

# 早期乳腺癌的术中放疗

陈佳艺

(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射治疗科, 上海 200025)

关键词: 早期乳腺癌; 术中放疗; 保乳治疗

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1007-9610(2014)05-0380-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2014.05.004

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 其综合治疗理念已经从早年“可耐受的最大强度”转向“有必要的最小强度”。保乳治疗作为早期乳腺癌的标准治疗, 局部治疗由 2 个基本部分组成: 达到阴性切缘的肿瘤切除和术后放疗。后者可降低 2/3 的同侧乳房复发, 且可转换为复发、转移率的下降和总生存的改善<sup>[1-2]</sup>。常规全乳放疗技术沿用至今已 40 多年, 即 1.8~2.0 Gy/次, 5 次/周, 瘤床加量 10.0~16.0 Gy/5~8 次。在过去 10 多年, 该模式受到 2 个重要理念的挑战: ① 保留全乳放疗, 采用“大分割”缩短疗程<sup>[3]</sup>; ② 将放疗靶区缩小到仅包括肿瘤床及周边正常乳腺适当范围的扩大, 即部分乳腺加速照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI)<sup>[4-5]</sup>。正常组织照射体积的大幅度缩小, 可更大幅度地缩短疗程, 并减少放疗相关损伤。后者从本质上克服了传统全乳外照射疗程长、长期放射损伤不肯定的劣势, 迅速成为保乳治疗领域的关注热点。APBI 技术包括外照射<sup>[5]</sup>、多排插管<sup>[6]</sup>或水囊导管<sup>[7]</sup>的近距离照射和术中放疗 (intra-operative radiotherapy, IORT), 其中 IORT 技术包括专用加速器产生的电子线<sup>[8]</sup>和专用千伏 X 线机产生的 X 射线<sup>[9]</sup>。IORT 的优势在于直视下肿瘤床定位和正常组织的保护, 尤其在不能耐受术后完整疗程 (5~7 周) 放疗的病人, 可避免因此而放弃保乳治疗。

约 30% 的早期乳腺癌病人因各种原因仍必须接受乳房切除术, 需在肿瘤控制的前提下, 为病人乳房重建创造条件。保留乳头乳晕的乳房切除术 (nipple-sparing mastectomy, NSM) 也是一项重要的术式<sup>[10]</sup>。乳头乳晕保留带来相应复发风险增高的顾虑制约 NSM 的开展, 所以在 21 世纪初欧洲学者探索以术中电子线乳头乳晕复合物一次性照射, 消灭

可能残留的亚临床病灶, 作为 NSM 的保驾, 提高 NSM 手术比例<sup>[11]</sup>。

乳房保留和 NSM 两种术式中, IORT 作为综合治疗的一个重要部分, 近年来获得广泛关注, 有大量不同级别的循证医学证据。作为外照射的一个补充手段, IORT 在乳腺癌综合治疗模式中的合理切入以及适应证的掌握方面存在值得探讨的领域, 笔者力求从下述几个方面进行阐述。

## 早期乳腺癌保乳手术加 IORT 与全乳放疗

以 IORT 作为 APBI 的代表性研究是欧洲肿瘤研究院的电子 IORT (ELIOT) 和欧洲另一项多中心 TARGIT-A (targeted intraoperative radiotherapy-A)。

ELIOT 包括在 2000~2008 年单臂前瞻性研究<sup>[12]</sup>和 2000~2007 年间开展的临床三期研究<sup>[13]</sup>。2 项研究的入组标准一致: 单中心最大径 ≤ 2.5 cm 的浸润性癌, 切缘阴性, 临床腋窝淋巴结阴性, 年龄 ≥ 48 岁。单臂研究包括 1 822 例, 采用术中放疗专用直线加速器 (Mobetron 设备) 给予术中电子束单次照射, 90% 等剂量曲线处方剂量为 21.0 Gy, 中位随访 36 (1.0~122.0) 个月, 42 例 (2.3%) 出现同侧乳房复发 (ipsilateral breast tumour recurrences, IBTR), 中位复发时间为 29 (10.0~92.5) 个月, 5 年总生存率和乳腺癌特异性生存率分别为 97.4% 和 98.3%。三期研究纳入 1 305 例, 外照射组和 IORT 组分别为 654 例和 651 例, 其中外照射为标准全乳每 5 周 25 次, 50.0 Gy/次, 瘤床加量 10.0 Gy/5 次。中位随访时间 6 (4.1~7.7) 年, IORT 组和外照射组分别出现 35 例和 4 例 IBTR ( $P < 0.000 1$ ), 5 年 IBTR 率在 IORT 组和外照射分别为 4.4% 和 0.4%, 比值达 9.3 (95% CI 3.3~26.3)。5 年总生存率在外照射组和 IORT 组分别为 96.9% 和 96.8%。作为等效性研究, 虽然 IORT 组的 IBTR 率没有超过研究者设定的

基金项目: 国家自然科学基金 (81172504)

作者: 陈佳艺, E-mail: chenjiayi0188@aliyun.com

7.5%的上限,但明显高于外照射组,提示对于单纯 IORT 替代保乳术后全乳放疗的病人还是需更严格地筛选适应证。和全乳放疗相比,IORT 更多的优势体现在毒性明显减少,汇总达到放射治疗协作组 2.0 版的 3~4 度放射性皮炎,毛细血管扩张,照射野疼痛的发生率,在 IORT 和外照射组分别为 0.5%(6 例)和 2.1%(23 例)( $P=0.0002$ )。

TARGIT-A 是 TARGIT 系列研究之一,为迄今为止样本量最大的,关于 IORT 和外照射对比的三期非劣效性随机研究,比较常规全乳外照射 50.0~56.0 Gy 和 50 kV 低能量 X 线 IORT 瘤床表面剂量 20.0 Gy 单次照射的疗效。主要研究者来自伦敦大学。2000 年开始入组,条件为 >45 岁,单灶浸润性癌,不包括小叶癌成分,肿块最大径  $\leq 3.5$  cm,但后者限制较宽松,只要能达到阴性切缘即可入组。作为风险调整型研究,研究一方面允许随机入 TARGIT 照射的病人,若术后常规病理检查提示肿瘤不良生物学特征,追加全乳外照射;另一方面,允许病人在术前进行随机(病理前),也允许在术后获得组织病理后再随机(病理后),以减少更换治疗方法的比较,但后者的 IORT 无法与手术同步,必须再次麻醉开放手术部位。2010 年,Vaidya 等<sup>[14]</sup>首先报道 4 年的随访结果,当时纳入分析来自 9 个国家 28 个中心的 2 232 例病人,1 113 例随机入 IORT 组,其中 14% 病人补充接受 46.0~50.0 Gy 外照射。IORT 和外照射组分别有 82% 和 84% 的病人为腋窝淋巴结阴性。4 年局部复发率在 IORT 和外照射组分别为 1.20% 和 0.95% ( $P=0.410$ )。但随着样本量扩大和随访,发现 IORT 病人的局部复发率和外照射相比,还是有增高的趋势。2013 年报道 11 个国家 33 家中心入组的 3 451 例病人,其中 IORT 组(1 721 例,15.2% 的病人追加外照射)和外照射组(1 730 例)病人的 5 年局部复发风险分别为 3.3% 和 1.3% ( $P=0.042$ )<sup>[15]</sup>。比较术前和术后随机的两组病人,发现术后随机组中 IORT 较外照射复发风险增高更明显,IORT 和全乳外照射组的复发率分别为 5.4% 和 1.7% ( $P=0.069$ ),超过研究预设的  $\leq 2.5\%$  的差异;而肿瘤切除术同步进行 IORT 照射(术前随机组)和外照射组的 5 年局部复发风险则分别为 2.1% 和 1.1% ( $P=0.310$ )。另外,IORT 组和全乳外照射组病人的总死亡率分别为 3.9% 和 5.3%,其中乳腺癌相关死亡率分别为 2.6% 和 1.9% ( $P=0.560$ ),非乳腺癌相关死亡率分别为 1.4% 和 3.5% (心血管疾病和其他肿瘤引起的死亡, $P=0.0086$ )。由于术前随

机和术后随机组在病人特征上无显著差别,所以笔者认为术前随机和术后随机出现差异的原因可能是由于术后随机组开始放疗的时间过晚(与手术的中位间隔为 37 d),术前随机组的 IORT 与手术同步,当时血供好,术腔精准。

和 ELIOT 相似,TARGIT 治疗主要优势也是体现在 IORT 组的不良反应降低。两组病人发生切口相关并发症的发生率相似,4 年随访即发现 IORT 和外照射组的毛细血管扩张发生率分别为 0 和 17.7%,且 IORT 组患侧乳腺疼痛和上肢活动障碍的发生率均显著降低,5 年随访时 TARGIT 组病人 3~4 级皮肤反应亦证实显著降低( $P=0.029$ )。

综合该两项的 IORT 临床三期研究,可发现下列特点:① 在特定、低复发风险的保乳病人术后,IORT 有可能替代全乳外照射,成为一项新的治疗选择。② 基线复发风险越低的病人越容易从 IORT 中得到综合获益,年龄、病理预后因素和分子分型可能是影响 IORT 局部复发率的重要因素。如果不是前瞻性研究,临床实践中仍可参照欧洲的 GEC-ESTRO<sup>[16]</sup>,尤其是更严格的美国放射肿瘤学会(American Society For Radiation Oncology,ASTRO)对 APBI 的推荐<sup>[17]</sup>,对病人进行严格筛选,避免因治疗强度降低带来的风险。③ 由于 IORT 和外照射相比,最肯定的优势是放疗相关不良反应的降低。因此在低风险基础上,选择因各项合并症或其他原因,对放射治疗不良反应耐受差的病人也许更有价值。④ 在 TARGIT-A 研究中,约 13% 的病人有腋窝淋巴结累及,在没有区域淋巴结照射的情况下,IORT 组和外照射组的腋窝和整体区域淋巴结复发率均无统计学差异,说明腋窝的局部控制率并非依赖外照射对腋窝的保护作用。相比同侧乳腺在 IORT 和外照射组分别有 23 例和 11 例复发,而区域淋巴结复发事件数分别只有 8 个和 6 个,提示在现代综合治疗背景下,区域淋巴结照射的必要性可能会减小。

#### ELIOT 保驾保留乳头乳晕的乳房切除术

即使在乳腺癌综合治疗力量高度成熟的中心,也有约 30% 早期乳腺癌需乳房切除术,其中部分因多中心病灶,成为保乳治疗的禁忌。保留皮肤的乳房切除术(skin-sparing mastectomy,SSM)因此而生。该术式在肿瘤控制安全的前提下,减少创伤,为乳房重建,尤其一期重建的美容效果创造条件<sup>[18]</sup>。SSM 虽然切除乳头乳晕复合物但保留了绝大部分皮肤,

然后一期重建可最大限度地保留乳房外形,尤其是乳房皱褶的自然程度。经大样本长期随访证实,SSM和经典改良根治术相比,没有增加局部复发和远处转移率,所以可作为标准治疗选择。NSM较SSM可进一步减少外形创伤,规范手术需切除几乎所有的腺体组织,仅保留乳头乳晕2~3mm厚度的皮瓣<sup>[19]</sup>。NSM在一定程度上也许可达到和SSM相似的肿瘤控制安全性,但乳头乳晕保留是否会带来复发风险增高的顾虑仍制约NSM的开展。组织学证实,浸润性乳腺癌乳头乳晕复合物累及的概率从0~58%<sup>[20]</sup>。术前影像及组织学资料虽可在一定程度上筛选乳头乳晕累及的概率,但仍不能排除术后病理发现乳晕后方组织肿瘤累及的可能性。所以,米兰欧洲肿瘤研究所(European Institute of Oncology, EIO)的Petit等<sup>[21]</sup>为扩大NSM的适应证,开创了以ELIOT对乳头乳晕复合物行单次放疗,作为NSM的保驾。在1001例(82%为浸润性癌)病人经过中位时间20个月的随访,观察到1.4%的局部区域复发率,同时无一例复发出现在乳头乳晕复合物处。

该研究的正面意义在于帮助外科医师突破NSM的限制,同时研究发现ELIOT没有显著影响乳头乳晕保留的成功率。但作为单臂研究,难以回答的是,究竟是否所有的NSM都值得用放疗来保障局控率?如从侧面探讨这个答案,可以发现在所有1001例病人中,虽然79例乳头乳晕复合物术中冷冻切缘阴性,但最终组织病理有肿瘤细胞残留。另有81例肿瘤经过连续2次乳头乳晕复合物后方切缘送检才达到阴性切缘。可认为该160例如没有ELIOT的保驾,不会考虑NSM适应证,ELIOT可协助扩大NSM的适应证。

该研究第1次报道,中位随访时间仅20个月, Petit等<sup>[22]</sup>在2012年就同一批病人中的934例进行更新随访,中位随访时间达到50个月。在772例浸润性癌和162例导管内癌中,乳头乳晕复合物5年复发率分别为0.8%和2.9%。与前文报道不同,更新随访首先一对一分析总计11例乳头乳晕复合物复发病人的特征,总结共性,包括5/6例浸润性癌和4/5例的导管内癌均有Her-2/neu高表达,5例导管内癌病人年龄均<45岁,4/6例浸润性癌存在广泛导管内癌成分等。其次,多因素分析发现组织学类型、阳性腋窝淋巴结数目, Ki-67是影响所有局部区域复发的独立预后因素。肿瘤体积、Ki-67、Her-2/neu状态、组织学分级和激素受体是影响浸

润性癌乳头乳晕复合物复发的独立危险因素。这些独立预后因素都是与手术方式及切缘无关的客观肿瘤生物学指标。本期杂志也报道相似研究结果。

ELIOT作为NSM的一个保驾手段,目前尚缺乏三期研究结果。该探索最主要的价值是为NSM适应证临界的病人创造减少手术创伤的条件。另一方面,乳腺癌的局部复发已被公认为全身疾病进展的部分或早期征象,肿瘤的生物特性,在很大程度上决定治疗转归,而不仅是治疗强度。所以,当判断一个病人是否可考虑单纯NSM,或NSM需IORT作保驾时,除乳头乳晕的切缘因素,还需综合整体的生物学因素。在目前尚无更多循证医学证据的情况下,可简单地归纳为3大类:①如果切缘阴性,又无生物学不良因素,可考虑NSM;②如切缘临界,但也不含有生物学高危因素,可考虑以IORT预防复发;③如病人含有一项或多项生物学不良因素,也许要借鉴纽约纪念医院Monica Morrow的话:“好的手术不足以克服坏的肿瘤生物学特性!”此时即使有IORT作为后盾,恐怕也不宜考虑NSM。

### IORT和其他APBI的比较

早期浸润性乳腺癌APBI初期探索是在组织病理结果和临床实际复发模式的矛盾下诞生的。一方面,从乳房切除的标本中可发现63%的病人含有亚临床病灶,其中80%位于主病灶象限以外<sup>[23]</sup>,提示其他象限的亚临床病灶可能具有与原肿瘤床相似的复发风险;另一方面,临床实践发现保乳术后90%的病人复发位于原象限<sup>[24]</sup>,提示病灶周边亚临床灶才是真性复发的来源,而其他象限的亚临床灶可能会长期休眠,所以控制好主病灶周围残留病灶才是保证局部控制率的核心。保乳术后长期随访证实的复发模式支持了APBI的可行性。如果认可该复发模式,那么就是综合便捷、低毒、短程或超程和剂量分布可靠等几个方面进行取舍。

目前可选择的APBI包括外照射,多排插植低剂量近距离治疗,水囊导管(以mammosite为代表),ELIOT和术中低能X线等。除外照射外,其他都是在术中直视下放置近距离治疗的施源器或直接完成单次放疗。所以瘤床的判断将更直接精确。然而,仅外照射可提供靶区最均匀的剂量分布。由于技术不同,处方剂量的归一点有相当大的差异,这也给研究之间的直接比较带来困难。表1概括了

现有 APBI 代表技术的特点。

表 1 中可见,不同 APBI 技术虽总体照射体积较外照射都大幅减少,但实际有效剂量的体积还是有相当大的差别,无论是电子束还是低能 X 线的 IORT,与外照射相比,剂量梯度都比较大,高剂量区域仅集中在表面或表面下 1.0 cm 以内。术中低能 X 线治疗时,表面下 0.5 cm 处吸收剂量为处方剂量的 1/2,1 cm 处即下降为 1/4。早期浸润性乳腺癌亚临床病灶,在大体病灶周围 1.0~2.5 cm 的范围内最集中,和保乳随访中发现的在术腔周边 2 cm 范围复发概率最高相符。因此,如果 IORT 技术获得的有效剂量只能达到术腔周边 1 cm 的组织(见图 1),那么该技术对亚临床病灶的覆盖不够充分,这也解释了为什么现有两个比较 IORT 和外照射的三期研究,即使在仅 5 年随访期内复发率就明显高于外照射组。该现象表明,必须综合各项预后因素判断,亚临床病灶外延范围越小的病人,越符合 IORT 的适应证。

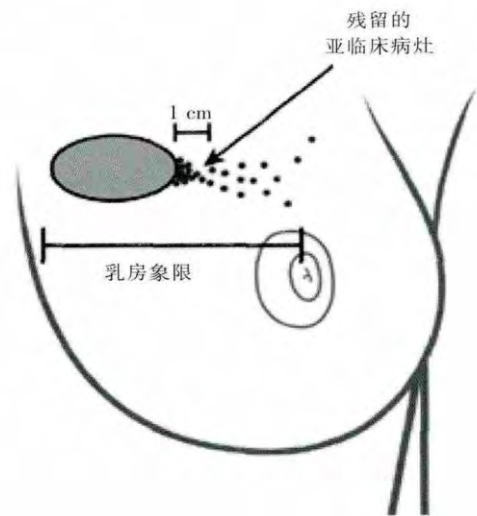
表 1 不同 APBI 技术的剂量分布特征比较

技术	剂量梯度	体积-剂量评估	处方剂量点
外照射	+	可行	靶区体积内
多排插植近距离治疗	+	可行	在插植平面内
气囊导管近距离治疗	++~+++	可行	气囊表面下 1 cm
ELIOT	+++	不可行	90%等剂量曲线
术中低能 X 线	++++	不可行	瘤床表面

注: + 表示剂量梯度的大小,数目越多,梯度越大,则剂量均匀性越差

### 结 语

除上述早期乳腺癌保乳手术和保留乳头、乳晕的乳房切除术两个适应证,IORT 还可作为外照射的补充,即保乳术后瘤床加量的一个技术手段,也具有直视下定位术腔的优势。鉴于不同 IORT 技术的有效剂量分布差异,Vaidya 等<sup>[25]</sup>报道采用 50 kV X 线,给予 20.0 Gy 的瘤床剂量后补充 45.0~50.0 Gy 的外照射剂量,而欧洲 IORT 协作组则采用 ELIOT 给予瘤床的中位剂量 9.7 Gy,序贯于常规外照射<sup>[26]</sup>。上述研究方法都获得了 5 年 95% 以上的局部控制率。总之,作为常规外照射的一个重要补充,IORT 可在不同复发风险的早期乳腺癌病人中与其他局部治疗手段配合,包括极低危病人的 APBI,中等复发风险病人的瘤床加量,不适合保乳手术,甚至病人乳头、乳晕保留指征也是临界的补充手段等<sup>[27]</sup>。基于个体复发风险,合理判断 IORT 在综合治疗策略中的地位,可让更多病人从中获益。



注:如果以大体肿瘤周围 1 cm 作为有效剂量分布范围,会遗漏部分亚临床病灶<sup>[4]</sup>

图 1 浸润性乳腺癌术后亚临床病灶分布示意图

### [参考文献]

- [1] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet,2005,366(9503):2087-2106.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E-BCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. Lancet,2011,378(9804):1707-1716.
- [3] Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial[J]. Lancet Oncol,2008,9(4):331-341.
- [4] Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? [J]. Semin Radiat Oncol,2005,15(2):69-75.
- [5] Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003,57(5):1247-1253.
- [6] Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, et al. Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial

- brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1998,40(3):629-635.
- [7] Shah NM, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation[J]. *Semin Radiat Oncol*,2005,15(2):100-107.
- [8] Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer[J]. *Breast*,2003,12(6):483-490.
- [9] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer[J]. *Lancet Oncol*,2004,5(3):165-173.
- [10] Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning[J]. *Plast Reconstr Surg*,1991,87(6):1048-1053.
- [11] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2006,96(1):47-51.
- [12] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,124(1):141-151.
- [13] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(13):1269-1277.
- [14] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. *Lancet*,2010,376(9735):91-102.
- [15] 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.
- [16] Polgar C, van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009)[J]. *Radiat Oncol*,2010,94(3):264-273.
- [17] 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.
- [18] Simmons RM, Fish SK, Gayle L, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies[J]. *Ann Surg Oncol*,1999,6(7):676-681.
- [19] Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients[J]. *Aesthetic Plast Surg*,1989,13(1):15-21.
- [20] Niemeyera M, Ettl J, Plattnera B, et al. Nipple-Sparing Mastectomy-Extended Indications and Limitations[J]. *Breast Care*,2010,5(4):253-258.
- [21] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO)[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2009,117(2):333-338.
- [22] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia[J]. *Ann Oncol*,2012,23(8):2053-2058.
- [23] Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications[J]. *Br J Cancer*,1996,74(5):820-824.
- [24] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06[J]. *Semin Surg Oncol*,1992,8(3):161-166.
- [25] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2011,81(4):1091-1097.
- [26] 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*,2007,2:32-34.
- [27] Corica T, Joseph D, Saunders C, et al. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk?[J]. *Radiat Oncol*,2014,9:33.

(收稿日期:2014-08-27)

(本文编辑:张建林)