

· 讲座 ·

乳腺癌新辅助化疗对放射治疗决策的影响

唐梦秋¹ 吴世凯²

新辅助化疗一直是乳腺癌研究的热点。其具有以下优点:降低乳腺癌临床分期以增加手术选择的机会^[1];体内药敏结果可为全身治疗方案的制定提供依据;争取病理完全缓解(pathological complete response, pCR)并转化为患者生存获益^[2];获得更完整的肿瘤生物学信息以判断预后,指导治疗选择。但同时,由于新辅助化疗可能导致原始肿瘤信息的改变^[3](原发灶大小的变化和腋窝淋巴结转移状态的改变),从而影响了放射治疗的决策。本文将援引相关文献报道,对新辅助化疗后放射治疗决策的选择进行深入探讨。

1 乳腺癌新辅助化疗前的肿瘤分期评估

新辅助化疗前肿瘤的原始分期状态显著影响着放射治疗决策的选择,具体包括乳腺癌原发灶的部位、大小、区域淋巴结转移情况以及分子分型等。因此在治疗前除了运用医疗手段确诊是否为乳腺癌及相应的分子亚型外,还应该完善其他肿瘤信息。特别是保留乳房患者,将依据新辅助化疗前的病灶大小及位置来决定局部加量和靶区范围^[4]。

乳腺癌淋巴结转移具体包括同侧腋窝及同侧锁骨上下区转移,其状态直接影响到手术是否需行腋窝淋巴结清扫,是选择单纯乳腺照射还是锁骨上下区联合放射治疗,以及放射治疗的剂量等,这些均与淋巴结转移状态密切相关。因此在新辅助化疗前,应尽可能通过前哨淋巴结活组织检查^[5]、肿大的淋巴结穿刺来明确转移状况,为手术后的放射治疗选择提供充足证据。

2 新辅助化疗对保留乳房放射治疗选择的影响

新辅助化疗后保留乳房患者的放射治疗选择也一直是业界探讨的问题之一。安德森肿瘤中心

曾统计了 340 例新辅助化疗后保留乳房患者的资料(其中 72% 为 II 或 III 期),结果发现临床 N₂₋₃、脉管癌栓、多灶浸润及残留原发灶>2 cm 这 4 个因素与局部复发相关,且同时具有上述 3 个因素的患者中,未放射治疗者局部复发率高达 45%,但是,这一数值在放射治疗后则降至 10% 以下^[6]。原则上患者在接受保留乳房手术后,也应该接受局部放射治疗以提高局部控制率并延长生存期^[7]。

新辅助化疗后约 15%~30% 的患者可获得原发灶和腋窝淋巴结的 pCR^[8-9],那么这种改变是否会对保留乳房放射治疗的决策产生影响呢?一项针对早期乳腺癌新辅助化疗的长期随访研究发现,新辅助化疗后保留乳房放射治疗的患者中,pCR 组和未 pCR 组的局部复发率和总生存时间均无显著差异,而同时,达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者中仅放射治疗而未手术治疗其局部复发率则高达 34%^[10]。这提示放射治疗并不可能取代手术治疗的地位,但是获得 pCR 后是否必须行保留乳房放射治疗亟须更大样本量的前瞻性对比研究才能明确。同样在保留乳房人群中,区域淋巴结也是学术界关注的问题。NSABP B-18 和 B-27 的研究结果显示,新辅助化疗保留乳房放射治疗的人群中,影响患侧乳腺局部复发的主要因素为临床及病理阳性淋巴结转移等,亚组分析显示,新辅助化疗前后腋窝淋巴结均为阳性者其 5 年局部复发率约为 8%,而阴性或由阳转阴者则低于 2.5%^[3]。因此,对于新辅助化疗前后腋窝淋巴结转移均为阳性的患者,除了必须行全乳放射治疗外,原则上还需要进一步针对淋巴结引流区进行局部放射治疗^[10],而由阳转阴者是否可以规避放射治疗目前仍无定论。目前国外有一项 3 期前瞻性临床试验(NSABP B-51/RT0G 1304)拟探讨新辅助化疗后由 N₁ 转变为 N₀ 的乳腺癌人群放射治疗与不放射治疗的预后及生存差异^[11],这项试验结果令人期待。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.03.011

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学解放军第 307 临床学院放射治疗科¹;100071 北京,解放军 307 医院放射治疗科²

通信作者:吴世凯,Email:skywu4923@sina.com

3 新辅助化疗对改良根治术后放射治疗决策的影响

目前,国际指南推荐新辅助化疗前具有高危因素的患者必须接受术后放射治疗,如原发肿瘤 >5 cm、手术切缘阳性、腋窝淋巴结转移数目 >4 枚等均为明确的放射治疗指征^[12]。但随着临床证据的积累,放射治疗适应证也在进行不断的更新和调整。近期有荟萃分析显示,腋窝淋巴结转移数目 1~3 枚的也要接受放射治疗^[13]。

那么新辅助化疗后肿瘤状态的改变是否会影响放射治疗的选择呢?早前安德森肿瘤中心的一项前瞻性研究入组了 150 例新辅助化疗改良根治术后未放射治疗的患者,结果发现治疗后瘤体较大、淋巴结转移数目较多的患者局部复发率显著高于其他亚群,研究者们认为治疗后的肿瘤信息与治疗前的信息一样都会对患者的预后产生重要影响^[14]。那么新辅助化疗后 pCR 人群的放射治疗选择是否不同呢? McGuire 等^[15]比较了 I~II 期乳腺癌新辅助化疗后 pCR 人群的预后,发现放射治疗与未放射治疗组的 10 年局部复发率均为 0。而回顾 NSABP-B18/27 的研究发现,早期乳腺癌新辅助化疗后 pCR 的患者即使未放射治疗,其局部复发率也是很低的^[3]。这说明早期乳腺癌新辅助后的病理状态完全有可能指导术后放射治疗的决策,但由于新辅助化疗后获得 pCR 的病例数较少,亟须更大样本量的研究才能进一步证明该问题。

虽然原始腋窝淋巴结状态决定着术后辅助放射治疗的决策,但新辅助化疗后的病理淋巴结状态对放射治疗决策的影响也同样引人关注。根据文献报道^[16],约有 40% 的治疗前阳性的淋巴结可经过新辅助化疗转为阴性,进一步分析不同的分子亚型,该比例可能更高。早前有研究者证实,II 期乳腺癌新辅助化疗后病理淋巴结仍为阳性者放射治疗后的 5 年区域复发率仍为 15% 以上,而由阳转阴者则 <10%^[17]。NSABP B-18/27 的结果说明新辅助化疗后腋窝淋巴结转移由阳转阴的患者,即使未予放射治疗,其 8 年的局部区域复发率也低于 10%^[3]。Shim 等^[18]对比了 II~III 期新辅助化疗后腋窝淋巴结转移转阴的患者术后放射治疗与未放射治疗的生存结果,总共符合条件的 151 例患者中,105 例接受了放射治疗而 46 例未放射治疗,结果发现两组的总生存及复发率均无显著差异,但是这项结果的前提是不考虑原发灶的状态,因此即使可以规避淋巴结引流区的放射

治疗,也仍要根据治疗后原发灶的情况来选择后续治疗^[18-19]。所以 II 期乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结转移转阴的人群是否可以规避放射治疗是有争议的,但是实验结果仍让学者们有待进一步的研究。值得注意的是,II 期人群中 T_3 病变的特殊性。有研究结果显示在 T_3N_0 的人群中,新辅助化疗后仍为 N_0 者放射治疗与不放射治疗的 5 年局部复发率分别为 2% 和 14%,但是这种差异并无统计学意义^[20]。然而 T_3 本来就属于高危因素,术后放射治疗又是必要的,因此这类人群新辅助化疗后的放射治疗决策也需要进行针对性的研究。

综上所述可以得出的初步结论是,早期的乳腺癌患者在接受新辅助化疗后 pCR(原发灶和淋巴结)的状态下,或许可以选择不放射治疗。II 期乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结阳性者必须接受术后放射治疗,然而治疗后转为病理阴性(pathological lymph node negative, pN_0)的患者,其放射治疗决策仍需要大样本前瞻性研究来说明。而初始 T_3N_0 的患者,新辅助化疗后仍 pN_0 的患者值得根据原发灶的状态考虑术后胸壁放射治疗,而术后病理有阳性淋巴结的必须接受放射治疗以降低局部复发率。

4 新辅助化疗及辅助放射治疗在局部晚期乳腺癌人群中的应用

虽然在局部晚期的乳癌患者中,术后辅助放疗提高局部控制率、延长生存时间的价值已经很明确,但是新辅助化疗后的肿瘤信息能否影响放射治疗决策呢?研究表明,III 期的患者即使新辅助化疗后获得 pCR,未予放射治疗组的 5 年区域局部复发率仍高达 33.3%^[15]。而在早期一项专门针对局部晚期乳腺癌的临床研究中,入组的患者均接受了新辅助化疗和改良根治术,其中 III_A、III_B 及 III_C 期分别为 30%、25% 和 11%,结果共 106 例 pCR(ypT_0N_0)者,其中 72 例接受了术后放射治疗而 34 例未放射治疗。分析显示放射治疗组的 10 年复发率显著低于未放射治疗组[(7.3±3.5)% 比 (33.3±15.7)%, $P=0.04$],其 10 年生存率也明显高于未放射治疗组^[17]。结论很明确,在局部晚期乳腺癌人群(III 期及以上)中,不论新辅助化疗疗效如何,患者均应接受术后辅助放射治疗以达到更长期的生存获益。

综上所述,应准确评估肿瘤信息并制定全面的、个体化的治疗方案。新辅助化疗会显著影响

放射治疗获益,因此对新辅助化疗后的病理状态也应进行系统评估。但是,早期乳腺癌新辅助化疗后 pCR 人群放射治疗与不放射治疗的预后是否显著不同,新辅助化疗后由 pN₁ 转变为 pN₀ 者是否需要放射治疗等问题,仍需要更多更大样本量的前瞻性研究来说明。

【关键词】 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 放射疗法

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Read RL, Flitcroft K, Snook KL, et al. Utility of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of operable breast cancer [J]. ANZ J Surg, 2015,85(5): 315-320.
- [2] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2008,26(5): 778-785.
- [3] Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32): 3960-3966.
- [4] Petersen RP, Truong PT, Kader HA, et al. Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007,69(1): 41-48.
- [5] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2006,98(9): 599-609.
- [6] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience [J]. J Clin Oncol, 2004,22(12): 2303-2312.
- [7] Min SY, Lee SJ, Shin KH, et al. Locoregional recurrence of breast cancer in patients treated with breast conservation surgery and radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011,81(5): e697-705.
- [8] Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTEMIS): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2015,16(6): 656-666.
- [9] Shinde AM, Zhai J, Yu KW, et al. Pathologic complete response rates in triple-negative, HER2-positive, and hormone receptor-positive breast cancers after anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel with or without trastuzumab [J]. Breast, 2015,24(1): 18-23.
- [10] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(22): 4224-4237.
- [11] Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015,22(5): 1434-1440.
- [12] 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 randomised trials [J]. Lancet, 2005,366(9503): 2087-2106.
- [13] Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate [J]. Lancet, 2014,383(9935): 2104-2106.
- [14] Buchholz TA, Katz A, Strom EA, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002,53(4): 880-888.
- [15] McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007,68(4): 1004-1009.
- [16] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. Lancet, 2010,375(9712): 377-384.
- [17] Garg AK, Strom EA, McNeese MD, et al. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(1): 138-145.
- [18] Shim SJ, Park W, Huh SJ, et al. The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II - III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014,88(1): 65-72.
- [19] Le Scodan R, Selz J, Stevens D, et al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012,82(1): e1-7.
- [20] Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011,81(3): 782-787.

(收稿日期:2015-05-20)

(本文编辑:宗贝歌)