

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 10. 017

不同放化疗模式治疗局部晚期乳腺癌的疗效分析

薛 军,程 晶,伍 刚,吴红革

Comparison of Different Treatment Model for Regionally-advanced Breast Cancer

XUE Jun, CHENG Jing, WU Gang, WU Hong-ge

The Cancer Center of Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430023, China

Corresponding Author: CHEN Jing, E-mail: chenjin1118@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the influence of different treatment model on therapeutic effect of locally advanced breast cancer. **Methods** Medical records of 278 patients with stage T3~4, N0~3 breast cancer (AJCC TNM staging 2002) were analyzed retrospectively. Among them, 82 patients were treated with radiotherapy followed by chemotherapy of six cycles, 102 patients received sandwich therapy (chemotherapy of three cycles + radiotherapy + chemotherapy of three cycles), and the surplus 94 patients were treated with chemotherapy of three cycles followed by local radiotherapy. The analysis of related factors of local recurrence, distant metastasis and survival rate were performed with SPSS10.0 software. **Results** The difference of five-year survival rate in the three groups was not statistically significant. The local recurrence in sandwich group was lower than that in radiotherapy after chemotherapy group, the distant metastasis in sandwich group was lower than that in chemotherapy after radiotherapy group, and the occurrence of toxic and adverse reaction in sandwich group was less frequent than the other two groups. **Conclusion** Sandwich therapy may be an ideal choice for adjuvant postoperative treatment.

Key words: Breast neoplasm; Advanced; Treatment model; Prognosis

摘 要:目的 探讨不同治疗模式对局部晚期乳腺癌疗效的影响。**方法** 回顾性分析 278 例 T3~4、N0~3 期乳腺癌的临床资料。其中 82 例患者先给予放疗,放疗后续行 6 周期化疗。另外 196 例患者均为先化疗者。在先行化疗的 196 例患者中,102 例患者接受三明治疗法(即 3 周期化疗+放疗+3 周期化疗),94 例患者完成 6 周期化疗后行局部放疗。使用 SPSS 10.0 统计软件进行局部复发、远处转移及生存率的相关因素分析。**结果** 3 组治疗组间 5 年生存率无显著性差异,但化放疗组较先化后放组局部复发率明显下降,而较先放后化组远处转移率降低,且不良反应较两者相比发生率低。**结论** 三明治疗法可作为一种理想的乳腺癌术后辅助治疗选择。

关键词: 乳腺肿瘤;晚期;治疗模式;预后

中图分类号: R730. 53; R730. 55; R737. 9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)10-0876-03

0 引言

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一,具有易复发和多途径转移的特点^[1]。术后辅助放疗和化疗在乳腺癌治疗中具有重要的作用,能提高生存率,降低复发率^[2-4],但对放、化疗顺序先后的选择,目前尚无统一的标准。针对保乳术后患者放化疗最佳顺序的随机试验研究表明:对于有高危保乳术后放疗推迟至化疗后进行是安全、可行的^[5-6]。本研究通过

协和医院 1998 年 1 月~2003 年 5 月收治的 278 例 T3~T4、N0~N3 期患者放化疗的临床资料作回顾分析,试图分析疗效和寻找其临床特征。为进一步开展对局部晚期乳腺癌分层放化疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

278 例乳腺癌患者均经病理学证实,均接受术后放疗和辅助化疗。患者中位年龄为 49 岁(从 28~69 岁)。按 AJCC2002 年的 TNM 分期标准进行分期,其中 T3、T4 期分别为 185 和 93 例,N0、N1、N2、N3 分别为 82、112、69 和 15 例。患者的手术治疗均由协和医院外科完成,包括乳腺切除及腋窝淋

收稿日期:2008-07-01;修回日期:2009-02-06
作者单位:430023 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心
通信作者:程晶,E-mail: chenjin1118@hotmail.com
作者简介:薛军(1977-),男,博士在读,主治医生,主要从事乳腺癌的研究

巴结切除。其中 20 例为根治术,217 例为改良根治术,41 例为全切术。全组平均约 19 个淋巴结被清扫。肿瘤标本及病理切片均有同一医院核实。三组基本资料见表 1。

表 1 三组临床资料比较
Table 1 The basic data of three groups

	Chemotherapy first(94)	Sandwich group(102)	Radiotherapy first(82)	χ^2	P
Pathological types	(%)	(%)	(%)	0.1779	>0.05
Invasive ductal carcinoma	59(62.8)	63(61.8)	52(63.4)		
Medullary carcinoma	5(5.3)	6(5.9)	4(4.9)		
Lobular carcinoma	10(10.6)	12(11.8)	9(11)		
Else	20(21.3)	21(20.6)	17(20.7)		
Tumor size				0.0255	>0.05
T3	62(66)	68(66.7)	55(67.1)		
T4	32(34)	34(33.3)	27(32.9)		
Status of lymph node				0.1208	>0.05
N0	28(29.8)	30(29.4)	24(29.3)		
N1	38(40.4)	41(40.2)	33(40.2)		
N2	23(24.5)	25(24.5)	21(25.7)		
N3	5(5.3)	6(5.9)	4(4.9)		
Status of receptor				0.3395	>0.05
ER+	49(52.1)	52(51)	42(51.2)		
Her-2 over-expressing	28(29.8)	31(30.4)	25(30.5)		
Surgical method				0.0205	>0.05
Radical mastectomy	7(7.4)	7(6.9)	6(7.3)		
Modified radical mastectomy	73(77.7)	80(78.4)	64(78.1)		
Hysterectomy	14(15)	15(14.7)	12(14.6)		
Age				0.1673	>0.05
>30 years old	9(9.6)	10(9.8)	8(9.8)		
>65 years old	18(19.1)	21(20.6)	15(18.3)		

1.2 术后放疗

含有下列一项条件以上者均接受术后放疗:腋窝淋巴结阳性或者肿瘤>5 cm,皮肤胸壁肋骨受侵,手术切缘阳性或者安全边缘不足者,未分化癌,淋巴管和脉管浸润者。对于 T3 以上以及淋巴结阳性者均给予胸壁及锁上野放疗;腋窝淋巴结转移绝对数>10 枚、相对数>50%、转移淋巴结>2 cm 及伴有淋巴管癌栓、淋巴管包膜浸润者给予腋窝野放疗;肿瘤位于内象限且淋巴结阳性者给予内乳野放疗。放疗均采用常规放疗(参照《肿瘤放射治疗学》第三版)。其中 82 例患者先给予放疗,放疗后续行 6 周期化疗。另外 198 例患者均为先化疗者。在先行化疗的 196 例患者中,102 例患者接受三明治疗法(即三周期化疗+放疗+三周期化疗),94 例患者完成六周期化疗后行局部放疗。对于先化疗者,放疗在第三或第六周期化疗后两周内进行。手术与放疗的中位间隔时间为 12 周(3~20 周)。

1.3 术后化疗

淋巴结<3 枚阳性者或者伴有心脏疾病患者采用 CMF 方案化疗,1 次/3 周。其余病人化疗采用 FAC 方案或者 TAC 方案,1 次/3 周。143 例 ER 阳性患者在化疗后均给予他莫昔芬治疗(绝经前患者,20 mg/d)或者芳香化酶抑制剂(绝经后患者)。

1.4 并发症

化疗并发症的评价根据 CTC 评价系统进行评价。

1.5 随访

随访期间追踪确诊远处转移的依据为全身骨扫描,肺部 X 线或 CT 检查,肝 B 超和 CT 检查,脑 CT 或 MRI 检查。278 例患者中,最小随访时间为 9 月,中位随访时间为 63 月,最大随访时间为 101 月。

1.6 统计学方法

生存率从治疗开始日计算。使用 SPSS 10.0 统计软件包,并用 Logrank 进行差异检验。

2 结果

2.1 局部复发率

80 例患者在研究期间出现复发,复发的中位时间为 25 月(17~61 月),其中 31 例复发发生在淋巴结区,其余复发均发生在胸壁。淋巴结区复发中 9 例发生在锁骨上,22 例发生在腋窝。5 年的无复发生存率为 71.2%,我们研究显示:先放疗组、先化疗组、三明治组 5 年局部复发率分别为 22%、40.4%、23.5%,三明治组较先化疗组比较复发率下降 16.9%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 远处转移率

99 例病人出现远处转移,其中位时间为 27 月(7~83 月),转移的部位包括肺转移 44 例,骨转移 32 例,肝转移 8 例,脑转移 5 例,肾上腺转移 1 例,肺加骨转移 4 例,肺脑转移 2 例,肺肝转移 2 例,肝骨转移 1 例,5 年无远处转移生存率为 64.4%。先放疗组、先化疗组、三明治组 5 年远处转移率分别为 41.5%、31.9%、34.3%,三组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 三组复发和转移情况

Table 2 The results of therapy

Groups	Cases	The local recurrence (%)	Distant metastasis (%)	The 5-year os (%)
Radiotherapy first	82	18(22.0)	34(41.5)	48(58.5)
Chemotherapy first	94	38(40.4)	30(31.9)	56(59.6)
Sandwich group	102	24(23.5)	35(34.3)	62(60.8)

总生存率:先放疗组、先化疗组和夹心组的 5 年

生存率分别为58.5%、59.6%、60.8%，各组之间差异无统计学意义。

2.3 并发症

三组急性和慢性放化疗不良反应见表 3，Ⅲ～Ⅳ度中性粒细胞计数减少在先放疗组及先化疗组较三明治组更常见，主要发生在化疗第 4～6 周期。放射性肺炎及放射性皮肤反应等在三组之间未见显著性差异。

表 3 三组不良反应比较
Table 3 The toxicity of therapy

Factor	Radiotherapy (%)	Chemotherapy (%)	Sandwich (%)
Hb<90g/L	6(7.3)	7(7.4)	8(7.8)
PLT<100G/L	5(6.1)	6(6.4)	8(7.8)
Ⅲ～Ⅳ Neutropenia	20(24.4)	24(25.5)	17(16.7)
1～3cycle	8(9.8)	10(10.6)	11(10.8)
4～6cycle	12(14.6)	14(14.9)	6(5.9)
Skin reaction	3(3.7)	4(4.6)	4(3.9)
Pneumonitis	7(8.5)	8(8.5)	7(6.9)

3 讨论

乳腺癌不仅仅是乳腺局部的病变，而是全身性疾病的局部表现。乳腺癌术后治疗失败的主要原因为局部和区域复发以及远地转移^[7]。因此术后的综合治疗显得尤为重要，尤其对于局部晚期乳腺癌患者，术后综合治疗能明显减少局部复发率和降低远处转移率^[8]。但术后放、化疗以何种方式综合为最佳，尚在研究中。余子豪等^[9-10]对国内乳腺癌根治术后放疗现状进行调查研究显示：术后接受正规化疗或内分泌治疗的乳腺癌患者比例的中位数为 90%，术后放、化疗顺序以“化—放—化”为主，占 57.1%，“先化后放”和“先放后化”的比例仅为 12.9%或8.1%。余氏^[11]认为，对于局部晚期乳腺癌，以先诱导化疗，再局部治疗（手术或放疗），然后辅助性化疗即整体上的夹心治疗较为合适。从而为局部晚期乳腺癌患者的术后化、放夹心治疗的可行性提供了理论依据。

本组结果显示不同放化疗模式的 3 组样本 5 年生存率差异无统计学意义，提示化放疗的先后顺序对此类患者的 5 年生存影响不大；但化放夹心组较先化后放组局部复发率明显下降，而较先放后化组远处转移率降低，且不良反应较两者相比发生率低，一定程度上显示了夹心治疗的优越性。先化后放组局部和区域复发率显著升高（40.4%），笔者分析有两个问题值得探讨：（1）时间问题：术后至完成化疗全疗程大约半年左右，在这段时间内术中可能残留

的肿瘤细胞加速再增殖，克隆集团形成；（2）局部情况的改变：手术破坏了局部良好的血供，使化疗药物难以达到术痕区域导致复发，化放夹心组与先放后化组局部复发率相似，提示先放后化方式亦可选择。从理论上讲，放疗在整个治疗过程中所占时间不多，先放疗 1 月稍多的时间再化疗不会影响整个预后，特别是术前有过诱导化疗者。笔者认为，术后若先给半年左右的全程化疗，虽然使远地转移有所降低，但由于长期化疗对机体免疫系统的影响，使随后的局部放疗控制率下降，最终导致总生存率的下降。

由于我们的研究为回顾性研究，而且样本量有限，化放夹心治疗的合理性和有效性尚需更多临床研究进一步验证。但就目前而言，对于含高危因素乳腺癌患者，化放夹心治疗不失为术后辅助治疗的较为合理的方式，而且放疗开始时间最好不超过术后 3 月。

参考文献：

[1] Fisher b, Anderson S, Wickerham L, et al. Increased intensification and total dose of breast cancer. findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(5): 1858-1869.

[2] Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes[J]. JAMA, 1995, 273(7): 542-547.

[3] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al, Primary chemotherapy in operable breast cancer. eight-year experience at the Milan cancer Institute [J]. J Clin oncol, 1998, 16(1): 93-100.

[4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer. an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 1998, 352(9132): 930-942.

[5] Fowble B, Results of prospective randomised trials evaluating postmastectomy radioation for axillary node-positive patients receiving adjuvant systemic therapy[M]. American society of Clinical Oncology Educational Book 35 the Annual Meeting. Atlanta: spring, 1999: 623-628.

[6] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surger in early breast cancer . An overview of the randomized tria[J]. N Engl J Med, 1995, 333(22): 1444-1145.

[7] 王淑莲, 余子豪, 韩嘉珠, 等. 乳腺癌伴腋窝淋巴结转移术后放疗治疗研究[J]. 中华放射肿瘤杂志, 1999, 8(4): 211-214.

[8] 慧周光, 余子豪. 早期乳腺癌根治术或改良根治术后的放射治疗[J], 中华放射肿瘤学杂志, 2001, 10(1): 62-64.

[9] 付尚志, 李德志. 乳腺癌术后辅助治疗疗效分析[J], 肿瘤防治研究, 2000, 27(5): 398-401.

[10] 慧周光, 余子豪. 我国乳腺癌改良根治术后放疗现状的调查研究[J], 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(6): 471-475.

[11] 余子豪, 乳腺癌. [M]//殷蔚伯, 谷钺之. 肿瘤放射治疗学. 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1077-1078.

[编辑校对: 周永红]