

## 基于形变配准算法评估前列腺癌分次间剂量的可行性研究

张祥斌<sup>1,2</sup>, 李光俊<sup>1</sup>, 张英杰<sup>1</sup>, 柏森<sup>1,2</sup>

1. 四川大学华西医院放疗科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学物理科学与技术学院, 四川 成都 610065

**【摘要】目的:**研究基于形变配准算法进行前列腺癌分次间剂量评估的可行性。**方法:**采用锥形束CT(CBCT)形变配准到再计划CT,产生有明显配准误差的形变CBCT。分别结合频谱峰值转换法和逐层线性变换法,根据刚性盆部模体的噪声模型来修正形变CBCT,生成与再计划CT解剖结构基本一致的两组虚拟CBCT作为形变配准评估的“金标准”。以再计划CT为基准,评估计划CT形变配准到虚拟CBCT形成的虚拟CT的Gamma通过率。比较两组虚拟CT的评估系数,验证再计划CT转换为虚拟CBCT的可行性。评估基于形变场映射产生感兴趣区域(ROI)的dice系数,验证基于形变配准中产生形变场的半自动勾画技术的可行性。**结果:**计划CT形变配准到两组虚拟CBCT产生的虚拟CT的1 mm/1%和2 mm/2%的Gamma通过率分别为 $(98.08\pm0.43)\%/(97.95\pm0.37)\%$  ( $P>0.05$ )和 $(99.53\pm0.08)\%/(99.55\pm0.10)\%$  ( $P>0.05$ )。基于形变场映射产生各个ROI的dice系数均值为0.78~0.95。**结论:**虚拟CBCT提供了一种解决形变配准算法缺少“金标准”的问题,并验证基于形变配准算法评估前列腺癌分次间剂量的可行性。

**【关键词】**前列腺癌;锥形束CT;形变配准;自适应放疗

**【中图分类号】**R318;R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)09-0995-06

## Feasibility of deformable image registration algorithm for interfractional dose calculation in radiotherapy for prostate cancer

ZHANG Xiangbin<sup>1,2</sup>, LI Guangjun<sup>1</sup>, ZHANG Yingjie<sup>1</sup>, BAI Sen<sup>1,2</sup>

1. Department of Radiotherapy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. College of Physical Science and Technology, Sichuan University, Chengdu 610065, China

**Abstract: Objective** To evaluate the feasibility of interfractional dose evaluation based on deformable image registration (DIR) algorithm in the radiotherapy for prostate cancer. **Methods** A deformed cone beam CT (CBCT) with obvious registration errors was generated by the DIR from cone beam CT (CBCT) to replan CT. Based on the rigid pelvic phantom-based noise model, peak spectrum conversion method and layer-by-layer linear transformation method were used to correct the deformed CBCT and then generate two sets of virtual CBCT in which the anatomical structures were consistent with those in replan CT. The two sets of virtual CBCT were taken as the golden standard of DIR evaluation. The replan CT was taken as the baseline to evaluate the Gamma passing rate of virtual CT generated by the DIR from planned CT to virtual CBCT. The evaluation coefficients of two groups of virtual CT were compared, so as to verify the feasibility of converting replan CT to virtual CBCT. Moreover, the dice coefficient of region of interest generated by deformation field mapping was evaluated, so as to verify the feasibility of semi-automatic segmentation based on the deformation field in DIR. **Results** The Gamma passing rates (1 mm/1% and 2 mm/2%) of virtual CT derived from two different set of virtual CBCT were  $(98.08\pm0.43)\%/(97.95\pm0.37)\%$  ( $P>0.05$ ) and  $(99.53\pm0.08)\%/(99.55\pm0.10)\%$  ( $P>0.05$ ). The dice similarity coefficient of region of interest generated based on deformation field was 0.78-0.95. **Conclusion** Virtual CBCT is a promising method to solve the problem that DIR algorithm lacks of golden standard and to verify the feasibility of DIR-based algorithm to evaluate the interfractional dose in the radiotherapy for prostate cancer.

**Keywords:** prostate cancer; cone beam computed tomography; deformable image registration; adaptive radiotherapy

**【收稿日期】**2019-03-11

**【基金项目】**国家自然科学基金(81472807);四川省卫计委科研项目(16PJ321);四川省科技计划项目(2016JY0072)

**【作者简介】**张祥斌,硕士研究生,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail:rtcheungx@163.com

**【通信作者】**柏森,主任技师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail:baisen@scu.edu.cn

### 前言

膀胱、直肠充盈对前列腺癌放射治疗的影响,一方面,改变前列腺的位置;另一方面,增加危及器官毒副反应发生的可能性<sup>[1-3]</sup>。图像引导技术(Image-Guided Radiotherapy, IGRT)的应用提高了前列腺癌放疗靶区

定位的精确度,但是不能定量评估并补偿各个分次非刚性形变造成的剂量学影响<sup>[4]</sup>。基于锥形束CT(Cone-Beam CT, CBCT)剂量重建的自适应放疗是解决上述问题的潜在手段<sup>[5-7]</sup>。然而,CBCT的灰度值具有不确定性,不能直接导入计划系统重建剂量。

基于CBCT的剂量重建方法可分为灰度值-电子密度对应法、散射校正法、非均匀性校准法以及形变配准映射电子密度法。灰度值-电子密度对应法<sup>[8-9]</sup>、散射校正法<sup>[10-11]</sup>与非均匀校准法<sup>[12-13]</sup>3种方法都是直接校正CBCT的灰度值或对应电子密度来计算剂量,需要CBCT维持稳定且较高的图像质量。形变配准映射电子密度法是将计划CT的电子密度值形变配准到CBCT上,形成结合计划CT电子密度信息和CBCT解剖位置信息的虚拟CT,其优点是排除CBCT灰度值不确定性产生的影响,缺点是计划CT到CBCT形变配准算法评估没有可靠的“金标准”,缺乏与CBCT解剖结构一致的真实CT作为虚拟CT进行剂量学评估的基准图像。

建立形变配准算法评估“金标准”的方法有CBCT形变法和基于已知形变场变换法。CBCT形变法是CBCT形变配准到再计划CT,形成与再计划CT解剖结构基本一致的形变CBCT,故研究主要针对的是头颈部,而不适用于形变配准误差较大的盆部<sup>[14-15]</sup>。基于已知形变场变换法需要扫描模体来获取解剖结构一致的计划CT和CBCT<sup>[16-18]</sup>。该方法可以准确定量评估各个像素点的几何配准误差,但是难以执行病人实验。

本研究的目的是进行基于计划CT到CBCT形变配准评估前列腺癌分次间剂量的病人实验。从剂量分布方面,以频谱峰值对应法<sup>[13]</sup>和逐层线性变换法<sup>[19]</sup>将再计划CT进行线性变换,结合刚性盆部模体的高斯噪声,修正形变CBCT为与再计划CT解剖结构基本一致的虚拟CBCT,以建立形变配准算法评估的“金标准”,验证计划CT形变配准到虚拟CBCT形成的虚拟CT与再计划CT的一致性;从几何系数方面,评估基于形变场映射的各个感兴趣区域(ROI)的dice系数,研究基于形变配准产生形变场的半自动勾画减少在线自适应放疗执行时间的可行性。

## 1 材料与方法

### 1.1 基于虚拟CBCT验证形变配准算法评估前列腺癌分次间剂量的流程

将CBCT形变配准到再计划CT,得到与再计划CT解剖结构有形变配准误差的形变CBCT。然后基于刚性盆部模体的噪声分布,结合频谱峰值对应法和逐层线性变换法修正形变CBCT明显配准误差,以再计划CT为基准,来计算计划CT形变配准到虚拟CBCT形成的虚拟CT的Gamma通过率。最后对两种方法修正的虚拟CBCT对应的两组虚拟CT的Gamma通过率进行独立样本 $t$ 检验,研究修正明显形变配准误差后剩余误差对形变配准产生的影响。进行Gamma分析的平台是Sun Nuclear公司的3DVH软件,比较计划照射在虚拟CT的剂量分布与计划照射在再计划CT的剂量分布的区别。

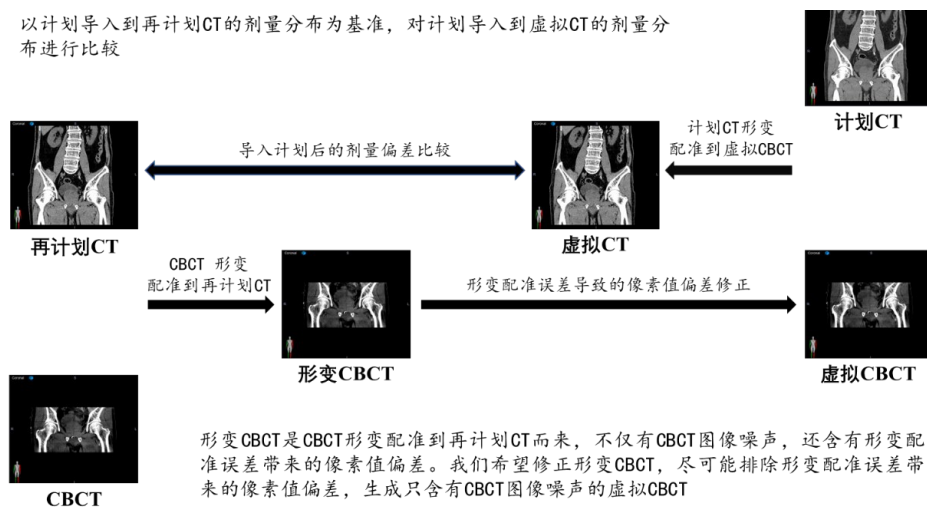


图1 基于虚拟CBCT验证形变配准算法评估前列腺癌分次间剂量的流程

Fig.1 Workflow of deformable image registration algorithm for interfractional dose calculation in radiotherapy for prostate cancer which was verified based on virtual CBCT

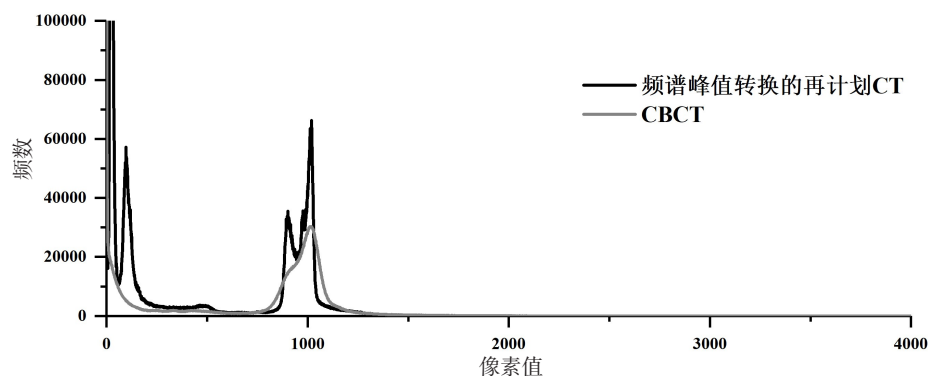
### 1.2 频谱峰值对应法和逐层线性变换法修正形变CBCT的步骤

图像像素值处理的工作平台是Matlab 2014b,形变配准操作平台是Velocity AI 3.2.1。研究直接对图

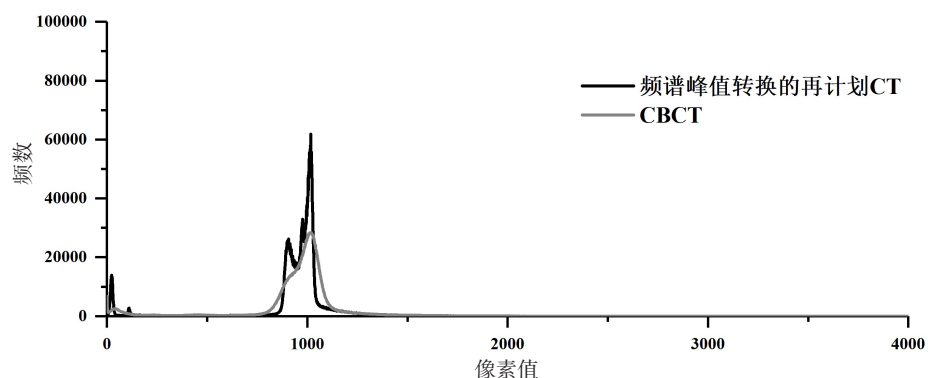
像的像素值进行处理,而不是转化为灰度值。研究中计划CT和再计划CT均在西门子 SomATom Definition AS 采集,CT扫描参数为 120 kV,FOV 为 500 mm,扫描层厚为 3 mm。CBCT 均是在 Varian EDGE 系统采集,CBCT 扫描参数为 120 kV,FOV 为 45 cm(直径)×16 cm(长度),扫描层厚为 2 mm。

第一步,以像素值转换的方法将再计划CT进行线性变换。像素值转换过程需要再计划CT和CBCT图像分辨率保持一致,故采用 Velocity AI 的 resample 功能重建再计划CT,重建后的再计划CT在CBCT图像的层厚、像素值大小与CBCT保持一致;频谱峰值对应法是画出再计划CT和CBCT的频谱,以各个组织峰值对应关系建立线性关系,将重建后的再计划CT的像素值转换到

与CBCT基本一致的程度。图2a显示线性变换后再计划CT与CBCT的低频信号差异较大,主要由CT床和治疗床区别导致,故排除床板和空气,形成的频谱见图2b,两者对应的两个峰分别是脂肪和肌肉,线性变换后的再计划CT与CBCT的差异主要是CBCT图像噪声;逐层线性变换法是逐层画出形变CBCT与再计划CT各个像素点的散点图,采用最小二乘方法建立逐层的线性关系,代替整体的线性关系对重建后的再计划CT进行变换。再计划CT像素值主要集中在(12 000, 15 000),CBCT像素值主要集中在(800, 1 100),为了更好地拟合大部分数据,笔者不仅排除空气床板的干扰,还避免小部分范围之外数据的影响。图3显示的是某层重建后的再计划CT和CBCT的散点图。



a: 排除空气和床板前线性变换后的再计划CT和CBCT的频谱



b: 排除空气和床板后线性变换后的再计划CT和CBCT的频谱

图2 排除空气和床板前后线性变换后的再计划CT和CBCT的频谱

Fig.2 Frequency spectra of CBCT and replan CT after linear transformation with or without the exclusion of couch and air

第二步,形变CBCT减去线性变换后的再计划CT得到噪声图谱,对噪声图谱进行修正。形变CBCT是由CBCT形变配准到再计划CT得来,包含形变配准误差,表现是两者的解剖结构有视觉可见的不一致。图4a显示的是刚性模体噪声频谱,是单纯的CBCT图像噪声。图4b显示的是形变CBCT分别减去两种像素值处理方法的线性变换后的再计划CT,得到的噪声图谱。对比发现刚性模体的噪声频

谱更加集中,其原因是形变CBCT是由CBCT形变配准到再计划CT得来,除CBCT图像噪声之外,还存在形变配准引入的误差。为了消除形变配准误差,笔者采用刚性模体的90%置信区间作为图像噪声的判定标准,保持标准内的像素值不变,依据刚性模体的高斯噪声分布的随机数模型对标准之外的区域进行重新赋值,以修正噪声图谱中的形变配准误差。

第三步,线性变换后的再计划CT加上修正后的噪

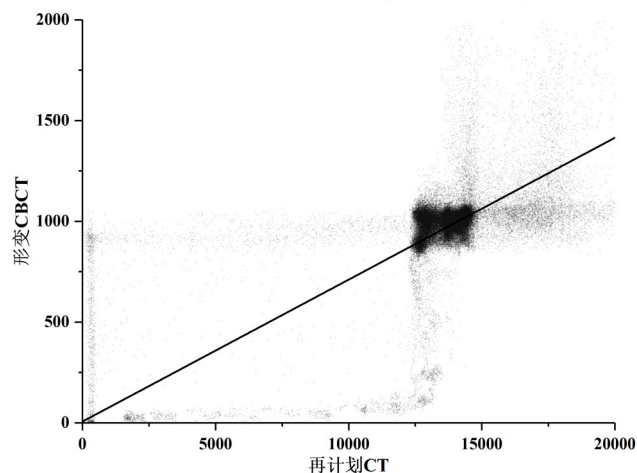
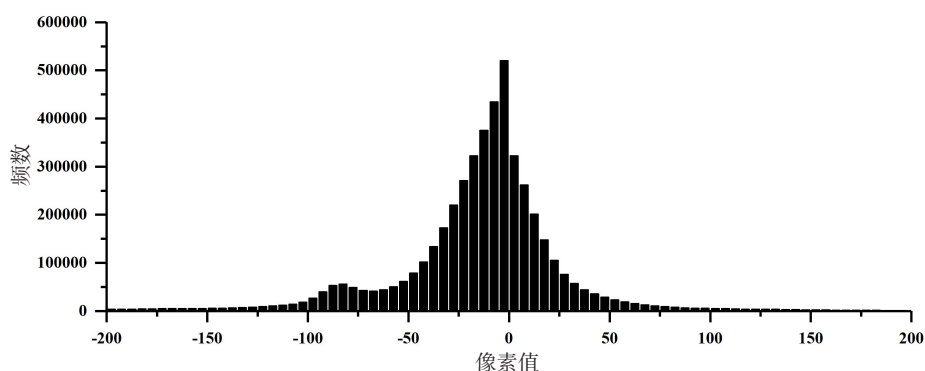
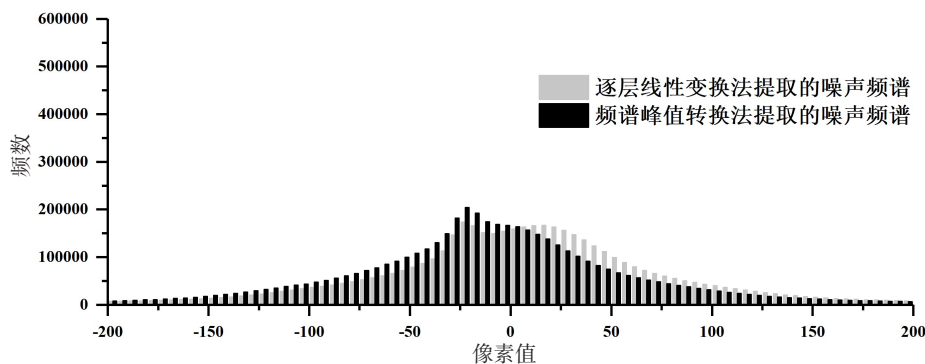


图3 再计划CT和CBCT的频谱以及某层像素值对应的散点图  
Fig.3 Corresponding scatter of the frequency spectra of CBCT and replan CT and the pixel values of a layer

声图谱获取虚拟CBCT。在修正噪声图谱之后,虚拟CBCT与真实CBCT仍存在一些差别,一方面,存在未修正的形变配准误差;另一方面,以高斯噪声重新赋值明显配准误差区域引入随机误差。因此,笔者入组16次CBCT图像,获取形变CBCT,随机分为两组,采用频谱峰值对应法和逐层线性变换法转换为两组虚拟CBCT,图4b显示两组虚拟CBCT在未修正的形变配准误差( $\pm 100$ 像素值之内)存在较大差别。以再计划CT为基准,在3DVH软件中计算计划CT形变配准到虚拟CBCT产生的两组虚拟CT的Gamma通过率,研究虚拟CBCT的剩余误差对形变配准产生虚拟CT导入计划Gamma通过率的影响。采用SPSS 20.0统计软件对两组虚拟CT的Gamma通过率进行独立样本 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



a: 刚性模体噪声频谱



b: 逐层线性变换法和频谱峰值转换法提取的噪声频谱

图4 刚性模体噪声频谱和频谱峰值变换法与逐层线性变换产生的噪声频谱

Fig.4 Noise spectrum of a rigid phantom and the noise spectrum generated by peak spectrum conversion and layer-by-layer linear transformation

### 1.3 基于形变配准算法的半自动勾画结果

入组8例前列腺癌中高危病人,以CBCT手动勾画结果为基准,评估基于形变场映射产生的前列腺原发灶、精囊区、膀胱、直肠以及股骨头的dice系数。Velocity AI厂商推荐的形变配准流程可分为两步:(1)配准区域选定为CBCT的FOV,使用rigid模式将计划CT刚性配准到CBCT;(2)之后使用deformable

模式将计划CT形变配准到CBCT。

## 2 结果

(1)图5显示结合频谱峰值对应法和逐层线性变换法产生的虚拟CBCT和变换后的再计划CT轮廓大致相同,但是软组织交界处相对模糊,与真实CBCT的图像质量接近。



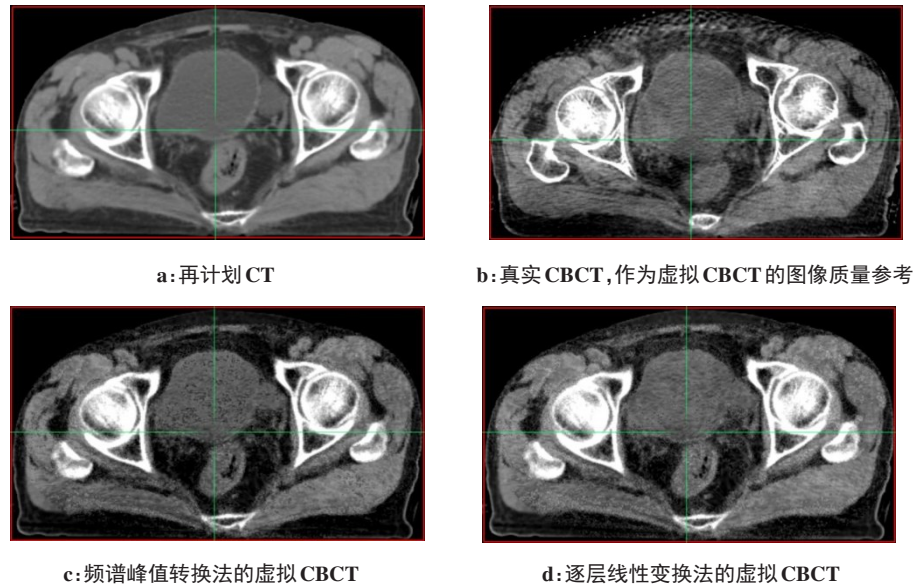


图5 虚拟CBCT图像

Fig.5 Virtual CBCT images

(2)以再计划CT为基准,对计划CT形变配准到频谱峰值对应法和逐层线性变换法修正的虚拟CBCT形成的两组虚拟CT的Gamma通过率进行独立样本 $t$ 检验,结果显示两组虚拟CT的1 mm/1%和2 mm/2%的Gamma通过率分别是 $(98.08\pm 0.43)\%$ / $(97.95\pm 0.37)\%$  ( $P=0.52$ )和 $(99.53\pm 0.08)\%$ / $(99.55\pm 0.10)\%$  ( $P=0.69$ ),其差异均无统计学意义。Gamma分析未通过部分主要集中在体表附近,主要是剂量建成效应对体表配准误差较为敏感。

(3)分别将计划CT刚性配准和形变配准到再计划CT和虚拟CBCT,以计划CT剂量分布为基准,对再计划CT剂量分布进行1 mm/1%的Gamma分析,结果如图6所示,形变配准对比刚性配准的通过率有显著提升。

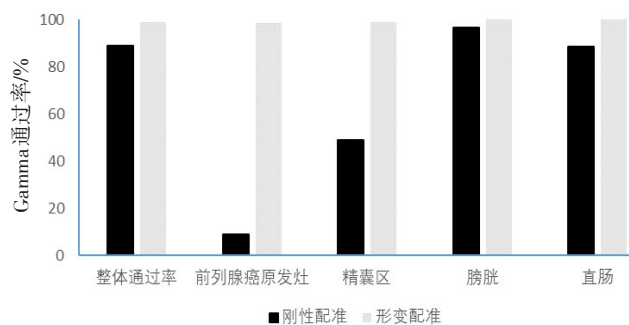


图6 刚性配准和形变配准的通过率比较

Fig.6 Comparison of the passing rates between rigid registration and deformable image registration

(4)基于形变场映射产生ROI的dice系数均值为0.78~0.95。表1显示膀胱的dice系数较低,主要原因是其对应的体积变化因子为 $0.35\pm 0.27$ ,充盈量较

大。而剩余的靶区和危及器官的体积变化因子较为正常,dice系数较为正常。

表1 基于形变场映射产生ROI的dice系数  
Tab.1 Dice coefficient of regions of interest generated by deformation field mapping

感兴趣区域	体积变化因子	dice 系数
前列腺癌原发灶	$0.11\pm 0.09$	$0.84\pm 0.03$
精囊区	$0.01\pm 0.01$	$0.88\pm 0.03$
膀胱	$0.35\pm 0.27$	$0.83\pm 0.05$
直肠	$0.09\pm 0.09$	$0.78\pm 0.06$
左股骨头	-	$0.95\pm 0.01$
右股骨头	-	$0.95\pm 0.01$

### 3 讨论

从剂量分布角度,结合频谱峰值对应法和逐层线性变换法修正形变CBCT噪声图谱,产生两组存在灰度值差异的虚拟CBCT。以再计划CT为基准,独立 $t$ 检验计划CT形变配准到虚拟CBCT形成的两组虚拟CT的Gamma通过率差异无统计学意义。其原因有两种情况,一是两组虚拟CT无显著差别,二是两组虚拟CT有差别,导入计划后对剂量计算的影响可以忽略不计,但是两种可能都支持了两组虚拟CBCT的差别对最终的剂量分布不会产生影响结论。Velocity AI进行形变配准的3D平均配准偏差为 $(2.7\pm 0.8)$  mm、dice系数在0.90左右,相同的形变配准偏差对盆部分次间剂量评估和剂量累积两种应用

的影响差异巨大<sup>[20-21]</sup>。盆部相对头颈部灰度值极差相对较小,主要是肌肉和脂肪等软组织,形变配准误差导致的灰度值差异较小,转换为电子密度之后更是可以忽略不计,因此基于形变配准算法评估盆部肿瘤分次间剂量分布精确度较高,分次间剂量评估的限制主要为手动勾画耗时过长,基于形变场的半自动勾画结果又可能会存在精确度不足的问题;对于剂量累积,形变配准的目的是生成形变场,映射分次间剂量到计划CT,在高剂量梯度区域,(2.7±0.8) mm的平均配准偏差甚至会导致较大的剂量偏差。而高剂量梯度区域大多是靶区和重要危及器官交界处,更加需要精确的剂量评估。

从几何系数角度,在自动勾画成熟之前,基于形变场的半自动勾画是减少在线自适应执行时间的潜在手段。各个危及器官的评估结果中,膀胱dice系数较低的主要原因是选取的大部分病人膀胱平均体积变化为(78.7±60.5) mL(体积变化因子为0.35±0.27),Velocity AI的形变配准不能适应较大的形变。形变配准算法在肠道空腔的效果较差<sup>[22]</sup>,并且直肠体积相对较小,常规配准流程的整体最大互信息不能有效兼顾,导致直肠比其他危及器官的dice系数低。股骨头与周围软组织灰度值差异较大,配准难度较低,达到的dice系数较高。除直肠外,基于形变场映射产生ROI的dice系数在TG 132号报告为0.85~0.95<sup>[23]</sup>。

#### 4 结 论

虚拟CBCT提出一种解决形变配准算法评估的“金标准”问题,验证基于形变配准算法评估前列腺癌分次间剂量的可行性,为前列腺癌再计划的必要性、IGRT移床的必要性以及剂量引导摆位等在线自适应技术提供临床应用基础。

#### 【参考文献】

- [1] VILLEIRS G M, DE MEERLEER G O, VERSTRAETE K L, et al. Magnetic resonance assessment of prostate localization variability in intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5): 1611-1621.
- [2] DAWSON L A, MAH K, FRANSSEN E, et al. Target position variability throughout prostate radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(5): 1155-1161.
- [3] TEN HAKEN R K, FORMAN J D, HEIMBURGER D K, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(6): 1317-1324.
- [4] ZELEFSKY M J, KOLLMEIER M, COX B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1): 125-129.
- [5] HOFMAIER J, HAEHNLE J, KURZ C, et al. Multi-criterial patient positioning based on dose recalculation on scatter-corrected CBCT images[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125(3): 464-469.
- [6] VAN ROOIJEN D C, VAN WIERINGEN N, STIPPEL G, et al. Dose-guided radiotherapy: potential benefit of online dose recalculation for stereotactic lung irradiation in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4): e557-e562.
- [7] ANDERSEN E S, MUREN L P, S RENSEN T S, et al. Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(21): 7089.
- [8] FOTINA I, HOPFGARTNER J, STOCK M, et al. Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(2): 249-256.
- [9] CHEN S, LE Q, MUTAF Y, et al. Feasibility of CBCT-based dose with a patient-specific stepwise HU-to-density curve to determine time of replanning[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2017, 18(5): 64-69.
- [10] RUNE SLOT T, UFFE B, ERNESTO M H, et al. Hounsfield unit recovery in clinical cone beam CT images of the thorax acquired for image guided radiation therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(15): 5781.
- [11] DUNLOP A, MCQUAID D, NILL S, et al. Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation [J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191(12): 970-978.
- [12] FAN Q, LU B, PARK J C, et al. Image-domain shading correction for cone-beam CT without prior patient information[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2015, 16(6): 65-75.
- [13] MARCHANT T E, MOORE C J, ROWBOTTOM C G, et al. Shading correction algorithm for improvement of cone-beam CT images in radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53(20): 5719.
- [14] VEIGA C, ALSHAIKHI J, AMOS R, et al. Cone-beam computed tomography and deformable registration-based "dose of the day" calculations for adaptive proton therapy[J]. *Int J Part Ther*, 2015, 2(2): 404-414.
- [15] VEIGA C, MCCLELLAND J, MOINUDDIN S, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for "dose of the day" calculations[J]. *Med Phys*, 2016, 41(3): 031703.
- [16] MOTEABBED M, SHARP G C, WANG Y, et al. Validation of a deformable image registration technique for cone beam CT-based dose verification[J]. *Med Phys*, 2016, 42(1): 196-205.
- [17] GUILLAUME L, GEORGE D, CHRISTOPH Z, et al. Phantom based evaluation of CT to CBCT image registration for proton therapy dose recalculation[J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(2): 595.
- [18] NIE K, POULIOT J, SMITH E, et al. Performance variations among clinically available deformable image registration tools in adaptive radiotherapy-how should we evaluate and interpret the result?[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2016, 17(2): 328-340.
- [19] MACFARLANE M, WONG D, HOOVER D A, et al. Patient-specific calibration of cone-beam computed tomography data sets for radiotherapy dose calculations and treatment plan assessment[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(2): 249-257.
- [20] KIRBY N, CHUANG C, UEDA U, et al. The need for application-based adaptation of deformable image registration[J]. *Med Phys*, 2012, 40(1): 011702.
- [21] KADOYA N, FUJITA Y, KATSUTA Y, et al. Evaluation of various deformable image registration algorithms for thoracic images[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(1): 175-182.
- [22] THOR M, PETERSEN J B, BENTZEN L, et al. Deformable image registration for contour propagation from CT to cone-beam CT scans in radiotherapy of prostate cancer[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(6): 918-925.
- [23] BROCK K K, MUTIC S, MCNUTT T R, et al. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: report of the AAPM radiation therapy committee task group No.132 [J]. *Med Phys*, 2017, 44(7): e43-e76.

(编辑:陈丽霞)