

原创研究 • Original Research

早期乳腺癌保乳术后行全乳大分割同步瘤床加量放疗的临床分析

魏 南^{1,2}, 叶 明¹, 谢华英¹

Clinical analysis of the effect of whole breast hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost for early breast cancer patients after breast-conserving surgery

WEI Nan^{1,2}, YE Ming¹, XIE Huaying¹

[摘要]

目的：早期乳腺癌患者保乳术后行全乳大分割同步瘤床加量放疗（hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost, HFRT-SIB）与常规分割放疗（conventional fractionated radiotherapy, CFRT）2种放疗方案间的临床治疗效果及安全性比较。

方法：选取2016年1月—2018年12月上海交通大学医学院附属仁济医院收治的230例早期（pT₁₋₂N₀M₀）乳腺癌保乳术后进行辅助放疗的患者进行回顾性分析。其中，行全乳HFRT-SIB的患者（HFRT-SIB组）共116例，行全乳CFRT的患者（CFRT组）共114例；CFRT组中接受常规分割序贯加量放疗的患者共89例，接受常规分割同步加量放疗的患者共25例。2组均应用调强适形放射治疗（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）技术进行治疗。HFRT-SIB组患者全乳照射计划靶体积（planning target volume, PTV）放疗剂量为39.9 Gy/15 Fx，单次放疗剂量为2.66 Gy，瘤床PTV总放疗剂量为49.95 Gy/15 Fx，单次放疗剂量为3.33 Gy，总治疗时间为3周；CFRT组患者放疗剂量为50 Gy/25 Fx，单次放疗剂量为2 Gy，瘤床序贯或同步加量至60 Gy，总治疗时间为5~6周。根据患者的定期随访病历记录和电话随访记录比较2组患者间的局部控制率、皮肤毒副反应及美容效果。

结果：HFRT-SIB组中有2例患者发生局部区域转移，局部控制率为98.3%；CFRT组中有3例患者发生局部区域转移，局部控制率97.8%，2组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。HFRT-SIB组中3级急性放射性皮炎的发生率为10.3%，而CFRT组中3级急性放射性皮炎的发生率为21.1%，HFRT-SIB组中的3级急性放射性皮肤损伤发生率明显低于CFRT组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。放疗前HFRT-SIB组美容效果优良率为90.5%，CFRT组美容效果优良率为89.5%，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；放疗后HFRT-SIB组美容效果优良率为85.3%，CFRT组美容效果优良率为84.2%，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），每组患者放疗前后美容效果优良率的差异亦均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2108-0544

[作者单位]

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院放射诊疗科，上海 200127
2. 安徽省第二人民医院放射治疗科，安徽 合肥 230000

AUTHORS FROM

1. Department of Radiotherapy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
2. Department of Radiotherapy, Anhui No.2 Provincial People's Hospital, Hefei 230000, Anhui Province, China

Correspondence to: WEI Nan (魏 南)
E-mail: 35037689@qq.com

TUMOR, 2022, 42 (08): 552-561

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2021-08-05 Accepted 2022-08-03

Copyright© 2022 by TUMOR All rights reserved

结论：早期乳腺癌患者保乳术后行全乳 HFRT-SIB 在局部控制率、晚期皮肤反应及美容效果方面不劣于全乳 CFRT。HFRT-SIB 在减少急性皮肤损伤方面更具优势，同时 HFRT-SIB 可缩短治疗时间至 3 周，对提高患者的依从性及提高医院放疗设备的周转利用率具有积极意义。

[关键词] 早期乳腺癌；保乳术；全乳放疗；大分割放疗；同步瘤床加量

[ABSTRACT]

Objective: To compare the clinical efficacy and safety of whole breast hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (HFRT-SIB) and whole breast conventional fractionated radiotherapy (CFRT) for early breast cancer patients after breast-conserving surgery.

Methods: A retrospective analysis was performed on 230 patients with early breast cancer (pT₁₋₂N₀M₀), all of whom have accepted adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery in Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Affiliated Renji Hospital from January 2016 to December 2018, including 116 cases receiving whole breast HFRT-SIB (HFRT-SIB group) and 114 cases receiving whole breast CFRT (CFRT group). In the CFRT group, 89 cases received sequential boost to the tumor bed, and 25 cases received simultaneous integrated boost (SIB). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) was used in both groups. The radiation dosage for patients in the HFRT-SIB group was 39.9 Gy in 15 fractions in the whole breast planning target volume (PTV) with tumor bed boost to 49.95 Gy in 15 fractions in the course of 3 weeks. The radiation dosage for patients in the CFRT group was 50 Gy in 25 fractions to the whole breast with the tumor bed boost to 60 Gy in 25 or 30 fractions in a course of 5-6 weeks. The local control rate, skin toxicity and cosmetic outcomes were evaluated and compared between the two groups according to the medical records of the patients with regular follow-up and telephone follow-up.

Results: The HFRT-SIB group had a local control rate of 98.3% with local regional metastasis occurred in 2 patients. The CFRT group showed a local control rate of 97.8% with local regional metastasis occurred in 3 patients. No statistical difference in local control rate was found between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of grade 3 acute radioactive dermatitis in the HFRT-SIB group was 10.3% while that in the CFRT group was 21.1%. The incidence of grade 3 acute radioactive dermatitis in the HFRT-SIB group was significantly lower than that in the CFRT group ($P < 0.05$). Before radiotherapy, the excellent and good rate of cosmetic outcome was 90.5% in the HFRT-SIB group and 89.5% in the CFRT group, with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). After radiotherapy, the excellent and good rate of cosmetic outcome was 85.3% in HFRT-SIB group and 84.2% in CFRT group, with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The excellent and good rates of cosmetic outcome before and after radiotherapy within each group did not show statistical difference ($P > 0.05$).

Conclusion: Whole breast HFRT-SIB was not inferior to whole breast CFRT in local control rate, late skin reaction and cosmetic outcome in patients with early breast cancer after breast-conserving surgery. HFRT-SIB group had more advantage in reducing acute skin toxicity. Meanwhile, HFRT-SIB can shorten the course of treatment to within 3 weeks, resulting in

better patient compliance and higher turnover rate of hospital radiotherapy equipment.

[KEY WORDS] Early breast cancer; Breast-conserving surgery; Whole breast radiotherapy; Hypofractionated radiotherapy; Simultaneous integrated boost

乳腺癌是严重威胁妇女健康的恶性肿瘤之一。乳腺癌发病率位居我国女性恶性肿瘤首位、病死率排名第2,且近年来发病率逐年上涨,根据最新研究统计,乳腺癌新发病例占有女性新发肿瘤病例的30%左右^[1-2]。2006年至2015年间,中国接受保乳术治疗的患者比例从10.8%上升至30.8%^[3]。早期乳腺癌保乳术后的辅助放疗被认为是乳腺癌的标准治疗方法^[4]。早期乳腺癌保乳术后辅助全乳照射(whole breast irradiation, WBI)可以降低浸润性乳腺癌局部复发的风险,进而延长总生存期,针对瘤床加量照射可进一步提高局部控制率^[5]。根据传统照射方法,常规分割照射剂量为每日1.8~2.0 Gy, WBI总剂量为50 Gy,序贯瘤床加量10~16 Gy,治疗总时间长达5~7周。全乳大分割照射序贯瘤床加量的照射方法目前亦被认为是保乳术后辅助放射治疗的标准方案之一,与传统的常规分割放疗(conventional fractionated radiotherapy, CFRT)相比,治疗总时间减少了1.5~2.0周^[6]。近年来,一些研究表明常规分割WBI同步瘤床加量(simultaneous integrated boost, SIB)技术可以改善剂量均匀性,减少瘤床体积外的过量剂量,优化生物有效剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)^[7-8],并显示出良好的局部控制率。也有研究数据表明乳腺癌患者对全乳大分割同步瘤床加量放疗(hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost, HFRT-SIB)具有良好的耐受性,这一放疗方案提高了患者的依从性,并使得治疗时间进一步缩短至3周左右^[9]。目前对于早期乳腺癌保乳术后的放射治疗,世界上尚无一种公认的最佳放疗方案。本研究通过对早期乳腺癌保乳术后行全乳HFRT-SIB或全乳CFRT的患者进行回顾性分析,目的是观察2种放疗方案对乳腺癌的局部控制率、放疗相关副作用及美容效果的差异。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本文回顾性分析了上海交通大学医学院附属仁济医院放射诊疗科在2016年1月—2018年12月收治的230例早期($pT_{1-2}N_0M_0$)浸润性导管癌保留乳腺手术后进行WBI的患者,其中行HFRT-SIB的患者(HFRT-SIB组)共116例,行CFRT的患者(CFRT组)共114例。病例纳入标准:术后病理证实为乳腺癌;根据《AJCC癌症分期手册(第8版)》乳腺癌分期为 $pT_{1-2}N_0$;切缘阴性。病例排除标准:局部晚期和转移性乳腺癌;新辅助治疗后乳腺癌;既往接受过同侧乳腺、胸壁、肺或淋巴结等区域的放疗。随访数据收集截至2021年5月30日,所有纳入研究的病例均获随访,随访时间为18~54个月,2组患者的平均中位随访时间为38个月。HFRT-SIB组和CFRT组患者的一般临床资料(表1)差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

保乳术方式乳房肿瘤扩大切除术(范围至肿物边缘外2~3 cm,深度至胸大肌筋膜)+前哨淋巴结活体组织检查或腋窝淋巴结清扫。放疗开始时间为保乳术后4~8周或末次化疗结束后 ≥ 3 周,放疗可和内分泌治疗同步进行。上海交通大学医学院附属仁济医院放射诊疗科使用真空体膜塑形垫固定体位,患者以仰卧位、头稍偏向健侧、同侧上肢上抬抓垫和对侧上肢置于身旁抓垫的姿势固定,用铅丝标记临床可见和可触及的乳腺轮廓及手术疤痕,然后通过飞利浦(Philips)大孔径CT扫描(层厚为5 mm),采用医科达(Elektra)直线加速器照射。放疗步骤如下:(1)靶区勾画。乳腺临床靶体积(clinical target volume, CTV)根据临床标记的范围及CT

表 1 HFRT-SIB 组和 CFRT 组患者临床资料比较

Table1 Comparison of the clinical characteristics between patients in HFRT-SIB group and CFRT group

Variable	HFRT-SIB (n = 116)	CFRT (n = 114)	P value
Age/year			
< 50	66	64	0.908
≥ 50	50	50	
Tumor size			
T1 (< 2 cm)	84	79	0.603
T2 (≥ 2 cm, < 5 cm)	32	35	
HR			
Positive	84	83	0.947
Negative	32	31	
HER-2			
Positive	18	98	0.610
Negative	15	99	
Chemotherapy			
Yes	99	17	0.598
No	17	14	
Endocrine therapy			
Yes	84	83	0.947
No	32	31	
Targeted therapy			
Yes	18	15	0.610
No	98	99	
ALND			
Yes	34	31	0.721
No	82	83	

HFRT-SIB: Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost; CFRT: Conventional fractionated radiotherapy; HR: hormone receptor; HER-2: Human epidermal growth factor receptor-2; ALDN: Axillary lymph node dissection.

上可见的乳腺组织进行勾画。上界参考临床标记及 CT 可见乳腺组织上缘, 最大胸锁关节水平; 下界参考临床标记及 CT 可见乳腺组织下缘, 或乳腺皱褶水平; 内界参考临床标记及 CT 可见乳腺组织内缘, 不超过胸骨旁; 外界参考临床标记及 CT 可见乳腺组织外缘或参考对侧乳腺; 前界为皮下 5 mm, 以包括乳腺组织为主, 如果乳腺体积小, 可以考虑皮下 3 mm; 后界不包括肋骨、肋间肌及胸大肌。计划靶体积 (planning target volume, PTV) 为在 CTV 基础上外放 5 mm。接下来进行瘤床勾画。保乳术后的瘤床定义为术后改变, 包括术后的血肿、血清肿以及术中标记的钛夹。瘤床 CTV 为瘤床外扩 1 cm, 不包括胸

肌、肋间肌和肋骨, 前界位于皮下 5 mm; 瘤床 PTV 为在瘤床 CTV 基础上外扩 5 mm。(2) 调强适形放射治疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 的计划设计。静态逆向计划设计 PTV, 以常规切线野方向作为主野入射方向, 采用 9 野调强计划调节最大剂量、最小剂量目标函数, 进行逆向优化。(3) 靶区剂量确定及计划评估。HFRT-SIB 组的全乳 PTV 放疗剂量为 39.9 Gy/15 Fx, 单次放疗剂量为 2.66 Gy; 瘤床 PTV 总放疗剂量为 49.95 Gy/15 Fx, 单次放疗剂量为 3.33 Gy; 总治疗时间为 3 周。CFRT 组的全乳 PTV 放疗剂量为 50 Gy/25 Fx, 单次放疗剂量为 2 Gy; 瘤床 PTV 总放疗剂量为 60 Gy/25 Fx, 单

次放疗剂量为 2.4 Gy, 或 60 Gy/30 Fx, 单次放疗剂量为 2 Gy; 总治疗时间为 5 ~ 6 周。剂量限定如下: PTV D95% > 95% 处方剂量, D5% < 105% 处方剂量, 最大剂量 < 110% 处方剂量; 同侧肺 $D_{mean} < 15$ Gy, V20Gy < 30%, V5Gy < 50%; 心脏(左乳腺癌) $D_{mean} < 8$ Gy, 心脏(右乳腺癌) $D_{mean} < 5$ Gy。

1.3 观察指标及评估标准

(1) 局部区域复发率。局部区域复发定义为根据查体及影像学检查结果确定的同侧乳腺或皮肤及区域淋巴结(同侧腋窝、锁骨区及内乳淋巴结引流区)的局部复发。(2) 美容效果。根据 Rose 乳房美观评分(表 2)评估放疗开始前及放疗结束后 1 个月的美容效果。(3) 急性及晚期皮肤反应。根据常见不良事件评价标准 3.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)评估放疗所致的皮肤反应(放射性皮炎及硬化或纤维化)。急性皮肤毒性(放射性

皮炎)在完成放疗 3 个月内进行评估, 标准如下: 轻度红斑或干性脱皮为 1 级; 中度或明显红斑, 斑点样湿性脱皮(大部分局限于皮褶), 中度水肿为 2 级; 不局限于皮肤皱褶的融合性湿性脱皮, 并非因小创口或磨损所致的出血为 3 级; 皮肤坏死, 全真皮层溃疡, 相关部位的自发性出血为 4 级。放疗后 6 个月对晚期皮肤毒性(硬化或纤维化)进行评估, 标准如下: 触诊时密度增加为 1 级; 不影响日常活动的中度功能损伤, 触诊时密度和硬度明显增加(伴或不伴轻微收缩)为 2 级; 影响日常活动的功能丧失, 非常明显的密度增加、收缩和固定为 3 级。

1.4 统计方法

用统计学软件 SPSS 26.0 处理和分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用成组 t 检验进行组间比较; 计数资料以百分数和例数表示, 用卡方检验进行组间比较; 等级数据用秩和检验进行比较。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

表 2 Rose 乳房美观评分

Table 2 Rose breast beauty score				
Grade	Nipple appearance	Horizontal gap between nipples	Distance difference between bilateral nipples and sternal midline	Effect of scar On breast appearance
Excellent	natural	≤ 2 cm	≤ 2 cm	No effect
Good	slightly unnatural	≤ 3 cm	≤ 3 cm	slight deformation
Poor	inclined to one side	> 3 cm	> 3 cm	severe deformation

2 结 果

2.1 局部区域复发情况

HFRT-SIB 组中有 1 例患者发生同侧胸肌间淋巴结转移, 1 例患者发生内乳淋巴结复发伴胸膜转移, 局部控制率为 98.3% (114/116); CFRT 组中有 1 例患者发生同侧内乳淋巴结转移, 1 例患者乳内复发, 1 例患者胸肌间淋巴结复发, 局部控制率为 97.4% (111/114), 2 组间局部控制率的差异无统计学差异 ($P > 0.05$) (表 3)。

2.2 急性皮肤毒性反应

3 级急性放射性皮炎在 HFRT-SIB 组中的发生率为 10.3%, 在 CFRT 组中发生率为 21.1%; HFRT-SIB 组中急性放射性皮肤损伤情况明显优于 CFRT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间 4 级急性放射性皮炎的发生率相似, 差异无统计学意义(表 4)。

2.3 晚期皮肤反应

HFRT-SIB 组患者晚期发生 2 ~ 3 级皮肤硬

化或纤维化的比例为 36.2%, CFRT 组患者中该比例为 28.9%, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 5)。

2.4 美容效果

放疗前 HFRT-SIB 组患者美容效果的优良率为

90.5%, CFRT 组患者美容效果的优良率为 89.5%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 放疗后 HFRT-SIB 组患者美容效果的优良率为 85.3%, CFRT 组患者美容效果的优良率为 84.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 同时每组中患者放疗前后的美容效果优良率差异亦均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 6)。

表 3 HFRT-SIB 组和 CFRT 组患者局部控制率的比较

Table 3 Comparison of the local control rate between patients in HFRT-SIB group and CFRT group

Group	N	Local regional recurrence n	Local control n (%)
HFRT-SIB	116	2	114 (98.3)
CFRT	114	3	111 (97.4)
χ^2	0		0.223
P value	0		0.637

HFRT-SIB: Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost; CFRT: Conventional fractionated radiotherapy. Note: local regional recurrence refers to recurrence in the ipsilateral breast, skin or local lymph node (ipsilateral axilla, clavicular region and the drainage area of internal mammary lymph node) confirmed by to physical examination and radiological examination.

表 4 HFRT-SIB 组和 CFRT 组患者急性放射性皮炎发生率的比较

Table 4 Comparison of the incidence of acute radiation dermatitis between patients in HFRT-SIB group and CFRT group

Group	N	Grade 0-2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
HFRT-SIB	116	99 (85.3)	12 (10.3)	5 (4.3)
CFRT	114	84 (73.7)	24 (21.1)	6 (5.3)
χ^2		4.808	4.993	0.115
P value		0.028	0.025	0.735

HFRT-SIB: Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost; CFRT: Conventional fractionated radiotherapy.

表 5 HFRT-SIB 组和 CFRT 组患者晚期皮肤和皮下组织反应的比较

Table 5 Comparison of late skin and subcutaneous tissue reactions between patients in HFRT-SIB group and CFRT group

Group	N	Grade 0-1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)
HFRT-SIB	116	74 (63.8)	28 (24.1)	14 (12.1)
CFRT	114	81 (71.1)	26 (22.8)	7 (6.1)
χ^2				2.706
P value				0.258

HFRT-SIB: Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost; CFRT: Conventional fractionated radiotherapy.

表 6 HFRT-SIB 组和 CFRT 组患者美容效果的比较

Table 6 Comparison of cosmetic effects between patients in HFRT-SIB group and CFRT group					
Group	N	Patients with excellent cosmetic effect n (%)		χ^2	P value
		Before radiotherapy	After radiotherapy		
HFRT-SIB	116	105 (90.5)	99 (85.3)	1.462	0.227
CFRT	114	102 (89.5)	96 (84.2)	1.382	0.240
χ^2		0.070	0.057		
P value		0.792	0.811		

HFRT-SIB: Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost; CFRT: Conventional fractionated radiotherapy.

3 讨 论

保乳术后辅助全乳放疗是早期乳腺癌的标准治疗方法。早期乳腺癌临床试验协助组（The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG）在 2011 年进行的一项荟萃分析显示，保乳术后辅助全乳放射治疗的 10 年后，乳腺癌的复发率降低了 15.7%，15 年的乳腺癌绝对风险下降了 3.8%^[10]。资料显示，对早期乳腺癌保乳术后行 CFRT 的局部控制率可达 95%^[11]。大分割放射治疗是在保证 CFRT 的生物等效总剂量的前提下，增加了单次照射剂量。一些随机对照试验和 Cochrane 荟萃分析表明，大分割放疗与常规分割放疗相比，局部控制率和晚期皮肤毒性的结果是相同的^[12]。目前，乳房保留手术后全乳大分割放疗已得到较为广泛的认可，这主要是基于 3 项比较乳房保留手术后的行全乳大分割放疗和全乳 CFRT 的疗效和不良反应的前瞻性Ⅲ期随机对照临床研究结果^[13-14]。STARTA 研究结果表明，大分割放疗（41.6 Gy/13 Fx，治疗总时间为 5 周）与 CFRT（50 Gy/25 Fx，治疗总时间为 5 周）在局部控制率和正常组织晚期反应方面的

差异无统计学意义^[15]。STARTB 研究进一步比较了为期 5 周的 CFRT 与为期 3 周的大分割放疗（40 Gy/15 Fx）的治疗效果，结论与 STARTA 研究一致。接受大分割放疗的患者乳房萎缩、毛细血管扩张及乳房水肿等不良反应发生率明显低于接受 CFRT 的患者^[16]。另外，来自加拿大的一项大型Ⅲ期随机对照临床研究将 1 234 名淋巴结阴性的行乳房保留手术的患者随机分为 2 组分别接受大分割放疗（42.5 Gy/16 Fx，总治疗时间 3 周）与 CFRT（50 Gy/25 Fx，总治疗时间 5 周），中位随访 5 年后发现 2 组患者无复发生存率、无病生存率和总生存率都无显著统计学差异^[17]。以上 3 项临床研究结果的公布极大地改变了乳腺癌术后放疗实践，确立了大分割放疗在乳腺癌乳房保留手术后全乳放疗中的地位。《NCCN 临床实践指南：乳腺癌（2015.V2）》之后的版本更是将 CFRT 和大分割放疗共同作为全乳放疗的指南加以推荐，且优先推荐短疗程的大分割放疗方案。局部控制率可以通过增加瘤床的放射剂量进得到进一步提高，EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）进行的一项早期乳腺癌乳房保留手术后全乳放疗Ⅲ期随机对照

临床试验中长达 20 年的随访结果显示接受瘤床加量放疗的患者局部复发率相对减少 4.4% (风险比为 0.65)^[18]。目前中外指南均推荐全乳放疗后序贯瘤床加量的大分割放疗方案, 也有多项研究数据说明早期乳腺癌保乳术后全乳大分割同步瘤床加量调强放疗的临床疗效良好, 急性或晚期不良反应均可接受, 同时由于治疗时间被缩短至 3 周左右, 使得患者的依从性得到了提高。在一项随机对照试验中, 167 名患者被随机分为 2 组分别接受 40.05 Gy/15 Fx 的大分割全乳放射治疗 (切缘阴性 10 Gy/4 Fx, 切缘阳性 14.88 Gy/ 6 Fx) 或 SIB 放射治疗 (瘤床每日加量为 0.45 Gy 或 0.66 Gy), 结果显示 2 级及以上急性放射性皮炎 (45.8% vs 28.9%; $P = 0.037$) 和瘙痒 (61% vs 43%; $P = 0.015$) 的发生率在接受大分割全乳放射治疗的患者中明显增高, 然而试验的主要终点湿性脱皮的发生率差异无统计学意义^[19]。在另一项前瞻性试验中, 143 例患者接受了大分割全乳放射治疗 (40 Gy/16 Fx), SIB (48 Gy/16 Fx), 在整个研究期间的任何访问中报告的最高皮肤毒性等级是 2 级 ($n = 19$) 和 3 级 ($n = 2$), 没有 4 级皮肤毒性, 该结果表明 HFRT-SIB 安全可行, 急性皮肤毒性发生率低^[20]。还有一项研究是对 114 名分别接受了 CFRT 同步瘤床加量 ($n = 57$) 和 HFRT-SIB ($n = 57$) 的患者进行关于美容效果的问卷调查, 从放疗结束到问卷答复的中位时间为 7.2 年, 结果表明在早期乳腺癌患者中, HFRT-SIB 比 CFRT-SIB 具有更好的美容效果, 且治疗时间短、治疗费用少^[21]。CHANGJS 等^[22]考察了 43 例早期乳腺癌患者保乳术后行瘤床同步加量 IMRT 照射的远期临床效益, 结果显示该疗法远期临床疗效较好, 患者的 3 年无病生存率及总生存率均较为理想。中国夏重升^[23-24]等的研究结果也说明早期乳腺癌保乳术后行全乳大分割同步瘤床加量调

强放疗的临床疗效良好, 急性或晚期不良反应均可接受。总之, 全球多项临床研究结果已表明, 保乳术后行全乳 HFRT-SIB 方案的可行性。

本研究中全乳 HFRT-SIB 的剂量与 Van Parijs H 等^[19]使用的剂量基本一致, 为全乳照射剂量为 39.9 Gy/15 Fx, 单次放疗剂量为 2.66Gy, 同步瘤床加量至 49.9 Gy/15 Fx, 单次剂量 3.33 Gy, 总疗程 3 周。本研究通过回顾性分析发现, 与 CFRT 组相比 HFRT-SIB 组急性皮肤损伤发生率低, 同时局部控制率, 晚期皮肤反应及美容效果相当。对早期乳腺癌保乳术后行 HFRT-SIB 的方案可缩短放疗的治疗总时间, 因而更易被患者接受, 且可提高医院放疗设备的周转利用率。本研究的技术优势在于: 应用 IMRT 技术避免常规全乳放疗瘤床序贯照射中对部分乳腺造成的重叠照射, 还可避免常规照射时可能存在的照射野交界处的剂量冷点和热点; 可在保持靶区剂量分布均匀的同时明显减少对周围危及器官的受照剂量; 总的放疗疗程时间缩短为 3 周。本研究为单中心回顾性研究, 患者的手术方式、放疗靶区勾画、放疗的计划设计和评估及质量控制基本一致。本研究的不足之处有: 平均随访时间较短, 本研究对于因 SIB 照射所致的皮肤及皮下组织的远期副反应还需继续进行长期随访; 另外本研究样本量偏少也限制了统计学分析结果的代表性, 需今后开展大样本的随机对照临床研究来做进一步的考察。综上所述, 全乳大分割瘤床同步加量调强放疗方案可作为早乳腺癌的辅助放疗方法选择之一, HFRT-SIB 可获得较为满意的临床治疗增益比 (近期疗效较好、急性皮肤损伤小、不增加晚期皮肤反应及美容效果较好), 还可缩短术后放疗总时间, 提高患者的依从性, 使更多的患者能完成放疗计划, 同时可提高医院放疗设备的周转利用率。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] SUN D Q, LI H, CAO M M, et al. Cancer burden in China: trends, risk factors and prevention[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(4):879-895.
- [3] BAO X Y, SUN K X, TIAN X, et al. Present and changing trends in surgical modalities and neoadjuvant chemotherapy administration for female breast cancer in Beijing, China: A 10-year(2006-2015) retrospective hospitalization summary report-based study[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(6):707-717.
- [4] CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 366(9503):2087-2106.
- [5] BARTELINK H, HORIOT J C, POORTMANS P M, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(22):3259-3265.
- [6] DITSCH N, UNTCH M, THILL M, et al. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: Update 2019[J]. Breast Care (Basel), 2019, 14(4):224-245.
- [7] ALY M M, GLATTING G, JAHNKE L, et al. Comparison of breast simultaneous integrated boost (SIB) radiotherapy techniques[J]. Radiat Oncol, 2015, 10:139.
- [8] VAN PARIJS H, REYNDERS T, HEUNINCKX K, et al. Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of sequential versus simultaneous integrated photon boost[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:827475.
- [9] BANTEMA-JOPPE E J, SCHILSTRA C, DE BOCK G H, et al. Simultaneous integrated boost irradiation after breast-conserving surgery: physician-rated toxicity and cosmetic outcome at 30 months' follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(4):e471-477.
- [10] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), DARBY S, MCGALE P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9804):1707-1716.
- [11] 郑荣辉, 李洪胜, 张秀萍, 等. 乳腺癌保乳术后全乳调强瘤床加量大分割放疗[J]. 中国医学物理学杂志, 2016, 33(6):569-572.
- [12] HICKEY B E, JAMES M L, LEHMAN M, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 7(7):CD003860.
- [13] KIM K S, SHIN K H, CHOI N, et al. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery[J]. Radiat Oncol J, 2016, 34(2):81-87.
- [14] SPEERS C, PIERCE L J. Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: A review. JAMA Oncol, 2016, 2(8):1075-1082.
- [15] START Trialists' Group, 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. Lancet Oncol. 2008;9(4):331-341.
- [16] START Trialists' Group, Bentzen S M, Agrawal R K, 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.
- [17] WHELAN T J, PIGNOL 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.
- [18] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1):47-56.
- [19] VAN PARIJS H, MIEDEMA G, VINH-HUNG V, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial[J]. Radiat Oncol, 2012, 7:80.
- [20] K R U G D , B A U M A N N R , KROCKENBERGER K, et al. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with

simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: results of a prospective trial[J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197(1):48-55.

[21] LERTBUTSAYANUKUL C, PITAK M, AJCHARIYASONGKRAM N, et al. Long-term patient-rated cosmetic and satisfactory outcomes of early breast cancer treated with conventional versus hypofractionated breast irradiation with simultaneous integrated boost technique[J]. Breast J, 2020, 26(10):1946-1952.

[22] CHANG J S, CHOI J E, PARK M H, et al. Trends in the application of postmastectomy radiotherapy for breast cancer with 1 to 3 positive axillary nodes and tumors ≤ 5 cm in the modern treatment era: A retrospective korean breast cancer society report[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(19):e3592.

[23] 夏重升, 李苗苗, 范敏, 等. 早期乳腺癌保乳术后瘤床同步加量调强放疗的临床观察 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(2):119-124.

[24] 王升晔, 杜向慧, 封巍, 等. 早期乳腺癌保乳术后全乳大分割照射同步瘤床加量与常规分割放疗的效果对比 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(8):1292-1295.