

基于 3D-CT 和 4D-CT 的肺癌放射治疗靶区勾画方法的研究

严鹏伟,朱焕锋,刘雅恬,樊琰鑫,朱向帆,陶 华,何 侠

(江苏省肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所,南京医科大学附属肿瘤医院,江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 以 3D-CT 和 4D-CT 模拟定位,比较非小细胞肺癌放疗靶区的不同勾画方法。 [方法] 患者处于平静呼吸状态,依次做 3D-CT 扫描、4D-CT 扫描,然后根据采集到的图像,按下列不同方式勾画出内靶区 (ITV): ①将 4D-CT 构建的 10 个呼吸相中的肿瘤靶区 (GTV) 全部勾画,然后融合至全 10 相形成 $ITV_{10相}$; ②以 4D-CT 的 0% 和 50% 相作为 2 个极限呼吸相,分别勾画 GTV 再融合至 0~50 相,形成 $ITV_{2相}$; ③构建 4D-CT 的最高密度投影 (MIP) 图像,直接在 MIP 图像勾画 ITV_{MIP} ; ④在 4D-CT 图像上,测量头-脚、腹-背和左-右方向 GTV 的位移,计算 95% 位移值,用于 3D-CT 的 GTV 的外放依据,形成 ITV_{3DCT} 。上述 4 种 ITV,再在三维方向扩大 5mm 的处理,得到与之相对应的计划靶区 (PTV)。从几何容积和形状匹配度两方面对上述 4 种 ITV 和 PTV 进行对比。 [结果] 在头-脚、腹-背、左-右方向上,GTV 的位移值分别为 $(3.2\pm 4.1)mm$ 、 $(2.1\pm 3.0)mm$ 、 $(0.7\pm 0.7)mm$ 。两两对比提示,肿瘤的位移更多体现在头-脚和腹-背方向 (P 值均 < 0.0001)。基于此数据,以 GTV_{3DCT} 的头-脚、腹-背、左-右三个方向进行外放 5mm、3mm、1mm 生成 ITV_{3DCT} 。 $ITV_{10相}$ 、 $ITV_{2相}$ 、 ITV_{MIP} 、 ITV_{3DCT} 中位容积分别为 $12.98cm^3$ 、 $11.55cm^3$ 、 $12.95cm^3$ 、 $16.54cm^3$, $PTV_{10相}$ 、 $PTV_{2相}$ 、 PTV_{MIP} 、 PTV_{3DCT} 中位容积分别为 $31.22cm^3$ 、 $28.64cm^3$ 、 $31.18cm^3$ 、 $37.51cm^3$ 。与 $ITV_{10相}$ 和 $PTV_{10相}$ 比较, $ITV_{2相}$ 、 ITV_{MIP} 、 ITV_{3DCT} 和 $PTV_{2相}$ 、 PTV_{MIP} 和 PTV_{3DCT} 的 MI 均值分别为 0.83、0.95、0.7 和 0.88、0.94 和 0.74。 [结论] ITV_{MIP} 和 PTV_{MIP} 与 $ITV_{10相}$ 和 $PTV_{10相}$ 的差距最小,合适病例可用 MIP 勾画靶区以保证精准、提高效率。由于容积差异较大、匹配度较低,不建议用 $ITV_{2相}$ 或 ITV_{3DCT} 直接替代 $ITV_{10相}$ 设计计划。

关键词: 3D-CT; 4D-CT; 内靶区; 放疗; 肺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2020)07-0591-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.07.B005

Study of Internal Tumor Volume for Radiation Treatment of Non-small Cell Lung Cancer on 3D-CT and 4D-CT

YAN Peng-wei, ZHU Huan-feng, LIU Ya-tian, FAN Yan-xin, ZHU Xiang-zhi, TAO Hua, HE Xia

(Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Prevention and Control, Nanjing Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Objective] To analyze the difference between internal tumor volumes (ITVs) based on three-dimensional computed tomography (3D-CT) and four-dimensional (4D-CT) images in radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] Eligible patients diagnosed as NSCLC received both 3D-CT and 4D-CT scans before radiotherapy. There were four different ITV delineation methods as: (1) Fusing all of 10 tumor target volumes (GTVs) from 10 respiratory phases created by 4D-CT and forming $ITV_{10phases}$; (2) Defining 0% and 50% phases from 4D-CT image as two extreme phases, and combining GTVs from these two phases as $ITV_{2phases}$; (3) Contouring GTV on maximum intensity projection (MIP) created after 4D-CT directly and forming ITV_{MIP} ; (4) Calculating 95% of GTV centroid displacement values in each direction measured by 4D-CT and then enlarging GTV from 3D-CT to form ITV_{3DCT} . An isotropic margin of 5mm from each ITVs were generated to form plan target volumes (PTVs), respectively. The volume and matching index (MI) was analyzed to study the difference between ITVs and PTVs, and MI was defined as the ratio of $ITV_{10phases}$ and $PTV_{10phases}$. [Results] In the superior-inferior (S-I), anterior-posterior (A-P) and left-right (L-R) directions, the motion of GTV centroid was $(3.2\pm 4.1)mm$, $(2.1\pm 3.0)mm$ and $(0.7\pm 0.7)mm$, respectively. A-P and S-I directions showed greater displacement of GTV centroid compared with L-R direction ($P < 0.01$). According to the displacement values on each direction, ITV_{3DCT} were created by adding certain margins 1, 3 and 5 mm in L-R, A-P and S-I directions to GTV based on 3D-CT, respectively. The median volumes of $ITV_{10phases}$ and $PTV_{10phases}$ were $12.98cm^3$ and $31.22cm^3$; the median volumes of $ITV_{2phases}$ and $PTV_{2phases}$ were $11.55cm^3$ and $28.64cm^3$; the median volumes of ITV_{MIP} and PTV_{MIP} were $12.95cm^3$ and $31.18cm^3$; the median volumes of ITV_{3DCT} and PTV_{3DCT} were $16.54cm^3$ and $37.51cm^3$. In comparisons with $ITV_{10phases}$ and $PTV_{10phases}$, the MI values of $ITV_{2phases}$, ITV_{MIP} , ITV_{3DCT} , $PTV_{2phases}$, PTV_{MIP} and PTV_{3DCT} were 0.83, 0.95, 0.78, 0.88, 0.94 and 0.74, respectively. [Conclusion] A method of contouring ITV on MIP image based on 4D-CT might have a potential to be optimal $ITV_{10phases}$ for NSCLC. However, neither $ITV_{2phases}$ nor ITV_{3DCT} showed appropriateness in replacing $ITV_{10phases}$ directly, according to greater difference between volume and form in comparison with $ITV_{10phases}$.

Subject words: three-dimensional computed tomography; four-dimensional computed tomography; internal target volume; volume comparison; lung cancer

通信作者: 何侠, 主任医师, 副院长, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市

玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexiabm@163.com

收稿日期: 2019-09-30; 修回日期: 2020-01-08

肺癌放疗因呼吸运动影响,通常肿瘤会发生位移,降低治疗的精准性,增加不确定性,影响疗效^[1]。传统的放疗计划制定与实施大多在 3D-CT 采集到的图像上勾画靶区的影像资料为静态和瞬时的,并不能全面描述肿瘤运动范围,靶区往往过大或过小^[2]。4D-CT 可以对患者一段时间的呼吸过程进行完整记录,并分为 10 个呼吸时相,详细体现肿瘤的位移和形变,因此,分别采集 10 相图像,勾画 10 个靶区再融合,理论上是目前最理想的勾画内靶区方法。然而,这不仅极大增加了勾靶的工作量,且由于呼吸幅度与规律性本身存在差异,靶区范围仍存在不确定性。本文拟选取 4D-CT 采集到的 10 相图像勾画的内靶区作为参考,比较基于 3D-CT 和 4D-CT 方法勾画的靶区异同,寻找准确和高效的勾画方法。

1 资料与方法

1.1 患者资料

研究选取 2017 年 9 月至 2019 年 6 月江苏省肿瘤医院诊治的患者为研究对象,共 80 例,患者均明确诊断为周围型非小细胞肺癌。研究目的、研究方法、研究意义均上报至医院伦理委员会,并获批准[南医大伦审(2017)113号]。所有患者均签署知情同意书。

1.2 CT 模拟

患者采用自然仰卧体位,置于 Orfit 一体板之上,然后以热塑网模对颈部、胸部和上腹部肢体进行固定。所有患者均先接受 3D-CT 扫描,扫描范围至少应包全胸廓,扫描层距设定为 5mm。三维扫描后,以自然呼吸进行 4D-CT 扫描,采集并重建图像,获取呼吸时相的 10 相图像,依次将 3D-CT 扫描图像、4D-CT 扫描图像导入放射治疗计划系统(TPS)中,并按组织密度差异生成最高密度投影(maximum intensity projection, MIP)图像。

1.3 内靶区勾画

肿瘤靶区(gross target volume, GTV)的定义:处在各呼吸时相之下,CT 图像“肺窗”所勾画出的清晰直观的形状、大小均可得以展现的肿瘤轮廓。内靶区(internal target volume, ITV)的定义:所有患者均以 4 种不同方式勾画得出:①ITV_{10相}:将 4D-CT 的 10 个呼吸相上的 GTV 全部融合到全时相图像生成;

②ITV_{2相}:找出 4D-CT 的 10 相图像中的 2 个极限呼吸相(通常为 0%和 50%),将这两相的 GTV 融合形成;③ITV_{MIP}:即在 4D-CT 的 MIP 图像上直接勾画的 GTV_{MIP};④ITV_{3DCT}:测算 4D-CT 图像 10 个呼吸时相分别勾画得到的 GTV 在三维方向的最大位移值,以 3D-CT 的 GTV 在各方向外放相应的 95%最大位移值得到。计划靶区(plan target volume, PTV)的定义:上述四种方法得到的 ITV,再向外周各方向扩展 5mm,分别得到 PTV_{10相}、PTV_{2相}、PTV_{MIP} 和 PTV_{3DCT}。

1.4 ITV 对比

对基于四种不同方式所勾画得到的 ITV 和 PTV,均从容积和匹配指数(matching index, MI)两个方面进行比较。MI 主要是指两个不同靶区的重合度,可以参照下式求出,具体为:

$$MI = A \cap B / A \cup B$$

MI 反应两个不同靶区在容积、位移、形变这三个不同方面所体现出的差异。如果 MI 值为 1,则代表实现了理想的重合度。对于两个靶区而言,只要在位置、形状、大小方面存在不同,则 MI 值均应在 1 之下。ITV_{2相}、ITV_{MIP}、ITV_{3DCT} 和 PTV_{2相}、PTV_{MIP}、PTV_{3DCT} 分别与 ITV_{10相} 和 PTV_{10相} 进行对比。

1.5 统计学处理

GTV 中心在 4D-CT 的 10 个呼吸时相中三维方向的位移值由放疗计划系统 Eclipse(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)进行记录。以配对 *t* 检验法将三维方向的 GTV 中心位移进行两两比较,分析不同方向的位移程度差异。多组均数比较根据数据情况的不同采取不同的分析方法:若数据服从方差齐性的正态检验,则选用方差分析;若数据服从非正态分布,则选用 Kruskal-Wallis 秩和检验。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS (Chicago, IL, USA)19.0 版软件进行统计分析。

2 结果

2.1 4D-CT10 相的肿瘤位移

在 4D-CT 采集和分解得到 10 个呼吸相上分别勾画得出的 GTV,在头-脚、腹-背、左-右三个方向,位移量分别为 (3.2±4.1)mm、(2.1±3.0)mm、(0.7±0.7)mm。正态检验结果显示,在头-脚、腹-背、左-右三个方向的 GTV 中心位移的数据不服从正态分布,故三组

差异比较选择 Kruskal-Wallis 秩和检验。较之左-右方向, 肿瘤位移更体现腹-背和头-脚这两个方向 (Figure 1), 尽管腹-背与头-脚方向的直接对比提示两者的位移差异未达到统计学意义 ($P=0.057$), 但是在头-脚方向上的位移数值更高 (Table 1)。

2.2 ITV_{3DCT} 勾画

GTV 在 4D-CT 的 10 个呼吸相的头-脚、腹-背、左-右这三个方向上, 产生位移的 95% 最大值分别为 4.4mm、2.9mm、0.9mm。据此, 将 3D-CT 的 GTV 在相应方向上外放距离分别为 5mm、3mm、1mm, 从而最终得到 ITV_{3DCT}。

2.3 不同靶区容积

采取 4 种不同勾画方式所得出的 ITV, 以及分别外放所形成的 4 种 PTV, 容积大小均存有不同 (Table 2)。所有靶区中, ITV_{2相} 和 PTV_{2相} 的容积平均值最低, 为 $(18.62 \pm 19.87) \text{cm}^3$ 和 $(39.03 \pm 31.72) \text{cm}^3$; ITV_{3DCT} 和 PTV_{3DCT} 的平均容积分别为 $(23.47 \pm 22.41) \text{cm}^3$ 和 $(47.16 \pm 35.21) \text{cm}^3$, 在所有靶区中数值最高。ITV_{10相} 和 ITV_{MIP}、PTV_{10相} 和 PTV_{MIP} 的容积差异最小。正态检验结果显示, 4 种方法勾画获得的 ITV 体积差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), 而外放后获得的 PTV_{10相}、PTV_{2相}、PTV_{MIP} 和 PTV_{3DCT} 经正态检验均不服从正态分布, 故四组 ITV 和 PTV 差异比较均选择 Kruskal-

Wallis 秩和检验, P 值为 0.634, 说明 ITV 之间或 PTV 之间靶区容积大小均无统计学差异。

2.4 不同方法勾画的靶区匹配度

将 ITV_{10相} 作为参照靶区, 在匹配度 (MI) 方面, ITV_{2相}、ITV_{3DCT} 均远低于 ITV_{MIP}; 而 PTV_{2相} 和 PTV_{3DCT} 的 MI 也同样远低于 PTV_{MIP} (Table 3)。结合 Table 2,

Table 1 Displacement of GTV centroid in three dimensions (mm)

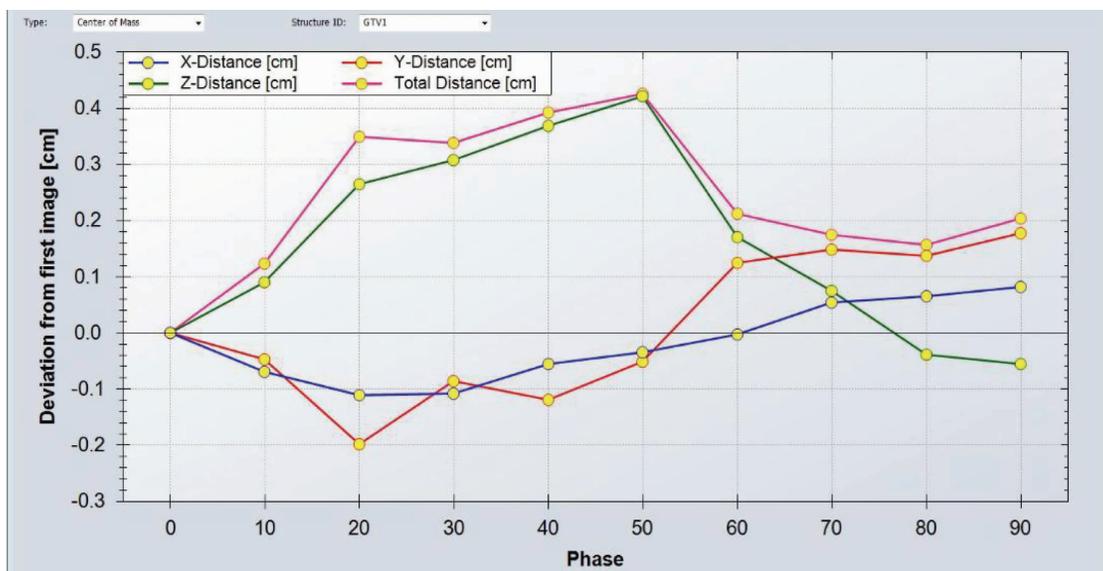
Dimension	Median	Range	Mean±SD	95%CI	P
L-R	0.5	0~7	0.7±0.7	0.5~0.9	-
A-P	1.9	0~14	2.1±3.0	1.2~2.9	<0.001
S-I	2.4	0~14	3.2±4.1	2.1~4.4	<0.001

GTV: gross target volume; SD: standard deviation; CI: conformity index; L-R: left-right; A-P: anterior-posterior; S-I: superior-inferior

Table 2 Volumes of ITVs and GTVs (cm³)

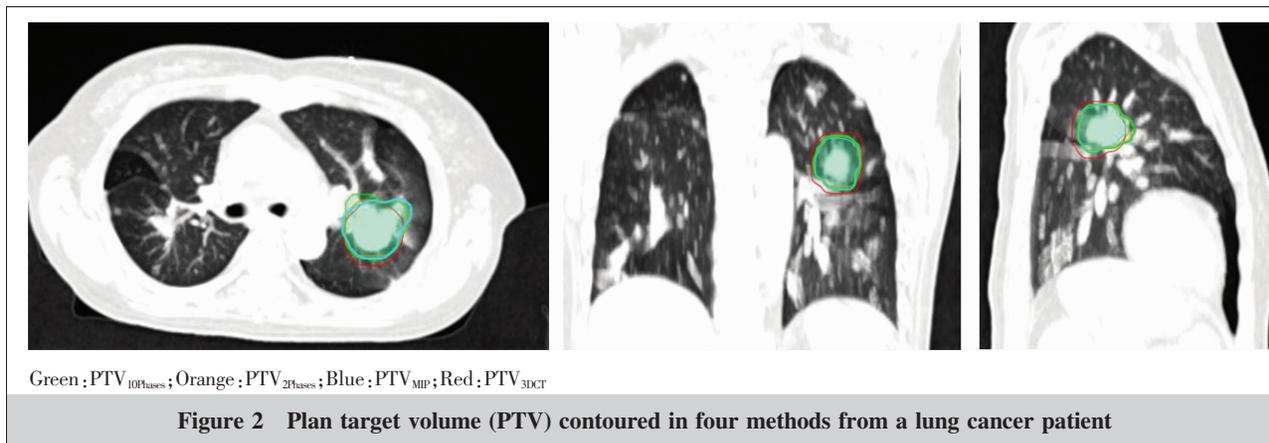
Volume	Median	Range	Mean±SD	95%CI
ITV				
ITV _{10Phases}	12.98	1.65~73.05	19.71±20.25	10.23~29.18
ITV _{2Phases}	11.55	1.60~71.70	18.62±19.87	9.32~27.91
ITV _{MIP}	12.95	1.65~72.40	19.25±19.69	10.03~28.47
ITV _{3DCT}	16.54	2.29~83.33	23.47±22.41	12.99~33.96
PTV				
PTV _{10Phases}	31.22	7.28~123.53	40.88±32.42	25.71~56.06
PTV _{2Phases}	28.64	7.24~121.61	39.03±31.72	24.11~53.95
PTV _{MIP}	31.18	7.30~122.60	40.12±31.72	25.28~54.97
PTV _{3DCT}	37.51	9.51~138.02	47.16±35.21	30.68~63.64

ITV: internal target volume; PTV: plan target volume; SD: standard deviation



X: motion of gross target volume (GTV) on left-right (L-R) direction; Y: motion of GTV on superior-inferior (S-I) direction; Z: motion of GTV on anterior-posterior (A-P) direction; Total: total motion of GTV

Figure 1 The motion of GTV centroid in the left-right (L-R), superior-inferior (S-I) and anterior-posterior (A-P) directions in 10 phases collected by 4D-CT from a lung cancer patient



ITV_{3DCT}、PTV_{3DCT} 容积明显大于 ITV_{10相} 和 PTV_{10相},提示外放范围更大,更多的肺及周围组织被纳入 3D-CT 勾画的靶区范围,受照剂量相应增加;而与 ITV_{10相} 和 PTV_{10相} 比较,ITV_{2相} 和 PTV_{2相} 容积偏小,提示仅用两极限呼吸相勾画的靶区,不能完全覆盖肿瘤运动轨迹,存在一定的“脱漏”风险(Figure 2)。

3 讨论

放疗因安全性高、疗效肯定,是治疗肺癌,尤其不可手术的非小细胞肺癌的重要方法^[3]。但放疗过程中,呼吸运动引起肺内肿瘤位移,继而产生形变,会造成治疗的不确定和不稳定性^[4]。为保证靶区范围完全覆盖肿瘤的运动轨迹,传统 3D-CT 技术的精确放疗,通常以 GTV 向各方向外放一定几何距离形成 PTV,确保照射体积。但由于患者个体差异,呼吸幅度存在不同,GTV 外放程度也应存在差异。不同性别、年龄、肺功能、吸烟史的患者,呼吸幅度和肿瘤位移情况都有区别。如果靶区外放距离过多,则增加肿瘤附近的正常组织器官,包括肺组织、脊髓、食管、心脏等的受照剂量;而外放距离不足,则会降低肿瘤的实际治疗剂量,影响疗效,潜在提高复发风险。因此,准确获取每例肺癌肿瘤的位移形变信息是精准照射的关键,但既往报道,肿瘤的位置或容积及患者肺功能情况,均无法准确地加以体现^[5]。

与 3D-CT 相比,4D-CT 能反映实时和全面的呼吸运动过程和肿瘤位移轨迹。因此,肺癌放疗中 4D-CT 的运用成为趋势。有研究发现,肺癌的肿瘤位移

Table 3 Matching index of ITVs and PTVs

Compared with	Mean±SD	Range	Compared with	Mean±SD	Range
ITV _{10Phases}			PTV _{10Phases}		
ITV _{2Phases}	0.83±0.08	0.67~0.96	PTV _{2Phases}	0.88±0.05	0.81~0.93
ITV _{MIP}	0.95±0.02	0.81~0.97	PTV _{MIP}	0.94±0.02	0.89~0.97
ITV _{3DCT}	0.78±0.12	0.61~0.87	PTV _{3DCT}	0.74±0.13	0.58~0.90

ITV: internal target volume; PTV: plan target volume; SD: standard deviation

方向,多以头-脚最为明显,腹-背次之,左-右方向的位移量最小^[6]。本文从三维方向对 4D-CT 的 10 个呼吸时相的靶区移动范围的测量和对比,结果与之一致。需重视的是,在头-脚和腹-背这两个位移方向,位移标准差 (4.1mm 和 3mm) 均高于均数值 (3.2mm),提示不同个体因呼吸运动的影响,肿瘤位移的幅度存在很大差异,在不同呼吸时相勾画的靶区的位置和形状的变化情况也是不容忽视的。

在 4D-CT 的 10 相分别勾画 GTV,理论上虽能提高放疗计划实施的精准性,但流程繁琐,增加了靶区勾画的工作量,且附近正常组织器官过度受照的潜在风险也仍然存在。引入最高密度投影(MIP)图像,是优化 4D-CT 用于肺癌放疗的重要手段^[7]。本研究中 ITV_{MIP} 和 PTV_{MIP} 与 ITV_{10相} 和 PTV_{10相} 的容积差异最小,MI 指数也相对较高,标准差数值最低,且 MIP 技术使 4D-CT 靶区勾画工作得到简化,显示了以 MIP 勾画靶区的可行性。但也有研究提出质疑:以 MIP 勾画得出的靶区,难以将多个呼吸相的勾画的靶区完全覆盖^[8]。其主要理由包括:如果肿瘤与胸壁、膈肌、肝脏等密度近似或更高的组织相邻,或肿瘤附近具有毛刺或磨玻璃样形状,因密度差异微小,那么 MIP 将不能精确反映肿瘤的边界。因此,使用 MIP 勾画靶区前,需对肿瘤和周围器官的解剖关系有准确定位。

从降低 4D-CT 用于肺癌放疗的工作量,提高工作效率的角度出发,仅以两个极限呼吸相勾画靶区,也是理论上可以尝试的方法之一,但本研究数据显示,ITV_{2相}和 PTV_{2相}与 ITV_{10相}和 PTV_{10相}的容积差异较大,匹配重叠程度较低。以 ITV_{2相}为例,MI 均值和范围分别为 0.83 和 0.67~0.96,提示平均 17%的 ITV_{10相}不在 ITV_{2相}范围之内;外放后的 PTV_{2相}的平均 MI 有所提高,达到 0.88,但仍存在 12%的不重叠区域,这些部分存在逃逸照射的风险。理论上,呼吸幅度大而规律、肿瘤容积较小者,合理外放的 PTV_{2相}应在体积和形状上非常接近 PTV_{10相},然而,更多人群的自由呼吸过程为不规律、非线性的,此时两个极限呼吸相的肿瘤信息不能完全代表中间呼吸相的形状和位置改变情况,故本研究不推荐直接使用这种方法用于设计放疗计划。

由于 4D-CT 技术尚未完全普及,对新设备也有依赖性,为了对不具备开展 4D-CT 技术的肺癌靶区进行优化,本研究设计了基于 3D-CT 图像的靶区外放距离研究。我们的数据提示,ITV_{3DCT}和 PTV_{3DCT}在所有的 ITV 和 PTV 中几何容积数值最大,与 ITV_{10相}和 PTV_{10相}相比,其 MI 均值最小,为 0.78,重叠度最低,尽管减少了肿瘤逃逸照射风险,但相对有多于 20%的周围组织过度受照。有研究以放疗时锥束 CT 验证靶区精确性,发现 GTV_{3DCT}均匀外放 5mm 后,仅 1.63%体积脱漏于照射范围之外,若在头-脚方向再多外放 5mm,则脱漏照射范围将小于 0.1%,但是,过度照射的靶区容积将分别高达 57.08%和 48.89%^[9]。由于 CBCT 图像不够清晰,本文未将其纳入研究,但本研究中 ITV_{3DCT}均匀外放距离已显著性低于同类研究^[9-10],但容积较 ITV_{4DCT}仍然过大。这一结果提示:(1)如不能开展 4D-CT,肺癌的 ITV 应寻找更加合理的勾画和外放方式;(2)基于 3D-CT 图像勾画 GTV 和 ITV 前,应当对个体的呼吸幅度和规律充分评估、综合考量。如果过于强调降低靶区容积,也有可能增加肿瘤脱漏于靶区之外的风险。近期开展的应用 4D-CBCT 监控放疗过程中的肿瘤位移、形变和组织剂量验证的研究发现,肿瘤周围正常组织和器官受照剂量仍有从靶区优化中进一步降低的空间^[11]。此外,可以引入 PET/CT、MRI 等一系列影像学技术与 4D-CT 图像融合,进一步提高靶区和放疗计划的精准性^[12]。

参考文献:

- [1] Adamczyk M, Konkol M, Matecka-Nowak M, et al. 4DCT-based evaluation of lung tumour motion during the breathing cycle[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(1): 193-202.
- [2] Wang S, Shang D, Meng X, et al. Effects of respiratory motion on volumetric and positional difference of GTV in lung cancer based on 3DCT and 4DCT scanning[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 2388-2392.
- [3] Scotti V, Bruni A, Francolini G, et al. Stereotactic ablative radiotherapy as an alternative to lobectomy in patients with medically operable stage I NSCLC: a retrospective, multicenter analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(1): e53-e61.
- [4] Lee SY, Lim S, Ma SY, et al. Gross tumor volume dependency on phase sorting methods of four-dimensional computed tomography images for lung cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2017, 35(3): 274-280.
- [5] Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR, et al. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2): 348-354.
- [6] Yu ZH, Lin SH, Balter P, et al. A comparison of tumor motion characteristics between early stage and locally advanced stage lung cancers[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(1): 33-38.
- [7] Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, 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.
- [8] Ezhil M, Vedam S, Balter P, et al. Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography[J]. *Radiat Oncol*, 2009, 4: 4.
- [9] Li F, Li J, Ma Z, et al. Comparison of internal target volumes defined on 3-dimensional, 4-dimensional, and cone-beam CT images of non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 6945-6951.
- [10] Cai W, Hurwitz MH, Williams CL, et al. 3D delivered dose assessment using a 4D-CT based motion model[J]. *Med Phys*, 2015, 42(6): 2897-2907.
- [11] Nakamura M, Ishihara Y, Matsuo Y, et al. Quantification of the kV X-ray imaging dose during real-time tumor tracking and from three- and four-dimensional cone-beam computed tomography in lung cancer patients using a Monte Carlo simulation[J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(2): 173-181.
- [12] Thomas HM, Kinahan PE, Samuel JJE, et al. Impact of tumour motion compensation and delineation methods on FDG PET-based dose painting plan quality for NSCLC radiation therapy [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2018, 62(1): 81-90.