

呼吸门控放疗中呼吸基线波动对呼吸预测滤波器性能的影响

郑佳俊, 孙丽, 汪琪, 牟忠德, 翟振宇

江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院放疗物理技术中心, 江苏 南京 210000

【摘要】目的:评估基于瓦里安实时位置管理(RPM)系统的呼吸门控放疗中病人呼吸基线波动对呼吸预测滤波器(BPF)性能的影响。**方法:**分析20例RPM相位式呼吸门控放疗病例的参考呼吸波形和残余呼吸信号以及共146次治疗时的呼吸波形和残余呼吸信号,作以下处理:(1)将呼吸波形(包括参考和治疗时)经Savitsky-Golay平滑、峰值检测和异常点剔除后得到呼吸基线,计算其标准差做为衡量基线波动强弱的指标,计算各次治疗时基线波动相对于参考基线波动的相对偏差;(2)计算残余呼吸信号(包括参考和治疗时)标准差,将其作为衡量呼吸信号强弱的指标,同样计算各次治疗时残余呼吸相对于参考残余呼吸的相对偏差;(3)对基线波动偏差和残余呼吸信号偏差做Pearson相关性分析。**结果:**146次治疗中呼吸基线波动偏差最小值和最大值分别为-61.0%、752.3%,四分位数分别为42.8%、90.3%、161.7%;残余呼吸信号偏差最小值和最大值分别为-74.8%、174.0%,四分位数分别为-7.8%、15.1%、48.8%;残余呼吸信号偏差与基线波动偏差之间的相关系数为0.544,差异有统计学意义($P<0.01$);线性拟合系数为0.2。**结论:**当前RPM相位式呼吸门控技术条件下,治疗时病人实际残余呼吸信号偏差与呼吸基线波动偏差线性显著相关,每100%的基线波动偏差平均可导致20%的残余呼吸信号偏,表明BPF性能受到影响;临床工作中需要制定有效的质量控制方案以避免治疗时病人出现缓慢的呼吸基线波动偏差。**【关键词】**实时位置管理;相位式呼吸门控;呼吸预测滤波器;呼吸基线;基线波动;残余呼吸信号
【中图分类号】R815.6 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1005-202X(2022)02-0152-05

Effects of respiratory baseline fluctuations on performance of breathing predictive filter in respiration-gated radiotherapy

ZHENG Jiajun, SUN Li, WANG Qi, MU Zhongde, ZHAI Zhenyu

Department of Medical Physics and Technology, Jiangsu Cancer Hospital/Jiangsu Institute of Cancer Research/the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of baseline fluctuations of patient's breathing on the performance of breathing predictive filter in respiration-gated radiotherapy based on Varian real-time position management (RPM) system. **Methods** The reference respiratory waveforms and residual motions of 20 cases of RPM phase-based respiration-gated radiotherapy were analyzed, as well as the respiratory waveforms and residual motions in a total of 146 treatments. (1) After Savitsky-Golay smoothing, peak detection and abnormal point elimination for the respiratory waveforms (including reference and treatment), the respiratory baseline was obtained. Standard deviation was calculated as an index to measure the strength of baseline fluctuations, and the relative deviation of baseline fluctuations relative to the reference baseline fluctuations during each treatment was calculated. (2) The standard deviation of residual motions (including reference and treatment) was used as an indicator to measure the strength of residual motion, and the relative deviation of residual motion relative to the reference residual motion during each treatment was calculated. (3) Pearson correlation analyses on the baseline fluctuation deviations and residual motion deviations were carried out. **Results** The minimum and maximum values of the deviations of respiratory baseline fluctuations in 146 treatments were -61.0%, 752.3%, and the quartiles were 42.8%, 90.3%, 161.7%. For the deviations of residual motions, the minimum and maximum values were -74.8%, 174.0%, and the quartiles were -7.8%, 15.1%, 48.8%. The correlation coefficient between residual motion deviations and baseline fluctuation deviations was 0.544,

【收稿日期】2021-10-19

【基金项目】中国博士后科学基金(2018M632263);东南大学-南京医科大学合作研究项目(2242018K3DN22);江苏省肿瘤防治研究所博士后经费(SZL201715)

【作者简介】郑佳俊, 硕士, 助理工程师, 研究方向: 肿瘤放射物理学, E-mail: zhengji.ajun@163.com

【通信作者】翟振宇, 研究员级高级工程师, 研究方向: 肿瘤放射物理学, E-mail: 1549829033@qq.com

and the P value was much less than 0.01, indicating statistical significance. The linear fitting coefficient was 0.2. **Conclusion** Under the current technical conditions of RPM phase-based respiration-gated technology, the actual residual motion deviation of the patient during treatment is significantly linearly related to the baseline respiratory fluctuation deviation. Every 100% baseline fluctuation deviation can lead to an average of 20% residual motion deviation. Therefore, an effective quality control program needs to be formulated in clinic for avoiding respiratory baseline deviations during treatment. **Keywords:** real-time position management; phase-based respiration gating; breathing predictive filter; respiratory baseline; baseline fluctuation; residual motion

前言

基于瓦里安实时位置管理(Real-time Position Management, RPM, Varian)系统的相位式呼吸门控放疗被认为能够有效地减少出束期间因呼吸导致的胸腹部肿瘤运动强度,同时维持一定的出束占空比和计划执行效率^[1-4]。理论上,在病人呼吸较为规律的情况下,RPM实时采集到的呼吸信号须符合两个条件则会触发加速器出束:(1)呼吸信号经实时相位计算后其相位处于计划门控窗口内;(2)呼吸信号通过呼吸预测滤波器(Breathing Predictive Filter, BPF)周期性判定^[5]。出束期间肿瘤或者标记物的运动称为残余运动,其强弱直接影响呼吸门控放疗的临床效果^[6-7],对应的呼吸信号称为残余呼吸信号。而在实际治疗中,病人呼吸不可避免地存在各种各样的不规则成分,其中最为常见的一种是呼吸基线(呼气末肿瘤或标记物位置)的波动^[8]。在病人呼吸存在基线波动的情况下,BPF是否还能够维持较小的残余呼吸信号以保证放疗疗效,相关问题目前鲜有研究。基于此,本研究回顾性分析20例相位式呼吸门控放疗临床病例的参考呼吸波形和参考残余呼吸信号,以及这些病例共146次治疗的治疗时呼吸信号和实际残余呼吸信号,以评估呼吸基线波动对BPF性能的影响。

1 材料与方法

1.1 临床病例
选择20例接受RPM相位式呼吸门控放疗的病例,表1给出了20例RPM相位式呼吸门控放疗病人的一般情况。分析每一例病人的参考呼吸波形和参考残余呼吸信号,以及这些病例共计146次治疗时呼吸波形和实际残余呼吸信号。

1.2 数据提取
参考呼吸波形指病人行4D-CT扫描时呼吸波形,其与相位-位移信息一起以“.vxp”文本文件的形式存储于RPM系统工作站中。根据计划出束窗口和相位-位移信息可由参考呼吸波形中提取出参考残余呼吸信号。各个病人各分次治疗期间的呼吸波形和

实际出束窗口存储于ARIA数据库中,可导出为“.txt”文本文件。同样,根据实际出束窗口可从治疗时呼吸波形中提取出当次治疗时实际残余呼吸信号。另外,根据治疗时实际出束窗口可以得到当次治疗的实际出束占空比。以上数据提取工作均由自开发Python脚本完成。对于每个病例的每次治疗,本研究分别计算出当次治疗的呼吸基线波动偏差、残余呼吸信号偏差和占空比偏差,最后作相关性分析研究三者之间的关联。

1.3 指标计算
基线波动偏差、残余呼吸信号偏差和占空比偏差3个指标计算方法如下:(1)呼吸基线检测以及基线波动偏差。由于RPM数据中没有给出参考呼吸波形和治疗呼吸波形的呼吸基线数据,因此本研究采用自开发算法分别对每个病例的参考呼吸波形以及每次治疗时呼吸波形做呼吸基线检测。检测算法由3个子算法构成:Savits-Golay平滑(二阶,平滑窗口宽度为1 s)、峰值检测(相邻峰距离阈值2 s)和异常值剔除(阈值3 $d\delta$, $d\delta$ 为数组标准差)。得到基线数据后,将其标准差作为衡量基线波动强弱的指标。每例病人各分次治疗中呼吸基线标准差相对于参考呼吸基线标准差的偏差即为呼吸基线波动偏差。(2)残余呼吸信号偏差。呼吸门控放疗中,残余呼吸信号的强弱可用运动范围和标准差两种指标来衡量^[9]。前者对异常值较为敏感,因此本研究基于标准差。每例病人各分次治疗中实际残余呼吸信号标准差相对于参考残余呼吸信号标准差的偏差即为残余呼吸信号偏差。(3)占空比偏差。每例病人各分次治疗中实际占空比相对于计划占空比的偏差即为占空比偏差。

1.4 相关性分析
对得到的20例病人共146次治疗的呼吸基线波动偏差、残余呼吸信号偏差和占空比偏差做Pearson相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关性强弱可以用于衡量BPF受呼吸基线波动影响的程度。

2 结果

呼吸基线检测中,错误基线点和遗漏基线点占

表 1 20 例 RPM 相位式呼吸门控放疗病人的一般情况

Table 1 General information of 20 patients treated by RPM phase-based respiration-gated radiotherapy

| 病例 | 病种 | 年龄/岁 | 性别 | 靶区体积/cc | 处方剂量/Gy | 计划窗口 | 参考呼吸时长/s | 治疗呼吸时长/s |
|----|----|------|----|---------|----------|---------|----------|------------|
| 1 | 肺癌 | 68 | 男 | 85.9 | 8×7 f | 20%~60% | 94.0 | 798.5±22.9 |
| 2 | 肺癌 | 62 | 女 | 10.7 | 10×5 f | 40%~60% | 102.2 | 658.9±3.9 |
| 3 | 肺癌 | 59 | 男 | 92.6 | 8×6 f | 20%~70% | 135.1 | 443.3±3.3 |
| 4 | 肺癌 | 70 | 男 | 47.7 | 10×5 f | 30%~60% | 108.0 | 538.2±16.2 |
| 5 | 肺癌 | 78 | 男 | 33.1 | 6×10 f | 20%~70% | 84.4 | 288.7±46.8 |
| 6 | 肺癌 | 72 | 男 | 20.5 | 10×5 f | 20%~70% | 108.0 | 338.3±1.4 |
| 7 | 肺癌 | 58 | 女 | 14.5 | 7×8 f | 20%~60% | 86.2 | 429.9±10.2 |
| 8 | 肺癌 | 67 | 男 | 5.0 | 12.5×4 f | 20%~60% | 97.5 | 607.6±8.5 |
| 9 | 肺癌 | 53 | 男 | 161.9 | 8×6 f | 20%~70% | 107.0 | 331.3±4.3 |
| 10 | 肺癌 | 79 | 男 | 28.9 | 5×10 f | 30%~70% | 83.3 | 263.4±11.2 |
| 11 | 肺癌 | 54 | 女 | 46.6 | 4×6 f | 30%~70% | 78.8 | 614.5±11.9 |
| 12 | 肺癌 | 72 | 女 | 25.9 | 10×4 f | 20%~60% | 86.5 | 484.4±46.0 |
| 13 | 肺癌 | 63 | 男 | 51.1 | 5×10 f | 30%~70% | 107.5 | 310.9±4.1 |
| 14 | 肺癌 | 50 | 女 | 51.4 | 3×18 f | 30%~60% | 99.0 | 398.1±3.5 |
| 15 | 肺癌 | 81 | 男 | 77.9 | 5×9 f | 20%~70% | 101.0 | 375.0±9.6 |
| 16 | 肺癌 | 65 | 女 | 67.6 | 4×11 f | 20%~70% | 83.4 | 782.1±14.7 |
| 17 | 肺癌 | 70 | 男 | 33.5 | 8×6 f | 20%~60% | 115.3 | 549.6±42.5 |
| 18 | 肺癌 | 60 | 女 | 30.6 | 8×4 f | 20%~50% | 100.7 | 655.5±16.1 |
| 19 | 肺癌 | 51 | 男 | 69.2 | 12×4 f | 30%~70% | 93.2 | 623.8±17.0 |
| 20 | 肺癌 | 78 | 男 | 27.9 | 6×8 f | 60%~80% | 96.9 | 307.9±8.3 |

总基线点的比例小于 1% 视为检测准确。20 例患者参考呼吸波形和 146 次治疗中呼吸波形的基线检测都通过了准确性检查。图 1 为病例#12 参考呼吸基线和 4 次治疗时的呼吸基线。图 2a 为提取出的病例#2 参考呼吸波形和参考残余呼吸信号；图 2b 为提取出的病例#2 首次治疗时呼吸波形和实际残余呼吸信号。

呼吸基线波动方面,146 次治疗中,呼吸基线波动偏差最小值和最大值分别为-61.0% 和 752.3%,四分位数分别为 42.8%、90.3% 和 161.7%。146 次治疗中有 13 次治疗呼吸基线波动偏差超过了 300%。残余呼吸信号方面,146 次治疗中,残余呼吸信号偏差最小值和最大值分别为-74.8% 和 174.0%,四分位数分别为-7.8%、15.1% 和 48.8%；146 次治疗中有 7 次治疗残余呼吸信号偏差超过了 100%。占空比方面,146 次治疗中,占空比偏差最小值和最大值分别为-40.4% 和-0.8%,四分位数分别为-6.4%、-4.0% 和-2.7%。图 3 分别给出了 146 次治疗中呼吸基线波动偏差、残余呼吸信号偏差和占空比偏差的箱式图。

相关性分析结果用相关系数矩阵表示出。基线波动偏差、残余呼吸信号偏差和占空比偏差三者之

间的相关系数矩阵为：

$$R_{b,r,d} = \begin{pmatrix} 1 & 0.544 & -0.085 \\ 0.544 & 1 & 0.004 \\ -0.085 & 0.004 & 1 \end{pmatrix} \tag{1}$$

其中,下标 *b*、*r* 和 *d* 分表代表基线波动、残余呼吸信号和占空比。其中残余呼吸信号偏差与呼吸基线波动偏差之间的 Pearson 相关系数为 0.544,有统计学意义 (*P*<0.01),显示出两者之间存在较强程度的相关性。图 4a 为残余呼吸信号偏差-呼吸基线波动偏差散点图,线性拟合后得到残余呼吸信号-基线波动增长系数约为 0.2。图 4b 为占空比偏差-基线波动偏差散点图, Pearson 相关分析后,相关性系数为-0.085 (*P*=0.306),显示两者不存在明显的关联。

3 讨论

临床相位式呼吸门控放疗计划决策中,对于每个病例的参考呼吸波形,我们通过指定计划门控窗口得到参考残余呼吸信号,然后在参考残余呼吸信号的基础上勾画靶区、做 ITV 外扩以及放疗计划的设计等后续工作。我们期望,当该病人接受治疗时,门控系统所给出的实际残余呼吸信号的某种强度指标

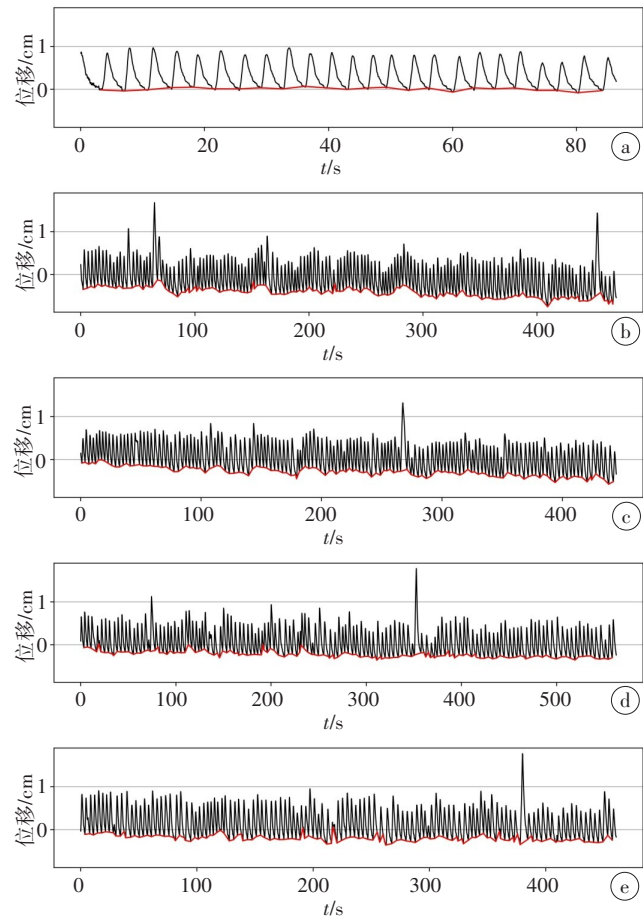


图1 病例#12参考呼吸波形(黑色)与基线波动(红色)(a)以及第1~4次治疗时呼吸波形(黑色)和基线波动(红色)(b~e)

Figure 1 Reference respiratory waveforms (black) and baseline fluctuations (red) in case 12 (a) and their respiratory waveforms (black) and baseline fluctuations (red) in the first 4 treatments (b~e)

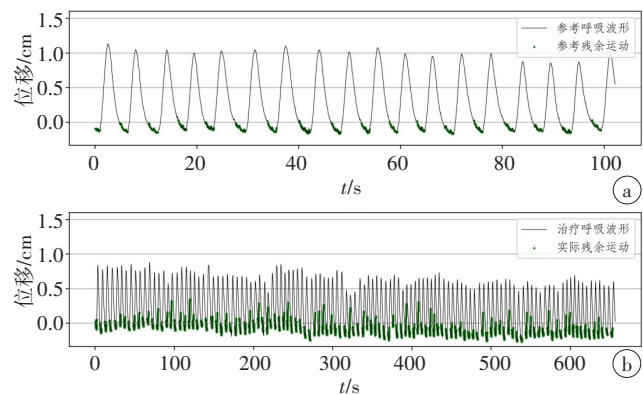


图2 病例#2参考呼吸波形和参考残余呼吸信号(a)以及病例#2首次治疗时呼吸波形和实际残余呼吸信号(b)

Figure 2 Reference respiratory waveforms and residual motions in case 2 (a) and the respiratory waveforms and residual motions in the first treatment (b)

(本研究中为标准差)与参考残余呼吸信号强度指标相比,两者之间的偏差不会随着病人呼吸不规则程度的增加而增加。换言之,在病人接受治疗时,一套理想的相位式呼吸门控系统应当在病人呼吸不规则

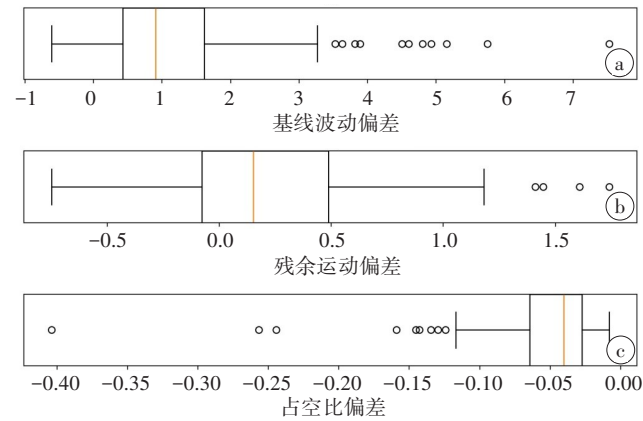


图3 呼吸基线波动偏差(a)、残余呼吸信号偏差(b)以及占空比偏差(c)箱式图

Figure 3 Box plots of baseline fluctuations deviations (a), residual motion deviations (b) and duty cycle deviations (c)

性增大的情况下,通过适当减小出束占空比,来将实际残余呼吸信号与参考残余呼吸信号之间的偏差(增长)维持在较低水平。然而图4表明,在病人呼吸基线波动(视为呼吸不规则性的一种)偏差增大时,RPM滤波器给出的残余呼吸信号偏差逐渐增大,而其实际占空比没有明显下降。这说明,就对呼吸基线波动的响应而言,当前的BPF性能存在不足之处。这一现象与RPM系统官方技术手册所声明相符,即:RPM系统中BPF算法用于判定呼吸规律性的相位-位移直方图会实时更新,因此其对于缓慢变化的不规则呼吸(如呼吸基线波动或漂移)的响应较为不敏感^[5]。

对20例共146次相位式呼吸门控放疗进行回顾性研究后发现,临床治疗中存在病人呼吸基线波动增长现象(有13次治疗呼吸基线波动偏差超过300%);同时,由于RPM系统的不完美性,呼吸基线波动偏差每增长100%,平均会导致病人治疗时实际残余呼吸信号增长20%(线性拟合系数0.2,见图4a),最终则可能会影响靶区剂量覆盖。因此,采取何种措施抑制或是补偿病人呼吸基线波动是基于呼吸门控的放疗计划设计尤其是立体定向放疗(SBRT)计划设计需要解决的问题。在呼吸基线波动抑制方面,一切用于保证病人规律呼吸的措施都可适用,包括对病人治疗前的呼吸训练、治疗时实时呼吸引导和实时呼吸反馈等方法^[10];而在基线波动补偿方面,潜在的解决方法包括增加参考呼吸波形的观察时间,然后根据残余运动做ITV外扩。后者是基于以下考虑:通常,病人治疗时间远长于参考呼吸波形采样时间(见表1中参考呼吸时长和治疗时长),因此目前参考呼吸波形的基线波动信息不足以反映各分次治疗时病人实际呼吸基线波动。除上述两者之外,未来

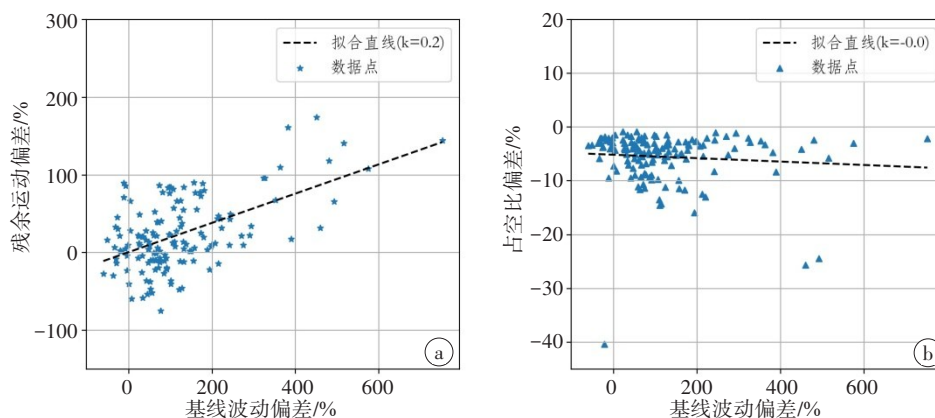


图4 残余呼吸信号偏差与呼吸基线波动偏差(a)以及占空比偏差与呼吸基线波动偏差(b)散点图
Figure 4 Scatter plots of residual respiratory deviations and baseline fluctuations deviations (a), duty cycle deviations and baseline fluctuations deviations (b)

在BPF算法现行基础上另外添加呼吸基线波动判定算法(如呼吸波形经实时基线检测之后,基线波动处于某阈值内方可出束)或许会行之有效。本研究自行开发的基线检测算法准确性尚可,但是在实时检测方面表现如何有待进一步研究。后续相关的研究正在进行中。

本研究亦存在诸多不足。一方面,本研究的残余呼吸信号基于呼吸信号,即RPM系统给出的外部标记的残余呼吸信号,而不是实际的肿瘤残余运动。因此,呼吸基线波动导致的外部标记残余呼吸信号偏差是否导致或者导致何种程度的肿瘤残余运动偏差则无法评估。后续的研究应在了解实际肿瘤残余运动增长的基础上进行剂量学评估。一些关于外部标记物运动与内部肿瘤运动关联性的研究值得参考^[11-13]。另一方面,本研究采用基线波动标准差来量化呼吸基线波动强度,这一指标或许不足以准确描述不同模式下(如周期性基线波动和呼吸基线漂移等)的基线波动。未来将基于模式研究呼吸基线波动对BPF性能的影响^[14-15]。

综上所述,在当前RPM相位式呼吸门控放疗中,病人实际残余呼吸信号偏差与呼吸基线波动偏差线性正相关,每100%的基线波动偏差平均可导致20%的残余呼吸信号偏差,表明BPF性能受到影响。临床工作中需要制定有效的质量控制方案,以避免治疗时病人出现严重的呼吸基线波动偏差而导致不可接受的残余呼吸信号增长。

【参考文献】

[1] MAGERAS G S, YORKE E, ROSENZWEIG K, et al. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated

- radiotherapy system[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2001, 2(4): 191-200.
- [2] MUIRHEAD R, FEATHERSTONE C, DUFFTON A, et al. The potential clinical benefit of respiratory gated radiotherapy (RGRT) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2): 172-177.
- [3] UNDERBERG R W, DE KOSTE J R, LAGERWAARD F J, et al. A dosimetric analysis of respiration-gated radiotherapy in patients with stage III lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2006, 1. DOI: 10.1186/1748-717X-1-8.
- [4] WAGMAN R, YORKE E, FORD E, et al. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation [J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 55(3): 659-668.
- [5] Vital Beam Technical Reference Guide-Volume 2: Imaging[Z]. Varian, USA, 2018: 129-151.
- [6] BERBECO R I, NISHIOKA S, SHIRATO H, et al. Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates[J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50(16): 3655-3667.
- [7] GEORGE R, RAMAKRISHNAN V, SIEBERS J V, et al. Investigation of patient, tumour and treatment variables affecting residual motion for respiratory-gated radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(20): 5305-5319.
- [8] QUIRK S, BECKER N, SMITH W L. External respiratory motion analysis and statistics for patients and volunteers[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2013, 14(2): 90-101.
- [9] VEDAM S S, KEALL P J, KINI V R, et al. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy[J]. *Med Phys*, 2001, 28(10): 2139-2146.
- [10] KEALL P J, MAGERAS G S, BALTER J M, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76[J]. *Med Phys*, 2006, 33(10): 3874-3900.
- [11] IONASCU D, JIANG S B, NISHIOKA S, et al. Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors [J]. *Med Phys*, 2007, 34(10): 3893-3903.
- [12] GIERGA D P, BREWER J, SHARP G C, et al. The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5): 1551-1558.
- [13] HOISAK J D, SIXEL K E, TIRONA R, et al. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(4): 1298-1306.
- [14] RUAN D, FESSLER J A, BALTER J M, et al. Real-time profiling of respiratory motion: baseline drift, frequency variation and fundamental pattern change[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(15): 4777-4792.
- [15] DUNN L, KENNY J. A software platform for statistical evaluation of patient respiratory patterns in radiation therapy[J]. *Phys Med*, 2017, 42: 135-140.

(编辑:薛泽玲)