

膀胱癌图像引导放疗中基于骨骼与基于内植标记物锥形束CT校准比较

田龙¹, 席强¹, 赵鑫¹, 刘月霞², 张遵浩³

1. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000; 2. 张家口教育学院临床医学院, 河北 张家口 075000; 3. 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050000

【摘要】目的:以基于内植标记物校准为参考,比较其与基于骨骼校准之间准确性的差异。**方法:**筛选12名膀胱癌患者并植入标记物,所有病人治疗前接受MV级锥形束CT扫描,并执行基于内植标记物和骨骼两种校准。最后回顾性分析两种校准在左右(LR)、上下(SI)和前后(AP)及3D空间向量上的差异平均值。**结果:**两种校准在左右(LR)、上下(SI)和前后(AP)及3D空间向量上差异平均值分别为3.2、6.1、2.6和8.6 mm。**结论:**膀胱癌图像引导放疗中基于相邻骨骼自动校准在准确度上劣于基于膀胱内植标记物的手动校准,避免标记物植入和新的图像计算、分析方法是未来的发展趋势。

【关键词】膀胱癌;锥形束CT;图像引导放疗;相邻骨骼;内植标记物

【中图分类号】R812

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)06-0647-06

Comparison between CBCT calibrations based on skeleton vs implanted markers in image-guided radiotherapy for bladder cancer

TIAN Long¹, XI Qiang¹, ZHAO Xin¹, LIU Yuexia², ZHANG Zunhao³

1. The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. School of Clinical Medicine, Zhangjiakou Education College, Zhangjiakou 075000, China; 3. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective With the calibration based on implanted markers as a reference, to compare the differences in accuracy between calibrations based on skeleton vs implanted marker. **Methods** Twelve bladder cancer patients who were implanted with markers were enrolled in this study. Before treatment, all patients were scanned with MV-cone beam computed tomography, and two different calibrations, namely implanted markers-based calibration and skeleton-based calibration, were performed. Finally, a retrospective analysis on the mean differences in left-right, superior-inferior, anterior-posterior directions and 3D spatial vectors was carried out. **Results** The mean differences between the two calibrations in left-right, superior-inferior, anterior-posterior directions and 3D spatial vectors were 3.2, 6.1, 2.6 and 8.6 mm, respectively. **Conclusion** In the image-guided radiotherapy for bladder cancer, the accuracy of automatic calibration based on adjacent skeleton is inferior to that of manual calibration based on bladder implanted markers. Avoiding implanted markers, establishing a novel image computational algorithm and exploring a new analysis method are the future trends.

Keywords: bladder cancer; cone beam computed tomography; image-guided radiotherapy; adjacent skeleton; implanted marker

前言

精确放疗已成为行业内主导^[1],图像引导放疗(Image-Guided Radiation Therapy, IGRT)可有效提高膀胱癌靶区适形度和剂量,降低周围正常组织、器官,例如直肠、前列腺等剂量^[2-3]。IGRT的关键在于放疗中、放疗前确定靶区位置^[4-6],为此可利用正交X线^[7]、内植电磁感应追踪器^[8]、超声探测^[9]等方法,来定位肿瘤靶区。

随着锥形束CT(Cone Beam CT, CBCT)技术的普及和成熟,越来越多的放疗科室装备了载有CBCT的加速器^[10]。多数放疗科室在治疗前进行CBCT扫描,并基于软组织或骨骼自动校准来调整每日误差^[11]。已证明膀胱癌IGRT中,基于软组织自动校准方法尚存不足,因此基于相邻骨骼(例如骶骨)自动校准可能是更好的选择^[11]。在已有文献证明基于内植标记物校准充足可靠性前提下,考虑到膀胱会因多种因素(包括直肠、膀胱充盈度变化、肠胃蠕动等)发生相对于相邻骨骼的位移^[11]。本研究以基于内植标记物手动校准为参考,比较其同基于相邻骨骼自动校准之间准确性的差异。

【收稿日期】2018-12-22

【基金项目】河北省卫健委项目(20190892)

【作者简介】田龙,物理师,从事放射物理研究,E-mail:1277473912@qq.com

1 材料与方法

1.1 试验设备

(1) 西门子 ARTISTE 直线加速器(装载 MV 级 CBCT 系统),如图 1 所示;(2)西门子大孔径 CT 模拟机,如图 2 所示;(3)Visicoil 金球标记物(具有良好射线不透性,直径 0.075 cm,长度 1 cm),如图 3 所示。



图1 西门子 ARTISTE 加速器及其所载 MV-CBCT 成像设备
Fig.1 Siemens ARTISTE accelerator and MV-cone beam computed tomography (MV-CBCT) device



图2 西门子大孔径模拟 CT
Fig.2 Siemens big-bore simulation CT



图3 Visicoil 金球标记物
Fig.3 Visicoil golden markers

1.2 试验方法

(1)患者:筛选河北北方学院附属第一医院放疗

科 2015 年 12 月~2016 年 12 月期间接受膀胱癌 IGRT 治疗患者 12 名。所有病人之前未接受包括手术、化疗、激素治疗等在内的任何治疗。病人体征如表 1 所示。

表1 病人体征
Tab.1 Signs of enrolled patients

分类	病人数量(n=12)	百分比/%
年龄/岁		
< 65	5	47.1
≥65	7	58.3
性别		
男	7	58.3
女	5	47.1
肿瘤分期		
T ₁	0	0.0
T ₂	4	33.3
T ₃	5	41.7
T ₄	3	25.0

(2)标记物安放:采用截石位仰卧,通过经直肠超声引导术和细针抽吸术将标记物植入膀胱癌靶区不同的层面,如图 4 所示,图中灰色方框为物理师所设置的选择框,白色轮廓为膀胱外轮廓,金球标记物位于靶区范围内。标记物之间距离大于 15 mm,其中 7 人植入 1~2 枚标记物,5 人植入 3~4 枚标记物。

(3)CT 模拟:采用仰卧位,使用西门子大孔径模拟 CT 进行增强扫描和重建。扫描范围:第五腰椎到肛门,除膀胱外其他区域扫描层厚为 3 mm,膀胱区域 1 mm,以保证标记物可视性。其中 8 人接受 4DCT 扫描,4 人接受 3DCT 扫描。

(4)放疗:使用西门子 ARTISTE 直线加速器实施治疗。总剂量 4 500 cGy,分次 20 次,分次剂量 225 cGy,规定达到 95%的处方剂量目标。

(5)MV 级 CBCT 扫描和校准:对所有病人于每日治疗前进行 MV 级 CBCT 扫描,共 240 次,均执行基于相邻骨骼(骶骨)自动校准和基于内植标记物手动校准两种方法,记录每次校准平移差异,忽略旋转差异。

(6)3 个方向及 3D 空间向量差异计算:对于两种校准结果在左右(LR)、头脚(SI)、前后(AP)等各个方向差异,即(ΔX, ΔY, ΔZ),笔者分别使用以下公式计算^[11]:

$$\Delta X = X_a - X_b \tag{1}$$

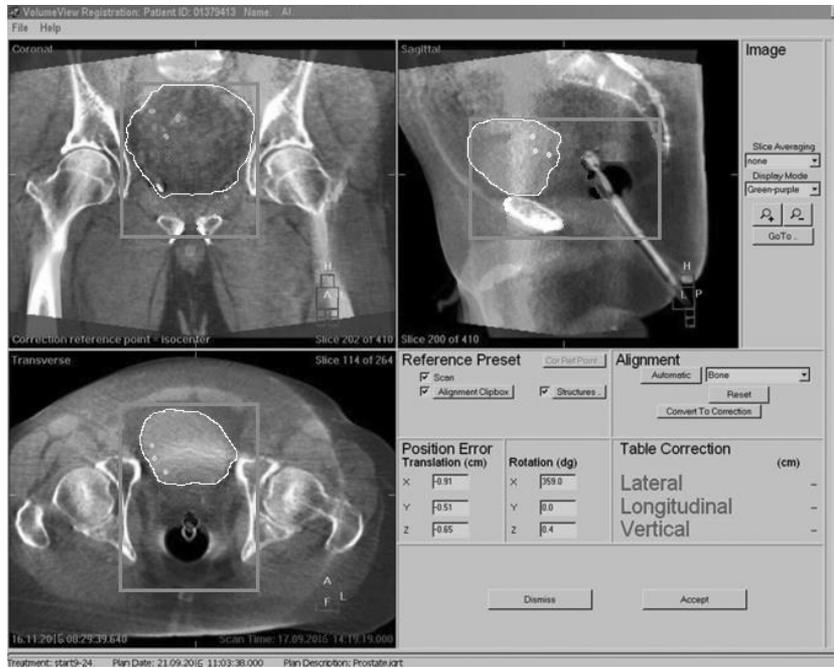


图4 植入标记物的膀胱 CBCT 图像
Fig.4 CBCT images of bladder with implanted markers

$$\Delta Y = Y_a - Y_b \quad (2)$$

$$\Delta Z = Z_a - Z_b \quad (3)$$

其中, a 代表基于内植标记物校准数据, b 代表基于相邻骨骼校准数据, 每个病人共获得 20 个结果, 全部 12 名病人共获得 240 个结果。对于 3D 空间向量差异, 我们采用以下公式计算^[11]:

$$3D = \sqrt{(X_a - X_b)^2 + (Y_a - Y_b)^2 + (Z_a - Z_b)^2} \quad (4)$$

(7) 计划靶区 (PTV) 边界修正和重置: 常规膀胱癌 IMRT 中 PTV 边界是在临床靶区 (CTV) 边界基础上外扩 5~10 mm 获得。本研究中, PTV 边界修正和重置数值来自于基于相邻骨骼的校准, 即通过 Van Herk's 统计学公式实现^[12]。该公式保证了 90% 病人 PTV 剂量达到 95% 的处方剂量目标。公式如下:

$$M = 2.5\Sigma + 2.7\sigma \quad (5)$$

其中, M 为某个方向上 PTV 的边界; Σ 为该方向上群体系统误差, 即所有病人基于相邻骨骼校准和基于标记物校准之间在该方向上差异的标准差; σ 是群体随机误差, 即所有病人基于相邻骨骼校准和基于标记物校准之间在该方向上差异的平均值。本研究计算了左右 (LR)、上下 (SI) 和前后 (AP) 3 个方向上的边界。

1.3 统计学方法

使用 SAS 统计学软件回顾性分析患者在 3 个方向上基于标记物和基于相邻骨骼校准数据差异。

2 结果

2.1 各方向差异

所有病人都接受了完整的膀胱癌 IGRT 治疗, 均未出现标记物引起的并发症。基于相邻骨骼校准和基于标记物校准在左右 (LR)、上下 (SI) 和前后 (AP) 方向上差异的平均值分别为 3.2、6.1 和 2.6 mm, 其分布如图 5~图 7 所示。63 个分次 (26.3%) 在至少一个方向轴上出现大于 10 mm 的差异, 137 个分次 (57.2%) 在一个方向轴上出现大于 5 mm 差异。左右 (LR)、上下 (SI) 和前后 (AP) 方向上最大差异分别为 13、21 和 12 mm。

2.2 3D 空间向量差异

3D 空间向量差异代表了绝对空间差异。基于相

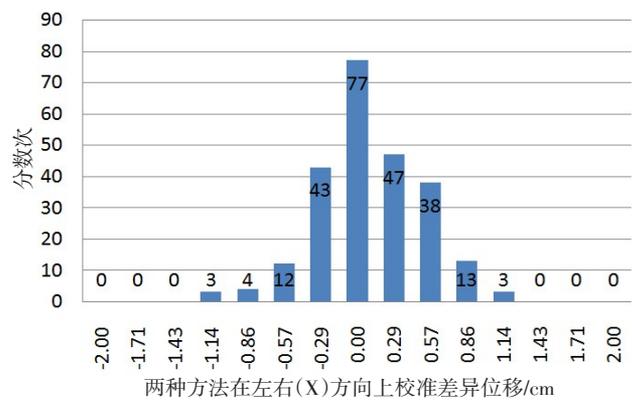


图5 两种校准在左右 (LR, 即 X 方向) 方向上的 240 个对比结果
Fig.5 The 240 comparison results for two calibrations in left-right direction (X direction)

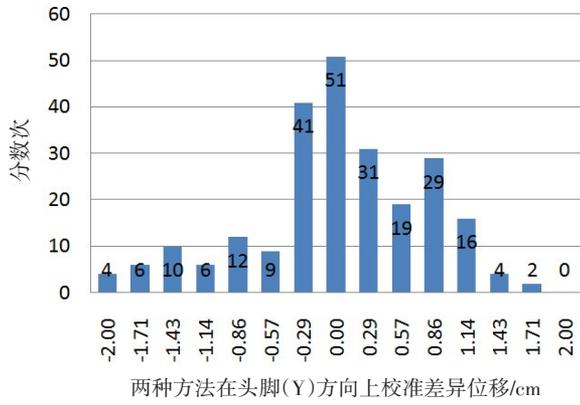


图6 两种校准在头脚(SI, 即Y方向)方向上的240个对比结果
Fig.6 The 240 comparison results for two calibrations in superior-inferior direction (Y direction)



图7 两种校准在前后(AP, 即Z方向)方向上的240个对比结果
Fig.7 The 240 comparison results for two calibrations in anterior-posterior direction (Z direction)

邻骨骼校准和基于标记物校准之间3D空间向量差异平均值为8.6 mm,如图8所示。162个分次(67.9%)出现大于5 mm差异,94个分次(39.5%)出现大于10 mm差异。

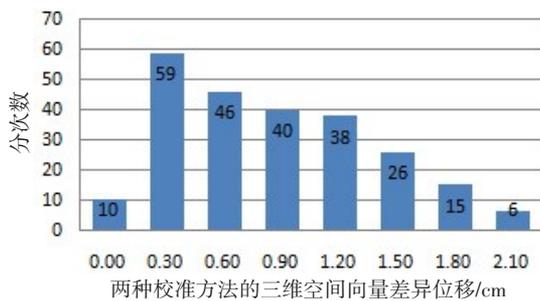


图8 两种方法在3D空间向量上的240个对比结果
Fig.8 The 240 comparison results for two calibrations in 3D spatial vectors

2.3 PTV边界修正和重置

膀胱癌 IGRT 基于相邻骨骼校准中,通过 Van Herk's 计算出 PTV 边界应在 CTV 边界基础上外扩:

左右(LR)11 mm、上下(SI)20 mm和前后(AP)10 mm,如表2所示。

表2 PTV修正值(mm)
Tab.2 Corrected values of planning target volume (mm)

参数	LR	SI	AP
系统不确定性 Σ	3	7	3
随机不确定性 σ	3	4	2
边界M	11	20	10

2.4 标记物数量导致的差异

内植1~2枚标记物病人在具有显著统计学特性方向上(SI, AP和3D空间向量,LR不具有显著统计学特性),差异明显大于内植3~4枚标记物病人,如表3所示。

表3 标记物数量导致的差异
Tab.3 Differences caused by the number of implanted markers

组别	n	分次	LR平均差异
3~4枚标记物病人	5	100	3.04
1~2枚标记物病人	7	140	3.56
P值	-	-	0.14

2.5 扫描方式导致的差异

接受4DCT扫描病人在具有显著统计学特性方向上(SI和3D空间向量,LR和AP不具有显著统计学特性),差异明显大于接受3DCT扫描病人,如表4所示。

表4 扫描方式导致的差异
Tab.4 Differences caused by scanning methods

组别	n	分次	LR平均差异
4DCT扫描病人	8	160	3.25
3DCT扫描病人	4	180	3.57
P值	-	-	0.38

3 讨论

MV级CBCT同kV级CBCT^[11]相比,由于能量过高,光电效应贡献小,故对比度低,而且高能导致高背景噪音,也使得MV级CBCT扫描中基于软组织灰度值校准更加困难,因此基于相邻骨骼校准是更好的选择,但同基于内植标记物校准相比,存在一定差异,可参考其他研究报告^[7-9,12]。

通常放疗计划中PTV边界在CTV边界基础上外扩5~10 mm获得,本研究结果显示,基于相邻骨骼校准存在一定误差。162个分次(67.9%)出现大于5 mm 3D空间向量差异,若仍应用5 mm边界,则会出现靶区剂量覆盖不足的问题;94个分次(39.5%)出现大于10 mm 3D空间向量差异,若仍应用10 mm边界,则会出现输出剂量无法达到要求的情况,这是由于直肠等组织体积变化所造成,且膀胱本身充盈度也容易发生变化,从而导致其位移和形变,并出现差异。

基于内植标记物校准准确地反映了靶区位置,使得群组回顾性分析(Van Herk's公式)所获得的11、20和10 mm(分别为LR、SI和AP方向)边界均降低至2 mm(近似成像系统固有误差),这样得到最小PTV外扩边界。内植1~2枚标记物病人差异大于3~4枚病人原因为标记物数量越多,处理旋转误差能力越强,故可以修正旋转误差的六维机床是解决问题的关键^[13]。接受4DCT扫描病人差异大于3DCT扫描病人原因为4DCT扫描更精确地考虑了标记物在多个呼吸循环周期中的平均位置,更真实地反映标记物的实际位置,因此得到结果对比差异会更大^[14]。

本课题之前研究了膀胱癌IGRT中利用kV级CBCT,基于软组织灰度值校准同基于内植标记物校准的比较^[11],结果两种方法在3D空间向量、左右(LR)、头脚(SI)、前后(AP)上差异平均值分别为6.5、0.3、4.5和16.7 mm,同本研究8.6、3.2、6.1和2.6 mm的结果相比差异较大,进一步证明膀胱癌IGRT中就准确性来说,基于相邻骨骼校准优于基于软组织灰度值校准。而且,骨骼和内植标记物在MV和kV级CBCT平片上均可获得良好可视性,故在不具备内植标记物的条件下,膀胱癌IGRT中基于相邻骨骼校准不失为任何一种CBCT模式下更优的选择。不同模式之间主要差异为软组织可视度差别。

虽然基于内植标记物校准是最准确的,但其本身带有一定手术风险和额外医疗成本,并不适合普及,因此还需要开发其他图像分析、计算方法。Zhang等^[15]和张基永等^[16]提出剂量校准新算法,即通过CBCT扫描获得模拟剂量分布,同计划CT所生成的剂量分布对比,从而实现校准;Fidanzio等^[17-18]和Michael等^[19]均提出基于CBCT剂量病人自适应校准算法,提高了准确度且更符合自适应放疗要求;Robles等^[20]通过超声图像定位骨骼和其他器官,或许未来可将其应用于放疗,从而在治疗过程中实时了解兴趣器官同骨骼之间的位置关系,实现多图像联合校准。

4 结论

膀胱癌IGRT中常用的基于相邻骨骼自动校准在准确度上劣于基于膀胱内植标记物手动校准。通过群组回顾性分析得到的新PTV边界至少在90%分次治疗中可足够满足靶区覆盖要求,这对于降低基于相邻骨骼校准误差影响,甚至保证没有图像引导下的常规IMRT治疗准确性至关重要。同时,编制新算法提高基于相邻骨骼自动校准准确度,利用新图像分析方式实现多种图像联合校准,避免内植标记物给病人带来的手术风险和经济负担是未来研究的趋势。

【参考文献】

- [1] 胡逸民. 肿瘤放射物理学[M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 5-20.
HU Y M. Radiation oncology physics[M]. Beijing: Atomic Energy Press, 1999: 5-20.
- [2] 田龙, 席强, 宋晓. 膀胱CBCT图像中标记物选取的研究[J]. 癌症进展, 2016, 14(10): 4738-4744.
TIAN L, XI Q, SONG X. Study of selection for marker on CBCT image of bladder [J]. Oncology Progress, 2016, 14(10): 4738-4744.
- [3] CHEN S, ROSEWALL T, KONG V, et al. Patient-specific PTV margins and their implementation in radiation therapy for bladder cancer[J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2012, 43(2): 141.
- [4] KONG V, KWAN M, CHEN S, et al. Impact of image registration surrogates on the planning target volume geometry for bladder radiation therapy[J]. Pract Radiat Oncol, 2015, 6(5): e187-e194.
- [5] EADE T N, GUO L, FORDE E, et al. Image-guided dose-escalated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: treating to doses beyond 78 Gy[J]. BJU Int, 2012, 109(11): 1655-1660.
- [6] MURTHY V, MASODKAR R, KALYANI N, et al. Clinical outcomes with dose-escalated adaptive radiation therapy for urinary bladder cancer: a prospective study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(1): 60-66.
- [7] JAYACHANDRAN P, MINN A Y, VAN DAM J, et al. Interfractional uncertainty in the treatment of pancreatic cancer with radiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(2): 603-607.
- [8] SHINOHARA E T, KASSAEE A, MITRA N, et al. Feasibility of electromagnetic transponder use to monitor interand intrafractional motion in locally advanced pancreatic cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): 566-573.
- [9] DAVIDE F, SKADI V D, ESTHER B V, et al. Magnitude of speed of sound aberration corrections for ultrasound image guided radiotherapy for prostate and other anatomical sites[J]. Med Phys, 2012, 39(8): 5286-5292.
- [10] ZHUANG L, YAN D, LIANG J. Evaluation of image guided motion management methods in lung cancer radiotherapy [J]. Med Phys, 2011, 81(2): 031911.
- [11] 田龙, 席强, 赵鑫, 等. 膀胱癌IGRT中基于软组织灰度值同基于内植标记物的CBCT校准比较[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(1): 1045-1051.
TIAN L, XI Q, ZHAO X, et al. Comparison between CBCT calibrations based on soft tissue grey value and implanted markers

- for bladder cancer IGRT[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2018, 35(1): 1045-1051.
- [12] VAN HERK M, REMEIJER P, RASCH C, et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(4): 1121-1135.
- [13] 李建成, 赵云辉, 王笑良, 等. CBCT配合6D治疗床对食管癌放疗摆位偏差的纠正[J]. 肿瘤预防与治疗, 2011, 24(1): 33-35.
LI J C, ZHAO Y H, WANG X L, et al. The rectification of set-up errors for esophageal carcinoma with CBCT and 6D bed [J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2011, 24(1): 33-35.
- [14] 李奉祥, 李建彬, 张英杰, 等. 四维影像在放射治疗中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(10): 721-725.
LI F X, LI J B, ZHANG Y J, et al. The application of four dimensional images in radiotherapy[J]. Chinese Journal of Oncology, 2011, 33(10): 721-725.
- [15] ZHANG J, ZHANG W, LU J. A correction algorithm for kilovoltage cone-beam computed tomography dose calculations in cervical cancer patients[J]. Med Phys, 2015, 42(6): 3242.
- [16] 张基永, 陆佳扬, 洪丹丽, 等. 宫颈癌患者锥形束CT影像剂量计算的算法修正[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(1): 114-118.
ZHANG J Y, LU J Y, HONG D L, et al. A correction algorithm for cone-beam computed tomography dose calculations in patients with cervical cancer [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2017, 33(1): 114-118.
- [17] FIDANZIO A, MENNA S, GRECO F, et al. Patient specific CBCT calibration for dosimetric evaluation of hybrid RT-plan[J]. Phys Med, 2016, 32(1): 22-23.
- [18] FIDANZIO A, MENNA S, GRECO F, et al. Dosimetric evaluation of new method for patient specific CBCT scan calibration[J]. Radiother Oncol, 2016, 119: S852.
- [19] MICHAEL M F, DANIEL W, CAROL J. Patient-specific calibration of cone-beam computed tomographic (CBCT) image sets for on-line dose tracking and plan assessment[J]. Med Phys, 2016, 43(8): 4932.
- [20] ROBLES G, FRESNO J M, GIANNETTI R. Ultrasonic bone localization algorithm based on time-series cumulative kurtosis[J]. ISA Trans, 2016, 66: 469-475.

(编辑:陈丽霞)