静脉化疗联合放疗对乳腺癌同侧锁骨上淋巴结转移复发的疗效研究Δ

马妮娜*,赵　宏,林海珊,曹邦伟#(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心,北京　100050)

中图分类号　R979.1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2021)04-0405-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.005

摘　要　目的:探讨静脉化疗联合放疗在复发的同侧锁骨上淋巴结转移(ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis,ISLM)而无远处转移的乳腺癌患者中的作用。方法:回顾性选取2008年7月至2019年7月首都医科大学附属北京友谊医院收治的61例女性复发的ISLM乳腺癌患者的病历资料。所有患者均采用含蒽环类或紫杉类药物的方案化疗6~8个周期和治愈性放疗。在第3次与第4次化疗的间隔进行放疗,雌激素受体、孕激素受体或人类表皮生长因子受体2阳性患者分别采用内分泌或靶向治疗。采用Kaplan-Meier法计算总生存期(OS)、无病生存期(DFS),采用Log-rank法检验差异。结果:化疗、放疗后患者的临床总缓解率为94%(51/54),中位无进展生存时间和OS分别为31和45个月,5年总生存率和无病生存率为38%和22%。结论:对于复发的ISLM乳腺癌患者,静脉化疗联合局部放疗是一个优化的选择。

关键词　静脉化疗;放疗;乳腺癌;淋巴结转移

Efficacy of Intravenous Chemotherapy Combined with Radiotherapy in the Treatment of Recurrence of Ipsilateral Supraclavicular Lymph Nodes Metastasis of Breast CancerΔ

MA Nina, ZHAO Hong, LIN Haishan, CAO Bangwei (Dept. of Cancer Center, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the effect of intravenous chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer patients with recurrence of ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis (ISLM) without distant metastasis. METHODS: Case data of 61 female patients with recurrence of ISLM of breast cancer admitted into Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from Jul. 2008 to Jul. 2019 were retrospectively selected. All the patients were given chemotherapy with antharcyclines or taxanes drugs for 6 to 8 cycles and healing radiotherapy. Radiotherapy was performed between the 3rd and 4th chemotherapy, patients with positive estrogen receptor, progesterone receptor or human epidermal growth factor receptor 2 were respectively given endocrine therapy or targeted therapy. Overall survival(OS) and disease free survival(DFS) were calculated by Kaplan-Meier method, and differences were inspected by Log-rank method. RESULTS: The clinical total remission rate of patients after radiotherapy and chemotherapy were 94% (51/54), the median progression-free survival and OS were respectively 31 and 45 months, the total survival rate in 5 years and DFS were respectively 38% and 22%. CONCLUSIONS: For the patients with recurrence of ISLM of breast cancer, intravenous chemotherapy combined with local radiotherapy is an optimizing choice.

KEYWORDS　Intravenous chemotherapy; Radiotherapy; Breast cancer; Lymph node metastasis

乳腺癌一旦合并同侧锁骨上淋巴结转移(ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis,ISLM),则预示全身疾病和不良预后[1],多数患者在诊断为ISLM后的1年内发生远处转移[2-3],中位生存期为2~4年[4-5]。ISLM治疗后复发在临床上时有发生,全身治疗的作用存在争议。1987年,其被认为是远处转移,并定义为Ⅳ期[6]。2001年,Brito等[7]报道,与内脏转移患者相比,ISLM患者的临床情况更好。2002年,美国癌症联合委员会重新修订了乳腺癌TNM分期,将ISLM划入了N3c的分期,认为是局部晚期病变,应属于ⅢC期[8]。Brito等[7]的回顾性分析结果发现,约30%的患者在接受包括化疗和放疗在内的综合治疗后10年内没有疾病进展。到目前为止,在缺乏随机试验数据的情况下,锁骨上淋巴结转移复发后的治疗手段仍不一致,可以考虑淋巴结清扫术和放疗[9]。现有研究结果也表明,不伴远处转移的乳腺癌ISLM可归为局部晚期乳腺癌,是一种有潜在治愈可能的病变[7,10]。因此,发生ISLNM的乳腺癌患者在临床上接受了更多的积极治疗,部分患者预后较好[11]。为评价化疗与治疗性放疗联合应用是否能

Δ 基金项目:北京市临床重点专科项目经费资助(2018-2020)

* 副主任医师。研究方向:实体肿瘤的诊断与治疗。E-mail:manina1970@sina.com

通信作者:主任医师。研究方向:消化系统肿瘤的基础和临床研究。E-mail:oncology@ccmu.edu.cn

改善 ISLM 的临床疗效，本研究采用回顾性分析方法，选择复发性 ISLM 病例，将全身化疗联合局部放疗用于复发性 ISLM 患者，并进行预后分析，以期探讨该类患者的最佳治疗方案，为大规模的临床研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取 2008 年 7 月至 2019 年 7 月首都医科大学附属北京友谊医院（以下简称“我院”）收治的 61 例女性复发的 ISLM 乳腺癌患者的病历资料，既往初诊时无远处转移并可切除。纳入标准：经活体组织检查或影像学检查证实为复发的 ISLM，无远处转移，至少存在 1 枚淋巴结转移；美国东部肿瘤协作组评分 0~1 分；年龄<75 岁；肝肾功能及心脏功能正常。如果患者同时存在腋窝淋巴结、乳房和胸壁复发，这些复发接受了根治性手术切除，则可纳入本研究。排除标准：患者曾接受过锁骨上窝、颈部淋巴结转移以及远处转移的放疗，或者无病间期（乳腺癌初次治疗至锁骨上淋巴结复发的时间）<6 个月。患者的临床资料见表 1。

表 1 患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of patients

项目	内容	数值
年龄/岁	中位年龄	55
	范围	35~73
无病生存期（DFS）*/月	中位 DFS	22
	范围	5~168
pT 分期#/例	T1 期	10
	T2 期	20
	T3 期	22
	T4 期	5
	未知	4
腋窝淋巴结转移#/例	0 个	9
	1~3 个	23
	≥4 个	25
	未知	4
组织学#/例	导管癌	43
	小叶癌	16
	未知	2
受体状态#/例	雌激素受体（+）	27
	孕激素受体（+）	29
	未知	22
化疗史/例	有	41
	无	20
进行锁骨上淋巴结转移组织学诊断/例		41
进行锁骨上淋巴结转移细胞学诊断/例		20
锁骨上淋巴结转移是否切除/例	是	8
	否	53
人类表皮生长因子受体 2（HER-2）状态#/例	阳性	15
	阴性	32
	不详	14

注：“*”表示完成初诊乳腺癌治疗和复发性 ISLM 诊断之间的时间；“#”表示首次诊断为乳腺癌时的病理状态

Note: “*” indicates the time from initial treatment to the recurrence of the supraclavicular lymph node on the ipsilateral side; “#” indicates the pathological state when breast cancer was first diagnosed

1.2 方法

（1）化疗：使用含有蒽环类或紫杉类药物的方案进行化疗，共计 6~8 个周期。①之前未接受过蒽环类药物化疗或预计累积量未超出标准（阿霉素总量≤450 mg/m^2，表阿霉素总量≤750 mg/ m^2）的患者采用 AT 或 ET 方案（即第 1 日阿霉素 50 mg/m^2 或表柔比星 75 mg/m^2，紫杉醇 175 mg/m^2 或多西他赛 75 mg/m^2，3 周为 1 个周期，连用 6 个周期）；或采用 AC-T 或 EC-T 方案（第 1 日阿霉素 60 mg/m^2 或表柔比星 75 mg/m^2，环磷酰胺 600 mg/m^2，3 周为 1 个周期，连用 4 个周期；第 1 日紫杉醇 175 mg/m^2，3 周为 1 个周期，连用 4 个周期；共治疗 8 个周期）。②使用紫杉醇 175 mg/m^2 治疗的不适合接受蒽环类药物化疗者，采用 TC 方案（第 1 日多西他赛 75 mg/m^2，环磷酰胺 600 mg/m^2，3 周为 1 个周期），或采用 XT 方案（多西他赛 75 mg/m^2，卡培他滨 950 mg/m^2，1 日 2 次，口服第 1—14 日，停 7 d，3 周为 1 个周期），均治疗 6 个周期。③如果化疗方案中第 21—28 日患者的粒细胞绝对值<1.5×10^9/L 或血小板计数<75×10^9/L，则治疗至少中断 1 周。雌激素和（或）孕激素受体阳性患者使用内分泌治疗；HER-2 阳性的患者中，经济条件允许者接受了曲妥珠单克隆抗体治疗。

（2）放疗：从第 3 个化疗周期后（AC-T 方案为第 4 个周期后）15 d 开始，患者在放疗结束后 15 d 内接受第 4 个化疗周期治疗（AC-T 方案为第 5 个周期）。所有患者每周均接受 5 d 的放射治疗，每日剂量为 2 Gy。胸壁复发患者，胸壁的照射中位剂量为 50 Gy（剂量范围：40~70 Gy），锁骨上窝采用 6MV-X 线照射，多采用单前野照射，照射中位剂量为 60 Gy（剂量范围：50~70 Gy）。照射区域包括胸壁及锁骨上窝。仅患有复发 ISLM 患者的照射野包括腋窝尖和锁骨上窝。

1.3 观察指标

（1）在治疗后第 4 周和第 8 周使用超声或 CT 检查，评估 ISLM 的缓解情况。（2）临床缓解率、DFS 和总生存期（OS）。（3）不良反应发生情况。（4）随访时间的统计均从诊断为复发的日期开始，随访时间 8 个月至 11 年，随访方法结合我院病史记录和电话，中位随访时间为 41 个月。

1.4 疗效评定标准

疗效采用实体瘤的疗效评价标准（RECIST）1.1 版进行评价。完全缓解：所有可检测病灶完全消失，至少持续 4 周；部分缓解：所有可测量病灶的两个最长垂直直径的乘积之和减少>50%，至少持续 4 周；当连续 8 周检测到缓解<50%或病灶进展<20%时，则视为病情无变化或病情稳定；进行性疾病指肿瘤或淋巴结体积增大>20%或发生“新病灶”。临床总缓解率=（完全缓解病例数+部分缓解病例数）/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，DFS 和 OS 的分布计算采用了 Kaplan-Meier 法，单因素分析采用 Log-rank 检验，P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发部位、手术方法及化疗方案

本研究纳入的 61 例患者中，复发部位仅为 ISLM 的患者数为 46 例（占 75%），局部复发部位的详细信息见表 2。同时，表 2 详细列出了 18 例患者的 24 个复发性病灶所采用的手术治疗方法以及 61 例患者的具体化疗方案，A（E）C-T 化疗方案应用 8 期，其余方案均为 6 期。24 例患者在完成化疗后接受了内分泌治疗，11 例患者接受了曲妥珠单抗的靶向治疗。

表 2　患者的具体复发部位、手术治疗干预措施和化疗方案

Tab 2　Specific sites of recurrences, surgical treatment interventions and chemotherapeutic regimens for patients

项目	内容	病例数
复发部位	仅 ISLM	46
	乳房+ISLM	1
	乳房+腋窝+ISLM	1
	胸壁+ISLM	6
	胸壁+腋窝+ISLM	3
	腋窝+ISLM	4
干预措施	乳房切除术	2
	腋窝清扫术	8
	胸壁广泛切除术	7
	锁骨上清扫术	7
化疗方案	A(E)T	12
	A(E)C-T	14
	TC	13
	XT	22

注：A=阿霉素；C=环磷酰胺；E=表阿霉素；T=紫杉类药物（多西他赛、紫杉醇及白蛋白紫杉醇）；X=卡培他滨

Note: A=doxorubicin; C=cyclophosphamide; E=epirubicin; T=taxanes drugs (docetaxel, paclitaxel, albumin bound paclitaxel); X=capecitabine

2.2　不良反应发生情况

所纳入病例均完成了治疗方案，根据世界卫生组织的评分，该治疗方案对可控制毒性的耐受力良好。从临床来看，前期化疗并未增加放疗的急性毒性，2 例患者在放疗后观察到了 3 级皮肤毒性，经积极处理后手术 2 例患者最终还是完成了化疗。6 例患者出现 3 级中性粒细胞减少症，5 例患者出现 3 级呕吐，42 例患者的毒性达到 1—2 级。

2.3　5 年无病生存率和总生存率

放化疗后，54 例患者（其中 7 例在开始化疗前进行了 ISLM 淋巴结根治性清扫术）的临床总缓解率为 94%，其中 46 例完全缓解，部分缓解 5 例，疾病进展 3 例。

在 61 例患者的最后一次随访中，32 例患者（占 52%）在随访期内发生再次复发，其中 20 例属原区域再次复发，12 例为其他区域复发，5 例同时或先后发生原区域和其他区域的再次复发，再次复发的中位时间为 10 个月。中位无进展生存时间为 31 个月（范围 2～115 个月），中位 OS 为 45 个月（范围 11～116 个月）。5 年无病生存率为 22%（95% *CI* = 6%～34%）；5 年总生存率为 38%（95% *CI* = 19%～51%）。OS 和 DFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

2.4　总生存率相关预后因素的单因素分析

关于 OS 的相关预后，对以下 7 个因素进行单因素分析：年龄、原发性乳腺癌确诊时的肿瘤 T 分期和 N 分期、腋窝淋巴结转移数目、雌激素受体状态、既往辅助化疗及 DFS。表 3 显示了总生存率相关预后因素的单因素分析，在所研究的 7 个因素中，激素受体状态与总生存率的预后相关，激素受体阳性者优于受体阴性者（$P<0.05$）；其他 6 个因素均与总生存率的差异无关。

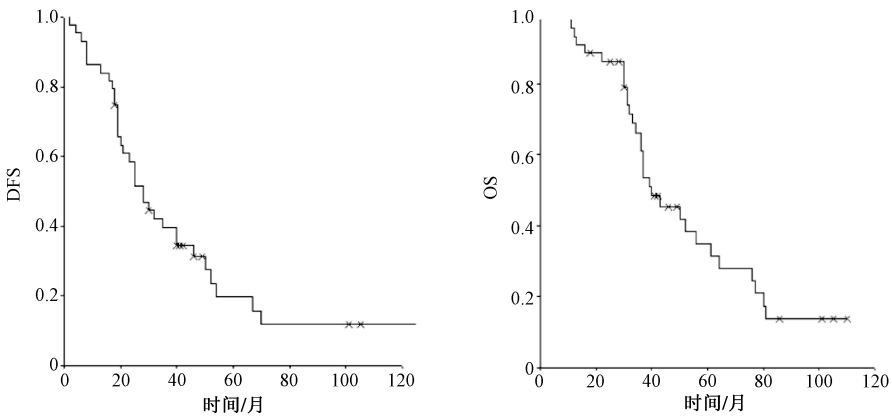


图 1　采用放化疗治疗的 61 例 ISLM 复发患者的无病生存率和总生存率

Fig 1　Disease-free survival and overall survival of the 61 patients with recurrence of ISLM after chemotherapy and radiotherapy

表 3　61 例复发的 ISLM 乳腺癌患者的总生存率相关预后因素

Tab 3　Prognostic factors related to overall survival of 61 patients with recurrence of ISLM of breast cancer

预后因素	*P*
年龄	0.57
肿瘤 T 分期 *	0.21
肿瘤 N 分期 *	0.06
转移淋巴结数量 *	0.10
激素受体状态	0.02
DFS	0.19
既往辅助化疗	0.09

注：“*”表示原发性乳腺癌确诊时

Note: "*" indicates the time when primary breast cancer was diagnosed

3　讨论

与早期浸润性乳腺癌的治疗指南相比，放化疗联合治疗锁骨上淋巴结复发的治疗手段和对预后的判断都缺乏成熟的共识，且存在争议[12]。本回顾性研究仅包括复发性 ISLM 患者，分几个亚组：不同年龄、初诊时肿瘤 T 分期和 N 分期、DFS 以及激素受体状态等，从统计学上分析了上述因素分别对生存率的影响。其中，复发病灶的激素受体状况是独立的预后因素，激素受体阳性者优于受体阴性者，其他因素均与总生存率的差异无关，该结果与其他研究结果相似[13]。同时，本研究结果发现，既往的辅助化疗对该类患者的 OS 没有影响。

本研究结果表明，复发的 ISLM 乳腺癌的患者 5 年总生存率为 38%，低于腋窝和内乳淋巴结复发的总生存率（38%～50%）[7]。当放疗剂量足够大时，放疗会提高“区域”控制率。有文献报道，乳腺癌根治术后复发 ISLM 的锁骨上下区巩固放疗剂量为 50～70 Gy 时，可降低锁骨上下区再复发率[14]。而局

部复发转移的淋巴结不加以治疗的话，可能会成为肿瘤远处转移的潜在来源。根据这一假设，本研究在化疗期间开始放疗，因为延迟放疗可能会对预后产生负面影响。此外，本研究采用3个疗程的化疗对转移性疾病进行诱导化疗，这有助于识别和排除患有快速进展性疾病的患者。为减少放化疗毒性，本研究未采用放化疗同步，而是化疗-放疗-化疗的三步骤进行，增强了治疗的可行性，使患者均按计划完成了治疗。Wang 等[15]和 Gang 等[16]的研究结果发现，给予积极的局部和全身治疗的患者可以获得 54%～63%的 5 年生存率，提示全身治疗潜在的价值。本研究中，患者的 5 年无病生存率和总生存率分别为 20%和 35%，中位 OS 为 45 个月，与大部分文献报道的 5 年生存率（35%～49%）相当[17-18]，偏低的可能原因是本研究纳入的患者分期较晚，腋窝淋巴结阴性和 3 个以下阳性者占比低。与单独使用放疗[19]相比，6 个疗程（AC-T 方案 8 个疗程）的静脉化疗加根治性放疗的联合治疗所获得的中位无进展生存时间更长，而与放疗联合 6 个疗程（AC-T 方案 8 个疗程）化疗的治疗相比，进行更多期[7]化疗并不能更多获益，联合更少期[20]化疗获益更少。因此，到目前为止，增加化疗疗程并未给患有复发性 ISLM 的患者带来额外的益处，至于放化疗同步是否能获得更好的 OS，有待于进一步研究。

目前尚无充分证据证明全身性化疗治疗 ISLM 复发的优势，也没有任何预后因素明确哪些患者应接受根治性局部放疗。本回顾性研究结果提示，对于 ISLM 复发的乳腺癌患者，局部区域放疗加化疗是 1 个优化的选择，未来需要大样本前瞻性的临床研究进行验证。

参考文献

[1] Jin R, Hu X, Luo J. Clinical characteristics and prognostic analysis of ipsilateral supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients: a retrospective study[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(9): 3526-3534.

[2] Kiricuta IC, Willner J, Kölbl O, et al. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 28(2): 387-393.

[3] 马丹丹，齐晓伟，张毅，等. 乳腺癌伴同时型同侧锁骨上淋巴结转移患者新辅助化疗后锁骨上淋巴结阳性的危险因素及预后分析[J]. 中华乳腺病杂志：电子版，2019，13(2)：87-92.

[4] Gebhardt BJ, Thomas J, Horne ZD, et al. Is completion axillary lymph node dissectionnecessary in patients who are underrepresented in the ACOSOG Z0011 trial? [J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(3): 258-264.

[5] Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario[J]. Oncologist, 2014, 19(6): 608-615.

[6] Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumours. International Union Against Cancer[M]. 4th ed. New York: Springer; 1987: 46-53.

[7] Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsila-teral supraclavicular metastases: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 628-633.

[8] Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(17): 3628-3636.

[9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2019 年版）[J]. 中国癌症杂志，2019，29(8)：609-680.

[10] Grotenhuis BA, Klem TM, Vrijland WW. Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: a review of the literature[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(3): 207-212.

[11] 张彦收，刘运江. 乳腺癌伴同侧锁骨上淋巴结转移的治疗[J]. 现代肿瘤学，2017，25(13)：2167-2170.

[12] Noh JM, Kim KH, Park W, et al. Prognostic significance of nodal involvement region in clinical stage IIIc breast cancer patients who received primary systemic treatment, surgery, and radiotherapy[J]. Breast, 2015, 24(5): 637-641.

[13] Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129, 692 patients[J]. Int J Cancer, 2018, 142(1): 165-175.

[14] 王岳，孙慧茹，孟祥颖，等. 乳腺癌根治术后局部区域复发 R0 切除术后放疗 110 例分析[J]. 中华放射医学与防护杂志，2018，38(9)：670-674.

[15] Wang X, Ma J, Mei X, et al. Outcomes following salvage radiation and systemic therapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy: impact of constructed biologic subtype[J]. J Oncol, 2018, 2018: 4736263.

[16] Cai G, Cao L, Kirova YM, et al. Prospective results of concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel as salvage therapy for unresectable locoregionally recurrent breast cancer[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 115.

[17] Jung J, Kim SS, Ahn SD, et al. Treatment outcome of breast cancer with pathologically proven synchronous ipsilateral supraclavicular lymph node metastases[J]. J Breast Cancer, 2015, 18(2): 167-172.

[18] Pergolizzi S, Adamo V, Russi E, et al. Prospective multicenter study of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in breast cancer women with the rare clinical scenario of ipsilateral supraclavi-cular node recurrence without distant metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(1): 25-32.

[19] Kim K, Jeong Y, Shin KH, et al. Impact of regional nodal irradiation for breast cancer patients with supraclavicular and/or internal mammary lymph node involvement: a multicenter, retrospective study (KROG16-14)[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(4): 1500-1508.

[20] Pergolizzi S, Settineri N, Santacaterina A, et al. Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy[J]. Ann Oncol, 2001, 12(8): 1091-1095.

（收稿日期：2020-08-10）