

## **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЧИСЛЕННОЕ РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕЛЕВЫХ ФУНКЦИЙ**

*С.Г. Климанов, В.А. Климанов, А.В. Крянев*

Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

Целью работы является создание алгоритмов и компьютерных программ эффективного численного расчета оптимальных профилей интенсивностей облучения опухоли при большом числе пикселей портов облучения и вокселей объёмов опухоли и органов риска. Созданный алгоритм с применением физических целевых функций основан на многокритериальном рассмотрении задачи оптимизации профилей интенсивностей облучения и на использовании численных методов решения задач квадратичного программирования. Созданный алгоритм с применением биологических целевых функций также основан на многокритериальном рассмотрении задачи оптимизации профилей интенсивностей облучения и на использовании численных методов решения задач нелинейного программирования. На основе разработанных алгоритмов созданы компьютерные программы, обеспечивающие с приемлемой точностью расчет оптимальных профилей облучения опухоли за приемлемое время расчета.

## **MATHEMATICAL SIMULATION AND NUMERICAL SOLUTION OF RADIATION THERAPY PLANNING PROBLEMS WITH HELP OF PHYSICAL AND BIOLOGICAL OBJECTIVE FUNCTIONS**

*S.G. Klimanov, V.A. Klimanov, A.V. Kryanov*

Moscow Engineering Physics Institute (State University)

Purpose of the paper is creating of algorithm and computer program for effective numerical calculation of optimal tumor radiation intensity profiles with substantial number of port pixels and tumor and risk organs volume voxels. Developed algorithm, using physical objective functions, is based into multicriterion consideration of radiation intensity profile optimization problem and numerical methods for quadratic programming problems solving. Developed algorithm, using biological objective functions, is also based into multicriterion consideration of radiation intensity profile optimization problem and numerical methods for nonlinear programming problems solving.

On basis of developed algorithms authors created computer programs which provides optimal tumor radiation intensity profiles calculation with acceptable accuracy for acceptable computation time.

### **Введение**

Задачи планирования в радиационной терапии образуют одно из основных современных направлений исследований в физической медицине. Проблема оптимизации радиационной терапии является комплексной проблемой, включающей в себя решение следующих задач:

выбор типа облучающих частиц ( $\gamma$ -излучение, облучение электронами, нейтронами, протонами, ионами) и выбор оптимального их чередования, включая определение времён облучения и длительность пауз между разделёнными по времени сеансами облучения; выбор энергии облучающих частиц; выбор комбинации портов облучения; профилирование интенсивности облучения для всей совокупности выбранных портов. Однако по существу все вышеперечисленные задачи могут быть решены достаточно полно только при возможности решения последней задачи, которая, тем самым, является базовой для решения проблемы оптимизации радиационной терапии в целом.

В настоящее время для постановки задач профилирования интенсивности облучения используются два типа целевых функций - физические и биологические.

В радиационной терапии целевые функции принято называть физическими, если они в явном виде представляют «расстояние» от желаемого уровня дозового распределения до реализуемого распределения доз. При применении физических целевых функций могут использовать или не использовать дополнительные ограничения на компоненты дозового распределения.

В отличие от физических функций, биологические целевые функции имеют вполне определенную биологическую трактовку. В настоящее время биологические целевые функции конструируют на основе вероятностей различных событий, связанных с состоянием пациента после облучения, например, вероятности контроля над опухолью, вероятности отсутствия существенных неблагоприятных последствий от облучения для органов риска.

Каждый из используемых в настоящее время при постановке задач оптимизации профилей интенсивности облучения типов целевых функций имеет свои преимущества и недостатки, о некоторых из которых будет говориться ниже. В работе [1] проведён анализ, связанный с выбором физических и биологических целевых функций.

Особое место занимают постановки задач профилирования, в которых в явном виде не присутствуют целевые функции. При постановке таких задач в контрольных точках (вокселях) опухоли и органов риска задаются приемлемые предельные уровни доз (как правило, предельные снизу для опухоли и предельные сверху для органов риска, включая нормальные ткани). В качестве приемлемых решений берутся любые решения, обеспечивающие выполнение ограничений на дозовое распределение во всех контрольных точках.

Следует отметить, что вне зависимости от конкретного вида целевых функций (включая биологические) конечной целью оптимизации профилей интенсивности облучения является равномерное дозовое распределение в опухоли с одновременным выполнением ограничений сверху и снизу на уровни дозы и в опухоли, и в органах риска [2].

При постановках задач профилирования с использованием целевых функций, в частности физических, появляется возможность значительно ослабить априорно задаваемые ограничения на дозовые распределения. При значительном ослаблении или отсутствии априорных ограничений на дозовые распределения задачи оптимизации профилей интенсивности облучения всегда имеют решения.

Одним из используемых классов физических целевых функций являются линейные (относительно доз) целевые функции. Обычно ограничения на компоненты дозового распределения и связь между интенсивностью и дозовым распределением также линейны и поэтому математическая модель оптимизации в таких случаях принадлежит к задачам линейного программирования, для решения которых используют хорошо разработанные методы, включая известный симплекс-метод [3].

Следующим, широко используемым, классом физических целевых функций являются квадратичные относительно компонент дозового распределения целевые функции. Если ограничения на дозовое распределение остаются линейными, то математическая модель задачи оптимизации профилей интенсивности облучения с квадратичной целевой функцией принадлежит к классу задач квадратичного программирования, для решения которых разработаны различные методы [4].

В исходной непрерывной постановке задача оптимизации профиля интенсивности облучения представима в виде обратной задачи восстановления профиля интенсивности облучения по заданному дозовому распределению. Уравнение, связывающее функцию интенсивности облучения  $\Psi(x', y')$  с функцией дозового распределения  $d(x, y, z)$ , для одного порта имеет вид:

$$P\Psi = \iint P(x, y, z, x', y') \cdot \Psi(x', y') dx' dy' = d(x, y, z), \quad (0.1)$$

где  $(x, y, z)$ - координаты вокселя, для которого подсчитывается доза  $d(x, y, z)$ ;  $(x', y')$  - координаты «точечного» пикселя, которому соответствует интенсивность  $\Psi(x', y')$ ;  $P(x, y, z, x', y')$  - функция распределения дозы от «точечного» пикселя единичной интенсивности (функция Грина).

Для заданного желаемого дозового распределения  $d(x, y, z)$  уравнение (0.1) относительно неизвестной искомой функции  $\Psi(x', y')$  является интегральным уравнением первого рода, т.е. принадлежит к классу некорректно поставленных задач, для решения которых можно применять различные методы регуляризации [5].

### 1. Применение физических целевых функций

Наиболее многочисленную группу современных постановок задач оптимизации профилей интенсивности облучения составляют задачи, в которых используются физические целевые функции, причем вид физических целевых функций может быть различен. В качестве физических целевых функций наиболее часто берут линейные и квадратичные функции относительно компонент дозового распределения [6,7].

В исходной постановке задача оптимизации дозового распределения в опухоли и в окружающих опухоль органах риска при выборе квадратичных целевых функций ставится как многокритериальная:

$$\begin{aligned} & \sum_{i \in V_0} (d_i - d_0)^2 - \min, \\ & \sum_{i \in V_k} d_i^2 - \min, \quad k = 1, \dots, M, \\ & D \cdot \Psi = \vec{d}, \quad \Psi \geq \vec{0}, \end{aligned} \tag{1.1}$$

где  $d_i$  – величина дозы в  $i$ -ом вокселе,  $V_0$  – объем опухоли;  $V_k$  – объем  $k$ -того органа риска;  $M$  – количество учитываемых органов риска;  $d_0$  – нужная величина дозы в вокселях опухоли;  $\vec{d} = (d_1, \dots, d_n)^T$  – вектор величин дозы во всех учитываемых вокселях, принадлежащих объемам  $V_0, V_1, \dots, V_M$ ;  $\Psi = (\Psi_1, \dots, \Psi_m)^T$  – вектор величин интенсивности облучения для всех пикселей рассматриваемых портов;  $\Psi_j$  – величина интенсивности облучения для  $j$ -того пикселя;  $D$  – дозовая матрица, предварительно рассчитанная по одной из разработанных численных схем [8,9] (использующих схемы Монте-Карло).

В задаче (1.1) управляющими переменными являются компоненты вектора  $\Psi$ .

Согласно общему подходу при решении многокритериальных задач, [10-12] в качестве решения задачи (1.1) будем брать одно из подходящих решений Парето, устанавливающее приемлемый компромисс между дозовыми распределениями в опухоли и в органах риска.

Поскольку все критерии задачи (1.1) – квадратичные относительно  $\Psi$  функции, подходящее решение Парето задачи (1.1) можно найти среди семейства решений однокритериальных задач квадратичного программирования:

$$\begin{aligned} I(\Psi, \alpha, \vec{W}) &= \frac{\alpha}{n_0} \sum_{i \in V_0} (d_i - d_0)^2 + (1 - \alpha) \sum_{k=1}^M \frac{W_k}{n_k} \sum_{i \in V_k} d_i^2, \\ & D \cdot \Psi = \vec{d}, \quad \Psi \geq \vec{0}, \end{aligned} \tag{1.2}$$

где  $0 \leq \alpha \leq 1$  – параметр компромисса между критерием  $I_0(\Psi) = \sum_{i \in V_0} (d_i - d_0)^2$ , соответствующим опухоли и другим критериям  $I_k(\Psi) = \sum_{i \in V_k} d_i^2$ ,  $k = 1, \dots, M$ , соответствующим органам риска;

$W_k \geq 0$ ,  $\sum_{k=1}^m W_k = 1$  – параметры компромисса между критериями, соответствующими различным органам риска.

Для каждого фиксированного набора параметров компромисса  $\alpha, W_k, k = 1, \dots, M$  задача (1.2) имеет единственное решение.

При нахождении решения задачи (1.2) удобно выразить  $I(\Psi, \alpha, \vec{W})$  явно через управляющие переменные  $\Psi$ . Введем диагональные  $(n \times n)$  матрицы  $P_0, P_1, \dots, P_M$ , где на главной

диагонали матрицы  $P_0$  стоит единица на позиции  $i, i = 1, \dots, n$ , если  $i$ -й воксель принадлежит объему опухоли  $V_0$  и нули на других позициях главной диагонали. Аналогично, на главной диагонали матрицы  $P_k, k = 1, \dots, M$  стоит единица на позиции  $i, i = 1, \dots, n$ , если  $i$ -й воксель принадлежит объему  $V_k$   $k$ -ого органа риска и нули на других позициях главной диагонали.

Целевую функцию  $I(\bar{\Psi}, \alpha, \bar{W})$  задачи (1.2) можно записать в виде линейно-квадратичной функции относительно управляющих переменных  $\bar{\Psi}$  (с точностью до аддитивной константы):

$$\frac{1}{2}I(\bar{\Psi}, \alpha, \bar{W}) = \frac{1}{2}(C\bar{\Psi}, \bar{\Psi}) - (b, \bar{\Psi}), \quad (1.3)$$

$$\text{где } C = D^T \cdot \left( \frac{\alpha}{n_0} \cdot P_0 + (1-\alpha) \cdot \sum_{k=1}^M \frac{W_k}{n_k} \cdot P_k \right) \cdot D, \quad \bar{b} = d_0 \cdot \frac{\alpha}{n_0} \cdot D^T \cdot P_0 \cdot \bar{1}.$$

Таким образом, рассматриваемая математическая модель оптимизации профилей интенсивности облучения имеет вид:

$$\frac{1}{2}(C\bar{\Psi}, \bar{\Psi}) - (b, \bar{\Psi}) - \min, \quad (1.4)$$

$$\bar{\Psi} \geq \bar{0}.$$

Поскольку матрица  $C$  – симметрична и неотрицательна задача (1.4) принадлежит к классу задач квадратичного программирования.

Для численного решения задачи (1.4) можно использовать итерационную схему, основанную на методе Некрасова [13]:

$$\bar{\Psi}_j^{(l+1)} = \frac{1}{C_{jj}} \cdot \left( b_j - \sum_{k=1}^{j-1} C_{kj} \cdot \Psi_k^{(l+1)} - \sum_{k=j+1}^m C_{kj} \cdot \Psi_k^{(l)} \right), \quad (1.5)$$

$$\bar{\Psi}_j^{(l+1)} = \max \left\{ 0, \bar{\Psi}_j^{(l+1)} \right\}, \quad j = 1, \dots, m.$$

В качестве начального приближения можно брать  $\bar{\Psi}^{(0)} = \bar{0}$ .

Следует отметить, что иногда исходную задачу оптимизации профилей интенсивности облучения ставят при дополнительных условиях, налагаемых либо на компоненты вектора дозового распределения  $\bar{d}$ , либо непосредственно на компоненты вектора интенсивности  $\bar{\Psi}$ :

$$\bar{d}_{\min} \leq P_k \bar{d} \leq \bar{d}_{\max}, \quad \bar{\Psi} \leq \bar{\Psi}_{\max}. \quad (1.6)$$

Таким образом, в общем случае необходимо рассматривать задачу оптимизации в условиях наличия дополнительных линейных ограничений:

$$\frac{1}{2}(C\bar{\Psi}, \bar{\Psi}) - (\bar{b}, \bar{\Psi}) - \min, \quad (1.7)$$

$$A\bar{\Psi} \leq \bar{a},$$

где  $A - (N \times m)$  - матрица,  $\bar{a}$   $N$ -мерный вектор, каноническое ограничение неотрицательности управляющих переменных  $\bar{\Psi} \geq \bar{0}$  входят в систему неравенств задачи (1.7).

Для численного решения задачи квадратичного программирования можно использовать схему перехода к двойственной задаче квадратичного программирования относительно двойственных переменных  $\bar{u}$  -вектор размерности  $N$ .

$$\frac{1}{2}(B\bar{u}, \bar{u}) - (\bar{c}, \bar{u}) - \min, \quad (1.8)$$

$$\bar{u} \geq \bar{0},$$

где  $B = AC^{-1}A^T$  –  $(N \times N)$  – симметричная, неотрицательная матрица, элементы главной диагонали которой положительны,

$$\bar{c} = \bar{a} - AC^{-1}\bar{b}, \quad (1.9)$$

$$\bar{\Psi} = C^{-1} \cdot (\bar{b} + A^T \bar{u}).$$

Задача (1.8) – задача квадратичного программирования вида (1.7) с каноническими ограничениями неотрицательности управляющих переменных  $\bar{u}$ . Поэтому для решения задачи (1.8) можно использовать вышеприведенные итерационные процедуры (1.5), (1.6) (с заменой матрицы  $C$  и вектора  $\bar{b}$  на матрицу  $B$  и вектор  $\bar{c}$  соответственно).

*Замечание 1.* Переход от исходной задачи оптимизации (1.7) к двойственной задаче (1.8) требует обращения матрицы  $C$ , что, в свою очередь, предполагает ее хорошую обусловленность. В случае плохой обусловленности матрицы  $C$  необходимо вместо матрицы  $C^{-1}$  использовать матрицу  $(C + \delta \cdot \text{diag } C)^{-1}$ , где  $\delta > 0$  ( $\delta \approx 0.01$ ),  $\text{diag } C = \text{diag}(C_{11}, \dots, C_{mm})$  – диагональная матрица.

*Замечание 2.* После реализации итерационной процедуры (1.5), (1.6) для двойственной задачи (1.8) переход к искомым переменным профилей интенсивности облучения  $\bar{\Psi}$  осуществляется с помощью равенства (1.9).

При решении практических задач оптимизации профилей интенсивности облучения число вокселей ( $n$ ) может достигать десятков тысяч, а число пикселей ( $m$ ) нескольких тысяч. При таких больших размерах дозовой матрицы  $D$  процедура численного решения задачи оптимизации требует достаточно больших временных затрат. В целях ускорения процедуры численного решения задачи оптимизации профилей интенсивности облучения можно использовать схемы снижения порядков переменных за счет объединения их в однородные группы. Схемы объединения переменных в группы можно осуществлять с помощью предварительного сглаживания профилей интенсивности облучения  $\bar{\Psi}$  на основе вейвлет-преобразования [14-16] и дальнейшего использования объединения в группы на основе кластерного анализа [17].

Практика реализации предпочтительной схемы объединения в группы пикселей показала, что наибольшая эффективность схемы достигается при применении двумерного базового вейвлета Хаара.

Для выделения группы однородных пикселей используем кластерный анализ, применяемый нами для сглаженных с помощью вейвлет-преобразования исходных профилей интенсивности облучения. Расстояние между кластерами определяется как расстояние между их ближайшими друг к другу элементами. В качестве элементов выбираются компоненты сглаженного вектора интенсивности облучения. Для того, чтобы элементы одного кластера оставались в геометрической близости, использовались веса для координат пикселей.

## 2. Применение биологических целевых функций

Рассматриваемый первый вариант задачи оптимизации пучков облучения с биологическим целевым критерием имеет вид:

$$\max_{\Psi \geq \bar{0}} P, \quad (2.1)$$

где в случае однородного дозового распределения:

$$P = P_0 \prod_{k=1}^m P_k, \quad (2.2)$$

$$P_0 = 2^{-\exp(\gamma_0(1-d/d_{0.5}))},$$

$$P_k = \exp(-d^{\alpha_k} \cdot \gamma_k).$$

$P$  - вероятность благоприятного исхода от облучения для пациента в целом;

$P_0$  - вероятность взятия опухоли под контроль;

$P_k$  - вероятность отсутствия неблагоприятных последствий от облучения для  $k$ -го органа риска;

$d$  - значение однородной дозы.

$\gamma_k, d_{0.5}$  - параметры, характеризующие пораженные опухолью ткани;

$\alpha_k, \gamma_k$  - параметры, характеризующие  $k$ -й орган риска.

В условиях неравномерного дозового распределения для расчета вероятностей  $P_0, P_k$  нами применяется принцип геометрического среднего, как для опухоли, так и для органов риска:

$$P_0 = \prod_{i \in V_0} P_0^{V_i/V_0}(d_i), \quad P_k = \prod_{i \in V_k} P_0^{V_i/V_k}(d_i), \quad (2.3)$$

где:

$V_i$  - элементарный объем, в пределах которого считаем дозу постоянной и равной  $d_i$ ;

$V_0$  - полный объем опухоли;

$V_k$  - полный объем  $k$ -ого органа риска;

$d_i$  - значение дозы в  $i$ -ом вокселе.

Предполагая равномерное распределение вокселей, как в опухоли, так и в органах риска получаем следующие формулы для расчета  $P_0, P_k$ .

$$P_0 = 2^{-\frac{1}{n_0} \sum_{i \in V_0} \exp(\gamma_0(1-d_i/d_{0.5}))}, \quad P_k = \exp\left(-\frac{\gamma_k}{n_k} \sum_{i \in V_k} d_i^{\alpha_k}\right). \quad (2.4)$$

Задача оптимизации профиля пучков облучения с применением биологических целевых критериев аналогично задаче оптимизации с физическими целевыми критериями может рассматриваться как многокритериальная, где роль целевых критериев играют вероятности  $P_0, P_1, P_2, \dots, P_m$ . При таком рассмотрении множество решений Парето может быть найдено как решение однокритериальной задачи оптимизации с целевым критерием  $P_0$  и с ограничениями на остальные критерии  $P_1, P_2, \dots, P_m$ :

$$\max_{\Psi \geq \bar{0}} P_0, \quad (2.5)$$

$$P_k \geq P_k^*, \quad k = 1, \dots, m$$

Изменяя в задаче (2.5) нижние границы  $P_k^*$ , получаем эффективные профили облучения (и, как следствие, эффективные дозовые распределения) с разными уровнями соотношения качества дозового распределения в опухоли и в органах риска.

При практической реализации алгоритма решения задачи (2.1) мы переходили к задаче минимизации целевого критерия  $-\ln P$ :

$$\min(-\ln P) \quad (2.6)$$

$$\Psi \geq \bar{0}$$

где

$$-\ln P = \frac{\ln 2}{n_0} \sum_{i \in V_0} \exp(\gamma_0(1 - d_i / d_{0.5})) + \sum_{k=1}^m \frac{\gamma_k}{n_k} \sum_{i \in V_k} d_i^{\alpha_k} \equiv J(\vec{d}) \quad (2.7)$$

Нами реализован следующий алгоритм проекции градиента

$$\vec{\Psi}^{*(l+1)} = \vec{\Psi}^{(l)} - \alpha^{(l)} P^T \nabla_d J(\vec{d}^{(l)}), \quad (2.8)$$

$$\vec{d}^{(l)} = P \vec{\Psi}^{(l)}$$

$$\Psi_j^{(l+1)} = \max\{0, \Psi_j^{*(l+1)}\}.$$

Длину шага  $\alpha^{(l)}$  выбираем из условия минимального значения целевого критерия  $J(\vec{d})$  вдоль антиградиента. Такое оптимальное значение  $\alpha^{(l)}$  на каждом шаге итерационного процесса находится методом деления пополам соответствующих интервалов изменения  $\alpha^{(l)} > 0$ .

Постановка и алгоритмы решения задач оптимизации профилей интенсивности облучения как многокритериальной задачи на основе радиобиологических целевых критериев представлены в публикациях [1,18,19].

Для нахождения оптимального решения задач оптимизации профилей интенсивности облучения с физическими целевыми критериями используется итерационный метод (1.5), который показал высокую вычислительную эффективность и надёжность. Как правило, для достижения приемлемой точности расчетных значений  $\psi_j (\leq 1\%)$  требовалось число итераций значительно меньшее размерности вектора  $\vec{\Psi}$ .

В качестве базовой дозы в опухоли во всех представленных вариантах численных расчетов бралась доза равная 60 Гр.

Ниже представлены численные результаты решения задач оптимизации профилей интенсивности облучения в виде дифференциальных и интегральных DVH (Dose-Volume-Histogram) для модельного варианта.

На рис.1 показана геометрия модельного варианта задач оптимизации профилей интенсивности облучения. Численные результаты решения задачи оптимизации профилей интенсивности облучения для этого варианта представлены на рис.2,3.

Авторы выражают благодарность студентам 5 курса кафедры прикладной математики МИФИ Леонову-Вендровскому А.А. и Спиваковой О.С. за помощь в проведении вычислений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brahme A.* Treatment optimization using physical and radiobiological objective functions. Radiation therapy physics. - Ed. By Smith. Berlin: Springer. 1995, p. 209-246.
2. *Webb S.* Optimization of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing // Phys. Med. Biol. 1989, 34, pp 1349-1370.
3. *Булавский В.А., Звягина Р.А., Яковлева М.А.* Численные методы линейного программирования. - М: Наука. 1977, 423 с.
4. *Марчук Г.И.* Методы вычислительной математики. - М.: Наука. 1989, 608 с.
5. *Тихонов А.Н., Арсенин В.Я.* Методы решения некорректных задач.- М.: Наука. 1986, 288 с.
6. *Клеппер Л.Я.* Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. - М: Энергоатомиздат. 1993, 360 с.
7. *Климанов В.А., Крянев А.В.* Постановка задач оптимизации планировании лучевой терапии // Медицинская физика. 2000, № 7, с. 34-42.
8. *Klimanov V.A., Kryanev A.V. Rubinsky D.A.* Numeric Solution for Radiation Therapy Dose Planning Optimization Problem Based on the Pencil Beam Algorithm and Large-Scaled Elements Method // Physica medica. 1999, v.15, p. 166.
9. *Klimanov V.A., Kryanev A.V. Rubinsky D.A.* Radiation therapy dose planning optimization based on the pencil beam algorithm and large-scaled elements method. Third "Medical Physics-97" International Conference meeting reports theses. Obninsk. 1997, p. 11.

10. Yu. Y. Multiobjective decision theory for computational optimization in radiation therapy // *Med. Phys.* 1997, 24 (9), p. 1445-1454.
11. Крынев А.В., Лукин Г.В. Математические методы обработки неопределенных данных. М.: Наука. 2003, 216 с.
12. Подиновский В.В., Ногин В.Д. Парето оптимальные решения многокритериальных задач М.: Наука. 1982, 380 с.
13. Крынев А.В., Черный А.И. Численные решения оптимизационных задач для математических моделей теории инвестиций // *Математическое моделирование.* 1996, т. 8, № 8, с. 97-103.
14. Воробьев В.И., Грибунин В.Г. Теория и практика вейвлет-преобразований. - С-Петербург: Изд. ВУС, 1999, 203 с.
15. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. <http://www.piter-press.ru/>, 2001, с. 327-335.
16. Добеши И. Десять лекций по вейвлетам. Пер. с англ. М.: РХД, 2001, 464 с.
17. Дюран Б., Оддел П. Кластерный анализ. М.: Статистика, 1976, 128 с.
18. Niemierko A., Urie M., Goitein M. Optimization of 3D radiation with both physical and biological end points and constraints // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, pp. 99-108.
19. Wang X., Mohan R., Jackson A., Leibel S.A., Fuks Z., and Ling C.C. Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices // *Radioth. Oncol.* 1995, 37, pp. 140-152.



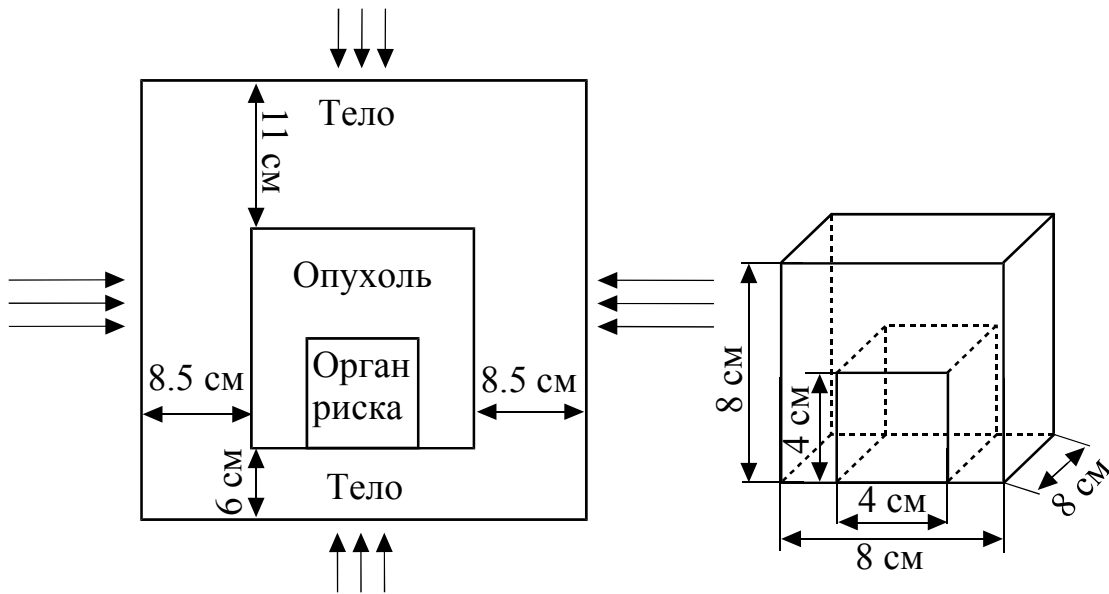


Рис. 1. Геометрия модельной задачи

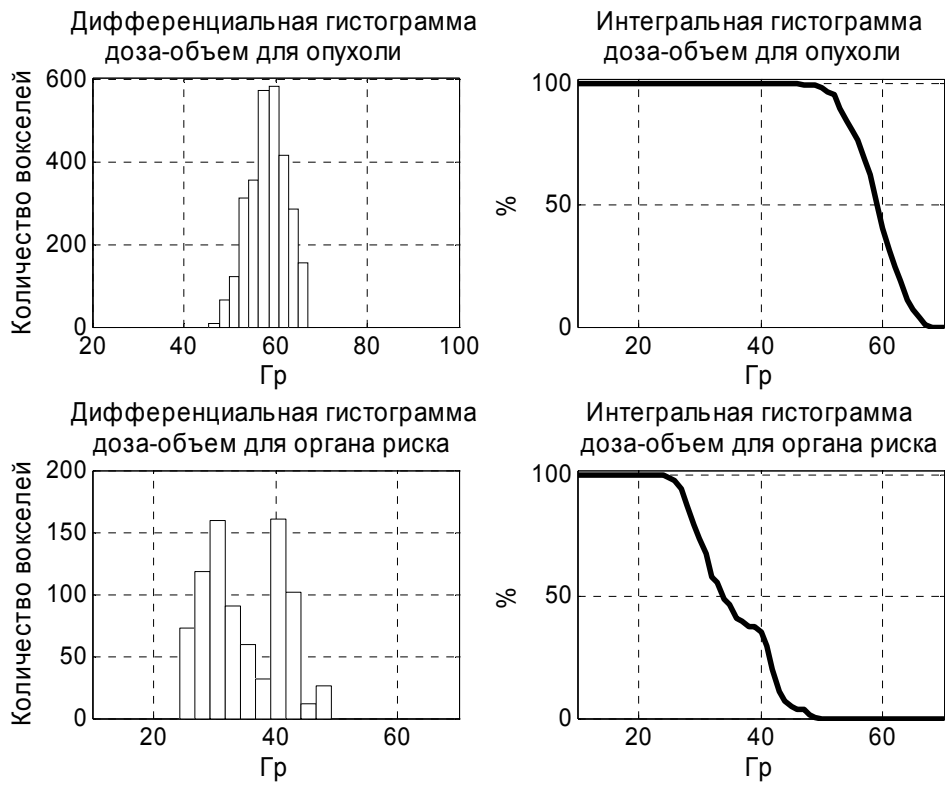


Рис.2. Вариант DVH, полученный с помощью комплексного физического целевого критерия ( $\alpha=0.94$ )

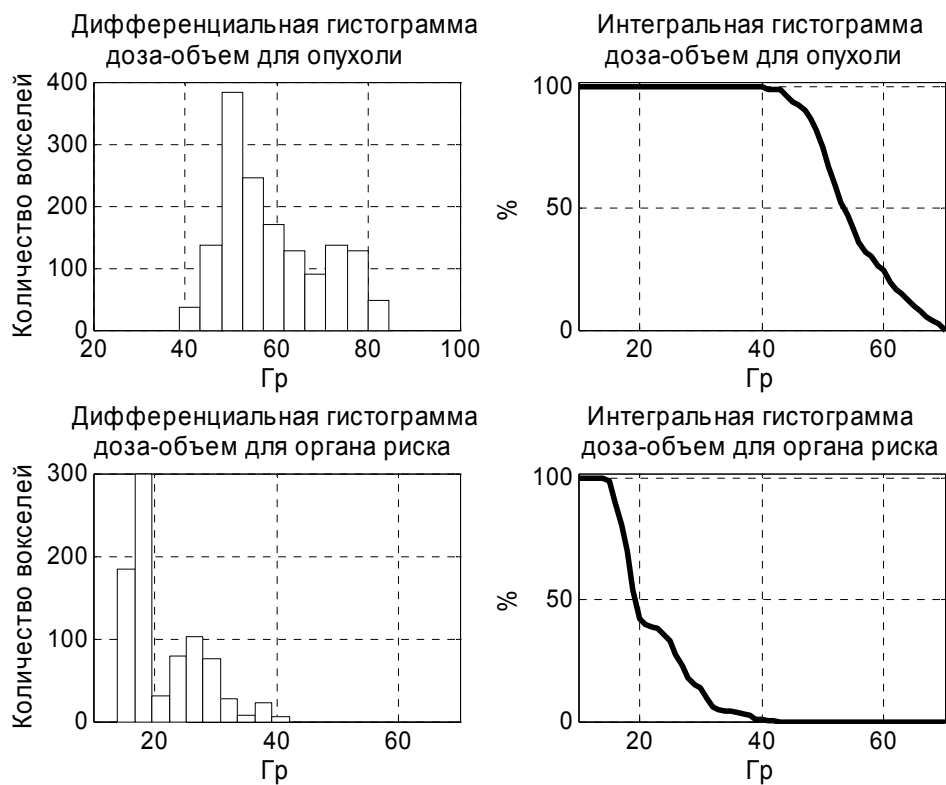


Рис.3. Вариант DVH, полученный с помощью биологического целевого критерия ( $\alpha_{\text{risk1}}=2.92$ ,  $\alpha_{\text{risk2}}=3.2$ ,  $\gamma_{\text{tumor}}=9.47$ ,  $\gamma_{\text{risk1}}=1.25 \cdot 10^{-5}$ ,  $\gamma_{\text{risk2}}=1.25 \cdot 10^{-5}$ ,  $D_{0.5}=60$  Гр.)