

· 讲座 ·

放射治疗在早期乳腺癌中的应用

王平 宋永春

目前在早期乳腺癌的治疗中,保乳治疗(breast-conserving therapy)已经被广泛认为是一种安全而有效的治疗方法^[1-2]。过去 20 年中进行的大量临床试验表明:对于 I~II 期乳腺癌患者,采用保乳手术加术后放射治疗的方案已经成为标准的治疗方案;其总生存率及无病生存率均与乳腺癌根治术相等^[3-8]。保乳治疗的步骤主要包括:(1)原发肿瘤局部切除,切缘阴性;(2)I~II 水平腋窝淋巴结清扫;(3)术后全乳照射 45~50 Gy 和/或局部补量(boost)。保乳治疗的局部复发率为 3%~17%,而乳腺癌根治术后胸壁的复发率为 2%~10%。为期 15 年的随访发现,局部复发率随着时间的延长而逐渐增加,累积风险每年增加约 1%~1.5%。如果术后不进行放射治疗,则局部复发率明显提高^[9-12]。

虽然目前有 75% 的初诊乳腺癌患者可以选择保乳治疗,但是由于临床医师对于保乳治疗的适应证未能很好地理解,同时也未能够与患者很好地进行沟通^[13-14],导致很多患者放弃了保乳治疗的机会。另外,放弃保乳治疗的原因还有年龄、合并症、放射治疗服务的便捷程度、患者对放射治疗的恐惧等等,同时也有报导认为放射治疗与化疗在时间上的冲突也是其中的原因之一。因此,在过去的 10 年间,出现了一种新型的早期乳腺癌的治疗模式——保乳术后加部分乳腺放射治疗(partial breast irradiation, PBI)^[15]。这种治疗方式为早期乳腺癌的治疗提供了一种新的选择。它解决了放射治疗和化疗之间的矛盾,使放射治疗变得更加便捷,同时保留了保乳治疗的全部优点,使更多的女性患者拥有了选择保乳治疗的机会。

1 保乳手术(breast-conserving surgery)

在过去的 20 年间,早期乳腺癌的术式逐渐由根治性切除术向肿瘤切除术加前哨淋巴结活检术转变。由于乳腺 X 光摄影术的早期诊断率不断提高,乳腺 B 超在诊断中的地位逐渐明显。影像介导下的细针穿刺技术的不断发展,以及前哨淋巴结活检技术的日趋成熟^[16],使得保乳手术得到迅速地发展。同时,保乳手术后可获得非常满意的美容效果,局部复发率也很低^[16]。

在保乳手术患者的选择上,有 4 个因素应予以注意^[14]:第一个因素是详细

的病史和物理学检查。应全面评估患者是否能够承受放射治疗,包括可能出现的急性和晚期毒性反应。其内容包括患者的年龄、原发肿瘤的大小、乳腺癌家族史、合并症(包括血管胶原性疾病)、是否怀孕及既往胸部放射治疗史等。第二个因素是患者的个人意愿。患者本人对保乳治疗的认知程度,保留乳房的意愿,以及其他社会和经济因素,都是有关治疗选择的重要因素。第三个因素是乳腺 X 光摄影检查结果。采用乳腺 X 光摄影检查来评估病变的体积,以及肿瘤切除后切缘阴性的可能性。最后一个因素是标本的病理学评价。肿瘤切除后应确保标本外 1 cm 的区域内阴性,即显微镜下无肿瘤细胞存在^[14]。由于美容效果与切除乳腺组织的体积有关,所以要尽量避免切除范围过大(>2 cm)。除切缘状态之外,其他病理学因素也与保乳治疗后的局部复发有关,包括广泛的导管内成分,小叶癌,腋窝淋巴结侵犯水平,肿瘤的病理学分级,是否存在淋巴管或者血管侵犯,以及肿瘤坏死等。

乳腺肿瘤切除术是保乳手术最常用的术式^[17]。但是,当肿瘤体积相对较大而患者乳腺体积较小时,就需要进行象限切除术,即切除肿瘤所在象限的腺体组织。这种手术方式常常会影响美容效果。

由于淋巴结状态是最重要的预测因子,因此必须进行 I~II 水平的腋窝淋巴结清扫,以便进行术后分期,以及避免腋下复发。肿瘤切除和腋窝淋巴结清扫要选择不同的切口,以减少对上肢功能的影响,提高美容效果。然而,腋窝淋巴结清扫会导致术后并发症的增加,包括上肢淋巴水肿。在过去 10 年中,部分临床研究表明:在特定的患者中,如果前哨淋巴结活检为阴性则前哨淋巴结活检术可以取代腋窝淋巴结清扫术。虽然目前前哨淋巴结活检术并没有统一的标准(不同的机构,不同的外科医师采用的方法和选择标准不同),但是它已逐渐成为国际公认的常规腋窝淋巴结清扫术的替代者(因之损伤小,并发症低)。

2 术后放射治疗(breast-conserving radiotherapy)

乳腺癌保乳术后放射治疗的目的是为了预防局部复发,而乳腺受照射的体积应该取决于理论上可能有复发风险的体积^[18]。术后放射治疗主要分为两种方式:传统的外照射和 PBI。

2.1 全乳放射治疗(whole-breast radiotherapy)

大宗的随机临床实验数据表明,保乳术后的放射治疗可将乳腺局部复发的风险由 27.2% 降至 8.8% 左右^[9]。全乳放射治疗采用的是外照射技术,总照射剂量 50~55 Gy,每日 1.8~2 Gy,疗程为 5~6 周。由于超过 90% 的局部复发出现在瘤床位置(定义为肿瘤外 10 mm 的区域)^[19],因此通常在外照射结束后,对瘤床(手术中采用银夹标记)进行局部补量。瘤床补量通常采用光子或电子的外照射技术来进行,而组织间照射技术也可以取得同样的效果。

但是,全乳放射治疗的方法也存在着很多的劣势:首先,虽然临床数据显示局部复发率很低,但是对于患侧乳腺其他部位的复发几率并没有明显的影响^[18]。这就提示放射科医师对于要控制的目标而言,是否有过多的乳腺组织受到了照射。其次,采用外照射技术会对临近的解剖结构产生影响,例如左乳癌照射时的冠脉血管、肺以及其他放射敏感的组织^[20]。第三,患者需要每日到放射治疗中心进行治疗,大概需要 6~7 周才能完成。较长的治疗时间对于大部分患者来说比较麻烦,严重的影响了患者的生活质量^[21]。另外,虽然治疗的急性反应在开始的 3~4 周内比较小,但是随着时间的延长就会逐渐出现,包括乳腺疼痛、肿胀、皮肤脱落及身体疲劳等。晚期的毒性反应(治疗后 6 个月及 6 个月以上)包括持续的乳腺水肿、疼痛、皮肤纤维化和色素沉着。另外,患者还有可能出现肋骨骨折、肺纤维化、心脏疾患(左侧乳腺癌)和继发恶性肿瘤等。

2.2 PBI

为了解决全乳放射治疗带来的诸多问题,目前的临床研究着眼于放射治疗技术的改进,以提高治疗的有效性及其对患者的吸引力,同时也保证治疗的疗效和安全性。从 19 世纪 90 年代开始,世界范围内的学者们对 PBI 和加速部分乳腺放射治疗(APBI)的疗效和安全性进行了研究。PBI 的定义是对手术切除区域及其临近的乳腺组织进行照射^[22]。PBI 的原理是如果正常乳腺组织受到的照射剂量非常有限,则可考虑采用大分割进行治疗,同时保持较低的晚期反应。它可以采用外照射或者组织间照射的方式来完成。APBI 则定义为每日的照射剂量大于 1.8~2.0 Gy,总疗程少于常规放射治疗的 5~6 周^[22]。目前文献报道的治疗技术主要包括多导管组织间照射技术、MammoSite 系统、三维适形/调强技术及术中放射治疗技术(采用 X 线或电子线)等。

全乳放射治疗的有效性依赖于在 6 周的时间内对瘤床进行 60 Gy 甚至更多剂量的照射,结果显示 10 年的局部控制率超过 95%^[22]。因此,对于 PBI 等新技术来说,要想达到全乳照射的效果,那么其等效生物剂量(BED)也应该达到相同的程度。目前的研究重点在于确定患者的筛选标准,准确勾画治疗靶区,以及积累长期的临床数据。

2.2.1 多导管组织间照射技术(interstitial brachytherapy):

这是一种将放射源放置于体内的治疗方法。这种技术在乳腺癌的治疗中有许多优势:首先,放射线直接作用于肿瘤最可能复发的部位。其次,正常组织受照射的体积小,因此减少了可能出现的急性或者晚期反应。最后,它可以在一个相对比较短的时间内完成治疗,对于全身治疗(化疗或内分泌治疗)没有时间上的延迟。多导管组织间照射技术主要采用低剂量率(LDR)或高剂量率(HDR)两种技术。

LDR 组织间照射技术在 19 世纪七八十年代广泛应用于全乳照射后的瘤床局部补量。随着电子线照射的广泛应用,这种技术的应用逐渐减少。但是对于乳房体积较大,瘤床部位较深的患者,以及局部复发风险较大的患者,采用 LDR 技术的效果较好^[23-24]。PBI 概念的提出使 LDR 技术在乳腺癌的治疗中居于了一个全新的地位。它是在手术中将导管放置在瘤床区域,放射源(通常为铱¹⁹²) 在术后 5 d 置于导管内进行治疗,放置时间最长不能超过手术后 6 周^[23]。在 3 ~ 4 d 的疗程中,总照射剂量为 45 ~ 50 Gy,剂量率为 30 ~ 70 cGy/h。

HDR 组织间照射技术是一种更加现代的后装治疗技术。在过去的 10 年间已经基本上取代了 LDR 技术^[25]。HDR 技术通常用铱¹⁹²源(直径 1 mm、长 3.5 mm)在短时间内对肿瘤区域进行高剂量的照射。由于放射源的直径很小,可以轻易的通过导管进行组织间照射,腔内和血管内照射。采用 HDR 技术的总剂量为 34 Gy,每天治疗 2 次,单次分割剂量为 3.4 Gy,在 5 d 内完成治疗^[18]。单次治疗剂量最高不能超过 4 Gy,以减少脂肪坏死的危险,特别是肿瘤距离皮肤较近的情况^[26]。

2.2.2 腔内放射治疗(intracavitary brachytherapy):腔内球囊组织间照射技术是通过将放射源置入一个柔软的球囊内,再将球囊准确植入肿瘤切除后留下的腔隙来实现治疗的。Cytec 公司(即原来的 Proxima Therapeutics 公司)在 2002 年推出了 MammoSite 治疗系统,目前已被美国 FDA 批准进行临床应用。它的导管为一个双腔管,带有一个可以膨胀的球囊和一个可放置高剂量铱¹⁹²源的腔隙。常规的球囊直径为 4 ~ 5 cm,相当于 35 ~ 70 ml 的容积。最大规格的球囊直径可达到 5 ~ 6 cm,体积为 70 ~ 125 ml^[27]。MammoSite 系统的质地非常柔软,可以将其放置在胸罩内,所以较传统的组织间照射装置更为患者和临床医师所青睐。

导管可以在手术中进行放置,也可以术后在局麻下通过 B 超引导穿刺技术来放置^[28]。术后放置的优点在于患者的病理情况已经明确,可以严格的按照标准进行筛选。而缺点在于操作技术更加复杂,要求也更加严格。

目前,MammoSite 系统是美国最常用的 APBI 技术之一。在美国 FDA 批准其应用的同时,厂商还发起了一项临床试验,包括 87 个研究机构的超过 1500 例患者入组研究。试验目的是采集临床数据,评价技术的可重复性和治疗效果,包括急性毒性反应、感染率、美容效果和复发情况^[27]。目前病例的入组工作已经结束,研究仍在进行之中,患者要接受为期 7 年的随访工作。

2.2.3 术中放射治疗(Intraoperative radiotherapy, IORT):IORT 是另外一种 APBI 技术。它是当患者的肿瘤被切除后,立即对肿瘤区域进行照射^[29]。在肿瘤切除后,立即对瘤床采用低能 X 线进行治疗,单次剂量为 17 ~ 21 Gy,治

疗过程需要 4 ~ 18 min。目前临床上常用 2 种不同的设备: Intrabeam 系统(Carl Zeiss AG, Germany) 为一种移动的术中放射治疗系统, 其放射源可以提供 30 ~ 50 kV 的 X 线; Novac-7 (Hitesys, Italy) 为一个直线电子加速器, 可以提供 3、5、7 和 9 MeV 4 种能量的电子线。

采用 IORT 作为 APBI 的技术时, 可以确保剂量完全分布于瘤床组织, 避免了位置上的偏差, 而单次治疗剂量可达到 21 Gy。这种技术的缺点是: 治疗时手术切缘的状态尚不明确; 患者麻醉的时间要相应延长(大约增加 1 h); 设备昂贵; 单次大剂量放射治疗的疗效和毒性缺少长期的随访结果等。有限的几项临床试验描述了 IORT 的结果。目前有 2 项临床随机试验从 2000 年开始进行病例入组工作, 采用 Intrabeam 系统(英国、欧洲、美国 and 澳大利亚) 和 Novac-7 系统(米兰)。它们都采用单次照射, 剂量为 20 Gy^[30]。

2.2.4 三维适形放射治疗(3-D conformal radiotherapy): 另一种有前景的技术是三维适形外照射技术。它同样对瘤床区域进行为期 5 d, 每天 2 次的治疗, 总剂量为 34 ~ 38 Gy。与组织间照射技术相比, 它的剂量分布更加均匀, 而且在美容效果上更加有优势。近来发展的调强技术(IMRT) 也被认为有可能用来进行 PBI 或者 APBI。IMRT 可以提供非常均匀的剂量分布, 降低正常组织的受照射剂量, 减少放射治疗的毒性反应, 提高美容效果。

三维适形外照射技术较之组织间照射的最大优势在于无创, 而且在绝大多数放射治疗中心都可以开展这项技术。另外一个明显的优势是由于很多放射治疗医师并不具备近距离照射的经验, 因此这种外照射技术可以使他们有机会向患者提供 PBI 治疗。采用三维适形或调强技术进行 PBI 或 APBI 的缺点在于需要进行呼吸运动的控制, 它可以影响到剂量的准确性。

2.2.5 其他技术: 永久性粒子植入技术(permanent breast seed implant, PBSI) 是另一种 APBI 技术。它是在肿瘤切除术后局麻下进行 ¹⁰³Pd 粒子植入。Pignol 等^[31] 最近报道 16 例患者采用 PBSI。肿瘤靶体积(GTV) 的边缘处方剂量为 90 Gy, 临床靶区(CTV) 为 GTV 外放 1 cm。患者对整个治疗过程的耐受性良好; 56% 的患者没有疼痛, 46% 的患者出现 I 级急性皮肤反应。而长期的临床数据尚缺乏。

3 研究摘要

目前公布的 I、II 期研究结果的研究对象是来自北美和欧洲的数千例采用 PBI 和 APBI 的早期乳腺癌患者。值得注意的是在许多临床研究中, 入组的病例数较少, 在研究计划的选择上存在着偏倚, 随访时间也比较短。另外, 由于患者的选择和治疗技术上的不同, 许多研究结果并不能直接进行比较。但是, 临床医师可以得到许多关键性的发现。在最大规模的关于多导管组织间

照射的研究中,Vicini 等^[32]报道了 174 例患者采用 LDR 和 HDR 组织间照射技术。LDR 组织间照射技术采用铱¹⁹²源连续 5 d 进行治疗,总剂量为 50 Gy。HDR 组织间照射采用铱¹⁹²源治疗 4 d,每天 2 次,总剂量为 32 Gy;或者治疗 5 d,每天 2 次,总剂量为 34 Gy。在 3 年的随访期中没有局部复发的报道。90% 的患者美容效果判别为优秀或良好。急性反应包括治疗区域的皮肤红斑以及持续性的疼痛。另外,组织结构的变化包括皮肤毛细血管扩张、纤维化和脂肪坏死。

采用 IORT 治疗的患者数目较组织间照射的要少得多,而欧洲肿瘤协会(米兰、意大利)在 IORT 方面有着比较丰富的经验^[33]。237 例入组的患者行乳腺肿瘤切除后行前哨淋巴结活检,IORT 治疗剂量为 21 Gy,中位随访期为 19 个月。3 例患者出现对侧乳腺转移,1 例患者出现淋巴结转移。毒性反应包括术后血肿、轻微疼痛、感染和短暂的水肿。总体而言,美容效果判定为优秀。

4 结论

在 19 世纪七八十年代建立的对 I、II 期乳腺癌采用保乳治疗的方式为早期乳腺癌的治疗提供了一个框架。最初的 I、II 期数据表明:保乳治疗有良好的局部控制率,并且在实行加速超分割放射治疗中组织的耐受性良好。只有时间可以证明这种技术的安全性及其局部、区域和系统的疾病控制疗效。随着乳腺成像技术的不断发展,患者可能会有更多的机会接受反应更小、时间更短的治疗^[26]。

【关键词】 乳腺肿瘤; 保乳手术; 全乳放射治疗; 部分乳腺放射治疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

参考文献

- [1] Fisher B, Jeong J H, Anderson S, *et al*. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*, 2002, 347:567-575.
- [2] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347:1227-1232.
- [3] Fisher B, Redmond C, Poisson R, *et al*. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1989, 320:822-828.
- [4] Blichert Toft M, Brincker H, Andersen J A, *et al*. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: preliminary results. *Acta Oncol*, 1988, 27:671-677.
- [5] Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, *et al*. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer; Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 1990, 26:668-670.
- [6] Sarrazin D, Le M G, Arriagada R, *et al*. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989, 14:177-184.
- [7] Lichter A S, Fraass B A, Yanke B. Treatment techniques in the conservative management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 1992, 2:94-106.

- [8] van Dongen J A, Bartelink H, Fentiman I S, *et al*. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer; EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*,1992,11:15-18.
- [9] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer; an overview of the randomized trials. *N Engl J Med*,1995,333:1444-1455.
- [10] Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist L E, *et al*. Breast conserving surgery for invasive breast cancer; risk factors for ipsilateral breast recurrences. *Breast Cancer Res Treat*,1997,43:73-86.
- [11] Fisher E R, Anderson S, Tan Chiu E, *et al*. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*,2001,91(suppl 8):1679-1687.
- [12] National Institutes of Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA*,1991,265:391-395.
- [13] Morrow M, White J, Moughan J, *et al*. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol*,2001,9:2254-2262.
- [14] Sakorafas G H, Tsiotou A G. Selection criteria for breast conservation in breast cancer. *Eur J Surg*,2000,166:835-846.
- [15] Sarin R. Partial-breast treatment for early breast cancer; Emergence of a new paradigm. *Nature Clin Practice Oncol*,2005,2:40-47.
- [16] Cody H S. Current surgical management of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2002,14:45-52.
- [17] Gazet J C. Future prospects in limited surgery for early breast cancer. *Semin Surg Oncol*,1996,12:39-45.
- [18] Kuerer H M, Julian T B, Strom E A, *et al*. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg*,2004,239:338-351.
- [19] Ebert M A, Carruthers B. Dosimetric characteristics of a low-kV intra-operative X-ray source; implications for use in a clinical trial for treatment of low-risk breast cancer. *Med Phys*,2003,30:2424-2431.
- [20] Cuncins Hearn A, Saunders C, Walsh D. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*,2004,85:271-280.
- [21] Vaidya J S, Tobias J S, Baum M, *et al*. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol*,2005,15:84-91.
- [22] Wallner P, Arthur D, Bartelink H, *et al*. Workshop on partial breast irradiation; state of the art and the science. *J Natl Cancer Inst*,2005,96:175-184.
- [23] Vicini F A, Kini V R, Chen P, *et al*. Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with a breast conserving therapy. *J Surg Oncol*,1999,70:33-40.
- [24] White J R, Wilson J F. Brachytherapy and breast cancer. *Semin Surg Oncol*,1997,13:190-195.
- [25] Hannoun Levi J M, Mazon J J, Marsiglia H, *et al*. Partial breast irradiation; revolution or evolution. *Cancer Treat Rev*,2004,30:599-607.
- [26] Wazer D, Lowther D, Boyle T, *et al*. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2001,50:107-111.
- [27] Zannis V, Beitsch P, Vicini F, *et al*. Descriptions and outcomes of insertion techniques of a breast brachytherapy balloon catheter in 1403 patients enrolled in the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Am J Surg*,2005,190:530-538.
- [28] Stoler A J, Fuhrman G M, Scroggins T G, *et al*. Postlumpectomy insertion of the Mammosite brachytherapy device using the scar entry technique; initial experience and technical considerations. *Breast J*,2005,11:199-203.
- [29] Kraus Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, *et al*. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intra-beam system. *Tumori*,2005,91:339-345.
- [30] Calvo F A, Diaz J A, Montero A, *et al*. Partial breast irradiation; Why and how. *Breast Cancer Res*,2005,7:S12.
- [31] Pignol J P, Keller B, Rakovitch E, *et al*. First report of a permanent breast (103) Pd seed implant as adjuvant radiation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2005,64:176-181.
- [32] Vicini F A, Baglan K L, Kestin L L, *et al*. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*,2001,19:1993-2001.
- [33] Veronesi U, Gatti G, Luini A, *et al*. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast conserving surgery. *Arch Surg*,2003,138:1253-1256.

(收稿日期:2007-05-27)

(本文编辑:罗承丽)