

ПОСТАНОВКИ ЗАДАЧ ОПТИМИЗАЦИИ ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Климанов В.А., Крянев А.В.

Московский государственный инженерно-физический институт (технический университет)

Аннотация

Оптимизация радиационной терапии является одним из основных современных направлений исследований в физической медицине. В настоящей работе даётся обзор части опубликованных работ в основном последних десяти лет, посвященных постановкам и решению ключевой задачи общей проблемы оптимизации радиационной терапии- профилированию интенсивности облучения. Подчеркивается, что в настоящее время используются три схемы постановки задачи оптимизации профиля интенсивности облучения(ЗОПИО)- с использованием физических или биологических целевых функций , без использования целевых функций. Анализируются преимущества и недостатки каждой из трёх вышеуказанных возможных схем постановки ЗОПИО. Даются рекомендации по постановкам ЗОПИО.

1.ВВЕДЕНИЕ

Проблема оптимизации радиационной терапии является комплексной проблемой, включающей в себя решение следующих задач:

1. Выбор типа облучающих частиц (γ -излучение, облучение электронами, нейтронами, протонами, ионами) и выбор оптимального их чередования, включая определение времён облучения и длительность пауз между разделёнными по времени сеансами облучения;
2. Выбор энергии облучающих частиц;
3. Выбор комбинации портов облучения;
4. Профилирование интенсивности облучения для всей совокупности выбранных портов.

Однако по существу все вышеперечисленные задачи могут быть решены достаточно полно только при возможности решения

четвёртой задачи, которая, тем самым, является базовой для решения проблемы оптимизации радиационной терапии в целом.

Конечно, кроме вышеуказанных «внутренних» задач радиационной терапии должны решаться задачи их оптимального совмещения с другими методами лечения злокачественных опухолей- химиотерапией, гипертермией, лечением лекарственными препаратами.

Предлагаемый обзор посвящен постановкам и отчасти решению ЗОПИО для совокупности выбранных портов.

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 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 ЗОПИО типов целевых функций имеет свои преимущества и недостатки, о некоторых из которых будет говориться ниже. Отметим, что 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 (feasible solutions) берутся любые решения, обеспечивающие выполнение ограничений на дозовое распределение во всех контрольных точках.

2. ПОСТАНОВКИ ЗАДАЧ ОПТИМИЗАЦИИ С ФИЗИЧЕСКИМИ ЦЕЛЕВЫМИ ФУНКЦИЯМИ

Наиболее многочисленную группу современных постановок ЗОПИО составляют задачи, в которых используются физические целевые функции, причем вид физических целевых функций может быть различен. Отметим, 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 (что является основой схем для нахождения *feasible solutions*). При значительном ослаблении или отсутствии априорных ограничений на дозовые распределения ЗОПИО 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 ЗОПИО в таких случаях принадлежит к задачам линейного программирования, для решения которых используют хорошо разработанные методы, включая известный симплекс-метод [3-5].

Форма линейной целевой функции может быть различной. Например, в качестве линейной целевой функции часто берут суммарную дозу в совокупности контрольных точек, принадлежащих органам риска (возможно с разными весами для разных органов риска). В этом случае ставится задача на минимизацию целевой функции при выполнении априорных ограничений на величину дозы в контрольных точках опухоли. Линейную целевую функцию можно также брать в виде разности суммарных доз в органах риска и в опухоли. В этом случае априорные ограничения на дозовое распределение можно ослабить.

ЗОПИО, имеющие вид задач линейного программирования, занимают промежуточную ступень относительно возможности ослабления априорных ограничений на дозовое распределение по сравнению с задачами профилирования, основанными на нахождении *feasible solutions* и задачами профилирования, основанными на использовании целевых функций при отсутствии контролируемых в процессе оптимизации априорных ограничений.

Постановка и решение задач оптимизации профилей интенсивности облучения в виде задач линейного программирования рассматривались в работах [6-18].

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 ЗОПИО с квадратичной целевой функцией принадлежит к классу задач квадратичного программирования, для решения которых разработаны различные эффективные методы [19-22].

К постановкам ЗОПИО, использующих квадратичные целевые функции, примыкают постановки, базирующиеся на решении 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:

$$P\Psi = \iint_S P(x, y, z, x', y', z') \Psi(x', y') dx' dy' = d(x, y, z), \quad (1)$$

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

Для заданного желаемого дозового распределения $d(x, y, z)$ уравнение (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 [23-26].

Одним из наиболее естественных и простых способов регуляризации рассматриваемой обратной задачи радиационной терапии является её сведение к экстремальной задаче с ограничением

$$\Psi(x', y') = \arg \min_{\Psi \geq 0} \|P\Psi - d\|, \quad (2)$$

где $\|\cdot\|$ означает норму (обычно в качестве нормы выбирают L_2 -норму); $\Psi \geq 0$ означает, что функция интенсивности $\Psi(x', y')$,

доставляющая минимум «расстоянию» $\|P\Psi - d\|$, в соответствии с её физическим смыслом ищется в классе неотрицательных функций.

Уравнение (1) в дискретизированной форме имеет вид

$$P\Psi = \vec{d}, \quad (3)$$

где \vec{d} -вектор дозового распределения для совокупности контрольных точек; Ψ - вектор интенсивности облучения для совокупности плоских пикселей; P-матрица связи, p_{ij} -й элемент которой соответствует дозе в i -м вокселе, вызванной облучением от j -го пикселя с единичной интенсивностью.

Регуляризованное решение системы уравнений (3) можно искать как решение экстремальной задачи

$$\begin{aligned} \Psi = \arg \min \|P\Psi - \vec{d}\|, \\ \Psi \geq \vec{0} \end{aligned} \quad (4)$$

являющейся дискретизированным аналогом экстремальной задачи (2).

Если в (4) в качестве $\|\cdot\|$ берётся евклидова норма L_2 , то (4) является задачей квадратичного программирования, которую можно записать в виде

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^m p_{ij} \Psi_j - d_i \right)^2 - \min \\ \Psi_j \geq 0, j=1, \dots, m. \end{aligned} \quad (5)$$

Сведение ЗОПИО к обратной задаче радиационной терапии, в частности, к задаче вида (5) рассматривалось в работах [27-43].

Иногда в задаче (2) или в её конечномерном аналоге (4) берут L_p -норму с $1 \leq p < 2$ (см., например [44]). Тогда (4) принадлежит к классу задач нелинейного выпуклого программирования и её решение является как правило более сложным по сравнению с решением задач квадратичного программирования. На наш взгляд выбор L_p -метрики с $1 \leq p < 2$ при решении ЗОПИО не является целесообразным поскольку основная цель использования L_p -метрики с $1 \leq p < 2$ -получение робастных решений, устойчивых по отношению к большим погрешностям в отдельных компонентах вектора \vec{d} (см., например, [45-48]). В то же время в задачах радиационной терапии вектор \vec{d} задается априорно как желаемое дозовое распределение, что исключает наличие в его компонентах больших погрешностей.

В качестве физической целевой функции иногда берут нелинейную функцию более сложной структуры, чем структура, порождённая L_p - метрикой [30,49-52]. В работе [53] используются кусочно-квадратичные целевые функции, с помощью которых

возможен более полный учет контролируемых ограничений на дозовое распределение в опухоли и в органах риска. В работе [54] при постановке ЗОПИО используется система ограничений на дозовые распределения, задаваемая в виде неравенств с нелинейными функциями. Используя затем схему, основанную на конструировании функции Лагранжа, авторы работы [54] сводят задачу оптимизации к задаче нелинейного программирования.

Отметим, что при выборе целевой функции, отличной от квадратичной, или априорных ограничений, отличных от линейных, для решения ЗОПИО необходимо применять методы решения общих задач выпуклого программирования, которые, как правило, менее эффективны по сравнению с методами решения задач линейного и квадратичного программирования.

Следует обратить внимание на еще одно важно на наш взгляд обстоятельство при постановке и решении ЗОПИО. ЗОПИО по своей сути является многокритериальной задачей поскольку необходимо учитывать по крайней мере два критерия, которые присутствуют при радиационном облучении – доза в опухоли и доза вне опухоли. Если первый критерий необходимо максимизировать (при сохранении ограничений сверху и возможно снизу), то второй необходимо минимизировать (возможно также при соблюдении ограничений сверху). На самом деле при решении конкретных задач радиационной терапии целесообразно вводить дополнительную дифференциацию здоровых областей вне опухоли, рассматривая несколько отдельных органов риска, каждому из которых соответствует своё отдельно отслеживаемое дозовое распределение и тем самым отдельный критерий(целевая функция), требующий минимизации.

В этом случае ЗОПИО становится многокритериальной и оптимальное решение необходимо искать среди множества решений Парето [55-59].

Множество решений Парето в рамках решения ЗОПИО можно эффективно находить по следующей схеме. Обозначим через $D_0(\vec{d})$ – критерий расстояния от желаемого дозового распределения в опухоли ; $D_k(\vec{d})$ – критерий расстояния от желаемого дозового распределения в k-ом органе риска, $k=1, \dots, m$. Тогда решения Парето многокритериальной задачи радиационной терапии являются решениями задачи с одной целевой функцией $D(\vec{d}, \vec{\alpha})$, зависящей от совокупности параметров $\vec{\alpha} = (\alpha_0, \dots, \alpha_m)$

$$D(\vec{d}, \vec{\alpha}) = \alpha_0 D_0(\vec{d}) + (1 - \alpha_0) \sum_{k=1}^m \alpha_k D_k(\vec{d}), \quad (6)$$

где $\alpha_0 \in [0,1]$, $\alpha_k \geq 0$, $\sum_{k=1}^m \alpha_k = 1$.

Параметры α_k , $k=0,1,\dots,m$ естественно называть коэффициентами компромисса: α_0 - коэффициент компромисса между облучением опухоли и органов риска в целом, α_k - коэффициент компромисса для k -го органа риска по отношению к другим органам риска.

Выбирая различные значения коэффициентов компромисса можно добиться различных относительных уровней облучения в опухоли и в органах риска. Например, при $\alpha_0=1$ решение задачи оптимизации, использующей целевую функцию (6), обеспечивает абсолютно минимальное значение критерию расстояния между реализуемым дозовым распределением в опухоли и желаемым дозовым распределением. В то же время в случае $\alpha_0=1$ в целевой функции не будут учитываться никакие ограничения относительно дозового распределения в органах риска. Следовательно такие ограничения необходимо ввести в этом случае в виде дополнительных априорных ограничений.

В общем случае подходящие числовые значения коэффициентов компромисса должны быть выбраны так, чтобы были выполнены задаваемые априорные ограничения на компоненты дозового распределения в опухоли и в органах риска, определяемые клиническими показаниями пациента.

Интерпретация ЗОПИО как многокритериальной задачи на наш взгляд отражает сущность этой задачи и заслуживает большего внимания исследователей в области радиационной терапии.

К настоящему времени опубликовано небольшое число работ, в которых ЗОПИО рассматриваются в явном виде как многокритериальные [36-38,57-59].

3. ПОСТАНОВКИ ЗАДАЧ ОПТИМИЗАЦИИ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ЦЕЛЕВЫМИ ФУНКЦИЯМИ

Биологические целевые функции стали вводиться в задачах радиационной терапии и достаточно широко использоваться для постановки задач оптимизации профилей интенсивности облучения несколько позже физических целевых функций.

Как отмечалось выше биологические целевые функции конструируются на основе моделей, описывающих вероятности состояния облученных органов пациента. Одной из основных проблем при расчете этих вероятностей является нахождение подходящих числовых значений параметров, определяющих эти

вероятности так, чтобы они соответствовали индивидуальным особенностям пациента.

Другой основной проблемой при формировании биологических целевых функций является создание моделей расчета вероятностей для всех областей опухоли и органов риска в условиях неравномерного по объёму дозового распределения. Проблемам расчета вышеуказанных вероятностей посвящены работы [60-68]. Следует однако отметить, что существующие схемы расчета вероятностей состояний органов после облучения не устоялись, требуют доработки и находятся в стадии дальнейшего развития.

Одним из существенных преимуществ схем оптимизации профилей интенсивности облучения, использующих биологические целевые функции, является часто отсутствие необходимости в контролируемых априорных ограничениях на компоненты дозового распределения. По существу единственным видом ограничений на этапе нахождения оптимального решения с применением биологических целевых функций является естественное ограничение $\Psi(x', y') \geq 0$ ($\bar{\Psi} \geq \bar{0}$) (см. уравнения (1), (3)).

Конечно, может быть использована постановка и решение ЗОПИО на основе биологических целевых функций с учетом априорных контролируемых ограничений на некоторые компоненты дозового распределения. Например, в работе [61] в качестве биологической целевой функции была взята вероятность P_+ контролируемости опухоли после облучения при отсутствии осложнений в здоровых тканях, а для дозового распределения в органах риска задавались априорные ограничения.

Математически ЗОПИО с применением биологических целевых функций принадлежит к классу общих задач нелинейного программирования и поэтому в общем случае эти задачи более сложны с точки зрения их численного решения, чем задачи оптимизации с применением линейных или квадратичных физических целевых функций.

Постановки и решение ЗОПИО на основе биологических целевых функций рассматривались в работах [1,31,69-71].

Сделаем два замечания о корректности задач оптимизации, связанной с выбором целевых функций.

Во-первых, управляющими переменными задачи оптимизации являются компоненты вектора интенсивности облучения $\bar{\Psi}$ и если решать задачу оптимизации без требования неотрицательности компонент вектора $\bar{\Psi}$, то как правило получим знакопеременное решение. Этот эффект отмечался в нескольких публикациях.

Второе замечание относится к возможности наличия нескольких локальных решений задачи оптимизации [36,72]. Если задача оптимизации формулируется так, что она принадлежит классу задач выпуклого программирования, то она имеет единственное глобальное решение и не имеет локальных решений (локальных экстремумов). Ранее уже отмечалось что выбор линейных или квадратичных физических целевых функций с возможным учетом априорных линейных ограничений на компоненты дозового распределения обеспечивает принадлежность задачи оптимизации к классу задач выпуклого программирования и тем самым гарантирует отсутствие нескольких локальных решений. Аналогичное замечание относится к наиболее часто используемым видам биологических целевых функций.

Таким образом, причиной появления нескольких локальных решений (локальных экстремумов целевой функции) является невыпуклость множества G , соответствующего системе априорных ограничений на компоненты дозового распределения. Единственной, используемой на практике системой априорных ограничений, нарушающих выпуклость множества G , является ограничения типа «dose-volum contraintes», выражаемых фразой «не более $q\%$ объёма, принадлежащего рассматриваемому органу риска, может иметь дозу превышающую заданную предельную величину d^* ». Такого рода ограничения математически могут быть выражены с помощью многих комбинаций неравенств с компонентами дозового распределения (см., например [73]).

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении представим основные выводы, связанные с постановкой и решением ЗОПИО.

4.1. Существуют постановки и решения ЗОПИО, использующие физические и биологические целевые функции различного вида, а также не использующие целевые функции (feasible solutions).

4.2. Одним из существенных недостатков схем, использующих feasible solutions, является неоптимальность полученных решений по профилированию интенсивности облучения.

4.3. Преимуществом схем оптимизации профиля интенсивности облучения, использующих линейные целевые функции, является возможность применения для их численного решения разработанных эффективных и надёжных методов, включая известный симплекс-метод.

4.4. Одним из существенных недостатков схем оптимизации профиля интенсивности облучения, использующих линейные

целевые функции является необходимость учета большого числа априорных ограничений на компоненты дозового распределения, что может, в частности, приводить к отсутствию решения поставленной задачи.

4.5. Преимуществом схем оптимизации, использующих квадратичные целевые функции, являются:

4.5.1. возможность учета многокритериальности задачи оптимизации с помощью введения коэффициентов компромисса для опухоли и органов риска;

4.5.2. возможность применения для их численного решения разработанных эффективных и надёжных методов решения общих задач квадратичного программирования.

4.6. Применение биологических целевых функций при постановке и решении ЗОПДО дают возможность свести до минимума количество априорных контролируемых ограничений, поскольку эти ограничения автоматически учитываются при максимизации биологической целевой функции.

4.7. Недостатками схем оптимизации, использующих биологические целевые функции, являются:

4.7.1. сведение ЗОПДО к общей задаче выпуклого нелинейного (а иногда нелинейного) программирования, что порождает сложности при её численном решении;

4.7.2. незавершенность биологических моделей, позволяющих надёжно рассчитывать вероятности состояния облученных органов.

4.8. Учитывая достоинства и недостатки физических и биологических целевых функций можно предположить, что одними из эффективных схем постановки и решения ЗОПДО будут являться схемы, основанные на комбинированном применении физических и биологических целевых функций.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ в рамках проекта №1079.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brahme A. Treatment optimization using physical and radiobiological objective functions. In Radiation Therapy Physics, edited by A. Smith (Springer, Berlin), pp.209-246, 1995.
2. Webb S. Optimization of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing. Phys. Med. Biol. 34, pp 1349-1370, 1989.

3. Булавский В.А., Звягина Р.А., Яковлева М.А. Численные методы линейного программирования. М: Наука, 1977.
4. Юдин Д.Б., Гольдштейн Е.Г. Линейное программирование. Теория и конечные методы. М.:Физматгиз, 1963.
5. Марчук Г.И. Методы вычислительной математики. М.: Наука, 1989.
6. Клеппер А.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. М.: Энергоатомиздат, 1993.
7. Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С. Введение в математическое моделирование патологических процессов. М.: Медицина, 1980.
8. Клеппер Л.Я. Применение методов линейного программирования и ЭВМ для выбора оптимальных условий облучения в дистанционной лучевой терапии злокачественных опухолей. ЦЭМИ АН СССР, 1965.
9. Клеппер Л.Я. Определение оптимальных планов облучения с ограниченным числом направлений облучения. Мед. Радиол.,2, с. 51-55, 1981.
10. Bahr G.K., Kereiarts J.G., Horowitz H., Finney R., and Goode K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. Radiology 91, pp. 686-693, 1968.
11. Bourgat J.F., Rivier M., Dutreix A., and Bernard D. Optimisation par ordinateur du traitement en telecobalthérapie. J. Radiol. Elect. 55, pp. 775-779, 1974.
12. Swan G. Optimization of Human Cancer Radiotherapy. Lecture Notes in Biomathematics 42, Springer-Verlag, 1981.
13. Kabus I. Generating an optimum treatment plan for external beam radiation therapy. Ph D dissertation, Politechnic University NY, 1990.
14. Langer M., Brown R., Urie M., Leong J., Stracher M., Shapiro J. Large scale optimization of beam weights under dose-volume restrictions. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18, 887-893, 1990.
15. Rosen I.I., Lane R.G., Morill S.M., Belli J.A. Treatment plan optimization using linear programming. Medical Physics, 18, pp. 141-152, 1991.
16. 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. 37, pp. 140-152, 1995.
17. Langer M., Leong J. Optimization of beam weights under dose-volume restrictions. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13, pp. 1255-1263, 1987.

18. Morill S.M., Lane R.G., Wong J.A., and Rosen I.I. Dose-volume considerations with linear programming optimization. *Med. Phys.* 18, 1201-1210, 1991.
19. Bazaraa M.S., Sherali H.D., and Shetty C.M. *Nonlinear Programming Theory and Algorithms*. Willey, New York, 1993.
20. Васильев Ф.П. Численные методы решения экстремальных задач. М.: Наука, 1980.
21. Пшеничный Б.Н., Данилин Ю.М. Численные методы в экстремальных задачах. М. : Наука, 1975.
22. Сеа Ж. Оптимизация. Теория и алгоритмы. М. : Мир, 1973.
23. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М. : Наука, 1986.
24. Иванов В.К., Васин В.В., Танана В.П. Теория линейных некорректных задач и её приложения. М. : Наука, 1978.
25. Arsenin V.Y. and Kryanev A.V. Generalized Maximum Likelihood Method for Solving of Final Dimensional Ill-Posed Problems. *Ill-Posed Prob. In Nat. Sci.. VSP TBV. Netherlands*, pp. 3-12, 1992.
26. Natterer F. *The Mathematics of Computerized Tomography*. Wiley, 1988.
27. Redpath A.T., Vickery B.L., and Wright D.H. A new technique for radiotherapy planning using quadratic programming. *Phys. In. Med. and Biology*, 21, pp. 781-791, 1976.
28. Starkschall G. A constrained least-square optimization method for external beam radiation therapy treatment planning., 11, pp. 659-665, 1984.
29. Chung-Bin A. and Malgala. Optimization of conformation therapy by variation of dose rate. *Proc. 9 Int. Conf. on the Using of Comput. in Radia. Therapy*. North- Holland, pp.223-226, 1987.
30. Stein J., Mohan R., Wang X.-H., Bortfeld T., Wu Q., Preiser K., Ling C.C., Schlegel W. Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Med. Phys.*, 24, pp.149-160, 1997.
31. Gustafsson A., Lind B.K., and Brahme A. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Med. Phys.* 21(3), pp. 343-356, 1994.
32. Lind B.K., Properties of an algorithm for solving the inverse problem in radiation therapy. *Inv. Prob.* 6, 415-456, 1990.
33. Lind B.K. and Brahme A. Optimization of radiation therapy dose distributions with scanned photon beams. In *Proceed. of the 9 Int. Conf. on the Use of Comput. in Rad. Ther.*, Amsterdam, pp. 235-239, 1987.

34. Lind B.K. and Brahme A. Photon field quantities and units for kernel based radiation therapy planning and treatment optimization. *Phys. Med. Biol.*, 37, pp. 891-909, 1992.
35. Xing L. Pelizzari C., Kuchnir F.T., and Chen G.T.Y. Optimization of relative weights and wedge angles in treatment planning. *Med. Phys.* 24(2), pp. 215-221, 1997.
36. Spirou S.V. and Chui C.-S. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med. Phys.* 25(3), pp. 321-333, 1998.
37. Hristov D.H. and Fallone B.G. An active set algorithm for treatment planning optimization. *Med. Phys.* 24(9), pp. 1455-1464, 1997.
38. Djordjevic A., Bonham D.J. and Hussein E.M.A. Optimal design of radiation compensators. *Med. Phys.* 17(3), pp. 397-404, 1990.
39. Xing L., Hamilton R.J., Spelbring D., Pelizzari C.A., Chen G.T.Y., Boyer A.L. Fast iterative algorithms for three-dimensional inverse treatment planning. *Med. Phys.* 25(10), 1998.
40. Brahme A., Kallman P., Lind B.K. Optimization of proton and heavy ion therapy using an adaptive inversion algorithm. *Radiotherapy and Oncology*, 15, pp. 189-197, 1989.
41. Holmes T.R., and Rechwerdt P. An iterative filtered backprojection inverse treatment planning algorithm for tomotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32, pp. 1215-1225, 1995.
42. Bortfeld T. and Boyer A.L. The exponential Radon transform and projection filtering in radiotherapy planning. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 6, pp.62-70, 1995.
43. Bortfeld T. and Schlegel W. Optimization of beam orientations in radiation therapy: Some theoretical considerations. *Phys. Med. Biol.*, 38, pp. 291-304, 1993.
44. Diamond P. and Kloeden P. *Metric Spaces of Fuzzy Sets*. World Scientific, Singapore, 1994.
45. Крянев А.В. Применение современных методов параметрической и непараметрической статистики при обработке данных экспериментов на ЭВМ. М.: МИФИ, 1987.
46. Крянев А.В. Применение современных методов статистики при восстановлении регрессионных зависимостей на ЭВМ. М.: МИФИ, 1988.
47. Арсенин В.Я., Крянев А.В., Цупко-Ситников М.В. Применение робастных методов при решении некорректных задач. *ЖВМ и МФ*, т.29, №5, с. 653-661, 1989.
48. Huber P.J. *Robust Statistics*. New York, Wiley, 1981.

49. Bortfeld T., Burkelbach J., Boesecke R., and Schlegel W. Three-dimensional solution of the inverse problem in conformation radiotherapy. In *Advanced Radiation Therapy*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
50. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radioth. Oncol.*, 12, pp. 129-140, 1988.
51. Holmes T. and Mackie T.R. A unifiend approach to the optimization of brachytherapy and external beam therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20, pp. 859-873, 1991.
52. Webb S. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by multi-leaf collimator. *Phys. Med. Biol.*, 37, pp. 1689-1704, 1992.
53. Cho P.S., Lee S., Marks R.J., Oh S., Sutlief S.G., and Phillips M.H. Optimization of intensity modulated beams with volume constraints using two methods: Cost function minimization and projections into convex sets. *Med. Phys.* 25(4), pp. 435-443, 1998.
54. Chu H., Yan Y., and Bao X. Three-dimensional optimization of treatment for gamma unit treatment system. *Med. Phys.*, 25(12), pp. 2352-2357, 1998.
55. Keeney R.L. and Raiffa H. *Decisions with Multiple Objectives*. Cambridge, UK, 1993.
56. Подиновский В.В., Ногин В.Д. Парето оптимальные решения многокритериальных задач М.: Наука, 1982.
57. Yu Y. Multiobjective decision theory for computational optimization in radiation therapy. *Med. Phys.* 24(9), pp. 1445-1454, 1997.
58. 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, p.11, 1997.
59. 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 Methods. *Physica Medica*, v.15, p. 166, 1999.
60. Yan D., Vicini F., Wong J., and Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 42, pp. 123-132, 1997.
61. Yu Y., Schell M.S., and Zhang J.-B.Y. Decision theoretic steering and genetic algorithm optimization: Application to stereotactic radiosurgery treatment planning. *Med. Phys.* 24(11), 1997.

62. Brahme A. and Argen A.K. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Radiol. Oncol.*, 26, pp. 377-385, 1987.
63. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol. Oncol.*, 23, pp. 379-391, 1984.
64. Goitein M. The utility of computed tomography in radiation therapy: an estimate of outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, pp. 1799-1807, 1979.
65. Goitein M. Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy. *Math. Phys.*, 5, pp. 608-612, 1985.
66. Goitein M. Causes and consequences of inhomogeneous dose distributions in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12, pp. 701-704, 1986.
67. Goitein M. and Busse J. Immobilization error: some theoretical considerations. *Radiology*, 117, pp. 407-412, 1975.
68. Kutcher G.J. and Burman C. Calculation of complication probability factors for nonuniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 16, pp. 1623-1630, 1989.
69. 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.* 23, pp. 99-108, 1992.
70. Kallman P., Agren A.K., and Brahme A. Tumor and normal tissue responses to fractionated nonuniform dose delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.*, 62, pp. 249-262, 1992.
71. Agren A.K., Brahme A., and Turesson I. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19, pp. 1077-1085, 1990.
72. Deasy J.O. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med. Phys.*, 24(7), pp. 1157-1161, 1997.
73. Gustafsson A., Lind B.K., Brahme A. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Med. Phys.* 21, pp. 343-356, 1994.