

早期乳腺癌的減強度放療

蕭光莉

現代腫瘤治療不僅要考慮治療效果，而且強調重視治療的副作用和病人的生存質量。放射治療在消滅腫瘤的同時對正常組織和人體免疫系統也有影響。因此，放射治療的原則是盡可能採用較小的治療靶區和較低的有效劑量，減少輻射對組織器官的損傷，並達到好的治療效果。乳腺癌的治療從擴大根治性手術到改良根治性手術，再到今天的保留乳房手術（保乳術）+術後輔助化放療，使放療在乳腺癌的治療中發揮了重要作用。保乳術後放療至少減少19%的乳腺局部復發風險，尤其是區域淋巴結陽性者放療獲益高達30%以上，放療至少減少15年乳腺癌死亡率5.4%^[1]。

一、保乳術後常規放療方法

全乳腺照射50Gy/25次（或40Gy/15次或42.5Gy/16次）+瘤床局部加量放療10-16Gy/5-8次是早期乳腺癌保乳術後的標準放療方法。其理論依據是：乳腺癌可以是多中心或多病灶，需要做全乳腺治療以減少同側乳腺復發；保留乳房手術後進行全乳腺放療，以替代全乳腺切除術，其療效等同於乳腺根治性切除術效果^[2,3]；乳腺癌治療後局部復發部位主要在原發病變周圍，乳腺腫瘤局部切除後在全乳放療基礎上，瘤床增加劑量補充放療，與單純全乳放療比較，可提高局部控制率，10年局部復發率從10.2%降低到6.2%^[4,5]。

歐洲癌症研究與治療組織的研究(EORTC 22881-10882 Trial)隨訪20年的結果：共收集5318例I期或II期的乳腺癌，全部採用乳腺腫瘤局部切除術+腋窩淋巴結清掃術，術後放療按照1:1比例隨機分為全乳照射50Gy/25次+瘤床加量放療16Gy/8次和單純全乳照射50Gy/25次兩組，5年局部復發率為4.3%比7.3%，尤其是≤40歲者獲益更大，局部復發減少9.3%。但是兩組的遠處轉移和總生存無明顯差別，兩組乳腺纖維化及美容效果一樣^[6,7]。另外一個國際多中心隨機三期研究，報導非低危險乳腺導管原位癌保乳術後，全乳照射+瘤床局部加量放療減少局部復發，同時也增加2級以上的毒性反應^[8]。

Coles報導UK IMPORT LOW trial結果^[9]，選擇2018例50歲以上的早期乳腺癌(pT1-2N0-1)，保乳術後分成3

組，進行全乳放療36Gy/15次+局部放療40Gy/15次（減量組）、部份乳腺放療40Gy/15次（部份放療組）、全乳放療40Gy/15次（對照組），3組病人的5年局部復發率分別為0.2%、0.5%、1.1%，局部區域復發率分別為0.2%、0.8%、1.1%，總死亡率分別為4.1%、3.7%、5.0%。結論是：早期乳腺癌減量放療和部份放療非劣效傳統全乳放療。

二、全乳放療

Vrieling分析EORTC研究結果的預後影響因素發現，對於老年乳腺導管原位癌(DCIS)、激素受體陽性、病理低級別、luminal A型的低危病例，瘤床局部加量放療與否對同側乳腺腫瘤復發的風險無影響^[10]。HERA Trial也是一個國際多中心研究，Jacoud報導其中1082例Her2陽性乳腺癌，除外脈管受侵和包膜受侵病例，保乳術後採用全乳放療加trastuzumab靶向藥治療，預後良好，而增加局部放療未影響腫瘤復發率^[11]。2018年美國放射腫瘤學會(ASTRO)指南提出：(1)乳腺導管原位癌保乳術後，同時年齡大於50歲，腫瘤直徑≤2.5cm，ER/PR陽性，病理分級為低-中級別，手術切緣≥3mm，滿足以上所有條件者，可以單純全乳照射，而不需要局部加量放療。(2)乳腺浸潤性導管癌保乳術後，同時年齡大於70歲，ER/PR陽性，病理分級為低-中級別，手術切緣≥2mm，滿足以上所有條件者，可以忽略局部加量放療^[12]。

保乳術後全乳放療，不做局部加量可以減少對正常組織的照射，尤其是對左側內象限乳腺癌，可以明顯減少心臟的照射劑量，降低心臟的毒性反應，減少死亡率^[13]。對於在使用心臟毒性藥物的病例，或有心臟病、高血壓、糖尿病、高脂血症等基礎疾病和抽煙的患者，減少心臟劑量至關重要。

三、乳腺局部放療

許多研究證明，乳腺癌放療除了對心臟的毒性以外，也增加對側乳腺癌、肺癌等其它腫瘤風險^[1,13-17]。對於低風險的早期乳腺癌，在不影響腫瘤治療效果的前提下，是否可以縮小照射野？回顧性研究和前瞻性研究均發現乳腺癌局部復發44%-86%在瘤床及附近，瘤床以外同側乳腺其它地方復發率僅有3%~4%^[18-21]。每年乳腺癌的局部復發絕對數非常低（遠小於1%），與對側乳腺癌發病率類似^[22]。

乳腺其它部位的治療失敗可能是新的原發灶，即使是全乳放療也不能完全預防。由於影像學檢查和放療技術能夠更準確地進行腫瘤定位和精準地放療，為乳腺癌的局部放療提供了技術支援。

Vicini 報導 4000 多例國際多中心 3 期的等效性研究 (NSABP B-39/RTOG 0413)，在乳腺腫瘤切除術後比較全乳放療 (WBI) 和加速局部放療 (APBI) 的結果，10 年同側乳腺腫瘤復發率為 3.9% (95% CI 3.1-5.0) 和 4.6% (95% CI 3.7-5.7)，10 年總生存率分別為 91.3% (89.8-92.6) 和 90.6% (89.1-91.9) ($P=0.35$)，乳腺腫瘤復發死亡率均為 2%。本組研究包括了一些高危病例 (18 歲以上年輕病例、淋巴結轉移、所有病理類型和多發病灶)，如果選擇合適的病例進行單純局部放療，可以替代全乳放療^[23]。

義大利的 ELIOT 研究選擇年齡 48 歲~75 歲，乳腺腫瘤 $\leq 2.5\text{cm}$ ，適合做保乳術的病例，腫瘤切除後瘤床做術中放療 21Gy/1 次，或術後全乳放療+局部加量放療，術中放療組的局部復發率明顯高於全乳放療組 (4.4% 比 0.4%， $P=0.0001$)，兩組同側乳腺新發病灶分別為 1.9% 比 0，兩組的 5 年總生存相同 (96.8% 比 96.9%)。術中放療病例中腫瘤大於 2cm，淋巴結轉移 ≥ 4 個，病理分化差 (G3)，激素受體陰性或三陰乳腺癌的 5 年同側乳腺腫瘤復發明顯多，超過 10%。術中放療組的乳腺脂肪壞死比全乳放療組多，但是皮膚急性反應和肺纖維化在全乳放療組更多見^[24]。術中放療的弊端是術前不能全面評估腫瘤情況，增加了局部復發的風險。

TARGIT-A 研究同樣是術中放療與全乳放療+局部放療比較^[13]，術中放療組有 15% 的病例因術後發現病理不利因素 (手術切緣 $<1\text{mm}$ ，有廣泛原位癌成分或浸潤性小葉癌)，而補充全乳照射。兩組的 5 年同側乳腺腫瘤復發風險為 3.3% 比 1.3% ($P=0.042$)，兩組的乳腺癌死亡率大致相同，分別為 2.6% 和 1.9% ($P=0.56$)，但是術中放療組的非乳腺癌死亡人數顯著低於全乳放療組 (1.4% 比 3.5%， $P=0.0086$)，主要是心血管疾病和其他癌症的死亡人數減少，總死亡率分別為 3.9% 和 5.3% ($P=0.099$)。兩組的術後傷口併發症相似，但是術中放療組的 3~4 級併發症更少。

Budapest Trial 選擇單病灶、術後病理為 pT1N0-1mi，病理級別為 1~2 級，無廣泛導管内癌成分，無脈管受侵，手術切緣陰性的低危病例，保乳術後隨機分為全乳放療 50Gy/25 次 (WBI) 或局部放療 (PBI)，局部放療採用高劑量率近距離放療 36.4Gy/7 次或電子線放療 50Gy/25 次，WBI 組和 PBI 組的 10 年局部復發 5.1% (95% CI 1.1-9.1%)

比 5.9% (95% CI 1.6-10.2%)，腫瘤相關生存 92% (95% CI 86.8-96.6%) 比 94% (95% CI 89.9-98.9%)，腫瘤無進展生存 84% (95% CI 77.0-90.2%) 比 85% (95% CI 79.0-91.6%) 和總生存 82% (95% CI 75.5-88.7%) 比 80% (95% CI 72.5-86.9%) 相同，但是局部放療的美容效果優-良率更高 (63% 比 81%， $P<0.01$)^[25]。

RAPID 研究也證明乳腺局部放療非劣效性，該研究選擇 ≥ 40 歲、單發病灶、腫瘤大小 $\leq 3\text{cm}$ 、導管内癌 (DCIS)、切緣陰性，淋巴結陰性或微小轉移 (pN0-N1mi)，共 2135 例進行前瞻性研究，保乳術後外照射局部放療 38.5Gy/10 次，2 次/天，或全乳放療 42.5Gy/16 次 \pm 局部加量放療或全乳放療 50Gy/25 次 \pm 局部加量放療。局部放療組和全乳放療組的 8 年同側乳腺腫瘤復發為 3.0% 和 2.8% (HR 1.27, 90% CI 0.84-1.91)，風險比 (HR) 為 1.27 (預設 HR <2.02)。65 例同側乳腺復發中，兩組分別為 37 例 (3.5%) 和 28 例 (2.6%)，其中瘤床周圍復發和同側乳腺其它地方復發分別為 46.0%:71.4% 和 54.1%:28.6%，對側乳腺癌分別為 2.7% 和 3.6%。由於局部放療採用每日兩次放療，所以，雖然急性反應較少 (28% 比 45.4%， $P<0.0001$)，但是晚期毒性更多，美容效果更差 (32.3% 比 13.3%， $P<0.0001$)^[26]。

義大利的 IMRT Trial 隨機對照研究，局部放療採用 IMRT 30Gy/5 次，比較標準的全乳+局部放療，5 年同側乳腺腫瘤復發為 1.5% 比 1.4% ($P=0.86$)，乳腺原發灶復發 0% 比 1.4% ($P=0.11$)，同側乳腺新發病灶為 1.5% 比 0 ($P=0.063$)，局部區域復發 1.5% 比 1.9% ($P=0.86$)，對側乳腺癌為 1.6% 比 3.2% ($P=0.31$)，5 年總生存率為 99.4% 比 96.6% ($P=0.057$)，乳腺癌死亡為 0.6% 比 1.6% ($P=0.40$)，其它原因死亡為 0 比 1.8% ($P=0.065$)。乳腺皮膚急性反應為 19.9% 比 66.5% ($P=0.0001$)，其中 3 級皮膚反應為 0 比 6.5% ($P=0.0001$)，晚期皮膚反應為 4.5% 比 11.2% ($P=0.004$)，其中 2 級以上的皮膚反應為 0 比 0.8% ($P=0.26$)。乳腺美容效果優-良率為 100% 和 99.2% ($P=0.045$)^[27]。

Vaidya 報導 9 個隨機研究的 Meta 分析，比較全乳放療，局部放療絕對減少非乳腺癌死亡率 1.1%~1.3%，轉化為總生存獲益 (94.6% 比 91.8%)，總死亡率減少 1.0%~1.3%^[28]。

ASTRO 和 GEC-ESTRO 指出只有“低危 (適合)”的乳腺癌病人適合在臨床試驗以外做乳腺局部放療，而“中危 (慎重)”病人需要慎重使用，“高危 (不適合)”病人在臨床研究之外不能做乳腺局部放療^[22, 29]。

四、結語

隨着現代醫學的發展，先進影像技術可以全面準確地瞭解腫瘤範圍，幫助我們確定真正的早期單中心和單病灶腫瘤；腫瘤病理基因分子分型，可以更好地將腫瘤進行危險分層，對不同病例採用更加精準的個體化治療；全身抗腫瘤藥物的發展和應用，除了有效地控制大腫瘤以外，也能夠消滅微小病灶，這些都是進行乳腺癌減強度放療的有利基礎。早期乳腺癌的減強度放療，可以減少治療副作用，降低治療成本，尤其是減少死亡率更加不能忽視。

參考文獻

- [1] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trial. *Lancet*. 2005; 366(9503):2087-2106.
- [2] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*, 1981; 305(1):6-11.
- [3] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002; 347(16):1233-1241.
- [4] Moran MS, Zhao YJ, Ma SG, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol*, 2017; 3(8):1060-1068.
- [5] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, 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 Clin Oncol*, 2007; 25(22):3259-3265.
- [6] 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. *Lancet Oncol*, 2015; 16(1):47-56.
- [7] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 2001; 345(19):1378-1387.
- [8] Chua BH, Link EK, Kunkler IH, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2022; 400(10350):431-440.
- [9] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017; 390(10099):1048-1060.
- [10] Vrieling C, Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC boost vs no boost trial: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(1):42-48.
- [11] Jaoude JA, Kayali M, Azambuja E, et al. De-intensifying radiation therapy in HER-2 positive breast cancer: to boost or not to boost? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020; 108(4):1040-1046.
- [12] Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Prac Radiat Oncol*, 2018; 8(3):145-152.
- [13] 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. *Lancet*, 2014; 383(9917):603-613.
- [14] Boice Jr JD, Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 1992; 326(12):781-785.
- [15] Storm HH, Andersson M, Boice Jr JD, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992; 84(16):1245-1250.
- [16] Senkus-konefka E, Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat Rev*, 2007; 33(6):578-593.
- [17] Roychoudhuri R, Robison D, Putcha V, et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer*, 2007; 7:9.
- [18] Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated partial breast irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*, 2010; 5:90.
- [19] Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiat Oncol*, 2009; 90(1):14-22.
- [20] Salvadori B, Marubini E, Miceli R. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg*, 1999; 86(1):84-87.
- [21] Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*, 2001; 91(8 Suppl):1679-1687.
- [22] Polgár C, Limbergen EV, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the groupe européen de curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiat Oncol*, 2010; 94(3):264-273.
- [23] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*, 2019; 394(10215):2155-2164.
- [24] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14(13):1269-1277.
- [25] Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiat Oncol*, 2013; 108(2):197-202.
- [26] Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10215):2165-2172.
- [27] Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*, 2015; 51(4):451-463.
- [28] Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, et al. Reduced mortality with partial-breast irradiation for early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2): 259-265.
- [29] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American society for radiation oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74(4):987-1001.

(本文編輯：文劍明)