

乳腺癌手术及化疗治疗进展

向俾庭

(桂林市人民医院,广西 桂林 541002)

【摘要】 随着综合治疗的广泛运用,乳腺癌的病死率呈下降趋势,手术及化疗治疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,保乳术、前哨淋巴结活检术及新辅助化疗成为目前乳腺癌研究的热点,本文就目前国内外在手术及化疗治疗进展作一简述。

【关键词】 保乳术;前哨淋巴结活检术;赫赛汀;新辅助化疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2010)24—121—02

近年来乳腺癌的病死率呈下降趋势,除了早期诊断以外,综合治疗是其下降的重要原因之一,是乳腺癌的治疗方向。下面就乳腺癌综合治疗中的手术治疗及化疗治疗进展作一简述。

1 手术治疗新进展

20世纪60年代随着人们对分子生物学的深入研究,发现乳腺癌即使在早期癌细胞也可经血液循环向全身转移扩散,区域淋巴结的屏障作用有限,由此为缩小手术范围提供了理论依据。乳腺癌改良根治术的成功,从另一个角度证明了乳腺癌不是一个区域性疾病,也为保留乳房的手术提供了可能。保乳手术不仅考虑了生存率和复发率,还兼顾了术后上肢功能和形体美容。1990年,在国际癌症协会召开的早期乳癌治疗讨论会上,正式将保留乳房治疗作为治疗I、II期乳癌的一种适宜可取的方法予以肯定。Veronesi等^[1]总结保乳手术随访20年的结果,发现保乳手术的长期生存率与乳腺癌根治术相似。Fisher等^[2]的研究结果也证明,乳房切除、单纯保乳手术以及保乳手术加放疗3组的无病生存率(DFS)、无远处转移生存率(DDFS)和总生存率(OS)无显著差别,而保乳手术加术后放疗的患者患侧乳腺癌的复发率明显降低。国内研究报道也证实,乳腺癌保乳手术的远期疗效与传统根治术相同^[3-4]。近年来,保乳术在美国占全部乳癌手术的50%以上,新加坡占70%-80%,日本超过40%,中国香港占30%^[5]。随着早期乳腺癌病例检出的增多,以及人们对于形体美要求的提高,保留乳房的乳腺癌手术将成为主流术式替代乳腺癌改良根治术。

1977年Cabanis提出前哨淋巴结的概念,近年来,乳腺癌前哨淋巴结研究发展迅速,前哨淋巴结阴性患者前哨淋巴结活检术替代腋清扫术后,腋窝复发率和并发症都很低^[6]。目前,在欧美、澳大利亚大多数主要医疗中心,前哨淋巴结阴性患者前哨淋巴结活检术已经替代腋清扫术^[7]。Pumshotham等^[8]前瞻性随机实验也证实淋巴结阴性患者前哨淋巴结活检术替代腋清扫

术可以显著降低并发症,提高生活质量。前瞻性非随机实验的长期随访结果也获得了类似的结果^[9-10]。

2 辅助化疗新进展

2.1 化疗药物新进展 化疗是乳腺癌主要治疗手段之一,90年代使用紫杉醇类药物,使乳腺癌的预后有明显好转,紫杉类是目前乳腺癌化疗中最有活性的药物之一,对蒽环类耐药的转移性乳腺癌,紫杉醇单药治疗有效率达19%-48%,多西紫杉醇为32%-57%^[11]。2005年美国FDA批准Abraxane被用于转移性乳癌在联合化疗失败或化疗6个月内复发者,Abraxane为紫杉醇和白蛋白颗粒的结合,从而避免了各种溶解可能,它是第一个非溶解纳米白蛋白结合化疗药物,可以有效的利用白蛋白受体内在途径传输药物通过肿瘤新生血管内皮细胞壁,研究表明Abraxane较传统紫杉醇疗效明显提高,安全性更好^[12]。卡培他滨为新一代口服氟尿嘧啶类药物,口服给药可模拟持续输注的优点,克服静脉推注后5-FU快速降解所致血浆活度的迅速下降。其本身无细胞毒性,在体内转化为具有细胞毒性的5-FU而显效,这一过程受到肿瘤中较多的胸苷酸磷酸化酶所催化,导致在肿瘤内产生的5-FU较多,抗肿瘤效力较强,优于5-FU及UFT。对于蒽环类和紫杉类耐药的复发转移性乳腺癌仍有一定的活性^[13]。

人表皮生长因子受体2(HER-2)表达与肿瘤病理组织学分级、淋巴结转移呈正相关^[14],HER-2过度表达患者提示预后不良,并对细胞毒性化疗药产生抵抗,以及对内分泌药物不敏感。赫赛汀是以HER-2为靶点的特异性针对肿瘤细胞的抗肿瘤生物制剂,近年来发表的大规模随机分组临床试验确立了赫赛汀在辅助治疗中的地位^[15-17]。对HER-2阳性的乳腺癌患者,除非具有明确的禁忌证,标准辅助治疗中应包括曲妥珠单抗治疗,HER-2阳性早期乳腺癌患者应用曲妥珠单抗治疗能使乳腺癌复发风险下降46%-52%,死亡风险下降1/3^[18]。

2.2 化疗方案进展 一般认为,乳腺癌的化疗效果与剂量强度有关,化疗药物需达到一定的剂量强度(标准量)才能取得预期效果。但关于CALGB9741的研究结果改变了传统的化疗观点^[19]。该试验比较了剂量密度与常规化疗辅助治疗乳腺癌的疗效。研究结果表明剂量密度方案显著优于常规辅助治疗方案。在2005年第28届圣东尼奥乳腺癌会议上公布了随访6.5年的结果,再次肯定了剂量密度方案的疗效,乳腺癌辅助化疗原则已经从追求最大耐受剂量过渡到最低有效剂量,从强调大剂量化疗向剂量密度转变。

2.3 新辅助化疗 乳腺癌是一种全身性的疾病,在早期即可发生血行转移,远处转移是乳腺癌预后不良的最重要因素。1982年Frei提出了新辅助化疗的概念。NSABP B-18随机对照研究1 523例早期可手术的乳腺癌患者,随访9年,结果发现术前接受新辅助化疗组和术后接受化疗组的OS、DFS均无差别,但前者提高保乳手术率,能够更好的保持患者体型,提高了患者的生活质量^[20]。

从新辅助化疗的开始运用至今,有各种各样的化疗方案被相继应用于乳腺癌的治疗,但目前并无统一标准方案,为了提高新辅助化疗效果,多采用联合化疗的方案。对NSABP B-27研究^[21]证实,在术前使用阿霉素、环磷酰胺(AC)的基础上加入紫杉类药物与单用AC化疗比较,可以提高临床完全缓解率(CCR)、病理完全缓解率(PCR),而PCR率提高预示生存的改善,另外一些研究也支持术前新辅助化疗中应用蒽环类和紫杉类药物。

过去10年来乳腺癌术前新辅助化疗越来越多,尽管研究证实新辅助化疗与辅助化疗相比并无生存优势,但其能使原发肿瘤和区域淋巴结降期,提高保乳手术率,而且新辅助化疗可以预测个体对化疗方案敏感性^[22]。而新辅助治疗还有很多有待解决的问题,如最佳的药物方案、合适的用药周期、合理的疗效评价及准确的手术时机等。

参考文献

- [1] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2002, 347(16): 1227-1231.
- [2] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [3] 陆云飞. 乳腺癌保乳手术[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2008, 2(2): 1-4.
- [4] 姚永忠, 桑剑锋, 王雪晨. 乳腺癌保乳综合治疗临床分析(附52例报告)[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(1): 85-86.
- [5] 张保宁. 乳腺癌外科100年[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(6): 618-621.
- [6] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结活检的安全性[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(9): 685-688.
- [7] Edge SB, Niland JC, Bookman MA, et al. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(20): 1514-1521.
- [8] Pumshotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer. Results from a randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4312-4321.
- [9] Schulze T, Mucke J, Markwardt J, et al. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection [J]. J Surg Oncol, 2006, 93(2): 109-119.
- [10] Rietman JS, Geerlzen JH, Hoekstra HJ, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(2): 148-152.
- [11] 田富国. 乳腺癌现代非手术治疗[M]. 北京: 科学技术出版社, 2008: 237-238.
- [12] Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(25): 6019-6026.
- [13] Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, et al. Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome [J]. Southern Medical Journal, 2007, 100(1): 27-32.
- [14] 柴小兰, 韩 渊. CerbB-2、nm23、ER及PR在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2009, 20(7): 7-10.
- [15] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer [J]. New Engl J Med, 2005, 353: 1673-1684.
- [16] Rastogi P, Jeong J, Geyer CE, et al. Five year update of cardiac dysfunction on BSABP B-31, a randomised trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide(AC) → Paclitaxel(T) VS. AC → T with trastuzumab(H) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2007, 25: 946s.
- [17] Piccart Gebhart MJ, Protcer M, Leytand Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer [J]. New Engl J Med, 2005, 353(16): 1659-1672.
- [18] 徐兵河. 早期乳腺癌术后辅助治疗及其研究进展[J]. 中华乳腺病杂志. 2009, 3(3): 257-264.
- [19] Citron M L, Berry D A, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer; first report of intergroup trial C 9741/cancer and leukemia group B9741 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 1431-1439.
- [20] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. J Natl Cancer Inst Mongr, 2001, 30: 96-102.
- [21] NSABP. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP Protocol B-27 [J]. Breast Cancer Res Treat, 2001, 69: 210.
- [22] 林燕苹, 陆劲松, 邵志敏, 等. 乳腺癌新辅助化疗进展[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(5): 391-393.

(收稿日期: 2010-09-21)