

И.М. Лебеденко¹, Б.М.Гавриков², Р.В. Ставицкий³, Е.В. Громушкина⁴

Количественная оценка размера и плотности опухоли по изображениям компьютерной томографии при адаптивной лучевой терапии

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва

²МГОБ № 62 Департамента здравоохранения, Москва

³ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва

⁴Научно-исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва

Адаптивная лучевая терапия или динамическое наблюдение за лечением и его коррекция в настоящее время очень актуальна. Коррекция лечения осуществляется за счет перепланирования облучения с учетом динамики в опухоли. Динамику в опухоли можно оценивать различными методами, включая дорогостоящие цитофлюорометрические и генетические методы исследований. Программное обеспечение современных КТ позволяет оценить изменение объема опухоли в динамике, если граница опухоли визуально определяется.

Цель работы — продемонстрировать клинически доступный количественный метод (специальная программа) оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности (в г/см³) при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ (в том числе, для случаев, когда граница опухоли четко не визуализируется).

Результаты. Показана количественная информативность метода. Метод применяется в клинической практике.

Ключевые слова: лучевая терапия, адаптивная лучевая терапия, количественная оценка размера и плотности опухоли

Адаптивная лучевая терапия или динамическое наблюдение за лечением с использованием различных диагностических средств и, в дальнейшем, перепланирования облучения с учетом наблюдаемой динамики в опухоли является очень актуальной. Адаптивную лучевую терапию можно также назвать персонализированной, так как в процессе лечения учитывается не только изменение параметров опухоли, но и физиологических параметров самого пациента в процессе лечения.

К достоинствам такого подхода можно отнести возможность оценить терапевтический эффект уже в процессе лечения, так как в этом случае КТ изображения для больного получают не только на этапе планирования, но и в процессе лечения больного (например, через 10 Гр).

Кроме этого, если на основании промежуточных КТ изображений наблюдается выраженная или регистрируемая динамика в опухоли и врач принимает решение о перепланировании облучения, то при этом существенно меняется дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани. Аналогичные заключения применимы к любым другим методам лечения (например, химиотерапии).

В процессе проведения лучевой терапии меняются различные параметры опухолевой ткани, а именно: кровенаполнение, ресурс воды, деструкция и распад, а затем и вымывание молекул, которые приводят к изменению размера и физической плотности патологического очага. Поэтому в решении задачи по динамическому наблюдению за патологическим очагом и окружающими его тканями оценка плотности имеет первостепенное значение в установлении эффекта лечения.

Необходимо отметить, что тема «персонализации» любой, в том числе, лучевой терапии, учета лечебного патоморфоза опухоли в процессе лучевого и комплексного лечения онкологических больных не нова. Такого рода исследования периодически проводились, начиная с 90-х годов отдельной группой российских ученых, медицинских физиков под руководством проф. Р.В. Ставицкого в плане динамических количественных оценок изменения параметров размера и плотности опухоли по рентгеновским изображениям (проявленным снимкам) [2,3] в процессе лечения и необходимости коррекции планов лечения. Теоретическое обоснование метода оценки денситометрических параметров опухоли и нормальной ткани по рентгеновским КТ снимкам приведено в работе Р.В. Ставицкого и др., 2000. Метод основан на стандартизованных измерениях величин линейного коэффициента ослабления излучения в пределах опухоли, выраженных в сопоставимых единицах (например, Хаунсфилда) для различных этапов лучевого лечения (в нашем примере — до лечения и в конце лечения).

В данной работе, в отличие от работ, выполненных в 90-ые, динамическая количествен-

ная оценка осуществлялась по переданным по сети оцифрованным КТ изображениям. Таким образом, исключаются ошибки и погрешности, связанные с условиями проявки рентгеновской пленки, оказывающие влияние на конечный количественный результат.

К недостаткам адаптивной лучевой терапии можно отнести существенное увеличение временных затрат персоналом на дополнительные исследования и перепланирование при динамическом наблюдении.

Очевидно, что наличие контроля качества рентгеновского КТ[1,5,7,8] и качественных изображений позволяет давать верную количественную оценку при наблюдении за параметрами опухоли при адаптивной лучевой терапии. Нами были проведены такого рода работы, но подробное изложение их содержания не является целью данной статьи.

Материалы и методы

Сканирование больного до и после лечения осуществлялось на рентгеновских томографах LightSpeed RT 16 для первого случая (больной А.) и Siemens Somatom Sensation Open для больного Б. Предварительная оценка плотностных характеристик опухоли и оконтуривание анализируемой площади осуществлялась по КТ изображениям, переданным по сети, в системе планирования Eclipse (Varian).

Алгоритм современного предлагаемого варианта расчета параметров по оцифрованным изображениям сводится к следующему: КТ оцифрованные изображения передаются по сети в систему планирования Eclipse (Varian). В пределах патологического очага, оконтуренного врачом, строится денситометрическая характеристика в единицах Хаунсфилда, оценивается площадь под денситометрической кривой, отражающая изменения размера и плотности, затем вычисляется отношение площадей под кривой для различных этапов в процессе или окончания лечения.

Результатом расчетов является безразмерная величина – индекс динамики опухоли по плотности и размеру.

Построение денситометрических кривых в единицах Хаунсфилда осуществляется по КТ (рис.1,3), переданным по сети (Aria, Varian) в систему планирования Eclipse (Varian) [6]. Затем эти кривые копируются в независимый компьютер, преобразуются в нужный масштаб и вычисляется площадь, а затем оценивается отношение площадей до и после лечения. Перед процедурой оценки плотности с помощью специальной программы следует построить денситограммы (рис. 3), эквивалентные исходным данным КТ-сканирования пациента, но вместо КТ-чисел в них должны содержаться соответствующие им единицы плотности. Необходимо сделать 2 шага:

- Провести КТ-сканирование объектов, имеющих известные плотности. Определить связи между плотностью и КТ-числами для данного режима данного томографа.

- Провести КТ-сканирование пациента в том же режиме. Перевести КТ-числа в единицы плотности, используя результаты предыдущего пункта.

На выходе мы получаем денситограммы в том же масштабе, что и исходные сканы. Располагая денситограммами одной и той же области для разных этапов лечения, можно оценить динамику опухоли в процессе лечения.

Анализ распределения плотностей по денситограммам состоит из одно- и двумерного анализа: либо вдоль заданных направлений, либо по заданным площадям, соответственно. Очевидно, что построение КТ изображений в процессе лечения (предположим, с интервалом в 10 или 20 Гр) должны осуществляться в одних и тех же плоскостях.

Геометрические размеры используемых при анализе «прямых» и «площадей» должны быть одинаковыми на любом этапе динамического контроля и могут выступать за предполагаемые границы опухоли. Кроме этого, они должны совпадать, то есть, должны быть привязаны к жестким ориентирам на срезе в теле человека (например, к костным структурам) или за его пределами.

Для количественной оценки плотности опухоли вводятся следующие понятия и определения:

1) Интегралы по плотностям вдоль заданных направлений L

$$K^L = \int_L \rho dl \quad (1) \text{ и по заданным площадям } S \quad K^S = \int_S \rho dS \quad (2)$$

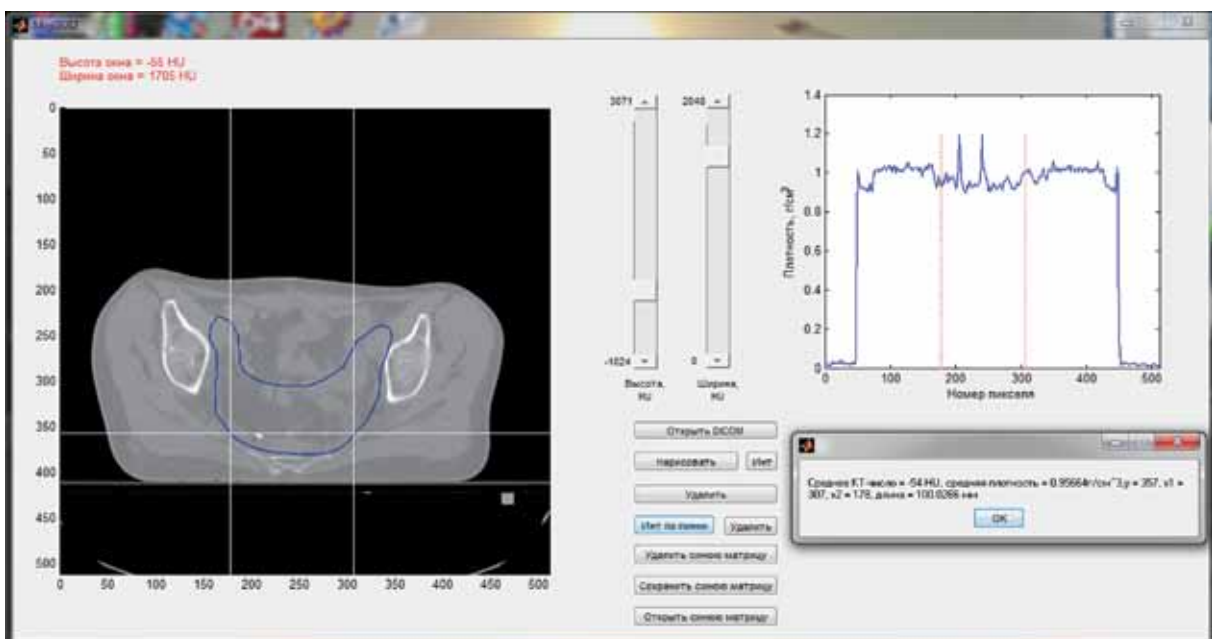


Рис.1. Окно программы в режиме снятия денситометрической кривой.

2) Если имеется набор денситограмм исследуемого больного в процессе лечения, полученных в одинаковых условиях сканирования, то возможна относительная количественная оценка совокупного изменения плотности и размера опухоли в процессе лечения с помощью интегральных показателей M^L и M^S реакции опухоли на лечение:

$$M^L = \frac{K_0^L}{K_{\text{л}}^L}, \quad (3) \quad M^S = \frac{K_0^S}{K_{\text{л}}^S}, \quad (4)$$

где K_0^L, K_0^S , – коэффициенты, характеризующие состояние плотности и размера опухоли до лечения, $K_{\text{л}}^L, K_{\text{л}}^S$, – коэффициенты, характеризующие состояние плотности и размера опухоли в процессе или после лечения.

Денситометрическая кривая в программе строится по принципу линейной аппроксимации между каждыми двумя соседними введенными точками. Для этого предварительно строится калибровочная кривая (рис.2). При этом всем КТ-числам, превышающим максимально заданное значение, соответствуют плотности, определяемые аппроксимацией между двумя самыми правыми точками. Точка -1028 HU, соответствующая нулевой плотности, создается искусственно, независимо от того, что введет пользователь. При этом предполагается, что в программу не будут загружены DICOM-файлы (стандарт создания и передачи изображений), наименьшее КТ-число в которых меньше -1027 HU.

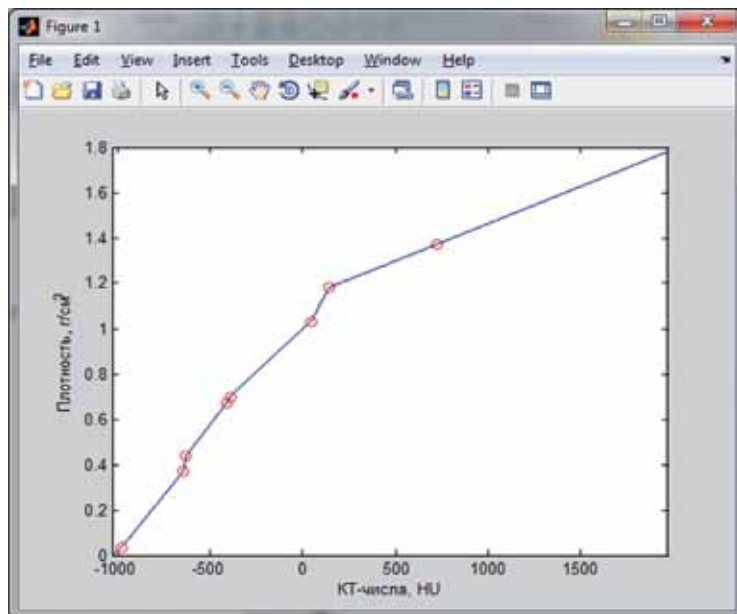


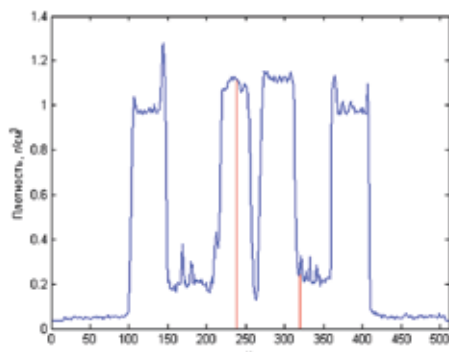
Рис. 2. Окно с калибровочной кривой



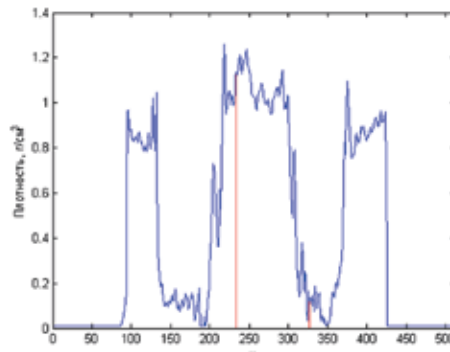
а



б



в



г

Рис.3. Больная А. КТ-сканы, денситограммы в точке $z = -7.5$ мм, (а), (в) – до лечения, (б), (г) – после лечения.

Основные подходы и принципы построения программы

С учетом возможностей и недостатков системы планирования Eclipse для расчета количественной оценки использована собственная программа, написанная на языке Matlab. В силу особенностей языка прямые интегрирования задаются в тексте программы, и могут быть горизонтальными или вертикальными, а контуры площадей интегрирования вводятся отдельно с помощью графического редактора Paint. Для этого, зная путь доступа к анализируемому DICOM-файлу, необходимо отрегулировать контрастность отображения данного файла и сохранить её. Далее в одном из меню рисуется необходимый контур любым цветом, не являющийся оттенком серого. После этого надо записать координаты какой-нибудь точки, находящейся внутри контура, и сохранить файл. Можно задать несколько контуров, главное, чтобы они не пересекались. Принцип определения границ контура строится на одинаковости RGB-координат (Red-красный, Green-зеленый, Blue голубой — координаты цветовой гаммы монитора или цвета пикселей) у серого цвета (при этом DICOM-файл — серый) и неодинаковости их у любого другого. Кроме этого, масштаб PNG-изображения (растровый формат хранения графической информации, используется для сжатия графической информации без потерь) эквивалентен масштабу исходного DICOM-файла.

Далее оконтуренные описанным выше образом области на калибровочном скане и область на анализируемом записываются в текст программы. Указываются пути доступа к соответствующим DICOM- и PNG-файлам и плотности калибровочных материалов.

Программа состоит из подпрограмм, которых три — калибровка, интегрирование по контуру и интегрирование вдоль горизонтальной прямой. Первой в каждом сеансе работы с программой всегда должна запускаться калибровка. Результатами работы подпрограмм являются изображения и переменные, приведенные в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Приведем клинические примеры, иллюстрирующие метод. В обоих случаях оценивались изменения в пределах опухоли на трёх уровнях (срезах), расположенных над центром опухоли, на уровне центра и ниже него. Для демонстрации в статье приведены срезы на одном из трех уровней. В качестве площади интегрирования выбран планируемый объем облучения (PTV), оконтуренный врачом до лечения.

Таблица 1.
Результаты работы подпрограмм

Подпрограмма	Получаемый результат
Калибровка	Калибровочный график, аппроксимация — коэффициенты калибровочной прямой
Интегрирование по контуру	S — площадь интегрирования, K_s — интеграл по площади S , $K_{sn}=K_s/S$
Интегрирование вдоль горизонтальной прямой	Денситометрическая кривая, L — длина интегрирования, K_l — интеграл по длине L , $K_{ln}=K_l/L$

1) Больная А., рак лёгкого (рис.3). Суммарная очаговая доза (СОД) составила 60 Гр. Сканиро-

вание до и после лечения осуществлялось на КТ LightSpeed RT 16. Режимы сканирования до лечения и в конце лечения абсолютно одинаковы.

В табл. 2 приведены численные оценки результатов лечения больной А для срезов, полученных на уровнях $Z=12,5$; $-7,5$ $-27,5$ мм, и приняты следующие обозначения: S — площадь области интегрирования, K_s — сумма плотностей каждого пикселя в области интегрирования, умноженных на площадь пикселя, M_s — отношение K_s до лечения и K_s после лечения, L — длина отрезка интегрирования, K_l — сумма плотностей каждого пикселя на отрезке интегрирования, умноженных на ширину пикселя, M_l — отношение K_l до лечения и K_l после лечения. Считаем, что динамика опухоли выражена при значениях индекса поражения M_l или $M_s > 1$, и не выражена (опухоль радиорезистентна) при значениях индексов поражения < 1 или равно 1. Принятая концепция количественных характеристик соответствует, а сами индексы коррелируют с клиническими наблюдениями. В данной ситуации наблюдается выраженная динамика опухоли.

Таблица 2.
Оценка результатов лечения больной А

Z, мм	-27,5		-7,5		12,5	
	до	после	до	после	до	после
S , см ²	28,4		57,4		55,3	
K_s , г/см	25,45	22,31	55,85	47,50	50,52	41,43
K_s/S , г/см ³	0,90	0,78	0,97	0,83	0,92	0,75
M_s	1,16		1,18		1,23	
L , см	5,5		8,18		8,3	
K_l , г/см ²	4,62	4,04	7,28	7,09	7,59	6,01
K_l/L , г/см ³	0,83	0,75	0,90	0,86	0,90	0,73
M_l	1,10		1,05		1,24	

Таблица 3.
Оценка результатов лечения больной Б

Z, мм	-160		-190		-220	
	до	после	до	после	до	после
S , см ²	105,6		96,4		62,9	
K_s , г/см	102,64	104,39	92,43	94,04	60,77	61,75
K_s/S , г/см ³	0,98	0,98	0,97	0,97	0,98	0,97
M_s	1		1		1,01	
L , см	11,6		10,4		10,9	
K_l , г/см ²	10,87	11,57	9,57	10,20	10,63	10,92
K_l/L , г/см ³	0,97	0,97	0,96	0,95	0,99	0,98
M_l	1		1,01		1,01	

Больная Б., рак прямой кишки. СОД составила 60 Гр. КТ-сканирование опухоли до и после лечения осуществлялось на томографе Siemens Somatom Sensation Open. Режим сканирования одинаковый до лечения и в конце лечения.

Окно реконструкции было разным, но учесть влияние этого изменения, за исключением изменения масштаба, сложно. В табл. 3 приведены численные оценки результатов лечения больной Б. В данной ситуации наблюдается отсутствие динамики опухоли, опухоль радиорезистентна.

Выводы

– Предложен клинически доступный количественный метод оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ.

– При положительной динамике в опухоли интегральный показатель больше единицы ($M_{\text{инт}} > 1$), при отрицательной динамике (при отсутствии реакции на лечение) меньше или равен единице.

– Технология применяется в клинической практике для динамического наблюдения за больными при адаптивной лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылова Т.А., Кодачигова О.В. Проверка качества КТ-изображения бортовой системы визуализации OBI // Мед. физика. — 2013. — № 2. — С. 102–108.
2. Лебеденко И.М. Количественные критерии оценки изменения опухолевой и нормальной тканей в процессе лечения по рентгеновским изображениям // Дис.... канд. биол. наук — 1998.
3. Ставицкий Р.В. Аспекты клинической дозиметрии — М., — 2000.
4. Контроль качества в лучевой терапии и лучевой диагностике. Сборник нормативных документов. — / Минск, — 2009.
5. AAPM Report No. 39: Quality assurance and acceptance testing of CT scanners — New York. — 1993.
6. Eclipse Algorithms Reference Guide — Switzerland, — 2014.
7. Hsieh J. Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances // SPIE Press. — 2003.
8. IEC: Evaluation and routine testing in medical imaging departments 61223-3-5 Part 3-5: Acceptance tests – Imaging performance of computed tomography X-ray equipment — Geneva, Switzerland, — 2004.

Поступила в редакцию 25.09.2015 г.

*I.M.Lebedenko¹, B.M.Gavrikov², R.V.Stavitsky³,
E.V.Gromushkina⁴*

Quantitative estimation of tumor size and density by computed tomography images during adaptive radiation therapy

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center

²Moscow City Oncology Hospital № 62

³Russian Research Center of Rentgenoradiology

⁴National Research Nuclear University Moscow
Engineering Physics Institute
Moscow, Russia

The purpose of this study is to demonstrate clinically available quantitative method (special program) of estimation dynamics of tumor size and physical density (g/cm^3) during adaptive radiation therapy of cancer patients for any occasion of visualization of tumor borders including the cases when tumor border is not clearly visualized. It has been showed quantitative information content of this method that could be used in clinical practice.

Key words: radiation therapy, adaptive radiation therapy, quantitative estimation of tumor size and density