

一种调强放射治疗逆向计划多目标混合优化方法研究

周正东 舒华忠 於文雪 罗立民

(东南大学生物医学工程系, 南京 210096)

摘要 针对调强放射治疗(IMRT)逆向计划的优化问题,提出了基于L-BFGS和Pareto最优解的多目标遗传算法——NSGA-II算法的调强放射治疗计划多目标混合优化方法。根据IMRT对多个目标的剂量约束条件,建立了多目标优化的简化及精确的数学模型。为了加快优化速度,首先采用L-BFGS算法求解简化模型,并将其作为精确模型的初始解;然后采用NSGA-II算法对精确模型求解来获得分散性良好的Pareto最优解集,使临床医生能根据各个目标的剂量体积直方图等加以决策,以便从中选择合适的治疗方案。实验结果表明,采用上述方法得到的非劣解在目标空间中分布均匀,计算速度快,鲁棒性好。与常用的将该多目标优化问题通过加权求和转化为单目标优化问题加以求解相比较,由于该方法提供了Pareto最优解集提供给决策者选择,因此具有更强的灵活性,能更好地满足临床的实际需要。

关键词 L-BFGS NSGA-II算法 多目标优化 调强放疗 逆向计划 Pareto最优解集

中图分类号:R815 TP391.4 文献标识码:A 文章编号:1006-8961(2005)07-0905-05

A Combined Multiobjective Optimization of Inverse Planning in Intensity Modulated Radiation Therapy

ZHOU Zheng-dong, SHU Hua-zhong, YU Wen-xue, LUO Li-min

(Department of Biomedical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096)

Abstract The concept and method of multiobjective optimization combined with L-BFGS and NSGA-II algorithm were applied to the optimization of inverse planning in intensity modulated radiation treatment in this paper. At first, a simple mathematical model and a precise mathematical model were developed based on the prescribe dose of planning target and organs at risk. Then, L-BFGS algorithm is used to solve the simple model and its results were set as the initial solutions of NSGA-II algorithm for the optimization of the precise model. The last non-dominated solutions allow the decision-maker to select the solution which best fits the clinical goals according to the corresponding dose-volume histograms (DVH). The results show that the non-dominated sets obtained by the proposed method are distributed uniformly and this algorithm has better robustness than those of the weighted method. Compared with the conventional weighted methods, the proposed method provides Pareto optimal set for decision-maker to select the best solution, it is more flexible and reliable.

Keyword L-BFGS, NSGA-II algorithm, multi-objective optimization, IMRT, inverse planning, Pareto optimal set

1 引言

调强放射治疗(intensity modulation radiation

therapy, IMRT)是指通过照射野(treatment field或称治疗野)的射线束的强度是可调的,用强度可变的射线束照射肿瘤靶区,不但能够获得相对均匀的剂量,并能防止高剂量落入周围敏感组织和正常组织。

收稿日期:2004-06-22;改回日期:2005-01-10

第一作者简介:周正东(1969~),男,1990年毕业于上海交通大学生物医学工程系,2002年获东南大学医学图像处理专业硕士学位,2005年获东南大学医学图像处理专业博士学位,现在南京航空航天大学医学物理系从事研究工作。研究方向为计算机图形图像处理、放射治疗计划优化、医学物理、模式识别、科学可视化等。E-mail:zzd_msc@nuaa.edu.cn

逆向计划优化是 IMRT 技术的关键步骤。在逆向计划制定过程中,首先由医生根据肿瘤、关键组织的形态和性质给出射野内的空间剂量分布(即制定处方剂量),然后根据肿瘤在体内的位置、组织不均匀性、关键组织的位置、射野数目等因素经计算机反复迭代运算得出每个射野的最佳射束强度分布,使得实际在体内形成的空间剂量分布与医生的处方剂量最接近。这是一个包含一组目标函数的多目标优化的问题,同时由于优化过程中涉及到的变量多达上千甚至数千个,因而是一个大规模多目标优化问题。由于多目标优化问题的解不是单一解,而是一组解的集合,因此可称之为 Pareto 优化解集。

在 IMRT 多目标优化问题中,通常是将各个目标函数进行加权求和来作为一个总的目标函数,再运用各种优化方法进行寻优^[1-6],这样就将一个多目标优化问题转化为一个单目标优化问题,其优化的结果与各个目标函数的权重的选择密切相关,即权重越大,相应目标受到的约束越大,优化结果将更好地满足该目标的约束条件。由于通常治疗计划包含多个目标函数,且相互冲突,因而目前选择权重仍依赖于主观因素,这是一个反复试误(trial and error)的过程,这种方法不仅很繁琐,并需要相当的临床经验,通常很难作出合适的判断和选择,而且权重确定后再进行优化,往往很难得到满意的解。

为了解决上述问题,将多目标优化方法引入到 IMRT 的优化中^[7,8],首先生成均匀分布的组合权重向量,然后对每个组合权重运用共扼梯度法^[7]或 L-BFGS(limited memory BFGS)算法^[8]进行优化求解,然而由于这些确定性的搜索方法并不能保证全局最优,为此,本文采用了基于 L-BFGS 算法和 NSGA-II 算法的混合优化方法来进行优化求解,以期获得更好的优化解。

2 方法

本文方法简要步骤如下:首先根据 IMRT 对多个目标的剂量约束条件,建立多目标优化的数学模型,为了加快优化速度,需分别建立简化及精确的数学模型,简化模型采用均方差的形式,通过随机方式生成均匀分布的组合权重来对每个组合权重运用 L-BFGS 算法对简化模型进行求解,以获得所有组合权重下的优化解,此外,随机生成一些初始解;然后将所有的这些解作为 NSGA-II 算法的初始解用于对

精确模型进行优化求解,以获得 Pareto 最优解集;最后对每个解计算相应的各目标的剂量体积直方图提供给决策者进行决策,以便决策者根据各个目标的剂量体积直方图等选择合适的解作为治疗方案。

2.1 多目标优化模型描述

考虑一个含约束的多目标最小化优化问题,其优化模型一般可以表示为

$$\begin{aligned} \min F(X) &= (f_1(X), f_2(X), \dots, f_n(X))^T \\ \text{s. t. } g_j(X) &\leq 0 \quad (j = 1, \dots, k) \end{aligned} \quad (1)$$

式中, X 为决策变量, $X = (x_1, \dots, x_m)$; $F(X)$ 为目标函数; $f_1(X), \dots, f_n(X)$ 为第 n 个目标分量; $g_j(X)$ 为第 j 个约束条件。

与单目标优化不同,多目标优化的各目标间往往存在冲突,对于解空间任意两点 X_1, X_2 ,若对于任意 $i \in \{1, \dots, k\}$ 满足 $f_i(X_1) \leq f_i(X_2)$,且至少存在一个 $j \in \{1, \dots, k\}$ 满足 $f_j(X_1) < f_j(X_2)$,则在多目标优化意义下认为 X_1 比 X_2 好。若解空间中不存在上述意义下优于 X_1 的解,则称 X_1 为多目标优化问题的 Pareto 最优解,所有的这些最优解就构成该问题的 Pareto 最优解集。

2.2 L-BFGS 算法^[9]

拟 Newton 法是使用二次近似来模拟目标函数,但是求逆过程计算量太大,而 BFGS 算法并不直接计算函数的 Hesse 矩阵,它是通过采用一阶梯度信息构造一系列的 正定矩阵 B_k 来逼近 Hesse 矩阵 H_k ,也是求解无约束优化问题的最有效方法之一。L-BFGS 算法是对 BFGS 算法的改进,由于其减少了计算时所需的存储量,因此能适用于求解大规模无约束最优化问题。

2.3 多目标遗传算法——NSGA-II 算法

传统的多目标优化方法主要是集成的方法,如权重法、约束法和目标规划法等。它们都是将多目标问题转换为单目标后,再采用比较成熟的单目标优化算法来求解,但它们有明显的缺点,如转换为单目标优化后,每次计算只能产生一个解,要多次运行后才能得到一组近似 Pareto 最优解。这样因每次计算彼此是独立的,所以计算结果可能会出现不一致的情况。

为了克服集成方法的缺点,人们提出了非集成非 Pareto 的方法,如 VEGA(vector evaluated genetic algorithm)方法、加权的最大最小法、词典次序法、游戏理论等。它们各具特点,但仍具有局限性。由于遗传算法(GA)的主要特点是大规模计算、并行搜

索,它是对整个群体进行进化运算操作,且着眼于个体的集合,而多目标优化问题的 Pareto 最优解也是一个集合,因此遗传算法是求解这种集合的有效手段。若将其引入多目标优化,则可在一次优化过程中产生一组非劣解,并使优化过程直接面向 Pareto 最优解进行,这就避免了集成方法的缺陷。1989年,Goldberg 首先提出了基于 Pareto 最优解的概念计算个体适应度的方法,该方法是借助非劣解等级的概念和相应的选择算子,使种群在优化过程中朝 Pareto 最优解的方向进化。采用这种思想已产生了多种基于 Pareto 最优解的多目标遗传算法 (multiobjective genetic algorithms, MOGAs), 如 FFGA (fonseca and fleming's genetic algorithm)、NPGA (niched pareto genetic algorithm)、NSGA (nondominated sorting genetic algorithm)、SPGA (single parent genetic algorithm) 等^[10]。各种 MOGAs 的差异主要体现在适应度的具体分配和保持种群多样性的方法上,其中 Srinivas 和 Deb 提出的 NSGA 算法^[11]是体现 Goldberg 思想最直接的方法,其适应度的分配方法为:首先种群依据非劣解划分等级,并将所有的非劣解个体分为同一类,且赋予相同的等级 1,以使这些个体有相同的复制概率;然后这些非劣解被剥离,在剩余的个体中再找出当前的非劣解,赋等级为 2;重复上述过程,直到全部种群被分配适应度。2000 年 Deb 对 NSGA 算法进行了改进,称之为 NSGA-II 算法,使运算速度和算法的鲁棒性进一步提高,下面简要介绍一下该算法涉及的适应度计算方法 and 精英策略^[12]。

2.3.1 适应度的计算

NSGA-II 算法采用了以下两种方法来计算适应度:第 1 种方法是对解进行分类,即首先对每一个解 p_i 计算以下两个属性:支配解 p_i 的解的数目 n_{p_i} 及解 p_i 所支配的解的集合 S_{p_i} ;然后找出所有 $n_{p_i} = 0$ 的解,并将其放入 F_1 ,称 F_1 是当前非劣解集,其等级为 1;接着对当前非劣解集中的每一个解 q_i ,考察其支配集 S_{q_i} 中的每一个解 p_j ,并将 n_{p_j} 减 1,如果某一个解 p_j 的数目 n_{p_j} 为零,则把它放入单独的 H 类,依此类推,通过考察所有的点来得到当前非劣解 H (等级为 2),如此继续进行,直至所有解被分类。第 2 种方法是采用了虚拟适应度的概念。为了保持个体的多样性、防止个体在局部堆积,NSGA-II 算法首次提出了虚拟适应度 (dummy fitness) 的概念,它是目标空间上的每一点与同等级相邻两点之间的局

部拥挤距离,由于使用这一方法可自动调整小生镜 (niche),使计算结果在目标空间分布较为均匀,因此具有较好的鲁棒性。

2.3.2 精英策略

精英策略即保留父代中的优良个体,使之直接进入子代,它是遗传算法以概率 1 收敛的必要条件。其采用的方法为:首先将父代和子代全部个体合成为一个统一的种群 $R_t = P_t \cup Q_t$,放入进化池中,进化 t 代后的种群 R_t 的个体数成为 $2N$;然后,种群 R_t 按非劣解等级分类,并计算每一个体的局部拥挤距离,再依据等级的高低逐一选取个体,直至个体总数达到 N ,以此形成新一轮进化的父代种群 P_{t+1} ,其个体数为 N 。在此基础上,再开始新一轮的选择、交叉和变异,以形成新的子代种群 Q_{t+1} 。

2.3.3 算法参数

本文遗传算法采用的参数如下,种群规模取为 100,交叉概率 p_c 取为 0.8,变异概率 p_m 取为 0.02,进化代数为 100。运算时,采用实数编码方式、轮赛制选择算子、一致交叉算子及正态变异算子^[13]。

2.4 IMRT 优化的数学模型

IMRT 治疗计划的制定过程是一个逆向过程,即先由医生给出处方剂量,然后经反复迭代运算得出每个子野射束的最佳强度,使得实际在体内形成的空间剂量分布与处方剂量最接近。

设子野 (bixel, 简称为 b) 的总数为 N_b , x_k ($k = 1, 2, \dots, N_b$) 为第 k 个子野的非负权值,治疗靶区 (ptv) 的取样点数为 n_{ptv} ,其处方剂量为 D_{ptv} ,敏感组织 (oar) 的个数为 N_{oar} ,第 i 个敏感组织的取样点数为 n_i^{oar} ,其处方剂量为 D_i^{oar} , $d_{j,k}^{ptv}$ 是第 k 个子野对治疗靶区内第 j 个取样点产生的单位化后的剂量, $d_{j,i,k}^{oar}$ 是第 k 个子野对第 i 个敏感组织中第 j 个取样点产生的单位化后剂量,则 IMRT 优化问题的定义如下:

寻找 $X = (x_1, x_2, \dots, x_{N_b})$,最小化如下目标函数:

$$f_{ptv} = \sum_{j=1}^{n_{ptv}} \left(\sum_{k=1}^{N_b} d_{j,k}^{ptv} x_k - D_{ptv} \right)^2 \quad (2)$$

$$f_i = \sum_{j=1}^{n_i^{oar}} \delta_j \left(\sum_{k=1}^{N_b} d_{j,i,k}^{oar} x_k - D_i^{oar} \right)^2 \quad i = 1, \dots, N_{oar} \quad (3)$$

$$\delta_j = \begin{cases} 0 & \text{if } \sum_{k=1}^{N_b} d_{j,i,k}^{oar} x_k \leq D_i^{oar} \\ 1 & \text{if } \sum_{k=1}^{N_b} d_{j,i,k}^{oar} x_k > D_i^{oar} \end{cases} \quad (4)$$

$$x_k \geq 0, k = 1, \dots, N_b$$

由于该优化问题涉及大量的变量,因此为加快优化速度,本文首先采用 L-BFGS 算法求解优化解。L-BFGS 算法是一种适用于求解无约束大规模单目标优化问题的拟牛顿方法,其具有较快的收敛速度。为了便于用 L-BFGS 算法求解,本文对上述模型进行变形与简化,令

$$x_k = y_k^2$$

这样就可以消除以上公式中对变量的非负约束;同时,去掉公式(3)中的 δ_j 项,这样就可以得到如下经变形的简化的目标函数:

$$f_{\text{ptv}} = \sum_{j=1}^{n_{\text{ptv}}} \left(\sum_{k=1}^{N_b} d_{j,k}^{\text{ptv}} y_k^2 - D_{\text{ptv}} \right)^2 \quad (5)$$

$$f_i^{\text{oar}} = \sum_{j=1}^{n_{\text{oar}}} \left(\sum_{k=1}^{N_b} d_{j,i,k}^{\text{oar}} y_k^2 - D_i^{\text{oar}} \right)^2 \quad i = 1, \dots, N_{\text{oar}} \quad (6)$$

$$f_{\text{tot}} = w_{\text{ptv}} f_{\text{ptv}} + \sum_{i=1}^{n_{\text{oar}}} w_i f_i^{\text{oar}} \quad (7)$$

其中, $w_{\text{ptv}} + \sum_{i=1}^{n_{\text{oar}}} w_i = 1, y_k \in \mathbf{R}, k = 1, \dots, N_b$

上述经变形与简化后的模型(式(7))就可以利用 L-BFGS 算法来进行优化求解。

3 实验结果

为验证本文算法的效果,分别对两组模拟数据(见图版 I 图 1)进行了实验,其中模拟数据 A 包括一个肿瘤目标和一个关键组织,关键组织对肿瘤的遮挡较严重,肿瘤的处方剂量取 50Gy,关键组织的处方剂量取 5Gy;模拟数据 B 包括一个肿瘤目标和两个关键组织及两个正常组织,肿瘤的处方剂量取 50Gy,关键组织 oar1 的处方剂量为 5Gy, oar2 的处方剂量为 10Gy,正常组织的处方剂量为 15Gy。实验时,两组数据均采用 5 个照射野,对于模拟数据 A, ptv 的约束点数为 3588, oar 的约束点数为 684,有效子野数为 1270;对于模拟数据 B, ptv 的约束点数为 1442, oar1 的约束点数为 135, oar2 的约束点数为 70,正常组织的约束点数为 485,有效子野数为 1010。

对于模拟数据 A,实验时,随机产生了 50 个不同的权重组合,首先利用 L-BFGS 算法分别进行优化求解来得到 50 个初始解,另外,还随机生成 50 个初始解;然后将这 100 个解作为 NSGA-II 算法的初始解,继续进行优化;最后得到了 201 个优化解。数

据 A 实验在内存为 128M, CPU 为 PIV 1.8G 的 PC 机上的计算时间约为 89s,相应目标函数值的 Pareto 分布图见图版 I 图 2(a)。与最终的优化解对应的剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)见图版 I 图 2(b)。从图版 I 图 2(a)可以看出,经过两步优化得到了分散性良好的 Pareto 分布图,且目标函数值较 L-BFGS 算法得到了进一步优化。图版 I 图 2(c)是经筛选的剂量体积直方图,其筛选条件为:对于关键组织,最大剂量在 10% 点处的体积百分比小于 10%,对于靶区,最大剂量在 70% 点处的体积百分比大于 50%,从图 2 中可以看出,筛选出的 3 个解与对应的肿瘤 DVHs 基本一致,仅有微小的差异,而敏感组织的 DVHs 则差异较大。

对于模拟数据 B,实验时,同样随机产生了 50 个不同的权重组合,首先利用 L-BFGS 算法分别进行优化求解来得到 50 个初始解,另外还随机生成 50 个初始解;然后将这些解作为 NSGA-II 算法的初始解,继续进行优化;最后得到了 218 个优化解。数据 B 实验在内存为 128M, CPU 为 PIV 1.8G 的 PC 机上的计算时间约为 98s,相应目标函数值的 Pareto 分布图见图版 I 图 3(a)、(b),同样可以看到,经过两步优化可以得到分散性良好的 Pareto 分布图,且目标函数值较 L-BFGS 算法得到了进一步优化。与最终的优化解对应的 DVH 见图版 I 图 3(c)。图版 I 图 3(d)是经筛选的剂量体积直方图,其筛选条件为:对于关键组织 oar1,最大剂量 10% 点处的体积百分比小于 10%,对于关键组织 oar2,最大剂量 20% 点处的体积百分比小于 10%,对于正常组织 NT,最大剂量 30% 点处的体积百分比小于 10%,对于靶区 ptv,最大剂量在 80% 点处的体积百分比大于 80%。

本文除提供了剂量体积直方图,供决策者决策外,对每个优化解,还提供了各个组织的剂量最大最小值及变异系数等统计参数供决策者参考。

4 结论

本文提出了一种基于 L-BFGS 算法和 NSGA-II 算法的混合优化算法的调强放射治疗逆向计划的优化方法,在目标空间该方法得到的非劣解分布均匀、计算速度快、鲁棒性好。与常用的将该多目标优化问题通过加权求和转化为单目标优化问题来加以求解的方法相比较,由于该方法提供了 Pareto 最优解

集合供决策者选择,因而具有更强的灵活性,能更好地满足临床的实际需要;与基于确定性的多目标优化方法相比较,本文提出的混合优化方法能获得更优的结果,且计算速度能满足临床要求。下一步的工作是将照射野的数量及照射方向这两个参数加入到优化过程中,以实现调强放疗优化的全自动化。

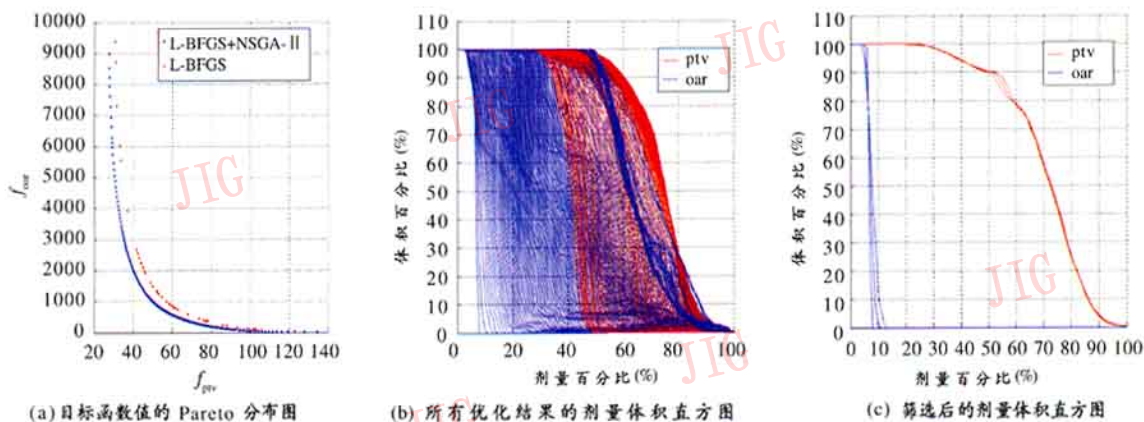
参考文献 (References)

- 1 Shu Hua-zhong, Bao Xu-dong, Yu Wen-xue, *et al.* Optimization of Stereotactic radiosurgery [J]. *International Medical Devices*, 2000, **16**(12): 20 ~ 25. [舒华忠, 鲍旭东, 於文雪等. 立体定向放射外科治疗的方案优化[J]. *世界医疗器械*, 2000, **16**(12): 20 ~ 25.]
- 2 Wu Xin-gen, Lu Wei-xue, Luo Li-min. Application of constrained simulated annealing to 3D stereotactic radiotherapy treatment planning [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 1998, **15**(3): 250 ~ 255. [吴新根, 吕维雪, 罗立民. 有约束模拟退火法优化 3D 立体定向放射治疗计划 [J]. *生物医学工程学杂志*, 1998, **15**(3): 250 ~ 255.]
- 3 Wu Xin-gen, Lu Wei-xue, Luo Li-min. The study of multi-phrase multi-criterion steretactic radiotherapy treatment planning [J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 1998, **22**(6): 320 ~ 322. [吴新根, 吕维雪, 罗立民. 分阶段多准则立体定向放射治疗计划研究 [J]. *中国医疗器械杂志*, 1998, **22**(6): 320 ~ 322.]
- 4 Wu Xin-gen, Luo Li-min, Bao Xu-dong, *et al.* Optimization algorithm of radiotherapy treatment planning using linear programming based on neural network(LPNN)[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*[J], 2002, **21**(4): 320 ~ 324. [吴新根, 罗立民, 鲍旭东等. 放射治疗计划的神经网络优化算法 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2002, **21**(4): 320 ~ 324.]
- 5 Xing L, Li J G, Donaldson S, *et al.* Optimization of importance factors in inverse planning [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1999, **44**(10): 2525 ~ 2536.
- 6 Bednarz G, Michalski D, Anne R P, *et al.* Inverse treatment planning using volume-based objective functions [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, **49**(12): 2503 ~ 2514.
- 7 Cotrutz C, Lahanas M, Kappas K, *et al.* A multiobjective gradient based dose optimization algorithm for external beam conformal radiotherapy [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2001, **46**(8): 2161 ~ 2175.
- 8 Lahanas M, Schreiber E, Baltas D. Multiobjective inverse planning in intensity modulated radiotherapy with constrained-free gradient-based optimization algorithms [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2003, **48**(17): 2843 ~ 2871.
- 9 Xu Cheng-xian, Chen Zhi-ping, Li Nai-cheng. Morden optimization method [M]. Beijing: Science Press, 2002. [徐成贤, 陈志平, 李乃成. 近代优化方法 [M]. 北京: 科学出版社, 2002.]
- 10 Fonseca C M, Fleming P J. An overview of evolutionary algorithms in multiobjective optimization [J]. *Evolutionary Computation*, 1995, **3**(1): 1 ~ 16.
- 11 Srinivas N, Deb K. Multiobjective function optimization using non-dominated sorting genetic algorithms [J]. *Evolutionary Computation*, 1995, **2**(3): 221 ~ 224.
- 12 Deb K, Agrawal S, Pratap A, *et al.* A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II [J]. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 2002, **6**(2): 182 ~ 197.
- 13 Wang Ling. Intelligent optimization method and its applications [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2001. [王凌. 智能优化算法及其应用 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2001.]



图1 实验数据的3维示例图

Fig.1 3D demo of experiment data



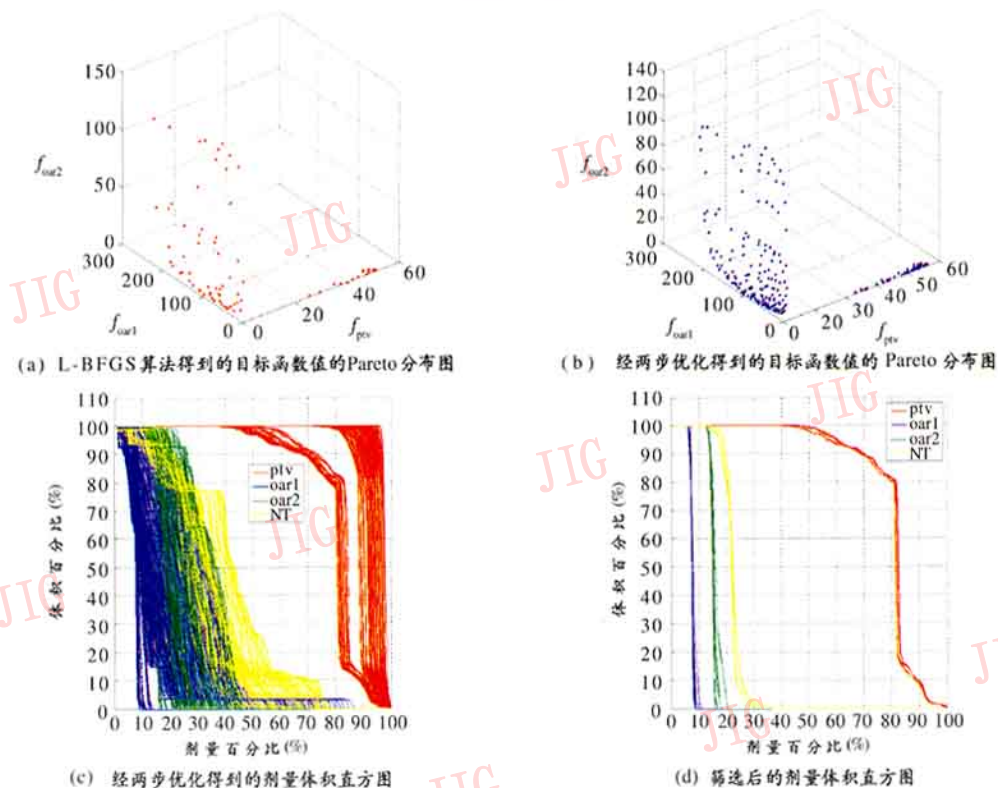
(a) 目标函数数值的 Pareto 分布图

(b) 所有优化结果的剂量体积直方图

(c) 筛选后的剂量体积直方图

图2 模拟数据A的实验结果

Fig.2 Results of simulated data A



(a) L-BFGS算法得到的目标函数数值的Pareto分布图

(b) 经两步优化得到的目标函数数值的 Pareto 分布图

(c) 经两步优化得到的剂量体积直方图

(d) 筛选后的剂量体积直方图

图3 模拟数据B的实验结果

Fig.3 Results of simulated data B