

## 基于3种配准方法的宫颈癌外照射放疗累积剂量研究

梁有腾,余辉,张书旭

广州医科大学附属肿瘤医院放疗中心, 广东 广州 510095

**【摘要】目的:**拟基于3种配准方法(B样条弹性配准、仿射配准和刚性配准),探讨宫颈癌外照射放疗累积剂量及其差异。**方法:**选取2015年1月~2016年2月期间进行了两次放疗定位的10例宫颈癌病例。首先,以第二次扫描的CT图像为参考,采用归一化的互信息(MI)和平均绝对差(MAD)评价3种配准方法(B样条弹性配准、仿射配准和刚性配准)的精度。然后,分别采用上述3种方法,将第一次放疗的IMRT剂量,累积到第二次扫描的CT图像,得到3种配准方法的累积剂量 $D_B$ 、 $D_F$ 和 $D_G$ ,最后,以 $D_B$ 为基准,分别比较 $D_F$ 与 $D_B$ 、 $D_G$ 与 $D_B$ 的差异。**结果:**配准精度:本文3种配准方法的MI值分别为 $1.27\pm 0.02$ 、 $1.24\pm 0.03$ 和 $1.24\pm 0.02$ ,MI值越大,精度则越高;MAD值分别为 $4.93\pm 1.03$ 、 $6.36\pm 1.59$ 和 $6.76\pm 1.77$ ,MAD值越小,精度则越高。累积剂量差异: $D_F$ 与 $D_B$ 、 $D_G$ 与 $D_B$ 的MAD分别 $64.8\pm 49.7$ 和 $72.9\pm 47.5$ ,MAD值越小,剂量差异越小。 $D_F$ 与 $D_B$ 、 $D_G$ 与 $D_B$ 在直肠和膀胱的 $V_{50}$ 偏差较大,但是在本研究所选的DVH参数(直肠和膀胱的 $D_{50\%}$ 、 $V_{50}$ ,CTV和GTV的 $D_{95\%}$ 、 $D_{mean}$ )均没有统计学差异。**结论:**对于不同分次的宫颈癌外照射CT图像进行配准,建议采用三维弹性配准方法,其配准精度较高,能获得较准确的即住放疗总剂量。

**【关键词】**宫颈癌;图像形变配准;外照射放疗;累积剂量

**【中图分类号】**R730.55

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)02-0151-05

## Accumulated dose in external radiation for cervical cancer based on three registration methods

LIANG Youteng, YU Hui, ZHANG Shuxu

Radiotherapy Center, Cancer Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

**Abstract: Objective** To discuss the accumulated dose in external radiation for cervical cancer with three registration methods, namely B-spline nonrigid registration, affine registration and rigid registration, and compare the differences in accumulated doses. **Methods** The fractional therapy computed tomography (CT) images of ten cervical cancer patients receiving localizations of radiotherapy twice between January 2015 and February 2016 were analyzed. The second therapy CT images ( $I_2$ ) which were regarded as the reference were registered with the first therapy CT images ( $I_1$ ) by B-spline nonrigid registration, affine registration and rigid registration, respectively. The normalized mutual information (MI) and mean absolute deviation (MAD) were used to evaluate the registration accuracies of different registration methods. And then, the intensity-modulated radiotherapy dose of  $I_1$  was accumulated to  $I_2$ , obtaining the accumulated dose of three registration methods ( $D_B$ ,  $D_F$  and  $D_G$ , respectively). Finally, the differences between  $D_F$  and  $D_B$ ,  $D_G$  and  $D_B$  were compared. **Results** For the registration accuracy, the MI values of three registration methods were  $1.27\pm 0.02$ ,  $1.24\pm 0.03$  and  $1.24\pm 0.02$ , respectively. The larger the MI value was, the higher the accuracy became. The MAD values of three registration methods were  $4.93\pm 1.03$ ,  $6.36\pm 1.59$  and  $6.76\pm 1.77$ , respectively. The smaller the MAD value was, the higher the accuracy became. For the differences of accumulated dose, the MAD between  $D_F$  and  $D_B$ ,  $D_G$  and  $D_B$  was  $64.8\pm 49.7$  and  $72.9\pm 47.5$ , respectively. Though the deviations between  $D_F$  and  $D_B$ ,  $D_G$  and  $D_B$  reached maximum in the  $V_{50}$  of the rectum and the bladder, no statistical differences were found in dose-volume histogram parameters (the  $D_{50\%}$  and  $V_{50}$  of the rectum and the bladder, the  $D_{95\%}$  and  $D_{mean}$  of clinical target volume and gross tumor volume). **Conclusion** Three-dimensional elastic registration was recommended in the registration for the fractional therapy CT images obtained in external radiation for cervical cancer for it can achieve high registration accuracy and obtain more accurate accumulated doses.

**Keywords:** cervical cancer; deformable image registration; external radiation; accumulated dose

**【收稿日期】**2017-08-22

**【基金项目】**广东省教育厅特色创新项目(2016KTSCX116);广州市医药卫生科技一般引导项目(20151A011085)

**【作者简介】**梁有腾,硕士研究生,主要从事肿瘤放射治疗技术研究,E-mail: 512150089@qq.com

**【通信作者】**张书旭,博士,教授/主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤放射物理学和医学图像应用研究,E-mail: gthzxsx@163.com

## 前言

在宫颈癌自适应放疗过程中,累积既往照射方案的总剂量是其中一项关键技术,它对设计一个新的放疗计划有重要的指导意义,避免肿瘤靶区欠剂量和危及器官受到过量照射。两次放疗计划剂量累积是通过图像配准技术,先对两次定位扫描CT图像进行配准,获取空间变换域,再将首次计划的剂量分布,形变到第二次定位的CT图像,与第二次计划剂量分布进行累加。因此,两次CT图像的配准精度决定了累积剂量的准确性<sup>[1]</sup>。研究表明,在宫颈癌放疗过程中,肿瘤退缩、直肠和膀胱的充盈、小肠的生理蠕动都是在三维方向上发生变化,而且各器官的变化方向和位移都不一样<sup>[2-4]</sup>。为了提高配准精度,在不同分次放疗宫颈癌的CT图像进行配准时,CT体素需进行三维的空间变换,宜采用三维的弹性配准方法。目前,国内临床使用的放疗计划系统(TPS)大多只提供刚性或仿射变换功能,不具备进一步的剂量累积功能。虽然,美国MIM SOFTWARE公司的Maestro软件和美国RaySearch Laboratories的RayStation计划系统可进行累积多个放疗计划的剂量<sup>[5-7]</sup>,但累积剂量多采用仿射配准方法。本文选取10例宫颈癌患者的两次定位扫描的CT图像,比较B样条弹性配准、刚性配准和仿射配准方法在配准精度和累积剂量方面的差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院2015年1月~2016年2月期间进行两次CT模拟定位扫描的10例Ⅱb期以上的宫颈癌患者,两次CT扫描时间间隔为15~20 d,扫描时均使用同一个体部热塑网膜固定体位,层厚5 mm,层间距5 mm,扫描前不限制膀胱和直肠的充盈程度,研究所用图像范围从第5椎体下缘至耻骨联合下缘。

### 1.2 方法

**1.2.1 IMRT计划** 对于每个患者,在第一次CT扫描的图像上,Nucletron Oncentra V3.1计划系统设计一个7野均分角度的IMRT计划,靶区和器官约束条件为:95%的肿瘤靶区(Gross Tumor Volume, GTV)体积( $D_{95\%}$ )达到处方剂量60 Gy,最大剂量( $D_{\max}$ )不超过64 Gy,临床靶区(Clinical Target Volume, CTV)的 $D_{95\%}$ 和 $D_{\max}$ 分别是50和64 Gy,直肠和膀胱超过50 Gy的体积( $V_{50}$ )<30%。

**1.2.2 配准算法** 本文将以Microsoft Visual Studio 2008 VC++为工具,自行开发软件,读取每一个患者的CT图像,均去除皮肤轮廓以外的信息,在腹窗

( $W=400, L=40$ )下浏览图像。采用作者在既往研究<sup>[8-9]</sup>中使用过的ElastixV4.2工具包<sup>[10]</sup>,自行编写3种配准方法:B样条弹性配准、仿射配准和刚性配准,这3种方法的维数均为三维。为了使得这3种方法的配准结果具有可比性,在配准过程中不进入人为干预,即自动配准。另外,在编写算法时,除了空间变换方式不同外,均采用相同的实现过程:采用4层金字塔结构,每层循环迭代500次,随机坐标采样,双线性图像插值,标准高斯优化,均方差测度。

**1.2.3 配准精度** 以第二次扫描的CT图像( $I_2$ )为参考图像,第一次的CT图像( $I_1$ )为浮动图像,两者匹配得到结果图像( $I_d$ ),然后分别计算 $I_d$ 与 $I_2$ 的互信息(Mutual Information, MI)和平均绝对差(Mean Absolute Deviation, MAD),其值代表某一种配准方法的配准精度。

① 归一化的MI值越大,则配准精度越高。数学表达式<sup>[11]</sup>为:

$$MI = \frac{1}{k} \sum_k \frac{H(I_d) + H(I_2)}{H(I_d, I_2)}$$

其中, $H(I_d)$ 为结果图像 $I_d$ 的边缘熵, $H(I_2)$ 为参考图像 $I_2$ 的边缘熵, $H(I_d, I_2)$ 为 $I_d$ 和 $I_2$ 的联合熵, $k$ 为参与配准的图像张数。先逐层计算每一张图像的MI值,再取所有MI值的平均值。

② MAD值越小,则配准精度越高,其数学表达式<sup>[12]</sup>为:

$$MAD = \frac{1}{k} \left( \frac{1}{n} \sum_n |I_d - I_2| \right)$$

其中, $k$ 为参与配准的图像张数, $n$ 为一张CT图像的像素总个数,本文的CT图像矩阵为 $512 \times 512$ ,则 $n=262\,144$ 。先逐层计算每一张图像的MAD值,再取所有MAD值的平均值。

最后,比较不同配准方法的MI和MAD,评价它们的配准精度(图1)。

**1.2.4 剂量累积** 从上述配准结果中获取空间变换域,将首次IMRT计划剂量分布形变到第二次CT图像上,得到3种不同配准方法对应的形变剂量 $D_B$ 、 $D_F$ 和 $D_G$ 。形变剂量可以与第二次计划的剂量进行相加,即可得到累积剂量。

以 $D_B$ 为基准,计算 $D_F$ 与 $D_B$ 、 $D_G$ 与 $D_B$ 的MAD值,其值分别代表仿射配准与弹性配准(仿射VS弹性)、刚性配准与弹性配准(刚性VS弹性)的形变剂量差异,见图2。MAD值越小,则两种方法之间的剂量差异就越小。

选择一些剂量-体积直方图(Dose-Volume Histogram, DVH)评估参数,即直肠和膀胱的 $D_{50\%}$ 、

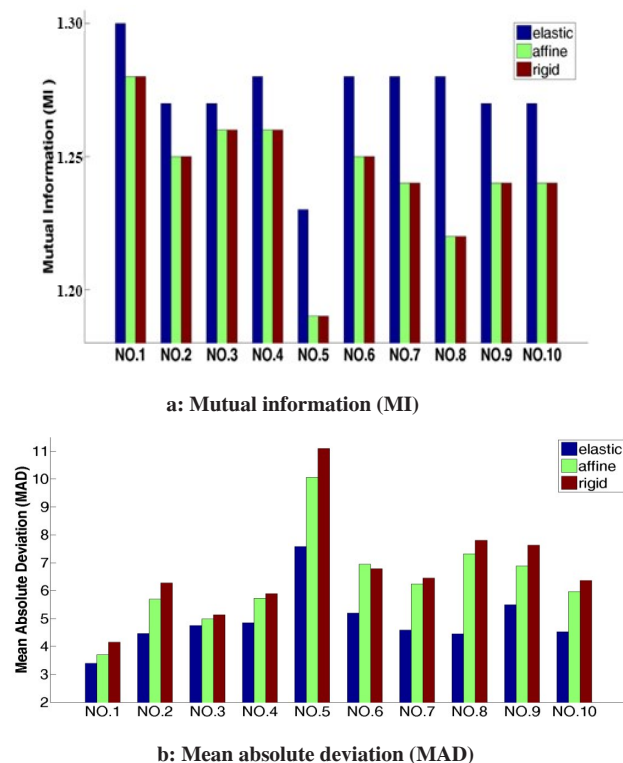


图1 10例病例采用B样条弹性配准、仿射配准和刚性配准方法的配准精度

Fig.1 Registration accuracy of B-spline nonrigid registration, affine registration and rigid registration in 10 cases

The larger the MI value was, the higher the accuracy became. The smaller the MAD value was, the higher the accuracy became.

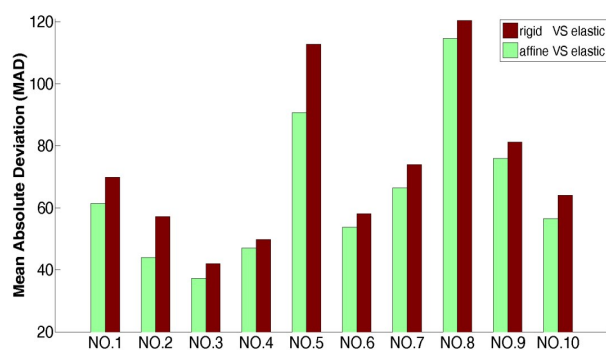


图2 10例病例采用B样条弹性配准、仿射配准和刚性配准方法所得形变剂量差异比较

Fig.2 MAD between rigid registration and B-spline nonrigid registration, affine registration and B-spline nonrigid registration in 10 cases

$V_{50}$ , GTV 和 CTV 的  $D_{mean}$ 、 $D_{95\%}$ 。  $D_{50\%}$  为包绕器官 50% 体积的剂量,  $D_{95\%}$  为包绕靶区 95% 体积的剂量。以弹性配准方法的形变剂量  $D_B$  为基准, 计算  $D_F$  与  $D_B$ 、 $D_G$  与  $D_B$  在每一个 DVH 参数的绝对偏差, 计算公式为:

$$\frac{|D_F - D_B|}{D_B} \times 100\% \text{ 和 } \frac{|D_G - D_B|}{D_B} \times 100\%$$

然后统计出 10 个病例的最大偏差 (Maximum)、

最小偏差 (Minimum)、平均偏差 (Mean) 和标准差 (SD), 最后采用 SPSS 19.0 软件, 非参数检验 (两个关联样本 Wilcoxon Test), 统计分析  $D_F$  与  $D_B$ 、 $D_G$  与  $D_B$  在每一个 DVH 参数的差异,  $P < 0.05$  表示有统计学差异。结果见表 1 和表 2。

## 2 结果

### 2.1 配准精度

对两次定位 CT 图像, 采用 B 样条弹性配准、仿射配准和刚性配准的 MI 分别为  $1.27 \pm 0.02$ 、 $1.24 \pm 0.03$  和  $1.24 \pm 0.02$ , MAD 分别为  $4.93 \pm 1.03$ 、 $6.36 \pm 1.59$  和  $6.76 \pm 1.77$ 。从图 1a 看, B 样条弹性配准方法的 MI 值均高于其余两种方法, 其配准精度最高, 而仿射配准与刚性配准的 MI 值几乎一致, 不能区分两者的精度高低。同样从图 1b 看, B 样条弹性配准方法的 MAD 值均低于其余两种方法, 其配准精度最高, 而仿射配准的 MAD 值基本上略低于刚性配准, 说明其精度略高于刚性配准方法。

### 2.2 剂量差异

仿射 VS 弹性之间形变剂量的 MAD 值为  $64.8 \pm 49.7$ , 刚性 VS 弹性之间形变剂量的 MAD 值为  $72.9 \pm 47.5$ 。从图 2 可见, 仿射 VS 弹性的 MAD 均低于刚性 VS 弹性, 说明仿射配准方法得到的形变剂量更接近于 B 样条弹性配准的形变剂量。在 DVH 参数差异方面, 从表 1 可见, 尽管直肠和膀胱的  $V_{50}$  最大偏差达到 22% 以上, 但 10 个病例的平均偏差小于 9%, 其它参数 (直肠和膀胱的  $D_{50\%}$ 、CTV 和 GTV 的  $D_{95\%}$ 、 $D_{mean}$ ) 的平均偏差均不超过 2%, 非参数  $t$  检验结果显示: 仿射配准与弹性配准在上述 DVH 参数方面均没有显著差异。从表 2 看, 刚性配准与弹性配准在 DVH 参数方面有类似表 1 的结果, 同样没有显著差异。

## 3 讨论

在宫颈癌放疗过程中, 不要求患者排空直肠和控制膀胱的体积, 在不同治疗次数间的盆腔解剖结构有显著差异<sup>[2-4]</sup>, 所以每次放疗前最好排空直肠和控制膀胱的体积, 除此之外, 考虑肿瘤退缩和患者体重变化, 每隔一段时间重新进行 CT 扫描, 设计一个新的放疗方案是有必要的<sup>[4]</sup>。此时, 通过剂量融合技术, 获取既往放疗方案的总剂量, 对设计新方案进行剂量引导, 避免肿瘤靶区欠缺剂量和重要器官超过耐受剂量。

目前图像配准精度的评价方法有 MAD、均方和、兰氏距离、MI 等<sup>[12-13]</sup>。其中, 归一化的 MI 法在医学图像配准中应用较多, 被认为是配准精度和鲁棒性最好的回溯性配准方法之一<sup>[11]</sup>, 其值越大, 则配准精度



表1 仿射配准与弹性配准在DVH参数方面的绝对偏差(% ,n=10)

Tab.1 Absolute deviation in DVH parameters between affine registration and nonrigid registration (% ,n=10)

Statistical parameters	Rectum		Bladder		CTV		GTV	
	D <sub>50%</sub>	V <sub>50</sub>	D <sub>50%</sub>	V <sub>50</sub>	D <sub>95%</sub>	D <sub>mean</sub>	D <sub>95%</sub>	D <sub>mean</sub>
Minimum	0.1	0.4	0.3	1.7	0.3	0.1	0.2	0.2
Maximum	7.5	30.1	4.1	22.5	4.9	1.2	5.5	4.2
SD	2.3	10.1	1.3	6.9	1.5	0.4	1.7	1.3
Mean	1.8	8.7	1.1	5.6	1.2	0.3	1.4	0.9
P value	0.89	0.40	0.48	0.40	0.21	0.74	0.24	0.45

DVH: Dose-volume histogram; CTV: Clinical target volume; GTV: Gross tumor volume; SD: Standard deviation; affine registration was compared with rigid registration with non-parametric *t* test, and *P*<0.05 showed significant differences.

表2 刚性配准与弹性配准在DVH参数方面的绝对偏差(% ,n=10)

Tab.2 Absolute deviation in DVH parameters between rigid registration and nonrigid registration (% ,n=10)

Statistical parameters	Rectum		Bladder		CTV		GTV	
	D <sub>50%</sub>	V <sub>50</sub>	D <sub>50%</sub>	V <sub>50</sub>	D <sub>95%</sub>	D <sub>mean</sub>	D <sub>95%</sub>	D <sub>mean</sub>
Minimum	0.5	2.6	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
Maximum	7.5	26.5	3.6	19.5	7.8	1.2	5.5	4.1
SD	2.4	7.0	1.2	6.6	2.3	0.4	1.7	1.3
Mean	2.0	5.4	1.0	5.8	1.7	0.3	1.4	0.9
P value	0.58	0.26	0.89	0.40	0.16	0.58	0.09	0.18

Rigid registration was compared with nonrigid registration with non-parametric *t* test, and *P*<0.05 showed significant differences.

越高。从图1a看,B样条弹性配准方法的精度最高,仿射配准与刚性配准的MI值几乎相同,不能区分两者的精度高低。而MAD法是最简单直接的方法,计算配准结果图像与参考图像的MAD,其值越小,则配准精度越高<sup>[13]</sup>。从图1b看,B样条弹性配准方法的精度仍然最高,仿射配准次之,刚性配准最低。

由于使用不同图像配准方法会得到不同的累积剂量,而图像配准的精度决定了累积剂量的准确性<sup>[1]</sup>,因此,可以推理,在本文的3种配准方法中,配准精度高的B样条弹性配准方法可以得到较准确的累积剂量。在比较这3种方法的累积剂量差异(图2)时,以弹性配准方法为基准,仿射VS弹性的MAD值会小于刚性VS弹性,说明仿射配准方法得到的累积剂量更接近于弹性配准方法的累积剂量,而刚性配准方法会稍差一些。究其原因,发现B样条弹性配准方法在配准过程中,允许浮动图像的任一个体素按实际需求作三维空间变换,不受整体限制<sup>[14]</sup>,符合盆腔部位各器官的生理运动特性(肿瘤退缩、直肠和膀胱的充盈、小肠的生理蠕动均在三维方向上发生不一样的变化),而仿射配准和刚性配

准的体素受整体限制,只能作整体的平移、旋转和缩放,活动自由度较少<sup>[14]</sup>。

在图像配准过程中,以参考图像为基准,浮动图像的各器官发生形变,使用不同的配准方法,各器官在形变结束后的形态和位置均不相同,特别是对于体积较小的器官,不同配准方法之间的差异明显,进一步,由此得到的累积差异也较大。从表1和表2看,无论仿射VS弹性,还是刚性VS弹性,体积较小的直肠和膀胱的V<sub>50</sub>参数值偏差均较大,最大偏差达30%。但是,非参数*t*检验结果显示,本文所选的所有DVH参数(D<sub>50%</sub>、V<sub>50</sub>、D<sub>95%</sub>、D<sub>mean</sub>)均没有统计学差异。作者在接下来的工作中,将收集更多的病例,希望能进一步充实本文的实验结果。

【参考文献】

[1] 甄鑫,陈海斌,肖阳,等. HDR后装治疗CT图像至IMRT CT图像变形配准算法研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2): 209-212. ZHEN X, CHEN H B, XIAO Y, et al. A study of deformable image registration of high-dose-rate brachytherapy CT image to intensity modulated radiation therapy CT image [J]. Chinese Journal of

- Radiation Oncology, 2015, 24(2): 209-212.
- [2] 魏丽春, 石梅. 宫颈癌根治性放疗中三维适形调强放疗技术的应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(17): 1387-1390.
- WEI L C, SHI M. Application of intensity-modulated radiotherapy in radical radiotherapy of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010, 17(17): 1387-1390.
- [3] 毛睿, 何艳芬, 齐洪志, 等. 膀胱充盈状态对宫颈癌术后调强放疗靶区和危及器官的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 794-796.
- MAO R, HE Y F, QI H Z, et al. Effect of bladder filling state on target area and endanger organ of postoperative intensive radiotherapy for cervical cancer [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2013, 27(8): 794-796.
- [4] 雷怀宇, 张书旭. 膀胱容积变化对盆腔肿瘤放疗的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(1): 90-92.
- LEI H Y, ZHANG S X. Effect of bladder volume change on radiotherapy of pelvic tumor [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2015, 28(1): 90-92.
- [5] 梅欣. 膀胱癌放射治疗中膀胱内在靶体积的个体化确定及对剂量学影响的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- MEI X. Individualized determination of internal target volume of bladder in bladder cancer radiotherapy and its influence on dosimetry [D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [6] 张国前, 张书旭, 王锐濠. 宫颈癌单程与分段合成VMAT计划的剂量学比较[J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2838-2841.
- ZHANG G Q, ZHANG S X, WANG R H. Dosimetric comparison of single and piecewise synthesis of VMAT for cervical cancer [J]. Guangdong Medical Journal, 2015, 36(18): 2838-2841.
- [7] ZHOU L, ZHANG S, YUAN K, et al. Dose deformation and accumulation for adaptive radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [C]//2015 8th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI). IEEE, 2015: 397-401.
- [8] YU H, ZHANG S X, WANG R H, et al. The feasibility of mapping dose distribution of 4DCT images with deformable image registration in lung[J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(1): 145-153.
- [9] 张书旭, 余辉, 林生趣, 等. 基于4DCT和变形图像配准获取肺通气功能的三维分布[J]. 中国医疗设备, 2013, 28(11): 19-22.
- ZHANG S X, YU H, LIN S Q, et al. Three-dimensional distribution of lung ventilation function based on 4DCT and deformed image registration[J]. China Medical Equipment, 2013, 28(11): 19-22.
- [10] STEFAN K, MARIUS S. elastix\_manual\_v4.7[2016-04-16]. [EB/OL]. <http://elastix.isi.uu.nl>.
- [11] 高智勇, 顾滨, 林家瑞. 基于互信息的医学图像配准实验[J]. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(3): 476-478.
- GAO Z Y, GU B, LIN J R. Medical image registration experiment based on mutual information [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2003, 20(3): 476-478.
- [12] 陈卫兵. 几种图像相似性度量的匹配性能比较[J]. 计算机应用, 2010, 30(1): 98-100, 110.
- CHEN W B. Comparison of matching performance of several image similarity measures[J]. Journal of Computer Applications, 2010, 30(1): 98-100, 110.
- [13] 张密, 吴效明. 放疗中基于灰度的图像配准算法性能研究[J]. 医疗卫生装备, 2009, 30(5): 12-15.
- ZHANG M, WU X M. Research on the performance of image registration algorithm based on gray level in radiotherapy[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2009, 30(5): 12-15.
- [14] 陈显毅, 周开利. 医学图像配准常用方法与分类[J]. 信息技术, 2008, 32(7): 17-19, 24.
- CHEN X Y, ZHOU K L. Common methods and classification of medical image registration[J]. Information Technology, 2008, 32(7): 17-19, 24.

(编辑:薛泽玲)