

· 论 著 ·

## 4D-CT 与 ABC 技术在肺部放疗呼吸管理中的比较\*

崔天祥,徐燕梅,周一兵,周 军,孙建国<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所,重庆 400037)

**摘要:**目的 评价四维 CT(4D-CT)与主动呼吸控制技术(ABC)在肺部放疗呼吸管理中的异同,探讨不同患者采用不同呼吸控制技术的适应证和可行性。方法 选取 21 例肺部肿瘤放疗患者进行呼吸运动管理,其中 11 例患者采用 4D-CT 技术,10 例患者采用 ABC 技术。分别计算计划靶区体积(PGTV)与静态大体肿瘤体积(GTV)的比值(PGTV/GTV),比较两种呼吸管理技术在照射靶区、定位时间、计划时间、治疗时间上的差异,探讨不同患者采用不同呼吸控制技术的适应证。结果 4D-CT 技术中 PGTV/GTV 比值为  $4.38 \pm 2.95$ ,ABC 技术中 PGTV/GTV 比值为  $2.21 \pm 0.69$ ,二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );定位时间、照射时间 4D-CT 技术显著短于 ABC 技术( $P < 0.05$ ),而计划时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。使用 ABC 技术和 4D-CT 技术的患者客观缓解率分别为 50.0%、45.5%,放射性肺炎发生率分别为 30.0%、27.3%,二者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 肺部放疗中,ABC 技术照射体积小,适合体力状况较好患者;4D-CT 技术省时、耐受性好,适合肿瘤体积较小患者。

**关键词:** 肺肿瘤;放射疗法;主动呼吸控制;四维放疗;计划靶区

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3337-02

## Comparison study on 4D-CT and ABC techniques in respiratory management during lung radiotherapy\*

Cui Tianxiang, Xu Yanmei, Zhou Yibing, Zhou Jun, Sun Jianguo<sup>△</sup>

(Institute of Cancer, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the similarities and differences between four-dimensional radiotherapy(4D-CT) and active breathing control techniques(ABC) in respiratory management in lung radiotherapy, and investigate the indications and feasibility of different breathing control techniques for different patients. **Methods** Twenty-one patients treated with lung radiotherapy received respiratory management. 4D-CT technology was used in 11 patients, while ABC technology was adopted in the rest 10. The ratios of planning target volume(PGTV) to gross tumor volume(GTV)[(PGTV/GTV)] were calculated. The differences between these two respiratory management technologies were compared in terms of the PGTV, positioning time, planning time and treatment time to investigate the indications. **Results** 4D-CT technology had higher PGTV/GTV ratio, and shorter positioning time and irradiation time than ABC technology( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the planning time( $P > 0.05$ ). In patients with ABC and 4D-CT technology, objective response rates were 50.0%, 45.5%, respectively, and the radiation pneumonitis rates were 30.0%, 27.3%, respectively. There was no significant difference in both groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In lung tumor radiotherapy, ABC can reduce irradiation volume, suitable for patients with good performance status. 4D-CT is time-saving and well tolerated, suitable for patients with smaller tumors.

**Key words:** lung neoplasms; radiotherapy; active breathing control; four-dimensional radiotherapy; planning target volume

精确放疗的基本要求是实现靶区高剂量的同时尽量减少周围正常组织受照,提高治疗增益比<sup>[1]</sup>。然而,肺部肿瘤会随呼吸而偏移,甚至偏出放疗计划设定的照射区域。平静呼吸时临床靶区(CTV)侧方和前后方向的平均位移为 2.4 mm,上下方的平均位移为 3.9 mm(0~12 mm)<sup>[2]</sup>。在自由呼吸情况下直接放疗,将导致正常肺组织受照过多而肿瘤区域受照过少,影响最终疗效<sup>[3]</sup>。本研究对 21 例原发或转移性肺癌患者分别采用四维 CT(4D-CT)和主动呼吸控制技术(ABC)进行呼吸管理,探讨其不同的适应证和可行性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 3 月至 2012 年 6 月,经病理或细胞学确诊的原发或转移性肺癌患者:Kamofsky 评分大于等于 70 分;无严重的慢性呼吸系统疾病,心功能基本正常;无胸腹水及胸腹腔感染;无神经精神方面疾患;屏气 10 s 以上;均符合肺部放疗适应证。按放疗定位时间顺序,交替入选 4D-CT 组

和 ABC 组。截至 2012 年 11 月 15 日,所有病例完成放疗至少 3 个月,并有完整的病历资料、疗效评价和随访记录。

共入组 21 例,男 15 例,女 6 例,年龄 28~81 岁,中位年龄 56 岁,原发性支气管肺癌 16 例,肺转移癌 5 例。采用 ABC 技术(ABC 组)10 例,共 15 个靶区,男 8 例,女 2 例,平均年龄 52.7 岁,原发性支气管肺癌 8 例,侵袭性胸腺瘤和直肠癌肺转移各 1 例,上肺病灶 4 例,中下肺病灶 6 例。采用 4D-CT 技术(4D-CT 组)11 例,共 19 个靶区,男 7 例,女 4 例,平均年龄 58.3 岁,原发性支气管肺癌 8 例,鼻咽癌、舌癌、乳腺癌肺转移各 1 例,上肺病灶 4 例,中下肺病灶 7 例。

**1.2 仪器设备** Elekta 公司主动呼吸控制系统(active breathing coordination, ABC),飞利浦公司大孔径 CT 模拟机(Brilliance CT Big Bore),Varian 公司 Eclipse 计划系统,Elekta 公司 Synergy 直线加速器。

## 1.3 方法

表 1 ABC 与 4D-CT 技术的物理指标观察( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	定位时间(min)	静态 GTV(cm <sup>3</sup> )	PGTV(cm <sup>3</sup> )	PGTV/GTV	计划时间(h)	治疗时间(min)
ABC 组	10	26.00±4.22	31.25±8.95	69.26±21.61	1.94±0.43	2.75±0.82	23.00±6.73
4D-CT 组	11	11.36±2.91 <sup>a</sup>	64.52±25.30	130.20±39.04	3.08±1.18 <sup>a</sup>	4.18±1.50	9.64±2.91 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 ABC 组比较。

**1.3.1 定位、靶区勾画与计划设计** 分别在 CT 模拟机下定位、采集图像,并记录定位时间。将定位 CT 图像导入 Eclipse 计划系统,由相同的放疗医生进行靶区勾画,相同的物理师进行计划设计,经放疗医生审核满足靶区剂量要求后,进行放射治疗。ABC 组患者,其定位和治疗时预设呼吸阈值均为 0.6。所有病例均属于局部晚期或晚期,均采用姑息放疗,ABC 组先勾画静态大体肿瘤区体积(GTV),以之外扩 3 mm 作为计划靶体积(PGTV);4D-CT 组先勾画 0 时相时 GTV,再勾画 0°~360°整个呼吸运动过程中动态肿瘤靶区,并以外扩 3 mm 作为 PGTV。全部病例均给予总剂量 60.0 Gy,2.0 Gy 常规分割,6 周完成。

**1.3.2 物理指标观察** 根据剂量-体积直方图(DVH),计算 PGTV 与 GTV 的比值(PGTV/GTV),并统计每例患者在放疗流程中的定位时间、计划时间、治疗时间。

**1.3.3 临床指标观察** 疗效评价按 RECIST 标准<sup>[4]</sup>,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。放射性肺炎按 RTOG 标准<sup>[5]</sup>,分为 0、I、II、III、IV 等 5 级。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS11.0 软件进行统计学处理,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 物理指标的比较** 4D-CT 组定位时间和治疗时间显著短于 ABC 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组计划时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。照射体积 PGTV/GTV 比较,4D-CT 组照射体积显著大于 ABC 组( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 临床疗效和放射性肺炎的比较** ABC 组客观缓解率(CR+PR)为 50.0%,放射性肺炎发生率为 30.0%;4D-CT 组客观缓解率为 45.5%,放射性肺炎发生率为 27.3%,其中 1 例为 III 级。对临床疗效和放射性肺炎进行比较,两组之间差异无统计学意义( $P = 0.590, 0.633$ ),见表 2。

表 2 ABC 与 4D-CT 技术的临床指标观察(n)

组别	n	近期疗效				放射性肺炎			
		CR	PR	SD	PD	I	II	III	IV
ABC 组	10	1	4	5	0	0	3	0	0
4D-CT 组	11	1	4	6	0	1	1	1	0

## 3 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率和病死率均呈明显上升趋势,由于难以早期诊断,肺癌患者确诊时仅有 20%~30% 的患者能够手术治疗<sup>[6]</sup>,因此放射治疗已成为中晚期肺癌患者的主要治疗手段之一。呼吸运动是制约肺部肿瘤放疗剂量提高的主要因素之一,放疗工作者通常用增加照射野外放边界、CT 扫描中采用多种方法来控制呼吸运动以保证放疗质量<sup>[7]</sup>。

4D-CT 扫描是指在患者身体纵轴某个感兴趣区域扫描大

量 CT 图像的同时,提取患者的呼吸信号,依据相应的呼吸信号将 CT 图像分到不同的呼吸时相,获得在时间上相互连续包括整个呼吸周期的 4D-CT 图像,并在此基础上勾画个体化内靶区和不同时刻靶区的形态,获得恰当的靶体积<sup>[8-9]</sup>,较 3D-CT 更好地消除了运动伪影,能给肿瘤更加精确的治疗范围和放疗剂量<sup>[10-13]</sup>。

ABC 技术则利用一种装置在特定的呼吸时相使患者强制屏气,再进行定位扫描和放射治疗,不但能减少或消除呼吸造成的靶区位移,更能降低正常组织的受照体积和受照量,减轻其放射损伤<sup>[14]</sup>。但是,ABC 存在每次呼吸控制前患者的功能残气量不同、重复吸气控制造成患者疲劳等不确定因素,其最大缺点是治疗时间延长,包括治疗前安放装置的时间和治疗实施时间<sup>[15]</sup>。

本文比较 4D-CT、ABC 两种呼吸管理方式,得出以下结论:(1)4D-CT 较 ABC 靶区勾划范围大;(2)ABC 技术的定位时间和治疗时间较长,对患者有一定的选择性;(3)4D-CT 对患者选择无特殊要求,治疗时间与无呼吸门控技术的放疗方式无差别;(4)两种技术的计划制定时间无明显区别,临床疗效与放射性肺炎发生率也无明显差异。

总之,对于运动幅度较大的肺部肿瘤,4D-CT 和呼吸门控技术有望让患者获得更大的治疗收益,但 4D-CT 技术增加了照射体积,ABC 技术则明显增加了治疗时间,并且要求患者能够配合。临床实践中,采用何种方式解决呼吸运动,需根据患者不同的靶区和身体状况,兼顾安全、可靠、效率和治疗收益等,优化呼吸运动控制方案。

## 参考文献:

- [1] 胡逸明,戴建荣,张红志,等. 肿瘤放射物理学[M]. 北京:原子能出版社,1999:538.
- [2] Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, et al. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung Cancer? [J]. Radiother Oncol, 1998, 48(1): 71-77.
- [3] 伍锐,陈超敏. 呼吸控制技术在肺部肿瘤精确放射治疗中的应用[J]. 生物医学工程研究, 2009, 28(2): 159-162.
- [4] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [5] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346.

(下转第 3341 页)

激活,细胞很快凋亡,腺病毒不再增殖,使感染终止;而结直肠癌细胞中 P53 多已突变或失活,病毒感染后,P53 不能被激活,故缺乏 E1B 55kD 蛋白的腺病毒(肿瘤增殖型腺病毒),仍能在结直肠癌细胞中复制及增殖。实现了对结直肠癌细胞的高选择性感染。

本研究前期工作通过对 5 型腺病毒 E1b55KD 区的缺失突变构建了肿瘤增殖型腺病毒,在此基础上设计携带外源性基因的位点,将针对人 survivin 的 shRNA 携带入肿瘤增殖型腺病毒,使肿瘤增殖型腺病毒成为了介导 survivin 高选择性 RNA 干扰的载体。体外实验结果提示,其能高选择性转染结肠癌细胞 HT-29 并使其携带的外源性基因有效表达,高效抑制细胞中 survivin 基因 mRNA 及蛋白表达<sup>[15]</sup>。

本次实验探讨了以肿瘤增殖型腺病毒为载体的高选择性 RNA 干扰沉默 survivin 基因对在体结肠癌肿瘤的治疗作用和对癌细胞凋亡的影响。结果提示,相对脂质体载体和复制缺陷型腺病毒载体,Ad-delE1b55KD-shRNA/survivin-EGFP 能高效地诱导结肠癌细胞凋亡并抑制体结肠癌肿瘤生长,达到治疗结肠癌的目的。这种高效的抗肿瘤能力应该是 Ad-delE1b55KD-shRNA/survivin-EGFP 中针对人 survivin 的 shRNA 高效表达并发生有效持久 RNA 干扰作用的结果。提示肿瘤增殖型腺病毒介导 RNA 干扰对结肠癌可能是一种具有光明前景的新方法。

#### 参考文献:

- [1] Ryan BM, O'Donovan N, Duffy MJ. Survivin: a new target for anti-cancer therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(7):553-562.
- [2] 陈湘琦,李志鹰,林挺岩. RNA 干扰技术在肺癌基因治疗中的应用研究现状[J]. *中华临床医学杂志*, 2010, 4(7): 1028-1031.
- [3] 王春毅,傅仲学. 靶向 RNA 干扰 Survivin 对结肠癌细胞 HT-29 增殖凋亡的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(5):563-566.
- [4] Cheng SQ, Wang WL, Yan W, et al. Knockdown of survivin gene expression by RNAi induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(5):756-759.
- [5] 田瑞敏,鄢佳程,王含彦等. RNA 干扰技术在肿瘤基因治

疗中的研究现状[J]. *重庆医学*, 2013, 42(7):811-814.

- [6] Weng CJ, Hsieh YH, Chen MK, et al. Survivin SNP-carcinogen interactions in oral Cancer [J]. *J Dent Res*, 2012, 91(4):358-363.
- [7] Uchida H, Tanaka T, Sasaki K, et al. Adenovirus-mediated transfer of siRNA against survivin induced apoptosis and attenuated tumor cell growth in vitro and in vivo [J]. *Mol Ther*, 2004, 10(1):162-171.
- [8] Urban-Klein B, Werth S, Abuharbeid S, et al. RNAi-mediated gene-targeting through systemic application of polyethylenimine(PEI)-complexed siRNA in vivo [J]. *Gene Ther*, 2005, 12(5):461-466.
- [9] Tauli R, Accornero P, Follenzi A, et al. RNAi technology and lentiviral delivery as a powerful tool to suppress Tpr-Met-mediated tumorigenesis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(5):456-463.
- [10] Ally N, Zou XL, Jiang BC, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor A expression in mouse granulosa cells by lentivector-mediated RNAi [J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(4):4019-4033.
- [11] Spencer HT, Denning G, Gautney RE, et al. Lentiviral vector platform for production of bioengineered recombinant coagulation factor VIII [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(2):302-309.
- [12] 杨慧,倪丽,马豫茜,等. RNA 干扰靶向抑制 PI3K p85 $\alpha$  表达对 5-FU 诱导大肠癌细胞凋亡的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(5):1085-1088.
- [13] 鲁玉刚,俞卫锋. 腺病毒载体用于基因治疗的研究进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(5):514-516.
- [14] Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells [J]. *Science*, 1996, 274(5286):373-376.
- [15] Wang CY, Fu ZX. The study of RNAi-mediated by conditionally replicating adenovirus silencing on Survivin gene in colon cancer cell lastingly [J]. *Chin-Germ J Clin Oncol*, 2008, 7(8):460-464.

(收稿日期:2013-03-10 修回日期:2013-05-28)

(上接第 3338 页)

- [6] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2007:578.
- [7] 吴剑雄,陈龙. 减少呼吸运动在适形放射治疗中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(3):481-484.
- [8] 李宝生. 肺癌精准放射治疗中呼吸运动解决方案 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(21):1601-1604.
- [9] 张书旭,周凌宏,杨俊,等. 基于 4D-CT 研究随呼吸运动靶区的剂量分布规律 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2010, 27(3):1825-1828.
- [10] Rietzel E, Chen GT, Choi NC, et al. Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5):1535-1550.
- [11] Keall PJ, Joshi S, Vedam SS, et al. Four-dimensional ra-

diotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking [J]. *Med Phys*, 2005, 32(4):942-951.

- [12] Rietzel E, Liu AK, Doppke KP, et al. Design of 4D treatment planning target volumes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1):287-295.
- [13] 张海南,汤日杰,张书旭,等. 基于 4D-CT 图像在肺癌放疗靶区勾画设计中的应用 [J]. *中国医学工程*, 2011, 19(5):4-6.
- [14] 陈慧娟,钟军,王索宇,等. ABC 对肺肿瘤运动和放疗靶区及肺受照射剂量的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(1):53-56.
- [15] 于金明,姚春萍. 呼吸控制技术用于放射治疗的研究进展 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(1):1-3.

(收稿日期:2013-05-21 修回日期:2013-06-18)