



W poszukiwaniu najlepszego planu leczenia. Matematyczne podstawy optymalizacji wielokryterialnej i jej zastosowanie w radioterapii (Pareto-optymalność) Część 3 – Zastosowanie teorii optymalizacji wielokryterialnej w planowaniu leczenia

Izabela Baranowska¹, Paweł Kukołowicz²

¹Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, ul. dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, tel. +48 81 454 13 16,

e-mail: izabela.baranowska@poczta.fm

²Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Wprowadzenie

W dwóch poprzednich częściach artykułu przedstawione zostały matematyczne aspekty teorii optymalizacji wielokryterialnej (MCO) oraz teoretyczny model optymalizacji MCO, na którym opiera się planowanie leczenia w IMRT. Przyjrzyjmy się teraz próbom praktycznego wykorzystania osiągnięć teorii na gruncie radioterapii, postępując się odpowiednią literaturą przedmiotu. Publikacje z tego zakresu koncentrują się wokół dwóch głównych aspektów praktycznego zastosowania MCO w radioterapii, a mianowicie:

- złożoności (czyli stopnia skomplikowania) problemu optymalizacyjnego w planowaniu leczenia, a zatem próby praktycznego radzenia sobie z ogromną liczbą zmiennych, ograniczeń, kryteriów oraz ich postacią matematyczną, która pociąga za sobą sposób rozwiązywania danego problemu;
- trudności w eksploracji wielowymiarowych przestrzeni rozwiązań, czyli nawigacji po powierzchni Pareto w czasie rzeczywistym.

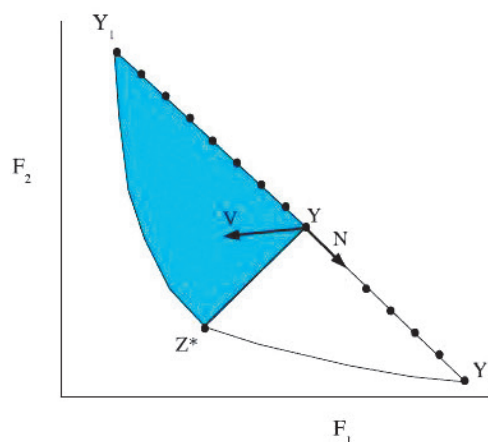
W każdym z tych obszarów tematycznych mieści się wiele kwestii szczegółowych. Ograniczone ramy tego artykułu pozwalają na omówienie tylko kilku z nich, ale niezwykle istotnych z punktu widzenia fizyka medycznego zajmującego się planowaniem leczenia w IMRT.

Jak przybliżyć zbiór Pareto-optymalny (front Pareto, powierzchnię Pareto)?

Aby osiągnąć ten cel – jak podają D. Craft, T. Halabi, T. Bortfeld [1] – można zastosować algorytm NC, czyli znormalizowaną

metodę ograniczeń normalnych, co w efekcie daje równomierne rozmieszczenie punktów na powierzchni Pareto, tj. stałą częstość występowania punktów na PS.

Zasadę działania tej metody ilustruje rysunek [1]:



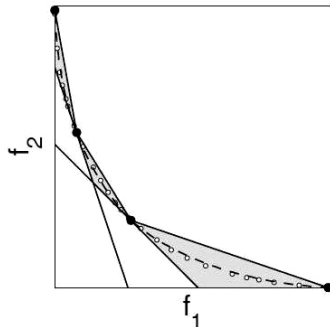
Rys. 1 Znormalizowana metoda ograniczeń normalnych.

Algorytm optymalizacyjny działa w kilku powiązanych ze sobą etapach. W pierwszym wykonywana jest optymalizacja cząstkowych funkcji celu (F_1 , F_2). W drugim etapie generowane są punkty leżące równomiernie na prostej utopijnej (prosta przechodząca przez punkty Y_1 i Y_2 – rozwiązania optymalizacji cząstkowych funkcji celu). Otrzymane punkty służą do zdefiniowania dodatkowych ograniczeń. W kolejnym etapie, poddając optymalizacji (z ograniczeniami) jedną z cząstkowych funkcji celu uzyskuje się rozwiązania Pareto-optymalne Z^* leżące na powierzchni Pareto

Źródło: [1].

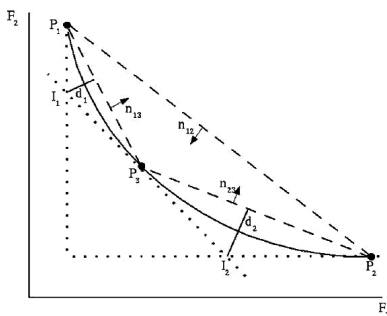
Jednakże uzyskanie równomiernego rozkładu punktów (planów) na powierzchni Pareto (w miarę dokładnego przybliżenia PS) odbywa się w takim przypadku kosztem znacznie wydłużonego czasu obliczeń. W praktyce klinicznej jest to niekorzystne.

Bardziej efektywne – pod względem czasu obliczeń – podejście do przybliżania frontu Pareto prezentują autorzy w [2], pokazując zastosowanie metody „sandwiczowej” wykorzystanej w algorytmie PGEN. Powierzchnia Pareto jest w tym przypadku jak kanapka (*sandwich*) pomiędzy dolnymi i górnymi ograniczeniami [3]. Metoda ta uwzględnia krzywiznę przybliżanej powierzchni, dlatego daje w efekcie ekonomiczny rozkład punktów. Technika „sandwiczowa”, wykorzystując dolne i górne ograniczenia powierzchni Pareto, umożliwia jej aproksymację z pewną z góry zdefiniowaną dokładnością (Rys. 1) [3]. Algorytm określa, w jaki sposób i gdzie dodać pojedynczy punkt (plan) do aproksymowanej PS, tak aby jak najbardziej zredukować niepewność położenia PS pomiędzy ograniczeniami dolnymi i górnymi.



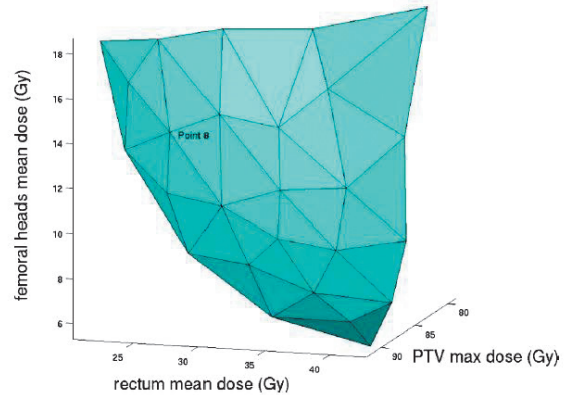
Rys. 2 Powierzchnia Pareto (oznaczona białymi kółkami) aproksymowana metodą sandwich (poprzez wewnętrzne i zewnętrzne ograniczenia)
Źródło: [3].

Otoczka wypukła zbioru rozwiązań (punktów) w N -wymiarowej przestrzeni jest zbiorem wszystkich punktów, które mogą być przedstawione jako kombinacje wypukłe punktów (rozwiązań) bazowych (Rys. 2). Ten nieskończony zbiór może być przedstawiony spójnie graficznie jako powierzchnia złożona z połączonych faset (stanowiących odcinki w problemie dwuwymiarowym, trójkąty w problemie trójwymiarowym itd.) i ich wektorów normalnych. Punkty na PS i związane z nimi wektory wag można zapisać jako pary (\mathbf{P}, \mathbf{w}) . Na swoim najwyższym poziomie algorytm PGEN iteracyjnie dobiera wartość poszczególnych wektorów wag \mathbf{w} (podejście skalaryzacyjne do MCO), stopniowo rozbudowując powierzchnię Pareto (Rys. 3) [2].

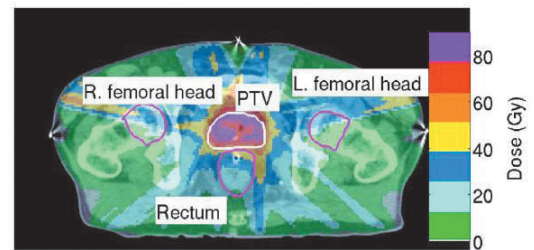


Rys. 3 Ilustracja działania algorytmu PGEN w problemie dwukryterialnym. Otoczka wypukła zbioru rozwiązań: powierzchnia złożona z połączonych faset (w problemie dwukryterialnym są nimi odcinki) i ich wektorów normalnych
Źródło: [2].

Działanie algorytmu PGEN sprawdzono dla dwóch przypadków klinicznych: raka gruczołu krokowego i nowotworu podstawy czaszki.



Rys. 4 Powierzchnia Pareto (trójwymiarowa) uzyskana dla przypadku raka gruczołu krokowego. Wierzchołki poszczególnych trójkątnych faset stanowią wyliczone punkty (rozwiązania) Pareto- optymalne. Wierzchołek oznaczony jako Point 8 został wybrany jako plan leczenia o dobrym kompromisie pomiędzy poszczególnymi optymalizowanymi kryteriami



Rys. 5 Rozkład dawki dla planu leczenia oznaczonego na powierzchni Pareto jako Point 8. W tym planie szczególny nacisk został położony na ochronę przed wysokimi dawkami objętości rektum. Dawka maksymalna w obszarze tarczowym (PTV) wyniosła 86,6 Gy, dawka średnia w rektum osiągnęła 25 Gy, zaś dawka średnia w głowie kości udowej – 13,5 Gy
Źródło: [2].

W analizowanym przypadku raka gruczołu krokowego zastosowano 7 równoodległych wiązek. Oceniono rozkład dawki: homogenność rozkładu dawki w targacie vs ochrona odbytnicy vs ochrona głów kości udowych (Rys. 4-5) [2]. Przyjęto jako kryteria (cele) dla objętości tarczowej wymaganie, aby każdy voxel otrzymywał dawkę co najmniej 75 Gy, oraz minimalizację dawki maksymalnej w objętości tarczowej. Natomiast dla narządów krytycznych, tj. odbytnicy i głów kości udowych, założono minimalizację dawki średniej.

Zaletą tej metody jest – po pierwsze – automatyczne wyznaczanie efektywnego rozkładu punktów (planów) bazy rozwiązań Pareto- optymalnych oraz – po drugie – automatyczne generowanie zbioru parametrów wejściowych, takich jak wartości wektorów wagowych \mathbf{w} . Unikamy w ten sposób pętli człowiek – optymalizator, pętli tak częstej w tradycyjnym podejściu (jednokryterialnym) do planowania w komercyjnie dostępnych systemach planowania leczenia IMRT. Trafny rozkład punktów na PS, uwzględniający krzywiznę przybliżanej powierzchni, oznacza ekonomiczne wykorzystanie czasu obliczeniowego.

Pewną wadą i ograniczeniem takiego podejścia jest jednak fakt, że algorytm ten działa tylko dla wypukłych funkcji celu oraz

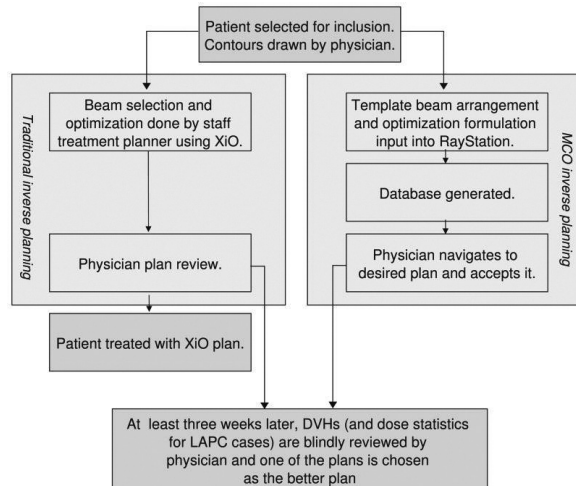


wypukłych zbiorów rozwiązań dopuszczalnych. Może to być ograniczeniem wtedy, gdy postać matematyczna zastosowanych funkcji celu i ograniczeń ma charakter niewypukły.

Porównanie wyników optymalizacji wielokryterialnej i jednokryterialnej uzyskanych w planowaniu leczenia

Bezpośrednie porównanie wyników, czyli jakości uzyskanych planów leczenia oraz ogólnej efektywności procesu planowania leczenia, po zastosowaniu obu typów optymalizacji znaleźć można w publikacjach [4-6].

Autorzy pierwszej z nich próbują odpowiedzieć na pytanie: czy optymalizacja wielokryterialna MCO może: po pierwsze – skrócić czas potrzebny na uzyskanie akceptowalnego planu leczenia, a po drugie – poprawić jakość planów IMRT? W artykule [4] porównano więc plany wykonane dla 10 pacjentów (5 pacjentów z glejakiem oraz 5 pacjentów z rakiem trzustki). Plany te sporządzono dwójako (Rys. 7) [4]: w tradycyjnym systemie planowania XiO (Elekta, wersja 2009) oraz równoległe – w systemie RayStation (RaySearchLab) posiadającym moduł do optymalizacji wielokryterialnej. W obydwu wariantach porównano czas planowania leczenia oraz histogramy.

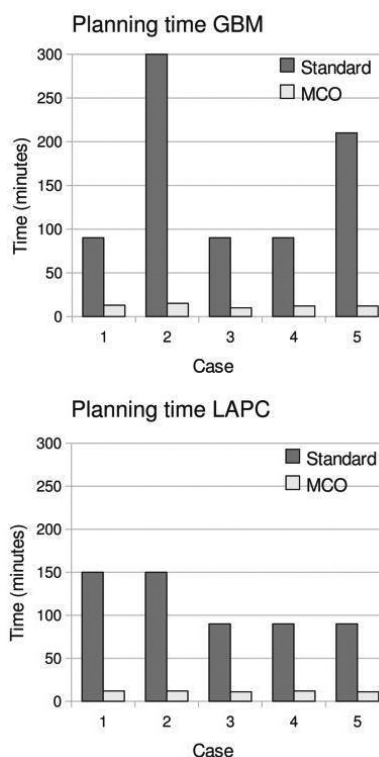


Rys. 6 Diagram sekwencji działań w dwóch porównywanych wariantach planowania leczenia: standardową metodą planowania odwrotnego (IMRT w systemie XiO; lewa strona diagramu) oraz metodą planowania odwrotnego z wykorzystaniem optymalizacji wielokryterialnej MCO (moduł MCO w systemie planowania RaySearch; prawa strona diagramu). LAPC – (locally advanced pancreatic cancer) miejscowo zaawansowany nowotwór trzustki
Źródło: [4].

Jak widać na rysunku 8 [4], uderzająca jest różnica w długości czasu procedury planowania leczenia pomiędzy planowaniem tradycyjnym a tym wykorzystującym optymalizację wielokryterialną: ze 135 minut średnio potrzebnych na wykonanie planu w systemie XiO czas uległ skróceniu w wariantcie wielokryterialnym do średnio 12 minut (!!!). Na czas planowania w systemie XiO składają się przede wszystkim interakcje planisty z systemem planowania: dobieranie parametrów, ich wag,

uruchamianie optymalizacji i powtarzanie tego schematu do momentu uzyskania satysfakcji z otrzymanego planu. Średnia liczba powtórzeń optymalizacji w przypadku standardowego planowania IMRT wyniosła 6,4, co uwypukla wadę tej techniki, a mianowicie jej czasochłonność, a także to, że nie jest rzeczą trywialną dobranie odpowiedniego zestawu parametrów optymalizacji, który będzie prowadził do akceptowalnego planu.

Dwukrotnie wzrósł za to czas zaangażowania lekarza w proces planowania: ze średnio 4,8 min w systemie XiO do średnio 8,6 min w systemie RayStation (Tabela 1) [4]). Wynika to z faktu, że w wariantcie z MCO lekarz może samodzielnie przeglądać bazę możliwych planów (w module nawigacyjnym). System RayStation dostarcza mu peten wachlarz planów – możliwych kompromisów pomiędzy kryteriami – kompromisów, o których mógł wcześniej nawet nie wiedzieć, że istnieją. Lekarz ma zatem do wyboru więcej opcji leczenia danego pacjenta.



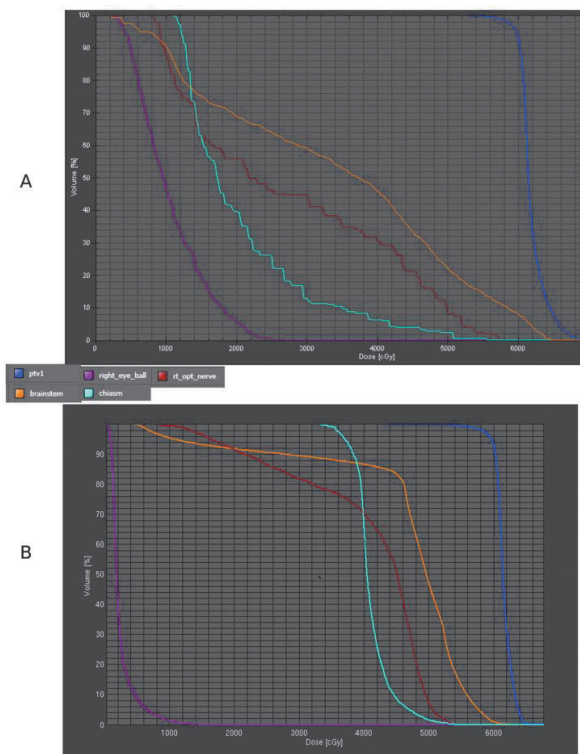
Rys. 7 Porównanie czasów trwania procedury planowania leczenia (z zaznaczeniem poszczególnych przypadków) w technice standardowego planowania odwrotnego oraz w technice z wykorzystaniem optymalizacji wielokryterialnej (MCO). GBM – (glioblastoma) glejak mózgu
LAPC – (locally advanced pancreatic cancer) miejscowo zaawansowany nowotwór trzustki
Źródło: [4].

We wszystkich 10 analizowanych przypadkach lekarze radio-onkologów wybrali jako lepsze plany leczenia uzyskane z wykorzystaniem optymalizacji wielokryterialnej. Ocena planów odbyła się na zasadzie porównania histogramów (Rys. 9-10) [4]. Jak widać na histogramach, plany uzyskane z użyciem MCO okazały się zdecydowanie lepsze zarówno pod względem efektywności procesu planowania, jak i jakości rozkładu dawki w ciele pacjenta.



Tabela 1 Zestawienie średnich czasów (wraz z odchyleniami standardowymi), jakie w danej technice planowania (standardowe IMRT w systemie XiO vs. planowanie odwrotne z użyciem modułu optymalizacji wielokryterialnej w systemie RaySearch) i przy danym typie nowotworu (glejak mózgu i rak trzustki) potrzebował odpowiednio planista oraz lekarz oceniający plan leczenia i decydujący o wyborze lepszego planu. Źródło: [4].

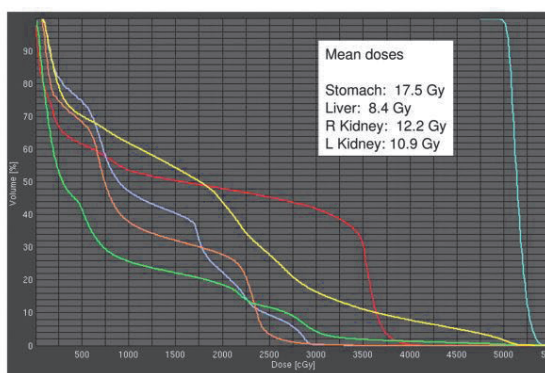
Parameter	Planner time (min)	Physician time (min)
GBM: Standard	156 ± 95.8	5.0 ± 2.5
GBM: MCO	12.4 ± 1.8	8.2 ± 2.8
LAPC: Standard	114 ± 32.9	4.5 ± 2.7
LAPC: MCO	11.6 ± 0.6	9.0 ± 2.2



Rys. 8 Glejak mózgu: histogramy typu dawka-objętość (DVH) przedstawione do oceny lekarzowi w celu wybrania na ich podstawie planu lepszego. Histogram A został uzyskany w systemie planowania z wykorzystaniem optymalizacji wielokryterialnej (system RaySearch); histogram B pochodzi z planu otrzymanego w standardowej technice planowania IMRT (system XiO).

Plan A został wybrany jako lepszy. Lekarz zdecydował się na zaakceptowanie podwyższonej dawki w gałce ocznej, ale pozwalającej uzyskać dawki niższe w pniu mózgu, skrzyżowaniu nerwów wzrokowych oraz w prawym nerwie wzrokowym. Źródło: [4].

Uzyskane przez autorów wyniki wyraziście unaocniają zalety podejścia wielokryterialnego do planowania leczenia IMRT, tj. efektywny (czasowo) sposób automatycznej generacji bazy planów Pareto-optimalnych – planów najlepszych; możliwość uzyskania planów preferowanych przez lekarzy; przedstawienie radioterapeutom pełnej palety możliwych opcji leczenia oraz przekazanie w ich ręce (jako decydentów o największej wiedzy) narzędzi do samodzielnego nawigowania po powierzchni Pareto i podjęcia w pełni świadomej decyzji w kwestii najlepszej opcji leczenia dla konkretnego chorego.



A



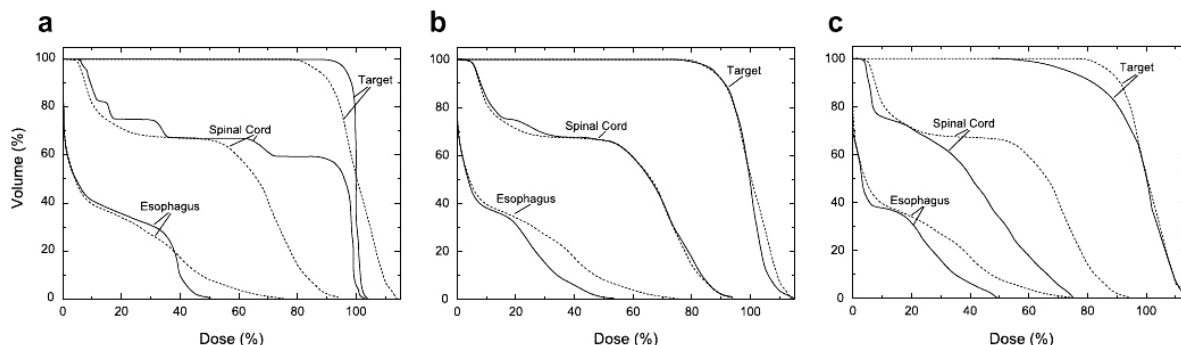
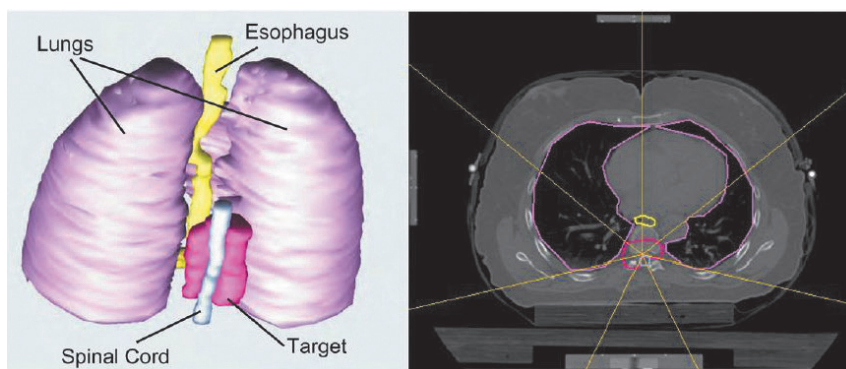
B

Rys. 9 Miejscowo zaawansowany rak trzustki: histogramy typu dawka-objętość (DVH) przedstawione do oceny lekarzowi w celu wybrania na ich podstawie planu lepszego. Histogram A pochodzi z planu otrzymanego w standardowej technice planowania IMRT (system XiO); histogram B został uzyskany w systemie planowania z wykorzystaniem optymalizacji wielokryterialnej (system RaySearch). W tym przypadku lekarz do podjęcia decyzji o wyborze lepszego planu potrzebował także dawek średnich w poszczególnych narządach. Plan B został wybrany jako lepszy. Lekarz zdecydował się na „zaokrąglenie” kształtu histogramu dla obszaru tarczowego pozwalające na znaczną ochronę struktur krytycznych. Źródło: [4].

Inne porównanie efektywności dwóch typów systemów planowania znaleźć można w [5], gdzie zestawiono plany uzyskane w tradycyjnym programie KonRad oraz w wykorzystującym podejście wielokryterialne systemie planowania (in-home) MIRA (Multicriteria Interactive Radiotherapy Assistant). Plany wykonano dla przypadku oponiaka przykręgosłupowego (paraspinal meningioma) oraz dla przypadku raka gruczołu krokowego.

Podobnie jak w pracy D. Crafta i in. [5], także w tym artykule pokazano, że generacja bazy planów jest procesem automatycznym, niewymagającym interakcji z użytkownikiem. Otrzymane wyniki dowodzą, że plany uzyskane w podejściu wielokryterialnym mają jakość porównywalną z planami z systemu komercyjnie dostępnego (Rys. 11b) [5] opartego na optymalizacji jednokryterialnej. Posiadają jednak tę dodatkową zaletę, że dostarczają lekarzowi znacznie więcej informacji odnośnie do alternatywnych kompromisów radioterapii dla danego pacjenta. Zastosowanie w planowaniu leczenia teorii optymalizacji wielokryterialnej umożliwia dodatkowo przeprowadzenie swego rodzaju analizy czułości (sensitivity analysis), tzn. jak modyfikacja dawki w jednej strukturze oddziałuje na rozkład dawki w innych strukturach.

Stopień skomplikowania planu leczenia jako kryterium włączone do procesu optymalizacji zanalizowali D. Craft, P. Süß



Rys. 10 Oponiak przykręgosłupowy: **u góry**: widok 3D okonturowanych narządów krytycznych i obszaru tarczowego (lewy panel) oraz przykładowy skan CT pacjenta z zaznaczonym układem wiązek użytych do planowania leczenia (prawy panel); **na dole**: histogramy typu dawka-objętość (DVH) uzyskane w planach leczenia w systemie planowania MIRA (linie ciągłe) oraz w systemie planowania KonRad (linie przerywane). Panel (a): dobre objęcie w systemie MIRA dawką terapeutyczną obszaru tarczowego kosztem wysokiej dawki w rdzeniu kręgowym. Panel (b): porównywalne plany leczenia w systemie MIRA oraz w systemie KonRad. Panel (c): ochrona rdzenia kręgowego w systemie MIRA poprzez gorsze objęcie dawką terapeutyczną objętości tarczowej

i T. Bortfeld [6]. W tym przypadku optymalizacja wielokryterialna postużyła do znalezienia dobrego kompromisu pomiędzy kliniczną jakością planu leczenia i liczbą jednostek monitorowych MU potrzebnych do jego zrealizowania. Liczba jednostek MU wyraża złożoność planu IMRT. Jak wiadomo, im bardziej jest skomplikowany dany plan IMRT, tym więcej jednostek MU jest potrzebnych do jego realizacji, a co za tym idzie – konieczny jest również dłuższy czas napromieniania. Rozwiązaniem tego problemu optymalizacyjnego – jak wykazali autorzy – jest powierzchnia Pareto wyrażająca kompromis pomiędzy stopniem skomplikowania planu leczenia, objęciem przepisanej dawki objętości targetu a oszczędzeniem struktur krytycznych.

Z publikacji wyływa ciekawy, a zarazem ważny wniosek mówiący o tym, że znaczny wzrost liczby jednostek MU w przypadku IMRT jest czasami niekonieczny dla uzyskania konformalnego rozkładu dawki, który dobrze obejmuje objętość tarczową przepisanej dawki, a jednocześnie chroni narządy krytyczne. W takich przypadkach liczba jednostek MU może być zredukowana ponad dwukrotnie przy jednoczesnym niewielkim pogorszeniu wartości funkcji celu. Wynika stąd, że istnieje pewien „krytyczny” stopień skomplikowania niezbędny do uzyskania satysfakcjonującego planu leczenia IMRT, ale jakkolwiek „złożoność” powyżej tej krytycznej nie pomaga uzyskać znacznego wzrostu jakości planu leczenia.

Problem nawigacji (czyli eksploracji) po powierzchni Pareto

Bardzo często baza planów uzyskiwana przy pomocy optymalizatorów wielokryterialnych to plany o zoptymalizowanej mapie fluencji. Plany te są jednak planami wyidealizowanymi (optymalnymi!) i aby mogły być fizycznie zrealizowane na aparacie terapeutycznym, te idealne fluencje muszą zostać poddane procesowi segmentacji (w przypadku techniki IMRT *step-and-shoot* lub dynamicznej techniki IMRT *sliding window*). Segmentacja ta jako konieczny krok w celu uzyskania planu klinicznie realizowanego na aparacie prowadzi nieuchronnie do pewnej degradacji jakości planu leczenia. Owa degradacja wynika przede wszystkim z ograniczonych mechanicznych możliwości kolimatora wielolistkowego MLC [7].

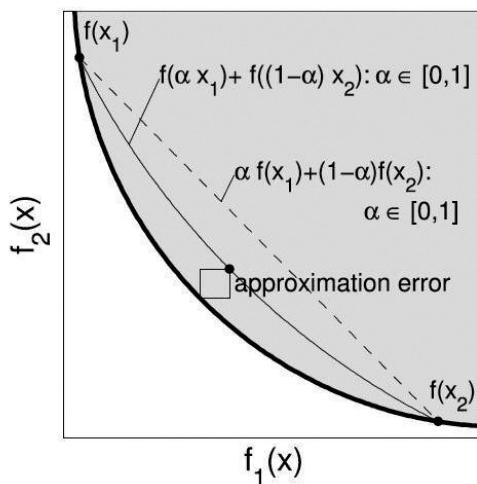
W publikacji [8] autorzy D. Craft i Ch. Richter, analizując dwa różne algorytmy nawigacyjne, pokazują, że zarówno teoretycznie, jak i praktycznie liczba planów bazowych, na podstawie których tworzone są kombinacje wypukłe planów powstałych podczas nawigacji po powierzchni Pareto, może być relatywnie mała. Czyli praktycznie każdy wybrany punkt (plan) z powierzchni Pareto może być przybliżony przy użyciu względnie małej liczby planów bazowych. To spostrzeżenie pozwala zaproponować pewną technikę nawigacji po PS w planowaniu IMRT.

Chodzi o to, że plan leczenia, który zostanie wybrany w procesie nawigacji, nie musi ulegać już dalszej segmentacji – jest od razu posegmentowany i gotowy do realizacji; tak jak nazywają to autorzy publikacji: jest to nawigacja „*what you see is what you get*”. Możliwość wykorzystania tylko niewielkiej liczby planów bazowych do aproksymacji dowolnego punktu (planu) z powierzchni Pareto (tj. planu, do którego nawigowano) otwiera możliwość bezpośredniej nawigacji pomiędzy planami gotowymi do realizacji, niepotrzebującymi dodatkowej segmentacji.

Podejście zaprezentowane przez autorów opiera się na presegmentacji planów bazowych powierzchni Pareto i wymuszeniu takiego ograniczenia, że podczas nawigacji w danym momencie aktywna jest tylko mała liczba tych planów bazowych – czyli mała liczba planów presegmentowanych może być użyta do utworzenia kombinacji wypukłych aproksymujących dowolny dany plan z powierzchni Pareto. Ogranicza to całkowitą liczbę segmentów użytych w ostatecznie wybranym planie.

Z nawigacją po powierzchni Pareto, która została zaproksymowana małą liczbą planów, związane jest często obserwowane narastanie wartości błędu dokładności tej aproksymacji (Rys. 12) [9]. Okazuje się, że w takich sytuacjach nawigacja po powierzchni Pareto umożliwia poprawę ochrony OARs oraz polepszenie konformalności rozkładu dawki.

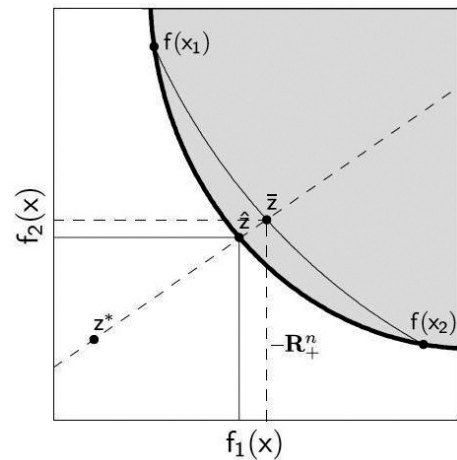
Jedną z metod radzenia sobie z tym problemem została przedstawiona w [9], gdzie autorzy proponują zastosowanie pewnego rodzaju rzutowania (*projections*) będącego etapem postprocessingu po nawigacji. W podejściu tym – mówiąc najbardziej ogólnie – uzyskany w wyniku nawigacji plan leczenia jest rzutowany (*projected*) na powierzchnię Pareto (Rys. 13) [9]. Owo rzutowanie ma na celu znalezienie planu Pareto- optymalnego, który będzie przynajmniej tak samo dobry lub lepszy pod względem wszystkich składowych funkcji celu niż



Rys. 11 Nawigacja w sposób ciągły pomiędzy dwoma rozwiązaniami Pareto- optymalnymi: x_1 i x_2 . Zaciemniony obszar obejmuje zbiór rozwiązań dopuszczalnych. Pogrubiona linia oznacza zbiór rozwiązań Pareto- optymalnych, zaś cienka linia ciągła obrazuje zbiór wypukłych kombinacji rozwiązań x_1 i x_2 . Na rysunku kwadratem została oznaczony błąd dokładności aproksymacji powierzchni Pareto
Źródło: [9].

początkowo uzyskany w wyniku nawigacji plan. Zastosowanie rzutowania prowadzi do polepszenia konformalności rozkładu dawki oraz lepszej ochrony narządów krytycznych. W publikacji [9] przedstawiono wyniki zastosowania opisanej metody uzyskane dla nowotworów prostaty oraz głowy-szyi, które napromieniane były trzema różnymi technikami: IMRT *step-and-shoot*, IMRT *sliding window* i IMPT wiązką skanującą (*spot scanning Intensity Modulated Proton Therapy*). Zatem zastosowanie rzutowania na powierzchnię Pareto pozwala wychwycić niedokładną reprezentację tej powierzchni oraz w razie potrzeby poprawić jakość planu uzyskanego w wyniku nawigacji.

Błąd aproksymacji pomiędzy wynawigowanym planem a powierzchnią Pareto jest usuwany poprzez minimalizację odległości rzutowej (*projective distance*) do punktu utopii (punktu idealnego) w przestrzeni kryterialnej (Rys. 13) [9].



Rys. 12 Projektacja (rzutowanie) wynawigowanego planu \hat{z} na powierzchnię Pareto. Punkt \hat{z} jest przesuwany w przestrzeni kryterialnej w kierunku punktu idealnego (z^*) wzdłuż prostej przerywanej do momentu aż przetnie się on z brzegiem zbioru punktów (rozwiązań) dopuszczalnych w przestrzeni kryterialnej. Otrzymany w ten sposób punkt \hat{z} jest rozwiązaniem niezdominowanym
Źródło: [9].

BAO – Beam Angle Optimization

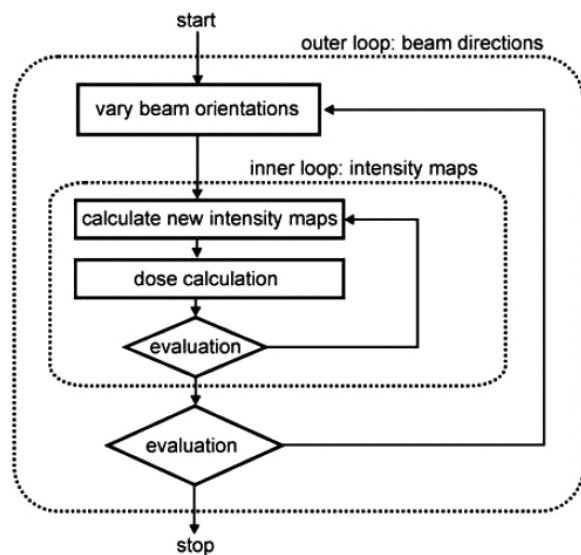
Przywołane powyżej publikacje i przedstawione w nich metody i narzędzia służące do lepszego sterowania procesem optymalizacji wielokryterialnej w planowaniu leczenia IMRT zakładają wypukłość optymalizowanych funkcji celu oraz wypukłość zbioru Ω osiągalnych rozwiązań. Kolejną grupę stanowią prace, w których autorzy oprócz parametrów fluencji (czyli optymalizacji problemu wypukłego) do procesu optymalizacji wielokryterialnej włączyli również geometrię układu wiązek terapeutycznych BAO (*Beam Angle Optimization*). Problem BAO będący przykładem globalnej optymalizacji zadania ciągłego i niewypukłego stanowi ogromne wyzwanie.

Głównym źródłem tego problemu jest sprzężenie kątów wiązek i odpowiadających im map intensywności/fluencji. Oznacza to, najprościej mówiąc, że nie mogą być one optymalizowane niezależnie od siebie. Pojawia się wówczas potrzeba potężnych



optymalizatorów potrafiących radzić sobie w klinicznie akceptowalnym czasie ze złożonym problemem nieregularnym i posiadającym wiele minimum lokalnych [7].

Zagadnieniem tym zajęli się autorzy w [10], którzy – proponując hybrydową ewolucyjną optymalizację wielokryterialną w planowaniu IMRT – optymalizacji poddali liczbę wiązek napromieniania, ich orientację w przestrzeni oraz profile (mapy) intensywności. Pętlę zewnętrzną tej hybrydowej metody stanowił silny algorytm genetyczny GA (NSGA – II c), którego zadaniem było przeszukanie przestrzeni konfiguracji wiązek i optymalizacja problemu geometrii wiązek (Rys. 14) [11]. Ponieważ, jak pokazano w odpowiednich testach, algorytmy genetyczne nie są efektywne w optymalizacji profili/map intensywności i produkują rozwiązania słabej jakości, do optymalizacji tych map użyto algorytmu gradientowego (L-BFGS) stanowiącego pętlę wewnętrzną. Algorytm ten w krótkim czasie dostarcza globalnie optymalnych rozwiązań problemu map intensywności dla sprawdzanych konfiguracji wiązek napromieniania.

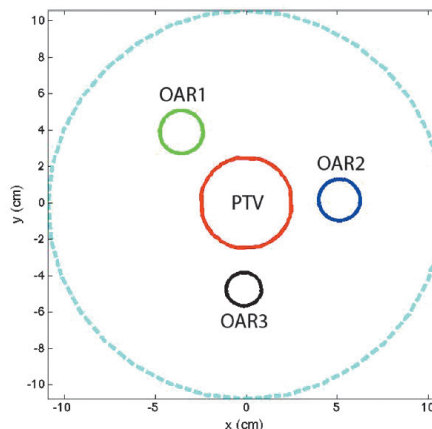


Rys. 13 Diagram sekwencji działań w hybrydowym podejściu do optymalizacji planu leczenia; dwie pętle optymalizacyjne: zewnętrzna (optymalizacja kątów wiązek) i wewnętrzna (optymalizacja szybkim algorytmem map intensywności dla każdej konfiguracji wiązek ustalonej w pętli zewnętrznej)
Źródło: [11].

Nieco prostsze podejście do problemu optymalizacji BAO przedstawiają autorzy w [12]. Traktują oni geometrię wiązek oraz parametry fluencji jako części pojedynczego i monolitycznego problemu optymalizacji wielokryterialnej. Jest to podejście bardziej skuteczne i wydajne, ponieważ nie wymaga podziału na dwie pętle optymalizacyjne: zewnętrzną i wewnętrzną.

W swojej pracy badacze zaprezentowali oprogramowanie PARETO (Pareto-Aware Radiotherapy Evolutionary Treatment Optimization) zbudowane wokół potężnego, a zarazem wyrafinowanego algorytmu genetycznego – Ferret GA, który w efektywny sposób radzi sobie z niełatwym problemem optymalizacyjnym w ogromnej przestrzeni poszukiwań. Algorytm,

poddając ewolucji poprzez wiele kolejnych generacji populację testowych rozwiązań, tworzy pewien ranking Pareto otrzymywanych wyników. Rozwiązania niezdominowane z każdej generacji gromadzone są na dysku i pod koniec działania optymalizatora cały ich zbiór jest poddawany ocenie (poprzez wzajemne porównanie elementów zbioru), tworząc w efekcie zbiór globalnie niezdominowanych rozwiązań. Rozwiązania te aproksymują powierzchnię Pareto.

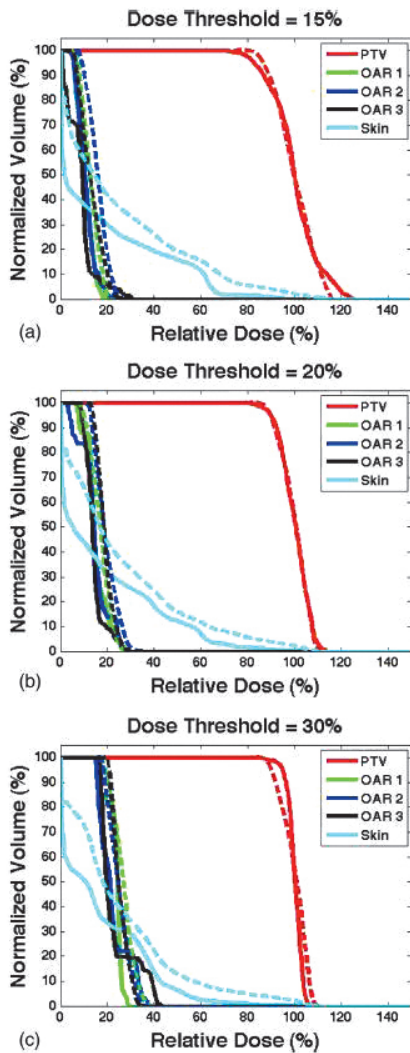


Rys. 14 Osiowy przekrój jednorodnego cylindrycznego fantomu użytego w przygotowaniu planów leczenia z wykorzystaniem zarówno wielokryterialnego algorytmu Ferret, jak i jednokryterialnego optymalizatora fluencji w systemie planowania leczenia Eclipse
Źródło: [12].

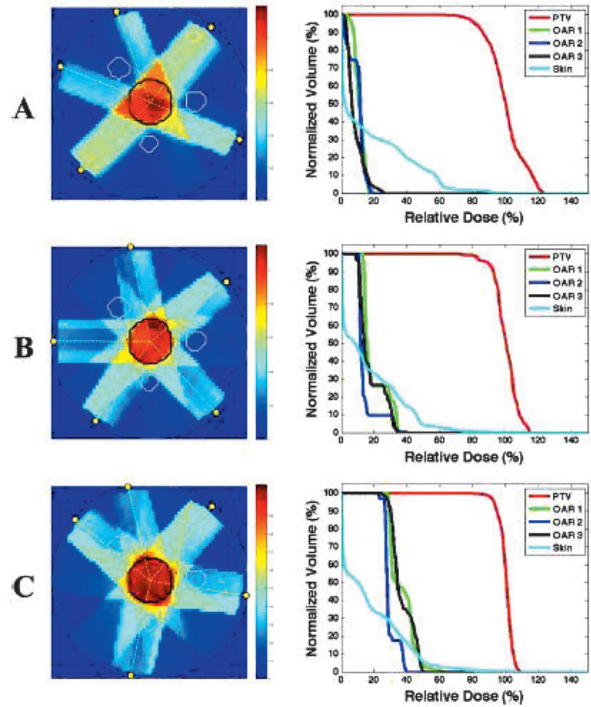
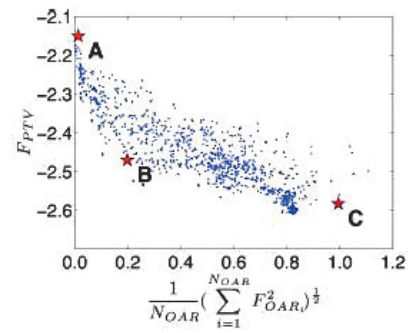
W publikacji zaprezentowano porównanie histogramów DVH dla planów uzyskiwanych przy użyciu algorytmu wielokryterialnego Ferret oraz otrzymywanych z TPS-Eclipse, wykorzystującego jednokryterialny optymalizator fluencji. W przygotowaniu obydwu typów planów posłużono się prostym fantomem cylindrycznym (Rys. 15) [12] oraz bardziej złożonym przykręgosłupowym.

Porównanie to – jak widać – wykazuje bardzo dużą zgodność uzyskanych wyników (Rys. 16) [12]. Prowadzi to też do wniosku, że zaprezentowane oprogramowanie wydaje się obiecujące w optymalizacji geometrii wiązek.

Wyniki przedstawione w powyższej publikacji, tj. znaczny rozmiar bazy planów (rozwiązań) niezdominowanych (Rys. 17) [12], wskazują na kolejny problem, z jakim należy się zmierzyć w praktycznym zastosowaniu MCO w planowaniu IMRT, a mianowicie – na zaprojektowanie dobrych narzędzi wizualizacyjnych. Baza planów niezdominowanych, pokazujących kompromis pomiędzy objęciem przepisanej dawką objętości PTV a ochroną narządów krytycznych, uzyskana w wyniku działania algorytmu wielokryterialnego Ferret liczyła bowiem co najmniej 10^3 rozwiązań. Wszystkie z nich są tak samo dobre pod względem Pareto-optymalności. Kluczowe znaczenie mają zatem wspomniane narzędzia. Muszą one działać tak, aby decydent mógł – po pierwsze – w efektywny sposób nawigować po powierzchni Pareto, a po drugie – umiał wybrać ostateczne rozwiązanie wśród zaprezentowanych opcji leczenia pacjenta.



Rys. 15 Porównanie histogramów typu dawka-objętość (DVH) uzyskanych w systemie PARETO (linie ciągłe) oraz w systemie Eclipse (linie przerywane) dla przedstawionego wyżej fantomu cylindrycznego. Poszczególne przypadki reprezentują progi dawek dla struktur krytycznych wynoszące odpowiednio: 15% (a), 20% (b) oraz 30% (c) dawki przepisanej dla obszaru PTV
 Źródło: [12].



Rys. 16 Górny panel: zbiór rozwiązań Pareto- optymalnych (niezdominowanych) uzyskanych dla fantomu cylindrycznego. Każdy widoczny na wykresie niebieski punkt reprezentuje jeden plan leczenia. Panel dolny: kierunki wiązek, rozkłady dawki i histogramy DVH dla trzech różnych planów leczenia (A, B, C) wybranych z powyższego zbioru
 Źródło: [12].

Do ogromnych zalet przedstawionych powyżej metod należą przede wszystkim: pełna automatyzacja procesu optymalizacji, dzięki której wyeliminowana jest potrzeba iteracyjnych interakcji z planistą w trakcie procesu optymalizacji (nie musi on dokonywać zmian współczynników wagowych) oraz możliwość rozwiązania pełnego problemu wielokryterialnego (FMO + BAO).

Do wad zaprezentowanego oprogramowania PARETO należy zaliczyć to, że nie bierze ono pod uwagę ograniczonych prędkości ruchu listków kolimatora MLC (podczas segmentacji otrzymanych map intensywności). Problem ten spowodować może pewną degradację jakości ostatecznego rozwiązania.

Wielokryterialne podejście do optymalizacji kątów wiązek oraz map intensywności w IMRT zaprezentowano także w publikacji [13]. Autorzy przedstawili oprogramowanie do optymalizacji wielokryterialnej zwane iCycle. W podejściu tym

formułowana jest tzw. *wish-list* (będąca w istocie „listą życzeń”) zawierająca ostre ograniczenia, które muszą być rygorystycznie spełnione, oraz cele do spełnienia, a wyrażające pożądany rozkład dawki w ciele pacjenta. Optymalizacja wielokryterialna celów odbywa się w oparciu o zdefiniowane w *wish-list* wartości tzw. priorytetów poszczególnych celów.

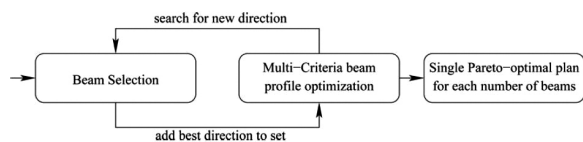
W przypadku iCycle nie jest konieczne ustalenie z góry liczby wiązek, które będą użyte do planowania leczenia. Kolejne wiązki są sekwencyjnie dodawane do planu i dla każdej konfiguracji planu (1-, 2-, 3- ... wiązkowy plan) oprogramowanie iCycle przeprowadza pełny proces optymalizacji, dając w wyniku zbiór rozwiązań/planów Pareto- optymalnych dla danej konfiguracji. Dodawanie kolejnych kątów wiązek kończy się w momencie, gdy dołożenie nowej wiązki nie wpływa w znaczący sposób na polepszenie jakości uzyskanych rozwiązań, czyli planów leczenia,



lub gdy całkowita liczba wiązek w planie staje się niepraktycznie duża (Rys. 18) [13]. iCycle umożliwia ograniczenie planu leczenia tylko do wiązek współpłaszczyznowych, rozszerzenie możliwych konfiguracji do planów niewspółpłaszczyznowych lub wyłączenie tych kątów ramienia i stołu terapeutycznego, które mogą prowadzić do kolizji (Rys. 19-21) [13].

Jak podkreślają autorzy – bardzo ważnym kryterium, które musiało być uwzględnione przy projektowaniu iCycle, był akceptowalny w warunkach klinicznych czas potrzebny do uzyskania rozwiązania. System iCycle działa w sposób zintegrowany, co oznacza, że optymalizacja geometrii wiązek oraz map intensywności są wzajemnie powiązane. Taka automatyzacja skutkuje więc minimalnym nakładem pracy ze strony użytkownika.

Generowanie planu IMRT odbywa się w iteracyjny sposób w kilku krokach. Iteracja „i” rozpoczyna się od wyboru „i-tego” kąta wiązki, która ma być dodana do planu leczenia. W tym celu wszystkie niewybrane jeszcze kąty potencjalnych wiązek są sprawdzane jeden po drugim: dla każdej takiej konfiguracji rozwiązywany jest pełen problem optymalizacyjny IMRT. Konfigurację, która daje najlepszy wynik, przyjmuje się jako „i-tą” i następnie metodą wielokryterialną (w oparciu o algorytm mnożników Lagrange’a) przeprowadza się ostateczną optymalizację dającą w wyniku Pareto-optymalny plan IMRT dla danego układu wiązek napromieniania. Uzyskany w ten sposób plan wykorzystuje się do zdefiniowania problemu optymalizacji IMRT, który musi być rozwiązany w celu dodania do planu wiązki „i+1”. Cały proces powtarzany jest iteracyjnie aż do momentu, kiedy dodanie kolejnej wiązki nie wniesie klinicznie istotnych ulepszeń w rozkładzie dawki.



Rys. 17 Sekwencyjna metoda generowania planu leczenia w systemie iCycle: iteracyjna procedura dodawania do planu kolejnych wiązek i proces optymalizacji intensywności profili dla ustalonej konfiguracji wiązek. Wynik każdej wcześniejszej optymalizacji definiuje problem optymalizacyjny, jaki musi być rozwiązany w celu dodania kolejnej wiązki

Źródło: [13].

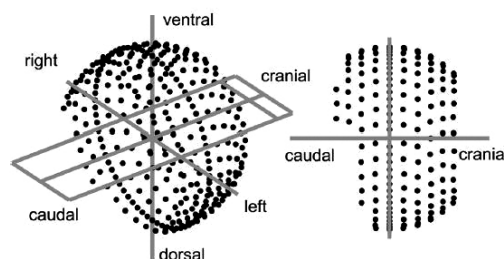
W iCycle dawka w targetach optymalizowana jest poprzez minimalizację logarymicznego prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia nowotworu LTCP. Metoda 2pec użyta do wielokryterialnej optymalizacji map intensywności generuje na podstawie *wish-list* pojedynczy Pareto-optymalny plan leczenia IMRT.

Algorytm składa się z dwóch faz. W pierwszej cele minimalizowane są zgodnie z nadanymi priorytetami. Wynik minimalizacji każdego kolejnego celu z *wish-list* staje się automatycznie dodatkowym ograniczeniem dla minimalizacji następnych celów posiadających niższe priorytety. Takie sformułowanie problemu optymalizacji gwarantuje, że cele o niższym priorytecie nie będą optymalizowane przed celami mającymi wyższy priorytet.

W konsekwencji im niższy priorytet posiada dany cel, tym więcej ograniczeń użytych jest w trakcie jego minimalizacji. W drugiej fazie działania algorytmu zachodzi jakby powrót do początku listy i wtedy odbywa się dodatkowa minimalizacja: cele, które mogły być minimalizowane w pierwszej fazie poniżej ich zdefiniowanego przez *wish-list* poziomu, są teraz jeden po drugim poddawane dalszej minimalizacji, poczynając znowu od najwyższego priorytetu. W drugiej fazie wszystkie cele z wyjątkiem LTCP minimalizowane są w petni.

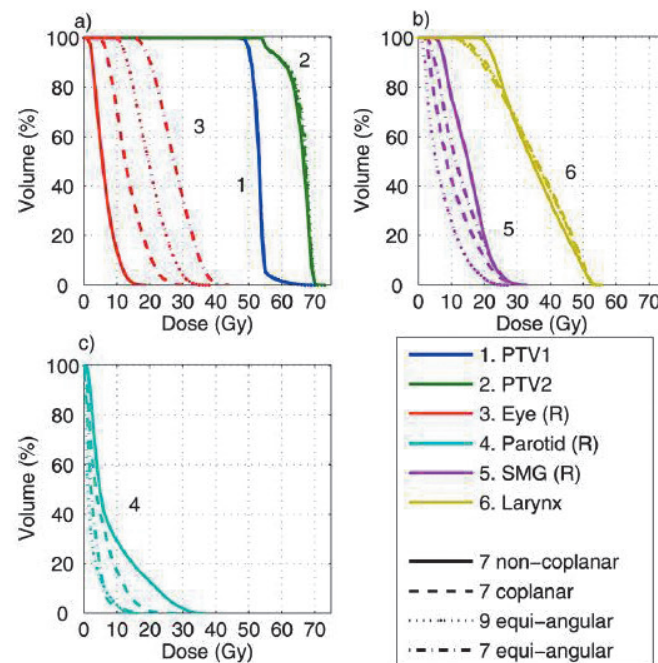
Działanie iCycle zostało przedstawione na przykładzie generacji planów leczenia dla przypadków guzów: zatoki szczękowej (*maxillary sinus*), szyjki macicy oraz wątroby.

Przypadek guza zatoki szczękowej



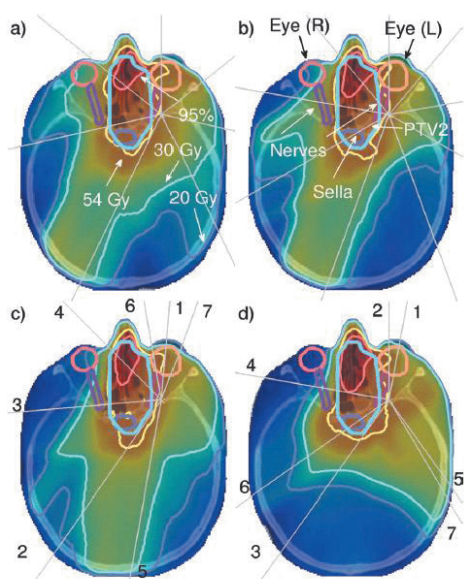
Rys. 18 Niekoplanarne (niewspółpłaszczyznowe) kierunki wiązek możliwych do użycia w planie leczenia dla przypadku guza zatoki szczękowej

Źródło: [13].

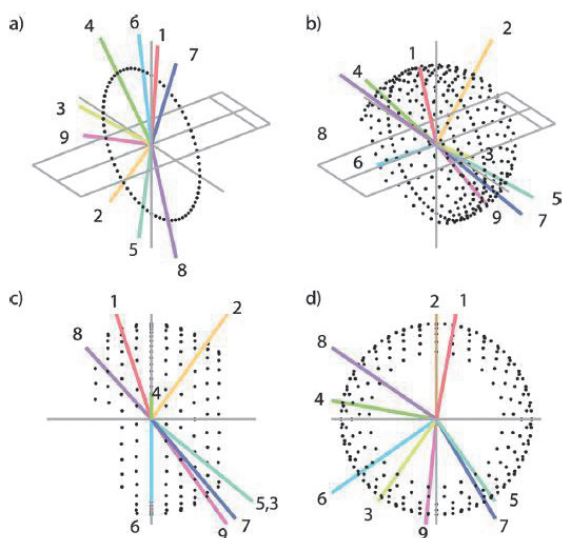


Rys. 19 Porównanie histogramów wyznaczonych dla sześciu różnych struktur w przypadku guza zatoki szczękowej. Porównanie obejmuje cztery różne konfiguracje geometryczne planów leczenia: dwa plany bez optymalizacji kierunków wiązek, gdzie poszczególne wiązki rozłożone są równomiernie wokół pacjenta (odpowiednio: 7 oraz 9 wiązek) oraz dwa plany (7 wiązek) z optymalizacją kierunków wiązek

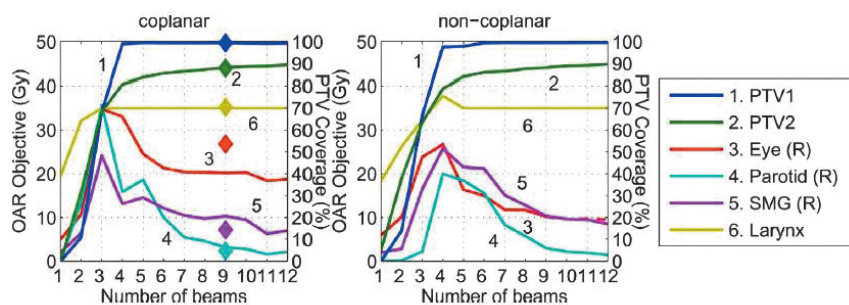
Źródło: [13].



Rys. 20 Rozkłady dawek wraz z zaznaczonymi kierunkami użytych wiązek w czterech przykładowych konfiguracjach: 7 wiązek rozmieszczonych równomiernie wokół pacjenta (a); 9 wiązek rozmieszczonych równomiernie wokół pacjenta (b); 7 wiązek koplanarnych z optymalizacją kierunków (c); 7 wiązek niekoplanarnych z optymalizacją kierunków (d). W przypadkach (c) i (d) zaznaczono kolejność dodawanych wiązek
 Źródło: [13].



Rys. 21 Wybrane konfiguracje wiązek użytych w planach guza zatoki szczękowej: koplanarna (a) oraz niekoplanarna (b)-(d). Liczby wskazują kolejność dodawanych wiązek. Panele (c) oraz (d) to widok odpowiednio lewy boczny oraz widziany od stóp pacjenta
 Źródło: [13].



Rys. 22 Porównanie dawek otrzymywanych przez poszczególne struktury w przypadku guza zatoki szczękowej dla koplanarnych i niekoplanarnych układów wiązek w funkcji liczby użytych wiązek.
 Dla porównania, na wykresie po lewej stronie zaznaczono (kolorowymi rombami) wartości dawek uzyskane w planie z 9 wiązkami równomiernie rozłożonymi wokół pacjenta.
 Źródło: [13].

Plany wygenerowane z użyciem optymalizacji geometrii wiązek napromieniania wykazywały zdecydowanie lepsze spełnienie celów klinicznych niż plany, w których wiązki były wzajemnie równoodległe lub były wybierane w tradycyjny manualny sposób przez osobę planującą (Rys. 22) [13].

Uzyskanie takich wyników pozwala kolejny raz dostrzec główne zalety optymalizacji wielokryterialnej w IMRT: poprawę jakości uzyskiwanych planów leczenia, automatyzację procesu optymalizacji, możliwość zastosowania *wish-list* w planowaniu terapii pacjentów z określonym nowotworem, np. guzem głowy-szyi.

Autorzy artykułu [13] akcentują, że we wszystkich retrospektywnych porównaniach planów użytych klinicznie, które wygenerowane zostały przez system planowania Monaco TPS (Elekta AB), z planami leczenia wygenerowanymi przez oprogramowanie iCycle – te drugie generalnie wykazywały wyższą jakość lub okazywały się co najmniej tak samo dobre jak plany sporządzone w Monaco TPS.

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

Szerokie perspektywy otwierają się przed zastosowaniem MCO w planowaniu IMRT techniką VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), która stanowi złożony i niewypukły problem optymalizacyjny, obejmujący jednak dużo większą skalę niż zagadnienie IMRT. Powodem takiego stanu rzeczy jest fakt, że w technice VMAT promieniowanie dostarczane jest do pacjenta z każdego kierunku (z każdego kąta). Optymalizacja musi zatem odbyć się dla zdecydowanie większej liczby kątów niż w IMRT. Ponieważ optymalizacja w VMAT odbywa się z uwzględnieniem czasu potrzebnego na realizację planu na aparacie, pod uwagę musi być wzięte zarówno położenie listków w kolimatorze wielolistkowym, jak i położenie ramienia gantry w funkcji czasu. Sprzężenie dawki w voxelach jako funkcji tych zmiennych jest źródłem niewypukłości problemu optymalizacji VMAT.

Wielokryterialne podejście do planowania leczenia techniką VMAT przedstawili autorzy publikacji [14], wykazując, że możliwe jest znalezienie przez użytkownika optymalnego kompromisu pomiędzy czasem realizacji i jakością planu leczenia (jakością rozkładu dawki w ciele pacjenta). Zaprezentowany algorytm został zaprojektowany tak, aby rozwiązać jedną z zasadniczych kwestii planowania w VMAT, a mianowicie: kiedy i gdzie w optymalny sposób zwolnić ruch ramienia.



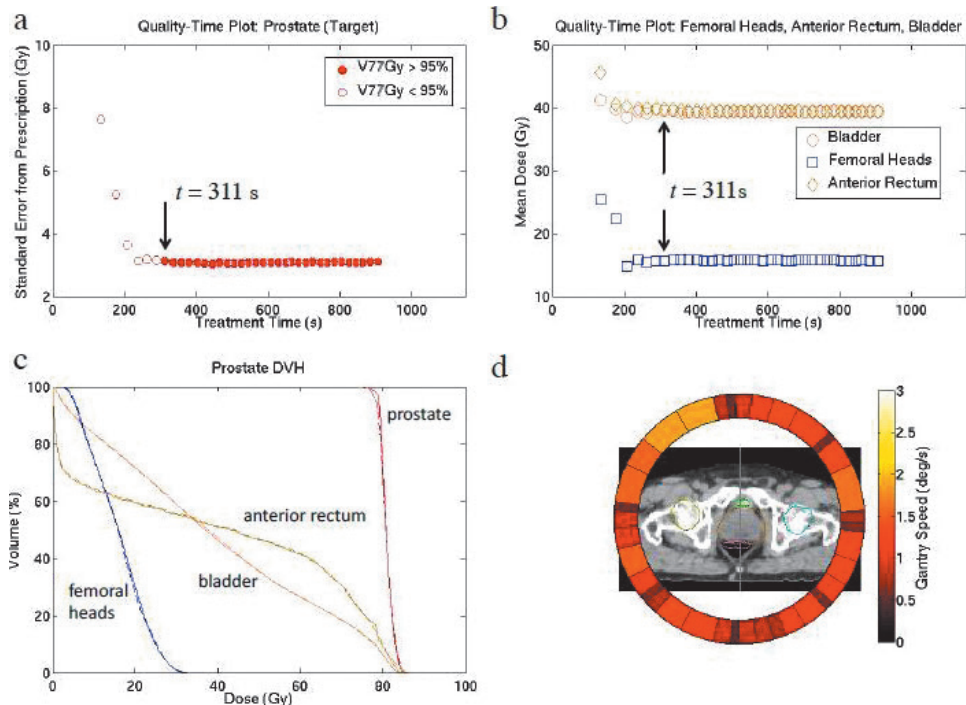
Proces planowania leczenia został podzielony na dwie fazy. Faza pierwsza polega na rozwiązaniu wielokryterialnego, wypukłego problemu optymalizacji IMRT ze 180 wiązkami (w siatce co 2°) i przybliżeniu w ten sposób powierzchni Pareto. Z powierzchni tej użytkownik w procesie nawigacji wybiera plan leczenia (rozwiązanie) o najbardziej korzystnym kompromisie pomiędzy objęciem przepisanej dawką objętości targetu a oszczędzeniem narządów krytycznych. Jednakże takie rozwiązanie, choć ma postać planu idealnego pod względem rozkładu dawki, nie może być zrealizowane na aparacie terapeutycznym, ponieważ napromienienie planem 180-wiązkowym byłoby niedopuszczalne w warunkach klinicznych ze względu na zdecydowanie zbyt długi czas napromieniania.

Dlatego w drugiej fazie procesu planowania ten wybrany – idealny – plan IMRT poddany jest „przystosowaniu” do realizacji w technice VMAT. W tym celu odpowiedni algorytm (VMERGE) scala sąsiadujące mapy fluencji, a następnie dokonuje ich sekwencjonowania (*MLC sequencing*). Ten sposób postępowania (fuzjowanie) ma na celu maksymalne zwiększenie prędkości ruchu ramienia, a tym samym skrócenie całkowitego czasu napromieniania pacjenta. Owo fuzjowanie zachodzi w sposób iteracyjny na zasadzie pewnego porównania wartości podobieństwa sąsiednich pojedynczych map fluencji i łączenia ich w pojedynczy plan VMAT. Trwa to dopóty, dopóki daje się polepszyć efektywność realizacji, czyli zwiększyć prędkość obrotu ramienia i skrócić czas napromieniania bez jednoczesnego pogorszenia rozkładu dawki.

Działanie algorytmu VMERGE zostało przetestowane dla trzech przypadków klinicznych: nowotworów gruczołu krokowego (Rys. 24) [14], trzustki i mózgu. W odniesieniu do każdego z nich wybrany plan Pareto-optymalny praktycznie pokrywa się z planem VMAT uzyskanym w wyniku procedury fuzjowania poszczególnych map fluencji. Średni czas realizacji poszczególnych planów (składających się z pojedynczego łuku każdy) wynosił mniej niż 5 minut.

Zaprezentowany algorytm VMERGE oferuje po pierwsze polepszenie efektywności realizacji techniką VMAT, a po drugie – sposób, w jaki został zaprojektowany, pozwala zmierzyć się z dwoma nader ważnymi zagadnieniami dotyczącymi metody VMAT. Pierwsze z nich stanowi odpowiedź na pytanie: jak duża modulacja fluencji jest tak naprawdę niezbędna podczas ruchu ramienia wokół pacjenta w trakcie napromieniania? Drugie zaś odnosi się do kwestii rozwiązania skomplikowanego zagadnienia zależności pomiędzy szybkością przesuwu listków i chwilową mocą dawki, z jakimi powinien być realizowany plan. Problemy te są bardzo istotne ze względu na dążenie do minimalizacji czasu realizowania planu na aparacie terapeutycznym, w którym listki kolimatora MLC mają zawsze skończoną prędkość przesuwu. Ta właściwość MLC sprawia, że pełna optymalizacja planowania techniką VMAT stanowi nawet przy obecnym stanie wiedzy bardzo ambitne wyzwanie.

Z problemem tym mamy do czynienia także w przypadku tomoterapii, w której fluencja fotonów modulowana jest poprzez



Rys. 23 Rezultaty działania algorytmu VMERGE w przypadku planu leczenia techniką VMAT raka gruczołu krokowego. Plan o najlepszym (najbardziej korzystnym) kompromisie pomiędzy jakością planu a czasem jego realizacji został zaznaczony strzałką.

Panele (a) oraz (b) przedstawiają znalezione kompromisy: jakość planu leczenia – czas realizacji dla obszaru tarczowego (a), pęcherza, głów kości udowych i górnej ściany rektum (b). Panel (c) na jednym wykresie prezentuje histogram DVH dla planu idealnego (linie ciągłe) oraz planu otrzymanego w efekcie działania algorytmu VMERGE (linie przerywane). Panel (d) w graficzny sposób demonstruje jeden z aspektów wybranego planu VMAT – prędkość obrotu gantry przy różnych kątach położenia ramienia


Źródło: [14].



binarny kolimator wielolistkowy. W szczególności tomoterapia spiralna, uwzględniająca współczynnik skoku (który określa, ile obrotów wykonuje źródło wokół elementarnej objętości poddanej napromienieniu), umożliwia naświetlenie obszarów tarczowych dawką o bardzo wysokim stopniu konformalności. Optymalizacja rozkładu dawki w trakcie planowania leczenia z wykorzystaniem tomoterapii polega na znalezieniu jak najbardziej korzystniejszego zestawu sekwencji otwarcia i zamknięcia poszczególnych listków kolimatora binarnego [15].

Podsumowanie

W procesie planowania leczenia dla konkretnego pacjenta elementem fundamentalnym jest optymalizacja, tj. poszukiwanie i wyznaczenie najlepszego rozwiązania pewnego problemu ze zbioru jego możliwych rozwiązań. Znalezienie możliwie najlepszego planu leczenia to wielokryterialne zadanie optymalizacyjne, mocno osadzone matematycznie i jako takie powinno być rozważane w tzw. *przestrzeni decyzyjnej* oraz *przestrzeni kryterialnej*, przyjmując formalną postać wektorowej funkcji celu. Rozwiązywanie wielokryterialnych problemów decyzyjnych wymaga zastosowania określonego *modelu preferencji*, np. wykorzystującego *relację dominacji*. Wprowadza to pewną hierarchię w zbiorze wielu rozwiązań i pozwala je ocenić w kategoriach *Pareto-optymalności*. Dane rozwiązanie jest Pareto-optymalne, jeśli nie jest możliwe znalezienie rozwiązania lepszego z uwagi na co najmniej jedno kryterium oceny bez konieczności pogarszania pozostałych kryteriów (przy czym kryteria oceny opisane są przez skalarnie składowe funkcji celu). Zbiór Pareto-optymalny ma wyrazistą postać geometryczną jako tzw. *front Pareto*, który dla dwuwymiarowej przestrzeni kryterialnej stanowi dwuwymiarowa krzywa, zaś dla wymiarów wyższych niż 2 to tzw. *powierzchnia Pareto*. Front/powierzchnia Pareto (będące wynikiem działania MCO) jest zbiorem rozwiązań problemu wielokryterialnego i zarazem prezentacją pełnego spektrum możliwych kompromisów pomiędzy konkurującymi celami w planowaniu leczenia (dopromienianie objętości tarczowych *versus* ochrona narządów krytycznych). Zastosowanie MCO pozwala odpowiedzieć na kluczowe pytanie: czy dany plan można zrobić lepiej? Odkrywa bowiem przed użytkownikami (fizykiem planistą, lekarzem) takie kompromisy, o których istnieniu mogli oni nawet nie wiedzieć. Rozwój technologii umożliwia zaprojektowanie potężnych narzędzi algorytmicznych, które pozwalają zastosować optymalizację wielokryterialną w odniesieniu do problemów o dużej skali (np. problem optymalizacji BAO). Obecnie badacze starają się zaprojektować algorytmy i systemy planowania tak, aby w pełni wykorzystać potencjał MCO w najnowocześniejszych technikach napromieniania, takich jak techniki rotacyjne czy hadronoterapia, czego potwierdzenie znaleźć można w licznych publikacjach poświęconych praktycznemu wykorzystaniu optymalizacji wielokryterialnej w radioterapii. Podsumowując: teoria optymalizacji wielokryterialnej otwiera przed radioterapią zupełnie nowe perspektywy, a koncepcja

Pareto-optymalności stanowi solidny fundament dla wypracowania mocnych narzędzi systemowych usprawniających i uściślających proces planowania leczenia. 

Literatura

1. D. Craft, T. Halabi, T. Bortfeld: *Exploration of tradeoffs In intensity-modulated radiotherapy*, Phys. Med. Biol., 50, 2005, 5857-5868.
2. D. Craft, T. Halabi, H. Shih, T. Bortfeld: *Approximating convex Pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning*, Med. Phys., 33 (9), 2006, 3399-3407.
3. R. Bokrantz: *Multicriteria optimization for managing tradeoffs in radiation therapy treatment planning*, Doctoral Thesis, KTH Royal Institute of Technology, Department of Mathematics, Stockholm 2013.
4. D. Craft, T. Hong, H. Shih, T. Bortfeld: *Improved planning time and plan quality through multicriteria optimization for intensity-modulated radiotherapy*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 82(1), 2012, 83-90.
5. Ch. Thieke, K. Küfer, M. Monz, A. Scherrer, F. Alonso, U. Oelfke, P. Huber, J. Debus, T. Bortfeld: *A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: First clinical evaluation*, Radiother. Oncol., 85(2), 2007, 292-298.
6. D. Craft, P. Süß, T. Bortfeld: *The tradeoff between treatment plan quality and required number of monitor units in intensity-modulated radiotherapy*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 67(5), 2007, 1596-1605.
7. D. Craft: *Multi-criteria optimization methods in radiation therapy planning: a review of technologies and directions*, preprint arXiv:1305.1546v1, 2013.
8. D. Craft, Ch. Richter: *Deliverable navigation for multicriteria step and shoot IMRT treatment planning*, Phys. Med. Biol., 58(1), 2013, 87-103.
9. R. Bokrantz, K. Miettinen: *Projections onto the Pareto surface in multicriteria radiation therapy optimization*, Med. Phys., 42(10), 2015, 5862-5870.
10. E. Schreiber, M. Lahanas, L. Xing, D. Baltas: *Multiobjective evolutionary optimization of number of beams, their orientations and weights for IMRT*, Phys. Med. Biol., 49(5), 2004, 747-770.
11. U. Oelfke, S. Nill, J. Wilkens: *Image-Guided IMRT*, Springer-Verlag 2006.
12. J. Fiege, B. McCurdy, P. Potrebko, H. Champion, A. Cull: *PARETO: A novel evolutionary optimization approach to multiobjective IMRT planning*, Med. Phys., 38(9), 2011, 5217-5229.
13. S. Breedveld, P. Storchi, P. Voet, B. Heijmen: *iCycle: Integrated, multicriterial beam angle, and profile optimization for generation of coplanar and noncoplanar IMRT plans*, Med. Phys., 39(2), 2012, 951-963.
14. D. Craft, D. McQuaid, J. Wala, W. Chen, E. Salari, T. Bortfeld: *Multicriteria VMAT optimization*, Med. Phys., 39(2), 2012, 686-696.
15. B. Bąk, A. Adamska, J. Kaźmierska, T. Piotrowski: *Nowoczesne metody radioterapii – tomoterapia*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 3, 2014, 333-338.