

4D-CT在立体定向放射治疗中对内靶区体积和剂量的影响

邹金华, 刘忠强, 徐金锋

南方医科大学南方医院肿瘤放射治疗科, 广东 广州 510515

【摘要】目的:探究肺癌在三维立体定向放射治疗(SBRT)中利用4D-CT测量的肿瘤运动对内靶区(ITV)的体积和剂量影响。**方法:**在6例肺癌患者中共探究了两种ITV的定义方法。第一种是将10个呼吸时相的4D-CT序列的所有肿瘤区(GTV)进行合并所得到的区域(ITVall);第二种是在自由呼吸CT中的GTV加上从4D-CT测量到的肿瘤在前后(AP)、左右(LR)和颅尾(CC)方向上的运动距离所得到的区域(ITVmotion)。最后分析了两种ITV在靶区体积和剂量上的区别。**结果:**在体积上,ITVmotion对ITVall的平均比值为2.36;对于这两种不同的ITV,它们的PTV覆盖非常接近。肺平均剂量(D_{mean})随着ITV的减小而减小,ITVall的 D_{mean} 比ITVmotion少77.4 cGy。**结论:**由于SBRT治疗的肿瘤尺寸相对较小,因此两种ITV的剂量学差异不显著。考虑到产生ITVall所需的工作量和时间,ITVmotion会是一个不错的选择。

【关键词】肺癌;内靶区;立体定向放射治疗;四维计算机断层扫描;容积调强放射治疗;放射剂量

【中图分类号】R811.1;R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)08-0951-04

Volumetric and dosimetric effects of 4D-CT on internal target areas in stereotactic body radiotherapy

ZOU Jinhua, LIU Zhongqiang, XU Jinfeng

Department of Radiation Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the volumetric and dosimetric effects on internal target volume (ITV) delineations based on the tumor motions measured by four-dimensional computed tomography (4D-CT) in the stereotactic body radiotherapy (SBRT) of lung cancers. **Methods** Two ITV definition methods for 6 lung cancer patients were investigated. One of the definition is the ITVall combining all gross tumor volumes (GTV) in the 4D-CT sequences of 10 respiratory phases; and the other was ITVmotion which was obtained by adding the measured tumor motions in anterior-posterior, left-right and cranial-caudal directions from 4D-CT to the GTV in free-breathing CT. The volumes and dosimetric differences resulted from different ITV definitions were analyzed. **Results** In the term of volume, the average ratios of ITVmotion to ITVall were 2.36, and the two ITV definitions had similar PTV coverage. The lung mean dose (D_{mean}) was decreased as the TIV decreased, and the D_{mean} of ITVall was 77.4 cGy less than that of ITVmotion. **Conclusion** Due to the relative small tumor size for SBRT, no significant dosimetric differences were observed between two ITV definitions. Considering the workload and time required to generate ITVall, ITVmotion may be a preferred option.

Keywords: lung cancer; internal target area; stereotactic body radiotherapy; four-dimensional computed tomography; volumetric modulated arc therapy; radiation dose

前言

目前放射治疗是肺癌除手术外最重要的局部治疗手段^[1]。近年来,放射治疗向精准定位、精准计划和精准治疗为目的的“三精”放射治疗迈进。立体定向放射治疗(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)被认为是治疗早期非小细胞型肺癌和其他转移肺癌

的一种有效治疗手段,它是一种短程大剂量的新型放射治疗技术^[2-3]。由于其较高的分次剂量,因此需要更加精确的靶区定义。放疗计划的靶区运动处理和每次治疗前的高质量日常验证在SBRT中都必不可少。

在肺癌中,由于呼吸运动引起的靶区运动是确定环绕肿瘤区(GTV)以形成一个内靶区(ITV)的重要考虑因素,精确的ITV能避免肿瘤剂量覆盖不足和周围正常组织不必要的照射。然而,肺癌SBRT最初的经验许多都是使用统一、基于人群的边界来考虑ITV的运动,并没有特定地描绘肿瘤的轮廓,这个轮

【收稿日期】2020-05-06

【基金项目】国家自然科学基金(81702390, 81903133)

【作者简介】邹金华,助理工程师,研究方向:放射治疗技术, E-mail: 360722772@qq.com

廓需包含整个呼吸周期的肿瘤运动^[4]。这种基于群体的估计可能高估或低估了特定患者的ITV范围需要,因为每个患者的呼吸特征是不同的^[5]。

近年来出现的四维CT(Four Dimensional Computed Tomography, 4D-CT)能同时采集CT图像和呼吸信号,并考虑呼吸周期中的靶区及正常器官的运动变化,捕捉肿瘤的运动轨迹。4D-CT已经广泛用于肺癌ITV的确定^[6-7],被认为是评估肿瘤和器官运动的可靠和有效工具^[8]。理想情况下,需要在4D-CT的10个呼吸时相序列中分别手动勾画出GTV的轮廓来形成ITV。但是这个过程非常费时费力,更重要的是,对于呼吸不规则的病例可能无法重建4D-CT图像。为了减轻描绘多个GTV轮廓的工作量,只描绘几个呼吸周期的图像序列。平均CT法、最大强度投影(Maximum Intensity Projection, MIP)技术和慢速CT法都曾用于ITV的勾画,但效果各不相同^[9]。本研究的主要目的是探讨SBRT治疗中使用不同方法获得ITV在体积上的差异以及对剂量的影响。

1 材料与方法

1.1 数据选择

本研究共纳入6例肺癌患者,其中,4例原发非小细胞肺癌患者,2例转移性肺癌患者;年龄45~71岁,中位年龄56岁。采用真空垫固定患者以提高摆位重复性;采用配备波纹管系统的16层Brilliance大口径CT扫描仪(Philips Healthcare, Cleveland, OH)为每位患者获取高质量的自由呼吸3D-CT图像以及重建10个呼吸时相获得4D-CT图像。在CT图像扫描和重建后,将其发送到工作站(Extended Brilliance Workspace),并回顾性地将重建后的图像分成10个呼吸时相,每一个时相都反映了呼吸周期的10%。在左右(LR)、上下(AP)和颅尾(CC)方向上的肿瘤中心运动范围,分别在横断面、矢状面和冠状面上,10个呼吸时相用1 mm的网格进行测量。

1.2 靶区勾画和计划制定

GTV在4D-CT图像的10个呼吸时相和3D-CT图像中分别逐层勾画。ITV采用两种不同方法确定:一是将4D-CT的10个呼吸时相中所获得的10个GTV进行合并(ITVall);二是在自由呼吸3D-CT数据中,将测量到的肿瘤在AP、LR、CC方向上的运动距离添加到GTV(ITVmotion)。计划靶区体积(PTV)在ITV上外扩3 mm得到。

本文使用ELEKTA Monaco5.1.11治疗计划系统进行计划设计。选用6 MV X线对不同的ITV分别设计容积旋转调强治疗(Volumetric Modulated Arc

Therapy, VMAT)计划,处方剂量为55 Gy/5 f。计划评估采用了RTOG 0236的剂量限制:95%的PTV将接受处方剂量、99%的PTV接受处方剂量的90%,同时限制等处方剂量区与PTV的比例、PTV外任意方向2 cm处的最大剂量($D_{2\text{ cm}}$)、100%和50%处方剂量体积与PTV体积的比率($R_{100\%}$, $R_{50\%}$)。物理限制用于VMAT优化,包括0.46 cm/°的叶片运动速度、8 cm²的最小子野面积、20的最小跳数(MU)要求、最大的100次迭代/计划、一个10次迭代的片段权重值再优化以增强靶区覆盖率和4°的最后弧度空间。

1.3 体积和剂量评估

测量和比较使用不同ITV定义获得的靶区体积。治疗计划的定量评估通过剂量体积直方图来完成。对于PTV,笔者分析了最大点剂量(D_{max})、平均剂量(D_{mean})、最小点剂量(D_{min})、适形度指数(CI,定义为接收100%处方剂量的总体积与PTV的比值)、均匀性指数(HI)、 $D_{2\text{ cm}}$ 、 $R_{100\%}$ 、 $R_{50\%}$ 。关于危及器官的评估,笔者计算了肺的 D_{mean} ,以及肺接收5、10、15、20、30 Gy的体积百分比(V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} , V_{30}),脊髓的 D_{max} 和1 cm脊髓的受照剂量(D_1)。

1.4 统计学方法

所有数据均采用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差表示,采用Wilcoxon秩和检验分析两者之间的统计学差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

GTV的尺寸、ITVall与ITVmotion详细的体积差异如表1所示,其中ITVall由10个呼吸时相CT序列所产生。ITVmotion与ITVall的体积平均比值为2.36。病例2和病例5的肿瘤体积差异最大,病例2肿瘤体积最大,病例5最小。勾画ITVmotion需要10~15 min,而ITVall需要约30 min。

表1 详细的肿瘤大小和体积差异
Tab.1 Tumor size and volume differences

| 患者序号 | 大小/cm ³ | ITVmotion/ITVall |
|------|--------------------|------------------|
| 1 | 2.93 | 2.54 |
| 2 | 3.05 | 3.46 |
| 3 | 2.24 | 2.40 |
| 4 | 2.19 | 1.89 |
| 5 | 1.22 | 1.94 |
| 6 | 2.84 | 1.92 |
| 平均值 | 2.41 | 2.36 |

不同 ITV 定义的剂量差异见表 2。对于这两种 ITV, PTV 的覆盖范围非常接近。随着 ITV 的减小, 肺 D_{mean} 降低。ITVall 的 D_{mean} 比 ITVmotion 低 77.4 cGy; ITVmotion 与 ITVall 的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 分别为 $18.6\% \pm 5.4\%$ 和 $16.7\% \pm 4.8\%$ ($P=0.57$)、 $12.7\% \pm 3.5\%$ 和 $11.2\% \pm 2.9\%$ ($P=0.52$)、 $8.2\% \pm 3.1\%$ 和 $6.1\% \pm 2.1\%$ ($P=0.27$), 两者无显著差异。

表 2 两种 ITV 对应的 PTV 和危及器官剂量差异
Tab.2 Dosimetric differences of PTV and organs-at-risk for different ITV definitions

| 参数 | ITVmotion | ITVall | P 值 |
|------------------------------|---------------|---------------|------|
| PTV | | | |
| $D_{\text{max}}/\text{cGy}$ | 5 986.5±42.9 | 5 947.5±40.9 | 0.25 |
| $D_{\text{min}}/\text{cGy}$ | 5 177.6±208.1 | 5 282.9±124.0 | 0.21 |
| $D_{\text{mean}}/\text{cGy}$ | 5 671.1±14.5 | 5 668.9±15.4 | 0.80 |
| HI | 1.040±0.005 | 1.050±0.008 | 0.37 |
| CI | 0.73±0.11 | 0.67±0.09 | 0.08 |
| $R_{100\%}$ | 1.12±0.02 | 1.12±0.02 | 0.44 |
| $D_{2\text{ cm}}/\text{cGy}$ | 3 421.3±201.3 | 3 425.2±203.2 | 0.65 |
| $R_{50\%}$ | 5.40±0.05 | 5.40±0.03 | 0.54 |
| 肺 | | | |
| $D_{\text{mean}}/\text{cGy}$ | 504.8±146.0 | 427.4±119.1 | 0.40 |
| $V_5/\%$ | 18.6±5.4 | 16.7±4.8 | 0.57 |
| $V_{10}/\%$ | 12.7±3.5 | 11.2±2.9 | 0.52 |
| $V_{20}/\%$ | 8.2±3.1 | 6.1±2.1 | 0.27 |
| $V_{30}/\%$ | 5.4±2.2 | 3.9±1.7 | 0.36 |
| 脊髓 | | | |
| $D_{\text{max}}/\text{cGy}$ | 1 118.2±247.1 | 1 053.2±236.7 | 0.81 |
| D_1/cGy | 1 044.2±226.6 | 976.2±206.2 | 0.83 |

3 讨论

呼吸所导致的肿瘤运动及其对靶区的确定和治疗是影响肺癌患者放疗质量的重要考虑因素。本研究探讨了在肺癌的 SBRT 中, 基于 4D-CT 的不同 ITV 的体积和剂量的差异。

肺癌患者的呼吸运动常常是不可预测的, 一般 CT 图像上的 GTV 并不一定能得到较好的覆盖^[10]。个体的运动特征具有一定的随机性, 当病人有较大的呼吸运动时, ITV 就会因太小而不能达到足够的覆盖, 如病例 2。相反, 如果病人有一个小的呼吸运动, ITV 将太大而照射更多的正常肺组织, 如病例 5。这

一发现与以往的研究结果相符合, 即由于肿瘤运动大小的不同, 基于人群的 ITV 可能无法达到特定的要求^[10-11]。

4D-CT 为合并肿瘤运动的个体化靶体积提供了有效的工具。然而, 如何充分利用 4D-CT 构建 ITV 目前还存在争议^[12]。本文中基于运动测量的 ITV (ITVmotion) 体积大约是基于 4D-CT 的 ITV (ITVall) 体积的两倍。再者, 轮廓推衍误差和伪影可能会降低 4D-CT 的精度。Louie 等^[13]发现了在 4D-CT 中 GTV 具有显著的观察者内 (intra-observer) 和观察者间 (inter-observer) 差异。Persson 等^[14]指出, GTV 相当大的偏差是人为引入的。此外, Cai 等^[15]报道了来源于 4D-CT 的门控窗口内的 ITV 可能由于呼吸变化而被低估, 并建议扩大边界来抵消这种潜在误差。以上这些 4D-CT 的局限性不可避免地影响到 ITVmotion 和 ITVall 之间的体积差异。

本研究中两种 ITV 定义之间的剂量学差异相对较小。靶区覆盖率和 CI 无显著差异。由于体积小, ITVall 的 D_{mean} 和接受特定剂量的肺体积百分比均小于 ITVmotion。ITVall 和 ITVmotion 的正常组织剂量非常接近, 这与以往的研究不同, 在以往的研究中, 随着 ITV 体积的减少, D_{mean} 、 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{25} 、 V_{30} 均显著降低^[16]。这种差异可能是由于肿瘤的大小不同或使用了不同的肺窗设置造成的。

本研究的局限是使用了相对简单的算法来计算剂量分布。以往许多研究讨论了剂量计算算法对肺癌治疗的影响, 特别是对于小野的 SBRT^[17]。在优化过程中, 为每个计划的靶区和器官使用了相同的剂量限制和相同的笔形束算法以减少计算误差。在临床实践中, 应采用更精确的算法来制定肺癌 SBRT 计划, 如叠加/卷积或基于蒙特卡洛的算法, 以获得准确的患者剂量。

4 结论

基于 4D 探测到的呼吸运动的 ITV 要比基于 10 个呼吸时相 4D-CT 序列的 ITV 大一些。然而, 由于 SBRT 治疗的肿瘤相对较小, 因此两种 ITV 在剂量学上没有显著差异。考虑到生成 ITVall 所需的工作量和时间, ITVmotion 会是一个不错的选择。

【参考文献】

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] SHINDE A, LI R, KIM J, et al. Stereotactic body radiation therapy

- (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly[J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(4): 210-219.
- [3] NORIHISA Y, NAGATA Y, TAKAYAMA K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(2): 398-403.
- [4] 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.
- [5] 钱建升, 王书文, 张晓智. 膈肌与上腹部肿瘤靶区运动过程中位置变化相关性的临床应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2015(19): 2820-2822. QIAN J S, WANG S W, ZHANG X Z. Clinical application of diaphragm and the abdominal tumor target motion position correlation[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015(19): 2820-2822.
- [6] JAMES S S, MISHRA P, HACKER F, et al. Quantifying ITV instabilities arising from 4DCT: a simulation study using patient data[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(5): L1-L7.
- [7] LIU H H, BALTER P, TUTT T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2): 531-540.
- [8] 王涛, 王运来. 基于4D-CT和Mimics软件模拟分析肺癌肿瘤的呼吸运动规律[J]. *中国医学物理学杂志*, 2014, 31(5): 5132-5135. WANG T, WANG Y L. Analysis of tumor respiratory motion based on 4D CT and mimics software[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2014, 31(5): 5132-5135.
- [9] GUCKENBERGER M, WILBERT J, MEYER J, et al. Is a single respiratory correlated 4DCT study sufficient for evaluation of breathing motion?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(5): 1352-1359.
- [10] RIETZEL E, LIU A K, CHEN G T, et al. Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(4): 1245-1252.
- [11] VAN SONSEN DE KOSTE J R, LAGERWAARD F J, NIJSSEN-VISSER M R, et al. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2): 348-354.
- [12] ZHAO B, YANG Y, LI T, et al. Image-guided respiratory-gated lung stereotactic body radiotherapy: which target definition is optimal?[J]. *Med Phys*, 2009, 36(6): 2248-2257.
- [13] LOUIE A V, RODRIGUES G, OLSTHOORN J, et al. Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2): 166-171.
- [14] PERSSON G F, NYGAARD D E, BRINK C, et al. Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 96(1): 61-66.
- [15] CAI J, MCLAWHORN R, READ P W, et al. Effects of breathing variation on gating window internal target volume in respiratory gated radiation therapy[J]. *Med Phys*, 2010, 37(8): 3927-3934.
- [16] YEO S G, KIM E S. Efficient approach for determining four-dimensional computed tomography-based internal target volume in stereotactic radiotherapy of lung cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2013, 31(4): 247-251.
- [17] DING G X, DUGGAN D M, LU B, et al. Impact of inhomogeneity corrections on dose coverage in the treatment of lung cancer using stereotactic body radiation therapy[J]. *Med Phys*, 2007, 34(7): 2985-2994.

(编辑:陈丽霞)