



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.003
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4091.shtml

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

术中放疗辅助下早期乳腺癌保乳根治术的临床分析

潘凌霄, 郑文博, 叶熹罡, 陈伦, 张晓申, 唐炜, 高进

(广州医科大学附属第一医院 乳腺外科, 广东 广州 510120)

摘要

目的: 初步探讨 INTRABEAM 术中放疗 (IORT) 辅助下早期乳腺癌保乳根治术的可行性和安全性。
方法: 选择 2012 年 11 月—2013 年 7 月期间符合入组条件的 17 例女性早期乳腺癌患者, 患者均行 IORT 辅助下保乳根治术。观察患者术后手术部位的情况, 局部并发症以及急性放射损伤的发生率; 通过门诊随访方式评判乳房美容效果并分析近期疗效。
结果: 所有患者均完成 IORT 辅助下保乳根治术, 术中照射的中位数时间为 25 (20~35) min。4 例患者 (23.5%) 术后需接受全乳房外照射。术后的早期并发症主要包括残腔积液较多 (11.8%), 较明显的皮肤红肿 (17.6%)。无明显残腔血肿或者伤口感染病例, 患者对术中放疗的耐受性良好。早期随访显示, 患侧乳房术后的美容效果优良率 76.5%, 无复发生存率、无转移生存率、总生存率均为 100%。
结论: IORT 辅助下保乳根治术用于特定的早期乳腺癌患者是相对安全可行的。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1467-1471]

关键词

乳腺肿瘤; 乳房切除术; 近距离放射疗法
中图分类号: R737.9

Clinical analysis of intraoperative radiotherapy-assisted breast conserving surgery for early-stage breast cancer

PAN Lingxiao, ZHENG Wenbo, YE Xigang, CHEN Lun, ZHANG Xiaoshen, TANG Wei, GAO Jin

(Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding author: ZHENG Wenbo, Email: wenbo_zheng@163.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the feasibility and safety of breast conserving surgery for early-stage breast cancer with the assistance of INTRABEAM intraoperative radiotherapy (IORT).
Methods: Seventeen eligible female patients with early-stage breast cancer were enrolled from November 2012 to July 2013, and all of them underwent IORT-assisted radical breast conserving surgery. The surgical site condition, incidence of local complications and acute radiation injury in the patients were observed after surgery, and the cosmetic results of the breast and short-term therapeutic efficacy were assessed through follow-up clinical visits.
Results: IORT-assisted radical breast conserving surgery was completed in all patients with a median intraoperative irradiation time of 25 (20-35) min. Four patients (23.5%) needed external whole-breast irradiation after operation. The main early postoperative complications included excessive fluid in the

收稿日期: 2013-12-03; 修订日期: 2014-05-06。

作者简介: 潘凌霄, 广州医科大学附属第一医院主治医师, 主要从事乳腺疾病基础及临床研究方面的研究。

通信作者: 郑文博, Email: wenbo_zheng@163.com

residual dead space (11.8%), and evident redness and swelling of the skin of the breast (17.6%). No evident hematoma in the residual dead space or wound infection was noted in any of the patients, and all patients tolerated the intraoperative irradiation well. The early follow-up survey showed that the good cosmetic rate of the affected breast after surgery was 76.5%, and there was 100% rate of relapse-free survival, metastasis-free survival and overall survival.

Conclusion: IORT-assisted radical breast conserving surgery is relatively safe and reliable for selected patients with early-stage breast cancer. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1467-1471]

KEYWORDS Breast Neoplasms; Mastectomy; Brachytherapy

CLC number: R737.9

乳腺癌保乳根治术 (breast conserving surgery, BCS) 联合术后全乳房以及瘤床推量外照射 (必要时加做区域淋巴结放疗) 是目前公认的早期乳腺癌标准治疗方案之一^[1-4]。然而, 这类患者术后还需要进行 6~7 周的放疗, 这无疑会降低部分患者的依从性。研究^[5]表明, BCS 术后复发约有 9 成发生在原肿瘤部位附近。由此, 学者们^[6-11]提出了对于合适的病例可以利用加速部分乳腺放射治疗 (即只对瘤床及部分邻近腺体组织进行放疗) 代替全乳房外照射。术中放疗 (intraoperative radiotherapy, IORT) 是最新的加速部分乳腺放射治疗技术之一。最近发表在 Lancet 的研究^[6]表明, 在特定的早期乳腺癌患者中, 采用 INTRABEAM 放疗系统术中瘤床进行单次照射可替代以往术后所需的数周辅助放疗。2012 年 10 月, 我院引进了国内首台 INTRABEAM 移动式光子束 IORT 系统。本研究对我院 17 例接受 IORT 辅助下 BCS 的早期乳腺癌病例进行分析, 初步探讨手术的可行性和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究经我院医学伦理委员会批准, 并且入组对象均已签署知情同意书。选择 2012 年 11 月—2013 年 7 月期间于我科接受 IORT 辅助下 BCS 的早期乳腺癌女性患者。入组条件包括: ≥ 60 岁; 浸润性导管癌且雌激素受体 / 孕激素受体为阳性 (若术前已行穿刺病理检验); 单发病灶, 肿瘤最大径 ≤ 3 cm, 临床上未发现区域淋巴结转移或者远处转移; 未接受过新辅助治疗。排除条件包括: BCS 禁忌证 (既往做过乳腺或胸壁放疗, 弥漫可疑的或癌性微钙化灶, 病变广泛以至于难

以通过单一切口的局部切除达到切缘阴性, 再次切除后仍不能保证病理切缘阴性); 小叶原位癌或者浸润性小叶癌 (若术前已行穿刺病理检验); 妊娠妇女; 乳房 Paget 病; 肿瘤边缘或者微钙化灶距离乳晕边缘 < 2 cm; 乳头受到牵拉或者存在乳头血性溢液; 炎性乳腺癌。

1.2 手术步骤

(1) 行 BCS 及患侧腋窝前哨淋巴结活检术。切除的腺体范围距肿物边缘 > 1 cm (依据术前超声多普勒仪所标记)。于乳房残腔多点锐性切取少许组织术中快速冷冻病理检查, 若为病理切缘阳性, 则扩大切除该区域腺体组织后再次送检, 若仍为病理切缘阳性, 则改行患侧全乳切除术。若腋窝前哨淋巴结为阳性, 则需进一步行患侧腋窝淋巴结清扫术。(2) 根据切口及乳房残腔大小选择合适的放射源头端球体 (直径 1.5~5.0 cm) 并置入乳房残腔中。(3) 分层缝线牵拉残腔腺体组织, 使其尽量紧贴放射源头端球体 (图 1)。(4) 用超声多普勒仪测量并确保周围的乳房皮肤表面距离放射源头端球体表面的距离均 > 1 cm (必要时可通过缝线牵吊皮肤, 或者将保护膜修剪成适当形状并覆盖部分放射源头端球体以减少皮肤接受的放射剂量) (图 2)。(5) 进行术中放疗, 放射剂量为 20 Gy。(6) 取出放射源头端球体后完成后续的缝合操作。

1.3 后续治疗

若有下列情况者, 术后需加做全乳房外照射 (可免除瘤床推量外照射, 必要时还需加做区域淋巴结放疗): 浸润性小叶癌; 广泛的导管内癌成分; 脉管内癌栓形成; 淋巴结为阳性; 首次病理切缘为阳性; 具有其它提示预后不良的指标 (由临床医生根据具体情况决定)。反之则可免除术后辅助放疗。除了放疗计划以外, 入组患者与单纯行 BCS 的患者的术后治疗方案相同。

IORT 辅助下 BCS 的手术操作在手术室完成, 放疗过程中无需移动手术床。IORT 采用

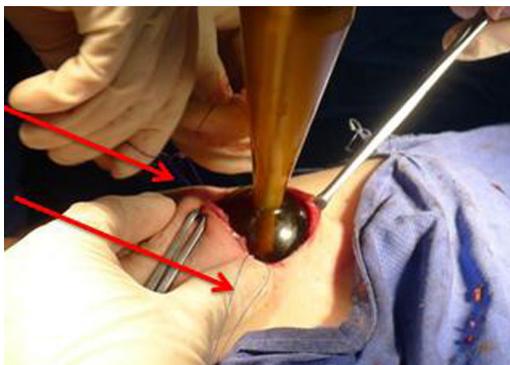


图 1 牵拉腺体组织

Figure 1 Pulling of the glandular tissues

1.4 观察指标

记录以下指标: (1) 手术部位的乳房情况; (2) 伤口情况; (3) 参考放疗肿瘤学研究组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 2.0 版本的标准统计急性 (3 个月内) 放射损伤的发生率; (4) 通过门诊随访方式评判乳房美容效果并统计近期疗效 (无复发生存率、无转移生存率、总生存率)。

术后乳房的美容效果由同 1 名医生进行主观评判: (1) 优, 双侧乳房大小和外形一样或相似, 患侧乳房皮肤外观满意; (2) 良, 双侧乳大小或外形轻度不对称, 患侧乳房皮肤外观基本满意; (3) 一般, 双侧乳房大小或外形发生明显变化, 涉及范围不超过 1/4 个乳房, 或者患侧乳房皮肤外观不理想 (如疤痕挛缩较明显, 色素沉着较明显等); (4) 差, 双侧乳房大小或外形严重不对称, 涉及范围超过 1/4 个乳房, 或者患侧乳房皮肤外观差 (如疤痕挛缩明显, 色素沉着明显等)。

2 结果

2.1 一般资料

同期入组 17 例患者 (均为单侧乳腺癌), 中位年龄为 65 (60~74) 岁。患者的临床病理特征见表 1。所有患者均完成了 IORT 辅助下 BCS。所有患者在术前 30 min 预防性使用 1 次抗生素 (手术超过 3 h 者需术中追加使用 1 次)。术中照射的中位数时间为 25 (20~35) min。放射源头端球体型号的使用比例为 3 cm 者 2 例 (11.8%), 3.5 cm 者

INTRABEAM 设备 (德国 ZEISS 公司产品), 放疗剂量由放疗科医师制定。

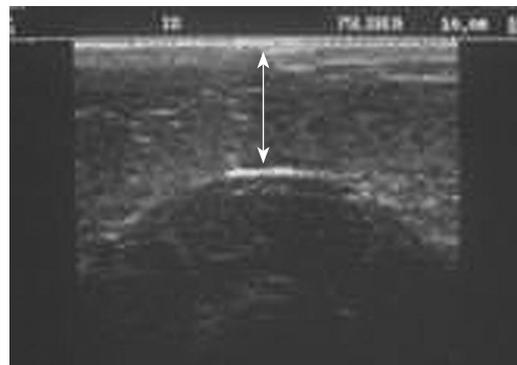


图 2 超声多普勒仪测量乳房皮肤表面与放射源头端球体的距离

Figure 2 Measurement of the distance between breast skin and irradiation applicator by ultrasonic Doppler

3 例 (17.6%), 4 cm 者 7 例 (41.2%), 4.5 cm 者 5 例 (29.4%)。4 例患者 (23.5%) 术后需接受全乳房外照射, 原因如下: 1 例为术中首次病理切缘为阳性, 腋窝淋巴结为阳性, 组织病理学分级为 3 级; 1 例为浸润性小叶癌; 1 例为浸润性小叶癌, 腋窝淋巴结为阳性; 1 例为乳腺髓样癌, 腋窝淋巴结为阳性。

表 1 17 例乳腺癌患者的一般特征

临床病理特征	n (%)
肿瘤大小	
≤ 2 cm	10 (58.8)
> 2 cm, ≤ 3cm	7 (41.2)
淋巴结状态	
阳性	3 (17.6)
阴性	14 (82.4)
组织病理学分级	
1	8 (47.1)
2	8 (47.1)
3	1 (5.9)
病理类型	
导管原位癌	0 (0.0)
浸润性导管癌	14 (82.4)
浸润性小叶癌	2 (11.8)
其它	1 (5.9)
脉管内癌栓形成	0 (0.0)
广泛导管内癌成分	0 (0.0)
雌激素受体 / 孕激素受体 (+)	13 (76.5)

2.2 术后早期并发症

术后 1 个月时评估: 需要抽吸 3 次以上的残腔积液 2 例 (11.8%); 术后 3 d 内出现 IORT 所致

的较明显的皮肤红肿 3 例 (17.6%), 且均可在术后 3 周内自行缓解; 未出现需要手术取出的残腔血肿, 伤口感染以至于需要术后使用抗生素, 照射区域皮肤溃烂, 或者照射区域皮肤疼痛需要药物干预的病例; 无急性放射性肺损伤 (RTOG 1~5 级), 急性放射性血液系统损伤 (白细胞 / 中性粒细胞 / 血小板, RTOG 2~4 级), 或者急性心力衰竭的病例。所有患者术后的辅助治疗均能按期进行。

2.3 早期随访结果

中位随访 19 周 (6~36 周), 随访率为 100%。截止至末次随访: 无复发生存率, 无转移生存率以及总生存率均为 100%; 乳房美容效果评分为“优”4 例 (23.5%)、“良”9 例 (52.9%)、“一般”4 例 (23.5%)、“差”0 例, 优良率 76.5%。

3 讨论

BCS 术后常规需要加做 6~7 周放射治疗^[1-4]。这样一方面增加了患者多次返院的负担, 降低了部分患者的依从性, 另一方面多次的放疗需要不少的医疗开支。近年来, 不少研究^[6-11]报道了对于部分合适病例进行加速部分乳腺放射治疗 (包括三维适形外照射, 间质 / 腔内植入物放疗, IORT) 的可行性。由于该方法仅对瘤床及部分邻近腺体组织进行放疗, 因此既减少了对未受累腺体及周围器官的照射剂量, 也大大缩短了放疗次数。

IORT 通过低能量 - 高剂量的放射源探针, 术中靶灶进行单次大剂量照射, 有效杀死残留的肿瘤细胞。Belletti 等^[12]利用 BCS 患者术后 24 h 内残腔引流液进行乳腺癌细胞株培养后发现: 对照组样本会刺激细胞株的增殖, 迁移以及侵袭; 而在 IORT 组样本中几乎未发现上述生物学效应。最近一项研究^[13]发现, 65 岁以上的早期乳腺癌患者接受 BCS 后, 尽早实施放疗有助于降低局部复发率。由此可见, IORT 的优势可能还包括: 通过改善瘤床局部微环境使其不利于潜在癌细胞的生长; 减少在延迟放疗 (由于等候放疗以及先接受化疗等原因) 期间潜在癌细胞扩增的可能。INTRABEAM 是目前国际上最轻巧的移动式光子束 IORT 设备。其放射剂量随着远离放射源端球体表面距离的增加而急剧下降, 例如距离 1 cm 时接受的放射剂量大约会衰减至原剂量的 1/4^[6, 14]。虽然 INTRABEAM 采用低能量射线 (50 kV), 但其却有着较高的相对生物效应 (数

值为 1.5~2.0), 而且其生物剂量效应远远大于物理剂量效应^[6]。Herskind 等^[15]通过放射生物模型证实, 当 INTRABEAM 放射源端球体表面的放射剂量为 20 Gy 时, 其剂量效应相当于采用分割放疗时的 70 Gy。

目前, 关于 IORT (采用 INTRABEAM 设备) 辅助下 BCS 的研究很有限。国际多中心的大型 III 期临床试验——TARGIT^[6, 14] 和 Deneve 等^[16] 研究采用的 IORT 剂量均为 20 Gy, 且入组对象均局限于特定的低危早期乳腺癌患者。考虑到目前国内尚无 IORT (采用 INTRABEAM 设备) 辅助下 BCS 的相关报道, 参考上述研究的方法^[6, 14, 16], 并结合美国放射治疗及肿瘤学会^[17] 和欧洲放射治疗及肿瘤学会^[18] 提出的加速部分乳腺放射治疗的风险因素, 本研究的入组标准及后续辅助放疗人群的确定相对较为谨慎。Vaidya 等^[6] 和 Deneve 等^[16] 报道 IORT (采用 INTRABEAM 设备) 辅助下 BCS 术后局部感染的发生率分别为 1.8% 和 5%, 本研究预防性使用抗生素 1~2 次, 未发现术后感染病例。本研究中, 常见并发症 (如残腔积液较多, 较明显的皮肤红肿) 的发生率与 Vaidya 等^[6] 和 Deneve 等^[16] 的报道相似。本研究术后 1 个月内, 未发现放疗区域明显疼痛或者皮肤溃烂, 亦未发生严重的急性放射损伤。以上这些显示出患者对手术和 IORT 的耐受性良好。此外, 本研究 and Deneve 等^[16] 研究通过早期随访均未发现局部复发病例。Vaidya 等^[6] 统计了 4 年随访的局部复发率后得出, IORT 组 (1.2%) 与非 IORT 组 (0.95%) 相当。Keshtgar 等^[19] 关于 BCS 的研究显示, IORT 组 (采用 INTRABEAM 设备) 的术后美容效果优于外照射治疗组。本研究的结果亦提示 IORT 术后患侧乳房的美容效果良好。此外, 本研究在使用 INTRABEAM 设备时, 从安放到取出设备用时约为 40 min, 这对于延长整台手术的耗时的影响有限。与此同时, 有 13 位 (76.5%) 患者因此省去了术后 6~7 周的辅助放疗, 另外 4 位 (23.5%) 患者亦因此省去了 5~8 次瘤床推量外照射, 这有助于实现放疗次数及放疗费用的共同减少。

本研究的样本量有限, 随访时间短, 仅能为今后 IORT (采用 INTRABEAM 设备) 辅助下 BCS 在我国的开展提供初步的经验。此外, 对于该手术方式在我国应用时的适应证和放疗剂量应该如何确定, 哪些患者术后还需要接受全乳房外照射, 这些都将是今后的研究方向。

综上所述, IORT (采用 INTRABEAM 设备) 辅助下 BCS 用于特定的早期乳腺癌患者或许是方便, 安全, 可行的。随着 INTRABEAM 在国内的进一步推广, 相信其一定具有更加广阔的应用前景。

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 randomized trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503):2087-2106.
- [2] Reintgen C, Reintgen D, Solin LJ. 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.
- [3] Mansfield L, Agrawal A, Cutress RI, 等. 乳腺癌保乳整复手术 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 21(11):1379-1382.
- [4] 胡小波, 唐利立. 新辅助化疗后隐匿性乳腺癌放射定位保乳术疗效观察 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):652-655.
- [5] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(3):165-173.
- [6] 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.
- [7] Osti MF, Carnevale A, Bracci S, et al. Exclusive electron intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: a monoinstitutional experience[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3):1229-1235.
- [8] Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, et al. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1):17-24.
- [9] Belkacémi Y, Chauvet MP, Giard S, et al. Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(1):23-29.
- [10] Chen PY, Wallace M, Mitchell C, et al. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4):991-997.
- [11] Vicini F, Winter K, Wong J, et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(4):1120-1127.
- [12] Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5):1325-1332.
- [13] Punglia RS, Saito AM, Neville BA, et al. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis[J]. *BMJ*, 2010, 340:c845. doi: 10.1136/bmj.c845.
- [14] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(8):1075-1080.
- [15] Herskind C, Griebel J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Sphere of equivalence--a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy X rays[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(5):1575-1581.
- [16] Deneve JL, Hofer RA Jr, Harris EE, et al. Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(4):295-308.
- [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] 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 Curie et Européen 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.
- [19] Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M, et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(3):519-525.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 潘凌霄, 郑文博, 叶熹罡, 等. 术中放疗辅助下早期乳腺癌保乳根治术的临床分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1467-1471. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.003
 Cite this article as: PAN LX, ZHENG WB, YE XG, et al. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy-assisted breast conserving surgery for early-stage breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(11):1467-1471. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.003