

• 专 论 Special comment •

乳腺癌介入治疗指南的建议

许立超, 李文涛

【摘要】 动脉灌注化疗栓塞是治疗局部进展期乳腺癌的一种方法,主要目的是获得局部手术切除的机会和控制临床症状,该方法已应用于临床并获得了较好的治疗效果。本文根据国内外已发表的乳腺癌介入治疗相关文献,主要从乳腺癌血液供应、造影表现、介入治疗的术前准备、适应证、禁忌证、用药、并发症防治及治疗效果等方面进行归纳总结,为制订乳腺癌介入治疗的指南提供一些参考。

【关键词】 乳腺癌;介入治疗;动脉灌注化疗;技术指南

中图分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-06-0425-04

Suggestions about the guidelines for interventional therapy of breast cancer XU Li-chao, LI Wen-tao.

Department of Radiology, Affiliated Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LI Wen-tao, E-mail: liwentao98@126.com

【Abstract】 The purpose of intra-arterial perfusion chemotherapy for locally advanced and recurrent breast cancer is to gain the chance of operative excision and to control the clinical symptoms. Intra-arterial perfusion chemotherapy has been widely employed in clinical practice and has already achieved satisfactory therapeutic results. Based on the medical documents concerning the interventional therapy of breast cancer, which have been published both at home and abroad, the authors attempt to make some suggestions in order to standardize the clinical application of this interventional technique. This paper will focus on the blood supply and imaging findings of the breast cancer, as well as on the preoperative preparation, indications and contraindications, medication, complications and therapeutic efficacy of intra-arterial perfusion chemotherapy. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 425-428)

【Key words】 breast cancer; interventional therapy; intra-arterial perfusion chemotherapy; technical guideline

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来,在我国尤其是上海、北京等发达地区已成为危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一。乳腺癌的病因尚不十分清楚,发病机制比较复杂,影响乳腺癌发病的因素也很多。乳腺癌患者中约 15%有乳腺癌阳性家族史,因此认为乳腺癌与遗传有较大相关性,已发现的相关基因有 *BRCA1*、*HER-2*、*PRAD1* 等。流行病学研究表明与非家族性乳腺癌有关的危险因素主要有雌激素的长期刺激,如初潮年龄早,绝经年龄晚,月经周期短,无哺乳史等。

早期乳腺癌治疗以手术切除辅以放化疗、内分泌治疗为主,而晚期(Ⅲ期或Ⅳ期)乳腺癌则以化疗、放疗、内分泌等综合治疗为主,旨在使肿瘤降期,获

得手术切除机会或者控制局部病灶,提高患者生活质量和延长生存期。乳腺癌是对化疗敏感的实体瘤之一,符合动脉灌注化疗 3 个基本要素:①肿瘤有明确的供血动脉;②肿瘤为血管丰富型;③肿瘤细胞对药物敏感。动脉内给药可以提高局部药物浓度,同样的药物和剂量,动脉内灌注化疗与全身化疗相比,具有较高的应答率和较低的不良反应率。

20 世纪 60 年代,Byron 等将腋动脉外科切开置管行晚期乳腺癌局部化疗,取得了一定疗效。这是乳腺癌的介入治疗雏形,然而这种方法不仅痛苦大,而且创伤大、并发症多。随后,外科出现了尺动脉插管法,主要是局麻下在患侧前臂远端做纵行切口,暴露尺动脉,切开并插入内径约 2 mm 的塑料软管至腋动脉,此过程中不断注入亚甲蓝溶液观察,当乳腺肿瘤及腋窝染色后固定并保留导管,导管用肝素冲管保持通畅,然后注射化疗药物,结束后拔

作者单位:200032 上海 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科,复旦大学上海医学院肿瘤学系

通信作者:李文涛 E-mail:liwentao98@126.com

除导管,局部加压包扎,此方法虽然创伤较外科切开小,也取得了较好的局部控制效果,但存在患肢疼痛、手指麻木感、患肢前臂肌肉轻度萎缩、患肢功能障碍等较为严重的并发症。

随着介入放射学技术应用的日趋成熟,临床开始采用经皮穿刺股动脉,插管至锁骨下动脉或肿瘤供血动脉,进行局部灌注化疗药物及栓塞,临床实践显示这种方法较尺动脉途径并发症显著降低,可重复操作性强,导管定位准确,临床效果好。

1 适应证和禁忌证

1.1 动脉内灌注化疗主要适合于:①局部晚期乳腺癌治疗或术前辅助降期治疗;②局部复发的乳腺癌治疗;③不能承受大剂量全身静脉化疗或局部病灶放疗无效的患者。

1.2 严重凝血机制障碍,对比剂过敏,严重心、肾、肝等功能障碍,全身衰竭等为禁忌证。

2 方法

2.1 术前准备

2.1.1 了解患者一般状况,血压、脉搏等生命体征,完善血、尿、粪三大常规,肝肾功能,电解质,凝血功能检查,行胸部 X 线片、腹部超声、心电图等常规检查,排除心、肺、肝、肾等脏器器质性病变,了解有无糖尿病、高血压等病史,如有应先采取相应措施。并作对比剂过敏试验。

2.1.2 术前与家属、患者谈话,内容包括患者病情,手术目的和方式,治疗原理,术中、术后注意事项及可能出现的并发症,治疗费用等;签署手术治疗知情同意书、昂贵治疗费用告知书、化疗知情同意书。

2.1.3 术前 4 h 禁食。并按常规术前肌肉注射地西泮 10 mg。

2.1.4 手术室应具备各种抢救药物、心电监护、氧气、吸引器、呼吸辅助装置等急救设备。

2.2 操作程序

以 Seldinger 方法经皮穿刺股动脉,采用 Cobra 导管或猎人头导管插管至病变侧锁骨下动脉,先行锁骨下动脉造影,明确肿瘤供血动脉,然后超选择插管至肿瘤供血动脉。必要时可采用植入动脉药盒或埋入化疗泵的方法进行长期多次动脉给药,具有简便、安全,感染的机会小,可长期使用等优点。

2.2.1 乳腺癌血供 乳腺癌血供丰富多变。根据 DSA 造影,乳腺癌供血动脉可有胸外侧动脉、胸廓内动脉、肩胛下动脉、胸肩峰动脉、肋间动脉等,各

动脉分支间有丰富的侧支吻合。其中以胸外侧动脉、胸廓内动脉最为常见,胸外侧动脉及其分支较粗,分布到乳腺的路程短,乳腺癌时易增粗、扭曲,尤其是腋窝淋巴结肿大者。造影显示供血动脉分支明显增粗扭曲,乳腺肿块及淋巴结染色明显。在进行动脉灌注化疗前应造影明确肿瘤的供血动脉,以进一步超选,对于病变范围较广的,可不予超选而大范围灌注化疗药物。

2.2.2 造影表现 乳腺癌造影表现主要是在癌灶部位见到不规则的血管染色团,边缘模糊,呈不均匀改变,并延续至静脉期;病灶内及周边有血管走行紊乱,扭曲,并略增粗,血管粗细不均,终末细小动脉增多,呈网状;实质期内有团块状对比剂浓聚,中心呈低密度的不均匀改变,并沿续至静脉期,有的可呈“血管湖”状,病灶边缘多与周围组织无明确边界;有时可见同侧腋下淋巴结的血管染色团,表现与原发灶相似,但边缘较清晰,染色密度比原发灶染色团均匀。

2.2.3 药物灌注与栓塞

2.2.3.1 药物选择:乳腺癌动脉灌注化疗可选用的化疗药物有蒽环类药物、紫杉类药物、长春碱类药物、铂类药物、烷化剂和抗代谢药物。目前动脉内用药剂量尚无相关的药代动力学及毒理学标准,用量主要参考全身静脉用量,一般相当于单个疗程全身静脉给药量的 70% ~ 80%。常用的药物有 5-Fu、表柔比星、丝裂霉素、顺铂、泰素、吡柔比星、盐酸米托蒽醌、阿霉素、环磷酰胺等。

2.2.3.2 灌注方法:插管至肿瘤供血动脉造影确认后,将每种化疗药物稀释至 100 ml 左右,分别缓慢推注,推注过程中注意和患者沟通,了解有无头痛、皮肤疼痛等不适。对于肿瘤供血动脉超选插管困难或者病变广泛的病例,可将导管超越椎动脉开口,置于锁骨下动脉,然后将加压袖带束于患侧上臂靠近肩关节处加压,压力以完全阻断肱动脉的血压为标准,这样暂时阻断肱动脉血流后灌注,可使化疗药物充分进入肿瘤供血动脉,增加肿瘤及腋窝局部药物浓度,提高疗效,又可减少化疗药物对远端肢体的刺激。

在确保不会异位栓塞的情况下,可以采用碘油、微粒、明胶海绵等栓塞剂对肿瘤供血动脉进行栓塞,提高疗效。

2.3 术后处理

术后穿刺点加压包扎,平卧 24 h;予以抗生素预防感染、水化、保肝、抑酸、止吐等对症处理,如应

用顺铂等肾脏毒性较大的药物需给予 2 000 ml 以上的水化量。监测患者血压、脉搏、呼吸等生命体征;观察穿刺肢体远端皮肤颜色、温度及足背动脉搏动情况。

2.4 注意事项及并发症防治

乳腺癌介入化疗产生的并发症主要与对比剂、穿刺、插管损伤、灌注化疗药物、栓塞等有关。

2.4.1 即使术前碘过敏试验阴性,仍可能有少部分患者在大量注入对比剂后出现不同程度的过敏反应,可于术中常规静脉给予地塞米松 10 mg。

2.4.2 动脉穿刺可引起局部出血、血肿、感染、血管内膜损伤、假性动脉瘤等并发症。预防措施主要是避免反复穿刺股动脉,充分压迫止血、制动。

2.4.3 锁骨下动脉插管过程中动作要轻柔,避免反复刺激颈内动脉、椎动脉等血管,防止血管痉挛、斑块脱落等导致神经系统症状。

2.4.4 灌注化疗药物过程中,尤其是快速、大剂量、高浓度化疗药物灌注可引起化学灼伤所致的炎性反应性疼痛,导致患侧上肢、肩背部疼痛以及皮肤损伤、发红、出水泡,诱发溃疡、坏死等,预防措施主要是避免导管误入正常皮肤血管,缓慢灌注化疗药物,灌注过程中与患者实时沟通,了解患者有无不适。

2.4.5 化疗药物不良反应,主要表现为骨髓抑制和对胃肠道的刺激作用而导致的血细胞减少和恶心、呕吐等不适,毒性反应多在Ⅱ度以内,可不予处理或对症处理即可。

2.4.6 栓塞可引起疼痛、发热等栓塞综合征表现。必要时给予止痛、退热等对症处理,栓塞过程中栓塞剂如反流至正常血管,尤其是椎动脉、颈内动脉、上肢动脉远端可引起异位栓塞,甚至导致严重症状,因此栓塞过程中不可用力推注栓塞剂,应密切监视严格杜绝栓塞剂反流发生。

3 疗效及其评价

乳腺癌介入治疗主要用于晚期局部进展期乳腺癌的术前治疗,优点主要有:①减轻肿瘤负荷和组织反应性水肿,使肿瘤缩小;降低临床分期,提高手术切除率并降低复发率。②控制术前存在的局部微小癌及亚临床灶,抑制手术引发的肿瘤增殖刺激,并对微小病灶有一定的杀伤作用。③动脉用药容易使肿瘤局部达到有效药物浓度,控制医源性转移。对于无法手术、复发型乳腺癌则提供一种控制肿瘤减轻临床症状的方法。临床乳腺肿块测量以

触诊用卡尺测出的数据计算,同时参考 B 超和乳腺钼靶检查结果。

3.1 乳腺癌介入治疗疗效

3.1.1 晚期乳腺癌动脉灌注化疗近期疗效 文献报道在晚期乳腺癌接受动脉灌注化疗后的 1 至 4 周内,可获得 60% ~ 100% 的有效率,观察到如肿块和腋窝淋巴结缩小、变软,活动度增大,皮肤色泽变淡等变化,临床症状缓解主要表现为疼痛缓解,止痛药停用或减量,皮肤表面溃疡修复,渗血停止,渗液明显减少,局部肿大淋巴结明显缩小或消失。日本一项随机对照试验评估动脉灌注化疗和全身化疗治疗 41 例局部晚期乳腺癌患者效果,结果显示动脉灌注化疗肿瘤反应率为 63.2%, 优于全身静脉化疗的 40.9%, 动脉灌注化疗治疗的患者白细胞减少以及胃肠道反应发生率低。动脉灌注化疗还可联合栓塞剂(明胶海绵、碘油、微粒等)治疗乳腺癌,效果优于单纯灌注化疗。因此,晚期乳腺癌介入治疗局部肿瘤反应和控制率是显著的,对于不能手术切除的病例,动脉内灌注化疗可以很好的控制局部症状并可能会获得手术切除的机会,提高局部控制率和手术切除率。

与同期未作介入治疗者相比,乳腺癌术前介入治疗可缩短手术时间和减少术中出血,介入治疗对伤口愈合没有明显影响,不增加手术并发症,不良反应比全身化疗轻,可明显减轻临床症状,改善生活质量,特别是对机体白细胞和血小板抑制的影响小,不影响后续手术和放、化疗等治疗,是根治术前动脉化疗栓塞治疗乳腺癌的优势。

3.1.2 晚期乳腺癌动脉灌注化疗远期效果 晚期乳腺癌术前行动脉灌注化疗疗效明显提高,患者复发时间明显延长,长期生存效果优于未行动脉化疗者。文献报道对于年龄超过 75 岁无法手术的局部进展期乳腺癌患者,单纯接受多次动脉灌注化疗,结果显示临床毒性反应轻,观察到 80% 的应答率,治疗不影响患者日常生活,耐受性良好,平均生存期为 33.5 个月。

3.1.3 复发型晚期乳腺癌介入治疗效果 复发型的晚期局部乳腺癌指先前接受过手术、放疗、全身化疗治疗后局部复发的乳腺癌,此类患者再次手术、放疗或全身化疗效果较差或难度较大,对此类患者采取介入治疗的方法,亦可取得一定疗效。有研究显示此类患者对动脉灌注化疗反应率为 25% ~ 77%,主要表现为不同程度的疼痛缓解,皮肤表面溃疡修复,渗血、渗液减少;合并上肢水肿者,肿胀

消失,局部肿大淋巴结明显缩小或消失等。对于局部进展期乳腺癌患者,经过 1、2 次动脉灌注化疗后可出现肿瘤缩小;而对于复发的局部进展期乳腺癌,则需更多次动脉灌注化疗才会有效果。因此,对于局部复发的乳腺癌患者,动脉灌注化疗是一种可供选择的有效、可耐受的治疗方法。

3.2 乳腺癌介入治疗后肿瘤病理变化

动脉灌注化疗栓塞通过局部高浓度给药、栓塞肿瘤供血动脉达到使肿瘤坏死的目的。介入治疗后的大体标本可见肿块与周围组织分界较清楚,切面呈灰白色,可见点状坏死。光镜下发现癌细胞有不同程度的坏死,并被大量的纤维结缔组织所代替,残存的癌细胞明显变性,间质有少量的淋巴细胞和浆细胞浸润,癌细胞有不同程度的细胞核固缩、碎裂,细胞质凝固、坏死,细胞间质轻、中度水肿,轻、中度纤维组织增生;所有癌灶均有炎性细胞浸润,且炎症反应呈中、重度变化。血管内膜增厚与血管炎普遍存在,以轻、中度变化为主,部分可见癌灶血栓形成。部分病理切片未找到癌细胞,仅见其细胞形态。术前未行介入治疗的肿瘤则无上述变化。

术前区域性动脉灌注化疗能诱导肿瘤细胞凋亡,并可影响乳腺癌细胞凋亡相关基因的表达,术前动脉灌注化疗可能通过影响 *bcl-2*、*bax* 基因表达,促进细胞凋亡,抑制细胞增殖。

〔参考文献〕

- [1] 华积德,郑成竹,方国恩. 临床普通外科学诊断与治疗要领[M]. 北京:人民军医出版社,2003.
- [2] 张婧娴,孟祥文. 介入放射学治疗乳腺癌的临床应用与展望[J]. 实用医学影像杂志,2005,1: 55 - 57.
- [3] 甘长清,苏新良,杨光伦,等. 84 例乳腺癌介入化疗途径的探讨[J]. 重庆医学,2005,12: 1781 - 1784.
- [4] 张婧娴,刘玉娥,赵宏光,等. 中晚期乳腺癌术前介入治疗的临床应用[J]. 实用医学影像杂志,2004,1: 49 - 51.
- [5] 林建勋,胡伟琦,钱融冰,等. 动脉插管介入注射联合用药治疗晚期乳腺癌疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2006,3: 236 - 238.
- [6] 黄伟,陈君坤,曹建民,等. 对乳腺癌患者动脉灌注化疗的探讨[J]. 江苏医药,1996,2: 81 - 82.
- [7] 周毅,吴沛宏,黄金华,等. 术前动脉灌注化疗治疗乳腺癌的临床研究[J]. 中华实验外科杂志,2004,21,5: 625 - 626.
- [8] 甘长清,苏新良,杨光伦,等. 经股动脉介入治疗中晚期乳腺癌近期疗效观察[J]. 重庆医科大学学报,2005,30,2: 310 - 317.
- [9] Cantore M, Fiorentini G, Cavazzini G, et al. Four years experience of primary intra-arterial chemotherapy (PIAC) for locally advanced and recurrent breast cancer[J]. Minerva Chir, 1997, 52: 1077 - 1082.
- [10] Fiorentini G, Tsetis D, Bernardeschi P, et al. First-line intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer[J]. Anticancer Res, 2003, 23: 4339 - 4345.
- [11] 黄士勇,杜玉清,周为中. III 期乳腺癌术前介入化疗栓塞的临床观察[J]. 浙江临床医学,2008,12: 1544 - 1546.
- [12] 邹利光,戚跃勇,陈昱,等. 中晚期乳腺癌不同方法介入治疗的疗效分析[J]. 重庆医学,2004,33,7: 1023 - 1025.
- [13] Takatsuka Y, Kawahara T, Yayoi E, et al. A comparative study of intra-arterial infusion chemotherapy and systemic chemotherapy in the treatment of locally advanced breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1991, 18: 1740 - 1743.
- [14] Takatsuka Y, Yayoi E, Kobayashi T, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced breast cancer: a prospective randomized study. Osaka Breast Cancer Study Group [J]. Jpn J Clin Oncol, 1994, 24: 20 - 25.
- [15] 覃天,李万浪,吴永晓,等. 中晚期乳腺癌术前介入化疗的临床观察[J]. 广西医科大学报,2003,20: 517 - 518.
- [16] 黄昌明,张祥福,卢辉山,等. III 期乳腺癌术前尺动脉插管灌注化疗的远期疗效[J]. 中华外科杂志,2000,38: 412 - 414.
- [17] Bilbao JI, Rebollo J, Longo JM, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in inflammatory carcinoma of the breast [J]. Br J Radiol, 1992, 65: 248 - 251.
- [18] Pacetti P, Mambrini A, Paolucci R, et al. Intra-arterial chemotherapy: a safe treatment for elderly patients with locally advanced breast cancer[J]. In Vivo, 2006, 20: 761 - 764.
- [19] 汪志良,范晔,曹军,等. 晚期及术后复发乳腺癌的介入治疗[J]. 介入放射学杂志,2004,13: 147 - 149.
- [20] Krämer S, Görich J, Hasan I, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy in therapy-refractory lymph node recurrences of breast carcinoma[J]. Rofo, 1996, 164: 422 - 426.
- [21] Cantore M, Fiorentini G, Cavazzini G, et al. Four years experience of primary intra-arterial chemotherapy (PIAC) for locally advanced and recurrent breast cancer[J]. Minerva Chir, 1997, 52: 1077 - 1082.
- [22] Görich J, Hasan I, Majdali R, et al. Previously treated, locally recurrent breast cancer: treatment with superselective intraarterial chemotherapy[J]. Radiology, 1995, 197: 199 - 203.
- [23] 何建苗,蒲永东,马小军,等. 术前区域性动脉灌注化疗对晚期乳腺癌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 解放军医学杂志,2007,32: 153 - 155.
- [24] 黄伟,曹建民,李成郎,等. 乳腺癌术前辅助动脉灌注化疗的血管影像学 and 病理学研究[J]. 介入放射学杂志,2001,10: 277 - 279.

(收稿日期:2010-03-29)