

# رویکردی برای برنامه‌ریزی طرح درمان در پرتودرمانی

## با شدت تنظیم‌شده (IMRT)

مهدی نجفی\*<sup>۱</sup>، مهسا فریدمهر<sup>۲</sup>

۱. استادیار دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی شریف

۲. کارشناس ارشد دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی شریف

(تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۱۷، تاریخ دریافت روایت اصلاح‌شده: ۹۶/۵/۲۶، تاریخ تصویب: ۹۶/۸/۱)

### چکیده

پرتودرمانی با شدت تنظیم‌شده روشی رایج برای انتقال اشعه به بافت سرطانی، با هدف انتقال دوز تجویز شده به حجم هدف و کاهش آسیب به اندام‌های سالم اطراف تومور است. به‌طور معمول، در این فرایند دو تصمیم اهمیت زیادی دارد: انتخاب زوایای پرتو و محاسبه شدت پرتوها. علی‌رغم اینکه انتخاب زوایای پرتو (بهینه‌سازی زوایای پرتو) در این مسائل بسیار اهمیت دارد، اغلب براساس تجربه انجام شده است و دقت کافی ندارد. برای حل این مشکل، پژوهش حاضر بر آن است تا چارچوبی ترکیبی برای انتخاب خودکار زوایای پرتو و محاسبه شدت پرتوها در این روش رادیوتراپی ارائه کند. رویکرد ارائه‌شده ابتدا با استفاده از روش‌های ابتکاری، نقطه‌ای شدنی با کیفیت خوب برای مسئله پیدا کرده سپس آن را به‌عنوان نقطه شروع در الگوریتم جست‌وجوی همسایگی برای یافتن بهینه محلی به‌کار گرفته است. با توجه به نتایج محاسباتی درمی‌یابیم که استفاده از این رویکرد ترکیبی به‌جای رویکردهای انفرادی در زمان کوتاه‌تر به جواب بهینه محلی با کیفیت خوب دست پیدا می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** برنامه‌ریزی درمان، بهینه‌سازی جهت پرتو، بهینه‌سازی نقشه شار، پرتودرمانی با شدت تنظیم‌شده.

### مقدمه

پرتودرمانی با شدت تنظیم‌شده (IMRT)<sup>۱</sup> استفاده می‌شود. MLC کمک می‌کند تا

میدان‌هایی با شکل مقعر ایجاد شود. در روش‌های 3DCRT نیز از MLC بهره گرفته می‌شود.

تفاوت دیگر IMRT با 3DCRT این است که هر پرتو در IMRT از واحدهای کوچک‌تری به نام بیملت با شدت‌های متفاوت تشکیل شده است، این قابلیت سبب می‌شود بعضی قسمت‌ها میزان دوز بیشتر و بعضی دیگر میزان دوز کمتری دریافت کنند، به همین دلیل گفته می‌شود که پروفایل شدت پرتوهای تابشی تنظیم شده است. IMRT به دلیل قابلیت اثبات‌شده‌اش در انتقال دوز تابشی با انطباق بالا به تومورها و کاهش آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور، یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان انواع سرطان شناخته شده است. در این روش گسیل پرتو با دستگاهی مجهز به یک شتاب‌دهنده خطی<sup>۴</sup> انجام می‌شود؛ به این صورت که سر شتاب‌دهنده اطراف بیمار می‌چرخد و با گسیل پرتو از زوایای مختلف (معمولاً بین ۵ تا ۹ زاویه) به بدن بیمار، یک میدان پرتو ایجاد می‌شود. تنظیم این میدان پرتو نیز به کمک MLC صورت می‌گیرد؛ به عبارت دیگر، ورقه‌های MLC در سیستم کنترل‌شده کامپیوتری

پرتودرمانی با شدت تنظیم‌شده (IMRT)<sup>۱</sup> نوع پیشرفته‌ای از رادیوتراپی سه‌بعدی کانفورمال (3DCRT)<sup>۲</sup> است که نخستین بار Brahme در سال ۱۹۸۷ آن را معرفی کرد. این روش نیز همانند 3DCRT، تصاویر سی‌تی‌اسکن را به نرم‌افزار طراحی درمان مرتبط می‌کند که در نتیجه آن می‌توان نواحی سرطانی را به‌صورت سه‌بعدی مشاهده کرد. گفتنی است روش‌های 3DCRT و IMRT در الگو و حجم پرتوی تابیده‌شده به بدن با هم متفاوت‌اند. در 3DCRT مرسوم، پزشکان الگوهای تابش پرتو را به کامپیوتر می‌دهند، اما در IMRT، پزشک محدودیت‌های دوز خاصی را که باید برای تومور و بافت‌های سالم اطراف رعایت شود تعیین می‌کند سپس تیم فیزیک از یک برنامه پیچیده کامپیوتری برای طراحی درمان متناسب با دوزهایی که پزشک تعیین کرده است، استفاده می‌کند. این فرایند طراحی معکوس درمان نام دارد. درمان با IMRT کمی طولانی‌تر از درمان به روش 3DCRT است، اما در مجموع عوارض جانبی بسیار کمتری ایجاد می‌کند. در فرایند درمان به روش IMRT، از تنظیم‌کننده‌ای چند ورقه‌ای

یکنواخت اما متفاوت، از جهت‌های مختلف به بدن بیمار تابیده می‌شوند که این ویژگی‌ها به میزان زیادی از انعطاف‌پذیری در انتقال توزیع دوز از هر زاویه منتج می‌شود. گفتنی است شدت پرتوها با هدف رسیدن به میزان دوزی که پزشک برای بافت‌های هدف تجویز کرده است و رسیدن مقدار ناچیزی از دوز به اندام‌های تحت ریسک بهینه می‌شود.

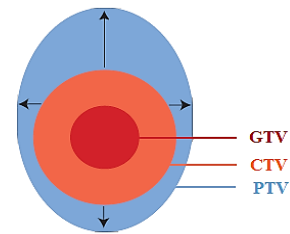
به‌طور معمول، سیستم بهینه‌سازی برنامه‌ریزی درمان به روش IMRT، شامل سه مسئله متوالی است: بهینه‌سازی زاویه پرتو (BAO)<sup>۱۱</sup>، بهینه‌سازی نقشه شار (FMO)<sup>۱۲</sup> و بهینه‌سازی تقسیم‌بندی پرتو (BS)<sup>۱۳</sup>. هدف مسئله BAO، یافتن زیرمجموعه  $A^*$  از مجموعه پرتوهای کاندید  $A$  برای رسیدن به درمان مطلوب است. FMO مسئله تعیین نقشه شار را بهینه‌سازی می‌کند. حل بهینه FMO، نشانگر کیفیت برنامه درمان براساس انتخاب زوایای پرتوست. مسئله BS برای یافتن برنامه بهینه MLC به منظور برآورده کردن نقشه شار به دست آمده است. به دلیل ارتباط نزدیک مجموعه زوایای بهینه با نقشه شار بهینه برای هر زاویه، این دو مسئله باید به‌طور ترکیبی در فرمول‌بندی در نظر گرفته شوند. رویکرد ارائه‌شده در این پژوهش نیز بر دستیابی به حل مسائل BAO و FMO تمرکز دارد.

باید توجه داشت که به‌منظور بهینه‌سازی برنامه‌ریزی درمان، به ورودی‌های مختلفی نیاز داریم. نخستین ورودی، مشخصات دستگاه انتقال اشعه را توصیف می‌کند. ورودی دوم و سخت مسئله، توزیع دوز به مسئله درمانی خاصی مربوط است، این توزیع از سهم دوز تمام وکسل‌های ناحیه تحت بررسی از منبع اشعه تشکیل شده است و می‌توان آن را هم به فرم تابع و هم به‌صورت مجموعه‌ای از اعداد نمایش داد. نقاط دریافت دوز در فضای سه‌بعدی، از تقسیم‌بندی ناحیه در معرض تابش به مکعب‌های کوچکی تحت عنوان وکسل<sup>۱۴</sup> به‌دست می‌آیند. سومین ورودی رایج، مجموعه مشخصات هندسی اندام‌های بررسی‌شده است. از ورودی‌های متداول دیگر می‌توان به سطوح دوز مطلوب برای هر عضو از بدن اشاره کرد که این مقادیر را پزشک تعیین می‌کند.

در مدل‌سازی مسئله IMRT معمولاً از سه دیدگاه کلی استفاده می‌شود. در دیدگاه نخست، محدودیت‌های غیرخطی برای مدل‌سازی مسئله کاربرد دارد و مسئله به

به‌صورت یک پالایه عمل می‌کنند و مانع عبور پرتو می‌شوند یا به آن اجازه عبور می‌دهند. در نتیجه، شکل میدان پرتو حاصل در نتیجه حضور MLC، مطابق با شکل تومور است که این امر به انتقال بیشترین مقدار دوز به تومور و کمترین مقدار دوز به بافت‌های سالم اطراف منجر می‌شود.

برای شروع فرایند درمان، ابتدا پزشک نوع اشعه مناسب را با توجه به نوع سرطان و عمق بافت‌های سرطانی در بدن مشخص می‌کند. در گام بعد، موقعیت مکانی و حجم اندام‌ها با استفاده از فنون عکس‌برداری سه‌بعدی مانند سی‌تی‌اسکن و ام‌آرآی تعیین می‌شود. براساس تصاویر سه‌بعدی، پزشک حجم ناخالص تومور (GTV)<sup>۱۵</sup>، حجم هدف بالینی (CTV)<sup>۱۶</sup>، حجم هدف برنامه‌ریزی‌شده (PTV)<sup>۱۷</sup> و اندام‌های تحت ریسک (OARs)<sup>۱۸</sup> را مشخص می‌کند (شکل ۱). GTV نشان‌دهنده حجم تومور شناسایی‌شده، CTV بیانگر حجم مشکوک به گسترش میکروسکوپی و PTV معرف حجم حاشیه‌ای موردنیاز برای در نظر گرفتن تغییرات راه اندازی، حرکت بیمار و اندام‌هاست. در گام بعدی نیز در مورد میزان دوزی که باید به حجم‌های موردنظر انتقال یابد تصمیم‌گیری می‌شود.



شکل ۱. حجم‌های مورد بررسی

بازوی متحرک دستگاه شتاب‌دهنده (گانتری)<sup>۱۹</sup>، قابلیت چرخش ۳۶۰ درجه بر روی صفحه‌ای عمود بر تخت بیمار دارد، این بازوی متحرک در یک زاویه توقف می‌کند و پرتوهایی را با اشکال متفاوت به بدن بیمار می‌تاباند سپس به زاویه بعد می‌رود. در صورت ثابت بودن تمامی اجزای دستگاه، چرخش گانتری مجموعه‌ای از پرتوهای هم‌صفحه را در دیسکی عمود بر تخت بیمار جاروب می‌کند. در این پژوهش نیز به پرتوهای هم‌صفحه‌ای که از چرخش گانتری به‌دست می‌آیند توجه شده است. پرتوها در فضای دوبعدی به چندصد یا چندین هزار زیرپرتو (بیملت)<sup>۲۰</sup> تقسیم می‌شوند، این پرتوها با اشکال مختلف و با شدت‌های

گرفته‌شده در ۴ دسته تقسیم شده‌اند: مدل‌های برنامه‌ریزی خطی، مدل‌های برنامه‌ریزی غیرخطی، مدل‌های برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط و مدل‌های برنامه‌ریزی چندهدفه.

نخستین مدل در ادبیات به منظور کمک به طراحی درمان به روش IMRT، راه بار و دستیارانش توسعه دادند پس از آن‌ها هم محققان بسیاری برای این مسئله مدل‌های خطی ارائه دادند. اساساً توابع هدف همه مدل‌های برنامه‌ریزی خطی انواع گوناگونی از مواردی مانند کمینه‌کردن متوسط/ حداکثر دوز یا انحراف از حد بالای دوز اندام‌های تحت ریسک و بافت‌های نرمال، بیشینه‌کردن متوسط/ حداقل دوز تومور و کمینه‌کردن متوسط/ حداکثر انحرافات از دوز تجویز شده برای تومور است. محدودیت‌ها نیز شامل مواردی از قبیل محدودیت نامنفی بودن شدت پرتوها، حد بالا برای اندام‌های تحت ریسک و/ یا بافت‌های نرمال، حد پایین و/ یا حد بالا برای تومور، حد بالا برای نسبت بین بیشترین شدت بیملت و شدت پرتوی متوسط و حد بالا برای دوز متوسط اندام‌های حیاتی است. با ساختن ترکیب معقولی از توابع هدف و محدودیت‌های ذکر شده می‌توان به مدل‌های مختلفی دست یافت. وقتی تابع هدف، خطی یا قابلیت خطی شدن داشته باشد، می‌توان آن را با نرم‌افزار تجاری استاندارد حل کرد [۴]. رویکرد برنامه‌ریزی خطی این مزیت را دارد که به سرعت به پاسخ می‌رسد، اما برخی اوقات نیز به جواب شدنی دست نمی‌یابد، درحالی‌که مرجع و علت نشدنی بودن مسئله نیز نامشخص است. علاوه بر این، از آنجا که الگوریتم‌های سیمپلکس پاسخ‌های گوشه‌ای تولید می‌کنند، حل‌کننده‌های خطی با این مشکل مواجه می‌شوند که حدود مرزهای تعیین‌شده به وسیله پزشک به عنوان پاسخ به دست می‌آید؛ به بیان دیگر، یا بخش‌هایی از بافت‌های تحت ریسک حداکثر میزان دوز مجاز خود را دریافت می‌کنند یا تومور حداقل میزان دوز مجاز خود را می‌گیرد که هیچ‌کدام از این موارد در برنامه‌ریزی درمان مطلوب نیست. برای حل این مشکل رومین و دستیارانش از تابع محدب قطعه‌قطعه خطی برای تقریب زدن هر تابع هدف محدب استفاده کردند. گفتنی است این مدل بر محدودیت‌های آشکار برنامه‌ریزی خطی فائق آمده است [۵].

در سال‌های اخیر، در مبحث مدل‌سازی مسئله IMRT به روش برنامه‌ریزی غیرخطی، مدل حداقل مربعات وزنی

صورت برنامه‌ریزی عدد صحیح آمیخته در مقیاس بزرگ مدل‌بندی می‌شود که با استفاده از روش‌های بهینه‌سازی موجود حل‌شدنی است [۱]. در دیدگاه دیگر با استفاده از تابع جریمه، مدلی از برنامه‌ریزی غیرخطی برای مسئله IMRT تعریف می‌شود [۲]. در آخرین دیدگاه برخلاف دیدگاه‌های قبلی، مسئله را به صورت یک مدل برنامه‌ریزی خطی فرمول‌بندی می‌کنند [۳].

در برخی موارد پرتودرمانی، حرکت و جابه‌جایی تومور در بدن بیمار بسیار سریع بوده و بهینه‌سازی در زمان کوتاه ضروری است؛ بنابراین، با توجه به اهمیت عامل زمان در بهینه‌سازی و دستیابی به کنترل دقیق دوز تابیده‌شده، ارائه مدل‌هایی کارا از نظر محاسباتی و با صرفه‌بودن زمان، از مهم‌ترین چالش‌های موجود در این زمینه به شمار می‌آید. در طول سال‌های گذشته که پرتودرمانی مرسوم شده است، همواره تلاش متخصصان بر آن بوده که با تنظیم شدت دوز، تومور را با مقدار دوز مناسبی از بین ببرند، درحالی‌که بافت‌های سالم اطراف آن کمترین آسیب را متحمل شوند و عوارض بعد از درمان و بازگشت و رشد دوباره سلول‌های سرطانی به حداقل میزان ممکن برسد. در همین راستا، حل مسئله BAO با فنون کلاسیک بهینه‌سازی، بسیار زمان‌بر است و به دلیل امکان بروز مشکلات محاسباتی در مواجهه با داده‌های زیاد، در عمل بیشتر از روش‌های ابتکاری کاربرد بیشتری دارد. در این پژوهش تلاش می‌شود تا رویکردی مؤثر برای حل مسئله بهینه‌سازی جهت پرتو و نقشه شار ارائه شود که زمان رسیدن به پاسخ با در نظر گرفتن حفظ کیفیت درمان، معقول و کاراست.

به منظور شناسایی چالش‌ها، مدل‌ها و روش‌های حل موجود در بهینه‌سازی جهت پرتو، در بخش‌های ادبیات پژوهش و نوآوری این پژوهش به ترتیب ادبیات مسئله و نوآوری‌های مقاله ارائه خواهد شد. در بخش بعد ابتدا به تعریف مسئله و فرضیات آن خواهیم پرداخت سپس به منظور بررسی عملکرد مدل، یک نمونه واقعی حل، و تجزیه و تحلیل می‌شود، در نهایت نیز در بخش نتیجه، نتایج این پژوهش ارائه خواهد شد.

## ادبیات پژوهش

در این بخش به طور خلاصه به بررسی مدل‌های ریاضی پژوهش‌های مرتبط می‌پردازیم. تاکنون مدل‌های به کار

این انعطاف‌پذیری، به ساختن محدودیت‌ها و تابع هدف پیچیده‌تر کمک می‌کند.

اگرچه سال‌هاست از پرتودرمانی در فرایند درمان سرطان استفاده می‌شود، به ماهیت چندهدفه برنامه‌ریزی معکوس در سال‌های اخیر توجه شده است. رایج‌ترین روش برای حل مسائل چندهدفه (MO)، تبدیل آن‌ها به مسئله تک‌هدفه با استفاده از یک مجموعه مشخص از فاکتورهای وزنی برای هر هدف است؛ از این‌رو می‌توان گفت مدل‌های غیرخطی و مدل‌های خطی، در واقع scalarization مسائل چندهدفه هستند. مشکل این رویکرد، نداشتن مفهوم پزشکی فاکتورهای وزنی و مشخص نبودن ارتباط آن‌ها با پاسخ مسئله است؛ بنابراین، به‌منظور به‌دست‌آوردن پاسخ رضایت‌بخش باید چندین بار فرایند بهینه‌سازی را با فاکتورهای وزنی متفاوت تکرار کرد. روش دیگری که بر روش اخیر برتری دارد، این است که سیستم بهینه‌سازی به مجموعه‌ای نماینده از یک مجموعه کامل پارتو دست پیدا می‌کند.

باید توجه داشت که در پاسخ‌های بهینه پارتو، بهبود در یک هدف همواره به نتیجه بدتر در حداقل یکی از اهداف دیگر منجر می‌شود. مجموعه پارتو برای تحلیل بده‌بستان مابین اهداف متناقض و انتخاب پاسخی که هم‌زمان همه اهداف را ارضا کند، به‌کار می‌رود. این تحلیل پس از فرایند بهینه‌سازی انجام می‌شود و در این صورت دیگر به تکرار بهینه‌سازی نیازی نیست [۱۰]. در اغلب پژوهش‌ها، زمان موردنیاز برای حل مسئله با تعداد فاکتورهای وزنی متناسب است، علاوه بر این در تمامی مدل‌های برنامه‌ریزی غیرخطی چندهدفه از الگوریتم‌های حل مبتنی بر گرادیان استفاده می‌شود. در صورت وجود بهینه محلی ممکن نیست بهینه پارتو بودن پاسخ‌های به‌دست‌آمده را تضمین کند، همچنین از آنجا که انتخاب فاکتورهای وزنی کاملاً به‌دلخواه صورت می‌گیرد، جواب‌های به‌دست‌آمده نماینده تمام فضای جواب پارتو نیست. گفتنی است برای حل این معضل، هنوز راه کارآمدی وجود ندارد و باید روش‌های جدیدی ارائه شود.

در ادامه به بررسی انواع روش‌های مختلف حل، که در ادبیات به‌کار گرفته شده است می‌پردازیم.

در صورت محدود بودن مجموعه پرتوهای کاندیدا، مسائل BAO و FMO با یکدیگر فرمول‌بندی، و به‌عنوان مدل عدد صحیح مختلط خطی یا غیرخطی، به‌طور هم‌زمان

یکی از رایج‌ترین فرمول‌بندی‌هاست و بسیاری از سیستم‌های تجاری IMRT موجود در بازار از قبیل Helios، CORVUS و KonRad هدف خود را به‌صورت یک تابع حداقل مربعات وزنی مدل می‌کنند [۶]. در این بین، توابع هدف درجه‌دو به استاندارد پذیرفته‌شده تبدیل شده است که به جواب‌های رضایت‌بخشی می‌رسد، اما همچنان نمی‌توان از ضعف توابع هدف درجه‌دو چشم‌پوشی کرد. فاکتورهای وزنی که در مدل سازی توابع هدف این دسته از مدل‌ها به‌کار می‌روند، مفهوم پزشکی ندارند و برگزیدن آن‌ها کاملاً به‌دلخواه صورت می‌گیرد؛ بنابراین، به‌طور طبیعی پیش از انتخاب برنامه نهایی، باید برنامه‌های مختلفی با انتخاب فاکتورهای وزنی متفاوت آزموده شود.

شایان ذکر است که کنترل محدودیت‌های دوز-حجم با استفاده از برنامه‌ریزی خطی محض، بسیار مشکل است و اعمال این محدودیت‌ها با معرفی متغیرهای دودویی بسیار ساده‌تر خواهد شد. با قراردادن مقدار ۰ و ۱ برای این متغیرها می‌توان تعداد و کسل‌هایی را که مقدار دوز کمتر یا بیشتر از یک آستانه دریافت می‌کنند، در یک ساختار مشخص شمارش کرد، به این شکل مدل کردن محدودیت‌های دوز-حجم امکان‌پذیر می‌شود [۷]. اضافه‌شدن این متغیرها، برنامه‌ریزی خطی را به برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط تبدیل می‌کند. نخستین مدل MIP را که در آن از محدودیت‌های دوز-حجم (DVH)<sup>۱۵</sup> استفاده شد لنگر و دستیارانش ارائه دادند [۸]. در پژوهش مذکور نویسندگان از برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط، با در نظر گرفتن محدودیت‌های دوز-حجم برای یافتن شدت پرتوها استفاده کردند، علاوه بر این از MIP می‌توان برای حل مسائل ترکیبی استفاده کرد؛ برای مثال، لی و دستیارانش [۹] زاویه و شدت پرتو را به‌طور هم‌زمان بهینه‌سازی کردند. به‌طور معمول مدل MIP به روش سیمپلکس و با استفاده از الگوریتم شاخه‌وکران حل می‌شود. برای اندازه رایج و معمول مسائل MIP در حوزه بالینی با هزاران متغیر عدد صحیح، یافتن جواب بهینه در زمان محاسباتی مناسب بسیار مشکل است؛ بنابراین، زمان اجرا برای رویکردهای MIP یک مشکل به‌حساب می‌آید.

بدون شک چارچوب برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط، انعطاف‌پذیری مدل را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد که

ایجاد می‌کند. زمانی که یک‌بار همه پرتوها بررسی شدند، این رویه تکرار می‌شود. باید توجه داشت که الگوریتم تا آنجا ادامه می‌یابد که بهبود دیگری در هیچ‌یک از پرتوهای موجود در حل پرتو ممکن نباشد. در نهایت جواب به‌دست‌آمده، بهینه محلی است.

علاوه بر این مدل‌ها، پژوهشگران مدل‌ها و راهبردهای حل دیگری را برای حل هم‌زمان مسائل BAO و FMO بررسی کرده‌اند؛ برای مثال، برتسیماس و دستیارانش یک مدل برنامه‌ریزی ریاضی غیرمحدب را پیشنهاد کردند و برای حل مسئله نیز روش ابتکاری ترکیبی‌زا به‌کار بردند [۱۷].

### نوآوری این پژوهش

به‌طور کلی روش‌های بهینه‌سازی ارائه‌شده در زمینه بهینه‌سازی درمان به روش IMRT بسیار گسترده و متنوع است. با بررسی نقاط ضعف و قوت روش‌های بهینه‌سازی که در سال‌های اخیر برای حل مسئله انتخاب زوایای پرتو توسعه داده شده است، درمی‌یابیم که یکی از چالش‌های الگوریتم‌های مذکور توانایی محدود آن‌ها در یافتن پاسخی با کیفیت مطلوب در زمان معقول برای انجام امور بالینی است. در همین راستا، طبق مطالعات صورت‌گرفته الگوریتم جست‌وجوی همسایگی تنها در صورت داشتن نقطه شروع مناسب، قابلیت خوبی در یافتن پاسخ‌های باکیفیت در زمان مناسب دارد. براساس نتایج پژوهش‌های پیشین، با تلفیق الگوریتم‌های برجسته در ادبیات و روش ابتکاری در این پژوهش با الگوریتم جست‌وجوی همسایگی، چارچوبی دویخشی برای انتخاب زوایای پرتو پیشنهاد شده است. در بخش اول این چارچوب تلاش می‌شود با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی تبرید (SA)، شاخه‌وهرس (B&P) و الگوریتم ابتکاری، یک پاسخ شدنی را با کیفیت مناسب در زمان کوتاه پیدا کنیم. در بخش دوم این نقطه را به‌عنوان نقطه شروع الگوریتم جست‌وجوی همسایگی به‌منظور رسیدن به نقطه بهینه محلی در نظر می‌گیریم.

### تعریف مسئله

در عمل، زوایای پرتو به‌دلیل در دسترس نبودن الگوریتم‌های کارآمد و زمان‌بر بودن فرایند، در نهایت به‌دست‌آمدن جواب‌هایی با کیفیت نه‌چندان مطلوب، با نظر پزشک متخصص و با تکیه

حل می‌شوند [۱۱]. حل مسئله عدد صحیح مختلط BAO+FMO به‌دلیل پیچیدگی فرمول‌بندی مدل، در نوع خود دشوار است. برای حل این مسئله، برش‌های تخصصی<sup>۱۴</sup> و تولید ستون<sup>۱۷</sup> در روند الگوریتم شاخه‌وکران به همراه حل‌کننده‌های تجاری به‌کار گرفته شده است.

به‌دلیل غیرخطی بودن مسئله BAO زمانی که براساس جواب بهینه مسئله FMO فرمول‌بندی می‌شود، به‌دست‌آوردن پاسخ بهینه سرتاسری در اغلب موارد پیچیده و مشکل است. گفتنی است بسیاری از فنون بهینه‌سازی سرتاسری برای جست‌وجوی پاسخ بهینه مسئله BAO بدون گیرافتادن در نقاط بهینه محلی به‌کار گرفته می‌شود. در این بین، از رایج‌ترین الگوریتم‌ها می‌توان به شبیه‌سازی تبرید [۱۲]، الگوریتم‌های فرگشتی/ ژنتیک [۱۳]، روش‌های داده‌کاوی [۱۴] و الگوریتم‌های جست‌وجوی محلی [۱۵] اشاره کرد.

شبیه‌سازی تبرید روش جست‌وجوی همسایگی تصادفی است که از نقاط بهینه محلی رهایی می‌یابد و اساس آن، الگوریتم متروپولیس است که در آن حل همسایگی براساس توزیع آماری برای پاسخ فعلی ایجاد می‌شود. اگر پاسخ همسایه از پاسخ فعلی بهتر باشد الگوریتم، آن را به‌عنوان پاسخ فعلی قرار می‌دهد، در غیر این صورت الگوریتم جواب مورد نظر را با احتمال بولتزمن<sup>۱۸</sup> به‌عنوان جواب فعلی می‌پذیرد [۱۶].

الگوریتم‌های فرگشتی/ ژنتیک نیز از الگوریتم‌های رایج و مشهور در حل مسئله BAO به‌شمار می‌آیند. ایزل، هاس و دستیارانش، همچنین شریبمن از الگوریتم‌های فرگشتی/ ژنتیک برای حل مسئله BAO استفاده کردند. این الگوریتم‌ها به‌دلیل توانایی در جست‌وجوی پاسخ، در مناطق متعددی از این فضا به‌طور هم‌زمان رایج هستند.

اگرچه به‌نظر می‌رسد الگوریتم‌های ابتکاری جست‌وجوی محلی به‌طور رایج برای دستیابی به جواب‌های بهینه محلی مسئله BAO به‌کار گرفته می‌شود، درحقیقت مطالعات کمی از به‌کارگیری این دسته از الگوریتم‌ها منتشر شده است. آلمن و دستیارانش الگوریتم جست‌وجوی محلی قطعی به نام Add / Drop را برای شناسایی حل پرتوهای بهینه محلی توسعه دادند که این الگوریتم اساساً یک نسخه قطعی از الگوریتم شبیه‌سازی تبرید است [۱۵]. در الگوریتم مذکور هر پرتو در پاسخ اولیه، جایگزین پرتویی در همسایگی‌اش می‌شود که بیشترین بهبود را در تابع هدف

**اندیس‌ها، مجموعه‌ها و پارامترهای مسئله**

- $\alpha$  اندیس معرف زاویه پرتو؛  
 $A$  مجموعه زوایای کاندیدا؛  
 $i$  اندیس معرف OAR؛  
 $O$  مجموعه OARها؛  
 $v$  اندیس معرف وکسل؛  
 $T$  مجموعه وکسل‌ها درون PTV؛  
 $S_i$  مجموعه وکسل‌های درون اندام  $i$ ؛  $i \in O$ ؛  
 $V$  مجموعه همه وکسل‌های درون PTV و OARها؛  
 $b$  اندیس معرف بیمت؛  
 $B_a$  مجموعه بیمت‌های پرتوی  $a$ ؛  
 $\eta$  حداکثر تعداد زوایای مورد استفاده در یک برنامه درمان  $|A| \leq \eta$ ؛  
 $d_{vb}$  ضریب جذب دوز برای وکسل  $v$  و بیمت  $b$ ؛  
 $U_v$  حد بالای دوز مربوط به وکسل  $v$ ؛  $v \in T$ ؛  
 $L_v$  حد پایین دوز مربوط به وکسل  $v$ ؛  $v \in T$ ؛  
 $\theta_U$  پارامتر کنترلی نقاط داغ وکسل‌های درون PTV؛  
 $\theta_L$  پارامتر کنترلی نقاط سرد وکسل‌های درون PTV؛  
 $\phi_i$  پارامتر کنترلی نقاط داغ وکسل‌های درون OAR؛  
 $\lambda_i^+$  ضریب جریمه نامنفی برای نقاط داغ در PTV؛  
 $\lambda_i^-$  ضریب جریمه نامنفی برای نقاط سرد در PTV؛  
 $\lambda_s$  ضریب جریمه نامنفی برای نقاط داغ در OAR؛  
 $M_{ab}$  حداکثر شدت بیمت  $b \in B_a$ .

مقادیر پارامترهای مدل بهینه‌سازی براساس نظر پزشکان متخصص این زمینه تعیین شده است. برای به‌دست‌آوردن مقدار پارامتر  $M_{ab}$  از رابطه ارائه‌شده در پژوهش لیم و دستیارانش [۱۹] استفاده شده است.

**متغیرهای تصمیم مسئله**

- $w_{ab}$  شدت بیمت  $b \in B_a$  از زاویه  $a \in A$ ؛  
 $\psi_a$  اگر زاویه  $a$  انتخاب شود مقدار ۱ و در غیر این صورت مقدار ۰ اختیار می‌شود.

**مدل ریاضی مسئله**

فرمول‌بندی مسئله خطی به شرح زیر است:

$$\text{Min } f(D) \quad (1)$$

S.t:

$$D_v = \sum_{a \in A} \sum_{b \in B_a} d_{vb} w_{ab} \quad \forall v \in T \quad (2)$$

بر تجربه انتخاب می‌شود. تلاش این پژوهش بر آن است که چارچوبی کارآمد برای مسئله بهینه‌سازی زوایای پرتو ارائه شود که هم از نظر زمان رسیدن به جواب و هم از نظر کیفیت جواب‌های به‌دست‌آمده مطلوب باشد.

در IMRT هر پرتو به‌صورت مجموعه‌ای از صدها بیمت کوچک، مدل شده و شار هر یک از آن‌ها به‌صورت جداگانه کنترل می‌شود. این مقادیر شار تحت عنوان نقشه شار شناخته می‌شوند و بهینه‌سازی مقادیر شار برای یک مجموعه پرتو ثابت، بهینه‌سازی نقشه شار نامیده می‌شود. از آنجا که کیفیت یک برنامه درمان با توجه به نقشه شار بسیار متنوع است، مقدار بهینه مسئله FMO به‌عنوان مقیاس کمی اندازه‌گیری کیفیت برنامه درمان در نظر گرفته می‌شود؛ بنابراین، کیفیت مجموعه‌ای از پرتوها از طریق جواب بهینه مسئله FMO که با این پرتوها اجرا می‌شود، به‌دست می‌آید؛ به همین منظور تابع جریمه محذب برای مدل‌کردن مسئله FMO و کمی‌کردن کیفیت برنامه درمان یا همان برقراری تعادل میان انتقال دوز تجویز شده به بافت هدف، و درعین‌حال مصون نگه‌داشتن اندام‌های تحت ریسک در نظر گرفته شده است که در ادامه به آن می‌پردازیم. برای آزمون کارایی و کیفیت پاسخ‌های روش‌های ذکر شده، سناریویی با ۳۶ پرتو کاندیدا با فاصله ۱۰ درجه در بازه [0,360] تعریف کرده‌ایم. هدف ما انتخاب ۷ پرتو از بین ۳۶ پرتو کاندیدا برای رساندن انتقال دوز تجویز شده به نمونه نازوفارنکس مورد نظر در این پژوهش است.

**مدل‌سازی**

در این قسمت، مدل مسئله با در نظر داشتن مفروضات که برگرفته از مدل ارائه‌شده در پژوهش [۱۸] است مطرح، و ارائه می‌شود. در ابتدا مدل برنامه‌ریزی خطی مسئله شرح داده می‌شود که برای انتخاب یک مجموعه زاویه پرتو امیدبخش با الگوریتم‌های SA، B&P و الگوریتم ابتکاری پیشنهاد شده در این پژوهش به‌کار گرفته شده است. مدل LP امکان ارزیابی کیفیت برنامه درمان را به‌وسیله زیرمجموعه‌های مختلفی از مجموعه زوایای کاندیدا فراهم می‌کند. در ادامه، فرمول‌بندی مدل MIP مسئله برای حل هم‌زمان مسائل BAO و FMO و انتخاب ۷ پرتو از میان ۳۶ پرتو کاندیدا ارائه می‌شود.

تعیین‌شده محدود می‌کند. در محدودیت ۴ غیرمنفی بودن شدت پرتوها تضمین، و اطمینان حاصل می‌شود در صورتی که یک پرتو انتخاب شود، بیمت مربوط به آن مقدار شدت مثبتی را انتقال می‌دهد. در نهایت در محدودیت ۵ حد بالا و پایین بر مجموع کلی دوز PTV اعمال، و در محدودیت آخر متغیر انتخاب پرتو  $\psi_a$  به‌عنوان متغیر دودویی تعریف می‌شود.

### روش‌های حل مسئله

تا به امروز، مسئله BAO به‌طور گسترده بررسی و مطالعه، و پژوهش‌های انجام‌شده به نتایج مفیدی منجر شده است. بسیاری از پژوهشگران رویکردهای بهینه‌سازی سرتاسری از جمله رویکردهای برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط [۲۰]، شبیه‌سازی تبرید [۱۵]، الگوریتم‌های ژنتیک [۱۳]، الگوریتم‌های پارتیشن‌های تودرتو (NP) [۲۱] و الگوریتم‌های ازدحام ذرات [۲۲] را برای حل این مسئله پیشنهاد و بررسی کردند، این رویکردها به‌منظور جلوگیری از به‌دام‌افتادن در بهینه محلی و همگراشدن با بهینه سرتاسری طراحی شده است، با این حال به تعداد تکرارهای بیشتر و به تبع آن زمان محاسبات طولانی‌تری برای رسیدن به پاسخ بهینه سرتاسری یا جواب‌هایی با کیفیت مطلوب نیاز است. زمان طولانی‌تر رسیدن به پاسخ، سبب شده است تا رویکردهای بهینه‌سازی سرتاسری برای افرادی که برنامه‌ریزی درمان را برعهده دارند، جذابیت کمتری داشته باشد. علاوه بر رویکردهای بهینه‌سازی سرتاسری، تلاش‌های موفقیت‌آمیزی در زمینه به‌کارگیری رویکردهای بهینه‌سازی محلی نیز در حل مسئله BAO صورت گرفته است. اگرچه الگوریتم‌های جست‌وجوی محلی، جواب بهینه محلی را به‌سرعت پیدا می‌کنند، کیفیت جواب به‌دست‌آمده با استفاده از آن‌ها، به نقطه شروع اولیه وابسته است.

در این پژوهش مجموعه‌ای از روش‌های قطعی مانند شاخه‌وکران (B&B)، شاخه‌وهرس (B&P) [۲۱]، جست‌وجوی همسایگی محلی (LNS) [۲۲]، روش‌های تصادفی از قبیل شبیه‌سازی تبرید و روشی ابتکاری اجرا و آزموده شده است. با بررسی نقاط ضعف و قوت هریک از این روش‌ها، رویه‌ای ترکیبی [۲۳] ارائه دادیم که در آن از روش‌های SA، BP و روش ابتکاری برای رسیدن به پاسخ اولیه، به‌عنوان ورودی الگوریتم

$$0 \leq w_{ab} \leq M_{ab} \quad \forall a \in A, b \in B_a \quad (۳)$$

$$L_v \leq D_v \leq U_v \quad \forall v \in T \quad (۴)$$

فرمول‌بندی مسئله عدد صحیح مختلط به شرح زیر است:

$$\text{Min } f(D) \quad (۵)$$

S.t:

$$D_v = \sum_{a \in A} \sum_{b \in B_a} d_{vb} w_{ab} \quad \forall v \in T \quad (۶)$$

$$\sum_{a \in A} \psi_a \leq \eta \quad (۷)$$

$$0 \leq w_{ab} \leq M_{ab} \quad \forall a \in A, b \in B_a \quad (۸)$$

$$L_v \leq D_v \leq U_v \quad \forall v \in T \quad (۹)$$

$$\psi_a \in \{0, 1\} \quad \forall a \in A \quad (۱۰)$$

$f(D)$  تابع هدف مسئله است که میزان اوردوز و آندردوز در بافت تومور، همچنین میزان اوردوز در بافت‌های تحت ریسک و نرمال را کمینه می‌کند و به فرم زیر نوشته می‌شود

$$f(D) = \lambda_t^+ \left\| (D_v - \theta_v e^T)^+ \right\|_{\infty} + \lambda_t^- \left\| (\theta_L e^T - D_v)^+ \right\|_{\infty} + \lambda_s \frac{\left\| (D_s - \phi_i e^{S_i})^+ \right\|_1}{|S_i|} \quad (۱۱)$$

که در آن  $\|x\|_1$  و  $\|x\|_{\infty}$  به ترتیب معرف نرم بی‌نهایت و نرم واحد بردار  $x \equiv \max\{0, \cdot\}$  و  $e^T$  و  $e^{S_i}$  بردارهای ۱ با ابعاد به ترتیب  $|T|$  و  $|S_i|$  هستند. بخش اول و دوم در  $f(D)$  نقاط داغ و نقاط سرد مربوط به وکسل‌های PTV را به ترتیب با جریمه کردن حداکثر مازاد دوز و حداکثر کمبود دوز کنترل می‌کند. در بخش سوم، نقاط داغ مربوط به وکسل‌های اندام‌های تحت ریسک با جریمه کردن دوز اضافه بر  $\phi_i$  کنترل می‌شود.

گفتنی است مقادیر پارامترهای مدل بهینه‌سازی براساس نظر پزشکان متخصص این زمینه تعیین شده است. از آنجا که  $\lambda_t^+$ ،  $\lambda_t^-$  و  $\lambda_s$  پارامترهای غیرمنفی هستند،  $f(D)$  تابعی محدب از  $D$  است. تابع هدف ۱، مجموع جریمه‌های ناشی از دوز تابیده‌شده به PTV و اندام‌های اطراف را کمینه می‌کند. محدودیت ۲ مجموع دوز دریافتی هر وکسل را محاسبه می‌کند که همان مجموع شدت بیمت‌ها ضرب در ضریب جذب دوز مربوط به آن‌هاست. محدودیت ۳، تعداد زوایایی را که می‌توان از آن‌ها در برنامه درمان استفاده کرد، به‌وسیله مقدار حداکثری از پیش

می‌کند، ممکن است فضای تقلیل‌یافته شامل پاسخ‌هایی باشد که بهینه نیست، اما کیفیت خوبی دارد، به‌ویژه در مواردی که  $n^*$  نسبتاً کوچک انتخاب شود؛ بنابراین، با انتخاب مقدار مناسب  $n^*$  ممکن است روش ابتکاری پاسخ‌هایی با کیفیت خوب و در مدت‌زمان معقول ارائه دهد.

### نتایج محاسباتی

به‌منظور تجزیه‌وتحلیل و نحوه عملکرد مدل‌های ریاضی مطرح‌شده، نتایج به‌دست‌آمده از بررسی یک نمونه واقعی با درنظرداشتن مجموعه زوایای کانیدیا با ۳۶ عضو ارائه خواهد شد، به همین منظور زوایایی با شروع از ۰ و با رعایت فاصله ۱۰ بین هر دو پرتو متوالی درنظر گرفته می‌شود. تمامی محاسبات بر روی کامپیوتری با مشخصات پردازنده *Intel® core™i7 2600u@3.4 GHz* با حافظه *12.00 GB* انجام، و برای این کار از نسخه 4.6 CERR و نسخه 8.3 (2014a) متلب استفاده شده است. میزان دوز نیز با استفاده از روش QIB<sup>۲۴</sup> که از الگوریتمی مبتنی بر پژوهش [۲۳] استفاده می‌کند، محاسبه شده است. مدل‌های LP و MIP برای نمونه موردنظر با استفاده از زبان برنامه‌نویسی OPL<sup>۲۵</sup> و به‌کارگیری CPLEX 12.6 حل شده‌اند.

براساس مشاهدات ما، روش نقطه داخلی برای حل مسئله LP بسیار کارآمدتر از سایر روش‌هاست؛ بنابراین، برای حل آن از روش فوق استفاده می‌کنیم. مدل MIP نیز با استفاده از روش شاخه‌وکران حل شده است.

برای الگوریتم SA، پارامتر  $\beta$  یا نرخ خنک‌کنندگی و  $T_0$  یا دمای اولیه به ترتیب ۰.۹۵ و ۷۵ در نظر گرفته شده است. در الگوریتم جست‌وجوی همسایگی به تمام فضا توجه شده و زاویه همسایه با استفاده از توزیع هندسی و با مقدار  $p = 0.25$  به‌دست آمده است. پارامترهای  $\alpha$  و  $c$  در الگوریتم B&P نیز به ترتیب ۲ و ۳، و در الگوریتم ابتکاری نیز مقدار  $n^* = 3$  تعیین شده است.

به‌منظور تسهیل تجسم، تحلیل و دسترسی به داده‌های برنامه درمان بیمار به‌علاوه داده‌های ورودی دوزیمتری برای بررسی بهینه‌سازی درمان، ابزار محاسباتی توسعه داده‌شده در متلب CERR<sup>۲۶</sup> به‌طور گسترده در برنامه‌ریزی درمان به روش IMRT کاربرد دارد [۲۴]. کارگروه ORART<sup>۲۷</sup> مجموعه‌ای از نرم‌افزارهای کاربردی را برای دسترسی به ماتریس‌های تأثیر<sup>۲۸</sup> توسعه دادند [۲۵] که داده‌های دوزیمتری موردنیاز را برای

LNS بهره‌گرفتم و درنهایت پاسخ بهینه محلی را به‌واسطه LNS پیدا کرده و نمونه موردنظر را با آن بررسی کردیم. هدف رویکردهای ترکیبی رسیدن به پاسخ‌هایی با کیفیت مطلوب در زمانی پذیرفته از نظر کلینیکی و درمانی است. با این رویکرد از تصادفی‌بودن انتخاب یک نقطه شروع برای LNS پرهیز شده است.

مبنای انتخاب پرتوها در الگوریتم ابتکاری ارائه‌شده، براساس ساختار ریزش است، این الگوریتم به‌طور مشخص مسئله LP آزادسازی‌شده را حل می‌کند و زاویه‌ای را که متغیر تعریف‌شده مربوط به آن کوچک‌ترین مقدار را در هر تکرار می‌گیرد، حذف می‌کند، این فرایند زمانی که تعداد مشخصی از زوایا ( $n^*$ ) حذف شده باشند، خاتمه می‌یابد. درنهایت مدل MIP با زوایای باقی‌مانده حل می‌شود.

با فرض اینکه تعداد زوایای کانیدیا  $|A|$  باشد، مقدار حداکثری برای پرتوهای که باید حذف شوند ( $n^*$ ) درنظر می‌گیریم و به تعداد آن‌ها متغیرهای  $f_1, \dots, f_{n^*}$  و  $a_1, \dots, a_{n^*}$  را تعریف می‌کنیم. برای هر یک از  $|A|$  زاویه موجود در مجموعه زوایای کانیدیا قرار می‌دهیم  $\psi_a = 0$  و مسئله LP آزادسازی‌شده را حل می‌کنیم، همچنین مقدار به‌دست‌آمده را در  $f_1$  و زاویه متناظر آن را در  $\alpha_1$  قرار می‌دهیم، این کار را برای  $n^*$  زاویه اول نیز انجام می‌دهیم و مقدار تابع هدف به‌دست‌آمده را در متغیرهای  $f_1, \dots, f_{n^*}$  و زوایای متناظر آن‌ها را در  $a_1, \dots, a_{n^*}$  قرار می‌دهیم. از زاویه  $n^* + 1$  م به بعد، مقدار به‌دست‌آمده برای تابع هدف را با مقادیر  $f_1, \dots, f_{n^*}$  مقایسه می‌کنیم، اگر این مقدار از همه مقادیر بیشتر بود، آن را نادیده می‌گیریم و به سراغ پرتو بعدی می‌رویم، اما اگر مقدار به‌دست‌آمده از همه مقادیر  $f_1, \dots, f_{n^*}$  کمتر، یا از برخی کمتر و از برخی بیشتر بود، آن را جایگزین بیشترین مقدار  $f_1, \dots, f_{n^*}$  می‌کنیم و زاویه متناظر با آن را نیز در متغیر متناظر  $f_i$  که بیشترین مقدار را داشته قرار داده و این کار را تا آخرین زاویه از مجموعه A انجام می‌دهیم. درنهایت  $n^*$  زاویه با مقادیر تابع هدف  $f_1, \dots, f_{n^*}$  و زوایای متناظر  $a_1, \dots, a_{n^*}$  خواهیم داشت و به ازای آن زوایایی برای متغیرهای  $\psi$  مربوط به آن‌ها قرار می‌دهیم:  $\psi_a = 0$  و مسئله ۱ را حل می‌کنیم.

اندازه فضای شدنی پس از حذف  $n^*$  زاویه، به مقدار  $n^*$  وابسته است، با این حال از آنجا که روش ابتکاری تنها پرتوهای را با کمترین میزان استفاده در حل LP حذف



انجام بهینه‌سازی مسائل IMRT فراهم می‌کنند. در این پژوهش نیز از CERR به‌عنوان پلتفرم نرم‌افزاری اصلی برای انجام پژوهش‌های بهینه‌سازی استفاده شده است.

جدول ۱. مقادیر مورد نیاز دوز برای حجم‌های مورد نظر

محدودیت	اندام
مقدار دوز تجویز شده: ۲۰ گری	PTV
حجمی که حداقل میزان دوز تجویزی را دریافت می‌کند $\leq 0.90$	PTV
حجمی که دوز بیشتر از ۸ گری دریافت می‌کند $\geq 0.10$	غده بناگوشی راست
حجمی که دوز بیشتر از ۱۸ گری دریافت می‌کند $\geq 0.15$	غده بناگوشی چپ

روش‌های تکی ۴۷ درصد زودتر به پاسخ می‌رسیم. کمترین زمان حل، متعلق به الگوریتم B&P ترکیبی، پس از آن الگوریتم ارائه‌شده در این پژوهش به‌صورت ترکیبی است. مقدار جواب بهینه مسئله نیز با استفاده از روش SA ترکیبی به‌دست آمده است.

در حالت تکی الگوریتم ارائه‌شده در این پژوهش در مقایسه با روش SA به پاسخی با کیفیت بهتر اما در زمان طولانی‌تر، و در مقایسه با الگوریتم B&P به پاسخی با کیفیت کمتر اما در زمان کوتاه‌تر رسیده است. در حالت ترکیبی الگوریتم ارائه‌شده در این پژوهش از نظر زمان رسیدن به پاسخ در مقایسه با الگوریتم SA بهتر عمل کرده است.

پس از اجرا و بررسی روش‌های تکی، در مرحله بعد روش‌های ترکیبی با نتایج به‌دست‌آمده از روش‌های تکی به‌عنوان نقطه شروع اجرا، و کارا تر از الگوریتم‌های تکی ظاهر شدند؛ به‌طوری‌که در زمان محاسبه جواب بهینه در مقایسه با به‌کارگیری روش B&P، در روش ابتکاری و روش SA به‌صورت تکی، به ترتیب ۶۳ درصد، ۷ درصد و ۲۶ درصد کاهش ایجاد شد.

در جدول ۲ نتایج حل مسئله برای نمونه نازوفارنکس مورد نظر نشان داده شده است. با توجه به نتایج مشاهده می‌کنیم که به‌کارگیری روش‌های تکی در مقایسه با حل مسئله عدد صحیح مختلط به روش B&B از نظر زمانی نتایج بسیار بهتری ارائه می‌کند؛ به عبارت دیگر، در

جدول ۲. نتایج حاصل از به‌کارگیری روش‌های حل توضیح داده‌شده

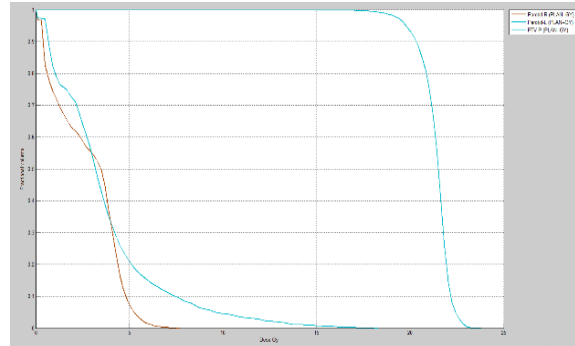
$ A  = 12$	$\eta = 7$
زمان مورد نیاز (دقیقه)	روش حل
-	B&B
۲۳۲,۵	B&P
۱۲۳,۸	SA
۱۴۷,۲	روش ابتکاری
۸۵,۶	LNS- B&P
۱۱۴,۳	LNS- SA
۱۰۸,۴	روش ابتکاری-LNS

کیفیت جواب به‌دست‌آمده از روش‌های ترکیبی، در شکل ۲ DVH مربوط به PTV و OARها نمایش داده شده است.

کیفیت برنامه‌های درمان مختلف با استفاده از معیارهای متنوع دوز-حجم ارزیابی می‌شود. یکی از این معیارهای رایج هیستوگرام دوز-حجم است. به‌منظور بررسی

این روش‌ها به نقاط شروع وابسته هستند. در همین راستا به‌منظور استفاده از مزایای روش‌های بهینه‌سازی سرتاسری و جست‌وجوی محلی، ترکیبی از روش‌های فوق را در یک رویکرد دومرحله‌ای به‌کار گرفتیم که طی آن ابتدا یک پاسخ شدنی با کیفیت مطلوب برای مسئله به‌دست می‌آید، سپس این نقطه به‌عنوان نقطه شروع مناسب در الگوریتم جست‌وجوی محلی برای رسیدن به پاسخ با کیفیت بالا استفاده می‌شود. همان‌طور که گفته شد، با به‌کارگیری رویکردهای ترکیبی و استفاده از مزیت‌های روش‌های جست‌وجوی سرتاسری و جست‌وجوی محلی می‌توان به جواب‌های با کیفیت در مدت‌زمان معقول دست یافت؛ از این‌رو، این مبحث در آینده زمینه مطالعاتی خوبی را برای بهبود دو فاز روش ترکیبی بهینه‌سازی جهت پرتو و نقشه شار فراهم خواهد کرد. در ادامه برخی از مهم‌ترین مواردی که در آینده ممکن است زمینه تحقیقاتی باشد، همراه با برخی از چالش‌های آن بیان می‌شود.

سومین زیرمسئله از مسائل برنامه‌ریزی درمان به روش IMRT، مسئله بهینه‌سازی تقسیم‌بندی پرتوهاست؛ برای مثال برای یک زاویه پرتوی خاص، نقشه شار یک ماتریس دوبعدی شامل اعداد حقیقی است؛ از آنجا که هیچ دستگاهی قابلیت انتقال نقشه شدت غیریکنواخت را ندارد، ماتریس نقشه شدت مذکور به‌صورت ضرب یک مقدار حداقل قابل‌انتقال با دستگاه، در ماتریسی شامل مقادیر صحیح تجزیه شده و درنهایت نقشه شدت به ماتریس‌هایی با شکل یکتا شامل مقادیر صفر و مقادیر یکسان غیرصفر، ضرب در ضریب نشان‌دهنده حداقل مقدار قابل‌انتقال تفکیک می‌شود. این مسئله، مسئله تقسیم‌بندی پرتو نامیده می‌شود؛ به عبارت دیگر، بررسی و ارزیابی این موضوع که پاسخ به‌دست‌آمده چگونه با استفاده از یک کولیماتور چندورقه‌ای اجرا می‌شود، بسیار ارزشمند است، همچنین با توجه به نقش مستقیم و تأثیر انکارنشده ماتریس دوز محاسبه‌شده در پاسخ به‌دست‌آمده از الگوریتم بهینه‌سازی، انجام بررسی‌های مشابه این پژوهش، با استفاده از الگوریتم‌های محاسبه دوز شناخته‌شده دیگری غیر از الگوریتم QIB استفاده شده در این پژوهش و مقایسه نتایج برنامه‌های درمان به‌دست‌آمده با استفاده از داده‌های دوزیمتری محاسبه‌شده به‌وسیله آن‌ها نیز، مفید و ارزشمند خواهد بود.



شکل ۲. هیستوگرام دوز - حجم

در این نمودار محور افقی نشان‌دهنده مقدار دوز و محور عمودی نشان‌دهنده کسر حجم مربوط است. هر نقطه روی منحنی، درصدی از حجم را نشان می‌دهد که میزان دوزی بیشتر از مقدار خاص را دریافت می‌کند.

با توجه به جدول ۱ و شکل ۲، حدود ۹۳ درصد از حجم PTV میزان دوز تجویز شده یا بیشتر از آن را دریافت کرده است و نتایج به‌دست‌آمده در مورد OARها نیز در محدوده تجویز شده قرار دارد: حدود ۸ درصد از وکسل‌های غده بناگوشی سمت راست، دوزی برابر با ۵ گری یا بیشتر از آن دریافت کرده‌اند و در غده بناگوشی سمت چپ نیز حدود ۵ درصد از وکسل‌ها دوزی برابر با ۱۰ گری یا بیشتر از آن مقدار دریافت شده است.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش رویکردی دومرحله‌ای برای بهینه‌سازی زاویه پرتو و نقشه شار در برنامه‌ریزی درمان به روش IMRT ارائه شده است. در ابتدا روش ابتکاری برای تولید جواب شدنی با کیفیت مطلوب در مرحله اول رویکرد مذکور معرفی شد. با بررسی مطالعات انجام‌شده پیرامون مسئله بهینه‌سازی نقشه شار، برخی از روش‌های کارآمد به‌کار گرفته‌شده در ادبیات، از قبیل روش‌های B&P, B&B و SA نیز به‌منظور تولید جواب شدنی در مرحله اول رویکرد دومرحله‌ای برگزیده شدند. با بررسی عملکرد روش‌های مذکور به این نتیجه رسیدیم که در رویکردهای بهینه‌سازی سرتاسری نیاز است تعداد چشمگیری تکرار را برای رسیدن به جوابی با کیفیت بالا انجام دهیم، درحالی‌که رویکردهای جست‌وجوی محلی مانند الگوریتم LNS بسیار سریع‌تر به حل‌های همگرا منجر می‌شود، اما جواب‌های به‌دست‌آمده از

## منابع

1. Lee, E.K., T. Fox, and I. Crocker. (2000). Optimization of radiosurgery treatment planning via mixed integer programming, *Medical physics*, Vol. 27, No. 5, PP. 995-1004.
2. Cho, P.S. et al. (1998). Optimization of intensity modulated beams with volume constraints using two methods: Cost function minimization and projections onto convex sets, *Medical Physics*, Vol. 25, No. 4, PP. 435-443.
3. Romeijn, H.E. et al. (2003). A novel linear programming approach to fluence map optimization for intensity modulated radiation therapy treatment planning, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 48, No. 21, P. 3521.
4. Saka, B., R.L. Rardin, and M.P. Langer. (2014). Biologically guided intensity modulated radiation therapy planning optimization with fraction-size dose constraints, *Journal of the Operational Research Society*, Vol. 65, No. 4, PP. 557-571.
5. Holder, A. (2003). Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods, *Health care management science*, Vol. 6, No. 1, PP. 5-16.
6. Spirou, S.V. and C.-S. Chui. (1998). A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Medical physics*, Vol. 25, No. 3, PP. 321-333.
7. Bednarz, G. et al. (2004). Inverse treatment planning using volume-based objective functions, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, No. 12, P. 2503.
8. Langer, M. et al. (1990). Large scale optimization of beam weights under dose-volume restrictions, Vol. 18, No. 4, PP. 887-893.
9. Lee, E.K., T. Fox, and I. Crocker, (2003), *Integer programming applied to intensity-modulated radiation therapy treatment planning*. Annals of Operations Research, Vol. 119, No. 1-4, PP. 165-181.
10. Romeijn, H.E., Dempsey, J.F and J.G. Li. (2004). A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, No. 10, P. 1991.
11. D D'Souza, W., Meyer, R.R., and Shi, L. (2004). Selection of beam orientations in intensity-modulated radiation therapy using single-beam indices and integer programming, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, No. 15, PP. 34-65.
12. Kirkpatrick, S., Gelatt, C.D., and Vecchi, M.P. (1983). Optimization by simulated annealing, *science*, Vol. 220, No. 4598, PP. 671-680.
13. Li, Y., Yao, J., and Yao, D. (2004). Automatic beam angle selection in IMRT planning using genetic algorithm, *Physics in medicine and biology*, Vol. 49, No. 10, P. 1915.
14. Price, S. et al. (2014). Data mining to aid beam angle selection for intensity-modulated radiation therapy. in Proceedings of the 5th ACM conference on bioinformatics, *computational biology, and health informatics*, ACM.
15. Aleman, D.M. et al. (2008). Neighborhood search approaches to beam orientation optimization in intensity modulated radiation therapy treatment planning, *Journal of Global Optimization*, Vol. 42, No. 4, PP. 587-607.
16. Kirkpatrick, S. (1984). Optimization by simulated annealing: Quantitative studies, *Journal of statistical physics*, Vol. 34, No. 5-6, PP. 975-986.
17. Bertsimas, D. et al. (2013). A hybrid approach to beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy, *Computers and Operations Research*, Vol. 40, No. 9, PP. 2187-2197.
18. Lin, S., Lim, G.J., and J.F. (2016). Bard, Benders decomposition and an IP-based heuristic for

- selecting IMRT treatment beam angles, *European Journal of Operational Research*, Vol. 251, No. 3, PP. 715-726.
19. Lim, G.J., Choi, J., and Mohan, (R. 2008). Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning, *OR Spectrum*, Vol. 30, No. 2, PP. 289-309.
  20. Lim, G.J., and Cao, W. (2012), A two-phase method for selecting IMRT treatment beam angles: Branch-and-Prune and local neighborhood search, *European Journal of Operational Research*, Vol. 217, No. 3, PP. 609-618.
  21. Zhang, H.H. et al. (2009). Solving beam-angle selection and dose optimization simultaneously via high-throughput computing, *INFORMS Journal on Computing*, Vol. 21, No. 3, PP. 427-444.
  22. Li, Y. et al. (2005). A particle swarm optimization algorithm for beam angle selection in intensity-modulated radiotherapy planning, *Physics in medicine and biology*, Vol. 50, No. 15, P. 3491.
  23. Ahnesjö, A., Saxner, M., and Trepp, A. (1992). A pencil beam model for photon dose calculation, *Medical physics*, Vol. 19, No. 2, PP. 263-273.
  24. Deasy, J.O., Blanco, A.I., and Clark, V.H. (2003). CERR: A computational environment for radiotherapy research, *Medical Physics*, Vol. 30, No. 5, PP. 979-985.
  25. Group, I.M.R.T.C.W., (2001), Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, Vol. 51, No. 4, PP. 880-914.

#### واژه‌های انگلیسی به ترتیب استفاده در متن

1. Intensity Modulated Radiation Therapy
2. 3 Dimensional Conformal Radiation Therapy
3. Multi-leaf Collimator
4. Linear Accelerator
5. Gross Tumor Volume
6. Clinical Target Volume
7. Planning Target Volume
8. Organs At Risk
9. Gantry
10. Beamlet
11. Beam Angle Optimization
12. Fluence Map Optimization
13. Beam Segmentation Optimization
14. Voxel
15. Dose Volume Histogram
16. Specialized Cuts
17. Column Generation
18. Boltzmann probability
19. Nested Partitions Algorithm
20. Particle Swarm Algorithm
21. Branch & Prune
22. Local Neighborhood Search
23. Hybrid approach
24. Quadratic Infinite Beam
25. Optimization Program Language
26. Computational Environment for Radiotherapy research
27. Operation Research in Radiotherapy Research
28. Influence Matrices