

近期,《柳叶刀》发表3篇通讯文章,针对今年6月早期乳腺癌临床研究协作组(EBCTCG)发布的一项关于放疗用于术后乳腺癌患者的长期研究进行评论,EBCTCG研究者结合2011年11月相关研究回复通讯文章观点,进一步肯定放疗在乳腺癌术后治疗中的作用。(Lancet. 2014,384:1844)

# 腋窝淋巴结累及较少患者在手术治疗后 放疗降低乳腺癌复发和死亡率

▲ 本报记者 王坤

## 研究 1

既往研究显示,乳房切除术后行放疗可减少腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者复发和死亡风险,但未知放疗对1~3个腋窝淋巴结阳性患者获益如何。EBCTCG评估放疗对乳房切除和腋窝淋巴结清扫术后患者的效果。(Lancet. 2014,383:2127)

该Meta分析入组8135例乳腺癌患者,在1964-1986年接受乳房切除及腋窝手术后被随机分配至术后放疗(包括胸壁和区域淋巴结)或不放疗组。随访复发10年时间,评估患者死亡至2009年。

结果发现,700例接受腋窝淋巴结清扫术但无阳性淋巴结患者,放疗对其局部复发、整体复发和死亡率无显著影响。1314例接受腋窝

手术、阳性淋巴结1~3个者,放疗减少其局部、整体复发及死亡率;其中1133例还接受了系统治疗(包括使用环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟脲嘧啶或他莫昔芬),放疗可在此基础上更多降低复发、死亡风险。1772例接受腋窝手术、阳性淋巴结≥4个者,放疗减少其复发和死亡效果不优于1~3个阳性淋巴结患者。

EBCTCG表示,行乳房切除和腋窝淋巴结清扫术后,无论是否行系统治疗,放疗均可降低1~3个阳性淋巴结患者复发和死亡风险。目前,很多国家女性乳腺癌复发风险不断降低,因放疗愈加有效,给更多患者带来更多的部分获益。

## 研究 2

乳腺癌患者在接受保乳手术后,行放疗可减少其复发和死亡,但对不同患者的效果不尽相同。研究根据患者不同预后及自身特征,评估放疗对患者15年死亡风险和10年复发风险的减少值。(Lancet. 2011,378:1707)

该Meta分析入组10801例乳腺癌患者,其中8337例病理确诊为pN0或pN+,研究对比患者保乳术后放疗与未放疗的差异。

结果发现,总体上,放疗可减少(局部或远

端转移)患者10年内乳腺癌首次复发率(绝对值)15.7%;减少15年内死亡率3.8%。放疗分别减少pN0患者(7287例)10年复发率和15年死亡率15.4%和3.3%;分别减少pN+患者(1050例)复发率和死亡率21.2%和8.5%。

保乳术后行放疗可减少约半数患者再次发生癌变的可能,减少约1/6患者死亡。放疗对不同患者的绝对获益变化较大,但可根据治疗决策预测患者获益。

## 放疗与系统治疗起效时间不同

放疗对远端转移的影响作用仍存疑问,但放疗减少部分患者死亡,可能因为放疗针对局部肿瘤细胞进行杀灭。

美国德克萨斯大学健康科学中心Ismail Jatoui指出,既往研究发现,辅助放疗和辅助系统治疗对患者起效的时间完全不同,系统治疗获益较快,而放疗效果相对滞后,但可

减少乳腺癌死亡(J Clin Oncol.2011,29:2301)。

研究1结果不仅印证该发现,且与Hellman假说一致,即早期乳腺癌有一系列疾病表现,同时包括局部病灶和系统性疾病。对于患者的系统性疾病(如血液微转移),辅助系统治疗可带来即刻获益;而局部病灶,则依靠辅助放疗延长生存(J Clin Oncol.1994,12:2229)。且需指出是,



只有接受放疗才可预防局部病灶向系统进展。所以,此前长期的假设——

早期乳腺癌确诊后逐渐转变为系统性疾病已站不住脚。

## 辅助放疗应结合肿瘤风险评估

肿瘤风险调控可为肿瘤个体化治疗提供最佳时机。

美国海伦·迪勒家庭综合癌症中心Rajni Sethi等指出,临床对1~3个阳性淋巴结患者乳房切除术后是否行放疗一直存在争议。焦点在于:未接受放疗者的局部复发风险与放疗到底能带来多少潜在生存获益。

研究1结果有力支持了淋巴结阳性患者乳房切除后行放疗的治疗策略。但Sethi认为,这一理念最好再仔细参考既往(20

世纪80年代始)研究观点,对可能的变化再确认。

值得注意的是,美国国家外科辅助乳腺和肠道项目及东部肿瘤协作组报道,未行放疗的乳腺癌患者10年局部复发率仅6%~10%。2013年一项研究指出,肿瘤局部复发率与21基因检测(Oncotype Dx)评分相关。即使患者有1~3个阳性淋巴结和高复发风险评分,其10年局部复发率也可能仅为6%(Ann Surg Oncol. 2013,20:S6)。

此外,研究1指出,每预防1.5~2.0例局部复发,就可避免1例死亡。而研

究2显示,局部复发与死亡比为4:1。Sethi认为,后者死亡比例下降与保乳术后持续治疗、减少局部复发及远端转移有关。

EBCTCG表示,与保乳术相比,乳房切除术后行放疗者,晚期患者更多。

MA.20试验发现,放疗可对患者产生系统性影响,并非只是局部控制(J Clin Oncol.2011,29:LBA1003)。如果是这样,放疗应可减少初次肿瘤后的远端转移。但数据显示,初次肿瘤患者接受放疗后的远端风险仍较高。

Sethi指出,肿瘤进展风险与患者复发局部的肿

瘤生物学特征及系统和靶向治疗方案密切相关。因此临床应行风险评估,并确定放疗真实获益与临床治疗方案。研究1并未支持所有淋巴结阳性患者乳房切除术后进行放疗。但可以肯定的是,疾病生物学和现代医疗水平发展对治疗模式改进至关重要。

EBCTCG指出,医生将研究1结论用于临床实践时,需考虑现代医疗与研究1开展时(20世纪70~80年代)放疗对乳房切除后患者影响的差异。但减少复发风险的结论可用于目前阳性淋巴结1~3个的乳腺癌患者。

## 放疗获益可因心血管原因抵消

临床推出结合患者乳腺癌特异性和其他因素的预测方法,或对未临床实践有所帮助。

荷兰乌得勒支大学Nimmala Bhoo-Pathy等表示,研究1的争论在于,乳房

切除术后放疗对腋窝淋巴结病变较轻者的效用。研究1随访20年,并未显示放疗可提高患者整体生存。

研究1也提示,放疗可能抵消乳腺癌生存获益,淋巴结病变较轻患者或因其他原因死亡,尤其是心血管病。放疗获益在心血

管高危患者中的损失格外明显,如东南亚人群(Int J Cardiol.2014,172:72)和放疗资源短缺地区。如此看来,放疗对整体生存的利弊应重新权衡。

在个体化治疗时代,辅助治疗应用不应仅基于肿瘤特异性特征,

还应考虑患者心血管风险和患者心肺功能对放疗的承受力(Radiother Oncol.2014,110:461)。因此,临床或应提出预测方案,评估辅助放疗的绝对整体生存获益,包括患者乳腺癌特异性死亡因素、心血管风险、种族、放疗技术。

## 专家解读

EBCTCG专家表示,无论局部还是远端,研究1和2主要分析患者首次复发概率。复发数据统计可用于评估放疗对肿瘤患者的影响特点。局部复发高危因素会增加患者远端转移风险,因此局部和远端复发率相互关联。

但远端复发数量增加不应认为是放疗不良反应的影响,放疗减少或延迟远端复发已被证实。

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)指出,保乳术后全乳放疗可将早期乳腺癌术后10年局部复发率降至

原来的1/3。原则上,所有保乳术后患者均具有术后放疗适应证。而全乳切除术后放疗可使腋窝淋巴结阳性患者5年局部-区域复发率降至原来的1/4。(中国肿瘤杂志. 2013,23:637)

“而我国目前放射

治疗面临的最大问题是治疗不足。”中国医学科学院肿瘤医院放疗科李晔雄教授表示,我国仍有很多患者因个人或医生治疗观念不足,未能得到应有的治疗。放疗的使用与否对患者预后影响差异很大。

