

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS
INFORMATIKOS INSTITUTAS
INFORMATIKOS KATEDRA

**OPTIMALIŲ ŠVITINIMO IZOCENTRŲ PADĖTIES RADIMAS
NETAISYKLINGOS FORMOS DIDELIO TŪRIO NAVIKE**

**Finding the optimal position of irradiation isocenters in an irregularly shaped
large volume tumor**

Magistro baigiamasis darbas

Atliko:	Arnoldas Budžys
Darbo vadovas:	Prof. Dr. Olga Kurasova
Recenzentas:	Prof. Dr. Julius Žilinskas

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju mokslinio darbo vadovei prof. dr. Olgai Kurasovai už vertingas konsultacijas ir nuolatinį skatinimą tobulėti.

Dėkoju Nacionalinio vėžio instituto Medicinos fizikos skyriaus darbuotojams už tai jog priėmėt, padėjot spręsti iškilusias problemas, už išsamų paaiškinimą apie linijinio greitintuvo veikimo principą, bei kaip sudaromas naviko gydymo planas.

Taipogi dėkoju magistro baigiamojo darbo recenzentui prof. dr. Juliui Žilinskui už vertingas pastabas ir patarimus. Matematikos ir informatikos fakulteto Informatikos instituto II kurso informatikos magistrantams už visą pagalbą, kurios man prireikė, norint išlaikyti kai kurių dalykų egzaminus. Jūsų dėka baigiau pirmąjį kursą.

Labiausiai dėkoju savo žmonai. Ačiū už kantrybę bei suteiktą ramybę rašant magistro baigiamąjį darbą.

SANTRAUKA

Spindulinė terapija, naudojama maždaug dviem trečdaliams visų vėžio gydymo atvejų, yra techniškai sudėtingas būdas, kuris reikalauja kaskart gerinti medicininės įrangos parametrus, kurie tiksliau suformuoja bei nukreipia spindulius pažeistų audinių link. Išorinė radioterapija – vėžio gydymo būdas, kai jonizuojančiųjų spindulių pluoštas sklinda iš švitinimo aparato - linijinio greitintuvo - galvos, nutolusios nuo švitinamos kūno srities paviršiaus ir palaikančios pastovų 100 cm atstumą iki izocentro naviko viduje. Išorinę radioterapiją skiria gydytojas onkologas radioterapeutas, realizuoja radiologijos technologės, o spindulinio gydymo planą kuria medicinos fizikai.

Spindulinis gydymas planuojamas kiekvienam pacientui individualiai taip, kad navikas būtų apšvitintas pakankama jį sunaikinti spindulių tolygia doze, o sveikieji, gretimi audiniai ir organai gautų kuo mažesnes dozes ir išliktų nepažeisti.

Iššūkis medikų komandai yra nustatyti kelis optimalius švitinimo izocentrus, ypač netaisyklingos formos bei didelio tūrio, išplitusiame navike. Izocentrai gali būti nustatyti keliais metodais, panaudojus skirtingas skaičiavimo technikas. Patyrę medicinos fizikai tai atlieka iš nuojautos, bandymų ir patirties fone. Šiame moksliniame tiriamajame darbe pateikiama veiksmų seka, kaip nustatyti kelis izocentrus bet kokiam netaisyklingos formos didelio tūrio navike panaudojus *Blender* programinę įrangą ir taip prisidėti prie vėžio gydymo optimizavimo.

Darbo eigoje atrasti metodai: kaip nubrėžti vidurio liniją bet kokiam netaisyklingos ar taisyklingos formos kūne, bei optimalių švitinimo izocentų padėčių nustatymas, kuriuos švitinant bus pažeistas mažiausias kiekis sveikų ląstelių.

Raktiniai žodžiai: vidurio linija, izocentrai, linijinis greitintuvas, centras.

SUMMARY

Radiation therapy is used for about two-thirds of all cancer treatments, is a technically complex method that requires continuous improvement of medical device parameters, which more accurately form and direct rays toward damaged tissues.

Radiation therapy is planned for each individual so that the tumor is irradiated with a sufficient dose of radiation and evenly on all sides, and healthy adjacent tissues and organs receive the lowest possible dose and remain intact. The whole radiological planning group is involved in compiling the radiotherapy plan: oncologist, radiotherapist, radiologist, medical physicist, clinical radiobiologists.

The challenge for the medical team is to determine several optimal positions of the irradiation isocenters in an irregularly shaped large volume tumor. Isocenters can be determined by several methods using different computational techniques. This research paper provides a sequence of steps for the detection of multiple isocenters in any irregularly shaped large volume tumor using the *Blender* software.

Methods discovered in the course of the work: how to determine the center line in any body of irregular or regular shape, and the determination of optimal irradiation isocenters, which will damage the smallest number of healthy cells.

Keywords: center line, isocenters, linear accelerator, center.

TURINYS

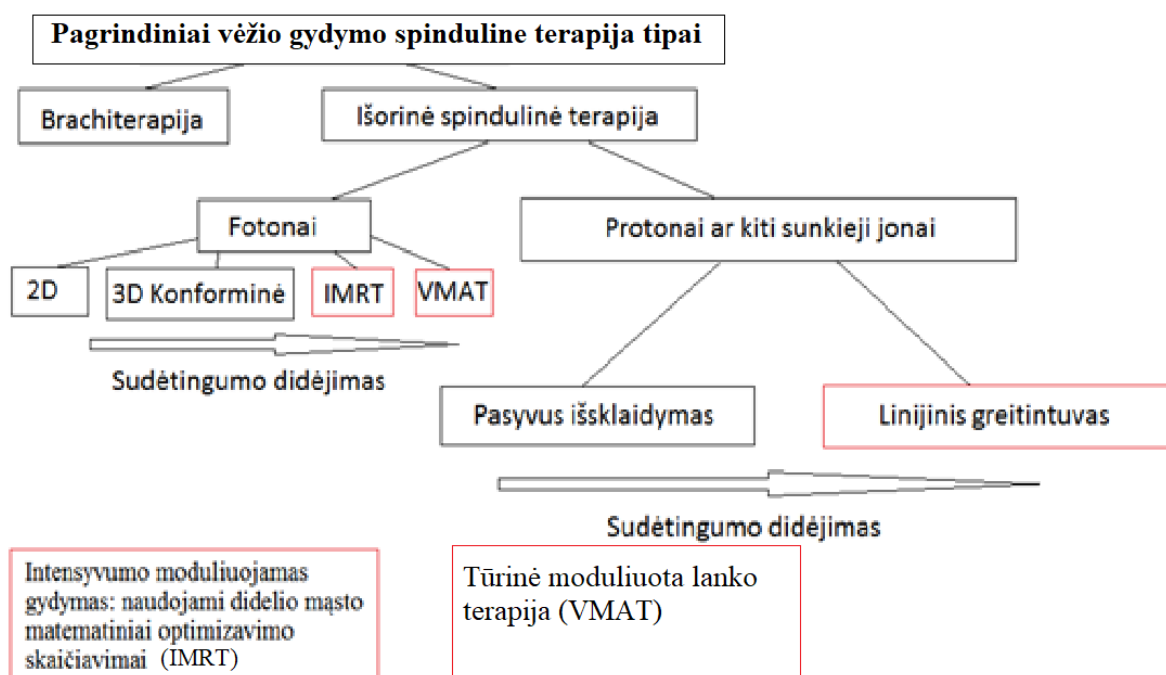
ĮVADAS	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1 Daugiakriterinis optimizavimas spindulinėje terapijoje	8
1.2 Izocentų nustatymas.....	19
2. ATLIKTI EKSPERIMENTAI BEI APSKAIČIAVIMO METODAI	28
2.1 Programinė įranga.....	28
2.1.1 Blender 2.82	28
2.1.2 DeVIDE v12.2.7	29
2.2 Metodai.....	29
2.3 Metodo pritaikymas ir paskirtis	39
REZULTATAI IR IŠVADOS	47
ŠALTINIAI	48
PRIEDAI.....	51

ĮVADAS

Chirurgija, chemoterapija ir radioterapija yra trys labiausiai paplitusios vėžio gydymo rūšys. Spindulinė terapija, naudojama maždaug dviem trečdaliams visų vėžio gydymo atvejų, yra techniškai sudėtingas būdas, kuris reikalauja kaskart gerinti medicininės įrangos parametrus, kurie tiksliau suformuoja bei nukreipia spindulius pažeistų audinių link.

Fotonų pluošto radioterapija yra sukoncentruota į naviką ir jo netolimą aplinką. Vis dėlto spindulinės terapijos fotonų pluošto dozė pasiekia ne tik pažeistas ląsteles, bet apšvitina ir visus savo kelyje pasiekiamus sveikus audinius bei organus. Dėl šių priežasčių pagrindinis iššūkis spindulinėje terapijoje – subalansuoti didelės energijos fotonų pluošto kiekius, kad kenksmingos fotonų pluošto dozės mažiau pažeistų šalia esančias sveikas ląsteles.

Spindulinė terapija gali būti atliekama dviem pagrindinėmis formomis: vidine (brachiterapija) ir išorine (1 pav.) linijiniu greitintuvu. Raudonai pažymėti metodai reikalauja didelio masto matematinių skaičiavimų bei brangiai kainuojančios medicininės įrangos. Brachiterapijai atlikti reikalinga chirurginė intervencija, kurios metu į naviką yra patalpinamas radioaktyvusis sėklų implantas, arba nuotolinio valdymo aparatu jonizuojantis šaltinis pristatomas į gydymui tinkamą vietą greta naviko ar navike. Išorinės terapijos skirtumas – gydymas be chirurginių procedūrų, kai pacientas ramiai guli po linijinio greitintuvo galva. Be to, ji yra taikoma bet kurioje kūno vietoje ir gylyje.



1 pav. Labiausiai paplitę spindulinės terapijos gydymo būdai [Cra16].

Intensyvios moduluotos spindulinės terapijos (IMRT) planavimas susijęs su daugiakriterinio optimizavimo problemomis. Prieš paveikiant naviką spinduliuote reikia apskaičiuoti optimalų reikalingą fotonų pluošto kiekį (nukreiptą į naviką), ir užtikrinti jo kontrolę. Tuo pačiu būtina dėti pastangas, kad fotonų pluošto spindulių kiekis padarytų kiek įmanoma mažiau žalos šalia naviko esantiems sveikiems audiniams. Skaičiavimams atlikti yra pasitelkiami daugiakriterinio optimizavimo algoritmai, juos atlieka spindulinį gydymą planuojantys medicinos fizikai.

Spindulinės terapijos gydymo planas iš esmės apima kompromisus, tokius kaip: naviko kontrolės (suvėžėjusių ląstelių sunaikinimą) ir sveikų audinių apsaugojimo, laiko efektyvumo bei dozės kokybės, nominalios plano kokybės ir patikimumo. Tikslas – sukurti metodus susijusius su tokiais kompromisais bei palengvinančius sprendimų priėmimą, pakeliant gydymo kokybę į aukštesnį lygmenį. Pagrindinė šio mokslo tiriamojo darbo susitelkimo sritis yra greitintuvo izocentrų spindulinio gydymo planavimo metu nustatymas didelio tūrio navike. Pirmiausia yra apskaičiuojamas reprezentacinis gydymo planų rinkinys, iš jo skaičiuojamas tinkamiausias gydymo būdas, kuris iš anksto turi apskaičiuavęs ir kitas alternatyvas (prireikus, jos gali būti interpoliuotos). Šios alternatyvos sudaro Pareto optimalių planų rinkinio dalį, kitaip sakant, negalima pagerinti jokio kriterijaus nepabloginus kito [Bok13].

Pasitelkiant daugiakriterinio optimizavimo sritį, spindulinės terapijos gydymui ypatingas dėmesys skiriamas technikai – Pareto paviršiaus navigacijai. Naudojant šią techniką galima interaktyviai peržiūrėti gydymo planavimo parinktis, norint suprasti kompromisus, įtrauktus į kiekvieno paciento gydymo planą [Cra16].

Didėjant navikinių ligų skaičiui, kartu auga produktyvesnių gydymo būdų poreikis, kuomet norima naviką apšvitinti kuo tiksliau bei pažeisti kuo mažiau sveikųjų ląstelių. Kai navikas yra nedidelis, tai pritaikyti vėžio gydymo būdą nėra sunku, bet jei navikas yra didesnis nei gali aprėpti linijinis greitintuvas, tuomet kyla dilema, kuriuos organus labiau saugoti ir kurias vietas švitinti. Tam gydytojai onkologai radioterapeutai bei medicinos fizikai turi išsirinkti taškus – izocentrus - apie kuriuos suksis linijinis greitintuvas.

Šio darbo tikslas – rasti optimalias linijinio greitintuvo izocentrų padėtis didelio tūrio navike. Darbo tikslui pasiekti norima sukurti algoritmą, kuris padėtų gydytojams radioterapeutams bei medicinos fizikams rasti švitinimo centrų padėtis didelio tūrio navike. Tikslui pasiekti reikia atlikti šiuos uždavinius:

1. Atlikti išsamią literatūros analizę ir rasti informaciją, kaip nustatomas švitinimo izocentras, mažesnio tūrio navikuose.

2. Atlikus literatūros apžvalgą ir, radus informacijos kaip nustatomas švitinimo izocentras naviguose, pasiūlyti algoritmą, kaip būtų galima apskaičiuoti kelis izocentrus vienu metu.
3. Sukūrus algoritmą, rasti programinės įrangos platformą, kurioje galėtume pamodeliuoti didelio tūrio navigą bei apskaičiuoti optimalius švitinimo izocentrus.

Laukiami rezultatai: tikimasi, jog parinkus optimalius parametrus izocentru radimui, bus pagerinti sprendimų priėmimai didelio tūrio navigo gydyme.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Daugiakriterinis optimizavimas spindulinėje terapijoje

Vėžys – viena iš pagrindinių ligų pasaulyje, kuri, deja, gerokai apriboja susirgusio žmogaus gyvenimą, šiai ligai užklupus. Ligos gydymas vykdomas įvairiais būdais: chirurginiu, chemoterapija, radioterapija, veikiant hormonais bei imunoterapija [SY15].

Remiantis Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (IARC) skaičiavimais, 2008 m. visame pasaulyje buvo užfiksuota 12,7 mln. naujų vėžio atvejų, nuo šios ligos tais metais mirė apie 7,6 mln. žmonių – vidutiniškai kasdien po 21 000 žmonių. Ateities prognozėse kalbama, kad iki 2030 m. šie skaičiai atitinkamai šoktelės iki 21,4 mln. naujų atvejų ir 13,2 mln. mirčių. Tikėtinas atvejų skaičiaus augimas sietinas su gyventojų skaičiaus augimu bei žmonijos senėjimu, mažėjančiu vaikų mirštamumu ir mirčių skaičiumi nuo infekcinių ligų besivystančiose šalyse [WHO11].

Mokslininkams tai yra pagrindinis akstinas tobulinti vėžio gydymo metodikas, strategijas, taisyti klaidas, kurti efektyvesnius planus, optimizuoti bei palengvinti gydytojų darbą. Be abejonės, tam reikalingas desperatiškai glaudus matematikų, biologų bei gydytojų bendradarbiavimas, tik tada sprendimai gydymo procesuose bus teisingiausi [SY15].

Genetika yra neatsiejama vėžio gydymo tobulinimo procese. Būtent vėžiniai navikai atsiranda dėl genetinių sekų anomalijų. Biologai akcentuoja kelis pagrindinius mechanizmus, kurių metu sveikos kamieninės ląstelės virsta vėžiniais augliais. Biologiškai pagrįstos teorijos gali būti paverčiamos matematiniais modeliais, o pastarieji – pritaikomi optimaliam vėžio radioterapijos planavimui [SY15].

Visi vėžio gydymo metodai ne iš lengvųjų, tad radioterapija yra sudėtingas ir dar daug trūkumų turintis gydymo būdas. Jo metu pacientas gauna ypatingai dideles radiacijos dozes, todėl šiame metode kokybės kontrolė užima ypatingą vietą. Čia naudojama daug dozės optimizavimo ir patikros metodų. Juk norima išlaviruoti tarp paties naviko gydymo efektyvumo ir neigiamo toksinio šalutinio neigiamo jonizuojančios spinduliuotės poveikio žmogaus organizmui. Įrodyta, kad kai kurie optimizavimo metodai gali būti naudingi tinkamai pusiausvyrai pasiekti.

Vėžio ląstelių skaičius, toksiškumas ir jautrumas vaistams bei jonizuojančiam pluoštui – pagrindiniai veiksniai, planuojant radioterapinį gydymą. Daugelis tyrimų, apimančių radioterapijos ir gydymo optimizavimo trūkumus, vieni nuo kitų skiriasi modeliuojamų pagrindinių veiksnių tarpusavio sąveika [SY15].

Dauguma matematinių modelių, nagrinėjančių vaistų sklaidą organizme, yra paremti vienu vaistu [SY15]. Visgi šiais laikais pagrinde yra naudojamos 35 vaistų rūšys [Whe88]. Viena vertus, kiekvieno paciento atvejis yra individualus ir reikalaujantis jam tinkamiausių vaistų paskyrimo. Kita vertus yra akivaizdžiai išsiplečia gydymo planų parinkčių skaičius, o tai vėl iškelia neabejotiną radioterapinio gydymo optimizavimo poreikį.

Visgi realiame gyvenime onkologai gydymui gali naudoti ne vieną gydymo modalumą, o jų derinius. Kai kuriais atvejais modalumai veikia tarpusavyje nesąveikaudami, kitais atvejais veikia kartu nuosekliai, kaip kombinuota radiochemoterapija. Vieni vaistai turi fizinį poveikį žmogaus organizmui, o štai kiti – cheminį. Tad būtina sukurti tokius modelius, kurie atsižvelgtų į visų gydymo metu paskirtų vaistų parametrus [SY15].

Šiuo metu pagrindinė daugelio modelių siekiamybė yra toks vėžio gydymo planas, kuris sumažintų naviko dydį bei maksimaliai apribotų toksiškumą. Pats radioterapijos procesas apima tiek paciento reakciją į gydymą, tiek onkologo gydymo planavimą, jo sprendimus. Jeigu gydymo seanso metu išryškėja atsparumas vaistams, juos būtina nedelsiant pakeisti, jeigu išryškėja didelis radiojautrumas – spindulinę terapiją tenka nutraukti. Kita vertus, dabartiniai modeliai atsižvelgia tik į priimtą sprendimą prieš pradėdant gydymo procesą ir apskaičiuoja optimalų planą visam gydymo laikotarpiui [SY15].

Deja, atlikti moksliniai tyrimai stokoja klinikinės realybės pačiuose modeliuose, o radioterapinio gydymo planavimas – neabejotinai tikra optimizavimo problema [SY15].

Kai yra naudojamos realiais gydymo protokolais, siūloma gydymą optimizuoti į pagalbą pasitelkiant matematinius algoritmus, tokiu būdu išvengiant problemų, kurios išryškėja naudojant deterministinius optimizavimo metodus. Vienas jų – genetinis algoritmas leidžia nustatyti pradinį vėžinių ląstelių populiacijos dydį iki nustatyto dydžio gydymo pabaigoje, kuris išlieka pastovus viso proceso metu. Visgi pradinis parametrų nustatymas yra problematiškas.

Jeigu nustatoma per maža jo vertė, genetinis algoritmas galimai nepasieks norimų rezultatų, o jei per didelė – bus bereikalingai eikvojami skaičiavimo ištekliai [SY15].

Dėl vėžio sudėtingumo bei jo ne visada nuspėjamos „elgsenos“, radioterapinio gydymo tyrimai turėtų koncentruotis ties konkrečiais, egzistuojančiais radiojautriais vėžio atvejais, o ne modeliuoti jį. Pasireiškia ir akivaizdus poreikis kuo daugiau dirbti su biologinės svarbos modeliais, kurie galėtų būti testuojami kompiuterine įranga bei laboratorijoje [SY15].

Šiuo metu nėra naudojamų technologijų, kurios galėtų išmatuoti naviko ląstelių skaičių, kai jų kiekis yra mažesnis už tą, kurį įmanoma diagnozuoti (žymima C_d). Kai kurie gydytojai tiki, jog navikas turi būti gydomas iki vadinamojo C_d lygio, nes kaip žinia, mažesnio nei C_d tiesiog neįmanoma išmatuoti. Vadinasi, turėtų būti kuriami modeliai, kurie vėžio atsiradimą aptiktų bei apibūdintų jau esant bent vienai vėžinei ląstelei [SY15].

Vienas iš vėžio gydymo bei jo gydymui taikomos radioterapijos tikslų – išnaikinti naviką bei metastazes. Antrasis tikslas – prailginti paciento gyvenimo laiką tuo pačiu išsaugant gyvenimo kokybę, kuo labiau prailginant palengvėjimo laikotarpį.

Tradiciniai gydymo būdai siekia tik vieno tikslo. Būtent dėl tos priežasties, konkretus pacientas gali būti gydomas neteisingai, mat sprendimas apie tinkamiausią gydymą tiesiog priimamas neadekvačiai – vieno pagrindinio tikslo principu [PM01].

Norint iš dalies pagerinti šią gydymo problematiką, Didžiosios Britanijos mokslininkai A. Petrovski ir J. McCall (2015 m.) pateikė kaip radioterapijoje gali būti panaudotas daugiakriterinis optimizavimo metodas. Pastarasis onkologams suteikia galimybę pasinaudoti įvairiapusiškoms gydymo strategijomis, susiklosčius dviprasmiškoms situacijoms. Tačiau dėl prieštaringų gydymo tikslų bei kitų netiesioginių (tarkime, gydymo eigoje, planuose) iškylančių suvaržymų, tradicinius daugiakriterinio optimizavimo metodus taikyti sudėtinga. Kita vertus, evoliuciniai algoritmai (toliau EA) šiuo požiūriu yra laikomi tinkamiausiu metodu. Teigiama, kad EA geba surasti sprendimo būdus, kurių negali įveikti kiti optimizavimo būdai [PM01].

Radioterapijos gydymo metu, išsikėlus kelis tikslus, kai kuriuos iš jų reikia kartu vertinti vienu metu, taip sukuriant veiksmingą gydymo rezultatą. Ankstesniais laikais tikslai buvo optimizuojami atskirai, nepriklausomai vienas nuo kito. Tyrimais norima užpildyti šią spragą, pasitelkiant skaičiavimo optimizavimu evoliuciniuose metoduose, turint du prieštarigus tikslus. Kita vertus, jeigu visi tikslai yra vienodai svarbūs, atsiradus „konfliktui“, vis vien turi būti einama prie „kompromiso“ [PM01].

Dažniausiai gydymas vykdomas keliais vaistais bei radioterapija iškart. Toks kombinuotas gydymas yra kuriamas, atliekant empirinius bandymus, naudojant įvairias vaistų dozių, gydymo planų ir pasekmių kombinacijas [PM01].

EA yra perspektyvūs dėl kelių priežasčių: gali būti suderinamas optimalus Pareto rinkinys per vieną modeliavimo ciklą [Coe99]; EA ne toks jautrus formai nei kiti daugiakriteriniai optimizavimo būdai [Zit99]; pagelbėtų sprendžiant problemas, siejamas su tokiomis savybėmis kaip nepertraukiamumas, daugiamodulumas, galimas neiškilias sritis bei netikslumus, sudarant modelių parametrų sąrašą [PM01].

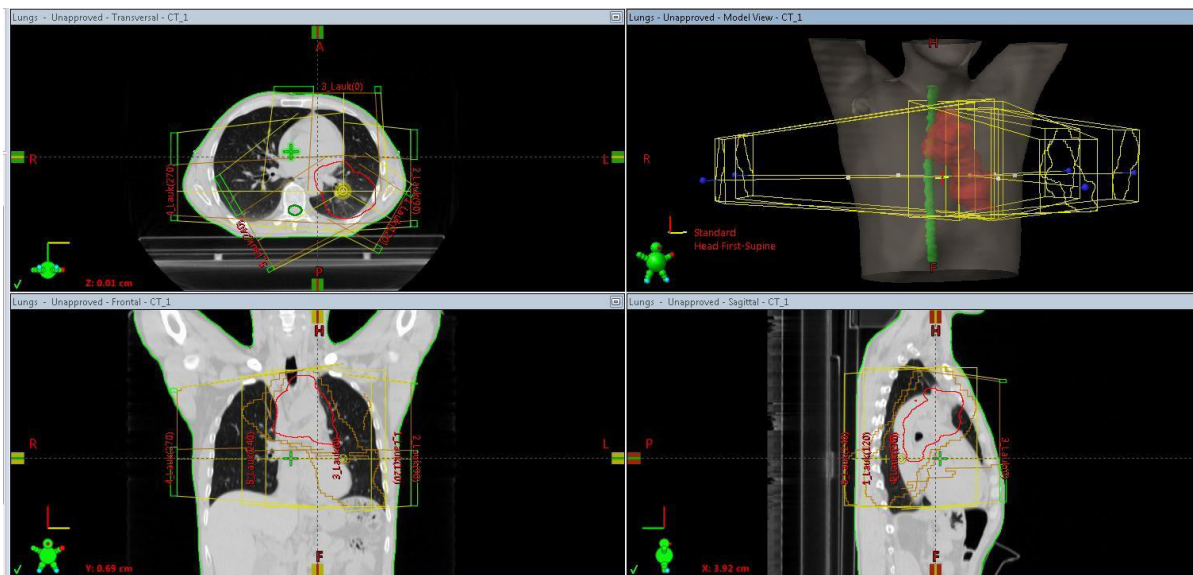
Idealaus vėžio gydymo kol kas nėra. Gydymo procesai, bei spindulinė terapija susiduria su daugybe trūkumų gydymo planavime ir realizavime, kuriuos būtina sušvelninti, eliminuoti, optimizuoti, automatizuoti išvengiant žmogiško faktoriaus ir klaidos. Visgi ir šio gydymo būdo optimizavimo procesų principai panašūs. Visais atvejais siekiama eliminuoti vėžį. Radioterapijoje kompromiso ieškoma, norint išvengti didelio kiekio toksinų poveikio organizmui dėl naviko griūties ir nekontroliuojamos ląstelių žūties. Tad būtina prieiti prie kompromiso, dėl reikalingo optimalaus spinduliuotės kiekio į naviką, kaip įmanoma mažiau pažeidžiant sveikas ląsteles ar organus [CCS+20]. Kaskart, sunkesniu ar lengvesniu būdu, sprendimai dėl gydymo bei spindulinių gydymo planų sudarymo turi būti priimami radioterapeutų ir medicinos fizikų bendradarbiavimo rezultate.

Daugiakriterinis optimizavimas (angl. *multi-criteria optimization* toliau *MCO*) įvardijamas kaip klinikinių sprendimų palaikymo priemonė, kuri gydytojams suteikia galimybę greičiau pagerinti plano kokybę, balansuojant tarp klinikinių kompromisų. Pavyzdžiui, gydytojai gali pažvelgti į tai, kas nutinka, jei skiriasi įvairūs klinikiniai kriterijai (tokie kaip tam tikrų organų atsigavimo laipsnis, lyginant su tikslinio naviko apimtimi) [CON19].

Pats MCO pavadinimas netiesiogiai vertinamas kaip prielaida: esama kelių apibrėžtų kriterijų, pagal kuriuos galimai sprendžiama tikėtina gydymo plano kokybė [Cra16].

Škotijos vėžio centro mokslininkės S. Currie teigimu, rankinis vėžio gydymo planavimas (ypatingai kompleksiniais atvejais) gali pareikalauti dienos ar net daugiau laiko. O naudojantis MCO priemonėmis, sukuriama aukšta kokybė bei gerokais mažesnis laiko sąnaudomis pasižymintys gydymo planai, esant net labai sudėtingoms situacijoms. Be MCO to praeityje pasiekti nebuvo įmanoma. Pastebėtas ryškus spinduliuotės kiekio į organus sumažėjimas (kartais net 20-30 %) net, jei modeliuojant yra didinama naviko apimtis [CON19].

Galima žvilgtelėti kaip MCO atrodo praktiškai (1 pav.) kompiuterinėje įrangoje, kur yra sukuriama keli optimizuoti gydymo planai, kuriuos vartotojas gali vizualiai peržiūrėti, realiai išnagrinėti, įvertinti [CON19].



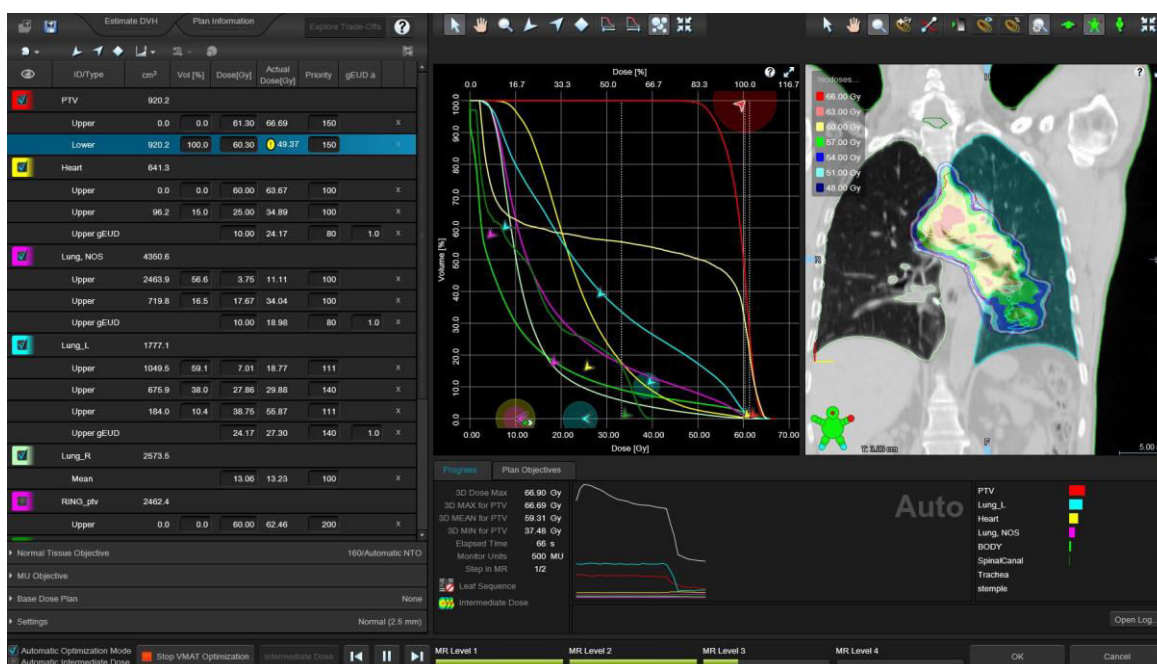
1 pav. MCO grafinė vartotojo platforma

To paties Škotijos vėžio centro specialistai gydymo planus tobulina, naudodami unikalų, naujausiais tyrimais pagrįstą gydymo planavimo programinės įrangos „RapidPlan“ ir MCO derinį. Pastarasis derinys naudojamas įvairių organų (prostatos, galvos, kaklo, plaučių, stuburo ir kt.) gydymo planavime. Taipogi suteikiama galimybė gydyti pakartotinai atėjusius pacientus, mat antrąkart tokio paties gydymo būdo bei intensyvumo taikyti negalima – reikalingas iš esmės mažesnis kaupiamosios spinduliuotės kiekis. Be to, jis leidžia gydyti daugiau pacientų nei anksčiau [CON19].

MCO gydymo planavimas yra grindžiamas optimalių Pareto planų skaičiavimu, t.y. tokie gydymo planai, kurių neįmanoma patobulinti dėl vieno konkretaus tikslo, nepabloginant kito užsibrėžto tikslo. Visų optimalių planų rinkinys sudaro Pareto paviršių, kuris yra pagrindinis tyrimo objektas, kurį norima apskaičiuoti ir pateikti vartojimui kaip patobulintą, naudingesnę variantą [CCS+20].

Pareto paviršius (kaip viena iš gydymo planavimo priemonė) turėtų pagerinti efektyvesnių planų pasirinkimą bei lyginant su dabartiniais (ne daugiakriterinio optimizavimo) gydymo planavimo metodais, gerokai paspartinant pačius procesus. Standartinės sistemos yra pilnos procesų pasikartojimų: tarp gydytojo radioterapeuto ir gydytojo onkologo, tarp gydytojo radioterapeuto ir TPS (angl. *treatment planning systems*). Visa tai vėlgi išekvoja laiko resursus, planuojant konkretų atvejį. Hipotezė apie gydymo planavimui panaudojamą daugiakriterinę sistemą galėtų drastiškai sutrumpinti planavimo laiką. Šiai hipotezei įrodyti yra naudojama Spindulių tyrimų laboratorijos prototipų sistema. Kaip bandymai atrodo kompiuterio ekrane, pavaizduota 2 pav. Atlikti bandymai atrodo daug žadantys: naudojantis Pareto paviršiaus

navigacijos sąsają gydytojai planą gali pasirinkti per 5 minutes, o Pareto paviršiaus skaičiavimas yra šabloniškas ir užima tik 10 minučių planavimo laiko [CCS+20].

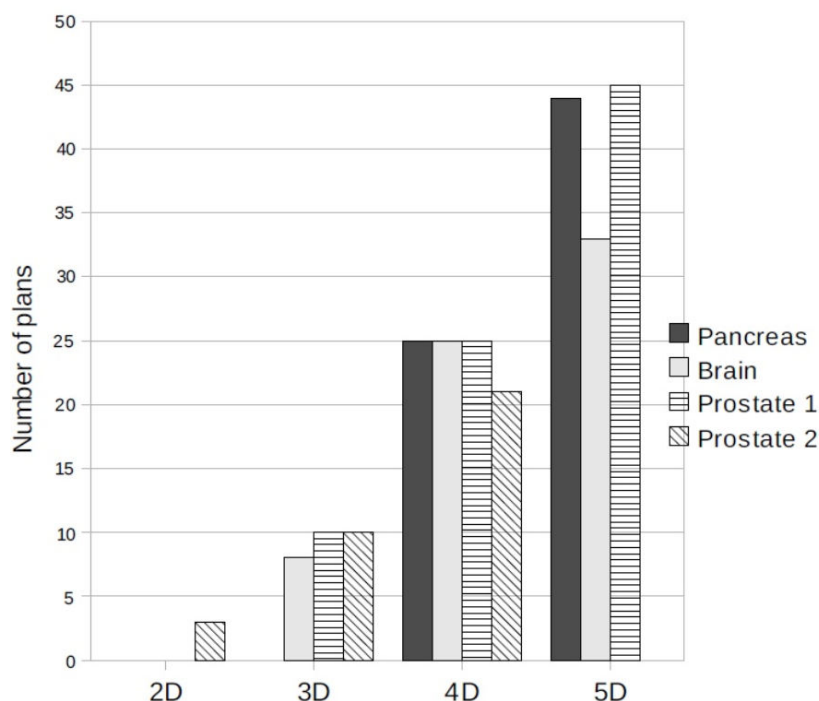


2 pav. Gydymo planavimo sistemos, naudojant daugiakriterinio optimizavimo modulį, pavyzdys

Spindulinės terapijos planavime paprastai būna nuo 3 iki 10 kriterijų. Iškyla klausimas, kiek turi būti apskaičiuota optimalių Pareto paviršiaus sprendinių, kad pakaktų tinkamai atvaizduoti Pareto paviršių ir kaip šis skaičius priklauso nuo naudojamų tikslo funkcijų skaičiaus. Lengviausias būdas tai nustatyti – paeiliui sugeneruoti taškus Pareto paviršiuje ir patikrinti ar kiekvienas taškas yra naujas, atsižvelgiant į jau apskaičiuotus planus ir jų išgaubtas kombinacijas (angl. *convex combinations*) [CCS+20].

Tyrimais buvo įrodyta, kad tikrasis Pareto paviršiaus dydis yra daug mažesnis už naudojamų tikslų (objektų) skaičių ir paprastai neviršija 4. Ši analizė patvirtina faktą, jog planų skaičius, kuris reikalingas spindulinės terapijos Pareto duomenų bazei yra nedidelis. Pareto duomenų bazė - tai atliktų pavyzdžių ir skaičiavimų saugykla, vėliau juos pritaikant jau sekantiems skaičiavimams [CCS+20].

Žemiau (3 pav.) pavaizduota planų skaičius, reikalingas skirtingoms Pareto paviršiaus klinikoms 5 procentų tikslumu [CCS+20].



3 pav. Planų skaičius skirtingais Pareto paviršiaus klinikiniais atvejais (5 procentų tikslumu) [CCS+20]

Šiame kontekste tikslumas reiškia, jog visi optimalūs Pareto sprendiniai yra daugiausia 5 procentais nutolę nuo vidutinio Pareto paviršiaus kiekvieno tikslo vertės atžvilgiu [CCS+20].

Analizuojant greitąjį intensyviai moduluotos protonų terapijos (*angl. intensity modulated proton therapy* toliau IMPT) optimizavimą bei MCO duomenų bazių kūrimą, buvo sukurtas pritaikomas gaubtinis sprendėjas (*angl. convex solver*), kad būtų paspartintas duomenų bazės generavimo procesas IMPT srityje [CCS+20].

Pasirodo, jog projekcija ant iškilųjų paviršių (*angl. Projection onto convex sets* toliau POCS) yra labai greita IMPT strategija (t.p. IMRT – intensyviai moduluotai radioterapijai, *angl. intensity modulated radiation therapy*), nes dauguma vokselio (kiekvieno tūrio elemento masyvo vertė) lygio apribojimų yra faktiškai nepriklausomi nuo mažų paleistų spindulių matmenų ir didelio atstumo tarp daugelio vokselių [CCS+20].

POCS pagrindu sukurtas sprendimas yra greitesnis ir efektyvesnis atminties atžvilgiu nei kiti komerciniai gaubtiniai sprendėjai taikomi spindulinės terapijos problematikai, kas gelbėja greitam duomenų bazių kūrimui. Vietoj duomenų bazės generavimo proceso, kuris vykdavo per visą naktį, dabar tai trunka 5-10 min [CCS+20].

Štai dabartinėje klinikinėje praktikoje IMRT automatinis daugiakriterinis optimizavimas yra būtinas, nes kiti priimti gydymo metodai gali būti žemo planavimo našumo bei stipriai abejotinos plano kokybės. Norint sukurti naują automatinę daugiakriterinę optimizavimo sistemą

bei pasiekti kuo geresnių, optimalių rezultatų (automatizuojant procesus), tam tyrimų metu yra įtraukiama patobulinta automatizavimo strategija ir vokseliais pagrįsti optimizavimo algoritmai. Tyrimų rezultatai parodė, jog pirminė optimizavimo vokseliais stadija bei mažesnę pirmumo teisę turintys dozimetriniai kriterijai gali smarkiai paveikti optimizavimo procedūras ir procesus nuvesti teigiama kryptimi. Pabrėžiama, jog sėkmingai sukurta daugiakriterinė optimizavimo sistema gali gerokai sumažinti šiuo metu egzistuojantį bandymų bei klaidų modeliavimo optimizavimo planavimo krūvį. Tuo pačiu efektyvūs metodai leis užtikrinti ir pastovų aukštą plano kokybės lygį [MKY+18].

IMRT planavimas savaime yra daugiakriterinis uždavinys. Daugiakriterinė darbo eiga (MCW) paprastai turi praeiti keletą etapų: sukurti optimizavimo modelį su keliais kriterijais, priartėti prie Pareto ribų ir vizualizuoti sukurtus planus sprendimų priėmėjo (DM) patikrai [TCK+19].

Šis interaktyvus plano pasirinkimas ir manipuliavimas leidžia sudaryti geresnius gydymo planus. Tačiau kartą pasirinkus optimizavimo modelį, optimizavimo tikslai negali būti pakeisti. Šis fiksuotas modelis reiškia, kad medicinos fizikai turi nuspėti tinkamą modelį. Apskaičiavus apytikslę Pareto aibę, tik tada gydytojas ar medicinos fizikas, tyrinėdamas kompromisus, gali pradėti vertinti modelio gerumą. Išryškėja MCW trūkumas: kai siūlomam modeliui nepavyksta sugeneruoti laukiamų kompromisų, specialistas priverstas patobulinti modelį ir skaičiavimus pakartoti [TCK+19].

Norint išvengti šio MCW trūkumo yra siūloma vietinė daugiakriterinė darbo eiga (L-MCW). Ji projektuojama ir įgyvendinama, pasitelkiant Fraunhofer ITWM ir Varian'o medicinos sistema. L-MCW leidžia lokaliai tyrinėti pirminį, daugiausia vilties teikiančią, perspektyvų planą bei suteikia galimybę intuityvų, lankstų mechanizmą pritaikyti panašioms (ne tapačioms) klinikinėms situacijoms. Tuomet gydytojai gali greitai nustatyti ir įgyvendinti pačius naudingiausias kompromisus gydymo plane [TCK+19].

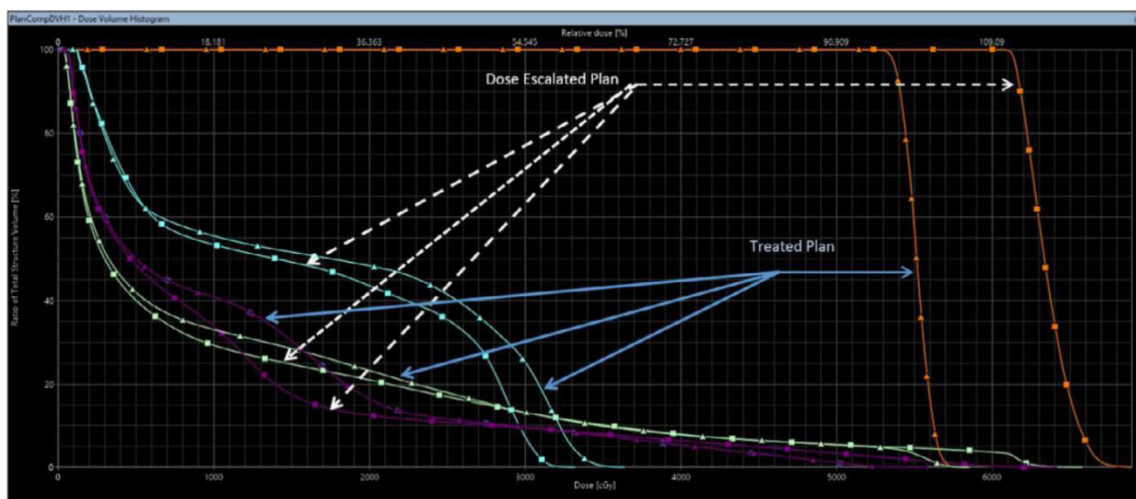
Medicinos fizikui paprastai pateikiamas kompleksinis konkuruojančių tikslų derinys, pateikiant pirminį planą. Pagal jį tiekama tikslinė spinduliuotės dozė, kartu atsižvelgiama į jos sklaidą, kad būtų kuo mažiau paveikti aplinkiniai organai [TCK+19].

Tyrinėjant prostatos vėžiui skirtą IMRT planavimą, kurio metu buvo naudojamas L-MCW, visais nagrinėjamais atvejais, planų sukūrimas tetruko 5 min. Tuo tarpu E. Adams ir kt. (2015 m.) nustatytas vidutinis visų lygių (t.y. įvairios patirties) medicinos fizikų planavimo laikas – 114 min. [ASH+15]. Tuo tarpu plaučių vėžio atveju planų sudarymas reikalauja 2-5 val. laiko, priklausomai nuo to, kiek yra patyręs specialistas. O štai naudojantis naujosiomis darbo eigomis, planavimas trunka 45 min ir ši darbo eiga yra mažiau paveikiama specialistų patirties bei plano

sudėtingumo. Be to, tyrimai parodė, kad nepaprastai svarbu pirmiausia atrasti pirminį planą bei modelį, o tik po to atlikti MCO apytikslius skaičiavimus [TCK+19].

L-MCW gali organus išlaikyti spinduliuotės sukeltos rizikos veikimo lygmenyje ir padidinti dozę į naviką. 4 paveiksle pavaizduotos spinduliuotės tūrio histogramos, kur standartinis klinikinis planas yra lyginamas su planu, kuriame yra panaudojamas L-MCW, siekiant padidinti spinduliuotės kiekį į naviką tipiniam „RapidArc“ gydymui (nagrinėtu atveju, plaučių vėžiui) [TCK+19].

Itin svarbią vietą spindulinėje terapijoje užima modeliai. Jie tiesiogiai siejami su tam tikrų baigčių tikimybe. Daug vilties teikia vadinamieji biologiniai modeliai, apimantys naviko kontrolės tikimybę (angl. *tumor control propability* (TCP)) ir normalių (sveikų) audinių komplikacijų tikimybę (angl. *normal tissue complication propability* (NTCP)). Pastarieji būtų naudingi efektyvesniam spindulinio gydymo planavimui, ypač susiduriant su organo ir naviko apibrėžtumo neaiškumais bei faktu, jog gydymo metu keisis paciento organo/naviko geometrija. Juk gydytojai dažnai dienų dienas praleidžia parenkant gydymo planą atitinkamoms naviko geometrijoms, tačiau reali geometrija gydymo dieną juk gali iš esmės skirtis nuo pradinės stadijos – jau būti gerokai pakitusios. Susiduriant su šia problema, vis dažniau į pagalbą yra pasitelkiama adaptyvioji spinduliuotės terapija. Tiesa, reikėtų paminėti ir tai, kad daugiakriterinis optimizavimas ir jo pritaikomumas šioje sferoje – dar neištirta niša [Cra16].



4 pav. Spinduliuotės tūrio ir padidinto spinduliuotės kiekio gydymo planų histogramų palyginimas: oranžinė (GTV) – vidutiniškai padidėjo 13 Gy; rožinė (nugaros smegenys) – didžiausia dozė sumažėjo; violetinė (plaučiai) – V20 Gy, V5 Gy ir vidutinė dozė sumažėjo, V40 Gy – padidėjo; žalia (širdis) V30 Gy nepakito, vidutinė dozė sumažėjo, maksimali dozė padidėjo. [TCK+19]

Net ir nesant geometrinių neapibrėžtumų, nesusitarus dėl objektyvių funkcijų, daugiakriterinio optimizavimo gydymo planavimo procesas, kaip ir tradicinis planavimo būdas, yra žymiai mažiau efektyvus. Pavyzdžiui, dirbant pagal planą, medicinos fizikai dažnai suranda vadinamąjį „karštąjį tašką“ (spinduliuotės kiekį, kuris viršija tam tikrą priimtina lygį), o mėgindami jį „atvėsinti“, tam tikslui praleidžia valandų valandas, tuo pačiu stengdamiesi nesugadinti kitų numatyto plano aspektų. Tai atliekama Ad-hoc (hipotezė, sugalvota norint paaiškinti neigiamus eksperimentų ar stebėjimų rezultatus, kad būtų galima išgelbėti teoriją nuo paneigimo <...> moksle, kai niekaip kitaip neišeina paaiškinti stebėjimų rezultatų [Wik14]) pagrindu, kur nėra galimybės įvertinti to „karštojo taško“ vertės (greičiausiai, „karštojo taško“ vertė išauga dėl to, jog siekiama apimti visą objektą, jį tikslingai užbaigti). Dabar naudojamos Pareto sistemos, kurios turi ne daugiau kaip vieną ar dvi tikslo funkcijas (apibrėžtas kiekvienoje struktūroje) negali kontroliuoti ir įvertinti kiekvieno numatyto spinduliuotės kiekio pasiskirstymo. Vienas iš sprendimo būdų – didžiulis Pareto paviršius, kur spinduliuotės kiekis į kiekvieną vokselį laikomas tarsi savarankišku objektu. Tai yra nauja mokslinių tyrimų kryptis, kurioje svarbūs du pagrindiniai aspektai. Pirmasis – jeigu kiekvienas vokselis yra objektyvi funkcija, iškyla klausimas ar prasminga iš anksto apskaičiuoti Pareto paviršių. Jeigu išankstinis skaičiavimas – tinkama strategija, bus reikalinga nauja teorija bei metodai, nagrinėsiantys itin didelių apimčių Pareto paviršius, kurie natūraliai turi daug stipriai koreliuojančių objektų – gretutinių vokselių. Siekiamybė – Pareto paviršiumi paremta 3D spinduliuotės kiekio atvaizdavimo sistema [Cra16].

Šiuo metu medikai teikia pirmenybę vokselio lygio kontrolei (spinduliuotės kiekio paskirstymui). Šią informaciją stengiamasi gauti iš programinės įrangos, kuri visgi nėra tam pritaikyta. Būna tikėtis, kad įranga ar patikimesnės funkcijos, kurios būtų pajėgios atvaizduoti kompleksinį spinduliuotės kiekio pasiskirstymą pagal paciento rezultatus, bus tobulinamos [Cra16].

Kitas kriterijus, kuris yra kiekvieno kompleksinio gydymo plano dalis – spinduliuotės išsiuntimo sudėtingumas, kuris daro didžiulį poveikį dozimetrinio plano kokybei. IMRT gydymo planavime gydytojai radioterapeutai turi apsiriboti kuo mažesniu spindulių skaičiumi. Tūrinė moduluota lanko terapija (angl. *volumetric modulated arc therapy* toliau VMAT) aplink pacientą spinduliuotę siunčia visais kampais [Cra16].

Palyginkime IMRT ir VMAT planus tarpusavyje. Teoriškai, IMRT planui yra reikalingas papildomas 20 spindulių gydymo laikas. VMAT siunčia panašų spinduliuotės kiekį, kuris nusako ir apytikslį laiką, per kurį mechanizmas (angl. *gantry*) apie pacientą apsuka pilną ratą. IMRT planas galėtų būti tobulinamas laiko efektyvumo atžvilgiu, nenutrūkstamai siunčiant spinduliuotės kiekį, kas visgi VMAT plane yra naudojama, bet netiesiogiai. Taigi IMRT plano

neefektyvumas – nepanaudotas laikas, kai mechanizmas juda nuo vieno spinduliuotės išsiuntimo kampo iki kito. Mechanizmas turi apsisukti aplink pacientą, be to, ir pati valdymo sistema išnaudoja šiek tiek laiko mechanizmui paleisti, sustabdyti ir patikrinti reikiamą padėtį [Cra16].

Vis dėlto 20 spindulių IMRT planai beveik niekada nenaudojami. Tam yra kelios priežastys. Pirmiausia, IMRT spinduliai dažnai siunčiami vienas paskui kitą, o spinduliuotės gydytojas, prieš išsiunčiant spinduliuotės srautą, atlieka kiekvieno spindulio patikrą. Šio problemos sprendimo būdas – automatinis valdymo sistemos spinduliuotės išsiuntimas be gydytojo įsikišimo [Cra16].

Kita problema – individualių gydymo planų kokybės užtikrinimas vienas paskui kitą siunčiamų spindulių (angl. *beam by beam*) pagrindu. Tai nesunkiai išsprendžiama jau egzistuojančių technologijų pagalba. Kokybės užtikrinimo sistemos atkuria visą spinduliuotės kiekio pasiskirstymą, matuodamos srautus iš kiekvieno lauko bei juos sumuoja, galiausiai apibendrinamas galutinis rezultatas. Tikėtina, kad tai taps VMRT kokybės užtikrinimo standartu.

Žiūrint istoriniu lygiu, kadangi IMRT planai reikalauja papildomos kompiuterinės atminties, kurioje reikia išsaugoti metrikus, t.y. informaciją iš visų gydymo metu panaudotų spindulių kampų. Be to, VMAT planavimui taip pat reikalingi nemenki skaičiavimo mastai [Cra16].

Stipri šiuolaikinė radioterapijos planavimo bendruomenė deda visas pastangas, kad būtų kuriami tokie gydymo planai, panaudojant kaip įmanoma mažiau kampų, segmentų ir kt. Čia atsiveria reikšmingas laiko ir spindulių kiekio paskirstymo momentas. Dažnai, ypatingai kompleksiniais atvejais, yra panaudojamas nepakankamas spindulių kiekis, nors ir norima priartėti prie optimalaus Pareto paviršiaus kiekio paskirstymo. Be to, gydytojai radioterapeutai kol kas lieka nežinioje, ar šiuolaikiniai planavimo programinės įrangos paketai įgalinti dirbti efektyviau, didinant spindulių kiekį, keičiant jų kampus [Cra16].

Norint efektyviai panaudoti Pareto paviršiaus navigaciją, klinikinėje aplinkoje egzistuoja dar vienas keblumas – reikia, kad padidėtų darbo našumas [Cra16].

Dabartinėje onkologijos praktikoje gydytojai nedalyvauja planavimo procesuose, jie tik galutinai apsprendžia ir pavirtina planą. Visą didįjį optimizavimo darbą atlieka medicinos fizikai. Pareto paviršiaus navigacija yra sukurta tam, kad tinkamiausią sprendimą priimtų tas, kas yra labiausiai kvalifikuotas toje srityje – gydytojas apibrėžia tūrį ir dozę, o medicinos fizikai žino fizikines pluošto savybes ir linijinio greitintuvo specifikacijas. Įprastinės darbo eigos pasikeitimas, gydytojui dalinai dalyvaujant planavimo procesuose, gali būti sunkiai adaptuojama klinikoms, kurios dešimtmečius gydymą planuoja tradiciniais būdais. Jeigu ši darbo pasikeitimo dalis nerealizuojama, Pareto paviršiaus pagrindu paremta sistema neišnaudos visų savo

pajėgumų bei galimybių. Gydytojai radioterapeutai įgyvendina tikslus pagal numatytą seką. Tuo tarpu medicinos fizikai planą gali pasirinkti ir skirtinguose Pareto paviršiaus segmentuose. Šio pavyzdžio pritaikomumas realybėje, didžiulis iššūkis [Cra16].

Egzistuoja ir daugybė techninių iššūkių, su kuriais susiduriama spindulinėje terapijoje, pavyzdžiui, siunčiamoji navigacija ar intuityvūs metodai [Cra16]. Taipogi dar vienas sudėtingas sprendimų priėmimas atsiranda tada, kai reikia švitinti didelio tūrio navikus. Kadangi linijinio greitintuvo švitinimo langas apima tik 40 cm plotą, tai, esant didesniai navikai, reikia nustatyti mažiausiai porą izocentų (švitinimo centrus) aplink kuriuos suksis linijinio greitintuvo ašis ir bus realizuojama spinduliuotės dozė.

1.2 Izocentų nustatymas

Nuo 1980 m., kai buvo įvestas stereotaktinė spindulinė terapija (paremta linijinio greitintuvo principu), buvo aktyviai vystomas spindulių kiekio paskirstymo optimizavimas (siekiama, kad dozė būtų pakankamai didelė, vienoda iki tikslinės apimties, tuo pačiu sumažinant spindulių dozę aplinkinėms sveikosioms struktūroms). Pradžioje linijinė spindulinė terapija buvo standartinė ir gana paprasta [LWM+00].

Mechanizmui judant fiksuotais kampais, keli neplanariniai skliautai (angl. *arcs*) nukreipiami į vieną tašką (gydymo izocentrą). Kad prisitaikytų prie skirtingų taikinių dydžių, naudojami skirtingo skersmens cilindriniai kolimatoriai. Siekiant pagerinti spindulinės terapijos optimizavimą, nuo tų laikų buvo sukurta gausybė modifikuotų linijinių sistemų. Išnagrinėtas elipsinis kolimatorius bei dinaminio lauko formavimas, o štai miniatiūrinis daugiasluoksnis kolimatorius (MMLC) sulaukė nemažo susidomėjimo optimizavimo plėtojimo srityje. Daugelyje gydymo centrų linijinės sistemos yra vis dar labiausiai prieinamas spindulinės terapijos įrankis, visgi jų potencialas nėra pilnai išvystytas [LWM+00].

Vieno izocentro gydymo metodas yra beveik sferinis ir homogeninis paties izocentro atžvilgiu. Tačiau, turint nesferinius, netaisyklingos formos bei didelių apimčių navikus, kurie negali būti apimti didžiausiu galimu kolimatoriumi, yra reikalingi sudėtingi spindulinės terapijos gydymo planai, kuriuos būtų naudojamas ne vienas, o keli izocentrai [LWM+00].

Dauguma atliktų tyrimų, analizuojant kelis izocentrus, paremti gama peiliu (angl. *gamma-knife*), kurio veikimo schema skiriasi nuo linijinio greitintuvo. Sudarinėjant kelių izocentų gydymo planus paprastai naudojamos linijinės sistemos [LWM+00].

Svarbiausia kelių izocentrų planavimo problema jų vystyme – izocentrų parametrų optimizavimas, įskaitant izocentrų padėtį, kolimatoriaus dydį izocentruose (jis nurodomas kaip izocentro dydis) ir paskirtą spinduliuotės kiekį izocentre (izocentro dozė) [LWM+00].

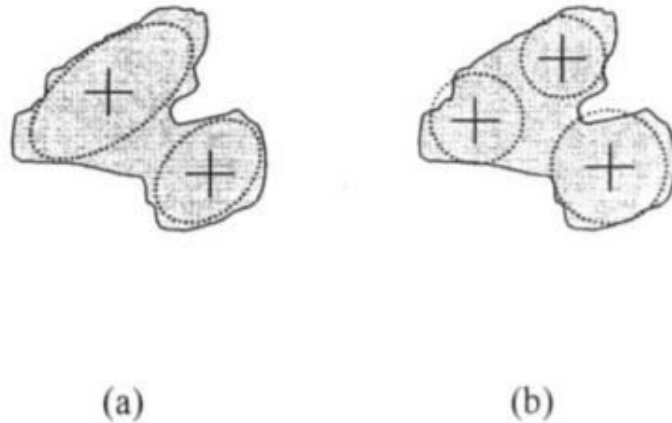
Neoptimalus parametrų pasirinkimas gali nulemti itin nevienodą spinduliuotės kiekio pasiskirstymą (įskaitant „karštuosius taškus“ ir nepakankamai apšvitintas zonas) [LWM+00].

Nepaisant izocentrų parametrų optimizavimo svarbos, daugelyje pateiktų mokslinių ataskaitų yra teigiama, kad gydymo planavimo sistemos vis dar reikalauja bandymų, be to, egzistuoja ir begalė dar neišspręstų problemų siejamų su izocentrų išdėstymu. Į kitas sistemas yra įtraukiami parametrai, tokie kaip izocentro padėtis ir kolimatoriaus dydis. Tačiau daugeliu atvejų, jeigu nėra naudojamas vadinamasis greitasis dozės skaičiavimo metodas, tie kiti metodai reikalauja didžiulių skaičiavimo laiko resursų [LWM+00]. Pavyzdžiui, Y. Yan ir kt. atliktame tyrime, siekiant sumažinti skaičiavimo reikalavimus, užuot optimizuojant dozę tiksliniame tūryje, buvo optimizuojamas tik taikinio (naviko) paviršių pasiekiantis spindulių kiekis (dozė) [YSB+97].

Tokie metodai, kurie yra paremti dozių modeliais, nepaprastai pagreitina spinduliuotės kiekio skaičiavimus. Dėl šios priežasties, esant priimtinais skaičiavimo apkrovai, į optimizavimo planą įmanoma įtraukti izocentrų parametrus (pvz., padėtį ir dydį). Nors daugelis mokslininkų dalinasi savo patirtimi apie elipsinį dozių pasiskirstymą, nei vienas iš šių „aptariamų“ modelių nėra išreikšti matematiškai [LWM+00].

R. Liao ir kt. eksperimentiniai moksliniai tyrimai parodė, kad dozės pasiskirstymas aplink vieną izocentrą galimai priartėja prie elipsoidų eilės, kurių kiekviena atitinka vieną izodozės paviršių. Remiantis šia teorija, norima gauti matematinę dozės pasiskirstymo išraišką, į kurią pirmiausia turi būti įtrauktas etaloninis elipsoidas, atitinkantis 80 % izodozės. Turint pamatinį elipsoidą ir atsižvelgiant į spindulių dozės kritimo modelį, reali dozė gali būti padidinta kiekviename dominančios srities (vieno ar kelių organų, taikinio/naviko) taške. Šis modelis naudojamas optimaliam planui surasti. Tai atliekama naviką uždengiant keliais elipsės formos komponentais, o kiekvienas iš jų sudaro bendrą dozę. Ši optimizacija susideda iš keleto etapų:

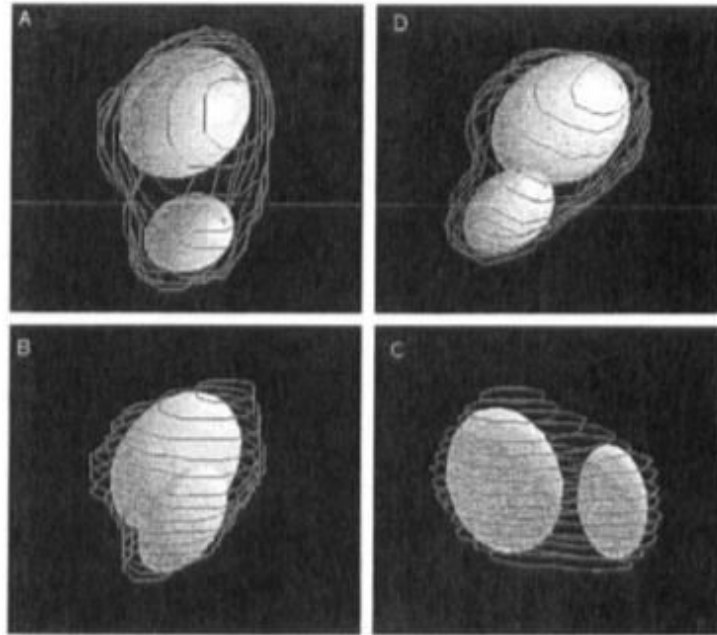
1. kelių etaloninių elipsoidų optimalus išdėstymas (po vieną kiekvienam izocentru), kad būtų pasiekta optimali taikinio apimtis, kai kritinės struktūros nėra gautos (5 pav.).



5 pav. Netaisyklingos formos navikas, gydomas keliais izocentrais 2D formatu, naudojant du etaloninius elipsoidus (a) bei turint tris izocentrus (b) [LWM+00]

2. kiekvieno puslankio (angl. *subarcs*) nustatymas, t.y. pilno lanko (angl. *arc*) dalių kiekvienam izocentru;
3. sustiprinti kiekvieno puslankio optimizavimą, naudojant pirminės dozės modelį. Optimizavimo kriterijus tarp faktinės ir modeliuotos (pirmame aprašyto proceso žingsnyje) dozės pasiskirstymo skiriasi [LWM+00].

R. Liao ir kt. gydymo planavimas sukurtas modifikuotam 10-MeV linijiniam greitintuvui Smegenų auglių spindulinės terapijos centre, Johns Hopkins ligoninėje. Jame viename spindulio puslankyje (angl. *subarc*) naudojamas apskritas kolimatorius ir padidinta fiksuota dozė. Turimi kolimatorių dydžiai: 13, 16, 18, 21, 28 ir 34 mm. EDDE (angl. *Ellipsoidal Dose Distribution Esitimation*) modelyje dozės paskirstymas, atitinkantis vieną izocentrą, modeliuojamas etaloniniu elipsoidu ir dozės sumažėjimo funkcija [LWM+00].



6 pav. 3D elipsoidų išdėstymo vaizdai, naudojant EDDE modelį, perdengiantį taikinio kontūrą. Išdėstyti du etaloniniai elipsoidai. Ašinis (A), vainikinis (B), sagitalinis vaizdas (C) ir sutartinė orientacija (D) [LWM+00]

Planuojant kelių izocentūrų gydymą, iškyla du pagrindiniai sunkumai:

1. Izocentro išsidėstymas. Kalbant bendrais bruožais, izocentro vieta turi būti nustatoma priklausomai nuo naviko formos. Rankinis kelių izocentūrų išdėstymas yra sudėtinga užduotis, nes gydytojas privalo atkurti sudėtingą trimatę auglio formą ir padėti, kartu ją palygindamas su aplinkinėmis struktūromis, kurios yra matomos iš turimų skerspjūvio vaizdų.
2. Tikslinis padalinimas. Vieno izocentro plano atveju, kolimatoriaus dydis paprastai parenkamas atsižvelgiant į BEV (angl. beam's-eye view), o daugiacentriais atvejais, tik viena naviko dalis yra efektyviai uždengiama vienu izocentru. Iš anksto nėra žinoma ar naviko suskaidymas yra optimizavimo procedūros dalis [LWM+00].

Taikinys yra padalijamas, naudojant elipsės formos paviršių eiles. Šių elipsoidų forma ir vieta apskaičiuojama optimizavimo metodu. Tikslinis naviko skaidymas ir subarkos forma išvedami iš labai greito optimizavimo algoritmo. 6 pav. pateiktas elipsoido išdėstymo pavyzdys [LWM+00].

Be to, svarbu paminėti, jog analizuojamas modelis paremtas kiekybine metodika. Jis skirtas nustatyti spinduliuotės kiekio paskirstymą, gautą iš etaloninio elipsoido. Nustatyta, kad kiekvienas izodozės paviršius gali būti apytiksliai panašus ir suderinamas su kitu šios formos elipsoidu:

$$x^2/a^2 + y^2/a^2 + z^2/s*b^2 = RD^2, (b > a)$$

Tai vadinama izodoziniu elipsoidu, kuriame RD yra susijęs su elipsoido izodozės lygiu arba su lygiaverčiu izodozės elipsės atstumu nuo etaloninio elipsoido centro. Įvedamas koeficientas s, nes izodozės paviršiai yra linkę vis labiau pailgėti etaloninio elipsės ilgosios ašies kryptimi. Eksperimentiškai nustatyta, kad $s = b / a$ gali būti naudojamas suderinti izodozės elipsoidus su izodozės paviršiumi. [LWM+00]

Izodozės paviršiai apibūdinami vienu parametru RD, t.y., kiekviena RD vertė atitinka skirtingą izodozės paviršių. Kitas žingsnis – RD ir izodozės lygio ryšys, kuris parodyto dozės matematinę išraišką. Norint rasti šį ryšį, naudojama netiesinė mažiausių kvadratų kreivės derinimo metodika ir eksperimentiniai dozimetrijos duomenys. Nustatytas ryšys tarp izodozės lygio ir radialinio atstumo, ką galima apibūdinti modifikuota Cathy funkcija:

$$D = f(RD) = \Delta^{2\beta} / (|RD|^\alpha + \Delta^2)^\beta$$

kur D yra izodozės lygis, normalizuotas iki 1, $\Delta = 1,1152$, $\alpha = 6,7688$ ir $\beta = 0,3370$ [LWM+00].

Procesai sukuria labai paprastą dozės modelio formą. Tiksliau, norint apskaičiuoti vieno izocentro su keliais lankais (arkomis) dozės pasiskirstymą, reikia apskaičiuoti tik Mahalanobis atstumą, RD, nuo bet kurio taško iki izocentro, užuot skaičiuojant atstumą ir gylį nuo to taško iki šimtų spindulių [LWM+00].

Idealiame pasaulyje yra tiksliai žinoma kiekvienos kritinės struktūros padėtis. Tačiau žiūrint per realistinę prizmę, visgi egzistuoja įvairių klaidų šaltinių, kurie veikia kaip trukdžiai tiksliam struktūros vietos nustatymui, t.y. jo tikslumui.

Pvz., yra įrašo (registravimo) klaidų tarp paciento ir gauto vaizdo koordinacių. Be to, struktūros gali būti apibrėžtos anatomiškai lazeriu, kurios tik ribotu tikslumu gali būti pritaikytos individualiai kiekvieno paciento anatomijai. Net ir nepriekaištingai darant įrašus, dėl skirtingų individų funkcinio kintamumo, smegenų anatomija tiksliai neapibrėžia smegenų funkcijos. Atsižvelgiant į tokius padėties netikrumus, daroma prielaida, jog yra žinomas dabartinės struktūros tipas kiekvienoje smegenų vietoje, turint tikrą tikimybės laipsnį [LWM+00].

Kiekvienam etaloniniam elipsoidui priskiriami keli parametrai: izocentro vieta (X, Y, Z), izocentro dozė (DI), ašių ilgiai (a, b), sukimosi kampai ($\Theta_x, \Theta_y, \Theta_z$), išmatuoti atsižvelgiant į paciento vaizdus trijų ašių koordinacių sistemoje. Tarkime, $E_i = (X, Y, Z, a, b, \Theta_x, \Theta_y, \Theta_z, DI)^T$, i E (1,..., N), yra i-ojo pamatinio elipsoido parametrų vektorius, tada optimizuojami parametrai yra

$E = (E, E_2, \dots, E_N)^T$, N etaloniniams elipsoidams. Norėdami optimizuoti šių elipsoidų išdėstymą, apskaičiuojamas dozės pasiskirstymas, naudojant tam tikrus dozės optimizavimo kriterijus. Dozės paskirstymas su N izocentru yra apskaičiuojamas:

$$D(x, y, z) = D(v) = \sum_{i=1}^N DI_i f(RD_i)$$

kur DI_i yra izocentro dozė (kiekvienam izocentru = 1) ir apskaičiuojama per anksčiau pateiktą $f(RD_i)$ formulę [LWM+00].

Optimizuojant elipsoido parametrus, gali būti naudojamas Powell'o metodas, taip procese yra sumažinamas sąnaudų funkcijų (žiūrėti formulę žemiau) skaičius.

$$C(W) = \sum_{l=1}^L K_l \sum_{v \in S_l} \{D(W, v) - D_l\}^2$$

kur pasirenkami L izodozės lygiai, S_l žymi EDDE modelio izodozės paviršių, $D(W, v)$ – dozė, tiekama į tašką v , D_l – normalizuota dozė izodozės lygyje, K_l – svorio koeficientas, kuris nustato santykinį kiekvienos izodozės svorį optimizavimo tikslo funkcijoje [LWM+00].

EDDE modelis atlieka greitojo modelio vaidmenį, nustatant optimalią subarkos konfigūraciją kartu su izocentro padėtimi ir svoriu [LWM+00].

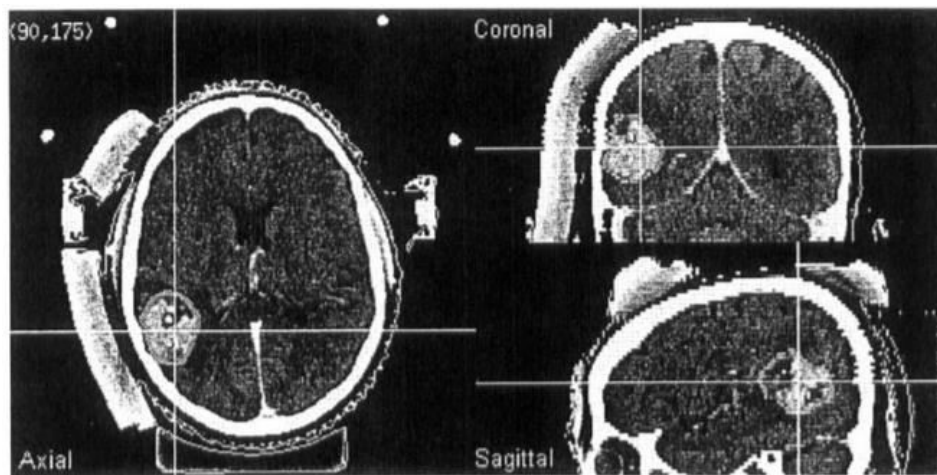
Inicijuojant Powell'o optimizavimo kartotinius procesus, naudojamas euristinis algoritmas, kuris klasterinės analizės metodu taikinių padalina į N dalių. Šis metodas yra iteracinis algoritmas, kuris sudaromas vadovaujamas šia darbų eiga:

1. taikinio centre pažymimas pirmasis izocentras. Jeigu dirbama su daugiau nei vienu izocentru, einama prie 2 punkto, priešingu atveju – procesas yra nutraukiamas;
2. pažymimas papildomas izocentras, labiausiai nuo esamo izocentro nutolusiame taške;
3. kiekvienas taikinio taškas priskiriamas artimiausiam izocentru;
4. izocentrai pakeičiami taip, kad jie sutaptų su jiems priskirtų taikinių masės centru. Jei jų padėtis iš esmės nesikeičia, reikia pereiti prie 5 veiksmo, kitu atveju – pereiti prie 3 veiksmo;
5. jei norima pridėti daugiau izocentru, reikia atlikti aukščiau pateiktą pakartojimo procedūrą, paėiliui pridėdant po vieną izocentrą, priešingu atveju – procesas nutraukiamas [LWM+00].

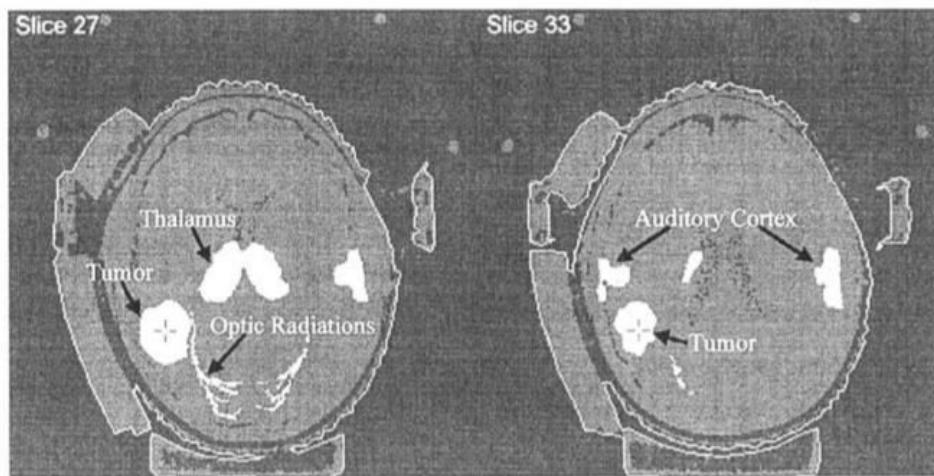
Iš anksto yra nustatomas izocentų skaičius, bet kai ši procedūra įvykdoma, taikiny padalijamas į kelias dalis, kurios yra lygios izocentų skaičiui. Izocentų skaičius nėra nustatomas pagal optimizavimo algoritmą, jį iš anksto nustato gydytojas. Kadangi algoritmui nereikia pernelyg daug skaičiavimo laiko, įmanoma apskaičiuoti optimalius įvairių izocentų skaičių planus ir tik vėliau pasirinkti mažiausią izocentų skaičių, kuris leistų tinkamai paskirstyti spinduliuotės dozę [LWM+00].

Jeigu kalbėtume apie konkrečius klinikinius atvejus, naudojantis EDDE modeliu, R. Liao ir kt. analizavo galvos auglio atvejį (7 pav.), paciento smegenyse aptiktos pavienės metastazės (kairėje šoninėje fotoparietalinėje srityje) [LWM+00].

Nagrinėjamas navikas buvo itin didelis. Jo niekaip negalėjo uždengti didžiausias galimas kolimatoriaus dydis (34 mm), dėl šios priežasties reikėjo imtis kitų metodų – kelių izocentų. Analizuojant šį atvejį, norėta palyginti mokslininkų sumanytą gydymo planą su planu, kuris buvo įgyvendintas kliniškai. Gydydami pacientą, gydytojai parinko du izocentrus ir pagal įprastinę tvarką skyrė 80 % izodozės (5 Gy) naviko tūriui. Siekiant šiam navikui atrasti atitinkamą dozę, gydytojai dviems izocentrams panaudojo skirtingus kolimatorių dydžius: vieną, kurio skersmuo siekė 28 mm ir 34 mm, kitą – 18 mm ir 21 mm. Lanko (angl. *arc*) orientacija ir spindulio svoris buvo pakoreguoti, pritaikyti šiai situacijai [LWM+00].



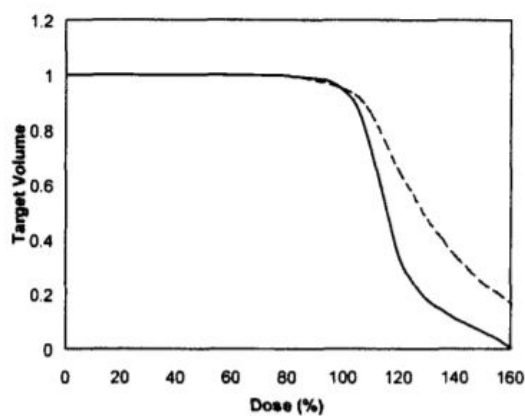
(a)



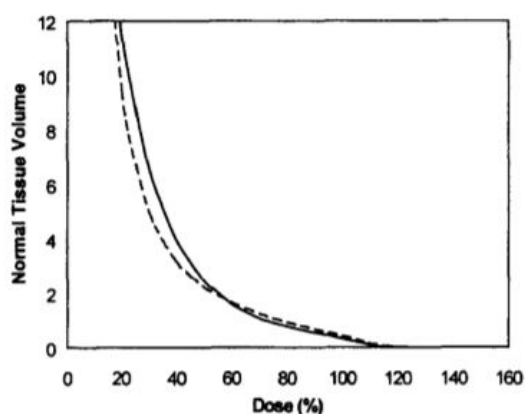
(b)

7 pav. Trimatis klinikinio atvejo vaizdas: a) originalus KT vaizdas; b) segmentinis vaizdas su pažymėtomis kritinėmis struktūromis [LWM+00].

Gauta dozės tūrio histograma 8 pav. pavaizduota punktyrine linija. Iš jos matyti, kad, atsižvelgiant į naviko apimtį, tikslas buvo pasiektas. Tačiau nebuvo išvengta vadinamųjų „karštųjų taškų“ atsiradimo, o didžiausia tikslinė dozė faktiškai išaugo net iki 190 %. Tuomet gydymo planas buvo kuriamas iš naujo (naudojant optimizavimo metodą).



(a)



(b)

8 pav. Dozės tūrio histograma: a) naviko tūriui, b) normaliam audiniui. Punktyrinės linijos rodo rankiniu būdu suplanuotą gydymą. Vientisos linijos parodo optimizuotą gydymo planą. Dozė: 100% = 6,25 Gy. Tūris normalizuojamas vienam naviko tūriui [LWM+00].

8 (a) pav. DVH (dozės tūrio histograma) parodyta kaip vientisa linija. Išlaikydamas tą pačią (ar net kiek geresnę) naviko aprėptį, EDDE modelis sumažino „karštuosius taškus“ naviko viduje (sumažinant daugiau kaip 50 % 120 – 140 % dozės diapazone), o maksimali tikslinė dozė buvo sumažinta iki 160 %. Tuo tarpu 8 (b) pav. parodytas normalaus audinio DVH. Optimizuoto plano atveju, į sveikuosius audinius siunčiama palyginti didelė spinduliuotės dozė. Vis dėlto, lyginant su rankiniu būdu parinktu planu, planą optimizuojant, dozių vertės normaliems audiniams sumažėjo maždaug 60 %. Todėl optimizuotas planas yra pranašesnis tiek dozės vienodumo, tiek atitikties užtikrinimo požiūriu [LWM+00].

Kuomet buvo iškelta kritinių struktūrų svarba, analizuojamas algoritmas galėjo pateikti mažesnes šių struktūrų dozes be rimtų kompromisų. Proceso metu gydytojui leidžiama apsibrėžti jo požiūriu tinkamiausius parametrus, o sistema sudaro tinkamiausius gydymo planus, kurie kaip įmanoma labiau atitiktų gydytojo reikalavimus. Kadangi optimizavimo procedūra yra gana greita

(2–3 minutės Silicon‘o grafikos darbo stotyje), gydytojas gali pakartotinai pakeisti reikšmingus parametrus, kartu įvertinant gautus optimalius planus [LWM+00].

Egzistuoja trys pagrindiniai skirtumai tarp analizuojamo EDDE modelio ir kitų modelių. Visų pirma, nustatytos analitinės formos, kurios parodo EDDE metodikos tvirtumą, atsižvelgiant į vietinius minimumus. Dėl to šiam metodui tikriausiai nėra būtini atsitiktinio optimizavimo metodai. Svarbu pabrėžti, jog eksperimento metu algoritmui buvo įvesta daug apribojimų, kad gautus rezultatus būtų galima palyginti su realybėje kliniškai įgyvendintais planais, o tai kliudė sukurti bendresnius planus. Pavyzdžiui, šioje klinikoje buvo prieinami tik apvalios formos kolimatoriai, tad turėjo būti apriboti etaloninio elipsoido dviejų ašių ilgiai (jie turi būti lygūs). Be to, modifikuotas Powell‘o metodas bei sumažintas spindulio svoris/masė, kad jis išliktų pastovus polankio (angl. *subarc*) valymo metu. Šie apribojimai bus panaikinti naudojant dinaminę MMLC sistemą [LWM+00].

Šiuolaikinė medicina, tuo pačiu ir radioterapija, neatsiejama nuo pastoviai tobulinamų matematinių skaičiavimų bei informacinių technologijų vystymosi spartos. Mokslininkai yra nuolatiniuose naujų vėžio gydymo būdų bei optimalių izocentūrų apskaičiavimo metodų paieškose. O siekiant kovą su vėžiu padaryti kaip įmanoma optimalia bei lengviau įgyvendinama, atsiranda būtinybė tampresnei mokslo ir medicinos sinergijai ir bendrystei.

Tobulėjant informacinėms technologijoms tobulėja ir šiuolaikinė medicina, todėl reikia siūlyti naujus skaičiavimo metodus, kurie padėtų gydytojams planuotojams pasirinkti tinkamiausią metodą vis skirtingame naviko kūne.

2. ATLIKTI EKSPERIMENTAI BEI APSKAIČIAVIMO METODAI

2.1 Programinė įranga

2.1.1 Blender 2.82

Darbai atlikti buvo pasirinkta grafikos ir vizualizacijos programinė įranga – *Blender 2.82*. *Blender* yra atvirojo kodo, nemokama 3D modelių kūrimo programinė įranga. Ji palaiko visas su 3D susijusias sritis: takeląžą (angl. *rigging*), animaciją, modeliavimą, atvaizdavimą, kompozicijos sudarymą ir judesių stebėjimą, netgi vaizdo įrašų redagavimą ir žaidimų kūrimą.

Pažengusieji vartotojai šiai programinei įrangai kuria specializuotus įrankius *Python* programavimo kalba, kurie dažnai yra įtraukiami į būsimas *Blender* versijas. *Blender* puikiai tinka asmeninėms reikmėms bei mažoms filmų kūrimo studijoms.

Blender sukurta kelioms platformoms ir vienodai gerai veikia *Linux*, *Windows* ir *Macintosh* operacinėse sistemose.

2.1.2 DeVIDE v12.2.7

DeVIDE arba „*Delft*“ vizualizacijos ir vaizdų apdorojimo kūrimo aplinka yra kelių platformų programinės įrangos sistema, skirta vizualizacijos ir vaizdo apdorojimo algoritmų greitam prototipų formavimui, testavimui ir diegimui. Kiekvienas įgyvendintas algoritmas yra pavaizduotas moduliu. Kiekvienas algoritmas, arba modulis, gali paimti įvesties duomenis ir generuoti išvestinius duomenis. Vieno modulio išvestiniai duomenys gali būti prijungti prie vieno ar daugiau vartotojų modulių įėjimų. Tokiu būdu duomenys yra paeiliui transformuojami ir apdorojami įvairiais algoritmais. Bet kuriuo metu duomenis galima vizualizuoti arba įrašyti į nuolatinę saugyklą vėlesniam naudojimui. *DeVIDE* gali integruoti tokių bibliotekų kaip *VTK*, *ITK*, *GDCM*, *DCMTK*, „*numpy*“ ir „*matplotlib*“ funkcijas [Bot05].

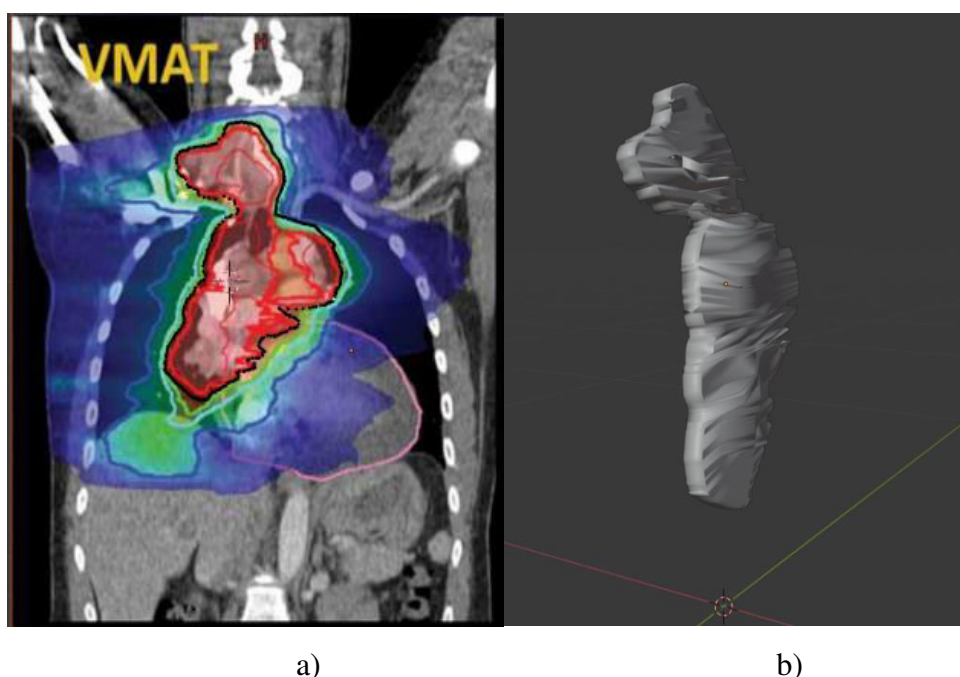
Ši programa bus naudojama metodo pabaigoje, kaip papildomas įrankis, kuris konvertuoja pacientų kompiuterinės tomografijos failus į *Blender* programinei įrangai suprantamą formatą.

2.2 Metodai

Atlikta literatūros apžvalga padiktavo žingsnius kuriuos turime atlikti, norint pasiekti užsibrėžtą rezultatą:

1. Naviko sferinio tūrio įvertinimas nustatant aplink naviką apibrėžtą sferą.
2. Naviko sferinio tūrio palyginimas su linijinio greitintuvo (LG) švitinimo sfera.
3. Jei aplink naviką apibrėžta sfera yra didesnė nei LG švitinimo sfera, naviko tūris yra sudalinimas į mažiausią kiekį segmentų (sferų), kurių kiekviena yra mažesnė nei LG švitinimo sfera.
4. Naviko dalinimas į sferas atliekamas taip, kad tiesė, jungianti abu izocentrus, su LG išilgine ašimi (žmogaus ašine linija) sudarytų ne didesnę nei 7 laipsnių kampą.
5. Izocentrai yra parenkami taip, kad kuo labiau sutaptų su naviko sferinio tūrio centriniu tašku (atstumas nuo parinkto izocentro iki labiausiai nutolusių į priešingas puses naviko taškų turi būti lygus).

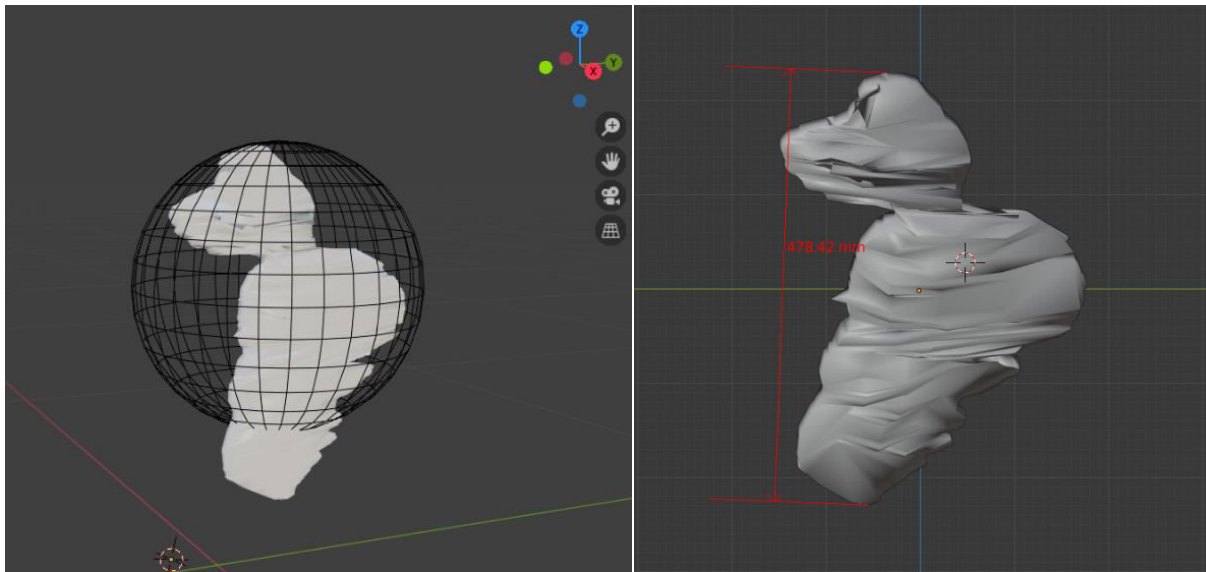
Norint pasiekti išsikeltą šio darbo tikslą – rasti optimalias švitinimo izocentrus padėtis, pirmiausia buvo pasirinktas didelių matmenų naviko kūnas – gydytojo planuotojo sugeneruotas paveikslas [LCI18], t.y. realus III stadijos plaučių vėžio atvejis (9 pav., a)). Siekiant patikrinti sukurtą algoritmą, darbui atlikti buvo pasirinktas realus pavyzdys. Paveikslą perkėlus į *Blender* programą, naviko forma buvo apvesta, naudojant bezier kreivės (angl. *bezier curve*) funkciją. Apibrėžus naviko kūną, gauta 2D forma, o pastaroji sumodeliuota į 3D formą (9 pav., b)).



9 pav. Naviko modelio kūrimas: 2D (a) ir 3D (b) forma

Turint naviko modelį, užsibrėžtiems uždaviniams išspręsti, aiškinamasi, ar navikas telpa į linijinio greitintuvo sferą, kurios didžiausias galimas spindulys $r = 20$ cm. Jeigu navikas yra didesnis negu minėtoji sfera, nustatinėjamas nebe vienas, o keli izocentrai.

Į modeliuojamą vaizdą įkeliama sfera, kurios spindulys lygus 20 cm. Jos centras sutapatinamas su naviko centru, taip patikrinant ar navikas yra didesnis nei sfera (10 pav., a)). Jeigu nėra visiškai aišku, ar sfera apima visą naviką, ar visgi kūnas yra labai arti sferos krašto, galimas dar vienas naviko dydžio patikrinimo būdas – *Blender* programoje pridedamas „3D View: MeasureIt“ papildinys. Pasinaudojus šiuo papildiniu ir pažymėjus du labiausiai vienas nuo kito nutolusius taškus, gaunamas atstumas milimetrų tikslumu (10 pav., b)).



a)

b)

10 pav. Sferos ir naviko kūno palyginimas (a) bei atstumo matavimas, naudojant *Blender* programos „3D view: measurelt“ papildinį (b).

Pažymėjus labiausiai vienas nuo kito nutolusius taškus, atstumą galima nustatyti ir kodo pagalba (11 pav.) Tikrinimas yra atliekamas atometro (10^{-18}) tikslumu. Tokiu būdu yra gautas tiksliausias naviko ilgis, kuris siekia 0,4762 m.

```

1 import bpy
2 import bmesh
3
4 context = bpy.context
5 ob = context.edit_object
6 me = ob.data
7 bm = bmesh.from_edit_mesh(me)
8 # assume have active vert
9 av = bm.select_history.active
10 verts = [v for v in bm.verts if v.select]
11 #verts.remove(v)
12 verts.sort(key=lambda v:(av.co - v.co).length)
13 # furthest vert
14 fv = verts[-1]
15 # distance between verts
16 print((fv.co - av.co).length)
17

```

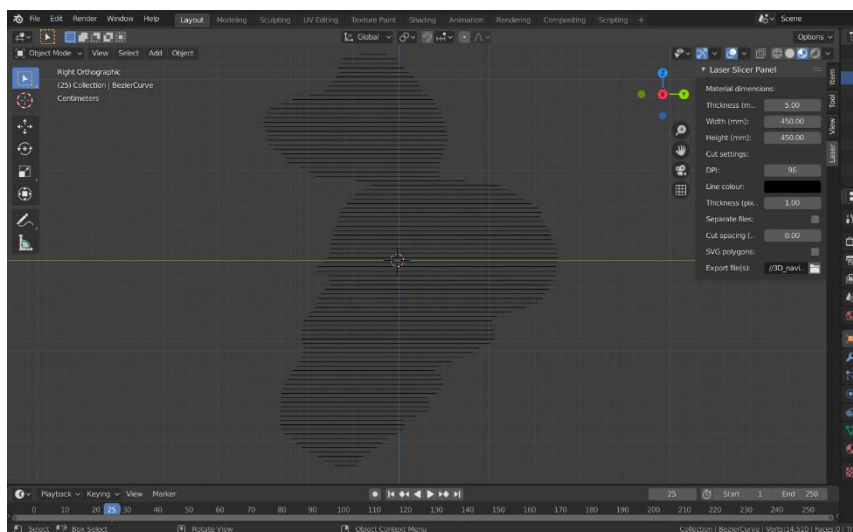
blender
0.47620999478602705

11 pav. Naviko dydžio nustatymas kodo pagalba [Ble18]

Gautas turimo naviko dydis padiktuoja tolimesnę šio darbo eigą – nustatyti du izocentrus. Pirmiausia atsiunčiamas *Blender* programos papildinys – „Laser slicer“. Lazerinis pjaustytuvas (angl. *laser slicer*) *Blender* programoje objektą supjausto į sluoksnius ir juos eksportuoja į SVG failą, kuriame pateikiama kiekvieno sluoksnio skersinio pjūvio informacija. Šis papildinys pridedamas į *Blender* papildinių biblioteką ir yra įgalinamas.

Remiantis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, kompiuterinė tomografija atliekama nuskaitant nuo plaučių viršūnių, apimant viršutinį pilvo aukštą iki klubakaulių sparnų „galvos-kojų“ kryptimi, įkvėpimo fazėje, 5 mm sluoksniu ir žingsniu, pjūviai perskaičiuojami aukštos skiriamosios gebos vaizdais ir minkštųjų audinių langu [ŽBB+18].

Šiame darbe objektas yra pjaustomas z ašimi, esant poreikiui, jis paverčiamas tokia kryptimi, kurios reikalauja užsibrėžti tikslai. Remiantis aukščiau pateiktomis rekomendacijomis, objektas pjaustomas iš viršaus į apačią, žmogaus kūno atžvilgiu, t.y. viršutinė naviko dalis laikoma arčiau galvos esanti sritis ir, keliaujant žemyn, objektas padalinamas į pjūvius kas 5 mm. Iš gauto vaizdo pašalinus objekto sluoksnį, paliekamas pjūvių sluoksnis 12 pav.

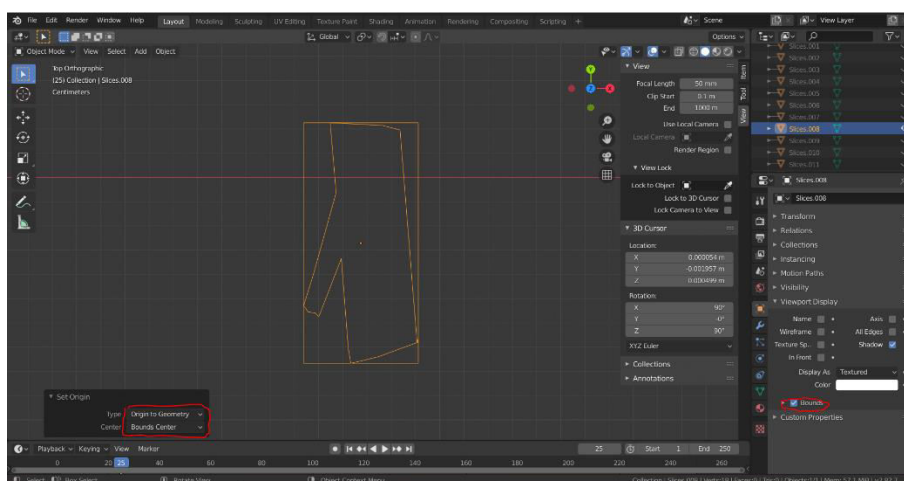


12 pav. Sluoksnių vaizdas iš šono.

Pasirenkant bent vieną iš tų pjūvių sluoksnių, pastebima, kad jie nėra atskiri sluoksniai, o tik vieno bendro kūno linijos, tad kiekvieną sluoksnį reikia paversti atskiru kūnu. Padidinus gautą vaizdą, pasirenkamos kiekvieno sluoksnio taško koordinatės, taip pažymint visą sluoksnį. Pažymėjus visus vieno sluoksnio taškus, paverčiame jį atskiru kūnu. Tokie patys veiksmai yra kartojami visiems sluoksniams – gaunami 92 atskiri kūnai (tiek sluoksnių gauta sudalinus objektą kas 5 mm).

Sekantis veiksmas – kiekvienam sluoksniui nustatomas centras. *Blender* programoje pateikti keli centro nustatymo būdai. Šio darbo eigoje buvo eksperimentuojama, kuris iš šių būdų labiausiai atitinka mūsų poreikius.

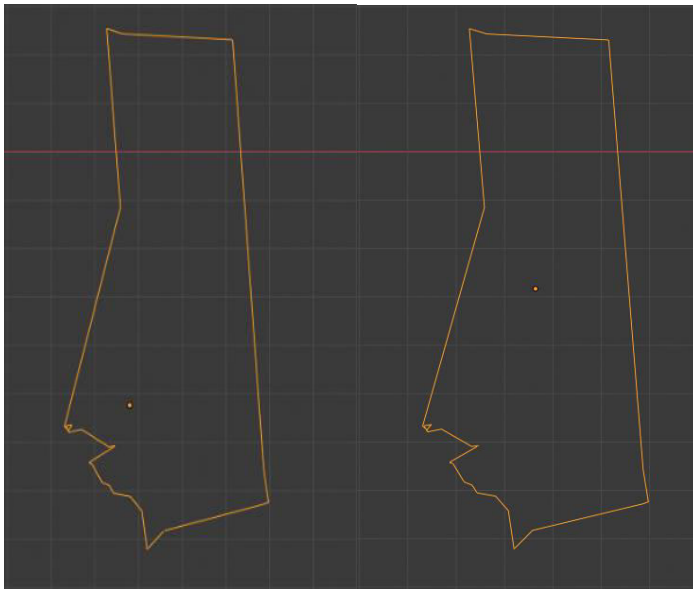
Kadangi sluoksniai yra 2D objektai, centro nustatymas galimas dviem metodais. Vienas iš jų – centro nustatymas aprėpties langelio (angl. *bounding box*) metodu. Šis metodas paima toliausius 4 objekto taškus ir nubrėžia statmenis, taip sudarydamas geometrinę keturkampę figūrą. Šios figūros įstrižainių susikirtimo taškas yra nagrinėjamo objekto sluoksnio vidurio taškas (13 pav.)



13 pav. Objekto centro nustatymas aprėpties langelio metodu

Antrasis būdas nustatyti centrą 2D objektams – medianų centro (angl. *median center*). Medianų centras apskaičiuojamas kaip visų pasirinktų taškų (viršūnių ar objektų centrų) vidurkis. Jis priklauso nuo tinklo tankio pasiskirstymo.

Lyginant abu centro nustatymo būdus, pastebėta, kad aprėpties langelio metodas yra daug tikslesnis 2D objektams, nes jo neįtakoja objekto taškų tankumas 14 pav.



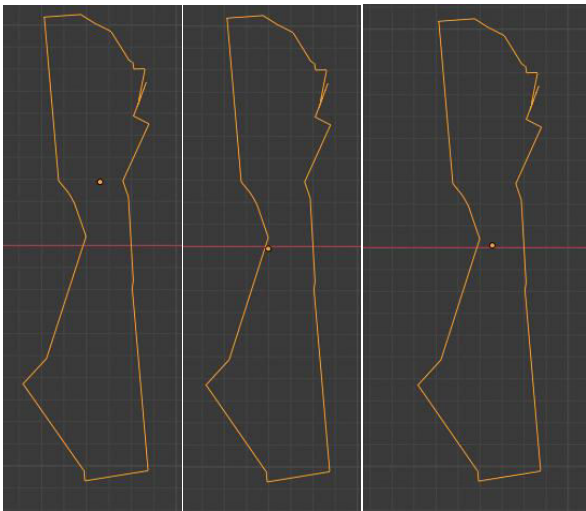
a)

b)

14 pav. Medianų centro (a) ir aprėpties langelio (b) centro nustatymo metodai

Egzistuoja dar vienas centro nustatymo būdas, kuris paremtas sudėtingesniais matematiniais skaičiavimais. Toks metodas taikomas tik 3D objektams – tai masės centras (*angl. origin to center of mass*). Pateikime pavyzdį, 3D spausdintuvu atspausdinamas konkretus objektas - pvz.; stovintis žmogus, tai toks objektas pastatytas privalo išlaikyti pusiausvyrą, nenuvirsti. Manoma, jog toks centro nustatymo būdas yra tinkamiausias, kadangi centras nustatomas pagal išorinį formos plotą. Panagrinėjus kodą, kaip masės centras apskaičiuojamas, pastebime, jog kodas skaičiuoja centrą laikantis, jog kūno tankis visose objekto vietose vienodas. Taipogi laikant, jog kūnas yra tuščiaviduris.

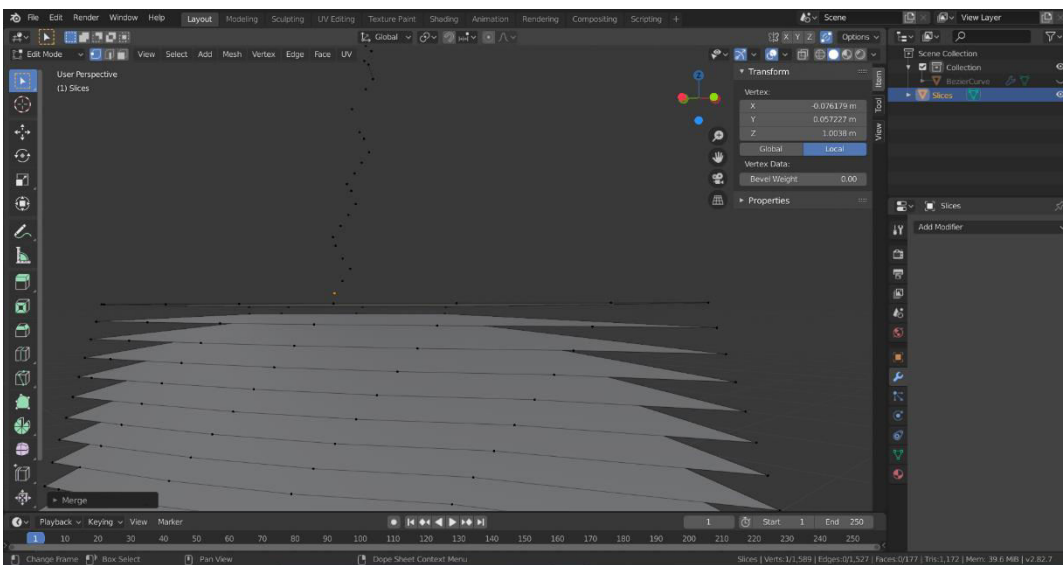
Šis masės centro metodas pasirinktas kiekvienam nagrinėjamo sluoksnio centrui nustatyti, bet pirmiausia 2D formos objektas turi būti pakeistas į 3D. Neįtakojant rezultato ir stipriai nepakeičiant sluoksnio pjovimo linijos, pažymėtas sluoksnis yra pakeliamas aukštin z ašimi per 0,000001 m (minimalus leistinas pakėlimo aukštis). Centro nustatymo metodais gauti rezultatai yra pateikti 15 pav.



a) b) c)

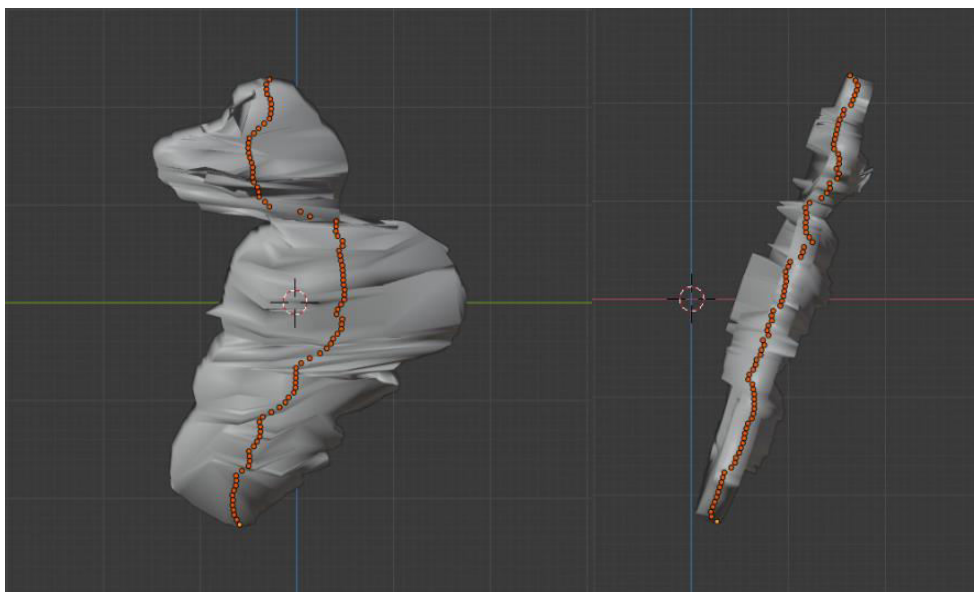
15 pav. Centro nustatymo metodai: medianų centras (a), aprėpties langelio (b), masės centras (c)

Galutinai pasirinkus kiekvieno sluoksnio vidurio taško apskaičiavimo metodą, yra pasižymima po vieną sluoksnį atskirai, sluoksnis paverčiamas į atskirą objektą ir jame pažymimas vidurio taškas 16 pav. Nors ir pažymimas vidurio taškas, tačiau pastarasis netampa tašku, kuris gali būti valdomas ir turintis koordinates. Norint pažymėti centro tašką, reikia sutraukti (angl. *merge*) visus sluoksnio taškus, o gautą tašką sutapatinti su pažymėtu centro tašku (jį tiesiog nutempiant rankiniu būdu).



16 pav. Sluoksnių pavertimas į taškus

Kiekvieną sluoksnį pavertus tašku, gaunama objekto vidurio linija 17 pav.



17 pav. Iš taškų sudaryta kūno tūrio vidurio linija

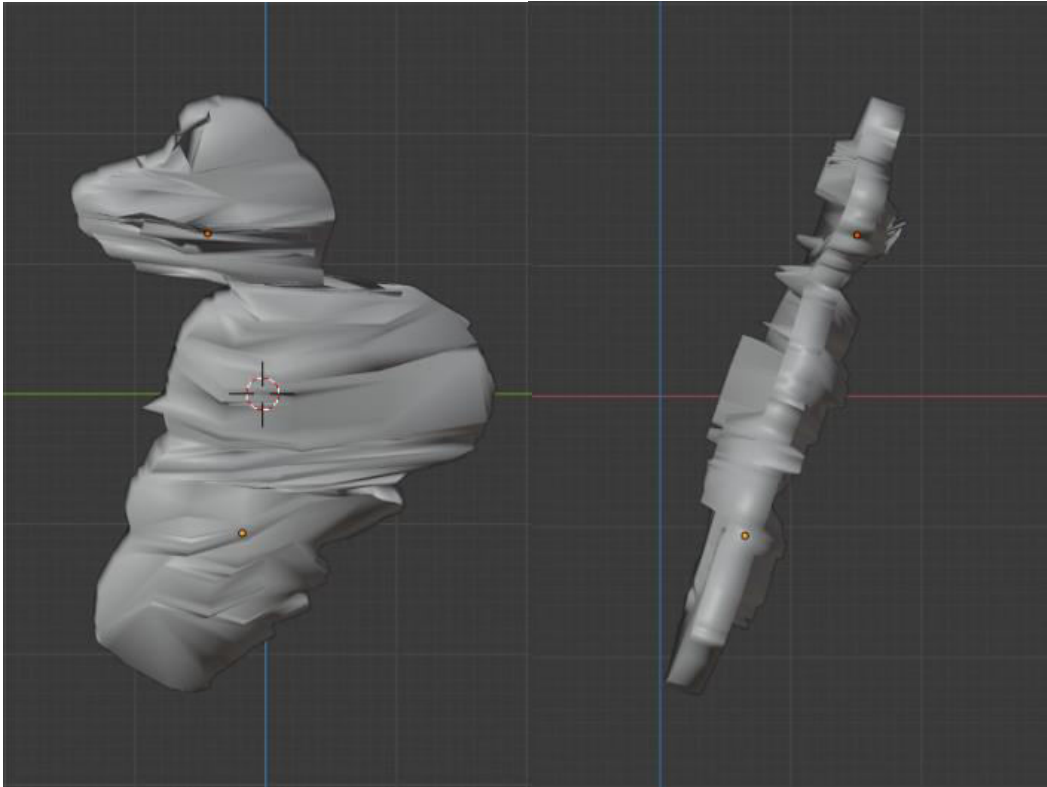
Bet kuris vidurio linijos taškas gali būti parinktas kaip potencialus izocentras. Tokiu būdu galima turėti kelis izocentrus. Jeigu laikoma, kad visi taškai sudaro tiesę, o joje norima proporcingai nustatyti du izocentrus, tuomet tiesę reikia padalinti į keturias lygias dalis – pirmasis centras sudaro 25 %, o antras 75 % tiesės. Žinant, kad objektas buvo padalintas į 92 sluoksnius, atliekami aritmetiniai proporcijų veiksmai:

Pirmas izocentras = $x/4$

Antras izocentras = $3x/4$

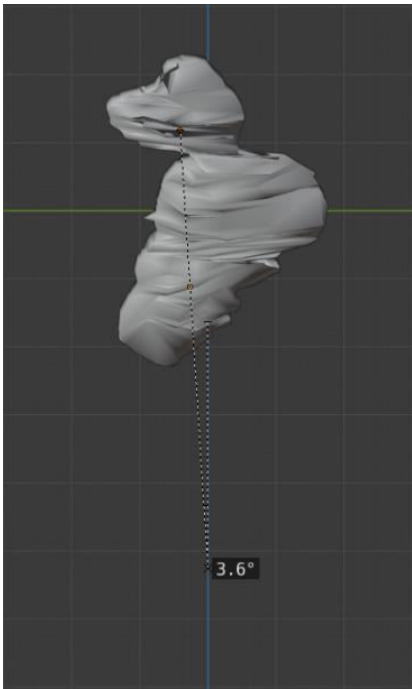
x – sluoksnių skaičius

Skaičiavimo rezultatai parodė, jog pirmasis izocentras yra 23 taško pozicijoje, o antrasis – 69. Taškai nebuvo jungiami dėl tikslumo subtilybių. Be to, dirbant su kuo tikslesniais skaičiais (t.y. jų neapvalinant), atstumą tarp pasirinktų dviejų taškų galima sujungti ir padalinti į tiek dalių, kiek yra reikalinga, norint gauti kuo tikslesnį izocentro nustatymo rezultatą (18 pav.)



18 pav. Izocentrų atvaizdavimas

Turint du izocentrus, būtina patikrinti ar tiesė, jungianti abu izocentrus su linijinio greitintuvo ašimi (žmogaus ašine linija), sudaro ne didesnę nei 7 laipsnių kampą. Tarkime, kad z ašis yra žmogaus ašies linija. Brėžiama tiesė, jungianti abu taškus, paskaičiuojamas kampas su z ašimi. Šiuo atveju, nagrinėjamų sujungtų dviejų izocentrų taškų tiesė su kūno ašimi sudaro 3,6 laipsnio kampą (19 pav.)



19 pav. Dviejų izocentrų kampas centrinės ašies atžvilgiu

Atlikus visas užduotis ir pasiekus užsibrėžtą tikslą, galite persikelti objekto, bei centrinės linijos taškų koordinates į kitas matematinės platformas ir atlikti jus dominančius, kitus matematinius skaičiavimus. Norint išeksportuoti objekto taškų koordinates, pažymime objektą ir paleidžiame kodą (20 pav.) Duomenys iškeliami į „Microsoft Excel“ dokumentą *.csv formatu.

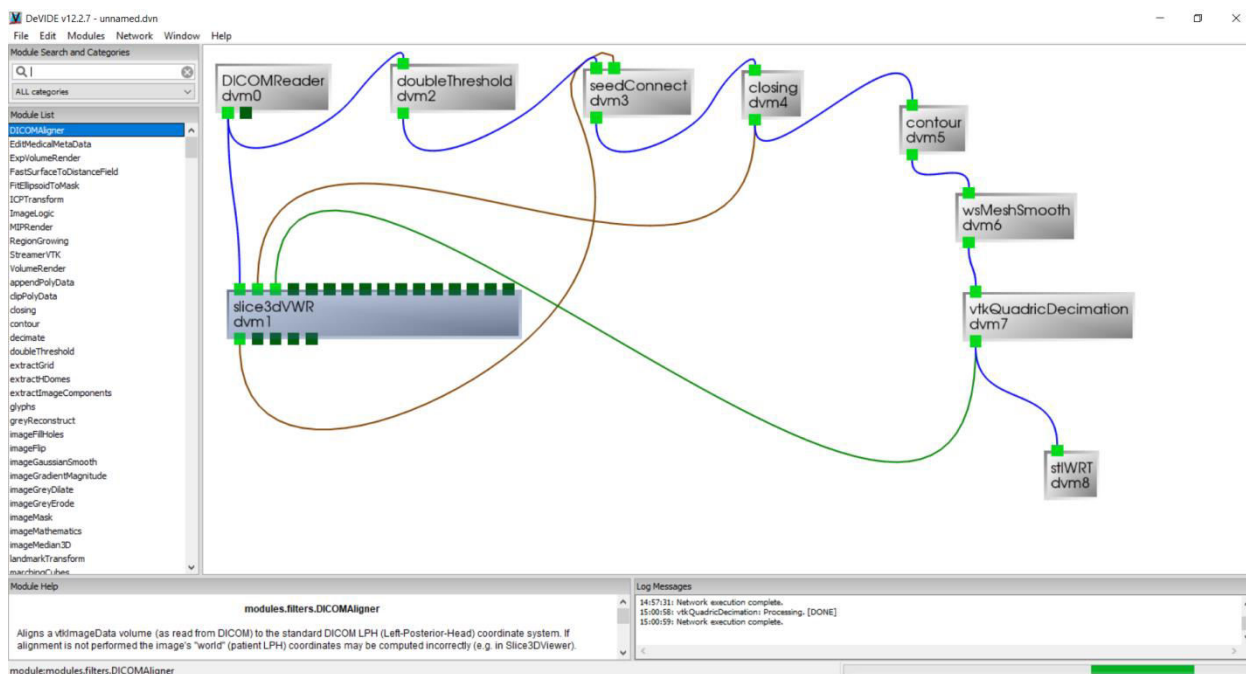
```
1 import bpy
2
3 outputFile = 'C:/Users/Arnoldas/Desktop/out4.csv'
4
5 verts = [ bpy.context.object.matrix_world @ v.co for v in bpy.context.object.data.vertices ]
6
7 csvLines = [ ";".join([ str(v) for v in co ]) + "\n" for co in verts ]
8
9 f = open( outputFile, 'w' )
10 f.writelines( csvLines )
11 f.close()
12 |
```

20 pav. Koordinačių išeksportavimo kodas [Ble16] [Ble19]

2.3 Metodo pritaikymas ir paskirtis

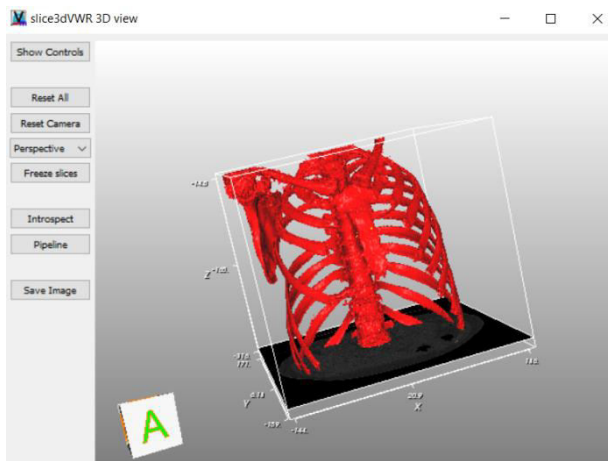
Šio darbo tema padiktuoja ir pasirinkto metodo pritaikymą. Metodas gali būti naudojamas realiose situacijose pacientams gydyti. Pirmiausia įsitikinkime ar pasirinktas metodas yra tinkamas.

Patikrai atlikti į *Blender* programą reikia įsikelti kompiuterinės tomografijos DICOM failą. DICOM failas (kuris paimtas iš <https://www.cancerimagingarchive.net/collections/>) nėra palaikomas *Blender* programos. Šiai problemai išspręsti naudojama *DeVIDE v12.2.7* programa, į kurią įsikėlus paciento 84663 kompiuterinės tomografijos duomenis bei juos apdirbus specialiais įrankiais (21 pav.), šie failai konvertuojami į *Blender* programai suprantamą *.stl formatą.

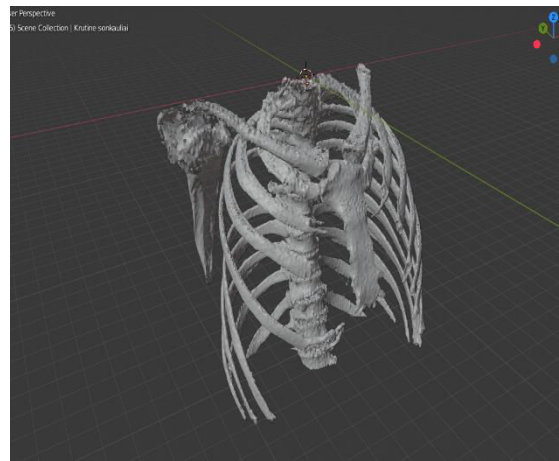


21 pav. *DeVIDE* algoritmo seka, DICOM failą konvertuojant į *.stl formatą

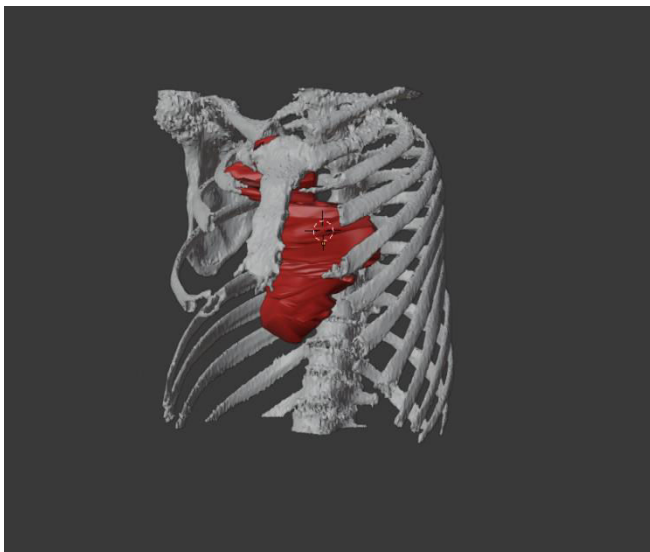
Pakeitus failo formatą, gautas vaizdas perkeliamas į *Blender* programą. Iš DICOM pasirenkami kietojo kaulinio darinio duomenys – viršutinės kūno dalies kaulai. Importavus duomenis į *Blender* platformą, tarp šonkaulių yra įterpiamas mūsų sumodeliuotas navikas su per jį nubrėžta vidurio linija (22 pav.).



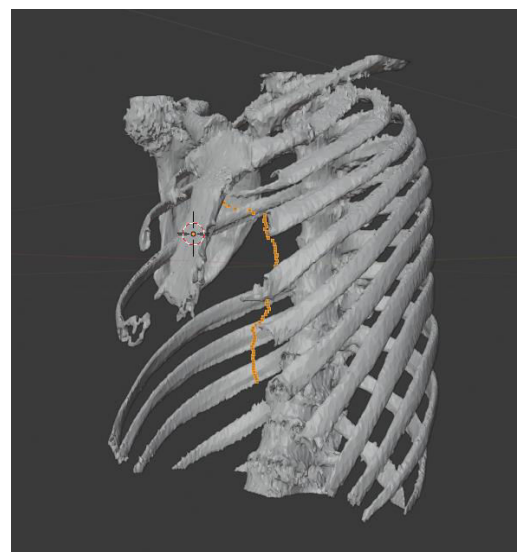
a)



b)



c)



d)

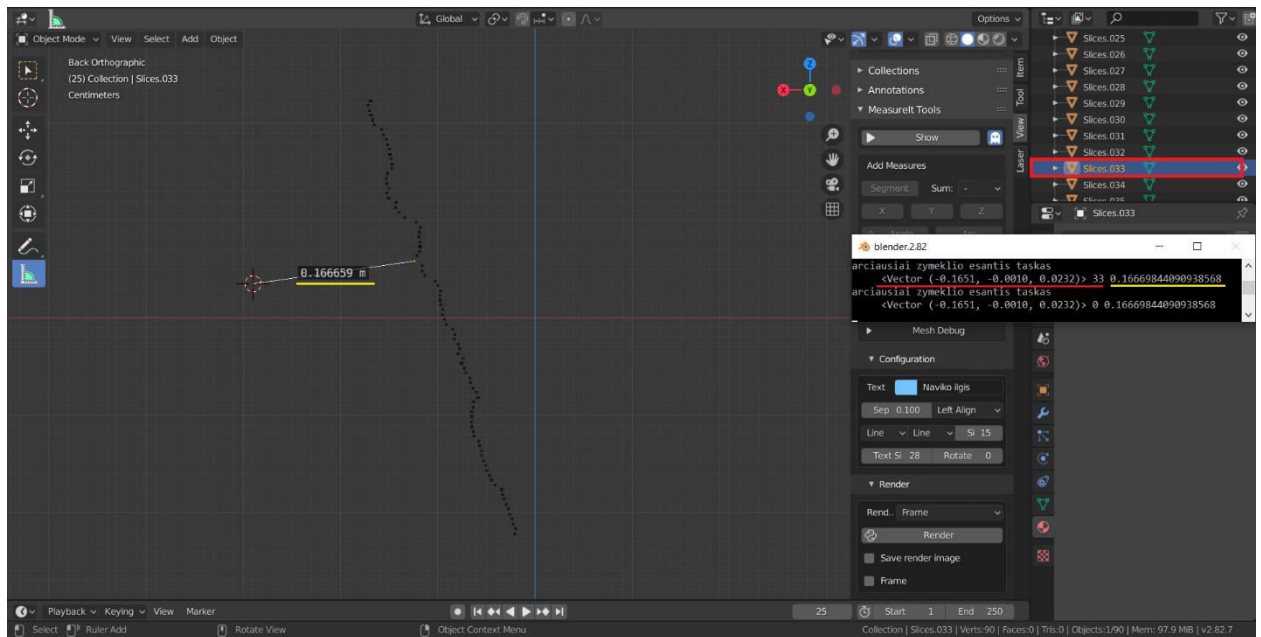
22 pav. Naviko įterpimas tarp žmogaus šonkaulių: a) šonkaulių sugeneravimas *DeVIDE*, b) šonkaulių įkėlimas į *Blender*, c) naviko įterpimas, d) naviko centro taškų atvaizdavimas bei paviršiaus taško parinkimas

Turint naviko padėtį kūne, galima planuoti gydymą. Gydytojai radioterapeutai įvertina situaciją, kurioje padėtyje yra navikas ir kuriuos organus reikia labiausiai saugoti. Taipogi jie priima galutinį sprendimą, kurią kūno dalį švitins labiausiai, o kurie organai bus tausojami.

Norint supaprastinti gydytojų darbą, galime pasiūlyti būdą, kaip rasti optimalų tašką (ar taškus), kuris yra arčiausiai kūno paviršiaus. Pavyzdžiui, krūtinkaulį paimsime kaip paviršiaus tašką (22 pav. d)) ir paskaičiuosime, kuris naviko vidurio linijos taškas yra arčiausiai krūtinkaulio.

Žymeklį pastatome ten, kur yra suplanuotas mūsų paviršiaus taškas. Pašaliname naviko ir šonkaulių sluoksnius – pasilieiname tik vidurio linijos taškus ir gerai matomą žymeklį. Apjungiamo visus taškus ir nurodome, kad naujo objekto vidurio taškas yra ten, kur padėtas

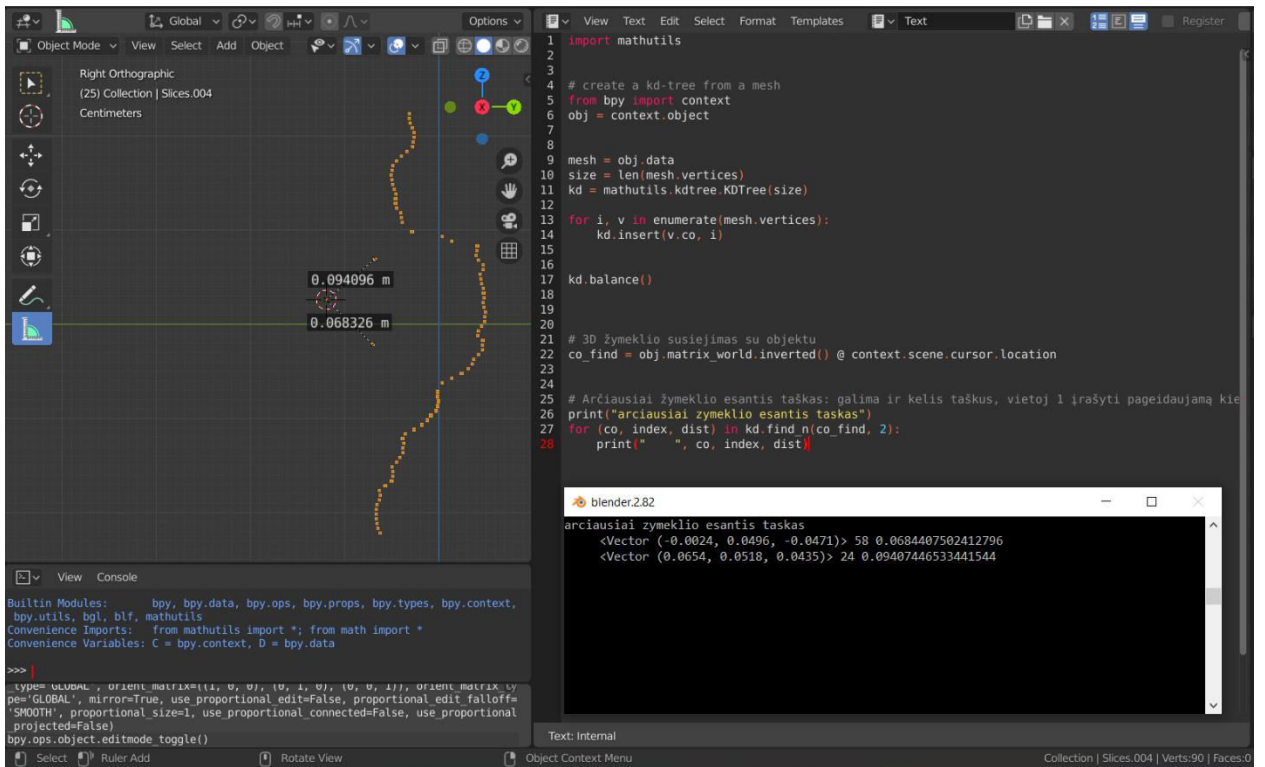
žymeklis. O panaudojus kodą (priedas 1), galime apskaičiuoti, kuris taškas yra arčiausiai paviršiaus (24 pav.).



24 pav. Optimalaus taško nustatymas iki paviršiaus

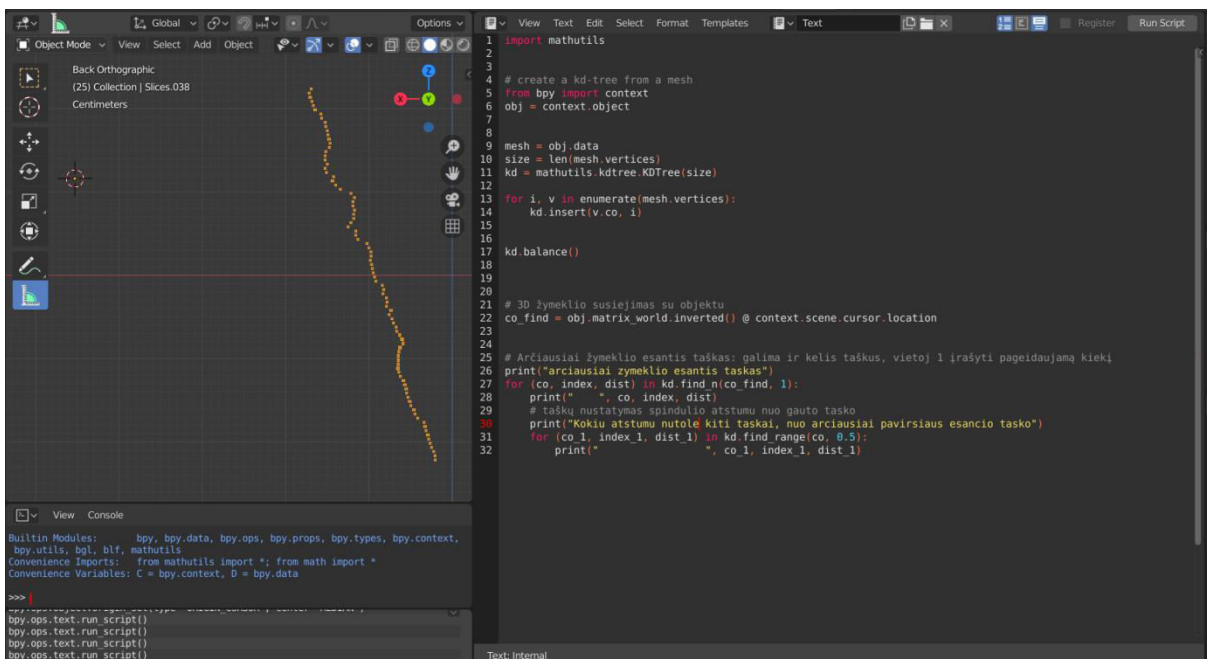
Žinant pirmąjį tašką, kuris yra arčiausiai kūno paviršiaus, galime apskaičiuoti ir antrąjį. Įkeliame sferą, vizualiai pasižiūrime, kiek taškų ji apima. Likusius taškus vėl pažymime, juos sugrupuojame, iš jų suformuodami vieną objektą. Objekto centrą nurodome kaip žymeklio vidurį ir paskaičiuojame, kuris sekantis taškas yra arčiausiai paviršiaus. Mūsų atveju, šis taškas yra pirmasis už sferos ribų, kadangi pasirinktas navikas yra išsidėstęs z ašimi (iš viršaus į apačią) ir visi taškai tolsta nuo krūtinkaulio paviršiaus taško.

Iškyla klausimas, ar kodas gali nustatyti du optimalius centrus. Mes tai galime patikrinti prie paviršiaus priartinę porą taškų (taip imituojant kitokią naviko formą). Paleidę kodą pastebime, jog kodas nustato du optimalius centrus, kurie yra arčiausiai paviršiaus vienu metu (25 pav.).



25 pav. Dviejų optimalių centrų nustatymas

Nustačius du optimalius taškus ir žinant, jog švitinimo sferos spindulys yra 20 cm, parašykime kodą, kuris nurodytų ne tik optimalius taškus, kurie yra arčiausiai paviršiaus, bet parinkus arčiausiai paviršiaus esantį centrą, kitą centrą parinktą už 20 cm. Kadangi dozė skaičiuojama nuo centro į šalis, tai besisukant stovui, pro prasiveriančias žiotis radioaktyvūs spinduliai galės apšvitinti maksimalų naviko tūrį. Kodas bei kodo rezultatai pateikiami 26 paveiksle.



a)

```

Kokiu atstumu nutole kiti taskai, nuo arciausiai pavirsiaus esancio tasko
<Vector (-0.2825, 0.0100, 0.0971)> 3 0.0
<Vector (-0.2812, 0.0095, 0.1021)> 2 0.0051970346830785275
<Vector (-0.2844, 0.0132, 0.0921)> 4 0.006216759793460369
<Vector (-0.2837, 0.0092, 0.1071)> 1 0.010103695094585419
<Vector (-0.2863, 0.0144, 0.0871)> 5 0.011559754610061646
<Vector (-0.2883, 0.0143, 0.0821)> 6 0.01664392091333866
<Vector (-0.2955, 0.0138, 0.0771)> 7 0.024155477061867714
<Vector (-0.2966, 0.0125, 0.0721)> 8 0.028794588521122932
<Vector (-0.3001, 0.0070, 0.0671)> 9 0.034910596907138824
<Vector (-0.3015, 0.0012, 0.0621)> 10 0.0407644547522068
<Vector (-0.3026, -0.0035, 0.0571)> 11 0.04676326736807823
<Vector (-0.3038, -0.0082, 0.0521)> 12 0.05302759259939194
<Vector (-0.3050, -0.0092, 0.0471)> 13 0.05810260772705078
<Vector (-0.3063, -0.0095, 0.0421)> 14 0.06304199248552322
<Vector (-0.3056, -0.0089, 0.0371)> 15 0.06700200587511063
<Vector (-0.3015, -0.0077, 0.0321)> 16 0.07000409811735153
<Vector (-0.3003, -0.0060, 0.0271)> 17 0.0739854946732521
<Vector (-0.3006, -0.0047, 0.0221)> 18 0.07855410873889923
<Vector (-0.3027, -0.0050, 0.0171)> 19 0.08387898653745651
<Vector (-0.3008, -0.0051, 0.0121)> 20 0.08824682235717773
<Vector (-0.3024, -0.0036, 0.0071)> 21 0.0931868776679039
<Vector (-0.3104, 0.0000, 0.0021)> 22 0.09950295090675354
<Vector (-0.3093, 0.0013, -0.0029)> 23 0.10388515144586563
<Vector (-0.3128, 0.0020, -0.0079)> 24 0.10956316441297531
<Vector (-0.3191, 0.0076, -0.0129)> 25 0.11593566834926605
<Vector (-0.3311, 0.0125, -0.0179)> 26 0.12488051503896713
<Vector (-0.3352, 0.0447, -0.0229)> 27 0.13557015359401703
<Vector (-0.3340, 0.0545, -0.0279)> 28 0.14232055842876434
<Vector (-0.3339, 0.0818, -0.0329)> 29 0.1571224331855774
<Vector (-0.3352, 0.0813, -0.0379)> 30 0.16150927543640137
<Vector (-0.3347, 0.0807, -0.0429)> 31 0.1652815192937851
<Vector (-0.3345, 0.0832, -0.0479)> 32 0.17052845656871796
<Vector (-0.3314, 0.0881, -0.0529)> 33 0.1760314702987671
<Vector (-0.3281, 0.0882, -0.0579)> 34 0.17950287461280823
<Vector (-0.3369, 0.0846, -0.0629)> 35 0.18471795320510864
<Vector (-0.3372, 0.0855, -0.0679)> 36 0.1895131915807724
<Vector (-0.3398, 0.0865, -0.0729)> 37 0.1950163096189499
<Vector (-0.3503, 0.0877, -0.0779)> 38 0.20310242474079132

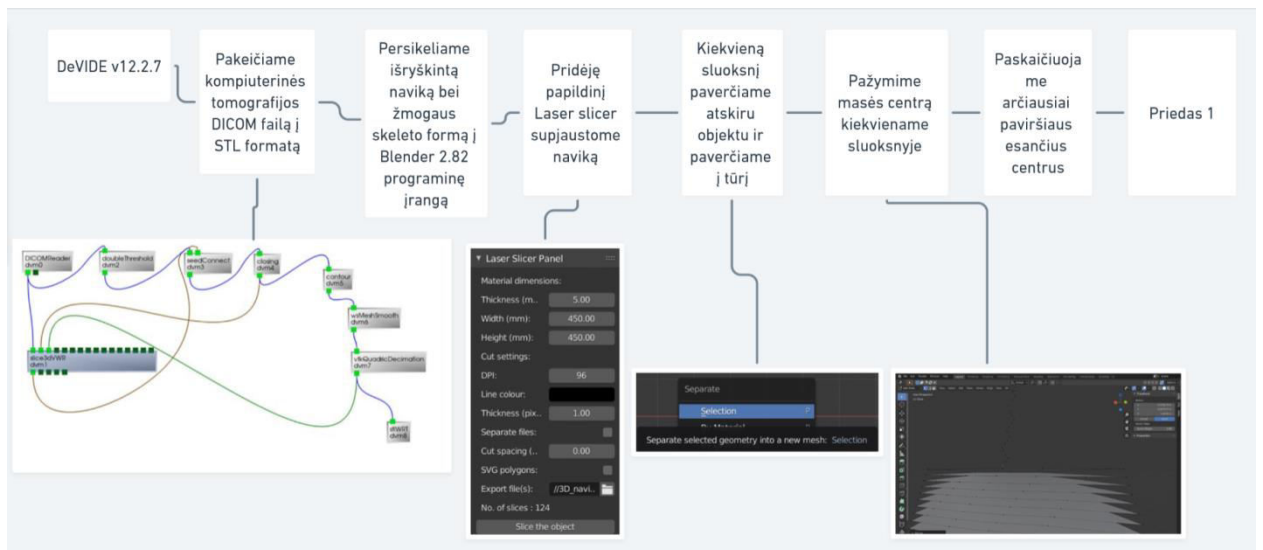
```

b)

26 pav. Optimalių taškų pasirinkimas 20 cm atstumu: a) kodas b) rezultatas

Mūsų sumodeliuotme navike, du arčiausiai paviršiaus esantys taškai, kurie nutolę vienas nuo kito 20 cm atstumu yra 3 ir 38.

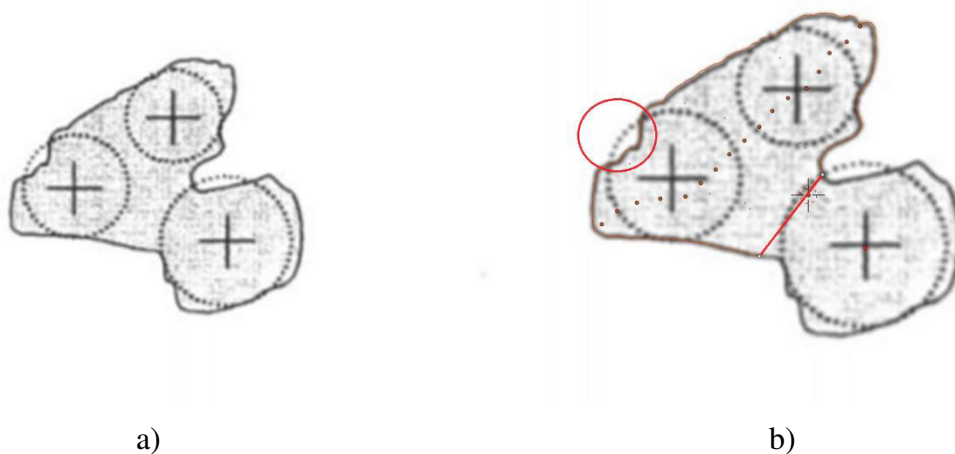
Apibendrinus darbo metodiką gautas algoritmas atvaizduotas žemiau esančiame paveiksle.



27 pav. Pasiūlytas algoritmas

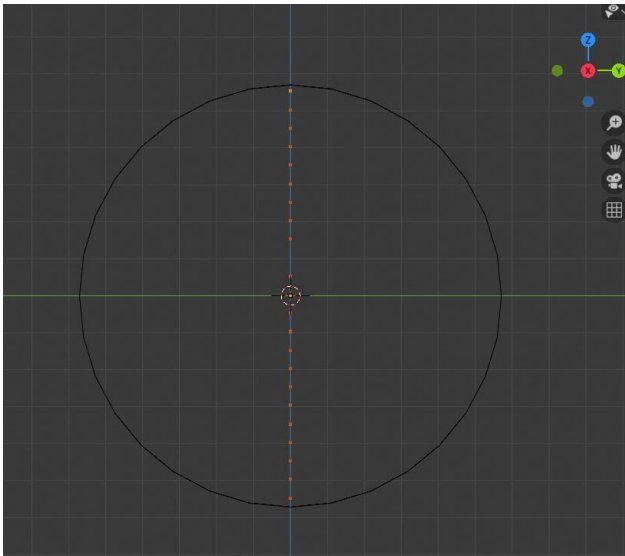
Pasiūlytas optimalių centrų nustatymo metodas gali palengvinti gydytojų radioterapeutų sprendimų priėmimą. Visų prieš tai atliktų veiksmų dėka, galime apskaičiuoti kelis izocentrus vienu metu.

Palyginkime sukurto algoritmo centro nustatymo metodą su prieš tai nagrinėtame straipsnyje, kur centrams nustatyti buvo naudojami etaloniniai elipsoidai (28 pav. a)). Norint tokiaame navike nustatyti tiksliai izocentrus, buvo priimtas sprendimas sudalinti naviką į dvi dalis. Mažesnėje dalyje centras nustatomas pagal masės centro nustatymo metodą, o kitoje pusėje buvo pritaikomas algoritmas ir sužymėti visi potencialūs centrai. Kaip matome paveikslėlyje, bet kuri potencialaus izocentro padėtis yra tiesiogiai priklausoma nuo paviršiaus išlinkimų. Kadangi dozė yra skaičiuojama nuo centro į šalis tai toks centrų nustatymo metodas šiuo atveju yra tikslesnis, nes sveikosios ląstelės negaus per didelio kiekio dozės ir sugebės regeneruotis (28 pav. b)).

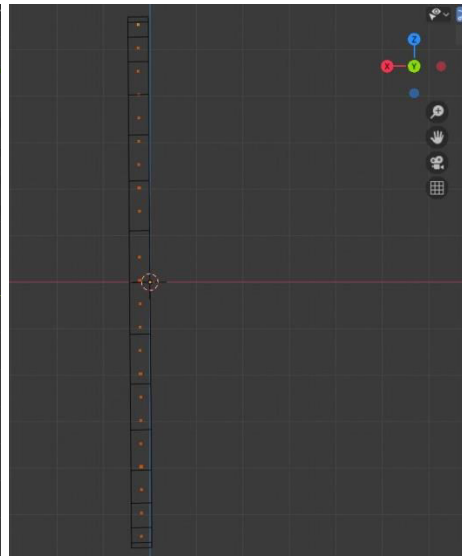


28 pav. Sukurto algoritmo pritaikymas jau nagrinėtame atvejuje: a) literatūros apžvalgoje nagrinėtas atvejis, b) sukurto algoritmo, centrų nustatymui, palyginimas su etaloninių elipsoidų centrų nustatymo metodu

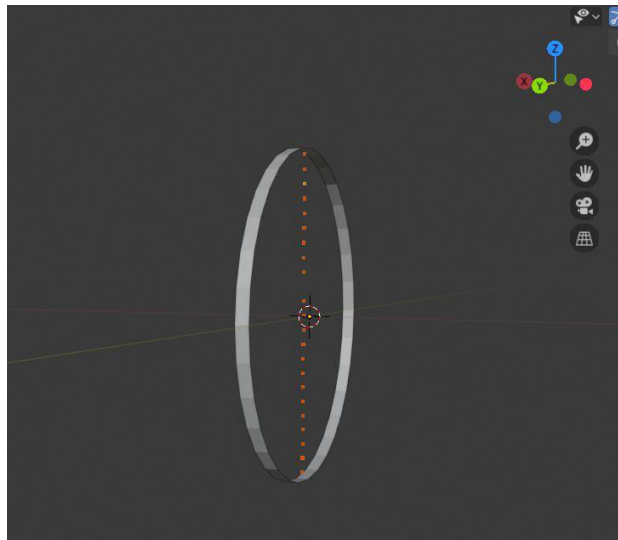
Kadangi sukurtas algoritmas buvo pritaikomas sudėtingos formos figūrose, reikia patikrinti kaip jis nustatys centro liniją paprastesnėse figūrose. Patikrinimui paimsime žiedo formos apskritimą. Žiedo centrą *Blender* programoje nustatysime ašių susikirtimo vietoje, tokiu būdu žinosime, jog žiedo centrą kertanti linija turi sutapti su z ašimi. Pritaikius algoritmą, gautą rezultatą atvaizduosime 29 paveiksle.



a)



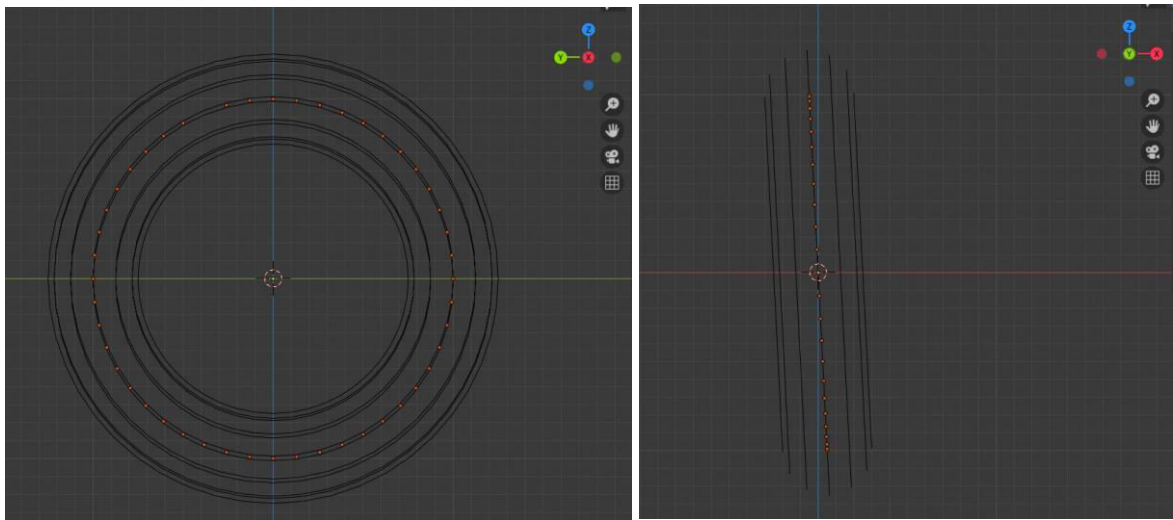
b)



c)

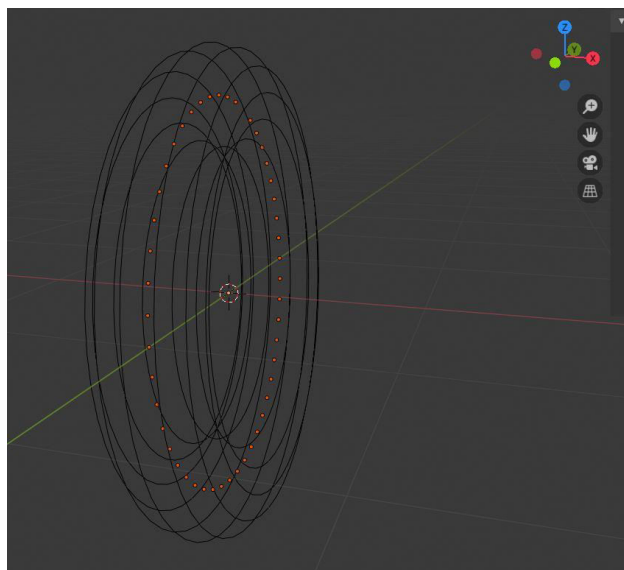
29 pav. Algoritmo pritaikymas žiedo formos kūniui: a) vaizdas iš priekio, b) vaizdas iš šono, c) vaizdas pasukus šonu.

Kaip pastebime algoritmas pažymėjo centrus, kurie sutampa su z ašimi. Norint įsitikinti, jog algoritmas tinkamas, bet kokios formos kūniui, paimsime ir atvaizduosime vidurio liniją spurgos formos figūroje (30 pav.).



a)

b)



c)

30 pav. Algoritmo pritaikymas spurgos formos kūne: a) vaizdas iš priekio, b) vaizdas iš šono c) vaizdas pasukus kampu.

Pritaikius algoritmą tiek sudėtingose, tiek nesudėtingose formose, matome, jog pasiūlytas algoritmas galėtų palengvinti izocentrų nustatymą bet kokios formos naviko kūnui.

Medicinoje vengiama kategoriškų nurodymų kokį konkretų izocentro nustatymo faktą privalu taikyti. Spindulinio gydymo procesas priklauso nuo begalės subjektyvių ir objektyvių faktorių ir veiksnių:

- koks žmogus gydomas, su jo individualiais kūno geometrijos parametrais,
- įtaką daro liga: diagnozė, ląstelių genetiniai parametrai
- gretutinės ligos
- medikai linkę remtis savo patirtimi, jau esamais resursais.

Nekorektiška ir nepriimtina medikams nurodinėti koku būdu gydyti pacientą, todėl naujas algoritmas yra tik patariamasis.

Sukurtas algoritmas pilnai įsilieja į platų spektrą spindulinėje terapijoje naudojamų objektų. Tai labai sena medicinos sritis, gyvuojanti jau virš 100 metų, tad naujovės čia sunkiai pritampa, bet bandyti verta. Tobulėjant informacinėms technologijoms tobulėja ir šiuolaikinė medicina, todėl reikia siūlyti naujus skaičiavimo metodus, kad ir kaip sunku pralaužti klasikinį mediko mąstymą.

REZULTATAI IR IŠVADOS

Sukurtas algoritmas optimaliai linijinio greitintuvo izocentrų švitinimo padėties radimui netaisyklingos formos didelio tūrio navike, naudojant programinę įrangą *Blender 2.82* versiją. Darbo metu, atliekant skaičiavimus ir bandant surasti optimalius švitinimo izocentrus navike, buvo sukurtas algoritmas, kuris pažymi vidurio liniją bet kokiame kūno objekte. Taipogi buvo pasiektas ir užsibrėžtas šio darbo tikslas – rastos optimalios izocentrų padėtys didelio tūrio navike. Darbo eigoje pritaikytos ir pačios programinės įrangos *Blender* panaudojimo galimybės medicinoje, spindulinio gydymo planavimo radioterapijoje srityje.

Sukūrus algoritmą, bei atlikus skaičiavimus ir pasiekus rezultatą, buvo padarytos šios išvados:

1. Atlikus visą veiksmų seką, nurodytą metodinėje dalyje, galima tiksliai nustatyti optimalius švitinimo izocentrus, kuriuos švitinant, bus pažeistas mažiausias kiekis sveikųjų ląstelių.
2. Centro nustatymo algoritmą palyginus su literatūros apžvalgoje paminėtu algoritmu, kur centrui nustatyti naudojami etaloniniai elipsoidai, šis algoritmas yra kur kas tikslesnis, nes centras nustatomas pasitelkus viso naviko netaisyklingos formos paviršiaus plotą.
3. Programinė įranga *Blender* gali būti naudojama kaip papildomas įrankis, medicinos fizikų komandos, nustatant optimalius švitinimo izocentrus didelio tūrio navikuose.
4. Algoritmas tinkamas surasti vidurio liniją bet kokiame netaisyklingos ar taisyklingos formos kūne. Algoritmas gali būti naudojamas grafikos dizainerių, inžinierių, architektų.

ŠALTINIAI

- [ASH+15] E. Adams, C. South, M. Hussein, A. Barnard, S. Bailey, S. Chadwick, S. Eplett, S. Dymond, C. Navarro, T. Jordan, N. A. First Clinical Experiences with RapidPlan™, presentation at Varian International Oncology Summit at ESTRO, 2015.
- [Bok13] R. Bokrantz. Multicriteria optimization for managing tradeoffs in radiation therapy treatment planning. Doctoral Thesis, Universitetsservice US-AB, Stockholm, 2013
Prieiga per Internetą:
https://www.raysearchlabs.com/globalassets/about-overview/media-center/wp-re-ev-n-pdfs/publications/doctoral-thesis-multicriteria-optimization_rasmus_bokrantz_2013.pdf
- [Ble16] Blender. Exporting coordinates of vertices to CSV, 2016. Prieiga per internetą:
<https://blender.stackexchange.com/questions/51706/exporting-coordinates-of-vertices-to-csv>
- [Ble18] Blender. Finding the distance between active and farthest vertex in vertex selection, 2018. Prieiga per internetą:
<https://blender.stackexchange.com/questions/117401/finding-the-distance-between-active-and-farthest-vertex-in-vertex-selection>
- [Ble19] Blender. Type Error: Element-wise multiplication: not supported between 'Matrix' and 'Vector' 2019. Prieiga per internetą:
<https://blender.stackexchange.com/questions/129473/typeerror-element-wise-multiplication-not-supported-between-matrix-and-vect>
- [Bot05] C. P. Botha. Techniques and Software Architectures for Medical Visualisation and Image Processing, 2005. Prieiga per internetą:
<https://pdfs.semanticscholar.org/7fa2/d135f0687d2957bb8a4c6dd0583fea2c329a.pdf>
- [Coe99] C. Coello. An Updated Survey of Evolutionary Multiobjective Optimization Techniques: State of the Art and Future Trends. Proceedings of the 1999 Congress on Evolutionary Computation. Knowledge and Information systems, 1(3), 1999, p.269-308.
- [CON19] Centerline Oncology News. Multi-Criteria Optimization: Creating High-Quality Treatment Plans in a Fraction of the Time, 2019. Prieiga per internetą:
<https://www.varian.com/resources-support/blogs/clinical-oncology-news/multi-criteria-optimization-creating-high-quality>

- [Cra16] D. Craft. Multi-criteria optimization methods in radiation therapy planning: a review of technologies and directions, 2016. Prieiga per Internetą: <https://www.researchgate.net/publication/301542664> Multi-criteria optimization methods in radiation therapy planning a review of technologies and directions
- [CCS+20] D. Craft, W. Chen, E. Salari, H. Yarmand, J. Wala, Ted Hong M.D., Helen Shih M.D., Tom Madden, Hanne Kooy, Thomas Bortfeld. Multicriteria optimization. Physics Division – Massachusetts General Hospital, Department of Radiation Oncology, 2020. Prieiga per internetą: <https://gray.mgh.harvard.edu/component/content/article?id=39:multicriteria>
- [YSB+97] Y. Yan, H. Shu, X. Bao, L. Luo, Y. Bai. Clinical treatment planning optimization by Powell's method for gamma unit treatment system. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39(1), 1997, p.247-254.
- [LWM+00] R. Liao, J. A. Williams, L. Myers, S. Li, R. H. Taylor, C. Davatzikos. Optimization of Multiple-Isocenter Treatment Planning for Linac-Based Stereotactic Radiosurgery. Computer Aided Surgery, 5(4), 2000, p.220-233. Prieiga per internetą: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10929080009148891>
- [LCI18] Lung Cancer IASLC News. Living in the “Gray Zone”: Entering a New Age in Radiation Therapy for Patients with Lung Cancer. 2018. Prieiga per internetą: <https://www.lungcancernews.org/2018/11/09/living-in-the-gray-zone-entering-a-new-age-in-radiation-therapy-for-patients-with-lung-cancer/>
- [MKY+18] Y. Mai, F. Kong, Y. Yang, L. Zhou, Y. Li, T. Song. Voxel-based automatic multi-criteria optimization for intensity modulated radiation therapy. Mai et al. Radiation Oncology, 13(1), 2018, p.241.
- [Mur90] J. Murray. Some optimal control problems in cancer chemotherapy with a toxicity limit. Mathematical Biosciences. Mathematical Biosciences, 100(1), 1990, p.49-67.
- [PM01] A. Petrovski, J. McCall . Multi-objective optimisation of cancer chemotherapy using evolutionary algorithms. In International Conference on Evolutionary Multi-Criterion Optimization. Springer, Berlin, Heidelberg 2001 March, p.531-545. Prieiga per internetą: <https://www.researchgate.net/publication/43294570> Multi-objective Optimisation of Cancer Chemotherapy Using Evolutionary Algorithms
- [SY15] H. Sbeity, R. Younes. Review of Optimization Methods for Cancer Chemotherapy Treatment Planning. Journal of Computer Science & Systems Biology, 8(2), 2015, p.74-95.

- [TCK+19] K. Teichert, G. Currie, K. H. Küfer, E. Miguel-Chumacero, P. Süß, M. Walczak, S. Currie. Targeted multi-criteria optimisation in IMRT planning supplemented by knowledge based model creation. *Operations Research for Health Care*, 23, 2019, p.11 Prieiga per internetą:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211692317301844?via%3Dihub>
- [VL00] D. Veldhuizen, G. Lamont. Multiobjective Evolutionary Algorithms: Analyzing the State-of-the-Art. *Evolutionary Computation*, 8(2), 2000, p.125-147.
- [Whe88] T. Wheldon. *Mathematical models in cancer research*. Adam Hilger, Bristol Philadelphia, 1988.
- [WHO11] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer, *Global Cancer Facts and Figures*, 2011.
- [Wik14] Wikipedia. Ad hoc hipotezė, 2014. Prieiga per internetą:
https://lt.wikipedia.org/wiki/Ad_hoc_hipotezė
- [Zit99] E. Zitzler. *Evolutionary Algorithms for Multi-objective Optimization: Methods and Applications*. PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, 1999.
- [ŽBB+18] M. Žemaitis, V. Bajoriūnas, A. Basevičius, A. Česas, L. Dobrovolskienė, L. Jaruševičius, I. Gudiniavičienė, E. Juozaitytė, N. Jurkienė, L. Valius, K. Malakauskas, S. Miliauskas, D. Samiatina-Morkūnienė, R. Rubikas, R. Sakalauskas, D. Skorupskienė, V. Šaraukas, A. Ščiupokas, N. Vagulienė, J. Zaveckienė. *Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos*, 5, 2018. Prieiga per internetą:
http://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=600

PRIEDAI

Priedas 1. a) Atstumo apskaičiavimas iki paviršiaus taško

```
import
mathutils
```

```
# Iš mesh padaryti kd-tree
from bpy import context
obj = context.object
```

```
mesh = obj.data
size = len(mesh.vertices)
kd = mathutils.kdtree.KDTree(size)
```

```
for i, v in enumerate(mesh.vertices):
    kd.insert(v.co, i)
```

```
kd.balance()
```

```
# Nustato artimiausią tašką iki centro
co_find = (0.0, 0.0, 0.0)
co, index, dist = kd.find(co_find)
print("Arčiausiai centro:", co, index, dist)
```

```
# 3D žymeklio susiejimas su objektu
co_find = obj.matrix_world.inverted() @ context.scene.cursor.location
```

```
# arčiausiai žymeklio esantis taškas: galima ir kelis taškus, vietoj 1 įrašyti
pageidaujimą kiekį
print("arčiausiai žymeklio esantis taskas")
for (co, index, dist) in kd.find_n(co_find, 1):
    print(" ", co, index, dist)
```

```
# taškų nustatymas spindulio atstumu
print("taskai esantys 0.5 m spinduliu")
for (co, index, dist) in kd.find_range(co_find, 0.5):
    print(" ", co, index, dist)
```

```
# taškų nustatymas 0.5 m spindulio atstumu nuo arčiausiai paviršiaus esančio taško
print("Kokiu atstumu nutole kiti taskai, nuo arčiausiai paviršiaus esancio tasko")
for (co_1, index_1, dist_1) in kd.find_range(co, 0.5):
    print(" ", co_1, index_1, dist_1)
```