the control group. There was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for II stage breast cancer is safe. There was no significant difference in efficacy compared to radical surgery with breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery with II stage breast cancer have trauma, quick recovery of function, side effects and other advantages.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Breast-conserving

新辅助化疗 (neoadjuvant or primary chemotherapy, NAC) 是指在恶性肿瘤局部实施手术或放

疗前应用的全身性化疗,最初新辅助化疗用于手术切除困难的局部晚期乳腺癌者,乳腺癌患者先行全身化疗 2~4 疗程后,如果肿瘤缩小,再选择手术切除肿瘤,其效果显著^[1]。对于乳腺癌的保乳治疗,通过新辅助化疗后肿瘤缩小,降低临床分期,手术更易切除肿瘤,提高乳腺癌的远期疗效。为探讨新辅助化疗联合保乳手术治疗乳腺癌的临床安全性,设计新辅助化疗联合保乳手术与术后化疗比较治疗的随机对照试验。经过随访术后的局部复发率、远处转移率、总生存率、无瘤生存率及美容效果等指标发现,新辅助化疗联合保乳手术治疗乳腺癌是安全的。总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选 62 例患者均为我院 2008 年 06 月至 2009 年 06 月住院治疗的乳腺癌患者,所有患者均经空心针活检病理组织学确诊为乳腺癌。原发肿瘤最大径 3cm;病灶未侵犯乳头及胸壁;同侧腋淋巴结有肿大,可以活动;排除重要脏器功能严重受损等不能耐受化疗或手术治疗者。其中,最大年龄为 68.8 岁,最小年龄为 52.6 岁,平均年龄(56.2±5.6)岁。62 例患者随机分组为观察组和对照组各 31 例,两组患者在年龄、性别、病情等方面无明显差异。

1.2 分组及治疗方法

1.2.1 观察组 1)患者术前接受新辅助化疗,化疗方案为 TE 方案:多西紫杉醇 100mg/m² 第 1 天静脉滴注,表柔比星 60mg/m² 第 1 天静脉滴注,21d 为 1 个疗程,根据病情化疗 2~4 个周期。化疗前给予口服地塞米松预处理,化疗中行抑酸、保胃、止吐等对症支持治疗。如有血象降低则给予集落刺激因子支持。2)手术治疗:化疗结束 1~2 周行影像学评价及手术治疗,化疗后能够降期达到保乳条件,有保乳意愿,采用肿瘤象限切除或肿块局部广泛切除联合腋窝淋巴结清除术。若肿瘤位于乳房的中上象限,采用平行于乳晕的弧形切口;若肿瘤位于乳房的中下象限则采用放射状切口。切缘距肿瘤 1.5cm,乳腺上下或内外切缘常规行冰冻病理检查证实无癌残留以保证切缘阴性。

1.2.2 对照组 无保乳意愿者均采用乳腺癌改良根治术。依肿瘤所在部位及乳房的大小、形态设计切口,切口距肿瘤边缘 3cm 以上,依次行游离皮瓣、切除乳腺、清扫胸大肌间淋巴结、清扫腋淋巴

结、引流等常规操作。术后 3~5d 内,每天应重新包扎胸带,并检查皮下、腋下有无积液,保持引流通畅,使皮下及腋下无残腔。

1.2.3 术后辅助治疗 观察组术前和术后共完成 6 个周期化疗,术后方案同术前。对照组术后 3~4 个周后给予 TC 方案化疗 6 个周期。乳腺癌的放射治疗根据患者手术恢复情况,在术后 4~6 周或化疗结束 1~2 周开始,保乳手术者全部行放射治疗,放射计划设计为全乳切线野 50Gy/5 周,然后予以 9MeV 电子束进行瘤床加量 10Gy。根据腋窝淋巴结情况,如果为腋窝淋巴结病理证实为阳性则锁骨区行放射治疗,剂量为 50Gy/5 周;雌孕激素受体阳性者放化疗结束后给予三苯氧胺内分泌治疗 5a。

1.2.4 疗效指标 按照 WHO 实体瘤客观疗效评定标准评定化疗的临床效果:完全缓解(CR):所有可见病变完全消失并至少维持 4 周以上。部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少 50%以上,维持 4 周以上。稳定(SD):肿瘤病灶两径乘积缩小<25%,或增大<25%,无新病灶出现。病变进展(PD):肿瘤病灶两径乘积增大>25%,或出现新病灶。对于保乳手术后的乳房外形进行评估:分优良、一般、较差等评定。

1.2.5 术后随访 观察两组患者手术持续时间、术中出血量、手术并发症发生率、住院天数、患者满意率等指标。对两组患者定期进行随访,双侧乳腺行超声、钼靶或 CT 等影像学检查,为了解脏器转移情况,行肝脏超声、肺部 CT 或 X 片检查。术后 1 年内每 3 个月随访 1 次,1 年后每 6 个月随访 1 次。对可疑的乳房复发部位穿刺活检病理证实。

1.3 数据处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验方法进行资料统计处理。

2 结果

本组所有治疗的病例均随访 2a。观察组与对照组相比,观察组的手术时间、术中出血量、手术并发症发生率、住院天数等均明显减少($P < 0.01$);患者满意率较高达到 100%。62 例患者出现出血并发症有 2 例;皮瓣坏死者有 1 例;上肢水肿者 4 例;无感染并发症。乳腺癌治疗后 2a 随访,观察组局部复发率为 9.6%(3/31),对照组为 6.4%(2/31),两组比较无统计学意义($P > 0.05$);观察组远处转移率为 12.9%(4/31),与对照组(16.1%,5/

31) 比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。对保乳治疗后 31 例患者满 2 年进行乳房外形评估, 优 19.4% (6/31), 良 58.1% (18/31), 差 22.6% (7/31)。见表 1 及表 2。

表 1 观察组与对照组手术情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)	住院天数 (d)	满意率 (%)
观察组	31	46.3 ± 10.2	102.8 ± 11.7	3.2 ± 0.4	100
对照组	31	78.2 ± 21.5	234.6 ± 21.5	7.8 ± 1.7	54.8
t/χ^2		7.46	29.9	14.7	18.10
P		<0.01	<0.01	<0.01	

表 2 观察组与对照组手术并发症发生率比较 (n, %)

组别	n	出血	积液	皮瓣坏死	上肢水肿	总发生率
观察组	31	0	0	1	2	9.68
对照组	31	2	1	3	8	45.16
χ^2						9.8
P						<0.01

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%。乳腺癌的外科治疗经过多年的探索, 手术的术式为了美观的需要现在发展到保留乳房的手术治疗。随着新辅助化疗在晚期乳腺癌中的广泛应用, 大部分患者能获得客观指标上的缓解, 因而新辅助化疗使得部分晚期患者获得了手术治疗的机会。部分乳腺癌存在全身微转移灶, 此类患者行新辅助化疗后手术治疗其临床意义较大, 能够消灭全身微转移灶, 减少远处播散机会, 减低肿瘤细胞活力; 新辅助化疗还能够降低肿瘤分期, 增加保乳手术机会, 增加肿瘤根治性手术机会; 新辅助化疗后通过观察肿瘤大小和病理学改变的变化, 了解肿瘤对化疗方案的敏感性, 提示病情预后; 有研究表明, 通过术前化疗可遏制肿瘤细胞的增生, 防止耐药细胞株的产生^[2]; 目前多项研究表明, 新辅助化疗及保乳手术治疗晚期乳腺癌近期疗效尚可。

保乳手术后乳腺癌的复发手术失败的重要原因之一, 也是制约保乳术广泛开展的重要因素。有早期研究显示, 新辅助化疗后行保乳手术的晚期乳腺癌患者术后局部复发率高于新辅助化疗前符合保乳指征的患者。经过多年的探索, 最新研究证实, 手术切缘病理显示有癌细胞残留, 则保乳术后

局部复发率较高, 切缘阳性的患者复发率高达 5%~25%, 从而得出切缘阳性是术后复发的首要危险因素^[3-4]。肿瘤大小和淋巴结状况是保乳治疗后远处转移的预测因素, 而不是局部复发的危险因素。因而有学者认为手术切缘阴性与局部控制有直接关系, 并建议手术尽量做到切缘安全, 术中快速病理检查如果显示为阴性, 则保乳手术成功的机会较大^[5]。

本研究显示, 乳腺癌治疗后 2a 随访, 观察组局部复发率为 9.6% (3/31), 对照组为 6.4% (2/31), 两组比较无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组远处转移率为 12.9% (4/31), 与对照组 (16.1%, 5/31) 比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。新辅助化疗联合保乳手术的 31 例乳腺癌患者局部复发率与行乳房改良根治术治疗的 31 例乳腺癌患者在局部复发率及远处转移率相比差异并无统计学意义。其原因可能为手术保证了切缘安全性, 选择合适的病例行保乳手术, 进一步降低了局部复发率。

保护乳房外观是保乳手术实施的最大动机。保乳术后乳房的外观效果与肿瘤大小、肿瘤浸润深度、肿瘤所处的象限、手术切除范围等有关^[6-7]。因而, 实施保乳治疗前, 应该从分了解肿瘤情况以及患者的期望值是否相符, 将预见的乳房外观形象向患者讲清楚, 使患者能够明白手术的风险。

手术创伤大小及并发症比较, 观察组的手术时间、术中出血量、手术并发症发生率、住院天数等均明显减少; 对照组患者出现出血并发症有 2 例; 皮瓣坏死者有 1 例; 上肢水肿者 4 例; 造成上肢水肿回流障碍的原因: 腋窝清扫范围不当, 破坏了局部的侧支循环。腋区有积液, 造成局部充血、纤维化、疤痕形成妨碍了侧支循环的建立。术后锁骨上、下区及腋区的放射治疗, 引起局部水肿, 结缔组织增生, 局部纤维化继而引起水肿^[8-9]。

综上所述, 早期乳腺癌在新辅助化疗后联合保乳治疗安全可靠, 能够达到改良根治术的手术效果。同时, 保乳治疗后的放射治疗和内分泌等综合治疗依然不能忽视。

参考文献:

[1] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 8715-8721.

(下转第 190 页)

3 讨论

白内障造成的视力障碍对人群的日常生活、精神健康、社会负担等总体健康状况的影响是众所周知的^[5],生活质量作为全面体现患者各种行为能力的测定指标,涵盖了人体机能、心理和精神状态以及社会活动等多方面内容,近年来逐渐成为评价疾病治疗临床效果的常用指标^[6],且它在眼科领域的应用也得到了越来越多的重视。国内外眼科工作者曾对中老年及儿童的白内障患者生存质量进行调查,确定了白内障手术对生存质量提高的重要性^[6-8]。本文分析了100例糖尿病合并白内障的患者,术后患者的生存质量各项得分均较术前明显提高,证实了白内障手术可明显提高患者的生存质量,具有显著意义。

然而在实际生活中,许多合并白内障的糖尿病患者,常常不被人重视,有的因为白内障混浊程度尚轻,有的限于经济条件,只注重全身病的治疗。我们知道,白内障和糖尿病视网膜病变是糖尿病患者视力障碍的主要原因。白内障行手术治疗后可复明,但真正视力的恢复及其程度还取决于有无糖尿病性视网膜病变的发生及其程度。若发生糖尿病性视网膜病变,眼底有了不可逆转的视功能损伤的时候,视力的提高幅度是有限的。本研究发现合并糖尿病性视网膜病变组,生存质量各项得分虽较术前明显提高,但较无糖尿病性视网膜病变组低,有的患者术前视力尚好,仅为晶体周边部皮质混浊,最好者达0.3,但因其合并糖尿病性黄斑水肿,术后视力无明显提高,继而生活质量改善也有限,这说明糖尿病性视网膜病变使白内障患者生存质量大大降低。反之,对于白内障混浊程度尚轻的患者,若合并糖尿病性视网膜病变,选择手术的时机,我们认为只要术前发现有糖尿病性视网膜病变,晶

体混浊程度影响眼底观察,影响激光治疗,就需及早实施白内障手术。当然术前与患者沟通十分重要,白内障手术的主要目的是为了治疗眼底病变,避免更严重的并发症发生,以最大程度提高患者的生存质量,否则因眼底病变的进展,丧失了患者视力改善的机会,是很可惜的。

糖尿病已成为重要的影响全球性公共健康的主要疾病,应加强对糖尿病知识宣传与普查,对糖尿病患者的白内障,适时手术,增视复明,便于观察眼底病变以及及时治疗,阻止其病变进展,保护视力,以提高其生活质量。

参考文献:

- [1] 曾艳彩,陈飞,胡燕华. 干眼病患者生存质量研究进展[J]. 中国全科医学,2004,10,7(20):1533-1535.
- [2] Joseph Lau, John J Michon, Wing-Shing Chan, et al. Visual acuity and quality of life outcomes in cataract surgery patients in Hong Kong[J]. British Journal of Ophthalmology, 2002, 86:12-17.
- [3] Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Association between vision and hearing impairments and their combined effects on quality of life[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124: 1465-1470.
- [4] 于强,李绍珍,陈和年,等. 视功能损害眼病患者生存质量量表的研究[J]. 中华眼科杂志,1997,33(4):307-310.
- [5] Ellwei LB, Fletcher A, Negrel AD, et al. Quality of life assessment in blindness prevention interventions[J]. Int Ophthalmol, 1995, 18:263-268.
- [6] Fletcher A, Vijaykumar V, Selvaraj S, et al. The madurai intraocular lens study III: visul functioning and quality of life outcomes[J]. Am J Ophthalmol, 1998, 125:26-30.
- [7] 严良,冯学山. 生活质量测定法在白内障摘除手术效果评价中的应用[J]. 中华眼科杂志,2005,41(9):858-860.
- [8] 于强. 生存质量在眼科疾病防治中的应用[J]. 现代康复, 2000,4(9):1307-1309.

(收稿日期 2012-04-03)

(上接第187页)

- [2] Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania [J]. Cancer, 2004, 100:2512-2532.
- [3] 何建苗,崔科英,蒲永东,等. 新辅助化疗及保乳手术在Ⅱ,Ⅲ期乳腺癌中的治疗作用[J]. 中国普通外科杂志,2010,5(19):478-481.
- [4] 陆云飞,曾健,覃光灵,等. 乳腺癌保留乳房手术85例临床疗效及美容效果观察[J]. 中国肿瘤临床,2007,34(5):258-260.
- [5] 程琳,乔新民,杨德启,等. 乳腺癌保乳手术治疗148例分析[J]. 中国微创外科杂志,2004,4:276-278.

- [6] Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 98(2): 289-293.
- [7] 薛卫平,白守民,谢德荣,等. 243例早期乳腺癌保乳治疗的效果分析[J]. 中国肿瘤临床,2008,36(20):1158-1164.
- [8] 宋艳利,王东. 新辅助化疗对Ⅱ期乳腺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床,2007,34(7):411-412.
- [9] 罗静. 新辅助化疗对早期乳腺癌保乳治疗的影响[J]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(3):315-323.

(收稿日期 2012-03-25)