

- 10 Chan DW, Chen BP, Prithivirajasingh S, et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks[J]. Genes Dev, 2002, 16(18): 2333-2338.
- 11 Ferguson DO, Sekiguchi JM, Chang S, et al. The nonhomologous end-joining pathway of DNA repair is required for genomic stability and the suppression of translocations[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(12): 6630-6633.
- 12 Deans B, Griffin CS, O'Regan P, et al. Homologous recombination deficiency leads to profound genetic instability in cells derived from Xrcc2-knockout mice[J]. Cancer Res, 2003, 63(23): 8181-8187.
- 13 Venkitaraman AR. Chromosome stability, DNA recombination and the BRCA2 tumour suppressor[J]. Curr Opin Cell Biol, 2001, 13(3): 338-343.
- 14 Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(12): 1513-1530.

(收稿日期: 2005-03-30)

文章编号: 1001-098X(2005)03-0136-04

## 动态成像技术及其在精确放疗中的应用

杨克桢 孙卫国 林意群

**摘要** 放射治疗的发展与现代医学影像技术密不可分, CT成像的空间分辨力和时间分辨力的提高使得动态CT日益成为临床应用的有效手段。在放疗模拟定位的应用中, 采用呼吸门控技术得到呼吸周期中不同相位的三维图像, 可掌握肿瘤目标随呼吸的运动变化规律, 从而建立精确的数学模型, 对改进治疗计划具有重要意义。此外, 在直线加速器上嵌入两正交的X射线成像系统, 以实时跟踪肿瘤目标的位置, 也是四维放疗研究的一个方向。

**关键词** 动态成像; CT; 放疗; 模拟定位

中图分类号 R814.42 文献标识码 A

### Dynamic imaging technique and its application in precise simulation of radiotherapy

YANG Ke-cheng, SUN Wei-guo, LIN Yi-qun

(Department of Medical Instrument, Biomedical Engineering Faculty, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China)

**Abstract** The development of radiotherapy is closely linked with modern medical imaging technique. 4-dimensional CT increasingly becomes an effective measure due to the improvement of temporal and space resolution of CT imaging. In the simulation of radiotherapy, 3-dimension images in different phases can be collected with respiration-gating technique. Therefore, a precise mathematical model is set up after the rule of tumor motion along with respiration is found out, which is significant for the improvement of treatment planning. Moreover, two orthogonal X-ray imaging systems mounted on the gantry of a medical linear accelerator for tracking the real position of tumor is also an interesting aspect in 4-dimensional radiotherapy study.

**Key Words** 4-dimensional imaging; computed tomography; radiotherapy; simulation

### 1 引言

放射治疗模拟定位的局限性主要体现在两个方面: 一是模拟定位和治疗实施分时进行, 无法克服时效性问题; 二是体位固定技术无法从根本上消除呼吸和心跳等生理运动的影响, 而肿瘤目标在治疗实施过程中并非静止不动, 可能导致脱靶, 降低疗

效, 尤其在胸腹部的应用中更为严重。解决这些问题的根本方法是不仅要提高成像系统的时间分辨力等性能, 关键要在诊断、定位和治疗的全过程实现实时、动态成像, 最终实现对射束的实时控制, 这就是所谓的四维放疗(4-dimensional radiotherapy)技术的基本思想。近年来, 计算机体层成像(computed tomography, CT)装置的快速发展为研究肿瘤的运动模型提供了硬件条件, 可望改变传统的三维模拟定位, 实现动态定位。

## 2 动态 CT 技术

上个世纪 80 年代, 随着 CT 的发展, 出现了动态 CT 技术, 即时间序列成像, 用以观察扫描部位的动态情况, 比如脑灌注成像和肝脏造影成像, 对于血流相关疾病的诊断具有极高的临床价值, 其特点主要是能够体现扫描部位的运动变化。早期动态 CT 技术的主要问题源于体层扫描的局限性, 获取的图像之间存在一定的间歇时间, 影响了三维重建的效果, 不能有效反映扫描部位的整体情况。螺旋 CT 出现以后, 扫描模式的改变和数据采集的连续性使其向容积成像前进了一大步, 特别是 1998 年多层面 CT 的面世, 能同时采集多组图像数据, 成像速度极大提高, 三维重建的时间分辨率大大提高, 在胸腹部运动器官的应用中也能得到满意的效果, 动态 CT 也就发展到了四维阶段, 即四维 CT (4-dimensional CT)。动态 CT 根据被扫描部位的运动变化情况可分为两种类型: 一是对于非周期运动, 比如造影扫描中对对比剂的扩散运动, 实现的基本原理是在固定位置连续扫描, 采集不同时刻的图像, 以观察扩散运动过程<sup>[1]</sup>; 二是对于周期运动的心脏搏动, 即便采用目前最先进设备, 机架旋转周期设置为最小值, 时间分辨率在理论上也只能达到 0.2s, 所以必须采用门控技术, 在若干扫描周期中均选取其中某一固定相位区间的数据, 组成一个投影数据集, 从而可以成倍提高时间分辨率<sup>[2, 3]</sup>。相位区间选择在 R-R 间期的某一段, 此时心脏处于较平稳状态, 其实质是在选择相位成像以有效抑制运动伪影。

CT 发展呈现以下几个趋势: 探测器数目增加, 在纵轴方向的排列数不断倍增, 形成大面积二维阵列; 机架旋转周期缩短, 数据采集速度提高; 重建算法的速度和精度不断提高, 三维重建的效果相应提高, 操作界面友好, 易于使用。这些也正是四维 CT 发展的基本条件<sup>[4]</sup>。成像的时间分辨率是评价系统质量的主要参数, 不同算法之间的区别源于所采用的插值方法<sup>[5]</sup>。

## 3 四维放疗研究中的动态成像技术

肿瘤放射治疗的目的是把高能射线作用于肿瘤病灶, 同时尽量避免对健康组织的伤害, 所以其首要问题是病灶目标的确定。CT 图像反映的是物体

的 X 射线衰减系数分布, 这一信息对于放疗计划的制定是很有用的。另一方面, 与常规 X 射线成像技术相比, 它是真正的体层成像, 图像直观易于解读, 因而成为放疗定位的主要设备, 特别适用于脑部, 因其结构稳定。而在胸腹部的应用中, 由于呼吸和心跳、胃肠蠕动等不自主运动的存在, 肿瘤病灶并非静止不动, 故不可避免地导致 CT 图像的运动伪影, 而且图像只能反映扫描部位某一时候的状态。因此, 在治疗计划的制订过程中, 为确保对肿瘤的控制, 一般采取呼吸限制和增大计划靶区 (planning target volume, PTV) 的边界两种措施, 前者的目的是尽量降低呼吸引起的肿瘤运动, 但是对患者的身心存在不可避免的负面影响, 缺陷是显而易见的; 而后者降低了射线剂量的使用效率, 并且增加了对健康组织的照射<sup>[6, 7]</sup>。这些正是运动肿瘤放疗面临的主要挑战。

与传统的适形放疗不同, 四维放疗以定量分析肿瘤目标随呼吸的运动变化规律为基础, 在成像、治疗计划制定和治疗过程中考虑了运动的影响。根据定位设备和方法的不同, 实现形式可分为实时跟踪放疗和呼吸控制放疗两种类型。

X 射线成像具有实时显示的特点, 但是没有深度信息, 用两套正交的 X 射线电视成像系统则弥补了这一缺陷, 把它与直线加速器合而为一, 不仅减小了定位与治疗之间的时间间隔, 还能完成目标的实时跟踪<sup>[8]</sup>。为增加对比度, 可采用介入的方法在肿瘤目标内部或附近埋下一个金点。治疗计划制订时对 PTV 的边界设定合适的阈值, 在实施治疗过程中实时跟踪目标的位置, 并判断是否超出阈值, 是就停止射线输出, 否则正常工作<sup>[9]</sup>。在上述过程中, 从数据采集到控制系统做出反应, 须经软件计算和机械控制的诸多步骤, 存在时间延迟、X 射线成像系统连续工作的负载等问题<sup>[10]</sup>。

但是, 对于运动肿瘤目标只检测位置是不够的, 因为在呼吸过程中不但肿瘤位置随之改变, 而且形状也会发生变化, 所以必须进行三维成像, 在此基础上做图像分割, 分析其占位情况以及与周边组织的关系, 从而建立精确的动态模型<sup>[11, 12]</sup>。采用多层面 CT, 在一个机架旋转周期里可获得数倍于单螺旋 CT 的扫描数据, 有利于时间分辨率的提高<sup>[13]</sup>。与心脏成像中采用的心电门控技术相似, 利用呼吸门控技术也能实现对扫描部位的动态成像。

利用声音、图像等多媒体对患者进行呼吸训练后,可认为呼吸运动是周期运动<sup>[14]</sup>。门控技术又分预门控(prospective gating)和回顾性门控(retrospective gating)两种,前者在一个机架旋转周期中只采集呼吸(或)心跳的某个相位区间上的数据,因此只能反映扫描部位某个时刻的状态;后者则连续采集若干个周期的数据,把同时采集到的呼吸波分成若干个相位区间,然后把投影数据按照所属的相位区间分类,再分别对各数据集进行重建,得到一个呼吸周期期间不同相位的图像,从而可分析肿瘤病灶目标在一个呼吸周期中的运动变化规律<sup>[15-17]</sup>。在计划制定阶段,根据采集到的肿瘤运动信息,设计动态多叶准直器叶片次序,以补偿肿瘤运动。由于肿瘤目标的运动与呼吸是高度相关的,在治疗阶段,只要监测患者呼吸,就可以即时调整治疗射束方案使其与肿瘤运动同步,从而使射束始终对准目标,大大提高对肿瘤的控制<sup>[18]</sup>。

各种模态图像在肿瘤的成像中有不同的特点,比如改进的乳腺X射线透视法、电阻抗成像(electrical impedance tomography)、磁共振成像等<sup>[19, 20]</sup>。其中,超声具有实时成像、操作简便、成本低廉等特点,在前列腺癌患者的辅助定位研究中展现出良好的应用前景<sup>[21]</sup>。但是,这些方法均无法同时满足定位精度、时间分辨力和三维图像的空间分辨力的要求,所以都只能作为放疗定位的有益补充。

#### 4 结论

CT的发展体现在两个方面:提高图像的空间分辨力和时间分辨力,目的在于真实地反映扫描部位。尽管对具体技术难题的解决持不同的态度,人们普遍相信各向同性、亚秒级的四维CT将在不久的将来实现<sup>[22]</sup>。这预示着运动肿瘤目标的建模将进入实用阶段,为最终实现闭环、实时控制送束方案建立坚实基础。近年出现的CT和直线加速器一体化放疗设备,在患者摆位和肿瘤目标定位中体现了明显的优势,有利于放疗计划的改进,极大提高对射线的控制<sup>[23, 24]</sup>。总之,四维放疗技术是今后发展的趋势。

#### 参 考 文 献

- 1 Ichikawa I, Kumazaki T. 4D-CT: A new development in three-dimensional hepatic computed tomography [J]. J Nippon Med Sch, 2000, 67(1): 24-27.
- 2 Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart [J]. Med Phys, 1998, 25(12): 2417-2431.
- 3 Saito K, Saito M, Komatsu S, et al. Real-time four-dimensional imaging of the heart with multi-detector row CT [J]. Radiographics, 2003, 23(1): e8.
- 4 Endo M, Tsunoo T, Kandatsu S, et al. Four-dimensional computed tomography (4D CT)-concepts and preliminary development[J]. Radiat Med, 2003, 21(1): 17-22.
- 5 Taguchi K. Temporal resolution and the evaluation of candidate algorithms for four-dimensional CT[J]. Med Phys, 2003, 30(4): 640-650.
- 6 George R, Vedam PJ, Siebers JV, et al. Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery [J]. Med Phys, 2003, 30(4): 552-562.
- 7 Vedam SS, Kini VR, Keal PJ, et al. Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker[J]. Med Phys, 2003, 30(4): 505-513.
- 8 Berbeco RI, Jiang SB, Sharp GC, et al. Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic X-ray systems with flat-panel detectors[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(2): 243-255.
- 9 Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(2): 435-442.
- 10 Sharp GC, Jiang SB, Shinmizu S, et al. Prediction of respiratory tumor motion for real-time image-guided radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(3): 425-440.
- 11 Brock KM, Balter JM, Dawson LA, et al. Automated generation of a four-dimensional model of the liver using warping and mutual information[J]. Med Phys, 2003, 30(6): 1128-1133.
- 12 Brock KK, McShan DL, Haken RKT. Inclusion of organ deformation in dose calculation[J]. Med Phys, 2003, 30(3): 290-295.
- 13 Low DA, Nystrom M, Kalinin E, et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing[J]. Med Phys, 2003, 30(6): 1254-1263.
- 14 Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. CT evaluation of patient deep inspiration self-breath-holding: How precisely can patient reproduce the tumor position in the absence of respiratory monitoring devices?[J]. Med Phys, 2003, 30(6): 1183-1187.
- 15 Ford EC, Mageras GS, Yorke E, et al. Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning[J]. Med Phys, 2003, 30(1): 88-97.
- 16 Vedam SS, Keal PJ, Kini VR, et al. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal [J]. Phys Med Biol, 2003, 48(1): 46-62.
- 17 Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD. The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT[J]. Med Phys, 2003, 30(6): 1052-1066.
- 18 Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients [J]. Phys Med Biol, 2003, 48(5): 587-598.
- 19 Chen Z, Ning R. Why should breast tumor detection go three dimensional? [J]. 2003, 48(14): 2217-2228.
- 20 Cherepenin VA, Karpov AY, Korjensky AV, et al. Three-dimen-

- sional EIT imaging of breast tissues: system design and clinical testing[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2002, 21(6): 662-667.
- 21 Heuvel FVD, Powell T, Seppi E, et al. Independent verification of ultrasound based image-guided radiation treatment, using electric portal imaging and implanted gold markers[J]. Med Phys, 2003, 30(11): 2878-2887.
- 22 Mahesh M, Cody D. Next-generation x-ray CT units will provide <500 msec images with 3d resolution comparable to today's projection radiography[J]. Med Phys, 2003, 30(7): 1543-1545.

- 23 Kuriyama K, Onishi H, Sano N, et al. A new irradiation unit constructed of self-moving gantry-CT and linac[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(2): 428-435.
- 24 Court L, Rosen I, Mohan R, et al. Evaluation of mechanical precision and alignment uncertainties for an integrated CT/LINAC system[J]. Med Phys, 2003, 30(6): 1198-1210.

(收稿日期: 2004-09-22)

文章编号: 1001-098X(2005)03-0139-04

## 肿瘤 MR 分子影像学研究进展

吴沛宏 王国慧

**摘要** MR 分子影像学以分子生物学为基础, 借助 MRI 技术在活体状态下从分子、基因水平对肿瘤进行更早期、更特异性诊断与监测治疗效果。目前关于 MR 分子影像研究多集中于 MR 特异性分子探针的制备、肿瘤血管形成显像、报告基因显像、波谱显像等方面, 由于 MR 具有精确的空间定位及功能成像等优势, 因此在肿瘤分子影像研究中具有极大的发展潜力, 将在 21 世纪肿瘤的诊断与治疗中发挥重要作用。

**关键词** 分子显像; 磁共振显像; 肿瘤

中图分类号 R445.2 文献标识码 A

### Magnetic resonance molecular imaging in cancer research

WU Pei-hong, WANG Guo-hui

(Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract** The magnetic resonance (MR) molecular imaging can be defined as the in vivo characterization and measurement of biologic processes at the molecular and gene level by the means of MR imaging science. The purpose of molecular imaging is to diagnose tumor more early and specifically and monitor the anti-tumor therapy response. The present researches of molecular imaging focus on the specific MR molecular probes, molecular imaging of tumor angiogenesis, genetic imaging, and magnetic resonance spectroscopic imaging, and so on. Because of it has high spatial resolution and functional imaging, the MR molecular imaging will play an important role in the tumor diagnosis and treatment in 21 century.

**Key words** molecular imaging; magnetic resonance imaging; tumors

磁共振(magnetic resonance, MR)分子影像学是利用磁共振成像(MR imaging, MRI)技术对体内特定分子进行成像, 以达到对肿瘤早期、特异性诊断与疗效监测的目的。目前, MRI 的分辨率已达到  $\mu\text{m}$  级, 可获得解剖及生理信息, 这些正是核医学、光子成像的弱点, 但是 MRI 敏感性较低, 只能达到  $\mu\text{mol}$  水平, 与 PET 的  $\text{nmol}$  水平相比, 低

数个数量级, 因此 MR 分子成像研究尚处于基础与临床前阶段, 但随着 MRI 技术的发展, 相信 MR 分子影像将成为研究肿瘤的病理机制、基因治疗、评价治疗效果等方面的一种重要手段。

Weissleder R 等<sup>[1]</sup>指出了分子影像学研究的 3 个关键问题: 高度特异性的显像探针、合适的扩增方法以及高分辨率的成像系统, 其中以特异性分子探针最为重要, 也是进行分子影像学研究的先决条件。在分子影像学中, 要求探针的相对分子质量要