

放疗在乳腺癌骨转移中的临床应用进展

胡群超 综述 俞晓立, 郭小毛 审校

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

[摘要] 骨转移是晚期乳腺癌最常见的远处转移, 多伴有局部疼痛、肢体功能障碍等症状, 常导致患者的生存质量下降。由骨转移引起的病理性骨折等骨相关事件(skeletal-related events, SREs)会显著增加乳腺癌患者的死亡风险。积极有效的骨转移治疗有重要的临床意义, 放疗是重要的局部治疗手段。本文就放疗在乳腺癌骨转移中的临床应用进展进行综述, 着重阐述放疗实施手段及综合治疗模式的循证医学证据。

[关键词] 乳腺癌; 骨转移; 骨相关事件; 放疗; 综合治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.010

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)04-0346-05

Progress in the clinical use of radiotherapy for bone metastasis in breast cancer HU Qunchao, YU Xiaoli, GUO Xiaomao (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Xiaomao E-mail: guoxiaomao188@outlook.com

[Abstract] Bone remains the predominant site of metastasis in advanced breast cancer. Bone metastases dramatically decrease the quality of life. Moreover, pathologic fractures and other skeletal-related events (SREs) caused by bone metastases could result in higher mortality risk in patients with breast cancer. Palliative radiotherapy is a crucial element in bone metastases treatment. The present review discusses the emerging evidence in bone metastases of breast cancer, focusing on optimized radiotherapy strategies and multidisciplinary management.

[Key words] Breast neoplasms; Bone metastasis; Skeletal-related events; Radiotherapy; Multidisciplinary management

骨转移是乳腺癌最常见的远处转移部位, 在26%~50%的患者中被诊断为首发转移灶, 在晚期乳腺癌中发生率高达70%^[1]。乳腺癌伴发的骨转移多以溶骨性改变为主, 常导致骨相关事件(skeletal-related events, SREs)发生, 严重影响患者的生存质量, 其治疗以多学科参与的综合治疗为主, 包括放疗、化疗、内分泌治疗及骨修复剂药物治疗等, 其中放疗是骨转移局部治疗的重要手段。本文就放疗在乳腺癌骨转移中的临床应用进展进行综述, 着重阐述放疗实施手段及综合治疗模式的循证医学证据。

1 不同分子分型对乳腺癌骨转移发生率的影响

即便是首诊时为早期的乳腺癌患者, 其疾病复发转移的比例仍高达30%^[1]。乳腺癌的预

后不仅与临床病理特征和初始治疗反应相关, 而且与乳腺癌的雌激素受体及HER-2受体状态相关^[2]。

回顾性分析显示, 雌激素受体阳性及病理分化好的乳腺癌患者骨转移的发生率较高, 在整个病程中约有71%患者发生骨转移, 其中44%为首发转移灶; 但相对于内脏等骨外转移病灶患者, 骨转移为首发转移的群体生存预后更好, 中位生存期分别为48和71个月($P < 0.001$)^[3-4]。由此推测, 不同的HER-2及激素受体状态可能影响乳腺癌转移灶的发生部位。Kennecke等^[5]收集了3 726例早期乳腺癌病例, 观察不同分子分型乳腺癌的转移灶发生部位的特异性及其与生存预后的关系, 经过长期随访证实, 激素受体阳性的分子亚型, 包括Luminal A、Luminal B和Luminal/HER-

2, 其骨转移风险显著高于基底型, 而骨转移也是乳腺癌最常见的远处转移灶, 而HER-2过表达及三阴性乳腺癌发生肝、肺、淋巴结及中枢神经系统转移的风险更高, 其中, Luminal A型内脏转移风险较低, 发生远处转移后中位生存期约2.2年, 优于其他亚型($P<0.001$)。

2 照射剂量与分割方式对乳腺癌骨转移疗效的影响

乳腺癌骨转移的放疗通常采用局部外照射(external beam radiation therapy, EBRT)的方式, 目的在于治疗骨转移及其并发的疼痛、压迫等临床症状, 同时积极预防SREs的发生。目前临床实践中采用的常规EBRT分割方式主要有单次照射(照射剂量为4~15 Gy/次, 其中8 Gy/次最为常用)和分次照射(包括20 Gy/5次、24 Gy/6次、30 Gy/10次和40 Gy/20次等不同疗程时长的方式)。照射的分割方式一直存在争议。目前认为, 单次照射和分次照射在疼痛缓解方面的效果及不良反应发生率相似。多项随机临床试验的结果显示, 单次照射和分次照射缓解骨痛症

状的总体有效率均可达60%, 4周内疼痛完全缓解率约为33%^[6]。

在临床治疗实施上, 单次照射和分次照射方式各有其优势。单次照射较分次照射相对更为便利, 可进一步降低医疗费用^[7]。单次剂量的EBRT可以作为无合并症骨转移患者姑息放疗的方式之一, 但临床上对于最佳的单次照射剂量及患者适用范围仍有争议^[8]。此外, 单次照射SREs的发生率及接受再次放疗的概率均比分次照射高^[9-10]。相比伴发四肢等非中轴骨的转移灶而言, 更倾向给予椎体转移灶分次照射方式^[11]。单次照射和分次照射治疗乳腺癌骨转移的相关研究见表1。2011年美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)骨转移姑息性放疗专家共识指出, 预后较好、预期生存期较长的患者建议采用多次分割的照射方式^[12]; 而对于预期生存期较短或活动受限的患者, 2013年ASTRO的专家共识则更推荐8 Gy的单次照射方式。

表1 单次照射和分次照射治疗乳腺癌骨转移的相关研究

Tab. 1 The related research of breast cancer bone metastasis treated by single irradiation and fractional irradiation

Author	Publishing year	Study type	Number	Study objective	Result
Dennis K, et al ^[13]	2013	Meta analysis of 24 phase III randomized clinical trials	3 233	To determine the optimal dose of single fraction for the pain caused by bone metastases	① Eight Gy was the most commonly administered single fraction dose (84%) and recommended as the standard dose in comparison for the future researches; ② Eight Gy presented superior pain response rate as compared with any lower doses
Chow E, et al ^[9]	2007	Meta analysis of 16 randomized clinical trials	5 000	Update systematic review of randomized palliative radiotherapy trials as compared with single fraction versus multiple fractions	① Overall response rates of pain relief were similar for single fraction and multiple fractions (58% vs 59%); ② The SREs incidence and re-treatment risk after single fraction were 2.5-fold higher than those with multiple fractions (95%CI: 1.76-3.56)
Van Der Linden Y M, et al ^[14]	2006	Prospective randomized clinical study	320	To analyze the palliative effect of radiotherapy on bone metastasis for long-term surviving patients	① Duration of pain relief after single fraction of 8 Gy was 29-30 weeks; ② Pain relief responses were similar after a single fraction of 8 Gy and six fractions of 24 Gy ($P=0.54$)

目前, 乳腺癌骨转移放疗技术、总剂量和分割方式尚无完全统一的标准, 通常需要综合患者的疾病状况、预期生存及主观意愿等进行个体化制定。相对于其他恶性肿瘤, 乳腺癌(尤其是分子分型较好的类型)在骨转移发生后仍可能有较长的生存期。Rades等^[15]收集1 852例脊

柱转移且伴有脊髓压迫的肿瘤患者(其中396例原发性肿瘤为乳腺癌), 回顾性分析了影响骨转移姑息性放疗局部控制率及生存期的相关因素, 结果发现, 不伴有内脏转移的患者其骨转移灶接受长程放疗(10×3 Gy、 15×2.5 Gy或 20×2 Gy)的局部控制率优于短程放疗(1×8 Gy或 $5 \times$

4 Gy)。随后的SCORE-1前瞻性研究证实了既往回顾性分析的结论, 提示长程分次照射的方式其1年局部控制率明显优于短程单次照射或低分割照射方式(81% vs 61%, $P=0.005$), 这可能与长程放疗总的有效生物剂量更高有关。

3 体部立体定向放射治疗在乳腺癌骨转移中的应用

体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是一种大分割非侵入性的放疗, 治疗对象多集中在椎体转移及首次放疗后失败的再程放疗患者, 优势在于保证靶区根治性治疗剂量的同时, 可以有效地限制周围正常组织的安全受量, 其更高的等效生物学剂量可能使疼痛控制起效更快, 局部控制率更高, 症状缓解期也相对延长^[16]。

对于椎体转移放疗后复发或初治转移灶毗邻脊髓的难治性患者, 影像学技术实时引导下的SBRT是临床实践中的重要治疗手段。2002年美国MD安德森癌症中心进行了一项I/II期前瞻性临床试验^[17], 纳入63例接受SBRT的椎体转移患者, 其中有10例为初始治疗失败的晚期患者, SBRT照射剂量为30 Gy/5次或27 Gy/3次, 其脊髓限量均控制在10 Gy以下, 随访结果提示, 所有肿瘤患者的1年无进展生存率为84%, 不良反应主要为3~4级的胃肠反应, 在对SBRT后复发的原因进行分析时发现, 主要的失败原因可能在于复发病灶毗邻原治疗区域或脊髓, 导致挽救治疗时处方剂量受限。随后该研究在2012年更新了总样本量为149例的长期随访结果, 提示在SBRT后6个月内患者的疼痛等各项症状即得到明显缓解, 2年的无进展生存率为72.4%, 观察期内未见明显的脊髓相关不良反应^[18]。

乳腺癌(尤其是Luminal型)的生存期较肺癌等恶性肿瘤长, 因而除疼痛缓解效果外, 骨转移局部照射方式选择时还需考虑病灶的局部控制率。Milano等^[19]采用SBRT技术治疗了121例骨寡转移患者, 其中39例为乳腺癌, 相比其他病例, 乳腺癌骨转移患者SBRT后随访期间均未见复发, 不同部位的骨转移治疗后均显示有降低疾病死亡风险的趋势($P=0.057$)。此外, Laufer

等^[20]对SBRT在骨转移癌术后辅助治疗中的局部控制疗效进行了回顾性分析研究, 186例接受椎体转移灶手术切除减压的患者, 术后分别给予24 Gy/1次、24~30 Gy/3次及18~36 Gy/5~6次的SBRT, 结果发现, 总体人群中椎体转移灶局部控制率为16.4%; 其中高剂量组(24~30 Gy/3次)患者的1年局部累积进展率较低剂量组(18~36 Gy/5~6次)明显降低(4.1% vs 22.6%, $HR=0.12$, $P=0.04$); 单次剂量的立体定向放射外科治疗后1年局部进展率小于10%(95%CI: 0%~19%)。虽然其中乳腺癌患者仅占6%(11/186), 但单因素分析显示, 治疗的反应性与肿瘤类型、生物学特征并无相关性, 考虑与高剂量照射的细胞杀伤性提高有关。但该研究并未将SBRT与标准的术后辅助EBRT做比较, 今后仍需要相关前瞻性的临床试验进一步探讨SBRT在术后辅助治疗中的价值。现有的SBRT治疗骨转移的循证医学证据多来自于回顾性临床研究及部分I/II期前瞻性临床试验, 因此, SBRT仅在部分符合适应症的患者中进行, 并不推荐将其应用于骨转移患者总体人群的一线治疗。

4 手术和放疗联合应用治疗乳腺癌骨转移

在恶性肿瘤骨转移患者中, 因骨转移引起脊髓压迫(metastatic epidural spinal cord compression, MESCC)的发生率为5%~14%。乳腺癌患者伴发MESCC的局部疼痛发生率高达83%~95%^[21], 应尽快给予有效治疗, 以防不可逆转的神经功能损伤及肢体功能丧失^[22], 这也是手术联合放疗应用较多的适应症。自20世纪50年代起, EBRT就已确立为MESCC的标准治疗手段。骨转移灶术后放疗常用的是分次照射方式(30 Gy/10次)^[23]。

理论上, 外科手术在解除脊髓压迫、改善症状的时效性上可能更具有优势。但由于手术技术所限, 早期多采用单纯椎板切除术, 其结果并未显示出较单纯放疗更好的疗效, 部分患者甚至可能因术中的神经损伤而导致症状加重^[24]。1980年以后, 主流的手术方式逐渐转变为椎体前入路的病灶切除术加椎管环状减压, 后期发展起来的联合椎体重建术以及介入手术更有助于及时解决脊柱不稳定的难题。针

对手术联合放疗能否进一步改善MECSS患者肢体功能的问题, Patchell等^[25]进行了一项多中心、随机、前瞻性临床试验, 结果显示, 手术加放疗组术后行走功能恢复较单纯EBRT组有显著改善(84% vs 57%, $P=0.001$), 且行走功能改善持续时间更长(中位持续时间分别为122和13 d, $P=0.003$)。值得注意的是, 该研究中骨转移入组标准限定为单病灶或集中、连续的可手术病灶, 研究结论是在高选择人群中获取的。随后, 一项回顾性研究以1:2配对入组的方式, 总结分析了手术加放疗及单纯放疗的疗效差异, 该研究通过配对方式均衡了两组间包括治疗前后肢体功能状态、病理类型、手术方式和照射剂量等11个预后因素, 结果发现, 两组的术后肢体活动改善、卧床率、1年局部控制率和总生存率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)^[26]。

由此, 手术切除、局部减压或介入经皮骨水泥成形术仍需在符合特定条件的患者中有选择地进行。同时, 骨外科手术连接邻近椎体所采用的金属支撑物(如钛合金、钽金属棒等内固定)存在材质差异, 可能对术后放疗的剂量分布产生影响。联合治疗方案的确立需结合治疗目标经由多学科共同讨论后, 再进行个体化实施。

5 骨修复剂联合放疗治疗乳腺癌骨转移

临床上常用的骨修复剂有两种, 分别为双膦酸盐类药物和地诺单抗靶向药物。两种药物都是通过减少破骨细胞形成、降低其活性、促进细胞凋亡和抑制骨吸收而发挥治疗作用。虽然双膦酸盐可有效改善骨转移引起的疼痛症状, 但其应用并不能完全代替姑息性放疗。

多项前瞻性临床试验结果均证实, 双膦酸盐与EBRT联合应用可有效缓解骨转移引起的疼痛, 促进病灶局部骨组织再生以降低病理性骨折的发生风险, 且并不导致明显的不良反应累积^[27]。Atahan等^[28]进行的一项前瞻性临床试验入组了100例伴骨转移的乳腺癌患者, 随机分配至放疗高剂量组(30 Gy/10次)及低剂量组(15 Gy/5次)。所有患者自放疗开始起均接受双膦酸盐治疗(4 mg静脉滴注), 28 d为1个周

期。结果发现, 不同剂量组在疼痛控制、MRI及骨ECT扫描影像学改变上差异无统计学意义($P>0.05$), 提示联合应用双膦酸盐后或可提高短程放疗的应用率, 有助于改善治疗的便利性。然而, 该研究的观察时间仅为6个月, 对于两组联合治疗的局部控制率需要更长时间随访结果验证。

2008年双膦酸盐药物使用专家共识建议, 乳腺癌骨转移一旦确诊, 在排除禁忌证的前提下均推荐采用骨修复剂治疗, 以预防或延缓SREs发生, 提高患者生活质量。对于无禁忌证的患者, 骨修复剂治疗可与放疗联合使用, 单纯药物至少连续使用2年, 或维持至一般状态不可耐受为止^[29]。

6 小结和展望

综上所述, 积极有效的乳腺癌骨转移治疗有重要的临床意义, 放疗仍是首要的局部治疗方式。整体治疗决策的制定需着眼于患者的全身情况, 同时考虑骨转移的数目、部位、局部骨破坏的程度、原发灶病理、分子分型及骨外转移灶控制情况等综合因素进行个体化制定。局部放疗参与的根本治疗原则是改善患者生存质量, 延长无痛生存期。随着计算机及放射物理等各项技术手段的快速发展, 高度适形的精确放疗为乳腺癌骨转移患者带来更优选择, 为进一步提高疗效、改善生存质量提供了可能。

[参 考 文 献]

- [1] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [2] METZGER-FILHO O, SUN Z, VIALE G, et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3083-3090.
- [3] SAPHNER T, TORMEY D C, GRAY R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(10): 2738-2746.
- [4] SOLOMAYER E F, DIEL I J, MEYBERG G C, et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis [J]. *Breast*

- Cancer Res Treat, 2000, 59(3): 271–278.
- [5] KENNECKE H, YERUSHALMI R, WOODS R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3271–3277.
- [6] FAIRCHILD A, BARNES E, GHOSH S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(5): 1501–1510.
- [7] HARTSELL W F, SCOTT C B, BRUNER D W, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases [J] . J Natl Cancer Inst, 2005, 97(11): 798–804.
- [8] CHOW E, HAHN C A, LUTZ S T. Global reluctance to practice evidence-based medicine continues in the treatment of uncomplicated painful bone metastases despite level 1 evidence and practice guidelines [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(1): 1–2.
- [9] CHOW E, HARRIS K, FAN G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review [J] . J Clin Oncol, 2007, 25(11): 1423–1436.
- [10] CHANDER S S, SARIN R. Single fraction radiotherapy for bone metastases: are all questions answered? [J] . Radiother Oncol, 1999, 52(2): 191–193.
- [11] POPOVIC M, DEN HARTOGH M, ZHANG L, et al. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013 [J] . Radiother Oncol, 2014, 111(1): 11–17.
- [12] LUTZ S, BERK L, CHANG E, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(4): 965–976.
- [13] DENNIS K, MAKHANI L, ZENG L, et al. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials [J] . Radiother Oncol, 2013, 106(1): 5–14.
- [14] VAN DER LINDEN Y M, STEENLAND E, VAN HOUWELINGEN H C, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study [J] . Radiother Oncol, 2006, 78(3): 245–253.
- [15] RADES D, FEHLAUER F, SCHULTE R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression [J] . J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3388–3393.
- [16] JHAVERI P, TEH B S, BLOCH C, et al. Stereotactic body radiotherapy in the management of painful bone metastases [J] . Oncology (Williston Park), 2008, 22(7): 782–788; discussion 788–9, 796–7.
- [17] CHANG E L, SHIU A S, MENDEL E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure [J] . J Neurosurg Spine, 2007, 7(2): 151–160.
- [18] WANG X S, RHINES L D, SHIU A S, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13(4): 395–402.
- [19] MILANO M T, KATZ A W, ZHANG H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(3): 878–886.
- [20] LAUFER I, IORGULESCU J B, CHAPMAN T, et al. Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients [J] . J Neurosurg Spine, 2013, 18(3): 207–214.
- [21] KIM H, RAJAGOPALAN M S, BERIWAL S, et al. Cost-effectiveness analysis of single fraction of stereotactic body radiation therapy compared with single fraction of external beam radiation therapy for palliation of vertebral bone metastases [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(3): 556–563.
- [22] QUINN J A, DEANGELIS L M. Neurologic emergencies in the cancer patient [J] . Semin Oncol, 2000, 27(3): 311–321.
- [23] LOBLAW D A, PERRY J, CHAMBERS A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression [J] . J Clin Oncol, 2005, 23(9): 2028–2037.
- [24] FINDLAY G F. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression [J] . J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984, 47(8): 761–768.
- [25] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial [J] . Lancet, 2005, 366(9486): 643–648.
- [26] RADES D, HUTTENLOCHER S, DUNST J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(22): 3597–3604.
- [27] KOULOULIAS V E, DARDOUFAS C E, KOUVARIS J R, et al. Use of image processing techniques to assess effect of disodium pamidronate in conjunction with radiotherapy in patients with bone metastases [J] . Acta Oncol, 2002, 41(2): 169–174.
- [28] ATAHAN L, YILDIZ F, CENGIZ M, et al. Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study [J] . Support Care Cancer, 2010, 18(6): 691–698.
- [29] AAPRO M, ABRAHAMSSON P A, BODY J J, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel [J] . Ann Oncol, 2008, 19(3): 420–432.