



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Deep learning for online adaptive radiotherapy

Elmahdy, M.S.E.

Citation

Elmahdy, M. S. E. (2022, March 15). *Deep learning for online adaptive radiotherapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3278960>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3278960>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en toekomstig werk

Het aanpassen van een behandelplan voor radiotherapie aan de dagelijkse anatomie is een cruciale taak, om te zorgen voor een adequate bestraling van het doelwit zonder onnodige blootstelling van gezond weefsel. Deze aanpassing kan worden uitgevoerd door automatisch contouren van de dagelijkse anatomie te genereren, samen met een snelle heroptimalisatie van het behandelplan. Deze maatregelen kunnen de dagelijkse variatie compenseren en zorgen voor de aflevering van de voorgeschreven dosisverdeling met kleine marges en hoge robuustheidsinstellingen. In dit proefschrift hebben we ons gericht op het ontwikkelen van een op deep learning gebaseerde methodologie voor automatische contouren voor realtime adaptieve radiotherapie, ofwel geleid door CT- ofwel MR-beeldvormingsmodaliteiten. In dit hoofdstuk vatten we de voorgaande hoofdstukken samen, bespreken we de algemene resultaten die in dit proefschrift zijn gevonden en geven we mogelijke richtingen voor toekomstig onderzoek.

Samenvatting

In het eerste hoofdstuk hebben we adaptieve radiotherapie geïntroduceerd en achtergrondinformatie gegeven over automatische contouring methoden en MR beeldreconstructie. In hoofdstuk 2 stelden we een contour propagatie pijplijn voor die een hybride is tussen iteratieve registratie en segmentatie op basis van deep learning. De pijplijn werd getraind en geëvalueerd met behulp van drie datasets en presteerde beter dan alleen met behulp van iteratieve-gebaseerde methoden. In Hoofdstuk 3 stelden we een adaptief trainingsmechanisme voor gepersonaliseerde automatische contoursegmentatie voor. Deze aanpassing toonde potentieel voor het verbeteren van de voorspelling van de dagelijkse anatomie op basis van gepersonaliseerde beeldvorming geaccumuleerd over fracties. In Hoofdstuk 4 stelden we een 3D adversarial netwerk voor voor gezamenlijke beeldregistratie en segmentatie. Dit werk toonde aan dat een discriminator een maat voor beelduitlijning kan leren om de registratie te verbeteren. In Hoofdstuk 5 bestudeerden we verder het samenvoegen van registratie en segmentatie in een multi-task learning setting. We toonden aan dat het gezamenlijk trainen van deze taken het resultaat van het netwerk aanzienlijk kan verbeteren. Alle netwerken in de voorgaande hoofdstukken zijn getraind en

getest op CT-beelden voor adaptieve CT-geleide radiotherapie, maar dit kan worden gegeneraliseerd voor MR-geleide radiotherapie door deze netwerken te hertrainen. Het resterende probleem zou de ontwikkeling van een snel MR-reconstructiealgoritme zijn, dat we in hoofdstuk 6 hebben voorgesteld.

Hoofdstuk 2 In dit hoofdstuk hebben we een robuuste registratie pipeline ontwikkeld en gevalideerd voor automatische contour propagatie voor online adaptieve IMPT van prostaatkanker met behulp van elastix software en deep learning. Een 3D CNN netwerk werd getraind voor automatische blaassegmentatie van de CT scans. De automatische blaassegmentatie naast de CT scan zijn gezamenlijk geoptimaliseerd om expliciete kennis over de onderliggende anatomie toe te voegen aan het registratie algoritme. We hebben drie datasets in de studie opgenomen. De eerste werd gebruikt voor het trainen en testen van het ConvNet, terwijl de tweede en de derde werden gebruikt voor de evaluatie van de voorgestelde pijplijn. De gepropageerde contouren werden ook klinisch gevalideerd. Het segmentatie netwerk behaalde een DSC van 88% en 82% op de test datasets. De voorgestelde pijplijn bereikte een MSD van $1,29 \pm 0,39$, $1,48 \pm 1,16$, en $1,49 \pm 0,44$ mm voor de prostaat, zaadblaasjes, en lymfeklieren, respectievelijk op de tweede dataset en een MSD van $2,31 \pm 1,92$ en $1,76 \pm 1,39$ mm voor de prostaat en de zaadblaasjes op de derde dataset. De automatisch gepropageerde contouren voldeden in 86%, 91% en 99% van de gevallen aan de dosisvoorwaarden voor respectievelijk de prostaat, de zaadblaasjes en de lymfeknopen. Een conservatief succespercentage (CSR) van 80% werd verkregen, vergeleken met 65% wanneer alleen gebruik werd gemaakt van registratie op basis van intensiteit. Met 80% van de automatisch gegenereerde behandelplannen die direct bruikbaar zijn zonder handmatige correctie, werd een aanzienlijke verbetering van de robuustheid van het systeem bereikt in vergelijking met een eerdere aanpak. De voorgestelde methode maakt dus een nauwkeurigere protontherapie van prostaatkanker mogelijk, wat mogelijk leidt tot minder behandelingsgerelateerde bijwerkingen.

Hoofdstuk 3 In dit hoofdstuk maken we gebruik van gepersonaliseerde anatomische kennis, opgebouwd tijdens de behandelingssessies, om de segmentatienauwkeurigheid van een voorgetraind CNN netwerk te verbeteren, voor een specifieke patiënt. We hebben een transfer-learning aanpak onderzocht, waarbij we het baseline CNN model hebben afgestemd op een specifieke patiënt, gebaseerd op beeldvorming verkregen in eerdere behandelingsfracties. Het baseline CNN model is getraind op een prostaat CT dataset van 379 patiënten van één ziekenhuis. Dit model wordt vervolgens verfijnd en getest op een onafhankelijke dataset van een ander ziekenhuis van 18 patiënten, die elk 7 tot 10 CT-scans per dag hebben. Voor de prostaat, de zaadblaasjes, de blaas en het rectum bereikte het op elke specifieke patiënt afgestemde model een gemiddelde oppervlakte-afstand (MSD) van respectievelijk $1,64 \pm 0,43$ mm, $2,38 \pm 2,76$ mm, $2,30 \pm 0,96$ mm, en $1,24 \pm 0,89$ mm, wat aanzienlijk beter was dan het basismodel.

De voorgestelde gepersonaliseerde modelaanpassing is daarom veelbelovend voor klinische toepassing in het kader van adaptieve radiotherapie van prostaatkanker.

Hoofdstuk 4 stelde voor om de registratie en segmentatie taken te combineren in een deep learning setting met behulp van adversarial learning. We beschouwden het geval waarin vaste en bewegende beelden en hun segmentaties beschikbaar zijn voor training, terwijl segmentaties niet beschikbaar zijn tijdens het testen; een veel voorkomend scenario in radiotherapie. Het voorgestelde raamwerk bestaat uit een 3D end-to-end generator netwerk dat zonder toezicht het vervormingsvectorveld (DVF) tussen vaste en bewegende beelden schat en dit DVF toepast op het bewegende beeld en de segmentatie daarvan. Een discriminator-netwerk wordt getraind om te evalueren hoe goed het bewegende beeld en de segmentatie overeenkomen met het vaste beeld en de segmentatie. Het voorgestelde netwerk werd getraind en geëvalueerd op follow-up prostaat CT-scans voor beeldgestuurde radiotherapie, waarbij de planning CT-contouren worden doorgegeven aan de dagelijkse CT-beelden met behulp van de geschatte DVF. Het voorgestelde GAN-netwerk bereikte een MSD van respectievelijk $1,13 \pm 0,4$ mm, $1,81 \pm 1,6$ mm, $1,00 \pm 0,3$ mm, $2,21 \pm 1,3$ mm, en $2,29 \pm 2,0$ mm, wat significant beter was dan het deep learning basismodel en het conventionele algoritme. De inferentietijd van het voorgestelde model is 0,6 sec., waardoor real-time contourpropagatie mogelijk is, noodzakelijk voor online-adaptieve radiotherapie.

In **Hoofdstuk 5** hebben we registratie en segmentatie gezamenlijk geformuleerd via een deep learning-gebaseerde Multi-Task Learning setting, waardoor deze taken hun sterke punten kunnen benutten en hun zwakke punten kunnen verzachten door het delen van nuttige informatie. We stellen voor om deze taken niet alleen op loss niveau samen te voegen, maar ook op architecturaal niveau. De studie omvat twee datasets van verschillende fabrikanten en instituten. We hebben een uitgebreide kwantitatieve vergelijking uitgevoerd tussen de kwaliteit van de automatisch gegenereerde contouren van verschillende netwerkarchitecturen en loss wegingsmethoden. Bovendien hebben we de kwaliteit van het gegenereerde deformatievectorveld (DVF) geëvalueerd. We tonen aan dat MTL algoritmen beter presteren dan hun Single-Task Learning (STL) tegenhangers en een betere generalisatie bereiken op de onafhankelijke testset. Het beste algoritme bereikte een gemiddelde oppervlakteafstand van $1,06 \pm 0,3$ mm, $1,27 \pm 0,4$ mm, $0,91 \pm 0,4$ mm, en $1,76 \pm 0,8$ mm op de validatie set voor de prostaat, zaadblaasjes, blaas, en rectum, respectievelijk. De hoge nauwkeurigheid van de voorgestelde methode gecombineerd met de snelle inferentiesnelheid, maakt het een veelbelovende methode voor automatische recontouring van vervolgscans voor online adaptieve radiotherapie.

Hoofdstuk 6 presenteerde een snel MR-reconstructie-algoritme, dat de toepassing mogelijk maakt van de automatische contourmethodes die in de vorige hoofdstukken zijn voorgesteld voor online adaptieve MR-geleide radiotherapie. Uitgaande van

onderbemonsterde k-ruimtegegevens, wordt een iteratief, op leren gebaseerd reconstructieschema, geïnspireerd door compressed sensing theorie, gebruikt om de afbeeldingen te reconstrueren. We hebben een nieuw diep neurale netwerk ontwikkeld om eerdere reconstructie-aannames te verfijnen en te corrigeren op basis van de trainingsgegevens. Het voorgestelde netwerk werd gerangschikt als #1, gedeeld #1 en #3 op respectievelijk de 8x versnelde multi-coil, de 4x multi-coil en de 4x single-coil tracks in de fastMRI-wedstrijd van 2019, georganiseerd door Facebook en New York University (NYU). De gemiddelde looptijden voor het model zijn 0,5 en 0,3 seconden voor de multi-coil en de single-coil data, waardoor een snelle reconstructie voor MR-geleide adaptieve radiotherapie mogelijk wordt. Deze superieure prestatie in termen van reconstructiekwaliteit en tijd maakt het model een goede kandidaat voor MR-geleide adaptieve radiotherapie.

Discussie en toekomstig werk

Het doel van het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd was het ontwikkelen en onderzoeken van verschillende methoden van automatische contouring voor adaptieve radiotherapie. Ondanks het feit dat alle experimenten in dit proefschrift gevalideerd zijn op CT-scans van de prostaat, zijn alle voorgestelde methoden generiek en kunnen ze mogelijk ook worden toegepast op MR-beelden, waardoor zowel adaptieve CT als MR-geleide radiotherapie mogelijk is. Tot nu toe zou het resterende technische knelpunt voor het toepassen van deze methoden op MRIgRT de snelle reconstructie van de MR-beelden zijn, die we in het laatste hoofdstuk van het proefschrift hebben besproken.

In de hoofdstukken 4 en 5, hebben wij aangetoond dat het combineren van segmentatie- en registratietaken zeer gunstig en klinisch belangrijk is, vooral voor toepassingen waarbij de output van beide taken vereist is, zoals voor dosisaccumulatie en dosisplanning. Wij hebben geconcludeerd dat het beste mechanisme om beide taken te combineren is door deze taken te modelleren met behulp van een kruissteeknetwerk dat interne parameters over de taken deelt. Met behulp van een kruissteeknetwerk waren we in staat om superieure prestaties te bereiken in de orde van grootte van 1 mm voor de gemiddelde oppervlakteafstand van de doelorganen en OAR's. Op de onafhankelijke testreeks behaalde de diepe gezamenlijke methode echter een resultaat in de orde van grootte van 2 mm. Vergeleken met de prestatie van de hybride methode, gepresenteerd in hoofdstuk 2, had de hybride methode een betere generalisatie, omdat het een niet-leerbare methode is en beeldparen op een iteratieve manier registreert. De looptijd van de hybride methode ligt echter in de orde van minuten, terwijl de gezamenlijke methode er minder dan een seconde over doet, wat het een betere kandidaat maakt voor online adaptieve radiotherapie. De generalisatie van de diepe gezamenlijke methode kan echter verder worden

verbeterd door een van de volgende strategieën toe te passen. Ten eerste kunnen we het model opnieuw trainen en patiënten includeren die vergelijkbaar zijn met de verdeling van de testgegevens. Op die manier zou men het algemene model kunnen aanpassen aan, bijvoorbeeld, een specifiek ziekenhuis. Ten tweede kunnen we de bestaande trainingsgegevens uitbreiden met realistische vervormingen in plaats van willekeurige, aangezien dergelijke willekeurige vervormingen geen verbetering vertoonden in onze eerdere experimenten. Deze realistische vervormingen kunnen worden ontleend aan een generatief mechanisch model zoals gepresenteerd in [177, 178]. Het gebruik van een dergelijke realistische vergroting zou het netwerk helpen om verschillende soorten en schalen van vervormingen te leren die misschien niet beschikbaar zijn in de oorspronkelijke trainingsdataset. Tenslotte kunnen we een transfer-leerstrategie toepassen die vergelijkbaar is met die voorgesteld in Hoofdstuk 3, waar we voorstelden om gebruik te maken van gepersonaliseerde anatomische kennis die tijdens de behandelingssessies werd opgebouwd. In dat hoofdstuk toonden we aan dat het aanpassen van het model aan een specifieke anatomie van de patiënt de prestaties van het netwerk kan verbeteren, vooral voor de organen die niet veel vervormen ten opzichte van de planningscan, zoals te zien is in Figuur 3.1. Voor de organen die tussen de sessies vervormen, zoals het rectum en de blaas, is de prestatie van het aangepaste netwerk niet significant verbeterd, zoals blijkt uit Tabel 3.2. Deze aanpassingsstrategie is doeltreffend voor elk bestaand model, en kan dus worden gebruikt om een vooraf geleverd model op interne gegevens aan te passen of te personaliseren zonder dat het nodig is het model van nul af aan opnieuw te trainen. Dit zou de prestaties van het model in de loop van de tijd verbeteren tegen minimale kosten en met behoud van de privacy van de gegevens. Door de transfer-leerstrategie aan te passen kan het bovendien worden gebruikt om de voorspelling van het model voortdurend te verbeteren nadat het door klinische radiologen is gecorrigeerd.

De netwerken die in de hoofdstukken 2, 3, 4 en 5 zijn ontwikkeld, waren in de eerste plaats gericht op automatische contourpropagatie voor prostaat CT. Deze netwerken kunnen echter worden ggeneraliseerd naar MR-beelden voor MRIgRT. Verschillende CNN netwerken met een U-Net variant architectuur zijn reeds voorgesteld in de literatuur voor MR prostaat segmentatie [179, 180, 181, 182] evenals andere anatomieën zoals de hersenen [183, 184, 185] en het hart [186, 187]. Bovendien werden soortgelijke netwerken met succes gebruikt voor MR-registratie op verschillende anatomische plaatsen [16, 117, 188]. Het succes van de eerder genoemde methoden die gebruikmaken van een vergelijkbare netwerkarchitectuur, maakt het veelbelovend dat de door ons voorgestelde diepe gezamenlijke netwerken kunnen worden ggeneraliseerd naar MR-beelden van de prostaat en mogelijk ook voor andere anatomische locaties. Om die hypothese te valideren, zouden we een studie moeten uitvoeren met meerdere datasets van verschillende anatomische sites en

beeldvormingsmodaliteiten.

Voor MRIgRT toepassingen vormen de acquisitie en reconstructietijd van de MR-beelden zelf nog steeds een knelpunt. In hoofdstuk 6 hebben we dit probleem aangepakt, waarbij we een snel reconstructie-algoritme hebben ontwikkeld dat zowel voor single-coil als multi-coil MR-beelden werkt. De output van het netwerk was klinisch acceptabel op basis van de klinische evaluatie uitgevoerd door radiologen. Het resultaat van deze klinische evaluatie maakt het veelbelovend en bemoedigend om te worden ingezet in klinische proeven na het doen van verdere klinische beoordeling op verschillende anatomische plaatsen.

In termen van de klinische gereedheid van het voorgestelde diepe gezamenlijke registratie- en segmentatienetwerk, hebben we in Hoofdstuk 2 een uitgebreide dosimetrische evaluatie uitgevoerd op de automatisch gegenereerde contouren van de hybride methode. We ontdekten dat het verbeteren van de kwaliteit van de gegenereerde contouren in termen van MSD, resulteerde in een verhoging van de dosimetrische maatregelen in termen van V_{95} en de Conservative Success Rate (CSR) vergeleken met wanneer alleen op intensiteit gebaseerde registratie werd gebruikt. Aangezien het kruissteeknetwerk een nog betere geometrische prestatie behaalde, veronderstellen we dat deze verbetering ook zou resulteren in een boost in de overeenkomstige dosimetrische metingen en we valideren momenteel deze hypothese.

Een veelbelovende richting voor toekomstig onderzoek voor het gezamenlijke netwerk is de toevoeging van een derde taak, mogelijk het schatten van het dosisplan voor radiotherapie. Zo kunnen we contouren genereren die consistent zijn met een optimale dosisplanning. Verdere studies kunnen zich ook richten op geavanceerde MTL-netwerkarchitecturen zoals sluisnetwerken [132] of routeringsnetwerken [133]. Bovendien kunnen we onderzoeken hoe we de contouren uit de segmentatie- en registratiepaden slimmer kunnen samenvoegen in plaats van er simpelweg één te selecteren op basis van de validatieset. Het is ook de moeite waard om semi-gesuperviseerde trainingstechnieken [189] te onderzoeken om de generaliseerbaarheid van de voorgestelde netwerken te verbeteren. Voor het snelle MR-reconstructienetwerk, als toekomstige richting, zal het gunstig zijn om beter te begrijpen in hoeverre het netwerk afhankelijk is van de priors door interpreteerbare AI-technieken toe te passen, zoals differentieerbare beeldparameterisaties voor featurevisualisatie [175]. Sterker gebruik van de priors via de loss-functie is een extra optie. Gezien het einddoel van MRIgRT, namelijk het extraheren van beeldcontouren en het vervolgens genereren van een dosisplanning, zou het interessant zijn om te onderzoeken of we de beeldkwaliteit kunnen opofferen zonder verlies van segmentatie- en registratieprestaties, wat de MR-beeldvorming zelfs nog verder kan versnellen, gaande van minuten tot seconden. Dit zou in de toekomst kunnen leiden tot een bijna realtime stuur- en controlemodaliteit, wat voordelen heeft voor sneller bewegende organen zoals de longen en het hart.

Algemene conclusies

Samengevat stelt dit proefschrift een op deep learning gebaseerde automatische contourmethode voor real-time adaptieve radiotherapie voor. De voorgestelde netwerken werden geëvalueerd op CT-beelden van de prostaat, een veelgebruikte modaliteit voor behandelplanning, maar kan worden gegeneraliseerd voor MR-beelden. Daarnaast hebben we een snel MR-reconstructie-algoritme voorgesteld om de MR-acquisitie te versnellen, zodat onze modellen mogelijk ook kunnen worden gebruikt voor MR-geleide adaptieve radiotherapie. Alle deep learning-methoden die in dit proefschrift worden voorgesteld, hebben een looptijd van minder dan een seconde, waardoor real-time automatische contouren mogelijk zijn die nodig zijn voor online adaptieve radiotherapie.