

## 早期乳癌乳房保留手術治療之新利器 — 部份乳房近接放射治療

文、圖/王崇義 高明見\*

振興醫院放射腫瘤科 台大醫院外科\*

乳癌近年來為我國女性好發且排名第一之惡性腫瘤，每年有近7500人罹患乳癌，更有1600人因乳癌而死亡。隨著國人生活飲食習慣之日益西化，乳癌罹患率日益增加，所幸是近幾年政府大力推動乳癌篩檢，能有效的篩檢出乳癌病人。根據近兩三年來乳房攝影篩檢的結果顯示，每篩檢210名民眾就會找出一名乳癌病人，民國100年接受篩檢的55.5萬民眾中，共診斷出2545名乳癌，其中大多為早期乳癌<sup>(1)</sup>。對早期的乳癌病人，積極治的療，可使治癒率達90%以上。因此，未來乳癌防治的重心，除了繼續努力增加治癒率外，更應著重如何減少乳癌治療所造成病人身心的影響。

現今醫學對早期乳癌的治療分為三種方式：1.手術，2.化學治療，3.放射治療。其中化學治療與傳統的放射治療的療程合共計算，可長達半年以上，姑不論治療所帶來之副作用，光是這麼長的療程帶給病人長期的擔心與緊張，對病人本身就是一個很大的心理與身體的困擾與負擔。尤其是放射治療，病人必須週一至週五每天到醫院接受照射治療，不但病人的生活與工作都會受到極大的干擾，而且病人每天步入醫院接受放射治療的同時也都再一次的被提醒本身是癌症病人，讓病人再次處於癌病陰影中。

近十年來，由於醫學診斷儀器及診斷技術的進步，民眾醫學常識的提升，早期乳癌的發現率明顯逐年提高，因此美國與歐洲逐漸發展出一種治療早期乳癌的新技術--即部份乳房的近接照射。此一新治療技術不同於體外放療，是將輻射源直接置入腫瘤內施行照射，並可將放射治療之時程由7週縮短為1日至1週。治療時程的縮短可大幅減少對病人心理與生活之干擾，讓病人在最短的時間回復到正常生活。且手術當日的治療或術後一週內的治療，從輻射生物學觀點來看，也都有可能增加癌細胞的局部控制而減少復發的機率。現有的研究不但證明部份乳房放療對乳癌的局部控制與傳統全乳房放療一樣有效，且在乳房外觀的保留有較好的效果，還有放療相關副作用也比較少。目前部份乳房近接放療尚未引進台灣，因此醫界對此一新技術認識不多。一般所謂的放射治療(radiotherapy)，大多是指體外放射療法(external beam radiotherapy, EBRT)，顧名思義是指使用放療儀器譬如直線加速器或放射性核素治療儀(如鈷60或伽瑪刀)發出的輻射線，自病人體外照射腫瘤。此與本文所說



圖1 Mammosite使用放射性同位素Ir192為輻射線源的近接放療儀器。

的近接放射療法(brachytherapy)顯然不同。近接放射療法，又稱內部照射療法(internal radiotherapy)或稱間質照射療法(interstitial radiotherapy)，係將放射性核素(如銥192)或迷你型x光管置入病人的腫瘤或病變內，其所發出的輻射線自病人體內部照射腫瘤及其鄰近的病變。原則上，使用高劑量率輻射，且照射治療時間為短暫的幾十分鐘。本文特就此一新治療技術予以介紹。

目前臨床上使用於乳癌的近接放療設備，最先採用的是放射性同位素射源(radionuclide)的近接放療儀器，如MammoSite(圖1)，使用同位素銥(Iridium, Ir 192)作為輻射源。因輻射能量暴露於環境中，不但操作的醫護人員，連周遭環境都需要特別防輻措施，又因輻射能量也相當高，對腫瘤周圍正常健康組織的輻射傷害也不可忽視。近年來，開發了使用迷你型X光管發出的電子近接照射(electronic x-ray brachytherapy)，取代放射性同位素為輻射源，可藉機器的電源開關來控制輻射能量的發射或停止，不像放射性同位素隨時具有輻射性但並有半衰期始能量隨時間而逐漸衰減的缺點。此種電子近接照射儀，因為輻射的能量較低，所以對腫瘤或病變周圍健康正常組織的輻射傷害也較少，且在治療操作時，醫護人員及周圍環境只需要簡單的防輻設備，即鉛衣及鉛屏風即可阻擋輻射的能量，另外，儀器往往



圖2 移動型的Xoft Axxent電子近接放療儀，可推到任何房間內進行放療，醫療人員及周圍環境只須要簡單的防輻設備 (Courtesy of Xoft)。



圖4 Xoft公司之可移動近接放療儀及其氣球治療棒(Courtesy of Xoft)。



圖3 Carl Zeiss的Intrabeam Photon Radiosurgery System (Courtesy of Zeiss Ltd)。

也不必侷限置放在固定的場所，甚至因為本身體型輕便，能改良成為可移動型 (portable)(圖2)。目前市面上的產品有：(1)美國伯明罕之Advanced x-ray Technologies Inc. (2)德國的Carl Zeiss Ltd. 產品(圖3) (3)美國加州的Xoft Inc. 產品(圖4)。以上三種電子近接照射的系統，可供惡性腫瘤或癌症的術中放射治療，(即intraoperative radiotherapy, IORT)或乳癌術後的加速局部近接照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)。此種高劑量率近接放射治療(high dose rate brachytherapy, HDRB)，是一種間質內近接照射(interstitial brachytherapy)或腫瘤腔內近接照射(intracavitary brachytherapy)，將精確的輻射線近距離照射於腫瘤，因此可以大大減少對其周圍健康組織的輻射傷害。這些近接放療儀器，臨床上都已經應用於

對子宮頸癌、乳癌、攝護腺癌、皮膚癌，甚至其他癌症的放療，且呈現相當的療效。

#### 一、乳房保留手術後放射治療的現況與其優缺點

隨著乳房攝影篩檢之推廣，早期乳癌發現比率逐年增加，這些早期乳癌大多可用局部切除的方式或加上輔助性術後放射治療來達到腫瘤治癒的效果且保留乳房外觀之目的。在2000年代，已有數篇大型研究確立乳房保留手術加術後放射治療，這種療法的局部控制的效果與全乳房切除的療效是一樣的好<sup>(2-4)</sup>。以往術後的放射治療長久以來都是施行全乳房照射，但是全乳房照射有下列幾個缺點：1.治療時程長達七週。2.放射線對乳房的軟組織會造成慢性軟組織纖維化之副作用，因為要照射全乳房，所以對乳房外觀、觸感皆有不良的影響，而無法達到乳房保留外觀之最大效果。3.全乳房放射會對周遭之正常組織器官有低劑量的輻射，如對側乳房、心臟、食道、胸膜等。尤其近年已有大型研究顯示，這樣低劑量輻射，經10-15年後這些器官產生腫瘤之風險最高可比正常人多出三倍之致癌風險<sup>(5)</sup>。

全乳房放療既然有這些可能的壞處，為何長久以來醫界都是執行此種治療呢？主要原因在於10-20年前放射治療儀器不像現今精準度之高，因此只對部份乳房行放射治療有其困難。

#### 二、根據實證研究，早期乳癌手術後，其殘存癌細胞90%以上局限於原發腫瘤邊緣1公分以內

過去10年來陸續發表之幾篇大型研究清楚顯示早期乳癌經部份乳房切除後，殘存癌細胞90%到100%位

於手術邊緣1公分內，如果術後放射治療的目的是要殺死這些殘存的癌細胞，那麼放射治療應該只需照射手術傷口之邊緣1-2公分便足夠了<sup>(6-7)</sup>。

### 三、乳癌復發部位90%以上位於原發腫瘤同一象限內

如果術後殘存的癌細胞大都位於1公分內，那復發腫瘤是否也在此範圍內呢？多篇觀察乳癌復發的研究發現，乳癌治療後復發約有90%位於與原發腫瘤同側且同一象限，4-5%位於同側乳房不同象限，4-5%位於對側乳房<sup>(8-9)</sup>，因此局部乳房放療應可有效防止這90%的同象限復發，至於對側乳房復發很有可能是新發的腫瘤，無論全乳房或部份乳房照射都無法避免<sup>(10)</sup>。關鍵的問題在於同側乳房不同象限的乳房復發，可否經全乳房放療來降低復發風險呢？

### 四、全乳房放療無助於降低同側不同象限之乳癌復發

二十餘年前當乳房保留手術後執行術後放射治療還不是醫界共識時，有相當多研究觀察乳房保留手術後執行全乳房放療與否其復發的情況，由這些研究結果可知，術後全乳房放療可將同側同象限的乳癌復發風險降低約四分之三，但對同側不同象限的乳癌復發，不管有無術後全乳房放療，其復發風險是相同的<sup>(11-14)</sup>。部份乳房放療只能降低同側同象限之的復發，對同側不同象限未照射的部份無法降低復發風險，但全乳房放療同樣的無法預防這一部份的復發。

### 五、延遲乳房放射治療時程會增加局部復發風險

現今對早期乳癌的標準治療方法是於化學治療後再開始進行放療，亦即放射治療是在手術後4個月。乳房手術後做放療的目的即是殺死手術未能完全清除之癌細胞，因此於手術後4個月再開始做放療。然而，從輻射生物學的觀點，有可能讓這些殘存的癌細胞有時間分裂增生成更大的細胞群，因而更難全數清除呢？由過去的幾個研究結果看來確實是這樣的，例如Recht等人的報告顯示，乳房手術後先行術後放療再做化療的病人5年局部復發比例為5%，而先化療再執行放療其局部復發的風險則上升到14%<sup>(13)</sup>，2010及2011年的報告也顯示延後術後放射治療開始的時間最多可增加2倍的局部復發風險<sup>(15-16)</sup>。

### 六、部份乳房放射治療之執行方法

目前世界上執行部份乳房放療大致有二種不同的做法，一是於手術中同時執行部份乳房放療(intraoperative radiotherapy, IORT)，一是於術後施行加

速部份乳房放療(accelerated partial breast irradiation, APBI)，前者療程與手術可在同1日內完成，後者則在1週施行10次之照射(一天2次)，無論何種做法皆可將原來6-7週之放射療程大為縮短，且放射治療在術中或術後即時完成。而傳統全乳房放療需在化療後，亦即是手術後4個月才執行放療，因此無論哪一種部份乳房放療的方法，皆可減少因延遲放療時程而導致之局部復發。

### 七、大型phase III 隨機研究證明部份乳房放療局部控制效果與全乳房照射效果一樣好

部份乳房放療約自1991年起於美國、歐洲開始發展，至今在美國約有15%以上的乳癌放射治療是採用部份乳房照射的方式。現在醫學是講求實證的，是否有明確的證據來證明部份乳房放療與全乳房放療效果一樣呢？全世界對於這一主題目前共有9個phase III 隨機研究在進行，其中有2個研究結果已經發表，其餘7個在未來的幾年也將陸續有結果發表，就現已發表的2個研究結果來看，部份乳房放療其腫瘤控制的效果是與全乳房照射一樣好，現將此二研究簡單敘述如下。

第一篇部份乳房放療的報告於2007年發表，這個研究將2百多人隨機以術後全乳房或部份乳房放射治療，經過100餘月的追蹤，二組局部復發之比率並無統計上的差異，重要的是經部份乳房放療的病人中有大於77%的人可達到完好的外觀(good cosmetic results)，而全乳房放療的病人則只有62%可達完好的外觀，因此部份乳房放療不但療效與全乳房放療一樣好，且可有較好的美觀效果，而外觀的保存就是乳房保留手術的主要目的<sup>(17)</sup>。

第二個研究發表於2010年Lancet，這個研究規模相當大，是包括歐洲及美國的多數國家中心的研究，共有2千餘受試者，一半受試者接受術後全乳房放療，另一半於手術當天接受術中部份乳房放療(IORT)。經過4年的追蹤，二組的局部控制率無統計上的差異。在治療的副作用上，接受術中放療的病人，明顯的較少有Grade3、4的副作用(0.8%比2.3%)，且手術傷口的癒合並不因手術中放療而有所影響<sup>(18)</sup>。

綜合以上二篇研究的結果，部份乳房放療不但縮短治療時程，減少對病人生活的衝擊，且治療效果與傳統全乳房放療一樣，尤其對乳房外觀的保存也有明顯的效益。



圖5 推動Xoft放射儀至手術台上的病人身旁 (Courtesy of Xoft)。

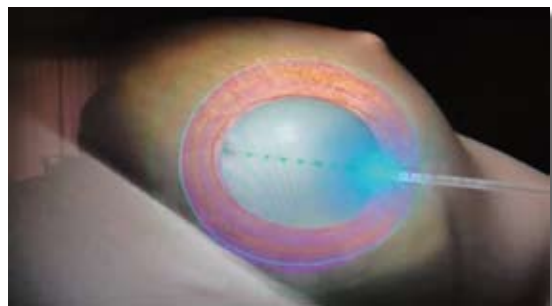


圖7 將鹽水注進已放入腔洞的氣球棒 (Courtesy of Xoft)。



圖6 外科醫師注入鹽水到氣球測試，以準備置入腫瘤切除後之腔洞 (Courtesy of Xoft)。



圖8 將迷你X光源經氣球棒置入水球中，即可啟動放射治療 (Courtesy of Xoft)。

八、於此簡單介紹市面上的一種近接放療儀器，即由美國出產的Axxent Electronic Brachytherapy system (Xoft)，它是由50Kv高壓電經由迷你X光管所產生的低能量輻射線經由一支治療用氣球棒 (balloon applicator) 插進腫瘤切除後的腔洞進行局部近接照射。因此對於腫瘤周圍的正常組織，如心臟或肺臟、食道、肋骨等的輻射傷害很少，又因為輻射能量低，因此在實際臨床應用操作時，僅須要最基本的輻射防護。如鉛屏、鉛衣等裝備。同時因機型小，本身重約90公斤，方便移動到任一間手術房進行放療。目前此儀器可針對乳癌0到2期，腫瘤在3公分以內，可於手術中進行一次性放療，即所謂的IORT。另外，也可用於乳癌術後的加速部分乳房放療，即APBI，一般每次照射3.4Gy，分5天，共照射10次，還有對於子宮內膜癌也可作3至5次的近接放射治療。將來，也可以擴大運用於食道癌、大腸癌、胰臟癌、攝護腺癌、子宮頸癌以及肺癌等惡性腫瘤的近接放療。

#### 九、術中部份乳房放射治療(IORT)之執行

IORT的優勢之一就是可把原本繁複冗長的放射治療縮短到手術當天完成，據筆者於美國觀摩實際過程簡述如下：病人進入手術房麻醉時，放腫科之放射師即同時將執行治療之50KV X-ray 儀器推入手術室(圖5)，外科醫師執行腫瘤及腋下哨兵淋巴結(sentinel lymphnode)切除時，放射師同時進行放射機器之校正及劑量調整，醫師切下之手術標本隨即送往病理科行冷凍切片檢查，以確立手術邊緣及哨兵淋巴結有無腫瘤細胞，並行標本之X光攝影以確立原先乳房攝影中之鈣化點皆已切除，在等待冰凍切片結果的同時，外科醫師將放射治療所需之氣球放入手術之切口(圖6)，並依切口之大小注入適量的鹽水(圖7)，當病理冰凍切片結果回報為無淋巴侵染及切緣乾淨後，放射腫瘤科醫師即可將X光管放入水球治療棒(balloon applicator)中並啟動放射治療(圖8)，治療時間約10-15分鐘完成。治療完成後取出X光管及水球治療棒，外科醫師即可縫合傷口，整個手術加上放射治療過程約可在3小時內完成。

## 結語

隨著醫療的普及與進步，醫療的目標將由單純的診斷與治療疾病，提升到對病人身心干擾最小的醫療方式以及針對病人個人特殊需求而打造的個人化醫療。部份乳房放射治療在早期乳癌日益增加的台灣，對於早期乳癌的治療，不但可以大大縮短治療的時程同時減少病人身心負擔，而且可有效控制乳癌的復發率，副作用顯然較少，尤其能保留較好的乳房外觀，相信此種新的療法，不但對病人而且對醫療人員皆將扮演一個重要且不可或缺的角色，其未來之發展及應用都值得醫界共同重視。

## 參考資料

1. 2011行政院衛生署國民健康局－乳癌篩檢資料。
2. 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. *N Engl J Med* 2002;347:1233 - 1241.
3. Vinh-Hung V, Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115 - 121.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival:an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087 - 2106.
5. Aziz MH, Schneider F, Clausen S, et al.: Can the risk of secondary cancer induction after breast conserving therapy be reduced using intraoperative radiotherapy (IORT) with low energy x-rays? *Radiation Oncology*2011; 6:174.
6. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, et al.: Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: A pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2004; 60: 722-730.
7. Imamura H, Haga S, Shimizu T, et al.: Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:177 - 184.
8. Ohtake T, Abe R, Kimi jima I, et al.: Intraductal Extension of Primary Invasive Breast Carcinoma Treated by Breast-Conservative. *Surgery Cancer* 1995;76:32-45.
9. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. :Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997 - 1003.
10. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277 - 282.
11. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al.: 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326 - 2333.
12. Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC: Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1393 - 1404.
13. Recht A, Solin LJ. Breast-conserving surgery and radiotherapy in early-stage breast cancer: the importance of local control. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21:3-9.
14. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. : Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683 - 689.
15. Punglia RS, Saito AM, Earle CC, et al.: Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: c845.
16. Chen Z, King W, Pearcey R, et al.: The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 2008; 87:3-16.
17. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. : Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:694 - 702.
18. Vaidya JS , Joseph DJ, 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. *Lancet* 2010; 376:91-102.