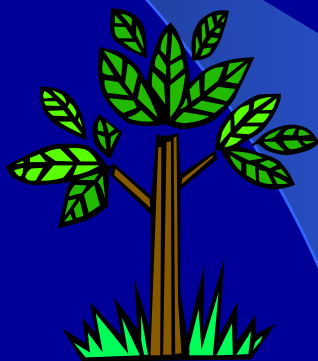


乳腺癌放射治疗进展

中国医学科学院肿瘤医院

余子豪

早期乳腺癌的 放射治疗



保乳手术与根治术的美容差异



国内早期乳腺癌保乳治疗研究概况

作者	时间	例数			肿瘤最大径(cm)	5年复发率(%)	5年生存率(%)	美容效果		
		I期	II期	总数				满意	一般	差
王成峰、余子豪等	1984—1995	25	43	68	3	6.1	78.8	60.6	33.3	6.06
张斌	1985—1996	17	19	36	4.4	6	100	91		—
于金明等	1987—1990	29	34	65	—	4.6	94.4	92.3		—
崔晓利、李瑞英,等	1990—1998	79	30	110	—	6.25	98.9	93.8*		—
李文如等	1995—1998	—	—	52	<3	0	100	—	—	—
金冶宁等	—	14	19	36	—	0	100	—	—	—

乳腺癌保乳手术和放疗 综合治疗的进展

★ 适应证扩大

- 1、导管内原位癌
- 2、浸润性小叶癌
- 3、腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个
- 4、原发肿瘤 $> 4\text{cm}$
 - ①术前化疗
 - ②术前放疗

乳腺导管内原位癌

◆ 发病率有上升趋势：

1982年 3.3%

1995年 17.35%



乳腺导管内原位癌

◆ 临床特点:

- ❖ 多中心性: 32% (0-47%)
- ❖ 潜隐性浸润癌21% (0-18%)
- ❖ 广泛切除术后残留DCIS达9/22 (41%)
- ❖ 广泛切除术后复发率25%
其中50%为浸润癌

乳腺导管内原位癌

◆ 治疗模式的改变:

1982-1995

- ❖ 乳腺单纯切除术由100%降至22.5%
- ❖ 肿块切除术加放疗或单纯肿块切除术
- ❖ 由0%升至77.5%。

导管内原位癌保守治疗结果

(Fox Chase Cancer Center:Fowble)

◆ 1983~1992 : 110例

※ 病变情况:

钙 化	72%
肿块+钙化	27%
肿 块	0.2-5cm
中位值	0.8cm

导管内原位癌保守治疗结果

(Fox Chase Cancer Center:Fowble)

※ 放疗：全乳50Gy，原发灶加量10Gy

※ 随访：5.3年（0.5-12）

※ 结果：乳腺复发：3/110

生存率：5年 96%

10年 94%

浸润性小叶癌保守手术治疗

❖ 1970-1986: 1536例

➤	浸润性导管癌	1089
➤	浸润性小叶癌	93
➤	混合型	59

浸润性小叶癌保守手术治疗

项目	5年 (%)			10年 (%)		
	I	II	III	I	II	III
局部复发	10	8	10	13	15	13
远地/区域复发	16	13	14	20	22	23
NED生存期	67	75	68	55	56	42
对侧乳癌	4	2	7	6	4	13

腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个的保守治疗 (Lingos JCRT)

1976-1986: **T₁、T₂** 1047例

LN 4-9 (+) 86例

LN ≥ 10 (+) 24例

项目	1-3 (+)	4-9 (+)	≥ 10 (+)
10年乳腺 复发率	10%	8%	9%
区域淋巴 结复发率	0.5%	2%	0%

ALN+ $\geq$ 4个的保乳手术和放疗

Metha et al. Yale Univ. School of Medicine

- 病例数: 1040例

LN+ $\geq$ 4 : 51例

★ 10年内乳腺复发 5例

淋巴结转移 2例

★ 5年生存率 86%

★ 10年生存率 58%

术前放疗和保守治疗的研究

(Sain-Gaudens et al)



1981-1993: 311例

- **乳腺肿瘤:** 3.5~7cm, 中位数4cm

- **治疗:** 术前放疗55Gy (50-64Gy)/5.5周

+ 肿块扩大切除术

± 腋窝解剖

± 辅助性化疗或内分泌治疗

术前放疗和保守治疗的研究

(Sain-Gaudens et al)

◆ 疗效：中位随访期106月（10-188月）

- 9年乳腺保留率 84%±5%
- 9年乳腺复发率 22%±5%
- 9年生存率 69%±6%

综合治疗

术前化疗和放疗

◆ 1982-1990 147例

* 治疗方法:

化疗4周期 (ADR+VCR+CTX+5-Fu)

RT 45 Gy

第5周期化疗

局部治疗

第6周期化疗

辅助性化疗

结果

◆ 10年生存率： 66%

◆ 10年局部区域复发率：

治疗方式	人数	复发率
改良根治术	52(NC)	6%
保守手术	47(PR)	23%
单独放疗	48(CR)	20%

(Touboul et al,1997)

保乳手术和放疗的绝对禁忌症

(Morrow, 1999)

- 1、不同象限内两个或两个以上肿瘤
或弥散性显微钙化
- 2、乳腺区作过放疗者
- 3、肿瘤切缘持续阳性
- 4、妊娠期妇女

保乳手术和放疗的相对禁忌症

(Morrow, 1999)

- 1、有胶原性脉管病史
- 2、肿瘤与乳房比例失调
- 3、大乳房与下垂型乳房

下列情况不应成为拒绝的理由

(Morrow, 1999)

- ✖ 临床或病理证实腋窝淋巴结有转移
- ✖ 乳晕区肿瘤应按具体情况而定
- ✖ 有全身转移高危因素者

二、治疗技术更精炼

（一）腋窝淋巴结解剖的问题

❖腋窝淋巴结解剖的目的

- 治疗
- 判断预后

❖腋窝淋巴结解剖的后遗症：

- 上臂水肿、肩关节活动障碍、
- 感觉麻木、臂丛神经损伤等

前哨淋巴结

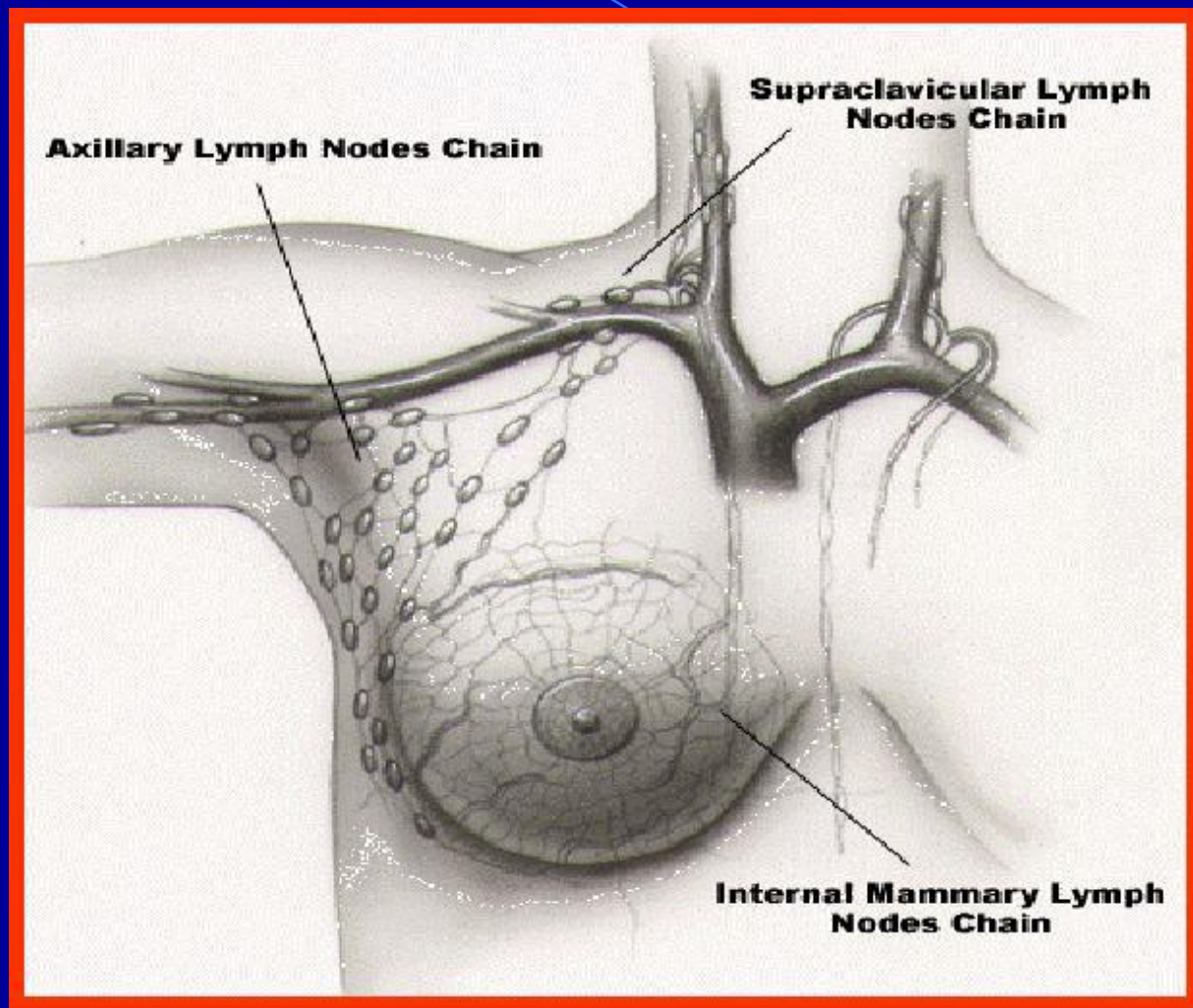
(Sentinel lymph node)

★ 区域淋巴引流中

最先接受肿瘤淋巴引流
最早发生转移的淋巴结



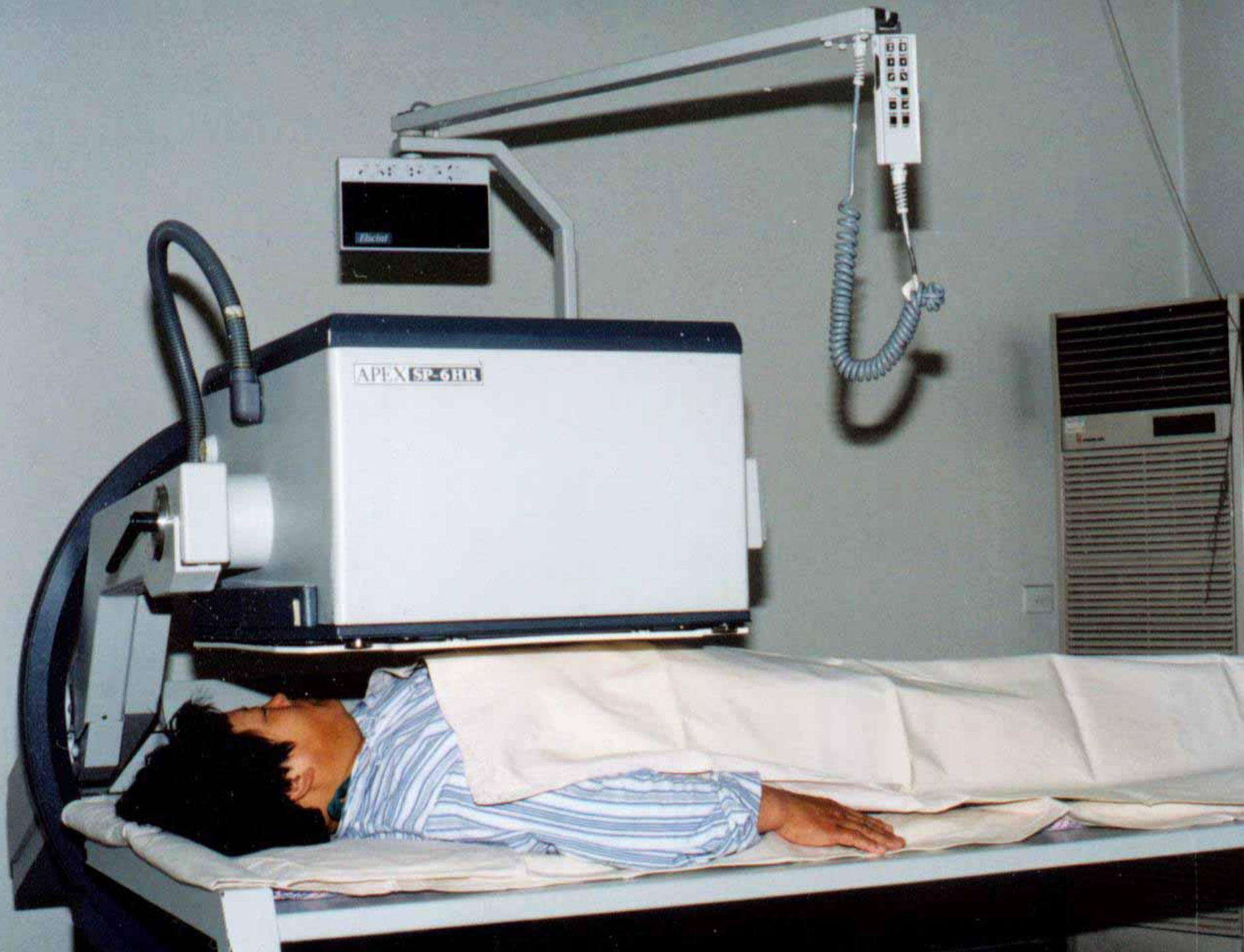
腋窝前哨淋巴结检测



前哨站淋巴结解剖 (SLD)

- 方法：活性染料或放射性同位素
- 结果：检出率95%
- 对淋巴结阳性预测率：100%
- 淋巴结假阴性率4%±



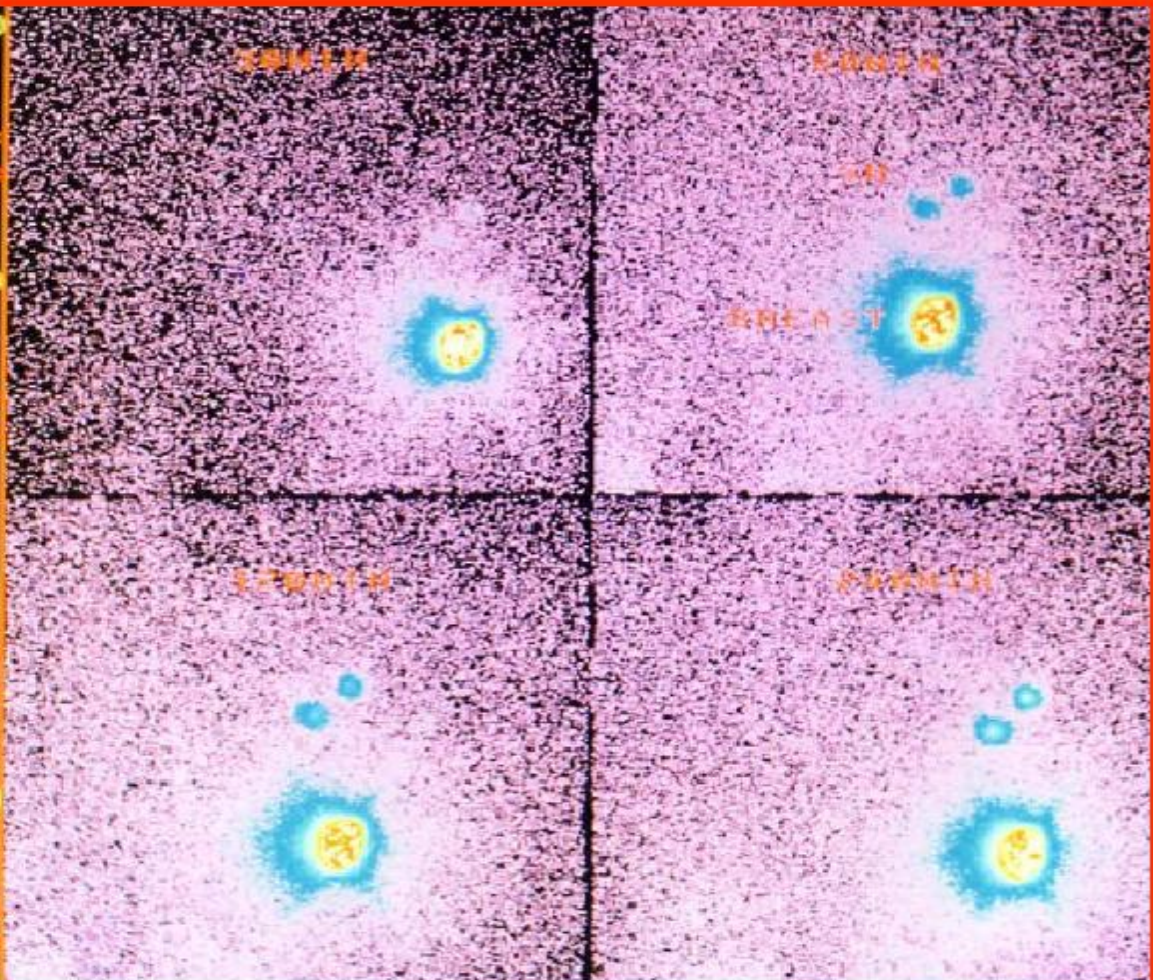


9:36 ANT-30
R 270 Z 1.5
TIME 262.
TCNT 500. kc
RATE 1 kc

10:09 ANT-60
R 270 Z 1.5
TIME 576.
TCNT 1000 kc
RATE 1 kc

10:45 ANT2H
R 270 Z 1.5
TIME 633.
TCNT 1000 kc
RATE 1 kc

13:09 ANT-4H
R 270 Z 1.5
TIME 908.
TCNT 1000 kc
RATE 1 kc



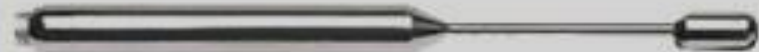




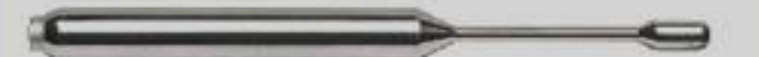
NAVIGATOR GPS*



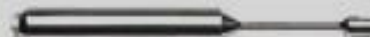
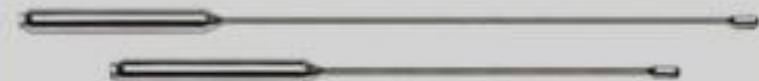
14mm Probe



11mm Probe



10mm Probe



PROBE

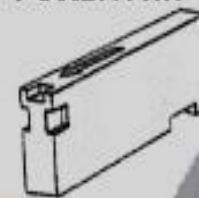


CABLE



CONTROL UNIT

POWER PAK



CO PILOT

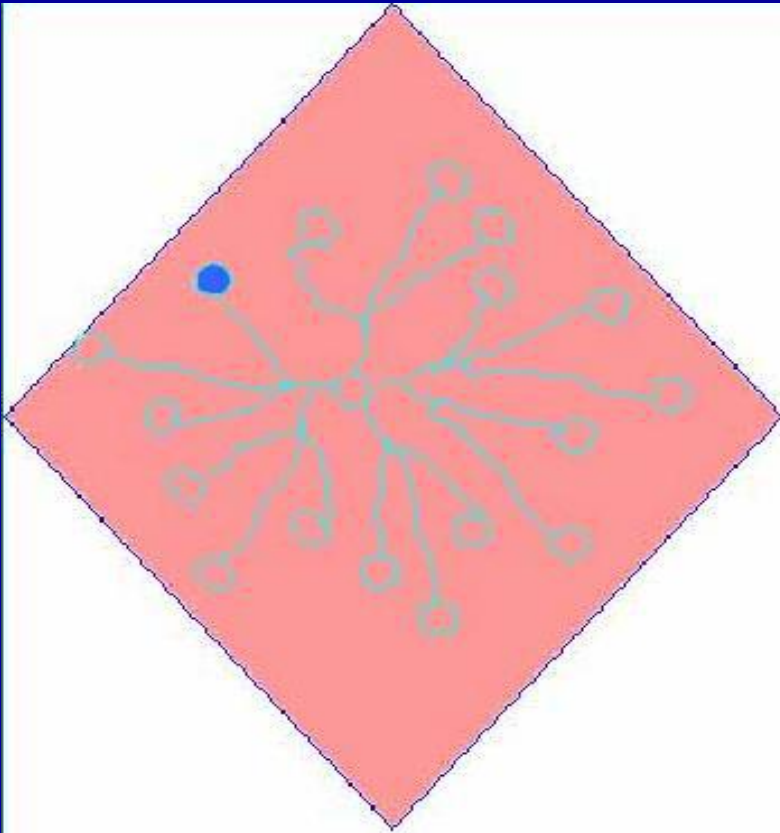


CHARGER



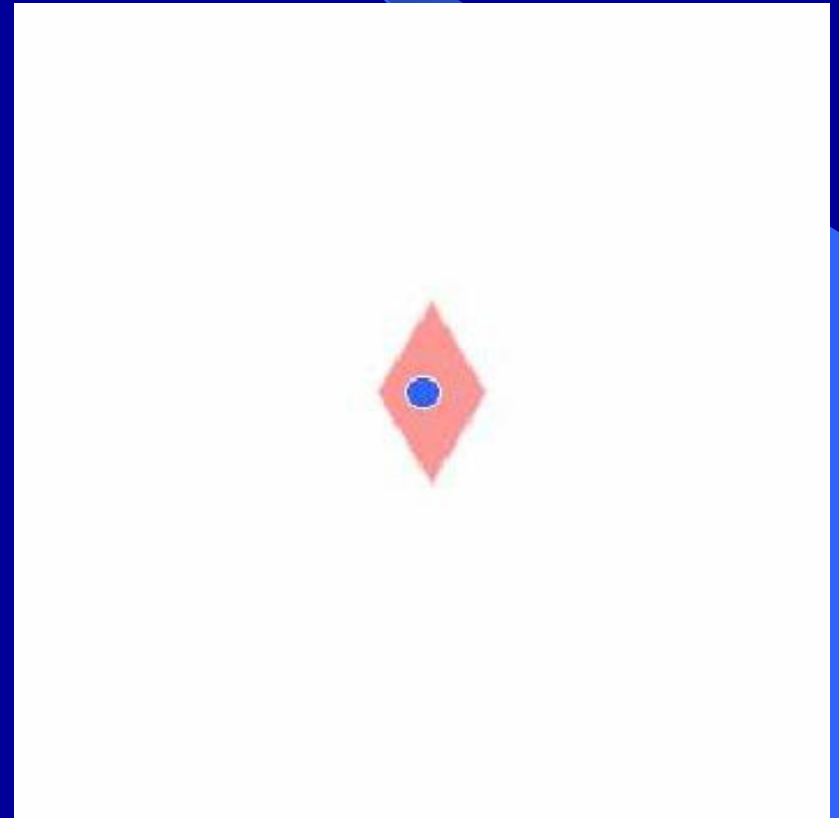
Blue Dye Method Sentinel Node Biopsy (incision size)

蓝色染料淋巴定位法（切口大小如下）



Radio-Colloid Method Sentinel Node Biopsy (incision size)

放射胶体定位法（切口大小如下）



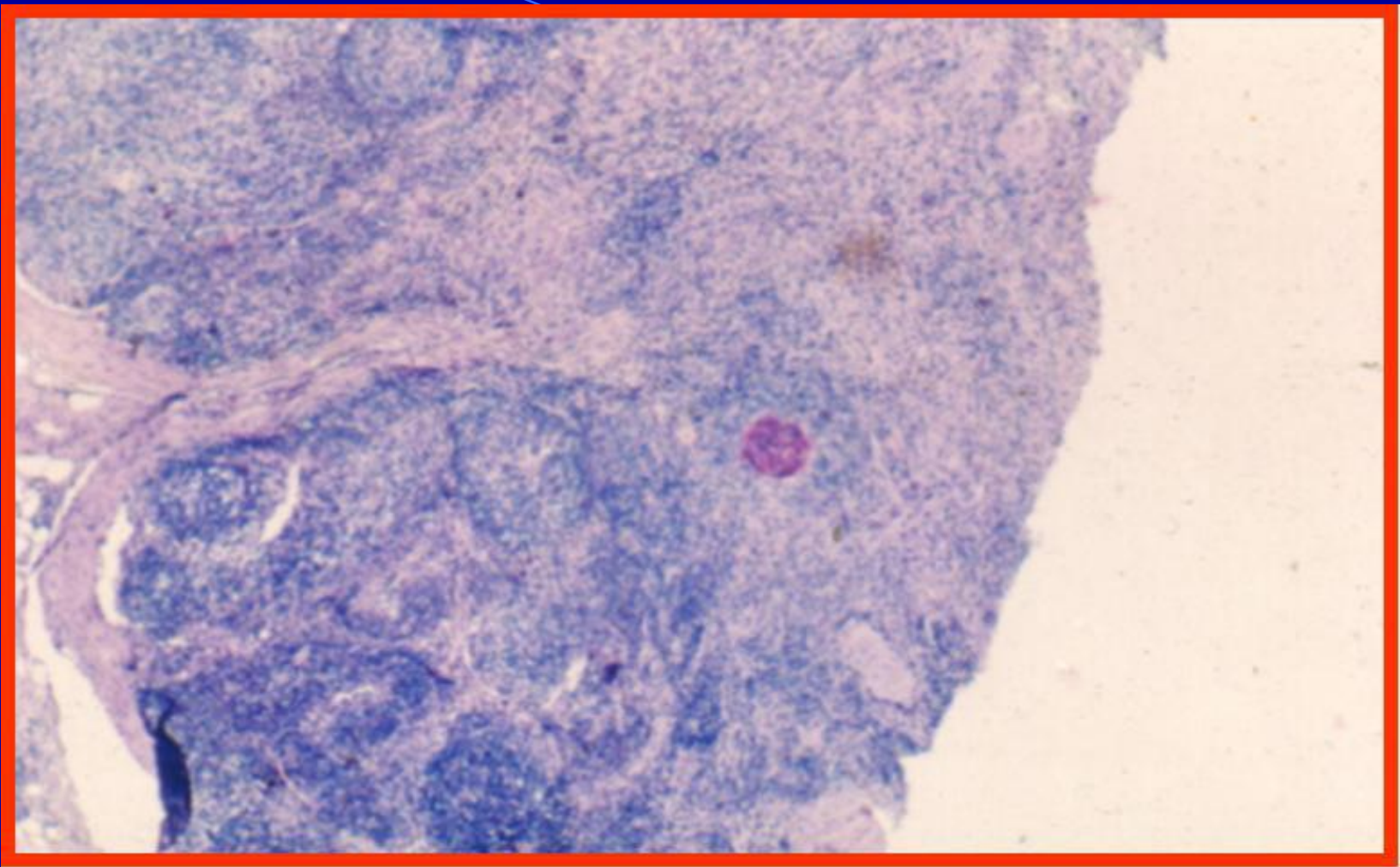
前哨站淋巴结解剖 (SLD)

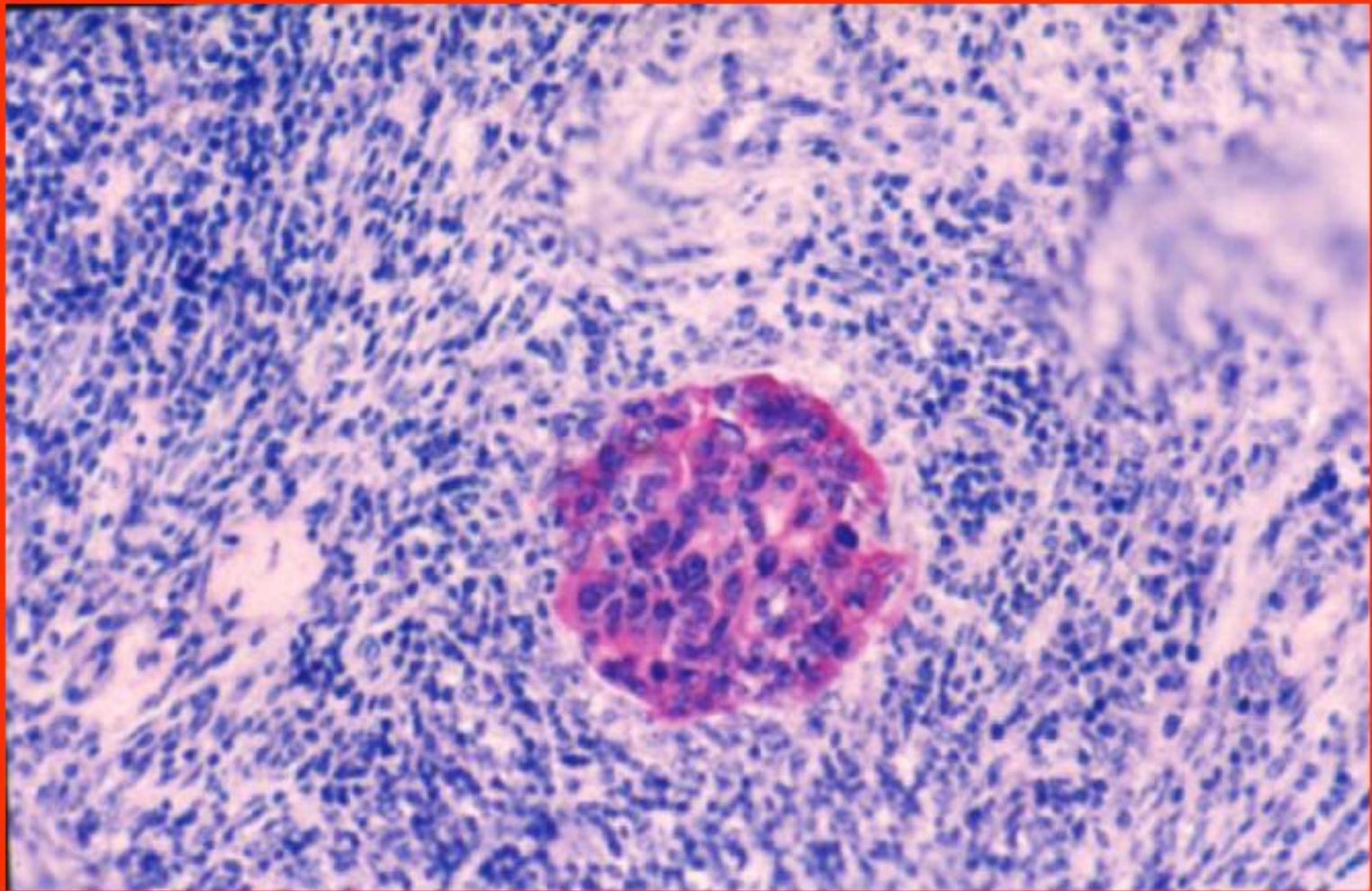
优点:

- 腋窝放疗与腋窝解剖的疗效相同, 放疗的并发症少
- 可免作腋窝淋巴结解剖
- 可用分子生物学或免疫组化方法检测阴性淋巴结中的微小转移灶

抗细胞角蛋白单克隆抗体AE1/AE3检测腋窝淋巴结阴(ANN)乳腺癌患者淋巴结中微小转移灶及其临床意义

研究生 吴进冬
导师 余子豪 教授





微小转移灶检测的临床意义

	CK阴性	CK阳性
例数	36	9
复发	4	5
5年复发率	5.6%	44.4%
5年生存率	94.4%	66.7%
10年复发率	12.8%	55.6%
10年生存率	90.2%	44.4%
生存曲线	好	差

Overall Survival in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients as a Function of Axillary Treatment

Reference	No. of patients	Mean Follow-Up (months)	Overall Survival (%)		
			Dissection	Radiation	None
Langlands et al, 1980	275	72	62	50	ND
Fisher et al, 1985	1079	126	58	59	54
Hayword& Caleffi,1987	258	120	71	53	ND
Cabanes et al, 1992	658	54	97	ND	93
White et al, 1996	474	64	95	ND	64
Cerrote et al, 1997	413	120	81 61	ND ND	52 ND
Haffty et al, 1997	955	96	75	ND	67

Axillary Failure Rates in Clinically Node-Negative
Breast Cancer Patients Treated With Adequate Axillary
Radiotherapy Without Axillary Dissection

Reference	Follow-up(months)	No. of Patients	Axillary Failure (%)
Baeza et al,1988	62	171	1
Cabanes et al,1992	54	332	2
Delouche et al,1987	60	281	1
Fisher et al,1985	126	352	3
Leung et al,1986	120	446	0
Osborne et al,1984	120	211	1
Peirquin et al,1986	60	1040	0
Recht et al,1991	73	335	1
Wazer et al,1994	54	73	1

前哨站淋巴结解剖（SLD）

- ✓ 腋窝前哨淋巴结检出结果
- ✓ 检出率：96.7%（29/30）
- ✓ 腋窝淋巴结清扫30例，9例有转移
- ✓ 前哨淋巴结检测，8例有转移
- ✓ 阳性符合率：88.9%（8/9）
- ✓ 假阴性率：11%（1/9）

早期乳腺癌保乳治疗 腋窝放疗疗效

中国医学科学院肿瘤医院

1984-1995

组别	病例数	5年局部复发率	5年生存率
乳腺肿块切除 +腋窝放疗	33	6.1%	78.8%
乳腺肿块切除 +腋窝清扫术	35	5.7%	80.0%

放射治疗的发展

- ★ 内乳淋巴结照射的争论
- ★ 放射敏感性预测
- ★ 时间---剂量因子的研究
- ★ 适形放疗的研究

内乳淋巴结照射的争议

❖ 内乳淋巴结临床复发率低：0-7%

- 内乳淋巴结（+）：10%
- 内乳淋巴结（-）：6%

❖ 治疗内乳淋巴结的疗效不确切

❖ 照射内乳淋巴结的副作用

- 降低对化疗的耐受性
- 心肌梗死或心血管疾病死亡率高

Original Paper

The Dissection of Internal Nodes does not Improve the Survival of Breast Cancer Patients.

30-Year Results of a Randomised Trial

U.Veronesi,¹ B.Marubini,^{2,3} L.Mariani,³
P.Valajussa,³ and R.Zucali³

¹European Institute of Oncology, Via Ripamond
435,2041;² Statistic and Biometric Institute,
Universita degli Studi di Milano; and ³Istituto
Nazionale Tumori, Milano, Italy

Table 2. First events and cause of deaths

	Extended n	Halsted n	Total n
Neoplastic events (type of recurrence)			
Local	44	46	90
Distant	130	131	261
Local+Distant	18	24	42
Contralateral	4	2	6
Cause of deaths			
Breast Cancer	194	201	395
Another tumor	5	14	19
Not tumor	52	53	105
Unknown	13	26	39
Total	264	294	558

INTERNAL MAMMARY NODAL IRRADIATION IN CONSERVATIVELY MANAGED BREAST CANCER PATIENTS: IS THERE A BENEFIT?

Edward Ibedian,M.D. and Bruce G.Haffty,M.D.

Department of Therapeutic Radiology,Yale
University School of Medicine,New Haven, CT

Table 3. Clinical outcomes of node-positive patients

	Total	IM=yes	IM=no	<i>P</i> -value
Clinical status				<i>P</i> <0.001
A.WD	42	27(5%)	15(4%)	
A.NED	693	345(64%)	348(85%)	
D.WD	123	96(18%)	27(7%)	
D.NED	88	67(13%)	21(5%)	

A = alive; WD = with disease

NED = no evidence of disease; D = dead.

Table 3. Clinical outcomes of node-positive patients

接上表

	Total	IM-yes	IM-no	<i>P</i> -value
Site of recurrence				<i>P</i> <0.001
None	724	366(68%)	358(87%)	
Breast only	82	65(12%)	17(4%)	
Nodes only	12	9(2%)	3(0.7%)	
Distant only	119	86(16%)	33(8%)	
Breast & Nodes	1	1(0.2%)	0(0%)	
Breast & Distant	5	5(1%)	0(0%)	
Breast & Distant	5	5(1%)	0(0%)	

内象限或中央区病变 内乳淋巴结照射的研究

Fowble 等 2000

◆ 5年和（10年）复发率（%）

	照射内乳区	不照射内乳区	P
乳腺内复发	3(8)	3(7)	0.60
区域淋巴结	1(1)	<1(<1)	0.11

◆5年和（10年）生存率（%）

	照射内乳区	不照射内乳区	P
肿瘤特异生存率			
全组	91(83)	91(87)	0.81
N ₀	92(90)	91(87)	0.44
N ₁	83(62)	85(78)	0.38
总生存率			
全组	90(82)	89(81)	0.60
N ₀	88(88)	89(80)	0.19
N ₁	83(62)	84(77)	0.43

内乳淋巴结转移术后放疗的随机研究 (YAMASHITA等, 1997年)

▲ 1985年9月~1993年9月:

150例病理证实

项目	根治性切除 +CMF × 6	XRT 42Gy +CMF × 6	CMF × 6
5年DFS	57%	53%	51%
DM	15/50	15/50	11/50
LRF	6/50	0/50	8/50

Urban & Marjani

★ IMN(+) 148例

项 目	术后放疗	不做放疗
	183	45
局部区域复发	17%	16%
5年生存率	55%	16%
5年无病生存率	41%	49%

(Am J.Roentgenol Radiam Ther Nucl Med 1971,3:130)

乳癌术后放疗内乳淋巴结照射的研究

中国医学科学院肿瘤医院

王淑莲 余子豪

★ 内乳淋巴结复发率

项 目	内乳淋巴结复发率	
	照射	不照射
内象限和中央区 病变腋窝 (-)	0/85	0/63
内象限和中央区 病变腋窝 (+)	0/78	1/23

内乳淋巴结治疗对策

- ❖ 不治疗
- ❖ 改进照射技术
- ❖ 只照射同侧1-3肋间

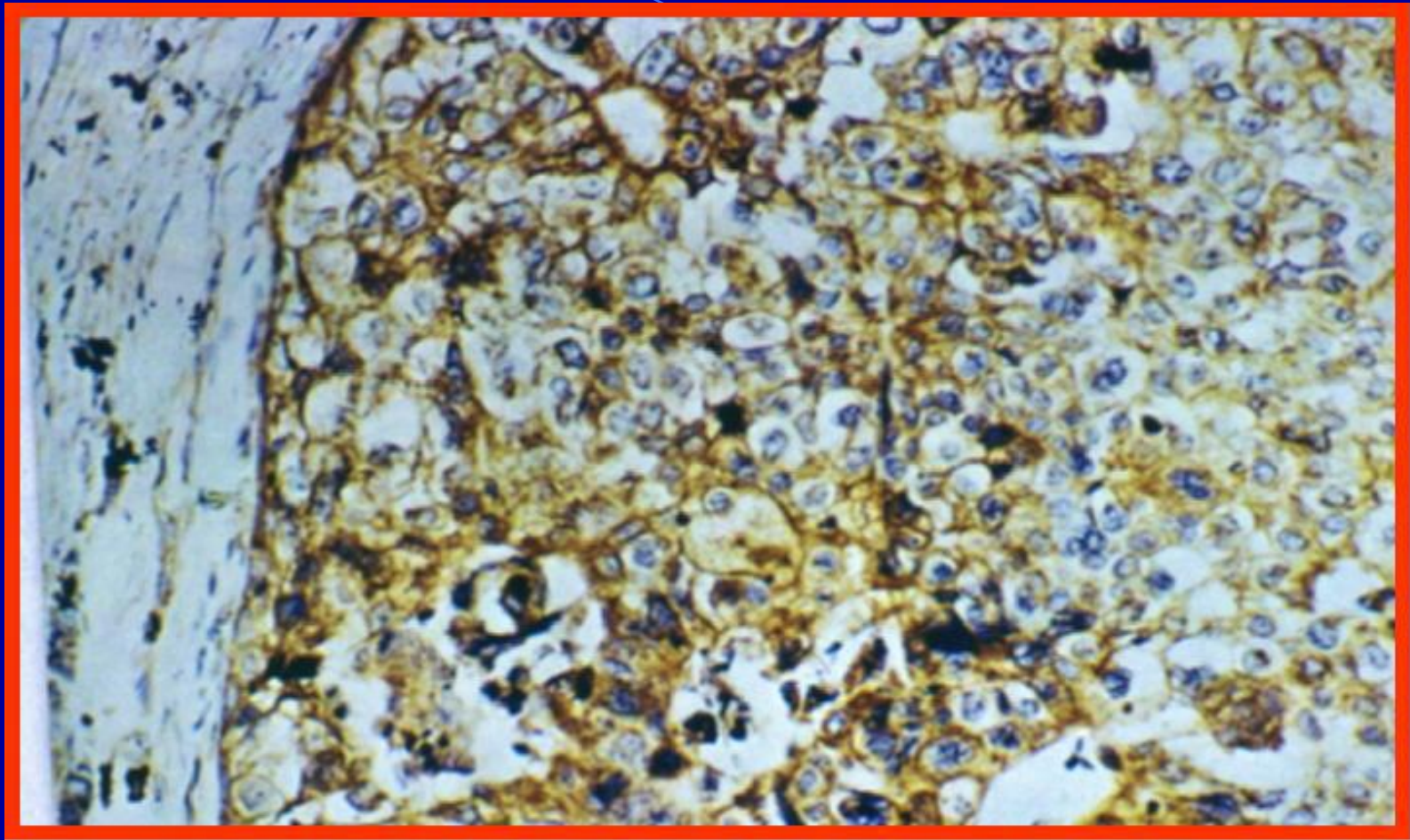
胰岛素生长因子受体(IGF) 与乳腺癌放射敏感性 (Turner et al, 1996)

	IBTR	对照组	P
例数	25	25	
IGF-1R $\geq ++$	72%	20%	0.001
阳性范围 $\geq 40\%$	56%	4%	<0.001
H-Score $\geq 100\%$	56%	4%	0.001

胰岛素样生长因子—1受体（IGF-1R） 与乳腺癌术后放疗后复发的 相关性研究

研究生
导 师

吴君心
余子豪 教授



复发组和对照组与IGF-1R 过度表达的关系

	复发组	对照组
IGF-1R低表达	6 (24%)	39 (78%)
IGF-1R过度表达	19 (76%)	11 (22%)

($P=0.0001$)

表3.复发组和对照组与IGF-1R不同表达的关系

IGF-1R表达	复发组	对照组	P值
(-)	2(8%)	19(38%)	$P<0.01$
(+)	4(16%)	20(40%)	$P<0.05$
(2+)	8(32%)	5(10%)	$P<0.05$
(3+)	11(44%)	6(12%)	$P<0.01$

($P<0.01$)

- ◆ IGR-1R高表达患者保乳手术后乳腺内复发率高。
- ◆ 对IGF-1高表达者增加局部照射剂量，减少复发率

乳腺癌保守手术治疗后加速超分割放疗 (Schhombery 等 1997)

- ❖ 病例数：37
- ❖ 年 龄：33~80
- ❖ 乳腺及区域淋巴结：1.6Gy/次，每天二次
总量48Gy
- ❖ 原发灶加量：1.6Gy/次，每天二次
总量9.6Gy
- ❖ 结果：3级急性皮肤反应 1
3 级 急 性 水 肿 1

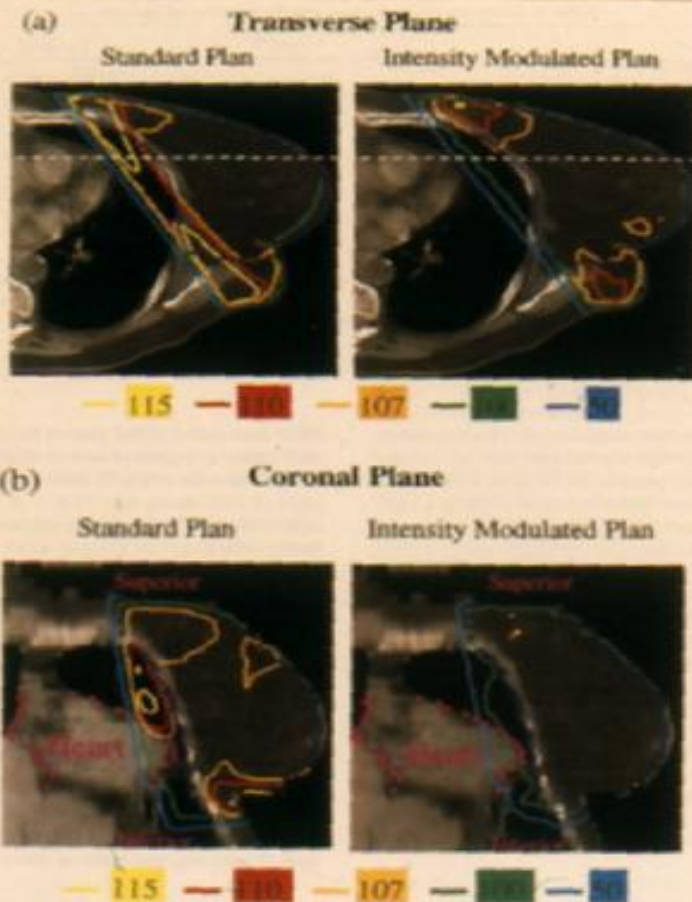


Fig. 2. Isodose distributions from the standard and intensity-modulated plans for a left breast patient. The oblique separation for this patient was 25 cm. A 15 degree wedge for the medial and 30 degree wedge for the lateral were used in a standard plan. The dose in each figure is relative to the prescribed dose of 46 Gy (i.e., 100% = 46 Gy). The dashed line in (a) shows the coronal plane level. The blue line and points represent contour of PTV.

适形调强放疗的优点

- 乳腺内剂量分布更均匀
- 肺、心脏及大血管剂量更少
- 乳腺及正常组织的后期放疗反应更轻

乳腺癌的调强适形放疗

	切线+楔形板	调强	降低幅度
冠状A（左乳）	36Gy	27Gy	25%
对侧乳腺	1.2Gy	0.7Gy	42%
肺高量区体积	10%	7%	30%
周围组织高量区体积	48%	33%	31%
靶区内均匀度改进			
乳腺上下部		8%	
内 外 侧		4%	