



بهینه‌سازی مدل فازی مسئله براکی تراپی با میزان دوز بالا برای درمان پروستات با استفاده از الگوریتم‌های تکاملی

محمد محمدی نجف آبادی: دانشجوی دکتری، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) mm.najafabadi@pun.ac.ir

حبیبه نظیف: دانشیار، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

فهیمة سلطانیان: استادیار، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

بهینه‌سازی،
براکي تراپی،
منطق فازی،
الگوریتم‌های تکاملی

زمینه و هدف: سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان در مردان است. یکی از روش‌ها درمانی سرطان پروستات که دارای نتایج بهتری نسبت به دیگر روش‌های متداول هست، روش براکی تراپی است. مسئله برنامه‌ریزی درمان براکی تراپی با نرخ دوز بالا، شامل تعیین یک برنامه مناسب برای یک منبع تشعشع است که در بدن بیمار حرکت می‌کند و حجم هدف با دوز برنامه‌ریزی شده، اشعه‌دهی می‌شود.

روش کار: در این مقاله، برنامه‌ریزی اعداد صحیح با محدودیت‌های فازی توسعه داده شده و یک مدل بهینه‌سازی برای محاسبه میزان دوز در روش براکی تراپی، برنامه‌ریزی شده است. سپس توسط سه نوع الگوریتم تکاملی مختلف، جواب‌های بهینه مسئله برنامه‌ریزی اعداد صحیح با محدودیت‌های فازی بدست آورده و با هم مقایسه شده است.

یافته‌ها: با توجه به نتایج بدست آمده و مقایسه الگوریتم‌های مختلف، می‌توان نتیجه گرفت که چه در حالتی که هدف اصلی، بیشترین پوشش باشد و یا هدف، کمترین زمان ممکن برای رسیدن به پوشش بالای ۹۵ درصد باشد، بهترین الگوریتمی که می‌تواند جواب خوبی برای هر بیمار بدست آید، الگوریتم استراتژی تکاملی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: در این پژوهش نشان داده شده است که این مدل فازی دارای عملکرد قابل قبول بالینی برای موارد پروستات و معیارهای دزیمتری مورد استفاده در این مطالعه می‌باشد. از طرفی چون سن بیمار و وضعیت و توانایی جسمانی بیمار به عنوان پارامترهایی در مسئله تاثیر گذار می‌باشند، لذا جواب‌هایی که بدست آمده، جواب‌های بهتر و دقیق‌تری نسبت به تحقیقات گذشته می‌باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Mohammadi Najafabadi M, Nazif H, Soltanian F. Optimization of Fuzzy Model of High Dose Brachytherapy Problem for the Treatment of Prostate Cancer Using Evolutionary Algorithms. Razi J Med Sci. 2022;29(1):84-95.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

Optimization of Fuzzy Model of High Dose Brachytherapy Problem for the Treatment of Prostate Cancer Using Evolutionary Algorithms

- © **Mohammad Mohammadi Najafabadi:** PhD Student, Department of Mathematics, Payame Noor University, Tehran, Iran (* Corresponding author) mm.najafabadi@pun.ac.ir
Habiba Nazif: Associate Professor, Department of Mathematics, Payame Noor University, Tehran, Iran
Fahimeh Soltanian: Assistant Professor, Department of Mathematics, Payame Noor University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Cancer is one of the great human challenges in all countries, both advanced and developing. Cancer treatment management can include surgery, chemotherapy, or radiation therapy (1). Radiation therapy is done in two ways: Teletherapy and Brachytherapy. Brachytherapy involves the use of radiation sources to treat cancer by irradiating cancerous tissue from within the patient's body (2). But the dose and how to use this method has always been questionable for researchers. Therefore, this study creates a new fuzzy approach to high-dose brachytherapy by optimizing the distribution of double roughness based on dosimetric criteria. The use of fuzzy logic itself has increased the accuracy of the mathematical model of the problem. This fuzzy model is a new study and innovation used in this paper. Due to the fuzzy nature of this method and its limitations, it is considered fuzzy. This makes the method more accurate and includes parameters such as the patient's physical ability and age in the problem, which in itself increases the accuracy of the method for each patient. As a result, the obtained answer is improved and the executive program of brachytherapy method is more accurate.

Methods: In the present study, the dose prescribed for an organ was evaluated by dosimetric indices listed in Table 1 (18). For the present study, data from 20 patients in the age range of 50 to 74 and mean age 62 years with a wide range of prostate volume between 23 and 103 cubic centimeters, and for the treatment of prostate cancer by brachytherapy from the Academic Medical Center (AMC, Amsterdam, the Netherlands) had participated. To compare brachytherapy programs with high interstitial dose, the dose rate was calculated with ^{192}Ir beam with a radiation dose of 13 Gy, according to the standard protocol TG-43.

To begin with, computed tomography (CT) scans or magnetic resonance imaging (MRI) were taken from the patients pelvis, and entered into the treatment planning software for use in treatment planning sessions. BT treatment planners and specialists then determined the input catheters, target volumes, and OARs obtained from the medical images. Depending on the size and exact location of the target volumes, between 14 and 20 catheters entered the patient's body, reaching the target volumes. After designing and approving an acceptable treatment plan, the catheters inserted into the patient's body were connected to a retractor 4 that controls the movement of the radiation source. After the treatment program, the source was returned to the retractor (8, 14).

Then, an integer program model with fuzzy constraints was proposed for programming on high-dose brachytherapy. The description of infrastructures, parameters and variables in this model are in Table 2 (15). Finally, the dosimeter

Keywords

Optimization,
Brachytherapy,
Fuzzy Logic,
Evolutionary Algorithms

Received: 29/01/2022

Published: 03/04/2022

index is equal to the sum of all the index variables, as it turned out: The proposed model is a correct programming model called IP.

In general, three evolutionary algorithms (EP), (GA) and (ES) were used in this research. The algorithms stopped after creating 20 generations of desirable answers and the best answer of each generation was determined on the chart as a point. The resulting set of answers were connected in the form of graphs, which are used to analyze the results. Each point on the graph identifies the best answer from each of the generations generated by the respective algorithms. These three algorithms were performed independently for each patient and the obtained answers were identified as dots on the chart. The graph obtained for each patient indicates the capability of each of these algorithms.

Results: According to this study, each of the three algorithms (EP), (GA) and (ES) are each run independently for each of the patients with prostate cancer. At first, the genetic algorithm showed the ability to get closer to the desired answer sooner, but as the optimization process continues, the rate of convergence to the desired answer decreases, so if the time parameter is very important, the genetic algorithm can be useful. Especially for patients whose prostate volume was larger than other patients. In patients 15, 12, 8 and 9, due to their younger age than other patients and better physical condition, as well as prostate volume less than 80 ml, they had much more promising results than other patients. In contrast, for patients 4 and 19 with an age of over 70, the results were not as favorable as for other patients. The * sign in the table indicates that there is no answer through that patient-specific algorithm that covers 95 or even more of the tumor volume. Therefore, according to Table 2, it can be concluded that the best algorithm that can be considered for the case where the shortest time to reach the target coverage above 95% is the genetic algorithm.

According to Table 2, it can be concluded that the best algorithm that can be considered for the case where the shortest time to reach the target coverage above 95% is the genetic algorithm.

Therefore, according to Table 3, the ES algorithm has better answers than the other two algorithms for the case in which the largest volume of the tumor is covered. According to the results, the ES algorithm has obtained the best results for patients under 60 years of age and normal prostate volume.

Conclusion: According to the obtained results, it can be stated that whether the main goal is the maximum coverage or the goal is the shortest possible time to reach the coverage above 95%, the best algorithm that can get a good answer for each patient is the evolutionary strategy algorithm.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Mohammadi Najafabadi M, Nazif H, Soltanian F. Optimization of Fuzzy Model of High Dose Brachytherapy Problem for the Treatment of Prostate Cancer Using Evolutionary Algorithms. Razi J Med Sci. 2022;29(1):84-95.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

سرطان یکی از چالش‌های بزرگ بشر در تمام کشورها، اعم از پیشرفته و در حال توسعه است. انسان‌ها در طی سالیان دراز با استفاده از همه حوزه‌های مختلف دانش و فناوری و نه فقط پزشکی، سعی کرده‌اند به تدریج شناخت خود را از آن بیشتر کنند تا درمان‌هایی برای آن‌ها پیدا کنند. مدیریت درمان سرطان می‌تواند شامل عمل جراحی، شیمی‌درمانی و یا پرتودرمانی باشد (۱).

هدف از پرتودرمانی، رساندن بیشترین صدمه به سلول‌های سرطانی و کمترین آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور می‌باشد؛ به عبارت دیگر بدست آوردن بیشترین احتمال کنترل موضعی ناحیه تومور با حداقل عوارض جانبی است.

رادیو تراپی به دو صورت، رادیو تراپی خارجی (تله تراپی) و رادیو تراپی داخلی (براکی تراپی) قابل انجام است؛ که موضوع تحقیق، بهینه‌سازی روند براکی تراپی با میزان دوز بالاست.

آمار نشان می‌دهد تقریباً از هر ۶ مرد بالای ۵۰ سال، یک نفر مبتلا به سرطان پروستات می‌شود. سرطان پروستات به ندرت در افراد جوان زیر ۴۰ سال دیده می‌شود. برای تشخیص و درمان سرطان از تابش‌ها استفاده می‌گردد. در سرطان پروستات، براکی تراپی یکی از روش‌های پیچیده است که دارای نتایج بهتری نسبت به دیگر روش‌های متداول هست (۲).

براکی تراپی شامل استفاده از منابع اشعه دهی برای درمان سرطان از طریق اشعه دهی به بافت‌های سرطانی از داخل بدن بیمار می‌باشد. در حالی که اشعه درمانی پرتوی خارجی اشعه را به وسیله عبور پرتوها از میان بدن بیمار تحویل می‌دهد. از آنجایی که اشعه دهی در روش براکی تراپی در نزدیکی حجم‌های هدف انجام می‌شود. لذا می‌توان توزیع دوزهای اشعه دهی را برای وفق دادن به حجم هدف تنظیم کرد. بطوری که اندام‌های سالم اطراف از خطر اشعه دهی در امان بمانند و علاوه بر این، منابع اشعه دهی با قدرت بالا، یا منابع با نرخ دوز بالا را می‌توان مورد استفاده قرار داد تا جلسات درمانی نسبت به اشعه درمانی پرتوی خارجی، کمتر بشود. در این مقاله، ما روش براکی تراپی با میزان دوز بالا را برای سرطان پروستات بررسی می‌کنیم؛ اما این

روش را می‌توان برای سایر انواع براکی تراپی، از جمله با نرخ دوز پایین که در آن‌ها منبع اشعه دهی توان پایین‌تری دارند، به کار برد (۳).

تاریخچه براکی تراپی با کشف مواد رادیواکتیو توسط بکرل در سال ۱۸۹۶ و به دنبال آن جداسازی پلونیوم و رادیوم رادیواکتیو در سال ۱۸۹۸ توسط ماری و پیر کوری آغاز شد. پس از آن تا زمان دستیابی به مواد رادیواکتیو مصنوعی که حدود ۵ دهه به طول انجامید، رادیوم و به ویژه Ra^{226} ، به چشمه کاربردی براکی تراپی تبدیل شد. در اصل می‌توان گفت براکی تراپی اندکی پس از موفقیت در ایزوله کردن رادیوم در اوایل سال ۱۹۰۳ آغاز شد. هرچند این فناوری از آن زمان تاکنون مسیری طولانی را طی کرده، اما اصول آن ثابت باقی مانده است (۴).

محاسبه توزیع دز جذب شده در بیمار قبل از درمان یکی از مراحل اصلی در طراحی درمان در پرتودرمانی است. در براکی تراپی با دز بالا، به دلیل بالا بودن نرخ دز و دز تجویز شده در هر جلسه، دقت محاسبه به یک مسئله بسیار مهم تبدیل می‌شود. عدم دقت در توزیع دز ممکن است منجر به دز بالاتر بافت‌های طبیعی یا دز پایین‌تر بافت‌های هدف شود. این مطالعه ایجاد یک رویکرد جدید فازی برای براکی تراپی با شدت دوز بالا با بهینه‌سازی توزیع دوز بر اساس معیارهای دزیمتری است. استفاده از منطق فازی خود باعث افزایش دقت مدل ریاضی مسئله شده است. در این مقاله، مدل برنامه‌ریزی اعداد صحیح با محدودیت‌های فازی توسعه داده شده و یک مدل بهینه‌سازی برای محاسبه میزان دوز در روش براکی تراپی با میزان دوز بالا، برنامه‌ریزی شده است. این مدل فازی مطالعه و نوآوری جدیدی است که در این مقاله مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به ماهیت فازی که این روش دارد و محدودیت‌های آن را بصورت فازی در نظر گرفته شده است. این کار باعث دقیق‌تر شدن روش و ورود پارامترهایی مثل توانایی جسمی و سن بیمار در مسئله که خود باعث بالا بردن دقت روش برای هر بیمار می‌شود. در نتیجه باعث بهتر شدن جواب بدست آمده و دقیق شدن برنامه اجرایی روش براکی تراپی می‌شود.

برای بدست آوردن مقدار بهینه دوز برای این روش، از روش‌های بهینه‌سازی مختلفی می‌توان استفاده کرد؛ که

مهم‌ترین و پرکاربردترین روش، استفاده از الگوریتم‌های تکاملی است (۴، ۵). الگوریتم‌های تکاملی شیوه بهینه‌سازی است که از روند تکاملی طبیعی الگوبرداری شده است. الگوریتم‌های تکاملی در بهینه‌سازی میزان دوز در روش براکی تراپی دارای نتایج بهتری نسبت به دیگر روش‌های بهینه‌سازی دارند لذا این الگوریتم‌ها برای روش براکی تراپی بسیار پرکاربرد و همچنین دارای ساختاری بسیار ساده‌تر و قابل فهم‌تر هستند (۶). در این پژوهش از سه الگوریتم تکاملی استفاده شده است و نتایج این سه الگوریتم با هم مقایسه شده و بهترین الگوریتم انتخاب شده است. نتایج این تحقیق می‌تواند باعث ارائه و طراحی برنامه درمانی دقیق برای درمان سرطان پروستات با استفاده از روش براکی تراپی با مدل فازی باشد.

روش کار

در روش براکی تراپی با میزان دوز بالا، محل تومور به عنوان حجم هدف بالینی و ارگان‌های سالم اطراف تومور به عنوان اندام‌های در معرض خطر نامیده می‌شود. یک پزشک می‌بایست میزان دوزی تجویز کند که باید تا حد ممکن حجم هدف بالینی را پوشش دهد و با محدودیت‌های دوز برای اندام‌های در معرض خطر منطبق باشد. دوز تجویز شده برای یک ارگان توسط شاخص‌های دوزیمتری که در جدول ۱ ذکر شده است (۸)، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. یک پروتکل بالینی از درمان به روش براکی تراپی اغلب شامل اندیس‌های دوز-حجم و معیارهای مرتبط با آن‌ها می‌باشد که بصورت زیر تعریف می‌شوند (۹):

الف) معیار V_d^0 ، بزرگی حجم انباشته یک عضو o که حداقل سطح دوز اشعه d (متناسب با دوز هدف طرح) را دریافت می‌کند را مشخص می‌کند.
ب) معیار D_v^0 که نشان می‌دهد سطح دوز اشعه‌ای که بیشترین حجم انباشته v یک ارگان o چقدر بالا باید

باشد.

برای مثال، الزام $V_{100}^{prostate} < 95\%$ درصد نشان می‌دهد که حجم تجمعی پروستات پوشش داده شده با حداقل ۱۰۰ درصد دوز هدف، باید بیش از ۹۵ درصد پروستات باشد. جدول ۱ نشان‌دهنده اندیس‌های DV و نیازمندی‌های مرتبط آن‌ها است (۱۰).

در برنامه‌ریزی اعداد صحیح، نقاطی را در حجم هدف به عنوان نقطه دوز در نظر می‌گیریم که معمولاً به‌طور مساوی فاصله دارند. دوز دریافت شده در یک نقطه دوز به عنوان نماینده دوز دریافت شده در نزدیکی و مجاورت آن نقطه دوز در نظر گرفته می‌شود. با توجه به آستانه دوز برای یک عضو، شاخص دوزیمتری برابر است با تعداد نقطه-دوز دریافت‌کننده بیش از حد آستانه دوز از حجم، که یک نقطه واحد دوز را نشان می‌دهد (۱۱). تجربه بالینی، دامنه‌هایی برای مقادیر شاخص دوزیمتری که با پیامدهای بیولوژیکی قابل قبول مانند عدم بازگشت و حداقل عوارض جانبی به اندام‌های در معرض خطر مرتبط است، تعریف شده است (۱۲). این شاخص‌های دوزیمتری و محدوده قابل قبول آن‌ها، معیارهای دوزیمتری را تشکیل می‌دهند که در جدول ۱ بیان شده است. هدف از برنامه‌ریزی براکی تراپی با میزان دوز بالا، این است که مجموعه‌ای از زمان‌های توقف را بدست آورد که به معیارهای دوزیمتری داده شده، نزدیک باشد. که بیشتر حجم هدف را پوشش دهد و کمترین آسیب را برای اعضای سالم داشته باشد. مقاله حاضر دارای کد تایید ۲۲۰۰۳۵ می‌باشد.

در این مطالعه از داده‌های بیست بیمار که سن ۵۰ تا ۷۴ سال داشتند با میانگین سنی ۶۲ را برای درمان سرطان پروستات به روش براکی تراپی از مرکز پزشکی آکادمیک (AMC، آمستردام، هلند)، بیمارستان دخیل در این مطالعه، استفاده شد؛ که این اطلاعات برای اجرای الگوریتم‌های مختلف، در اختیار ما قرار گرفت.

جدول ۱- معیارهای دوزیمتری برنامه درمان به روش براکی تراپی با میزان دوز بالا

Prostate	Bladder	Rectum	Urethra	Vesicles
$V_{100} > 95\%$	$D_{1cc} < 86\%$	$D_{1cc} < 78\%$	$D_{0.1cc} < 110\%$	$V_{80} > 95\%$
$V_{150} < 50\%$	$D_{2cc} < 74\%$	$D_{2cc} < 74\%$		
$V_{200} < 20\%$				

جدول ۲- تعاریف اصطلاح IP

اصطلاح	شرح
S	مجموعه ای برای اندام ها
I	مجموعه ای برای نقاط دوز
J	مجموعه ای برای موقعیت های در حالت سکونت
G_S	مجموعه ای از مقادیر دوز در ارگان S
P_{Si}	مختصات سه بعدی نقطه دوز در G_S
N_S	تعداد نقاط دوز در G_S
T_j	مختصات سه بعدی موقعیت J
N_T	تعدادی از موقعیت های سکون برای این بیمار
D_{Sij}	میزان دوز انتقالی از T_j به P_{Si}
t_j	زمان توقف در T_j
D_{Si}	میزان دوز در P_{Si}
R_S	مقدار آستانه تحمل برای G_S
M_S	حداکثر دوز برای G_S
X_{Si}	متغیر شاخص برای P_{Si}
V_S	شاخص دزیمتری برای G_S
L_S	کران پایین برای V_S
U_S	کران بالا برای V_S

پس بازگیر مجدداً بازگردانده شد (۱۴، ۱۵).

حال در این بخش، یک مدل برنامه عدد صحیح با محدودیت‌های فازی برای برنامه‌ریزی بروی روش براکی تراپی با میزان دوز بالا ارائه شده است. شرح زیرساخت‌ها، پارامترها و متغیرها در این مدل در جدول ۲ می‌باشد (۱۶).

زمان‌های توقف، متغیرهای پیوسته هستند که نشان‌دهنده مدت زمان توقف منبع در T_j است. مجموع دوز دریافت شده در P_{Si} برابر است با میانگین دوزهای دریافتی از هر موقعیت مکانی می‌باشد.

$$D_{Si} = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} D_{Sij} t_j$$

متغیرهای شاخص، متغیرهای باینری هستند که باید رفتار زیر را داشته باشند:

$$X_{Si} = \begin{cases} 1 & D_{Si} \geq R_S \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

در نهایت، شاخص دوزیمتر برای G_S برابر است با مجموع تمام متغیرهای شاخص، بطوریکه داریم:

لازم به ذکر است این بیست بیمار تحت هیچ درمان قبلی (شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و غیره) قرار نداشتند. این بیماران به‌گونه‌ای انتخاب شدند که طیف وسیعی از حجم پروستات آن‌ها بین ۲۳ تا ۱۰۳ سانتیمتر مکعب بودند. برای مقایسه برنامه‌های درمانی براکی تراپی با میزان دوز زیاد بینابینی، نرخ دوز با پرتو Ir192 با میزان دوز تابشی ۱۳ گری (Gy)، مطابق با پروتکل استاندارد TG-43 محاسبه شد.

برای شروع ابتدا اسکن‌های توموگرافی رایانه‌ای (CT) (Computed tomography) یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) (Magnetic resonance imaging) از ناحیه لگنی بیمار گرفته شد، و در نرم‌افزار برنامه‌ریزی درمانی برای استفاده در جلسات برنامه‌ریزی درمان وارد شد. سپس برنامه ریزان و متخصصین درمان به روش براکی تراپی (انکولوژیست‌های اشعه دهی، متخصصین اشعه درمانی، و پزشکان بالینی)، کتترهای ورودی، حجم‌های هدف، و اندام‌های در معرض خطر را که بر اساس تصاویر پزشکی بدست آمده را معین کردند. در این مطالعه حجم پروستات بیماران حجمی حدود ۴۰ تا ۸۰ میلی لیتر داشتند. بسته به اندازه و محل دقیق حجم‌های هدف، بین ۱۴ تا ۲۰ کاتتر وارد بدن بیمار شده، و به حجم‌های هدف رسید. هر کاتتر دربرگیرنده تعدادی از نقاط به اصطلاح نقاط استراحت یا توقف (Dwell Position) می‌باشد. که معمولاً اندازه گام ۲/۵ میلیمتری دارند. منبع اشعه دهی هنگام عبور از میان کاتترها می‌تواند در هر کدام از نقاط توقف فعال شده و برای مدت زمان خاصی (زمان استراحت) (Dwell Time) باقی بماند و عمل اشعه دهی صورت گیرد، پس از آن به نقطه استراحت فعال بعدی می‌رود (۱۳). هرچه منبع بیشتر در آن نقطه بماند، اشعه بیشتری به بافت اطراف آن وارد خواهد شد. سپس این اطلاعات استخراج شد و به عنوان داده‌های ورودی برای بهینه‌سازی مورد استفاده قرار گرفت. بعد از طراحی و تایید برنامه درمانی قابل قبول، کاتترهای وارد شده به بدن بیمار، به دستگاه پس بارگیر (After Loader) که حرکت منبع اشعه را کنترل می‌کند، متصل شدند. منبع اشعه از میان کاتترها به صورتی می‌گذرد که در هر نقطه استراحت برای مدت زمان از پیش تعیین شده، ساکن بود. پس از اجرای برنامه درمانی، منبع به دستگاه

می شود.

$$f_s(t_j) = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j \lesssim M_s - \varepsilon \quad \forall s, i \in G_s \quad (8)$$

باز هم در محدودیت فوق نامساوی \lesssim بصورت فازی می باشد. چون لازم است ارگان های در معرض خطر تا حد امکان در معرض پرتو افشانی قرار نگیرند. در هر دو محدودیت فوق t_j زمان توقف می باشد و نباید بیشتر از یک ساعت باشد (۱۷) که باعث آسیب به سلولهای سالم میشود. در اینگونه مسائل، بهینه سازی روی متغیرهای زمان های توقف انجام می شود و داریم

$$0 \leq t_j \leq 3600 \quad \text{second} \quad \forall j$$

حال میبایست ابتدا با استفاده از تابع عضویت مربوطه، نامساوی های فوق را از حالت فازی به حالت غیر فازی تبدیل کرده و سپس مدل ریاضی آن را طراحی کرد. تابع عضویت مربوط به رابطه (۷) را بصورت زیر تعریف میکنیم.

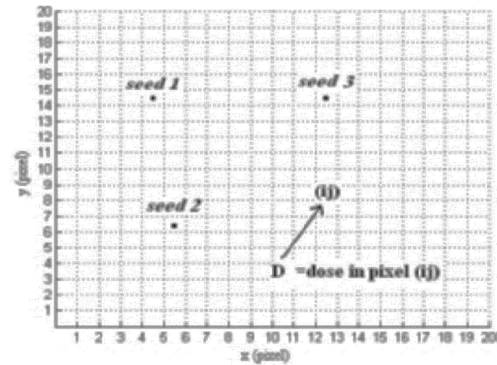
$$\mu_o(t_j) = \begin{cases} 1 & f_o(t_j) \geq R_o + \delta \\ \frac{f_o(t_j) - R_o}{\delta} & R_o \leq f_o(t_j) \leq R_o + \delta \\ 0 & f_o(t_j) \leq R_o \end{cases}$$

و همچنین تابع عضویت رابطه (۸) بصورت زیر می باشد.

$$\mu_s(t_j) = \begin{cases} 1 & f_s(t_j) \leq M_s - \varepsilon \\ 1 - \frac{f_s(t_j) - (M_s - \varepsilon)}{\varepsilon} & M_s - \varepsilon \leq f_s(t_j) \leq M_s \\ 0 & f_s(t_j) \geq M_s \end{cases}$$

در این بخش، یک روش ابتکاری جدید و سریع برای تعیین متغیرهای شاخص در FIP (Fuzzy Integer Programming) ارائه داده می شود. با استفاده از این برنامه ابتکاری، برنامه های دوز تجویزی را می توان از طریق مسائل FIP محاسبه کرد. محدودیت های محدود کننده مسائل FIP با استفاده از این روش ابتکاری، کمتر و کمتر می شود. نتیجه مدل بهینه سازی، یک مسئله برنامه ریزی خطی LP است که می تواند آن را به سرعت حل کرد (۱۶، ۲۰).

کوتاه سازی ها و ساده سازی ها زیر برای اعمال می شود: (۱) ابتدا محدودیت باینری برای متغیرهای شاخص در FIP را از شکل باینری خارج میکنیم (به عنوان مثال، محدودیت $\{0,1\}$ را به $0 \leq X_{si} \leq 1$ تبدیل می شود) و (۲) محدودیت ها در شاخص های



شکل ۱- تاثیر هم زمان میزان دوز از کاتترهای مختلف بر یک نقطه دوز و محاسبه میزان دوز در آن نقطه. با خواندن هر یک از تصاویر با استفاده از نرم افزار متلب، مختصات هر نقطه داخل CTV را مشخص کرده تا بتوان از آنها در الگوریتم های تکاملی استفاده کرد.

$$V_s = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} X_{si}$$

مدل ارائه شده بصورت یک مدل برنامه ریزی صحیح می باشد که آن را (Integer Programming) IP نامگذاری می شود. این مدل در زیر ارائه شده است.

(IP)

Maximize V_0

Subject to:

$$D_{si} = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j \quad \forall s, i \in G_s \quad (1)$$

$$R_s X_{si} \leq D_{si} \leq R_s + (M_s - R_s) X_{si} - \varepsilon \quad \forall s, i \in G_s \quad (2)$$

$$V_s = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} X_{si} \quad \forall i \in G_s \quad (3)$$

$$L_s \leq V_s \leq U_s \quad \forall s \quad (4)$$

$$t_j \geq 0 \quad \forall j \quad (5)$$

$$X_{si} \in \{0,1\} \quad \forall s, i \in G_s \quad (6)$$

هدف IP به حداکثر رساندن پوشش CTV، که همان V_0 است.

با توجه به ماهیت اینگونه مسائل، دو هدف در اینجا بررسی میشود. هدف اول ماکزیمم کردن پوشش هدف میباشد. که بصورت زیر بیان میگردد:

$$f_o(t_j) = \sum_{j=1}^{N_T} D_{oij} t_j \gtrsim R_o + \delta \quad \forall i \in G_o \quad (7)$$

که در معادله فوق، نامساوی \gtrsim بصورت فازی میباشد. هدف دوم، کاهش پرتو افشانی ارگان های در معرض خطر میباشد که بصورت محدودیت زیر در مسئله وارد

Algorithm (Holland

۳- استراتژی‌های تکامل (ES) [Evolution, ۱۹۷۳] Strategic (Rechen berg)
 انواع الگوریتم‌های تکاملی به‌طور مفهومی، تکامل ساختارهای افراد در طبیعت بر طبق روندهای انتخاب، جهش و باز ترکیبی می‌باشند. الگوریتم‌های تکاملی اگرچه در بیشتر سطح‌ها با هم شبیه هستند ولی در شیوه اجرا با هم متفاوت هستند. این اختلاف بیشتر روی ویژگی‌های الگوریتم‌های تکاملی مشاهده می‌شود. زیرا اندازه قابلیت عملگرهای مختلف باهم متفاوت هستند (۱۶).

یافته‌ها

مسئله برنامه‌ریزی FIP را با استفاده از پرونده‌های ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات به‌طور برگشتی و با استفاده از سه الگوریتم تکاملی (EP)، (GA) و (ES) حل شده است. طبق اطلاعات بدست آمده بوسیله سه نوع الگوریتم بهینه‌سازی تکاملی، میزان پوشش حجم هدف با توجه به محدودیت‌ها و معیارهای بالینی در شکل ۲ برای این بیست بیمار مشخص شده است. هر یک از سه الگوریتم (EP)، (GA) و (ES) را هر کدام بطور مستقل برای هر یک از بیماران مبتلا به سرطان پروستات اجرا شده است. این الگوریتم‌ها بعد از ایجاد ۲۰ نسل از جوابهای مطلوب متوقف می‌شود و بهترین جواب هر نسل روی نمودار بصورت یک نقطه مشخص شده است. مجموعه جواب ایجاد شده بصورت نمودار به هم متصل شده است، که برای تحلیل نتایج از آن‌ها استفاده می‌شوند. هر یک از نقاط روی نمودار مشخص کننده بهترین جواب از هر یک از نسل‌های ایجاد شده توسط الگوریتم‌های مربوطه می‌باشد (۲۰).

در ابتدای اجرای این سه الگوریتم برای این بیست بیمار، الگوریتم ژنتیک این قابلیت را نشان داد که زودتر به جواب مطلوب نزدیک می‌شود اما در ادامه روند بهینه‌سازی، سرعت همگرایی به جواب مطلوب، کاهش پیدا می‌کند، لذا اگر پارامتر زمان اهمیت زیادی دارد، الگوریتم ژنتیک می‌تواند مفید باشد. بخصوص برای بیمارانی که حجم پرستات آن‌ها بزرگتر از بیماران دیگر بود. در بیماران ۱۵ و ۱۲ و ۹ با توجه به سن کمتر نسبت به دیگر بیماران و شرایط جسمی بهتر و همچنین حجم

دوزیمتری حذف می‌شوند.

پس از تعدیلات ذکر شده، نتیجه بهینه‌سازی مسئله، برنامه خطی است که به عنوان ساده سازی ابتکاری نامیده می‌شود.

حال با توجه به روابط فوق مدل مسئله ما بصورت زیر تبدیل می‌شود

$$\begin{aligned} \max \quad & f(t_j) = \sum_{i=1}^{N_0} X_{0i} + \sum_{s=0}^T w_s \mu_s(t_j) \\ \text{s. t.} \quad & \sum_{j=1}^{N_T} D_{0ij} t_j - \delta \times \mu_0(t_j) \geq R_0 \\ & (\mu_s(t_j) - 1) \times \varepsilon + f_s(t_j) \leq M_s - \varepsilon \\ & \sum_{s=0}^T w_s = 1 \\ & 0 \leq X_{si} \leq 1 \quad \forall i \in G_0 \\ & 0 \leq t_j \leq 3600 \quad \text{second} \quad \forall j \end{aligned}$$

روش ابتکاری FIP بکار رفته در این مقاله، به شرح زیر است:

(۱) حل مسئله FIP با استفاده از یکی از سه روش الگوریتم‌های تکاملی و ذخیره سازی زمان‌های توقف.

(۲) با استفاده از زمان‌های توقف بدست آمده از FIP برای هر ارگان، P_{si}^* را مجموعه نقطه_دوزهایی از U_s را که اکثر دوزهای آن ارگان را دریافت می‌کند، نشان داده می‌شود.

(۳) برای هر $P_{si} \notin P_{si}^*$ محدودیت $\sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j \leq P_{si}$ اضافه می‌شود.

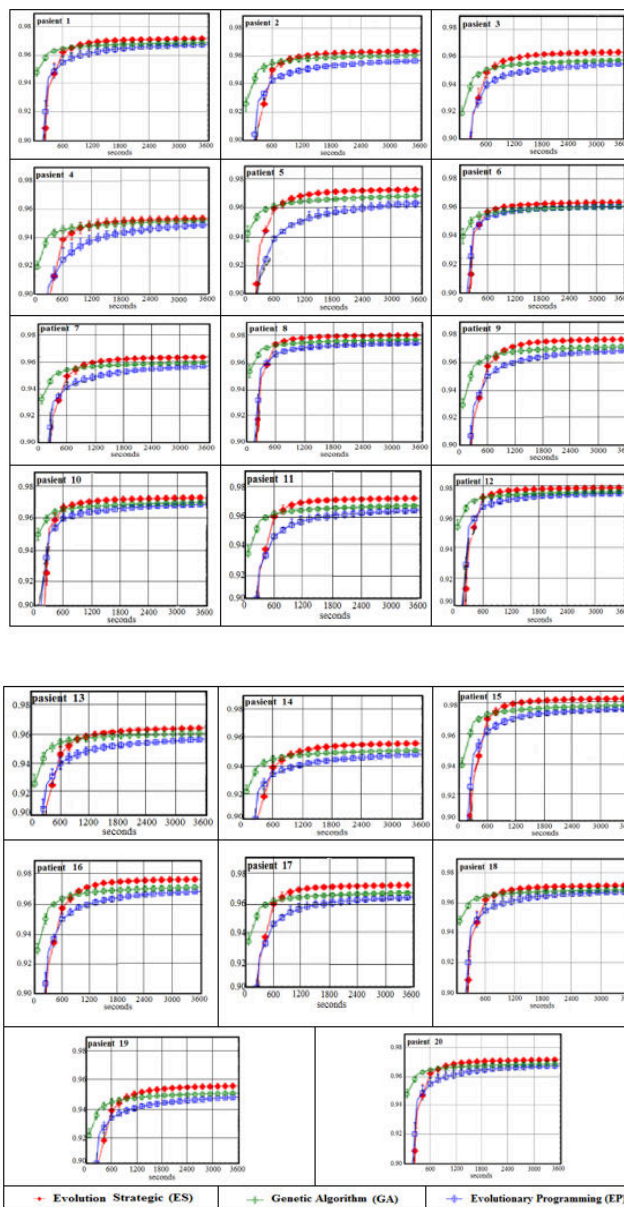
(۴) حل مجدد FIP و به روز رسانی آن برای دریافت برنامه دوز.

الگوریتم‌های تکاملی

الگوریتم‌های تکاملی شاخه‌ای از تکنیک‌های بهینه‌سازی اجتماعی هستند که در آن‌ها از سیستم‌های بیولوژیکی و اصول حاکم بر آن‌ها، بهره‌گیری می‌شود (۱۷). اگر چه این الگوریتم‌ها ارائه دهنده‌ی مدل‌های ساده‌ای از فرایندهای بیولوژیکی در شرایط واقعی هستند، اما در عمل توانایی و کارایی زیادی را از خود نشان داده‌اند.

الگوریتم‌های تکاملی دارای انواع مختلف است که مهمترین آن‌ها عبارتند از:

- ۱- برنامه تکاملی (EP) [Evolutionary Programming (Fogel), ۱۹۶۶]
- ۲- الگوریتم‌های ژنتیک (GA) [Genetic Algorithm (Holland), ۱۹۷۵]



شکل ۲- نمودارهای مقایسه بین سه الگوریتم برای ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پرستات

الگوریتم ژنتیک می‌باشد. با توجه به جدول ۲، می‌توان نتیجه گرفت که بهترین الگوریتم که می‌توان برای حالتی که کوتاه‌ترین زمان برای رسیدن به پوشش هدف بالای ۹۵ درصد مد نظر باشد، الگوریتم ژنتیک می‌باشد (۱۹). لذا با توجه به جدول ۳، الگوریتم ES دارای جوابهای بهتری نسبت به دو الگوریتم دیگر برای حالتی که بیشترین حجم تومور را پوشش داده شده است، مد نظر باشد، می‌باشد. طبق جوابهای بدست آمده الگوریتم ES برای بیماران با سن کمتر از ۶۰ سال و حجم پرستات

پرستات کمتر از ۸۰ میلی لیتر، نتایج بسیار امیدوار کننده نسبت به دیگر بیماران داشته‌اند. در نقطه مقابل برای بیماران ۴ و ۱۹ با سن بالاتر از ۷۰ نتایج به مطلوبی دیگر بیماران نبوده است. علامت * در جدول نشان‌دهنده آن است که جوابی از طریق آن الگوریتم خاص برای بیمار که ۹۵ یا حتی بیشتر از حجم تومور را پوشش داده است، وجود ندارد. لذا با توجه به جدول ۲، می‌توان نتیجه گرفت که بهترین الگوریتم که می‌توان برای حالتی که کوتاه‌ترین زمان برای رسیدن به پوشش هدف بالای ۹۵ درصد مد نظر باشد،

جدول ۲- جواب های بدست آمده از سه نوع الگوریتم اجرا شده که در کمترین زمان ممکن جوابی بدست آمده که بیش از ۹۵ درصد از حجم هدف (تومور) را پوشش داده است.

Patient ID	GA	EP	ES
1	0.965372 (506 second)	0.960003 (853 second)	0.960089 (600 second)
2	0.960007 (1973 second)	*	0.960033 (1297 second)
3	*	*	0.960002 (1410 second)
4	*	*	*
5	0.960001 (600 second)	0.960000 (2400 second)	0.960000 (600 second)
6	0.960000 (2400 second)	0.960000 (2400 second)	0.960000 (853 second)
7	*	*	0.960002 (1296 second)
8	0.967947 (214 second)	0.96 (403 second)	0.960000 (403 second)
9	0.96 (411 second)	0.96 (1183 second)	0.965743 (772 second)
10	0.96 (297 second)	0.96 (600 second)	0.968237 (600 second)
11	0.96 (448 second)	0.96 (1500 second)	0.96 (600 second)
12	0.963984 (228 second)	0.962718 (600 second)	0.974823 (600 second)
13	0.96 (1493 second)	*	0.96 (1352 second)
14	*	*	*
15	0.960015 (287 second)	0.960108 (600 second)	0.97 (600 second)
16	0.96 (442 second)	0.96 (1135 second)	0.962548 (772 second)
17	0.96 (445 second)	0.96 (1503 second)	0.960023 (600 second)
18	0.964288 (441 second)	0.96 (944 second)	0.962842 (600 second)
19	*	*	*
20	0.964711 (443 second)	0.96 (975 second)	0.962219 (600 second)

جدول ۳- جواب های بدست آمده از سه نوع الگوریتم در کمترین زمان ممکن جوابی بدست آمده که بیشترین حجم هدف (تومور) را پوشش داده است.

Patient ID	GA	EP	ES
1	0.967453 (600 second)	0.967752 (1890 second)	0.970013 (1325 second)
2	0.960007 (1973 second)	*	0.962356 (1526 second)
3	*	*	0.962865 (2097 second)
4	*	*	*
5	0.966293 (1987 second)	0.960089 (2958 second)	0.974821 (1705 second)
6	0.960000 (2400 second)	0.960000 (2400 second)	0.964892 (2400 second)
7	*	*	0.964583 (2400 second)
8	0.978432 (2024 second)	0.972371 (2234 second)	0.980000 (1498 second)
9	0.97 (2084 second)	0.967128 (2400 second)	0.976347 (1953 second)
10	0.968919 (1497 second)	0.967593 (2400 second)	0.971642 (1500 second)
11	0.965989 (1662 second)	0.963572 (2400 second)	0.972319 (1849 second)
12	0.972551 (1500 second)	0.975619 (2400 second)	0.978699 (1156 second)
13	0.960014 (2084 second)	*	0.963728 (1997 second)
14	*	*	*
15	0.978462 (2095 second)	0.977954 (2713 second)	0.980027 (1699 second)
16	0.969187 (1359 second)	0.967232 (2785 second)	0.975831 (1872 second)
17	0.965017 (1311 second)	0.96 (2174 second)	0.970002 (2150 second)
18	0.967719 (1138 second)	0.968723 (2400 second)	0.973368 (1877 second)
19	*	*	*
20	0.968539 (1502 second)	0.968971 (2400 second)	0.962219 (600 second)

مقاسه با الگوریتم های تکاملی مختلفی که لاهانس و همکارانش مورد استفاده قرار دادند (۱۲)، پوشش هدف در این مدل فازی افزایش پیدا کرده است.

الگوریتم ژنتیک مورد استفاده نسبت به الگوریتم های ژنتیک مورد استفاده بورتور و همکارانش (۱۶) و الگوریتم بوسمن و همکارانش (۱۸) دارای نتایج قابل قبولی

نرمال بهترین نتیجه را بدست آورده است.

بحث

در این پژوهش هر یک از سه الگوریتم (EP)، (GA) و (ES) را هر کدام بطور مستقل برای هر یک از بیماران مبتلا به سرطان پرستات اجرا شده است. این روش در

2. Shen C, Nguyen D, Zhou Z, Jiang SB, Dong B, Jia X. An introduction to deep learning in medical physics: advantages, potential, and challenges. *Physics Med Biol*. 2020 Mar 3;65(5):05TR01.

3. Venselaar JL, Baltas D, Hoskin P, Meigooni AS. -Introduction and Innovations in Brachytherapy. *Comprehens Brachyther*. 2012 Nov 8 (pp. 32-37). CRC Press.

4. Morén B, Larsson T, Tedgren ÅC. Optimization in treatment planning of high dose-rate brachytherapy—Review and analysis of mathematical models. *Med Physics*. 2021 May;48(5):2057-82.

5. Dohlmar F, Johansson S, Larsson T, Sandborg M, Tedgren ÅC. An audit of high dose-rate prostate brachytherapy treatment planning at six Swedish clinics. *J Contemporary Brachyther*. 2021 Feb;13(1):59.

6. Dinkla AM, van der Laarse R, Kaljouw E, Pieters BR, Koedooder K, van Wieringen N, Bel A. A comparison of inverse optimization algorithms for HDR/PDR prostate brachytherapy treatment planning. *Brachytherapy*. 2015 Mar 1;14(2):279-88.

7. Alterovitz R, Lessard E, Pouliot J, Hsu IC, O'Brien JF, Goldberg K. Optimization of HDR brachytherapy dose distributions using linear programming with penalty costs. *Med Physics*. 2020 Nov;33(11):4012-9.

8. Siau T, Cunha A, Atamtürk A, Hsu IC, Pouliot J, Goldberg K. IPIP: A new approach to inverse planning for HDR brachytherapy by directly optimizing dosimetric indices. *Med Physics*. 2021 Jul;38(7):4045-51.

9. Gorissen BL, Den Hertog D, Hoffmann AL. Mixed integer programming improves comprehensibility and plan quality in inverse optimization of prostate HDR brachytherapy. *Physics Med Biol*. 2013 Jan 31;58(4):1041.

10. De Boeck L, Beliën J, Egyed W. Dose optimization in high-dose-rate brachytherapy: A literature review of quantitative models from 1990 to 2010. *Operat Res Health Care*. 2014 Jun 1;3(2):80-90.

11. Luong NH, Alderliesten T, Bel A, Niatsetski Y, Bosman PA. Application and benchmarking of multi-objective evolutionary algorithms on high-dose-rate brachytherapy planning for prostate cancer treatment. *Swarm Evol Comput*. 2018 Jun 1;40:37-52.

12. Lahanas M, Baltas D, Zamboglou N. A hybrid evolutionary algorithm for multi-objective anatomy-based dose optimization in high-dose-rate brachytherapy. *Physics Med Biol*. 2020 Jan 22;48(3):399.

13. Deb K. Multi-objective optimisation using evolutionary algorithms: an introduction. In *Multi-objective evolutionary optimisation for product design and manufacturing 2011* (pp. 3-34). Springer, London.

می‌باشد. این الگوریتم ژنتیک طراحی شده دارای سرعت اجرا بالاتری نسبت به دو الگوریتم مورد اشاره هست و جوابهای آن دقیقتر می‌باشد.

نتایج بدست آمده از این مقاله در مقایسه با نتایج بهینه‌سازی هافمن و همکارانش (۹) بسیار رضایت بخش تر بوده، البته هافمن از ترکیب دو الگوریتم تکاملی استفاده کرده است که هم سرعت اجرای الگوریتم‌ها را بالاتر برده و نتایج ضعیفتری بدست آورد. هاسکین و همکارانش (۲۰) در تحقیقاتشان از الگوریتم ES استفاده کردند اما الگوریتم مورد استفاده آن‌ها دارای عملگرهای با ساختار گسسته بوده که می‌بایست این الگوریتم می‌بایست در چندین مرحله با زمان بندی متفاوت اجرا شود تا به جواب بهینه مطلوب برسد. در تحقیقات گذشته مشخص شده بود که الگوریتم‌های تکاملی دارای عملکرد خیلی خوبی در بهینه‌سازی داشته و دارد (۸، ۱۲، ۱۷، ۱۴، ۲۰، ۱۹). در این تحقیق مشخص شد که در مقایسه الگوریتم‌های مختلف الگوریتم تکاملی ES دارای بهترین نتایج و عملکرد می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بدست آمده و مقایسه الگوریتم‌های مختلف، می‌توان نتیجه گرفت که چه در حالتی که هدف اصلی، بیشترین پوشش باشد و یا هدف، کمترین زمان ممکن برای رسیدن به پوشش بالای ۹۵ درصد باشد، بهترین الگوریتمی که می‌تواند جواب خوبی برای هر بیمار بدست آید، الگوریتم ES می‌باشد. همچنین با استفاده کردن پارامترهای مختلف و تاثیر گذار در الگوریتم‌های تکاملی مورد استفاده نتایج قابل قبول از نظر بالینی حاصل شده است. البته در تحقیقات آینده می‌توان این مسئله را به صورت چند هدفه نیز در نظر گرفت.

کد اخلاق: IR.PNU.REC.1400.261

References

1. Tambas M, Tavli B, Bilici N, Dizman A, Sertel H, Fayda M. Computed Tomography-Guided Optimization of Needle Insertion for Combined Intracavitary/Interstitial Brachytherapy With Utrecht Applicator in Locally Advanced Cervical Cancer. *Pract Rad Oncol*. 2021 Jul 1;11(4):272-81.

14. Bouter A, Luong NH, Witteveen C, Alderliesten T, Bosman PA. The multi-objective real-valued gene-pool optimal mixing evolutionary algorithm. InProceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference 2017 Jul 1 (pp. 537-544).
15. Thierens D, Bosman PA. Optimal mixing evolutionary algorithms. InProceedings of the 13th annual conference on Genetic and evolutionary computation 2011 Jul 12 (pp. 617-624).
16. Bouter A, Alderliesten T, Witteveen C, Bosman PA. Exploiting linkage information in real-valued optimization with the real-valued gene-pool optimal mixing evolutionary algorithm. InProceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference 2017 Jul 1 (pp. 705-712).
17. Luong NH, Bouter A, Van Der Meer MC, Niatsetski Y, Witteveen C, Bel A, Alderliesten T, Bosman PA. Efficient, effective, and insightful tackling of the high-dose-rate brachytherapy treatment planning problem for prostate cancer using evolutionary multi-objective optimization algorithms. InProceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion 2017 Jul 15 (pp. 1372-1379).
18. Bosman PA. The anticipated mean shift and cluster registration in mixture-based EDAs for multi-objective optimization. InProceedings of the 12th annual conference on Genetic and evolutionary computation 2020 Jul 7 (pp. 351-358).
19. Zhang Q, Li H. MOEA/D: A multiobjective evolutionary algorithm based on decomposition. IEEE Transactions on evolutionary computation. 2017 Nov 27;11(6):712-31.
20. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Hellebust TP, Siebert FA, Kovacs G. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol. 2013 Jun 1;107(3):325-32.