

მოდელირება და სიმულაცია

გენეტიკური ალგორითმი IMRT მრავალი ცვლადის ოპტიმიზაციის ამოცანის ამოხსნისათვის

ნიკა თოფურია

ntopuria@evex.ge

ომარ კიკვიძე

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
ქუთაისი, საქართველო

ნაშრომში ნაჩვენებია გენეტიკური ალგორითმების უპირატესობა მრავალი ცვლადის ოპტიმიზაციის ამოცანების გადაწყვეტისას. მაგალითად მოყვანილია თავ-კისრის არეში არსებული სიმსივნური ქსოვილების დასახივების ოპტიმალური პარამეტრების შერჩევის ამოცანა. კერძოდ, სხივური თერაპიის IMRT მეთოდისთვის ირადიაციის კუთხეთა შერჩევა. იმის გათვალისწინებით, რომ საოპტიმიზაციო არე საკმაოდ დიდია და შემზღვევლი პარამეტრების რაოდენობა ზრდადია სიმსივნური და ჯანსაღი ქსოვილების ურთიერთგანლაგების მიხედვით, ცხადია აუცილებელია სწრაფი და მოქნილი ალგორითმის შემუშავება. ტრადიციული დეტერმინისტული ალგორითმები გამოირჩევიან მიღებული შედეგების ხარისხით, თუმცა ოპტიმიზაციის დიდი დრო ხშირად მათ კლინიკურად გამოუსადეგარს ხდის. სტატიაში განხილული მაგალითი ნათლად აჩვენებს სტოქასტური ალგორითმების, კერძოდ გენეტიკური ალგორითმის უპირატესობას, როგორც ოპტიმიზაციისთვის საჭირო დროის ისე მოსალოდნელი დასახივების ეფექტურობის მიხედვით.

**საკვანძო სიტყვები:** ოპტიმიზაცია, ბიო-მიმიკრია, გენეტიკური, ალგორითმი.

IMRT (ინტენსიობა მოდულირებადი რადიაციული თერაპია) არის სისტემურად რთული, მაღალი სიზუსტის მქონე რადიოთერაპიის სახე, რომელიც იყენებს კომპიუტერიზებულ მეგავოლტების სიმძლავრის რენტგენულ ამაჩქარებლებს სიმსივნური ქსოვილების უჯრედების დასახივებლად. ეს მეთოდი შემუშავებულია ისე, რომ დასახივებისას მოხდეს დაზიანებული კერის სრული დაფარვა სამკურნალო დოზით და ამასთან, მაქსიმალურად იქნას დაცული ჯანსაღი ორგანოს ქსოვილები. IMRT-ს ყველაზე ხშირად იყენებენ პროსტატის, თავ-კისრის, მკერდის, ფარისებრი ჯირკვლის, ფილტვის, ღვიძლისა და ტვინის სიმსივნეების სამკურნალოდ.

IMRT სამკურნალო გეგმაში განსაზღვრულია დასახივების კუთხეები და თითოეული დასახივების კუთხისთვის ველის ინტენსივობის რუკა. როგორც წესი იყენებენ თანაბარი დაშორებით აღებულ კუთხეებს რომლებიც ერთ სიბრტყეში არიან განლაგებულები. ასეთი ველები მიიღება დამასახივებელი აპარატის

გენტრის (მოდრავი თავაკის) პაციენტის გარშემო წრიული ბრუნვის შედეგად, როცა თავად პაციენტის მაგიდა უძრავადაა გაჩერებული. პრაქტიკაში დასხივების ველების და შესაბამისად კუთხეების რაოდენობა 3-დან 8-მდე მერყეობს, რაც უზრუნველყოფს მკურნალობის დროის მისაღებ ხანგრძლივობამდე დაყვანას, ველიდან ველამდე პაციენტის გამომრავების ალბათობისა და შესაბამისად მისი გასწორების დროის შემცირებას.

კვლევის შედეგად (Shabbir ... 2010: 4-5) აღმოჩნდა რომ, ხშირად, მცირე რაოდენობის ოპტიმიზირებული ველები დოზის უკეთეს განაწილებას იძლევიან ვიდრე თანაბრად დაშორებული, მეტი რაოდენობის სამკურნალო ველები. აღნიშნული კვლევა აჩვენებს თუ რამდენად მნიშვნელოვანი შეიძლება იყოს დასხივების კუთხეთა ოპტიმიზაციის გამოყენება აღნიშნულ სფეროში.

IMRT ოპტიმიზაციის ამოცანა ზოგადად შემდეგნაირად ფორმულირდება (Wieser ... 2017: 5):

$$\min_{w \in \mathbb{R}^B} f(w) = \sum_n p_n f_n(w)$$

$$c_k^l \leq c_k(w) \leq c_k^u \quad w \geq 0$$

სადაც  $f(w)$  არის ჯამური სამიზნე ფუნქცია რომელიც შედგება ჩვენს მიერვე შერჩეული ინდივიდუალური კომპონენტებისგან,  $f_n(w)$  გამრავლებული პირობით წონაზე  $P_n$ .  $c_k^l$  და  $c_k^u$  წარმოადგენენ ზედა და ქვედა ზღვრებს  $C_k(W)$   $k$ -ური ფუნქციისთვის.

დღესდღეობით ყველაზე გავრცელებული და კლინიკურად გამოყენებადი კუთხეთა და დოზის ინტენსიობის რუკების ოპტიმიზაციის პროგრამა HELIOS, დაფუძნებულია შეუღლებული გრადიენტების მეთოდზე, ალგორითმი საკმაოდ სწრაფია, თუმცა მისი დეტერმინისტული ბუნების გამო ოპტიმიზაციას წყვეტს ლოკალური მინიმუმის პოვნისას, რაც საკმაოდ დიდი პრობლემაა საძიებო არის არაერთგვაროვნებისა და კუთხეთა შესაძლო ვარიანტების სიმრავლის გამო. უკანასკნელ წლებში აქტიურად ხდება სხვადასხვა სტოქასტური ალგორითმის მორგება ზემოთხსენებულ საოპტიმიზაციო ამოცანაზე. ამ მხრივ განსაკუთრებით გამორჩეულია ნიუ იორკში მოღვაწე მკვლევართა ნაშრომი (Nazareth ... 2009), რომელშიც განხილულია ე.წ გენეტიკური ალგორითმის გამოყენების ეფექტურობა დასხივების ოპტიმალური პარამეტრების შერჩევისას.

აღნიშნული მეთოდი ბუნებაში არსებული ნატურალური გადარჩევის პროცესს ემყარება. ალგორითმი იყენებს რამდენიმე გენეტიკურ ოპერატორს (ინიციალიზაცია, სელექცია, შეჯვარება, მუტაცია, იმუნურობა და ამ კონკრეტულ შემთხვევაში კლონირება და დივერსიფიცირება) ოპტიმალურთან მიახლოე-

## ნ. თოფურია, ო. კიკვიძე

ბული შედეგების მისაღებად. შემოდის მოდელში ახალი ტერმინი, როგორცაა  $j$  გენი - ანუ კონკრეტული ინდივიდი,  $r$  არის ამონახსნი,  $g$  არის ინდივიდთა თაობა, ხოლო  $R$  არის ინდივიდთა სიმრავლე მოცემულ თაობაში.

მიუხედავად ალგორითმის მიახლოებითი ბუნებისა, იგი ფართოდ გამოიყენება ისეთი საოპტიმიზაციო ამოცანების ამოხსნისას სადაც ძალიან დიდი რაოდენობით შესაძლო ვარიანტია განსახილველი. ალგორითმი თითოეულ იტერაციასში არჩევს საუკეთესო ვარიანტებს და უზრუნველყოფს მათ სრულყოფას მომდევნო იტერაციისთვის გარკვეული ოპერატორების გამოყენებით. მეთოდის ერთერთი დადებითი მხარეა ისიც, რომ ბოლო იტერაციის შემდეგ ვიღებთ არა მარტო თაობის საუკეთესო ინდივიდებს, არამედ ყველა სხვა ინდივიდსაც თაობაში, რაც საშუალებას გვაძლევს ახალი ოპტიმიზაციის გარეშე განვიხილოთ რამდენიმე შესაძლო ვარიანტი.

გენების რაოდენობა და შესაბამისად საძიებო არის შეზღუდვა ხდება თავიდანვე, დამგეგმარებლის მიერ. პირველი თაობის ინდივიდებს ენიჭებათ გარკვეული ინტერვალით დაშორებული კონკრეტულ კუთხეთა მნიშვნელობები, რომლებიც, შედეგის ოპტიმიზირების მიზნით კლინიკურ გამოცდილებაზე დაყრდნობით შეირჩევა. კონკრეტული კუთხის 'სიკარგის' შესაფასებლად შემოღებული იქნა პირობითი საზომი ერთეული FoM, რომელიც ინვერსიულად პროპორციულია  $f_j$  სამიზნე მნიშვნელობისა და გამოითვლება თითოეული კუთხისთვის ინდივიდუალურად.

ყოველი ახალი იტერაციის ოპტიმიზირებამდე თითოეული ინდივიდისთვის იანგარიშება საოპტიმიზაციო მნიშვნელობა, რომელიც ინვერსიულად პროპორციულია მისი FoM შეფასებისა. ასეთი დამოკიდებულება პრობლემატურია როცა საოპტიმიზაციო მნიშვნელობა ნულისკენ მიისწრაფვის (ამ შემთხვევაში FoM მიისწრაფვის უსასრულობისკენ), თუმცა ასეთი შემთხვევა ამოცანის სირთულის გამო პრაქტიკულად გამორიცხულია.

იტერაციის დასრულებისას საუკეთესო FoM მნიშვნელობის მქონე ინდივიდი წარმოადგენს თაობის საუკეთესო ინდივიდს და მისი მომდევნო თაობაში უცვლელი გადასვლის უზრუნველსაყოფად ხდება მისი კლონირება. იტერაციის თითოეულ დონეზე ხდება საუკეთესო ინდივიდების შეჯვარება, რათა მოხდეს მათი მსგავსი, სავარაუდოდ უკეთესი ვარიანტის განხილვა შესაძლებელია ერთი კონკრეტული ინდივიდი შეეჯვაროს რამდენიმე სხვას. ერთიანდება თითოეული წყვილისთვის შემთხვევით შერჩეული გენების კონკრეტული რაოდენობა და შედეგად ვიღებთ ორ ახალ ინდივიდს, რომლებშიც ორივე მშობლის გენებია შერეული, გარდა იმ შემთხვევისა, როცა ადგილი აქვს მუტაციას. მუტაციის დროს ინდივიდის ერთერთი გენი იცვლება შემთხვევით შერჩეული გენით (მუტაცია ზოგადად ხდება იშვიათად). მუტაციის დანიშნულებას შეამციროს ოპტიმიზაციის ერთ არეში 'გაჭედვის' ალბათობა.

თუ იტერაციაში აღმოჩნდა ორი ისეთი გენი, რომლებიც მცირედით განსხვავდებიან ერთმანეთისგან და შეუძლია თითოეულ მათგანს დასასხივებელ არეზე მოახდინოს დოზის ისეთი განაწილება როგორც მეორეს, მოქმედებაში მოდის ე.წ იმუნურობის პარამეტრი. ორი მსგავსი გენიდან შეირჩევა მხოლოდ ერთი მათგანი (ე.წ იმუნიტეტის მქონე), ხოლო მეორე შეიცვლება სხვა, შედარებით განსხვავებული გენით(კუთხით). ეს პროცესი ასევე გამორიცხავს ერთმანეთის პარალელური, მოპირისპირე ველების არსებობასაც.

ალგორითმი ასრულებს მუშაობას, როცა საუკეთესო ინდივიდის FoM მაჩვენებლის გაუმჯობესება ხდება ძალიან მცირე,  $\epsilon$ -ზე ნაკლები მნიშვნელობით წინასწარ განსაზღვრული იტერაციების რაოდენობის ან გამოთვლითი დროის მანძილზე.

შესაბამისად, გენეტიკური ოპტიმიზაციის ალგორითმი იღებს შემდეგ სახეს (Carlson ... 2005: 10-11):

- I. ინიციალიზაცია
  - A. იანგარიშება საწყისი FoM მნიშვნელობა თაობაში შემავალი თითოეული კუთხისთვის
  - B. განისაზღვრება ძირითადი პარამეტრების მნიშვნელობა თითოეული ინდივიდისთვის
  - C. ხდება ინდივიდთა შემოწმება იმუნურობისა და დივერსიფიცირების პარამეტრებით
  - D. იანგარიშება FoM მნიშვნელობა თითოეული კუთხისთვის
- II. ხდება საუკეთესო ინდივიდის კლონირება
- III. შეირჩევა მშობლები, ხდება შეჯვარება და შესაძლოა მუტაციაც
- IV. ხდება პოპულაციის შემოწმება იმუნურობასა და დივერსიფიცირებაზე
- V. იანგარიშება FoM
- VI. სრულდება მუშაობა თუ ინდივიდის FoM მაჩვენებელი გაუმჯობესდა  $\epsilon$ -ზე ნაკლები მნიშვნელობით წინასწარ განსაზღვრული იტერაციების რაოდენობის ან გამოთვლითი დროის მანძილზე, სხვა შემთხვევაში ციკლი გრძელდება II ნაბიჯიდან.

შედეგად მიღებული კუთხეთა ნაკრები კლინიკურად უფრო ზუსტი დოზათა განაწილების მისაღებად დამუშავებულ იქნა HELIOS დოზის გადათვლის სისტემაში.

მეთოდის ეფექტურობა შემოწმდა 2 ვირტუალურ პაციენტზე, რომელთა ფიზიკური პარამეტრები სრულად შეესაბამება რეალურს. ორივე შემთხვევაში სიმსივნური ქსოვილები მდებარეობს თავ-კისრის მიდამოში (მდებარეობა შერჩეულია განსაკუთრებული სირთულის გამო). ორივე შემთხვევაში გამოწერილი სამკურნალო დოზა დასასხივებელ არეზე (PTV) არის 70 Gy (გრეი - შთანთქმული მაიონიზირებელი გამოსხივების დოზის საზომი ერთეული).

## ნ. თოფურია, ო. კიკვიძე

დოზა უდრის 1 გრის, თუ მაიონიზირებელი გამოსხივების შთანთქმის შედეგად სხეულმა მიიღო 1 კილოგრამზე 1 ჯოული ენერჯია).

რადგან გენეტიკური ალგორითმი სტოქასტური ბუნებისაა, ყოველ ჯერზე ოპტიმიზაციის შედეგები შესაძლოა ერთმანეთისგან განსხვავებული იყოს, ამიტომ თითოეულ პაციენტზე ოპტიმიზაცია ჩატარდა 4-ჯერ (სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შედეგების მისაღებად). შედეგად მიღებული სამკურნალო გეგმა შედარებული იქნა ტრადიციული მეთოდით, თანაბარ დაშორებული კუთხეების მქონე ველებით შედგენილ გეგმასთან. ოპტიმიზაციის პროცესში გამოყენებული შემზღვეველი პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 1.

### ცხრილი 1

#### დასაშვებ დოზათა ლიმიტები ჯანსაღი ორგანოებისთვის და მათი ფარდობითი პრიორიტეტები

ორგანო	მოცულობის 1%-თვის დაშვებული მაქს. დოზა	მაქს. წერტილოვანი დოზა	საშუალო დოზის ზედა ზღვარი	პრიორიტეტი
ზურგის ტვინი	46	50		მაღალი
მოგრძო ტვინი	54	60		მაღალი
ქიაზმა	54	50		მაღალი
ოპტიკური ნერვი	54	60		მაღალი
თვალები			35	მაღალი
საფეთქლის წილი	60	65		საშუალო
სანერწყვე ჯირკვლები			26	საშუალო
ყურები			50	საშუალო
ჰიპოფიზი	40			დაბალი
ყბის სახსარი	70	75		დაბალი
ლინზები	10			დაბალი
პირის ღრუ	55	65		დაბალი
ხორხი			45	დაბალი
ყბის ძვალი	70	75		დაბალი

როგორც ჩატარებულმა რიცხვითმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, ორივე შემთხვევაში ოპტიმიზაციის დრო მერყეობდა 9სთ-დან 14სთ-მდე. გამოთვლების შედეგები მოცემულია ცხრილში 2. აქ ნათლად ჩანს, რომ მიუხედავად აღნიშნული ექსპერიმენტებისათვის საჭირო დროის საგრძნობი სხვაობისა, მათ მიერ მიღებულ ამონახსნებს შორის არ არის მნიშვნელოვანი განსხვავება. ცხრილში შესადარებლად მოცემულია თანაბრად დაშორებული ველების გამოყენებით შედგენილი გეგმის FoM მნიშვნელობაც.

ნათელია, რომ ოპტიმიზაციისათვის საჭირო დიდი დროის მიუხედავად, კომპიუტერული გამოთვლების შედეგად მიღებული გეგმა უკეთესია ვიდრე ტრადიციული მეთოდებით შედგენილი. სხვაობა განსაკუთრებულად იგრძნობა ისეთ არეებში, სადაც დასასხივებელი ქსოვილისა და ჯანსაღი ორგანოების მოცულობები ერთმანეთს კვეთენ, ცხრილი 2.

მეორე სატესტო შემთხვევა სიმსივნური ქსოვილის დიდი გეომეტრიული ზომების გამო უფრო რთული იყო ოპტიმიზაციისთვის, რაც ნათლად აისახა გამოთვლების ხანგრძლიობაზე. შესამჩნევია ასევე ის ფაქტიც, რომ ოპტიმიზაციის შედეგად მიღებული კუთხეები მეტ-ნაკლებად თანაბრადაა ერთმანეთისგან დაშორებული. ცხრილში 2 მოცემულია მიღებული შედეგები. ნათელია, რომ ამ შემთხვევაში ოპტიმიზაციის შედეგად მიღებული პარამეტრები დიდად ვერ აუმჯობესებს თანაბრად დაშორებული ველებით მიღებულ შედეგებს, თუმცა სიმსივნის ადგილ-მდებარეობის სირთულის გათვალისწინებით, მცირედი გაუმჯობესებაც კი შეიძლება გადამწყვეტი აღმოჩნდეს.

ოპტიმიზაციის შედეგად მიღებული კუთხეები ორივე ლოკაციისთვის მოცემულია ცხრილში 3. ხოლო კრიტიკულ ორგანოებზე მოსული დოზები მოცემულია ცხრილში 4.

ობტომიზატორის მუშაობის დრო და წარმოქმნილ თაობათა რაოდენობა

ექს. ნომერი	მუშაობის დრო		თაობათა რაოდენობა		FoM მნიშვნელობა		მინიმიზაციის ფუნქციის მნიშვნელობა	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1	14სთ 25წთ	9სთ 49წთ	21	12	89,61	132,28	0,01116	0,00,756
2	11სთ 59წთ	11სთ 22წთ	17	14	86,36	132,80	0,01158	0,00753
3	12სთ 34წთ	14სთ 40წთ	18	19	89,29	138,77	0,01120	0,00721
4	13სთ 12წთ	14სთ 40წთ	19	19	91,58	136,99	0,01092	0,00730
ს ა შ ა ლ ო მნიშვნელობა	13სთ 4წთ	12სთ 38 წთ	19	16	89,13	135,14	0,01122	0,00740
თანაბრად დაშორებულ კუთხეთა შეფასება	-	-	-	-	76,92	121,51	0,01300	0,00823

ცბრილი 3

ოპტიმიზაციის შედეგად მიღებული კუთხეები

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
I ლოკაცია	210	240	265	310	330	345	10	50	125
II ლოკაცია	185	210	250	295	345	20	60	100	130

ცბრილი 4

დოზის მინიმალური, მაქსიმალური და საშუალო მნიშვნელობების შედარების ცბრილი ოპტიმიზირებული და არა-ოპტიმიზირებული გეგმების შემთხვევაში

ორგანო	გეგმა	მინიმალური დოზა (Gy)		მაქსიმალური დოზა (Gy)		საშუალო დოზა (Gy)	
		I	II	I	II	I	II
ტანი (სრული საძიებო არე)	ოპტიმიზირებული	0	0	81,1	75,9	21,3	18,6
	არაოპტიმიზირებული	0	0	77,8	75,1	21,6	18,6
პირის ღრუ	ოპტიმიზირებული	24,3	0	72,7	72,7	52,3	42,6
	არაოპტიმიზირებული	21,1	0	73,1	70,7	53,7	46,5
მარჯვენა სანერწყვე ჯირკვალი	ოპტიმიზირებული	15,4	13,2	76,4	65,7	57,1	31,8
	არაოპტიმიზირებული	18,4	12,6	76,6	63,2	54,5	33,1
მარცხენა სანერწყვე ჯირკვალი	ოპტიმიზირებული	11,8	8,5	75,9	55,3	41,8	25,8
	არაოპტიმიზირებული	11,8	13	74,9	55,7	52,5	31,6

მიუხედავად იმისა, რომ განხილული მეთოდის ეფექტურობა ექსპერიმენტულად დადასტურდა, ფაქტია, რომ მისი გამოყენება საჭიროებს მნიშვნელოვან დროს გამოთვლების შესასრულებლად. შესაძლებელია ოპტიმიზატორის გაუმჯობესება გარკვეული ძირეული პარამეტრების გაუმჯობესებით, როგო-



რიცაა საძიებო არის რეზოლუციის შემცირება ძიების საწყის ეტაპზე, გამოთვლების პარალელიზება პროცესორის ცალკეულ ბირთვებზე, საძიებო არის შემცირება აშკარად გამოუსადეგარი დასხივების კუთხეთა წინასწარი გამორიცხვით და ა.შ.

### ლიტერატურა:

Shabbir ... 2010: Ozan Gozbasi, Martin Savelsbergh, Ian Crocker, Tim Fox, Eduard Schreibmann - A Fully-Automated Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning System - (ელ.რესურსი: researchgate).

Wieser ... 2017: Eduardo Cisternas, Niklas Wahl, Silke Ulrich, Alexander Stadler, Henning Mescher, Lucas-Raphael Müller, Thomas Klinge, Hubert Gabrys, and Lucas Burigo, Andrea Mairani, Swantje Ecker, Benjamin Ackermann, and Malte Ellerbrock, Katia Parodi, Oliver Jakel, Mark Bangert – Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit – matRad - (Wiley Periodicals).

Nazareth ... 2009: Stephen Brunner, Matthew D.Jones, Harish K. Malhorta, Mohammad Bakhtiari - Optimization of beam angles for intensity modulated radiation therapy treatment planning using genetic algorithm on a distributed computing platform - (Journal of Medical Physics, NY, USA) .

Carlson ... 2005: Lena Krantz, Chalmers University of Technology - Optimization of Beam Orientation in Intensity Modulated radiation Therapy using a Genetic Algorithm - Master's Thesis, Chalmers University of Technology, Goteborg University, Sweden