

影像引导乳腺癌调强放疗的临床研究

王湘连¹, 张立波¹, 姚 晔¹, 王国民¹, 周道安²

(1. 复旦大学附属华东医院, 上海 200040; 2. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433)

摘要: [目的] 分析影像引导在降低乳腺癌放疗摆位误差中的影响。[方法] 2012 年 1 月至 2012 年 7 月收治乳腺癌 28 例采用调强放疗, 肿瘤剂量为 50Gy, 保乳患者瘤床加量 10Gy。采用影像引导放疗, 放疗前行锥形束 CT(CBCT)扫描, 校正后记录摆位误差, 治疗床纠正后再行 CBCT 扫描, 记录摆位误差, 比较两次摆位误差。[结果] 患者治疗前左右方向(X 轴)、头脚方向(Y 轴)和腹背方向(Z 轴)的摆位误差分别为 $0.24 \pm 0.21\text{cm}$, $0.44 \pm 0.32\text{cm}$, $0.20 \pm 0.21\text{cm}$, 治疗床纠正后的摆位误差分别为 $0.06 \pm 0.08\text{cm}$, $0.08 \pm 0.08\text{cm}$, $0.06 \pm 0.09\text{cm}$, 两组误差值比较均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。随访 6~12 个月, 28 例患者无一例出现放射性心肺损伤。急性皮肤反应 1 级 10 例, 无 2 级及 2 级以上反应。[结论] CBCT 引导乳腺癌调强放疗降低了摆位误差, 提高了放疗精度, 正常组织反应可耐受。

关键词: 影像引导放疗; 乳腺癌; 摆位误差

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2014)05-0426-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A017

Clinical Research of Image Guided Intensity Modulated Radiotherapy for Breast Cancer

WANG Xiang-lian, ZHANG Li-bo, YAO Ye, et al.

(Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effects of cone-beam CT in reducing setup errors of radiotherapy for breast cancer. [Methods] Twenty-eight patients with breast cancer from Jan 2012 to Jul 2012 received intensity modulated radiotherapy with tumor dose 50Gy, 10Gy boost dose was given to breast conserving patients. Before treatment and after correcting the treatment couch, patients were received cone-beam CT scan respectively, the setup error was compared. [Results] The setup errors before treatment on X, Y, Z axis were $0.24 \pm 0.21\text{cm}$, $0.44 \pm 0.32\text{cm}$, $0.20 \pm 0.21\text{cm}$; and $0.06 \pm 0.08\text{cm}$, $0.08 \pm 0.08\text{cm}$, $0.06 \pm 0.09\text{cm}$ after post-correction respectively. Compare before treatment and post-correction group, setup errors were significant different ($P < 0.05$). Followed up 6~12 months, no patient had radiation heart damage and pneumonitis. Acute radiation skin reaction grade 1 was observed in 10 patients, grade 2 and more than grade 2 were not found. [Conclusions] Cone-beam CT guided intensity modulated radiotherapy reduces the setup errors of breast cancer and elevate radiation the accuracy. The normal tissue reaction is tolerable.

Key words: image-guided radiotherapy; breast cancer; setup error

放射治疗是乳腺癌综合治疗的重要手段之一。近年来应用调强放疗使射野形状与靶区形状一致, 并且靶区内的放射剂量强度可调整, 使其分布均匀^[1], 提高了局控率, 同时降低了正常组织放射反应。但由于靶区活动度较大, 摆位误差仍是临床需要注意的问题, 处理不好会影响调强放疗的精确实施。常规的摄

片验证对软组织显示差, 难以达到临床要求。锥形束 CT(CBCT)是近年应用的影像引导技术^[2], 能获取一定范围内的 CT 图像, 可以较清晰地显示软组织和骨性结构等, 通过移动治疗床, 降低摆位误差, 保证调强放疗的精确实施。我科于 2012 年 1 月至 2012 年 7 月收治 28 例乳腺癌患者, 均用 CBCT 引导调强放疗, 现分析如下。

收稿日期: 2013-12-10; 修回日期: 2014-02-28

通讯作者: 王湘连, E-mail: wangxiangliann@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 1 月至 2012 年 7 月我科收治病理确诊的乳腺癌患者 28 例,女性,中位年龄 56.5 岁。其中左乳腺癌 13 例,右乳腺癌 15 例;浸润性导管癌 24 例,导管内乳头状癌 3 例,神经内分泌癌 1 例;接受保乳手术 9 例,改良根治术 19 例。

1.2 放射治疗

(1)患者仰卧于真空垫,患侧上臂充分上举外展,头向健侧偏。同时在患者体表确定激光定位点。(2)平静呼吸状态下,应用西门子的螺旋 CT 扫描,扫描层厚 5mm,扫描上界为甲状软骨上缘,下界为肝脏下缘,并通过院内 PACS 局域网传到瓦里安 Eclipse 治疗计划系统。(3)应用瓦里安治疗计划系统在每层 CT 上勾画出心脏、对侧乳腺、双侧肺组织、甲状腺和脊髓。患侧乳腺或胸壁为临床靶体积(CTV),前界为皮下 0.5cm,后界为肋骨前缘,内界为胸骨旁,外界为腋中线,含锁骨上区的上界为环甲膜(不含锁骨上区的患者上界为胸廓入口),下界为健侧乳腺皱襞下 2cm。计划靶体积(PTV)为 CTV 外扩所得,皮肤方向不外扩,上下界各扩 0.8cm,内外界各扩 0.5cm,后界扩 0.5cm。(4)全乳、胸壁剂量为 50Gy,保乳患者病灶局部加量 10Gy。设定 95%的靶区剂量 $\geq$ 处方剂量,最大剂量点 $<110\%$ 的处方剂量;双侧肺脏接受 20Gy 照射剂量的体积百分比 $<20\%$,心脏接受 30Gy 照射剂量的体积百分比 $<15\%$ 。(5)所有患者均设计逆向调强放疗计划,医师审核肿瘤靶区及正常组织剂量分布,符合临床剂量学要求,确认计划,传输到瓦里安 Trilogy 直线加速器进行放疗,首次治疗,移动治疗床到靶区中心,CBCT 在线校对位置,开始治疗。

1.3 CBCT 扫描及摆位误差计算

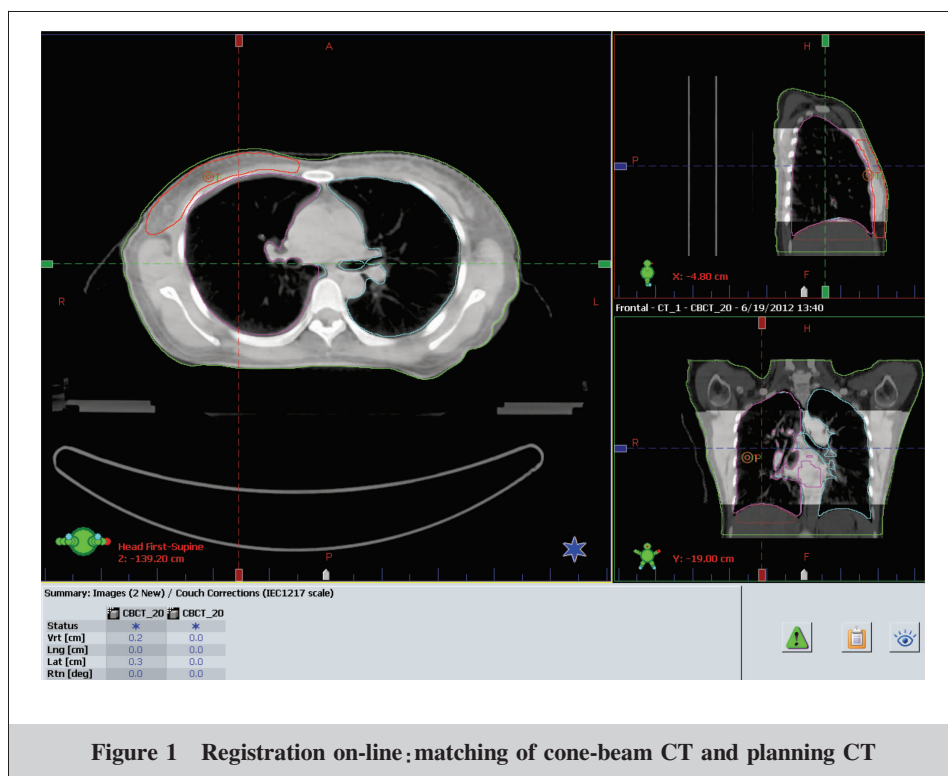
所有患者治疗前均行 CBCT 扫描,范围包含靶区及要害器官,24cm $\times$ 24cm,层厚 2.5mm,179 $^{\circ}$ ~181 $^{\circ}$ 。扫描结束后,经三维重建,得出横断位、矢状位和冠状位图像,将 CBCT 图像与定位时的计划图像进行对比配准,保乳患者配准模版首选手术银夹^[3],依次选择乳腺轮廓、骨性结构作为配准模板;改良根治术患者主要参照周围骨性结构配准。首先进行自动配准,然后检查三个方位的配准情况,若发现配准结果不满意,可结合手动逐层微调在线配准,使 CBCT 图像与定位的计划图像在解剖结构上吻合(见 Figure 1)。如果手动配准仍难以使解剖结构基本重叠,则需要重新进行定位。配准后记录好摆位误差,保存配准数据,移床数据自动传输至联网的执行治疗的电脑上,纠正治疗床。治疗床纠正后再次进行 CBCT 扫描,得出另一组摆位误差,比较并记录两组数据。

1.4 观察项目

全组患者随访 6~12 个月,观察患者的急性皮肤反应、心肺损伤等,采用美国放疗肿瘤学研究组(RTOG)急性放射损伤分级标准^[4]评估正常组织反应。

1.5 统计学处理

数据分析采用 SPSS13.0 软件,每位患者的摆位



系统误差以治疗期间所有分次摆位误差的平均值表示,摆位随机误差以所有分次摆位误差的标准差表示,群体化系统误差的标准差记为 Σ ,群体化随机误差记为 σ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 摆位误差分析及 CTV 边界外放

纠正治疗床前后的摆位误差比较见表 1,通过 CBCT 扫描降低了治疗分次间的摆位误差,在三个方向轴上均有统计学意义。根据 Stroom 等^[5]研究,确保 99%CTV 接受至少 95%剂量,其计划靶区(PTV)边界值= $2\Sigma+0.7\sigma$ 。系统误差、随机误差及 CTV 外放边界情况见表 2,可见,使用 CBCT 扫描纠正治疗床后,CTV 外放边界在三个轴向上均明显缩小。

Table 1 The setup errors of pre- and post-correction

Item	Pre-correction	Post-correction	<i>t</i>	<i>P</i>
X axis	0.24±0.21	0.06±0.08	5.47	0.001
Y axis	0.44±0.32	0.08±0.08	7.78	<0.001
Z axis	0.20±0.21	0.06±0.09	4.11	0.003

Table 2 The margin of clinical target volume of pre- and post-correction

Item	Pre-correction			Post-correction		
	Σ	σ	CTV margin (cm)	Σ	σ	CTV margin (cm)
X axis	0.2657	0.2846	0.7306	0.0952	0.0646	0.2356
Y axis	0.3706	0.7152	1.2418	0.1035	0.1291	0.2974
Z axis	0.2580	0.3060	0.7302	0.0791	0.2041	0.3011

2.2 心肺放疗反应及受照剂量体积

随访 6~12 个月,全组无一例出现急性放射性心肺损伤,双侧肺 V20 13.76%±2.18%,患侧肺 V20 26.16%±3.98%,其中左乳癌患者心脏 V30 8.37%±2.60%(Table 3)。

Table 3 The dose volume of heart and lung

Item	$\bar{x}(\%)$	<i>s</i>	Max(%)	Min(%)
Heart V30	8.37	2.60	11.56	2.39
Lungs V20	13.76	2.18	20.60	11.50
Ipsilateral V20	26.16	3.99	30.10	21.24

2.3 急性皮肤反应与疗效

1 级皮肤反应 10 例,占全组患者 35.71%;1 级反应中,仅为皮肤色素沉着及红斑,无干性脱皮等。

无 2 级及 2 级以上反应。

随访时间 6~12 个月,随访期间全组患者局部控制良好,无一例局部复发及转移。

3 讨 论

乳腺癌是常见的恶性肿瘤之一,术后放疗是乳腺癌重要的治疗手段之一。由于乳腺、胸壁形状的不规则性,传统的切线野放疗很难做到剂量均匀一致,且心肺等正常组织受量也较高。近年来,放射治疗已进入精确放疗时代^[6],乳腺癌术后进行调强放疗,在保证靶区剂量要求同时,又能较好地保护心、肺等重要组织和器官。但调强放疗在具体实施过程中,微小的误差、靶区和正常器官的运动和体积变化等都有可能造成肿瘤靶区的低剂量和周围正常组织的高剂量照射。乳腺癌放疗部位特殊,器官活动度大,相对于刚性较好的头颈部,其体位固定和重复性更差,在分次治疗间易发生较明显的摆位误差及器官的内移动。

本组研究中,X、Y、Z 轴三个方向上的摆位误差变化均有统计学意义,尤其 Y 轴在治疗前的误差达到了 0.44cm,如没有 CBCT 进行纠正,不仅不能体现调强放疗的优越性,反而会造成正常组织的严重损伤。因此,在治疗实施前进行位置验证,降低摆位误差,已成为放疗界的一项重要任务。然而,以往通常采取射野验证片或电子射野影像系统^[7],但通过这种方法获得的影像是二维的,存在影像模糊、精确度低、依赖于医生的肉眼辨别以及无法进行自动匹配和校正等局限,难以满足调强放疗的高精度要求。本研究所采用的 CBCT 图像引导放疗可重建三维图像,不仅对骨性结构显示清晰,还能清楚地显示照射区内所有组织、器官的三维结构及其在治疗过程中的体积、位置的变化,能准确反映肿瘤的实际情况,配准方式多样,可选择自动配准或手动配准,也可在自动配准的基础上再行手动调整;配准条件可根据情况选择骨密度配准或软组织灰度配准。通过 CBCT 扫描引导放疗,本组患者的摆位误差在 X、Y、Z 轴三个方向上分别从 0.24±0.21cm、0.44±0.32cm、0.20±0.21cm 降到了 0.06±0.08cm、0.08±0.08cm、0.06±0.09cm。

CBCT 引导放疗可以明显降低靶区外放的大小。本组研究中,应用 CBCT 在线校正摆位误差,

CTV 外放范围在 X、Y、Z 三个轴向上,从校正前的 0.7306cm、1.2418cm、0.7302cm,缩小到 0.2356cm、0.2974cm、0.3011cm。靶区外放范围缩小使正常组织受照射体积减少,从而减轻正常组织反应。

随着乳腺癌患者生存时间的延长,放疗的近期和远期并发症也越来越受到关注。有资料显示,乳腺癌患者放疗后 5 年内发生缺血性心脏疾病的风险较未放疗者增高,这种风险还将持续至少 20 年^[8]。因此,降低心脏受照射的剂量和体积是非常重要的。另外,降低放射性肺炎发生率^[9]也是临床上一个重要课题。放疗后发生的急性放射性皮炎,以及后期的皮肤纤维化、毛细血管扩张等也是影响乳腺癌患者生理和心理健康的重要因素^[10]。CBCT 引导放疗降低了摆位误差,周围正常组织受照剂量减少,较好地保护了心肺等器官。文献报道^[9]未使用 CBCT 引导放疗的急性肺损伤发生率为 4.5%~63%,且患侧肺 V20 为 33.6%±4.1%,本组研究无一例患者发生放射性肺炎,患侧肺 V20 为 26.16%±3.98%,放射性肺炎发生率低于文献报道。Sharp 等^[10]报道乳腺癌放疗中,74/76(97.37%)的患者出现皮肤反应,其中 44/76 (57.90%)的患者出现 2 级及以上皮肤反应。本组研究的皮肤反应中,仅 10 例发生 1 级反应,无 2 级及 2 级以上反应。本组研究采用 CBCT 引导放疗,其皮肤反应在发生率及严重程度均低于文献报道。

综上,本研究利用 CBCT 纠正乳腺癌调强放疗的摆位误差,显示出 CBCT 图像较传统验证片清晰,能够降低放疗的摆位误差,降低正常器官反应,使得乳腺癌患者顺利接受放疗。但本研究的病例数及观察时间有限,关于乳腺癌 CBCT 引导放疗的局控率及远期并发症等问题,仍需要进一步大样本的研究。

参考文献:

- [1] Dayes I, Rumble RB, Bowen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer [J]. *Clinical Oncology*, 2012, 24(7):488-498.
- [2] Ding GX, Duggan DM, Coffey CW, et al. A study on adaptive IMRT treatment planning using KV cone-beam CT[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2007, 85(1):116-125.
- [3] Park CK, Pritz J, Zhang GG, et al. Validating fiducial markers for image-guided radiation therapy for accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer[J]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2013, 82(3):425-431.
- [4] Dragun AE, Quillo AR, Riley EC, et al. A phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation: first report of acute toxicity, feasibility, and patient satisfaction [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3):123-128.
- [5] Stroom JC, de Boer HCJ, Huizinga H, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(4):905-919.
- [6] Murray LJ, Robinson MH. Radiotherapy: technical aspects [J]. *Medicine*, 2011, 39(12):698-704.
- [7] De Los Santos J, Popple R, Agazaryan N, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery [J]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2013, 87(1):33-45.
- [8] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(11):987-998.
- [9] Kahan Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients [J]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2007, 68 (3):673-681.
- [10] Sharp L, Johansson H, Landin Y, et al. Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments: a pilot study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(18):2665-2672.