

·临床研究 Clinical research·

局部晚期乳腺癌术前介入治疗与全身化疗的对比研究

张婧娴, 刘玉娥, 唐文恒

【摘要】 目的 对比研究晚期乳腺癌术前局部介入治疗与全身化疗的效果。**方法** 确定Ⅱb、Ⅲa、Ⅲb乳腺癌患者72例,随机分为两组,术前采用介入治疗方法者34例,全身化疗方法者38例。化疗药物均为表阿霉素、环磷酰胺、5-FU。每一疗程剂量分别为:表阿霉素40 mg/m²,环磷酰胺400 mg/m²,5-FU 500 mg/m²。局部灌注和全身化疗后再行乳腺癌根治手术。观察两组疗效及不良反应。**结果** 介入治疗组共进行35次治疗,其中1例行2次治疗,其余均为1次,共灌注血管70支,胸廓内动脉和胸廓外动脉各35支。全身化疗组进行1~4个疗程,其中3例仅化疗1个疗程,2例化疗4个疗程,其余均为3个疗程。化疗2周后,介入治疗组与全身化疗组数据比较,肿瘤及淋巴结明显缩小,而术前两组数据比较无明显变化。介入治疗组化疗药物所致的不良反应明显低于全身化疗组。介入治疗组与根治术平均间隔时间(16.1 ± 5.6)d,全身化疗组平均间隔时间(55.2 ± 13.7)d,介入治疗组明显较短。**结论** ①晚期乳腺癌术前局部辅助化疗对肿瘤根治有显著效果。②经动脉新辅助化疗肿瘤及其淋巴结缩小快,与手术间隔时间短,全身不良反应轻,为手术提供了有利条件。

【关键词】 乳腺癌,晚期;介入治疗,术前;化疗,全身性

中图分类号:R737.9 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2013)-07-0587-04

Preoperative interventional regional chemotherapy versus systemic chemotherapy for advanced breast cancers: a comparison study ZHANG Jing-xian, LIU Yu-e, TANG Wen-heng. Department of Interventional Radiology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi Province 030012, China

Corresponding author: ZHANG Jing-xian

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effect of preoperative interventional regional chemotherapy with systemic chemotherapy in treating advanced breast cancers. **Methods** A total of 72 patients with confirmed Ⅱb, Ⅲa or Ⅲb breast cancer were enrolled in this study. The patients were randomly divided into intervention group ($n = 34$) and systemic chemotherapy group ($n = 38$). Chemotherapeutic agents included epirubicin, cyclophosphamide and 5-FU. The drug dosage for each therapeutic course was epirubicin 40 mg/m², cyclophosphamide 400 mg/m² and 5-FU 500 mg/m². Regional chemotherapy and systemic chemotherapy were performed in intervention group and systemic chemotherapy group respectively, after the chemotherapy radical mastectomy was carried out in all patients. The clinical results and adverse effects were compared between the two groups. **Results** A total of 35 times of interventional chemotherapy were carried out in intervention group. Of the 34 patients in intervention group, interventional perfusion was employed twice in one patient and was performed only once in the remaining 33 patients. The tumor-feeding arteries used for chemotherapy perfusion were 70 vessels in total, which included internal thoracic artery ($n = 35$) and external thoracic artery ($n = 35$). One to four therapeutic courses were carried out for each patient in systemic chemotherapy group. Of the 38 patients in systemic chemotherapy group, single treatment course was employed in 3, two treatment courses in 33 and four treatment courses in 2. Two weeks after the chemotherapy, the tumor and the lymph nodes were reduced in size more prominent in intervention group than in systemic chemotherapy group, although before chemotherapy no obvious difference in the tumor and lymph node size existed between the two groups. The incidence of chemotherapy-related untoward reactions in intervention group was markedly lower than that in systemic chemotherapy group. The mean interval between

chemotherapy and radical operation in the intervention group and systemic chemotherapy group was (16.1 ± 5.6) days and (55.2 ± 13.7) days respectively. The

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.07.015

作者单位: 030012 太原 山西省人民医院介入科
通信作者: 张婧娴

mean interval of intervention group was significantly shorter than that of systemic chemotherapy group.

Conclusion (1) Preoperative supplementary chemotherapy is very helpful for the performance of radical mastectomy in patients with advanced breast cancer. (2) Preoperative percutaneous regional chemotherapy via tumor - feeding arteries can distinctly reduce the size of lymph nodes and shorten the interval between chemotherapy treatment and operation, besides, it carries lower incidence of bad effects as well. Therefore, this therapy can ensure that the patient will be in good condition for a radical surgery, the tumor can be removed as quickly as possible, and the possible metastasis incidence will be reduced. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 587-590)

【Key words】 breast cancer, advanced; interventional therapy, preoperative; chemotherapy, systemic

乳腺癌是常见的肿瘤,98%发生在女性,发病率逐年上升且现年轻化,已成为威胁女性生命的严重疾病^[1]。乳腺癌的治疗以手术切除为主。局部晚期乳腺癌即肿瘤仅局限于乳腺区域,无远处转移证据的乳腺癌。局部晚期乳腺癌由于肿瘤较大,侵犯周围组织,一期行乳腺癌根治术基本没有可能,通常先进行新辅助化疗,以缩小肿瘤,降低分期,然后行乳腺癌根治术,可提高治疗效果,杀灭亚临床转移,减少复发。本课题对比我院近年局部晚期乳腺癌术前分别用不同方法进行新辅助化疗的病例,从而为临床治疗提供依据,进一步提高晚期非转移性乳腺癌的疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

根据国际抗癌协会 1999 年颁布的乳腺癌 TNM 分期标准,确定 II b、III a、III b 期乳腺癌患者为研究对象。选取经全面检查确诊为晚期非转移性乳腺癌拟行手术治疗的患者,符合纳入标准者 72 例,全部为女性,年龄 28 ~ 81 岁,平均(49 ± 10)岁,原发肿瘤位于左乳 40 例,右乳 32 例;按象限划分:内上象限 27 例,外上象限 42 例,肿块位于乳晕后 3 例。按病理类型分:浸润性导管癌 59 例,其他 13 例。

1.2 方法

1.2.1 病例分组 将所选病例随机分为两组,一组采用术前介入治疗的方法作为新辅助化疗(34 例),另一组则采用全身化疗的方法。介入治疗组中 II 期 5 例,III 期 29 例;全身化疗组(38 例)中 II 期 12 例,III 期 28 例。两组一般资料比较见表 1。

1.2.2 化疗药物 表阿霉素、环磷酰胺、5-FU。每一疗程剂量:表阿霉素 40 mg/m², 环磷酰胺 400 mg/m², 5-FU 500 mg/m²。

1.2.3 化疗方法 介入治疗组采用 Seldinger 方法,经皮穿刺股动脉,送入 5 F Cobra 导管或 5 F 单弯

表 1 两组治疗前各项数据比较

参数	介入治疗组 (n = 34)	全身化疗组 (n = 38)	t/χ ² 值	P 值
平均年龄/岁	50 ± 12	49 ± 9	0.62	> 0.05
原发灶(两最大垂直直径乘积 cm ²)	59.75 ± 51.29	76.26 ± 64.29	0.29	> 0.05
淋巴结(两最大垂直直径乘积 cm ²)	5.29 ± 2.58	5.99 ± 2.91	1.07	
侵犯周围组织/例	33	35	0.84	> 0.05

椎动脉导管至肿瘤供血动脉,血管迂曲者采用微导管技术。将化疗药物分别溶于 50 ml 生理盐水,经导管缓慢注入。术毕,拔除导管,穿刺局部加压包扎。下次化疗时间根据肿瘤反应程度决定,每疗程间隔 1 个月。全身化疗组:同样药物,同样剂量,一次经静脉滴注,间隔 3 周后,进行下一疗程治疗,一般 2 ~ 4 个疗程。

1.2.4 观察指标 ① 化疗前、化疗后 2 周、手术前肿块大小变化(肿块直径变化依据超声测量值,肿块 2 个最大垂直直径乘积);② 周围组织侵犯程度变化;③ 化疗与手术间隔时间;④ 化疗药物的不良反应:胃肠道反应(有/无)、脱发(有/无)、骨髓抑制(白细胞数低于 4.0 × 10⁹/L 例数);⑤ 手术后病理切片中癌组织坏死情况。

1.3 数据处理

计量资料以均数 ± 标准差表示,并进行 t 检验,计数资料行 χ² 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

介入治疗组共进行 35 次治疗,其中 1 例行 2 次治疗,其余均为 1 次,共灌注血管 70 支,胸廓内动脉及胸廓外动脉各 35 支。

全身化疗组进行 3 ~ 4 个疗程的治疗,其中 3 例只化疗 1 个疗程,2 例化疗 4 个疗程,其余均为 3 个疗程。平均化疗药物总量:表阿霉素 120 mg/m²、环磷酰胺 1 200 mg/m², 5-FU 1 500 mg/m²。

行化疗 2 周后,介入治疗组与全身化疗组数据比较,33 例肿瘤及淋巴结明显缩小,局部浸润程度明显减轻,行乳腺癌根治术;而全身化疗组仅有轻微变化,达不到根治手术的标准,两组数据比较有明显差异(表 2)。全身化疗组经 3~4 个疗程的化疗,肿块、淋巴结及局部浸润征象明显改善,行乳腺癌根治术,术前两组数据比较无明显差异(表 3)。介入治疗组化疗药物所致的不良反应明显低于全身化疗组(表 4)。介入治疗组与根治术平均间隔时间(16.1 ± 5.6)d,全身化疗组平均间隔时间(55.2 ± 13.7)d,前者明显短于后者。表 1~4。

表 2 化疗 2 周后肿瘤变化(介入治疗组术前)

参数	介入治疗组 (n = 34)	全身化疗组 (n = 38)	t/ χ^2 值	P 值
原发灶(两最大垂直直径乘积/cm ²)	20.92 ± 15.20	49.79 ± 26.66	5.56	< 0.05
淋巴结(两最大垂直直径乘积/cm ²)	2.02 ± 0.81	5.02 ± 2.12	7.76	< 0.05
侵犯周围组织/例	5	31	32.10	< 0.05

表 3 手术前肿瘤数据

参数	介入治疗组 (n = 34)	全身化疗组 (n = 38)	t/ χ^2 值	P 值
原发灶(两最大垂直直径乘积/cm ²)	20.92 ± 15.20	18.58 ± 12.70	0.71	> 0.05
淋巴结(两最大垂直直径乘积/cm ²)	2.02 ± 0.81	2.39 ± 1.21	1.51	> 0.05
侵犯周围组织/例	5	6	0.02	> 0.05

表 4 化疗药物的不良反应

参数	介入治疗组 (n = 34)	全身化疗组 (n = 38)	χ^2 值	P 值
白细胞数 $4 \times 10^9/L$ 以下例数	7	25	14.85	< 0.05
胃肠道症状(例)	10	29	15.90	< 0.05
脱发(例)	2	9	4.38	< 0.05

3 讨论

乳房的动脉供血主要有:① 胸廓内动脉乳房内侧支:为 1~4 肋间穿支,经胸大肌供应乳房内侧血液;② 胸外侧动脉:供应乳房外侧营养,又称外乳动脉,该动脉有时是供给乳头的唯一动脉;③ 肋间动脉:分别由第三与第五肋间动脉的前支穿出,与胸廓内动脉乳房内侧支和胸外侧动脉分支吻合,供给乳房下部血液;④ 肩胛下动脉:是腋动脉的最大分支,它不供血乳房,主要供血腋窝,对转移淋巴结有供血。介入治疗时靶血管的选择至关重要。以往的观点认为乳腺癌的血供主要为胸廓内动脉,因而建议,导管主要置于胸廓内动脉,其次为锁骨下动脉^[2-3]。近年来,通过大量的临床病例造影发现,胸廓外动脉对肿瘤的供血远比胸廓内动脉要多,约占

50%,且认为是多支供血病变^[4-5]。本组病例造影显示胸廓外动脉供血占 80%,高于文献报道的平均值,分析其原因可能为:① 解剖因素:胸廓内动脉细长,沿途分支多,到达乳房已属 3 级分支,管径只有 2~3.3 mm,行程达 25~33 cm;而胸廓外动脉和肩胛下动脉从腋动脉分出后呈大的主干供应乳房,路径短,管径粗,血流量较大。② 本组病例肿块位于外侧象限者居多,大约是内侧象限的 2 倍。

介入治疗是一种兼有局部灌注化疗优点的全身化疗,药物经供血动脉首先注入病变区域,不受靶器官血流分布的影响^[6],药物直接接触肿瘤细胞,肿瘤细胞的药物浓度明显高于周围组织,而且作用时间长,两者呈正相关。术前肿瘤滋养动脉内给药,可以增强局部化疗效果,而全身血药浓度与静脉内给药相同不影响伴随的全身化疗效果^[7]。

乳腺癌是适合动脉灌注化疗的肿瘤之一^[4]。它具备了动脉灌注化疗的基本要素:肿瘤有明确的供血动脉;肿瘤为血管丰富型;肿瘤细胞对药物敏感。国内文献报道中晚期乳腺癌术前采用介入化疗,有效率达到 89.29%,总缓解率达(CR + PR)85%,在病理上可见肿瘤细胞萎缩退化或完全坏死,有部分病例已找不到肿瘤细胞^[8-9]。Shimamoto 等^[10]研究发现,对于局部晚期乳腺癌患者锁骨下动脉灌注化疗局部控制率是 77.3%,生存质量明显改善,高于平均水平。Miura 等^[11]研究也显示灌注组较非灌注组对治疗反应更好。本组病例观察显示:有的病例行介入治疗次日肿块即开始变软,2 周后原发灶及淋巴结即缩小 50%以上,与胸壁及皮肤的粘连程度明显减轻甚至消失,肿瘤分期降低;手术切除标本显示癌细胞坏死、退变明显,与全身化疗 3~4 个疗程者结果相似。本组病例观察:介入治疗与全身化疗相比最明显的优势在于化疗到乳腺癌根治术的时间不超过 20 d,比全身化疗的时间缩短了 1/3。其次,如果介入治疗无效,也不会延误病情,赢得尽早根治的机会。文献报道,近来用紫杉醇联合吡柔比星经动脉化疗效果优于传统方案^[5,12]。本组应用传统 CMF 方案,仍然取得较好疗效。

全身化疗,药物经外周静脉先进入血液,当药物经血液循环到达靶器官时已有相当数量的药与血浆蛋白结合,而使具有生物活性的游离药物量减少,从而药效降低^[6]。另外,药物的治疗作用还受靶器官血流分布量的影响,血流分布量大的器官,药物灌注较多,疗效较好^[6]。柳金彬^[13]报道乳腺癌全身化疗有效率为 30%~80%(多数在 60%以下),肿瘤

仅缩小 1 ~ 1.5 cm, 很少超过 2 cm。本组病例显示: 全身化疗达到 3 ~ 4 个疗程者, 肿瘤缩小大于 50% 以上, 与介入治疗组相比无明显差异, 术后病理可见癌细胞退变、坏死。而术前仅化疗 1 个疗程者, 原发灶及淋巴结缩小不明显, 对周围组织侵犯程度无明显改善, 很难达到降低分期的作用。所以, 全身化疗一般要求达到 3 ~ 4 个疗程。但化疗与手术间隔时间明显延长, 平均 60 d 左右, 最长达到 3 个月。目前有人担心如果术前全身化疗无效的话, 则可能延误手术时机^[14]。

化疗所致的不良反应, 介入治疗与全身化疗相同, 主要表现为胃肠道症状: 恶心、呕吐; 骨髓抑制: 白细胞、血小板降低。药代动力学研究认为^[6]: 药物的不良反应主要是由外周血浆的最大药物浓度和血浆药物浓度-时间曲线下面积决定, 其值过高将增加药物不良反应发生的机会, 过低则影响疗效。本组病例显示介入治疗与全身化疗相比, 化疗药物的不良反应明显降低。文献报道动脉灌注化疗与静脉化疗相比局部药物浓度高, 作用增强, 化疗反应轻, 时间短, 疗程之间患者恢复身体的时间长^[15]。本组病例也充分证明了此观点。另外, 乳腺癌供血动脉的位置靠近供应脑部的大血管, 反复操作, 可能导致椎动脉、脑动脉的损伤, 甚至栓塞^[16]。我们认为, 只要操作轻柔, 多用肝素盐水冲洗导管, 此并发症可完全避免。本组病例无此并发症发生。

[参 考 文 献]

- [1] 许立超, 李文涛. 乳腺癌介入治疗指南的建议[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 425 - 428.
- [2] Kitagawa K, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer (stage III b) for down-staging and increase of resectability[J]. Eur J Radiol, 2002, 43: 31 - 36.
- [3] Pacetti P, Mambrini A, Paolucci R, et al. Intra - arterial chemotherapy: a safe treatment for elderly patients with locally advance breast cancer[J]. In Vivo, 2006, 20: 761 - 764.
- [4] 刘光元, 曹建民, 陈自谦. 肿瘤血管介入治疗 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 94 - 97.
- [5] 周 韬, 庄亚强, 谭舒婷, 等. 数字减影血管造影下超选择化疗性栓塞治疗局部晚期乳腺癌的疗效 [J]. 广东医学, 2012, 33: 1993 - 1995.
- [6] 单 鸿, 罗鹏飞, 李彦豪. 临床介入诊疗学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 1997: 48 - 49.
- [7] 范顺武, 杨迪生, 陶惠民, 等. 骨肉瘤化疗的历史与现状[J]. 中国矫形外科杂志, 2000, 7: 288 - 290.
- [8] 郑雅娟, 韩文兰, 姜 蔚, 等. 局部晚期乳腺癌介入治疗的临床价值[J]. 浙江医学, 2008, 30: 727 - 729.
- [9] 周汝明, 邱水波, 刘国华, 等. 乳腺癌的血液供应及术前动脉灌注化疗[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24: 1449 - 1452.
- [10] Shimamoto H, Takizawa K, Ogawa Y, et al. Clinical efficacy and value of redistributed subclavian arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. Jpn J Radiol, 2011, 29: 236 - 243.
- [11] Miura T, Takeuchi Z, Kikuoka S, et al. Intra - arterial infusion chemotherapy for advance breast cancer—5 case of marked response[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36: 2108 - 2110.
- [12] Jin C, Li H, He Y, et al. Combination chemotherapy of doxorubicin and paclitaxel for hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136: 267 - 274.
- [13] 柳金彬. III期乳腺癌应用动脉导管灌注的新辅助化疗 [J]. 实用肿瘤学杂志, 1995, 9: 53 - 54.
- [14] 徐兵河. 乳腺癌治疗研究新进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2004, 16: 73 - 75.
- [15] 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.
- [16] Gorich J, Tomczak R, Gabelmann A, et al. Intraarterial chemotherapy in case of breast Cancer[J]. Radiologe, 1999, 39: 790 - 794.

(收稿日期: 2013-01-16)

(本文编辑: 俞瑞纲)