

乳腺癌保乳术后大分割放疗急性毒性及生命质量

郑荣辉 黎雪恩 赵建军 蔡翔 谭剑明 张伟军

【摘要】目的 探讨中国女性乳腺癌患者保乳术后大分割放疗期间的急性放射性毒性和生命质量情况。**方法** 广州医科大学附属肿瘤医院符合入组条件的 30 例乳腺癌保乳术后患者, 年龄 26~67 岁, 随机分至大分割研究组(14 例)和常规分割对照组(16 例)。全乳调强放疗剂量: 大分割组 40.5Gy/15f/21d, 常规分割组 50Gy/25f/35d; 瘤床加量: 大分割组至 46.5Gy/16f/22d, 常规分割组至 60Gy/30f/42d。**结果** 所有患者急性放射性皮炎均列为 I~II 度, 研究组和对照组急性皮肤毒性未见显著统计学差异($P>0.05$)。所有患者均未见明显放射性心、肺毒性出现。生命质量结果显示: 除情感状况(EWB)指标研究组较对照组差($P<0.05$)外, 其余 5 个指标(包括量表总得分 TOTAL 在内)两组得分均未见统计学差异($P>0.05$)。**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耐受良好, 提示具有同等的急性毒性和生命质量情况。

【关键词】 乳腺癌; 大分割放疗; 急性毒性; 生命质量

中图分类号: R737.9 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.07.003

Acute Toxicity of Hypofractionated Radiotherapy and Life Quality after Breast Conserving Surgery

ZHENG Ronghui, LI Xueen, ZHAO Jianjun, CAI Xiang, TAN Jianming, ZHANG Weijun

【Abstract】Objective To study the acute radioactive toxicity and life quality during hypofractionated radiotherapy after breast conserving surgery for Chinese female breast cancer patients. **Methods** 30 breast-cancer patients in the Cancer Center of Guangzhou Medical University, who were qualified for our study after breast conserving surgery, aged 26~27 years, were randomly divided into two groups including hypofractionated experimental group ($n=14$) or conventional fractionated control group ($n=16$). Whole breast IMRT dose was 40.5Gy/15f/21d for the experimental group and 50.0Gy/25f/35d for the control group patients. The dose for tumor-beds was boosted to 46.5Gy/16f/22d for the experimental group and to 60.0Gy/30f/42 days for the control-group. **Results** The acute radioactive dermatitis in all patients was at degree I-II. There was no statistical differences between the experimental group and the control group in terms of acute radioactive dermatitis ($P>0.05$). No obvious cardiac or pulmonary toxicity was observed in all patients. In respect of the life quality, the only indicator of EWb in the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), and all other five indicators including TOTAL were insignificantly different between the two group ($P>0.05$). **Conclusion** Hypofractionated radiotherapy after breast conserving surgery shows good tolerance in Chinese female breast cancer patients, suggesting equal acute toxicity and life quality with conventional fractionated radiotherapy.

【Key words】 Breast cancer; Hypofractionated radiotherapy; Acute toxicity; Life quality

【Author's address】 Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

乳腺癌为世界 10 大肿瘤之一。在我国, 乳腺癌发病率大约以每年约 2%~3% 的速度递增^[1]。乳腺癌保乳术后常规要求行术后放疗, 但传统的常规剂量分割模式耗时常超过 6 周, 分次达 30 余次, 较长的时间消耗, 给患者带来诸多不便和较大的精神和心理负担, 甚至影响治疗依从性^[2]。与常规分割放疗相比, 大分割放疗则能较大程度减少患者消耗时间和放疗分次, 不但方便患者, 还能节省医疗, 实

现节能环保。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; 国内报道近年来也陆续出现, 但生命质量相关研究目前仍相对空白^[3]。笔者尝试在中国乳腺癌患者中评估乳腺癌保乳术后大分割放疗的急性毒性和生命质量情况, 并做如下报道:

1 资料与方法

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, 无远处转移发生; ②术前无接受辅助治疗(化/放疗); 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 cm

基金项目: 广州市市属高校科研计划项目(编号:2012C188)

郑荣辉 谭剑明 张伟军: 广州医科大学附属肿瘤医院 广东广州 510095

黎雪恩 赵建军 蔡翔: 广州医科大学第三临床学院 广东广州 510182

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伴有胶源性疾病者;②保乳术后经本院乳腺钼靶 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:治疗中出现远地转移,或因特殊原因终止放疗患者。

1.2 临床资料

2013 年 5 月~2015 年 12 月期间共入组 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 例患者随机分入研究组和对照组,分别

为 14 和 16 例。所有患者术后病理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 免疫组化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 >0.05 ,具有较好可比性。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无接受术后辅助化疗。

表 1 研究组和对照组患者临床情况比较(χ^2 检验)

临床因素	亚组	研究组(例)	对照组(例)	χ^2 值	P 值
年龄	≤35 岁	3	2	0.429	>0.05
	>35 岁	11	14		
是否绝经	未绝经	12	10	1.042	>0.05
	已绝经	2	6		
左/右侧	左侧	6	5	0.433	>0.05
	右侧	8	11		
原发象限	内/中象限	6	10	1.158	>0.05
	外象限	8	6		
肿瘤大小	≤2.0 cm	9	10	0.010	>0.05
	>2.0 cm 且 <5.0 cm	5	6		
ER 表达	-	5	5	0.067	>0.05
	+	9	11		
PR 表达	-	5	6	0.010	>0.05
	+	9	10		
CerbB-2 表达	阴性/低表达	10	12	0.049	>0.05
	过表达	4	4		

1.3 试验方法

1.3.1 放疗方法

1.3.1.1 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 周内开始。

1.3.1.2 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),层距为 5 mm。

1.3.1.3 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: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,无作标记则以参考手术疤痕及 CT 表现确定),CTV2 外扩 0.7 cm 形成 PVT2(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。

1.3.1.4 全乳房调强计划制作:全乳房调强放疗采用“野中野”正向调强设计方式,选用 PRIMAT 直线加速器 6mV 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,且靶区内剂量通常不低于 90% 处方剂量。研究组全乳房 PTV2 剂量为 40.5 Gy/15 f(次)/21 d(天),对照组全乳房 PTV2 剂量为 50 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。

1.3.1.5 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 Gy/16 f/22 d:①先在全乳腺调强放疗基础上同步采用垂直胸壁的单中心 6 mV 光子野,每次同步加量 0.2 Gy(即 3 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(6~12MeV)垂直胸壁方式额外增加 3 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 Gy/25 F/35 天调强放疗后,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 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 Gy 单次电子束照射(即为 43.5 Gy/15 f)。

1.3.1.6 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,确认无误后方开始放射治疗。

1.3.2 急性放射毒性及生命质量评价 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复查乳腺钼靶 X 摄片)及胸 X 线检查。放疗期间每周观察患者照射野内急性皮肤毒性反应情况。以放疗期间急性咳嗽、气促和心前区特殊不适及放疗前后心电图和胸 X 线对比评价患者心肺急性毒性情况。急性毒副反应评估采用美国放射肿瘤协作组(RTOG)放疗毒性标准。生命质量评价采用乳腺癌 FACT-B 中文版生命质量测定表(V4.0 版)问卷调查法进行评价,放疗期间予放疗前、中间及放疗结束时各评估一次;该量表分成生理状况(PWB)、社会/家庭状况(SWB)、情感状况(EWB)、功能状况(FWB)及附加关注(AC)5 大领域 36 条题目,评价指标包括量表总得分(TOTAL)及各领域得分小计共 6 个指标,指标得分高表示生命质量较好。

1.3.3 统计学分析 将数据库导入 SPSS 13.0 行统计学分析,采用卡方分析及等级检验比较两种分割方式放疗的急性放射毒性反应;采用多因素方差分析法比较两组患者生命质量情况;以 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结果

研究组和对照组急性放射性皮炎均为 I~II 度(主要表现为轻度红斑、轻度水肿及鲜红触痛红斑、湿性皮炎),未见 III~IV 度急性放射性皮炎发生(两组急性皮肤毒性比较参见表 2,卡方检验 P 值均 > 0.05 ,未见显著统计学差异)。30 例患者均未见咳

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。将分组因素(研究组/对照组)及时间因素(放疗前/中/后)纳入多因素方差分析得出结果参见表 3,可以看出,研究组 EWB 得分较对照组低($P < 0.05$),提示研究组 EWB 差于对照组,但量表总得分(TOTAL)及其余 4 个领域得分两组患者未见统计学差异($P > 0.05$)。

表 2 两组患者急性放射性皮炎比较(χ^2 检验)

观察指标	分度	研究组(例)	对照组(例)	χ^2 值	P 值
急性放射性皮炎 I 度		13	13	0.913	> 0.05
	II 度	1	3		

表 3 两组患者放疗期间生命质量比较(多因素方差分析)

指标分类	分组	得分(Mean \pm SD)	F 值	P 值
PWB	研究组	23.26 \pm 0.62	1.486	> 0.05
	对照组	24.29 \pm 0.58		
SWB	研究组	23.68 \pm 0.54	1.703	> 0.05
	对照组	22.71 \pm 0.51		
EWB	研究组	18.14 \pm 0.51	5.924	0.017
	对照组	19.85 \pm 0.48		
FWB	研究组	19.36 \pm 0.90	0.898	> 0.05
	对照组	20.52 \pm 0.84		
AC	研究组	23.36 \pm 0.74	0.261	> 0.05
	对照组	23.86 \pm 0.70		
TOTAL	研究组	107.80 \pm 2.70	0.874	> 0.05
	对照组	111.25 \pm 2.52		

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 > 2 Gy/f,减少患者消耗时间和放疗分次。该分割模式不但方便患者,还能节省医疗,实现节能环保。此外,从放射生物学领域分析看来,大分割放疗可能比常规分割放疗具有更大对乳腺癌细胞的杀伤的生物学优势^[4]。

在临床研究领域,目前保乳术后大分割放疗大宗前瞻性临床研究主要有来自英国和加拿大的四项,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,国外非大宗的临床研究结果也证实了上述研究结论^[7-8]。国内乳腺癌保乳术后大分割放疗相关研究甚少,而且不论国外还是国内研究均鲜有对生命质量指标作评价^[9-11];本研究增加了生命质量评价指标,使评价体系显得更为全面。采用大分割放疗瘤床是否加量?目前存在较大争议。鉴于国内缺乏足够循证医学证据,为保证放疗

效果,本研究对于手术切缘不足 2.0 cm 患者在原 43.5Gy/15 次完成后额外追加单次电子束 3Gy 垂直加量照射。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放射性皮炎,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。生命质量结果中,大分割与常规分割组在总得分(TOTAL)及 4 个领域(PWB、SWB、FWB、AC)共 5 个指标上平均得分未见差异,表明两组患者生命质量总体无大差异;情感状况(EWB)指标表现为大分割组劣于常规分割组 ($P < 0.05$),究其原因可能与本研究采用非盲法有关——大分割放疗患者知晓接受新技术可能心存一定顾虑,合适的心理疏导可能消除此方面顾虑。

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,与常规分割放疗比较,具有同等良好的放疗耐受性,其生命质量情况亦大体等同于常规分割放疗。然而,鉴于入组病例不多,可能影响结果稳定性;此外,心肺尤其是心脏毒性亦需足够时间予观察评价。

参考文献

[1] 谢晓慧,崔银星,游紫聪,等. 乳腺癌 PRL-R 表达阳性随年龄变化规律探究[J]. 现代医院. 2015,15(12): 44-46.

[2] JAGSI R. Progress and controversies; Radiationtherapy for invasive breast cancer[J]. Cancer J,2014,64(2):135-152.

[3] 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.

[4] YARNOLD 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, 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.

[7] PLATANIOTIS G A, THEOFANOPOULOU M A, SOTIRIADOU K, et al. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer patients treated by breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary results[J]. Breast Cancer, 2010, 17(1):42.

[8] DELLAS K I, 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.

[9] 赵淑红,王宏,张润莉,等. 早期乳腺癌保乳术后大分割放疗的研究[J]. 中国医药导报,2013,10(24):17-22.

[10] 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.

[11] 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.

(上接第 943 页)

措施来应对这种趋势,规范和完善医患纠纷的解决方法,根据实际情况选择合适的医患纠纷处理方式,及时化解医患纠纷。

综上所述,虽然不同医院的纠纷有不同的特点,但作为医院管理者都应该对医患纠纷进行内部深入剖析,加强审视医院自身原因,运用信息技术工具和管理工具对医患纠纷调处实施精准管理。在当前复杂的医疗服务环境下,医院自身可建立常态化管理机制,防范医患纠纷的发生;全面改进医疗服务质量,减少医患纠纷的发生;另外可根据实际情况选择合适的医患纠纷处理方式,及时化解医患纠纷,为共筑和谐医患关系发挥好医院角色。

参考文献

[1] 张跃铭. 医疗纠纷调查与预防解决机制的完善——以东莞市 13 家公立医院为例[J]. 中国卫生事业管理,2014(10):757-760.

[2] 晏德昌,申帅,晏阳天,等. 对当代医院内医患纠纷的调查与分

析[J]. 中国现代医生,2015,53(21):108-112.

[3] 孙宝全,安爱红,严庆贤,等. 手术安全核对与手术风险评估的临床应用[J]. 中国医院管理,2010,30(3):28-29.

[4] 孟楠,贾静,李海朋,等. 医院质量监测系统在医院管理及临床服务中的应用[J]. 中国医院管理,2014,34(5):33-34.

[5] 李洪涛,李宏军. 医患沟通及其管理[J]. 中国医药科学,2014,4(11):145-148.

[6] 吴雯,韩学军,范贞,等. 人性化管理在降低医患纠纷的应用效果研究[J]. 中国医药导报,2014,11(1):132-135.

[7] 左根永. 大数据改善医患关系[N]. 医药经济报,2014-02-26(11).

[8] 张兆金,黄欣,黄敏芳,等. 广东省 273 例人民调解医患纠纷案例影响因素分析[J]. 中华医院管理杂志,2013,29(3):208-212.

[9] 卢光明,范贞,韩学军,等. 27 所医院医疗纠纷发生率和赔付情况调查[J]. 中国医院管理, 2015,35(6):34-36.

[10] 常健,殷向杰. 近十五年来国内医患纠纷及其化解研究[J]. 天津师范大学学报(社会科学版),2014(2):67-71.