

乳腺癌术后 $pT_{1-3}N_3M_0$ 患者锁骨上下淋巴引流区放疗加量的疗效评价

王修身, 许刚, 卜珊珊, 卢振铎, 刘真真
(郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

摘要: [目的] 探讨锁骨上下淋巴引流区放疗加量对乳腺癌改良根治术联合同侧锁骨上淋巴结清扫术后 $pT_{1-3}N_3M_0$ 患者的 3 年无病生存率、总生存率及局部复发的影响。[方法] 回顾性分析 2013—2015 年郑州大学附属肿瘤医院收治的乳腺癌改良根治术联合同侧锁骨上淋巴结清扫术后患者, 入组标准为女性, 术后病理为浸润性癌, 腋窝淋巴结阳性 ≥ 10 个, 或锁骨上下淋巴结阳性, 无远处转移。共收集病例 208 例, 根据治疗方式不同分为两组, 每组 104 例患者, 加量组: 胸壁及内乳淋巴引流区的放疗剂量为 50.4Gy, 锁骨上下淋巴引流区的放疗剂量为 61.6Gy, 分 28 次同步调强完成; 常规照射组: 锁骨上下、胸壁及内乳淋巴引流区的放疗剂量为 50Gy/25 次。Kaplan-Meier 法计算锁骨上下淋巴结复发率、无病生存率及总生存率。[结果] 中位随访时间为 59 个月(40~78 个月), 加量组和常规照射患者 3 年锁骨上下复发率分别为 11.5% 和 24.0%, 两组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 N_{3a} 患者中加量组及常规照射组的锁骨上下淋巴结的复发率分别为 14.5% 和 20.0%, 两组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 N_{3c} 患者中加量组及常规照射组的锁骨上下淋巴结的复发率分别为 7.1% 和 28.6%, 两组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。所有患者加量组和常规照射组 3 年生存率分别为 79.8% 和 69.2%, 3 年无病生存率分别为 70.1% 及 64.4%, 两组相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 N_{3a} 患者加量组和常规照射组 3 年生存率分别为 80.6% 及 72.7%, 3 年无病生存率分别为 61.2% 和 67.2%, 两组相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 N_{3c} 患者加量组和常规照射组 3 年生存率分别为 85.7% 和 65.3%, 3 年无病生存率分别为 83.3% 和 61.2%, 两组相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。[结论] 乳腺癌改良根治术后 $pT_{1-3}N_3M_0$ 患者锁骨上下淋巴引流区放疗加量, 在 N_{3c} 患者中可以降低锁骨上下淋巴结复发率, 提高 3 年无病生存率及总生存率。

关键词: 乳腺癌; 放射治疗; 锁骨上淋巴引流区; 锁骨下淋巴引流区; 局部复发

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2020)11-0891-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.11.A017

Evaluation of Raised Radiation Dose in Supra/Sub-clavian Lymphatic Drainage Area of Patients with $pT_{1-3}N_3M_0$ Breast Cancer After Mastectomy

WANG Xiu-shen, XU Gang, BU Shan-shan, LU Zhen-duo, Liu Zhen-zhen

(Zhengzhou University Affiliated Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy of raised radiation dose in supra/sub-clavian lymphatic drainage area in patients with $pT_{1-3}N_3M_0$ breast cancer after modified radical mastectomy and ipsilateral supraclavicular lymphadenectomy. [Methods] A retrospective analysis was made for the breast cancer patients who underwent modified radical mastectomy and ipsilateral supraclavicular lymphadenectomy in Zhengzhou University Affiliated Cancer Hospital from 2013 to 2015. The inclusion criteria were female, invasive carcinoma, positive axillary lymph nodes (≥ 10), or positive supraclavicular and subclavian lymph nodes, without distant metastasis. A total of 208 cases were enrolled and divided into two groups according to different treatment models, with 104 patients in each group. The radiation dose raised group: the radiation dose of chest wall and internal mammary lymphatic drainage area was 50.4Gy, the radiation dose of supraclavicular and infraclavicular lymphatic drainage area was 61.6Gy, and completed in 28 fractions. The regular radiation dose group: the dose of supraclavicular and supraclavicular, chest wall and endomammary lymphatic drainage area was 50Gy/25 fractions. Kaplan-Meier method was used to calculate disease-free survival(DFS), overall survival(OS) and local recurrence rate(LRR). [Results] The median follow-up time was 59 months(40~78 months). The 3-year recurrence rates of supraclavicular and infraclavicular area were 7.1% and 21.4% in the radiation dose raised group and the regular radiation dose group, respectively ($P < 0.05$). In N_{3a} patients, the 3-year recurrence rate of supraclavicular and infraclavicular in radiation dose raised group and in the regular radiation dose

收稿日期: 2020-03-30; 修回日期: 2020-07-12

通信作者: 刘真真, E-mail: liuzhenzhen2020@126.com

group was 14.5% and 20.0%, respectively ($P>0.05$). In N_{3c} patients, the 3-year recurrence rate of supraclavicular and infraclavicular in radiation dose raised group and in the regular radiation dose group was 7.1% and 28.6%, respectively ($P<0.05$). The 3-year OS was 79.8% and 69.2%, and the 3-year DFS was 70.1% and 64.4% in two groups respectively ($P>0.05$). In N_{3a} patients, the 3-year OS in the radiation dose raised group and the regular radiation dose group was 80.6% and 72.7%; and the 3-year DFS was 61.2% and 67.2%, respectively ($P>0.05$). In N_{3c} patients, the 3-year OS of the radiation dose raised group and the regular radiation dose group was 85.7% and 65.3%; the 3-year DFS was 83.3% and 61.2%, respectively ($P<0.05$). The incidence of adverse effects in the two groups was not significantly different ($P>0.05$). [Conclusion] Raised radiation dose in drainage area of supraclavicular and infraclavicular lymph nodes in patients with $pT_{1-3}N_3M_0$ after modified radical mastectomy may reduce the recurrence rate of supraclavicular and infraclavicular lymph nodes, and increase the 3-year OS and DFS in N_{3c} patients.

Key words: breast cancer; radiotherapy; supraclavicular lymphatic drainage area; subclavian lymphatic drainage area; local recurrence

乳腺癌是临床常见的一种多发于女性的恶性肿瘤。随着治疗手段的不断进步,目前乳腺癌的生存期较前明显延长,很多患者都取得了长期生存。但是一些分期较晚的患者治疗效果仍不理想,如改良根治术后分期为 $pT_{1-3}N_3M_0$ 的患者,随着新辅助化疗的开展,这部分患者的生存期较前有了一定的改善,但是仍有较高的局部复发风险。本文回顾性分析了郑州大学附属肿瘤医院 2013—2015 年收治的乳腺癌改良根治术后患者,初步探讨锁骨上下淋巴引流区局部放疗加量是否可以降低锁骨上下淋巴结的复发率,以及是否可以延长无病生存率(disease-free survival, DFS)及总生存率(overall survival, OS)。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2013—2015 年郑州大学附属肿瘤医院收治的 208 例乳腺癌改良根治术后患者,所有患者均行乳腺癌改良根治术联合同侧锁骨上淋巴结清扫术(清扫范围:包括颈部Ⅲ区下部、Ⅳ、Ⅴ_b区域的脂肪和淋巴结),并经病理证实。年龄 24~76 岁,中位年龄 46 岁。纳入标准:①女性;②术后病理为浸润性癌;③腋窝淋巴结阳性 ≥ 10 个或锁骨上下淋巴结阳性;④无远处转移。排除标准:①既往有胸部放疗史;②合并严重内科疾病;③合并有不适合放疗的其他情况。根据术后放疗方式的不同,分为加量组(104 例)及常规照射组(104 例),两组病例在年龄、T 分期、N 分期、脉管癌栓、新辅助化疗、病理分级、

雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及 Her-2 表达状态上差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 治疗方案

所有患者均接受乳腺癌改良根治术联合同侧锁骨上淋巴结清扫术、化疗、放疗,Her-2 阳性患者接受靶向治疗。其中加量组接受新辅助化疗的患者 48 例,常规照射组为 50 例。常规照射组为常规进行术后辅助放疗,放疗靶区包括锁骨上下淋巴引流区、内乳淋巴引流区及胸壁,放疗剂量为 50Gy/25 次,5 次/周;加量组:放疗靶区包括锁骨上下淋巴引流区、内乳淋巴引流区及患侧胸壁,放疗剂量为锁骨上下淋巴引流区 61.6Gy,2.2Gy/次,内乳淋巴引流区及患侧胸壁 50.4Gy,1.8Gy/次,28 次同步完成。所有患者均完成放疗计划。期间出现放射性皮肤反应、放射性气管炎及骨髓抑制时,经对症处理后好转。放疗结束后,根据激素受体及 Her-2 表达情况,选择性行内分泌治疗及靶向治疗。

1.3 观察指标

主要指标为锁骨上下淋巴结复发率、OS 及 DFS。锁骨上下淋巴结复发指自手术至锁骨上下淋巴结出现复发,并经病理穿刺证实。次要指标为放疗不良反应,包括骨髓抑制、放射性皮肤反应。

1.4 随访

随访方式包括门诊复诊及电话随访。在手术后 2 年内每 3 个月随访 1 次,手术后 2~5 年内,每 6 个月随访 1 次。随访内容包括双侧锁骨上下、腋窝及对侧乳腺、上腹部及子宫、附件 B 超,必要时行胸部 CT 扫描。末次随访时间为 2019 年 8 月 15 日,中位随访

Table 1 Clinical data of the radiation dose raised group and the regular radiation dose group

Characteristics	Radiation dose raised group	Regular radiation dose group	χ^2	P
Age(years)				
<50	40	42	0.081	0.887
≥50	64	62		
Stage T				
T ₁	4	8	1.438	0.488
T ₂	28	26		
T ₃	72	70		
Stage N				
N _{3a}	62	55	0.957	0.402
N _{3c}	42	49		
Vascular cancer embolus				
Yes	60	65	0.501	0.571
No	44	39		
Neoadjuvant chemotherapy				
Yes	88	90	0.156	0.844
No	16	14		
Pathologic grade				
II	48	53	0.481	0.579
III	56	51		
ER status				
Positive	78	67	2.755	0.131
Negative	26	37		
PR status				
Positive	83	86	0.284	0.723
Negative	21	18		
Her-2 status				
Positive	50	60	1.929	0.211
Negative	54	44		

时间 59 个月。共有 18 例患者失访，其中加量组 8 例，常规照射组 10 例，失访原因为未来门诊复诊及电话无法联系。随访率为 91.3%。

1.5 统计学处理

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料采用卡方检验。锁骨上下淋巴结复发率、OS 及 DFS 采用 Kaplan-Meier 法计算，Log-rank 法检验差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 锁骨上下淋巴结复发率与局部放疗加量的相关性分析

加量组患者 3 年锁骨上下复发 12 例，复发率

为 11.5%，常规照射组锁骨上下淋巴结复发 26 例，复发率为 24.0%，两组相比差异有统计学意义 ($\chi^2=5.556, P=0.029$)。其中 N_{3a} 患者中加量组及常规照射组的锁骨上下淋巴结的复发率分别为 14.5% 和 20.0%，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.618, P=0.469$)。N_{3c} 患者中加量组及常规照射组的锁骨上下淋巴结的复发率分别为 7.1% 和 28.6%，两组相比差异有统计学意义 ($\chi^2=6.836, P=0.014$)。

2.2 锁骨上下淋巴引流区加量对 OS 及 DFS 的影响

加量组和常规照射组 3 年 OS 分别为 79.8% 及 69.2%，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=3.064, P=0.111$) (Figure 1)。加量组和常规照射组的 3 年 DFS 分别为 70.1% 及 64.4%，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.787, P=0.460$) (Figure 2)。N_{3a} 患者加量组和常规照射组 3 年 OS 分别为 80.6% 及 72.7%，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.145, P=0.832$) (Figure 3)。N_{3a} 患者加量组和常规照射组的 3 年 DFS 分别为 61.2% 及 67.2%，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.453, P=0.565$) (Figure 4)。N_{3c} 患者加量组和常规照射组 3 年 OS 分别为 85.7% 及 65.3%，两组相比差异有统计学意义 ($\chi^2=1.95032, P=0.021$) (Figure 5)。N_{3c} 患者加量组和常规照射组的 3 年 DFS 分别为 83.3% 及 61.2%，两组相比差异有统计学意义 ($\chi^2=4.494, P=0.041$) (Figure 6)。

2.3 放疗不良反应

加量组和常规照射组之间的放疗不良反应比较，两组之间在骨髓抑制及放射性皮肤反应方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (Table 2)。

3 讨论

根据最新的分期，乳腺癌患者术后病理分期为 N₃ 的患者包括 3 部分患者，N_{3a} 为腋窝阳性淋巴结个数大于 9 个，或锁骨下淋巴结阳性；N_{3b} 为腋窝淋巴结阳性的同时合并内乳淋巴结阳性；N_{3c} 为锁骨上淋巴结阳性。本文中所涉及的患者为 N_{3a} 及 N_{3c}。其中锁骨上淋巴结转移在第 5 版 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 分期中，由于其预后较差，归类为 M₁ 期。Brito 等^[1]在 2001 年对 70 例锁骨上淋巴结转移的患者进行了分析，显示其 5 年 DFS 为 34%，5 年 OS 为 41%，与 III B 期患者的预后类似。

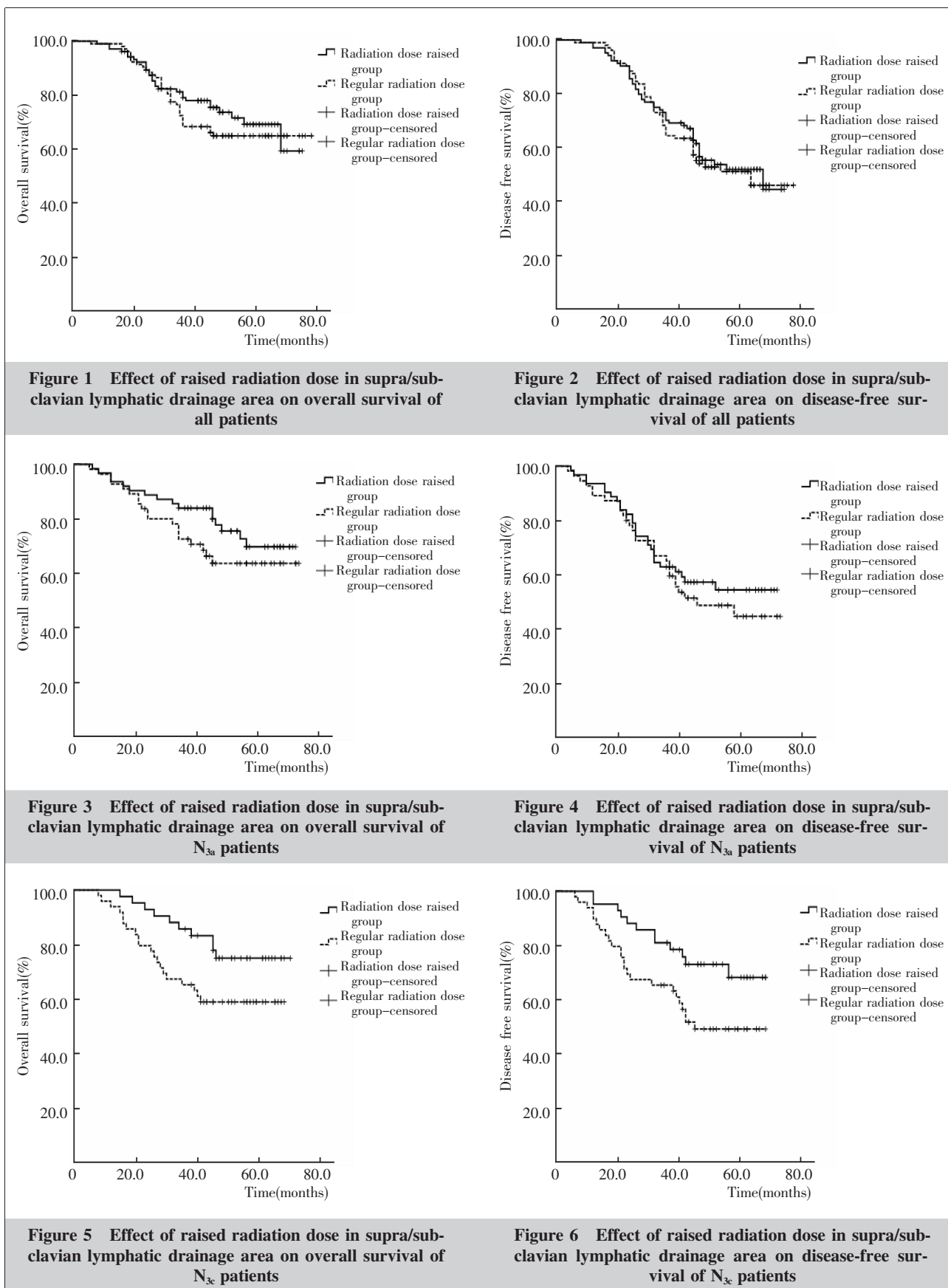


Table 2 Myelosuppression and radiation skin injury in two groups after radiation[n(%)]

Groups	Myelosuppression		Radiation skin injury	
	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV
Radiation dose raised group	23(22.1)	5(4.8)	32(30.7)	8(7.6)
Regular radiation dose group	18(17.3)	3(2.9)	27(26.0)	6(5.8)
χ^2	0.759	0.520	0.592	0.306
P	0.486	0.721	0.539	0.783

所以 2002 年的 AJCC-TNM 分期系统将锁骨上淋巴结转移划分为 N_{3c} 期。

随着治疗手段的不断进步以及综合治疗模式的采用,目前 N₃ 患者的预后较前明显提高。目前的治疗模式主要包括了新辅助化疗、手术、放疗、内分泌治疗及抗 Her-2 的靶向治疗。有报道显示 Luminal A 型的患者预后较好^[2]。以前的报道显示在腋窝阳性淋巴结 ≥ 10 个的患者中,5 年 OS 仅有 40% 左右。而近期的一项研究报道了 2002 年至 2012 年期间治疗的患者,阳性淋巴结 ≥ 10 个的患者 5 年 OS 已达到了 69.8%,但是 DFS 仍然只有 46.2%^[3-4]。近期的一些随机研究对比了高剂量化疗联合自体造血干细胞移植和标准剂量的化疗在腋窝阳性淋巴结 ≥ 10 个患者的作用,随访 6 年后的结果显示仅有提高无事件生存率的趋势,但是没有统计学意义,所以如何能够进一步提高患者的 OS 仍需要进一步的研究^[5-7]。在我们的研究中加量组和常规照射组 3 年 OS 分别为 79.8% 及 69.2%,3 年 DFS 分别为 70.1% 及 64.4%,两组相比差异均无统计学意义。

放疗在乳腺癌术后分期为 N₃ 患者的治疗中占有重要的地位,可以显著提高患者的 OS 及 DFS^[8-10]。根据最新的 NCCN 指南建议,放疗范围应该包括患侧胸壁、锁骨上下及内乳淋巴引流区,放疗剂量一般为 50Gy/25 次。有报道显示随着随访时间的延长,锁骨上复发的风险越来越高^[11],所以就有学者开始探索锁骨上加量是否会对患者的 DFS 及 OS 产生影响。Park 等^[12]收集了 29 例锁骨上淋巴结的患者,其中 15 例接受锁骨上淋巴引流区加量 5~20Gy。结果显示所有患者的 5 年 DFS 及 OS 分别为 51% 和 78%,锁骨上高剂量照射与常规放疗相比,DFS 变化无统计学意义。Jung 等^[13]对于接受锁骨上淋巴结切除的乳腺癌患者进行锁骨上加量,对比分析发现剂量 $> 50.4\text{Gy}$ 与 $\leq 50.4\text{Gy}$ 的两组患者,OS 及 DFS 均无统计学差异。我国学者也进行了相应的研究,李帅等^[14]的

研究中对初诊锁骨上淋巴结转移病灶短径 $> 1\text{cm}$ 或经新辅助化疗后未达到完全缓解的患者给予锁骨上区淋巴结较高剂量的照射,发现照射剂量对锁骨上肿瘤的局部控制和生存无显著影响。在我们的这一回顾性分析中发现,针对乳腺癌术后 N_{3a} 及 N_{3c} 的患者进行锁骨上下淋巴

引流区加量,在 N_{3c} 患者中可以显著降低锁骨上下淋巴引流区的局部复发,有助于提高局部控制率,3 年 DFS 及 OS 均明显高于常规照射组。与文献报道不一致的原因分析,Jung 等^[13]的报道中锁骨上加量主要针对未行锁骨上清扫的患者,而李帅等^[14]的报道中,有一部分没有病理证实,我们研究中的患者均行锁骨上淋巴结清扫并经病理学证实,明确锁骨上淋巴结转移并行锁骨上淋巴引流区清扫的患者,锁骨上加量是可以使患者获益的。

总之,目前的治疗模式下,乳腺癌术后分期 N₃ 患者的总体治疗效果仍不令人满意,未来的治疗模式需要多学科参与,根据患者的具体情况来制定个体化的治疗方案。我们的回顾性分析显示锁骨上下淋巴引流区放疗加量,在 N_{3c} 患者中可以降低锁骨上下淋巴引流区的局部复发,明显提高 3 年 OS 及 DFS,考虑到样本量小,随访时间短,需要开展多中心的随机对照试验以及长期随访来进一步的验证。

参考文献:

- [1] Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience[J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (3): 628-633.
- [2] Yersal Ö, Kaplan MA, Işıkdoğan A, et al. Molecular subtypes are prognostic for N₃ breast cancer patients in the modern therapeutic era [J]. Mol Clin Oncol, 2019, 10(1): 180-184.
- [3] Basaran G, Devrim C, Caglar HB, et al. Clinical outcome of breast cancer patients with N_{3a} (≥ 10 positive lymph nodes) disease; has it changed over years [J]? Med Oncol, 2011, 28: 726-732.
- [4] Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes[J]. Med Oncol, 2013, 30: 615.

- [5] Zander AR, Schmoor C, Kröger N, et al. Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6):1082–1089.
- [6] Martino M, Lanza F, Pavesi L, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation as adjuvant treatment in high-risk breast cancer: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3):475–481.
- [7] Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349:17–26.
- [8] Diab SG, Hilsenbeck SG, de Moor C, et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16:1655–1660.
- [9] Jabro G, Wazer DE, Ruthazer R, et al. The importance of local-regional radiotherapy with conventional or high-dose chemotherapy in the management of breast cancer patients with or ≥ 10 positive axillary nodes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44:273–280.
- [10] Braunstein LZ, Galland-Girodet S, Goldberg S, et al. Long-term outcomes among breast cancer patients with extensive regional lymph node involvement: implications for locoregional management [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(3):633–639.
- [11] Gruber G, Cole BF, Castiglione-Gertsch M, et al. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8):1393–1401.
- [12] Park HJ, Shin KH, Cho KH, et al. Outcomes of positron emission tomography—staged clinical N₃ breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, surgery, and radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5):e689–e695.
- [13] 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.
- [14] Li S, Wang SL, Song YW, et al. Clinical efficacy and prognosis of breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastases treated with multimodality therapy at diagnosis[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28(1):17–22. [李帅, 王淑莲, 宋永文, 等. 初诊同侧锁骨上淋巴结转移乳腺癌综合治疗疗效[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(1):17–22.]