doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.05.009

早期乳腺癌保乳术后大分割放疗临床观察

张 芹 苗亚丽 李云东 郭 冉

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院,山东 济宁 272011)

摘 要 **目的** 观察早期乳腺癌保乳术后大分割放疗的近期疗效、美容效果和不良反应。**方法** 选自我院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月早期乳腺癌患者 100 例,保乳手术后均行调强适形放疗。随机分为大分割放疗组及常规放疗组各 50 例。大分割放疗组全乳照射:6MV-X 线 43.2Gy/16 次,瘤床补量:8MeV-电子线 10.8GY/4 次,2.7GY/次,总疗程 28d。常规放疗组全乳照射:6MV-X 线 50Gy/25 次,瘤床补量:8MeV-电子线 12GY/6 次,2.0GY/次,总疗程 41d。**结果** 大分割放疗组与常规放疗组 2a 局部控制率分别为 98% 和 100%,差异无统计学意义($P=0.313$);2 年生存率 2 组均为 100%;美容效果及不良反应两组差异无统计学意义($P=0.819$; $P=0.971$)。而放疗次数由 31 次降至 20 次,疗程由 43d 降至 28d。**结论** 乳腺癌保乳术后大分割放疗的近期疗效、不良反应和美容效果与常规分割放疗相似,且能显著缩短治疗时间,降低治疗费用。

关键词 乳腺癌;保乳术;放射疗法;大分割放疗;治疗结果

中图分类号:R73-36 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2015)10-333-04

早期乳腺癌保乳手术联合术后放疗,获得了与改良根治术相似的局部控制率及生存率^[1-2],而且保存了乳腺的美观,使患者生活质量明显提高。由于多方面的原因,国内保乳治疗率显著低于欧美国家。随着精确放疗技术的不断发展,三维适形与调强适形放疗越来越多地应用保乳患者的放射治疗中,使得乳腺得到更好的剂量分布及更小的放射损伤。但由于精确放疗费用较高、放疗时间长,一部分早期乳腺癌患者拒绝保乳治疗。因此,在不降低疗效、不增加不良反应的基础上改变常规分割照射模式,缩短放疗时间,有可能使更多早期乳腺癌患者接受保乳治疗。近年来,大分割放疗成为保乳术后放疗研究的热点,并在欧美国家得到较为广泛的认可^[3]。国内保乳术后大分割放疗的研究较少,我院自 2010 年 6 月至 2013 年 6 月行保乳手术 100 例,术后行放射治疗,随机分为大分割放疗组 50 例,常规分割放疗组 50 例,就近期疗效、美容效果及不良反应方面进行了观察。报道如下:

1 材料与方 法

1.1 一般资料

我院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月期间,100 例早期乳腺癌保乳手术患者,所有病例均符合入组标准:年龄 24~55 岁,中位年龄 42 岁;KPS 评分大于或等于 70 分,病理证实为浸润性癌;分期为 PTis-2N0-1M0 期;切缘阴性,需照射全乳及瘤床

补量,不需区域淋巴结预防照射。其中 T1、T2 期例数分别为 61、39 例,N0、N1 期例数分别为 55、45 例,临床分期 I 期 71 例,II 期 29 例。病理类型浸润性导管癌 62 例,浸润性小叶癌 31 例,浸润性特殊型癌 7 例。95 例完成含紫衫类药物的术后辅助化疗 4~6 周期,所有患者均在术后半年内完成放射治疗。100 例患者采取抽签方式随机分为大分割放疗组及常规放疗组各 50 例,两组资料分布及比较见表 1。

1.2 治疗方法

应用乳腺托架固定患者体位,CT 模拟机定位扫描,图像传至 Pinnacle 计划系统,医生勾画治疗靶区,物理师设计 5~7 野逆向调强放疗计划,医生、物理师共同确认计划,校队治疗中心后,患者在医科达 Synergy 直线加速器治疗。靶区勾画按照 ICRU(International Commission on Radiation Units and Measurements)50 号、ICRU60 号报告及文献^[4]定义靶区:全乳照射:临床靶区(CTV):患侧乳腺及胸大肌筋膜。计划靶区(PTV):CTV 外放;头脚方向:1.0cm,胸骨、腋窝、肺方向外放 0.5cm,皮肤方向不做外放(限皮下 0.5cm)。剂量要求:95%PTV50Gy,V55<5%,V53.5<10%。危及器官:双肺、患侧乳腺,心脏。危及器官限量:患侧肺:V20<25%,平均剂量<15GY。双肺 V20<20%。心脏:V30<10%,V40<5%。对侧乳腺:平均剂量<1GY,最大剂量<5GY。乳腺瘤床补

量:直接在患者体表上勾画,手术瘢痕外放3cm。大分割放疗组:全乳照射:应用6MV-X线,43.2Gy/2.7GY/16次,乳腺瘤床补量:应用8MeV-电子线,10.8GY/2.7GY/4次,总疗程28d。常规分割放疗组全乳照射:6MV-X线,50Gy/25次,瘤床补量:8MeV-电子线,12GY/6次,2.0GY/次,总疗程41d。

表1 大分割放疗组与常规放疗组一般资料比较(n)

内容	大分割放疗组	常规放疗组	χ^2	P
年龄				
中位数(范围)	39(24~55)	42(25~53)	—0.283	0.783
病理类型				
浸润性导管癌	32	30	1.472	0.479
浸润性小叶癌	15	16		
浸润性特殊型癌	5	2		
T分期				
T1	32	29	0.693	0.405
T2	18	21		
N分期				
N0	26	29	0.069	0.793
N1	23	22		
临床分期				
I期	37	34	0.480	0.488
II期	14	15		
术后行辅助化疗例数	48	50	3.158	0.076

1.3 观察指标

治疗期间每周查血常规,观察患者骨髓抑制情况。放疗前、放疗结束时、放疗结束1、3、6个月、1年时观察放疗后乳房美容效果,行胸片或胸部CT检查评估放射性肺炎。评价放疗后2年局控率及生存率。局部控制率为局部控制例数/随访例数,局部控制定义为同侧乳腺、锁骨上下区、腋窝、内乳无复发。总生存时间(OS)为患者死亡或未次随访时间。危及器官急性放射损伤:放疗结束时评价。包括骨髓抑制、急性反射性皮炎及急性放射性肺炎。晚期放射损伤:末次随访时评价,包括乳腺纤维化、上肢水肿及放射性肺纤维化。

1.4 随访

全部病例随访24个月,随访率100%。

1.5 评价标准

乳腺美容评价采用JCRT^[5]标准,至末次随访乳房评价美容效果。放疗不良反应按照美国肿瘤

放射治疗协作组(RTOG)急性、晚期放射损伤评价标准^[6]评价。

1.6 统计学方法

采用SPSS17.0软件,两组临床资料、美容效果及不良反应比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Kaplan-Meier法计算局部控制率和总生存率。

2 结果

2.1 近期疗效

两组局部控制率比较见表2。

表2 大分割放疗组与常规放疗组局部控制率比较(%)

组别	2年局部控制率	χ^2	P
大分割放疗组	98(49/50)	0.0084	0.313
常规放疗组	100(50/50)		

2.2 美容效果

两组美容效果比较见表3。

表3 大分割放疗组与常规放疗组美容效果比较

组别	优秀	良好	一般	χ^2	P
大分割放疗组	22	20	8	0.3156	0.819
常规放疗组	23	18	9		

2.3 不良反应

2组均未出现III、IV级不良反应。急性、晚期放射损伤发生率比较,见表4、5。

表4 大分割放疗组与常规放疗组(I/II级)急性放射损伤发生率比较(%)

组别	骨髓抑制	急性放射性皮炎	急性放射性肺炎	χ^2	P
大分割放疗组	34(17/50)	72(36/50)	14(7/50)	0.145	0.971
常规放疗组	36(18/50)	70(35/50)	16(8/50)		

表5 大分割放疗组与常规放疗组(I/II级)晚期放射损伤发生率比较(%)

组别	乳腺纤维化	上肢水肿	放射性肺纤维化	χ^2	P
大分割放疗组	56(28/50)	36(18/50)	24(12/50)	0.138	0.824
常规放疗组	52(26/50)	40(20/50)	20(10/50)		

3 讨论

大分割放射治疗最早源于法国,学者Baillet用于治疗骨转移的临床研究,之后在口腔、乳腺以及非小细胞肺癌(NSCLC)术后放疗研究中也取得了满意的效果。目前多项研究表明,早期乳腺癌行

保乳术后放疗,降低了肿瘤复发风险并改善了患者生存,但大多数研究采用每次 2GY,每周 5 次,总疗程为 7 周的常规分割放疗(CF-WBI)模式。这种治疗模式不足之处在于:治疗时间较长、医疗费用高、与辅助化疗的时间冲突等。部分早期乳腺癌患者因此拒绝保乳治疗。最近美国放射肿瘤协会(ASTRO)发表了以循证为依据的早期乳腺癌保乳术后全乳放疗指南(IJROBP),目的在于规范全乳放疗的合适的分割剂量^[7]。指南指出,行全乳大分割放疗(HF-WBI)对于大多数早期乳腺癌患者有效,且美容效果好,不良反应可耐受。

大分割放疗是一种放射治疗新技术,它在保证与常规放疗相对生物总剂量相当或增加的前提下,单次照射剂量增加(>2GY/次),照射总剂量减少,从而使治疗疗程缩短,住院时间减少。因为照射的相对生物总剂量相当或增加,大分割放疗有可能成为提高疗效的分割模式。细胞动力学研究显示,乳腺癌细胞具有高于平均值的潜在倍增时间,这是乳腺癌适合行大分割放疗的理论依据^[8]。一般认为,肿瘤组织的 α/β 值为 8~10GY,但临床研究表明乳腺癌的 α/β 值比预期的要低。Yarnold^[9]通过不同放疗分割方案辅助治疗乳腺癌保乳手术后患者 1410 例,根据放疗后各组乳腺组织和正常乳腺组织的变化推算出乳腺癌对单次剂量敏感性的 α/β 值约为 3.6GY,而正常乳腺组织的 α/β 值约为 3.1GY。从放射生物学角度分析,大分割放疗对较低 α/β 值的肿瘤相对生物学剂量提高快,更具有杀伤力^[10]。文献报道,乳腺癌细胞的 α/β 值取为 4Gy,正常组织的早反应组织和晚反应组织的 α/β 值分别取 10 Gy 和 3 Gy。计算结果表明,大分割方案与常规分割方案的生物等效剂量(biological equivalent dose, BED)相似,这与统计结果和临床经验是一致的,提示乳腺癌大分割放疗有益,这也是本组患者的局部控制率、生存率与常规放疗一致的生物学基础。

近年来国外多家放疗中心已开展保乳术后大分割放疗的研究。Whelan 等^[11]于 2002 年报道了加拿大多中心进行的临床试验。该研究进行了乳腺癌保乳术后常规分割放疗(DT50Gy/25F, 2Gy/F, 35d 完成)与大分割放疗(DT42.56Gy/16F, 2.66Gy/F, 22d 完成)的随机对照研究。结果显示,两组患者在晚反应组织损伤发生率、乳腺的美容效果、局控率及生存率反面均无统计学差异。此方面的报道还有英国的 START 研究^[12-14],该研究

中位随访时间为 5 年,结果显示,大分割放疗组与常规分割放疗组在皮肤反应发生率及 5 年的局部复发率方面无差异。

目前国内也有关于乳腺癌大分割放疗的报道。王淑莲等^[15]报道了乳腺癌改良根治术后大分割放疗 I~II 期临床试验的近期结果,显示大分割放疗的急性不良反应可以接受,近期疗效较好。周华宁等^[16]也报道了乳腺癌术后大分割放疗的远期结果分析,发现大分割放疗是一种安全、有效、短疗程的放疗手段,在局部复发率、生存率和晚期不良反应方面与常规分割放疗无统计学差异。邓磊等^[17]最新报道了 45 例早期乳腺癌,保乳术后应用调强放疗技术,全乳照射 43.5GY/2.9GY/15 次,瘤床补量 8.7GY/2.9GY/3 次,取得了和常规放疗相似的疗效、不良反应和美容效果。

本组 100 例患者均为浸润性癌,原位癌未纳入其中;且 95 例(95%)完成了术后辅助化疗;患者年龄较轻,中位年龄 42 岁,这些与 ASTRO 制定的全乳放疗指南(IJROBP)差别较大。本组大分割放疗组与常规分割放疗组患者的年龄、病理类型、TNM 分期、临床分期、术后化疗例数的差别无统计学意义,有可比性。两组放疗近期疗效、美容效果及不良反应的发生率,如血液学毒性、皮肤反应及肺毒性与常规放疗相似,这与国外研究基本相同^[18]。ASTRO 制定的全乳放疗指南(IJROBP)推荐用于未接受过辅助化疗的患者,但本组 95%患者接受了术后辅助化疗,不良反应也是可以接受的。至于术后辅助化疗对大分割放疗的疗效及不良反应的影响,目前尚无高级别证据,需进行前瞻性的临床随机对照研究来进一步证实。

本文可以看出,保乳术后大分割放疗的近期疗效、2 年局部控制率、美容效果及不良反应的发生率较常规放疗相比,差别均无统计学意义。而且大分割放疗具有以下优势:1)照射次数减少(由 31 次将至 20 次),治疗疗程缩短(由 43 天降至 28 天),患者费用降低。2)便于安排术后放化疗的顺序,利于保证患者顺利完成术后辅助治疗。3)减轻机器与放疗人员的工作负荷,节约医疗资源,降低医疗成本,便于缓解目前国内医疗资源紧张的状况。

综上所述,早期乳腺癌术后大分割放疗是一种安全有效的治疗方案,在节省医疗资源和缩短治疗时间方面具有优势。本组病例较少,而且仅观察了 2 年的局部控制率及生存率,应进一步积累更多的病例,做长期的疗效评价,而且应(下转第 338 页)

Can Urol Assoc J, 2014, 3:193-195.

- [4] 陈艳峰,陈福进,曾宗渊,等. 头颈部恶性纤维组织细胞瘤临床和预后分析[J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(2):155-158.
- [5] Karki B, Xu Y K, Wu Y K, et al. Primary malignant fibrous histiocytoma of the abdominal cavity: CT findings and pathological correlation[J]. World J Radiol, 2012, 4(4):151-158.
- [6] Hartel P H, Bratthauer G, Hartel J V, et al. Primary malignant fibrous histiocytoma of the breast: clinicopathologic study of 19 cases[J]. Ann Diagn Pathol, 2011, 15(6): 407-413.
- [7] Hollmig S T, Kirkland E B, Henderson M T, et al. The evol-

ving conception and management challenges of malignant fibrous histiocytoma[J]. J Dermatol Surg, 2012, 38(12):1922-1929.

- [8] Qiu S Q, Wei X L, Huang W H, et al. Diagnostic and therapeutic strategy and the most efficient prognostic factors of breast malignant fibrous histiocytoma[J]. Sci Rep, 2013, 3: 2529.
- [9] 魏来,皮正超. 32例头颈部恶性纤维组织细胞瘤的临床治疗及疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(2):143-144.

(收稿日期 2015-08-25)

(上接第 335 页)当进行多中心的随机对照研究,在靶区勾画标准及最佳剂量分割方面取得更多的证据,使得保乳术后大分割放疗技术能够服务于更多的乳腺癌患者。

参考文献:

- [1] Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer[J]. N Engl J Med, 1989, 320(13):822-828.
- [2] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast[J]. N Engl J Med, 1981, 305(1):6-11.
- [3] Harnett A. Fewer fraction of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care[J]. the breast, 2010, 19(3):159-162.
- [4] 任瑞美,付正,于金明,等. FDG PET-CT 在食管癌放疗靶区勾画中的作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(6):429-430.
- [5] Abner A L, Recht A, Vicini F A, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21:331-338.
- [6] 殷蔚伯,李晔雄,王绿化,等. 肿瘤放疗治疗手册. 1版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2011:324-386.
- [7] 王素贞,李建斌. 乳腺癌保乳术后大分割全乳照射研究现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(5):424-427.
- [8] Rew D A, Wilson G D. Cell production rates in human tissues and tumors and their significance. Part II: clinical data[J]. Eur J surg Oncol, 2000, 26(4):405-417.
- [9] Yarnold J, Haviland J. Pushing the limits of hypofractionation for adjuvant whole breast radiotherapy[J]. Breast, 2012, 19(3):176.

- [10] 毕丽萍,李玉军,宫学华,等. 乳腺癌术后低分次大分割放疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(1):117-119.
- [11] Whelan T, Mackenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 94(15):1143-1150.
- [12] Hopwood P, Haviland J S, Sumo G, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(4):331-341.
- [13] Hopwood P, Haviland J S, Sumo G, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 371:1098-1107.
- [14] Hopwood P, Haviland J S, Sumo G, et al. Comparison of patient reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised standardization of breast radiotherapy (START) trials[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3):231-240.
- [15] 王淑莲,李晔雄,宋永文,等. 乳腺癌改良根治术后大分割放疗 I~II 期临床试验的近期结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(3):504-507.
- [16] 周华宁,卢冰,栗惠芹,等. 乳腺癌术后大分割短疗程放疗的远期结果分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(6):435-438.
- [17] 邓磊,惠周光,王淑莲,等. 早期乳腺癌保乳术后大分割三维放疗 II 期临床观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(1):1-4.
- [18] Osako T, Oguchi M, Kumada M, et al. Acute dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(5):334.

(收稿日期 2015-07-18)