

宫颈癌图像引导下调强放射治疗靶区及危及器官变化研究

陈文娟¹, 柏朋刚¹, 李江山¹, 瞿宜艳¹, 倪晓雷², 陈开强¹, 李奇欣¹, 潘建基¹

(1. 福建医科大学教学医院福建省肿瘤医院, 福建 福州, 350014;

2. 福建省龙岩市第一医院放疗科, 福建 龙岩, 364000)

摘要: [目的] 通过量化的方法研究宫颈癌图像引导下调强放射治疗(IGRT)中靶区与危及器官体积及空间变化。[方法] 选取 10 例调强放射治疗的宫颈癌患者, 放疗前用锥形束 CT (CBCT) 扫描采集连续 3d 的 CBCT 图像, 后每周 1 次 CBCT 图像, 共采集第 1~3d 及第 2~6 周 8 组图像(Plan1~Plan8), 分析靶区及危及器官的体积变化, 同时使用体积差异法和 DICE 相似度法评价空间位置的变化。[结果] 肿瘤原发病灶(GTV-T)治疗前体积(Plan1) $59.26 \pm 24.83 \text{ cm}^3$ ($36.30 \sim 82.22 \text{ cm}^3$), 治疗后体积(Plan8) $16.40 \pm 3.71 \text{ cm}^3$ ($12.96 \sim 19.83 \text{ cm}^3$), 治疗前 Plan1 与治疗中 Plan3~Plan8 比较, 差异均有显著性($P < 0.05$)。体积差异法评价变化范围: GTV-T 为 $4.57\% \sim 44.05\%$, GTV-N(盆腔转移淋巴结)为 $-3.99\% \sim 14.24\%$, CTV 为 $-4.36\% \sim 10.03\%$ 。使用 DICE 值法评价靶区、危及器官均值及变化范围分别为: GTV-T 0.71 ± 0.13 ($0.34 \sim 0.92$), GTV-N 0.56 ± 0.21 ($0.46 \sim 0.73$), CTV 0.85 ± 0.03 ($0.82 \sim 0.85$); 膀胱 0.59 ± 0.16 ($0.52 \sim 0.88$), 直肠 0.67 ± 0.21 ($0.59 \sim 0.87$), 小肠 0.68 ± 0.11 ($0.54 \sim 0.88$)。[结论] 放射治疗后宫颈原发肿瘤相对于治疗前明显缩小, 空间位置及危及器官均有明显的变化。放射治疗中采用量化标准评估宫颈感兴趣范围的变化, 可及时修改放射治疗计划, 保证肿瘤照射剂量和减少危及器官的受照剂量。

关键词: 宫颈癌; 调强放射治疗; DICE 参数; 体积差异法

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)12-1044-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.12.A018

Study on the Changes of Volume and Spatial Location in Target and Organ at Risk for Cervical Cancer during Image-guided IMRT

CHEN Wen-juan, BAI Peng-gang, LI Jiang-shan, et al.

(The Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the changes of volume and spatial location in target and organ at risk using quantifiable valuation method during image-guided IMRT (IGRT) for cervical cancer. [Methods] Ten cases with cervical cancer were treated by IGRT. Cone-beam CT was scanned at first three days and then one time weekly during treatment (a total of 8 groups of image: Plan1-Plan8). The volume change of target and organ at risk were analyzed, and changes of spatial location were evaluated by volume difference and DICE similarity methods. [Results] The volume of GTV-T(primary tumor lesions) in Plan1 was $59.26 \pm 24.83 \text{ cm}^3$ (range $36.30 \sim 82.22 \text{ cm}^3$) and in Plan8 was $16.40 \pm 3.71 \text{ cm}^3$ (range $12.96 \sim 19.83 \text{ cm}^3$). There was significant difference of GTV-T between Plan1 and Plan3-Plan8 (all $P < 0.05$). The volume difference method showed that the volume change of GTV-T, CTV and GTV-N was $4.57\% \sim 44.05\%$, $-4.36\% \sim 10.03\%$ and $-3.99\% \sim 14.24\%$ respectively. The DICE parameter method showed that change of target and organ at risk showed that the GTV-T was 0.71 ± 0.13 ($0.34 \sim 0.92$), GTV-N was 0.56 ± 0.21 ($0.46 \sim 0.73$) CTV was 0.85 ± 0.03 ($0.82 \sim 0.85$), bladder was 0.59 ± 0.16 ($0.52 \sim 0.88$), rectum was 0.67 ± 0.21 ($0.59 \sim 0.87$) and intestine was 0.68 ± 0.11 ($0.54 \sim 0.88$). [Conclusions] The primary tumor volume reduced obviously of patients with cervical cancer after IGRT, and there is a significant change of space position and organ at risk. To evaluate the changes of interested area of cervix by quantifiable method, can timely modify radiotherapy planning to ensure adequate target dose and avoid endanger organ dose.

Key words: cervical cancer; image-guided IMRT; DICE parameter; volume change method

收稿日期: 2014-01-20; 修回日期: 2014-06-05

基金项目: 福建省卫生厅青年课题(2012-1-7); 国家临床重点专科建设项目, 福建省临床重点专科建设项目(肿瘤放射治疗科)

通讯作者: 陈文娟, E-mail: chenwj92@126.com

调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是集临床放疗学、医学影像图像处理技术、计算技术、加速器工程技术等为一体的治疗手段,调强放疗已广泛应用于宫颈癌放疗中,因其在降低正常组织受照剂量、更好保护正常组织和增加肿瘤靶区治疗剂量等方面有独特优势^[1]。多中心研究显示宫颈癌调强放射治疗降低小肠、直肠、膀胱等重要器官剂量,明显减少了胃肠道、泌尿系毒性,极大的提高了患者的生活质量^[2-4]。

国内对于靶区及危及器官在调强治疗过程中的变化情况仅做了体积与剂量的一些简单比较。对于空间位置的变化研究是自适应放射治疗的一个主要应用指标。本研究运用体积差异法和 DICE 相似度法对于治疗中靶区及危及器官空间位置进行了更为合理的量化研究^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2013 年 12 月,宫颈癌 IM-RT 患者 10 例(FIGO I B~IV A 期)。其中 7 例根治性患者(有 GTV-T),3 例术后患者(无 GTV-T)。

模拟定位:患者仰卧位,体膜固定,并在阴道内置入标记物,实施静脉增强,扫描层厚 5mm。CT 扫描前 1h 排空直肠与膀胱,口服 200ml 水。

靶区定义:根据妇科检查以及影像学情况确定肿瘤靶区(gross target volume, GTV-T)及盆腔淋巴结转移灶(GTV-N),临床靶区(clinical target volume, CTV):包括子宫颈、上 1/2 阴道(阴道浸润达下 1/3,进行全阴道照射)、子宫旁、闭孔、髂内、髂外、髂总淋巴结,上界达 L4、5 椎体之间,以 CTV 外放 0.8~1.0cm 形成 PTV。同时评估危及器官:如直肠、乙状结肠、膀胱、小肠、髂骨、股骨头、股骨颈等。Synergy IGRT (瑞典 ELEKTA 公司)6MVX 7 野调强放射治疗,处方剂量:CTV-P D₁4860~5040cGy/27~28f,6 周, GTV-N-P D₁5940~6160cGy/27~28f,6 周,靶区内剂量均匀性在±5%范围内,外照射结束后同时配合个体化腔内放疗 24~28Gy/4f,4 周。

1.2 数据获取

放疗前用 IGRT 机载的千伏级锥形束 CT(kV-CBCT、120KV、1056mAs) 扫描采集连续 3d CBCT 图

像,后每周 1 次 CBCT 图像。扫描条件:盆腔 M20 准直器、F1 滤线器、180°~180° 角度,扫描长度上下 13cm,包括膀胱、直肠、宫旁淋巴结,宫颈、阴道及股骨颈等正常组织。每例患者有 8 组图像,分别代表放疗第 1d、2d、3d 以及第 2、3、4、5、6 周的 CBCT 图像(即 Plan1~Plan8),并将采集的图像导回计划系统,把治疗前的数据映射至治疗后的 CBCT 图像上。统计分析靶区治疗前后的体积变化。

1.3 CT 图像配准

CT 影像通过网络传输至 Pinnacle 治疗计划系统(9.2m 版本),在 Pinnacle 计划系统中采用交互信息法进行 CT 对 CT 的图像配准(采用骨性解剖标志),然后把治疗前的靶区映射至治疗后的 CT 图像上。然后打开治疗后已经勾画好的 CT 图像序列,这样勾画的靶区图像就同时显示在治疗后的 CT 图像序列上,进行数据分析。

1.4 分析方法

1.4.1 DICE 相似度方法

DICE 相似度方法已经广泛使用于形变图像的分割与配准评估中。定义如下 $DSC = \frac{V_{bef} \cap V_{aft}}{(V_{bef} + V_{aft})/2}$, 其中 V_{bef} 为进行放射治疗前的靶区体积。 V_{aft} 为一程放射治疗后靶区体积。 $V_{bef} \cap V_{aft}$ 为两者重叠的部分体积。如果放射治疗前的靶区与放射治疗中靶区的空间位置并未发生任何变化,那么 DSC=1。而当两组靶区完全没有空间上的重叠时,DSC=0。DSC 值越小表明放射治疗中靶区位移越大。

1.4.2 体积差异法

DICE 相似度方法虽然对于靶区的空间位置给予了很好的量化评估。但是对于实际的体积变化并没有给出量化,因此采用了体积差异法对于 DICE 方法进行补充。基本公式如下: $\Delta V\% = \frac{|V_{bef} - V_{aft}|}{V_{bef}} \times 100$, 其中 V_{bef} 和 V_{aft} 的定义与 DICE 方法中的定义相同。这一参数值越大表明放射治疗前靶区体积与治疗后的靶区体积相差越大。

1.4.3 数据采集

采用本院自编 Pinnacle 脚本自动获取体积差异和 DICE 参数数据。同时使用体积差异法和 DICE 相似度法来评价肿瘤靶区空间位置的变化情况。在计划系统中计算靶区及危及器官的体积,记录靶区及危及器官在治疗中的体积。

1.5 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件包,采用 t 检验对治疗中(第 1d、2d、3d 以及第 2、3、4、5、6 周的 10 例患者)靶区的体积变化进行分析,采用配对 t 检验对治疗中的靶区及危及器官的体积变化进行对比分析,DICE 参数运用描述性统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体积变化

2.1.1 治疗中肿瘤靶区(GTV-T)体积变化

GTV-T 治疗前(Plan1)体积为 $36.30\sim 82.22\text{cm}^3$,均值为 $59.26\pm 24.83\text{cm}^3$;治疗后(Plan8)体积为 $12.96\sim 19.83\text{cm}^3$,均值为 $16.40\pm 3.71\text{cm}^3$ 。

治疗前 Plan1 与治疗中 Plan2 比较,无显著性差异($t=2.183, P=0.072$);治疗前 Plan1 与治疗中 Plan3~Plan8 比较,差异均有显著性意义($P<0.05$)。详见 Table 1。

Table 1 The volume change of GTV-T during radiotherapy

GTV	Volume (cm ³)	Mean±SD(cm ³)	$t^{\#}$	$P^{\#}$
Plan1	36.30~ 82.22	59.26±24.83	—	—
Plan2	35.57~ 71.53	53.55±19.44	2.183	0.072
Plan3	30.64~ 67.85	49.24±20.12	3.910	0.008
Plan4	26.23~ 62.45	44.34±19.58	5.592	0.001
Plan5	22.71~ 52.69	37.70±16.21	5.674	0.001
Plan6	19.22~ 35.53	27.38±8.82	4.108	0.006
Plan7	14.99~ 26.18	20.58±6.05	4.830	0.003
Plan8	12.96~ 19.83	16.40±3.71	5.151	0.002

:Compared with Plan1

2.1.2 治疗中临床靶区(CTV)体积变化

CTV 治疗前 (Plan1) 体积均值为 $508.12\pm 185.65\text{cm}^3$, 治疗后 (Plan8) 体积均值为 $514.05\pm 73.04\text{cm}^3$ 。

治疗前 Plan1 与治疗中 Plan2~Plan8 比较,均无显著性差异($P>0.05$)。见 Table 2。

2.1.3 危及器官体积变化

膀胱治疗前体积 $82.58\sim 201.53\text{cm}^3$, 均值为 $142.06\pm 83.14\text{cm}^3$, 治疗后体积 $106.00\sim 178.80\text{cm}^3$, 均值为 $140.40\pm 50.89\text{cm}^3$ 。直肠体积治疗前 $48.27\sim 73.01\text{cm}^3$, 均值 $60.64\pm 17.29\text{cm}^3$, 治疗后体积 $43.24\sim 63.68\text{cm}^3$, 均值为 $53.46\pm 14.29\text{cm}^3$ 。小肠体积治疗前 $777.50\sim 1482.41\text{cm}^3$, 均值为 $1129.95\pm 492.70\text{cm}^3$, 治

疗后体积 $668.76\sim 1042.34\text{cm}^3$, 均值为 $855.55\pm 261.12\text{cm}^3$ 。

结果显示:膀胱、直肠及小肠治疗前与治疗后期体积变化大,膀胱治疗中体积变化差值范围为 $53.70\sim 156.25\text{cm}^3$,最大差值为 156.25cm^3 ;直肠治疗后体积变化差值范围为 $16.09\sim 24.74\text{cm}^3$,最大差值为 24.74cm^3 ;小肠治疗后体积变化差值范围为 $61.17\sim 704.89\text{cm}^3$,最大差值为 704.89cm^3 。Plan1 与 Plan2~Plan8 比较,除在直肠与 Plan3 有显著性差异外,其余均无显著性差异($P>0.05$)。见 Table 3~5。

2.2 DICE 参数

2.2.1 靶区及危及器官体积差异参数

体积变化范围:GTV-T $4.57\%\sim 44.05\%$, GTV-N

Table 2 The volume change of CTV during radiotherapy

CTV	Volume (cm ³)	Mean±SD(cm ³)	$t^{\#}$	$P^{\#}$
Plan1	375.32~ 640.93	508.12±185.65	—	—
Plan2	477.43~ 615.96	548.70±99.62	17.418	0.511
Plan3	480.61~ 630.08	555.35±104.47	16.810	0.252
Plan4	383.20~ 602.23	492.94±153.41	10.161	0.835
Plan5	347.27~ 626.95	487.11±195.48	7.880	0.809
Plan6	379.70~ -576.65	478.17±137.66	10.985	0.671
Plan7	470.00~ 585.05	527.52±80.42	20.743	0.768
Plan8	461.81~ 566.30	514.05±73.04	22.257	0.918

:Compared with Plan1

Table 3 The volume change of bladder during radiotherapy

Bladder	Volume (cm ³)	Mean±SD(cm ³)	$t^{\#}$	$P^{\#}$
Plan1	82.58~201.53	142.06±83.14	—	—
Plan2	129.50~285.85	207.67±109.29	6.009	0.199
Plan3	100.23~256.08	178.15±108.93	5.172	0.396
Plan4	114.42~212.59	163.50±68.62	7.535	0.574
Plan5	107.14~160.84	133.99±37.53	11.289	0.735
Plan6	100.78~185.82	143.30±59.44	7.624	0.971
Plan7	103.84~173.75	138.80±48.87	8.982	0.884
Plan8	106.00~178.80	140.40±50.89	8.849	0.989

:Compared with Plan1

Table 4 The volume change of intestine during radiotherapy

Intestine	Volume (cm ³)	Mean±SD(cm ³)	$t^{\#}$	$P^{\#}$
Plan1	777.52~1482.41	1129.95±492.70	—	—
Plan2	733.36~981.06	857.21±173.13	1.641	0.135
Plan3	796.83~958.20	877.51±112.79	1.630	0.138
Plan4	735.35~1026.87	881.51±203.79	1.431	0.186
Plan5	727.63~968.75	848.19±168.53	1.947	0.083
Plan6	669.02~1018.17	843.60±244.04	1.791	0.107
Plan7	786.76~1042.34	934.47±207.11	1.057	0.318
Plan8	668.76~1042.34	855.55±261.12	1.699	0.124

:Compared with Plan1

Table 5 The volume change of rectum during radiotherapy

Rectum	Volume (cm ³)	Mean±SD(cm ³)	t [#]	P [#]
Plan1	48.27~73.01	60.64±17.29	—	—
Plan2	41.31~61.81	51.56±14.33	11.377	0.063
Plan3	39.36~60.55	49.95±14.81	10.667	0.042
Plan4	38.69~64.53	51.61±18.06	9.038	0.160
Plan5	47.81~72.12	59.97±16.99	11.159	0.899
Plan6	39.61~55.70	47.65±11.25	13.399	0.018
Plan7	37.60~66.50	52.05±20.20	8.148	0.196
Plan8	43.24~63.68	53.46±14.29	11.834	0.145

:Compared with Plan1

-3.99%~14.24%;CTV -4.36%~10.03%;显示 GTV-T 与 GTV-N 的体积变化率最大,CTV 变化最小。危及器官:膀胱-3.19%~199.26%,直肠-11.71%~34.09%,小肠 -10.65%~59.12%;显示膀胱的体积变化率最大,达 199.26%,小肠其次,直肠最小。

2.2.2 靶区及危及器官的 DICE 参数

靶区 DICE 参数均值及变化范围:GTV-T: $0.71\pm0.13(0.34\sim0.92)$, GTV-N: $0.56\pm0.21(0.46\sim0.73)$, CTV: $0.85\pm0.03(0.82\sim0.85)$;显示 GTV-T 变化最大,最小值为 0.34;其次为 GTV-N,最小值为 0.56;CTV 最稳定。

危及器官的 DICE 参数均值及变化范围:膀胱 $0.59\pm0.16(0.52\sim0.88)$, 直肠 $0.67\pm0.21(0.59\sim0.87)$, 小肠 $0.68\pm0.11(0.54\sim0.88)$;显示膀胱的变化最大,最小为 0.52,小肠次之 0.54;直肠变化最小 0.59。见 Figure 1。

3 讨论

调强放射治疗均要求靶区在定位、计划到治疗的全过程均需要有高度的重复性,靶区及危及器官体积与位置变化不确定性等多方面因素均是宫颈癌调强放疗中不容忽视的问题^[4]。宫颈癌放疗过程中肿瘤会发生不规则皱缩,导致退缩后周围组织器官移位,从而引起解剖的空间位置移动^[6,7]。采用 DICE 方法和体积差异法来研究靶区体积变化及危及器官在空间位置上的变化情况,DICE 参数值越大表明两次的靶区的重叠程度越高,移动度就越小;DICE 参数值越小表明两次的靶区的重叠度越小,表明移位的程度越大。

放疗分次间以及分次内的变化在宫颈癌分次放疗中意义重大,本研究首先使用容积成像技术来量化靶区和正常组织位置变化。宫颈癌靶区 GTV-T 与 GTV-N 治疗中体积变化分别为 4.57%~44.05%、3.99%~14.24%;CTV 为-4.36%~10.03%。

GTV-T 与 GTV-N DICE 参数差异性均值及变化范围分别为 $0.71\pm0.13(0.34\sim0.92)$ 和 $0.56\pm0.21(0.46\sim0.73)$,CTV 为 $0.85\pm0.03(0.82\sim0.85)$ 。表明治疗中靶区的空间位移很大,靶区重叠部分,如不及时修改治疗计划,会致使部分靶区漏照。治疗中出现2例淋巴结体积增大可能与局部血管影响或放疗中局部水肿影响判断有关。

研究表明膀胱及直肠体积的变化会引起CTV

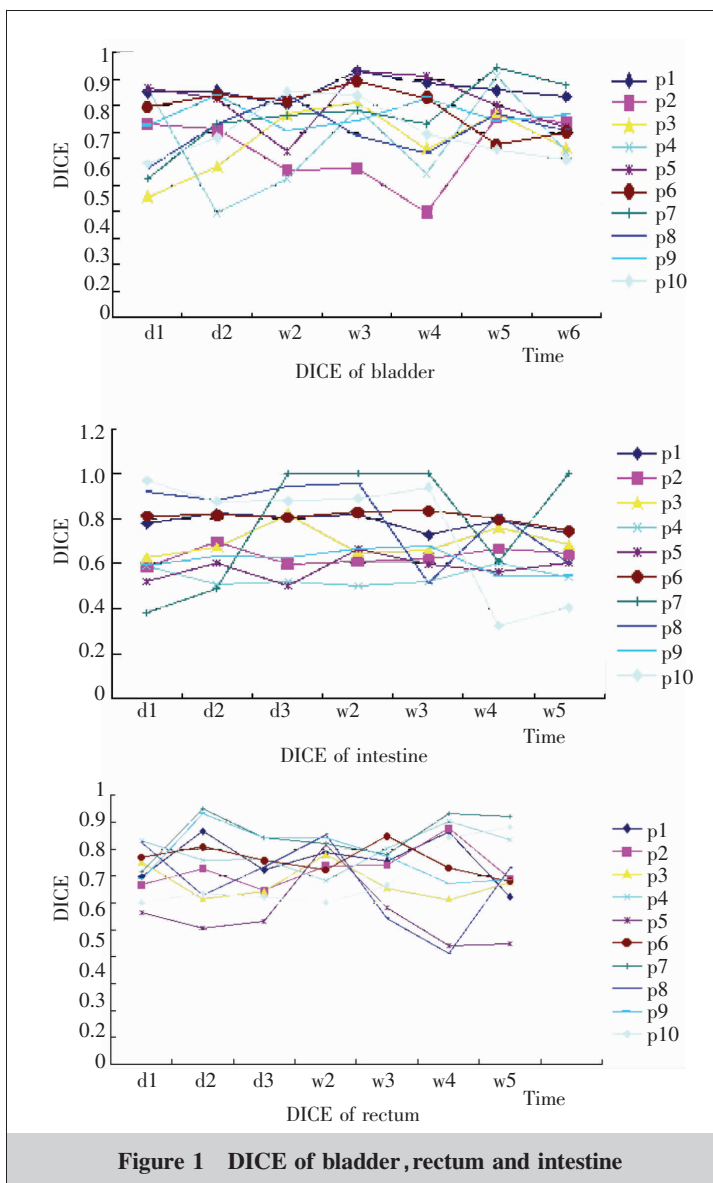


Figure 1 DICE of bladder,rectum and intestine

的改变,膀胱的充盈少导致 CTV 的体积增大,稳定的膀胱及直肠体积与位置能减少 CTV 位置的变化^[8,9]。本组危及器官体积变化:膀胱、直肠以及小肠分别为 -3.19%~199.26%, -11.71%~34.09% 和 -10.65~59.12%;DICE 参数差异性均值及变化范围分别为 0.59 ± 0.16 (0.52~0.88), 0.67 ± 0.21 (0.59~0.87) 和 0.68 ± 0.11 (0.54~0.88), 其中膀胱的体积差异性最大,小肠差异性最小。本文中直肠体积比较个别有显著性差异可能与直肠充盈有关。故治疗过程中大部分患者通过排空直肠及适当充盈膀胱处理可减少治疗过程的变化。

本研究发现宫颈癌放疗过程中通过 DICE 参数及体积差异法这些量化的标准来评价靶区及危及器官的空间位置变化情况,具有重要的临床意义,在不考虑摆位误差的影响因素下,靶区及危及器官体积与空间位置均有明显改变,会影响到调强放疗的剂量分布,应选择适宜的时机重新制定放射治疗计划。采用自适应放射治疗(ART)以便更好地保护危及器官,同时使肿瘤达到所需要的剂量是很有必要的^[10]。

参考文献:

- [1] Kong L, Yu YH, Huang W, et al. New progress in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of cervical cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2006, 15(5): 426-428. [孔蕾, 于甬华, 黄伟, 等. 宫颈癌调强放疗新进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(5): 426-428.]
- [2] Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(5): 1436-1445.
- [3] Van De Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, et al. Conventional, conformal and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1): 189-196.
- [4] Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, et al. Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(1): 235-241.
- [5] Zhang TZ, Chi YW, Elisa M, et al. Automatic delineation of on-line head and neck computed tomography images: Toward on-line adaptive radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(2): 522-530.
- [6] Tyagi N, Lewis J, Yashar C, et al. Daily online cone beam computed tomography to assess inter-fractional motion in patients with intact cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(1): 273-280.
- [7] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer [J]. Clin Oncol, 2014, 26 (4): 185-196.
- [8] Don Y, Matthew P, Satyapal R, et al. Cone beam CT imaging analysis of inter-fractional variations in bladder volume and position during radiotherapy for bladder cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4): 1045-1053.
- [9] Pang HW, Qiu J, Sun S, et al. Changes of rectal volume and location and their influence on rectal dose during the course of intensity-modulated radiotherapy of cervical cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(3): 258-261. [庞皓文, 邱杰, 孙帅, 等. 宫颈癌调强放疗中直肠体积与位置变化及对吸收剂量影响 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 258-261.]
- [10] Stewart J, Lin K, Kelly V, et al. Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(2): 350-358.