

## 4D CBCT在胸部肿瘤影像引导下自动配准精度及其影响分析\*

李治斌, 钟仁明, 柏森<sup>△</sup>

四川大学华西医院 肿瘤中心 生物治疗国家重点实验室 放射物理技术中心(成都 610041)

**【摘要】目的** 研究胸部肿瘤患者进行放射治疗时,使用4D锥形束CT(CBCT)作为图像引导策略,选用自动配准方式进行图像配准,分析其针对胸部不同种类肺部肿瘤的精度,为临床使用4D CBCT提供指导。**方法** 使用呼吸运动模型及两种肺插件模拟胸部两种肿瘤(肺内孤立性肿瘤和粘连性肿瘤)及其运动,对每种模拟肿瘤扫描4D CT,在各种人为摆位误差下扫描4D CBCT,使用手动和自动配准方式对各组4D CBCT进行配准。**结果** 肺内粘连性肿瘤组出现较多明显误配情况,以靶区大小创建蒙片及靶区外扩0.5 cm创建蒙片的自动配准方式与手动配准方式结果差异有统计学意义;肺内孤立性肿瘤组明显误配情况偶发,各种自动配准方式与手动配准方式结果差异均无统计学意义。**结论** 在使用4D CBCT作为胸部肿瘤患者图像引导策略时,对于与胸壁、纵隔等粘连的肿瘤不宜使用其自动配准程序;对于肺内孤立性肿瘤,自动配准方式与手动配准方式具有相似的配准精度,但仍需审核排除明显误配的情况。

**【关键词】** 4D CBCT 自动配准算法 配准误差 摆位误差

**Accuracy and Influence Analysis of 4D CBCT Automatic Registration Algorithm under the Guidance of Chest Tumor Image** LI Zhi-bin, ZHONG Ren-ming, BAI Sen<sup>△</sup>. Division of Physics Center, State Key Laboratory of Biotherapy, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: baisen@scu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** In order to provide guidance for clinical use of four-dimensional cone-beam CT (4D CBCT), the accuracy of image registration and its influencing factors were analyzed using the automatic registration method when 4D CBCT was used as an image guidance strategy for patients with chest tumors. **Methods** The respiratory motion model and two kinds of lung plug-ins were used to simulate two types of tumors and their movements in the chest. 4D CT was scanned for each kind of simulated tumor, and 4D CBCT was scanned under various artificial positioning errors. For the registration of 4D CBCT, the manual and automatic registration methods were used for each group. **Results** There were more obvious mismatches in the intrapulmonary adhesion tumor group. When the masks were created based on the size of the target area or expanding the target area by 0.5 cm, the results between the automatic registration and manual registration were statistically different. There were no significant mismatches in the isolated lung tumor group, and there was no statistical difference between the results of automatic registration and manual registration. **Conclusions** When 4D CBCT is used as an image guidance strategy for patients with chest tumors, the automatic registration procedure should not be used for tumors adhering to chest wall and mediastinum. For solitary lung tumors, the automatic registration method and the manual registration method have similar registration accuracy, but significant mismatches need to be excluded.

**【Key words】** 4D CBCT Automatic registration algorithm Registration error Setup error

图像引导放射治疗作为实现靶区精确定位的技术手段已广泛运用于临床放射治疗实践,目前使用图像引导技术已成为剂量是否传递准确的关键影响因素<sup>[1]</sup>。现已有多种影像引导方式,其中锥形束CT(cone beam CT, CBCT)由于可获取患者治疗前三维容积数据,具有较高软组织对比度,可观察到肿瘤及其周围解剖结构,对患者的变形旋转与危及器官的距离提供更完整的评估<sup>[2-3]</sup>,并可实时在线校正误差,被广泛运用于放射治疗中,以确保治疗的准确性<sup>[4]</sup>。

但在应用于胸部肿瘤患者放疗时,由于患者呼吸运

动引入的误差,使得精确摆位变得困难。在正常呼吸时,胸部肿瘤沿空间三维方向运动,其中头脚方向(superior-inferior, SI)运动幅度最大,约11 mm,前后方向(anterior-post, AP)5 mm,左右方向(left-right, LR)3.5 mm<sup>[5-6]</sup>。由于3D CBCT缺乏呼吸信息,将所有采集周期内信号平均,导致肿瘤边缘模糊<sup>[7]</sup>,近年来,4D CBCT逐渐应用于临床与研究<sup>[8-13]</sup>。4D CBCT考虑呼吸运动,可减少由于呼吸运动引起的内部运动导致的肿瘤位置的不确定性,从而提高图像引导的精确性,现已有多项研究表明4D CBCT比3D CBCT更适合用于肺部肿瘤的图像引导<sup>[5,9,14]</sup>。此外4D CBCT实现了运动目标可视化,可直观的将肿瘤置于计划靶区(planning target volume, PTV)中心,减少由于呼吸运动导致的漏照射风险<sup>[15]</sup>。但4D CBCT将所获取的所有图

\* 四川省科技厅计划项目(No. 2016FZ0086)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: baisen@scu.edu.cn

像依据呼吸周期分为多组, 每组图像数量减少, 使得每个时相重建的图像质量相较于3D CBCT更低<sup>[9]</sup>, 导致配准变得困难。

X射线容积成像(XVI)系统可在治疗前获取4D CBCT图像, 将呼吸周期分为多个时相, 每个时相产生一组CBCT图像, 可使用手动配准方式逐帧配准, 或使用其自动配准程序快速对各个呼吸时相进行快速配准, 而其配准精度仍需验证。本研究将使用呼吸运动模体及两种肺插件模拟胸部不同种类肺部肿瘤, 对比4D CBCT自动配准误差与手动配准误差, 验证4D CBCT的自动配准精度并分析其影响因素。

## 1 材料与方法

该研究为基于模体的研究, 所有模体数据采集于四川大学华西医院放射物理技术中心。研究不涉及患者, 故未申请伦理审查。

### 1.1 呼吸运动模体

使用QUASAR呼吸运动模体模拟患者胸部肿瘤及其呼吸运动, 模体主体由一个胸部模块和肺部插件组成, 肺部插件可在电机的驱动下沿SI方向运动, 运动轨迹可由模体自带软件控制。胸部模块由丙烯酸树脂材料构成, 肺部插件包含丙烯酸树脂( $1.1 \text{ g/cm}^3$ )和杉木( $0.3 \text{ g/cm}^3$ )材料两种, 丙烯酸树脂插件内含边长为3 cm的正方体模拟肿瘤和直径为2 cm、1 cm的球体模拟肿瘤, 密度为 $1.24 \text{ g/cm}^3$ ; 杉木插件内含直径为1 cm高2 cm自制模拟肿瘤, 密度为 $1.07 \text{ g/cm}^3$ 。上述两种插件肿瘤与周围物质具有不同的密度差, 分别用于模拟肺内孤立性肿瘤和与胸壁、纵隔、隔膜等粘连的粘连性肿瘤。该呼吸运动模体可在其配套软件的控制下按制定呼吸曲线运动。

### 1.2 4D CT与4D CBCT

普通CT与CBCT将所有采集的影像重建为一幅三维图像, 对于运动物体而言, 产生的三维图像为所有位置的平均效果, 因此在物体边缘产生模糊效果。4D CT与4D CBCT在空间三维的基础上增加时间维度, 根据影像采集时的呼吸曲线, 将所有影像分为多组(通常为10组, 以下表述均以10组描述), 每一组对应于呼吸曲线上一个呼吸周期内的一段区间(即规律运动物体的一个位置), 对每组影像重建出一幅三维图像, 将共生成10幅三维图像(即10个时相), 每一幅图像对应于物体在一个位置的三维图像。因此4D CT与4D CBCT能更好的描述运动物体。

### 1.3 放疗流程及4D CT与4D CBCT扫描参数

通过控制软件使该呼吸运动模体的肺部插件沿着SI方向运动, 运动曲线为正弦曲线, 振幅3 cm, 周期3.5 s以

模拟规则正常呼吸。按标准摆位后在Siemens CT机上扫描4D CT, 扫描参数为: 120 kV, 40 mAs, 层厚3 mm。重建10个时相及最大密度投影图像(maximum intensity projection, MIP)、平均密度投影(average intensity projection, AIP)。在MIP图像上勾画内靶区(inter target volume, ITV), 经医生审核后ITV映射到平均密度投影图像AIP上, 做常规调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)计划后传递到加速器。在Elekta Versa HD加速器上摆位后扫描CBCT, 以此为基准修正摆位误差后扫描4D CBCT。4D CBCT扫描参数如下: 120 kV, Gantry Speed= 67, Frames= 975。

### 1.4 4D CBCT图像获取

在经CBCT纠正摆位误差后, 扫描多组4D CBCT图像以探究4D CBCT的自动配准程序能否在各种摆位误差情况下均正确配准, 及研究其配准误差大小是否存在差别。分别在正常摆位下、人为制造不同方向摆位误差的情况下扫描4D CBCT, 其设置参考临床可能存在的摆位误差并考虑极端情况。具体分组如下: SI方向偏移1 mm、3 mm、5 mm、7 mm、10 mm、15 mm; AP方向偏移3 mm、5 mm、7 mm、10 mm; LR方向偏移3 mm、5 mm。

### 1.5 4D CBCT图像配准

所有4D CBCT图像均在XVI 5.0软件上进行配准, 参考图像为4D CT生成的AIP图像。对每组4D CBCT均采用4种配准方式进行配准: ①4D CBCT的平均图像与参考图像手动配准, 记为mavg; ②4D CBCT的10个时相动态地与参考图像ITV手动配准, 记为mall; ③4D CBCT的平均图像与参考图像自动配准, 记为aclip; ④由ITV生成蒙片进行4D CBCT自动配准, 其中蒙片生成方式分为ITV分别外扩0 cm、0.5 cm、1 cm、1.5 cm后生成蒙片, 分别记为amask+0、amask+0.5、amask+1、amask+1.5。手动配准由两位经验丰富的治疗师单独执行, 自动配准均在各参数设为初始状态后执行两次。配准后记录SI方向、AP方向、LR方向配准偏移值。

### 1.6 统计学方法

对各组4D CBCT的配准数据, 由配准偏移值减去人为偏移值后得到各组配准误差。两组数据比较采用两因素方差分析, 发现差异后进一步使用LSD方法进行两两比较, 检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 明显配准错误情况

使用4D CBCT自动配准时, 在孤立性肿瘤组和粘连性肿瘤组中均发现有明显配准错误的情况发生, 如图1,

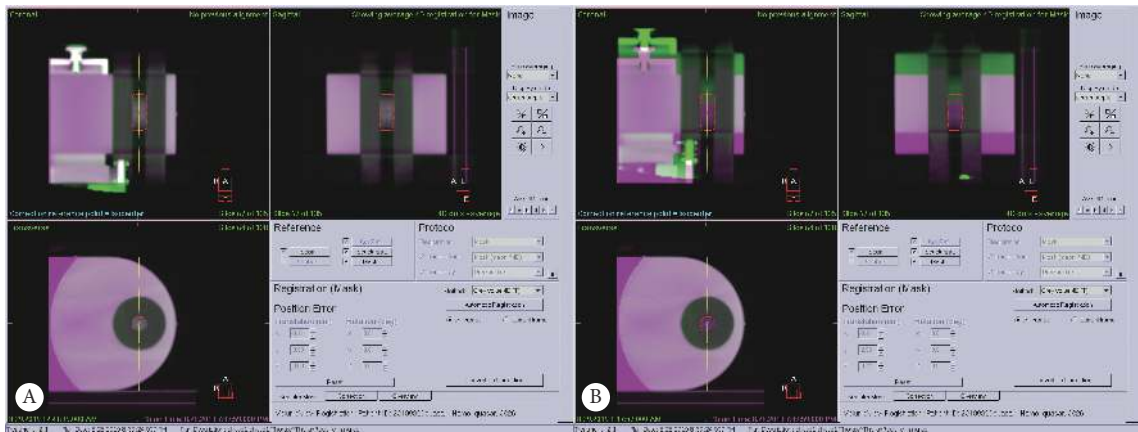


图 1 4D CBCT自动配准误差结果展示

Fig 1 The results of 4D CBCT automatic registration error

A: The result of a correct automatic registration; B: The result of an obvious error automatic registration.

其最大配准误差在SI方向可达5 cm, 在LR方向与AP方向上最大为2 cm, 达到需人为干预的程度。孤立性肿瘤组的明显异常值组数较少, 可剔除异常值分析。粘连性肿瘤异常值较多, 为贴合临床实际使用情况, 不便剔除异常值分析。

### 2.2 人为制造摆位误差对4D CBCT配准误差的影响

固定配准方式, 观察各人为制造摆位误差情况下配准误差波动情况见图2, 对于粘连性肿瘤, amask+0配准方式在SI方向、AP方向、LR方向均有较大波动, amask+0.5配准方式在AP方向与LR方向有较大波动。对于孤立性

肿瘤, amask+0配准方式在SI方向具有较大波动。如图2。

### 2.3 各配准方式对4D CBCT配准误差的影响

各配准方式下, 孤立性肿瘤和粘连性肿瘤两种情况下的配准误差如表1所示。在SI、AP、LR方向上分别对各配准方式的配准误差进行双因素方差分析。对于孤立性肿瘤(剔除异常值), 对各种配准方式的配准误差进行比较, 在SI、AP、LR方向上P值均大于0.05, 表明对于孤立性肿瘤, 4D CBCT各种配准方式间配准误差无区别。对于粘连性肿瘤, 对各种配准方式的配准误差进行比较, 在SI、AP、LR方向上P值均小于0.05, 表明对于粘连性肿瘤,

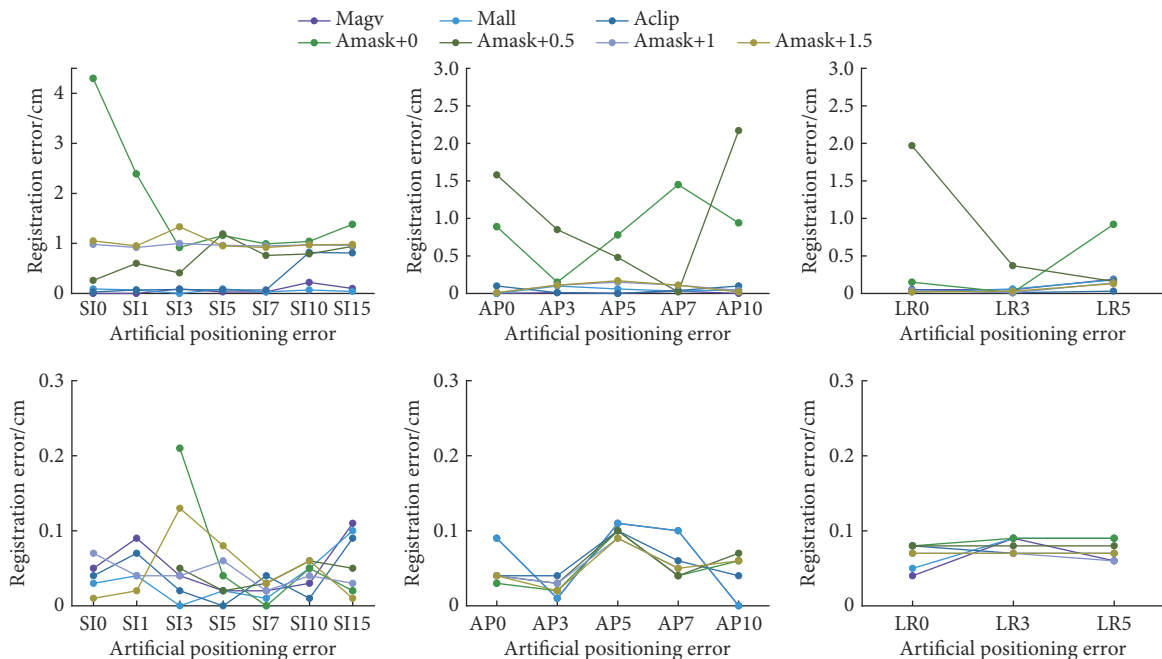


图 2 4D CBCT配准误差与人为摆位误差的关系

Fig 2 The relationship between the registration error of 4D CBCT and the artificial positioning error

The first row shows the group of adherent tumors, and the second row shows the group of isolated tumors. Subgraphs from left to right represent SI, AP, and LR directional registration errors, respectively.

表1 各种配准方式下, 两种肿瘤的4D CBCT配准误差  
Table 1 The mean and standard deviation of 4D CBCT registration errors for various registration methods

Registration method	Group A			Group B		
	SI/cm	AP/cm	LR/cm	SI/cm	AP/cm	LR/cm
Magv	0.07±0.08	0.01±0.01	0.1±0.08	0.05±0.04	0.06±0.05	0.06±0.03
Mall	0.06±0.03	0.05±0.04	0.09±0.08	0.04±0.03	0.06±0.05	0.08±0.02
Aclip	0.28±0.37	0.05±0.05	0.03±0.02	0.04±0.03	0.06±0.03	0.07±0.01
Amask+0	1.74±1.24*	0.84±0.46*	0.36±0.49	0.06±0.08	0.05±0.03	0.09±0.01
Amask+0.5	0.71±0.32*	1.02±0.86*	0.83±0.99	0.04±0.02	0.06±0.03	0.08±0.00
Amask+1	0.96±0.02*	0.08±0.06	0.06±0.07	0.04±0.02	0.05±0.03	0.07±0.01
Amask+1.5	1.02±0.14*	0.08±0.07	0.06±0.06	0.05±0.04	0.05±0.03	0.07±0.00

Group A: The intrapulmonary adhesion tumor group; Group B: The solitary lung tumor group. \*  $P < 0.05$ , vs. magv, mall, aclip.

4D CBCT各配准方式间配准误差并不全相等。进一步两两比较发现, 在SI方向配准误差上, amask+0、amask+0.5、amask+1、amask+1.5配准方式与手动配准方式比较均有明显差异, 在AP方向的配准误差上, amask+0、amask+0.5配准方式与手动配准方式比较有明显差异。

### 3 讨论

肺部肿瘤患者在接受放疗时, 患者的呼吸运动给精确摆位带来了巨大挑战, 通过图像引导技术进行各种方式辅助修正, 可使得靶区剂量得以准确传递<sup>[16]</sup>。4D CBCT可减少呼吸运动所带来的肿瘤定位不确定性, 减少肿瘤边缘模糊, 适合用于胸部等具有呼吸运动的部位的图像引导<sup>[5, 9, 14, 17]</sup>。然而4D CBCT数据量大, 图像质量相较变差<sup>[9]</sup>。图像自动配准技术可排除手动配准个体间差异影响<sup>[9, 18]</sup>, 极大减少了手动配准时间, 提高临床效率。然而自动配准技术存在发生明显误配的情况, 且配准精度需得以验证<sup>[19]</sup>。本研究旨在量化4D CBCT图像自动配准与手动配准的配准误差大小, 并对二者进行比较, 分析4D CBCT自动配准是否优于手动配准, 在多大程度上可替代手动配准。此外, 本研究亦分析了配准参数设置对配准结果的影响, 为临床合理选择配准参数做出指导。

据文献报道, 自动配准结果受初始位置的影响<sup>[20]</sup>, 为考虑初始位置对自动配准结果的影响, 并探究4D CBCT自动配准程序能否在一定的摆位误差存在的情况下依然具有较好的配准能力, 人为设置了临床可能出现的摆位误差。该研究统计结果表明, 除孤立性肿瘤组在AP方向上配准误差外, 其余各组均表明初始摆位误差值对配准结果没有影响。且自动配准出现明显异常错误也与人为设置摆位误差和蒙片边界无明显关系。

本研究中使用的XVI系统的4D CBCT自动配准算法基于灰度信息自动配准。在胸部肺内孤立性肿瘤与肺实

质具有较大的密度差异, 而当肿瘤与胸壁、纵隔或膈肌粘连时, 肿瘤与周围正常组织密度差异变小。在本研究中, 我们使用两种肺插件来模拟两种不同位置的肿瘤。模体插件为均质材料, 而真实患者解剖结构更为复杂, 密度变化多样。尽管如此, 该模体反映了肿瘤与周围组织间密度差异的简单情况。本研究结果可为临床上4D CBCT的使用提供有效的指导, 包括对各种肺部病例使用4D CBCT自动配准的可靠性及配准参数的设置。

在本研究中, 我们通过建立孤立性肿瘤和粘连性肿瘤两种模体进行测量, 呼吸模式选择了规则正弦形式呼吸曲线, 采用正常呼吸频率与肿瘤运动幅度, 分别设置为16次/min和3 cm。有文献报道, 呼吸的规则程度对4D图像有较大的影响, 不规则呼吸可能导致图像伪影增加及肿瘤大小变化<sup>[21]</sup>, 因此后续有必要使用临床实际患者呼吸曲线做进一步研究。

综上, 对于肺部孤立性肿瘤, 可用4D CBCT自动配准方式对其进行配准, 在选择合适大小的amask后, 其配准误差可达到手动配准方式的精度, 但仍需人工审核, 以剔除明显配准失败的案例。对于肺部粘连性肿瘤, 使用4D CBCT自动配准方式对其配准, 误差较大, 有待进一步研究以提高其配准精度。

### 参 考 文 献

- [1] FRANZONE P, FIORENTINO A, BARRA S, *et al.* Image-guided radiation therapy (IGRT): practical recommendations of Italian Association of Radiation Oncology (AIRO). *Radiol Med.* 2016, 121(12): 958-965.
- [2] CUIJPERS J P, DAHELE M, JONKER M, *et al.* Analysis of components of variance determining probability of setup errors in CBCT-guided stereotactic radiotherapy of lung tumors. *Med Phys.* 2017, 44(2): 382-388.
- [3] CAILLET V, BOOTH J T, KEALL P. IGRT and motion management

- during lung SBRT delivery. *Phys Med*, 2017, 44: 113–122.
- [4] JOHNSON-HART C N, PRICE G J, FAIVRE-FINN C, *et al.* Residual setup errors towards the heart after image guidance linked with poorer survival in lung cancer patients: do we need stricter IGRT protocols? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(2): 434–442.
- [5] TAN Z, LIU C, ZHOU Y, *et al.* Preliminary comparison of the registration effect of 4D-CBCT and 3D-CBCT in image-guided radiotherapy of Stage I A non-small-cell lung cancer. *J Radiat Res*, 2017, 58(6): 854–861.
- [6] SEPPENWOOLDE Y, SHIRATO H, KITAMURA K, *et al.* Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4): 822–834.
- [7] THENGUMPALLIL S, SMITH K, MONNIN P, *et al.* Difference in performance between 3D and 4D CBCT for lung imaging: a dose and image quality analysis. *J Appl Clin Med Phys*, 2016, 17(6): 97–106.
- [8] LIANG J, LACK D, ZHOU J, *et al.* Intrafraction 4D-cone beam CT acquired during volumetric arc radiotherapy delivery: kV parameter optimization and 4D motion accuracy for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) patients. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(12): 10–24.
- [9] SWEENEY R A, SEUBERT B, STARK S, *et al.* Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 81[2019-12-15].<https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-81>.
- [10] 杨昕, 张可, 任信信, 等. 呼吸运动对4D锥形束CT图像质量影响分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(8): 763–768.
- [11] ZHOU D, QUAN H, YAN D, *et al.* A feasibility study of intrafractional tumor motion estimation based on 4D-CBCT using diaphragm as surrogate. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(5): 525–531.
- [12] TOYA R, SAITO T, SHIMOHIGASHI Y, *et al.* Four-dimensional cone-beam computed tomography-guided radiotherapy for gastric lymphoma. *Jpn J Radiol*, 2018, 36(2): 159–163.
- [13] JENSEN K R, BRINK C, HANSEN O, *et al.* Ventilation measured on clinical 4D-CBCT: increased ventilation accuracy through improved image quality. *Radiother Oncol*, 2017, 125(3): 459–463.
- [14] ZHUANG L, YAN D, LIANG J, *et al.* Evaluation of image guided motion management methods in lung cancer radiotherapy. *Med Phys*, 2014, 41(3): 031911[2019-12-15].<https://doi.org/10.1118/1.4866220>.
- [15] PENG C, CHAPMAN K, LU B, *et al.* SU-E-J-12: initial clinical experiences in using 4D-CBCT as image guidance for lung SBRT. *Med Phys*, 2012, 39(6): 3654[2019-12-15].<https://doi.org/10.1118/1.4734845>.
- [16] MAEDA Y, SATO Y, MINAMI H, *et al.* Positioning accuracy and daily dose assessment for prostate cancer treatment using in-room CT image guidance at a proton therapy facility. *Med Phys*, 2018, 45(5): 1832–1843.
- [17] CHAN M, CHIANG C L, LEE V, *et al.* Target localization of 3D versus 4D cone beam computed tomography in lipiodol-guided stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinomas. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174929[2019-12-15].<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174929>.
- [18] HASHIDO T, NAKASONE S, FUKAO M, *et al.* Comparison between manual and automatic image registration in image-guided radiation therapy using megavoltage cone-beam computed tomography with an imaging beam line for prostate cancer. *Radiol Phys Technol*, 2018, 11(4): 392–405.
- [19] CHOI G W, SUH Y, DAS P, *et al.* Assessment of setup uncertainty in hypofractionated liver radiation therapy with a breath-hold technique using automatic image registration-based image guidance. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 154[2019-12-15].<https://doi.org/10.1186/s13014-019-1361-6>.
- [20] JOHNSON J E, FISCHER K J. Results of automatic image registration are dependent on initial manual registration. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2015, 18(16): 1856–1861.
- [21] CLEMENTS N, KRON T, FRANICH R, *et al.* The effect of irregular breathing patterns on internal target volumes in four-dimensional CT and cone-beam CT images in the context of stereotactic lung radiotherapy. *Med Phys*, 2013, 40(2): 021904[2019-12-15]. <https://doi.org/10.1118/1.4773310>.

(2019 – 11 – 07收稿, 2020 – 03 – 27修回)

编辑 汤 洁