

· 综述 ·

乳腺癌局部控制率与生存率的相关性研究进展

邵倩 李建彬

近年来,虽然乳腺癌的发病率较高,由于应用了有效的系统辅助治疗与局部治疗即放射治疗,死亡率一直稳定下降。放射治疗可降低局部复发率(local recurrent rate, LRR),当与系统治疗合并应用时,局部控制率可进一步提高。乳腺癌的局部控制率与长期生存率之间有一定的相关性,选择适当的治疗方法降低乳腺癌 LRR 的同时,将直接关系到死亡率的降低。

1 乳腺癌治疗概况

自从 20 世纪 90 年代早期乳腺癌的死亡率一直稳定下降,这种下降与早期诊断及更有效的治疗有关^[1]。近几十年来乳腺癌的治疗发生了很大变化,虽然手术治疗仍为主要治疗方式,但根治性乳腺切除术逐渐被多种联合治疗模式所取代,多种联合治疗模式不仅提高了局部控制率,而且也改善了生存率。其中主要进展是系统治疗的完善,包括各种内分泌治疗、联合化学治疗和最新抗-HER-2 治疗。

目前,乳腺癌治疗基本摒弃了侵袭性较大的乳腺癌根治术或改良根治术,而以保乳手术取代乳腺全切除术,因此需要了解乳腺切除的范围^[2]。研究显示对于肿瘤直径 ≤ 4 cm,约有 30%~40% 的患者在距肿瘤边缘 2 cm 处可发现癌细胞巢,约有 7%~8% 的患者在距肿瘤边缘 4 cm 处可发现癌细胞巢^[3]。多项研究报告单纯扩大切除,即便切缘阴性,尚有 30%~40% 的患者局部复发,这显示了乳腺癌多源性的生物学特性^[4]。

美国乳腺和肠道手术辅助治疗项目组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)进行了两项最早的随机对照试验以评价手术切除范围加联合放射治疗。NSABP B-04 试验比较乳腺切除加腋窝淋巴结切除与乳腺癌改良根治术、乳腺癌根治术加局部放射治疗,结果显示放射治疗降低了全乳腺切除术后的 LRR,但这 3 组间 25 年无病生存率及总生存率无差异^[5]。

作者单位:250117 济南,山东省肿瘤医院放射治疗科

通信作者:邵倩, E-mail: shaoq200511@yahoo.com.cn

NSABP B-06 试验比较乳腺癌改良根治术与肿瘤切除术加腋窝淋巴结切除的保乳手术加或不加放射治疗,加放射治疗的保乳手术降低了 LRR,但 20 年无病生存、总生存及无远处转移生存无差异^[6]。该研究表明对保乳手术而言,联合放射治疗可以降低 LRR,以达到与根治性手术相同的局部控制率,但并未显示因局部控制率的改善而提高生存率。

NSABP B-06 试验结果显示系统化学治疗不仅能提高放射治疗对局部控制的疗效,而且能更好的控制远处转移,该试验中患者行肿瘤切除联合放射治疗,对淋巴结阳性者联合化学治疗,12 年 LRR 为 5%,而淋巴结阴性只行手术和放射治疗者为 10%^[6]。系统化学治疗联合放射治疗在保留乳房手术(breast conserving surgery, BCS)后均显示了 LRR 的降低。NSABP B-13 试验显示乳腺癌术后加用甲氨蝶呤和氟尿嘧啶化学治疗,10 年 LRR 从 15.3% 降至 3.4% ($P=0.001$)^[7]。

内分泌治疗显示了同样的疗效。在 NSABP B-14 试验中 1062 例 BCS 后放射治疗后乳腺癌患者随机分为他莫西芬和安慰剂两组,10 年时他莫西芬组乳腺癌 LRR 从 10.3% 降至 2.6% ($P < 0.001$); NSABP B-21 试验中,早期乳腺癌 BCS 后放射治疗后加用他莫西芬 8 年时 LRR 绝对下降了 6.5%^[8]。这些结果表明系统治疗提高了 BCS 后放射治疗的效果。

越来越多的证据表明乳腺癌系统治疗模式并不是对所有的患者都适用,乳腺癌死亡率的降低在于麦默通筛查和早期诊断^[9]。8 项随机对照试验的 meta 分析^[10]表明麦默通筛查与未行筛查的相比,乳腺癌的死亡率明显降低[相对危险度(RR)为 0.84,95% 的可信区间(95% CI)为 0.77 ~ 0.99]。流行病学和最终结果数据分析显示,从 1990 至 2003 年各年龄段女性乳腺癌死亡率下降了 24%,而其中的一半直接归功于麦默通筛查的应用^[9,11]。

2 乳腺癌局部控制率与生存率之间的相关性

牛津大学早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)的 meta 分析提出要明确局部控制率与生存率之间的相互关系,研究包括 1975 年至 1995 年间 78 项随机对照试验,42 000 例乳腺癌患者,比较 BCS(扩大或不扩大肿瘤切除)与乳腺切除术伴或不伴放射治疗,这项研究的突出特点在于患者数量较大,随访时间较长(20 年),可以判断由于局部控制的差异而导致的长期生存的差异,但绝大多数单个试验本身并未显示差异有统计学意义^[12]。

EBCTCG 的结论是 LRR 的降低与长期生存率的提高有相关性,特别提出了 5 年 LRR 的绝对降低与 15 年乳腺癌总生存的绝对升高有关,对于保留乳房手术患者,加放射治疗可使 5 年 LRR 绝对下降 18.6%,15 年乳腺癌特异性死亡率绝对下降 5.4%,各种原因引起的死亡率绝对下降 5.3%。同样,淋巴结阳性患者乳腺切除术后接受放射治疗的 LRR 绝对下降了 17.1%,各种原因引起的死亡率绝对下降了 4.4%,其比率为 4:1,意思是乳腺癌患者完成所有的治疗后 5 年时每阻止 4 例局部复发,在 15 年时就可以阻止 1 例死亡;这提示大约 25.0% 局部复发的乳腺癌患者发生远处转移^[12-13]。EBCTCG 结果表明降低局部复发绝对风险可以成比率地降低死亡率。4:1 比率来自于临床实践,用以评价加用放射治疗的生存率,特别是乳腺切除术后。

局部控制率与生存率之间的相关原因包括,首先是时间-效应关系,生存获益在 5 年时难以显示,只有在 5 年以后甚至更长时间才能显现局部控制率和生存率之间的联系;其次是 5 年局部复发风险的绝对下降与 15 年乳腺癌死亡率下降成一定比率相关^[12-13]:淋巴结阴性 BCS 患者放射治疗可使 LRR 绝对降低 16%、死亡率降低 5.1% ($P=0.006$),而淋巴结阳性患者,辅以放射治疗可使 LRR 降低 30.1%、死亡率降低 7.1% ($P=0.010$),乳腺切除术后放射治疗可以获得同样的效果,淋巴结阳性患者辅以放射治疗局部复发绝对下降 17.1%,乳腺癌死亡率绝对下降 5.4% ($P<0.001$)。

丹麦的乳腺切除后放射治疗(postmastectomy radiotherapy, PMRT) 试验^[14]再次研究 LRR 对远处转移的影响,所有患者均行乳腺切除术,绝经前组接受环磷酰胺(CTX)+氨甲蝶呤(MTX)+氟尿嘧啶(5-FU)(CMF) 方案化学治疗,绝经后患者接受他莫西芬治疗 1 年,随后患者随机分为 PMRT 组和观察组,结果显示加用放射治疗可以改善局部控制率和总生存率。

3 乳腺癌不同亚型的局部控制率与长期生存率

乳腺癌治疗效果依赖于生物学亚型(biologic subtype)^[15],研究以激素受体和 HER2 作为生物学亚型的代表,包括从 1998 年至 2001 年 793 例早期浸润性乳腺癌切除术加放射治疗,90% 的患者接受化学治疗,但在这期间,患者未接受曲托珠单抗辅助治疗,随访显示,Luminal A 和 Luminal B 亚型的 5 年 LRR 分别为 0.8% 和 1.5%,而 HER2 和 basal 亚型 5 年 LRR 分别为 8.4% 和 7.1%。lumina 亚型的低 LRR 是肿瘤内在的生物学特性,对于这种情况,宜采用放射治疗和激素治疗的综合治疗,进一步降低 LRR。

其他 PMRT 研究同样显示了乳腺癌不同亚型对局部控制的影响^[15-16]。丹

麦的亚组试验研究旨在明确 PMRT 后乳腺癌亚型对局部复发和生存的预测价值,研究包括 1000 例患者,亚组分组依据激素受体状态, basal、三阴性和 HER2 阳性亚型是局部复发的强预测因素,结果表明 5 年 LRR 下降与 15 年死亡率的比率取决于肿瘤亚型, Luminal 亚型的 5 年 LRR 与 15 年死亡率之比为 1.5:1 ~ 2:1,而 basal 亚型结果更好,5 年 LRR 与 15 年死亡率之比为 1:1^[16]; 优于牛津的 5 年 LRR 与 15 年死亡率之比(4:1)^[3]。这表明 4:1 的比率并不是适应于所有的乳腺癌亚型,特别是应用化学治疗和内分泌治疗后。

随着系统治疗的加强, LRR 将会更低,局部控制率与生存率之比的比率会进一步缩小。目前的系统治疗对显微镜下肿瘤残留及远处转移非常有效。系统治疗即可改善远处转移,又可促进局部控制,所以最终的目标有可能是用规范化的系统治疗来替代局部治疗^[11]。

4 结论

由于局部控制影响生存,因此局部治疗在乳腺癌治疗选择上非常重要。牛津的 EBCTCG meta 分析具有划时代的意义,它第一次清楚的显示了局部控制与长期生存的联系,4:1 的比率说明了 5 年 LRR 绝对降低与 15 年死亡率绝对降低之间的相关性。丹麦的亚型分析进一步证明了 LRR 与死亡率之间的比率关系,即局部控制如何转化为生存获益。

亚组的预后取决于肿瘤的特性。对 BCS 患者加用放射治疗可以明显提高局部控制率及长期生存率^[17-18]。多种联合治疗方法的选择对进一步提高总生存率至关重要,在确定治疗时应当从降低局部复发和远处转移两个方面来考虑。

【关键词】 乳腺肿瘤;局部控制率;生存率;相关性

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Berry DA, Inoue L, Shen Y, et al. Modeling the impact of treatment and screening on U. S. breast cancer mortality: a Bayesian approach [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2006, 36:30-36.
- [2] Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery [J]. N Engl J Med, 2009, 360(1):63-70.
- [3] Yu X, Prosnitz RR, Zhou S, et al. Symptomatic cardiac events following radiation therapy for left-sided breast cancer: possible association with radiation therapy-induced changes in regional perfusion [J]. Clin Breast Cancer, 2003, 4(3):193-197.
- [4] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials [J]. Lancet, 2005, 366(9503):2087-2106.
- [5] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total

- mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8):567-575.
- [6] 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]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16):1233-1241.
- [7] Wapnir I, Anderson S, Mamounas E, et al. Survival after IBTR in NSABP node negative protocols B-13, B-14, B-19, B-20 and B-23 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16 Suppl):8s-17s.
- [8] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20):4141-4149.
- [9] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(17):1784-1792.
- [10] Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(5 Part 1):347-360.
- [11] Punglia RS, Morrow M, Winer EP, et al. Local therapy and survival in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23):2399-2405.
- [12] Elkhuizen PH, Hermans J, Leer JW, et al. Isolated late local recurrences with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(2):387-396.
- [13] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15):2268-2275.
- [14] Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(1):74-79.
- [15] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2373-2378.
- [16] Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1419-1426.
- [17] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36):5652-5657.
- [18] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2373-2378.

(收稿日期:2009-10-10)

(本文编辑:赵彬)

邵倩,李建彬.乳腺癌局部控制率与生存率的相关性研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(5):608-612.