

· 论著 ·

乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结 1~3 枚转移的患者改良根治术后放疗治疗的疗效分析

铁剑 张丝媛

【摘要】 目的 探讨术后放疗(简称放疗)在新辅助化疗后腋窝淋巴结转移数 1~3 枚的乳腺癌改良根治术后患者中的作用。**方法** 回顾性分析 136 例 2002 年 1 月至 2008 年 9 月于北京大学肿瘤医院接受了新辅助化疗的 T₁ 或 T₂ 期、腋窝淋巴结转移数 1~3 枚的改良根治术后乳腺癌患者的临床资料。按患者接受术后放疗与否分为术后放疗组和未放疗组。采用 Pearson χ^2 检验分析患者临床病理特征在放疗与未放疗组间分布的差异,采用 Kaplan-Meier 生存分析法比较两组在局部区域复发与生存方面的差异,并采用 Cox 回归分析进行多因素分析。**结果** 136 例患者中,接受术后放疗者占 38.2% (52/136),未放疗者占 61.8% (84/136)。两组患者在年龄、原发灶临床分期、淋巴结活组织检查、ER 状态、HER-2 状态以及化疗后原发灶是否达到 pCR 等方面差异无统计学意义($\chi^2=0.016, 5.790, 0.476, 0.001, 2.612, 0.982, P$ 均 >0.050)。中位随访时间为 88.9 (16.5~148.1) 个月。放疗组与未放疗组 10 年无局部区域复发生存率(LRRFS)分别为 97.9% 和 83.5%,差异有统计学意义($u=2.80, P<0.01$);10 年无远处转移生存率(DDFS)分别为 61.2% 和 84.0% ($u=1.73, P>0.050$),10 年无瘤生存率(DFS)分别为 61.2% 和 76.8% ($u=1.14, P>0.050$),10 年总生存率(OS)分别为 87.7% 和 83.6% ($u=0.45, P>0.050$),差异均无统计学意义。多因素分析显示,术后放疗是 LRRFS 的独立预后因素,未放疗患者局部区域复发风险明显增高($HR=32.8, 95\% CI: 2.6 \sim 408.0, P=0.007$),但术后放疗不是 DDFS、DFS 及 OS 的预后因素。**结论** 术后放疗可以明显减少新辅助化疗后腋窝淋巴结转移数 1~3 枚的乳腺癌改良根治术后患者的局部区域复发,但对 DDFS、DFS 及 OS 无明显影响。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 放射疗法; 化学疗法, 辅助

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Curative effect analysis of radiotherapy after modified radical mastectomy for breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy Tie Jian, Zhang Siyuan. Key

Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Radiation Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Peking University, Beijing 100142, China

Corresponding author: Tie Jian, Email: tie@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the effects of radiotherapy after modified radical mastectomy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 136 stage T₁₋₂ breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes, who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by modified radical mastectomy in Beijing Cancer Hospital & Institute from January 2002 to September 2008. They were divided into radiotherapy group and non-radiotherapy group. Pearson χ^2 test was used to analyze the difference in clinicopathological characteristics between two groups, Kaplan-Meier method was used to analyze the differences in local-regional recurrence and survival rate, and Cox regression was used for multivariate analysis. **Results** In 136 patients, 52 patients received postoperative radiotherapy (38.2%, 52/136), and 84 patients received no radiotherapy (61.8%, 84/136). There were no significant differences between two groups in age, clinical stage of primary tumor, lymph node biopsy method, ER status, HER-2 status, and whether to achieve pCR of the primary tumor after

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.03.003

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:铁剑,Email:tie@yeah.net

chemotherapy($\chi^2 = 0.016, 5.790, 0.476, 0.001, 2.612, 0.982$, all P values > 0.050). All patients were followed up for median 88.9 months(16.5–148.1 months). A significant difference was found in 10-year local-regional recurrent-free survival (LRRFS) between radiotherapy group and non-radiotherapy group (97.9% vs 83.5%, $u=2.80, P<0.01$), but not in 10-year distant metastasis-free survival (DDFS)(61.2% vs 84.0%, $u=1.73, P>0.050$), 10-year disease-free survival (DFS)(61.2% vs 76.8%, $u=1.14, P>0.050$), and 10-year overall survival (OS) (87.7% vs 83.6%, $u=0.45, P>0.050$). Multivariate analysis showed that postoperative radiotherapy was an independent prognostic factor of LRRFS and the risk of local recurrence significantly increased in the patients undergoing radiotherapy ($HR = 32.8, 95\% CI: 2.6-408.0, P = 0.007$). The postoperative radiotherapy was not a prognostic factor of DDFS, DFS and OS. **Conclusion** For the breast cancer patients with 1–3 positive axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy after modified radical mastectomy can significantly reduce local-regional recurrence, but without obvious effects on DDFS, DFS and OS.

【Key words】 Breast neoplasms; Lymphatic metastasis; Radiotherapy; Chemotherapy, adjuvant

放射治疗(简称放疗)可以使早期乳腺癌患者术后局部复发风险减少 2/3,乳腺癌病死率显著降低,但患者死于心血管疾病的风险却明显增高,放疗与不放疗的患者比较其 20 年总生存率相差无几^[1]。因此,明确早期乳腺癌术后放疗的适应证就显得十分重要。目前多项指南建议:早期乳腺癌改良根治术后,腋窝淋巴结转移数 ≥ 4 枚的患者需要接受术后放疗,淋巴结阴性的患者不需要放疗^[2-4]。淋巴结转移 1~3 枚的患者是否需要术后放疗还存在很大争议。

新辅助化疗最初主要用于乳腺原发灶较大的患者,通过肿瘤降期以达到保留乳房的目的。但越来越多的临床 T_1 、 T_2 期患者也开始接受新辅助化疗,以便更好的观察肿瘤对化疗药物的敏感性,达到个体化治疗的目的。如果这部分早期乳腺癌患者在新辅助化疗后接受的是改良根治术,由于存在新辅助化疗降期的作用,腋窝淋巴结 1~3 枚转移的患者是否需要术后放疗就变得更加难以抉择。

本研究通过回顾性分析一组新辅助化疗后腋窝淋巴结 1~3 枚转移的改良根治术后乳腺癌患者的临床资料,探讨术后放疗对其预后的影响。

1 资料和方法

1.1 患者资料

病例入选标准:确诊时肿瘤临床分期为 T_1 或 T_2 ;经病理证实有腋窝淋巴结转移;接受了至少 4 个周期的新辅助化疗;手术术式为改良根治术;术前加术后转移淋巴结总数少于 4 枚。

2002 年 1 月至 2008 年 9 月于北京大学肿瘤医院接受治疗的总计 136 例乳腺癌患者符合上述

标准,纳入本研究。患者中位年龄 49(27~70)岁。经细针穿刺诊断淋巴结转移者占 55.9%(76/136),经前哨淋巴结活组织检查(简称活检)诊断者占 44.1%(60/136)。中位新辅助化疗周期数为 4(4~8)个,其中使用含蒽环类或紫杉类方案化疗者约 98%(133/136),仅使用了长春瑞滨化疗者占 2%(3/136);HER-2 阳性患者均未接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗;中位腋窝淋巴结清扫数目为 19(5~41)枚;接受术后放疗者占 38.2%(52/136),未放疗者占 61.8%(84/136),术后放疗者接受了胸壁及锁骨上下区照射总剂量 50 Gy,共 25 次。激素受体阳性的患者在放疗后接受了内分泌治疗。所有患者均对治疗方案知情同意。本研究经过北京大学肿瘤医院医学伦理委员会批准。

1.2 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件,患者临床病理特征在放疗与未放疗组间分布的差异采用 Pearson χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析方法评估患者的生存期,放疗与未放疗患者间的生存差异采用 Log-rank 检验,10 年生存率间的差异采用 u 检验。影响生存的多因素分析采用 Cox 回归模型,应用进入法对各因素进行检验。进行双侧统计检验, $P<0.050$ 为差异具有统计学意义。多因素分析各变量赋值见表 1。

2 结果

2.1 患者临床病理特点在放疗与未放疗组中的分布

全组患者 ER 阳性率为 71.3%(97/136),HER-2 阳性率为 24.2%(33/136),原发灶 pCR 率

表 1 多因素分析各变量赋值表

变量	变量的分类及赋值
年龄(岁)	≤40 岁=1; >40 岁=2
临床分期	T ₁ =1; T ₂ =2
淋巴结活检	前哨淋巴结活检=1; 细针穿刺=2
ER	-=0; +=1
HER-2	-=0; +=1; 不确定=2
原发灶 pCR	否=0; 是=1
淋巴结转移	1 枚=1; 2 枚=2; 3 枚=3
放射治疗	否=0; 是=1

为 15.4% (21/136), 腋窝淋巴结转移经穿刺诊断的 76 例患者中, 淋巴结 pCR 率为 43.4% (33/76)。患者年龄、原发灶临床分期、淋巴结活检方式、ER 状态、HER-2 状态以及化疗后原发灶是否达到 pCR, 在放疗组与未放疗组中的分布差异无统计学意义, 具体统计数据见表 2。

表 2 乳腺癌患者临床病理特征在放疗与未放疗组中的分布差异

临床病理特征	例数	未放疗组		放疗组		χ^2 值	P 值
		例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
年龄(岁)						0.016	0.898
≤40	28	17 (60.7)		11 (39.3)			
>40	108	67 (62.0)		41 (38.0)			
临床分期						5.790	0.055
T ₁	34	25 (73.5)		9 (26.5)			
T ₂	98	55 (56.1)		43 (43.9)			
T _x	4	4 (100.0)		0 (0.0)			
淋巴结活检						0.476	0.490
SLNB	60	39 (65.0)		21 (35.0)			
细针穿刺	76	45 (59.2)		31 (40.8)			
ER						0.001	0.973
-	39	24 (61.5)		15 (38.5)			
+	97	60 (61.9)		37 (38.1)			
HER-2						2.612	0.271
-	87	55 (63.2)		32 (36.8)			
+	33	22 (66.7)		11 (33.3)			
不确定	16	7 (43.8)		9 (56.3)			
原发灶 pCR						0.982	0.322
否	115	69 (60.0)		46 (40.0)			
是	21	15 (71.4)		6 (28.6)			

注: T_x 指原发灶分期不明; SLNB 为前哨淋巴结活检

2.2 生存分析结果

中位随访时间为 88.9 (16.5 ~ 148.1) 个月。全组患者的 10 年无局部区域复发生存率 (local-

regional recurrence-free survival, LRRFS) 为 88.7% (95% CI: 0.824 ~ 0.950), 10 年无远处转移生存率 (distant disease-free survival, DDFS) 为 76.3% (95% CI: 0.665 ~ 0.861), 10 年 DFS 为 71.4% (95% CI: 0.604 ~ 0.824), 10 年 OS 率为 84.2% (95% CI: 0.724 ~ 0.960)。与未放疗组相比, 放疗组 LRRFS 明显提高, 10 年 LRRFS 放疗组为 97.9%, 未放疗组为 83.5% ($u=2.80, P<0.01$)。10 年 DDFS、DFS 及 OS 在两组间差异无统计学意义 (表 3)。图 1 显示了两组患者的生存曲线。

表 3 放疗与未放疗组乳腺癌患者的 10 年生存率比较

分组	10 年生存率			
	LRRFS	DDFS	DFS	OS
放疗组	97.9%	61.2%	61.2%	87.7%
未放疗组	83.5%	84.0%	76.8%	83.6%
u 值	2.80	1.73	1.14	0.45
P 值	<0.010	>0.050	>0.050	>0.050

注: LRRFS 为无局部区域复发生存率; DDFS 为无远处转移生存率; DFS 为无瘤生存率; OS 为总生存率

2.3 多因素分析结果

全部患者采用进入法校正了年龄、ER 状态、HER-2 状态、术前术后淋巴结转移总数、临床分期、原发灶是否 pCR、术前淋巴结活检方式和是否放疗等指标后发现, 术后放疗是局部区域复发的唯一独立预后因素, 未放疗组局部区域复发风险是放疗组的 32.8 倍 ($HR=32.8, 95\% CI: 2.6 \sim 408.0, P=0.007$)。而放疗不是 DDFS、DFS 及 OS 的预后因素 (表 4)。

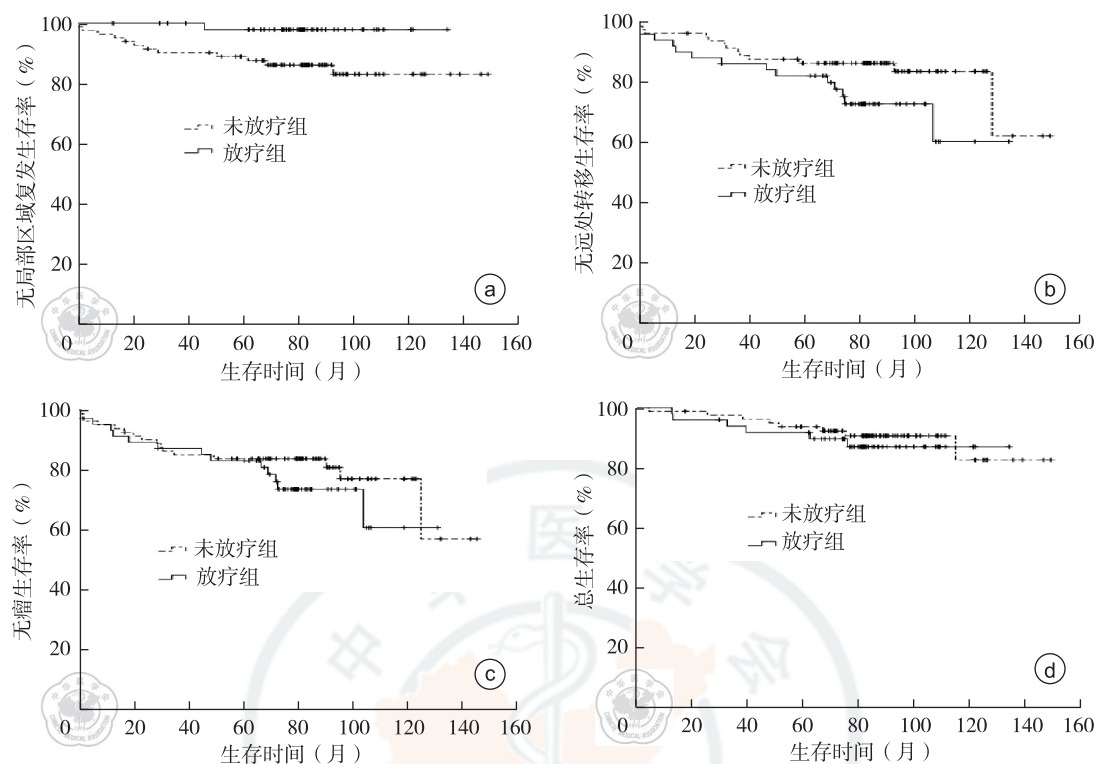
表 4 乳腺癌患者生存率的多因素分析结果

生存率	B 值	HR		95% CI	P 值
		放疗	未放疗		
无局部区域复发生存率	3.491	1.0	32.8	2.6 ~ 408.0	0.007
无远处转移生存率	-0.420	1.0	0.7	0.3 ~ 1.6	0.361
无瘤生存率	-0.039	1.0	1.0	0.4 ~ 2.3	0.929
总生存率	0.328	1.0	1.4	0.4 ~ 5.3	0.631

注: HR 为危险度; CI 为置信区间

3 讨论

对于乳腺癌改良根治术后患者, 放射治疗可以明显减少有腋窝淋巴结转移患者的局部复发风险^[5]。St. Gallen 共识推荐腋窝淋巴结转移数目超过 4 枚的改良根治术后患者接受术后放疗^[4]。对淋巴结转移数在 1 ~ 3 枚的患者, 虽然早期乳腺癌试验协作组 (Early Breast Cancer Trialists'



注: a 图所示无局部区域复发生存曲线, $\chi^2 = 5.226, P = 0.022$; b 图所示无远处转移生存曲线, $\chi^2 = 3.061, P = 0.080$; c 图所示无瘤生存曲线, $\chi^2 = 1.004, P = 0.316$; d 图所示总生存曲线, $\chi^2 = 0.226, P = 0.634$

图 1 放疗与未放疗组乳腺癌患者的生存曲线比较

Collaborative Group, EBCTCG) 的荟萃分析结果提示,放疗可以减少其复发及死亡率^[6],但由于学者们对研究涉及试验的化疗方案强度存在质疑,这一结果并未完全被接受。在 EBCTCG 的这项荟萃分析中,绝大多数患者接受的化疗是环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶的联合化疗,而其疗效明显弱于以蒽环类和紫杉类为基础的现代化疗方案^[7]。在本研究中,全部 136 例患者中有 133 例(98%)接受的是以蒽环类或紫杉类为基础的联合化疗,并且限定了化疗不少于 4 个周期,这就避免了由于系统治疗不足带来的结果偏差。在中位随访 88.9 个月后,放疗使 10 年 LRRFS 下降,而这种局部复发的减少却未转化为 10 年生存的获益。这似乎验证了放疗能使 1~3 枚淋巴结转移的乳腺癌患者生存获益是源于系统治疗不足的假设。但近期的几项研究显示,每减少 1.5 例 10 年复发患者就可以避免 1 例 20 年乳腺癌死亡病例^[5-6,8]。因此,真正的结果可能还需要更长时间的随访。

近年来,新辅助化疗越来越多的被用于早期乳腺癌患者,由于新辅助化疗的降期作用,有 10%~20% 的患者可以达到 pCR^[9-10],而腋窝淋巴结的 pCR 率更可高达 20%~40%^[11-13]。这对评

估乳腺癌新辅助化疗后患者的腋窝淋巴结转移数目的真实性产生了不利影响。目前针对乳腺癌改良根治术后放疗的临床指南,并不完全适用于接受了新辅助治疗的患者。美国国家癌症研究所在 2008 年发表的声明中建议,临床 III 期乳腺癌以及新辅助化疗后腋窝淋巴结仍为病理学阳性的改良根治术后患者,应该接受术后放疗^[14]。另外,McGuire 等^[15]研究发现,对于临床 III 期的乳腺癌患者,即使新辅助化疗后达到了 pCR,术后放疗仍可以减少局部复发,还可以明显改善患者总生存。本研究结果也显示,对于局部区域复发,无论淋巴结转移个数以及是否达到 pCR,术后放疗是唯一预后因素。

Fowble 等^[16]研究发现,对于临床 II 期($T_{1-2}N_{0-1}$)的患者,年龄>40 岁、ER 阳性并且新辅助化疗后达到 pCR 或 0~3 枚淋巴结转移但不伴脉管癌栓的患者,即使不做术后放疗,其局部复发风险也 $\leq 10\%$,提示这些可能是新辅助化疗后患者低危复发的影响因素。但本研究并未发现这些预后因素与局部区域复发风险相关。

本研究的不足之处在于,纳入研究的病例数过少,随访期内放疗组仅有 1 例复发,这也会对统

计结果造成一定影响,还需进一步扩大样本量进行研究。另外,本组患者接受治疗的时期较早,HER-2 阳性的患者均未在治疗开始时加用曲妥珠单抗克隆抗体,由此可能产生的影响还需进一步的研究加以评估。

总之,临床 T₁-T₂ 期、新辅助化疗后腋窝淋巴结转移总数为 1~3 枚的乳腺癌患者在改良根治术后行胸壁及锁骨上下区域放疗可明显降低肿瘤 LRRTS,但未能改善患者的 DFS 和 OS。这一结论仍需更大样本的回顾性及前瞻性研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] No authors listed. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. Lancet, 2000, 355(9217): 1757-1770.
- [2] Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 6:vi7-23.
- [3] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5): 1539-1569.
- [4] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [5] 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.
- [6] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials[J]. Lancet, 2014, 383(9935): 2127-2135.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1707-1716.
- [9] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1796-1804.
- [10] Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R, et al. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(4):997-1002.
- [11] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7):2483-2493.
- [12] Kuerer HM, Newman LA, Smith TL. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2):460-469.
- [13] Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(22):4165-4174.
- [14] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):791-797.
- [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] Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): 494-503.

(收稿日期:2015-04-23)

(本文编辑:刘军兰)

铁剑,张丝媛.乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结 1~3 枚转移的患者改良根治术后放射治疗的疗效分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2015,9(3):168-172.