

早期乳腺癌大分割放疗进展

王升晔 综述,杜向慧 审校

(浙江省肿瘤医院,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,

浙江 杭州 310022)

摘要:早期乳腺癌大分割放疗近期受到较多关注。乳腺癌大分割放疗可大大缩短治疗时间,给患者及放射治疗实施者带来方便并提高患者肿瘤的局部控制率,同时心脏和肺等危及器官的受量也是安全的。文章就早期乳腺癌大分割放疗的放射物理学理论基础、疗效、美容效果、不良反应及放射治疗技术作一综述。

关键词:乳腺肿瘤;放疗;大分割;放射治疗技术

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)0671-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.09.B002

Progress in Hypofractionated Breast Radiotherapy for Patients with Early Breast Cancer

WANG Sheng-ye, DU Xiang-hui

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: Hypofractionation in the treatment for patients with early breast cancer is being paid much more attention. Hypofractionation has potential benefits of the overall shorter treatment time including greater convenience to patients and improving local control. Organs at risk such as heart and lung are safe. The radiological physics theory, therapeutic effect, cosmetic results, toxicities of organs at risk and radiotherapy technique of hypofractionated radiotherapy for early breast cancer were reviewed.

Subject words: breast neoplasms; radiotherapy; hypofractionation; radiation technology

放疗是乳腺癌患者的主要治疗手段之一。最近的荟萃分析结果显示乳腺癌术后放疗不仅能降低局部区域的复发率,还能提高总生存率。保乳术后乳腺癌患者临床上最常用的辅助放疗方式为患侧乳腺照射 50Gy,每周 5 次,每次照射 2Gy,可加或不加瘤床区推量照射。常规分割的放疗疗程长,存在往返不便、高额的医疗费用等负面因素;而大分割放疗可通过改变时间剂量分割来缩短疗程^[1],是一种安全、有效、短疗程的术后辅助放疗方案。

1 乳腺癌大分割放疗的放射生物学理论基础

总的放疗剂量和生物有效剂量取决于总的分割次数和每次分割的剂量。随着每次分割剂量的增加,

基金项目:2010 年浙江省医药卫生科学研究基金计划(2010KYA040)
通讯作者:杜向慧,主任医师,本科;浙江省肿瘤医院放疗科,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号(310022);E-mail: duxianghui88@yahoo.com.cn

收稿日期:2013-06-03; **修在日期:**2013-07-04

需要降低照射次数来维持同样的生物有效剂量、抗肿瘤水平和正常组织效应。用 LQ 模型能较好地反映早反应组织和晚反应组织对放射分割的敏感性。 α/β 值是一个反映放射敏感性差异的主要指标,假设乳腺癌细胞的 α/β 值取为 4Gy,正常晚反应组织的 α/β 值取为 3Gy 前提下,常规分割 50Gy/25 次(2Gy/次)在生物等效剂量上等同于每次 2.85Gy,共 15 次,总量为 42.8Gy 的大分割放疗^[2];也等同于每次 3.2Gy,共 13 次,总量为 41.6Gy 的 START A 试验大分割放疗^[3]。

在一些乳腺癌保乳术后乳腺大分割放疗的相关研究中可以看到,许多学者正在致力于寻找针对不同患者、不同分割方式敏感性差异的相关生物标志物分层研究。Ontario 研究的亚组分析提示肿瘤分级可能是一个影响剂量分割敏感性的预测因素,然而 START A、START B 和 BCCA 大分割放疗研究中却未能得出该结论^[4-6]。乳腺的大分割放疗因为时间安排及分割次数明显地减少,可以使肿瘤的再氧化和

再分布机会减少,这也是人们开展大分割放疗的原因之一。

2 大分割对比常规分割的疗效

最近的 20 年中,约有 7 000 例以上的乳腺癌妇女参与了多项常规分割与大分割相比较的随机临床研究^[3, 5, 7-10]。这些试验设计允许直接估计和评价每个试验的 α/β 值^[3, 8, 9]。

2.1 START A 试验和 RMH 临床试验

在 START A 试验中,41.6Gy/13 次 5 周、39Gy/13 次 5 周的大分割放疗与常规分割放疗 50Gy/25 次 5 周这 3 组 5 年的局部复发率分别为 3.5% (95% CI: 2.1%~4.3%)、5.2% (95% CI: 3.5%~6.9%) 和 3.6% (95% CI: 2.2%~5.1%)^[3]。START A 试验与英国的马斯登皇家医院 (Royal Marsden Hospital, RMH) 肿瘤中心的随机临床研究^[8]数据合并后进行 Meta 分析得出,调整后的肿瘤 α/β 值为 4.6Gy (95% CI: 1.1~8.1); 而引起远期乳腺外形改变的 α/β 值为 3.4Gy (95% CI: 2.3~4.5)。该两项研究的结论认为 13 次/5 周的大分割放疗是安全的,与 50Gy/25 次的常规分割放疗相比也是等效的。

2.2 Ontario 试验和 START B 试验

加拿大 Ontario^[7]和英国的标准化乳腺放疗试验 B (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial B, START B)^[10]的研究也得出了相似的结果。Ontario 试验采用 42.5Gy/16 次 3.2 周,2.66Gy/次的大分割放疗,与 50Gy/25 次 5 周的常规放疗相比较,观察两种放疗方式对正常晚反应组织的副作用和对肿瘤的控制率^[5, 7]。该试验假设正常晚反应组织和肿瘤的 α/β 值均为 3。经过长达 69 个月的中位随访,大分割放疗组与常规放疗组的 5 年无复发生存率相似,分别为 97.2% 和 96.8%。两组的无瘤生存率相似,两组的总生存率也无明显差别。在 START B 试验中,肿瘤的 α/β 值如果以 10Gy 进行计算的话,放疗总剂量从常规放疗 50Gy/25 次下降至 40Gy/15 次 3.0 周的大分割放疗是否意味着肿瘤控制率的下降? 事实上,在大分割放疗组的 1 110 例患者中仅有 65 例患者局部区域复发,研究终点 HR 为 0.79 (95% CI: 0.48~1.29),大分割放疗和常规分割放疗相比,两组的局部控制率相似 ($P=0.35$)。从 START B 试验的 5

年肿瘤控制率来看,40Gy/15 次的大分割放疗组的远处转移率甚至比常规放疗组还低 1%~2%。作者在讨论中分析,大分割放疗大大缩短了治疗总时间,因此肿瘤控制率并不比常规分割放疗组差^[10]。

3 乳腺癌大分割放疗的美容结果

上述 4 个大型的大分割临床研究中都有详细的关于乳腺外形和触诊硬化的影像和病历记录^[3, 7-10]。

RMH 的临床试验 5 年随访数据得出,50Gy/25 次、39Gy/13 次和 42.9Gy/13 次的乳腺外形改变比例分别为 39.6%、30.3%和 45.7%,乳腺外形改变的 α/β 值为 3.6Gy (95% CI: 1.8~5.4),乳腺触诊硬化的 α/β 值为 3.1Gy (95% CI: 1.8~4.4)^[8]。由此,可以推断,若正常晚反应组织的 α/β 值取为 3Gy 的话,50Gy/25 次的常规放疗与 41.6Gy/13 次的大分割放疗美容效果相当。START A 试验中,39Gy/13 次的大分割放疗与 50Gy/25 次的常规放疗相比,39Gy/13 次的大分割放疗引起乳腺外形晚期改变更小 (HR=0.69, 95% CI: 0.52~0.91, $P=0.01$)。而 41.6Gy/13 次组的大分割放疗美容效果与 50Gy/25 次的常规放疗相当^[3]。

Ontario 试验和 START B 试验这两项研究的患者均达到较好的美容效果。在 Ontario 试验中,42.5Gy/16 次 22d 的大分割放疗与 50Gy/25 次 35d 的常规放疗比较,3 年达到最佳或佳的美容效果分别为 76.8%和 77.0%;5 年达到最佳或佳的美容效果分别为 76.8%和 77.4% (95% CI: -6.5%~5.5%)^[7]。英国的 START B 试验对乳腺癌患者大分割放疗 40Gy/15 次 3.0 周 (2.67Gy/次) 和常规放疗 50Gy/25 次 5 周 (2Gy/次) 进行了比较,研究结果显示大分割放疗组乳腺外形美容效果上的影响相对更小 (HR=0.83; 95% CI: 0.66~1.04; $P=0.06$)^[10]。分析其原因,可能与两组计算后的等效生物剂量不同有关。如果 α/β 比值以 3.0Gy 来计算生物等效剂量的话,大分割放疗组 40Gy/15 次 3.0 周的等效生物剂量几乎可等同于常规分割时总量 45.5Gy (2.0Gy/次) 的放疗,因此 40Gy/15 次 3.0 周的大分割放疗在晚反应组织的损伤上自然要比常规分割的 50Gy/25 次 5 周更小一些。

除上述 4 个大型临床试验以外,Eldeeb 等^[11]得出,45Gy/17 次或 40Gy/15 次的大分割放疗与常规分割 D₅₀50Gy/25 次的放疗相比,大分割放疗的 II~III 度

急性皮肤红斑的发生率较高($P=0.001$)。全乳腺放疗后最常见的外形改变为乳房水肿、乳房的缩小甚至萎缩。乳房的硬化是一种很复杂的现象:一般全乳房放疗后因脂肪坏死和乳腺水肿引起的硬化会在放疗后较早时间内出现,而因乳腺坏死引起的乳腺硬化则多发生在放疗后很多年之后。

4 乳腺癌大分割放疗的其他毒性对比

在全乳腺放疗中,除了患侧乳腺的放疗对乳房外形美容效果的影响以外,肺组织、心脏、臂丛、对侧乳房、甲状腺等都是有可能影响到的危及组织器官。

对心肺组织而言,大分割放疗的敏感性是一个许多人都密切关注的问题。在乳腺的传统切线野放疗中,无论以何种分割方式进行放疗,患侧肺组织的剂量一般都容易超过正常限量,但在临床的实际工作中我们却很少见到因全乳放疗而引起严重的放射性肺炎和肺纤维化发生^[12, 13]。在确保靶区剂量覆盖要求的前提下,不管全乳腺采用何种放疗方式,照射范围内的肺、心脏等重要的危及器官应尽量降到最低剂量,这是最重要的原则之一。Appelt 等^[14]用 LQ 模型换算得出,心脏在 40Gy/15 次、39Gy/13 次和 42.5Gy/16 次这 3 种大分割切线野适形放疗中的等效生物学剂量,均较常规分割 $D_{150Gy/25}$ 次的放疗中更小。到目前为止,还没有关于全乳腺大分割放疗的心脏安全剂量的明确限制值^[15, 16]。

在 START B 试验中,乳腺大分割放疗组(40Gy/15 次 3.0 周)同时照射腋窝和/或锁骨上区的有 82 例患者,中位随访 6 年(IQR=5.0~6.2 年),没有见到关于臂丛神经损伤方面的报道^[10]。全乳腺联合锁骨上区照射的患者,要注意大分割放疗对臂丛神经的损伤的问题。臂丛神经假设以 $\alpha/\beta=2$ 来计算的话,大分割 40Gy/15 次 3.0 周的放疗则相当于 47Gy 的总剂量(2Gy/次);臂丛神经若假设以 $\alpha/\beta=1$ 来计算,大分割 40Gy/15 次 3.0 周的放疗相当于 49Gy 的总剂量(2Gy/次)。采用相同的治疗体位、设野方式、剂量中心和参考点,大分割放疗若采用 40Gy/15 次 3 周的剂量分割方式一般不会比常规放疗 50Gy/25 次 5 周增加更多的臂丛神经损伤的风险。至今为止还没有因乳房放疗而引起胸肌和肋骨胸廓等组织结构改变和损伤的记录报道。

5 乳腺癌大分割放疗的放射技术

我们可以通过回顾非随机研究中对组织间插植的体积变量观察到非常陡的剂量体积坡度效应^[17];也可以通过分析 EORTC 随机对照研究中全乳放疗序贯瘤床区电子线推量外照射观察到较平缓的剂量体积坡度效应^[18]。

在乳腺癌推量照射的剂量体积效应研究方面,正在进行的研究有 UK IMPORT High 试验^[19]。这个试验的研究人群是保乳术后行合理的系统辅助治疗后的患者,比较在全乳放疗的基础上是同期加量还是序贯加量。假设试验组与对照组的晚反应组织不良反应相等同,晚反应组织的 α/β 值为 3.0Gy。对照组中患侧全乳 40Gy/15 次加上序贯 16Gy/8 次瘤床区推量照射;试验组 1 中患侧全乳放疗 36Gy/15 次,病灶所在象限的部分乳腺同期加量至 40Gy/15 次,瘤床区同期推量至 48Gy/15 次;试验组 2 中患侧全乳放疗 36Gy/15 次,病灶所在象限的部分乳腺同期加量至 40Gy/15 次,瘤床区同期推量至更高剂量 53Gy/15 次。该研究的目的是通过对瘤床区域、病灶所在象限的部分乳腺及患侧全乳的不同剂量梯度的照射,希望能在瘤床等高复发区域提高放疗剂量,在低风险区域减少照射剂量,以提高肿瘤局部控制率的同时降低正常乳腺组织的照射损伤。该研究的远期结果尚未公布。

乳腺大分割放疗的放疗分割次数在各个临床研究报告中都是不统一的,剂量和分割次数一般在 39~45Gy/13~20 次,加或不加瘤床区推量。但从目前的研究结果上看,15 或 16 次的分割次数是较多运用的乳腺癌全乳大分割放疗的次数。能否进一步降低分割次数和照射天数呢?英国的 FAST 试验^[20]是一项采用每次分割剂量为 5.7Gy 或 6.0Gy 照射全乳腺的前瞻性随机研究,比较了正常组织的晚反应损伤和肿瘤的控制率。这项研究将 >50 岁的 915 例经保乳术后淋巴结阴性需行全乳放疗的患者进行随机分组,对照组为三维计划系统计算后总剂量为 50Gy/25 次 5 周的常规放疗,而试验组则每周放疗 1 次,每次 5.7Gy 或 6.0Gy,总剂量为 28.5Gy 或 30Gy,瘤床区未行加量照射。以 $\alpha/\beta=4.0Gy$ 进行计算,每次 5.7Gy 或 6.0Gy,每周 1 次,总剂量为 28.5Gy 或 30Gy 的大分割放疗的生物剂量水平分别相当于 46Gy 和

50Gy 的常规放疗。3 年的中期分析的结果显示, 28.5Gy/5 次的照射方式就乳腺的不良反应而言, 与常规放疗 50Gy/25 次类似, 而 30Gy/5 次组的不良反应则较大。Martin 等^[21]的研究在大于 15d 的时间里行 30Gy/5 次的全乳大分割放疗, 与常规放疗 D_r50Gy/25 次相比, 大分割放疗只产生轻微的放射治疗急性反应和 2 年内令人满意的乳腺外形改变结果。但是, 从现有的 FAST 和 START 的研究来看, 这两种方法时间上都不是很紧凑。理论上, 假设用每天照射一次, 在 5d 内就将全乳照射完毕的大分割放疗模式, 对于乳腺正常晚反应组织的影响可通过换算成生物等效剂量而被鉴定出来。如晚反应组织的 α/β 值是 2~3Gy, 肿瘤组织的 α/β 值是 4~5Gy, 大分割放疗对肿瘤控制的治疗获益比下降可被治疗时间因素从 5 周缩短到 1 周来弥补。

6 小 结

近年来, 随着对乳腺癌生物学行为认识的加深, 为了节省医疗资源和缩短手术—化疗的时间间隔, 缩短放疗疗程的大分割放疗可能是今后乳腺癌放疗领域的发展方向。目前 2010 年 ASTRO 指南上已经确定保乳术后的大分割放疗适应证为年龄 ≥ 50 岁、T₁₋₂N₀、没有接受化疗、接受相对均匀的放疗剂量、设野能较好避开心脏等。最近的随机临床试验证明适当的大分割放疗在早期乳腺癌辅助性全乳放疗中运用是可行的。英国的大分割放疗方案 40Gy/15 次与常规放疗 50Gy/25 次相比, 大分割放疗的正常组织反应更小, 而肿瘤的局部控制率并不下降。大分割放疗(40Gy/15 次或 42.5Gy/16 次)可被推荐作为根治术后患侧胸壁放疗或保乳术后患侧全乳照射的另一种放射治疗分割模式。

参考文献:

- [1] Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D, et al. Biologically effective dose and breast cancer conservative treatment: is duration of radiation therapy really important? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(1): 81–87.
- [2] Jones B, Dale RG, Deehan C, et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2001, 13(2): 71–81.
- [3] Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(4): 331–341.
- [4] Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362(19): 1843; author reply 1843–1844.
- [5] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362(6): 513–520.
- [6] Herbert C, Nichol A, Olivetto I, et al. The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5): 2086–2092.
- [7] 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, 2002, 94(15): 1143–1150.
- [8] Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial [J]. Radiother Oncol, 2005, 75(1): 9–17.
- [9] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2006, 7(6): 467–471.
- [10] Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, 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.
- [11] Eldeeb H, Awad I and Elhanafy O. Hypofractionation in post-mastectomy breast cancer patients: seven-year follow-up [J]. Med Oncol, 2012, 29(4): 2570–2576.
- [12] Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, et al. ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(3): 765–770.
- [13] Rancati T, Wennberg B, Lind P, et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models [J]. Radiother Oncol, 2007, 82(3): 308–316.
- [14] Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013, 25(3): 147–152.
- [15] McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence [J]. Radiat Res, 2005, 163(3): 247–257.
- [16] Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(5): 1484–1495.
- [17] Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, et al. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 30(5): 1073–1081.
- [18] Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC ‘boost vs. no boost’ trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups [J]. Radiother Oncol, 2000, 55(3): 219–232.
- [19] Donovan EM, Ciurlionis L, Fairfoul J, et al. Planning with intensity-modulated radiotherapy and tomotherapy to modulate dose across breast to reflect recurrence risk (IM-PORT High trial) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(4): 1064–1072.
- [20] Group FT, Agrawal RK, Alhasso A, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015) [J]. Radiother Oncol, 2011, 100(1): 93–100.
- [21] Martin S, Mannino M, Rostom A, et al. Acute toxicity and 2-year adverse effects of 30Gy in five fractions over 15 days to whole breast after local excision of early breast cancer [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008, 20(7): 502–505.