



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.021
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):666-670.

· 简要论著 ·

乳腺癌根治术后早期化疗对患者临床预后的影响

郭文利, 黄建棋, 陆建菊

(浙江省嘉兴市第一医院 乳腺外科, 浙江 嘉兴 314000)

摘要

目的: 探讨乳腺癌根治术后不同时间开始化疗对患者临床预后的影响。

方法: 自2012年1月—2013年1月, 前瞻性收集我院收治的乳腺癌患者100例, 根据患者术后化疗时间, 将患者分为观察组(开始时间<3周)和对照组(开始时间3~<8周)。主要观察指标包括临床疗效(无进展生存期、生存率和复发率)和安全性(治疗相关并发症和健康相关的生存质量)。

结果: 与对照组相比, 观察组患者无进展生存期明显延长($P=0.049$); 3年复发率明显降低(20.00% vs. 38.00%, $P=0.047$)。两组患者生存率无统计学差异(94.00% vs. 92.00%, $P=1.000$)。观察组患者术后1年健康相关的生存质量显著高于对照组[(73.00 ± 12.16) vs. (64.64 ± 10.58), $t=3.677$, $P=0.000$]。两组患者主要治疗相关并发症包括骨髓抑制、贫血、腹泻、恶心和呕吐等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 术后早期化疗有助于延长乳腺癌患者无进展生存期, 改善患者术后生存质量。

关键词

乳腺肿瘤; 化学疗法 / 方法; 预后

中图分类号: R737.9

乳腺癌的发病率逐年增高, 严重危害了女性健康, 其发病率高居女性恶性肿瘤中的首位^[1-3]。目前, 改良根治术联合术后化疗是乳腺癌常见的治疗方法, 显著降低了乳腺癌患者病死率和提高了术后生存质量^[4-5]。然而, 仍有部分患者死于术后肿瘤复发, 因此有必要进一步探讨如何降低乳腺癌患者改良根治术后复发率和生存期。不同的术后化疗时机, 可能对乳腺癌患者术后复发率有影响。2016年张静等^[6]研究显示与术后化疗开始时间>3周的患者相比, 早期化疗(<3周)显著改善了结直肠癌患者术后复发率。Dos等^[7]将结直肠癌患者分为6~8周化疗组和8周以后化疗组, 结果显示早期化疗显著降低了患者病死率。Nachiappan等^[8]将患者分为<8周组、8~10周组、10~13周组、12~4周组和14~16周组化疗组, 结果表明术后早期化疗有助于改善患者的临床预后。然而, 术后早期化疗对乳腺癌患者临床预后有何样的影响, 有

必要对此进行进一步探讨。笔者将我院收治的乳腺癌患者100例, 根据患者术后化疗时间, 将患者分为观察组(开始时间<3周)和对照组(开始时间3~<8周), 比较两组各项预后指标, 旨在探讨术后早期化疗对乳腺癌患者临床预后影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自2012年1月—2013年1月, 收集我院收治的乳腺癌患者, 纳入标准: (1) 乳腺癌(术前或术中病理确诊, TNM分期为II或III期); (2) 年龄≥18岁且≤65岁; (3) 行改良根治术; (4) 术后常见检查示无化疗禁忌证; (5) 同意参与本研究。排除标准: (1) 5年内合并恶性肿瘤; (2) 复发性乳腺癌; (3) 入院前在他院接受过新辅助化疗、放疗或手术治疗; (4) 脏器功能不全; (5) 合并糖尿病、高血压病、高脂血症等长期慢性疾病; (6) 营养不良; (7) 术后切口感染、不愈合等; (8) 观察期间转院、放弃治疗或失访。根据纳入标准和排除标准, 研究期间共收集乳腺癌患者100例。

收稿日期: 2016-08-16; 修订日期: 2017-03-28。

作者简介: 郭文利, 浙江省嘉兴市第一医院副主任医师, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 郭文利, Email: 2211944317@qq.com

根据随机原则,将患者随机分为观察组(开始时间<3周)和对照组(开始时间3~<8周),每组各50例。观察组年龄范围为32~64岁,平均年龄为(47.83±12.49)岁;TNM分期:II期32例,III期18例;肿瘤分化程度:高分化29例,中分化12例,低分化的9例。对照组年龄范围为31~65岁,

平均年龄为(46.98±13.82)岁;TNM分期:II期30例,III期20例;肿瘤分化程度:高分化27例,中分化13例,低分化10例。两组患者的年龄、TNM分期和肿瘤分化程度等无统计学差异($P>0.05$)(表1)。所有患者对本研究均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者基础情况比较($n=50$)

类别	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	TNM分期[n(%)]		分化程度[n(%)]		
		II期	III期	高分化	中分化	低分化
观察组	47.83±12.49	32(64.00)	18(36.00)	29(58.00)	12(24.00)	9(18.00)
对照组	46.98±13.82	30(60.00)	20(40.00)	27(54.00)	13(26.00)	10(20.00)
t/χ^2		0.170	0.170	0.921		
P		0.680	0.680	0.164		

1.2 治疗方法

所有患者入院后完善相关检验检查,如无手术禁忌证,行乳腺癌改良根治术(同侧乳腺切除+腋窝淋巴结清扫),术后7d,随机将患者分为观察组和对照组。(1)观察组:术后3周内化疗,化疗方案:表柔比星、环磷酰胺×4次或者表柔比星、环磷酰胺×4次序贯多西他赛×4次;(2)对照组:术后3周后且在8周内进行化疗,化疗方案同观察组。

1.3 观察指标

主要观察临床指标:无进展生存期、生存率和复发率治疗相关并发症、健康相关的生存质量(SF-36)。总随访时间为3年。

1.4 相关定义

(1)无进展生存期:术后至疾病开始进展或死亡的时间为无进展生存期;(2)治疗相关并发症:明确与化疗有关的治疗相关并发症;(3)健康相关的生存质量(SF-36):反应患者术后生存质量的评分,从多维的概念反应了患者身体机能、心理功能和社会功能,共100分,得分越高表明患者生存质量越高^[9]。

1.5 统计学处理

本研究所有数据分析均采用SPSS 22.0统计软件完成, $P<0.05$ 则认为差异存在统计学意义。使用生存函数分析两组患者无进展生存期差异;使用 χ^2 检验分析两组患者生存率、复发率和治疗相关并发症;使用 t 检验分析两组患者术后健康相关的生存质量。

2 结果

2.1 两组术后化疗临床结果比较

术后3年,与对照组相比,观察组患者无进展生存期明显延长($P=0.049$)(图1);复发率明显降低(20.00% vs. 38.00%, $P=0.047$);两组患者生存率差异无统计学意义(92.00% vs. 90.00%, $P=1.000$)(表2)。

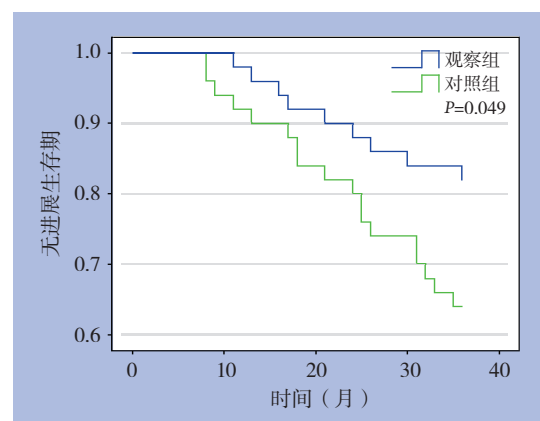


图1 两组患者无进展生存期

表2 两组患者术后3年主要临床预后[n(%)]

类别	复发率	生存率
观察组	10(20.00)	46(92.00)
对照组	19(38.00)	45(90.00)
χ^2	3.934	0.000
P	0.047	1.000

2.2 两组治疗相关并发症比较

两组患者主要治疗相关并发症为血液系统和消

化系统毒副反应。两组毒副反应分级均无统计学差异 ($P>0.05$) (表3)。经对症处理后均好转。

表3 两组患者主要毒副反应

类别	血液系统					消化系统				
	0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级
观察组	21	16	8	4	1	23	11	9	5	2
对照组	23	14	7	5	1	24	9	10	6	1
χ^2	0.402					0.698				
P	0.982					0.952				

2.3 两组患者术后健康相关的生存质量 (SF-36) 比较

观察组患者术后1年时健康相关的生存质量 (SF-36) 显著高于对照组 [(73.00 ± 12.16) vs. (64.64 ± 10.58)], $t=3.677$, $P=0.000$ (图2)。

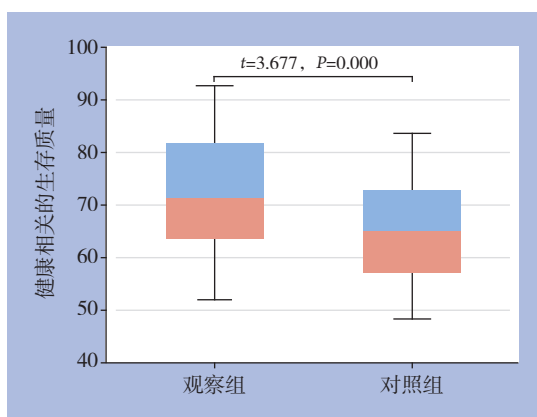


图2 两组患者健康相关的生存质量比较

3 讨论

乳腺癌早期即可发生转移, 因此对于乳腺癌的患者行改良根治术后往往需要辅以术后化疗^[10-11], 以期降低患者术后复发率, 延长生存期并改善生活质量。乳腺癌是一种全身性疾病, 主要表现为局部肿瘤细胞的转移和增殖, 早期即可存在微小的转移灶等^[12-14]。因此化疗在乳腺癌的治疗中具有重要的临床意义。化疗药物的种类、周期、给药方式和时间等, 均可导致乳腺癌患者临床预后不同。截止目前为止, 有关化疗药物种类、周期、给药方式等对乳腺癌患者临床预后影响的较多^[15-17]。然而, 鲜有研究探讨术后化疗时间对患者临床预后的影响及安全性。2011年李朝

辉等^[18]纳入了303例I~III期的乳腺癌患者, 根据化疗距离手术的时间, 将患者分为1 (1~14 d)、2 (15~21 d)、3 (22~28 d)、4 (29~35 d) 组和5组 (≥ 36 d), 结果发现不同组之间无病生存期分别为76%、85.2%、86.7%、63.8%和64.9%, 差异有统计学意义 ($P=0.024$); 术后28 d内开始化疗有助于改善患者无病生存期。然而, 该研究是一个回顾性临床研究, 导致其证据等级较低, 且目前有关乳腺癌术后化疗时间尚未有标准。

本研究结果显示与晚期化疗 (开始时间3~<8周) 相比, 早期化疗 (<3周) 显著延长了患者无进展生存期 ($P=0.049$), 降低了3年复发率 (20.00% vs. 38.00%, $P=0.047$), 改善了患者术后健康相关的生存质量 [(73.00 ± 12.16) vs. (64.64 ± 10.58)], $t=3.677$, $P=0.000$ 。在安全性方面, 两组患者主要并发症为血液系统和消化系统毒副反应, 毒副反应分级无统计学意义 ($P>0.05$)。与李朝辉等^[18]研究比较, 本研究是一个随机对照的临床研究, 两组患者基础临床情况差异无统计学意义, 且术后随访时间较长, 因此具有一定的临床意义。2013年Nurgalieva等^[19]研究同样表明化疗开始时间距离手术>3个月的患者死亡风险显著高于<1个月的患者 (95% CI: 1.3~2.5, $P<0.05$)。综上表明, 乳腺癌患者术后早期进行化疗是安全有效的, 值得进一步推广。目前, 有关乳腺癌化疗开始时间尚未有统一标准。术后早期化疗有利于改善患者临床预后的具体机制可能跟乳腺癌早期的微小转移瘤有关^[20-22]。乳腺癌是一种全身性疾病, 早期即可通过血液进行转移。对于微小转移瘤, 目前相关检验检查难以检测, 术后辅以化疗的主要目的是进一步杀灭乳腺癌患者微小转移瘤, 进而降低术后复发率,

延长患者生存期并改善其生活质量。术前原发部位肿瘤与微转移灶处于动态平衡,具有相互抑制的作用,术后微转移灶则开始迅速生长^[23-25]。因此术后早期化疗,可能有助于降低术后复发率。

本研究主要不足是纳入的病例数相对较少,因此尚需要进一步的临床研究证实。且术后随访时间仅有3年,随访时间并不长。研究结果还有待进一步深入临床研究佐证。

参考文献

- [1] S Habib O, A Hameed L, A Ajeel N, et al. Epidemiology of Breast Cancer among Females in Basrah[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(S3):191-195.
- [2] Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(1):1. doi: 10.1007/s11912-015-0487-4.
- [3] Ghoncheh M, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiology, Incidence and Mortality of Breast Cancer in Asia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(S3):47-52.
- [4] Mwakigonja AR, Rabel H, Mbembati NA, et al. The pattern of prognostic and risk indicators among women with breast cancer undergoing modified radical mastectomy in Dar es Salaam, Tanzania[J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11:28. doi: 10.1186/s13027-016-0075-8.
- [5] Lai Y, Chen Y, Wu S, et al. Modified Volumetric Modulated Arc Therapy in Left Sided Breast Cancer After Radical Mastectomy With Flattening Filter Free Versus Flattened Beams[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14):e3295. doi: 10.1097/MD.0000000000003295.
- [6] 张静, 陆晔, 崔新华, 等. 术后早期化疗对Ⅲ期结肠癌患者临床预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(4):492-496. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006.
Zhang J, Lu Y, Cui XH, et al. Impact of early postoperative chemotherapy on the clinical outcomes in patients with stage III colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(4):492-496. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006.
- [7] Dos Santos LV, Faria TM, Lima AB, et al. Timing of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(9):871-876. doi: 10.1111/codi.13306.
- [8] Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, et al. The impact of adjuvant chemotherapy timing on overall survival following colorectal cancer resection[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12):1636-1644. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.009.
- [9] Linnet H, Hansen O, Meldgaard P, et al. Health Related Quality Of Life Of Caregivers And Patients Treated For Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Nscle) With Oral Vinorelbine[J]. *Value Health*, 2015, 18(7):A473. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1262.
- [10] Ali SM, Watson J, Wang K, et al. A Combination of Targeted Therapy with Chemotherapy Backbone Induces Response in a Treatment-Resistant Triple-Negative MCL1-Amplified Metastatic Breast Cancer Patient[J]. *Case Rep Oncol*, 2016, 9(1):112-118. doi: 10.1159/000443371.
- [11] Andryszak P, Wilkość M, Żurawski B, et al. Verbal fluency in breast cancer patients treated with chemotherapy[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(3):376-383. doi: 10.1007/s12282-016-0713-4.
- [12] Iqbal J, Ginsburg O, Giannakeas V, et al. The impact of nodal micrometastasis on mortality among women with early-stage breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(1):103-115. doi: 10.1007/s10549-016-4015-5.
- [13] Youssef MM, Cameron D, Pucher PH, et al. The significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer: Comparing outcomes with and without axillary clearance[J]. *Breast*, 2016, 30:101-104. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.005.
- [14] Shimazu K, Noguchi S. Clinical significance of breast cancer micrometastasis in the sentinel lymph node[J]. *Surg Today*, 2016, 46(2):155-160. doi: 10.1007/s00595-015-1168-5.
- [15] Yen CF, Lam HB. Chemotherapy With CMF for Triple-Negative Breast Cancer With Carcinoma Erysipelatoides[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(11):1281-1282. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2502.
- [16] Zhang GC, Liao N, Guo ZB, et al. Accuracy and axilla sparing potentials of sentinel lymph node biopsy with methylene blue alone performed before versus after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single institution experience[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(1):79-84. doi: 10.1007/s12094-012-0885-0.
- [17] Cao L, Yao GY, Liu MF, et al. Neoadjuvant Bevacizumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone to Treat Non-Metastatic Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145442. doi: 10.1371/journal.pone.0145442.
- [18] 李朝辉, 周立中. 乳腺癌术后辅助化疗开始时间与预后相关性研究[J]. *中国医学工程*, 2011, 19(6):22-25.
Li CH, Zhou LZ. The research time to start of adjuvant chemotherapy after curative surgery influences survival breast cancer and the prognosis relrvance influence [J]. *China Medical Engineering*, 2011, 19(6):22-25.
- [19] Nurgaliev Z, Franzini L, Morgan RO, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy initiation and completion after surgery on racial disparities in survival among women with breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):419. doi: 10.1007/s12032-012-0419-1.
- [20] Kerbel RS, Guerin E, Francia G, et al. Preclinical recapitulation of antiangiogenic drug clinical efficacies using models of early or late stage breast cancer metastasis[J]. *Breast*, 2013, 22(Suppl 2):S57-65. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.011.
- [21] Mansouri N, Movafagh A, Soleimani S, et al. Overexpression