

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Agnieszka Skrobała**

Zastosowanie sztucznych sieci neuronowych do  
optymalizacji rozkładów dawek w radioterapii  
stereotaktycznej obszarów wewnątrzczaszkowych

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. Julian Malicki

Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Elektryjologii

Poznań 2015

Poznan University of Medical Science

**Agnieszka Skrobała**

Using artificial neural networks for optimization the dose distributions of stereotactic radiotherapy intracranial cases

Doctoral dissertation

Supervisor: prof. Ph D. Julian Malicki

Faculty of Health Sciences

Department of Electroradiology

Poznań 2015

Składam podziękowania Profesorowi dr. hab. Julianowi Malickiemu  
za życzliwość i ukierunkowanie w pracy  
oraz wszystkim innym osobom,  
które przyczyniły się do jej powstania.

# Spis treści

1	Wprowadzenie.....	6
1.1	Radioterapia.....	6
1.2	Radiochirurgia stereotaktyczna .....	7
1.3	Zmiany wewnątrzczaszkowe napromieniane metodą radiochirurgii stereotaktycznej.....	10
1.4	Metoda napromieniania radiochirurgii stereotaktycznej .....	12
1.5	Sztuczne sieci neuronowe.....	19
1.5.1	Sztuczna inteligencja .....	19
1.5.2	Biologiczna komórka nerwowa .....	20
1.5.3	Sztuczny neuron .....	22
1.5.4	Sztuczne sieci neuronowe jednokierunkowe wielowarstwowe.....	27
1.6	Algorytmy genetyczne .....	29
1.7	Zastosowanie sztucznych sieci neuronowych w medycynie .....	30
1.8	Uzasadnienie podjęcia badań .....	34
2	Cel .....	37
3	Materiał .....	38
3.1	Grupa pacjentów.....	38
3.2	Procedura przygotowania planu leczenia .....	41
3.3	Kryteria włączenia do badania .....	52
4	Metoda.....	54
4.1	Koncepcja ogólna badania.....	54
4.2	Zmienne wejściowe ANN – parametry planów leczenia .....	55
4.2.1	Zmienne wejściowe ogólne ANN .....	56
4.2.2	Zmienne wejściowe geometryczne ANN .....	66
4.3	Zmienne wyjściowe ANN – kąt obrotu stołu i głowicy .....	80
4.4	Struktura modeli ANN .....	82
4.5	Metoda przetwarzania zmiennych wejściowych ANN .....	84
4.6	Metoda przetwarzania zmiennych wyjściowych ANN .....	85
4.7	Walidacja modeli sztucznych sieci neuronowych dla danych prospektywnych .....	86
4.8	Metody porównania planów leczenia .....	87
4.8.1	Histogramy dawka – objętość .....	87
4.8.2	Analiza pierwiastka błędu średniokwadratowego .....	88
4.8.3	Analiza indeksem gamma.....	89
5	Wyniki.....	91

5.1	Trzy modele sztucznych sieci neuronowych (ANN).....	91
5.1.1	Konstrukcja modeli ANN.....	91
5.1.2	Wynik przetwarzania zmiennych ANN do postaci binarnej .....	94
5.1.3	ANN 1 .....	98
5.1.4	ANN 2 .....	103
5.1.5	ANN 3 .....	106
5.2	Uczenie ANN .....	110
5.3	Wynik walidacji ANN dla danych prospektywnych .....	112
5.4	Wynik porównania planów leczenia dla grupy prospektywnej .....	116
5.4.1	Wynik analizy histogramów dawka – objętość .....	116
5.4.2	Wynik analizy pierwiastka błędu średniokwadratowego .....	118
5.4.3	Wynik porównania rozkładu dawki.....	120
6	Dyskusja .....	125
7	Wnioski .....	132
8	Spis piśmiennictwa.....	134
9	Spis skrótów .....	143
10	Spis rycin.....	144
11	Spis tabel .....	149
12	Streszczenie .....	153
13	Abstract .....	156

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Radioterapia

Radioterapia jest obok chirurgii i chemioterapii powszechnie stosowaną metodą leczenia chorób nowotworowych. Radioterapia jest stosowana u ponad 50% wszystkich pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych [1,2]. Radioterapia ma na celu dostarczenie do guza nowotworowego dawki promieniowania jonizującego wystarczającej do zniszczenia komórek nowotworowych. Jest to z fizycznego i technicznego punktu widzenia trudne zadanie, ponieważ nowotwory złośliwe są często zlokalizowane w pobliżu promieniowrażliwych narządów takich, jak nerwy wzrokowe, pień mózgu, czy rdzeń kręgowy. Narządy te określone są mianem narządów krytycznych (ang. organ at risk) (OAR), do których w trakcie radioterapii nie powinna zostać dostarczona dawka promieniowania jonizującego wyższa niż ich dawka tolerancji, ze względu na duże prawdopodobieństwo ich uszkodzenia. Poziomy dawek tolerancji zostały określone na drodze badań i doświadczeń klinicznych [3]. Sytuacja jest jeszcze bardziej skomplikowana, gdy sam guz wymaga eskalacji dawki ze względu na małą wrażliwość na działanie promieniowania jonizującego.

Postęp wiedzy w diagnostyce medycznej i innych dziedzinach medycyny spowodował, że u około 60% wszystkich pacjentów w momencie diagnozy choroba jest ograniczona tylko do guza nowotworowego, a przeprowadzane leczenie ma charakter radykalny. Celem radioterapii radykalnej jest wyleczenie pacjenta realizowane albo za pomocą samodzielnej radioterapii albo w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym lub/i chemioterapią. W pozostałej grupie pacjentów, gdy choroba jest rozsiana poza ognisko pierwotne (są ogniska przerzutowe), leczenie ma najczęściej charakter paliatywny [4]. Intencją takiego leczenia jest poprawa jakości życia, zahamowanie rozwoju choroby lub ustąpienie dolegliwości bólowych. Pomimo dużego postępu jaki nastąpił w onkologii nadal około jednej trzeciej chorych z nowotworem nie można całkowicie wyleczyć, ponieważ dostępne formy terapii nie są w stanie zahamować wzrostu guza, a jedynie wydłużyć czas życia pacjenta i poprawić komfort życia [5].

Wzrost roli radioterapii w leczeniu chorób nowotworowych nie byłby możliwy bez rozwoju technik obrazowania i technik napromieniania wpływających znacząco na poprawę wyników leczenia [6]. Zastosowanie komputerowych systemów planowania leczenia (SPL) z zaawansowanymi algorytmami optymalizacji rozkładów dawki w połączeniu z wysokiej

jakości aparaturą do radioterapii odgrywa równie ważną rolę. Obecnie ze względu na stosowanie w radioterapii skomplikowanych modeli matematycznych, wymagających dużej mocy obliczeniowej, komputery są niezbędnym narzędziem na prawie wszystkich etapach poczynając od: zdefiniowania guza na przekrojach tomograficznych, planowania leczenia, symulacji, a w trakcie napromieniania podczas weryfikacji dozymetrycznej, geometrycznej i podczas kontroli samego procesu napromieniania pacjenta.

W ciągu ponad 100 lat wykorzystywania promieniowania jonizującego w celach terapeutycznych rozwinięto szereg technik radioterapeutycznych umożliwiających precyzyjne dostarczanie dawki promieniowania podczas jednej lub wielu frakcji do szerokiej gamy potencjalnych ognisk chorobowych zlokalizowanych w ciele pacjenta. Szczególną formą radioterapii stosowaną do napromieniania pacjentów jest radiochirurgia stereotaktyczna. Najważniejszą zaletą radiochirurgii stereotaktycznej jest jej wysoka precyzja umożliwiająca dostarczenie wysokiej dawki promieniowania jonizującego do objętości guza z jednoczesną minimalizacją dawki w zdrowych tkankach. W trakcie napromieniania wiązki promieniowania skierowane są z wielu różnych kątów zlokalizowanych wokół guza. Wszystkie wiązki spotykając się w guzie deponują dawkę promieniowania niszczącą komórki nowotworowe. Ze względu na wyższą dokładność radiochirurgii stereotaktycznej w stosunku do konwencjonalnej radioterapii możliwym staje się podanie wysokiej dawki promieniowania i zmniejszenie liczby frakcji terapeutycznych. W przypadku, gdy dawka podawana jest jednorazowo takie leczenie określa się mianem radiochirurgii stereotaktycznej (ang. stereotactic radiosurgery) (SRS). Natomiast radioterapia z zastosowaniem technologii stereotaktycznych, podzielona na kilka frakcji, nazywana jest radioterapią stereotaktyczną (ang. stereotactic radiotherapy) (SRT).

## **1.2 Radiochirurgia stereotaktyczna**

Początki radiochirurgii zbiegły się z momentem odkrycia promieniowania X przez Wiliama Konrada Roentgen w 1895 roku. Już w 1906 roku podjęto pierwsze próby leczenia guzów przysadki promieniowaniem jonizującym. Za twórcę techniki stereotaksji uznaje się szwedzkiego neurochirurga profesora Lars Leksell, który wprowadził w 1951 roku termin radiochirurgia stereotaktyczna, jako formę terapii klinicznej [7]. Zdefiniował radiochirurgię stereotaktyczną, jako metodę leczenia wykorzystującą właściwości promieniowania

jonizującego w celu zniszczenia zmian patologicznych jednorazową wysoką dawką promieniowania jonizującego [7].

Technika stereotaksji polega na precyzyjnym zlokalizowaniu wewnątrzczaszkowych zmian chorobowych przy użyciu przestrzennie rozłożonych znaczników tworzących system trójwymiarowych współrzędnych. Lars Leksell pracował nad odkryciem „metody leczenia pozwalającej na bezinwazyjne zniszczenie zmiany wewnątrzczaszkowej w przypadkach niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego” [7].

Pierwsze stereotaktyczne napromienianie pod kierunkiem Leksell’a zrealizowano u kilku pacjentów z nerwiakiem nerwu trójdzielnego. Jako źródło promieniowania zastosowano aparat ortowoltowy. Lampa rentgenowska była połączona z ramą stereotaktyczną, zwaną ramą Leksell’a, zapewniającą precyzyjne unieruchomienie głowy pacjenta i lokalizację guza. Ramę stereotaktyczną, z oznaczonym kartezjańskim układem współrzędnych, przykręcano do czaszki pacjenta umożliwiając w ten sposób precyzyjne pozycjonowanie pacjenta w trakcie zabiegu stereotaksji. Ze względu na fizyczne ograniczenia wiązki rentgenowskiej (zbyt płytką penetrację promieniowania w głąb ośrodka napromienianego) w dalszym etapie badań wykorzystano wiązkę protonów o energii 185 MeV (Uppsala, Szwecja). Ostatecznie Lars Leksell zajął się budową aparatu dedykowanego do napromieniania stereotaktycznego zmian wewnątrzczaszkowych, był to nóż gamma – Gamma Knife (GK). Źródłem promieniowania jonizującego było 179 źródeł kobaltu-60 umieszczonych na półsfery wokół głowy pacjenta. Gamma Knife był urządzeniem znacznie tańszym w eksploatacji i bardziej funkcjonalnym niż cyklotron generujący wiązkę protonów. Podobne projekty rozpoczęto w innych ośrodkach radioterapeutycznych kierując się potrzebą przeprowadzenia zabiegów radiochirurgii metodą mniej skomplikowaną i tańszą.

Postęp wiedzy w przeciągu kolejnych lat w zakresie unieruchamiania i pozycjonowania pacjenta oraz możliwość wykorzystania nowych technik obrazowania zaowocował umocnieniem pozycji radiochirurgii stereotaktycznej, jako skutecznej metody terapii w przypadku licznych wewnątrzczaszkowych zmian chorobowych [8]. Dodatkowo rozwój aparatury radioterapeutycznej zwiększającej dostępność do urządzeń umożliwiających realizację zabiegów stereotaksji takich jak: Gamma Knife, klasyczny akcelerator liniowy, cyklotron, nóż cybernetyczny – CyberKnife (CK) wpłynął na jeszcze powszechniejsze stosowanie tej techniki napromieniania [9]. Aparaty te albo zostały zbudowane jako urządzenia dedykowane wyłącznie do zabiegów radiochirurgii Gamma Knife lub CyberKnife albo też do radiochirurgii zostały zaadaptowane – klasyczne akceleratory przez zwiększenie precyzji ich działania.



Radiochirurgia jest metodą szybką w realizacji, bezpieczną i bezinwazyjną dla pacjenta. Pozwala uzyskać odpowiedni efekt radiobiologiczny: zniszczenie lub zahamowanie rozwoju komórek zmienionych chorobowo podczas pojedynczej frakcji terapeutycznej [10]. W zabiegach radiochirurgicznych zadana dawka wynosi od kilkunastu do kilkudziesięciu grejów i jest podawana za pomocą wielu wiązek promieniowania zogniskowanych w guzie, zlokalizowanym zarówno wewnątrzczaszkowo jak i pozaczaszkowo. Zastosowanie pojedynczych wiązek promieniowania mogłoby być potencjalnie niebezpieczne dla zdrowych tkanek mózgu znajdujących się na drodze przebiegu wiązki [11], gdyż wpływałoby na deponowanie w ciele pacjenta zbyt wysokich dawek promieniowania w jednym miejscu (tkankach zdrowych).

Wielkość dawki promieniowania jest zależna od wielu czynników między innymi od radiobiologicznych właściwości napromienianych guzów, lokalizacji anatomicznej guza w obszarze mózgowia, czy też od jego wielkości [12,13]. Przy czym niezależnie od wielkości dawki zadanej leczenie to wymaga dużo większej dokładności niż klasyczna radioterapia, ponieważ nie ma tutaj możliwości korekty potencjalnych błędów i niezgodności.

Jednym z ważniejszych ograniczeń podczas kwalifikacji pacjenta do napromienienia stereotaktycznego jest rozmiar guza. W klasycznej radioterapii nie ma właściwie ograniczeń, co do wielkości objętości napromienianej, możliwe jest np. napromienianie całego ciała (ang. Total Body Irradiation). W radiochirurgii maksymalna średnica guza nie powinna przekraczać 4 cm [12-14]. Napromienianie tak niewielkich guzów jest możliwe poprzez zastosowanie wiązek terapeutycznych o wymiarach przekroju poprzecznego rzędu kilku cm lub mniej.

Obecnie radiochirurgia stereotaktyczna jest uważana za alternatywną metodę leczenia w stosunku do zabiegu chirurgicznego, czy klasycznej frakcjonowanej radioterapii. Zwłaszcza podczas kwalifikacji do leczenia małych i średniej wielkości guzów wewnątrzczaszkowych, a także guzów zlokalizowanych w bliskości narządów krytycznych [15]. W trakcie zabiegu radiochirurgii, inaczej niż w przypadku zabiegu chirurgicznego, komórki guza nie są niszczone natychmiastowo, ale są poddawane działaniu wysokiej dawki promieniowania jonizującego, której wpływ przekłada się na specyficzną apoptotyczną odpowiedź guza rozłożoną w czasie. Celem takiego zabiegu w przypadku zmian zlokalizowanych w mózgowiu jest zahamowanie dalszego wzrostu guza z jednoczesnym zachowaniem funkcji neurologicznej mózgu.

Poszczególne etapy napromieniania metodą radiochirurgii stereotaktycznej są w specyficie postępowania podobne do tych realizowanych podczas klasycznej teleradioterapii, wymagają jedynie bardziej precyzyjnych narzędzi. Efekt działania radiochirurgii, czyli jednorazowe

zniszczenie komórek nowotworowych odróżnia tę technikę napromieniania od klasycznej radioterapii i zbliża ją do zabiegu chirurgicznego. Przy czym umożliwia leczenie guzów, które są niedostępne w trakcie zabiegów chirurgicznych, czyli zlokalizowanych zbyt głęboko w mózgowiu lub położonych zbyt blisko narządów krytycznych.

Niewątpliwą zaletą radiochirurgii stereotaktycznej jest to, że jest to leczenie szybkie, bezinwazyjne i umożliwiające napromienianie guzów zlokalizowanych w różnych miejscach w mózgowiu. Ponadto leczenie to jest realizowane najczęściej w ciągu jednego dnia, nie koliduje i nie opóźnia innych form terapii, np. chemioterapii.

Leczenie radiochirurgiczne charakteryzują trzy główne cechy: 1) konformalizacja dawki w celu dokładnego pokrycia objętości tarczowej (guza wraz marginesem) dawką zadaną; 2) gwałtowny spadek dawki poza objętością tarczową w celu zmniejszenia toksyczności leczenia; 3) jednorodność dawki w objętości tarczowej. Aby cele te osiągnąć wymagana jest szczególna staranność podczas całego procesu leczenia [13,16]. Po pierwsze należy wykorzystywać aparaty terapeutyczne i komputerowe systemy planowania leczenia działające z odpowiednią dokładnością i generujące małe pola umożliwiające osiągnięcie konformalnego rozkładu dawki w guzie z dużym gradientem dawki poza guzem. Po drugie niezbędnym jest bardzo precyzyjne ułożenie pacjenta. Dokładność określenia położenia guza powinna być mniejsza niż 1 mm [9,13,16]. Po trzecie pacjent powinien być unieruchomiony w taki sposób, aby założona dokładność pozycjonowania pacjenta była niezmienna na wszystkich etapach leczenia.

### **1.3 Zmiany wewnątrzczaszkowe napromieniane metodą radiochirurgii stereotaktycznej**

Radiochirurgia stereotaktyczna obecnie jest standardowym leczeniem szeregu zmian patologicznych zlokalizowanych w centralnym układzie nerwowym [17-21]. Metoda ta znajduje najszersze zastosowanie w grupie pacjentów z ogniskami przerzutowymi. Jednym z powodów jest duża liczba takich chorych, ponieważ aż od 20% do 40% pacjentów z chorobą nowotworową w trakcie rozwoju procesu chorobowego wymaga leczenia z powodu ognisk przerzutowych do mózgu [4,22-24].

Źródłem większości ognisk przerzutowych do mózgu jest nowotwór płuc, co stanowi 50% ogólnej liczby przerzutów do mózgu, w dalszej kolejności źródłem przerzutów są nowotwory

piersi i czerniak [22-24]. Udział procentowy pozostałych nowotworów dających ogniska przerzutowe do mózgu rozkłada się równomiernie. Pomimo zastosowania coraz bardziej zaawansowanych technik napromieniania guzów pierwotnych nie zmniejsza to w sposób znaczący prawdopodobieństwa pojawienia się ognisk przerzutowych. Czas przeżycia pacjentów ze zmianami przerzutowymi w mózgowiu jest nadal stosunkowo krótki, ale znacząco poprawia się jakość życia w tej grupie pacjentów [25].

Należy zauważyć, że połączenie zaawansowanych technik obrazowania i napromieniania wpłynęło znacząco na rozwój radiochirurgii, zwiększając jej znaczenie zwłaszcza w połączeniu z napromienianiem obszaru całego mózgowia (ang. whole brain radiation therapy) (WBRT) [21,24,26,27]. W przypadku zmian przerzutowych napromienianie obszaru całego mózgowia w połączeniu z leczeniem farmakologicznym jest standardowym leczeniem przedłużającym czas przeżycia [28,29]. Alternatywną metodą okazała się radiochirurgia ze względu na mniejszą inwazyjność leczenia i komfort pacjenta. Stąd też w przeciągu ostatnich lat rola radiochirurgii wzrosła w stosunku do metody napromieniania obszaru całego mózgowia [29]. Ze względu na efekty uboczne napromieniania obszaru całego mózgowia takie, jak: neurotoksyczność, utrata włosów, odczyny skórne, nudności, wymioty, a także rzadko występujące leukoencefalopatie i martwica popromienna, wynikające z napromieniania rozległego obszaru, radiochirurgia okazała się mniej toksyczną metodą dając jednocześnie podobne wyniki leczenia [30,31]. Należy również podkreślić, że zabieg chirurgiczny pozostaje nadal skuteczną metodą leczenia zwłaszcza w przypadku występowania pojedynczych zmian przerzutowych w mózgu [30]. Natomiast radiochirurgia stereotaktyczna jest stosowana często, jako leczenie uzupełniające tzw. „boost” po napromienianiu całego obszaru mózgowia, lub też jest wybierana, jako samodzielne leczenie ze względu na mniejszą inwazyjność i mniejsze uszkodzenie tkanek zdrowych [32].

Nadal toczą się badania mające na celu porównanie samodzielnej radiochirurgii w stosunku do pozostałych metod leczenia nowotworów i w leczeniu skojarzonym z pozostałymi formami terapii. Badania te mają na celu określenie efektywności radiochirurgii i określenia kryteriów kwalifikowania chorych do najbardziej efektywnego dla nich leczenia [33,34].

Radiochirurgia stereotaktyczna odgrywa coraz bardziej znaczącą rolę również w leczeniu zmian łagodnych w obszarze mózgowia, dla których dotychczas techniką z wyboru był zabieg chirurgiczny charakteryzujący się dobrymi wynikami klinicznymi [35-37]. Przykładem jest zastosowanie radiochirurgii, jako alternatywnej metody w stosunku do leczenia chirurgicznego w przypadku malformacji tętniczo-żylnych [38].

Liczne prace potwierdzają też rolę radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu rozmaitych zaburzeń neurologicznych i nerwiaków nerwu trójdzielnego, ale jej właściwe zastosowanie w wielu innych przypadkach nie zostało jeszcze udowodnione [38].

## **1.4 Metoda napromieniania radiochirurgii stereotaktycznej**

### *Unieruchomienie pacjenta*

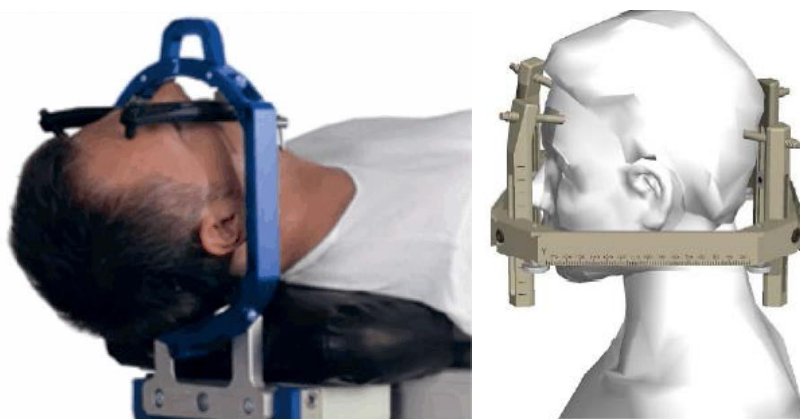
Unieruchomienie głowy pacjenta podczas zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej możliwe jest w dwojaki sposób: za pomocą ramy stereotaktycznej lub maski termoplastycznej. Przykłady obu unieruchomień przedstawiono na rycinie 1. Obecnie stosowana rama stereotaktyczna, podobna jest do ramy Leksel'a jest przykręcana do czaszki pacjenta w czterech punktach za pomocą śrub, najczęściej ceramicznych (niegenerujących artefaktów na przekrojach tomografii komputerowej (TK)). Mniej inwazyjnym sposobem unieruchomienia i bardziej komfortowym dla pacjenta jest maska termoplastyczna wykonana z materiału, który posiada właściwości plastyczne po umieszczeniu w ciepłej kąpieli wodnej. Oba sposoby unieruchomienia pacjenta zapewniają powtarzalność pozycjonowania poniżej 1 mm [39].

Unieruchomienie za pomocą ramy stereotaktycznej uważane jest za standard w radiochirurgii, a uzyskane dokładności pozycjonowania na poszczególnych etapach terapii są wartościami odniesienia dla pozostałych metod unieruchomienia. Całe leczenie ze względu na swoją inwazyjność unieruchomienia i nie narażanie pacjenta na dodatkowe dolegliwości bólowe realizowane jest w ciągu jednego dnia. Choć taki sposób unieruchomienia uważany jest za wysoce dokładny to niewłaściwe zastosowanie tej techniki unieruchomienia może prowadzić do przesunięcia się ramy i niedokładne określenie położenia guza w trakcie napromieniania.

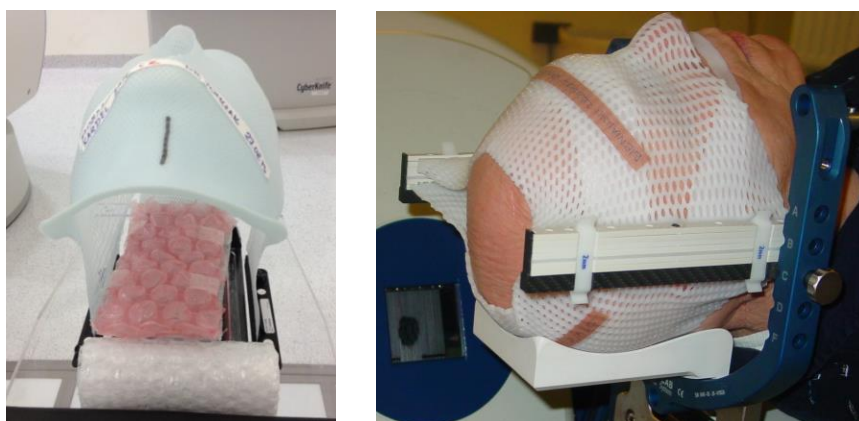
Mniej inwazyjnym rozwiązaniem i bardziej komfortowym dla pacjenta jest systemem masek termoplastycznych. Maski termoplastyczne są indywidualnie przygotowywane dla każdego pacjenta, ściśle odwzorowują kształt głowy pacjenta, a pozycjonowanie odbywa się w oparciu o obrazowanie kilowoltowe lub megawoltowe [40,41]. Punktem odniesienia podczas pozycjonowania jest czaszka pacjenta. Pomimo zastosowania indywidualnych masek pojawiają się niezgodności podczas pozycjonowania pacjenta. Elementem umożliwiającym

korektę tych błędów jest stół terapeutyczny z korektą pozycji w 6-stopniach swobody (3 kierunki przesunięć plus 3 kierunki rotacji) [39,42].

a)



b)



Rycina 1. Przykładowe unieruchomienia głowy pacjenta w radiochirurgii stereotaktycznej; a) inwazyjne dla pacjenta – rama stereotaktyczna (*Źródło: [www.precisionradiotherapy.com](http://www.precisionradiotherapy.com); [www.beaumontgammaknife.org](http://www.beaumontgammaknife.org)*); b) nieinwazyjne – maska termoplastyczna.

### ***Planowanie leczenia***

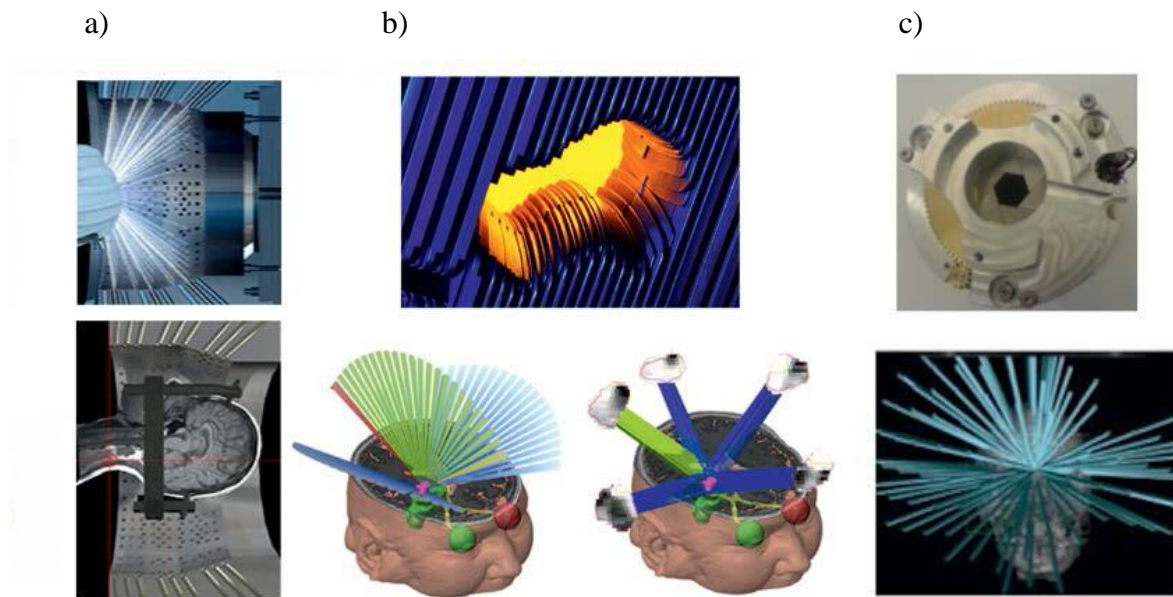
Przygotowanie pacjenta i planowanie leczenia w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych realizowane jest według schematu znanego z klasycznej teleradioterapii. Unieruchomionemu pacjentowi wykonywane jest badanie tomografii komputerowej oraz dodatkowe obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR). Oba

zestawy danych tomograficznych przesyłane są do komputerowego systemu planowania leczenia, gdzie obrazy nakładane są na siebie z wykorzystaniem algorytmów fuzyjnych.

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Komisji d/s Jednostek i Pomiarów Dozymetrycznych (ang. International Commission on Radiation Units and Measurements) (ICRU) na obrazach tomograficznych konturowane są narządy krytyczne i obszary tarczowe [43]. Planowanie leczenia realizowane jest w komputerowym systemie planowania leczenia, gdzie min. na podstawie informacji zawartych na przekrojach tomografii komputerowej oraz dla dobranego układu wiązek terapeutycznych obliczany jest rozkład dawki.

W przypadku planowania leczenia w klasycznej radioterapii stosowane są standardowe układy wiązek terapeutycznych. Odmienna sytuacja występuje w radiochirurgii, gdzie stosuje się bardzo wiele wiązek terapeutycznych, a ich liczba i układ przestrzenny jest bardzo różny w zależności od napromienianego przypadku. Opracowanie planu leczenia opiera się na indywidualnym doborze parametrów układu wiązek przez fizyka medycznego na podstawie wizualizacji tomograficznej anatomii pacjenta. Parametry planu leczenia takie jak orientacja przestrzenna wiązek, kształt pola napromieniania są najczęściej ustalane podczas iteracyjnego doboru kolejnych parametrów tak długo, aż osiągnie się optymalny rozkład dawki. Celem radiochirurgii jest ograniczenie dawki terapeutycznej tylko do objętości tarczowej, nazywanej precyzyjnie planowaną objętością leczoną (ang. planning target volume) (PTV), przy jednoczesnym znacznym ograniczeniu dawki dostarczanej do otaczających tkanek zdrowych [44].

Radiochirurgia z zastosowaniem akceleratora liniowego wymaga zastosowania od kilku do kilkudziesięciu koplanarnych lub nie-koplanarnych wiązek, aby uzyskać optymalny rozkład dawki [9,45,46]. Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych jest ściśle skorelowany z położeniem guza w obszarze mózgu, jego odległością od narządów krytycznych i wielkością zadanej dawki w guzie [11]. Do formowania kształtu wiązek terapeutycznych stosuje się kilka systemów kształtowania wiązki o różnej budowie zależnej od producenta aparatu terapeutycznego. Na rycinie 2 przedstawiono dostępne systemy formowania wiązki z przykładowymi układami wiązek terapeutycznych: 2a Gamma Knife Perfexion wykorzystujący 192 potencjalnych wejść wiązek rozłożonych na półsferze wraz z czterema możliwymi rozmiarami kolimatorów; 2b NovalisTx wykorzystujący kolimator wielolistkowy (ang. multileaf collimator) (MLC); 2c CyberKnife wykorzystujący min. kolimator o zmiennej średnicy wymiaru wiązki terapeutycznej – Iris.



Rycina 2. Przykładowe systemy formowania wiązek terapeutycznych w radiochirurgii stereotaktycznej wraz z przykładowymi układami wiązek terapeutycznych: a) Gamma Knife Perfexion wykorzystujący 192 potencjalnych wejść wiązek rozłożonych na półsfery, z czterema rozmiarami kolimatorów; b) NovalisTx wykorzystujący kolimator wielolistkowy; c) CyberKnife wykorzystujący kolimator o zmiennej średnicy wymiaru wiązki terapeutycznej – Iris. (Źródło: Gevaert T, Verellen D, Engels B, D’Haens J, De Ridder M, et al. *Clinical implementation of frameless radiosurgery. Belg J Med Oncol* 2013;7:93-7)

Coraz większa precyzja technik stereotaktycznych umożliwiła tworzenie planów leczenia o wysokiej konformalności rozkładu dawki zarówno wokół guzów o skomplikowanych kształtach, jak i o bardzo małych rozmiarach z jednoczesnym osiągnięciem optymalnego spadku dawki promieniowania poza guzem, minimalizując w ten sposób liczbę powikłań. Badania wykazują, że systemy radiochirurgii stereotaktycznej na bazie akceleratorów liniowych umożliwiają opracowanie rozkładów dawek, o jakości porównywalnej do techniki referencyjnej, a więc techniki Gamma Knife [9,47,48].

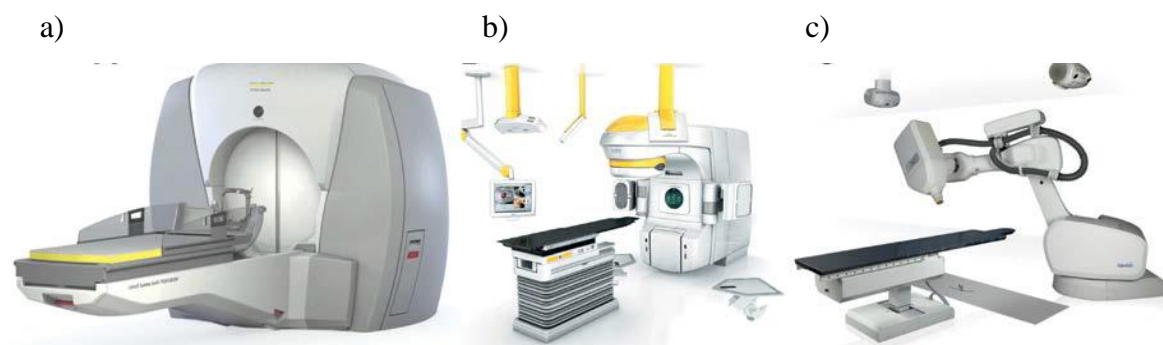
Trudno dokonać porównania technologii stereotaktycznych z wykorzystaniem promieniowania gamma i akceleratora liniowego. Wyniki badań porównawczych wskazują na podobną skuteczność kliniczną noża gamma i akceleratora liniowego. Jednak siła tych dowodów jest niska i wydaje się być wątpliwa, ponieważ powinny być oceniane w trakcie randomizowanych, kontrolowanych badań [27,30,38]. Jednak wobec rosnącej grupy pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową najważniejszym staje się dostępność do korzystania z tej metody, niezależnie od zaproponowanej techniki [2]. Jeśli w danym ośrodku dostępne są obie techniki radiochirurgii zwykle porównanie rozkładów dawek wskazuje na

korzyści z zastosowania noża gamma dla małych guzów, wynikające głównie z większej konformalności rozkładu dawki i wydajności samego procesu leczenia [9,47,48,49]. Natomiast radiochirurgia wykonywana przy użyciu akceleratora liniowego wykazuje większe zalety podczas terapii guzów o większych objętościach, ze względu na lepsze pokrycie guza dawką terapeutyczną, lepszą jednorodność rozkładu dawki i szybkość realizacji procedury terapeutycznej [4,9,10,17]. Z punktu widzenia kosztów, system radiochirurgii z wykorzystaniem akceleratora liniowego wydaje się być bardziej uniwersalny w użyciu. Dodatkową zaletą radiochirurgii przy użyciu akceleratora liniowego jest możliwość napromieniania zarówno zmian wewnątrzczaszkowych, jak i pozaczaszkowych przy użyciu jednego urządzenia. Ponadto, gdy źródłem promieniowania jest wiązka promieniowania rentgenowskiego nie ma potrzeby cyklicznej wymiany źródeł promieniotwórczych, co również ma znaczący wpływ na korzyści wynikającą z zastosowania klinicznego radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem akceleratora liniowego.

### ***Urządzenia do napromieniania w radiochirurgii stereotaktycznej***

Główną cechą wszystkich systemów radiochirurgicznych jest wysoka precyzja uzyskiwana podczas procesu napromieniania [9]. Przez wiele lat jedynym urządzeniem spełniającym to kryterium był Gamma Knife. Było to urządzenie specjalnie zaprojektowane do celów radiochirurgii stereotaktycznej spełniające wszystkie wcześniej wspomniane wymagania określone w radiochirurgii. We wczesnych latach 80-tych zeszłego wieku pierwszy raz zaadoptowano klasyczny akcelerator liniowy w radiochirurgii, a od lat 90-tych dostępny jest system radiochirurgiczny, również na bazie akceleratora liniowego, dedykowany tylko do radiochirurgii – system CyberKnife. Rycina 3 ilustruje urządzenia radioterapeutyczne wykorzystywane do napromieniania w radiochirurgii stereotaktycznej.





Rycina 3. Urządzenia radioterapeutyczne wykorzystywane w radiochirurgii stereotaktycznej: a) Gamma Knife Perfexion (Elekta); b) NovalisTx (Brainlab); c) CyberKnife (Accuray). (Źródło: Gevaert T, Verellen D, Engels B, D'Haens J, De Ridder M, et al. *Clinical implementation of frameless radiosurgery. Belg J Med Oncol* 2013;7:93-7)

### ***Gamma Knife***

Pierwszy aparat Gamma Knife skonstruowano w latach 60 zeszłego wieku. Był on wyposażony w 179 źródeł kobaltu-60. W kolejnych wersjach Gamma Knife (rycina 3a) zastosowano 192 ÷ 201 źródeł kobaltu-60 rozmieszczonych, tak jak w pierwszej wersji aparatu na płaszczyźnie półsfery. Radiochirurgia w oparciu o aparat Gamma Knife wykorzystuje kilkaset wiązek promieniowania, które przecinają się w jednym punkcie, a więc jest to technika izocentryczna. Do formowania kształtu pola stosuje się specjalne hełmy z otworami kołowymi o kilku średnicach: 4, 8, 14 i 16 mm definiującymi przekrój poprzeczny wiązek promieniowania. Stosując odpowiednią konfigurację przestrzenną wiązek i różne wymiary pól uzyskuje się rozkład izodoz precyzyjnie dopasowany do nieregularnego kształtu guzów nowotworowych oraz możliwość dostarczenia dawki do guzów położonych w miejscach niedostępnych dla zabiegu chirurgicznego. Liczba wiązek w planie leczenia Gamma Knife ściśle zależy od rozmiaru, kształtu i lokalizacji guza. Każda z wiązek posiada zdefiniowane współrzędne (x,y,z) określone na podstawie kartezjańskiego układu współrzędnych związanego z sztywną ramą stereotaktyczną przykręcaną do czaszki pacjenta.

Do czasu skonstruowania tomografu komputerowego zastosowanie Gamma Knife w napromienianiu stereotaktycznym ograniczało się jedynie do pacjentów z naczyniakami tętniczo-żylnymi i nerwiakami nerwu słuchowego, czyli zmianami możliwymi do wizualizacji na zdjęciach angiograficznych [50]. Obecnie układ wiązek i rozkład dawki opracowywany jest w komputerowym systemie planowania leczenia, w którym na podstawie

obrazów rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej wyznaczana jest objętość tarczowa i obliczany jest trójwymiarowy konformalny rozkład dawki dla wybranej konfiguracji wiązek.

### ***X-ray Knife***

Kolejnym znaczącym krokiem w rozwoju radiochirurgii była adaptacja akceleratorów liniowych (rycina 3b) do celów napromieniania stereotaktycznego (ang. X-ray Knife), co umożliwiło leczenie szerszej gamy zmian patologicznych nie tylko w obszarze mózgowia, z jednoczesnym znacznym obniżeniem kosztów leczenia i zwiększeniem dostępności do tej techniki leczenia [51,52]. Była to alternatywna metoda napromieniania w stosunku do Gamma Knife, którą zastosowano po raz pierwszy w warunkach klinicznych w 1984 roku przez Federico Colombo [51]. Ciągły rozwój technologiczny, który miał miejsce w radioterapii akceleratorowej, umożliwił realizację zabiegów stereotaksji z wykorzystaniem akceleratora poprzez osiągnięcie przez te urządzenia precyzji wymaganej dla systemów stereotaktycznych. Wszystkie systemy napromieniania z wykorzystaniem akceleratora liniowego stosują wiązki promieniowania fotonowego zogniskowane w środku guza. Głowica akceleratora obraca się wokół pacjenta, tworząc łukową wiązkę promieniowania z punktem obrotu – izocentrum zlokalizowanym w guzie. Najczęściej ruch głowicy jest połączony z zmianą kąta obrotu stołu terapeutycznego tworząc w ten sposób kolejny łuk promieniowania. W ten sposób uzyskuje się wiele nie-koplanarnych wiązek promieniowania przecinających się w jednym punkcie. Otrzymuje się w ten sposób kumulację wysokiej dawki promieniowania w guzie z jednoczesną minimalizacją dawki w zdrowych tkankach mózgu. Taki sposób uzyskiwania rozkładu dawki jest analogiczny do metod dostarczania dawki w aparatach Gamma Knife z wykorzystaniem wielu przecinających się wiązek. Rozkład dawki dostarczanej do guza jest modyfikowany przez zastosowanie kolimatorów stożkowych o różnej średnicy (lub kolimatora wielolistkowego) służących do formownia pola napromieniania lub przez zmianę kąta położenia poszczególnych łuków lub przez zmianę wag dawki z poszczególnych wiązek.

Obecnie do formowania pola napromieniania stosuje się kolimator wielolistkowy umożliwiający uzyskanie nieregularnego kształtu pola dla poszczególnych wiązek. Ponadto coraz nowocześniejsze systemy obrazowania wykorzystujące obrazowanie wolumetryczne umożliwiają jeszcze bardziej precyzyjne określanie położenia guza w trakcie napromieniania. Przy czym niezależnie od sposobu realizacji napromieniania w systemie radiochirurgii X-ray

Knife plan leczenia opracowuje się w oparciu o fuzję obrazów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

## ***CyberKnife***

Rozwój technik akceleratorowych umożliwił jeszcze szersze zastosowanie akceleratorów do celów radiochirurgii, zarówno poprzez wykorzystanie klasycznych akceleratorów wraz z kolimatorem wielolistkowym, jak i za pomocą dedykowanego systemu radiochirurgicznego – noża cybernetycznego CyberKnife (rycina 3c). Podobnie jak w chirurgii, również w radiochirurgii zdecydowano się wykorzystać precyzję działania robota do celów terapeutycznych i skonstruowano nóż cybernetyczny [53]. Wykorzystano przemysłowego robota w celu precyzyjnego dostarczania wiązki promieniowania fotonowego umieszczając akcelerator liniowy na ramieniu tegoż robota.

Koncepcja dostarczania dawki promieniowania jest bardzo podobna do systemu Gamma Knife. Tutaj również napromienianie odbywa się za pomocą wielu wiązek o różnej średnicy dostarczanych z wielu różnych kątów zlokalizowanych w przestrzeni półsferycznej wokół guza. Przy czym do formowania kształtu pola terapeutycznego stosuje się 12 kolimatorów stożkowych o średnicy: 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 i 60 mm. Do napromieniania wykorzystuje się do kilkuset nie-izocentrycznych wiązek. Precyzja systemu w połączeniu z ciągłym śledzeniem położenia guza za pomocą obrazowania kilowoltowego w trakcie frakcji terapeutycznej umożliwia napromienianie bez inwazyjnego unieruchomienia głowy pacjenta tylko za pomocą maski termoplastycznej. Realizacja leczenia opiera się o indywidualnie przygotowywany dla każdego pacjenta plan leczenia w oparciu o fuzję obrazów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

## **1.5 Sztuczne sieci neuronowe**

### **1.5.1 Sztuczna inteligencja**

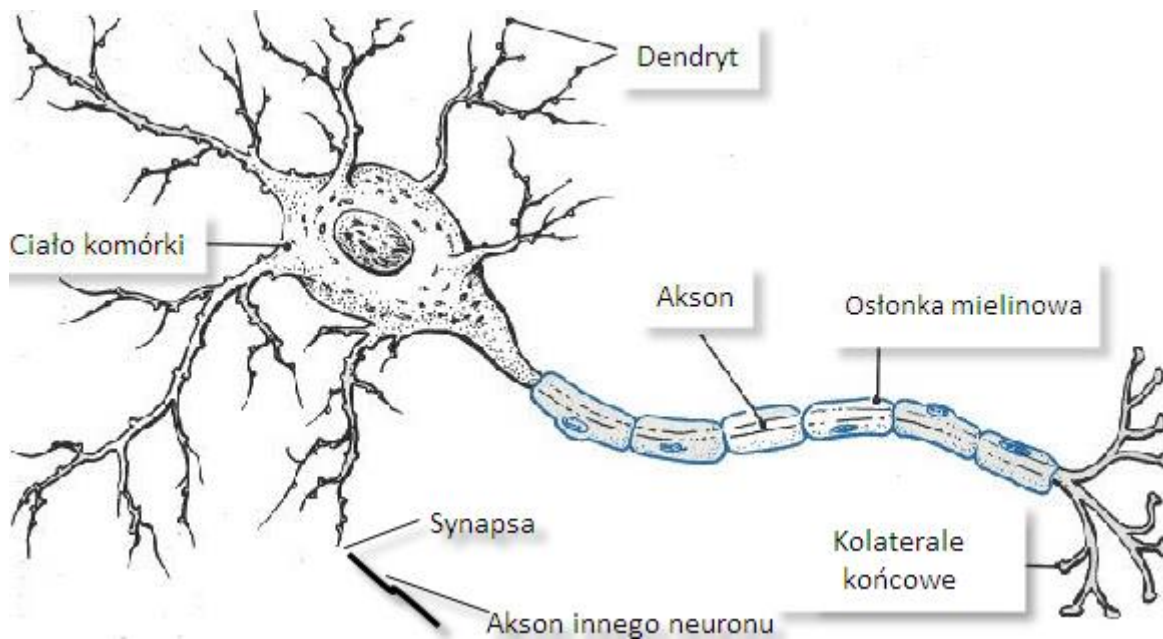
Sztuczne sieci neuronowe (ang. artificial neural network) (ANN) to programy komputerowe, które są wynikiem prac z dziedzin nauki związanych ze sztuczną inteligencją.

Termin „sztuczna inteligencja” (ang. artificial intelligence) sformułował, jako pierwszy prawdopodobnie amerykański informatyk John McCarthy w 1956 roku, jako: „*konstruowanie maszyn, o których działaniu można powiedzieć, że są podobne do ludzkich przejawów inteligencji*” [54]. Przy czym prace nad sztuczną inteligencją prowadzili już w latach 40-tych ubiegłego wieku dwaj brytyjscy naukowcy Warren S. McCulloch i Walter Pitts, którzy opracowali pierwszą definicję i model matematyczny sztucznego neuronu posiłkując się uproszczonym modelem biologicznego neuronu. Wyniki swoich badań przedstawili w przełomowej dla rozwoju sieci neuronowych pracy w 1943 roku pt: „*A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*” [55]. Badania w dziedzinie określanej mianem „sztucznej inteligencji” były i są w centrum zainteresowania szerokiej grupy naukowców związanych zarówno z matematyką, fizyką, ekonomią, a także medycyną [56].

Sztuczne sieci neuronowe mogą być stosowane zarówno do klasyfikowania problemów takich, jak np.: rozpoznawanie mowy, znaków, jak i równie dobrze do predykcji i modelowania sygnałów wyjściowych, gdzie analizowane procesy nie poddają się prostej numerycznej algorytmizacji i są bardzo skomplikowane. Generalnie rzecz ujmując sztuczna inteligencja opiera się na konstruowaniu algorytmów, których działanie naśladuje działanie typowego biologicznego neuronu [56]. Rozumiemy przez to zdolność sztucznych sieci neuronowych do samoistnego przystosowywanie się do zmiennych warunków, podejmowania skomplikowanych decyzji i uczenia się. Gwałtowny rozwój sztucznych sieci neuronowych poza instytucjami posiadającymi komputery o dużej mocy obliczeniowej, był możliwy dzięki rozwojowi technologicznemu współczesnych komputerów osobistych.

## **1.5.2 Biologiczna komórka nerwowa**

Źródłem idei powstania sztucznych sieci neuronowych należy szukać w badaniach nad budową i funkcjonowaniem podstawowych struktur mózgu człowieka. Stąd też w celu zrozumienia jak funkcjonuje struktura sztucznej sieci neuronowej, należy zapoznać się z istotą działania pojedynczej komórki nerwowej żywego organizmu. Model podstawowej biologicznej komórki nerwowej – neuronu, będącej częścią sieci neuronowej budującej ludzki mózg zilustrowano na rycinie 4.



Rycina 4. Uproszczony model biologicznej komórki nerwowej. (Źródło: [docus.no-ip.com](http://docus.no-ip.com))

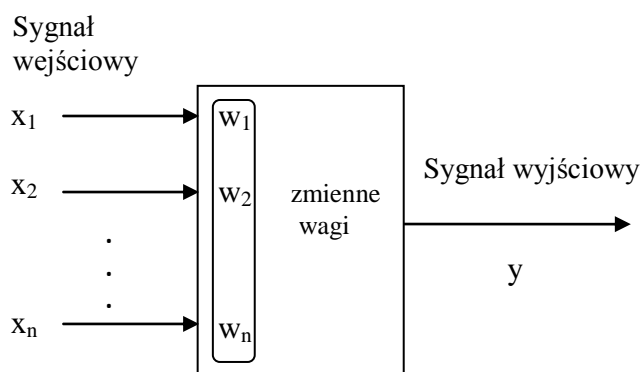
Każda komórka nerwowa (neuron) posiada bardzo wiele rozgałęzionych wypustek – dendrytów połączonych z ciałem komórki. Ciało komórki łączy się także z jednym długim włóknem, zwanym aksonem. Do każdego neuronu dochodzą sygnały, czyli bodźce przekazywane w układzie nerwowym. Najważniejszymi elementami komórki nerwowej bezpośrednio odpowiedzialnymi za przekazywanie informacji w mózgu pomiędzy neuronami są systemy pośredniczące w przekazie informacji pomiędzy neuronami, nazywane synapsami, czyli złącza pomiędzy aksonem jednej komórki, a dendrytem kolejnej komórki.

Przepływ sygnału nerwowego pomiędzy komórkami nerwowymi zachodzący przez synapsę jest możliwy dzięki specjalnej substancji chemicznej, zwanej neuromediatozem uwalnianej w zakończeniu aksonu. Sygnał wychodzący z synapsy jest impulsem elektrycznym wywołującym zmianę potencjału elektrycznego komórki, która jest zależna od ilości neuromediatora w synapsie. Pobudzony neuron przesyła impuls do zakończenia swojego aksonu, przekazując go w formie sygnału wyjściowego do tak zwanej błony postsynaptycznej należącej do kolejnego neuronu, który ten sygnał odbiera. Akson jest jedynym pojedynczym włóknem, które wyprowadza sygnał od danego neuronu do dendrytów innych neuronów. Sygnały wyjściowe jednych neuronów są sygnałami wejściowymi innych neuronów.

Uczenie komórki nerwowej polega na tym, że sygnał wyjściowy wysyłany przez akson komórki nadającej sygnał może uwalniać do synapsy większą, albo mniejszą ilość neuromediatora. W wyniku nabywania wiedzy przez neurony, gdy dany sygnał jest ważny to ilość neuromediatora się zwiększa, jeżeli nie jest ważny to jego ilość maleje. Zmienną ilość mediatora można przyrównać do wag w sztucznych sieciach neuronowych.

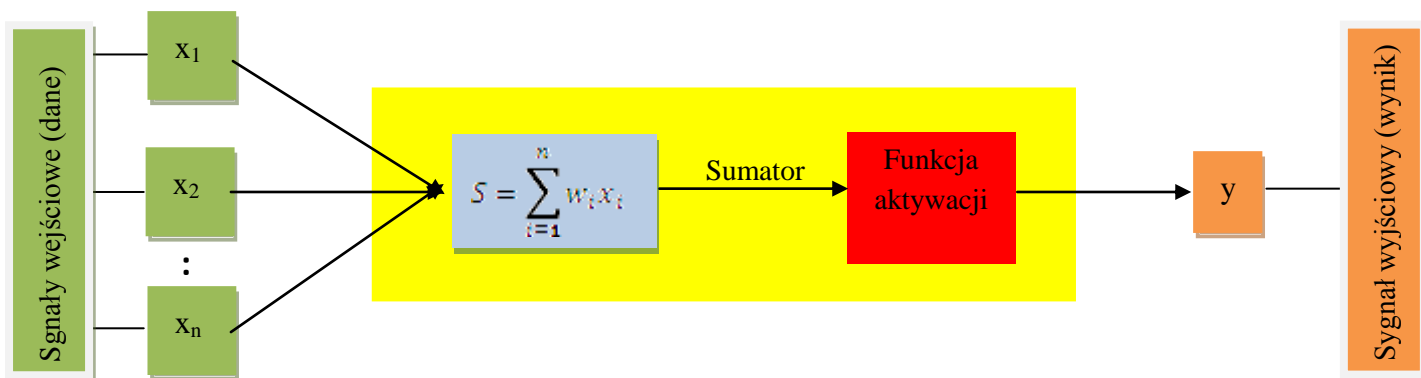
### 1.5.3 Sztuczny neuron

Sztuczne sieci neuronowe symulując procesy zachodzące w biologicznym układzie nerwowym umożliwiają generowanie rozwiązań skomplikowanych problemów, w tym również problemów medycznych. Elementarnym budulcem sztucznych sieci neuronowych jest sztuczny neuron, który można rozpatrywać, jako przetwornik sygnałów. Pierwsze sztuczne sieci neuronowe były budowane, jako specjalne elektroniczne maszyny zwane perceptronami. Pierwszy prosty perceptron był to model McCulloch'a-Pitts'a, przedstawiony na rycinie 5, o odpowiednio przyjętej dla zadanego procesu strategii uczenia sztucznego neuronu [55]. W tym pierwszym modelu sztucznego neuronu sygnał wyjściowy  $y$  przyjmował tylko dyskretne wartości 0 lub 1 i był wyznaczany poprzez działanie multiplikatywnej zmiennej wagi  $w_i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ) przypisanej danemu połączeniu z sygnałem wejściowym  $x_i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ) dla liczby  $n$  sygnałów wejściowych.



Rycina 5. Struktura i podstawowe elementy modelu sztucznego neuronu McCulloch'a-Pitts'a – prostego perceptronu.

Budowę i zasadę działania sztucznego neuronu w sztucznych sieciach, przedstawiono na rycinie 6. Pomimo szeregu uproszczeń w stosunku do modeli komórek nerwowych sztuczny neuron posiada wszystkie cechy istotne z punktu widzenia modelowanych przez sieci zadań. Sztuczny neuron charakteryzuje się występowaniem wielu wejść (oznaczonych, jako  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) i jednego sygnału wyjściowego, oznaczonego jako  $y$ . Sygnały wejściowe  $x_i$  oraz wyjściowe  $y$  mogą przyjmować wyłącznie wartości liczbowe, najczęstsze wartości to 0 lub 1 czasami -1 lub 1. Natomiast fakt, że w symulowanych przez sieci problemach symulowane wartości odpowiadają pewnym informacjom jest wynikiem odpowiedniego przetwarzania sygnałów wejściowych i wyjściowych do postaci zrozumiałej dla sieci.



Rycina 6. Schemat budowy i zasada działania modelu sztucznego neuronu. Oznaczono: sygnały wejściowe, jako  $x_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ), sygnał wyjściowy, jako  $y$ , wagi, jako  $w_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ), liczba  $n$  określa liczbę sygnałów wejściowych.

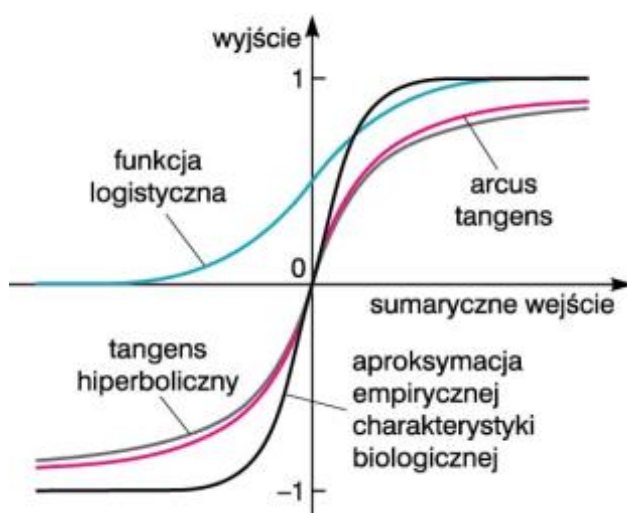
Sztuczny neuron przetwarza sygnały docierające do wejść sieci  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , na wynik, czyli sygnał  $y$ , będący jedynym wyjściem neuronu. Następnie sygnał  $y$  może być przesyłany do kolejnych neuronów sieci lub na wyjście sieci, jako wynik. Głównym zadaniem neuronu, jako podstawowego elementu sztucznej sieci neuronowej jest przetwarzanie informacji wejściowych  $x_i$  w wynik  $y$  korzystając z reguł wynikających z jego budowy oraz z informacji, na których został nauczony.

Najważniejszą cechą neuronów jest zdolność uczenia się. Służą do tego współczynniki  $w_1, w_2, \dots, w_n$  dla  $i=1, 2, \dots, n$  nazywane wagami synaptycznymi. Każdy sygnał wejściowy  $x_1, x_2, \dots, x_n$  dla  $i=1, \dots, n$ , neuronów mnożony jest przez odpowiadającą mu wagę synaptyczną  $w_1, w_2, \dots, w_n$ . Waga może działać pobudzająco wówczas przyjmuje wartość dodatnią lub

opóźniająco – ujemną. Jeżeli nie ma połączenia między neuronami to waga jest równa zero. Współczynniki wagowe mogą podlegać modyfikacjom w trakcie uczenia (czyli zmieniać swoje wartości). Najczęstsze modyfikacje polegają na tym, że sygnał wejściowy jest po prostu przemnażany przez wagę danego wejścia, w konsekwencji w dalszych obliczeniach sygnał ten uczestniczy w formie wzmacnionej, gdy waga jest większa od 1 lub słumionej, gdy waga ma wartość mniejszą od 1.

Zmodyfikowane, przez odpowiednie wagi, sygnały wejściowe neuronu w wyniku działania sumatora są sumowane dając w wyniku pewien sygnał wewnętrzny, nazywany łącznym pobudzeniem neuronu lub pobudzeniem postsynaptycznym. Taki sygnał wewnętrzny może niekiedy być bezpośrednio przesyłany do wyjścia i traktowany jako sygnał wyjściowy neuronu. W sieciach o większych możliwościach sygnał pomocniczy jest poddawany działaniu funkcji aktywacji, zwanej charakterystyką neuronu.

Najczęściej stosowanymi funkcjami aktywacji neuronu jest funkcja liniowa (gdzie zachowania neuronów dają się łatwo zinterpretować) lub funkcje nieliniowe. W przypadku zastosowania funkcji nieliniowych suma iloczynów sygnałów i wag jest przeliczana na wartości -1 albo 1 stosując różne funkcje matematyczne, najczęściej tzw. sigmoidalne, ale również tangens hiperboliczny, czy arcus tangensa (rycina 7).



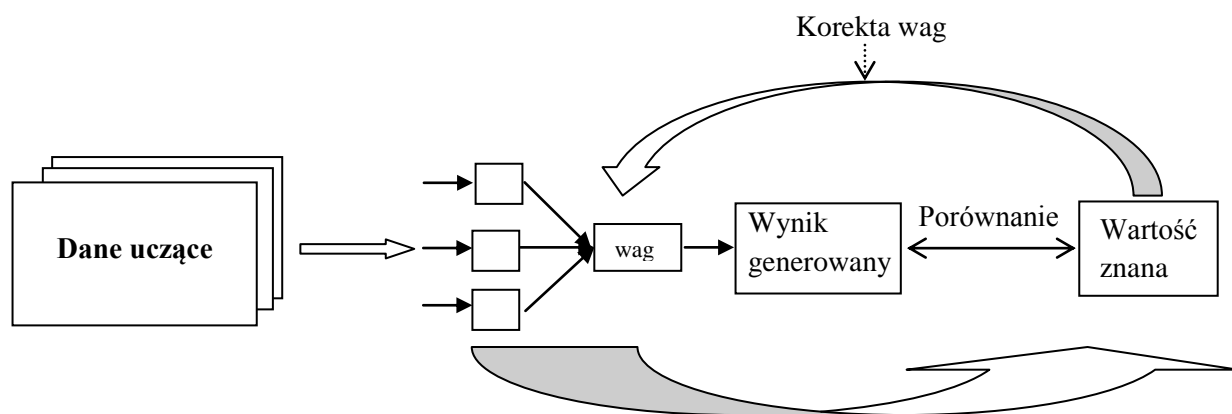
Rycina 7. Funkcje aktywacji wiążące zsumowane wejścia neuronu z jego sygnałem wyjściowym. (Źródło: [www.uci.agh.edu.pl](http://www.uci.agh.edu.pl))



Popularność tych funkcji spowodowana jest łatwością obliczania ich pochodnych, co jest konieczne przy użyciu algorytmów uczenia opartych na podejściu gradientowym. Sieć zbudowana z neuronów wyposażonych w powyższą funkcję ma zdolność nieliniowej separacji wzorców wejściowych – jest więc uniwersalnym klasyfikatorem. Sygnał wyjściowy neuronu jest wyliczany za pomocą funkcji aktywacji, która jako argument przyjmuje stopień pobudzenia neuronu. Pobudzenie neuronu jest stanem wewnętrznym obliczanym poprzez sumowanie wag i sygnałów wejściowych neuronu.

Podstawowym neuronem wykorzystywanym do budowy sztucznych sieci jest neuron określany, jako perceptron wielowarstwowy (ang. MultiLayer Perceptron) (MLP). Neuron MLP cechuje nieliniowa sigmoidalna funkcja aktywacji, której działanie polega na prostym sumowaniu przemnożonych przez wagi synaptyczne sygnałów wejściowych.

Budowę modeli sztucznych sieci neuronowych można podzielić na kilka etapów. Etap, w którym sieć uczy się, tzn. gromadzi informacje niezbędne do rozwiązania problemu oraz etap testowania, kiedy w oparciu o zdobytą wiedzę sieć ma dostarczyć rozwiązanie dla nowych danych. Etap uczenia odbywa się w następujący sposób: na wejścia sieci podawane są sygnały, dla których sieć zna prawidłowe rozwiązania, ponieważ są one zawarte w danych uczących. Sygnał wyjściowy jest obliczany na podstawie iloczynu wprowadzonych do sieci sygnałów wejściowych przy wstępnie zadanych, najczęściej losowych, wartościach wag. W wyniku porównania wyniku sygnału wyjściowego z wartością znaną sieci, modyfikowane są wagi. Następnie te zmodyfikowane wartości wag są podawane, jako nowe współczynniki wagowe dla sygnałów wejściowych wraz z odpowiadającymi im znanymi wyjściowymi wartościami. Dla każdego zestawu danych uczących sieć usiłuje podać na wyjściu swoje propozycje rozwiązań. Krok, w którym modyfikowane są wagi w celu uzyskania wartości znanej na wyjściu jest powtarzany wielokrotnie. Jeden cykl uczenia sztucznych sieci neuronowych określa się mianem epoki. Kolejne cykle uczenia powtarzane są do momentu zminimalizowania różnicy między generowaną wartością sygnału wyjściowego, a wartością znaną przez sieć. Najczęściej proponowane przez sieć rozwiązania różnią się od rzeczywistych, a ta różnica określana jest, jako błąd sieci. Za zmniejszenie różnic pomiędzy generowanymi odpowiedziami neuronu wyjściowego, a znanymi odpowiedziami odpowiada proces minimalizacji funkcji błędu dla danej sieci. Na podstawie oceny błędu algorytm uczący sieć zmienia wagi wszystkich neuronów w taki sposób, aby sieć w dalszych etapach uczenia nie popełniała tych samych błędów. Schematyczną wizualizację procesu uczenia sieci przedstawiono na rycinie 8.



Rycina 8. Uproszczony schemat procesu uczenia sztucznej sieci neuronowej.

Wyróżniamy dwie metody uczenia sieci neuronowych: „z nauczycielem” i „bez nauczyciela”. „Uczenie sieci z nauczycielem” to nauka w oparciu o znane sieci wartości wyjściowe, a „nauka sieci bez nauczyciela” polega na poszukiwaniu przez sieć bliżej nieznanych jej rozwiązań. Podczas nauki „z nauczycielem” zawsze istnieje wymóg znajomości zarówno sygnałów wejściowych, jak i odpowiadających im rozwiązań dla modelowanego przez sieć problemu, czyli sygnału wyjściowego. Zestaw przykładowych danych uczących sieć tworzy tzw. zbiór uczący.

Możliwości przetwarzania sygnałów wejściowych i podania wyniku danego problemu przez pojedynczy sztuczny neuron są bardzo ograniczone, jednak połączone w sieć neurony zwiększają swoje możliwości i pokazują rzeczywisty potencjał sztucznych sieci neuronowych. Jest on uzyskiwany dzięki jednoczesnej pracy wielu neuronów połączonych w różnorodne struktury. Wyróżnia się kilka podziałów sieci neuronowych: w zależności od ilości warstw, sposobu uczenia się, zastosowanej funkcji aktywacji lub sposobu rozprowadzania sygnałów w sieci. Dzięki prostej strukturze sztucznego neuronu w łatwy sposób można zbudować złożoną sieć neuronów. Najczęściej sztuczne sieci neuronowe przyjmują strukturę warstwową, gdzie zasadniczo wyróżnia się trzy główne warstwy: warstwę wejściową i wyjściową, a pomiędzy nimi wstawia się zazwyczaj jedną lub dwie warstwy ukryte.

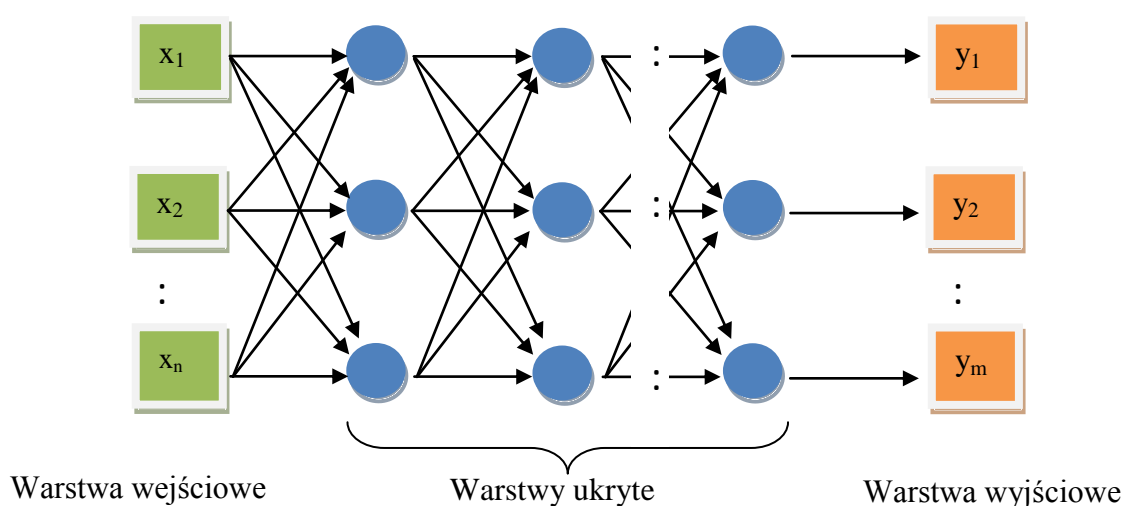
Ze względu na strukturę (topologię) sieci wyróżnia się:

- sieci jednokierunkowe: jednowarstwowe i wielowarstwowe,
- sieci rekurencyjne – mogące zawierać sprzężenie zwrotne – w takich sieciach sygnały mogą krążyć dowolnie długo.

Algorytm wstecznej propagacji błędów (ang. backpropagation) dominuje wśród stosowanych metod uczenia sieci jednokierunkowych wielowarstwowych. Nazwa tej metody oddaje zasadę działania, która polega na przenoszeniu błędu, jaki popełnia sieć w kierunku od warstwy wyjściowej do warstwy wejściowej przeciwnie do kierunku przepływu informacji.

### 1.5.4 Sztuczne sieci neuronowe jednokierunkowe wielowarstwowe

Jedną ze struktur sieci neuronowych cieszącą się największym zainteresowaniem są jednokierunkowe, ang. feedforward sieci wielowarstwowe. Jest to spowodowane prostotą ich struktury, jak i łatwymi do realizacji metodami uczenia tych sieci. W takiej sieci sygnały płyną od wejścia poprzez warstwy ukryte do wyjścia. Schemat sieci jednokierunkowej przedstawiono na rycinie 9.



Rycina 9. Schemat sztucznej sieci neuronowej jednokierunkowej wielowarstwowej.

Jest to sieć o wyraźnie wydzielonych trzech rodzajach warstw: warstwie wejściowej z neuronami oznaczonymi, jako  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , ( $i=1, 2, \dots, n$ ), wyjściowej z neuronami  $y_1, y_2, \dots, y_m$  ( $i=1, 2, \dots, m$ ) i warstwach ukrytych z neuronami zaznaczonymi kolorem niebieskim. Struktura warstwowa takiej sieci jest łatwa i wygodna w przetwarzaniu danych wejściowych i generowaniu wyniku za pomocą programu komputerowego.

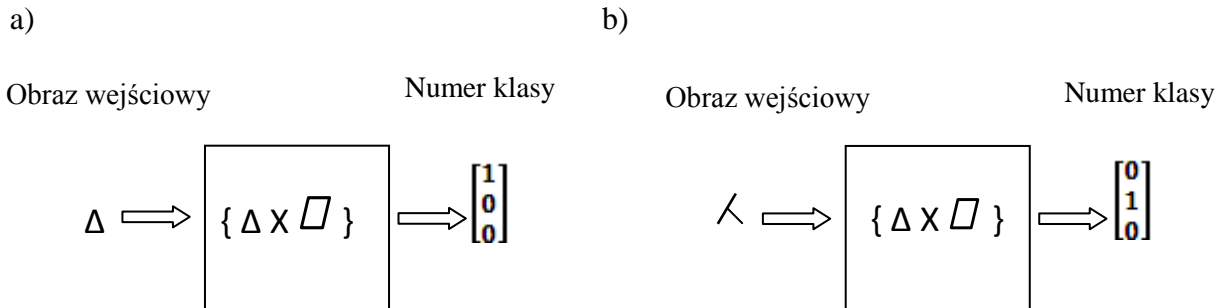
W omawianych strukturach sieciowych pojedynczy sygnał przechodzi jednokrotnie przez każdy neuron. Liczba neuronów w każdej z warstw może być różna. Choć możliwe są różne kombinacje połączeń między warstwami, najczęściej stosuje się taki schemat, gdy wszystkie neurony danej warstwy połączone są z wszystkimi neuronami warstw sąsiednich (poprzedniej i następnej). Neurony tej samej warstwy nie są powiązane ze sobą. Sygnały przesyłane są w jednym kierunku od warstwy wejściowej do warstwy ukrytej, jeśli taka istnieje, a następnie do warstwy wyjściowej. Zadaniem neuronów z warstwy wejściowej jest przyjęcie danych wejściowych. Warstwa ukryta wydobywa potrzebne cechy sygnałów wejściowych, z kolei ostateczna odpowiedź udzielana jest przez neurony warstwy wyjściowej podające wyniki dla przeanalizowanego przez sieć problemu. Neurony warstwy ukrytej pełnią w sieci rolę pośredników, mając bezpośredni dostęp do danych wejściowych, opracowują zestaw wstępnie przetworzonych danych wejściowych, z których będą korzystać neurony warstwy wyjściowej przy określeniu końcowego wyniku. Zdefiniowana w ten sposób struktura sieci zapewnia minimalizację pracy związanej z budową sieci, przy czym odbywa się to kosztem dużego nakładu pamięci podczas symulowania przez sieć problemu.

W sieci zawsze muszą istnieć, co najmniej dwie warstwy – wejściowa i wyjściowa. Sieć określamy, jako  $N$ -warstwową, gdy  $N$  jest liczbą warstw ukrytych i warstw wyjściowych (nie liczymy warstwy wejściowej). Stąd najmniejszą i najprostszą siecią jest sieć jednowarstwowa.

Możliwości zastosowań sieci neuronowych są różnorodne, a charakterystyka modelu struktury sieci jest wynikiem postawionego przed siecią zadania. Sieci nie wykorzystują zdefiniowanych algorytmów, lecz uczą się na podstawie podanych jej przykładów zadanego problemu. Sieci nie są maszynami matematycznymi, dlatego też słabo nadają się do typowego przetwarzania opartego o algorytmy. Bardzo dobrze sprawdzają się do zadań związanych z rozpoznawaniem wzorców np. obrazów, znaków, do zadań optymalizacyjno – predykcyjnych i do szybkiego przeszukiwania dużych baz danych.

Wyróżniamy dwie popularne formy przetwarzania sygnałów przez sieci neuronowe: klasyfikatory i układy pamięciowe. Układy pamięciowe to sieci nazywane pamięciami asocjacyjnymi, które odtwarzają wcześniej nauczonego sygnał. Jeśli takiej sieci zaprezentujemy sygnał podobny do któregoś przez nią zapamiętanych to ma ona za zadanie te obrazy skojarzyć. Z kolei klasyfikator sygnałów jest realizowany, gdy zbiór sygnałów wejściowych można podzielić na kilka klas, czyli istnieją takie cechy (atrybuty), które pozwolą na dokonanie przydziału do klas i w odpowiedzi na sygnał wejściowy klasyfikator podaje informacje o klasie, do której sygnał należy. W ogólnej grupie sieci klasyfikujących rozróżniamy kilka różnych odpowiedzi klasyfikatora, np. stosowanie klasyfikatora ściśle do

klasyfikacji albo do rozpoznawania wzorców. Różnice w przypadku klasyfikatora rozróżniającego trzy klasy schematycznie przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Odpowiedź klasyfikatora sztucznych sieci neuronowych podczas: a) klasyfikacji, b) rozpoznania wzorców.

Rozpoznawanie wzorców (ang. pattern recognition) jest gałęzią sztucznej inteligencji zajmującą się klasyfikacją i opisem obserwowanych obiektów. Celem rozpoznawania wzorców jest klasyfikacja danych, bazująca albo na wcześniejszej wiedzy o nich, albo na statystycznych informacjach uzyskanych z wzorców.

Sieci, jako systemy przetwarzające informacje w celach optymalizacyjno – predykcyjnych, dzięki swojej budowie i zdolnościom do wykonywania obliczeń równoległych oraz wynikających stąd możliwości przetwarzania ogromnych ilości informacji bardzo dobrze nadają się do rozwiązywania złożonych, pracochłonnych i czasochłonnych problemów optymalizacyjnych. Szybkość przetwarzania informacji w sieciach neuronowych stwarza ogromne możliwości przyspieszenia nawet bardzo złożonych analiz.

## 1.6 Algorytmy genetyczne

Do celów optymalizacji budowy sztucznych sieci neuronowych wykorzystuje się algorytmy optymalizacji opierające się na założeniu, że proces nauki sieci i wyboru struktury zachodzą równocześnie [57]. Czynnikiem, który zostaje poddany ocenie jest określona funkcja, reprezentująca jakość danej sieci. W kolejnych krokach przetwarzania danych

parametry sieci dobierane są tak, by dążyć do maksymalizacji funkcji jakości. Algorytmy genetyczne są szczególną formą rozwiązywania problemów optymalizacyjnych [58-60].

Podobnie jak sztuczne sieci neuronowe, metoda algorytmów genetycznych powstała na podstawie obserwacji procesów zachodzących w świecie organizmów żywych. Podobnie jak sztuczne sieci neuronowe, algorytm genetyczny nie wymaga znajomości szczegółów procesu optymalizacji zadanego problemu. Wymagane jest jedynie określenie pewnej funkcji, zwanej funkcją przystosowania, której wartość będzie maksymalizowana w kolejnych przebiegach algorytmu.

Algorytm genetyczny operuje na chromosomach. Rolę tę pełni wektor o stałej długości, najczęściej składający się z wartości binarnych. Każdy z bitów wektora pełni rolę genu. Zbiór chromosomów o określonej liczności tworzy populację. Algorytm genetyczny potrzebuje zdefiniowania następujących operacji: populacji początkowej, określenia jakości poszczególnych osobników, reprodukcji, mutacji i krzyżowania [57].

## **1.7 Zastosowanie sztucznych sieci neuronowych w medycynie**

Sztuczne sieci neuronowe ze względu na swoją główną zaletę wynikającą z faktu, że nie wymagają znanego algorytmu, a wykorzystują proces uczenia się, mają szerokie zastosowanie w medycynie m.in. w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu chorób. W przypadku stosowania sztucznych sieci neuronowych do celów medycznych wystarczy wybrać odpowiednią strukturę sieci, przygotować dane uczące, a następnie odpowiednio pokierować procesem uczenia sieci.

Obecne badania realizowane z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych dotyczą głównie modelowania, funkcjonowania lub symulacji działania poszczególnych części ludzkiego ciała i rozpoznawania chorób na podstawie różnych obrazów np. kardiogramów, tomografii komputerowej czy obrazów ultrasonograficznych. Sieci neuronowe są idealnym narzędziem do rozpoznawania chorób za pomocą skanowania, ponieważ nie ma potrzeby opracowywania specyficznych algorytmów, w jaki sposób rozpoznać daną chorobę. Sieci neuronowe uczą się na przykładach, więc nie są potrzebne też szczegółowe informacje, jak rozpoznać chorobę. Potrzebny jest jedynie zestaw przykładów, które są reprezentatywne dla wszystkich wariantów tej choroby. Ilość przykładów nie jest tak ważna, jak ich jakość.

Przykłady powinny być wybierane bardzo starannie, jeżeli system oparty o sztuczne sieci neuronowe ma w swoim działaniu być wiarygodny i efektywny w działaniu.

W celu podkreślenia zasadności stosowania sztucznych sieci neuronowych w medycynie przytoczono przykłady zastosowań w diagnostyce medycznej. Pierwsza koncepcja takiego zastosowania zastała przedstawiona w 1988 roku w pionierskiej pracy Szolovits, w której opisano prototypowy program komputerowy wspomagający proces diagnozy pacjenta zwracając uwagę na ograniczenia takiego systemu związane z brakiem możliwości uwzględnienia patofizjologii i wpływu chorób współistniejących podczas diagnozy [61]. Ogólne zastosowanie sieci neuronowych w diagnostyce medycznej opisano w pracy Alkim z roku 2012, w której podkreślono, że takie systemy znacząco skracają czas niezbędny na postawienie odpowiedniej diagnozy klinicznej zwłaszcza, gdy mają możliwość ciągłej adaptacji o wiedzę zdobytą na podstawie nowych przypadków klinicznych [62].

Powstało również wiele prac potwierdzających efektywność działania sztucznych sieci neuronowych podczas procesu diagnozy poszczególnych chorób, dla przykładu w pracy Ahmed z roku 2005, przytoczono zastosowanie sieci w diagnostyce raka jelita grubego [63]. Podsumowaniem pracy było stwierdzenie, że zastosowanie sieci poprawiło dokładność klasyfikacji raka jelita grubego i przewidywanie czasu przeżycia pacjenta w porównaniu do innych metod statystycznych i danych kliniczno-patologicznych. W kolejnym badaniu Bartosch-Härlid z roku 2008 wykorzystano sztuczne sieci neuronowe do celów diagnostycznych i prognostycznych w chorobach trzustki, szczególnie do rozróżnienia ostrego zapalenia trzustki od raka trzustki. W badaniu podkreślono zaletę sztucznych sieci neuronowych w stosunku do konwencjonalnych modeli liniowych, a mianowicie możliwość wykorzystania przez nie informacji o parametrach klinicznych i nowo utworzonych profilach ekspresji genowej [64].

W kolejnej pracy Siristatidis z roku 2010 podkreślono rosnące zainteresowanie konstruowaniem i zastosowaniem modeli sztucznych sieci neuronowych do celów diagnostycznych i predykcyjnych na przykładzie chorób narządu rodno. Wartym zacytowania jest zdanie autorów pracy, że sztuczne sieci neuronowe stanowią alternatywę do powszechnie stosowanego narzędzia predykcyjnego, jakim jest regresja liniowa. Regresja liniowa jest łatwym w użyciu narzędziem umożliwiającym na podstawie zebranych zmiennych zależnych i niezależnych przy zastosowaniu metody najmniejszych kwadratów znalezienie rozwiązania dla zadanego problemu, który wykazuje zależność liniową. Niewątpliwą zaletą sieci jest ich elastyczność wyrażana zdolnością przyswajania informacji z

wielu źródeł dla subtelnych i skomplikowanych sytuacji klinicznych. Ponadto jest to narzędzie bardzo szybkie w działaniu [65].

Kolejna grupa badań z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych w medycynie dotyczyła opracowania automatycznych systemów wspomagających decyzje, co szeroko wykorzystano w radiologii. Przykładem może być klasyfikacja guzów mózgu za pomocą badania rezonansu magnetycznym [66]. Opisany w tej pracy prototypowy system wspomagania decyzji z powodzeniem sklasyfikował 89% analizowanych przypadków guzów mózgu z niezależnego zestawu danych testowych obejmujących 91 przypadków najczęstszych typów nowotworów, a mianowicie: oponiaki, glejaki niskiej i wysokiej klasy, glejaki złośliwe i przerzuty. Jednocześnie pomagał rozwiązać trudności diagnostyczne w przypadkach granicznych. Koncepcję opracowaną przez Tate z roku 2006 zastosował w pracy kolejny badacz Brougham z roku 2011 w badaniu dotyczącym raka płuc [67]. W pracy przedstawiono w 100% pomyślnie przeprowadzoną klasyfikację danych z spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego komórek z czterech różnych linii komórkowych raka płuc, które wykazywały różne wzorce odporności na leki. Badanie to wykazało potencjał tkwiący w sztucznych sieciach neuronowych podczas klasyfikacji realnych danych klinicznych na przykładzie klasyfikacji różnych linii komórek raka płuc do leczenia za pomocą najbardziej optymalnego leku.

Sztuczne sieci neuronowe są często postrzegane, jako "czarne skrzynki", które przeprowadzają nieliniowe odwzorowanie na sygnałach wejściowych w celu wytworzenia sygnału wyjściowych [56,68]. Wyjaśnienie i próbę „otworzenia czarnej skrzynki” dla środowiska medycznego podjął Rodvold w publikacji z roku 2001, w której opisano zastosowanie sztucznych sieci neuronowych w medycynie i podkreślono, że aby było to narzędzie powszechnie akceptowane przez naukowców i lekarzy powinno być ono wcześniej dogłębnie zrozumiane [56].

Sztuczne sieci neuronowe znalazły wiele zastosowań również w radioterapii zwłaszcza, jako systemy doradcze (systemy eksperckie). Aplikacje te posłużyły min. do standaryzacji planowania leczenia [69-71], doboru optymalnych parametrów planu leczenia [72,73], wspomagania procesu napromieniania [74] i przewidywania wyników leczenia radioterapią [75,76,77].

Badanie Lennernäs w roku 2004 miało na celu określenie zdolności sztucznych sieci neuronowych do klasyfikacji histogramów dawka – objętość (ang. dose volume histogram) (DVH) dla odbytnicy w celu oceny i porównania różnych planów leczenia u chorych z rakiem prostaty. Potwierdzono, że wyniki klasyfikacji przeprowadzonych przez sztuczne sieci



neuronowe były zgodne z wynikami określonymi przez lekarza i za pomocą modelu NTCP Lyman. Wykazano wysoką korelację pomiędzy trzema sposobami oceny histogramów dawka – objętość, tj. przez lekarza, model NTCP i sztuczne sieci neuronowe [69].

Kolejny system ekspercki, opisany w pracy Wells z roku 1998, został tak zaprojektowany, aby określać parametry planu leczenia dla nowych pacjentów w oparciu o zestaw danych bazowych z planów leczenia poprzednich pacjentów. Wnioski przedstawione w tej pracy wskazują na poprawę wydajności procesu planowania leczenia przez zmniejszenie liczby iteracji w celu utworzenia optymalnego rozkładu dawki [70].

Stosując sztuczne sieci neuronowe można oprócz standaryzacji indywidualizować parametry planów leczenia np. układ wiązek terapeutycznych, co udowodniono w badaniu Rowbottom z roku 1999. Potwierdzeniem są wnioski, że nawet przy zastosowaniu bardzo prostego modelu topografii pacjenta sztuczne sieci neuronowe były zdolne do wygenerowania układu wiązek, który był podobny do utworzonego za pomocą konwencjonalnego algorytmu komputerowego [72]. Podobne konkluzje pojawiły się w pracy Yan z roku 2007, gdzie za pomocą sztucznych sieci neuronowych dobierano parametry w planach radioterapii z modulacją intensywności wiązki (ang. Intensity-Modulated Radiation Therapy) (IMRT) [73].

Metody oparte o sztuczne sieci neuronowe wykorzystano także w badaniach do oceny weryfikacji geometrycznej podczas procesu napromieniania. Rezultatem pracy Leszczyńskiego z roku 1999 było stwierdzenie, że sieci tylko w 6,5% przypadków błędnie zakwalifikowały lub błędnie zaakceptowały wynik oceny zgodności zdjęć weryfikacyjnych w stosunku do oceny lekarza radioterapeuty [74].

Oczywiście sztuczne sieci znalazły swoje miejsce również w ocenie wyników leczenia w radioterapii. Potwierdzeniem są prace Gulliford z roku 2004 i z roku 1998, w których podkreślono jedną z głównych zalet sztucznych sieci neuronowych, jakim jest brak potrzeby określania a priori zależności, jakie zachodzą pomiędzy danymi, a wynikami. Wykazano, że sieci są w stanie same uzyskać informacje o skomplikowanych relacjach pomiędzy parametrami leczenia, a wynikami leczenia i okazują się być przydatnym narzędziem w przewidywaniu efektów biologicznych terapii [75,76].

Powyższe przykłady badań potwierdzają szeroką użyteczność sztucznych sieci neuronowych w różnych dziedzinach medycyny. Wynika to głównie z najważniejszej cechy, sieci jaką jest naśladowanie pracy ludzkiego mózgu.

## 1.8 Uzasadnienie podjęcia badań

W ostatnich latach radiochirurgia stereotaktyczna stała się leczeniem z wyboru wielu zmian patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza ognisk przerzutowych [17-24,78,79]. Liczba i układ przestrzenny wiązek w planach leczenia radiochirurgii są ściśle związane z wielkością zadanej dawki i lokalizacją guza w pobliżu narządów krytycznych [11,15,80]. W przypadku zastosowania akceleratora liniowego, jako źródło promieniowania w radiochirurgii stereotaktycznej optymalny układ wiązek uzyskuje się stosując kombinację wiązek koplanarnych i nie-koplanarnych dobieranych w komputerowym systemie planowania leczenia przez fizyka medycznego w procesie wielu przybliżeń (iteracji) [9,45,72,81]. W przeciwieństwie do klasycznej radioterapii w radiochirurgii stereotaktycznej wykorzystuje się wiele wąskich wiązek, których liczba i układ różni się dla każdego przypadku, a zastosowanie standardowego układu wiązek jest mniej skuteczne [82]. W przypadku radiochirurgii użycie standardowego wzorca układu wiązek mogłoby prowadzić do wygenerowania suboptymalnego rozkładu dawki w porównaniu do tego, jaki przygotowałby doświadczony fizyk medyczny w trakcie indywidualnego doboru układu wiązek. Stosowane podejście jest czasochłonne, a liczba możliwych orientacji wiązek jest zależna od wielu czynników w tym od doświadczenia fizyka medycznego przygotowującego plan, stąd pomysł podjęcia próby optymalizacji tego procesu.

Ze względu na złożoność układu może istnieć kilka potencjalnie optymalnych konfiguracji wiązek. Zastosowanie metod sztucznej inteligencji otwiera możliwość pogodzenia indywidualnego podejścia do planu leczenia, z jednoczesną częściową standaryzacją postępowania. Wykorzystanie modelu sztucznych sieci neuronowych, jako systemu wspomagania umożliwi wygenerowanie optymalnego układu wiązek jednocześnie zwiększając wydajność procesu planowania leczenia.

Głównym celem badania autorki była konstrukcja i walidacja trzech autorskich modeli sztucznych sieci neuronowych. W pracy zweryfikowano czy program doradczy oparty na metodach sztucznej inteligencji potrafi zaproponować optymalny z punktu widzenia, rozkładu dawki układ wiązek, a jednocześnie standaryzować proces planowania rozkładu dawki. Założono, że opracowany model może być narzędziem wspomagającym pracę fizyka medycznego przy doborze parametrów niezbędnych do opracowania układu wiązek terapeutycznych i rozkładu dawki radiochirurgii stereotaktycznej.

Niewątpliwą zaletą takiego narzędzia jest możliwość wykorzystania wiedzy o planach leczenia zróżnicowanej grupy chorych, ponieważ sieci neuronowe „są uczone” na podstawie planów opracowywanych przez wielu fizyków medycznych przygotowujących plany leczenia. Wybrany układ wiązek w radiochirurgii stereotaktycznej stanowi zawsze kompromis pomiędzy dostarczeniem dawki zadanej do planowanej objętości leczonej, a ograniczeniem dawki w narządach krytycznych [81-84]. W licznych badaniach oceniano algorytmy, które mogłyby wspierać zautomatyzowane systemy doboru orientacji wiązek [81,82] zarówno koplanarnych [72,85,86] i nie-koplanarnych [84,87]. Sztuczne sieci neuronowe mają istotną przewagę nad tradycyjnymi metodami modelowania, gdyż nie wymagają wcześniejszej znajomości i relacji funkcjonalnych zarówno między samymi parametrami wejściowymi, ani między parametrami wejściowymi i wyjściowymi. Czas nauki sieci może czasem być długi, ale po nauczaniu się sztuczne sieci neuronowe umożliwiają przeprowadzenie skomplikowanych analiz, bez potrzeby wyznaczania algorytmu.

Dotychczas w ograniczonej liczbie publikacji zbadano wykorzystanie sztucznych sieci neuronowych w radioterapii. Obszary zainteresowania badań obejmowały klasyfikację wyników leczenia [63-67], dobór orientacji przestrzennej wiązek [72], proces planowania leczenia [70,71,73,88] oraz ocenę zdjęć weryfikacyjnych [74].

Mimo szeregu zalet komputerowe systemy doradcze nie są rutynowo stosowane w codziennej praktyce klinicznej. Jedyne zastosowanie mają systemy, gdzie w oparciu o znane algorytmy wyznaczane są parametry takie jak np. orientacje wiązek w technikach trójwymiarowej radioterapii konformalnej [82-87,89-91]. Wśród przyczyn można głównie wymienić czasochłonność obsługi takiego systemu oraz niechęć do wykorzystania systemów typu czarna skrzynka. Dlatego badania autorki pozwolą na zwiększenie efektywności procesu planowania leczenia poprzez skrócenie czasu niezbędnego na wybór optymalnego układu wiązek eliminując albo redukując liczbę wykonywanych powtórzeń (iteracji). Ponadto opracowane narzędzie umożliwi indywidualny dla każdego przypadku guza dobór układu wiązek na podstawie prostego zestawu informacji o położeniu struktur pacjenta. Opracowany system jest nowatorski i zajmuje się problemem optymalizacji w radiochirurgii zmian wewnątrzczaszkowych tematem dotychczas niepodjętym w badaniach. Dotychczasowe doniesienia literaturowe odnoszą się do problematyki zastosowania sztucznych sieci neuronowych do optymalizacji układów wiązek głównie w obszarach pozaczaszkowych [59,60,72]. Dostrzegając zalety wynikające z opracowania takiego systemu w radiochirurgii z szeregu narzędzi do modelowania układu wiązek wybrano sztuczne sieci neuronowe ze względu na ich elastyczność w działaniu.

Potwierdzeniem istotności podjętego przez autorkę tematu jest publikacja prezentująca wyniki badań opisane w obecnej rozprawie doktorskiej opublikowano w czasopiśmie *Radiotherapy and Oncology* pt: „*Beam orientation in stereotactic radiosurgery using an artificial neural network*” w 2014 roku [92]. Podkreślono zalety sztucznych sieci neuronowych i użyto wyników badań autorki w dyskusji z wynikami badania poświęconego innemu systemowi doradczemu w liście do redakcji *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* pt: „*Letter to Editor: Interactive Decision-Support Tool for Risk-Based Radiation Therapy Plan Comparison for Hodgkin Lymphoma*” opublikowanym w 2014 roku [93]. Wyniki badania były również prezentowane na międzynarodowych i krajowych konferencjach między innymi w trakcie „*10<sup>th</sup> Biennial ESTRO Meeting*”, Maastricht, 2009 r. [94], a także „*Young Scientists' Forum 2009 - Forum Młodych Naukowców 2009*” w Poznaniu zdobywając nagrodę laureata konkursu [95]. Pracę zaprezentowano w formie wystąpienia ustnego podczas corocznego spotkania europejskiego środowiska radioterapeutycznego na konferencji ESTRO 31 pt: „*Beam orientation stereotactic radiosurgery using artificial neural network*” w Barcelonie w 2012 roku [96].

## 2 Cel

### *Cel główny*

Celem głównym pracy było opracowanie i zbadanie możliwości zastosowania modeli sztucznych sieci neuronowych, jako narzędzia wspomagającego proces optymalizacji rozkładów dawek w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych.

### *Cele szczegółowe*

W badaniu wyróżniono dwa zadania. Zadanie pierwsze polegało na opracowaniu trzech modeli sztucznych sieci neuronowych, jako narzędzia wspomagania proces doboru układu wiązek terapeutycznych (kąty obrotu stołu i głowicy) w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych. W zadaniu 1 (retrospektywnym) zdefiniowano 3 cele szczegółowe:

- 1/ analiza retrospektywnych planów leczenia radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych w celu określenia i optymalizacji zbioru zmiennych wejściowych oraz wyboru zmiennych wyjściowych,
- 2/ wybór struktury i metody „uczenia się” sztucznych sieci neuronowych,
- 3/ konstrukcja trzech różnych modeli sztucznych sieci neuronowych.

Zadanie drugie polegało na porównaniu w badaniu prospektywnym trzech skonstruowanych modeli sztucznych sieci neuronowych z planami leczenia opracowanymi przez fizyka medycznego W zadaniu 2 (prospektywnym) określono 2 cele szczegółowe:

- 4/ opracowanie metod porównania planów leczenia radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych,
- 5/ porównywanie wyników działania sztucznych sieci neuronowych i wybór najbardziej optymalnego modelu sztucznych sieci neuronowych.

## 3 Materiał

### 3.1 Grupa pacjentów

W celu przygotowania bazy danych do opracowania modeli sztucznych sieci neuronowych optymalizujących proces planowania leczenia radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych przeanalizowano plany leczenia 650 chorych napromienianych w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) od listopada 2004 do listopada 2012 roku.

Jedno z kryterium kwalifikacji pacjentów do zabiegów radiochirurgii stereotaktycznej, będące jednocześnie kryterium włączenia do badania, zakładało możliwość napromieniania podczas pojedynczego zabiegu radiochirurgii maksymalnie trzech guzów, stąd też dla wspomnianych 650 chorych liczba leczonych guzów wynosiła 800. W dalszej części pracy przyjęto założenie, że słowo guz, oznaczające leczoną zmianę wewnątrzczaszkową, stanowi pojedynczy przypadek, dla którego przygotowano plan leczenia. Świadomie zdecydowano się na stosowanie zamiennie nazwy guz, chociaż bardziej poprawne jest określenie: objętość tarczowa lub planowana objętość leczona (ang. planning target volume) (PTV).

Tabela 1. Rozkład liczbowy bazy danych przypadków (guzów) w planach leczenia pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych wykorzystanych do opracowania modeli sztucznych sieci neuronowych z podziałem na przypadki (guzy) i pacjentów należących do zadania 1 – części retrospektywnej i zadania 2 – części prospektywnej badania i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

	Łącznie (zadanie 1+2)	Zadanie 1 (retrospektywne)	Zadanie 2 (prospektywne)
Liczba przypadków (guzów)	669	617	52
Liczba pacjentów	539	499	40

Na podstawie kryteriów włączenia do badania, szczegółowo omówionych w dalszej części pracy, do badania włączono plany leczenia 669 guzów (przypadków) leczonych u 539 pacjentów. Dalszy podział bazy danych był wynikiem zdefiniowania dwóch zadań. Zadaniem pierwszym była budowa modeli, a drugim walidacja. Do zadania pierwszego wykorzystano

619 przypadków. Zadanie drugie – walidację modeli sztucznych sieci neuronowych przeprowadzono dla 52 przypadków. Szczegółowy rozkład liczbowy bazy danych z podziałem na przypadki (guzy) i pacjentów należących do części retrospektywnej (zadanie 1) i prospektywnej (zadanie 2) i obu zadań łącznie przedstawiono w tabeli 1.

### ***Dane demograficzne***

Opis parametrów demograficznych wszystkich 539 pacjentów przedstawiono w tabeli 2 z podziałem na pacjentów należących do zadania 1 (retrospektywne) i 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie. W badanej grupie pacjentów mediana wieku wynosiła 58 lat z przedziału wiekowego od 16 do 85 lat. Podział ze względu na płeć przedstawiał się następująco: 260 kobiet (48%) i 279 mężczyzn (52%).

Tabela 2. Dane demograficzne: wiek, płeć dla grupy 539 pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych z podziałem na zadanie 1 (retrospektywne), zadanie 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Dane demograficzne	Parametr	Łącznie (zadanie 1+2)	Zadanie 1 (retrospektywne)	Zadanie 2 (prospektywne)
Wiek	Mediana	58 lat	58 lat	60 lat
	Wartość minimalna	16 lat	16 lata	44 lat
	Wartość maksymalna	85 lat	85 lat	80 lat
Płeć	Kobiety	260 (48%)	242 (48%)	18 (45%)
	Mężczyźni	279 (52%)	257 (52%)	22 (55%)

### ***Rozpoznanie kliniczne***

Na podstawie analizy rozpoznania klinicznego 539 pacjentów włączonych do badania uzyskano informację, że ponad połowa chorych leczona była z powodu ognisk przerzutowych, tj. 277 (51%) pacjentów. W grupie chorych z przerzutami większość guzów pierwotnych było zlokalizowanych w obszarze płuc, u 157 (29%) pacjentów. W pozostałej

grupie 120 (22%) pacjentów z przerzutami najliczniejsze podgrupy chorych stanowili kolejno pacjenci z pierwotnym nowotworem: piersi, czerniakiem, nowotworem nerki, guzem mózgu, guzem odbytnicy.

W pozostałej grupie 262 (49%) chorych włączonych do badania guz pierwotny był zlokalizowany w obszarze mózgu i były to: oponiaki, glejaki wielopostaciowe, gwiaździki anaplastyczne, naczyniaki, guzy przysadki, guzy kąta mostowo-mózdkowego, nerwiaki nerwu trójdzielnego, przyzwojaki, skąpodrzewiaki, malformacje tętniczo-żylnie. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące rozpoznania klinicznego pacjentów z podziałem na zadanie 1 (retrospektywne), zadanie 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Rozpoznanie kliniczne 539 pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych z podziałem z podziałem na zadanie 1 (retrospektywne), zadanie 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Rozpoznanie kliniczne	Łącznie (zadanie 1+2)	Zadanie 1 (retrospektywne)	Zadanie 2 (prospektywne)
<b>Przerzuty nowotworowe</b>	<b>277 (51%)</b>	<b>244 (49%)</b>	<b>33 (83%)</b>
Nowotwór pierwotny	Płuco	157 (29%)	21 (53%)
	Pierś	18 (3%)	2 (5%)
	Czerniak	14 (3%)	1 (3%)
	Nerka	13 (2%)	2 (5%)
	Guz mózgu	12 (2%)	3 (8%)
	Odbytnica	9 (2%)	1 (3%)
	Mózdzek	5 (1%)	0 (0%)
	Jelito	4 (1%)	1 (3%)
	Krtań	2 (0%)	0 (0%)
	Macica	2 (0%)	0 (0%)
	Jajnik	2 (0%)	1 (3%)
	Prostata	1 (0%)	0 (0%)
	Oponiak	1 (0%)	0 (0%)
	Pęcherz	1 (0%)	1 (3%)
	Brak danych	36 (7%)	0 (0%)



<b>Guzy pierwotne</b>	<b>262 (49%)</b>	<b>255 (51%)</b>	<b>7 (18%)</b>
Oponiak (łac. meningioma)	49 (9%)	45 (9%)	4 (10%)
Glejak wielopostaciowy (łac. glioblastoma multiforme)	33 (6%)	33 (6%)	0 (0%)
Gwiaździak anaplastyczny (łac. astrocytoma anaplasticum)	30 (5,5%)	30 (6%)	0 (0%)
Naczyniaki	28 (5%)	26 (5%)	2 (5%)
Guz przysadki mózgowej	24 (4,5%)	24 (5%)	0 (0%)
Guz kąta mostowo-mózdkowego	21 (4%)	20 (4%)	1 (3%)
Nerwiak nerwu trójdzielnego	16 (3%)	16 (3%)	0 (0%)
Przyzowojak (łac. chemodectoma)	8 (1,5%)	8 (2%)	0 (0%)
Skąpodrzewiak (łac. oligodendroglioma)	8 (1,5%)	8 (2%)	0 (0%)
Malformacje tętniczo-żylne	4 (1%)	4 (1%)	0 (0%)
Brak danych	41 (8%)	41 (8%)	0 (0%)

### **3.2 Procedura przygotowania planu leczenia**

W badaniu wykorzystano plany leczenia zmian wewnątrzczaszkowych napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem linii terapeutycznej, w której jako źródło promieniowania zastosowano akcelerator liniowy. Etapy przygotowania planu leczenia obejmowały: przygotowanie unieruchomienia i zebranie danych obrazowych pacjenta, opracowanie układu wiązek, opracowania rozkładów dawek i napromienianie.

Proces leczenia rozpoczął się od unieruchomienia głowy pacjenta za pomocą maski termoplastycznej składającej się z kilku elementów, zilustrowanych na rycinie 11a. Maski termoplastycznej zapewniała powtarzalność ułożenia pacjenta z dokładnością 1 mm [97]. Zastosowane unieruchomienie (BrainLAB AG, Heimstetten, Germany) zaprezentowano na rycinie 11b. Wykonywaną indywidualnie maskę przykręcano za pomocą prowadnic do ramy stereotaktycznej dołączanej do stołu terapeutycznego w trakcie napromieniania.

a)

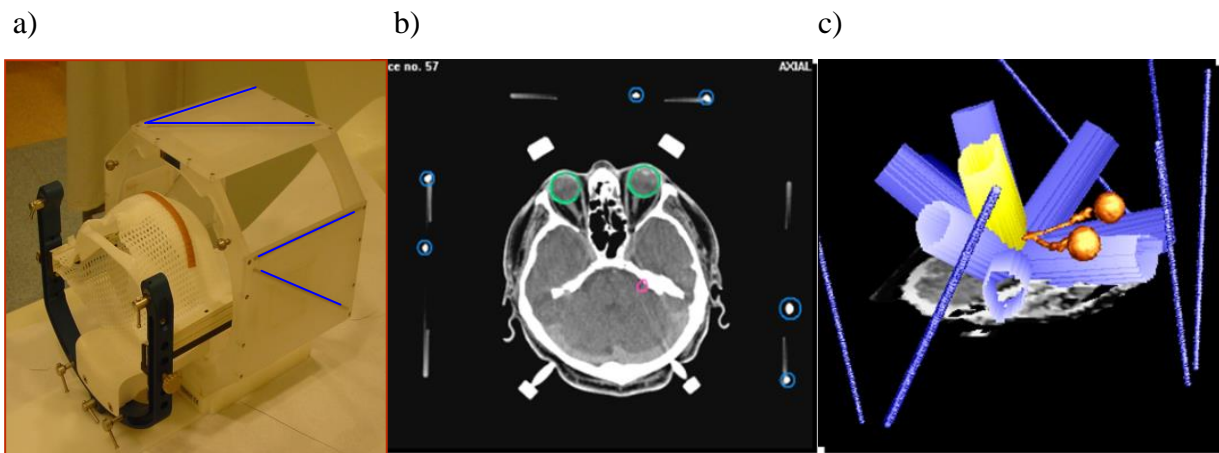


b)



Rycina 11. Unieruchomienie głowy pacjenta napromienianego metodą radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem akceleratora liniowego: a) elementy maski termoplastycznej; b) maska termoplastyczna wraz z ramą stereotaktyczną dołączaną do stołu terapeutycznego.

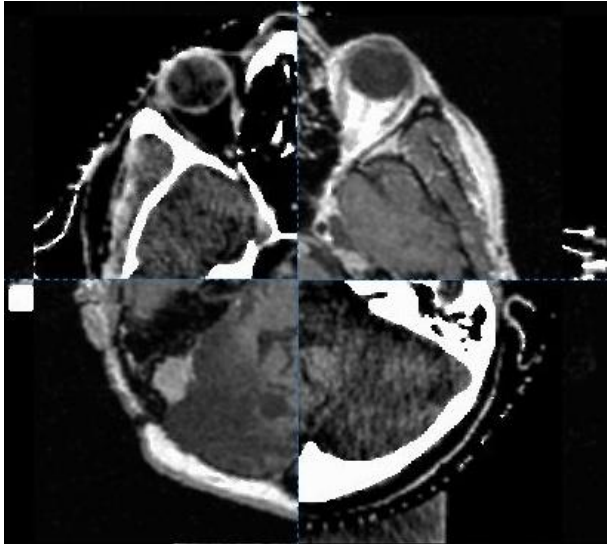
Trójwymiarową wizualizację pacjenta w komputerowym systemie planowania leczenia opracowano na podstawie porzecznych przekrojów tomografii komputerowej, którą wykonywano po unieruchomieniu pacjenta maską termoplastyczną. Tomografię wykonywano umieszczając głowę pacjenta w specjalnym urządzeniu określanym mianem lokalizator tomografii komputerowej (lokalizator TK). Budową, lokalizator TK przypomina kostkę, w której trzech ścianach umieszczono po dwa pręty, zaznaczone kolorem niebieskim (rycina 12a). Położenie prętów zaznaczano na poszczególnych przekrojach poprzecznych tomografii w komputerowym systemie planowania leczenia. Obraz prętów lokalizacyjnych (sześć białych punktów zaznaczonych niebieskimi kółkami) na przekroju tomografii komputerowej dla przykładowego pacjenta zilustrowano na rycinie 12b, natomiast na rycinie 12c pokazano trójwymiarową rekonstrukcję układu prętów lokalizacyjnych (zaznaczonych na niebiesko) w komputerowym systemie planowania leczenia. Na podstawie lokalizatora TK definiowano w komputerowym systemie planowania leczenia układ współrzędnych, którego środek odpowiadał punktowi izocentrum akceleratora liniowego. Wykorzystując tak zdefiniowany układ współrzędnych określano współrzędne punktu izocentrum w kolejnych etapach leczenia (napromieniania).



Rycina 12. a) Lokalizator TK z zaznaczonymi na niebiesko prętami umieszczonymi w jego ścianach definiującymi układ współrzędnych w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Wizualizacja sześciu prętów lokalizacyjnych (sześć białych punktów zaznaczonych niebieskimi kółkami) na przekroju poprzecznym tomografii komputerowej w komputerowym systemie planowania leczenia. c) Trójwymiarowa rekonstrukcja prętów lokalizacyjnych (kolor niebieski) w komputerowym systemie planowania leczenia.

W celu dokładnego zobrazowania położenia struktur anatomicznych i wykonania obliczeń rozkładu dawki w komputerowym systemie planowania leczenia pacjent był skanowany od wierzchołka głowy do podstawy czaszki z 2 mm grubością warstwy. W przypadku leczenia guzów w obszarze mózgowia koniecznym było wykonanie dodatkowego zestawu badań obrazowych, przekroi tomograficznych rezonansu magnetycznego [9]. Przekroje MR wykonano z 2 mm grubością warstwy, w sekwencji T<sub>1</sub> po podaniu pacjentowi środka cieniującego – gadolinu. Oba zestawy badań obrazowych (przekroje TK i MR) nakładano na siebie z wykorzystaniem algorytmów fuzyjnych w komputerowym systemie planowania leczenia. Wynik fuzyji obrazów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego zilustrowano na rycinie 13.

Konturowanie obszarów tarczowych i narządów krytycznych na przekrojach tomograficznych pacjenta odbywało się zgodnie z zaleceniami raportu ICRU 50 [43]. Klinikną objętość leczenia (ang. Clinical Target Volume) (CTV) stanowił guz, odpowiadający obszarowi ulegającemu wzmocnieniu po podaniu środka cieniującego na obrazach rezonansu magnetycznego. Planowaną objętość leczenia – PTV wyznaczano, jako objętość CTV z 2 mm marginesem wynikającym z niedokładności ułożenia pacjenta i precyzji napromieniania systemem radiochirurgii [13,16].



Rycina 13. Wizualizacja fuzji obrazów – nałożenie obrazów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w komputerowym systemie planowania leczenia.

Oprócz objętości CTV i PTV u wszystkich pacjentów obrysowywano na przekrojach tomograficznych narządy krytyczne, do których zaliczono: oko prawe i lewe, nerw wzrokowy prawy i lewy, pień mózgu i skrzyżowanie nerwów wzrokowych. W pracy przyjęto następujące oznaczenia narządów krytycznych: oko prawe – *OP* i lewe – *OL*, nerw wzrokowy prawy – *NWP* i nerw wzrokowy lewy *NWL*, skrzyżowanie nerwu wzrokowego – *SNW* i pień mózgu – *PM*.

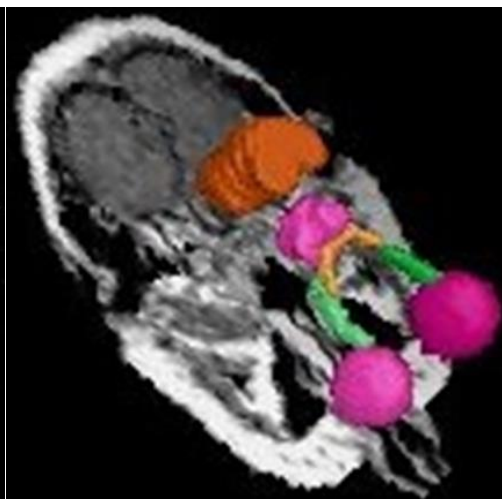
Przykładową wizualizację przekroju poprzecznego wraz z konturami: PTV, narządów krytycznych i ich trójwymiarową rekonstrukcję w komputerowym systemie planowania leczenia przedstawiono na rycinie 14a i 14b. Na podstawie tak zdefiniowanych i przygotowanych danych obrazowych opracowywano plan leczenia w komputerowym systemie planowania leczenia BrainSCAN v.5.3 (BrainLAB AG. Heimstetten. Germany).

Kierując się między innymi: stanem neurologicznym pacjenta, przebyтым leczeniem (np. uprzednią radioterapią, zabiegiem chirurgicznym), wymiarem i lokalizacją guza w stosunku do narządów krytycznych, lekarz radioterapeuta podejmował decyzję o wielkości dawki promieniowania [12,13,98]. Typowy zakres dawek w radiochirurgii stereotaktycznej wynosił od kilku do kilkudziesięciu grejów [13,16].

a)



b)



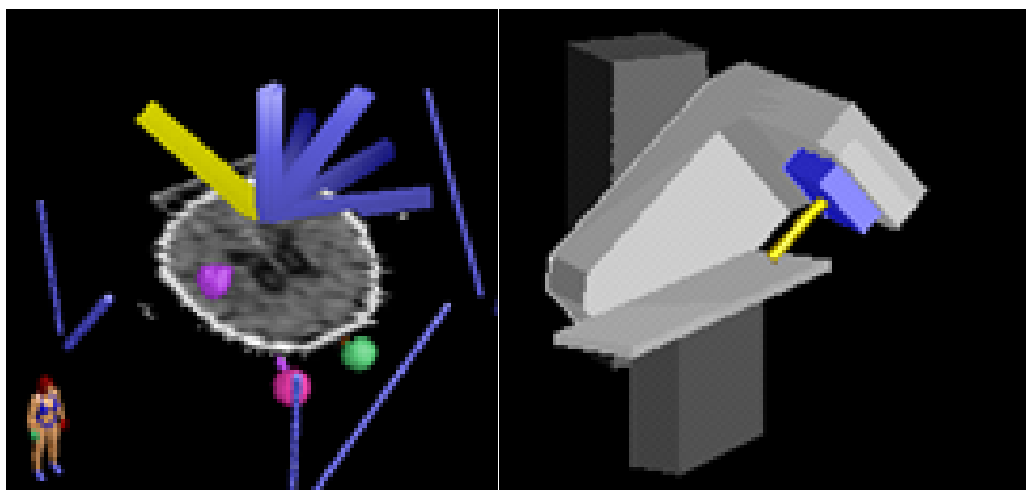
Rycina 14. a) Przykładowy przekrój poprzeczny wraz z konturami: PTV (kolor różowy) i narządów krytycznych w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Trójwymiarowa rekonstrukcja okonturowanych struktur: objętości PTV (kolor różowy) i narządów krytycznych w komputerowym systemie planowania leczenia.

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi planowania leczenia w radiochirurgii stereotaktycznej minimalna izodoza odpowiadająca 95% dawki zadanej obejmowała 99% objętości PTV – objętości referencyjnej [99]. W wybranych przypadkach dopuszczano rozkłady dawek, w których izodoza terapeutyczna obejmowała, co najmniej 98,5% objętości PTV. W planach leczenia nie dopuszczano, aby wartość dawki maksymalnej przekraczała 115% dawki zadanej, natomiast w analizowanych planach w rzeczywistości wartość ta nie przekraczała 114% z medianą na poziomie 111%.

Wszystkie wykorzystane w pracy plany leczenia opracowano w trójwymiarowej technice konformalnej (ang. three dimension conformal technique) (3DCRT). Zastosowano połączenie techniki konformalnej z nie-koplanarnym układem wiązek – wielopłaszczyznowym tzn. osie wiązek terapeutycznych były zlokalizowane w różnych płaszczyznach. Wizualizację przykładowego układu wiązek w komputerowym systemie planowania leczenia zaprezentowano na rycinie 15. Położenie głowicy wraz z pozycją stołu dla przykładowej (zaznaczonej na żółto na rycinie 15a) wiązki nie-koplanarnej zilustrowano na rycinie 15b. Kierując się powyższymi zasady dobierania układu wiązek opracowano rozkłady dawek, w których uzyskiwano kumulację wysokiej dawki w objętości PTV z jednoczesną minimalizacją dawki w obszarze mózgowia.

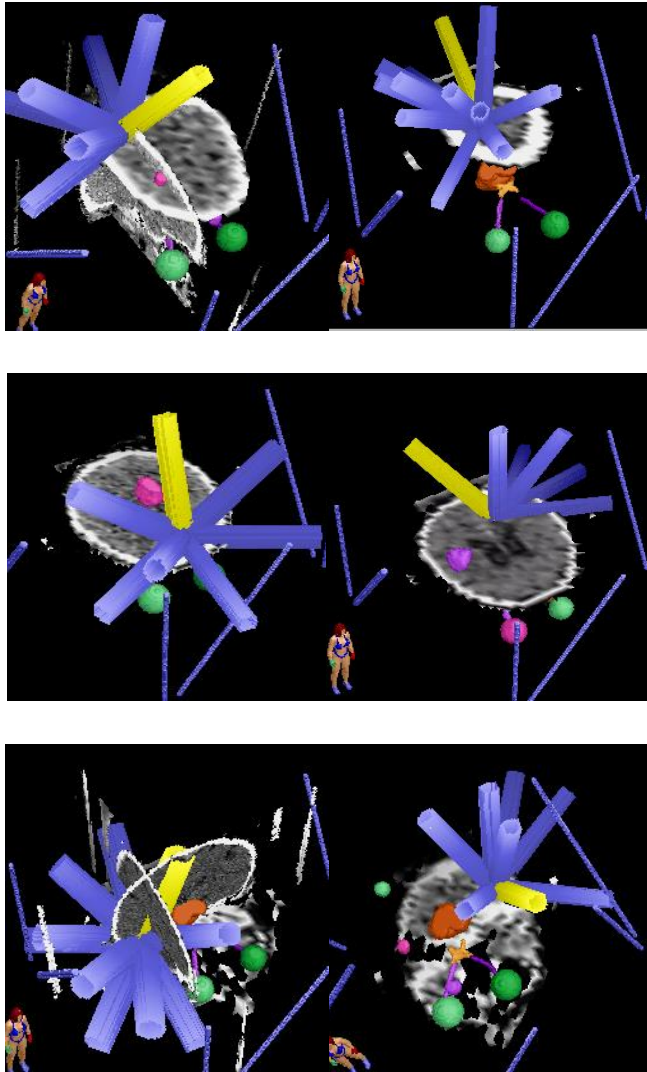
a)

b)



Rycina 15. a) Przykładowy układ wiązek terapeutycznych w trójwymiarowej technice konformalnej nie-koplanarnej metodą radiochirurgii stereotaktycznej akceleratora liniowego w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Położenie głowicy akceleratora liniowego i pozycji stołu terapeutycznego dla przykładowej (zaznaczonej kolorem żółtym na rycinie 15a)) wiązki nie-koplanarnej.

W planach leczenia przygotowywanych ze wspomaganie komputerowego systemu planowania leczenia fizyk medyczny dobierał indywidualnie dla każdego pacjenta układ wiązek kierując się położeniem PTV w stosunku do pozycji narządów krytycznych i wielkością dawki zadanej. Dla takiego układu wiązek obliczano rozkład dawek. W przypadku niespełnienia wymogów, co do wartości dawek i jednorodności w PTV oraz dawek maksymalnych w narządach krytycznych fizyk medyczny ponownie dobierał inny układ wiązek. Ważnym elementem uwzględnianym podczas doboru układu wiązek było unikanie potencjalnych kolizji głowicy aparatu z pacjentem. Najważniejszym parametrem wpływającym na liczbę wiązek terapeutycznych była wielkość dawki zadanej. Kierowano się zasadą, aby dawka z każdej wiązki nie przekraczała 2 Gy. W ten sposób unikano zbyt dużych wartości dawek pomiędzy punktem referencyjnym, a punktem wejścia wiązki [100]. Pacjenci byli napromieniani z wykorzystaniem od kilku do kilkunastu koplanarnych i nie-koplanarnych wiązek terapeutycznych zogniskowanych w punkcie izocentrum. Dla lepszego zobrazowania problemu przedstawiono reprezentatywne układy wiązek terapeutycznych dla sześciu wybranych lokalizacji guza w mózgu (rycina 16).

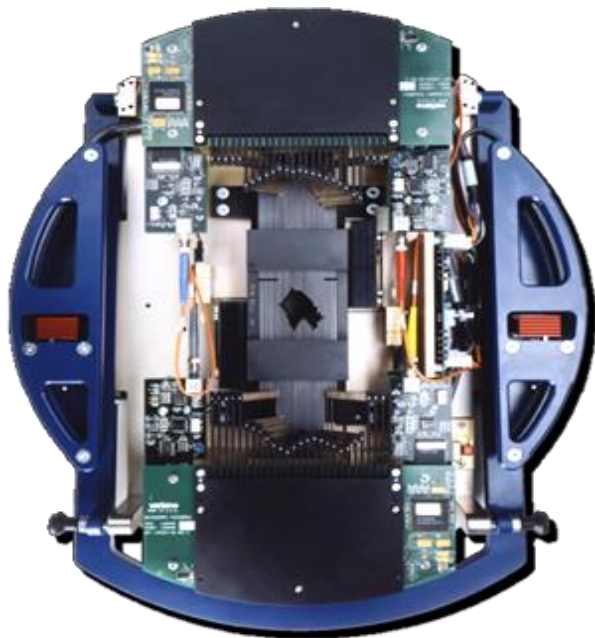


Rycina 16. Przykładowe układy wiązek terapeutycznych dla sześciu wybranych lokalizacji guza w mózgu w radiochirurgii stereotaktycznej.

Typowy układ wiązek składał się od trzech do czterech wiązek koplanarnych, natomiast pozostałe wiązki umieszczano w kilku nie-koplanarnych płaszczyznach. Ponadto zwracając uwagę na czas napromienienia dobierano wartości kąta obrotu stołu w ten sposób, aby jak największą liczbę wiązek nie-koplanarnych tworzyły pozycje stołu o jednakowych wartościach kąta obrotu stołu. Powyższe zasady standaryzowały w pewnym stopniu przygotowywane indywidualnie dla każdego pacjenta plany leczenia, wpływając jednocześnie na jednorodność planów leczenia w grupie badanej i umożliwiając wykorzystywanie tych planów do badania z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych.

Kształt pola napromienienia formowany był z wykorzystaniem mikrokolimatora wielolistkowego  $m_3^{\text{®}}$  (mMLC), (ang. micromultileaf collimator), (BrainLAB AG,

Heimstetten, Germany). Funkcjonalność mMLC do napromieniania stereotaktycznego zapewnia jego szczególna budowa, przedstawiona na rycinie 17.



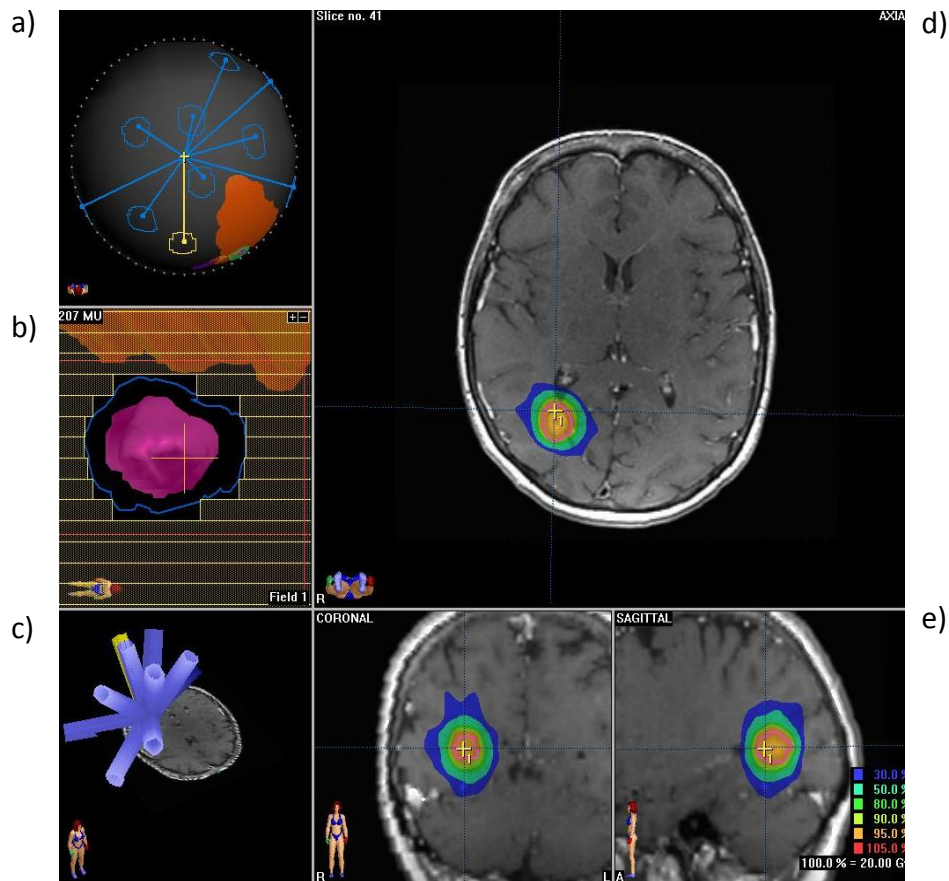
Rycina 17. Mikrokolimator wielolistkowy  $m_3^{\text{®}}$  wykorzystywany do formowania kształtu pola napromieniania w radiochirurgii stereotaktycznej przy użyciu akceleratora liniowego. (Źródło: *BrainLab Academy Radiotherapy Training; Munich Germany; 08-10.02.2005 – materiały szkoleniowe*)

Kolimator ten zbudowany jest z 26 par listków o trzech szerokościach: czternaście par 3 mm listków umieszczonych wokół izocentrum, następnie sześć par listków o szerokości kolejno: 4,5 mm i 5,5 mm. Rozmiar większości napromienianych objętości PTV w grupie pacjentów włączonych do badania pozwalał na wykorzystywanie do formowania pola tylko listków o szerokości 3 mm. Ze względu na milimetrową szerokość półcienia w przypadku listków mMLC w przygotowywanych planach objętość tarczową powiększono o margines od 2 do 3 mm tworząc w ten sposób PTV.

Nadrzędnym celem przygotowywanych planów leczenia było objęcie PTV izodozą terapeutyczną, z jednoczesną minimalizacją dawki w narządach krytycznych. W celu zobrazowania rozkładu dawki i układu wiązek w planach radiochirurgii stereotaktycznej wybrano reprezentatywny plan leczenia guza, dla którego na rycinie 18a przedstawiono układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum, 18b wizualizację kształtu



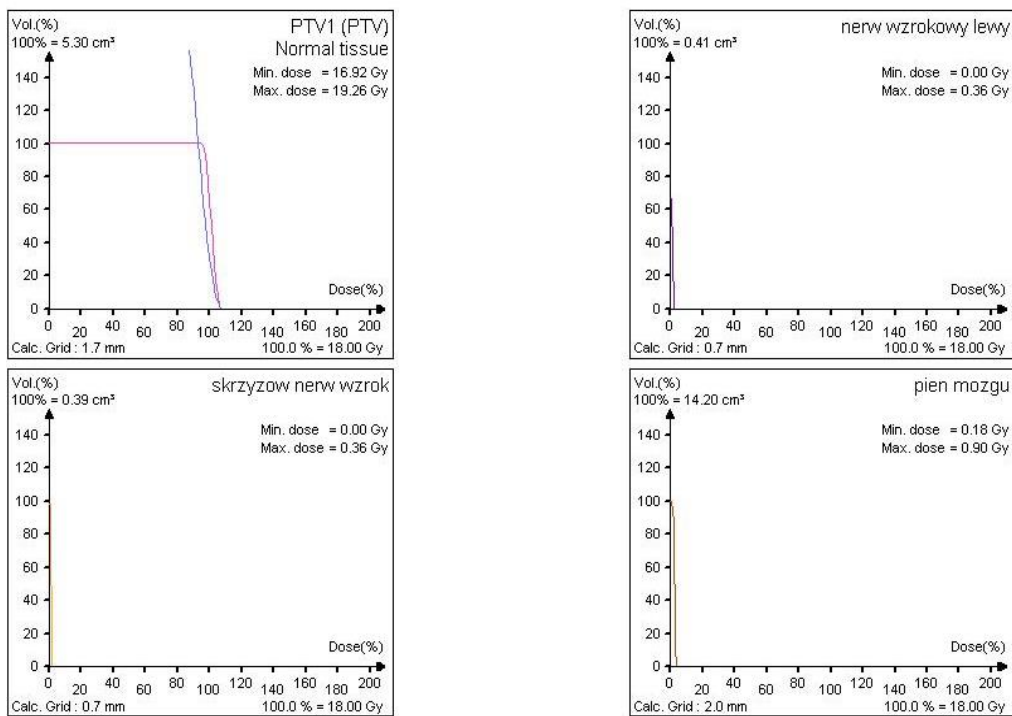
listków mMLC dla wybranego pola terapeutycznego, 18c układ przestrzenny wiązek terapeutycznych w przekroju poprzecznym, 18d rozkład izodoz w przekroju poprzecznym, 18e rozkład izodoz w przekroju strzałowym i czołowym.



Rycina 18. Reprezentatywny plan leczenia. a) Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum. b) Pozycja listków mMLC dla przykładowego pola terapeutycznego. c) Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych w przekroju poprzecznym. d) Rozkład izodoz w przekroju poprzecznym. e) Rozkład izodoz w przekroju strzałowym i czołowym w komputerowym systemie planowania leczenia.

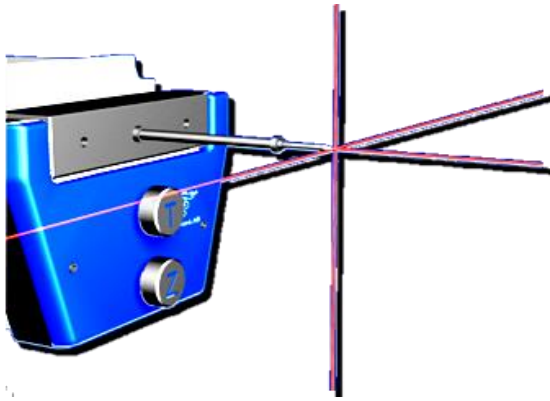
Ocenę planu leczenia polegała na ogólnej ocenie rozkładu dawek w poszczególnych przekrojach tomograficznych i ocenie szczegółowej za pomocą histogramów dawka – objętość. Histogramy umożliwiały analizę dawek w okonturowanych w planie leczenia strukturach tj. objętości tarczowe (PTV) i w narządach krytycznych. W celu zobrazowania typowego histogramu dawka – objętość w planach radiochirurgii stereotaktycznej wybrano histogramy dla struktur: PTV, nerw wzrokowy lewy, skrzyżowanie nerwu wzrokowego i pnia

mózgu (rycina 19). W kolejnych etapach pracy poddano analizie dane uzyskane za pomocą histogramów.



Rycina 19. Reprezentatywny histogram dawka – objętość dla planu leczenia radiochirurgii stereotaktycznej guza dla struktur: PTV1, nerw wzrokowy lewy, skrzyżowanie nerwu wzrokowego i pnia mózgu.

Po wykonaniu planu leczenia (doborze układu wiązek i obliczeniu rozkładu dawki) i przed procedurą napromieniania stereotaktycznego wykonywany był test Winston-Lutz weryfikujący zgodność pozycji światła laserów umieszczonych na ścianach pomieszczenia terapeutycznego z pozycją izocentrum aparatu. Dla kilku wybranych kątów obrotu głowicy i stołu terapeutycznego wykonywano zdjęcia struktury obrazowanej – sferycznej kulki o średnicy 5 mm, umieszczonej w specjalnym systemie mocującym dołączanym do stołu terapeutycznego. Na rycinie 20 przedstawiono wizualizację procedury pozycjonowania struktury obrazowanej – sferycznej kulki w punkcie izocentrum za pomocą światła laserów wraz z systemem mocującym.



Rycina 20. Wizualizacja procedury pozycjonowania struktury obrazowanej – sferycznej kulki w punkcie izocentrum za pomocą światła laserów wraz z systemem mocującym. (Źródło: BrainLab Academy Radiotherapy Training; Munich Germany; 08-10.02.2005 – materiały szkoleniowe)

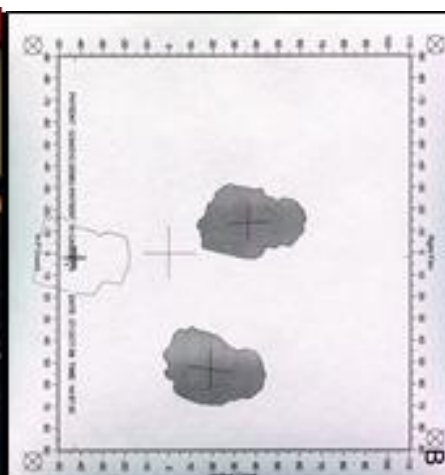
Założoną dokładność systemu radiochirurgii potwierdzano na podstawie pomiaru odległości pozycji środka obrazowanej kulki w stosunku do pozycji punktu izocentrum, na obrazach uzyskiwanych za pomocą kasety portalowej. Obliczony wektor przesunięcia pozycji obu środków nie powinien przekraczać wartości 1 mm, aby móc przystąpić do realizacji procedury napromieniania stereotaktycznego na akceleratorze liniowym. Przygotowane plany leczenia były eksportowane do systemu zarządzającego – weryfikującego ARIA (Varian, Palo Alto, USA) umożliwiając realizację przeprowadzenia procedury napromieniania na aparacie terapeutycznym. Pacjenci byli napromieniani wiązką fotonów o energii maksymalnej 6 MeV na akceleratorze liniowym Clinac 2300CD (Varian, Palo Alto, USA), wyposażonym w mikrokolimator wielolistkowy.

W celu zlokalizowania zaplanowanej pozycji izocentrum w pacjencie wykorzystywano kolejny element systemu stereotaktycznego – pozycjoner targetu. Pozycjoner targetu był to element o podobnej budowie do lokalizatora TK. Pozycjoner umożliwiał pozycjonowanie pacjenta na aparacie w sposób pokazany na rycinie 21a. Do poszczególnych ścian pozycjonera przyklejano odpowiednią mapkę generowanych przez komputerowy system planowania leczenia wraz z planem leczenia. Na każdej z mapek nadrukowany był układ współrzędnych, pokazujący układ współrzędnych systemu radiochirurgii, krzyż wyznaczający zaplanowaną pozycję punktu izocentrum oraz kształt pól terapeutycznych. Przykładową mapkę przedstawiono na rycinie 21b.

a)



b)



Rycina 21. a) Pozycjoner targetu umożliwiający ułożenie pacjenta na aparacie terapeutycznym w trakcie zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej. b) Mapka służąca do ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym, na mapce nadrukowany jest układ współrzędnych, krzyż wyznaczający pozycję zaplanowanego punktu izocentrum oraz kształt pól terapeutycznych w odległości źródła, a ściana pozycjonera.

W trakcie napromieniania maskę z unieruchomioną głową pacjenta przykręcano za pomocą prowadnic do ramy stereotaktycznej. System ten był zaopatrzony w zestaw czterech śrub służących do precyzyjnego pozycjonowania głowy pacjenta w trzech osiach (x,y,z), a czwarta śruba służyła do wyrównywania pochyłu głowy pacjenta wynikającego z jej ciężaru.

### 3.3 Kryteria włączenia do badania

W celu uzyskania jednorodnej grupy przypadków w badaniu zdefiniowano następujące kryteria włączenia planów leczenia pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi leczonymi radiochirurgią stereotaktyczną:

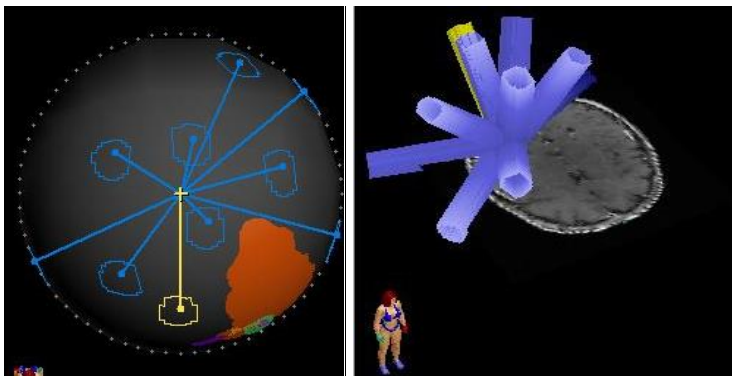
- 1/ maksymalna liczbę guzów napromienianych w trakcie jednego zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej  $\leq 3$  [12,13],
- 2/ maksymalna średnica guza  $\leq 4\text{cm}$  [12,13],
- 3/ technika konformalna trójwymiarowa nie-koplanarna,
- 4/ spełnienie warunku, że co najmniej 98,5% izodoza obejmuje 95% objętości PTV [99],

5/ równomierne rozłożenie przestrzenne wiązek terapeutycznych wokół napromienianego guza.

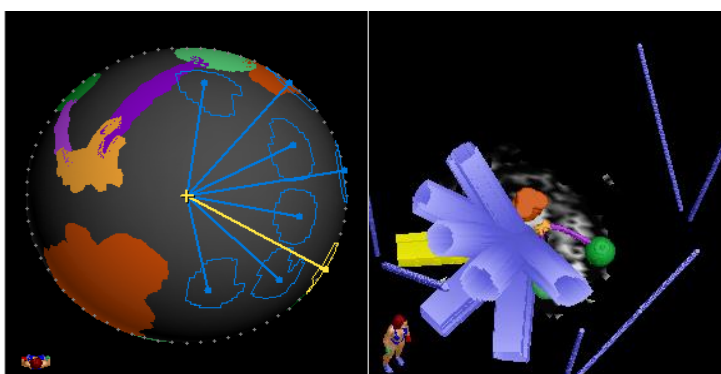
Zgodnie z pierwszym kryterium 1/ włączenia planu leczenia danego guza do badania możliwym było napromienianie maksymalnie trzech guzów (PTV) u jednego pacjenta. W pracy przyjęto następujący sposób oznaczania poszczególnych obszarów PTV: *PTV1* była to objętość referencyjna, dla której przygotowano plan leczenia, *PTV2* i *PTV3* to pozostałe PTV napromieniane dla danego pacjenta w trakcie tego samego zabiegu radiochirurgii.

W celu zobrazowania układu wiązek zgodnego z piątym kryterium 5/ wybrano reprezentatywny plan leczenia guza, dla którego na rycinie 22: 22a przedstawiono układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum i układ przestrzenny wiązek terapeutycznych w przekroju poprzecznym zakwalifikowany do badania, 22b zdyskwalifikowany z badania.

a)



b)



Rycina 22. Reprezentatywny układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum i układ przestrzenny wiązek terapeutycznych na przekroju poprzecznym: a) zakwalifikowany do badania; b) zdyskwalifikowany z badania.

## 4 Metoda

### 4.1 Koncepcja ogólna badania

W pracy podjęto próbę zastosowania modeli sztucznych sieci neuronowych (ANN) do optymalizacji rozkładów dawki w planach leczenia radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych. Zbudowane modele (ANN) stanowią narzędzie wspomagające proces planowania leczenia w zakresie doboru układu wiązek, a więc kątów obrotu głowicy i stołu w radiochirurgii stereotaktycznej. W przypadku techniki radiochirurgii stereotaktycznej konformalnej nie-koplanarnej, optymalny rozkład dawki w objętości tarczowej (PTV1) z zachowaniem jednoczesnej minimalizacji dawki w narządach krytycznych otrzymuje się między innymi poprzez odpowiedni dobór orientacji przestrzennej układu wiązek terapeutycznych. Standardowa procedura postępowania jest następująca. Fizyk medyczny przygotowujący plan leczenia dobiera pozycję kilku do kilkunastu wiązek terapeutycznych tak, aby uzyskać odpowiedni rozkład dawki. Stąd technika radiochirurgii wymaga zwrócenia szczególnej uwagi na liczbę i odpowiedni dobór parametrów wiązek terapeutycznych takich, jak kąt obrotu głowicy i kąt obrotu stołu terapeutycznego.

W badaniu wyznaczono dwa zadania w trakcie, których zrealizowano pięć celów szczegółowych. Efektem końcowym zadania 1 było opracowanie trzech modeli sztucznych sieci neuronowych i nauczenie ich generowania układów wiązek dla zadanych przypadków. W zadaniu 2 zweryfikowano poprawność działania przygotowanych modeli sztucznych sieci pod względem zgodności otrzymanych planów leczenia z planami wykonanymi przez fizyka medycznego dla przypadków prospektywnych.

W pierwszym etapie badania dokonano wyboru parametrów z planów leczenia do zastosowania, jako zmienne wejściowe dla sztucznych sieci neuronowych. Parametry te obejmowały między innymi dane opisujące położenie objętości tarczowych (PTV) i narządów krytycznych, dawkę zadaną oraz danych o wielkości PTV i narządów krytycznych. Tak zdefiniowany zestaw utworzył zbiór uczący danych wejściowych dla modeli. Zmienne wejściowe były parametrami odczytywanymi bezpośrednio z planów leczenia (z systemu planowania leczenia BrainScan) lub też zostały zdefiniowane przez autorkę i utworzone dodatkowo za pomocą narzędzi dostępnych w komputerowym systemie planowania leczenia. Dokonano podziału parametrów wejściowych na parametry ogólne i geometryczne. Parametrami wyjściowymi były wartości kątów obrotu głowicy i stołu poszczególnych

wiązek terapeutycznych. Dla wszystkich zmiennych wejściowych i wyjściowych zdefiniowano binarny sposób podawania danych sieciom i wybrano metodę przetwarzania wartości danych wejściowych i wyjściowych.

Kolejny etapem badania była budowa trzech modeli sztucznych sieci neuronowych w specjalnie do tego celu napisanym programie komputerowym. Etap ten składał się z wyboru konstrukcji sieci i zaprojektowania jej struktury i wyboru metody uczenia sieci. Każdy z trzech modeli został zbudowany na podstawie trzech różnych konfiguracji danych wejściowych oraz sposobu ich zdefiniowania. Podstawowa różnica między zestawami zmiennych wejściowych trzech modeli dotyczyła sposobu opisu położenia struktur wewnętrznych pacjenta. Optymalizując liczbę zmiennych wejściowych podczas konstrukcji drugiego modelu sztucznych sieci neuronowych zastosowano algorytm genetyczny zmniejszający liczbę zmiennych. Badano jak dalece możliwym jest uproszczenie opisu położenia struktur. W celu zmniejszenia liczby zmiennych wejściowych i tym samym skrócenia czasu niezbędnego do budowy i uczenia sieci.

Walidację opracowanych modeli sztucznych sieci neuronowych zrealizowano w badaniu prospektywnym. Porównano plany leczenia dla układu wiązek wygenerowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych z planem leczenia opracowanym przez fizyka medycznego. W tym celu opracowano metodę porównania planów leczenia w trakcie, której zbadano histogramy dawka – objętość, pierwiastek błędu średniokwadratowego oraz dwuwymiarowe rozkłady dawek.

Ostatecznie zarekomendowano jeden model sztucznych sieci neuronowych, jako potencjalne narzędzie doradcze w doborze układu wiązek podczas planowania leczenia radiochirurgii stereotaktycznej przy pomocy akceleratora liniowego.

## **4.2 Zmienne wejściowe ANN – parametry planów leczenia**

Przygotowanie bazy danych wejściowych do budowy modeli sztucznych sieci neuronowych wymagało szczegółowej analizy parametrów dostępnych w planach leczenia radiochirurgii stereotaktycznej. Wszystkie plany wykorzystane w niniejszej pracy zostały opracowane w systemie planowania leczenia BrainSCAN, zatem format zebranych danych był charakterystyczny dla tego systemu.

Warunki postawione przed parametrami wejściowymi:

- 1/ musiały umożliwiać obliczanie zmiennych wyjściowych sztucznych sieci neuronowych (katów obrotu stołu i głowicy),
- 2/ proces pozyskiwania powyższych parametrów z planu leczenia guza nie mógł być czasochłonny,
- 3/ wartości liczbowe powyższych parametrów musiały być jednorodne.

Początkowo podczas retrospektywnej analizy parametrów z planów leczenia starano się pozyskać, jak najwięcej informacji. W kolejnych etapach pracy badawczej część z tych informacji została pominięta ze względu na ich nieprzydatność w modelowaniu przez sieci problemu optymalizacji rozkładu dawek. Wykorzystano zarówno parametry bezpośrednio odczytane z planów leczenia, jak i zdefiniowane przez autora.

Zebrane parametry z planów leczenia zostały podzielone przez autora na dwie podgrupy zmiennych wejściowych:

- 1/ zmienne wejściowe ogólne ANN – to parametry definiujące podstawowe założenia dla planu leczenia,
- 2/ zmienne wejściowe geometryczne ANN – opisujące pozycję objętości tarczowych – PTV i narządów krytycznych w analizowanym planie leczenia dla napromienianego guza.

#### **4.2.1 Zmienne wejściowe ogólne ANN**

Dla każdego analizowanego planu leczenia guza zebrano następujące parametry, które określono, jako zmienne wejściowe ogólne:

- 1/ dawka zadana,
- 2/ liczba guzów napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej,
- 3/ objętość: obszarów planowanych do leczenia PTV i narządów krytycznych,
- 4/ region.

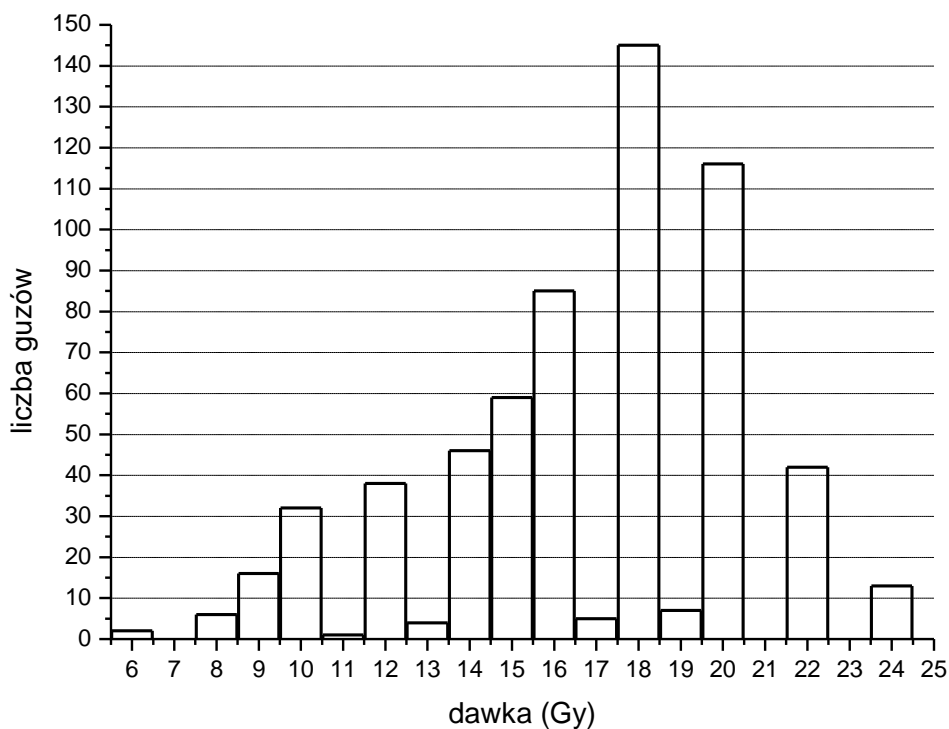
Szczegółowy opis zmiennych ogólnych wraz z prezentacją i analizą zakresów ich wartości liczbowych, przedstawiono poniżej.



## 1/ Dawka zadana

Dawka zadana ( $D$ ) dla referencyjnej objętości PTV była odczytywana bezpośrednio z komputerowego systemu planowania leczenia. Wartość średnia dawki zadanej wynosiła 16,79 Gy z medianą 18 Gy i odchyleniem standardowym wynoszącym 3,52 Gy. W retrospektywnej grupie planów leczenia (zadanie 1) zakres dawek zadanych dla objętości PTV zawierał się pomiędzy 6 Gy, a 24 Gy.

Najczęściej dawki zadane przyjmowały wartości z górnego zakresu dawek, wynikało to ściśle ze wskazań klinicznych. Dawkę 18 Gy zadano dla 145 guzów, 20 Gy dla 116 guzów. Na rycinie 23 przedstawiono zależność liczby guzów od wartości dawki zadanej w postaci histogramu dla grupy 617 guzów z części retrospektywnej badania (zadania 1).

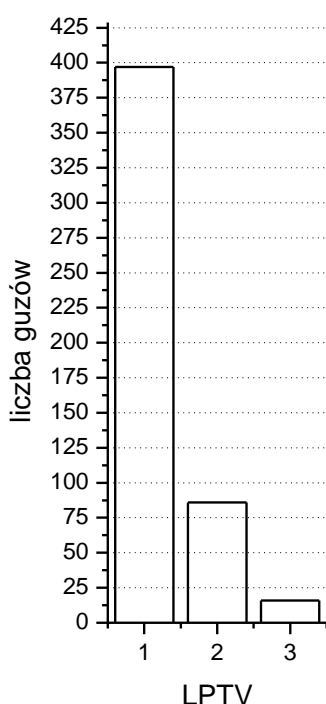


Rycina 23. Histogram przedstawiający rozkład liczbowy wartości zmiennej wejściowej ogólnej – dawka zadana w analizowanej grupie 617 guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

## 2/ Liczba guzów napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej

Kolejny parametr, który zakwalifikowano do grupy zmiennych ogólnych, to liczba guzów – liczba PTV (*LPTV*) napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej u jednego pacjenta. Zgodnie z kryterium włączenia do badania możliwym było leczenie maksymalnie trzech guzów u jednego pacjenta, których napromienianie było realizowane w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej. Stąd zmienna *LPTV* mogła przyjmować wartości 1, 2 lub 3. Na wykresie słupkowym (rycynie 24) przedstawiono zależność liczby guzów napromienionych w grupie retrospektywnej (zadanie 1) od liczby guzów u jednego pacjenta napromienianych w trakcie jednej frakcji.

U 397 pacjentów zakwalifikowano i napromieniono po jednym guzie, u 86 pacjentów napromieniono dwa guzy (172 guzy), a u 16 pacjentów napromieniono trzy guzy (48 guzów) w trakcie jednej frakcji zabiegu radiochirurgii.



Rycina 24. Wykres słupkowy przedstawiający zależność liczby guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1) od liczby guzów u jednego pacjenta – *LPTV* napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej.

W tabeli 4 przedstawiono szczegółowy rozkład liczby guzów napromienionych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii przypadający na jednego pacjenta z podziałem na przypadki należące do zadania 1 (retrospektywne), zadania 2 (prospektywne) i obydwu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Tabela 4. Szczegółowy rozkład liczbowy guzów napromienionych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii z podziałem na przypadki należące do zadania 1, zadania 2 i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

	Zadanie 1+2			Zadanie 1 (retrospektywne)			Zadanie 2 (prospektywne)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<b>LPTV</b>									
Liczba pacjentów	425 (79%)	98 (18%)	16 (3%)	397 (80%)	86 (17%)	16 (3%)	28 (70%)	12 (30%)	0 (0%)
Liczba guzów	425 (64%)	196 (29%)	48 (7%)	397 (64%)	172 (28%)	48 (8%)	28 (54%)	24 (46%)	0 (0%)

### 3/ Objętość: PTV i OAR

Objętość okonturowanych struktur: obszarów PTV (guzów) i narządów krytycznych odczytywano bezpośrednio z planu leczenia w komputerowym systemie planowania leczenia.

Objętość trzech PTV opisano następującymi zmiennymi:

- ( $V_{PTV1}$ ) – objętość PTV1,
- ( $V_{PTV2}$ ) – objętość PTV2,
- ( $V_{PTV3}$ ) – objętość PTV3.

Objętość sześciu narządów krytycznych opisano następującymi zmiennymi:

- ( $V_{OP}$ ) – objętość oka prawego,
- ( $V_{OL}$ ) – objętość oka lewego,
- ( $V_{NWP}$ ) – objętość nerwu wzrokowego prawego,
- ( $V_{NWL}$ ) – objętość nerwu wzrokowego lewego,
- ( $V_{SNW}$ ) – objętość skrzyżowania nerwu wzrokowego,

– ( $V_{PM}$ ) – objętość pnia mózgu.

Statystyki opisowe dla zmiennej  $V_{PTV1}$ ,  $V_{PTV2}$ ,  $V_{PTV3}$  i poszczególnych narządów krytycznych dla danych z 617 planów leczenia guzów z grupy retrospektywnej (zadanie 1) przedstawiono w tabeli 5. W kolejnych kolumnach tabeli 5 za pomocą statystyk opisowych (wartość średnia, mediana, zakres wartości minimalnej i maksymalnej oraz odchylenie standardowe) scharakteryzowano rozkład wartości objętości analizowanych struktur.

Tabela 5. Statystyki opisowe: wartość średnia, mediana, wartość minimalna i maksymalna oraz odchylenie standardowe (SD) dla zmiennej objętość PTV1, PTV2, PTV3 i narządów krytycznych dla danych retrospektywnych (zadanie 1).

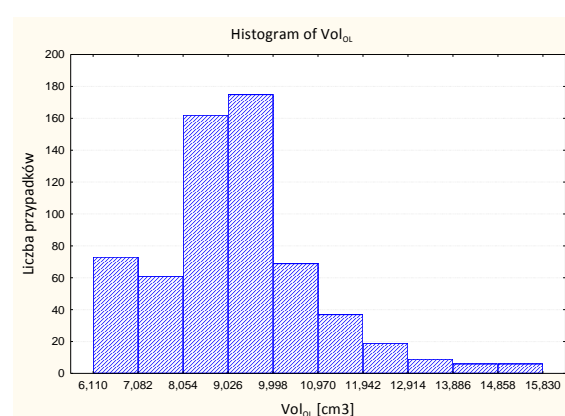
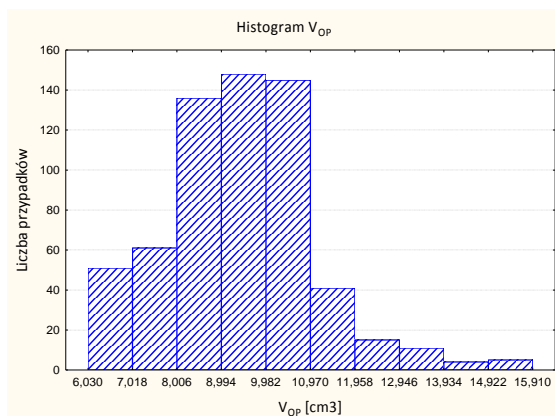
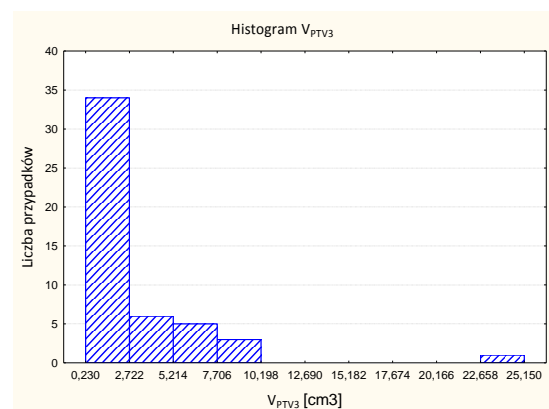
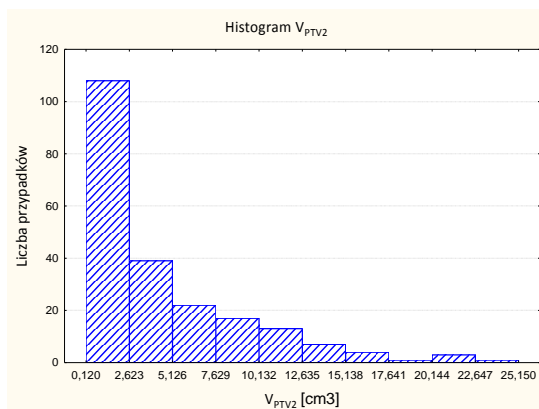
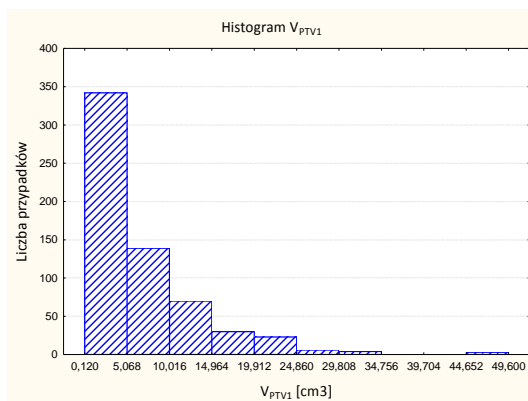
	Średnia [cm <sup>3</sup> ]	Mediana [cm <sup>3</sup> ]	Wartość min [cm <sup>3</sup> ]	Wartość max [cm <sup>3</sup> ]	SD [cm <sup>3</sup> ]
$V_{PTV1}$	6,50	4,15	0,12	49,60	6,95
$V_{PTV2}$	4,48	2,63	0,12	25,15	4,85
$V_{PTV3}$	2,71	1,21	0,23	25,15	4,08
$V_{OP}$	9,45	9,35	6,03	15,91	1,63
$V_{OL}$	9,23	9,10	6,11	15,83	1,66
$V_{NWP}$	0,45	0,42	0,16	0,99	0,15
$V_{NWL}$	0,42	0,40	0,12	1,08	0,15
$V_{SNW}$	0,57	0,53	0,12	1,64	0,24
$V_{PM}$	21,36	21,50	10,35	39,24	4,22

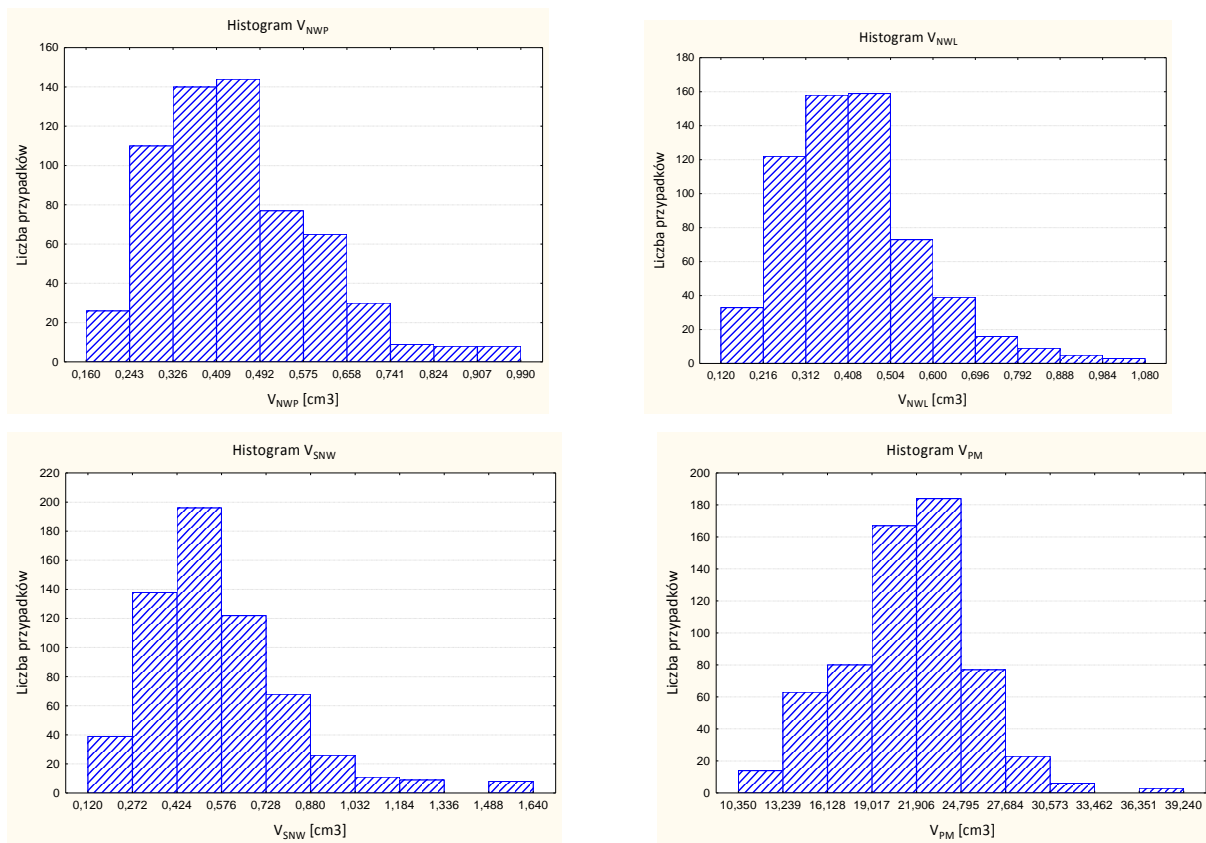
Analizując uzyskane wartości statystyczne dla objętości poszczególnych struktur stwierdzono, że objętość narządów krytycznych charakteryzuje mała wartość odchylenia standardowego, co oznacza mały rozrzut danych. Ponadto dla podwójnych struktur takich jak oczy i nerwy wzrokowe średnia objętość i mediana przyjmuje bardzo zbliżone wartości, a więc struktury te charakteryzuje bardzo podobny zakres wartości. Powyższa analiza potwierdza jednorodność wartości zmiennej ogólnej – objętość poszczególnych narządów krytycznych

W celu przygotowania procesu przetwarzania wartości liczbowych przyjmowanych przez objętość poszczególnych PTV i narządów krytycznych do postaci zrozumiałej przez sieci

przygotowano graficzną prezentację rozkładu analizowanych wartości w postaci histogramów dla 617 danych retrospektywnych z zadania 1.

Wartości liczbowe wszystkich analizowanych zmiennych podzielono na 10 przedziałów klasowych, wybranych ze względu na zastosowaną metodą przetwarzania wartości liczbowych zmiennych wejściowych do postaci binarnej w kolejnym etapie pracy. Opracowane histogramy, przedstawione na rycinie 25, prezentują liczbę przypadków – krotność występowania badanej zmiennej w poszczególnych przedziałach klasowych.





Rycina 25. Histogramy zależności liczby przypadków zmiennej ogólnej – objętość struktur (PTV1, PTV2 i PTV3) oraz narządów krytycznych (OP, OL, NP, NL, SNW i PM) w 10 przedziałach klasowych dla 617 przypadków z części retrospektywnej (zadanie 1).

Histogramy rozkładu wartości parametru objętość narządów krytycznych przyjmują kształt bliski krzywej Gaussa. Taki rozkład danych z zadania 1 (retrospektywne) wskazuje na ich jednorodność i ułatwi proces obliczeń przez sztuczne sieci neuronowe.

#### 4/ Region

Parametr region ( $R$ ) określający położenie guza w mózgu został wybrany i zdefiniowany przez autora, ze względu na przyjęcie prostego numerycznego sposobu opisu położenia struktury PTV1 – referencyjnej w stosunku do pozostałych struktur (PTV i OAR). Stąd zaistniała potrzeba określenia części mózgu, w której był zlokalizowany referencyjny PTV1 (guz). Cały mózg podzielono na części wyróżniając osiem regionów  $R_i$  ( $i=1, \dots, 8$ ) według

schematu przedstawionego na rycinie 26. Oznaczenia od 1 do 8 oznaczają poszczególne regiony w następujący sposób:

**R1** – strona prawa pacjenta część przednio-czaszkowa;

**R2** – strona lewa pacjenta część przednio-czaszkowa;

**R3** – strona prawa pacjenta część tylnoczaszkowa;

**R4** – strona lewa pacjenta część tylnoczaszkowa;

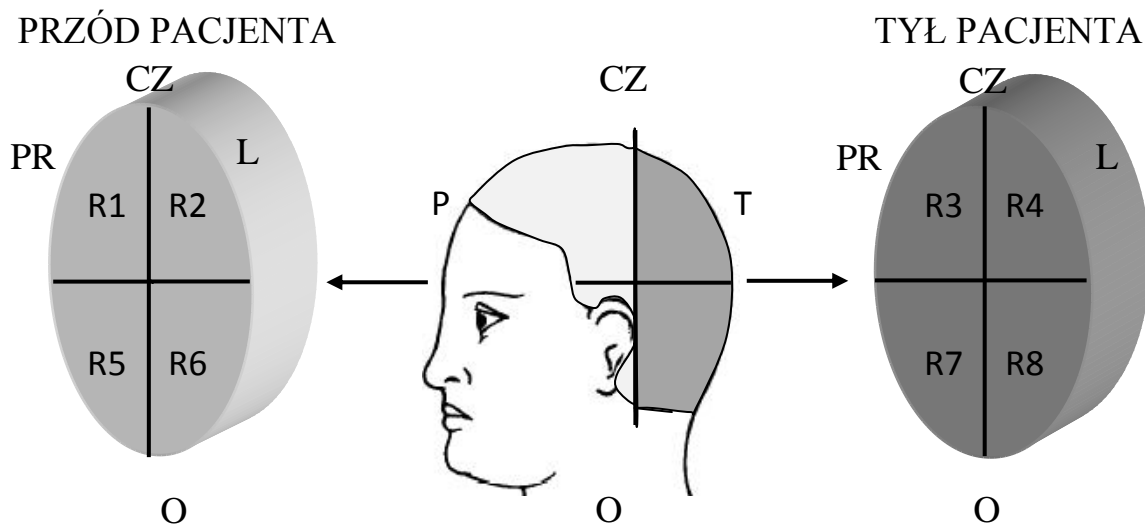
**R5** – strona prawa pacjenta część przednio-ogonowa;

**R6** – strona lewa pacjenta część przednio-ogonowa;

**R7** – strona prawa pacjenta część tylnogonowa;

**R8** – strona lewa pacjenta część tylnogonowa.

Dla każdego guza określono w zależności od jego położenia zmienną **R1, R2, ..., R8**.



Rycina 26. Schemat podziału mózgu na osiem regionów: R1 – strona prawa pacjenta część przednio-czaszkowa; R2 – strona lewa pacjenta część przednio-czaszkowa; R3 – strona prawa pacjenta część tylnoczaszkowa; R4 – strona lewa pacjenta część tylnoczaszkowa; R5 – strona prawa pacjenta część przednio-ogonowa; R6 – strona lewa pacjenta część przednio-ogonowa; R7 – strona prawa pacjenta część tylnogonowa; R8 – strona lewa pacjenta część tylnogonowa. Oznaczenia poszczególnych stron pacjenta: PR – prawa, L – lewa, części pacjenta: P – przednia, T – tylna, CZ – czaszkowa, O – ogonowa

W grupie 617 guzów/PTV1 w części retrospektywnej badania (zadanie 1) rozrzut zmiennej **R** zaprezentowano w tabeli 6.

Tabela 6. Rozrzut zmiennej R – rozkład liczbowy PTV1/guzów w poszczególnych regionach dla 617 planów leczenia guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

R	Liczba PTV1
R1	71 (12%)
R2	95 (15%)
R3	100 (16%)
R4	102 (17%)
R5	40 (6%)
R6	27 (4%)
R7	89 (14%)
R8	93 (15%)

Celem pogrupowania PTV1 według ich przynależności do poszczególnych regionów było ułatwienie sieciom rozpoznania lokalizacji guzów/PTV1.

Zaobserwowano równomierny rozrzut guzów od 71 w **R1** do 102 w **R4** zlokalizowanych w poszczególnych regionach mózgu. Region piąty i szósty w mózgu odpowiadał odpowiednio stronie prawej i lewej części przednio – ogonowej mózgu, czyli części o najmniejszej objętości według przyjętego przez autorkę podziału. Ze względu na to, że większą część tych dwóch regionów zajmowała twarzoczaszka, stąd liczba tam zlokalizowanych PTV1/guzów wyniosła około 5% całkowitej liczby 617 guzów z retrospektywnej części badania. 147 (22%) guzów znajdowało się w płacie czołowym, 189 (28%) w płacie ciemieniowym, 137 (20%) w mózdzku, 124 (19%) w płacie potylicznym i 72 (11%) w płacie skroniowym.

### ***Podsumowanie zmiennych wejściowych ogólnych ANN***

Podsumowano zebrane wartości liczbowe w grupie 12 zmiennych wejściowych ogólnych, z których utworzono bazę danych – zbiór uczący dla modeli sztucznych sieci neuronowych:

- 1/ **D** – dawka zadana [Gy],
- 2/ **LPTV** – liczba PTV napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej,
- 3/ **V<sub>PTV1</sub>** – objętość PTV1 [cm<sup>3</sup>],



- 4/  $V_{PTV2}$  – objętość PTV2 [ $\text{cm}^3$ ],
- 5/  $V_{PTV3}$  – objętość PTV3 [ $\text{cm}^3$ ],
- 6/  $V_{OP}$  – objętość oka prawego OP [ $\text{cm}^3$ ],
- 7/  $V_{OL}$  – objętość oka lewego OL [ $\text{cm}^3$ ],
- 8/  $V_{NWP}$  – objętość nerwu wzrokowego prawego NWP [ $\text{cm}^3$ ],
- 9/  $V_{NWL}$  – objętość nerwu wzrokowego lewego NWL [ $\text{cm}^3$ ],
- 10/  $V_{SNW}$  – objętość skrzyżowania nerwu wzrokowego SNW [ $\text{cm}^3$ ],
- 11/  $V_{PM}$  – objętość pnia mózgu PM [ $\text{cm}^3$ ],
- 12/  $R$  – region.

Obliczono wybrane parametry statystyk opisowych: wartość minimalną i maksymalną, medianę i odchylenie standardowe, które przedstawiono w tabeli 7. Wartości minimalne i maksymalne dla każdej ze zmiennych zostaną w kolejnych etapach pracy wykorzystane podczas procesu przetwarzania wartości zmiennych wejściowych do postaci binarnych.

Tabela 7. Zestawienie 12 zmiennych wejściowych ogólnych ANN wraz z zakresem ich wartości (wartość minimalna – min i maksymalna – max), medianą i SD - odchyleniem standardowym dla 617 planów leczenia guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

Lp.	Zmienna wejściowa ogólna ANN	Zakres wartości (min – max)	Mediana	SD
1	D	6 – 24 Gy	18 Gy	3,59 Gy
2	LPTV	1 – 3		
3	$V_{PTV1}$	0,12 – 49,60 $\text{cm}^3$	4,15 $\text{cm}^3$	6,95 $\text{cm}^3$
4	$V_{PTV2}$	0,12 – 25,15 $\text{cm}^3$	2,63 $\text{cm}^3$	4,85 $\text{cm}^3$
5	$V_{PTV3}$	0,23 – 25,15 $\text{cm}^3$	1,21 $\text{cm}^3$	4,08 $\text{cm}^3$
6	$V_{OP}$	6,03 – 15,91 $\text{cm}^3$	9,35 $\text{cm}^3$	1,63 $\text{cm}^3$
7	$V_{OL}$	6,11 – 15,83 $\text{cm}^3$	9,11 $\text{cm}^3$	1,66 $\text{cm}^3$
8	$V_{NP}$	0,16 – 0,99 $\text{cm}^3$	0,42 $\text{cm}^3$	0,15 $\text{cm}^3$
9	$V_{NL}$	0,12 – 1,08 $\text{cm}^3$	0,40 $\text{cm}^3$	0,15 $\text{cm}^3$
10	$V_{SNW}$	0,12 – 1,64 $\text{cm}^3$	0,53 $\text{cm}^3$	0,24 $\text{cm}^3$
11	$V_{PM}$	10,35 – 39,24 $\text{cm}^3$	21,50 $\text{cm}^3$	4,22 $\text{cm}^3$
12	R	1 – 8		

## 4.2.2 Zmienne wejściowe geometryczne ANN

Kolejną grupą zmiennych wejściowych, które zastosowano do budowy modeli sztucznych sieci neuronowych stanowiły parametry opisujące położenie objętości referencyjnej – PTV1 względem pozostałych objętości tarczowych (PTV2 i PTV3) i względem narządów krytycznych (OAR). Opracowano dwa sposoby opisu wzajemnego położenia struktur.

### *1/ Opis położenia PTV1 względem pozostałych PTV i narządów krytycznych za pomocą współrzędnych kartezjańskich*

Pierwszy sposób opisu położenia struktur pacjenta w planie leczenia, opierał się na określeniu współrzędnych środków geometrycznych poszczególnych struktur okonturowanych w planie leczenia tj.: objętości referencyjnej PTV1 względem objętości PTV2 i PTV3 (jeżeli takowe występowały w danym planie leczenia) i względem sześciu narządów krytycznych (OAR). Położenie środka geometrycznego każdej struktury w planie leczenia opisywały trzy współrzędne (x,y,z), które odpowiadały trzem zmiennym wejściowym ANN. Utworzono w ten sposób zestaw 27 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN opisanych poniżej:

- 1)  $PTV1x$ , 2)  $PTV1y$ , 3)  $PTV1z$ ,
- 4)  $PTV2x$ , 5)  $PTV2y$ , 6)  $PTV2z$ ,
- 7)  $PTV3x$ , 8)  $PTV3y$ , 9)  $PTV3z$ ,
- 10)  $OPx$ , 11)  $OPy$ , 12)  $OPz$ ,
- 13)  $OLx$ , 14)  $OLy$ , 15)  $OLz$ ,
- 16)  $NWPx$ , 17)  $NWPy$ , 18)  $NWPz$ ,
- 19)  $NWLx$ , 20)  $NWLy$ , 21)  $NWLz$ ,
- 22)  $PMx$ , 23)  $PMy$ , 24)  $PMz$ ,
- 25)  $SNWx$ , 26)  $SNWy$ , 27)  $SNWz$ .

Na trzech przykładach objaśniono zastosowane oznaczenia:

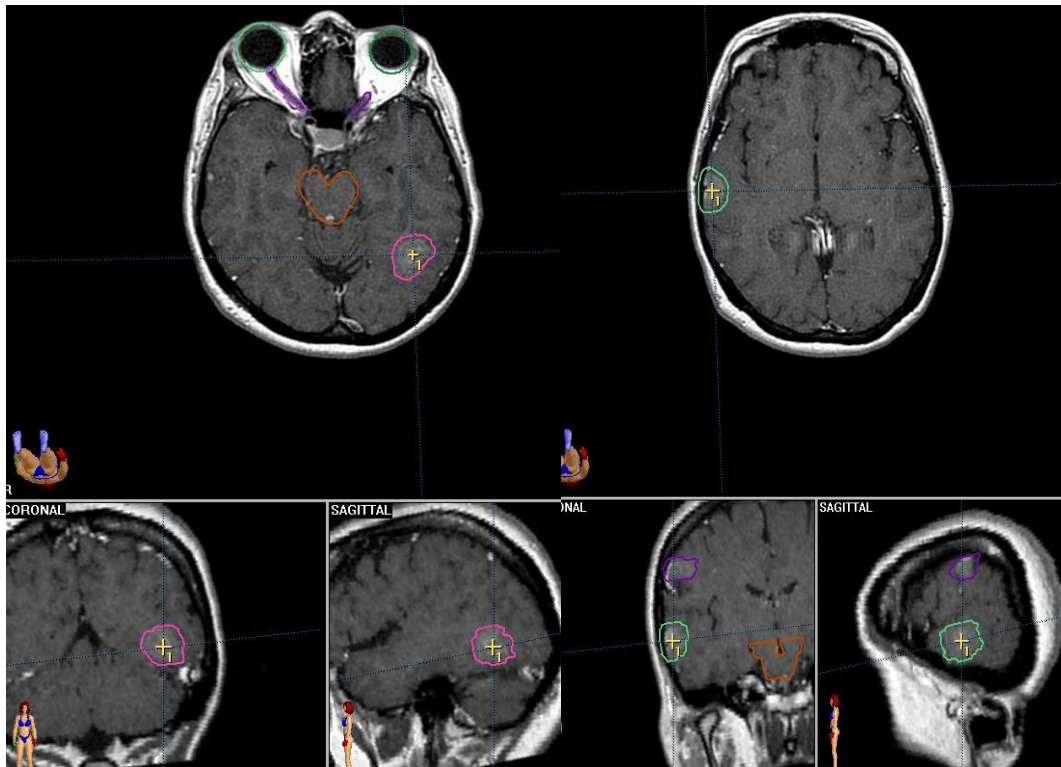
- zmienna  $PTV1x$  – oznacza zmienną wejściową opisującą współrzędną  $x$  środka geometrycznego struktury PTV1,
- zmienna  $PTV2y$  – zmienną wejściową opisującą współrzędną  $y$  środka geometrycznego struktury PTV2,

– zmienna *OLz* – zmienną wejściową opisującą współrzędną z środka geometrycznego struktury OL.

Wartości liczbowe współrzędnych (x,y,z) środków poszczególnych struktur odczytywano w kartezjańskim układzie współrzędnym utworzonym na podstawie lokalizatora TK, wykorzystując funkcję dostępną w komputerowym systemie planowania leczenia i wykorzystywaną standardowo do definiowania punktu izocentrum planu. Procedura określania współrzędnych przebiegała następująco: kolejno definiowano poszczególne struktury jako PTV planu leczenia, co w komputerowym systemie planowania leczenia oznacza umieszczenie przez system w tej strukturze punktu izocentrum i daje możliwość odczytania dla tego punktu współrzędnych (x,y,z). Punkt izocentrum umieszczany jest zawsze w geometrycznym środku struktury definiowanej, jako PTV. Na rycinie 27a – 27g przedstawiono dla reprezentatywnego planu leczenia z części retrospektywnej badania (zadanie 1) położenie środków geometrycznych poszczególnych struktur wizualizowanych w systemie planowania leczenia za pomocą żółtych krzyżyków na przekrojach tomograficznych. Wybrano plan z trzema PTV: PTV1, PTV2, PTV3. Krzyżyk z numerem 1 na rycinie 27 prezentuje środki geometryczne dla kolejnych struktur: 27a – PTV1, 27b – PTV2, 27c – PTV3, 27d – OP, 27e – NMP, 27f – SNW, 27g – PM. Położenie środków geometrycznych powyższych struktur w planie leczenia zostało opisane za pomocą współrzędnych opisanych w komputerowym systemie planowania leczenia jako: A-P, Lateral, Vertical odpowiadających odpowiednio współrzędnym (x,y,z) w układzie kartezjańskim. Zestaw współrzędnych opisujących położenie środków poszczególnych struktur w układzie kartezjańskim przedstawiono w tabeli 8.

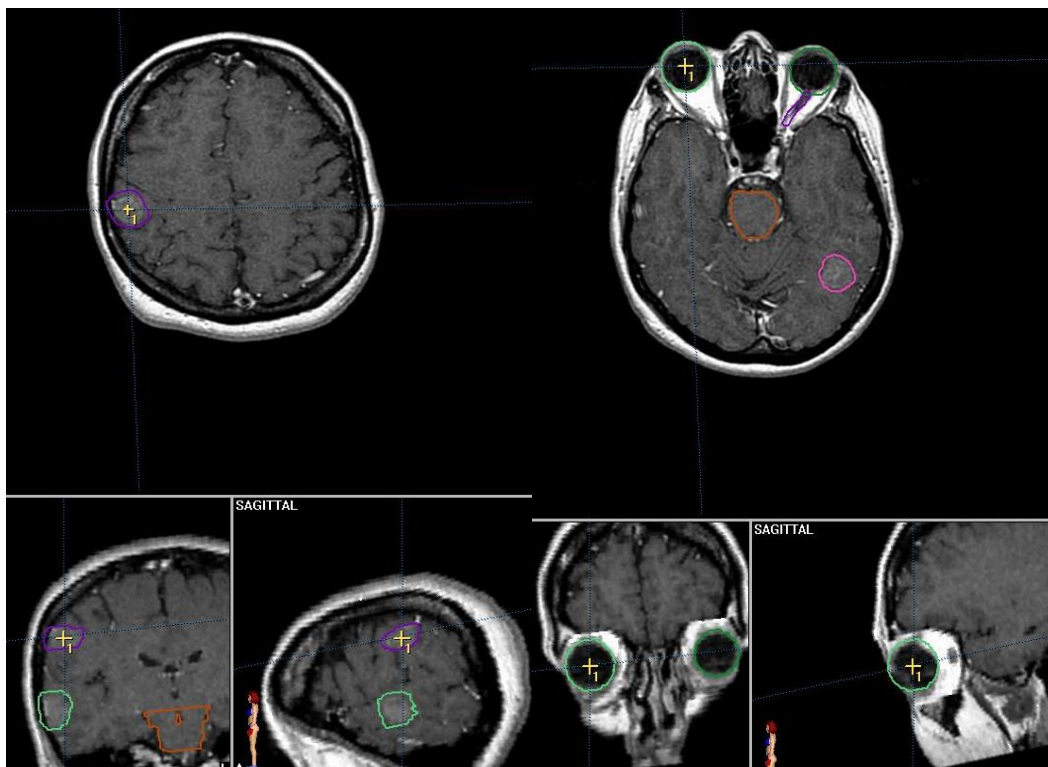
a)

b)



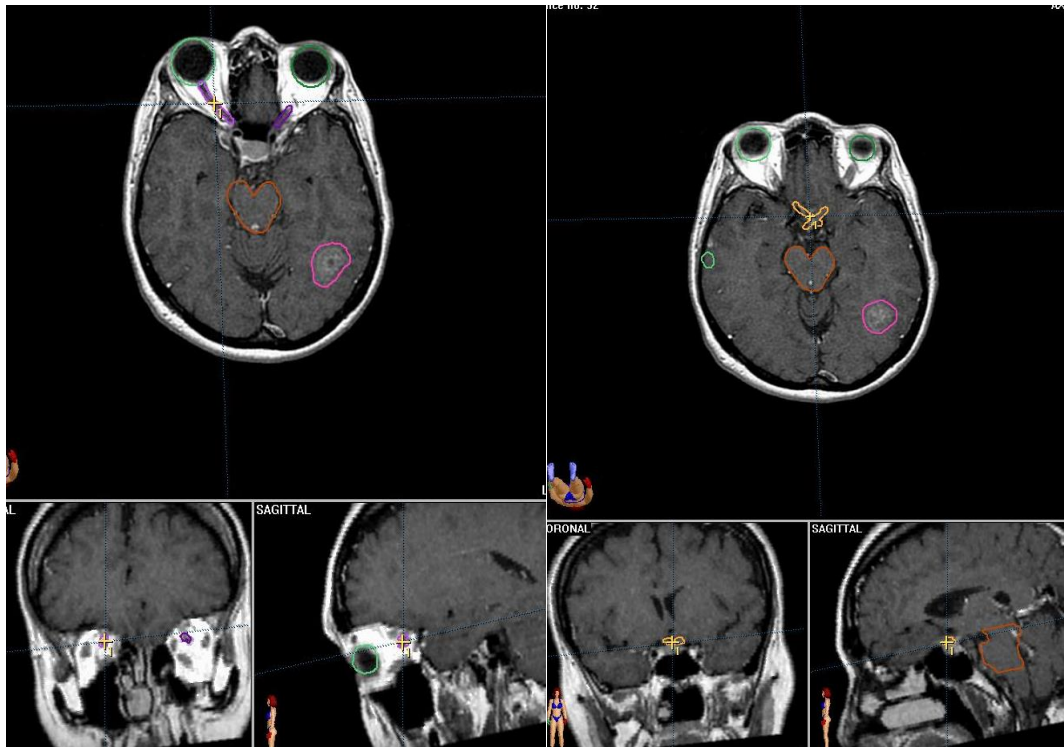
c)

d)

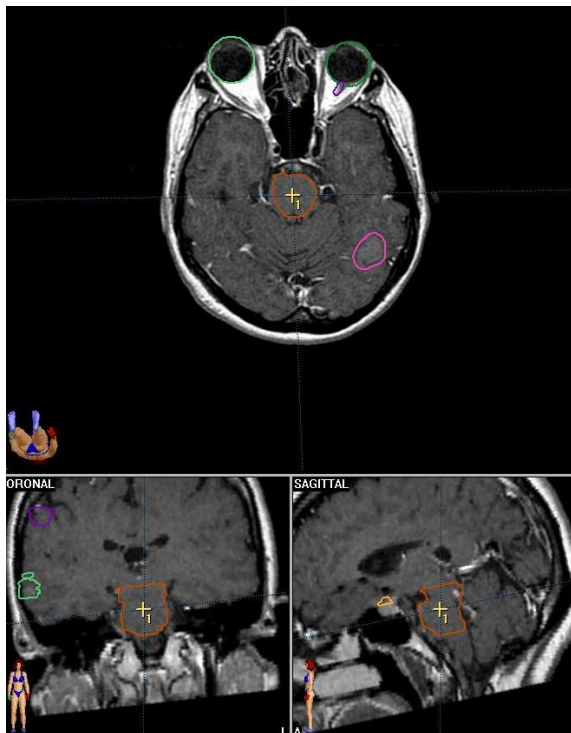


e)

f)



g)



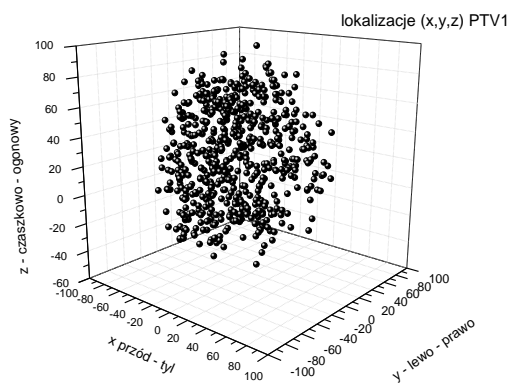
Rycina 27. Wizualizacja położenia środków geometrycznych struktur za pomocą żółtych krzyżyków (w kartezjańskim układzie współrzędnych) na przekrojach tomograficznych dla reprezentatywnego planu leczenia z części retrospektywnej badania (zadanie 1). Krzyżyk z numerem 1 pokazuje środki geometryczne dla wybranych struktur: a) PTV1; b) PTV2; c) PTV3; d) OP; e) NMP; f) SNW; g) PM.

Tabela 8. Zestaw współrzędnych opisujących położenie środków poszczególnych struktur opisanych za pomocą trzech współrzędnych oznaczonych w komputerowym systemie planowania leczenia jako A-P, Lateral, Vertical, odpowiadających odpowiednio współrzędnym (x,y,z) w układzie kartezjańskim.

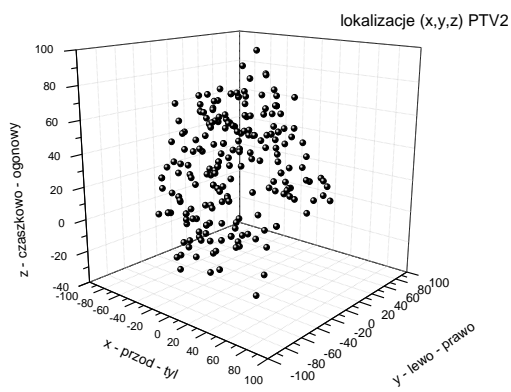
Izocentrum	Struktury	x→A-P [mm]	y→Lateral [mm]	z→Vertical [mm]
1	PTV1	-51,85	-41,50	-26,43
2	PTV2	-7,83	66,64	5,11
3	PTV3	-10,29	61,74	44,32
4	OP	61,91	25,09	-19,10
5	OL	58,74	-38,10	-19,07
6	NWP	37,29	18,08	-13,22
7	NWL	39,19	-25,58	-14,44
8	SNW	15,23	3,66	-7,38
9	PM	-20,15	1,23	-17,91

W celu zbadania rozrzutu położenia środków geometrycznych struktur w grupie 617 planów leczenia z zadania 1 (retrospektywne) przygotowano trójwymiarowe wykresy przedstawione na rycinie 28 dla: PTV1 – 28a, PTV2– 28b, PTV3 – 28c, oka prawego – 28d, oka lewego – 28e, nerwu wzrokowego prawego – 28f, nerwu wzrokowego lewego – 28g, skrzyżowania nerwu wzrokowego – 28h, pnia mózgu – 28h. Widoczny jest duży rozrzut położenia środków PTV1, co pozwala wyciągnąć wniosek, że położenie guzów w badanej grupie stanowi dobrą reprezentację wielu potencjalnych lokalizacji guzów w mózgu. Natomiast analizując wykresy położenia środków geometrycznych narządów krytycznych stwierdzono mały rozrzut wyników z małą liczbą punktów odstających. Powyższe wyniki wskazują na użyteczność danych z części retrospektywnej badania (zadanie 1) do uczenia sztucznych sieci neuronowych.

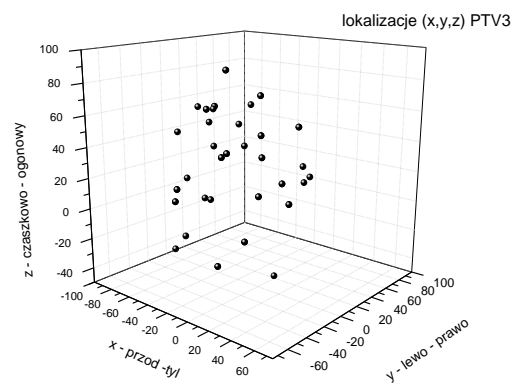
a)



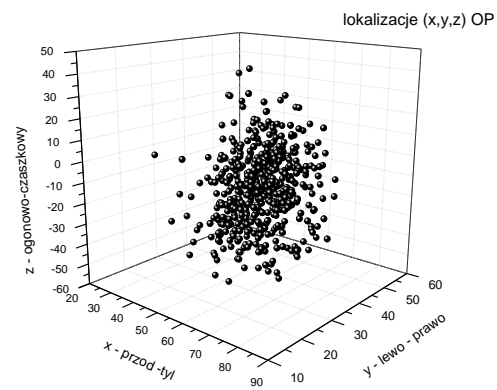
b)



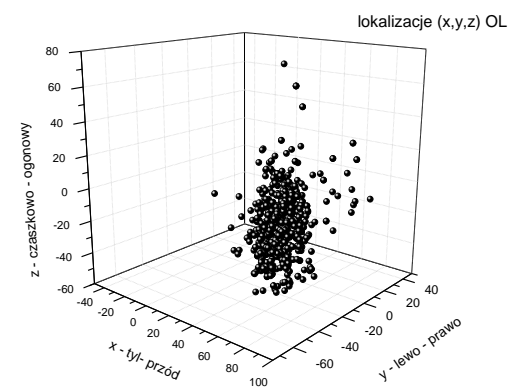
c)



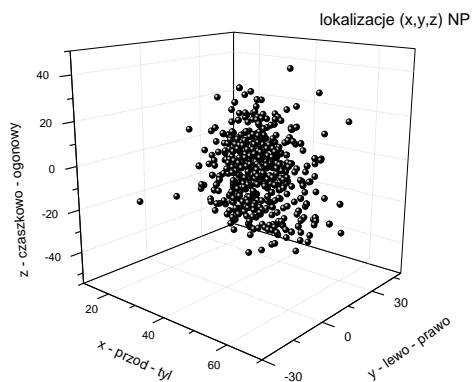
d)



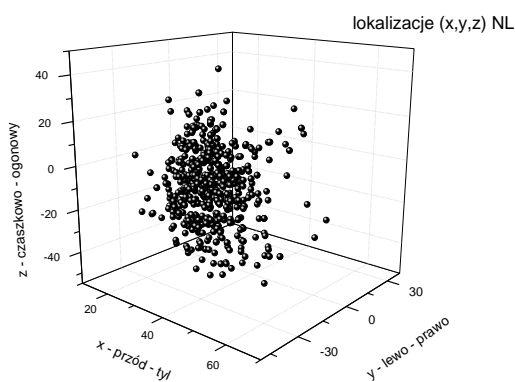
e)



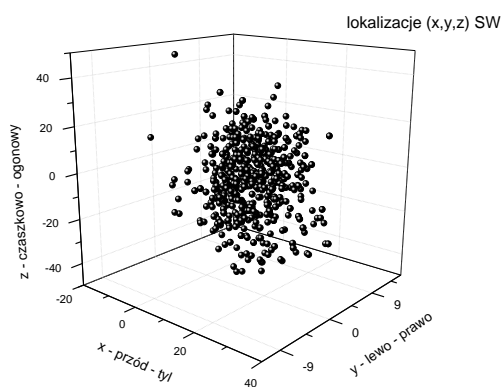
f)



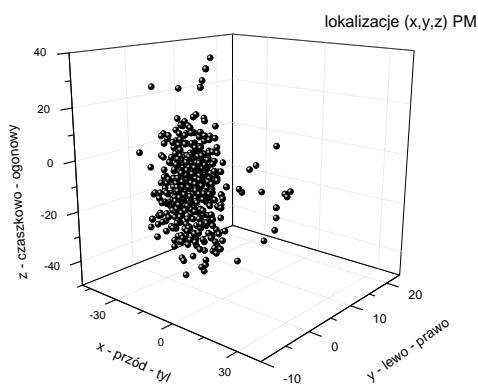
g)



h)



i)



Rycina 28. Prezentacja graficzna rozrzutu środków geometrycznych w kartezyjskim układzie współrzędnych dla grupy 617 planów leczenia z części retrospektywnej badania (zadanie 1): a) PTV1; b) PTV2; c) PTV3; d) oka prawego; e) oka lewego; f) nerwu wzrokowego prawego; g) nerwu wzrokowego lewego; h) skrzyżowania nerwu wzrokowego; i) pnia mózgu.

Przykładowo w tabeli 9 pokazano wartości liczbowe środków struktur dla reprezentatywnego planu leczenia guza z zadania 1 (retrospektywne).



Tabela 9. Wartości liczbowe określające położenia środków struktur PTV i OAR za pomocą współrzędnych (x,y,z) w układzie kartezjańskim dla reprezentatywnego planu leczenia guza z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

<i>Struktura</i>	<i>Współrzędne kartezjańskie [mm]</i>		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>Z</i>
<i>PTV1</i>	-47,58	-40,51	11,64
<i>PTV2</i>	-7,83	66,64	5,11
<i>PTV3</i>	-10,29	61,74	44,32
<i>OP</i>	59,99	34,47	-24,41
<i>OL</i>	55,68	-34,14	-17,95
<i>NWP</i>	38,47	23,23	-14,25
<i>NWL</i>	36,19	-21,95	-11,7
<i>SNW</i>	16,07	1,59	-2,24
<i>PM</i>	-17,48	1,41	-5,98

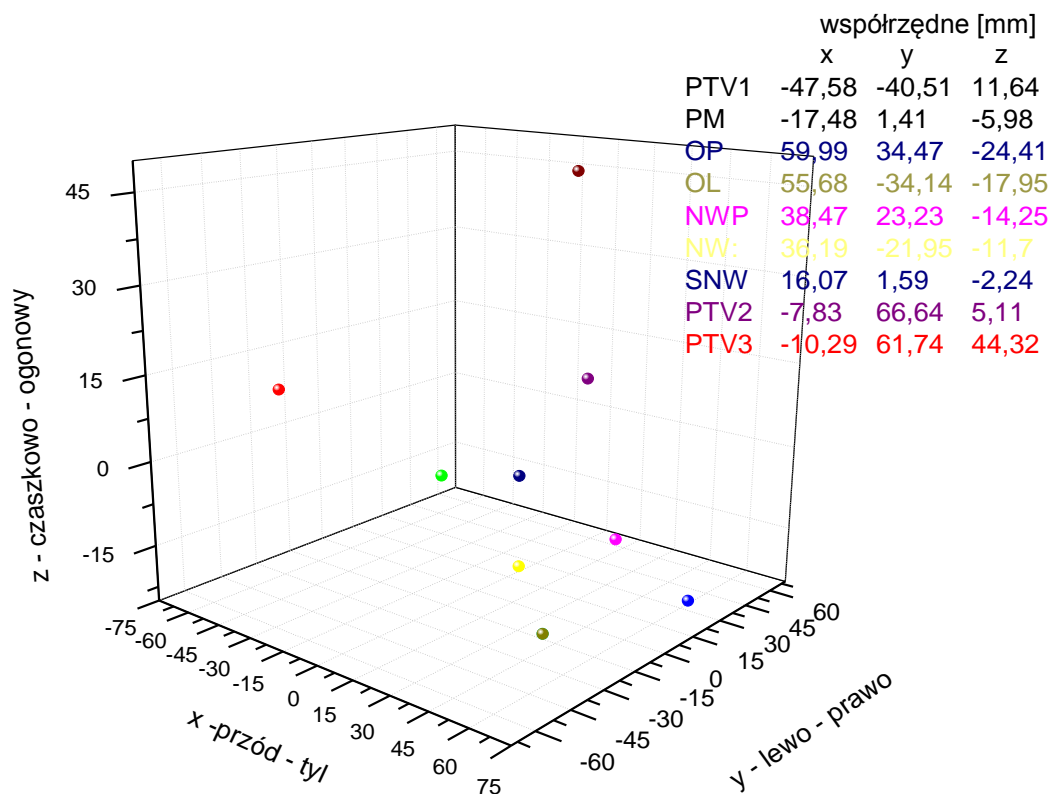
W tabeli 10 przedstawiono wartości liczbowe współrzędnych środków geometrycznych struktur zebrane dla wszystkich przypadków z części retrospektywnej badania (zadanie 1), które następnie posłużyły wraz z zmiennymi wejściowymi ogólnymi do utworzenia bazy danych uczących dla pierwszego i drugiego modelu sztucznych sieci neuronowych. Wartości minimalne i maksymalne tych zmiennych będą następnie wykorzystane w procesie przetwarzania wartości liczbowych zmiennych do postaci binarnych.

Tabela 10. Zakres wartości liczbowych: wartość minimalna i maksymalna dla 27 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN, określających położenie środków geometrycznych struktur w danym planie leczenia guza za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) dla grupy 617 planów leczenia z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Objaśnienie: zmienna wejściowa geometryczna PTV1x – oznacza współrzędną x środka geometrycznego

struktury PTV1, PTV1y – współrzędną y, PTV1z – współrzędną z. Kolejne oznaczenia zmiennych są analogiczne do wyżej opisanego.

Zmienna wejściowa geometryczna ANN	Wartość minimalna [mm]	Wartość maksymalna [mm]
PTV1x	-87,52	73,04
PTV1y	-65,21	76,13
PTV1z	-55,21	95,59
PTV2x	-87,52	68,98
PTV2y	-65,21	76,13
PTV2z	-39,13	95,59
PTV3x	-79,62	60,93
PTV3y	-48,83	66,64
PTV3z	-45,55	84,07
OPx	30,01	82,92
OPy	14,96	54,01
OPz	-57,86	43,04
OLx	-27,62	85,5
OLy	-47,61	42,09
Olz	-56,84	78,17
NWPx	20,83	65,48
NWPy	-17,81	40,67
NWPz	-53,26	40,03
NWLx	17,84	61,3
NWLy	-37,34	32,87
NWLz	-52,33	41,05
PMx	-35,15	28,24
PMy	-6,88	21,48
PMz	-46,73	37,3
SNWx	-9,55	34,37
SNWy	-9,37	13,96
SNWz	-46,6	46,97

W celu wizualizacji pierwszego sposobu opisu położenia środków geometrycznych PTV i narządów krytycznych w planie leczenia guza/PTV1 za pomocą współrzędnych (x,y,z) kartezyjskich przygotowano schemat przedstawiony na rycinie 29. Uproszczono określenie położenia struktur pacjenta względem PTV1 do zestawu dziewięciu struktur oznaczonych punktami o różnych kolorach. Przedstawione na rycinie 29 wartości odpowiadają współrzędnym poszczególnych struktur.



Rycina 29. Schemat opisu położenia struktur PTV i narządów krytycznych, za pomocą współrzędnych środków geometrycznych, w planie leczenia guza dla reprezentatywnego przypadku z retrospektywnej części badania (zadanie 1) (kolorowe punkty to środki poszczególnych struktur). Wartości liczbowe odpowiadają współrzędnym środków struktur dla zaprezentowanego przypadku.

**2/ Opis położenia PTV1 względem pozostałych PTV i narządów krytycznych za pomocą wektorów**

W drugim sposobie określenia położenia PTV1 względem pozostałych struktur w planie leczenia pozostawiono trzy współrzędne objętości referencyjnej PTV1, a położenie pozostałych struktur opisano za pomocą zestawu parametrów zdefiniowanych przez autorkę, jako wektor – ( $w$ ). Wektory definiowały położenie środka geometrycznego objętości referencyjnej PTV1, względem pozostałych struktur w planie leczenia: objętości PTV2, PTV3 i sześcioma narządami krytycznymi. Pozostawiono trzy współrzędne ( $x,y,z$ ) definiujące środek geometryczny PTV1, jako punkt odniesienia podczas wyznaczania wektorów w układzie współrzędnym. Położenie pozostałych struktur opisano za pomocą zestawu 8 wektorów opisanych parametrami:  $wPTV2$  – wektor odległości dla PTV2, kolejne oznaczenia parametrów są analogiczne do wyżej opisanego, a skrótów struktur przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach pracy:  $wPTV3$ ,  $wOP$ ,  $wOL$ ,  $wNWP$ ,  $wNWL$ ,  $wSNW$ ,  $wPM$ .

Podsumowując dla każdego analizowanego planu leczenia 617 z grupy retrospektywnej (zadanie 1) zebrano wartości liczbowe dla 11 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN (3 x współrzędne PTV1 + 8 wektorów = 11 zmiennych) opisujących położenie struktur pacjenta. Przyjęto w pracy poniższy sposób oznaczania zmiennych wejściowych geometrycznych ANN:

- 1)  $PTV1x$ , 2)  $PTV1y$ , 3)  $PTV1z$ ,
- 4)  $wPTV2$ , 5)  $wPTV3$ ,
- 6)  $wOP$ , 7)  $wOL$ ,
- 8)  $wNWP$ , 9)  $wNWL$ ,
- 10)  $wPM$ , 11)  $wSNW$ .

Do obliczenia wartości liczbowych – wartości długości wektorów wykorzystywano zebrane współrzędne środków geometrycznych struktur z pierwszego sposobu określenia położenia struktur. Dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza przedstawiono w tabeli 11 obliczone wartości wektora  $w$  wraz z wartościami współrzędnych struktur. Obliczono długość wektora  $w$  pomiędzy położeniem poszczególnych struktur: PTV i OAR, a strukturą referencyjną – PTV1 według poniższych wzorów (1) dla dwóch wybranych struktur PTV2 i OP. Obliczenia dla pozostałych struktur przeprowadzono analogicznie.

$$wPTV2 = \sqrt{(PTV2x - PTV1x)^2 + (PTV2y - PTV1y)^2 + (PTV2z - PTV1z)^2} \quad (1)$$

$$wOP = \sqrt{(OPx - PTV1x)^2 + (OPy - PTV1y)^2 + (OPz - PTV1z)^2}$$

Tabela 11. Wartości liczbowe długości wektora  $w$  wraz z wartościami współrzędnych struktur, z których korzystano w trakcie obliczeń dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z zadania 1 (retrospektywne).

Struktura	Współrzędne kartezjańskie[mm]			$w$ [cm]
	$x$	$y$	$z$	
<i>PTV1</i>	-47,58	-40,51	11,64	
<i>PTV2</i>	-7,83	66,64	5,11	11,07
<i>PTV3</i>	-10,29	61,74	44,32	11,03
<i>OP</i>	59,99	34,47	-24,41	13,60
<i>OL</i>	55,68	-34,14	-17,95	10,76
<i>NWP</i>	38,47	23,23	-14,25	10,92
<i>NWL</i>	36,19	-21,95	-11,7	8,89
<i>SNW</i>	16,07	1,59	-2,24	7,76
<i>PM</i>	-17,48	1,41	-5,98	5,45

Na rycinie 30 przedstawiono schemat drugiego sposób opisu położenia struktur pacjenta w komputerowym systemie planowania leczenia (strzałki oznaczają poszczególne wektory) dla reprezentatywnego przypadku.



Rycina 30. Schemat drugiego sposobu opisu geometrii pacjenta w planie leczenia guza za pomocą wektorów (strzałki oznaczają poszczególne wektory) pomiędzy strukturą PTV1 (kolor różowy), a środkami pozostałych struktur PTV i OAR dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z grupy retrospektywnej (zadanie 1).

W tabeli 12 przedstawiono zestaw wartości opisujących położenie struktur w planie leczenia za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) PTV1 i wektorów określających położenie pozostałych struktur dla reprezentatywnego przypadku z zadania 1 (retrospektywne).

Tabela 12. Zestaw wartości liczbowych określających położenie struktur za pomocą wektorów i PTV1 opisanego za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z zadania 1 (retrospektywne).

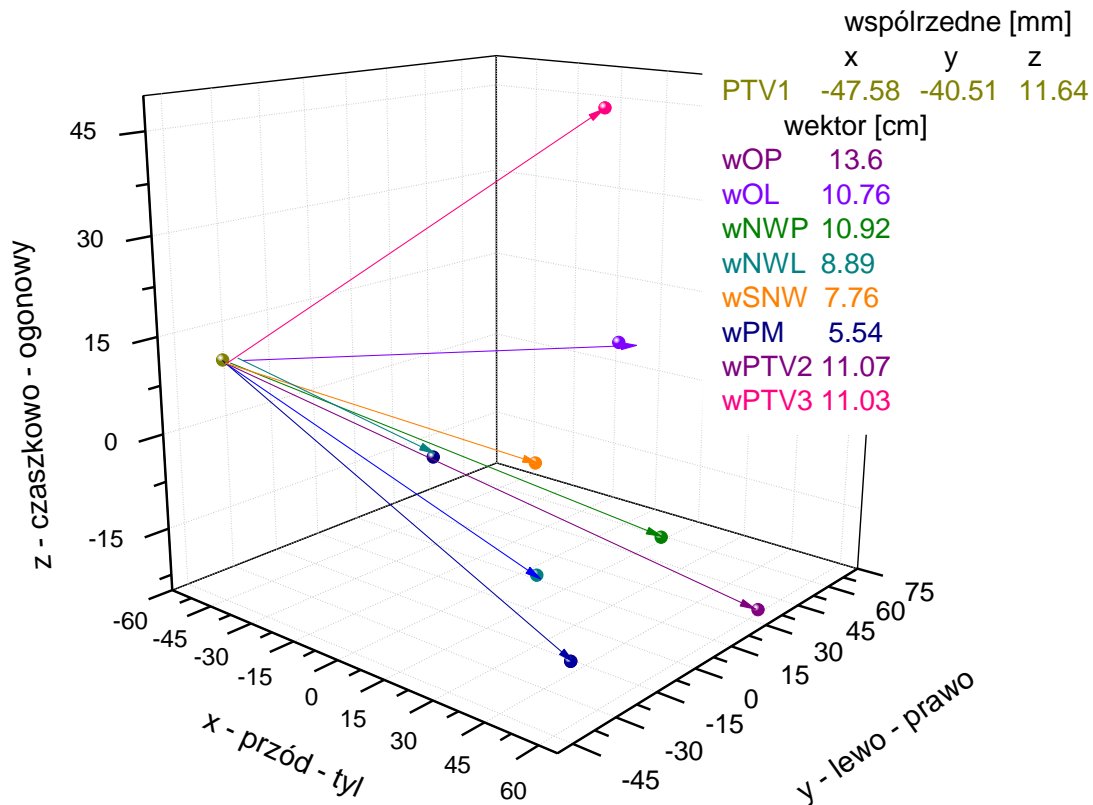
<i>Struktura</i>	<i>Wektor [cm]</i>	<i>Współrzędne kartezjańskie [mm]</i>		
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>PTV1</i>	-	47,58	-40,51	11,64
<i>PTV2</i>	11,07			
<i>PTV3</i>	11,03			
<i>OP</i>	13,60			
<i>OL</i>	10,76			
<i>NWP</i>	10,92			
<i>NWL</i>	8,89			
<i>SNW</i>	7,76			
<i>PM</i>	5,45			

Zebrane wartości określające położenie PTV1 względem pozostałych struktur za pomocą wektorów dla planów leczenia z części retrospektywnej badania utworzyły wraz ze zmiennymi ogólnymi zbiór uczący drugiego modelu ANN. W tabeli 13 przedstawiono zakresy wartości liczbowych (wartość minimalna i maksymalna) dla zmiennych wejściowych geometrycznych opisanych za pomocą wektorów.

Tabela 13. Zakres wartości liczbowych: wartość minimalna i maksymalna dla 11 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN, określających położenie struktur w danym planie leczenia guza za pomocą współrzędnych (x,y,z) środka geometrycznego struktury PTV1 i 8 wektorów dla pozostałych struktur dla grupy 617 planów leczenia z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

Zmienna geometryczna wejściowa	Wartość minimalna [mm]	Wartość maksymalna [mm]
PTV1x	-87,52	73,04
PTV1y	-65,21	76,13
PTV1z	-55,21	95,59
	Wartość minimalna [cm]	Wartość maksymalna [cm]
wPTV2	0,08	17,41
wPTV3	0,05	14,33
wOP	2,85	13,82
wOL	2,56	15,91
wNWP	3,18	16,36
wNWL	1,07	13,65
WSW	0,74	10,09
wPM	1,99	13,97

Drugi sposób opisu położenia struktur za pomocą współrzędnych środka PTV1 i ośmiu wektorów przedstawiono graficznie na rycinie 31. Przedstawione na rycinie 31 wartości odpowiadają długością wektorów wyliczonych dla poszczególnych struktur i współrzędnych środka geometrycznego PTV1 dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z retrospektywnej części badania (zadanie 1).



Rycina 31. Schemat opisu położenia struktur w planie leczenia guza dla reprezentatywnego przypadku za pomocą współrzędnych środka geometrycznego PTV1 i wektorów położenia poszczególnych struktur (kolorowe strzałki odpowiadają poszczególnym wektorom). Wartości odpowiadają współrzędnym struktury PTV1 i wektorom poszczególnych struktur dla zaprezentowanego przypadku.

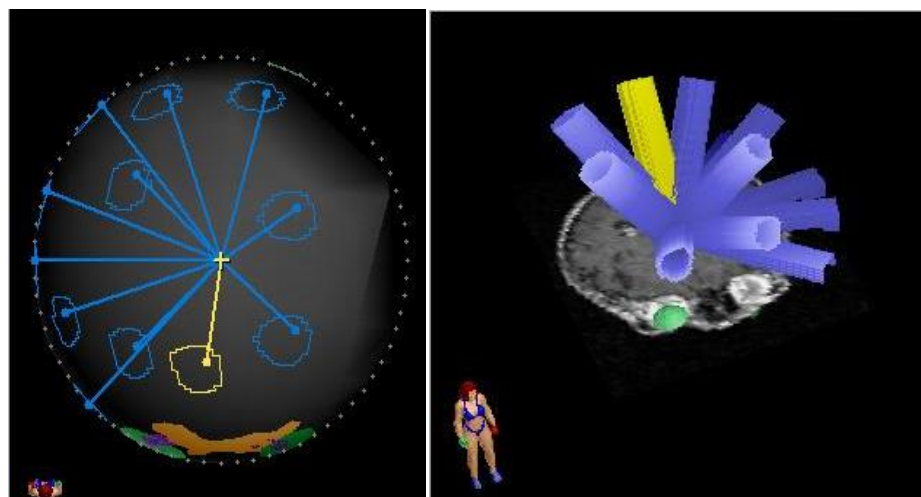
### 4.3 Zmienne wyjściowe ANN – kąt obrotu stołu i głowicy

Zmienne wyjściowe w modelowanych sztucznych sieciach neuronowych ANN były parametrami definiującymi układ wiązek. Położenie wiązki terapeutycznej względem guza definiowały dwa parametry: kąt obrotu stołu terapeutycznego  $S$  i kąt obrotu głowicy  $G$ . Dla ilustracji wybrano reprezentatywny przypadek z retrospektywnej części badania (zadanie 1), dla którego w tabeli 14 pokazano parametry dla 12 wiązek terapeutycznych z odpowiadającymi im wartościami liczbowymi kątów obrotu stołu i głowicy. Na rycinie 32 pokazano przestrzenny układ wiązek dla planu leczenia guza z tabeli 14.



Tabela 14. Zestaw parametrów dla 12 wiązek terapeutycznych z odpowiadającymi im wartościami liczbowymi kątów obrotu stołu –  $S$  i głowicy -  $G$ , będącymi zmiennymi wyjściowymi ANN dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

<i>Nr wiązki</i>	$S [^{\circ}]$	$G [^{\circ}]$
1	85	120
2	60	35
3	60	65
4	60	115
5	30	105
6	0	40
7	0	70
8	0	90
9	0	135
10	295	250
11	295	285
12	295	325



Rycina 32. Wizualizacja przestrzenna układu 12 wiązek terapeutycznych (tabela 14) dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

#### 4.4 Struktura modeli ANN

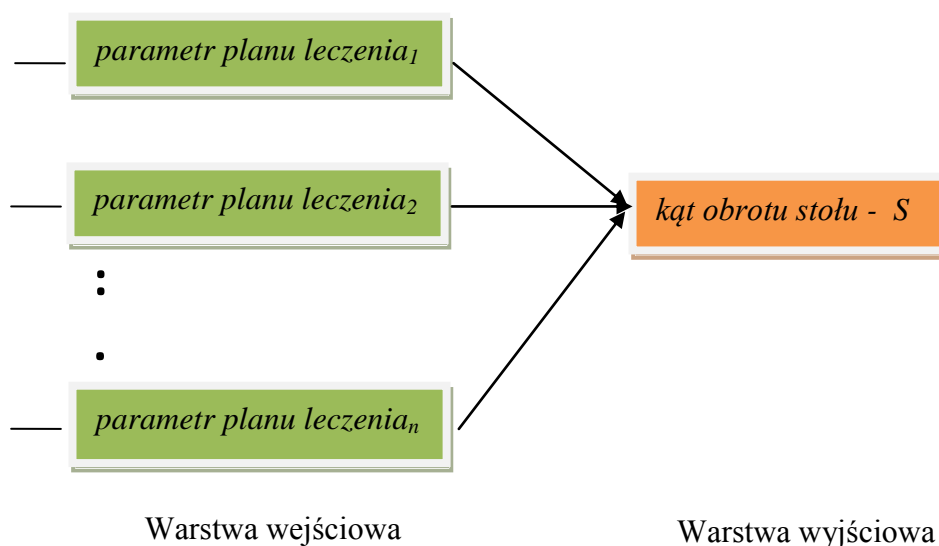
W badaniu wykorzystano strukturę jednowarstwową sztucznej sieci neuronowej. Sieć zbudowano z:

- warstwy wejściowej, w której umieszczono *parametry z planu leczenia<sub>i</sub>; i=1, ...,n*,
- warstwy wyjściowej, w której umieszczono parametry definiujące układ wiązek – wartości *kąta obrotu stołu – S* albo *głowicy – G*.

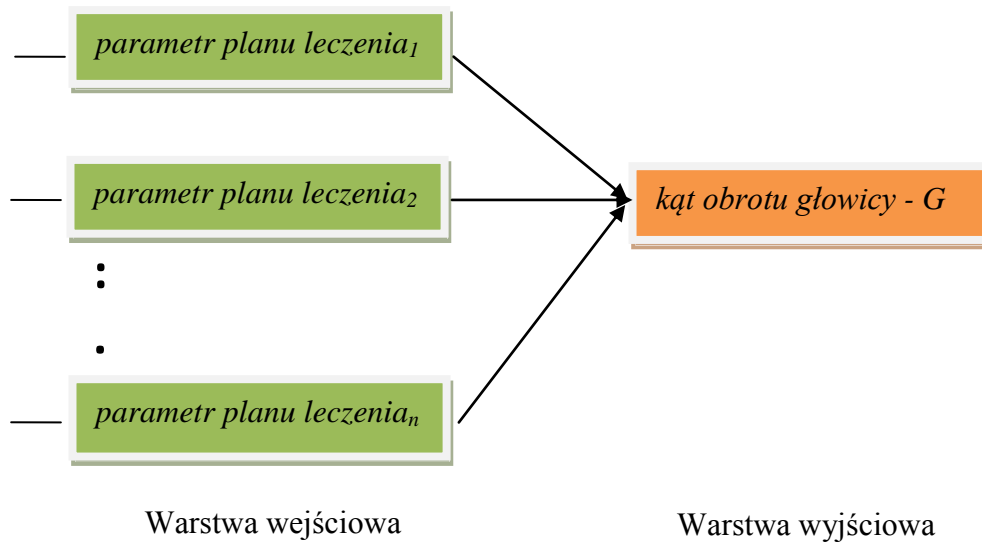
Wykorzystano model sztucznej sieci neuronowej z wielowarstwowym perceptronem zbudowany z wielu jednakowych neuronów [56]. Schemat struktury sieci zastosowanej w pracy zaprezentowano na rycinie 33. Każdy neuron z warstwy wejściowej był połączony z neuronem warstwy wyjściowej, zatem istniał tylko jeden kierunek przetwarzania sygnału wejściowego. Zmienne wejściowe ogólne i geometryczne to *parametry planów leczenia<sub>i</sub>* tj. *parametr planu leczenia<sub>1</sub>, parametr planu leczenia<sub>2</sub>, ... , parametr planu leczenia<sub>n</sub>* (*i=1,2,...,n*). Na rycinie 32 zaprezentowano przykładowe trzy zmienne wejściowe *1, 2 i n*. Liczba *n* zmiennych wejściowych ANN była różna w przypadku każdego z trzech przygotowanych w pracy modeli.

Zmiennymi wyjściowymi były *kąt obrotu stołu – S* albo *kąt obrotu głowicy – G*. Konstrukcja sieci zakładała, że każda sieć posiadała tylko jedną zmienną wyjściową *S*, rycina 33a albo *G* rycina 33b. Stąd generowano jedną wiązkę za pomocą dwóch oddzielnych sieci.

a)



b)



Rycina 33. Struktura dwóch jednokierunkowych sztucznych sieci neuronowych jednowarstwowej wykorzystanych w badaniu do modelowania parametrów pojedynczej wiązki terapeutycznej: a) kąta obrotu stołu –  $S$ ; b) kąta obrotu głowicy –  $G$ .

Całkowita liczba utworzonych sieci do modelowania układu wiązek była równa 28 ( $2 \times 14 = 28$ ). Gdzie 2 – oznacza dwie sieci modelujące parametry pojedynczej wiązki ( $S/G$ ), 14 – maksymalną liczbę wiązek w planach leczenia badania.

Każda warstwa sieci zawierała neurony o jednakowej funkcji aktywacji dobieranej tak, aby zapewnić maksymalną sprawność obliczeń przeprowadzanych przez sieci neuronowe. Funkcja aktywacji stanowiła ważny element pośredniczący pomiędzy łącznym pobudzeniem neuronu, a jego sygnałem wyjściowym. W modelach wykorzystano funkcję aktywacji typu sigmoidalnego – tangens hiperboliczny. Zastosowano tangens hiperboliczny z dwóch powodów: po pierwsze jest to bardzo elastyczna funkcja nieliniowa, a po drugie jest to funkcja ciągła i różniczkowa.

Sieci uczone były metodą „z nauczycielem”. W metodzie tej znane były sieciom zarówno zmienne wejściowe (*parametry planu leczenia*), jak i wyjściowe (*kąty obrotu stołu* i *kąty obrotu głowicy* wiązek terapeutycznych). Podstawowym kryterium optymalizacji procesu uczenia sieci była minimalizacja różnicy pomiędzy wyuczonym, a oczekiwanym zachowaniem sieci dla danych z 617 planów leczenia z zadania 1 (retrospektywne). Do uczenia jednokierunkowej sieci neuronowej wykorzystano wariant sieci z wsteczną propagacją błędów.

Do budowy modeli sztucznych sieci neuronowych zastosowanych w badaniu wykorzystano program napisany w języku programowania PHP z wykorzystaniem bazy danych MySQL (firmy MySQL, Szwecja) [101]. W celu utworzenia bazy danych uczących zebrane zmienne dla każdego przypadku zostały zapisane w pliku MS Excel (Microsoft Office, USA) i zaimportowane do przygotowanego programu.

#### 4.5 Metoda przetwarzania zmiennych wejściowych ANN

Ważnym elementem na etapie konstrukcji sztucznych sieci neuronowych była postać zmiennych wejściowych. Jest to związane z faktem, że neurony dysponują ograniczoną możliwością dostarczenia rozwiązań w postaci wartości liczbowych, dodatkowo wartości te podlegają istotnym ograniczeniom. Dlatego też w większości działających modeli sztucznych sieci neuronowych neurony przyjmują wartości -1 albo 1. W sytuacji, gdy dane, na których sieć ma pracować przyjmują wartości z innego przedziału koniecznym było przeprowadzenie procesu skalowania, czyli przetwarzania wartości tych zmiennych na takie, które byłyby zrozumiałe przez sieć.

W celu zachowania jednorodności interpretacji wszystkich cyrkulujących w sieci sygnałów oraz związanych z nimi wag skalowanie wartości zmiennych wejściowych było wykonywane zawsze podczas konstrukcji sztucznych sieci neuronowych. Wtedy też przeprowadzana była normalizacja zmiennych wejściowych. Zebrane zmienne charakteryzowała duża rozpiętość liczbowa. W takiej sytuacji zmienne o bardzo dużych wartościach w stosunku do zmiennych o niższych wartościach sieć mogłaby uznać, jako wartości bardziej znaczące. Te wartości miałyby, ze względu na swoją wielkość, większy wpływ na symulowane przez sieć wyniki natomiast, ignorowane byłyby wartości o stosunkowo mniejszej wartości liczbowej, np.: parametr objętość skrzyżowania nerwów wzrokowych –  $V_{SNW}$  miałby mniejsze znaczenie w stosunku do parametru objętość pnia mózgu –  $V_{PM}$ . Dzięki normalizacji obie zmienne stają się sobie równe pod względem znaczenia.

W pracy zastosowano metodę przetwarzania zmiennych wejściowych do postaci binarnej, jako najbardziej odpowiednią metodą przetwarzania danych w modelach sztucznych sieci neuronowych. Postać przetworzonych sygnałów wejściowych wprowadzonych do sieci przyjmowała wartości liczbowe -1 albo 1. Informacja o tym, że przetworzone wartości liczbowe odpowiadają pewnym informacjom o planach leczenia (przykładowo parametr  $D$

odpowiada dawce zadanej) jest wynikiem „umowy” zawartej na etapie konstrukcji sieci. Najczęściej konkretne znaczenie poszczególnych sygnałów wejściowych w sieci określane było pozycją zmiennej w warstwie. Zakodowano wszystkie zmienne wejściowe (parametry z planów leczenia) do postaci skończonego szeregu wartości binarnych.

Przetworzono wszystkie zmienne wejściowe wykorzystując metodą skalowania względem wartości maksymalnej. Każdy zakres wartości należący do poszczególnych zmiennych wejściowych podzielono na 10 przedziałów. Przedziały liczbowe – (*przedziały*) utworzono tak, że od wartości maksymalnej (*zakres<sub>górny</sub>*) danej zmiennej odejmowano wartość minimalną (*zakres<sub>dolny</sub>*) i dzielono przez 10 (wzór 2).

$$\text{przedział} = \frac{\text{zakres}_{\text{górny}} - \text{zakres}_{\text{dolny}}}{10} \quad (2)$$

Wartości liczbowe poszczególnych zmiennych wejściowych ANN i zakresy ich wartości tj. zmienne ogólne i geometryczne z opisu pierwszego i drugiego uzyskano w trakcie retrospektywnej części badania (zadanie 1). W trakcie skalowania poszczególnych wartości zmiennych wejściowych korzystano z danych (wartości minimalnej i maksymalnej) umieszczonych w tabelach 7 (str. 65), 10 (str.73) i 13 (str.79) p.4.2. Następnie wyliczono przedział, do którego należała wartość skalowana i miejscu odpowiadającemu temu przedziałowi w ciągu liczb przypisywano wartość 1, a na pozostałych miejscach stawiano wartość -1.

W ten sposób przetworzono każdą wartość liczbową zmiennych wejściowych w ciąg 10 liczb. Każda liczba z ciągu opisująca daną zmienną wejściową sztucznych sieci odpowiadała pojedynczemu neuronowi. Uzyskano w ten sposób 10 neuronową reprezentację pojedynczej zmiennej wejściowej.

#### **4.6 Metoda przetwarzania zmiennych wyjściowych ANN**

Zmienne wyjściowe sztucznych sieci neuronowych przetworzono także do postaci binarnej. Ze względu na rodzaj zmiennych wyjściowych symulowanych przez sieci tj. kąt obrotu stołu i kąt obrotu głowicy zastosowano inny sposób przetwarzania wartości liczbowych kąta obrotu do wartości binarnej -1 albo 1.

Ze względu na możliwość przyjmowania przez kąt obrotu wartości z zakresu od  $0^0$  do  $360^0$  cały zakres podzielono na 36 przedziałów, co  $5^0$  tym samym założono  $5^0$  dokładność obliczeń. Utworzono w ten sposób ciąg 72 liczb:

$$\frac{360^0}{5^0} = 72 ; 5^0 \text{ dokładność}$$

Następnie dla każdego kąta obrotu wyliczono numer jego  $5^0$  przedziału i temu miejscu w ciągu liczb przypisywano wartość 1, a na pozostałych miejscach stawiano wartość -1. Ze względu na to, że przygotowane w pracy modele sztucznych sieci neuronowych zakładały maksymalną liczbę 14 wiązek, a nie każdy plan leczenia guza miał 14 wiązek, dlatego do ciągu 72 liczb dodano 73 pozycję, liczba 1 na 73 pozycji oznaczała, że wiązki o takim kącie obrotu stołu i kącie obrotu głowicy nie zastosowano w planie leczenia (czyli zastosowano liczbę wiązek poniżej 14).

W ten sposób każdą wartość zmiennych wyjściowych przetworzono do postaci ciągu 73 liczb. Każda liczba z ciągu wyznaczająca zmienną wyjściową odpowiadała jednemu neuronowi. Uzyskano w ten sposób 73 neuronową reprezentację każdej z dwóch zmiennych wyjściowych.

#### **4.7 Walidacja modeli sztucznych sieci neuronowych dla danych prospektywnych**

Walidację opracowanych modeli sztucznych sieci neuronowych przeprowadzono w prospektywnej części badania (zadanie 2). Wykorzystano dane zebrane dla 40 kolejnych pacjentów napromienianych w WCO metodą radiochirurgii stereotaktycznej, u których łącznie napromieniano 52 guzy. Dane te nie poddano żadnej metodzie randomizacji wyboru danych. Rozkład liczbowy guzów napromienianych w trakcie jednej frakcji w grupie pacjentów należących do zadania 2 pokazano w tabeli 4 (str. 59) w rozdz. 4.2.1.

Rozkład liczbowy PTV1/guzów z zadania 2 przedstawiał się następująco: 8, 9, 5, 2, 3, 3 i 10 guzów w kolejnych regionach. Taki rozrzut zmiennej  $R$  pozwalał na walidację wszystkich przygotowanych konstrukcji sieci dla każdego z ośmiu regionów w przypadku każdego z modeli.

W fazie walidacji dla każdego z 52 guzów zebrano zmienne wejściowe ogólne i geometryczne postępując w taki sam sposób, w jaki uzyskano dane dla grupy uczącej sieci dla każdego z trzech modeli. Następnie przekształcono wartości liczbowe uzyskanych zmiennych wejściowych do postaci binarnej. Na podstawie odpowiedniego dla każdego z trzech modeli sztucznych sieci neuronowych zestawu zmiennych wejściowych, obliczono układy wiązek dla wszystkich 52 guzów. Dla układów wiązek wygenerowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych dla każdego z 52 guzów obliczono w komputerowym systemie planowania leczenia BrainSCAN rozkłady dawek. W obliczeniach rozkładów dawek pozostałe niezbędne parametry takie, jak rozmiar pola napromieniania były takie same jak w planach leczenia wykonanych całkowicie przez fizyka medycznego. Dla każdego guza z zadania 2 utworzono trzy plany leczenia dla układów wiązek wygenerowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych i porównano z planem utworzonym całkowicie przez fizyka medycznego.

## 4.8 Metody porównania planów leczenia

Weryfikację modeli sztucznych sieci neuronowych przeprowadzono na podstawie porównania rozkładów dawek obliczonych dla układów wiązek wygenerowanych przez trzy modele ANN. Do porównania wykorzystano poniższe narzędzia i metody:

- 1/ histogramy dawka – objętość,
- 2/ pierwiastek błędu średniokwadratowego,
- 3/ indeks gamma.

Metody te omówiono w kolejnych rozdziałach 4.8.1 – 4.8.3.

### 4.8.1 Histogramy dawka – objętość

Na podstawie histogramów dawka – objętość wyznaczonych z rozkładów dawek wyznaczono następujący zestaw parametrów wykorzystanych do analizy porównawczej rozkładów dawek dla grupy prospektywnej (zadanie 2):

- $D_{max} PTV$  – wartość dawki maksymalnej w PTV,
- $D_{min} PTV$  – wartość dawki minimalnej w PTV,

–  $D_{max}$  **Ciało** – wartość dawki maksymalnej w ciele pacjenta (ciało pacjenta – struktura obejmująca cały obszar skanowania pacjenta, którego zakres przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach pracy),

–  $D_{max}$  **OP**,  $D_{max}$  **OL**,  $D_{max}$  **NWP**,  $D_{max}$  **NWL**,  $D_{max}$  **SNW**,  $D_{max}$  **PM** – wartość dawki maksymalnej w narządach krytycznych mózgowia: oku prawym, oku lewym, nerwie wzrokowym prawym, nerwie wzrokowym lewym, skrzyżowaniu nerwów wzrokowych i pniu mózgu.

Kolejny parametr za pomocą, którego oceniano plany leczenia, również był odczytywany z histogramów dawka – objętość za pomocą narzędzi dostępnych w komputerowym systemie planowania leczenia. Było to  $V_{95\%}$  - objętość PTV objęta 95% izodozą. Kryterium akceptowalności tego parametru to wartość objętości odpowiadająca, co najmniej 98,5% objętości PTV1.

Na podstawie wartości odczytywanych z histogramów dawka – objętość obliczono indeks konformalności – CI (ang. Conformity Index) za pomocą poniższego wzoru (3):

$$CI = 1 + \frac{TV_{95\%}}{PTV_{95\%}} \quad (3)$$

gdzie:  $TV_{95\%}$  – objętość napromienianych tkanek zdrowych (ang. treated volume) objęta izodozą 95%;  $PTV_{95\%}$  – objętość PTV objęta izodozą 95%. Akceptowalna klinicznie wartość tego parametru mieści się w zakresie od 1,5 do 2, stąd taki zakres został przyjęty, jako poziom akceptowalny w badaniach autorki.

#### 4.8.2 Analiza pierwiastka błędu średniokwadratowego

Jako drugą metodę porównania planów leczenia wykorzystano pierwiastek błędu średniokwadratowego (**RMSE**) (ang. root mean square error). Niska wartość **RMSE** świadczy o największej zgodności analizowanego parametru w porównywanych planach leczenia. Pierwiastek błędu średniokwadratowego wyliczano ze wzoru (4):

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_{ANN} - y_{FM})^2} \quad (4)$$

gdzie:



$y$  – oznacza poszczególne analizowane parametry z planów leczenia;

indeks:

*ANN* – plany leczenia opracowane na podstawie układu wiązek wygenerowanych przez modele sztucznych sieci neuronowych,

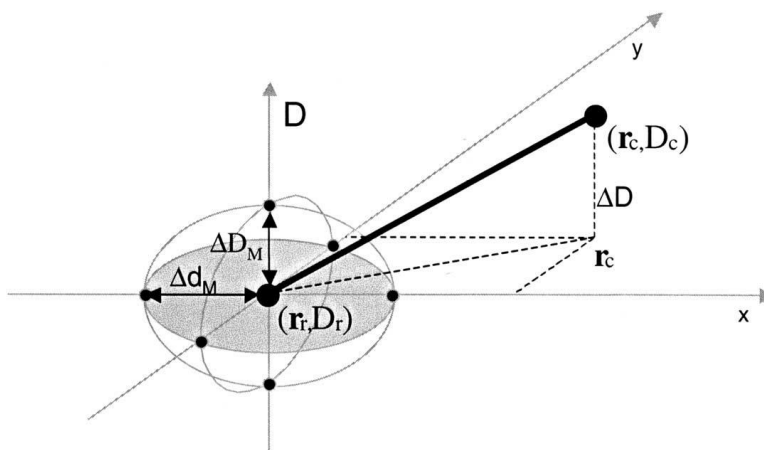
*FM* – plany leczenia opracowane całkowicie przez fizyka medycznego,

$i=1, \dots, n$  – numery planów leczenia dla kolejnych guzów z prospektywnej części badania (zadanie 2).

### 4.8.3 Analiza indeksem gamma

Trzecią metodą wykorzystaną do porównania rozkładów dawek był indeks gamma (ang. gamma index). Metoda oryginalnie zaproponowana przez Low i współautorów w roku 1998 [102]. Metoda gamma została przeznaczona do oceny zgodności dwuwymiarowych rozkładów dawki tj. rozkładu dawek referencyjnych –  $r$  (ang. reference)  $(r_r, D_r)$  i porównywanych –  $c$  (ang. compare)  $(r_c, D_c)$ . Dla punktu referencyjnego określono pozycję  $r_r$  z dawkę  $D_r$ , a dla punktu porównywanego określono pozycję  $r_c$  z dawkę  $D_c$ . Rycina 34 przedstawia koncepcję analizy metodą gamma [103].

Przyjęto, jako rozkłady dawek referencyjnych – te przygotowane przez fizyka medycznego, a jako rozkłady porównywane te obliczone na podstawie układów wiązek wygenerowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych.



Rycina 34. Koncepcja metody oceny indeksem gamma. Dawkę referencyjną i porównaną oznaczono odpowiednio jako  $(r_r, D_r)$  i  $(r_c, D_c)$ . Kryterium zgodności, obrazuje elipsoida, definiuje  $\Delta D_M$  – granica tolerancji różnicy dawki i  $\Delta d_M$  – maksymalna różnica odległości do uzyskania zgodności [103].

Kryteria akceptacji zgodności rozkładów wyznaczają dwa parametry:

- różnica dawki –  $DD = \Delta D_M$  (ang. dose difference),
- różnica odległości do uzyskania zgodności –  $DTA = \Delta d_M$  (ang. distance-to-agreement).

Kryterium akceptacji reprezentuje graficznie elipsoida zdefiniowana wzorem (5):

$$1 = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \quad (5)$$

gdzie:

$\Delta r = |\mathbf{r}_r - \mathbf{r}_c|$  – to odległość między punktem referencyjnym, a najbliższym punktem porównywanym;

$\Delta D = D_c(\mathbf{r}_c) - D_r(\mathbf{r}_r)$  – to różnica dawki w punkcie porównywanym  $\mathbf{r}_c$  względem dawki  $D_r$  w punkcie referencyjnym  $\mathbf{r}_r$ .

W celu porównania rozkładów dawek w punkcie  $\mathbf{r}_r$  koniecznym jest, aby choć jeden punkt  $(\mathbf{r}_c, D_c)$  znajdował się w elipsoidzie reprezentującej kryterium akceptacji zgodności. Dla takiego punktu spełniona jest poniższa zależność, zgodna ze wzorem (6):

$$\gamma(\mathbf{r}_c, D_c) = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \leq 1 \quad (6)$$

Ilościowo miarę dokładności zgodności porównywanych rozkładów dawek określa punkt o najmniejszym odchyleniu od punktu referencyjnego, czyli punkt, dla którego parametr  $\gamma(\mathbf{r}_c, D_c)$  przyjmuje wartość minimalną. Tę minimalną wartość określa się za pomocą indeksu gamma  $\gamma(\mathbf{r}_r)$  dla punktu referencyjnego.

Jako kryterium oceny zgodności dwuwymiarowego rozkładu dawki stosuje się:

- $\gamma(\mathbf{r}_r) \leq 1$  – zgodność mieści się w założonym kryterium akceptacji;
- $\gamma(\mathbf{r}_r) > 1$  – zgodność nie mieści się w założonym kryterium akceptacji.

Założone w pracy kryteria akceptacji zgodności to różnica dawki  $DD = 2\%$  i różnica odległość  $DTA = 2$  mm dla porównywanych planów leczenia guzów z prospektywnej części badania.

Obliczenia zgodności rozkładów dawek metodą indeksu gamma przeprowadzono w dedykowanym programie OmniPro IMRT v.1.6 (IBA Dosimetry GmbH, Germany)

## 5 Wyniki

### 5.1 Trzy modele sztucznych sieci neuronowych (ANN)

Do generowania układu wiązek promieniowania metodą radiochirurgii stereotaktycznej skonstruowano trzy modele sztucznych sieci neuronowych. Modele posiadały jednakową strukturę sieci jednowarstwowych jednokierunkowych z wsteczną propagacją błędu. Do budowy i uczenia sieci wszystkich trzech modeli wykorzystano ten sam zestaw danych uczących z zadania 1 (retrospektywne). Modele różniły się liczbą i rodzajem zmiennych wejściowych, natomiast zmienne wyjściowe były jednakowe. Modele sztucznych sieci neuronowych oznaczano w następujący sposób:

- pierwszy model sztucznych sieci neuronowych – ANN1 – kartezyjski,
- drugi model sztucznych sieci neuronowych – ANN2 – genetyczny,
- trzeci model sztucznych sieci neuronowych – ANN3 – wektorowy.

Konstrukcja wszystkich modeli sztucznych sieci neuronowych była jednakowa i została opisana poniżej.

#### 5.1.1 Konstrukcja modeli ANN

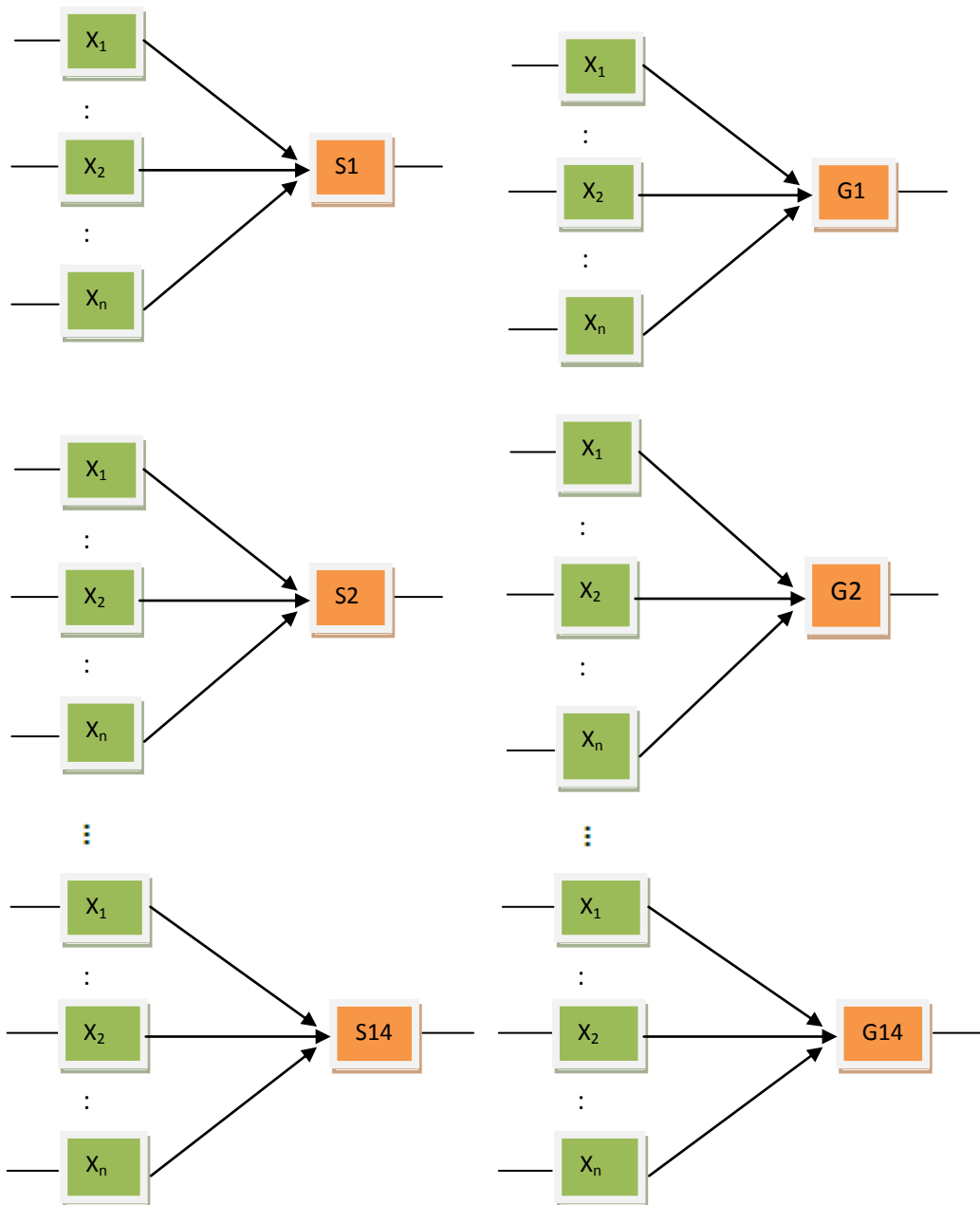
Założenia dotyczące konstrukcji sieci były następujące: każda sieć posiadała wiele wejść – zmiennych wejściowych uzyskanych z planów leczenia i jedno wyjście umożliwiające symulację jednego z dwóch parametrów (kąt obrotu stołu albo głowicy) orientujących pozycję wiązki terapeutycznej w planie leczenia. Na podstawie analizy retrospektywnej grupy chorych (zadanie 1) uzyskano informację, że maksymalna liczba zastosowanych wiązek wynosiła 14. Stąd też maksymalna liczba wiązek, jaką symulowały sieci w planach leczenia guzów z prospektywnej części badania (zadanie 2) została określona, jako 14.

Wykorzystano fakt, że neurony mogą się specjalizować, czyli pojedyncza sieć umożliwiała wybór najlepszego kąta obrotu stołu albo głowicy aparatu. Dopiero zestaw 28 sieci wskazywał na optymalny układ 14 potencjalnych wiązek określonych kątem obrotu stołu i kątem obrotu głowicy. Konstruując sieci wykorzystano własność sieci polegającą na tym, że każda z sieci była w stanie optymalnie dostosować się do obliczenia wymaganego wyjścia – jednego parametru orientacji pojedynczej wiązki. Rzeczywista liczba użytecznych

parametrów orientujących wiązki, czyli liczba wiązek w planie leczenia zależna była od umiejscowienia i wymogów danego guza, czyli parametrów wejściowych dla tego guza.

Na konstrukcję sieci wpływał również parametr region  $R$ , opracowany przez autorkę. Parametr ten opisywał lokalizację guza w jednej z ośmiu części mózgu oraz wpływał też na liczbę zbudowanych konstrukcji sieci w danym modelu. Stąd uwzględniając osiem regionów dwa niezbędne parametry wyjściowe oraz czternaście potencjalnych orientacji wiązek całkowita liczba skonstruowanych sieci dla każdego modelu sztucznych sieci neuronowych wynosiła 224 ( $2 \times 14 = 28$ ;  $28 \times 8 = 224$ ).

Zachowano jednakowy schemat (rycina 35) konstrukcji zestawu sieci w przypadku wszystkich trzech modeli sztucznych sieci neuronowych. Parametry  $x_1, \dots, x_n$  oznaczały zmienne wejściowe ogólne i geometryczne. Liczba –  $n$  zmiennych wejściowych i rodzaj tych zmiennych różniła się pomiędzy modelami, przy czym jednakowe były zmienne wyjściowe w każdej sieci danego modelu. Parametry  $S_1, \dots, S_{14}$  i  $G_1, \dots, G_{14}$  oznaczały pojedyncze zmienne wyjściowe sieci: parametry orientacji wiązki, odpowiednio kąt obrotu stołu i kąt obrotu głowicy.



Rycina 35. Konstrukcja sieci modelu sztucznych sieci neuronowych symulujących parametry układu wiązek w radiochirurgii stereotaktycznej. Parametry  $x_1, \dots, x_n$  to zmienne wejściowe sieci, gdzie  $n$  oznacza liczbę zmiennych wejściowych.  $S_1, \dots, S_{14}$  – kąty obrotu stołu,  $G_1, \dots, G_{14}$  – kąty obrotu głowicy zmienne wyjściowe kolejnych 28 sieci modelujące pojedynczy parametr orientacji wiązki.

## 5.1.2 Wynik przetwarzania zmiennych ANN do postaci binarnej

### *Postać binarna zmiennych wejściowych ANN*

Opisane we wcześniejszych rozdziałach pracy parametry wejściowe ogólne i geometryczne sieci przetworzono do postaci binarnej. Wynik przetwarzania zmiennych wejściowych z wartości liczbowych w ciąg 10 wartości binarnych -1 albo 1, odpowiadających 10 neuronom, przedstawiono na przykładzie zmiennej wejściowej – dawka zadana  $D$  o wartości  $D = 18$  Gy.

Z tabeli 7 (str.65) odczytywano zakres wartości minimalnej i maksymalnej parametru  $D$  i korzystając z wzoru (2) (str.85) wyliczono szerokość przedziału dla parametru  $D$  – *przedział (D)*:

$$\text{przedział (D)} = \frac{24 - 6}{10} = 1,8$$

Szerokość przedziału dla parametru  $D$  wynosiła 1,8 Gy. Kierując się przynależnością analizowanej wartości  $D = 18$  Gy do 7 przedziału, patrz tabela 15 (str. 95), przypisano wartość  $I$  na 7 pozycji 10 liczbowego ciągu wartości binarnych, a na pozostałych pozycjach postawiono wartość  $-I$ . Reprezentację zmiennej wejściowej na przykładzie parametru  $D$  w formę ciągu 10 wartości binarnych – 10 neuronów, identyfikowanych w strukturze sieci, jako  $iDn$ , przedstawiono w tabeli 15, gdzie:

- $iD_n$  – identyfikuje zmienną wejściową ( $i$  – ang. input)  $D$  – dawka;
- $n$  – identyfikuje kolejne neurony  $n = 1, 2, \dots, 10$ .

Kierując się powyższymi zasadami przetworzono do wartości binarnej wszystkie zmienne wejściowe: ogólne i geometryczne.

Reprezentacja binarna zmiennej wejściowej  $D$  o wartości 18 Gy przedstawiała się następująco:

**$iD$  -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 **1** -1 -1 -1.**



Kierując się powyższymi zasadami przetworzono do wartości binarnej wszystkie zmienne wyjściowe.

Tabela 16. Reprezentacja binarna zmiennej wyjściowej na przykładzie wiązki pierwszej dla kąta obrotu stołu  $15^0$   $SI = 15^0$  do postaci ciągu 73 wartości binarnych, odpowiadających 73 neuronom identyfikowanym, jako  $oSI_j$  – kolejne neurony zmiennej wyjściowej dla  $j = 1, 2, \dots, 73$ .

Zmienna wyj	$oSI_1$	$oSI_1$	$oSI_3$	$oSI_4$	$oSI_5$	$oSI_6$	$oSI_7$	$oSI_8$	$oSI_9$	$oSI_{10}$
Wart. binarna	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{11}$	$oSI_{12}$	$oSI_{13}$	$oSI_{14}$	$oSI_{15}$	$oSI_{16}$	$oSI_{17}$	$oSI_{18}$	$oSI_{19}$	$oSI_{20}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{21}$	$oSI_{22}$	$oSI_{23}$	$oSI_{24}$	$oSI_{25}$	$oSI_{26}$	$oSI_{27}$	$oSI_{28}$	$oSI_{29}$	$oSI_{30}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{31}$	$oSI_{32}$	$oSI_{33}$	$oSI_{34}$	$oSI_{35}$	$oSI_{36}$	$oSI_{37}$	$oSI_{38}$	$oSI_{39}$	$oSI_{40}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{41}$	$oSI_{42}$	$oSI_{43}$	$oSI_{44}$	$oSI_{45}$	$oSI_{46}$	$oSI_{47}$	$oSI_{48}$	$oSI_{49}$	$oSI_{50}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{51}$	$oSI_{52}$	$oSI_{53}$	$oSI_{54}$	$oSI_{55}$	$oSI_{56}$	$oSI_{57}$	$oSI_{58}$	$oSI_{59}$	$oSI_{60}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{61}$	$oSI_{62}$	$oSI_{63}$	$oSI_{64}$	$oSI_{65}$	$oSI_{66}$	$oSI_{67}$	$oSI_{68}$	$oSI_{69}$	$oSI_{70}$
	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	$oSI_{71}$	$oSI_{72}$	$oSI_{73}$							
	-1	-1	-1							

Przykładowy wynik symulacji kąta obrotu stołu drugiej wiązki – S2 do postaci binarnej dla pierwszego modelu sztucznych sieci neuronowych, przedstawiono na rycinie 36. Na podstawie informacji, że liczba **0.90424506842485** (w zaokrągleniu = 1) znalazła się na 18 pozycji w ciągu wartości binarnych uzyskano informację, że wartość kąta obrotu stołu wynosiła  $90^0$ , gdyż  $18 \text{ pozycja} \cdot 5^0 \text{ przedział} = 90^0$ . W powyższy sposób przetworzono wszystkie pozycje wiązek kąt obrotu stołu i kąt obrotu głowicy na podstawie wygenerowanych przez sieć postaci binarnych.





### 5.1.3 ANN 1

Pierwszy model ANN1 (kartezjański), sieci jednokierunkowej jednowarstwowej został zbudowany z warstwy wejściowej i wyjściowej. Konstrukcja sieci w pierwszym modelu sztucznych sieci neuronowych została opisana w rozdziale 5.1.1 pracy. Do budowy ANN1 wykorzystano zmienne ogólne z planów leczenia definiujące podstawowe parametry niezbędne do utworzenia planu leczenia: dawka, liczba PTV, objętość PTV i objętość narządów krytycznych, parametr region. Do opisu położenia struktur: PTV i narządów krytycznych w planach leczenia poszczególnych guzów zastosowano pierwszy sposób definiowania położenia środków geometrycznych struktur za pomocą współrzędnych  $(x,y,z)$  w układzie kartezjańskim.

Do warstwy wejściowej każdej z sieci ANN1 wprowadzono 39 zmiennych wejściowych, które utworzyły zestaw danych uczących:

- 12 ogólnych zmiennych wejściowych – szczegółowo opisanych w rozdziale 4.2.1 pracy,
- 27 geometrycznych zmiennych wejściowych opisujących położenie struktur (sposób 1) opisanych w rozdziale 4.2.2 pracy.

Oznaczenia 39 parametrów zmiennych wejściowych pierwszego modelu sztucznych sieci neuronowych przedstawiały się następująco:

1) R, 2) D, 3) LPTV, 4)  $V_{PTV1}$ , 5) PTV1x, 6) PTV1y, 7) PTV1z, 8)  $V_{PTV2}$ , 9) PTV2x, 10) PTV2y, 11) PTV2z, 12)  $V_{PTV3}$ , 13) PTV3x, 14) PTV3y, 15) PTV3z, 16)  $V_{OP}$ , 17) OPx, 18) OPy, 19) OPz, 20)  $V_{OL}$ , 21) OLx, 22) OLy, 23) OLz, 24)  $V_{NMP}$ , 25) NWPx, 26) NWPy, 27) NWPz, 28)  $V_{NWL}$ , 29) NWLx, 30) NWLy, 31) NWLz, 32)  $V_{SNW}$ , 33) SNWx, 34) SNWy, 35) SNWz, 36)  $V_{PM}$ , 37) PMx, 38) PMy, 39) PMz.

Ze względu na przyjętą metodę przetwarzania wartości liczbowych zmiennych wejściowych modelu do postaci binarnej każda ze zmiennych wejściowych w strukturze pojedynczej sieci posiadała reprezentację w postaci 10 neuronów. Tak więc całkowita liczba neuronów w warstwie wejściowej modelu ANN1 wynosiła  $39 \times 10 = 390$  neuronów.

W warstwie wyjściowej pojedynczej sieci umieszczono zawsze tylko jedną zmienną wyjściową: kąt obrotu stołu  $S$  albo głowicy  $G$ . Ze względu na przyjętą metodę przetwarzania wartości liczbowych zmiennej wyjściowej do binarnych każda zmienna wyjściowa w strukturze sieci posiadała reprezentację w postaci 73 neuronów. Schemat struktury pojedynczej sieci modelu ANN1 przedstawiono na rycinie 37 przykład zmiennej wyjściowej:

kąt obrotu stołu wiązki pierwszej – **SI**, rycina 37a i kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej – **GI**, rycina 37b.

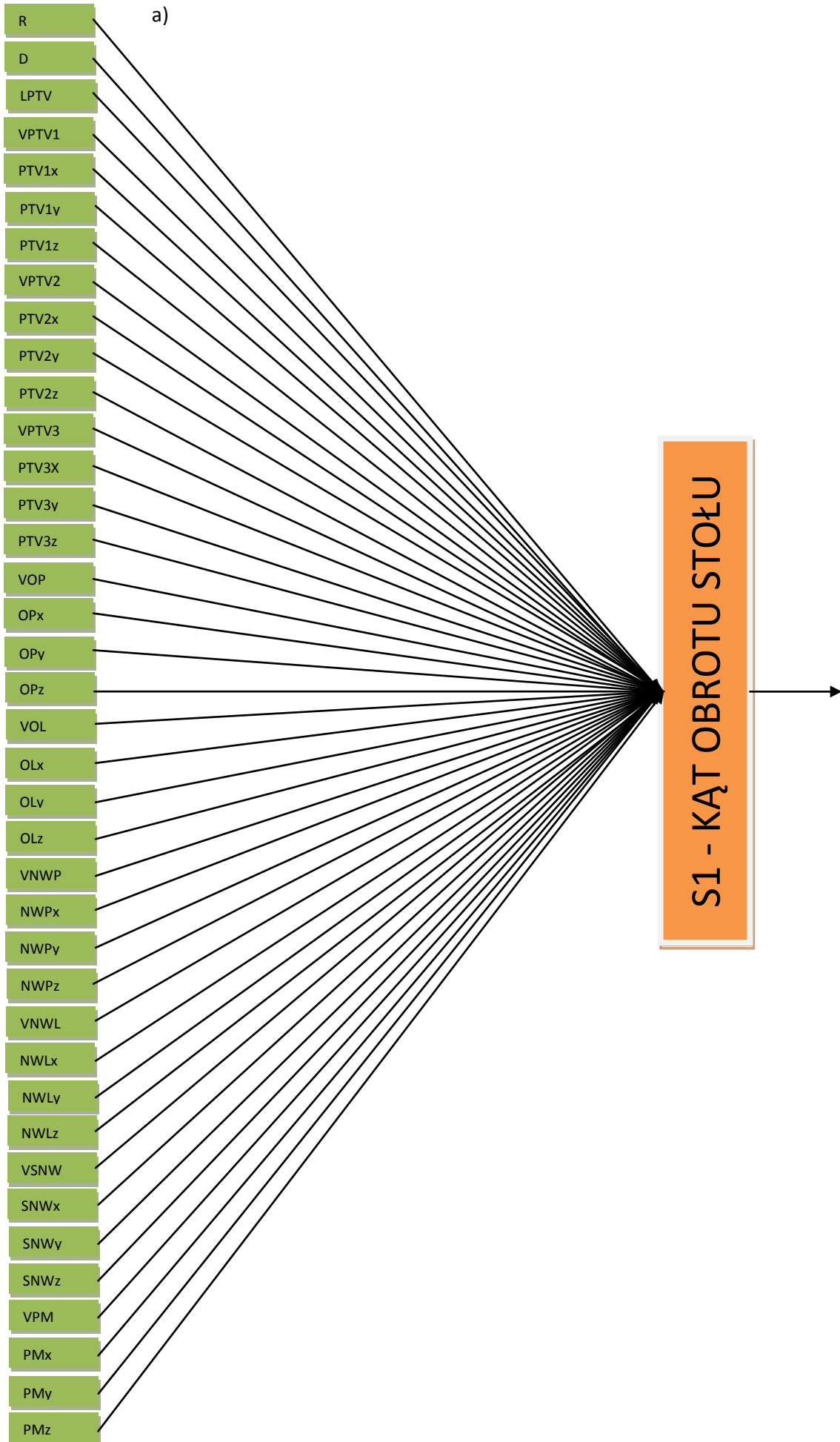
Dla celów prezentacji wybrano reprezentatywny przypadek, na którego przykładzie pokazano w tabeli 17 zestaw 39 zmiennych wejściowych (wartości liczbowe i odpowiadającą im postać binarną) dla ANN1 dla przykładowego guza z grupy 617 z zadania 1 (retrospektywne). Wartość **1** na danej pozycji wskazuje na wartość danej wejściowej w zakresie wyliczonych granic, z tabeli 7 (str. 65) i 10 (str. 73) z rozdziału 4.2.1 i 4.2.2, korzystając z wzoru (2) (str. 85). Na pozostałych pozycjach ciągu liczb wartości binarnych postawiono wartość **-1**, zgodnie z przyjętą metodą przetwarzania.

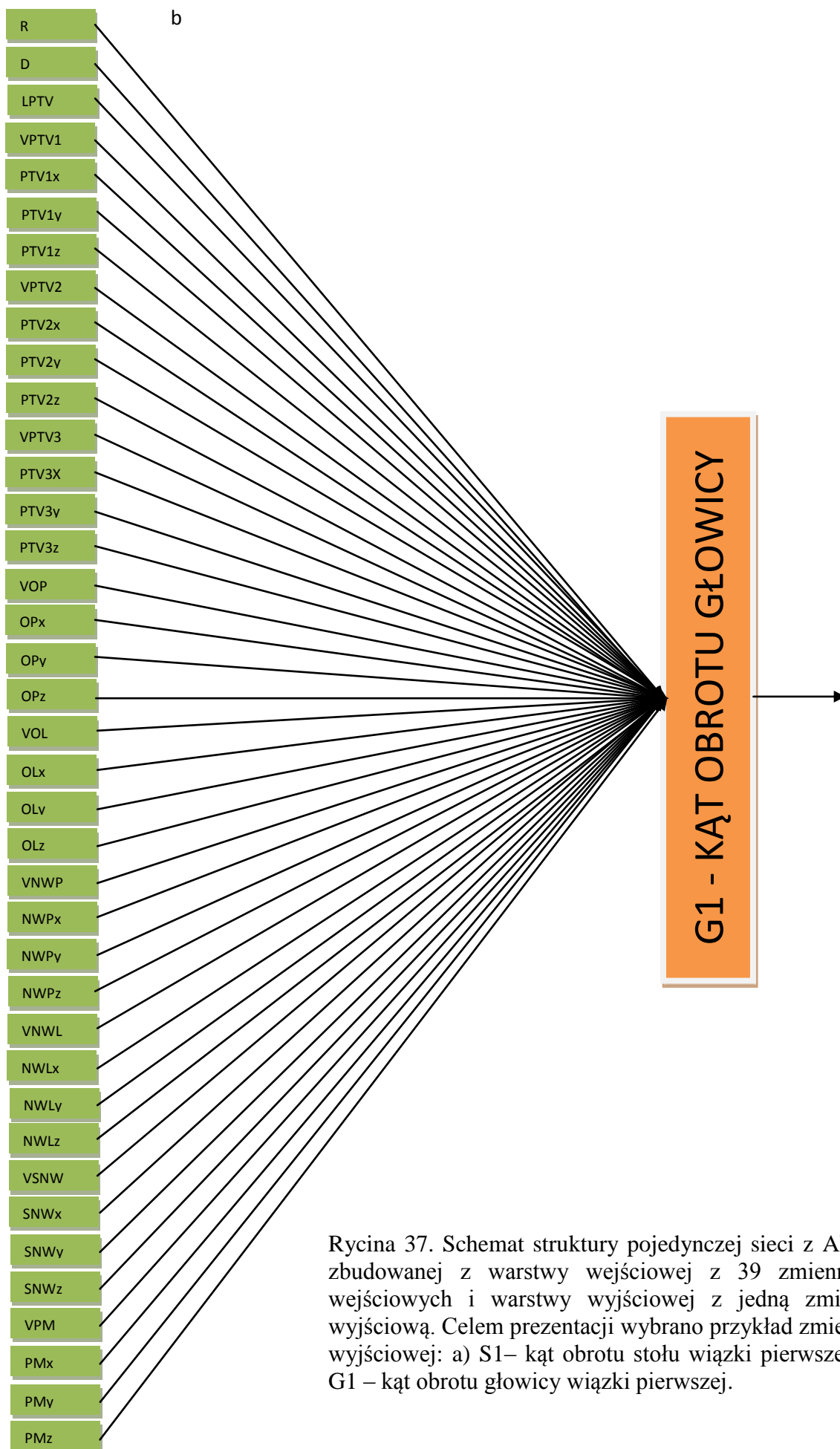
W postaci binarnej wprowadzono do sieci ANN1 dane wejściowe dla 617 guzów ze zbioru uczącego (zadanie 1) oraz dla każdego zestawu zmiennych wejściowych odczytano z planów leczenia kąty obrotu stołu i głowicy, które były znanymi danymi wyjściowymi i umożliwiły uczenie sieci.

Tabela 17. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 39 zmiennych wejściowych dla ANN1 dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

Lp.	Oznaczenia zmiennych wejściowa	Wartość liczbową zmiennych wejściowych	Postać binarna zmiennej wejściowej ANN1										
			$i_1$	$i_2$	$i_3$	$i_4$	$i_5$	$i_6$	$i_7$	$i_8$	$i_9$	$i_{10}$	
1	<i>R</i>	8	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
2	<i>D</i>	18Gy	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
3	<i>LPTV</i>	3	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
4	<i>V<sub>PTV1</sub></i>	5,39 cm <sup>3</sup>	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
5	<i>PTV1<sub>x</sub></i>	-47,58 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
6	<i>PTV1<sub>y</sub></i>	-40,51 mm	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
7	<i>PTV1<sub>z</sub></i>	11,64 mm	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	<i>V<sub>PTV2</sub></i>	5,1 cm <sup>3</sup>	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	<i>PTV2<sub>x</sub></i>	-7,83 mm	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1

10	<i>PTV2y</i>	66,64 mm	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
11	<i>PTV2z</i>	5,11 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
12	<i>V<sub>PTV3</sub></i>	3,03 cm <sup>3</sup>	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
13	<i>PTV3x</i>	-10,29 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
14	<i>PTV3y</i>	61,74 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
15	<i>PTV3z</i>	44,32 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
16	<i>V<sub>OP</sub></i>	9,93 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
17	<i>OPx</i>	59,99 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
18	<i>OPy</i>	34,47 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
19	<i>OPz</i>	-24,41 mm	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
20	<i>V<sub>OL</sub></i>	8,62 cm <sup>3</sup>	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
21	<i>OLx</i>	55,68 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
22	<i>OLy</i>	-34,14 mm	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
23	<i>Olz</i>	-17,95 mm	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
24	<i>V<sub>NWP</sub></i>	0,59 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
25	<i>NWPx</i>	38,47 mm	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
26	<i>NWPy</i>	23,23 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
27	<i>NWPz</i>	-14,25 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
28	<i>V<sub>NWL</sub></i>	0,47 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
29	<i>NWLx</i>	36,19 mm	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
30	<i>NWLy</i>	-21,95 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
31	<i>NWLz</i>	-11,7 mm	-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1
32	<i>V<sub>SNW</sub></i>	0,45 cm <sup>3</sup>	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
33	<i>SNWx</i>	16,07 mm	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
34	<i>SNWy</i>	1,59 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
35	<i>SNWz</i>	2,24 mm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
36	<i>V<sub>PM</sub></i>	14,27 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
37	<i>PMx</i>	-17,48 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
38	<i>PMy</i>	1,41 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
39	<i>PMz</i>	-5,98 mm	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1





Rycina 37. Schemat struktury pojedynczej sieci z ANN1 zbudowanej z warstwy wejściowej z 39 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a) S1– kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b) G1 – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

#### 5.1.4 ANN 2

Drugi model sztucznych sieci neuronowych – ANN2 (genetyczny) sieci jednokierunkowej jednowarstwowej zbudowano z warstwy wejściowej i wyjściowej. Konstrukcja sieci dla ANN2 została opisana w rozdziale 5.1.1 pracy. W trakcie budowy drugiego modelu wykorzystano algorytm genetyczny w celu optymalizacji liczby zmiennych wejściowych pierwszego modelu sieci i zredukowano liczbę zmiennych wejściowych z 39 do 12. Pozostawiono wybrane przez algorytm parametry ogólne definiujące region, dawkę i objętość struktur: PTV1, PTV3, OP, OL, NWP i NWL, a także wybranych parametrów opisu położenia środków geometrycznych struktur: PTV1, OP, NWP, NWL. Każda zmienna wejściowa posiadała reprezentację w postaci 10 neuronów. Stąd całkowita liczba neuronów w warstwie wejściowej wynosiła  $12 \times 10 = 120$  neuronów.

Oznaczenie 12 parametrów zmiennej wejściowej ANN2 przedstawiało się następująco:

1) R, 2) D, 3)  $V_{PTV1}$ , 4)  $PTV1x$ , 5)  $V_{PTV3}$ , 6)  $V_{OP}$ , 7)  $OPy$ , 8)  $V_{OL}$ , 9)  $V_{NMP}$ , 10)  $NWPy$ , 11)  $V_{NWL}$  12)  $NWLy$ .

W warstwie wyjściowej umieszczono jedną zmienną wyjściową parametr pozycji pojedynczej wiązki kąt obrotu stołu  $S$  albo głowicy  $G$ , reprezentowaną w postaci 73 neuronów. Schemat struktury pojedynczej sieci drugiego modelu przedstawiono na rycinie 38, w celu prezentacji wyniku wybrano przykład zmiennej wyjściowej – kąt obrotu stołu wiązki pierwszej –  $SI$ , rycina 38a i kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej –  $GI$ , rycina 38b. W drugim modelu sztucznych sieci neuronowych, tak jak w pierwszym skonturowano 28 sieci dla każdego z ośmiu regionów, a więc łącznie  $28 \times 8 = 224$ .

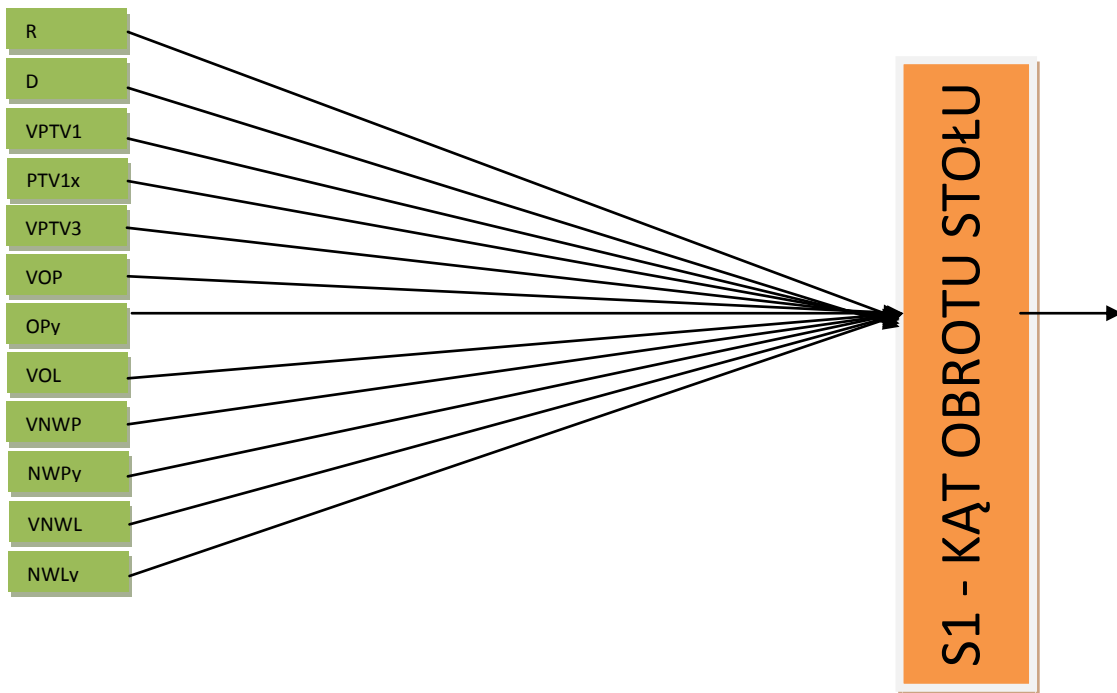
W tabeli 18 zaprezentowano wartości liczbowe zmiennych wejściowych i odpowiadające im wartości binarne dla ANN2 dla danych z przykładowego planu leczenia guza z grupy 617 planów leczenia ze zbioru uczącego (zadanie 1).

Tabela 18. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 12 zmiennych wejściowych dla ANN2 dla reprezentatywnego przypadku wybranego z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

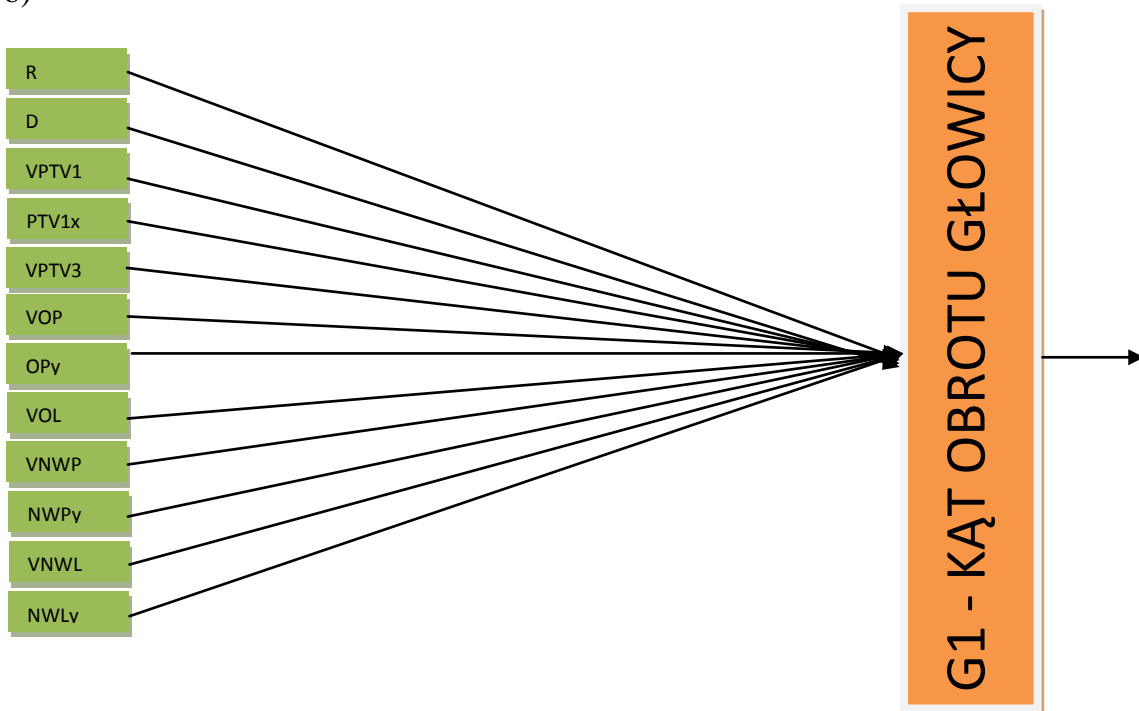
Lp.	Oznaczenia zmiennych wejściowych	Wartość liczbową zmiennych wejściowych	Postać binarna zmiennych wejściowych ANN2										
			$i_1$	$i_2$	$i_3$	$i_4$	$i_5$	$i_6$	$i_7$	$i_8$	$i_9$	$i_{10}$	
1	$R$	8	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
2	$D$	18Gy	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
3	$V_{PTV1}$	5,39cm <sup>3</sup>	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
4	$PTV1x$	-47,58 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
5	$V_{PTV3}$	3,03 cm <sup>3</sup>	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
6	$V_{OP}$	9,93 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
7	$OPy$	34,47 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
8	$V_{OL}$	8,62 cm <sup>3</sup>	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	$V_{NWP}$	0,59 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
10	$NWP_y$	23,23 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
11	$V_{NWL}$	0,47 cm <sup>3</sup>	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
12	$NWL_y$	-21,95mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1



a)



b)



Rycina 38. Schemat struktury sieci w ANN2 zbudowanej z warstwy wejściowej z 12 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a) S1– kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b) G1 – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

### 5.1.5 ANN 3

Trzeci model sztucznych sieci neuronowych – ANN3 (wektorowy), sieci jednokierunkowej jednowarstwowej został zbudowany z warstwy wejściowej i wyjściowej. Konstrukcja sieci w ANN3 została opisana w rozdziale 5.1.1 pracy. Do budowy trzeciego modelu wykorzystano parametry ogólne z planów leczenia definiujące podstawowe parametry niezbędne do utworzenia planu leczenia: dawka, liczba PTV, objętości PTV i narządów krytycznych, parametr region, a do opisu geometrii zastosowano drugi sposób określenia położenia PTV1 względem pozostałych struktur za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) środka geometrycznego PTV1 i wektorów dla pozostałych struktur okonturowanych w planach leczenia guza. Podsumowując do warstwy wejściowej każdej z sieci ANN3 wprowadzono 23 zmienne wejściowe:

- 12 zmiennych wejściowych ogólnych – szczegółowo opisanych w rozdziale 4.2.1,
- 11 zmiennych wejściowych geometrycznych drugiego sposobu opisu położenia struktur, szczegółowo opisanego w rozdziale 4.2.2 pracy (sposób 2).

Oznaczenia 23 parametrów zmiennej wejściowej ANN3 przedstawiały się następująco:

- 1) R, 2) D, 3) LPTV, 4)  $V_{PTV1}$ , 5) PTV1x, 6) PTV1y, 7) PTV1z, 8)  $V_{PTV2}$ , 9) wPTV2, 10)  $V_{PTV3}$ , 11) wPTV3, 12)  $V_{OP}$ , 13) wOP, 14)  $V_{OL}$ , 15) wOL, 16)  $V_{NMP}$ , 17) wNWP, 18)  $V_{NWL}$ , 19) wNWL, 20)  $V_{SNW}$ , 21) wSNW, 24)  $V_{PM}$ , 25) wPM.

Ze względu na przyjętą metodę przetwarzania wartości liczbowych zmiennych wejściowych modelu do postaci binarnej każda ze zmiennych wejściowa w strukturze pojedynczej sieci posiadała reprezentację w postaci 10 neuronów. Całkowita liczba neuronów w warstwie wejściowej wynosiła  $23 \times 10 = 230$  neuronów. W warstwie wyjściowej umieszczono jeden z parametrów definiujących pozycje wiązki: kąt obrotu stołu  $S$  albo głowicy  $G$  posiadający reprezentację binarną w postaci 73 neuronów.

Schemat struktury pojedynczej sieci trzeciego modelu przedstawiono na rycinie 39, na przykładzie zmiennej wyjściowej: kąt obrotu stołu wiązki pierwszej –  $SI$ , rycina 39a, kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej –  $GI$ , rycina 39b. W ANN3 skonturowano 28 sieci dla każdego z ośmiu regionów, a więc  $28 \times 8 = 224$  sieci.

Dla celów prezentacji wybrano przypadek, dla którego pokazano w tabeli 19 zestaw 23 zmiennych wejściowych (wartości liczbowe i odpowiadającą im postać binarną) dla ANN3 dla danych z przykładowego planu leczenia guza z grupy 617 planów leczenia z zadania 1. Wartość  $I$  na danej pozycji wskazuje na wartość danej wejściowej w zakresie wyliczonych

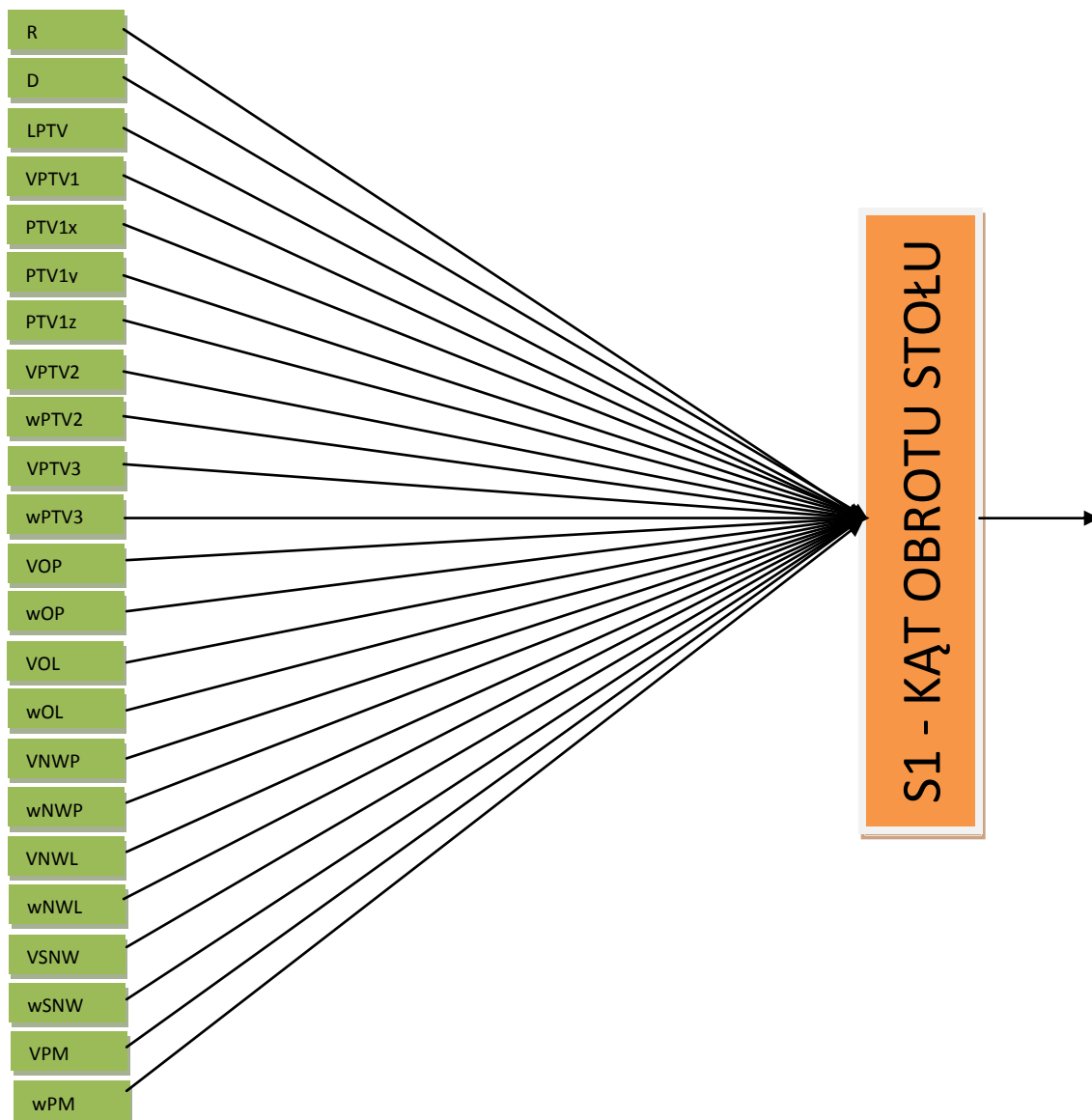
granic, z tabeli 7 (str. 65) i 13 (str. 79), korzystając z wzoru (2). Na pozostałych pozycjach ciągu liczb wartości binarnych postawiono wartość **-1**, zgodnie z przyjętą metodą przetwarzania.

Tabela 19. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 23 zmiennych wejściowych dla ANN3 dla reprezentatywnego przypadku wybranego z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

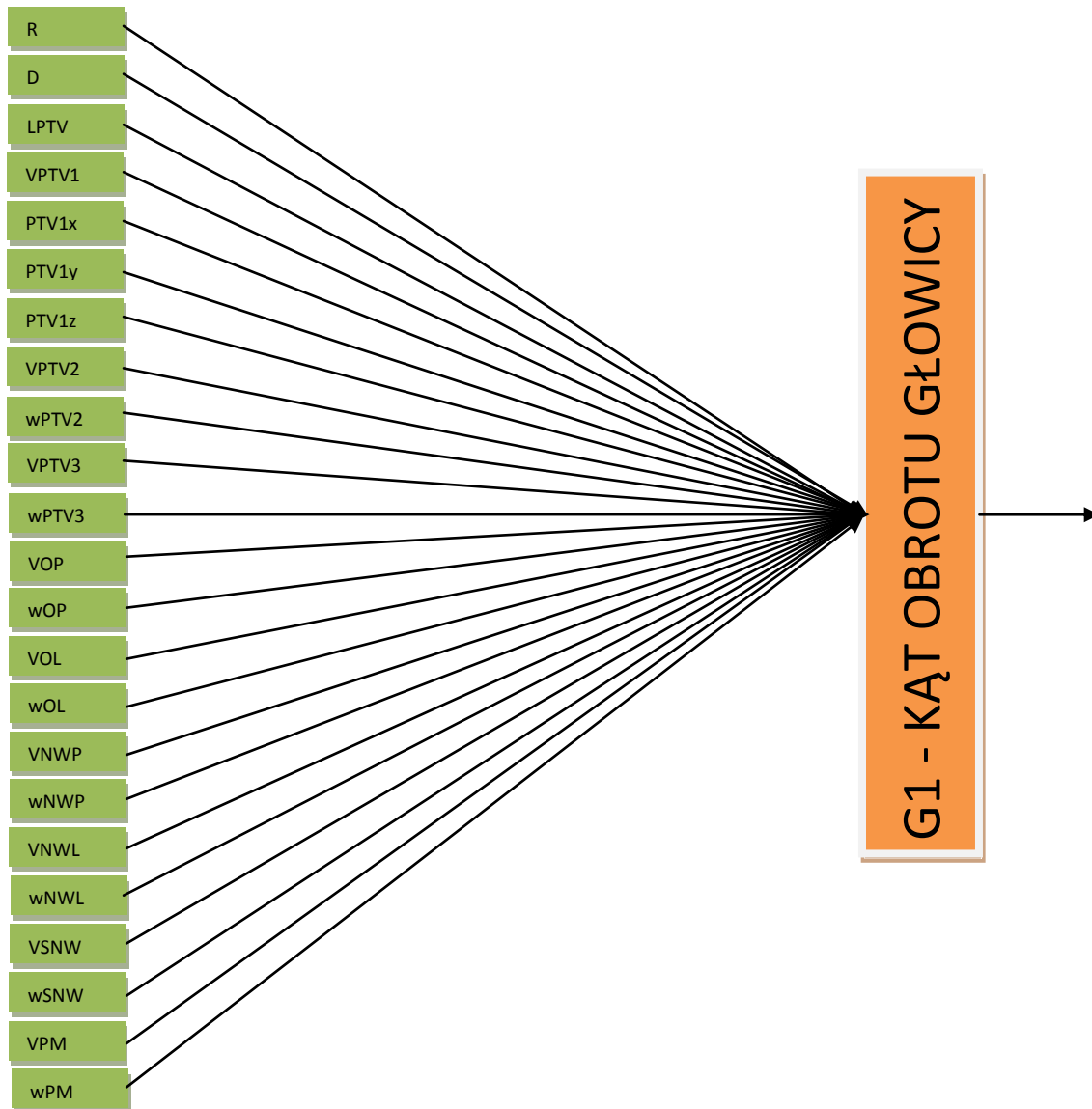
Lp.	Oznaczenia zmiennych wejściowych	Wartość liczbową zmiennych wejściowych	Postać binarna zmiennych wejściowych ANN3										
			$i_1$	$i_2$	$i_3$	$i_4$	$i_5$	$i_6$	$i_7$	$i_8$	$i_9$	$i_{10}$	
1	R	8	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
2	D	18Gy	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
3	LPTV	3	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
4	$V_{PTV1}$	$5,39 \text{ cm}^3$	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
5	$PTV1x$	-47,58 mm	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
6	$PTV1y$	-40,51mm	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
7	$PTV1z$	11,64 mm	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	$V_{PTV2}$	$5,1 \text{ cm}^3$	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	wPTV2	11,07cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
10	$V_{PTV3}$	$3,03 \text{ cm}^3$	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
11	wPTV3	11,03cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1
12	$V_{OP}$	$9,93 \text{ cm}^3$	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
13	wOP	13,60 cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>
14	$V_{OL}$	$8,62 \text{ cm}^3$	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
15	wOL	10,76cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
16	$V_{NWP}$	$0,59 \text{ cm}^3$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
17	wNWP	10,92cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1
18	$V_{NWL}$	$0,47 \text{ cm}^3$	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
19	wNWL	8,89cm	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1
20	$V_{SNW}$	$0,45 \text{ cm}^3$	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

21	$wSNW$	$7,76cm$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1
22	$V_{PM}$	$14,27 cm^3$	-1	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
23	$wPM$	$5,45cm$	-1	-1	<b>1</b>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

a)



b)



Rycina 39. Schemat struktury sieci w ANN3 zbudowanej z warstwy wejściowej z 23 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a) S1– kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b) G1 – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

## 5.2 Uczenie ANN

Budowa modeli sztucznych sieci neuronowych składała się z etapu konstrukcji, uczenia i testowania sieci. Proces uczenia i testowania był realizowany przy pomocy danych ze zbioru uczącego zawierającego 617 planów (zadanie 1). Kierując się przyjętymi zasadami dotyczącymi budowy sieci zbiór uczący podzielono w następujący sposób: 517 planów leczenia guzów zakwalifikowano do zbioru treningowego wykorzystanego do budowy sieci, a dane ze 100 planów utworzyły zbiór testowy, który posłużył do testowania sieci w trakcie budowy. Przy podziale zbioru danych uczących wykorzystano metodę losowego próbkowania (cross-validation) – w ten sposób efektywnie wykorzystano dostępne dane i skrócono czas uczenia.

W trakcie uczenia do sieci wprowadzano dane w postaci binarnej i obserwowano towarzyszące tej operacji zachowanie sieci. Jeżeli wynik sieci nie był zgodny z znanymi rezultatami, to modyfikowano wagi sieci mając na celu uczenie sieci. Sposób przeprowadzenia modyfikacji określony był przez zastosowany algorytm uczenia sieci. W pracy wykorzystano model “nauki z nauczycielem”. Wagi sieci w trakcie uczenia sieci były warunkowane informacją o zmiennych wyjściowych, które były znane sieci stąd też wagi przyjmowały takie wartości, aby wyniki sieci nie różniły się od znanego wyniku o więcej niż akceptowalny błąd. Wybrano tryb nauki z nauczycielem, jako najbardziej adekwatny do rozwiązywania problemu rozpoznawania wzorców.

Porównując odpowiedzi sieci z wartościami znanych kątów obrotu stołu i głowicy na etapie uczenia oceniono odpowiedź sieci przy pomocy zbioru testowego (100 guzów). Korzystając z wzoru (4) obliczono błąd pierwiastka średniokwadratowego **RMSE** pomiędzy wynikami sieci i wynikami znanymi dla kątów obrotu stołu S i głowicy G dla zbioru testowego – 100 planów leczenia guzów. Wyniki obliczonego błędu przedstawiono w tabeli 20.

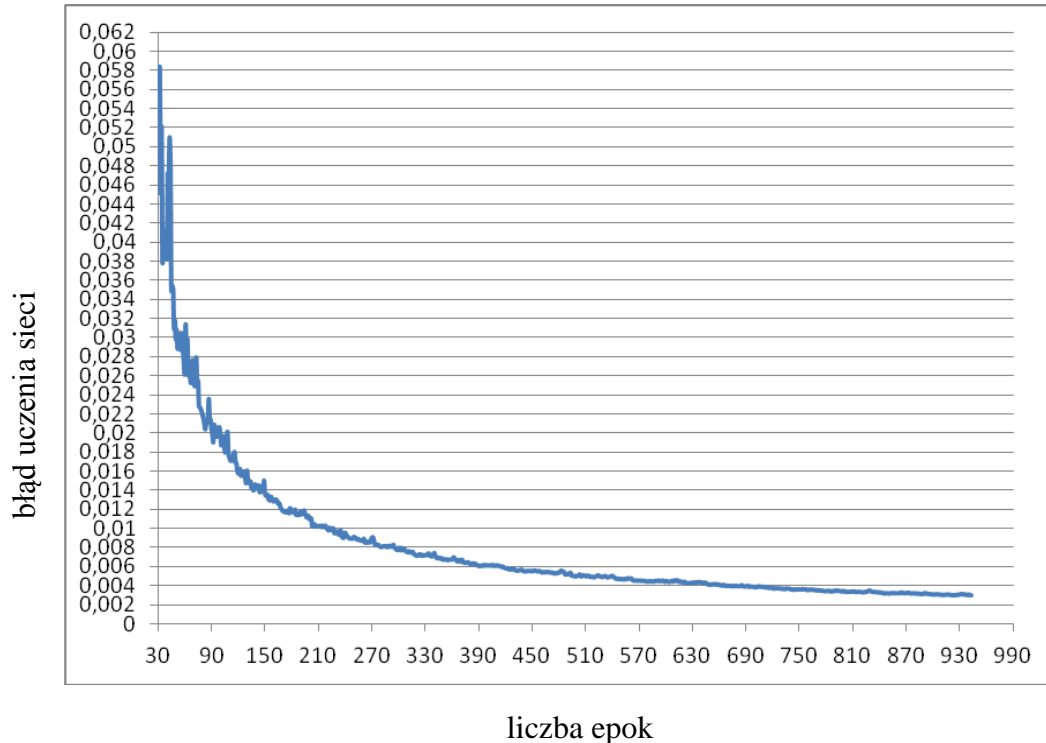
Tabela 20. Błąd pierwiastka błędu średniokwadratowego RMSE wyliczeń kątów obrotu stołu S i głowicy G dla zbioru testowego – 100 planów leczenia guzów obliczony dla poszczególnych modeli sztucznych sieci neuronowych: ANN1, ANN2, ANN3.

Parametr	RMSE		
	ANN1	ANN2	ANN3
S	25,7%	23,1%	19,9%
G	25,0%	23,1%	23,4%

Otrzymane wartości błędu wskazują, że dokładność wszystkich modeli sieci była na bardzo podobnym poziomie. Wszystkie trzy konstrukcje modeli sztucznych sieci neuronowych można było wykorzystać do obliczeń układu wiązek terapeutycznych.

Sieci były uczone z wykorzystaniem algorytmu wstecznej propagacji z współczynnikiem uczenia na poziomie 0,001. Proces uczenia wymagał wielokrotnej prezentacji wzorców uczących i modyfikacji wag. Prezentacja wszystkich wzorców uczących odbywała się średnio w trakcie 10000 iteracji (powtórzeń), aż do momentu, gdy sieć osiągnęła zakładany poziom generalizacji danych. Liczba epok uczenia wynosiła od 1000 do 3000. W celu uniknięcia przetrenowania sieci, które mogłoby się pojawić w sytuacji, gdyby sieć była bardziej skomplikowana niż dane w modelu, pożądane było, aby liczba przypadków była proporcjonalna do liczby wag.

Budując sieć obserwowano przebieg uczenia, czyli obserwowano zmianę błędu uczenia, który określał stopień dopasowania wyników znanych (kątów obrotu stołu i głowicy) i wyliczonych przez sieć dla 517 przypadków ze zbioru uczącego. Sieć była w stanie minimalizować błąd dla danych w zbiorze treningowym do bardzo małych wartości, w modelach badania był to poziom 0,001, widoczny na rycinie 40.



Rycina 40. Zależność błędu uczenia dla zbioru treningowego od liczby epok dla wybranej sieci ANN1.

Na rycinie 40 przedstawiono zależności błędu uczenia wyznaczonego dla zbioru treningowego od liczby epok dla wybranej sieci z ANN1. Proces uczenia w tym przykładzie przebiegał prawidłowo, na co wskazuje malejąca wartość błędu uczenia do założonej wartości 0,001 widoczna na wykresie w kolorze niebieskim.

### 5.3 Wynik walidacji ANN dla danych prospektywnych

Walidację opracowanych modeli sztucznych sieci neuronowych przeprowadzono w prospektywnej części danych (zadanie 2) dla planów leczenia kolejnych 40 pacjentów, u których napromieniono łącznie 52 guzy. Walidację przeprowadzono porównując rozkłady dawek obliczone dla układów wiązek generowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych z rozkładami dawek dla układu wiązek opracowanych całkowicie przez fizyka medycznego. Obliczono plany leczenia na bazie parametrów uzyskanych z modeli sztucznych sieci neuronowych oznaczono odpowiednio: *ANN1-plan* – plan wygenerowany na podstawie układu wiązek z pierwszego modelu sztucznych sieci oraz odpowiednio *ANN2-plan* i *ANN3-plan*. Powyższe plany porównano z planem opracowanymi przez fizyka medycznego – *FM-plan*.

Celem umożliwienia wizualnej oceny rozkładów dawek dla poszczególnych ANN wybrano reprezentatywny przypadek guza z grupy prospektywnej (zadanie 2). Dla ANN-planów i FM-planu zaprezentowano liczbę i układ wiązek (tabela 21), rozkłady dawek na przekroju poprzecznym, strzałkowym i czołowym (rycina 41) i parametry – dawka w [%] odczytane z histogramów dawka – objętość dla PTV ( $D_{\max}$  PTV1,  $D_{\min}$  PTV1) i narządów krytycznych ( $D_{\max}$  Ciało,  $D_{\max}$  OP,  $D_{\max}$  OL,  $D_{\max}$  NWP,  $D_{\max}$  NWL,  $D_{\max}$  PM,  $D_{\max}$  SNW) (tabela 22).

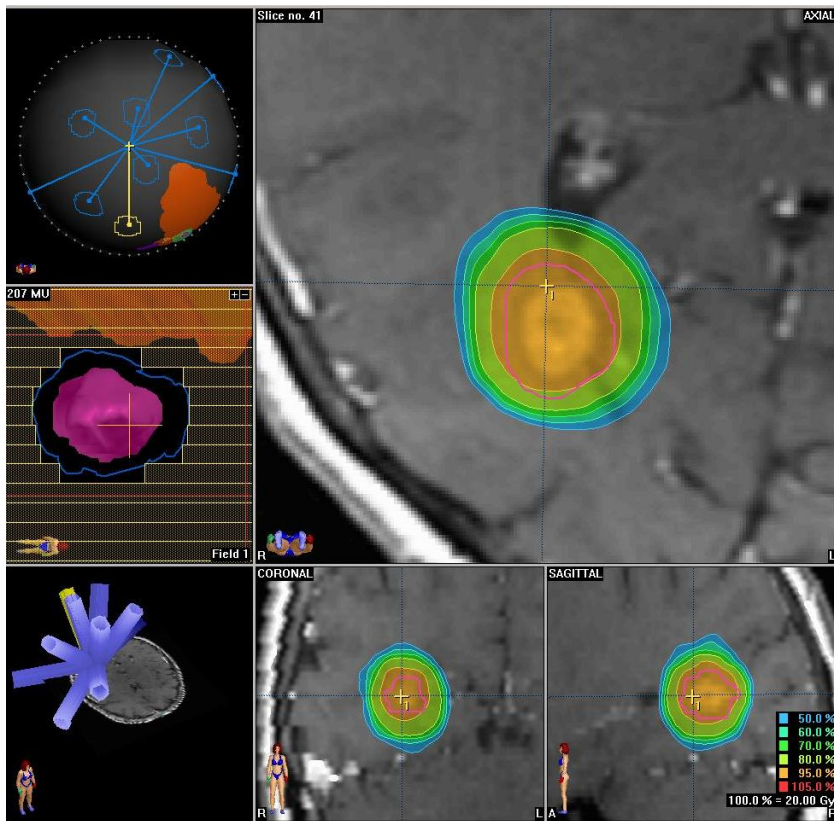


Tabela 21. Układ i liczba wiązek w planach leczenia: FM-planie, ANN1-planie, ANN2-planie i ANN3-planie dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

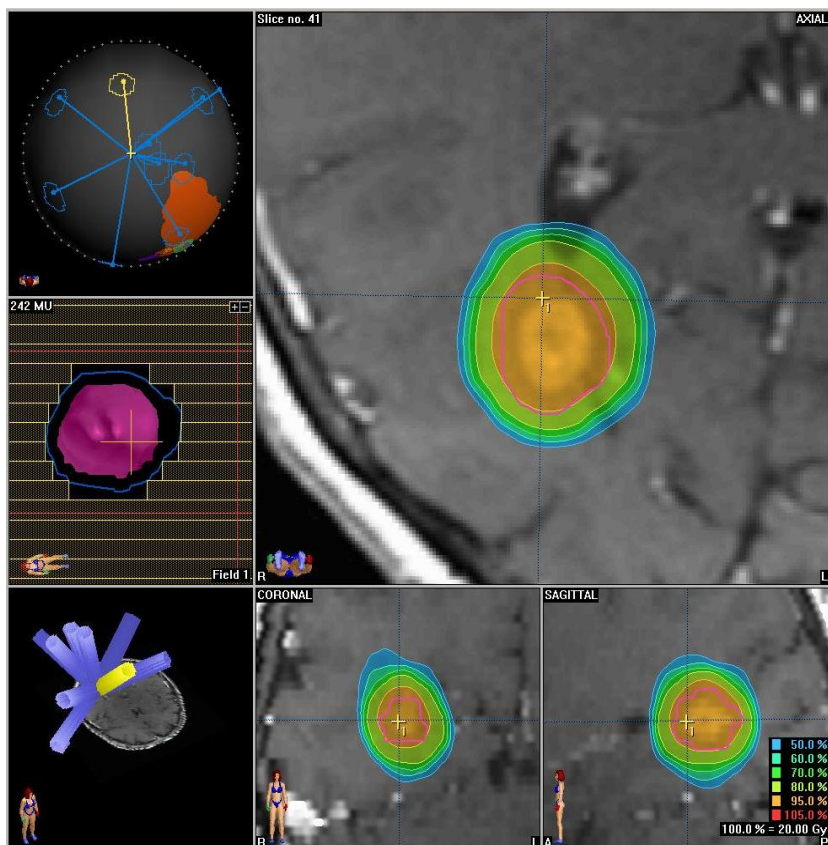
<i>nr wiązki</i>	<i>FM-plan</i>		<i>ANN1-plan</i>		<i>ANN2-plan</i>		<i>ANN3-plan</i>	
	<i>kąt S<sup>0</sup></i>	<i>kąt G<sup>0</sup></i>	<i>kąt S<sup>0</sup></i>	<i>kąt G<sup>0</sup></i>	<i>kąt S<sup>0</sup></i>	<i>kąt G<sup>0</sup></i>	<i>kąt S<sup>0</sup></i>	<i>kąt G<sup>0</sup></i>
<i>1</i>	<i>90</i>	<i>135</i>	<i>85</i>	<i>50</i>	<i>80</i>	<i>45</i>	<i>90</i>	<i>115</i>
<i>2</i>	<i>65</i>	<i>75</i>	<i>40</i>	<i>60</i>	<i>0</i>	<i>265</i>	<i>80</i>	<i>95</i>
<i>3</i>	<i>65</i>	<i>120</i>	<i>40</i>	<i>110</i>	<i>0</i>	<i>300</i>	<i>40</i>	<i>110</i>
<i>4</i>	<i>0</i>	<i>255</i>	<i>0</i>	<i>305</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>270</i>
<i>5</i>	<i>0</i>	<i>310</i>	<i>0</i>	<i>170</i>	<i>0</i>	<i>120</i>	<i>0</i>	<i>90</i>
<i>6</i>	<i>0</i>	<i>115</i>	<i>320</i>	<i>300</i>	<i>300</i>	<i>270</i>	<i>320</i>	<i>300</i>
<i>7</i>	<i>310</i>	<i>280</i>	<i>310</i>	<i>225</i>	<i>295</i>	<i>255</i>	<i>315</i>	<i>295</i>
<i>8</i>	<i>310</i>	<i>325</i>	<i>300</i>	<i>265</i>	<i>275</i>	<i>265</i>	<i>310</i>	<i>305</i>
<i>9</i>	<i>280</i>	<i>260</i>	<i>285</i>	<i>265</i>			<i>280</i>	<i>260</i>
<i>10</i>	<i>275</i>	<i>290</i>	<i>280</i>	<i>275</i>				

Liczba wiązek w planie opracowanym przez fizyka medycznego wynosiła 10, tak jak w ANN1-planie i ANN2-planie w ANN3-planie była równa 9. Natomiast wszystkie sieci wygenerowały różne kąty głowy i stołu. Na rycinie 41 przedstawiono rozkłady dawek w przekroju poprzecznym – referencyjnym, strzałkowym i czołowym wraz z wizualizacją przestrzenną układu wiązek w planach leczenia: 41a – FM-planie, 41b – ANN1-planie, 41c – ANN2-planie, 41d – ANN3-planie opracowanych w komputerowym systemie planowania leczenia dla guza z grupy prospektywnej.

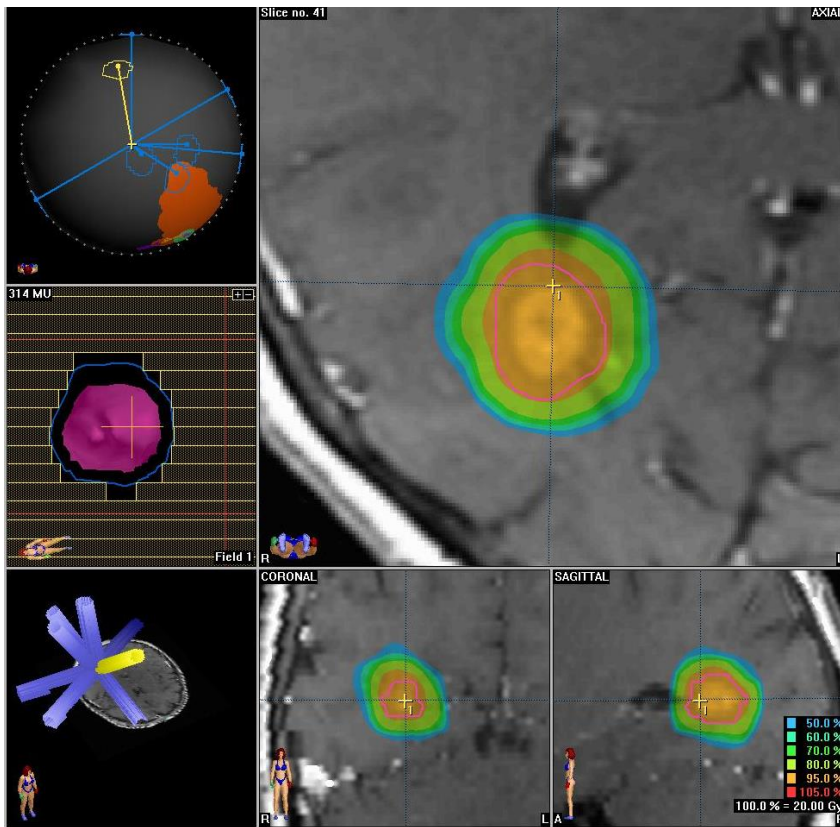
a) FM-plan



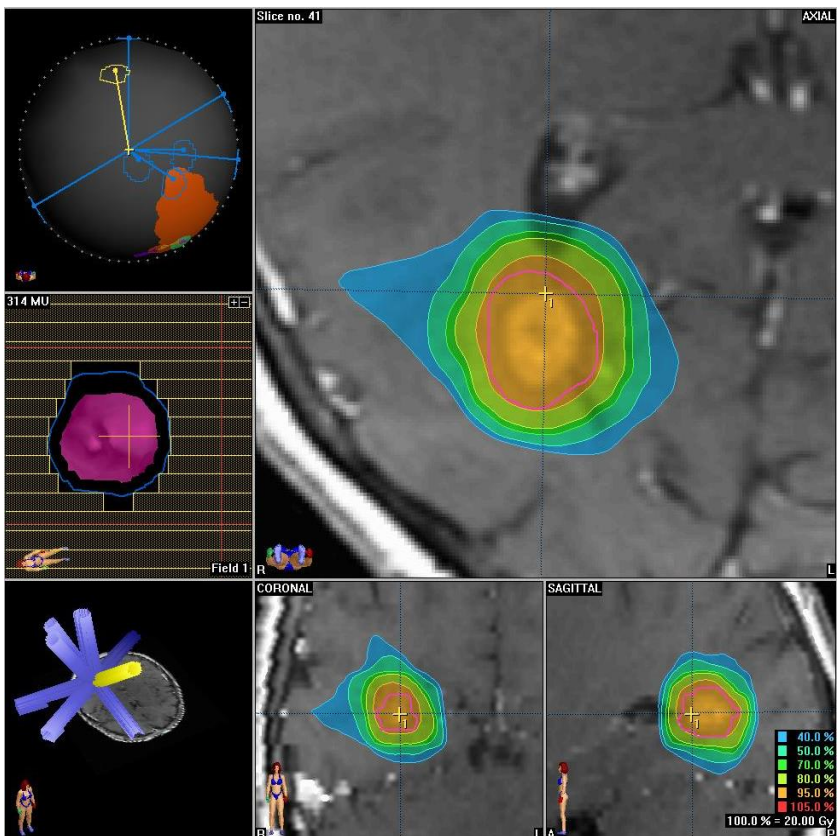
b) ANN1-plan



c) ANN2-plan



d) ANN3-plan



Rycina 41. Rozkład dawki w przekroju poprzecznym – referencyjnym, strzałkowym i czołowym wraz z wizualizacją układu przestrzennego wiązek dla FM-planu i ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Tabela 22. Parametry dawek odczytane z histogramów dawka – objętość dla PTV1 i narządów krytycznych dla FM-planu i ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej (zadanie 2).

	<i>FM-plan</i>	<i>ANN1-plan</i>	<i>ANN2-plan</i>	<i>ANN3-plan</i>
<i>Parametr</i>	<i>D[%]</i>	<i>D[%]</i>	<i>D[%]</i>	<i>D[%]</i>
<i>D<sub>max</sub> Ciało</i>	106.9	103.9	106,9	107,5
<i>D<sub>min</sub> PTV1</i>	92.0	94.0	92,2	92,4
<i>D<sub>max</sub> PTV1</i>	106.9	104.0	107,3	107,9
<i>D<sub>max</sub> OP</i>	2.2	1,4	1,5	2,7
<i>D<sub>max</sub> OL</i>	0.0	0.0	3,3	0,4
<i>D<sub>max</sub> NWP</i>	0.0	0.0	3,7	5,5
<i>D<sub>max</sub> NWL</i>	1.8	2.0	5,1	4,8
<i>D<sub>max</sub> SNW</i>	1.8	2.0	8,6	7,8
<i>D<sub>max</sub> PM</i>	1.8	13,2	15,7	14,6

Wyniki dla wybranego przypadku mają oczywiście jedynie charakter poglądowy. W dalszych rozdziałach przedstawiono wyniki zebrane dla całej grupy guzów z prospektywnej części badania.

## 5.4 Wynik porównania planów leczenia dla grupy prospektywnej

### 5.4.1 Wynik analizy histogramów dawka – objętość

Przeanalizowano wartości dawek odczytane z histogramów dawka – objętość dla objętości PTV1 i narządów krytycznych dla planów leczenia kolejnych 52 guzów z części prospektywnej badania (zadanie 2). Wartości te uzyskano z planów leczenia, w których układ

wiązek opracował fizyk medyczny (FM-plan) i planów opracowanych dla układów wiązek wygenerowanych przez modele sztucznych sieci neuronowych (ANN-plan). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programów statystycznych Statistica 8.0 oraz OriginPro 8.0. Obliczono wartości dawki średniej –  $\bar{D}$  i odchylenia standardowe w [%] dla poniższych parametrów:  $D_{\max}$  PTV1,  $D_{\min}$  PTV1,  $D_{\max}$  Ciało,  $D_{\max}$  OP,  $D_{\max}$  OL,  $D_{\max}$  NWP,  $D_{\max}$  NWL,  $D_{\max}$  PM,  $D_{\max}$  SNW (tabela 23).

Tabela 23. Wartości dawki średniej –  $\bar{D}$  i odchylenie standardowe – SD dla parametrów  $D_{\max}$  PTV1,  $D_{\min}$  PTV1,  $D_{\max}$  Ciało,  $D_{\max}$  OP,  $D_{\max}$  OL,  $D_{\max}$  NWP,  $D_{\max}$  NWL,  $D_{\max}$  PM,  $D_{\max}$  SNW dla FM-planu, ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla 52 planów leczenia guzów z grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

Parametr	FM-plan		ANN1-plan		ANN2-plan		ANN3-plan	
	$\bar{D}$ [%]	SD[%]	$\bar{D}$ [%]	SD[%]	$\bar{D}$ [%]	SD[%]	$\bar{D}$ [%]	SD[%]
$D_{\max}$ Ciało	107,4	3,0	106,9	3,2	106,9	3,2	107,5	3,3
$D_{\min}$ PTV1	92,4	1,9	92,8	1,3	92,2	1,6	92,4	1,4
$D_{\max}$ PTV1	108	3,0	107,4	3,2	107,3	3,2	107,9	3,3
$D_{\max}$ OP	1,2	2,5	2,6	4,0	1,5	3,6	2,7	4,7
$D_{\max}$ OL	1,0	2,4	4,1	7,4	3,3	5,5	3,2	5,5
$D_{\max}$ NWP	3,2	10,9	5,2	12,8	3,7	5,7	5,5	14,2
$D_{\max}$ NWL	2,0	3,2	4,5	6,8	5,1	12,3	4,8	7,7
$D_{\max}$ SNW	3,9	7,1	7,6	11,5	8,6	13,1	7,8	14,8
$D_{\max}$ PM	8,8	11,4	14,0	15,3	15,7	17,5	14,6	14,8

W planach leczenia (rozkładach dawek) wykonanych dla układów wiązek obliczonych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych średnia dawka wyliczona z dawek maksymalnych dla wszystkich analizowanych narządów krytycznych była wyższa od dawek w planach leczenia opracowanych przez fizyka medycznego (FM-plan), zwłaszcza dla struktury: pień mózgu. Przy czym w przypadku wszystkich narządów krytycznych dawka maksymalna w planach opracowanych na podstawie modeli ANN (ANN-planach) przyjmowała wartości na podobnym poziomie. Dla ANN1-planów obserwowano najniższe

wartości dawek maksymalnych w narządach krytycznych w porównaniu do ANN2-planów i ANN3-planów.

Wartości dawek maksymalnych i minimalnych wyznaczone dla objętości PTV1 wskazują na to, że rozkłady dawek obliczone dla układu wiązek symulowanych przez wszystkie trzy ANN były bardzo zbliżone do rozkładów FM. Dawka maksymalna w zeskanowanym obszarze ciała pacjenta – Dmax Ciało była w przedziale od 106,9% do 107,5% dla ANN-planów maksimum dawki natomiast dla FM-planu wynosiła 107,4%.

Kolejny parametr odczytywany z histogramów dawka – objętość wybrany do oceny to założeni, że co najmniej 95% izodoza – ( $V_{95\%}$ ) powinna obejmować 98,5% objętości PTV1 ( $V_{95\%} \geq 98,5\%$ ). Wyniki wartości średniej uzyskane dla analizowanego parametru  $V_{95\%}$  dla FM-planu i poszczególnych ANN-planów przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Średnie objętości PTV1 objęte izodozą 95% -  $V_{95\%}$  dla FM-planów i ANN-planów o dla kolejnych 52 planów leczenia guzów dla grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

	FM-plan	ANN1-plan	ANN2-plan	ANN3-plan
$V_{95\%}$	99,21 %	99,34 %	98,52 %,	99,16 %

Zarówno dla planów opracowanych na bazie układów wiązek zaproponowanych przez fizyka medycznego (FM-planu), jak i tych opracowanych na podstawie układów wiązek wygenerowanych przez trzy modele sztucznych sieci neuronowych (ANN-plany) spełnione zostało wymagane założenie, że co najmniej 98,5% objętości obejmuje 95% izodoza, przy czym dla ANN1-planów otrzymano najwyższy wynik  $V_{95\%} = 99,34\%$ .

Powyższe porównania świadczą o zbliżonej jakości uzyskiwanych rozkładów dawek dla wszystkich trzech porównywanych modeli ANN.

#### 5.4.2 Wynik analizy pierwiastka błędu średniokwadratowego

Kolejną analizę porównawczą planów leczenia dla grupy 52 guzów przeprowadzono korzystając z obliczeń wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego – **RMSE** (wzór 4) dla parametrów wyznaczonych z FM-planów i planów utworzonych na bazie układu wiązek

dla ANN (ANN-planów). Wyniki porównania FM-planów kolejno z ANN1-planami, ANN2-planami i ANN3-planami przedstawiono w tabeli 25 dla następujących parametrów: dawek maksymalnych i minimalnych w objętości PTV, dawek maksymalnych w narządach krytycznych (oka prawego i lewego, nerwu wzrokowego prawego i lewego, skrzyżowania nerwów wzrokowych i pnia mózgu) maksymalnych w ciele pacjenta, liczby wiązek (*LW*),  $V_{95\%}$  - objętości PTV1 objętych 95% izodozą i indeksu konformalności (*CI95%*).

Tabela 25. Wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego – RMSE. Porównano parametry: dawki maksymalne i minimalne w PTV1, dawki maksymalne w narządach krytycznych (oko prawe i lewe, nerw wzrokowy prawy i lewy, skrzyżowanie nerwów wzrokowych i pień mózgu) oraz dawki maksymalne w ciele pacjenta, liczbę wiązek (*LW*),  $V_{95\%}$  - objętości PTV1 objętej 95% izodozą i indeks konformalności (*CI95%*) dla FM-plan vs. ANN1-plan, ANN2-plan, ANN3-plan dla 52 planów leczenia guzów z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Parametr	RMSE		
	FM-plan vs.		
	ANN1-plan	ANN2-plan	ANN3-plan
$D_{\max}$ Ciało	<b>2,79</b>	2,93	2,85
$D_{\max}$ PTV1	<b>0,47</b>	1,43	0,5
$D_{\min}$ PTV1	1,45	1,46	<b>1,43</b>
$D_{\max}$ OP	<b>0,61</b>	<b>0,61</b>	0,83
$D_{\max}$ OL	1,22	<b>0,96</b>	1,02
$D_{\max}$ NWP	<b>0,85</b>	1,39	1,08
$D_{\max}$ NWL	<b>1,19</b>	1,30	1,28
$D_{\max}$ SNW	<b>1,33</b>	1,67	1,49
$D_{\max}$ PM	1,57	<b>0,96</b>	1,91
<i>LW</i>	<b>1,59</b>	1,75	1,62
$V_{95\%}$	<b>0,54</b>	1,64	0,57
<i>CI95%</i>	0,16	<b>0,15</b>	0,16

Zbliżone wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego dla poszczególnych parametrów w tabeli 25 wskazują na to, że plany leczenia utworzone na podstawie układu wiązek obliczonych przez trzy ANN były porównywalne z FM-planami. Dla każdego z

analizowanych parametrów w tabeli 25 zaznaczono pogrubioną czcionką najniższe wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego, czyli wskazano, który z ANN-planów osiąga najbardziej zbliżone wartości do FM-planów. Dla ANN1 uzyskano najniższe wartości RMSE dla większości analizowanych parametrów, co świadczy o największym zbliżeniu jakości ANN1-planów do FM-planów.

Dla dwóch analizowanych parametrów tj. dawki minimalnej w objętości PTV i indeksu konformalności (*CI95%*) RMSE przyjmował podobne wartości dla wszystkich trzech ANN. Jednak dla ANN2 RMSE był najniższy dla dwóch parametrów dawki maksymalnej w oku lewym i pniu mózgu. Wynikało to stąd, że ANN2 został zbudowany na postawie zredukowanej liczby zmiennych wejściowych pierwszego modelu sztucznych sieci neuronowych.

### 5.4.3 Wynik porównania rozkładu dawki

Kolejnym narzędziem wykorzystanym do porównywania planów leczenia był indeks gamma, który umożliwiał porównanie dwuwymiarowych rozkładów dawek. Porównywano dwuwymiarowe rozkłady dawek w przekroju poprzecznym – referencyjnym, w którym był zlokalizowany punkt przecięcia wiązek - izocentrum. W celu zobrazowania wyników analizy zaprezentowano na rycinie 42 reprezentatywny przypadek dla analizowanych izodoz: 60%, 80%, 90%, 95%, 99% uzyskanych dla FM-planu i ANN-planów z grupy 52 guzów z części prospektywnej badania.

a) FM-plan

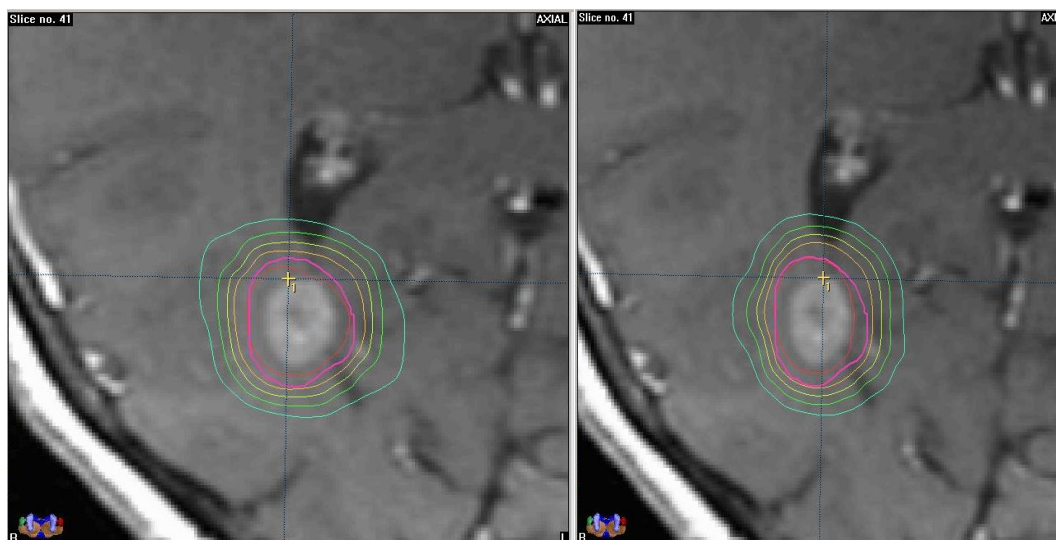
b) ANN1-plan





c) ANN2-plan

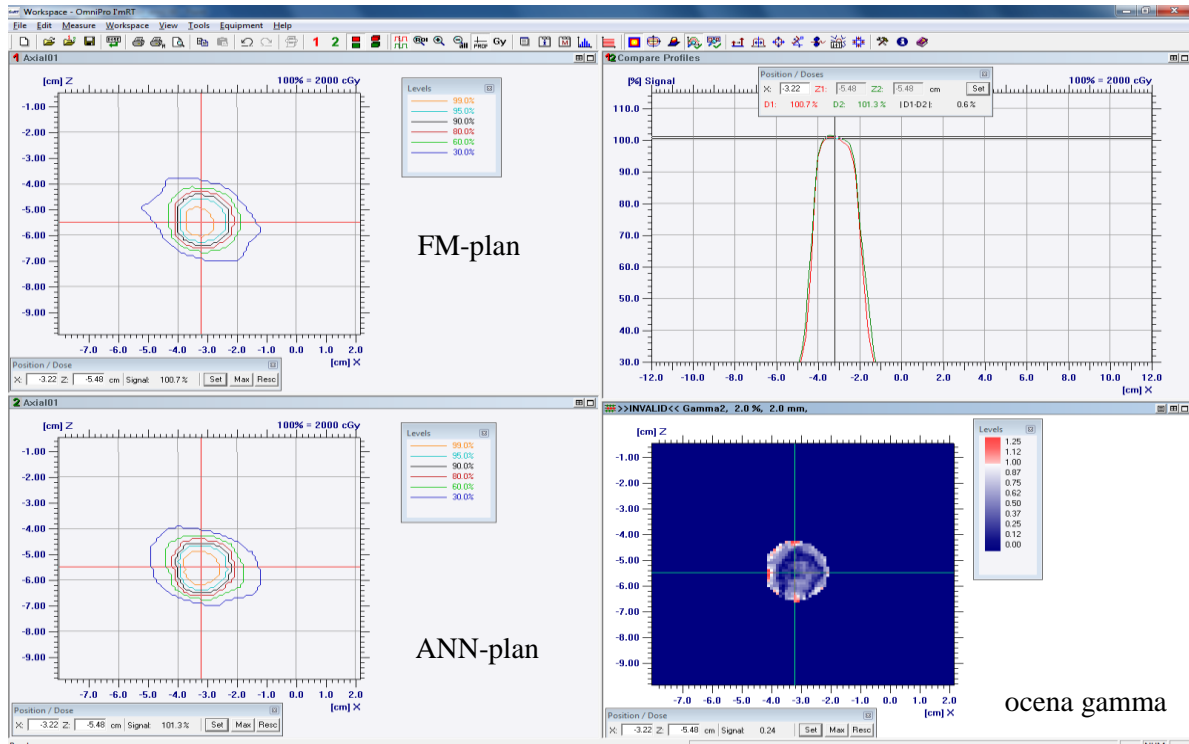
d) ANN3-plan



Rycina 42. Rozkład izodoz: 60%, 80%, 90%, 95%, 99% w przekroju poprzecznym uzyskany dla: a) FM-planu; b) ANN1-planu; c) ANN2-planu; d) ANN3-planu dla reprezentatywnego przypadku z grupy 52 guzów z części prospektywnej badania.

Zgodnie z koncepcją porównywania rozkładów izodoz za pomocą indeksu gamma koniecznym było wyznaczenie referencyjnej matrycy dawek – matrycy odniesienia, którą stanowił rozkład izodoz dla FM-planu. Matrycę referencyjną porównywano kolejno z trzema rozkładami izodoz dla ANN-planów. Ocenę rozkładów dawek przeprowadzono dla wybranych wartości izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99%. O wyborze porównywanych izodoz zdecydował fakt, że w planach radiochirurgii wymagana jest wysoka konformalność rozkładu izodoz z zachowaniem dużego gradientu dawki zwłaszcza dla wysokich wartości izodoz w obszarze tkanek zdrowych. Analiza polegała na ocenie pokrywania się obszarów objętych przez poszczególne poziomy izodoz 60%, 80%, 90%, 95% i 99% dla FM-planu i ANN-planów. Dla poszczególnych izodoz wyznaczano w programie OmniPro IMRT procent punktów spełniających kryterium ( $\gamma < 1$ ), dla założonych kryteriów akceptacji  $DD = 2\%$ ,  $DTA = 2\text{mm}$ . Obliczano jaki procent powierzchni pola – obszarów dawek objętych przez poszczególne izodozy 60%, 80%, 90%, 95% i 99% spełniał warunek  $\gamma < 1$ , parametr procent obszaru pola opisano w pracy, jako ( $\%FA$ ) (ang. the percentage of the field area). Na rycinie 43 przedstawiono wizualizację porównania rozkładu izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% w programie OmniPro IMRT dla reprezentatywnego przypadku guza z prospektywnej części badania. W górnym oknie po prawej stronie ryciny 43 umieszczano plan referencyjny FM-

planu, poniżej plan porównywany ANN-plan, następnie wprowadzono wartość wybranego poziomu izodozy do analizy i otrzymano wynik oceny gamma w formie parametru (%FA).



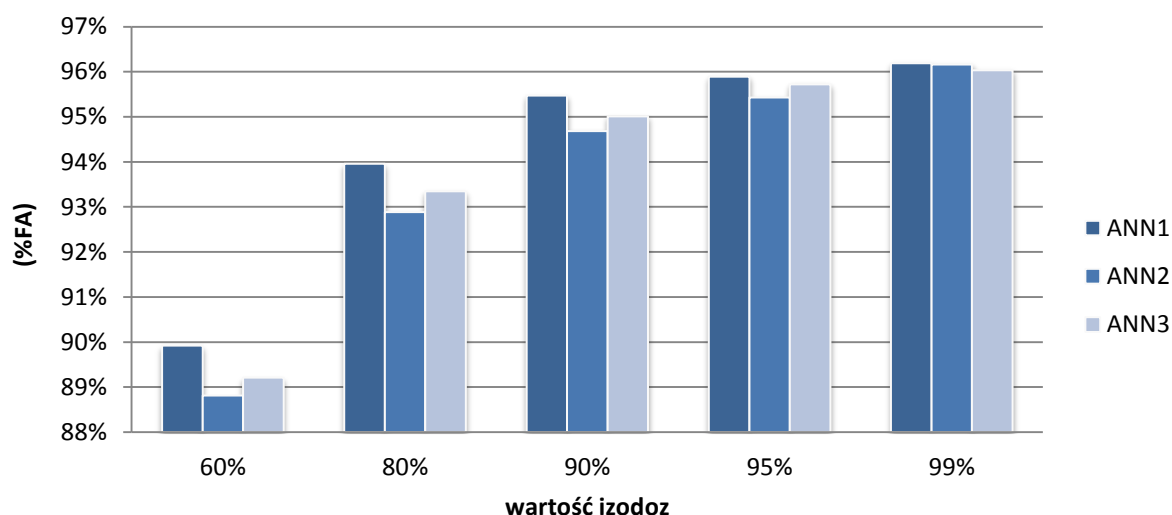
Rycina 43. Porównanie rozkładu izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% w programie OmniPro IMRT dla reprezentatywnego przypadku guza z prospektywnej części badania. W górnym oknie umieszczano plan referencyjny FM-plan, poniżej plan porównywany ANN-plan i wynik w postaci oceny gamma.

W tabeli 26 zaprezentowano wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym dla parametru procent obszaru pola (%FA) obliczone w trakcie analizy pokrywania się obszarów utworzonych przez poszczególne izodozy: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% z porównania FM-planów z trzema ANN-planami dla 52 guzów z części prospektywnej badania.

Tabela 26. Wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym dla parametru procent obszaru pola (%FA) wyznaczone dla obszarów objętych przez izodozy: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% z porównania FM-planów z trzema ANN-planami dla 52 guzów z części prospektywnej badania. Oznaczenia: średnia – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe.

Plan	%FA	Izodozy				
		60%	80%	90%	95%	99%
FM vs. ANN1	Średnia[%]	89,92	93,95	95,47	95,89	96,19
	SD [%]	7,97	6,19	5,56	5,32	5,32
FM vs. ANN2	Średnia[%]	88,81	92,88	94,68	95,42	96,16
	SD [%]	7,91	6,34	5,83	5,62	5,52
FM vs. ANN3	Średnia[%]	89,21	93,34	95,00	95,72	96,03
	SD [%]	7,7	6,14	5,6	5,41	5,4

Rycina 44 prezentuje średnią wartość parametru (%FA) dla wybranych wartości izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% dawki zadanej z porównania FM-planów z trzema ANN-planami dla 52 guzów z części prospektywnej badania (zadania 2).



Rycinie 44. Procent obszaru pola (%FA) utworzonego przez poszczególne poziomy izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% z porównania FM-planów z trzema poszczególnymi ANN-planami (ANN1, ANN2, ANN3) dla 52 guzów z części prospektywnej badania.

Analiza porównawcza rozkładów dawek za pomocą metody gamma wskazuje, że rozkłady izodoz w planach leczenia utworzonych dla wiązek wygenerowanych przez ANN1 wykazują największą zgodność z FM-planami. Wskazuje na to najwyższa wartość parametru %FA dla wszystkich analizowanych izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99%. Przy czym różnica wartości parametru %FA dla poszczególnych obszarów objętych przez izodozy porównując FM-plany z ANN-planami były poniżej  $< 3$  %. Fakt ten wskazuje, że rozkłady izodoz dla wybranych izodoz były porównywalne dla wszystkich trzech modeli sztucznych sieci neuronowych. Ponadto wraz ze wzrostem wartości analizowanej izodozy, różnica pomiędzy poszczególnymi ANN-planami oceniana parametrem %FA, malała, szczególnym przypadkiem była izodoza 99%, dla której różnica pomiędzy FM-planami i ANN-planami była poniżej 0,5%.

## 6 Dyskusja

Zaproponowana w pracy metoda optymalizacji rozkładów dawek w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych jest krokiem w kierunku standaryzacji problemu doboru układu wiązek dzięki wykorzystaniu metod sztucznej inteligencji. Metody sztucznej inteligencji w ogólności naśladują sposób rozumowania człowieka i wzorują się na biologicznym działaniu układu nerwowego modelując proces uczenia i przechowywania wiedzy w celu rozwiązania zadanego problemu [55,56,68]. Należy zauważyć, że sztuczne sieci neuronowe, będące jedną z węższych dziedzin sztucznej inteligencji, jedynie przypominają zasadą działania system nerwowy. W rzeczywistości działanie modeli sztucznych sieci oparte jest na matematycznych koncepcjach dostosowanych do rozwiązania zadanego problemu. Sztuczny neuron jest matematycznym elementem wyznaczającym wartość sygnału wejściowego w procesie uczenia sieci [55]. Korzystanie z narzędzia, jakim są sztuczne sieci neuronowe, w odróżnieniu od konwencjonalnych metod modelowania pozwala na stosunkowo proste oraz szybkie rozwiązanie zadanego problemu bez konieczności określania algorytmu, przy dysponowaniu tylko zmiennymi wejściowymi i wyjściowymi [56,68]. Jednakże konieczne jest, aby zmienne odzwierciedlały prawidłowe zależności badanego problemu. Czyli istotnym jest odpowiedni wybór danych oraz metody ich przetworzenia w taki sposób, aby występowały odpowiednie korelacje pomiędzy zmiennymi wejściowymi i wyjściowymi. Powyższe zalety sztucznych sieci neuronowych zdecydowały o wyborze tego modelu, jako narzędzia wspomagającego proces optymalizacji rozkładów dawek w radiochirurgii stereotaktycznej. W przeciwieństwie do większości metod wykorzystywanych do rozwiązywania złożonych problemów optymalizacji procesu planowania leczenia w teleradioterapii celem zaproponowanego w pracy podejścia nie było tworzenie nowych rozwiązań, ale proponowanie zestawu parametrów tworzących układ wiązek w oparciu o wiedzę z wcześniejszych planów leczenia [72,106,107].

Celem procesu optymalizacji zgodnie z obowiązującym ogólnym znaczeniu terminu optymalizacja we wszystkich dziedzinach badań jest osiągnięcie najlepszego możliwego rozwiązania z zachowaniem określonych wcześniej ograniczeń fizycznych badanego procesu. W przypadku planowania leczenia w radioterapii ostatecznym celem każdego algorytmu optymalizacyjnego zarówno tych zaimplementowanych w komputerowych systemach planowania leczenia, jak i tych utworzonych jako zewnętrzne narzędzie nie jest znalezienie optimum wykorzystywanej funkcji celu (ang. cost function), lecz wyznaczenie za jej pomocą

najlepszego planu leczenia dla każdego pacjent. Trzeba podkreślić odnośnie optymalizacji w teleradioterapii, że problem ten obejmuje optymalizację wielu parametrów dobieranych podczas procesu planowania leczenia [58-60]. Doborowi podlega między innymi: technika napromieniania, rodzaj energii, liczba i układ wiązek i dawki z poszczególnych wiązek. Wymienione parametry są od siebie zależne i stąd też wszystkie powinny być optymalizowane jednocześnie, co z kolei wymagałoby zbyt długiego czasu i byłoby niepraktyczne w rutynowej pracy klinicznej. Z tego powodu większość komputerowych systemów planowania leczenia posiada algorytmy optymalizacyjne, które przeprowadzają optymalizację ograniczonej liczby parametrów planu leczenia. Jest to kompromis pomiędzy osiągnięciem założonych celów dla uzyskania założonej jakości rozkładu dawki zarówno w planowanej objętości leczonej, jak i narządach krytycznych w rozsądnym przedziale czasowym. Nie ma powodu, aby oczekiwać, że optymalizacja wszystkich parametrów jest niezbędna. Ważne jest czy przeprowadzany proces optymalizacji rozkładu dawki prowadzi do osiągnięcia najlepszego możliwego w odpowiednim przedziale czasowym planu leczenia dla danego pacjenta. Kierując się powyższymi wskazaniem zdecydowano, że zadaniem postawionym w badaniach autorki będzie optymalizacja następujących parametrów planu leczenia, a mianowicie liczba i układ przestrzenny wiązek.

Problem optymalizacji liczby i układu wiązek w radioterapii stereotaktycznej był tematem kilku publikacji, w których podkreślono efektywność i możliwości wynikające z zastosowania narzędzi wspomagających proces planowania leczenia [59,81,83,84,106,107]. Ogólny wniosek z publikacji dotyczących optymalizacji jest następujący. Automatyzacja procesu doboru parametrów planowania leczenia, które następnie są wykorzystywane, jako najbardziej optymalne parametry rozkładu dawki uzyskiwane w komputerowym systemie planowania leczenia wymagają jednorazowego nakładu pracy w trakcie opracowywania narzędzi. Podkreślono długofalowe zalety powyższego podejścia zarówno w poprawie jakości planu, jak i skróceniu o 50% czasu niezbędnego do przygotowania takiego półautomatycznie tworzonego planu leczenia w porównaniu do czasu, który musi poświęcić człowiek – fizyk medyczny [81-87,89-91].

W wielu pracach dotyczących doboru najbardziej optymalnego układu wiązek częstym wnioskiem jest stwierdzenie, że najlepszym rozwiązaniem jest indywidualny dobór pozycji wiązek w przypadku każdego pacjenta [89-91]. Jest to bardzo istotne zwłaszcza podczas procedury planowania leczenia guzów w przypadku radiochirurgii i radioterapii stereotaktycznej, w której wysoka dawka wymaga układu wielu wiązek, których odpowiednia orientacja przestrzenna wpływa zarówno na konformalność rozkładu dawki w objętości guza,

jak i na minimalizację dawki w narządach krytycznych [12,13,98]. Bardzo często procedura doboru optymalnego układu wiązek, jest realizowana przez fizyka medycznego przygotowującego plan leczenia podczas wielu iteracyjnych powtórzeń przeprowadzanych na zasadzie prób i błędów, których finalnym efektem jest akceptowalny klinicznie rozkład dawki [81]. Taki proces doboru optymalnych parametrów może być procesem bardzo czasochłonnym i nawet, jeśli plan zostanie zaakceptowany do leczenia nie jest pewne, czy wybór innych wiązek nie prowadziłby do bardziej korzystnego dla pacjenta rozkładu dawki. Należy uwzględnić zmienność układu wiązek wynikającą z wielu potencjalnych lokalizacji guzów w obszarze mózgowia i wpływ na dobór orientacji wiązek położenia struktur krytycznych w pobliżu guza. Opracowanie dobrego planu leczenia wymaga wykonywania wielu czasochłonnych iteracji. Stąd w kilku publikacjach zwrócono szczególną uwagę na praktyczne metody doboru orientacji wiązek zarówno w przypadku konwencjonalnej radioterapii wiązkami zewnętrznymi [85-87,90,91], jak i dla technik stereotaktycznych [59,81,83,84,106,107]. Podejmowane były próby, opisane w pracy Yu w 2000 roku, stosowania algorytmu do automatycznego generowania układu wiązek w celu określenia optymalnej liczby wiązek dla technik radiochirurgii stereotaktycznej [59].

Zaproponowane w badaniach autorki podejście do procesu optymalizacji rozkładu dawki wykorzystujące sztuczne sieci neuronowe pokazuje, podobnie jak w pracy Rowbottom z roku 1999, że są one skutecznym narzędziem generującym układ wiązek nawet w oparciu o minimalną ilość informacji o pacjencie [72]. W badaniach autorki udowodniono, że prosty zestaw danych wejściowych uzyskanych bezpośrednio z komputerowego systemu planowania leczenia takich, jak dawka, objętość struktur i parametry opisujące położenie PTV i narządów krytycznych były wystarczające do wygenerowania na ich podstawie układu wiązek. Przykłady zbudowanych w pracy modeli sztucznych sieci neuronowych wskazują, że sieci te są w stanie z powodzeniem rozwiązywać problemy do tej pory analizowane przez klinicystów z dużym doświadczeniem. Ważnym jest to, że sieci uczą się korzystając z wiedzy zgromadzonej na podstawie przedstawionych im przykładów w postaci zbioru uczącego, a więc są w stanie gromadzić doświadczenie szerszej grupy personelu medycznego z dziedziny, w której zostały zaprojektowane. Był to ważny aspekt podkreślany również w innym badaniu Leszczyńskiego z roku 1999 wykorzystującym sztuczne sieci neuronowej, jako narzędzie wspomagające pracę klinicysty do oceny zdjęć weryfikacyjnych, w której stwierdzono, że sieci umożliwiają uzyskanie oceny bardzo zbliżonej do oceny lekarza [74].

W badaniu autorka wydzieliła dwa zadania. W trakcie realizacji zadania pierwszego opracowano trzy modele sztucznych sieci neuronowych w oparciu o trzy różne zestawy

zmiennych wejściowych z zachowaniem jednakowych zmiennych wyjściowych uzyskanych z planów leczenia 617 guzów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej. Retrospektywna analiza tych danych z planów leczenia pozwoliła na wyznaczenie zmiennych. Autorka w pracy przeprowadziła badanie nad tym, jaka powinna być sieć i jakimi zmiennymi powinna się posługiwać, aby wynik był jak najbardziej zbliżony do wyniku wytworzonego przez człowieka. Opracowano dwa sposoby opisy położenia objętości tarczowych i narządów krytycznych. Wszystkie trzy modele zostały zbudowane przy użyciu tej samej konstrukcji sieci (topologii i struktury sieci, metody uczenia sieci), a także jednakowego schematu przetwarzania co zastosowano zarówno dla 617 guzów z grupy retrospektywnej oraz dla 52 guzów podczas walidacji w grupie prospektywnej. W celu wyboru najlepszego modelu sztucznych sieci neuronowych porównano rozkłady dawek generowane przez modele ANN z rozkładami i planami leczenia opracowanymi przez fizyka medycznego. Porównanie takie wymagało opracowania metod oceny przygotowanych planów leczenia w oparciu o układy wiązek wyliczone przez poszczególne modele sztucznych sieci neuronowych: ANN1, ANN2 i ANN3 i opracowane przez fizyka medycznego.

Już na etapie budowy sieci w trakcie fazy testowania dla 100 planów leczenia ze zbioru uczącego obliczono błąd pierwiastka średniokwadratowego pomiędzy wartościami parametrów układu wiązek (kątowność stołu i głowicy) wyznaczonych przez poszczególne modele, a wartościami rzeczywistymi znanymi sieci. Otrzymano zbliżone wartości błędów w zakresie od 19,9% do 25,7% dla wyliczeń parametrów kątowność stołu dla zbioru danych testowych i odpowiednio zakres od 23,1% do 25,0% dla kątowność głowicy dla trzech modeli. Porównując wartości błędów uznano, że poziom około 25% wskazuje, że liczba i rodzaj zmiennych wejściowych wykorzystany w przypadku poszczególnych trzech modeli nie ma wpływu na jakość generowania układów wiązek i będzie umożliwiało generowanie zadowalających wyników dla danych prospektywnych.

W fazie walidacji plany leczenia dla grupy kolejnych 52 guzów porównano z planami opracowanymi przez fizyka medycznego według, których w rzeczywistości zrealizowano napromienianie. Ocenie poddano liczbę i układ wiązek, rozkład izodoz i parametry dozymetryczne odczytane z histogramów dawka objętość dla powyższej grupy planów. Na podstawie uzyskanych rozkładów izodoz (rycina 41) dla reprezentatywnego przypadku obserwujemy, że dla dawek powyżej 50% dawki zadanej nie ma różnic w rozkładzie izodoz. Przy czym najdokładniej „planuje leczenie” pierwszy model sztucznych sieci neuronowych (ANN1). Parametry odczytane z histogramów dawka – objętość dla wszystkich guzów



przyjmują zbliżone wartości i jest to kolejne potwierdzenie, że możliwe jest zastosowanie sztucznych sieci neuronowych w optymalizacji rozkładów dawek w radiochirurgii.

Szczegółowej ocenie poddano wartości dawek zarówno w narządach krytycznych, jak i PTV. Średnie dawki w narządach krytycznych, szczególnie w pniu mózgu przyjmowały wyższe wartości w planach leczenia utworzonych na podstawie parametrów wiązek modelowanych przez ANN w porównaniu do planów opracowanych przez fizyka medycznego. Przy czym dawki uzyskiwane za pomocą ANN1 przyjmowały niższe wartości w porównaniu do planów na bazie pozostałych dwóch modeli (tabela 23). Pomimo tych różnic należy zauważyć, że dawki przedstawione w tabeli 23 uzasadniają stosowanie wszystkich trzech modeli ANN, szczególnie, że nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy wartościami dawek minimalnych i maksymalnych dla objętości PTV. Duża zmienność wartości odchylenia standardowego była wynikiem stosunkowo małej liczby przypadków w retrospektywnej części badania.

Zbliżone wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego w przypadku wszystkich analizowanych parametrów uzyskanych dla trzech modeli sztucznych sieci neuronowych, wskazują na to, że sieci neuronowe są narzędziem umożliwiającym modelowanie układu wiązek, a plany leczenia utworzone na ich podstawie są porównywalne do tych utworzonych przez fizyka medycznego. Wyniki zaprezentowane w tabeli 25 pokazują, że plany leczenia utworzone przy pomocy ANN1 są najbardziej zgodne z planami fizyka medycznego w stosunku do drugiego i trzeciego modelu.

Wyniki analizy porównania planów leczenia metodą indeksu gamma zaprezentowane w tabeli 26 wskazują również na najwyższą zgodność rozkładu izodoz w planach opracowanych na podstawie ANN1 z planami opracowanymi przez fizyka medycznego. Przy czym należy zauważyć, że dla planów leczenia opracowanych na podstawie wszystkich trzech modeli ANN różnice w wartości parametru zgodności %FA były bardzo małe (poniżej 3%).

Wyniki analizy dawek w narządach krytycznych i objętości PTV zaprezentowanych w tabeli 23, wartości błędu pierwiastka średniokwadratowego (tabela 25) są potwierdzeniem, że wszystkie trzy modele sztucznych sieci neuronowych opracowane w pracy umożliwiają uzyskanie planów leczenia, których wyniki są podobne do uzyskanych przez fizyka medycznego. Stwierdzono, że wszystkie modele działały szybko, a liczba wymaganych iteracji w trakcie tworzenia modeli nie była nadmiernie obciążająca pamięć systemów komputerowych pomimo, że modele różniły się liczbą zmiennych wejściowych i charakteryzowały się rozbudowaną konstrukcją sieci. Stąd też decyzja powzięta na etapie określania konstrukcji modeli, że pojedyncza sieć będzie symulowała pojedynczy parametr

układu wiązek, kąt obrotu głowicy lub stołu nie wiązała się z długim czasem obliczeń, ani ze zbyt dużym obciążeniem pamięci. Czas niezbędny do obliczenia układu wiązek przez ANN był porównywalny do czasu niezbędnego, aby fizyk medycznego opracował układ wiązek w planie leczenia, jest to kolejne potwierdzenie funkcjonalności systemu opartego o sztuczną inteligencję.

Otrzymane wyniki wskazują, że sztuczne sieci neuronowe można wykorzystać w radioterapii nie tylko w dziedzinach związanych z oceną planu leczenia [69-71] czy do celów optymalizacyjno - predykcyjnych w radioterapii [59,60,75-77], ale też do modelowania orientacji przestrzennej układu wiązek w radiochirurgii stereotaktycznej [59,106].

Ważną zaletą ANN jest fakt, że korzystanie z sieci neuronowych zwalnia użytkownika od konieczności predefiniowania algorytmu badanego problemu [56,68]. Przykłady w literaturowe pokazują, że automatyczny zoptymalizowany wybór układu wiązek poprawia proces planowania leczenia w radiochirurgii [59,81,83,84,106,107]. W pracach innych badaczy wskazano również na możliwość automatycznego dostosowywania układu wiązek dla zmian wewnątrzczaszkowych [59,106,107] i użyteczność ze stosowania sztucznych sieci neuronowych podczas doboru układu wiązek dla nowotworów stercza [59,72].

Systemy wykorzystujące sztuczne sieci neuronowe zwykle wymagają dużej liczby pacjentów, czyli jednorodnej grupy przypadków tworzących zbiór uczący. Jednakże powyższe wymóg jest trudny do zrealizowania w warunkach radiochirurgii stereotaktycznej ze względu na relatywnie małą liczbę pacjentów napromienianych tą techniką w danym ośrodku. Niemniej jednak, z badań autorki można uzyskać zadowalający wynik pomimo stosunkowo niewielkiej liczby przypadków (617) oraz co jest ważne przy wykorzystaniu podstawowych parametrów znajdujących się w planach leczenia. Powyższe wyniki, są potwierdzeniem, że korzystnym jest stosowanie sztucznych sieci neuronowych w radiochirurgii stereotaktycznej.

Pomimo przedstawionych w pracy obiecujących wyników optymalizacja rozkładu dawek w radiochirurgii stereotaktycznej poprzez wykorzystanie narzędzia opartego o sztuczne sieci neuronowe do doboru układu wiązek wymaga dalszych badań, o czym świadczą występujące jednak różnice pomiędzy wynikami ANN, a fizykiem medycznym. Różnice te mogą być związane z ograniczoną liczbą parametrów wykorzystywanych do określenia położenia struktur. Bardziej dokładne modelowanie położenia struktur wewnętrznych w planie leczenia mogłoby spowodować lepsze mapowanie orientacji wiązek.

Głównym problemem była ograniczona liczba danych uczących. Kwestię tę też podniósł Rowbottom z roku 1999 [72]. Dane użyte przez autorkę pochodziły z kolejnych planów

leczenia pacjentów napromienianych techniką radiochirurgii w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Nawet biorąc stosunkowo długi czas, z którego pochodziły wykorzystane dane (10 lat) ze względu na specyfikę napromienianych guzów bardzo trudne było zgromadzenie większej bazy danych. Zgodnie z uwagami autorów publikacji poświęconych zastosowaniu sztucznych sieci odpowiednio większa liczba danych uczących z pewnością poprawiłaby jakość uzyskanych modeli [72].

Jednym z ograniczeń włączenia planu leczenia do badania była zbyt bliska odległość pomiędzy guzem, a narządami krytycznymi, zwłaszcza, gdy krawędzie tych struktur stykały się ze sobą. Układy wiązek odpowiadające powyższej sytuacji zaburzały warunek jednorodności grupy badanej (rycina 22b). Ze względu na fakt uzyskania wartości dawek w narządach krytycznych poniżej dawek tolerancji unikano wiązek przechodzących przez te narządy.

Rezultaty uzyskane w badaniach pozwalają stwierdzić, że odpowiedni zestaw danych uczących i sposób przetworzenia danych zbioru uczącego pozwala na wykorzystanie sztucznych sieci, jako narzędzia do generowania układu wiązek w radiochirurgii stereotaktycznej.

## 7 Wnioski

### *Wniosek ogólny*

Opracowane modele sztucznych sieci neuronowych wykazują użyteczność kliniczną, jako narzędzia wspomagającego proces optymalizacji rozkładów dawek w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych w zakresie doboru układu wiązek terapeutycznych.

### *Wnioski szczegółowe*

1/ Wykazano, że w dostępnych retrospektywnie planach leczenia znajduje się dostateczna ilość informacji, które pozwoliły na określenie dwóch grup zmiennych wejściowych ANN:

- a) ogólnych – parametrów definiujących podstawowe założenia dla planu leczenia i
- b) geometrycznych – opisujących pozycję objętości tarczowych (PTV) i narządów krytycznych.

2/ Wykazano, że model sieci jednokierunkowej jednowarstwowej ze wsteczną propagacją z warstwą wejściową i wyjściową, uczony metodą „z nauczycielem”, pozwala na sprawne i dokładne obliczenie parametrów orientacji układu wiązek.

3/ Wykazano, że możliwe jest zbudowanie więcej niż jednego modelu sztucznych sieci neuronowych poprzez różne wykorzystanie dostępnych w planach leczenia informacji, które przetworzono na różne zbiory zmiennych wejściowych bez utraty zdolności sieci do wykonania zadania.

4/ Wykazano, że opracowane metody porównywania planów leczenia:

- a. histogramy dawka – objętość,
- b. pierwiastek błędu średniokwadratowego,
- c. indeks gamma

pozwoły na wiarygodną i obiektywną ocenę planów leczenia będących wynikiem działania trzech modeli sztucznych sieci neuronowych.

5/ Porównywanie wyników działania sztucznych sieci neuronowych z planami wykonanymi całkowicie przez człowieka (fizyka medycznego) wskazuje, że najbardziej optymalny był układ wiązek wygenerowany przez pierwszy model sztucznych sieci neuronowych ANN1 (zastosowano współrzędne układu kartezjańskiego do opisu położenia struktur: PTV i narządów krytycznych).

## 8 Spis piśmiennictwa

- [1] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129-37.
- [2] Dunscombe P, Grau C, Defourny N, Malicki J, Borrás JM, et al. Guidelines for equipment and staffing of radiotherapy facilities in the European countries: Final results of the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014;112:165-77.
- [3] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:10-9.
- [4] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013;49:1374-403.
- [5] Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:300-5.
- [6] Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: A historical perspective. *Cancer Research* 2009;69:383–92.
- [7] Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316–9.
- [8] Phillips MH, Kessler M, Chuang FY, Frankel KA, Lyman JT, et al. Image correlation of MRI and CT in treatment planning for radiosurgery of intracranial vascular malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:881-9.
- [9] Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, et al. Dosimetric comparison of different available treatment modalities for stereotactic radiosurgery. *Radiother Oncol* 2013;106:192-7.
- [10] Niranjan A, Lunsford LD. Radiosurgery: where we were, are and may be in the next millennium. *Neurosurgery* 2000;46:531-43.
- [11] Murthy V, Jalali R, Sarin R, Nehru RM, Deshpande D, et al. Stereotactic conformal radiotherapy for posterior fossa tumours: a modelling study for potential improvement in therapeutic ratio. *Radiother Oncol*. 2003 May;67:191–8

- [12] Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:291-8.
- [13] Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Brain Tumors. Radiosurgery Practice Guideline Report # 5-08. IRSA 2008.
- [14] Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen PK, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 2003;53:272-80.
- [15] Sundaresan N, Galicich JH: Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985;55:1382-8.
- [16] Schell MC, Bova FJ, Larson DA, Leavitt DD, Lutz WR, et al. Stereotactic Radiosurgery. AAPM Report No. 54. Report of Task Group 42 Radiation Therapy Committee. Woodbury, NY: American Institute of Physics; 1995.
- [17] Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994;28:797-802.
- [18] Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kupsad SS, et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;24:619-25.
- [19] Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 2009;91:67-74.
- [20] Zabel A, Milker-Zabel S, Huber P, Schulz-Ertner D, Schlegel W, et al. Treatment outcome after linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radiother Oncol.* 2005;77:105-10.
- [21] Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:45-68.
- [22] Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29:533-40.
- [23] Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:337-44.
- [24] Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol.* 2014;9:155.doi:10.1186/1748-717X-9-155.

- [25] Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:300-5.
- [26] Kim KH, Lee J, Lee JI, Nam do H, Kong DS, et al. Can upfront systemic chemotherapy replace stereotactic radiosurgery or whole brain radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases? *Lung Cancer*. 2010;68:258-63.
- [27] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665-72.
- [28] Galetta D, Gebbia V, Silvestris N, Ferraù F, Carrozza F, et al. Cisplatin, fotemustine and whole-brain radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases: a multicenter phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 2603). *Lung Cancer*. 2011;72:59-63.
- [29] Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12;9.doi: 10.1002/14651858.CD006121.
- [30] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–9.
- [31] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96.
- [32] Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:37–46.
- [33] Huttenlocher S, Dziggel L, Hornung D, Blanck O, Schild SE, et al. A new prognostic instrument to predict the probability of developing new cerebral metastases after radiosurgery alone. *Radiat Oncol*. 2014;9:215. doi:10.1186/1748-717X-9-215.
- [34] Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3 doi:10.1002/14651858.CD009454.



- [35] Radiotherapy De Jesús O, Sekhar LN, Parikh HK, Wright DC, Wagner DP: Longterm follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery* 1996;39:915-9.
- [36] Shrivastava RK, Sen C, Costantino PD, Della Rocca R: Sphenoorbital meningiomas: surgical limitations and lessons learned in their long-term management. *J Neurosurg* 2005;103:491-7.
- [37] Sindou M, Wydh E, Jouanneau E, Nebbal M, Lieutaud T: Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. *J Neurosurg.* 2007;107:937-44.
- [38] Xu F, Zhong J, Ray A, Manjila S, Bambakidis NC. Stereotactic radiosurgery with and without embolization for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus.* 2014;37:E16. doi:10.3171/2014.6.FOCUS14178.
- [39] Ohtakara K, Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H, Kitahara M, et al. Clinical comparison of positional accuracy and stability between dedicated versus conventional masks for immobilization in cranial stereotactic radiotherapy using 6-degree-of-freedom image guidance system-integrated platform. *Radiother Oncol.* 2012;102:198–205.
- [40] Minniti G, Scaringi C, Clarke E, Valeriani M, Osti M, et al. Frameless linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: analysis of patient repositioning using a mask fixation system and clinical outcomes. *Radiat Oncol.* 2011;6:158. doi:10.1186/1748-717X-6-158.
- [41] Verellen D, Linthout N, Soete G, Van Acker S, De Roover P, et al. Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging. *Radiother Oncol* 2003;67:129-41.
- [42] Gevaert T, Verellen D, Tournel K, Linthout N, Bral S, et al. Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF System for Frameless Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1627-35.
- [43] ICRU: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). In ICRU Report Volume 62. International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
- [44] Wiggendaad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;98:292–7.

- [45] Solberg TD, Boedeker KL, Fogg R, Selch MT, DeSalles AA. Dynamic arc radiosurgery field shaping: a comparison with static field conformal and noncoplanar circular arcs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;49:1481–91.
- [46] Malicki J. The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. *Rep Pract Onco Radiother.* 2012;17:63–5.
- [47] Sio TT, Jang S, Lee SW, Curran B, Pyakuryal AP, et al. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15:4095. doi:10.1120/jacmp.v15i1.4095.
- [48] Descovich M, Sneed PK, Barbaro NM, McDermott MW, Chuang CF, et al. A dosimetric comparison between Gamma Knife and CyberKnife treatment plans for trigeminal neuralgia. *Neurosurg.* 2010;113:199-206.
- [49] Gerbi BJ, Higgins PD, Cho KH, Hall WA. Linac-based stereotactic radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia. *J Appl Clin Med Phys.* 2004;5:80-92.
- [50] Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:797–803.
- [51] Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 1985;16:154–60.
- [52] Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, Pla M, Souhami L. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:857–65.
- [53] Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69:124-8.
- [54] [http://en.wikipedia.org/wiki/John\\_McCarthy\\_\(computer\\_scientist\)\)](http://en.wikipedia.org/wiki/John_McCarthy_(computer_scientist)))
- [55] McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 1943;5:115-33.
- [56] Rodvold DM, McLeod DG, Brandt JM, Snow PB, Murphy GP. Introduction to artificial neural networks for physicians: taking the lid off the black box. *Prostate.* 2001;46:39-44.
- [57] Goldberg D. Genetic algorithms in search, optimization and machine learning. Boston: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc.; 1989.
- [58] Wu X, Zhu Y. An optimization method for importance factors and beam weights based on genetic algorithms for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2001;46:1085–99.

- [59] Yu Y, Zhang JB, Cheng G, Schell MC, Okunieff P. Multi-objective optimization in radiotherapy: applications to stereotactic radiosurgery and prostate brachytherapy. *Artif Intell Med.* 2000;19:39-51.
- [60] Yu Y, Schell MC. A genetic algorithm for the optimization of prostate implants. *Med Phys.* 1996;23:2085-91.
- [61] Szolovits P, Patil RS, Schwartz W. Artificial Intelligence in Medical Diagnosis. *Ann Intern Med.* 1988;108:80–7.
- [62] Alkim E, Gürbüz E, Kiliç E. A fast and adaptive automated disease diagnosis method with an innovative neural network model. *Neur Networks.* 2012;33:88–96.
- [63] Ahmed F. Artificial neural networks for diagnosis and survival prediction in colon cancer. *Mol Cancer.* 2005;4:29.
- [64] Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U, Nilsson J, Andersson R. Artificial neural networks in pancreatic disease. *Br J Surg.* 2008;95:817–26.
- [65] Siristatidis C, Chrelias C, Pouliakis A, Katsimanis E, Kassanos D. Artificial neural networks in gynecological diseases: Current and potential future applications. *Med Sci Monit.* 2010;16:231–6.
- [66] Tate A, Underwood J, Acosta D, Julià-Sapé M, Majós C, et al. Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR Biomed.* 2006;19:411–34.
- [67] Brougham D, Ivanova G, Gottschalk M, Collins D, Eustace A, et al. Artificial neural networks for classification in metabolomic studies of whole cells using  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance. *J Biomed Biotechnol.* 2011: Article ID 158094: 8 pages.
- [68] Dayhoff JE, DeLeo JM. Artificial neural networks: opening the black box. *Cancer.* 2001;91:1615–35.
- [69] Lennernäs B, Sandberg D, Albertsson P, Silén A, Isacson U. The effectiveness of artificial neural networks in evaluating treatment plans for patients requiring external beam radiotherapy. *Oncol. Rep.* 2004 Nov;12:1065–70.
- [70] Wells DM, Niederer J. A medical expert system approach using artificial neural networks for standardized treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41:173–82.
- [71] Wu X, Zhu Y, Luo L. Linear programming based on neural networks for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2000;45:719–28.
- [72] Rowbottom CG, Webb S, Oldham M. Beam-orientation customization using an artificial neural network. *Phys Med Biol.* 1999;44:2251–62.

- [73] Yan H, Yin F-F, Willett C. Evaluation of an artificial intelligence guided inverse planning system: clinical case study. *Radiother Oncol*. 2007;83:76–85.
- [74] Leszczynski K, Provost D, Bissett R, Cosby S, Boyko S. Computer-assisted decision making in portal verification--optimization of the neural network approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999;45:215–25.
- [75] Gulliford SL, Webb S, Rowbottom CG, Corne DW, Dearnaley DP. Use of artificial neural networks to predict biological outcomes for patients receiving radical radiotherapy of the prostate. *Radiother Oncol*. 2004;71:3–12.
- [76] Bryce TJ, Dewhurst MW, Floyd CE Jr, Hars V, Brizel DM. Artificial neural network model of survival in patients treated with irradiation with and without concurrent chemotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:339-45.
- [77] Kazmierska J, Malicki J. Application of the Naïve Bayesian Classifier to optimize treatment decisions. *Radiother Oncol*. 2008;86:211-6.
- [78] Niemiec M, Głogowski M, Tyc-Szczepaniak D, Wierzchowski M, Kęпка L. Characteristics of long-term survivors of brain metastases from lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011;16:49–53.
- [79] Chojnacka M, Skowrońska-Gardas A, Pędziwiatr K, Morawska-Kaczyńska M, Perek M, et al. Reirradiation of relapsed brain tumors in children. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;17:32-7.
- [80] Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 2011;98:292–7.
- [81] Lu HM, Kooy HM, Leber ZH, Ledoux RJ. Optimized beam planning for linear accelerator-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1183–9.
- [82] Ehrgott M, Holder A, Reese J. Beam selection in radiotherapy design. *Linear Algebr Appl* 2008;428:1272–312.
- [83] Rossi L, Breedveld S, Heijmen BJ, Voet PW, Lanconelli N, et al. On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for IMRT-prostate SBRT. *Phys Med Biol* 2012;57:5441-58.
- [84] de Pooter JA, Méndez Romero A, Wunderink W, Storchi PR, Heijmen BJ. Automated non-coplanar beam direction optimization improves IMRT in SBRT of liver metastasis. *Radiother Oncol* 2008;88:376-81.

- [85] Potrebko PS, McCurdy BM, Butler JB, El-Gubtan AS, Nugent Z. A simple geometric algorithm to predict optimal starting gantry angles using equiangular-spaced beams for intensity modulated radiation therapy of prostate cancer. *Med Phys* 2007;34:3951-61.
- [86] Bangert M, Oelfke U. Spherical cluster analysis for beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2010;55:6023-37.
- [87] Meyer J, Hummel SM, Cho PS, Austin-Seymour MM, Phillips MH. Automatic selection of non-coplanar beam directions for three-dimensional conformal radiotherapy. *Br J Radiol* 2005;78:316-27.
- [88] Kalet IJ, Paluszynski W. Knowledge-based computer systems for radiotherapy planning. *Am J Clin Oncol* 1990;13:344-51.
- [89] Breedveld S, Storchi PRM, Heijmen BJM. The equivalence of multi-criteria methods for radiotherapy plan optimization. *Phys Med Biol* 2009;54:7199-209.
- [90] Breedveld S, Storchi PRM, Voet PWJ, Heijmen BJM. ICycle: integrated, multicriterial beam angle, and profile optimization for generation of coplanar and noncoplanar IMRT plans. *Med Phys* 2012;39:951-63.
- [91] Voet PWJ, Breedveld S, Dirx MLP, Levendag PC, Heijmen BJM. Integrated multicriterial optimization of beam angles and intensity profiles for coplanar and noncoplanar head and neck IMRT and implications for VMAT. *Med Phys* 2012;39:4858-65.
- [92] Skrobala A, Malicki J. Beam orientation in stereotactic radiosurgery using an artificial neural network. *Radiother Oncol*. 2014;111:296-300.
- [93] Skrobala A. Interactive Decision-Support Tool for Risk-Based Radiation Therapy Plan Comparison for Hodgkin Lymphoma Editor to Borodin et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014, 10.1016/j.ijrobp.2014.10.051.
- [94] Skrobala A. Application of artificial neural network for optimization of dose distributions in stereotactic radiotherapy of intracranial cases. 10<sup>th</sup> Biennial ESTRO Meeting Maastricht Netherlands. *Radiother Oncol*. 2009;9:66.
- [95] Skrobala A. Can we improve dose distribution in stereotactic intracranial RT using artificial neural network technology? Young Scientists' Forum 2009 - Forum Młodych Naukowców 2009. Poznań Polska, 26.11.2009. [wco.pl/ysf2009/](http://wco.pl/ysf2009/).
- [96] Skrobala A. Beam orientation stereotactic radiosurgery using artificial neural network ESTRO 31, Barcelona, 9-13.05.2012. *Radiother Oncol*. 2012;103:220.
- [97] Ohtakara K, Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H, Kitahara M, et al. Clinical comparison of positional accuracy and stability between dedicated versus conventional masks for

immobilization in cranial stereotactic radiotherapy using 6-degree-of-freedom image guidance system-integrated platform. *Radiother Oncol.* 2012;102:198–205.

[98] Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;98:292–7.

[99] Pasciuti K, Iaccarino G, Soriani A, Bruzzaniti V, Marzi S, et al. DVHs evaluation in brain metastases stereotactic radiotherapy treatment plans. *Radiother Oncol.* 2008;87:110–5.

[100] Śłosarek K. Podstawy planowania leczenia. Polskie Towarzystwo Onkologiczne Oddział Śląski. Gliwice; 2007.

[101] Blais A, Mertz D, An introduction to neural networks, *Pattern learning with the back-propagation algorithm* <http://www.ibm.com/developerworks/library/l-neural/>

[102] Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics.* 1998;25:656–61.

[103] Depuydt T, van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and Oncology* 2002;62:309–19.

[104] Wu X, Zhu Y, Luo L. Linear programming based on neural networks for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2000;45:719–28.

[105] Brodin NP, Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, et al. Interactive decision-support tool for risk-based radiation therapy plan comparison for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:433–45.

[106] Rowbottom CG, Oldham M, Webb S. Constrained customization of noncoplanar beam orientations in radiotherapy of brain tumors. *Phys Med Biol* 1999;44:383–99.

[107] Lu HM, Kooy HM, Leber ZH, Ledoux RJ. Optimized beam planning for linear accelerator-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1183–9.

## 9 Spis skrótów

3DCRT – trójwymiarowa technika konformalna (ang. three dimension conformal technique),  
ANN – sztuczne sieci neuronowe (ang. artificial neural network),  
CI – indeks konformalności (ang. Conformity Index),  
CK – nóż cybernetyczny (ang. CyberKnife),  
CTV – kliniczna objętość leczenia (ang. Clinical Target Volume),  
DVH – histogram dawka – objętość (ang. dose volume histogram),  
GK – nóż gamma (ang. Gamma Knife),  
ICRU – Międzynarodowa Komisja d/s Jednostek i Pomiarów Dozymetrycznych (ang. International Commission on Radiation Units and Measurements),  
IMRT – radioterapia modulacją intensywności wiązki (ang. Intensity-Modulated Radiation Therapy),  
MLC – kolimator wielolistkowy (ang. multileaf collimator),  
MLP – perceptron wielowarstwowy (ang. MultiLayer Perceptron),  
mMLC – mikrokolimator wielolistkowy (ang. micromultileaf collimator),  
MR – rezonans magnetyczny,  
OAR – narząd krytyczny (ang. organ at risk),  
PTV – planowana objętość leczona (ang. planning target volume),  
RMSE – pierwiastek błędu średniokwadratowego (ang. root mean square error),  
SPL – system planowania leczenia,  
SRS – radiochirurgia stereotaktyczna (ang. stereotactic radiosurgery),  
SRT – radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic radiotherapy),  
TK – tomograf komputerowy,  
TV – objętość napromienianych tkanek zdrowych (ang. treated volume),  
WBRT – napromienianie obszaru całego mózgowia (ang. whole brain radiation therapy).

## 10 Spis rycin

Rycina 1. Przykładowe unieruchomienia głowy pacjenta w radiochirurgii stereotaktycznej; a) inwazyjne dla pacjenta – rama stereotaktyczna (Źródło: [www.precisionradiotherapy.com](http://www.precisionradiotherapy.com); [www.beaumontgammaknife.org](http://www.beaumontgammaknife.org)); b) nieinwazyjne – maska termoplastyczna.

Rycina 2. Przykładowe systemy formowania wiązek terapeutycznych w radiochirurgii stereotaktycznej wraz z przykładowymi układami wiązek terapeutycznych: a) Gamma Knife Perfexion wykorzystujący 192 potencjalnych wejść wiązek rozłożonych na półsferze, z czterema rozmiarami kolimatorów; b) NovalisTx wykorzystujący kolimator wielolistkowy; c) CyberKnife wykorzystujący kolimator o zmiennej średnicy wymiaru wiązki terapeutycznej – Iris. (Źródło: Gevaert T, Verellen D, Engels B, D'Haens J, De Ridder M, et al. *Clinical implementation of frameless radiosurgery. Belg J Med Oncol* 2013;7:93-7)

Rycina 3. Urządzenia radioterapeutyczne wykorzystywane w radiochirurgii stereotaktycznej: a) Gamma Knife Perfexion (Elekta); b) NovalisTx (Brainlab); c) CyberKnife (Accuray). (Źródło: Gevaert T, Verellen D, Engels B, D'Haens J, De Ridder M, et al. *Clinical implementation of frameless radiosurgery. Belg J Med Oncol* 2013;7:93-7)

Rycina 4. Uproszczony model biologicznej komórki nerwowej. (Źródło: [docus.no-ip.com](http://docus.no-ip.com))

Rycina 5. Struktura i podstawowe elementy modelu sztucznego neuronu McCulloch'a-Pitts'a – prostego perceptronu.

Rycina 6. Schemat budowy i zasada działania modelu sztucznego neuronu. Oznaczono: sygnały wejściowe, jako  $x_i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ), sygnał wyjściowy, jako  $y$ , wagi, jako  $w_i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ), liczba  $n$  określa liczbę sygnałów wejściowych.

Rycina 7. Funkcje aktywacji wiążące zsumowane wejścia neuronu z jego sygnałem wyjściowym. (Źródło: [www.uci.agh.edu.pl](http://www.uci.agh.edu.pl))

Rycina 8. Uproszczony schemat procesu uczenia sztucznej sieci neuronowej.

Rycina 9. Schemat sztucznej sieci neuronowej jednokierunkowej wielowarstwowej.

Rycina 10. Odpowiedź klasyfikatora sztucznych sieci neuronowych podczas: a) klasyfikacji, b) rozpoznania wzorców.

Rycina 11. Unieruchomienie głowy pacjenta napromienianego metodą radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem akceleratora liniowego: a) elementy maski termoplastycznej; b) maska termoplastyczna wraz z ramą stereotaktyczną dołączaną do stołu terapeutycznego.

Rycina 12. a) Lokalizator TK z zaznaczonymi na niebiesko prętami umieszczonymi w jego ścianach definiującymi układ współrzędnych w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Wizualizacja sześciu prętów lokalizacyjnych (sześć białych punktów zaznaczonych niebieskimi kółkami) na przekroju poprzecznym tomografii komputerowej w



komputerowym systemie planowania leczenia. c) Trójwymiarowa rekonstrukcja prętów lokalizacyjnych (kolor niebieski) w komputerowym systemie planowania leczenia.

Rycina 13. Wizualizacja fuzji obrazów – nałożenie obrazów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w komputerowym systemie planowania leczenia.

Rycina 14. a) Przykładowy przekrój poprzeczny wraz z konturami: PTV (kolor różowy) i narządów krytycznych w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Trójwymiarowa rekonstrukcja okonturowanych struktur: objętości PTV (kolor różowy) i narządów krytycznych w komputerowym systemie planowania leczenia.

Rycina 15. a) Przykładowy układ wiązek terapeutycznych w trójwymiarowej technice konformalnej nie-koplanarnej metodą radiochirurgii stereotaktycznej akceleratora liniowego w komputerowym systemie planowania leczenia. b) Położenie głowicy akceleratora liniowego i pozycji stołu terapeutycznego dla przykładowej (zaznaczonej kolorem żółtym na rycinie a)) wiązki nie-koplanarnej.

Rycina 16. Przykładowe układy wiązek terapeutycznych dla sześciu wybranych lokalizacji guza w mózgu w radiochirurgii stereotaktycznej.

Rycina 17. Mikrokolimator wielolistkowy  $m_3^{\text{®}}$  wykorzystywany do formowania kształtu pola napromieniania w radiochirurgii stereotaktycznej przy użyciu akceleratora liniowego. (Źródło: *BrainLab Academy Radiotherapy Training; Munich Germany; 08-10.02.2005 – materiały szkoleniowe*)

Rycina 18. Reprezentatywny plan leczenia. a) Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum. b) Pozycja listków mMLC dla przykładowego pola terapeutycznego. c) Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych w przekroju poprzecznym. d) Rozkład izodoz w przekroju poprzecznym. e) Rozkład izodoz w przekroju strzałowym i czołowym w komputerowym systemie planowania leczenia.

Rycina 19. Reprezentatywny histogram dawka – objętość dla planu leczenia radiochirurgii stereotaktycznej guza dla struktur: PTV1, nerw wzrokowy lewy, skrzyżowanie nerwu wzrokowego i pnia mózgu.

Rycina 20. Wizualizacja procedury pozycjonowania struktury obrazowanej – sferycznej kulki w punkcie izocentrum za pomocą światła laserów wraz z systemem mocującym. (Źródło: *BrainLab Academy Radiotherapy Training; Munich Germany; 08-10.02.2005 – materiały szkoleniowe*)

Rycina 21. a) Pozycjoner targetu umożliwiający ułożenie pacjenta na aparacie terapeutycznym w trakcie zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej. b) Mapka służąca do ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym, na mapce nadrukowany jest układ współrzędnych, krzyż wyznaczający pozycję zaplanowanego punktu izocentrum oraz kształt pól terapeutycznych w odległości źródła, a ściana pozycjonera.

Rycina 22. Reprezentatywny układ przestrzenny wiązek terapeutycznych z pozycji punktu izocentrum i układ przestrzenny wiązek terapeutycznych na przekroju poprzecznym: a) zakwalifikowany do badania; b) zdyskwalifikowany z badania.

Rycina 23. Histogram przedstawiający rozkład liczbowy wartości zmiennej wejściowej ogólnej – dawka zadana w analizowanej grupie 617 guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

Rycina 24. Wykres słupkowy przedstawiający zależność liczby guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1) od liczby guzów u jednego pacjenta – LPTV napromienianych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii stereotaktycznej.

Rycina 25. Histogramy zależności liczby przypadków zmiennej ogólnej – objętość struktur (PTV1, PTV2 i PTV3) oraz narządów krytycznych (OP, OL, NP, NL, SNW i PM) w 10 przedziałach klasowych dla 617 przypadków z części retrospektywnej (zadanie 1).

Rycina 26. Schemat podziału mózgu na osiem regionów: R1 – strona prawa pacjenta część przednio-czaszkowa; R2 – strona lewa pacjenta część przednio-czaszkowa; R3 – strona prawa pacjenta część tylnio-czaszkowa; R4 – strona lewa pacjenta część tylnio-czaszkowa; R5 – strona prawa pacjenta część przednio-ogonowa; R6 – strona lewa pacjenta część przednio-ogonowa; R7 – strona prawa pacjenta część tylnio-ogonowa; R8 - strona lewa pacjenta część tylnio-ogonowa. Oznaczenia poszczególnych stron pacjenta: PR – prawa, L – lewa, części pacjenta: P – przednia, T – tylna, CZ – czaszkowa, O – ogonowa

Rycina 27. Wizualizacja położenia środków geometrycznych struktur za pomocą żółtych krzyżyków (w kartezjańskim układzie współrzędnych) na przekrojach tomograficznych dla reprezentatywnego planu leczenia z części retrospektywnej badania (zadanie 1). Krzyżyk z numerem 1 pokazuje środki geometryczne dla wybranych struktur: a) PTV1; b) PTV2; c) PTV3; d) OP; e) NMP; f) SNW; g) PM.

Rycina 28. Prezentacja graficzna rozrzutu środków geometrycznych w kartezjańskim układzie współrzędnych dla grupy 617 planów leczenia z części retrospektywnej badania (zadanie 1): a) PTV1; b) PTV2; c) PTV3; d) oka prawego; e) oka lewego; f) nerwu wzrokowego prawego; g) nerwu wzrokowego lewego; h) skrzyżowania nerwu wzrokowego; i) pnia mózgu.

Rycina 29. Schemat opisu położenia struktur PTV i narządów krytycznych, za pomocą współrzędnych środków geometrycznych, w planie leczenia guza dla reprezentatywnego przypadku z retrospektywnej części badania (zadanie 1) (kolorowe punkty to środki poszczególnych struktur). Wartości liczbowe odpowiadają współrzędnym środków struktur dla zaprezentowanego przypadku.

Rycina 30. Schemat drugiego sposobu opisu geometrii pacjenta w planie leczenia guza za pomocą wektorów (strzałki oznaczają poszczególne wektory) pomiędzy strukturą PTV1

(kolor różowy), a środkami pozostałych struktur PTV i OAR dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z grupy retrospektywnej (zadanie 1).

Rycina 31. Schemat opisu położenia struktur w planie leczenia guza dla reprezentatywnego przypadku za pomocą współrzędnych środka geometrycznego PTV1 i wektorów położenia poszczególnych struktur (kolorowe strzałki odpowiadają poszczególnym wektorom). Wartości odpowiadają współrzędnym struktury PTV1 i wektorom poszczególnych struktur dla zaprezentowanego przypadku.

Rycina 32. Wizualizacja przestrzenna układu 12 wiązek terapeutycznych (tabela 14) dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

Rycina 33. Struktura dwóch jednokierunkowych sztucznych sieci neuronowych jednowarstwowej wykorzystanych w badaniu do modelowania parametrów pojedynczej wiązki terapeutycznej: a) kąta obrotu stołu –  $S$ ; b) kąta obrotu głowicy –  $G$ .

Rycina 34. Koncepcja metody oceny indeksem gamma. Dawkę referencyjną i porównaną oznaczono odpowiednio jako  $(r_r, D_r)$  i  $(r_c, D_c)$ . Kryterium zgodności, obrazuje elipsoida, definiuje  $\Delta D_M$  – granica tolerancji różnicy dawki i  $\Delta d_M$  – maksymalna różnica odległości do uzyskania zgodności [103].

Rycina 35. Konstrukcja sieci modelu sztucznych sieci neuronowych symulujących parametry układu wiązek w radiochirurgii stereotaktycznej. Parametry  $x_1, \dots, x_n$  to zmienne wejściowe sieci, gdzie  $n$  oznacza liczbę zmiennych wejściowych.  $S_1, \dots, S_{14}$  – kąty obrotu stołu,  $G_1, \dots, G_{14}$  – kąty obrotu głowicy zmienne wyjściowe kolejnych 28 sieci modelujące pojedynczy parametr orientacji wiązki.

Rycina 36. Przykładowy wynik symulacji kąta obrotu stołu drugiej wiązki do postaci binarnej dla pierwszego modelu sztucznych sieci neuronowych.

Rycina 37. Schemat struktury pojedynczej sieci z ANN1 zbudowanej z warstwy wejściowej z 39 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a)  $S1$  – kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b)  $G1$  – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

Rycina 38. Schemat struktury sieci w ANN2 zbudowanej z warstwy wejściowej z 12 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a)  $S1$  – kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b)  $G1$  – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

Rycina 39. Schemat struktury sieci w ANN3 zbudowanej z warstwy wejściowej z 23 zmiennymi wejściowymi i warstwy wyjściowej z jedną zmienną wyjściową. Celem prezentacji wybrano przykład zmiennej wyjściowej: a)  $S1$  – kąt obrotu stołu wiązki pierwszej, b)  $G1$  – kąt obrotu głowicy wiązki pierwszej.

Rycina 40. Zależność błędu uczenia dla zbioru treningowego od liczby epok dla wybranej sieci ANN1.

Rycina 41. Rozkład dawki w przekroju poprzecznym – referencyjnym, strzałkowym i czołowym wraz z wizualizacją układu przestrzennego wiązek dla FM-planu i ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Rycina 42. Rozkład dawki w przekroju poprzecznym – referencyjnym, strzałkowym i czołowym wraz z wizualizacją układu przestrzennego wiązek dla FM-planu i ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Rycina 41. Rozkład izodoz: 60%, 80%, 90%, 95%, 99% w przekroju poprzecznym uzyskany dla: a) FM-planu; b) ANN1-planu; c) ANN2-planu; d) ANN3-planu dla reprezentatywnego przypadku z grupy 52 guzów z części prospektywnej badania.

Rycina 43. Porównanie rozkładu izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% w programie OmniPro IMRT dla reprezentatywnego przypadku guza z prospektywnej części badania. W górnym oknie umieszczano plan referencyjny FM-plan, poniżej plan porównywany ANN-plan i wynik w postaci oceny gamma.

Rycinie 44. Procent obszaru pola (%FA) utworzonego przez poszczególne poziomy izodoz: 60%, 80%, 90%, 95% i 99% z porównania FM-planów z trzema poszczególnymi ANN-planami (ANN1, ANN2, ANN3) dla 52 guzów z części prospektywnej badania.

## 11 Spis tabel

Tabela 1. Rozkład liczbowy bazy danych przypadków (guzów) w planach leczenia pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych wykorzystanych do opracowania modeli sztucznych sieci neuronowych z podziałem na przypadki (guzy) i pacjentów należących do zadania 1 – części retrospektywnej i zadania 2 – części prospektywnej badania i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Tabela 2. Dane demograficzne: wiek, płeć dla grupy 539 pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych z podziałem na zadanie 1 (retrospektywne), zadanie 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Tabela 3. Rozpoznanie kliniczne 539 pacjentów napromienianych metodą radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych z podziałem na zadanie 1 (retrospektywne), zadanie 2 (prospektywne) i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Tabela 4. Szczegółowy rozkład liczbowy guzów napromienionych w trakcie jednej frakcji radiochirurgii z podziałem na przypadki należące do zadania 1, zadania 2 i obu zadań łącznie (zadanie 1+2).

Tabela 5. Statystyki opisowe: wartość średnia, mediana, wartość minimalna i maksymalna oraz odchylenie standardowe (SD) dla zmiennej objętość PTV1, PTV2, PTV3 i narządów krytycznych dla danych retrospektywnych (zadanie 1).

Tabela 6. Rozrzut zmiennej R – rozkład liczbowy PTV1/guzów w poszczególnych regionach dla 617 planów leczenia guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

Tabela 7. Zestawienie 12 zmiennych wejściowych ogólnych ANN wraz z zakresem ich wartości (wartość minimalna – min i maksymalna – max), medianą i SD - odchyleniem standardowym dla 617 planów leczenia guzów z części retrospektywnej badania (zadanie 1).

Tabela 8. Zestaw współrzędnych opisujących położenie środków poszczególnych struktur opisanych za pomocą trzech współrzędnych oznaczonych w komputerowym systemie planowania leczenia jako A-P, Lateral, Vertical, odpowiadających odpowiednio współrzędnym (x,y,z) w układzie kartezjańskim.

Tabela 9. Wartości liczbowe określające położenia środków struktur PTV i OAR za pomocą współrzędnych (x,y,z) w układzie kartezjańskim dla reprezentatywnego planu leczenia guza z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

Tabela 10. Zakres wartości liczbowych: wartość minimalna i maksymalna dla 27 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN, określających położenie środków geometrycznych struktur w danym planie leczenia guza za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) dla grupy 617 planów leczenia z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Objaśnienie: zmienna wejściowa geometryczna PTV1x – oznacza współrzędną x środka geometrycznego struktury PTV1, PTV1y – współrzędną y, PTV1z – współrzędną z. Kolejne oznaczenia zmiennych są analogiczne do wyżej opisanego.

Tabela 11. Wartości liczbowe długości wektora  $w$  wraz z wartościami współrzędnych struktur, z których korzystano w trakcie obliczeń dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z zadania 1 (retrospektywne).

Tabela 12. Zestaw wartości liczbowych określających położenie struktur za pomocą długości wektorów i PTV1 opisanego za pomocą współrzędnych kartezjańskich (x,y,z) dla reprezentatywnego przypadku planu leczenia guza z zadania 1 (retrospektywne).

Tabela 13. Zakres wartości liczbowych: wartość minimalna i maksymalna dla 11 zmiennych wejściowych geometrycznych ANN, określających położenie struktur w danym planie leczenia guza za pomocą współrzędnych (x,y,z) środka geometrycznego struktury PTV1 i 8 wektorów dla pozostałych struktur dla grupy 617 planów leczenia z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

Tabela 14. Zestaw parametrów dla 12 wiązek terapeutycznych z odpowiadającymi im wartościami liczbowymi kątów obrotu stołu –  $S$  i głowicy -  $G$ , będącymi zmiennymi wyjściowymi ANN dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1).

Tabela 15. Reprezentacja binarna zmiennej wyjściowej dawka zadana –  $D$  o wartości 18 Gy;  $D = 18$  Gy w postaci ciągu 10 wartości binarnych odpowiadających 10 neuronom identyfikowanym, jako  $iDn$  – kolejne neurony zmiennej wyjściowej dla  $n = 1, 2, \dots, 10$ .

Tabela 16. Reprezentacja binarna zmiennej wyjściowej na przykładzie wiązki pierwszej dla kąta obrotu stołu  $15^0$   $SI = 15^0$  do postaci ciągu 73 wartości binarnych, odpowiadających 73 neuronom identyfikowanym, jako  $oSIj$  – kolejne neurony zmiennej wyjściowej dla  $j = 1, 2, \dots, 73$ .

Tabela 17. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 39 zmiennych wejściowych dla ANN1 dla reprezentatywnego przypadku z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

Tabela 18. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 12 zmiennych wejściowych dla ANN2 dla reprezentatywnego przypadku wybranego z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

Tabela 19. Zestaw wartości liczbowych i ich reprezentacja binarna 23 zmiennych wejściowych dla ANN3 dla reprezentatywnego przypadku wybranego z grupy 617 planów leczenia guzów z retrospektywnej części badania (zadanie 1). Oznaczenia poszczególnych zmiennych wejściowych (kolumna druga), ich wartość liczbową (kolumna trzecia) i odpowiadająca im postać binarna  $i_1, i_2, \dots, i_{10}$  – kolejne neurony (kolumna czwarta do czternastej).

Tabela 20. Błąd pierwiastka błędów średniokwadratowych RMSE wyliczeń kątów obrotu stołu S i głowicy G dla zbioru testowego – 100 planów leczenia guzów obliczony dla poszczególnych modeli sztucznych sieci neuronowych: ANN1, ANN2, ANN3.

Tabela 21. Układ i liczba wiązek w planach leczenia: FM-planie, ANN1-planie, ANN2-planie i ANN3-planie dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

Tabela 22. Parametry dawek odczytane z histogramów dawka – objętość dla PTV1 i narządów krytycznych dla FM-planu i ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla reprezentatywnego guza z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Tabela 23. Wartości dawki średniej –  $\bar{D}$  i odchylenie standardowe – SD dla parametrów  $D_{\max}$  PTV1,  $D_{\min}$  PTV1,  $D_{\max}$  Ciało,  $D_{\max}$  OP,  $D_{\max}$  OL,  $D_{\max}$  NWP,  $D_{\max}$  NWL,  $D_{\max}$  PM,  $D_{\max}$  SNW dla FM-planu, ANN1-planu, ANN2-planu, ANN3-planu dla 52 planów leczenia guzów z grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

Tabela 24. Średnie objętości PTV1 objęte izodozą 95% -  $V_{95\%}$  dla FM-planów i ANN-planów o dla kolejnych 52 planów leczenia guzów dla grupy prospektywnej badania (zadanie 2).

Tabela 25. Wartości pierwiastka błędów średniokwadratowych – RMSE. Porównano parametry: dawki maksymalne i minimalne w PTV1, dawki maksymalne w narządach krytycznych (oko prawe i lewe, nerw wzrokowy prawy i lewy, skrzyżowanie nerwów wzrokowych i pień mózgu) oraz dawki maksymalne w ciele pacjenta, liczbę wiązek (LW),  $V_{95\%}$  - objętości PTV1 objętej 95% izodozą i indeks konformalności (CI 95%) dla FM-plan vs. ANN1-plan, ANN2-plan, ANN3-plan dla 52 planów leczenia guzów z grupy prospektywnej (zadanie 2).

Tabela 26. Wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym dla parametru procent obszaru pola (%FA) wyznaczone dla obszarów objętych przez izodozy: 60%, 80%, 90%, 95%

i 99% z porównania FM-planów z trzema ANN-planami dla 52 guzów z części prospektywnej badania. Oznaczenia: średnia – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe.



## 12 Streszczenie

**Wprowadzenie.** Radiochirurgia stereotaktyczna obecnie jest standardowym leczeniem szeregu zmian patologicznych zlokalizowanych w centralnym układzie nerwowym, włączając ogniska przerzutowe [4,17-24]. Układ przestrzenny wiązek terapeutycznych w radioterapii jest ściśle skorelowany z położeniem guza w obszarze mózgu, jego odległością od narządów krytycznych i wielkością zadanej dawki promieniowania jonizującego w guzie [11,44]. Radiochirurgia z zastosowaniem akceleratora liniowego wymaga zastosowania od kilku do kilkudziesięciu koplanarnych lub nie-koplanarnych wiązek promieniowania, dobieranych przez fizyka medycznego [9,45,72,81]. Złożoność tkwiąca w szerokim wachlarzu potencjalnych układów wiązek otwiera możliwość zastosowanie sztucznych sieci neuronowych, jako narzędzia wspomagającego proces doboru układu wiązek w radioterapii [70,72]. Istotną zaletą sztucznych sieci neuronowych (ang. artificial neural network) (ANN) w porównaniu do tradycyjnych metod modelowania jest to, że sieci neuronowe nie wymagają zdefiniowania algorytmu [56,68]. Sztuczne sieci neuronowe są wykorzystywane w wielu zastosowaniach medycznych: podczas standaryzacji planowania leczenia [69-71], w celu dostosowania parametrów planowania leczenia [72,73], poprawy procesu leczenia [74] i w celu predykcji wyników leczenia [75,76,77].

**Cel.** Celem głównym pracy było zbadanie możliwości zastosowania modeli sztucznych sieci neuronowych, jako narzędzia wspomagającego proces optymalizacji rozkładów dawek – proces doboru układu wiązek promieniowania jonizującego w radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych.

**Material.** Do badania włączono 669 przypadków - planów leczenia guzów wewnątrzczaszkowych, z których 617 (retrospektywnych) użyto w procesie uczenia ANN, a na 52 (prospektywnych) przeprowadzono walidację.

**Metoda.** Model architektury ANN wykorzystany w badaniu to wielowarstwowy perceptron do rozpoznawania wzorców [72], który składał się z szeregu identycznych neuronów, uczonych ze wsteczną propagacją błędów, przygotowany w opracowanym w badaniu programie. Skonstruowano trzy modele (ANN1, ANN2 i ANN3), w których zmienne wejściowe uzyskano z planów leczenia i parametrów określających położenie struktur. Zmiennymi wyjściowymi były: kąty obrotu stołu (S) i głowicy (G). Całkowita liczba utworzonych sieci do modelowania układu wiązek była równa 28 ( $2 \times 14 = 28$ ). Gdzie 2 – oznacza dwie sieci modelujące parametry pojedynczej wiązki (S/G), 14 – maksymalną liczbę

wiązek w planach leczenia badania. Każdą zmienną wejściową przetworzono w ciąg 10 liczb, odpowiadających 10 neuronom (znormalizowaną według wartości maksymalnej). Zmienne wyjściowe zapisano w postaci binarnej 73 liczb, odpowiadających 73 neuronom, przetworzono w ciąg 72 liczb ( $360^0/5^0 = 72$ ;  $5^0$  dokładność). Dodano 73 pozycję, liczba -1 oznacza brak, a liczba 1 zastosowanie danej wiązki w planie leczenia.

W ANN1 zastosowano 12 ogólnych zmiennych wejściowych: dawka, liczba PTV, objętość PTV i objętość narządów krytycznych. Do opisu położenia struktur wykorzystano współrzędne kartezjańskie (27 zmiennych). W rezultacie, całkowita liczba zmiennych wejściowych dla ANN1 wynosiła  $12 + 27 = 39$ , z których każdy został przetworzony w ciąg 10 liczb (neuronów). Stąd całkowita liczba neuronów w warstwie wejściowej wynosiła 390 neuronów. W ANN2 zastosowano algorytm genetyczny do oceny i optymalizacji ANN1, w celu zmniejszenia liczby zmiennych wejściowych z 39 (ANN1) do 12 ( $12 \times 10 = 120$  neuronów) [58-60]. W ANN3 do opisu położenia struktur wykorzystywano wektory. Stąd ANN3 zawierał 12 zmiennych wejściowych ogólnych i 11 zmiennych geometrycznych, w sumie ( $23 \times 10 = 230$  neuronów).

Walidację opracowanych modeli sztucznych sieci neuronowych zrealizowano po przez porównanie planów leczenia obliczonych dla układu wiązek wygenerowanych przez trzy modele ANN (ANN-plany) z planem leczenia opracowanym całkowicie przez fizyka medycznego.

Porównano ANN-plany z planami opracowanymi przez fizyka medycznego za pomocą: histogramów dawka – objętość, błędu pierwiastka błędu średniokwadratowego (ang. root mean square error) (RMSE) oraz indeksu gamma.

**Wyniki.** Rozkłady dawki obliczone na podstawie parametrów wiązek wygenerowanych przez wszystkie trzy ANN były zgodne z rozkładami opracowanymi całkowicie przez fizyka medycznego. Średnia objętość PTV objęta izodozą 95%, wynosiła 99,2% w planie leczenia opracowanym przez fizyka medycznego vs. 99,3%, 98,5% i 99,2% dla ANN1, ANN2 i ANN3, odpowiednio. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi planami. Rozkłady izodoz w planach leczenia utworzonych porównywanych indeksem gamma dla wiązek wygenerowanych przez ANN1 wykazywały największą zgodność z planami fizyka medycznego (indeks gamma). Wartości pierwiastka błędu średniokwadratowego były zbliżone dla trzech modeli ANN, chociaż dla ANN1 uzyskano najniższe wartości RMSE.

**Wnioski.** Wykazano użyteczność kliniczną opracowanych modeli sztucznych sieci neuronowych, jako narzędzia wspomagającego proces optymalizacji rozkładów dawek w

radiochirurgii stereotaktycznej zmian wewnątrzczaszkowych w zakresie doboru układu wiązek terapeutycznych.

## 13 Abstract

**Introduction.** In recent years, stereotactic radiosurgery has become a standard treatment option for many pathologies of the central nervous system, including metastases [4,17-24]. The number of beams needed and their arrangement in radiotherapy are strictly related to the prescribed dose of ionizing radiation to the PTV and the location of nearby critical organs [11,44]. When a linear accelerator is used to perform stereotactic radiosurgery, optimal treatment plans are achieved when the plan consists of several coplanar and non-coplanar beams selected by the medical physicist [9,45,72,81]. The complexity inherent to this wide array of potential beam configurations opens up the possibility of applying an artificial intelligence as support tool to the process of selecting the beam in radiotherapy [70,72]. A significant advantage of artificial neural networks (ANN) over conventional modeling methods is that the neural net requires no prior knowledge of the functional relationship between the various input values, nor between input and output parameters [56,68]. Indeed, ANNs have been used in many medical applications, as an adjunct to standardized treatment planning [69-71], to adjust treatment planning parameters [72,73], to improve the treatment process [74], and to predict treatment outcomes [75,76,77].

**Aim.** The main aim of this study was to investigate the possibility of using artificial neural network models as support tool the process of optimizing dose distributions - the process of selecting of ionizing radiation beams of stereotactic radiosurgery intracranial cases.

**Material.** The total number of lesions included in the study was 669 lesions – treatment plans of intracranial cases of which 617 (retrospective) were used to train ANN and 52 (prospective) for validation.

**Methods.** The ANN model architecture used in this study was Generalized Feedforward Multilayer Perception for Pattern Recognition [72], which consisted of a number of identical neurons, trained by different backpropagation neural networks implemented on locally written software. The three ANN models (ANN1, ANN2, ANN3) were constructed with input data obtained from the treatment plan. Output data were: table (T) and gantry (G) angle. The total number of networks created to model the beam arrangement was equal to 28 ( $2 \times 14 = 28$ ). Where 2 – means two networks modeling two single-beam parameters (T/G), 14 - the maximum number of beams in the treatment plans. Each input parameter was converted to numerical form (normalized according to the maximal value) and assigned a 10 digit code,

which corresponded to 10 neurons. Output parameters were represented by 73 digits, which corresponded to 73 neurons, and converted to a 72-digit number ( $360^0/5^0 = 72$ ;  $5^0$  accuracy) plus the 37th position with -1 for presence and 1 for absence of the particular angle.

The ANN1 model used 12 general parameters as follows: prescribed dose, planning target volume (PTV), organs at risk. Cartesian coordinates were used to select the geometric parameters (27 inputs). As a result, the total number of inputs for ANN1 was  $12 + 27 = 39$ , each of which was assigned a 10-digit code (neurons), thus providing a total of 390 neurons. The ANN2 model used a genetic algorithm to evaluate and optimize the ANN1 in order to reduce the number of inputs from 39 (in ANN1) to 12, with the consequent reduction in the number of neurons ( $12 \times 10 = 120$  neurons) [58-60]. The ANN3 used vectors to select geometric parameters. ANN3 thus contained 12 general inputs and 11 geometric inputs, for a total of 23 inputs ( $23 \times 10 = 230$  neurons).

Validation developed artificial neural network models realized by comparing the treatment plans for the beams generated by the three models of artificial neural networks (ANN-plans) with the treatment plan developed only by medical physics.

The ANN-generated plans were compared to the medical physicist-generated plans using dose-volume histograms, root-mean-square error (RMSE) and gamma index methods.

**Results.** Dose distributions calculated based on the beam arrangement generated by the three ANN models were comparable with dose distributions prepared only by the medical physicist. The mean volume of PTV covered by the 95% isodose was 99.2% in the medical physicist's plan vs. 99.3%, 98.5% and 99.2% for ANN1, ANN2, and ANN3, respectively. No significant differences were observed between the plans. ANN1 showed the best agreement (gamma index) with the medical physicist's plan. While RMSE errors in the three ANN models were comparable, ANN1 showed the lowest (best) values.

**Conclusion.** The results of this study indicate the usefulness of ANN models as a support tool for optimization the dose distributions of stereotactic radiosurgery intracranial cases in the selection of the beam arrangement.