

应用 4D-CT 技术确定肝癌内靶体积 及相关剂量学研究

习 勉^{1,2}, 刘孟忠^{1,2}, 邓小武^{1,2}, 刘 慧^{1,2}, 黄晓延^{1,2},
张 黎^{1,2}, 李巧巧^{1,2}, 胡永红^{1,2}, 蔡 玲^{1,2}, 崔念基^{1,2}

Internal Target Volume Definition Using Four-dimensional CT and Dosimetric Evaluation for Hepatocellular Carcinoma

XI Mian^{1,2}, LIU Meng-Zhong^{1,2}, DENG Xiao-Wu^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, HUANG Xiao-Yan^{1,2},
ZHANG Li^{1,2}, LI Qiao-Qiao^{1,2}, HU Yong-Hong^{1,2}, CAI Ling^{1,2}, CUI Nian-Ji^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
放射治疗科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Radiation
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:刘孟忠

Correspondence to: LIU Meng-Zhong
Tel: 86-20-87343492
E-mail: bedgoody@pub
.guangzhou.gd.cn

收稿日期:2006-09-30

修回日期:2006-11-02

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** Accurate definition of target volume is difficult in three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT) for liver tumors because of the wide moving extent of tumors with respiration. This study was to define individualized internal target volume (ITV) using four-dimensional computed tomography (4D-CT), and compare planning target volumes (PTVs) and dose distribution of 3D planning with 4D planning for hepatocellular carcinoma (HCC). **METHODS:** Seven primary HCC patients received 4D-CT scanning. Gross tumor volumes (GTVs) and clinical target volumes (CTVs) were contoured on all 10 respiratory phases of CT images. The 3D and 4D treatment plans were made for each patient using different PTVs, namely, PTV-3D derived from a single CTV plus conventional margins; PTV-4D derived from ITV-4D which encompassing all 10 CTVs plus setup margins (SM). The two plans were designed at the 20% respiratory phase CT images using 3D treatment planning system and compared with respect to PTVs, dose distribution to normal tissues, normal tissue complication probability. The prescription dose and design of irradiating fields were identical for both plans. **RESULTS:** The average PTV was $(417.6 \pm 197.7) \text{ cm}^3$ in 3D plan and $(331.9 \pm 183.1) \text{ cm}^3$ in 4D plan, decreased by 20.50% (12.60%–34.40%). PTV coverage and dose uniformity were similar in the 2 plans. 4D plans spared more normal liver, kidney, stomach, and small intestine than 3D plans, especially for the liver. The V30 and V40 of the liver were lower in 4D plans than in 3D plans (33.59% vs. 38.77%, 22.62% vs. 27.32%); the mean dose to normal liver was decreased from 24.13 Gy to 21.5 Gy; liver complication probability was decreased from 21.57% to 15.86%. Without increasing the normal tissue complication probability, the prescription dose was higher in 4D plans than in 3D plans [$(54.86 \pm 2.79) \text{ Gy}$ vs. $(50.57 \pm 1.51) \text{ Gy}$], increased by 9.72% (4%–16%). **CONCLUSIONS:** The 3D plans have pitfalls of geometric miss or over coverage of target volume. The 4D plans can accurately definite target volume to spare more normal tissues and make dose escalation as compared with 3D CRT.

KEYWORDS: Liver neoplasm/radiotherapy; Three-dimensional treatment planning; Four-dimensional computed tomography (4D-CT); Dosimetry

【摘要】背景与目的:由于肝脏肿瘤的位移受呼吸运动的影响显著,三维适形放射治疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D CRT)难以准确定位靶区。

本研究应用 4D-CT 技术确定个体化肝癌内靶体积(internal target volume, ITV),比较 3D 计划与 4D 计划的计划靶体积(planning target volume, PTV)及相关剂量学差异,并评价 4D-CT 的优势。方法:选择 7 例原发性肝癌患者,行 4D-CT 门控扫描,在 10 个相位的 CT 图像中分别勾画大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)和临床靶体积(clinical target volume, CTV)。在 20%呼吸时相 CT 图像中利用三维治疗计划系统根据 PTV-3D、PTV-4D 为每例患者设计两套放疗计划:3D 计划与 4D 计划。PTV-3D 由 CTV 外扩常规的安全边界得到;PTV-4D 由 10 个时相的 CTV 融合形成的 ITV-4D 外扩摆位边界(SM)得到。两套计划的处方剂量、射野方式均相同。比较两套计划中靶区体积、靶区与危及器官的剂量学、正常组织并发症概率的差异。结果:PTV-3D、PTV-4D 的体积分别为 $(417.60\pm197.70)\text{cm}^3$ 、 $(331.90\pm183.10)\text{cm}^3$,后者体积减少 20.50% (12.60%~34.40%);两者靶区覆盖率与剂量分布均匀性无显著性差异;4D 计划中危及器官(肝、肾、胃、小肠)的受照剂量均较 3D 计划降低,以肝最为显著。肝 V30、V40 分别由 38.77%、27.32%降至 33.59%、22.62%;正常肝平均剂量由 24.13 Gy 下降为 21.50 Gy;肝并发症概率由 21.57%下降为 15.86%;在不增加正常组织并发症的前提下,4D 计划的处方剂量可由 $(50.57\pm1.51)\text{Gy}$ 提升至 $(54.86\pm2.79)\text{Gy}$,平均提高 9.72% (4.00%~16.00%)。结论:3D 计划存在遗漏靶区或过度扩大靶区的缺陷。应用 4D-CT 技术可在 3D CRT 的基础上准确定位肝癌靶区,进一步减少正常组织的受照剂量,并提升靶区剂量。

关键词:肝肿瘤/放射疗法;三维治疗计划系统;4D-CT;剂量学

中图分类号:R735.7 文献标识码:A
文章编号:1000-467X(2007)01-0001-08

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一。我国肝癌年发病 30.6 万,死亡约 30 万,且呈上升趋势,死亡率居我国肿瘤死亡率的第二位。随着放疗设备、计算机技术的进展及对肝癌生物学特性认识的加深,尤其是三维适形放射治疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D CRT)技术应用于肝癌的治疗后,放射治疗在不能手术肝癌综合治疗中的作用日益受到重视。但是,由于肝脏肿瘤的位移受呼吸运动的影响显著,3D CRT 技术难以准确定位靶区^[1,2]。为了使放疗靶区完全覆盖肿瘤的运动范围,需要在临床靶体积(clinical target volume, CTV)的基础上外扩一定的安全边界,即体内边界(internal margin, IM)和摆位边界(setup margin, SM),形成计划靶体积(planning target volume, PTV)。安全边界一般根据 X 线透视下膈肌的移动度、临床经验或文献报道的数据等制定,但由于并非准确测量个体肿瘤的移动度,不能得到个体化

的安全边界,而且存在遗漏靶区或过度扩大靶区的可能性。

4D-CT(four-dimensional computed tomography)技术是一种国际上近年兴起的先进放疗技术,可配合呼吸门控技术进行 CT 图像采集,准确覆盖靶区 CTV 的运动范围,形成准确的个体化肿瘤内靶体积(internal target volume, ITV)^[3,4]。本研究试图运用 4D-CT 技术确定原发性肝癌内靶体积 ITV,比较常规 3D CRT 计划与 4D 计划的靶区体积及相关剂量学差异,评价 4D-CT 技术的优势及其应用于肝癌放射治疗的临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例选择与一般临床资料

病例入选标准:临床或病理确诊为原发性肝癌,病灶不能切除或拒绝手术的患者;年龄 20~70 岁;无明显黄疸、腹水、远处转移;Child-Pugh 肝功能分级为 A 或 B 级,肝内病灶数目不超过 3 个且局限于一叶;靛氰绿(indocyanine green, ICG)15 min 滞留率<10%;KPS 评分 ≥ 70 ,无重要器官功能明显异常;肺功能基本正常,初步呼吸训练后可主动配合平静、均匀呼吸。

2005 年 10 月至 2006 年 6 月,共收治在中山大学肿瘤防治中心确诊的 7 例原发性肝癌患者入组,男性 5 例,女性 2 例,中位年龄 56 岁(33~68 岁)。入组病例临床资料见表 1。

表 1 7 例肝癌患者临床资料
Table 1 Clinical data of the 7 patients
with hepatocellular carcinoma

No.	Sex	Age (years)	Tumor location	Tumor size (cm)	Child-Pugh degree	Liver volume (cm ³)
1	Male	68	Right lobe	4.5×5.6	A	1 085.32
2	Male	40	Caudate lobe	6.0×7.3	A	1 288.64
3	Male	33	Caudate lobe	3.0×4.2	A	1 341.30
4	Male	39	Right lobe central	6.5×7.8	A	1 200.75
5	Male	56	Right lobe	7.4×8.5	A	1 182.17
6	Female	58	Right lobe	6.2×8.0	A	1 374.18
7	Female	58	Right lobe	3.3×4.8	B	1 232.36

1.2 体位固定及 4D-CT 扫描

体位固定:患者仰卧位,双手抱头上举,真空袋固定。

4D-CT 设备:GE 公司生产的 Discovery ST 16 slice PET/CT 和 4D 软件(Advantage 4D)、Varian

公司生产的呼吸门控采集控制装置 RPM 系统 (real-time positioning management respiratory gating system)。

CT 定位前对患者进行呼吸训练, 使其尽量保持平静、均匀呼吸。

4D-CT 扫描过程: 在患者上腹部呼吸幅度较大的部位放置一标记模型, 通过红外线摄像机监测标记模型的运动并经计算机软件转换为呼吸节律曲线。待呼吸曲线平稳后, 利用 4D-CT 电影模式, 在同一床位中进行轴向连续、快速扫描, 采集完整呼吸周期的 CT 数据; 该呼吸周期结束后, 移向下一个 CT 床位进行扫描。

CT 扫描范围: 扫描从膈肌上 3~4 cm 至第 4 腰椎下缘。增强扫描, 扫描层厚为 2.5 mm。CT 扫描时间需 90~120 s。

1.3 CT 排序及图像登记

CT 扫描结束后, 利用 4D 软件对不同位置、不同呼吸时相的大量 CT 数据信息进行呼吸周期排序, 将每个呼吸周期分为 10 个相等的时相, 经 A-W 工作站 (Advantage Workstation 4.2) 分析处理, 得到 10 个不同呼吸时相的 CT 序列, 分别命名为 CT0% (吸气末)、CT10%、CT20% (呼气中)、CT30%、CT40%、CT50% (呼气末)……CT90%。

将 10 个时相的 CT 序列通过计算机网络传输至 3DTPS (Philips ADAC Pinnacle3 7.4f), 将 20% 呼吸时相的 CT 图像作为基准图像, 其它序列作为附加图像, 进行图像对准、登记。

1.4 靶区、危及器官的定义及勾画

GTV 定义为影像学所观察到的肝脏肿瘤; CTV 定义为在 GTV 外扩 1cm, 但不超出肝脏边缘, 不包括淋巴引流区; ITV-4D 由 10 个呼吸时相的 CTV 融合形成; PTV-3D 由 20% 呼吸时相的 CTV 直接外扩常规的安全边界得到; PTV-4D 由 ITV-4D 在各方向外扩 5mm 得到。根据本院实际情况, 摆位边界 SM 定义为各方向 0.5cm。安全边界定义为 X 轴 (左右方向)、Y 轴 (腹背方向) 分别外扩 0.7~1 cm, Z 轴 (头脚方向) 根据患者在 X 线透视下观察到的膈肌移动度及摆位误差适当外扩 1.0~2.5 cm。

危及器官 (organs at risk, OARs) 包括肝脏、双侧肾脏、小肠、胃、脊髓。正常肝定义为全肝减去 GTV 的体积, 计划评估时仅评价正常肝的受照剂量与受照体积。

在 10 个呼吸时相的 CT 图像中分别勾画 GTV、CTV, 在 20% 呼吸时相的 CT 图像中勾画危及

器官。为了保证靶区勾画的重复性及准确性, 所有靶区及危及器官均由同一名放疗医师在同一窗宽、窗位条件下勾画 (L=20 Hu, W=400 Hu)。

1.5 放疗计划设计

在 20% 呼吸时相 CT 图像中为每一例患者分别设计两套放疗计划: 3D CRT 计划和 4D RT 计划, 以下简称为 3D 计划、4D 计划。两套计划分别根据 PTV-3D、PTV-4D 设计, 采用 Elekta Precise 直线加速器 8 MV 或 15 MV-X 线, 三维共面或非共面射野, 多野照射。剂量参考点定义为靶区中心点, 90% 的等剂量曲线覆盖 PTV。通过剂量体积直方图 (dose volume histograms, DVH)、各断面剂量分布、Lyman-NTCP 模型 (Lyman-Kutcher-Burman normal tissue complication model)、有效体积 (effective volume, V_{eff}) 等评估、优化放疗计划。对于同一病例, 两套计划采用相同的处方剂量和射野方式。总剂量 50~60 Gy, 常规分割, 2 Gy/次。

各器官正常组织并发症概率 (normal tissue complication probability, NTCP) 模型的参数如放射并发症发生概率为 50% 时的各器官放疗剂量 TD₅₀、体积效应因子 n、剂量效应曲线的斜率 m 均采用 Burman 参数^[5], 具体参数值见表 2。

表 2 正常组织并发症概率参数

Table 2 Normal tissue complication probability (NTCP) parameters values

Organ	TD ₅₀	n	m	End point
Liver	40	0.32	0.15	Liver failure
Kidney	28	0.70	0.10	Clinical nephritis
Stomach	65	0.15	0.14	Ulceration
Small intestine	55	0.15	0.16	Obstruction

TD₅₀: the tolerance for a 50% complication; n: volume-effect parameter; m: steepness of the dose-response at TD₅₀.

1.6 危及器官剂量限制

肝: 正常肝接受 ≥30 Gy 照射的体积百分比 V₃₀<50%; 正常肝平均剂量 (mean dose to normal liver, MDTNL) ≤31 Gy; 肾: 若一侧肾脏平均剂量 >20 Gy, 则 90% 对侧肾脏体积 <18 Gy; 胃: 全胃 ≤40 Gy, 1/3 胃 <60 Gy; 小肠 ≤54 Gy (10 cm³); 脊髓任一点剂量 ≤45 Gy。

1.7 评价指标

1.7.1 靶区 GTV、CTV、ITV、PTV 的体积; 100%、98%、95% 等剂量线所包含的 PTV 体积百分比

V100、V98、V95;最大剂量 $D_{\max}$ 、最小剂量 $D_{\min}$ 、平均剂量 D_{mean} 。

1.7.2 危及器官 正常肝接受 ≥ 30 Gy、40 Gy 照射的体积百分比 V30、V40, MDTNL; 双侧肾脏 V20、 D_{mean} ; 胃和小肠的 V40、 D_{mean} , 其中小肠 V40 取绝对体积(cm^3); 各器官 NTCP 及肝 V_{eff} 。

1.8 统计分析方法

采用 SPSS 12.0 统计软件, 两套计划靶区体积及剂量学差异的比较使用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 靶区体积比较

靶区 CTV、ITV-4D、PTV-3D、PTV-4D 的体积如表 3 所示。PTV-3D、PTV-4D 的体积平均值分别为 $(417.6 \pm 197.7) \text{cm}^3$ 、 $(331.9 \pm 183.1) \text{cm}^3$ 。PTV-4D 的体积与 PTV-3D 平均相差 $(85.7 \pm 30.8) \text{cm}^3$, 约减小 20.50% (12.60%~34.40%), 两者差异有显著性 ($P = 0.000$)。7 例患者 PTV-4D 的体积均较 PTV-3D 缩

小, 但根据各断层及三维重建的显示, 5 例患者 PTV-3D 的体积在三维各方向均大于 PTV-4D, 而另外 2 例患者 PTV-4D 的体积却在部分层面超出了 PTV-3D 的体积范围。图 1、图 2 为两个典型病例 PTV-3D 与 PTV-4D 在各二维断面及三维重建后的比较, 分别显示以上两种情况。

表 3 7 例肝癌患者靶区体积的比较

Table 3 Comparison of target volume for the 7 patients

No.	CTV-20% (cm^3)	ITV-4D (cm^3)	PTV-3D (cm^3)	PTV-4D (cm^3)
1	110.75	146.95	371.81	243.88
2	182.75	243.62	500.47	397.84
3	33.61	57.81	182.46	121.05
4	140.73	171.69	389.12	292.83
5	271.83	345.76	585.78	512.02
6	311.76	408.59	710.69	608.53
7	61.18	75.13	182.71	147.13
Mean	158.94	207.08	417.58	331.90

CTV, clinical target volume; ITV, internal target volume; PTV, planning target volume. $t = 7.356$, $P = 0.000$.

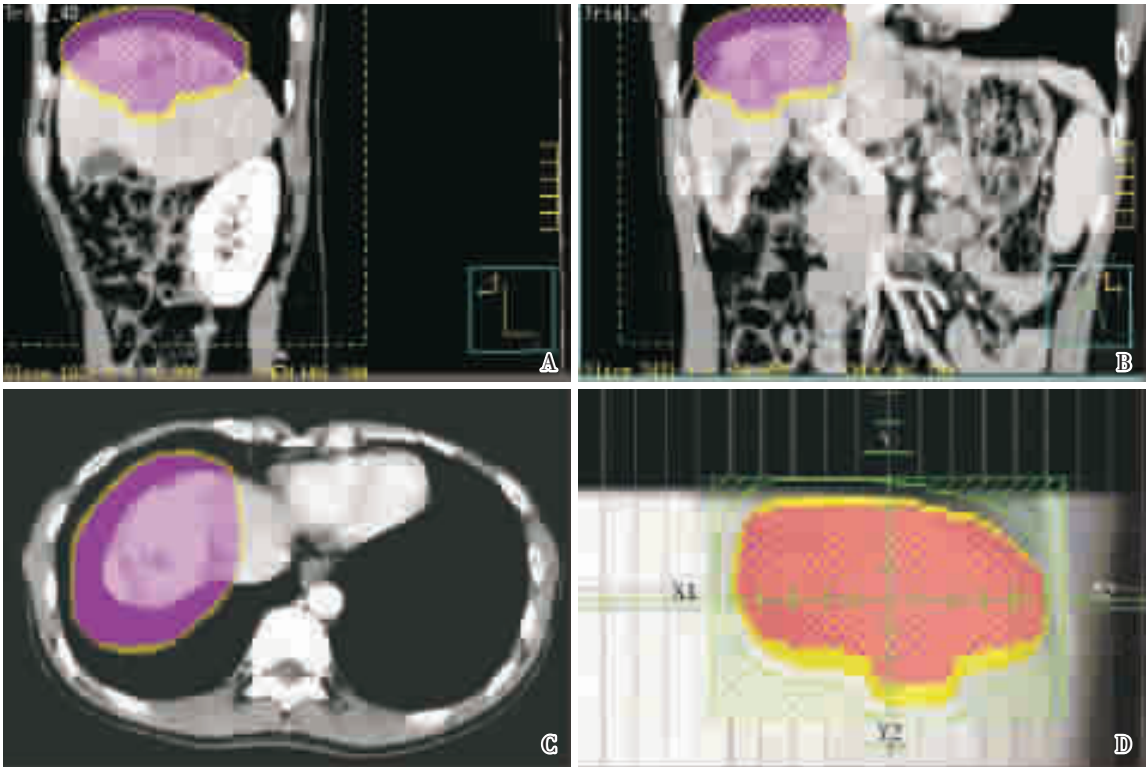


图 1 PTV-3D、PTV-4D 靶区比较示意图(病例 4)

Figure 1 Comparison of planning target volumes (PTVs) between 3D and 4D plans for patient No. 4

A: sagittal view; B: coronal view; C: transverse view; D: digitally reconstructed radiograph.

The yellow area indicates PTV in 3D plans; the magenta area indicates PTV in 4D plan. PTV-4D is smaller than PTV-3D in all 3 dimensions for this patient.

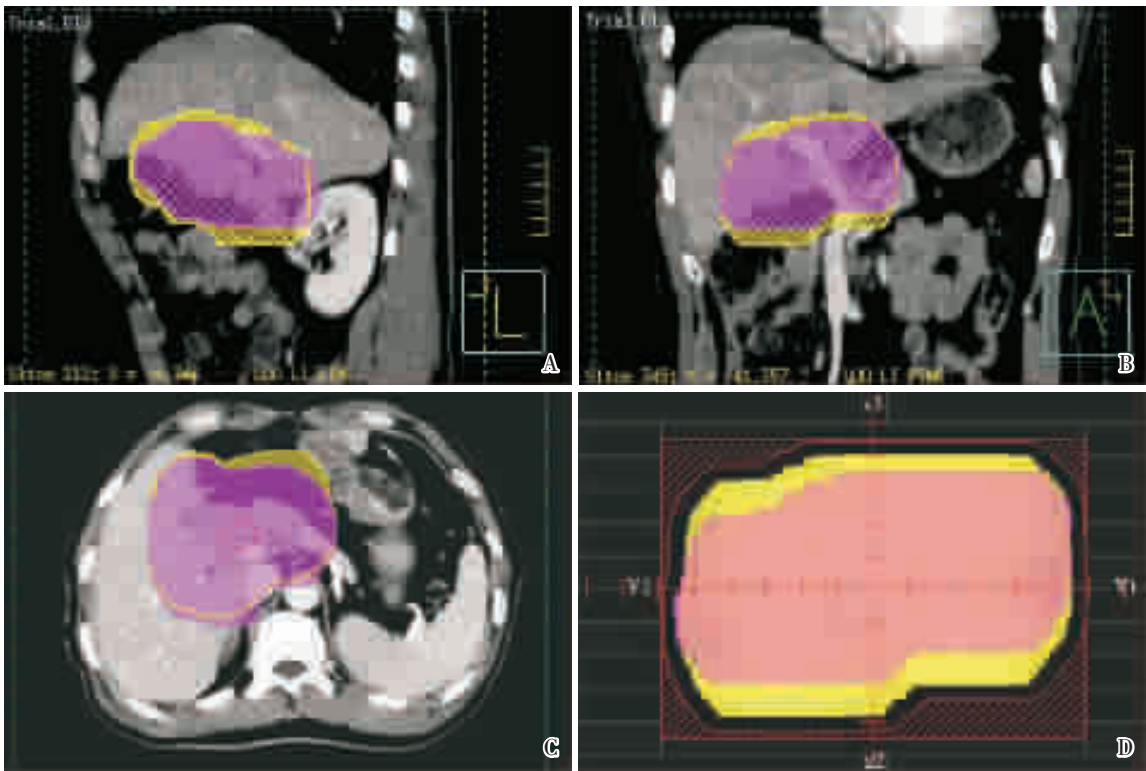


图 2 PTV-3D、PTV-4D 靶区比较示意图(病例 2)

Figure 2 Comparison of PTVs between 3D and 4D plans for patient No. 2
A: sagittal view; B: coronal view; C: transverse view; D: digitally reconstructed radiograph.
PTV-4D is larger than PTV-3D in some slices for this patient.

2.2 靶区剂量学比较

因两套计划的射野方式相同, 由表 4 可见, 两套计划中靶区 PTV 的覆盖率如 V100、V98、V95 相似, 靶区剂量分布的均匀性也无明显差异($P>0.05$)。

3D 计划明显下降, 肝 V30、V40 分别由 38.77%、27.32% 下降至 33.59%、22.62%, 差异均有显著性 ($P<0.05$); 正常肝平均剂量 MDTNL 由 24.13 Gy 下降为 21.50 Gy ($P=0.003$)。

表 4 3D 计划与 4D 计划的靶区剂量学比较
Table 4 Dosimetric comparison between 3D and 4D plans in planning target volumes

Item	3D plan	4D plan	<i>t</i> value	<i>P</i> value
V100 (%)	45.47±18.66	41.10±17.45	1.23	0.265
V98 (%)	80.78± 7.50	77.68± 8.92	2.33	0.059
V95 (%)	96.19± 1.99	95.52± 2.55	2.26	0.064
D _{min} (Gy)	43.21± 3.37	43.99± 2.24	-1.05	0.333
D _{max} (Gy)	53.32± 1.51	52.99± 1.55	2.37	0.056
D _{mean} (Gy)	50.60± 1.31	50.49± 1.29	1.74	0.132

V100, V98, V95: volume included by 100%, 98%, and 95% isodose curves. D_{min}, minimum dose; D_{max}, maximum dose; D_{mean}, mean dose.

表 5 3D 计划与 4D 计划的危及器官剂量学比较
Table 5 Dosimetric comparison between 3D and 4D plans in organs at risk

Item	Plan-3D	Plan-4D	<i>P</i> value
Mean dose to normal liver (Gy)	24.13± 7.61	21.50± 8.30	0.003
Liver's V30 (%)	38.77±19.92	33.59±20.71	0.001
Liver's V40 (%)	27.32±13.63	22.62±13.40	0.000
Left kidney's V20 (%)	2.90± 4.96	1.36± 2.34	0.271
Left kidney's D _{mean} (Gy)	2.22± 2.20	1.74± 1.87	0.151
Right kidney's V20 (%)	17.84±16.54	13.42±11.50	0.113
Right kidney's D _{mean} (Gy)	8.24± 6.84	6.69± 5.19	0.151
Stomach's V40 (%)	4.23± 8.99	3.35± 7.22	0.241
Stomach's D _{mean} (Gy)	12.38± 9.67	11.90± 9.41	0.011
Small intestine's V40 (cm ³)	7.89± 8.33	5.87± 6.01	0.085

V30, V40, V20: volume included by 30, 40, and 20 Gy isodose curves.

2.3 危及器官剂量学比较

2.3.1 肝 如表 5 所示, 4D 计划中肝受照剂量较

2.3.2 肾 与 3D 计划比较,4D 计划中双侧肾脏 V20 及全肾平均剂量下降, 但差异无显著性 ($P>0.05$)。

2.3.3 胃、小肠 4D 计划中胃、小肠 V40 虽较 3D 计划减少,但无显著性差异;胃平均剂量由 12.38 Gy 减少至 11.90 Gy,差异有显著性($P=0.011$)。图 3A 为一典型病例处方剂量均为 50 Gy 时两套计划正常器官 DVH 的比较。

2.4 正常器官 NTCP、Veff 的比较与剂量提升

两套计划中各器官 NTCP、Veff 的比较见表 6。4D 计划中肝 NTCP 及 Veff 较 3D 计划明显下降, 肝 NTCP 由 21.57% 下降为 15.86% ($P=0.002$), Veff 由 25.47% 降低为 21.97% ($P=0.001$);左肾、胃因受照剂量较少,所有计划中 NTCP 均为 0;右肾、小肠 NTCP 的差异无显著性($P>0.05$)。

与 3D 计划相比较,在不增加正常组织并发症的前提下,通过参考 NTCP、正常器官受照剂量如肝 V30、MDTNL 等,4D 计划可在原处方剂量的基础上提升一定的剂量。如图 4 所示,处方剂量由平均 (50.57 ± 1.51) Gy 提高至 (54.86 ± 2.79) Gy ($P=0.003$), 平均提升 9.72% (4.00%~16.00%)。图 3B 为图 3A 中同一病例 4D 计划剂量由 50 Gy 提升至 58 Gy 后与原 3D 计划 DVH 图的比较。

表 6 3D 和 4D 计划中各器官正常组织并发症概率和有效体积的比较

Item	3D plan	4D plan	P value
Liver's NTCP	21.57±20.47	15.86±18.59	0.002
Liver's Veff	25.47±11.31	21.97±11.74	0.001
Left kidney's NTCP	0	0	
Right kidney's NTCP	0.29± 0.49	0	0.172
Stomach's NTCP	0	0	
Small intestine's NTCP	3.29± 5.06	1.86± 2.85	0.140

NTCP, normal tissue complication probability; Veff, effective volume.

3 讨 论

多项临床研究表明, 肝癌的放疗剂量与局控率、生存率呈显著正相关^[6,7]。Seong 等^[8]治疗 158 例肝癌患者, 放疗剂量由受照射正常肝组织的体积决定。全组患者 1 例 CR, 105 例 PR, 有效者 (CR+PR) 平均放疗剂量为 (50.10 ± 6.60) Gy, 无效者 (SD+PD) 平均放疗剂量 (44.30 ± 9.00) Gy; 放疗剂

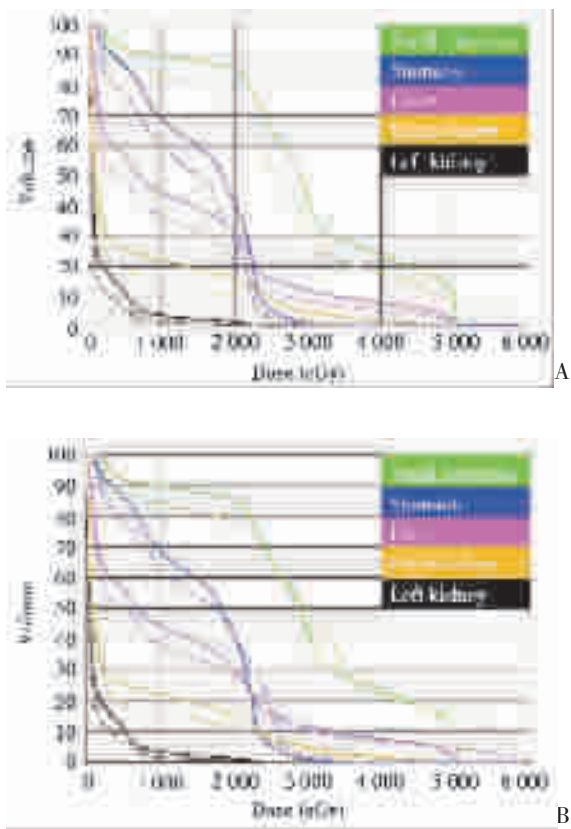


图 3 3D 计划(实线)与 4D 计划(虚线)正常器官 DVH 图的比较

Figure 3 Dose-volume histogram comparison of 3D plan (solid lines) and 4D plan (dashed lines) for the normal tissues of patient No. 3

A: Prescription dose are 50 Gy for both plans.

B: The prescription dose of 4D plan is escalated to 58 Gy.

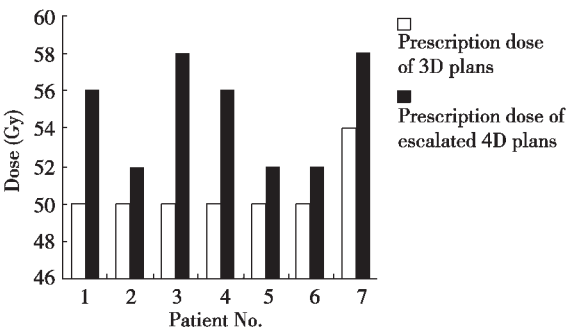


图 4 4D 计划处方剂量的提升

Figure 4 Dose escalation for 4D plans

量<40 Gy、40~50 Gy、>50 Gy 组的有效率分别为 29.20%、68.60%、77.10%;多因素分析显示,放疗剂量是决定生存率唯一的显著影响因素。可见,提高放疗剂量是提高肝癌放疗疗效的主要手段, 但肝

癌放射治疗的剂量限制性因素是肝、肾、胃肠的放射耐受剂量,尤其是肝脏的耐受剂量。肝耐受剂量与其受照体积相关,具有明显的剂量-体积效应^[9]。小部分正常肝组织可耐受较高剂量的外照射,这是肝癌可接受高剂量放疗的理论基础。

肝癌的外照射放疗经历了由常规放疗到适形放疗的进展。随着 3D CRT 技术的应用,临床上已很少单纯使用常规放疗技术治疗肝癌。与常规放疗相比,3D CRT 可根据靶区的形状进行放射治疗,使靶区周围正常肝组织受到较少的照射,并可提高放疗剂量,疗效较前明显提高^[10]。肝癌的 3D CRT 中靶区的准确定位是放射治疗的关键。Shimizu 等^[11]通过高速 MRI 测量得到,肝肿瘤 X 轴、Y 轴、Z 轴运动范围分别为 (5.20 ± 1.80) mm、 (4.60 ± 1.60) mm、 (10.60 ± 7.00) mm,以 Z 轴方向最为显著。为了不增加靶区的几何性失误,CTV 外扩安全边界得到 PTV 时必须考虑肿瘤随呼吸运动的位移。目前国内外常用的 CT 模拟定位并不能反映肿瘤的运动信息,因此确定肝肿瘤安全边界的最常用方法为通过 X 线透视观察膈肌的运动。但透视仅能较为粗略的观察膈肌头脚方向的运动,一般不能测量肿瘤在侧方、腹背方向的运动,而且膈肌与肝内肿瘤的运动并非完全一致^[12,13]。可见,肝肿瘤随呼吸运动的位移是肝癌 3D CRT 定位靶区的主要障碍。

4D-CT 技术可配合呼吸门控技术进行 CT 图像的采集、放疗计划设计及放射治疗^[14-18]。与普通螺旋 CT 扫描相比,4D-CT 扫描包含了完整呼吸周期的 CT 图像,可反映胸腹部器官的呼吸运动及靶区的真实运动“轨迹”,制定个体化的 ITV。本研究结果显示,利用 ITV 得到的 PTV-4D 的体积较 PTV-3D 平均减少 (85.68 ± 30.82) cm³,但 7 例病例靶区体积的比较结果并不一致。由图 1 可见,PTV-3D 在三维各个方向均包含了 PTV-4D (389.12 cm³ & 292.83 cm³),说明该 3D 计划在各方向均过于扩大了靶区,使过多的正常组织受到了照射,尤其是肝和右下肺组织;而图 2 显示的是另外一种情况,虽然 PTV-3D 体积大于 PTV-4D (500.47 cm³ & 397.84 cm³),但 PTV-4D 在靶区中心层面却超出了 PTV-3D 的范围,说明该 3D 计划不但在 Z 轴方向过于扩大了靶区,而且在 X、Y 轴方向遗漏了部分几何靶区。本研究分析认为,X 线透视下观察到的膈肌上下运动范围可认为是肝肿瘤在整个呼吸周期内 Z 轴方向的最大位移,但普通螺旋 CT 扫描中肝肿

瘤位于一随机而且未知的位置,为了不遗漏几何靶区,一般根据膈肌的位移制定安全边界,因此必然在 Z 轴方向过于扩大靶区,增加了正常组织的受照体积;肝脏肿瘤在 X、Y 轴方向运动幅度较小,一般经 X 线透视难以测量,因此多根据放疗医师的临床经验制定安全边界,本研究在 X、Y 轴方向外扩 0.7~1 cm,对于多数病例该安全边界是“安全”的,但对于呼吸运动幅度较大的患者却存在遗漏靶区的风险。本研究显示,由于不能准确覆盖靶区,3D CRT 计划存在“多照”或“漏照”靶区的缺陷。

由于靶区的精确定位,4D-CT 的 PTV 较 PTV-3D 明显缩小,可在保证肿瘤控制的同时减少正常组织的受照剂量与体积,尤以肝脏明显。本研究结果显示,MDTNL 由 24.13 Gy 降为 21.50 Gy,NTCP 由 21.57% 下降为 15.86%, V_{eff} 由 25.47% 降为 21.97%,均有统计学意义,有利于降低放射性肝损伤的发生概率^[19]。与 3D 计划相比,在不增加正常组织并发症的条件下,4D 计划可提升剂量 9.72% (4%~16%),平均 (4.29 ± 2.43) Gy。如图 3A、3B 所示,处方剂量为 50 Gy 时,该例患者 3D、4D 计划中 MDTNL 分别为 12.99 Gy、10.37 Gy;剂量提升至 5 Gy 后,4D 计划中 MDTNL 上升为 12.03 Gy,仍略低于原 3D 计划中肝受照剂量。因肝癌的放疗剂量与其疗效之间存在较显著的“量-效”正比关系,理论上通过 4D 技术可在一定程度上提高肝癌的局控率。本试验入组的 7 例患者病灶均位于肝右叶或尾状叶,无一例位于肝左叶,左肾、胃、肠受照体积相对较少,因此虽然 4D 计划中其受照剂量有所降低,但剂量学差异尚无统计学意义。另外需要说明的是,Lyman-NTCP 模型的参数值受治疗方法、肝基础病变、肿瘤性质、人群等影响,不同报道的参数值亦各不相同^[20-22]。本研究所引用的 Burman 参数并不能预测并发症的绝对发生概率,仅作为计划评估、比较、优化的参考。

本剂量学研究显示,利用 4D-CT 技术可在 3D CRT 的基础上准确定位靶区,进一步减少正常组织的受照剂量与体积,并提升靶区剂量,有望提高肿瘤控制概率和降低正常组织并发症如放射性肝损伤的发生率,但其临床意义有待进一步临床试验的证实。

[参 考 文 献]

- [1] Balter J M, Ten Haken R K, Lawrence T S, et al. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment

- planning associated with patient breathing [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996,36(1):167-174.
- [2] Bussels B, Goethals L, Feron M, et al. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2003,68(1):69-74.
- [3] Rietzel E, Chen G T, Choi N C, 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.
- [4] Keall P J, Joshi S, Vedam S S, et al. Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking [J]. *Med Phys*, 2005,32(4):942-951.
- [5] Burman C, Kutcer G J, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991,21(1):123-135.
- [6] Park H C, Seong J, Han K H, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002,54(1):151-155.
- [7] Dawson L A, McGinn C J, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2000,18(11):2210-2218.
- [8] Seong J, Park H C, Han K H, et al. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003,55(2):329-336.
- [9] Dawson L A, Ten Haken R K. Partial volume tolerance of the liver to radiation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2005,15(4):279-283.
- [10] 刘孟忠,王修身,蔡玲,等. 外照射配合肝动脉栓塞治疗不能手术切除的原发性肝癌的临床研究 [J]. *癌症*, 2005,24(1):82-86.
- [11] Shimizu S, Shirato H, Aoyama H, et al. High-speed magnetic resonance imaging for four-dimensional treatment planning of conformal radiotherapy of moving body tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,48(2):471-474.
- [12] Balter J M, Dawson L A, Kazanjian S, et al. Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001,51(1):267-270.
- [13] vander Geld Y G, Senan S, van Sornsen de Koste J R, et al. Evaluating mobility for radiotherapy planning of lung tumors: a comparison of virtual fluoroscopy and 4DCT [J]. *Lung Cancer*, 2006,53(1):31-37.
- [14] Underberg R W, Lagerwaard F J, Slotman B J, et al. Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: an analysis of 4DCT datasets [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,62(2):554-560.
- [15] Keall P. 4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2004,14(1):81-90.
- [16] Underberg R W, Lagerwaard F J, Slotman B J, et al. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,63(1):253-260.
- [17] Engelsman M, Rietzel E, Kooy H M. Four-dimensional proton treatment planning for lung tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,64(5):1589-1595.
- [18] Wagman R, Yorke E, Ford E, et al. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003,55(3):659-668.
- [19] Ten Haken R K, Martel M K, Kessler M L, et al. Use of Veff and iso-NTCP in the implementation of dose escalation protocols [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993,27(3):689-695.
- [20] Lawrence T S, Ten Haken R K, Kessler M L, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992,23(4):781-788.
- [21] Dawson L A, Normolle D, Balter J M, et al. Analysis of radiation induced liver disease using the Lyman NTCP model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002,53(4):810-821.
- [22] Xu Z Y, Liang S X, Zhu J, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,65(1):189-195.

[编辑及校对:杨允贵]