

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.004

四维 CT 呼吸门控技术联合图像引导放射治疗在肺癌中的应用*

王义海¹,阿合力·那斯肉拉¹,潘广鹏¹,陆艳荣¹,张玉晶²,吴恒³,张瑾熔^{1△}

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科,乌鲁木齐 830011;2. 中山大学附属肿瘤医院,广州 510060;
3. 新疆医科大学附属肿瘤医院放疗中心,乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 探讨四维 CT(4D-CT)呼吸门控技术联合图像引导放射治疗(IGRT)在肺癌中的应用研究。方法 38 例患者进行 4D-CT 定位扫描,每位患者得到 10 组不同呼吸时相:0~90%,分别制定 3D 计划和 4D 计划,通过体积直方图评价两计划;执行 4D 计划进行 IGRT 治疗的患者,治疗结束后随访 2~3 个月,分析疗效及并发症。结果 肺癌呼吸运动位移在三维方向不同,头脚方向最大,约(9.1±2.2)mm,距离精度 2.6 mm。两种计划中 4D 计划的临床靶区(CTV) > 3D 计划,而 PTV 明显小于 3D 计划,肺 V20、平均肺剂量(MLD)均低于 3D 计划,差异有统计学意义($P < 0.05$)。P-4D 总有效率为 77.78%(28/38),急性放射性肺损伤 1、2、3 级发生率 80.56%、16.67%、2.78%,急性放射性食管炎 1、2 级发生率为 80.56%、8.33%。结论 基于 4D-CT 的呼吸门控技术在肺癌的 IGRT 临床应用是可行的,减少计划靶区的体积,有利于放射治疗精度的提高。呼吸运动个体差异明显,内靶区外扩范围应个体化。

关键词:呼吸门控技术;外科手术;计算机辅助;放射疗法;肺肿瘤

中图分类号:R734.2;R730.44

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-3994-03

Preliminary study in the treatment of lung cancer by using respiratory gating based on four-dimensional CT applied to IGRT*

Wang Yihai¹, Aheli · Nasiroula¹, Pan Guangpeng¹, Lu Yanrong¹, Zhang Yujing², Wu Heng³, Zhang Jinrong^{1△}

(1. Department of Radiotherapy, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. the Affiliated Tumor Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510060, China; 3. Radiotherapy Center, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To explore the preliminary study of the four-dimensional CT-based respiratory gating applications in the IGRT treatment of lung cancer. **Methods** 38 patients' were scanned with 4D-CT, and could get 10 images: 0-90% each one, and then two kinds of radiation treatment plans; Plan-3D and Plan-4D were used, respectively. Treatment of the patients in the IGRT mode with Plan-4D and following up were done in two months after treatment to evaluate the efficacy and complication probability. Meanwhile evaluation of the two plans by the volume histogram was done. **Results** The displacement of lung tumor respiratory motion was different in three dimensions, especially in the Vertical direction, about (9.1±2.2)mm. Accuracy of the distance was 2.6 mm. The Plan-4D's CTV was bigger than Plan-3D, but its PTV was less than the Plan-3D significantly, at the same time its lung V20, MLD were both less than the Plan-3D, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total efficiency (CR+PR) was 77.78% (28 case); the incidence of 1, 2, 3 acute radiation-induced lung injury were 86.11%, 11.11%, 2.78%, respectively; the incidence of 1, 2 acute radiation esophagitis injury were 80.56%, 8.33%. **Conclusion** The respiratory gating techniques based on 4D CT applied in image guided radiotherapy of lung cancer in clinical is feasible, and it can reduce the volume of the planning target volume, and help to improve the accuracy of radiotherapy. The degree of respiratory motion is significantly different in individuals, and expanding outside the target ranges should be individualized.

Key words: respiratory gating technology; surgery, computer-assisted; radiotherapy; lung neoplasms

肺癌的发病率和病死率逐年上升,放射治疗已成为肺癌的主要局部治疗手段之一。有研究证明呼吸运动导致肺癌在放射治疗过程中出现“漏照”或“脱靶”现象是肺癌放射治疗失败的主要原因之一^[1]。本研究采用图像引导放射治疗联合四维 CT(four-dimensional computed tomography, 4D-CT)呼吸门控技术用于肺癌的放射治疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 6 月至 2014 年 3 月来新疆医科

大学附属肿瘤医院胸腹放射治疗科进行非手术治疗、经病理证实为非小细胞肺癌的患者 38 例,男 24 例,女 14 例,年龄 38~76 岁,中位年龄 60 岁。其中肺上中叶 21 例,肺下叶 17 例;Ⅱa 期 2 例,Ⅱb 期 4 例,Ⅲa 期 8 例,Ⅲb 期 24 例(国际肺癌研究协会 2009 年第 7 版分期标准);鳞癌 16 例,腺癌 22 例。纳入标准:(1)首次行 3D 调强/适形放射治疗的肺部肿瘤患者。(2)卡氏评分(KPS)≥80 分,神志清楚,查体配合。(3)通气功能良好,能较长时间平卧。排除标准:(1)未确诊或行手术切除的

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科技支疆项目(201191159)。 作者简介:王义海(1975-),副主任医师,硕士,主要从事胸腹部肿瘤放射治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:zjr8043@163.com。

肺癌患者；(2)严重内科综合疾病或放射治疗禁忌证的患者；(3)不能行图像引导放射治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 模拟定位与图像扫描 采用真空气垫固定体位，嘱患者取平卧位，双手抱肘置于额部，待患者平静呼吸并完全放松后，于患者剑突至上腹部呼吸搏动最明显处放置呼吸感应器（荧光标记模块），连接并启动红外线摄像头探测荧光模块的运动轨迹，同时启动呼吸门控系统，通过计算机转化为呼吸运动信息，根据显示屏上呼吸运动幅度，适当调整模块位置，待得到满意的运动轨迹后开始扫描，要求患者平静呼吸状态下以层距 3 mm 进行增强扫描。将扫描后图像通过 CT 机的 4D 软件程序将所得 CT 数据组进行重建、分层处理，每位患者得到 10 组不同呼吸时相：0~90%。将全部呼吸时相通过 Varian 网络系统传至 Eclipse 8.3 3D 治疗计划系统进行图像登记。

1.2.2 计划设计 由影像科医师、物理师、放射治疗科主治医师共同确诊大体肿瘤体积 GTV，为确定靶区外扩范围测量呼吸动度、方向精度、距离精度^[2]，数据采集应用肺体积最大和最小时的位移差值（肺体积最大时代表平静吸气末，肺体积最小时代表平静呼气末），定义三维方向为左右（X 轴冠状位）、前后（Y 轴矢状位）、头脚（Z 轴横断位），向量位移公式见参考文献^[1]。然后以每组最小图像（呼气末图像）为基础制定 3D 计划：在 GTV（肿瘤区）基础上进行外扩成 CTV（临床靶区）：腺癌 8 mm，鳞癌 6 mm，中央型肺癌近主支气管者 15 mm 形成。然后 CTV 在左右、前后方向均外扩 5 mm，上下方向肿瘤位于上叶者 10 mm，位于下叶者 15 mm 形成 3D 计划。同理，以呼气末图像为基准图像制定 4D 计划：肺癌、CTV 勾画方法同 3D 计划，在 CTV 的基础上，10 幅图像融合得到内靶区（ITV）-4D，在 ITV-4D 的基础上综合考虑锥形束 CT（CBCT）在 3D 方向的误差范围^[3]，进行外扩，形成 4D 计划。放射治疗过程执行 4D 计划：2.0 Gy/次，5 d/周，计划治疗剂量 60~64 Gy。按临床剂量学原则对计划进行优化。将由物理师和临床医师共同确认的计划传输至直线加速器，每周行 CBCT 在线图像校正。

1.3 评价指标 通过剂量体积直方图评价 3D、4D 计划 CTV、PTV、双肺 V20（20 GY 等剂量曲线所包绕的肺体积）和平均肺受量（MLD）。近期疗效在放射治疗后 2~3 个月内按世界卫生组织肿瘤治疗后客观效果评分；正常组织急性反应按美国国家癌症研究所 RTC 3.0 标准评价。疗效评价标准：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、无变化（NC）、进展（PD），总有效率（%）=（CR+RR）/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，方向精度按照文献^[2]中的公式进行计算。两计划 CTV 比较采用 Wilcoxon 秩和检验，肺 V20、MLD 采用配对 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ ，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效及不良反应 38 例患者中 1 例患者因经济原因中断治疗，1 例患者失访，最终可分析病例 36 例。完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、无变化（NC）、进展（PD）分别为 5 例（13.89%）、23 例（63.89%）、7 例（19.44%）、1 例（2.78%），总有效率为 77.78%。研究中急性放射性肺损伤 1、2、3 级发生率为 80.56%、16.67%、2.78%，急性放射性食管炎 1、2 级发

生率为 80.56%、8.33%。

2.2 肺癌呼吸运动计算结果 肺癌呼吸运动位移在 3D 方向不同，左右方向最小，为（2.0±1.4）mm；头脚方向最大，为（9.1±2.2）mm，距离精度 2.6 mm，见表 1。

表 1 肺癌边界位移、方向精度（mm）

轴向	边界位移(±s)	方向精度
X 轴	2.0±1.4	1.4
Y 轴	2.6±1.7	1.7
Z 轴	9.1±2.2	2.2
向量位移	9.8±2.5	2.6 ^a

^a:距离精度。

2.3 3D 计划与 4D 计划比较 4D 计划的 CTV 大于 3D 计划，而 PTV 明显小于 3D 计划，肺 V20、MLD 均低于 3D 计划，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 2。

表 2 两种计划相关指标比较(±s)

计划类别	CTV(cm ³)	PTV(cm ³)	肺 V20(%)	MLD(Gy)
3D 计划	111.05±130.34	333.45±308.71	15.22±2.10	9.67±2.42
4D 计划	120.35±130.89	297.33±309.94	12.31±2.01	8.36±2.30
Z/t	-5.22	-5.23	22.73	29.54
P	0.00	0.00	0.00	0.00

3 讨 论

目前肺癌的放射治疗已经进入精确放射治疗的时代，靶区的确定是放射治疗的关键环节。呼吸运动对肺癌的放射剂量分布和放射治疗效果影响显著^[4]，是靶区外扩时需要考虑的重要因素之一，因此，很多学者也进行了相关研究，以减少肿瘤位移对靶区的影响^[5-7]。由于常规定位扫描时间较短，不能准确反应肺部肿瘤在整个呼吸周期中的位置和体积，从而造成肺部肿瘤在放射治疗时由于呼吸运动而与实际靶区不符合，出现漏照或脱靶现象。

4D-CT 将时间因素融合入 3D 图像，较为准确地反映了胸部肿瘤运动范围和空间位置变化规律，在显著减少呼吸运动伪影同时相对准确地反映了呼吸周期内靶区空间运动变化规律和位移信息，减少了基于常规 CT 定位图像进行 ITV 确定时统一边界外扩所致的周围正常组织器官受照、靶区漏照及靶区内低剂量区^[8-10]，以此确定的靶区基本包含了肺癌整个呼吸周期中的体积和位移，相对更为准确。CBCT 在线矫正技术可以对肿瘤及正常器官进行实时的监控，并能根据器官位置的变化调整治疗条件使照射野紧紧“追随”靶区，从而减小放射治疗过程中的摆位误差^[11-13]。

本研究将基于 4D-CT 的呼吸门控技术应用与肺癌的图像引导放射治疗中，对两种技术联合临床疗效进行评估分析。为确定靶区外扩范围本研究进行肺癌 3D 方向位移的计算，研究结果显示，在平静呼吸状态下，肺的呼吸动度在 X 方向为（2.0±1.4）mm、Y 方向（2.6±1.7）mm、Z 方向（9.1±2.2）mm；为减少测量仪器或方法的重复性度量误差，即随机误差的影响，对三维方向精度进行了计算，分别为 1.4、1.7、2.2 mm，这与 Weiss 等^[14]报道的 Z 轴方向位移（6.6±6.4）mm 大于 Y 轴方向（3.0±2.6）mm 和 X 轴方向（2.4±1.8）mm 结果相似。

也就是说,在 ITV 外扩时不但要考虑到呼吸运动的影响,还要考虑随机误差的影响,在 X、Y 方向应至少外扩 3 mm,而在 Z 方向至少外扩 10 mm。如此才可能避免传统方法在 3D 方向上外扩同样安全边界造成的靶区漏照和(或)正常组织过量照射。通过比较两种计划的体积及剂量学参数发现:4D 计划的 CTV 显著大于 3D 计划,而 PTV 显著小于 3D 计划,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),可能的原因为 4D 计划中,靶区勾画时已将呼吸运动因素考虑在内,故体积较 3D 计划有所增大,而在外扩 PTV 时是按照个体化原则进行,因此体积较 3D 计划缩小;同时 4D 计划的肺 V20、MLD 均小于 3D 计划,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。通过随访发现 4D 计划治疗的总有效率为 77.78%,放射治疗不良反应较轻,无严重放射治疗并发症。王健等^[15]对 29 例非小细胞肺癌行 ABC 联合 IMRT 研究显示,总有效率为 64.00%(18 例)。1、2、3 级急性放射性食管炎发生率分别为 68.00%、18.00%、0;急性放射性肺炎分别为 82.00%、7.00%、0;骨髓抑制分别为 57.00%、25.00%、14.00%;急性心脏损伤分别为 86.00%、14.00%、0,与本研究结果相似。提示两种技术的联合有利于提高治疗有效率,减轻放射治疗不良反应和降低局部复发率,最终达到提高放射治疗精度的目的。

本研究初步显示,基于 4D-CT 的呼吸门控联合图像引导放射治疗可用于肺癌的临床治疗,同时研究结果提示肺癌呼吸动度个体差异明显,故确定 ITV 体积外扩应个体化。

参考文献:

- [1] 胡逸民. 肿瘤放射物理学[M]. 北京:原子能出版社, 1999:592.
- [2] Hof H, Rhein B, Haering P, et al. 4D-CT-based target volume definition in stereotactic radiotherapy of lung tumours; comparison with a conventional technique using individual margins[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(3): 419-423.
- [3] 王义海, 柔倩, 张瑾熔, 等. 15 例非小细胞肺癌 IMRT 计划与 IGRT 计划剂量学比较研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 37(1): 97-100.
- [4] 梁军, 张涛, 张寅, 等. 肺癌锥形束 CT 图像不同配准方式的误差分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(2): 106-108.
- [5] Shirato H, Onimaru R, Ishikawa M, et al. Resl-time-4D

radiotherapy for lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(1): 1-6.

- [6] 尚东平, 李明焕, 李建彬, 等. 四维 CT 技术确定肺内孤立性病灶靶体积应用[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(5): 417-419.
- [7] 沈捷, 张福泉, 邱杰, 等. 肺癌适形放疗中两个阶段治疗计划叠加的可行性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(4): 287-291.
- [8] 王义海, 王海峰, 陆艳荣, 等. 应用图像融合技术分析 CT 模拟定位误差的研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32(9): 1335-1337.
- [9] Patel AA, Wolfgang JA, Niemierko A, et al. Implications of respiratory motion as measured by four-dimensional computed tomography for radiation treatment planning of esophageal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1): 290-296.
- [10] Roland T, Mavroidis P, Gutierrez AA, et al. A radiobiological analysis of the effect of 3D versus 4D image-based planning in lung cancer radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(18): 5509-5523.
- [11] Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, et al. Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system[J]. *Radiat Med*, 2005, 23(1): 14-24.
- [12] 戴建荣, 胡逸民. 图像引导放疗的实现方式[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(2): 132-135.
- [13] 于金明, 袁双虎. 图像引导放射治疗研究及其发展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(2): 81-83.
- [14] Weiss E, Wijesooriya K, Dill SV, et al. Tumor and normal tissue motion in the thorax during respiration; analysis of volumetric and positional variations using 4D CT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1): 296-307.
- [15] 王健, 曾昭冲, 吴铮, 等. 主动呼吸控制结合三维适形放疗非小细胞肺癌的初步研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 209-211.

(收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-07-26)

(上接第 3993 页)

- 处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29(8): 753-756.
- [8] 熊章荣, 魏闯, 张智, 等. 七氟烷预处理对肺癌单肺通气患者肺内分流和动脉氧分压的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(24): 2628-2630.
 - [9] 倪剑武, 杨涛, 张学政, 等. 七氟烷和异丙酚对单肺通气肺内分流和氧合的影响[J]. *温州医学院学报*, 2010, 40(3): 273-275.
 - [10] Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, et al. Effects of

propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(3): 368-375.

- [11] Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler NP, et al. Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs; the effects of desflurane, isoflurane, and propofol[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(1): 73-75.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-11)