

## 早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗临床分析

俞伟<sup>1</sup>, 鞠忠建<sup>1</sup>, 李席如<sup>2</sup>, 孔庆龙<sup>3</sup>, 王建东<sup>2</sup>, 张艳君<sup>2</sup>, 巩汉顺<sup>1</sup>, 李捷<sup>2</sup>, 郭强<sup>3</sup>, 史军<sup>2</sup>, 郑一琼<sup>2</sup>, 马林<sup>1</sup>

解放军总医院, 北京 100853 <sup>1</sup>放疗科; <sup>2</sup>普外科; <sup>3</sup>肿瘤外科

**摘要:** 目的 探讨保乳手术加术中放疗在早期乳腺癌治疗中的美容效果及临床安全性。方法 2008年12月-2009年10月对40例早期乳腺癌患者行保乳手术联合电子线术中放疗。采用 Mobetron 1000 移动式电子束术中放疗系统, 靶区为可见的肿瘤及其周边 2cm、下方 1cm 范围内的正常组织, 中位剂量 15Gy。观察术后近期治疗效果、美容效果及不良反应。结果 全组中位随访 190d, 未见局部复发, 美容效果优或良占 95%, I 级放射性肺损伤发生率 12.5%, 局部乳腺轻微纤维化发生率 5%, 1 例患者术后出现切口感染。结论 术中放疗未明显增加保乳术的并发症及手术时间; 保乳手术联合术中放疗近期疗效及美容效果良好, 不良反应较轻。

**关键词:** 乳腺癌; 术中放疗; 保乳手术; 不良反应

中图分类号: R 815 文献标识码: A 文章编号: 1005-1139(2010)09-0874-03

### Combined early breast-conserving surgery and intra-operative radiotherapy for breast carcinoma

YU Wei<sup>1</sup>, JU Zhong-jian<sup>1</sup>, LI Xi-ru<sup>2</sup>, KONG Qing-long<sup>3</sup>, WANG Jian-dong<sup>2</sup>, ZHANG Yan-jun<sup>2</sup>, GONG Han-shun<sup>2</sup>, LI Jie<sup>2</sup>, GUO Qiang<sup>3</sup>, SHI Jun<sup>2</sup>, ZHENG Yi-qiong<sup>2</sup>, MA Lin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology; <sup>2</sup>Department of General Surgery; <sup>3</sup>Department of Oncosurgery Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MA Lin. Email: malinpharm@sohu.com

**Abstract: Objective** To study the beautifying effects and safety of combined early breast-conserving surgery and intra-operative radiotherapy for breast carcinoma. **Methods** Forty patients with breast cancer received combined early breast-conserving surgery and intra-operative radiotherapy with a Mobetron mobile electron accelerator at a median dose of 15Gy in our hospital from December 2008 to October 2009. The target area involved tumor with a 2cm margin lateral and 1cm margin posterior. Short-term therapeutic and beautifying effect as well as advertise effect of the treatment modality were observed. **Results** The patients were followed up for a median period of 190 days, during which no recurrence was observed. Excellent or good beautifying effect was achieved in 39 patients (95%). Grade I radiation-induced lung injury was found in 5 patients (12.5%), mild local breast fibrosis in 2 patients (5%), and post-operative incision infection in 1 patient. **Conclusion** Intra-operative radiotherapy does not significantly increase complications and time of breast-conserving surgery. The short-term therapeutic and beautifying effects of combined breast-conserving surgery and intra-operative radiotherapy are good with only mild advertise effects.

**Key word:** Breast Neoplasms; Intraoperative Radiation Therapy; Breast-Conserving Surgery; Adverse Reaction

保乳手术加术后全乳腺放疗是早期乳腺癌的标准治疗方法之一, 但术后放疗通常需要 5-6 周, 延长了治疗时间, 且与辅助化疗的先后顺序仍存在争议<sup>[1-2]</sup>。术中放疗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提高了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。我院 2008 年 9 月引进了 Mobetron 1000 移动式电子束术中放疗系统, 本文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。

### 材料和方法

**1 一般资料** 自 2008 年 12 月 -2009 年 10 月我院共行早期乳腺癌保乳术加术中放疗 40 例, 均获病理证实。年龄 27-66 岁, 中位年龄 44 岁。术前均行钼靶 X 线、B 超及 MRI 检查, 以确保肿瘤为单发性且直径 ≤ 3cm。一般临床特征见表 1。

**2 手术方法** 40 例患者均行肿瘤扩大切除术及前哨淋巴结活检术。乳房肿块和腋窝分别做切口。腋窝先行前哨淋巴结活检, 采用亚甲蓝示踪法, 切除淋巴结行快速冰冻切片检查, 如阳性行腋窝淋巴结清扫, 否则不做清扫。本研究中 13 例因前哨淋巴结活检阳性, 遂行同侧腋窝淋巴结清扫。术中放疗后沿肿块周围 1-2cm 正常组织范围行扩大切除术。

收稿日期: 2009-12-15 修回日期: 2010-01-29

作者简介: 俞伟, 男, 硕士, 医师。Email: yuwei@126.com

通信作者: 马林, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email:

malinpharm@sohu.com

3 术中放疗 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照射。照射范围: 术中可见的肿瘤及其周围 2cm、下方 1cm 正常组织。照射剂量: 前哨淋巴结活检阳性或患者年龄 35 岁给予单次照射 8Gy 作为瘤床补量剂量, 前哨淋巴结活检阴性给予 15Gy 或 20Gy 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 2cm 及前后 1cm 范围的正常组织。剂量率为 10Gy/min。具体放疗情况见表 2。

表 1 患者一般临床特征

Tab 1 General clinical characteristics of the patients included in this study

Characteristics	Number of patients(n)	Percentage(%)
Age(y)		
35	4	10
35-55	33	82.5
>55	3	7.5
Tumor size(diameter)		
d 1cm	4	10
1cm<d 2cm	23	57.5
2cm<d 3cm	13	32.5
Number of positive nodes		
0	28	70
1-3	11	27.5
4-10	1	2.5
Histological type		
Ductal carcinoma in situ	6	15
Invasive ductal carcinoma	31	77.5
Invasive lobular carcinoma	1	2.5
Others	2	5

表 2 术中放疗方法

Tab 2 Intra-operative radiation therapies

IORT methods	Number of patients(n)	Percentage(%)
Energy		
6MeV	2	5
9MeV	16	40
12MeV	22	55
Applicator size		
4.5cm	1	2.5
5cm	8	20
5.5cm	12	30
6cm	14	35
6.5cm	4	10
7.5cm	1	2.5
Dose		
8Gy	8	20
15Gy	29	72.5
20Gy	3	7.5

4 术后治疗 根据病理结果及术后分期, 选择相应的化疗及内分泌治疗。本研究中 8 例患者术中只给予 8Gy 照射, 术后又行全乳 (腋窝淋巴结阳性

照射锁骨上区) 外照射 46-50Gy/23-25F。

5 随访及评价 采用电话和 (或) 门诊随访。按照 RTOG 分级标准评定急性及晚期放射损伤。采用 RTOG 美容等级量表评定美容效果。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: 1/4 患侧乳房在大小和形状方面存在明显改变; 差: >1/4 患侧乳房在大小和形状方面存在明显改变。

## 结果

1 随访及近期疗效 中位随访 190d(33-365d), 随访率 100%。截止至随访日, 全部患者均未出现局部复发及远处转移。

2 美容效果 美容效果优异 30 例 (75%), 良好 8 例 (20%), 一般 1 例 (2.5%), 差 1 例 (2.5%)。

3 切口愈合 1 例术后第 4 天出现切口感染, 经抗感染治疗后正常时间拆线; 其余患者切口愈合良好。中位拆线时间为术后 12d(10-14d), 未见延迟拆线。

4 不良反应 未见术中放疗相关急性血液学毒性。1 例术后出现术腔大量积液。5 例 (12.5%) 术后 3-5 个月出现照射野内 I 级放射性肺损伤 (均无临床症状)。2 例 (5%) 出现患侧乳腺局部轻微纤维化、表面皮肤增厚。

## 讨论

术中放疗与外照射相比, 具有更精确的靶区定位、更好地保护正常组织及提高局部照射剂量的优点; 单次大剂量照射可避免分次外照射中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<sup>[3]</sup>。大量临床研究发现, 早期乳腺癌保乳术后局部复发的患者中 80%-90% 为瘤床或瘤床周边复发, 因此包括术中放疗在内的部分乳腺照射成为国际上研究的热点<sup>[4]</sup>。

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 8-10Gy, 术后再行常规分割全乳腺放疗 45-55Gy; 二是完全替代术后放疗, 术中照射 15-20Gy<sup>[5]</sup>。目前的研究结果显示, 两种方法在局控率、不良反应及美容效果方面均极具潜力。本研究中所有患者均未出现局部复发, 但由于中位随访时间较短, 其结果需要在长期的随访过程中逐步完善。美容效果优或良的占 95%; 一般的 1 例 (2.5%); 差的 1 例 (2.5%), 原因是该患者术后术腔出现较多积液, 吸收较差,

导致乳房肿胀,经多次抽液后乳房塌陷较明显。在术中放疗相关不良反应方面,2例出现患侧乳腺局部轻微的纤维化及表面皮肤的增厚,但并不影响美容效果;5例出现I级放射肺损伤的患者均接受了15Gy 12Mev电子线照射,但均无临床症状,需要进一步随访观察。

关于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,但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。而美国北卡罗来那大学医学中心在肿瘤切除前照射肿瘤及周边正常组织,克服了上述难题,但也存在靶区过小的潜在缺陷<sup>[6-10]</sup>。Veronesi等<sup>[9]</sup>通过剂量爬坡试验发现,单次照射21Gy可被患者很好地耐受。然而相关研究表明,乳腺癌单次照射15Gy时的生物等效剂量与常规外照射50Gy/25次相近<sup>[11]</sup>。基于上述原因,本研究采用北卡大学医学中心的方法,在肿瘤切除前进行照射。

多项研究表明,年龄是乳腺癌的独立预后因素。发病年龄较低的较年轻者的肿瘤更具侵袭性,局部及区域复发的危险性更高<sup>[12]</sup>。既往研究对发病年龄的区分从35岁到55岁不等,但35岁是应用较多的一个年龄界限<sup>[13]</sup>。本研究中,年龄35岁的患者有4例,其中2例为浸润性导管癌(肿瘤最大径分别为1.5cm和2cm),1例为浸润性筛状癌(肿瘤最大径2cm),1例为导管内癌(肿瘤最大径2cm)。3例浸润癌患者术中放疗的剂量均为8Gy,术后又行外照射46Gy/23F;而导管内癌的患者由于恶性程度较低,术中放疗15Gy,未再行术后放疗。

我院自采用Mobetron移动式电子束术中放疗系统行术中放疗以来,随着相关人员间配合熟练程度的提高,目前术中放疗从开始放置限光筒到治疗结束所需的时间大约为15-30min,未明显延长整台手术的时间,得到了外科医生的认可。

初步分析40例早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗的结果显示,术中放疗并未明显增加术后并发症或延长手术时间。保乳手术加术中放疗的近

期疗效及美容效果良好,不良反应极小,临床安全性高。但远期疗效、美容效果及晚期放射损伤情况尚需更长时间的随访加以验证。

#### 参考文献

- Munshi A, Kakkar S, Bhutani R, et al. Factors influencing cosmetic outcome in breast conservation [J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2009, 21(4):285-293.
- Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery [J]. N Engl J Med, 2009, 360(1):63-70.
- Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy First part :rationale and techniques [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59(2):106-115.
- Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer :can radiotherapy ever be safely withheld [J]? Radiother Oncol, 2009, 90(1):14-22.
- Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy :a review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy [J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2006, 18(3):210-219.
- Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer :results of an ISORT pooled analysis [J]. Strahlenther Onkol, 2007, 183:32-34.
- Merrick HW 3rd, Hager E, Dobelbower RR Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(4):1065-1078.
- Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer :Results of the Montpellier phase II trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. [Epub ahead of print]
- Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery :experience with 590 cases [J]. Ann Surg, 2005, 242(1):101-106.
- Ollila DW, Klauber-DeMore N, Tesche LJ, et al. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(2):660-669.
- Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma :a systematic review [J]. Radiother Onco 2009, 90(1):1-13.
- Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy :results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(21):4247-4254.
- Carrizosa DR, Carey LA. Adjuvant systemic therapy in young women [J]. Breast Dis, 2005-2006, 23:67-71.