

临床研究 • Clinical Research

乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗的临床应用评估

李剑伟^{1*}, 崔世恩^{1,2*}, 马金利³, 雷 莉¹, 贾晓青¹, 柳光宇¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032; 2. 广东省中山市人民医院乳腺外科, 中山 528400; 3. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 目的: 探讨早期乳腺癌保乳术中采用近距离瘤床放疗取代常规术后全乳放疗后瘤床加量外照射的安全性和可行性。方法: 共入组 30 例患者, 其中 15 例早期乳腺癌患者接受保乳术中近距离瘤床放疗, 术后常规行全乳放疗; 另选择 15 例早期乳腺癌患者作为配对, 接受保乳手术及术后全乳和瘤床加量放疗。比较 2 组患者术后 24 ~ 48 h 残腔引流流量、切口 I 期愈合率、术后住院天数和乳房外形满意度。结果: 研究组与对照组的术后 24 ~ 48 h 残腔引流流量、切口 I 期愈合率、平均住院天数及辅助化疗开始时间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者的短期随访结果显示, 均能保持满意的乳房外形。结论: 早期乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗具有较好的安全性和临床可操作性。

[关键词] 乳腺肿瘤; 术中放疗; 保乳治疗**[中图分类号]** R737.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1000-7431 (2012) 07-0535-04**The clinical application of the intra-operative radiation for patients with breast cancer receiving breast-conserving surgery**LI Jian-wei^{1*}, CUI Shi-en^{1,2*}, MA Jin-li³, LEI Li¹, JIA Xiao-qing¹, LIU Guang-yu¹

1. Department of Breast Surgery, Cancer Hospital, Department of Oncology, Shanghai Medical School, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Breast Surgery, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, China; 3. Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Department of Oncology, Shanghai Medical School, Fudan University, Shanghai 200032, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the safety and operability of intra-operative radiotherapy plus post-operative whole breast radiotherapy instead of post-operative whole breast radiotherapy with a boost to the tumor bed in patients with early-stage breast cancer patients receiving breast-conserving surgery. **Methods:** A total of 30 patients with early-stage breast cancer were included in this study, and they received breast-conserving surgery plus intra-operative radiotherapy and post-operative whole breast radiotherapy ($n = 15$, study group) or breast-conserving surgery plus post-operative whole breast radiotherapy with a boost to the tumor bed ($n = 15$, control group). The clinical measurements including the external drainage of residual cavity in 24-48 h, first stage of wound healing, duration of hospitalization, satisfaction with breast shape and the interval between breast-conserving surgery and the chemotherapy were compared between the two groups. **Results:** There were no significant differences between the two groups in external drainage of residual cavity, first stage of wound healing duration of hospitalization and the interval between breast-conserving surgery and the chemotherapy ($P > 0.05$). The short-term follow-up revealed that the patients in both two groups kept breast in good shape. **Conclusion:** Intra-operative radiotherapy is safe and operable in patients with early-stage breast cancer receiving breast-conserving surgery.

[KEY WORDS] Breast neoplasms; Intraoperative radiotherapy; Breast-conserving therapy

(TUMOR, 2012, 32 (07): 535-538)

乳腺癌是威胁女性生命的主要恶性肿瘤之一, 且发病率呈明显升高趋势。20 世纪 80 年代以来, 中国主要城市乳腺癌的发病率增长

134%^[1]。随着早期筛查项目以及多学科综合治疗的开展, 乳腺癌的治疗效果不断提高。伴随着早期乳腺癌患者无病生存时间的不断延长, 术后的生活质量日益受到重视。因此, 近年来保乳手术正日益受到专科医师与患者的重视和青睐^[2]。

放射治疗是乳腺癌保乳手术后综合治疗中不可或缺的重要组成部分, 对进一步提高局部控制率和

Correspondence to: LIU Guang-yu (柳光宇)

E-mail: liugy123@yahoo.com

*2 位作者对本文贡献相同

Received 2012-04-02 Accepted 2012-05-08

降低术后复发风险具有重要意义^[3]。如今, 保乳手术联合术后全乳及瘤床加量外放射治疗已成为早期乳腺癌患者的主要治疗措施之一^[4,5]。近年来, 临床研究提示保乳术后乳腺癌的局部复发以靠近肿瘤床部位为主, 因此提出对于合适的病例可采用加速部分乳腺放射治疗 (accelerated partial breast irradiation, APBI), 即对手术切除区域邻近乳腺组织进行直接照射以取代传统照射方法。然而, 由于术后肿瘤残腔的不可视性及术后的局部改变, 使得无法精确定位肿瘤床及其边缘, 同时患者也需要更多时间以完成整个放射治疗疗程, 于是术中放疗的概念又被引入乳腺癌保乳治疗中。术中放疗, 即术中即刻对手术残腔进行放疗是最新的 APBI 技术之一, 可以在保乳手术过程中完成, 且不受患者呼吸和体位的影响, 确保了肿瘤床定位的精确性和接受放射剂量的准确性以更好地保护周围正常组织。目前对于术中瘤床放疗是否能够取代术后全乳放疗后瘤床加量外照射还存有争议, 该领域在国外尚处于临床验证阶段, 而在中国更处于探索阶段。复旦大学附属肿瘤医院于 2010 年 12 月启动了一项乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗替代术后全乳放疗后瘤床加量外照射的单中心 II 期临床试验。本研究采用配对对照的方法, 对该试验最初入组的 15 例患者的近距离瘤床放疗安全性及可行性进行了初步评估。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2010 年 12 月—2012 年 3 月在复旦大学附属肿瘤医院接受原发性乳腺癌保乳手术的患者, 肿瘤距离乳晕 > 2 cm, 单发肿瘤最大径 ≤ 2.5 cm, 术前经组织病理学确诊为原发性乳腺癌, 有保乳意愿且排除保乳绝对禁忌证。保乳绝对禁忌证: 同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放疗; 病变广泛或确认为多中心病灶, 难以达到切缘阴性或理想的乳房外形; 肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性, 再次切除后仍不能保证病理切缘阴性; 患者拒绝行保留乳房手术; 炎性乳腺癌。此外, 在同期接受乳腺癌保乳手术的患者中, 以年龄 (包括年龄 ≤ 40 岁、41 ~ 55 岁和 ≥ 56 岁)、体质量指数 (body mass index, BMI) (包括 BMI < 20、20 ~ 25 和 > 25)、肿瘤大小 (直径 < 1.5 cm、1.5 ~ 2.0 cm 和 > 2 cm) 作为配对参数, 以 1 : 1 的人数比例建立对照组 (表 1)。所有患者均未合并高血压、心脏疾病和糖尿病等。

所有患者均签署知情同意书。本临床试验获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准并予

以备案。

表 1 研究组和对照组的一般特征

Table 1 General characteristics of study group and control group

Characteristic	Study group (N=15)	Control group (N=15)
Age, $\bar{x} \pm s$ /year	45.1 ± 10.4	47.5 ± 9.8
Primary lesion, $\bar{x} \pm s$ d/cm	1.59 ± 0.48	1.85 ± 0.55
Surgical margin status		
Intraoperative ^a	Negative	Negative
Postoperative ^b	Negative	Negative
Tumor location		
Left breast	8	6
Right breast	7	9
Histology		
IDC ¹	13	15
IDC ²	2	0
Axillary lymph node dissection	7	1

^aIntraoperative: Results from intraoperative frozen section;

^bPostoperative: Results from postoperative pathology; IDC¹:

Invasive ductal carcinoma; IDC²: Invasive lobular carcinoma.

1.2 手术方法 所有入组本研究的患者均接受规范的保乳手术治疗, 均在瘤床残腔内放置引流管接负压球。术前均行腋窝淋巴结评估, 临床检查腋窝淋巴结阳性的患者常规接受腋窝淋巴结清扫术, 否则采用前哨淋巴结活检术, 若术中细胞学印片结果为阳性则行腋窝淋巴结清扫术。手术切除标本以 5% 甲醛溶液固定并送检组织病理学检查以详细评估肿瘤病理及切缘情况。研究组的患者在保乳手术过程中完成肿瘤床放疗。

1.3 术中放疗 手术均在配备了 Mobetron 移动式电子束术中放疗系统 (美国 INTRAOP 公司产品) 的手术室内进行。放疗计划由放疗科医师制定, 根据术中实测的瘤床直径和平均深度, 通过剂量表选择电子线能量, 以平均深度处的百分深度剂量进行计算。术中放疗剂量 (dose of intraoperative radiotherapy, DIORT) = 开机剂量 × 实测值 (Mu/min) × 给定点百分深度剂量 (percentage depth dose, PDD)。本研究中, 患者接受了乳房残腔 6 ~ 12 MeV 电子线的照射。具体实施过程: 切除病灶后, 由放疗科医师根据手术情况为研究组患者放置合适的术中放疗光筒, 将手术切口周围皮肤拉离至限光筒外, 将限光筒通过连接装置与手术床固定, 连接好反光镜; 将手术床推至 Mobetron 移动式电子束术中放疗系统以完成激光软对位, 准备就绪; 所有人员退出放疗区, 通过监视器核对照射野后, 开始放疗;

放疗期间通过闭路电视观察患者的呼吸及心电图情况。

1.4 观察指标 (1) 负压引流量, 记录术后 24 ~ 48 h 乳腺手术残腔引流液体总量; (2) 切口 I 期愈合率和近期乳房外形; (3) 住院天数和辅助化疗开始时间。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 对计数资料进行 Fisher 精确 χ^2 检验, 计量资料进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本组患者全部为女性, 中位年龄 48 岁, 所有患者术后切缘均为阴性。研究组 15 例患者中 7 例行腋窝淋巴结清扫术, 对照组 15 例患者中 1 例行腋窝淋巴结清扫术。研究组和对照组患者在术后辅助化疗结束后 15 d 内开始接受为期 5 周的规范全乳放疗, 2 组放疗计划相同 (6 MeV 电子线, 200 cGy/次 \times 25 次, 放疗总剂量为 5 000 cGy)。2 组总剂量和生物等效剂量无差异, 不同的是研究组患者的术中瘤床接受了 6 ~ 12 MeV 电子线放疗, 剂量为 900 cGy, 且全乳放疗后无需瘤床加量放疗; 对照组患者在全乳放疗后又接受了为期 1 周的 9 MeV 电子线瘤床加量, 剂量为 1 000 cGy。

2.2 术后情况 研究组术后 24 ~ 48 h 残腔引流量平均为 30.4 mL, 略多于对照组 (24.8 mL), 但差异无统计学意义 ($P = 0.47$)。研究组和对照组患者的切口均为 I 期愈合, 且拔管后无残腔积液。研究组与对照组患者的平均住院天数分别为

11.1 d (6 ~ 30 d) 和 7.6 (4 ~ 13 d) ($P = 0.06$), 术后距离辅助化疗开始的平均时间分别为 11.9 和 13.6 d ($P = 0.11$), 差异均无统计学意义。

术后出院时的乳房外形评级结果见表 2。评级标准: (1) 非常好: 患乳的大小和形状与对侧乳房一样或相似, 触诊乳腺连续, 可有轻度增厚或瘢痕增生, 但不影响外观; (2) 好: 双乳大小或形状轻度不对称, 轻度色素改变, 增生的瘢痕或腺体导致乳房外形轻度改变; (3) 一般: 中度腺体缺失或形态不对称, 涉及范围不超过 1/4 个乳房, 有明显的色素变化, 增生的瘢痕或腺体导致乳房外形发生明显变化; (4) 差: 重度腺体缺失或形态不对称, 涉及范围超过 1/4 个乳房。研究组患者经术中放疗后, 无一例发生切口感染、切口不愈合及放射性肺炎和急性心力衰竭等不良反应。

2.3 术后短期随访结果 对患者进行术后 3 ~ 6 个月的随访。研究组的中位随访时间为 26 周, 对照组的中位随访时间为 27 周。采用美国国立癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 通用不良事件术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 对 2 组患者的不良反应进行评估。2 组患者术后均未发生重大不良事件, 研究组患者中有 3 例出现术后轻度疼痛, 对照组有 4 例患者出现术后轻度疼痛, 但随访半个月后疼痛均消失, 未发生其他不良事件。所有患者伤口均愈合良好。根据保乳术后的乳房外形评级标准, 末次随访时, 研究组有 12 例为非常好, 3 例为好; 对照组有 13 例为非常好, 2 例为好。所有患者术后治疗均进展顺利, 未见不良影响。

表 2 保乳术后的乳房外形评级结果

Table 2 Appearance evaluation of the breast after breast-conserving surgery

Group	N	Breast appearance grading of the breast after breast-conserving surgery				OR (P value)	95% CI
		Very good	Good	Common	Bad		
Study group	15	12	3	0	0	0.62 (0.62)	0.87-4.34
Control group	15	13	2	0	0		

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

3 讨论

随着早期筛查技术的改进及多学科综合治疗模式的推广, 早期乳腺癌患者无病生存时间不断延长, 患者对术后高质量生活水平的需求也日益强烈。自英国 McWhirter 开展第一例单纯乳房切除术加放射治疗乳腺癌以来, 欧美国家对保乳手术加放射治疗这一模式开展了多年的临床研究,

一致认为早期乳腺癌患者行保乳手术加术后放射治疗与乳房全切除术相比, 总生存率与局部复发率无明显差异, 并能获得较好的美容效果^[6,7]。目前, 国外开展保乳手术较好的地区, 已有 > 50% 的 I ~ II 期乳腺癌患者接受保乳手术^[8]。然而, 早期乳腺癌保乳手术后, 常进行术后 5 ~ 7 周的全乳放疗 (45 ~ 50 Gy) 及瘤床加量放疗 (16 ~ 20 Gy)。术后经皮肤外进行瘤床局部加量放疗的方

式会至少延长 1 周的治疗时间, 随之而来增加了患者往返医院的开支, 也增加了医疗成本, 并且还可能加重局部放疗区域的早期皮肤反应并增加晚期并发症的发生, 包括局部皮肤水肿、纤维化、粗糙和色素沉着以及致癌作用或心血管和肺损伤等^[9], 绝大多数患者还会出现放疗侧乳腺的萎缩。这些晚期损伤可导致保留乳房的外形美观度不甚理想。

有鉴于此, 乳腺癌保乳手术及术中放疗技术近年来得到了发展, 其可能的优势包括: (1) 通过采用术中放疗技术, 手术医师和放疗科医师能够在直视下更加准确地针对靶区进行放疗, 直接照射有风险的组织, 避免了外照射可能引起的瘤床定义偏差或错误的可能; (2) 可以更好地保护皮肤, 降低毛细血管扩张发生率; (3) 剂量覆盖更趋均匀, 相较于常规外照射加量, 术中放疗加量的靶体积更小; (4) 能够更好地保护正常组织, 可以达到更好的美容效果, 所保留的乳房也较为美观, 这正是保乳的初衷; (6) 缩短放疗疗程。

术中放疗的并发症较少。临床试验已证明, 单次剂量乳腺癌术中放疗不会显著增加术后并发症^[10]。研究组 15 例患者均未发生手术区域的血肿、切口感染、切口脂肪液化和切口裂开等并发症, 残腔引流液也无明显增多, 切口均为 I 期愈合, 且保乳术后乳房未见局部僵硬和皮肤回缩。本研究中, 研究组住院天数较对照组多 3.5 d, 与研究组中有较多患者 (7 例) 接受了腋窝淋巴结清扫术有关。对接受保乳术中放疗的患者进行长期随访的结果显示, 与传统术后放疗相比, 术中放疗所致瘤床附近腺体影像学改变并不影响日后采用钼靶对患侧乳房进行随访^[11]。

本研究还对术中放疗的适应证和禁忌证进行了探索。通过与放疗科医师的沟通, 本课题组认为, 术中放疗适应证和禁忌证与保乳手术全部相同。肿瘤大小和部位以及患者罹患系统疾病等影响保乳手术开展的因素, 同样会影响术中放疗的应用。在术中放疗禁忌证中, 除保乳手术禁忌证外, 并无新的禁忌证。

近年来的众多研究报道, 保乳手术结合单次术中放疗可以达到与传统保乳术后联合全乳放疗相似的效果, 且乳房外形更趋美观, 并能降低医疗费用和缩短治疗疗程。虽然本组患者并未避免接受术后全乳放疗, 也缺少有关局部复发率和生存率等方面的数据, 但这项研究为今后在乳腺癌合适人群中开展术中部分乳房放疗提供了宝贵的初步经验。

【参考文献】

- [1] FAN L, ZHENG Y, YU K D, *et al.* Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2):409-416.
- [2] 刘泰福主编. 现代放射肿瘤学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001:240-255.
- [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[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(13): 822-828.
- [4] REINTGEN C, REINTGEN D, SOLIN L J. Advances in local-regional treatment for patients with early-stage breast cancer: a review of the field[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(3):180-187.
- [5] WALLNER P, ARTHUR D, BARTELINK H, *et al.* Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(3): 175-184.
- [6] RUANO-RAVINA A, CANTERO-MUNOZ P, ERASO U A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review[J]. *Cancer Lett*, 2011, 313(1):15-25.
- [7] SAWAKI M, SATO S, NODA S, *et al.* Phase I / II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan[J]. *Breast Cancer*, 2011. [Epub ahead of print]
- [8] 沈镇宙, 张亚伟. 乳腺癌外科治疗的回顾和展望 [J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1):39-40.
- [9] RAMPINELLI C, BELLOMI M, IVALDI G B, *et al.* Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT)[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2011, 10(4): 323-329.
- [10] VERONESI U, GATTI G, LUINI A, *et al.* Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes[J]. *Breast J*, 2003, 9(2):106-112.
- [11] WASSER K, RUCH M, BRADE J, *et al.* 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.

[本文编辑] 黄文华

乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗的临床应用评估

作者: [李剑伟](#), [崔世恩](#), [马金利](#), [雷莉](#), [贾晓青](#), [柳光宇](#), [LI Jian-wei](#), [CUI Shi-en](#),
[MA Jin-li](#), [LEI Li](#), [JIA Xiao-qing](#), [LIU Guang-yu](#)

作者单位: [李剑伟, 雷莉, 贾晓青, 柳光宇, LI Jian-wei, LEI Li, JIA Xiao-qing, LIU Guang-yu](#)([复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海200032](#)), [崔世恩, CUI Shi-en](#)([复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海200032](#); [广东省中山市人民医院乳腺外科, 中山528400](#)), [马金利, MA Jin-li](#)([复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海200032](#))

刊名: [肿瘤](#) **ISTIC|PKU**

英文刊名: [Tumor](#)

年, 卷(期): 2012, 32(7)

参考文献(11条)

1. [FAN L;ZHENG Y;YU K D](#) [Breast cancer in a transitional society over 18 years;trends and present status in Shanghai,China](#) 2009(02)
2. [刘泰福](#) [现代放射肿瘤学](#) 2001
3. [FISHER B;REDMOND C;POISSON R](#) [Eightyear results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer](#) 1 98(13)
4. [REINTGEN C;REINTGEN D;SOLIN L J](#) [Advances in local-regional treatment for patients with earlystage breast cancer:a review of the field](#) 2010(03)
5. [WALLNER P;ARTHUR D;BARTELINK H](#) [Workshop on partial breast irradiation:state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002](#)[外文期刊] 2004(03)
6. [RUANO-RAVINA A;CANTERO-MUNOZ P;ERASO U A](#) [Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer:a systematic review](#) 2011(01)
7. [SAWAKI M;SATO S;NODA S](#) [Phase I / II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan](#) 2011
8. [沈镇宙;张亚伟](#) [乳腺癌外科治疗的回顾和展望](#)[期刊论文]-[中国实用外科杂志](#) 2000(01)
9. [RAMPINELLI C;BELLOMI M;IVALDI G B](#) [Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy \(RT\) in breast conserving surgery:comparison between conventional external beam RT \(EBRT\) and intraoperative RT with electrons \(ELIOT\)](#) 2011(04)
10. [VERONESI U;GATTI G;LUINI A](#) [Intraoperative radiation therapy for breast cancer:technical notes](#) 2003(02)
11. [WASSER K;RUCH M;BRADEJ](#) [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](#) 2012(03)

引证文献(1条)

1. [陈琴](#) [乳腺癌根治术后护理及康复措施](#)[期刊论文]-[现代医药卫生](#) 2013(15)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zl201207010.aspx