

乳腺癌保留乳房术后放射治疗进展

于金明 张国丽

乳腺癌是一系统性疾病,因此多学科综合治疗是乳腺癌治疗的基本原则。随着对乳腺癌生物学行为特征认识的深化及早期乳腺癌比例的增加,保留乳房治疗已成为欧美发达国家临床早期乳腺癌的标准治疗模式。从综合治疗的整体观出发,放射治疗作为保留乳房治疗的重要组成部分,具有降低局部复发率、提高患者生存质量和生存率的重要作用^[1]。

1 保乳术后放射治疗的意义

回顾性和前瞻性研究均已证实,早期乳腺癌的保留乳房治疗在肿瘤局部控制和远期生存与根治性手术的疗效并无明显差异,但生存质量明显优于根治术者^[2]。然而其治疗成功与否与术后根治性放射治疗密切相关。保留乳房术后放射治疗可明显降低局部复发率,平均可降低 75%^[3],并且瘤床加量可使局部复发率进一步降低^[4-6]。所有浸润性乳腺癌患者保乳术后均需行放射治疗,对此已形成共识。虽然乳腺导管原位癌患者保乳术后是否必须行放射治疗仍然存在争议,但总结Julien和Fisher等^[7-9]的随机研究结果认为乳腺导管原位癌保乳术后放射治疗是必要的。此外,放射治疗并不能解决同侧乳腺第二原发癌发生的问题,而且瘤床加量有可能降低美容效果。

2 放射治疗靶区的设置

放射治疗靶区包括全乳房、瘤床及区域淋巴引流区(包括腋窝、锁骨上及内乳淋巴引流区)^[10]。瘤床追加剂量照射(boost)在肿瘤控制中的作用尚未达成共识,但相当数量的临床结果显示 boost 提高了局部控制率,因此目前仍建议常规给予 boost。区域淋巴引流区的靶区照射要依据原发肿瘤的大小、位置、淋巴结转移情况确定。标准的保留乳房手术包括肿瘤切除+腋窝I、II水平淋巴结清扫。对于腋窝淋巴结转移 ≤ 3 枚,不建议行腋窝放射治疗,但可考虑行锁骨上区放射治疗;腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚,建议行锁骨上区放射治疗,可考虑行腋窝放射治疗。关于内乳淋巴引流区的处理争议很大,一般不建议行放射治疗。即使肿瘤位于内侧象限也不建议行放射治疗,除非影像学或前哨淋巴结显示内乳淋巴结阳性。如果行内乳区放射治疗亦建议照射范围仅包括第 1~3 肋间。

作者单位: 250117 济南,山东省肿瘤防治研究院放射治疗科

通讯作者: 于金明, E-mail: jn7984729@public.jned.cn

目前,随着前哨淋巴结活检技术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)的成熟,SLNB 替代腋窝淋巴结切除术(axillary lymph node dissection, ALND)已经成为早期乳腺癌的重要手术方式。SLNB 不仅能高度准确预测腋窝状况,而阴性且能避免 ALND 所致的并发症。一系列大样本单中心研究结果显示 SLNB 是 SLN 阴性患者腋窝分期和治疗的惟一安全、可靠、有效的手段。许多专家认为 SLNB 用于乳腺癌分期不需等待随机研究证实。SLNB 已成为欧美国家 SLN 阴性乳腺癌患者的标准治疗方式。对于 SLNB 阴性患者,保乳术后无需区域淋巴结放射治疗。如果 SLNB 术后病理检查结果阳性,可行 ALND 或腋窝放射治疗。国际早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)的研究^[10]显示二者疗效相当,但后者副作用明显降低。

3 乳腺照射的定位和射野技术

目前最常用的是 X 线模拟机和 CT 模拟定位技术。其方法是使患者仰卧于 CT 模拟机或 X 线模拟机床上,身体下垫乳腺定位托架,然后根据人体长轴方向调整角度,使胸骨呈水平位置。随着核磁共振成像在乳腺癌临床应用中的推广,乳腺癌放射治疗靶区的确定将更加精确。自主呼吸控制(active breath control, ABC)技术的应用,使放射线对心脏、肺组织的损伤进一步降低。本院关于自主呼吸控制在全乳适形放射治疗中应用的研究表明,乳腺癌全乳照射中配合 ABC 装置,使用适度深呼吸控制(moderate deep inspiration breath hold, mDIBH),技术切实可行且易重复。其不但可以减少精确放射治疗中呼吸运动对全乳靶区的影响,而且明显减少射野内肺和心脏的受照体积和受照剂量,肺 V20 和左侧乳腺癌患者心脏的 V30 减少,从而减轻了放射治疗对肺和心脏的损伤。

3.1 全乳腺照射(whole breast irradiation, WBI)

目前,早期乳腺癌保留乳房术后全乳放射治疗仍是保乳术后放射治疗的标准治疗方式,目的是消除残留的亚临床病灶,预防肿瘤复发。传统上采用以切线野为主的技术,获得了较满意的局部控制率和长期美容效果,心肺等器官的放射治疗并发症发生率也较低^[11]。虽然全乳切线野照射局部控制的满意率使剂量递增研究已无必要,但仍存在靶区内剂量分布不均匀、心肺等器官局部受照剂量过高等不足。随着放射治疗设备和技术不断发展,每一束放射线强度的调整已成为可能。调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)可对射野内各点的输出剂量按照要求进行调制,并可实现瘤床同期加量照射,从而使靶区三维剂量分布更加适形。其在显著改善靶区剂量分布均匀性的同时进一步减少周围器官的照射剂量和放射治疗并发症,提高了美容效果和生活质量。

3.1.1 传统的切线野照射:利用直线加速器的独立准直器进行半束切线照射,半束照射可以减少偏射线对心脏和肺组织的放射损伤。如果同时设锁骨上野,可以采用双半束切线技术照射乳腺。根据乳腺组织的弧度和治疗计划系统要求,加适当角度的楔形板,以提高乳腺内剂量分布的均匀性。乳腺切线照射通常选用 4~8 MV X 线,常规分割(1.8~2.0 Gy/次,5 次/周),总剂量 45~50 Gy。虽然 Whelan 等^[12]认为改变剂量分割模式并未使放射治疗后美容效果发生明显变化,但常规分割照射仍是目前全乳照射的主流。

3.1.2 调强照射:适形调强放射治疗是通过先进的医用直线加速器借助于多叶光栅和三维治疗计划系统实现高剂量区的分布与照射靶区的形状相一致。其特点之一是先决定最佳治疗计划的结果,再由计算机确定实现该结果的各项治疗参数,包括射束方向、数目和能量等,最后支配加速器进行照射。IMRT 的优点是高剂量区的分布和照射野的形状完全一致,能把高剂量放射线投照到靶区且靶区周围的敏感组织受照剂量最小。乳腺 IMRT 的主要优点有:(1)提高乳腺靶区内照射剂量的均匀性。Vicini 等^[13]研究结果显示,IMRT 使接受 105% 处方剂量照射的容积降低为 11%,而且接受 110% 处方剂量照射的容积降为 0。(2)降低了肺和心脏的照射剂量。Cho 等^[14]研究结果显示,IMRT 使肺和心脏的正常组织损伤几率(NTCP)由常规放射治疗的 $\geq 2\%$ 降低为 0.7%。(3)避免了常规放射治疗中照射野交接处剂量冷、热点的存在,改善了内乳区的剂量分布。(4)IMRT 可以在全乳照射的同时实现瘤床的整合补量(simultaneous integrated boost, SIB)。这样既缩短了整体治疗时间,又避免了常规放射治疗中全乳照射与瘤床追加照射序贯进行所造成的正常乳腺组织重复过量照射^[15]。SIB 的剂量分割模式为:乳腺靶区每次 1.8~2.0 Gy,瘤床靶区每次 2.3~2.4 Gy,共照射 25~28 次。但 Raphael 等^[16]认为提高分次剂量较总剂量的增加将明显加重皮肤和腺体纤维化等晚期损伤,可能会导致不良美容效果。

3.2 加速部分乳腺照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)

乳腺癌保乳术后接受 WBI 的乳腺美容满意度随着随访时间的延长而逐年下降^[17]。并且近 30 年的保乳治疗研究发现,无论 WBI 与否肿瘤的复发模式均为原发肿瘤床局限性即大多数肿瘤复发位于原发肿瘤床及其边缘位置,仅有大约 1%~6% 发生在远离原发肿瘤位置。而且,临床上存在保乳术后未接受放射治疗的病例,调查显示美国放弃术后放射治疗的患者约占全部保乳治疗患者的 20%^[2,18]。其主要原因为 WBI 需要 6 周以上的时间,部分患者难以接受,而且较长的放射治疗间期会影响放化疗顺序的安排,使医师和患者均难以取舍。正是这种肿瘤复发模式、WBI 对美容和功能的影响及其较长的治疗周期,促使 APBI 成为目前乳腺癌放射治疗研究的热点。

目前,APBI 尚无统一的病例选择标准,但通过复习相关文献报道^[19-25],多

数入选病例符合下列条件:(1) $T_1 \sim T_2$ 期,单灶病变,浸润性导管癌;(2)原发肿瘤切除模式为局部扩大切除术,切缘阴性;(3)已行腋窝淋巴结清扫, $N_0 \sim N_1$ 期。APBI的实现方式包括近距离放射治疗(brachytherapy, BT)、术中放射治疗(intraoperative radiotherapy, IORT)和三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)或调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)。这 3 种实现方式的共同点是在较短的时间内给予部分乳腺较高的照射剂量。BT的实现方式包括传统的组织间插植放射治疗(interstitial brachytherapy, IBT)和新型的单孔气囊导管腔内放射治疗(balloon intracavity brachytherapy, BIBT)。IORT的实现方式包括术中电子线照射和术中X线照射。Hannoun Levi 等^[26]复习近几年报道的乳腺癌保乳治疗研究结果显示, APBI治疗后乳腺内局部复发率低于 5%(0% ~ 4.4%)。Vicini 等^[27]对接受 WBI 和仅行瘤床插植 APBI 患者各 199 例进行配对比较研究,中位随访时间 65 个月, WBI 组和 APBI 组的局部肿瘤复发率均为 1%。虽然部分乳腺照射存在诸多争议,但临床 I、II 期研究表明,单纯瘤床照射对经过筛选的低危患者是一种合适的治疗方案。然而,还需进一步的 III 期临床研究证实其能否获得与全乳照射一样的效果,并需解决适用范围、靶区确定、照射方式、剂量及分割次数等问题。

4 放射治疗的时间安排

乳腺癌术后放射治疗和化疗的顺序,包括先放射治疗后化疗或先化疗后放射治疗(序贯),同时行放射治疗和化疗(同时),化疗→放射治疗→化疗(三明治式)三种模式。放化疗模式的选择主要取决于局部复发或远处转移的危险度。先放射治疗主要适用于局部复发为主要危险者,如保乳术后切缘阳性或近端阳性,无区域淋巴结转移者。近期的随机分组研究结果已经证明,对于无淋巴结转移的早期乳腺癌患者,先放射治疗组比先化疗组可以提高患者的肿瘤局部控制率和远期存活率^[28]。先化疗主要适用于:远处转移为主要危险者,如患者行根治术后区域淋巴结有转移或多枚转移;高度怀疑远处转移者,如淋巴管和血管内癌栓者;高度恶性肿瘤患者。对局部复发和远处转移均为主要危险者,如患者能够耐受则应该放化疗同时进行。同时进行放化疗的主要优点为:可及时消灭微小转移灶,缩短总的治疗时间,同时化疗药物可以作为放射治疗增敏剂提高疗效。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)的 B-06 方案要求对腋窝淋巴结阴性患者在术后 6 周内进行放射治疗,阳性者需在术后 8 周内放射治疗,以便先行一二个疗程化疗。

5 结语

乳腺癌保乳治疗的主要目的是在不影响局部肿瘤控制和远期生存的基础上最大限度地保持乳腺术后生理功能和乳房的完美性。术后放射治疗作为乳

腺癌保乳治疗的重要组成部分,可使局部复发率降低 2/3,而且具有增加生存率的潜在优势。随着认识的深入,新技术的应用,放射治疗理念、原则等诸多方面都在不断的变化、进步,更趋向在提高局部控制率、远期生存率的同时进一步降低、避免放射损伤。

虽然乳腺癌的放射治疗已有近百年历史,但目前仍然有许多问题需要进一步探讨、研究:(1)功能影像与生物学靶区的研究迅速发展,如何更好地结合功能和解剖影像指导乳腺癌的放射治疗,如个体化靶区勾画、剂量学研究等;(2)乳腺癌和正常组织的放射敏感性存在差异,如何做到个体化测定及制定个体化的放射治疗计划;(3)乳腺癌新辅助化疗的降期作用使得术后病理结果低估了复发和转移的实际危险性,因此对于新辅助化疗后行保乳手术的患者术后区域淋巴结的规范化放射治疗等尚需进行系统的研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 放射治疗; 保乳手术

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Vicini F A, Kestin L, Huang R, *et al*. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer*, 2003, 97: 910 – 919.
- [2] Morrow M, Strom E A, Bassett L W, *et al*. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52: 277 – 300.
- [3] Whelan T, Harris J. Use of conventional radiation therapy as part of breast-conserving treatment. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1718 – 1725.
- [4] Romestaing P, Lehingue Y, Carries C, *et al*. Role of a 10 Gy in the conservative treatment of early breast cancer results of randomized clinical in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 963 – 968.
- [5] Bartelink H, Horjot J C, 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: 1378 – 1387.
- [6] Polgar C, Fodor J, Orosz Z, *et al*. The effect of tumour bed boost on local control after breast conserving surgery: first results of the randomized boost trial of the National Institute of Oncology. *Magy Onkol*, 2001, 45: 385 – 391.
- [7] Julien J P, Bijker N, Fentiman I S, *et al*. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*, 2000, 355: 528 – 533.
- [8] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, *et al*. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 441 – 452.
- [9] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, *et al*. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet*, 1999, 353: 1993 – 2000.
- [10] 于金明, 李建彬. 乳腺癌保守术后照射技术. *中华放射肿瘤学杂志*, 1994, 3(4): 272 – 275.
- [11] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trial. *Lancet*, 2000, 355: 1757 – 1770.
- [12] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, *et al*. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 1143 – 1150.
- [13] Vicini F A, Sharpe M, Kestin L, *et al*. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54: 1336 – 1344.
- [14] Cho B C, Hurkmans X W, Damen E M, *et al*. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol*, 2002, 62: 127 – 136.

- [15] Krueger E A, Fraass B A, Pierce L J. Clinical aspects of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2002, 12: 250 – 259.
- [16] Raphael G, Chana L, Katherine P, *et al* . Late effect of dose fractionation: the mechanical properties of breast skin following post lumpectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 893 – 900.
- [17] Frassica D A, Bajaj G K, Tsangaris T N. Treatment of complication after breast conservation therapy. *Oncology*, 2003, 17: 1118 – 1128.
- [18] Malin J L, Schuster M A, Kahn K A, *et al* . Quality of breast cancer care: what do we know? *J Clin Oncol*, 2002, 20: 4381 – 4393.
- [19] Fentiman I S, Poole C, Tong D, *et al* . Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer*, 1996, 32A: 608 – 611.
- [20] King T A, Bolton J S, Kuske R R, *et al* . Long – term results of wide – field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T (is, 1, 2) breast cancer. *Am J Surg*, 2000, 180: 299 – 304.
- [21] Krishnan L, Jewell W R, Tawfil O W, *et al* . Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *Breast J*, 2001, 7: 91 – 96.
- [22] Vicini F A, Baglan K L, Kestin L L, *et al* . Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 1993 – 2001.
- [23] Wazer D E, Berle L, Graham R, *et al* . Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T₁/T₂ breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53: 889 – 897.
- [24] Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, *et al* . Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five year results of a phase I – II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol*, 2002, 80: 121 – 128.
- [25] Nag S. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *Oncology*, 2001, 15: 195 – 207.
- [26] Hannoun Levi J M, Courdi A, Marsiglia H, *et al* . Breast cancer in elderly women: is partial breast irradiation a good alternative? *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 81: 243 – 251.
- [27] Vicini F A, Kestin L, Chen P, *et al* . Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Int*, 2003, 81: 243 – 251.
- [28] Neuschatz A C, Dipetrillo T, Safaii H, *et al* . Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation does escalation in breast-conserving therapy. *Cancer*, 2003, 97: 30 – 39.

(收稿日期: 2007-08-27)

(本文编辑: 范林军)