

# 乳腺癌放射治疗在综合治疗中的地位

复旦大学附属肿瘤医院放疗科

# 乳腺癌综合治疗手段

- 外科手术
- 放射治疗



局部/局部区域性治疗手段

- 化疗
- 内分泌治疗



全身治疗手段

# 放射治疗在乳腺癌综合治疗中的地位

- 乳房保留手术后的根治性放疗
- 高危患者乳房切除术后的辅助放疗
- 局部晚期乳腺癌的放射治疗
- 局部区域性复发患者的放疗
- 远处转移的姑息性放疗

# Today's Topic

- 非浸润性乳腺癌保乳治疗和放射治疗
- 乳房切除术后放射治疗的共识和争议
- 局部区域性复发性乳腺癌的放射治疗

## 非浸润性乳腺癌

LCIS Paget's病 DCIS

## 早期浸润性乳腺癌

I 期, IIA期, IIB期的T2N1

## 可手术局部晚期乳腺癌

IIB期 的T3N0 和IIIA期

## 不可手术的局部晚期乳腺癌

III B 和 III C期

# 非浸润性乳腺癌

- **乳头Paget's 病**：以乳头和乳晕表皮内特征性的Paget's细胞的存在为特征。
- **小叶原位癌(Lobular carcinoma in situ, LCIS)**：起源于小叶和终末导管的非浸润性乳腺癌
- **导管原位癌(Ductal carcinoma in situ, DCIS)**：起源于乳腺导管系统的一组异质性的新生物，这些细胞不具有浸润的特性，它们既不破坏基底膜，也不累及周边的乳腺组织，此外它们也缺乏远处转移的能力。

# 乳头Paget's病

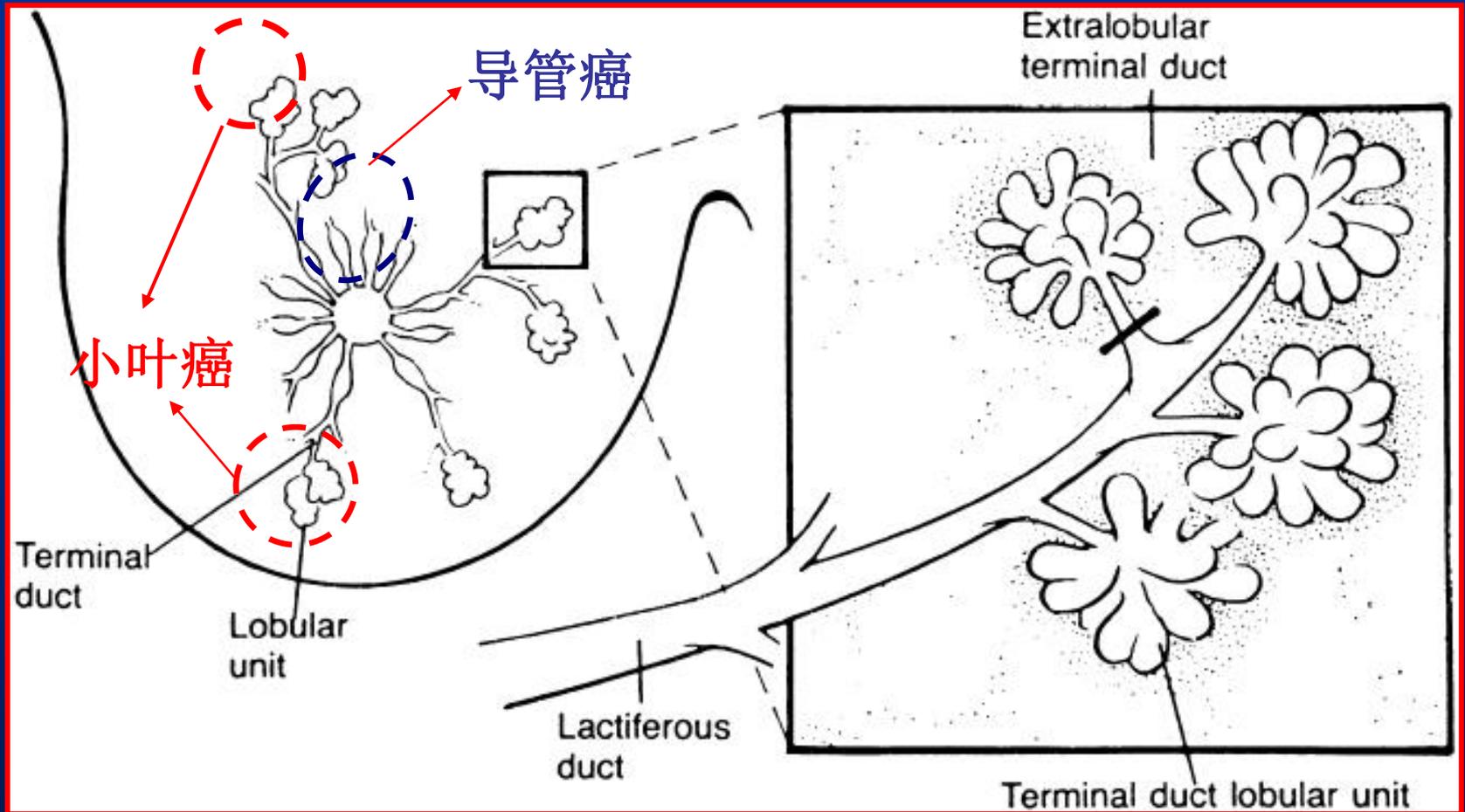
## 概况:

- ◆ 单侧乳头乳晕部位的慢性湿疹样炎性改变
- ◆ 95%的Paget's病合并乳腺恶性肿瘤
- ◆ 占有所有乳腺癌的1%—4%
- ◆ 50%的Paget's病患者同时有可扪及的肿块, 其中90%—94%为浸润性癌
- ◆ 无肿块的Paget's病患者中66%—86%合并DCIS
- ◆ 无肿块的Paget's病往往钼靶阴性

# Paget's 病治疗

- 乳房切除术
  - 乳房保留条件：  
排除多中心病灶，乳头乳晕连同肿块完整切除 + 术后全乳放疗
- EORTC10853研究中61例为无肿块的 Paget's 病，经锥形切除 + 全乳放疗，5年局部复发率为6.4%
- 合并浸润性癌的Paget's病必须按照浸润性癌原则治疗

# 导管癌和小叶癌示意图



# LCIS自然病程

- 发生浸润性癌的高危因素，其危险性高于普通人群的12倍
- 20-25年的随访发生浸润性癌的几率为10%  
35%
- 该几率均匀分布于双侧乳房
- 发生的浸润性癌以导管癌居多

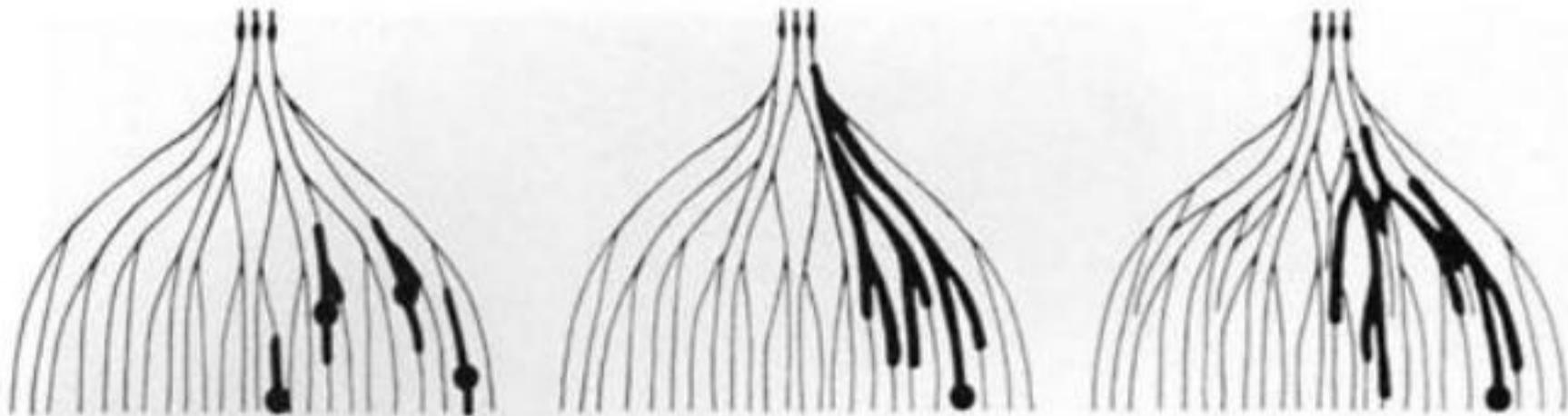
# LCIS治疗主流意见

- 双侧预防性乳腺切除+I期重建的指征仅限于具有强烈浸润性乳腺癌家族史和乳腺癌易患基因存在者
- 其他患者建议终身密切随访
- NSABP P1结果支持TAM预防可以降低56%的后续非浸润性癌或浸润性癌发生的几率

# 导管原位癌

- Ductal carcinoma in situ, DCIS
- 局限于基底膜内的导管上皮恶变
- 组织学亚型：  
乳头型，筛型，实心型和粉刺坏死型
- 钼靶片表现典型的微灶钙化，尤其在粉刺坏死型中
- 早期患者80%仅有微钙化，无肿块
- 多灶性和多中心性，但较LCIS发生率低
- DCIS占乳腺癌的比例越高，反映该治疗中心早期诊断的能力越强（在发达国家该比例达15-20%）

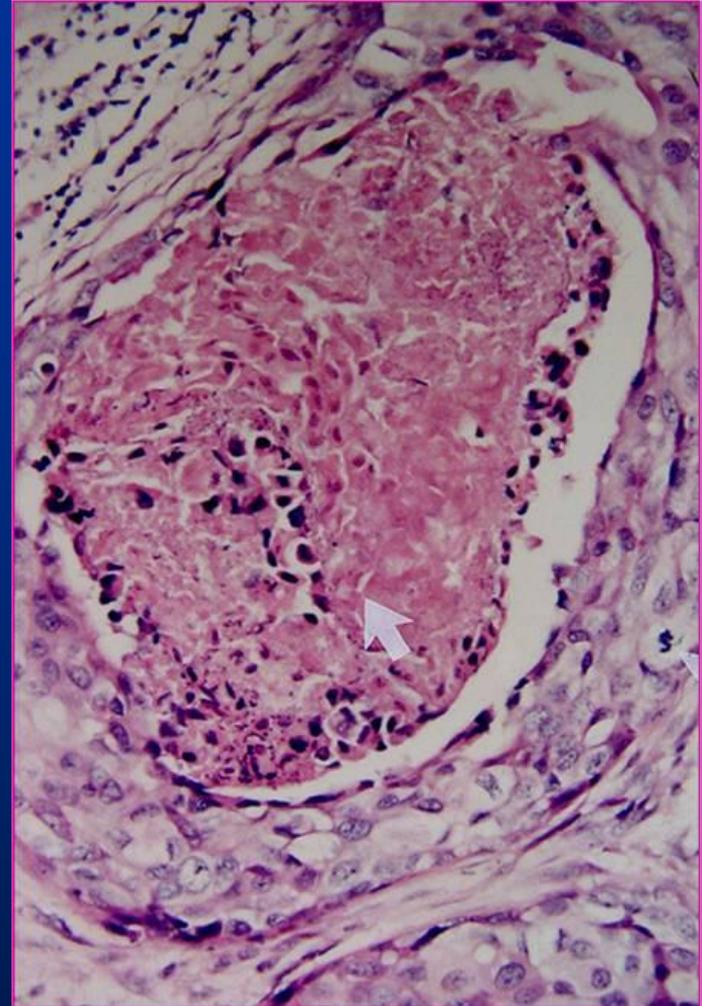
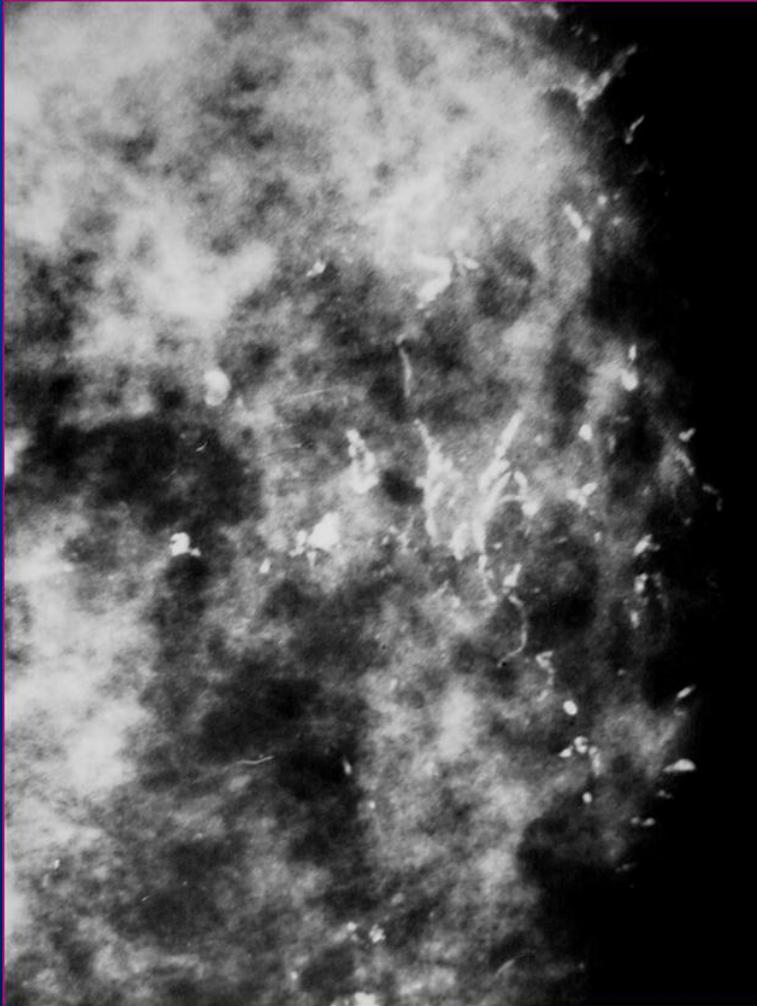
# DCIS起源示意图



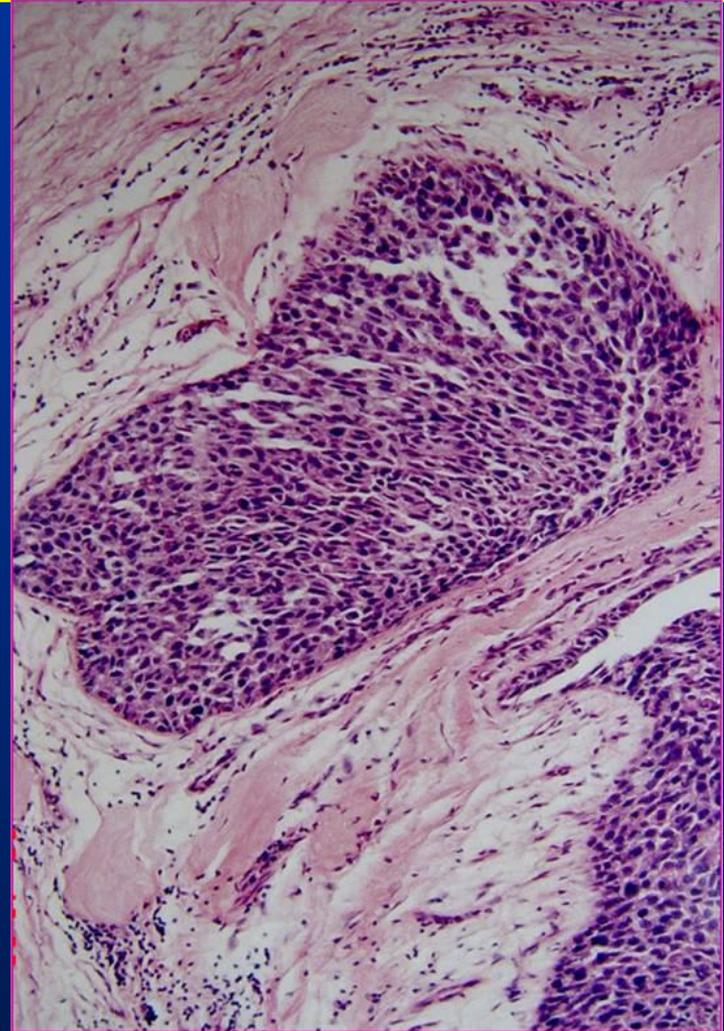
多中心起源

单中心起源

# 坏死型DCIS和钼靶特征



# 非坏死型DCIS和钼靶特征



# DCIS自然病程

- 单纯DCIS总生存率极好
- 回顾性资料报道DCIS发生浸润性癌的比例约为36%，其中大多数发生在10年以内，约2/3发生在15年以后

# DCIS 治疗手段选择

1. 单纯肿块切除
2. 肿块切除加术后乳腺放疗
3. 乳房切除

手术不需要作腋清扫，全身治疗不需要化疗

# DCIS 复发相关因素

- **组织学因素**：核级别，坏死，细胞的极化和组织结构
- **治疗相关因素**：切缘，病灶大小，钙化的存在以及与病理标本的对比和切除后钼靶上钙化的残留与否
- **患者因素**：年龄

# NSABP B17 结果

	BCT	BCT+RT	随访时间
病人数	403	410	129月
局部复发	124	61	
%局部复发	<b>31%</b>	<b>15%</b>	
In situ 复发	57	29	
Invasive复发	67	32	

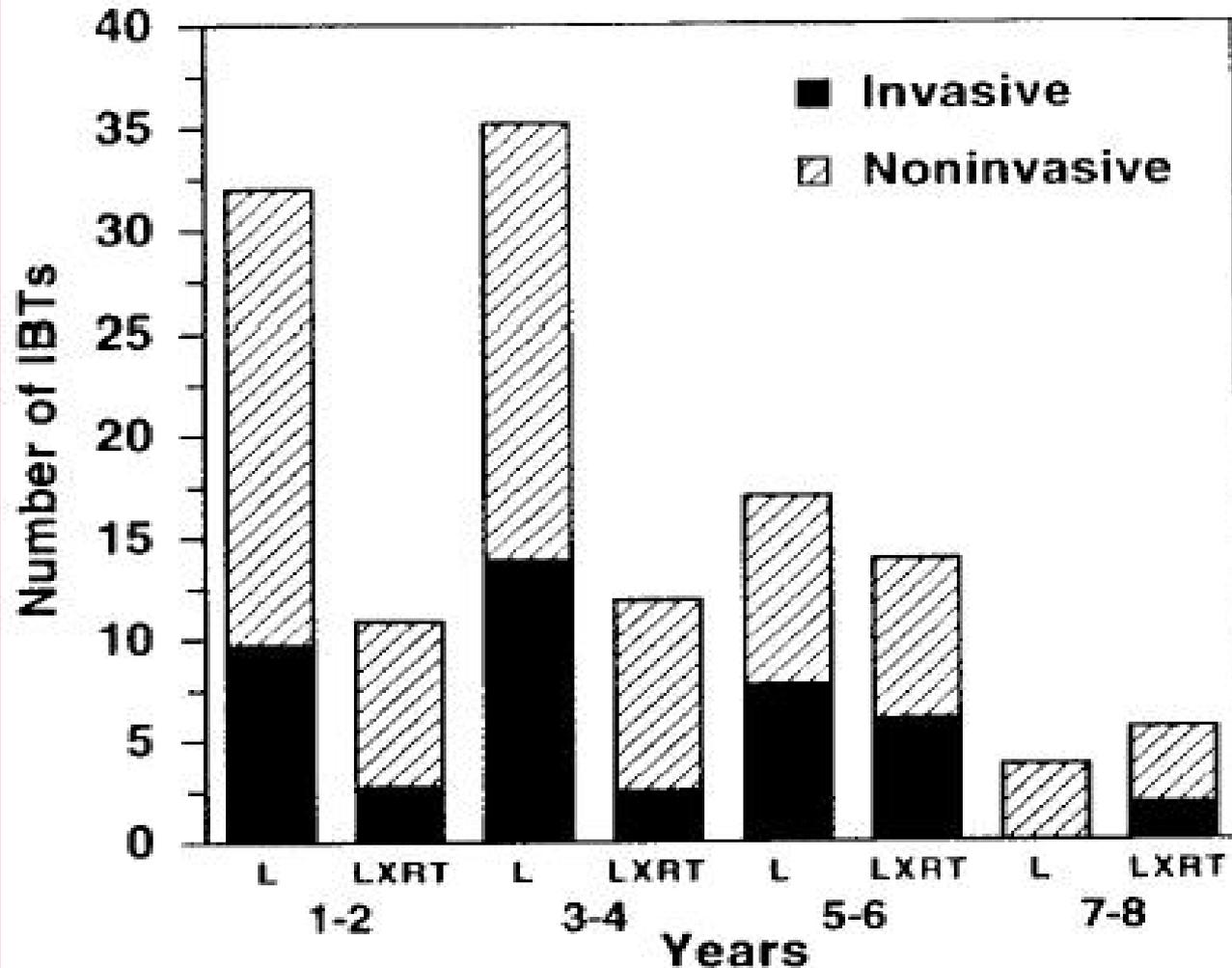
# EORTC 10583 结果

	BCT	BCT+RT	随访时间
病人数	500	502	51月
局部复发	83	53	
%局部复发	<b>16.6%</b>	<b>10.5%</b>	
In situ 复发	43	29	
Invasive复发	40	24	

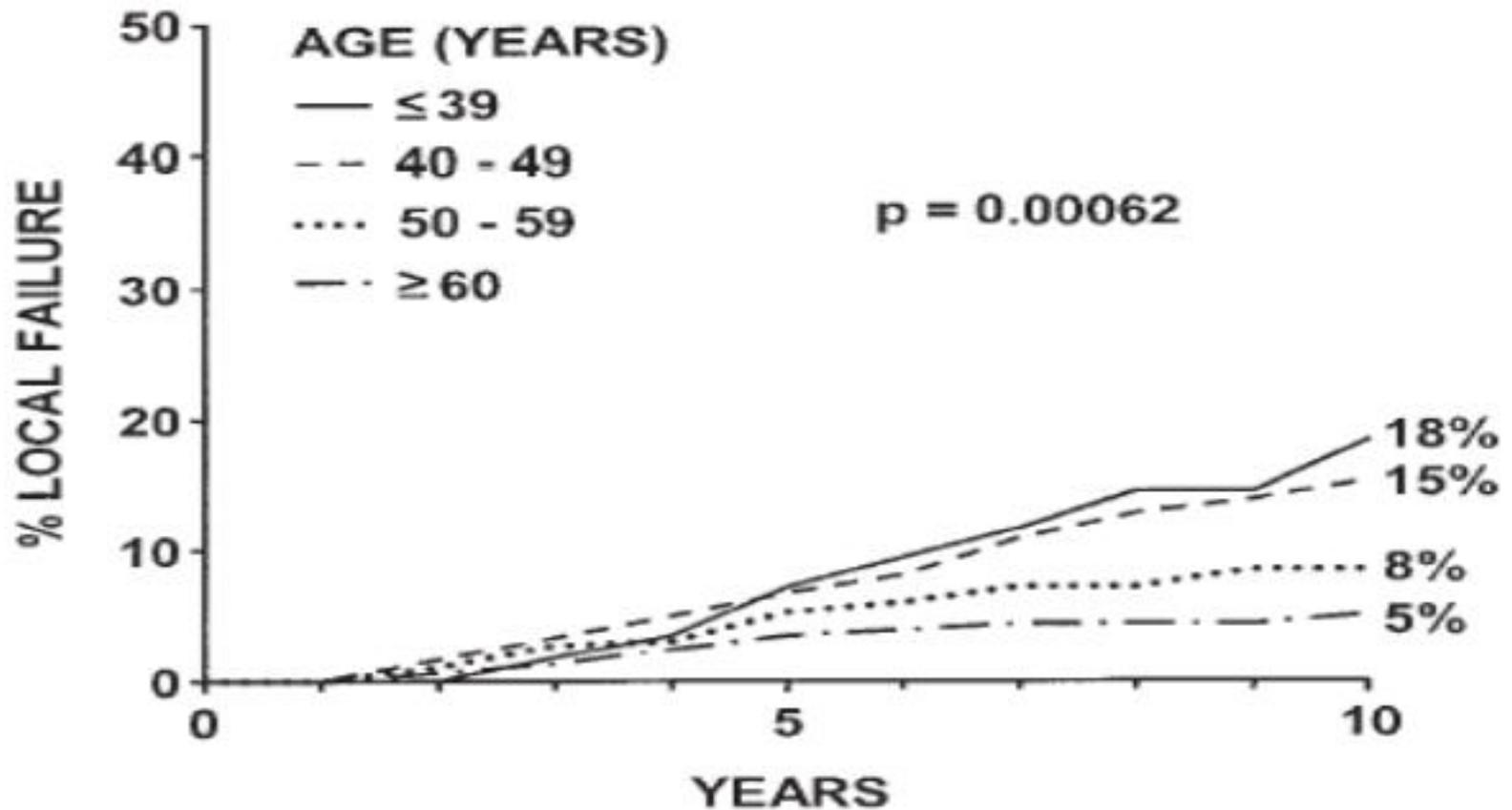
# UK/ANZ 研究结果

	BCT	BCT+RT	随访时间
病人数	502	522	53月
局部复发	69	29	
%局部复发	<b>13.7%</b>	<b>5.5%</b>	
In situ 复发	30	14	
Invasive复发	39	15	

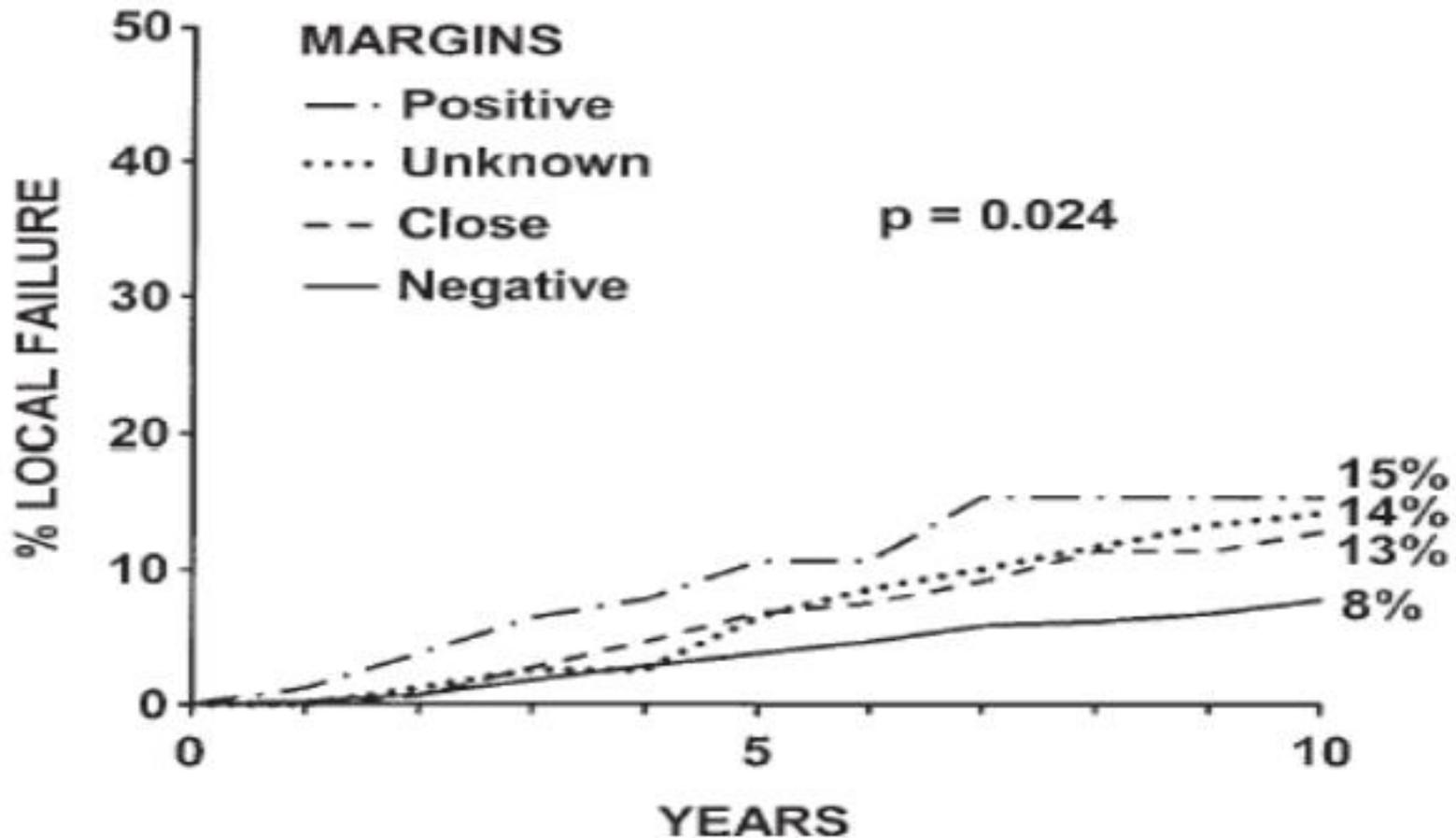
# 肿块切除+/-放疗的复发时间



# 年龄和局部复发率



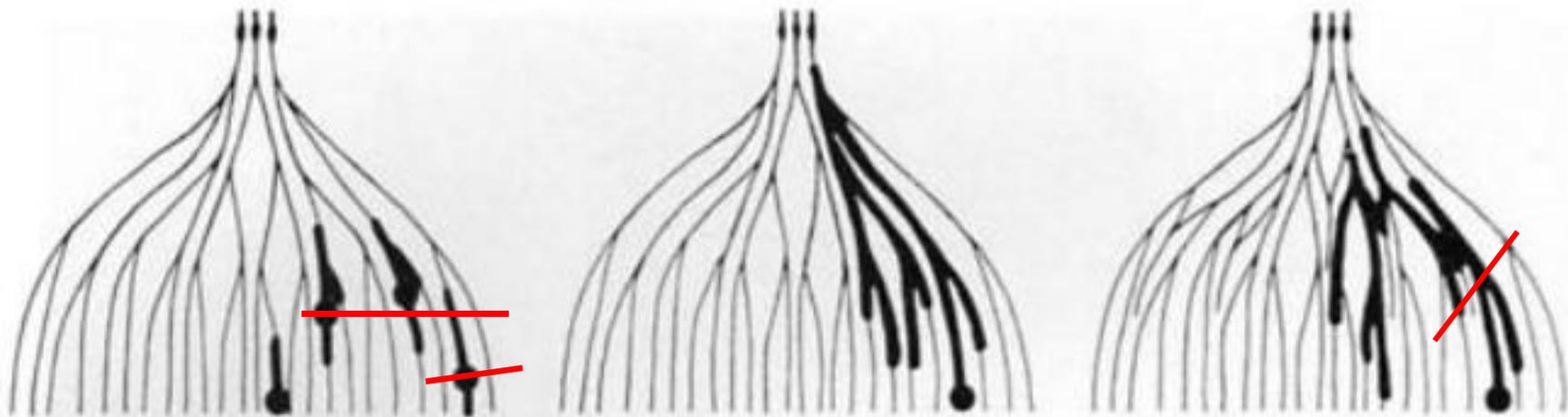
# 手术切缘和局部复发率



# DCIS保乳治疗前瞻性研究总结

- DCIS患者乳房保留治疗是可行的
- 肿块切除术后的全乳放疗可以降低**52%—57%**的同侧乳房复发率
- 浸润性癌占有所有复发的**50%**左右
- 年龄和切缘是最主要的局部复发预后因素

# DCIS切缘示意图



多中心起源

单中心起源

# DCIS局部复发高危因素

- 年龄
- 肿瘤最大径
- 手术切缘
- 细胞分化程度



综合考虑各项因素



制定治疗策略



# VAN NUYS PROGNOSTIC INDEX

评分	肿瘤直径	手术切缘	细胞分化
1	≤15 mm	≥10 mm	I,II 级无粉刺坏死
2	16-40 mm	1-9 mm	I,II 级伴粉刺坏死
3	≥40 mm	<1 mm	III级, 不论有无粉刺坏死

# DCIS推荐治疗原则

- VNPI 3,4 → **Low risk** → **Lumpectomy only**
- VNPI 5,6,7 → **Intermediate risk** → **Lumpectomy +XRT**
- VNPI 8,9 → **High risk** → **Mastectomy**

# Lumpectomy only?

- 158例DCIS, 切缘 $\geq 1\text{cm}$ , 组织学级别I-II级, 钼靶上肿块范围 $\leq 2.5\text{cm}$
- 单纯肿块切除后随访5年, 年复发几率超过2.4%

Wong JS, Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1031-1036

钼靶微钙化+块影, 疑DCIS

图像引导下切除+术后标本钼靶

证实DCIS, 确认大小, 级别, 组织学类型和切缘

1级, 直径<1cm,  
单中心, 切缘  
>10mm, <60y

2,3级, 有坏死, 切缘  
>1mm, 45-60y

任何大小和级别, 持  
续切缘+及病灶分布  
于两个或以上象  
限, <45y

lumpectomy+/-breast  
XRT 或 乳房切除+I期  
重建

lumpectomy+breast  
XRT 或 乳房切除+I期重  
建

乳房切除+I期重  
建

# Today's Topic

- 非浸润性乳腺癌保乳治疗和放射治疗
- 乳房切除术后放射治疗的共识和争议
- 局部区域性复发性乳腺癌的放射治疗

# 局部区域性复发危险性

- 高危患者:

T $\geq$ 5cm, 腋淋巴结(ALN)+  $\geq$ 4个, LRR率为25-30%

- 中危患者:

T $\leq$ 5cm, ALN+1-3,

LRR率15-20%

- 低危患者:

T $<$ 2cm, N-,

LRR率 $<$ 10%

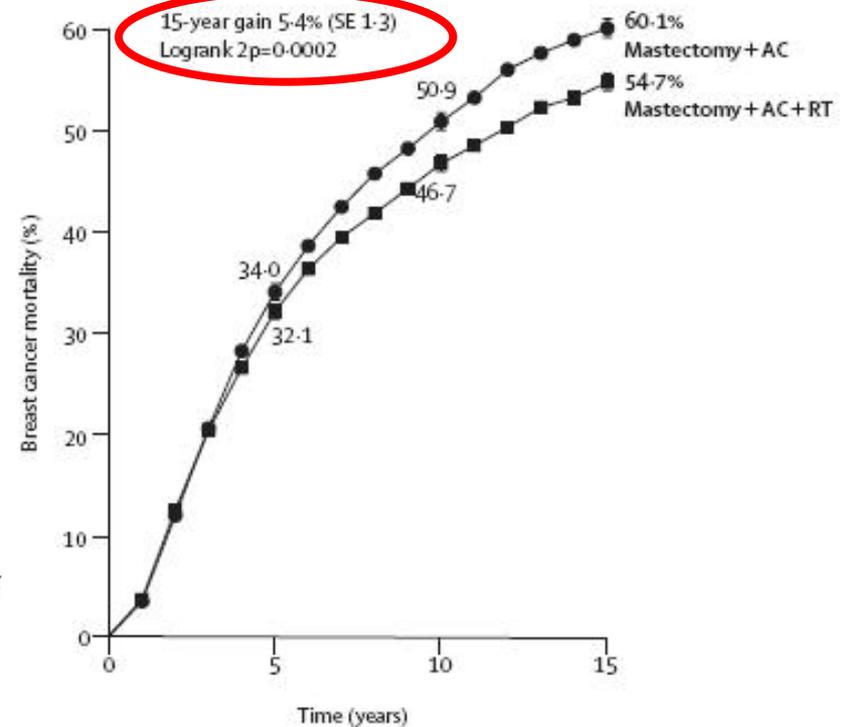
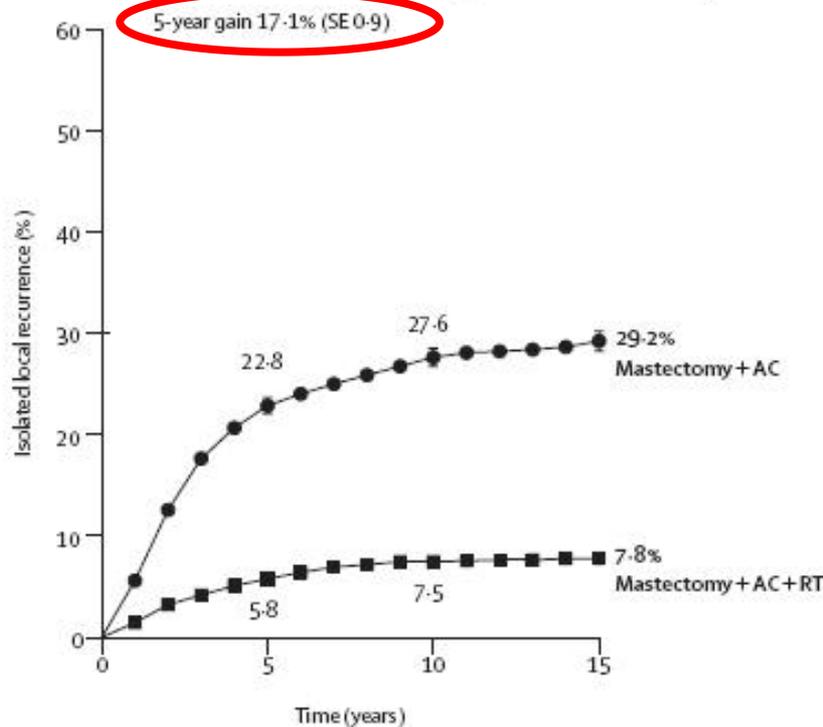


# 乳房切除术后放射治疗 -----共识（高危患者）

- $T \geq 5\text{cm}$
- 腋淋巴结+ 4个 以上
- 肿瘤切缘距离正常组织切缘不足2mm
- 多中心性病灶

# 改良根治术后辅助放疗

8505 women with mastectomy with AC and node-positive disease

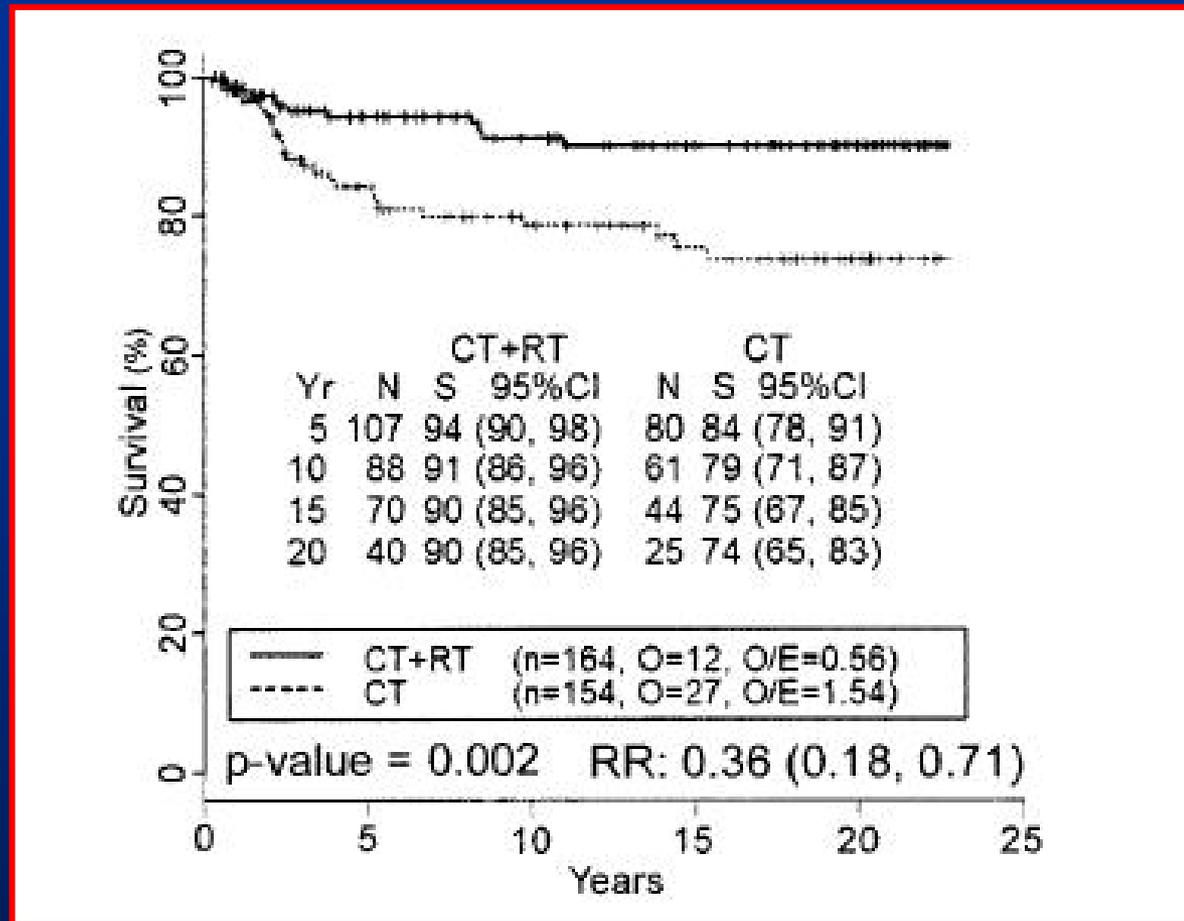


# 合并全身治疗的术后放疗 主要前瞻性研究

- 97年以来发表的三项大型随机研究,第一次证明在具有局部复发的高危因素患者,术后放疗不仅提高局控率,而且提高总生存率达到统计学意义.
- 温哥华研究, 1978-1986, 318例绝经前II期
- 丹麦乳腺癌研究组82b和82c研究, 分别1708例绝经前和1375例绝经后II-III患者

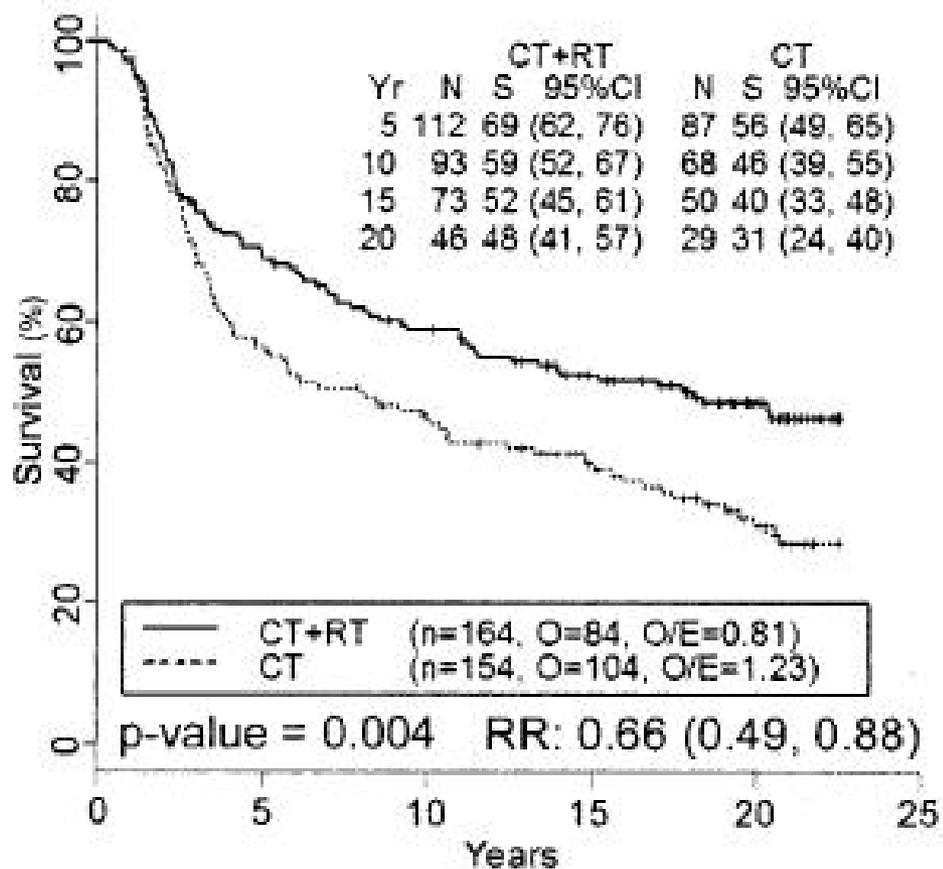


# 无局部区域性复发生存率

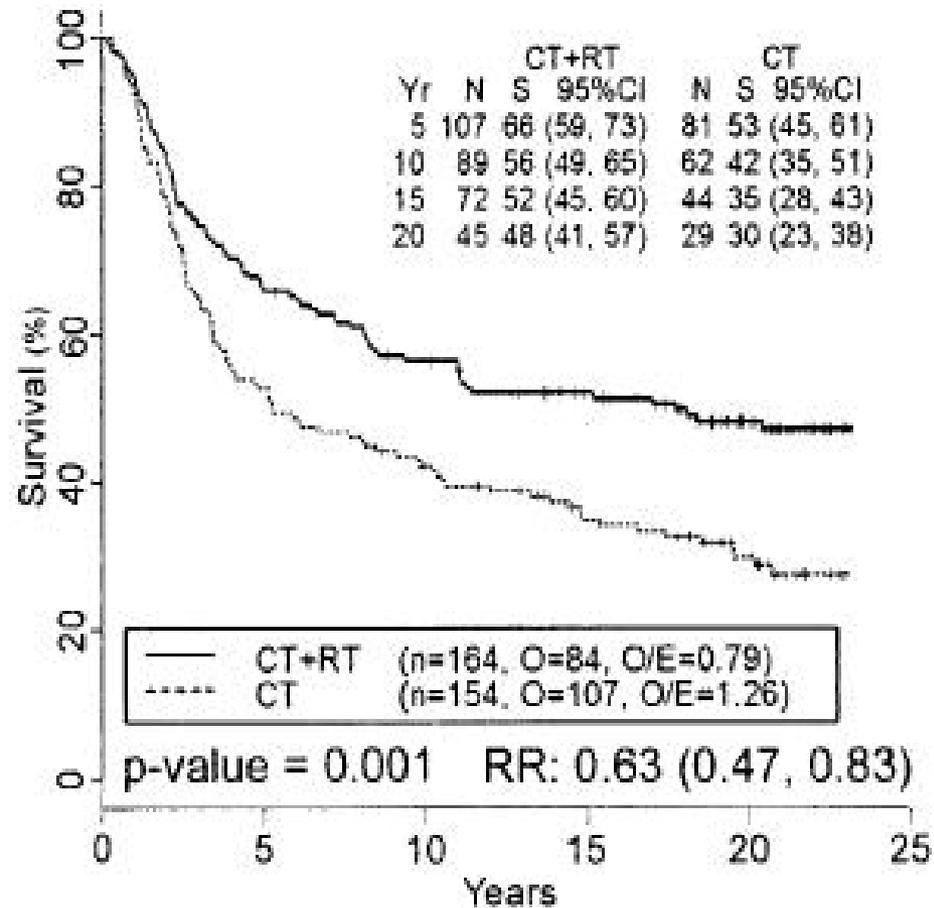


J Ragaz et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97, 116-126

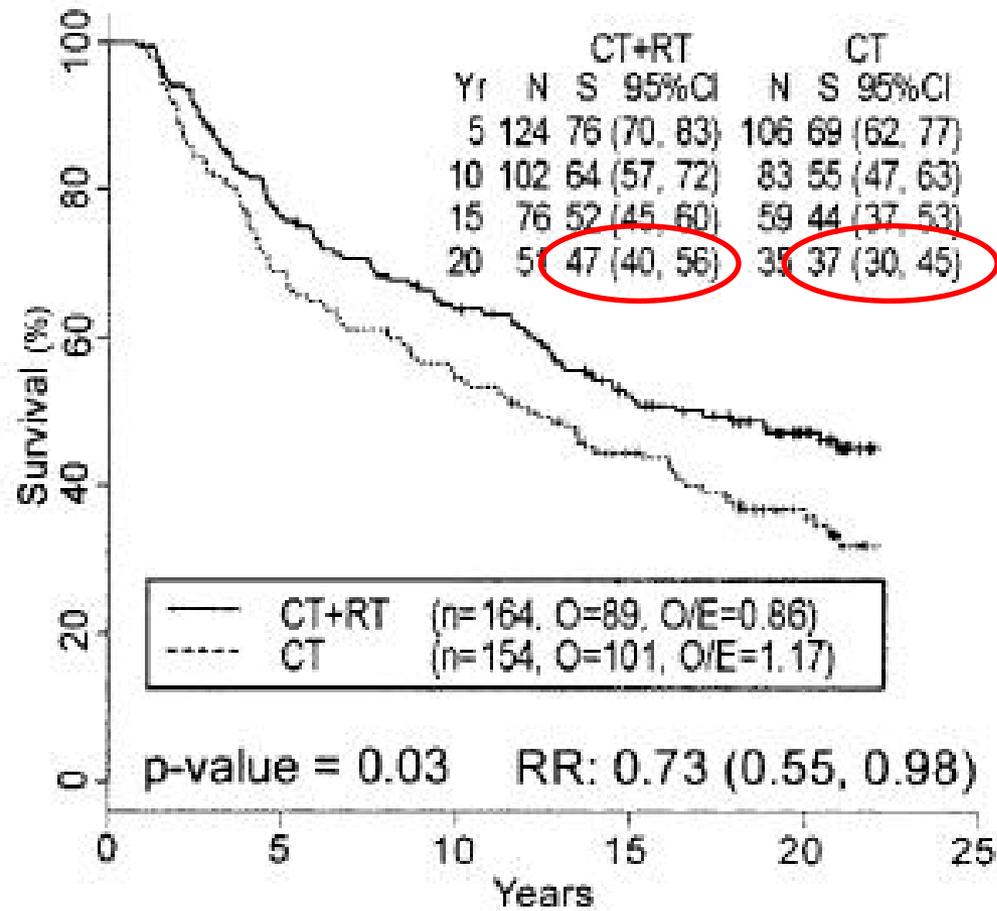
# 无远处转移生存率



# 乳腺癌特异生存率



# 总生存率



# 结果概述

- 术后放疗将局部复发率从30%左右下降到小于10%，同时十年的总生存率提高了9%
- 上述三个重要研究的放疗范围都包括胸壁和区域淋巴结

Overgaard M,et al. N Engl J Med 1997;337(14):949–955.

Ragaz J,et al. N Engl J Med 1997;337:956–962.

Overgaard M,et al. Lancet 1999;353: 1641–1648.

# 局部区域复发好发部位

- 胸壁 (35%-50%)
- 锁骨上淋巴结(30%- 40%)
- 腋下 (10%以下)
- 内乳 (10%以下)



# 术后放疗靶区

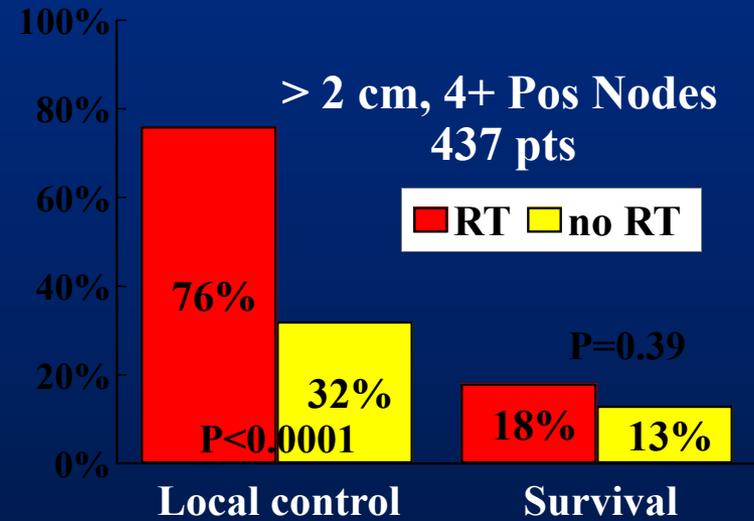
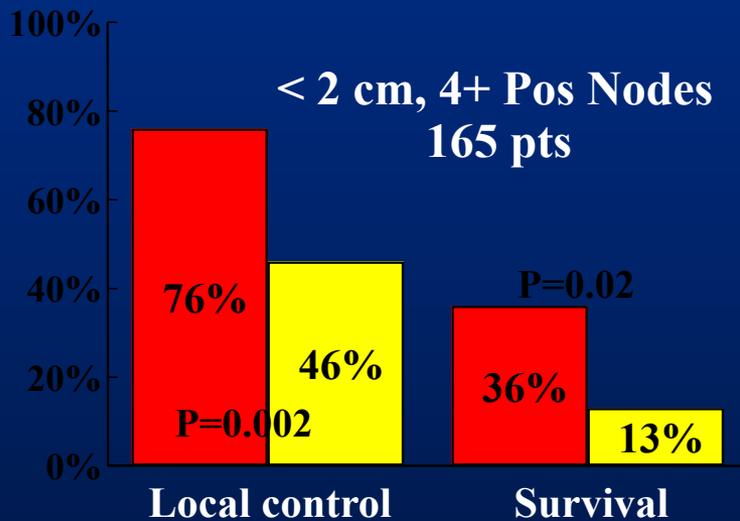
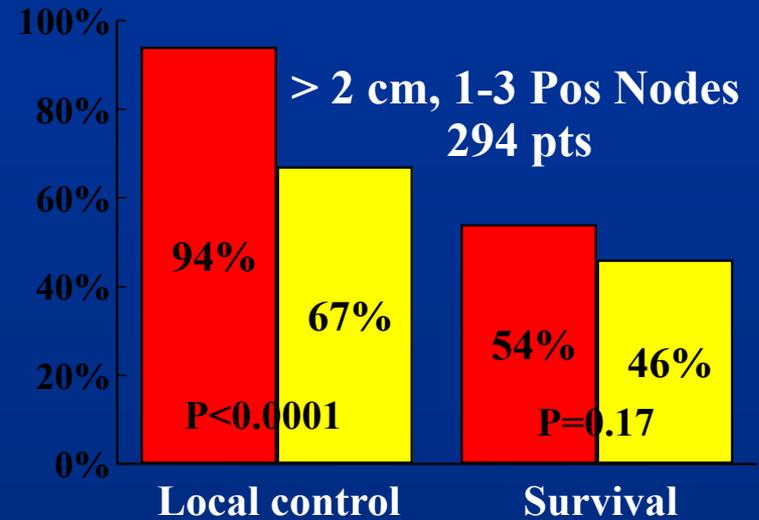
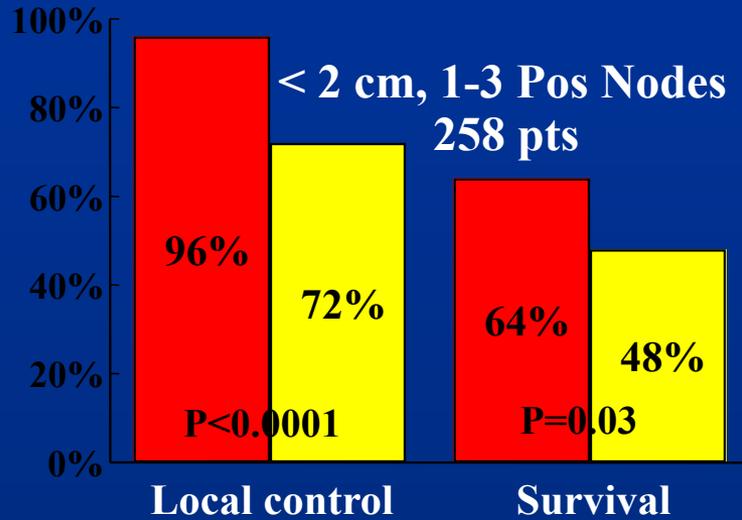
1. 胸壁
2. 锁骨上淋巴引流区
3. 内乳淋巴引流区 → ?
4. ~~腋窝~~

# 浸润性乳腺癌术后放疗争议

- 中等复发危险患者辅助放疗的指征?  
T1-T2, ALN+ 1~3

# Do all patients benefit equally from adjuvant radiotherapy ?

1154 pts. with > 7 nodes removed. 14-year actuarial overall survival, 10-year local failure



# Multivariate Cox regression

## analysis mastectomized patients in EORTC trials

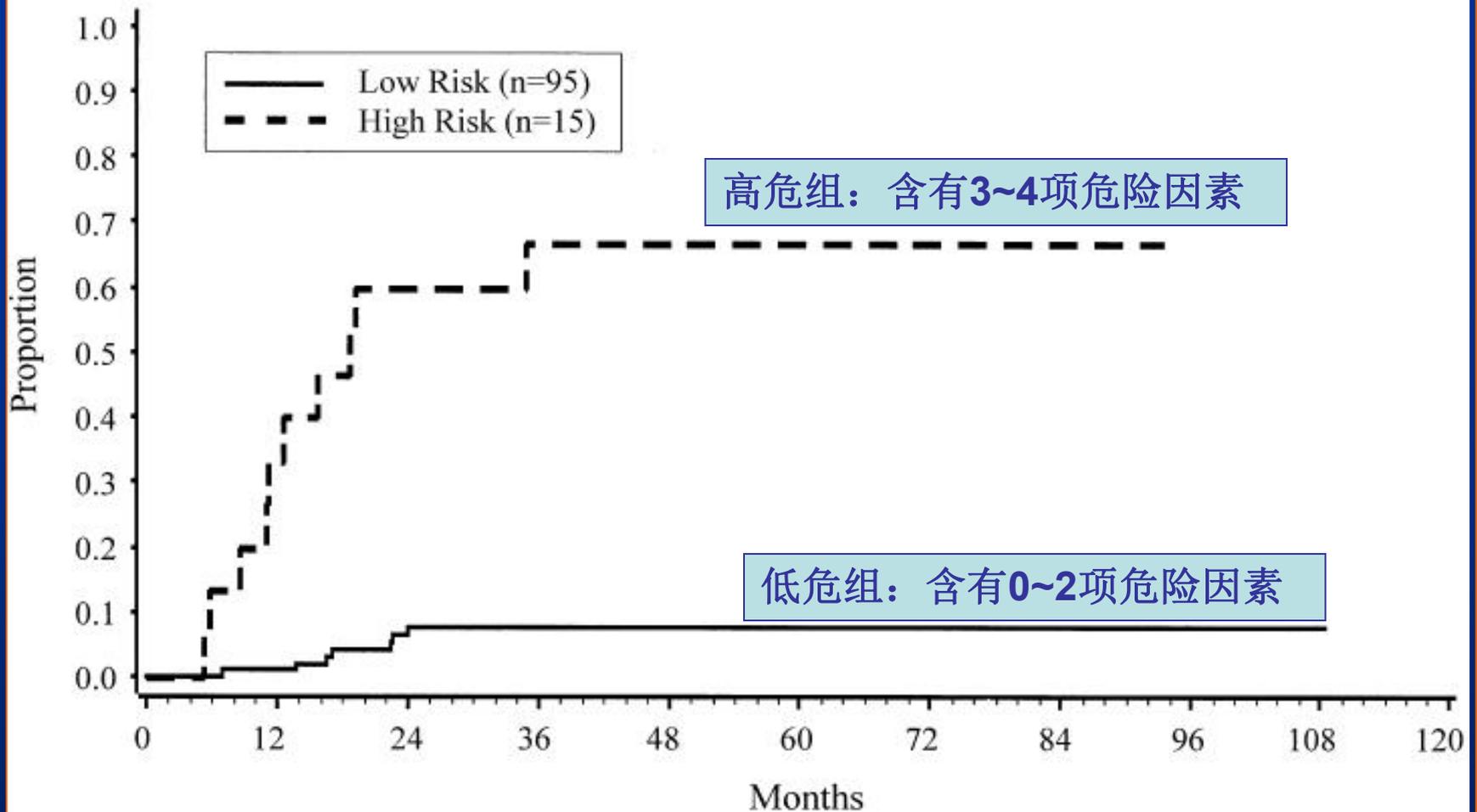
	Locoregional recurrence (as first event)		Overall Survival	
	RR	P-value	RR	P-value
<b>Patients with 1-3 positive nodes (N=507)</b>				
Adjuvant radiotherapy	0.28	0.003	0.48	<0.001
Adjuvant chemotherapy	0.52	0.18	0.68	0.03
<b>Patients with 4+ positive nodes (N = 381)</b>				
Adjuvant radiotherapy	0.48	0.08	1.15	0.37
Adjuvant chemotherapy	1.57	0.36	0.76	0.39

# T1-T2, ALN+1~3局部复发的预后

## 提示的高危因素：

- 年龄<40岁
- 肿瘤>3cm
- 激素受体阴性
- 脉管受侵犯

CHENG JCH et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 52, No. 4, pp. 980–988, 2002

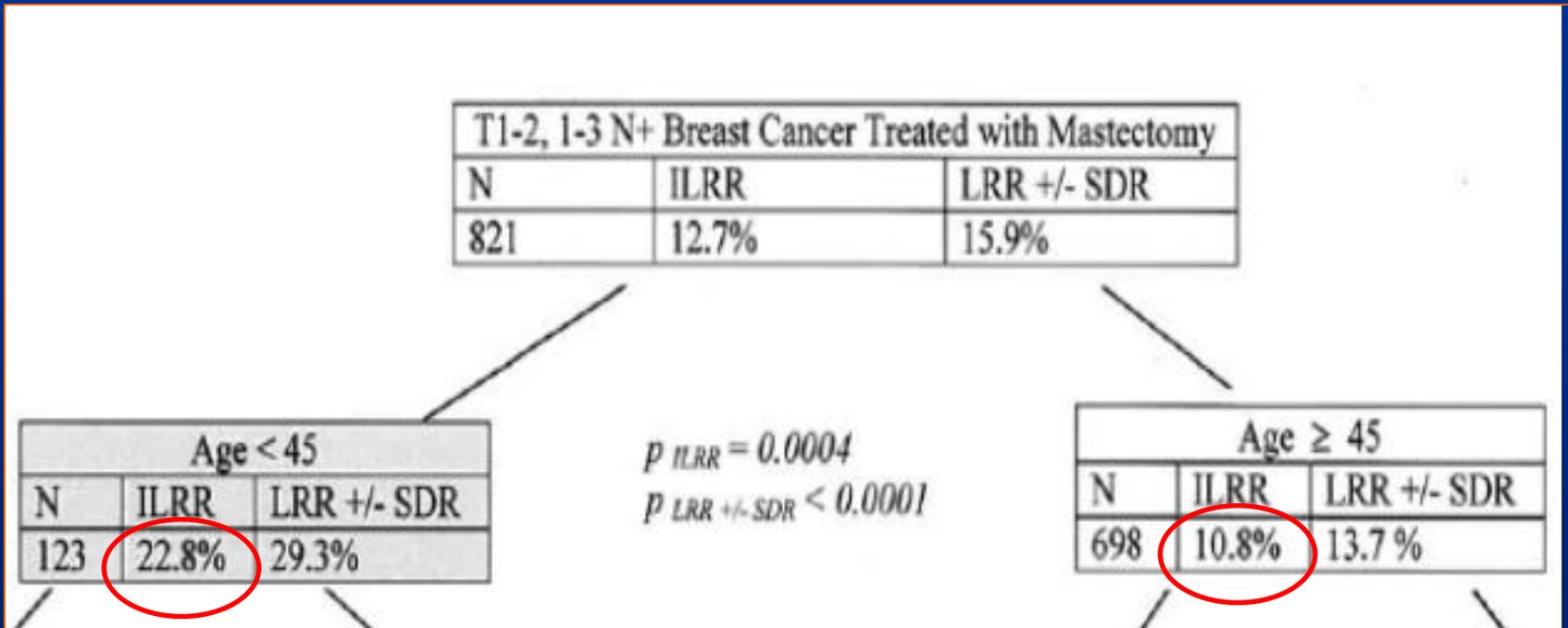


CHENG JCH et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 52, No. 4, pp. 980-988, 2002

# 其他预后因素

- 腋窝淋巴结转移比例
- 象限的影响

# 年龄的影响



Truong PT. et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,  
Vol. 61, No. 5, pp. 1337–1347, 2005

# 腋窝淋巴结转移比例的影响

Age < 45		
N	ILRR	LRR +/- SDR
123	22.8%	29.3%

$$P_{ILRR} = 0.04$$

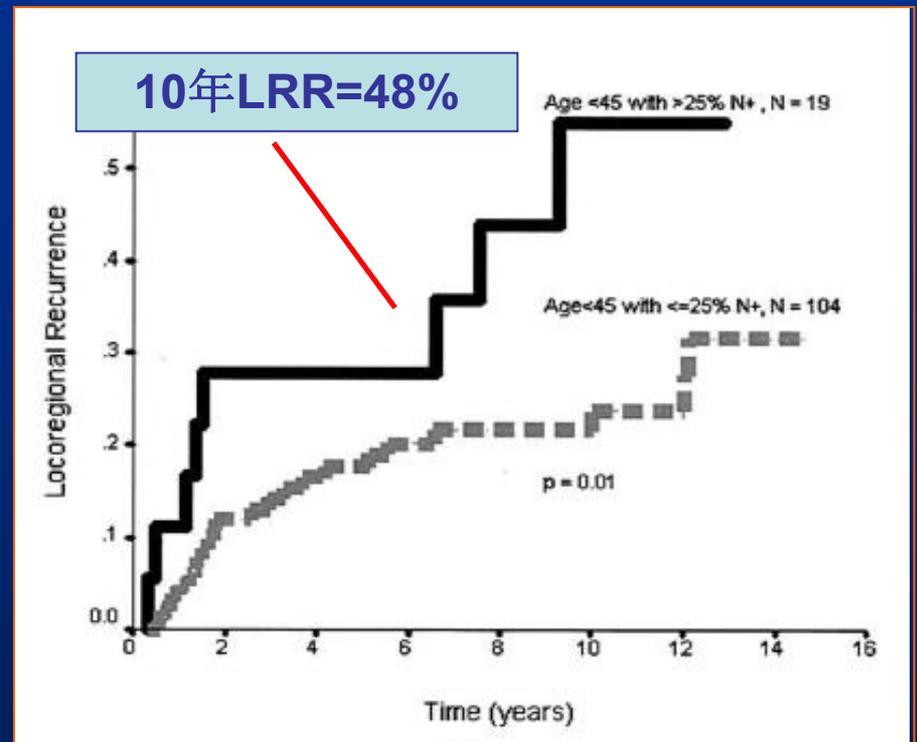
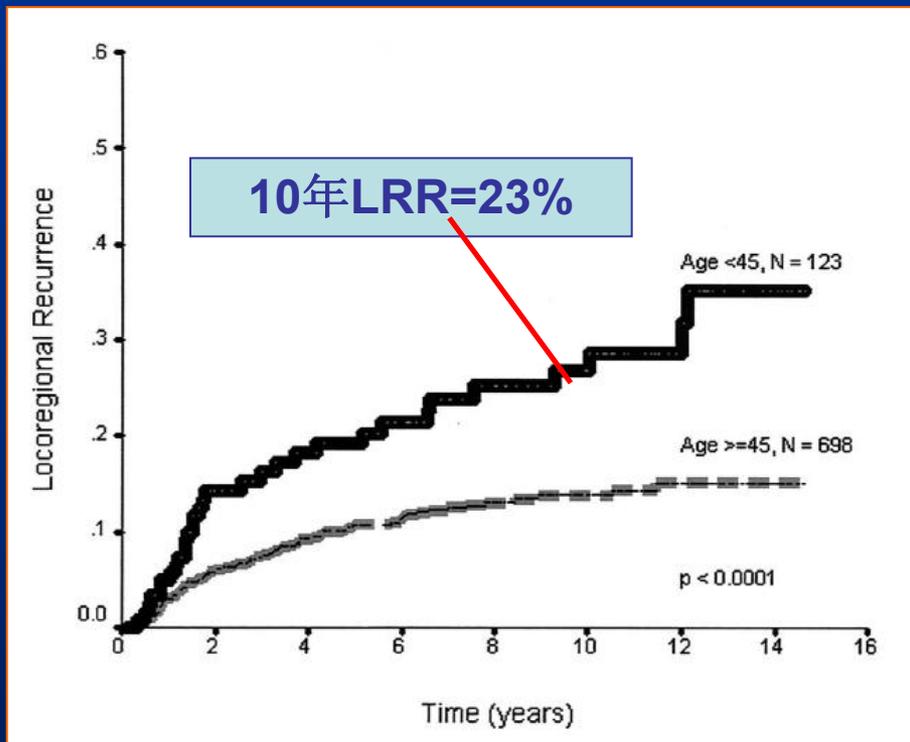
$$P_{LRR +/- SDR} = 0.01$$

10年LRR>30%，符合高危组

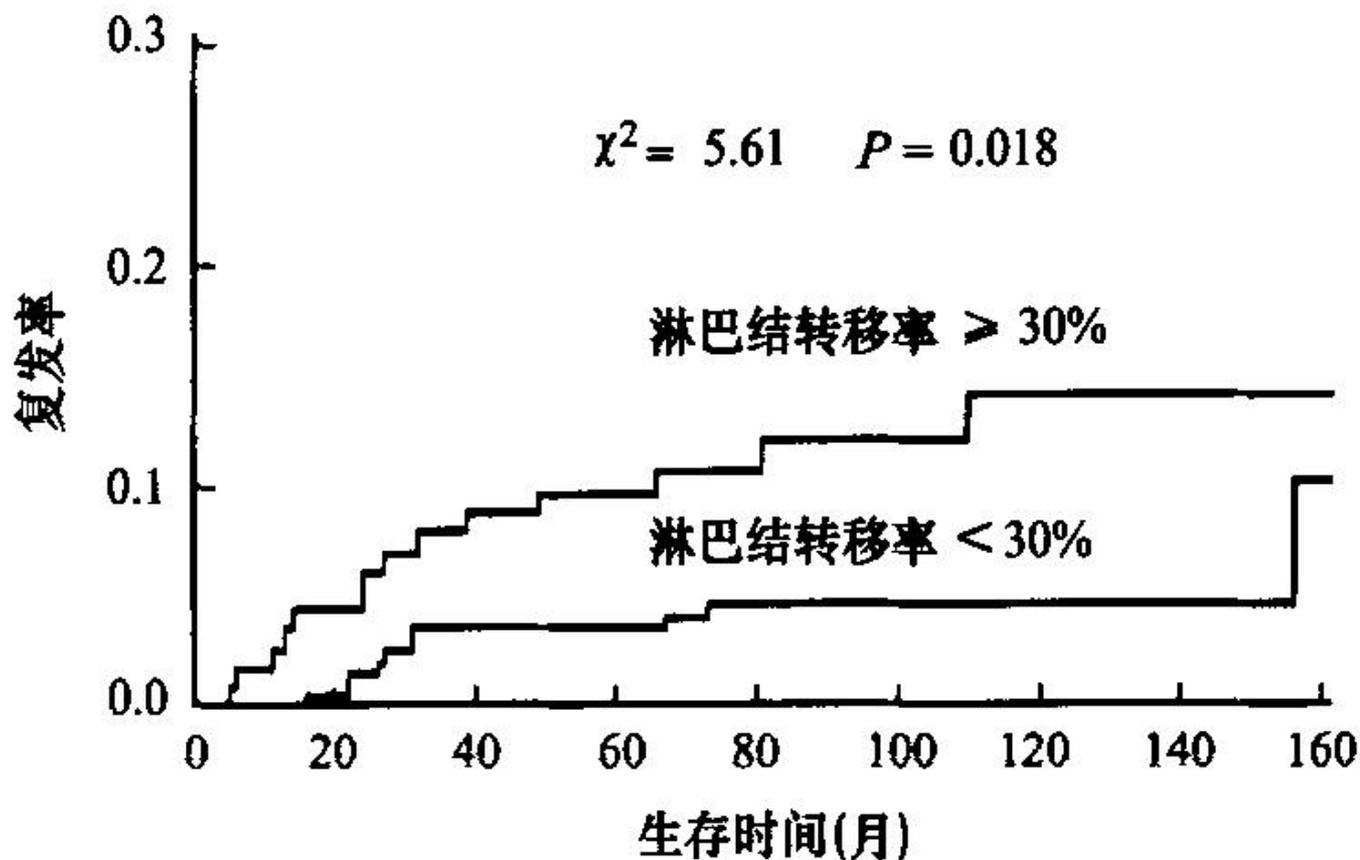
≤ 25% positive nodes		
N	ILRR	LRR +/- SDR
104	18.5%	23.8%

> 25% positive nodes		
N	ILRR	LRR +/- SDR
19	47.6%	58.0%

# 年龄和腋窝淋巴结转移比例同时的影响



# 淋巴结转移率对胸壁复发的影响



in the hypothetical absence of any other causes of death, avoid about **one breast cancer death** over the next 15 years for **every four local recurrences** avoided, and should reduce 15-year overall mortality.

EBCTCG Overview Lancet 2005, 366: 2088-2106

# 提示T1-2, ALN+1~3的高危因素

- 年龄<40岁
- 肿瘤>3cm
- 激素受体阴性
- 脉管受侵犯
- 腋窝淋巴结转移比例>25%
- 内侧象限

同时符合上述2项及以上因素

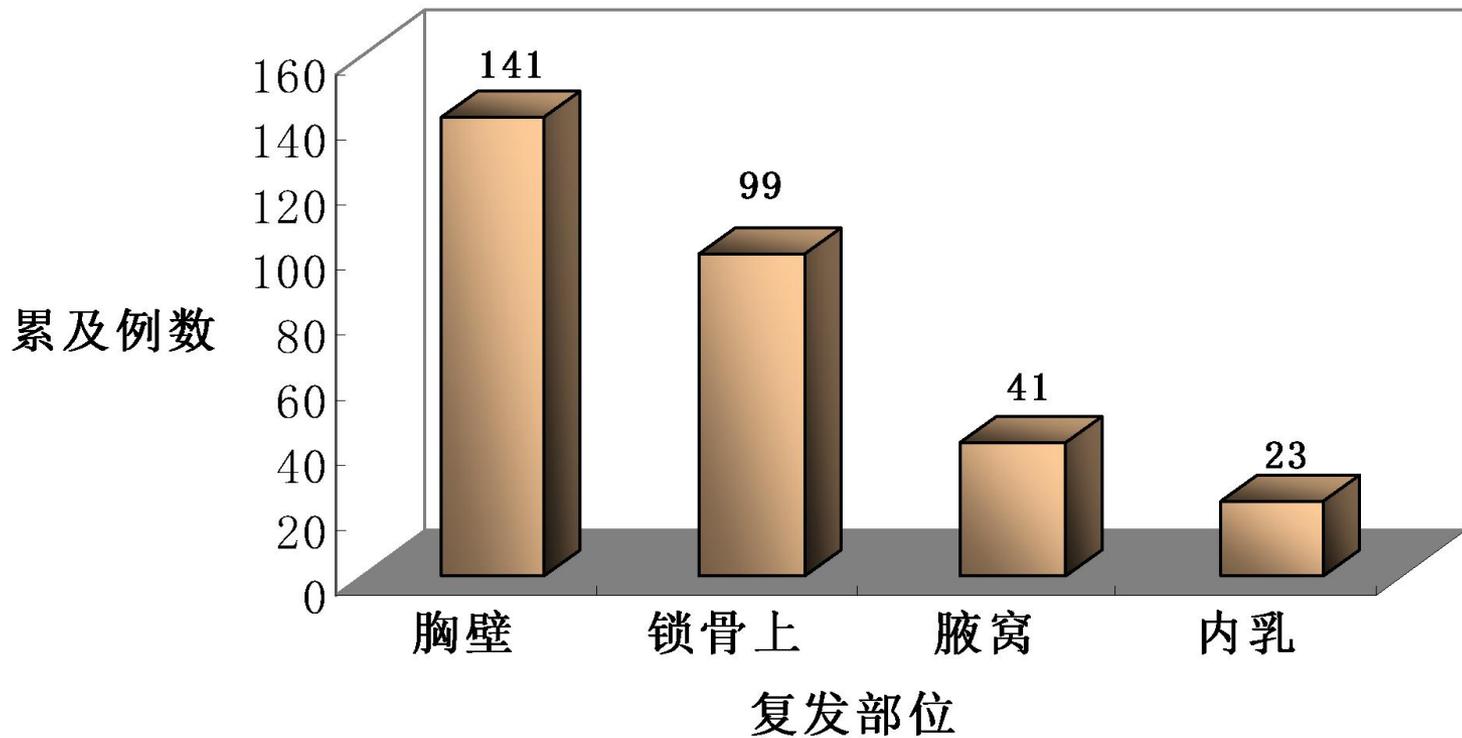
# 局部区域性复发乳腺癌的放射治疗

- 改良根治术后局部区域性复发部位的分布
- 影响生存预后的主要因素
- 放射治疗技术对局部控制率的影响

# 一般资料

- 1990年2月至2005年9月的病例共255例
- 诊断复发时中位年龄49岁（26~79）
- 根治术147例，改良根治术100例，扩大根治术8例

# 复发部位的分布

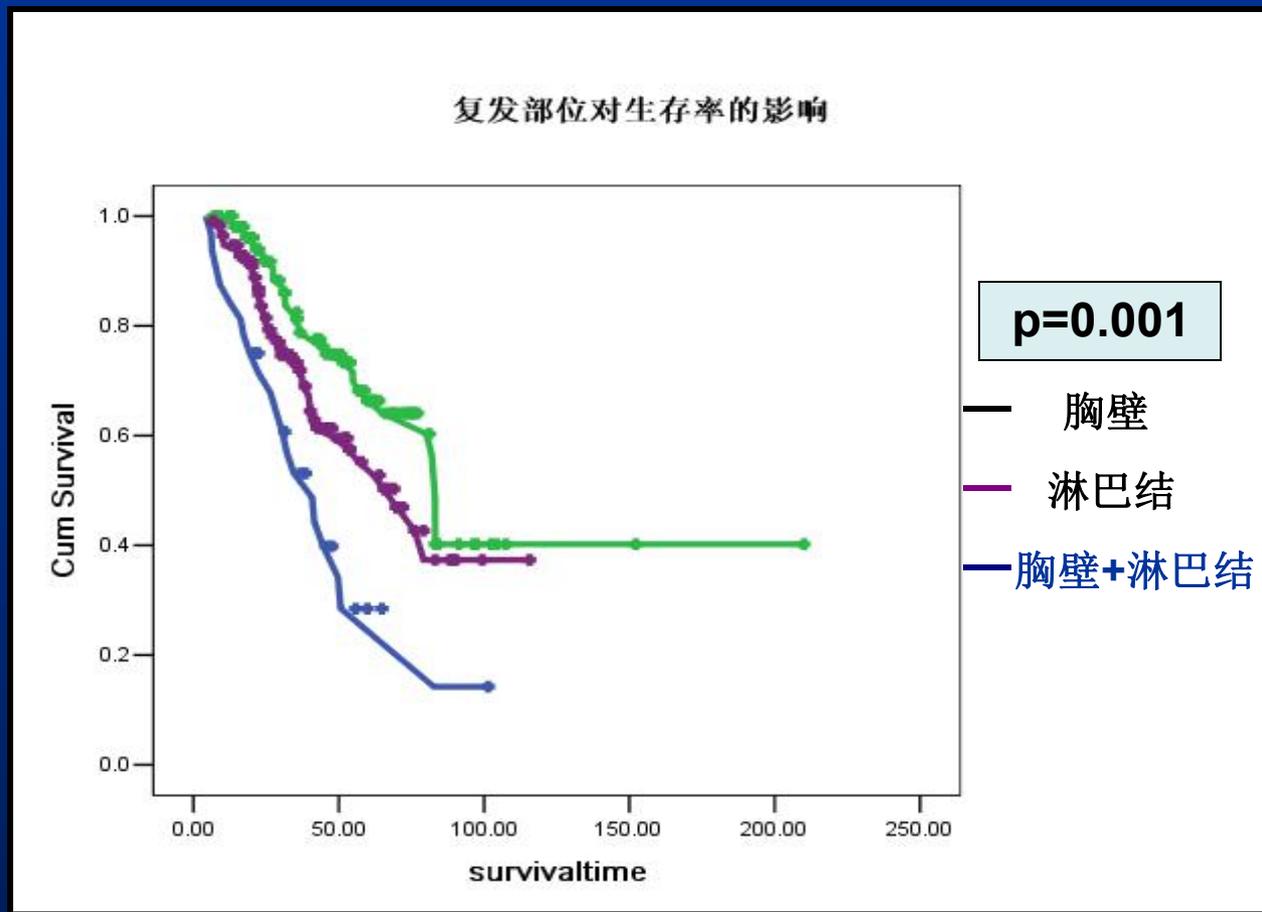


255例共304个复发部位

# 生存率

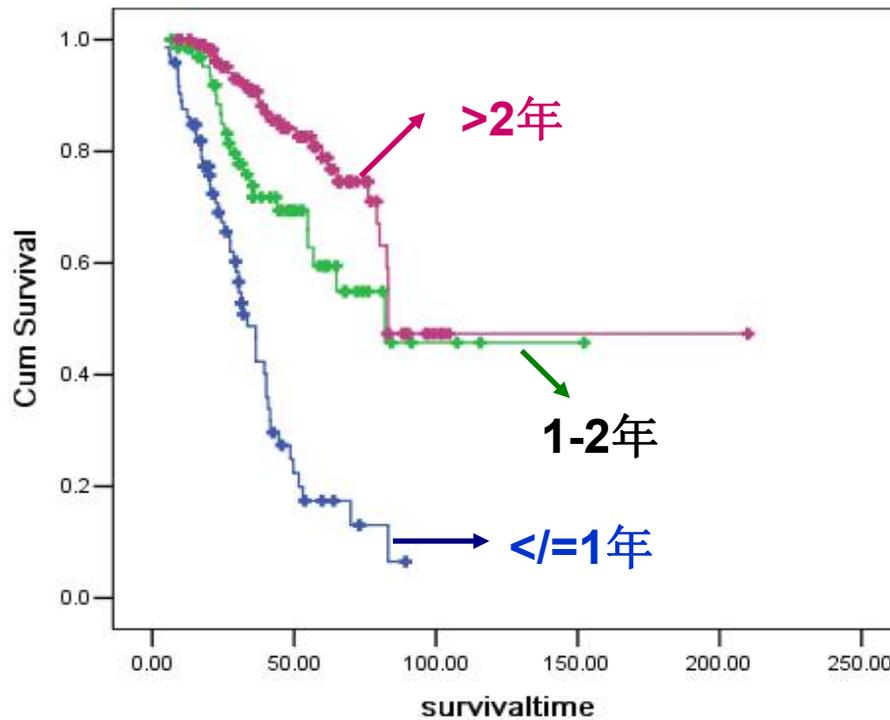
- ◆ 中位生存时间为79个月  
2年，5年和8年的总生存率86.4%，56.5%和35%
- ◆ 无远处转移生存率为82%，32.9%和14.3%
- ◆ 163例（63.9%）在随访期内发生远处转移
- ◆ 出现远处转移的中位时间为诊断复发后15个月

# 复发部位的影响

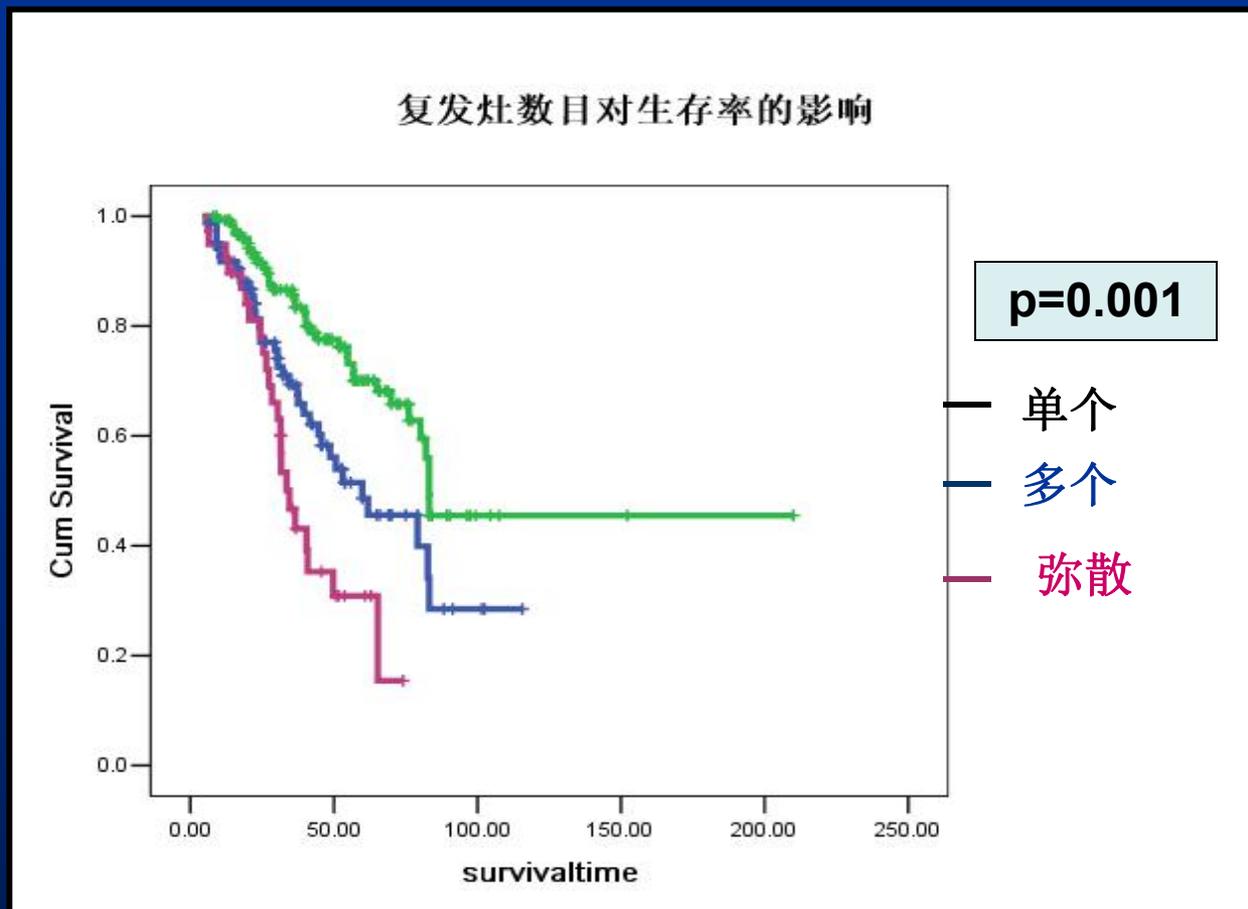


# 无病间期的影响

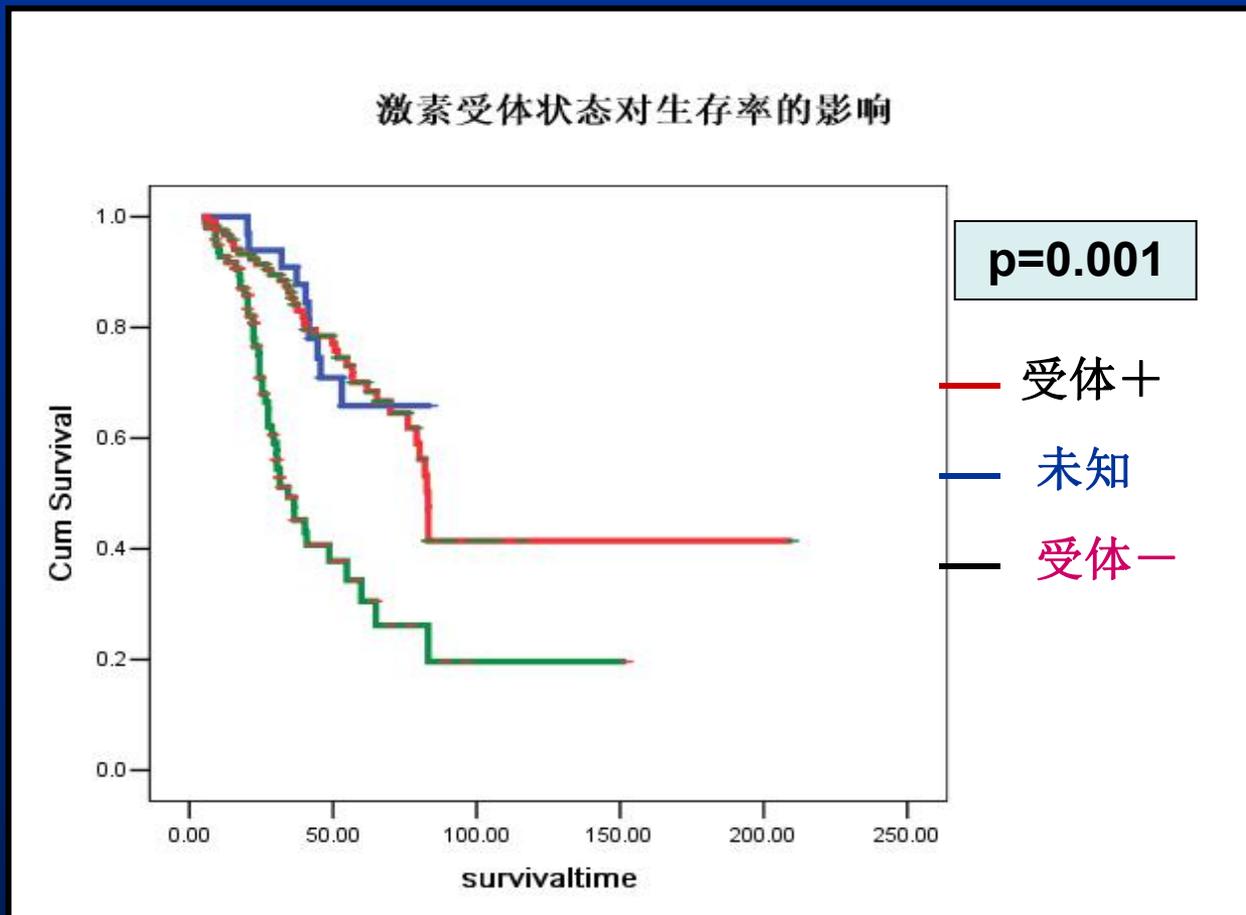
无病间期对生存率的影响



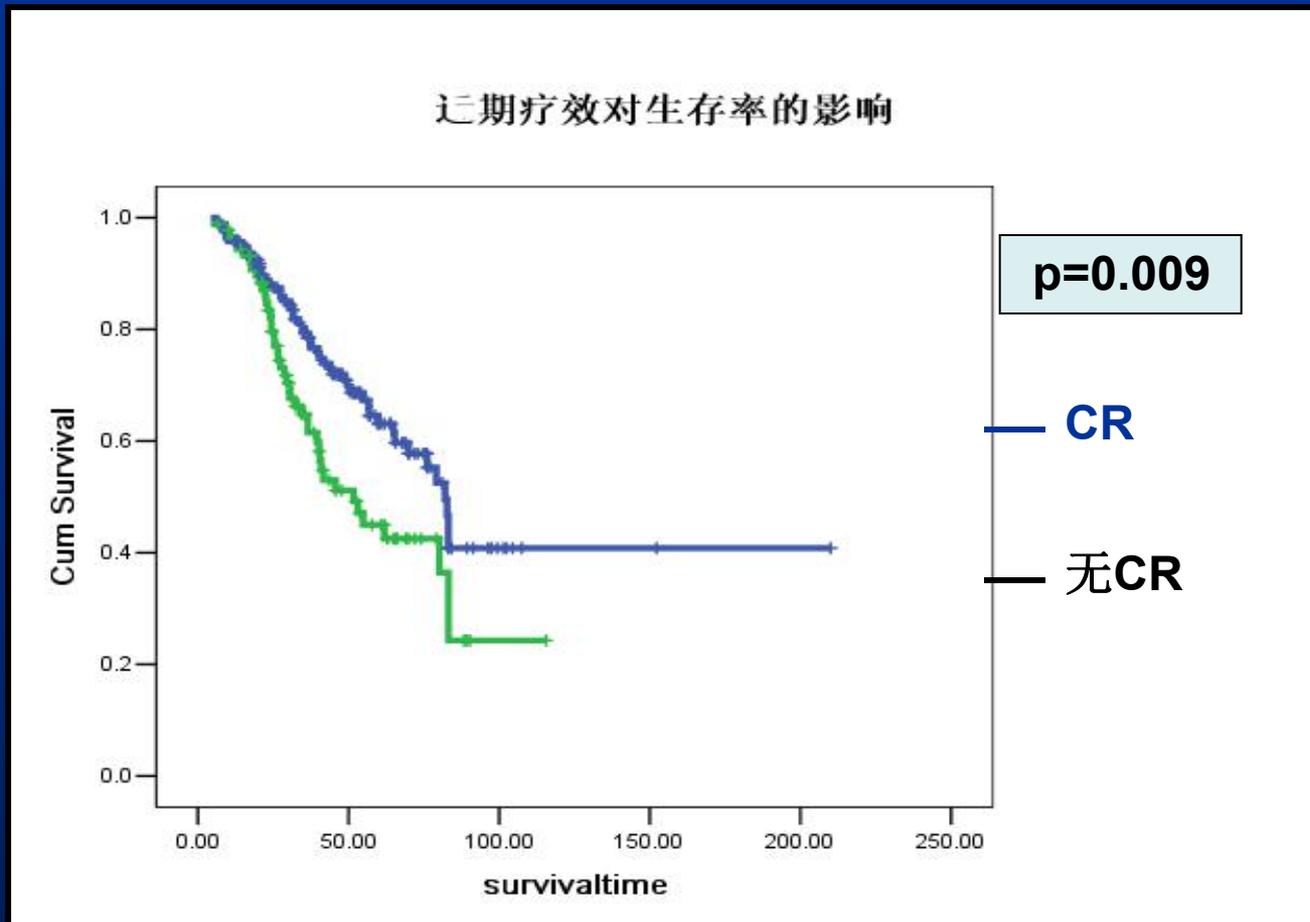
# 复发灶数目的影响



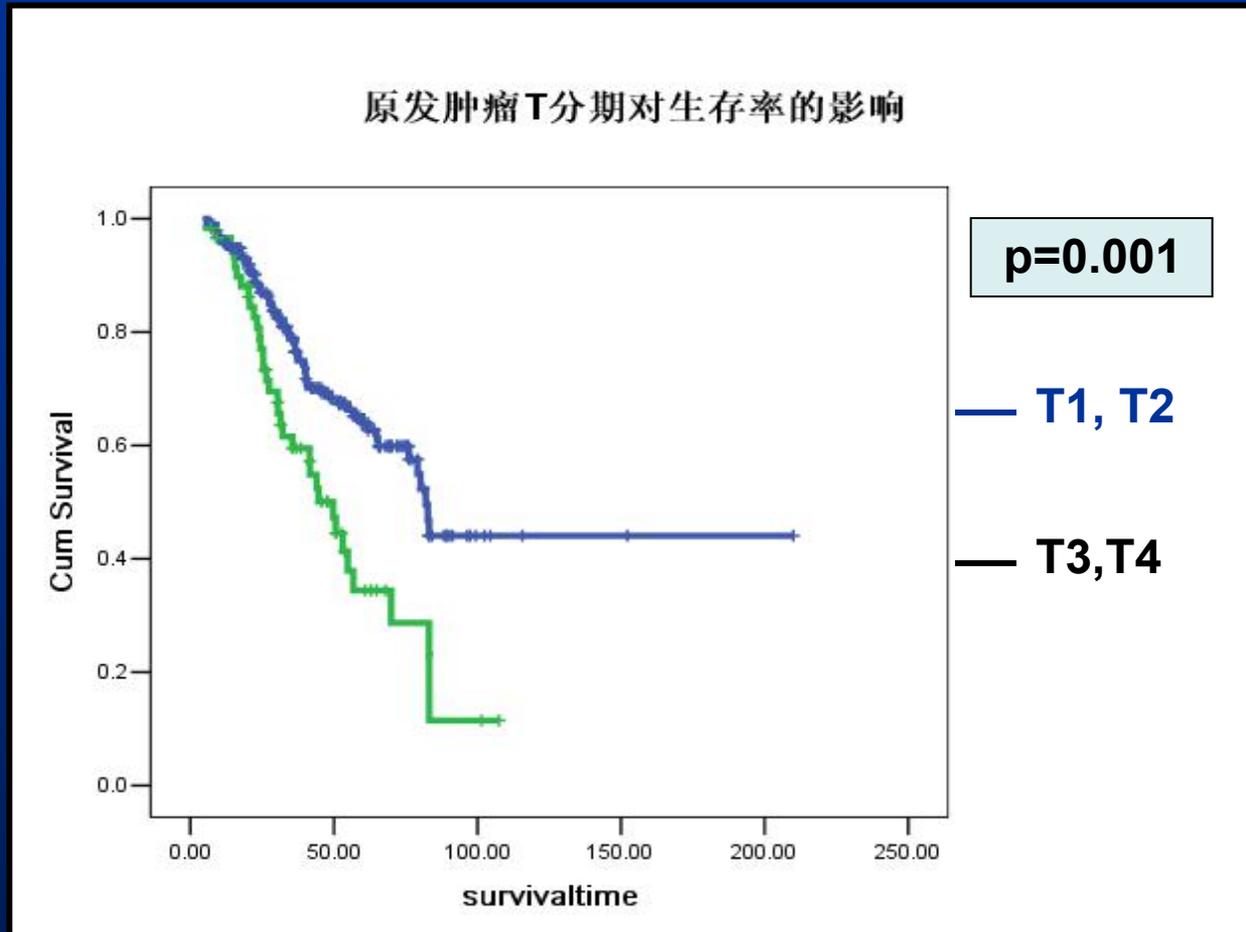
# 激素受体状态的影响



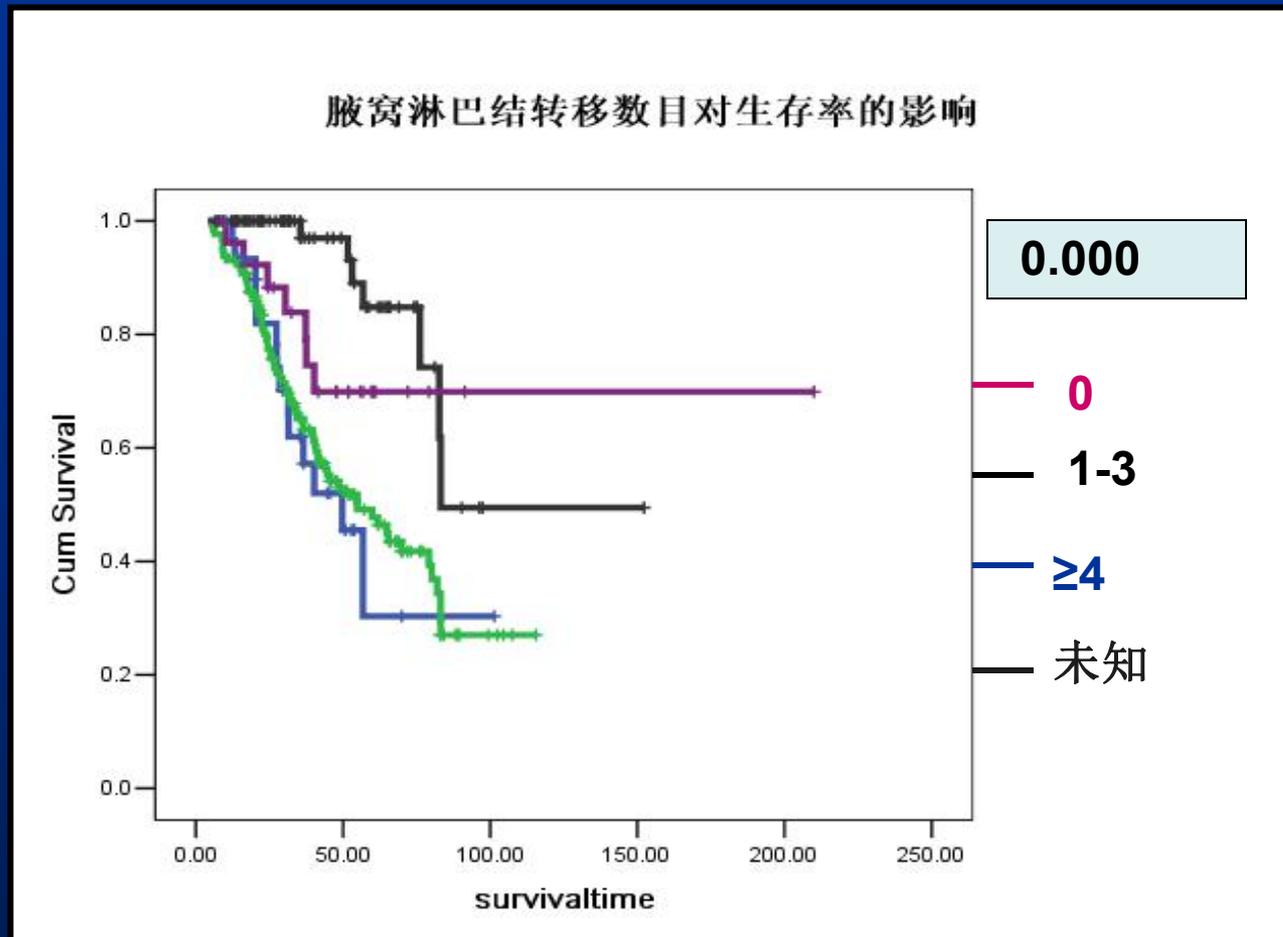
# 近期疗效的影响



# 原发性肿瘤T分期的影响



# 腋窝淋巴结转移数目的影响



# 多因素分析结果

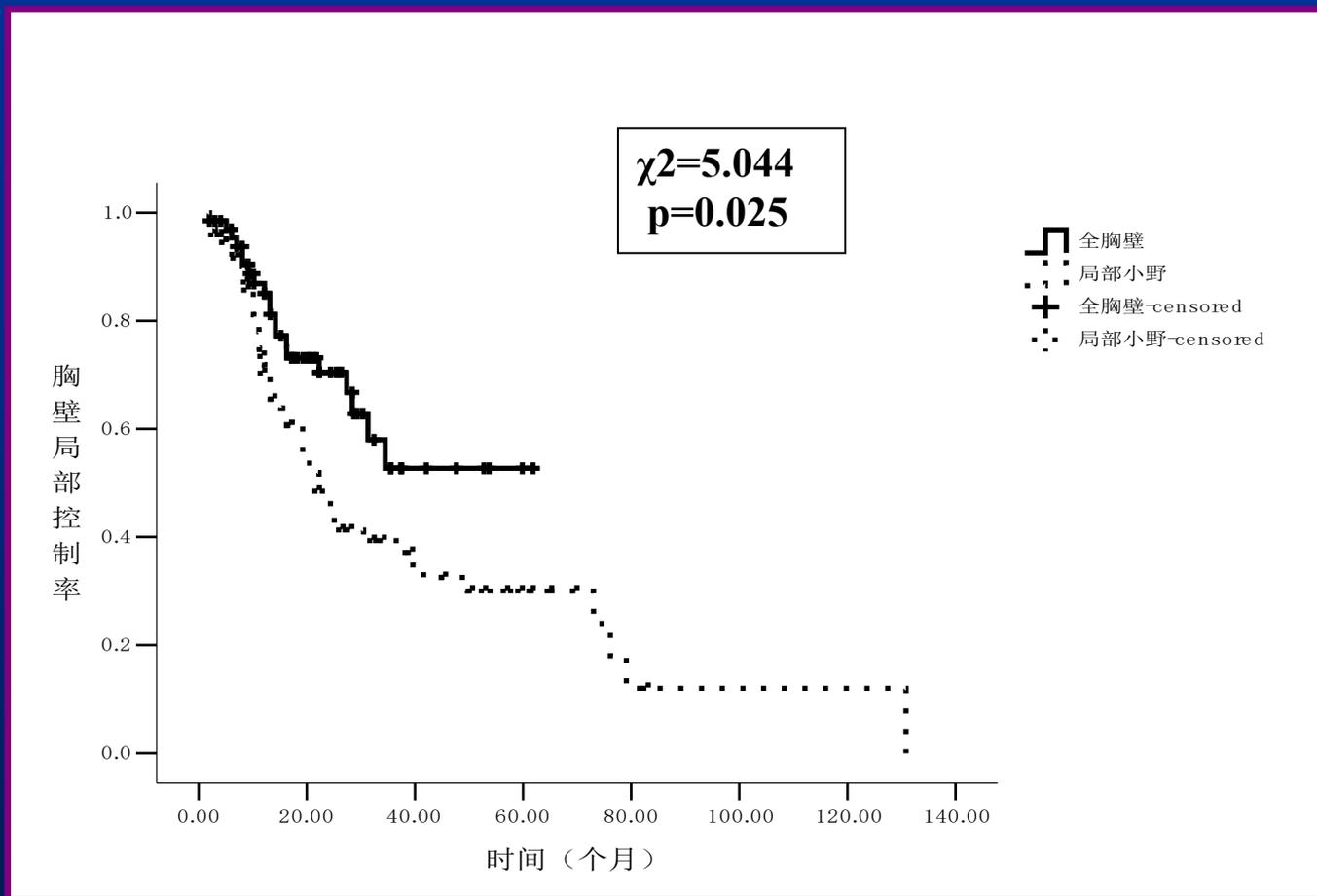
参数				
无病间期	-.839	.144	34.063	.000
复发灶最大径	-.095	.261	.133	.715
复发部位	.316	.140	5.081	.024
复发灶数目	.466	.160	8.512	.004
年龄	.037	.240	.024	.877
激素受体	-.613	.187	10.767	.001
复发灶手术切除	.011	.324	.001	.972
化疗	.403	.271	2.204	.138
内分泌治疗	.016	.257	.004	.950
照射剂量	-.260	.201	1.665	.197
照射范围	.144	.175	.677	.411
复发灶近期疗效	.122	.256	.226	.635
其他部位再次复发	-.258	.280	.849	.357
原发灶分期	.444	.142	9.747	.006
腋窝淋巴结转移数	.278	.162	2.959	.085
辅助放疗	.249	.223	1.250	.263
辅助化疗	-.319	.190	2.802	.094

# 局部控制率

- ◆ 定义：原部位再次复发和/其他部位再次复发以及原复发灶未控均定义为局部失败。
- ◆ 2年，5年和8年局部控制率分别为56%，36.3%和27.6%。
- ◆ 135例（52.9%）患者在随访期内发生原部位或其他部位的再次复发，出现再次复发的中位时间为13个月
- ◆ 胸壁是再次复发最常见的部位

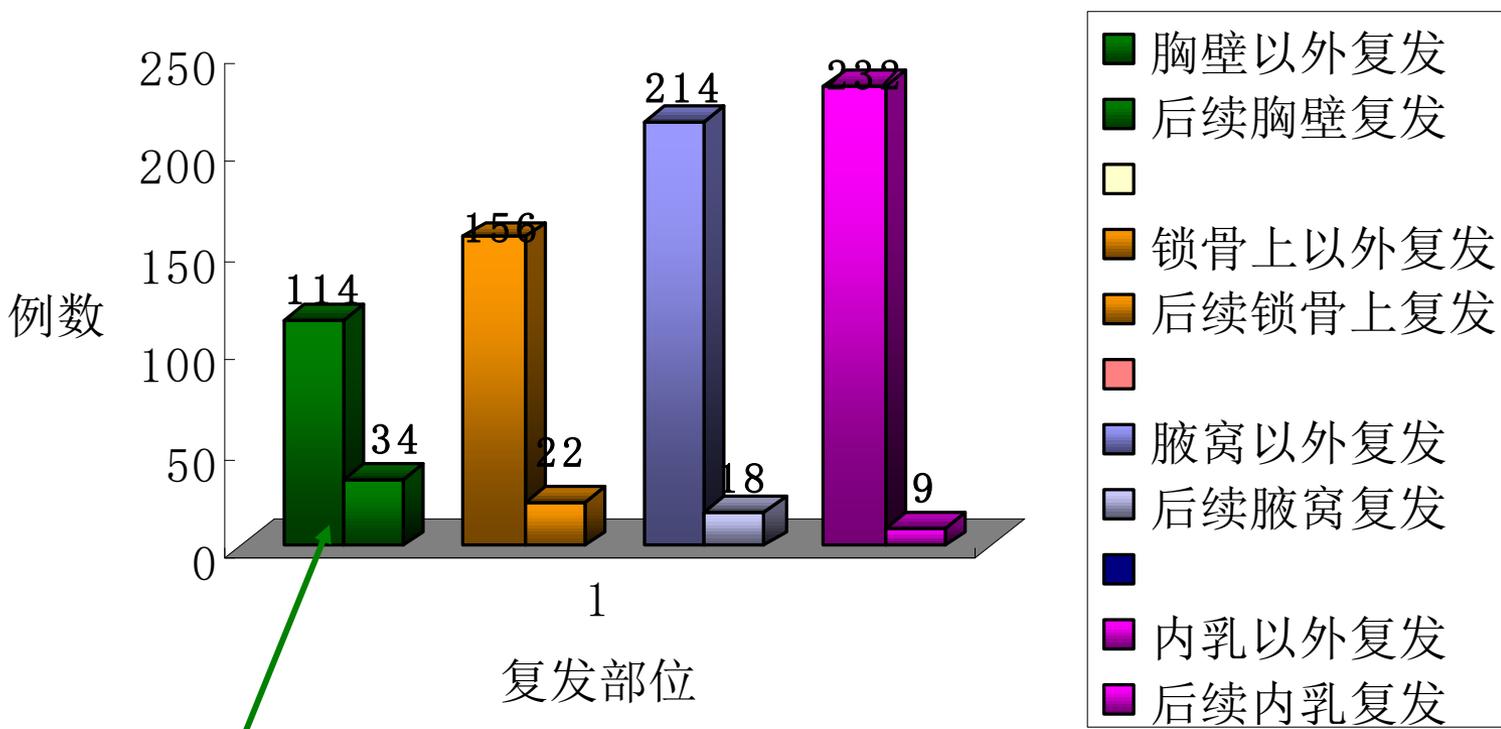
首次复发部位	例数	原部位再次复发		后续其他部位复发				
				胸壁	锁骨上	腋窝	内乳	
胸壁	109	55		22	11	10	4	
锁骨上	69	7			5	3	0	
腋窝	19	2			3	1	0	
内乳	9	1				0		
胸壁+锁骨上	17	胸壁	锁骨上				3	1
		3	2					
胸壁+腋窝	9	胸壁	腋窝			0		0
		5	0					
胸壁+内乳	6	胸壁	内乳			1	1	
		3	0					
锁骨上+内乳	4	锁骨上	内乳	0		0		
		0	0					
锁骨上+腋窝	9	锁骨上	腋窝	2			0	
		0	0					
腋窝+内乳	4	腋窝	内乳	2	1			
		1	0					
总计	255	79		34	22	18	9	
						83		

# 全胸壁和局部小野照射对胸壁再次复发的影响



# 再次复发部位与首次复发的关系

再次复发分布与首次复发关系



区域淋巴结复发患者胸壁后续复发比例达30%

# 局部区域性复发性乳腺癌的治疗

- 5年生存率超过50%
- 无病间期，病灶部位，数目和激素受体是主要的预后因素
- 胸壁是最常见的复发部位，胸壁复发的首次放射治疗必须包括全胸壁
- 区域淋巴结复发的患者出现后续胸壁复发的几率达30%，所以需要<sup>对</sup>胸壁作预防性照射

# 新辅助化疗的影响

- 新辅助化疗的降期作用使得术后病理结果低估了复发和转移的实际危险性
- 按照初始病期和I期手术患者配对分析，发现两者的局部区域性复发率相似
- 建议综合肿瘤的初始分期和化疗后的降期来决定术后放疗的指征。



# LABC患者新辅助化疗后的危险因素

## -----临床

- 化疗前分期
- 化疗前T分期
- 新辅助化疗疗效
- 锁骨上淋巴结累及
- 化疗后肿瘤体积（是否 $<2\text{cm}$ ）
- 是否接受TAM治疗

# LABC患者新辅助化疗后的危险因素

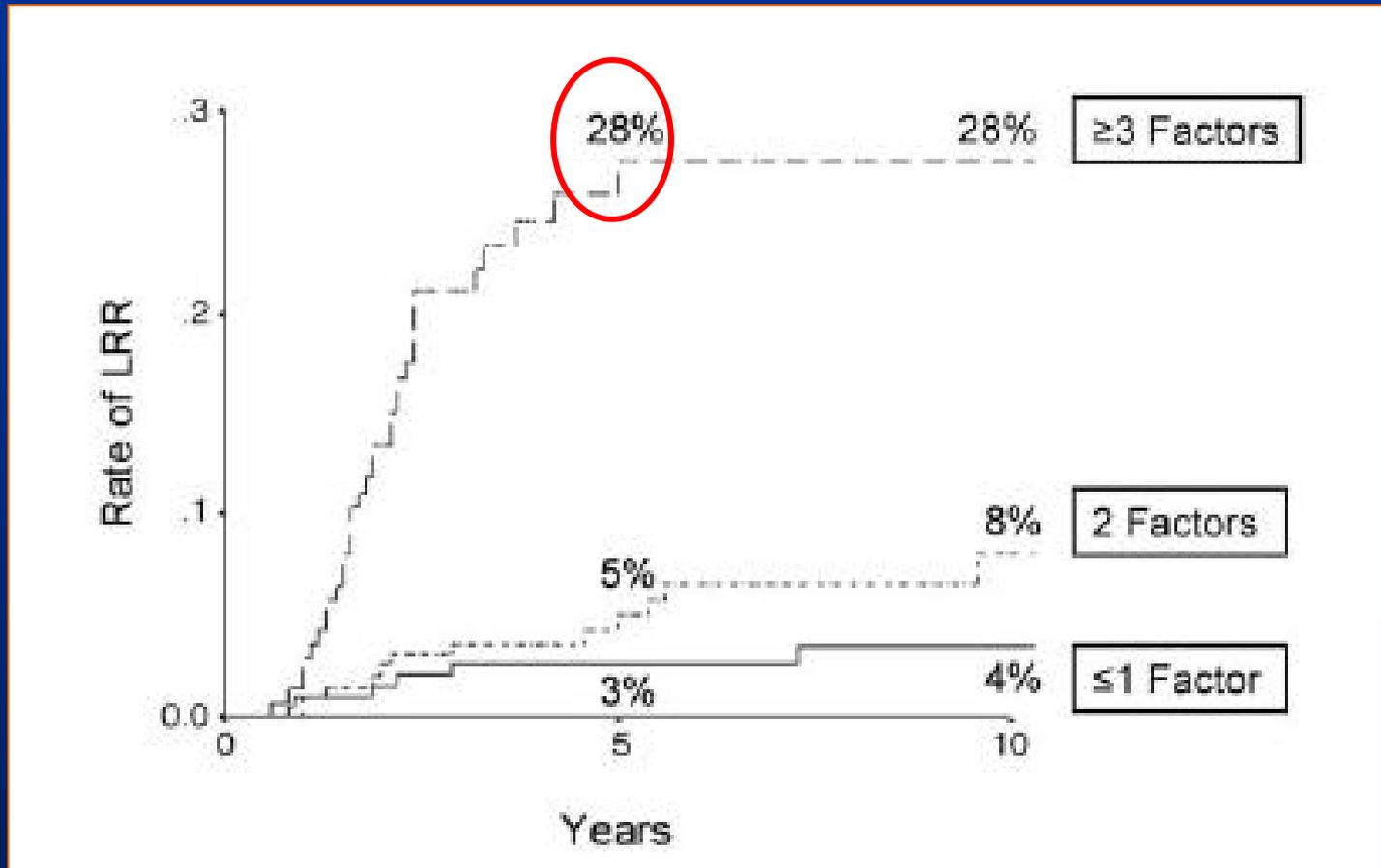
## -----病理

- 腋窝淋巴结转移数
- 腋窝淋巴结清扫数（是否>10枚）
- 多灶/多中心病灶
- 脉管侵犯
- 淋巴结包膜外侵犯
- 皮肤/乳头累及
- 激素受体阴性

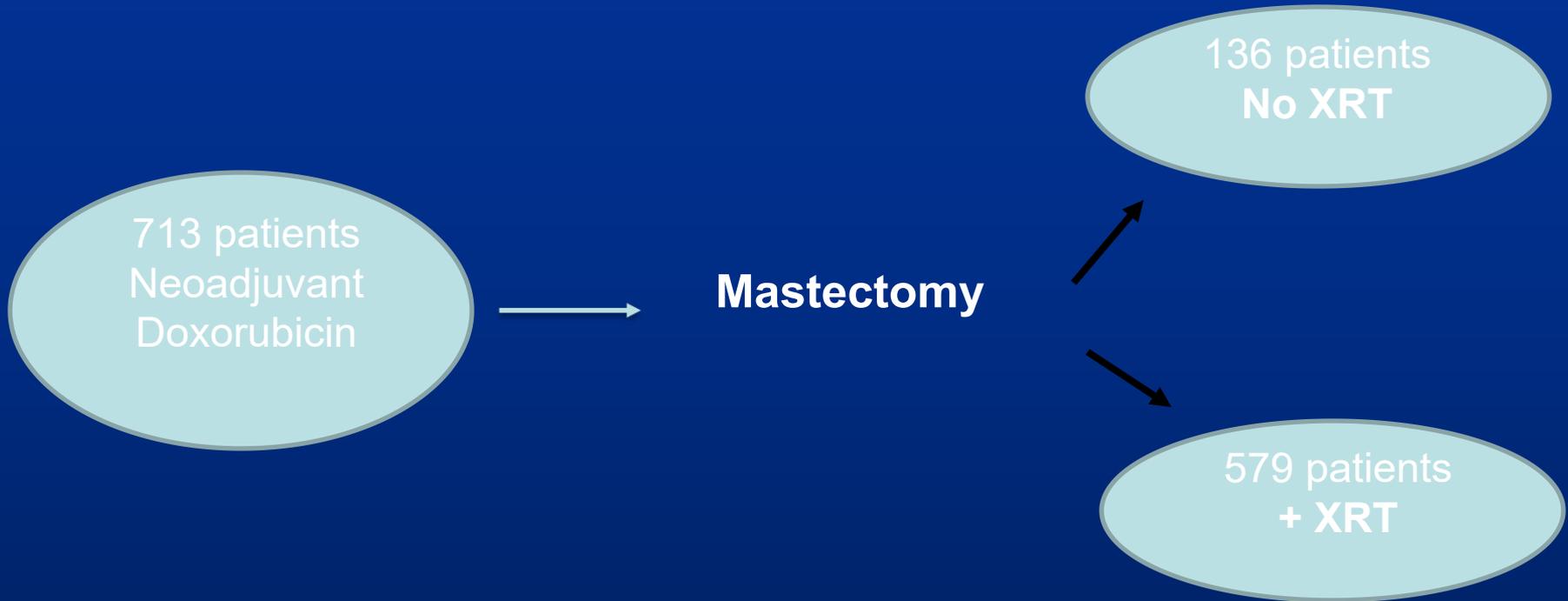
# 多因素分析的预后因素

- 皮肤/乳头侵犯
- 锁骨上淋巴结累及
- 无TAM使用
- 淋巴结包膜外侵犯
- 激素受体阴性

# 根据预后因素划分的亚群



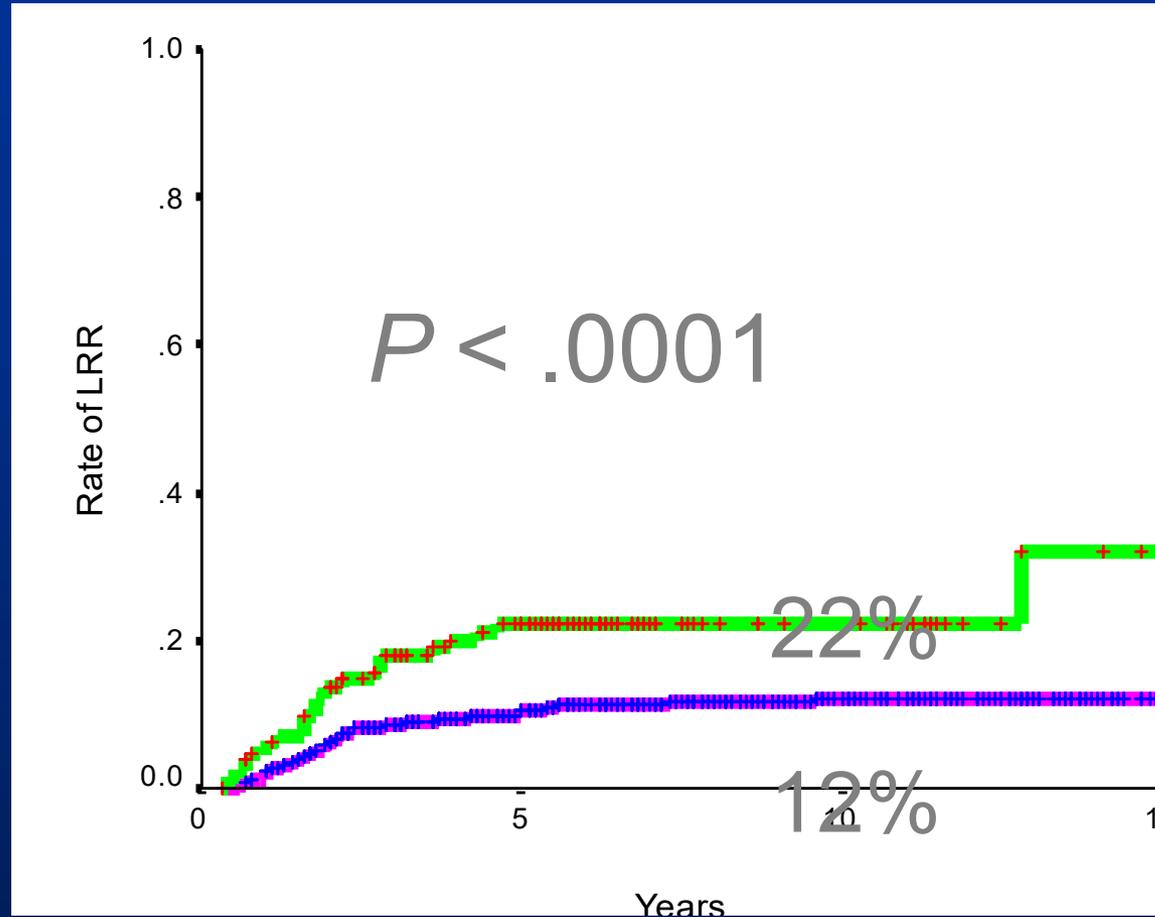
# Available Data at MDACC



**XRT: Non-randomized**

6 consecutive prospective trials, 1974-1998

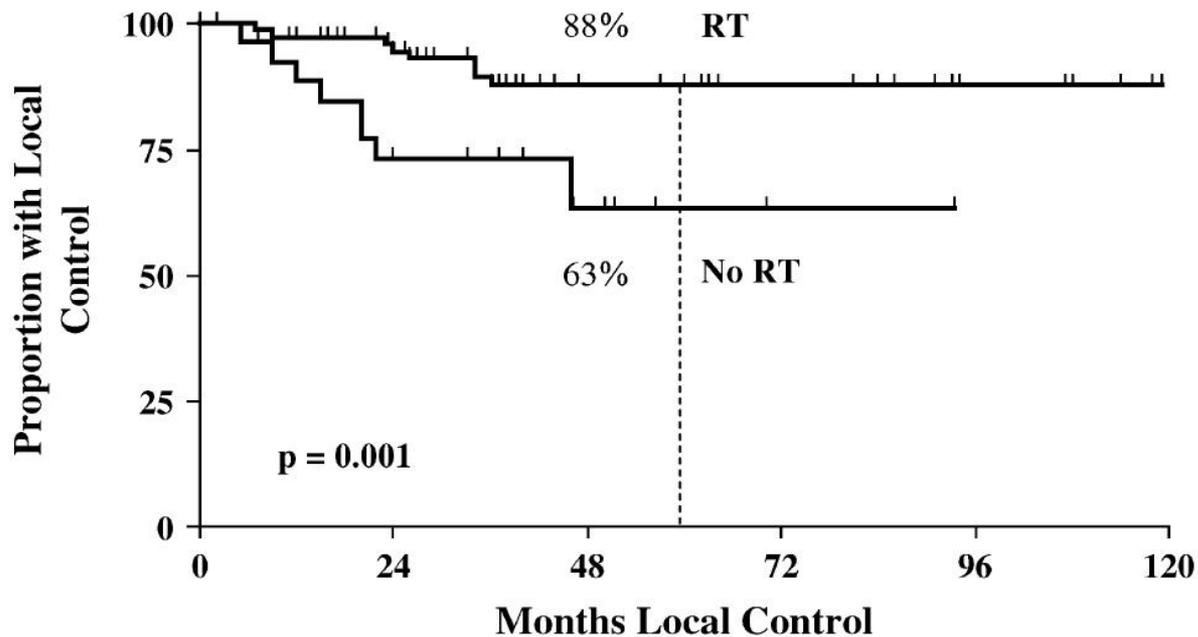
# Local-Regional Recurrence



No RT

RT

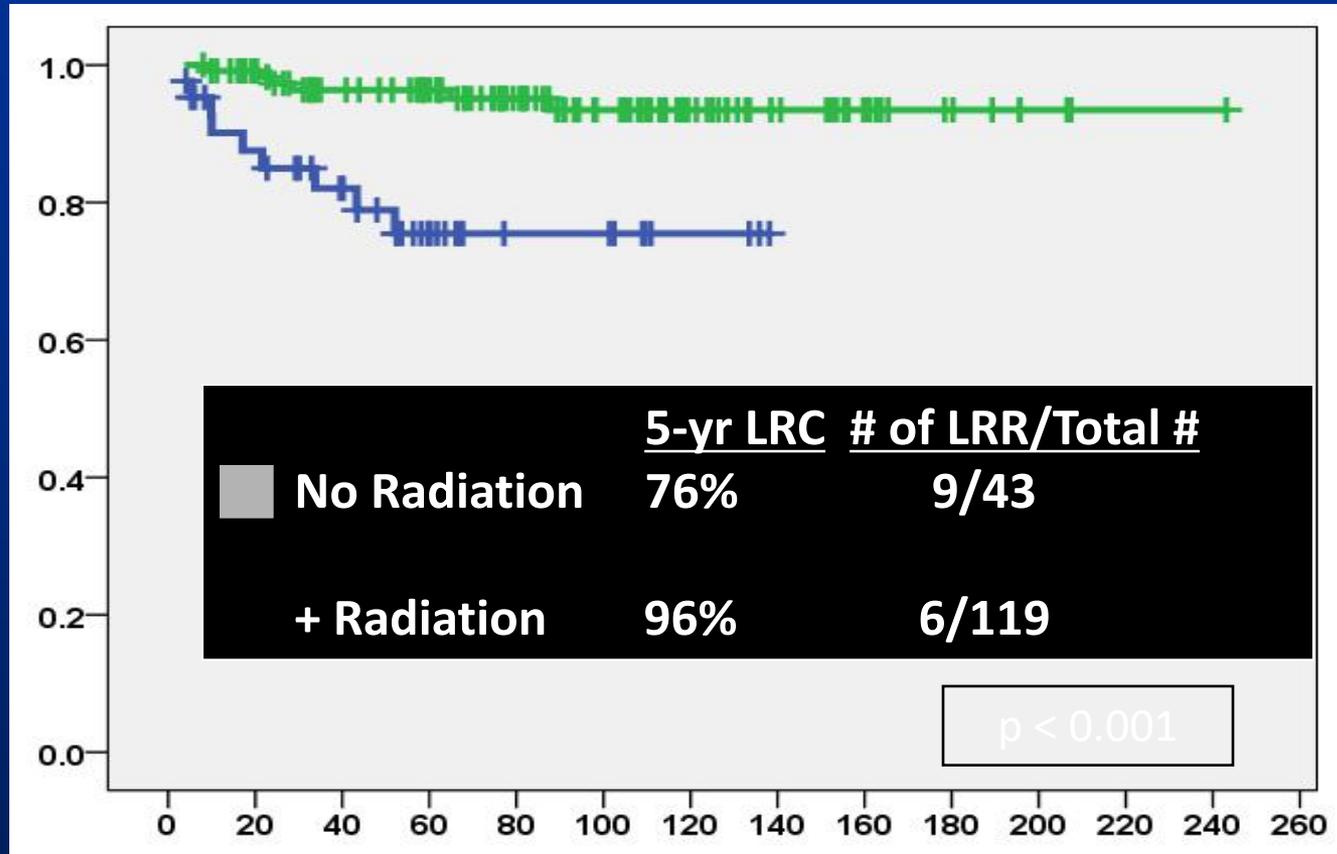
# Local-Regional Recurrences in Patients < 35 years Old



	No. patients	No. Events
No RT	27	10
RT	80	8

# T3N0 LRC by PMRT Use

LRC  
Rate



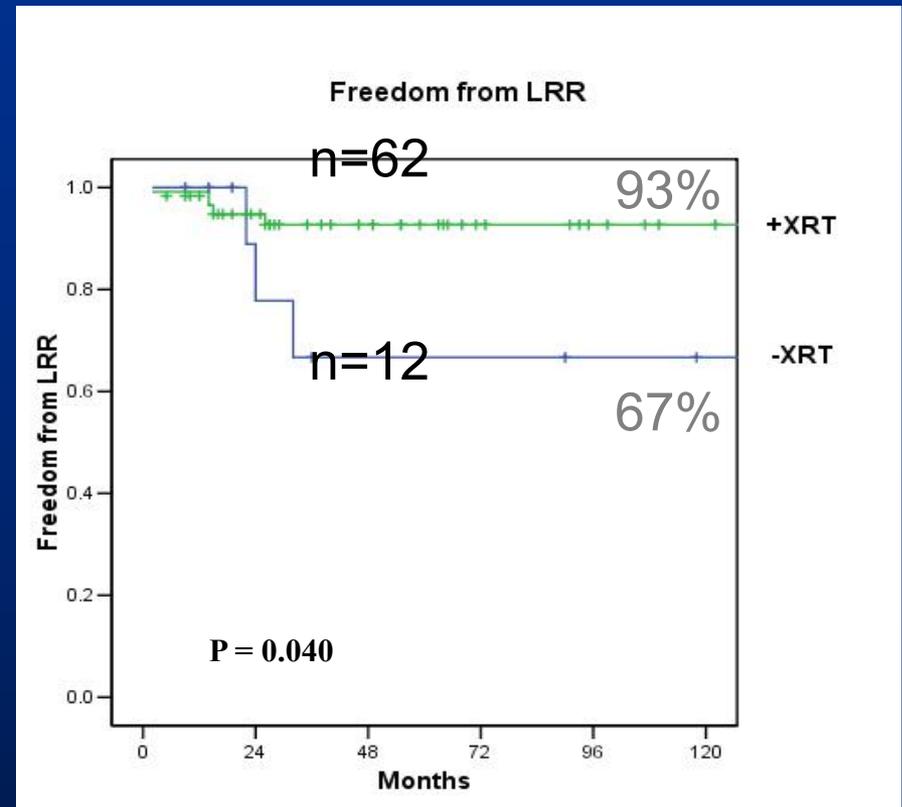
Time (months)

# Local-Regional Recurrences in Patients with a pCR

## Clinical Stage II Disease

- no radiation: 0/20
- radiation: 0/10
- no LRR events

## Clinical Stage III Disease



# 新辅助化疗后术后放疗指征推荐和共识

- 术前临床分期III期,包括化疗后pCR患者
- 术前临床分期为T3N0患者
- 术后淋巴结阳性患者
- 术前临床分期II期, 需结合其他复发高危因素考虑
- 术前临床分期II期, 化疗后pCR患者, 可以考虑不放疗