

乳腺癌保乳术后全乳调强瘤床加量大分割放疗

郑荣辉¹, 李洪胜², 张秀萍¹, 张伟军¹, 黄赖机¹, 谭剑明¹, 邓瑾¹

1. 广州医科大学附属肿瘤医院放疗科, 广东 广州 510095; 2. 广州医科大学附属肿瘤医院乳腺科, 广东 广州 510095

【摘要】目的:探讨中国女性乳腺癌保乳术后瘤床加量大分割放疗的放射毒性、乳腺美容效果及疗效情况。**方法:**选取乳腺癌保乳术后符合入组条件的30例患者, 年龄26~67岁, 随机分为大分割研究组(14例)和常规分割对照组(16例)。全乳调强放疗剂量: 大分割组40.5 Gy/15 f/21 d, 常规分割组50.0 Gy/25 f/35 d; 瘤床加量: 大分割组46.5 Gy/16 f/22 d, 常规分割组60.0 Gy/30 f/42 d。**结果:**所有患者急性/晚期放射性皮炎均列为I~II度; 研究组和对照组急性/晚期皮肤毒性和乳房美容效果比较均未见显著统计学差异($P>0.05$); 30例患者未见明显放射性心、肺毒性出现; 中位随访21.7个月, 无发生肿瘤局部复发。**结论:**中国女性乳腺癌患者保乳术后瘤床加量大分割放疗具有与常规分割放疗同等良好的治疗耐受性、乳房美容效果及放疗疗效。

【关键词】乳腺癌; 保乳术; 调强放射治疗; 瘤床加量; 大分割放疗

【中图分类号】R737.9

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)06-0569-04

Hypofractionated radiotherapy with tumor-bed boost after breast conserving surgery for breast cancer

ZHENG Rong-hui¹, LI Hong-sheng², ZHANG Xiu-ping¹, ZHANG Wei-jun¹, HUANG Lai-ji¹, TAN Jian-ming¹, DENG Jin¹

1. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. Department of Breast Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective To investigate the radioactive toxicity, breast-cosmetic outcome and curative result of hypofractionated radiotherapy with tumor-bed boost after breast-conserving surgery for Chinese female patients with breast cancer. **Methods** After breast conserving surgery, 30 female patients with breast cancer aged from 26 to 67 years, who conformed to enter criteria, were selected in the study. The patients were randomly divided into hypofractionated radiotherapy research group (14 cases) and conventional fraction control group (16 cases). Doses to whole-breast were 40.5 Gy/15 f/21 d for patients in research group and 50.0 Gy/25 f/35 d for patients in control group. Doses for tumor-beds were boosted to 46.5 Gy/16 f/22 d in research group and 60.0 Gy/30 f/42 d in control group. **Results** All patients showed acute/late radioactive dermatitis of degree I-II. No statistical differences were found in acute/late radioactive dermatitis and breast-cosmetic outcome between research group and control group ($P>0.05$). No obvious heart and lung toxicity were found in 30 patients, and no local recurrence were found after median follow up of 21.7 months. **Conclusion** Just as conventional fraction radiotherapy, hypofractionated radiotherapy with tumor-bed boost after breast-conserving surgery shows well treatment tolerance, good breast-cosmetic outcome and curative results for Chinese female patients with breast cancer.

Key words: breast cancer; breast conserving surgery; intensity-modulated radiotherapy; tumor-bed boost; hypofractionated radiotherapy

前言

乳腺癌保乳术后常规要求行放射治疗方能达到

与根治性手术同等的局控效果。然而,传统常规分割模式次数多、耗时长,给患者带来诸多不便,甚至影响治疗依从性^[1]。大分割放疗能大幅度减少放疗次数和持续时间,但目前保乳术后全乳大分割放疗研究报道主要来自以白种人为主的西方国家。鉴于中国人肤色特征及乳房大小与西方白人有一定差异,该项技术在国内推广有待论证,而国内相关报道甚少^[2-3]。笔者尝试将此项技术应用于国内乳腺癌患

【收稿日期】2016-03-10

【基金项目】广州市属高校科研基金(2012C188)

【作者简介】郑荣辉(1979-), 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗,
E-mail: 27819000@qq.com

者,试图评价此项技术在中国人乳腺癌保乳术后辅助治疗中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究类型及入组条件

本研究定位为前瞻性随机分组(非盲法)临床研究。病例入组条件:(1)中国女性,年龄18~70岁,经病理确诊为乳腺癌,无远处转移;(2)术前无接受辅助治疗;(3)已完成规范保乳手术,要求手术切缘不小于1.0 cm、原发癌直径不超过5.0 cm且腋窝淋巴转移阴性;(4)有术后辅助化疗适应症患者还要求完成6~8程规范化疗。剔除条件:(1)伴有胶原性疾病者;(2)保乳术后经乳腺钼靶X摄片仍有散在局灶性微小钙化者;(3)多中心的导管内癌(或小叶癌);(4)临床资料不完整患者。退出条件:治疗中出现远处转移,或因特殊原因终止放疗患者。

1.2 临床资料

2013年5月至2015年12月共入组30例患者,年龄26~67岁,中位年龄47岁。病例类型:浸润性导管癌27例,导管原位癌2例,浸润性小叶癌1例。30例患者随机分成研究组和对照组,分别为14和16例。所有患者术后病理显示原发癌灶切缘干净,切除安全边界1.0~1.5 cm。保乳术中留置钛夹标记瘤床27例,未作标记3例。腋窝淋巴处理:22例行前哨淋巴活检术,1例直接行腋窝淋巴清扫术,病理检查均未发现腋窝转移淋巴结。术后病理分期依照2008UICC pTNM标准,ER、PR及CerbB-2免疫组检测阳性判定标准采用WHO相关规定,两组患者临床情况参见表1,卡方检验 P 值均大于0.05,具有可比性。30例患者中28例行术后6~8疗程的规范化疗,2例因导管原位癌或无高危因素不接受术后辅助化疗。

表1 研究组和对照组患者临床情况比较

Tab.1 Clinical situation of patients in research group and control group

Clinical factor	Sub-layer	Research group (case)	Control group (case)	χ^2 value	P value
Age	≤35 years	3	2	0.429	>0.05
	>35 years	11	14		
Menopausal status	Premenopause	12	10	1.042	>0.05
	Postmenopause	2	6		
Tumor side	Left	6	5	0.433	>0.05
	Right	8	11		
Tumor quadrant	Inner/middle	6	10	1.158	>0.05
	Outer	8	6		
Tumor size	≤2.0 cm	9	10	0.010	>0.05
	>2.0 cm & <5.0 cm	5	6		
ER expression	-	5	5	0.067	>0.05
	+	9	11		
PR expression	-	5	6	0.010	>0.05
	+	9	10		
CerbB-2 expression	-/low	10	12	0.049	>0.05
	Over	4	4		

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; CerbB-2: Human epidermal growth factor receptor 2

1.3 试验方法

1.3.1 放疗方法 (1)放疗开始时间:需接受术后辅助化疗患者于化疗结束后2~4周开始,无需接受术后辅助化疗患者于术后4~8周开始。(2)体位固定与CT模拟定位:采用乳腺癌放疗专用固定架行体位固定,选

取合适放疗体位并记录托架参数,并用细小铅丝标记手术切口疤痕(乳房边界明显患者还适当标记乳房边缘)。于CT模拟定位系统下完成CT定位扫描(平扫),层距5 mm。(3)靶区及重要器官组织勾画:将定位图像经 Lantis 专用网络系统传输至 Pinnacle

V9.2版适形放疗计划系统进行计划设计,在软件设定的“Breast”窗宽窗位下勾画靶区:临床靶区(CTV1)定义为全乳腺及乳腺下胸壁(不包括肋骨及肋间肌),CTV1外扩0.7 cm(肺方向仅扩0.5 cm,皮肤方向不作外扩)形成计划靶区(PTV1);高危临床靶区CTV2定义为瘤床及周边1.0 cm的区域(瘤床范围以术中所留置钛夹做定位标记,无标记则以参考手术疤痕及CT表现确定),CTV2外扩0.7 cm形成PTV2(皮肤方向外扩不超过皮下0.3 cm以内范围)。同时勾画心脏及双侧肺组织。(4)全乳房调强放射治疗(IMRT)计划制作:全乳房IMRT采用“野中野”正向IMRT设计方式,选用西门子PRIMAT直线加速器6 MV能量光子束,以内外切线两对穿野作主野入射方向,以3%~5%参考剂量梯度设置子野调节剂量均匀度(主野多页光栅向外拖动至乳房皮缘露空1.0 cm处),使剂量分布达到:95%等剂量曲线包括超过95%的靶体积,且靶区内剂量不低于90%处方剂量(或<90%处方剂量体积<1%)。研究组全乳房PTV2剂量为40.5 Gy/15 f/21 d,对照组全乳房PTV2剂量为50.0 Gy/25 f/35 d。评估靶区剂量与重要器官(如心、肺等组织)的照射剂量。(5)瘤床加量计划制作:瘤床加量计划采用普通适形方式制作。研究组瘤床PTV2分两步加量至46.0 Gy/16 f/22 d:①先在全乳腺IMRT基础上同步采用垂直胸壁的单个等中心6 MV光子野,每次同步加量0.2 Gy(即3.0 Gy/15 f),使瘤床剂量同步提升至43.5 Gy/15 f/21 d;②全乳房放疗结束后,采用合适能量电子束(6~12 MeV)垂直胸壁方式额外增加3.0 Gy单次照射,使其剂量最终达46.5 Gy/16 f/22 d。对照组患者瘤床PTV2则在完成全乳房50.0 Gy/25 f/35 d IMRT后,采用合适能量电子束(6~12 MeV)对瘤床作加量照射,使其剂量达到60.0 Gy/30 f/42 d。对于原发灶切缘 ≥ 2.0 cm患者,大分割组免除额外3.0 Gy单次电子束照射(即43.5 Gy/15 f)。(6)治疗计划的验证与放疗实施:在X线模拟定位机及直线加速器治疗体位下进行计划验证,首次治疗要求临床医生到现场再次核对照射条件,确认无误后方可开始放射治疗。

1.3.2 放疗后其余治疗的实施 ER/PR受体阳性患者于放疗结束后视患者是否绝经及经济情况开始予三苯氧胺、药物去势、芳香化酶抑制剂等内分泌治疗。

1.3.3 放射毒性、乳房美容效果评价 各患者放疗前必须完善检查:血常规、生化常规、心电图、乳房及区域淋巴彩色B超(对于术前有钙化患者还需复查乳腺钼靶X摄片)及胸X线检查。放疗结束时和放疗后3月、6月、1年(以后每年一次)复查要求包括心电图及

胸X线(必要时胸部CT检查)。放射治疗的毒副反应评估采用美国放射肿瘤协作组(RTOG)放疗毒性标准,主要观察皮肤、心脏、肺毒性反应。保乳术后放疗美容效果评估标准采用Harris(1979年)的标准。

1.3.4 病例随访 采用复诊、通信联络等方式进行随访,截至2016年1月31日,无发生失访患者。

1.4 统计学分析

将数据库导入SPSS 13.0进行统计学分析,采用卡方分析和等级检验比较两种分割方式放疗的放射毒性反应及乳房美容效果情况, $P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义。采用生存分析相关方法描述患者生存情况,必要时采用生存表法及Kaplan-Meier法描述或比较两组患者生存率情况。

2 结果

所有患者均顺利完成放射治疗。急性放射性皮炎主要表现为轻度红斑、轻度水肿(I度)及鲜红触痛红斑、湿性皮炎(II度),无发生III~IV度急性放射性皮炎。30例中有23例放疗结束超过6个月,可评估为晚期放射毒性,放射性皮炎主要表现为皮肤水肿和色素沉着。乳房美容效果方面,4例评定为“一般/差”级别,表现为乳房形状变化或乳头移位过大,均为手术因素所致,与放疗关系不大。研究组和对照组急性/晚期放射性皮炎和乳房美容效果比较参见表2,卡方检验 P 值均大于0.05,未见显著统计学差异。

30例患者心肺耐受良好,均未见咳嗽、气促或心前区不适发生,放疗后复查心电图及胸X线也未见明显放射性心、肺毒性出现。中位随访21.7个月(8.0~36.3个月),30例患者无发生肿瘤局部复发、远处转移及死亡。

3 讨论

大分割放疗是指在保证与常规放疗相对生物总剂量相当的前提下,增加单次照射剂量至大于2.0 Gy/f。从放射生物学领域分析,大分割放疗对乳腺癌细胞的杀伤可能比常规分割放疗具有更大的放射生物学优势^[4]。

乳腺癌保乳术后大分割放疗大宗病例前瞻性临床研究主要有英国和加拿大的4项试验,报道结果证实早期乳腺癌保乳术后全乳大分割放疗可以取得和常规分割放疗相似的疗效,且乳房美容效果良好^[4-6]。此外,国外一些临床研究结果也证实上述研究结论^[7-10]。过多分割次数将在一定程度弱化大分割放疗耗时短的优势,过少分割次数则可能加大心脏的潜在危险。本研究采用16次照射完成模式符合国

表2 两组患者急性/晚期放射性皮炎和乳房美容效果比较

Tab.2 Comparison of acute/late radiation dermatitis and breast-cosmetic outcome between two groups

Indicator	Level	Research group (case)	Control group (case)	χ^2 value	P value
Acute radiation dermatitis	I	13	13	0.913	>0.05
	II	1	3		
Late radiation dermatitis	I	11	11	0.917	>0.05
	II	0	1		
Breast-cosmetic outcome	Well/good	12	14	0.021	>0.05
	Medium/poor	2	2		

际主流的15~16次分割。国内研究多数超过此分割主流次数,一定程度拖长了放疗时间^[11-12]。采用大分割放疗瘤床是否加量,目前存在较大争议。鉴于国内缺乏足够的医学证据,为保证放疗效果,本研究对于切缘不足2.0 cm患者均作瘤床加量照射。此外,本研究采用电子/光子混合方式作瘤床加量,还可避免单用电子束皮肤毒性过高或纯用光子束手术切口高危区剂量不足的弊端。

本研究结果中,大分割和常规分割组均具有较低的急性/晚期放射性皮炎,乳腺美容效果良好,且两组比较未见统计学差异($P>0.05$)。此外,未见明显心、肺毒性发生,表明大分割放疗与常规分割放疗具有同等良好的放疗耐受性和乳房美容效果。中位随访21.7个月,30例患者均无发生肿瘤局部复发,表明大分割放疗具有与常规分割放疗同等良好的肿瘤局控。

本研究结果表明,保乳术后瘤床加量大分割放疗应用于中国女性乳腺癌患者与常规分割放疗相比,具有同等良好的放疗耐受性、乳房美容效果及放疗疗效。然而,鉴于入组病例不多且随访时间有限,晚期毒性及远期疗效有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] JAGSI R. Progress and controversies: radiationtherapy for invasive breast cancer[J]. Cancer J, 2014, 64(2): 135-152.
- [2] 冶秀鹏, 马小萍, 包慎, 等. 早期乳腺癌保乳术后大分割放疗的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16): 2292-2300.
YE X P, MA X P, BAO S, et al. Meta analysis: early breast cancer after breast conserving surgery [J]. Modern Cancer Medicine, 2015, 23(16): 2292-2300.
- [3] VASSILIS K, ANNA Z, EFROSINI K, et al. Adjuvant chemotherapy and acute toxicity in hypofractionated radiotherapy for early breast

cancer [J]. World J Clin Cases, 2014, 2(11): 705-710.

- [4] YAMOLD J, HAVILAND J. Pushing the limits of hypofractionation for adjuvant whole breast radiotherapy [J]. Breast, 2010, 19(3): 176-179.
- [5] BENTZEN S M, AGRAWAL R K, AIRD E G, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial[J]. Lancet, 2008, 371(9618): 1098-1107.
- [6] WHELAN T J, PIGNLO J P, LEVINE M N, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(6): 513-520.
- [7] DALLAS K, VONTHEIN R, ZIMMER J, et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01) [J]. Strahlenther Onkol, 2014, 190(7): 646-653.
- [8] SCORSETTI M, ALONGI F, FOGLIATA A, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments[J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 145.
- [9] TORTORELLI G, DIMURRO L, BARBARINO R, et al. Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 230.
- [10] MOUW K W, HARRIS J R. Hypofractionation in the era of modulated radiotherapy (RT)[J]. Breast J, 2013, 22: S129-S136.
- [11] 邓垒, 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.
DENG L, HUI Z G, WANG S L, et al. Phase II clinical study: hypofractionated three dimension radiotherapy for early stage breast cancer after breast conserving surgery [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(1): 1-4.
- [12] 郝福荣, 吕春燕, 刘杰, 等. 乳腺癌保留乳房术后大分割调强放疗初步临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(24): 1912-1916.
HAO F R, LÜ C Y, LIU J, et al. Preliminary clinical observation of hypofractionated intensity modulated after breast conserving surgery for breast cancer patients [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2013, 20(24): 1912-1916.

(编辑:陈丽霞)