

初诊Ⅳ期乳腺癌原发灶局部区域治疗进展

李婷婷, 许庆勇

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:初诊Ⅳ期乳腺癌(*de novo* metastatic breast cancer, dnMBC)的生存结局非常差,其治疗方式以全身治疗为主。原发肿瘤的局部区域治疗被认为是姑息治疗的一种,通常被用来减轻肿瘤负荷。近期多项研究表明局部区域治疗可以改善初诊Ⅳ期乳腺癌患者的生存。全文对初诊Ⅳ期乳腺癌原发肿瘤局部区域治疗方式(手术或放疗)及其结果进行综述。

关键词:初诊Ⅳ期乳腺癌;局部区域治疗;放射疗法;手术疗法;预后

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)12-0997-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.12.B004

Progress on Locoregional Therapy for Primary Tumors in *De Novo* Metastatic Breast Cancer

LI Ting-ting, XU Qing-yong

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: *de novo* metastatic breast cancer(dnMBC) has a poor survival outcome, and systemic treatment is its main treatment. Locoregional therapy of the primary tumor is considered as a form of palliative care, which is often used to reduce the tumor burden. However, several recent studies have shown that locoregional therapy can improve survival in dnMBC patients. In this paper, we reviewed the locoregional therapy methods for dnMBC, including surgical treatment for primary tumors and radiotherapy for primary tumors.

Subject words: *de novo* metastatic breast cancer; locoregional treatment; radiation therapy; surgical therapy; prognosis

初诊Ⅳ期乳腺癌(*de novo* metastatic breast cancer, dnMBC)由于肿瘤已扩散到乳房以外的器官,因此全身治疗是 dnMBC 的主要治疗手段。局部区域治疗(locoregional therapy, LRT)如手术或放疗,以往被认为是对于预后影响不明显的姑息性疗法。然而,几项随机临床试验的结果引起了关于转移性乳腺癌是否需要局部区域治疗的争论^[1-3]。已发表的随机临床试验 TATA^[4]和 MF07-01^[2]得出了相反的结论。TATA 试验认为不应将局部区域治疗作为 dnMBC 常规治疗的一部分;而 MF07-01 试验认为局部区域治疗可以改善生存。尽管结果相互矛盾,但从 MF07-01 中仍可以发现一个趋势,即那些预后较好或转移部

位较少的患者更有可能从积极的局部治疗中受益。这一现象在另一些回顾性研究也得到了证实^[5-6]。此外,由于系统治疗的发展显著提高了晚期乳腺癌患者的生存率,局部治疗的价值需要重新评估。本文就 dnMBC 原发肿瘤局部区域治疗的研究进展综述。

1 原发肿瘤局部区域治疗的理论依据

1.1 种子与土壤理论

肿瘤的转移是由原发肿瘤细胞(种子)及其转移器官(土壤)共同完成,转移始于肿瘤细胞在原发部位的释放以及通过许多蛋白和因子的作用进行运动,在进入血液后癌细胞会遇到免疫系统的阻力和血流的机械应力,一些细胞最终会存活下来并通过外渗作用定植于其他器官^[7]。因此,原发灶治疗可在源头降低肿瘤转移或再转移的可能。

对于 dnMBC 原发灶进行治疗的另一个原因是

基金项目:哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金重点项目(JJ2D2018-04);哈尔滨市科技局科技创新人才研究专项资金优秀学科带头人项目(2017RAXXJ049)

通信作者:许庆勇,科主任,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺放疗科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150081);E-mail: xuqingyonghmu@163.com

收稿日期:2021-06-02; **修回日期:**2021-07-27

原发灶不仅为转移提供了“种子”,而且其分泌的趋化因子等作为介导信号定位转移器官。在这种情况下,即使对转移灶进行了治疗,也不能改善肿瘤再转移的可能。典型的例子是趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 在乳腺癌中的表达^[8]。表达 CXCR4 的肿瘤会迁移到表达高水平配体 CXCL12 的器官,而表达 CXCL12 的常见部位就是肺、肝、骨髓和脑^[9-10]。也有研究发现原发肿瘤释放的瘦素、脂联素、白介素 6、趋化因子配体 2、趋化因子配体 5 等也会增加转移的概率^[11]。

即使 dnMBC 全身化疗对转移灶治疗有效,假如忽略了对原发灶的处理,其再次转移的风险也很高。原发灶的局部治疗可进一步消灭肿瘤细胞及其释放的转移介质,从而使疾病得到进一步的控制。

1.2 循环肿瘤细胞与肿瘤负荷

血液中的循环肿瘤细胞在通过外渗作用发生转移的同时也可以在原发肿瘤中进行定植。这种“自种”过程与一些细胞因子有关,如白介素 6 或 8、抑瘤素 M、血管内皮生长因子等。此过程将会加速原发肿瘤的生长和血管生成,产生更多循环肿瘤细胞,形成恶性循环^[12-13]。

循环肿瘤细胞及其数量与肿瘤大小和乳腺癌预后相关^[14]。较大的肿瘤负荷也不利于生存。原发肿瘤的局部治疗可减少循环肿瘤细胞的数量,从而降低肿瘤细胞“自种”和转移扩散的概率。同时,较低的肿瘤负荷也是改善患者预后的必要条件。

1.3 增强肿瘤免疫应答效应

原发灶治疗可改善机体免疫应答反应。有研究通过比较原发肿瘤完整的小鼠和原发灶切除的小鼠免疫反应,结果显示切除原发灶后免疫抑制会被逆转。放疗在消除肿瘤细胞的同时其产生的远隔效应可以促进机体免疫器官释放各种免疫因子作用于机体各部位,从而诱发全身免疫反应^[15]。研究表明接受原发灶放疗患者的总体生存率(overall survival, OS)有所改善 (HR=0.80, $P<0.001$),即使在调整预后因素后,放射治疗的益处仍然具有显著性(HR=0.86, $P=0.011$)^[16]。当前,随着对肿瘤免疫机制的不断探索,原发灶放疗联合全身免疫治疗为 dnMBC 带来了新的探索方向。

基于上述理论, dnMBC 原发灶治疗不仅能减轻肿瘤负荷、延长 OS,还能通过减少循环肿瘤细胞的

数量以及癌细胞释放的趋化因子等,降低再转移或其他部位转移的风险。同时,原发灶的治疗能增强全身免疫反应,配合免疫治疗药物以进一步改善患者预后。

2 原发肿瘤的手术治疗

多项回顾性研究表明原发肿瘤手术可以提高患者的 OS^[17-18]。最近, Gera 等^[19]在 2020 年发表的一项最大的荟萃分析表明手术切除原发肿瘤可以使死亡率显著性降低 (HR=0.64, 95%CI: 0.60~0.68), 同时该研究还指出,对于系统治疗反应较好的患者,尤其是在人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)和/或雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性疾病、单纯骨转移的情况下,对原发肿瘤进行治疗可能会获得额外的生存获益。多器官转移和/或全身反应差的三阴性乳腺癌的患者不太可能从原发肿瘤的局部治疗获益。Ma 等^[5]的一项研究也得出了类似的结果,分析了 2014—2018 年华东地区 10 家医院和 2 个数据库共 987 例 dnMBC 患者,结果表明除脑转移和三阴性乳腺癌外,手术组的 OS 好于非手术组 ($P<0.05$)。

对于全身系统治疗与原发灶手术的先后顺序, Lane 等^[20]在 2019 年发表了其研究,分析 25 000 例 dnMBC 患者,其中 56% 患者单独接受全身系统治疗, 19% 患者在全身系统治疗前接受原发灶手术, 25% 患者在全身系统治疗后接受原发灶手术。研究结果显示,无论治疗顺序如何,手术切除原发灶与 OS 提高相关。

当然,也有一些得出阴性结果的研究,其原因可能是患者总体特征、地域差异以及治疗方法不同造成的。先前的前瞻性研究中, MF-07 临床试验 ($n=271$), 随访的中位时间为 40 个月,发现局部手术组比未手术组死亡风险降低了 34%, 中位生存时间延长了 9 个月 (46 个月 vs 37 个月, $P=0.005$)。TBCRC 013 研究发现,局部手术组和未手术组的中位生存期无显著性差异 (77 个月 vs 71 个月, $P>0.05$)。印度 TATA 研究 ($n=350$) 也得出了类似结论,局部手术组和未手术组的中位生存期分别为 19.2 个月和 20.5 个月 ($P=0.79$), 2 年 OS 分别为 41.9% 和 43.0%。

不同地区研究结果也不尽相同,患者的临床特征及治疗因素在其中起到了很大的作用,如 TATA

研究中约 75% 患者转移部位 ≥ 3 个, 赫赛汀使用率较低; 在 MF-07 试验中, 近 50% 患者仅发生骨转移, 仅 35% 患者接受过双磷酸盐治疗。因此, 这些临床研究与临床实践之间可能存在较大差异。

综上所述, dnMBC 原发灶手术可能是进一步改善患者预后的重要方式, 尤其是一些临床病理特征较好的患者。但是, 由于大部分研究的样本较小, 偏倚是不可避免的, 因此, 有必要进行更大范围的研究以确定原发灶手术治疗在 dnMBC 中的获益性。

3 原发肿瘤的局部放疗

3.1 术后放疗

近期几项研究表明原发肿瘤术后放疗可以带来生存获益。Zhang 等^[21]研究分析了 1 935 例 dnMBC 患者。Kaplan-Meier 曲线和多因素 Cox 分析显示, 放疗组的预后明显好于非放疗组 (OS: HR=0.707, 95% CI: 0.601~0.831; $P<0.001$)。亚组分析显示, 在放疗组中, 激素受体阳性/Her-2 阴性、三阴性乳腺癌和单纯骨转移患者的 OS 最高。Kim 等^[22]基于 SEER 数据库回顾性分析了 2 207 例 dnMBC 患者, 手术+放疗组的肿瘤特异性生存率 (cancer specific survival, CSS) 明显优于未放疗组, OS 同样如此。亚组分析中, 无论是行保乳手术或全切术或淋巴结是否受累, 放疗组的 CSS 和 OS 均优于未加放疗组。Kim 等还分析了生存期大于 6 个月、24 个月的患者, 同样显示术后放疗组 CSS 及 OS 的获益 (HR=0.593, 95% CI: 0.479~0.733, $P<0.001$)。总之, 与单纯手术相比, 手术加放疗可改善 dnMBC 的生存。

3.2 单纯放疗

目前, 只有少数研究探讨了单纯放疗对 dnMBC 患者的生存影响^[23-26]。一项研究将单纯放疗的局部治疗组与未接受局部治疗组相比较, 多因素分析结果显示, 局部治疗与 OS 显著性相关 (HR=0.70, 95% CI: 0.58~0.85), 单纯放疗是 OS 的独立影响因素。另一项单中心研究是将单纯放疗组 ($n=147$) 和以原发肿瘤切除为主的局部治疗组 ($n=92$, 其中 70% 联合放疗) 相比较, 两组 OS 无明显差异 (HR=1.05, 95% CI: 0.72~1.73, $P>0.05$)。近期发表另一项较大规模的多中心研究分别分析了每种局部治疗方式对 OS 的影响^[26]: 366 例患者 (41%) 接受了单纯放疗, 122 例接受了单

纯手术, 403 例同时接受了两种治疗。在调整混杂因素后, 单纯放疗死亡风险为 37%, 而手术联合放疗为 39%, 两组比较无统计学差异。

综上, dnMBC 单纯放疗可能会取得与原发肿瘤手术相似的预后。因此, 当存在手术禁忌证或拒绝手术时, 单纯放疗可能也是一种可替代的方案, 值得进一步研究。

4 局部治疗的毒副作用

目前有关 dnMBC 局部治疗毒副作用的研究较少。dnMBC 最佳治疗应该是提高患者的生活质量。然而, 保乳术、乳房切除术以及放疗等治疗方式需要住院、麻醉和多次返回医院; 手术可能导致血肿、淋巴水肿和感染等并发症。此外, 关于乳房切除后乳房重建的问题也值得谨慎考虑, 因为这可能会增加手术并发症的风险^[27]。放疗的副作用, 如可导致如早期皮肤反应和食管毒性, 晚期纤维化、毛细血管扩张和淋巴水肿。全身治疗与放疗联合应用可能会引起累积性副作用, 可导致心脏毒性反应或肺纤维化。因此在临床工作中进行治疗决策时需要多方面考虑。

5 小 结

目前为止, 对于 dnMBC 原发肿瘤的局部治疗还没有明确的建议或共识。总结既往研究发现, 在全身治疗取得获益后, 对原发灶进行手术和 (或) 放疗是一个不错的选择, 特别是对于雌激素受体 (ER)/孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 表达阳性、单纯骨转移、Her-2 阳性的年轻患者。当局部手术存在风险但有预期较好的局部控制时, 原发灶局部单纯放疗是一个不错的替代方案。此外 dnMBC 的治疗还是以提高患者生存质量为主, 在对患者进行局部治疗时, 应多方面考虑问题从而做出治疗决策。

目前 dnMBC 的局部治疗还有一些尚未明确的问题: 如应该为哪类患者提供局部治疗? 是否可以先进行局部治疗? 如果因局部治疗导致系统治疗延迟如何处理? 虽然最近发表的研究结果显示原发肿瘤局部治疗可以改善预后, 但是否实施局部治疗还需要多学科共同探讨。期待在不久的将来可以在 dnMBC 原发灶的处理问题上达成共识。

参考文献:

- [1] Bjelic-Radisic V, Fitzal F, Knauer M, et al. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 positive trial[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):392.
- [2] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11):3141–3149.
- [3] Soran A, Özbaş S, Doğan L, et al. Loco-regional treatment for intact primary tumor in patient with de novo metastatic breast cancer; comments and concerns of ECOG-ACRIN 2108 trial[J]. *Eur J Breast Health*, 2020, 16(3):158–159.
- [4] Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1380–1388.
- [5] Ma L, Mi Y, Cui S, et al. Role of locoregional surgery in patients with de novo stage IV breast cancer: analysis of real-world data from China[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18132.
- [6] Si Y, Yuan P, Hu N, et al. Primary tumor surgery for patients with de novo stage IV breast cancer can decrease local symptoms and improve quality of life [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(4):1025–1033.
- [7] Akhtar M, Haider A, Rashid S, et al. Paget's "Seed and Soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come[J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1):69–74.
- [8] Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, et al. Chemokines in tumor progression and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12):2171–2185.
- [9] Midavaine É, Côté J, Sarret P. The multifaceted roles of the chemokines CCL2 and CXCL12 in osteophilic metastatic cancers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(2):427–445.
- [10] Zielińska KA, Katanaev VL. The signaling duo CXCL12 and CXCR4: chemokine fuel for breast cancer tumorigenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):3071.
- [11] Zhao C, Wu M, Zeng N, et al. Cancer-associated adipocytes: emerging supporters in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):156.
- [12] Nathanson SD, Detmar M, Padera TP, et al. Mechanisms of breast cancer metastasis[DB/OL]. Springer: Clinical & Experimental Metastasis, 2021.
- [13] Kim M, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells[J]. *Cell*, 2009, 139(7):1315–1326.
- [14] Bidard FC, Michiels S, Riethdorf S, et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6):560–567.
- [15] Sologuren I, Rodríguezgallego C, Lara PC. Immune effects of high dose radiation treatment: implications of ionizing radiation on the development of bystander and abscopal effects[J]. *Radiat Phys Chem*, 2014, 97(4):346–348.
- [16] Morgan SC, Caudrelier JM, Clemons MJ. Abstract P4-16-06: radiotherapy to the primary tumor is associated with improved survival in stage IV breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24 Supplement):P4-16-06.
- [17] Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2828–2834.
- [18] Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6):1893–1899.
- [19] Gera R, Chehade HELH, Wazir U, et al. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):2952.
- [20] Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, et al. Surgical resection of the primary tumor in women with de novo stage IV breast cancer: contemporary practice patterns and survival analysis[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(3):537–544.
- [21] Zhang J, Luo SP, Qiu ZZ, et al. Impact of postoperative radiotherapy on survival of patients with de novo stage IV breast cancer: a population-based study from the SEER database[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:625628.
- [22] Kim Y, Jung S, Kim K. Survival benefit of radiotherapy after surgery in de novo stage IV breast cancer: a population-based propensity-score matched analysis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8527.
- [23] Nguyen D, Truong P, Alexander C, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1):39–45.
- [24] Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9):1375–1381.
- [25] Bourgier C, Khodari W, Vataire A, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease[J]. *Radiation Oncol*, 2010, 96(2):199–203.
- [26] Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis[J]. *Radiation Oncol*, 2020, 145:109–116.
- [27] Barry P, Riley E, Pan J, et al. Delay of adjuvant chemotherapy after elective mastectomy and immediate reconstruction in breast-conservation candidates: a matched-pair analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(6):575–579.