

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.025

靶向术中放疗在早期乳腺癌保乳术中的应用*

米 寅 综述,石永刚[△]审校

(郑州大学第一附属医院放疗三科 450000)

[摘要] 目前早期乳腺癌标准的治疗方式是保乳术加术后全乳放疗(WBI)。然而近些年,许多学者认为加速部分乳腺照射(APBI)在低危乳腺癌患者中可能能够取代 WBI。靶向术中放疗(TARGIT)作为 APBI 的一种实现方式较传统治疗方式缩短了总的治疗时间,提高了治疗精度,降低周围组织损伤,一些研究发现其疗效不差于 WBI,并且在不良反应、美观效果等方面都有一定的优势。然而相关研究随访时间短,具体哪些患者适合 TARGIT 也没有统一的标准,低危乳腺癌患者中 TARGIT 能否取代 WBI 尚无定论。本文通过对 TARGIT 在早期乳腺癌应用中的最新热点问题作一综述,为该技术在临床中的应用提供一定的指导。

[关键词] 术中放疗;乳腺肿瘤;保乳术;全乳照射

[中图分类号] R730

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)28-3695-04

目前早期乳腺癌标准的治疗方式是保乳术加术后全乳放疗(whole breast irradiation, WBI)。WBI 通常单次剂量 1.8~2.0 Gy,总剂量 45~50 Gy,大部分患者需要瘤床补量 10~16 Gy,总治疗时间 5~7 周^[1]。然而,许多研究发现,无论是否行 WBI,乳腺癌保乳术后 90%复发都集中于病灶所在象限,而且同侧乳腺瘤床以外区域乳腺癌的复发率与对侧第二原发乳腺癌发生率相近^[2]。因此,加速部分乳腺照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)的概念应运而生。

靶向术中放疗(targeted intraoperative radiotherapy, TARGIT)作为 APBI 的一种方式,利用德国蔡司公司生产的 Intrabeam 系统产生低能 X 射线,能够在手术中直视下一次性给予所需的全部放射剂量,并且只照射瘤床,较 WBI 大大缩短了治疗时间,减少了受照乳腺的体积^[1]。

TARGIT 的应用方式包括两种:一种是作为 APBI 单纯 TARGIT,即完全替代 WBI;另一种是作为瘤床补量,TARGIT 需联合 WBI。2013 年一个大样本随机对照研究 TARGIT-A 试验发现单纯 TARGIT 在部分早期乳腺癌患者中有可能取代 WBI,单纯 TARGIT 组患者在整体生存率、不良反应等方面不差于 WBI 组^[3]。然而由于随访时间较短,局部复发率较高等问题,该结论遭到一些学者的质疑^[4]。其后不少研究都发现 TARGIT 在早期乳腺癌治疗中的价值^[5-6],北美许多医疗机构已经将 TARGIT 应用于临床^[7]。但目前没有任何共识推荐 TARGIT 能够在临床上完全代替 WBI,另外 TARGIT 具体适用于哪些患者,也缺少统一标准。本文将 TARGIT 的设备特点、技术优势,尤其是单纯 TARGIT 的适用人群、国

内外研究中的最新热点问题作一综述,以期在临床中 TARGIT 的应用提供一定依据和指导。

1 TARGIT 的设备特点

Intrabeam 系统的组成包括一个仅质量为 1.6 kg 的小型 X 射线放射源、能够 360°自由移动的电子阀定位支架、简易便捷的控制平台。其中 X 射线放射源有一个长 10 cm 直径 3.3 mm 的探针,加速的电子在探针的末端打靶后释放出剂量分布均匀的低能 X 射线(50 kV)。受照组织通过球形适配器与放射源保持固定的距离,以保证剂量的均一性。根据患者瘤腔的大小可以选择与之匹配的适配器,目前球形适配器的直径范围为 1.5~5.0 cm。剂量率因球形适配器的直径不同而不同,适配器直径越大治疗需要的时间越长,通常需要 20~45 min。另外,Intrabeam 系统剂量衰减迅速,瘤床表面接收剂量为 20 Gy 时,瘤床外 1 cm 深度的组织接收的剂量只有 5~7 Gy^[3]。因此手术室不需要特别的防护即可用于开展该技术^[4]。

2 TARGIT 的优势

TARGIT 作为目前最常用的移动术中放疗技术,其优势包括以下几个方面:(1)无论作为瘤床补量还是完全替代 WBI,TARGIT 都缩短了总的治疗时间。这无疑增加了患者的依从性^[2];(2)传统的治疗模式中,术后数周甚至数月后才能开始辅助化疗或放疗。而 TARGIT 直接在术中对瘤床进行照射,降低了残留肿瘤细胞增殖的风险^[8];(3)有研究报道,在接受外照射瘤床补量的患者中,24%~88%会发生瘤床照射偏差。TARGIT 在术中直视下对瘤床进行照射,因而不存在常规术后放疗因患者摆位、运动,瘤床界定等因素导致的照射偏差^[9];(4)术中的瘤床血供和氧合状态良好,因而对放疗更加敏感^[9];(5)由于剂量衰减

* 基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(18A320069)。
△ 通信作者,E-mail:shiyong737@126.com。

作者简介:米寅(1986-),在读博士,主治医师,主要从事乳腺癌放射治疗

迅速, TARGIT 减少了皮肤及周围器官的受照剂量。

(6) TARGIT 可能改变了瘤床的微环境, 从而控制肿瘤细胞的增殖^[9]。

同时有研究也提出了 TARGIT 的缺点: 延长手术时间, 放疗时缺少最终的病理结果, 需要人员培训, 设备昂贵, 肿瘤靶区(CTV)定义和受量的不确定性等^[2,4]。相比之下, TARGIT 更加明显的优势则可能直接影响患者的依从性、治疗效果和不良反应。

3 TARGIT 的适用患者

美国放射肿瘤协会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)和欧洲放射肿瘤协会(European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)分别于 2009、2010 年对 APBI 适用患者给出了各自的建议^[10-11]。他们根据不同的风险因素设定了“适合”“可能适合”“不适合”3 组。ESTRO 建议适合患者的标准包括: >50 岁, 浸润性导管癌或其他良好的组织类型, 肿瘤分期及大小 T_{1-2} (≤ 3 cm), 淋巴结阴性, 切缘大于或等于 2 mm, 激素受体状态不限制^[11]。ASTRO 则在年龄、肿瘤大小、激素受体状态上要求更加严格。尽管两个共识最初的建议主要是基于多导管组织间插植近距离放疗, 没有专门针对术中放疗, 但是有学者认为他们的标准适用于术中放疗。LEONARDI 等^[12-13] 分别按照 ESRT0 和 ASTRO 的建议将 ELOIT 试验中接受电子线术中放疗的 1 822 例患者分为“适合组”“可能适合组”“不合适组”。研究发现两项共识的“不合适组”患者的远处转移率明显高于其他两组, 区域淋巴结复发率与其他两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ASTRO 标准的“适合组”、“可能适合组”、“不合适组”患者同侧乳腺复发率分别为 1.5%、4.4%、8.8% ($P = 0.0003$)。ESTRO 标准的 3 组患者同侧乳腺复发率分别为 1.9%、7.4%、7.7% ($P = 0.001$)。由此可见尽管标准不同, 两项共识都能够筛选出适合和不适合做 APBI 的患者, 在局部复发率上 ESTRO 没能区分出“可能适合组”和“不合适组”。此外 TARGIT-A 试验^[3] 的入组标准较 ESTRO、ASTRO 又更宽松: 患者年龄大于或等于 45 岁, 浸润性导管癌, 肿瘤分期及大小 T_{1-2} (≤ 3.5 cm), 淋巴结、激素受体状态不限制。该研究还提出了风险适用性原则: 单纯 TARGIT 患者如果最终病理提示有不良因素(肿瘤距切缘小于 1 mm、广泛导管原位癌、浸润性小叶癌、淋巴结阳性、广泛淋巴管浸润等), 则术后仍需行 WBI。2017 年 ASTRO 更新了 APBI 适合患者标准, 特别加入了对术中放疗的考虑, 建议适用患者标准为: ≥ 50 岁, 切缘大于或等于 2 mm, 肿瘤分期 Tis 或 T_1 , 部分导管原位癌^[14]。可见单纯 TARGIT 主要适用于早期低危的乳腺癌患者, 具体适合的标准目前还没有达成统一, 有待更多的研究, ASTRO 2017 年的标准可以作为

参考。

4 国外相关研究

4.1 治疗效果 TARGIT-A 试验^[3] 是 1 项 III 期随机对照非劣效性研究。该研究的目的是比较早期乳腺癌单纯 TARGIT 与传统 WBI 的优劣。该研究从 2000 年 3 月至 2012 年 6 月在全球 33 个中心共招募了 3 451 例乳腺癌患者。根据入组前肿瘤是否切除, 这些患者被分为“获得病理前组”(肿瘤未切除, TARGIT 与保乳术同时进行), “获得病理后组”(肿瘤已切除, 二次手术实施 TARGIT)。各组入选患者被随机分配接受单纯 TARGIT 20 Gy 或术后标准的 15~25 次 WBI。研究发现 TARGIT 组与 WBI 组的 5 年局部复发率分别为 3.3%、1.3% ($P = 0.042$)。尽管 TARGIT 组复发率较 WBI 组高, 但 5 年总生存率 TARGIT 组与 WBI 组差异无统计学意义 (96.1% vs. 94.7%, $P = 0.099$), 并且在非乳腺癌病死率(心血管疾病和其他恶性肿瘤)方面 WBI 组明显高于 TARGIT 组 (3.5% vs. 1.4%, $P = 0.0086$)。因此, 该研究认为在部分早期乳腺癌患者中单纯 TARGIT 不差于 WBI。此外值得注意的是, “获得病理前组”中 TARGIT 亚组患者 5 年局部复发率与 WBI 亚组相近 (2.1% vs. 1.1%, $P = 0.31$)。而“获得病理后组”5 年局部复发率与 WBI 亚组的差异大于预先设定的界限值 2.5% (5.4% vs. 1.7%, $P = 0.069$)^[3]。造成这种差异的原因可能是由于延迟 TARGIT 导致肿瘤再增殖, 同时瘤床定位精确性较差^[4]。然而该研究中位随访时间只有 2.4 年, 并且单纯 TARGIT 组局部复发率较高, 没有足够的证据支持单纯 TARGIT 能取代 WBI。

TARGIT-A 试验之后, 一些研究也发现单纯 TARGIT 在早期乳腺癌治疗中的价值^[5-6]。TARGIT-R 试验^[5] 回顾性研究了北美地区 2007—2013 年间接受 TARGIT 的乳腺癌患者 822 例。中位随访时间 23.3 个月。15 例患者死亡, 其中 1 例死于乳腺癌。其中 537 例 (79%) 患者接受单纯 TARGIT, 该组局部复发率 2.4%。ABBOTT 等^[6] 研究了 100 例接受保乳术和 TARGIT 的乳腺癌患者, 其中 83 例 (83%) 行单纯 TARGIT, 其余患者因存在高危因素行术后 WBI。中位随访时间 1 年, 只有 2 例患者局部复发。该两项研究均为回顾性非随机对照研究, 尽管部分入组患者并不符合低危乳腺癌的标准, 短期随访仍然获得了良好的局控率。但整体随访时间均较短, 治疗效果有待更长期的观察。

为了比较单纯术中放疗与 WBI 的优劣, 2015 年 1 项 Meta 分析^[15] 纳入了 2 项随机对照研究和 2 项非随机对照研究, 共 5 415 例患者。研究发现术中放疗组患者局部复发率明显高于 WBI 组 ($RR = 2.83$, 95% $CI: 1.23 \sim 6.51$), 然而纳入的研究异质性明显

($I^2=58.5\%$, $P=0.065$), 总体病死率二者差异无统计学意义($RR=0.88$, $95\% CI:0.66\sim 1.17$)。研究认为术中放疗组局部复发率高可能是由于一些具有高危因素不适合术中放疗的患者被加入研究导致的。由于纳入的研究在患者特征、实验设计、放疗技术(3 项研究为电子线术中放疗, 1 项研究为 TARGIT)、随访时间等方面存在明显异质性, 所以仍然不能对术中放疗与 WBI 的优劣下定论。

4.2 不良反应 TARGIT-A 试验比较了单纯 TARGIT 组与传统 WBI 组患者的不良反应, 发现两组总的不良反应发生率相似(3.3% vs. 3.9%, $P=0.44$)^[16], 然而在 3~4 级皮肤并发症发生率方面, TARGIT 组明显低于 WBI 组(0.23% vs. 0.75%, $P=0.029$)^[3]。研究认为单纯 TARGIT 在毒副反应发生率方面优于 WBI。ZUR 等^[17]研究了 395 例行 TARGIT 治疗的乳腺癌患者术后 1 年内并发症的发生情况, 其中 108 (27.3%) 例患者出现并发症, 3~4 级并发症发生率 5%。其他一些研究也发现了相似的结果^[18-21]。尽管这些研究中单纯 TARGIT 患者的比例不同, 患者的基本特征也有差异, 但不良反应发生率均较低, TARGIT 在早期乳腺癌治疗中安全可靠。长期不良反应的相关研究较少, 有待观察。

4.3 美容效果 有研究发现, TARGIT 治疗后乳腺的美容效果优于传统 WBI^[22]。KESHTGAR 等^[22]选取了 342 例乳腺癌患者, 其中 178 例患者接受 TARGIT 治疗, 164 例患者行 WBI。所有患者在治疗前及治疗后前 5 年每年均拍摄一张乳腺的正位数字照片。研究者利用一款叫做乳腺癌保乳术美容效果的软件对这些照片进行分析。乳腺的美容效果依据所得分数划分为优、良、中、差 4 个等级。研究发现治疗后第 1 年 TARGIT 组乳腺美容效果获得优良的患者是 WBI 组的 2.07 倍($OR=2.07$, $95\% CI:1.12\sim 3.85$, $P=0.021$)。第二年的观察结果 TARGIT 组同样优于 WBI 组($OR=2.11$, $95\% CI:1.0\sim 4.45$, $P=0.05$), 除去患者年龄、肿瘤大小和肿瘤级别的影响, 这种优势仍然存在。KEY 等^[21]利用患者自评和医生评价的方式对接受 TARGIT 治疗的乳腺癌患者的乳腺美容效果进行评分, 根据得分划分为优、良、中、差 4 个级别。评估时间为治疗后第 36 个月。研究发现单纯 TARGIT 组患者平均得分均为优。两项研究尽管评估方式不同, TARGIT 都得到了良好的美容效果。这可能与 TARGIT 剂量衰减迅速, 瘤床周围乳腺组织受照剂量和体积小有关。

5 国内相关研究

国内 TARGIT 相关研究较少, 但结果与国外研究相似。熊英等^[23]回顾分析 30 例早期乳腺癌保乳术患者, 根据病理因素其中 5 例行单纯 TARGIT, 25 例 TARGIT 作为瘤床补量。随访时间 20 个月, 无严重

3、4 级不良反应, 美容效果优良率为 50%, 未出现复发和远处转移。朱见等^[24]研究了 43 例早期乳腺癌患者, 全部行保乳术联合 TARGIT, 术中给予瘤床 20 Gy 剂量, 其中 5 例术后加 WBI, 中位随访时间为 29 个月。术后 1 例发生切口感染, 5 例出现术后积液, 4 例出现放射区皮肤疼痛, 2 周后自行缓解。短期随访所有患者患侧乳房满意度优良率为 93%, 总生存率、无复发生存率和无转移生存率均为 100%。以上研究均提示早期乳腺癌患者保乳术联合 TARGIT 安全可行, 局布控制率良好。但这两项研究均为单臂研究, 且随访时间短, 标本量小, TARGIT 在中国人群中的价值还需要更多的研究。

6 总结与展望

TARGIT 的问世无疑为早期乳腺癌患者带来了新的希望。TARGIT 较传统治疗方式缩短了总的治疗时间, 提高了治疗精度, 降低周围组织损伤, 目前大多数研究认为其治疗效果不差于传统治疗方式, 并且在不良反应, 美观效果方面都有一定的优势。同时需注意, 单纯 TARGIT 主要适用于早期低危的患者, 目前具体哪些患者适合接受单纯 TARGIT 还没有统一的标准。保乳术和 TARGIT 应同步进行, 术后病理若存在高危因素, 则仍需行 WBI。目前的研究仍有一定的局限性, 标本量最大的 TARGIT-A 试验中最长的随访时间只有 5 年, 并且局部复发率较高也无法回避, ASTRO 2017 年的 APBI 共识也只推荐 TARGIT 用于临床试验, 可见长期的随访, 严格入组标准的大样本随机对照研究仍然是必要的。

此外, TARGIT 在乳腺癌中的应用似乎还不限于此。TARGIT 在乳腺癌瘤床补量、再程放疗、老年乳腺癌患者中的应用也得到越来越重视, 初步研究肯定了 TARGIT 的价值^[25-27]。TARGIT 的应用前景值得期待。

参考文献

- [1] NJEH C F, SAUNDERS M W, LANGTON C M. Accelerated partial breast irradiation (APBI): A review of available techniques[J]. Radiation Oncology, 2010, 5:90.
- [2] ESPOSITO E, ANNINGA B, HARRIS S, et al. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer[J]. Br J Surg, 2015, 102(6):599-610.
- [3] VAIDYA J S, 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.
- [4] HANNA G G, KIRBY A M. Intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer: potential indications and evidence to date[J]. Brit J Radiol, 2015, 88(149):20140686.
- [5] VALENTE S, TENDULKAR R D, CHERIAN S, et al.

- TARGIT-R (retrospective): North American experience with intraoperative radiation using Low-Kilovoltage X-Rays for breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2809-2815.
- [6] ABBOTT A M, DOSSETT L A, LOFTUS L, et al. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: clinical characteristics and outcomes [J]. *Am J Surg*, 2015, 210(4): 624-628.
- [7] DENEVE J L, HOEFER R J, HARRIS E E, 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.
- [8] WILLIAMS N R, PIGOTT K H, BREW-GRAVES C, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer [J]. *Gland Surg*, 2014, 3(2): 109-119.
- [9] HOLMES D R. Intraoperative radiotherapy in breast conserving surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(1): 68-74.
- [10] SMITH B D, ARTHUR D W, BUCHHOLZ T A, 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.
- [11] POLGÁR C, VAN LIMBERGEN E, POTTER R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group [J]. *Radiation Oncol*, 2010, 94(3): 264-273.
- [12] LEONARDI M C, MAISONNEUVE P, MASTROPASQUA M G, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons; Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection [J]. *Radiation Oncol*, 2013, 106(1): 21-27.
- [13] LEONARDI M C, MAISONNEUVE P, MASTROPASQUA M G, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 183-806.
- [14] CORREA C, HARRIS E E, LEONARDI M C, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based consensus statement [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(2): 73-79.
- [15] ZHANG L, ZHOU Z, MEI X, et al. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2015, 94(27): e1143.
- [16] VAIDYA J S, JOSEPH D J, TOBIAS J S, 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.
- [17] ZUR M, SHAI A, LEVIOV M, et al. Short-term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(4): 370-373.
- [18] SPERK E, WELZEL G, KELLER A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(1): S187-188.
- [19] TUSCHY B, BERLIT S, ROMERO S, et al. Influence of age on short-term complications after intraoperative radiotherapy in women after breast-conserving surgery [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9): 3995-3999.
- [20] RAKHRA S, BETHKE K, STRAUSS J, et al. Risk factors leading to complications in early-stage breast cancer following breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5): 1258-1261.
- [21] KEY S, MIGLIERINI P, DUPRE P, et al. Cosmetic outcome and chronic breast toxicity after intraoperative radiation therapy (IORT) as a single modality or as a boost using the intrabeam (R) device: a prospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(9): 2547-2555.
- [22] KESHTGAR M R, WILLIAMS N R, BULSARA M A, 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.
- [23] 熊英, 周伟, 黄林平, 等. 早期乳腺癌保乳术中低能 X 射线放疗安全及可行性初步研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(3): 307-309.
- [24] 朱见, 贺青卿, 郑鲁明, 等. INTRABEAM 放疗系统在乳腺癌保乳术中应用研究 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2017, 11(2): 97-100.
- [25] SEDLMAYER F, REITSAMER R, WENZ F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer [J]. *Radiation Oncology*, 2017, 12(1): 23.
- [26] CHIN C, JADEJA P, TABACK B, et al. Evaluation of partial breast reirradiation with intraoperative radiotherapy after prior thoracic radiation: a single-institution report of outcomes and toxicity [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 175.
- [27] ESPOSITO E, COMPAGNA R, RINALDO M, et al. Intraoperative radiotherapy in elderly patients with breast cancer: is there a clinical applicability? Review of the current evidence [J]. *Int J Surg*, 2016, 33(1, SD): S88-91.