

病例讨论

术中放疗在早期乳腺癌保乳手术中的应用

孟亚秋, 徐晓帆, 顾军, 吴波, 朱锡旭, 管晓翔

[关键词] 乳腺癌; 保乳手术; 术中放疗

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1008-8199(2017)05-0534-03

[DOI] 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.05.018

0 引言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 发病率逐年上升^[1]。在欧美国家及我国大中型城市的调查中发现, 乳腺癌的发病率居女性恶性肿瘤之首。近年来, 保乳手术已成为早期乳腺癌的重要治疗方法, 术后需结合放疗也已成为共识。多家机构对保乳手术后乳腺癌的复发模式进行研究认为, 保乳手术后乳腺癌的局部复发以靠近肿瘤床的部位为主^[2-3]。因此, 针对邻近肿瘤床的保乳术后乳腺癌主要复发模式, 越来越多的临床医疗机构开始在术中应用加速部分乳腺放射治疗技术(accelerated partial breast irradiation, APBI)代替保乳手术后的全乳放疗, 即对手术切除区域邻近乳腺组织进行直接照射^[4]。APBI包括近距离放射治疗、三维适形放射治疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)或调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)及术中放疗(intraoperative radiation therapy, IORT)^[5]。其中IORT是最新的APBI技术, 可在麻醉手术的同期完成, 且不受患者呼吸及摆位的影响。现介绍1例早期乳腺癌保乳手术术中放疗病例, 并结合治疗经验阐述乳腺癌术中放疗的筛选标准及处理方法, 以期为此类疾病的诊治提供借鉴。

1 病例汇报

患者, 女, 45岁, 已婚。2016年10月自检时发现右侧乳腺包块, 位于内下象限, 无乳腺疼痛。遂来

我院门诊就诊, 查乳腺腋窝彩色超声提示: 右侧乳腺低回声团块, 大小约18mm×10mm, BI-RADS超声分级4B级; 左侧乳腺低回声团块, 大小约12mm×7mm, BI-RADS超声分级4A级。右侧腋窝见数个似肾形结构低回声团块, 界清, 最大约28mm×9mm。乳腺钼靶检查提示: 双乳腺增生症部分呈类结节增生, 双腋部淋巴结可见。双乳不均匀致密型: ACR C类。2016年11月3日在超声引导下右侧乳腺包块穿刺病理提示为右侧乳腺浸润性导管癌。

1.1 体格检查 体温36.8℃, 脉搏69次/min, 呼吸19次/min, 血压123/68 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。双侧乳房皮肤无明显红肿, 无明显桔皮样变, 双侧乳头在同一水平, 乳头无明显凹陷, 乳晕及乳头周围无糜烂。右侧乳腺内下象限可触及包块, 大小约20mm×20mm, 包块表面尚光滑, 质地较硬, 边界不清, 移动欠佳, 无波动感, 无压痛, 无乳头溢液。左侧乳腺可触及结节, 大小约10mm×10mm, 包块表面光滑, 质地软, 边界清楚, 移动好, 无波动感, 无压痛, 无乳头溢液。双侧腋下及双侧锁骨上窝无可触及明显肿大淋巴结。辅助检查: 右侧乳腺包块穿刺病理提示右侧乳腺浸润性导管癌; 免疫组化: ER约60%+, PR约10%+, Ki-67约10%+, HER-2(3+)。

1.2 诊疗经过 入院后双侧乳房增强MR提示右乳内下结节, BI-RADS 4B类, 乳腺癌不排除; 左乳后方结节, 考虑良性结节, BI-RADS 3类, 纤维腺瘤可能; 余右乳散在斑点状及小结节状强化灶, 考虑增生所致。胸腹部CT提示右肺下叶胸膜下小结节, 考虑纤维硬结可能; 右侧局部乳腺组织增厚毛糙; 肝右后叶低密度灶; L₅右侧横突肥大伴假关节形成。全身骨显像未见明显转移瘤征象。头颅MR检查提示左侧侧脑室旁及右侧额叶脑白质区缺血灶。

排除保乳手术禁忌后, 2016年11月15日在全身麻醉下予“左侧乳腺部分切除+右侧乳腺癌保乳

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金(2015021)

作者单位: 210002 南京 南京大学医学院附属金陵医院(南京军区南京总医院)全军普通外科研究所[孟亚秋(医学硕士研究生)、徐晓帆、顾军], 病理科(吴波), 放疗科(朱锡旭), 肿瘤内科(管晓翔)

通信作者: 顾军, E-mail: gujunnj@163.com

手术+前哨淋巴结活检+术中放疗术”。术中冰冻病理提示:右侧乳腺癌各切缘未见癌残留,右侧腋窝前哨淋巴结阴性,左侧乳腺良性病变。满足保乳要求及术中放疗条件。遂行 18 Gy 瘤床术中放疗。术后常规病理示:浸润性乳腺癌,切缘未见癌组织残留;右侧腋窝前哨淋巴结 0/7 见癌转移;左侧乳腺纤维腺瘤。免疫组化:ER(2+),PR(2+),Ki-67 30%+,HER-2(3+)。同年 11 月 19 日患者康复出院。拟 2 周后开始静脉化疗,化疗后予以内分泌治疗。

2 病例讨论

乳腺外科徐晓帆主治医师:患者乳腺肿块已行粗针穿刺活检,病理已确证浸润性导管癌,乳腺癌诊断明确。同时,患者有明确保乳要求。乳腺癌患者保乳适应证包括:肿瘤直径 ≤ 2.5 cm,单发病灶,术中病理报告肿瘤切缘阴性,手术切缘 > 1 cm,浸润性导管癌,腋窝淋巴结临床阴性。禁忌症包括:多发病灶,浸润性小叶癌,乳腺转移癌,放射治疗禁忌患者,广泛的导管内癌^[6]。该患者具有强烈的保乳意愿,肿瘤大小为 18 mm \times 10 mm,肿瘤直径 < 2.5 cm,且乳腺 MR 检查确定为单发病灶,具有保乳条件。

乳腺外科顾军主任医师:乳腺癌患者行保乳手术需腋窝淋巴结临床阴性。我中心采用前哨淋巴结术中冰冻病理阴性作为淋巴结阴性标准。在乳腺癌手术中,目前常用的显露前哨淋巴结的方法有染料法、同位素法、联合定位法。染料法常用的试剂主要包括异硫蓝、专利蓝和美蓝等,具有操作简单、无放射性等优势。但美蓝注射后既可进入毛细淋巴管,又可进入毛细血管,易引起周围组织蓝染,淋巴结多隐匿在蓝染的脂肪组织内不易辨别,从而影响淋巴结的检出^[7]。同位素法和联合法具有放射性,且需要特殊仪器,使其使用受到限制。纳米炭混悬注射液是一种新型淋巴示踪剂,具有高度的淋巴系统趋向性。与传统染料相比,纳米炭具有不进入血循环、淋巴组织中停留时间长、毒副作用低等优点。注入组织内的纳米炭颗粒随组织和淋巴结切除而消除,少量残留的纳米炭颗粒被巨噬细胞吞噬后,将在数月内通过肺、肾和肠道排泄而消除^[8]。另外,因纳米炭颗粒直径小于光镜检查范围,故不会影响黑染组织的病理检查。

病理科吴波主任医师:患者术前行右侧乳腺包块穿刺活检,组织形态学与手术切除标本一致,显微镜下表现为中等分化的浸润性导管癌(Ⅱ级),部分导管有粉刺状坏死,未观察到明确的神经、血管侵犯,各切缘也均为阴性,同侧前哨淋巴结(0/7)无癌

转移。穿刺标本及手术标本均进行免疫组化标记,主要指标表达一致,如 PR、ER、CerbB-2、Ki-67 前后差别较大(活检为 10%+,切除标本为 30%+),这种误差与肿瘤的异质性有关。

放疗科朱锡旭主任医师:乳腺癌保乳手术后需结合放疗已成为共识。传统的保乳手术术后放疗“金标准”为保乳手术后全乳切线野和淋巴引流区剂量为 50 Gy 的照射,分次 1.8~2 Gy,每周 5 次。肿瘤切缘阴性患者肿瘤床补量至总 60 Gy,切缘阳性患者 > 65 Gy^[9]。虽然临床数据表明保乳手术联合术后全乳放疗可降低乳腺癌局部复发率,但全乳放疗仍存在缺陷。放疗剂量很难集中于瘤床部位,局部增加剂量容易造成明显的皮肤纤维化及表皮色素沉着,影响乳房美观;且大剂量易对肺、心脏等乳腺邻近器官组织造成伤害。另外术后放疗疗程 5~6 周,时间较长,给患者的生活带来不便,许多患者不得不放弃保乳治疗。由于保乳手术后乳腺癌的局部复发以靠近肿瘤床的部位为主,故越来越多的临床医疗机构开始应用 APBI 代替保乳手术后的全乳放疗。APBI 技术包括近距离放射治疗、3D-CRT 或 IMRT 及 IORT。近距离放射治疗主要通过 MammoSite 放疗系统实现。装置可在手术同时置入,也可在术后病理明确切缘阴性后,再在超声引导下行二次手术置入。3D-CRT 或 IMRT 其优势主要在于无创,但患者的呼吸及摆位误差是重要的影响因素^[10]。术中放疗是最新的 APBI 技术。对比另外 2 项技术,术中放疗可在麻醉手术的同期完成,且不受患者呼吸及摆位的影响,保证了肿瘤床接收放射剂量的准确性^[11]。目前应用术中放疗辅助治疗早期乳腺癌的代表性大型前瞻性临床研究分别是 Vaidya 等^[12]和 Veronesi 等^[13]报道的 TARGIT-A 试验。2 项关于保乳手术术中放疗的临床前瞻性研究结果均显示,术中和术后放疗对早期乳腺癌患者生存率影响相似,值得临床推广应用;术中放疗组皮肤毒性损伤发生率小于全乳放疗组,但术中放疗组有助于提高保乳手术的美容效果;TARGIT-A 术中放疗组心脏疾患死亡率明显低于全乳放疗组。但 2 项研究示,术中放疗组相较于全乳 EBRT 治疗组局部复发率升高,可能与 2 组试验均纳入了不符合美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)推荐应用 APBI 治疗标准的患者有关。

肿瘤内科管晓翔主任医师:近年来,基于 DNA 微阵列技术和多基因 RT-PCR 定量检测的方法对乳腺癌进行的分子分型来预测乳腺癌的复发转移风险及其对治疗的反应。目前常将基因芯片技术的分子

亚型和免疫组织化学结合起来。临床上通常应用 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 可将乳腺癌划分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、Basal-like (基底样) 型 4 类分子亚型。由于不同分子亚型乳腺癌的临床治疗反应和生存截然不同,研究乳腺癌分子标志及分子分型对于指导临床治疗与判断预后具有重要意义。参照中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 根据肿瘤大小、腋窝淋巴结状况、肿瘤组织学分级、年龄、基因表达状况等将乳腺癌复发风险分为低危、中危、高危 3 个等级^[14]。该患者病理类型为右侧乳腺浸润性导管癌,ER 约 60%+、PR 约 10%+、Ki67 约 10%+、HER-2(3+) ,基因分型为 Luminal B (HER2 阳性)。同时因 HER2(3+) ,HER2 过表达,虽然腋窝淋巴结阴性、年龄大于 35 岁,但复发风险分级仍为中危。

治疗方面 Luminal A 型乳腺癌患者应采取辅助内分泌治疗,而不宜积极化疗; Luminal B 型中 HER2 阴性、Ki67 指数高者选用辅助内分泌治疗,必要时联合细胞毒治疗,而 HER2 阳性(不论 Ki67 指数如何)患者选用细胞毒治疗+抗 HER2 治疗+内分泌治疗; HER2 阳性者采用细胞毒治疗+抗 HER2 治疗;基底样乳腺癌采用细胞毒治疗。该患者为 Luminal B 型中 HER2 阳性型,宜选用细胞毒治疗+抗 HER2 治疗+内分泌治疗。

3 结 语

本例患者的经保乳手术联合术中放疗后术后切口恢复良好,乳房外观完整。对于此类患者的诊治,多学科综合治疗是早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗治疗成功的关键。

【参考文献】

[1] Dai JC, Hu ZB, Jiang Y, et al. Breast cancer risk assessment with five independent genetic variants and two risk factors in Chinese women [J]. Breast Can Res, 2012, 14(1): R17.
 [2] 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.
 [3] Baum M, Vaidya JS, Mitra I. Multicentricity and recurrence of breast cancer [J]. Lancet, 1997, 349(9046): 208.
 [4] Wallner P, Arthur D, Bartelink H, et al. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 96(3): 175-184.
 [5] 李建彬,马志芳,田世禹. 乳腺癌保乳术后部分乳腺照射 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(2): 148-512.
 [6] Sawaki M, Sato S, Kikumori T, et al. A phase I study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan [J]. World J Surg, 2009, 33(12): 2587-2592.
 [7] Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy [J]. Recent Results Cancer Res, 2000, 157(1): 201-205.
 [8] Bérubé K, Balharry D, Sexton K, et al. Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(10): 1044-1050.
 [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2008 版) [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(6): 448-474.
 [10] Banglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(2): 302-311.
 [11] 刘 蕾,李席如. 乳腺癌保乳手术中放疗研究进展 [J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(2): 166-169.
 [12] 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.
 [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] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.

(收稿日期: 2016-12-05; 修回日期: 2017-01-03)
 (责任编辑: 闻 浩)