



· 论 著 ·

基于每日CBCT的乳腺癌术后单周超大分割全乳放疗的位置误差及外扩边界研究

王孟潇¹, 樊文栋², 曹菁璟¹, 陈佳艺^{1, 2}, 蔡 钢², 曹 璐¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射治疗科, 上海 200025;

2. 上海市质子治疗转化研究重点实验室(筹), 上海 201801

[摘要] 背景与目的: 乳腺癌保乳术后单周超大分割全乳放疗能在保证疗效和安全性的同时缩短疗程, 是目前可选的全乳放疗方案。超大分割放疗要求患者每日接受图像引导, 但其对位置误差的影响尚不明确。在每日锥形束计算机断层扫描(cone-beam computed tomography, CBCT)引导下, 本研究旨在探索单周超大分割全乳放疗的位置误差及其影响因素, 并计算临床靶体积(clinical target volume, CTV)外扩至计划靶体积(planning target volume, PTV)的三维边界。方法: 纳入2021年2月—10月于上海瑞金医院入组乳腺癌术后单周超大分割全乳放疗前瞻性研究(NCT04926766)连续入组的患者的临床资料[(2020)临伦审第(352)号]。所有患者每日治疗前摆位后行CBCT1, 根据CBCT1纠正误差后再行CBCT2, 当次治疗结束后行CBCT3。CBCT1、CBCT2与定位CT的三维位置误差分别为初始、残余分次间误差。CBCT2与CBCT3间的三维位置误差为分次内误差。根据每次治疗的分次间及分次内误差, 基于van Herk公式计算CTV外扩至PTV三维边界。结果: 本研究共入组患者34例, 收集CBCT图像510例次。每日治疗前CBCT在线位置纠正显著减少三维位置误差(初始分次间误差vs残余分次间误差: 前后2.8 mm vs 0.4 mm; 头脚1.6 mm vs 0.5 mm; 左右1.8 mm vs 0.3 mm; $P < 0.001$)。对于残余分次间误差, CTV体积较大患者($>402.5 \text{ cm}^3$ vs $\leq 402.5 \text{ cm}^3$)在前后方向(0.5 mm vs 0.3 mm, $P=0.023$)和头脚方向(0.6 mm vs 0.5 mm, $P=0.037$)更大。对于分次内误差, CTV较大患者($>402.5 \text{ cm}^3$ vs $\leq 402.5 \text{ cm}^3$)在前后方向更大(0.5 mm vs 0.2 mm, $P=0.001$); 身体质量指数(body mass index, BMI)较高患者($>23.2 \text{ kg/m}^2$ vs $\leq 23.2 \text{ kg/m}^2$)在前后方向更大(0.7 mm vs 0.2 mm, $P < 0.001$); 体重更大患者($>60.0 \text{ kg}$ vs $\leq 60.0 \text{ kg}$)在前后方向更大(0.5 mm vs 0.2 mm, $P=0.033$)。每日CBCT引导下CTV外扩至PTV边界推荐为: 前后2.3 mm, 头脚2.8 mm, 左右2.0 mm。但CTV $>402.5 \text{ cm}^3$ 和BMI $>23.2 \text{ kg/m}^2$ 的患者需要更大的头脚方向外扩边界, 分别为3.1和3.4 mm。结论: 每日CBCT图像引导下, 对大部分患者将全乳放疗CTV外扩至PTV的三维边界限制在3 mm内是可行的, 而BMI较高和CTV较大患者需在头脚方向适度增大外扩边界。

[关键词] 乳腺癌; 单周超大分割放疗; 全乳放疗; 位置误差; 外扩边界

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.08.003

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20224Y0025), 国家科技四大慢病重大专项(2023ZD0502200, 2023ZD0502206)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: (2020)临伦审第(352)号。

知情同意: 已获得。

引用本文: 王孟潇, 樊文栋, 曹菁璟, 等. 基于每日CBCT的乳腺癌术后单周超大分割全乳放疗的位置误差及外扩边界研究[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(8): 752-760.

Funding: Shanghai Municipal Health Commission's Special Program for Clinical Research in the Health Sector (20224Y0025), National Science and Technology Major Project for the Four Major Chronic Diseases (2023ZD0502200, 2023ZD0502206).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: (2020) Ethical approval No. 352.

Informed consent: acquired.

Cite this article: WANG M X, FAN W D, CAO J J, et al. Set-up error and CTV margin in one-week ultra-hypofractionated whole breast irradiation after breast-conserving surgery based on daily CBCT [J]. Chin Oncol, 2025, 35(8): 752-760.

Set-up error and CTV margin in one-week ultra-hypofractionated whole breast irradiation after breast-conserving surgery based on daily CBCT WANG Mengxiao¹, FAN Wendong², CAO Jingjing¹, CHEN Jiayi^{1, 2}, CAI Gang², CAO Lu¹ (1. Department of Radiation Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Proton Therapy, Shanghai 201801, China)

Correspondence to: CAO Lu E-mail: caolu_163@ymail.com; CAI Gang E-mail: caigangcg@163.com

[**Abstract**] **Background and purpose:** Single-week ultra-hypofractionated whole breast irradiation (WBI) after breast-conserving surgery could shorten the treatment duration while ensuring efficacy and safety, making it a viable option for WBI. However, ultra-hypofractionated WBI requires daily image-guided radiotherapy (IGRT), and its impact on setup errors remains unclear. This study aimed to identify factors associated with set-up errors in ultra-hypofractionated WBI guided with daily cone-beam computed tomography (CBCT) and calculate margin expanded from clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV). **Methods:** This study included patients enrolled in a prospective trial that explored the safety of single-week ultra-hypofractionated WBI (NCT04926766) in Shanghai Ruijin Hospital, which was approved by Shanghai Ruijin Hospital Ethics Committee (No. 2020-352). All patients received CBCT1 after positioning. After correcting errors, patients received CBCT2. CBCT3 was conducted after radiotherapy was completed. The translational errors between CBCT1, CBCT2, and plan CT were initial and residual inter-fractional errors. The translational error between CBCT2 and CBCT3 was an intra-fractional error. The PTV margin was calculated according to the van Herk formula. **Results:** A total of 34 patients were enrolled in this study, and 510 CBCT images were collected. Daily CBCT significantly reduced set-up error in anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) and right-left (RL) directions (initial inter-fractional error vs residual inter-fractional error: AP, 2.8 mm vs 0.4 mm; SI, 1.6 mm vs 0.5 mm; RL, 1.8 mm vs 0.3 mm, all $P < 0.001$). Higher CTV volume ($>402.5 \text{ cm}^3$ vs $\leq 402.5 \text{ cm}^3$) was associated with larger residual inter-fractional error (0.5 mm vs 0.3 mm, $P=0.023$) and intra-fractional error (0.5 mm vs 0.2 mm, $P=0.001$) in AP direction. Higher CTV volume was also associated with larger residual inter-fractional error in the SI direction (0.6 mm vs 0.5 mm, $P=0.037$). Higher BMI ($>23.2 \text{ kg/m}^2$ vs $\leq 23.2 \text{ kg/m}^2$) and larger weight ($>60.0 \text{ kg}$ vs $\leq 60.0 \text{ kg}$) were associated with larger intra-fractional error in AP direction: 0.7 mm vs 0.2 mm ($P < 0.001$) and 0.5 mm vs 0.2 mm ($P=0.033$), respectively. Under guidance with daily CBCT, the recommended margins were 2.3 mm in AP direction, 2.8 mm in SI direction, and 2.0 mm in RL direction. However, in patients with CTV volume $>402.5 \text{ cm}^3$ and BMI $>23.2 \text{ kg/m}^2$, a larger margin was recommended in SI direction: 3.1 mm and 3.4 mm, respectively. **Conclusion:** The 3 mm margin was feasible under guidance with daily CBCT. The CTV to PTV margin should be larger in patients with higher BMI or CTV volume.

[**Key words**] Breast cancer; Ultra-hypofractionated radiotherapy; Whole breast irradiation; Set-up error; Margin

全乳放疗可显著降低乳腺癌保乳术后的复发和肿瘤相关死亡风险^[1]。近年来Fast-forward研究证实了26 Gy/5次的单周超大分割方案在全乳放疗中的可行性^[2]。鉴于正常组织晚反应损伤在单次剂量增高时更敏感^[3]，超大分割放疗对摆位精准度的要求也更高。因此，在这一治疗模式下，如何优化摆位流程以确保治疗精准性，同时探索是否可以安全缩小临床靶体积（clinical target volume, CTV）外扩生成计划靶体积（planning target volume, PTV）的外扩边界，成为当前研究的重点。

本中心牵头的SHIFT研究（NCT04926766）是一项乳腺癌保乳术后全乳超大分割放疗的单臂、多中心、前瞻性临床试验。Fast-forward研究^[2]和SHIFT研究均要求单周方案每次治疗前在线图像引导。SHIFT研究进一步优化了摆位流程：首次摆位行锥形束计算机断层扫描（cone-beam computed tomography, CBCT）后，无论误差大小均通过在线移床校正摆位，并再次进行CBCT确认误差后再启动治疗。但每日CBCT引导是否能够显著降低单周超大分割全乳放疗的分次间位置误差，以及在此基础上是否可以安全缩小CTV外扩PTV的边界，尚不清楚。

本研究旨在系统地评估分次间及分次内位置误差，探索临床特征与对误差的影响，为精准化制定单周超大分割全乳放疗CTV外扩边界提供证

据支持。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入2021年2月—2021年10月于上海交通大学医学院附属瑞金医院连续性入组SHIFT研究的患者。SHIFT研究是一项乳腺癌患者保乳术后接受单周超大分割全乳放疗的前瞻性研究（NCT04926766），已取得上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审批〔（2020）临伦审第（352）号〕。本研究的纳入标准为：经过筛选后，成功入组SHIFT研究。排除标准为：①未按SHIFT研究方案完成全部放疗的疗程；②不具有完整的放疗期间位置误差记录。SHIFT研究要求患者均接受26 Gy/5次、每日1次的全乳放疗。

1.2 体位固定及定位CT图像采集

患者取仰卧位，双上肢上举外展，固定于Klarity ATHENA乳腺托架或Klarity一体板。采用热塑膜固定头部，膝枕或脚垫固定下肢，调整固定板参数以保证摆位的舒适度和重复性。在治疗体位自由呼吸下进行定位CT扫描，上界为锁骨上4 cm，下界至乳房褶皱下4 cm，涵盖同侧全肺，CT层厚为3 mm。

1.3 每日治疗图像验证

使用Varian TrueBeam直线加速器进行治疗，每日治疗采用CBCT引导。由2名放疗技师和1名

放疗科医师通过将CBCT与定位CT在软件自动配准后, 基于骨性标志在线人工校准, 得出前后、头脚、左右三维方向上的位置误差。每日摆位后行首次CBCT (CBCT1), 其与定位CT间的位置误差为初始分次间误差; 根据CBCT1在线位置纠正后再行CBCT (CBCT2), 其与定位CT间的误差为残余分次间误差。当三维方向上的残余分次

间误差均 ≤ 3 mm时开始放疗, 否则再次纠正残余分次间误差直到误差 ≤ 3 mm (此时, 治疗开始前最后一次CBCT为CBCT2)。每日放疗结束后均行CBCT (CBCT3), 其与CBCT2的位置误差为分次内误差。每日CBCT图像引导具体流程见图1。本研究探讨的误差为三维方向上的平移误差, 不包括旋转误差。

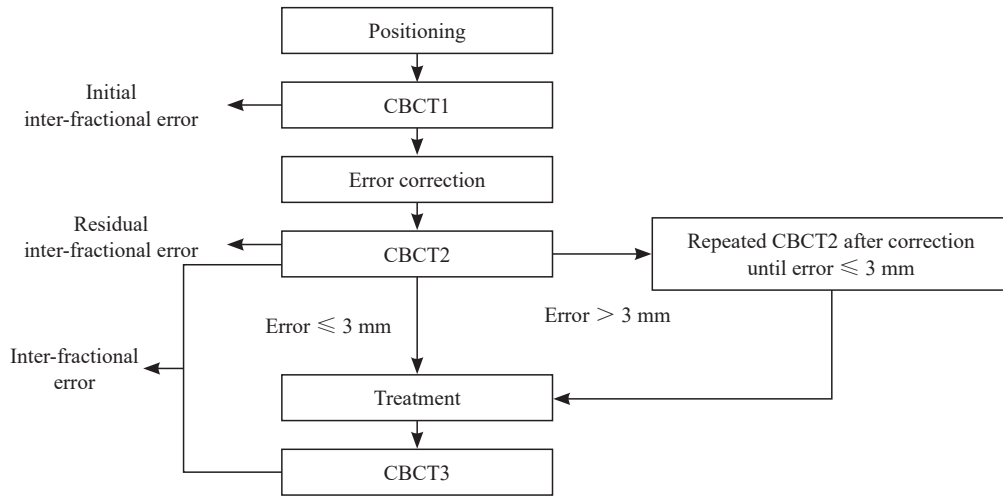


图1 CBCT图像引导流程

Fig. 1 Flowchart of CBCT imaging guidance

1.4 PTV外扩边界的计算

放疗过程的位置误差包括系统误差和随机误差, 位置误差又可进一步细分为分次间和分次内误差。根据van Herk等^[4]的研究, 通过系统误差的标准差 (Σ) 和随机误差的标准差 (σ) 可以计

算PTV的外扩边界。有研究^[5]发现可基于分次间及分次内误差计算总体位置误差的 Σ 和 σ 值, 通过van Herk公式计算最终的外扩边界。

分次间和分次内误差的 Σ 和 σ 值计算的具体公式见图2^[4]。

	Patient 1	Patient 2	Patient 34	
Fraction 1	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	
	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	
Fraction 2	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	
	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	
.....	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	
	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	
Fraction 5	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	Inter-fractional error	
	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	Intra-fractional error	
	$M_{Inter-fraction}$	$M_{Inter-fraction}$	$M_{Inter-fraction}$	$M_{Inter-fraction}$	$SD = \Sigma_{Inter-fraction}$
	$M_{Intra-fraction}$	$M_{Intra-fraction}$	$M_{Intra-fraction}$	$M_{Intra-fraction}$	$SD = \Sigma_{Intra-fraction}$
	$SD_{Inter-fraction}$	$SD_{Inter-fraction}$	$SD_{Inter-fraction}$	$SD_{Inter-fraction}$	$RMS = \sigma_{Inter-fraction}$
	$SD_{Intra-fraction}$	$SD_{Intra-fraction}$	$SD_{Intra-fraction}$	$SD_{Intra-fraction}$	$RMS = \sigma_{Intra-fraction}$

图2 分次间和分次内误差的 Σ 和 σ 值的计算

Fig. 2 Calculation of Σ and σ of inter-fractional and intra-fractional error

M: Mean; SD: Standard deviation; RMS: Root mean square.

总体位置误差的 Σ 和总体位置误差的 σ 具体计算公式如下^[5]:

$$\Sigma_{Overall} = \sqrt{\Sigma_{Inter-fraction}^2 + \Sigma_{Intra-fraction}^2} ;$$

$$\sigma_{Overall} = \sqrt{\sigma_{Inter-fraction}^2 + \sigma_{Intra-fraction}^2}$$

CTV外扩至PTV的计算公式如下^[4]:

$$外扩边界 = 2.5\Sigma_{Overall} + 0.7\sigma_{Overall}$$

计算外扩边界分为两种情况：① 每日进行CBCT图像引导和在线位置纠正；② 不进行每日CBCT图像引导。第1种情况为患者实际治疗时的图像验证流程，此时分次间误差为残余分次间误差。第2种情况模拟了不进行每日CBCT图像纠正而直接上机治疗的流程，此时分次间误差未经过CBCT纠正，为根据CBCT1配准得出的初始分次间误差。分别计算以上两种情况下的外扩边界。

1.5 统计学处理

定量资料以中位数和范围（最小值，最大值）表示；定性资料以频数和频率（百分比）表示。利用Kolmogorov-Smirnov检验分析定量资料是否符合正态分布，利用Wilcoxon符号秩检验比较初始分次间和残余分次间误差的大小。针对临床特征中的连续性变量，根据中位数将不同治疗例次分为两组，利用Mann-Whitney *U*检验或Kruskal-Wallis *H*检验分别比较两组或多组具有不同临床特征的治疗例次间误差的分布差异。利用多元线性回归，将因变量设置为患者的位置误差，自变量设置为患者的临床特征，对显著影响位置误差的临床特征开展多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用SPSS 26.0软件进行数据处理。

2 结果

2.1 患者临床病理学特征

34例患者被纳入分析。具体的临床病理学特征见表1。患者中位年龄53.5（40.0，74.0）岁，中位CTV为402.5（143.2，958.6） cm^3 ，中位BMI为23.2（18.0，28.0） kg/m^2 ，中位体重为60.0（45.0，78.0） kg 。无患者接受新辅助治疗，12例（35.3%）接受辅助化疗，3例（8.8%）接受辅助化疗联合抗HER2靶向治疗。患者纳入和排除标准的流程图见图3。

2.2 分次间及分次内误差分布

34例患者共接受170次放疗，共计510次CBCT图像纳入本次分析。初始和残余分次间误差的分布见图4。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析发现，患者三维方向上的初始分次间误差、残余分次间误差及分次内误差的绝对值大小均不符合正态分布（ P 均 < 0.05 ）。每日CBCT图像引导显著降低分次间误差，三维方向（前后、头脚、左右）的初始分次间误差分别从2.8、1.6和1.8 mm降至残余分次间误差的0.4、0.5和0.3 mm（ P 均 < 0.001 ）。初始分次间误差在前后、头脚、左右方向上分别有52.4%（89/170）、72.4%

（123/170）、75.9%（129/170）的治疗误差 ≤ 3 mm。纠正误差后，70.6%（120/170）的治疗残余分次间误差在三维方向上均 ≤ 1 mm，96.5%（164/170）的治疗残余分次间误差在三维方向上均 ≤ 2 mm，所有治疗的残余分次间误差在三维方向上均 ≤ 3 mm。

表1 患者临床病理学特征

Tab. 1 Clinicopathological characteristics of the patients	
Characteristics	Patients ($n=34$)
Age median (range)/year	53.5 (40.0, 74.0)
CTV volume median (range)/ cm^3	402.5 (143.2, 958.6)
Height median (range)/cm	161.5 (150.0, 168.0)
Weight median (range)/kg	60.0 (45.0, 78.0)
BMI median (range)/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	23.2 (18.0, 28.0)
Laterality $n(\%)$	
Left	22 (64.7)
Right	12 (35.3)
Quadrant $n(\%)$	
Upper inner	6 (17.6)
Lower inner	4 (11.8)
Upper outer	20 (58.8)
Lower outer	4 (11.8)
Axillary surgery $n(\%)$	
Sentinel lymph node biopsy	32 (94.1)
None	2 (5.9)
Pathological tumor stage $n(\%)$	
pTis	6 (17.6)
pT1	24 (70.6)
pT2	4 (11.8)
Pathological nodal stage $n(\%)$	
pNx	2 (5.9)
pN0	31 (91.2)
pN1mi	1 (2.9)
Subtype $n(\%)$	
HR ⁺ /HER2 ⁺	2 (5.9)
HR ⁺ /HER2 ⁻	27 (79.4)
HR ⁻ /HER2 ⁺	1 (2.9)
HR ⁻ /HER2 ⁻	4 (11.8)
Adjuvant therapy $n(\%)$	
None	19 (55.8)
Chemotherapy	12 (35.3)
Chemotherapy+anti-HER2 therapy	3 (8.8)

CTV: Clinical target volume; BMI: Body mass index; HR: Hormone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

在三维方向上（前后、头脚、左右），分次内误差 ≤ 3 mm的治疗分别占99.4%（169/170）、98.8%（168/170）和99.4%（169/170）。

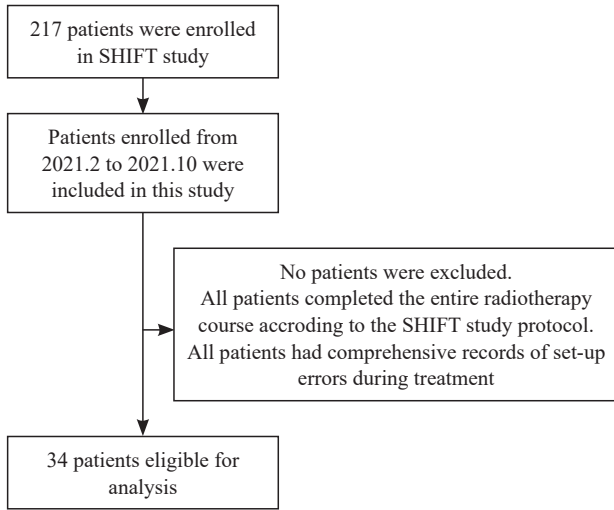


图3 患者纳入和排除标准的流程图

Fig. 3 Flowchart of patients inclusion and exclusion

2.3 位置误差的影响因素分析

不同临床特征患者的残余分次间和分次内误差大小的中位数和范围见表2、3。对于残余分次间误差, CTV较大的患者 ($>402.5 \text{ cm}^3$ vs

$\leq 402.5 \text{ cm}^3$) 在前后方向 (0.5 mm vs 0.3 mm, $P=0.023$) 和头脚方向 (0.6 mm vs 0.5 mm, $P=0.037$) 更大。对于分次内误差, CTV较大的患者 ($>402.5 \text{ cm}^3$ vs $\leq 402.5 \text{ cm}^3$) 在前后方向更大 (0.5 mm vs 0.2 mm, $P=0.001$); BMI较高的患者 ($>23.2 \text{ kg/m}^2$ vs $\leq 23.2 \text{ kg/m}^2$) 在前后方向显著更大 (0.7 mm vs 0.2 mm, $P<0.001$); 体重更大的患者 ($>60.0 \text{ kg}$ vs $\leq 60.0 \text{ kg}$) 在前后方向显著更大 (0.5 mm vs 0.2 mm, $P=0.033$)。肿瘤位于不同象限患者的头脚方向分次内误差也显著不同。对于前后方向上的分次内误差, 多因素分析显示, $\text{CTV}>402.5 \text{ cm}^3$ ($P=0.002$) 和 $\text{BMI}>23.2 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.002$) 是显著独立影响因素, 而体重 $>60.0 \text{ kg}$ 则无显著影响 ($P=0.131$)。

尽管差异未达到统计学意义, 头脚方向的分次内误差在CTV较大 ($>402.5 \text{ cm}^3$ vs $\leq 402.5 \text{ cm}^3$: 0.9 mm vs 0.5 mm, $P=0.198$) 或BMI较高 ($>23.2 \text{ kg/m}^2$ vs $\leq 23.2 \text{ kg/m}^2$: 0.8 mm vs 0.5 mm, $P=0.104$) 患者呈现更大的趋势。

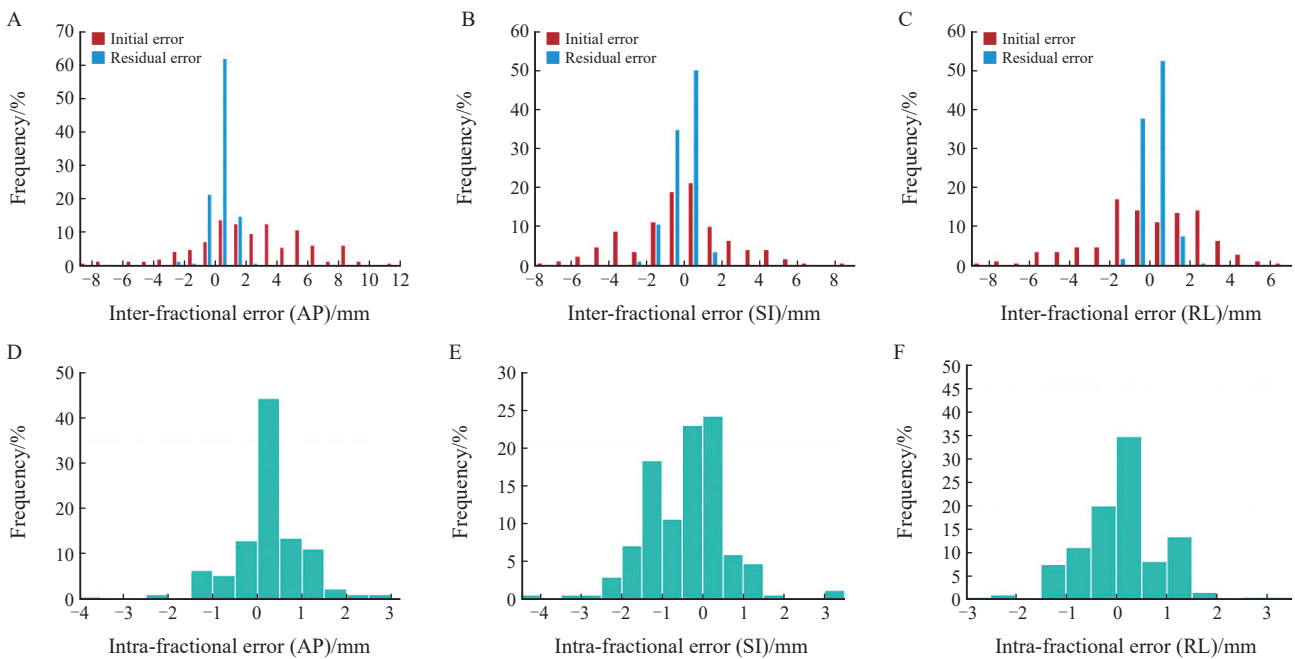


图4 总人群共170次的分次间误差和分次内误差的分布

Fig. 4 Distributions of inter-fractional and intra-fractional errors of 170 fractions in overall cohort

A-C: Distributions of initial and residual inter-fractional errors in anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) and right-left (RL) directions. D-F: Distributions of intra-fractional errors in AP, SI or RL directions.

2.4 CTV外扩至PTV边界计算

在总人群中, 与无每日CBCT图像引导相比, 每日CBCT图像引导降低三维方向的PTV外扩边界至 $<3 \text{ mm}$ (前后: 8.9 mm vs 2.3 mm, 头脚: 7.2 mm vs 2.8 mm, 左右: 7.1 mm vs 2.0 mm, 表4)。

在每日CBCT图像引导下, $\text{BMI}>23.2 \text{ kg/m}^2$ 、 $\text{CTV}>402.5 \text{ cm}^3$ 和肿瘤位于外下象限的患者, 头脚方向的外扩边界稍大, 分别为3.4、3.1和4.2 mm。在其余临床特征的患者中, 3 mm的三维方向外扩都是可行的。

表2 不同临床特征患者的残余分次间误差比较

Tab. 2 Comparison of residual inter-fractional error between patients with different clinical characteristics.

	AP/mm			SI/mm			RL/mm		
	Median (range)	Z value ^a / H value ^b	P value	Median (range)	Z value/ H value	P value	Median (range)	Z value/ H value	P value
Age/year		-0.818	0.414		-0.335	0.738		-0.003	0.997
≤53.5	0.5 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 2.1)			0.3 (0.0, 2.6)		
>53.5	0.4 (0.0, 2.4)			0.5 (0.2, 2.0)			0.3 (0.0, 1.9)		
CTV/cm ³		-2.265	0.023		-2.083	0.037		-1.587	0.112
≤402.5	0.3 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 2.0)			0.4 (0.0, 2.6)		
>402.5	0.5 (0.0, 2.1)			0.6 (0.0, 2.1)			0.2 (0.0, 1.9)		
Height/cm		-2.206	0.027		-0.770	0.441		-0.480	0.631
≤161.5	0.4 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 2.1)			0.2 (0.0, 2.6)		
>161.5	0.4 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 2.0)			0.3 (0.0, 1.9)		
Weight/kg		-0.839	0.401		-0.804	0.421		-0.710	0.478
≤60.0	0.4 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 2.1)			0.4 (0.0, 2.6)		
>60.0	0.5 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 1.9)			0.2 (0.0, 1.9)		
BMI/(kg·m ⁻²)		-0.252	0.801		-1.701	0.089		-0.848	0.396
≤23.2	0.4 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 2.0)			0.4 (0.0, 2.6)		
>23.2	0.4 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 2.1)			0.3 (0.0, 1.9)		
Laterality		-0.987	0.324		-1.299	0.194		-1.520	0.129
Left	0.4 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 1.9)			0.3 (0.0, 2.6)		
Right	0.6 (0.0, 2.4)			0.5 (0.1, 2.1)			0.4 (0.0, 1.9)		
Quadrant		1.862	0.601		7.222	0.065		2.754	0.431
Upper inner	0.5 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 2.0)			0.4 (0.0, 2.6)		
Lower inner	0.5 (0.0, 1.3)			0.8 (0.1, 1.8)			0.2 (0.0, 0.9)		
Upper outer	0.4 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 2.1)			0.4 (0.0, 1.9)		
Lower outer	0.4 (0.1, 2.1)			0.8 (0.0, 1.9)			0.3 (0.0, 1.0)		
Adjuvant therapy		-1.495	0.135		-1.414	0.157		-0.370	0.711
None	0.4 (0.0, 2.1)			0.5 (0.0, 2.1)			0.3 (0.0, 2.6)		
Yes	0.5 (0.0, 2.4)			0.6 (0.0, 2.0)			0.3 (0.0, 1.4)		

AP: Anterior-posterior; SI: Superior-inferior; RL: Right-left; CTV: Clinical target volume; BMI: Body mass index. ^a: Z value was derived from Mann-Whitney U test; ^b: H value was derived from Kruskal-Wallis H test.

3 讨 论

基于提高摆位精准性需求，超大分割全乳放疗中更高频次的每日CBCT能否带来摆位精准性的获益是目前尚未解决的问题。本研究基于单周超大分割全乳放疗前瞻性临床研究数据分析，发现每日CBCT图像引导和在线体位纠正可以显著提高患者的三维摆位精度。进一步分析还提示，该技术路线可以将大部分患者CTV外扩至PTV的三维边界控制在3 mm以内。本研究数据为优化超大分割全乳放疗的精准摆位技术流程和PTV外扩边界提供了依据。

目前针对单周超大分割全乳放疗的图像验证技术流程尚无统一的要求^[2, 6-7]。Fast-Forward研究要求患者在每次治疗前接受二维影像验证技术

图像验证^[2]。与之相比，SHIFT研究要求每次治疗前行CBCT图像验证并每次在线纠正误差。相较于二维影像验证技术，CBCT可以获得更详细的三维图像信息，有助于更精确地确定摆位误差和纠正体位^[8]。本研究发现超大分割全乳放疗过程中，每日治疗前CBCT和在线体位纠正的图像验证技术流程使三维方向（前后、头脚、左右）上的分次间误差显著降低。

本研究还发现绝大多数患者在每日治疗完成时，其分次内三维误差均维持在≤3 mm的范围内。分次内误差的评估是通过治疗前末次CBCT（CBCT2）与治疗后CBCT（CBCT3）的相对位置误差来确定，无法动态地反映整个治疗过程中的运动变化。实时追踪肿瘤分次内运动的技术手段包括磁共振加速器和光学表面追踪技术^[9-10]。

表3 不同临床特征患者的分次内误差比较

Tab. 3 Comparison of intra-fractional error between patients with different clinical characteristics

Item	AP/mm			SI/mm			RL/mm		
	Median (range)	Z value ^a / H value ^b	P value	Median (range)	Z value/ H value	P value	Median (range)	Z value/ H value	P value
Age/year		-1.109	0.267		-0.713	0.476		-0.743	0.457
≤53.5	0.2 (0.0, 3.9)			0.8 (0.0, 4.4)			0.5 (0.0, 3.1)		
>53.5	0.4 (0.0, 2.6)			0.6 (0.0, 3.0)			0.2 (0.0, 2.8)		
CTV/cm ³		-3.308	0.001		-1.286	0.198		-1.156	0.248
≤402.5	0.2 (0.0, 2.4)			0.5 (0.0, 4.4)			0.2 (0.0, 3.1)		
>402.5	0.5 (0.0, 3.9)			0.9 (0.0, 3.5)			0.4 (0.0, 2.5)		
Height/cm		-1.329	0.184		-0.347	0.729		-0.555	0.579
≤161.5	0.2 (0.0, 3.9)			0.6 (0.0, 4.4)			0.3 (0.0, 3.1)		
>161.5	0.4 (0.0, 2.6)			0.7 (0.0, 3.5)			0.3 (0.0, 2.2)		
Weight/kg		-2.129	0.033		-0.461	0.645		-0.597	0.550
≤60.0	0.2 (0.0, 3.9)			0.7 (0.0, 4.4)			0.3 (0.0, 3.1)		
>60.0	0.5 (0.0, 2.6)			0.6 (0.0, 3.5)			0.5 (0.0, 1.9)		
BMI/(kg·m ⁻²)		-3.506	<0.001		-1.624	0.104		-1.501	0.133
≤23.2	0.2 (0.0, 2.3)			0.5 (0.0, 3.5)			0.3 (0.0, 3.1)		
>23.2	0.7 (0.0, 3.9)			0.8 (0.0, 4.4)			0.5 (0.0, 2.5)		
Laterality		-0.350	0.726		-1.571	0.116		-1.692	0.091
Left	0.3 (0.0, 2.5)			0.6 (0.0, 3.0)			0.6 (0.0, 3.1)		
Right	0.3 (0.0, 3.9)			0.9 (0.0, 4.4)			0.2 (0.0, 2.8)		
Quadrant		1.336	0.721		10.375	0.016		7.106	0.069
Upper inner	0.2 (0.0, 1.1)			0.3 (0.0, 2.4)			0.2 (0.0, 2.2)		
Lower inner	0.2 (0.0, 2.4)			1.3 (0.0, 4.4)			0.3 (0.0, 1.5)		
Upper outer	0.3 (0.0, 3.9)			0.5 (0.0, 3.0)			0.5 (0.0, 3.1)		
Lower outer	0.3 (0.0, 2.2)			0.9 (0.0, 3.0)			0.9 (0.0, 1.9)		
Adjuvant therapy		-0.297	0.766		-1.841	0.066		-0.224	0.823
None	0.2 (0.0, 3.9)			0.8 (0.0, 4.4)			0.3 (0.0, 3.1)		
Yes	0.4 (0.0, 2.3)			0.3 (0.0, 3.5)			0.3 (0.0, 2.2)		

AP: Anterior-posterior; SI: Superior-inferior; RL: Right-left; CTV: Clinical target volume; BMI: Body mass index. ^a: Z value was derived from Mann-Whitney U test; ^b: H value was derived from Kruskal-Wallis H test.

然而, 考虑到设备的可及性, 本研究参考既往研究^[5], 采用CBCT2及CBCT3的相对位置误差以分析治疗期间的分次内误差。与本研究结果相似, 既往一项基于光学表面追踪技术探索乳腺癌放疗分次内误差的研究^[10]发现, 全乳或胸壁放疗的分次内运动的平均误差大小均≤0.4 mm。这一结果进一步验证了SHIFT研究中所采用的体位固定技术在治疗期间能够有效地保持患者体位的稳定性。

如果能安全减少CTV外扩至PTV的边界, 将会有助于减少不必要的正常组织照射剂量, 从而降低超大分割放疗方案的晚期损伤风险。针对全乳放疗患者, 不同研究^[2, 6-7, 11]要求的PTV外扩边界从5~10 mm不等。本研究结果显示, 在每日CBCT图像引导和在线误差纠正下, 基于Van

Herk公式计算, 总体人群中CTV在三维方向上均匀外扩3 mm即可克服分次间及分次内误差。进一步分析发现, CTV较大的患者在前后方向的残余分次间误差和分次内误差、在头脚方向的残余分次间误差更大。高BMI或大体重患者在前后方向的分次内误差更大。多因素分析进一步证实, CTV与BMI是前后方向上分次内误差的独立影响因素。与本研究结果相似, 既往研究^[12]也发现BMI、胸围和乳腺体积与特定三维方向上的分次间误差增大有关。本研究采用的体位固定装置没有斜坡, 排除了传统乳腺托架斜坡下滑带来的头脚方向移位。但乳腺作为非刚性结构, BMI和CTV更大的患者潜在形变效应可能更显著, 因此导致位置误差也会相应增大。同时我们发现, 基于不同临床特征计算的外扩边界在数据上也存

表4 单周超大分割全乳放疗CTV至PTV的外扩边界

Tab. 4 CTV to PTV margin in single-week ultra-hypofractionated whole breast irradiation

Item	Margin without daily CBCT/mm			Margin with daily CBCT/mm		
	AP	SI	RL	AP	SI	RL
Overall cohort (n=34)	8.9	7.2	7.1	2.3	2.8	2.0
Categorized by BMI						
≤23.2kg/m ² (n=17)	9.0	6.3	5.6	1.8	2.3	2.0
>23.2kg/m ² (n=17)	8.6	7.9	8.4	2.6	3.4	2.0
Categorized by height						
≤161.5 cm (n=17)	8.6	4.6	6.8	2.2	2.7	2.3
>161.5 cm (n=17)	9.2	8.6	7.5	2.3	2.9	1.8
Categorized by weight						
≤60.0 kg (n=19)	8.7	6.2	6.0	2.2	2.7	2.2
>60.0 kg (n=15)	9.2	8.2	8.2	2.4	2.9	1.7
Categorized by CTV						
≤402.5 cm ³ (n=17)	6.8	6.4	5.9	1.6	2.6	2.1
>402.5 cm ³ (n=17)	10.1	8.0	8.2	2.8	3.1	2.0
Categorized by quadrant						
Upper inner quadrant (n=6)	6.5	5.5	5.1	1.8	2.2	2.0
Lower inner quadrant (n=4)	10.7	5.8	4.5	1.8	2.5	1.8
Upper outer quadrant (n=20)	9.1	7.7	7.5	2.2	2.6	2.1
Lower outer quadrant (n=4)	7.3	7.8	7.5	2.9	4.2	2.1

AP: Anterior-posterior; SI: Superior-inferior; RL: Right-left; BMI: Body mass index; CTV: Clinical target volume.

在差异。如果以外扩边界3 mm为基准，BMI > 23.2 kg/m²或CTV > 402.5 cm³的患者头脚方向边界需要相应扩大13%和3%。肿瘤所处的象限会影响头脚方向的分次内误差，肿瘤位于外下象限患者的头脚方向需要更大的外扩边界（4.2 mm）。这可能是外下象限受患侧上臂外展影响更大，这也是所有体位中相对无法使用刚性辅助装置完全固定的部分。尽管都在3 mm之内，但是前后方向上的外扩边界在CTV和BMI不同的患者中数据差距更明显。因此，基于每日CBCT图像引导和在线体位纠正，大部分患者全乳CTV外扩至PTV的三维边界控制在3 mm以内。考虑到总体人群中根据van Herk公式计算得出的外扩边界只能保证总体人群中90%患者的CTV接受95%以上处方剂量的照射，我们建议针对不同临床特征（如BMI、CTV）的患者，需要进行个体化外扩边界策略调整。前后和左右方向上的外扩边界可能有进一步缩小的空间，而BMI或CTV偏大患者则需要相应扩大头脚方向边界。

值得一提的是，既往研究^[13]提示治疗时间延长会显著增加分次内误差。在部分乳腺加速照射的患者中，当治疗时长在8 min以内时，1 mm

的外扩边界足以克服分次内误差。当治疗时长增加到32 min时，外扩边界需增加到2.5 mm。本研究中纳入的患者主要采用无均整器技术放疗，CBCT2和CBCT3之间的治疗时长中位值为7.4（5.0~13.4）min。考虑到放疗计划的复杂性和具体实施技术可能通过影响治疗时长进而影响分次内误差，建议临床实践中各治疗中心综合考虑体位固定装置稳定性、治疗时长等因素，进行外扩边界的调整。

本研究尚存在一定的局限性。首先，定位和治疗过程均在自由呼吸下进行，没有考虑呼吸运动管理技术的影响^[14]。其次，本研究仅讨论了三维方向上的平移位置误差，没有分析旋转误差对放疗剂量的影响。既往研究^[15]发现5 mm的PTV外扩边界足以应对最高3°的旋转误差带来的剂量不确定性。超大分割放疗中可能要求对旋转误差进行更严格的控制，这一问题需要未来研究进一步验证。再次，单纯基于三维误差缩小PTV外扩边界可能会低估分次间皮肤水肿、血清肿吸收体重改变等因素对放疗剂量实施的影响，有必要探索光学表面追踪^[16]、在线自适应放疗^[17]等新技术的应用价值。最后，本研究入组患者仅

接受前哨淋巴结活检。真实世界中腋窝淋巴结清扫会增大上肢活动障碍风险^[18], 进而可能影响摆位精度。

总之, 本研究发现, 每日CBCT图像引导及在线体位的图像引导技术流程可以显著提高超大分割全乳放疗摆位的精准度, 为减少全乳CTV外扩至PTV边界并根据患者临床特征相应调整边界提供了依据。这将有助于安全有效地开展全乳超大分割单周放疗。

并列第一作者:

王孟潇 (ORCID:0000-0001-8268-5821), 博士, 住院医师; 樊文栋 (ORCID:0009-0000-7832-672X), 学士, 技师。

并列通信作者:

曹璐 (ORCID:0000-0001-6644-0963), 博士, 副主任医师, E-mail: caolu_163@ymail.com; 蔡钢 (ORCID:0000-0001-8071-4422), 博士, 副主任医师, E-mail: caigangcg@163.com。

作者贡献声明:

王孟潇负责研究设计、数据分析和论文撰写; 樊文栋及曹菁璟负责数据采集和分析; 陈佳艺负责论文审核; 蔡钢及曹璐负责研究选题和论文审核。

[参 考 文 献]

- [1] Early Breast Cancer Trialists; Collaborative Group (EBCTCG), DARBY S, MCGALE P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1707-1716.
- [2] BRUNT A M, HAVILAND J S, WHEATLEY D A, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10237): 1613-1626.
- [3] 杨伟志, 冯宁远, 沈 瑜. LQ公式的生物学概念及应用 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1995, 4(2): 59-63.
YANG W Z, FENG N Y, SHEN Y. Biological concept and application of LQ formula [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 1995, 4(2): 59-63.
- [4] VAN H M. Errors and margins in radiotherapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2004, 14(1): 52-64.
- [5] LEE J, LIU S H, LIN J B, et al. Image-guided study of inter-fraction and intra-fraction set-up variability and margins in reverse semi-decubitus breast radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 254.
- [6] SIGAUDI V, ZANNETTI M, FERRARA E, et al. Ultra-

hypofractionation for whole-breast irradiation in early breast cancer: interim analysis of a prospective study [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2568.

- [7] IVANOV O, MILOVANČEV A, PETROVIĆ B, et al. Ultra-hypofractionated vs moderate fractionated whole breast three dimensional conformal radiotherapy during the COVID-19 pandemic [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6): 745.
- [8] TOPOLNJAK R, SONKE J J, NIJKAMP J, et al. Breast patient setup error assessment: comparison of electronic portal image devices and cone-beam computed tomography matching results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 1235-1243.
- [9] KEIPER T D, TAI A, CHEN X F, et al. Feasibility of real-time motion tracking using cine MRI during MR-guided radiation therapy for abdominal targets [J]. *Med Phys*, 2020, 47(8): 3554-3566.
- [10] MALONE C, RYAN S, NICHOLSON J, et al. Intrafraction motion in surface-guided breast radiation therapy and its implications on a single planning target volume margin strategy [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2025, 15(1): e63-e71.
- [11] TOKUDA P J K, MITSUYOSHI T, ONO Y, et al. Acute adverse events of ultra-hypofractionated whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early breast cancer in Japan: an interim analysis of the multi-institutional phase II UPBEAT study [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4): 643-648.
- [12] LUO J R, YIN Z H, ZHANG Z, et al. Does the protocol-required uniform margin around the CTV adequately account for setup inaccuracies in whole breast irradiation? [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 143.
- [13] HOEKSTRA N, HABRAKEN S, SWAAK-KRAGTEN A, et al. Intrafraction motion during partial breast irradiation depends on treatment time [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 159: 176-182.
- [14] BODA-HEGGEMANN J, KNOPF A C, SIMEONOVA-CHERGOU A, et al. Deep inspiration breath hold-based radiation therapy: a clinical review [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(3): 478-492.
- [15] HEIKKILÄ A, BOMAN E, ROSSI M, et al. Dosimetric effect of rotational setup errors in volumetric modulated arc therapy and field-in-field treatment of left-sided breast cancer [J]. *Phys Med*, 2024, 117: 103203.
- [16] LI G. Advances and potential of optical surface imaging in radiotherapy [J]. *Phys Med Biol*, 2022, 67(16): 10.1088/1361-10.1088/6560/ac838f.
- [17] LIU H F, SCHAAL D, CURRY H, et al. Review of cone beam computed tomography based online adaptive radiotherapy: current trend and future direction [J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 144.
- [18] RIETMAN J S, DIJKSTRA P U, GEERTZEN J B, et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(11): 1018-1024.

(收稿日期: 2025-03-04 修回日期: 2025-06-05)

(责任编辑: 王琳辉)