



· 论 著 ·

早期乳腺癌保乳术后大分割放疗Ⅱ期临床研究——中期安全性及有效性分析

罗菊锐¹, 陈星星¹, 杨昭志¹, 张 丽¹, 马金利¹, 梅 欣¹, 邵志敏², 郭小毛¹, 俞晓立¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 乳腺癌保乳术后全乳大分割放疗的安全性和有效性在多项随机临床试验中已经得到证实, 但全乳大分割瘤床同期加量的放疗模式目前仍不明确。本研究旨在探讨中国人群早期乳腺癌保乳术后大分割放疗同期瘤床加量的安全性及有效性。方法: 前瞻性入组保乳术后切缘阴性、病理诊断为浸润性癌、分期pT₁₋₂N₀M₀、术中瘤床钛夹标记的患者接受全乳大分割同期瘤床加量放疗 (ClinicalTrials.gov: NCT02617043)。放疗处方剂量为全乳计划靶体积 (planned target volume, PTV) 40 Gy/15次/3周, 同期瘤床加量至48 Gy/15次/3周。放疗后评估急性不良反应、美容效果以及预后。结果: 2015年1月—2016年8月, 共计358例患者前瞻性连续性入组本研究。患者中位年龄45岁 (25~71岁), 71.2% (255例) 为绝经前的年轻女性, 其中T₁和T₂患者分别为276例 (77.1%) 和82例 (22.9%)。放疗期间及放疗后3个月内, 53.6%和8.1%的患者出现 I~II 度的放射性皮炎, 主要表现为放疗区红斑 (38.8%) 以及放疗后干性脱皮 (41.3%)。13例 (3.6%) 患者出现湿性脱皮, 主要位于乳头、乳晕区, 无 III 度以上放射性皮炎。4例 I 度放射性肺炎, 1例 III 度放射性肺炎。美容效果自评“极好”和“好”率分别为37.0%和44.8%。中位随访28.3个月 (6.0~40.7个月), 3例患者出现局部区域复发, 4例远处转移 (2例合并复发), 2年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 为98.6%。结论: 对于早期乳腺癌保乳术后患者, 全乳大分割同期瘤床加量放疗不良反应轻、耐受性好, 具有一定的安全性及有效性, 其晚期不良反应以及对疾病局部控制的有效性仍需长期随访来证实。

[关键词] 乳腺癌; 大分割放疗; 瘤床加量; 不良反应

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.10.008

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)10-0769-07

A phase II study of hypofractionated whole breast irradiation in patients with early stage breast cancer after breast-conserving surgery: safety and efficacy analysis LUO Jurui¹, CHEN Xingxing¹, YANG Zhaozhi¹, ZHANG Li¹, MA Jinli¹, MEI Xin¹, SHAO Zhimin², GUO Xiaomao¹, YU Xiaoli¹ (1. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xiaoli E-mail: stephanieyxl@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** The long-term safety and efficacy of hypofractionated whole-breast irradiation (HF-WBI) have been well established in randomized trials, but little is known about the effect of HF-WBI with simultaneous boost of the tumor bed. This study aimed to assess the safety and efficacy of HF-WBI with simultaneous tumor bed boost after breast-conserving surgery in Chinese population. **Methods:** Patients with pT₁₋₂N₀M₀ invasive breast cancer, negative margins, clips marked tumor bed after breast-conserving surgery were prospectively and consecutively enrolled in this study. All patients received total dose of 40 Gy/15 Fx/3 weeks for whole breast, combined with simultaneous boost of tumor bed, total dose of 48 Gy/15 Fx/3 weeks. The acute radiotherapy-induced toxicities, cosmetic effect and prognosis were followed up after the treatment. **Results:** From Jan. 2015 to Aug. 2016, 358 patients were enrolled in the study. The median age was 45 years (range, 25-71 years), and 71.2% patients were

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201440425); 国家自然科学基金青年项目 (81402525)。

通信作者: 俞晓立 E-mail: stephanieyxl@hotmail.com

premenopausal young women. A total of 276 (77.1%) patients had T₁ tumors, and 82 (22.9%) patients had T₂. During the treatment, 53.6% and 8.1% patients had Grade 1 and Grade 2 radiation dermatitis, respectively, mainly manifested as skin erythema (38.8%) or desquamation (41.3%). Thirteen patients experienced moist desquamation mainly in the nipple and areola area. No grade \geq 3 radiation dermatitis was observed. Four patients had Grade 1 and one patient had Grade 3 radiation pneumonitis. 37.0% and 44.8% patients' self-assessed cosmetic effects were "Excellent" and "Good", respectively. With a median follow-up time of 28.3 months (range: 6.0-40.7 months), three patients experienced locoregional recurrence and four patients had distant metastasis (two of them with locoregional recurrence). The 2-year disease-free survival was 98.6%. **Conclusion:** Hypofractionated whole-breast irradiation combined with simultaneous boost of the tumor bed has few acute toxic effects and can be well tolerated in patients with early stage breast cancer after breast-conserving surgery. Long-term follow-up is needed to confirm its late toxic effects and efficacy of disease control.

[Key words] Breast cancer; Hypofractionated whole breast irradiation; Tumor bed boost; Side effects

乳腺癌保乳术后全乳放疗是早期乳腺癌的标准治疗模式^[1]。当前,保乳术后常规放疗模式为50 Gy/25次,总疗程5~6周。早期乳腺癌全乳大分割放疗的三项重要 III 期临床研究 START A、B 以及加拿大研究,随访10年以上结果证实全乳大分割放疗对比常规全乳放疗,有相似的局部区域控制率和生存率,与常规分割相比,大分割有更好的美容效果^[2-3]。鉴于上述研究,美国肿瘤放射治疗肿瘤学会(American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) 2011年指南推荐年龄 \geq 50岁、病理分期为pT₁₋₂N₀、不接受全身化疗、放疗的剂量学达中心轴平面 \pm 7%的人群可接受全乳大分割放疗^[4]。2018年指南更新则将人群扩展至任何年龄、任何分期、任何化疗方案^[5],并指出除临床研究外,推荐全乳放疗后序贯瘤床加量。因此对于大分割放疗同期瘤床加量,目前仍存在争议。本研究拟在中国人群中探讨早期乳腺癌保乳手术后全乳大分割放疗同期瘤床加量的安全性、局部美容效果以及疾病控制的有效性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究为单中心 II 期临床试验,通过复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的审批(伦理批件编号:1406136-Exp1),并完成临床试验注册, ClinicalTrail.gov ID: NCT02617043。

入组标准:①女性,年龄 \geq 18岁;②术前未接受新辅助治疗;③术前影像学检查证实

为单发肿块;④接受保乳手术,切缘阴性;⑤术后病理证实为浸润性乳腺癌,病理分期为pT₁₋₂N₀M₀;⑥瘤床可勾画;⑦既往无乳腺癌或其他肿瘤病史;⑧无严重内科疾病史;⑨卡氏体能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) \geq 70。排除标准:①前哨淋巴结孤立肿瘤细胞转移;②术前或放疗前影像学检查发现可疑锁骨上、内乳区淋巴结或其他部位远处转移;③双乳癌或既往对侧乳腺癌;④接受假体或自体重建术;⑤既往其他部位恶性肿瘤病史或放疗史;⑥目前存在活动性感染;⑦合并严重内科疾病或预计生存期小于6个月;⑧KPS $<$ 70分;⑨妊娠或哺乳期乳腺癌。

1.2 治疗

1.2.1 辅助化疗

依据术后病理特点及化疗指征,患者于手术后4周内接受辅助化疗,方案包括蒽环、紫杉及铂类等药物。

1.2.2 辅助放疗

患者取仰卧位,乳腺托架固定体位,使用大孔径定位CT扫描,扫描范围上界包括完整的环状软骨,下界至患侧乳房皱褶下2 cm,层厚为5 mm。临床靶体积(clinical tumor volume, CTV)为全乳腺范围,包括CT上可见的腺体,并参考患者的乳腺皱褶边界,计划靶体积(planned target volume, PTV)为CTV外扩5 cm。本研究可选用适型调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)和容积弧形调强放射治疗技术(volumetric intensity-modulated

arc therapy, VMAT)。处方剂量为全乳PTV 40 Gy/15次/3周, 同期瘤床加量至48 Gy/15次/3周。

1.3 急性不良反应及美容效果评估标准

放疗开始至放疗结束后3个月内, 进行放疗急性不良反应评估, 采用常见不良事件用语标准4.03版(Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.03, CTCAE V4.03)进行分级。放射性肺炎参考肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)/欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)分级标准。放疗结束后6个月及之后的每年进行美容效果评估, 评估采用EORTC美容效果评估系统^[6]的4分法: 极好、好、一般、差。

1.4 随访

治疗开始至结束后3个月持续随访评估急性不良反应, 后续每3个月随访1次, 2年后每半年随访1次直至死亡或失访。随访时间为手术时间至事件发生或末次随访时间。局部区域复发定义为同侧乳房、腋窝、锁骨区或内乳区疾病复发, 除上述部位外其他任何部位疾病复发均定义为远处转移。

1.5 统计学处理

本研究采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。对所有率进行直接计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者情况及治疗情况

自2015年1月—2016年8月, 共入组358例患者, 全乳大分割同期瘤床加量放疗总疗程中位时间为20 d (17~28 d), 明显少于常规分割的5~6周时间。患者的基本信息及治疗情况见表1、2。

2.2 急性不良反应及美容效果

放疗期间及放疗后3个月内, 53.6%和8.1%的患者出现 I ~ II 度的放射性皮炎, 主要表现为放疗区红斑 (38.8%) 以及放疗后干性脱皮 (41.3%) (图1)。13例 (3.6%) 患者出现湿性脱皮, 主要位于乳头、乳晕区放疗期间, 未见重要的骨髓抑制及肝肾功能损伤 (表3)。165例患者在放疗后半年进行美容效果自评, 37%和

44.8%的患者自评为“极好”和“好”, 总体满意率为81.8%。

表1 患者基本治疗

Tab. 1 Patients' characteristics

Characteristics	No. of patients (N=358)	[n(%)]
Age/year		
Mean(median)/year	45(25-71)	
Menopausal status		
Premenopausal	255(71.2)	
Postmenopausal	103(28.8)	
Breast side		
Left	172(48.0)	
Right	186(52.0)	
Location		
Inner/central	90(25.1)	
Outward	235(65.7)	
Unknown	33(9.2)	
T stage		
T ₁	276(77.1)	
T ₂	82(22.9)	
Tumor grade		
I	11(3.1)	
II	156(43.6)	
III	128(35.8)	
Unknown	63(17.6)	
ER		
Negative	95(26.6)	
Positive	259(72.3)	
Unknown	4(1.1)	
PR		
Negative	127(35.5)	
Positive	226(63.1)	
Unknown	5(1.4)	
HER-2		
Negative	299(83.5)	
Positive	54(15.1)	
Unknown	5(1.4)	

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER-2: Human epidermal growth factor receptor-2

表 2 患者的治疗情况

Tab. 2 Patients' treatment information	
Characteristics	No. of patients (N=358)
Ki-67 expression	
Mean (median)%	30(2-95)
Molecular subtype [n(%)]	
Luminal A	144(40.2)
Luminal B	117(32.7)
TNBC	73(20.4)
HER-2 overexpression	
Unknown	3(0.8)
LVI [n(%)]	
Negative	266(74.3)
Positive	27(7.5)
Unknown	65(18.2)
Surgery [n(%)]	
SLNB	318(88.8)
ALND	40(11.2)
Chemotherapy [n(%)]	
No	135(37.7)
Yes	223(62.3)
Time of radiotherapy (median) t/d	20(17-28)
Technology of radiotherapy [n(%)]	
IMRT	258(72.1)
ARC	100(27.9)
Endocrine therapy [n(%)]	
Yes	103(28.8)
No	229(64.0)
Unknown	26(7.3)
Trastuzumab therapy [n(%)]	
No	305(85.2)
Yes	45(12.6)
Unknown	8(2.2)

TNBC: Triple-negative breast cancer; LVI: Lymphatic vascular invasion; SLNB: Sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary lymph node dissection

表 3 全乳大分割放疗急性不良反应

Tab. 3 Acute toxic effects of hypofractionated whole breast irradiation	
Toxic effects	No. of patients (N=358) [n(%)]
Breast pain (mild)	115(32.1)
Breast pruritus (mild)	67(18.7)
Lymphedema of breast	
Mild	36(10.1)
Moderate	5(1.4)
Fatigue	
Mild	76(21.2)
Moderate	3(0.8)
Skin erythema	
Mild	138(38.5)
Moderate	1(0.3)
Desquamation	
Dry	148(41.3)
Moist	13(3.6)
Color changed	222(62.0)
Bone marrow suppression (N=289)	
Grade 0	204(70.6)
Grade 1	68(23.5)
Grade 2	16(5.5)
Grade 3	1(0.3)
Liver dysfunction (N=135)	
Grade 0	121(89.6)
Grade 1	13(9.6)
Grade 2	1(0.7)
Radiation dermatitis	
Grade 0	137(38.3)
Grade 1	192(53.6)
Grade 2	29(8.1)
Grade 3	0
Radiation pneumonitis	
Grade 1	4(1.1)
Grade 2	0
Grade 3	1(0.3)
Grade 4	0
Cosmetic effects (N=165)	
Excellent	61(37.0)
Good	74(44.8)
Fair	28(17.0)
Poor	2(1.2)



图 1 放疗不良反应

Fig. 1 Acute adverse reaction of irradiation

A : Skin erythema (left breast); B: Color changed (right breast); C: Dry desquamation in irradiated breast (left breast)

2.3 预后

中位随访期为28.3个月（6.0~40.7个月），2年无病生存率（disease-free survival, DFS）为98.6%。3例患者出现局部区域复发，局部区域复发率为0.8%。复发部位分别为同侧乳房、锁骨上

淋巴引流区、内乳淋巴引流区（图2）。4例患者出现远处转移，其中两例合并局部区域复发，5例患者出现第二原发肿瘤甲状腺微乳头状癌。具体复发转移病例信息详见表4。

表 4 复发转移病例特点

Tab. 4 Characteristics of patients with recurrence and distant metastasis

Events	DFS / month	Recurrence location	Age /year	Menopausal status	T size // cm	Tumor location	Pathological type	Tumor grade	Molecular subtype	LVI	Chemotherapy
Recurrence	14.4	Breast	43	Pre	2.0	Inner	IDC	III	Luminal B	+	TC × 6
Recurrence and metastasis	7.6	Supraclavicular LN; Lung; Liver	45	Pre	1.8	Inner	IDC	III	TNBC	+	FEC × 3-T × 3
	28.13	Internal mammary nodes; Lung; Liver	43	Pre	1.7	Outward	IDC	III	Luminal B	/	FEC × 3-T × 3
Metastasis	12.73	Bone	58	Post	2.2	Inner	ILC	-	Luminal A	-	TC × 6
	15.13	Contralateral supraclavicular LN; Lung; Liver	38	Post	1.4	Outward	IDC	II	TNBC	-	EC × 4-P × 4

DFS: Disease-free survival; LVI: Lymphatic vascular invasion; LN: Lymph nodes; IDC: Invasive ductal carcinoma; ILC: Invasive lobular carcinoma; FEC×3-T×3: Fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 90 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m², day 1, q3w for 3 cycles followed by docetaxel 80 mg/m², day 1, q3w for 3 cycles; TC×6: Docetaxel 75 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m², day 1, q3w for 6 cycles; EC×4-P×4: Epirubicin 90 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m², day 1, q3w for 4 cycles followed by paclitaxel 80 mg/m², day 1, 8 and 15, q4w for 4 cycles

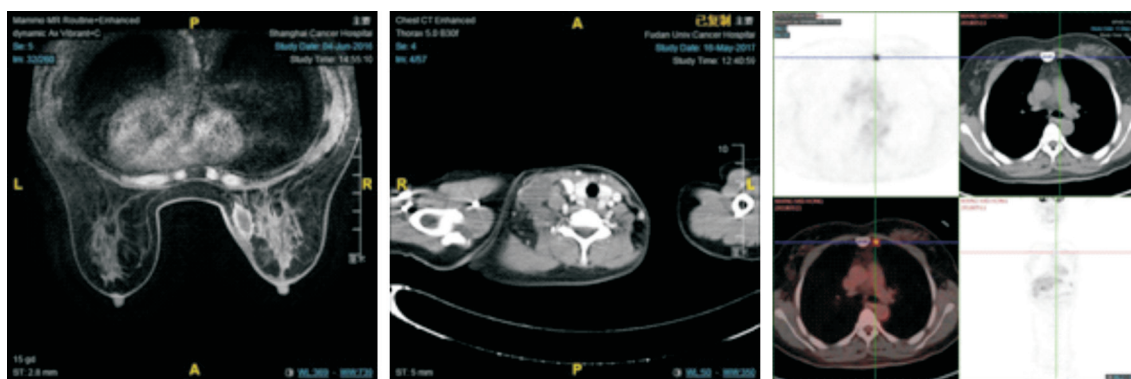


图 2 局部区域复发部位：乳房（右侧）、同侧锁骨区淋巴引流区（右侧）、同侧内乳淋巴引流区（左侧）复发
Fig. 2 Locoregional recurrence: breast, ipsilateral supraclavicular, and ipsilateral internal mammary node areas

3 讨 论

本研究为前瞻性 II 期临床试验, 结果表明, 全乳大分割同期瘤床加量放疗治疗周期短, 不良反应轻, 患者耐受性好, 美容效果自评满意率较高, 达到 80%。中位随访期 28 个月, 局部区域复发率仅 0.8%, 具有可靠的安全性和有效性。

早期 RMH/GOC 研究表明乳腺外形后期改变的 α/β 值为 3.6 Gy, 乳腺组织硬化的 α/β 值为 3.1 Gy, 而后续的肿瘤局部控制的 α/β 值为 4 Gy, 这意味着乳腺癌对于分割剂量变化的敏感性与乳腺正常组织、肋骨及胸壁的敏感性相似^[7-8]。低 α/β 值提示乳腺癌组织对大分割放疗更为敏感, 为乳腺癌的大分割放疗提供了理论基础。早期的 START A、B 和加拿大的三项 III 期临床试验均随访 10 年以上, 10 年局部区域复发率常规分割组分别为 7.4%、5.5% 和 6.7%, 大分割组分别为约 6.3%、8.8%、4.3% 和 6.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。生存率在 START B 研究中大分割组优于常规分割组 (10 年死亡率为 15.9% vs 19.2%), 进一步证实乳腺癌全乳大分割放疗的安全性及有效性^[2-3]。

本研究与上述三项研究存在一定的差异^[9-11]。从入组人群来看, 本研究入组患者 70% 以上为未绝经的年轻乳腺癌患者, 50 岁以上患者仅占 33.8%, 而上述三项研究中 50 岁以上患者达到 70%。从病理特点上看, 中国乳腺癌患者有着较高的组织学分级, I 级仅为 3.1%, II 级和 III 级分别为 43.6%、35.8%, 恶性程度远高于上述三项研究中 I 级为 20%~35%, II 级为 47.0%~49.9%, III 级为 19%~28%。这也提示中国乳腺癌患者具有年轻化、恶性程度高的特点。在综合治疗上, 本研究患者后续辅助化疗比例 (62.3%) 明显高于上述几项研究 (10.9%~35.5%)。因此, 基于中国乳腺癌患者的病情特点, 乳腺癌保乳术后大分割放疗的安全性及有效性仍需更多的研究来证实。

对于浸润性乳腺癌保乳术后瘤床加量方式, 2018 年 ASTRO 指南指出年龄 ≤ 50 岁; 50~70 岁肿瘤核分裂象为高级别或切缘阳性的患者推荐瘤床

加量, 不推荐年龄 > 70 岁、激素受体阳性、核分裂象低中级别、切缘 ≥ 2 mm 的患者接受瘤床加量, 且加量方式为除了临床试验, 常规推荐序贯加量^[5]。上述三项大分割放疗研究中, 瘤床加量比例不尽相同, START A 和 B 研究中分别有 60.6% 和 42.6% 的患者接受了瘤床加量, 但加拿大研究未进行瘤床加量。大分割放疗后瘤床是否加量, 以及加量的方式, 相关临床研究较少。正在进行的 RTOG1005 研究对比常规分割全乳 50 Gy/25 次序贯 12 Gy/6 次或 14 Gy/7 次瘤床加量和大分割全乳 40 Gy/15 次同期瘤床加量至 48 Gy/15 次, 可能会为全乳大分割同期瘤床加量放疗提供新的证据。本研究作为单臂 II 期临床研究, 中位随访 28.3 个月, 局部区域复发率低, 仅为 0.8%, 远处转移率为 1.1%。初步结果表明, 在中国人群中, 全乳大分割 40 Gy/15 次同步瘤床加量至 48 Gy/15 次的放疗方式是可接受的, 但仍需长期随访来验证其对疾病的有效控制。

全乳大分割放疗的总剂量相对降低, 可能会对正常组织的急性不良反应产生影响, 但对于大分割放疗的急性不良反应研究报道较少。英国的 FAST 研究报道了 327 例患者的急性不良反应, 其中大剂量分割组 30 Gy/5 次/5 周、28.5 Gy/5 次/5 周患者出现湿性脱皮/中度水肿分别为 2.7%、1.9%, 明显低于常规分割组 10.9%^[12]。Jagsi 等^[13]对比了 1 731 例常规放疗和 578 例大分割放疗患者的急性不良反应, 发现接受常规分割治疗的患者放疗皮肤反应明显高于大分割放疗患者。湿性脱皮发生率在常规分割组为 28.5%, 大分割组为 6.6% ($P < 0.001$)。II 度以上放射性皮炎分别为 62.6% (常规) 和 27.4% (大分割) ($P < 0.001$)。这提示大分割放疗不仅可以缩短放疗周期, 与常规分割放疗有相似的疾病控制, 还可以进一步降低放疗相关的急性不良反应。本研究湿性脱皮发生率为 3.6%, II 度以上的放射性皮炎仅为 8.1%, 明显低于 Jagsi 等^[13] 的研究, 这可能与人群、不同的放疗技术相关, 但总体来看, 大分割同期瘤床加量研究的急性不良反应较低, 患者耐受性佳。

本研究尚存在不足: 首先, 本研究为前瞻性

单臂Ⅱ期临床研究, 缺乏常规分割的同期对照; 其次, 较大的分割剂量对正常组织的晚期反应影响较大, 因此后续还应完成乳腺正常组织的晚期不良反应评估; 此外, 本研究中位随访时间不足3年, 显然该治疗方式的有效性仍需长期随访来证实。

综上所述, 在中国人群中, 乳腺癌全乳大分割同期瘤床加量放疗急性不良反应轻, 耐受性较好, 局部区域复发率低, 有很好的安全性及有效性, 但晚期不良反应以及对疾病的有效控制仍需长期随访来证实。

[参 考 文 献]

- [1] LITIÈRE S, WERUTSKY G, FENTIMAN I S, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4): 412–419.
- [2] HAVILAND J S, OWEN J R, DEWAR J A, 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.
- [3] 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.
- [4] SMITH B D, BENTZEN S M, CORREA C R, 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.
- [5] SMITH B D, BELLON J R, BLITZBLAU R, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2018, 8(3): 145–152.
- [6] AARONSON N K, BARTELINK H, VAN DONGEN J A, et al. Evaluation of breast conserving therapy: clinical, methodological and psychosocial perspectives [J]. *Eur J Surg Oncol*, 1988, 14(2): 133–140.
- [7] 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.
- [8] OWEN J R, ASHTON A, BLISS J M, 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.
- [9] 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.
- [10] START Trialists' Group, BENTZEN S M, AGRAWAL R K, 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.
- [11] 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.
- [12] FAST TRIALISTS GROUP, AGRAWAL R K, 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.
- [13] JAGSI R, GRIFFITH K A, BOIKE T P, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(7): 918–930.

(收稿日期: 2018-04-03 修回日期: 2018-07-30)