

乳腺癌新辅助化疗后降期患者 改良根治术后放射治疗的疗效

师 弘¹, 刘 娟², 王 伟³

(1. 空军军医大学唐都医院, 1. 肿瘤科; 3. 感染科, 陕西 西安, 710038;
2. 兵器工业 521 医院 肿瘤内科, 陕西 西安, 7100653)

摘 要: **目的** 探讨乳腺癌新辅助化疗后降期的患者改良根治术后放射治疗的疗效。**方法** 将本院肿瘤内科收治的 100 例乳腺癌患者分为 2 组, 未放疗组仅给予新辅助化疗、改良根治术、术后辅助化疗, 放疗组患者在未放疗基础上给予放射治疗, 比较 2 组患者近期治疗效果、生存率与远期生存质量。**结果** 放疗组患者疾病控制率、总有效率均显著高于未放疗组 ($P < 0.05$); 放疗组患者 2、3 年生存率显著高于未放疗组 ($P < 0.05$); 放疗组末期随访躯体领域、角色领域与情感领域评分均显著高于未放疗组 ($P < 0.05$); 2 组患者 1 年生存率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 乳腺癌新辅助化疗后降期的患者改良根治术后放射治疗的疗效显著, 可提高生存率, 改善生存质量。

关键词: 乳腺癌; 新辅助化疗; 改良根治术; 放射治疗

中图分类号: R 737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)02-072-04 DOI: 10.7619/jcmp.201902020

Effect of radiotherapy in breast cancer patients underwent modified radical resection after neoadjuvant chemotherapy in declining period

SHI Hong¹, LIU Juan², WANG Wei³

(1. *Oncology Department*; 3. *Infection Department*, Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038; 2. *Oncology Department*, Weapons Industry 521st Hospital, Xi'an, Shaanxi, 7100653)

ABSTRACT: Objective To investigate the efficacy of radiotherapy in breast cancer patients underwent modified radical resection after neoadjuvant chemotherapy in declining period. **Methods** A total of 100 breast cancer patients were divided into two groups. Non-radiotherapy group was treated with neoadjuvant chemotherapy, modified radical mastectomy, adjuvant chemotherapy, radiotherapy group was treated with radiotherapy based on the non-radiotherapy group. The short-term treatment effect, survival rate and long-term quality of life between the two groups were compared. **Results** The disease control rate and total effective rate, 2-year and 3-year survival rates in radiotherapy group were significantly higher than that in non-radiotherapy group. During final follow-up, somatic, role and emotional scores in radiotherapy group was higher than non-radiotherapy group ($P < 0.05$). There was no significant difference in 1-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Radiotherapy in breast cancer patients underwent modified radical resection after neoadjuvant chemotherapy in declining period is effective, which can improve survival rate and quality of life.

KEY WORDS: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; modified radical mastectomy; radiation therapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1-2], 化疗是针对乳腺癌最常用的治疗方案之一。临床实践

中对于术前曾行新辅助化疗, 临床降期后行乳腺癌根治术的患者, 术后应用根治性放疗的安全性

收稿日期: 2018-08-10 录用日期: 2018-10-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81302284); 陕西省卫生厅科研基金项目(2016JM40356)

通信作者: 王伟

及有效性仍存在争议。本研究为探讨乳腺癌新辅助化疗后降期的患者改良根治术后放射治疗的疗效,将本院100例患者进行临床随机观察,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年1月—2017年12月入院的100例乳腺癌患者随机分为2组,每组50例。所有患者满足《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中的诊断标准,且经影像学、病理学、细胞学检验确诊。根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》纳入标准:①原发肿瘤最大直径 ≥ 5 cm,或肿瘤侵及乳腺皮肤、胸壁;②腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚;③淋巴结转移1~3枚的 T_1/T_2 患者也应接受术后放疗;年龄 ≤ 40 岁;腋窝淋巴结清扫数目 < 10 枚且转移比例 $> 20\%$;激素受体阴性;HER-2/neu过表达等高危人群^[3-4]。同时排除^[5-6]:①合并其他妇科恶性肿瘤或转移瘤患者;②存在远期失访风险患者;③合并手术、化疗或放疗禁忌证患者等。其中,放疗组年龄30~53岁,平均 (45.70 ± 4.40) 岁;术前T分期: T_3 40例, T_4 10例;术前N分期: N_0 8例, N_1 22例, N_2 15例, N_3 5例;浸润型导管癌41例,其他类型9例;Luminal A型7例,Luminal B型14例,HER-2过表达22例,三阴型7例。未放疗组31~54岁,平均 (45.00 ± 4.70) 岁;术前T分期: T_3 41例, T_4 9例;术前N分期: N_0 9例, N_1 21例, N_2 16例, N_3 4例;浸润型导管癌40例,其他类型10例;Luminal A型8例,Luminal B型15例,HER-2过表达22例,三阴型5例。2组患者年龄、病理分期、病理类型与分子分型等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

未放疗组仅给予新辅助化疗、改良根治术,其中手术术式选择乳腺癌改良根治术、腋窝淋巴结清扫术;化疗则选择全身新辅助化疗,包括CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶)、CAF(多柔比星、环磷酰胺、氟尿嘧啶)、FEC(氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺)、AC(多柔比星、环磷酰胺)与AT(多柔比星、紫杉醇)方案等,其中CMF方案为:第1~14天口服环磷酰胺 100 mg/m^2 ,第1、8天静滴甲氨蝶呤 40 mg/m^2 ,第1、8天静滴氟尿嘧啶 600 mg/m^2 ,28 d为1个周期;CAF方案:第1天静滴多柔比星

50 mg/m^2 ,第1天静滴环磷酰胺 500 mg/m^2 ,第1、8天静滴氟尿嘧啶 500 mg/m^2 ,21 d为1个周期;FEC方案:第1天静滴氟尿嘧啶 600 mg/m^2 ,第1天静滴表柔比星 90 mg/m^2 ,第1天静滴环磷酰胺 600 mg/m^2 ,21 d为1个周期;AC方案:第1天静滴多柔比星 60 mg/m^2 ,第1天静滴环磷酰胺 600 mg/m^2 ,21 d为1个周期;AT方案:第1天静滴多柔比星 60 mg/m^2 ,第1天静滴紫杉醇 $125 \sim 200 \text{ mg/m}^2$,21 d为1个周期。放疗组患者加施放射治疗,即根据胸壁厚度采用常规或三维适形调强放疗,总剂量均为 $50 \text{ Gy}/25 \text{ f}$,放疗范围均为胸壁野与同侧锁骨上、下野,照射方案为: $2.0 \text{ Gy}/\text{f} \times 25 \text{ f}$,5f/w。

1.3 疗效评价

疗效评价参考实体瘤疗效标准(RECIST 1.1)^[7-8],病灶消失维持4周以上,且无新发病灶为完全缓解(CR);病灶最长总和减少 $> 30\%$ 且维持4周以上为部分缓解(PR);病灶最长总和减少 $\leq 30\%$ 且维持4周以上为疾病稳定(SD);病灶最长总和增大 20% 以上或出现新发病灶为疾病进展(PD)。其中疾病控制率 $= (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD})/\text{总人数} \times 100\%$,总有效率 $= (\text{CR} + \text{PR})/\text{总人数} \times 100\%$ 。生存质量参考癌症特异性生存质量量表(QLQ-C30),包括总健康领域与症状子量表等。QLQ-C30(V3.0)是在国际上应用最广泛的测量癌症患者生存质量的方法。量表由30个问题构成,分别从5种功能(生理、日常生活、认知、情感和社会功能),3种症状(疲劳、疼痛、恶心呕吐)及整体健康状况,整体生存质量和其他单独的6项(睡眠质量、食欲、腹泻、便秘、呼吸困难和经济状况)对患者的生存质量进行测量,将所有测量结果进行汇总得到最终分数,分数的高低与患者的生存质量呈正比。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0软件分析全部数据并评价差异性。近期治疗效果等计数资料采用卡方检验,生存率等计数资料比较采用Log-rank检验,生存质量等计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期治疗效果比较

放疗组中CR患者为4例(8.00%)、PR患者为14例(28.00%)、SD患者为27例(54.00%)、

PD患者为5例(36.00%),放疗组中有效率为36.00%、疾病控制率为90.00%;未放疗组中CR患者为0例(0%)、PR患者为9例(18.00%)、SD患者为24例(48.00%)、PD患者为17例(18.00%),未放疗组中有效率为18.00%、疾病控制率为66.00%;放疗组患者疾病总有效率、控制率均显著高于未放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 2组患者生存情况比较

放疗组患者1年平均生存期为(11.80 ± 0.11)月,1年生存率为92%;未放疗组患者平均生存期为(11.54 ± 0.14)月,1年生存率为

80.00%。Log-rank比较,2组患者1年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。放疗组患者2年平均生存期为(22.34 ± 0.59)月,2年生存率为82.00%;未放疗组患者平均生存期为(19.94 ± 0.81)月,2年生存率为60.00%。Log-rank比较,放疗组患者2年生存率显著高于未放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。放疗组患者3年平均生存期为(31.22 ± 1.18)月,3年生存率为66.00%;未放疗组患者平均生存期为(25.72 ± 1.48)月,3年生存率为38.00%。Log-rank比较,放疗组患者3年生存率显著高于未放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

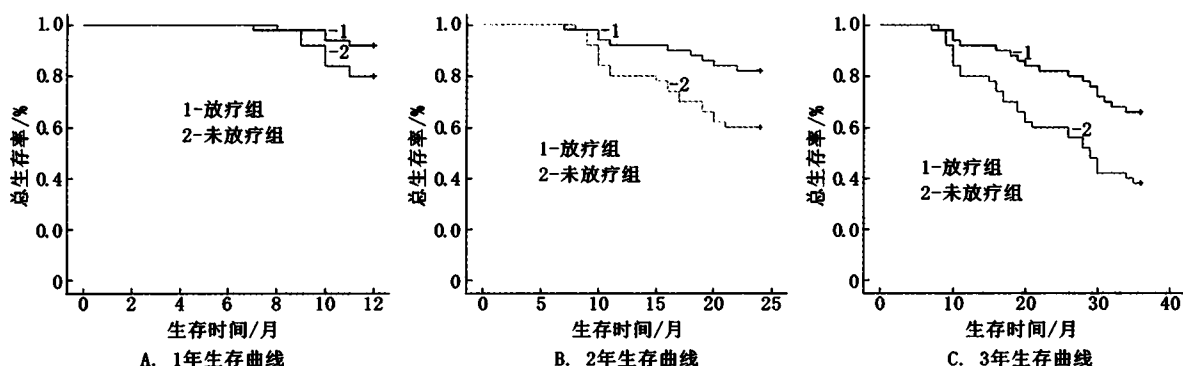


图1 2组患者1、2、3年生存曲线

2.3 2组患者远期生存质量比较

放疗组末期随访躯体领域、角色领域与情感

领域评分均显著性高于未放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者远期生存质量比较

项目	放疗组($n=33$)		未放疗组($n=19$)	
	治疗前	末期随访	治疗前	末期随访
躯体领域	77.52 ± 7.25	$70.41 \pm 6.70^{**}$	76.31 ± 7.36	$60.33 \pm 7.07^{*}$
角色领域	45.36 ± 9.75	$62.33 \pm 10.28^{**}$	46.01 ± 9.51	$53.38 \pm 10.55^{*}$
情感领域	63.20 ± 8.43	$82.30 \pm 10.19^{**}$	62.86 ± 8.24	$71.42 \pm 9.02^{*}$
认知领域	77.12 ± 15.36	75.36 ± 14.46	77.60 ± 13.37	73.25 ± 15.06
社会领域	52.20 ± 7.51	$67.33 \pm 9.45^{*}$	51.97 ± 7.89	$66.30 \pm 10.01^{*}$
疲倦	13.20 ± 4.01	$20.38 \pm 5.30^{*}$	13.21 ± 4.33	$18.20 \pm 4.10^{*}$
恶心与呕吐	5.22 ± 1.17	$10.33 \pm 4.35^{*}$	5.16 ± 1.20	$9.08 \pm 4.17^{*}$
疼痛	11.13 ± 4.06	$18.08 \pm 5.17^{*}$	11.22 ± 3.78	$20.20 \pm 5.45^{*}$
气促	10.23 ± 3.36	$15.24 \pm 3.80^{*}$	10.40 ± 3.41	$16.01 \pm 4.05^{*}$
失眠	13.34 ± 4.25	$27.25 \pm 7.06^{*}$	13.01 ± 4.85	$28.33 \pm 7.10^{*}$
食欲丧失	10.55 ± 3.56	$17.81 \pm 5.13^{*}$	10.60 ± 3.44	$16.40 \pm 5.05^{*}$
便秘	8.01 ± 1.17	$12.36 \pm 4.10^{*}$	8.13 ± 1.25	$11.70 \pm 3.88^{*}$
腹泻	10.32 ± 2.38	$14.20 \pm 3.41^{*}$	10.40 ± 2.41	$14.93 \pm 4.12^{*}$
经济困难	32.55 ± 10.83	33.72 ± 12.90	32.78 ± 11.04	33.95 ± 12.47

与治疗前比较, $*P < 0.05$; 与未放疗组比较, $\#P < 0.05$ 。

3 讨论

据最新流行病学资料显示,乳腺癌的发病率为($23.12 \sim 51.91$)/10万,位居女性恶性肿瘤首

位,并呈逐年上升趋势^[9-10]。乳腺癌细胞可随血液与淋巴系统散播至全身器官,形成远处转移,是导致患者复发及死亡的最主要原因,因此如何有效控制肿瘤转移成为临床关注热点^[11-12]。全身

静脉化疗是针对乳腺癌治疗最有效的治疗手段之一,临床常用方案包括 CMF、CAF、FEC、AC 与 AT 方案等^[13-14],无论是手术治疗之前或之后,都可达到良好的肿瘤控制效果,并有效缩小肿瘤,提高手术切除率。随着医疗技术的不断革新,放射治疗也逐渐进入人们视野,乳腺癌新辅助化疗后降期的患者放疗适应症并不明确,因此具有一定的研究价值^[15-16]。研究^[17-18]指出,乳腺癌根治术后放疗可显著降低中晚期患者复发率,提升生存率,尤其对于淋巴结转移数目4枚以上的患者应用效果更为显著,有一定的临床研究价值。

本研究结果显示,放疗组患者疾病控制率与总有效率均显著高于未放疗组;放疗组患者2、3年生存率显著高于未放疗组;末期随访躯体领域、角色领域与情感领域评分组间比较均显著性高于未放疗组;2组患者1年生存率无显著差异。可以看出,虽然放疗治疗未显著提升1年生存率,但在短期内可达良好的辅助效果,清理残留癌症病灶,并提升短期治疗效果,通过降低癌症复发率或转移率等形式改善远期预后,从而提升2、3年存活率,其3年平均生存时间可达 (31.22 ± 1.18) 月,在远期达到更好的预后效果,并改善存活患者的生存质量^[19-20]。综上所述,乳腺癌新辅助化疗后降期的患者改良根治术后放射治疗的疗效显著,可提高生存率,改善生存质量。但因本研究属于单中心研究,希望今后有更多的临床数据来进一步探讨术后放疗在乳腺癌患者治疗中的意义。

参考文献

- [1] 肖艳林,李贤斌,彭登荣,等.新辅助化疗联合保留乳头乳晕乳腺癌改良根治术对乳房重建美容效果及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2015,21(8):1116-1118,1122.
- [2] 庞涛,庞博文.新辅助化疗联合腔镜对85例乳腺癌改良根治术的影响观察[J].贵州医药,2017,42(7):735-737.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- [4] 吕夕东,郭榆江,潘瑶.新辅助化疗联合保乳术与改良根治术对早期乳腺癌疗效及生活质量的影响[J].河北医药,2016,45(23):3609-3611.
- [5] Goorts Briete, van Nijnatten Thiemo J A, de Munck Linda, et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast cancer research and treatment, 2017, 163(1): 83-91.
- [6] 王建逵.乳腺癌保乳术结合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2015,30(14):2286-2287.
- [7] 张忠林,吴洋,陈锐,等.乳腺癌改良根治术联合新辅助化疗对乳腺癌患者的应用价值[J].西部医学,2016,28(7):928-931.
- [8] Mitrofanova Irina, Zavyalova Marina, Telegina Nadezhda, et al. Tumor-associated macrophages in human breast cancer parenchyma negatively correlate with lymphatic metastasis after neoadjuvant chemotherapy[J]. Immunobiology, 2017, 222(1): 101-109.
- [9] 王建逵,杨庄青,汤琦.乳腺癌保乳术结合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J].昆明医科大学学报,2014,35(11):85-87.
- [10] 李靖,周勇,彭世军.腔镜辅助下乳腺癌保乳术结合新辅助化疗的临床疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(9):1100-1101.
- [11] 荣庆林,王淑莲,唐玉,等.临床T1~3N1M0期乳腺癌新辅助化疗和改良根治术后腋窝淋巴结病理阴性患者术后放疗的价值[J].中华肿瘤杂志,2017,39(6):445-452.
- [12] 荣庆林,王淑莲,唐玉,等.局部晚期乳腺癌新辅助化疗和改良根治术后放疗价值分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,31(8):884-891.
- [13] 孙达统,王琳,曾爱辉,等.新辅助化疗ET方案联合扩张皮瓣对局限性晚期乳腺癌根治术患者的影响[J].肿瘤药学,2017,7(4):470-474.
- [14] Díaz-Expósito R, Martí-Bonmati L, Burgués O, et al. Selective sentinel node biopsy after intratumour administration of radiotracer in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy in relation to the level of tumour response[J]. Revista española de medicina nuclear imagen molecular, 2016, 35(6): 358-364.
- [15] 罗勇,李崎,华特波.新辅助化疗联合乳腺癌改良根治术对乳腺癌患者免疫功能、基质金属蛋白酶及血管内皮生长因子的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(1):104-109.
- [16] 李翔,张强,张瑞山,等.新辅助化疗对乳腺癌改良根治术后即刻自体乳房重建结局影响[J].临床军医杂志,2015,43(12):1247-1249.
- [17] 席娟,郗远巍.新辅助化疗联合乳腺癌改良根治术对乳腺癌组织中分子标志物Survivin、HER-2、p53表达的影响及意义[J].临床和实验医学杂志,2016,15(12):1183-1186.
- [18] Raychaudhuri Mithu, Bronger Holger, Buchner Theresa, et al. MicroRNAs miR-7 and miR-340 predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Breast cancer research and treatment, 2017, 162(3): 511-521.
- [19] 刘未平,林锦琼,杜燕,等.多层纸芯片乳腺癌组织微阵列用于抗肿瘤药物测试[J].分析化学,2016,44(4):579-585.
- [20] 张明,朱绍玲,高飞,等.乳腺癌癌合血红蛋白表面增强拉曼光谱研究[J].红外与激光工程,2017,46(4):277-281.