专家述评·“乳腺癌精准靶向与转化”重点号

乳腺癌放射治疗前沿进展与未来方向的临床净获益考量

孙建国*,牛 凯* 陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肿瘤科,重庆

［摘要］ 乳腺癌放射治疗正在经历治疗简化、技术升级和联合治疗的3个发展方向。本文以临床净获益为核心评判主线,系统梳理乳腺癌放射治疗的前沿进展,据此提出以下核心观点:第一,光子放疗26 Gy/5次乳腺或胸壁照射、40 Gy/15次区域淋巴结照射等术后放疗方案已获充分循证支持。第二,部分低复发风险患者可豁免术后放疗,术后放疗的绝对获益较小。第三,质子放疗在特定人群中有明确的临床净获益,碳离子放疗、硼中子俘获治疗仅有少量样本探索,FLASH技术尚处于剂量学研究阶段。第四,HER2抗体偶联药物、CDK4/6抑制剂及免疫治疗等,在限定场景与放疗联合应用,有效性和安全性有待验证。第五,乳腺癌放射治疗的发展方向不是单个技术路线,而是按分层决策来制定体系。本文以临床净获益为考量,分析乳腺癌各类放疗技术的适用边界、证据缺口和未来方向,为乳腺癌放疗的推广应用奠定基础。

［关键词］ 乳腺肿瘤;放射治疗;临床净获益;免疫偶联物;质子治疗
［中图法分类号］ R730.55;R737.9 ［文献标志码］ A

Frontiers and future directions in radiotherapy for breast cancer: considerations of net clinical benefit

Sun Jianguo, Niu Kai Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

［**Abstract**］ Breast cancer radiotherapy is simultaneously undergoing a triple transformation: treatment de-escalation, technical refinement, and multidisciplinary collaboration. Two seemingly contradictory development paths have emerged in the field: treatment de-escalation and equipment/technology upgrading. Taking clinical net benefit as the core evaluation principle, this article systematically reviews cutting-edge advances in the field and puts forward the following core viewpoints. First, in photon radiotherapy, regimens such as 26 Gy in 5 fractions for breast or chest wall irradiation and 40 Gy in 15 fractions for regional nodal irradiation have obtained sufficient evidence-based support; the core criterion for omitting radiotherapy is not merely identifying patients at low risk of recurrence, but rather demonstrating that the absolute benefit of

［基金项目］ 国家自然科学基金面上项目(82473261,81272910);重庆市重点研发计划(CSTB2022TIAD-KPX0176)
* 同等贡献者
［通信作者］ 孙建国,陆军军医大学第二附属医院肿瘤科教授、主任医师、博士研究生导师,斯坦福大学访问学者。国家重点研发计划首席专家,重庆市医学领军人才,第五届人民名医·优秀风范。荣获军队一类岗位津贴,荣立三等功1次。兼任中华医学会数字医学分会候任主任委员、中国临床肿瘤学会(CSCO)理事、CSCO患者教育专家委员会副主任委员、CSCO免疫治疗专委会常务委员。致力于肿瘤学临床、科研和教学工作,主持国家重点研发计划重大项目、国家四大慢病项目子课题、国家自然基金、重庆市自然基金等16项。获重庆市自然科学一等奖(第四)、重庆市科技进步二等奖(第一)、吉林省科技进步一等奖(第十二)、重庆市教学成果二等奖(第三)。以第一/通讯作者发表论文100余篇,出版专著、译著5部,主编/副主编“十四五”规划教材2部,牵头制定全国专家共识6部。E-mail:sunjg09@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
引用格式:孙建国,牛凯. 乳腺癌放射治疗前沿进展与未来方向的临床净获益考量[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(18):2517-2529. DOI:10.16016/j.2097-0927.202608049.
Citation: Sun J G, Niu K. Frontiers and future directions in radiotherapy for breast cancer: considerations of net clinical benefit[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(18): 2517-2529. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202608049.

radiotherapy is so marginal that patients are willing to forgo it. Second, proton therapy can be adopted after confirming the absolute benefit threshold through dual-plan comparison, whereas carbon ion therapy, boron neutron capture therapy, and FLASH radiotherapy remain insufficiently mature and cannot directly replace established photon therapy. Third, the combination of HER2-directed antibody-drug conjugates, CDK4/6 inhibitors, and immunotherapy with radiotherapy can be implemented in limited clinical scenarios; however, short-term feasibility does not equate to long-term safety, retrospective associations do not equate to causality, and local efficacy does not equate to synergistic enhancement. Fourth, breast cancer radiotherapy in the future will not evolve along a single technology substitution route, but will develop into a complete clinical system of tiered decision-making. This article establishes a tiered decision-making framework for breast cancer radiotherapy centered on clinical net benefit, clarifies the applicable boundaries and evidence gaps of various technologies, and provides a practical reference for the homogenized promotion of breast radiotherapy.

[**Key words**] breast neoplasms; radiotherapy; net clinical benefit; antibody-drug conjugates; proton therapy

Sun Jianguo And Niu Kai Contributed equally to this article. Supported by the National Natural Science Foundation of China (82473261, 81272910), and the Key Research and Development Program of Chongqing (CSTB2022TIAD-KPX0176). Corresponding author: Sun Jianguo, E-mail: sunjg09@aliyun.com

乳腺癌术后放疗正在经历治疗简化、技术升级和联合治疗的3个发展方向。治疗简化是指采用少分次、小靶区甚至豁免放疗。技术升级是指质子放疗、碳离子治疗、硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy,BNCT)和超高剂量率(UHDR)FLASH技术的应用。基于本研究团队多年的肿瘤学研究和临床实践,我们认为:乳腺癌放射治疗的评价标准正在变化,随着患者生存期延长,局部控制仍是底线,心肺损伤、上肢功能、乳房外观、重建并发症、就医时间和经济负担等共同纳入考量目标,患者可感知的临床净获益(net clinical benefit,NCB)才是真正的核心评判标准。临床净获益包括但不限于以下指标:①局部控制率;②生存获益;③治疗相关毒性负担;④患者报告结局(patient-reported outcome,PRO)与美容外观;⑤经济可及性。

我们采用4项指标来评价1项放疗技术是否为真正的创新:它改变了谁的治疗选择;放疗技术带来多大的临床获益;临床获益能否在不同放疗中心稳定复制;放疗技术的毒性、经济代价等代价可否被接受。鉴于此我们判断:光子放疗技术成熟可靠,26 Gy/5次的1周方案、40 Gy/15次的区域淋巴结照射(regional nodal irradiation,RNI)满足上述4项指标;质子放疗在特定人群中有明确的临床净获益,碳离子放疗、硼中子俘获治疗仅有少样本探索,FLASH技术尚处于剂量学研究阶段;新药联合放疗需个体化评估和限定使用;乳腺癌放疗的发展方向是多元化的,应分层来形成决策系统。

1 光子放疗呈现治疗简化的趋势,稳定净获益是核心

1.1 乳腺癌术后放疗已进入1周方案,是乳腺或胸壁放疗的优先选择

近年来,乳腺癌术后放疗正经历不断缩短疗程的探索,从50 Gy/25次的5周常规放疗方案、40 Gy/15次的3周中等大分割方案逐渐过渡到26 Gy/5次的1周方案。FAST-Forward研究采用26 Gy/5次的1周方案,随访10.1年(时间中位数)的结果显示:在4 087例意向治疗人群中,40 Gy/15次、27 Gy/5次和26 Gy/5次的10年同侧乳腺复发率分别为3.6%、2.9%和2.1%;中重度乳腺或胸壁晚期效应分别为13.1%、19.3%和14.4%。FAST-Forward研究确立了26 Gy/5次方案在乳腺或胸壁放疗中的循证地位,该方案在不同中心可重复验证,治疗毒性可被接受[1]。

超大分割放疗方案的疗程越短,单次轮廓、摆位或剂量热点偏差所占比例越大,实际上提高了对图像引导和计划复核的要求。需要注意的是,超大分割的方案,不能无条件外推,不能复刻到RNI、即刻重建及同步加量等场景。DBCG SKAGEN1研究中2 908例高危(淋巴结阳性或具有其他高危因素)患者的数据显示,RNI采用40 Gy/15次的3周方案,相对于50 Gy/25次的3年手臂淋巴水肿率(8.0% *vs* 9.4%)、局部区域复发、远处复发和生存均未见显著差异[2]。因此,乳腺癌术后放疗的更合理的选择是:乳腺或胸壁可优先选择26 Gy/5次的1周方案;RNI采用40 Gy/15次的3周成熟方案,不能套用26 Gy/5次的1周放疗方案。

对于需要瘤床加量的患者,放疗方案不是继续压

缩疗程,也不是在1周方案上机械叠加,而是重新设计剂量分布。NRG/RTOG 1005研究以40 Gy/15次全乳并每日同步加量至48 Gy,常规或中度大分割后序贯加量为对照组,随访7.3年(时间中位数)的数据显示:5年同侧乳腺复发率为1.9% *vs* 2.1%;≥3级治疗相关不良事件发生率与美容效果无显著差异[3]。IMPORT HIGH研究同样支持48 Gy/15次同步加量,但53 Gy/15次未增加控制,反而增加中重度乳腺硬结[4]。由此,15次同步加量已成为瘤床加量患者的成熟选择,而"剂量更高"并不等于"生物学更优"。

1.2 部分乳腺照射减少正常组织损伤,PRO和美容效果也是主要质量指标

在严格选择符合IMPORT LOW[5]入组标准的低危患者时,缩小照射体积可在不牺牲长期局控的前提下降低正常组织暴露。该研究的10年数据显示:40 Gy/15次部分乳腺照射的肿瘤复发率为3.0%,全乳照射为2.8%,且前者的乳腺缩小等晚期改变较少。Florence研究[6]的10.7年随访数据显示:30 Gy/5次、1次/d的部分乳腺照射方案的局控率与全乳照射相近,急晚期毒性及美容效果更优。GEC-ESTRO研究[7]采用多导管近距离放疗,3%的非劣效界值为5年终点预设,10年随访的局部复发率为3.51%,全乳照射复发率为1.58%。这些结果支持"选对人、缩对靶、用对分割"这一原则,而不是把所有局限期病例都归入部分乳腺照射人群,研究结果的可复制性部分依赖于治疗经验和中心质控。此外,RAPID研究的8年随访结果显示:38.5 Gy/10次、2次/d的部分乳腺照射,局部控制率不劣于全乳照射,却显著增加晚期毒性和美容效果不良[8]。

由此可见,"部分乳腺照射"和"少分次照射"都只是技术名词,真正决定长期结局的是总剂量、分次间隔、靶体积、热点和正常组织修复。我们不赞成以某个研究的阴性结果来否定部分乳腺照射这项技术,在临床实践中,应把年龄、肿瘤大小、切缘、组织学、病灶数、受体状态和影像可见术腔同时纳入选择,应把临床净获益列为主要考量。

1.3 低复发风险乳腺癌患者术后放疗的相对获益较小,可酌情豁免放疗

几项研究探索了低复发风险乳腺癌患者术后可否豁免放疗:PRIME Ⅱ研究[9]纳入≥65岁、激素受体阳性、淋巴结阴性并接受内分泌治疗的患者,放疗组和豁免放疗组的10年局部复发率分别为0.9%、9.5%,但2组的总生存期几乎相同(80.7% *vs* 80.8%)。LUMINA研究[10]严格纳入Luminal A型、T1N0、低级别且接受内分泌治疗的乳腺癌术后人群,未接受术后放疗,5年局部复发率仅为2.3%。IDEA研究[11]针对Oncotype DX复发评分≤18且符合特定临床条件的患者,仅采用内分泌治疗而未行术后放疗,其5年局部复发率仍较低(<60岁为3.3%,≥60岁为3.6%)。EUROPA研究[12]纳入老年低危患者,头对头比较了"短程部分乳腺照射"与"多年内分泌治疗"。预设中期分析显示,在24个月总体健康状态和治疗相关不良事件方面,结果更支持仅行短程放疗;但5年同侧乳腺复发这一共同主要终点尚未成熟。

上述研究结果显示:对于低复发风险的乳腺癌术后患者,短期复发风险较低,放疗虽有一定相对获益但绝对获益较小。量化分析表明,放疗并非没有价值,而是在总生存期相似的前提下,不接受放疗可能带来约8.6%的10年局部控制代价。是否豁免放疗,还需综合考虑患者预期寿命、内分泌治疗依从性、复发后的挽救代价、交通负担及患者偏好等因素。此外,现有生物标志物(如Ki-67、复发评分)能否预测放疗的相对获益,目前尚缺乏证据。因此,临床上可对部分患者酌情豁免放疗,但尚不能宣布豁免放疗。

1.4 区域淋巴结照射按危险度分级的精准化和个体化

NSABP B-51/RTOG 1304研究[13]纳入初诊活检证实为cT1-3N1、经系统治疗后达到ypN0的患者,结果显示:增加RNI并未显著改善侵袭性复发或乳腺癌死亡无事件生存期(5年估计值分别为92.7%和91.8%),反而增加了3级放射性皮炎等毒性反应。SUPREMO研究[14]随访9.6年(中位数),结果提示:中危乳腺癌患者行乳房切除术后接受胸壁放疗,虽将10年胸壁复发率从2.5%降至1.1%,但未改善总生存期或无病生存期。因此,对于pN1患者,应个体化权衡是否豁免RNI,不宜一概而论。MA.20研究[15]纳入区域淋巴结阳性或高危淋巴结阴性的保乳术后患者1 832例,头对头比较乳腺照射联合或不联合RNI,结果显示:联合RNI未显著改善10年总生存率(82.8% *vs* 81.8%),但改善了无病生存率(82.0% *vs* 77.0%),同时增加了≥2级淋巴水肿(8.4% *vs* 4.5%)和急性肺炎(1.2% *vs* 0.2%)的发生率。EORTC 22922/10925研究[16]的20年随访显示,内乳-锁骨上内侧区照射使乳腺癌病死率由22.4%降至18.6%,但未改善总生存期;同时,照射组的非乳腺癌死亡或死因不明病死率高于对照组(20.4% *vs* 15.8%),肺纤维化、心脏纤维化及心脏疾病也更常见。相比之下,DBCG IMN2研究[17]在前瞻性人群队列中观察到,内乳照射与15年总生存期、乳腺癌病死率及远处复发率的改善相关。

这些研究表明,RNI正在朝着2个方向进行探索:低危患者(cT1-3N1、系统治疗达到ypN0),增加RNI未体现临床获益;中危患者(pN1)和高危患者(cN2-3、系统治疗达到ypN+、可疑转移结节),增加RNI可能具有临床价值;内乳淋巴结是否放疗不可一刀切,对基线乳腺癌死亡风险高的患者优先实施放疗,深吸气屏气(deep inspiration breath hold,DIBH)可显著降低左侧乳腺癌术后放疗的平均心脏剂量。

1.5 放疗技术的临床价值首先是提高稳定性和临床净获益

DIBH显著降低心脏受照剂量,但现有乳腺癌放射治疗研究,常以剂量学而非心血管事件为终点[18]。调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy,IMRT)最真实的获益是改善剂量均匀并降低皮肤反应,而非已证实延长生存期[19]。表面引导放疗(surface guided radiation therapy,SGRT)在配合每日影像核验时可支持无纹身摆位并维持精度,却不能替代图像引导放疗(image-guided radiation therapy,IGRT)[20]。磁共振引导放疗(magnetic resonance-guided radiation therapy,MRgRT)和在线自适应放疗(online adaptive radiation therapy,oART)把"每日图像引导"推进到"每日放疗计划优化"。

有研究[21]对11例早期乳腺癌保乳术后患者采用俯卧位MRgRT行30 Gy/5次的部分乳腺照射,显示放疗流程安全可行,且靶体积及心肺剂量很低;另有研究[22]对17例早期乳腺癌术后患者采用锥形束CT oART,5.0×5.2 Gy全乳照射,上机时间中位数为13.8 min,患者接受度较好,且没有≥3级的急性毒性。人工智能(AI)自动勾画和计划的现实意义同样在于质量与效率,左乳腺癌术后放疗DIBH同步加量的单中心研究中,采用深度学习自动计划,预测剂量与模拟剂量(PD和MD)验证计划的中位数值均满足评估标准,靶区相对于人工剂量的吻合度良好,百分误差(PE)均<1%,但3个验证病例的左前降支最大剂量超出要求[23]。

上述研究多为小样本、短期随访或无对照设计,证据级别有限。这些放疗技术确有临床价值,但其价值应表述为降低剂量热点、减少心脏暴露和系统误差,而不应将剂量学优势直接等同于尚未观察到的生存获益。AI放疗计划仍需人工审核与必要修正,模型泛化能力也有待充分验证。放疗技术的临床价值不仅在于技术可行,更在于缩小各中心间的差异,提高治疗稳定性和临床净获益。

从临床净获益的角度,当前光子技术支持乳腺癌术后放疗,乳腺或胸壁照射26 Gy/5次、区域淋巴结照射40 Gy/15次是成熟可复制的方案;部分乳腺照射、部分患者的同步加量、低复发风险患者的豁免放疗以及区域淋巴结照射的危险度分级管理,呈现出精准化和个体化的特点。光子技术的发展,不是继续压缩疗程,不是继续增加计划复杂度,而是减少放疗中心间的差异,锁定分割方式、靶区勾画和质量保证,完善最低图像引导频率、器官剂量约束和偏差处理流程,形成清晰稳定的适用条件。最值得警惕的是"半自动化":采用了放疗新技术和智能放疗技术,却没有同步升级靶区规范、图像引导、疗效评估和毒性随访,可能损失新技术的效率和收益,这保留了新技术的风险。

2 放疗技术升级:先证明治疗获益,再讨论临床推广

2.1 质子放疗:特定场景获益,优选适宜人群

国家专家共识认为:质子射线的Bragg峰可降低心脏、肺、对侧乳腺和全身积分剂量,尤其适用于内乳区/全面RNI、双侧治疗、复杂胸壁及再照射。这些场景应将质子放疗列为优先考虑对象,但剂量学优势尚未普遍转化为临床结局优势[24]。

RadComp研究[25]以重大心血管事件为长期主要终点,早期分析纳入1 160例,质子组心脏剂量中位数低于光子组(0.90 *vs* 2.83 Gy);截至6个月,2组心脏特异性健康相关生命质量总体良好,心脏剂量指标与早期心脏特异性健康相关生命质量未见显著关联[26]。1项Ⅱ期临床研究对比26 Gy/5次质子放疗与光子放疗,72例患者纳入中期分析,随访时间中位数为9个月,质子放疗组急性皮炎更常见,外观效果佳的比例较低[27]。另一项前瞻性研究,乳腺癌术后RNI的91例患者,质子放疗与光子放疗的临床肺毒性无差异,但质子放疗诱导的亚临床肺组织密度改变更为显著[28]。在乳腺癌局部区域复发再放疗的研究中,质子放疗可为复杂患者提供治疗机会,但出现高级别晚期事件和肋骨骨折[29]。1项成本效果模型提示,当使用DIBH和高质量光子放疗计划时,把设备折旧、转诊、交通负担和区域可及性计入临床净获益,对多数乳腺癌患者而言,质子放疗未必具有成本效益[30]。

因此,左侧、年轻或内乳区照射,是启动光子放疗的前提条件,但不能直接等同于质子放疗的适应证。当最优光子计划仍无法避免器官超剂量、患者基础心肺风险等因素,质子放疗可能获得临床获益。质子放疗的价值应定位为"在特定解剖部位和光子放疗风险的场景下可能产生临床净获益"。

2.2 碳离子治疗:适用于局部消融,不能替代光子放疗

碳离子兼具Bragg峰和较高的线性能量传递(linear energy transfer,LET)与相对生物效应(relative biological effectiveness,RBE),理论上适用于局部消融或放射抵抗病灶。1项单中心Ⅱ期研究纳入12例经过严格筛选的早期乳腺癌患者,碳离子治疗的5年局部控制率和无病生存率均为92%,总生存率为100%,且未见≥2级急性毒性[31]。另一项中国研究对20例乳腺癌患者行碳离子治疗,也显示出早期疗效和可接受的安全性[32]。

这些研究均为小样本、无对照设计、严格筛选患者的低级别研究,不能得出碳离子替代光子放疗的结论。笔者认为,碳离子治疗乳腺癌真正需要解决的不是简单增加治疗病例,而是应开展多中心前瞻性研究,将高质量病理或影像验证、乳腺外观、胸壁功能、器官约束等因素考虑在内,才能奠定碳离子治疗的适应人群。

2.3 硼中子俘获治疗(BNCT)和FLASH:初期探索阶段,证据级别较低

BNCT依赖于含硼药物在肿瘤中的选择性富集,随后通过中子俘获反应在细胞尺度产生高LET粒子,但其在乳腺癌领域的人体研究仍处于起步阶段。2024年有研究[33]报道,3例经治后复发的乳腺癌患者接受胸部BNCT,3个月内未观察到放射性肺炎。2026年另一项研究[34]报道,4例经治后复发或脑转移的乳腺癌患者接受BNCT,即使在既往接受过放疗的区域,也显示出有效果的局部控制和症状缓解,且毒性极低。计划学研究支持该技术的可行性,也同时暴露出硼浓度、深度、混合场剂量和生物学效应模型的不确定性[35]。然而,上述研究样本量小,不足以评估罕见或迟发毒性,也无法区分药物富集、患者选择与治疗本身各自的影响。乳腺癌FLASH放疗的证据级别更低,现有研究的角度和问题也各不相同。

就肿瘤控制而言,1项三阴性乳腺癌小鼠研究[36]显示,FLASH与常规剂量率放疗产生不同的免疫转录组学特征,但二者的免疫浸润和抗肿瘤效应相近。另一项小鼠乳腺癌研究同样显示,FLASH技术可控制肿瘤生长,但未评估正常组织毒性[37]。

就计划学可行性而言,1项研究[38]对5例乳腺癌术后放疗患者(32 Gy/5次)重新设计FLASH计划,发现FLASH效应高度依赖于扫描轨迹、扫描速度和模型选择,采用路径最小化算法优化子野投递顺序可改善正常组织体素的剂量率分布。截至本文发稿日,尚无乳腺或胸壁FLASH放疗的人体研究报道。

BNCT和FLASH研究的共同特点是“机制创新先于技术成熟”,今后研究应首先统一药物浓度、校准方法和质量保证,进行小规模剂量探索;然后与常规治疗比较,获得临床治疗的有效性和安全性指标;此外,也应关注美容效果和长期生存结局,短期肿瘤缩小并不足以抵偿迟发皮肤、胸壁、心肺的放射性损伤和第二原发肿瘤的风险。

3 放疗与现代系统治疗的联合应用:可行,但有效性和安全性有待确认

3.1 放疗联合HER2抗体偶联药物(antibody-drug conjugate,ADC)

KATHERINE研究纳入新辅助治疗后仍有肿瘤残留的HER2阳性乳腺癌患者,受试者接受T-DM1治疗并按指征实施放疗。初始报告中,T-DM1组与对照组的放射性肺炎发生率分别为1.5%和0.7%,放射性皮肤损伤发生率分别为25.4%和27.6%[39];8.4年随访的最终分析显示,T-DM1持续改善无病生存期和总生存期[40]。DESTINY-Breast05研究[41]进一步显示,在新辅助治疗后仍有肿瘤残留的HER2阳性乳腺癌患者中,T-DXd较T-DM1显著降低无病生存事件风险,但药物相关间质性肺病发生率分别为9.6%、1.6%,T-DXd组有2例致死性事件。2组约93%的患者接受了辅助放疗,其中T-DXd组和T-DM1组分别有53.5%和58.8%的患者放疗与本研究药物在时间上重叠。

2项研究结果均支持乳腺癌术后乳腺或胸壁放疗与HER2-ADC药物联合应用总体上可实施,但放疗时序由临床安排而非随机分配,未预设同步与序贯比较,同步使用的有效性和安全性有待前瞻性研究来确认,并记录基线肺病、肺剂量、既往药物、呼吸症状与药物的相关性等,以便获得归因性结论。

头颅放疗具有特殊性。有研究[42]显示,颅内立体定向放射外科(SRS)联合T-DM1时,放射性坏死发生率为39.1%,而未联合T-DM1者仅为4.5%。多中心研究[43]进一步提示,SRS前后1年内使用T-DM1,总体坏死风险和症状性坏死风险均升高。相比之下,T-DXd与SRS或头颅放疗联合应用的回顾性研究结果并不一致。Lebow等[44]纳入98例患者、564个脑转移灶,发现ADC同步头颅放疗与症状性放射性坏死风险升高相关,但其中仅14例接受T-DXd,无法区分不同ADC的效应差异。Khatri等[45]的多中心研究纳入34例患者、215个病灶,均使用T-DXd,24个月症状性坏死的累积发生率为每病灶2.1%、每患者11%。

TENDANCE研究[46]纳入54例同步治疗患者,3例放射性坏死均为1级。另一项多中心研究[47]纳入147例患者,发现同步组与T-DXd单药组在≥3级不良事件方面无显著差异。此外,还有研究[48]显示T-DXd联合SRS未观察到放射性坏死,但该研究随访时间短、病灶体积小且SRS剂量较低。总体而言,现有回顾性研究提示T-DM1和T-DXd联合放疗的风险信号尚不一致。临床实践中,应控制单次照射剂量和病灶体积;如何权衡颅内控制与坏死风险,仍有待前瞻性研究进一步证实。

3.2 放疗联合CDK4/6抑制剂

目前,放疗联合CDK4/6抑制剂的证据主要来自转移性乳腺癌。1项双中心研究[49]纳入132例患者,结果显示同步接受CDK4/6抑制剂与放疗并未显著增加≥3级不良事件或导致药物减量/停药;另一项多中心研究[50]纳入60例患者,其中29例同步接受CDK4/6抑制剂与放疗,2级和3级非血液学毒性发生率分别为30%和2%,同步与序贯治疗的总体毒性无显著差异;放射性肺炎的发生与肺V20及计划靶体积呈正相关。

上述结果支持在小体积姑息照射中联合使用CDK4/6抑制剂,但在根治性乳腺/胸壁照射或腹盆腔大体积照射时,联合用药可能带来较高的停药风险。对于既往有重度中性粒细胞减少或需大体积照射的患者,应提高警惕,必要时个体化调整或暂停用药。

3.3 放疗联合免疫治疗

在术后辅助放疗背景下,1项三阴性乳腺癌研究[51]显示,放疗期间继续使用帕博利珠单抗,55例患者中仅2例出现≥3级不良事件,放疗期间未观察到心肺不良事件,支持短期联合治疗的可实施性;但该研究未报告是否改善病理缓解或生存期,也未评估是否增加迟发心肺和免疫毒性。在转移性三阴性乳腺癌中,1项单臂Ⅱ期研究[52]纳入17例患者,采用30 Gy/5次放疗,首剂帕博利珠单抗在首次放疗前后3天内给药,观察到3例非照射病灶完全缓解,提示远隔反应的可能。TONIC研究[53]探索不同组合的免疫治疗疗效,8 Gy×3次治疗诱导组的ORR仅为8%,多柔比星或顺铂诱导组的ORR分别为35%和23%。NeoCheckRay研究[54]将147例高危$ER^+/HER2^-$早期乳腺癌患者随机分配至新辅助化疗+iSBRT(8 Gy×3)、联合度伐利尤(durvalumab,PD-L1抑制剂),或进一步联合奥来鲁(oleclumab,CD73抑制剂)。意向治疗人群的残余肿瘤负荷(RCB)率分别为35.4%、45.1%和47.9%(P>0.05),病理完全缓解率(pCR)分别为16.7%、29.4%和33.3%(P=0.059)。AZTEC研究[55]在晚期三阴性乳腺癌中比较了20 Gy单次照射与24 Gy/3次照射后阿替利珠单抗(atezolizumab,PD-L1抑制剂)维持治疗,两组中位PFS分别为2.5个月和3.1个月,未显示2种分割方式的优劣。上述研究提示,免疫治疗联合放疗的关键变量包括靶区、体积、分割方式、药物种类、宿主免疫状态及评价窗口。

我们将乳腺癌放疗研究的各项适用场景、代表证据和临床边界归纳于表1。从表1可以得出,不同联合研究难以互相解释,不仅因为药物类别多,还因为关键暴露没有标准化。乳腺/胸壁放疗、RNI、骨放疗、颅内SRS和腹盆腔放疗具有完全不同的正常组织风险;同一药物在给药当日、半衰期内或停药后可能呈现不同相互作用;未来研究应区分对待上述情况,记录末次和下次给药日期、实际重叠天数、照射部位与体积、分次剂量、器官剂量、既往放疗、基线器官功能及毒性发生时间。在证据级别方面,前瞻性随机对照研究的亚组分析可以提示安全性信号,但不宜作为因果推断的依据;回顾性研究可以识别可重复的风险信号,但需注意选择偏倚和混杂;病例报道和研究注册信息只能提示探索方向。临床决策建议采用3级框架:已有多个独立队列重复的高风险信号,如T-DM1与颅内SRS,应主动规避可叠加因素并加强影像随访;仅有小样本研究者,如T-DXd、CDK4/6抑制剂或免疫治疗与放疗联合,应在密切监测下个体化实施;仅有注册或机制研究者,则需进入试验。

4 未来方向:将“谁真正获益、照哪里/照多少、用何种技术、如何联合、如何证明值得”连成闭环

4.1 以五个临床决策问题替代设备导向

第一,回答“谁需要放疗”。临床分期、分子亚型、治疗反应、基因组评分与预期寿命应共同用于估计放疗风险和绝对获益;只有发现能够预测治疗效应,而非仅预测预后的标志物,才可作为豁免放疗的依据。第二,回答“照哪里、照多少”。全乳、部分乳腺、胸壁、内乳和锁骨上区不应作为固定组合,而应依据失败模式、病理分型和系统治疗反应进行重组。第三,回答“用何种技术”。光子、质子及其他粒子应在同一临床问题下进行比较。第四,回答“怎样联合”。药物与放疗联合必须明确照射器官、靶区范围和联合时序,而不能笼统归纳。第五,回答“如何证明值得”。局部控制与生存仍是核心,但心肺事件、上肢功能、乳房外观/重建结局、患者报告结局、时间毒性、经济成本与可及性均应纳入临床净获益评估(图1)。

表1 乳腺癌放疗研究的应用场景、支持结论及临床边界

Table 1 Application scenarios, supporting conclusions, and clinical boundaries of breast cancer radiotherapy research

技术/策略	临床问题	主要应用场景	当前最佳证据	可支持结论	不可外推边界	下一步研究重点
分割/同步加量	能否在维持局控的同时缩短疗程	乳腺或胸壁;RNI;需瘤床加量者	26 Gy/5次有10年随访证据;40 Gy/15次RNI及48 Gy/15次SIB有Ⅲ期比较[1-4]	适宜乳腺/胸壁放疗可用1周;RNI和SIB的3周方案成熟	26 Gy不能替代任意5次总剂量;RNI、复杂重建和1周加量不可无条件外推	长期重建/美容、5次RNI、亚洲人群和多中心质量保证
部分乳腺照射	能否以缩靶降低毒性和治疗负担	严格选择的低危保乳患者	IMPORT LOW、Florence及GEC-ESTRO提供长期随访证据;RAPID提示晚毒性增加[5-8]	1次/d,5次或15次方案的技术成熟	不同剂量、分次间隔和靶体积不可互换;不适用于年轻、多灶或高危人群	统一适应证、术腔可视性、剂量热点、美容及PRO核心结局
豁免放疗/RNI减量	低风险或良好治疗反应者能否少照/不照	老年低危HR^+;新辅助后ypN0;中危乳房切除	PRIME Ⅱ、B-51、SUPREMO为随机证据;LUMINA、IDEA为单臂预后富集[9-11]	可在严格人群中量化绝对局控代价并共同决策	预后标志物不等于放疗获益预测标志物;不能外推至cN2-3、ypN+或所有pN1	随机验证生物标志物交互、长期局控、挽救代价和内分泌依从性
内乳/区域淋巴结照射	哪些患者的特异获益足以抵偿心肺代价	结节阳性、中央/内侧肿瘤及高远处风险	MA.20和EORTC长期结果,以及DBCG IMN2前瞻性人群队列[15-17]	高基线乳腺癌死亡风险且可控制心肺增量者可能获益	无总体生存获益不能等同无价值	按绝对获益和非乳腺癌死亡风险筛选,长期心肺事件与现代系统治疗分层
IMRT/DIBH/SGRT	如何降低剂量热点、心脏暴露和摆位误差	全乳/胸壁/RNI,尤其左侧乳腺放疗	DIBH大型剂量学队列、IMRT随机皮肤终点、SGRT配合影像核验研究[18-20]	可改善均匀性、降低心脏剂量并支持无纹身摆位	未直接证明生存改善;SGRT不能替代内部影像核验	实际递送剂量、失败模式、跨设备误差及临床心血管终点
在线自适应/智能放疗计划	能否处理每日形变并减少计划变异与人员时间	APBI、复杂术腔、无标记流程和标准计划	MR/CBCT小样本可行性及深度学习计划验证[21-23]	可在受监督流程中提高效率和一致性	不能取消人工QA;成本与异常解剖风险未解决	预设适应触发阈值、外部验证、返工/重大偏差和长期结局
质子	剂量优势何时转化为足够的临床获益	内乳/RNI、双侧、复杂胸壁、再照射及高基础心肺风险	共识和RadComp研究;早期随机/相关研究与成本效果模型[24-30]	可降低部分患者心肺及积分剂量;复杂再照射可实施	不等于普遍低毒或有生存优势;表浅毒性、RBE/LET与成本不可忽略	双计划+绝对获益阈值,等待心血管硬终点、晚毒性和本土成本效果
碳离子	能否作为非手术局部消融方案	早期、不能或拒绝手术患者	前瞻Ⅱ期12例及中国20例分析[31-32]	小样本中局控与早期安全可行	无对照、样本小,不能替代光子治疗	多中心对照、病理验证及胸壁/胸肌/肋骨等器官约束
BNCT	能否用于重度治疗后的挽救	复发胸壁/腋窝或脑转移等研究性场景	3例早期安全报告、4例病例系列及计划学研究[33-35]	仅个案报道支持可行性信号	非常规适应证;硼分布、混合场剂量/CBE和迟发毒性未定	可测硼分布、标准剂量学、持久局控和晚期安全
FLASH	超高剂量率能否保证皮肤与心肺治疗安全	乳腺/胸壁照射仍处于基础研究	荷瘤小鼠研究和乳切后计划学研究[36-38]	仅支持肿瘤/免疫与递送可行性假设,尚未证明正常组织保护	无乳腺/胸壁放疗人体治疗结果;其他肿瘤人体经验不可替代	统一体素剂量率、脉冲/体积标准与QA后再进入人体剂量探索
ADC/CDK4/6/免疫+RT	放疗与系统治疗联合,可否提升有效性,保证安全性	术后乳腺/胸壁、姑息/消融放疗及脑SRS	KATHERINE/DESTINY-Breast05及多项ADC、CDK4/6和免疫研究[39-55]	若干场景短期可实施;T-DM1+SRS有坏死风险信号	可实施不等于增敏、最佳时序或长期安全;药物与靶区之间不可类推	器官-靶区-时序、随机对照、毒性和罕见迟发事件登记

注:RNI为区域淋巴结照射;SIB为同步整合加量;PBI为部分乳腺照射;DIBH为深吸气屏气;SGRT为表面引导放疗;CBE为复合生物学效应;ADC为抗体偶联药物



图1 以临床净获益为核心的乳腺癌放疗研究未来方向

Figure 1 Future directions of breast cancer radiotherapy research centered on net clinical benefit

4.2 代表性在研项目概览

当前在研项目覆盖豁免放疗、RNI减量、内乳区选择、1周区域照射、质子比较效益、碳离子/BNCT以及药物联合等多个方向。研究价值不能仅凭Ⅰ期或Ⅲ期来判断,还取决于以下因素:对照是否对应当前最优治疗、主要终点是否为患者重要终点、非劣效界值是否临床可接受,以及随访能否覆盖迟发风险。表2列出了最具代表性的在研项目(截至2026年8月15日)。

临床试验注册信息仅能说明该临床问题正在被研究,不能替代阳性疗效或安全性结果。未来试验还应避免2个常见误区。其一,以低事件率替代有效的非劣效检验:当样本量不足、随访时间过短或挽救治疗路径不完整时,“未见差异”并不能证明等效。其二,以剂量学终点替代临床结局:心脏剂量、模型预测风险、免疫浸润和影像密度等指标,虽有助于解释机制或筛选人群,却不能独立证明患者活得更久或更好。

4.3 放疗质量与临床价值是技术的内在组成,而非附加条件

乳腺放疗治愈率高且患者基数庞大,微小的平均获益或危害都可能转化为显著的公共卫生影响。在多中心推广短疗程或自动化技术时,应报告计划合格率、重大偏差、实际递送剂量、治疗中断、人员投入时间及跨中心差异;粒子中心则应公开转诊门槛、等待时间以及未能接受治疗者的结局。若1项技术仅在高度资源化中心可重复,却挤占了更具确定获益的基础放疗资源,其总体价值可能低于单中心研究所呈现的价值。

在我国情境下,1周方案和高质量远程质控可能比昂贵设备更快改善区域公平;但这并不意味着所有中心都应立即推广超大分割放疗。设备校准、图像引导、轮廓规范、重建患者管理和毒性随访必须同步到位。同理,质子或碳离子治疗并非因价格高昂就必然缺乏价值:对于光子计划确实存在不可接受心肺风险、既往照射或极复杂解剖的患者,较大的绝对获益可能抵消其成本。

患者参与应前移到研究设计。对低危患者,局部复发、长期内分泌治疗、乳腺外观和就医时间之间的权重由患者决定;对高危患者,局控和生存通常优先,但也不能忽视淋巴水肿、疼痛和重建失败;对转移性患者,治疗连续性和无症状时间可能比影像反应更重要。

短疗程时代还必须重新重视皮肤、乳腺外观和重建结局。急性皮炎并非“可忍受的小问题”:疼痛、渗出和感染会影响治疗连续性,并可能加重患者对后续系统治疗的抵触。多中心随机Ⅲ期研究证明美皮贴薄膜(Mepitel Film)预防性使用可降低急性放射性皮炎负担[56],提示支持治疗也能产生患者可感知的净获益。对即刻重建者,则应分别记录植入物或自体组织类型、重建时序、包膜挛缩、感染和再次手术,而不能仅以是否按期完成放疗评价安全性。

研究报告应同时呈现相对效应与绝对效应。患者真正关心的是:在自身基线风险下,治疗能减少多少复发、增加多少毒性、节省多少就医时间,以及这些估计存在多大不确定性。非劣效研究应公开非劣效界值的临床依据;放疗豁免相关研究则应说明内分泌治疗依从性及复发后的挽救治疗情况。只有将“对照是否足够好”纳入研究质量的评价范畴,新设备或新技术的增量价值才不会被夸大。

表2 乳腺癌放疗代表性在研项目注册及其证据缺口

Table 2 Selected ongoing or ongoing trials and their evidence gaps in breast cancer radiotherapy

类别	研究/注册号	国家/地区	阶段/样本	研究人群	干预/对照	主要终点	状态/关键日期	预计意义与证据边界
豁免放疗	DEBRA/NRG-BR007 NCT04852887	美国/加拿大/日本/中国香港	Ⅲ期;计划1 670例	Ⅰ期HR$^+$/HER2$^-$、Oncotype RS≤18、保乳后	RT+≥5年ET *vs* 单独ET	5年浸润/非浸润IBTR	2026-04-08关闭入组	随机检验基因组低危能否豁免RT;无结果前不能作为豁免依据
豁免放疗	HERO/NRG-BR008 NCT05705401	美国/波多黎各	Ⅲ期;计划1 300例	低危HER2$^+$、保乳并接受抗HER2治疗	标准乳腺RT+抗HER2 *vs* 单独抗HER2	10.5年无复发时间	2025-08-04关闭入组,预计完成时间:2034-02	直接检验抗HER2时代放疗豁免;尚无结果
豁免放疗	EXPERT NCT02889874	澳大利亚/新西兰/欧洲	Ⅲ期;计划1 167例	绝经后HR$^+$/HER2$^-$、PAM50 Luminal A且ROR≤60	RT+ET *vs* 单独ET	10年局部复发	预计完成时间:2027-09	检验PAM50策略;尚无放疗获益预测标志物
豁免放疗	DBCG RT Natural NCT03646955	丹麦/挪威/瑞典/智利	Ⅲ期;计划926例	≥60岁、pT1N0、非小叶、G1-2、ER$^+$/HER2$^-$	PBI 40 Gy/15次 *vs* 无RT;均接受ET	5年局部复发	2023-11-17暂停,重启或关闭待定	暂停原因未公开,尚无结果
RNI减量	TAILOR RT/MA.39 NCT03488693	加拿大/美国	Ⅲ期;实际2 138例	低基因组风险、1~3枚阳性结节或T3N0	豁免RNI/胸壁RT *vs* RNI或胸壁+RNI	9.5年无复发时间	预计完成时间:2027-09	检验基因组低危能否减RNI;无结果前不可取消RNI
腋窝减量	Alliance A011202 NCT01901094	美国/加拿大/波多黎各	Ⅲ期;实际2 012例	cN1新辅助后前哨结仍阳性	ALND+RNI *vs* 腋窝/区域结RT、不行ALND	无复发时间	预计完成时间:2031-01	回答RT能否替代ALND
5次RNI	SAPPHIRe-Ⅱ NCT07076485	美国	Ⅱ期多队列;计划768例	结节阳性或高危结节阴性,保乳或乳切后	超大分割 *vs* 中度大分割RNI	安全性和不良事件	预计完成时间:2029-01	安全性研究,不能提前确立5次RNI标准
质子比较	RadComp NCT02603341	美国多中心	实效性随机;计划1 238例	需综合RNI且有心脏暴露的非转移性乳腺癌	质子 *vs* 最优光子	10年主要心血管事件	预计完成时间:2036-11	检验剂量优势能否转化为临床结局;尚无结果
质子比较	DBCG Proton/Skagen 2 NCT04291378	丹麦	Ⅲ期;计划1 502例	光子计划平均心脏剂量≥4 Gy和/或肺V17≥37%	质子 *vs* 标准光子	10年缺血性/瓣膜性心脏病	招募中	代表剂量阈值筛选
碳离子	Breast Ⅲ jRCTs032200066/UMIN000041032	日本	Ⅰ/Ⅱ期;计划45例	≥50岁、0~Ⅰ期、MRI单灶≤2 cm的严格选择患者	单次碳离子局部照射+标准辅助治疗;无对照	早期毒性/剂量限制性毒性及局部疗效	招募中	探索非手术消融;无对照且不能与手术等效
BNCT	SJ-BT001 jRCT2031240246	日本	Ⅰ/Ⅱ期;计划30例	标准治疗困难、不可切除的复发胸部实体瘤,含乳腺癌	FBPA-PET筛选后BNCT;无对照	DLT及RECIST客观缓解率	招募中	篮式试验,小亚组不能形成适应证
ADC+SRS	T-DXd+SRS NCT07454668	美国	Ⅰ期;计划20例	HER2$^+$乳腺癌脑转移	T-DXd联合SRS;无同期对照	治疗后3周DLT/最大耐受剂量	2026-06启动	填补T-DXd/SRS安全缺口;3周窗口不足以捕捉多数迟发坏死
CDK4/6+RT	同步ribociclib+术后RT NCT05996107	美国	Ⅰ期;计划30例	高危HR$^+$/HER2$^-$早期乳腺癌	ribociclib 400 mg同步乳腺/胸壁±RNI	放疗后30 d内DLT	预计完成时间:2026-10	只回答联合治疗近期耐受性,并非统一规则

注:ET为内分泌治疗;IBTR为同侧乳腺肿瘤复发;ALND为腋窝淋巴结清扫;DLT为剂量限制性毒性;TIL为肿瘤浸润淋巴细胞

(表2续下页)

续表2 乳腺癌放疗代表性在研项目注册及其证据缺口

Table 2(continued) Selected ongoing or ongoing trials and their evidence gaps in breast cancer radiotherapy

类别	研究/注册号	国家/地区	阶段/样本	研究人群	干预/对照	主要终点	状态/关键日期	预计意义与证据边界
免疫+RT	P-RAD/TBCRC-053 NCT04443348	美国	Ⅱ期;计划120例	淋巴结阳性TNBC	零、低剂量或高剂量原发灶RT+帕博利珠单抗/化疗	TIL及结区病理缓解	2025-12-31主要完成	主要为生物学终点;不能形成标准方案
免疫+RT	新辅助SBRT增量随机Ⅲ期NCT06627712	中国	Ⅲ期;计划318例	早期三阴性乳腺癌	SBRT+PD-1+化疗*vs*PD-1+化疗	病理完全缓解	预计完成时间:2029-11	直接检验SBRT增量;pCR不能完全替代EFS/OS

注:ET为内分泌治疗;IBTR为同侧乳腺肿瘤复发;ALND为腋窝淋巴结清扫;DLT为剂量限制性毒性;TIL为肿瘤浸润淋巴细胞

最后,长期随访不应止于研究结束。乳腺放疗相关的心血管、肺、肋骨及臂丛损伤、第二肿瘤风险和重建事件,可能在多年后才出现,而单中心试验通常难以评估。因此,应将前瞻性研究与区域登记、电子病历、影像及患者报告结局数据相连接,并保留可审计的计划与递送数据。真实世界证据并不是随机试验的替代品,而是发现罕见伤害、检验可复制性的重要环节;预测模型也必须经过外部校准并定期更新。

5 结语

乳腺癌放疗的现代化不是单纯把疗程缩短或把技术升级,而是把剂量、靶区、技术、系统治疗和长期结局重新组织为可复制的临床决策。当前最成熟的放疗进展来自光子放疗:26 Gy/5次乳腺或胸壁照射、40 Gy/15次RNI、保乳术后需加量者的48 Gy/15次同步加量,以及严格选择低危患者的部分乳腺照射;豁免放疗和区域减量则必须限制于特定人群。质子放疗处于从剂量优势向比较效益过渡阶段;碳离子治疗、BNCT和FLASH分别属于早期临床、挽救治疗和临床前研究。

乳腺癌放疗的现代化并非单纯缩短疗程或升级设备,而是将剂量、靶区、技术、系统治疗和长期结局重新整合为可复制的临床决策。当前最成熟的进展仍来自光子放疗:乳腺或胸壁照射可采用26 Gy/5次的1周方案;RNI可采用40 Gy/15次的3周方案;保乳术后需瘤床加量者可采用48 Gy/15次同步加量方案;经严格筛选的低危患者可考虑部分乳腺照射。豁免放疗和区域淋巴结减量则必须限定于特定人群。质子放疗正处于从剂量学优势向特定人群效益过渡的阶段;碳离子治疗、BNCT和FLASH则分别处于早期临床探索、挽救治疗探索和临床前研究阶段。

现代系统治疗与放疗联合的证据同样需要谨慎看待:短期可行不等于长期安全,回顾性分析提示的关联不等于因果关系,局部疗效也不等于协同增效。真正值得追求的"进展前沿"应同时满足3个条件:患者重要结局获得足够大的绝对改善,多中心质量体系能够稳定复制、成本与可及性允许其在适宜人群中推广。只有以"是否带来临床净获益"作为衡量技术创新的核心标准,乳腺癌放疗才会从技术进步迈向治疗进步。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] Brunt A M, Cafferty F H, Kirby A M, *et al*. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 10-year efficacy and late normal tissue effects from a multicentre, open-label, non-inferiority, phase 3, randomised controlled trial and 5-year efficacy results from a randomised axillary substudy[J]. Lancet Oncol, 2026, 27(6): 686-698. DOI:10.1016/S1470-2045(26)00076-8.

[2] Offersen B V, Alsner J, Høgsbjerg K, *et al*. Hypo-versus standard fractionated locoregional radiotherapy of patients with high-risk breast cancer in the randomized phase Ⅲ trial: the Danish breast cancer group skagen trial 1[J]. J Clin Oncol, 2026; 44(24): 2278-2289. DOI: 10.1200/JCO-25-02705.

[3] Vicini F A, Winter K, Freedman G M, *et al*. Concurrent versus sequential radiation dose escalation to the surgical cavity for conservative treatment of high-risk early breast cancer: NRG/RTOG 1005 phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2026, 44(19): 1798-1811. DOI:10.1200/JCO-25-02465.

[4] Coles C E, Haviland J S, Kirby A M, *et al*. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2023, 401(10394): 2124-2137. DOI: 10.1016/

S0140-6736(23)00619-0.

[5] Kirby A M, Finneran L, Griffin C L, *et al*. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for women with early breast cancer (UK IMPORT LOW): 10-year outcomes from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(7): 898-910. DOI:10.1016/S1470-2045(25)00194-9.

[6] Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, *et al*. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial[J]. J Clin Oncol. 2020; 38(35):4175-4183. DOI:10.1200/jco.20.00650.

[7] Strnad V, Polgár C, Ott O J, *et al*. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(3): 262-272. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00018-9.

[8] Whelan T J, Julian J A, Berrang T S, *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[J]. Lancet, 2019, 394(10215): 2165-2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2.

[9] Kunkler I H, Williams L J, Jack W J L, *et al*. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(7): 585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2207586.

[10] Whelan T J, Smith S, Parpia S, *et al*. Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal a breast cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(7): 612-619. DOI:10.1056/nejmoa2302344.

[11] Jagsi R, Griffith K A, Harris E E, *et al*. Omission of radiotherapy after breast-conserving surgery for women with breast cancer with low clinical and genomic risk: 5-year outcomes of IDEA[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(4): 390-398. DOI:10.1200/JCO.23.02270.

[12] Meattini I, De Santis M C, Visani L, *et al*. Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(1): 37-50. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00661-2.

[13] Mamounas E P, Bandos H, White J R, *et al*. Omitting regional nodal irradiation after response to neoadjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2025, 392(21): 2113-2124. DOI:10.1056/NEJMoa2414859.

[14] Kunkler I H, Russell N S, Anderson N, *et al*. Ten-year survival after postmastectomy chest-wall irradiation in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 393(18): 1771-1783. DOI:10.1056/nejmoa2412225.

[15] Whelan T J, Olivotto I A, Parulekar W R, *et al*. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(4): 307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340.

[16] Kaidar-Person O, Weltens C G, Fortpied C, *et al*. Twenty-year results of the randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 22922/10925 evaluating internal mammary chain and medial supraclavicular lymph node irradiation in stage Ⅰ-Ⅲ breast cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2026, 76(3): e70082. DOI: 10.3322/caac.70082.

[17] Nielsen A W M, Thorsen L B J, Özcan D, *et al*. Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study[J]. Lancet Reg Health Eur, 2025, 49: 101160. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101160.

[18] Falco M, Masojć B, Macała A, *et al*. Deep inspiration breath hold reduces the mean heart dose in left breast cancer radiotherapy[J]. Radiol Oncol, 2021, 55(2): 212-220. DOI:10.2478/raon-2021-0008.

[19] Pignol J P, Olivotto 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2488.

[20] Mueller B, Song Y, Zhai X, *et al*. Tattoo-less chest wall and regional nodal irradiation using surface imaging[J]. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol, 2025, 34: 100310. DOI:10.1016/j.tipsro.2025.100310.

[21] Ng J, Pennell R, Formenti S C. The initial experience of MRI-guided precision prone breast irradiation with daily adaptive planning in treating early stage breast cancer patients[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1048512. DOI: 10.3389/fonc.2022.1048512.

[22] Nelissen K J, Verbakel W F A R, Middelburg-van R J G, *et al*. Clinical implementation of cone beam computed tomography-guided online adaptive radiation therapy in whole breast irradiation[J]. Adv Radiat Oncol, 2025, 10(1): 101664. DOI:10.1016/j.adro.2024.101664.

[23] Zeverino M, Piccolo C, Wuethrich D, *et al*. Clinical implementation of deep learning-based automated left breast

simultaneous integrated boost radiotherapy treatment planning [J]. Phys Imaging Radiat Oncol, 2023, 28: 100492. DOI:10.1016/j.phro.2023.100492.

[24] Mutter R W, Choi J I, Jimenez R B, *et al*. Proton therapy for breast cancer: a consensus statement from the particle therapy cooperative group breast cancer subcommittee [J]. Int J Radiat Oncol, 2021, 111(2): 337-359. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.05.110.

[25] Bekelman J E, Lu H, Pugh S, *et al*. Pragmatic randomised clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer: the Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) Consortium trial protocol [J]. BMJ Open, 2019, 9(10): e025556. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025556.

[26] Wright J L, Ko K, Kenworthy W, *et al*. Associations between cardiac radiation dose-volume metrics and health-related quality of life for patients with breast cancer on the RadComp trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Published online July 21, 2026. DOI:10.1016/j.ijrobp.2026.06.3055

[27] Sarsitthithum T, Nantavithya C, Lertbutsayanukul C, *et al*. Acute skin toxicity and cosmesis outcome in non-metastatic breast cancer patients treated with ultrahypofractionated radiotherapy: a randomized controlled phase II clinical trial comparing proton versus photon radiotherapy [J]. J Radiat Res, 2026, 67(4): 609-617. DOI:10.1093/jrr/rrag037.

[28] Salome P, Shah K D, Todorova P, *et al*. Differential lung tissue response and patient outcomes between protons and photons receiving regional nodal irradiation for breast cancer: a Prospective Correlative Study within a Randomized Trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Published online July 29, 2026. doi: 10.1016/j.ijrobp.2026.07.024

[29] Chakraborty M A, White C, Khan A J, *et al*. Patient selection and toxicity predictors in proton reirradiation for locoregional breast cancer recurrence[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2026, 60: 101218. DOI: 10.1016/j. ctro. 2026. 101218.

[30] Busschaert S L, Kimpe E, Gevaert T, *et al*. Cost-effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2026, 9(1): e2554888. DOI: 10.1001/jamanetworkopen. 2025. 54888.

[31] Okonogi N, Karasawa K, Murata K, *et al*. Carbon-ion radiation therapy as nonsurgical treatment for early-stage breast cancer: 5-year results from the phase 2 part of the first prospective clinical trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2026, 124(4): 971-976. DOI: 10.1016/j. ijrobp. 2025. 10.020.

[32] 巩秦黎, 张一贺, 秦天燕, 等. 碳离子放射治疗乳腺癌的临床疗效与安全性: 甘肃省武威肿瘤医院20例分析[J]. 肿瘤学杂志, 2026, 32(1): 31-37. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2026.01.B005.
Gong Q L, Zhang Y H, Qin T Y, *et al*. Clinical efficacy and safety of carbon ion radiotherapy for 20 cases with breast cancer from Gansu Wuwei Tumor Hospital [J]. J Chin Oncol, 2026, 32(1): 31-37. DOI: 10.11735/j. issn. 1671-170X.2026.01.B005.

[33] Kurosaki H, Okazaki K, Takemori M, *et al*. The effects of boron neutron capture therapy on the lungs in recurrent breast cancer treatment[J]. Cureus, 2024, 16(4): e57417. DOI:10.7759/cureus.57417.

[34] Liao H R, Chen Y W, Hsieh C H, *et al*. Exploring the use of boron neutron capture therapy for recurrent breast cancer and brain metastases: a case series[J]. Adv Radiat Oncol, 2026, 11(5): 101998. DOI:10.1016/j.adro.2026.101998.

[35] Lin T C, Hsueh Liu Y W, You W C, *et al*. Treatment planning of boron neutron capture therapy for hard-to-treat recurrent breast cancer[J]. Appl Radiat Isot, 2026, 227: 112260. DOI:10.1016/j.apradiso.2025.112260.

[36] Arrigo A, Brants L, Kramp L, *et al*. FLASH radiotherapy induces unique immunotranscriptomic profiles compared to conventional dose-rate radiotherapy, despite identical immune infiltration and antitumor efficacy in a murine model of triple-negative breast cancer[J]. Radiother Oncol, 2026, 220: 111548. DOI:10.1016/j.radonc.2026.111548.

[37] Melemenidis S, Viswanathan V, Dutt S, *et al*. Effectiveness of FLASH vs. conventional dose rate radiotherapy in a model of orthotopic, murine breast cancer[J]. Cancers, 2025, 17(7): 1095. DOI:10.3390/cancers17071095.

[38] Zafar A J, Dutta S W, Case M J, *et al*. Optimizing transmission FLASH radiation therapy for large-field postmastectomy breast treatment[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Published online May 8, 2026. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2026.04.095

[39] Von Minckwitz G, Huang C S, Mano M S, *et al*. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628. DOI:10.1056/NEJMoa1814017.

[40] Geyer C E Jr, Untch M, Huang C S, *et al*. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 392(3): 249-257. DOI: 10.1056/NEJMoa2406070.

[41] Loibl S, Park Y H, Shao Z M, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast cancer [J]. N Engl J Med, 2026, 394(9): 845-857. DOI:10.1056/nejmoa2514661.

[42] Stumpf P K, Cittelly D M, Robin T P, *et al*. Combination of trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery results in high rates of clinically significant radionecrosis and dysregulation of aquaporin-4[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3946-3953. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2851.

[43] Chun S J, Kim K, Kim Y B, *et al*. Risk of radionecrosis in HER2-positive breast cancer with brain metastasis receiving trastuzumab emtansine (T-DM1) and brain stereotactic radiosurgery [J]. Radiother Oncol, 2024, 199: 110461. DOI:10.1016/j.radonc.2024.110461.

[44] Lebow E S, Pike L R G, Seidman A D, *et al*. Symptomatic necrosis with antibody-drug conjugates and concurrent stereotactic radiotherapy for brain metastases [J]. JAMA Oncol, 2023, 9(12): 1729. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4492.

[45] Khatri V M, Mestres-Villanueva M A, Yarlagadda S, *et al*. Multi-institutional report of trastuzumab deruxtecan and stereotactic radiosurgery for HER2 positive and HER2-low breast cancer brain metastases [J]. NPJ Breast Cancer, 2024,10(1):100. DOI:10.1038/s41523-024-00711-w.

[46] Debbi K, Benderra M A, Medioni J, *et al*. Safety and efficacy of combined trastuzumab-deruxtecan and concurrent radiation therapy in breast cancer. The TENDANCE multicentric French study [J]. Breast, 2025, 80: 104421. DOI:10.1016/j.breast.2025.104421.

[47] Visani L, Ratosa I, Bartsch R, *et al*. Concomitant radiation therapy and trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer: feasibility, safety, and outcomes from a real-life multicentre international cohort [J]. Breast, 2026, 85: 104691. DOI:10.1016/j.breast.2026.104691.

[48] Chun S J, Kim K, Chang W I, *et al*. Impact of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and brain stereotactic radiosurgery on intracranial control and radionecrosis risk in HER2-positive or-low breast cancer brain metastases [J]. Breast, 2026, 87: 104751. DOI:10.1016/j.breast.2026.104751.

[49] Visani L, Livi L, Ratosa I, *et al*. Safety of CDK4/6 inhibitors and concomitant radiation therapy in patients affected by metastatic breast cancer [J]. Radiother Oncol, 2022, 177: 40-45. DOI:10.1016/j.radonc.2022.10.023.

[50] Kawamoto T, Shikama N, Imano N, *et al*. Incidence of and risk factors for non-hematologic toxicity with combined radiotherapy and CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer using dose-volume parameters analysis: a multicenter cohort study [J]. Breast Cancer, 2023, 30(2): 282-292. DOI:10.1007/s12282-022-01422-5.

[51] Tison T, Loap P, Arnaud E, *et al*. Tolerance of concurrent adjuvant radiation therapy and pembrolizumab for triple negative breast cancer: real life experience [J]. Adv Radiat Oncol, 2024, 9(3): 101384. DOI: 10.1016/j.adro.2023.101384.

[52] Ho A Y, Barker C A, Arnold B B, *et al*. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Cancer, 2020, 126(4): 850-860. DOI: 10.1002/cncr.32599.

[53] Voorwerk L, Slagter M, Horlings H M, *et al*. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial [J]. Nat Med, 2019, 25(6): 920-928. DOI: 10.1038/s41591-019-0432-4.

[54] De Caluwé A, Desmoulins I, Cao K, *et al*. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy with durvalumab and oleclumab in ER+HER2-breast cancer: a randomized phase 2 trial [J]. Nat Med, 2026, 32(7): 2461-2472. DOI: 10.1038/s41591-026-04453-z.

[55] David S, Savas P, Siva S, *et al*. Single-fraction or multi-fraction stereotactic ablative body radiotherapy followed by atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase II trial [J]. Nat Commun, 2026; 17(1): 9127. DOI:10.1038/s41467-026-75660-y.

[56] Behroozian T, Milton L, Karam I, *et al*. Mepitel film for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: a randomized multicenter open-label phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1250-1264. DOI: 10.1200/JCO.22.01873.

(**收稿**:2026-08-17;**修回**:2026-09-04)

(编辑 李 玥)