

· 国外医学报道 ·

有关内乳淋巴结照射的 EORTC Ⅲ期临床实验质控经验介绍

Elena Musat 在最近的欧洲癌症杂志(European Journal of Cancer)上发表一篇题目为“Quality assurance in breast cancer: EORTC experiences in the phase III trial on irradiation of the internal mammary nodes”的文章。本文就其主要内容作一简单介绍。

欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 肿瘤放射学和乳腺癌小组发起进行了数项实验,目的是为了明确乳腺癌患者不同部位放射治疗的临床意义和价值。其中, EORTC 22922-10925 试验主要评价内乳区和内侧锁骨上(IM-MS)淋巴结放射治疗的价值。Elena Musat 等报道了该临床试验入组患者的临床资料和设计的治疗方案,并重点强调试验过程中对试验设计的依从性以及产生的治疗偏差可能对结果评价的影响。

1996 年 8 月至 2003 年 12 月, 4004 例单侧乳腺癌术后患者入组, 试验的首要目标是评价 IM-MS 淋巴结放射治疗对总生存率的影响。患者年龄 18 ~ 75 岁, 术后分期 $T_x, T_0 \sim T_3, N_0 \sim N_2, M_0$ (UICC 1992 年 TNM 分期)。原发病灶位于内侧或中央区(不考虑腋窝淋巴结状态)或者腋窝淋巴结转移的患者均可入组。

试验采用的照射方法为: IM-MS 区域放射治疗应用 26 Gy 光子量混合 10 MeV 能量和 24 Gy 电子束(12 ~ 14 MeV 束流能量)进行照射。总剂量为 50 Gy, 为期 5 周, 每次 2 Gy, 每周 5 次。将 IM-MS 分成 2 个区域进行照射, 可以对内侧锁骨上区域仅用光子进行照射。视情况对保乳手术患者瘤床进行额外照射, 记录照射总剂量, 包括瘤床照射剂量。胸壁照射或腋窝照射也视局部情况决定。手术后到随机分组行放射治疗之间的时间间隔在未进行辅助化疗时是 8 周(不超过 11 周), 进行辅助化疗时为 6 个月(不超过 8 个月)。最长治疗时间为 6 周, 不超过 7 周。

对试验计划不依从而导致的治疗偏差包括: 患者不符合入组条件; 拒绝分配的治疗方式; 取消知情同意; 丢失治疗信息; 只进行部分的 IM-MS 照射。各治疗中心设计治疗方式的差异和个体化的治疗方案不认为是治疗偏差。

一般资料结果显示: 99.7% 的患者术后和随机分组间隔时间为 8 周。24% 患者行乳房切除术, 76% 行保乳手术。99.4% 保乳手术患者接受标准的乳房照射, 平均总剂量 64 Gy (20 ~ 76 Gy)。在行乳房切除术的患者中, 73% 接受胸壁照射, 其中 9% 对切口加量照射。乳房切除术后胸壁照射的平均剂量是 50 Gy

(16~84 Gy)。7% 的患者因为腋窝淋巴结阳性且没有行完整的腋窝淋巴结切除而行平均剂量为 50 Gy(10~62 Gy)的腋窝照射。随机分配的两组间乳房、胸壁和区域淋巴结照射的数据具有可比性,不仅在总剂量和照射体积方面具有可比性,而且在报告时间间隔和延迟方面也具有可比性。系统性的全身辅助治疗、月经状态、区域淋巴结转移和雌激素受体状态等参数在两组间也具有可比性。

对试验的依从性结果显示:大部分患者根据随机分组进行治疗。2% 非 IM-MS 组患者和 3.2% IM-MS 组患者没有依从随机分组进行治疗。在非 IM-MS 组中有 20 例患者接受了 IM-MS 区域放射治疗,21 例患者接受 MS 区域放射治疗。在 IM-MS 组中,8 例患者仅接受了 MS 区域照射而不是完全的 IM-MS 区域照射,56 例患者完全没有接受 IM-MS 区域照射。15 例患者没有遵循总剂量。67.8% 的患者遵循推荐的计划完成照射。623 例患者行个体化治疗,包括应用 CT 为基础的放射治疗(494 例),改变推荐的能量(679 例)以及应用不同的电子/光子比例(360 例)。术后-放射治疗时间间隔的偏差较大,为 3.9%:59 例未行辅助化疗患者,超过最长间隔 11 周;在接受辅助化疗的患者中,18 例超过允许的最长间隔 8 月。除 19 例(0.9%)患者外,其余患者均遵循总的放射治疗周期,平均为 36 d(0~60 d)。

最近的 EBCTCG meta 分析证实不管是乳房切除后或保乳手术后行放射治疗均能获得更好的局部控制率。在乳房切除术后的患者中,放射治疗提高生存率。EBCTCG 分析不能确定对哪一特定部位的照射能获得最佳的预后。因此,EORTC 试验报道低危和中危乳腺癌患者 IM-MS 照射的数据,并评价其意义。内乳淋巴结转移的发生率从 5%~45% 不等。当腋窝淋巴结阳性,肿瘤体积较大、肿瘤位于内侧或中央区域,肿瘤侵犯周围血管以及年轻患者时,内乳淋巴结转移的风险增加。目前认为区域淋巴结转移大于 3 枚时,应行放射治疗。然而,对于淋巴结 1~3 枚转移的患者是否进行放射治疗以及放射治疗的照射范围仍然存有争议。目前缺少 IM-MS 区域照射对局部复发风险影响的研究。一项小的前瞻性、非随机研究提示,在高危乳腺癌患者 IM-MS 区域照射获得更好的局部控制率和 6 年无病生存率。EORTC 研究是第一项能提供 IM-MS 放射治疗对长期疾病控制和生存影响的高水平研究,并且能评价长期的治疗毒副反应。对于随机分组和试验设计治疗指南的依从性好。该研究增加低危患者进行 IM-MS 亚临床转移的评价。考虑到研究人群从 IM-MS 照射的绝对生存获益较低,确保放射治疗的质量就非常重要。IM-MS 组患者中 7.9% 发生了约 8.8% 次治疗偏差,非 IM-MS 组中 2% 的患者发生 2% 的治疗偏差。

Van de Steene 等分析文献报道的 I 期和 II 期乳腺癌放射治疗数据,认为采用合理的放射治疗能增加总生存率。Gebsky 分析显示采用理想的放射治疗与未达标准的放射治疗相比,能将生存率提高 6.4%。作者还对 EBCTCG 10 年结果

进行分析,其中包括23项随机试验。他们发现与未达标准的化疗相比,标准的化疗能提高5年和10年生存获益。这些结果表明为了确保预期的获益值,必须保证进行标准的化疗。该临床试验报道的治疗偏差在IM-Ms组的发生率是3.2%,在对照组是2%。这些偏差可能影响最终的长期随访结果,因此在进行最后分析的时候应该计算在内。还有15例患者的放射治疗没有遵照总剂量,其中14例<45 Gy,1例大于55 Gy。术后-放射治疗时间间隔在日常临床实践中变得越来越重要,因为可能影响局部控制和生存率。Huang等对21项已经发表的研究进行系统性回顾,发现术后和放射治疗时间超过8周时局部复发的危险增加。Hershman等报道13 906例未行辅助化疗且大于65岁的早期乳腺癌患者,3%术后接受放射治疗时间超过12周,因此5年随访时有更差的生存率。目前保乳术后放射治疗和化疗顺序确定仅仅根据一项244样本量的前瞻性随机试验。患者随机分组或者先接受12周的化疗或者先行放射治疗。随访11.25年后,研究表明两组在局部复发、远处转移以及总生存率之间没有显著差异。不幸的是,该试验没有获得任何确定的结论。在英国7800例保乳患者分析中,发现术后放射治疗时间超过9周后,提示更差的生存率趋势;进行人口统计学和临床因素以及辅助化疗的调整后,发现当间隔大于20周时,生存率明显降低。因此,术后-放射治疗时间间隔的影响还有待更大样本研究结果确定。这个时间间隔对预后的影响效果也与照射剂量以及术中切除肿瘤边缘状态有关。

虽然2年以后我们才能知道该临床试验结果的最后分析,但是对于在临床试验中,对原试验设计方案的依从性,以及治疗偏差可能对最后结果产生的影响,值得我们深入学习和研究,进一步加强临床试验的准确性和科学性。

(周艳 摘编 姜军 审校)

(收稿日期:2007-09-28)

(本文编辑:罗承丽)