

استفاده از بهینه‌سازی برای بهبود روش‌های پرتودرمانی در درمان سرطان

حامد اعظمی زنونزق، مسعود زارع‌پیشه، و مجید سلیمانی دامنه

چکیده

مقابله با سرطان یکی از مهم‌ترین چالش‌های بشر است. با وجود پیشرفت‌های روزافزون بشری، هنوز یک درمان قطعی برای این دسته از بیماری‌ها پیدا نشده است. یکی از روش‌های مرسوم برای درمان سرطان، پرتودرمانی است. این روش، برای درمان انواع مختلف سرطان برای حدود یک قرن مورد استفاده قرار گرفته و در ۱۵ سال اخیر بهبود قابل توجهی یافته است. در این نوشتار، برخی مدل‌های بهینه‌سازی مورد استفاده در پرتودرمانی را بررسی می‌کنیم. روش پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده و مدل‌بندی‌های مختلف بهینه‌سازی در آن را شرح می‌دهیم. به علاوه، برخی از چالش‌های مهم در این زمینه از جمله محذب نبودن مسئله و چندهدفه بودن آن مورد بررسی قرار می‌گیرد و پیشنهادهایی برای غلبه بر این چالش‌ها بیان می‌شود.

۱. سرآغاز

پرتودرمانی^۱ یک روش اصلی یا کمکی برای از بین بردن یا کنترل رشد سلول‌های سرطانی است. با پیشرفت فناوری و لزوم استفاده از آن در این روش، تهیه دستی طرح‌های درمان کارا نیست و نیاز به برنامه‌ریزی ریاضی و استفاده از برنامه‌های رایانه‌ای بیش از پیش احساس می‌شود. این امر موجب توجه پژوهشگران حوزه بهینه‌سازی و برنامه‌ریزی ریاضی^۲ به پرتودرمانی شده است. با پیشرفت روزافزون علم، عبارات و کلمات کلیدی. بهینه‌سازی؛ سرطان؛ پرتودرمانی؛ قیدهای حجم دوز؛ برنامه‌ریزی غیرخطی؛ برنامه‌ریزی چندهدفه. * ترتیب اسامی نویسندگان مقاله بر اساس حروف الفباست. نویسنده سوم، مسئول مکاتبات است.

^۱radiotherapy ^۲mathematical programming

روش‌های مختلف پرتودرمانی مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از روش‌های جدید، پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده^۱ (IMRT) است. در واقع، این روش به رساندن (تابش) پرتو به تومور به صورت کنترل‌شده می‌پردازد. این، یک روش برنامه‌ریزی بر مبنای تلفیق داده‌های کلینیکی، دانش پزشکی و دانش فیزیکی است. بهینه‌سازی یکی از ابزارهای کلیدی برای پیاده‌سازی و اجرای این رویکردِ درمانی است.

ساختار ادامه‌ی مقاله به این شکل است. در بخش ۲، پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده را معرفی و به مسائل کلیدی در مورد آن اشاره خواهیم کرد. در بخش ۳، به معرفی مدل‌های بهینه‌سازی در فرآیند پرتودرمانی می‌پردازیم. این مدل‌ها برای حل مسائل مطرح‌شده در بخش ۲، درباره‌ی پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، ایجاد شده‌اند. در بخش ۴، برخی چالش‌های پیش‌روی بهینه‌سازی در پرتودرمانی و راه‌حل‌های آنها را مرور می‌کنیم.

۲. پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده

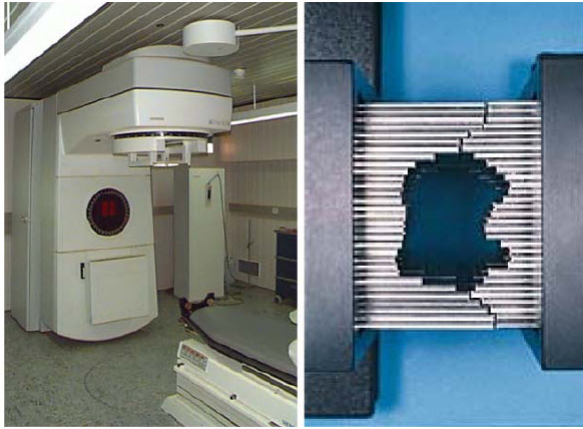
پرتودرمانی، روشی برای درمان بافت سرطانی با استفاده از ارسال پرتوهای یونیزه‌ی پُرانرژی مانند اشعه‌ی ایکس یا اشعه‌ی گاما به درون بدن است. چون سلول‌های سالم نسبت به سلول‌های سرطانی قدرت ترمیم سریع‌تر و بهتر دارند و کمترین آسیب به DNA سلول‌های سرطانی باعث می‌شود که آنها نتوانند خود را ترمیم کنند، هدف از پرتودرمانی، آسیب زدن به DNA سلول‌های سرطانی در جهت نابودکردن آنها با تمرکز بیشترین دوز روی ناحیه‌ی سرطانی است.

در مرحله‌ی اولِ روش پرتودرمانی، بیمار برای عکس‌برداری پزشکی، بی‌حرکت می‌شود و در مرحله‌ی بعدی، با استفاده از روش‌های عکس‌برداری پزشکی مانند MRI^۲، CT^۳ و PET^۴، تومور^۵، محل آن و ارگان‌های در معرض خطر^۶ مشخص می‌گردند. پارامترهای درمان مانند تعداد و زوایای اشعه‌ها، نوع اشعه، انرژی تابش و شدت تابش هر اشعه انتخاب می‌شوند. این پرونده‌ها در قالب یک مدل سه‌بعدی در نظر گرفته می‌شوند. یک طرح درمانی مناسب یافت می‌شود و بیمار مورد درمان قرار می‌گیرد. مرحله‌ی اجرای پرتودرمانی ممکن است در دوره‌ای از زمان انجام شود. در طول فرآیند، تضمین کیفیت و اقدام برای به حداقل رساندن خطرات ناشی از اشتباهات و بی‌دقتی‌ها در هر مرحله صورت می‌گیرد [۵].

روش پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، شکلی از پرتودرمانی است که امکان تعدیل شدت تابش روی هر اشعه را فراهم می‌کند. در این روش که یک رویکرد درمان موضعی است، هر اشعه یک توزیع شدت تعریف‌شده^۷ منحصر به فرد دارد. در این روش که پتانسیل به‌دست آوردن درجه‌ی بالایی از مطابقت توزیع دوز با حجم هدف برنامه‌ریزی شده را دارد [۵]، می‌خواهیم بیشترین دوز پرتو به تومور برسد در حالی که ارگان‌های اطراف تومور کمترین آسیب را ببینند. این هدف، فرآیند را پیچیده کرده است. از سوی دیگر،

^۱Intensity Modulated Radiation Therapy ^۲Magnetic Resonance Imaging ^۳Computed Tomography

^۴Positron Emission Tomography ^۵tumor ^۶organs at risk



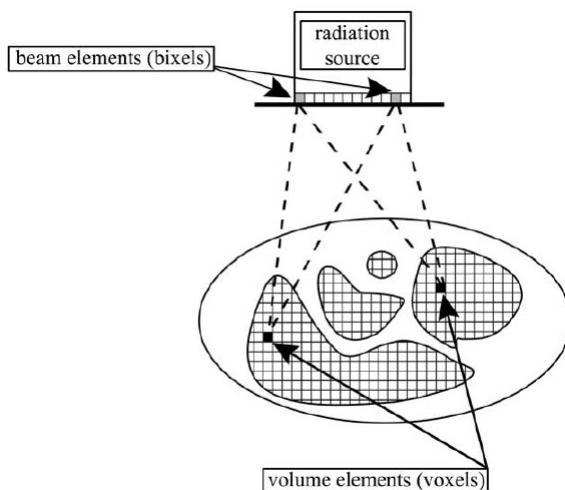
شکل ۱. دستگاه شتاب‌دهنده خطی (چپ) و ورقه‌های کولیماتور چندلایه (راست). [۵]

ابزارآلات جدید، فناوری بالایی در انجام طرح‌های پیچیده درمان دارند که این خود، کمکی شایان به طراحی فرآیندهای منعطف می‌کند. البته این میزان از انعطاف، بهینه‌سازی نقشه‌های درمان را با کندی مواجه کرده و فناوری آینده هم بر میزان این پیچیدگی افزوده است.

پرتودرمانی با قرار دادن بیمار روی یک میز که می‌تواند بچرخد، انجام می‌شود. پرتوها توسط یک شتاب‌دهنده خطی^۱ نصب شده روی یک گانتری^۲ که می‌تواند حول یک محور مرکزی بچرخد، تولید می‌شوند. این موقعیت‌گیری میز و گانتری، قابلیت متمرکز ساختن پرتو از تقریباً هر نقطه روی محیط دایره‌ای اطراف هدف را به ما می‌دهد. همه اشعه‌ها برای به دست آمدن اثر انباشتگی روی تومور متمرکز می‌شوند به طوری که در معرض خطر قرار گرفتن بافت غیرتوموری کاهش یابد. از هر زاویه، شتاب‌دهنده خطی، پرتوهایی را که از کولیماتورهای چندلایه^۳ (MLCs) عبور می‌کنند، تابش می‌دهد. کولیماتور چندلایه وسیله‌ای شامل تعدادی از جفت ورقه‌های فلزی است که در داخل کانال‌هایی که پرتو از آنها عبور می‌کند، در حرکت هستند تا بخش‌هایی از پرتو را دفع کنند. با حرکت کردن ورقه‌ها به موقعیت‌های مختلف، مدل شدت و همچنین شکل پرتو به دست می‌آید. به منظور مدل‌سازی ریاضی شدت اشعه، پرتو به n زیرپرتو یا بیکسل^۴ شکسته می‌شود. مرز آن توسط پهنای ورقه کولیماتور و موقعیت این ورقه در امتداد کانالی که قرار دارد، تعیین می‌شود. ورقه‌های کولیماتور، در حال حرکت یا ایستا هستند و شدت و شکل تابش را تنظیم می‌کنند (شکل‌های ۱ و ۲ را ببینید).

میزان انرژی جذب شده توسط بافت بر واحد جرم، دوز پرتو نامیده می‌شود و با واحد $Gray$ که $1 Gy = 1 \frac{J}{kg}$ ، اندازه‌گیری می‌شود. برای ارزیابی توزیع دوز در بیمار، لازم است چگونگی ارسال اشعه

^۱linear accelerator (linac) ^۲gantry ^۳multileaf collimators ^۴bixel



شکل ۲. بیکسل و واکسل. [۵]

به درون بدن بیمار مدنظر قرار گیرد. دوز در موقعیت‌های گسسته اصلی روی آناتومی محاسبه می‌گردد که نقاط دوز^۱ نامیده می‌شوند. هر تصویر از موقعیت سرطانی، یک تکه آناتومی با ضخامت‌های مختلف (برای مثال، ضخامت‌های ۲، ۳ یا ۵ میلیمتر) را نشان می‌دهد و از این‌رو هر نقطه دوز، یک مکعب‌مستطیل را نشان می‌دهد که طول و عرض آن، توسط فاصله بین نقاط دوز، و ارتفاعش توسط فاصله بین تصاویر مشخص می‌گردد. این مکعب‌مستطیل‌ها را واکسل^۲ می‌نامند (شکل ۲ را ببینید).

طراحی درمان بهینه به معنای تصمیم‌گیری روی تعداد بسیار زیادی از پارامترها است. برای مثال، طرح درمانی را در نظر بگیرید که در آن، همه پرتوها متقارن هستند و از یک درجه گسسته‌سازی برای زوایای پرتو استفاده می‌شود. فرض کنیم در این طرح، از پنج اشعه استفاده می‌شود. تعداد $4/9 \times 10^{10} \approx (36^\circ)$ حالت ممکن برای چیدمان پرتوها وجود دارد. یک اشعه می‌تواند به ۱۶۰۰ بیکسل تقسیم شود. به بیان دیگر، برای هر چیدمان پرتو، ۸۰۰۰ پارامتر شدت و برای هر پارامتر شدت، میلیون‌ها دنباله از پیکربندی کولیماتورهای چندلایه وجود دارد. چگونگی طرح ریزی معمولاً در سه بخش دیده می‌شود:

(۱) انتخاب تعداد اشعه‌ها و جهت‌هایی که از آنها اشعه روی بیمار متمرکز می‌شود (مسئله هندسی^۳ یا مسئله بهینه‌سازی زاویه پرتو^۴);

(۲) انتخاب الگوی شدت^۵ یا نگاشت اثر برای جهت‌های انتخاب شده در فاز اول (مسئله شدت^۶ یا مسئله بهینه‌سازی نگاشت اثر);

^۱dose points ^۲voxel ^۳geometric problem ^۴beam angle optimization problem ^۵intensity pattern

^۶intensity problem

۳) انتخاب دنباله دریافت که به صورت کارا درمان را اداره می‌کند (مسئله پیکربندی^۱).

۳. مدل‌های بهینه‌سازی

در این بخش به بررسی مدل‌های بهینه‌سازی در فرآیند پرتودرمانی می‌پردازیم. همان‌گونه که در بخش قبل بیان شد، بهینه‌سازی فرآیند درمان شامل سه بخش مسئله هندسی، مسئله شدت و مسئله پیکربندی است (مسئله پیکربندی را مسئله پیاده‌سازی نیز می‌نامند). از این رو به‌طور جداگانه به بررسی مدل‌های بهینه‌سازی موجود برای حل هر یک از این مسائل، می‌پردازیم.

۱.۳. بهینه‌سازی شدت پرتو. اندازه‌گیری‌های فیزیکی نشان می‌دهند که دوز کل دریافتی توسط یک سلول، یک تابع خطی از میزان انرژی ارسالی در راستای زیراشعه‌ها است [۵]. فرض کنیم تصمیم گرفته شده است که از تعداد p اشعه برای یک درمان استفاده شود. هر اشعه شامل بیکسل‌های $n, \dots, 1, j$ است و واکسل‌ها $m, \dots, 1, i$ اندیس‌گذاری می‌شوند. با فرض اینکه x_j میزان انرژی ساطع شده از بیکسل j ام و a_{ij} ضریب تغییر انرژی در مسیر بیکسل j ام به واکسل i ام باشد، میزان دوز دریافتی از این انرژی توسط واکسل i ام برابر است با $a_{ij}x_j$. پس دوز کل دریافتی توسط واکسل i ام که آن را با d_i نمایش می‌دهیم، برابر است با

$$d_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j.$$

بنابراین $d = Ax$ که در آن، A ماتریسی $m \times (np)$ با درآیه‌های a_{ij} و برداری x برداری $1 \times (np)$ با مؤلفه‌های x_j است. این ماتریس توسط فیزیکدان پزشکی داده می‌شود. از T برای نشان دادن تومور، از C برای نشان دادن ارگان‌های بحرانی (k ارگان بحرانی با C_1, \dots, C_k نمایش داده می‌شوند) و از N برای نشان دادن بافت عادی استفاده می‌کنیم. تعداد واکسل‌ها برابر با $m = m_N + m_C + m_T$ است که $m_C = m_{C_1} + \dots + m_{C_k}$. ماتریس A می‌تواند به صورت زیرماتریس‌های $A_T \in \mathbb{R}^{m_T \times np}$ ، $A_N \in \mathbb{R}^{m_N \times np}$ و $A_C \in \mathbb{R}^{m_C \times np}$ با توجه به سطرهاى متناظر با واکسل‌های تومور، ارگان‌های بحرانی و بافت عادی قسمت‌بندی شود.

برای برنامه‌ریزی درمان، متخصص پرتو به‌طور معمول به مشخص کردن یک دوز تجویزی برای تومور، هر ارگان در معرض خطر و بافت نرمال نیازمند است، زیرا میزان تحمل پرتو در بافت‌های مختلف متفاوت است. دوز تجویزی به‌طور معمول شامل دوز هدف برای تومور ($G_T \in \mathbb{R}$)، دوز برای هر ارگان در معرض خطر ($G_{C_k} \in \mathbb{R}$) و بافت عادی ($G_N \in \mathbb{R}$) است. از نمادهای $TG \in \mathbb{R}^{m_T}$ ، $TLB \in \mathbb{R}^{m_T}$ ، $CUB \in \mathbb{R}^{m_C}$ و $TUB \in \mathbb{R}^{m_T}$ ، $NUB \in \mathbb{R}^{m_N}$ به‌ترتیب، برای نمایش دوز مطلوب تومور،

^۱segmentation problem

کران پایین دوز تومور، کران بالای دوز تومور، کران بالای دوز ارگان‌های بحرانی و کران بالای دوز بافت عادی استفاده می‌کنیم.

۱.۱.۳. مدل‌های برنامه‌ریزی خطی برای مسئله شدت. شکل کلی یک مسئله برنامه‌ریزی خطی به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \min \quad & c^T x \\ \text{s.t.} \quad & Ax \geq b, \quad l \leq x \leq u \end{aligned}$$

که در آن، x بردار متغیرهای پیوسته تصمیم، $c^T x$ تابع هدف خطی، $Ax \geq b$ مجموعه قیدهای ساختاری و l و u به ترتیب، بردارهایی برای نمایش کران پایین و بالای متغیرها هستند. در این مقاله، تمامی نامساوی‌های برداری، مؤلفه‌به‌مؤلفه هستند.

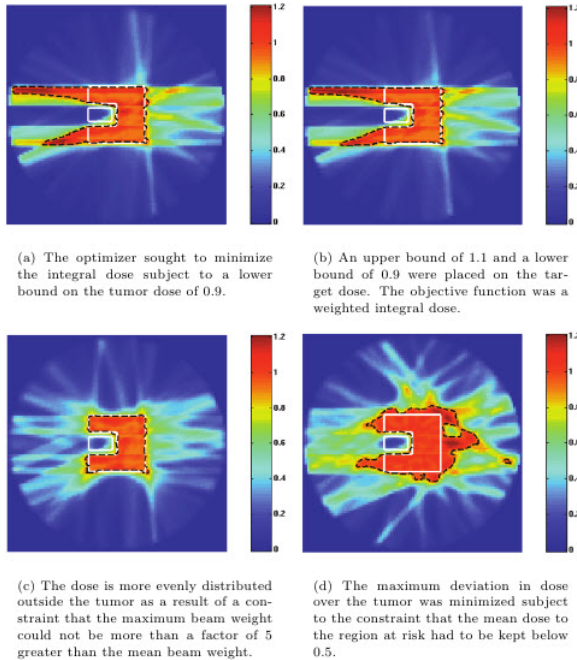
تعدادی صورت‌بندی برنامه‌ریزی خطی برای بهینه‌سازی پرتودرمانی در نوشتجات موضوع وجود دارد. یکی از این صورت‌بندی‌ها عبارت از کمینه‌سازی دوز کل با گذاشتن یک کران پایین روی دوز تومور است. دوز کل، مجموع دوز روی همهٔ واکسل‌ها است. با نمادگذاری ریاضی، صورت‌بندی زیر برای این رویکرد به دست می‌آید که در آن، γ کران پایین دوز تومور است:

$$\begin{aligned} \min_x \quad & \sum_i d_i \\ \text{s.t.} \quad & d_i = \sum_{j=1}^{np} a_{ij} x_j, \quad 1 \leq i \leq m \\ & \gamma \leq d_i \quad \text{برای هر واکسل از تومور} \\ & x \geq 0 \end{aligned}$$

نتایج یک شبیه‌سازی با این رویکرد در شکل ۳ (a) نمایش داده شده است. در این شبیه‌سازی، کران پایین ۰/۹ بر روی دوز تومور در نظر گرفته شده است. در هر چهار قسمت شکل ۳، مجموعه U -شکل، هدف (تومور) را نشان می‌دهد.

یک رویکرد دیگر با استفاده از برنامه‌ریزی خطی، قرار دادن کران پایین و بالا برای دوز تومور است. در این مورد، هدف می‌تواند کمینه‌سازی مجموع وزن‌دار دوز کل روی واکسل‌های غیرتوموری باشد. در این مدل، γ_U و γ_L به ترتیب، کران‌های پایین و بالای دوز تومور و θ_C و θ_N به ترتیب، وزن ارگان‌های بحرانی و عادی هستند. مدل زیر بر اساس این رویکرد به دست آمده است:

$$\begin{aligned} \min_x \quad & \theta_N \sum_{\text{واکسل‌های بافت عادی}} d_i + \theta_C \sum_{\text{واکسل‌های ارگان‌های بحرانی}} d_i \\ \text{s.t.} \quad & d_i = \sum_{j=1}^{np} a_{ij} x_j, \quad 1 \leq i \leq m \\ & \gamma_L \leq d_i \leq \gamma_U \quad \text{برای هر واکسل تومور} \\ & x \geq 0 \end{aligned}$$



شکل ۳. توزیع دوز به دست آمده با روش‌های خطی. [۱۳]

در شکل ۳(b)، توزیع دوز به دست آمده از یک شبیه‌سازی با این رویکرد با $\theta_N = 1$ و $\theta_C = 2$ نشان داده شده است. در این شبیه‌سازی، کران‌های پایین و بالا، به ترتیب 0.9 و 1.1 در نظر گرفته شده‌اند. اگر وزن برخی از پرتوها خیلی زیاد باشد، ممکن است نتایج رضایت‌بخش نباشند. اشعه‌های سنگین‌وزن، رگه‌هایی از دوز بالا را در بدن بیمار توزیع می‌کنند و این امر می‌تواند به عوارض جانبی برای بیمار ختم گردد. یک راه‌حل برای غلبه بر این مشکل، گذاشتن یک کران بالا روی نسبت بین بیشینه وزن اشعه‌ها و میانگین وزن اشعه‌ها است. این رویکرد منجر به مدل زیر می‌شود:

$$\begin{aligned}
 \min_x \quad & \sum_{\text{واکسل‌های بافت عادی}} d_i + \theta \sum_{\text{واکسل‌های ارگان‌های بحرانی}} d_i \\
 \text{s.t.} \quad & d_i = \sum_{j=1}^{np} a_{ij} x_j, \quad 1 \leq i \leq m \\
 & \gamma_L \leq d_i \leq \gamma_U \quad \text{برای هر واکسل تومور} \\
 & x_j \leq \frac{\alpha}{np} \sum_j x_j \quad \text{برای هر زیراشعه} \\
 & x \geq 0
 \end{aligned}$$

که در آن، θ وزن ارگان بحرانی است. با اعمال قید سوم، بیشترین شدت اشعه نمی‌تواند α بار از میانگین شدت اشعه تجاوز کند. α یک ضریب داده‌شده است. در شکل ۳(c)، می‌توان دید که این رویکرد منجر به دوز کل مناسب‌تری (از نظر یکنواختی و پوشش) در مقایسه با مدل‌های بهینه‌سازی خطی قبلی شده است. در شبیه‌سازی منجر به این شکل، α برابر با ۵ در نظر گرفته شده است.

یک رویکرد دیگر با استفاده از برنامه‌ریزی خطی، کمینه‌سازی بیشینه انحراف از دوز هدف تجویزی، یعنی δ با توجه به یک یا چند قید است. δ یک بردار است که تعداد مؤلفه‌های آن برابر با تعداد مؤلفه‌های بردار d است. این رویکرد را نیز می‌توان در قالب مسئله برنامه‌ریزی خطی زیر دنبال کرد:

$$\begin{aligned} \min_x \quad & \max_{\text{برای واکسل‌های تومور}} |d_i - \delta_i| \\ \text{s.t.} \quad & d_i = \sum_{j=1}^{np} a_{ij} x_j, \quad 1 \leq i \leq m \\ & \gamma_L \leq d_i \leq \gamma_U \quad \text{برای هر واکسل تومور} \\ & \sum_{\text{واکسل‌های ارگان‌های بحرانی}} d_i \leq m_C \beta \\ & x_j \leq \frac{\alpha}{np} \sum_j x_j \quad \text{برای هر زیراشعه} \\ & x \geq 0. \end{aligned}$$

در رابطه بالا، m_C تعداد واکسل‌های ارگان بحرانی است. یک کران بالای β روی میانگین دوز ارگان‌های بحرانی گذاشته شده است. شکل ۳(d) توزیع دوز تولیدی توسط این مدل برنامه‌ریزی خطی را نشان می‌دهد.

با توجه به شکل ۳، رویکرد سوم در بین چهار رویکرد ابتدایی فوق، بهترین است. در شکل ۳(c)، می‌توان دید که رویکرد سوم منجر به دوز کل یکنواخت‌تر در مقایسه با سه مدل بهینه‌سازی خطی دیگر شده است. در واقع، مجموعه U -شکل که هدف (تومور) است، تقریباً به‌طور کامل تحت پوشش اشعه قرار گرفته است.

یک مدل دیگر، کمینه‌سازی مجموع وزندار بیشینه انحراف از دوز مطلوب تومور و بیشینه آوردوز^۱ برای ارگان‌های بحرانی و بافت عادی با توجه به قیده‌های نامنفی بودن است. مدل به‌دست آمده از این رویکرد، به‌صورت زیر است:

$$\min_{x \geq 0} \omega_T \|A_T x - T_G\|_\infty + \omega_C \|(A_C x - CUB)_+\|_\infty + \omega_N \|(A_N x - NUB)_+\|_\infty$$

که در آن، $(x)_+ = \max\{0, x\}$ و ω بردار عامل‌های وزن است که در اینجا، عامل‌های اهمیت ساختاری^۲ نامیده می‌شوند.

^۱overdose ^۲structural importance factors

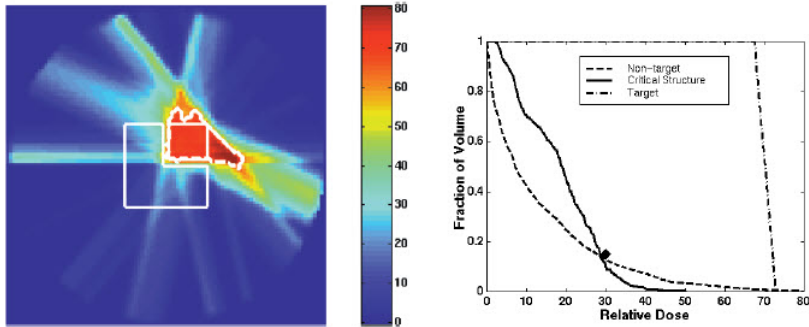
رویکرد برنامه‌ریزی خطی، مزایایی دارد از قبیل وجود الگوریتم زمان-چندجمله‌ای برای حل، آسان بودن صورت‌بندی و تضمین نامنفی بودن جواب‌ها. با وجود این، معایبی هم برای این رویکرد بیان می‌گردد. اول اینکه امکان تهی بودن ناحیه شدنی با توجه به انتظارات پزشکان است. دوم اینکه با توجه به الگوریتم‌های سیمپلکس^۱ که جواب‌ها در نقاط گوشه‌ای تولید می‌شوند، بعضی از نامساوی‌ها به تساوی بدل می‌گردند. این بدان معنی است که بعضی از نواحی سرطانی، کران بالای خود و بعضی دیگر، کران پایین خود را دریافت می‌کنند و یا بعضی از ارگان‌های بحرانی و بافت‌های عادی، کران بالای خود را دریافت می‌کنند که این امر ممکن است به عوارض جانبی و حتی عدم درمان کامل و بازگشت بیماری منجر شود. ۲.۱.۳. قیدهای حجم دوز. برای بافت‌های سالم، یک حد بیشینه دوز برای کل حجم بافت اعمال می‌گردد. این‌گونه حدود دوزی، محدودیت‌های بیشینه دوز^۲ نامیده می‌شوند. گاهی حدود دوزی، فقط برای درصد اصلی از حجم بافت اعمال می‌شوند. این محدودیت‌ها را محدودیت‌های حجم دوز^۳ می‌نامند. برای مثال، تجویز محدودیت بیشینه دوز، ملزم می‌سازد که ۱۰۰ درصد حجم نخاع، دوز تابشی بیش از ۴۵Gy را دریافت نکند؛ در حالی که برای جلوگیری از عوارض جانبی، محدودیت حجم دوز روی ریه چپ به این صورت است که بیش از ۶۶ درصد حجم ریه بیش از ۲۰Gy انرژی دریافت نکند. محدودیت‌های حجم دوز را نمی‌توان صرفاً با استفاده از قیدهای خطی و متغیرهای پیوسته صورت‌بندی کرد، زیرا این محدودیت‌ها مشخص‌کننده مقدار دوز برای تعداد مشخصی از واکنش‌های ارگان هستند [۱۴].

یکی از روش‌های در نظر گرفتن قیدهای حجم دوز، استفاده از برنامه‌ریزی صحیح (آمیخته)^۴ است. قید حجم دوز «بیش از Ω_C درصد از ارگان در معرض خطر، دوز کمتر از Λ دریافت کند» را در نظر بگیرید. این قید حجم دوز به کمک متغیر دودویی y_i مدل شده است. متغیر y_i برابر با یک است اگر دوز واکنش i م از مقدار تجویزی تجاوز کند وگرنه، برابر با صفر است. یک مدل برنامه‌ریزی صحیح (آمیخته) حجم دوز به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \min_x \quad & \max_{i \in T} |d_i - \delta_i| \\ \text{s.t.} \quad & d_i = \sum_{j=1}^{np} a_{ij} x_j, \quad i \in I \\ & d_i \leq \Lambda_i + M \times y_i, \quad y_i \in \{0, 1\}, \quad i \in C \\ & \sum_{i \in C} y_i \leq m_C \Omega_C, \quad x \geq 0 \end{aligned} \quad (1.3)$$

که در آن، M یک عدد مثبت به اندازه کافی بزرگ است. در اینجا، T مجموعه واکنش‌های تومور را نشان می‌دهد. توزیع دوز تولیدشده با استفاده از برنامه‌ریزی صحیح (آمیخته) بالا با $\Lambda = 30Gy$ ، $\Omega_C = 85$ و $M = 100$ در شکل ۴ نشان داده شده است. در شکل ۴-راست، محورهای افقی و عمودی به ترتیب،

^۱simplex algorithms ^۲maximum dose restrictions ^۳dose volume restrictions ^۴(mixed) integer programming



شکل ۴. توزیع دوز و هیستوگرام حجم دوز مسئله ۱.۳- [۱۳]

متناظر با دوز و درصد حجم ارگان مربوطه هستند. منحنی پیوسته کاملاً تیره مربوط به ارگان در معرض خطر است. با توجه به این منحنی، باید حداقل ۸۵ درصد از ارگان در معرض خطر کمتر از 30 Gy انرژی دریافت کند. به عبارت دیگر، حداکثر ۱۵ درصد این ارگان، مجاز به گرفتن دوز بالای 30 Gy است. دو منحنی خط چین نیز در این شکل دیده می‌شوند. منحنی سمت راست مربوط به تومور است و نشان می‌دهد که قریب به ۱۰۰ درصد حجم آن باید حداقل 70 Gy انرژی دریافت نماید. نتایج شبیه‌سازی، با اطلاعات و توضیحات فوق، بر پایه مدل برنامه ریزی صحیح آمیخته (۱.۳) در شکل ۴-چپ آمده است.

۳.۱.۳. مدل‌های برنامه ریزی صحیح آمیخته برای بهینه‌سازی شدت. در نوشتجات موضوع، مدل‌های برنامه ریزی صحیح (آمیخته) نیز برای مسئله هندسی پرتودرمانی پیشنهاد شده‌اند. شکل کلی یک مسئله برنامه ریزی صحیح (آمیخته) این‌گونه است:

$$\begin{aligned} \min \quad & c^T x + d^T y \\ \text{s.t.} \quad & Ax + By \geq b \\ & l \leq x \leq u \\ & y_i \in \{0, 1, 2, \dots\} \end{aligned}$$

که در آن، x بردار متغیرهای پیوسته تصمیم و y بردار متغیرهای صحیح هستند. این مدل‌ها اجازه صورت‌بندی دقیق محدودیت‌های حجم دوز و انعطاف‌پذیری بیشتری به مسئله می‌دهند. با وجود زمان‌بر بودن حل مسائل برنامه ریزی صحیح آمیخته، پیشرفت‌های رایانه‌ای و نظری در زمینه برنامه ریزی صحیح و بهینه‌سازی سراسری، این امکان را به وجود آورده است که حتی مسائل دشوار را بتوان با بهینگی سراسری حل کرد [۱۴]. با معرفی متغیرهای دودویی در مدل بهینه‌سازی شدت، می‌توان مدل‌های خطی را به مدل‌های برنامه ریزی صحیح تبدیل کرد.

فرض کنیم در یک مدل برنامه‌ریزی خطی، کران بالای دوز که به واکسل‌های ارگان بحرانی تحمیل می‌شود، CUB_i باشد. اگر CUB_i کوچک باشد، ممکن است این مسئله برنامه‌ریزی خطی، نشدنی شود. با تعیین یک کسر دوز اضافه F و یک کسر حجم P ، این قید را می‌توان به قید حجم دوز

$$\begin{aligned} A_i x &\leq (1 + y_i F) CUB_i, & i \in C \\ \sum_{i \in C} y_i &\leq P m_C \end{aligned} \quad (2.3)$$

تبدیل کرد که y_i ها متغیرهای دودویی هستند. توجه کنید که اگر F و P بزرگ باشند، این قید روی شدنی بودن مدل تأثیری ندارد. برای مثال، فرض کنیم که کران بالای $15Gy$ برای ریه در نظر گرفته شود، یعنی $CUB_i = 15$ و کسر دوز اضافه F برابر $0/33$ و P برابر $0/4$ است.^۱ در واقع، روابط (۲.۳) علاوه بر حل مشکل نشدنی بودن، قید حجم دوز را نیز اعمال می‌کنند.

در اینجا یک صورت‌بندی صحیح آمیخته مشابه را که اساس بحث‌های بعدی خواهد بود، بیان می‌کنیم. این مدل را که از [۱۴] گرفته شده است، با نماد FP نمایش می‌دهیم که برگرفته از Full Problem است:

$$\begin{aligned} (FP) : \quad \max \quad & \sum_{j \in J} \left(\frac{1}{|I(t)|} \sum_{i \in I(t)} a_{ij} \right) x_j \\ \text{s.t.} \quad & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \geq \theta, & i \in I(t) \\ & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \leq \frac{\theta}{\alpha}, & i \in I(t) \\ & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \geq l_k, & i \in I(k), k \in S \\ & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \leq b_k, & i \in I(k), k \in H \\ & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \leq \underline{b}_k + (\bar{b}_k - \underline{b}_k) y_i, & i \in I(k), k \in D \\ & \sum_{i=1}^{|I(k)|} y_i \leq [(1 - f_k) |I(k)|], & k \in D \\ & y_i \in \{0, 1\}, & i \in I(k), k \in D \\ & x_j \geq 0, & j \in J \end{aligned} \quad (3.3)$$

در این صورت‌بندی، J مجموعه زیرپرتوهای انتخابی، a_{ij} دوز داده‌شده به واکسل i از زیرپرتوی j زام^۱ واحد شدت و x_j متغیر تصمیم متناظر با زیرپرتوی j زام^۲ است. در (۳.۳) هر بافت در یکی از چهار دسته هدف اولیه^۳، هدف ثانویه^۴ که با S نمایش داده می‌شود، بافت سالم عادی^۵ که با H نشان داده می‌شود و

^۱ با توجه به این توضیحات، داریم $A_i x \leq 15(1 + y_i F)$. اگر $y_i = 1$ ، آنگاه $A_i x \leq 15(1 + F)$. دوز بالا نباید از 20 تجاوز کند. پس $(1 + F) 15$ را می‌توان برابر با 20 گرفت و در نتیجه $0/33 = \frac{1}{3} = F$.

^۲primary target ^۳secondary target ^۴regular healthy tissue

بافت سالم دارای ویژگی حجم دوز^۱ که با D نمایش داده می‌شود، قرار می‌گیرد. بافت هدف اولیه با اندیس t نمایش داده می‌شود. مجموعهٔ واکسل‌ها در هر بافت، با $I(k)$ نشان داده می‌شود که $k \in S U H U D$ یا $k = t$.

توجه کنید که در صورت بندی مورد بحث، θ نشان‌دهندهٔ کمترین دوز هدف اولیه است. همهٔ واکسل‌های هدف ثانویه با حد کمینهٔ دوز l_k و همهٔ واکسل‌های بافت سالم عادی، با حد بیشینهٔ دوز b_k همراه هستند. هر واکسل بافت سالم، دارای حجم دوز با حد بیشینهٔ دوز \bar{b}_k است. به علاوه، حداقل $[f_k \times |I(k)|]$ تا از این واکسل‌ها با حد پایینی دوز \underline{b}_k همراه هستند که $\underline{b}_k < \bar{b}_k$. عدد $f_k \in (0, 1)$ نشان‌دهندهٔ نسبت کمترین حجم بافت است که نباید دوز بیشتر از \underline{b}_k را دریافت کند. متغیر دودویی y_i برای تعیین واکسل‌هایی که با حد پایینی دوز همراه هستند، معرفی شده است (زمانی که $y_i = 0$). تابع هدف هم، میانگین دوز را روی همهٔ واکسل‌های هدف اولیه بیشینه می‌کند.

برای ساده کردن بررسی نظری مسئلهٔ قبل، یک حالت خاص از مسئلهٔ (۳.۳) را که شامل یک بافت سالم دارای ویژگی حجم دوز و یک هدف اولیه که همراه با محدودیت‌های همگنی نباشد، در نظر می‌گیریم. این مسئله، مشکل اصلی مدل اولیه، یعنی قیدهای حجم دوز را به همراه دارد. مسئلهٔ (۴.۳) را با نماد SP نمایش می‌دهیم که برگرفته از Short Problem است.

$$\begin{aligned}
 (SP) : \quad & \max \sum_{j \in J} c_j x_j \\
 \text{s.t.} \quad & \sum_{j \in J} a_{ij} x_j \leq \underline{b} + (\bar{b} - \underline{b}) y_i, \quad i \in I \\
 & \sum_{i \in I} y_i \leq K \\
 & x_j \geq 0, \quad j \in J \\
 & y_i \in \{0, 1\}, \quad \forall i \in I
 \end{aligned} \tag{۴.۳}$$

توجه کنید که در صورت بندی (۴.۳)، اندیس k حذف شده است، زیرا فقط یک بافت سالم دارای ویژگی حجم دوز وجود دارد. زمانی که $y_i = 0$ ، واکسل i در بافت سالم دارای ویژگی حجم دوز، یک واکسل سرد نامیده می‌شود، زیرا دوز بیشتر از \underline{b} دریافت نمی‌کند. به طور مشابه زمانی که $y_i = 1$ ، واکسل i را یک واکسل گرم^۳ می‌نامند، به این معنی که دوزی بین \underline{b} و \bar{b} دریافت می‌کند. قید دوم مسئلهٔ (۴.۳) تضمین می‌کند که حداکثر $K = [(1 - f) \times |I|]$ واکسل اجازه دارند گرم باشند که f کمترین نسبت واکسل‌هایی است که باید سرد باشند. تابع هدف، میانگین دوز هدف اولیه را بیشینه می‌کند که c_j میانگین دوز تحویلی به هدف اولیه از زیرپرتو j در واحد شدت است.

مسئلهٔ FP با قیدهای محدودیت دوز، NP-سخت است [۱۴]. یک روش مرسوم برای حل مسائل برنامه ریزی صحیح آمیخته، استفاده از شکل تعدیل یافتهٔ برنامه ریزی خطی^۴ متناظر با آنها است که با حذف

^۱dose-volume healthy tissue ^۲cold ^۳hot ^۴linear programming relaxation

محدودیت صحیح بودن متغیرها به دست می‌آید. در حالت خاص، تعدیل مسئله برنامه‌ریزی خطی (۴.۳) به صورت زیر است:

$$(LSP) : \max \sum_{j \in J} c_j x_j \quad (5.3)$$

$$\text{s.t.} \quad (4.3) \text{ قیدهای اول تا سوم}$$

$$y_i \in [0, 1], \quad \forall i \in I$$

یادآوری می‌کنیم که در مسئله (۴.۳) فقط K تا از $|I|$ واکسل می‌توانند گرم باشند. در صورت بندی (۴.۳) این ویژگی توسط قید دوم مسئله، اعمال گردیده است که تضمین می‌کند حداکثر K متغیر دودویی، مقدار یک می‌گیرند. با این حال، این ویژگی در صورت بندی (۵.۳) لزوماً برقرار نیست. در واقع، با قرار دادن $y_i = K/|I|$ برای هر $i \in I$ ، ویژگی ذکر شده برقرار می‌شود. توجه کنید که این رابطه باعث می‌شود به همه متغیرهای y_i ، برای هر $i \in I$ ، مقادیر مثبت اختصاص یابد که به نوبه خود، منجر به حد دوز بالایی

$$\underline{b} + (\bar{b} - \underline{b}) \frac{K}{|I|} \quad (6.3)$$

برای همه واکسل‌ها می‌شود. اگر $\bar{b} = M \gg \underline{b}$ ، آن‌گاه از (۶.۳) می‌توان دید که دوز اعمال شده به واکسل‌ها بسیار بزرگ می‌شود که شدنی بودن (۵.۳) را نتیجه می‌دهد. در واقع، اگر \bar{b} به سمت بی‌نهایت میل کند، مسئله (۵.۳) بی‌کران می‌شود. از سوی دیگر، زمانی که $A \in \mathbb{R}_{++}^{|I| \times |J|}$ ، ناحیه شدنی مسئله (۴.۳) همیشه کراندار است.

قضیه زیر به شکاف بهینگی مسائل (۴.۳) و (۵.۳) می‌پردازد. منظور از شکاف بهینگی در اینجا، نسبت مقدار بهینه مسئله (۵.۳) به مقدار بهینه مسئله (۴.۳) است.

قضیه ۱.۳ ([۱۴]). شکاف بهینگی مسائل (۴.۳) و (۵.۳) با فرض $A \in \mathbb{R}_{++}^{|I| \times |J|}$ ، $c \in \mathbb{R}_{++}^{|J|}$ و $\bar{b} \gg \underline{b}$ زمانی که \bar{b} افزایش یابد و بقیه پارامترهای مسئله تغییر نکنند، به بی‌نهایت میل می‌کند.

این قضیه نشان می‌دهد که مسئله (۵.۳) به‌عنوان شکل خطی تعدیل یافته مسئله برنامه‌ریزی صحیح آمیخته (۴.۳) جایگزین چندان مناسبی نیست؛ به‌ویژه در حالتی که \bar{b} بسیار بزرگ است. مثلاً در درمان سرطان ریه، چون این بافت، قادر به تحمل دوز بالا است، مقدار \bar{b} معمولاً بزرگ است و در این حالت، استفاده از مسئله (۵.۳) توصیه نمی‌شود.

۴.۱.۳. مدل‌های برنامه‌ریزی غیرخطی برای بهینه‌سازی شدت. شکل کلی یک مسئله برنامه‌ریزی غیرخطی^۱

$$\min f(x)$$

$$\text{s.t.} \quad g(x) \leq 0, \quad l \leq x \leq u$$

^۱nonlinear programming

است که در آن، x بردار متغیرهای تصمیم، f تابع هدف و g تابع تعریف‌کننده قیدها را نشان می‌دهند. بردارهای l و u به ترتیب کران‌های پایین و بالای متغیرهای تصمیم را نشان می‌دهند. با صورت‌بندی غیرخطی، دامنه وسیعی از تابع‌های هدف و قیدها در مقایسه با صورت‌بندی خطی در دسترس است. مدل‌های کمترین مربعات، اولین مدل‌هایی بودند که در طرح‌ریزی معکوس^۱ برای پرتودرمانی مورد استفاده قرار گرفتند. برای بسیاری از شبیه‌سازی‌ها، یک تابع هدف کمترین مربعات وزندار انتخاب می‌گردد. در این موارد، بهینه‌ساز به دنبال کمینه کردن مجموع وزندار مربع تفاضل‌های دوز تجویزی و دوز واقعی روی همه واکسل‌ها است. این مدل به صورت زیر است:

$$\min_{x \geq 0} \theta_T \sum_{i \in T} (d_i(x) - \delta_i)^2 + \theta_C \sum_{i \in C} (d_i(x) - \delta_i)^2 + \theta_N \sum_{i \in N} (d_i(x) - \delta_i)^2$$

که $d_i(x)$ دوز داده‌شده به واکسل i با شدت پرتوی x ، δ_i دوز مطلوب واکسل i و $(\theta_T, \theta_C, \theta_N)$ بردار وزن است. از آنجا که هر بیمار مشخصات منحصر به فردی دارد، عامل‌های وزنی برای همه بیماران یکسان نیستند و برای به دست آوردن نتیجه قابل قبول، ممکن است نیاز به تکرار فرآیند بهینه‌سازی با وزن‌های مختلف باشد [۱۳]. در حال حاضر، مدل کمترین مربعات وزندار، یکی از صورت‌بندی‌های رایج در پرتودرمانی است [۵]. شکل دیگر مدل بالا، عبارت است از

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

که در آن، ω بردار وزن است. تابع هدف، مجموع وزندار میانگین مربع تفاضل‌ها از دوز تجویزی برای هر ارگان است. با رویکردی دیگر، می‌توانیم فقط قسمت اوردوز شده ارگان‌های بحرانی و نرمال را جریمه کنیم. این تغییر، مسئله را به شکل زیر تبدیل می‌کند:

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

مرور نوشتجات موضوع نشان می‌دهد که در بسیاری از مطالعات، تابع‌های هدف درجه‌دو به ابزارهایی پذیرفته‌شده در مسئله پرتودرمانی تبدیل شده‌اند. در حالت کلی، این توابع طرح‌های قابل قبولی تولید می‌کنند ولی ضعف تابع‌های درجه‌دو را نمی‌توان نادیده گرفت. عامل‌های وزن ω تعبیر کلینیکی مناسبی ندارند و انتخاب آنها دلخواه است. بنابراین معمولاً طرح‌های مختلفی برای انتخاب‌های مختلف ω مورد ارزیابی قرار می‌گیرند تا یک طرح نهایی و قابل قبول انتخاب گردد.

همه مدل‌هایی که قبلاً بحث شد، مدل‌های فیزیکی بودند که صرفاً روی دوز، پایه‌گذاری شده‌اند. برخی مدل‌ها شامل تابع‌های هدفی هستند که روی مدل‌های رادیوبیولوژیک^۲ پایه‌گذاری شده‌اند. مدل‌های رادیوبیولوژیک درباره تأثیرات بیولوژیکی تولیدی توسط توزیع‌های اساسی دوز بحث می‌کنند. یک روش

^۱inverse planning ^۲radiobiological model

عمومی برای بیان تابع‌های هدف رادیوبیولوژیک، بر اساس احتمال کنترل تومور^۱ (TCP) و احتمال داشتن عوارض جانبی بافت نرمال^۲ (NTCP) است. هدف درمان، معمولاً بیشینه‌سازی احتمال کنترل تومور است در حالی که احتمال داشتن عوارض جانبی برای بافت نرمال در سطح قابل قبولی قرار داشته باشد. کلید اجرای مدل‌های رادیوبیولوژیک، تعیین تابع‌های ریاضی دقیق برای کمیت‌سنجی احتمال کنترل تومور و احتمال بروز عوارض جانبی برای بافت نرمال است [۵].

رویکردها و روش‌های متعددی برای تعریف شاخص احتمال کنترل تومور در نوشتجات موضوع وجود دارند [۶] را ببینید). ما یکی از مدل‌هایی که توجه زیادی را به خود جلب کرده، مرور می‌کنیم. این مدل بر اساس رویکرد دوز-پاسخ پواسون^۳ است:

$$TCP = \prod_{i=1}^{m_T} e^{-N_0 e^{-\alpha d_i}} \quad (7.3)$$

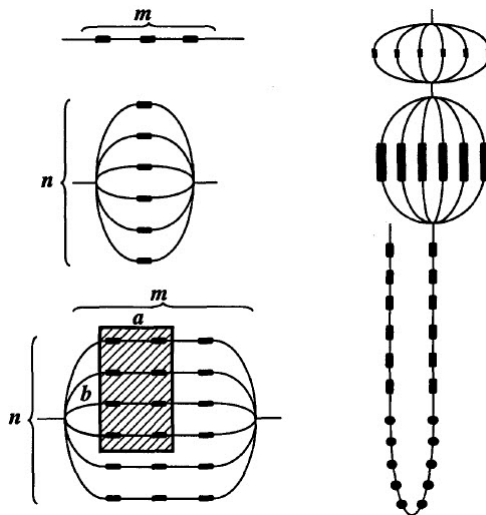
که در آن، m_T تعداد واکنش‌های تومور و d_i دوز داده‌شده به واکنش i ام است [۲]. این رابطه از حل یک معادله دیفرانسیل متناظر با نرخ کاهش سلول‌های سرطانی نسبت به دوز داده شده، به دست می‌آید که در آن، α ضریب حساسیت دارویی و N_0 مقدار اولیه میانگین سلول‌های فعال تومور است [۱]. تابع هدف TCP با پایه پواسون (اگر ناهمگونی درون بیمار را نادیده بگیریم) اکیداً مقعر است [۳].

از بین فرمول‌های متنوع ارائه‌شده برای احتمال بروز عوارض جانبی در بافت نرمال، مدل سریالی^۴ نسبی^۴ که بر اساس مدل دوز-پاسخ پواسون است و حجم‌ها را به دسته‌های سریال، موازی و یا دو عملکردی (شکل ۵ را ببینید) طبقه‌بندی می‌کند، توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. با توجه به این مدل، یک تابع NTCP با K ارگان بحرانی می‌تواند به صورت

$$NTCP = 1 - \prod_{i=1}^K (1 - P^k) \quad (8.3)$$

توصیف شود که P^k احتمال بروز عوارض جانبی برای ارگان k ام است [۶]. یادآوری می‌کنیم که هدف، بیشینه کردن احتمال کنترل تومور با داشتن یک سطح قابل قبول برای احتمال بروز عوارض جانبی در بافت نرمال است. برای توضیحات بیشتر درباره (۷.۳) و (۸.۳) و نحوه به دست آوردن آنها، به [۱] مراجعه نمایید.

^۱Tumor Control Probability ^۲Normal-Tissue Complication Probability ^۳Poisson dose-response model ^۴relative seriality model



شکل ۵. ارگان‌های سری (سمت چپ، شکل اول از بالا)، موازی (سمت چپ، شکل دوم) و دو عملکردی (دو شکل باقیمانده). [۶]

بنابر (۷.۳)، نیمیرکو [۹] مدل اصلی دوز یکنواخت معادل تومور^۱ (EUD) را ایجاد کرد. این مدل با این فرض ایجاد شد که دو توزیع دوز معادل هستند اگر منجر به احتمال یکسانی برای کنترل تومور شوند:

$$EUD = -\frac{1}{a} \ln \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m e^{-ad_i} \right).$$

بعدها نیمیرکو [۱۰] دوز یکنواخت معادل تعمیم‌یافته^۲ (gEUD) را معرفی کرد و کاربرد آن را به عوارض جانبی بافت عادی بسط داد:

$$gEUD = \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^n d_i^a \right)^{\frac{1}{a}}.$$

برای $a = 1$ و $a = -1$ این کمیت به ترتیب، معادل میانگین همساز و حسابی دوز است. حالت‌های $a \rightarrow -\infty$ ، $a \rightarrow 0$ و $a \rightarrow \infty$ هم به ترتیب، معادل با دوز مینیمال، میانگین هندسی و دوز ماکسیمال هستند. برای تومور، باید دوز یکنواخت معادل نزدیک به دوز مینیمال و مقدار نامنفی بزرگی باشد و برای برخی از ارگان‌های موازی مانند ریه‌ها، دوز پاسخ ممکن است خیلی نزدیک به میانگین دوز متناظر باشد که در این صورت، a یک مقدار مثبت نزدیک به یک است.

^۱ Equivalent Uniform Dose ^۲ Generalized Equivalent Uniform Dose

۵.۱.۳. مدل‌های بهینه‌سازی چندهدفه برای مسئله شدت. در پرتودرمانی، توزیع دوز با توجه به محدودیت‌های فیزیکی و بده-بستان^۱ اهداف درمانی که در تعارض با یکدیگر هستند، با تنها یک تابع هدف به صورت مطلوب انجام نمی‌شود. با وجود اینکه استفاده از بهینه‌سازی در پرتودرمانی برای دهه‌های متمادی مورد مطالعه قرار گرفته است، این مشخصه چندهدفه برنامه‌ریزی معکوس در بهینه‌سازی پرتودرمانی، فقط در طی ده سال اخیر مورد توجه واقع شده است [۵]. رویکردهای برنامه‌ریزی چندهدفه پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده را می‌توان به دو بخش عمده تقسیم کرد: برنامه‌ریزی غیرخطی چندهدفه^۲ و برنامه‌ریزی خطی چندهدفه^۳. اولین مدل غیرخطی چندهدفه برای پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده به کورتوتز^۴ و همکاران [۴] برمی‌گردد که تابع‌های زیر را بر اساس واریانس $F = (f_T, f_{C_1}, \dots, f_{C_k})$ به‌کار بردند:

$$f_T = \frac{1}{m_T} \frac{\|A_T x - \bar{d}_T\|_2^2}{\bar{d}_T^2}, \quad f_{C_k} = \frac{1}{m_{C_k}} \frac{\|A_{C_k} x - C_k UB\|_2^2}{C_k UB^2}, \quad k = 1, \dots, K.$$

در این مدل، \bar{d}_T میانگین دوز تومور در تکرار فعلی است. بر اساس کار کورتوتز و همکاران، لاهاناس^۵ و همکاران [۸] از تابع‌های هدف $F = (f_T, f_N, f_C)$ با اندکی تغییر استفاده کردند. این تابع‌های هدف به شکل

$$f_T = \frac{1}{m_T} \|A_T x - TG\|_2^2, \quad f_N = \frac{1}{m_N} \|A_N x\|_2^2, \quad f_C = \frac{1}{m_C} \|(A_C x - CUB)_+\|_2^2$$

هستند که f_T میانگین مربع تفاضل‌ها از دوز پیشنهادی برای تومور، f_C میانگین مربعات کسر دوز برای ارگان بحرانی و f_N میانگین مربعات دوز برای بافت عادی است. پژوهشگران، بهینه‌سازی شدت پرتو را با استفاده از مدل‌های برنامه‌ریزی خطی چندهدفه نیز صورت‌بندی کرده‌اند. یکی از این مدل‌ها چنین است ([۱] و مراجع آن را ببینید):

$$\begin{aligned} \min \quad & G = (g_T, g_C, g_N) \\ \text{s.t} \quad & A_T x \geq TLB(\lambda - g_T) \\ & A_C x \leq CUB(\lambda + g_C) \\ & A_N x \leq NUB(\lambda + g_N) \\ & g_T, g_C, g_N \geq 0, \quad x \geq 0 \end{aligned}$$

که در آن، g_T بیشینه انحراف از کران پایین دوز برای تومور، g_C بیشینه انحراف از کران بالای دوز برای ارگان بحرانی و g_N بیشینه انحراف از کران بالای دوز برای بافت عادی است. مدل دیگری هم با استفاده

^۱trade-off ^۲multiple objective nonlinear programming ^۳multiple objective linear programming

^۴Cotrutz ^۵Lahanas

از دوز یکنواخت معادل همه ساختارها، به عنوان هدف به دست آمده است. در واقع، این مدل به کمینه‌سازی

$$F = (F_T, F_{C_1}, \dots, F_{C_k})$$

می‌پردازد که

$$F_T = \frac{G_T - \min_T(A_T x)}{G_T}, \quad f_{C_k} = \frac{EUD_k - GC_k}{GC_k}, \quad k = 1, \dots, K.$$

به علاوه، $\min_T(A_T x)$ مقدار کمینه دوز برای هر واکسل تومور، G_T دوز مطلوب برای تومور و GC_k دوز مطلوب برای ارگان بحرانی k ام است.

یکی از راه‌های مقایسه دو مسئله چندهدفه در عمل، مقایسه مجموعه جواب‌های کارای آنها است. اگر $h_1, \dots, h_p: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ تابع‌هایی صعودی باشند، آنگاه مجموعه جواب‌های کارای مسئله چندهدفه $\min\{f_1(x), \dots, f_p(x) : x \in X\}$ مسئله چندهدفه

$$\min\{h_1(f_1(x)), \dots, h_p(f_p(x)) : x \in X\}$$

یکسان هستند. یادآوری می‌کنیم که بردار شدنی $x^* \in X$ یک جواب کارا برای مسئله بهینه‌سازی چندهدفه $\min\{f_1(x), \dots, f_p(x) : x \in X\}$ نامیده می‌شود اگر بردار شدنی دیگری مانند $x \in X$ وجود نداشته باشد که

$$\begin{aligned} (f_1(x), \dots, f_p(x)) &\leq (f_1(x^*), \dots, f_p(x^*)), \\ (f_1(x), \dots, f_p(x)) &\neq (f_1(x^*), \dots, f_p(x^*)). \end{aligned}$$

تصویر یک جواب کارا تحت تابع هدف را یک بردار نامغلوب و مجموعه بردارهای نامغلوب یک مسئله بهینه‌سازی چندهدفه را مجموعه نامغلوب می‌نامیم. توجه کنید که مجموعه نامغلوب مسائل بالا ممکن است یکسان نباشند، زیرا $h(f(x))$ همان $f(x)$ نیست. یکی از کاربردهای ویژگی فوق، در بهینه‌سازی چندهدفه با تابع‌های نامحدب است؛ برای مثال، هنگامی که $g_k(x) = h_k(f_k(x))$ تابعی محدب ولی $f_k(x)$ نامحدب و h_k صعودی است.

۲.۳. مسئله هندسی یا بهینه‌سازی زاویه پرتو. مسئله بهینه‌سازی زاویه پرتو به چند دلیل اهمیت دارد. اول اینکه تعویض راستای پرتو در حین درمان، زمان درمان را هدر می‌دهد و همچنین تعداد راس‌ها در کاهش کل زمان درمان نقش کلیدی دارد. در واقع، درمان‌های سریع مناسب‌تر هستند، زیرا روندهای طولانی، احتمال تغییر وضعیت بیمار روی میز را بالا می‌برند که غالباً منجر به درمان‌های نادرست و خطرناک می‌شوند. بیشتر کلینیک‌ها برای اطمینان از برآورده شدن اهداف درمانی، معمولاً بیماران را در زمان‌های ۱۵ تا ۳۰ دقیقه‌ای پرتو دهی می‌کنند. انتخاب راستای پرتوها در حال حاضر به صورت دستی انجام می‌شود و معمولاً نیازمند آزمون و خطا بین انتخاب راس‌های پرتو و محاسبه الگوهای اثر است. از این رو فرآیندی زمان‌بر و وابسته به تجربه کاربر است و یافتن یک خانواده مناسب از راس‌ها، غالباً

ساعت‌ها وقت می‌گیرد. هدف استفاده از روش‌های بهینه‌سازی، شناسایی راستاهای باکیفیت است تا وابستگی به تجربه کاربر از بین برود و تکرار خسته‌کننده توصیف شده، کمتر شود [۵].

مسئله انتخاب پرتو، یافتن p راستا برای بیمار و گانتی است که با استفاده از آنها، درمان اجرا می‌شود. با وجود پیشنهاد روش‌هایی برای انتخاب راستای پرتو، در این بخش، مطالعات اساسی ریاضی وجود ندارد. مسئله هندسی، بسیار وابسته به مسئله شدت است. مدل بهینه‌سازی برای مسئله شدت شامل متغیرهای x_{jk} برای $k = 1, \dots, p$ پرتو داده شده با $j = 1, \dots, n$ بیکسل، می‌تواند همیشه یک مدل برای ترکیب زاویه تابش و بهینه‌سازی نگاشت اثر باشد. گیریم مسئله بهینه‌سازی شدت به صورت $\min\{z(x) : x \in X\}$ باشد که شامل همه مدل‌های بخش‌های قبلی می‌شود. در این صورت، با در نظر گرفتن خانواده انتخابی $\mathcal{A} = \{a_k : k \in K\}$ با $K \subset \mathbb{N}$ از زوایا که از آن، p تا برای درمان بیمار انتخاب می‌کنیم، می‌توان متغیرهای انتخاب پرتو دودویی را تعریف کرد:

$$y_k = \begin{cases} 1 & \text{زاویه } a_k \text{ انتخاب شود} \\ 0 & \text{اگر نه} \end{cases}$$

صورت‌بندی به دست آمده برای انتخاب پرتو عبارت خواهد بود از

$$\begin{aligned} \min \quad & z(x) \\ \text{s.t.} \quad & \sum_{k \in \mathcal{A}} y_k = p \\ & \sum_j x_{jk} \leq M y_k, \quad x \in X(\mathcal{A}), y \in \{0, 1\}^{|\mathcal{A}|} \end{aligned}$$

که در آن، $M \gg 0$ ثابت است و $x \in \mathbb{R}^{n|\mathcal{A}|}$. بعد از این مدل، تعداد زیادی مدل مشابه پیشنهاد شده است که فقط در انتخاب تابع هدف و قیدهای $X(\mathcal{A})$ با هم تفاوت دارند. مدل قبلی یک مدل عمومی است که انتخاب بهینه پرتوها با بهینه‌سازی الگوهای اثرشان، ترکیب شده است. حل این‌گونه مسائل در حال حاضر از منظر محاسباتی آسان نیست [۵]. یک مجموعه متداول از زوایای انتخابی،

$$\mathcal{A} = \{i\pi/180 : i = 0, 1, 2, \dots, 359\}$$

است. توجه کنید که چیزی بین $4/9 \times 10^{10}$ تا $8/9 \times 10^{18}$ زیرمجموعه از \mathcal{A} برای مقادیر مناسب کلینیکی p با دامنه پنج تا ده وجود دارد. در هر مطالعه که برای حل این مدل‌های برنامه‌ریزی صحیح آمیخته صورت گرفته است، مجموعه \mathcal{A} معمولاً محدود شده است به طوری که تعداد متغیرهای دودویی قابل مدیریت باشد.

۳.۳. مسئلهٔ پیکربندی. در این بخش، فرض می‌کنیم که جواب مسائل شدت و هندسی پیدا شده‌اند و روی مسئلهٔ پیاده‌سازی طرح درمان بر پایهٔ ماتریس شدت، تمرکز می‌کنیم. کولیماتورهای چندلایه می‌توانند با دو روش دینامیکی^۱ و ایستا (ثابت)^۲ مورد استفاده قرار گیرند. در حالت دینامیکی، ورقه‌های کولیماتور همزمان و با سرعت‌های جهتی متفاوت حرکت می‌کنند تا شدت مطلوب را تولید کنند. در روش ایستا، پروفایل شدت مطلوب به مجموعه‌ای از زیرپروفایل‌ها با شدت یکنواخت تقسیم می‌شود. این زیرپروفایل‌ها توسط کولیماتورها تنظیم و به‌صورت یک دنباله برای زمانی مشخص تحویل داده می‌شوند. پرتو زمانی که صفحات زیرپروفایل بعدی را تولید می‌کنند، خاموش می‌شود. این روش را روش ایستادن و شلیک نیز می‌نامند.

۱.۳.۳. پیکربندی ایستای کولیماتور چندلایه. در این روش، ورودی‌های ماتریس شدت، گسسته در نظر گرفته می‌شوند. بنابراین در این بخش، ماتریس شدت را به‌صورت یک ماتریس با مؤلفه‌های صحیح که با نماد A نمایش داده می‌شود، در نظر می‌گیریم. با تطبیق دادن پروفایل‌های شدت گردشده و ماتریس‌های اعداد صحیح، ماتریس A به قطعه‌هایی تقسیم می‌شود که هر قطعه با یک ماتریس دودویی $Y = (y_{mn})$ به ابعاد $M \times N$ نمایش داده می‌شود (شکل ۶ را ببینید) که $y_{mn} = 1$ اگر و تنها اگر پرتو بتواند از بیکسل (m, n) عبور کند. چون ناحیهٔ باز گذاشته‌شده توسط هر جفت از ورقه‌ها، پیوسته است، برای هر $m \in \{1, \dots, M\}$ و $n \in \{1, \dots, N\}$ یک زوج $l_m \in \{1, \dots, N\}$ و $r_m \in \{1, \dots, N\} \cup \{N + 1\}$ وجود دارد به‌طوری که

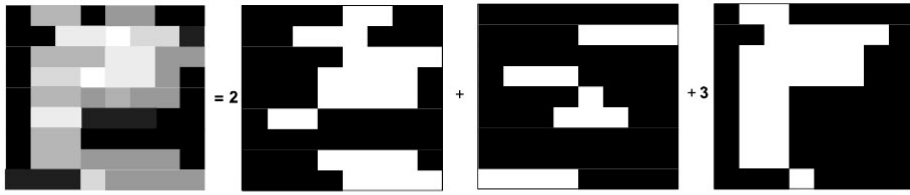
$$y_{mn} = 1 \Leftrightarrow l_m \leq n < r_m.$$

ماتریس‌های با این ویژگی را ماتریس‌های C^1 می‌نامیم. فرض کنیم K مجموعه اندیس‌گذار ماتریس‌های C^1 باشد و $K' \subseteq K$. یک توزیع C^1 با توجه به K' ، با اعداد صحیح نامنفی α_k و ماتریس MN ماتریس C^1 ، Y^k با $k \in K'$ به‌صورت $A = \sum_{k \in K'} \alpha_k Y^k$ تعریف می‌شود. ضرایب α_k واحد نظارت^۳ Y^k نامیده می‌شوند. توجه کنید که برای $K = K'$ همیشه یک جواب شدنی از ماتریس Y^k شامل تنها یک ۱ وجود دارد. برای ارزیابی کیفیت توزیع، تابع‌های هدف متنوع در نوشتجات موضوع استفاده شده‌اند.

پرتو در زمان^۴ (BOT)، تعداد کل بخش‌های نظارت یا زمان تجزیه^۵ $\sum_{k \in K'} \alpha_k$ $DT(\alpha) =$ است که یک معیار برای زمانی است که بیمار پرتوگیری می‌کند. چون هر تغییر کولیماتور به موقعیت دیگر زمان‌بر است، تعداد قسمت‌ها یا عدد تجزیه^۶

$$DC(\alpha) := |\{\alpha_k : \alpha_k > 0\}|$$

^۱dynamic mode ^۲static mode ^۳monitor unit ^۴beam on time ^۵decomposition time ^۶decomposition cardinality



$$\begin{pmatrix} 0 & 3 & 3 & 0 & 2 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 5 & 5 & 6 & 4 & 4 & 1 \\ 0 & 3 & 3 & 3 & 5 & 5 & 2 & 2 \\ 0 & 4 & 4 & 6 & 5 & 5 & 2 & 0 \\ 0 & 3 & 3 & 2 & 3 & 2 & 2 & 0 \\ 0 & 5 & 5 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 3 & 2 & 2 & 2 & 2 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 4 & 2 & 2 & 2 & 2 \end{pmatrix} = 2 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} + 3 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

شکل ۶. قطعه‌قطعه کردن ماتریس شدت A [۵] (رنگ‌های کاملاً سیاه و سفید، به ترتیب، متناظر با صفر و یک هستند).

برای ارزیابی ثابت زمان تنظیم^۱

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

برای کولیماتور چندلایه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در اینجا فرض می‌کنیم زمان ثابت τ برای حرکت از یک موقعیت به موقعیت دیگر لازم است. از طرفی، اگر τ_{kl} متغیر زمان برای حرکت از Y^k به Y^l باشد که Y^1, \dots, Y^K ماتریس‌های C^1 به کار رفته در تجزیه هستند، آن‌گاه می‌توان زمان تنظیم متغیر^۲ را به صورت زیر تعریف کرد:

$$SU_{var}(\alpha) = \sum_{k=1}^{K-1} \tau_{\pi(k), \pi(k+1)}.$$

در نهایت، زمان درمان^۳ برای هر زاویه پرتو عبارت است از

$$TT(\alpha) := DT(\alpha) + SU(\alpha)$$

که $SU(\alpha) \in \{SU_{const}(\alpha), SU_{var}(\alpha)\}$. چون زمان تنظیم می‌تواند از نوع ثابت یا متغیر باشد، دو تعریف متفاوت از زمان درمان امکان‌پذیر است. به دلایل اقتصادی و درمانی، یافتن تجزیه‌هایی با زمان‌های درمان، تنظیم و BOT ی کوچکتر مطلوب است [۵].

^۱set up time ^۲variable set up time ^۳treatment time

۲.۳.۳. پیکربندی دینامیکی کولیماتور چندلایه. در نوشتجات موضوع، دو روش برای استفاده از پیکربندی دینامیکی پیشنهاد شده است: اول، روش نزدیک شدن^۱ (یا کوچک شدن میدان^۲) که ورقه‌ها از انتهای مخالف به سوی یک نقطه مرکزی شروع به حرکت می‌کنند. روش دوم، روش پنجره کشویی (یا شیار^۳ یا پرده شاتر^۴) است که هر دو ورقه حرکت را از یک انتها شروع و یک طرفه و با سرعت‌های مختلف، به انتهای دیگر می‌رود. در روش نزدیک شدن، حرکات ورقه منجر به تولید یک پروفایل می‌شود که انحراف آن، توسط سرعت مکانیکی ورقه‌ها و نرخ اثر، محدود می‌شود. اگر انحراف پروفایل شدت مورد نظر، بیش از محدودیت‌هایی باشد که توسط سرعت مکانیکی ورقه‌ها و نرخ تأثیر آن تعیین می‌شود، آن‌گاه پروفایل نمی‌تواند تولید شود. در این مورد، پروفایل باید توسط یک مجموعه از گام‌های گسسته تقریب زده شود. این روش برای پروفایل‌های شدت با بیش از یک ردیف، نامناسب است. از سوی دیگر، روش پنجره کشویی این معایب را ندارد اما نیاز به زمان طولانی‌تری برای اجرا دارد.

۴. چالش‌های پیش روی بهینه‌سازی در پرتودرمانی با شدت تعدیل شده

بیشتر کارهای صورت گرفته در پرتودرمانی مربوط به آنکولوژیست‌ها و فیزیکدانان پزشکی است. در چند سال اخیر، با توجه به پیشرفت‌های روزافزون بشر، نیازهای بشری و لزوم طراحی درمان‌های کارآمد، توجه متخصصین بهینه‌سازی و برنامه‌ریزی ریاضی به این شاخه از علم معطوف گردیده است. این توجه و کمبود کارهای اساسی ریاضی در این زمینه، چالش‌های متعددی در این شاخه برای ریاضیدانان مطرح کرده است. در این بخش، به برخی از این چالش‌ها و مرور برخی از راه‌حل‌ها می‌پردازیم.

۱.۴. نامحدب بودن. محدب بودن و مشتق‌پذیری تابع هدف و قیدها، در مسائل بهینه‌سازی، بسیار کمک‌کننده است. برای مسائل محدب و مشتق‌پذیر، طراحی الگوریتم‌هایی که منجر به یافتن جواب بهینه می‌شوند، به مراتب ساده‌تر از مسائل دیگر است. یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیش رو در پرتودرمانی، نامحدب بودن و مشتق‌پذیر نبودن تابع هدف، قیدها و یا هر دو است. در این قسمت روش‌هایی برای غلبه بر این چالش مطرح می‌کنیم.

۱.۱.۴. استفاده از تحدب تعمیم یافته. در برنامه‌ریزی کلینیکی پرتودرمانی با شدت تعدیل شده، یک پزشک کیفیت توزیع دوز را با توجه به اهداف برنامه‌ریزی شده برای تومور و ارگان در معرض خطر مورد ارزیابی قرار می‌دهد. با اختصاص یک عدد $v_k \geq 0$ به درصد برای هر واکسل، درصد مشارکت واکسل در فرآیند پرتوگیری کل ساختار مشخص می‌گردد. کیفیت برنامه، به شکل تابع‌های

$$f : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R} \quad d \mapsto f(d)$$

^۱close in ^۲shrinking field ^۳sweep ^۴curtain shutter

مدل می‌شود. در واقع، تابع f ، دوز d را به $f(d)$ می‌برد که $f(d)$ میزان اثربخشی دوز d است. در نوشتجات موضوع، تابع‌های مختلفی برای اندازه‌گیری کیفیت توزیع دوز وجود دارند. یکی از این توابع، دوز یکنواخت معادل است که قبلاً به آن پرداختیم. تابع دیگر، بیشینه دوز است:

$$f_{\max}(d) = \max_{i=1, \dots, m} d_i.$$

از شاخص دوز فیزیکی زیر نیز برای ارزیابی طرح درمانی استفاده شده است:

$$f_{\text{over}}(d) = \left(\sum_{i=1}^m v_i \cdot \max\{d_i - d_{\text{ref}}, 0\}^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

که در آن، d_{ref} دوز ارجاعی است.

هیستوگرام حجم دوز^۱ (DVH) نشان‌دهنده درصد حجم ارگانی است که حداقل پرتو را دریافت کرده است و یک معیار کلینیکی مناسب برای ارزیابی کیفیت طرح درمانی است [۱۶]. یک مفهوم مهم برای ارزیابی کیفیت برنامه، انباشتگی DVH است. منحنی هیستوگرام حجم دوز به هر دوز d ، درصد حجم ساختار را که این دوز یا بیشتر از آن را دریافت کرده، نسبت می‌دهد. یک شاخص هیستوگرام حجم دوز روی ساختار برنامه‌ریزی شده برای دوز \bar{d} به صورت

$$f_{\text{DVH}}(d) = \sum_{i=1}^m f_i(d_i) \quad (1.4)$$

است که در آن، f_i می‌تواند

$$f_i(d_i) = \begin{cases} 0 & d_i < \bar{d}_i \\ v_i & d_i \geq \bar{d}_i \end{cases}$$

باشد. یک هدف متداول در برنامه‌ریزی پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، جلوگیری از توزیع بیش از دوز بحرانی \bar{d}_{risk} است. این هدف، متناظر با کمینه کردن مقدار (۱.۴) است. هدف دیگر، پوشش حجم تومور با دوز کافی است که حداقل \bar{d}_{tumor} به آن برسد. رسیدن به این هدف، به معنای افزایش مقدار (۱.۴) یا به‌طور معادل کاهش در مقدار $\sum_{i=1}^m (v_i - f_i(d_i))$ است.

تابع مرکب

$$(f_{\text{DVH}} \circ d)(x) : \mathbb{R}^{np} \rightarrow \mathbb{R}, \quad x \mapsto \sum_{i=1}^m f_i((Ax)_i) \quad (2.4)$$

^۱Dose Volume Histogram

و مسئله بهینه‌سازی زیر را در نظر بگیرید:

$$\begin{aligned} \min \quad & (f_{\text{DVHod}})(x) \\ \text{s.t.} \quad & h_z(x) \leq 0, \quad z = 1, \dots, Z \end{aligned} \quad (3.4)$$

که در آن، $h_z : \mathbb{R}^{np} \rightarrow \mathbb{R}$ ها تابع‌های قیدی هستند.

برای دو بردار $x, x' \in \mathbb{R}^{np}$ ، بردار x_Λ و تابع $\Lambda_{x,x'}$ را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$(x_\Lambda)_j = (\min\{x_j, x'_j\}), \quad j = 1, \dots, np$$

و

$$\Lambda_{x,x'} : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^{np}, \quad \lambda \mapsto \begin{cases} x + \lambda(x_\Lambda - x) & \lambda \leq 1 \\ x_\Lambda + (\lambda - 1)(x' - x_\Lambda) & \lambda > 1 \end{cases}$$

فرض کنیم تابع‌های قیدی (3.4) در شرط

$$h_z(x), h_z(x') \leq 0 \Rightarrow h_z(\Lambda_{x,x'}(\lambda)) \leq 0 \quad \forall \lambda \in [0, 1]. \quad (4.4)$$

نیز صدق کنند. قضیه 1.4 برای مسئله (3.4) برقرار است. ناحیه شدنی این مسئله را با X نمایش می‌دهیم. مجموعه $\xi \subseteq \mathbb{R}^m$ را همبند مسیری گوئیم اگر برای هر $x, x' \in \xi$ ، تابع پیوسته $\Lambda_{x,x'} : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^m$ وجود داشته باشد به طوری که

$$\Lambda_{x,x'}(0) = x, \quad \Lambda_{x,x'}(1) = x', \quad \Lambda_{x,x'}(\lambda) \in \xi \quad \forall \lambda \in [0, 1].$$

تابع $g : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$ همبند نامیده می‌شود اگر برای هر $u \in \mathbb{R}$ ، هر زیرسطح تابع g که به صورت $\{x \in \mathbb{R}^m : g(x) \leq u\}$ تعریف می‌شود، همبند مسیری باشد.

قضیه 1.4. [12] فرض کنیم همه f_i ها صعودی باشند و تابع‌های قیدی، شرط (4.4) را برآورده سازند. آنگاه شاخص هیستوگرام حجم دوز (2.4) روی ناحیه شدنی مسئله (3.4) همبند است.

همبند بودن در بهینه‌سازی عددی، بسیار ارزشمند است. حل‌کننده‌ها از روش‌های کاهش‌ی به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌کنند. این روش‌ها مقدار تابع هدف را در هر تکرار، بهبود می‌دهند. این تکرارها به تدریج به یک نقطه با مقدار بهینه نزدیک و نزدیکتر می‌شوند. در مورد یک تابع کلی، بعضی از زیرسطح‌ها، ممکن است به قسمت‌های جدا شده مختلف موقت تقسیم شوند و روش‌های کاهش‌ی در بهینه موضعی متوقف شوند. تابع‌های همبند، بهینه موضعی جدا شده موقت ندارند و روش‌های کاهش‌ی به بهینه سراسری همگرا هستند.

فرض کنیم تابع‌های f_i در (۲.۴) به‌طور پیوسته مشتق‌پذیر باشند و

$$f'_i(\bar{d}) = 0 \Leftrightarrow \bar{d} \in \arg \min \{f_i(d) : d \in \mathbb{R}\}. \quad (۵.۴)$$

بسیاری از روش‌های بهینه‌سازی به نقاطی همگرا هستند که در شرط کاروش-کیون-تاکر^۱ (KKT) صدق می‌کنند. این شرط در ترکیب با فرض‌های مناسب، برای بهینگی سراسری لازم و کافی است. قضیه زیر به برقراری این ویژگی مهم برای تابع هیستوگرام حجم دوز (۲.۴) می‌پردازد.

قضیه ۲.۴. [۱۲] فرض کنیم f_i ها صعودی و به‌طور پیوسته مشتق‌پذیر باشند و در شرط (۵.۴) صدق کنند. به‌علاوه، فرض کنیم همه تابع‌های قیدی h_z به‌طور پیوسته مشتق‌پذیر باشند و در (۴.۴) صدق کنند. اگر x^* یک نقطه KKT برای مسئله بهینه‌سازی (۳.۴) باشد، آنگاه بهینه سراسری نیز هست.

۲.۱.۴. یک رویکرد لحظه‌ای برای بهینه‌سازی طرح درمان. اضافه کردن قیده‌های هیستوگرام حجم دوز به مسئله بهینه‌سازی پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، از نظر عملی حائز اهمیت است. از طرف دیگر، با توجه به اینکه این قیدها ماهیت نامحدب دارند، وارد کردن مستقیم آنها به مسئله بهینه‌سازی، منجر به دشواری‌های محاسباتی عدیده‌ای می‌شود. بیشتر الگوریتم‌هایی که برای غلبه بر این مشکل معرفی شده‌اند، ابتکاری هستند [۱۶]. در اینجا یک رویکرد مبتنی بر لحظه که توسط زارع‌پیشه و همکاران [۱۶] برای غلبه بر این مشکل معرفی شده است، بیان می‌گردد.

فرض کنیم مجموعه‌ای از هیستوگرام‌های حجم دوز مرجع، توسط طراح داده شده است. هدف، تولید طرحی است که هیستوگرام حجم دوز، نزدیک یا حتی بهتر از هیستوگرام‌های حجم دوز مرجع باشد. رویکرد لحظه‌ای^۲ بر اساس این واقعیت است که هیستوگرام حجم دوز مرجع، توسط دنباله‌ای نامتناهی از لحظه‌ها مشخص می‌شود. با توجه به این هدف، قصد داریم فضای جستجوی همه برنامه‌های درمان احتمالی را محدود به آنهایی کنیم که وابسته به لحظه‌های مرجع هستند. به این ترتیب، قادر به تولید یک طرح با هیستوگرام حجم دوز شبیه به مرجع خواهیم بود و یا نتیجه می‌گیریم که چنین برنامه‌ای وجود ندارد. برای هر ساختار داده‌شده، گوییم هیستوگرام حجم دوز مرجع، شدنی است اگر x شدنی وجود داشته باشد به‌طوری که دوز حاصل از آن، هیستوگرام معادل یا بهتر از هیستوگرام مرجع باشد. یادآوری می‌کنیم $d = Ax$ که A ماتریس توزیع و x بردار شدت است. برای مثال، برای یک ساختار بحرانی، اگر هیستوگرام حاصل از d رسم شود، بر هیستوگرام مرجع منطبق می‌شود یا زیر آن قرار می‌گیرد. به‌طور مشابه، یک مجموعه از هیستوگرام‌های حجم دوز را شدنی گوییم اگر همه هیستوگرام‌ها، همزمان با انتخاب شدت پرتوی مناسب x ، تحقق یا بهبود یابند. برای سادگی در نمادگذاری، فرض می‌کنیم یک تومور و یک ارگان بحرانی داریم.

^۱Karush-Kuhn-Tucker ^۲moment approach

برای تشخیص دوز متناظر با تومور و ارگان بحرانی، ورودی‌های ماتریس توزیع و بردار d را به صورت زیر تقسیم‌بندی می‌کنیم:

$$A = \begin{bmatrix} A_T \\ A_C \end{bmatrix}, \quad d = \begin{bmatrix} d_T \\ d_C \end{bmatrix}.$$

برای l ثابت، لحظه‌های مرتبه l م دوز برای هدف و ارگان بحرانی را با

$$M^l(d_T) = \frac{1}{|T|} \sum_{i \in T} d_i^l, \quad M^l(d_C) = \frac{1}{|C|} \sum_{i \in C} d_i^l$$

تعریف می‌کنیم که $|T|$ و $|C|$ به ترتیب، تعداد واکسل‌های تومور و ارگان بحرانی هستند. مشاهده می‌شود که ریشه l ام تابع لحظه، متناظر با دوز یکنواخت معادل تعمیم‌یافته مرتبه l ام است. فرض کنیم $\bar{d} \geq 0$ دوزی فرضی و نه الزاماً شدنی برای هیستوگرام‌های حجم دوز مرجع باشد. لحظه‌های مرجع l ام متناظر را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\bar{M}_T^l = M^l(\bar{d}_T), \quad \bar{M}_C^l = M^l(\bar{d}_C).$$

هدف، یافتن شدت پرتوی x است که دوز حاصل d ، منطبق بر هیستوگرام‌های مرجع باشد. این امر به صورت مسئله شدنی بودن غیرخطی

$$\begin{aligned} d &= Ax, & x &\geq 0 \\ M^l(d_C) &= \bar{M}_C^l, & l &= 1, \dots, \infty \\ M^l(d_T) &= \bar{M}_T^l, & l &= 1, \dots, \infty \end{aligned} \quad (۶.۴)$$

صورت‌بندی می‌شود. حل مسئله شدنی بودن بالا با دو مشکل عمده روبه‌رو است. اول اینکه تعداد قیدها، نامتناهی است. برای غلبه بر این مشکل، دامنه l را محدود می‌کنیم. این کاهش، به مسئله شناخته‌شده لحظه در ریاضیات کاربردی مربوط است و بر این واقعیت استوار است که یک توزیع احتمالی را اغلب می‌توان با استفاده از یک زیردنباله متناهی از لحظه‌ها توصیف کرد [۱۶]. دومین مشکل این است که قیدهای تعیین‌شده نامحدب هستند. با وجود اینکه تابع‌های مذکور در (۶.۴) روی دامنه خود ($d \geq 0$) محدب هستند، مشکل، عدم تحدب ناشی از تساوی در قید است. برای حل این مشکل زمانی که ارگان بحرانی مدنظر باشد، دوز پایین ترجیح داده می‌شود. از طرفی، لحظات نسبت به دوز، محدب و صعودی هستند. لذا قید $M^l(d_C) = \bar{M}_C^l$ را با $M^l(d_C) \leq \bar{M}_C^l$ جایگزین می‌کنیم. این جایگزینی، محدب بودن را نتیجه می‌دهد.

چون عموماً رساندن دوز بالای نسبتاً همگن به تومور مدنظر است، تغییر بالا برای اعمال بر تومور مناسب نیست. با وجود این، اصلاحات زیر کارساز هستند. برای $l = 1$ ، قید، خطی و در نتیجه محدب است و $M^1(d_T) = \bar{M}_T^1$. برای $l > 1$ ، دوز پیش‌بینی شده یا دوز مطلوب تومور را با TG نمایش می‌دهیم و تابع لحظه l ام را با نوع دیگر تغییر یافته $M^l(d_T - TGe)$ جایگزین می‌کنیم. در اینجا e برداری با ابعاد مناسب است که همه مؤلفه‌های آن یک هستند. لحظات مرجع برای تومور هم مطابق با آن اصلاح می‌شوند و این مقادیر لحظه‌ای مرجع تغییر یافته را با همان نماد $M^l(d_T)$ که $l > 1$ نمایش می‌دهیم. حال چون هدف، نزدیک‌تر شدن به مقدار دوز تجویزی TG است، نتیجه می‌گیریم که مقادیر کوچکتر $M^l(d_T - TGe)$ برای l زوج مناسب‌تر هستند. برای مقادیر زوج و مثبت l ، تابع $M^l(d_T - TGe)$ محدب است. بنابراین برای $l > 1$ و مقادیر زوج l ، قیدهای اصلی تومور را با $M^l(d_T - TGe) \leq \bar{M}_T^l$ جایگزین می‌کنیم و برای همه $l > 1$ فرد، قیدها را نادیده می‌گیریم. با قرار دادن قیدها کنار همدیگر، می‌توان یک نسخهٔ محدب برای مسئله (۶.۴) به صورت زیر ارائه کرد:

$$\begin{aligned} M^l(A_C x) &\leq \bar{M}_C^l, & l = 1, \dots, K_C \\ M^l(A_T x - TGe) &\leq \bar{M}_T^l, & l = 2, 4, \dots, 2K_T \\ M^1(A_T x) &= \bar{M}_T^1, & x \geq 0 \end{aligned} \quad (۷.۴)$$

که در آن، K_T و K_C اعداد صحیح ثابت هستند و به صورت تجربی به دست می‌آیند. علی‌رغم اهمیت نظری و عملی مدل بالا، مسئلهٔ شدنی بودن (۷.۴) هنوز از دید کاربر دارای دو محدودیت است. اول اینکه ممکن است مسئلهٔ بالا نشدنی شود؛ این امر زمانی رخ می‌دهد که قیدهای لحظه‌ای که به صورت همزمان تحمیل می‌شوند، خیلی محدود شوند. با قدری تلاش برای حل مسئله، کاربر متوجه می‌شود که بدون داشتن هیچ اطلاعات سودمند دیگری نمی‌تواند مسئله را حل کند. دوم اینکه اگر مسئله، شدنی باشد و جواب‌های چندگانه داشته باشد، مدل، کمکی به یافتن جواب کارا نمی‌کند. هدف، ارائه رویکردی است که توانایی مدیریت شدنی بودن و نشدنی بودن مجموعهٔ هیستوگرام‌های مرجع را همان‌گونه که ذیلاً مشخص شده است، داشته باشد:

فاز اول: جستجو برای یافتن شدت زیرپرتوی x که دوز d سازگار با هیستوگرام‌های مرجع را تولید کند. در این حالت، زمانی که قیدهای لحظه‌ای مرجع نشدنی باشند، نزدیکترین طرح سازگار با هیستوگرام‌های مرجع تولید می‌شود.

فاز دوم: اگر قیدهای لحظه‌ای مرجع شدنی باشند، شدت پرتوی x و توزیع دوز d را از میان جواب‌های شدنی تولید کند.

ایده اصلی برای پیاده‌سازی فاز اول و دوم، نوعی تغییر سازگار در کران‌های لحظات در (۷.۴) است. فرض کنیم مجموعه مرجع هیستوگرام‌ها نشدنی باشد. در این حالت، مسئله (۶.۴) هیچ جواب شدنی را نمی‌دهد و مسئله (۷.۴) ممکن است جواب شدنی را نتیجه دهد. در اینجا سؤال اساسی این است که چطور یک طرح درمانی نزدیک به هیستوگرام‌های مرجع را تولید کنیم.

مسئله بهینه‌سازی زیر را در نظر بگیرید:

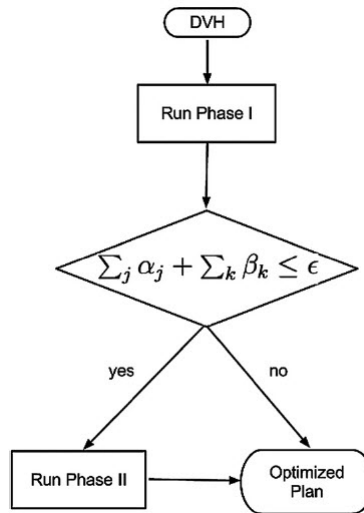
$$\begin{aligned} \min_{x, \alpha, \beta} \quad & \sum_j \alpha_j + \sum_l \beta_l \\ \text{s.t.} \quad & M^l(ACx) \leq \bar{M}_C^l + \beta_l, \quad l = 1, 2, \dots, K_C \\ & M^j(ATx - TGe) \leq \bar{M}_T^j + \alpha_j, \quad j = 2, 4, 6, \dots, 2K_T \\ & M^1(ATx) = \bar{M}_T^1 \\ & x, \beta_l, \alpha_j \geq 0. \end{aligned}$$

در این صورت‌بندی، کران‌های لحظات با معرفی متغیرهای کمکی α_j و β_l سست شده‌اند. در یک زمان، این متغیرها با ادغام شدن در تابع هدف تا حد امکان کوچک می‌شوند. فرض کنیم که مسئله (۷.۴)، جواب‌های شدنی را معرفی کند. در این حالت، سؤال طبیعی این است که چگونه از بین جواب‌های شدنی، جوابی را که متناظر با کمترین دوز به ارگان‌ها و نزدیکترین دوز به تومور است، انتخاب کنیم. ایده اصلی، کوچک کردن کران لحظه‌ها در مسئله (۷.۴) تا حدی است که شدنی بودن حفظ شود. این، منجر به صورت‌بندی زیر می‌شود:

$$\begin{aligned} \max_{x, \alpha, \beta} \quad & \sum_j \alpha_j + \sum_l \beta_l \\ \text{s.t.} \quad & M^l(ACx) \leq \bar{M}_C^l - \beta_l, \quad l = 1, 2, \dots, K_C \\ & M^j(ATx - TGe) \leq \bar{M}_T^j - \alpha_j, \quad j = 2, 4, 6, \dots, 2K_T \quad (8.4) \\ & M^1(ATx) = \bar{M}_T^1 \\ & \alpha, \beta \geq 0, \quad x \geq 0. \end{aligned}$$

متغیرهای نامنفی α و β برای کوچک کردن کران‌ها در نامساوی‌ها معرفی شده‌اند. بیشینه‌سازی تابع هدف، باعث می‌شود که کران‌ها تا حد امکان کوچک شوند.

اکنون فاز اول و دوم را با هم ترکیب می‌کنیم تا یک روش برای یافتن طرح بهینه به دست آید. فرض کنیم مجموعه‌ای از هیستوگرام‌های حجم دوز که می‌توانند شدنی یا نشدنی باشند، داده شده است. ابتدا فاز اول را آن گونه که شرح داده شد، اجرا می‌کنیم. اگر تابع هدف $\max_{x, \alpha, \beta} \sum_j \alpha_j + \sum_l \beta_l$ صفر شد، جواب شدنی برای مسائل (۷.۴) و (۸.۴) پیدا شده است. بنابراین فاز دوم را برای بهبود کیفیت طرح اجرا می‌کنیم. قابل ذکر است که در پیاده‌سازی عملی، ممکن است مقدار بهینه تابع هدف در فاز اول حتی



شکل ۷. فلوچارت الگوریتم دو مرحله‌ای. [۱۶]

در نقطه‌شدنی برابر با صفر نشود. بنابراین صفر را با یک مقدار ϵ جایگزین می‌کنیم تا بین شدنی بودن و نشدنی بودن تمایز قائل شویم. فلوچارت این الگوریتم در شکل ۷ آمده است. این رویکرد را نه تنها می‌توان در پرتودرمانی با شدت تعدیل شده به کار برد، بلکه در هر طرح پرتودرمانی دیگری نیز کاربرد دارد. ایده الگوریتم پیشنهادی، تقریب زدن توزیع دوز مرجع با قیدهای لحظه‌ای اعمال شده روی دوز است. چون این رویکرد بر روش‌های بهبودسازی محدب استوار است، می‌تواند منجر به بهبود سریع‌تر هیستوگرام مرجع شود.

۲.۴. چندهدفه بودن مسئله. در پرتودرمانی، برنامه‌ریز در جستجوی طرح درمانی است که دوز تجویزی را به تومور برساند، در حالی که ارگان‌های در معرض خطر از دوز بیش از اندازه محافظت شوند. این تعارض آشکار بین تابع‌های هدف، تصمیم‌گیری چندهدفه را به ابزاری مناسب برای حل مسئله بدل می‌کند. ایده اصلی در روش چندهدفه، کاهش اندازه مجموعه منتخب از طرح‌ها با در نظر گرفتن طرح‌های پارتو^۱ است. طرح‌های پارتو آن دسته از طرح‌ها هستند که در آنها بهبود برخی تابع‌های هدف بدون بدتر شدن دیگر توابع امکان‌پذیر نباشد. گام بعدی، جستجوی یک طرح کلینیکی قابل قبول تحت بده‌بستان‌های اهداف مختلف در بین مجموعه طرح‌های پارتو (که با سطح پارتو^۲ ارجاع داده می‌شوند) است. روش‌های

^۱Pareto plans ^۲Pareto surface

مختلفی برای این جستجو وجود دارد که در میان آنها، تنظیم مناسب پارامترهای بهینه‌سازی^۱، رایج‌ترین روش است [۱۷].

زمانی که از رویکرد بهینه‌سازی چندهدفه در طرح درمان استفاده شود، بهینگی پارتو یک بخش جدایی‌ناپذیر در نوشتجات موضوع است. بهینگی پارتو با توجه به شاخص استفاده شده در ارزیابی کیفی درمان تعریف می‌شود و اینکه کدام سطح پارتو حاوی طرح درمان با بده‌بستان^۲ بهتر است، روشن نیست. برای غلبه بر این مشکل، بهینگی پارتو بر اساس هیستوگرام حجم دوز و توزیع دوز تعریف می‌شود، زیرا عموماً برای ارزیابی کیفیت طرح درمان از آنها استفاده می‌شود.

یک طرح درمانی، از دید شاخص ارزیابی ارگان^۳ (OEC) پارتو است اگر بهبود در بعضی شاخص‌های ارزیابی ارگان فقط به قیمت بدتر شدن شاخص‌های ارزیابی دیگر ممکن باشد. برای مثال، شاخص ارزیابی ارگان می‌تواند بیشینه دوز به ارگان در معرض خطر و کمینه دوز به حجم هدف برنامه‌ریزی شده^۴ باشد. در این حالت، مجموعه سطح پارتو را با نماد X_{OEC} نمایش می‌دهند.

یک طرح درمانی، پارتوی توزیع دوزی^۵ یا DD نامیده می‌شود اگر امکان بهبود دوز تابشی در برخی واکسل‌ها بدون بدتر شدن توزیع دوز در برخی دیگر امکان‌پذیر نباشد. بهبود دوز در حجم هدف برنامه‌ریزی شده به معنی نزدیک شدن به دوز تجویز شده و در ارگان‌های در معرض خطر به معنی دوز تابشی کمتر است. در این حالت، سطح پارتو را با نماد X_{DD} نمایش می‌دهند. یک طرح درمانی، پارتوی هیستوگرام حجم دوز نامیده می‌شود اگر نتوان بخش اصلی منحنی هیستوگرام حجم دوز یک ارگان را بدون بدتر شدن قسمت‌های دیگر منحنی یا منحنی‌های ارگان‌های دیگر، بهبود داد. سطح پارتو در این حالت را با نماد X_{DVH} نمایش می‌دهند.

در روش تنظیم پارامترهای بهینه‌سازی، رویکرد عمومی، تنظیم پارامترها بر اساس وابستگی به ارگان است. این پارامترها شامل عامل‌های وزنی، دوز تجویزی برای حجم هدف برنامه‌ریزی شده و دوز آستانه برای ارگان‌های بحرانی هستند. طراح تلاش می‌کند تا با استفاده از پارامترهای وابسته به ارگان، به اهداف کلینیکی دست یابد. همه واکسل‌ها در داخل یک ارگان خاص به‌طور مساوی وزندار می‌شوند. از دید ریاضی، هر شاخص یک تابع از دوزهای واکسل مربوطه در ارگان است که تحت تغییر اندیس‌های واکسل غیر قابل تغییر است. برخلاف مدل مبتنی بر ارگان، مدل مبتنی بر واکسل، جریمه غیریکنواختی به واکسل‌ها تخصیص می‌دهد. یک مسئله متداول پرتودرمانی با شدت تعدیل شده با متغیر تصمیم x را در نظر بگیرید. مسائل (۹.۴) و (۱۰.۴):

$$x(w) = \arg \min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in S} \sum_{j \in v_{\phi}} w_j F_j(A_j x), \quad (9.4)$$

^۱fine-tuning optimization parameters ^۲trade-off ^۳Organ Evaluation Criteria ^۴planning target volume ^۵dose distribution

$$\bar{x}(w) = \arg \min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in S} w^\phi G^\phi(A^\phi x) \quad (10.4)$$

به ترتیب، نشان‌دهنده مدل‌های مبتنی بر واکسل و مبتنی بر ارگان هستند. در اینجا $S = T \cup C$ ، v_ϕ مجموعه واکسل‌های متعلق به ساختار ϕ ، w_j وزن متناظر با واکسل j در مدل مبتنی بر واکسل و w^ϕ وزن متناظر ساختار ϕ در مدل مبتنی بر ارگان است. A^ϕ مجموعه سطوح متناظر با ارگان ϕ را نشان می‌دهد. F_j و G^ϕ به ترتیب، تابع‌های جریمه واکسلی و ارگانی هستند. در مسئله (۹.۴)، هر واکسل، سهم جریمه‌ای خود در تابع هدف را با پارامتر متناظرش (w_j) ایفا می‌کند. برای واکسل‌های هدف، دوزی نزدیک به دوز تجویزی r^ϕ ترجیح داده می‌شود در حالی که دوز پایین برای واکسل‌های متعلق به ارگان‌های در معرض خطر مطلوب است. بنابراین تابع‌های جریمه (F_j) برای واکسل‌های ارگان‌های در معرض خطر باید نسبت به دوز، صعودی باشند. به همین ترتیب، این توابع برای واکسل‌های تومور باید نسبت به فاصله از دوز تجویزی، صعودی باشند. این موضوع در فرض‌های قسمت‌های ۲ و ۳ قضیه زیر دیده می‌شود. این قضیه چگونگی به دست آوردن سطوح پارتو از دید شاخص ارزیابی ارگان و توزیع دوزی را به ترتیب با استفاده از مدل‌های مبتنی بر ارگان و مبتنی بر واکسل آشکار می‌سازد. برای درک بهتر مفهوم تقریب در قضیه زیر، ضمیمه [۱۷] را ببینید.

قضیه ۳.۴ ([۱۷]). (۱) جواب‌های بهینه مسئله (۱۰.۴) با توجه به شاخص G ، پارتوی از دید شاخص ارزیابی ارگان هستند و تقریباً همه قسمت‌های سطح پارتوی OEC می‌تواند توسط مسئله (۱۰.۴) مشخص شود. به بیان دیگر، $\bigcup_{w > 0} \bar{x}(w) \approx X_{OEC}$ و $\bigcup_{w > 0} \bar{x}(w) \subset X_{OEC}$ ؛

(۲) فرض کنیم F_j برای هر $j \in v_\phi$ و $\phi \in C$ صعودی باشد. به علاوه، برای هر F_j $j \in v_\phi$ و $\phi \in T$ نسبت به $|A_j^\phi x - r^\phi|$ صعودی باشد. در این صورت، $\bigcup_{w > 0} x(w) \subset X_{DD}$ و $\bigcup_{w > 0} x(w) \approx X_{DD}$ ؛

(۳) فرض کنیم F_j و مشتق آن برای هر $j \in v_\phi$ و $\phi \in C$ صعودی باشد. به علاوه، برای هر F_j $j \in v_\phi$ و $\phi \in T$ نسبت به $|A_j^\phi x - r^\phi|$ صعودی باشد. اگر مشتق F روی دامنه آن مثبت باشد، $\bigcup_{w > 0} x(w) = X_{DD}$ آن‌گاه.

سطح پارتو از دید شاخص ارزیابی ارگان، بر اساس شاخص داده‌شده تعریف می‌شود و شاخص‌های مختلف منجر به سطوح پارتوی متفاوت می‌شوند. از پیش نمی‌دانیم که کدام سطح پارتوی از دید شاخص ارزیابی ارگان، شامل طرح درمانی قابل قبول است. از سوی دیگر، سطح پارتوی توزیع دوزی یک سطح منحصر به فرد است که مستقل از انتخاب تابع هدف است و بر اساس مفهوم توزیع دوز تعریف می‌شود. قضیه ۳.۴ نشان می‌دهد که تقریباً همه سطح پارتوی توزیع دوزی را می‌توان با استفاده از مدل بهینه‌سازی مبتنی بر واکسل مورد بررسی قرار داد تا زمانی که تابع‌های جریمه واکسلی، تابع‌های صعودی مناسب

باشند. همچنین اگر مشتقات صعودی و مثبت باشند، کل سطح پارتو می‌تواند تولید شود. به‌ویژه X_{DD} مستقل از شکل تابع‌های جریمه است. برای مثال، با استفاده از تابع جریمه زیر، قادر به تولید تقریباً همه سطح پارتوی توزیع دوزی خواهیم بود:

$$\min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in C} \sum_{j \in v_\phi} w_j (A_j x)^{q_\phi} \sum_{\phi \in T} \sum_{j \in v_\phi} w_j |A_j x - r^\phi|^{q_\phi}$$

که در آن، $q_\phi > 1$. چون مشتق تابع بالا همه‌جا مثبت نیست، برای به‌دست آوردن همه سطح پارتو از تابع جریمه زیر استفاده می‌کنیم:

$$\min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in C} \sum_{j \in v_\phi} w_j e^{A_j x} + \sum_{\phi \in T} \sum_{j \in v_\phi} w_j e^{|A_j x - r^\phi|}.$$

قضیه زیر پیوند میان سطوح پارتو را مشخص می‌کند.

قضیه ۴.۴ ([۱۷]). اگر G^ϕ برای هر $\phi \in C$ تابعی صعودی باشد و برای هر $\phi \in T$ تابعی صعودی نسبت به $|A^\phi x - r^\phi|$ باشد، آنگاه $X_{OEC} \subset X_{DVH} \subset X_{DD}$.

با استفاده از یک تابع جریمه درجه‌دو، نشان می‌دهیم که چگونه دو قضیه مذکور می‌توانند برای به‌دست آوردن مدل‌های بهینه‌سازی سودمند باشند. تابع دوز درجه‌دو در بهینه‌سازی درمان، به‌کمک پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، یک انتخاب عمومی است. مسئله زیر یک مدل متداول بهینه‌سازی دوجه‌دو مبتنی بر ارگان است:

$$\min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in C} w^\phi \sum_{j \in v_\phi} (A_j x - r^\phi)_+ + \sum_{\phi \in T} w^\phi \sum_{j \in v_\phi} (A_j x - r^\phi)^2. \quad (11.4)$$

وزن‌های w^ϕ پارامترهایی هستند که انتخاب مناسب آنها منجر به طرحی با بده‌بستان قابل قبول می‌شود. این پارامترها می‌توانند طی یک فرآیند آزمون و خطا و یا روش‌های ابتکاری به‌دست آیند. برای واکسل‌های توموری، دوزهای مرجع (r^ϕ) ، دوزهای تجویزی توسط پزشک هستند ولی برای ارگان‌های در معرض خطر، پارامترهایی هستند که برای تغییر شکل منحنی هیستوگرام حجم دوز تنظیم می‌شوند. در واقع، تابع هدف با در نظر گرفتن جریمه فقط برای دوزهایی که بیش از دوز مرجع باشند، روی قسمت‌های خاص منحنی‌های هیستوگرام حجم دوز ارگان‌های در معرض خطر، تمرکز دارد.

برای یک ارگان در معرض خطر، تابع جریمه (۱۱.۴) تابعی صعودی نیست، زیرا بین دوزهایی که کمتر از دوز مرجع باشند، تمایز قائل نمی‌شود. بنابراین شرایط قضیه ۳.۴ برقرار نیست. این امر ممکن

است باعث از دست رفتن بهینگی توزیع دوزی شود. شرایط فقط زمانی برقرار است که برای هر واکسل ارگان در معرض خطر، دوز مرجع برابر با صفر باشد. مسئله (۱۲.۴):

$$\min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in C} w^\phi \sum_{j \in v_\phi} (A_j x + (A_j x - r^\phi)_+^2) + \sum_{\phi \in T} w^\phi \sum_{j \in v_\phi} (A_j x - r^\phi)^2 \quad (12.4)$$

با جریمه کردن دوزهای کمتر از دوز مرجع با یک تابع جریمه خطی و دوزهای بیشتر از مرجع با یک تابع درجه‌دوی توسیع‌یافته، مشکل را حل می‌کند. در واقع، ایده اصلی برای تغییر شکل منحنی‌های هیستوگرام حجم دوز، تمرکز روی قسمت‌های اصلی منحنی با در نظر گرفتن جریمه برای آوردن است. مسئله (۱۲.۴)، به‌جای صرفاً جریمه کردن آوردن‌ها، هیستوگرام حجم دوز را با جریمه کردن آوردن‌ها بیش از زیردوزها، تغییر شکل می‌دهد.

مدل زیر هم که در [۱۷] معرفی شده است، درجه‌دو مبتنی بر واکسل است:

$$\min_{x \geq 0} \sum_{\phi \in C} \sum_{j \in v_\phi} w_j^\phi (A_j x)^2 + \sum_{\phi \in T} \sum_{j \in v_\phi} w_j^\phi (A_j x - r^\phi)^2.$$

شرایط قضیه‌های ۳.۴ و ۴.۴ برای مدل بالا برقرار است. با توجه به قضیه ۳.۴، همه طرح‌های به‌دست آمده با تنظیم عامل وزنی، پارتو هستند و تقریباً همه سطح پارتو با تغییر عامل‌های وزنی مشخص می‌شود. با توجه به قضیه ۴.۴، اگر طرح با تنظیم وزن‌ها مبتنی بر ارگان به‌دست آید، نمی‌توان بهبود برخی بخش‌های هیستوگرام حجم دوز با مدل مبتنی بر واکسل را بدون پرداخت هیچ هزینه‌ای، انتظار داشت. با وجود این، انتظار بهبود برخی بخش‌ها را با هزینه معقول داریم، زیرا قادر به تولید برخی بخش‌های از دست رفته سطح پارتو هستیم.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله از داوران محترم، سردبیر و دبیر تخصصی نشریه، به‌دلیل وقتی که صرف مطالعه دقیق این مقاله نموده‌اند و همچنین به‌خاطر پیشنهادهای ارزشمندشان که منجر به بهبود قابل توجه در مقاله گردید، تشکر می‌نمایند. از دانشگاه تهران نیز به‌دلیل حمایت از این پژوهش، قدردانی می‌شود.

مراجع

- [1] Aezami Zenouzagh, H., *Application of Optimization in Radiation Therapy*, Master dissertation in Applied Mathematics, University of Tehran, Summer 2018 (In persian).
- [2] Brahme, A., Agren, A. K., Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumours, *Acta Oncologica*, **26** (1987), 377–385.
- [3] Choi, B., Deasy, J., The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning, *Physics in Medicine and Biology*, **47** (2002), 3579–3589.

- [4] 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*, **46** (2001), 2161–2175.
- [5] Ehr Gott, M., Güler, Ç., Hamacher, H. W., Shao, L., Mathematical optimization in intensity modulated radiation therapy, *Annals of Operations Research*, **175** (2010), 309–365.
- [6] Källman, P., Ågren, A., Brahme, A., Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery, *International Journal of Radiation Biology*, **62** (1992), 249–262.
- [7] Khan, F. M., *The Physics of Radiation Therapy*, Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, 2014.
- [8] Lahanas, M., Schreibmann, E., Baltas, D., Multiobjective inverse planning for intensity modulated radiotherapy with constraint-free gradient-based optimization algorithms, *Physics in Medicine and Biology*, **48** (2003), 2843–2871.
- [9] Niemierko, A., Reporting and analysing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose, *Medical Physics*, **24** (1997), 103–110.
- [10] Niemierko, A., A generalized concept of equivalent uniform dose, *Medical Physics*, **26** (1999), 1100.
- [11] Romeijn, H., Dempsey, J., Li, J., A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models, *Physics in Medicine and Biology*, **49** (2004), 1991–2013.
- [12] Scherrer, A., Yaneva, F., Grebe, T., Küfer, K. H., A new mathematical approach for handling DVH criteria in IMRT planning, *Journal of Global Optimization*, **61** (2015), 407–428.
- [13] Shepard, D. M., Ferris, Michael C., Gustavo H. Olivera, T. Rockwell Mackie, Optimizing the Delivery of Radiation Therapy to Cancer Patients, *SIAM Review*, **41** (1999), 721–744.
- [14] Tuncel, A. T., Preciado, F., Rardin, R. L., Langer, M., Richard, Jean-Philippe P., Strong valid inequalities for fluence map optimization problem under dose-volume restrictions, *Annals of Operations Research*, **196** (2012), 819–840.
- [15] Zarepisheh, M., Li, R., Ye, Y.u, Xing, L., Simultaneous beam sampling and aperture shape optimization for SPORT, *Medical Physics*, **42** (2015), 1012–1022.
- [16] Zarepisheh, M., Shakourifar, M., Trigila, G., Ghomi, P. S., Couzens, S., Abebe, A., Norena, L., Shang, W., Jiang, S. B., Zinchenko, Y., A moment-based approach for DVH-guided radiotherapy treatment plan optimization, *Physics in Medicine and Biology*, **58** (2013), 1869–1887.
- [17] Zarepisheh, M., Uribe-Sanchez, A. F., Li, N., Jia, X., Jiang, S. B., A multicriteria framework with voxel-dependent parameters for radiotherapy treatment plan optimization, *Medical Physics*, **41** (2014), 041705.

تاریخ ارسال: ۹۷/۶/۸؛ تاریخ بازنگری: ۹۸/۴/۳۰؛ تاریخ پذیرش: ۹۸/۵/۲

حامد اعظمی زنوزق: دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر
رایانامه: hamed.aezami.zeno@ut.ac.ir

مسعود زارع‌پیشه: مرکز درمان سرطان Memorial Sloan Kettering، ایالات متحده آمریکا
رایانامه: zarepism@mskcc.org

مجید سلیمانی دامنه: دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر
رایانامه: soleimani@khayam.ut.ac.ir