

## 肺部肿瘤在放疗分次间随呼吸模式变化的研究

史玉静<sup>1</sup>, 李金凯<sup>2</sup>, 鞠孟阳<sup>1</sup>, 郑海伦<sup>2</sup>, 孙新臣<sup>2</sup>

1. 南京医科大学特种医学系, 江苏 南京 210009; 2. 南京医科大学第一附属医院放疗科, 江苏 南京 210009

**【摘要】目的:**基于四维(4D)CBCT探讨肺部肿瘤在放疗中呼吸运动模式的变化规律。**方法:**收集25例患者的4DCT及125次CBCT图像,通过双匹配(Clipbox和Mask)功能匹配CBCT图像和计划CT图像。取CBCT图像中的每次图像上吸气与呼气所占时间权重的比值变化表示呼吸模式的变化,取Mask配准时的极值之差表示呼吸运动范围的变化。**结果:**随着治疗分次进展,吸气呼气时相所占时间权重均值均为 $1.10 \pm 0.12$ ,且变化与治疗分次及不同患者之间存在相关( $F=3.890, P=0.000$ ),吸气相与呼气相所占的时间权重:吸气相为 $(52 \pm 3)\%$ ,呼气相为 $(47 \pm 3)\%$ 。肿瘤相对位移在各方向的变化为X:0.20 cm, Y:0.39 cm, Z:0.19 cm,且在Y方向具有显著差异( $F=2.070, P=0.040$ )。呼吸运动范围的变化与肿瘤的位移变化是一致的:头脚方向大于其他方向。呼吸运动范围与治疗分次不明显相关( $F=0.498, P=0.790$ ),与呼吸运动范围变化相关的是肿瘤大小( $r=0.720, P=0.000$ )及肿瘤位置( $r=0.360, P=0.018$ )。**结论:**4DCBCT实时监测引导的PTV外放合理,对于呼吸运动幅度较大及肿瘤相对位移变化较大的患者价值更大。呼吸模式的变化对靶区外扩的影响较大,计划制定及治疗应依据呼吸模式变化进行。

**【关键词】**肺部肿瘤; 四维CBCT; 呼吸时相; 呼吸模式; 呼吸运动范围

**【中图分类号】**R739.4; R815.6

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)05-0509-05

## Displacements of pulmonary tumors with the changes of respiratory patterns in fractionated radiotherapy

SHI Yujing<sup>1</sup>, LI Jinkai<sup>2</sup>, JU Mengyang<sup>1</sup>, ZHENG Hailun<sup>2</sup>, SUN Xinchen<sup>2</sup>

1. Department of Special Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

**Abstract: Objective** To evaluate the displacements and motions of pulmonary tumors with the changes of respiratory patterns in radiotherapy by four-dimensional cone beam computed tomography (4DCBCT). **Methods** 4DCT images and 125 CBCT images were collected from 25 patients. Image matching between CBCT images and planning CT images was carried out with the use of dual registration (Clipbox and Mask). The change of respiratory patterns was defined as the change of the ratio of time spent in inspiration *versus* time spent in expiration, I/E ratio, in each CBCT image, and the difference between extrema in Mask registration was used to indicate the changes of the range of respiratory motion. **Results** With the progression of fractionated treatment, the mean I/E ratio was  $1.10 \pm 0.12$ , and the change was related to the treatment fraction and different patients ( $F=3.890, P=0.000$ ). The time weight of inspiratory phase and expiratory phase was  $(52 \pm 3)\%$  and  $(47 \pm 3)\%$ , respectively. The relative displacements of tumors were 0.20, 0.39 and 0.19 cm in X, Y and Z directions, respectively, and the deviation in Y direction had statistical significance ( $F=2.070, P=0.040$ ). The changes of the range of respiration motion were consistent with the displacements of tumors: the changes in superior-inferior direction were always larger than those in the other directions. The changes of the range of respiratory motion was not significantly related to radiotherapy fractions ( $F=0.498, P=0.790$ ) but was found to be related to the size and location of tumor ( $r=0.720, P=0.000$ ;  $r=0.360, P=0.018$ ). **Conclusion** Real-time 4DCBCT-guided radiotherapy is suitable for those patients who have large respiratory motions and who have considerable tumor displacements. The change of respiratory patterns affects the internal target volume so effectively that physicists should design plans based on the respiratory patterns.

**Keywords:** pulmonary tumor; four-dimensional cone beam computed tomography; respiratory phase; respiratory pattern; range of respiratory motion

**【收稿日期】**2018-01-22

**【基金项目】**国家自然科学基金(81472809, 81502653, 81672983, 81703028)

**【作者简介】**史玉静, 硕士研究生, 研究方向: 放射物理学, E-mail: 1208519910@qq.com; 李金凯, 硕士, 主管技师, 研究方向: 放射物理学, E-mail: ljinkai1028@163.com

**【通信作者】**孙新臣, 博士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗学与放射生物学, E-mail: sunxinchen123@hotmail.com

## 前言

放射治疗在肺部肿瘤的综合治疗中占有非常重要的地位。随着高精度放疗方法,如立体定向放疗(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)等的广泛开展,肿瘤靶区位置变化的确认成为精确放疗中亟需解决的一个重要问题。在肺部肿瘤放疗分次内和分次间,呼吸运动模式的改变会使肿瘤产生位移,从而对靶区的实际受照剂量产生较大影响<sup>[1]</sup>。很多学者利用四维CT(4DCT)对定位阶段呼吸运动等生理活动所造成的肿瘤位移进行了相关研究,以期更精确地定义内靶区或靶区外放边界<sup>[2-6]</sup>,但放射治疗期间呼吸运动模式变化对肿瘤位移变化的影响却鲜有报道。

呼吸模式的变化主要表现为吸气与呼气时相的时间权重比不同<sup>[7]</sup>:比值增大,表现为吸气相延长,肺上下界扩大;比值缩小,表现为呼气相延长,肺组织萎缩。这些一系列的变化都会导致肿瘤PTV的被低估或者扩大化,从而导致肿瘤脱靶。如果治疗过程中缺失这种靶区运动信息的获取,往往会导致验证出现位置错误。高端医用直线加速器上自带的锥形束CT(Cone Beam Computed Tomography, CBCT)是一种三维立体成像工具,可以在线评估肿瘤的运动幅度和范围<sup>[8-9]</sup>。本研究基于4DCBCT探讨肺部肿瘤在放疗分次间呼吸运动模式和呼吸运动范围的改变,以及对肿瘤靶区位置的影响,并就对影响靶区位置的各因素进行相关性分析。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

随机选取2015年9月~2017年3月在南京医科大学第一附属医院放疗科行放射治疗的25例肺癌患者,年龄54~78岁,中位年龄69岁,男性21例,女性4例。根据国际抗癌联合会(Union for International Cancer Control, UICC)第6版肺癌TNM分期标准,I期5例,II期8例,III期8例,IV期4例;所有患者均经病理学确诊,病理类型为鳞癌20例,腺癌5例;依据肿瘤所在肺叶不同分为2组,其中肺上叶组10例,肺中下叶组15例;肿瘤体积最大的为375 mL,最小的为0.65 mL,中位体积为44.14 mL。

### 1.2 仪器设备

西门子16排大孔径CT,瑞典Elekta公司MonacoV5.1计划系统,Axesse加速器synergy系统配备4DCBCT功能,Qfix体位固定板,负压真空袋联合热塑体膜。

### 1.3 CT模拟定位和靶区勾画

所有患者取仰卧位,双手上举负压真空袋及体膜固定,通过西门子大孔径CT完成4DCT扫描。利用4D软件对原始数据进行排序、重建得到不同时相层厚为5 mm的4DCT序列,并取20%呼吸时相的4DCT序列图像作为参考图像。治疗技术:SBRT 21例,处方剂量60~72 Gy/6~12 F,单次剂量5~10 Gy;IMRT 4例,处方剂量为50~60 Gy/25~30 F,单次剂量2~4 Gy。在Monaco计划系统上进行计划设计,使处方剂量覆盖95% PTV。

### 1.4 4DCBCT及图像配准参数的设定

4DCBCT扫描参数:管电压120 kV,射野准直器S20,滤线器F0,机架旋转角度范围360°,机架旋转速度90°/min,图像重建算法S20 4D-Low\_Res,扫描时间约4 min,等效剂量约15.5 mGy。图像配准方式采用双配准(Clipbox和Mask),确定配准范围、配准算法和容差值,其中Clipbox选择灰度平移配准,配准范围包括病灶及对侧的骨性结构<sup>[10]</sup>;Mask选择4D灰度平移配准,配准框包含PTV上下0.5 cm,容差值根据处方剂量曲线覆盖靶区的情况而定,一般为3 mm。图像配准移床参考点取治疗计划等中心点,SBRT患者:取隔天一次的CBCT图像;IMRT患者:前3次和以后每周一次的CBCT图像。

### 1.5 呼吸运动模式、范围及肿瘤位移的描述

4DCBCT根据膈肌在头脚方向的运动记录呼吸曲线,把一个呼吸周期的膈肌位置分解成不同高度,即不同时相。由于肺部肿瘤在每个时相的驻留时间不同,导致不同时相所获得的投影数据帧数亦不相同。依据每一帧DR图像的成像时间相对固定的特性,可计算出每一个时相在整个呼吸运动周期中所占时间比。本文利用吸气、呼气时相所占的时间权重比值(I/E)来描述呼吸运动模式的变化,定义获取的4DCBCT图像中的10个时相中10%~50%呼吸时相为呼气时相,定义60%~0%呼吸时相为吸气时相。取Mask 4D灰度平移配准中极大值与极小值之间的差值表示呼吸运动范围,呼吸运动范围在左右,头脚,前后3个方向的变化分别用X,Y,Z表示。取双配准方式(Mask和Clipbox)之间移床参数的差值表示肿瘤的相对位移,表现在左右,头脚,前后3个方向上的变化,我们记录为X,Y,Z。

### 1.6 统计学方法

用SPSS20.0软件对I/E,以及与治疗分次及病人不同进行构成比的Fisher精确检验,对呼吸运动范围变化与治疗分次之间关系进行单因素方差分析。并就呼吸运动范围与PTV所在肺叶和PTV大小等因素

的关系进行相关性分析,以及肿瘤相对位移与治疗分次的关系进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤的相对位移

随着治疗进展,肿瘤的相对位移在3个方向上的变化均值分别为X:0.20 cm, Y:0.39 cm, Z:0.19 cm,且在Y方向变化具有显著差异( $F=2.070$ ,  $P=0.040$ )。肿瘤的相对位移与治疗分次之间的相关性分析显示,Y和Z方向的位移变化与治疗次数变化呈显著正相关( $r=0.252$ ,  $P=0.002$ ),随着治疗次数增加,肿瘤位移越大。而X方向的变化与治疗分次变化具有相关性但是并不显著( $r=0.119$ ,  $P=0.090$ ),具体变化如图1所示。

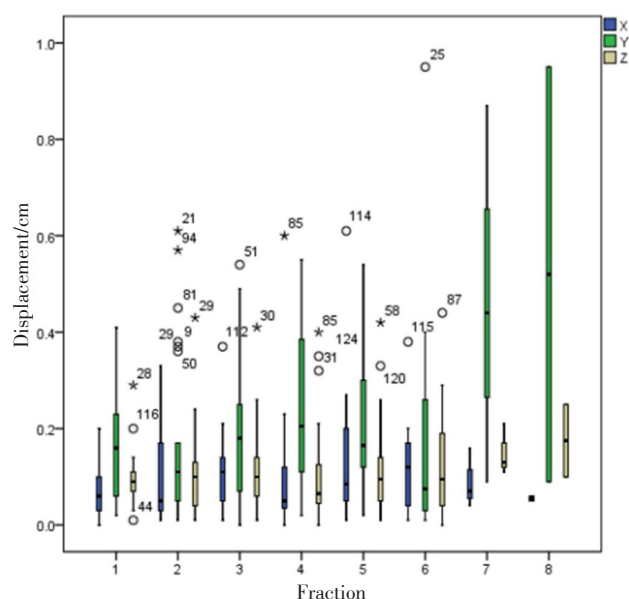


图1 肿瘤位移随治疗分次的变化

Fig.1 Displacement of tumors during fractionated radiotherapy

\*: The extremum in the data set; ○: The discrete value in the data set

### 2.2 吸气呼气时间权重

由图2可知吸气时相与呼气时相所占的时间权重变化,吸气相所占时间权重较呼气相大,I/E均值为 $1.10\pm 0.12$ ,吸气时相所占时间权重为 $(52\pm 3)\%$ ,呼气时相所占时间权重为 $(47\pm 3)\%$ ,依据不同治疗分次及不同患者对吸气呼气时相所占时间权重进行Fisher的精确检验得出( $P=0.000$ ,  $P=0.000$ )说明不同治疗分次及不同患者的吸气呼气时相的时间权重不同,随着治疗进展呼吸模式不断变化,但是吸气相占据时间较长。且研究了I/E比值变化规律发现I/E比值变化与治疗分次及不同患者存在相关性( $F=3.890$ ,  $P=0.000$ )。

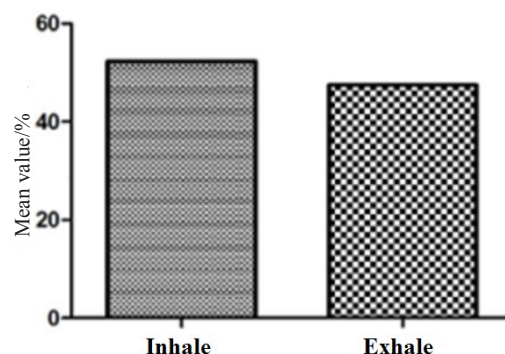


图2 吸气呼气时间权重对比

Fig.2 Time weight of inspiration/expiration

### 2.3 呼吸运动范围

取Mask配准中极大值与极小值之间的差值表示呼吸运动的范围。呼吸运动范围在3个方向上的变化如图3所示,可以看出呼吸运动的变化与肿瘤的位移变化是一致的,表现在Y方向明显大于其他方向,且随治疗分次进展呼吸运动范围变化无统计学差异( $F=0.498$ ,  $P=0.790$ )。

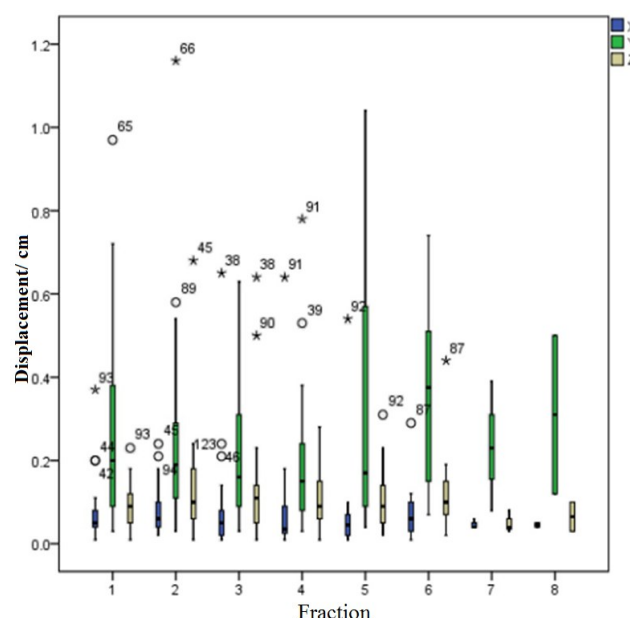


图3 呼吸运动范围变化

Fig.3 Changes in the range of respiratory motion

\*: The extremum in the data set; ○: The discrete value in the data set

对呼吸运动范围的变化与肿瘤的大小之间进行相关性分析发现,二者之间具有显著正相关性( $r=0.720$ ,  $P=0.000$ ),肿瘤体积越大呼吸运动的范围就越大。同时,对呼吸运动范围的变化与肿瘤的不同部位也进行了相关性分析,肿瘤的位置对呼吸运动范围变化也存在影响( $r=0.360$ ,  $P=0.018$ ),且肺中



下叶的肿瘤对呼吸运动范围的影响更大。

### 3 讨论

肺癌放疗分次间肿瘤的位移变化、呼吸运动,心脏和大血管搏动、患者的无意识移动等因素对放疗精确度的影响一直是精确放疗中需要克服的难题。特别是在胸腹部肿瘤放疗当中,由于呼吸运动的影响致使靶区位移较大,极有可能造成靶区漏照射,正常组织多余照射<sup>[11]</sup>。以往的研究呼吸运动范围大都是在X线模拟机上离线进行的<sup>[16]</sup>,而本研究通过在治疗前4DCBCT扫描过程中记录患者的呼吸运动的范围及吸气呼气时相所占时间比变化规律来分析呼吸模式变化以及这些变化与治疗分次和肿瘤的大小之间的关系。目前,我们常规做法是在GTV的基础上外放一个所谓的“标准边缘”(3~5 mm)形成PTV<sup>[12]</sup>,这种均匀外放是假设肿瘤随着呼吸上下左右均匀运动,如果假设成立,这种外放是可行的。但实际上如图3所示,呼吸运动在3个方向运动是不均匀的,头脚方向的运动幅度明显大于其他方向上的移动。如果这时采取均匀外放,显然是不合理的。所以通过4DCBCT治疗前4~6 min扫描的实时监测得出患者呼吸运动范围的变化值,能更好地指导临床PTV的准确外放。

再之,由图2可知,在对吸气呼气时相所占时间权重进行比较时,发现I/E比值均值为1.10,吸气相所占时间权重较长约为(52±3)%,呼气时相所占时间权重为(47±3)%,治疗分次间I/E比值不断变化,但多是吸气时相大于呼气时相,且这一比值的变化与不同患者、不同分次存在明显有关。Vergalasova等<sup>[7]</sup>研究表明吸气与呼气时相所占时间权重的比值>1时对靶区ITV的影响较大,比值减小时靶区外扩的几率也较小,而本文研究发现I/E比值大多大于1,说明治疗过程中吸气相占据的时间长,靶区外扩的可能性大,Trofimov等<sup>[13]</sup>,Mutaf等<sup>[14]</sup>研究表明I/E比值的增加导致靶区的中心发生位移,与定位CT图像无法匹配,所以应考虑这一变化因素进行单一计划设计或者考虑给予这类患者进行统一呼吸时相进行治疗。Papiez等<sup>[15]</sup>就考虑了呼吸时相所占时间长短对靶区的影响,故依据不同呼吸时相的CT图像制定放疗计划。治疗实施时利用呼吸信号检测系统跟踪患者的呼吸运动,当呼吸进行到某个呼吸时相时,治疗机即调用该时相的治疗计划实施照射,这种实时跟踪放疗技术能够高效率的实现精准放疗的目的,是最具发展前景的4D放射治疗技术。除此之外,我们就吸气呼气所占时间权重变化与治疗分次及病人类别进

行Fisher精确分析发现,呼气吸气所占时间权重与这二者都存在相关性,所以进行靶区定位及计划设计应考虑这些因素。

本文还就患者呼吸运动与肿瘤大小,位置进行了相关性分析:呼吸运动范围与肿瘤的大小、位置呈正相关( $r>0$ ,  $P<0.05$ ),且位于中下叶的肿瘤对呼吸运动范围的影响更大。这与石芳等<sup>[16]</sup>、王培合等<sup>[17]</sup>用模拟机进行个体化呼吸运动范围界定的研究结果一致,与Seppenwoolde等<sup>[18]</sup>使用实时跟踪放疗系统研究肺癌的运动情况结果一致,所以对于中下叶的肺部肿瘤靶区勾画外放PTV时应该考虑更多。

### 4 结论

4DCBCT实时监测引导的PTV外放相对于模拟机等较合理,对于呼吸运动幅度较大及肿瘤相对位移变化较大的患者可获得更大的治疗收益。针对吸气相呼气相时间权重比值大于1的患者,呼吸模式的变化对靶区外扩的影响较大,应依据呼吸模式变化的规律进行计划制定及治疗的实施。

### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] RIETZEL E, PAN T, CHEN G T. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol[J]. Med Phys, 2005, 32(4): 874-889.
- [3] UNDERBERG R W, LAGERWAARD F J, CUIJPERS J P, et al. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(4): 1283-1290.
- [4] RIETZEL E, ROSENTHAL S J, GIERGA D P, et al. Moving targets: detection and tracking of internal organ motion for treatment planning and patient set-up[J]. Radiother Oncol, 2004, 73(Suppl 2): S68-S72.
- [5] KEALL P J, STARKSCHALL G, SHUKLA H, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(10): 2053-2067.
- [6] PAN T, LEE T Y, RIETZEL E, et al. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT[J]. Med Phys, 2004, 31(2): 333-340.
- [7] VERGALASOVA I, MAURER J, YIN F F, et al. Potential underestimation of the internal target volume (ITV) from free-breathing CBCT[J]. Med Phys, 2011, 38(8): 4689-4699.
- [8] DUGGAN D M, DING G X, COFFEY C W, et al. Deep-inspiration breath-hold kilovoltage cone-beam CT for setup of stereotactic body radiation therapy for lung tumors: initial experience[J]. Lung Cancer, 2007, 56(1): 77-88.
- [9] YIN F F, DAS S, KIRKPATRICK J, et al. Physics and imaging for targeting of oligo metastases[J]. Semin Radiat Oncol, 2006, 16(2): 85-101.
- [10] 李金凯, 葛小林. 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.
- LI J K, GE X L. Study on the target area of lung cancer radiotherapy

- using 4D cone beam CT[J]. Journal of Southeast University (Medical Science), 2015, 34(4): 609-612.
- [11] SHIMIZU S, SHIRATO H, KAGEI K, et al. Impact of respiratory movement on the computed tomographic images of small lung tumors in three-dimensional (3D) radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(5): 1127-1133.
- [12] 王强, 叶涛, 陈宏林, 等. 肺癌放疗中的呼吸运动问题解决对策[J]. 医疗卫生装备, 2014, 35(11): 75-77.
- WANG Q, YE T, CHEN H L, et al. Respiratory movement problems in radiotherapy of lung cancer [J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2014, 35(11): 75-77.
- [13] TROFIMOV A, VRANCIC C, CHAN T C, et al. Tumor trailing strategy for intensity-modulated radiation therapy of moving targets [J]. Med Phys, 2008, 35(5): 1718-1733.
- [14] MUTAF Y D, SCICUTELLA C J, MICHALSKI D, et al. A simulation study of irregular respiratory motion and its dosimetric impact on lung tumors[J]. Phys Med Biol, 2011, 56(3): 845-859.
- [15] PAPIEZ L, RANGARAJ D, KEALL P. Real-time DMLC IMRT delivery for mobile and deforming targets[J]. Med Phys, 2005, 32(9): 3037-3048.
- [16] 石芳, 于金明. 非小细胞肺癌放疗靶区研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2008, 21(1): 8-11.
- SHI F, YU J M. Progress in target area of radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2008, 21(1): 8-11.
- [17] 王培合, 郝福荣, 马瑞忠. 肺部肿瘤在呼吸运动过程中三维实时位移曲线的建立探索[J]. 医疗卫生装备, 2009, 30(7): 82-83.
- WANG P H, HAO F R, MA R Z. Establishment of three-dimensional real time displacement curve of lung tumor during respiratory movement[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2009, 30(7): 82-83.
- [18] SEPPENWOOLDE Y, SHIRATO H, KITAMURA K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heart-beat measured during radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 822-834.

(编辑: 薛泽玲)