

机器学习在肺癌VMAT计划中对危及器官剂量预测的可行性

闫凤¹, 牛振洋¹, 费振乐¹, 吴先想², 崔相利³, 刘苓苓³

1. 联勤保障部队第901医院放疗科, 安徽 合肥 230031; 2. 蚌埠医学院第一附属医院放疗科, 安徽 蚌埠 233004; 3. 中国科学院合肥肿瘤医院, 安徽 合肥 230031

【摘要】目的:探讨机器学习在肺癌容积旋转调强(VMAT)治疗计划对心脏和肺的剂量体积直方图(DVH)预测的可行性。**方法:**选取51例肺癌VMAT计划,随机选取其中43例为训练组,剩余8例为验证组。分析训练组中患者的解剖信息与两侧肺 V_5 、 V_{20} 和心脏 V_{30} 、 V_{40} 的相关性。采用机器学习方法,以解剖信息为输入、危及器官(OAR)的DVH为输出,分别构建并训练关于两侧肺以及心脏的人工神经网络模型。将验证组中8例VMAT计划中的解剖信息分别输入到已经构建好的人工神经网络模型,分别预测OAR的DVH。**结果:**两侧肺 V_5 、 V_{20} 和心脏 V_{30} 、 V_{40} 受自身体积大小影响可忽略,受OAR与靶区的空间相对位置关系影响较大。患侧肺、对侧肺、心脏的人工神经网络结构模型中隐藏层分别含有41、38、34个神经结点,线性回归系数分别为0.994、0.975、0.986。对验证组中患侧肺和对侧肺的 V_5 、 V_{20} 的预测误差分别为 $2.70\% \pm 1.83\%$ 、 $2.84\% \pm 1.97\%$ 和 $13.7\% \pm 7.8\%$ 、 $0.72\% \pm 0.75\%$,对心脏 V_{30} 、 V_{40} 的预测误差分别为 $3.20\% \pm 0.63\%$ 、 $2.1\% \pm 1.5\%$,仅对侧肺 V_5 的预测值和实际值差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**采用人工神经网络方法可以对肺癌VMAT计划中解剖信息与OAR的DVH数据进行学习,构建的人工神经网络模型可预测出患侧肺、心脏 V_{25} ~ V_{60} 和对侧肺 V_{20} 的DVH数据,可为临床计划设计提供参考。

【关键词】肺癌;容积旋转调强;人工神经网络模型;机器学习;剂量体积直方图

【中图分类号】R815.6;R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)07-0934-06

Feasibility of machine learning in OAR dosimetric prediction in VMAT plan for lung cancer

YAN Feng¹, NIU Zhenyang¹, FEI Zhenle¹, WU Xianxiang², CUI Xiangli³, LIU Lingling³

1. Department of Radiation Oncology, No.901 Hospital of PLA, Hefei 230031, China; 2. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; 3. Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Abstract: Objective To investigate the feasibility of machine learning for dose-volume histogram (DVH) predictions of the heart and the lungs in volumetric modulated arc therapy (VMAT) plan for lung cancer. **Methods** Among the VMAT plans of 51 cases of lung cancer, 43 VMAT plans were randomly selected as training group, and the other 8 plans were taken as validation group. The anatomical information of patients in training group was analyzed, and the relationships between the V_5 , V_{20} of bilateral lungs and the V_{30} , V_{40} of the heart were investigated. With the anatomical information as the input and the DVH of organs-at-risk (OAR) as the output, machine learning method was adopted to construct and train the artificial neural network models for bilateral lungs and the heart, separately. The anatomical information of 8 VMAT plans in validation group was input into the constructed artificial neural network model for predicting the DVH of OAR. **Results** The V_5 , V_{20} of bilateral lungs and the V_{30} , V_{40} of the heart were affected by the relative spatial relationship between OAR and target areas, but didn't affected by the volume of OAR itself. In the artificial neural network structure models of the affected lung, the contralateral lung and the heart, the hidden layers contained 41, 38 and 34 neural nodes, respectively, and the linear regression coefficients were 0.994, 0.975 and 0.986, respectively. In validation group, the prediction errors for the V_5 , V_{20} of the affected lung were $2.70\% \pm 1.83\%$ and $2.84\% \pm 1.97\%$, and those for the V_5 , V_{20} of the contralateral lung were $13.7\% \pm 7.8\%$ and $0.72\% \pm 0.75\%$; and the prediction errors for the V_{30} and V_{40} of the heart were $3.20\% \pm 0.63\%$ and $2.1\% \pm 1.5\%$, respectively. There was statistically significant difference between the predicted and actual values of the V_5 of the contralateral lung. **Conclusion** Artificial neural network method can learn the anatomical information in

【收稿日期】2020-01-19

【基金项目】安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804051)

【作者简介】闫凤,初级职称,研究方向:肿瘤放射技术,E-mail: 1846759583@qq.com

【通信作者】吴先想,初级职称,研究方向:医学物理,E-mail: 1225880316@qq.com

the lung cancer VMAT plan and the DVH data of OAR. The constructed artificial neural network model can be used to accurately predict the DVH of the affected lung, the V_{25} - V_{60} of the heart and the V_{20} of the contralateral lung, providing reference for clinical treatment planning.

Keywords: lung cancer; volumetric modulated arc therapy; artificial neural network model; machine learning; dose-volume histogram

前言

容积旋转调强 (VMAT) 技术具有靶区外剂量快速跌落、靶区的剂量适形度高、剂量均匀性好等特性。相对于 IMRT, VMAT 具有缩短治疗时间和总 MU 较低的特点, 在临床中被大量使用^[1-3]。计划设计过程中, 物理师一般根据 RTOG 指南、临床数据或自身经验去设定优化目标, 但由于不同病人的解剖结构差异, 计划目标会出现很容易实现或者很难实现的情况^[4]。危及器官 (OAR) 剂量学参数和 OAR 与靶区空间位置以及两者的体积等解剖信息具有相关性^[5-6]。Jun 等^[7]构建 Lian 空间解剖信息与剂量学指数的数学模型可以对腮腺、喉、脊髓、脑干及下颌腺的剂量学指数做出准确预测。Appenzoller 等^[8]构建 OAR 空间解剖信息与剂量学指数的数学模型可以对直肠、膀胱及腮腺的剂量学指数做出准确预测。本次研究主要分析患侧肺、对侧肺及心脏的剂量学参数和解剖信息的相关性, 建立以患者解剖信息为输入、OAR 的剂量学参数为输出的机器学习人工神经网络模型^[9-11]。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选取 2017 年 5 月至 2018 年 3 月接受放疗的 51 例肺癌病例, 其中, 男 27 例, 女 24 例; 年龄 40~72 岁, 平均年龄 51 岁。由细胞学或组织学证实为非小细胞肺癌, 且全部未进行手术, 其中左肺癌 23 例, 右肺癌 28 例。

1.2 靶区及 OAR 勾画

患者均采用仰卧位、热塑体模固定。CT 模拟定位时体位选择为双手举过头顶, 扫描范围从颈部到肝脏下缘, 图像层厚为 5 mm。勾画肺门病灶为 GTV, 局部转移淋巴结为 GTVnd, 同侧肺门及纵隔与淋巴引流区为 CTV, 外扩 0.5~1.0 cm 获得 PTV (外扩范围和是否选用 4D-CT、CBCT、千伏影像验证片等影像引导技术有关)。勾画肺、心脏、脊髓、肝脏等 OAR, 其中患侧肺、对侧肺和心脏的平均体积分别为 1 674.32、1 830.42、711.96 cm³, PTV 的平均体积为 193.67 cm³。

1.3 治疗计划设计

采用 Monaco (Version 5.11) 计划系统设计 VMAT 计划, 采用 6 MV X 线, 射野由前后共面双弧构成, 为降低肺部受照射的低剂量体积, 根据肿瘤的空间位置, 选择合适的弧度大小及起始角度。PTV 的处方剂量为 60 Gy, 分次数为 30, 要求处方剂量覆盖 95% 的靶区体积。

1.4 空间解剖信息描述

根据已有的相关研究, OAR 的剂量学指数主要受体积和空间位置两种解剖信息影响^[6-7]。本研究中体积信息包括患侧肺、对侧肺、心脏和 PTV 的体积 (肿瘤位置偏向的一侧所在的肺部定义为患侧肺, 相对一侧的肺定义为对侧肺); 使用 OAR 和 PTV 的空间相对位置关系表示空间位置信息。肺癌患者的患侧肺和靶区空间相对位置较为稳定, 和对侧肺和心脏的空间相对位置稳定性一般, 且 VMAT 治疗计划中靶区剂量具有良好的适形性, 靶区外剂量快速跌落。因此, OAR 的 DVH 与 OAR 到 PTV 的表面距离有关。本研究采用 $R(d)$ 来描述 OAR 与 PTV 的相对空间位置信息。 $R(d)$ 的表达公式为:

$$R(d) = \frac{V_{PTV-d} \cap V_{OAR}}{V_{OAR}}$$

(1)

其中, V_{PTV-d} 为 PTV 外扩距离为 d 时所包含的体积 (考虑到射束半影对靶区边缘 GT 方向上的影响, 所以在 0~0.6 cm 内为各向均匀外扩, 外扩步进为 0.3 cm; 0.6~15.0 cm 内为身体前后左右方向均匀外扩, 外扩步进为 0.3、0.5、0.7、0.9、1.1、1.3、1.5、1.7、2.1、2.7 cm, 以最少的外扩来描述 OAR 的空间解剖信息, 同时符合靶区外剂量跌落规律); V_{OAR} 为 OAR 自身的体积; $R(d)$ 为 V_{PTV-d} 与 V_{OAR} 相交的体积和 V_{OAR} 的比值。

1.5 人工神经网络构建和 DVH 预测

将 51 例肺癌患者的解剖信息数据和 OAR 剂量学数据 ($V_{2.5}$ 、 V_5 、 $V_{7.5}$ 、 \cdots 、 $V_{57.5}$ 、 V_{60}) 导入 Matlab 2017a 中已经编写好的机器学习人工神经网络程序, 流程如图 1 所示, 随机选择其中 43 例病人的解剖信息数据和 OAR 的 DVH 数据作为训练集用于训练人工神经网络, 剩下 8 例病人作为验证集用于验证人工神经网络输出的准确性。人工神经网络训练过程中采用 N 次 k 折交叉验证方法^[12]。其中每个人工神经网络

中包含输入层(Input layer)、隐藏层(Hidden layer)、输出层(Output layer)^[13]。

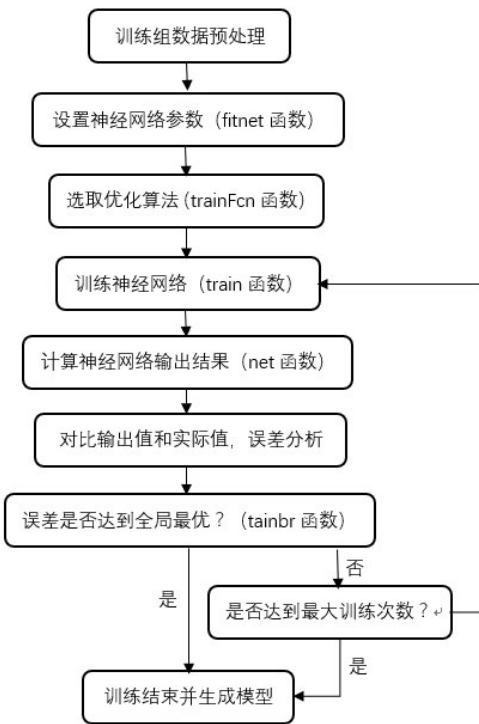


图1 训练人工神经网络程序流程图
Fig.1 Flowchart of artificial neural network training

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件中Pearson法对训练组中患侧肺和对侧肺的V₅、V₂₀指数及心脏的V₃₀、V₄₀指数与自身体积、PTV体积大小以及R(d)指数进行相关性分析^[14],
r>0.6为强相关,r=0.4~0.6为中度相关,r<0.4为弱相关,
r<0为负相关。将人工神经网络的预测值和实际值做
配对t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人工神经网络模型结构

优化调整后,生成3种人工神经网络结构模型,
其中构建的患侧肺、对侧肺、心脏的人工神经网络
结构模型中隐藏层分别含有41、38、34个神经结点
(neural node)。

2.2 训练组中OAR的R(d)关系曲线

在距PTV表面一定范围内,训练组中R(d)值随
着外扩距离d的增加逐渐增大,达到一定距离后,
R(d)值将趋于稳定,如图2所示。

2.3 训练组中OAR剂量学指数与自身体积的相关性

OAR的剂量学指数均在较大范围内波动。患侧
肺、对侧肺、心脏的剂量学指数和自身体积的r值
在-0.13~0.15内,呈现为弱相关性,如表1所示。

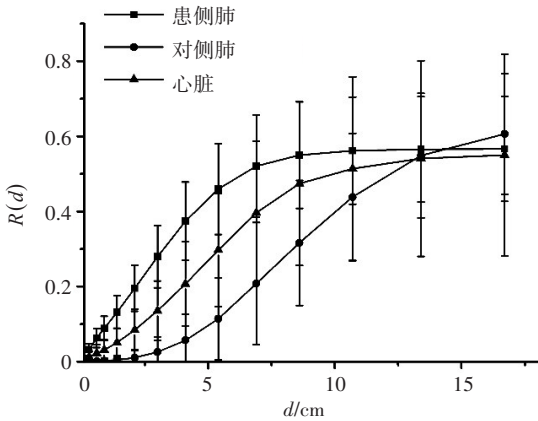


图2 OAR的R(d)关系曲线
Fig.2 R(d) relationship curve of organs-at-risk (OAR)

表1 训练组中OAR的剂量学指数与自身体积
相关性($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Relationship between dosimetric indexes
and the corresponding OAR volume in training
group(Mean \pm SD)

OAR	相对体积	范围	r 值
患侧肺	V ₅	0.51±0.12 0.19~0.73	-0.02
	V ₂₀	0.29±0.08 0.07~0.43	0.01
对侧肺	V ₅	0.23±0.13 0.01~0.56	0.15
	V ₂₀	0.05±0.03 0~0.25	0.14
心脏	V ₃₀	0.14±0.10 0~0.36	-0.13
	V ₄₀	0.07±0.06 0~0.22	-0.11

2.4 训练组中OAR剂量学指数与PTV体积、部分R(d)的相关性

训练组中只有对侧肺V₂₀与PTV体积呈现为中
度相关性(r=0.44),其它OAR剂量学指数与PTV体
积皆呈弱相关。患侧肺V₅与PTV的R(0.9)表现为弱
相关性(r=0.3),剩下的OAR剂量学指数和R(d)多数
表现为强相关性,部分表现为中度相关性,如表2
所示。

2.5 人工神经网络模型在训练集中对输出结果的线性回归分析

图3a是关于患侧肺的输出结果,线性回归性较
好,输出沿着回归直线(R=0.994)分布;图3b是关于
对侧肺的输出结果,输出分布较为散乱,部分输出沿
回归直线(R=0.975)分布,整体线性回归性较差;图
3c是关于心脏的输出结果,输出的剂量指数V_x在
0~40%内线性回归表现较好,40%~100%内,输出回
归性一般,整体输出沿着回归直线(R=0.986)分布,部
分输出远离回归直线。

表2 训练组中OAR剂量学指数与PTV体积、部分 $R(d)$ 相关性
Tab.2 Correlation between OAR dosimetry indexes and PTV volume and partial $R(d)$ in training group

OAR	PTV		$R(d=0.9)$	$R(d=2.1)$	$R(d=4.1)$	$R(d=6.9)$	$R(d=8.6)$	$R(d=10.7)$
患侧肺	V_5	0.24	0.30	0.49	0.70	0.80	0.78	0.76
	V_{20}	0.20	0.40	0.57	0.70	0.61	0.53	0.50
对侧肺	V_5	0.29	0.51	0.51	0.54	0.57	0.48	0.40
	V_{20}	0.44	0.77	0.77	0.81	0.71	0.70	0.59
心脏	V_{30}	0.14	0.69	0.69	0.69	0.67	0.65	0.62
	V_{40}	0.13	0.67	0.71	0.67	0.59	0.55	0.51

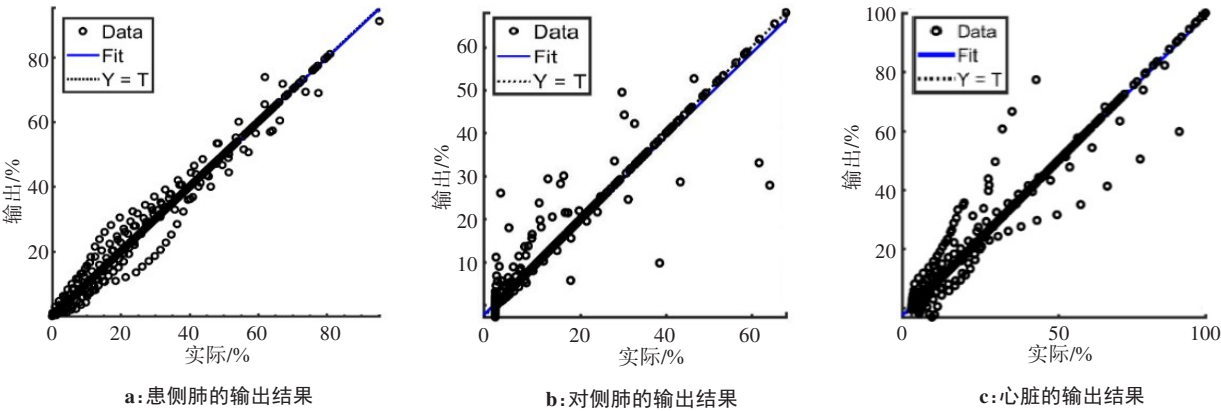


图3 人工神经网络输出结果线性回归分析
Fig.3 Linear regression analysis on the output of artificial neural network

2.6 人工神经网络模型输出结果的验证

对患侧肺预测的DVH数据与TPS数据表现为较好的重合性;对侧肺的DVH数据与TPS数据整体重合性较差(未予以作图);心脏的DVH数据与TPS数据在 V_{25-60} 范围内重合性较好,在心脏 V_{0-25} 范围内表现不太稳定,如图4所示。对验证组中OAR的预测数据中,仅对侧肺 V_5 的预测值和实际值差异有统计学意义。其中患侧肺 V_5 、 V_{20} 的预测误差分别为 $2.70\%\pm1.83\%$ 、 $2.84\%\pm1.97\%$,对侧肺 V_5 、 V_{20} 的预测误差分别为 $13.7\%\pm7.8\%$ ($t=-3.93$, $P<0.05$)、 $0.72\%\pm0.75\%$,心脏的 V_{30} 、 V_{40} 的预测误差分别为 $3.20\%\pm0.63\%$ 、 $2.1\%\pm1.5\%$ 。

3 讨论

临床中,DVH主要为计划优化中约束函数调整和计划评估提供参考,以及用于预测患者在放射治疗后可能出现的并发症。虽然Njeh等^[15]认为DVH缺乏对剂量的空间信息表达,用于靶区和OAR的评估具有局限性,但在剂量评估中仍具有指导意义。治疗计划设计时,物理师首先根据自身经验对DVH参数做出估计,然后不断调整靶区和OAR的限制参

数,此过程费时费力,因此对OAR的DVH影响因素的定量分析及其预测是有必要的。医师将靶区和OAR勾画完成之后,基于该方法可以对患者OAR剂量学数据做出大概预测,方便医师及时对靶区进行调整和修改治疗方案,缩短治疗方案设计周期。

目前已经有关于患者解剖信息与OAR的剂量学指数之间相关性的研究^[16-17]。Zhu等^[18]采用靶区距离直方图(DTH)指数描述靶区和OAR的相对空间解剖信息,构建基于 ϵ -SVR算法的数学模型预测膀胱和直肠的DVH,但需多次调节误差 ϵ 。本研究引入 $R(d)$ 指数量化描述OAR与靶区相对空间位置信息,与DTH具有相似的属性。 $R(d)$ 指数相对于DTH指数容易获取,与靶区表面距离呈现出简单的非线性关系,仅需少量的 $R(d)$ 信息就可以较好地描述OAR与靶区的空间位置信息。

本研究相关性分析表明,双侧肺和心脏的剂量学指数受自身体积影响较小,负相关说明OAR的剂量指数随着自身体积增大而减小。患侧肺 V_5 、 V_{20} 和 $R(0.9)$ 、 $R(2.1)$ 呈现为弱相关,主要原因是在距离靶区表面2.1 cm范围内,该区域的剂量一般在40 Gy以上,所以该区域内靶区和OAR的相对空间位置关系

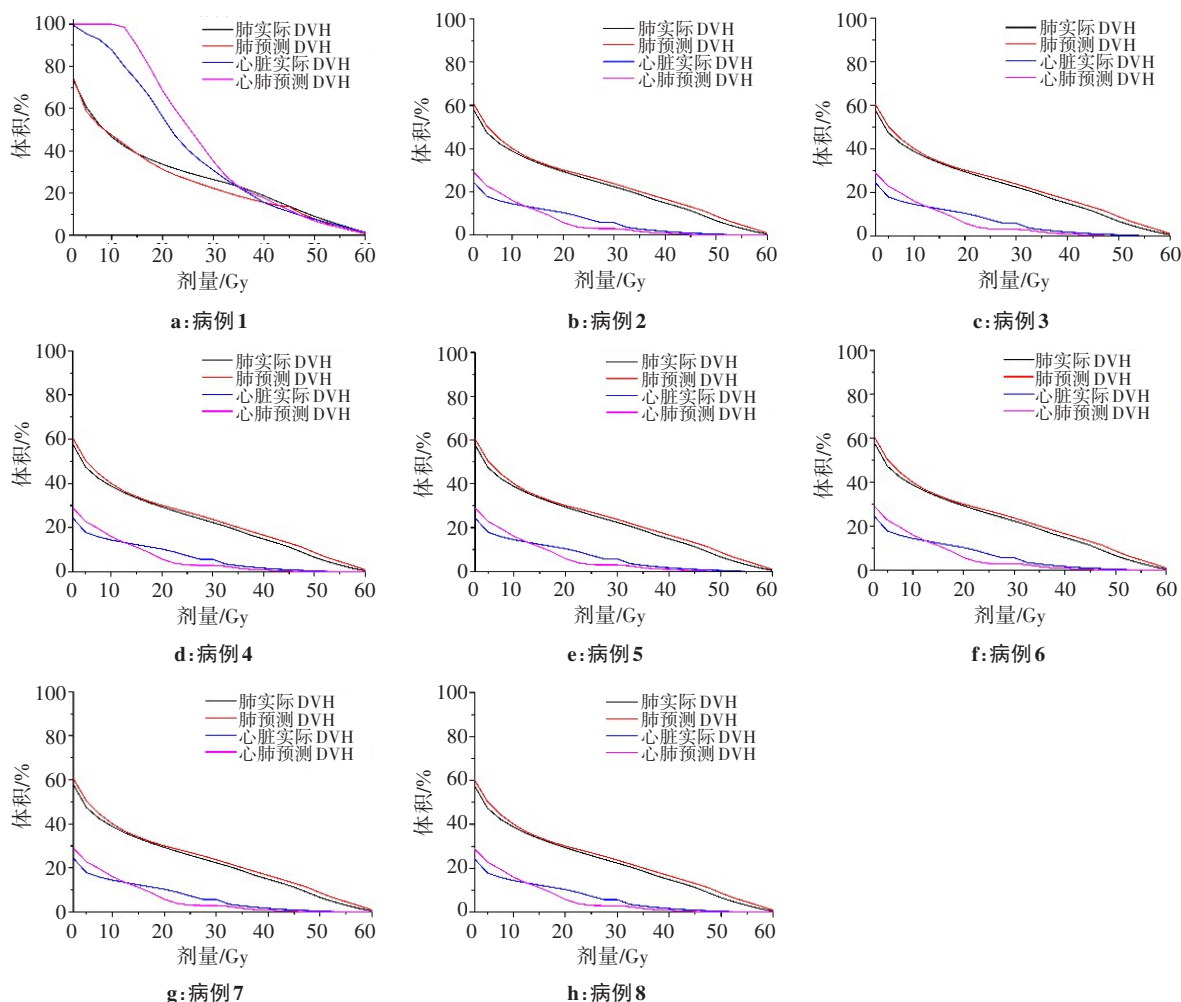


图4 验证组中8例肺癌患者实际的DVH数据和预测的DVH数据对比

Fig.4 Comparison of actual DVH data and predicted DVH data of 8 lung cancer patients in validation group

对患侧肺的 V_5 、 V_{20} 影响有限。但在距离靶区表面4.1~6.9 cm和4.1~10.7 cm内的 $R(d)$ 值分别和患侧肺的 V_{20} 、 V_5 有很强的相关性,原因在于距离靶区表面4.1~10.7 cm内,剂量已经分别跌落至20 Gy以下,所以在该距离范围内的 $R(d)$ 值表现为对患侧肺的 V_5 、 V_{20} 影响很大,因此构建出的关于患侧肺的人工神经网络模型的输出结果较为准确,并且性能较为稳定。由于为了保护对侧肺,射束入射方向仅有部分穿过对侧肺,因此对侧肺受照射量较小,DVH数据对射野方向较敏感,导致相同解剖结构可能对应不同的DVH数据,使得人工神经网络输出误差增大。在对侧肺中 V_5 与表2所示的距离范围内的 $R(d)$ 值一直表现为中度相关,在该范围内 V_{20} 与 $R(d)$ 值一直表现为强相关,说明患侧肺与PTV的相对空间位置对对侧肺的 V_5 影响一般,对 V_{20} 影响较为显著,又因为对侧肺受照射的剂量较低,对侧肺的 V_{20} 在0~25%范围内且其平均值为5%,这就导致了在低剂量区域内构建的关于对侧肺的人工神经网络模型稳定性较差,很

难根据解剖信息准确地预测出DVH数据,只能对部分剂量指数做出准确预测,如 V_{20} ,回归分析结果显示的 V_5 处于0~10%内网络模型线性回归性较好。在距离靶区表面0.9~4.1 cm内,心脏 V_{30} 、 V_{40} 和 $R(d)$ 值呈现为强相关性,说明该区域内解剖信息对心脏 V_{30} 、 V_{40} 影响较大,所以构建的关于心脏的人工神经网络可以对心脏DVH的高量区进行准确预测,这和对关于心脏的人工神经网络模型输出的线性回归分析的结果相一致。

综上所述,利用机器学习方法对肺癌VMAT计划中解剖信息和OAR的DVH数据学习后,可以根据肺癌患者的解剖信息对OAR的DVH做出较为准确的预测,可以为肺癌治疗计划的设计和评估提供参考,提高计划设计效率,具有一定的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] PALMA D A, VERBAKEL W F, OTTO K, et al. New developments in arc radiation therapy: a review[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(5): 393-399.

- [2] MIN P J, SO-YEON P, HO K J, et al. The effect of extremely narrow MLC leaf width on the plan quality of VMAT for prostate cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 85.
- [3] UEDA Y, FUKUNAGA J I, KAMIMA T, et al. Evaluation of multiple institutions' models for knowledge-based planning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 46.
- [4] MOORE K L, BRAME R S, LOW D A, et al. Experience-based quality control of clinical intensity-modulated radiotherapy planning[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(2): 545-551.
- [5] 邹喜, 陈金梅, 洪金省, 等. 非小细胞肺癌肿瘤体积大小对调强放射治疗肺剂量体积参数的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(4): 413-418.
- ZOU X, CHEN J M, HONG J S, et al. Effect of tumor volume on pulmonary dose-volume parameter by intensity-modulated radiation therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Central South University (Medical Edition)*, 2017, 42(4): 413-418.
- [6] WU B, RICCHETTI F, SANGUINETI G, et al. Patient geometry-driven information retrieval for IMRT treatment plan quality control[J]. *Med Phys*, 2009, 36(12): 5497-5505.
- [7] LIAN J, YUAN L, GE Y, et al. Modeling the dosimetry of organ-at-risk in head and neck IMRT planning: an intertechnique and interinstitutional study[J]. *Med Phys*, 2013, 40(12): 121704.
- [8] APPENZOLLER L M, MICHALSKI J M, THORSTAD W L, et al. Predicting dose-volume histograms for organs-at-risk in IMRT planning[J]. *Med Phys*, 2012, 39(12): 7446.
- [9] TSENG H, LUO Y, CUI S, et al. Deep reinforcement learning for automated radiation adaptation in lung cancer[J]. *Med Phys*, 2017, 44(12): 6690-6705.
- [10] LEMLEY J, BAZRAFKAN S, CORCORAN P. Smart augmentation learning an optimal data augmentation strategy[J]. *IEEE Access*, 2017, 5(99): 5858-5869.
- [11] MACKAY D J. A practical bayesian framework for backprop networks[J]. *Neural Comput*, 1992, 4(3): 448-472.
- [12] STECK J E. Proceedings of the international joint conference on neural networks[J]. *J Drugs Dermatol*, 2015, 3(8): 1-6.
- [13] TEO T, AHMED S B, ALAYOUBI N, et al. Feasibility of predicting tumor motion using online data acquired during treatment and a generalized neural network optimized with offline patient tumor trajectories[J]. *Med Phys*, 2017, 45(2): 830-845.
- [14] 黄雄, 蔡传书. 非小细胞肺癌调强放疗后急性放射性肺炎发生与剂量体积直方图参数之间的关系[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2014, 40(4): 892-894.
- HUANG X, CAI C S. Relationship between acute radiation pneumonitis after intensity modulated radiation therapy in patients with non-small cell lung cancer and parameters of dose-volume histogram[J]. *Journal of Jilin University (Medical Edition)*, 2014, 40(4): 892-894.
- [15] NJEH C F, PARKER B C, ORTON C G. Evaluation of treatment plans using target and normal tissue DVHs is no longer appropriate[J]. *Med Phys*, 2015, 42(5): 2099.
- [16] HUNT M A, JACKSON A, NARAYANA A, et al. Geometric factors influencing dosimetric sparing of the parotid glands using IMRT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 296.
- [17] REDDY N M, NORI D, CHANG H, et al. Prostate and seminal vesicle volume based consideration of prostate cancer patients for treatment with 3D-conformal or intensity-modulated radiation therapy[J]. *Med Phys*, 2010, 37(7): 3791-3801.
- [18] ZHU X, GE Y, LI T, et al. A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning[J]. *Med Phys*, 2011, 38(2): 719.

(编辑:陈丽霞)