

实时跟踪放疗中关联模型和预测算法

吴巨海¹, 徐子海¹, 陈超敏², 万伟权²

1.解放军 303 医院影像中心, 广西 南宁 53002; 2.南方医科大学生物医学工程学院, 广东 广州 510515

【摘要】目的:对胸腹部肿瘤进行图像引导实时跟踪放射治疗时,通常难以直接监控肿瘤或其他内部解剖结构的呼吸运动轨迹,因此,利用体外信号获取内部肿瘤运动信息是很好的替代方法。**方法:**首先同步采集体内数据和体外数据,建立关联模型,然后采集体外数据拟合关联模型得到体内信号的估值;由于系统延迟的存在,还必须通过呼吸运动预测算法进行补偿。关联模型主要分为直接关联模型和间接关联模型,预测算法可以分为基于模型的预测算法以及无模型的预测算法。**结果:**直接关联模型把体外运动信号与内部肿瘤运动信号的相关性直接定义为一个函数。间接关联模型并不直接定义内-外相关性,而是利用一些内变量参数化呼吸运动模型,同时估计体外信号和体内信号的值,在获得真实的体外数据时,最优化内变量使得体外信号的估计值与真实值最匹配。基于模型预测算法对呼吸运动信号进行预测通常建立在平稳性和周期性的假设上,但该假设可能是错误的。无模型的预测算法更具优势的是不需要预先了解呼吸运动信号。**结论:**目前绝大部分的关联模型和预测算法在有限的实验或实际数据样本上都提升了某方面的性能,但都只限于文献报道,距离临床应用还需大量真实数据的验证。

【关键词】放疗; 实时跟踪; 关联模型; 预测算法

【DOI 编码】doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.02.022

【中图分类号】R318.17

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)02-0248-03

Review of Correspondence Models and Prediction Algorithms in Real-time Tracking Radiotherapy

WU Ju-hai¹, XU Zi-hai¹, CHEN Chao-min², WAN Wei-quan²

1.Imaging Center, 303 Hospital of People's Liberation Army, Nanning 53002, China; 2.School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To real-time tracking the cancers in thoracic and abdominal, it is often difficult to directly monitor the respiratory motion of the tumor and other internal anatomy, therefore, an alternative option is to obtain the internal motion using the surrogate signal (s). **Methods** Firstly, imaging data was simultaneously acquired with the surrogates to build a correspondence model, and then the internal motion could be estimated from the surrogate data. Respiratory motion prediction was also necessary to compensate the system latency. There were two types of correspondence model: direct correspondence models and indirect correspondence models. And there were two categories of prediction algorithms: model-based prediction and model-free prediction. **Results** A direct correspondence model estimated the motion as a direct function of the surrogate signal (s), while an indirect correspondence model did not directly relate the motion to the surrogate data. Instead, they parameterised the motion using one or more internal variables, and made estimates of the surrogate data as well as the motion data. When surrogate data was acquired during a procedure the internal variables were optimized to give the best match between the estimated surrogate data and the measured surrogate data. Model-based prediction algorithms for the prediction of respiratory motion signals were usually built on the assumption of stationarity and periodicity, but the assumption would be wrong. Model-free prediction methods had advantage of no need for knowledge about the respiratory motion signal. **Conclusion** So far, almost all the correspondence models and prediction algorithms can improve the performance of a certain aspect on the limited data samples, but just described in the literature, so need to be verified using clinically realistic data for clinical application.

Key words: radiotherapy; real-time tracking; correspondence model; prediction algorithm

【收稿日期】2014-12-06

【基金项目】广东省重点科技计划项目 (2012A080104010)

【作者简介】吴巨海, 解放军 303 医院影像中心主任, 副主任医师。

【通信作者】万伟权, 南方医科大学硕士研究生, E-mail: gzccm@fimmu.com。

前言

对胸腹部的肿瘤进行放射治疗时,主要由呼吸引起的运动会使目标肿瘤逸出而周围正常组织进入计划靶区,从而极大降低调强适形放疗的效率,并增加并发症的概率。为补偿呼吸运动引起的误差,图像引导实时跟踪技术相比屏气技术、呼吸门控等方法更具优势^[1],目前临床上广泛应用的是 Cyberknife 的同步呼吸跟踪系统。基于该系统,学者们提出了利用体外信号预测未来某一时间的内部肿瘤位置的方法:在开始阶段同步采集一段时间的体内数据和体外数据,建立关联模型;在治疗过程中实时采集体外信号,通过关联模型得出体内信号的估计值;然后用预测算法得出约等于系统延迟时长后的未来值;在跟踪过程中按照一定的原则对模型和算法进行更新,以提高系统的准确度。针对 Cyberknife 的一些缺点:植入式是有创的,患者会接受额外的辐射剂量,内-外相关性模型和预测算法的准确度欠佳。目前的主要热点是研究无创式的,少辐射甚至无辐射的获取内部运动轨迹方法,或致力于如何提高内-外关联程度,或提出新的关联模型或预测算法。本文重点讨论国内外在关联模型或预测算法的最新相关研究成果。

1 关联模型

关联模型就是如何表示内部肿瘤运动与体外信号的相关性,以及如何使相关性参数化。关联模型可以利用获取的体外信号来估计目标肿瘤的运动位置,主要分成直接关联模型和间接关联模型。

1.1 直接关联模型

直接关联模型把体外运动信号与内部肿瘤运动信号的相关性直接定义为一个函数。形式上,我们可以表示为:

$$M=f(S) \quad (1)$$

其中, S 表示体外信号的数据, f 表示直接关联模型, M 表示内部肿瘤位置的估值。这种情况下,模型的自由度取决于 S 的数目和性质。体外信号直接参数化内部运动的估值,并且决定可以计算出什么类型的内部运动数据。

最简单的是线性模型^[2],可以较好近似短时间内的呼吸运动,但不适用于周期内有明显变化的情况。分段式线性模型^[3]可以对周期内的变化建模但无法捕捉周期之间的变化。另一个广泛应用的是多项式模型^[4],可以捕捉周期内的变化,但易受大的外推误差影响。有些文献使用组合多项式^[5],对应于吸气末和呼气末混合使用多项式和线性模型,一个模型可以平滑过渡到另一个模型,而且需要外推时可以使用线性模型。B-样条插值法^[6]把呼吸相位作为体外信号,修改B-样条函数为“周期的”使得呼吸周期之间是连续的。还有其他相对来说应用较少的函数模型,比如神经网络^[7],模糊逻辑推理^[8],最小二乘向量机^[9],支持向量回归

法^[10]等。已经有一些文献对不同直接关联模型进行了比较^[8, 11-13],但数据样本有限且选择比较的模型少,所以无法轻易得出不同模型的相对性能优劣结论。

1.2 间接关联模型

间接关联模型^[14-17]并不直接定义内-外相关性,而是利用一些内变量(决定运动模型的自由度数)参数化呼吸运动模型,同时估计体外信号和体内信号的值,当在治疗过程中获得真实的体外数据时,最优化内变量使得体外信号的估计值与真实值最匹配。这些内变量可以是生理学的解释,例如呼吸周期的位置;或者更抽象的运动参数,例如用主成分分析法(Principal Component Analysis, PCA)建立的统计模型的权重。形式上,我们可以表示为:

$$M=f(\hat{X}) \quad (2)$$

$$\hat{X}=\underset{X}{\operatorname{argmax}} \operatorname{Sim}(F(T(I, f(X))), S) \quad (3)$$

X 是内变量的向量, $f(X)$ 是由内变量估值得出的运动参数向量, I 是参考图像, T 是根据运动参数转换参考图像的函数, F 是从转换后的参考图像模拟体外信号, Sim 用来评价模拟得出的体外信号数据与测量得到的体外信号数据的相似程度。

目前还没有文献对直接关联模型和间接关联模型进行比较,而且直接关联模型与间接关联模型并不总是明显区分的。比如 Peressutti^[18]提出一种混合模型,结合使用了直接关联模型测得的体外信号和间接关联模型的图像数据。

各种文献还应用了不同拟合方法使关联模型适应数据。最常用的是线性最小二乘法,其他不少方法是其扩展或密切相关,在某些情况下能更具优势。如脊回归^[9]和主成分回归^[19]都是对线性最小二乘法的改进,有更好的鲁棒性。另一种“自适应拟合法”^[20-21]已经商业应用于赛博刀系统。绝大部分的拟合方法都能应用于各种不同的关联模型,但某些拟合方法只能用于特定关联模型,例如多层次B-样条近似法只适用于B-样条关联模型。

2 预测算法

因为从获取体外信息到由关联模型得出体内信息再到射野调整的过程存在系统延迟,极大地影响了实时跟踪放疗的精度,必须使用预测算法来补偿系统延迟误差。预测算法可以分成两大类,一种是基于模型的预测算法,是建立在已知的假定模型基础上;另一种是无模型的预测算法,对时间序列的结构没有假设条件。

2.1 基于模型的预测算法

使用基于模型预测算法对呼吸运动信号进行预测通常建立在平稳性和周期性的假设上。一般是先把呼吸运动轨迹设定为叠加少量(10~15个)不同频率

和振幅的正弦曲线模型,然后利用该模型计算时间系列的未来值。最简单的方法是用最小二乘法拟合该叠加正弦模型,但该方法不适用于不规则呼吸。更复杂的方法是基于扩展卡尔曼滤波的跟踪算法^[23]持续跟踪和更新上述模型的频率和振幅,该算法可以对平稳性和周期性的假设条件有所放松;允许呼吸模式的频率和振幅变化。一种完全不同的方法是基于模糊逻辑的预测算法,基本思想是把每一个呼吸周期分成不同阶段:大的正速度,小的正速度,不运动,小的负速度,和大的负速度;然后利用模糊控制规则表进行预测。Kakar^[23]把神经网络的学习能力与模糊逻辑的推理能力相结合,提出了自适应神经模糊推理系统(Adaptive Neural Fuzzy Inference System, ANFIS),准确性提高,缺点是结构复杂且耗时长。

基于模型的预测算法都面临共同的难题:对呼吸信号的假设模型可能是错误的,或者假定为不变的性能可能随时间变化而变化。此外,这些算法不能够处理患者打喷嚏、咳嗽或讲话等意外行为。

2.2 无模型预测算法

比基于模型的预测算法更具优势的是不需要预先了解呼吸运动信号,可以再次分类为:

(1)基于回归分析的算法,主要由 Ernst^[24]提出,包括多尺度小波自回归法,递归最小二乘法或者简单最小均方算法和正规化最小均方算法。这些算法的共同点是把预测值作为历史数据的线性组合进行计算。不同之处在于如何选择这些线性组合的权重,以及如何对时序数据预处理。

(2)另一类算法是通过之前学习到的历史数据与未来值之间的关系进行预测。主要有支持向量回归法^[25]和神经网络^[26]的算法。

(3)还有一类算法是基于扩展的原始数据和延迟数据之间的差别,如多步线性法^[27]。

(4)Li^[28]提出一种基于记忆学习法,它首先存储训练数据到记忆中,然后从中查找相似数据应答当前查询,相似性越高的数据点权重越高,通过相对拟合局部区域而不是全局模式,该方法能够捕捉极其复杂的非线性关系,而且训练和适应新数据几乎都是即时完成的。不过,基于学习法在小样本、长延时的条件下会出现“病态矩阵”,导致误差过大,可以使用脊回归^[29]提升算法的准确性和鲁棒性。

3 讨论与展望

呼吸运动可能会造成胸腹部肿瘤移出计划靶区,无法实现精确放射治疗。本文概述了为减少呼吸运动引起的误差,在提出或改进呼吸预测算法和关联模型的努力研究的各项成果。但这些模型或算法几乎都只在文献中提出作为研究参考,很少能够在临床上得到应用,其中一个重要原因是这些方法没有在大量临床真实数据上得到验证,因此对不同的方法要求有更全面的比较工作^[30]。

另一个问题是绝大部分文献只是报道了预测算法或关联模型的一种,而没有基于同一数据样本把两者结合得出结果来证明是否能够比传统方法更精确。因此把两者结合起来这将是一个很有价值和可行性较高的研究方向,有可能在不久的将来能更好地应用于临床。

【参考文献】

- [1] Huang W, Li BS, Yu JM. Impact and control of respiratory movement on lung tumors in precise radiotherapy [J]. *Foreing Med Sci Oncol Sect*, 2005, 32(1): 53-56.
- [2] Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, et al. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery [J]. *Comput Aided Surg*, 2000, 5(4): 263-277.
- [3] Geneser SE, Hinkle JD, Kirby RM, et al. Quantifying variability in radiation dose due to respiratory-induced tumor motion[J]. *Med Image Anal*, 2011, 15(4): 640-649.
- [4] Blackall JM, Ahmad S, Miquel ME, et al. MRI-based measurements of respiratory motion variability and assessment of imaging strategies for radiotherapy planning[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(17): 4147-4169.
- [5] Ernst F, Bruder R, Schlaefler A, et al. Correlation between external and internal respiratory motion: a validation study[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2012, 7(3): 483-492.
- [6] Fayad H, Pan T, Roux C, et al. A 2D-spline patient specific model for use in radiation therapy[C]. *IEEE*, 2009: 590-593.
- [7] Seregini M, Pella A, Riboldi M, et al. Real-time tumor tracking with an artificial neural networks-based method: a feasibility study[J]. *Phys Med*, 2013, 29(1): 48-59.
- [8] Torshabi AE, Pella A, Riboldi M, et al. Targeting accuracy in real-time tumor tracking via external surrogates: a comparative study[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2010, 9(6): 551-562.
- [9] He T, Xue Z, Xie W, et al. Online 4-D CT estimation for patient-specific respiratory motion based on real-time breathing signals[J]. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2010, 13(3): 392-399.
- [10] Ernst F, Martens V, Schlichting S, et al. Correlating chest surface motion to motion of the liver using epsilon-SVR--a porcine study[J]. *Med Image Comput Assist Interv*, 2009, 12(2): 356-364.
- [11] Ruan D, Fessler JA, Balter JM, et al. Inference of hysteretic respiratory tumor motion from external surrogates: a state augmentation approach[J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53(11): 2923-2936.
- [12] Ernst F. Going Inside: Correlation between External and Internal Respiratory Motion Compensating for Quasi-periodic Motion in Robotic Radiosurgery[M]. Springer, 2012: 131-165.
- [13] McClelland J. Estimating Internal Respiratory Motion from Respiratory Surrogate Signals Using Correspondence Models 4D Modeling and Estimation of Respiratory Motion for Radiation Therapy [M]. Springer, 2013: 187-213.
- [14] Peressutti D, Penney GP, Housden RJ, et al. A novel Bayesian respiratory motion model to estimate and resolve uncertainty in image-guided cardiac interventions[J]. *Med Image Anal*, 2013, 17(4): 488-502.
- [15] Blackall JM, Penney GP, King AP, et al. Alignment of sparse free hand 3-D ultrasound with preoperative images of the liver using models of respiratory motion and deformation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(11): 1405-1416.
- [16] King A P, Jansen C, Rhode KS, et al. Respiratory motion correction for image-guided cardiac interventions using 3-D echocardiography [J]. *Med Image Anal*, 2010, 14(1): 21-29.
- [17] King AP, Blackall JM, Penney GP, et al. Tracking liver motion using 3-D ultrasound and a surface based statistical shape model [C]. *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, 2001: 145-152.

(下转第 267 页)

【参考文献】

- [1] 陈炽贤. 实用放射学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 307-308.
Chen ZX. Practical Radiology [M]. Beijing: People Hygiene Press, 2005: 307-308.
- [2] 李黎军, 朱海军, 李飞舟. 头颈部肿瘤三维适形放射治疗中的质量保证[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(1): 67-68.
Li LJ, Zhu HJ, Li FZ. Quantity control methods for the practice process of three -dimension conformal radiation therapy of the head and neck cancer[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2005, 25(1): 67-68.
- [3] 李兴德, 赵瑾, 张明云. 胸部肿瘤放疗两种体膜固定方法的摆位精度分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(5): 397-399.
Li XD, Zhao J, Zhang MY. Nalysis of set-up accuracy of two body membrane fixation methods in radiotherapy for thoracic neoplasms[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(5): 397-399.
- [4] 赵家成, 李多杰, 段诗苗. 头颈肩面罩在鼻咽癌调强放疗中的固定效果与精度比较[J]. 中华全科医学, 2012, 10(3): 363-364.
Zhao JC, Li DF, Duan SM, et al. The fix effects and accuracy of the head, neck and shoulder mask in intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Applied Journal of General Practice, 2012, 10(3): 363-364.
- [5] 吴云来, 赵家成, 张雷, 等. 头颈部肿瘤外照射面罩体位固定技术应用价值的研究[J]. 实用全科医学, 2006, 4(5): 537-538.
Wu YL, Zhao JC, Zhang L, et al. To explorer the value about the mask-fixed method in radiotherapy of head and neck tumor[J]. Applied Journal of General Practice, 2006, 4(5): 537-538.
- [6] 叶继刚. 放疗患者固定罩制作及摆位体会[J]. 中国实用医药, 2009, 4(26): 196-197.
Ye JG. Radiotherapy in patients with fixed cover production and placement experience[J]. China Practical Medical, 2009, 4(26): 196-197.
- [18] Peressutti D, Rijkhorst EJ, Barratt DC, et al. Estimating and resolving uncertainty in cardiac respiratory motion modelling[C]. IEEE, 2012: 262-265.
- [19] Klinder T, Lorenz C, Ostermann J. Prediction framework for statistical respiratory motion modeling[J]. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2010, 13(3): 327-334.
- [20] Cho B, Suh Y, Dieterich S, et al. A monoscopic method for real-time tumour tracking using combined occasional X-ray imaging and continuous respiratory monitoring[J]. Phys Med Biol, 2008, 53(11): 2837-2855.
- [21] Hoogeman M, Prevost JB, Nuytens J, et al. Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(1): 297-303.
- [22] Suk JL, Motai Y, Murphy M. Respiratory motion estimation with hybrid implementation of extended kalman filter [J]. IEEE Trans Indust Electron, 2012, 59(11): 4421-4432.
- [23] Kakar M, Nystrom H, Aarup LR, et al. Respiratory motion prediction by using the adaptive neuro fuzzy inference system (ANFIS)[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(19): 4721-4728.
- [24] Ernst F, Schlaefer A, Schweikard A. Prediction of respiratory motion with wavelet-based multiscale autoregression[J]. Med Image Comput Assist Interv, 2007, 10(2): 668-675.
- [25] Ernst F, Schweikard A. Forecasting respiratory motion with accurate online support vector regression (SVRpred)[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2009, 4(5): 439-447.
- [26] Murphy MJ, Dieterich S. Comparative performance of linear and nonlinear neural networks to predict irregular breathing[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(22): 5903-5914.
- [27] Ernst F, Schweikard A. Predicting respiratory motion signals for image-guided radiotherapy using multi-step linear methods (MULIN) [J]. Int J Comput Assisted Radiol Surg, 2008, 3(1-2): 85-90.
- [28] Li R, Lewis JH, Berbeco RI, et al. Real-time tumor motion estimation using respiratory surrogate via memory-based learning[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(15): 4771-4786.
- [29] 万伟权, 张慧连, 徐子海, 等. 基于记忆学习法的放疗中呼吸运动预测技术的研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2014, 33(2): 148-154.
Wan WQ, Zhang HL, Xu ZH, et al. The study on predicting respiratory motion via memory-based learning radiotherapy [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2014, 33(2): 148-154.
- [30] McClelland JR, Hawkes J, Schaeffter T, et al. Respiratory motion models: a review[J]. Med Image Anal, 2013, 17(1): 19-42.

(上接第 250 页)