

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002257

有关Ⅳ期乳腺癌局部治疗的分析

李雷雷¹, 侯 净², 倪 青²

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院乳腺外科, 贵阳 550002)

【摘 要】乳腺癌是女性最常见的肿瘤,其发病率为女性所有肿瘤之首,5%~10%的女性在初次诊断时被新诊断为患有远处转移的乳腺癌,Ⅳ期乳腺癌是一种无法治愈的疾病,治疗上主要以提高患者生活质量和延长患者生命为目的。目前Ⅳ期乳腺癌仍是以全身治疗为主的个体化治疗方案,对Ⅳ期乳腺癌原发病灶是否需要手术局部治疗尚无明确定论,本文将对关于Ⅳ期乳腺癌的局部治疗作一个综述。

【关键词】Ⅳ期乳腺癌;无进展生存;局部治疗

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-23

An analysis of local treatment for stage IV breast cancer

Li leilei¹, Hou Jing², Ni Qing²

(1. Graduate School of Guizhou Medical University; 2. Department of Breast Surgery, People's Hospital of Guizhou Province)

【Abstract】Objective: Breast cancer is the most common cancer in women, and its incidence is the highest among all female cancers worldwide. About 5%–10% of women were newly diagnosed with distant metastatic breast cancer at the time of their initial diagnosis. Stage IV breast cancer is an incurable disease, and its treatment is mainly aimed at improving the quality of life and prolonging the life of patients. At present, stage IV breast cancer is still treated by an individualized treatment program based on systemic therapy. There is no clear conclusion on whether the primary lesion of stage IV breast cancer needs local surgical treatment. This article will review the local treatment of stage IV breast cancer.

【Key words】stage IV breast cancer; progression-free survival; local treatment

乳腺癌是女性最常见的肿瘤,其发病率为女性所有肿瘤之首,全世界 5%~10% 的女性在初次诊断时被新诊断为患有远处转移的乳腺癌^[1-2]。Ⅳ期乳腺癌定义为从乳房和腋窝到远处的转移,最常见的是骨、脑、肝和肺^[3]。Ⅳ期乳腺癌是一种无法治愈的疾病,治疗上主要以提高患者生活质量和延长患者生命为目的。传统观点认为,Ⅳ期乳腺癌的患者应接受全身治疗,手术切除和放射治疗仅用于缓解和减轻诸如出血、炎症和皮肤溃疡等症状。一些研究证明Ⅳ期乳腺癌原发病灶切

除可以改善患者的预后。原发病灶切除改善患者预后在其他Ⅳ期恶性肿瘤中也得到越来越多的证据支持,例如转移性卵巢癌、胃癌、结直肠癌和肾细胞癌均显示原发病灶切除对生存有利^[4-6],有远转的肾癌进行肾切除能改善患者预后目前是具有循证医学证据的^[7-8]。而另一些研究则认为手术并不能改善Ⅳ期乳腺癌患者的整体生存率。目前Ⅳ期乳腺癌仍是以全身治疗为主的个体化治疗方案,对Ⅳ期乳腺癌是否需要局部治疗原发病灶尚无明确的定论,本文将对目前关于Ⅳ期乳腺癌的局部治疗做一个综述。

1 Ⅳ期乳腺癌手术治疗的争议

1.1 Ⅳ期乳腺癌手术治疗的理论依据

传统来说,转移性乳腺癌以姑息性治疗为目的。因此,毒副作用最轻的治疗方法受到大家的推崇,在转移病灶的进展

作者介绍:李雷雷, Email: sylileilei@163.com,

研究方向:乳腺肿瘤的综合治疗。

通信作者:倪 青, Email: 914651493@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号: 81660439);贵州省科技计划资助项目(编号:黔科合基础[2017]1104)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190906.1336.010.html>
(2019-09-09)

危及患者生命时,可考虑手术干预缓解继发性并发症,包括脊髓压迫、病理性骨折、胸膜或心包积液和局部骨性疼痛^[9]。同样,乳房原发病灶手术可提供局部控制并减少与局部进展性疾病相关的未来并发症,这种方法也特别适用于局部病变进展迅速的Ⅳ期乳腺癌,如炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)^[10]。对癌症干细胞和循环肿瘤细胞的研究认为,这些细胞可以促进转移部位和原发病灶之间的信号传导^[11],因此也支持原发病灶的切除改善Ⅳ期乳腺癌患者的预后。来自原发病灶的癌症干细胞播散且能够在远处形成转移性集落,从而造成乳腺癌的远处转移。因此,在这种情况下原发病灶切除的基本原理是去除转移性循环肿瘤细胞的主要来源,以致新的转移部位将相应减少,延长存活期^[12]。

一些回顾性研究表明,手术可以提高Ⅳ期乳腺癌患者的生存率。1990年至1993年由Khan及其同事分析的国家癌症数据库^[13],评估了16 023例Ⅳ期乳腺癌患者,结果显示手术类型、手术切缘阴性与3年生存率的提高有关。独立的预后因素包括手术切除病灶、切缘状态、接受全身治疗、转移部位的数量和转移性疾病的类型。同样,Gnerlich及其同事对9 734例Ⅳ期乳腺癌患者数据库的分析发现,与无手术相比,手术的中位生存期有所改善^[14]。Rapiti及其同事评估了在1977年至1996年日内瓦癌症登记的300名Ⅳ期乳腺癌患者,与没有接受手术或手术切缘阳性的患者相比,切缘阴性导致死亡风险降低40%。此外,与其他转移部位相比,仅骨转移与手术提高患者生存率相关^[15]。得克萨斯大学MD安德森癌症中心已发表了224例患者的研究结果,作者发现总体生存率没有改善;然而,手术可以改善患者的转移无进展生存的趋势。对该队列的进一步分析发现,在诊断后3个月或更长时间进行手术后,无进展生存期得到改善^[16]。

1.2 Ⅳ期乳腺癌非手术治疗的理论依据

转化型乳腺癌研究联盟013评估手术在Ⅳ期乳腺癌中的作用,从2009年到2012年,招募了128位患有Ⅳ期乳腺癌的患者(A组, $n=112$)或3个月内诊断的新发Ⅳ期乳腺癌的患者(B组, $n=16$),研究结果表明,患者对全身治疗的反应可以改善生存率,而手术干预并不能改善患者的生存率^[17]。Badwe等的第一个随机对照试验报告了结果,比较了350名Ⅳ期乳腺癌患者在中位23个月随访时,手术和不手术治疗原发病灶的效果,他们发现手术对远处转移的病人没有好处,也没有帮助提高手术存活率的亚组^[18]。一项在土耳其进行的多中心试验MF07-01,随机将274例患者分组,接受手术序贯全身治疗($n=138$)或仅全身治疗($n=136$)。在36个月时,总体生存率没有差异。但是在5年时,手术组的总生存率提高了41.6%,而无手术组为24.4%。手术后总生存率较高的

亚组包括ER阳性,HER2阴性,单独骨转移和年龄小于55岁。两组的不同之处在于,手术组患者三阴性亚型和内脏转移较少,患者较多仅有骨或单发骨转移。手术组的局部进展为1%,而单独全身治疗组为11%^[19]。对于1997年至2007年NCCN乳腺癌数据库的551例数据分析,手术治疗和未手术治疗的患者的生存结果相似(分别为3.5年和3.4年)^[20]。此外,对622例Ⅳ期乳腺癌和完整原发病灶患者的分析发现,手术后总生存率有所提高。然而,在对照分析后,发现手术并不能改善患者的生存率。尽管存在局限性,这些随机试验表明,对于患有Ⅳ期乳腺癌的患者来说,手术并没有早期的生存获益^[21]。

2 重新定义原发病灶切除在新发Ⅳ期乳腺癌中的作用

由于诊断技术的进步和大量系统治疗方案不断优化,Ⅳ期乳腺癌在一些患者中的表现已经类似于慢性病,经过系统治疗后,很多转移性疾病负荷轻的患者可以达到长期生存^[22],且转移性乳腺癌是一组异质性大的患者群体:一些具有非常强的侵袭性,对全身治疗没有反应,另一些患者的惰性病程可能会持续很多年^[23]。大多数患者在首发乳腺癌治疗后发生转移性病灶,有证据表明在这些患者中,转移性病灶负荷轻,经过综合治疗可以达到无进展生存并改善患者的预后。得克萨斯大学安德森癌症中心的研究人员评估了乳腺癌患者的单发远处转移,治疗方式为手术切除、放疗(如果需要)和辅助化疗,与单独使用局部治疗的历史对照组相比,短期和长期的无进展生存率得到了改善,在对转移病灶明确可以手术切除后,特别是手术可以完全切除且转移性病灶负荷轻,病人一般情况良好以及初始治疗后长期无进展间隔时间长的患者中,生存率有所提高^[22,24-26]。

在一些患有Ⅳ期乳腺癌的女性中,转移可能是出现症状,或者可能与原发病灶同时被诊断出来。目前的趋势也表明Ⅳ期乳腺癌患者的存活率有所提高。在2004年法国的一项研究中,研究了724例新发转移性乳腺癌患者,如果在1987年至1993年确诊,则有27%的患者存活3年,而如果在1994年至2000年间确诊,则有44%存活3年^[27]。最近一项对美国国家癌症研究所登记的数据的研究显示了类似的趋势。这种改善可能是多因素的,部分原因是由于诊断成像技术改善导致的领先时间偏倚,部分原因是由于更优化的治疗方案提高了患者的生存率。由于这种领先时间偏倚和越来越有效的治疗方案相结合,现在许多新的转移性病灶患者在原发病灶未做任何局部处理的情况下生活了很多年。经过系统治疗而非局部治疗原发病灶有助于改善Ⅳ期乳腺癌患者

生存的观点近年来得到广泛认同^[28]。

还有一些证据表明,对原发病灶的局部治疗具有免疫相关的益处。例如,在Ⅳ期乳腺癌小鼠模型中切除原发病灶,重建了宿主的免疫活性^[29]。其他实验模型提示:切除原发病灶可能会产生相反的效果。1 项研究通过接种肿瘤细胞产生 2 个肿瘤病灶,检查 2 个等效病灶的相互作用。其中一个部位的肿瘤被切除,观察第 2 个部位肿瘤的生长^[30]。当切除具有异种移植肿瘤模型并且转移性病灶显示生长增加时,观察到类似的结果^[31]。1 组显示在其动物模型中由完整的原发病灶释放血管生成抑制剂,这表明可能解释原发病灶抑制转移性肿瘤的生长^[32]。然而,在人类中还未观察到这种原发病灶的转移抑制作用。

在手术之后使用局部放射治疗,对生存率的影响也难以确定,因为在许多研究中没有明确描述。Le Scodan 等^[33]报道了 581 例诊断乳腺癌同时发生转移的患者,其中 320 例接受了区域治疗,261 例没有接受区域治疗。区域治疗组 249 例仅行放疗,41 例术后继续放疗,30 例单独手术。总的来说,单独放疗的患者与没有接受 RT 治疗的患者相比显示出明显的生存优势。1996 年至 2005 年不列颠哥伦比亚有另一项研究数据:733 名转移性乳腺癌患者,检查了原发肿瘤($n=378$)区域治疗组与无区域治疗($n=355$)组之间的预后,这 2 组的五年总生存率分别为 22%和 14%($P=0.000$)。本研究中局部治疗组包括 67%仅接受手术治疗,22%仅接受放疗和 11%接受手术加放疗。这 3 组患者的 5 年 OS 均高于无 LRT 组,但同时接受手术和放疗的小组患者的总体生存率最高,为 32.5%^[34-35]。这些研究表明,在转移性乳腺癌患者中使用原发病灶区域治疗能改善患者的生存率,但同时接受手术加放疗的女性比例太小,无法得出与单独手术治疗相比,哪个方案有更好的预后。

3 结 论

基于以上结果,目前国际上关于Ⅳ期乳腺癌的局部治疗尚未有统一的共识,针对那些远处转移得到很好的控制的Ⅳ期乳腺癌,如原发病灶仍在继续进展,考虑积极的局部治疗原发病灶(手术,必要时放疗)似乎是合理的。对于远处转移病灶负荷轻且长期控制稳定、年轻、局部病灶进展可能性较大、手术意愿强的病人,可考虑手术。但是,对于原发病灶局部放疗的适应证,国内还未有统一的共识,可以根据手术后具体情况考虑,特别是如果由于广泛的局部疾病或涉及切缘出现快速局部复发的高风险,可考虑采用原发病灶放疗治疗。这些研究结果表明,有一部分转移性乳腺癌的患者

可能从局部治疗中获得长期持久的结果并且可以有效治愈。

参 考 文 献

- [1] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer version 2.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 448-475.
- [2] Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(3): 237-248.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [4] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1248-1259.
- [5] Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer: are better outcomes observed in selected patient subgroups? [J]. J Surg Oncol, 2007, 95(2): 118-122.
- [6] Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients[J]. J Am Coll Surg, 2003, 196(5): 722-728.
- [7] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 345(23): 1655-1659.
- [8] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial[J]. Lancet, 2001, 358(9286): 966-970.
- [9] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(3): 310-320.
- [10] Woodward WA. Should surgery referral be standard practice in metastatic inflammatory breast cancer? [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(8): 2466-2467.
- [11] Comen EA. Tracking the seed and tending the soil: evolving concepts in metastatic breast cancer[J]. Discov Med, 2012, 14(75): 97-104.
- [12] Norton L, Massague J. Is cancer a disease of self-seeding? [J]. Nat Med, 2006, 12(8): 875-878.
- [13] Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? [J]. Surgery, 2002, 132(4): 620-626.
- [14] Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the

- primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer; analysis of the 1988–2003 SEER data[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(8): 2187–2194.
- [15] Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2743–2749.
- [16] Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(6): 776–782.
- [17] King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic impact of 21-gene recurrence score in patients with stage IV breast cancer; TBCRC 013[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2359–2365.
- [18] 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.
- [19] Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, et al. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07–01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases[J]. *Breast J*, 2009, 15(4): 399–403.
- [20] Shibasaki S, Jotoku H, Watanabe K, et al. Does primary tumor resection improve outcomes for patients with incurable advanced breast cancer? [J]. *The Breast*, 2011, 20(6): 543–547.
- [21] Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12): 3384–3395.
- [22] Guth U, Huang DJ, Dirnhofer S, et al. Distant metastatic breast cancer as an incurable disease; a tenet with a need for revision[J]. *Cancer J*, 2009, 15(1): 81–86.
- [23] Teshome M. Role of operative management in stage IV breast cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2018, 98(4): 859–868.
- [24] Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease[J]. *Breast J*, 2002, 8(1): 2–9.
- [25] Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(S3): 6–22.
- [26] Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2003, 8(3): 241–251.
- [27] Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases; trends in survival during a 14-year period[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3302–3308.
- [28] Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the united states, 1988–2011[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(5): 424–431.
- [29] Danna EA, Sinha P, Gilbert M, et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 2205–2211.
- [30] Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor[J]. *Cancer Res*, 1979, 39(10): 3861–3865.
- [31] Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(8): 1996–2001.
- [32] Perletti G, Concarì P, Giardini R, et al. Antitumor activity of endostatin against carcinogen-induced rat primary mammary tumors[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1793–1796.
- [33] 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.
- [34] Nguyen DH, Truong PT, 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.
- [35] Akay CL, Ueno NT, Chisholm GB, et al. Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in patients with stage IV inflammatory breast cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120(9): 1319–1328.

(责任编辑:唐秋姗)