

基于肺癌患者真实呼吸运动参数的 调强放射治疗剂量验证

陈华 邵琰 王昊 顾恒乐 段彦华 冯爱慧 黄莹 林杨 沈镇炯 徐志勇
(上海市胸科医院/上海交通大学医学院附属胸科医院 上海 200030)

摘要 回顾性分析在上海市胸科医院已接受调强放射治疗(IMRT)的 27 例肺癌患者,根据四维 CT(4DCT)图像获取患者自由呼吸运动状态下肿瘤在三维方向上的运动幅度及周期。基于以上呼吸运动参数,借助呼吸运动平台测量肿瘤在头脚和左右方向上呼吸运动状态下的剂量分布,采用二维 γ 分析方法比较呼吸运动状态和静止状态的剂量分布差异,并分析呼吸运动对患者实际治疗时剂量验证的影响。患者平均呼吸运动周期为 3.3 s,头脚方向上平均肿瘤运动幅度(5.6 mm)大于左右方向(2.1 mm)和前后方向(2.3 mm),且最大为 18 mm。头脚和左右方向的呼吸运动状态下的 γ 通过率都低于静止状态的 γ 通过率($p < 0.001$),且都随肿瘤运动幅度的增加呈逐渐减小趋势,当肿瘤运动幅度大于 3 mm 时,绝大多数 γ 通过率小于 95%。按呼吸周期中位数分组后,左右方向上的运动状态下两组的 γ 通过率差异具有统计学意义。肿瘤运动幅度是影响肺癌 IMRT 剂量验证的主要因素,呼吸运动周期也影响剂量验证。对于呼吸运动幅度较大的患者建议采用呼吸运动管理技术以提高靶区剂量递送的准确性。

关键词 剂量验证,呼吸运动模型,肺癌,IMRT 治疗计划, γ 分析

中图分类号 R811.1

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0111

引用该文:

陈华,邵琰,王昊,等.基于肺癌患者真实呼吸运动参数的调强放射治疗剂量验证[J].辐射研究与辐射工艺学报,2023,41(03):030302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0111.

CHEN Hua, SHAO Yan, WANG Hao, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy dose validation based on real respiratory motion parameters in lung cancer patients[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2023, 41(03): 030302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0111.



Intensity-modulated radiotherapy dose validation based on real respiratory motion parameters in lung cancer patients

CHEN Hua SHAO Yan WANG Hao GU Hengle DUAN Yanhua FENG Aihui
HUANG Ying LIN Yang SHEN Zhenjiong XU Zhiyong

(Shanghai Chest Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

基金资助: 上海市胸科医院基础研究院内培育课题(2021YNJCQ11)资助

第一作者: 陈华,女,1986年6月出生,2023年于复旦大学获得博士学位,现为上海市胸科医院放疗科医学物理师,研究方向为胸部肿瘤呼吸运动影响

通信作者: 徐志勇,研究员, E-mail: xzyong12vip@sina.com

收稿日期: 初稿 2022-10-25; 修回 2022-12-07

Supported by Nature projects for basic research of Shanghai Chest Hospital (2021YNJCQ11)

First author: CHEN Hua (female) was born in June 1986, and obtained her doctoral degree from Fudan University in 2023. Now she works at the Department of Radiation Oncology of Shanghai Chest Hospital as a medical physicist, majoring in effect of respiratory motion on chest tumors

Corresponding author: XU Zhiyong, professor, E-mail: xzyong12vip@sina.com

Received 25 October 2022; accepted 07 December 2022

ABSTRACT To assess the effect of respiratory movement on dose distribution via intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with lung cancer based on real respiratory movement parameters. Twenty-seven patients with lung cancer who underwent four-dimensional computed tomography (4DCT) and received IMRT were analyzed retrospectively to determine the three-dimensional tumor motion amplitude and respiratory period. Based on the above movement parameters, the dose distribution of the tumor on the respiratory movement platform in the head-foot and left-right directions was measured. The difference in IMRT dose distribution between the respiratory motion and static states was compared using the two-dimensional gamma analysis method, and the effect of respiratory motion on dose verification was analyzed. The mean respiratory motion period of patients was 3.3 s, and the mean tumor motion amplitude in the head-foot direction (5.6 mm) was greater than that in the left-right direction (2.1 mm) and the anterior-posterior direction (2.3 mm), with the maximum at 18 mm. The γ -passage rate tended to decrease gradually with the increase in tumor motion amplitude. When the tumor motion amplitude was greater than 3 mm, the γ passage rate was less than 95% in most beams. The differences of γ -passage rates grouped by the median respiratory period were statistically significant in the left-right directional motion state. IMRT dose validation in lung cancer is affected by the amplitude of tumor motion and the respiratory motion cycle. Respiratory motion management techniques are recommended for patients with a large respiratory motion amplitude to improve the accuracy of dose delivery to the target.

KEYWORDS Dose validation, Respiratory motion model, Lung cancer, IMRT treatment planning, Gamma analysis
CLC R811.1

调强放射治疗 (Intensity modulated radiotherapy, IMRT) 已成为肺癌常规放射治疗的主要方法之一。由于 IMRT 包含不同强度的复杂射野, 计划复杂度高, 为了患者的安全, 在治疗前需要对治疗计划进行剂量验证以保证剂量传递的准确性。临床上通常采用二维 γ 分析方法将测量的静态剂量分布与计划剂量分布进行比较, 而肺癌患者常采用两种呼吸模式放疗: 屏气和自由呼吸, 大部分患者是在自由呼吸运动状态下接受放射治疗的。因此, 基于静止状态下的剂量验证不能准确反映患者所接受的实际照射剂量。越来越多的学者认识到静止状态下的剂量验证的局限性, 开始采用呼吸运动模型开展呼吸运动对剂量验证影响的相关研究^[1-3]。大多数研究通过建立数学模型或借助呼吸运动平台模拟实验, 以解释和分析呼吸运动对剂量验证的影响。这些研究中运动幅度和周期的取值都是设定值, 未基于患者真实呼吸运动参数。近年来, 四维 CT (Four-dimensional computed tomography, 4DCT) 的发展可使医生能够获取患者整个呼吸运动周期内肿瘤真实的运动参数 (呼吸周期和三维各方向上的呼吸运动幅度)^[4-5]。

本研究以 4DCT 和呼吸运动模体为基础, 研究肺癌患者真实的呼吸运动对 IMRT 治疗计划剂量验证的影响。通过采集患者的 4DCT 扫描图像, 获得患者呼吸运动下肿瘤在三维各方向上的运动幅度和

运动周期, 基于以上真实呼吸运动参数和借助呼吸运动平台分别采集肿瘤在头脚和左右方向上的剂量分布, 通过二维 γ 分析方法分析静止状态的剂量验证与基于患者真实呼吸运动状态的剂量验证的差异, 为肺癌 IMRT 放疗呼吸运动管理方案提供临床参考意见。

1 材料与方法

1.1 病例资料

回顾性随机选取 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在上海市胸科医院放疗科接受调强放射治疗的肺癌患者 27 例, 其中女性 5 例, 男性 22 例。患者平均年龄为 62.6 岁, 中位年龄 64 岁, 范围为 46~75 岁; 靶区平均体积为 $(113.3 \pm 25.2) \text{ cm}^3$, 范围为 $(18.3 \sim 413.7) \text{ cm}^3$ 。所有入组病例均符合上海市胸科医院伦理委员会要求。

1.2 CT 定位、靶区和危及器官勾画

患者取仰卧位, 采用头颈肩热塑膜或真空垫固定体位。使用西门子 Somatom Definition AS CT 于自由呼吸运动状态下进行 CT 扫描, 采用 4DCT 的扫描模式, 层厚为 3 mm, 获取平均密度投影 CT 和 9 个时相的 CT 图像。采用瓦里安 RPM 系统采集患者呼吸运动波形, 生成呼吸运动波形文件。

由高年资医师在MIM软件上勾画靶区和危及器官。靶区勾画:在每个CT时相上勾画实体肿瘤(Gross tumor volume, GTV),并将这9个时相上的GTV叠加至平均密度投影CT上以形成内靶区(Internal target volume, ITV),ITV外扩0.5 cm形成计划靶区(Planning tumor volume, PTV);同时,在平均密度投影CT上勾画对应的周围危及器官,包括肺、脊髓、心脏、食管、气管和主支气管等。

1.3 IMRT 计划设计

采用pinnacle v9.10治疗计划系统进行每个患者个体化的IMRT计划设计,根据PTV和其周围危及器官的相对位置关系来确定射野方向,射野数目一般为4~7个。采用瓦里安Edge加速器,6 MV X线能量。PTV处方剂量为60 Gy/30次、60.2 Gy/28次或50.4 Gy/28次,要求至少95%的PTV覆盖100%的处方剂量。

1.4 剂量验证系统和验证计划设计

剂量验证系统采用Matrixx二维电离室矩阵。该矩阵由1 020个空气电离室组成,排列成32×32矩阵。采用西门子Somatom Definition AS CT对其进行扫描以建立验证计划模体,层厚为3 mm。

在Pinnacle治疗计划系统中生成每个患者的验证计划,将治疗中心置于模体中心位置,机架角度和准直器角度全部归零。验证计划实施时,对应的呼吸运动模拟装置采用008PL动态平台。该平台可精确模拟呼吸运动范围最大为±25 mm。呼吸运动波形、幅度和周期可通过程序控制微机进行调整。

1.5 肿瘤运动模拟模型构建

采用以下正弦呼吸运动模型(见式(1)~(3))模拟肺部呼吸运动^[6]。

$$X=f_x \cos(2\pi t/\tau-\varphi) \quad (1)$$

$$Y=f_y \cos(2\pi t/\tau-\varphi) \quad (2)$$

$$Z=f_z \cos(2\pi t/\tau-\varphi) \quad (3)$$

式中: f_x 、 f_y 和 f_z 分别为靶区在左右、前后、头脚方向上运动的幅度; t 为时间; τ 为运动周期; $\varphi=2\pi s$ (s 为0~1之间的一个随机数)。

MIM系统上基于9个时相上GTV的边界坐标,以50%呼吸时相上的GTV为基准,分别计算肿瘤在左右、前后和头脚方向上的运动幅度,并记录最大运动幅度作为该患者的肿瘤运动幅度。呼吸运动周

期测量根据呼吸波形曲线计算得到。

1.6 数据采集

将治疗床、机架角度和准直器角度均置于0°,呼吸运动装置水平放置在加速器治疗床板上,使其运动方向与多叶光栅方向垂直;然后将Matrixx二维电离室矩阵放置在呼吸运动装置上,同时,在电离室矩阵上放40 mm的固体水,以保证有效测量面在50 mm等效水深度处,利用激光灯进行模体摆位。采集步骤为:(1)先采集呼吸运动装置静止状态下的剂量分布;(2)将公式(3)输入呼吸运动装置软件以模拟患者头脚方向上呼吸运动,在运动的任意点执行验证计划,以采集头脚方向上呼吸运动参数下的剂量分布;(3)然后将准直器角度更改为90°,重复上述两个步骤以采集静止状态和左右方向运动状态下的剂量分布。由于前后方向呼吸运动装置无法模拟,故不在本文研究范围内。

使用 γ 分析方法对比分析采集的剂量分布与治疗计划系统计算的剂量分布。本研究剂量误差标准采用3%/3 mm,10%(Global)的标准, γ 通过率大于95%被视为剂量验证通过。

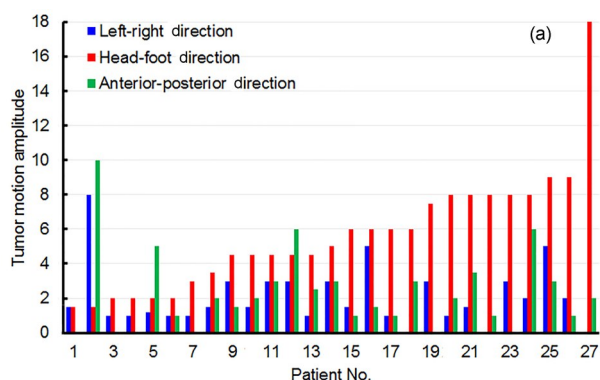
1.7 统计学方法

数据结果以平均值±标准差表示。采用SPSS v24.0统计学软件进行数据分析。静止状态与运动状态下的剂量验证对比分析采用配对 t 检验,不同呼吸运动周期的组间差异采用独立样本 t 检验, $p<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤运动幅度和周期

患者肿瘤运动幅度和呼吸运动周期具体结果见图1。



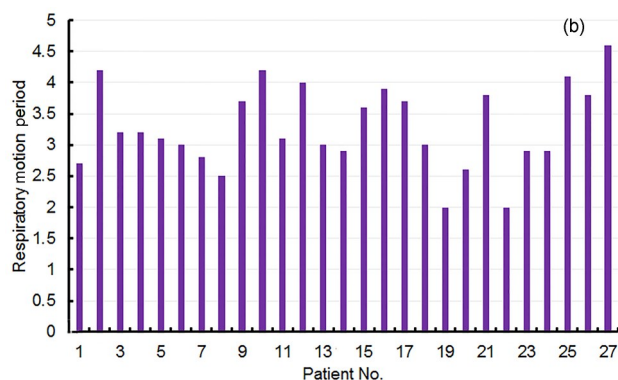


图1 27例患者肿瘤运动幅度和呼吸运动周期：
(a)肿瘤运动幅度；(b)呼吸运动周期

Fig.1 Respiratory motion amplitudes and periods of 27 patients: (a) respiratory motion amplitudes; (b) respiratory motion periods

根据27例患者的真实呼吸运动情况,肿瘤在各方向上的运动幅度如图1(a)所示。头脚方向上的肿瘤平均运动幅度5.6 mm,范围1.5~18 mm。其中,有

21例患者(77.8%)的肿瘤运动幅度都超过3 mm,但大部分患者的肿瘤运动幅度都在10 mm以内,只有1例患者的肿瘤运动幅度高达18 mm;左右方向上的肿瘤运动幅度小于头脚方向,平均值2.1 mm,范围0~8 mm,肿瘤运动幅度超过3 mm只有3例患者(11.1%);前后方向上的肿瘤运动幅度稍大于左右方向,平均2.3 mm,范围0~10 mm,其中有5例患者(18.5%)的肿瘤运动幅度达到3 mm以上。图1(b)所示为27例患者的呼吸运动周期,范围2.0~4.2 s,平均呼吸运动周期3.3 s,中位值3.1 s。

2.2 肿瘤运动幅度对剂量验证的影响

2.2.1 头脚方向肿瘤运动幅度对剂量验证的影响

静止状态下、头脚方向和左右方向真实呼吸运动状态下各采集了129个射野方向上的剂量分布,静止状态和头脚方向的真实呼吸运动状态下的 γ 通过率见图2。

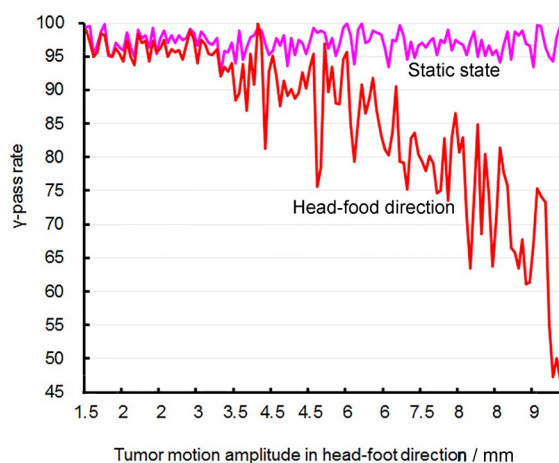
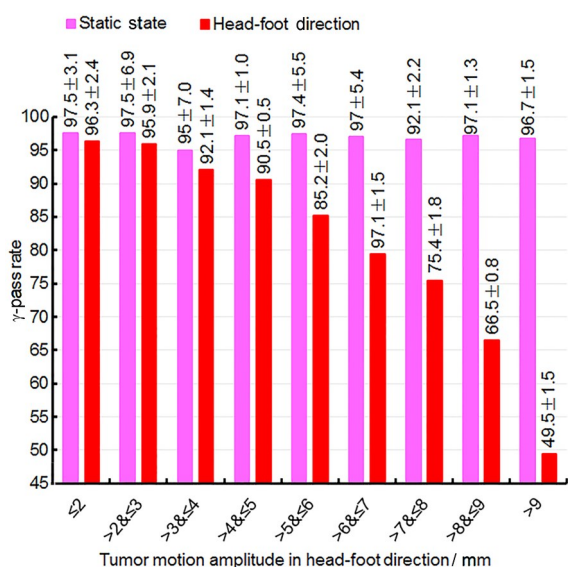


图2 头脚方向上不同肿瘤运动幅度的静止状态和真实呼吸运动状态下的 γ 通过率:(a)头脚方向的真实呼吸运动状态下不同运动幅度的 γ 通过率均值比较;(b)头脚方向的真实呼吸运动状态下不同运动幅度的 γ 通过率个体差异

Fig.2 γ -passage rate of static and in real respiratory motion with different tumor motion amplitudes of the head-foot direction: (a) comparison of mean values of γ -passage rates for different amplitudes of motion in the head-foot direction of real respiratory motion; (b) individual differences in γ -passage rates for different amplitudes of motion in the head-foot direction of real respiratory motion

真实呼吸运动状态下的 γ 通过率平均值都低于静止状态下的 γ 通过率($p < 0.001$),且随着肿瘤运动幅度的增加, γ 通过率呈逐渐减小趋势。当肿瘤运动幅度小于3 mm时,大部分射野的 γ 通过率都符合剂量验证要求。当肿瘤运动幅度超过3 mm时,绝大多数射野的 γ 通过率小于95%。

2.2.2 左右方向肿瘤运动幅度对剂量验证的影响

如图3所示,与头脚方向结果类似,左右方向的真实呼吸运动状态下 γ 通过率平均值也都低于静止状态下的 γ 通过率($p < 0.001$),且随着肿瘤运动幅度的增加, γ 通过率呈逐渐减小趋势。当肿瘤运动幅度超过3 mm时,大部分射野的 γ 通过率都小于95%。

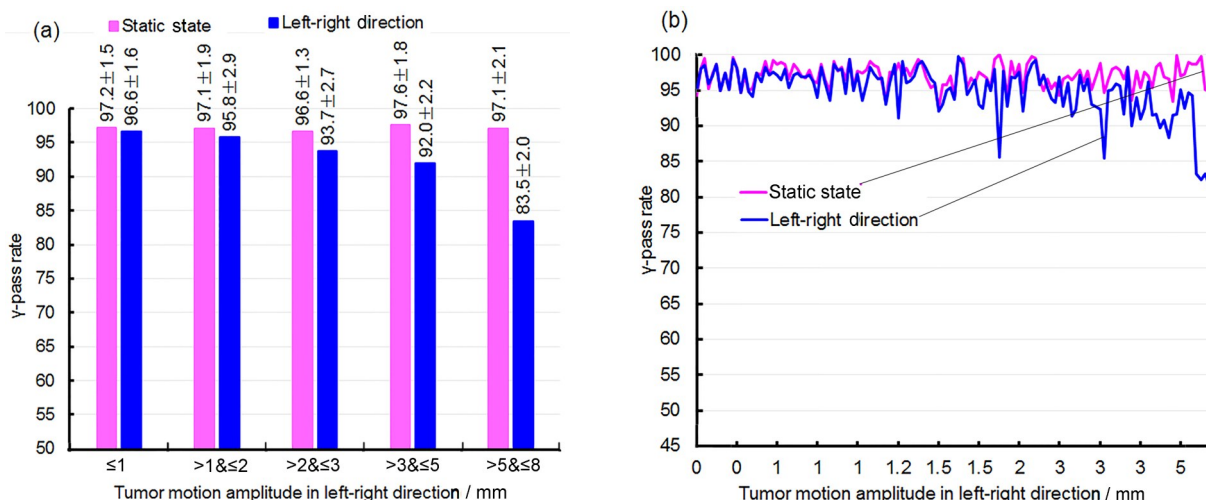


图3 左右方向上不同肿瘤运动幅度的静止状态和真实呼吸运动状态下的 γ 通过率:(a)左右方向的真实呼吸运动状态下不同运动幅度的 γ 通过率均值比较;(b)左右方向的真实呼吸运动状态下不同运动幅度的 γ 通过率个体差异

Fig.3 γ -passage rate of static and in real respiratory motion with different tumor motion amplitudes of the left-right direction: (a) comparison of mean values of γ -passage rates for different amplitudes of motion in the left-right direction of real respiratory motion; (b) individual differences in γ -passage rates for different amplitudes of motion in the left-right direction of real respiratory motion

2.3 呼吸运动周期对剂量验证的影响

根据患者真实呼吸运动周期的中位值(3.1 s)将患者分为两组: ≤ 3.1 s组和 >3.1 s组。如表1所示,静止状态和头脚方向运动状态下的 γ 通过率差异均无统计学意义,左右方向运动状态下两组之间的 γ 通过率差异具有统计学意义。

表1 静止状态和呼吸运动状态下不同呼吸运动周期的 γ 通过率比较

Table 1 Comparison of γ -passage rates for different respiratory motion periods in static and respiratory motion states

状态 State	γ 通过率 γ -passage rate		<i>p</i> 值 <i>p</i> value
	呼吸运动周期 ≤ 3.1 s Respiratory motion period ≤ 3.1 s	呼吸运动周期 >3.1 s Respiratory mo- tion period >3.1 s	
静止状态 Static state	97.1 \pm 1.6	97.2 \pm 1.7	0.297
头脚方向 Head-foot direction	85.9 \pm 10.2	84.8 \pm 13.8	0.166
左右方向 Left-right direction	94.1 \pm 4.4	95.7 \pm 2.3	<0.001

3 讨论

本文以患者的真实呼吸运动参数(呼吸运动周期和呼吸运动引起的肿瘤运动幅度)为基础进行IMRT治疗计划的剂量验证,结果更接近于临床实

际情况。通过对头脚和左右方向上的肿瘤运动进行模拟,测量了真实呼吸运动状态下和静止状态下的平面剂量分布,采用二维 γ 分析方法比较两种状态下IMRT治疗计划剂量分布的差异,进而分析呼吸运动对患者实际治疗时剂量分布的影响。

呼吸运动是胸腹部肿瘤患者放疗时必须考虑的主要因素之一。有研究发现,头脚方向运动幅度远大于左右和前后方向,头脚方向上运动幅度范围为1~10 mm,而靠近横膈膜的肺下叶肿瘤平均运动幅度可能高达13 mm^[7-8]。本研究结果与之类似,左右和前后方向上肿瘤平均运动幅度分别为2.1 mm和2.3 mm,头脚方向上位移远大于其他两个方向,平均为5.6 mm,最高可达18 mm,源于一例肿瘤位置位于肺下叶的患者。本文结果显示,头脚和左右方向上 γ 通过率随肿瘤运动幅度变化大致相同,呼吸运动状态下的 γ 通过率随着肿瘤运动幅度的增加而逐渐减小。当呼吸运动状态下头脚方向和左右方向的肿瘤运动幅度超过3 mm时,几乎所有射野的 γ 通过率小于95%,不符合剂量验证要求。这与吴先想等^[2]、肖锋等^[9]的研究结论相似,即肿瘤运动幅度值 >4 mm时,剂量分布验证通过率小于90%。本文结果还显示,不同运动周期对头脚方向的呼吸运动状态下的 γ 通过率无影响,但对左右方向的呼吸运动状态下的 γ 通过率有影响,这可能是肿瘤运动与叶片运动之间的相互影响效应引起的。呼吸运动引起的肿瘤运动会带来实际照射剂量与计划输出剂量之间的差异,这种差异主要是由呼吸运动的模糊

效应和肿瘤运动与叶片运动之间的相互影响效应所导致^[1,10]。模糊效应在肿瘤的头脚运动方向上对剂量分布产生影响,这种效应通常会给靶区边缘带来欠量照射。当呼吸运动平行于叶片运动方向时,相互影响效应较大,且与治疗方式有关,对于子野较多和机器跳数较小的IMRT计划,叶片运动和模体运动之间的相互作用影响会更加明显。

4 结论

本文基于患者真实呼吸运动参数分析呼吸运动对肺癌IMRT治疗计划剂量验证的影响。结果表明:肿瘤运动幅度是影响剂量验证的一个重要因素,运动周期对剂量验证也有影响。 γ 通过率随肿瘤运动幅度增加呈下降趋势,当肿瘤运动幅度超过3 mm时, γ 通过率开始小于95%,对呼吸运动幅度较大的患者建议采用呼吸运动管理技术以提高靶区剂量递送的准确性。

作者贡献声明 陈华负责数据采集和论文撰写;邵琰、王昊、顾恒乐负责研究思路设计;段彦华、冯爱慧、黄莹、林杨和沈振炯协助完成实验及数据分析;徐志勇指导论文修改。全体作者都阅读并同意最终的文本。

参考文献

- 刘苓苓, 费振乐, 李兵兵, 等. 呼吸运动幅度对静态IMRT剂量分布的影响研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, **25**(5): 508-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.05.019.
LIU Lingling, FEI Zhenyue, LI Bingbing, *et al.* Effect of amplitude of respiratory movements on dose distribution of static intensity-modulated radiotherapy[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, **25**(5): 508-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.05.019.
- 吴先想, 牛振洋, 费振乐, 等. 呼吸运动状态对动态调强放疗剂量分布影响的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, **39**(3): 197-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.03.007.
WU Xianxiang, NIU Zhenyang, FEI Zhenyue, *et al.* The effect of respiratory motion states on dynamic IMRT dose distribution[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2019, **39**(3): 197-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.03.007.
- Xie K, Sun H F, Lin T, *et al.* IMRT dose verification considering passing rate and respiratory motion[J]. *Oncology Letters*, 2018, **16**(1): 963-969. DOI: 10.3892/ol.2018.8724.
- 张英杰, 李建彬, 田世禹, 等. 基于四维CT对肺癌原发灶位移和体积变化相关性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, **20**(6): 513-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2011.06.019.
ZHANG Yingjie, LI Jianbin, TIAN Shiyu, *et al.* A correlation study on position and volume variation of primary lung cancer during respiration by four-dimensional CT[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, **20**(6): 513-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2011.06.019.
- Shang D P, Yue J B, Li J B, *et al.* Comparison of different width detector on the gross tumor volume delineation of the solitary pulmonary lesion[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2017, **13**(4): 693-698. DOI: 10.4103/jert.JCRT_1448_16.
- George R, Vedam S S, Chung T D, *et al.* The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion[J]. *Medical Physics*, 2005, **32**(9): 2850-2861. DOI: 10.1118/1.2001220.
- Ross C S, Hussey D H, Pennington E C, *et al.* Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography[J]. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, 1990, **18**(3): 671-677. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90076-V.
- Mechalakos J, Yorke E, Mageras G S, *et al.* Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2004, **71**(2): 191-200. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.01.011.
- 肖锋, 谭丽娜, 孙晓欢, 等. 呼吸运动对肺癌动态调强放疗剂量分布的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2012, **20**(3): 608-611. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.03.53.
XIAO Feng, TAN Lina, SUN Xiaohuan, *et al.* Influence of respiratory motion on the dose distribution in dynamic intensity — modulated radiotherapy for lung cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2012, **20**(3): 608-611. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.03.53.
- 李鑫, 李坚, 卢建杰, 等. 呼吸运动模式对胸部肿瘤SBRT剂量分布影响的研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, **35**(1): 36-42.
LI Xin, LI Jian, LU Jianjie, *et al.* Effect of respiratory movement patterns on dose distribution of SBRT in thoracic tumors[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2022, **35**(1): 36-42.