

4DCT 与 MR 图像形变配准确定原发性肝癌放疗靶区的应用研究

黄付静 马长升 王若峥 巩贯忠 尚东平 尹勇

250117 济南, 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东大学附属山东省肿瘤医院放疗科(黄付静、马长升、巩贯忠、尚东平、尹勇), 830011 乌鲁木齐, 新疆肿瘤医院放疗科(王若峥)

通信作者: 尹勇, Email: yongyinsd@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.05.016

【摘要】 **目的** 研究应用形变配准技术联合 4DCT 和 MR-T₂ 图像进行肝癌 IGTV 制定的可行性。**方法** 选择 2015—2016 年间首次放疗的原发性肝癌患者 10 例, 依次完成自由呼吸下 4DCT 扫描, 深吸气状态下 MR-T₂ 像扫描, 将 4DCT 依呼吸时相分为 10 个序列。应用 MIM 软件进行图像配准, 评价指标为门静脉、腹腔干在三维方向的最大位移及肝脏交叠度。在各序列 CT 图像上勾画 GTV, 将 4DCT 各时相 GTV 融合为 IGTV; 将 MR-T₂ 图像形变配准到 4DCT 各时相图像上, 获得 10 个 GTV_{DR}, 并融合为 IGTV_{DR}。配对 *t* 检验比较不同靶区体积差异。**结果** 门静脉和腹腔干在 *x*、*y*、*z* 轴向位移分别为 (0.3±0.8)、(0.5±1.5)、(0.7±1.2) mm 和 (0.8±1.8)、(0.1±1.0)、(0.6±2.0) mm。肝脏交叠度为 (115.4±13.8)%。形变配准后 4DCT 各时相 GTV 均大于配准前, 平均增加 8.18% (*P*<0.05), 且各分时相形变后的 GTV 与 MR-T₂ 图像中勾画体积基本一致。IGTV_{DR} 显著大于形变配准前 IGTV 体积, 平均增加了 9.67% (*P*<0.05)。**结论** MR 图像能显示比 CT 更多的信息且表现出更高对比度。勾画 GTV 时应将 MR 图像与 4DCT 图像相结合, 基于此获得的 IGTV 可更好地确定靶区范围和运动轨迹, 提高肝癌靶区勾画精度。

【关键词】 磁共振成像; 体层摄影术, X 线计算机, 四维; 形变配准; 肝肿瘤/放射疗法

基金项目: 国家自然科学基金 (81272699、81472811); 山东省自然科学基金 (ZR2013HL044); 山东省医药卫生科技发展计划 (2016WS0553)

Application of 4DCT and MRI image deformation registration in the determination of primary liver cancer radiotherapy target Huang Fujing, Ma Changsheng, Wang Ruozheng, Gong Guanzhong, Shang Dongping, Yin Yong

Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan University, Shandong Academy of Medical Sciences, School of Medicine and Life Science, Ji'nan 250117, China

Corresponding author: Yin Yong, Email: yongyinsd@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of defining the radiotherapy target of primary liver cancer using four-dimensional computed tomography (4DCT) and T₂-weighted magnetic resonance (MR-T₂) deformable image registration. **Methods** Ten patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who first received radiotherapy were included in this study. The 4DCT in free breathing and MR-T₂ in deep breathing were acquired sequentially. 4DCT were sorted into ten series of CT images according to the respiratory phase. MIM software was used for deformable image registration. The accuracy of deformable image registration was assessed by the maximal displacements in three-dimensional directions of the portal vein and the celiac trunk and the degree of liver overlapping (P-LIVER). Gross tumor volume (GTV) was delineated on different series of CT images and the internal GTV (IGTV) was merged by ten GTVs on 4DCT images in each phase. The MR-T₂ image was deformably registered to 4DCT images in each phase to acquire ten GTV_{DR}. The IGTV_{DR} was obtained by merging the ten GTV_{DR}. The differences between different target volumes were compared by paired *t*-test. **Results** The maximal displacements in three-dimensional directions of the portal vein were 0.3±0.8 mm along the *x*-axis, 0.8±1.8 mm along the *y*-axis, and 0.5±1.5 mm along the *z*-axis. The maximal displacements in three-dimensional directions of the celiac trunk were

0.1±1.0 mm along the x-axis, 0.7±1.2 mm along the y-axis, and 0.6±2.0 mm along the z-axis. Overlapping degree was 115.4±13.8%. The volumes of GTVs obtained from 4DCT images in each phase after DR increased by an average of 8.18% ($P<0.05$), and were consistent with those delineated on MR-T₂ images. The IGTV after DR increased by an average of 9.67% ($P<0.05$). **Conclusions** MRI image can show more information and have a higher contrast than CT image. MRI images should be combined with 4DCT images for delineating the GTV. It can better determine the scope and trajectory of the target and improve the delineation accuracy of HCC target.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Tomography, X-ray computed, four-dimensional; Deformable registration; Liver neoplasms/radiotherapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81272699, 81472811); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2013HL044); Projects of Medical and Health Technology Development Program in Shandong Province (2016WS0553)

目前限制呼吸运动实现原发性肝癌靶区精确定位方法主要有 AC、ABC 和 4DCT 技术。临床研究已经证明,4DCT 辅助下肝癌精确放疗,因可以展现呼吸运动造成的肿瘤靶区和正常肝脏的位移和形变,在保证靶区精确定位基础上可更好地保护正常肝脏^[1]。肝癌放疗前先行 TACE,可发现和治疗的肝癌病灶并进行肿瘤靶区的认定。如未接受 TACE 治疗,则靶区的确定主要依赖肿瘤 CT、MRI 影像上的表现。原发性肝癌在 CT 强化图像上的独特表现是放疗靶区制定的主要依据,然而因扫描时间长,强化扫描时机难以掌握,基于强化 4DCT 进行肝癌个体化内靶区的制定尚在研究中。众所周知,MRI 在软组织分辨方面的优势是 CT 所不能比拟的,其 MR-T₂ 图像在肝癌诊断和鉴别诊断中的作用也日益重要,已有不少将 MRI 应用于肝癌放疗^[2-3]。本研究将应用形变配准技术联合 4DCT 和 MR-T₂ 图像,探讨一种新的肝癌个体化内靶区制定方法。

材料与方 法

1. 病例选择:选取 2015 年 9 月至 2016 年 1 月,在山东省肿瘤医院经病理或影像学手段证实为原发性肝癌的 10 例患者(7 男 3 女),年龄 38~60 岁(中位数 50 岁)。病灶位置:肝左叶 3 例、肝右叶 6 例、尾叶 1 例。肝脏体积:4DCT、MRI 扫描分别为(1 987.03±989.87)、(2 039.69±988.21) cm³,所有患者均未接受 TACE,KPS≥80。试验经山东省肿瘤医院伦理委员会讨论批准,患者均签订知情同意书。

2. 4DCT 和 MRI 图像采集

(1)4DCT 图像采集:自由呼吸下在荷兰飞利浦 Brilliance 大孔径螺旋 CT 机进行模拟定位。患者仰卧位,真空垫固定,头先进,双手上举,扫描范围从膈上 3~4 cm 至右肾下极。扫描条件为 120 kV、300 mAs,层厚 3 mm,扫描时辅以美国瓦里安 RPM 系统,利用红外线摄像装置记录放置在剑突附近模块

上的两个荧光标记点运动轨迹同步记录呼吸信号。依据呼吸周期平均分割为 10 个时相,分别命名为 CT₀₀、CT₁₀……CT₉₀,其中 CT₀₀为吸气末时相,CT₅₀为呼气末时相,其余均为呼吸中间状态。

(2) MRI 图像采集:相同放疗体位下用荷兰飞利浦 Ahieva3.0T 双梯度 MRI 扫描,扫描范围同 CT,层厚 5 mm。深吸气状态下进行 T₂ 加权像扫描(MR-T₂)。所有扫描均于同一天完成,MR 图像采集稍晚于 4DCT 图像大约 5~6 h。4DCT 与 MR 图像经网络传输至 MIMv6.5.6 工作站。

3. 图像形变配准方法:应用 MIMv6.5.6 工作站形变配准软件,它是一种基于 VoxAlign 算法的图像形变配准技术。形变配准过程:首先基于两种图像信息进行刚性配准,然后进行自动形变配准。本研究中配准过程中以 4DCT 各时相图像作为参考图像,以 MR-T₂ 图像作为目标图像,在完成自动形变配准的基础上应用 Reg Reveal 和 Reg Refine,用于图像形变配准质量保证的评估,进行局部兴趣区域锁定手动配准,以达到融合图像中肝脏在视觉上更好的配准效果。

4. 图像形变配准精度评估

(1)正常肝脏融合误差:分别依据 4DCT 各时相及 MR-T₂ 图像逐层勾画肝脏,计算肝脏在 4DCT 各时相上的体积(V-LIVER_{CT00}、V-LIVER_{CT10}……V-LIVER_{CT90})与 MR-T₂ 图像上的体积(V-LIVER_{MR-T₂})。以肝脏体积交叠度(P-LIVER)来评价 4DCT 和 MRI 图像形变配准的精度,即 V-LIVER_{MR-T₂} 的体积占 CT 图像上肝脏体积的百分比(P-LIVER = V-LIVER_{MR-T₂} / V-LIVER_{CT} × 100%)。

(2)门静脉、腹腔干位移:分别依据 4DCT 各时相及 MR-T₂ 图像勾画门静脉和腹腔干,以门静脉、腹腔干中心三维方向最大位移来评价 4DCT 和 MR-T₂ 图像形变配准的精度,左右方向记为 x,头脚方向记为 y,前后方向记为 z。

5.靶区勾画:在平扫 4DCT 各时相和 MR-T₂ 图像上手动画 GTV;然后将 MR-T₂ 图像中的 GTV 通过形变配准到 4DCT 各时相图像,名称以 DR 进行标记,形成配准后的 GTV_{DR}。将形变配准前 4DCT 10 个时相中的 GTV 融合为 IGTV,形变配准后各时相图像中的 GTV_{DR} 融合为 IGTV_{DR}。比较形变配准前后 GTV 和 IGTV 间体积的差异。所有 GTV 及肝脏均由同一勾画者分别采用相同窗宽、窗位完成。

6.统计方法:采用 SPSS 17.0 软件分别对 4DCT 扫描相同时相下形变配准前后 GTV 及形变配准前后 IGTV 行配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.4DCT 与 MR-T₂ 图像配准精度:肝脏在 4DCT 图像的平均体积为 (1 987.03± 989.87) cm³ (1 065.86~4 144.06 cm³);在 MR-T₂ 图像的平均体积为 (2 039.69± 988.21) cm³ (1 321.99~ 4 238.36 cm³)。肝脏体积交叠度为 (115.4± 13.8)%。门静脉、腹腔干应用 Reg Refine 配准工具前后在 *x*、*y*、*z* 轴向上的平均位移见表 1。应用 Reg Refine 配准工具后图像配准精度显著提高,在三维方向平均位移均 <1 mm。图 1 显示一位患者配准精度评估解剖标记门静脉、腹腔干分别在 CT、MR-T₂ 及融合图像上的映射轮廓。门静脉在 *x*、*y*、*z* 轴向上的位移分别为 0.5、1.0、0.2 mm,腹腔干的分别为 0.3、0.8、0.5 mm。

表 1 10 例患者门静脉、腹腔干应用 Reg Refine 配准工具前后三维方向位移 (mm, $\bar{x}\pm s$)

项目	自动形变配准		
	<i>x</i> 轴	<i>y</i> 轴	<i>z</i> 轴
门静脉	3.6±1.2	5.0±1.4	4.2±0.9
腹腔干	2.8±2.3	3.0±1.7	2.5±3.4
项目	应用 Reg Refine 配准		
	<i>x</i> 轴	<i>y</i> 轴	<i>z</i> 轴
门静脉	0.3±0.8	0.8±1.8	0.5±1.5
腹腔干	0.1±1.0	0.7±1.2	0.6±2.0

2.形变配准前、后 4DCT 各时相 GTV 比较:形变配准后 4DCT 各时相 GTV 均大于配准前,平均增加了 8.18%;且各分时相下形变后的 GTV 与 MR-T₂ 图像中勾画体积基本一致;见表 2、图 2。

3.形变配准后 4DCT 融合所得 IGTV 与形变配准前比较:如表 3 所示,形变配准前 IGTV 体积为 (383.89±342.53) cm³,形变配准后 IGTV_{DR} 体积为 (421.02±382.13) cm³,体积显著大于形变配准前,

平均增加了 9.67%。

表 2 10 例肝癌患者不同扫描方式形变配准前后 GTV (cm³, $\bar{x}\pm s$)

项目	形变配准前	形变配准后	<i>P</i> 值
MR-T ₂ 平扫	357.16±13.19		
4DCT 平扫			
CT ₀₀	335.04±311.98	357.82±313.65	0.003
CT ₁₀	340.45±313.00	357.81±313.41	0.006
CT ₂₀	334.81±312.41	357.72±312.66	0.004
CT ₃₀	339.07±313.02	357.68±311.70	0.005
CT ₄₀	339.14±312.54	357.62±313.24	0.002
CT ₅₀	342.99±313.48	357.48±313.13	0.006
CT ₆₀	344.37±312.10	357.41±313.15	0.004
CT ₇₀	352.06±313.22	357.45±312.71	0.002
CT ₈₀	348.67±313.12	357.65±313.36	0.007
CT ₉₀	354.19±313.09	357.57±313.45	0.013

表 3 10 例肝癌患者形变配准前后 IGTV (cm³)

序号	IGTV	IGTV _{DR}	<i>P</i> 值
1	397.55	435.30	-
2	236.36	255.26	-
3	175.99	188.31	-
4	10.12	10.72	-
5	902.13	1 001.36	-
6	425.47	463.76	-
7	520.38	549.00	-
8	97.70	106.24	-
9	71.03	77.77	-
10	1 002.25	1 122.52	-
平均值	383.89±342.53	421.02±382.13	0.018

讨 论

随着精确放疗技术的发展,出现了 3DCRT、IMRT 和 SBRT 等技术,为肝癌放疗提供了新机会,能够最大限度减少周围正常肝脏受量的同时进一步提升肿瘤剂量^[4-5]。肝脏靠近隔膜在自由呼吸状态下随呼吸运动位置和形态变化较大,已有文献报道肿瘤可在两个呼吸间发生 2.6~23.7 mm 的运动幅度,头脚方向产生 0.2~11.7 mm 的运动幅度^[6]。4DCT 应用呼吸相位注册技术进行 CT 图像的采集,得到包含有呼吸运动信息并反映器官运动不同位置、不同呼吸时相的 CT 图像^[7]。靶区的精确勾画是精确治疗的首要条件,治疗技术越精确,靶区勾画应更严格。肝癌的靶区靶区勾画主要依据强化 CT 图像上的独特表现,但因 4DCT 扫描时间长不易强化,显示病灶边界不够清晰。

CT 和 MR 影像被应用到肝癌的发现和鉴别诊断,且 MR 因其更高的灵敏度和特异性在病变的检

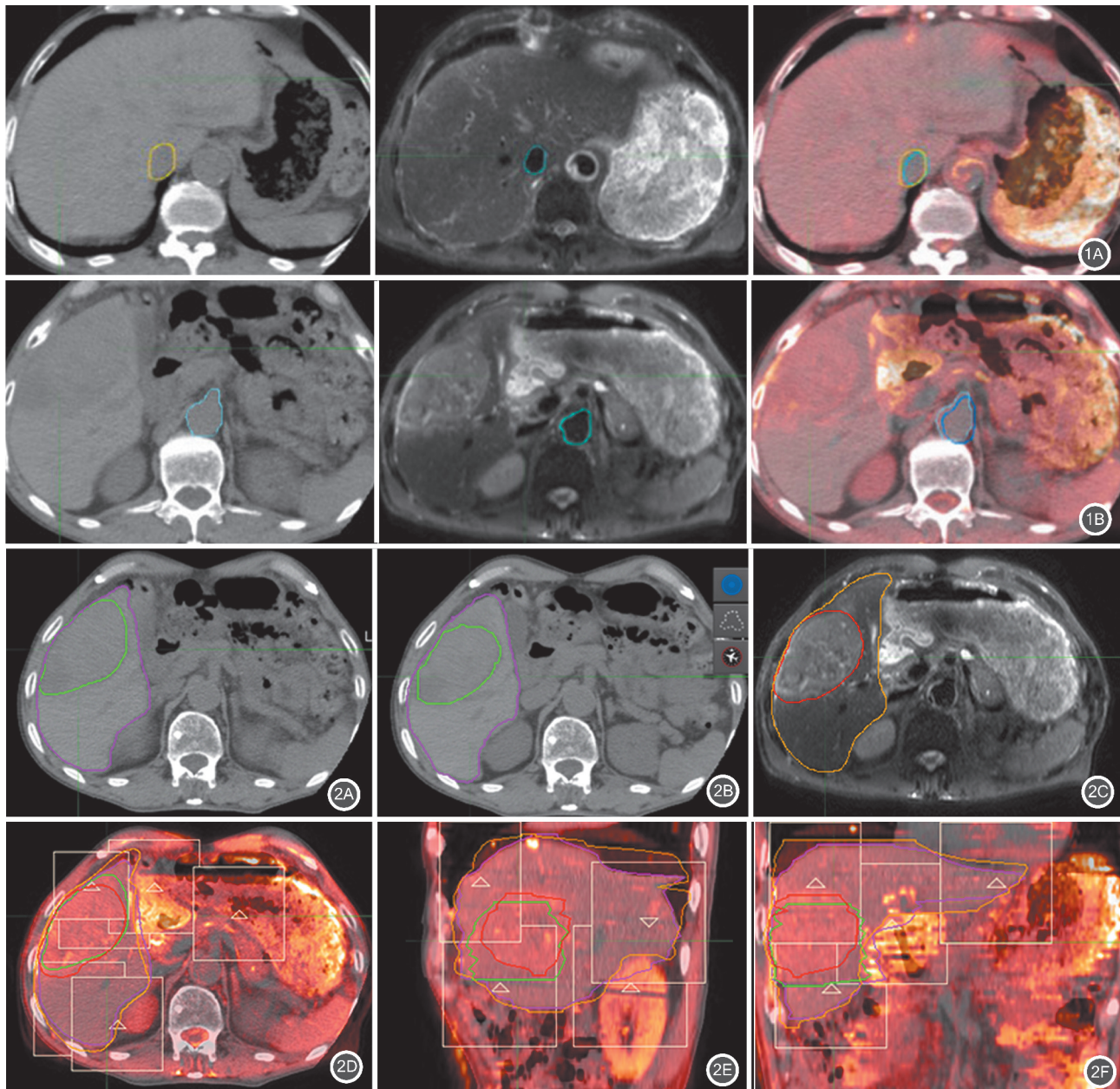


图 1 CT 和 MR-T₂ 两种图像配准精度不同解剖标记点评估示意图 (从左至右分别为 CT、MR-T₂、融合图像。1A 为门静脉,1B 为腹腔干)
 图 2 形变配准前后图像勾画比较(2A 为 4DCT 扫描 T₀₀ 时相,2B 为 4DCT 扫描 T₅₀ 时相,2C 为 MRI 扫描;2D 为横断位,2E 为矢状位,2F 为冠状位。□ 为 Reg Refine 局部锁定,绿线、红线为 GTV,紫线、黄线为肝脏)

测、追踪和临床分期上被认为更优于 CT^[8]。肝癌在 MR-T₂ 加权像呈高信号,与正常肝组织可形成强烈的信号差异。Mahmoud 等^[9] 利用 MRI 图像来进行肝癌放疗后的功能评估,发现 77% 的复发病变可引起 T₂ 加权像呈高信号,表明 T₂ 加权像在检测肝癌时优于未强化的 T₁ 加权图像。故笔者选用 MR-T₂ 相与 4DCT 进行图像配准确定肝癌的靶区勾画。

影像图像获取时存在以下差别:①4DCT 扫描时应用自由呼吸状态扫描,而 MR-T₂ 扫描时采用深吸气状态,肝脏形状存在一定差异;②MRI 设备扫描孔径较小,没有空间放置体位固定装置,患者 MRI

扫描时体位不完全与 CT 扫描一致;③MRI 扫描与 4DCT 扫描存在时间上的差异,内脏器官会有位置及充盈度的差异。形变配准技术则可以很好的解决这几个问题。图像形变配准技术即通过一种空间算法,使两幅图像的对应点达到空间位置和解剖位置的完全一致,或至少是所有具有诊断意义上的点都达到匹配^[10]。已有报道应用形变配准技术来提高靶区勾画的精度及进行累计剂量的评估^[11-14]。MIM 软件采用的是一种基于 VoxAlign 算法的图像形变配准技术。它相对于其他形变配准软件的优势在于提供了判断形变配准结果好坏的工具‘Reg Review’

和‘Reg Refine’。Reg Reveal 为确保图像形变配准的效果提供质量保证的评估环境。Reg Refine 是在图像形变配准基础上的一大进步,它允许用户在检测出图像形变欠理想区域后及时予以纠正。本研究采用肝脏交叠度、门静脉、腹腔干位移指标来评估图像配准精度,结果显示在头脚方向位移最大,平均为(5.0±1.4) mm,基本与 Yu 等^[15]和 Annemarie 等^[16]研究结论相似。应用 Reg Refine 工具后可使三维方向配准误差<1 mm,与 Pukala 等^[17]研究结果相似。

本研究在现有报道的基础上,利用形变配准技术分析 4DCT 与 MRI 图像在肝脏靶区勾画的应用,结果显示基于 MRI 图像勾画的 GTV 体积和范围均大于 4DCT 扫描图像,平均增加了 8.18%,IGTV 体积平均增加了 9.67%,说明 MRI 能很好的对 CT 图像信息进行补充。这不仅提高了应用 4DCT 进行肝癌靶区勾画的精度,尤其当原始 4DCT 图像存在大量噪声且无法辨别肿瘤边界时,此方法的应用可获益更多。

本研究对 4DCT 不同序列图像进行形变配准,将 MR-T₂ 图像中确定的靶区形变到 4DCT 每一时相图像上,既保留了 4DCT 反映出的靶区运动信息,又提高了靶区勾画精度。研究结果显示基于 MR-T₂ 图像勾画的 GTV 体积和范围均大于其余 CT 扫描图像。虽然配准过程中比较耗费人力和时间,但相对于人工依据患者 MRI 图像在 4DCT 各时相图像进行勾画可以显著增加靶区勾画精度。

综上所述,尽管肝脏本身的位移和形变会影响图像配准的精度,但 MR 图像能显示比 CT 更多的信息且表现出更高的对比度。勾画 GTV 时应将 MR 图像与 4DCT 图像相结合,基于此获得的 IGTV 可更好地确定靶区的范围和运动轨迹,提高肝癌靶区勾画的精度。本研究所选取的病例数目有限,有待于进一步加大病例数目研究。

参 考 文 献

[1] Hallman JL, Mori S, Sharp GC, et al. A four-dimensional computed tomography analysis of multi-organ abdominal motion [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83 (1): 435-441. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1970.

[2] Pech M, Mohnike K, Wieners G, et al. Radiotherapy of liver metastases. Comparison of target volumes and dose-volume histograms employing CT-or MRI-based treatment planning [J]. Strahlenther Onkol, 2008, 184 (5): 256-261. DOI: 10.1007/s00066-008-1849-8.

[3] 任志刚,胡伟刚,蒋国梁. CT 与 MRI 图像融合技术确定原发性肝癌三维适形放疗靶区应用研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(1): 11-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.011.

Ren ZG, Hu WG, Jiang GL. Study on the application of CT and MRI image fusion in the determination of three dimensional conformal radiotherapy for primary liver cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 18(1): 11-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.

011.

[4] Voroney JP, Brock KK, Eccles C, et al. Prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for liver cancer delineation using deformable image registration [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66 (3): 780-791. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.035.

[5] Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2012, 118 (12): 3191-3198. DOI: 10.1002/cncr.26404.

[6] Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, et al. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64 (3): 751-759. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.066.

[7] Rietzel E, Chen GT, Choi NC, et al. Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61 (5): 1535-1550. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.037.

[8] Kierans S, Elazzazi M, Braga L, et al. Thermoablative treatments for malignant liver lesions: 10-year experience of MRI appearances of treatment response [J]. AJR, 2010, 194 (2): 523-529. DOI: 10.2214/AJR.09.2621.

[9] Mahmoud B, Elkholly S, Nabeel M, et al. Role of MRI in the assessment of treatment response after radiofrequency and microwave ablation therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Egypt Soc Radiat Nucl Med, 2016, 47 (2): 377-385. DOI: 10.1016/j.ejmm.2016.01.007.

[10] 郑亚琴, 田心. 医学图像配准技术研究进展 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2006, 29 (2): 88-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2006.02.007.

Zheng YQ, Tian X. Research progress of medical image registration [J]. Int J Biomed Engineer, 2006, 29 (2): 88-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2006.02.007.

[11] Brock KK, Lee M, Eccles CL, et al. Deformable registration and dose accumulation to investigate marginal liver cancer recurrences [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72 (1): 538. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.079.

[12] Wijesooriya K, Weiss E, Dong L, et al. Quantifying the accuracy of automated structure segmentation in 4DCT images using a deformable image registration algorithm [J]. Med Phys, 2008, 35 (4): 1251-1260. DOI: 10.1118/1.2839120.

[13] Jung SH, Yoon SM, Park SH, et al. Four-dimensional dose evaluation using deformable image registration in radiotherapy for liver cancer [J]. Med Phys, 2013, 40 (1): 011706. DOI: 10.1118/1.4769427.

[14] Velec M, Moseley JL, Eccles CL, et al. Effect of breathing motion on radiotherapy dose accumulation in the abdomen using deformable registration [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80 (1): 265-272. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.023.

[15] Yu Ji, Kim JS, Park HC, et al. Evaluation of anatomical landmark position differences between respiration-gated MRI and four-dimensional CT for radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Br J Radiol, 2013, 86 (1021): 20120221. DOI: 10.1259/bjr.20120221.

[16] Annemarie TF, Smith A, Lingshu Y, et al. Comparative assessment of liver tumor motion using Cine-Magnetic Resonance Imaging versus 4-Dimensional Computed Tomography [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91 (5): 1034-1040. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.048.

[17] Pukala J, Perry B, Amish P, et al. Benchmarking of five commercial deformable image registration algorithms for head and neck patients [J]. Med Phys, 2016, 17 (3): 25-40. DOI: 10.1120/jacmp.v17i3.5735.