



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.022
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1652-1657.

· 文献综述 ·

乳腺癌大分割放疗进展

黄擎擎¹ 综述 陈东栋², 田力平¹, 姜敏³ 审校

(苏州大学附属第一医院 1. 普通外科 2. 神经外科 3. 肿瘤科, 江苏 苏州 215000)

摘要

多项大型试验证实放疗可明显降低乳腺癌局部复发风险和死亡风险。常规放疗除费用较贵、治疗时间较长、往返不便外,还可能因化疗副反应导致放疗的延迟,影响治疗效果,而低分次的大分割放疗,在不影响疗效的情况下,可解决这些问题。笔者就乳腺癌术后大分割放疗的进展进行综述。

关键词

乳腺肿瘤; 放射疗法; 综述文献
中图分类号: R737.9

Progress of hypo-fractionated radiotherapy for breast cancer

HUANG Qingqing¹, CHEN Dongdong², TIAN Liping¹, JIANG Min³

(1. Department of General Surgery 2. Department of Neurosurgery 3. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

Abstract

Many large-scale clinical trials have confirmed that radiotherapy can significantly reduce the risk of local recurrence and mortality of breast cancer. Traditional radiotherapy has some disadvantages such as money- and time-consuming and traveling inconvenience, and the adverse reactions may cause the radiotherapy delay, which may impair the treatment effect. However, low energy hypo-fractionated radiotherapy offers solutions to those problems without impact on radiotherapy efficacy. The authors address the progress of hypo-fractionated radiotherapy for breast cancer.

Key words

Breast Neoplasms; Radiotherapy; review
CLC number: R737.9

乳腺癌依旧是女性癌症死亡的主要原因。而放疗是局部治疗的主要手段。英国的大型临床随机试验START A和START B试验结果证实,5周甚至更短疗程的低分次大分割放疗相对5周的常规放

疗至少是安全有效的^[1-2]。随后,2011年早期乳腺癌协作组织(EBCTCG)进行的Meta分析也显示保乳术后放疗可使10年所有首次复发风险由35.0%下降至15.3%,15年乳腺癌相关死亡风险由25.2%明显降至21.4%,证实放疗在乳腺癌局部治疗中的作用^[3]。此外,该试验还得出四分之一定律,即10年中平均每减少4例复发,15年时就可避免1例死于乳腺癌。但该定律并不适宜于所有人群,因此确定低分次大分割放疗的适宜人群就非常重要。对特定人群开展大分割放疗,不但可以大大缩短治疗时间,减轻患者的经济负担,还可避免适宜保乳的患者因时间、经济等原因而接受全乳切除术。

基金项目: 国家青年科学基金资助项目(81402176); 江苏省自然科学基金—青年基金资助项目(BK20140288); 江苏省高校自然科学研究资助项目(14KJB320011)。

收稿日期: 2015-11-17; **修订日期:** 2016-05-26。

作者简介: 黄擎擎,苏州大学附属第一医院硕士研究生,主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者: 姜敏, Email: jiangmin1023@suda.edu.cn

1 大分割放疗的生物学基础

理想的放射治疗是给予靶区肿瘤组织均匀、有效的放射剂量, 而尽可能降低周围正常组织及重要器官的照射剂量, 利用肿瘤组织和正常组织对射线剂量的不同反应, 在正常组织损伤很小的情况下有效治疗恶性肿瘤。常规应用的 50 Gy/25 次/5 周的放疗可在很大程度上降低局部复发, 但是却难以保证照射剂量均匀。理论上, 低分次的大分割放疗利用相应设备和技术可增加靶区放疗剂量并使其均匀分布, 而减少总照射剂量, 可以缩短治疗时间。但是, 早期大分割放疗试验局部反应较重, 导致得出乳腺癌组织对放疗分割不敏感的结论。

α/β 比值作为衡量特定组织对放疗的敏感性的一个参数, 该比值越大提示组织细胞对放疗治疗越敏感, 分次效应越不明显。START A 试验得出校正后的 α/β 为 4.6 Gy, 而不是既往认为的 10 Gy, 表明乳腺癌组织对剂量分割的敏感性与正常组织类似^[1]。该试验结果也证实大分割放疗与 50 Gy 的常规放疗相比, 最起码是安全有效的。此外, 支持大分割放疗的另一依据是: 乳腺癌细胞的潜在倍增时间较高, 大分割放疗可有效控制放疗间歇期癌细胞的增殖, 提高疗效^[4-5]。

2 大分割放疗的临床试验

大分割放疗目前主要用于早期浸润性乳腺癌保乳或全乳切除术后的患者, 关于晚期乳腺癌行大分割放疗的报道尚不多。根据照射范围, 可分为全乳大分割放疗和部分乳腺大分割照射。

2.1 全乳大分割放疗

确立大分割放疗地位的三大试验, 分别是英国的 START A 和 START B 试验, 还有加拿大试验。2008 年中位随访 5.1 年的 START A 试验结果公布, 50 Gy/25 次/5 周组 5 年局部区域复发率为 3.6%, 41.6 Gy/13 次/5 周和 39 Gy/13 次/5 周的大分割组 5 年局部区域复发率分别为 3.5%, 5.2%^[1]。虽然 39 Gy 组局部控制效果比常规放疗差, 但 41.6 Gy 组在局部控制效果和正常组织晚期反应方面与常规放疗组无明显区别。证实了其假设——乳腺癌组织与正常组织对放疗分割的敏感性相似。START B 试验进一步比较 5 周的常规放疗与 40 Gy/15 次/3 周的大分割放疗, 结论与 START A 试验一致^[2]。中位随访 6 年后, START B 试验大分割组和常规分割组

5 年局部区域复发率分别为 2.2%, 3.3%。而且影像学 and 患者自身评价均显示 40 Gy 组晚期副反应较少。中位随访至 9.3 年后, START A 试验中 41.6 Gy 组、50 Gy 组和 39 Gy 组 10 年局部区域复发率分别为 6.3%、7.4%、8.8%, 无统计学差异^[6]。START B 试验中位随访 9.9 年的数据不但证实大分割放疗的局部控制效果, 还发现 40 Gy 组乳房萎缩、毛细血管扩张、乳房水肿等发生率明显低于常规放疗组。冶秀鹏等^[7]对 8 010 例接受保乳手术后行大分割放疗的患者进行 Meta 分析, 发现虽然相比常规放疗 5、10 年总生存率无明显差异, 但是大分割放疗组在放疗后 3 年总生存率明显高于常规放疗组。

加拿大的大型随机试验, 将 1 234 名淋巴结阴性、肿块切除术后的侵袭性乳腺癌患者分为 42.5 Gy/16 F/3 周的大分割放疗组与 50 Gy/25 F/5 周的常规放疗组, 两组均接受全乳照射^[8]。中位随访 5 年, 42.5 Gy 组局部无复发生存率高于 50 Gy 组 (97.2% vs. 96.8%), 无病生存期和总生存率无统计学差异^[5]。以上 3 项试验结果的公布, 极大的改变了临床治疗, 并确立了大分割放疗在乳腺癌治疗中的地位。此外, 另一项对 29 例年龄均在 75 岁以上且未接受手术治疗的早期浸润性乳腺癌患者行大分割放疗的研究提示, 中位随访 7 年, 无转移生存率、局部控制率分别高达 92.4%、95.8%^[9]。该结果提示, 筛选合适人群, 将使更多患者从大分割放疗获益。

最新的全乳大分割放疗试验是 RTOG 试验, 对比导管原位癌患者保乳术后放疗与不放疗的区别^[10]。入组标准主要为肿瘤 < 2.5 cm, 切缘不小于 3 mm 的。其中 62% 的患者进行了内分泌治疗 (他莫西芬)。放疗组包含 3 种方案, 50.4 Gy/28 次, 50 Gy/25 次和 42.5 Gy/16 次。中位随访 7.17 年, 放疗组同侧局部复发率为 0.9%, 对照组高达 6.7%。不过因导管原位癌本身预后较好, 且内分泌治疗可降低复发风险, 故还需更长时间随访。张芹等对保乳术后接受放疗的患者随访 2 年发现: 大分割放疗组与常规放疗组患者在总生存率、局部控制率以及乳房美容效果上未见统计学差异^[11]。另一项关于全乳大分割调强放疗的研究发现大分割放疗的疗效和美容效果较好, 放射性皮炎、肺炎和肢体水肿发生率均较低^[12]。

有学者^[13]对局部晚期非小细胞肺癌大分割放疗的研究发现其效果优于常规放疗。受此启发, 张伟等^[14]对 66 例局部晚期乳腺癌患者进行放疗研

究,发现大分割放疗与常规放疗在皮肤反应、放射性肺纤维化、缺血性心肌病等方面发生率未见明显差异。还有研究^[15]发现大分割放疗可明显升高肝癌患者CD3⁺T淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞、NK细胞的含量,增强患者免疫力。但是乳腺癌大分割放疗研究中目前没有类似发现。

2.2 部分乳腺大分割放疗

全乳放疗后69%~90%的局部复发出现于瘤床及附近^[16-17]。此外,心、肺照射剂量会增加缺血性心肌病和肺纤维化的发生率,从而影响总生存。同时,为了实现精准治疗,多项试验在对比全乳照射和部分乳腺照射的疗效差异。有代表性的两项试验分别是TARGIT-A试验、ELIOT试验。

TARGIT-A试验利用靶向术中放疗技术(TARGIT)对治疗组进行瘤床单剂量放疗(50-Kv X线),并按1:1的比例设置术后全乳外放射(EBRT)对照组^[18]。但TARGIT组中被评估为高复发风险者,会额外给与5周EBRT,称之为风险适应性放疗。EBRT组一般在术后30 d内接受放疗,而我国大陆患者术后至放疗的间隔时间平均为9周^[19]。该试验预先设定了5年非劣效性边界值为2.5%,即若两组5年同侧局部复发风险差的绝对值在2.5%以内,则认为两方案治疗等效。TARGIT组(分为:病理前组,其中2 298例在肿块切除的同时予以术中放疗;病理后组,1 153例在等到明确病理结果后再打开伤口予以放疗)和EBRT组5年复发风险分别为3.3%, 1.3%,在非劣效性边界值内。病理后组存在时间上的延误,其与EBRT组局部复发率的差值>2.5%^[19]。TARGIT组与EBRT组乳腺癌相关死亡无明显差异,但术中放疗组因心血管和其他癌症死亡减少而导致非乳腺癌死亡明显减少。该试验因随访时间太短、施源器直径的选择(直径大小影响周围组织放疗剂量)、统计学方法使用不当等而受质疑,需要更成熟的数据^[18-20]。

另一项乳腺癌患者术中放疗的研究^[21]发现虽然术后残腔积液发生率高达11.8%,但是美容效果和总生存率好。尽管试验结果证实大分割放疗的优势,但是该研究入组患者仅17例,还需大量数据验证其结论可靠性。

另一项对比术中放疗(电子线)和EBRT的大型试验——ELIOT试验,为等效性试验,设定若术中放疗组局部复发率低于7.5%,则认为两种治疗方案效果相同^[22]。主要研究终点是同侧乳腺癌复发。中位随访5.8年后,术中放疗和EBRT组

5年同侧复发率分别为4.4%和0.4%,虽然复发率明显高于对照组,但在预先设置的7.5%范围内,所以可认为与EBRT等效。此外,两组5年总生存率及远处转移发生率无明显区别,但术中放疗组皮肤副反应明显减少。多变量分析得出肿瘤直径>2 cm、检出阳性淋巴结>4枚、分化差及三阴性亚型都可使同侧复发风险增高一倍。尽管该试验也因随访时间短、激素受体阳性临界值的设定(免疫活化细胞>1%则认为激素受体阳性而予以内分泌治疗)等而受到质疑,但试验提示有低危亚组适宜术中放疗^[23]。

3 大分割放疗的美容效果

保乳患者除局部控制效果外,更多关注的是乳房的美容效果。一般按照特定标准,由患者、医生及辅助影像学检查对比初始情况共同评估^[6,8]。START A试验中保乳手术患者约占85%,5年随访,乳房外形轻微和明显改变者分别占28.6%和3.0%^[1]。随访至10年,乳房萎缩和硬化依旧是最常见的正常组织反应^[6]。校正年龄、乳房大小及手术和放疗情况后,得出乳房萎缩和硬化的 α/β 分别为3.5 Gy, 4 Gy,为临床分割剂量提供参考。START B试验中92%的患者接受保乳手术,40 Gy组的中、重度乳房萎缩和硬化的发生率明显低于50 Gy组。加拿大试验放疗前两组患者乳房外形有可比性,大分割组、常规组等级达好以上者分别占83.8%、82.6%^[8]。3年时,大分割组稍低于常规组(76.8% vs. 77.0%);5年时该结果无明显变化(76.8% vs. 77.4%)。证实大分割放疗的美容效果。

术中放疗因靶向照射瘤床可最大限度地减少皮肤损伤,对保证皮肤完整以利于乳房重建十分重要。但TARGIT试验和ELIOT试验主要研究终点为局部复发,未公布乳房外形的结果。有研究^[24]称仰卧位放疗后2年,大乳房患者乳房外形改变发生率高达50%;小乳房患者仅21%,也提示选择合适的人组患者很重要。

4 大分割放疗的不良反应

放疗最常见不良反应为早期、晚期皮肤反应。早期皮肤反应主要是皮肤红斑、脱屑、疼痛^[16]。大分割放疗可使早期皮肤反应明显下降(62.6% vs. 81.6%),尤其在皮肤表面剂量分布不

均匀处及附近^[25]。针对剂量异质性有优势的调强放疗可使湿性脱屑发生率由48%明显降至31%^[26]。RTOG试验放疗组1~2级(76% vs. 30%)和3或4级早期皮肤反应(4.2% vs. 4.0%)发生率高于对照组^[10]。但TARGIT A试验、ELIOT试验得出不同结论,有随访资料的术中放疗患者皮肤反应发生率明显低于EBRT组^[19, 22-23]。除放疗剂量外,化疗、内分泌治疗及患者本身因素如年龄、乳房大小等也可能影响皮肤反应^[16, 27]。一项关于局部晚期乳腺癌术后行大分割放疗的研究提示:使用比亚芬乳膏的大分割放疗组患者不但2级及以上急性放射性皮炎发生率明显低于对照组,而且放射性皮炎的发生时间也明显推迟^[28]。该发现若应用于临床,可使接受大分割放疗的患者皮肤反应发生率进一步减少。晚期皮肤反应常见的是乳房大小和外形改变、毛细血管扩张、乳房水肿。START B试验40 Gy/15 F组乳房水肿、萎缩发生率分别为5.1%、26.2%,明显低于50 Gy/25 F组的9.0%和31.2%^[6]。王伟等^[4]对8 009例初次接受治疗的早期乳腺癌患者进行Meta分析发现,虽然3~5年和10年局部复发率、总生存率无明显差异,但分次剂量 ≥ 3.3 Gy的患者乳房外形改变发生率明显高于分次剂量低于3.3 Gy的患者。乳房大小被证明与急性皮肤反应发生率相关,而多数研究中未明确区分乳房大小与皮肤反应的相关性^[29]。因此,对乳房较大或接受新辅助化疗、辅助化疗的高危患者,大分割放疗的优越性有待大数据的证实^[30]。START A、B试验随访10年发现缺血性心脏病、症状性骨折和肺纤维化大分割组与传统放疗组无明显差异^[6]。相关荟萃分析也得出相同结论^[7]。

有研究^[31]指出平均心脏所受放射剂量每增加1 Gy,主要动脉事件发生的危险性增加7.4%,且无明显阈值。鉴于此,2011年美国放射病理协会指出,当心脏处于放射野时应避免进行全乳大分割放疗^[32]。美国放疗协会提出了筛选适合部分乳房照射患者的标准^[33]。因此,对于适宜患者,部分乳房照射或术中放疗可作为备选方案。ELIOT试验发现术中放疗可明显降低肺毒性,且不影响总生存^[23]。一项比较保乳术后EBRT与ELIOT肺纤维化的试验发现,EBRT组肺纤维化发生率为45.8%,而ELIOT组仅为4.2%^[34]。TARGIT A试验发现术中放疗组因对心肺损伤较少,心血管和其他癌症相关死亡明显减少,导致总死亡率低于EBRT组(3.9% vs. 5.3%)^[19]。ELIOT试验未能得

出该结论,可能因入组了不合适的患者。美国放疗协会提出了筛选适合部分乳房照射患者的标准^[33]。

放疗相关臂丛神经损伤、肩关节功能障碍发生率较低,一方面是因为目前大分割放疗主要针对早期乳腺癌患者,很多研究未照射锁骨上下区域淋巴结;另一方面,虽然照射区域包含锁骨上下淋巴结区域,但是主要集中于研究放射性皮炎、乳房外形改变等,放疗相关臂丛神经炎的报道十分少见^[12, 35-36]。如STAT B试验40 Gy组与50 Gy组接受锁骨上窝或腋窝或俩区域均放疗的患者中未见臂丛神经炎的报道;而STAT A试验中仅41.6 Gy组报道1例患者发生放疗后臂丛神经炎^[2,6]。STAT B试验中50 Gy组在5、10年肩关节功能障碍的预计百分比分别为2.9%、8.2%,40 Gy组分别为3.1%、3.1%,虽然40 Gy组10年预计百分比低于50 Gy组,但差异没有统计学意义^[6]。

5 结 语

EBCTCG的Meta分析^[8]显示放疗可使每年乳腺癌特异死亡率下降1/6。而大分割放疗在不影响局部控制情况和总生存的前提下,还可明显缩短治疗时间,节约医疗资源,减轻患者费用,并可使很多患者免于全乳切除。目前主要用于早期侵袭性乳腺癌,尚无统一标准。大分割放疗对于高级别侵袭性乳腺癌效果可能稍差^[37]。因肿瘤细胞中分化差的细胞比重有5%~10%的变化即可能降低治疗效果^[38]。

新的研究^[13, 39]发现大分割放疗在非小细胞肺癌和原发性肝癌中也显示出优于常规放疗的效果。刘云峰等^[40]报道对于发生骨转移的肿瘤患者,大分割放疗具有明显的止痛效果。放疗技术的发展,如调强放疗、三维适形放疗、加速部分乳房大分割照射等可进一步降低心肺等危险器官的射线暴露剂量。大分割放疗在早期乳腺癌患者中展示出与常规放疗相似甚至优异的疗效,随研究数据的增多、随访时间延长,大分割放疗的安全性已获得肯定。但如何实现精准治疗,筛选获益最大的亚组以及同步化疗、内分泌治疗的安全性和优势,还需要更深入的研究。

参考文献

- [1] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(4):331-341.
- [2] START Trialists' Group, 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.
- [3] 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.
- [4] 王伟. 大分割放疗在术后早期乳腺癌患者中的系统评价及Meta分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012:1-44.
Wang W. Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer patients: a systematic review and Meta-analysis[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2012:1-44.
- [5] Plataniotis G. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer[J]. *World J Radiol*, 2010, 2(6): 197-202.
- [6] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1086-1094.
- [7] 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 XP, Ma XP, Bao S, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: A Meta analysis[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, 23(16):2292-2300.
- [8] 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.
- [9] Chargari C, Kirova YM, Laki F, et al. The impact of the loco-regional treatment in elderly breast cancer patients: Hypofractionated exclusive radiotherapy, single institution long-term results[J]. *Breast*, 2010, 19(5):413-416.
- [10] McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7):709-715.
- [11] 张芹, 苗亚丽, 李云东, 等. 早期乳腺癌保乳术后大分割放疗临床观察[J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38(5):333-335.
Zhang Q, Miao TL, Li YD, et al. Clinical observation of hypofractionated radiotherapy for early breast cancer after breast-preserving surgery[J]. *Journal of Jinning Medical College*, 2015, 38(5):333-335.
- [12] 景娜, 王玉, 杨君, 等. T1-2N0-1M0期乳腺癌保乳术后大分割调强放疗近期临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(22):3252-3255.
Jing N, Wang Y, Yang J, et al. The retrospective study of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy in breast cancer after breast conserving surgery with stage T1-2N0-1M0[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, 23(22):3252-3255.
- [13] 赵静, 刘刚, 许梅, 等. 大分割三维适形放疗(3DCRT)局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *医药前沿*, 2015, 5(23):204-205.
Zhao J, Liu G, Xu M, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Yiyao Qianyan*, 2015, 5(23):204-205.
- [14] 张伟. 乳腺癌改良根治术后常规分割与大分割放疗毒性对比分析[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(29):81-83.
Zhang W. Comparative analysis of radiotherapy toxicity of conventional fractionation and larger fractionation after breast cancer modified radical surgery[J]. *Chinese Community Doctors*, 2015, 31(29):81-83.
- [15] 刘晓洪, 章阳, 王越华, 等. 低分割放疗对肝癌患者细胞免疫功能的影响[J]. *安徽医药*, 2015, 19(4):745-746.
Liu XH, Zhang Y, Wang YH, et al. Influence of hypofractionated radiation therapy on cellular immune function in patients with liver cancer[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2015, 19(4):745-746.
- [16] 赵宗兴, 杨建征, 张亚男. 乳腺癌术后大分割放疗研究进展[J]. *中国临床医生*, 2014, 42(5):24-25.
Zhao ZX, Yang JZ, Zhang YN. Research progress of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after surgery[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2014, 42(5):24-25.
- [17] Vicini F A, Kestin L, Chen P, et al. Limited-Field Radiation Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(16):1205-1210.
- [18] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735):91-102.
- [19] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9917):603-613.
- [20] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9930):1716-1717.
- [21] 潘凌霄, 郑文博, 叶熹罡, 等. 术中放疗辅助下早期乳腺癌保乳根治术临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1467-1471.
Pan LX, Zheng WB, Ye XG, et al. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy-assisted breast conserving surgery for early-stage breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014,

- 23(11):1467-1471.
- [22] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13):1269-1277.
- [23] Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1--ELIOT[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(12):3787-3792.
- [24] Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, et al. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation?[J]. *Radiation Oncol*, 2011, 100(2):236-240.
- [25] Tortorelli G, Di Murro 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. doi: 10.1186/1471-2407-13-230.
- [26] Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis.[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13):2085-2092.
- [27] Angel M, Xavier S, Raul H, et al. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy: FAQs (frequently asked questions) and facts[J]. *Breast*, 2014, 23(4):299-309.
- [28] 刘宏宇. 比亚芬乳膏对乳腺癌大分割放疗胸壁皮肤保护的疗效观察[J]. *赤峰学院学报: 自然科学版*, 2015, 31(17):37-38.
Liu HY. Protective effect of Biyafen cream on chest wall skin after hypofractionated radiotherapy for breast cancer[J]. *Journal of Chifeng College: Natural Science Edition*, 2015, 31(17):37-38.
- [29] Ciammella P, Podgornii A, Galeandro M, et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:97. doi: 10.1186/1748-717X-9-97.
- [30] Koukourakis G, Zacharias G, Petridis A. Evidence based whole breast hypo-fractionated radiation therapy in patients with early breast cancer[J]. *J BUON*, 2015, 20(2):473-478.
- [31] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11):987-998.
- [32] Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1):59-68.
- [33] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2009, 74(4):987-1001.
- [34] Rampinelli C, Bellomi M, Ivaldi GB, et al. Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT)[J]. *Technol Cancer Res T*, 2011, 10(4):323-329.
- [35] 赵淑红, 曹席明, 刘国强, 等. 乳腺癌改良根治术后大分割放疗的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(9):2120-2123.
Zhao SH, Cao XM, Liu GQ, et al. Hypofractionated radiation therapy after modified radical mastectomy[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2014, 22(9):2120-2123.
- [36] 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):17-19.
Zhao SH, Wang H, Zhang RL, et al. Clinical trial of hypofractionation radiotherapy for early stage breast cancer after breast conserving surgery[J]. *China Medical Herald*, 2013, 10(24):17-19.
- [37] 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.
- [38] Lennernäs B, Nilsson S, Levitt S. Hypofractionation for radiotherapy of prostate cancer using a low alpha/beta ratio--possible reasons for concerns? An example of five dimensional radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(Suppl 1):111-115.
- [39] 赵莹, 黎功. 调强放射治疗21例原发性大肝癌的安全性研究[J]. *癌症进展*, 2015, 13(5):523-528.
Zhao Y, Li G. Safety of intensity-modulated radiotherapy in 21 patients with primary large hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology Progress*, 2015, 13(5):523-528.
- [40] 刘云峰. 常规放疗和低分割放疗治疗骨转移止痛效果28例分析[J]. *中国农村卫生*, 2015, 7(4):43-44.
Liu YF. Analgesic effect of conventional and hypofractionated radiation therapy on bone metastasis: a report of 28 cases[J]. *China Rural Health*, 2015, 7(4):43-44.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 黄擎擎, 陈东栋, 田力平, 等. 乳腺癌大分割放疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1652-1657. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.022

Cite this article as: Huang QQ, Chen DD, Tian LP, et al. Progress of hypo-fractionated radiotherapy for breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1652-1657. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.022