

3DCT联合4DCBCT在中下叶肺癌SABR放疗靶区外放边界中的应用研究

李毅¹, 吴文婧², 张月美¹, 张甲狄¹, 张晓智¹

1. 西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科, 陕西 西安 710061; 2. 西安市疾病预防控制中心放射卫生科, 陕西 西安 710054

【摘要】目的:利用四维锥形束CT(4DCBCT)扫描获取放疗靶区摆位误差和呼吸运动误差,计算肿瘤立体定向消融放射治疗(SABR)中计划靶区体积(PTV)外放边界大小。**方法:**回顾性分析19例中下叶肺癌SABR治疗患者,治疗前4DCBCT扫描,共72次扫描图像。根据4DCBCT与定位CT的配准结果,评估放疗靶区分次间摆位和呼吸运动误差,确定PTV外放边界大小。**结果:**放疗靶区摆位误差在左右、上下、前后3个方向上分别为(0.11±0.29)、(0.02±0.58)、(0.05±0.26) cm,放疗靶区呼吸运动误差在3个方向上分别为(-0.06±0.34)、(0.09±0.68)、(0.06±0.23) cm,利用ICRU83#报告公式计算PTV外放边界,在3个方向上分别为1.13、2.15、0.90 cm。**结论:**4DCBCT可有效评估放疗靶区摆位和呼吸运动误差,并确定中下叶肺癌SABR治疗中PTV外放边界大小。利用本方法计算的外放边界比原来RTOG提出的外放标准更加精确,可个体化评估放疗靶区外放边界。

【关键词】肺癌;四维锥形束CT;立体定向消融放射治疗;计划靶区体积

【中图分类号】R734.2;R815

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)04-0426-05

Application of 3DCT and 4DCBCT in evaluating target margin in SABR for lung cancer in middle or lower lobe

LI Yi¹, WU Wenjing², ZHANG Yuemei¹, ZHANG Jiadi¹, ZHANG Xiaozhi¹

1. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of Radiological Health, Xi'an Center for Disease Control and Prevention, Xi'an 710054, China

Abstract: Objective To obtain setup errors and errors caused by respiratory motion using four-dimensional cone-beam computed tomography (4DCBCT), thereby calculating planning target volume (PTV) margin in stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer in middle or lower lobe. **Methods** Nineteen patients who underwent SABR for lung cancer in middle or lower lobe were randomly selected for retrospective analysis. 4DCBCT scan was conducted before treatment, and a total of 72 images were obtained. According to the image registration between 4DCBCT and CT for positioning, the inter-fractional setup errors of target areas and errors caused by respiratory motion were evaluated, thereby determining the size of PTV margins. **Results** The setup errors were (0.11±0.29), (0.02±0.58) and (0.05±0.26) cm in right-left (RL), superior-inferior (SI) and anterior-posterior (AP) directions, respectively, and the errors caused by respiratory motion were (-0.06±0.34), (0.09±0.68) and (0.06±0.23) cm, respectively. The PTV margin calculated by the formula in ICRU83# report were 1.13, 2.15 and 0.90 cm in RL, SI and AP directions. **Conclusion** 4DCBCT can be used to effectively evaluate setup errors and errors caused by respiratory motion and to determine PTV margin in SABR for lung cancer in middle or lower lobe. Compared with the margin standard provided by Radiation Therapy Oncology Group, the PTV margin calculated by the proposed method is more accurate. The proposed method can be used to individually evaluate PTV margin.

Keywords: lung cancer; four-dimensional cone-beam computed tomography; stereotactic ablative radiotherapy; planning target volume

【收稿日期】2020-08-13

【基金项目】中华医学交流基金会肿瘤精准放疗星火计划临床科研基金(2019-N-11-28);西安交通大学第一附属医院面上项目(XJTU1AF-CRF-2018MS-25)

【作者简介】李毅, 硕士, 工程师, 研究方向: 图像引导肿瘤放射治疗, E-mail: flinglee@sina.com

【通信作者】吴文婧, 硕士, 副主任医师, E-mail: 176223433@qq.com; 张晓智, 博士, 主任医师, E-mail: zhang9149@sian.com。吴文婧和张晓智为共同通信作者

前言

肺癌立体定向放射治疗(Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)中,在1~5次内给予肿瘤大剂量照射,称为立体定向消融放射治疗(Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR)。由于SABR中治疗次数少,剂量较大,每次治疗的准确性非常重要。但肺部肿瘤因患者摆位误差或呼吸运动导致运动范围

较大,为了评估这些因素对于肿瘤放射治疗准确性的影响,2010年国际辐射单位及测量委员会(ICRU)颁布的第62号报告中指出,在肿瘤放射治疗中,临床靶区体积(CTV)外放一定边界形成计划靶区体积(PTV)再进行剂量投照。PTV外放边界包括摆位边界和内边界,其中摆位边界为患者在治疗中位置与定位中位置的差异,内边界为CTV位置和形状的变化。三维CT常用于评估靶区摆位边界,四维CT(4DCT)常用于评估靶区内边界^[1-3]。尽管如此,Shah等^[4]研究报道肺癌肿瘤运动模式变化多样,每个呼吸运动周期中或每天的运动幅度和频率会不一样。4DCT只能评估肿瘤定位时的运动范围,无法评估肿瘤治疗过程中的运动范围。肺癌治疗过程中,肿瘤的大小和运动可能超出4DCT评估的结果,而且因不规律的呼吸运动导致图像伪影加大,4DCT难以准确评估肿瘤的运动范围和大小,内边界计算不准确。近年来,四维锥形束CT(4DCBCT)发展迅速,采用慢速锥形束扫描,减小了呼吸运动对图像质量的影响,且可在治疗过程中评估靶区摆位边界和内边界。Snock等^[5]研究报道4DCBCT在评估肿瘤摆位偏差的同时,可评估肿瘤治疗过程中运动范围。Purdie等^[6]研究报道与4DCT相比,治疗前4DCBCT获得的肿瘤运动位置与4DCT获得的结果相差10 mm左右,4DCBCT可更准确地评估肿瘤运动位置。本研究基于3DCT和4DCBCT评估中下叶肺癌在放疗分次间靶区的摆位边界和内边界,确定PTV外放边界大小。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年10月~2020年7月间西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科接受4DCBCT扫描的中下叶肺癌患者19例,中位年龄63(46~80)岁,其中男12例,女7例。

1.2 3DCT定位和治疗计划设计

在患者自由呼吸状态下,采用仰卧体位,双手上举,抱肘交叉,热塑体模固定。CT模拟定位机(Big bore, Philips Medical Systems, Cleveland)行3DCT定位后,图像传输至医科达Monaco治疗计划系统。医生勾画临床肿瘤靶区(CTV),根据经验上下外放1 cm,其余方向各外放0.5 cm,形成计划靶区体积(PTV)后,物理师制作放射治疗计划。本研究中所有患者处方剂量采用48 Gy/4次或50 Gy/5次。因SABR治疗单次剂量大,治疗时间长,为了减少SABR治疗时间,所有患者计划采用6FFF高剂量率能量,双部分弧VMAT治疗技术,至少99%的CTV接受处方剂量,至少95%的PTV接受处方剂量。

1.3 治疗前4DCBCT扫描

将患者置于加速器治疗床,采用与3DCT定位相同的体位和固定装置,在患者自由呼吸状态下行4DCBCT扫描,扫描条件为:120 kV,400 mAs,S20,扫描角度为-180°~20°,在该角度范围内收集图像975帧,在线中分辨率重建图像,重建层间距、层厚均为0.3 cm。将重建得到4DCBCT的10个时相图像与3DCT定位图像进行Clipbox和Mask双配准,如图1所示。Clipbox的配准框包括病灶和患侧的骨性结构,Mask配准框包括肿瘤PTV外扩0.5 cm,其中Clipbox选择骨组织平移配准,获得患者摆位误差;Mask选择4D灰度平移配准,获得呼吸运动误差,配准容差值为0.2 cm。Clipbox和Mask配准结果得出后,医生可手动滑动Clipbox和Mask的比例条,如图1d所示,以高剂量区域对准靶区的原则计算移动床值。根据最终双配准结果进行移床后治疗。

1.4 误差分析与外放边界计算

Clipbox配准评估肿瘤摆位误差,Mask配准评估肿瘤呼吸运动误差,利用ICRU 83#报告^[7]中列举了外放边界计算公式,确定左右、上下、前后3个方向的PTV外放边界大小。根据Stroom等^[8]和van Herk等^[9]的研究公式,每位病人的摆位或呼吸运动系统误差是分次摆位误差的平均值,随机误差是分次摆位误差的标准差。

1.5 统计学处理

应用SPSS19软件对数据进行分析,左右、前后、上下3个方向上误差比较采用Mann-Whitney U秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 摆位系统误差和随机误差结果

经统计分析,摆位系统误差和随机误差的结果见表1。由表1可见,摆位系统误差中,上下方向误差均大于左右和前后方向误差($r=0.538, -0.412$; $P<0.05$)。上下方向摆位系统误差和随机误差最大,得出肺癌放射治疗中,上下方向摆位的幅度和变化较大。

2.2 呼吸运动系统误差和随机误差结果

经统计分析,呼吸运动系统误差和随机误差结果见表2。由表2可见,呼吸运动系统误差和随机误差中,上下方向最大值和最小值绝对值最大。呼吸运动随机误差中,上下方向误差均大于左右和前后方向的误差($r=-0.466, 0.588$; $P<0.05$),得出治疗分次间,上下方向的肿瘤运动变化最大。呼吸运动幅度极值分布中,上下方向运动幅度大于左右方向运动幅度($r=0.526, -0.498$; $P<0.05$)。

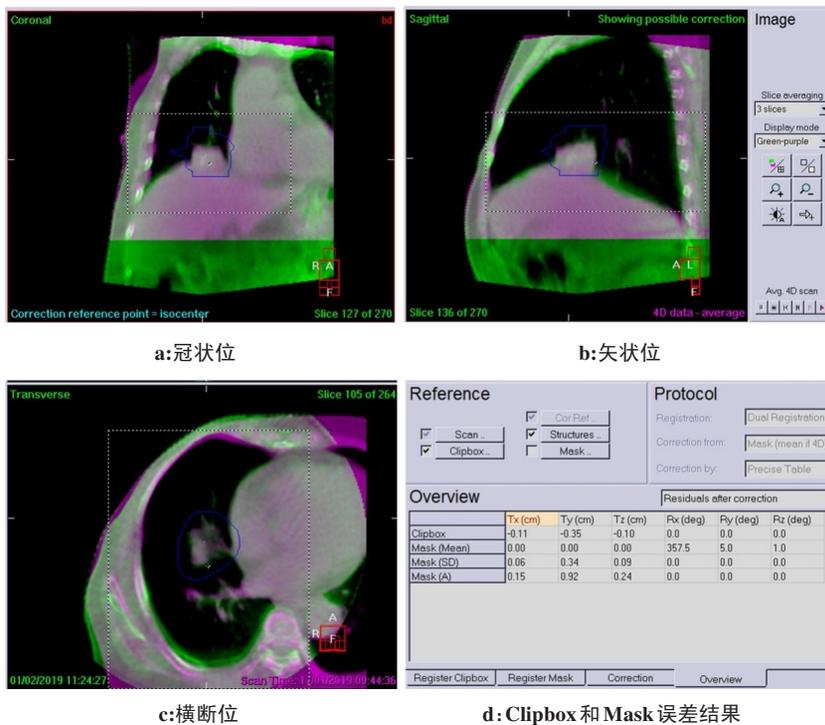


图 1 4DCBCT 图像(绿色)与 3DCT 图像(粉红色)配准结果

Fig.1 Registration results between 4DCBCT image (green) and 3DCT image (purple)

表 1 中下叶肺癌 SABR 治疗患者摆位系统误差和随机误差(cm)

Tab.1 Systematic and random setup errors in stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer in middle or lower lobe (cm)

统计量	系统误差			随机误差			三维方向误差
	左右	上下	前后	左右	上下	前后	
最大值	0.72	0.88	0.46	0.54	0.72	0.58	1.27
最小值	-0.55	-1.08	-0.74	0.01	0.14	0.05	0.12
均值	0.11	0.02	0.05	0.18	0.38	0.15	0.12
标准差	0.29	0.58	0.26	0.14	0.20	0.13	0.70

表 2 中下叶肺癌 SABR 治疗患者呼吸运动系统误差和随机误差(cm)

Tab.2 Systematic and random errors caused by respiratory motion in SABR for lung cancer in middle or lower lobe (cm)

统计量	系统误差			随机误差			运动幅度极值		
	左右	上下	前后	左右	上下	前后	左右	上下	前后
最大值	0.53	0.88	0.82	0.52	0.88	0.49	1.61	2.81	2.63
最小值	-1.08	-1.56	-0.30	0.02	0.03	0.03	0.09	0.17	0.44
均值	-0.06	0.09	0.06	0.08	0.43	0.12	0.42	1.40	1.06
标准差	0.34	0.68	0.23	0.11	0.27	0.11	0.37	0.89	0.58

2.3 PTV 外放边界值

PTV 外放边界结果见表 3。由表 3 可见,利用摆位误差计算肺癌 SABR 治疗外放边界中,上下方向外放边界值最大,左右方向外放边界值大于前后方向外放边界值。利用摆位和呼吸运动误差共同计算的

中下叶肺癌 SABR 治疗外放边界中,上下方向外放边界值最大,左右方向外放边界值大于前后方向外放边界值。利用 van Herk 等的公式 $2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ 计算出的外放边界值最大。

表3 中下叶肺癌SABR放疗靶区外放边界(cm)
Tab.3 PTV margin in SABR for lung cancer in middle or lower lobe (cm)

作者	公式	摆位外放边界值/cm			总的外放边界值/cm		
		左右	上下	前后	左右	上下	前后
Stroom	$2\sum+0.7\sigma$	0.79	0.97	0.68	0.95	1.78	0.77
van Herk	$2.5\sum+0.7\sigma$	0.96	1.17	0.83	1.13	2.15	0.90
Parker	$\sum+\sqrt{(\sigma^2+\sum^2)}$	0.72	0.87	0.61	0.85	1.59	0.71
van Herk	$\sqrt{2.7^2\sum^2+1.6^2\sigma^2}-0.28$	0.69	0.88	0.54	0.83	1.83	0.63

3 讨论

肿瘤放射治疗过程中,摆位和呼吸运动对肿瘤位置的变化和不确定性不可避免,因此CTV外放一定边界,可减小这些因素对肿瘤放疗准确性的影响,这对于单次剂量较大的肺癌SABR治疗显得尤为重要。在研究肿瘤呼吸运动时,CTV的误差作为评价的指标,但GTV到CTV的亚临床病灶在图像中无法确定。因此本研究采用GTV的误差评估肿瘤的运动。在以往研究中,4DCT评估肿瘤的呼吸运动误差,CBCT评估肿瘤的摆位误差。但4DCT在患者定位阶段获取,不能反映患者治疗时肿瘤的呼吸运动误差变化。Rabinowitz等^[10]研究结果表明,在患者定位阶段和治疗阶段,肿瘤误差平均为5.1 mm,对于胸部肿瘤而言,肿瘤误差偏移可达5.8 mm。Yang等^[11]研究表明4DCT只能采集有限个呼吸时相的信号,但患者呼吸在任何时刻可能发生变化,不能反映患者治疗时的肿瘤运动。本研究采用4DCBCT同时评估肿瘤摆位和呼吸运动的误差。

Guckenberger等^[12]和Worm等^[13]研究表明治疗分次内肿瘤摆位误差在2 mm左右,变化较小。因此本研究未考虑治疗分次内摆位误差对于外放边界的影响。本单位既往研究20例中下叶肿瘤SBRT治疗中,采用热塑体模固定,利用治疗前CBCT扫描得出摆位误差在左右、上下、前后3个方向上分别为(0.03±0.24)、(0.02±0.43)、(0.02±0.26) cm^[14],与本研究结果基本一致。Wang等^[15]研究36例肺癌SBRT治疗中,采用真空垫固定体位,治疗前CBCT扫描得出摆位外放边界3个方向在0.9~1.0 cm范围内,与本研究结果基本一致。张玮婷等^[16]利用4DCBCT研究15例肺癌SBRT治疗患者中,采用真空垫固定体位,得出在左右、上下、前后3个方向上的摆位误差外放边界分别为0.74、0.89、0.72 cm,与本研究结果基本一致。Ueda等^[17]研究28例肺癌SBRT治疗中,采用医科达BodyFIX真空固定装置,治疗前CBCT扫描得出

肿瘤外放边界最大在上下方向为0.52 cm,小于本研究结果。分析原因,可能因为固定装置对于肺癌SBRT治疗患者的摆位误差影响较大,较好的固定装置使得患者移动较小,得出较小的摆位误差外放边界。

Li等^[18]研究结果表明肺癌分次内肿瘤的呼吸运动与分次治疗前的肿瘤呼吸运动变化较小。因此本研究未考虑治疗分次内肿瘤呼吸运动误差对于外放边界的影响。Haga等^[19]研究10例肺癌SBRT治疗中,采用BodyFrame装置固定体位,利用治疗前4DCBCT扫描得出肿瘤呼吸运动系统误差的平均值小于1 mm,在左右、上下、前后方向上的标准差分别为1.3、2.1、1.6 mm,小于本研究结果。分析原因:可能因为立体定向固定装置BodyFrame使得患者呼吸运动幅度变化减小,测量的标准差小于本研究结果。Steiner等^[20]研究8例肺癌SBRT治疗中,采用瓦里安电磁粒子植入和4DCBCT相结合的治疗引导方式,采用BodyFIX真空固定装置,得出患者呼吸运动幅度最大值在上下方向可达3.14 cm,与本研究结果类似,但得出患者呼吸运动在左右、上下、前后方向上的值分别为(0.37±0.25)、(1.00±0.85)、(0.51±0.42) cm,小于本研究结果。分析原因:可能因为Steiner等的研究中一半患者为上叶肺癌患者,呼吸幅度较小,而且使用的立体定向固定装置BodyFix减小患者的呼吸运动幅度,运动误差结果较小。

肿瘤外放边界的大小也与肿瘤的位置有关。李金凯等^[21]研究24例肺癌患者(肺上叶组15例,肺中下叶组9例)治疗中,采用热塑体膜固定,利用4DCBCT获得肿瘤外放边界,得出肺中下叶组肿瘤受呼吸运动影响较大,在上下方向上的外放边界是肺上叶组的2倍,且肺中下叶组肿瘤在左右、上下、前后3个方向上的外放边界分别为0.505 2、1.351 1、0.505 3 cm,外放边界小于本研究结果。分析原因可能是该研究中9例肺中下叶患者为常规分次放射治疗模式,单次剂量小,治疗时间短,只采集前3次4DCBCT图像,摆

位误差和呼吸运动误差较小,导致得出较小的外放边界。本单位既往研究中下叶肺癌患者SBRT治疗中,采用热塑体膜固定,利用4DCT和3DCBCT分别评估患者呼吸运动误差和摆位误差,使用van Herk公式计算得到左右、上下、前后3个方向上的外放边界分别为0.88、2.68、0.98 cm^[14],与本研究结果类似。以上研究结果表明,中下叶肺癌患者外放边界大于肺上叶肿瘤PTV外放边界。

综上所述,中下叶肺癌患者SABR治疗中,4DCBCT可评估患者的摆位和呼吸运动误差,得到肿瘤PTV外放边界大小。肺癌SABR治疗患者肿瘤PTV外放边界既与体位固定装置相关,也与肿瘤的位置相关。为了得到本科室中下叶肺癌患者SABR治疗的PTV外放边界,本研究利用4DCBCT评估患者的摆位误差和呼吸运动误差,得到肿瘤PTV的边界大小,为肺癌患者SABR治疗提供参考数据。由于设备限制,本研究未采用4DCT确定内靶区ITV,根据以往研究结果外放PTV边界,结果稍小于本研究结果,表明中下叶肺癌SABR放射治疗中需采用个体化评估摆位边界和呼吸运动边界。

【参考文献】

- [1] TING L L, CHUANG H C, LIAO A H, et al. Tumor motion tracking based on a four-dimensional computed tomography respiratory motion model driven by an ultrasound tracking technique[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(1): 26-39.
- [2] O'CONNELL D, SHAVERDIAN N, KISHAN A U, et al. Comparison of lung tumor motion measured using a model-based 4DCT technique and a commercial protocol[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2018, 8(3): e175-e183.
- [3] FUJIMOTO K, SHIINOKI T, YUASA Y, et al. Evaluation of the effects of motion mitigation strategies on respiration-induced motion in each pancreatic region using cine-magnetic resonance imaging[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(9): 42-50.
- [4] SHAH A P, KUPELIAN P A, WAGHORN B J, et al. Real-time tumor tracking in the lung using an electromagnetic tracking system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3): 477-483.
- [5] SONKE J J, ZIJP L, REMEIJER P, et al. Respiratory correlated cone beam CT[J]. *Med Phys*, 2005, 32(4): 1176-1186.
- [6] PURDIE T G, MOSELEY D J, BISSONNETTE J P, et al. Respiration correlated cone-beam computed tomography and 4DCT for evaluating target motion in stereotactic lung radiation therapy[J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(7): 915-922.
- [7] HODAPP N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(1): 97-99.
- [8] STROOM J C, DE BOER H C, HUIZENGA 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.
- [9] 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.
- [10] RABINOWITZ I, BROOMBERG J, GOITEIN M, et al. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985, 11(10): 1857-1867.
- [11] YANG M, TIMMERMAN R. Stereotactic ablative radiotherapy uncertainties: delineation, setup and motion[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2018, 28(3): 207-217.
- [12] GUCKENBERGER M, MEYER J, WILBERT J, et al. Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors[J]. *Radiat Oncol*, 2007, 83(1): 57-64.
- [13] WORM E S, HANSEN A T, PETERSEN J B, et al. Inter- and intrafractional localisation errors in cone-beam CT guided stereotactic radiation therapy of tumours in the liver and lung[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(7): 1177-1183.
- [14] LI Y, MA J L, CHEN X, et al. 4DCT and CBCT based PTV margin in stereotactic body radiotherapy (SABR) of non-small cell lung tumor adhered to chest wall or diaphragm[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 152.
- [15] WANG L, FEIGENBERG S, FAN J, et al. Target repositioning accuracy and PTV margin verification using three-dimensional cone-beam computed tomography (CBCT) in stereotactic body radiotherapy (SABR) of lung cancers[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2012, 13(2): 3708.
- [16] 张炜婷, 童远和, 李樟, 等. 4D-CBCT应用于肺癌SABR的摆位误差研究[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(9): 1346-1348.
- [17] ZHANG W T, TONG Y H, LI Z, et al. Study on the setup error for lung cancer with SABR using 4D-CBCT[J]. *Medical Theory and Practice*, 2019, 32(9): 1346-1348.
- [18] UEDA Y, MIYAZAKI M, NISHIYAMA K, et al. Craniocaudal safety margin calculation based on interfractional changes in tumor motion in lung SABR assessed with an EPID in cine mode[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 1064-1069.
- [19] LI W, PURDIE T G, TAREMI M, et al. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): 1568-1575.
- [20] HAGA A, NAKAGAWA K, YAMASHITA H, et al. SU-E-J-203: determination of PTV margin for lung tumor using in-treatment 4D CBCT[J]. *Med Phys*, 2012, 39(6Part9): 3699.
- [21] STEINER E, SHIEH C C, CAILLET V, et al. 4-dimensional cone beam computed tomography-measured target motion underrepresents actual motion[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 932-940.
- [22] 李金凯, 葛小林, 王沛沛, 等. 利用4D锥形束CT研究肺癌放疗的靶区外放范围[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(4): 609-612.
- [23] LI J K, GE X L, WANG P P, et al. Evaluation of the margins of PTV in radiotherapy on lung cancer using 4D-CBCT [J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2015, 34(4): 609-612.

(编辑:黄开颜)