

早期乳腺癌保乳术中低能 X 线放疗安全及可行性初步研究

熊英 周伟 黄林平 刘军

100029 北京,中日友好医院放射肿瘤科(熊英、周伟),乳腺外科(黄林平、刘军)

通信作者:周伟,Email:yaya86611@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.03.012

【摘要】 目的 探讨早期乳腺癌保乳手术中放疗的短期并发症及美容效果。方法 回顾分析 2013—2015 年间 30 例早期乳腺癌患者资料。全部患者均行乳腺癌保乳手术及低能 X 线术中放疗,术中予以适配器表面 20Gy 处方剂量,术后观察手术区域并发症、放射性损伤、乳房美容效果。结果 无严重 3、4 级不良反应;短期并发症为 4 例(13%)出现血清肿,其中 2 例需要外科抽吸处理;3 例(10%)出现 1—2 级乳腺皮肤红斑;美容效果优秀率为 50%。患者均未出现 LR 及远处转移。结论 低能 X 线术中放疗在乳腺癌保乳手术中安全可行,在部分早期低危乳腺癌患者中可作为瘤床补量的一种选择参考。

【关键词】 乳腺肿瘤/术中放射疗法; 短期并发症

Safety and feasibility of low-energy X-ray radiotherapy in breast conserving surgery for early-stage breast cancer

Xiong Ying, Zhou Wei, Huang Linping, Liu Jun

Department of Radiation Oncology (Xiong Y, Zhou W), Department of Breast Surgery (Huang LP, Liu J), China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhou Wei, Email: yaya86611@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the short-term complications and cosmetic outcomes of radiotherapy in breast conserving surgery for early-stage breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data from 30 patients with early-stage breast cancer from 2013 to 2015. All patients underwent breast conserving surgery combined with intraoperative low-energy X-ray radiotherapy. The prescribed dose was 20 Gy at the surface of the applicator. Local complications, radiation injury, and cosmetic outcomes were observed after surgery. **Results** No grade 3-4 adverse reactions were found in patients. In terms of short-term complications, four patients (13%) had seroma, two of whom needed suction treatment; three patients (10%) had grade 1-2 skin erythema. Half of the patients had excellent cosmetic outcomes. None of the patients had local recurrence or distant metastasis. **Conclusions** Intraoperative low-energy X-ray radiotherapy is safe and feasible in breast conserving surgery for breast cancer. It can be considered as an optional approach for tumor bed boost in some patients with early-stage low-risk breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms/intraoperative radiotherapy; Short term complications

术中放疗是一种新型加速部分乳腺放疗技术,乳腺癌有着更低的 α/β 比,对术中放疗的敏感性更高。作为瘤床加量,Vaidya 等^[1]的研究表明 5 年 LR 率为 1.73%,优于 EORTC 研究中的 4.3%;Wenz 等^[2]研究亦得到一致结果。作为部分乳腺照射替代全乳外照射放疗的三项研究显示 TARGIT-A 研究中单纯术中放疗组和部分乳腺照射组相比 5 年 LR 率和病死率相似^[3-4],ELIOT 研究显示两种方案 5 年 OS 率相近^[5]。以上结果表明低危患者可以选择部

分乳腺照射。国内术中放疗开展较晚,应用低能 X 线(50 kV)作为术中放疗方式的报道较少,此研究采用 Intrabeam Intrabeam[®](Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Germany)移动式术中放疗机进行术中放疗,对术中放疗近期不良反应及美容效果进行了初步研究。

材料与方法

1. 入组条件:年龄>45 岁;肿瘤为单发且最大径

≤3.0 cm;临床查体、超声及钼靶均未发现淋巴结转移;病理类型为浸润性导管癌或者导管原位癌;患者有保乳意愿,同意行术中放疗(术前签署知情同意书)且无保乳禁忌证。

2.一般临床资料:选取 2013 年 10 月至 2015 年 9 月在本院符合入组条件的早期乳腺癌保乳术患者 30 例,均为女性,年龄 46~78 岁(平均值 65.5 岁)。患者均行超声及钼靶检查,并经术前穿刺确诊为原发性乳腺癌。患者入组前均接受全身检查,排除远处转移。25 例作为瘤床补量,术后全乳放疗 50 Gy 分 25 次^[6]。仅选择符合低危病理因素 5 例导管原位癌患者直接以术中照射替代外照射。患者一般资料见表 1。

表 1 30 例早期乳腺癌患者一般临床资料

项目	例数(%)	项目	例数(%)
年龄		中分化	14(50)
≤50 岁	4(13)	低分化	2(9)
>50 岁	26(87)	病理分型	
肿瘤大小		Luminal A 型	24(80)
<2cm	25(83)	Luminal B 型	5(17)
2~3cm	5(17)	HER2 阳性型	0
病理类型		Basal-like 型	1(3)
导管原位癌	5(25)	淋巴结转移	
浸润性导管癌	25(75)	是	4(13)
分化程度		否	26(87)
高分化	14(41)		

关于原位癌的适应证:不同指南存在差异 ASTRO 将其排除在部分乳腺照射适应证之外,但 ASBS、ABS 均将其纳入适应证;最新 RTOG 9804 标准亦将低危组列入部分乳腺照射适应证,本文列入的为经筛查发现的低危病例满足其标准^[7-9]。

3.手术方法:患者均行肿瘤扩大切除术及前哨淋巴结活检术,并于术前 30 min 给予抗生素 1 次。先行前哨淋巴结活检,采用荧光法联合染色法,切除前哨淋巴结后行快速病理检查,如有转移则继续行腋窝淋巴结清扫。接着在乳房肿瘤表面另作梭形切口行肿瘤扩大切除术,切除的乳腺组织距离肿瘤 1~2 cm。上下内外前后 6 个切缘分别送快速病理检查,如为阳性则继续扩大切除乳腺组织,若仍为阳性则行乳腺切除术;如果切缘阴性则行保乳手术并与放疗科医师合作继续行术中放疗。

4.术中放疗:采用 Intrabeam Intrabeam[®] (Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Germany) 系统,此系统有 10 cm 长度探针,配有直径 1.5~5 cm 适配器,可产生球形等剂量分布野。该设备置于手术室中,球形

施用器术前消毒,放疗仪器用无菌保护套保护。术中切除肿瘤后根据残腔大小选择球形施用器(3.5~4.5 cm)放入瘤床,接着将瘤床周围乳腺组织荷包缝合,使之尽量靠近施用器。注意保护好皮肤,用纱布将乳腺组织及皮肤隔开,确保皮肤距离施用器 1 cm 以上,适配器表面处方剂量为 20 Gy,在邻近组织深度 1 cm 剂量约为 5~6 Gy,耗时 17~35 min。放疗结束后缝合残腔并放置引流^[10]。

5.随访及评价:①术后观察手术区域并发症;②不良反应评估采用 CTC 4.0 和 EORTC 分数;③乳房美容效果由同一医生按照优秀(患侧乳房大小、形状与健侧乳房无差别或微小差别)、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)标准评定;④通过门诊随诊及电话随诊观察术后复发及生存率。

结 果

全组患者均行保乳手术联合术中放疗。切缘均未见肿瘤残留,4 例患者前哨淋巴结转移行腋窝淋巴结清扫均为阴性。平均肿瘤体积 16 mm³,平均适配器体积 4.5 cm³。全部患者术后无伤口感染、脂肪坏死及皮肤溃烂、疼痛及纤维化;无伤口延迟愈合,术中放疗后,无严重 3、4 级不良反应。引流天数<3 d 的 7 例、3~5 d 的 22 例、>5 d 的 1 例(3%)。4 例(13%)患者出现血清肿,其中 2 例需要抽吸处理;3 例出现术后伤口红肿,未予抗生素治疗;3 例(10%)出现 1—2 级乳腺皮肤红斑,外敷乳酸依沙吖啶后 2 周内消退。患者均在术后 12~14 d 拆线,术后辅助化疗均能按时进行。美容效果在术后 1、2、4、6 个月进行评估,优秀 15 例,良好 11 例,一般 4 例。患者随诊 20 个月均未出现 LR 及 DM。

讨 论

近年乳腺癌的死亡率逐渐下降,放疗是乳腺癌保乳手术后综合治疗中不可或缺的一部分,保乳术后的放疗模式也愈来愈复杂多样,其目的在于如何在照射高剂量同时,减少正常组织的损伤,90%的复发均发生在瘤床区域,尽管术后放疗效果比较满意,仍存在缺陷。由于术后解剖结构的改变,计划外照射推量的靶区可能与实际的瘤床有偏差,使瘤床未得到有效的剂量,而正常组织受到了不必要的照射^[11]。

早期研究表明,用 IORT 进行瘤床补量,在 LC

率、安全性、美容效果方面,效果不劣于传统放疗^[12]。术中放疗优势:首先,可以做到尽早精确放疗。由于放疗在术中同时完成,可准确对瘤床及周围组织进行放疗,最大限度保护正常组织,并减少肿瘤细胞在等待外放疗或外放疗进行过程中的扩增。另外,术中放疗还可以通过对微环境的影响减少 LR。研究显示保乳术后 24 h 内在切口处收集的渗液可以刺激乳腺癌细胞增殖、迁移,然而进行术中放疗后切口处的渗液则对癌细胞增殖、迁移无刺激作用^[13]。

尽管 TARGIT-A 研究提到术中放疗伤口的并发症与全乳术后放疗无差异,但没有分类列出并发症种类及其发生率。国内外早期多数以非劣效研究,采用术中电子线照射,Veronesi 等^[14]采用移动式直线加速器(Nocac7)电子线照射,部分患者出现了脂肪坏死(2.5%)及伤口感染(0.8%)。Ivaldi 等^[15]同为术中电子线照射的研究中,4.4%患者出现了脂肪坏死。国内研究也得到相似结果^[16]。国内采用移动式术中低能 X 线(50 kV)作为术中放疗的报道较少,本研究与国外同为低能 X 线的报道结果基本一致。

术中放疗单次剂量远高于单次外照射,但低能 X 线穿透能力有限,瘤床表面的照射剂量为 20 Gy,在距表面 1 cm 处就迅速衰减至 5~6 Gy;因此,将球形施用器与皮肤及胸壁保持一定距离就可以有效减少放射损伤。我们在手术时通常用纱布将球形施用器与皮肤隔开,并将球形施用器稍离开胸壁,这样可有效减少放射性皮肤损伤及心肺损伤。本研究中 30 例患者中位随访 19 个月,均未出现 LR 及远处转移。

总之,低能 X 线术中放疗安全可靠,可为临床实践及术前患者咨询提供参考,但由于本研究样本量小,随访时间短,生存方面参数有待下一步完善。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1996.
- [2] Wenz F, Welzel G, Blank E, et al. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Aug 1; 77 (5): 1309-1314. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.085.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9.

- [4] Vaidya JS, Baum M, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60837-9.
- [5] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperativeradiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (13): 1269-1277. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
- [6] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5 (3): 165-173.
- [7] American Society of Breast Surgeons. ASBS consensus statement for accelerated partial breast irradiation [J/OL] [2016-09-10]. https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/APBI.pdf. Updated August 15, 2011.
- [8] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 209 (2): 269-277. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.066.
- [9] Shah C, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation [J]. *Brachytherapy*, 2013, 12 (4): 267-277. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.02.001.
- [10] Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel U, et al. "Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays," [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (3): 352-358. DOI: 10.1245/s10434-010-1265-z.
- [11] Benda RK, Yasuda G, Sethi A, et al. Breast boost: are we missing the target? [J]. *Cancer*, 2003, 97 (4): 905-910.
- [12] Ruano-Ravina A, Cantero-Munoz P, Eraso-Urien A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review [J]. *Cancer Lett*, 2011, 313 (1): 15-25. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.08.020.
- [13] Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) impairs surgical wound-stimulated breast cancer cell proliferation and invasion [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (5): 1325-1332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4453.
- [14] 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.
- [15] Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, et al. Preliminary results of electronintraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72 (2): 485-493.
- [16] 周士福, 时伟锋, 孟东, 等. 早期乳腺癌保乳手术术中放疗 59 例 [J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26 (12): 981-984. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2011.12.003.

Zhou SF, Shi WF, Meng D, et al. Breast conserving surgery for early breast cancer: a report of 59 cases [J]. *Chin J Gene Surg*, 2011, 26 (12): 981-984. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2011.12.003.

(收稿日期:2016-09-12)