

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



VYUŽITIE OPTIMALIZÁCIE V RÁDIOTERAPII

BAKALÁRSKA PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

VYUŽITIE OPTIMALIZÁCIE V RÁDIOTERAPII

BAKALÁRSKA PRÁCA

Študijný program: Ekonomická a finančná matematika
Študijný odbor: 1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: RNDr. Mária Trnovská, PhD.

Bratislava 2013

Véronique SVITKOVÁ



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Véronique Svitková
Študijný program: ekonomická a finančná matematika (Jednoodborové štúdium, bakalársky I. st., denná forma)
Študijný odbor: 9.1.9. aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: bakalárska
Jazyk záverečnej práce: slovenský

Názov: Využitie optimalizácie v rádioterapii
Cieľ: Spracovanie prehľadu možného využitia metód lineárneho resp. konvexného programovania pri plánovaní rádioterapie a metód na ich riešenie, prípadne návrh nových prístupov.

Vedúci: RNDr. Mária Trnovská, PhD.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
Dátum zadania: 10.10.2012

Dátum schválenia: 03.11.2012
doc. RNDr. Margaréta Halická, CSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Pod'akovanie

Touto cestou sa chcem poďakovať svojej vedúcej bakalárskej práce RNDr. Márii Trnovskej, PhD. za podnetné rady, trpezlivosť a ochotu so mnou navštíviť súvisiace externé inštitúcie, klinickým rádiofyzikom RNDr. Gabrielovi Králikovi, PhD. a Mgr. Jozefovi Grežd'ovi, PhD. z Oddelenia klinickej rádiofyziky Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave za odborný dohľad a ochotu vysvetliť a ukázať využitie v praxi a napokon firme TatraMed spol. s r.o. za odborné konzultácie z tejto oblasti. Vrelé poďakovanie patrí aj mojej rodine a priateľom za podporu a povzbudenie.

Abstrakt

SVITKOVÁ, Véronique: *Využitie optimalizácie v rádioterapii* [Bakalárska práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: RNDr. Mária Trnovská, PhD., Bratislava, 2013, 64 s.

Práca sa zaoberá optimalizačnými úlohami v procese plánovania ožarovacieho plánu v rádioterapii. Cieľom je uviesť možnosti využitia úloh či už lineárneho, nelineárneho konvexného programovania, príp. zmiešaného a viackriteriálneho programovania, a následne modely otestovať, porovnať. Práca poskytuje stručný prehľad histórie vzniku rádioterapie, jej biologicko-fyzikálneho pozadia, aktuálne používaných prístrojov a foriem rádioterapie so zameraním na rádioterapiu s modulovanou intenzitou (IMRT). V rámci nej sa uvádzajú problémy správneho výberu lúčov, pod ktorými sa ožaruje (geometrický problém), optimálnej modulácie intenzity lúča s ohľadom na umiestnenie nádoru a orgánov (problém intenzity) a napokon ideálnej sekvencie lamiel multi-leaf kolimátora (MLC), ktorá prepustí žiarenie v požadovanom množstve a tvare (realizačný problém). Podrobnejšie sa práca venuje problému intenzity, kde je potrebné nájsť rovnováhu medzi dávkou dodanou do nádoru a dávkou, ktorú obdrží zdravé tkanivo. Na záver práce sa uvedené lineárne a nelineárne programy testujú a analyzujú v MATLAB softvéri CVX pre disciplinované konvexné programovanie.

Kľúčové slová: rádioterapia s modulovanou intenzitou, IMRT, optimalizácia v rádioterapii, externá rádioterapia, 3D konformná rádioterapia

Abstract

SVITKOVÁ, Véronique: *The Use of Optimization in Radiation Therapy* [Bachelor Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Mária Trnovská, PhD., Bratislava, 2013, 64 p.

The thesis deals with optimization problems in the process of radiation treatment planning. The aim of the thesis is to provide options of using linear, nonlinear convex programming, perhaps even mixed integer or multiobjective programming, and afterwards to test and compare these models. The thesis provides a brief overview of the history of radiation therapy, its biological and physical background, treatment machines and forms of radiation therapy currently being used, focusing on the intensity modulated radiation therapy (IMRT). Within IMRT we introduce the problem of selecting the right beams for irradiation (geometry problem), optimizing beam intensity modulation with respect to tumor and organ locations (intensity problem) and finally finding the ideal sequence of multi-leaf collimator leaves to deliver the radiation in the desired amount and form (realization problem). The study examines more precisely the intensity problem, in which the balance between the dose delivered to the tumor and the dose that the healthy tissue obtains has to be found. At the end, the stated linear and nonlinear programs are being tested and analysed in the CVX MATLAB software for disciplined convex programming.

Keywords: intensity modulated radiation therapy, IMRT, optimization in radiation therapy, external beam radiation therapy, 3D conformal radiation therapy

Obsah

Obsah	6
Zoznam ilustrácií	7
Zoznam tabuliek	8
Zoznam skratiek a značiek	9
Slovník termínov	11
Úvod	12
1 Úloha rádioterapie v boji proti rakovine	14
1.1 Čo je rádioterapia?.....	14
1.2 Vývoj rádioterapie	14
1.3 Biologické pozadie rádioterapie	18
1.4 Cieľ rádioterapie.....	19
1.5 Prístroje používané v rádioterapii.....	20
1.6 Typy rádioterapie.....	23
1.6.1 Externá rádioterapia	23
2 Optimalizácia v rádioterapii	26
2.1 Modulácia intenzity žiarenia (problém intenzity)	27
2.1.1 Problém prípustnosti	29
2.1.2 Lineárne programy	29
2.1.3 Nelineárne programy	32
2.1.4 Zmiešané programy	32
2.1.5 Viackriteriálna optimalizácia	35
2.2 Výber lúčov (geometrický problém)	37
2.3 Výber sekvencie lamiel (realizačný problém).....	38
3 Porovnanie modelov	41
3.1 Neprípustnosť základného modelu.....	41
3.2 Penalizačné modely s rôznymi normami.....	41
3.3 Penalizačný model s kombinovanými normami.....	44
3.4 Trade-off analýza modelu s L_∞ -normou	45
3.5 Porovnanie s modelom s elastickými ohraničeniami	47
Záver	52
Zoznam použitej literatúry	54
Prílohy	58

Zoznam ilustrácií

Obr. 1 Prvýkrát zröntgenovaná ruka.....	15
Obr. 2 Reklama na dávkovač rádioaktívnej vody.....	16
Obr. 3 Prvé ožarovacie prístroje	17
Obr. 4 Brachyterapia.....	17
Obr. 5 Vysunuté lamely tvarujú ožarovacie pole podľa nádoru	18
Obr. 6 Leksell Gamma Knife® Perfexion™ od Elekty.....	20
Obr. 7 Elekta Synergy™, prvý 3D IGRT systém.....	22
Obr. 8 Siemens ARTISTE™	22
Obr. 9 Fluenčná mapa, lamely boli umiestnené po bokoch a vysúvali sa pozdĺž osi x..	24
Obr. 10 Diskretizácia lúča na beamlety	27
Obr. 11 Dose-volume histogram (DVH)	34
Obr. 12 Realizácia matice intenzity prekrytím viacerých ožarovacích polí vytváraných pomocou MLC	39
Obr. 13 Rozloženie dávky žiarenia pre modely č. 1, 2, 3.....	43
Obr. 14 Histogramy rozloženia dávky v kombinovanom modeli.....	44
Obr. 15 Trade-off krivka.....	46
Obr. 16 Závislosť kritérií od meniacej sa váhy.....	47
Obr. 17 Rozloženie dávky žiarenia v elastickom (1) a penalizačnom (2) modeli s $\omega = 1$	49
Obr. 18 Medián dávky žiarenia v kritických voxeloch v elastickom modeli v závislosti od váhy ω	51

Zoznam tabuliek

Tab. 1 Funkčné hodnoty jednotlivých kritérií vektorovej účel. funkcie pri rôznych váhach	46
Tab. 2 Minimum, maximum a medián pre elastický model s $\omega \geq 1$	49
Tab. 3 Minimum, maximum a medián pre penalizačný model s $\omega \geq 1$	50

Zoznam skratiek a značiek

Bq **becquerel**, základná jednotka rádioaktivity v sústave SI

eV **elektrónvolt**, jednotka kinetickej energie, ktorú získa jeden elektrón pri prechode potenciálovým rozdielom 1 volt, často sa vyjadruje energia elektrónov v lúči žiarenia v keV a MeV (kilo- a megaelektrónvolty)

V **volt**, energia fotónov sa zvykne označovať v kV, MV (kilo- a megavolty) a nie keV, MeV, ale je to len otázka konvencie

CT **computer tomography** (počítačová tomografia), rádiologická metóda využívajúca röntgenové lúče na zobrazovanie orgánov

MR **magnetická rezonancia**, moderná zobrazovacia metóda s využitím magnetických polí

PET **pozitrónová emisná tomografia**, trojrozmerná zobrazovacia technika v nukleárnej medicíne

RTG **röntgenový**, zväčša prístroj

MLC **multi-leaf collimator** (multilamelový kolimátor), zariadenie, ktoré je dnes už v mnohých prípadoch súčasťou urýchľovačov, lamely umožňujú tvarovať lúč do požadovanej formy

MO **multiobjective optimization** (viackriteriálna optimalizácia), časť optimalizácie, ktorá optimalizuje naraz viacero účelových funkcií

MONP **multiobjective nonlinear programming** (viackriteriálna nelineárna optimalizácia), viackriteriálna optimalizácia, kde vystupujú nelineárne funkcie

MOLP **multiobjective linear programming** (viackriteriálna lineárna optimalizácia), viackriteriálna optimalizácia, kde vystupujú len lineárne funkcie

IGRT image-guided radiation therapy, obrazom navádzaná rádioterapia, ktorá pomocou 2-, 3-rozmerných obrazov kontroluje pozíciu pacienta, resp. ložiska pri samotnom ožarovaní

DVH dose-volume histogram, súbor kriviek znázorňujúcich množstvo žiarenia ku minimálnej percentuálnej časti orgánu alebo nádoru, ktorá danú dávku obdrží

DVC dose-volume constraints, obmedzenia na dávku žiarenia v podobe dolných alebo horných ohraničení pre nejakú percentuálnu časť orgánu

MU monitorová jednotka, parameter urýchľovača, ktorý za konkrétne špecifikovaných podmienok udáva vzťah medzi outputom prístroja a dávkou žiarenia, štandardne 100 MU = 1 Gy

Slovník termínov

Rádioterapia je liečba (zväčša) onkologických pacientov ionizujúcim žiarením v snahe zničiť poškodené bunky.

Ionizácia je porušenie neutrálnosti atómu vytrhnutím elektrónov z atómu.

Ionizujúce žiarenie je žiarenie, ktoré vyžiari častice (alebo fotóny) s dostatočnou energiou na to, aby ionizovali atómy.

Izotopy jedného chemického prvku sú atómy, ktoré majú rovnaké protónové číslo (rovnaký počet protónov v jadre), ale rôzny počet neutrónov.

Rádioaktivita znamená schopnosť podliehať rádioaktívnemu rozpadu, t.j. nestabilný izotop stratí časť svojej energie vyžiarím (radiáciou) rádioaktívneho žiarenia vo forme častíc alebo elektromagnetických vln a stane sa stabilnejším.

Rádioaktívne žiarenie je žiarenie emitované pri rádioaktívnych premenách atómu.

Rádiosenzitivita je citlivosť bunky na ionizujúce žiarenie, t.j. ako veľmi je pravdepodobné, že bunka bude žiarením zničená.

Voxely sú veľmi malé kvádre alebo kocky, ktoré sú základnou stavebnou jednotkou pri diskretizácii ľudského tela 3D mriežkou.

Beamlety (bixely) sú obdĺžniky alebo štvorce, na ktoré je mriežkou rozdelený prierez lúča, beamlety sa pohybujú v rozmeroch okolo $1 \times 1 \text{ cm}^2$.

Úvod

Rádioterapia je jednou z najúčinnějších metód v liečbe rakoviny, často doprevádzaná chemoterapiou alebo priamym chirurgickým zásahom. Najčastejšie sa jedná o vonkajšie ožarovanie pacienta ionizujúcim žiarením (tzv. externá rádioterapia) vysielané z lineárneho urýchľovača. Cieľom rádioterapie je voviesť do tumoru dostatočne veľkú celkovú dávku radiácie, aby sterilizovala nádor, pritom aby však čo najviac ušetrila okolité zdravé tkanivo. Moderné plánovanie rádioterapie si vyžaduje vypracovanie presného plánu ožarovania pacienta s ohľadom na rôzne faktory ako typ rakoviny, poloha a veľkosť nádoru, blízkosť dôležitých tkanív a orgánov v jeho okolí, či už pacient bol niekedy ožarovaný, atď. Vďaka metódam lineárneho, nelineárneho, zmiešaného alebo viackriteriálneho programovania je možné zostrojiť plán, ktorý optimalizuje napr. najefektívnejšie uhly, spod ktorých je pacient ožarovaný prístrojom, počet lúčov, intenzitu či ich tvar.

V súčasnosti je možné vďaka moderným technológiám multi-leaf kolimátorov (MLC) pripojeným k ožarovacím prístrojom dosiahnuť nerovnomerné precízne rozloženie dávky žiarenia lúča (a to vytvarovaním lúča do požadovaného tvaru meniaceho sa v čase), ktoré zabezpečí, že nádorové bunky dostanú oveľa väčšiu dávku ako napr. okolité kritické orgány. Táto metóda má veľké využitie najmä v tzv. rádioterapii s modulovanou intenzitou (IMRT), kde zadaním obmedzení na maximálnu/minimálnu dávku žiarenia pre konkrétne tkanivo rádioterapeut dosiahne rôznorodosť dodanej dávky.

Úlohou bakalárskej práce bolo v tejto pre nás úplne neznámej oblasti najprv sa oboznámiť so základnými poznatkami a termínmi a následne predložiť možné prístupy k optimalizácii liečebného plánu, ukázať prierez optimalizačných úloh v rádioterapii, čitateľovi prezentovať najnovšie prístupy a metódy v tejto medicínskej disciplíne. Súčasťou bolo taktiež konzultovanie s odborníkmi z praxe, čo bolo demonštrované občasnými doplňujúcimi poznámkami od (6), (23).

V úvodnej kapitole predstavíme rádioterapiu ako-takú, ako sa vyvíjala od svojich počiatkov, čo ju činí takou úspešnou z hľadiska biológie, fyziky, uvedieme stručný prehľad v súčasnosti využívaných ožarovacích prístrojov a plynule prejdeme k základnému rozdeleniu foriem rádioterapie. V rámci nich bližšie popíšeme typ rádioterapie IMRT, ktorý sa stal aj predmetom nášho ďalšieho skúmania.

V 2. kapitole sa venujeme zosumarizovaniu optimalizačných úloh využiteľných v rámci IMRT. Vychádzame predovšetkým z (24), avšak dopĺňame to aj o pôvodné články. Tvorbu ožarovacieho plánu sme z hľadiska optimalizácie rozdelili na tri časti – problém intenzity, geometrický problém a realizačný problém, každý priblížime.

Tretia kapitola je vlastným prínosom v podobe porovnávania, testovania modelov, tvorby interpretácií. Modely sme naprogramovali v prostredí CVX (38) – nadstavbe MATLAB-u pre konvexné programovanie. Prevzali sme, príp. modifikovali lineárne a nelineárne modely z predošlej kapitoly a na náhodne generovaných dátach porovnávame modely medzi sebou, nakombinovali sme si vlastný model a na ňom skúmame požadované vlastnosti, analyzujeme modely pre rôzne váhy v účelových funkciách, atď.

1 Úloha rádioterapie v boji proti rakovine

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (*World Health Organisation*, WHO) je rakovina druhou najčastejšou príčinou smrti v Európe. Každoročne na ňu zomiera 1,7 milióna ľudí (1). Príčiny vzniku rakoviny sú rôzne, vplyvajú na to viaceré faktory ako genetické predispozície, životný štýl, určité typy infekcií či vystavenie sa rozličným druhom chemikálií alebo žiarení (2). Ak sa ochorenie dostatočne včas odhalí, je možné ho liečiť, často kombináciou chirurgického zákroku, chemoterapie a rádioterapie.

1.1 Čo je rádioterapia?

Rádioterapia je medicínske využitie ionizujúceho žiarenia, vo všeobecnosti aplikovaného v liečbe rakoviny na ničenie nádorových buniek. Pacientovi sa po stanovení diagnózy urobia snímky, podľa ktorých sa bude ďalej plánovať ožarovací plán. Onkológ stanoví, o aký typ liečby pôjde (či sa bude ožarovať externe alebo interne) a dávky žiarenia, v prípade externého ožarovania zväčša jedenkrát denne pár minút po dobu niekoľkých týždňov.

1.2 Vývoj rádioterapie

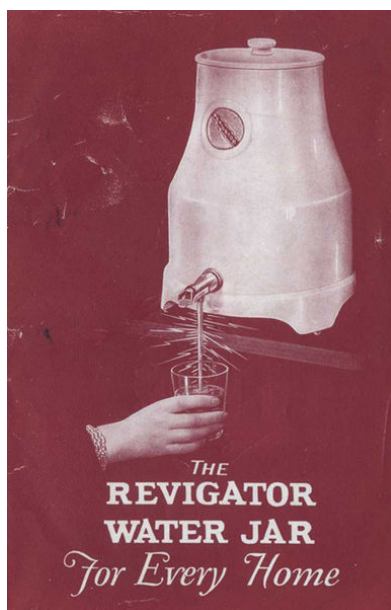
Prevratným objavom, ktorý sa stal nevyhnutným základom pre vývoj ožarovacích metód ľudského tela, bol objav **röntgenových lúčov** (*Obr. 1*) 8. novembra 1895 Wilhelmom Conradom Röntgenom, za čo mu v roku 1901 bola udelená prvá Nobelova cena v histórii (3). Jedná sa o elektromagnetické žiarenie s nižšou vlnovou dĺžkou ako je viditeľné svetlo, v rozmedzí 10^{-12} až 10^{-9} m. Kľúčovou vlastnosťou pre rádioterapiu, okrem obrazotvorných účelov, sú jeho ionizačné účinky, ktoré môžu urýchľovať elektróny a tak spôsobiť excitáciu jadra atómov. Tento objav bol spočiatku využívaný na liečbu kožných ochorení, nakoľko predĺžené vystavovanie sa röntgenovým lúčom spôsobovalo ničenie kožných buniek.

Nasledovalo niekoľko rokov experimentov s ožarovaním kožných lézií či zhubných kožných nádorov, viaceré pokusy sa preukázali ako úspešné, mnohé tumory sa zmenšili a poklesla bolesť pacienta aj vo fatálnych neliečiteľných prípadoch. Na prelome 19. a 20. storočia boli zostavené štyri triedy problémov, ktoré sa liečili ožarovaním röntgenovými lúčmi: odstránenie nežiaduceho ochlpenia; liečenie vlasových chorôb, kde bolo treba odstraňovať vlasy; kožných zápalov (napr. ekzémy a akné), či liečba malígnych ochorení ako lupus a epitelióm.



**Obr. 1 (3) Prvýkrát zröntgenovaná ruka
pred Fyzikálno-medicínskou spoločnosťou
vo Würzburgu v r. 1896**

Ďalším prelomovým objavom bol objav rádioaktívneho **rádia** Mariou Curie v roku 1898 (4). Nasledovali špekulácie, či sa nedá rádioaktívne žiarenie využiť na liečbu rovnako ako röntgenové žiarenie. Hoci bolo rádium navrhnuté spolu s röntgenovými a UV-lúčmi na medicínske účely, rádium sa ukázalo ako drahá a obtiažna cesta. Čoskoro sa však ľudia opäť vrátili k rádiu, nakoľko mohlo byť používané podstatne viac spôsobmi ako X-lúče: interne napr. inhaláciou rozkladajúceho sa rádia (t.j. radónu) na liečenie tuberkulózy alebo zavedením úzkej trubičky naplnenej rádiom do dutín či externe potieraním skondenzovaného radónu vo forme vazelíny na dotknuté miesto. V r. 1903 Joseph John Thompson, objaviteľ elektrónu, poukázal na prítomnosť rádioaktivity v prírodných termálnych prameňoch, ktorá sa tam vyskytovala vďaka rádiu zo zeme, skade voda vyvierala. Týmto objavom vznikla nová vetva využitia rádia – vo forme solí pridávaných do kúpeľa. Po roku 1913 nastal vzostup komercializácie rádia – verilo sa, že ani radiácia vo vyšších dávkach nie je škodlivá. A tak sa na trhu ponúkali výrobky obsahujúce rádium a radón, ako napr. zubné pasty, krémy na tvár, na oči, dokonca dávkovače vody (*Obr. 2*). V roku 1941 sa však Národným inštitútom štandardov a technológie (NIST) definitívne stanovila tolerancia rádia na 3,7 kBq.

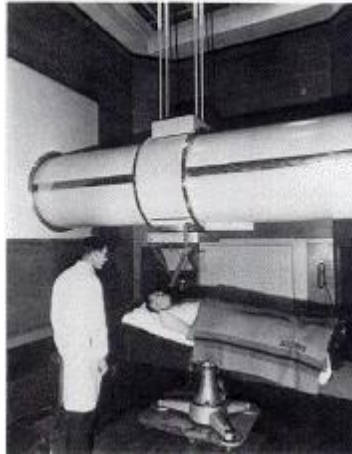


Obr. 2 (4) Reklama na dávkovač rádioaktívnej vody

Zdá sa, akoby sa na röntgenové lúče pozabudlo, v skutočnosti však boli ich účinky a výhody iné oproti rádiu. Rádium bolo preferované v prípadoch vyžadujúcich si lokálne, precízne ošetrovanie, zväčša na kozmetické účely, zatiaľ čo röntgenové lúče sa využívali na liečenie väčších plôch (4).

Prvým rádioonkológom sa stal mladý študent Emil Grubbe z Chicaga (5), ktorý röntgenovými lúčmi ožiaril ženu trpiacu na rakovinu prs. Po výraznom zlepšení jej stavu sa v Spojených štátoch a Európe rozmohla rádioterapia (*radiation therapy*). Francúzsky rádioonkológ Henri Coutard začal využívať **princíp frakcionovanej terapie**; ožarovanie v malých dávkach denne počas obdobia niekoľkých týždňov sa ukázalo ako oveľa účinnejšie. Na pacientoch s pokročilou rakovinou hrtanu dosiahol pôsobivé výsledky. V roku 1934 Coutard spísal podklady k frakcionovanému procesu, ktoré sa stali základom pre dnešnú rádioterapiu a je tak citovaný dodnes.

Prekážkou v rozvíjajúcom sa odbore boli však röntgenové prístroje (*Obr. 3*), ktoré neboli schopné vyvinúť vysokú energiu s hlboko prenikajúcimi lúčmi, čo neumožňovalo liečiť tumory uložené hlbšie pod kožou bez jej poškodenia. Zatiaľ sa rozvíjala časť rádioterapie nazývaná **brachyterapia**, ktorej podstatou je zavádzanie tenkých ihl s rádioaktívnymi látkami priamo do nádoru (*Obr. 4*). Tá je používaná na liečbu niektorých druhov rakoviny (napr. gynekologických, prostaty, pľúc (6)) aj dnes.



Obr. 3 (5) Prvé ožarovacie prístroje



Obr. 4 (5) Brachyterapia

Do 50.-tych rokov minulého storočia bola väčšina ožarovačov **kilovoltážne RTG (röntgenové) prístroje**, t.j. vedeli vyprodukovať lúče fotónov o energii do 500 kV (7). Po 2. svetovej vojne sa centrom pre rádioterapiu stala Veľká Británia, v 60.-tych rokoch mnohí prominentní rádioterapeuti emigrovali a výskum sa presunul do USA (5). Začali sa vyrábať **megavoltážne stroje** operujúce už so žiarením 1 MV a viac. Jeden z prvých bol napr. Van de Graaffov generátor (1-2 MV). Vysoké energie sa mohli nadobúdať najmä vďaka zavedeniu cyklických urýchľovačov (predtým sa používali elektrostatické), kam patria napr. betatron, cyklotrony, mikrotrony, lineárne urýchľovače, atď.

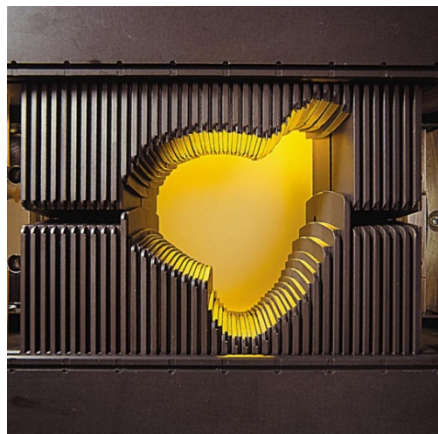
Vďaka objavu rádioaktivity sa do popredia dostal aj izotop kobaltu ^{60}Co , ktorý sa stal zdrojom gama žiarenia (používajú sa aj napr. izotopy cézia ^{137}Cs či európie ^{152}Eu). Röntgenové prístroje boli tak zatienené kobaltovými, ktoré v sebe niesli rádioaktívnu látku ako zdroj. Prvýkrát bol zavedený do prevádzky kobaltový teleterapeutický prístroj v r. 1951 v Saskatoon Cancer Clinic v Kanade. Žiarenie pozostáva z gama lúčov o energii 1,17 a 1,33 MeV (7). Napriek oveľa rýchlejšiemu rozvoju a napredovaniu lineárnych urýchľovačov (spomínaných nižšie) sú ^{60}Co prístroje stále využívané aj v modernom svete (8).

Prvý klinický elektrónový **lineárny urýchľovač** bol nainštalovaný v r. 1953 Hammersmith nemocnici v Londýne (7). Postupne sa lineárne urýchľovače uchytili a vyvíjali: zvyšovali sa energie vysielaných röntgenových lúčov či, po novom, aj elektrónov, pridávali sa rôzne bloky, klíny, čeľuste na vytvarovanie lúča s požadovanou

intenzitou, ktoré sa následne motorizovali, dynamizovali. Dôležitým krokom bolo zavedenie ovládania stroja počítačom, zabudoval sa kolimátor na vytváranie zväzku rovnobežných lúčov, neskôr obohatený o MLC (*multi-leaf collimator*), čo je systém lamiel na tvarovanie ožarovacieho poľa (*Obr. 5*).

Tie sa stali kľúčovými pri modelovaní intenzity vyžiarených lúčov a umožnili tak plne rozvinúť a presadiť novú techniku, tzv. **rádioterapiu s modulovanou intenzitou IMRT** (*intensity modulated radiation therapy*) (8). Rádioterapeut tak môže nielen voliť polohu či množstvo lúčov, ale aj intenzitu jednotlivých častí lúča (*beamlets, bixely*); nakoľko sú lamely pohyblivé, je možné im v každom časovom okamihu nastaviť rôznu pozíciu a vytvárať zakaždým iné ožarovacie pole. Výhodou je tak presnejšie zasiahnutie tumoru za čo najväčšieho šetrenia okolitých zdravých orgánov.

Významným doplnkom sa stala aj možnosť vytvárania verifikačných snímok pacienta počas ožarovania, ktorá tak reagovala na potrebu dosiahnutia rádovo milimetrovej presnosti, najmä pri liečbe mozgových nádorov.



Obr. 5 (9) Vysunuté lamely tvarujú ožarovacie pole podľa nádoru

1.3 Biologické pozadie rádioterapie

Rádioterapia využíva schopnosť látok vysielat' ionizujúce žiarenie, ktoré vyráža elektróny z atómov zasiahnutej hmoty. Rádioaktívne žiarenie môžeme rozdeliť na alfa, beta, gama žiarenie, pričom môžu byť emitované elektróny, protóny, fotóny, neutróny, alfa častice, atď. (10) (6)

Biologický efekt ionizujúceho žiarenia je z veľkej časti výsledkom poškodenia DNA. Tá môže byť poškodená v dôsledku priamej ionizácie molekuly DNA alebo nepriamej ionizácie voľnými radikálmi. Pod nepriamou ionizáciou rozumieme pôsobenie voľných radikálov na DNA, ktoré vznikajú pri ionizácii (a teda rozklade) molekúl vody (11). Bežne si bunky cicavcov vedia opraviť svoju DNA v značnej miere, aby sa zabránilo mutáciám, avšak niektoré poškodenia sú príliš komplikované a nemusia sa dať opraviť, prípadne si ich bunka opraví nesprávne. Pokiaľ sa tak stane, vedie to k narušeniu bunkovej reprodukcie či dokonca k smrti bunky (11) (12).

Citlivosť buniek na ionizujúce žiarenie je však rôzna. Keďže žiarenie zasahuje do rozmnožovania buniek, najcitlivejšie sú rýchlo sa deliace bunky (napr. bunky nádoru). **Rôznorodosť citlivosti umožňuje použitie ionizujúceho žiarenia na liečebné účely, nakoľko v nádoroch tak dochádza k smrti či zastaveniu delenia sa buniek**, pričom bunky ostatných tkanív si zachovávajú schopnosť regenerovať sa. Aby sa nepoškodili okolité citlivé orgány, žiarenie je nutné podávať častejšie v menších dávkach – nádorové bunky majú oveľa menšiu schopnosť sa regenerovať medzi jednotlivými frakciami, príp. tie bunky nádoru, ktoré v čase jednej frakcie boli v bunkovom cykle odolnom žiareniu, sa tak môžu dostať do menej rezistentnej fázy (13). Nádory samotné sa líšia v citlivosti na žiarenie, preto sa podľa potreby rádioterapia kombinuje aj s chemoterapiou či chirurgickým zákrokom (14).

1.4 Cieľ rádioterapie

Hlavným cieľom rádioterapie je ožiarit' a tým zničiť, resp. pozastaviť rast buniek nádoru, aby však okolité zdravé tkanivo bolo čo najmenej poškodené. Na liečbu rádioterapiou sú preto najvhodnejšie typy rakoviny s rádiosenzitívnymi nádormi (leukémia, rakovina vaječníkov, semenníkov...) (14).

V závislosti od druhu rakoviny a stavu, v ktorom sa pacient nachádza, môže liečba spĺňať *kuratívny* účel (cieľom je pacienta vyliečiť) alebo *paliatívny* (ak sa už nedá liečiť, tak aspoň zjemniť príznaky).

1.5 Prístroje používané v rádioterapii

Kilovoltážne röntgenové ožarovače

K týmto röntgenovým ožarovačom radíme systémy vyžarujúce tok fotónov v rámci röntgenových lúčov s energiou do 500kV. Patria sem: kontaktné jednotky (*contact units*, 40-50 kV s ožarovacou vzdialenosťou max. 2 cm), povrchové jednotky (*superficial units*, 50-150 kV s ožarovacou vzdialenosťou 15-20 cm), ortovoltážne ožarovače (*orthovoltage units*, 150-500 kV, vzdialenosť zdroj-koža cca. 50 cm) (7). V súčasnosti sa už príliš nepoužívajú, no sú ideálnou alternatívou na ošetrovanie rakoviny kože (15).

Princíp: Elektróny, ktoré sa uvoľňujú z nahriateho vlákna, sú urýchľované k anóde, kde pri náraze vzniká okrem tepla aj lúč fotónov a ten sa vyšle zo zariadenia na pacienta (8).

GammaKnife

GammaKnife je produkt švédskej spoločnosti Elekta AB, ktorý sa používa na liečbu mozgových nádorov gama žiarením (Obr. 6). Narozdiel od röntgenových ožarovačov obsahuje ako zdroj rádioaktívny kobalt ^{60}Co . Počas zákroku má pacient nasadenú špeciálnu helmu fixovanú na lebke, vďaka ktorej je zabezpečená stacionárnosť tumoru. Na helme je umiestnených 201 zdrojov kobaltu zabezpečujúcich precízne ožiarenie veľmi malého objemu. Modernou nadstavbou sa stal CyberKnife, ktorý je schopný vycítiť drobné zmeny v polohe pacienta a prispôbiť tak žiarenie jeho polohe (16).



Obr. 6 (17) Leksell Gamma Knife® Perfexion™ od Elekty

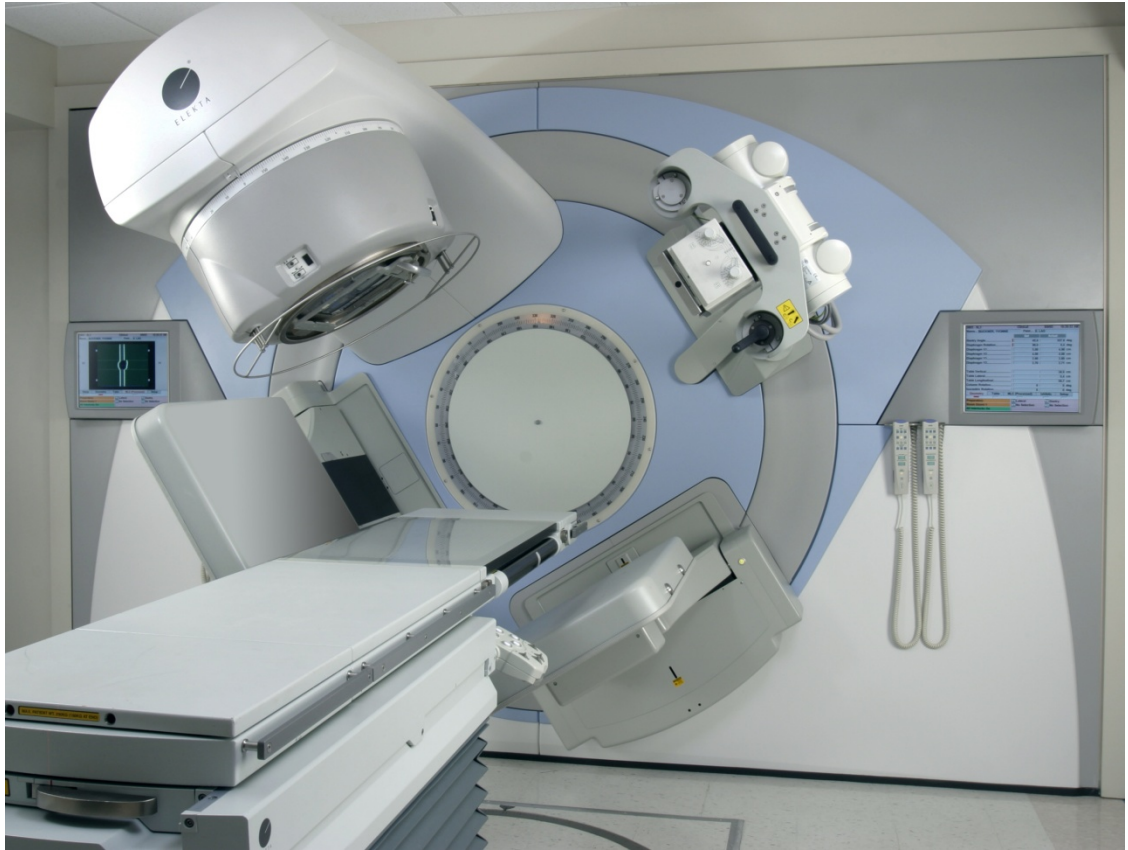
Lineárne a cyklické urýchľovače

Lineárne urýchľovače, tzv. *linaky*, patria k megavoltážnym röntgenovým ožarovačom a sú najbežnejšie využívané v lekárskej praxi (7). Moderné prístroje poskytujú lúč fotónov (6, 18 MV) alebo elektrónov (4-20 MeV) (8). Tie vychádzajú v tvare obdĺžnikového lúča s rovnomernou intenzitou, ktorá však môže byť pozmenená vďaka prídavným blokom – klinom, čeľustiam či MLC (*multi-leaf collimator*). Moderné linaky majú pridaný modul na registráciu obrazov - tzv. IGRT (*image-guided radiation therapy*) linaky, ktorý umožňuje pred samotným ožiarovaním porovnať polohu pacienta s CT obrazom, na ktorom bolo ožarovanie plánované, a upraviť tak nastavenie pred ožarovaním. Prístroje sú častokrát predávané aj s príslušným plánovacím softvérom (7).

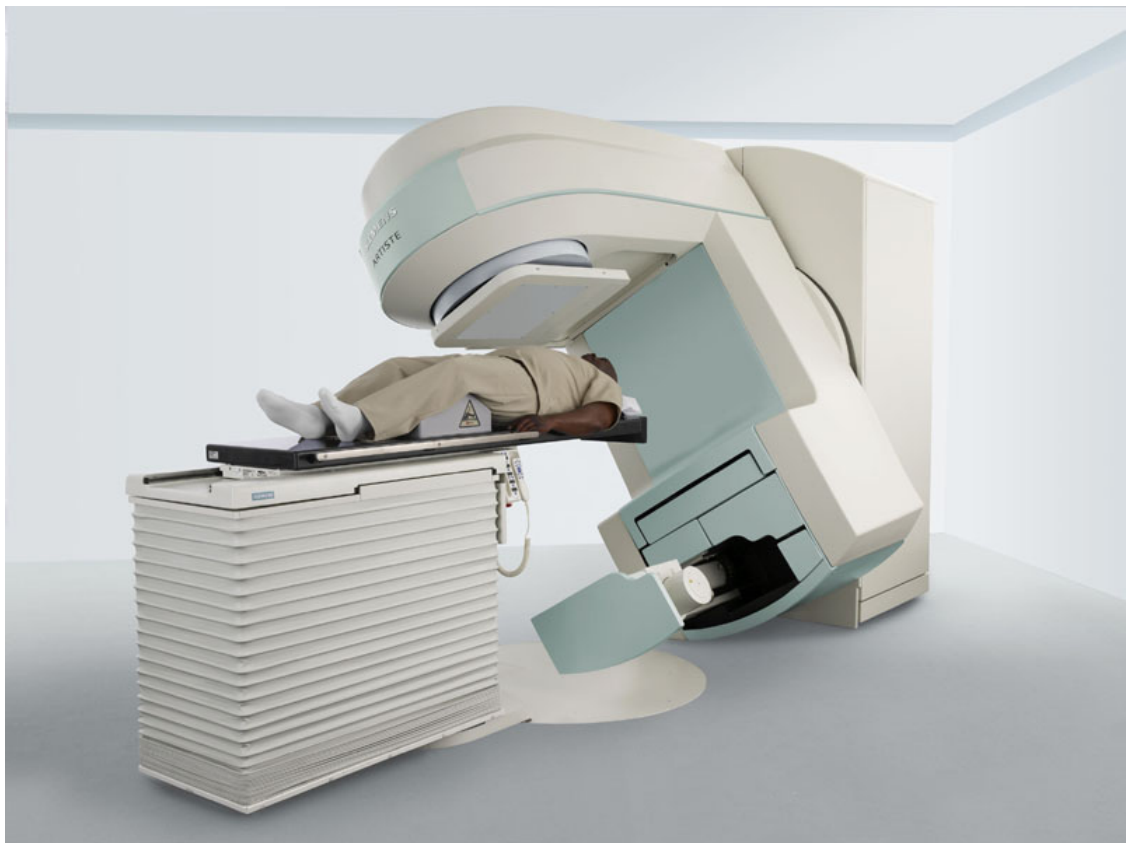
Vysoké energie sa mohli nadobúdať najmä vďaka zavedeniu cyklických urýchľovačov, kam patria napr. betatrony, cyklotrony, synchrotrony, vyžarujúce už ťažšie častice, ako napr. protóny.

Najmodernejšie prístroje sú schopné automaticky dorovnať pozíciu ležadla s pacientom, prispôsobujú žiarenie drobným pohybom (ako napr. dýchanie pacienta) či vnútrotelovým posunom orgánov a dosahujú žiarenie s energiou až niekoľko stoviek MeV (6).

Princíp: elektróny uvoľňované z nahriateho vlákna sú urýchľované na (priamočiarych) trajektóriách, ktorými putujú niekoľkokrát, výhodou je malá počiatočná energia častice, pričom maximálna kinetická energia elektrónov nie je ohraničená rozdielom od bežných röntgenových prístrojov.



Obr. 7 (18) Elekta Synergy™, prvý 3D IGRT systém



Obr. 8 (19) Siemens ARTISTE™

1.6 Typy rádioterapie

Rádioterapia ponúka viacero spôsobov, ako pristúpiť k liečbe pacienta – k základným patrí ožiarenie zvonku (*externá rádioterapia*) alebo zvnútra (*brachyterapia*). Externá rádioterapia využíva najčastejšie lineárne urýchľovače na generovanie lúčov fotónov či elektrónov, zatiaľ čo v brachyterapii sa zavádzajú zdroje rádioaktívneho žiarenia, tzv. zrn, priamo do nádoru katétami alebo ihlami (6) (20).

1.6.1 Externá rádioterapia

Predstavíme základný prehľad spôsobov plánovania externej rádioterapie, nakoľko tu sa otvára nami skúmaný priestor pre optimalizačné procesy.

Konvenčná rádioterapia

V tejto 2D terapii slúžia röntgenové snímky na určenie najlepších pozícií ožarovacích lúčov, dávky sú následne dodané röntgenovými ožarovačmi. Táto metóda je časovo nenáročná, pacienta možno začať hneď ožarovať a preto je vhodná na urgentné prípady (13) (21).

3D konformná rádioterapia (3DCRT)

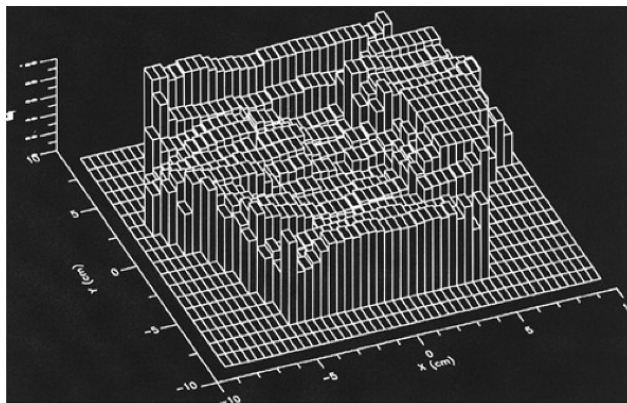
Vďaka vývoju obrazovej grafiky sa do popredia dostala 3D rádioterapia, kde sa využívajú snímky z CT, MRI alebo PET zariadení. V počítači sa tak vytvorí 3D obraz tela pacienta, lekár zaznačí obrysy nádoru, okolitých kritických orgánov a štruktúr a pristúpi sa k vytváraniu ožarovacieho plánu: určia sa smery a váhy lúčov, clony a potom sa vyráta dávka žiarenia, akú pacient takto obdrží. Ak je nevyhovujúca, parametre sa pozmenia a obmieňajú sa dovtedy, kým nie je rádioterapeut s výsledkom spokojný (22).

Rádioterapia sa skvalitnila aj vďaka možnosti tvarovaniu lúčov pomocou klinov a kolimátorov do tvaru plánovaného ožiareného nádoru. Klíny sú kovové bloky, ktoré sa dajú zhotoviť do tvaru podľa požiadaviek a nasadiť pred ožarovací otvor. Lamely sú úzke kovové doštičky, ktoré sa môžu pohybovať a vytvarovať ešte presnejší tvar (*Obr. 5*). Tie sa stali základom pre vyvinutejšiu formu 3D konformnej rádioterapie – IMRT (13) (21).

IMRT (intensity-modulated radiation therapy)

IMRT je pokročilým typom vysoko precíznej rádioterapie, ktorá umožňuje meniť intenzitu, s akou lúč na človeka dopadá. IMRT sa nazýva aj „inverzné plánovanie“, nakoľko cieľová distribúcia dávky sa stanoví vopred a na základe nej sa prispôbujú parametre (t.j. oproti klasickej konformnej terapii požadované dávky žiarenia pre jednotlivé typy tkanív určí rádioterapeut vopred a nim sa prispôbuje intenzita lúčov) (22).

Ako je možné meniť intenzitu lúča? Lúč vychádzajúci z urýchľovača prechádza cez MLC – dva oproti sebe rady zásuvných lamiel cca. o hrúbke 0,5-1cm. Každý pár tak vytvára jeden riadok mriežky, pričom stĺpce mriežky sú dané všetkými možnými pozíciami vysúvajúcej sa či už jednej, alebo druhej lamely (Obr. 9). Jednotlivé časti mriežky sa nazývajú *beamlets* (alebo bixely). Ako sa lamely hýbu, každý jeden bixel mriežky môže rôzne dlho prepúšťať žiarenie – čím dlhšie je bixel nezakrytý lamelou, tým väčšou intenzitou pôsobí žiarenie cezeň na ľudské telo. Na záver plánovania tak dostávame *fluenčnú mapu* znázorňujúcu intenzitu pre každý bixel (6).



Obr. 9 (22) Fluenčná mapa, lamely boli umiestnené po bokoch a vysúvali sa pozdĺž osi x

Každému pacientovi sa vytvára tzv. ožarovací plán. Postup je nasledovný: každému pacientovi sa urobia CT, MR, príp. PET snímky, tie sa následne sfúzuju (t.j. spoja do jedného), na nich ošetrojúci lekár zakreslí nádorové ložisko (GTV), klinický cieľový objem (CTV), plánovaný cieľový objem (PTV) a rádioterapeuti aj orgány a i. Na základe toho sa volí zdroj ožarovania, volí sa rozloženie žiarenia v nádore a v okolitom tkanive, počet a smery lúčov, koľkokrát a v akých časových intervaloch

pacient bude dostávať jednotlivé frakcie (14) (6). Časť úlohy leží na pleciach rádioterapeuta a jeho skúsenostiach, zvyšok riešia matematické softvéry, ktoré spomínané parametre optimalizujú za účelom zneškodnenia tumoru, no aby pritom čo najmenej poškodili zdravé tkanivo.

Cieľom IMRT plánovania je tak určiť najlepšiu mozaiku intenzity beamletov, aby nádor dostal požadovanú dávku žiarenia, zatiaľ čo zdravé tkanivo bolo uchránené čo najviac (21). Vidíme, že tu sa črtajú prvé myšlienky optimalizácie, ktorým sa budeme viac venovať v ďalšej kapitole.

2 Optimalizácia v rádioterapii

V tejto kapitole sa budeme venovať využitiu optimalizačných procesov v rámci liečby externou rádioterapiou, t.j. ožarovaním pacienta zo zdroju mimo jeho tela.

Cieľom bude zhrnúť oblasti, kde je nutné okrem rádiofyziky či rádiobiológie zakomponovať do procesu aj matematickú optimalizáciu a demonštrovať na zjednodušených príkladoch aplikáciu lineárneho, resp. nelineárneho programovania na dané problémy.

Optimalizácia sa využíva vo viacerých krokoch predtým, než samotný pacient zaľahne na ležadlo ožarovacieho zdroja. Na základe pozbieraných vedomostí z klinickej praxe (6), firmy TatraMed spolupodieľajúcej sa na softvéroch plánovacieho systému (23) a internetových zdrojov (24) sme dospeli k nasledujúcim oblastiam využitia optimalizácie v rádioterapii:

- fúzovanie CT, MR alebo PET snímok do spoločného obrazu,
- výber počtu lúčov a uhlov, z akých ožarovať pacienta (*geometrický problém*),
- modulácia intenzity žiarenia pre jednotlivé oblasti v ľudskom tkanive, aby sa zničil nádor, ale zachovalo zdravé tkanivo (*problém intenzity*),
- výber už konkrétnej sekvencie pohybu lamiel MLC, aby čo najefektívnejšie dodali žiarenie (*realizačný problém*).

Vzhľadom na to, že sa na Onkologickom ústave sv. Alžbety, s ktorým sme komunikovali, používa rádioterapia s modulovanou intenzitou IMRT (bližšie k nej v 1.6.1), zamerali sme aj my na tento spôsob plánovania. Pripomeňme si, že v IMRT si určíme na začiatku, akú chceme dosiahnuť dávku žiarenia v jednotlivých voxeloch a tomu potrebujeme prispôbiť parametre – aby sme zničili nádor a pritom čo najviac uchránili zdravé bunky.

Rozdelenia plánovania

Spomínané štyri fázy na seba priamo nadväzujú: po úspešnej fúzii snímok dochádza k voľbe optimálnych lúčov, intenzít jednotlivých beamletov a následne vhodnej postupnosti pohybu lamiel v MLC. Keďže fúzovanie je nevyhnutným predpokladom na začatie plánovania rádioterapie, avšak ono samotné nie je predmetom ožarovacieho plánu pacienta, uvažujme len nasledujúce tri fázy. Pozrime sa na situáciu,

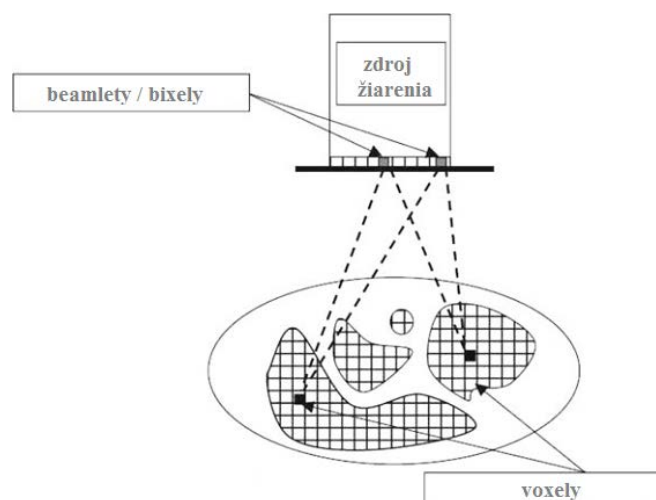
kedy by sme chceli všetky tieto tri kroky optimalizovať naraz. Pre jednoduchosť si zvolíme, že chceme použiť 5 koplanárnych lúčov (t.j. v jednej rovine): pri diskretizácii uhlov lúčov po 1° máme 360 možných uhlov a z toho $\binom{360}{5} \cong 4.9 \times 10^{10}$ rôznych kombinácií. Pri MLC kolimátore s rozmermi $40 \times 40 \text{ cm}^2$, kde jeden beamlet má rozmer $1 \times 1 \text{ cm}^2$, máme 1600 beamletov, v piatich lúčoch spolu 8000 parametrov. Pre každú mapu fluencie môže existovať milión možných konfigurácií MLC lamiel. Vzhľadom na výpočtovú náročnosť sa plánovací proces rozdelil na samostatné fázy, ktoré sa optimalizujú zvlášť. Najprv sa vyrieši prvý (geometrický) problém, následne sa optimalizuje fluenčná mapa a napokon sa volí sekvencia lamiel (24).

V nasledujúcom texte sa podrobnejšie budeme zaoberať len problémom intenzity.

2.1 Modulácia intenzity žiarenia (problém intenzity)

V nasledujúcej podkapitole ukážeme prehľad úloh lineárneho, nelineárneho, celočíselného a viackriteriálneho programovania v danej problematike, čerpajúc najmä z (24).

Aby sme vedeli nejakým spôsobom vyrátať absorbovanú dávku žiarenia v pacientovi, nutne potrebujeme poznať, ako v ňom bude žiarenie rozložené. Skúmaná časť tela pacienta sa 3D mriežkou podelí na množstvo malých zhodných kvádrov, tzv. *voxely*, pričom každá horizontálna rovina predstavuje jeden snímok. Výška voxelu je tak závislá od rozstupov snímok (1-5 mm) a predpokladá sa, že dávka je v celom voxelu rovnaká.



Obr. 10 (24) Diskretizácia lúča na beamlety a tela pacienta na voxely

Nech lúče $k = 1, \dots, p$ pozostávajú každý z beamletov $j = 1, \dots, n$ a nech voxely sú indexované $i = 1, \dots, m$. Označme a_{ijk} dávku dodanú do voxelu i pre beamlet j lúča k jednotkou intenzity žiarenia 1 Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$), pričom predkladáme, že je nezáporná pre každé (i, j, k) a že vzťah medzi intenzitou beamletu a dávkou je (aspoň približne) lineárny.

Matica $A_{m \times n \times p}$ tak predstavuje *maticu distribúcie dávky*, ktorá je vypočítaná na základe matematických modelov fyzikálneho správania sa žiarenia v ľudskom tele. Buď sa na to využíva tzv. technika tužkového lúča (*pencil beam*), ktorý predpokladá, že daný beamlet ožaruje len voxely, ktoré ktorými priamo prechádza, zatiaľ čo vyspelejšie techniky pomocou Monte Carlo simulácií berú do úvahy aj rozptýlenie žiarenia aj do okolitých voxelov (6). Vzťah medzi jednotkovou dávkou a intenzitou v jednotlivých beamletoch je potom daná vzťahom

$$d = Ax,$$

kde $d \in \mathbb{R}^m$ je vektor dávky žiarenia dodanej do každého voxelu i . Vektor $x \in \mathbb{R}^{n \times p}$ predstavuje intenzitu beamletu $j, j = 1, \dots, n$ lúča $k, k = 1, \dots, p$.

Každý voxel je zaradený do určitej štruktúry – typu tkaniva. Nech T reprezentuje bunky tumoru, N bunky normálneho tkaniva a C kritických orgánov (K kritických orgánov nech je reprezentovaných prostredníctvom C_1, \dots, C_K). Počet voxelov m je tak rozdelený na

$$m = m_T + m_{C_1} + \dots + m_{C_K} + m_N.$$

Matica A tak môže byť tiež rozdelená na podmatice $A_N \in \mathbb{R}^{m_N \times n \times p}$ týkajúcej sa normálneho tkaniva, $A_T \in \mathbb{R}^{m_T \times n \times p}$ týkajúcej sa nádoru a $A_C \in \mathbb{R}^{m_C \times n \times p}$ týkajúcej sa kritických orgánov.

Rádioterapeuti potrebujú špecifikovať dávku žiarenia, ktorú každý orgán, nádor a zdravé tkanivo obdrží, nakoľko každé z tkanív má inú toleranciu na žiarenie. Z týchto dôvodov vznikajú ohraničenia pre nádor $TG, TLB, TUB \in \mathbb{R}^{m_T}$, kritické orgány $CUB \in \mathbb{R}^{m_C}$ a zdravé tkanivo $NUB \in \mathbb{R}^{m_N}$ reprezentujúce požadovanú dávku (*goal dose*), spodné ohraničenie (*lower bound*) a horné ohraničenie (*upper bound*). CUB je možné rozdeliť na C_1UB, \dots, C_KUB podľa jednotlivých orgánov.

Vo všeobecnosti sú účelové funkcie optimalizačných úloh, ktorými sa budeme zaoberať, iba obmenou:

- minimalizácie priemernej/maximálnej dávky alebo odchýlky od horného ohraničenia na kritickom alebo normálnom tkanive,
- maximalizácie priemernej/minimálnej dávky pre nádor,
- minimalizácie priemernej/maximálnej odchýlky od predpísanej dávky pre nádor.

2.1.1 Problém prípustnosti

V špeciálnych prípadoch sa môže stať, že nemáme žiadnu účelovú funkciu a len hľadáme nejaké riešenia, ktoré by spĺňali dané obmedzenia, čiže hľadáme akékoľvek prípustné riešenie, pričom všetky sú viac-menej prijateľné.

Tým pádom je model len súhrnom spodných a horných obmedzení:

$$\begin{aligned} TLB &\leq A_T x \leq TUB \\ A_C x &\leq CUB \\ 0 &\leq x. \end{aligned}$$

V literatúre sa na riešenie problémov prípustnosti uvádzajú ako časté metódy metódy projekcie (25).

2.1.2 Lineárne programy

V zásade sú lineárne modely len kombináciou hore spomínaných účelových funkcií a ohraničení. Ohraničenia môžu predstavovať nezápornosť pre intenzitu lúčov, horné ohraničenia na dávku v kritických a/alebo normálnych bunkách, spodné a/alebo horné ohraničenia na dávku v nádore, horné ohraničenia na pomer maximálnej intenzity beamletu k priemernej, príp. horné ohraničenia na medián dávky v kritických orgánoch.

Obyčajne, keď sa účelová funkcia zameriava na tumor, ohraničenia sú potom dané na kritické orgány a zdravé tkanivo. A naopak, keď je účelová funkcia zameraná na zdravé a kritické tkanivo, tak by mali byť ohraničenia dané na dávku v nádore.

Model 1 – Penalizácia odchýlok

Jednoduchým príkladom je minimalizácia váženého súčtu maximálnej odchýlky od cieľovej dávky v nádore a maximálnej nadmernej dávky v kritických a zdravých bunkách za obmedzenia na nezápornosť:

$$\min \omega_T \|A_T x - TG\|_\infty + \omega_C \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty + \omega_N \|(A_N x - NUB)_+\|_\infty$$

$$x \geq 0,$$

kde $(\cdot)_+ = \max\{0, \cdot\}$ a $\omega = (\omega_T, \omega_C, \omega_N)$ je vektor váh (v literatúre nazývaný aj *structural importance factor*). Vo všeobecnosti je určený na základe empirických skúseností, no (26 s. 9-10) uvádza aj automatizovaný prístup k jeho definovaniu ako súčinu dvoch komponentov: (i) akejsi všeobecnej dôležitosti vzhľadom na ostatné orgány v ideálnej situácii; a (ii) faktoru závisiaceho od dávky, ktorý kvantifikuje úroveň klinickej/dozimetrickej spokojnosti s daným plánom, ako napr. pravdepodobnosť komplikácie v danom tkanive.

Model 2 – Elastické ohraničenia

Vzhľadom na to, že prvý model sa ľahko môže stať neprípustným, ak je napr. *TLB* posadené príliš vysoko a *CUB* príliš nízko. V snahe prekonať problém neprípustnosti, Holder (27) navrhol iný model s elastickými ohraničeniami:

$$\begin{array}{l} \min \omega l^T \alpha + u_C^T \beta + u_N^T \gamma \\ \left. \begin{array}{l} TLB - L\alpha \leq A_T x \leq TUB \\ A_C x \leq CUB + U_C \beta \\ A_N x \leq NUB + U_N \gamma \\ 0 \leq L\alpha \leq TLB \\ -CUB \leq U_C \beta \\ 0 \leq U_N \gamma \\ 0 \leq x, \end{array} \right\} E(\omega) \end{array}$$

kde $\alpha \in \mathbb{R}^{q_T}$, $\beta \in \mathbb{R}^{q_C}$, $\gamma \in \mathbb{R}^{q_N}$, $x \in \mathbb{R}^{n \times p}$ sú premenné, $l \in \mathbb{R}^{q_T}$, $u_C \in \mathbb{R}^{q_C}$, $u_N \in \mathbb{R}^{q_N}$, $L \in \mathbb{R}^{m_T \times q_T}$, $U_C \in \mathbb{R}^{m_C \times q_C}$, $U_N \in \mathbb{R}^{m_N \times q_N}$ sú parametre. Prvé tri ohraničenia sa nazývajú *elastické*, pretože ich hranice je možné meniť (oslabovať, relaxovať) s vektormi α, β, γ . Matice L, U_C, U_N definujú, ako meriame množstvo elasticity; l, u_C, u_N ukazujú, ako penalizujeme alebo odmeňujeme množstvo elasticity. Rozmery q_T, q_C, q_N nie sú striktné definované, záležia na našom výbere, t.j. ako si zvolíme L, U_C, U_N, l, u_C, u_N (o Holderovej voľbe nižšie).

O maticiach L, U_C, U_N, l, u_C, u_N predpokladáme, že sú s plnou hodnotou a semimonotónne, t.j. ich Moore-Penrose inverzné matice ($L^+, U_C^+ \dots$) sú nezáporné. Vektory l, u_C, u_N požadujeme kladné, čo jednoduchým spôsobom zabezpečí, že akákoľvek odchýlka bude zachytená v účelovej funkcii a tak penalizovaná.

Matice L, U_C, U_N požadujeme nezáporné, pre ktoré platí, že žiaden súčet niektorého ich riadku nie je nulový, t.j. $Le > 0, U_C e > 0, U_N e > 0$ (e je vektor jednotiek). Tieto podmienky zabezpečia, že ohraničenia pre naozaj každý voxel budú elastické.

Skalár ω je váha odrážajúca citlivosť na dosiahnutie minimálnej dávky pre tumor TLB : vyššou hodnotou ω sa snažíme o nižšie $l^T \alpha$ a tým aj $L\alpha$, a oslabujeme tak poľavenie z podmienky na minimálnu dávku pre tumorové bunky. V ideálnom prípade by sme chceli nájsť také $\omega > 0$, že optimálna hodnota $l^T \alpha^*$ je nula. To by znamenalo, že nádor nedostane nižšiu dávku ako pôvodnú spodnú hranicu TLB . Hoci sú prípady, keď $l^T \alpha$ nie je nula pre ľubovoľné $\omega > 0$, vieme však nájsť také ω , že odchýlka dodanej dávky do nádoru a minimálnej dávky TLB je dostatočne malá. ω vypovedá aj o dôležitosti uniformity nádoru: čím je ω vyššia, tým viac kladieme dôraz na nájdenie plánu, ktorý dodá rovnorodú dávku do nádoru.

Akákoľvek kombinácia L, U_C, U_N, l, u_C, u_N splňajúca dané podmienky definuje množinu *elastických funkcií*. Holder ukázal, že pre ľubovoľnú množinu elastických funkcií je množina prípustných riešení pre $E(\omega)$ dokonca striktne neprázdna (27 s. 9-10). Holder vo svojej práci uvádza ideálne ω (27 s. 10-13):

$$\omega = \frac{1}{\varepsilon} \left(\frac{\|A_C(ue) - CUB\|_{\infty} \|u_C\|_1}{rs(U_C)} + \frac{\|A_N(ue) - NUB\|_{\infty} \|u_N\|_1}{rs(U_N)} + u_C^T U_C^+ CUB \right).$$

Elastické funkcie môžu byť vo všeobecnosti rôzne, tým pádom sa aj interpretácie $E(\omega)$ líšia. Holder sa zamerl na voľbu matíc a vektorov v tvare $l = \frac{1}{m_T} e$, $u_C = \frac{1}{m_C} e$, $u_N = \frac{1}{m_N} e$, $L = I$, $U_C = I$, $U_N = I$ (*average analysis*) alebo $l = 1$, $u_C = 1$, $u_N = 1$, $L = e$, $U_C = e$, $U_N = e$ (*absolute analysis*). V prvom prípade sa lineárny program snaží minimalizovať priemerné množstvo nádorových buniek ožiarených menej ako predpísanou dávkou, minimalizovať priemerné množstvo žiarenia, ktoré obdržia kritické orgány a minimalizovať priemerné množstvo zvyšných zdravých buniek s dávkou vyššou ako horná hranice pre ne. V druhom prípade je interpretácia

takmer rovnaká, až na to, že sa snaží minimalizovať nie priemerné, ale celkové množstvo.

Prvý prehľad optimalizačného problému intenzity lúča v IMRT uskutočnil Shepard a kolektív (1999) v *Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients*.

2.1.3 Nelineárne programy

Veľmi využívané sú formulácie modelov v podobe vážených najmenších štvorcov (deviácií od požadovaných dávok napr.). Aj moderné IMRT prístroje majú účelové funkcie práve takto formulované (22).

Model má nasledujúci tvar:

$$\min \frac{\omega_T}{m_T} \|A_T x - TG\|_2^2 + \frac{\omega_C}{m_C} \|A_C x - CUB\|_2^2 + \frac{\omega_N}{m_N} \|A_N x - NUB\|_2^2$$
$$x \geq 0,$$

kde $\omega = (\omega_T, \omega_C, \omega_N)$ je opäť vektor váh (rovnaký ako v lineárnom modeli). Takto zadaný program minimalizuje vážený súčet štvorcov odchýlok od predpísanej dávky pre každý orgán, resp. tumor či zdravé tkanivo.

V literatúre však môžeme nájsť aj penalizáciu čisto predávkovaných kritických a zdravých tkanív:

$$\min \frac{\omega_T}{m_T} \|A_T x - TG\|_2^2 + \frac{\omega_C}{m_C} \|(A_C x - CUB)_+\|_2^2 + \frac{\omega_N}{m_N} \|(A_N x - NUB)_+\|_2^2$$
$$x \geq 0.$$

Medzi najrozšírenejšie algoritmy na riešenie nelineárnych úloh patria gradientné metódy, simulované zažihanie, genetické algoritmy, metóda najmenších štvorcov (s ohraničeniami).

2.1.4 Zmiešané programy

Zmiešané programovanie (*mixed integer programming*) ponúka možnosť, ako zapracovať do programu tzv. *dose-volume* obmedzenia, t.j. obmedzenia dávky žiarenia nie na niektoré celé tkanivo, ale len na jeho časť (napr. maximálne 1/3 pľúc môže obrdžať viac ako 15 Gy). Zavedením binárnych premenných nadobúdajúcich iba hodnoty 0 alebo 1 sa tak stalo možným špecifikovať voxely, ktoré môžu dostať vyššiu

či nižšiu dávku žiarenia ako je určená hranica, napr. *CUB* či *TG*. Dodaním týchto premenných sa tak lineárny program stáva úlohou zmiešaného programovania.

Lee, Crocker a Fox uvádzajú v (28) model uvažujúci binárne premenné v_i , ktoré určujú, či daný voxel i spĺňa predpísanú dávku, alebo nie. Pre každý voxel PTV (plánovaný objem nádoru a blízkeho okolia, ktorý treba zasiahnuť) sa vyráta odchýlka od predpísanej dávky, a tá sa musí nachádzať v intervale tolerancie.

V duchu doterajších premenných (PTV nahradíme bunkami prislúchajúcimi len nádoru) je model nasledujúci:

$$\begin{aligned} A_T x - r_T &= TG \\ r_T &\leq D_T^{OD} v_T \\ r_T &\geq D_T^{UD} (v_T - e) \\ \sum_{i \in T} v_{T_i} &\geq \alpha m_T, \end{aligned}$$

kde premenné sú $x \in \mathbb{R}^{n \times p}$, $r_T \in \mathbb{R}^{m_T}$ predstavujúce vektor skutočných rozdielov medzi aktuálnou a predpísanou dávkou v tumorových bunkách a $v_T \in \{0,1\}^{m_T}$ vektor binárnych premenných, ktoré každému voxelu priradia buď 1, ak spĺňa predpísanú dávku *TG* alebo viac, alebo 0, ak ju nespĺňa a tumorový voxel tak nie je ožiarený dostatočnou dávkou. $D_T^{OD} \in \mathbb{R}$ je maximálne predávkovanie (*overdose*) a $D_T^{UD} \in \mathbb{R}$ maximálne poddávkovanie (*underdose*) tolerované na bunkách tumoru; e je príslušný vektor jednotiek. α korešponduje s minimálnym požadovaným percentuálnym pokrytím nádoru (napr. ak $\alpha = 0,95$, tak aspoň 95% nádorových buniek obdrží predpísanú dávku pre nádor alebo viac).

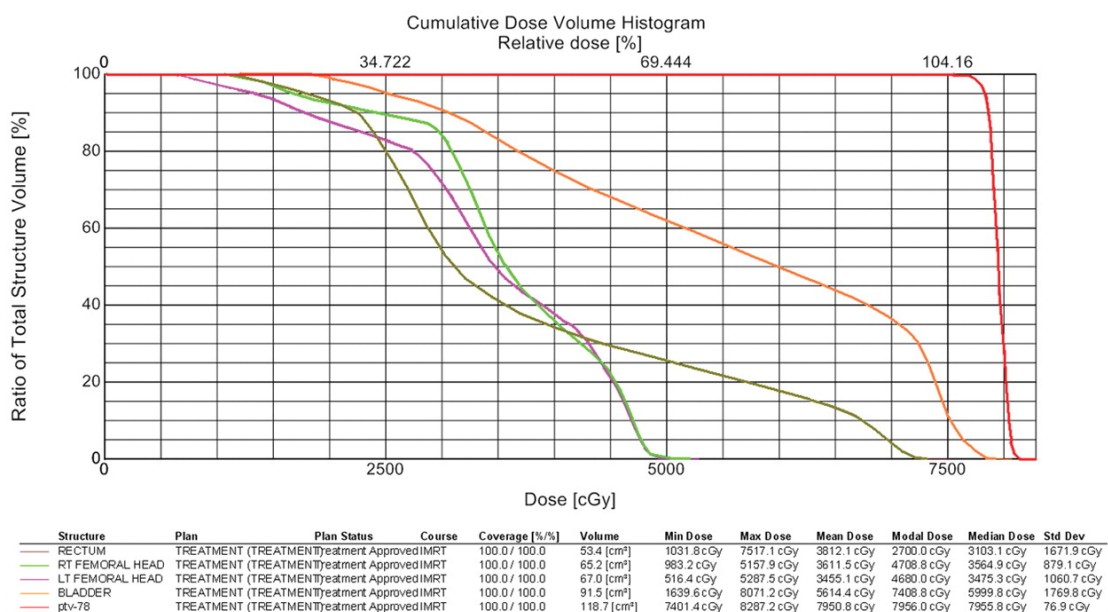
Okrem dozretia na nádor, aby nedostal menšiu dávku ako je treba, je potrebné pozrieť sa aj na iné bunky, ako napríklad bunky K kritických orgánov. Z toho vyplývajú ďalšie obmedzenia:

$$\begin{aligned} A_{C_k} x &\leq [\alpha_k C_k G] y^{\alpha_k} + D_k^{max} z^{\alpha_k} \\ \sum_{i \in C_k} y_i^{\alpha_k} &\geq \beta_k m_{C_k} \\ y^{\alpha_k} + z^{\alpha_k} &= e \\ y^{\alpha_{k_1}} &\leq y^{\alpha_{k_2}} \text{ pre } \alpha_{k_1} \leq \alpha_{k_2}, \end{aligned}$$

kde $k \in K$ je index kritického orgánu, $C_k G \in \mathbb{R}^{m_{C_k}}$ je predpísaná dávka pre k -ty kritický orgán, $D_k^{max} \in \mathbb{R}$ je maximálna tolerancia žiarenia pre k -ty kritický orgán, $\alpha_k, \beta_k \in (0, 1]$

zabezpečujú, že aspoň $\beta_k 100\%$ voxelov k -teho kritického orgánu obdrží dávku menšiu alebo rovnú $\alpha_k \cdot 100\%$ z $C_k G$. Vektory binárnych premenných y^{α_k} a z^{α_k} poukazujú na príslušnosť voxelov k tým voxelom orgánu k , ktoré budú ožiarené dávkou menšou ako $\alpha_k \cdot 100\%$ z $C_k G$: ak $y_i^{\alpha_k} = 1$ a $z_i^{\alpha_k} = 0$, voxel i patrí do spomínanej množiny, ak $y_i^{\alpha_k} = 0$ a $z_i^{\alpha_k} = 1$, voxel je ožiarený dávkou menšou alebo rovnou maximálnou dávkou D_k^{max} .

Účelová funkcia nie je autormi explicitne určená, avšak zamerali sa na minimalizáciu váženého súčtu odchýlky od predpísanej dávky pre PTV a celkovej dávky žiarenia v kritických orgánoch (OARs).



Obr. 11 (29) Dose-volume histogram (DVH)

Binárne premenné tak umožňujú klinickým rádiofyzikom nielen zadávať požadované dávky na jednotlivé orgány, ale aj koľko % orgánu môže dostať aj vyššiu dávku. V plánovacom systéme sa na grafické znázornenie používa *dose-volume histogram* (Obr. 11), kde krivky prislúchajúce jednotlivým orgánom ukazujú, koľko % orgánových buniek dostane akú dávku.

Na riešenie zmiešaných programov sa v literatúre pomerne často spomínajú branch-and-bound algoritmy (metóda vetiev a medzí), príp. geometrické heuristické (28).

2.1.5 Viackriteriálna optimalizácia

Úlohy rádioterapie sa môžu naformulovať aj ako viackriteriálny program, ktorý sa snaží optimalizovať každú z úloh. Vo viackriteriálnej (vektorovej) optimalizácii (*multiobjective optimization, MO*) sa snažíme nájsť vektor x , ktorý rieši vektorovú funkciu

$$f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_M(x) \end{pmatrix}$$

s M účelovými funkciami $f_i(x)$, $i = 1, \dots, M$. Vo všeobecnosti nenastáva situácia, že by každá z funkcií dosahovala svoje optimum v rovnakom x . Preto sa hľadá najlepšie možné optimum vzhľadom na všetky zúčastnené funkcie – tzv. *Pareto (efektívne, nedominované) optimum*.

Nech x_1, x_2 sú dve prípustné riešenia. Potom x_1 dominuje x_2 , ak:

- x_1 nie je horší ako x_2 vo všetkých funkciách, t.j. $f_i(x_1) \leq f_i(x_2), \forall i = 1, \dots, M$
- x_1 je striktno lepší ako x_2 v aspoň jednej funkcii, t.j. $\exists i: f_i(x_1) < f_i(x_2)$.

Riešenie x je Pareto optimálne, ak neexistuje žiadne ďalšie riešenie, ktoré by mu dominovalo (30).

Stratégie na riešenie multikriteriálnych úloh môžu byť nasledovné (24) (31):

- „*A priori*“ metódy. Vyžadujú si poznatok váh vopred, častokrát sú nastavované systémom pokus-omyl, kým sa nenájde vyhovujúce riešenie. Toto je jedna z najvyužívanejších, mnohokrát však váhy nemajú žiadne klinické vysvetlenie a je potrebné postup viackrát opakovať.
- „*A posteriori*“ metódy. Systém vyhľadá všetky riešenia, až potom sa rozhoduje, ktoré sa vyberie. Tento spôsob oddeľuje od seba problém optimalizácie a problém rozhodovania sa. Takto je možné spraviť nové rozhodnutie bez toho, aby sa musela opakovať optimalizácia.
- *Kombinácia „a priori“ a „a posteriori“ metód*. Počas optimalizácie sa obdržané informácie používajú na preformulovanie niektorých cieľov.

V rádioterapii sa môžeme stretnúť najmä s dvoma kategóriami MO: viackriteriálne lineárne programy (MOLP) alebo viackriteriálne nelineárne programy (MONP).

Model 1 – MONP

Prvý MONP model pre IMRT zaviedol Cotrutz v (32), kde jednotlivé funkcie predstavovali štvorce odchýlok od predpísanej dávky pre PTV a OAR (tumoru a kritických orgánov v našich doterajších premenných):

$$f_T = \frac{1}{m_T} \frac{\|A_T x - \bar{d}_T\|_2^2}{\bar{d}_T^2}$$

$$f_{C_k} = \frac{1}{m_{C_k}} \frac{\|(A_{C_k} x - C_k UB)_+\|_2^2}{C_k UB^2}$$

kde \bar{d}_T je v danej iterácii medián dávky pre nádor a $k = 1, \dots, K$. Za globálnu účelovú funkciu, ktorú minimalizoval, zvolil častý, tzv. vážený súčet jednotlivých funkcií, ktorý sa nápadne podobá na náš spomínaný nelineárny model:

$$f = \omega_T f_T + \sum_{k=1}^K \omega_{C_k} f_{C_k}$$

$$\omega_T + \sum_{k=1}^K \omega_{C_k} = 1$$

Vážený súčet funkcií $f_i(x)$, $i = 1, \dots, M$ je jedným z najrozšírenejších riešení. Platí, že riešenie modelu váženého súčtu je efektívnym riešením viackriteriálneho problému (24). Cotrutz úlohu potom riešil metódou konjugovaných gradientov.

Model 2 – MOLP

Na základe Holderovho lineárneho elastického modelu (27) zostavil Shao (33) model viackriteriálneho programovania. Cieľom je minimalizovať maximálnu odchýlku α od spodného ohraničenia dávky pre nádor, β od horného ohraničenia pre kritické orgány a γ pre hornú hranicu pre zdravé tkanivo. Model je nasledovný:

$$\min(\alpha, \beta, \gamma)$$

$$TLB - \alpha e \leq A_T x \leq TUB$$

$$\begin{aligned}
A_C x &\leq CUB + \beta e \\
A_N x &\leq NUB + \gamma e \\
0 &\leq \alpha &\leq \alpha_{max} \\
- \min CUB &\leq \beta &\leq \beta_{max} \\
0 &\leq \gamma &\leq \gamma_{max} \\
0 &\leq x,
\end{aligned}$$

kde $\alpha_{max} \in \mathbb{R}$, $\beta_{max} \in \mathbb{R}$, $\gamma_{max} \in \mathbb{R}$ sú horné obmedzenia pre α, β, γ . Zadávajú sa rádioterapeutickým pracovníkom a zúžia úlohu tak na hľadanie klinicky relevantných hodnôt. Shao predstavuje hľadanie riešenia pomocou Bensonovho algoritmu vonkajšej aproximácie.

2.2 Výber lúčov (geometrický problém)

V predošlej podkapitole sme ukázali príklady úloh optimalizácie intenzity lúča za predpokladu, že počet a smer lúčov už poznáme. Teraz uvidíme krátky prehľad optimalizačných úloh v tomto procese.

Výber správnych lúčov je nepochybne veľmi dôležitým krokom v rámci plánovania rádioterapie. Gantry lineárneho urýchľovača môže okolo ležiaceho pacienta rotovať po veľkej kružnici a ožarovať tak pacienta. Množina uhlov, z ktorých sa vyberajú vhodné ožarovacie pozície, je rôzna, uhly môžu postupovať napr. po 5° , 10° (22), pričom niekedy sa neuvažuje ani celá množina (24). V mnohých prípadoch (24) (34) (35) je optimalizácia uhlov lúčov zahrnutá v rámci optimalizácie aj ich intenzity.

Nech K je množina všetkých lúčov. Potom pre intenzitu lúčov môže byť úloha formulovaná nasledovne:

$$\min f(x)$$

$$\sum_{k \in K} y_k = p$$

$$\sum_j x_{jk} \leq M y_k$$

$$x \in X(K)$$

$$y_k = \{0,1\}, \quad \forall k \in K$$

kde $f(x)$ je ľubovoľná zo spomínaných účelových funkcií v predošlej sekcii, p je počet lúčov, ktoré chceme vybrať, M je dostatočne veľká konštanta (viac o jej voľbe v (34)), $x \in \mathbb{R}^{n \times p}$ je vektor intenzít pre každý beamlet a y_k je binárna premenná, ktorá nadobúda hodnotu 1, keď je k -ty lúč zvolený, v opačnom prípade 0. Ako sme už spomínali na začiatku kapitoly 2, spojenie problému intenzity a geometrie je drahé. Preto sa časom vytvorili aj iné prístupy.

Ehrgott et al. v (36) uvádzajú spôsob výberu pomocou *judgement funkcie*, ktorá ohodnocuje kolekciu lúčov, či *beam selektorov*. Medzi metódy hľadania optimálnych lúčov patrí aj skórovacia technika, prvýkrát spomínaná v (37), pričom sa vyberajú lúče s najvyšším skóre:

$$c_k = \frac{1}{m_T} \sum_{i \in T} \sum_j \left(\frac{a_{ijk} \hat{x}_{jk}}{TG} \right)^2$$

$$\hat{x}_{jk} = \min \left\{ \min \left\{ \frac{CUB_i}{a_{ijk}} : i \in C \right\}, \min \left\{ \frac{NUB_i}{a_{ijk}} : i \in N \right\} \right\},$$

kde T , C , N sú množiny nádorových buniek, buniek kritických orgánov a normálneho tkaniva, m_T je množstvo nádorových buniek, a_{ijk} zložky matice A_T , TG predpísaná dávka tumoru, CUB horná hranica dávky pre kritické tkanivo a NUB horná hranica dávky pre normálne, zdravé tkanivo.

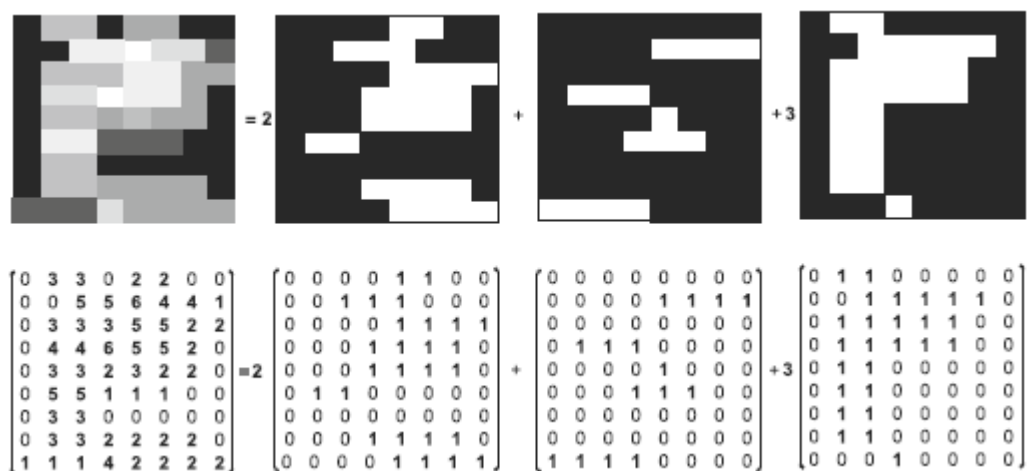
Vo všeobecnosti sa preferujú ožarovacie plány s menej lúčmi (cca. do 5) (34) (6), nakoľko sú menej časovo náročné.

Medzi ďalšie postupy riešenia geometrického problému sa okrem skórovacích techník objavujú aj genetické algoritmy, simulované zažíhanie a i. (24)

2.3 Výber sekvencie lamiel (realizačný problém)

Keď už máme geometrický problém a problém intenzity vyriešený, disponujeme riešením $x \in \mathbb{R}^{n \times p}$, kde n je počet beamletov, p je počet lúčov a samotné x predstavuje optimálnu intenzitu pre každý beamlet z každého lúča. Pre každý lúč $j = 1, \dots, n$ je možné vektor x_{jk} usporiadať do matice intenzity I podľa mriežky bixelov na MLC.

Jedným zo spôsobov, ako je možné znázorniť tieto matice, sú mriežky s odtieňmi sivej – čierna korešponduje s 0 a svetlejšie miesta značia vyššie čísla.



Obr. 12 (24) Realizácia matice intenzity prekrytím viacerých ožarovacích polí vytvarovaných pomocou MLC

Táto fáza sa zameriava na hľadanie optimálnej postupnosti tvarovaných ožarovacích polí, ako realizovať požadovanú mapu fluencie a zároveň aby to nebolo časovo príliš náročné pre pacienta. Ožarovanie sa môže realizovať dvoma metódami v závislosti od technických podmienok prístroja. Prvou možnosťou je statická *step-and-shoot metóda*, kedy prístroj na chvíľu prestane ožarovať, lamely sa presunú do novej pozície a až potom ožarovanie pokračuje. Mapa fluencie sa tak delí na niekoľko polí s nulovou alebo rovnakou (kladnou) intenzitou – tzv. *segmenty*. Druhou metódou je dynamická *sliding window technika*, kedy sa prístroj nevypína a ráta sa s ožarovaním s rôzne rýchlo sa pohybujúcimi lamelami. Na (Obr. 12) je príklad mapy fluencie, ktorá vznikne poskladaním troch segmentov vystavených rôznym časovým intervalom (2, 1, 3).

Uvedieme len v skratke optimalizačnú úlohu pre statickú metódu:

Vo všeobecnosti je matica intenzity I nezáporná, reálna matica. Na použitie statickej metódy sa jej zložky najprv musia konvertovať na diskkrétne (diskretizácia matice intenzity samotná je optimalizačný proces, tu však predpokladáme, že ju poznáme). Každý segment tak môže byť reprezentovaný binárnou maticou $Y^{M \times N}$, kde $y_{mn} = 1$ práve vtedy, keď žiarenie môže cez daný bixel (m, n) prejsť. Keďže priestor

medzi dvoma lamelami oproti sebe je súvislý, matica Y bude obsahovať v každom svojom riadku súvislú reťaz jednotiek (ak, samozrejme, bude MLC v danom riadku prepúšťať žiarenie).

Nech K je indexová množina všetkých možných Y_k , $k \in K$ a nech $K' \subseteq K$. Potom maticu intenzity I môžeme potom zapísať v tvare:

$$I = \sum_{k \in K'} \alpha_k Y_k$$

kde $k \in K'$ sú indexy týchto binárnych matíc v nejakej podmnožine K' , $\alpha_k \in \mathbb{N} \cup \{0\}$ sú koeficienty, ktoré sa zvyknú nazývať *monitorové jednotky*. Pomocou nich vieme určiť, ako dlho bude pacient vystavený žiareniu (*decomposition time*):

$$DT(\alpha) = \sum_{k \in K'} \alpha_k$$

a keďže rátame s tým, že chvíľu bude trvať aj pohyb lamiel na nové pozície, v závislosti od toho, či predpokladáme, že sa lamely nastavujú za konštantný čas τ alebo meniaci sa čas $\tau_{k,l}$, treba prirábať nastavovací čas (*set-up time*):

$$SU_{const}(\alpha) = \tau DC(\alpha)$$

$$SU_{var}(\alpha) = \sum_{k,l \in K'} \tau_{k,l}$$

kde $DC(\alpha)$ je počet $\alpha_k > 0$ a $\tau_{k,l}$ je čas, ktorý potrebujú lamely na prejdienie z pozícií zodpovedajúcich Y_k do hneď nasledujúcich umiestnení ekvivalentným Y_l . A tak je logické, že základnou myšlienkou bude minimalizácia celkovej doby ožarovania:

$$\min DT(\alpha) + SU(\alpha).$$

Medzi najpoužívanejšie metódy hľadania správnej sekvencie sa používa napr. zametací algoritmus (sweep algorithm) (24).

3 Porovnanie modelov

V predošlej kapitole sme uviedli súhrn základných princípov modelov, s akými sa v rádioterapii pracuje. V tejto kapitole ideme spomínané modely otestovať, porovnávať, pričom sme ich naprogramovali v modelovacom prostredí CVX (38), ktoré je založené na MATLAB-e. Cieľom tejto kapitoly bude bližšie sa oboznámiť s fungovaním modelov – porovnať ich a ukázať na úlohach z praxe využitie vedomostí z oblasti lineárneho a nelineárneho programovania.

Matice A_T, A_C, A_N sme si vygenerovali náhodne, počet lúčov p sme stanovili na 5, každý pozostávajúci z $n = 100$ beamletov. V nádore sme chceli dosiahnuť dávku $TG = 80$ Gy, bunkám kritických orgánov sme stanovili maximálnu dávku $CUB = 10$ Gy a bunkám zdravého tkaniva $NUB = 20$ Gy.

3.1 Nepripustnosť základného modelu

Predtým, ako sme začali uvažovať rôzne modely, ktoré poľavujú na stanovených ohraničeniach dávky žiarenia pre jednotlivé tkanivá, chceli sme overiť, či pre dané hranice TG, CUB, NUB je základný model skutočne neprípustný, a teda nasledujúce modely majú zmysel. Základný model:

$$\begin{aligned}A_T x &= TG \\A_C x &\leq CUB \\A_N x &\leq NUB \\0 &\leq x,\end{aligned}$$

pričom za účelovú funkciu sme si zvolili konštantu. Po spustení v CVX systéme sa objavilo hlásenie neprípustnosti:

`cvx_status 'Infeasible'.`

3.2 Penalizačné modely s rôznymi normami

V literatúre (22) (34) (24) (32) sme sa často stretávali s účelovými funkciami v podobe noriem odchýlok predpísanej dávky alebo hornej hranice dávky od skutočne

obdržanej dávky. Preto sme si ako prvú úlohu zvolili porovnanie týchto penalizačných úloh použitím noriem L_1, L_2 a L_∞ . Váhy sme si určili $\omega_T = \omega_C = \omega_N = 1$:

model č. 1:

$$\min \frac{\omega_T}{m_T} \|A_T x - TG\|_2^2 + \frac{\omega_C}{m_C} \|(A_C x - CUB)_+\|_2^2 + \frac{\omega_N}{m_N} \|(A_N x - NUB)_+\|_2^2$$

$$x \geq 0,$$

model č. 2:

$$\min \frac{\omega_T}{m_T} \|A_T x - TG\|_1 + \frac{\omega_C}{m_C} \|(A_C x - CUB)_+\|_1 + \frac{\omega_N}{m_N} \|(A_N x - NUB)_+\|_1$$

$$x \geq 0,$$

model č. 3:

$$\min \omega_T \|A_T x - TG\|_\infty + \omega_C \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty + \omega_N \|(A_N x - NUB)_+\|_\infty$$

$$x \geq 0.$$

Vidíme, že modely penalizujú pri kritickom a zdravom tkanive prekročenie horného limitu dávky, zatiaľ čo v nádore sa penalizuje dodanie nielen vyššej, ale aj nižšej dávky ako predpísanej.

Prvý model penalizuje vážený súčet štvorcov prekročených dávok, druhý vážený súčet absolútnych hodnôt odchýlok a tretí maximálnu odchýlku dávky. Model č. 1 a 2 slúžia na kontrolu celkovej dávky, model č. 3 kladie dôraz na kontrolu tzv. *hot spots* (horúce miesta) a *cold spots* (studené miesta), čo sú voxely s najvyššou a najnižšou dodanou dávkou.

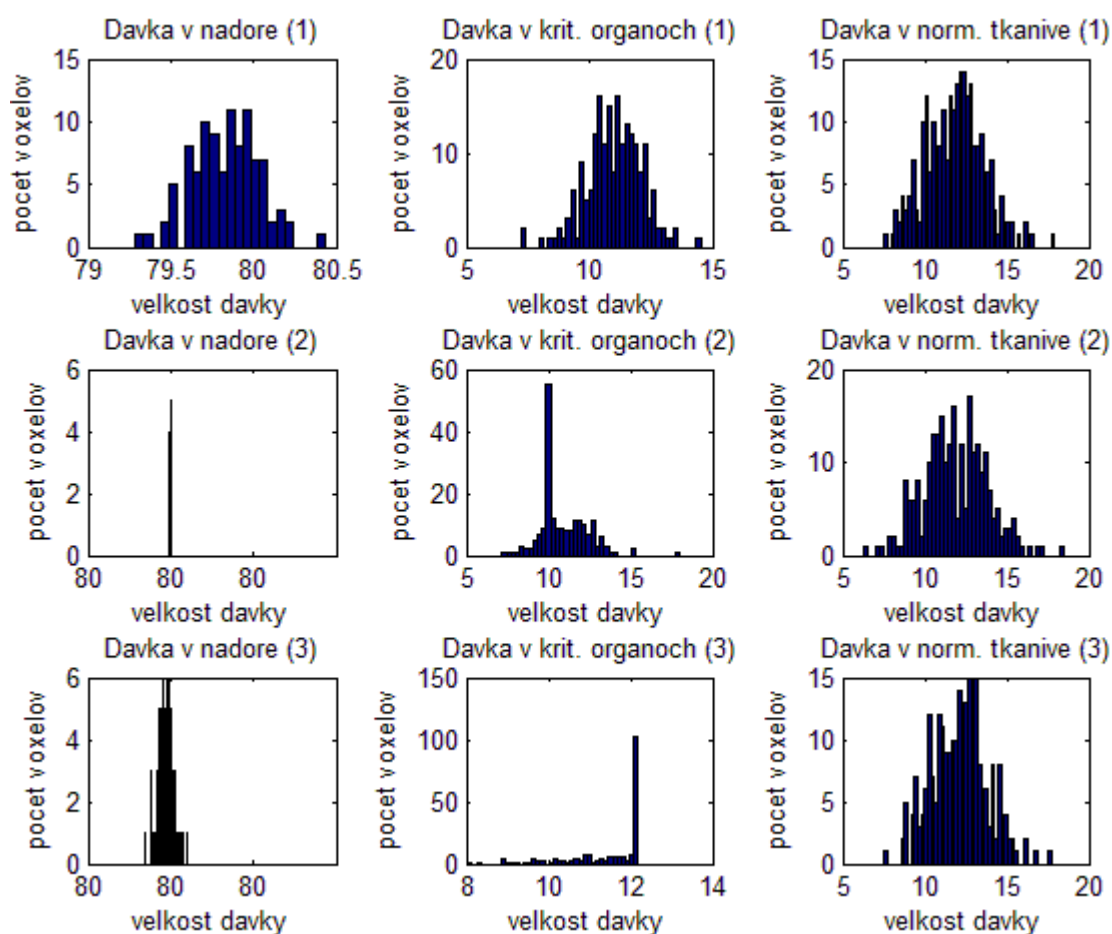
Pozorovania

Na (Obr. 13) môžeme vidieť, že všetkým trom modelom sa podarilo splniť požiadavku $A_N x \leq NUB$, čo bolo 20 Gy, a teda do účelovej funkcie nijak dávky v zdravom tkanive neprispeli.

Čo sa týka kritických orgánov, hoci prvý model penalizoval prísnejšie (kvadraticky), napodiv viac voxelov v ňom prekročilo hornú hranicu dávky ako v druhom (lineárnom) modeli (v prvom 84%, v druhom 75% voxelov, v treťom 89,5%). Avšak treba ale poznamenať, že prvý model to zas vykompenzoval nižšou maximálnu

dodanou dávkou žiarenia ako druhý (max. dávka pre kritické bunky v prvom bola 14,5 Gy, v druhom 17,9 Gy). Tretí model, s maximovou normou, dosiahol jednoznačne najnižšiu maximálnu dávku (12,2 Gy), okolo ktorej sa pohybovala dávka cca. polovice voxelov, zatiaľ čo v prvých dvoch modeloch sa dávky rozdelili rovnomernejšie.

Z histogramov je vidieť najväčší rozdiel v žiarení dodanom do tumoru – v prvom modeli sa dávky pohybujú na intervale [79,31;80,42], v druhom na [79,99;80,00] a v treťom podobne na [79,99;80,00], pričom v posledných dvoch sa obe hranice líšia až na 9. desatinnom mieste.



Obr. 13 Rozloženie dávky žiarenia pre modely č. 1, 2, 3
v nádore, kritických orgánoch a normálnom tkanive

Záver

Prvý (kvadratický) model bol pre naše podmienky paradoxne najmenej prísny na dodržanie predpísanej dávky pre nádor, tretí model obsahoval najviac kritických voxelov nad stanovenou hornou hranicou, avšak maximálne prekročenie bolo spomedzi

modelov najnižšie a dávka v zdravom tkanive sa rozložila vo všetkých troch modeloch veľmi podobne.

3.3 Penalizačný model s kombinovanými normami

Keďže každá norma má predsa len iné vlastnosti, skúsili sme si z predošlých modelov nakombinovať náš vlastný, ktorým by sme sledovali nasledujúce ciele:

- odchýlka dávky žiarenia v nádore od predpísanej dávky by mala byť celkovo čo najmenšia,
- v kritickom tkanive požadujeme nízku maximálnu odchýlku dávky žiarenia,
- normálne tkanivo dostane dávku maximálne rovnú hornej hranici NUB , pričom rázne nepreferujeme vysoké dávky.

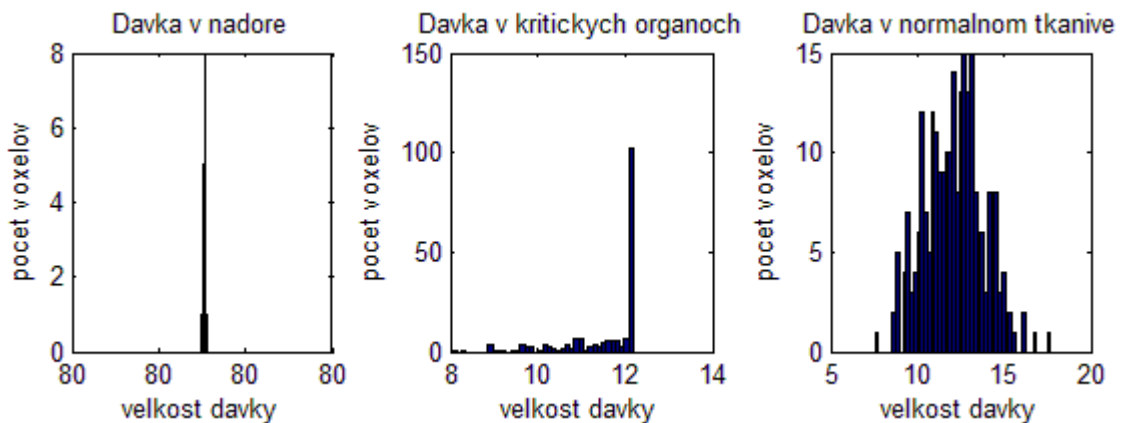
Aj na základe výsledkov z predošlých pozorovaní sme zostavili nasledujúci model s tými istými podmienkami na ohraňovania TG , CUB , NUB ako predtým:

$$\min \frac{\omega_T}{m_T} \|A_T x - TG\|_1 + \omega_C \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty + \frac{\omega_N}{m_N} \|(A_N x - NUB)_+\|_2^2$$

$$x \geq 0.$$

Záver

Dávka v nádore sa pohybovala na doteraz najmenšom intervale $[80,00;80,00]$ s rozdielom čísel až na 9. desatinnom mieste, maximálna dávka v kritickom tkanive opäť nadobudla 12,2 Gy a dávka v normálnom, zdravom tkanive ostala pod 20 Gy.



Obr. 14 Histogramy rozloženia dávky v kombinovanom modeli

3.4 Trade-off analýza modelu s L_∞ -normou

Predchádzajúce modely sa dajú chápať aj ako skalarizované viackriteriálne úlohy, kde i -ty model je vektor účelových funkcií rovný $F_i(x)$, pre $i = 1, 2, 3$:

$$\min \omega^T F_i(x) = (\omega_T, \omega_C, \omega_N)^T F_i(x),$$

$$F_1(x) = \begin{pmatrix} \frac{\|A_T x - TG\|_2^2}{m_T} \\ \frac{\|(A_C x - CUB)_+\|_2^2}{m_C} \\ \frac{\|(A_N x - NUB)_+\|_2^2}{m_N} \end{pmatrix}, F_2(x) = \begin{pmatrix} \frac{\|A_T x - TG\|_1}{m_T} \\ \frac{\|(A_C x - CUB)_+\|_1}{m_C} \\ \frac{\|(A_N x - NUB)_+\|_1}{m_N} \end{pmatrix}, F_3(x) = \begin{pmatrix} \|A_T x - TG\|_\infty \\ \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty \\ \|(A_N x - NUB)_+\|_\infty \end{pmatrix}.$$

Pod *skalarizáciou* rozumieme obmenu problému vektorovej účelovej funkcie na skalár, v našom prípade pomocou vektora $\omega = (\omega_T, \omega_C, \omega_N)$, ktorý je možné chápať aj ako vektor váh – ak nám viac záleží na minimalizovaní j -tej účelovej funkcie, vynásobíme ju vyšším číslom (váhou) oproti ostatným váham. Skalarizácia problému viacerých účelových funkcií je štandardným riešením viackriteriálnych úloh, prostredníctvom ktorého nájdeme Pareto optimálne¹, príp. optimálne riešenie (39).

Pre rôzne váhy dostaneme (zväčša) rôzne riešenia, preto sme sa rozhodli skúmať rôzne kombinácie váh a uplatniť tzv. *trade-off analýzu*, ktorá skúma, ako veľmi musíme zhoršiť funkčnú hodnotu jednej alebo viacerých účelových funkcií, aby sme zlepšili funkčnú hodnotu iných (39). Zamerali sme sa iba na váhy ω_T, ω_C (ω_N sme zafixovali na 1):

$$\begin{aligned} \omega_N &= 1 \\ \omega_T + \omega_C &= 2. \end{aligned}$$

A uvažovali sme tretí model, t.j. $\min \omega^T F_3(x)$:

$$\begin{aligned} \min \omega_T \|A_T x - TG\|_\infty + \omega_C \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty + \omega_N \|(A_N x - NUB)_+\|_\infty \\ x \geq 0. \end{aligned}$$

Pozorovania

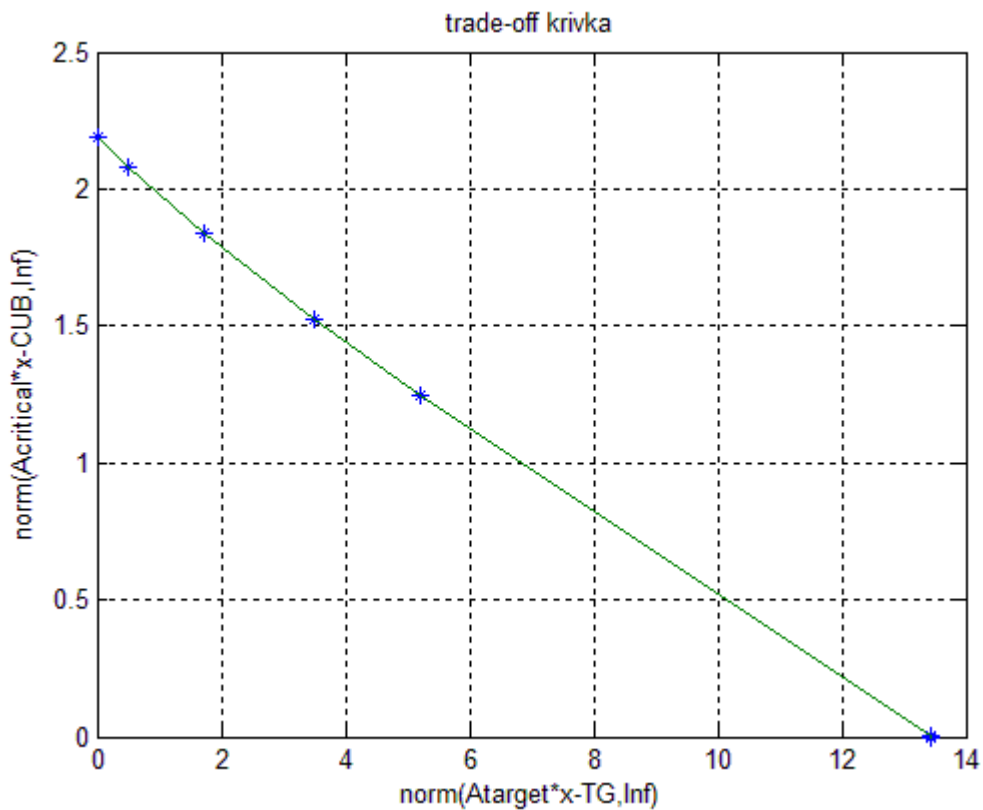
Z výsledkov v (Tab. 1) môžeme vidieť, že už len malý pokles o $|\Delta\omega_C| \cong 0,02$ urobil dramatické nárasty vo funkčnej hodnote odchýlky v kritických orgánoch. Tretí

¹ Definíciu Pareto optimálneho riešenia sme uviedli v 2.1.4.

stĺpec ukazuje relatívnu dôležitosť kritéria $\|(A_C x - CUB)_+\|_\infty$ oproti $\|A_T x - TG\|_\infty$, čím viac sa kládol dôraz na kritérium ohľadom kritických orgánov, tým bola aj jeho funkčná hodnota nižšia. Výsledky funkčných hodnôt pre všetky skúmané (ω_T, ω_C) sú zakreslené na (Obr. 15), pričom vyznačené body, ktoré sú zlomovými bodmi *trade-off* krivky, sú zaznamenané aj v (Tab. 1).

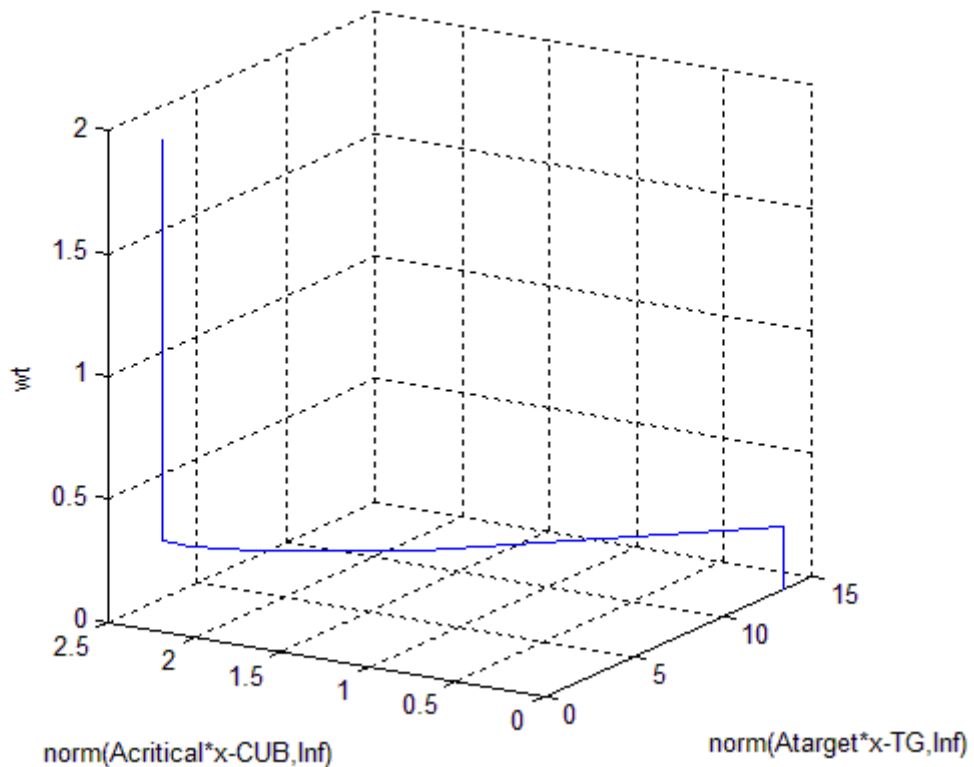
ω_T	ω_C	$\frac{\omega_C}{\omega_T}$	ω_N	$\omega^T F_3(x)$	$\ A_T x - TG\ _\infty$	$\ (A_C x - CUB)_+\ _\infty$	$\ (A_N x - NUB)_+\ _\infty$
0,25	1,75	7	1	3,82615	13,44367	$8,2919 \times 10^{-8}$	0
0,27	1,73	6,4	1	3,78223	5,21131	1,24360	0
0,29	1,71	5,9	1	3,73481	3,49001	1,52709	0
0,32	1,68	5,3	1	3,68340	1,73379	1,84157	0
0,34	1,66	4,9	1	3,62823	0,51308	2,08002	0
0,37	1,63	4,4	1	3,56859	$8,41871 \times 10^{-8}$	2,18828	0
1	1	1	1	2,18828	$3,16898 \times 10^{-9}$	2,18828	0

Tab. 1 Funkčné hodnoty jednotlivých kritérií vektorovej účel. funkcie pri rôznych váhach



Obr. 15 Trade-off krivka

Napokon vykreslíme ešte závislosť $\|(A_C x - CUB)_+\|_\infty, \|A_T x - TG\|_\infty$ ($\|(A_N x - NUB)_+\|_\infty$ je stále nulové) od ω_T , kde vidíme, že keď je kladený oveľa väčší dôraz na nádor, norma odchýlky od predpísanej dávky pre nádor dosahuje svoje minimum, zato keď neprihliadame až tak na odchýlku od TG , tak norma rozdielu $A_T x$ a TG skutočne dosahuje svoje najvyššie hodnoty.



Obr. 16 Závislosť kritérií od meniacej sa váhy

3.5 Porovnanie s modelom s elastickými ohraňeniami

V 2.1.2 sme medzi lineárnymi modelmi uviedli model s elastickými ohraňeniami od Holdera (27), ktorý sa stal predmetom nášho ďalšieho skúmania. Z doteraz skúmaných modelov sme zostavili podobný model, ktorý sa najviac podobal elastickému modelu a tieto porovnávali pre rôzne váhy. Pre potreby týchto modelov sme zaviedli nové parametre – dolnú hranicu pre dávku v nádore $TLB = 75$ Gy a hornú hranicu pre dávku v nádore $TUB = 85$ Gy.

Model s elastickými ohraničeniami:

$$\begin{aligned} \min \quad & \omega l^T \alpha + u_c^T \beta + u_N^T \gamma \\ & TLB - L\alpha \leq A_T x \leq TUB \\ & A_C x \leq CUB + U_C \beta \\ & A_N x \leq NUB + U_N \gamma \\ & 0 \leq L\alpha \leq TLB \\ & -CUB \leq U_C \beta \\ & 0 \leq U_N \gamma \\ & 0 \leq x, \end{aligned}$$

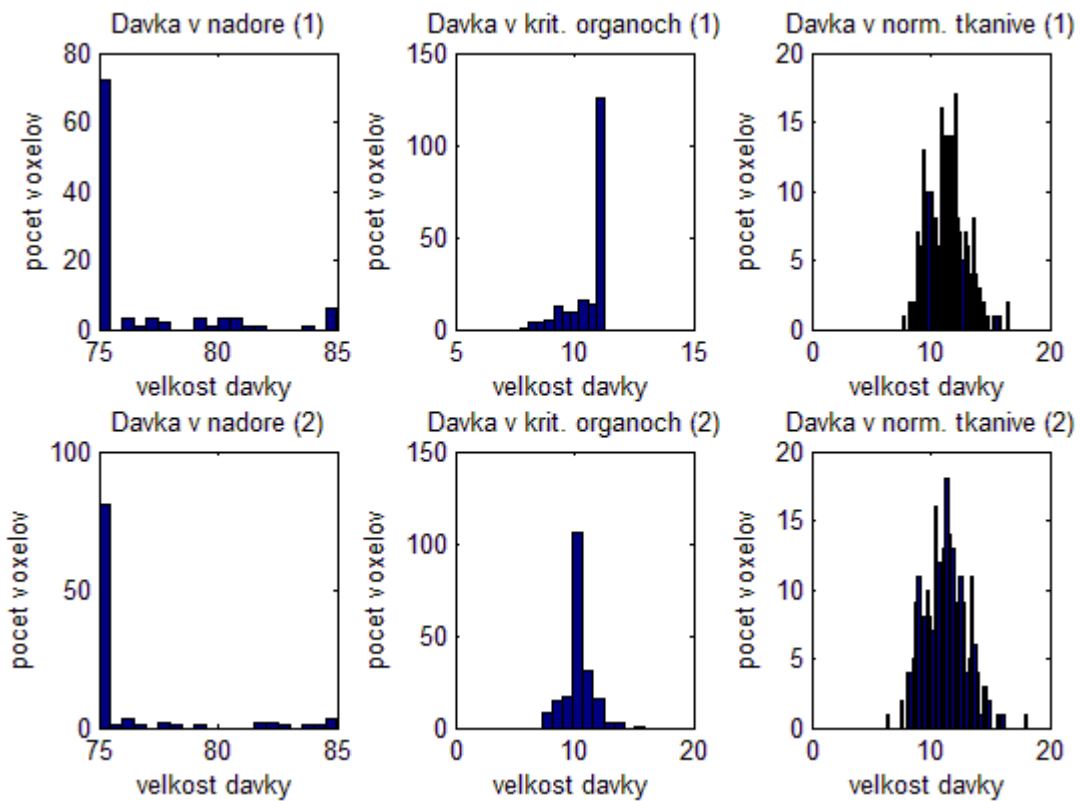
model podobný sme určili nasledovný:

$$\begin{aligned} \min \quad & \frac{\omega}{m_T} \|(TLB - A_T x)_+\|_1 + \frac{1}{m_C} \|(A_C x - CUB)_+\|_1 + \frac{1}{m_N} \|(A_N x - NUB)_+\|_1 \\ & A_T x \leq TUB \\ & x \geq 0, \end{aligned}$$

nakoľko spĺňa charakter toho elastického – v nádore zabráňuje vyššej dávke žiarenia ako TUB , keďže $L\alpha$ je nezáporný vektor, penalizujeme len kladné odchýlky medzi dolnou hranicou dávky a skutočnou dávkou pre nádor a napokon aj medzi skutočnou dávkou v kritickom a normálnom tkanive a ich hornými hranicami.

Pozorovania

Pozrime sa, ako vyzerajú modely pre $\omega = 1$ (Obr. 17). Môžeme si všimnúť, že rozloženie dávky žiarenia v nádore je takmer rovnaké, oba modely dodávajú do väčšiny nádoru spodnú hraničnú dávku 75 Gy. V zdravom tkanive však penalizačný model rozkladá dávku žiarenia na širšom intervale. Viditeľne sa líšia len vo voxeloch kritického tkaniva: prvý, elastický model má medián 11,28 Gy a 60,5% voxelov s dávkou v rozmedzí 11-11,5 Gy, zatiaľ čo druhý, penalizačný model má medián približne 10 Gy a 52% leží na intervale 9,5-10,5 Gy. V kritickom tkanive sa aj výrazne líšia aj maximálne dávky – kým v elastickom modeli je to 11,28 Gy, v penalizačnom je to až 15,91 Gy.



Obr. 17 Rozloženie dávky žiarenia v elastickom (1) a penalizačnom (2) modeli s $\omega = 1$

Pozrime sa na iné váhy. V CVX-e sme vyriešili súbor úloh pre váhu ω na logaritmickom priestore od 10^0 po 10^3 . V (Tab. 2) sa nachádzajú výsledky pre elastický model, ktoré sa od počiatkových hodnôt s váhou $\omega = 1$ takmer nelíšia. Podobne sa správal aj penalizačný model (Tab. 3), ktorý si tiež zachoval formu zo stavu s jednotkovou váhou.

ω	ELASTICKÝ MODEL								
	Nádorové tkanivo			Kritické tkanivo			Zdravé tkanivo		
	min	medián	max	min	medián	max	min	medián	max
1	75.000	75.000	85.000	7.701	11.277	11.277	7.597	11.391	16.531
5,62	75.000	75.000	85.000	7.701	11.277	11.277	7.597	11.391	16.531
31,6	75.000	75.000	85.000	7.701	11.277	11.277	7.598	11.391	16.531
177,8	75.000	75.000	85.000	7.702	11.277	11.277	7.599	11.391	16.528
1000	75.000	75.001	84.999	7.706	11.277	11.278	7.607	11.393	16.510

Tab. 2 Minimum, maximum a medián pre elastický model s $\omega \geq 1$

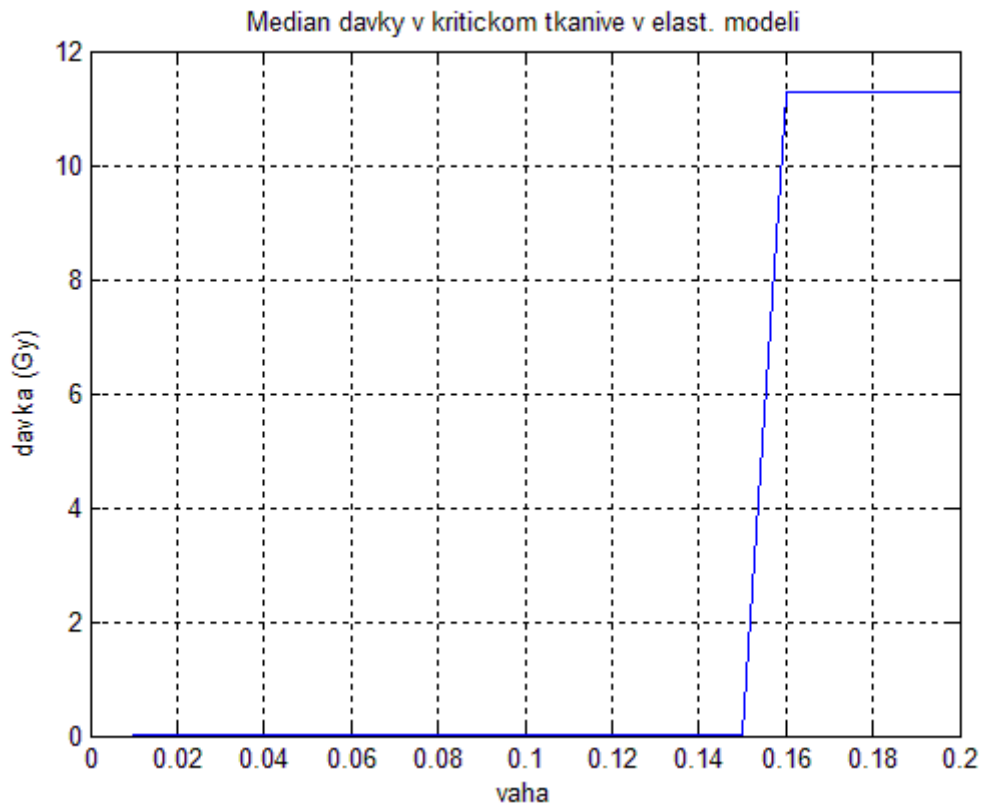
ω	PENALIZAČNÝ MODEL								
	Nádorové tkanivo			Kritické tkanivo			Zdravé tkanivo		
	min	medián	max	min	medián	max	min	medián	max
1	75.000	75.000	85.000	7.280	10.000	15.906	6.288	11.189	18.060
5,62	75.000	75.000	85.000	7.280	10.000	15.906	6.288	11.189	18.060
31,6	75.000	75.000	85.000	7.280	10.000	15.906	6.288	11.189	18.060
177,8	75.000	75.000	85.000	7.280	10.000	15.906	6.288	11.189	18.060
1000	75.000	75.000	85.000	7.280	10.000	15.906	6.288	11.189	18.060

Tab. 3 Minimum, maximum a medián pre penalizačný model s $\omega \geq 1$

Zaujímavé je, že pre váhu $\omega > 1$ sa model správa takmer identicky. Avšak pri skúmaní váhy $\omega < 1$ sme si všimli, že od 0,16 nižšie model zrazu nadobudne úplne iné hodnoty. Demonštrovali sme to na mediáne kritického tkaniva (*Obr. 18*), ktorý z doterajších 75 Gy zrazu spadol na čísla rádu 10^{-8} až 10^{-10} .

Záver

Pre váhu zvolenú vyššiu ako 1 ($\omega > 1$) si elastický a penalizačný model zachovávajú podobnú štruktúru, markatný rozdiel je vidieť v kritickom tkanive, kde elastický model sústreďuje dávku do vyššieho množstva Gy ako v penalizačnom a dávka žiarenia v normálnom tkanive sa pohybuje na menšom intervale. Akonáhle by sme však zvolili váhu nižšiu ako 1, môžu nám hodnoty dávok pre kritické, normálne aj nádorové tkanivo klesnúť úplne, nakoľko premenné α a β nadobnú extrémnejšie hodnoty.



Obr. 18 Medián dávky žiarenia v kritických voxeloch v elastickom modeli v závislosti od váhy ω

Záver

Cieľom práce bolo spracovať tematiku optimalizácie v rádioterapii, predstaviť využitie tejto matematickej disciplíny aj v praktickom medickej prevedení. Počas práce sme nadobudli základný prehľad problematiky, nakoľko úplné vyčerpanie tejto témy presahuje rozmer bakalárskej práce.

U čitateľa sme nepredpokladali znalosť pojmov z oblasti rádioterapie, preto sme v kapitole 1 priblížili pojem rádioterapia 1.1, prehľad jej vývoja 1.2, na akom biologickom princípe funguje 1.3, aké prístroje sa v súčasnosti využívajú 1.5, nakoľko tie sú často predávané aj spolu s plánovacími systémami, ktoré optimalizujú parametre ožarovania. V 1.6 sme sa venovali rozdeleniu rádioterapie s dôrazom na rádioterapiu s modulovanou intenzitou (IMRT), od ktorej sme sa odvíjali po zvyšok práce.

2. kapitola bola, ako sme predpokladali, systematickou prehľadovou časťou. Ťažiskom nášho súhrnu optimalizačných úloh sa stal problém intenzity, kde sme uviedli niekoľko modelov založených na penalizácii vyššej alebo nižšej dávky ako je povolená. Čerpajúc najmä z (24), (27), (28), (32) a (33) sme uviedli optimalizačné úlohy zatriedené do niektorej z podkapitol 2.1.2-2.1.5. Poukázali sme na to, že základná úloha 2.1.1 môže byť neprípustná, a preto vyvstala potreba modelov, kde sa poľaví zo striktného dodržania horných a dolných obmedzení. Sledovali sme, že mnohé penalizačné úlohy sa líšili len v špecifikácii normy. V literatúre (24) sme narazili aj na úplne iné typy účelových funkcií, avšak tie sme z našej práce vylúčili. V geometrickom a realizačnom probléme sme len stručne popísali základnú myšlienku danej problematiky. Predpokladali sme, že čitateľ je zdatný v oblasti lineárneho či nelineárneho programovania, naše texty sme preto doplnili len o definíciu Pareto optimálneho riešenia v rámci viackriteriálnej optimalizácie.

Po prehľade niekoľkých optimalizačných úloh sme sa rozhodli si modely naprogramovať a porovnať. CVX pohodlne zvládalo tieto úlohy lineárneho a nelineárneho programovania. V 3.1 sme si najskôr overili neprípustnosť základného modelu a následne tak skúmali správanie ostatných modelov s danými parametrami. Ďalším krokom (3.2) bolo porovnanie penalizačných modelov s rôznymi normami, kde predpísanú dávku pre tumor najlepšie splnil model s jednotkovou normou, kdežto modelu s maximovou normou sa podarilo dosiahnuť najnižšiu maximálnu dávku

v kritickom tkanive. Na základe predošlých výsledkov sme si nakombinovali vlastný model v 3.3, ktorý si zachoval najlepšiu kontrolu nad hot spots v kritických orgánoch a dosiahol ešte presnejšie predpísanú dávku v nádore. Doteraz sme skúmali modely pri jednotkových váhach, v 3.4 sme však vyskúšali meniť váhy pri zachovaní vzťahu $\omega_T + \omega_C = 2$ v logaritmickom priestore a podrobili tak model trade-off analýze. Výrazné tam vyšli dve hodnoty ω_T : $\omega_T \doteq 0,25$, $\omega_T \doteq 0,37$, od ktorých nižšie, resp. vyššie sa hodnoty príslušných výrazov v účelovej funkcii už nelíšili. Napokon sme sa v 3.5 venovali porovnaniu modelu s elastickými ohraničeniami s modelom penalizačným, ktorý sa čo najviac podobal tomu elastickému. Pri váhe $\omega \geq 1$ elastický model lepšie kontroluje hot spots v kritickom tkanive, v zdravom však dávka žiarenia nadobúda svoje maximum vyššie ako v penalizačnom modeli. Pre tieto váhy sa táto štruktúra zachováva. Zaujímavým záverom však bolo, že pre $\omega < 0,16$ dávky v nádore aj kritických orgánoch zároveň nadobudli neskutočne malé hodnoty.

Túto prácu považujeme za prínosnú pre ľudí, ktorí už majú vhlád do matematickej optimalizácie, avšak vôbec nepoznajú oblasť rádioterapie a možnosť jej využitia práve tu. Môže slúžiť ako jednoduchý a prehľadný súhrn základnej problematiky optimalizácie v rádioterapii pre pedagógov či laikov. Autorovi samotnému táto práca odkryla ďalší kúsok sveta, kde sa vysokoškolská matematika prelína s praktickým vedeckým smerom.

Zoznam použitej literatúry

- (1) World Health Organisation: *Facts and Figures*, dostupné na internete (6. 3. 2013): <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/facts-and-figures>
- (2) American Cancer Society: *What Causes Cancer?*, dostupné na internete (6. 3. 2013): <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/index>
- (3) Wikipedia: *Röntgenové žiarenie*, dostupné na internete (6. 3. 2013): http://sk.wikipedia.org/wiki/Röntgenové_žiarenie
- (4) Wikipedia: *History of a Radiation Therapy*, dostupné na internete (7. 3. 2013): http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_radiation_therapy.
- (5) UC San Diego Moores Cancer Center: *History of Radiation Therapy*, dostupné na internete (7. 3. 2013): <http://radonc.ucsd.edu/patient-info/Pages/history-radition-therapy.aspx>
- (6) Grežd'o, J.: osobná komunikácia, Klinika radiačnej onkológie OÚSA, Bratislava, 2013
- (7) Purdy, J. A.: *Principles of Radiologic Physics, Dosimetry, and Treatment*. In: Perez C. A., Brady L.W. Halperin E.C.: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, kap. 5, s. 142-165
- (8) Podgorsak, E. B.: *Treatment machines for external beam radiotherapy*. In: Podgorsak, E. B.: *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005, kap. 5
- (9) Varian Medical Systems: *Image gallery of multileaf collimators*, dostupné na internete (28. 5. 2013): <http://varian.mediaroom.com/index.php?s=31899&mode=gallery&cat=2473>.
- (10) Wikipedia: *Rádioaktívny rozpad*, dostupné na internete (8. 3. 2013.): http://sk.wikipedia.org/wiki/R%C3%A1dioakt%C3%ADvny_rozpad.
- (11) Tuszynski, J. A., Dixon, J. M.: *Biomedical applications of Introductory Physics*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2002

-
- (12) Halperin, E. C., Perez, C. A., Brady, L. W.: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2008
- (13) Wikipedia: *Radiation Therapy*, dostupné na internete (28. 4. 2013.):
https://en.wikipedia.org/wiki/Radiation_therapy
- (14) Ďurkovský, J., Bolješiková, E.: *Rádioterapia zhubných nádorov*, Liga proti rakovine SR, Bratislava, 2008
- (15) UCSF Radiation Oncology: *Orthovoltage*, dostupné na internete (28. 4 2013.):
http://radonc.ucsf.edu/treatment_programs/orthovoltage.html
- (16) Wikipedia: *Radiosurgery*, dostupné na internete (28. 4 2013.):
<http://en.wikipedia.org/wiki/Radiosurgery>
- (17) Chicago Press Release Services: *Northwestern Memorial Expands Radiosurgery Program to Treat Tumors Throughout the Body*, dostupné na internete (28. 4. 2013): <http://chicagopressrelease.com/news/northwestern-memorial-expands-radiosurgery-program-to-treat-tumors-throughout-the-body>
- (18) MultiVu: *Elekta Synergy™, the World's First 3-D Image-Guided Radiation Therapy System, Receives FDA 510(k) Clearance*, dostupné na internete (1. 5. 2013): <http://multivu.prnewswire.com/mnr/elekta/11500/>
- (19) Siemens: *Siemens features Linear Accelerator systems at radiation oncology convention*, dostupné na internete (1. 5. 2013):
http://www.siemens.asia/ph/en/press/press-releases/Siemens_features_Linear_Accelerator_systems_at_radiation_oncology_convention.aspx
- (20) National Cancer Institute: *Radiation Therapy for Cancer*, dostupné na internete (8. 5. 2013): <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/radiation>
- (21) OncoLink: *Radiation Therapy: Which type is right for me?*, dostupné na internete (8. 5. 2013): <http://www.oncolink.org/treatment/article1.cfm?c=154&id=388>
- (22) Chao, K.S.C. et al.: *Intensity-Modulated Radiation Treatment Techniques and Clinical Applications*. In: Perez, C. A., Brady, L. W., Halperin, E. C.: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, kap. 9, s. 239-262
- (23) Fekete, M.: osobná komunikácia, TatraMed spol. s r.o., Bratislava, 2013

-
- (24) Ehr Gott, M., Güler, Ç., Hamacher, H. W., Shao, L.: *Mathematical optimization in intensity modulated*, 4OR, Zv. 6 (2008), s. 199-262
- (25) Xiao Y., Censor Y., Michalski D., Galvin J.: *The Least-Intensity Feasible Solution for aperture-based inverse planning in radiation therapy*, Annals of Operation Research, Zv. 119 (2003), s. 183-203
- (26) Xing, L.: Výročná správa pre U.S. Army Medical Research and Materiel Command: *Intensity Modulated Radiation Treatment of Prostate Cancer Guided by High Field MR Spectroscopic Imaging*, dostupné na internete (18. 5. 2013): <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD=ADA428422>
- (27) Holder, A.: *Designing Radiotherapy Plans with Elastic Constraints and Interior Point Methods*, Health Care Management Science, Zv. 6 (2003), s. 5-16
- (28) Lee, E. K., Fox, T., Crocker, I.: *Integer Programming Applied to Intensity-Modulated Radiation Therapy Treatment Planning*, Annals of Operations Research, Zv. 119 (2003), dostupné na internete (18. 5. 2013): <http://pages.pomona.edu/~aer04747/math187/187Homework/IntegerProgrammingLeeFoxCrocker.pdf>
- (29) RadioGraphics: *DICOM-RT and Its Utilization in Radiation Therapy*, dostupné na internete (28. 5. 2013): <http://radiographics.rsna.org/content/29/3/655/F9.expansion.html>
- (30) Wikipedia: *Multi-objective optimization*, dostupné na internete (19. 5. 2013): http://en.wikipedia.org/wiki/Multi-objective_optimization
- (31) Schreibmann, E., Lahanas, M., Xing, L., Baltas, D.: *Multiobjective evolutionary optimization of number of beams, their orientations and weights for IMRT*, Physics in Medicine and Biology, Zv. 49 (2004), s. 747-770, dostupné na internete (28. 5. 2013): <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.5.9582&rep=rep1&type=pdf>
- (32) Cotrutz, C., Lahanas, M., Kappas, C., Baltas, D.: *A multiobjective gradient based dose optimization algorithm for external beam conformal radiotherapy*, Physics in Medicine and Biology, Zv. 46 (8) (2001), s. 2161-2175, dostupné na internete (19.5. 2013): http://www.mlahanas.de/Papers/preprint/IMRT_PMB.pdf

-
- (33) Shao, L.: *Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning*, PhD. thesis, dostupné na internete (19. 5. 2013):
<https://researchspace.auckland.ac.nz/bitstream/handle/2292/2478/02whole.pdf?sequence=7>
- (34) Lim, G. J. et al.: *An optimization framework for conformal radiation treatment planning*. *INFORMS Journal on Computing*, Zv. 19 (3) (2007), s. 366-380
- (35) Bertsimas, D. et al.: *A hybrid approach to beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy*, *Computers and Operations Research*, 2012, dostupné na internete (20. 5. 2013):
<http://web.mit.edu/dbertsim/www/papers/HealthCare/A%20hybrid%20approach%20to%20beam%20angle%20optimization%20in%20intensity-modulated%20radiation%20therapy.pdf>
- (36) Ehrgott, M., Holder A., Reese, J.: *Beam selection in radiotherapy design*, *Linear Algebra and Its Applications* 428 (5-6) (2003), s. 1272-1312
- (37) Pugachev A., Xing L.: *Pseudo beam's-eye-view as applied to beam orientation selection in intensity modulated radiation therapy*, *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, Zv. 51 (5) (2001), s. 1361-1370
- (38) Grant, M., Boyd, S.: *CVX: Matlab software for disciplined convex programming, version 2.0 beta*, September 2012, dostupné na internete (19.5.2013):
<http://cvxr.com/cvx>
- (39) Boyd, S., Vandenberghe, L.: *Boyd and Vandenberghe: Convex Optimization*, dostupné na internete (25.5.2013):
http://www.stanford.edu/~boyd/cvxbook/bv_cvxbook.pdf

Príloha 1

[1.1] Generovanie dát

```
format long;
rand('state',0);
n = 100; % number of beamlets in each beam
p = 5; % number of beams
mtarget = 100; % number of tumor (target) voxels
mcritical = 200; % number of voxels of critical organs
mnormal = 250; % number of normal voxels
Atarget = sprand(p*mtarget,n,0.5);
Atarget = Atarget + [5*sprand(p*mtarget,mtarget,0.5)
zeros(p*mtarget,n-mtarget)];
Atarget = full(Atarget);
Atarget = reshape(Atarget,[mtarget,n,p]);
Acritical = sprand(p*mcritical,n,0.5);
Acritical = full(Acritical);
Acritical = reshape(Acritical,[mcritical,n,p]);
Anormal = sprand(p*mnormal,n,0.5);
Anormal = full(Anormal);
Anormal = reshape(Anormal,[mnormal,n,p]);

% reshaping to 2D matrices and vectors
Atarget=reshape(Atarget,mtarget,n*p);
Acritical=reshape(Acritical,mcritical,n*p);
Anormal=reshape(Anormal,mnormal,n*p);

TG=80*ones(mtarget,1);
CUB=10*ones(mcritical,1);
NUB=20*ones(mnormal,1);
```

[1.2] Nepripustný model – zdrojový kód k 3.1

```
cvx_begin quiet
    variable x(n*p)
    minimize 5
    subject to
        Acritical*x <= CUB
        Anormal*x <= NUB
        Atarget*x == TG
        x >= zeros(n*p,1)
cvx_end
```

[1.3] Penalizačné modely – zdrojový kód k 3.2

```
wt=1;
wc=1;
wn=1;

% cvx 1. model
cvx_begin quiet
    variable x(n*p)
    minimize ((wt/mtarget)*sum(square(Atarget*x-
TG)))+(wc/mcritical)*sum_square_pos(Acritical*x-
CUB)+(wn/mnormal)*sum_square_pos(Anormal*x-NUB))
    subject to
        x >= zeros(n*p,1)
cvx_end
```

```

% cvx 2. model
cvx_begin quiet
    variable y(n*p)
    minimize ((wt/mtarget)*norm(Atarget*y-
TG,1)+(wc/mcritical)*sum(pos(Acritical*y-
CUB)))+(wn/mnormal)*sum(pos(Anormal*y-NUB)))
    subject to
        y >= zeros(n*p,1)
cvx_end

% cvx 3. model
cvx_begin quiet
    variable z(n*p)
    minimize (wt*norm(Atarget*z-TG,Inf)+wc*max(pos(Acritical*z-
CUB))+wn*max(pos(Anormal*z-NUB)))
    subject to
        z >= zeros(n*p,1)
cvx_end

subplot(3,3,1)
    hist(Atarget*x,[min(Atarget*x):0.05:max(Atarget*x)])
    title('Davka v nadore (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,2)
    hist(Acritical*x,mcritical/5)
    title('Davka v krit. organoch (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,3)
    hist(Anormal*x,mnormal/5)
    title('Davka v norm. tkanive (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,4)
    hist(Atarget*y,[min(Atarget*y):0.05:max(Atarget*y)])
    title('Davka v nadore (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,5)
    hist(Acritical*y,mcritical/5)
    title('Davka v krit. organoch (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,6)
    hist(Anormal*y,mnormal/5)
    title('Davka v norm. tkanive (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,7)
    hist(Atarget*z,[min(Atarget*z):0.05:max(Atarget*z)])
    title('Davka v nadore (3)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(3,3,8)
    hist(Acritical*z,mcritical/5)
    title('Davka v krit. organoch (3)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');

```

```

subplot(3,3,9)
    hist(Anormal*z,mnormal/5)
    title('Davka v norm. tkanive (3)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');

%tabulka
fprintf( 1, 'model    F(x)                norm(ATarget*x-TG)
norm(Acritical*x-CUB)  norm(Anormal*x-NUB)\n' );
fprintf( 1, '-----\n' );
fprintf( 1, '1          %8.4e  %8.4e          %8.4e          %8.4e\n',
(wt/mtarget)*sum(square(ATarget*x-
TG))+wc/mcritical)*sum_square_pos(Acritical*x-
CUB)+(wn/mnormal)*sum_square_pos(Anormal*x-NUB), sum(square(ATarget*x-
TG)), sum_square_pos(Acritical*x-CUB), sum_square_pos(Anormal*x-NUB));
fprintf( 1, '2          %8.4e  %8.4e          %8.4e          %8.4e\n',
(wt/mtarget)*norm(ATarget*y-TG,1)+(wc/mcritical)*sum(pos(Acritical*y-
CUB))+wn/mnormal)*sum(pos(Anormal*y-NUB)), norm(ATarget*y-TG,1),
sum(pos(Acritical*y-CUB)), sum(pos(Anormal*y-NUB)));
fprintf( 1, '3          %8.4e  %8.4e          %8.4e          %8.4e\n',
wt*norm(ATarget*z-TG,Inf)+wc*max(pos(Acritical*z-
CUB))+wn*max(pos(Anormal*z-NUB)), norm(ATarget*z-TG,Inf),
max(pos(Acritical*z-CUB)), max(pos(Anormal*z-NUB)));

```

[1.4] Penalizačný model s kombinovanými normami – zdrojový kód k 3.3

```

wt=1;
wc=1;
wn=1;

cvx_begin quiet
    variable x(n*p)
    minimize ((wt/mtarget)*norm(ATarget*x-
TG,1)+wc*max(pos(Acritical*x-
CUB))+wn/mnormal)*sum_square_pos(Anormal*x-NUB))
    subject to
        x >= zeros(n*p,1)
cvx_end
cvx_optval

subplot(1,3,1)
    hist(ATarget*x,[min(ATarget*x):0.05:max(ATarget*x)])
    title('Davka v nadore')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(1,3,2)
    hist(Acritical*x,mcritical/5)
    title('Davka v kritických organoch')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(1,3,3)
    hist(Anormal*x,mnormal/5)
    title('Davka v normalnom tkanive')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');

```

[1.5] Trade-off analýza – zdrojový kód k 3.4

```
wn=1;

% logspace
clear m1;
clear m2;
clear m3;
m1(1)=0;
m2(1)=0;
m3(1)=0;
wt2=logspace(-3,log10(1.999),100);
fprintf( 1, 'wt          norm(Atarget*x-TG,Inf) norm(Acritical*x-
CUB,Inf) norm(Anormal*x-NUB,Inf)\n' );
fprintf( 1, '-----\n' );

for j=1:length(wt2)
% cvx
fprintf( 1, '%8.4e', wt2(j) );
clear y;
cvx_begin quiet
    variable y(n*p)
    minimize (wt2(j)*norm(Atarget*y-TG,Inf)+(2-
wt2(j))*max(pos(Acritical*y-CUB))+wn*max(pos(Anormal*y-NUB)))
    subject to
        y >= zeros(n*p,1)
cvx_end
m1(j)=norm(Atarget*y-TG,Inf);
m2(j)=max(pos(Acritical*y-CUB));
m3(j)=max(pos(Anormal*y-NUB));
fh(j)=wt2(j)*norm(Atarget*y-TG,Inf)+(2-wt2(j))*max(pos(Acritical*y-
CUB))+wn*max(pos(Anormal*y-NUB));
fprintf( 1, ' %8.4e          %8.4e          %8.4e\n', m1(j),
m2(j), m3(j) );
end

%trade-off curve
plot(m1, m2, '*',m1, m2, '-' );
xlabel( 'norm(Atarget*x-TG,Inf)' );
ylabel( 'norm(Acritical*x-CUB,Inf)' );
title('trade-off krivka');
grid on

%3D plot
plot3(m1,m2,wt2)
xlabel( 'norm(Atarget*x-TG,Inf)' );
ylabel( 'norm(Acritical*x-CUB,Inf)' );
zlabel('wt');
grid on
axis square
```

[1.6] Porovnaní s modelom s elastickými ohraňčeniami – zdrojový kód k 3.5

```
wc=1;
wn=1;
TUB=85*ones(mtarget,1);
TLB=75*ones(mtarget,1);
CUB=10*ones(mcritical,1);
NUB=20*ones(mnormal,1);
```

```

%absolute analysis
l=(1/mtarget)*ones(1,mtarget);
uc=(1/mcritical)*ones(1,mcritical);
un=(1/mnormal)*ones(1,mnormal);
L=eye(mtarget);
Uc=eye(mcritical);
Un=eye(mnormal);

%%w<1
w=linspace(0.01,0.2,20);
for i=1:length(w)
    % cvx elasticky x
    cvx_begin quiet
        variables x(n*p) alpha(1) beta(1) gamma(1);
        minimize
            (w(i)*l*alpha*ones(mtarget,1)+uc*beta*ones(mcritical,1)+un
             *gamma*ones(mnormal,1))
        subject to
            TLB - L*alpha*ones(mtarget,1) <= Atarget*x <= TUB
            Acritical*x <= CUB + Uc*beta*ones(mcritical,1)
            Anormal*x <= NUB + Un*gamma*ones(mnormal,1)
            zeros(mtarget,1) <= L*alpha*ones(mtarget,1) <= TLB
            -CUB <= Uc*beta*ones(mcritical,1)
            zeros(mnormal,1) <= Un*gamma*ones(mnormal,1)
            x >= zeros(n*p,1)
    cvx_end

    % cvx kombinovany normovy y
    cvx_begin quiet
        variable y(n*p)
        minimize ((w(i)/mtarget)*sum(pos(TLB-
            Atarget*y))+ (wc/mcritical)*sum(pos(Acritical*y-
            CUB))+ (wn/mnormal)*sum(pos(Anormal*y-NUB)))
        subject to
            y >= zeros(n*p,1)
            Atarget*y <= TUB
    cvx_end
    Xmale(:,i)=x;
    Ymale(:,i)=y;
    koef(i,:)=[alpha beta gamma];
end

for i=1:length(w)
    krit_med_el(i)=median(Acritical*Xmale(:,i));
end

% median davky v kritickom tkanive
plot(w,krit_med_el)
title('Median davky v kritickom tkanive v elast. modeli')
xlabel('vaha');
ylabel('davka (Gy)');
grid on

%%w>=1
w=logspace(0,3,5);
for i=1:length(w)
    % cvx elasticky x
    cvx_begin quiet
        variables x(n*p) alpha(1) beta(1) gamma(1);
        minimize

```

```

        (w(i)*l*alpha*ones(mtarget,1)+uc*beta*ones(mcritical,1)+un
        *gamma*ones(mnormal,1))
subject to
    TLB - L*alpha*ones(mtarget,1) <= Atarget*x <= TUB
    Acritical*x <= CUB + Uc*beta*ones(mcritical,1)
    Anormal*x <= NUB + Un*gamma*ones(mnormal,1)
    zeros(mtarget,1) <= L*alpha*ones(mtarget,1) <= TLB
    -CUB <= Uc*beta*ones(mcritical,1)
    zeros(mnormal,1) <= Un*gamma*ones(mnormal,1)
    x >= zeros(n*p,1)
cvx_end

% cvx kombinovany normovy y
cvx_begin quiet
variable y(n*p)
minimize ((w(i)/mtarget)*sum(pos(TLB-
    Atarget*y)))+(wc/mcritical)*sum(pos(Acritical*y-
    CUB)))+(wn/mnormal)*sum(pos(Anormal*y-NUB)))
subject to
    y >= zeros(n*p,1)
    Atarget*y <= TUB
cvx_end
Xvelke(:,i)=x;
Yvelke(:,i)=y;
koeff(i,:)=[alpha beta gamma];
end

% histogram pre w=1
subplot(2,3,1)
    hist(Atarget*Xvelke(:,1),20)
    title('Davka v nadore (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(2,3,2)
    hist(Acritical*Xvelke(:,1),mcritical/10)
    title('Davka v krit. organoch (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(2,3,3)
    hist(Anormal*Xvelke(:,1),mnormal/5)
    title('Davka v norm. tkanive (1)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(2,3,4)
    hist(Atarget*Yvelke(:,1),20)
    title('Davka v nadore (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(2,3,5)
    hist(Acritical*Yvelke(:,1),mcritical/20)
    title('Davka v krit. organoch (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');
subplot(2,3,6)
    hist(Anormal*Yvelke(:,1),mnormal/5)
    title('Davka v norm. tkanive (2)')
    xlabel('velkost davky');
    ylabel('pocet voxelov');

```

```
% tabulka min/median/max
for i=1:length(w)
tab_el(i,:)=[min(Atarget*Xvelke(:,i)) median(Atarget*Xvelke(:,i)) ...
            max(Atarget*Xvelke(:,i)) min(Acritical*Xvelke(:,i)) ...
            median(Acritical*Xvelke(:,i)) max(Acritical*Xvelke(:,i)) ...
            min(Anormal*Xvelke(:,i)) median(Anormal*Xvelke(:,i)) ...
            max(Anormal*Xvelke(:,i))];
tab_pen(i,:)=[min(Atarget*Yvelke(:,i)) median(Atarget*Yvelke(:,i)) ...
             max(Atarget*Yvelke(:,i)) min(Acritical*Yvelke(:,i)) ...
             median(Acritical*Yvelke(:,i)) max(Acritical*Yvelke(:,i)) ...
             min(Anormal*Yvelke(:,i)) median(Anormal*Yvelke(:,i)) ...
             max(Anormal*Yvelke(:,i))];
end
```