



· 论 著 ·

患者生理特征参数对乳腺癌调强放疗摆位误差影响的研究

尹志海, 汪隽琦, 孟怡然, 许 青, 杨昭志

复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 逆向调强放疗技术已广泛应用于全乳放疗, 为有效地代偿摆位误差的不确定性, 目前还是将临床靶区向计划靶区外放合适的边界, 但对于不同乳腺癌患者外放相同的边界是否妥当尚存在争议, 利用锥形束计算机断层扫描 (cone-beam computed tomography, CBCT) 对接受调强放疗的乳腺癌患者进行三维方向摆位误差分析, 探讨各生理特征参数与摆位误差的相关性并进行初步分组, 为个性化靶区外放边界提供参考依据。方法: 回顾性分析2019年1—12月在复旦大学附属肿瘤医院接受调强放疗的乳腺癌保乳术后患者的临床资料, 共纳入97例, 利用CBCT分析患者的生理特征参数 (包括年龄、肿瘤位置、体重指数、胸围及患侧乳腺体积) 对摆位误差的影响。对于连续变量, 按中位数分组; 对于肿瘤位置, 将患者按左右进行分组, 并个性化确定靶区外放边界。结果: 患者体重指数、胸围和乳腺体积分别与头脚方向 (Pearson=0.40, $P<0.01$)、头脚方向 (Pearson=0.43, $P<0.01$) 和左右方向 (Pearson=0.42, $P<0.01$) 呈中度正相关, 同时三者分组在头脚方向的摆位误差比较差异有统计学意义 ($t=-3.923$, $P=0.001$; $t=-5.182$, $P=0.001$; $t=-2.712$, $P=0.008$)。并且胸围及乳腺体积分组在左右方向的摆位误差比较差异也有统计学意义 ($t=-2.124$, $P=0.036$; $t=-3.550$, $P=0.001$)。按体重指数、胸围和乳腺体积中位数分组确定计划靶区外放边界在左右、头脚和前后方向上分别为3.1~4.5、4.6~8.0和4.9~5.3 mm。结论: 乳腺癌保乳术后调强放疗患者的体重指数、胸围及乳腺体积与摆位误差存在相关性, 推荐根据以上生理特征参数为不同乳腺癌患者确定合理的个性化靶区外放边界。

[关键词] 生理特征参数; 乳腺肿瘤; 放疗; 锥形束计算机断层扫描; 摆位误差

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.03.006

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)03-0198-05

Investigation of patient characteristics associated with setup errors in intensity-modulated radiotherapy after breast-conserving surgery YIN Zhihai, WANG Juanqi, MENG Yiran, XU Qing, YANG Zhaozhi (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Juanqi E-mail: richie2010@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a widely used radiotherapy technique in whole breast irradiation. Therefore, planning target volume (PTV), with appropriate margins from clinical target volume (CTV), would adequately account for the setup uncertainty. However, it is still controversial regarding whether the protocol-required margin around the CTV adequately accounts for setup inaccuracies. The aim of this study was to determine the impacts of patient characteristics on the magnitude of geometric setup errors in patients with breast cancer and to obtain individualized PTV margins. **Methods:** A total of 97 patients treated with IMRT after breast-conserving surgery in Fudan University Shanghai Cancer Center from January 2019 to December 2019 were reviewed. Cone-beam computed tomography (CBCT) scan records were used to analyze setup errors. The impacts of patient characteristics on setup errors were also analyzed, including age, tumor location, body mass index (BMI), chest circumference and breast volume. Population in the two groups was compared in terms of distribution of the median patient characteristics, and individualized PTV margins were obtained. **Results:** The BMI, chest circumference and breast volume showed moderate positive correlation with superior-inferior (Pearson=0.40, $P<0.01$), superior-inferior (Pearson=0.43, $P<0.01$), and right-left directions (Pearson=0.42, $P<0.01$), respectively. Meanwhile, there were significant differences in setup errors of superior-inferior direction ($t=-3.923$, $P=0.001$; $t=-5.182$, $P=0.001$; $t=-2.712$, $P=0.008$) among the three groups, and significant differences were also

通信作者: 汪隽琦 E-mail: richie2010@163.com

observed in setup errors of left-right direction between the chest circumference and breast volume groups ($t=-2.124$, $P=0.036$; $t=-3.550$, $P=0.001$). When dividing patients into two groups on the basis of median value of BMI, chest circumference, breast volume and the margin in left-right, superior-inferior and anterior-posterior directions were 3.1-4.5, 4.6-8.0 and 4.9-5.3 mm, respectively. **Conclusion:** Patient characteristics such as BMI, chest circumference and breast volume were significantly correlated with geometric setup errors. The individualized PTV margins were recommended to adequately compensate for the setup variation detected according to patient characteristics.

[Key words] Patient characteristics; Breast neoplasm; Radiotherapy; Cone-beam computed tomography; Setup error

保乳术后放疗是早期乳腺癌综合治疗方案中的重要手段^[1], 逆向调强放疗技术已广泛应用于全乳放疗中, 该技术在靶区边界剂量梯度变化陡峭, 几毫米的误差也可能对剂量分布带来重大影响, 如何保证患者治疗摆位的精确性是目前的研究热点。千伏级锥形束计算机断层扫描 (cone-beam computed tomography, CBCT) 是三维图像引导验证的标准技术^[2-3], 考虑到CBCT额外辐射伤害、消耗时间长等缺点, 需严格控制使用频率。因此, 为有效地代偿摆位误差所带来的不确定性, 目前还是采取传统方法, 即将临床靶区 (clinical target volume, CTV) 向计划靶区 (planning target volume, PTV) 外放合适的边界。美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 1304试验^[4]推荐CTV均匀外放7 mm形成PTV, 对于不同乳腺癌患者外放相同的边界是否妥当尚存在争议。本研究首先利用CBCT对乳腺癌患者进行三维方向的摆位误差分析, 探讨各生理特征参数 (包括年龄、肿瘤位置、胸围、体重指数及患侧乳腺体积) 与摆位误差的相关性, 提供基于大样本量的临床数据。同时, 初步探索根据相关参数对患者进行分组, 为个性化确定靶区外放边界提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年1—12月于复旦大学附属肿瘤医院接受保乳手术的女性患者97例, 其中浸润性乳腺癌患者92例, 原位癌患者5例, 腋窝淋巴结经前哨淋巴结活检证实为阴性。所有患者均接受保乳术后调强全乳放疗, 未接受区域淋巴结照射。患者中位年龄为46岁 (27~71岁), 其

中, 左乳癌47例, 右乳癌50例。65例患者接受术后辅助化疗, 放疗于化疗结束后2~4周内开始, 放疗期间无患者接受同步化疗。所有患者一般状况良好, 既往身体健康, 无其他合并症。患侧上肢上举和外展运动功能良好并且腋窝无积液。

1.2 体位固定

患者仰卧位, 头不偏, 上身裸露平躺于Klarity多功能体位固定板上, 双侧上臂对称外展上举, 调整手臂托架至双上臂外展刻度, 调整体位固定板高度至最低, 与床面处于同一水平, 并调整头枕、双侧上臂、腕部、腰部和臀部等位置。上述定位均在自由呼吸状态下完成, 患者自觉体位自然舒适。

1.3 模拟定位及治疗计划

所有患者均由放疗科医师在体表放置标记点, 标明靶区的上、下、左、右边界以及激光摆位标志。行CT模拟定位, 层厚设置为5 mm, CT图像经网络传输至Pinnacle 8.0治疗计划系统。为减少人为勾画误差, 主治医师参照RTOG 1304试验^[4]标准逐层勾画患侧乳腺、健侧乳腺、心脏和肺组织等关键器官, 并且由同一主诊医师统一审核确认, 随后制定放疗计划, 采用以切线野为主的4~6个射野的逆向调强放疗技术, 每个射野平均6~8个子野, 最小子野面积必须 $>10\text{ cm}^2$, 最小子野跳数必须 $>10\text{ MU}$ 。肿瘤靶区处方剂量为50 Gy, 分次剂量为2 Gy/次, 分25次完成。

1.4 CBCT图像采集及配准

所有患者在放疗期间第1周的1、2、3次和之后4周的每周1次治疗前行CBCT在线图像引导验证, 图像采集主要在瑞典Elekta公司的XVI Release 4.5.1系统上进行。图像重建矩阵数 $10^{24} \times 10^{24}$, 重建层厚5 mm。XVI系统内置灰度算法用于图像自动配准, 由放疗科医师和技师根据配准结果进行手动微调并确认, 作为最终的摆

位误差结果, XVI系统将计算出患者实际摆位和放疗计划中心位置在左右、头脚及前后方向上的位移误差值, 收集记录各方向上的摆位误差绝对值。本文仅讨论平移误差, 不包含旋转误差。

1.5 测量并记录患者各项生理特征参数并分组

生理特征参数包括年龄、肿瘤位置、体重指数 (body mass index, BMI)、胸围及患侧乳腺体积。对于连续变量, 将全部患者按上述特征参数的中位数进行分组; 对于肿瘤位置, 将患者按左右进行分组。

1.6 摆位误差分析及CTV至PTV外放边界计算

根据各参数的分组分析比较两组摆位误差, 然后根据Van Herk等^[5]的研究, 为保证90%患者的95%以上处方剂量照射, CTV至PTV的外放距离至少为 $2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ 。式中, Σ 为各个患者摆位误差平均值的标准差; σ 为各个患者摆位误差标准差的均方根。

1.7 统计学处理

采用SPSS 22.0软件中的Pearsons双变量相关性和独立样本t检验进行数据分析。使用Pearson法分析患者年龄、BMI、胸围及患侧乳腺体积等连续变量与摆位误差的相关性。不同分组间摆位误差比较使用独立样本t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生理特征参数与摆位误差的相关性分析

对679套治疗前CBCT与97例患者的生理特征参数进行相关性分析, 结果显示, 患者年龄与摆位误差呈弱相关, 而BMI、胸围及乳腺体积分别与头脚方向 (Pearson=0.40, $P < 0.01$)、头脚方向 (Pearson=0.43, $P < 0.01$) 和左右方向 (Pearson=0.42, $P < 0.01$) 呈中度正相关, 提示此类患者在PTV外放时这几个方向需特别关注 (表1)。

2.2 不同生理特征参数分组间的摆位误差比较

5组生理特征参数分组间的摆位误差比较见图1, BMI、胸围和乳腺体积的不同分组在头脚方向的摆位误差比较差异有统计学意义 ($t = -3.923, P = 0.001$; $t = -5.182, P = 0.001$; $t = -2.712, P = 0.008$)。胸围和乳腺体积的分组在左右方向的摆位误差比较差异也有统计学意义 ($t = -2.124, P = 0.036$; $t = -3.550, P = 0.001$), 其他特征参数分组下摆位误差均相近。

2.3 PTV的外放边界计算

按与摆位误差中度相关的生理特征参数 (BMI、胸围和乳腺体积) 的中位数进行分组, 计算3个方向的PTV外放边界, 详见表2。

表 1 患者生理特征参数与摆位误差的Pearson相关系数分析

Tab. 1 Correlation coefficients between patients' characteristics and translational set-up errors

| Characteristic | Median (range) | Translational errors | | |
|---------------------------|------------------|----------------------|--------|-------|
| | | RL | SI | AP |
| Age/year | 46 (29-71) | 0.28 | 0.14 | -0.01 |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 23.8 (17.4-29.6) | -0.07 | 0.40** | -0.04 |
| CC D/cm | 89 (74-107) | 0.19 | 0.43** | 0.08 |
| BV V/cm ³ | 657 (264-1 438) | 0.42** | 0.22* | 0.06 |

RL: Right-left direction; SI: Superior-inferior direction; AP: Anterior-posterior direction; CC: Chest circumference; BV: Breast volume. *: Correlation was significant at $P < 0.05$; **: Correlation was significant at $P < 0.01$

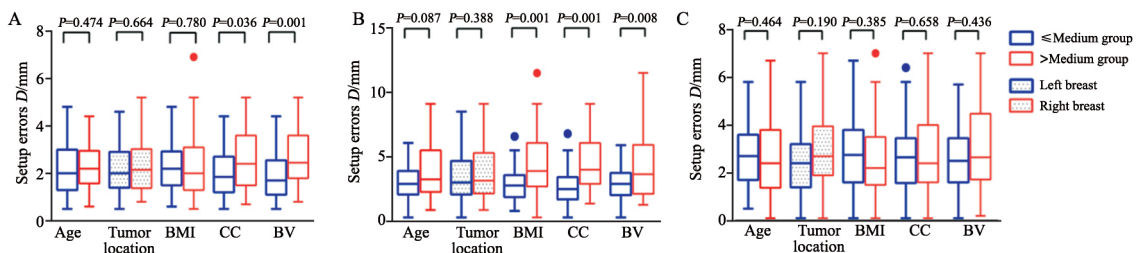


图 1 患者不同生理特征参数分组间摆位误差比较

Fig. 1 Comparison of setup error between groups of patients' characteristics

A: Left-right direction; B: Superior-inferior direction; C: Anterior-posterior; CC: Chest circumference; BV: Breast volume

表2 按不同患者生理特征参数中位数分组下3个方向的PTV外放边界

Tab. 2 PTV extravasation boundary in three directions according to the median of physiological parameters of different patients

| Margin | RL D/mm | SI D/mm | AP D/mm |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| BMI/(kg·m ⁻²) | | | |
| ≤23.8 | 3.8 | 4.6 | 5.2 |
| >23.8 | 4.3 | 8.0 | 5.1 |
| CC D/cm | | | |
| ≤89 | 3.4 | 4.7 | 4.9 |
| >89 | 4.5 | 7.6 | 5.2 |
| BV V/cm ³ | | | |
| ≤657 | 3.1 | 5.5 | 5.1 |
| >657 | 4.3 | 7.8 | 5.3 |

RL: Right-left direction; SI: Superior-inferior direction; AP: Anterior-posterior direction; CC: Chest circumference; BV: Breast volume

3 讨 论

精确摆位是开展乳腺癌精准放疗的重要保障,摆位误差会影响靶区剂量的精确分布,不仅难以保证逆向调强放疗等先进技术的疗效,而且可能增加周围正常组织的不良反应。影响摆位误差的因素主要有患者自身生理特征因素(如年龄、肿瘤位置、胸围、BMI及患侧乳腺体积等)和其他不可控因素(如患者摆位的配合度、呼吸运动及技术熟练程度等)。本研究着重分析了患者生理特征参数对放疗分次间摆位误差的影响,结果表明,分次间摆位误差形成原因相当复杂,主要来源于患者日常的随机变化,可能受多种特征参数的综合影响。有关乳腺癌患者生理特征参数与摆位误差的关系,多篇小样本研究^[6-9]也得到类似结果。而本研究是这些早期研究的递进,随机选取较大样本量的患者,明确其与摆位误差存在的相关性,为精准调强放疗的开展提供相关临床数据和参考。

Gerhardt等^[9]研究显示,人体表面皮肤弹性与年龄呈负相关,老年人的皮肤比较松弛且依从性较中、青年患者差,而本研究纳入60岁以上老年患者较少,所以年龄与摆位误差未见显著相关性。心脏搏动可能是影响左、右侧乳腺癌患者摆位误差的重要原因。本研究结果显示,在目前的摆位方式下,两者结果相近,与先前的研究^[7]结果一致,提示对于乳腺癌这种体表肿瘤来说,心脏搏动对于摆位误差影响并不大。患者胸围及

患侧乳腺体积直接影响乳腺靶区大小,由于乳腺非刚性结构,乳腺体积较大的乳腺靶区更易发生形变和运动,与几何摆位误差有直接关系^[10],本研究也得出了相同结论。需要指出的是,此类患者绝大多数同时伴有高体脂率。体脂率越高,相应的BMI越大,从而导致乳腺靶区及体表标记发生不可预知的改变,可显著增加摆位的不确定性。现有研究^[11-13]提示BMI与多种肿瘤的摆位误差呈显著正相关。

利用三维CBCT这种有效的摆位质控措施可以有效地缩减外放边界,从而降低放疗不良反应,提高生活质量。目前由于种种限制,在还无法做到每天治疗前在线CBCT验证的情况下,宜通过外放靶区来有效地代偿摆位误差变化。合理的外放边界是肿瘤局控和正常组织保护的关键,目前尚未见基于大样本群体研究以明确适宜边界数据的报道。由于亚洲人种与欧美人种存在较大差异,实际临床工作中并不能一味地按照RTOG 1304试验^[4]标准进行外放,本研究结果显示,如果均匀外放7 mm的话,会导致在左右和前后方向的边界过宽,增加不必要的不良反应,而头脚方向的边界过窄往往会增加复发风险。国内类似的研究^[7-8]在左右、头脚和前后方向的外放边界分别是6.4~8.7、7.1~10.0和8.6~13.2 mm,本研究结果在各个方向外放边界明显小于先前的研究结果,原因可能是患者定位装置差异所致,也可能是不同研究样本量差异造成的。本研究推荐在外放边界的时候需从患者的实际情况出发,综合考虑其生理特征参数的影响,找出最为契合的参数,个性化地确定合理的靶区外放边界,这样既可保证完整覆盖乳腺靶区,有效地代偿摆位误差,又能尽量减少不必要的外放。

需要特别指出的是,由于医疗资源有限,所有患者均是在自由呼吸状态下定位和治疗的,并未采用呼吸控制手段,因此,本研究结果难免受到呼吸运动的影响,如果呼吸控制技术与图像引导结合使用的话,靶区外放边界有望进一步减少。

CBCT可以说是乳腺癌放疗中应用最为广泛的三维图像引导验证技术,对校正摆位误差和提高放疗准确性非常有效,但会增加总治疗时间,

无法在线实时地监控患者体位, 更严重的是会产生额外的辐射剂量, 在一定程度上会增加第二肿瘤发生的风险, 特别不适用于40岁以下年轻的乳腺癌患者, 所以本研究并未对患者在单次治疗时进行多次扫描, 故放疗分次内误差并未予以讨论, Yue等^[10]的研究也表明, 相较于分次间误差, 分次内误差对于剂量分布影响较小。

目前, 诸如借助新兴的表面光学成像技术^[14-15], 使用基于患者体表跟踪的扫描方法, 将实时体表影像和参考影像进行形变配准, 治疗期间可以实时监测患者身体运动和呼吸运动。这些技术有可能在一定程度上替代CBCT, 这也是今后研究的方向。

综上所述, 乳腺癌保乳术后调强放疗患者的BMI、胸围及乳腺体积与摆位误差存在相关性, 推荐根据以上生理特征参数个性化地为不同乳腺癌患者确定合理的靶区外放边界。

[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] 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.
- [3] NABAVIZADEH N, ELLIOTT D A, CHEN Y Y, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) practice patterns and IGRT's impact on workflow and treatment planning: results from a national survey of American Society for Radiation Oncology members [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(4): 850-857.
- [4] MAMOUNAS E P, WHITE J R, BANDOS H, et al. NRG oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with positive axillary (PAX) nodes who are ypN₀ after neoadjuvant chemotherapy (NC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15): 601.
- [5] VAN HERK M, REMEIJER P, RASCH C, et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4): 1121-1135.
- [6] 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.
- [7] 于舒飞, 王淑莲, 唐 玉, 等. 乳腺托架固定下全乳调强放疗CBCT测定摆位误差的研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(7): 532-535.
YU S F, WANG S L, TANG Y, et al. Study of setup error in cone beam CT for whole breast intensity-modulated radiotherapy with breast board immobilization [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2019, 28(7): 532-535.
- [8] 马茗微, 王淑莲, 覃仕瑞, 等. 面罩及乳腺托架固定下乳腺癌保乳术后放疗锁骨上下区摆位误差分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(3): 217-221.
MA M W, WANG S L, QIN S R, et al. Breast board combined with a thermoplastic head mask immobilization can improve the reproducibility of the treatment setup for breast cancer patients receiving whole breast and supraclavicular nodal region irradiation [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2019, 28(3): 217-221.
- [9] GERHARDT L C, LENZ A, SPENCER N D, et al. Skin-textile friction and skin elasticity in young and aged persons [J]. *Skin Res Technol*, 2009, 15(3): 288-298.
- [10] YUE N J, GOYAL S, ZHOU J H, et al. Intrafractional target motions and uncertainties of treatment setup reference systems in accelerated partial breast irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1549-1556.
- [11] LIN L L, HERTAN L, RENGAN R, et al. Effect of body mass index on magnitude of setup errors in patients treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer with daily image guidance [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 670-675.
- [12] WONG J R, GAO Z R, MERRICK S, et al. Potential for higher treatment failure in obese patients: correlation of elevated body mass index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1 465 computed tomographic images [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1): 49-55.
- [13] CHOI M, FULLER C D, WANG S J, et al. Effect of body mass index on shifts in ultrasound-based image-guided intensity-modulated radiation therapy for abdominal malignancies [J]. *Radiat Oncol*, 2009, 91(1): 114-119.
- [14] WALTER F, FREISLEDERER P, BELKA C, et al. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™) [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 154.
- [15] 罗焕丽, 彭海燕, 靳 富, 等. Catalyst系统在乳腺癌患者放疗摆位应用及影响因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(2): 190-194.
LUO H L, PENG H Y, JIN F, et al. Catalyst system in patient positioning during breast cancer radiotherapy: clinical application and influencing factors [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2018, 27(2): 190-194.