



中國醫藥大學
臨床醫學研究所
碩士學位論文

4D-CT 影像為基礎之肺功能胸腔腫瘤放射治療計畫

Functional IMRT Treatment Planning with
4D-CT-Based-Ventilation Imaging for
Thoracic Cancer Patients

指導教授：施子卿 博士

黃宗祺 博士

共同指導教授：梁基安 醫師

研究生：蕭仟翊

中華民國一〇一年三月

中文摘要

現今臨床胸腔腫瘤放射治療計畫，是以結構性放射治療計畫 (Anatomic Treatment Planning) 製作方式製作，使用電腦斷層模擬攝影影像或電腦斷層模擬攝影影像與診斷影像或功能性造影影像之影像融合影像作為定義腫瘤、重要組織及危急器官之圈選，其中，在肺組織定義及肺部區域放射劑量的評估，是以整個肺區作為一個器官考量結構，給予適當劑量體積限制參數，降低整個肺區域的輻射劑量分布，但是並無考慮肺功能的部分，且針對肺功能較佳的區域，並無特別考量此區域所接受之輻射劑量多寡。本研究使用四維電腦斷層影像與影像形變對位法定義高肺功能肺區 (Functional Lung Regions)，製作功能性放射治療計畫 (Functional Treatment Planning)。收集臨床 11 例胸腔腫瘤病患四維電腦斷層影像，採用最大吸氣 (Maximum End-Inhale) 及最大吐氣 (Maximum End-Exhale) 兩組相位電腦斷層影像，使用光流法 (Optical Flow Method) 之形變影像對位技術 (Deformable Image Registration)，計算出肺組織的最大呼吸運動變化量功能性肺區影像；(1) 回溯性的探討一般傳統結構性強度調控放射治療計畫中，高肺功能肺區所接受的輻射劑量分布情形。(2) 製作功能性強度調控放射治療計畫，並與結構性強度調控放射治療計畫做比較，比較兩者計畫對於腫瘤劑量的包覆性與均勻性之差異與肺部劑量體積參數百分比及平均肺劑量 ($V_5\%$ 、 $V_{20}\%$ 、MLD)。結果發現功能性強度調控放射治療計畫在腫瘤劑量的部分，因降低功能性肺區輻射劑量，而些微犧牲腫瘤的順形度與均勻度，但是皆在臨床可接受範圍內；在周圍的正常組織及危急器官部分，降低功能性肺區之輻射劑量，會導致肺以外周圍的其他器官輻射劑量略微增加，但是皆在耐受劑量體積限制標準內。

關鍵字：結構性放射治療計畫、四維電腦斷層影像、光流法、形變影像對位、功能性肺區、功能性放射治療計畫



Abstract

In current practice of thoracic cancer radiotherapy, the difference in pulmonary function was not considered when generating treatment plans. Lung volumes are deemed equally when placing radiation beams in planning. The primary purpose of this study was to evaluate the radiation dose of IMRT treatment plans on highly functional lung volumes by incorporation of functional lung imaging using 4D-CT for thoracic cancer patients. Eleven patients who had non-trivial but stable respiration motion and were available for 4D simulation schedule received 4D radiotherapy simulation and were included in this retrospective study. With deformation calculated by deformable image registration among 4D-CT image sets, pulmonary ventilation can be defined as the fractional volume change in respiration. The 3D dose distributions of IMRT plans were overlapped with the 3D ventilation distributions and analyzed. The ventilation difference of the left and right lungs can be seen on the corresponding ventilation image. Lower ventilation around lung tumor region was also observed. For the cases of small target volumes (planned target volume < 400 cc, 6 cases in total), all $V_5(\%)$, $V_{20}(\%)$ and the mean lung dose (MLD) values for the highly functional regions, top 20%, 30% and 40% ventilation, were lower than the values for the total lung. For the cases of large target volumes, two out of five cases had higher $V_5(\%)$ and $V_{20}(\%)$ values for the highly functional regions compared with total lung. The present study has demonstrated the evaluation of radiation dose of IMRT treatment plans with incorporation of functional lung imaging from 4D-CT for thoracic cancer patients. Radiation treatments affect functional lung volumes more seriously on larger tumors than small tumors. Thus it is more critical to arrange radiation beams for functional lung sparing for patients with large tumors.

Key word: Functional Lung Regions 、 Deformable Image Registration 、
4D-CT



致謝

時光飛逝，轉眼間兩年的研究所生涯即將告一段落，一路走來雖有遇到許多的瓶頸和挫折，但也在逆境之中學習並成長許多，在這條路上要感謝的人很多，感謝許多人的栽培與指導，讓我能順利圓滿的完成我的學業及研究論文。

首先最要感謝的是我的研究啟蒙老師黃宗祺 老師，在臨床工作時有接觸過他的研究一小部分，因此啟發了我在臨床工作中找到問題，藉由研究解決問題，並在這個過程中學習成長更多，謝謝黃老師在研究及專業知識上竭盡所能的教導我，使我獲益良多在往後的路上，相信也能學以致用；再來要感謝我的指導教授施子卿 老師，謝謝施老師總是細心教導我研究實驗上所遇到的問題，並在每一次的報告給予我很多的建議與指導，讓我能夠一次比一次做得更好；另外還要感謝中國醫藥大學附設醫院癌症中心放射腫瘤科的大家長也是我的共同指導教授梁基安 主任，謝謝梁主任提供很好的工作環境和先進的設備在軟、硬體上給予協助，並且把我視為這個大家庭的一份子，讓我可以 在科內使用科內的資源和設備完成我的研究，還讓我參加一些不定期舉辦的先進儀器與技術的討論會，讓我除了課業上的學習之外，還吸取了許多醫療新知；再來要感謝簡君儒 醫師，提供我研究病例的資料及為我解答臨床放射治療醫學相關問題，並關心我的研究和未來出路；還有要感謝口試委員徐椿壽 教授與吳東信 老師的指導與提供論文建議，讓此論文得以更加嚴謹而完善；再來更要感謝游浚彥 學長除了在放射物理的領域和我的實驗過程中，給予我方向還有啟發並為我解答許多實驗上遇到的問題，還教導我許多臨床物理師相關知識與技術；還有其他物理師學長、學姊，施文彬 學長、蘇經雄 學長、李佳容 學姊、紀金輝 學長，謝謝你們即使工作繁忙仍不遺餘力的在

實驗上及臨床治療計畫、儀器品保驗證上指導我許多；還要感謝朱俊男醫師，謝謝朱醫師指導我如何圈畫 Contour、並且幫我確認每一個 Contour 正確無誤，教我如何從病例資料中擷取需要的資料以及如何整理病歷資料統計、解答我癌症分期等相關臨床知識；當然還有科內其他的醫師、工作同仁及醫放系每一位師長，還有這一路上曾關心我幫助我的每一位，心中無限感激筆墨難以形容，謝謝您們，衷心的表達最大的感謝之意。

接下來更要感謝我的哥哥，因為有你照顧父母、安頓家裡的大小事務，才能讓我無後顧之憂全力以赴的完成我的學業。最後要大大感謝的是我的父母，從小到大不管我想要做什麼你們總是給予我最大的支持與鼓勵，總是默默陪伴著我關心著我在外地求學的生活與健康，家人們的支持與陪伴，是我前進動力的來源，讓我即使遇到再大的困境仍充滿自信的相信自己可以勇敢面對並且克服所有的困難。沒有你們的鼓勵與體諒，無法成就現在的我。

最後，僅以此文獻給我最摯愛的家人們。

蕭仟翊 謹誌

民國 101 年 3 月

目錄

內容	頁數
中文摘要.....	i
英文摘要.....	iii
致謝.....	v
目錄.....	vii
圖索引.....	x
表索引.....	xii
第一章 緒論.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 研究目的.....	6
第二章 原理與文獻回顧.....	8
2.1 強度調控放射治療原理.....	8
2.2 放射治療計畫原理.....	13
2.3 腫瘤靶體積的定義.....	18
2.3.1. ICRU No.50 號報告.....	18
2.3.2. ICRU No.62 號報告.....	19
2.4 四維電腦斷層掃描原理.....	21

2.4.1.4D-CT 取像方式.....	21
2.4.2.4D-CT 影像為基礎之肺功能影像優點.....	26
第三章 研究材料與方法	27
3.1 臨床病例資料收集	27
3.2 4D-CT 影像資訊.....	29
3.3 影像處理	32
3.3.1.光流法	32
3.3.2.局部體積變化計算	35
3.3.3.肺通氣體積計算	37
3.4 治療計畫系統與治療計畫評估標準及治療計畫結果評估....	40
3.4.1.治療計畫劑量體積限制標準	40
3.4.2.治療計畫劑量體積限制及重要性分配.....	44
3.4.3.腫瘤體積劑量評估	48
3.5 實驗架構與流程	51
第四章 研究結果與討論	53
4.1 以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像.....	53
4.2 回溯性探討結構性 IMRT 治療計畫高肺功能肺區輻射劑量	56
4.3 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫	64
4.3.1.腫瘤劑量評估	67

4.3.2.正常組織及危急器官劑量評估	70
第五章 結論.....	76
第六章 參考文獻	79
附錄.....	88



圖索引

圖 1.Web of Science 文獻索引.....	4
圖 2.強度調控放射治療設備	10
圖 3.IMRT 多方向入射角度示意圖.....	11
圖 4.Beam's Eye View 示意圖.....	11
圖 5.臨床常用放射治療計畫評估方式.....	15
圖 6.不同的肺組織定義.....	17
圖 7.ICRU Report No.50 腫瘤靶體積的定義.....	20
圖 8.ICRU Report No.62 腫瘤靶體積的定義.....	20
圖 9.Cine Mode 掃描模式.....	23
圖 10.Helical Mode 掃描模式.....	25
圖 11.4D-CT 掃描檢查.....	31
圖 12.即時影像監測系統.....	31
圖 13.局部體積變化計算.....	36
圖 14.形變影像對位技術.....	39
圖 15.動態肺通氣影像.....	39
圖 16.串列式器官與平行器官示意圖	47
圖 17.順形指數值說明圖	49
圖 18.實驗架構與流程圖	52

圖 19.以 4D-CT 為基礎之肺功能影像.....	55
圖 20.結構性 IMRT 治療計畫小腫瘤病例高肺功能肺區圈選.....	57
圖 21.結構性 IMRT 治療計畫大腫瘤病例高肺功能肺區圈選.....	58
圖 22.小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直條圖.....	63
圖 23.大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直條圖.....	63
圖 24.結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫比較.....	66
圖 25.小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫 肺部劑量評估統計直條圖.....	75
圖 26.大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫 肺部劑量評估統計直條圖.....	75



表索引

表 1.臨床病例資料統計.....	28
表 2.傳統分次放射治療與姑息放射治療劑量使用參考標準.....	42
表 3.傳統分次放射治療正常組織劑量體積限制.....	43
表 4.IMRT 最佳化劑量體積限制參數.....	46
表 5-1.結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計表.....	60
表 5-2.結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計表(承表 5-1).....	61
表 6.結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫腫瘤劑量評估.	69
表 7-1.結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫整體肺區與 高肺功能肺區輻射劑量評估.....	71
表 7-2.結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫整體肺區與 高肺功能肺區輻射劑量評估 (承表 7-1).....	72
表 8.結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫正常組織及危 急器官輻射劑量評估.....	73

第一章 緒論

1.1 研究背景

肺癌在全世界來說是一個發生率及死亡率相當高的疾病[1]，又根據台灣省行政院衛生署最新公告100年國人十大死因之首為惡性腫瘤(占所有死亡人數的28.0%)，100年十大主要癌症，更包括了氣管、支氣管和肺癌及食道癌等胸腔腫瘤[2]。胸腔腫瘤病患的治療方式，大多以手術切除治療為主，但是對於一些癌症前期(Early Stages)的病患常會以手術後再合併放射治療或化學治療加強治療，以徹底殺死肉眼無法看到殘留的微小癌細胞；另外，對於一些本身身體狀況不佳不適合手術的病患來說，放射治療是最常使用的一種治療的方式。相較於手術治療，放射治療是一種非侵入性的治療方式，又相較於化學治療所帶來的全身性副作用，放射治療是一種局部性治療，對於治療後產生的不適也是局部性反應；所以放射治療是胸腔腫瘤治療重要而不可或缺的一種治療方式，治療療效和預後情形，亦是重要且值得我們重視且深入去探討的。1970年代電腦斷層(Computed Tomography; CT)的發明，提供了三度空間的影像，放射治療技術也因為影像技術的進步由傳統的二維放射治療技術演進到三維順形放射治療技術(3D-Conformal Radiotherapy, 3D-CRT)、進而發展到強度調控放射治療技術(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)，治療的方針也由早期的大範圍照射治療，演變成順形治療，進而到局部強度調控治療，使得放射治療劑量分布更為理想。

近年來放射治療技術發展進步快速，強度調控放射治療是目前相當成熟的放射治療技術且廣為國內外各大醫學中心臨床治療使用，用

來提高腫瘤控制率(Tumor Control Probability, TCP)並降低正常組織及危急器官的輻射劑量，以減少產生併發症的機率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)。但是對於胸腔腫瘤放射治療，在提高腫瘤區域治療劑量同時，卻往往受限於周圍正常肺組織耐受劑量(Tolerance Dose)考量限制[3]，所以常常必須要在腫瘤劑量與正常組織耐受劑量兩者之間取平衡。目前臨床胸腔腫瘤放射治療計畫製作上，是使用一般傳統的結構性治療計畫方式，醫師在定義腫瘤邊界(Tumor Margin)及周圍正常組織，是使用電腦斷層模擬攝影影像，或者將診斷檢查影像(如：磁振造影MRI)、功能性造影影像(如：單光子放射斷層掃描SPECT、正子造影PET)與電腦斷層模擬攝影影像進行影像融合(Fusion)，做為腫瘤及正常組織圈選範圍參考，其中，在肺組織的輻射劑量考量方面，是將整個肺組織視為一個均勻的器官(Uniform Organ)，給予適當劑量體積限制參數，減低整個肺的輻射劑量，對於肺的輻射劑量評估亦是整體性評估整個肺的輻射劑量分布，而並沒有將肺功能的部分列入考量。

肺臟是一個複雜且非同質區(Non-Homogeneity)構造器官，有可能因為腫瘤位置因素、放射治療前的手術(如食道癌、胸腺癌)、個別生活習慣或環境因素(如：空氣污染環境)，而有肺功能好壞的差別；以疾病來說，肺癌大多與吸菸、油煙有關，所以大部分肺癌的病患肺功能狀況會比較差[4]，許多因素都有可能導致局部肺功能差異；又以胸腔腫瘤放射治療來說，放射性肺炎為最嚴重的併發症之一，而影響放射性肺炎發生率及其影響嚴重程度，皆與肺部接受的輻射劑量與照射到肺體積百分比有很大的相關性[5]。所以製作放射治療計畫考慮肺部甚至肺功能較佳的區域輻射劑量分布，減少肺功能較佳的區域輻射傷害對於胸腔腫瘤放射治療病患來說是很重要的。

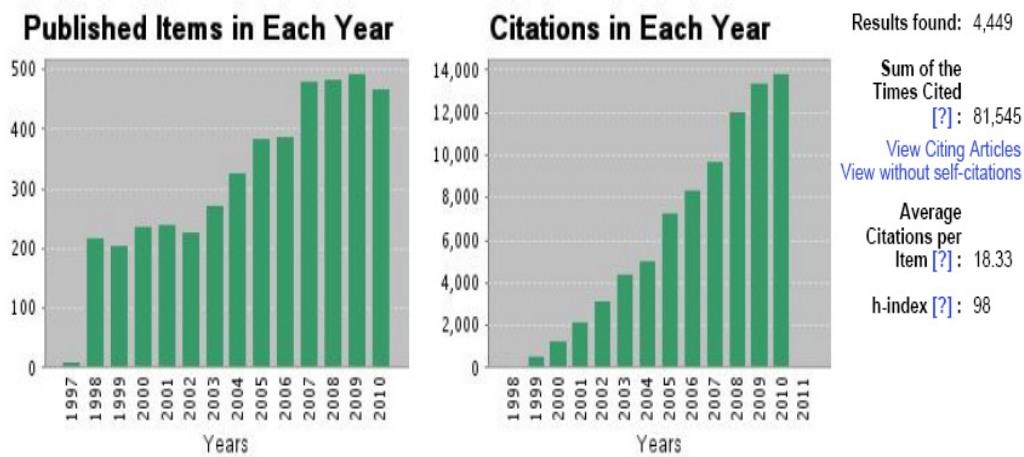
近幾年，在國際上以肺功能為研究主題之相關期刊論文篇幅與引用次數逐年增加(如圖1)，Web of Science，簡稱WOS，為1997年間，由美國Thomson Reuters建置之網際網路版引用文獻索引資料庫系統，圖1(A)為每年有關肺功能影像所發表的研究論文，自2007年，每年都有450篇以上的篇數。圖1(B)為每年被其他論文引用的次數。由此可知以肺功能為主題之研究為近年醫學影像研究之熱門議題。另外，近年在國際放射治療相關研究中，許多很好的期刊文獻都發表了，在製作放射治療計畫時，使用診斷檢查(如：MRI)或核子醫學造影(如：Scintigraphy、SPECT)、正子造影(如：PET)等影像資訊，參考肺功能影像(Functional Image)，製作功能性治療計畫，將不同程度的肺功能區域區分出來，給予適當射束角度、照野大小及比重安排，避開功能性肺區，在增加腫瘤劑量同時，著重給予高肺功能肺區耐受劑量標準限制以內較低的輻射劑量照射，這樣更能有效的減低功能性肺區的輻射傷害，減少治療病發症發生，以增進病患癒後生活品質及存活率[4, 7- 20, 26]。

[<< Back to previous results list](#)

Citation Report

Topic=(functional lung)
Refined by: Subject Areas=(RESPIRATORY SYSTEM OR ONCOLOGY OR RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING)
Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI.

This report reflects citations to source items indexed within Web of Science. Perform a Cited Reference Search to include citations to items not indexed within Web of Science.



(A)

(B)

圖1. Web of science文獻索引[5]。(A)為每年有關肺功能影像所發表的研究論文，自2007年，每年都有450篇以上的篇數。(B)為每年被其他論文引用的次數。

回顧過去相關研究，功能性放射治療計畫多以參考功能性檢查影像為主，如核子醫學閃爍造影(Nuclear Scintigraphy)[8- 9, 21]、正子造影(Positron Emission Tomography, PET)[12- 13]、正子暨電腦斷層掃描(PET/CT)[22]、單光子放射斷層掃描(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)[10- 11, 23]、單光子造影暨電腦斷層掃描(SPECT-CT)[24- 26]、電腦斷層掃描[27]、惰性氣體氙-電腦斷層掃描(Xenon-enhanced computed tomography, Xe-CT)[28]、磁振造影(Magnetic Resonance Imaging, MRI)[7, 29]、超高極化惰性氣體氙-磁振造影(Hyperpolarized ^{129}Xe -Magnetic Resonance Imaging, ^{129}Xe -MRI)[30]，然而這些方式並沒有實際應用在放射治療領域製作品功能性放射治療計畫中，因為這些肺功能影像造影並非胸腔腫瘤病患之例行性檢查，若要得到此功能性影像，需額外的照會安排時間做檢查，且放射性藥物及高階造影檢查技術是需要自費的，如此一來，額外的檢查將面臨耗時、昂貴的檢查費用及額外的輻射暴露劑量的問題，反而加重了病患的經濟負擔及健康危害的風險。

現今臨床上胸腔腫瘤輪廓的圈選，大多數臨床胸腔腫瘤放射治療所使用影像為電腦斷層影像在病患自由呼吸狀態下掃描所得，然而這樣的影像資訊只收集了呼吸週期中某一時期的影像信息，並不能提供腫瘤及器官在呼吸週期中位移變化的相關資訊，由於考量到胸腔腫瘤會因呼吸運動而造成位移，其腫瘤邊界之定義準確性仍有待評估，臨床上為解決這樣的問題而發展了四維電腦斷層掃描(Four-Dimensional Computed Tomography, 4D-CT)檢查技術，用來觀察在呼吸運動下，腫瘤形狀變化與運動情形，這樣的影像資訊，提供了醫生更精準的定義出腫瘤範圍給予適當治療靶體積之圈選，其主要目的為使腫瘤不會因為呼吸運動所造成的位移變化而有照射劑量不足；周圍正常組織又可

避免因為考慮呼吸運動導致腫瘤位移而將腫瘤治療靶體積圈選過大使腫瘤周圍器官組織照射過多不必要之輻射劑量。參考4D-CT影像資訊定義腫瘤及正常組織輪廓(Contour)的方式比起過去只有根據醫師經驗數據擴大一定邊界及RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 報告作為腫瘤及正常組織定義之參考準則，更能適應每一位不同狀況的病患。所以，目前已有許多國內外醫療中心機構已將4D-CT掃描列為胸腔腫瘤放射治療病患治療前之定位例行性檢查之一。另外，在國內外放射科學領域中對於影像對位(Image Registration)演算法已有相當程度的應用經驗，將放射影像結合影像處理技術之運用，然而各種演算方法結果和臨床影像之相關性也在許多著名期刊論文中被證實[31-32]。

1.2 研究目的

本研究之研究目的是希望能將放射影像結合影像技術應用在放射治療領域。

回顧過去功能性放射治療計畫相關研究[4, 14, 17- 18, 26]，皆以非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)的小腫瘤病例做為研究主題，對於較大體積之肺癌並無相關研究，為了提高胸腔腫瘤放射治療病患之腫瘤足夠的處方劑量的同時，更有效的減低高肺功能肺區的輻射量，落實放射治療最高宗旨理念，提高腫瘤控制率，減少正常組織器官產生併發症的機率，將放射影像與影像處理技術的結合運用在放射治療。本研究將使用胸腔腫瘤放射治療病患例行性檢查之4D-CT 影像資訊，作為圈選治療計畫靶體積的參考，並採用最大吸氣及最大吐氣兩相位之 CT 影像，利用光流法(Optical Flow Method)透過

Voxel by Voxel 之形變影像對位技術(Deformable Image Registration)影像處理方式，計算出最大呼吸運動中肺體積運動最大變化之高肺功能肺區功能性影像，參考此功能性影像，在治療計畫中定義出高肺功能肺區為正常組織危急器官(Critical Organ)的一個考量結構，製作胸腔腫瘤功能性放射治療計畫。執行目標與研究結果將分成兩個階段，(1) 為了解使用傳統結構性治療計畫在高肺功能肺區之輻射劑量分布情形，因此回溯性分析討論過去臨床胸腔腫瘤病例(包括小體積及大體積之肺癌、食道癌、胸腺癌)結構性治療計畫中肺功能肺區之輻射劑量分布。(2) 重新製作胸腔腫瘤功能性放射治療計畫，在治療計畫中圈畫出前 20%功能性肺區定義為一個高肺功能肺區考量結構，給予適當劑量體積限制(Constraint)、重要性(Priority)分配、射束角度安排，在滿足腫瘤足夠處方劑量及周圍危急器官耐受劑量條件下，減低高肺功能肺區的輻射劑量，並且和臨床結構性治療計畫做比較，探討兩者治療計畫輻射劑量在腫瘤及正常組織危急器官之劑量分布情形，以證明在不影響一般正常放射治療流程下，使用胸腔腫瘤放射治療病患現有常規檢查 4D-CT 的放射影像資訊，利用影像處理方式計算出肺功能影像製作功能性放射治療計畫對於臨床放射治療有其必要性及重要性。

第二章 原理與文獻回顧

2.1 強度調控放射治療原理

強度調控放射治療(Intensity Modulated Radiation Therapy)，簡稱IMRT，是三度空間順形治療概念的一種延伸，目前臨床上IMRT的基本配備，在硬體方面需有配置多葉式準直儀的直線加速器，利用葉片開合及葉片移動、停留時間，堆疊出立體的劑量分布(圖2)。在電腦軟體方面使用逆向式治療計畫系統(Inverse Treatment Planning system)，可推算出複雜且多重照野形狀達到輻射劑量對腫瘤三度空間順型最佳化的射束通量安排。在品質保證(Quality Assurance)驗證系統方面，強度調控放射治療整體的治療計畫涉及許多入射角度照野及小射束配置和劑量堆疊出不同強度分布的給予，所以在機器穩定度和劑量上的驗證需要相當謹慎，對於劑量設定和劑量輸出值的吻合、對位系統有無偏移，腫瘤位置和周圍組織所受到的劑量正確性都必須藉由底片、空氣游離腔等劑量計來計讀、驗證及紀錄，才能確保治療的品質，有效發揮強度調控放射治療的功能。

IMRT將腫瘤區域視為靶區(Target)安排多個不同方向入射角度的射束投射(圖3)，做腫瘤的順形治療(Conformal Therapy)，以射束透視(Beam's Eye View)(圖4)評估在每一個入射角度下腫瘤的大小、形狀、厚度以及周圍鄰近的正常組織危急器官之相對位置，給予每一個射束最佳化(Optimization)劑量強度調控分配[33]。IMRT是一個使用多重複雜照野射束劑量投射給予方式的技術，將單一照野中又再細分成許多獨立可調控的小射束，而這些小射束藉由輻射輸出時間長短、多葉式準直儀的開合或準直儀葉片移動速度，產生不同的劑量堆疊，此外另

可藉由轉動治療床角度及轉動旋轉臂角度，使用共平面和非共平面射束，達到不同強度調控目的。所以IMRT技術能更有效提高腫瘤足夠的治療劑量，又同時可以大幅的減低腫瘤周圍正常組織及危急器官的輻射劑量。進而提高腫瘤的控制率，並減少正常組織受到輻射劑量的傷害而產生併發症的機率[34- 36]。



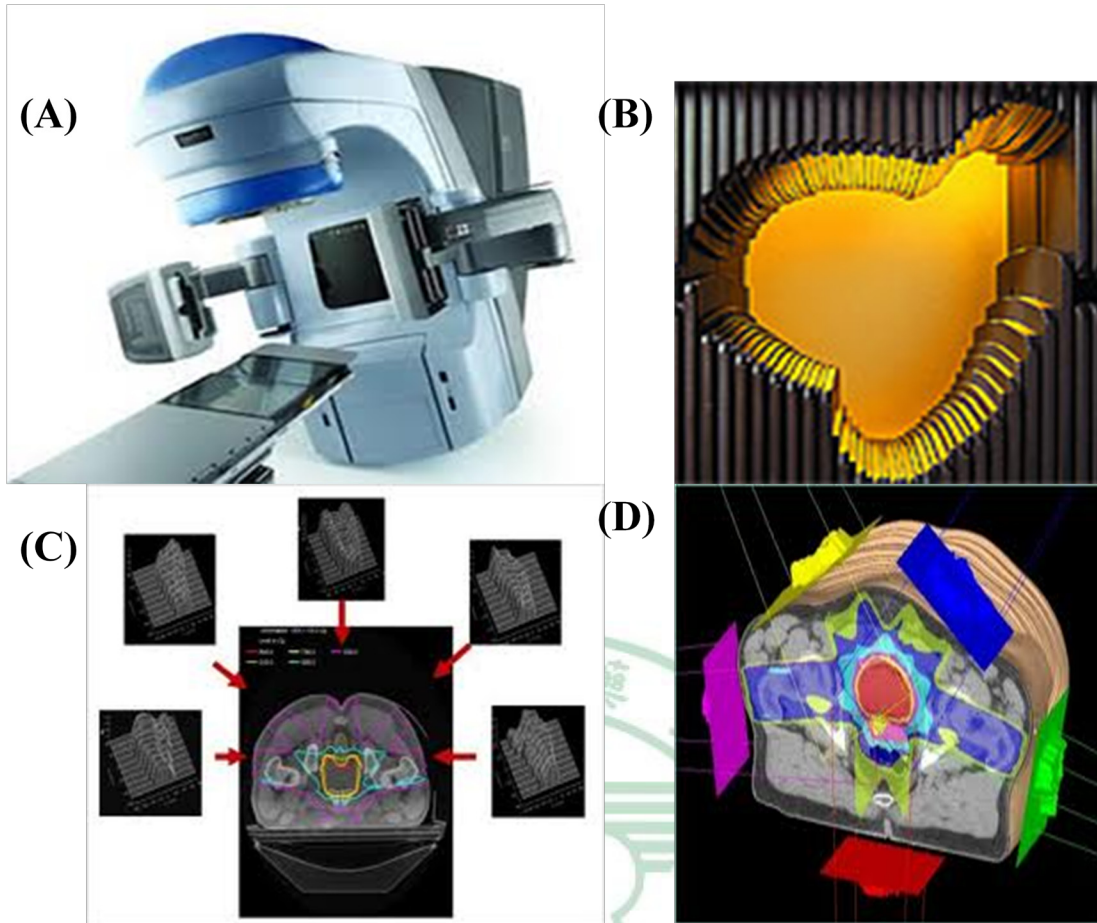


圖2. 強度調控放射治療設備。(A)為Varian公司所生產之強度調控放射治療儀器。(B)為多葉式準直儀。(C)與(D)為使用逆向式治療計劃系統，給予腫瘤多個入射角度的射束安排，並配合多葉式準直儀的變化及停留時間，達到不同的劑量強度調控變化。[37]

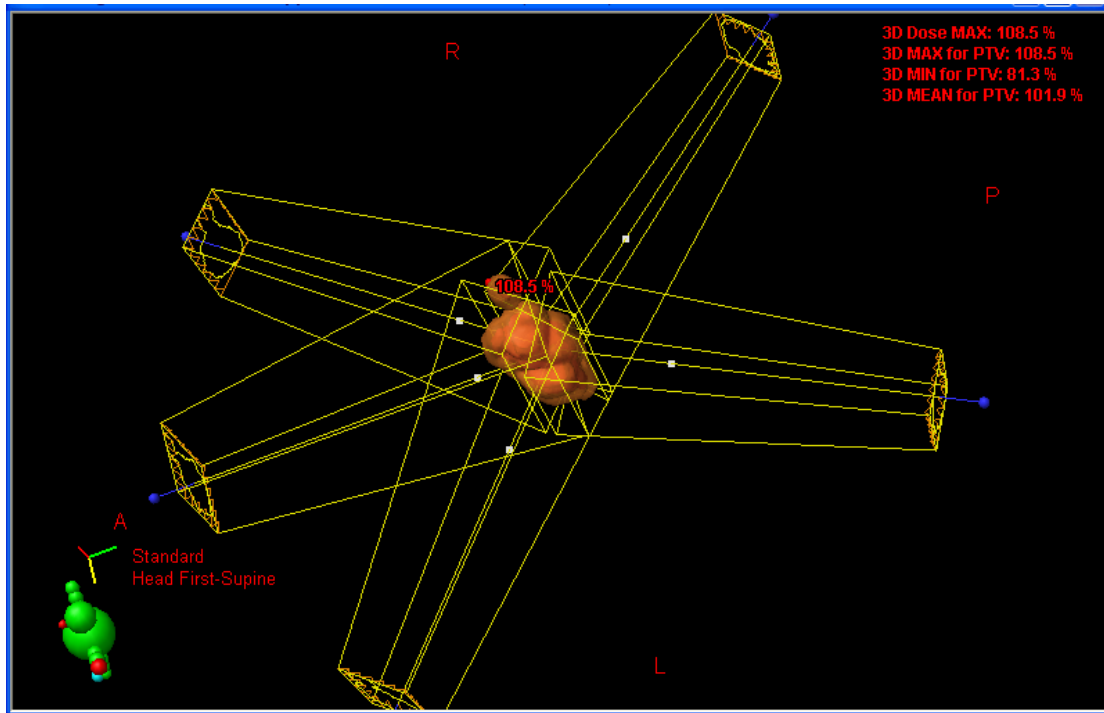


圖3. IMRT多方向入射角度示意圖。將腫瘤區域視為靶區安排多個不同方向入射角度的射束投射，做腫瘤的順形治療。

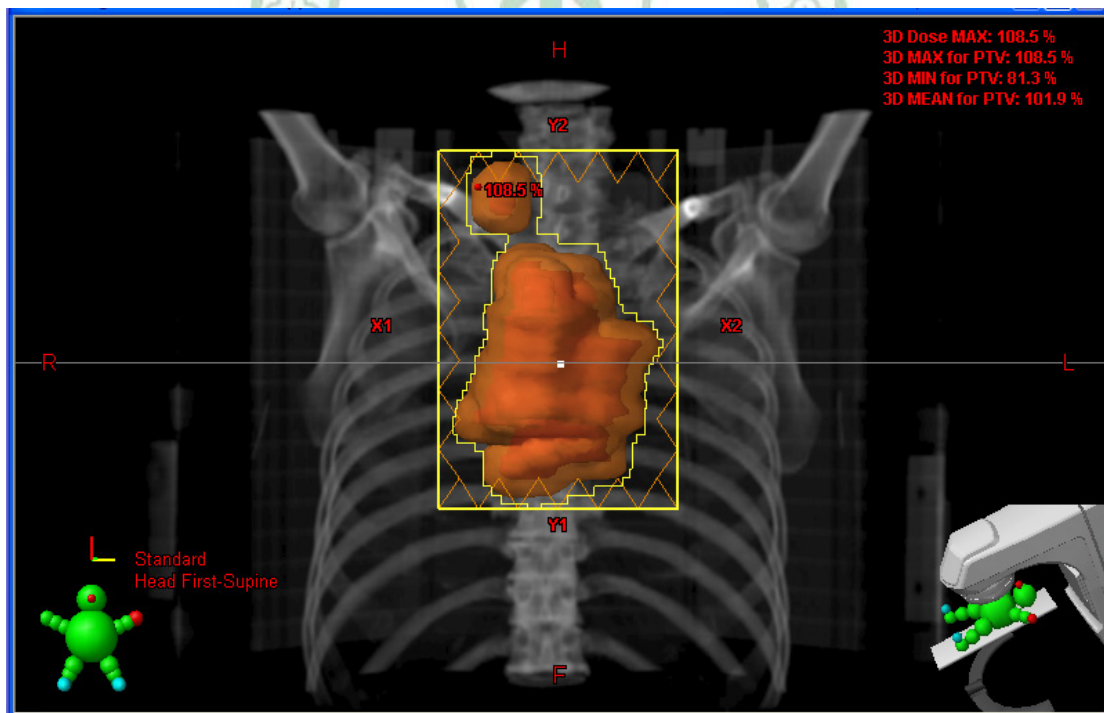


圖4. Beam's Eye View示意圖。透過射束透視以評估在每一個入射角度下腫瘤的大小、形狀、厚度及周圍鄰近的正常組織危急器官之相對位置。

所謂逆向式治療計畫系統的方式，是電腦斷層模擬攝影影像或磁共振造影、核子醫學造影及正子造影等影像與電腦斷層模擬攝影影像互相融合之影像，根據解剖位置、組織對比、及代謝活化功能等影像資訊，圈畫出最正確最適當的腫瘤位置和腫瘤範圍，另外也將周圍正常組織及危急器官定義出來，再將醫生所給予的處方劑量及正常組織危急器官的劑量體積限制輸入治療計畫系統，電腦運用逆向演算法則反覆對腫瘤及周圍組織重要性分配做劑量的計算，依靠不同入射方向的大照野和許多小射束的通量安排，並配合可調控的多葉式準直儀葉片模組進行治療，達到最適化的順形強度調控劑量分布要求，以達最理想的治療計畫目標。

多葉式準直儀系統(Multileaf Collimator System)是直線加速器用來產生不同射束大小與形狀的配備，簡單的準直儀系統，是由兩個橫向準直儀互相變化所構成，準直儀移動和劑量輸出方式有兩種模式，一種是靜態式準直儀(Step-and-Shoot)：當葉片移動時，輻射輸出為“Beam Off”，當葉片移動到就定位並停止不動，輻射輸出為“Beam On”，葉片移動時輻射停止輸出。另一種是動態式準直儀(Dynamic Delivery)，即葉片一邊移動一邊“Beam On”。

2.2 放射治療計畫原理

放射治療計畫(Treatment Planning)為放射治療前置作業最重要的一環，病患經過電腦斷層掃描模擬攝影定位之後，將影像資訊傳到治療計畫系統(Treatment Planning System)，醫師透過診斷影像或功能性診斷影像定義出腫瘤及正常組織危急器官範圍，並給予適當之處方劑量規劃，由醫學物理師將腫瘤處方劑量及腫瘤與正常組織劑量體積限制參數輸入電腦，經由逆向式治療計畫系統進行運算，得到最佳化劑量分布，再進一步進行劑量驗證，確定電腦運算之劑量輸出與實際直線加速器劑量輸出一致無誤，即可執行實際的放射治療。

一般臨床常用的放射治療計畫評估方式為等劑量曲線圖(Isodose Curve)、劑量體積直方圖(Dose-Volume Histogram, DVH)及劑量分布圖(Dose Distribution)(圖5)。等劑量曲線圖是將二度空間上所有相同劑量的點連接起來所形成的曲線分布圖(圖5A)，臨床評估時須藉由一張一張的電腦斷層掃描影像顯示每個不同切面影像輻射劑量與組織之間二度空間的關係，以評估腫瘤體積是否被足夠的高劑量曲線均勻包覆，亦可評估腫瘤周圍正常組織及危急器官劑量分布是否符合標準。使用等劑量曲線評估治療計畫結果，雖然可以看到每一張切面影像等劑量曲線涵蓋多少組織範圍，但是卻無法清楚量化得知該器官組織有多少體積接受多少輻射劑量之劑量體積分布比例，所以只有單獨使用等劑量曲線圖來評估治療計畫結果好壞是比較困難的。劑量體積直方圖是目前臨床上用來評估三度空間放射治療計畫腫瘤和正常組織及危急器官體積與輻射劑量分布關係的一種量化的評估工具(圖5C)，縱軸座標代表體積，橫軸座標代表劑量，因此，可藉由劑量體積直方圖資訊得知有多少組織體積接受多少輻射劑量照射，一般評估的標準理想

為腫瘤越接近百分之百的體積接受百分之百的處方劑量(紅色箭頭處), 正常組織越少體積被輻射劑量照射劑量越低越佳(藍色箭頭處)。使用劑量體積直方圖評估放射治療計畫結果, 雖然可以顯示器官組織體積與劑量分布百分比之關係, 但是缺乏了空間位置劑量資訊, 如: 無法得知最大劑量或最小劑量分布位置, 由此可知即使使用劑量體積直方圖做為計畫結果評估資訊仍顯不足, 且對於腫瘤體積被輻射劑量包覆的順形度及腫瘤體積內劑量分布均勻度皆無法得知, 所以在評估治療計畫結果亦會參考劑量分布圖(圖5B), 提供最大劑量及最小劑量分布所在位置, 是否有最大劑量落於正常組織及危急器官位置, 或腫瘤組織內劑量不足。另外, 有許多研究文獻提出運用定量指標做為放射治療計畫結果評估輔助工[47- 50]。



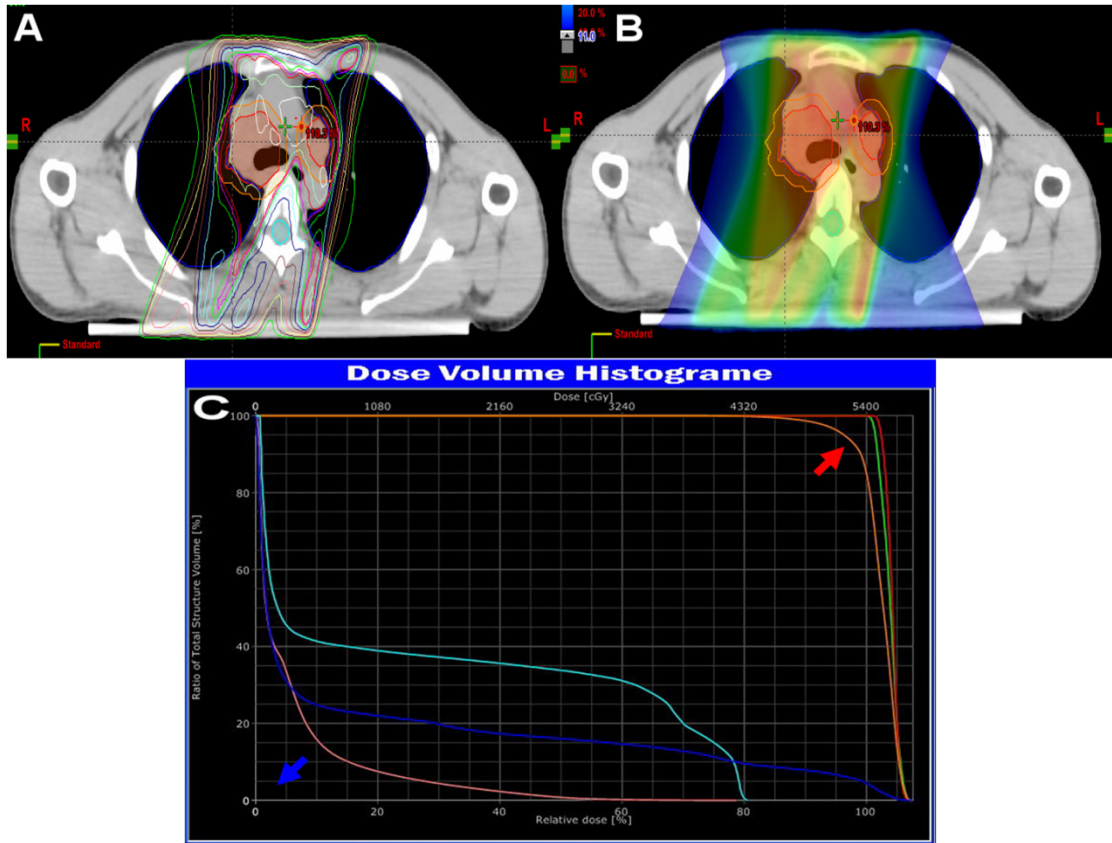


圖5.臨床常用放射治療計畫評估方式。(A)等劑量曲線圖(Isodose Curve)。(B)劑量分布圖(Dose Distribution)。(C)劑量體積直方圖(Dose-Volume Histogram, DVH)

目前胸腔腫瘤放射治療計畫製作方式稱做為結構性放射治療計畫，所謂結構性放射治療計畫是指只有參考解剖構造影像資訊及只有考慮結構性層面規劃製作的放射治療計畫，其中，對於胸腔腫瘤病患來說，值得重視與討論的部分是針對於肺部組織的定義，結構性放射治療計畫是將整個肺區視為同質性(Homogeneity)的區域(圖6A)，並沒有考量到肺本身有不同肺功能好壞區域層面，因此，近年來許多期刊研究報告中，陸續提出了考量肺功能層面的功能性治療計畫[4, 7- 20, 26, 38, 45]。

所謂功能性治療計畫，在定義腫瘤及其周圍組織之圈選並無太大差異，其最大的差別在於肺這個器官的定義，肺是一個複雜立體且不均質不對稱的器官，每個人都有可能因為生活習慣或疾病造成肺功能好壞差異，所以在製作治療計畫時，參考肺功能影像，圈畫出高肺功能區域(圖6B)，針對於高肺功能肺區著重於壓低輻射劑量照射，才能真正減少放射治療時肺的輻射傷害，以提高病患癒後生活品質及存活率[4, 7-20, 26, 38, 45]。

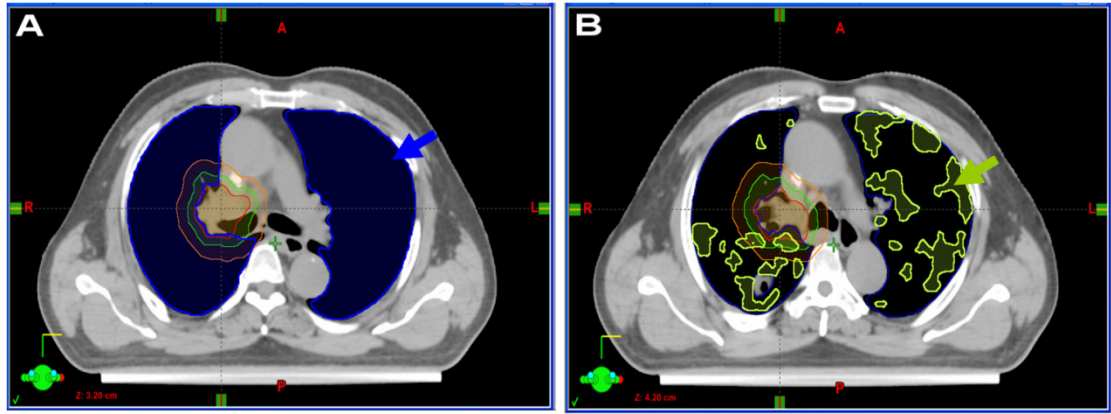


圖 6. 不同的肺組織定義。(A)結構性治療計畫對肺部的定義，將整個肺區視為一個均勻的結構。(B)功能性治療計畫對肺部的定義，將肺部視為不均質結構，對於肺功能較佳的地方特別圈出定義為一個結構考量。



2.3 腫瘤靶體積的定義

在製作治療計畫之前，腫瘤靶體積的定義是很重要的，放射腫瘤治療對於腫瘤體積範圍定義是根據國際輻射單位與度量委員會 50 號報告(International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No 50) 及國際輻射單位與度量委員會 62 號報告(International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No 62)，對於腫瘤靶體積的定義[39- 40]：(圖 7)(圖 8)

2.3.1 ICRU50號報告

1. 總腫瘤體積(Gross Tumor Volume, GTV)：肉眼或者影像上可見之腫瘤，包含原位腫瘤及轉移，可藉由目視、觸診或臨床檢查方式決定腫瘤範圍。
2. 臨床靶體積 (Clinical Target Volume, CTV)：腫瘤及腫瘤可能侵犯之範圍，包括GTV與GTV周圍微小腫瘤組織及可能擴散之局部淋巴組織，常藉由影像輔助圈選腫瘤範圍。
3. 計畫靶體積(Planning Target Volume, PTV)：除了包括CTV以外，組織的移動(如：呼吸運動產生的位移)、形狀大小的改變(如：膀胱尿液)還有每天治療姿勢的再現性誤差及對位上的誤差等皆須考量。

2.3.2 ICRU50號報告

ICRU62號報告對於ICRU50號報告的定義和概念，做了一些補充和修正，其中，將PVT定義中的體內器官或組織生理性運動和治療療程中再現性誤差又再區分開來定義，分別定義了體內邊界(Internal Margin, IM) 和擺位誤差邊界(Set-up Margin, SM)。

1. 總腫瘤體積(Gross Tumor Volume, GTV)：肉眼或者影像上可見之腫瘤，包含原位腫瘤及轉移，可藉由目視、觸診或臨床檢查方式決定腫瘤範圍。
2. 臨床靶體積 (Clinical Target Volume, CTV)：腫瘤及腫瘤可能侵犯之範圍，包括GTV與GTV周圍微小腫瘤組織及可能擴散之局部淋巴組織，常藉由影像輔助圈選腫瘤範圍。
3. 體內邊界(Internal Margin, IM)：正常器官或組織生理性運動(如呼吸運動所造成的位移)，導致腫瘤在三維空間上的變異。
4. 內靶體積(Internal Target Volume, ITV)：ITV之定義包括正常的器官生理型態變化造成的CTV三維空間的位移、治療過程中器官型態變化造成的CTV移動或者治療療程中CTV退縮或外擴造成的形變，通常為CTV+IM。可利用4D-CT影像輔助定義圈選ITV範圍。
5. 擺位誤差邊界(Set-up Margin, SM)：ITV再擴大一定的邊界，用於補償每天治療時擺位、姿勢再現性的誤差，或者治療儀器設備的誤差。

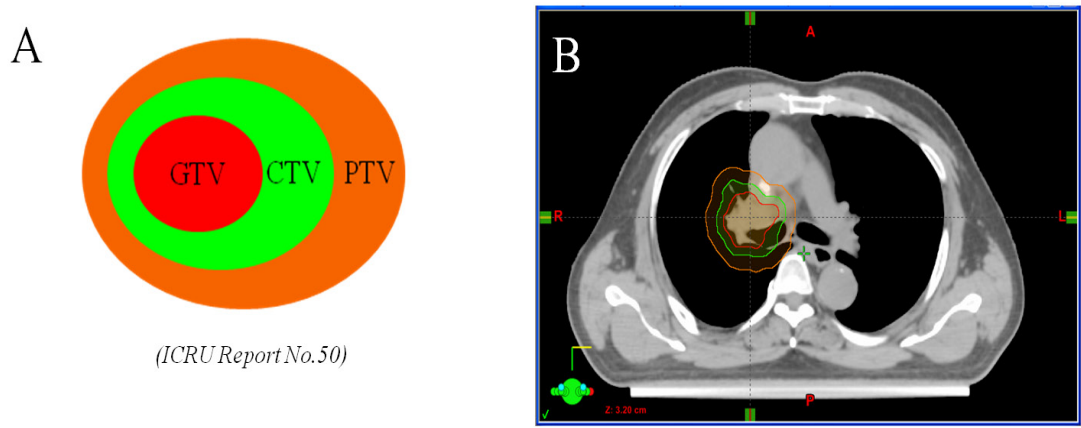


圖 7. ICRU Report No.50 腫瘤靶體積的定義。(A)為腫瘤靶體積定義示意圖。(B)為實際臨床腫瘤靶體積定義。紅色部分代表 GTV，綠色部分代表 CTV，橘色部分代表 PTV。

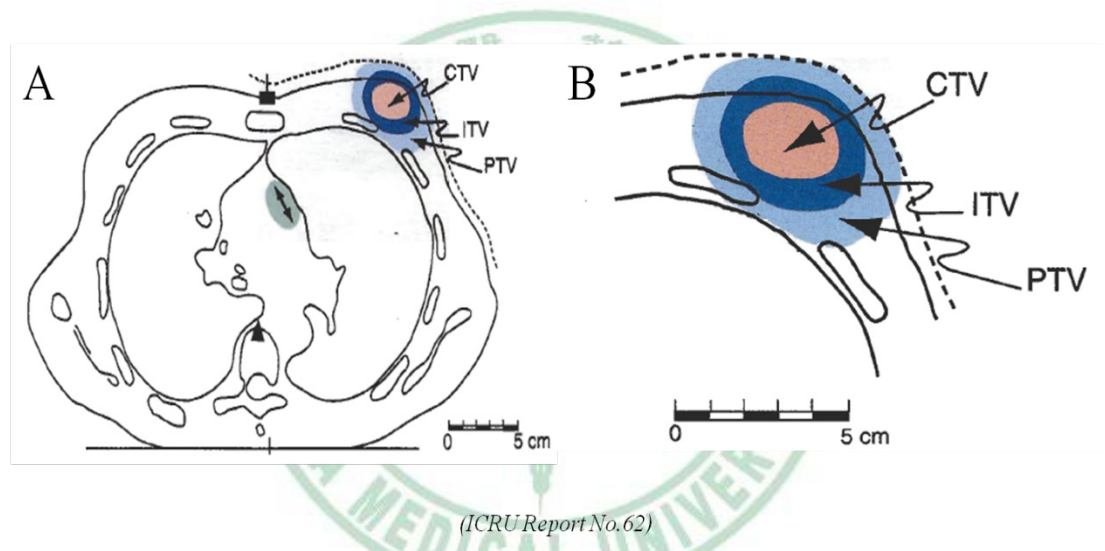


圖 8. ICRU Report No.62 腫瘤靶體積的定義[40]。(A)左側乳癌乳房腫瘤切除病患橫狀切面示意圖。(B)為圖 A 腫瘤靶體積之局部放大示意圖。淺紅色部分代表 CTV，深藍色部分代表 ITV，淺藍色部分代表 PTV。

2.4 四維電腦斷層掃描原理

四維電腦斷層掃描技術(Four-Dimensional Computed Tomography, 4D-CT),其原理為承襲一般電腦斷層掃描技術影像重建等優點以外,再另外搭配即時監測系統(Real-Time Position Management System, RPM System)以監測受檢者即時呼吸週期。4D-CT除了能擷取三維電腦斷層影像資訊外,可同時獲得呼吸運動時不同時間軸不同相位的影像變化資訊,將時間信息融合在內,得到具有四個維度的電腦斷層影像。4D-CT與傳統電腦斷層影像主要差異在於傳統電腦斷層影像掃描受檢者易受到內在因素的影響而導致影像模糊及假影,如呼吸運動、心跳或肌肉顫動等,而影像的模糊或假影會造成腫瘤或正常組織及危急器官組織體積增加或減少,進而導致傳統胸腔腫瘤的放射治療計畫劑量給予上的正確性,影響到胸腔腫瘤放射治療計畫的實行,所以4D-CT在影像上時間軸的存在即能夠成功且精確的擷取不同相位(Phase)之影像。

2.4.1 4D-CT 取像方式

4D-CT 取像方式有主要有兩種：

(1)Cine Mode：

4D-CT 影像的取得最主要是為了觀察一個有週期性運動之器官影像,本研究將取得整個肺部的運動情形,為了得到整個肺部的運動週期影像,所以在取像時,每個位置的整個呼吸週期都要進行掃描取像,得到每個位置之完整呼吸週期影像資料後,檢查檯會移動到下一個位置繼續掃描下個位置的呼吸週期影像,直到整個肺部組織掃描完成。圖 9A 為 CT 在 Cine Mode 模式下掃描為檢查檯不動,管球開始

掃描並擷取受檢者的影像資料，影像擷取完成後，檢查檯再移動下一個掃描位置，直到欲掃描之部位完成取像。

每個位置的掃描時間(T Cine)為呼吸週期時間(Tb)加上管球旋轉時間(Tg)，因為要確保不會有影像資料的遺漏，所以每個位置的掃描時間除了病患之呼吸週期外，要在加上管球旋轉一圈的時間，而掃描完整的 4D-CT 影像所需時間(T Scan)：

$$T \text{ Scan} = (N \text{ Slices}/N \text{ Detector Rows}) \times (T \text{ Cine} + 1s) - 1s$$

其中：T Scan 為整個 4D-CT 取像所需的時間，N Slices 為整個區域所需的切面數，N Detector Rows 為偵檢器的列數，T Cine 為每個位置所需的掃描時間，1s 為檢查檯移動到下一個位置的時間。

掃描完成後每個不同位置都會得到完整的呼吸週期影像，最後把每個位置得到的呼吸週期影像，利用上述的 RPM System 分成十個相位(圖 9B 為三個相位)，電腦會依序把每個不同位置相同相位的 0%、10%到 90%影像資料組成十個不同相位的 3D 影像，每個 3D 影像代表不同相位的肺組織，此十個 3D 影像即為 4D-CT 影像(圖 9B)。

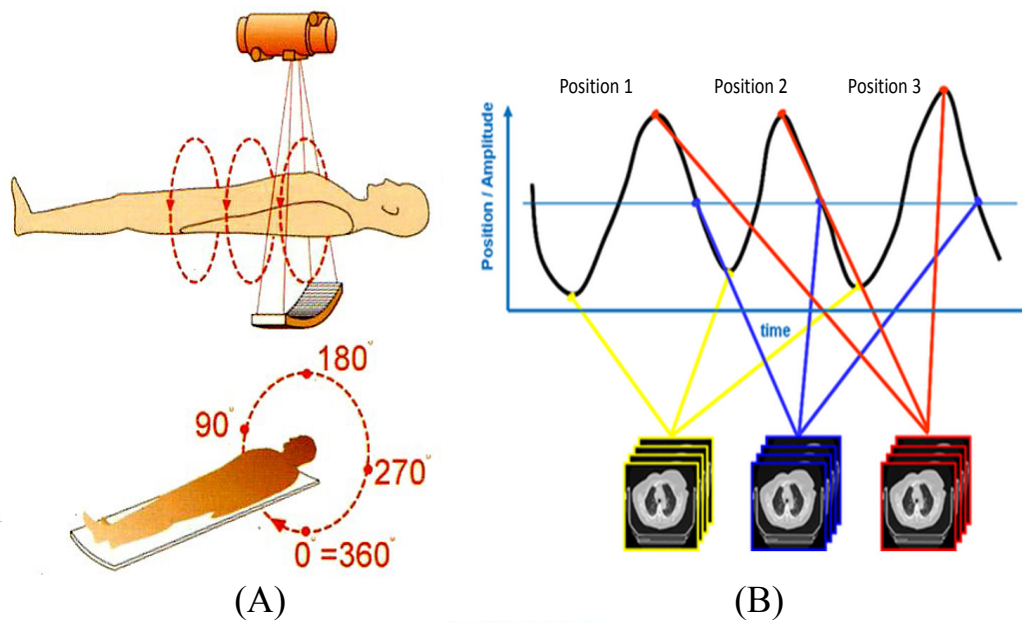


圖 9. Cine Mode 掃描模式。(A) CT 在 Cine Mode 模式下掃描。(B) 4D-CT 取像原理。



(2) Helical Mode :

在 Helical Mode 模式下，參數 Pitch 決定病床移動速度，Pitch 的定義為管球掃描一圈檢查檯所前進之長度除以管球掃描一圈所取得之影像寬度，由於 4D-CT 影像的取得需要每個位置擷取到完整的呼吸週期，所以 Pitch 值的設定要很小，在本研究中的 Pitch 計算方式為 $P \leq Tg / (Tb + Tg)$ ，其中，P 為 Pitch，Tg 為管球旋轉一圈所需的時間，Tb 為受檢者之呼吸週期，在此條件下才能確保每個位置都有擷取到完整的呼吸週期的影像資料來重建出 4D-CT 影像。圖 10A 為 Helical Mode 掃描模式，掃描方式為 CT 機器管球不停掃描，且在掃描的同時檢查檯緩慢移動，直到掃描範圍區域的影像資料擷取完成。圖 10B 為 Helical Mode 偵測器的掃描軌跡，病人呼吸週期(Tb)為 4 秒，管球旋轉一圈的時間(Tg)為 0.5 秒，經計算後 Pitch 為 0.11 mm，在此 Pitch 下掃描時才能得到 z1 到 z2 之間每個位置的完整呼吸週期(4 秒)影像；Helical Mode 在 Pitch 夠小的情況下，可以確保每個位置都有取得完整的呼吸週期影像(4 秒)，如圖 10B 虛線所示，另外，因為在重組時會利用到下一個呼吸週期才會達到上述條件，所以每個位置在重組時都須利用到兩個呼吸週期才能重建出 4D CT 影像。再則，由於 Helical Mode 為連續性的掃描，病床不需停止移動，因此在掃描時間上會比 Cine Mode 減少許多時間，但因為 Helical Mode 的影像在重組時為偵檢器之間內插出來的值，所以影像品質會較 Cine Mode 差。

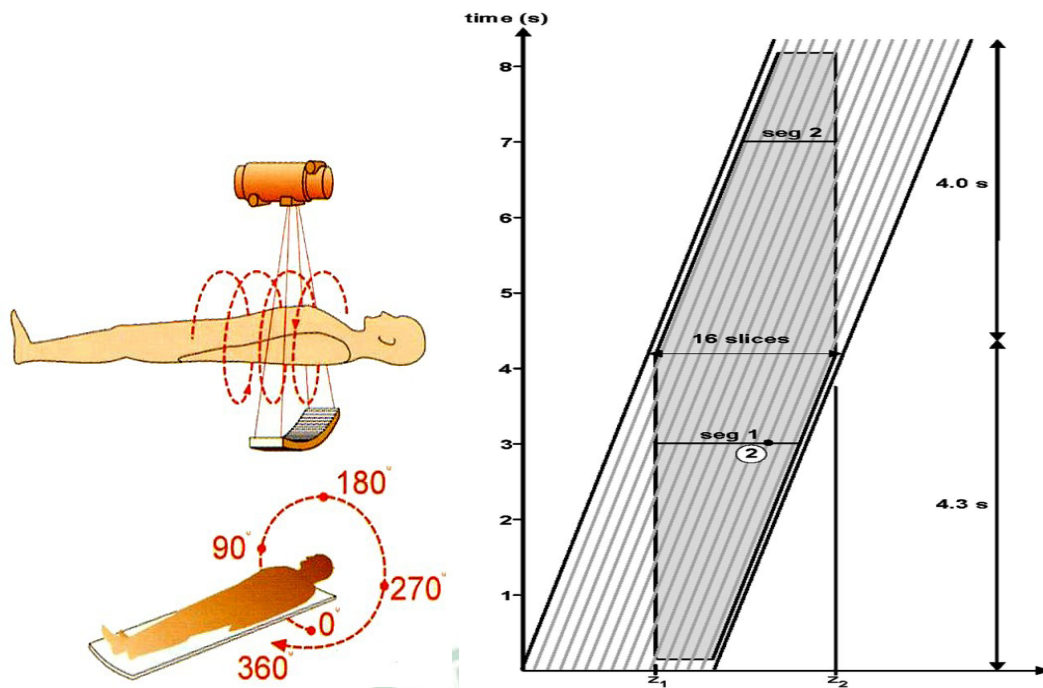


圖 10. Helical Mode 掃描模式。(A) CT 在 Helical Mode 模式下掃描。(B) Helical Mode 偵檢器之掃描軌跡。

2.4.2 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像優點

以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像有以下優點：

1. 以目前影像掃描檢查來說 4D-CT 已經是一個相當成熟的掃描檢查技術，且廣泛的運用在各大醫學中心臨床檢查。
2. 4D-CT 檢查不需要額外吸入或靜脈注射顯影劑就能獲得高解析度影像，這樣的優點在臨床掃描檢查來說方便、簡單且不會有藥物反應的危險性。
3. 較高的空間解析度且有解剖構造標記之肺功能影像，相對於核子醫學科功能性影像，這是 4D-CT 影像主要優勢之一。
4. 不同影像取像模式有不同影像擷取時間，4D-CT 整個檢查約需數分鐘掃描即可獲得影像，而核子醫學造影、正子造影造影前須準備核醫藥物，然而將藥物進入人體後需等待藥物在體內穩定分布之後才可收集影像。相較於各種臨床肺通氣、肺血流灌注等功能性檢查影像成像方式，4D-CT 為較低成本且掃描檢查程序簡單，對於其他臨床肺功能檢查來說能節省較高的核醫藥物費用及較短的掃描檢查時間。
5. 4D-CT 為臨床胸腔腫瘤放射治療病患之常規檢查，所以不需要額外再照會其他科(如核子醫學科、放射診斷科)安排檢查，節省等待時間、檢查費用及額外的輻射暴露。

目前國外已有臨床醫療機構將 4D-CT 影像運用在臨床肺癌放射治療計畫上[17- 18, 41- 42]。

第三章 研究材料與方法

3.1 臨床病例資料收集

本實驗回溯性從過去臨床放射治療病例中收集了包括肺癌、食道癌及胸腺癌三種胸腔腫瘤病患作為本研究之研究病例，病例收集是由中國醫藥大學附設醫院癌症中心放射腫瘤科提供，且經由中國醫藥大學附設醫院醫學倫理委員會認證許可(DMR100-IRB-216)才執行(附錄)。自 2009 年 1 月至 2011 年 12 月共收集了 11 位病例(如表 1)，年齡介於 37 至 72 歲之間的男女性病患，疾病分期皆為 stage III，病例診斷分別為肺癌 6 位，肺癌合併食道癌 1 位，食道癌 2 位，胸腺癌 2 位，其中肺癌病理切片報告又分別為小細胞肺癌 1 位，非小細胞肺癌鱗狀上皮細胞癌 4 位，非小細胞肺癌無特定分類 1 位。腫瘤位置分別為右上葉、右下葉、左上葉、左下葉、支氣管脊及中縱膈腔。所有病例之計劃靶體積(Planning Ttarget Volume, PTV)加總平均為 441.85 ± 273.58 立方公分(cm^3)，總肺體積(Total Lung Volume)加總平均為 2809.16 ± 678.87 立方公分(cm^3)。

表 1. 臨床病例資料統計

Parameter	Value
Age (y)	58.73 ± 9.46
Gender	
Male	8/11 (72.7)
Female	3/11 (27.3)
Histologic Type	
Small Cell Lung Cancer	1/11 (9.1)
NSCLC, Squamous Cell Cancer	4/11 (36.3)
NSCLC,NOS	1/11 (9.1)
NSCLC, Esophagus , Squamous Cell Cancer	1/11 (9.1)
Esophagus , Squamous Cell Cancer	2/11 (18.2)
Thymoma	2/11 (18.2)
Stage	
III	11/11 (100)
Tumor Location	
Right Upper Left	2/11 (18.2)
Right Lower Left	1/11 (9.1)
Left Upper Left	1/11 (9.1)
Left Lower Left	2/11 (18.2)
Carina Bronchial	1/11 (9.1)
Mediastinum	4/11 (36.3)
PTV (cm³)	441.85 ± 273.58
Total Lung volume (cm³)	2809.16 ± 678.87

縮寫：

NSCLC= Non-Small Cell Lung Cancer ;

NOS= Not Otherwise Specified ;

PTV= Planning Target Volume.

Data Presented as Mean ± Standard Deviation or Numbers; with Percentages in Parentheses.

3.2 4D-CT 影像資訊

四維電腦斷層掃描影像部分，本研究使用 GE 公司所生產的新型 GE LightSpeed¹⁶ PET/CT 造影儀 (PET/CT-16 Slice, Discovery STE, GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin USA) (圖 11)，並搭配 Varian 公司生產之即時影像監測系統 (Real-Time Position Management System, RPM System Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA) (圖 12) 監測受檢者檢查中呼吸振幅狀況，獲取受檢者時間軸影像資訊，並處理成 4D-CT 影像。

4D-CT 掃描檢查步驟，受檢者須穩定呼吸仰躺於檢查床，檢查過程中須全程戴上與電腦斷層模擬攝影定位及放射治療時使用之相同固定模具，且檢查姿勢與放射治療擺位姿勢相同無誤，4D-CT 除了承襲一般電腦斷層掃描原理，最大不同在於搭配即時影像監測系統(圖 12)，檢查床尾設有一台裝有遠紅外線 CCD 發射偵測器的攝影機及小螢幕(圖 12A)，受檢者擺位好檢查姿勢後，在受檢者檢查範圍外腹部最靠近腫瘤處加上追蹤器(金屬反射塑膠盒) (圖 12B)，偵測病人呼吸時胸腔起伏變化的情形，偵測器偵測紅外線發射器放出紅外線投射在追蹤器再反射回偵測器，偵測器感應追蹤器因呼吸運動而上下起伏並攝影記錄下來(圖 12C)，小螢幕則是會顯示受檢者即時呼吸振幅資訊，而即時影像監測系統可以在 CT 取像時完整記錄受檢者的呼吸週期，由電腦自動將取像時的每個呼吸週期記錄到電腦裡，並從 0%、10% 到 90% 依序分為十個相位，所有影像紀錄經過影像處理，即可得到呼吸起伏的波形，此波形為受檢者呼吸運動週期變化，最後由內建在 CT 儀器裡之影像後處理軟體將受檢者之影像資料整理成 4D-CT 影像。本研究將使用 Cine Mode 為掃描時的標準模式，雖然在掃描時間上

Helical Mode 較 Cine Mode 快，但是在影像品質、劑量使用效率上 Cine Mode 都較 Helical Mode 為佳[43]，所以本研究將以 Cine Mode 為標準的掃描模式。





圖 11. 4D-CT 掃描檢查實際情形。GE LightSpeet¹⁶ PET/CT 造影儀 (PET/CT-16 slice, Discovery STE, GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin USA)。

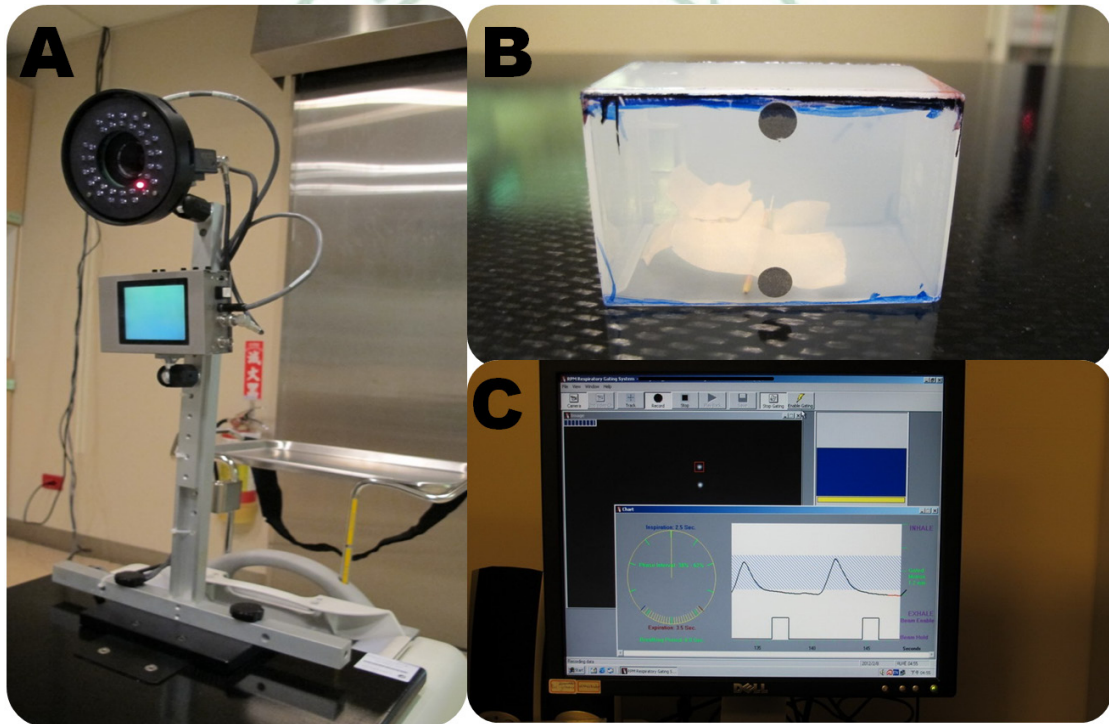


圖 12. 即時影像監測系統(Real-Time Position Management System, RPM System Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA)。(A)為遠紅外線 CCD 發射偵測器，附有攝影機及小螢幕。(B)為追蹤器(金屬反射塑膠盒)。(C)為偵測器感應追蹤器因呼吸運動而上下起伏之攝影記錄。

3.3 影像處理

3.3.1 光流法(Optical Flow Method)

光流為連續影像上各個像素(Pixel)之位移變化，藉由微分方式計算出影像梯度值作為疊代方式運算推導出一組參數來估測運動位移量，可運用在兩張有相關性的影像，找出第一張影像某一點在第二張影像中所在的相關位置。光流法是以影像梯度導向作為理論的基礎，可用於不同時期(Phase)影像上小幅位移量之追蹤，若將前期影像當做“Source Image”，而將另一時期影像視為“Target Image”，其基礎原理則透過以下兩點假設：(1) 物體上每點的強度不隨時間改變，(2) 鄰近位置的像素為平滑運動，可找出兩張影像上相同特徵點的位移量，透過此位移量去 Mapping Source Image 得到形變後的估測影像(Deformed Image)，以達到影像對位為目的。光流演算法是利用影像灰階變化來估算物體位移，對於物體運動及空間上排列能提供精確有用的資訊。

光流的理論基礎是根據 Horn and Schunck 在 1981 所發行的論文中所提到的基本假設[44]，並進一步延伸其理論推導，讓一個連續且可區分的影像定義為 $f(x, y, z, t)$ ， f 代表在時間點 t 的時後，點 (x, y, z) 的灰階強度。經時間 dt 之後，移動至 $(x + dx, y + dy, z + dz)$ 這個位置，利用不同時間點影像之灰階變化估算物體位移。而 $(x + dx, y + dy, z + dz)$ 的相對應點和影像強度函數 $f(x + dx, y + dy, z + dz, t + dt)$ 可被表示在一個 Taylor 序列級數展開為：

$$f(x + dx, y + dy, z + dz, t + dt) = f(x, y, z, t) + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial x} v_x + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial y} v_y + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial z} v_z + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial t} + \text{High Order Terms}$$

(式 1)

假設影像的灰階強度樣本不會隨著時間產量而改變

$$f(x + dx, y + dy, z + dz, t + dt) = f(x, y, z, t)$$

(式2)

對小位移之 Band-Limited 的影像，在(式 1)第二次和較高次序的關係可被忽視。結合(式 1) 和(式 2)及忽略較高次序關係的產量即被稱為「光流方程式」。

$$\frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial x} v_x + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial y} v_y + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial z} v_z + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial t} = 0$$

(式 3)

其中 $v_x = dx/dt$, $v_y = dy/dt$, $v_z = dz/dt$

(式3)有未知的 v_x 、 v_y 和 v_z ，為了解決此公式，需要一個附加的限制。Horn and Schunck 首先限制是最一般地用於光流計算，緩和最初的限制且允許強度隨著在變形期間之非零值關係變動 $\varepsilon_{of}[v(x, y, z, t)]$ 至(式3)的關係：

$$\frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial x} v_x + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial y} v_y + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial z} v_z + \frac{\partial f(x, y, z, t)}{\partial t} = \varepsilon_{of}[v(x, y, z, t)]$$

(式4)

(式 4)說明光流會隨著函數的速度關係改變。Horn and Schunck 平滑限

制並且使速度關係的像素變化降至最小。此種變化，表示為， $\varepsilon_s^2[v(x, y, z, t)]$ ，是用來識別構成速度向量之直角梯度的總和：

$$\begin{aligned} \varepsilon_s^2[v(x, y, z, t)] = & \left(\frac{\partial v_x}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_x}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_x}{\partial z}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_y}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_y}{\partial y}\right)^2 + \\ & \left(\frac{\partial v_y}{\partial z}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_z}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_z}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_z}{\partial z}\right)^2 \end{aligned} \quad (式 5)$$

Horn and Schunck 方法使所有影像 ε_{of}^2 、 α^2 和 ε_s^2 加權的結合縮至最小

$$\min \iiint [\varepsilon_{of}^2(v) + \alpha^2 \varepsilon_s^2(v)] dx dy dz \quad (式 6)$$

其中 α^2 是一個加權因子

Horn and Schunck 方法的履行是由其次的遞迴方程式被用來計算速度：

$$\begin{aligned} v_x^{(n+1)} &= v_x^{(n)} - \frac{\partial f}{\partial x} \frac{(v_x^{(n)} \frac{\partial f}{\partial x} + v_y^{(n)} \frac{\partial f}{\partial y} + v_z^{(n)} \frac{\partial f}{\partial z} + \frac{\partial f}{\partial t})}{\alpha^2 + (\frac{\partial f}{\partial x})^2 + (\frac{\partial f}{\partial y})^2 + (\frac{\partial f}{\partial z})^2} \\ v_y^{(n+1)} &= v_y^{(n)} - \frac{\partial f}{\partial y} \frac{(v_x^{(n)} \frac{\partial f}{\partial x} + v_y^{(n)} \frac{\partial f}{\partial y} + v_z^{(n)} \frac{\partial f}{\partial z} + \frac{\partial f}{\partial t})}{\alpha^2 + (\frac{\partial f}{\partial x})^2 + (\frac{\partial f}{\partial y})^2 + (\frac{\partial f}{\partial z})^2} \\ v_z^{(n+1)} &= v_z^{(n)} - \frac{\partial f}{\partial z} \frac{(v_x^{(n)} \frac{\partial f}{\partial x} + v_y^{(n)} \frac{\partial f}{\partial y} + v_z^{(n)} \frac{\partial f}{\partial z} + \frac{\partial f}{\partial t})}{\alpha^2 + (\frac{\partial f}{\partial x})^2 + (\frac{\partial f}{\partial y})^2 + (\frac{\partial f}{\partial z})^2} \end{aligned} \quad (式 7)$$

其中 n 是疊代數

3.3.2 局部體積變化計算(Local Volume Calculation)

本研究選取 4D-CT 影像最大吸氣相及最大吐氣相兩相位的影像，利用光流法透過 Voxel by Voxel 之形變影像對位方式，計算出呼吸運動中最大肺體積變化程度，而在 CT 影像中，任一 Voxel 必為六面體，每個六面體具有八個頂點，在經過形變影像對位後的 Voxel 可依照對應的頂點與原始的頂點位置變化得知各別的體積變化量。再則由於形變後的六面體不易計算，而任一個六面體皆可由 6 個四面體組成，因此可藉由角錐公式分別計算立方體形變前後的 6 個四面體體積即可求得 Local Volume (圖 13) [45]。四面體之體積計算是依據四個頂點坐標進行運算，其公式為：

$$V = (b - a) \cdot [(c - a) \times (d - a)] / 6$$

其中 a、b、c、d 為四個頂點變化的向量。該形變後的座標是依據 DIR 計算出來的 Deformable Matrix 得知。

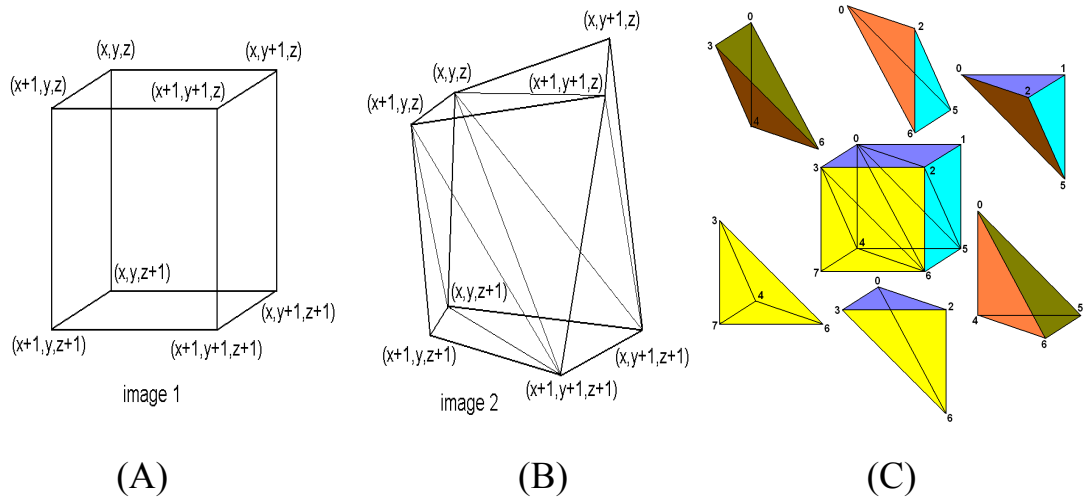


圖 13. 局部體積變化計算。(A) CT 影像中，任一 Voxel 在起始狀態為一具有八個頂點的六面體 (B) 當六面體隨時間變化而產生形變，透過光流對位方法，可得知各頂點移動向量，獲得形變前後的頂點座標變化(C)將六面體拆解成 6 個四面體，依各四面體的頂點向量變化計算體積，便可求得整體體積變化量。

3.3.3 肺通氣體積計算(Ventilation Calculation)

肺通氣的體積變化分率 P 可表示為：

$$P = \Delta V / V$$

其中 V 為呼氣相的 Local Volume， ΔV 為吸氣與呼氣之肺體積變化量。

在呼氣相與吸氣相兩組 CT 影像，以呼氣相影像之 Voxel 大小作為一常數計算形變後之體積變化[45]。若使用 4D CT，有兩種方式能夠進行肺通氣體積的計算，包含 4D Dynamic Ventilation Series 與 Expiration-Inspiration Series。其中 4D Dynamic Ventilation Series 計算，依序在 50%-60%、50%-70%、50%-80%、50%-90%和 50%-0%進行 DIR，並且利用該形變矩陣作為 Local Volume 變化的計算。圖 14 使用 OFM 將 4D CT 肺癌病人之影像以最大吸氣相(0%)作為 Target Image，最大吐氣像(50%)作為 Source Image 進行對位得到 Deformation Matrix，其清楚呈現肺組織之 Upward Motion 並且能夠精準顯示整體肺組織於不同相位之位置變化。

圖 15 為 50%-0%的肺通氣影像，由圖中黃色箭頭標示之橫膈膜位移變化可以發現，最大吸氣相及最大呼氣相之左右肺葉體積變化不依，當右側橫膈膜位移約 3 mm時，左側橫膈膜大約會位移 3 cm。具有腫瘤之周圍區域，肺通氣會相對比正常肺組織差。另外，在圖 15 的動態肺通氣影像可明顯觀察到累積效應的存在，左側分別為肺部水平切面與冠狀切面 CT 影像，右側為對應之肺通氣影像。在 CT 影像上，黃色箭頭標示處為橫膈膜在不同相位之位移變化，藉此可得知肺體積的改變。而肺通氣影像的部分，彩條(Color Bar)以不同的顏

色表示肺體積變化量，顏色越亮表示該處變化量越大，反之則越少；另外，可以發現該病患在右肺葉之腫瘤（紅色箭頭）周圍的肺體積變化量相對較少。肺組織之體積變化程度與相位間距增大成正相關，以 50%-0%與 50%-80%做比較，可發現量化 50%-0%的體積變化程度遠比 50%-80%明顯。



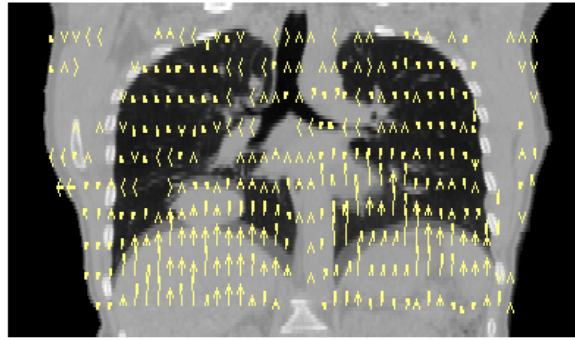


圖 14. 形變影像對位技術。光流法進行影像對位產生之 Deformation Matrix 與 4D-CT 影像結合，可清楚看到呼吸運動造成肺組織與鄰近器官的位置變化。

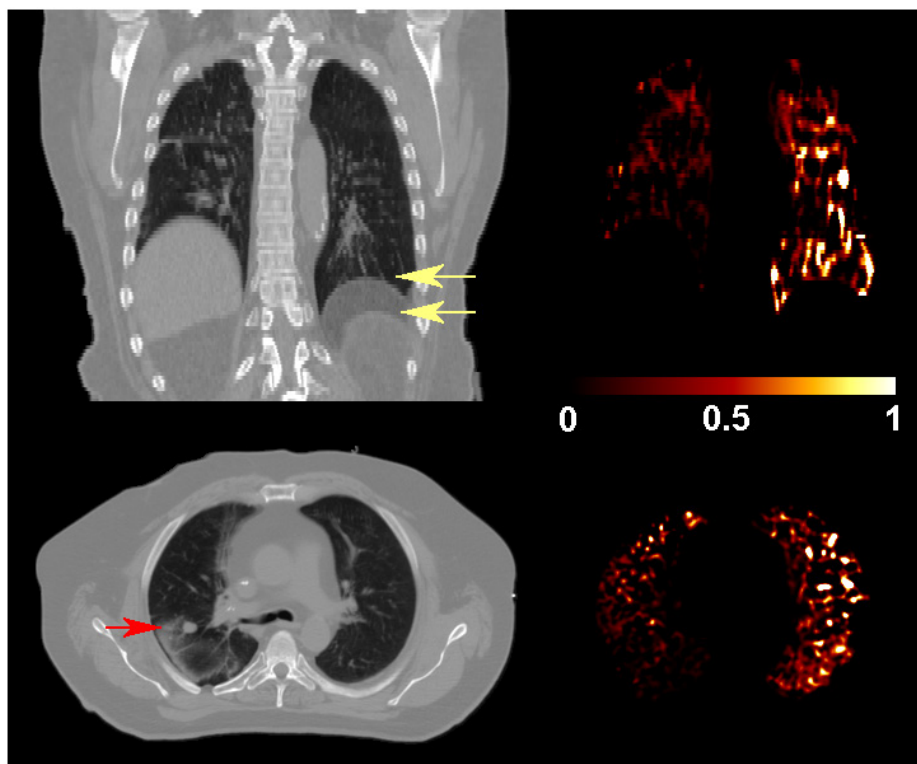


圖 15. 動態肺通氣影像。左側分別為肺部水平切面與冠狀切面 CT 影像，右側為對應之肺通氣影像。

3.4 治療計畫系統與治療計畫評估標準及治療計畫結果評估

本研究使用 Varian 公司所生產的 Eclipse 8.6 版本的治療計畫系統 (Eclipse version 8.6, Varian Medical System Inc, CA, USA)，能準確地提供三度空間影像劑量計算。並參考等劑量曲線圖、劑量體積直方圖及劑量分布圖進行治療計畫最適化評估。

3.4.1 治療計畫劑量體積限制標準

本研究治療計畫腫瘤處方劑量及正常組織耐受劑量限制標準，是參考美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [46] 所制定的準則 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2012)，醫師根據不同診斷之病例需求給予PTV 50 Gy~74 Gy的處方劑量(表2)，在治療計畫評估標準腫瘤評估的部分，都必須達到95%體積PTV 須接受到95%的處方劑量均勻包覆，PTV 最大劑量(Maximum Dose)須小於110%處方劑量；另外在正常組織及危急器官劑量評估方面，根據不同器官有不同的評估設定標準(表3)，包括最大劑量值、平均劑量值及額外的劑量體積限制設定。脊髓劑量設定與評估，是以整個器官最大耐受劑量值做為評估標準，脊髓最大耐受劑量值須小於50 Gy；肺部劑量設定與評估，是以劑量體積限制設定及平均劑量值做為評估標準，分別為5 Gy輻射劑量照射之肺體積需小於70% ($V_5 (\%) \leq 70\%$)、20 Gy輻射劑量照射之肺體積需小於30%~35% ($V_{20} (\%) \leq 30\% \sim 35\%$)及肺整體平均劑量(Mean Lung Dose, MLD)須小於20 Gy ($MLD \leq 20 \text{ Gy}$)；心臟劑量評估，是以劑量體積限制設定及平均劑量值做為評估標準，40 Gy輻射劑量照射之心臟體積需小於80% ($V_{40} (\%) \leq 80\%$)，平均劑量值須

小於35 Gy (Mean \leq 35 Gy)；食道劑量評估，是以平均劑量值做為評估標準，平均劑量值須小於34 Gy (Mean \leq 34 Gy)。



表 2. 傳統分次放射治療與姑息放射治療劑量使用參考標準[46]

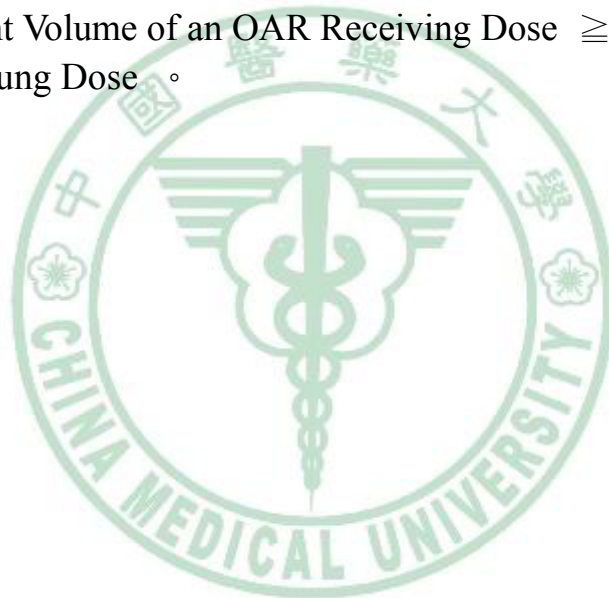
Treatment type	Total Dose	Fraction Size	Treatment Duration
Definitive RT With or Without Chemotherapy	60~74 Gy	2 Gy	6~7.5 weeks
Pre-Operative RT	45~50 Gy	1.8~2 Gy	5 weeks
Post-Operative RT			
Negative Margins	50~54 Gy	1.8~2 Gy	5~6 weeks
Extracapsular Nodal Extension or Microscopic Positive Margins	54~60 Gy	1.8~2 Gy	6 weeks
Gross Residual Tumor	60~70 Gy	2 Gy	6~7 weeks
Palliative RT			
Obstructive Disease (SVC Syndrome or Obstructive Pneumonia)	30~45 Gy	3 Gy	2~3 weeks
Bone Metastases with Soft Tissue Mass	20~30 Gy	4~3 Gy	1~2 weeks
Bone Metastases Without Soft Tissue Mass	8~30 Gy	8~3 Gy	1 day~2 weeks
Brain Metastases	CNS GLs	CNS GLs	CNS GLs
Symptomatic Chest Disease in Patients With Poor Performance Status	17 Gy	8.5 Gy	1~2 weeks
Any Metastasis in Patients With Poor Performance Status	8~20 Gy	8~4 Gy	1 day~1 weeks

表 3. 傳統分次放射治療正常組織劑量體積限制[46]

OAR	Constraints in 30~ 35 Fractions
Spinal Cord	Maximun Dose \leq 50 Gy
Lung	$V_5 \leq 70\%$; $V_{20} \leq 30\sim 35\%$; $MLD \leq 20$ Gy
Heart	$V_{40} \leq 80\%$; $V_{45} \leq 60\%$; $V_{60} \leq 30\%$; Mean ≤ 35 Gy
Esophagus	Mean Dose ≤ 34 Gy; Maximun Dose $\leq 105\%$ of Prescription Dose
Brachial Plexus	Maximun Dose ≤ 66 Gy

V_x (%) : Percent Volume of an OAR Receiving Dose $\geq X$ Gy ;

MLD : Mean Lung Dose °



3.4.2 治療計畫劑量體積限制及重要性分配

一般傳統結構性放射治療計畫，在定義腫瘤及正常組織範圍只有使用傳統電腦斷層模擬攝影影像或參考診斷影像(如：MRI)、核子醫學造影影像(如：SPECT)、正子造影影像(如：PET)與傳統電腦斷層模擬攝影影像作影像融合之影像資訊，圈畫腫瘤體積及正常組織範圍，其中在肺組織部分，是將整個肺區視為一個均勻的器官，定義為一個結構給與其適當劑量體積限制及重要性分配。功能性放射治療計畫除了和一般傳統結構性放射治療計畫一樣使用電腦斷層模擬攝影影像定義腫瘤及正常組織範圍，兩者較大的不同在於功能性放射治療計畫在製作胸腔腫瘤放射治療計畫時，參考以4D-CT影像為基礎的肺功能影像，將肺功能區域輻射劑量列入考量，在治療計畫製作中加入功能性肺區，定義功能性肺區為一個結構，並給予適當劑量體積限制及重要性分配。本研究結構性放射治療計畫及功能性放射治療計畫之腫瘤及正常組織劑量體積限制及重要性分配參數參考如(表4)。

對於腫瘤劑量體積限制設定，考量腫瘤內劑量必須均勻分布，所以以最大劑量限值及最小劑量限值設定參數。對於正常組織及危急器官參數設定，以輻射傷害角度觀點來看，器官或組織又可分為平行器官(Parallel Organ)及串列器官(Serial Organ) (圖16)；每一個器官可以分為許多的次單元(Sub-Unit)，所謂平行器官為當器官中的次單元遭受到輻射傷害破壞時，其他未受輻射破壞的次單元可以代償其功能使該器官功能能正常運作，且代償性高，此類器官如：肺臟、食道、心臟，大多是以最大劑量限制值或額外的體積限制設定參數；而脊髓則為一串列式器官，如遭受輻射破壞時組織次單元代償性低易使該器官失去大部分之功能，所以脊髓是以可容許劑量值或最大耐受劑量值及設定參數，為了確保治療擺位上誤差考量，會將脊髓再往外擴展5mm為一

個結構給與最大耐受劑量值劑量體積限制設定，以確保脊髓的劑量是在合理的安全劑量限制以內。將這些參數輸入電腦，電腦將會按照我們給予的重要性分配去規劃計算出最佳化的治療計畫。



表 4. IMRT 最佳化劑量體積限制參數

Structure	Constraint Type	Anatomic Planning			Functional Planning		
		Volume (%)	Dose	Priority	Volume (%)	Dose	Priority
GTV	Max. Dose	0%	105%	50	0%	105%	50
	Min. Dose	100%	103%	450	100%	103%	450
CTV	Max. Dose	0%	105%	400	0%	105%	400
	Min. Dose	100%	102%	400	100%	102%	400
PTV	Max. Dose	0%	105%	650	0%	105%	650
	Min. Dose	100%	101%	350	100%	101%	350
Total Lung	Max. Dose	30%	5 Gy	200	30%	5 Gy	200
	Max. Dose	25%	10 Gy	200	25%	10 Gy	200
	Max. Dose	20%	20 Gy	200	20%	20 Gy	200
Functional Lung	Max. Dose				30%	5 Gy	250
	Max. Dose				25%	10 Gy	250
	Max. Dose				20%	20 Gy	250
Spinal Cord	Max. Dose	0%	40 Gy	300	0%	40 Gy	300
Spinal Cord+5 mm	Max. Dose	0%	45 Gy	300	0%	45 Gy	300



圖16. 串列式器官與平行器官示意圖。(A)為平行器官(如：肺臟、心臟)，當器官中的次單元遭受到輻射傷害破壞時，其他未受輻射破壞的次單元可以代償其功能使該器官功能能正常運作。(B) 為串列式器官(如：脊髓)，當器官遭受輻射破壞時組織中次單元代償性低易使該器官失去大部分之功能。



3.4.3 腫瘤體積劑量評估

腫瘤體積劑量評估可藉由劑量體積直方圖的資訊計算出腫瘤的順形指數(Conformity Index, CI)、均勻指數(Homogeneity Index, HI)、總劑量監測單位(Monitor Unit, MU)及腫瘤體積平均劑量百分比。本實驗引用了Van't Riet et al. 順形指數公式[47- 48]作為評估腫瘤體積在90%等劑量曲線下的順形程度，此順形指數公式的優點除了考慮90%等劑量曲線所包覆的腫瘤體積，還同時考慮了90%等劑量曲線包覆腫瘤體積以外的正常組織體積。順形指數值(CI)介於0~1之間，順形指數值=1為最理想順形指數，表示90%等劑量曲線包覆的體積形狀與腫瘤體積形狀一樣；若順形指數值=0，表示90%等劑量曲線包覆的體積形狀與腫瘤體積形狀差異很大(圖17)。

$$CI = \frac{PTV_{RI}}{V_{RI}} \times \frac{PTV_{RI}}{PTV}$$

本實驗中 PTV_{RI} 為90%等劑量曲線包覆腫瘤體積， V_{RI} 為90%等劑量曲線包覆之所有體積， PTV 為腫瘤體積。 $\frac{PTV_{RI}}{V_{RI}}$ 表示腫瘤被照射的體積占90%曲線之所有體積的比例，最理想值為1，表示 PTV_{RI} 完全等於 V_{RI} ，無其他正常組織或器官被照射； $\frac{PTV_{RI}}{PTV}$ 為評估90%曲線包覆腫瘤之體積佔腫瘤體積的比例，此比例等於1為最理想，表示 PTV_{RI} 完全包覆 PTV ，腫瘤完全被治療。

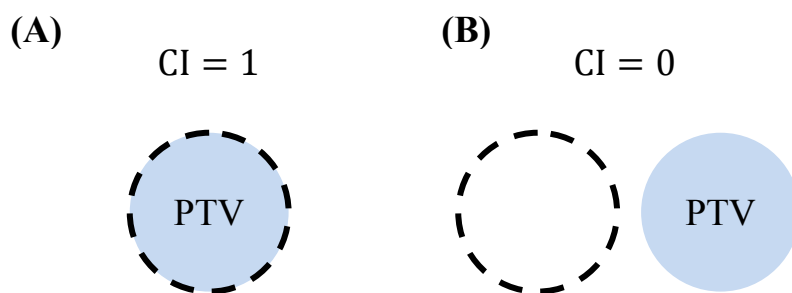


圖17. 順形指數值說明圖[48]。虛線代表90%等劑量曲線包覆體積，藍色部分為腫瘤體積。順形指數值介於0~1之間，順形指數值=1為最理想順形指數，表示90%等劑量曲線包覆的體積形狀與腫瘤體積形狀一樣(A)；若順形指數值=0，表示90%等劑量曲線包覆的體積形狀與腫瘤體積形狀差異很大(B)。



均勻指數主要評估腫瘤體積內輻射劑量最大值與最小值之差異，藉此評估腫瘤體積內劑量均勻程度。定義公式如下[49- 50]

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_p} \times 100\%$$

其中 $D_{2\%}$ 為2% PTV所接受到的劑量(亦代表PTV內最大劑量值)， $D_{98\%}$ 為98% PTV所接受到的劑量(亦代表PTV內最小劑量值)， D_p 為處方劑量(Prescription Dose)。

均勻指數值(HI)介於0~1之間，均勻指數越接近0時，表示腫瘤體積內最大劑量值與最小劑量值之間的差異很小，代表腫瘤體積內的劑量分布是均勻的；均勻指數越接近1時，表示腫瘤體積內最大劑量值與最小劑量值之間的差異大，代表腫瘤體積內的劑量分布是不均勻的。



3.5. 實驗架構與流程

收集臨床 11 例胸腔腫瘤放射治療病例(包括：肺癌、食道癌、胸腺癌) 之 4D-CT 影像資訊及結構性 IMRT 治療計畫，將 4D-CT 影像透過影像處理光流法形變影像對位技術計算得到肺功能影像，參考此肺功能影像在治療計畫中出定義出高功能肺區。本研究分為兩個階段，第一階段回溯性探討結構性 IMRT 治療計畫小腫瘤病例 V.S 大腫瘤病例高功能肺區輻射劑量分布情形，將臨床取得之結構性 IMRT 治療計畫中加入定義的前 20%功能性肺區、前 30%功能性肺區、前 40%功能性肺區為高功能肺區輪廓圈選，分析在沒有考慮肺功能的治療計畫，高功能肺區輻射劑量分布情形。第二階段比較結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫腫瘤與高功能肺區輻射劑量分布情形，重新製作此 11 例胸腔腫瘤放射治療病例功能性 IMRT 治療計畫，定義前 20%功能性肺區為高功能肺區，將肺功能加入考量重新製作功能性 IMRT 治療計畫，並與臨床取得的結構性 IMRT 治療計畫做比較，以評估經影像處理計算得到之肺功能影像及將肺功能併入治療計畫考量之功能性治療計畫對於胸腔腫瘤放射治療計畫是否有其臨床應用必要性及可行性。(圖 18)。

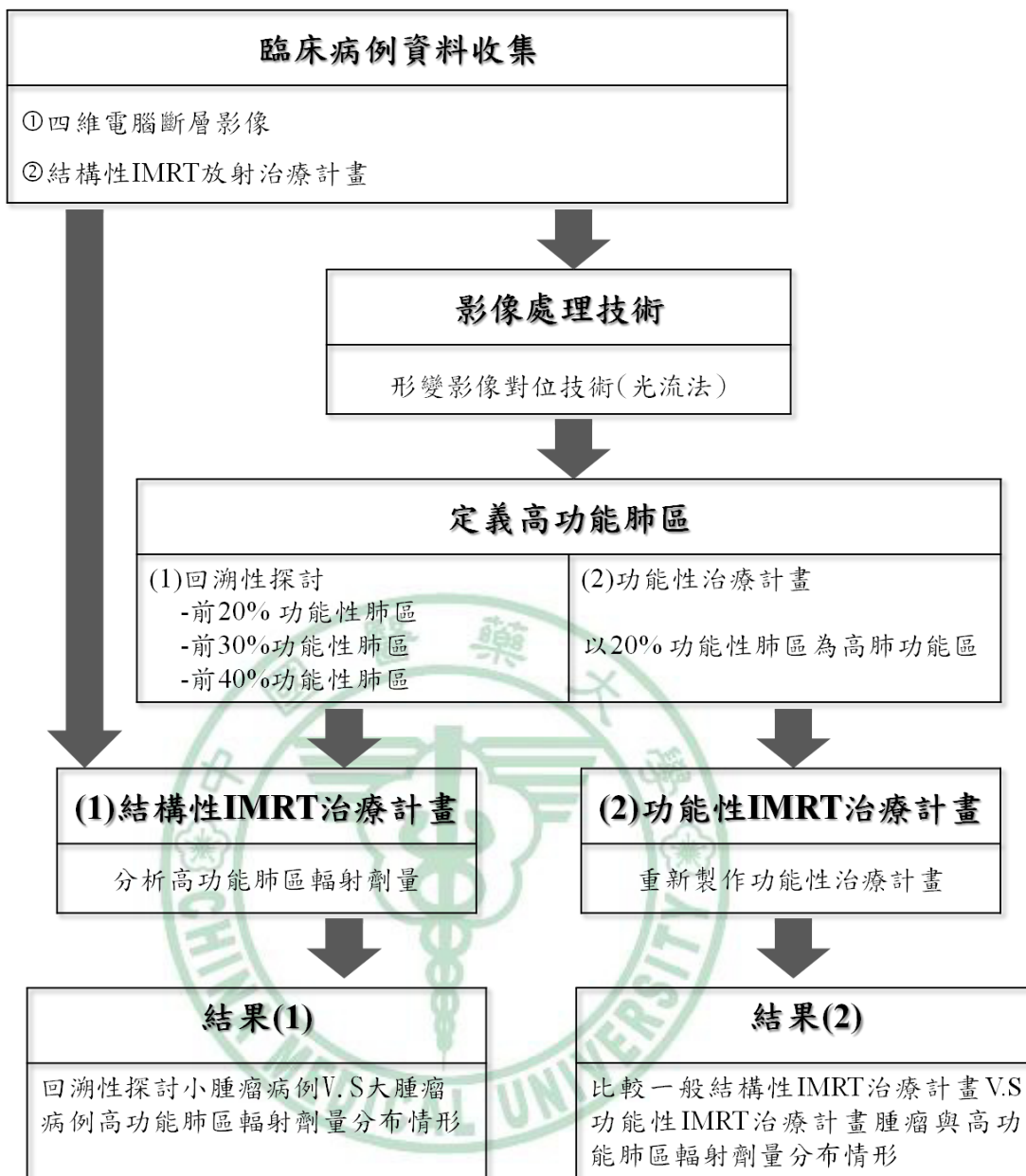


圖18.實驗價構與流程圖

第四章 研究結果與討論

本研究之研究目的為證明在不影響任何臨床放射治療流程下，有效利用胸腔腫瘤放射治療病患常規性 4D-CT 掃描檢查影像資訊計算得到肺部功能性影像，並參考此以 4D-CT 影像為基礎之功能性影像製作胸腔腫瘤治療計畫，在臨床胸腔腫瘤放射治療運用之重要性。因此，本研究結果將分為兩個部分，(1) 回溯性探討評估 11 位臨床胸腔腫瘤病例在一般傳統結構性 IMRT 治療計畫中，功能性肺區所接受輻射劑量分布情形。(2) 使用參考以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像，製作此 11 位臨床胸腔腫瘤病例功能性 IMRT 治療計畫，並分析比較一般結構性 IMRT 治療計畫與考慮肺功能之功能性 IMRT 治療計畫結果在腫瘤、肺部與周圍正常組織及危急器官輻射劑量分布情形。

4.1. 以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像

每一位病例皆選取 4D-CT 中最大吸氣及最大吐氣兩相位之影像，利用光流法透過 Voxel by Voxel 之形變影像對位影像處理技術方式，計算出最大呼吸運動中肺體積運動最大變化高肺功能肺區之功能性影像(圖 19)。圖 19 為以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像，圖像(a)、(b)、(c)分別為呼吸週期最大吸氣相與最大吐氣相兩相位影像之影像融合 CT 圖橫狀切面、冠狀切面與矢狀切面，將最大吸氣與最大呼氣兩相位影像疊加在一起，由圖像(a)無法清楚看到呼吸運動時橫膈膜變化情形，由(b)、(c)圖像兩種切面影像之解剖圖可以看到明顯的橫膈膜因為呼吸運動而上下變化，圖像(b)中清楚顯示受檢者最大吸氣與最大吐氣橫膈膜上下移動之變化(白色箭頭處)；右肺橫膈膜移動約 3 公分，左橫膈膜移動約 0.5 公分，橫膈膜移動起伏越大，代表肺體積

變化越大；圖像(d)、(e)、(f)為相對應之計算肺體積變化得到的肺功能影像，經過歸一化(Normalize)之後，越亮的部分代表局部肺體積變化程度越大，亦表示肺功能越好，由此病例影像中觀察到右肺肺功能較左肺肺功能佳，而左、右肺肺功能之差異有可能是因為左肺腫瘤造成左肺肺功能較差圖像(a)。



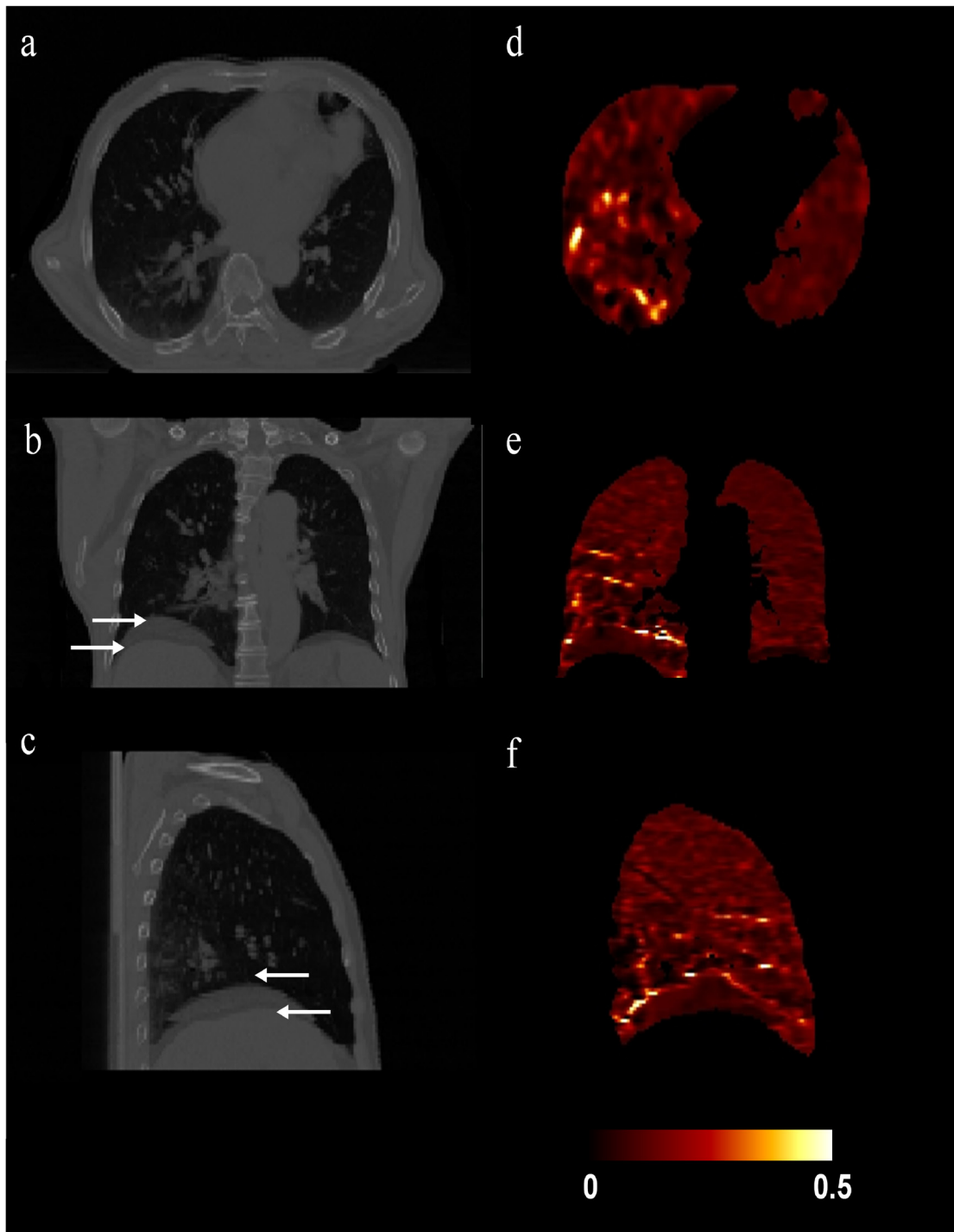


圖 19. 以 4D-CT 影像為基礎的肺功能影像。(a)、(b)、(c)分別為最大吸氣相與最大吐氣相兩相位之影像融合 CT 圖橫狀切面、冠狀切面與矢狀切面。(d)、(e)、(f)分別為相對應之計算肺體積變化得到的肺功能影像。

4.2. 回溯性探討結構性 IMRT 治療計畫高肺功能肺區輻射劑量

參考以 4D-CT 影像為基礎的功能性影像，在一般傳統結構性 IMRT 治療計畫中分別圈畫出前 20%高肺功能肺區、前 30%高肺功能肺區、前 40%高肺功能肺區輪廓(圖 20、圖 21 白色箭頭處)，並用等劑量曲線圖及劑量體積直方圖分析探討沒有考慮功能性肺區時，功能性肺區受到輻射劑量照射分布之情形。

本研究將 11 位臨床病例依腫瘤體積區分為小腫瘤病例及大腫瘤病例，腫瘤體積小於 400 cm^3 分類為小腫瘤病例，腫瘤體積大於 400 cm^3 分類為大腫瘤病例；評估治療計畫結果發現小腫瘤病例(圖 20) IMRT 治療計畫中在高肺功能肺區有很少的體積接受到輻射劑量照射，這樣的治療計畫結果原因是因為腫瘤體積較小，射束角度、照野大小安排比較容易，即使利用射束角度安排及調整照野大小避開多餘不必要之肺體積輻射劑量照射面積，也不至於對於腫瘤順形度及均勻劑量分布影響太大。反觀大腫瘤病例(圖 21) IMRT 治療計畫，評估治療計畫結果發現大腫瘤病例高肺功能肺區有較多的體積接受到輻射劑量照射，這樣的治療計畫結果原因是因為腫瘤體積大，照野必須開大以涵蓋腫瘤面積，若腫瘤鄰近危急器官，要同時考慮腫瘤被劑量包覆程度又要避開周圍正常組織及危急器官，射束角度安排較不容易，在必須考慮腫瘤順形度及均勻劑量分布情況下，而使高肺功能肺區接受到較多的輻射劑量。

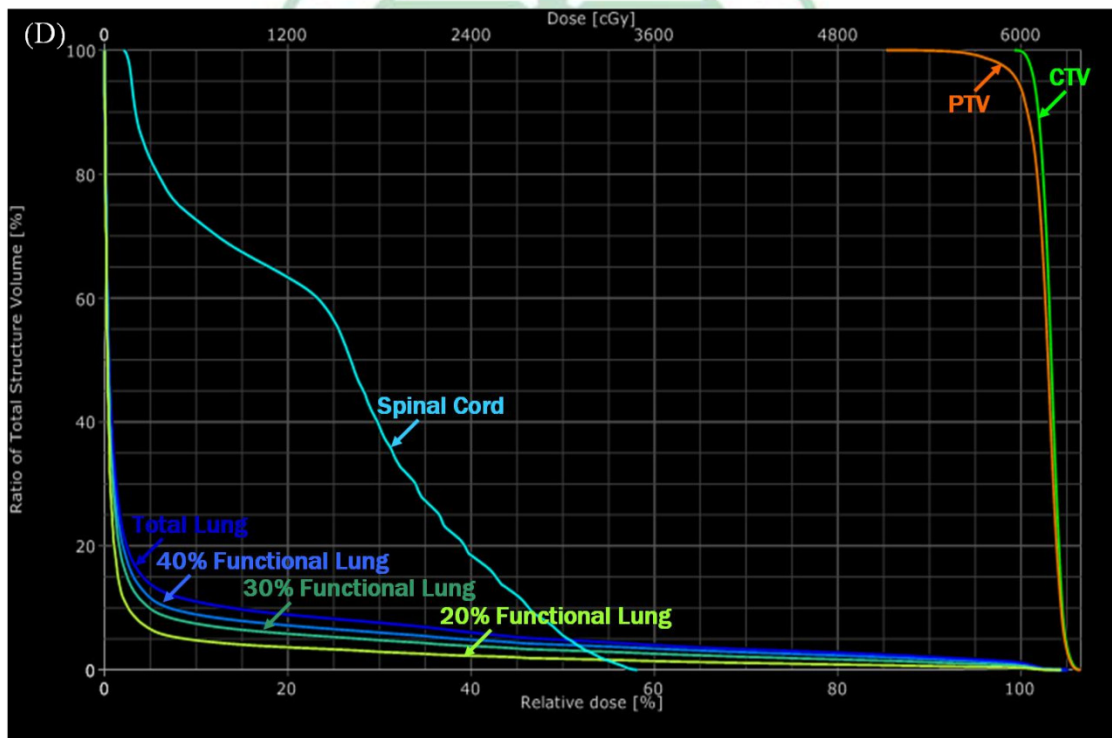
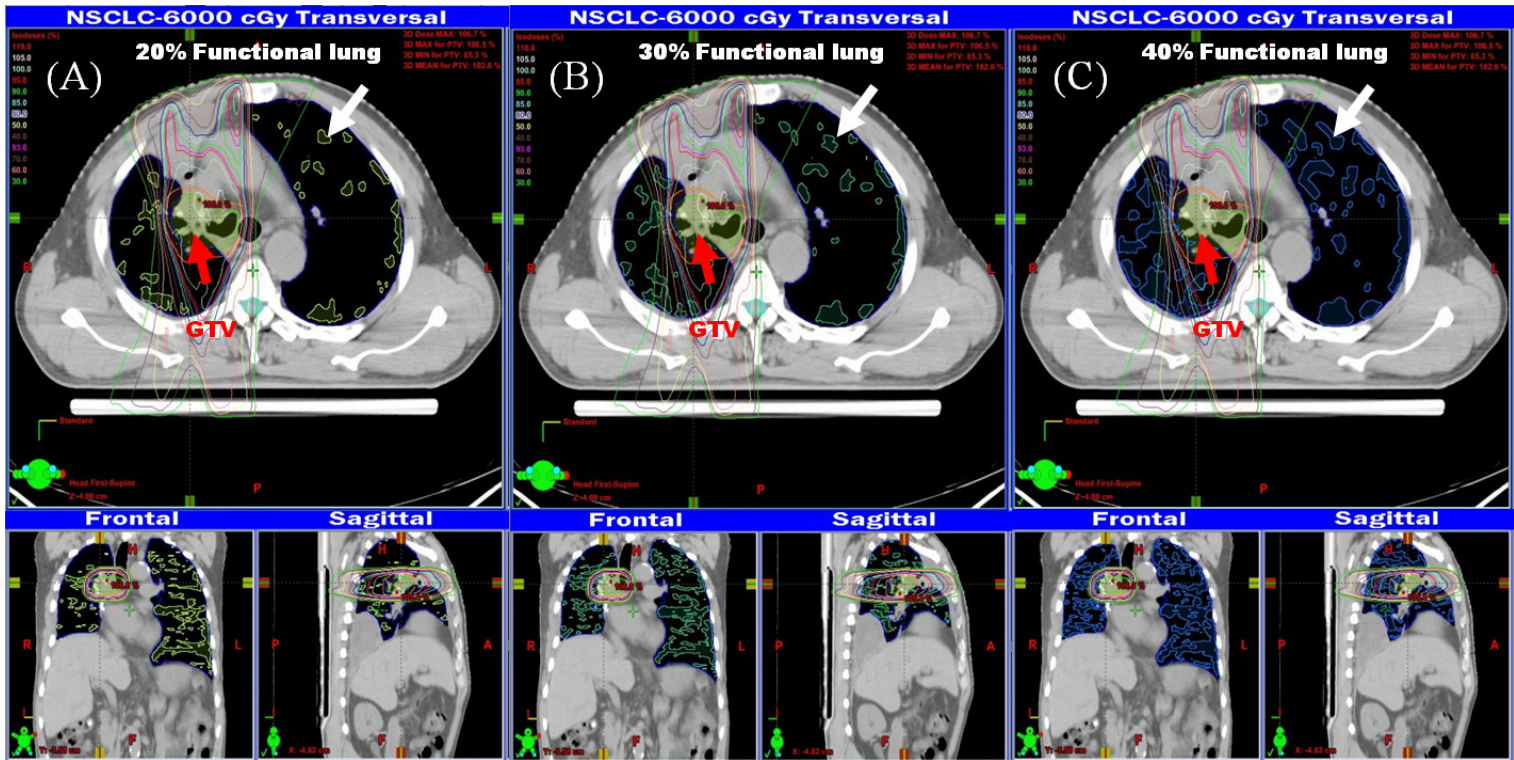


圖 20. 結構性 IMRT 治療計畫小腫瘤病例高肺功能肺區圈選。(A)、(B)、(C)分別為加入前 20%高肺功能肺區、前 30%高肺功能肺區、前 40%高肺功能肺區輪廓及等劑量曲線圖，白色箭頭處為功能性肺區，紅色箭頭處為腫瘤。(D)為相對應之劑量體積直方圖，由劑量體積直方圖可以清楚看到腫瘤與不同肺功能區之輻射相對劑量體積分布情形。

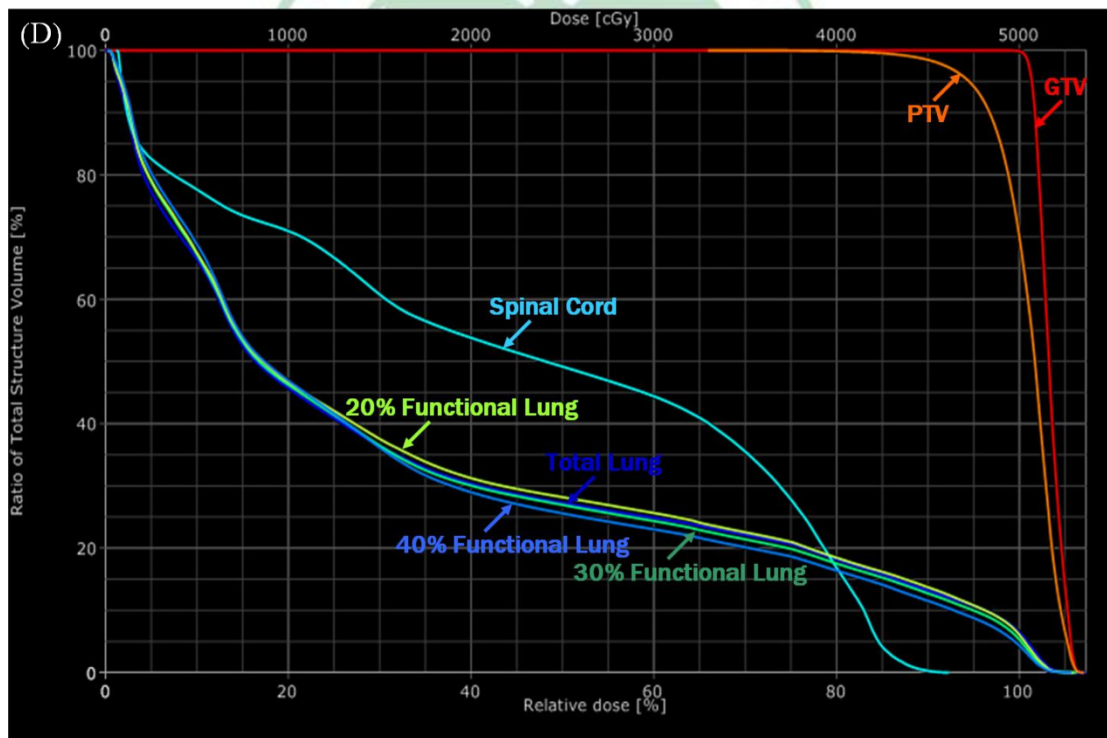
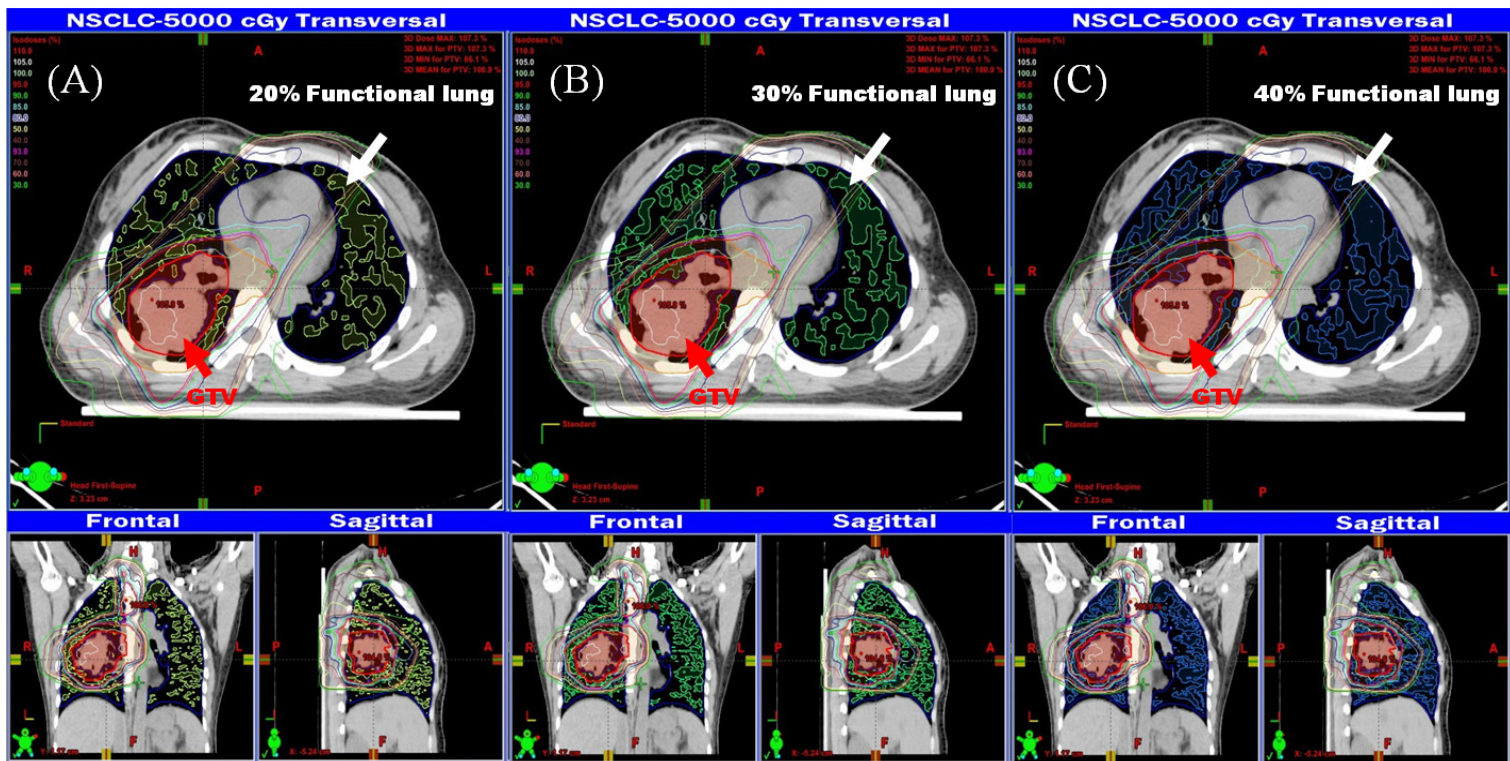


圖 21. 結構性 IMRT 治療計畫大腫瘤病例高肺功能肺區圈選。(A)、(B)、(C) 分別為加入前 20%高肺功能肺區、前 30%高肺功能肺區、前 40%高肺功能肺區輪廓及等劑量曲線圖，白色箭頭處為功能性肺區，紅色箭頭處為腫瘤。(D)為相對應之劑量體積直方圖，由劑量體積直方圖可以清楚看到腫瘤與不同肺功能區之輻射相對劑量體積分布情形。

評估結構性 IMRT 治療計畫 11 位研究病例不同程度高肺功能肺區肺部劑量分布統計(表 5-1 與表 5-2)，包括整體肺區、前 20%高肺功能區、前 30%高肺功能區及前 40%高肺功能區；肺部劑量評估，是以肺部劑量體積限制及肺的平均劑量值做為評估項目及標準，分別為 5 Gy 輻射劑量照射之肺體積百分比須小於 70% 的肺體積 ($V_5\% \leq 70\%$)、20 Gy 輻射劑量照射之肺體積百分比須小於 30%~35% 的肺體積 ($V_{20\%} \leq 30\% \sim 35\%$)、及肺平均劑量須小於 20 Gy (Mean Lung Dose, $MLD \leq 20$ Gy)，所有病例肺部輻射劑量分布與體積百分比皆符合 NCCN 所制定之標準。在小腫瘤病例(Patient 1~6)，不同程度之高肺功能肺區劑量皆低於整體肺區劑量；在大腫瘤病例(Patient 7~11)，其中 Patient 7 前 20%功能性肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 67.4%、31.2%及 17.1 Gy)、前 30%功能性肺區 $V_5\%$ 及 MLD(分別為 67.1%及 16.6 Gy)、前 40%功能性肺區 $V_5\%$ (67.1%)皆高於整體肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 66.4%、30.3%及 16.7 Gy)；Patient 8 前 20%功能性肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 38.3%、21.8%及 9.9 Gy)、前 30%功能性肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 36.7%、20.4%及 9.3 Gy)及前 40%功能性肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 36.4%、20.2%及 9.3 Gy)皆高於整體肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 及 MLD(分別為 34.4%、18.3%及 8.7 Gy)；patient 10 前 20%功能性肺區 $V_5\%$ 及前 30%功能性肺區 $V_5\%$ (分別為 64.1%及 62.3%)較高於整體肺區 $V_5\%$ (62.1%)。

表 5-1. 結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計表

Patient	Gender	Diagnosis	Prescription Dose (cGy)	PTV Volume (cm ³)	Anatomic		
					Total Lung		
					V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)
1	M	NSCLC	6000	62.1	11.6	7.1	3.8
2	M	NSCLC	7400	119.5	26.74	16.9	9.3
3	F	Thymoma	5400	216.7	50.6	18.6	11.07
4	M	SCLC	5400	253.5	25.2	17.8	9.4
5	F	Thymoma	5040	260.7	47.3	16.8	10.3
6	M	Esophagus	5040	393.2	41.9	16.2	8.6
AVG ± STD					33.9 ± 15.1	15.6 ± 4.2	8.7 ± 2.6
7	F	NSCLC	5000	639.8	66.4	30.3	16.7
8	M	Esophagus	5040	660.6	34.4	18.3	8.7
9	M	NSCLC	5000	716.6	57.7	25.7	13.2
10	M	NSCLC, Esophagus	5040	732.8	62.1	27.2	14.4
11	M	NSCLC	6000	804.9	46.7	29.5	17.8
AVG ± STD					53.5 ± 12.9	26.2 ± 4.8	14.2 ± 3.6

縮寫：NSCLC=Non-Small Cell Lung Cancer；

SCLC=Small Cell Lung Cancer；

PTV=Planning Target Volume。

註釋：V_x(%)：Percent Volume of an OAR Receiving Dose ≥ X Gy；

MLD：Mean Lung Dose。

AVG ± STD：Data Presented as Mean ± Standard Deviation or Numbers; with Percentages in Parentheses。

表 5-2. 結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計表(承表 5-1)

patient	Functional Lung Region								
	20%			30%			40%		
	V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)	V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)	V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)
1	5.1	2.6	1.6	7.9	4.4	2.6	9.4	5.6	3.2
2	17.9	9.7	5.5	21	11.8	6.7	22.9	13.4	7.6
3	40.6	15.8	9.4	42.6	17	9.9	42.6	17.4	10
4	16.1	10.6	5.8	19.6	13.3	7.2	22.3	15.5	8.3
5	29.2	8.3	6	36.2	12	7.9	40.1	13.9	8.87
6	27	8.5	5.4	33.9	11.9	6.8	38.1	14.2	7.7
AVG± STD	22.7± 12.3	9.3± 4.3	5.6± 2.5	26.9± 12.9	11.7± 4.1	6.9± 2.4	29.2± 13.1	13.3± 4.1	7.6± 2.3
7	67.4	31.2	17.1	67.1	30	16.6	67.1	30	16.3
8	38.3	21.8	9.9	36.7	20.4	9.3	36.4	20.2	9.3
9	45	19.3	10.2	51.5	23	11.9	55.5	25.1	12.9
10	64.1	26	14.1	62.3	25.3	13.7	61.1	25	13.6
11	31.4	13.3	9.2	37.4	18.5	12.1	40.9	22.1	14
AVG± STD	49.2± 15.9	22.3± 6.8	12.1± 3.4	51± 13.9	23.4± 4.5	12.7± 2.7	52.2± 13.1	24.5± 3.7	13.2± 2.5

縮寫：NSCLC=Non-Small Cell Lung Cancer；

SCLC=Small Cell Lung Cancer；

PTV=Planning Target Volume。

註釋：V_x(%)：Percent Volume of an OAR Receiving Dose \geq X Gy；

MLD：Mean Lung Dose；

AVG ± STD：Data Presented as Mean ± Standard Deviation or Numbers; with Percentages in Parentheses。

圖 22 為小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直方圖，肺部劑量分布皆符合 NCCN 所制定的準則標準以內，且都為臨床可接受的劑量體積限制，由此圖發現小腫瘤病例不同程度高肺功能肺區(前 20%高肺功能肺區、前 30%高肺功能肺區、前 40%高肺功能肺區)之輻射劑量皆小於整體肺區之輻射劑量。圖 23 為大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直方圖，肺部劑量分布亦符合 NCCN 所制定的準則標準以內，且也都為臨床可接受的劑量體積限制，但是由此圖可以發現大腫瘤病例肺部劑量分布整體來看($V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 、MLD)皆比小腫瘤病例肺部劑量分布整體高出許多，尤其是低劑量區($V_5\%$)及平均肺劑量；另外在不同程度高肺功能肺區(前 20%高肺功能肺區、前 30%高肺功能肺區、前 40%高肺功能肺區)之輻射劑量與整體肺劑量只有小幅差異但是皆小於整體肺區之輻射劑量，所以由此圖可明顯發現在大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫在沒有考慮肺功能的時候肺部的輻射劑量較高。大腫瘤病例肺部所接受的輻射劑量值皆高於小腫瘤病例，其主要原因是因為腫瘤體積大，想要藉由射束安排同時兼顧腫瘤劑量包覆、順形及減少肺部或其他周圍正常組織及危急器官劑量是比較不容易的，再則腫瘤形狀及分布位置也是重要影響原因，例如，腫瘤形狀若屬於長條形分布，分布於肺的面積範圍較廣(長)，射束安排須考慮腫瘤順形度與腫瘤劑量均勻度之下，要減低肺的輻射劑量或減少肺體積輻射劑量照射面積是很困難的，另一可能原因為腫瘤位置，若腫瘤位置在整個肺部的中間的位置，或是太靠近危急器官(如脊髓)要減少危及器官輻射劑量又要避開肺區域的照射範圍是比較不容易的。

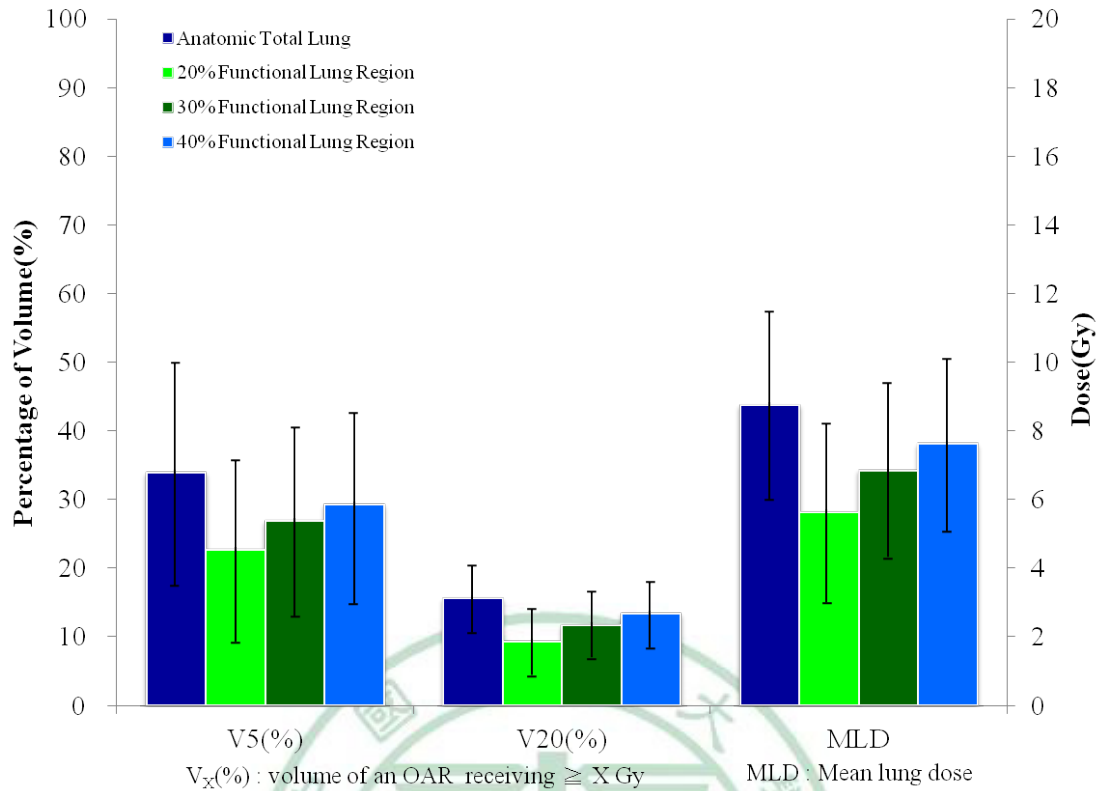


圖 22. 小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直條圖

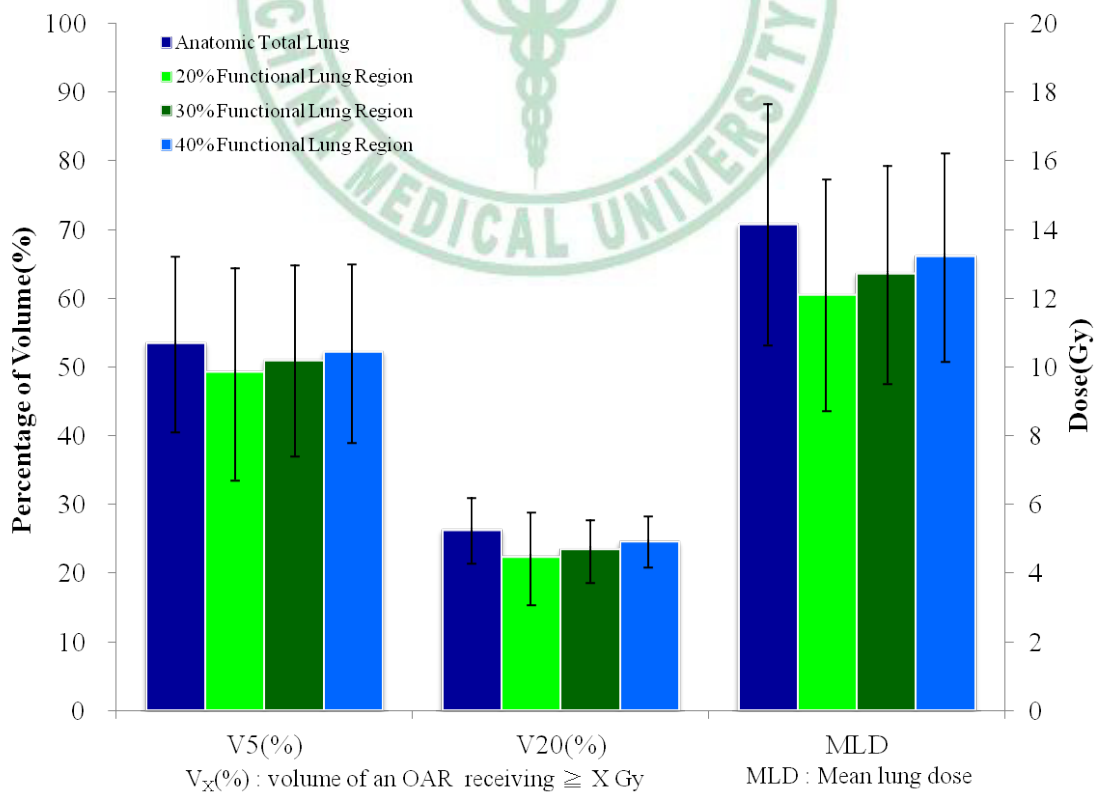


圖 23. 大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫肺部劑量統計直條圖

4.3. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫

製作功能性 IMRT 治療計畫，在相同的 11 位臨床胸腔腫瘤病例放射治療計畫中，參考以 4D-CT 為基礎的肺功能影像，選取前 20% 肺功能肺區影像定義為高肺功能肺區，圈畫出此肺功能區輪廓為一個考量結構，給予適當劑量體積限制重新製作功能性放射治療計畫。每一位病例之功能性 IMRT 治療計畫製作標準與原本結構性 IMRT 治療計畫製作標準及參數設定相同，參考 NCCN 所制定的腫瘤處方劑量與正常組織及危急器官限制標準準則，兩者治療計畫製作不同的地方為功能性 IMRT 治療計畫加入了高肺功能肺區的考量結構，劑量體積限制參數與評估標準與肺相同。

圖 24 為結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫結果比較，圖 24 (A)為結構性 IMRT 治療計畫劑量分布圖，圖 24 (B)為考慮肺功能肺區輻射劑量之功能性 IMRT 治療計畫劑量分布圖，圖 24 (A)、(B)白色箭頭處所指為前 20%肺功能肺區所定義之高肺功能肺區，圖 24 (C)為兩者治療計畫比較之 DVH。由圖 24 (A)、(B)兩圖比較可以觀察到，考慮肺功能的功能性 IMRT 治療計畫可以在治療計畫中藉由射束角度的安排設計或考量高肺功能肺區結構參數及重要性分配，避開減少高肺功能肺區被照射。圖 24(C)兩者治療計畫比較之 DVH，縱軸代表器官組織結構體積百分比，橫軸代表劑量百分比，三角形為結構性 IMRT 治療計畫，正方形為功能性 IMRT 治療計畫，紅色實線 GTV 的劑量體積分布，橘色實線代表 PTV 的劑量體積分布，藍色實線代表 Total Lung 劑量體積分布，綠色實線代表 20% Functional Lung 的劑量體積分布。兩者治療計畫在 PTV 的劑量皆有滿足 95%體積 PTV 須接受到 95%的處方劑量均勻包覆的條件下做比較，20% Functional

Lung 劑量評估，功能性 IMRT 治療計畫 20% Functional Lung (綠色正方形實線)與結構性 IMRT 治療計畫 20% Functional Lung (綠色三角形實線)比較，在低劑量區域與中劑量區域(Relative Dose 5%~ 40%)，功能性 IMRT 治療計畫 20% Functional Lung 照射體積比結構性 IMRT 治療計畫 20% Functional Lung 照射體積少；在中、高劑量區域(Relative Dose 50%~ 80%)，功能性 IMRT 治療計畫 20% Functional Lung 也有些微較低。



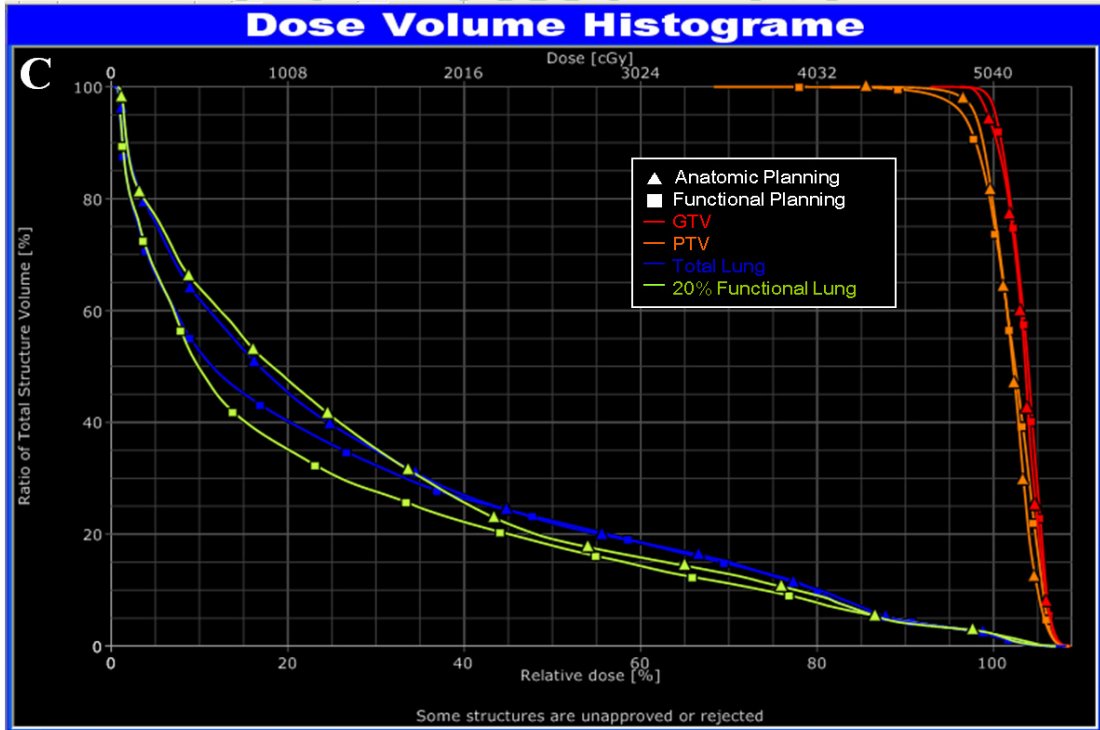
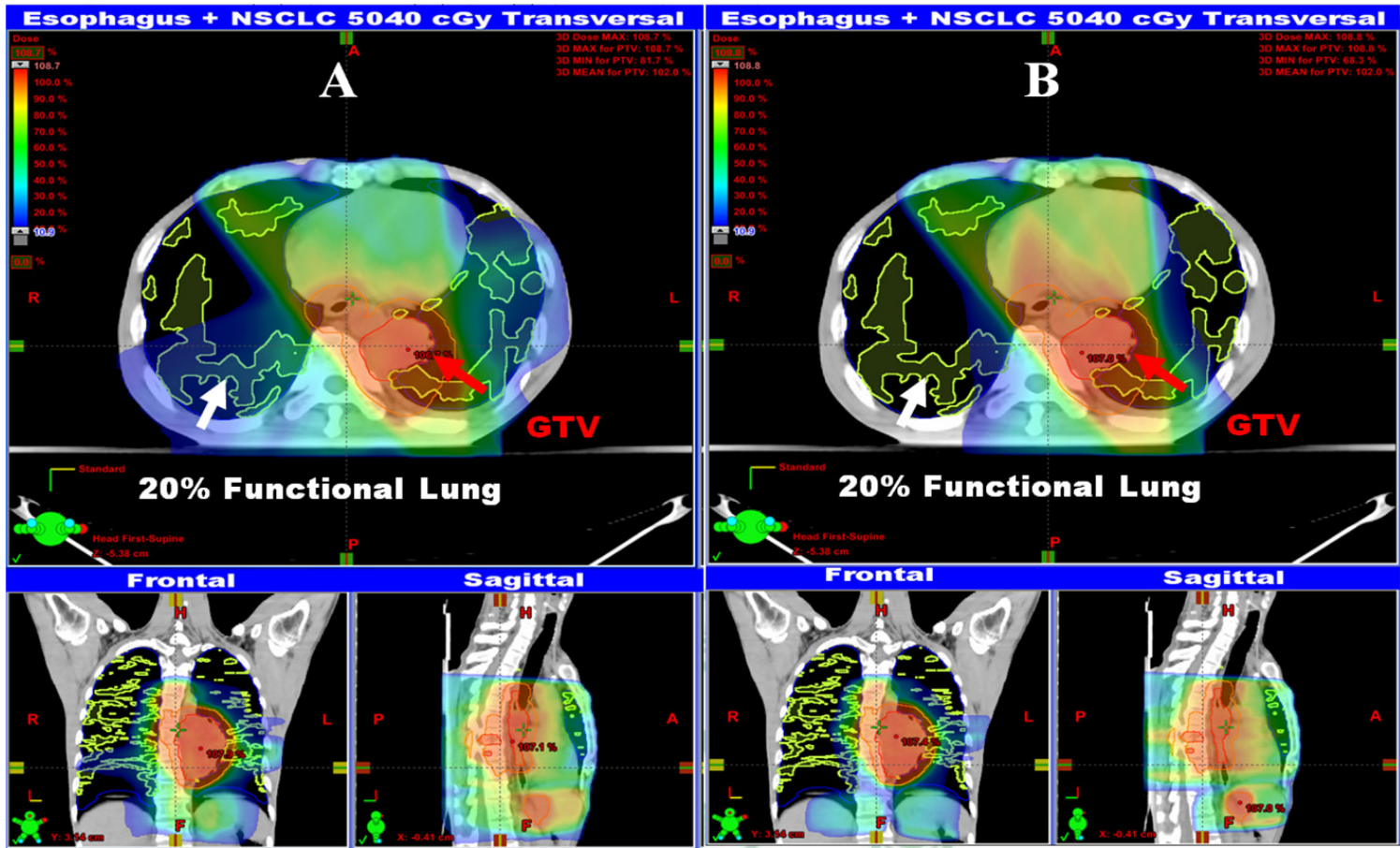


圖 24. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性治療計畫比較。(A)為一般結構性治療計畫劑量分布圖，(B)為考慮肺功能區輻射劑量的功能性治療計畫劑量分布圖，(C) 為兩者治療計畫相對應之 DVH。

4.3.1. 腫瘤劑量評估

腫瘤劑量的評估，包括了 90%順形指數(CI)、均勻指數(HI)、總劑量監測單位(MU)及 PTV 平均劑量百分比(Mean, %)(表 6)。90%順形指數(CI)為評估 PTV 在 90%等劑量曲線下的順形程度，CI 值介於 0~1 之間，順形指數值=1 為最理想順形指數，表示 90%等劑量曲線包覆的體積形狀與 PTV 形狀一樣；均勻指數(HI)主要評估 PTV 內輻射劑量最大值與最小值之差異，藉此評估 PTV 內劑量均勻程度，HI 值介於 0~1 之間，均勻指數越接近 0 時，表示 PTV 內最大劑量值與最小劑量值之間的差異很小，代表 PTV 內的劑量分布是均勻的。一般來說，在製作治療計畫時往往必須在腫瘤與正常組織及危急器官之間取平衡，若要減低鄰近腫瘤周圍正常組織及危急器官輻射劑量或減少照面積，就必須要犧牲腫瘤順形度或均勻度，從表 6 可以觀察到，考慮肺功能的功能性 IMRT 治療計畫，在 90%腫瘤順形指數(90% CI)，只有 1 位病例(Patient 6)在功能性 IMRT 治療計畫仍有較好的順形指數(結構性 IMRT 治療計畫 90% CI= 0.64，功能性 IMRT 治療計畫 90% CI= 0.75)；有 2 位病例有較好的均勻指數(Patient 4 結構性 IMRT 治療計畫 HI= 0.14，功能性 IMRT 治療計畫 HI= 0.13；Patient 7 結構性 IMRT 治療計畫 HI= 0.14，功能性 IMRT 治療計畫 HI= 0.11)；從 PTV 的順形指數跟均勻指數來看，多數病例功能性治療計畫順形指數與均勻指數沒有比結構治療計畫好，但是它們相差多在有限範圍內 (90% CI 相差 0.01~0.21, HI 相差 0~0.05)。對於功能性 IMRT 治療計畫與結構性 IMRT 治療計畫腫瘤劑量評估指數比較來說，功能性 IMRT 治療計畫順形指數比較差 (10/11)，均勻指數會比較好 (9/11)，這些跟腫瘤體積大小並沒有絕對關係，但是與腫瘤形狀、分布情形及位置是否靠近危急器官有強烈關係；另外，亦與治療劑量師或物理師臨床經驗

有關，豐富的臨床經驗更能掌握利用射束角度安排設計與參數設定，讓整體治療計畫更接近理想期望。



表 6. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫腫瘤劑量評估。

Patient	Diagnosis	Prescription Dose (cGy)	PTV (cm ³)	Anatomic Treatment Planning				Functional Treatment Planning			
				PTV				PTV			
				90% CI	HI	MU	Mean (%)	90% CI	HI	MU	Mean (%)
1	NSCLC	6000	62.1	0.34	0.08	741	102.6	0.31	0.11	999	102.6
2	NSCLC	7400	119.5	0.68	0.07	387	101.9	0.62	0.10	724	101.9
3	Thymoma	5400	216.7	0.56	0.10	513	102.3	0.53	0.15	605	102.3
4	SCLC	5400	253.5	0.56	0.14	551	102.2	0.47	0.13	1182	102.2
5	Thymoma	5040	260.7	0.57	0.12	517	102.4	0.52	0.15	705	102.4
6	Esophagus	5040	393.2	0.64	0.11	734	102.4	0.75	0.13	790	102.4
7	NSCLC	5000	639.8	0.66	0.14	1060	100.9	0.64	0.11	1163	100.9
8	Esophagus	5040	660.6	0.61	0.12	960	102.5	0.40	0.12	973	102.5
9	NSCLC	5000	716.6	0.67	0.09	867	101.9	0.60	0.13	1291	101.9
10	Esophagus +NSCLC	5040	732.8	0.67	0.09	962	102.0	0.66	0.12	1074	102.0
11	NSCLC	6000	804.9	0.61	0.10	1367	101.1	0.47	0.12	1302	101.1

縮寫：NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer ; SCLC = Small Cell Lung Cancer ; PTV = Planning Target Volume ; 90% CI = 90% Conformity Index ; HI = Homogeneity Index ; MU = Monitor Units

4.3.2. 正常組織及危急器官劑量評估

比較 11 位臨床胸腔腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫和功能性 IMRT 治療計畫腫瘤周圍之正常組織與危急器官輻射劑量分布並將評估結果統整列於表 7-1, 表 7-2, 表 8。

表 7-1, 7-2 為結構性 IMRT 治療計畫與功能性 IMRT 治療計畫肺部與高肺功能肺區輻射劑量分布比較，在小腫瘤病例(Patient 1~ 6)考慮高肺功能肺區輻射劑量之功能性 IMRT 治療計畫，能明顯減少高肺功能肺區之輻射劑量照射體積，尤其在低劑量區($V_5\%$)最顯著，輻射劑量照射體積減少 0.36% (Patient 1)~ 9.65% (Patient 5)，在 $V_{20}\%$ 輻射劑量照射體積可減少 0.68% (Patient 1)~ 3.02% (Patient 5)，在肺的平均劑量亦減少了 0.2 Gy (Patient 1)~ 1.8 Gy (Patient 5)，而減少高肺功能肺區輻射劑量照射，亦會使整體肺區輻射劑量減少；在大腫瘤病例 (Patient 7~ 11)考慮高肺功能肺區輻射劑量之功能性 IMRT 治療計畫，在某些病例亦能有效減低高肺功能肺區之輻射劑量照射體積，其中在低劑量區($V_5\%$)輻射劑量照射體積減少 0.14% (Patient 7)~ 12.38% (Patient 11)，在 $V_{20}\%$ 輻射劑量照射體積可減少 2.7% (Patient 9)~ 8.54% (Patient 8)，但是在某些病例反而些微的增加了被照射體積 1.09% (Patient 7)，而在肺的平均劑量可減少 1.06 Gy (Patient 10)~ 2.7 Gy (Patient 8)，但是在某些病例肺的平均劑量反而增加了 0.66 Gy (Patient 7)，大腫瘤病例輻射劑量照射體積與肺平均劑量略微增加主要原因與腫瘤大小、形狀、分布情形與位置有關，若腫瘤體積大分布面積較長(廣)又鄰近危急器官，在必須要考慮腫瘤順形指數與均勻指數還有周圍正常組織與危急器官耐受劑量限制等因素情況下，要減少高肺功能肺區輻射劑量照射體積及減少肺平均劑量是比較困難的。

表 7-1. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫整體肺區與高肺功能肺區輻射劑量評估。

Anatomic Treatment Planning							
Patient	Dignosis	Total Lung Dose			20% Functional Lung Dose		
		V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)	V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)
1	NSCLC	11.62	7.14	3.89	5.11	2.68	1.69
2	NSCLC	26.74	17	9.36	18	9.71	5.6
3	Thymoma	50.63	18.67	11.07	40.61	15.87	9.48
4	SCLC	25.27	17.86	9.44	16.14	10.64	5.81
5	Thymoma	47.38	16.8	10.38	29.21	8.33	6.04
6	Esophagus	41.91	16.25	8.6	27.05	8.5	5.45
AVG±STD		33.93±	15.62±	8.79±	22.69±	9.29±	5.68±
		15.15	4.24	2.55	12.3	4.26	2.47
7	NSCLC	66.4	30.37	16.71	67.45	31.25	17.1
8	Esophagus	34.47	18.38	8.77	38.3	21.85	9.93
9	NSCLC	57.71	25.68	13.23	45.01	19.32	10.24
10	Esophagus +NSCLC	62.14	27.17	14.42	64.17	25.96	14.14
11	NSCLC	46.79	29.55	17.83	31.34	13.3	9.28
AVG±STD		53.5±	26.23±	14.19±	49.25±	22.34±	12.14±
		12.9	4.77	3.53	15.91	6.77	3.36

V_x(%) : Percent Volume of an OAR Receiving Dose \geq X Gy ;

MLD : Mean Lung Dose ◦

Data Presented as Mean \pm Standard Deviation. ;

表 7-2. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫整體肺區與高肺功能肺區輻射劑量評估。(承表 7-1)

Functional Treatment Planning							
Patient	Dignosis	Total Lung Dose			20% Functional Lung Dose		
		V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)	V ₅ (%)	V ₂₀ (%)	MLD (Gy)
1	NSCLC	10.89	5.77	3.55	4.75	2	1.49
2	NSCLC	20.78	14.91	8.55	12.94	7.71	4.72
3	Thymoma	41.05	15.16	9.10	32.02	13.28	7.77
4	SCLC	24.51	16.20	8.86	14.96	8.36	4.94
5	Thymoma	37.97	13.18	8.3	19.56	5.31	4.24
6	Esophagus	33.37	12.65	7.09	19.43	5.8	4.17
AVG± STD		28.1± 11.45	12.98± 3.77	7.58± 9.04	17.28± 9.04	7.08± 3.77	4.56± 2.01
7	NSCLC	66.51	31.51	17.38	67.31	32.34	17.76
8	Esophagus	24.23	11.62	6.39	28.07	13.31	7.23
9	NSCLC	50	22.92	11.96	37.59	16.86	8.94
10	Esophagus +NSCLC	60.95	27.77	14.29	59.15	23.26	13.08
11	NSCLC	36.39	27.6	16.61	18.96	10.08	6.87
AVG± STD		47.62± 17.42	24.28± 2.75	13.33± 4.42	42.22± 20.49	19.17± 8.84	10.78± 4.62

V_x(%) : Percent Volume of an OAR Receiving Dose \geq X Gy ;

MLD : Mean Lung Dose ◦

Data Presented as Mean \pm Standard Deviation. ;

表 8. 結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫正常組織及危急器官輻射劑量評估。食道劑量統計為 8 位病例(不包括 3 位食道癌病例)。

Metric	Anatomic Planning	Functional Planning	P value
Total Lung			
V ₅ (%)	42.77 ± 16.97	36.97 ± 17.05	0.001
V ₂₀ (%)	20.44 ± 6.99	18.12 ± 8.11	0.005
MLD (Gy)	11.24 ± 4.03	10.19 ± 4.36	0.003
20% Functional Lung			
V ₅ (%)	34.76 ± 19.21	28.61 ± 19.45	<0.001
V ₂₀ (%)	15.22 ± 8.59	12.57 ± 8.85	0.004
MLD (Gy)	8.61 ± 4.35	7.38 ± 4.59	0.002
Heart			
V ₄₀ (%)	16.75 ± 15.05	21.87 ± 23.12	0.08
Mean Dose (Gy)	16.7 ± 12.78	17.31 ± 13.95	0.2
Spinal Cord			
Maximum (Gy)	41.58 ± 5.73	43.31 ± 4.5	0.2
Esophagus			
V ₃₅ (%)	20.36 ± 16.14	24.15 ± 17.36	0.2
V ₅₀ (%)	11.57 ± 16.95	11.57 ± 16.96	0.8
Mean Dose (Gy)	15.34 ± 9.23	16.22 ± 9.31	0.3

V_X(%) :Percent Volume of an OAR Receiving Dose \geq X Gy ;

MLD : Mean Lung Dose ;

Data Presented as Mean \pm Standard Deviation. ;

重新製作功能性 IMRT 治療計畫並與結構性 IMRT 治療計畫做比較，比較兩者治療計畫對於肺部輻射劑量評估，圖 25 為小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計直條圖，由此圖可以得知整體結果比較在小腫瘤病例使用功能性 IMRT 治療計畫仍然可以明顯減低功能性肺區及整體肺區之輻射劑量 (結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫功能性肺區及整體肺區 $V_5\%$ 、 $V_{20\%}$ 、MLD P Value 皆 < 0.05 有明顯差異)。圖 26 為大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計直條圖，整體結果顯示在大腫瘤病例使用功能性 IMRT 治療計畫可以明顯減低低劑量區功能性肺區輻射照射面積。(結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫功能性肺區 $V_5\%$ P Value < 0.05 有明顯差異)，由於此圖為整體結果比較，所以以整體結果來看在功能性肺區之高劑量區及 MLD 劑量並無明顯差異減低，這主要與腫瘤分布形狀與位置有關，所以在大腫瘤病例使用功能性 IMRT 治療計畫是否能有相當程度的肺部劑量減低，會因不同病例而個別有所不同程度之差異。

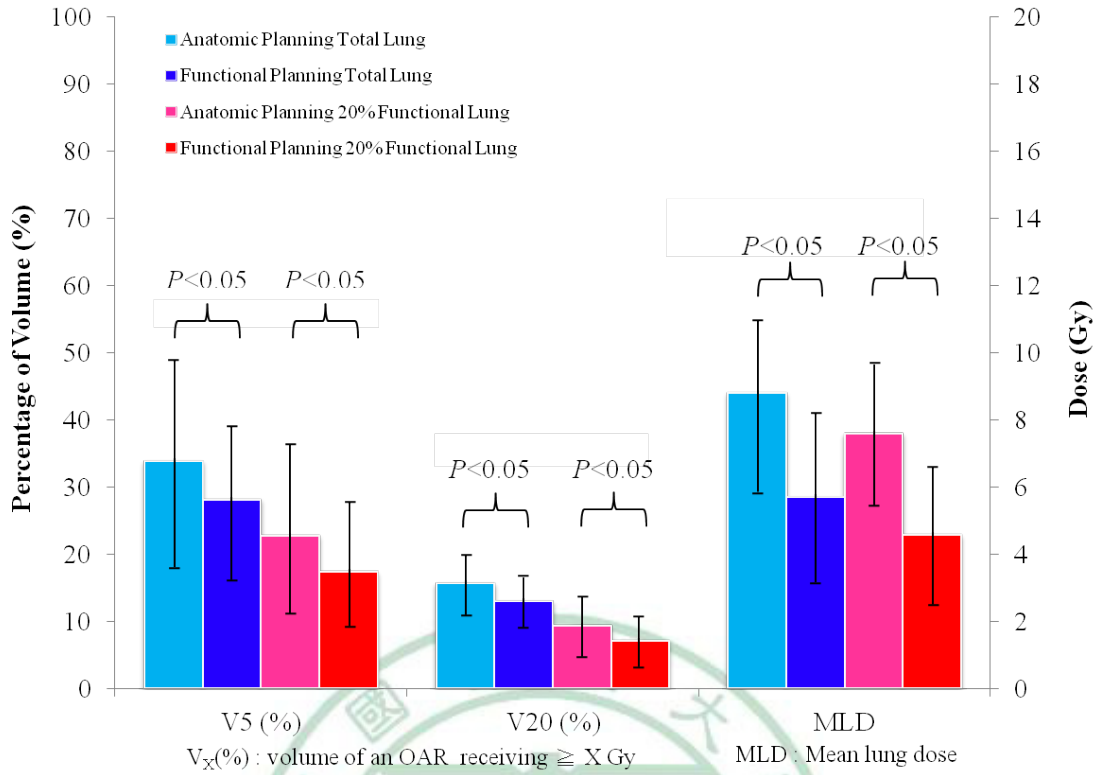


圖 25. 小腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計直條圖。

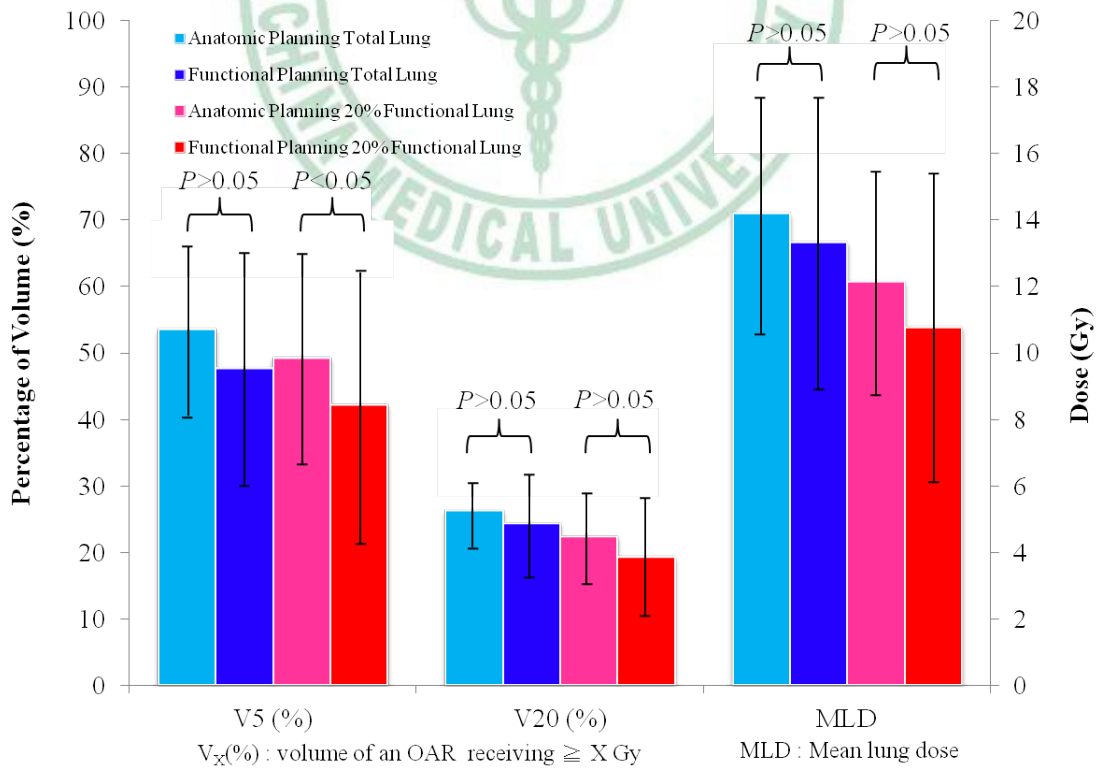


圖 26. 大腫瘤病例結構性 IMRT 治療計畫 V.S 功能性 IMRT 治療計畫肺部劑量評估統計直條圖。

第五章 結論

以目前的研究結果證明了參考以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像所製作的功能性 IMRT 放射治療計畫對於臨床放射治療肺部輻射劑量分布是有影響的，功能性放射治療計畫可以使肺功能肺區輻射劑量明顯減低，尤其是肺的低劑量區之輻射劑量減低，不管是小腫瘤病例或者是大腫瘤病例皆有明顯差異；但是對於周圍其他正常組織及危急器官輻射劑量與結構性治療計畫相比較，在某些病例劑量會略為提高，可是都可以控制在該器官劑量體積限制標準內，其劑量略為增加主要原因是基於整體劑量(Integral Dose)守恆[51]，整體接受的輻射劑量是守恆的，當減低某一器官組織之輻射劑量時，會增加其它周圍器官組織劑量；另外，在這次的研究實驗中，製作功能性 IMRT 治療計畫時，在肺部劑量考量較為嚴謹，但是在其他周圍正常組織及危急器官的劑量體積限制並沒有刻意嚴格的壓低，導致在表 8 中 Heart、Spinal Cord、Esophagus 在結構性 IMRT 治療計畫與功能性 IMRT 治療計畫比較下差異較大，若製作功能性 IMRT 治療計畫將其 Heart、Spinal Cord、Esophagus 皆列入嚴謹考量，則兩者治療計畫結果數據會更具有比較性意義；然而，在 PTV 的順形度與均勻度亦會因為降低肺功能肺區輻射劑量而有所影響，至於結果會提高或減少，會因為腫瘤大小、形狀、厚度、位置分布而有所不同的影響。

以 4D-CT 影像為基礎的肺功能影像與臨床實際肺功能檢查影像在成像技術上雖有很大的不同，但是影像的結果卻有很大的相關性[52]，所以同樣的影像結果，若使用 4D-CT 影像透過影像處理技術得到的肺功能影像，不僅可以免去額外安排肺功能檢查所花費的時間和費用以外，更可以減少病人的輻射暴露，減少輻射影響健康危害的風

險。雖然，在評估治療計畫結果時要詳細的去比較每一個細節是比較困難的，因為臨床病例的多樣性，所以治療計畫結果如何，還是會依不同病例情況而有所不同的結果呈現，但是初步研究結果顯示在某些病例來說，若重視肺功能肺區輻射傷害考量，是可以有效降低肺功能肺區的輻射劑量。

現今，4D-CT 已是發展相當成熟的檢查技術，且以 4D-CT 影像為基礎的肺功能影像成像速度快、並具有較高的空間解析度，然而，使用不同演算方式之形變影像對位技術，亦會有不同結果之肺功能影像，其精準度仍待評估[31- 32]。另外，也有期刊論文研究結果提到以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像在某些程度上其生理精準度在某些區域是不確定的[52- 54]，此外，時間的變化亦會影響功能性治療計畫臨床應用的結果，病患接受放射治療一段時間後，可能因為腫瘤變化(如：腫瘤縮小)或輻射照射傷害，而造成肺功能肺區的改變，基於以上所提到的相關限制，在未來臨床實際的運用上仍有進步及改善的空間，需要更多的研究驗證，且在實際放射治療時，須評估因為治療而造成肺功能上的變化之重要性。

本篇研究結果顯示，參考 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像製作功能性治療計畫在胸腔腫瘤放射治療是可行的，常規性 4D-CT 影像，除了醫師能準確定義腫瘤體積，減少因為呼吸運動造成腫瘤劑量不足或因為圈選過大腫瘤體積而導致周圍正常組織照射過多劑量的問題，參考以 4D-CT 影像為基礎之肺功能影像可以減少病患另外安排其他功能性檢查耗時、昂貴檢查費用及額外的輻射暴露等問題。以 4D-CT 影像為基礎功能性 IMRT 治療計畫運用於實際臨床胸清腫瘤放射治療雖然可以減低功能性肺區輻射劑量，但是必須克服腫瘤順形指數、

均勻指數及考慮其他周圍正常組織及危急器官劑量，需要更多的臨床經驗，才能評估真正使用於臨床最後結果是否能更有效提高腫瘤控制率減少肺部併發症機率，提升病患治療療效及癒後生活品質。



參考文獻

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1): 10-29.
2. www.doh.gov.tw 行政院衛生署統計資料專區
3. Arriagada R, Komaki R, Cox JD. Radiation dose escalation in non-small cell carcinoma of the lung. Semin Radiat Oncol. 2004; 14(4): 287-91.
4. Lavrenkov K, Christian JA, Partridge M, et al. A potential to reduce pulmonary toxicity: The use of perfusion SPECT with IMRT for functional lung avoidance in radiotherapy of non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2007; 83(2): 156-62.
5. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45(2): 323-9.
6. <http://apps.webofknowledge.com/>
7. Levin DL, Chen Q, Zhang M, et al. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 2001; 46(1): 166-71.
8. Bunow B, Line BA, Horton MR, et al. Regional ventilatory clearance

by xenon scintigraphy: A critical evaluation of two estimation procedures. *J Nucl Med.* 1979; 20(7): 703-10.

9. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med.* 1993; 34(7): 1119-26.
10. Munawar I, Yaremko BP, Craig J, et al. Intensity modulated radiotherapy of non-small-cell lung cancer incorporating SPECT ventilation imaging. *Med Phys.* 2010; 37(4): 1863-72.
11. McGuire SM, Zhou S, Marks LB, et al. A methodology for using SPECT to reduce IMRT dose to functional lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(1): 1543-52.
12. Vidal Melo MF, Layfield D, Harris RS, et al. Quantification of regional ventilation-perfusion ratios with PET. *J Nucl Med.* 2003; 44(12): 1982-91.
13. Willey-Courand DB, Harris RS, Galletti GG, et al. Alterations in regional ventilation, perfusion, and shunt after smoke inhalation measured by PET. *J Appl Physiol.* 2002; 93(3): 1115-22.
14. Shioyama Y, Jang SY, Liu HH, et al. Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(5): 1349-58

15. Bates EL, Bragg CM, Wild JM, et al. Functional image-based radiotherapy planning for non-small cell lung cancer: A simulation study. *Radiother Oncol*. 2009; 93(1): 32-6
16. Colgan R, McClelland J, McQuaid D, et al. Planning lung radiotherapy using 4D CT data and a motion model. *Phys Med Biol*. 2008; 53(20): 5815-30.
17. Yaremko BP, Guerrero TM, Noyola-Martinez J, et al. Reduction of normal lung irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer patients, using ventilation images for functional avoidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(2): 562-71.
18. Yamamoto T, Kabus S, von Berg J, Lorenz C, Keall PJ, et al. Impact of four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation imaging-based functional avoidance for lung cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(1): 279-88.
19. Lind PA, Marks LB, Hollis D, et al. Receiver operating characteristic curves to assess predictors of radiation-induced symptomatic lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(2): 340-7.
20. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(1): 89-94.
21. Harris B, Bailey D, Miles S, et al. Objective analysis of tomographic ventilation–perfusion scintigraphy in pulmonary embolism. *Am J*

Respir Crit Care Med. 2007; 175(11): 1173-80.

22. Moule RN, Kayani I, Prior T et al. Adaptive 18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer. *Clin Oncol*. 2011; 23(5): 364-71.
23. Petersson J, Sánchez-Crespo A, Rohdin M, et al. Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol*. 2004; 96(3): 1127-36.
24. Ketai L, Hartshorne M. Potential of computed tomography-SPECT and computed tomography-coincidence Fusion images of the chest. *Clin Nucl Med* 2001; 26(5):433–441
25. Cattaneo GM, Rizzo G, Lombardi P, et al. Integration of computerized tomography imaging with single photon emission in a commercial system for developing radiotherapy fields: application to conformational irradiation for lung carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 1999; 97(4):272–278
26. Kwa SL, Theuws JC, van Herk M, et al. Automatic three-dimensional matching of CT-SPECT and CT-CT to localize lung damage after radiotherapy. *J Nucl Med*. 1998; 39(6): 1074-80.
27. Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using X-ray computed tomography. *J Clin Monit Comput*. 2000; 16(5-6): 433-42.

28. Marcucci C, Nyhan D, Simon BA. Distribution of pulmonary ventilation using Xe-enhanced computed tomography in prone and supine dogs. *J Appl Physiol*. 2001; 90(2): 421-30.
29. Suga K, Yuan Y, Ogasawara N, et al. Altered clearance of gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid aerosol from bleomycin-injured dog lungs: initial observations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(12): 1704-10.
30. Patz S, Hersman FW, Muradian I, et al. Hyperpolarized (129)Xe MRI: a viable functional lung imaging modality? *Eur j Radiol*. 2007; 64(3): 335-44.
31. Castillo R, Castillo E, Martinez J, et al. Ventilation from four-dimensional computed tomography: density versus Jacobian methods. *Phys Med Biol*. 2010; 55(16): 4661-85.
32. Reinhardt JM, Ding K, Cao K, et al. Registration-based estimates of local lung tissue expansion compared to xenon CT measures of specific ventilation. *Med Image Anal*. 2008; 12(6): 752-63.
33. Fraass BA, Kessler ML, McShan DL, et al. Optimization and clinical use of multisegment intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy. *Semin Radiat Oncol*. 1999; 9(1): 60-77.
34. Choi Y, Kim JK, Lee HS, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy as a boost treatment on the lung-dose distributions

- for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):683- 9.
35. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(1): 94-102.
36. Sura S, Gupta V, Yorke E, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for inoperable non-small cell lung cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *Radiother Oncol.* 2008; 87(1): 17-23.
37. www.coopcl.com.tw
38. Shioyama Y, Jang SY, Liu HH, et al. Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(5): 1349-58.
39. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: ICRU Publications 1993.
40. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU Publications 1999.

41. Lu W, Parikh PJ, El Naqa IM, et al. Quantitation of the reconstruction quality of a four-dimensional computed tomography process for lung cancer patients. *Med Phys*. 2005; 32(4): 890-910.
42. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(36): 5301-10.
43. Pan T. Comparison of helical and cine acquisitions for 4D-CT imaging with multislice CT. *Med Phys*. 2005; 32(2): 627-34.
44. BKP Horn. Brian G: Determining Optical Flow. *Artif Intell*. 1981; 185-203.
45. Hirose Y, Imaeda T, Doi H, et al. Lung perfusion SPECT in predicting postoperative pulmonary function in lung cancer. *Ann Nucl Med*. 1993; 7(2): 123-6.
46. National Comprehensive Cancer Network.
47. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37(3): 731-6.
48. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, et al. Conformity index: a review. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64(2): 333-42.
49. Yoon M, Park SY, Shin D, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram. J appl Clin Med Phys. 2007; 8(2): 9-17.
50. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(2): 573-85.
51. Reese AS, Das SK, Curie C, et al. Integral dose conservation in radiotherapy. Med Phys. 2009; 36(3): 734-40.
52. Castillo R, Castillo E, Martinez J, et al. Ventilation from four-dimensional computed tomography: density versus Jacobian methods. Phys Med Biol. 2010; 55(16): 4661-85.
53. Reinhardt JM, Ding K, Cao K, et al. Registration-based estimates of local lung tissue expansion compared to xenon CT measures of specific ventilation. Med Image Anal. 2008; 12(6): 752-63.
54. Guerrero T, Sanders K, Castillo E, et al. Dynamic ventilation imaging from four-dimensional computed tomography. Phys Med Biol. 2006; 51(4): 777-91.
55. Guerrero T, Sanders K, Noyola-Martinez J, et al. Quantification of regional ventilation from treatment planning CT. Int J Radiat Oncol

Biol Phys. 2005; 62(3): 630-4.



附錄



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL:(04)22052121

中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會

Tel: 886-4-22052121 ext: 1925 Fax: 886-4-2207-1478 台中市北區育德路 2 號

人體試驗計畫同意書

試驗名稱：4D-CT 建立高解析肺功能影像。

本院編號：DMR100-IRB-216

本院試驗主持人：放射腫瘤科簡君儒主治醫師

通過日期：2011 年 11 月 11 日

計畫有效日期：2012 年 11 月 10 日

依照衛生署及 ICH-GCP 規範的規定，臨床試驗每屆滿一年，人體試驗委員會必須定期重新審查。請於有效期限到期二個月前檢送期中報告至本會進行審查。

該計劃任何部分若欲更改，需向人體試驗委員會重新提出申請。計劃主持人對受試者任何具有危險而且未能預期之問題，例如：對藥物、放射性元素或對醫療器材產生不良反應等，需立即向人體試驗委員會主任委員提出書面報告。



主任委員 傅茂祖

中華民國 一 百 年 十 一 月 十 一 日

C M U H



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL:(04)22052121

The Institutional Review Board

China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Tel: 886-4-22052121 ext: 1925 Fax: 886-4-2207-1478

Expedited Approval

Date : Nov. 11, 2011

To : Chun-Ru Chien, Division of Radiooncology,
China Medical University Hospital

From : Martin M-T Fuh MD, DMSci.
Chairman, Institutional Review Board

The Institutional Review Board has recommended the approval of the following documents:

Protocol Title : Pulmonary ventilation image from four-dimensional computed tomography

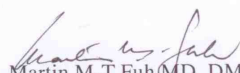
CMUH IRB No. : DMR100-IRB-216

Approval of your research project is, therefore, granted from Nov. 11, 2011 to Nov. 10, 2012, and has determined that human subjects will be at risk.

According to Taiwan government's regulations and ICH-GCP guidelines, by the end of this period you may be asked to inform the Board on the status of your project. If this has not been completed, you may request to send status of progress report two months before the final date for renewed approval.

You are reminded that a change in protocol in this project requires its resubmission to the Board. Also, the principal investigator must report to the Chairman of the Institutional Review Board promptly, and in writing, any unanticipated problems involving risks to the subjects of others, such as adverse reactions to biological drugs, radio-isotopes or to medical devices.




Martin M-T Fuh MD, DMSci.
Chairman, Institutional Review Board
China Medical University Hospital

CMUH