

乳腺癌保乳术后放射治疗的发展与现状

Progress and Present Status of Radiotherapy after Breast-conserving Surgery for Breast Cancer

DAI An-wei, ZHOU Xue-ming, FENG Yan

戴安伟¹, 周雪明¹ 综述, 冯 炎² 审校

(1. 昆山市中医医院, 江苏 昆山 215300; 2. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032)

摘要: 放射治疗在乳腺癌的治疗过程中发挥着重要的作用。乳腺癌术后放疗可以降低复发率和死亡率, 提高总生存率。保乳术结合放疗对于乳腺癌的治疗发展具有重要的意义。全文对乳腺癌保乳术后放射治疗的发展与现状作一综述。

关键词: 乳腺癌; 保乳术; 放射疗法

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)06-0437-04

乳腺癌是世界范围内女性常见的恶性肿瘤之一, 1993~2001 年全世界平均每年新发乳腺癌 115 万例, 死亡 41 万例, 在欧美发达国家, 发病率与死亡率都高居第一位, 我国也呈现逐年上升的趋势^[1,2], 对乳腺癌患者合理有效的治疗是我们关注的焦点, 辅助放疗可以降低乳腺癌的复发、转移和死亡率^[3]。放疗技术的改进可减少放疗对正常组织损伤, 提高乳腺癌局部控制率, 改善患者的生存质量。本文就近年来乳腺癌保乳术后放疗的研究进展作一综述。

1 放疗对保乳术后患者远期生存的影响

保乳术后加放疗已经成为当今主流的治疗方式, 在美国占全部乳腺手术的 50%, 在日本也已超过 30%, 无论是长期生存率还是局部控制率与传统根治术基本相似^[4]。EBTCG 的荟萃分析说明, 乳腺癌保乳手术后进行放疗和不放疗 10 年的局部复发率分别为 7.2% 和 22%; Fredriksson 等^[5]对术后放疗患者研究显示, 5 年、10 年局部复发率分别为 7.6% 和 17.8%, 而未放疗者 10 年局部复发率为 30%, 有显著性差异。Fisher 等^[6]研究显示, 保乳术后单纯内分泌治疗与放疗联合内分泌治疗, 联合放疗组的有效控制率显著优

于单纯内分泌治疗组。Wang 等^[7]研究显示, I~II 期乳腺癌术后化放疗联合治疗与单纯化疗相比较, 经 5 年随访, 无复发生存率(RFS)分别为 88.3% 和 74.6% ($P=0.02$), OS 分别为 90.4% 和 78.8% ($P=0.03$)。马智等^[8]研究显示, 乳腺癌保乳术后加放疗无明显的放疗反应, 双乳对称, 外形美观, 临床疗效较好。

2 保乳术后放疗方法

2.1 二维放疗

乳腺癌应用放射线治疗已有上百年的历史, 二切线野加楔形板照射技术是乳腺癌放疗的传统方法^[9], 但是由于乳腺的特殊外形及乳腺不同部位宽度的不同, 导致其摆位重复性差, 剂量分布不均匀^[10], 对心肺等内脏器官的照射剂量高, 容易出现更多的副反应。任军等^[11]采用计划系统模拟常规二维放疗计算乳腺靶区的剂量分布情况, 加用楔形板二切线野照射乳腺靶区剂量分布在 68.4%~103.8%, 梯度差异高达 35.4%, 治疗后易出现复发, 而高剂量区域则可能对治疗后的美容效果造成较大的影响。英国学者的研究^[12]显示, 二维计划平均费时为 20min, 但是只有约 1/3 的患者剂量均一性可以接受。

2.2 三维适形放疗

三维适形放射治疗(three dimensional conformal

收稿日期: 2012-03-05

E-mail: daw182@126.com

radiotherapy, 3D-CRT)是一种高精度的放射治疗,它利用 CT 图像重建三维的肿瘤和危及器官结构,然后由直线加速器和全自动多叶光栅进行精确放疗。通过在不同方向设置一系列不同的照射野,并形成与病灶形状一致的适形多叶光栅,使得照射野的分布形状在三维方向上与靶区形状一致,从而使病灶周围正常组织的受量降低,在杀灭肿瘤细胞的同时,可以尽量地保护周围的正常组织和器官。采用 3D-CRT,计划系统显示乳腺靶区剂量分布均在 90%的等剂量曲线内,明显优于传统的二维放疗,达到乳腺靶体积内照射剂量分布均匀^[11]。许晓峰等^[13]对于保乳术后患者,分别采取三维适形放疗及常规放疗,结果显示近期疗效和美容效果基本相当,但在标准切线野心脏受到的全量照射(平均 $64.5 \pm 3.8\text{Gy}$)明显高于三维适形放疗的剂量分布(平均 $10.4 \pm 1.5\text{Gy}$)。

2.3 调强放疗

调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IM-RT)作为三维适形放射治疗的高级阶段,优势在于肿瘤靶区内三维剂量分布的适形程度及均匀性更好,更适用于靶体积不规则与重要脏器相互交错的情况。

文献报道^[14,15]常规放疗与 IMRT 对于乳腺癌保乳术后的计划靶区均有较好的覆盖,全乳 IMRT 提高了剂量的均匀性,减少了心肺等重要器官的放射性损伤,降低副反应。王嘉伟等^[16]研究 10 例保乳术后患者,接受常规放疗和 IMRT,虽然靶区覆盖率相似,但是 IMRT 的计划靶区(planning target volume, PTV)接受 $<95\%$ 处方剂量与 $>103\%$ 处方剂量的百分比之和(IHI)从 25.42%减少到 2.71%,PTV 接受至少 105%处方剂量照射的体积百分比(V105%)从 25.79%减少到 1.08%,调强计划改善 IHI 和减少 V105%的平均值在 PTV 较大的患者中更加明显。因此,在临床实践中,对于乳房体积较大的病例,通过 IMRT 可以获得更好的剂量学结果。吴慧等^[17]对 46 例早期乳腺癌采取 IMRT,把瘤床定义为 GTV,全乳定义为 CTV,选用 6MV-X 射线进行同步加速调强放疗,GTV $60.75\text{Gy}/27$ 次,CTV $51.3\text{Gy}/27$ 次,5 次/周,心肺等脏器得到了理想的保护,胸壁、锁骨上下区域、腋窝等靶区可以得到理想的剂量分布。Rusthoven 等^[18]采用调强放疗及三维适形放疗对比治疗 56 例早期乳腺癌患者,采取 IMRT 的同侧乳腺接受 25%,50%,75%及 100%的处方剂量的平均体

积相比 3D-CRT 减少分别为 4.0%,5.0%,5.5%及 10.5%($P<0.01$),调强放疗可以使同侧乳腺及其它正常组织剂量分别下降 10.3%及 6.7%($P<0.01$),并且使心脏、肺等器官受照射体积减少。买买提^[19]对于 IMRT 和 3D-CRT 两种计划设计和剂量计算,结果显示 IMRT 计划中临床靶区的平均剂量(Mean)、D95, D100 及 CI 值均高于三维组($P<0.01$),IMRT 的剂量分布显著优于 3D-CRT。IMRT 计划能显著减少冠状动脉、心、肺等脏器的受照剂量与体积,具有显著性差异($P<0.05$)。花威等^[20]研究 18 例保乳术后患者采取常规切线野计划、正向调强计划、逆向调强计划分别处方 5000cGy,靶区覆盖率 V95%分别为 84.35%, 98.37%及 96.71%,剂量不均匀性指数分别为 15.870%,7.189%及 10.820%;逆向调强计划与常规切线计划、正向调强计划相比危及器官的受照剂量与体积明显增加,各组差异具有统计学意义($P<0.05$);正向调强计划相比其它两组能够有效地提高靶区覆盖率和剂量分布均匀性,也能降低正常组织、器官的受照射剂量和体积($P<0.05$)。此外,王书文等^[21]使用肌钙蛋白(cTnT)作为放疗损伤标志物,对比左乳腺癌保乳术后切线野放疗(CWTF)和调强放疗(IMRT),虽然各组放疗后 cTnT 均有显著提高,但是 IMRT 组与 CWTF 组差异有显著性($P=0.02$),心脏、左肺受到照射剂量显著性降低($P<0.01$)。Harsolia 等^[22]对比了毒性反应、水肿及色素沉着的发生率,调强放疗组分别为 45%,1%及 5%,而常规放疗组分别为 85%,28%及 50%,有显著性差异($P<0.05$)。

采用 3D-CRT 使乳腺组织可随呼吸运动而变化,所以大量正常组织必须包在照射野内,增加了放疗的副反应。而 IMRT 可以提供更加均匀、标准的剂量,内脏受照射量减少,不影响周围组织,毒性反应减轻,尤其是对于左侧乳腺癌的放疗更加有益,长期美容效果令人满意。

2.4 对原瘤床的处理方法

保乳术后复发的模式,80%左右发生在原瘤床的象限内,因此多数学者认为全乳照射(whole breast irradiation, WBI)是不必要的,这是开展部分乳腺照射(partial breast irradiation, PBI)的重要依据。对于保乳术后瘤床的处理又显得尤为重要,对原瘤床的处理方法主要包括近距离放疗(brachytherapy, BRT)、术中放疗(intraoperative radiation therapy,

IORT)及外部照射(external beam radiation therapy, EBRT)等。

2.4.1 近距离放疗

近距离放疗也是放射治疗的重要手段之一,将放射源插入瘤体内部,或通过人体的体腔和管道把放射源置于瘤体附近来杀死肿瘤细胞,具有远距离放疗无法替代的优点:可以在短时间内将很高的射线剂量比较集中分布在肿瘤靶体积内,大大提高靶体积内的根治剂量,同时减少靶体积以外的正常组织或器官所受到的损伤^[23]。乳腺癌保乳术后瘤床的近距离放射治疗主要采取后装技术,即先把不带放射源的施源器放入治疗部位,再在有屏蔽的条件下,将贮源器内的放射源送到施源器中实施照射的技术,已经成为恶性肿瘤放射治疗中局部加量的有效手段。

Neumanova 等^[24]评估了 215 例早期乳腺癌保乳术后患者,采取术后辅助放疗及追加近距离放疗,辅助放疗采用钴 60 或直线加速器,而近距离放疗采取高剂量率间质近距离放疗法(high dose rate interstitial brachytherapy, HDR BRT),中位随访 70 个月,DFS 为 88.7%,5 年生存率为 91.8%,中度和重度乳腺纤维化、毛细血管扩张和色素沉着发生率分别为 31.2%和 4.2%,11.2%和 14%,6.5%和 3.3%,与其它未放疗或者最低剂量放疗的发生率相似,因此采取 HDR BRT 对于疾病控制和美容是有效的,这种治疗方式更加适合于肿瘤深度大于 2.8cm 及乳房体积较大的患者。俞星明等^[25]对常规放疗加后装插植治疗的疗效和美容效果进行评估,发现早期保乳术后采取 6MV X 线照射加瘤床术后装插植补量 8~12Gy 植 1~2 次,疗效可靠,美容效果好,生存质量高,局部控制率为 100%,1、3 年生存率分别为 100%和 90%。因此,高剂量率后装放疗是乳腺癌保乳术后瘤床加量的重要方法。

2.4.2 术中放疗

术中放疗在保乳手术的治疗过程中主要被用来进行增量部分的照射,即在术中给予瘤床 8~21Gy 的剂量直接照射,而后根据肿瘤扩大切除标本切缘病理结果,有些患者还需要行全乳外部照射。在术中的直视情况下给予瘤床的照射,不但靶区准确,而且减少了正常组织的受照射剂量。近年来,国内外学者针对保乳手术结合术中放疗,进行了多项研究,证明这种方法具有局部复发率低、死亡率低等特点,在

术中进行单次的术中放疗已成为乳腺癌保乳术的重要辅助治疗手段之一。

Dessena 等^[26]研究 30 例早期乳腺癌患者(肿瘤大小<2.5cm,无淋巴结及远处转移,高-中分化,年龄>35 周岁)广泛切除或局部切除,进行 21Gy 的瘤床术中放疗,中位随访 11.7 个月,无局部复发,生存率 100%。对于美容要求及安全性都有明确效果,但仍需进行长期的随访来评估疾病控制率及美容效果。Ruano-Ravian 等^[27]回顾了 15 项系统性研究,大部分研究评估了术中放疗联合外照射,结果显示术中放疗方式与标准治疗模式对于疾病的控制率无明显差异,术中放疗 5 年 OS 达 99%,并且急慢性的并发症非常少见。此外 Chua 等^[28]也报道,瘤床内进行术中放疗是可行的。

2.4.3 外部照射

外部照射方式包括调强放疗及局部电子线加量等模式,局部电子线加量放射(electron-beam boosts, EBB)治疗被认为是保乳术后全乳放疗后采取的标准治疗方法,电子线照射方法简便,适用于任何部位。Frazier 等^[29]回顾了 552 例早期乳腺癌患者,行 45~50Gy 放疗后,采取电子线、光子及组织间插植放疗等模式追加照射,5 年、10 年和 13 年复发率分别为 2.8%,7.5%和 11.2%,无统计学差异。

因近距离放疗及术中放疗对于设备、环境等客观条件的要求相对较高,而局部电子线照射的要求相对要低,操作简便,可以在更多的医疗机构得到开展,在国内现有的条件下是更加合适的方式。

3 放疗的剂量研究

放射剂量方面仍然存在着争议,经典的放疗时间一般为 5 周,50Gy/25 次,部分学者认为增加照射剂量可以降低疾病特异死亡率,而另一部分学者则认为增加照射剂量增加了费用,影响美容效果。Bartelink 等^[30]的研究显示,给予早期乳腺癌保乳术后的患者全乳照射 50Gy,随后将患者随机分为无增加照射剂量组和增加 16Gy 组,两组 5 年局部复发率分别为 7.3%和 4.3%($P<0.001$),加量组显著降低了局部复发率,且在年轻患者中尤为明显。多数学者认为放疗后瘤床追加剂量可以降低复发率,但是 Whelan 等^[31]研究显示,放疗剂量 42.5Gy 与 50Gy 的

疗效相似。王斌梁等^[32]研究显示,采用 46Gy 和 50Gy 不同的照射剂量,疗效、不良反应无统计学差异。基于不同的研究,保乳术后放射剂量,是常规剂量基础上局部加量,还是在常规剂量的基础上有所下降,仍然存在较大争议,需要更多的前瞻性研究并长期随访。

综上,保乳手术已被大多数患者所接受,保乳术后进行放疗已经得到了公认。目前,多数剂量学的研究显示,调强放疗可以明显改善照射靶区剂量的均匀性,以及减少内脏器官受照射剂量。随着循证医学的不断发展,以及对放疗新方法、新技术的不断开展,乳腺癌放疗将日趋规范,从而大大改善患者的预后与生存质量。

参考文献:

- [1] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [2] Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, et al. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice[J]. *J Cancer Res Ther*, 2005, 1(1): 21-30.
- [3] Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? a meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6): 1220-1229.
- [4] McEvoy SP, Ingram DM, Byrne MJ, et al. Breast cancer in Western Australia: clinical practice and clinical guidelines[J]. *Med J Aust*, 2004, 181(6): 305-309.
- [5] Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(12): 1537-1544.
- [6] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy or both prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20): 4141-4149.
- [7] Wang J, Shi M, Ling R, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial [J]. *Radiother Oncol*, 2011 [Epub ahead of print].
- [8] 马智. 乳腺癌保乳术后放疗 70 例临床疗效分析[J]. *吉林医药*, 2010, 31(22): 3769-3770.
- [9] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [10] Sidhu S, Sidhu NP, Lapointe C, et al. The effects of intrafraction motion on dose homogeneity in a breast phantom with physical wedges, enhanced dynamic wedges, and ssIMRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 64-75.
- [11] 任军, 杨君, 吴少焜. 乳腺癌保乳术后放射治疗的探讨[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(3): 507-508.
- [12] 王连聪. 乳腺癌放射治疗的进展[A]. 2007 年浙江省放射肿瘤治疗学学术年会暨肿瘤放射治疗规范和新进展学习班论文汇编 [C]. 2007.
- [13] 许晓峰, 陆钢, 李硕, 等. 乳腺癌保乳术后三维适形放疗与常规放疗的对比研究[J]. *中国临床实用医学*, 2009, 3(7): 17-19.
- [14] 黄晓波, 蒋国梁, 陈佳艺, 等. 乳腺癌调强放射治疗和常规切线野治疗的三维剂量学研究[J]. *癌症*, 2006, 25(7): 855-860.
- [15] 邓春涟. 乳腺癌保乳术后常规放疗与调强放疗靶区及相关器官放射剂量比较[J]. *山东医药*, 2011, 51(2): 76-77.
- [16] 王嘉伟, 张树平. 乳腺癌保乳术后调强放疗与常规放疗剂量学比较[J]. *肿瘤研究与临床*, 2010, 22(3): 182-185.
- [17] 吴慧, 李定杰, 王建华, 等. 早期乳腺癌保乳术后适形调强放射治疗的临床研究[J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(23): 11-15.
- [18] Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, et al. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1): 296-302.
- [19] 吐尔洪阿吉·买买提. 乳腺癌调强放疗和三维适形放疗临床剂量学研究[J]. *中国中医药咨询*, 2011, 3(1): 8-9.
- [20] 花威, 汪步海, 李军, 等. 乳腺癌保乳术后不同放射治疗计划剂量学研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2009, 13(6): 516-519.
- [21] 王书文, 和新盈, 何海涛. 左侧乳腺癌保乳术后放疗对病人心肌钙蛋白的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(6): 1079-1081.
- [22] Harsolia A, Kestin L, Grills I, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(5): 1375-1380.
- [23] 鲁玮瑗, 李智华, 黄菊英, 等. 近距离后装治疗机及其在鼻咽癌治疗中的应用 [J]. *医疗设备信息*, 2006, 21(11): 50-51.
- [24] Neumanova R, Petera J, Frgala T, et al. Long-term outcome with interstitial brachytherapy boost in the treatment of women with early-stage breast cancer [J]. *Neoplasma*, 2007, 54(5): 413-423.
- [25] 俞星明, 崔建国, 夏群. 早期乳腺癌保乳术后放疗加后装插植治疗疗效及美容观察 [J]. *中外医疗*, 2010, 29(7): 54-55.
- [26] Dessena M, Dessi M, Demontis B, et al. Exclusive intraoperative radiation therapy (IORT) for early stage breast cancer: pilot study of feasibility [J]. *G Chir*, 2011, 32(3): 104-109.
- [27] Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review [J]. *Cancer Lett*, 2011 Aug 31. [Epub ahead of print].
- [28] Chua BH, Henderson MA, Milner AD, et al. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy[J]. *ANZ J Surg*, 2011, 81(1-2): 65-69.
- [29] Frazier RC, Kestin LL, Kini V, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24(1): 26-32.
- [30] Bartelink H, Horiot HC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation [J]. *N Eng J Med*, 2001, 345(19): 1378-1387.
- [31] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(15): 1143-1150.
- [32] 王斌梁, 曾昭冲, 刘娟, 等. 乳腺癌保乳术后的放疗技术和适应症[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(2): 288-291.