

· 论著 ·

早期乳腺癌保留乳房手术联合术中放射治疗的近期疗效

俞伟¹ 马林¹ 鞠忠建¹ 李席如² 王建东² 张艳君² 孔庆龙³ 巩汉顺¹

【摘要】 目的 分析早期乳腺癌保留乳房(简称保乳)手术联合术中放射治疗的近期疗效、不良反应及美容效果。**方法** 回顾性分析解放军总医院 2008 年 12 月至 2012 年 3 月收治的 75 例早期乳腺癌患者行保乳手术联合术中放射治疗的临床资料。所有患者于肿瘤切除前行电子线术中放射治疗,剂量为 8 Gy 或 15 Gy。观察术后近期治疗效果、不良反应及美容效果。采用 Kaplan-Meier 法计算局部复发率和生存率。**结果** 中位随访 54 个月(30~66 个月),2 例(2.7%, 2/75)患者出现术后血肿,6 例(8.0%, 6/75)患者出现轻微的乳腺纤维化,1 例(1.3%, 1/75)患者出现术后感染,16 例(21.3%, 16/75)患者出现 1 级放射性肺损伤。术后美容效果优、良率分别为 57.3% (43/75) 和 30.7% (23/75)。患者术后 3 年的局部复发率为 5.3% (4/75), 3 年的无瘤生存率为 94.7% (71/75)。**结论** 早期乳腺癌保乳手术联合术中放射治疗的近期疗效和美容效果均良好,且不良反应轻微。

【关键词】 乳腺肿瘤; 放射疗法,手术中; 治疗结果

【中图法分类号】 R815;R737.9 **【文献标志码】** A

Short-term efficacy of breast-conserving surgery plus intraoperative radiotherapy for early stage breast cancer Yu Wei¹, Ma Lin¹, Ju Zhongjian¹, Li Xiru², Wang Jiandong², Zhang Yanjun², Kong Qinglong³, Gong Hanshun¹.

¹Department of Radiation Oncology, ²Department of General Surgery, ³Department of Oncological Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Ma Lin, Email: malinpharm@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy, adverse reaction and cosmetic effect of breast-conserving surgery plus intraoperative electron radiotherapy (IOERT) for early stage breast cancer.

Methods We retrospectively analyzed the clinical data of 75 breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery combined with IOERT in General Hospital of Chinese PLA from December 2008 to March 2013. All patients were treated with IOERT at the dosage of 8 or 15 Gy before tumor resection. The short-term efficacy, adverse reaction and cosmetic effect were evaluated after operation. Kaplan-Meier method was used to calculate the local recurrence and overall survival. **Results** Median follow-up period was 54 months (30-60) months. Two (2.7%, 2/75) patients developed postoperative hematoma. Six (8.0%, 6/75) patients developed mild breast fibrosis. One (1.3%, 1/75) patient experienced postoperative infection. Sixteen (21.3%, 16/75) patients developed grade 1 radiation-induced pulmonary injury. Forty-three (57.3%, 43/75) patients had excellent cosmetic outcome and 23 (30.7%, 23/75) had good cosmetic outcome. The 3-year local recurrence rate was 5.3% (4/75) and the 3-year disease-free survival rate was 94.7% (71/75). **Conclusion** The breast-conserving surgery combined with IOERT shows good short-term efficacy and cosmetic outcome in early stage breast cancer patients, with mild adverse reaction.

【Key words】 Breast neoplasms; Radiotherapy, intraoperative; Treatment outcome

保留乳房(简称保乳)手术联合术后全乳腺放射治疗(简称放疗)是早期乳腺癌的常规治疗方法之一。相关研究发现,绝大部分患者行保乳术后肿瘤复发的位置均位于瘤床周边或与原发肿瘤相同的象限^[1-2]。部分乳腺加速照射可以在不降低保乳术后局部控制率的同时,减少全乳放疗带来的不利影响,一直是临床研究的热点^[3-4]。术中放疗属于部分乳腺加速照射技术的一种类型,即是在手术过程中对肿瘤或瘤床进行单次大剂量照射。其在保乳术中的应用不仅可以提高瘤床局部的照射剂量,而且可以更好地保护周围的正常组织。解放军总医院于 2008 年 9 月引进了美国 INTRAOP 公司的 Mobetron 1000 移动式电子束术中放疗系统,该系统具有移动便捷、易于防护等优点。笔者对这一新技术在早期乳腺癌治疗中的应用进行初步的临床分析和总结。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 12 月至 2012 年 3 月在解放军总医院行早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗的 75 例患者的临床资料。患者年龄为 34~66 岁,中位年龄为 45 岁,均获病理证实为乳腺癌,术前均行 X 线摄影、超声及 MRI 检查,以确保肿瘤为单发性且直径 ≤ 3 cm。患者术前均签署知情同意书,其一般临床特征见表 1。

1.2 手术方法

75 例患者均行肿瘤扩大切除术及前哨淋巴结活组织检查(简称活检)术。乳房肿块和腋窝分别做切口。处理腋窝部位时,先行前哨淋巴结活检(采用亚甲蓝示踪法),切除前哨淋巴结后行快速冰冻切片检查,如前哨淋巴结阳性则行腋窝淋巴结清扫,否则不行腋窝淋巴结清扫。本研究中,有 18 例患者因前哨淋巴结阳性,遂行同侧腋窝淋巴结清扫。术中放疗后沿肿块周围 1~2 cm 正常组织范围行扩大切除术。

1.3 术中放疗方法

采用 Mobetron 1000 移动式电子束术中放疗系统。该设备置于手术室中,配件术前严格消毒,术中于肿瘤切除之前进行照射。照射范围:术中可见的肿瘤及其周围 2 cm 正常组织。照射剂量:对于前哨淋巴结阳性的患者,给予单次照射 8 Gy

作为瘤床补量剂量;而对于前哨淋巴结阴性的患者,给予 15 Gy 的根治剂量。根据肿瘤大小选择不同的能量及限光筒,使 90% 处方剂量能够覆盖肿瘤周围 2 cm 的正常组织。剂量率为 10 Gy/min。具体的放疗情况见表 2。

表 1 75 例乳腺癌患者的临床特征

临床特征	例数	构成比(%)
年龄		
<40 岁	17	22.7
40~60 岁	51	68.0
>60 岁	7	9.3
T 分期		
T ₁	56	74.7
T ₂	19	25.3
N 分期		
N ₀	57	76.0
N ₁	18	24.0
病理类型		
浸润性导管癌	68	90.7
其他	7	9.3
组织学分级		
1 级	10	13.3
2 级	37	49.4
3 级	18	24.0
未知	10	13.3
ER		
阳性	60	80.0
阴性	15	20.0
PR		
阳性	56	74.7
阴性	19	25.3
HER-2		
阳性	11	14.7
阴性	64	85.3

表 2 75 例乳腺癌患者术中放射治疗情况

放射治疗参数	例数	构成比(%)
电子线能量		
6 MeV	19	25.3
9 MeV	31	41.3
12 MeV	25	33.3
照射剂量		
8 Gy	18	24.0
15 Gy	57	76.0

1.4 术后治疗

根据术后病理分期,选择相应的化疗及内分泌治疗。本研究中 18 例患者术中只给予 8 Gy 照射,术后又行全乳和锁骨上淋巴引流区外照射 50 Gy,单次剂量 2 Gy,共照射 25 次。

1.5 随访及评价

采用电话和/或门诊随访。随访时间为放疗后第 1、3、6、12 个月,以及之后的每 3~6 个月,截至 2014 年 10 月。采用美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的放射性损伤分级标准^[5]评价患者的急性及晚期放射性损伤程度。采用 RTOG 美容等级量表在放疗后 6 个月时评价美容效果。优异:患侧乳房大小、形状与健侧乳房无差别或只有微小差别;良好:患侧乳房大小、形状与健侧乳房存在轻度差别;一般:患侧乳房大小、形状与健侧乳房存在明显差别;差:患侧乳房存在严重的畸形^[6]。

1.6 统计学方法

统计分析采用 SPSS 20.0 统计软件。采用 Kaplan-Meier 生存分析计算局部复发率及生存率。

2 结果

2.1 放疗情况

在本组患者中,57 例患者仅接受了 15 Gy 根治剂量的术中放疗,17 例患者接受了 8 Gy 的术中放疗及 50 Gy 的术后全乳放疗,1 例患者因个人原因仅接受了 8 Gy 的术中放疗,拒绝行术后全乳放疗。

2.2 不良反应

2 例(2.7%, 2/75)患者出现术后术腔血肿。6 例(8.0%, 6/75)患者出现照射野内轻微的乳腺纤维化,并不影响美容效果。1 例(1.3%, 1/75)患者术后出现感染。16 例(21.3%, 16/75)患者术中放疗后 3~6 个月出现 1 级放射性肺损伤。没有观察到术中放疗相关的血液学毒性。

2.3 美容效果

美容效果优异者 43 例(57.3%, 43/75),良

好 23 例(30.7%, 23/75),一般 8 例(10.7%, 8/75),差 1 例(1.3%, 1/75)。患者术后的美容效果优良率为 88%(66/75)。

2.4 近期疗效

中位随访 54 个月(30~66 个月),随访率 100%。4 例患者出现复发,其中,3 例患者分别在术中放疗后的第 15、29 和 34 个月出现同侧乳腺局部复发,1 例患者在术中放疗后的第 16 个月出现同侧腋窝复发。所有复发的患者接受了根治性切除手术,随访至 2014 年 10 月,未再出现复发或转移。4 例乳腺癌复发的患者均具有一些高危因素,具体情况见表 3。患者 3 年的局部复发率为 5.3%(4/75,图 1),3 年无瘤生存率为 94.7%(71/75,图 2)。所有患者均未出现远处转移及死亡。

3 讨论

研究证实,对于某些早期乳腺癌患者而言,保乳术后行部分乳腺加速照射与术后全乳放疗相比,在局部复发率方面并无明显差异,但在美容效果和不良反应方面却更具有优势^[7]。而术中放疗与外照射相比,靶区定位更精确,能更好地保护正常组织和提高局部照射剂量;单次大剂量照射可避免分次外照射时残存肿瘤细胞的加速再增殖,在提高局部控制率的同时缩短了治疗时间。另外,术中放疗也减少了术后长疗程全乳放疗给患者带来的不便,降低了相关治疗费用。越来越多的临床研究提示,对于某些早期乳腺癌患者,术中放疗或许可以完全替代术后全乳放疗,成为乳腺癌患者新的选择^[8-9]。

乳腺癌电子线术中放疗大致可分为两类:一是作为瘤床补量的手段,术中照射 8~10 Gy,术后再行常规分割全乳放疗 45~55 Gy。Lemanski 等^[10]最早报道了以术中放疗作为瘤床补量的研究。该研究共入组 50 例患者,均给予 10 Gy 术中放疗及 50 Gy 的术后全乳放疗,结果显示,患者的

表 3 4 例乳腺癌复发患者的临床特征

患者	年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	ER	PR	HER-2	组织学分级	化疗	内分泌治疗	术中放疗	术后放疗
1	57	1.5	阳性	阳性	+++	3 级	是	是	15 Gy	否
2	55	3.0	阴性	阴性	+++	3 级	是	否	15 Gy	否
3	36	2.0	阴性	阴性	++	2 级	是	否	8 Gy	50 Gy
4	42	2.0	阴性	阴性	+	3 级	是	否	15 Gy	否

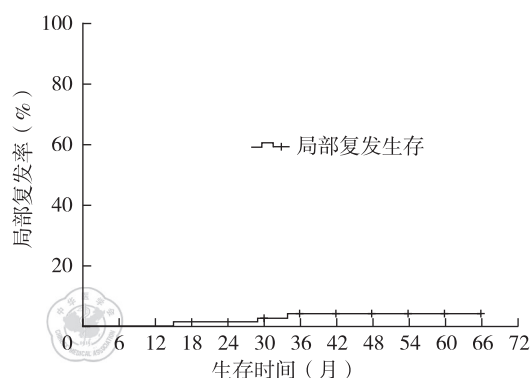


图 1 75 例早期乳腺癌患者行保留乳房手术联合术中放疗治疗后的局部复发生存曲线

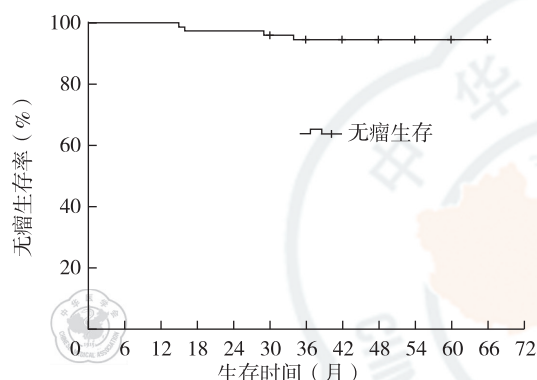


图 2 75 例早期乳腺癌患者行保留乳房手术联合术中放疗治疗后的无瘤生存曲线

10 年 OS 率为 94%, 10 年疾病无进展生存率为 83%, 所有患者的美容效果良好, 不良反应较低。Fastner 等^[11]的研究中, 378 例 I、II 期乳腺癌患者接受了保乳手术和 51 ~ 56.1 Gy 术后全乳放疗。其中, 188 例患者在全乳放疗后接受常规外照射电子线瘤床补量 12 Gy, 190 例患者接受了 9 Gy 术中放疗作为瘤床补量, 结果显示, 术中放疗与常规电子线瘤床补量相比, 具有更好的 5 年局部控制率和 5 年同侧乳腺复发率, 分别为 4.3% 和 0 ($P=0.0018$)。

另一种术中放疗方式是术中照射 15 ~ 21 Gy, 完全替代术后放疗。Veronesi 等^[12]报道了 1 822 例早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗的结果: 所有患者均接受乳腺癌根治性术中放疗 (21 Gy), 中位随访 36.1 个月时, 其局部复发率为 2.3%; 患者的 5 年 OS 率和疾病无进展生存率分别为 97.4%、98.3%; 患者的 10 年 OS 率和疾病无进展生存率分别为 89.7% 和 94.6%。局部不良反应主要为脂肪坏死 (4.2%) 和纤维化 (1.8%)。TARGIT-A

试验是目前唯一一项关于乳腺癌术中放疗与术后全乳放疗比较的国际前瞻性随机对照研究, 其 3 期研究共入组 2 232 例患者, 结果显示: 术中放疗组患者的 4 年局部复发率为 1.2%, 与术后全乳放疗组的 0.95% 接近 ($P=0.41$); 两组患者的并发症和主要不良反应发生率相似 ($P=0.44$), 但是, 术中放疗组患者 3 级以上放疗的不良反应发生率明显低于全乳放疗组 ($P=0.002$)^[13]。

有关术中放疗的靶区和剂量, 目前尚无统一标准。绝大多数临床研究于肿瘤切除后照射瘤床, 根治性术中放疗剂量为 20 ~ 21 Gy^[12-13]; 而 Kimble 等^[14]考虑到术后形成的空腔及不规则的切缘容易造成靶区剂量分布不均匀, 影响照射的准确性, 于是在患者的肿瘤切除前, 对肿瘤及周围正常组织进行放疗, 术中单次照射剂量为 15 Gy, 术后不再行全乳照射。结果显示, 术中单次放疗 15 Gy 与常规全乳放疗 50 Gy 的生物等效剂量近似, 但是, 患者 3 年的局部复发率为 8%, 略高于其他研究, 且 5 年和 6 年的局部复发率分别为 13% 和 15%, 也明显高于其他研究^[15]。因此, 作者认为其照射方法存在靶区过小的潜在风险, 增加照射范围和照射剂量, 可能会进一步提高局部控制率。本研究也采用了在肿瘤切除前进行术中放疗的方法。在本研究中, 术中放疗的不良反应轻微, 患者未出现 3 ~ 4 级放疗相关的不良反应, 术后美容效果优良率达 88% (66/75), 与既往相关文献报道的 90% 左右美容优良率相接近^[10]。在本研究中, 患者的 3 年总复发率为 5.3% (4/75), 分析 3 年复发率较高的原因, 除与照射范围过小及照射剂量过低有关外, 患者的选择也是一个重要的影响因素。美国放射肿瘤学会在《部分乳腺加速照射共识申明》中指出, 除了用于临床研究, 具有某些高危因素的患者应慎用部分乳腺加速照射。其所指的高危因素包括年轻患者、肿瘤直径大于 2 cm、组织学分级为 3 级、三阴性乳腺癌或 ER 阴性乳腺癌等^[16-17]。这些高危因素中, 组织学分级、激素受体状态等情况只能从术后的常规病理结果中明确, 而在术中放疗前不得而知, 因此, 对于具有高危因素的早期乳腺癌患者选择术中放疗时尚需谨慎, 术中放疗后的全乳照射可能会是有益的补充。

本研究结果提示, 对于早期乳腺癌患者而言,

保乳手术联合术中放疗具有较高的安全性及较好的近期疗效,可能是新的治疗选择,但需长期的随访加以验证。

参 考 文 献

- [1] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [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 [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [3] Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30): 4939-4947.
- [4] Barry M, Sacchini V. Evaluating the role of intra-operative radiation therapy in the modern management of breast cancer [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(4): e159-163.
- [5] Sawaki M, Sato S, Noda S, et al. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan [J]. *Breast Cancer*, 2012, 19(4): 353-359.
- [6] Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, et al. Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 400-407.
- [7] Shaitelman SF, Kim LH. Accelerated partial-breast irradiation: the current state of our knowledge [J]. *Oncology*, 2013, 27(4): 329-342.
- [8] 郑一琼,李席如,李荣. 乳腺癌保乳综合治疗的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2008, 2(2): 190-201.
- [9] Ash RB, Williams VL, Wagman LD, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: its perceived simplicity [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2013, 27(2): 107-113.
- [10] Lemanski C, Azaria D. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(5): 1410-1415.
- [11] Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2): 279-286.
- [12] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1): 141-151.
- [13] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9917): 603-613.
- [14] Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, et al. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(4): 939-945.
- [15] Vanderwalde NA, Jones EL, Kimple RJ, et al. Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria [J]. *Cancer*, 2013, 119(9): 1736-1743.
- [16] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(4): 987-1001.
- [17] Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94(3): 264-273.

(收稿日期:2015-05-16)

(本文编辑:罗承丽)

俞伟,马林,鞠忠建,等. 早期乳腺癌保留乳房手术联合术中放射治疗的近期疗效[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2015, 9(3): 173-177.