



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ
Fakulta Stavební
Podpořeno nadací ČVUT MediaLab

Študentská vedecká konferencia
Akademický rok 2014/2015

Vícekritériální optimalizace léčeb- ného plánu protonové terapie

Meno a priezvisko študenta, ročník, odbor: Marek Tyburec, 4. ročník, C
Vedúci práce: Doc. Ing. Matěj Lepš, Ph.D.
Katedra / Ústav: Stavební mechanika

Obsah

Abstrakt	3
Abstract	3
1 Úvod	4
1.1 Radioterapie	4
1.2 Srovnání protonové a fotonové terapie	5
1.3 Léčebný plán protonové terapie	5
2 Šíření záření prostorem	6
2.1 Analytické vyjádření Braggovy křivky	6
2.2 Vliv nehomogenit na tvar Braggovy křivky	7
2.3 Teorie mnohonásobného rozptylu	7
3 Vícekriteriální programování	8
3.1 Formulace vícekriteriálního programování	8
3.2 Dominované a nedominované řešení	8
3.3 Paretova množina a Paretův povrch	8
3.4 Vícekriteriální lineární programování	9
3.4.1 Cílové programování	9
3.4.2 Bensonův algoritmus	10
3.4.3 Paralelní verze Bensonova algoritmu	12
3.4.4 Nedominovaná řešení rovnoměrně rozmístěná na Paretově povrchu	12
4 Optimalizace léčebného plánu	13
4.1 Formulace problému	14
4.2 Volba vhodného řešení	15
4.3 Příklady optimalizace	16
4.3.1 Minimalizace primárních fluencí – 1D případ s ozařováním ze dvou směrů a vlivem nehomogenit	16
4.3.2 Lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 1D příklad s ozařováním ze dvou směrů	16
4.3.3 Vícekriteriální lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 1D příklad s ozařováním ze dvou směrů	17
4.3.4 Vícekriteriální lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 3D případ s ozařováním ze dvou směrů	18
4.4 Časová náročnost výpočtu léčebného plánu	19
5 Závěr	20
Použitá literatura	21

Abstrakt

Tato práce se zabývá vícekriteriální optimalizací léčebného plánu protonové terapie.

Nejprve je představen zjednodušený model šíření záření prostorem: je zavedena Bortfeldova analytická aproximace popisu šíření protonů v homogenním médiu, je zaveden vliv změny prostředí a nehomogenit. Vliv změny směru záření – mnohonásobný rozptyl – je uvažován pomocí Highlandovy aproximace.

V následující části práce je ve stručnosti představeno vícekriteriální lineární programování a několik možných přístupů vedoucích k jeho řešení, zejména Bensonův algoritmus, resp. jeho paralelní a neparalelní verze.

Samotná optimalizace je nejprve definována jako lineární program, ve kterém se minimalizuje množství vyzařených protonů. Z důvodu řešitelnosti je problém upraven na lineární program s volnými cíli. Finální modifikací je vícekriteriální řešení lineárního programu s volnými cíli, které umožní výběr nejvhodnějšího řešení rozhodovatelem.

V závěru práce je vyhodnocena časová náročnost implementace popsané v této práci a jsou shrnuty její výhody.

Abstract

This paper deals with multi-criteria optimization of proton therapy treatment plan.

In the first section an approximate model describing radiation spread in space is introduced: Bortfeld's analytical approximation of Bragg curve in homogenous media, influence of tissues changeovers and heterogeneities. Direction change of proton beam is described by Highland's approximation of theory of multiple scattering.

In the second section there are shortly introduced some approaches which lead towards the solution of multiobjective linear programming (MOLP), especially parallel and nonparallel form of Benson's algorithm.

The optimization is firstly defined as a linear program minimizing the amount of radiated proton particles. Because of the uncertainty of feasibility of this task a linear program with free goals is introduced. Final modification is offered by multiobjective solution of linear programming with free goals which permits the decision maker to choose the most appropriate proton therapy treatment plan suitable for particular patient.

In the conclusion time demands of implementation proposed in this paper are evaluated.

1 Úvod

Onkologická onemocnění jsou jednou z nejčastějších¹ příčin úmrtí nejen na území České republiky². K jejich léčbě lze přistupovat různými způsoby, mezi které se řadí také radioterapie. Radioterapie je založena na ozařování zhoubného (maligního) nádoru pomocí ionizujícího záření, přičemž je snaha minimalizovat následky pro okolní zdravou tkáň. Nejčastěji používanými částicemi jsou svazky elektronů nebo fotonů. V poslední době se ale začínají používat také svazky hadronů – tedy protonů a lehkých iontů.

1.1 Radioterapie

Podle polohy zdroje záření lze radioterapii rozdělit na zevní radioterapii a brachy-radioterapii. Brachyradioterapie je založena na postupu, kdy se zářič (tekutina nebo pevný útvar) dostane do blízkosti nádoru, který je ozařen. Je tak dosaženo poměrně malého poškození okolní tkáně. Při zevní radioterapii je naopak zdroj záření umístěn mimo tělo pacienta. Jelikož se záření šíří k nádoru skrz kůži a další tkáň, jedná se tedy o méně šetrnou metodu (Hynková, Doležalová, Šlampa).

Aby došlo k destrukci nádoru TAR (z anglického *target* – cíl), předepisují lékaři určitou dávku záření, kterou musí částice v místě nádoru odevzdat. Jelikož je tato předepsaná dávka záření poměrně značná, je pacient ozařován vícekrát dávkou nižší. Stejným způsobem je lékařem předepsána určitá maximální dávka záření pro okolní kritické orgány OAR (z anglického *Organs at Risk*), případně pro všechny okolní tkáně, aby nedošlo k jejich přílišnému poškození.

Procházející proud částic způsobuje ionizaci tkání, dochází k excitaci molekul a ke vzniku volných radikálů, čímž se poškozuje část molekul DNA jednotlivých buněk. Po ozaření používají buňky reparační mechanismy, aby DNA opravily. Buňky nádoru mají ale tyto mechanismy narušené, čímž je v případě dostatečné dávky záření zabráněno jejich dělení, případně jsou přímo zničeny.

Pro tvorbu léčebného plánu je důležité sestavení trojrozměrného modelu tkáně v okolí nádoru. Z toho důvodu se používá magnetická rezonance (MR) nebo CT vyšetření (z anglického *Computed Tomography* – počítačová tomografie), kterými se získají dvourozměrné řezy tkání v určité vzdálenosti od sebe, z nichž se následně sestaví celý prostorový model tkáně (Schlegel et al., 2006).

Do prostorového modelu nádoru jsou umístěny samostatně jednotlivé svazky záření a optimalizuje se jejich intenzita, resp. fluence. Cílem je, aby dávka záření mimo nádor byla nižší než v nádoru, a rozdíl obou dávek záření co největší. Také je umožněno ozařování nádorů složitějšího tvaru. Tomuto postupu se v případě fotonové terapie říká IMRT (z anglického *Intensity Modulated Radiation Therapy* – radioterapie s modulovanou intenzitou), v případě protonové terapie IMPT (z anglického *Intensity Modulated Proton Therapy* – protonová terapie s modulovanou intenzitou).

Při přípravě léčebného ozařovacího plánu pomocí IMPT nebo IMRT je použito tzv. inverzní plánování, kdy je lékařem nejprve vybrána oblast nádoru a jsou stanoveny požadované dávky záření, poté se vyberou kritické orgány. Vše probíhá formou za-

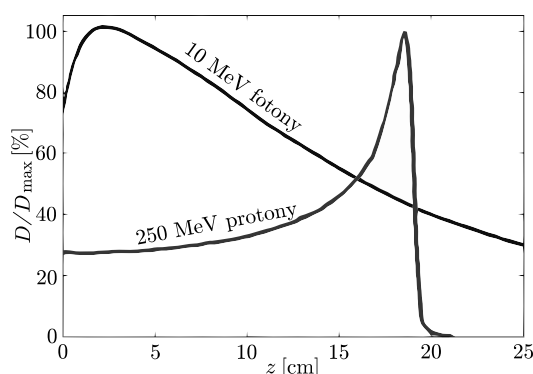
¹ Dle (sta, 2013) je rakovina po selhání oběhové soustavy druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice.

² Podle statistiky Světového fondu pro výzkum rakoviny (WCRF) je v České republice ročně diagnostikováno 293,8 pacientů s rakovinou na 100 000 obyvatel, což jí zaručuje celkové 14. místo a jeden z nejvyšších výskytů rakoviny vůbec

kreslení do snímků z CT vyšetření. Optimalizační program posléze dopočítá požadované intenzity (fluence) tak, aby bylo dosaženo požadovaného zadání (Hynková, Doležalová, Šlampa).

1.2 Srovnání protonové a fotonové terapie

V případech fotonové i protonové terapie jsou částice urychlovány v cyklickém urychlovači částic (cyklotronu nebo synchrociklotronu) na požadovanou kinetickou energii (běžně se používá 70-230 MeV). Dávka záření, která je vyzářena ve směru hloubky z , závisí i na užitých částicích. Na obrázku 1 je zobrazeno srovnání odevzdané dávky záření protonů a fotonů ve vodě.



Obrázek 1 Porovnání odevzdané dávky záření protonového a fotonového paprsku v závislosti na hloubce. Protonový paprsek má výrazný extrém – Braggův vrchol. Obrázek byl převzat z (Lang, Riesterer, 2013).

Protony odevzdávají většinu dávky záření v krátkém intervalu, tzv. Braggově vrcholu. Pozice tohoto vrcholu závisí na energii (rychlosti) protonů, lze tak dosáhnout dostatečného zasažení nádoru při současně nižší dávce záření okolním tkáním. Fotony oproti tomu odevzdávají největší hodnotu dávky záření v malé vzdálenosti od zdroje záření, zpravidla v tkáních ještě před nádorem. Hodnota absorbované dávky záření tkáněmi postupně se vzdáleností klesá. Z důvodu nižšího zasažení okolních tkání je dražší protonová terapie využívána zejména pro nádory v blízkosti kritických orgánů – nádory mozku, očí, krku, prostaty apod.

1.3 Léčebný plán protonové terapie

K samotnému návrhu léčebného plánu se používá velmi přesné pravděpodobnostní metody Monte Carlo, jejíž nevýhodou je velká časová náročnost. Následná optimalizace mnohdy trvá i více než půl dne. Optimální léčebné plány se proto připravují v předstihu, po předchozí návštěvě pacienta před ozařováním. Zároveň ozařování probíhá postupně v intervalu několika dnů.

Ve vzniklých časových rozestupech může ovšem nádor výrazně změnit tvar a starý pracně vytvořený léčebný plán nedává smysl. Je třeba v co nejkratší době opět sestavit nový plán, který by dané změny reflektoval.

Tato práce se postupně zabývá nejprve zjednodušeným popisem šíření protonového záření v prostoru a zavádí vliv rozdílných tkání, kterými se paprsek šíří. Uvažován je prostorový efekt mnohonásobného rozptylu záření. Dále ve stručnosti představuje vícekritériální lineární programování a zavádí vícekritériální model, kterým je možné

získat celou množinu optimálních řešení daného problému. Následně je tato metoda aplikována na úlohu optimalizace léčebného plánu protonové terapie.

Cílem této práce je sestavit a vyřešit optimalizační úlohu v programu MATLAB, která umožní v dostatečně krátkém čase reflektovat změny v geometrii nádoru nebo jeho okolí.

2 Šíření záření prostorem

Léčba rakoviny ozařováním je založena na odevzdání určité dávky záření do určeného místa nádoru. Pro samotnou léčbu je proto nezbytné určit závislost odevzdané dávky záření (resp. absorbované dávky záření tkáněmi) na vzdálenosti od zdroje záření. V případě protonové terapie se křivka vyjadřující tuto závislost nazývá Braggova křivka.

2.1 Analytické vyjádření Braggovy křivky

V roce 1997 vyjádřil Thomas Bortfeld analytickou aproximaci tvaru Braggovy křivky pro protonové záření (Bortfeld, 1997). Samotnou funkci svazků záření protonů šířících se prostorem lze vyjádřit v závislosti na několika veličinách.

První z nich je počáteční kinetická energie E_0 , která byla protonům udělena v cyklotronu. V důsledku srážek protonů s okolními částicemi jejich kinetická energie postupně klesá, až ve vzdálenosti R_0 – dosahu – má přesně polovina protonů o původně stejné počáteční energii E_0 kinetickou energii nulovou.

Výsledný aproximovaný vztah popisující absorbovanou dávku záření je:

$$D(z, E_0) = \Phi_0 \frac{e^{-\frac{\zeta(z, E_0)^2}{4}} \sigma(E_0)^{\frac{1}{p}} \Gamma\left(\frac{1}{p}\right)}{\sqrt{2\pi} \rho \alpha^{\frac{1}{p}} [1 + \beta(E_0)]} \times \\ \times \left[\frac{1}{\sigma(E_0)} \mathcal{P}_{-\frac{1}{p}}(-\zeta(z, E_0)) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma\beta + \frac{\epsilon}{R_0(E_0)} \right) \mathcal{P}_{-\frac{1}{p}-1}(\zeta(z, E_0)) \right] \quad (1)$$

V rovnici (1) se vyskytuje hned několik veličin. První jsou konstanty závislé na materiálu, kam kromě veličin α a p patří také hustota materiálu ρ , podíl primární fluence přispívající k počáteční části energetického spektra ϵ , parametr sklonu ve vztahu redukce fluence β a podíl lokálně absorbované energie uvolněné v neelastických nukleárních interakcích γ . Konkrétní hodnoty materiálových konstant platných pro vodu jsou uvedeny opět v práci T. Bortfelda (Bortfeld, 1997). Dále se zde vyskytují veličiny závislé na hodnotě počáteční energie E_0 , konkrétně směrodatná odchylka σ a také ζ , která je definována dle vztahu

$$\zeta(z, E_0) = \frac{R_0(E_0) - z}{\sigma(E_0)} \quad (2)$$

Symbol $\mathcal{P}$ označuje funkci parabolického válce (Weisstein, 2005).

Pro samotnou optimalizaci je nejdůležitější veličinou Φ_0 , primární fluence³. Fluence popisuje počet kvant záření procházejících za 1 s jednotkovou plochou postavenou kolmo v daném místě ke směru šíření kvant, v tomto případě v místě zdroje záření

³ Jednotkou fluence je (počet částic/s)/m²

$z = 0$ cm. Zde je důležité zdůraznit, že dávka záření $D(z)$ je na primární fluenci lineárně závislá.

2.2 Vliv nehomogenit na tvar Braggovy křivky

V této části kapitoly je předešlá formulace upravena tak, aby umožňovala spočítat změnu dávky záření při změně materiálů označovaných jako nehomogenity.

Fyzici zde využili podobnosti šíření protonového záření ve vodě a v tkáni. Díky tomu je možné zavést tzv. vodní ekvivalent WET. Vodní ekvivalent udává takovou tloušťku vodní vrstvy t_w , ve které je shodná ztráta energie jako v konkrétní tloušťce určité tkáně t_m .

Hodnotu vodního ekvivalentu lze spočítat dle Bethe-Blochovy rovnice:

$$WET(E) \approx t_w = t_m \left(\rho \frac{Z}{A} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma(E)^2 \beta(E)^2}{I} - \beta(E)^2 \right] \right) \Big|_w^m, \quad (3)$$

kde Z je atomové (protonové) číslo, A je nukleonové číslo, m_e je hmotnost elektronu, c je rychlost světla, I je excitační energie a β je rychlost protonu vypočítaná dle teorie relativity.

2.3 Teorie mnohonásobného rozptylu

V letech 1947 a 1948 napsal Molière teorii, která popisuje vliv náhodných srážek s okolními částicemi na změnu směru šíření záření (Molière, 1947), (Molière, 1948). Z důvodu její složitosti byla později vytvořena Virgilem L. Highlandem její aproximace, která výpočet značně zjednodušila a zachovala dostatečnou přesnost (Highland, 1975). Následně byla Highlandova aproximace ještě upravena B. Gottschalkem tak, aby platila i pro velké tloušťky (Gottschalk et al., 1993). Výsledný tvar je:

$$\theta_0 = 14,1 q \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{t}{L_R} \right) \times \left[\int_0^t \left(\frac{1}{p(E)v(E)} \right)^2 \frac{dt'}{L_R} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (4)$$

kde θ_0 je charakteristický úhel mnohonásobného rozptylu, q je náboj incidentní částice, t je tloušťka materiálu, L_R je radiační délka, p je hybnost částice a v je její rychlost.

V trojdimenzionálním prostoru je potom možné popsat záření kolmo ke směru šíření záření Gaussovským rozdělením:

$$f(x, y, z) = \frac{1}{2\pi\theta_0^2} e^{\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\arctan \frac{\sqrt{x^2+y^2}}{z}}{\theta_0} \right)^2 \right]}, \quad (5)$$

kde souřadnice x a y jsou ortogonální směry ke směru šíření z .

3 Vícekriteriální programování

3.1 Formulace vícekriteriálního programování

Vícekriteriální programování je úloha matematického programování, ve které je předepsáno několik navzájem si odporujících účelových funkcí. Tyto úlohy jsou ve skutečnosti velmi běžné. Jako příklad lze uvést nákup osobního automobilu – je snaha maximalizovat technický stav a příslušenství automobilu, ale zároveň minimalizovat náklady. Pokud by bylo uvažováno jen první kritérium, mohlo by být výsledkem například nové Lamborghini v ceně několika milionů. V případě pouze minimalizace nákladů by výsledkem mohla být stará nepojízdná Škoda 120. Nicméně ani jedno řešení není ve skutečnosti vyhovující. Následující stránky se zabývají tím, jak vybrat řešení, které bude co nejvhodnější vzhledem ke všem účelovým funkcím.

Obecně může být problém formulován jako

$$\min[f_1(x) \dots f_q(x)]: x \in \chi, \quad (6)$$

kde x jsou návrhové proměnné náležející prostoru proměnných $\chi \subseteq \mathbb{R}^n$, n je počet návrhových proměnných; q účelových funkcí tvoří prostor účelových funkcí $Y \subseteq \mathbb{R}^q$. Tvar prostoru proměnných je nejčastěji předepsán formou implicitně zadaných omezujících podmínek

$$\chi := \{x \in \mathbb{R}^n: g(x) \leq 0, h(x) = 0\}. \quad (7)$$

3.2 Dominované a nedominované řešení

Řešením uvedených omezujících podmínek lze získat dva druhy řešení (Jablonský, 2002). Necht' existují přípustná řešení $x^{(0)}, x^{(1)} \in \chi$.

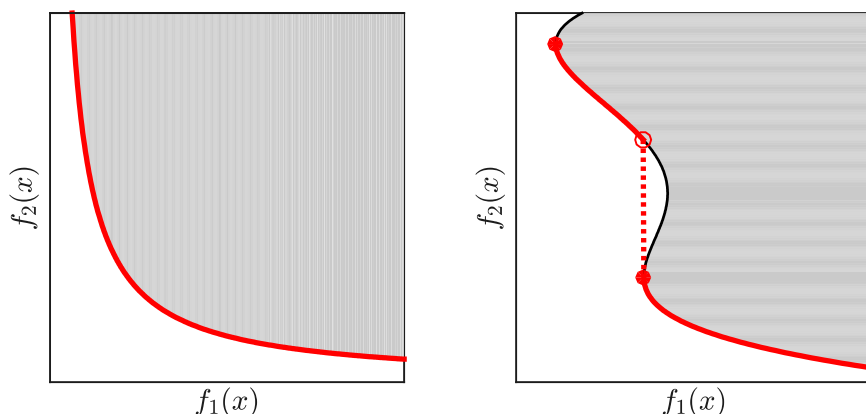
- Přípustné řešení $x^{(1)}$ dominuje přípustnému řešení $x^{(0)}$, jestliže pro všechny účelové funkce $f_j(x)$, $j \in \{1, \dots, q\}$ platí $f_j(x^{(1)}) \leq f_j(x^{(0)})$ a pro alespoň jednu účelovou funkci $f_k(x)$ je $f_k(x^{(1)}) < f_k(x^{(0)})$.
- Pokud neexistuje přípustné $x^{(1)}$ takové, že $x^{(1)}$ dominuje $x^{(0)}$, potom se $x^{(0)}$ nazývá nedominované nebo Paretové řešení.

Konkrétně to znamená, že neexistují žádná řešení, pro která by byly hodnoty všech účelových funkcí lepší než pro řešení nedominovaná.

3.3 Paretova množina a Paretův povrch

Množina všech přípustných nedominovaných řešení v prostoru proměnných se nazývá Paretova množina (*Pareto set*). Obdobně se zavádí termín Paretův povrch (*Pareto front*), což je množina všech nedominovaných řešení v prostoru účelových funkcí.

Dle tvaru rozlišujeme Paretovu množinu a Paretův povrch konvexní nebo nekonvexní, viz srovnání na obrázku 2.



Obrázek 2 Tvar Paretova povrchu. Vlevo je konvexní Pareťv povrch; vpravo je Pareťv povrch nekonvexní. Prostor ůcelovůch funkcí Υ je znůzornůn ůedou barvou. Pareťvskůe řešení je vyznačeno červenů.

3.4 Vícekriteriální lineární programování

Pokud jsou všechny omezující podmínky, tj. funkce $g(x)$ a $h(x)$ z rovnice (7), a zároveň všechny ůcelovů funkce $f(x)$ z rovnice (6) lineární, lze tuto ůlohu řešit pomocí vícekriteriálního lineárního programování (VLP).

Ůlohu VLP lze zapsat v následujícím tvaru:

$$\min Cx : \{Ax \leq b, l_b \leq x \leq u_b\} \quad (8)$$

Matice C je matice ůcelovůch funkcí o rozměrech $n \times q$, každý její řádek představuje jednu ůcelovou funkci. Omezující podmínky jsou určeny maticí A o rozměrech $m \times n$ a sloupcovým vektorem b o délce m . Hodnota m určuje počet omezujících podmínek. Návrhové proměnné x mohou být omezeny dolní mezí l_b nebo horní mezí u_b .

Cílem řešení ůlohy VLP je zpravidla získání určitého kompromisního nedominovaného řešení (případně celé Pareťvy množiny), jelikož běžně nenastává situace, kdy jsou v jednom bodě zároveň minimalizovány (nebo maximalizovány) všechny ůcelovů funkce. K řešení VLP lze využít několik různých přístupů. Tři z nich zde uvádím.

3.4.1 Cílové programování

V cílovém programování je kompromisní řešení získáno na základě předem definovaných cílů. Dle (Jablonský, 2002) je lze rozdělit do následujících druhů:

- **Pevné cíle** vyjadřují omezení, která musí být nutně splněna. V případě nemožnosti jejich splnění je lineární program neřešitelný. Pevné cíle mají podobu omezujících podmínek $Ax \leq b$.
- **Volné cíle** jsou omezení, která umožňují určité bilanční změny mezi levou a pravou stranou omezujících (ne)rovníc. Jsou proto zavedeny kladné odchylkové proměnné δ^+ a δ^- . Proměnná δ^+ uvádí míru překročení hodnoty pravé strany rovnice, proměnná δ^- uvádí míru nedosažení hodnoty pravé strany rovnice. Potom je možné napsat $Ax = b + \delta^+ - \delta^-$.

V cílovém programování se jako ůcelovů funkce užívá většinou minimalizace odchylkových proměnných, konkrétně minimalizace maximální odchylkové proměnné nebo minimalizace váženého součtu všech odchylkových proměnných.

Odchylové proměnné mohou být také seřazeny podle důležitosti, kterou lze vyjádřit např. pomocí vah.

3.4.2 Bensonův algoritmus

Bensonův algoritmus vychází z předpokladu, že je počet cílových funkcí výrazně nižší než počet návrhových proměnných, tj. $q = \dim(Y) \ll n = \dim(X)$. V takovém případě lze očekávat, že se více různých bodů na Paretově množině χ_E promítne do jednoho bodu na Paretově povrchu Y_E . Z toho důvodu Benson předpokládal, že je získání celého Paretova povrchu výrazně méně výpočetně náročné než získání celé Paretovy množiny (Benson, 1998).

Zároveň se lze domnívat, že výběr konkrétního kompromisního Paretovského řešení bude probíhat v závislosti právě na hodnotách účelových funkcí, není proto důležité získat všechna řešení Paretovy množiny. Z těchto důvodů navrhl Benson způsob řešení vícekritériálního lineárního programování v prostoru účelových funkcí.

Uvažujme, že je dána množina všech nedominovaných řešení účelových funkcí Y_E a množina všech přípustných řešení účelových funkcí $Y \subseteq \mathbb{R}^q$. Potom lze vhodně zvolit Y' tak, aby $Y_E \subseteq Y' \subset \mathbb{R}^q$. Polytop Y' musí být omezený⁴.

Dále zadáme vnitřní bod p , přípustné řešení v prostoru účelových funkcí, a body y_{AI} , tzv. antiideální bod, pro který platí:

$$y_{AI} = \min\{y \in Y'\}. \quad (9)$$

Antiideální bod není součástí množiny řešení účelových funkcí, má nižší hodnotu než všechna přípustná řešení: $y_{AI} < y \in Y$. Dále sestrojíme vektor $\overrightarrow{py_{AI}}$ a nalezneme minimální skalár $\rho \in (0; 1)$, aby platila podmínka

$$p + \rho \times \overrightarrow{py_{AI}} \leq Cx \quad (10)$$

Vzhledem k tomu, že je Paretův povrch v úlohách lineárního programování vždy konvexní⁵, získáme řešením této rovnice jediné a zároveň nedominované řešení původní úlohy. Výjimku tvoří případ, kdy některá z účelových funkcí nabývá pro všechna řešení konstantní hodnoty.

Základem k dalšímu kroku je dvojice duálních lineárních programů:

$$P(y) = \min(z): \{Ax \leq b, Cx - z \leq y\}, \quad (11)$$

$$D(y) = \min(b^T u + y^T w): \{A^T u + C^T w \leq 0, \sum w \geq 1, u \geq 0, w \geq 0\}. \quad (12)$$

Získáním duálních proměnných k primárnímu programu (11) nebo přímo řešením duálního programu (12) dostaneme hodnoty duálních proměnných u a w , které slouží k sestrojení (nad)roviny:

$$\mathcal{H}(u, w) = \{y \in \mathbb{R}^q: \langle w, y \rangle = \langle b, u \rangle\}. \quad (13)$$

⁴ Pokud není prostor účelových funkcí omezený, je nutné toto omezení vytvořit uměle tak, aby neovlivnilo výsledek optimalizace.

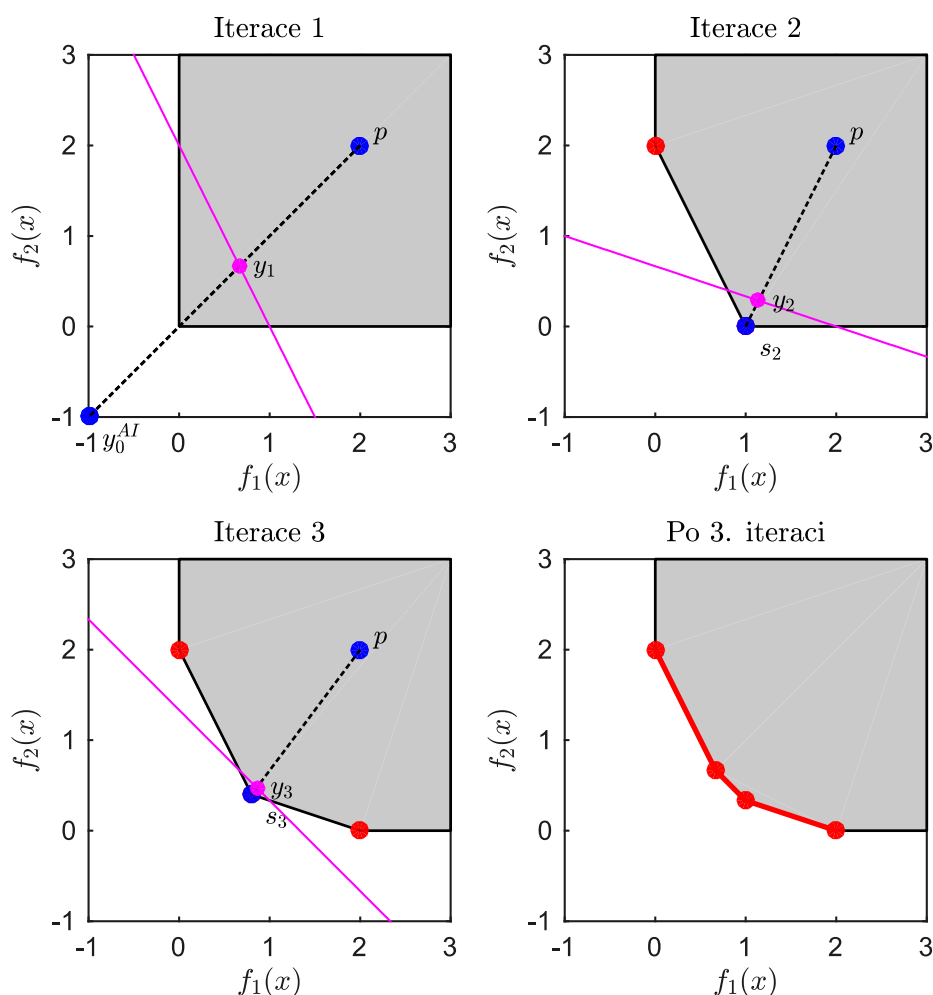
⁵ Vzhledem k lineárním omezujícím podmínkám jsou tvořeny množiny přípustných řešení v prostoru návrhových proměnných i v prostoru účelových funkcí tvořeny vždy konvexním polytopem.

Následně je možné „oříznout“ polytop Y' (nad)rovinou $\mathcal{H}$ o oblast, která není součástí přípustného řešení Y . Polytop Y' je vhodné zachovávat ve formě lineárních nerovnic. Při uvažování počátečního tvaru Y' zadaného nerovnicemi $A'y \leq b$ je „oříznutý“ prostor dán podmínkami ve tvaru:

$$\begin{bmatrix} A' \\ -w \end{bmatrix} y \leq \begin{bmatrix} b' \\ b^T u \end{bmatrix}. \quad (14)$$

U takto zadaného polytopu je nutné určit všechny jeho vrcholové body s , které je možné získat např. podle postupu uvedeného v (Chen et al., 1991). Pro tuto konkrétní implementaci v MATLABu byla použita volně dostupná funkce `con2vert` od Michaela Kledera (Kleder, 2005).

Získané vrcholy s se rozdělí do dvou skupin: na ty, které jsou součástí množiny řešení Y , tj. zároveň nedominovaná řešení ležící v Y_E , a na zbylé, které slouží jako opětovný vstup pro (10) místo antiideálního bodu y_{AI} . Takto se postupuje až do té doby, než všechny vrcholy polytopu s leží v Y . Řešením je získání celého Paretova povrchu. Schéma postupu algoritmu je zobrazeno na obrázku 3.



Obrázek 3 Schéma iteračního postupu Bensonova algoritmu.

Lze dokázat, že počet iterací Bensonova algoritmu je konečný. Dle práce (Shao et al., 2008) je možné zavést řešení dle zadané přesnosti – Paretovův povrch je poté

získán pouze přibližně, ale úloha je vyřešena i v několikanásobně kratším čase. Tuto úpravu zde nezavádím.

3.4.3 Paralelní verze Bensonova algoritmu

Vzhledem k velké rozšířenosti vícejádrových procesorů je možné jejich využití pro paralelizaci výpočtů. V ideálně paralelizovatelném programu se časová úspora rovná hodnotě $\frac{n_c-1}{n_c}$, kde n_c je dostupný počet jader procesoru.

V Bensonově algoritmu se nachází několik cyklů. Hlavním je `while` cyklus, který je spuštěn na začátku algoritmu a jeho obsah se opakuje každou iteraci. Uvnitř `while` cyklu se nachází dva `for` cykly:

- **Cyklus 1:** Získání kompromisních řešení ve směrech vektorů $\overrightarrow{sp}$, viz rovnice (10), a nalezení (nad)rovin definujících ořez polytopu, viz rovnice (11) nebo (12).
- **Cyklus 2:** Ověření, zda vypočtené vrcholy polytopu s leží v množině Y .

Důležitým předpokladem pro paralelizaci algoritmu je nezávislost jednotlivých operací, které mají být paralelizovány, mezi sebou. Jelikož je u výše uvedených cyklů tato podmínka splněna a zároveň je předem známý počet a velikost výsledných veličin, jedná se o ideální část algoritmu pro paralelizaci.

V prostředí MATLAB byla paralelní verze algoritmu implementována cyklem `parfor`.

3.4.4 Nedominovaná řešení rovnoměrně rozmístěná na Paretově povrchu

Z důvodu správného rozhodnutí by měl mít rozhodovatel přístup k takovým nedominovaným řešením, která jsou na daném Paretově povrchu co nejrovnoměrněji rozmístěna. Z tohoto předpokladu vychází následující algoritmus, který právě tento požadavek zohledňuje.

Vydeme-li z Bensonova algoritmu, viz sekce 3.4.2, lze pomocí rovnice (10) získat nedominované řešení ležící na Paretově povrchu ve směru určeného vektorem $\overrightarrow{py_{AI}}$. Pro různé směry jsou vypočtena rozdílná nedominovaná řešení. Tato řešení se nacházejí jak na hranách, tak i na stěnách polytopu, což může být výhodou, jelikož tak lze dosáhnout vyvážených řešení.

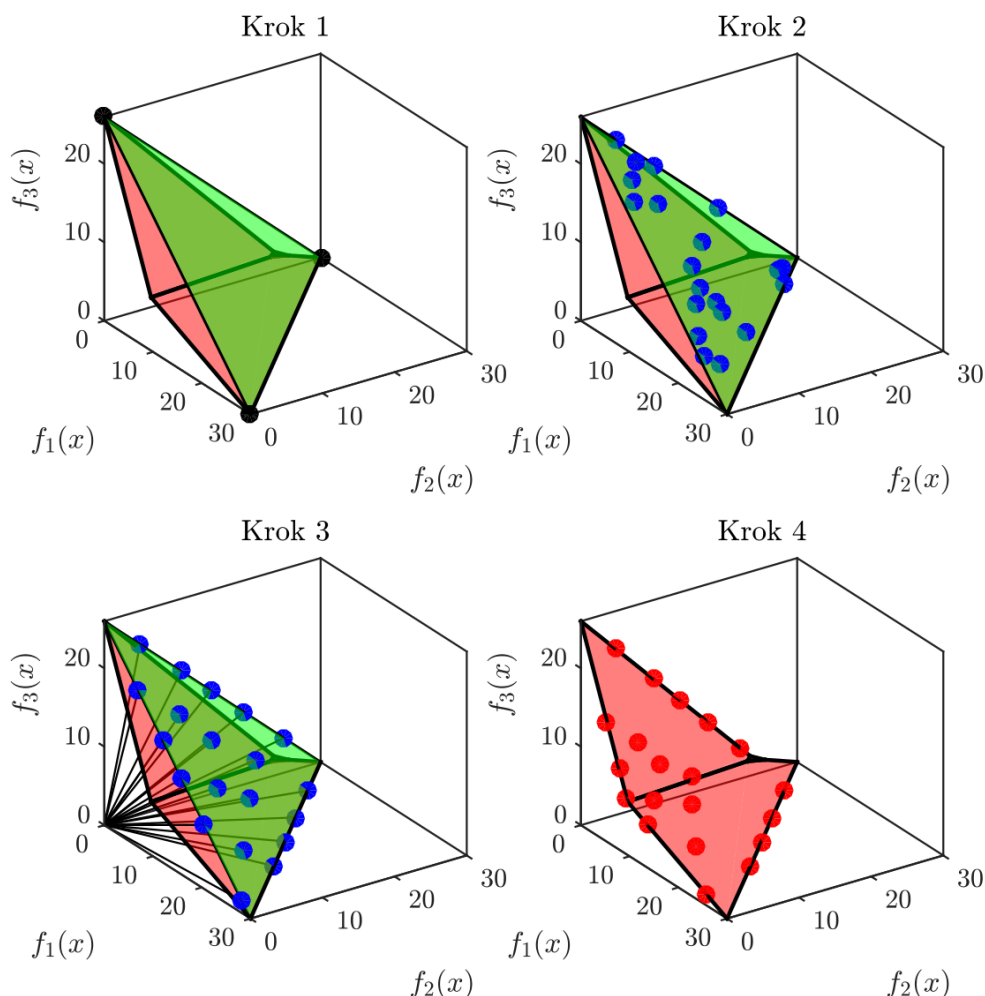
V prvním kroku algoritmu je důležité získat extrémní (tzn. maximální v případě minimalizace účelových funkcí) hodnoty všech účelových funkcí, tj. hraniční body Paretova povrchu. Těmito body se následně proloží nadrovina⁶, která je charakterizována svým normálovým vektorem. Tato nadrovina je poté omezena konvexním obalem okolo extrémních hodnot účelových funkcí.

Na vzniklém facetu jsou pomocí generátoru náhodných bodů, viz (Devroye, 1986) a (Myšáková, 2013), náhodně rozmístěny body. Poloha bodů je následně upravena pomocí vhodného nástroje pro návrh experimentů; v této práci je použita modifikovaná verze algoritmu `distmesh` (Tyburec, 2014a). Tím je dosaženo rovnoměrného návrhu.

V dalším kroku jsou sestaveny směrové vektory určené spojením antiideálního bodu a rozmístěných bodů. Jejich pomocí jsou dle rovnice (10) získány přibližně

⁶ Ve 2D případě se jedná o přímku, ve 3D o rovinu.

rovnoměrně rozmístěné body na Paretově povrchu. Postup algoritmu je zobrazen na obrázku 4.



Obrázek 4 Postup řešení pro získání rovnoměrně rozmístěných nedominovaných řešení.

4 Optimalizace léčebného plánu

Léčebný plán protonové terapie je jistý předpis, který určuje, v jakém směru a jakou intenzitou bude konkrétní pacient ozařován. Pro jeho sestavení je nutné získat 3D model tkáně v okolí nádoru, zpravidla pomocí počítačové tomografie nebo magnetické rezonance.

Do každého řezu prostorového modelu jsou radiačním onkologem vyznačeny významné struktury – kritické orgány (OAR) a nádor (TAR). Cílem ozařování je zasáhnout oblast nádoru takovou dávkou záření $D_{TAR,min}$, aby byl zničen, případně bylo znemožněno dalšímu dělení nádorových buněk (Hynková, Doležalová, Šlampa). Při ozařování nádoru se nelze vyhnout zasažení okolních běžných tkání⁷. Aby pro ně nebylo nutné zapisovat velké množství omezujících podmínek, zavádí se obvykle maximální dávka záření v nádoru $D_{TAR,max}$ (Petit, Seco, Kooy, 2013).

⁷ Jedná se např. o kůži, kosti a obecně o tkáň, skrz kterou musí záření projít.

V případě, že se v blízkosti nádoru nachází nějaká anatomická kriticky důležitá struktura OAR, jejíž ozáření by mělo nevratné důsledky, je zde stanovena určitá maximální dávka záření $D_{OAR,max}$ tak, aby jim bylo zabráněno.

4.1 Formulace problému

Dávku záření lze ve směru šíření, hloubce z , charakterizovat rovnicí (1), z níž vyplývá, že je dávka záření D lineárně závislá na primární fluenci Φ_0 . Úlohu lze poté pomocí omezujících podmínek zadanými omezeními $D_{TAR,min}$, $D_{TAR,max}$ a $D_{OAR,max}$ formulovat jako lineární program, kde se minimalizuje celkové množství vyzařovaných protonů:

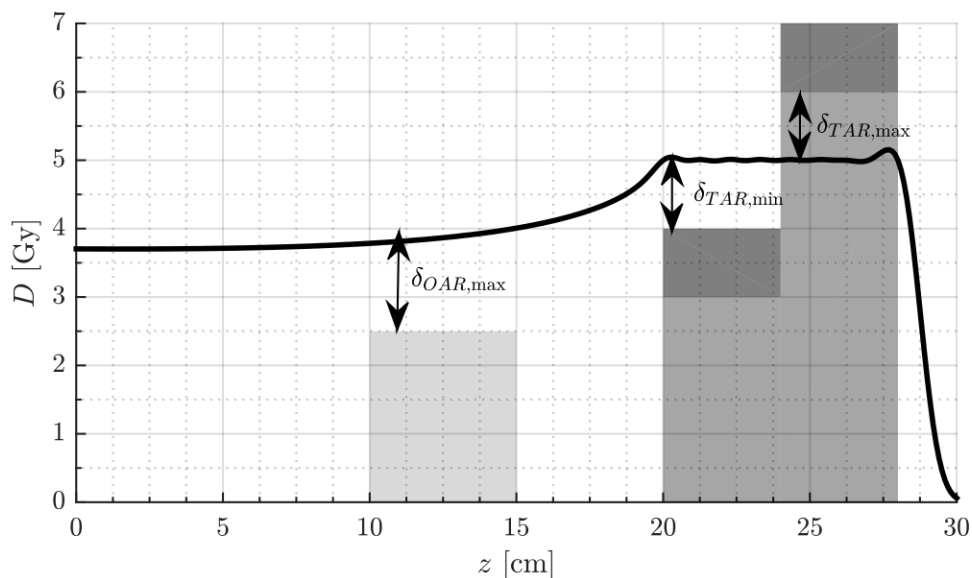
$$\begin{aligned} \min \sum_{i=1}^n \Phi_{0,i} : \{ & \sum_{i=1}^n D_{ij}(\Phi_{0,i}) \leq D_{OAR,max}, \\ & \sum_{i=1}^n D_{ij}(\Phi_{0,i}) \geq D_{TAR,min}, \\ & \sum_i D_{ij}(\Phi_{0,i}) \leq D_{TAR,max}, \\ & \forall \Phi_{0,i} \geq 0 \}, \end{aligned} \quad (15)$$

kde index n označuje počet Braggových křivek. Ověřuje se splnění všech relevantních omezujících podmínek v každém voxelu j zvlášť.

V případě, že je množina řešení takto formulované úlohy neprázdná, je výsledkem lineárního programu jedno globálně optimální řešení, které je ale zpravidla extrémní – některého z požadovaných omezení je dosaženo přesně a v případě jakékoliv nepřesnosti při ozařování již není předepsané dávky záření dosaženo.

Aby se bylo možné vyhnout případu, kdy u programu (15) neexistuje řešení, je úloha přeformulována na úlohu cílového lineárního programu s jednostrannými volnými cíli, viz sekce 3.4.1. Pro oblast nádoru je zavedena odchylková proměnná $\delta_{TAR,min}$, která udává, kolik Grayů zbývá k dosažení předepsané minimální dávky záření v nádoru $D_{TAR,min}$, a odchylková proměnná $\delta_{TAR,max}$, uvádějící míru překročení dávky záření přes hodnotu $D_{TAR,max}$. Pro oblast kritického orgánu OAR je zavedena odchylková proměnná $\delta_{OAR,max}$, udávající množství dávky záření, o kterou byla překročena hodnota $D_{OAR,max}$. Význam jednotlivých veličin je zobrazen také na obrázku (5). Minimalizuje se „penalizační funkce“ odchylkových proměnných. Uvedený lineární program má poté tvar:

$$\begin{aligned} \min \sum \delta : \{ & \sum_{i=1}^n D_{ij}(\Phi_{0,i}) \leq D_{OAR,max} + \delta_{OAR,max}, \\ & \sum_{i=1}^n D_{ij}(\Phi_{0,i}) \geq D_{TAR,min} - \delta_{TAR,min}, \\ & \sum_i D_{ij}(\Phi_{0,i}) \leq D_{TAR,max} + \delta_{TAR,max}, \\ & \forall \Phi_{0,i} \geq 0, \forall \delta \geq 0 \}. \end{aligned} \quad (16)$$



Obrázek 5 Volné cíle v úloze optimalizace léčebného plánu protonové terapie. Světle šedou barvou je vyznačen OAR, tmavě šedou oblast nádoru TAR.

Řešením uvedeného lineárního programu je možné získat opět jedno konkrétní extrémní řešení. Nicméně úloha je již vždy řešitelná.

4.2 Volba vhodného řešení

Pro získání více kompromisních řešení, která by umožnila rozhodovateli volbu, lze použít vícekritériální lineární programování (VLP). Aplikovat lze všechny metody ze sekce 3.

Získaná kompromisní řešení lineárního programu je možné rozdělit na:

- **Vrchol polytopu.** Tato řešení jsou při některé nulové odchylkové proměnné extrémní – v některých případech se může jednat i o všechny vrcholy.
- **Bod na hraně polytopu.** Řešení jsou extrémní pouze tehdy, pokud hrana polytopu spojuje dva vrcholy polytopu a oba tvoří extrémní řešení se stejnou nulovou odchylkovou proměnnou.
- **Bod na stěně polytopu.** Řešení není extrémní, pokud zároveň neleží na hraně polytopu.

Vydeme-li z výše uvedeného dělení kompromisních řešení, je patrné, že nejvhodnější je získat taková řešení, která leží na stěnách polytopu a jsou na nich rovnoměrně rozmístěná, což zaručí rozhodovateli dostatečnou možnost volby. K tomu bylo užito postupu uvedeného v sekci 3.4.4. V případě, že je požadovaný počet řešení příliš vysoký, je úloha časově náročná⁸. Poté se již může vyplatit získat všechny body⁹ ležící na Paretově povrchu využitím Bensonova algoritmu, který byl pro tuto práci také implementován, viz sekce 3.4.2.

⁸ Pro získání každého jednotlivého kompromisního řešení je nutné vyřešit jeden lineární program.

⁹ Výstupem Bensonova algoritmu jsou vrcholy polytopu a omezující podmínky definující jejich propojení facetami.

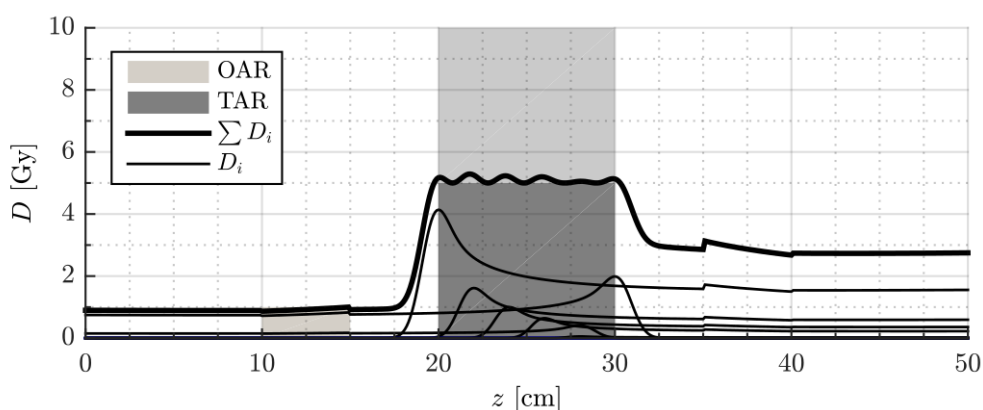
4.3 Příklady optimalizace

V této části jsou prezentovány některé optimalizační úlohy, které reprezentují výše popsanou teorii. Postupně je nejprve uvažována formulace dle lineárního programu (15), dle lineárního cílového programu (16) a v poslední části je uvažováno vícekritériální řešení.

4.3.1 Minimalizace primárních fluencí – 1D případ s ozařováním ze dvou směrů a vlivem nehomogenit

Úlohy, kde je minimalizována suma primárních fluencí (počet protonů), jsou řešitelné jen díky vhodnému zadání. Lze si též povšimnout, že limitních dávek je v některých hloubkách dosaženo přesně.

Příklad takové úlohy je znázorněn na obrázku 6. Jedná se o úlohu s uvažováním vlivu nehomogenit, kdy se ve vzdálenostech 10-15 cm a 35-40 cm nachází kost. Nádor mezi hloubkami 20-30 cm je ozařován z obou stran z hloubek $z_1 = 0$ cm a $z_2 = 50$ cm. Limitní dávky záření pro oblast nádoru jsou předepsány jako $D_{TAR,max} = 10$ Gy a $D_{TAR,min} = 5$ Gy. Kritický orgán se nachází v hloubce 10-15 cm a maximální dávka záření je $D_{OAR,max} = 1$ Gy.



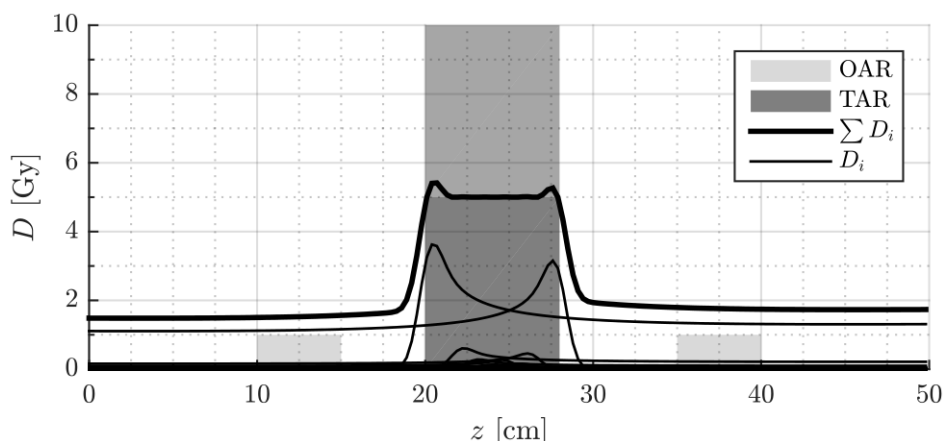
Obrázek 6 Optimalizovaný 1D léčebný plán s vlivem nehomogenit a ozařováním z obou stran.

4.3.2 Lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 1D příklad s ozařováním ze dvou směrů

V této části je uveden případ, který již není pomocí lineárního programu (15) řešitelný. Platí zde ale stále extrémní dosažení limitních podmínek.

Uvažujme zdroje záření v hloubkách $z_1 = 0$ cm a $z_2 = 50$ cm a nádor v rozmezí 20-28 cm. Limitní dávky záření v oblasti nádoru jsou $D_{TAR,min} = 5$ Gy a $D_{TAR,max} = 10$ Gy. Kritické orgány jsou dva – v hloubce 10-15 cm a 35-40 cm a oba mají předepsanou stejnou maximální dávku záření $D_{OAR,max,1} = D_{OAR,max,2} = 1$ Gy.

Řešením dle lineárního programu (16) získáme výsledek zobrazený na obrázku 7. Z obrázku vyplývá, že úloha dle formulace (15) nemá řešení – vždy je buď překročena maximální dávka záření v některém kritickém orgánu, nebo není dosaženo požadované minimální dávky záření v nádoru. Konkrétní výsledek získaný pomocí cílového lineárního programování překračuje maximální povolenou dávku záření v obou kritických orgánech, ale zároveň zachovává požadovanou dávku záření v nádoru.



Obrázek 7 Optimalizovaný 1D léčebný plán vyřešený pomocí cílového lineárního programování. Ozařování z obou stran.

4.3.3 Vícekriteriální lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 1D příklad s ozařováním ze dvou směrů

U vícekriteriálního lineárního programování je umožněna rozhodovateli volba výběru optimálního z možných kompromisních řešení.

Jelikož výstupem programu může být značné množství kompromisních řešení, bylo implementováno také jednoduché uživatelské rozhraní v prostředí GUIDE programu MATLAB. Volba řešení je umožněna na základě hodnot odchylkových proměnných, tzn. míře překročení nebo nedosažení zadaných limitních mezí. Tím je dána rozhodovateli jasná představa, jaké změny při vybrání jiného řešení docílí. V 1D případě je pro porovnání umožněno zobrazit několik řešení současně.

Zároveň jsou v uživatelském prostředí zobrazeny DVH histogramy pro kritické orgány a nádor, které zobrazují rovnoměrnost pokrytí dávky záření a rovněž mohou ovlivnit výběr konkrétního léčebného plánu.

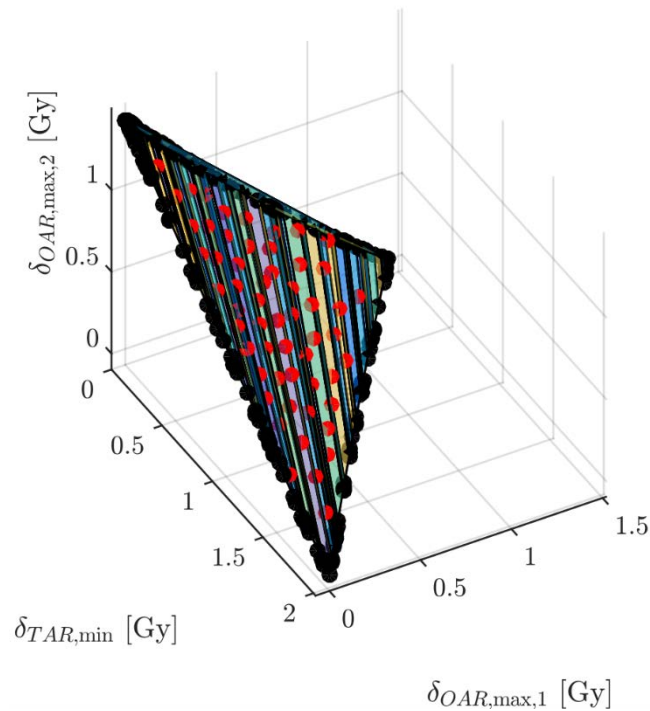
V případě, že se jedná o úlohu se dvěma nebo třemi účelovými funkcemi, je možné v programu zobrazit kompletní Paretův povrch. V opačném případě lze, jelikož větší počet dimenzí není možné efektivně zobrazit, alespoň zobrazit body na Paretově povrchu ve všech kombinacích dvoudimenzionálních a trojdimenzionálních prostorů, které tvoří prostor účelových funkcí.

Budeme uvažovat již uvedený případ z předchozí části 4.3.2, pouze je zde vypuštěno omezení $D_{TAR,max}$, jelikož v tomto případě nemělo význam (hodnota účelové funkce byla vždy nulová). Celkově jsou tedy vyhodnocovány 3 účelové funkce:

$\delta_{TAR,min}$, $\delta_{OAR,max,1}$ a $\delta_{OAR,max,2}$.

Výstupem programu je zobrazení libovolného počtu kompromisních řešení a také Paretova povrchu, viz obrázek 8. Z obrázku lze vyčíst několik informací: všechny vrcholy polytopu (na obrázku 177 černých bodů) se v tomto případě nachází na hranici Paretova povrchu; dále hrany Paretova povrchu ležící v rovinách $\delta_{OAR,max,1} = 0$ a $\delta_{OAR,max,2} = 0$ jsou přímé, jedinou nepřímou hranou je hrana v rovině $\delta_{TAR,min} = 0$.

Pro snazší možnost výběru jsou také červeně zobrazeny body, které byly na Paretově povrchu vygenerovány rovnoměrným rozmístěním modifikovanou metodou distmesh.



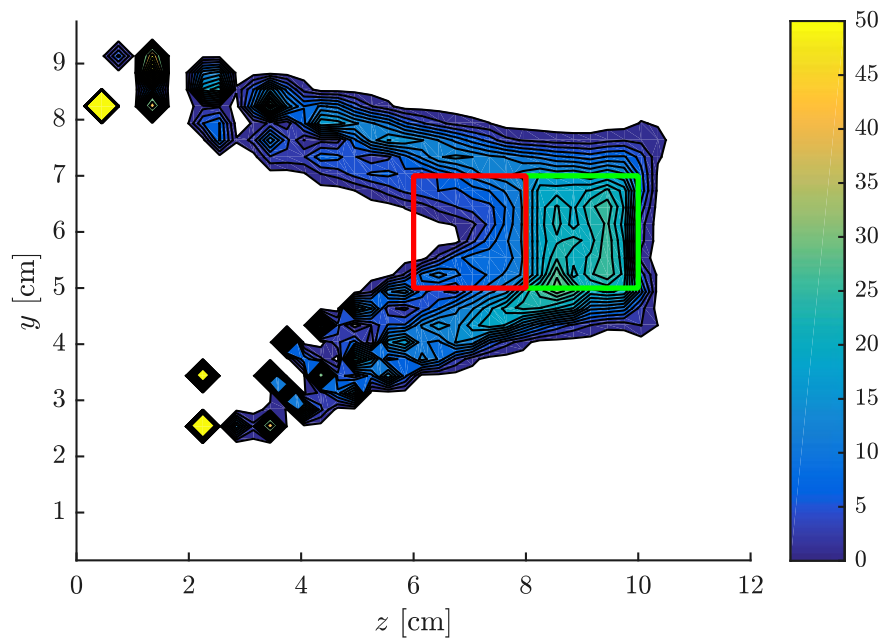
Obrázek 8 Implementace zobrazení řešení vícekritériálního lineárního cílového programu – Paretův povrch.

4.3.4 Vícekritériální lineární programování s jednostrannými volnými cíli – 3D případ s ozařováním ze dvou směrů

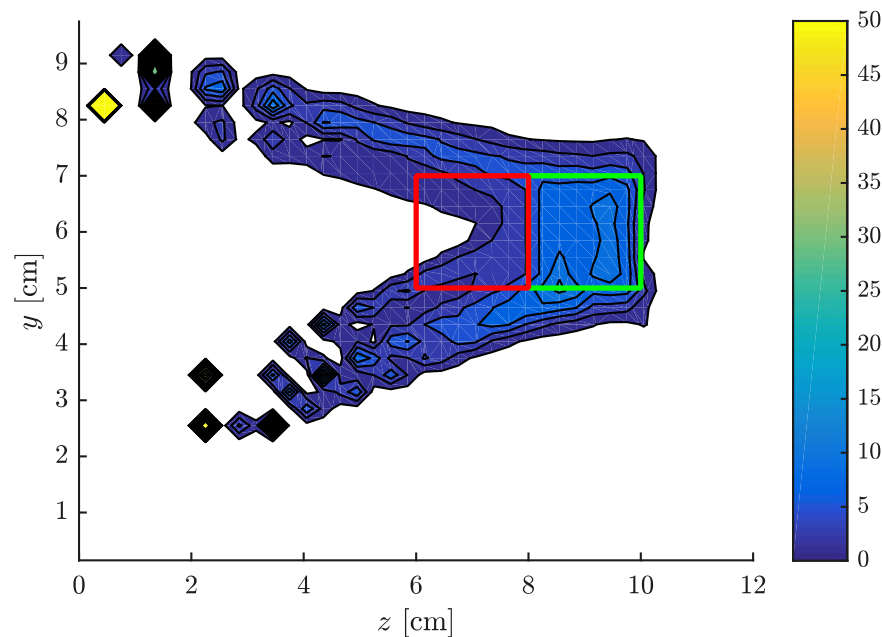
V případě 3D ozařování je nádor ozařován z roviny zadané obecnou rovnicí roviny $ax + by + cz + d = 0$ a směrovým vektorem $\vec{u} = (x, y, z)$. Geometrie prostředí a významných anatomických struktur (TAR a OAR) jsou popsány pomocí lineárních omezujících podmínek. V případě, že jsou tvary nekonvexní, je nutné je rozdělit na více konvexních částí.

Zde budeme uvažovat jednoduchou úlohu se zadanými limitními hodnotami $D_{TAR,min} = 20$ Gy, $D_{OAR,max} = 5$ Gy a popsané geometrii v okolí nádoru:

Geometrie nádoru je definována jako $8 \leq x \leq 10$; $5 \leq y \leq 7$ a $8 \leq z \leq 10$, geometrie kritického orgánu je $8 \leq x \leq 10$; $5 \leq y \leq 7$ a $6 \leq z \leq 8$. Zdroj záření (cyklotron) vyzařuje z roviny $0x + 1y + 4z - 10 = 0$ ve směrech $\vec{u}_1 = (0; -0,2; 0,7)$ a $\vec{u}_2 = (0; 0,3; 0,7)$. Výsledkem optimalizace jsou vrcholy Paretova povrchu, viz řešení zobrazená na Obrázku 9 a 10 – jedná se o řezy vedené rovinou $x = 9,75$ cm.



Obrázek 9 3D léčebný plán s ozařováním ze dvou směrů. Zde je dosaženo požadované dávky záření $D_{TAR,min}$.



Obrázek 10 3D léčebný plán s ozařováním ze dvou směrů. Zde je dosaženo požadované maximální dávky záření $D_{OAR,max}$.

4.4 Časová náročnost výpočtu léčebného plánu

Výpočet časové náročnosti implementace popsané v této práci byl proveden na počítači s běžnými parametry¹⁰. Pro samotnou vícekriteriální optimalizaci byl použit

¹⁰ Pro optimalizaci byl využit MATLAB R2014b na počítači Acer Aspire V15 s procesorem Intel Core i5-4210H o frekvenci 2,90 GHz a RAM 8 GB DDR3L SDRAM. Použitý operační systém byl Ubuntu 14.04 64bit.

pouze Bensonův algoritmus, resp. jeho paralelní i neparalelní verze. Naměřené hodnoty jsou zaznamenány v tabulce 1.

Z tabulky je patrné, že časová, resp. výpočetní, náročnost uvedeného postupu optimalizace $t_{opt,non}$ je závislá na počtu omezujících podmínek $N_{constr.}$ – tj. konkrétně na velikosti nádoru V_{TAR} , velikosti kritického orgánu V_{OAR} a na vzdálenosti bodů, ve kterých dochází k ověřování platnosti omezujících podmínek. Na optimalizaci má rovněž vliv narůstající počet návrhových proměnných N_x (např. při ozařování z více směrů) a počet účelových funkcí $N_{f(x)}$.

Zásadní vliv na rychlost výpočtu má členitost tvaru Paretova povrchu, která udává počet lineárních programů, které musí být vyřešeny. Jejich počet není předem znám.

V_{tot}	V_{TAR}	V_{OAR}	$N_{constr.}$	N_x	$N_{f(x)}$	N_{vert}	t_{gen} [s]	$t_{opt,non}$ [s]	$t_{opt,par}^{11}$ [s]
43.560	216	252	686	218	2	2	2,613	0,655	16,632
43.560	216	588	1.239	435	3	21	3,965	6,074	16,856
66.424	392	448	2.019	787	3	57	8,143	51,993	47,237
25.872	180	330	873	363	3	455	2,775	118,950	90,645
43.560	216	588	1.239	435	3	525	3,874	165,352	128,420
43.560	216	588	1.239	435	3	649	3,894	209,533	144,563
76.800	512	512	2.563	1.027	3	201	11,337	285,529	222,354
88.200	648	576	3.176	1.299	3	182	16,102	457,189	334,597

Tabulka 1. Časová náročnost výpočtu léčebného plánu. V_{tot} je celkový počet voxelů, V_{TAR} je počet voxelů v nádoru, V_{OAR} je počet voxelů v kritickém orgánu. $N_{constr.}$ značí počet omezujících podmínek, N_x počet návrhových proměnných, $N_{f(x)}$ počet účelových funkcí a N_{vert} počet vrcholů definující Paretoův povrch. t_{gen} uvádí čas potřebný k dopočítání prostorového šíření záření, $t_{opt,non}$ je čas potřebný pro optimalizaci VLP neparalelní verzí Bensonova algoritmu. Doba výpočtu paralelní verzí Bensonova algoritmu je $t_{opt,par}$.

Dle práce (Shao et al., 2008) je možné počet vrcholů Paretova povrchu snížit zavedením modelu, kdy není Paretoův povrch získán přesně, ale pouze přibližně se zadanou přesností. Výpočet lze zároveň urychlit použitím paralelní verze Bensonova algoritmu.

5 Závěr

V rámci této práce byl implementován zjednodušený model šíření protonového záření prostorem. Postupně byla zavedena analytická aproximace Braggovy křivky, vliv změn prostředí, ve kterém se záření šíří, a teorie mnohonásobného rozptylu pomocí Highlandovy aproximace. Dle porovnávaných hodnot bylo dosaženo dostatečně přesných výsledků.

Následně byla zavedena stěžejní část této práce – optimalizace léčebného plánu protonové terapie. Nejprve byl představen lineární program, který minimalizoval množství vyzářených částic (protonů). Slabinou tohoto přístupu je ale to, že není garanto-

¹¹ Z toho otevření a zavření paralelního výpočetního prostředí v MATLABu trvá 11,5 s. Byla použita 2 výpočetní jádra.

vána řešitelnost lineárního programu. V případě řešitelnosti úlohy je výsledkem globálně optimální řešení, které dosahuje některých omezujících hodnot dávek záření přesně.

Poté byl představen lineární program s volnými cíli, který zaručuje řešitelnost úlohy. Výstupem programu je jedno řešení, které nabývá opět mezních hodnot a není proto pro samotný léčebný plán příliš vhodné.

Finální úpravou lineárního programu bylo proto jeho převedení na vícekritériální model, kdy je pomocí Bensonova algoritmu získán celý Paretův povrch, tzn. celá oblast nedominovaných (kompromisních) řešení v prostoru účelových funkcí. Tím je zaručena maximální možnost volby výběru řešení rozhodovatelem. Pro zrychlení výpočtů byla také implementována paralelní verze Bensonova algoritmu.

Jelikož je bodů ležících na Paretově povrchu nekonečně mnoho, bylo přistoupeno ke generování reprezentativních vzorků řešení ve směrech danými rovnoměrně rozmístěnými body modifikovanou verzí algoritmu *distmesh*. V případě, že je počet potřebných kompromisních řešení malý, je tento způsob zpravidla rychlejší než Bensonův algoritmus.

Použitá literatura

- [1] *Zdravotnická statistika – Zemřelí 2012* [online]. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2013. [cit. 2. 4. 2015]. Dostupné z: www.uzis.cz/system/files/demozem2012.pdf.
- [2] Benson, H. P. *An outer approximation algorithm for generating all efficient extreme points in the outcome set of a multiple objective linear programming problem*. Journal of Global Optimization. 1998, 13, 1, s. 1-24.
- [2] Berger, M. J. et al. *Stopping powers and ranges for protons and alpha particles*. ICRU Report. 1993, 49.
- [3] Bethe, H. *Moliere's theory of multiple scattering*. Physical Review. 1953, 89, 6, s. 1256.
- [4] Bortfeld, T. *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*. Medical physics. 1997, 24, 12, s. 2024-2033.
- [5] Chen, P.-C. – Hansen, P. – Jaumard, B. *On-line and off-line vertex enumeration by adjacency lists*. Operations Research Letters. 1991, 10, 7, s. 403-409.
- [6] Coderre, J. *Principles of Radiation Interactions* [online]. 2004. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: http://ocw.mit.edu/courses/nuclear-engineering/22-55j-principles-of-radiation-interactions-fall-2004/lecture-notes/energy_depos_hcp.pdf.
- [7] Vera, P. – Abril, I. – Garcia-Molina, R. *Water equivalent properties of materials commonly used in proton dosimetry*. Applied Radiation and Isotopes. 2014, 83, s. 122-127.
- [8] Demel, J. *Operační výzkum* [online]. 2011. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: <http://kix.fsv.cvut.cz/~demel/ped/ov/ov.pdf>.
- [9] Devroye, L. *Sample-based non-uniform random variate generation*. In Proceedings of the 18th conference on Winter simulation, s. 260-265. ACM, 1986.
- [10] Evans, N. *PHYS3016: Lecture 28th February 2008* [online]. 2008. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.southampton.ac.uk/~evans/PHYS3017/Rel.pdf>.

- [11] Figueira, J. – Greco, S. – Ehrgott, M. *Multiple criteria decision analysis: state of the art surveys*. 78. Springer Science & Business Media, 2005.
- [12] Gale, D. – Kuhn, H. W. – Tucker, A. W. *Linear programming and the theory of games*. Activity analysis of production and allocation. 1951, 13, s. 317-335.
- [13] Gottschalk, B. et al. *Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 1993, 74, 4, s. 467-490.
- [14] Gottschalk, B. *On the scattering power of radiotherapy protons*. Medical physics. 2009, 37, 1, s. 352-367.
- [15] Gupta, M. *Calculation of radiation length in materials*. Technical report, 2010.
- [16] Highland, V. L. *Some practical remarks on multiple scattering*. Nuclear Instruments and Methods. 1975, 129, 2, s. 497-499.
- [17] Hong, L. et al. *A pencil beam algorithm for proton dose calculations*. Physics in medicine and biology. 1996, 41, 8, s. 1305.
- [18] Hussein, E. *Handbook on Radiation Probing, Gauging, Imaging and Analysis: Volume II Applications and Design*. Basics and techniques. Springer, 2003. ISBN 9781402012952.
- [19] Hynková, L. – Doleželová, H. – Šlampa, P. *Radioterapie – učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online]. [cit. 2. 4. 2015]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/radioterapie-ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/f16>.
- [20] Jablonský, J. *Vícekriteriální a cílové programování* [online]. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: <http://nb.vse.cz/~JABLON/doc/vkr.pdf>.
- [21] Jablonský, J. *Operační výzkum: kvantitativní modely pro ekonomické rozhodování*. Professional Publishing, 2002.
- [22] Janni, J. F. *Proton Range-Energy Tables, 1 keV-10 GeV, Energy Loss, Range, Path Length, Time-of-Flight, Straggling, Multiple Scattering, and Nuclear Interaction Probability. Part II. For 92 Elements*. Atomic Data and Nuclear Data Tables. 1982, 27, s. 341.
- [23] Kleder, M. *CON2VERT – constraints to vertices – File Exchange – MATLAB Central* [online]. 2005. [cit. 1. 4. 2015]. Dostupné z: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/7894-con2vert-constraints-to-vertices>.
- [24] Kress, R. *Numerical Analysis. Graduate Texts in Mathematics*. Springer New York, 1998. Dostupné z: <http://books.google.cz/books?id=R6182rh0tKEC>. ISBN 9780387984087.
- [25] Lang, S. – Riesterer, O. *Modern Techniques in Radiation Oncology* [online]. 2013. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: http://www.sps.ch/artikel/progresses/modern_techniques_in_radiation_oncology_36.
- [26] Löhne, A. *Vector optimization with in_mum and supremum*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [27] Luptáčík, M. *Mathematical Optimization and Economic Analysis (Springer Optimization and Its Applications)*. Springer, 2009. ISBN 0387895515.

- [28] Molière, v. G. *Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I. Einzelstreuung am abgeschirmten Coulomb-Feld*. Zeitschrift Naturforschung Teil A. 1947, 2, s. 133.
- [29] Molière, v. G. *Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II. Mehrfach- und Vielfachstreuung*. Zeitschrift Naturforschung Teil A. 1948, 3, s. 78.
- [30] Myšáková, E. *Optimalizace uniformity počítačových návrhů pro omezené návrhové prostory*. Master's thesis, Katedra mechaniky, Fakulta stavební, České vysoké učení technické v Praze, 2013.
- [31] Olive, K. – Group, P. D. – others. *Review of particle physics*. Chinese Physics C. 2014, 38, 9, s. 090001.
- [32] Paganetti, H. *Proton Therapy Physics*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. CRC Press/Taylor & Francis, 2012. ISBN 9781439836446.
- [33] Persson, P.-O. – Strang, G. *A simple mesh generator in MATLAB*. SIAM review. 2004, 46, 2, s. 329-345.
- [34] Petit, S. – Seco, J. – Kooy, H. *Increasing maximum tumor dose to manage range uncertainties in IMPT treatment planning*. Physics in medicine and biology. 2013, 58, 20, s. 7329.
- [35] Pflugfelder, D. *Risk-adapted optimization in intensity modulated proton therapy (IMPT)*. 2008.
- [36] Schlegel, W. – Bortfeld, T. – Grosu, A. *New Technologies in Radiation Oncology*. Medical Radiology / Radiation Oncology. Springer, 2006. ISBN 9783540003212.
- [37] Shao, L. – others. *Multiple objective linear programming in radiotherapy treatment planning*. PhD thesis, ResearchSpace@ Auckland, 2008.
- [38] Taheri-Kadkhoda, Z. et al. *Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons*. Radiation Oncol. 2008, 3, 4.
- [39] Tyburec, M. *Rozšíření programu distmesh pro vícedimenzionální problémy*. Sborník abstraktů Studentské konference a Rektorysovy soutěže. 2014a.
- [40] Tyburec, M. *Optimalizace léčebného plánu protonové terapie*. XV. ročník Mezinárodní konference SVOČ: sborník studentských prací 2014. 2014b.
- [41] Wcrf.org. *Data for cancer frequency by country | World Cancer Research Fund International* [online]. 2015. [cit. 2. 4. 2015]. Dostupné z: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-cancer-frequency-country>.
- [42] Weisstein, E. W. *Parabolic cylinder function* [online]. 2005. [cit. 8. 4. 2014]. Dostupné z: <http://mathworld.wolfram.com/ParabolicCylinderFunction.html>.
- [43] Zhang, R. – Newhauser, W. D. *Calculation of water equivalent thickness of materials of arbitrary density, elemental composition and thickness in proton beam irradiation*. Physics in medicine and biology. 2009, 54, 6, s. 1383.
- [44] Zhang, R. et al. *Water equivalent thickness values of materials used in beams of protons, helium, carbon and iron ions*. Physics in medicine and biology. 2010, 55, 9, s. 2481.