

论 著

4D-CBCT在肺癌容积旋转调强计划精准治疗中的临床应用*

柴林燕¹ 高莹¹ 张晓智¹
王科峰^{2,*}1.西安交通大学第一附属医院放疗科
(陕西 西安 710061)2.陕西省康复医院内分泌科
(陕西 西安 710065)

【摘要】目的 研究四维锥形束CT(4D-CBCT)在肺癌容积旋转调强(VMAT)计划精准放疗中的临床应用及对肿瘤控制效果的影响。**方法** 选取2018年5月至2019年10月我院接受VMAT放疗治疗的102例肺癌患者临床资料为样本进行回顾性研究,并根据CBCT扫描模式不同分为4D组65例和3D组37例,比较两组放疗摆位误差、内靶区(ITV)体积、靶区剂量、心脏受照剂量及肿瘤控制效果。**结果** 两组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值均明显降低($P<0.05$),且两组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值差异无统计学意义($P>0.05$);3D组和4D组肺上叶肿瘤ITV体积差异无统计学意义($P>0.05$),4D组肺中下叶肿瘤ITV体积明显低于3D组($P<0.05$);4D组PTV的 D_{min} 、 D_{mean} 及 $D_{95\%}$ 均高于3D组,心脏V10、V20、V30及 D_{mean} 均低于3D组,差异有统计学意义($P<0.05$);3D组和4D组ORR分别为78.38%和81.54%($P>0.05$),两组近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 4D-CBCT用于肺癌VMAT治疗可明显减小内靶区勾画体积,提升靶区剂量并降低心脏等邻近器官受照剂量,对提升肿瘤控制效果和减少并发症具有积极作用。

【关键词】 肺癌;放疗治疗;容积旋转调强;锥形束CT

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目
(81301937)

【中图分类号】 R730.55; R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.04.022

Clinical Application of 4D-CBCT in Precise Treatment of Lung Cancer Volumetric Modulated Arc Therapy Program*

CHAI Lin-yan¹, GAO Ying¹, ZHANG Xiao-zhi¹, WANG Ke-feng^{2,*}.

1.Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

2.Department of Endocrinology, Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To study the clinical application of 4D-cone beam computed tomography (CTDCT) in the precise radiotherapy of volumetric modulated arc therapy (VMAT) program of lung cancer and its influence on tumor control effects. **Methods** From May 2018 to October 2019, the clinical data of 102 patients with lung cancer who underwent VMAT radiotherapy in our hospital were selected as samples and retrospectively studied. According to different CBCT scan patterns, the patients were divided into 4D group (65 cases) and 3D group (37 cases). Radiotherapy placement error, internal target area (ITV) volume, target area dose, cardiac exposure dose and tumor control effects were compared between the two groups. **Results** The absolute values of translational errors in the X-axis, Y-axis and Z-axis after correction and after treatment were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), and there were no significant differences in the absolute values of translational errors in the X-axis, Y-axis and Z-axis after correlation and after treatment between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the ITV volume of upper lobe tumor between 3D group and 4D group ($P>0.05$), and the ITV volume of middle and lower lobe tumor in 4D group was significantly lower than that in 3D group ($P>0.05$). The D_{min} , D_{mean} and $D_{95\%}$ of PTV in 4D group were higher than those in 3D group while the cardiac V10, V20, V30 and D_{mean} were lower than those in 3D group ($P<0.05$). The ORR values in 3D group and 4D group were 78.38% and 81.54% respectively ($P>0.05$), and there was no significant difference in the short-term efficacy between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** 4D-CBCT for lung cancer VMAT can significantly reduce the internal target delineation volume, increase the target area dose and reduce the exposure dose of adjacent organs such as the heart, and it has a positive effect on improving tumor control effects and reducing complications.

Keywords: Lung Cancer; Radiotherapy; Volumetric Modulated Arc Therapy; Cone Beam CT

肺癌病理分型中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比约80%~85%,根据国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC)制定的第7版肺癌TNM分期系统,早期患者进行根治性手术治疗可获得良好效果,但在我国约70%患者发现时已失去手术机会,临床多采用放疗来缓解患者症状并改善预后^[1-2],近年来容积旋转调强(volumetric modulated arc therapy, VMAT)在前列腺、头颈部及妇科肿瘤放疗中已获得广泛应用,其照射剂量分布与静态调强几乎完全相同,但治疗时间可减少1/2~2/3^[3]。随着医疗水平迅速发展,肿瘤放疗现已进入精准放疗时代,影像引导放疗技术(image-guided radiation therapy, IGRT)被广泛用于肿瘤靶区勾画、修正及匹配等各个环节,如何准确勾画靶区并减少伪影是临床关注重点^[4]。常规三维CT目前难以完全排除心搏、呼吸及消化道运动等因素造成的伪影而导致靶区勾画准确性降低,不仅对治疗效果造成不利影响,同时还可引起邻近正常组织器官损伤^[5]。本研究主要分析四维锥形束CT(four-dimensional cone beam CT, 4D-CBCT)在肺癌VMAT放疗中的应用情况和效果,以期为促进肺癌放疗技术不断进步提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2019年10月我院接受VMAT放疗治疗的102例肺癌患者临床资料为样本进行回顾性研究,并根据CBCT扫描模式不同分为两组,其中

【第一作者】柴林燕,女,主管技师,主要研究方向:放疗治疗物理学。E-mail: chailinyan@xjtu.edu.cn

【通讯作者】王科峰,男,副主任医师,主要研究方向:内分泌肿瘤。E-mail: wangkefeng84@163.com

4D组65例, 男性34例, 女性31例, 年龄39~74岁, 平均年龄 (63.47 ± 9.28) 岁, UICC/AJCC临床分期为 I 期12例、II 期16例、III 期27例及IV 期10例, 病理类型为鳞癌42例, 腺癌15例及未分化癌8例, 肿瘤位置上叶37例、中下叶28例; 3D组患者37例, 其中男性19例, 女性18例, 年龄42~76岁, 平均年龄 (62.94 ± 9.71) 岁, 临床分期 I 期6例、II 期10例、III 期17例及IV 期4例, 病理类型包括鳞癌26例, 腺癌8例及未分化癌3例, 肿瘤位置上叶17例、中下叶20例。

纳入标准: 经病理检查确诊为肺癌; 年龄 <80 岁; 均在首次放疗前行CBCT扫描。排除标准: 合并严重基础疾病或重要器官功能不全; 合并其它肺部器质性病变; 伴其它类型恶性肿瘤; 患者临床资料保存不完整。

1.2 研究方法 所有患者均接受VMAT治疗并在首次放疗前采用CBCT勾画靶区(图1), 嘱患者取仰卧位, 上臂上举并保持平静呼吸, 采用Philips Brilliance CT自甲状腺软骨上缘至肋膈角

进行定位扫描, 参数设置为层厚5mm, 间距5mm, 分辨率 512×512 , 将扫描数据导入Monaco 5.11工作站进行重建, 由同1名经验丰富的放疗医师根据李金凯等^[6]报道的方法勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)及计划靶区(planning target volume, PTV), 其中CTV为GTV边界在三维方向外扩7mm得到, PTV则为CTV边界外扩5mm。由物理师制定预计划并传输至医科达Versa HD直线加速器, 3D组患者3D-CT扫描, 4D组由4D-CT工作站整合呼吸运动信息后完成扫描并将图像上传到治疗计划系统, 修正靶区并制定放疗计划, 处方剂量为2.15Gy/次, 1次/天, 共28次, 要求95%达到60.2Gy。所有患者首次治疗进行校准前CBCT扫描并由治疗床自动匹配验证, 若摆位误差如 >2 mm进行调整后再行CBCT重新扫描, 至三维方向摆位误差在允许范围内后实施放射治疗, 治疗完成后再次行CBCT扫描并比较获得治疗后摆位误差。

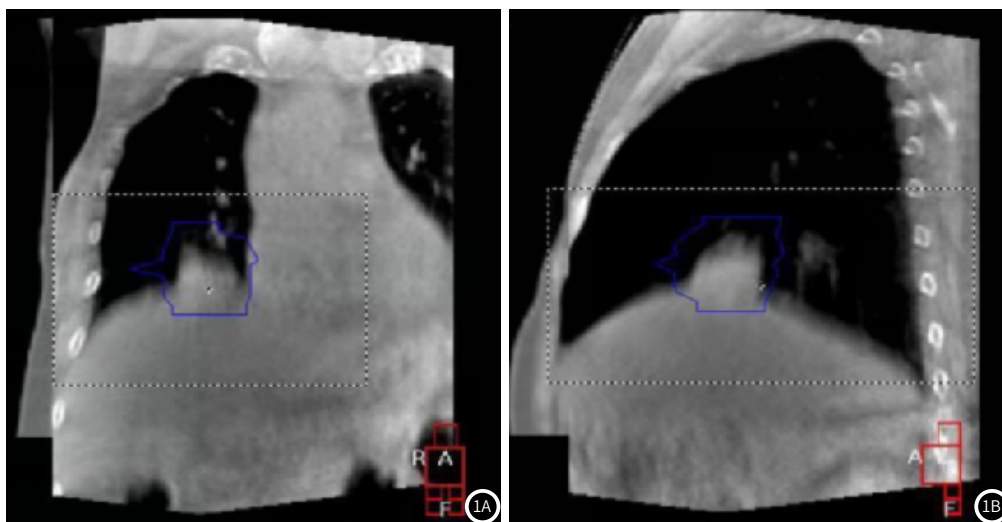


图1 3D CBCT(图1A)和4D CBCT(图1B)勾画肿瘤靶区

1.3 观察指标 (1)摆位误差: 分别记录两组校正前、校正后及治疗后X轴、Y轴及Z轴方向平移误差和Rx、Ry和Rz方向旋转误差。(2)内靶区(ITV)体积: 两组分别基于CBCT图像在时间和空间综合定义内在GTV, 在三维方向分别向外扩展7mm获得ITV4D和ITV3D并分别计算体积。(3)靶区剂量: 记录两组PTV最大剂量 D_{max} 、最小剂量 D_{min} 、平均剂量 D_{mean} 及95%靶区受照剂量 $D_{95\%}$ 。(4)心脏受照剂量: 记录两组受照剂量 ≥ 10 Gy、20Gy及30Gy的心脏体积占总体积的百分比V10、V20和V30, 同时计算平均受量 D_{mean} 。(5)近期疗效: 按照实体瘤反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)进行评估^[7], 其中治疗后病灶消失为完全缓解(complete response, CR), 病灶长径减小 $>30\%$ 为部分缓解(partial response, PR), 病灶直径无明显变化为稳定(stable disease, SD), 病灶直径增加 $>20\%$ 或出现新病灶为进展(progression of disease, PD), 客观有效率(objective response rate, ORR) = (CR例数+PR例数)/总例数。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 19.0软件, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料分析采用

Mann-Whitney U检验, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组摆位误差比较 两组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值均明显降低($P < 0.05$), 且两组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 两组ITV体积比较 3D组和4D组肺上叶肿瘤ITV体积差异无统计学意义($P > 0.05$), 4D组肺中下叶肿瘤ITV体积明显低于3D组($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组靶区剂量比较 4D组PTV的 D_{min} 、 D_{mean} 及 $D_{95\%}$ 均高于3D组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组心脏受照剂量比较 4D组心脏V10、V20、V30及 D_{mean} 均低于3D组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组近期疗效比较 3D组和4D组ORR分别为78.38%、81.54%, 两组临床疗效差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。

表1 两组摆位误差比较

组别	X轴(mm)			Y轴(mm)			Z轴(mm)		
	校正前	校正后	治疗后	校正前	校正后	治疗后	校正前	校正后	治疗后
3D组(n=65)	2.14±0.52	1.05±0.29	0.91±0.20	2.73±0.61	1.52±0.43	1.02±0.28	2.49±0.58	1.46±0.35	0.93±0.21
4D组(n=37)	2.07±0.49	1.08±0.26	0.89±0.17	2.64±0.57	1.45±0.32	0.97±0.19	2.56±0.62	1.37±0.31	0.86±0.18
	0.667	0.521	0.512	0.733	0.863	0.966	0.572	1.300	1.702
	0.506	0.604	0.610	0.465	0.390	0.336	0.569	0.197	0.092

表2 两组ITV体积比较

组别	位置	n	ITV体积
3D组	上叶	37	103.58±31.29
	中下叶	28	187.35±59.13
4D组	上叶	17	102.46±30.74
	中下叶	20	159.32±52.48*

注：*表示与3D组相比，差异具有统计学意义(P<0.05)。

表3 两组靶区剂量比较

组别	D _{max}	D _{min}	D _{mean}	D _{95%}
3D组(n=65)	60.94±1.28	39.25±3.06	54.83±2.64	58.96±1.82
4D组(n=37)	61.53±1.07	40.71±3.24	56.37±2.48	60.21±2.03
t	1.647	2.268	2.894	3.197
P	0.103	0.026	0.005	0.002

表4 两组心脏受照剂量比较

组别	受照比例(%)			Dmean(Gy)
	V10	V20	V30	
3D组(n=65)	8.03±0.79	5.62±0.58	2.94±0.37	6.02±0.89
4D组(n=37)	7.45±0.84	5.29±0.61	2.68±0.43	5.46±0.75
t	2.283	2.711	3.215	3.228
P	0.025	0.008	0.002	0.002

表5 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	治疗效果				ORR
	CR	PR	SD	PS	
3D组(n=37)	9(24.32)	20(54.05)	6(16.22)	2(5.41)	29(78.38)
4D组(n=65)	18(27.69)	35(53.85)	9(13.85)	3(4.62)	53(81.54)
t	0.461				0.149
P	0.645				0.699

3 讨论

肺癌是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤，文献报道2018年新发和死亡患者数量分别为209.4万、176.1万，其中我国分别为77.4万和69.1万，给家庭和社会造成沉重医疗负担^[8]。放疗是晚期肺癌患者常用治疗手段，同时用于早中期患者术前辅助治疗可缩小肿瘤体积，为提升手术效果创造有利条件，随着医学快速进步和IGRT技术发展成熟，精准放疗逐渐成为近年来肿瘤放射治疗发展趋势，对提升肿瘤控制效果和减少邻近器官放射性损伤具有积极作用^[9]。

调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是根据PTV位置、大小和形状等在计划系统上对照射野大小和强度进行调节的放射治疗方法，VMAT是将动态IMRT和旋转照射相结合的新型调强放疗技术，文献报道VMAT用于肺癌治疗可满足临床靶区精度要求，降低高剂量受照体积并降低低剂量受照体积，在明显减少治疗时间同时提升治疗效果^[10-11]。IGRT利用CBCT扫描和重建图像对计划靶区大小、位置和形状进行规划，通过反复匹配和校正减小摆位误差，对照射野范围和剂量实现精确调控^[12]。本研究结果显示，3D组和4D组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值均明显降低，表明采用两种CBCT方法进行校正均可明显减小三维方向摆位误差，为提升放射治疗精确性创造良好条件，且两组校正后和治疗后X轴、Y轴以及Z轴方向平移误差绝对值差异无统计学意义，可见与3D-CBCT相比较，4D-CBCT对摆位误差无明显改善效果。随着影像学技术不断发展，摆位误差对肺癌精准放疗的影响逐渐降低，但呼吸运动造成的伪影仍可对靶区

勾画准确性造成明显影响，4D-CBCT为时间加权成像技术，可有效描绘肿瘤随呼吸运动信息^[13]。本研究中3D组和4D组肺上叶肿瘤ITV体积差异无统计学意义，4D组肺中下叶肿瘤ITV体积明显低于3D组，其原因为肺中下叶受呼吸影响产生的运动范围更大，表明采用4D-CBCT勾画靶区可明显减少接受不必要照射的肺组织面积，这不仅有利于将放射剂量集中于肿瘤病灶，提升肿瘤控制效果，同时还可明显减少邻近组织放射损伤，李金凯等^[6]报道显示4D-CBCT不仅明显减小肺中下叶肿瘤ITV勾画范围，同时还有利于减小不同靶区中心点位置差异并防止ITV脱靶。本研究比较两组患者靶区剂量发现4D组PTV的D_{min}、D_{mean}以及D_{95%}均明显高于3D组，同时4D组心脏V10、V20、V30及D_{mean}明显低于3D组，证实4D-CBCT用于肺癌VMAT治疗可缩小ITV勾画范围，在提升治疗效率同时还能明显减少放射治疗并发症。本研究采用世界卫生组织制定的实体瘤RECIST标准评估两组近期疗效显示3D组和4D组ORR分别为78.38%和81.54%，两组临床疗效未见明显差异，其原因可能与样本容量偏小有关。此外，本研究为回顾性研究，患者预后和并发症等临床资料不完整，因此关于4D-CBCT对肺癌VMAT临床疗效的影响还有待后续更多临床试验进行证实。

综上所述，4D-CBCT用于肺癌VMAT治疗可明显减小内靶区勾画体积，提升靶区剂量并降低心脏等邻近器官受照剂量，对提升肿瘤控制效果和减少并发症具有积极作用。

参考文献

[1] 郭青松, 李纲, 沈毅珺. 抗体类药物在非小细胞肺癌中的临床评价

- 进展[J]. 中国医药生物技术, 2017, 12(3): 269-272.
- [2] Yang L, Wang S, Zhou Y, et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 66784-66795.
- [3] 纪天龙, 李光, 夏兵. 直肠癌容积旋转调强不同计划参数对治疗计划影响研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(14): 56-59.
- [4] Hirata M, Monzen H, Tamura M, et al. Impact of the Lok-bar for High-precision Radiotherapy with Tomotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(5): 2733-2738.
- [5] 陈美玲, 黄毅, 陈武凡, 等. 运动配准先验图像的4D-CBCT优质重建[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(2): 81-86.
- [6] 李金凯, 葛小林, 王沛沛, 等. 利用四维锥形束CT指导肺癌内靶区的勾画[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(8): 594-597.
- [7] Jeh S K, Kim S H, Kang B J. Comparison of the diagnostic performance of response evaluation criteria in solid tumor 1.0 with response evaluation criteria in solid tumor 1.1 on MRI in advanced breast cancer response evaluation to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(1): 13-20.
- [8] 刘成成, 石菊芳, 刘国祥, 等. 全球肺癌筛查卫生经济学研究的系统评价[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(2): 218-226.
- [9] 王恩阳, 徐飞, 贾明轩. 应用千伏级锥形束CT对非小细胞肺癌立体定向放疗PTV外放边界研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(2): 37-39.
- [10] Tatebe H, Doi H, Ishikawa K, Kawakami H, et al. Clinical results of two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for oropharyngeal cancer: Initial clinical experience and validation of clinical staging[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 979-986.
- [11] 刘丽虹, 韩春. 容积旋转调强放射治疗的临床应用[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(9): 903-907.
- [12] van Timmeren J E, Leijenaar R T H, van Elmpt W, et al. Survival prediction of non-small cell lung cancer patients using radiomics analyses of cone-beam CT images[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3): 363-369.
- [13] Takahashi W, Yamashita H, Kida S, et al. Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3): 426-431.

(收稿日期: 2020-03-13)