

## · 综述 ·

## 术中放射治疗应用于乳腺癌保留乳房手术的研究进展

王雪霏 孙强 茅枫 沈松杰

现代术中放疗(intraoperative electron beam radiotherapy, IOERT),即手术中切除恶性肿瘤之后使用单次剂量照射,是手术与放疗结合的方式之一,具有单次大剂量的特点。其早期干预、定位准确、靠近肿瘤的直接优势,能局限瘤床,减少术后放疗剂量,减少其对皮肤、皮下组织等的损伤,同时保护皮肤,改善手术的美容效果,减少治疗的并发症。目前已应用于不同类型的肿瘤治疗。

## 1 术中放疗在保乳术中的临床应用

乳腺癌目前已成为中国女性发病率最高的恶性肿瘤,随着社会关注度的增加和诊疗技术的提高,乳腺癌的发现也越来越早。近期研究表明,保留乳房(以下简称保乳)手术后 90% 以上的复发位于原发灶附近<sup>[1-2]</sup>。这为术中放疗(部分乳腺照射的方法之一)应用于保乳术中提供了基础。

### 1.1 术中放疗关键技术

直线电子加速器,目前有小型可移动直线加速器可以轻易地接近手术台,避免了搬运全麻病人的不便,并且方便在手术过程中给予全量照射,这种技术被称为术中电子线照射。该加速器有一个可以旋转的头,利用直线加速器产生的阴极线,可变能量谱在 3 ~ 12 MeV,有 4 ~ 10 cm 不同直径的线束腔筒<sup>[3]</sup>。

术中定向放疗,使用 IntraBeam 系统。这种装置简单精巧,利用小型电子线驱动载线源产生低能载线(30 ~ 50 kV)。射线通过长 10 cm,直径 3.2 cm 的真空漂移管传递到顶端的薄膜半球。并将其置于瘤床,术中照射 22 min 以上,在瘤床外 1.0 cm 和 0.2 cm 的处方剂量分别为 5 Gy 和 20 Gy<sup>[4]</sup>。

### 1.2 术中放疗应用于保乳术的具体操作

目前术中放疗应用于行保乳术及肿物切除+前哨淋巴结活组织检查的患者。患者在有术中放疗设备、无菌层流的放疗手术室进行手术,机房加速器机头应于术前消毒达到手术要求,术中放疗限光筒及铅块在专用消毒箱内用福尔马林气体熏蒸。常规麻醉消毒铺巾,于肿瘤表面切除少许皮肤,将肿瘤连同

周围约 1.5 ~ 3.0 cm(多为 2 cm)的正常组织及胸肌筋膜一并切除。标记标本并取上、下、左、右四个切缘后送术中快速冰冻切片病理,确认切缘阴性后,乳腺残端以可吸收线对合缝合,使乳腺解剖结构的完整性暂时恢复。清除腋窝淋巴结或行前哨淋巴结活组织检查后将患者送到消毒的加速器机房内进行放疗,或将放疗机器推至患者身边,放疗结束后继续完成手术。由放疗医生及外科医生根据手术情况放置合适的术中放疗限光筒(图 1),小心、准确的暴露临床靶区,并将周围组织用盐水棉垫牵移至限光筒外。术中放疗期间所有人员(外科医生、放疗医生、麻醉医生)退出放疗区,通过视频实时监测患者的呼吸、血压、血氧、心电等。术中放疗剂量给定公式: $D_{\text{IOERT}} = \text{开机剂量} \times \text{实测值} (\text{Mu/分}) \times \text{给定点百分深度剂量} (\text{percentage depth dose, PDD})$ 。射线照射时间不要超过 2 min,整个过程在 15 ~ 20 min 左右。术中采用照射乳房残腔,术后再行体外照射<sup>[5-6]</sup>。考虑术中放疗剂量 9 ~ 10 Gy,术前行全乳 6 Mev 电子线放疗,剂量为 50 Gy,瘤床处不再加量。放疗患者的放疗剂量、方案和化疗方案依个体而定。

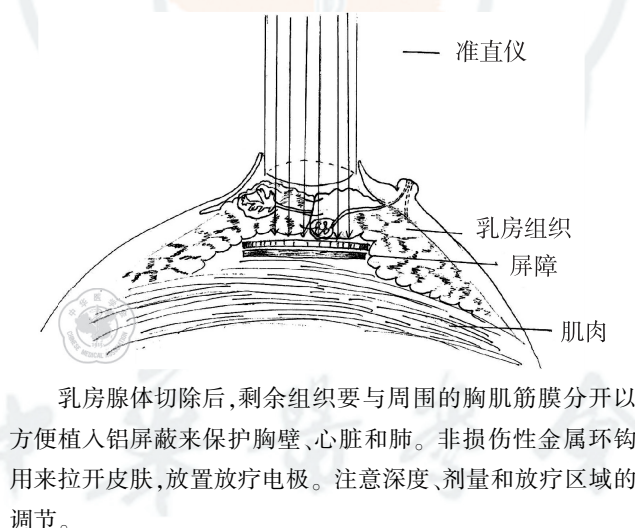


图 1 术中放疗原理简图

### 1.3 乳腺癌保乳术中放疗患者的选择

目前国内没有统一标准。美国近距离放射治疗协会<sup>[7]</sup>部分乳腺照射的标准要求:患者适合保乳、年龄>45 岁、病变为单发的浸润性导管癌、肿瘤<3 cm、手术切缘镜下阴性和 I/II 站腋窝淋巴结清除或前哨淋巴结活检显示腋窝淋巴结阴性;美国乳腺外科协会<sup>[8]</sup>要求患者年龄>45 岁,病变为浸润性导管癌或导管内原位癌,肿瘤<3 cm,镜下手术切缘阴性和腋窝淋巴结阴性。不同国家的不同组织在不同时期各不相同(表 1)。

表 1 各放疗协会乳腺癌保乳术中放疗标准的比较

项目	ESTRO <sup>[20]</sup>	ASTRO <sup>[21]</sup>	AIRO <sup>[22]</sup>
年龄(岁)	≥50	≥60	≥50
肿瘤大小(cm)	≤3	≤2	≤2
肿瘤分期	T <sub>1-2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>
肿瘤级别	任何	任何	G <sub>1-2</sub>
ER	任何	+	+
淋巴结状态	pN <sub>0</sub>	pN <sub>0</sub>	pN <sub>0</sub>
导管原位癌	不包括	不包括	不包括
组织学	浸润性癌	浸润性癌	浸润性癌

ESTRO:欧洲放射肿瘤协会; ASTRO:美国放射肿瘤协会; AIRO:意大利放射肿瘤协会

日本早期乳腺癌术中放疗 I/II 期临床试验患者的选择标准<sup>[9]</sup>: (1) 肿瘤 <2.5 cm; (2) 年龄 >50 岁; (3) 手术切缘 >1 cm; (4) 手术切缘镜下阴性; (5) 腋窝淋巴结阴性。切除范围为肿瘤周边 1 cm。

各项临床指南或试验的入组标准不完全相同,但是大多规定肿瘤 <2 cm, 年龄 >50 岁。

## 2 术中放疗在保乳术中应用的相关研究

### 2.1 有效性研究

近年随着术中放疗的开展,国内外学者针对保乳术的术中放疗开展了许多临床研究,集中在验证其有效性和安全性。有效性研究主要以术中放疗与传统术后放疗相比,研究内容集中在肿瘤局部复发率、远处复发转移率、病死率、无瘤生存率、总生存率。Ruano-Ravina 等<sup>[10]</sup>的荟萃分析显示术中放疗与传统治疗相比,改善了疾病的局部复发,但并没有改善总生存。80% 的患者都对美容效果满意,最常见的不良反应为血肿、伤口愈合问题和纤维化。观察到的差异可能是由于低质量的研究,也可能因为在随访时间上存在差异。

**2.1.1 复发率研究:**几位研究者将保乳术结合术中放疗的随访与保乳术结合传统术后放疗患者作对照(表 2)。其中 Reitsamer<sup>[11]</sup>的实验显示术中放疗控制局部复发率的效果确实比传统术后放疗要好。而且总治疗时间均缩短 1 周左右。

表 2 保乳术结合术中放疗的有效性研究

作者	术中放疗/传统放疗	分期	随访时间(月)	局部复发(%)	远处复发(%)	无瘤生存率(%)	总生存率(%)
Reitsamer <sup>[11]</sup>	190/188	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> 、N <sub>0</sub> /N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub> 、M <sub>0</sub>	120	2.7/7.1	0.7/14.2	84.0/82.4	/
Sedlmayer <sup>[17]</sup>	1110/0	/	73.3	0.2	10	/	89.7
Vaidya <sup>[10]</sup>	301	T <sub>1</sub> T <sub>2</sub>	80	1.3	1.6	97.4	99.6

/:表示文中未提及

**2.1.2 生存率研究:**同样 Reitsamer<sup>[11]</sup> 的实验可见术中放疗无瘤生存率比传统术后放疗高。值得注意的是 Veronesi 等<sup>[12]</sup> 和 Odantini 等<sup>[13]</sup> 报道生存率分别达到 99.8% 和 100%, 但不排除其受随访时间较短或样本量较少的影响。

## 2.2 安全性研究

有效性和安全性是术中放疗最关注的问题。但是研究使用的仪器方法不同,患者分类不同,术者的操作不同,并发症的种类也各不相同。放疗本就有其并发症,术中放疗有早期并发症和晚期并发症。Ruano-Ravina 等<sup>[10]</sup> 指出 RTOG/EORTC 和 CTC 标准(2.0 版)早期并发症多,LENT-SOMA 晚期并发症多。具体主要集中在血肿、感染、伤口愈合问题和纤维化。Sawaki 等<sup>[9]</sup> 曾对 23 例行术中放疗的乳腺癌患者进行了为期 26 个月的随访,随访结果显示早期并发症主要表现为组织感染(发生率 60%),血肿(发生率 39%)及组织坏死(发生率 13%)。均为 0~1 级并发症,未出现 2~4 级并发症。Chua 等<sup>[14]</sup> 对 60 例行术中放疗的乳腺癌患者进行了单中心前瞻性研究,随访 21 个月,所有患者在早期均 100% 出现皮炎及疼痛的症状,皮炎 0~1 级占 33%,2~3 级占 62%,4 级占 5%,疼痛则 0~1 级占 85%,2~3 级占 15%。而早期出现乳房感染的患者比例为 12%,血肿为 18%,均为 0~1 级,未出现 2~4 级并发症。Ruano-Ravina 等<sup>[10]</sup> 对 204 例术中放疗的乳腺癌患者进行研究,出现的早期并发症主要为皮肤及脂肪坏死,其中 100% 出现皮肤症状,92.5% 的患者为 0~1 级,7.5% 的患者出现 2~3 级皮肤并发症。而发生脂肪坏死的比例为 4.4%,均为 0~1 级。晚期并发症主要表现为疼痛,水肿,纤维化,淋巴水肿,萎缩,溃疡及坏死。其中 100% 患者出现疼痛,水肿,纤维化及淋巴水肿表现,疼痛症状 0~1 级占 89.8%,2~3 级占 10.2%。水肿症状 0~1 级 94.4%,2~3 级 5.6%,纤维化症状 0~1 级占 80.6%,2~3 级占 19.4%。淋巴水肿症状 0~1 级占 99.1%,2~3 级占 0.9%。出现萎缩症状的患者的比例为 7.4%,均为 2~3 级,出现溃疡的患者占 98.1%,晚期出现组织坏死的患者占 0.5%,均为 4 级。

## 2.3 生活质量研究

乳房得以保存,复发转移风险降低,此时影响患者生活质量的关键便集中在并发症上。一项单中心前瞻性试验研究肿块<3 cm 的 60 位乳腺癌女性<sup>[14]</sup>:保乳术后接受 5 Gy 10 mm 的单剂量 IOERT,之后行 50 kV 的全乳照射(whole breast irradiation, WBI)。单纯术中放疗的满意度及 IOERT+WBI 的满意度为 97% (95% CI 89%~99%) 和 92% (95% CI 83%~97%),仅 10% 有严重的急性毒性。另外,Welzel 等<sup>[15]</sup> 对早期乳腺癌患者术中放疗后生活质量的研究显示,早期乳腺癌保乳及术中放疗术后有或无体外放疗(external beam radiotherapy,

EBRT),与只接受 EBRT,生活质量是相似的。

令研究者感到惊讶的是,对手术美容效果的调查发现,患者的满意度远比医生的满意度高。刘蕾等<sup>[16]</sup>对 64 例患者美容效果的研究发现:认为美容效果达到极好或较好水平的患者占 95.3% (61/64)。

### 3 术中放疗在保乳术中应用的优势与不足

术中放疗在保乳术中应用的主要优势集中在局部复发率低、无瘤生存率高、美容效果好、缩短治疗时间、避免化疗延迟。其直接照射治疗区域增加了治疗准确率、减低正常组织毒性反应。这些是临床选择术中放疗的理由。

美国、意大利等国对术中放疗患者的选择规定患者年龄>50 岁。其对患者年龄的限制,是目前术中放疗技术一大不足。另外,虽然结合术中放疗的保乳术美容效果甚好,但其并发症却不可小视。常见并发症有切口感染、血肿、纤维化。切口感染多由于仪器未严格消毒,或没有严格的设备隔离条件,而血肿发生率的增加还与局部组织对近距离放疗的反应有关。良好的加压包扎与必要的引流也有利于控制并发症。术中放疗对仪器设备、手术间的要求较高,限制了其进一步推广。

### 4 术中放疗在保乳术中应用的临床思考及展望

#### 4.1 患者的年龄

从各种现有的术中放疗标准可见年龄在 50 岁以上、淋巴结阴性、切缘阴性为公认的基本条件。Sedlmayer 等<sup>[17]</sup>认为:在单变量分析中,年龄、肿瘤分级、激素受体状态和激素治疗等在肿瘤复发的预测中都占有重要位置;在多变量分析中,只有分期到 3 期,以上各项才有意义( $P=0.024$ )。淋巴结状态和术中放疗到全乳照射拖延的时间并无影响。以年龄为变量,在年龄<40 岁、40~49 岁、50~59 岁和 $\geq 60$  岁的患者中,每年乳腺癌复发率为 0.64%、0.34%、0.21% 和 0.16%,随着年龄的减小,肿瘤的复发率增加。虽然随着患者的年龄减小,复发转移风险都增加,但是术中瘤床加量却可使年轻乳腺癌患者获益<sup>[18]</sup>。

各放疗协会认为 50 岁以上的患者为低危组。临床工作中真正愿意行保乳术的多为 50 岁以下的女性。随着术中放疗技术的成熟,也许结合术中放疗的保乳术会为更多年轻乳腺癌女性患者带来“福音”。

#### 4.2 技术的完善

Wasser 等<sup>[19]</sup>报道结合术中放疗的保乳术后出现乳房结构改变的事实,其

中也包括实质瘢痕的出现,认为这可能与术中放疗导致伤口腔隙、脂肪坏死以及油脂囊肿有关。这增加了钼靶摄片判断结合术中放疗的保乳术后新发病灶的困难,因其可能有复发、转移、及放疗的不良反应,这也为长期随访提出了进一步研究的方向。

结合术中放疗的保乳术还有其他一些并发症,在此不一一赘述。

### 4.3 临床地位

查阅近 10 年国内国外文献,笔者发现尚无对保乳术、结合术中放疗的保乳术及改良根治术三种手术方式局部复发、远处复发转移、总生存率和无瘤生存率的比较。目前放疗协会对术中放疗应用于保乳术有所涉及,但是乳腺癌治疗指南却尚未将其纳入。

一种治疗方法的好坏有很多判断标准,但最根本、最现实的标准是患者的满意度及接受不同治疗方法的患者相同随访时间内生活质量的高低(随访时间越长价值越高)。身体健康、心理健康、形体完美的有机统一才是医生最终的追求,所有的治疗方法之间没有取代和抗衡。结合术中放疗保乳术的进步,还需要放疗科医生与乳腺外科医生的共同努力。

【关键词】 乳腺肿瘤;放射疗法;保留乳房手术

【中图法分类号】 R737.9;R815 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience [J]. Strahlenther Onkol, 2006, 182(10): 589-595.
- [2] Barber JB, Burrill W, Spreadborough AR et al. Relationship between in vitro chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes and the expression of normal tissue damage following radiotherapy for breast cancer [J]. Radiother Oncol, 2000, 55(2): 179-186.
- [3] 樊伶俐. 术中放疗在乳腺癌保乳治疗中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2011, 24(1): 49-52.
- [4] Intra M, Gatti G, Luini A, et al. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer [J]. Arch Surg, 2002, 137(6): 737-740.
- [5] Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes [J]. Breast J, 2003, 9(2): 106-112.
- [6] Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons[J]. Semin Radiat Oncol, 2005, 15(2): 76-83.
- [7] Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society [J]. Brachytherapy, 2003, 2(2): 124-130.
- [8] Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial [J]. Cancer, 2010, 116(20): 4677-4685.
- [9] Sawaki M, Sato S, Idota A, et al. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan [J]. Breast Cancer, 2011, DOI 10.1007/s12282-011-0294-1.

- [10] Ruano-Ravina A, Cantero-Munoz P, Eraso Urien A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review [J]. *Cancer Lett*, 2011, 313(1): 15-25.
- [11] Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(11): 2882-2887.
- [12] Veronesi U, Orecchia R, Luini A. Full-dose intrasoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1): 101-106.
- [13] Odantini RM, Mazzitelli R, Bellia SR. Intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in the QUART sequence: a phase I study [J]. *J Chirurgia haliana*, 2001, 53(3): 349-354.
- [14] Chua BH, Henderson MA, Milner DA. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg*, 2011, 81(1-2): 65-69.
- [15] Welzel G, Hofmann F, Blank E. Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 Suppl 3: 359-367.
- [16] 刘蕾, 李席如, 马林, 等. 64 例乳腺癌保留乳房手术联合术中放射治疗的近期疗效观察[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2010, 4(6): 683-691.
- [17] Sedlmayer F, Fastner G, Merz F. IORT with electrons (IOERT) as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2007, 183 Spec No 2: 32-34.
- [18] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3259-3265.
- [19] Wasser K, Ruch M, Brade J. Do structural changes in the tumour bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer complicate the evaluation of mammograms in a long-term follow-up? [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3): e255-e259.
- [20] Valentini V, Bourhis J, Hollywood D. ESTRO 2012 Strategy Meeting: vision for radiation oncology[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(1): 99-102.
- [21] Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG. How do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 806-813.
- [22] Valdagnia R, Amichetti M, Ciocca M. Patterns of radiotherapy for early breast cancer in Northern Italy compared with European and national standards [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 51(1): 79-85.

(收稿日期: 2012-03-09)

(本文编辑: 刘军兰)

王雪霏, 孙强, 茅枫, 等. 术中放射治疗应用于乳腺癌保留乳房手术的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2012, 6(5): 553-559.