مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۱، دی ۱۳۹۲، صفحه ۸۴-۷۷

# شبیه سازی یک مدل ترکیبی به کمک الگوریتم ژنتیک و شبکه عصبی مصنوعی برای پیش بینی التهاب ریه در رادیوتراپی پستان

علی اسماعیلی دافچاهی(MSc)[۱]، مجید پولادیان(PhD)[۱]، علی شبستانی منفرد(PhD)[۲*]، سیدربیع مهدوی(PhD)[۳]، داریوش مسلمی(MD)[۴]

۱- گروه مهندسی پرتو پزشکی، دانشگاه علوم تحقیقات تهران
۲- بخش فیزیک رادیوتراپی بیمارستان شهید رجایی بابلسر
۳- گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳- گروه رادیولوژی و رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۱۲/۲۶، اصلاح: ۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

## خلاصه

**سابقه و هدف:** سمیت ریه مرتبط با رادیوتراپی قفسه سینه، تقریبا در ۱۵-۵٪ بیمارانی که رادیوتراپی قفسه سینه انجام می دهند اتفاق می افتد، برای حداقل رساندن آن لازم است تا ارتباط بین خطر التهاب ریه القا تابشی و پارامتر های درمان همانند فاکتور دزیمتری، فاکتورهای بیولوژیکی، و آزمایشهای عملکردی ریه درک شود. از این رو، شبکه عصبی مصنوعی فید-فوروارد همراه با الگوریتم ژنتیک برای پیش بینی وقوع التهاب ریه با درجه بالاتر ۱ بررسی شد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه آماری و شبیه سازی، یک شبکه عصبی غیر خطی همراه با الگوریتم ژنتیک برای پیش بینی التهاب ریه ناشی از درمان رادیوتراپی خارجی پستان توسعه داده شد. شبکه عصبی شامل یک لایه ورودی، یک لایه میانی با هفت گره و لایه خروجی با یک گره می باشد. اطلاعات ورودی شبکه عصبی شامل ۶۵ متغیر وابسته به دز بدست آمده از طراحی درمان و ۸ متغیر مستقل از دز همانند شیمی درمانی، سن بیمار، وجود و یا عدم وجود جراحی، مکان تومور در سمت راست و یا چپ، تعداد میدانهای تابش، درجه تومور، و فاکتورهای هورمونی می باشد. این اطلاعات از ۶۶ بیماری که به علت سرطان پستان با رادیوتراپی خارجی درمان می شدند، بدست آمده است. ۱۸ بیمار التهاب ریه بالاتر از ۱ داشتند. برای استخراج موثرترین ترکیب ورودی ها از روش الگوریتم ژنتیک استفاده شد. اهمیت هر ترکیب ورودی با الگوریتم ژنتیک با گره های میانی مختلف ارزیابی شد. برای ارزیابی کارآیی شبکه عصبی کامل و ترکیبی با الگوریتم ژنتیک از میزان دقت، حساسیت و ویژگی تشخیصی و منحنی های ROC استفاده شده است.

**یافته ها:** برای شبکه بهینه شده ترکیبی با قالب های ورودی که از متغیر های وابسته و مستقل از دز ساخته شده است، ناحیه زیر منحنی مشخصات عملکردی دریافت کننده (ROC) برای آزمایش متعامد برای مدل های کامل و ترکیبی به ترتیب ۸۴٪ و ۹۱٪ می باشد. حساسیت، ویژگی و دقت ۶۶٪، ۹۰٪ و ۷۹٪ برای مدل کامل و ۷۰٪، ۹۶٪ و ۸۸٪ برای مدل ترکیبی می باشند.

**نتیجه گیری:** شبکه عصبی مصنوعی نشان داده شده است که برای آموزش رابطه پیچیده بین پارامتر های درمان و خروجی که اگر بیشتر توسعه داده شود، می تواند یک وسیله سودمندی در پیش بینی خروجی های بیولوژیکی بکار گرفته شود. الگوریتم ژنتیک روش سریع و قابل اطمینانی برای انتخاب فاکتورهای مهم در تحلیل مطالعات کلینیکی بزرگ می باشد. همانطور که از نتایج مشخص می باشد، مدل ترکیبی شبکه عصبی همراه با الگوریتم ژنتیک روش کاراتری نسبت به مدل کامل شبکه عصبی در پیش بینی التهاب ریه می باشد.

**واژه های کلیدی: رادیوتراپی، الگوریتم ژنتیک، شبکه عصبی مصنوعی، التهاب ریه.**

## مقدمه

آسیب ریه ناشی از تابش یک واقعه شناخته شده پس از رادیوتراپی برای تومورهای مختلف در داخل و اطراف قفسه سینه می باشد که نوعا" در دو فاز کلینیکی مجزا (فیبروز و التهاب ریه) اتفاق می افتد (۲و۱). التهاب ریه ناشی از تابش (Radiation Pneumonitis, RP) ۴ تا ۱۲ هفته پس از اتمام

▣ این مقاله حاصل پایان نامه دانشجو علی اسماعیلی دافچاهی دانشجوی دکترای تخصصی مهندسی پرتوپزشکی دانشگاه علوم تحقیقات تهران می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، تلفن: ۰۱۱۱-۲۱۹۰۵۹۳
e-mail:monfared_ali@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

رادیوتراپی اتفاق می افتد و می تواند به شکل کلینکی پنهان بماند، اگرچه بعضی از بیماران ممکن است سرفه، تب، ناراحتی در قفسه سینه و تنگی نفس داشته باشند. این تغییرات ممکن است کم کم کاهش یابد و از بین بروند و یا اینکه به جای آن فیبروز شکل بگیرد. فیبروز ریوی یک آسیب تاخیری می باشد و علت شکل گیری آن به فاکتورهای بسیاری همانند حجم ریه تابش دیده، دز تابشی، درمان تقطیعی و همراه بودن رادیوتراپی با شیمی درمانی بستگی دارد (۴و۳).

RP یکی از مهمترین سمیت های محدود کننده های دز در رادیوتراپی قفس سینه می باشد (۶و۵)، که تقریبا در ۱۵-۵٪ بیمارانی که رادیوتراپی قفسه سینه انجام می دهند اتفاق می افتد. برای حداقل رساندن سمیت ریه مرتبط با رادیوتراپی قفسه سینه، لازم است تا ارتباط بین خطر التهاب ریه القا تابشی و پارامترهای درمان همانند فاکتور دزیمتری، فاکتورهای بیولوژیکی، و آزمایشهای عملکردی ریه درک شود. مطالعات بسیاری در مورد همبستگی فاکتورهای دزیمتری و شیوع RP انجام شده است (۸-۶). این مطالعات پیشنهاد می کنند که RP ممکن است به $V_{20}$ (حجمی از ریه که دز بالاتر از ۲۰ Gy دریافت می کند) (۱۰و۹و۷و۶)، دز متوسط ریه (۱۳و۱۲و۱۱و۸)، $V_{30}$ (۱۹-۱۴و۱۲)، $V_{15}$ (۱۴) و $V_{40}$ بستگی داشته باشد (۸). نشان داده شده است که فاکتورهای غیر دوزیمتری (همانند سن، مکان لب تومور و غیره) نیز در وقوع RP نقش دارند (۲۰-۱۵). بیشتر این مطالعات روی ارتباط یک متغیری متمرکز می باشد، در حالیکه امکان دارد ارتباط خیلی بیشتری با ترکیب متغیر های ترکیبی در یک مدل پیش بینی کننده بدست آید. در مجموع، بیشتر این مطالعات احتمال عارضه بافت سالم (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) را تنها بر اساس فاکتورهای دزیمتری مدل کردند. Seppenwoolde و همکارانش یک رابطه سیگموئید بین احتمال عارضه و دز متوسط ریه در مدل NTCP لیمن (Lyman) فرض کردند. این مدل ها ممکن نیست برای مدل کردن آسیب ریوی ایده آل باشند، در حالیکه آنها فرض کرده اند که پاسخ تابش تنها به دز بستگی دارد (۸). فاکتورهای غیر دزی ممکن است نقش مهمی در القا و حتی افزایش آسیب ریوی ایجاد کند. دارو های شیمی درمانی آسیب ریوی را افزایش می دهند (۱۵). برای در نظر گرفتن تداخل بین فاکتور های دزی و غیر دزی بیمار، الزامی است که یک مدل قدرتمند برای پیش بینی شیوع RP مورد نیاز باشد.

مطالعاتی در مورد پیش بینی التهاب ریه به کمک شبکه های عصبی صورت گرفت (۲۳-۲۱). در این تحقیقات از اطلاعات فیزیکی و بیولوژیکی پیش رادیوتراپی و دزیمتری برای پیش بینی نشانه آسیب ریوی استفاده کردند. خروجی برای پیش بینی احتمال اینکه یک بیمار خاص نشانه دار خواهد شد یا نه، یک تک مقدار بود. مدل ترکیبی طراحی شده با الگوریتم ژنتیک و شبکه عصبی مصنوعی قادر است برخلاف مطالعات پیشین، میزان تاثیر متغیر های مستقل را بر متغیر وابسته مشخص نماید و پارامتر های بهینه را که تاثیر بیشتری در تشخیص نوع ضایعه دارند، مشخص نماید. حضور پارامترهای بی معنی و کم اثر در مثالهای آموزش شبکه، قابلیت تعمیم شبکه را کاهش داده و باعث می شوند که شبکه عصبی روی نمونه های آزمون بخوبی عمل نکرده، دقت، حساسیت و ویژگی تشخیصی آن کاهش یابد.

Gayou و همکارانش برای اینکه نمونه کوچکی از تمام ترکیبات احتمالی متغیرها به اطلاعات بیمار تنظیم شود، یک الگوریتم ژنتیک را توسعه دادند. مدل های جدید از بهترین مدل از طریق عملیات جهش گرفته می شدند. پروسه تا زمانیکه نمونه به ترکیب فاکتورهایی که بهترین پیش بینی را برای خروجی داشته باشند تکرار می شد. الگوریتم ژنتیک روی سری اطلاعات که در مورد شیوع آسیب ریه در بیماران (None-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) که با (3-Dementional Conventional Radiotherapy, 3DCRT) درمان می شدند، تست شد (۲۴). از این رو، شبکه عصبی مصنوعی فید- فوروارد همراه با الگوریتم ژنتیک برای پیش بینی وقوع التهاب ریه با درجه ۱ بررسی شد.

در این مطالعه از یک مدل پیش بینی کننده شبکه عصبی فید فوروارد همراه با الگوریتم ژنتیک استفاده شد. شبکه های عصبی بر خلاف مدل های ساده تر، پتانسیل مدل کردن بر همکنش بین متغیرها را با کمک یک رابطه غیر خطی منعطف دارند. شبکه عصبی از اطلاعات ۶۶ بیمار با سرطان پستان که رادیوتراپی می شدند تهیه شد. ترکیبات ورودی شبکه عصبی از متغیر های وابسته و مستقل از دز انتخاب و از روش جک نایف (Jackknife) برای آموزش و تست استفاده شد.

## مواد و روشها

**متغیرهای بیمار:** در این مطالعه آماری و شبیه سازی، اطلاعات از۶۶ بیماری که سرطان پستان داشتند و توسط رادیوتراپی بیم خارجی با انرژی MV ۶ در مرکز رادیوتراپی شهید رجایی بابلسر درمان شدند جمع آوری شده است. محدوده سنی بیماران بین ۳۷ تا ۶۲ سال با میانگین ۴۶/۶۵±۴/۷ سال می باشد. از این بیماران ۱۸ مورد RP درجه ۱ که نشانه آن سرفه خشک و تنگی نفس می باشد، تشخیص داده شد. بیماران با رایوتراپی استاندارد سه بعدی با دز متوسط ۵۰ Gy (۲ Gy در هر جلسه) و یک بار رادیوتراپی در روز درمان شدند. RP بعد از گذشت ۴-۳ هفته پس از شروع درمان پی گیری شد. ورودی های شبکه عصبی از ۷۳ متغیرهای وابسته و مستقل از دز انتخاب شده است. متغیرهای غیر دوزیمتری شامل: سن، جراحی (ماستکتومی/ لمپکتومی) یا عدم جراحی، مکان تومور (سمت راست یا چپ)، تعداد میدانهای تابش، درجه تومور، (Estrogen Receptor, ER) و (Progesterone Receptor, PR) می باشد. متغیر های وابسته به دز شامل هیستوگرام دز حجمی (Dose-Volume Histogram, DVH)، (درصدی از ریه که دز بالای بین رنج ۶ تا ۶۰ گری با افزایش ۲ گری دریافت کردند) دز متوسط قلبی، ۳۷ مورد دزهای یکنواخت معادل ریه (generalized Equivalent Uniform Dose, gEUD) که به شکل زیر محاسبه شد:

$$EUD = \left(\sum_i V_i D_i^a / \sum_i V_i\right)^{\frac{1}{a}}$$

که $V_i$ حجمی از ریه می باشد که دز $D_i$ دریافت کرده است. برای نمای a در رنج بین ۰/۴ تا ۴ با افزایش ۰/۱. توجه شود که برای a=1، gEUD معادل دز متوسط ریه می باشد.

کدگذاری پارامترهای دوزیمتری DVH و gEUD بر اساس اطلاعات استخراج شده از سیستم طراحی درمان (Treatment Planning System, TPS) می باشد که برای درصدی از ریه که دز بالای بین رنج ۶ تا ۶۰ گری با افزایش ۲ گری دریافت کردند ۲۸ پارامتر بدست آمد که برای کد گذاری، درصدی

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

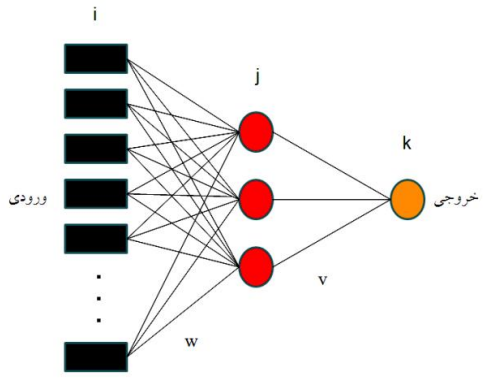
از حجم ریه در نظر گرفته شد. در مورد gEUD، اعداد بدست آمده به عنوان کد در نظر گرفته شد که البته در برنامه شبکه عصبی این اعداد بدست آمده نرمالیزه می شوند (جدول ۱).

**جدول ۱: نحوه کد گذاری پارامترها**

| کد | یافته ها | پارامترهای درمان |
|---|---|---|
| میزان سن ( سال) | | |
| ۰ | نداشته | برنامه شیمی درمانی |
| ۱ | داشته | |
| ۰ | نداشته | جراحی |
| ۱ | لمپکتومی | |
| ۲ | ماستکتومی | |
| ۰ | راست | مکان تومور در طرف پستان |
| ۱ | چپ | |
| ۰ | ۲ | تعداد میدانهای تابش |
| ۱ | ۳ | |
| ۰ | I | درجه تومور |
| ۱ | II | |
| ۲ | III | |
| ۰ | – | ER |
| ۱ | + | |
| ۰ | – | PR |
| ۱ | + | |

**شبکه عصبی مصنوعی:** در این تحقیق از یک شبکه ۳ لایه پیش خور با تابع فعالیت سیگموئید در لایه میانی و لایه خروجی و تابع خطی برای لایه ورودی استفاده شد. تعداد نرونهای لایه ورودی این شبکه در ابتدا (مدل کامل) ۷۳ نرون در نظر گرفته شد. لایه میانی این شبکه برای انتخاب بهترین ساختار، از ۳ نرون تا ۱۱ نرون (۲۵و۲۴و۵–۳) تغییر داده شد تا با توجه به بهترین نتایج بدست آمده، تعداد نرونهای لایه میانی انتخاب شوند. در این کار برای آموزش شبکه از نوع خاصی از الگوریتم پس انتشار خطا استفاده شد. در این روش ماتریس های وزنی شبکه به گونه ای تغییر می یابند تا مقدار متوسط مربعات خطای انتشار (Mean Squared Error, MSE) از مقدار خاصی که در برنامه مشخص می شود (۰/۰۲) کمتر شود.

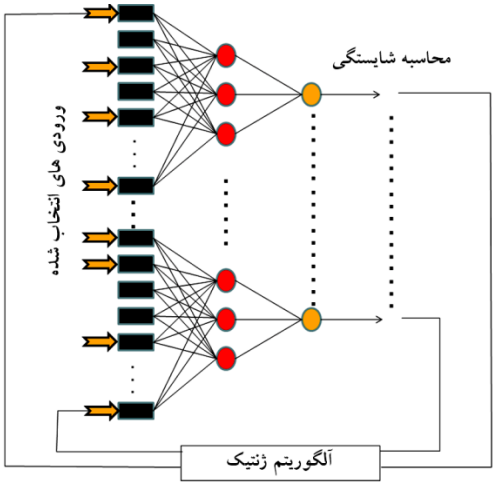
خروجی مطلوب شبکه در واقع همان دنبال کردن وضعیت حال بیماران می باشد که به عنوان Gold Standard در نظر گرفته می شود. در این روش خطا به روش خاص لایه به لایه، به عقب برگشت داده شد و در هر لایه اصلاحات لازم روی وزن ها انجام گرفت. این روند آنقدر ادامه یافت تا خطای خروجی کل به سمت مقدار کمینه ای به نام Error Goal همگرا شود و یا تعداد دفعات تکرار با تعداد دفعات حداکثر از قبل تعیین شده برابر شود. این مقادیر باید طوری تعیین شوند که از یادگیری بیش از اندازه شبکه جلوگیری شود. تعداد دفعات تکرار در این پروژه ۱۰۰۰ بار در نظر گرفته شده است و مقدار Error Goal نیز برابر ۰/۰۲ تعیین شده است (شکل ۱). برای بهینه سازی ضریب یادگیری، تعداد کل پارامتر های ورودی به عنوان تعداد نرونهای لایه ورودی، از ۷ نرون به عنوان تعداد نرونهای لایه میانی و یک نرون نیز به عنوان لایه خروجی در نظر گرفته شد. این تعداد نرونها را به همراه پارامترهای دیگر شبکه از قبیل دفعات تکرار و Error Goal ثابت نگه داشته شد و ضریب یادگیری را از ۰/۰۰۱ تا ۱ تغییر داده و هر بار شبکه را آموزش داده و مقدار MSE در هر مرحله مشخص گردید. به این ترتیب نرخ یادگیری که منجر به حداقل MSE می شود، حدود ۰/۲ بدست آمد.




**شکل ۱: نمایش ساختار مدل کامل شبکه عصبی**

**انتخاب پارامتر های بهینه:** در این تحقیق از یک الگوریتم ژنتیک ساده توام با شبکه عصبی مصنوعی برای انتخاب پارامتر های بهینه استفاده شد (شکل ۲). ابتدا یک بردار دو دویی با طول ۷۳ (به تعداد پارامترها) بصورت تصادفی تولید شد و هر کدام از بیت های این رشته دو دویی متناظر با یک پارامتر در ماتریس آموزش شبکه می باشد. اگر بیت متناظر با هر پارامتر صفر باشد آن پارامتر حذف شده و اگر یک باشد آن پارامتر حذف نشده و در آموزش شبکه دخالت داده می شود. در اجرای الگوریتم ژنتیک حداکثر تعداد نسلها ۱۰۰ نسل تنظیم شد. سایر پارامتر های الگوریتم ژنتیک نیز با سعی و خطا برای بهترین حالت تنظیم شدند.

تعداد نسلها: ۱۰۰، اندازه جمعیت: ۳۰، احتمال تقاطع: ۰/۸، احتمال جهش: ۰/۱، نوع تقاطع: دو نقطه ای، نوع انتخاب: چرخش رولت، التیسم: ۲. در نظر گرفته شد.




**شکل ۲: مدل ترکیبی الگوریتم ژنتیک با شبکه عصبی مصنوعی**

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

**نحوه ارزیابی مدل:** معمولا سری اطلاعات به سری آموزش و تست به شکل تصادفی تقسیم شده و سپس عملکرد شبکه با سری اعتبار سازی ارزیابی می گردد. انتخاب نهایی شبکه، آنی می باشد که کمترین خطا روی سری اعتبار سازی داشته باشد که فرض می شود شاخص واقعی بکار گرفته شده برای یک شبکه تعمیم یافته می باشد. در این تحقیق شاخص سنجش ما اطلاعاتی می باشد که از بیماران به شکل کلینیکی بدست آمده و نتایج بدست آمده در این تحقیق با این اطلاعات مقایسه می شوند.

در این تحقیق از روش متعامد اعتبار سازی جک نایف استفاده شد. بدین صورت که در هر مرحله آموزش یکی از نمونه ها برای تست شبکه از ورودی ها خارج شده و بقیه به عنوان آموزش بکار گرفته شدند و این عمل به ازای تمامی ورودی ها تکرار شد. تخمین زننده جکنایف یک نسخه تعادل یافته اعتبار سازی متعامد (Cross-Validation) می باشد که سری های نمونه ها دقیقا هم سایز می باشند. روش آموزش اعتبار سازی متعامد جک نایف نسبت به دیگر روشهای متعامد دقیقترین ارزیابی را بدست داده است (۲۵).

در این پروژه به عنوان تابع ارزیابی الگوریتم ژنتیک، از حاصلضرب حساسیت تشخیصی در ویژگی تشخیصی یک شبکه آموزش یافته استفاده شد. همچنین از توابع ارزیابی دیگری نظیر دقت تشخیصی نیز استفاده گردید ولی بهترین نتایج با حاصلضرب حساسیت در ویژگی تشخیصی بدست می آید زیرا در این صورت قادر خواهیم بود تا مقدار حساسیت و ویژگی را همزمان افزایش داد. وقتی مقدار حساسیت و ویژگی تشخیصی هر دو افزایش یابند، مقدار دقت نیز افزایش خواهد یافت.

Se و Sp به ترتیب حساسیت تشخیصی و ویژگی تشخیصی مدل می باشند و Tp، Tn، Fp و Fn به ترتیب تعداد مثبت های درست، منفی های درست، مثبت های نادرست و منفی های نادرست می باشند. برای اجرای این سیستم، برنامه ای به زبان MATLAB برای آموزش شبکه با پارامترهای انتخابی و محاسبه حساسیت و ویژگی و در نتیجه محاسبه تابع برازندگی نوشته شد و این برنامه به عنوان تابع برازندگی به همراه جعبه ابزار الگوریتم ژنتیک در محیط MATLAB مورد استفاده قرار گرفت تا پارامترهای بهینه بدست آیند. کلیه برنامه های مربوط به این قسمت به زبان برنامه نویسی MATLAB نوشته شده اند و در روی کامپیوتر پنتیوم ۴ با پردازنده دوهسته ای ۲/۵ GHz اجرا شده اند. هر بار اجرای الگوریتم ژنتیک برای بهینه سازی پارمتر های تشخیصی برای لایه میانی ۳ تا ۱۱ نرون در حدود ۲ تا ۷ روز به طول می کشد که این امر در واقع یکی از معدود معایب الگوریتم ژنتیک می باشد.

**منحنی های** (Receiver Operating Characteristics, ROC)**:** از آنجا که حساسیت، ویژگی و دقت، تا حد زیادی وابسته به جمعیت بیماران غالب است و از این رو ممکن است نتوان به درستی و به صورت دقیق کارائی شبکه را مقایسه نمود، لذا از تحلیل منحنی های ROC برای ارزیابی کارایی مدل استفاده شد. تحلیل ROC شکلی از یک اندازه گیری است که عمدتا برای مقایسه کارایی روش های تشخیصی بکار می رود. در تحلیل ROC، کارایی تشخیص بر حسب دو شاخص ارزیابی می شود:

۱- کسر مثبت نادرست (TPF). ۲- کسر مثبت درست (FPF).

کسر اول به عنوان کسری از موارد وجود عارضه که به درستی تشخیص داده شده اند (مثل حساسیت) و کسر دوم کسری از موارد عدم وجود عارضه که به اشتباه وجود عارضه تشخیص داده شده اند (1-Spe). مقادیر هر کسر با مقایسه خروجی شبکه و نتایج واقعی و تغییر حد آستانه قابل محاسبه است.

از مقادیر فوق می توان برای رسم منحنی های ROC استفاده نمود. سطح زیر منحنی (Area Under Curve, AUC) معیاری برای میزان کارائی روش بکار رفته است. به کمک نرم افزار MedCalc در هر حالت منحنی ROC را ترسیم و سطح زیر آنرا به کمک این نرم افزار محاسبه گردید.

## یافته ها

**نتایج مدل کامل شبکه عصبی و مدل ترکیبی:** مقادیر آماری شایستگی مدل روی ۶۶ نمونه آزمون به روش جکنایف محاسبه شد که میزان حساسیت، ویژگی و دقت تشخیصی از ۶۶٪، ۹۰٪ و ۷۹٪ در مدل کامل شبکه عصبی به ۷۰٪، ۹۶٪ و ۸۸٪ در مدل ترکیبی رسیده است (جدول ۲).

**جدول ۲: مقایسه میانگین نتایج بدست آمده بین مدل کاهش یافته با ۲۰ لایه میانی و مدل کامل با ۱۰ لایه میانی**

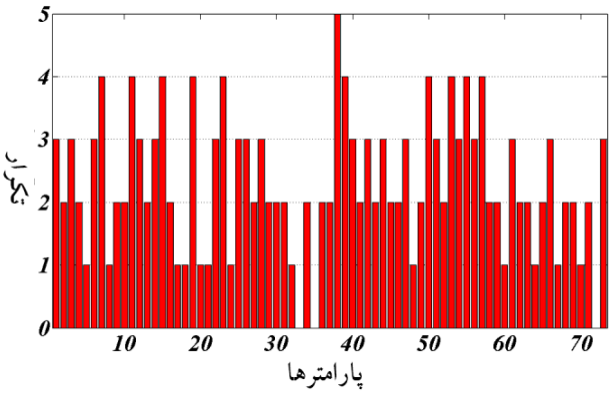
| | SEN% (CI95%) | SPE% (CI 95%) | ACC% | MISS. CLASS% | AUC |
|---|---|---|---|---|---|
| مدل کامل شبکه عصبی | ۶۶/۶۸ | ۹۰/۲۰ | ۷۹/۹۰ | ۲۰/۱۰ | ۰/۰۶±۸۴/۳۰ |
| مدل تعدیل یافته شبکه عصبی | ۷۰/۳۶ | ۹۶/۴۴ | ۸۸/۷۰ | ۱۱/۳۰ | ۰/۰۶±۹۱/۱۰ |

برای لایه پنهان تعداد ۳، ۴، ۵، ۷ و ۱۱ نرون استفاده گردید و برای هر حالت یکبار الگوریتم ژنتیک اجرا شد و پارامترهای بهینه مربوط به هر لایه میانی بدست آمد. پس از اجرای الگوریتم ژنتیک برای تعداد نرونهای لایه میانی متفاوت، موثرترین پارامتر برای داشتن بهترین نتایج انتخاب شدند. برای اینکه تاثیر معماری شبکه در انتخاب پارامترها، به کمترین مقدار ممکن برسد، با استفاده از تعداد دفعات انتخاب هر پارامتر از ۵ بار اجرای الگوریتم ژنتیک، نمودار ترسیمی رسم شد (شکل ۳) که در آن میزان تاثیر هر پارامتر در تشخیص بروز عارضه مشخص شده است.

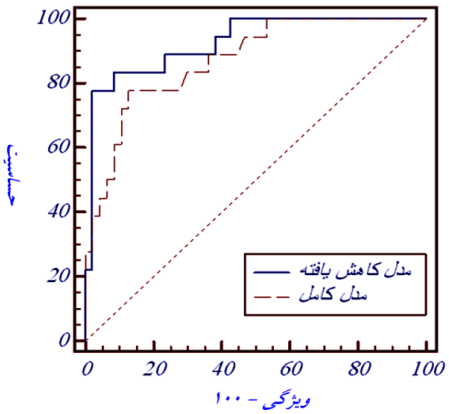
یک پارامتر در تمامی دفعات انتخاب شد که این امر بیانگر آن است که این پارامتر تشخیصی تاثیر بیشتری نسبت به بقیه دارد که اگر تعداد دفعات اجرای الگوریتم ژنتیک را بیشتر نماییم میزان تفاوت میان پارامتر ها بیشتر خواهد شد و ارزیابی دقیقتر خواهد بود. به این ترتیب به کمک الگوریتم ژنتیک یکی از معایب شبکه عصبی بر طرف و میزان تاثیر هر پارامتر در خروجی شبکه معین گردید.

برای نشان دادن کارایی و قدرت تعمیم مدل، از روش جک نایف برای آموزش و تست شبکه استفاده شد و برای هر روش ۳ بار تست انجام شد و سپس میانگین مقادیر بدست آمد (جدول ۲). نمودارهای ROC نیز برای مدل کامل و مدل ترکیبی در شکل ۴ آمده است.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]




**شکل۳: میزان تاثیر نسبی هر پارامتر در تشیص عارضه**




**شکل۴: مقایسه منحنی ROC مدل کامل و مدل کاهش یافته.**

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که از میان ۷۳ پارامتر تشخیصی، پارامتر ۳۷ یعنی gEUD با a =۱/۰ بیشترین تاثیر را در تشخیص عارضه دارد و همچنین از میان پارامترهای مستقل از دز، برنامه شیمی درمانی نیز به عنوان پارامترهای بهینه انتخاب شده است که این نتیجه توافق خوبی با نتایج دیگران دارد (۲۸-۲۵). بعضی از پارامترهای غیر ضروری حذف شدند که این امر باعث ساده سازی شبکه می گردد. همچنین پارامترهایی هستند که توسط الگوریتم ژنتیک فقط یک بار انتخاب شده اند. این امر می تواند به دلیل وجود پارامترهای موثر تر و با ضریب همبستگی بالاتر با نتیجه RP در مجموعه پارامترهای ورودی شبکه باشد. gEUD با ۰/۷ و a=۰/۵ و ER پارامترهایی هستند که به کلی حذف شده اند و در هیچ یک از دفعات اجرای الگوریتم ژنتیک انتخاب نشده اند.

البته حذف یک پارامتر توسط الگوریتم ژنتیک دلیل بر آن نیست که آن پارامتر هیچ تاثیری در تشخیص ندارد. بلکه بیانگر آن است که پارامترهای موثرتری یافت می شوند که شبکه عصبی به کمک آنها یا ترکیبی از آنها می تواند دقیقتر و با قدرت تعمیم بیشتری عمل نماید (۲۹). زیرا پارامترهای غیرضروری و وابسته به یکدیگر، قدرت تعمیم شبکه عصبی را کاهش می دهند (۳۱و۳۰). معمولا الگوریتم ژنتیک پارامترهایی از ورودی را حذف می کند که بین آنها و یکی از پارامتر های انتخاب شده همبستگی بالایی وجود داشته باشد زیرا اگر این کار توسط الگوریتم ژنتیک انجام نشود، وجود این پارامتر های اضافی می تواند منجر به کاهش دقت و قدرت تعمیم شبکه عصبی گردد. در این تحقیق ما توانسته ایم با تلفیق الگوریتم ژنتیک و شبکه عصبی مصنوعی، دقت شبکه را از ۷۹٪ به ۸۸٪ برسانیم و از طرفی حساسیت و ویژگی تشخیصی را بطور همزمان بالا ببریم. زیرا همانطور که می دانیم کاهش حساسیت می تواند باعث افزایش ویژگی تشخیصی و کاهش ویژگی می تواند باعث افزایش حساسیت تشخیصی شود. اما بهترین حالت، حالتی است که بتوانیم هر دوی این مشخصه ها را همزمان بالا ببریم و در حد قابل قبولی حفظ نماییم که این کار به کمک الگوریتم ژنتیک امکان پذیر خواهد بود. البته در این پروژه ساختارهای متفاوتی از شبکه عصبی با الگوریتم های یادگیری متفاوت مورد آزمایش قرار گرفتند که ساختار حاضر با الگوریتم یادگیری پس انتشار خطا بهترین نتایج را به دست می داد. یکی از معایب این مدل می تواند پایین بودن نسبی حساسیت تشخیصی باشد که به دلیل کم بودن نمونه های با عارضه نسبت به نمونه های بدون عارضه می باشد که با افزایش تعداد نمونهای با عارضه قابل حل بود. یکی دیگر از معایب مهم این روش و سایر روشهای (Computer-aided design, CAD) وابستگی آنها به بانک اطلاعاتی مورد استفاده می باشد که با بزرگتر شدن بانک اطلاعاتی این نقص کم کم بر طرف می شود.

شبکه عصبی همواره به دلیل توانایی در شبیه سازی توابع غیر خطی و پیچیده و قدرت تعمیم و قابلیت گسترش آنها، همواره مورد توجه محققین روشهای (CAD) بوده است. اما شبکه های عصبی معایبی هم دارند. از جمله این معایب آن است که شبکه های عصبی همواره به جعبه سیاهی تشبیه شده اند و قادر نیستند تاثیر هر متغیر مستقل را بر متغیر وابسته مشخص کنند و از طرفی مستعد گرفتار شدن به آموزش نادرست هستند. در این تحقیق سعی شد تا با ترکیب الگوریتم ژنتیک و شبکه عصبی مصنوعی بعضی از مشکلات شبکه عصبی را بر طرف نموده و در نهایت مدلی طراحی گردد که بتواند با استفاده از اطلاعات بدست آمده از پارامترهای وابسته و مستقل به دز، دقت، حساسیت و ویژگی تشخیصی بالاتری نسبت به روشهای پیشین بدست دهد و از طرفی قادر باشد تا پارامترهای بهینه را از میان کل پارامترهای تشخیصی استخراج کند. علاوه بر آن استخراج پارامتر های بهینه و حذف پارامترهای کم تاثیر یا بی تاثیر می تواند باعث ساده سازی ساختار شبکه و حافظه اختصاص یافته به آن گردد که در صورت زیاد بودن پارامترهای ورود شبکه، بسیار حائز اهمیت خواهد بود.

پاسخ ریوی پیش بینی کننده به رادیوتراپی یک مسئله پیچیده می باشد. شبکه عصبی غیر خطی که هم از اطلاعات فیزیکی و هم اطلاعات بیولوژیکی استفاده می کند، برای پیش بینی آسیب ریوی توسعه داده شده است. نتایج این تحقیق نشان می دهد که مدل ترکیبی الگوریتم ژنتیک و شبکه عصبی قادر است به درستی RP را پیش بینی کند. به دلیل غیر خطی و انعطاف پذیری بالای آن، معتقد هستیم که مدل شبکه عصبی مصنوعی نقش خیلی مهمی در زمینه های کلینیکی شامل رادیوتراپی و انکولوژی دارد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از بخش فیزیک رادیوتراپی بیمارستان شهید رجایی بابلسر آقایان رضازاده و مختارپور و خانم دلفان و همچنین از آقای رضایی مسئول بخش رادیوتراپی بخاطر همکاری در جمع آوری اطلاعات تشکر و قدردانی می گردد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

# A Genetic Algorithm and Neural Network Hybrid Model to Predict Lung Radiation-Induced Pneumonitis in Breast Radiotherapy (A simulation Study)

**A.D. Esmaeeli (MSc) [1], M. Pouladian (PhD) [1], A.S. Monfared (PhD) [2*], S.R. Mahdavi (PhD) [3], D. Moslemi (PhD) [4]**

1. Department of Medical Radiation Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Radiotherapy Physics, Shahid Rajaee Hospital, Babolsar, Iran
3. Department of Medical Physics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Radiation Oncology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**J BabolUniv Med Sci;16(1); Jan 2014; pp: 77-84**

**Received: Mar 16th 2013, Revised: May 1st 2013, Accepted: Jul 10th 2013.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE**: To minimize lung toxicity associated with radiotherapy, occurring in approximately 5-15% of patients the understanding of the correlation between the risk of radiation-induced pneumonitis and treatment parameters is essential. A feed-forward artificial neural network along with a genetic algorithm was investigated to predict the occurrence of lung radiation-induced upper grade 1 pneumonitis.

**METHODS:** A nonlinear neural network along with a genetic algorithm was developed. Inputs for the neural network (features) were selected from 65 dose variables extracted from treatment plan and 8 non-dose variables like; chemotherapy schedule, age, surgery (yes or no), tumor location, tumor stage, radiation fields, and hormone factors. Of these patients, 18 were diagnosed with grade 1 or higher lung pneumonitis. In this work, this study was based on data from 66 patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy. The accuracy, specificity, sensitivity and receiver operator characteristic (ROC) curves were evaluated.

**FINDINGS:** The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve for cross-validated testing was 84% and 91% for the ANN and the hybrid model, respectively. Sensitivity, specificity and accuracy were 66%, 90% and 79% for ANN and 70%, 96% and 88% for the hybrid model.

**CONCLUSION:** ANNs may prove to be a useful tool in predicting biological outcomes. The combined model of neural network and genetic algorithm is an efficient method for predicting radiation pneumonitis with respect to the neural network model.

**KEY WORDS:** *Radiotherapy, Genetic algorithm, Artificial neural network, Radiation pneumonitis.*

**Please cite this article as follows:**

Esmaeeli AD, Pouladian M, Monfared AS, Mahdavi SR, Moslemi D. A genetic algorithm and neural network hybrid model to predict lung radiation-induced pneumonitis in breast radiotherapy (a simulation study). J BabolUniv Med Sci 2014;16(1):77-84.

*Corresponding Author;A.S. Monfared (PhD)

**Address:** Department of Biophysics and Biochemistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**Tel:** +98 111 2190593

**E-mail:**monfared_ali@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

## References

1.Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: Clinical features, pathology, and imaging findings. AJR Am J Roentgenol 1992;159(6):1157-64.

2.Lind P. Clinical relevance of pulmonary toxicity in adjuvant breast cancer irradiation. Acta Oncol 2006;45(1):13-15.

3.Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(2):355-60.

4.Hardman PD, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson ED, Rodger A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. Radiother Oncol 1994;30(1): 33-42.

5.Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined-modality therapy for lung-cancer analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1995;13(10):2606-12.

6.Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, Takata I, Fujimoto N, Ueoka H. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(1):91-8.

7.Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(3):724-35.

8.Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. Radiat Res 1985;8:S13-S19.

9.Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(2):323-9.

10.Oral EN, Bavbek S, Kizir A, et al. Preliminary analysis of a phase II study of Paclitaxel and CHART in locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1999;25(3):191-8.

11.Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-smallcell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(4):1075-86.

12.Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Dose-volume histogram and 3D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28(3):575-81.

13.Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(1):110-5.

14.Rosenzweig KE, Mychalczak B, Fuks Z, et al. Final report of the 70.2 Gy and 75.6 Gy dose levels of a phase I dose escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. Cancer J 2000;6(2):82-7.

15.Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five radiation therapy oncology group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42(3):469-78.

16.Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, et al. 73.6 Gy and beyond: Hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2001;19(3):705-11.

17.Yorke ED, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(3):672-82.

18.Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, Alaly JR, Vicic M, Bradley JD, Deasy JO. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(1):112-24.

19.Gayou O, Das SK, Zhou SM, Marks LB, Parda DS, Miften M. A genetic algorithm for variable selection in logistic regression analysis of radiotherapy treatment outcomes. Med Phys 2008;35(12):5426-33.

20.Kim, P, Pan L and Wirjanto T S. Resampling in Neural Network with Application to Exchange-Rate Data", Mimeo, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada. Neural Network Conference Proceeding, 2005c: 312-14.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]

21.Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study. Radiother Oncol 2003;67(3):275-83.
22.Zhang P, Verma B, Kumar K. Neural vs. statistical classifier in conjunction with genetic algorithm based feature selection. Pattern Recognit Lett 2005;26(7):909-19.
23.Anastasio MA, Kupinski MA, Nishikawa RM. Optimization and FROC analysis of rule-based detection schemes using a multiobjective approach. IEEE Trans Med Imaging 1998;17(6):1089-93.
24.Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(3):650-9.
25.Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(4):1100-5.
26.Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42(1):1-9.
27.Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: Clinical phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(3):545-52.
28.Green S, Weiss GR. Southwest-oncology-group standard response criteria, end-point definitions and toxicity criteria. Invest New Drugs 1992;10(4):239-53.
29.Moiseenko V, Craig T, Bezjak A, Van Dyk J. Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: A retrospective review. Radiother Oncol 2003; 67: 265–274.
30.Seppenwoolde Y, De Jaeger K, Boersma LJ, et al. Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(3):748-58.
31.Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33(5):993-1000.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.1.11.7 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.1.77 ]