

乳腺癌保乳术后大分割放疗与常规分割放疗的疗效及其安全性比较

姚得顺¹, 孙志国¹, 黄昱霖², 翟红芳³, 蔡海峰^{1*}

¹唐山市人民医院乳腺二科, 河北唐山 063000; ²唐山市人民医院放疗中心, 河北唐山 063000; ³唐山市人民医院放疗科, 河北唐山 063000

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1408.2023.1016

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 姚得顺, 孙志国, 黄昱霖, 等. 乳腺癌保乳术后大分割放疗与常规分割放疗的疗效及其安全性比较[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(5): 519-526.

[收稿日期] 2022-06-23

[录用日期] 2022-12-06

[上线日期] 2023-10-16

[摘要] **目的** 比较早期乳腺癌保乳术后大分割放疗(HyRt)与常规分割放疗的疗效及其安全性。**方法** 本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究, 纳入2017年5月—2019年5月唐山市人民医院收治的83例pTis-T₂N₀M₀乳腺癌患者, 接受保乳术+前哨淋巴结活检(SLNB), 术后采用逆向调强放射治疗(IMRT)技术, 采用随机数字表法分为大分割放疗组(n=41)与常规分割放疗组(n=42)。分析两组危及器官受量、治疗疗效、治疗失败模式及放疗相关不良反应。根据NCI CTC AE 3.0标准评估放疗相关不良反应, 包括放射性皮炎、放射性肺炎、乳腺/皮肤纤维化、肺纤维化等。**结果** 最终纳入83例乳腺癌患者, 中位年龄44(26~67)岁。两组患者的年龄(P=0.443)、TNM分期(P=0.335)、分子分型(P=0.333)、分化程度(P=0.617)、病理类型(P=0.127)等临床参数比较, 差异无统计学意义。与常规分割放疗组比较, 大分割放疗组患者的患侧肺V5(25.6% vs. 33.8%, P=0.015)、患侧肺V20(13.3% vs. 17.2%, P=0.042)及患侧肺平均照射剂量(MLD; 7.4 Gy vs. 10.4 Gy, P=0.020)均明显降低。本组仅3例患者出现远处转移, 未观察到区域淋巴结转移及局部复发。大分割放疗组与常规分割放疗组2年无进展生存(PFS)率无明显差异(94.4% vs. 85.2%, P=0.818)。与常规分割放疗组比较, 大分割放疗组≥Ⅱ级放射性皮炎发生率明显降低(2.4% vs. 21.4%, P=0.015); 大分割放疗组与常规分割放疗组Ⅰ级乳腺/皮肤纤维化发生率无明显差异(19.5% vs. 14.3%, P=0.570), 两组均未观察到≥Ⅲ级放疗相关不良反应。**结论** 相较全乳常规放疗同期瘤床加量照射, 早期乳腺癌保乳术后患者行HyRt耐受性好, 不良反应发生率低, 可作为首选的放射治疗模式。®

[关键词] 早期乳腺癌; 保乳术; 大分割放疗; 常规分割放疗

Comparison of efficacy and safety between hypofractionated radiotherapy and conventional radiotherapy after breast-conserving surgery

Yao De-Shun¹, Sun Zhi-Guo¹, Huang Yu-Lin², Zhai Hong-Fang³, Cai Hai-Feng^{1*}

¹Second Department of Breast Surgery, ²Radiotherapy Center, ³Department of Chemoradiotherapy, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

*Corresponding author, E-mail: ydswwhy123@163.com

This work was supported by the Medical Sciences Research Project of Hebei Province (20221818)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety between hypofractionated radiotherapy (HyRt) and conventional radiotherapy after breast-conserving surgery. **Methods** This study was a single-center, prospective, randomized controlled study. Eighty-three patients with pTis-T₂N₀M₀ breast cancer admitted to Tangshan People's Hospital from May 2017 to May 2019 were included. The patients received breast-conserving surgery + sentinel lymph node biopsy (SLNB). After surgery, they were treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT). According to random table method, patients were divided into HyRt group (n=41)

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20221818)

[作者简介] 姚得顺, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事乳腺肿瘤的诊断与治疗方面的研究

[通信作者] 蔡海峰, E-mail: ydswwhy123@163.com

and conventional radiotherapy group ($n=42$). The dose of organs at risk, treatment efficacy, treatment failure modes, and radiotherapy related adverse reactions were analyzed in the two groups. The radiotherapy-related adverse reactions were evaluated according to NCI CTC AE Version 3.0, including radiation dermatitis, radiation pneumonia, breast/skin fibrosis, pulmonary fibrosis, etc. **Results** Eighty-three patients with breast cancer were included, with a median age of 44 (26-67) years. There was no statistically significant difference in clinical parameters such as age ($P=0.443$), TNM stage ($P=0.335$), molecular typing ($P=0.333$), degree of differentiation ($P=0.617$), and pathological type ($P=0.127$) between the two groups of patients. Compared with conventional radiotherapy group, the V5 (25.6% vs. 33.8%, $P=0.015$), V20 (13.3% vs. 17.2%, $P=0.042$), and the mean radiation dose (MLD; 7.4 Gy vs. 10.4 Gy, $P=0.020$) of the affected lung of HyRt group significantly decreased. Only 3 patients in this study experienced distant metastasis, and no regional lymph node metastasis or local recurrence was observed. There was no significant difference in PFS rate at 2 years between HyRt group and conventional radiotherapy group (94.4% vs. 85.2%, $P=0.818$). Compared with conventional radiotherapy group, the incidence of \geq grade II irradiation dermatitis in HyRt group was significantly reduced (2.4% vs. 21.4%, $P=0.015$). There was no difference in the incidence of grade I breast/skin fibrosis (19.5% vs. 14.3%, $P=0.570$) between the two groups, and no grade III radiotherapy-related side effects were observed in the two groups. **Conclusions** Compared with conventional radiotherapy with simultaneously integrated boosting-intensity modulated radiotherapy, the patients who received HyRt after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer have good tolerance and low incidence of adverse reactions. HyRt can be used as the first option of radiation therapy.

[Key words] early breast cancer; breast-conserving surgery; hypofractionated radiotherapy; conventional radiotherapy

据美国癌症统计报告显示,多数乳腺癌患者被诊断为早期乳腺癌,早期乳腺癌保乳术后辅助全乳放疗是乳腺癌根治性治疗的标准选择,可显著降低复发风险,提高患者的总体生存率,但考虑到治疗费用、治疗不良反应、时间成本等因素,仍有约15%的保乳术后患者未接受放疗^[1-3]。传统全乳50 Gy/25次序贯或同期瘤床区加量10~16 Gy的放疗策略,总治疗时间过长,且延长治疗时间不会减轻对正常组织的损伤,时间和经济成本较高,因此保乳术后采用常规分割的放疗方式近年来逐渐受到挑战^[4-6]。乳腺肿瘤组织与晚反应组织类似,其对放疗分割剂量的大小相对敏感,且较长的治疗时间并不会减轻正常组织的损伤。研究发现,乳腺癌大分割放疗(hypofractionated radiotherapy, HyRt)可在更短的总治疗时间内提供更大的单次治疗剂量,整体治疗时间能够缩短1.5~2.0周,且具有更好的经济效益^[3,7-8],有望成为早期乳腺癌术后放疗的新模式^[9-10]。目前多项大型随机对照研究包括加拿大研究、RMH/GOC研究、START A和START B研究^[11],均证实了早期乳腺癌保乳术后采用全乳HyRt的安全性和有效性;有Meta分析显示导管原位癌也适合HyRt^[12-14]。但由于放疗科医师的治疗偏好及对分割剂量增加引起晚期不良反应的担忧,HyRt并未得到广泛应用。来自多个国家和地区的调查问卷显示,来自学术中心的放射肿瘤医师较从事非学术工作的放射治疗医师更倾向于选择HyRt进行治疗^[12]。本研究比较全乳HyRt与常规分割放疗在早期保乳术后患者中的剂量学结果、治疗疗效与放疗相关不良反应等,以期为临床决策提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心、前瞻性、随机对照临床研究(注册号:ChiCTR1900026340)。纳入2017年5月—2019年5月唐山市人民医院收治的83例乳腺癌患者。纳入标准:(1)女性,年龄 ≥ 18 岁且 < 70 岁,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1分;(2)手术病理证实为浸润性腺癌或原位癌;(3)接受保乳术,腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB);(4)临床分期为pTis-T₂N₀M₀;(5)接受调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT);(6)非怀孕或哺乳期。排除标准:(1)既往或同期伴随其他恶性肿瘤病史;(2)腋窝清扫淋巴结阳性;(3)存在胶原系统性疾病。采用随机数字表法将患者分为大分割放疗组($n=41$)与常规分割放疗组($n=42$)。本研究获唐山市人民医院伦理委员会审批(RMY-LLKS-2021-050),患者均签署知情同意书。

1.2 IMRT 治疗方法 (1)CT定位与治疗计划:患者术后行大孔径CT扫描,其中50例接受了术后辅助化疗,化疗后或术后4周开始放疗。所有患者采用Philips Big Bore CT模拟定位,仰卧位,采用Med-Tec 350乳腺托架,双手上举外展90°置于臂托上,臂托固定,CT扫描层厚5 mm,间距5 mm,扫描上界至环状软骨,下界至肝脏下缘,CT扫描图像传输至ADAC Pinnacle系统进行放疗计划制定。

(2)靶区定义及勾画:瘤床区根据术后标记的金属钛夹进行勾画,处方剂量及次数如表1所示。同步加量调强放疗(simultaneous-integrated boost intensity-

表1 不同分割模式放疗剂量

Tab.1 Radiotherapy dose with different segmentation

放疗模式	例数	PTV单次剂量(Gy)	次数
SIB-IMRT	42	1.8	28
HF-SIB-IMRT	27	2.5	18
HF-IMRT	9	2.66	16
APBI	5	3.4	10×2

SIB-IMRT. 同步加量调强放疗; HF-SIB-IMRT. 同步加量的大分割调强放疗; HF-IMRT. 大分割调强放疗; APBI. 加速部分乳房照射; PTV. 计划靶区

modulated radiotherapy, SIB-IMRT)计划: 钛夹标记的术后瘤床区为可见肿瘤靶区(gross target volume, GTV), 边缘外放6 mm为肿瘤计划靶区(primary gross target volume, PGTV), 处方剂量为2.15 Gy/次×28次; 临床靶区(clinical target volume, CTV)为全乳CTV, CTV边缘外放5 mm为计划靶区(plan target volume, PTV), 处方剂量为1.8 Gy/次×28次, 5次/周, 放疗计划如图1A所示。同步加量的大分割调强放疗(hypofractionated simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiotherapy, HF-SIB-IMRT)计划: 钛夹标记的瘤床区为GTV, 边缘外放6 mm为PGTV-1, 处方剂量为2.88 Gy/次×18次; 勾画全乳腺为CTV, 边缘外放5 mm为PTV, 处方剂量为2.5 Gy/次×18次, 5次/周, 放疗计划如图1B所示。大分割调强放疗(hypofractionated intensity-modulated radiotherapy, HF-IMRT)计划: 勾画全乳腺为CTV, 外扩5 mm为PTV, 处方剂量为2.66 Gy/次×16次, 5次/周, 放疗计划如图1C所示。加速部分乳房照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)计划: 钛夹标记的瘤床区为GTV, 边缘外放10 mm为CTV, CTV边缘外放5 mm为PTV, 处方剂量为3.4 Gy/次, 2次/d, 间隔6 h以上, 计划治疗10次, 共治疗5 d, 放疗计划如图1D所示。

(3)逆向计划: 采用“step and shoot”技术等中心照射, 射野方向以切线野方向为主, 避免对侧乳腺和肺的照射。射野数5~7个, 左侧乳腺癌患者外切线野角度一般115°~145°, 内切线野角度300°~345°; 右侧乳腺癌患者内切线野角度一般30°~60°, 外切线野角度200°~245°。使用逆向优化, 6MV-X线。危及器官包括患侧肺、心脏、脊髓、肝脏等。90%等剂量线包绕90%以上的PTV, 计划适形度和剂量均一性满足临床, 限制患者患侧肺>20 Gy肺的体积与总体积的比例(V20)≤20%; 左侧乳腺癌患者心脏D_{mean}≤6 Gy, V30≤3%。

(4)放疗验证: 所有患者前3次放疗时均采用锥形束CT(cone-beam CT, CBCT)进行摆位验证, 以后每周至少1次CBCT进行摆位验证。

1.3 化疗和内分泌治疗 71例激素受体阳性患者进行内分泌治疗。19例人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)阳性患者全部接受靶向治疗。

1.4 评价指标 (1)收集患者的年龄、TNM分期、分子分型、分化程度、病理类型等临床参数。(2)危及器官受量: 根据患者放射治疗计划的剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)计算各危及器官受照剂量, 包括患侧肺>5 Gy肺的体积与总体积的比例(V5)、患侧肺V20、患侧肺平均照射剂量(mean lung radiation dose, MLD)及平均心脏照射剂量(mean heart radiation dose, MHD)。(3)治疗疗效: 根据随访结果, 分析比较两组患者的疾病无进展生存(progress free survival, PFS)率及总生存(overall survival, OS)率。(4)治疗失败模式: 包括肿瘤局部复发、区域淋巴结转移和远处转移等。(5)放疗相关不良反应: 根据NCI CTC AE 3.0标准, 对放疗相关早期和晚期反应进行随访观察; 早期反应包括放射性皮炎、放射性肺炎、心脏损伤等; 晚期反应包括乳腺皮肤纤维化、肺纤维化、心脏损伤、肋骨损伤等。

1.5 随访 随访截至2019年5月, 采用电话方式随访, 治疗结束后2年内每3个月复查1次, 2年后每半年复查1次, 复查内容包括问诊、体格检查、血液学检查、心脏超声、乳腺超声或钼靶、乳腺MRI, 胸腹部CT, 以了解远期不良反应以及肿瘤复发或转移情况。

1.6 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。采用Kaplan-Meier法计算PFS, 常规分割放疗与大分割放疗PFS的比较采用log-rank检验; 计数资料以率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 两组间DVH参数比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 最终纳入83例乳腺癌患者, 中位年龄44(26~67)岁。其中42例接受全乳常规分割放疗同期瘤床加量照射; 41例接受HyRt, 其中27例采用全乳HyRt同期瘤床加量照射, 9例行全乳HyRt, 5例行APBI。Lumina A和B型占78.3%(65/83), TNM分期I期占89.2%(74/83), 浸润性导管癌占92.8%(77/83)。两组患者的年龄(P=0.443)、TNM分期(P=0.335)、分子分型(P=0.333)、分化程度(P=0.617)、病理类型(P=0.127)等临床参数比较, 差异无统计学意义(表2)。

2.2 危及器官受量 与常规分割放疗组比较, 大分割放疗组患者的患侧肺V5(25.6%±12.5% vs. 33.8%±6.3%, P=0.015)、患侧肺V20(13.3%±6.7% vs. 17.2%±2.6%, P=0.042)及MLD [(7.4±2.4) Gy vs. (10.4±1.7) Gy,

表2 两组早期乳腺癌患者的临床参数比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical characteristics between two groups of patients with early breast cancer [n(%)]

临床参数	常规分割放疗组(n=42)	大分割放疗组(n=41)	P
年龄(岁)			0.443
≤44	23(54.8)	19(46.3)	
>44	19(45.2)	22(53.7)	
肿瘤TNM分期			0.335
0期	4(9.5)	3(7.3)	
I期	36(85.7)	38(92.7)	
II a期	2(4.8)	0	
肿瘤分子分型			0.333
Lumina A	13(31.0)	17(41.5)	
Lumina B	19(45.2)	16(39.0)	
Her-2阳性	5(11.9)	1(2.4)	
三阴性	4(9.5)	3(7.3)	
肿瘤分化程度			0.617
原位癌(Tis)/伴微浸润(mic)	4(9.5)	4(9.8)	
I级	2(4.8)	0	
II级	21(50.0)	19(46.3)	
III级	13(31.0)	11(26.8)	
肿瘤病理类型			0.127
导管癌	42(100.0)	35(85.4)	
小叶癌	0	2(4.9)	

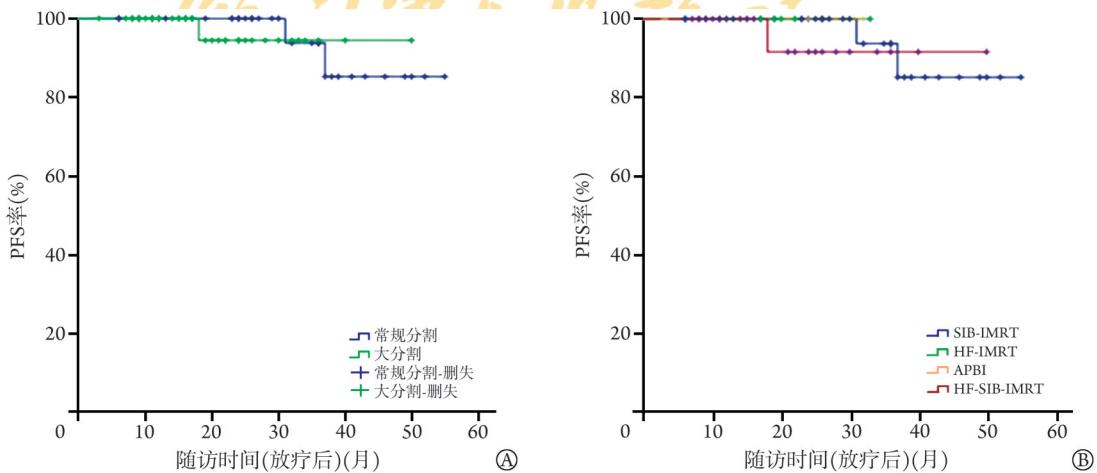
P=0.020]均明显降低;大分割放疗组患者的MHD低于常规分割放疗组,但差异无统计学意义[(1.8±1.3) Gy vs. (2.9±1.7) Gy, P=0.070]。

2.3 疗效分析 83例患者中位随访24(3~55)个月,大分割放疗组中位随访19(3~55)个月,常规分割放疗组中位随访35(6~55)个月。大分割放疗组和常规

分割放疗组2年PFS率分别为94.4%和85.2%($\chi^2=0.053, P=0.818$,图2A)。4种分割分式患者的2年PFS率无统计学差异($P<0.05$,图2B)。在随访时间内,两组队列达到中位PFS的患者占比均未超过50%。两组患者2年OS率均为100.0%。

2.4 治疗失败模式分析 83例乳腺癌患者中,3例出现远处转移,未观察到区域淋巴结转移及局部复发。其中第1例,41岁,右乳腺浸润性导管癌II级,ER(+),PR(+),Ki-67(+),Her-2阴性,术后给予AC方案4个周期,SIB-IMRT,放疗后37个月T₃椎体转移,给予戈舍瑞林、氟维司群治疗,病变维持稳定;第2例,48岁,浸润性导管癌III级,ER(-),PR(-),HER-2阳性(+++),Ki-67(+),15%,术后给予AC-T方案化疗4+4个周期,SIB-IMRT,放疗后31个月,骨发射型计算机断层扫描示左侧第2肋骨、胸骨成骨性转移,给予戈舍瑞林联合依西美坦治疗,病变维持稳定;第3例,44岁,乳腺浸润性小叶-导管复合癌II级,ER(-),PR(-),HER-2(-),Ki-67(+),70%,保乳术后行TP方案化疗4个周期,后给予HF-SIB-IMRT,放疗后18个月发现肺转移。

2.5 放疗相关不良反应 放疗相关早期和晚期反应观察结果如表3所示。与常规分割放疗组比较,大分割放疗组≥II级放射性肺炎发生率明显降低(2.4% vs. 21.4%, P=0.015),皮炎发生部位均位于乳头、乳晕、腋窝、术区皮肤。两组患者均未观察到≥II级放射性肺炎及心脏损伤。两组晚期反应主要以乳腺/皮肤纤维化、肺纤维化为主,均为I级损伤,所有肺纤维化均为照射野内影像学表现为斑片、条索状致密阴影,均未观察到心脏损伤和肋骨损伤等。两组均未观察到≥III级放疗相关不良反应。



PFS. 无进展生存; SIB-IMRT. 同步加量调强放疗; HF-SIB-IMRT. 同步加量的大分割调强放疗; HF-IMRT. 大分割调强放疗; APBI. 加速部分乳房照射; A. 常规分割放疗和大分割放疗乳腺癌患者的PFS率; B. SIB-IMRT、HF-IMRT、APBI、HF-SIB-IMRT不同分割模式的PFS率

图2 早期乳腺癌患者采用不同放疗分割模式的PFS曲线

Fig.2 PFS curve of early breast cancer patients with different radiotherapy segmentation modes

表3 两组早期乳腺癌患者放疗相关早、晚期不良反应发生率比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of the incidence of radiotherapy related early and late adverse reactions in two groups of early breast cancer patients [n(%)]

指标	常规分割放疗组(n=42)	大分割放疗组(n=41)			合计	P
		HF-SIB-IMRT(n=27)	HF-IMRT(n=9)	APBI(n=5)		
早期反应						
放射性皮炎						
I级	32(76.2)	17(41.5)	4(9.8)	1(2.4)	22(53.7)	0.040
≥II级	9(21.4)	1(2.4)	0	0	1(2.4)	0.015
放射性肺炎						
I级	3(7.1)	4(9.8)	0	0	4(9.8)	0.713
≥II级	0	0	0	0	0	
晚期反应						
乳腺/皮肤纤维化						
I级	6(14.3)	6(14.6)	2(4.9)	0	8(19.5)	0.570
≥II级	0	0	0	0	0	
肺纤维化						
I级	19(45.2)	10(24.4)	1(2.4)	0	11(26.8)	0.110
≥II级	0	0	0	0	0	
心脏损伤						
I级	0	0	0	0	0	0
≥II级	0	0	0	0	0	

SIB-IMRT. 同步加量调强放疗; HF-SIB-IMRT. 同步加量的大分割调强放疗; HF-IMRT. 大分割调强放疗; APBI. 加速部分乳房照射

3 讨论

目前, 患者对疾病的治疗要求不再局限于治疗疗效, 开始更多地关注治疗策略对生活质量、生理和心理创伤等的影响^[15]。保乳手术是早期乳腺癌最常用的治疗手段, 术后进行辅助放疗是早期乳腺癌的标准治疗选择^[7,16-17]。对于保乳手术患者的术后放疗, 临床常采用常规分割放疗方式, 即给予患侧全乳 50 Gy/25 次, 后续予以瘤床电子线补量照射 10 Gy/5 次。大量研究表明, 全乳放疗瘤床区补量照射^[18-20]可降低乳腺癌的局部复发率, 提高总体生存率^[3,21-23]。随着放疗技术和设备的发展进步, 瘤床同步推量 IMRT 技术逐渐成为乳腺癌放疗的重要手段。瘤床同步推量将需要增加的照射剂量平均分配至每天的照射剂量中, 可缩短住院时间, 同时提高靶区的实形度和剂量均一性^[24-25], 避免全乳与瘤床序贯照射带来的部分乳腺的重叠照射。本研究中 69 例 (83.1%) 乳腺癌患者采用瘤床同步推量 IMRT 治疗, 其中 42 例为全乳常规分割照射, 27 例为全乳 HyRt, 结果表明, 对比常规分割放疗, 乳腺癌患者对 HyRt 的耐受性较好, ≥II 级放射性皮炎发生率较低 (2.4% vs. 21.4%), 且未观察到 ≥II 级的心脏、肺脏损伤。晚期反应方面, 两组乳腺/皮肤纤维化、肺纤维化发生率无明显差异, 且未观察到 ≥II 级的乳腺/皮肤纤维

化、肺纤维化及心脏损伤。大分割放疗组患者的心脏、肺脏照射的物理剂量和受照体积也明显低于常规分割放疗组, 表明全乳大分割同步瘤床推量照射的安全性较高。在治疗疗效方面, 大分割放疗与常规分割放疗的 PFS 无明显差异, 常规分割放疗组及大分割放疗组 2 年 PFS 率分别为 94.4% 和 85.2%, 2 年 OS 率均为 100.0%。本组患者中仅 3 例出现远处转移, 常规分割放疗组有 2 例临床诊断为骨转移, 大分割放疗组有 1 例三阴性乳腺癌出现肺部转移。此外, 大分割放疗组有 9 例未采用同步推量照射方式, 5 例采用 APBI, 其放疗相关不良反应发生率低, 无 ≥II 级放疗不良反应, 患者耐受性好, 14 例随访至 2 年均未出现治疗失败。

2018 年复旦大学肿瘤医院发表的前瞻性研究纳入了 358 例 pT₁₋₂N₀M₀ 患者, 全乳给予 40 Gy/15 次/3 周, 同期瘤床加量至 48 Gy/15 次/3 周, 其中 53.6% (192 例) 的患者出现 I - II 级放射性皮炎; 3.6% (13 例) 的患者出现湿性脱皮; 2 年无病生存率为 98.6%^[26], 表明早期乳腺癌保乳术后行全乳大分割同期瘤床加量放疗不良反应发生率较低^[27], 耐受性好, 但该研究随访时间短, 缺乏远期放疗反应的观察。2019 年中国医学科学院肿瘤医院于 *The Lancet Oncology* 发表了一项随机、非劣性 III 期临床研究, 对比分析了乳房切除术后 HyRt 与常规分割放疗的疗

效。该研究纳入接受乳房切除术, T_3-T_4 或 ≥ 4 个腋窝淋巴结阳性患者 820 例, 常规分割放疗采用 50 Gy/25 次/5 周, 大分割放疗采用 43.5 Gy/15 次, 治疗时间为 3 周, 结果发现, 大分割组 5 年区域累积复发率为 8.3%(90%CI 5.8~10.7%), 常规分割组为 8.1%(90%CI 5.4~10.6%), 风险比为 1.10(90%CI 0.72~1.69%), 非劣效性 $P < 0.0001$; 急性和晚期毒副反应无明显差异, 但大分割组 III 级急性皮肤毒性低于常规分割组。2020 年 Wang 等^[28]对多中心 734 例早期乳腺癌保乳术后患者进行 HyRt 或常规分割放疗, 结果显示, 与常规分割放疗组比较, 大分割放疗组急性皮肤毒性($P = 0.019$)和 5 年局部复发率降低(1.2% vs. 2.0%, $P = 0.017$)。本研究样本量虽较小, 但临床信息相对完善, 对于早期乳腺癌保乳术后采用 HyRt 这一治疗策略提供了进一步的支持。2018 年 3 月美国肿瘤学会发表了乳腺癌全乳大分割放疗临床指南, 由于多项大型试验长期随访结果证实, 大分割放疗对于绝大多数乳腺癌患者安全、有效, 在肿瘤控制率和不良反应方面均不劣于传统照射, 该指南扩大了乳腺癌 HyRt 的适应证^[5], 并建议无论是否接受低位腋窝淋巴结清扫, 最佳分割方案均为 HyRt, 总照射剂量 40 Gy/15 次, 或 42.5 Gy/16 次, 在决定是否选择 HyRt 时, 独立于肿瘤位置、激素状态、化疗、内分泌治疗史、肿瘤分级等; 对于导管内原位癌, HyRt 可作为传统分割放疗替代方案。

综上所述, 与常规分割放疗相比, HyRt 方案具有相同的局部控制效果, 未增加放疗相关不良反应, 且可缩短总治疗时间。但本研究仍存在一些不足: (1)为单中心、小样本前瞻性随机对照研究, HyRt 患者采用不同的照射技术, 异质性较大; (2)随访时间较短, 对远期放疗不良反应及治疗失败模式尚需进一步观察。然而本研究证实了乳腺癌保乳术后 HyRt 的有效性和安全性, 表明 HyRt 是早期乳腺癌术后放疗的一种可选择的新治疗模式。

【参考文献】

- [1] 章朝阳, 卓霞, 辛培玲, 等. 保乳术后两种不同剂量分割放疗的初期疗效对比[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(20): 61-64.
- [2] Gu L, Dai W, Fu R, et al. Comparing hypofractionated with conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Oncol, 2021, 11: 753209.
- [3] Zhao S, Liu Y, Huang F, et al. The long-term outcome of adjuvant hypofractionated radiotherapy and conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer: a prospective analysis of 107 cases[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(10): 3840-3850.
- [4] Aznar MC, Duane FK, Darby SC, et al. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: a systematic review of lung doses published 2010-2015[J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 148-154.
- [5] Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2018, 8(3): 145-152.
- [6] 黄雅静, 时伟锋. 保乳术和乳房全切除术对 $T_{1-2}N_0M_0$ 期乳腺癌预后的影响: 基于 SEER 数据库[J]. 医学新知, 2023, 33(4): 243-251.
- [7] 张雪莹. 大分割放疗在早期乳腺癌保乳根治术后的临床应用效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(47): 5046-5048.
- [8] 祁月潇, 罗宏涛, 魏世鸿. 乳腺癌保乳术后大分割放疗的进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(1): 89-94.
- [9] Xie Y, Bourgeois D, Guo B, et al. Comparison of conventional and advanced radiotherapy techniques for left-sided breast cancer after breast conserving surgery[J]. Med Dosim, 2020, 45(4): e9-e16.
- [10] Wang SL, Fang H, Hu C, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: a multicenter, randomized controlled trial from China[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(31): 3604-3614.
- [11] Fristedt S, Smith F, Grynne A, et al. Digi-Do: a digital information tool to support patients with breast cancer before, during, and after start of radiotherapy treatment: an RCT study protocol[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, 21(1): 76.
- [12] Hathout L, Hijal T, Théberge V, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma *in situ*[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(5): 1058-1063.
- [13] Chua BH. Breast irradiation in ductal carcinoma *in situ*[J]. Chirurgia (Bucur), 2021, 116(5 Suppl): S105-S112.
- [14] de Rose F, de Santis MC, Meduri B, et al. Comparing hypofractionated and conventionally fractionated whole breast irradiation for patients with ductal carcinoma *in situ* after breast conservation: A propensity score-matched analysis from a national multicenter cohort (COBCG-02 study) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(7): 2069-2077.
- [15] 黄佳旭, 黄镛源, 孙何兴, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效预测研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(6): 729-734.
- [16] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组, 宋尔卫, 陈凯, 等. 中国早期乳腺癌保乳手术临床实践指南(2022版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(2): 132-136.
- [17] Olivetto IA, Link E, Phillips C, et al. International comparison of cosmetic outcomes of breast conserving surgery and radiation therapy for women with ductal carcinoma *in situ* of the breast[J]. Radiother Oncol, 2020, 142: 180-185.
- [18] Laplana M, García-Marqueta M, Sánchez-Fernández JJ, et al. Effectiveness and safety of intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy X-rays (INTRABEAM) for accelerated partial breast irradiation (APBI)[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(9): 1732-1743.
- [19] Schmitt M, Chambrelant I, Noel G, et al. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: a systematic literature review[J]. Transl Oncol, 2022, 22: 101456.
- [20] 岳丹, 杨永净, 赵玲, 等. 早期乳腺癌保乳术后加速部分乳腺照射对比全乳照射瘤床推量照射的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(9): 664-669.
- [21] 严俊, 张新存. 乳腺癌保乳术后调强放疗与常规放疗的临床对比研究[J]. 系统医学, 2020, 5(19): 143-145.

- [22] Yadav R, Lal P, Agarwal S, *et al.* Comparative retrospective analysis of locoregional recurrence in unselected breast cancer patients treated with conventional *versus* hypofractionated radiotherapy at a tertiary cancer center?[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(6): 1314-1322.
- [23] Tovanabutra C, Katanyoo K, Uber P, *et al.* Comparison of treatment outcome between hypofractionated radiotherapy and conventional radiotherapy in postmastectomy breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(1): 119-125.
- [24] 娄凤君, 翟丽君, 陈亮. 乳腺癌放疗两种锁骨上照射技术的剂量学研究[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2022, 39(1): 118-119.
- [25] 林权, 庄明, 曹阳, 等. 左乳腺癌保乳术后不同放疗方式的剂量学比较[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(24): 4455-4458.
- [26] Ahmed Y, Khan AMH, Shaukat F, *et al.* Acute dermatitis in adult female patients receiving hypofractionated radiotherapy for breast cancer: experience from a low- and middle-income country[J]. *Ecancermedicalscience*, 2022, 16: 1412.
- [27] 罗菊锐, 陈星星, 杨昭志, 等. 早期乳腺癌保乳术后大分割放疗Ⅱ期临床研究—中期安全性及有效性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(10): 769-775.
- [28] Wang SL, Fang H, Song YW, *et al.* Hypofractionated *versus* conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 352-360.

(责任编辑: 纪方方)

