

POLITECNICO DI TORINO



**Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Biomedica**

Tesi di Laurea Magistrale

**Utilizzo di algoritmi genetici per
l'ottimizzazione di piani per
radioterapia**

Relatore
Prof.ssa Gabriella Balestra

Candidata
Valentina Perolini

Ottobre 2018

Sommario

La pianificazione di un trattamento di radioterapia ha come obiettivo fornire la massima dose possibile alla lesione tumorale e contemporaneamente ridurre al minimo i danni ai tessuti sani circostanti. Nel caso della radioterapia applicata alla prostata, gli organi da salvaguardare sono la vescica e il retto. Partendo dal metodo con cui è stato affrontato il problema in uno studio precedente, in questo lavoro di tesi è stato implementato un algoritmo genetico (GA) che consente di ottimizzare la massima dose uniforme equivalente (Max EUD) con cui irradiare gli organi a rischio (OAR). In particolare, la funzione di fitness del GA è stata integrata con una Radial Basis Function (RBF) Neural Network (RBFNN), che ha appreso come associare i valori di fitness alle soluzioni del GA. L'algoritmo genetico è stato applicato su 48 pazienti, per ciascuno dei quali è stato effettuato il tuning dei parametri del GA e della RBFNN, ottenendo piani di buona qualità. Successivamente si è cercato di ottenere un set di parametri generico, adatto per tutto il dataset. Per validare la generalizzazione, i piani terapeutici creati utilizzando i parametri generici sono stati confrontati con i piani creati con i parametri specifici del singolo paziente. La valutazione, sia automatica tramite software, sia da parte di un medico, ha dimostrato che i due piani sono clinicamente equivalenti.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare la Professoressa Gabriella Balestra e l'Ing. Cristina Castagneri, che mi hanno seguito con dedizione e costanza durante tutto lo svolgimento di questo lavoro, il Fisico Medico Christian Fiandra e l'Ing. Alessandro Alparone, per la collaborazione e il supporto tecnico nell'uso dei software, e la Dottoressa Sara Bartoncini, che gentilmente si è prestata per la validazione clinica dei risultati ottenuti.

Un immenso grazie va alla mia mamma Cettina, al mio papà Sebastiano e a mia sorella Adriana, perché, anche da lontano, mi sono sempre stati vicini, in tutti i modi possibili, e non saprei come altro dire loro che sono fortunata ad averli come famiglia; e a Marco, per tante cose, ma soprattutto perché a lezione ha notato quella ragazza che se ne stava per i fatti suoi.

Indice

| | |
|---|------------|
| Sommario | ii |
| Ringraziamenti | iii |
| Elenco delle figure | vi |
| Elenco delle tabelle | x |
| 1 Introduzione | 1 |
| 1.1 Descrizione del problema | 1 |
| 1.2 Radioterapia | 2 |
| 1.2.1 Radioterapia a fasci esterni | 3 |
| 1.2.2 Pianificazione del trattamento | 5 |
| 1.2.3 Radioterapia applicata alla prostata | 7 |
| 1.3 Ricerca bibliografica | 8 |
| 2 Materiali e metodi | 10 |
| 2.1 Pazienti | 10 |
| 2.2 RayStation | 10 |
| 2.3 PlanIQ | 10 |
| 2.4 Algoritmi Genetici | 11 |
| 2.5 Radial Basis Function Neural Networks | 14 |
| 2.6 Analisi Statistica dei Dati | 17 |
| 2.6.1 Boxplot | 17 |
| 2.6.2 Bar Graph | 18 |
| 2.6.3 Test di Student | 19 |
| 3 Implementazione GA | 20 |
| 3.1 Codifica delle variabili | 20 |
| 3.2 Implementazione della funzione di fitness | 21 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.3 | Parametri fissi | 21 |
| 4 | Tuning pc e pm e validazione GA | 23 |
| 5 | Training RBFNN per GA | 26 |
| 5.1 | Estrazione dati di input per il training | 26 |
| 5.2 | Training RBFNN | 28 |
| 6 | Risultati singolo paziente | 29 |
| 7 | Generalizzazione dei parametri | 31 |
| 7.1 | Generalizzazione parametri GA | 31 |
| 7.2 | Generalizzazione parametri RBFNN | 33 |
| 8 | Risultati | 39 |
| 8.1 | Confronto piani terapeutici | 39 |
| 8.1.1 | Valutazione tramite software | 39 |
| 8.1.2 | Valutazione del clinico | 40 |
| 9 | Conclusioni | 42 |
| A | Risultati tuning e validazione pc pm | 43 |
| B | Risultati training RBFNN | 61 |
| C | Risultati piani di riferimento | 63 |
| D | Risultati generalizzazione GA | 65 |
| E | Risultati generalizzazione RBFNN | 72 |
| F | Risultati confronto piani di riferimento e standard | 76 |
| | Bibliografia | 79 |

Elenco delle figure

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Posizionamento del paziente durante una seduta di radioterapia[4] | 4 |
| 1.2 | Definizione dei volumi bersaglio[5] | 6 |
| 1.3 | Esempio di DVH calcolato tramite il TPS RayStation | 7 |
| 2.1 | Implementazione dei diversi tipi di crossover per un cromosoma di lunghezza fissata[20] | 12 |
| 2.2 | Implementazione dei diversi tipi di mutazione per un cromosoma di lunghezza fissata[20] | 13 |
| 2.3 | Ciclo base di un algoritmo evolutivo[20] | 13 |
| 2.4 | Architettura di una generica Radial Basis Function Neural Network[21] | 14 |
| 2.5 | Radial basis function gaussiana con centro μ e ampiezza σ [22] | 15 |
| 2.6 | Curva dell'errore sul training set e sul validation set[24] | 17 |
| 2.7 | Boxplot | 18 |
| 2.8 | Bar graph | 18 |
| 3.1 | Codifica delle soluzioni | 21 |
| 4.1 | Bar graph paziente 224: tuning pc-pm | 24 |
| 4.2 | Bar graph paziente 224: validazione pc-pm | 25 |
| 6.1 | Punteggio percentuale calcolato con PlanIQ per i piani ottenuti con i parametri di riferimento | 29 |
| 6.2 | Clinical score assegnato dal medico per i piani ottenuti con i parametri di riferimento | 30 |
| 7.1 | Distribuzione frequenza coppie pc-pm | 31 |
| 7.2 | Distribuzione di frequenza del set di parametri delle RBFNN per i 48 pazienti | 33 |
| 7.3 | Boxplot mse delle 40 combinazioni | 34 |
| 7.4 | Boxplot mse, 12 combinazioni | 35 |
| 7.5 | Boxplot differenza mse, 12 combinazioni | 35 |
| 7.6 | 25°, 50°, 75° percentile del mse, 12 combinazioni | 36 |
| 7.7 | 25°, 50°, 75° percentile della differenza mse, 12 combinazioni | 36 |

| | | |
|------|--|----|
| 7.8 | Valore assoluto della somma delle differenze delle due variabili rispetto i riferimenti per: la combinazione 1 (a), la combinazione 2 (b), la combinazione 3 (c) e la combinazione 4 (d) | 37 |
| 7.9 | Valore assoluto della differenza della fitness rispetto quella di riferimento per: la combinazione 1 (a), la combinazione 2 (b), la combinazione 3 (c) e la combinazione 4 (d) | 38 |
| 8.1 | Score automatico calcolato con PlanIQ per: i piani ottenuti con i parametri di riferimento (a) e i piani ottenuti con i parametri standard (b) | 40 |
| 8.2 | Differenza delle performance calcolate con PlanIQ tra i piani di riferimento e i piani standard | 40 |
| 8.3 | Score clinico per: i piani ottenuti con i parametri di riferimento (a) e i piani ottenuti con i parametri standard (b) | 41 |
| 8.4 | Differenza dei CS tra piani standard e piani di riferimento | 41 |
| A.1 | Tuning e validazione del paziente 103 | 43 |
| A.2 | Tuning e validazione del paziente 104 | 43 |
| A.3 | Tuning e validazione del paziente 106 | 44 |
| A.4 | Tuning e validazione del paziente 107 | 44 |
| A.5 | Tuning e validazione del paziente 108 | 44 |
| A.6 | Tuning e validazione del paziente 109 | 45 |
| A.7 | Tuning e validazione del paziente 110 | 45 |
| A.8 | Tuning e validazione del paziente 111 | 45 |
| A.9 | Tuning e validazione del paziente 112 | 46 |
| A.10 | Tuning e validazione del paziente 113 | 46 |
| A.11 | Tuning e validazione del paziente 114 | 46 |
| A.12 | Tuning e validazione del paziente 115 | 47 |
| A.13 | Tuning e validazione del paziente 117 | 47 |
| A.14 | Tuning e validazione del paziente 118 | 47 |
| A.15 | Tuning e validazione del paziente 119 | 48 |
| A.16 | Tuning e validazione del paziente 120 | 48 |
| A.17 | Tuning e validazione del paziente 122 | 48 |
| A.18 | Tuning e validazione del paziente 123 | 49 |
| A.19 | Tuning e validazione del paziente 124 | 49 |
| A.20 | Tuning e validazione del paziente 125 | 49 |
| A.21 | Tuning e validazione del paziente 127 | 50 |
| A.22 | Tuning e validazione del paziente 130 | 50 |
| A.23 | Tuning e validazione del paziente 131 | 50 |
| A.24 | Tuning e validazione del paziente 132 | 51 |

| | |
|--|----|
| A.25 Tuning e validazione del paziente 133 | 51 |
| A.26 Tuning e validazione del paziente 134 | 51 |
| A.27 Tuning e validazione del paziente 135 | 52 |
| A.28 Tuning e validazione del paziente 136 | 52 |
| A.29 Tuning e validazione del paziente 138 | 52 |
| A.30 Tuning e validazione del paziente 139 | 53 |
| A.31 Tuning e validazione del paziente 140 | 53 |
| A.32 Tuning e validazione del paziente 141 | 53 |
| A.33 Tuning e validazione del paziente 142 | 54 |
| A.34 Tuning e validazione del paziente 143 | 54 |
| A.35 Tuning e validazione del paziente 220 | 54 |
| A.36 Tuning e validazione del paziente 221 | 55 |
| A.37 Tuning e validazione del paziente 222 | 55 |
| A.38 Tuning e validazione del paziente 223 | 55 |
| A.39 Tuning e validazione del paziente 224 | 56 |
| A.40 Tuning e validazione del paziente 225 | 56 |
| A.41 Tuning e validazione del paziente 226 | 56 |
| A.42 Tuning e validazione del paziente 227 | 57 |
| A.43 Tuning e validazione del paziente 228 | 57 |
| A.44 Tuning e validazione del paziente 229 | 57 |
| A.45 Tuning e validazione del paziente 230 | 58 |
| A.46 Tuning e validazione del paziente 231 | 58 |
| A.47 Tuning e validazione del paziente 232 | 58 |
| A.48 Tuning e validazione del paziente 233 | 59 |
| | |
| D.1 Validazione generalizzazione paziente 103 | 65 |
| D.2 Validazione generalizzazione paziente 104 | 65 |
| D.3 Validazione generalizzazione paziente 106 | 65 |
| D.4 Validazione generalizzazione paziente 107 | 65 |
| D.5 Validazione generalizzazione paziente 108 | 66 |
| D.6 Validazione generalizzazione paziente 109 | 66 |
| D.7 Validazione generalizzazione paziente 110 | 66 |
| D.8 Validazione generalizzazione paziente 111 | 66 |
| D.9 Validazione generalizzazione paziente 112 | 66 |
| D.10 Validazione generalizzazione paziente 113 | 66 |
| D.11 Validazione generalizzazione paziente 114 | 66 |
| D.12 Validazione generalizzazione paziente 115 | 66 |

| | |
|--|----|
| D.13 Validazione generalizzazione paziente 117 | 67 |
| D.14 Validazione generalizzazione paziente 118 | 67 |
| D.15 Validazione generalizzazione paziente 119 | 67 |
| D.16 Validazione generalizzazione paziente 120 | 67 |
| D.17 Validazione generalizzazione paziente 122 | 67 |
| D.18 Validazione generalizzazione paziente 123 | 67 |
| D.19 Validazione generalizzazione paziente 124 | 67 |
| D.20 Validazione generalizzazione paziente 125 | 67 |
| D.21 Validazione generalizzazione paziente 127 | 68 |
| D.22 Validazione generalizzazione paziente 130 | 68 |
| D.23 Validazione generalizzazione paziente 131 | 68 |
| D.24 Validazione generalizzazione paziente 132 | 68 |
| D.25 Validazione generalizzazione paziente 133 | 68 |
| D.26 Validazione generalizzazione paziente 134 | 68 |
| D.27 Validazione generalizzazione paziente 135 | 68 |
| D.28 Validazione generalizzazione paziente 136 | 68 |
| D.29 Validazione generalizzazione paziente 138 | 69 |
| D.30 Validazione generalizzazione paziente 139 | 69 |
| D.31 Validazione generalizzazione paziente 140 | 69 |
| D.32 Validazione generalizzazione paziente 141 | 69 |
| D.33 Validazione generalizzazione paziente 142 | 69 |
| D.34 Validazione generalizzazione paziente 143 | 69 |
| D.35 Validazione generalizzazione paziente 220 | 69 |
| D.36 Validazione generalizzazione paziente 221 | 69 |
| D.37 Validazione generalizzazione paziente 222 | 70 |
| D.38 Validazione generalizzazione paziente 223 | 70 |
| D.39 Validazione generalizzazione paziente 224 | 70 |
| D.40 Validazione generalizzazione paziente 225 | 70 |
| D.41 Validazione generalizzazione paziente 226 | 70 |
| D.42 Validazione generalizzazione paziente 227 | 70 |
| D.43 Validazione generalizzazione paziente 228 | 70 |
| D.44 Validazione generalizzazione paziente 229 | 70 |
| D.45 Validazione generalizzazione paziente 230 | 71 |
| D.46 Validazione generalizzazione paziente 231 | 71 |
| D.47 Validazione generalizzazione paziente 232 | 71 |
| D.48 Validazione generalizzazione paziente 233 | 71 |

Elenco delle tabelle

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | Parametri fissi GA | 22 |
| 4.1 | Combinazioni corrispondenti alle coppie pc-pm | 23 |
| 5.1 | Dati utilizzati per il training della RBFNN per il paziente 127 | 27 |
| 7.1 | Combinazioni corrispondenti ai pc-pm | 32 |
| 7.2 | Set di parametri corrispondenti alle combinazioni selezionate | 34 |
| 7.3 | Set di parametri da testare per la generalizzazione | 37 |
| 8.1 | Set di parametri standard | 39 |
| A.1 | Risultati del tuning e della validazione del GA | 60 |
| B.1 | Risultati del training della RBFNN | 62 |
| C.1 | Risultati del software e del clinico per i piani di riferimento | 64 |
| E.1 | Valori di var1 ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare | 73 |
| E.2 | Valori di var2 ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare | 74 |
| E.3 | Valori di fitness ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare | 75 |
| F.1 | Punteggi percentuali ottenuti con PlanIQ per per i piani di riferimento e standard | 77 |
| F.2 | Score clinico assegnato dal medico per i piani di riferimento e standard | 78 |

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Descrizione del problema

Il tumore alla prostata è una delle neoplasie più comuni tra la popolazione maschile e costituisce circa il 20% di tutte le diagnosi di tumore nell'uomo. L'incidenza aumenta progressivamente con l'età: sotto i 40 anni le probabilità di soffrire della malattia sono scarse, aumentano sensibilmente dopo i 50 anni ed è stato dimostrato che circa il 70% degli uomini oltre agli 80 anni ne sono affetti [1]. Le strategie di trattamento sono molteplici e dipendono dall'attenta analisi delle caratteristiche del paziente, come l'età o l'aspettativa di vita, e delle caratteristiche del tumore (stadio, rischio, localizzazione, dimensione, ecc.).

La radioterapia a fasci esterni è una delle terapie standard nei casi di tumori localizzati a basso rischio. Questa, che ha come scopo il danneggiamento delle cellule cancerogene tramite le radiazioni ionizzanti, non è esente da effetti indesiderati a causa della possibile irradiazione anche degli organi sani adiacenti alla sede della lesione tumorale. Nel caso del trattamento della prostata, le strutture anatomiche interessate sono la vescica e l'intestino retto (possibili disturbi intestinali e urinari). Di solito gli effetti avversi scompaiono dopo la fine del trattamento, ma a volte possono diventare cronici o manifestarsi in seguito. È importante, quindi, durante la pianificazione delle sedute di radioterapia, elaborare piani di trattamento che salvaguardino il più possibile gli organi a rischio (OAR) e che, al tempo stesso, consentino di massimizzare la dose al tumore. Questo obiettivo non è facile da raggiungere, perché nel processo di pianificazione del trattamento radioterapico ci sono molti parametri, obiettivi e vincoli da tenere in considerazione. In tale contesto diventa imprescindibile ricorrere a metodi e strumenti di pianificazione automatizzata (Treatment Planning System, TPS) per supportare i processi decisionali e valutazionali del medico.

Con il presente lavoro di tesi, si è cercato di ottimizzare le dosi fornite agli OAR vescica e retto, mediante l'impiego degli algoritmi genetici (GA), algoritmi di ottimizzazione euristici ispirati ai principi di selezione ed evoluzione presenti in natura.

L'approccio mediante GA deriva da uno studio precedente [2], dove uno script Python basato sul GA è stato implementato nel software TPS RayStation per trattare un campione di 10 pazienti. Questo studio preliminare ha dimostrato la fattibilità dell'utilizzo di metodi euristici per generare piani di trattamento di buona qualità. Tuttavia, i tempi computazionali impiegati per implementare tale approccio costituiscono un importante limite per il suo utilizzo. Infatti, per valutare le diverse combinazioni di dose per la vescica e il retto (che costituiscono la popolazione di soluzioni dell'algoritmo genetico) queste vanno inserite nel TPS, che genera un piano per ogni combinazione, sfruttando un algoritmo di ottimizzazione discendente. I tempi

di elaborazione della singola coppia di valori sono dell'ordine di un minuto e da ciò deriva il gran tempo impiegato nel caso dell'utilizzo di un algoritmo genetico, dove le coppie di possibili soluzioni esplorate sono molteplici. In [2] è stato scelto un compromesso tra tempi di calcolo (circa mezz'ora) e numero di soluzioni esplorate.

Nel seguente progetto di tesi, per bilanciare i costi di elaborazione (ancora attorno alla mezz'ora) e allo stesso tempo esplorare un maggior numero di soluzioni, si è pensato di implementare in Matlab un algoritmo genetico, in cui la funzione di fitness è calcolata con una Radial Basis Function (RBF) Neural Network (RBFNN). Quasi la totalità del tempo a disposizione viene impiegata per generare, tramite il TPS, solo 25 piani con relativa fitness, che costituiscono la base dalla quale la RBFNN apprende come valutare i piani. Il vantaggio di associare il GA con la RBFNN risiede nel poter esplorare un gran numero di combinazioni di dose istantaneamente, senza dover fare ricorso al TPS e quindi eliminando quei tempi necessari alla creazione dei piani per ogni soluzione da valutare. Solo la soluzione finale, individuata dall'algoritmo genetico, è inserita in RayStation per calcolarne il piano relativo.

In questa esposizione sono descritte le fasi di implementazione del GA e della RBFNN, di settaggio dei relativi parametri e, infine, le validazioni sui risultati raggiunti.

1.2 Radioterapia

La radioterapia è una terapia medica impiegata nella cura dei tumori. Essa si serve delle radiazioni ionizzanti, capaci di rompere i legami chimici delle molecole, per distruggere le cellule neoplastiche. C'è da premettere che la radiazione non è selettiva in alcun modo per le cellule tumorali rispetto quelle sane, che quindi devono essere salvaguardate in qualche modo. Per tutte le cellule, la componente più suscettibile alle radiazioni è la catena di DNA, che può essere danneggiata tramite effetto diretto, quando la radiazione colpisce direttamente la molecola bersaglio danneggiandola (danno fisico) oppure tramite effetto indiretto, quando la radiazione produce radicali liberi che, essendo molto reattivi, si legano alle molecole, causando danni alle loro strutture (danno chimico). Le cellule possiedono dei meccanismi di riparazione degli errori all'interno delle sequenze di DNA, che falliscono quando il danno causato dalle radiazioni è troppo elevato: si verificano mutazioni o aberrazioni, oppure la cellula va incontro a morte cellulare. La differenza tra cellule sane e cancerogene è che in quest'ultime il meccanismo di correzione è molto meno efficace. Dunque, per massimizzare l'effetto delle radiazioni sul tumore e risparmiare i tessuti sani circostanti si applicano le seguenti strategie. Innanzitutto, la dose prescritta per sconfiggere il tumore non può essere erogata in una volta sola. Il trattamento viene frazionato in dosi giornaliere della durata di una o più settimane, in modo da dare il tempo alle cellule sane di ripararsi e sfruttare la minore azione di recupero di quelle cancerogene. Poi, come già detto, il processo di pianificazione del piano di trattamento è fondamentale: attraverso il ricorso a strumenti automatici di ottimizzazione si cerca di limitare il più possibile la dose agli OAR, senza diminuire l'efficacia terapeutica. Inoltre possono anche essere impiegati dei farmaci radiosensibilizzanti, che aumentano la sensibilità delle cellule tumorali alla radioterapia e amplificano il danno radioindotto, oppure dei farmaci radioprotettori per salvaguardare gli organi sani.

La dose assorbita (Gy) è la grandezza fisica utilizzata per misurare l'energia assorbita per unità di massa. Nel corso della trattazione si parlerà di dose uniforme equivalente (EUD), questa è una grandezza che è stata introdotta per affrontare il problema di comparare distribuzioni di dose non omogenee per i volumi target [3]. La sua formulazione si basa sul fatto che l'irradiazione di un tumore ha come risposta la morte di un certo numero casuale di clonogeni, descritta dalla statistica di Poisson. Quindi, due differenti distribuzioni di dose sono equivalenti se portano

alla sopravvivenza dello stesso numero di clonogeni. Per ogni distribuzione di dose, la EUD è definita come la dose in Gy che, se distribuita uniformemente sul volume target, porta allo stesso numero di clonogeni sopravvissuti.

La prescrizione della radioterapia può avere diversi scopi:

- Scopo curativo, per eliminare radicalmente il tumore. Può essere attuata da sola o in concomitanza con la chemioterapia. Si possono inoltre utilizzare dei farmaci che hanno effetto radio-sensibilizzante per rendere le zone da trattare più suscettibili alla radioterapia.
- Scopo precauzionale, generalmente dopo un intervento di chirurgia di rimozione del tumore, per sterilizzare la zona dove era presente.
- Scopo palliativo, nel caso in cui la malattia non possa essere curata, per alleviare i sintomi o rallentare la crescita della massa tumorale.

Esistono diverse modalità per eseguire un trattamento radioterapico, elencate nel seguito.

- Radioterapia a fasci esterni: il sito della neoplasia viene irradiato da una sorgente radiogena esterna al corpo del paziente, tramite fasci di radiazioni ionizzanti prodotti generalmente da un acceleratore lineare. Dato che è proprio per questa tecnica che si elaborano i piani terapeutici oggetto di questo lavoro di tesi, la radioterapia a fasci esterni è approfondita nel prossimo sottoparagrafo.
- Radioterapia interna o brachiterapia: la sorgente radioattiva si trova a diretto contatto o all'interno della zona da trattare.
- Radioterapia metabolica: consiste nella somministrazione di radiofarmaci, che si legano selettivamente solo al tessuto tumorale.
- Radioterapia intraoperatoria: una singola e alta dose di radiazioni è utilizzata dopo l'asportazione chirurgica della massa tumorale, per irradiare il letto tumorale ed evitare il rischio di recidive.

Le figure professionali coinvolte nei centri di radioterapia sono: l'oncologo radioterapista, cioè il medico oncologo specializzato nell'uso delle radiazioni ionizzanti a scopi curativi, il fisico sanitario, che insieme all'oncologo radioterapista elaborano il piano clinico tramite il quale erogare la dose prescritta, il tecnico sanitario di radiologia, specializzato nell'utilizzo delle apparecchiature radiogene, e il personale infermieristico[4].

1.2.1 Radioterapia a fasci esterni

Si parla di radioterapia a fasci esterni quando la sorgente delle radiazioni è esterna al corpo del paziente. Generalmente si tratta di un acceleratore lineare, che fa convergere le radiazioni (raggi X) nella sede dove è presente la lesione tumorale. Il macchinario è costituito dalla testa radiogena (gantry) che ruota attorno a un lettino, dove il paziente si sdraia ed eventualmente viene immobilizzato, per garantire la stessa posizione per ogni seduta di trattamento (figura 1.1). L'erogazione della terapia avviene dopo aver fatto delle operazioni preliminari di simulazione e centraggio, per definire con la massima precisione la zona da irradiare, talvolta anche con

l'aiuto di tatuaggi sul corpo del paziente. Una seduta dura 10-20 minuti, dei quali la maggior parte sono spesi per sistemare il paziente nella giusta posizione.

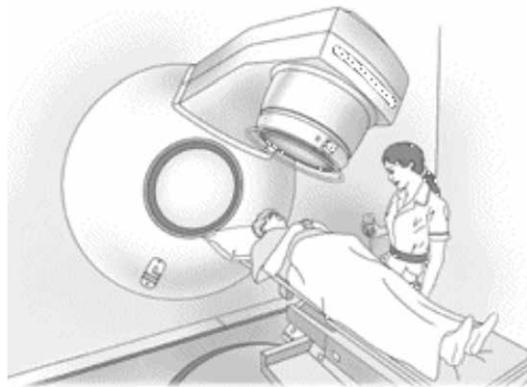


Figura 1.1: Posizionamento del paziente durante una seduta di radioterapia[4]

Nel seguito sono riportate le diverse modalità di radioterapia a fasci esterni maggiormente usate.

- Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT): nella quale l'acceleratore lineare è modellato da un collimatore multilamellare, che consente di modificare il fascio di radiazioni per adattarlo al target e risparmiare il più possibile gli organi sani.
- Intensity modulated radiation therapy (IMRT): anche qui è previsto l'utilizzo di un collimatore multilamellare, con la differenza rispetto al caso precedente che le lamelle si muovono sull'area da irradiare con una sequenza stabilita, controllata da un computer. Questo permette di variare l'intensità della dose in una stessa zona da trattare.
- Image guided radiation therapy (IGRT): è una forma di 3D-CRT che prevede l'utilizzo di immagini TC per garantire il corretto posizionamento del paziente durante le sedute di trattamento. Prima di ogni seduta, è possibile controllare la posizione del target ed eventualmente operare le giuste correzioni. Esempi di IGRT sono la tomoterapia e i sistemi in cui nello stesso stativo dell'acceleratore è installato anche il Cone-beam CT)
- Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): rappresenta l'evoluzione della IMRT tradizionale. Questa tecnica prevede la possibilità di ruotare il gantry di 360° attorno al lettino, per consentire la massima focalizzazione delle radiazioni sui tessuti cancerogeni e irradiarli da tutte le angolazioni possibili.
- Radiochirurgia stereotassica: non è una vera e propria chirurgia, ma una radioterapia che prevede dosi molto più elevate rispetto quelle convenzionali in un'area tumorale ridotta. Inizialmente nata per il trattamento dei tumori cerebrali, è stata estesa anche ad altre aree corporee (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Sono utilizzati degli acceleratori lineari denominati Cyberknife o Gamma Knife. Generalmente si richiede una sola seduta di trattamento.
- Terapia adronica o terapia delle particelle: consiste nell'uso di fasci di particelle ionizzanti, come i protoni. A differenza delle radiazioni ionizzanti, queste danneggiano poco i tessuti che attraversano, rilasciando la maggior parte dell'energia alla fine del loro percorso. Ciò permette di risparmiare maggiormente i tessuti sani.

- Radioterapia adattiva: tiene conto della respirazione del paziente durante l'irradiazione ed è anche chiamata radioterapia 4-D, dove appunto la quarta dimensione è il tempo. È impiegata nel caso in cui la zona da irradiare si trovi nel torace o nell'addome. Le tecniche che permettono di tracciare il tumore durante le varie fasi respiratorie sono chiamate Gated or Breath Synchronized (BSRT).

1.2.2 Pianificazione del trattamento

Il processo di pianificazione del trattamento comincia con la prima visita medica del paziente, il quale è sottoposto ad esame obiettivo generale e locale e deve presentare tutta la documentazione diagnostica-strumentale relativa alla sua patologia. In questo contesto l'oncologo radiologo prescrive il tipo di terapia e la dose da erogare al target. Successivamente, è necessario acquisire le immagini relative alla sede della lesione tumorale, tramite le convenzionali tecniche di imaging medico, quali tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) e tomografia ad emissione di positroni (PET-TC). È fondamentale che la posizione del paziente sul lettino resti sempre la stessa, sia durante l'acquisizione delle immagini che durante l'erogazione della terapia, tramite l'applicazione di tatuaggi o il confezionamento di presidi di immobilizzazione. Lo step successivo è la simulazione virtuale, cioè la ricostruzione digitale tridimensionale delle strutture corporee ottenute tramite le immagini TC. Su una di queste immagini si individua il centro del volume bersaglio, sul quale verrà posizionato l'isocentro del dispositivo che emette le radiazioni. Il paziente sul lettino è illuminato con una serie di laser mobili che puntano proprio sull'isocentro: i tatuaggi per il riposizionamento sono fatti in corrispondenza dei punti in cui la luce attraversa la pelle. Dopo aver ottenuto le immagini, il radioterapista procede al conturing della sede della lesione, definisce i volumi d'interesse e gli organi a rischio. Di seguito vengono riportate le definizioni dei volumi bersaglio (figura 1.2) di cui si tiene conto durante la pianificazione di un trattamento.

- Gross tumor volume (GTV): è la massa palpabile, visibile e clinicamente dimostrabile del tumore, cioè l'essenziale macroscopica della neoplasia.
- Clinical target volume (CTV): contiene il GTV e le zone adiacenti a questo, nelle quali è possibile vi siano dei focolai maligni subclinici, microscopici e non visibili.
- Internal margin (IM): è un margine che deve essere aggiunto al CTV per compensare movimenti fisiologici o le variazioni di forma e dimensioni del CTV.
- Set-up margin (SM): è un ulteriore margine che viene aggiunto per tener conto degli errori di set-up nel posizionamento del paziente sia durante la pianificazione del piano che in tutte le sedute successive.
- Planning target volume (PTV): è il CTV più i margini IM e SM. È il volume utilizzato effettivamente per il calcolo della dose, per selezionare le dimensioni del fascio e tutti gli altri parametri. Tenendo conto dei margini, si ha la certezza che la dose sia erogata all'interno del CTV.
- OAR, di cui si è già parlato nelle sezioni precedenti. Come per il PTV, anche per gli OAR si può definire un Planning organ at risk Volume (PRV) che tiene conto degli errori di set-up e di movimento dell'organo stesso.

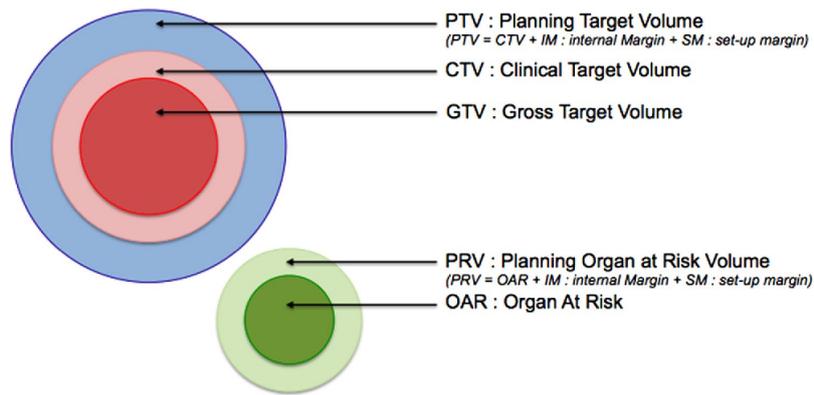


Figura 1.2: Definizione dei volumi bersaglio[5]

Il trattamento può essere pianificato in due modi:

- Forward planning, quando è l'operatore che manualmente imposta un certo numero di campi di trattamento, la configurazione (geometria, numero e direzione) e i pesi dei fasci. Tramite un approccio di try and error, si ripete la procedura fin quando gli obiettivi clinici non sono soddisfatti. Questo metodo risulta dipendente dall'esperienza dell'operatore e dal tempo disponibile per la pianificazione.
- Inverse planning, quando invece sono specificati gli obiettivi clinici sotto forma di constrain matematici e deve essere il computer a calcolare la configurazione ottimale dei fasci per ottenere la dose prescritta. È in questo contesto che si inseriscono i software di Treatment Planning System.

Il TPS è lo strumento software alla base dell'elaborazione del trattamento radioterapico per individuare il piano specifico per ogni paziente nel minor tempo possibile. Esso, dopo aver importato i dati e le immagini del paziente e le caratteristiche della terapia, consente la definizione dei volumi di interesse, la dose da erogare al target e i limiti di esposizione degli organi a rischio. Tramite dose calculation algorithms (Pencil Beam, Cone Convolution, Monte Carlo simulation, ecc.), implementati all'interno del software, è possibile simulare il piano e calcolare con accuratezza la dose che riceverà ciascuna struttura anatomica. Il TPS elabora simultaneamente più piani clinici che rispecchiano gli obiettivi e i constrain, ottimizzando automaticamente i vari parametri di set-up come ad esempio la geometria, i pesi e l'energia dei fasci. Grazie agli algoritmi di ottimizzazione e l'implementazione di determinate funzioni obiettivo, è possibile analizzare gran parte dello spazio delle possibili soluzioni di trattamento, conseguentemente è più probabile trovare il piano più adatto allo specifico paziente.

Per valutare il piano elaborato dal TPS o confrontare due o più piani diversi, si ricorre all'analisi dell'istogramma dose-volume (DVH). Questo traduce una distribuzione tridimensionale di dose all'interno degli organi interessati dalla radiazione in un grafico 2D (figura 1.3). I valori sull'asse delle ascisse rappresentano la dose cumulativa specifica, mentre sulle ordinate è riportato il valore percentuale di volume. In questo modo è possibile valutare la dose che riceve ciascun organo. Lo svantaggio di questo strumento è che non fornisce nessuna informazione a livello spaziale (il DVH non mostra in che zona dell'organo la dose è assorbita).

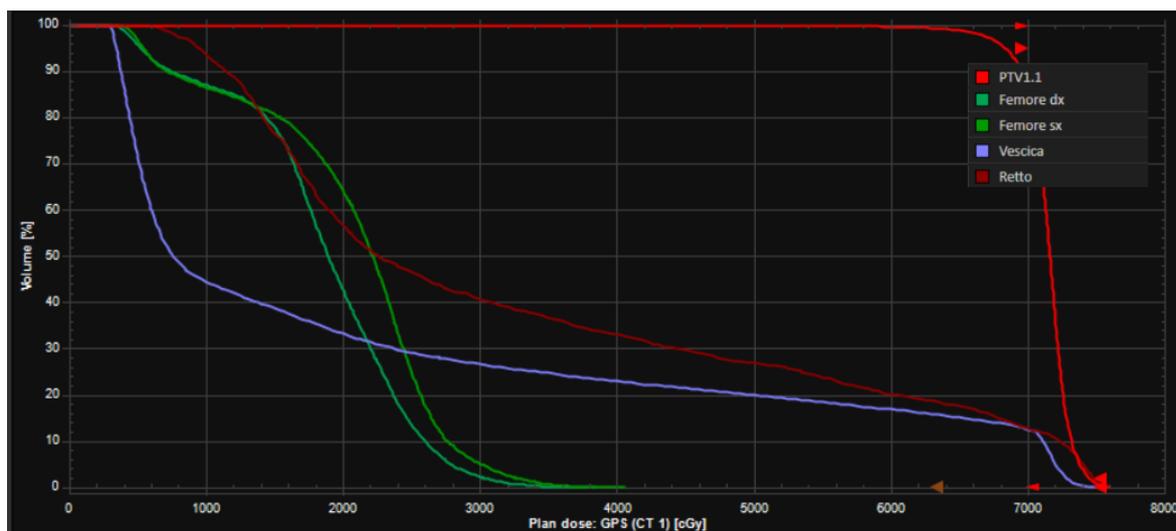


Figura 1.3: Esempio di DVH calcolato tramite il TPS RayStation

1.2.3 Radioterapia applicata alla prostata

1.2.3.1 Cenni di anatomia della prostata

La prostata è una ghiandola che fa parte dell'apparato uro-genitale maschile. Si trova localizzata nelle pelvi, sotto la vescica, anteriormente all'intestino retto e circonda il tratto iniziale dell'uretra. In un individuo sano ha una forma piramidale con base in alto e apice in basso, con dimensioni simili ad una castagna, ed è costituita da tessuto fibromuscolare e tessuto ghiandolare esocrino. La prostata è composta da una zona periferica, una centrale, una di transizione, una anteriore e una sfinterica preprostata, che sono tutte contenute all'interno di una capsula fibrosa che la isola dagli organi adiacenti. Le tre principali funzioni fisiologiche della prostata sono: funzione escretoria (contribuisce alla formazione del liquido seminale), funzione eiaculatoria (permette al liquido seminale di attraversare l'uretra) e urinaria (dato che una porzione di uretra passa attraverso la prostata, patologie di quest'ultima possono portare a problemi urinari). Durante la vita di un uomo, la prostata può essere colpita da diversi tipi di patologie: di origine infiammatoria (prostatiti), ipertrofica (ipertrofia prostatica benigna) o tumorale (adenocarcinoma prostatico).

1.2.3.2 Tumore alla prostata

Il tumore alla prostata è il tumore maschile più diffuso nei paesi industrializzati. I principali fattori di rischio sono: l'età (uomini over 50) e la storia familiare della malattia. Altri fattori che possono aumentare il rischio sono: obesità, innalzamento dei livelli degli ormoni maschili, fumo, inquinamento ambientale, dieta ricca di grassi animali e povera di frutta e verdura. Le pratiche tramite il quale può essere diagnosticato il cancro della prostata sono:

- Test del PSA, che consiste in un esame del sangue per misurare la concentrazione dell'antigene prostatico specifico (PSA), il cui valore aumenta con l'età, in caso di iperplasia prostatica benigna e tumore alla prostata.
- Esplorazione digito-rettale, eseguita dall'urologo, che palpa la prostata valutandone dimensione e consistenza.

- Ecografia transettale (TRUS)
- Biopsia di alcuni campioni di tessuto prelevati dalla prostata del paziente. Si esegue se, dopo i primi accertamenti, c'è il sospetto della presenza del tumore.
- Tomografia computerizzata (TC)
- Risonanza magnetica multiparametrica
- PET-TC
- PCA3, test di recente introduzione, che si effettua sulle urine dopo massaggio prostatico.
- 2proPSA e PHI, tramite prelievo di sangue, anche questi sono due nuovi marcatori per il tumore della prostata.

In base allo stadio del cancro e dal suo grading (rapidità con cui il tumore cresce e si espande), sono proposti diversi tipi di terapia, che possono essere: sorveglianza attiva (per pazienti con malattia poco aggressiva), chirurgia (prostatectomia radicale o prostatectomia radicale nerve-sparing), radioterapia (esterna o brachiterapia), ormonoterapia (abbassare i livelli di testosterone per bloccare la crescita della massa tumorale), chemioterapia e crioablazione. I principali effetti collaterali delle terapia possono essere: incontinenza urinaria, disfunzioni sessuali e infertilità [6].

1.3 Ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca bibliografica per esaminare con quali e quanti metodi è stato affrontato il problema dell'ottimizzazione dei piani di radioterapia. Poiché la pianificazione di un trattamento di radioterapia è un problema di “multiobjective optimization” che richiede di considerare parametri e obiettivi diversi, in letteratura sono stati proposti molti approcci diversi.

Dias et al. [7] propongono l'utilizzo della logica fuzzy per modellizzare le regole in linguaggio naturale (del tipo “se il midollo spinale non è risparmiato abbastanza, allora aumentare l'importanza che questa struttura ha nel processo di ottimizzazione”) che utilizza il radioterapista quando modifica manualmente i parametri del TPS. Queste regole sono state utilizzate in una procedura automatica di ottimizzazione per sostituire il procedimento di trial-and-error manuale. In [8] è stata dimostrata la praticabilità di utilizzare un algoritmo ACO (Ant Colony Optimization), che si ispira al comportamento delle formiche che competono per la ricerca di cibo, per ottenere un piano terapeutico che soddisfi gli obiettivi di dose e ottimizzi le traiettorie delle lamelle del collimatore multilamellare. In questo studio, ogni formica traccia una possibile traiettoria delle lamelle. I piani di trattamento sono definiti a partire dai percorsi delle formiche e poi valutati tramite una specifica funzione di fitness dosimetrica. In [9] si descrivono i dettagli e l'analisi computazionale dell'implementazione di un algoritmo PSO (Particle Swarm Optimization) per pianificare un trattamento di 4D-IMRT per il cancro ai polmoni. In questo caso, per ogni fase respiratoria viene creato un piano tramite il TPS Eclipse e poi esportato per applicarvi il PSO, che ottimizza i pesi delle aperture dei fasci e delle unità motorie per creare la distribuzione di dose desiderata. Il problema è stato affrontato anche tramite Machine Learning, come in [10], dove viene presentato un approccio probabilistico “atlas-based”. In questo caso, la dose per un nuovo paziente è predetta basandosi su un set di pazienti simili automaticamente selezionati, che costituiscono gli atlas. Ci sono due fasi di apprendimento: nella prima si apprende la relazione tra la distribuzione di dose per-voxel e le caratteristiche delle immagini che

contraddistinguono la geometria dei pazienti, mentre nella seconda si apprende come selezionare gli atlas più rilevanti per un nuovo paziente in esame. Nwankwo et al. [11] hanno proposto un metodo di “knowledge-based radiation therapy” (KBRT). Questa tecnica incorpora oggettivamente esperienza, analizzando dei piani di trattamento ottimizzati dagli esperti. L’algoritmo relaziona la dose ricevuta dagli OAR rispetto alla loro vicinanza geometrica al volume target. Infine, sono stati comparati i piani generati dagli esperti e quelli con l’algoritmo KBRT per il trattamento del cancro alla prostata: entrambi i set di piani hanno raggiunto simile copertura del target. Anche in [12], è stato implementato un algoritmo che apprende i modelli per salvaguardare gli organi a rischio da un database di piani di alta qualità per il trattamento del tumore alla prostata. L’algoritmo, utilizzando un modello di analisi multivariata, è in grado di predire la dose che organi simili riceveranno durante i futuri piani di trattamento. Sulla base della dose predetta, si specificano gli obiettivi clinici e della valutazione della qualità del piano. Lin et al. [13] hanno presentato un metodo per valutare la qualità del piano basato sul Data Envelopment Analysis (DEA). Il DEA è utilizzato nelle scienze gestionali per valutare le performance di un set di processi decisionali che convertono input in output. Con questo metodo, si confronta un piano di interesse con un set di piani erogati precedentemente e si cercano evidenze di potenziali miglioramenti futuri. In questo modo il piano è accettato solo quando la qualità è vicina ad essere la migliore possibile.

In letteratura, sono presenti vari studi sull’utilizzo degli algoritmi genetici per la pianificazione dei trattamenti di radioterapia, applicati per ottimizzare diversi parametri. Wu et al. [14] propongono l’uso dei GA per ottimizzare i pesi dei fasci e la loro orientazione per la radioterapia tridimensionale. In [15], si stima l’influenza della penombra laterale del collimatore multilamellare sull’accuratezza della distribuzione di dose in termini di ottimizzazione della forma dell’estremità delle lamelle. La penombra laterale è definita come quella zona in cui il profilo della dose diminuisce dall’80% al 20%. In questo lavoro sono esaminate una varietà di forme di lamelle diverse e il design dell’estremità finali di queste è formulato come un problema di ottimizzazione bi-oggettiva, in cui sono impiegati gli algoritmi genetici. Ghosh et al. [16] hanno utilizzato gli algoritmi genetici per segmentare la prostata per il posizionamento di semi radioattivi durante i trattamenti di radioterapia. Il problema degli algoritmi di segmentazione è che richiedono un qualche intervento umano: questo è dovuto principalmente al fatto che non hanno la conoscenza delle forme, delle posizioni relative e della texture degli organi. In questo studio è presentato un algoritmo genetico basato su level set (una curva deformabile associata ad un funzionale energetico) che combina le rappresentazioni conosciute di forma, texture e posizione per eseguire la segmentazione automatica. Infine, in [17] viene discusso l’utilizzo degli algoritmi evolutivi per definire le direzioni con cui irradiare il paziente tramite la radioterapia conformazionale 3D. In particolare sono stati messi a confronto due tipi di algoritmi evolutivi: genetici e transegnetici (TA). Nei TA l’evoluzione si verifica per cooperazione, cioè avviene in una cella dove una popolazione co-evolve in simbiosi, mentre la generazione e la codifica dei cromosomi è uguale ai GA.

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Pazienti

I pazienti con tumore alla prostata, per cui sono stati generati i piani, provengono dai database del dipartimento di Oncologia dell'ospedale Molinette di Torino. Buona parte del numero totale di pazienti utilizzati in questo studio era già salvata nel database di RayStation in forma anonima, sotto l'identificativo di paziente dal numero 103 al numero 143. I restanti, dopo essere stati anonimizzati, sono stati importati sul TPS come pazienti da 220 a 233. In totale sono stati considerati 48 pazienti.

2.2 RayStation

RayStation è un TPS sviluppato da RaySearch Medical Laboratories (Stockholm, Sweden) per la pianificazione dei trattamenti di radioterapia. Presenta molte funzionalità: setup dei parametri, tool manuali e semi-automatici per la segmentazione delle immagini, ottimizzazione dei fasci e degli archi, stima della distribuzione della dose e implementazione di algoritmi MCO (Multi-Criteria Optimization) per rispettare i trade-off clinici degli specifici pazienti. Permette di esplorare efficacemente lo spazio delle possibili soluzioni di trattamento, generando un gran numero di piani che soddisfano i gli obbiettivi e i vincoli fissati, fornendo anche strumenti per filtrare il piano migliore[18]. RayStation offre anche la possibilità di integrare il software con degli script da parte degli utilizzatori. Il sistema supporta la pianificazione con molte tecniche come IMRT, VMAT, 3D-CRT, ecc. I vantaggi forniti da RayStation si traducono in semplificazione e risparmio di tempo durante la pianificazione delle sedute di radioterapia.

2.3 PlanIQ

PlanIQTM è un software sviluppato dalla Sun Nuclear Corporation per calcolare automaticamente e quantitativamente la qualità di un piano o confrontare più piani tra di loro. Con PlanIQ si possono ottenere feedback sulla fattibilità del piano in esame, sul rispetto degli obiettivi e dei vincoli clinici e se questi si possono restringere per migliorarne la qualità[19]. Il software permette di inserire delle funzioni nelle quali si specificano i clinical goal che il piano deve ottenere. Dopo l'analisi del piano, PlanIQ stila un report nel quale per ciascun obiettivo/vincolo assegna un punteggio proporzionale a quanto è stato rispettato. Questi punteggi vengono sommati e

riassunti in uno score finale, che designa la performance complessiva del piano. Avere una valutazione quantitativa permette di confrontare velocemente e in modo oggettivo più piani diversi per lo stesso paziente.

2.4 Algoritmi Genetici

Gli Algoritmi Genetici sono stati sviluppati da Holland e i suoi colleghi dell'università del Michigan intorno agli anni '60 e '70. I GA fanno parte della Evolutionary Computing (EC), un insieme di metodi che si ispirano ai processi evolutivi presenti in natura per risolvere problemi computazionali in diversi campi di applicazione. L'EC usa come modello i principi darwiniani di selezione naturale, di sopravvivenza degli individui più adattabili all'ambiente e di riproduzione. Le potenziali soluzioni del problema sono gli individui che competono tra di loro: quelle con le caratteristiche migliori sono probabilmente le più adatte a sopravvivere e a riprodursi, evolvendosi in nuove soluzioni che si avvicinano, di generazione in generazione, alla soluzione ottima. Gli algoritmi evolutivi, quindi, sono algoritmi di ottimizzazione stocastici, contraddistinti dalle seguenti caratteristiche: codifica delle soluzioni, funzione di fitness per valutare l'adattabilità dell'individuo, inizializzazione della popolazione iniziale delle soluzioni, operatori di selezione e operatori di riproduzione.

Non esiste una definizione rigorosa di algoritmo genetico, ma la maggior parte degli algoritmi che vanno sotto questo nome hanno in comune una popolazione di cromosomi (soluzioni) e l'evoluzione guidata principalmente da tre fattori: la selezione tramite fitness per scegliere gli individui da far riprodurre, l'operatore di crossover per modellizzare la riproduzione e l'operatore di mutazione per introdurre nuovo materiale genetico tra una generazione e la successiva. La scelta di una adeguata codifica delle soluzioni è alla base dell'efficienza e della complessità dell'algoritmo evolutivo. Solitamente, in un algoritmo genetico, le possibili soluzioni vengono rappresentate tramite un vettore binario di una determinata lunghezza, a cui ci si riferisce con il termine di "cromosoma" o "genoma". Così come in biologia, anche nel GA i cromosomi possono essere divisi in geni (la più piccola unità di informazione ereditaria), equivalenti alle variabili del problema in esame. Ogni gene della soluzione ha due possibili alleli: 0 e 1. A seconda del tipo di problema in esame, si possono adottare diverse regole di codifica/decodifica delle soluzioni (Yes/No Variables, Integer Variables, Codified Variables).

La funzione di fitness misura la "bontà" della soluzione, cioè quanto quella soluzione è adatta alla sopravvivenza e alla riproduzione. La funzione di fitness può essere espressa sotto forma di funzione matematica, funzione logica o di altro tipo. La sua formulazione è strettamente legata al tipo di problema da ottimizzare: ad esempio, per problemi di ottimizzazione non vincolati, la fitness è semplicemente il valore della funzione obiettivo, mentre per problemi vincolati la funzione di fitness dovrà tenere conto non solo della funzione obiettivo ma anche della funzione di vincolo.

L'insieme delle soluzioni di partenza dell'algoritmo sono generate in maniera random, assegnando un valore casuale ad ogni gene della soluzione, purché la soluzione ottenuta rispetti dei determinati criteri di ammissibilità. La generazione casuale serve per garantire che le soluzioni iniziali siano il più possibile distribuite uniformemente sull'intero spazio di ricerca, in modo da non trovare una soluzione finale che sia ottima solo localmente. Il numero di individui della popolazione iniziale è connesso alla complessità computazionale e al numero di iterazioni (generazioni) necessarie affinché l'algoritmo giunga a convergenza. Infatti, popolazioni iniziali grandi riescono ad esplorare tutto lo spazio delle soluzioni in poche iterazioni, a costo di aumentare i tempi di calcolo per generazione, mentre popolazioni piccole avranno bisogno di un numero maggiore di iterazioni, calcolate in tempi minori.

Così come avviene nella selezione naturale ipotizzata da Darwin, le soluzioni migliori (in termini di valore di fitness migliore) sono quelle più adatte alla riproduzione e a trasmettere i loro geni desiderabili alle generazioni successive.

La selezione interviene in due momenti durante l'algoritmo genetico: la riproduzione e la creazione di una nuova popolazione da cui far partire la generazione successiva. La riproduzione si realizza con l'applicazione degli operatori di crossover e di mutazione. Il crossover si applica agli individui migliori, in modo da far ereditare ai figli le caratteristiche migliori di entrambi i genitori, mentre per la mutazione si selezionano gli individui più "deboli", con la speranza che questa introduca materiale genetico più vantaggioso. Dopo aver ottenuto le soluzioni figlie, bisogna procedere con la costruzione di una nuova popolazione da cui far iterare l'algoritmo. La nuova generazione potrà essere costituita solo dalle soluzioni figlie, oppure una selezione tra soluzioni genitrici e figlie. Lo scopo della selezione è quello di assicurare la sopravvivenza degli individui più adatti, ma al tempo stesso non possono essere selezionate solo le soluzioni con fitness migliore perché il rischio è quello di far convergere l'algoritmo in un ottimo locale. Per questo sono state messe a punto diverse strategie di selezione (Random Selection, Proportional Selection, Roulette Wheel Selection, Tournament Selection, ecc.), che possono scegliere gli individui in modo totalmente random o in base ad una certa proporzionalità con il valore della fitness.

Le soluzioni figlie si ottengono applicando gli operatori di riproduzione (crossover e mutazione) alle soluzioni selezionate. Il crossover è il processo tramite il quale due cromosomi si scambiano uno o più geni per produrre due nuove soluzioni figlie. Nell'algoritmo genetico il crossover può essere implementato in diversi modi, come mostrato in figura 2.1: uniforme (selezione random dei geni da scambiare), a un punto di taglio (i genitori si scambiano la parte di cromosoma presente a destra e sinistra del punto di taglio) e a due punti di taglio (si scambiano i geni compresi tra i due punti di taglio).

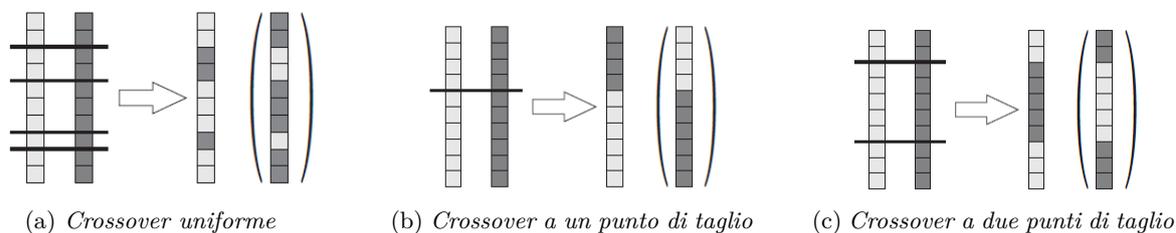


Figura 2.1: Implementazione dei diversi tipi di crossover per un cromosoma di lunghezza fissata[20]

La mutazione consiste nel cambiare il valore di uno o più geni all'interno del cromosoma, da 0 a 1 o viceversa. Per scegliere i geni da mutare si possono adottare due strategie (figura 2.2): Random Mutation (quanti e quali geni da invertire sono scelti casualmente) o Inorder Mutation (la mutazione è limitata solo ad una parte di cromosoma, facendo mutare in maniera random i geni ivi contenuti).

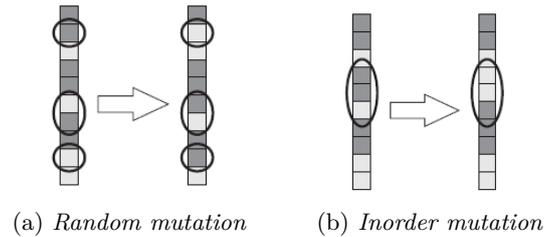


Figura 2.2: Implementazione dei diversi tipi di mutazione per un cromosoma di lunghezza fissa[20]

Gli step fondamentali, schematizzati in figura 2.3, per far evolvere le soluzioni da una generazione all'altra sono i seguenti:

1. Creazione della popolazione iniziale di soluzioni
2. Calcolo e valutazione della funzione di fitness di tutti gli individui
3. Selezione degli individui da far riprodurre (applicazione degli operatori crossover e mutazione)
4. Selezione delle soluzioni figlie da far sopravvivere e quindi creazione della generazione per la successiva iterazione
5. Si ripetono i punti 2, 3, e 4 fino al raggiungimento delle condizioni di stop.

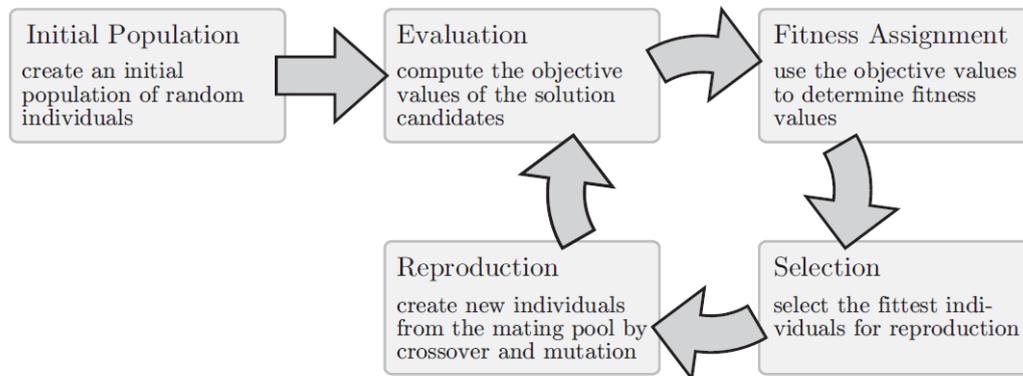


Figura 2.3: Ciclo base di un algoritmo evolutivo[20]

Il modo più semplice per far terminare l'algoritmo genetico è impostare un limite nel numero di generazioni (iterazioni) da computare. Per ottimizzare i tempi di esecuzione, è anche possibile far terminare prima l'algoritmo, introducendo dei criteri di convergenza che rilevano quando la popolazione non subisce significativi cambiamenti genetici al suo interno, ad esempio monitorando la fitness degli individui migliori.

2.5 Radial Basis Function Neural Networks

Le radial basis function neural networks sono un particolare tipo di reti neurali artificiali (ANN) supervisionate. Le ANN si ispirano ai meccanismi di ragionamento e memorizzazione delle informazioni tipici del sistema nervoso umano. Nel cervello le informazioni si propagano tramite potenziali d'azione da un neurone all'altro e il processo di apprendimento è costituito dalla capacità di rinforzare o inibire questi collegamenti, in base agli stimoli ricevuti. Le reti neurali artificiali copiano tali meccanismi. Sono costituite da un certo numero di nodi (neuroni artificiali), connessi tra loro tramite archi pesati: andando a modificare i pesi di connessione, la rete acquisisce conoscenza. Una generica rete neurale è caratterizzata da: un certo numero di neuroni, che implementano una funzione di attivazione (nelle RBFNN questa è sostituita da una funzione radiale di base), l'architettura, che definisce come i neuroni sono collegati tra loro, e l'algoritmo di apprendimento, cioè la modifica dei pesi di connessione, che può avvenire in diversi modi. L'apprendimento avviene in modo supervisionato quando i pesi tra gli archi sono calcolati tramite l'errore tra l'output fornito dalla rete (dopo aver elaborato un certo training set di cui si conosce il corrispettivo target) e l'output che si desidera ottenere. La teoria alla base delle RBFNN trova giustificazione tramite il teorema di Cover sulla separabilità dei pattern: un problema di classificazione non linearmente separabile viene trasferito in uno spazio di dimensionalità maggiore, dove ha più probabilità di essere linearmente separabile e quindi risolto.

Gli elementi costitutivi di una generica RBFNN, presentata in figura 2.4, sono:

- Il layer di input, che riceve i dati da processare;
- Il layer nascosto, di dimensione maggiore rispetto a quello precedente, i cui neuroni implementano le radial basis function;
- Il layer di output, che fornisce i dati in uscita dalla rete.

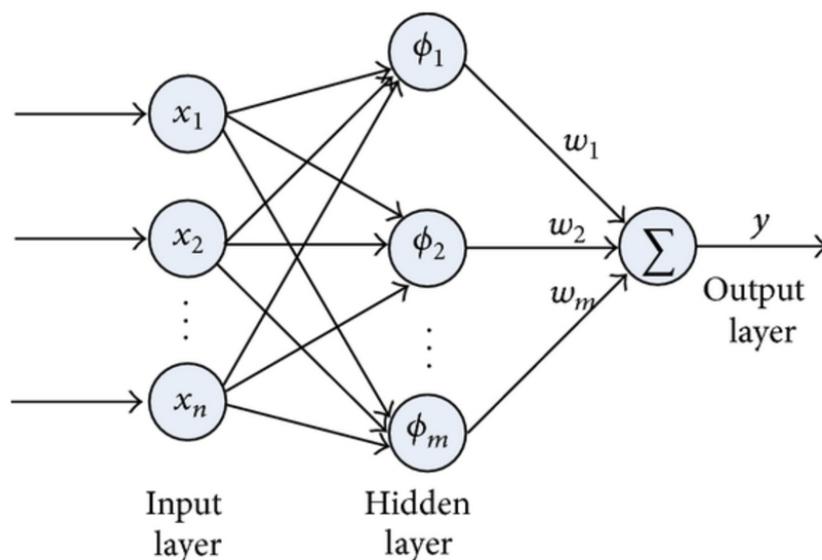


Figura 2.4: Architettura di una generica Radial Basis Function Neural Network[21]

Il layer di input è collegato a quello nascosto con degli archi non pesati. Il passaggio tra questi due layer è una trasformazione non lineare, ottenuta tramite RBF. Una RBF è una funzione a valori reali, radialmente simmetrica. È caratterizzata da un parametro μ , che costituisce il centro della funzione e anche il suo unico massimo, e (per alcuni tipi di RBF) da un parametro σ , che ne indica l'ampiezza. I valori assunti dalla funzione dipendono dalla distanza tra il dato di input e il centro μ . Sono stati proposti diversi modelli di RBF (lineare, cubica, gaussiana, ecc.), che differiscono nel modo in cui questa distanza viene calcolata. La RBF più utilizzata è quella gaussiana (figura 2.5).

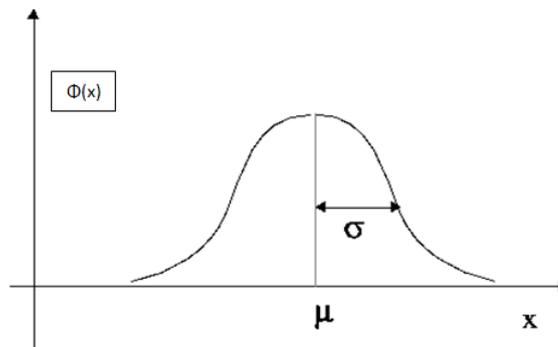


Figura 2.5: Radial basis function gaussiana con centro μ e ampiezza σ [22]

Per ogni input x_n dato alla rete, l'output $j_{m,n}$ di ciascun neurone (RBF gaussiana) del layer nascosto è:

$$j_{m,n} = \phi(\|x_n - c_m\|_2) = \exp(-\|x_n - c_m\|_2^2 / 2\sigma_m^2) \quad (2.1)$$

dove c_m e σ_m rappresentano il centro e l'ampiezza della m -esima radial basis function e $\|\bullet\|$ è la norma euclidea.

Complessivamente, per ogni input x_n , l'output y_n all'uscita della RBFNN è:

$$y_n = \sum_{m=1}^M w_m j_{m,n} \quad (2.2)$$

dove M è il numero totale di neuroni e w_m il peso dell'arco di connessione m -esimo.

L'accuratezza di una RBFNN è determinata dai seguenti parametri:

- Numero di neuroni del layer nascosto. Un maggiore numero di RBF impiegate comporta migliori prestazioni della rete (migliore interpolazione dei dati del training set), a discapito però di una aumentata complessità computazionale.
- Localizzazione delle RBF. I centri μ delle funzioni dovrebbero essere distribuiti uniformemente per coprire l'intero spazio di input.
- Ampiezza σ della RBF. Per le funzioni in cui è definito, questo parametro assume importanza, in quanto è proporzionale allo spazio di input coperto dalla RBF.
- Vettore che contiene i pesi degli archi della rete.

Esistono diversi algoritmi di training per le RBFNN, tra i quali i più utilizzati sono: Fixed Centers Training, Gradient Discendent Training e Two-Phase Training.

Nel training con i centri fissati proposto da Broomhead e Lowe [23], i centri delle RBF sono scelti in maniera casuale tra gli elementi del training set. Per decidere il numero di neuroni, inizialmente questo si imposta elevato, successivamente si esegue l'algoritmo di training e si vanno ad eliminare quelle RBF che hanno delle funzioni ridondanti. Per ciascuna RBF si calcola l'ampiezza σ (RBF gaussiane), uguale per ogni neuroni, come:

$$\sigma_j = \sigma = \frac{d_{\max}}{J} \quad (2.3)$$

Dove J è il numero di centri e d_{\max} è la massima distanza euclidea tra i centri. Dopo aver fissato i centri in questo modo, si calcola l'output secondo l'equazione 2.2. I pesi di connessione tra layer nascosto e di output si calcolano tramite la 2.4. Dove w rappresenta il vettore dei pesi, t è il vettore dei target e ϕ è la matrice di RBF che realizzano la trasformazione non lineare tra layer di input e quello nascosto.

$$w = (\phi^T \phi)^{-1} \phi^T t \quad (2.4)$$

Il training tramite gradiente discendente ha come obiettivo non solo l'aggiustamento dei pesi, ma anche dei centri e dei σ . Per iniziare bisogna scegliere i centri delle RBF, calcolarne l'ampiezza (tramite la 2.3) e inizializzare il vettore dei pesi con valori random molto piccoli. Iterativamente, finchè le condizioni di stop non saranno verificate, per ogni input x_n della rete, si calcoleranno:

- L'output di ciascun layer nascosto tramite la 2.1;
- L'output della RBFNN tramite la 2.2;
- Gli aggiornamenti dei pesi, dei centri e delle ampiezze secondo le seguenti equazioni:

$$w'_m = w_m + \eta_w \cdot \epsilon_n \cdot \phi(x_n, c_m, \sigma_m) \quad (2.5)$$

$$c'_m = c_m + \eta_c \cdot \epsilon_n \cdot \phi(x_n, c_m, \sigma_m) \cdot \frac{x_n - c_m}{\sigma_m} \quad (2.6)$$

$$\sigma'_m = \sigma_m + \eta_\sigma \cdot \epsilon_n \cdot \phi(x_n, c_m, \sigma_m) \cdot \frac{\|x_n - c_m\|_2^2}{\sigma_m^3} \quad (2.7)$$

dove ϵ_n rappresenta l'errore calcolato tra l'output y_n e il target t_n :

$$\epsilon_n = t_n - y_n \quad (2.8)$$

e gli η_w , η_c e η_σ sono i learning rate.

L'algoritmo di training Two-Phase combina un metodo di apprendimento non supervisionato con uno supervisionato. La fase di apprendimento non supervisionato serve per scegliere i centri e le sigma, mentre nella seconda fase si vanno ad aggiornare solamente i pesi tramite gradiente discendente (apprendimento supervisionato).

I dati a disposizione per allenare una rete neurale supervisionata di solito vengono divisi in tre gruppi:

- Training set, che viene utilizzato propriamente per allenare la rete (aggiornare i pesi di connessione);
- Validation set, che serve per capire quando fermare il training;
- Test set, per verificare le prestazioni della rete.

Per fermare l'algoritmo di training, si monitora l'errore quadratico medio (mse) tra l'output della rete e il target, calcolato sia sul training set sia sul validation set (figura 2.6).

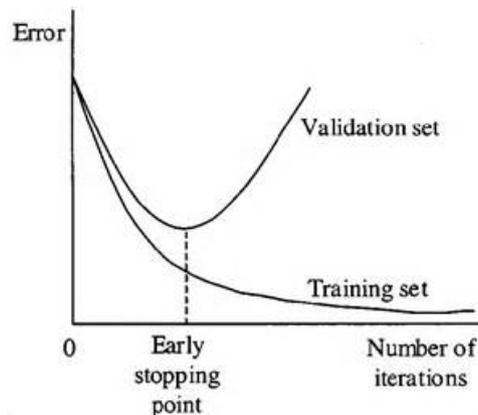


Figura 2.6: Curva dell'errore sul training set e sul validation set[24]

Come si nota nella figura 2.6, ad un certo punto del training, l'errore sul validation set comincia a peggiorare, questo vuol dire che sta verificando l'overfitting: la rete si sta specializzando troppo per il training set, peggiorando le prestazioni per qualsiasi altro set di dati. Dunque, l'algoritmo deve essere fermato quando si verifica il minimo della curva dell'errore sul validation set.

2.6 Analisi Statistica dei Dati

2.6.1 Boxplot

Il boxplot (o diagramma a scatola e baffi) è uno strumento della statistica descrittiva, utile a riassumere le caratteristiche salienti della distribuzione. Per costruirlo è necessario calcolare i cinque numeri di sintesi:

- Minimo;
- Massimo;
- Q1 (primo quartile), Q2 (mediana) e Q3 (terzo quartile), cioè i valori tali per cui rispettivamente il 25%, il 50% e il 75% della distribuzione risultano minori o uguali a questi.

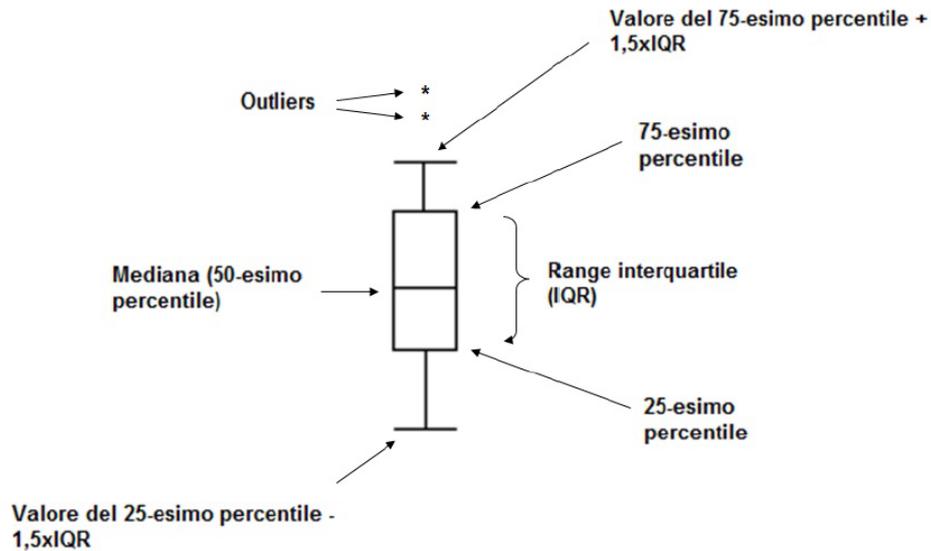


Figura 2.7: Boxplot

Il boxplot (figura 2.7), che può essere orientato orizzontalmente o verticalmente, è rappresentato tramite un rettangolo (la "scatola") diviso in due parti, da cui escono due segmenti (baffi o whiskers). Il rettangolo è delimitato dal primo e dal terzo quartile ed è diviso al suo interno dalla mediana. I baffi si estendono fino ai dati più lontani che siano però non più distanti di k volte lo scarto interquartile dalla scatola; lo scarto interquartile è la differenza tra il terzo e il primo quartile (ossia l'ampiezza della scatola) e k è una costante arbitraria tipicamente scelta uguale a 1.5. I valori al di fuori del limite superiore o inferiore dei baffi sono chiamati outliers.

2.6.2 Bar Graph

Il bar graph (o bar chart o bar diagram) è uno strumento visivo che permette di confrontare diverse categorie di dati discreti. Può essere orientato verticalmente o orizzontalmente. Le barre rappresentano le categorie, mentre l'altezza o la lunghezza della barra è proporzionale al valore che assumono i dati. La figura 2.8 ne mostra un esempio.

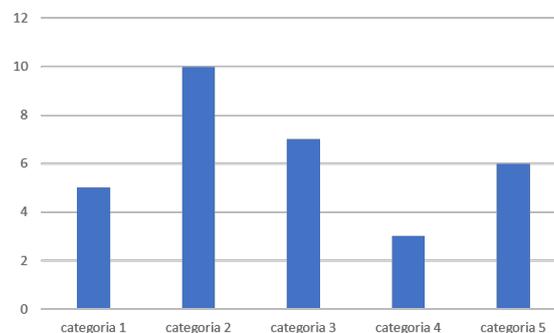


Figura 2.8: Bar graph

2.6.3 Test di Student

Il test di Student (o t-test) è utilizzato per valutare se la differenza delle medie di due popolazioni è statisticamente significativa. Per eseguirlo, bisogna formulare l'ipotesi zero (o nulla), che è l'ipotesi di totale casualità dei risultati, cioè non c'è alcuna differenza tra i due campioni relativamente al parametro in esame e l'eventuale diversità deriva da fluttuazioni casuali dovute all'estrazione del campione. Contestualmente si specifica l'ipotesi alternativa a quella nulla e un valore soglia α , che indica la probabilità di respingere l'ipotesi nulla quando invece è vera (livello di significatività del test, tipicamente 0,05). Per rigettare l'ipotesi nulla, il risultato del test statistico deve risultare maggiore del valore critico, univocamente definito da α e dai gradi di libertà (numero di elementi della popolazione meno 2) e tabulato in apposite tabelle. In alternativa, si può calcolare il p-value, detto anche livello di significatività osservato, cioè una misura di evidenza contro l'ipotesi nulla. In particolare, se $p > \alpha$, non si è nelle condizioni di rifiutare l'ipotesi nulla e viceversa se $p < \alpha$. Il test di student può essere applicato nella forma bidirezionale (test a due code), quando si vuole sapere se le due medie sono uguali o diverse, o in modo unidirezionale (a una coda), se si vuole dimostrare che una media è maggiore o minore dell'altra.

Capitolo 3

Implementazione GA

Per ottimizzare il valore di dose da assegnare al retto e alla vescica, è stato implementato un algoritmo genetico, in cui ogni soluzione è costituita da una coppia di valori rappresentanti la max EUD con cui irradiare i due organi.

Prima di eseguire il GA, sono stati definiti: la regola di codifica e decodifica delle soluzioni, la funzione di fitness, gli operatori di selezione dei genitori e degli individui della generazione successiva e gli operatori di mutazione e di crossover. Sono stati definiti dei parametri tenuti fissi per ogni prova su ciascun paziente, come la numerosità della popolazione, il numero dei genitori e il numero delle iterazioni, mentre altri parametri come la probabilità di crossover e la probabilità di mutazione sono stati settati specificatamente (tuning) per ogni paziente del dataset. Infine, sono state determinate le condizioni di stop dell'algoritmo: si ferma quando è stato compiuto il numero di iterazioni impostato o la fitness della soluzione migliore non cambia per un numero di iterazioni pari al 5% del numero di iterazioni totale.

Durante l'esecuzione, è calcolata la funzione di fitness degli individui della popolazione iniziale e sono salvate la soluzione migliore (quella con fitness più bassa) e la relativa fitness. La popolazione viene fatta riprodurre, applicando gli operatori di crossover e mutazione. Per ogni generazione, la soluzione figlia migliore è confrontata con la soluzione migliore salvata nell'iterazione precedente: se ha fitness minore, diventerà la nuova soluzione migliore in assoluto, altrimenti si lascia quella di prima.

Dato che il GA è un algoritmo stocastico, se si esegue più volte partendo dalla stessa popolazione iniziale, non è detto che converga sempre alla stessa soluzione finale, per questo è stato ripetuto più volte (10 ripetizioni per uno stesso paziente). La ripetibilità dei risultati, quindi un maggior numero di soluzioni uguali durante una prova, è indice di una buona scelta dei parametri del GA.

Nei prossimi tre paragrafi sono descritte: la codifica delle variabili, l'implementazione della funzione di fitness e la scelta dei parametri tenuti fissi per tutte le prove sui pazienti. Nel capitolo successivo si spiega come è stato eseguito il tuning della probabilità di crossover e di mutazione per ciascun paziente.

3.1 Codifica delle variabili

Le soluzioni sono state espresse tramite la codifica *Codified Variables*: la sequenza di bit all'interno del cromosoma rappresenta il valore (in binario) delle variabili (figura 3.1). Ogni soluzione sarà costituita da 12 geni (bit) divisi in due gruppi di 6 bit: i primi rappresentano il valore di max EUD per la vescica (*var1*), i successivi per il retto (*var2*).

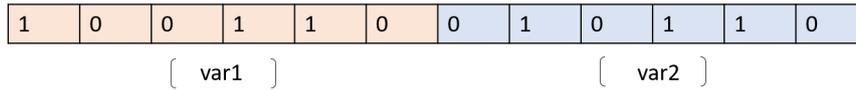


Figura 3.1: Codifica delle soluzioni

I valori di dose (in cGy) che possono assumere var1 e var2 variano all'interno del range 1000-5000 (a passi di 100). Per codificare le soluzioni è stato scelto, allora, di far assumere alle variabili un valore in binario da 0 a 40 e per decodificarle si esegue la seguente operazione:

1. Conversione della variabile da binario a decimale;
2. Al valore ottenuto si somma +10;
3. Si moltiplica la variabile per 100.

Per valutare l'ammissibilità delle soluzioni, durante la generazione casuale della popolazione iniziale o dopo l'applicazione del crossover e della mutazione, è stata creata una funzione che scarta quelle che codificano in binario un valore maggiore di 40 per var1 e/o var2.

3.2 Implementazione della funzione di fitness

In questo algoritmo genetico, la funzione di fitness è costituita sostanzialmente da una RBFNN. Questa dopo essere stata allenata, come descritto nel capitolo 5, è in grado di associare un valore di fitness alla soluzione da valutare. La soluzione migliore è quella che ha il più basso valore di fitness.

3.3 Parametri fissi

Le prove sui vari pazienti sono state eseguite con lo stesso numero di individui della popolazione e lo stesso numero massimo di iterazioni. Questi parametri devono consentire al GA di esplorare tutto lo spazio delle possibili soluzioni. Avendo delle soluzioni codificate su 12 bit, il numero massimo di soluzioni al problema non vincolato è pari a $2^{12}-1$ (4095 possibili soluzioni diverse). Tenendo conto di ciò, il numero di individui è stato scelto pari a 100 e il numero di iterazioni pari a 200.

Il numero delle soluzioni da scegliere come genitori e quindi da fare riprodurre è stato impostato pari all'80% del numero totale delle soluzioni della popolazione. Per quanto riguarda i vari operatori utilizzati durante il GA, per l'operatore di selezione dei genitori è stata implementata la Roulette Wheel, un criterio di selezione degli individui direttamente proporzionale alla loro fitness, mentre per scegliere le soluzioni che andranno a formare la nuova generazione si utilizza il criterio della Random Selection. Per quanto riguarda gli operatori di riproduzione, sono stati implementati la Random Mutation e il crossover a due punti di taglio.

I parametri fissi del GA sono riassunti nella tabella 3.1.

| Parametro | Valore |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Numero di individui della popolazione | 100 |
| Numero di iterazioni | 200 |
| Numero genitori | 80% della popolazione |
| Selezione genitori | Roulette Wheel |
| Selezione nuova generazione | Random Selection |
| Mutazione | Random Mutation |
| Crossover | Due punti di taglio |

Tabella 3.1: Parametri fissi GA

Capitolo 4

Tuning pc e pm e validazione GA

La probabilità di crossover (pc) e la probabilità di mutazione (pm) sono parametri che influenzano pesantemente le performance dell'algoritmo genetico, pertanto vanno scelti adeguatamente. Generalmente si desidera avere un valore di pc relativamente alto, in modo che il maggior numero di individui vada incontro a riproduzione, e un basso pm, per evitare che la mutazione alteri totalmente l'informazione genetica tra una generazione e l'altra e si perdano i risultati fino a quel momento ottenuti [25].

Le combinazioni di pc-pm che sono state testate sono riportate nella tabella 4.1.

| Comb | PC | PM |
|------|------|------|
| 1 | 0,8 | 0,1 |
| 2 | 0,8 | 0,12 |
| 3 | 0,8 | 0,14 |
| 4 | 0,8 | 0,16 |
| 5 | 0,8 | 0,18 |
| 6 | 0,8 | 0,2 |
| 7 | 0,85 | 0,1 |
| 8 | 0,85 | 0,12 |
| 9 | 0,85 | 0,14 |
| 10 | 0,85 | 0,16 |
| 11 | 0,85 | 0,18 |
| 12 | 0,85 | 0,2 |
| 13 | 0,9 | 0,1 |
| 14 | 0,9 | 0,12 |
| 15 | 0,9 | 0,14 |
| 16 | 0,9 | 0,16 |
| 17 | 0,9 | 0,18 |
| 18 | 0,9 | 0,2 |
| 19 | 0,95 | 0,1 |
| 20 | 0,95 | 0,12 |
| 21 | 0,95 | 0,14 |
| 22 | 0,95 | 0,16 |
| 23 | 0,95 | 0,18 |
| 24 | 0,95 | 0,2 |

Tabella 4.1: Combinazioni corrispondenti alle coppie pc-pm

I valori della tabella 4.1 sono stati ottenute facendo variare i valori di pc da 0.8 a 0.95 (con passo di 0.05) e pm da 0.1 a 0.2 (con passo di 0.02).

Il tuning è stato eseguito per tutti i paziente del dataset. Per ogni combinazione, l'algoritmo genetico è stato ripetuto 10 volte, salvando ogni volta la soluzione migliore. Come già detto nel capitolo precedente, ripetere più volte l'algoritmo con le stesse condizioni iniziali (stessa popolazione iniziale) serve per valutare la bontà del set di parametri scelti: se questi sono validi, allora per ogni ripetizione idealmente si dovrebbe ottenere sempre la stessa soluzione finale. Nel caso reale, maggiore è il numero di volte che l'algoritmo converge alla stessa soluzione, più è adatta la coppia pc - pm . Per fare questa valutazione sono stati adoperati tre criteri, detti di stabilità:

- Criterio 1: numero di soluzioni uguali
- Criterio 2: numero di soluzioni con fitness uguale
- Criterio 3: numero di soluzioni simili (soluzioni con uguali almeno 11 bit su 12)

I tre criteri sono direttamente proporzionali alla stabilità offerta della coppia pc - pm , quindi in sostanza valori alti di questi criteri indicano soluzioni stabili e risultati ripetibili. I criteri 1 e 2 possono assumere un valore massimo di 10 (numero totale di soluzioni), mentre per il criterio 3 il massimo è 45 (numero massimo che si può ottenere confrontando le soluzioni a coppie). Questi punteggi sono stati normalizzati rispetto al valore massimo raggiungibile (10, 10, 45) e riassunti graficamente tramite bar graph, che mostra i risultati dei tre criteri ottenuti per le 24 combinazioni di pc - pm (in figura 4.1 si riporta a titolo di esempio il diagramma ottenuto per il paziente 224).

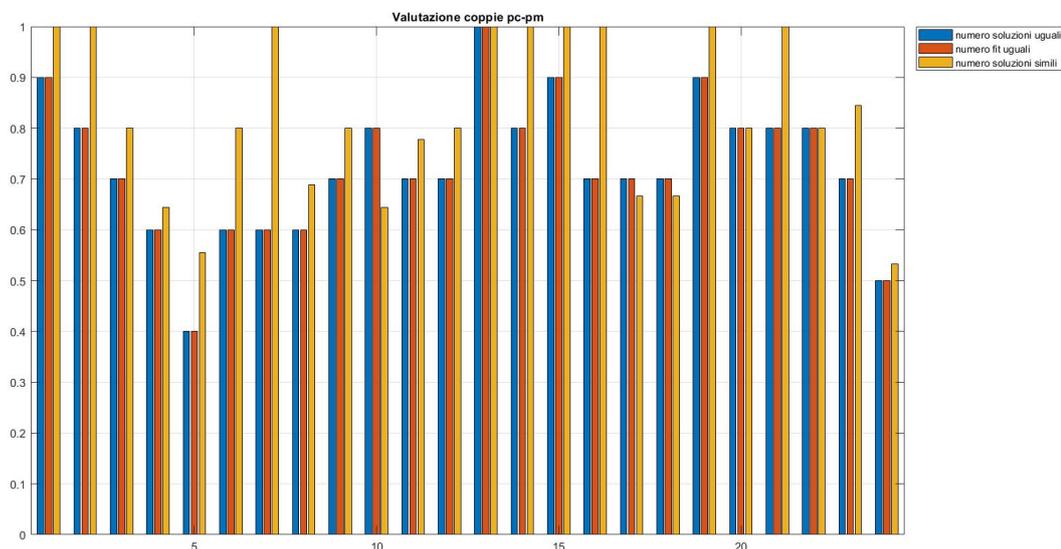


Figura 4.1: Bar graph paziente 224: tuning pc - pm

Dall'analisi del grafico, si scelgono una o più combinazioni migliori di pc - pm , coerentemente ai valori dei criteri raggiunti. Il passo successivo è la validazione della coppia scelta. Questa viene effettuata provando l'algoritmo con quella combinazione di pc - pm più volte: 10 prove, per

ognuna delle quali l'algoritmo viene ripetuto 10 volte e vengono calcolati nuovamente i criteri di stabilità. Si utilizza una popolazione iniziale diversa per ogni prova, generata in maniera casuale, per verificare che le prestazioni, utilizzando quei pc-pm, rimangano buone sempre anche con una inizializzazione diversa. Ad esempio, nel caso del paziente 224 si è scelto di validare la combinazione pc-pm numero 13 (equivalente a pc=0.9 e pm=0.1). Anche in questo caso, i risultati dei criteri per ciascuna prova della validazione vengono presentati tramite bar graph (figura 4.2).

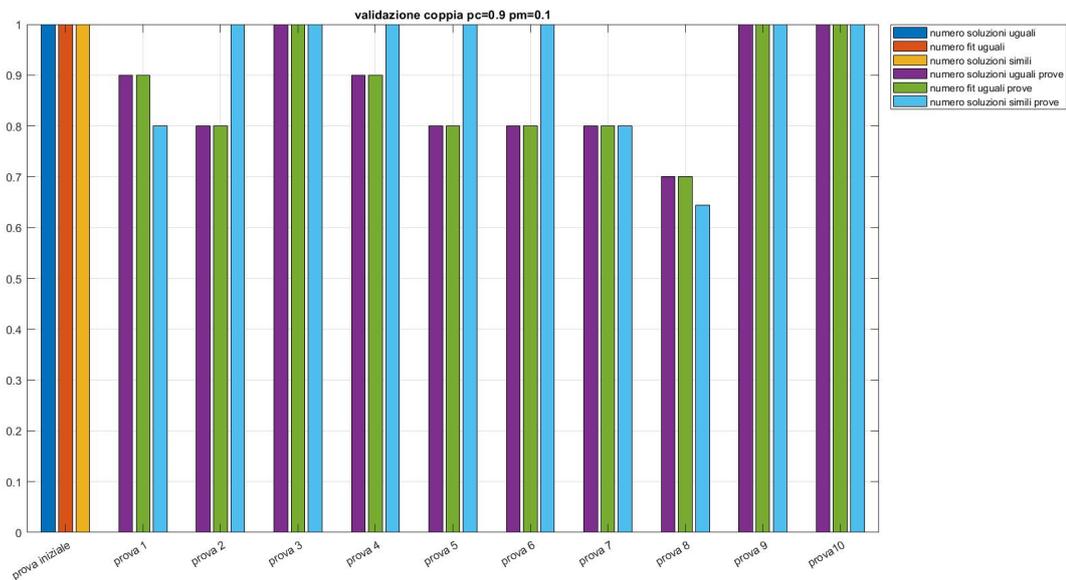


Figura 4.2: Bar graph paziente 224: validazione pc-pm

La combinazione è idonea ad essere scelta se mantiene alte le prestazioni dell'algoritmo anche nella fase di validazione. Data la stocasticità del GA, non ci si aspetta che tutte le prove diano lo stesso risultato, ma comunque i valori dei criteri devono mantenersi ragionevolmente alti. Nel caso che la coppia scelta non dia performance soddisfacenti (valori dei criteri abbastanza bassi nelle 10 prove), allora si torna indietro alla fase di tuning, si sceglie la seconda coppia migliore (anche più di una) e si valida. Se si sono scelte più coppie, si provano tutte, si confrontano le performance e si sceglie la coppia che da risultati migliori. Il processo termina quando la combinazione che si sta testando ottiene risultati soddisfacenti nella validazione, altrimenti se ne esaminano altre fino a trovare quella ottimale.

Per il paziente 224, preso ad esempio, la coppia scelta ha permesso di ottenere risultati molto buoni anche nella validazione, quindi quei pc-pm sono i più idonei nel suo caso.

Nell'Appendice A sono riportati i bar graph del tuning e della validazione di pc-pm per tutti i pazienti analizzati in questo lavoro.

Dopo aver stabilito qual è il valore di pc e pm adatto per ciascun paziente, si sono salvati i valori di var1 e var2 della soluzione migliore e della fitness associata (Appendice A) che si ottengono impostando nell'algoritmo quella coppia di parametri.

Capitolo 5

Training RBFNN per GA

La RBFNN è stata implementata all'interno della funzione di fitness del GA. Dopo averne eseguito opportunamente il training, è in grado di dire quanto "buone" sono le soluzioni che l'algoritmo genetico deve valutare, associando loro un opportuno valore di fitness.

Il training della RBFNN è individuale per il singolo paziente ed è eseguito prima di utilizzare l'algoritmo genetico per la fase di tuning di pc-pm. In questo capitolo si spiega in che modo si esegue il training, che si riconduce a trovare il numero di neuroni e i learning rate della rete adatti per il dato paziente in esame.

5.1 Estrazione dati di input per il training

Per allenare la RBFNN, è stato necessario fornirle un training set, dal quale ha appreso come associare il valore della funzione di fitness alla soluzione del GA da valutare (dose vescica e retto), per un dato paziente.

Il training set è stato creato tramite il TPS RayStation, con il quale sono stati generati 25 piani, facendo variare da 1000 a 5000 (a passi di 1000) il valore della funzione MaxEUD (Max equivalent uniform dose) da somministrare alle ROI (Region of Interest) ottenute sottraendo il PTV alla vescica (Vescica1) e al retto (Retto1). Tutti i piani sono generati con la tecnica VMAT, da erogare tramite l'acceleratore lineare Elekta AxesseTM e la prescrizione clinica per il target è di 70 Gy in 35 frazioni. RayStation automaticamente crea i fasci, le ROI ausiliarie, ottimizza la dose al PTV e tutti i parametri necessari per la somministrazione. Dopo aver generato il piano, per valutarlo, lo script implementato in RayStation calcola una funzione di fitness, definita come:

$$FF = \sqrt{\frac{2(CI)^2 + 4\left(\frac{rAD}{PD}\right)^2 + 2\left(\frac{bAD}{PD}\right)^2 + \left(\frac{lfAD}{PD}\right)^2 + \left(\frac{rfAD}{PD}\right)^2}{10}} [2] \quad (5.1)$$

dove CI è l'indice di conformità (copertura del PTV), PD è la dose prescritta al PTV e rAD, bAD, lfAD e rfAD sono le dosi medie rispettivamente del retto, della vescica e delle teste femorali sinistra e destra. Più è basso il valore di fitness, migliore è la qualità del piano. Per calcolare i 25 piani, RayStation impiega circa mezz'ora.

I dati in uscita dal TPS e utilizzati per il training hanno la stessa configurazione della tabella 5.1.

| MaxEUD vescica | MaxEUD retto | Fitness |
|----------------|--------------|---------|
| 1000 | 1000 | 6.014 |
| 1000 | 2000 | 4.702 |
| 1000 | 3000 | 5.404 |
| 1000 | 4000 | 5.898 |
| 1000 | 5000 | 7.086 |
| 2000 | 1000 | 6.694 |
| 2000 | 2000 | 5.068 |
| 2000 | 3000 | 5.127 |
| 2000 | 4000 | 5.830 |
| 2000 | 5000 | 6.649 |
| 3000 | 1000 | 6.305 |
| 3000 | 2000 | 4.806 |
| 3000 | 3000 | 5.090 |
| 3000 | 4000 | 5.908 |
| 3000 | 5000 | 6.688 |
| 4000 | 1000 | 5.563 |
| 4000 | 2000 | 5.337 |
| 4000 | 3000 | 5.186 |
| 4000 | 4000 | 5.791 |
| 4000 | 5000 | 6.750 |
| 5000 | 1000 | 6.422 |
| 5000 | 2000 | 4.800 |
| 5000 | 3000 | 4.963 |
| 5000 | 4000 | 6.027 |
| 5000 | 5000 | 6.640 |

Tabella 5.1: Dati utilizzati per il training della RBFNN per il paziente 127

La RBFNN, dopo aver elaborato questi dati durante il training, apprende la relazione esistente tra le dosi della vescica e del retto (dati di input) e il valore di fitness associato (dato di output), così che ad ogni nuovo input saprà restituire il valore di fitness corrispondente. In questo modo non dovrà più essere il TPS ad elaborare i piani e calcolare la funzione di fitness (impiegando un tempo computazionale rilevante) per ogni combinazione di dose vescica-retto proposta dalle soluzioni dell'algoritmo genetico. Con la RBFNN, l'associazione tra la soluzione del GA da valutare e il valore di fitness è istantanea.

Per il training, i valori di dose al retto e alla vescica costituiscono gli input x_n della rete, mentre il valore della fitness rappresenta il target. Per fermare il training della rete, è necessario disporre di un validation set sul quale calcolare il valore di mse. Per questo i dati a disposizione sono stati divisi in due gruppi:

- Training set: 80% dei dati
- Validation set: 20% dei dati

5.2 Training RBFNN

La RBFNN è stata allenata con il Gradient Descent Training in cui i valori iniziali dei centri delle RBF sono scelti tramite il k-means. È stato implementato l'algoritmo del k-means con k uguale al numero di neuroni della RBFNN e la distanza euclidea come metrica; i prototipi dei clusters sono stati fissati come i centri iniziali delle RBF. È stato dunque necessario, per ciascun paziente, trovare il valore ottimale del numero di neuroni e dei learning rate, facendoli variare nel seguente modo:

1. Numero di neuroni: 10; 12; 14; 16
2. Learning rate per i pesi, η_w : 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5
3. Learning rate per i centri, η_c : 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5
4. Learning rate per le ampiezze, η_σ : 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5

Per provare tutte le varie combinazioni del set di parametri (500 combinazioni) sono necessari tempi computazionali di circa dieci minuti. Per ciascun paziente è stato salvato il set migliore, cioè quello che permette di avere il minimo valore di mse calcolato sul validation set. I risultati del training su ogni paziente sono riportati in Appendice B.

Capitolo 6

Risultati singolo paziente

L'algoritmo genetico è stato applicato su tutto il dataset di pazienti, impostando per ognuno di questi i parametri specifici del GA e della RBFNN ricavati nella precedente fase di tuning. I risultati dell'algoritmo genetico sono le dosi ottimizzate da erogare alla vescica e al retto (soluzione migliore delle 10 ripetizioni del GA). Questi valori sono stati inseriti nei piani elaborati dal TPS RayStation. I piani sono stati esportati e valutati prima automaticamente tramite il software PlanIQ e poi clinicamente da una radioterapista oncologa. PlanIQ fornisce automaticamente, sulla base degli obiettivi e dei vincoli clinici impostati, un punteggio in percentuale proporzionale alla qualità del piano. Il medico ha valutato tramite uno score clinico (CS) da 1 a 5. In Appendice C sono riportati i punteggi prodotti dai due tipi di valutazione. I piani sono stati denominati "di riferimento", perchè ottenuti utilizzando parametri ottimizzati per il singolo paziente e quindi sono serviti come termine di paragone per valutare i piani generati successivamente quando si è cercato di fare generalizzazione. Complessivamente per avere un'idea sui risultati delle valutazioni sull'intero dataset, sono stati utilizzati i boxplot, riportati di seguito (figure 6.1 e 6.2).

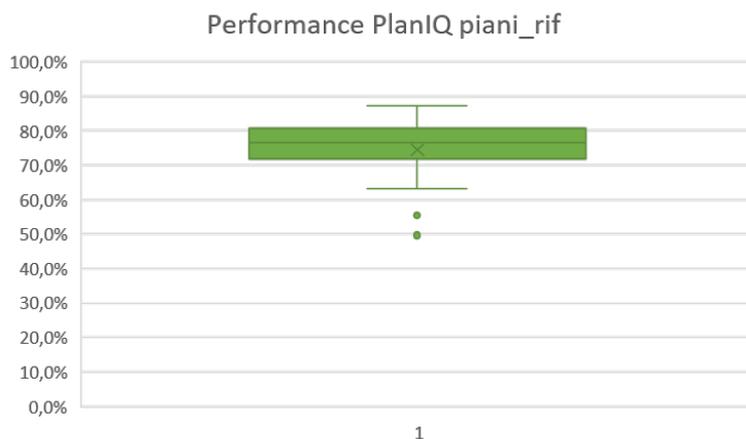


Figura 6.1: Punteggio percentuale calcolato con PlanIQ per i piani ottenuti con i parametri di riferimento

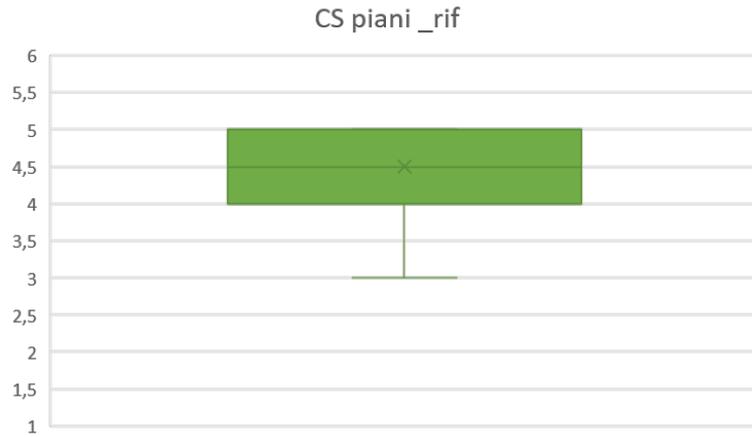


Figura 6.2: Clinical score assegnato dal medico per i piani ottenuti con i parametri di riferimento

Per quanto riguarda il punteggio automatico (figura 6.1), i punteggi sono risultati soddisfacenti con un valore medio calcolato su tutti i pazienti in esame del 74,5%, il valore massimo è stato di 87,2% e il minimo di 49,7%. Il giudizio del clinico, tramite l'assegnazione dello score clinico (figura 6.2), ha confermato questa prima validazione tramite software, infatti i piani hanno ottenuto punteggi alti: uguali o maggiori di 3,5 (un punteggio minimo di 3 è richiesto per considerare un piano somministrabile). In media il CS è stato di 4,5, un solo piano ha ottenuto un punteggio pari a 3, mentre gli altri hanno ricevuto una valutazione tra 3,5 e 5.

Capitolo 7

Generalizzazione dei parametri

Dopo aver riscontrato che si possono ottenere piani clinicamente soddisfacenti utilizzando le combinazioni di dose calcolate tramite l'algoritmo genetico, l'attenzione si è spostata verso la ricerca di un set di parametri adattabile a tutti i pazienti del dataset, in modo da eliminare i tempi computazionali necessari al tuning (2 minuti) e alla validazione (2 minuti) di pc-pm del GA e di neuroni e learning rate della RBFNN (10 minuti).

7.1 Generalizzazione parametri GA

La combinazione pc-pm è l'unico parametro del GA che di volta in volta viene settato specificamente per il dato paziente. Per individuare la possibile coppia confacente per tutti i pazienti, è stata calcolata la distribuzione di frequenza dei risultati del tuning dell'intero dataset (figura 7.1).

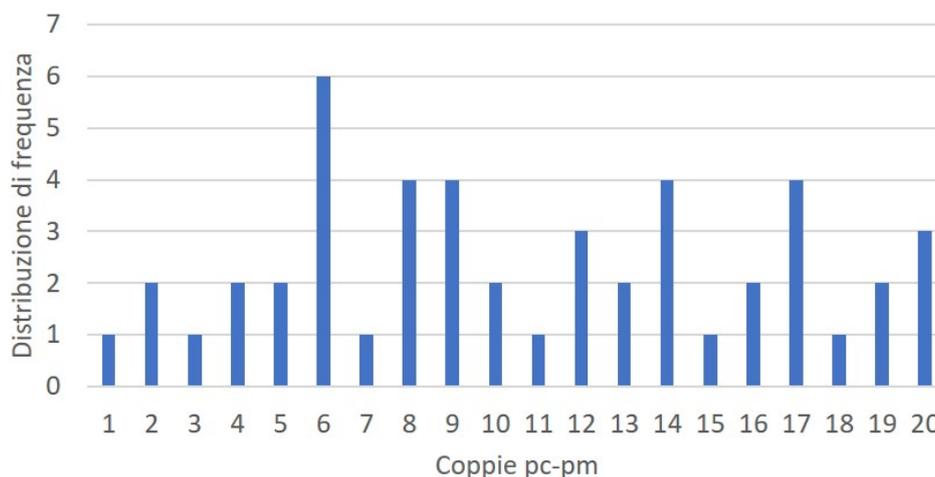


Figura 7.1: Distribuzione frequenza coppie pc-pm

Di seguito è riportata la tabella 7.1 necessaria a interpretare il grafico precedente (figura 7.1), nella quale sono indicati i numeri delle combinazioni associati alle coppie pc-pm.

| Comb | PC | PM | Freq |
|------|------|------|------|
| 1 | 0,8 | 0,1 | 1 |
| 2 | 0,8 | 0,12 | 2 |
| 3 | 0,8 | 0,14 | 1 |
| 4 | 0,8 | 0,18 | 2 |
| 5 | 0,8 | 0,2 | 2 |
| 6 | 0,85 | 0,1 | 6 |
| 7 | 0,85 | 0,12 | 1 |
| 8 | 0,85 | 0,14 | 4 |
| 9 | 0,85 | 0,16 | 4 |
| 10 | 0,85 | 0,18 | 2 |
| 11 | 0,85 | 0,2 | 1 |
| 12 | 0,9 | 0,1 | 3 |
| 13 | 0,9 | 0,12 | 2 |
| 14 | 0,9 | 0,14 | 4 |
| 15 | 0,9 | 0,16 | 1 |
| 16 | 0,9 | 0,2 | 2 |
| 17 | 0,95 | 0,1 | 4 |
| 18 | 0,95 | 0,12 | 1 |
| 19 | 0,95 | 0,14 | 2 |
| 20 | 0,95 | 0,2 | 3 |

Tabella 7.1: Combinazioni corrispondenti ai pc-pm

La coppia $pc=0.85$ $pm=0.1$ risulta essere la moda della distribuzione ed è quella che è stata scelta per la generalizzazione. Il GA con questa combinazione è stato riapplicato su tutti i pazienti e si è rieseguita la validazione. I bar graph di queste prove (Appendice D) dimostrano che le prestazioni dell'algoritmo si mantengono stabili, in particolare l'algoritmo genetico giunge sempre agli stessi valori finali di $var1$, di $var2$ e di fitness della soluzione migliore, sia con la coppia specifica del paziente che con quella generica. Per generalizzare i parametri della rete, in cui è stato rimandato il GA più volte su tutti i pazienti, la coppia pc-pm impostata è stata tenuta sempre fissa e uguale a questa.

7.2 Generalizzazione parametri RBFNN

I parametri della RBFNN specifici per ogni paziente sono: numero di neuroni, η_w , η_c e η_σ . Di seguito viene riportata la distribuzione di frequenza dei parametri sui 48 pazienti (figura 7.2).

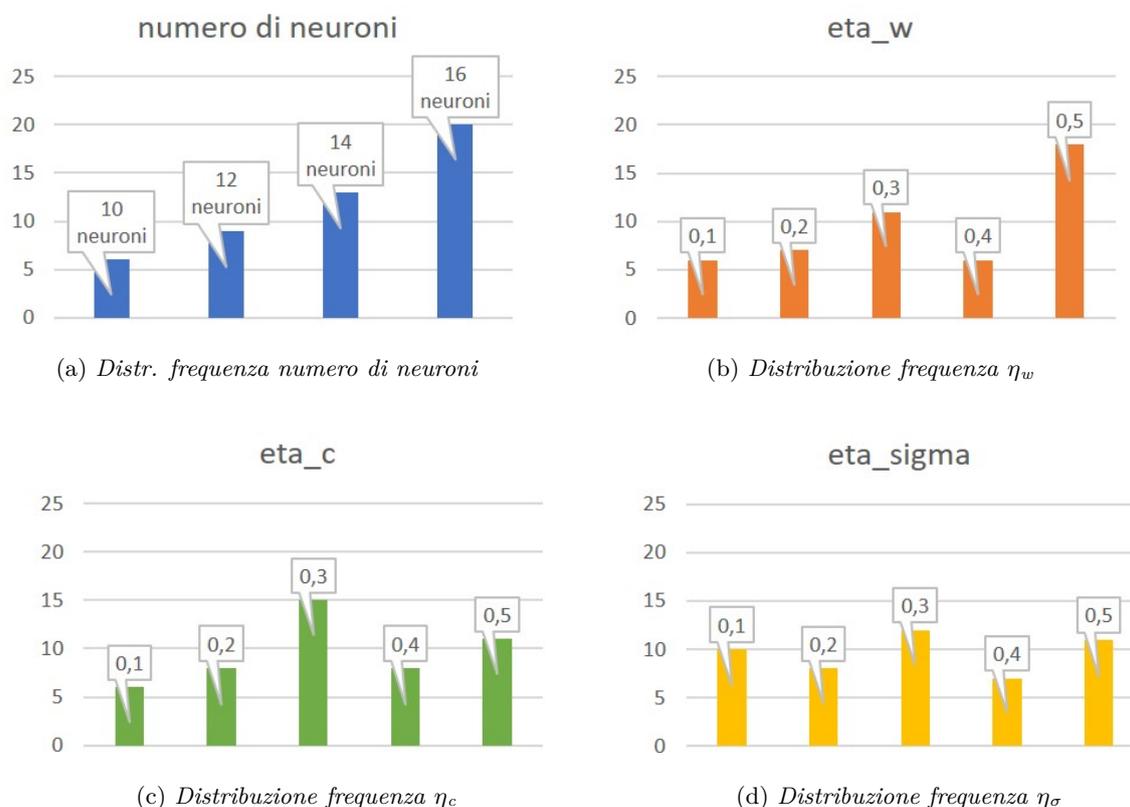


Figura 7.2: Distribuzione di frequenza del set di parametri delle RBFNN per i 48 pazienti

In questo caso, la moda non è stata molto significativa come nel caso del GA, in cui una sola coppia pc-pm era stata molto più usata rispetto a tutte le altre e quindi scelta subito per provarla nella generalizzazione. Per la RBFNN, dallo studio dei grafici e delle mode dei parametri, si è deciso di prendere in considerazione i primi due valori più usati per il numero di neuroni, per η_w e per η_c , mentre per η_σ sono stati vagliati tutti i valori perchè avevano una frequenza simile. In questo modo si è ridotto il numero delle combinazioni da investigare a 40, costituite dai seguenti valori:

1. Numero di neuroni: 14; 16
2. Learning rate per i pesi, η_w : 0,3; 0,5
3. Learning rate per i centri, η_c : 0,3; 0,5
4. Learning rate per le ampiezze, η_σ : 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5

Per confrontare le performance di questi set di parametri sui 48 pazienti, sono stati plottati i boxplot dei relativi valori di mse sul validation set (figura 7.3).

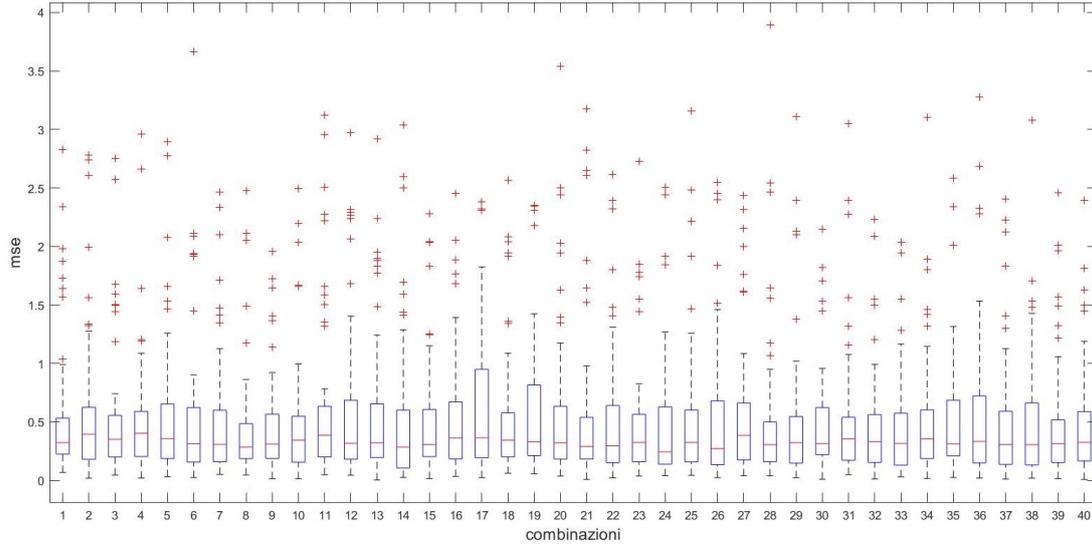


Figura 7.3: Boxplot mse delle 40 combinazioni

Per scremare ulteriormente il numero di combinazioni nel quale cercare il set generico, si è deciso di escludere quelle combinazioni per cui il boxplot presentava il baffo superiore maggiore di 1 ($mse > 1$), dato che valori alti del mse sul validation set non sono indice di un buon training della rete. Questo ha permesso di ridurre il numero di combinazioni da studiare a 12 e precisamente le combinazioni 1, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 21, 23, 28, 30, 32 (i set di parametri corrispondenti sono riportati nella tabella 7.2). Il numero delle combinazioni è stato cambiato da 1 a 12 per semplificare le rappresentazioni grafiche successive.

| Comb | Neur. | η_w | η_c | η_σ | comb new |
|------|-------|----------|----------|---------------|----------|
| 1 | 14 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 1 |
| 3 | 14 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 2 |
| 6 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,1 | 3 |
| 8 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,3 | 4 |
| 9 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,4 | 5 |
| 10 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 6 |
| 11 | 14 | 0,5 | 0,3 | 0,1 | 7 |
| 21 | 16 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 8 |
| 23 | 16 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 9 |
| 28 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,3 | 10 |
| 30 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 11 |
| 32 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,2 | 12 |

Tabella 7.2: Set di parametri corrispondenti alle combinazioni selezionate

Delle combinazioni rimaste, sono stati analizzati:

- I Boxplot del mse (figura 7.4)
- I boxplot della differenza del mse rispetto il mse minimo di ciascun paziente (figura 7.5)
- I 25°, 50°, 75° percentili del mse (figura 7.6)

- I 25°, 50°, 75° percentili della differenza del mse rispetto il mse minimo di ciascun paziente (figura 7.7)

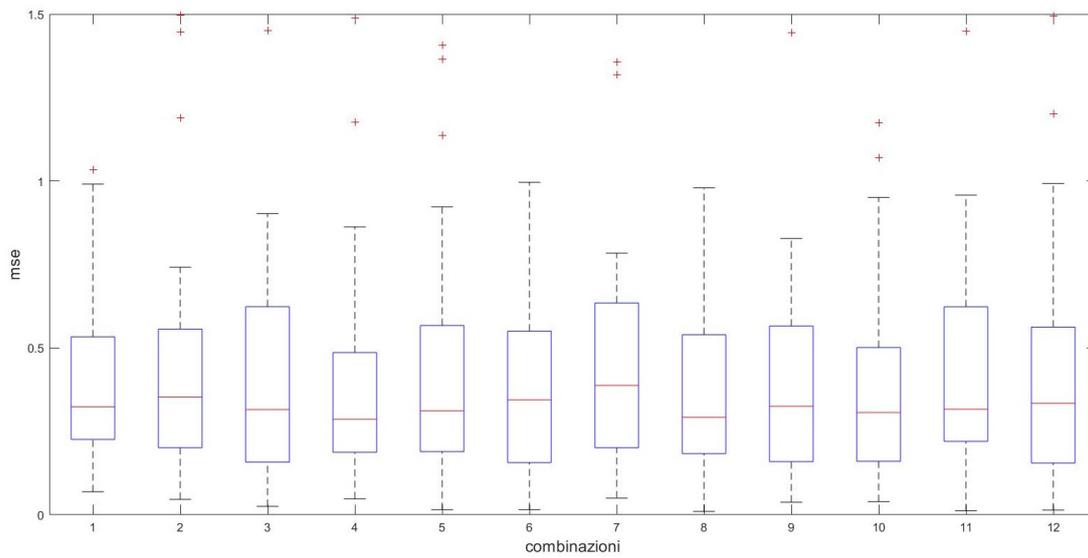


Figura 7.4: Boxplot mse, 12 combinazioni

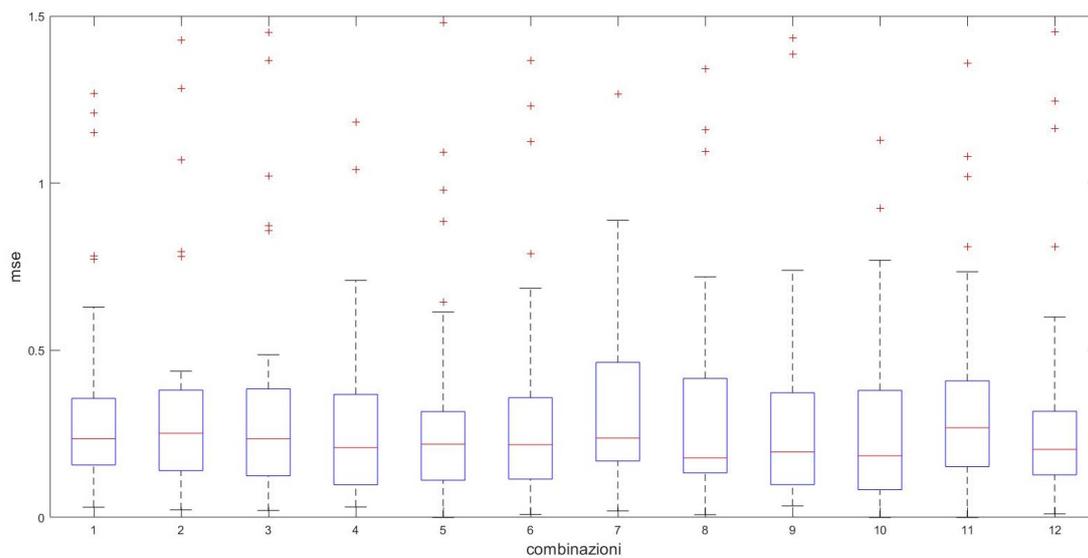


Figura 7.5: Boxplot differenza mse, 12 combinazioni

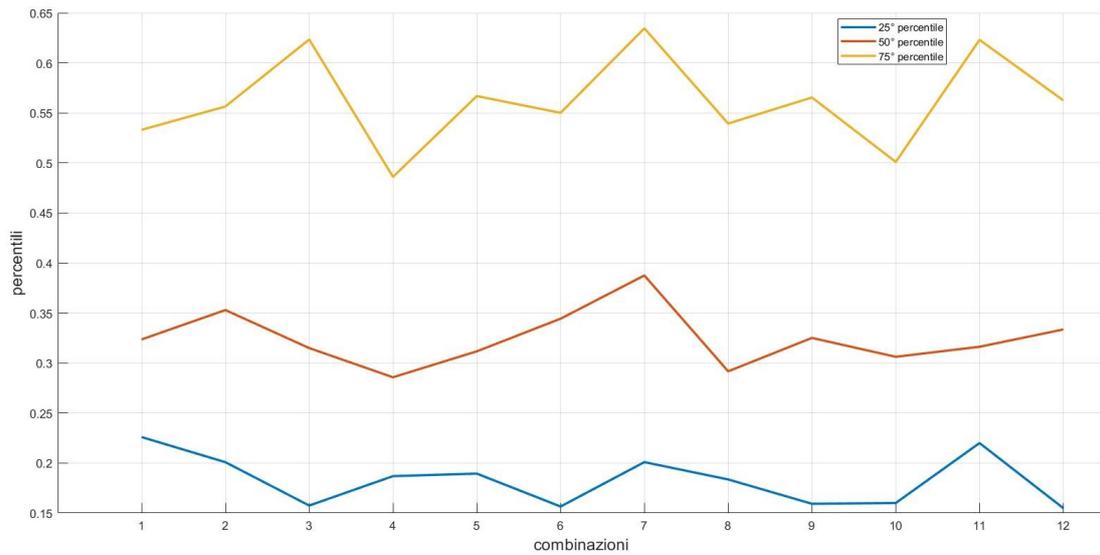


Figura 7.6: 25°, 50°, 75° percentile del mse, 12 combinazioni

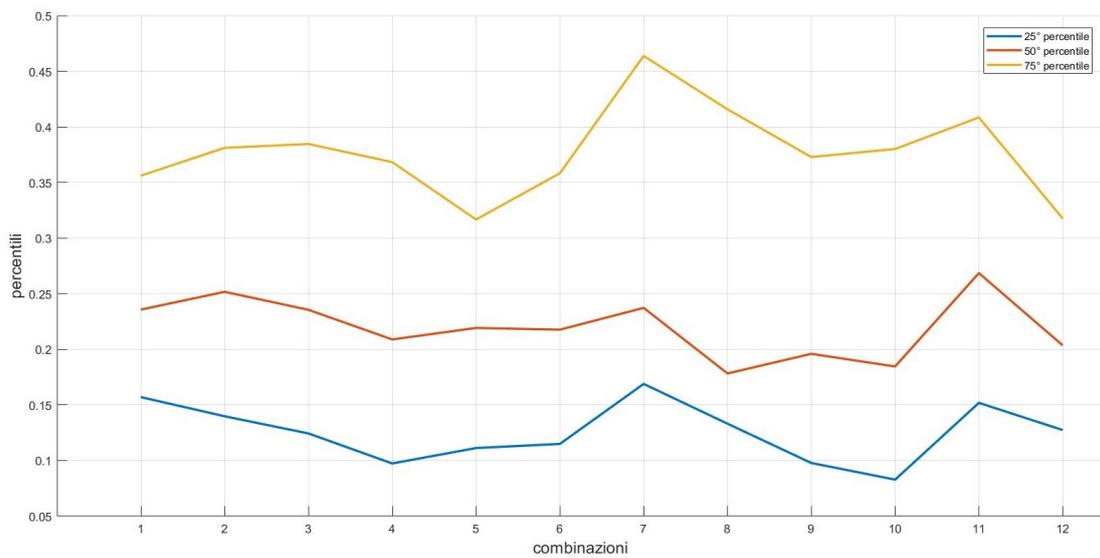


Figura 7.7: 25°, 50°, 75° percentile della differenza mse, 12 combinazioni

Esaminando questi grafici, si è potuto ridurre il numero di combinazioni candidate alla generalizzazione a 4 e precisamente si sono scelte le combinazioni aventi il valore del 75° percentile del mse (4-10) e della differenza del mse (5-12) più basso. Queste sono diventate le nuove combinazioni 1-4, come riportato in tabella 7.3.

| Comb | Neur. | η_w | η_c | η_σ | comb new |
|------|-------|----------|----------|---------------|----------|
| 4 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,3 | 1 |
| 5 | 14 | 0,3 | 0,5 | 0,4 | 2 |
| 10 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,3 | 3 |
| 12 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,2 | 4 |

Tabella 7.3: Set di parametri da testare per la generalizzazione

Questi 4 set sono stati utilizzati per rieseguire l'algoritmo genetico sui 48 pazienti. Per ciascuna combinazione e per ciascun paziente, sono stati ottenuti nuovi valori delle variabili var1, var2 e fitness (var1_comb1, var1_comb2, ecc.) da confrontare con i corrispettivi valori di riferimento, cioè quelli ottenuti utilizzando nel GA il set migliore individuato con il training della RBFNN paziente per paziente (var1_ref, var2_ref e fitness_ref).

I risultati di questa fase sono riportati in Appendice E e sono stati riassunti mediante boxplot. Per quanto riguarda le variabili 1 e 2 è stato calcolato, per ciascun paziente, il valore assoluto della somma delle differenze delle due variabili rispetto i riferimenti (la figura 7.8 mostra i valori ottenuti per le 4 combinazioni). Allo stesso modo, per la fitness, è stata calcolato il valore assoluto della differenza tra quella ottenuta con la combinazione in esame e quella di riferimento (figura 7.9).

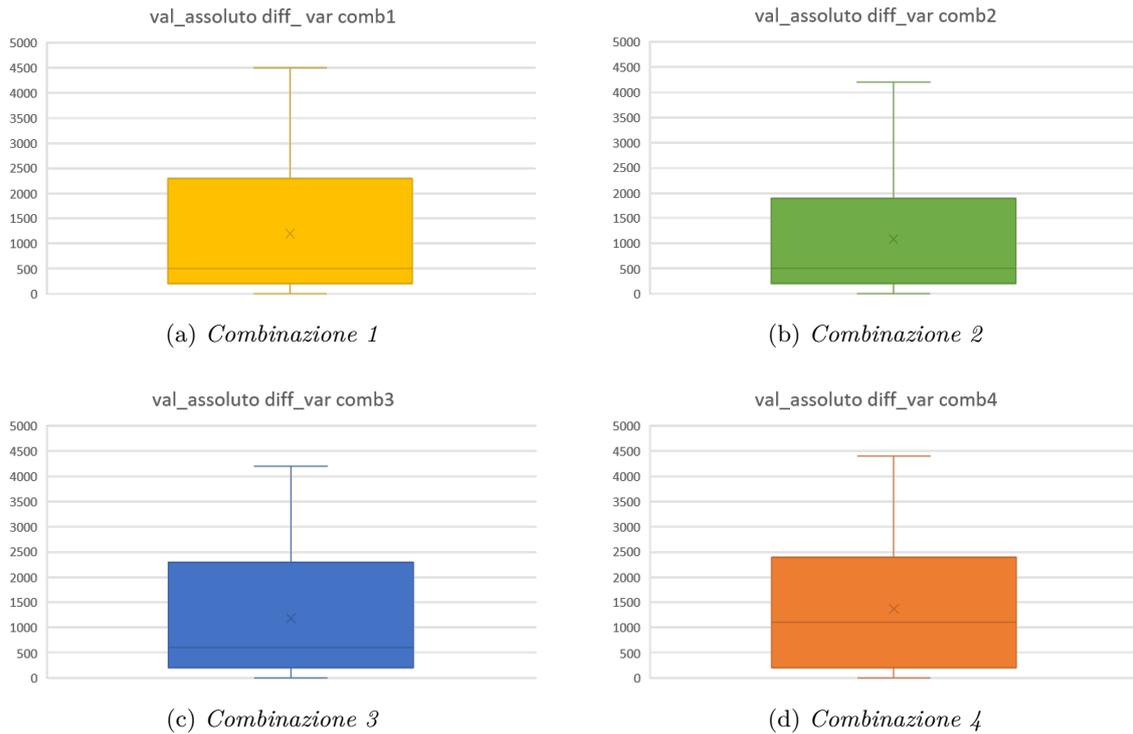


Figura 7.8: Valore assoluto della somma delle differenze delle due variabili rispetto i riferimenti per: la combinazione 1 (a), la combinazione 2 (b), la combinazione 3 (c) e la combinazione 4 (d)

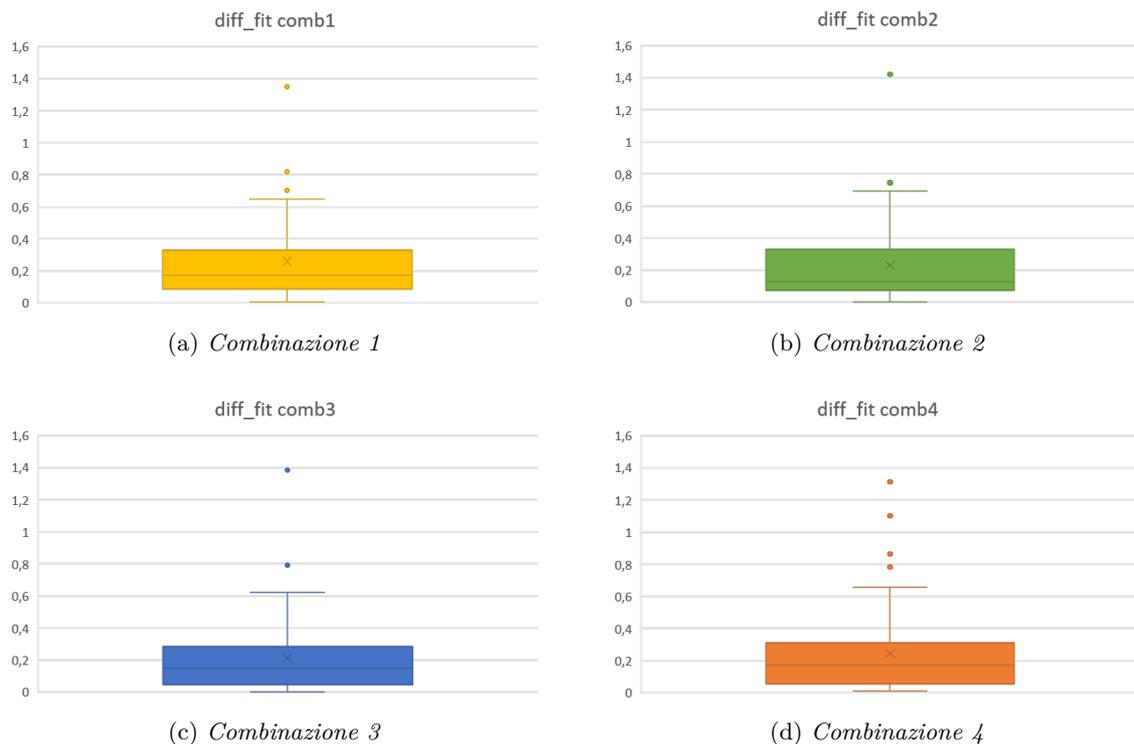


Figura 7.9: Valore assoluto della differenza della fitness rispetto quella di riferimento per: la combinazione 1 (a), la combinazione 2 (b), la combinazione 3 (c) e la combinazione 4 (d)

Dalla figura 7.8, si nota come i valori di fitness si mantengono confrontabili, calcolandoli sia con i parametri delle 4 combinazioni che con i parametri di riferimento. Per quanto riguarda le variabili var1 e var2 (figura 7.9) si sono riscontrate differenze rispetto i riferimenti molto più importanti. La combinazione 2 risulta essere quella che introduce minore variabilità nel calcolo di var1 e var2 e quindi il set di parametri corrispondente è quello che diventerà il set standard, cioè utilizzato nell'allenamento della rete per tutti i pazienti. Nel seguito, i var1, var2 e fitness calcolati con questo set (var1_comb2, var2_comb2 e fitness_comb2) saranno chiamati come var1_st, var2_st e fitness_st.

Capitolo 8

Risultati

Il set standard, risultato dal processo di generalizzazione, è costituito dai parametri riportati nella tabella 8.1.

| Parametro | Valore |
|------------|--------|
| Pc | 0,85 |
| Pm | 0,1 |
| N. neuroni | 14 |
| η_w | 0,3 |
| η_c | 0,5 |
| η_w | 0,4 |

Tabella 8.1: Set di parametri standard

I valori di dose alla vescica e al retto, ottenuti applicando il GA con questi parametri, sono stati inseriti nel TPS RayStation per ottenere nuovi piani. In questo capitolo si descrive come sono stati comparati i piani generati con i parametri standard con i piani generati con i parametri specifici del paziente.

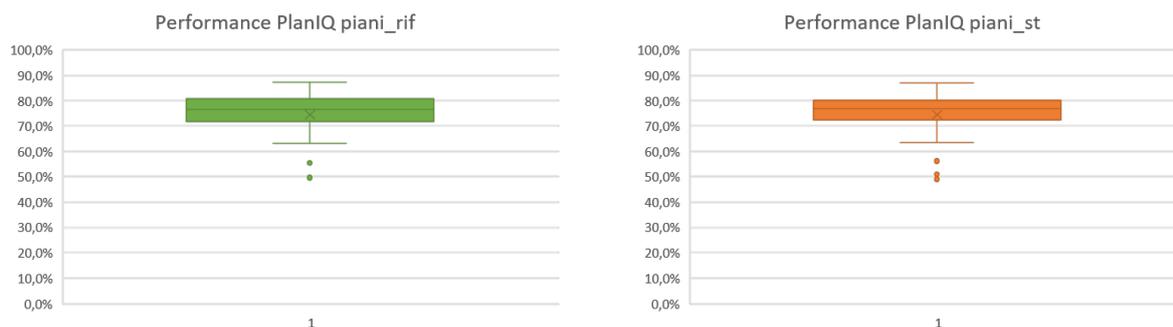
8.1 Confronto piani terapeutici

Per valutare la validità delle generalizzazioni dei parametri, per ciascun paziente del dataset sono stati confrontati:

- Il piano terapeutico generato con i valori di var1_ref e var2_ref: piano di riferimento
- Il piano terapeutico generato con i valori di var1_st e var2_st: piano standard

8.1.1 Valutazione tramite software

Un primo confronto tra i due piani è stato fatto tramite PlanIQ, riportando tra loro i punteggi percentuali che ha fornito il software. In Appendice F sono riportati i risultati ottenuti dai due piani per tutti i pazienti. Nel seguito, si mostrano i boxplot dei punteggi dei due piani (figura 8.1) e la differenza delle performance (figura 8.2), che risulta essere abbastanza limitata.



(a) Performance dei piani calcolati con i parametri di riferimento

(b) Performance dei piani calcolati con i parametri standard

Figura 8.1: Score automatico calcolato con PlanIQ per: i piani ottenuti con i parametri di riferimento (a) e i piani ottenuti con i parametri standard (b)

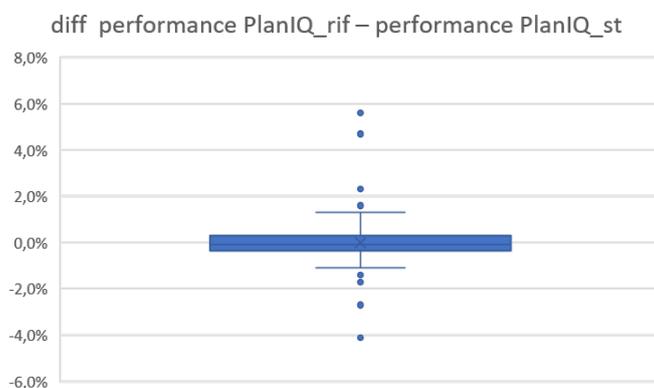
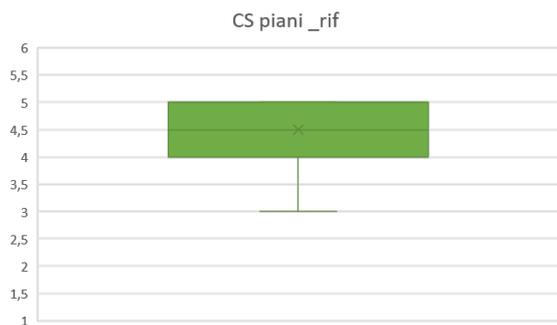


Figura 8.2: Differenza delle performance calcolate con PlanIQ tra i piani di riferimento e i piani standard

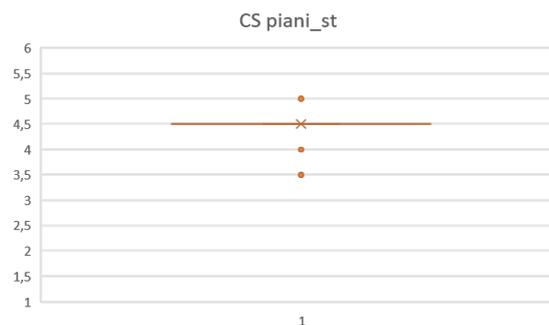
Per ciascun paziente, i due piani hanno ottenuto valori percentuali simili: questo è indice della loro comparabilità e della possibilità di utilizzare i parametri standard al posto dei parametri ottimizzati specificatamente per il paziente (eliminando conseguentemente i relativi tempi computazionali necessari a stimarli). È stato effettuato il test di Student, accoppiato, a due code: le differenze tra i due piani sono risultate statisticamente non significative ($p > 0.05$).

8.1.2 Valutazione del clinico

Per convalidare i risultati ottenuti tramite software, è stato chiesto alla radioterapista oncologa di assegnare lo score clinico anche ai piani standard. I boxplot nel seguito mostrano i valori di CS ottenuti dai piani di riferimento e standard (figura 8.3) e la loro differenza (figura 8.4). I risultati per ciascun paziente sono riportati in Appendice F.



(a) Performance dei piani calcolati con i parametri di riferimento



(b) Performance dei piani calcolati con i parametri standard

Figura 8.3: Score clinico per: i piani ottenuti con i parametri di riferimento (a) e i piani ottenuti con i parametri standard (b)



Figura 8.4: Differenza dei CS tra piani standard e piani di riferimento

I piani standard rispetto quelli di riferimento sono stati giudicati clinicamente equivalenti: hanno ottenuto lo stesso punteggio o al massimo è differito di 0,5 (dal punto di vista biologico, la radiazione produce lo stesso effetto). Anche in questo caso le differenze tra i due piani non sono state statisticamente significative ($p > 0.05$).

Capitolo 9

Conclusioni

L'introduzione della RBFNN all'interno della funzione di fitness del GA ha permesso l'esplorazione dell'intero spazio delle possibili soluzioni del problema. Il costo computazionale per estrarre dal TPS i piani su cui allenare la RBFNN è di circa mezz'ora, ma ha consentito la valutazione di un gran numero di soluzioni durante l'esecuzione dell'algoritmo genetico in modo immediato. I piani con i valori di dose per la vescica e il retto calcolati dal GA sono risultati clinicamente di buona qualità. Per ogni paziente, si è dovuto prima eseguire il tuning dei parametri del GA e della RBFNN. Per stimare il valore adatto dei parametri del GA si sono impiegati un paio di minuti, così come per la loro successiva validazione. Per il training della RBFNN si spendono circa 10 minuti. Per eliminare questi ulteriori tempi di elaborazione, si è cercato di determinare un set di parametri da usare su tutti i pazienti, senza intaccare le prestazioni raggiunte. Questo set è stato individuato e ha prodotto dei piani clinicamente equivalenti a quelli ottenuti nella fase precedente con i parametri personalizzati per ciascun paziente. Infine, per quanto riguarda gli sviluppi futuri di questo lavoro, essi tendono verso la possibilità di applicare gli algoritmi genetici per ottimizzare i piani di radioterapia di altri distretti corporei. In particolare, bisognerà affrontare la maggiore complessità delle soluzioni da investigare, nel caso in cui gli organi a rischio siano più di due.

Appendice A

Risultati tuning e validazione pc pm

In questa sezione si riportano i bar graph ottenuti per i 48 pazienti durante la fase di tuning di pc e pm dell'algorithm genetico. Infine, si allega la tabella riassuntiva A.1 con i pc pm scelti per ciascun paziente e i valori di var1, var2 e fitness della soluzione migliore che si ottengono quando si applica il GA con quella coppia di parametri.

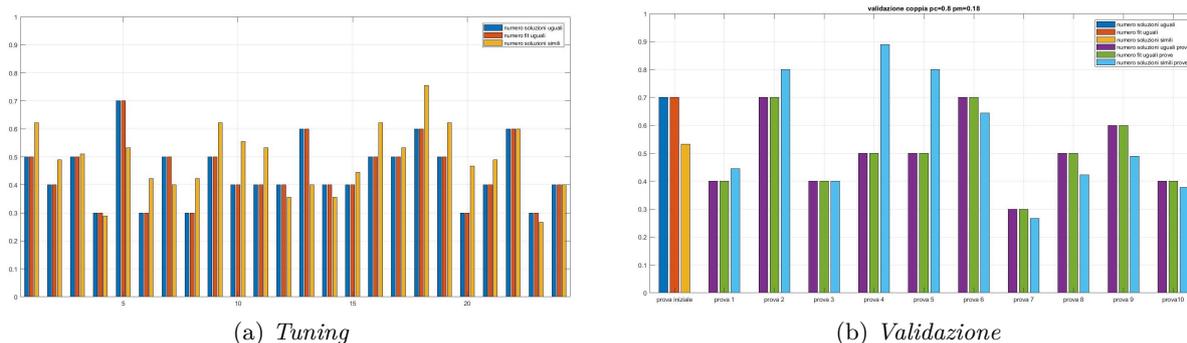


Figura A.1: Tuning e validazione del paziente 103

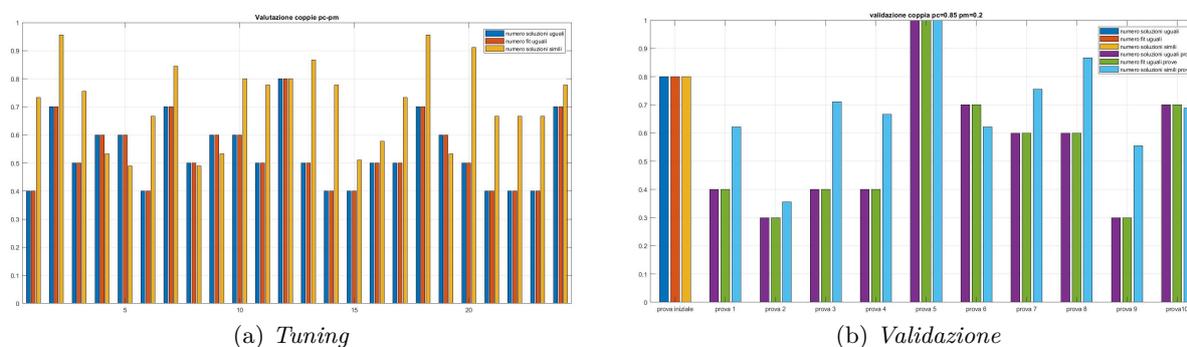
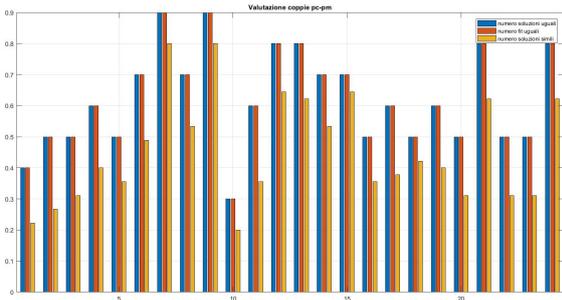
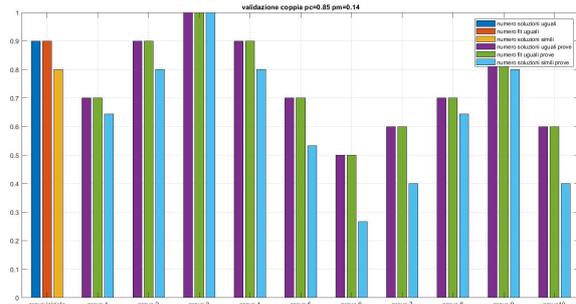


Figura A.2: Tuning e validazione del paziente 104

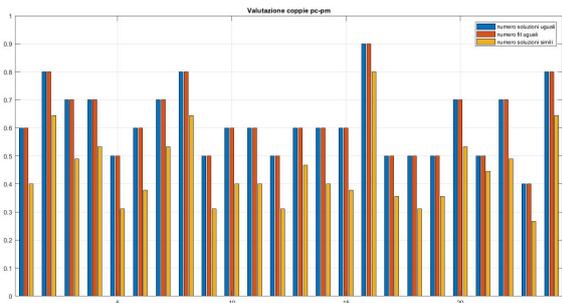


(a) *Tuning*

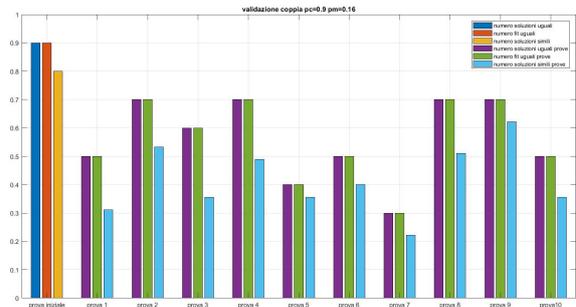


(b) *Validazione*

Figura A.3: Tuning e validazione del paziente 106

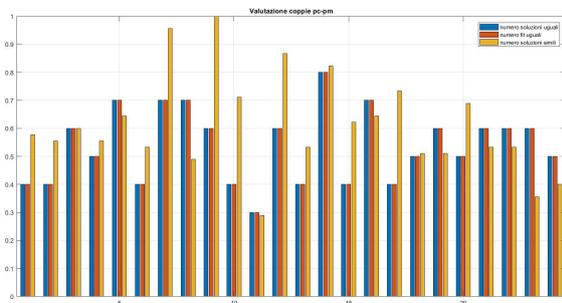


(a) *Tuning*

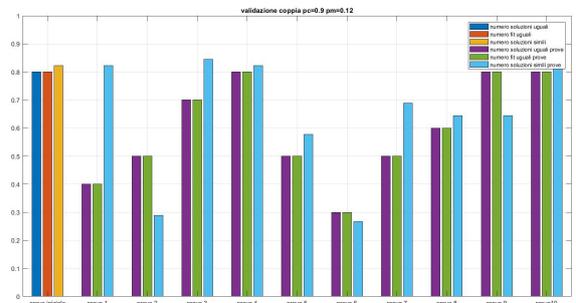


(b) *Validazione*

Figura A.4: Tuning e validazione del paziente 107

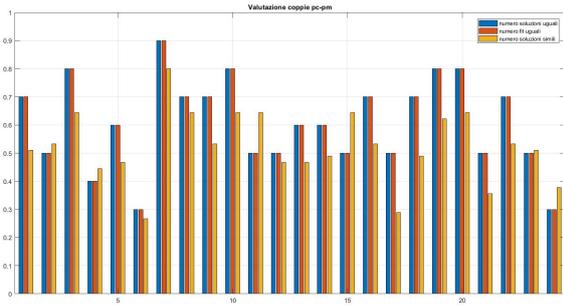


(a) *Tuning*

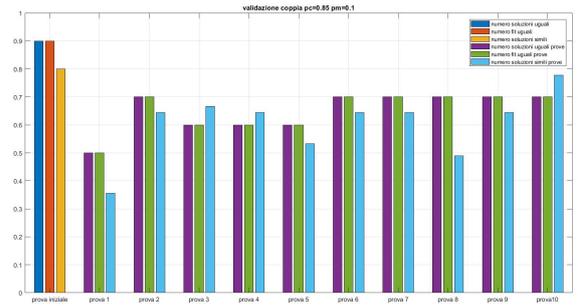


(b) *Validazione*

Figura A.5: Tuning e validazione del paziente 108

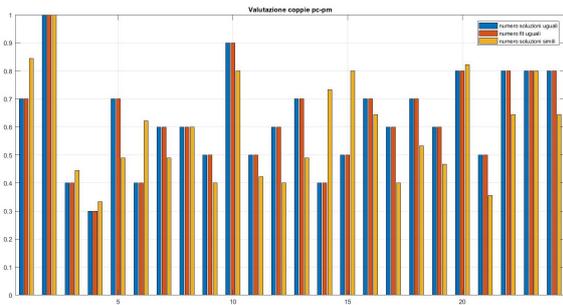


(a) *Tuning*

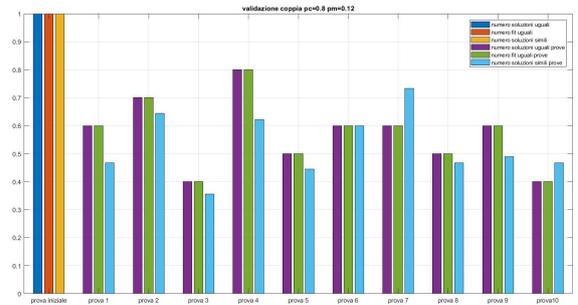


(b) *Validazione*

Figura A.6: Tuning e validazione del paziente 109

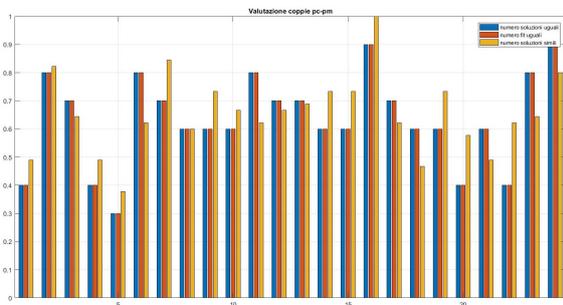


(a) *Tuning*

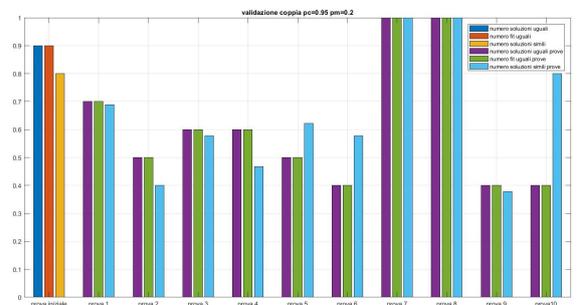


(b) *Validazione*

Figura A.7: Tuning e validazione del paziente 110

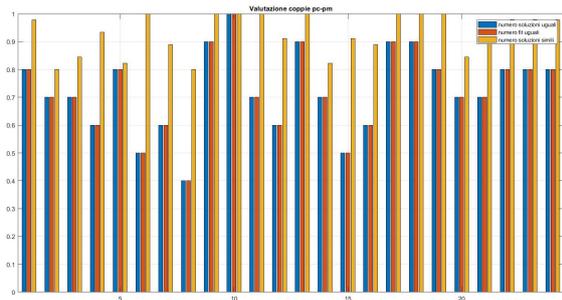


(a) *Tuning*

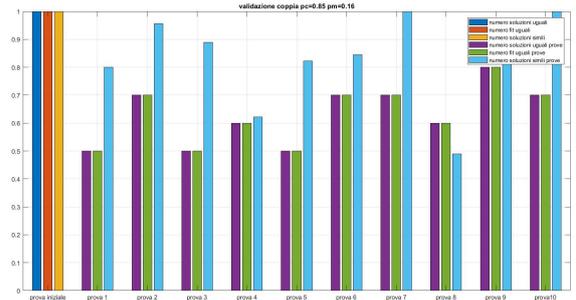


(b) *Validazione*

Figura A.8: Tuning e validazione del paziente 111

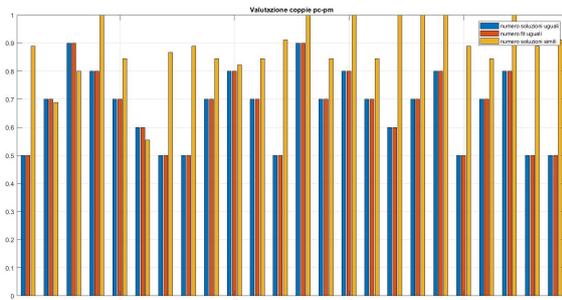


(a) *Tuning*

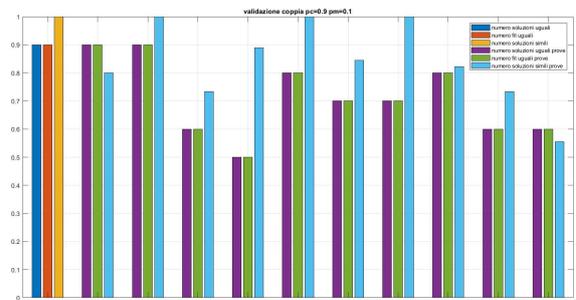


(b) *Validazione*

Figura A.9: Tuning e validazione del paziente 112

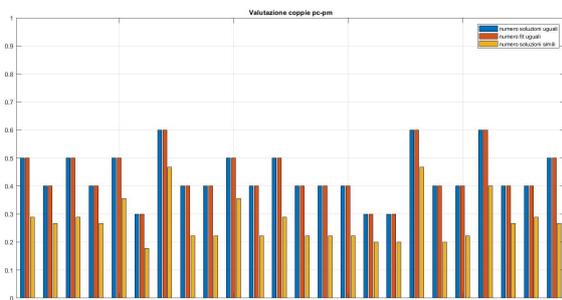


(a) *Tuning*

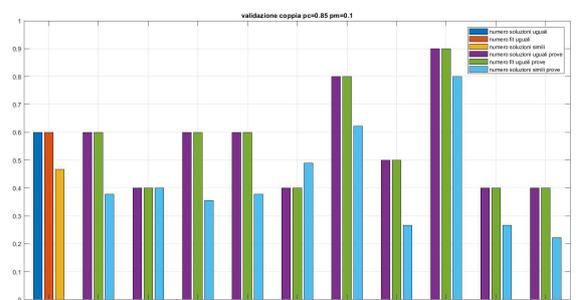


(b) *Validazione*

Figura A.10: Tuning e validazione del paziente 113

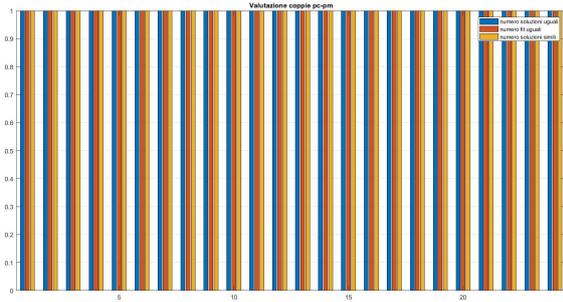


(a) *Tuning*

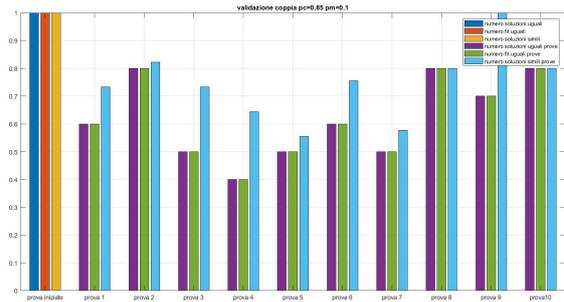


(b) *Validazione*

Figura A.11: Tuning e validazione del paziente 114

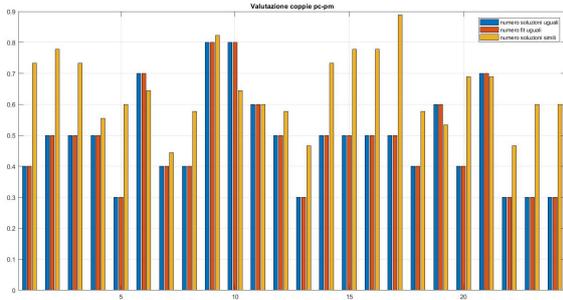


(a) Tuning

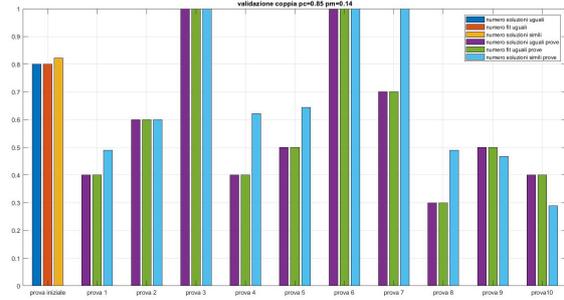


(b) Validazione

Figura A.12: Tuning e validazione del paziente 115

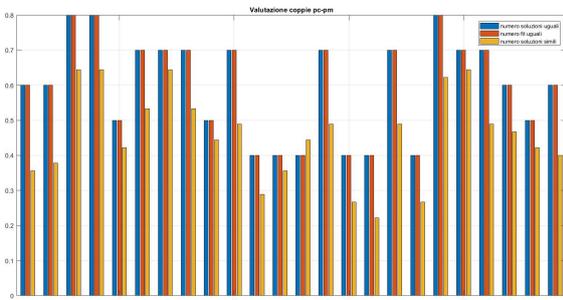


(a) Tuning

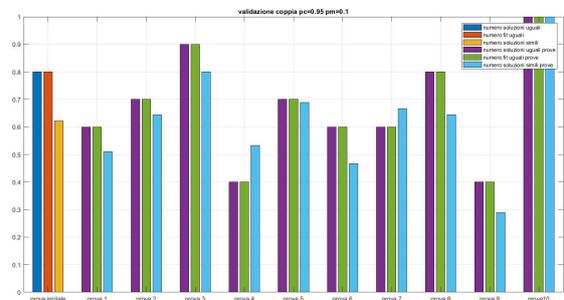


(b) Validazione

Figura A.13: Tuning e validazione del paziente 117

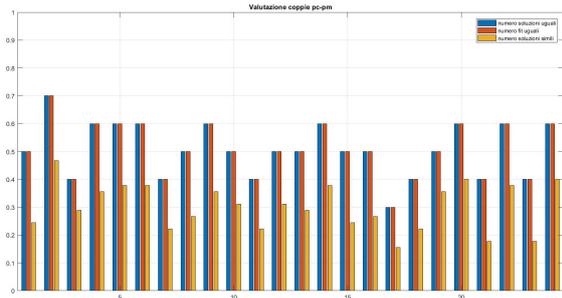


(a) Tuning

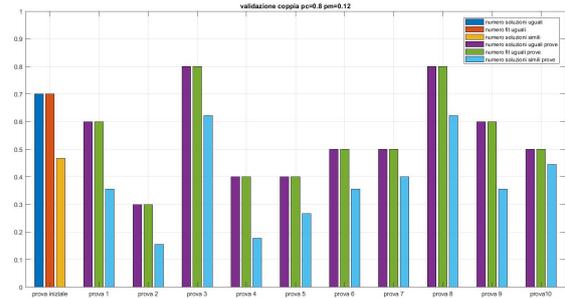


(b) Validazione

Figura A.14: Tuning e validazione del paziente 118

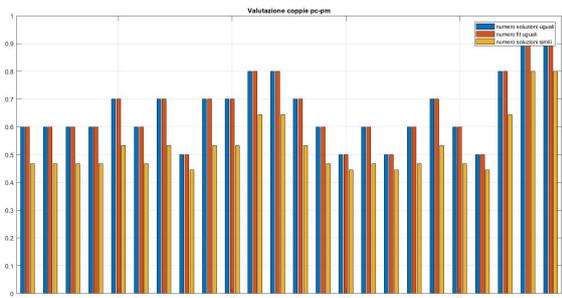


(a) Tuning

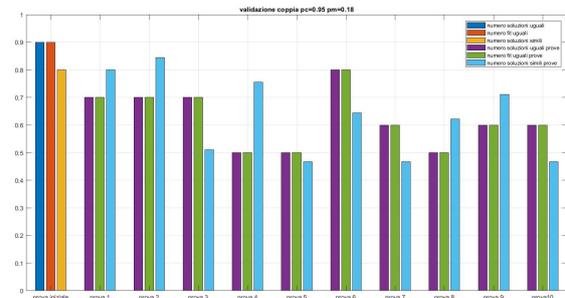


(b) Validazione

Figura A.15: Tuning e validazione del paziente 119

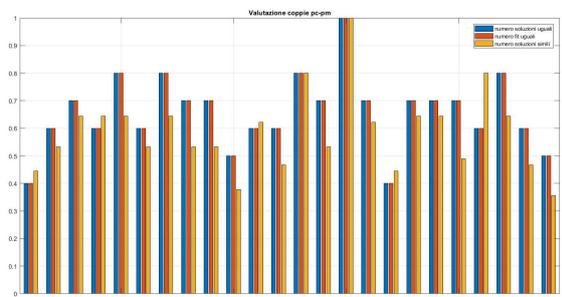


(a) Tuning

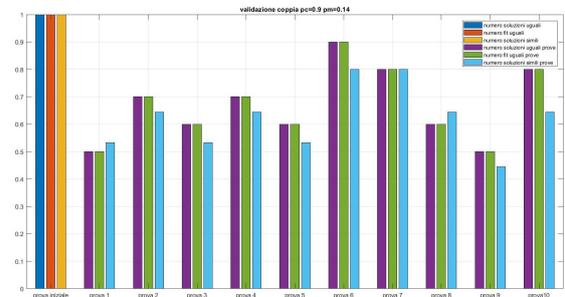


(b) Validazione

Figura A.16: Tuning e validazione del paziente 120

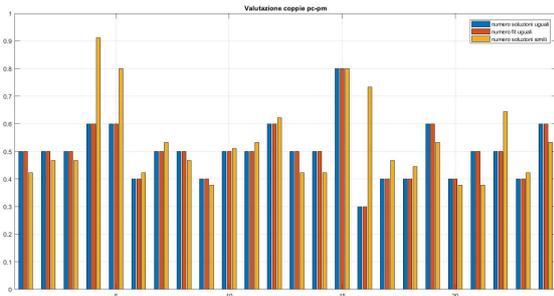


(a) Tuning

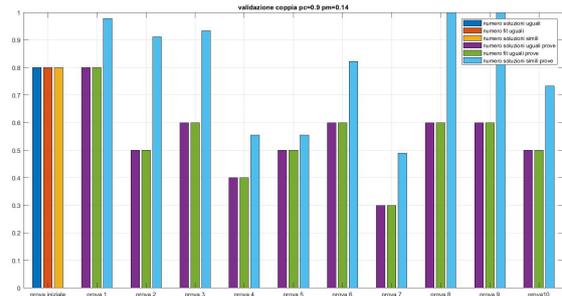


(b) Validazione

Figura A.17: Tuning e validazione del paziente 122

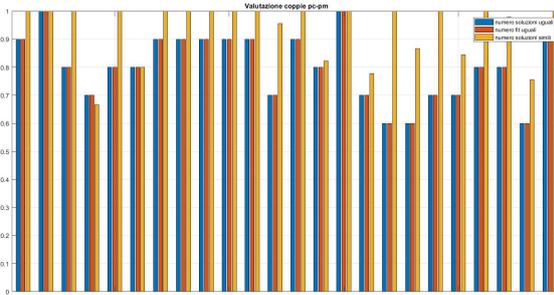


(a) *Tuning*

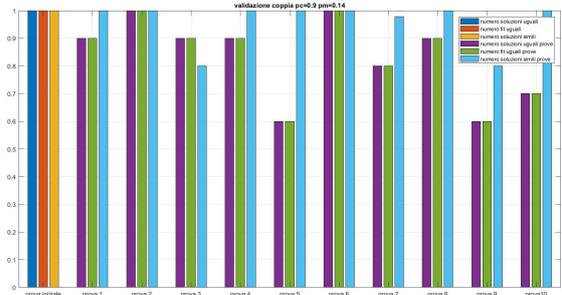


(b) *Validazione*

Figura A.18: Tuning e validazione del paziente 123

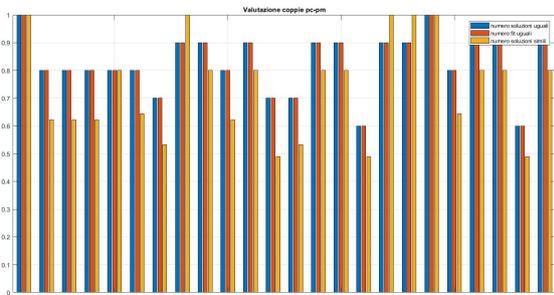


(a) *Tuning*

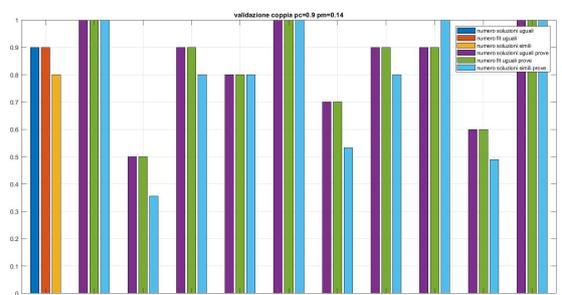


(b) *Validazione*

Figura A.19: Tuning e validazione del paziente 124

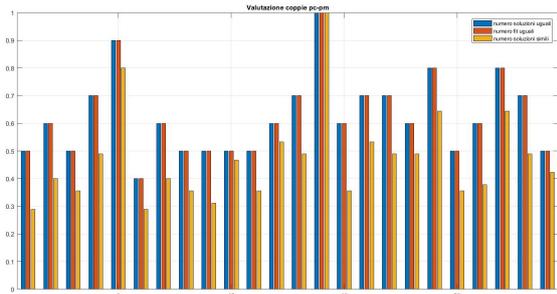


(a) *Tuning*

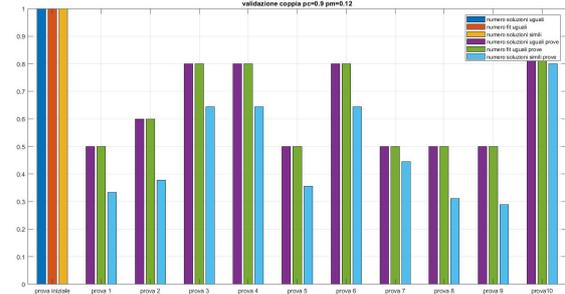


(b) *Validazione*

Figura A.20: Tuning e validazione del paziente 125

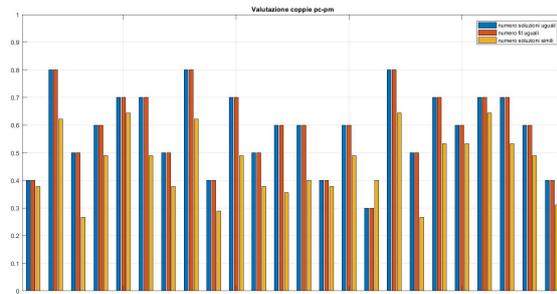


(a) *Tuning*

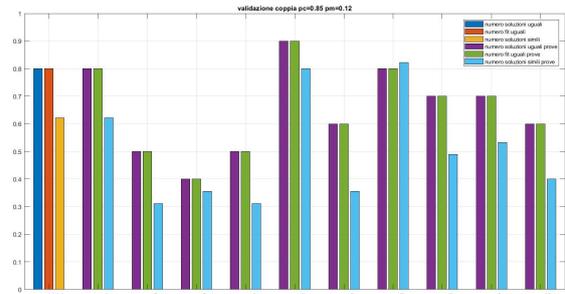


(b) *Validazione*

Figura A.21: Tuning e validazione del paziente 127

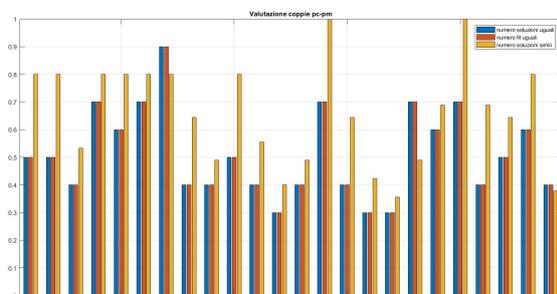


(a) *Tuning*

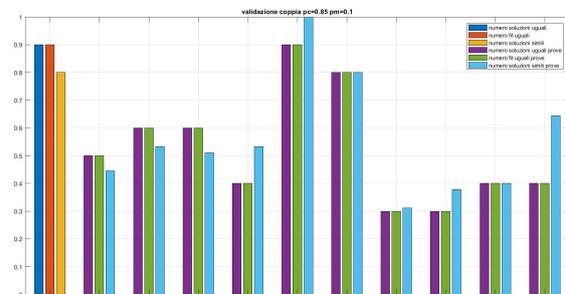


(b) *Validazione*

Figura A.22: Tuning e validazione del paziente 130

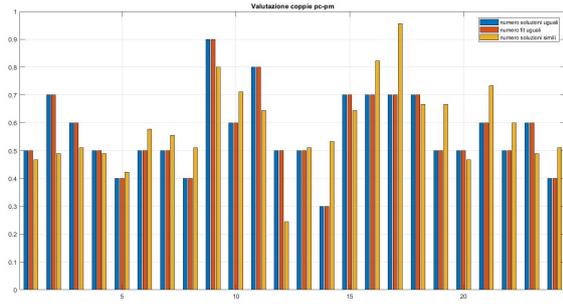


(a) *Tuning*

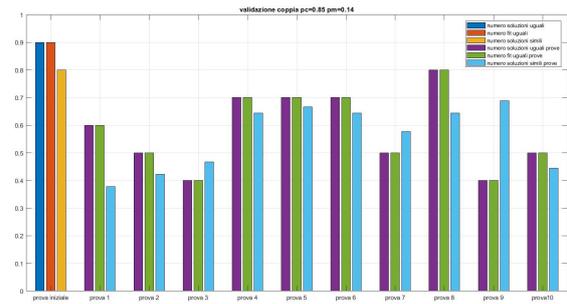


(b) *Validazione*

Figura A.23: Tuning e validazione del paziente 131

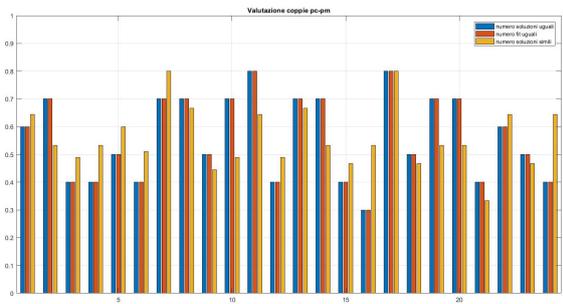


(a) *Tuning*

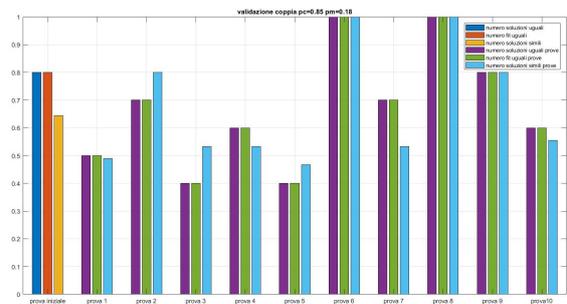


(b) *Validazione*

Figura A.24: Tuning e validazione del paziente 132

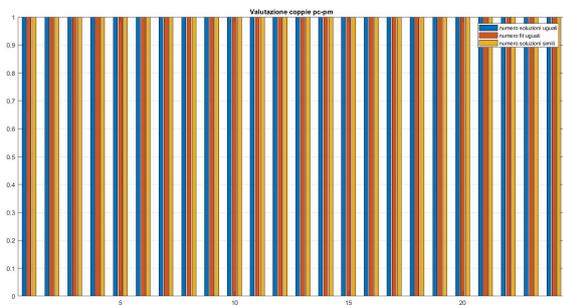


(a) *Tuning*

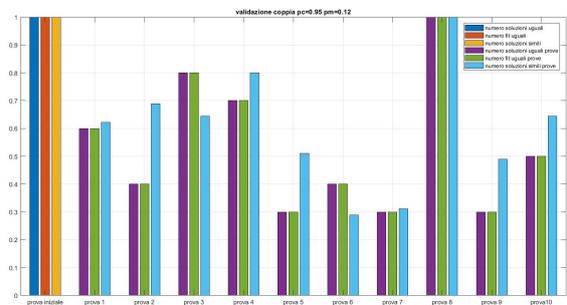


(b) *Validazione*

Figura A.25: Tuning e validazione del paziente 133

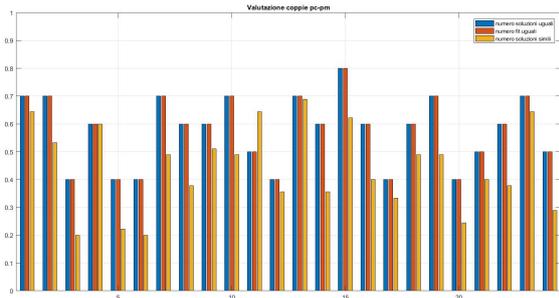


(a) *Tuning*

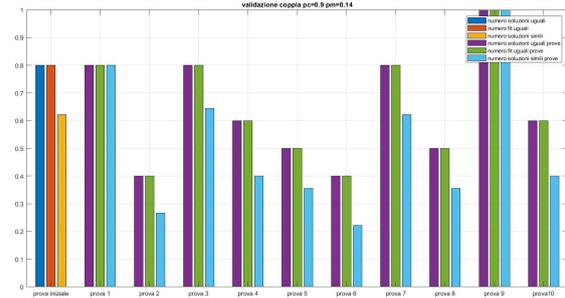


(b) *Validazione*

Figura A.26: Tuning e validazione del paziente 134

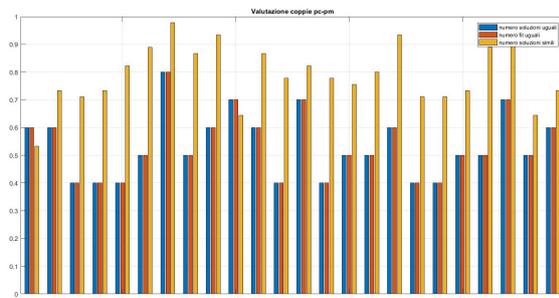


(a) *Tuning*

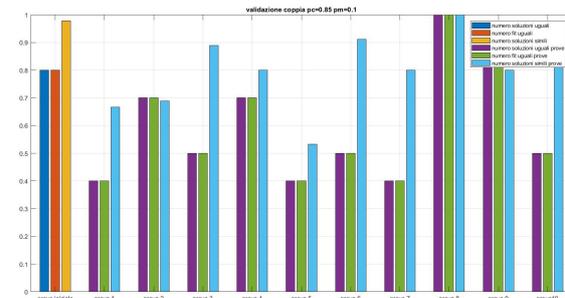


(b) *Validazione*

Figura A.27: Tuning e validazione del paziente 135

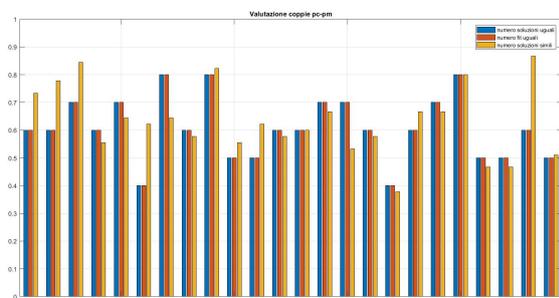


(a) *Tuning*

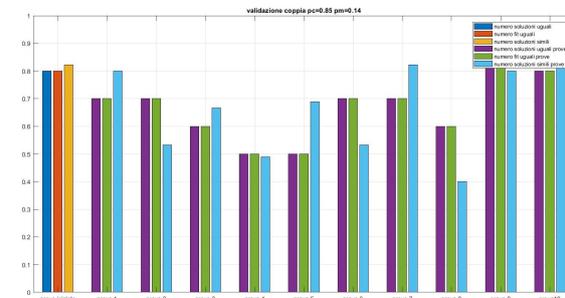


(b) *Validazione*

Figura A.28: Tuning e validazione del paziente 136

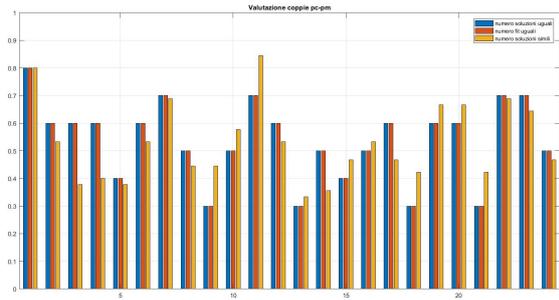


(a) *Tuning*

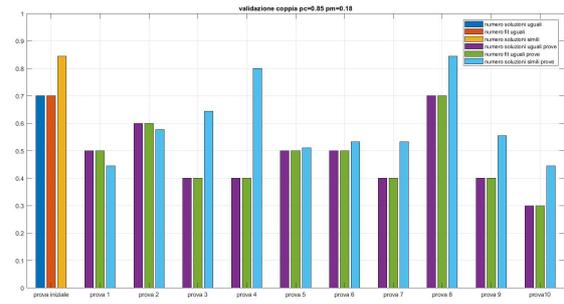


(b) *Validazione*

Figura A.29: Tuning e validazione del paziente 138

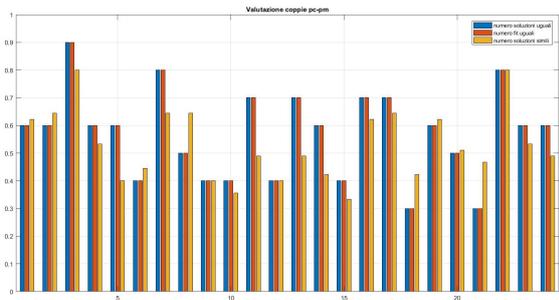


(a) Tuning

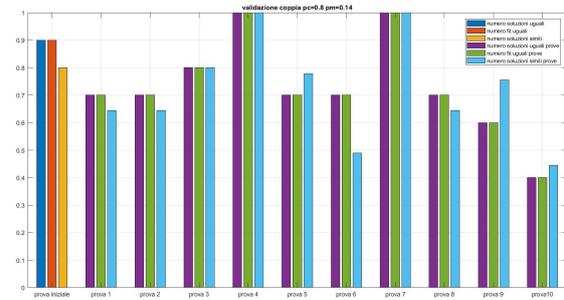


(b) Validazione

Figura A.30: Tuning e validazione del paziente 139

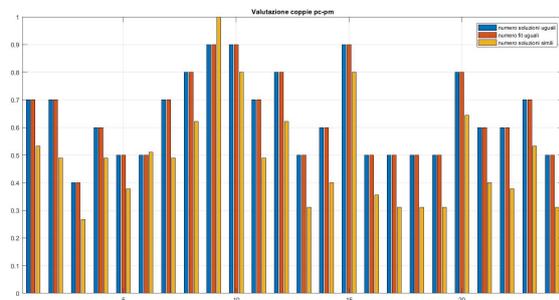


(a) Tuning

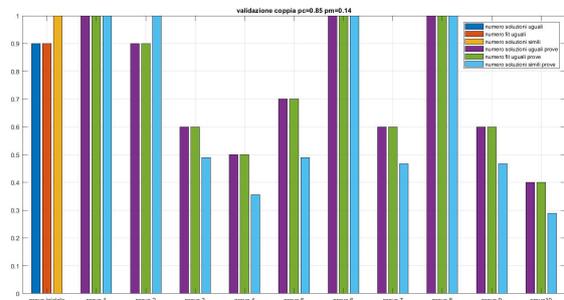


(b) Validazione

Figura A.31: Tuning e validazione del paziente 140

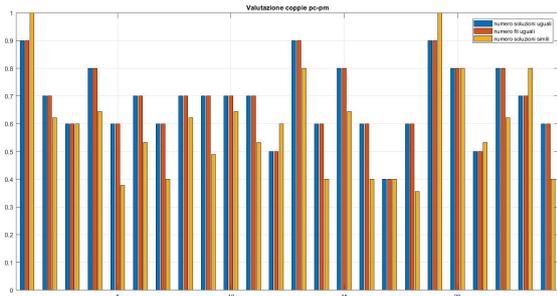


(a) Tuning

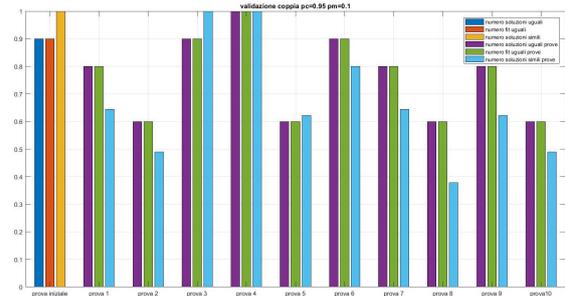


(b) Validazione

Figura A.32: Tuning e validazione del paziente 141

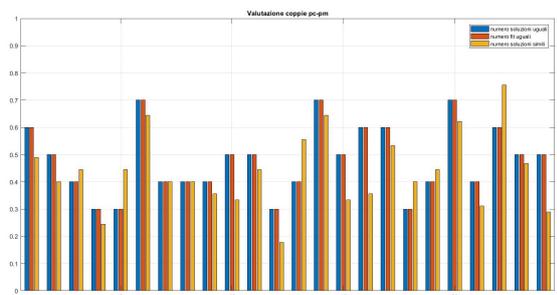


(a) Tuning

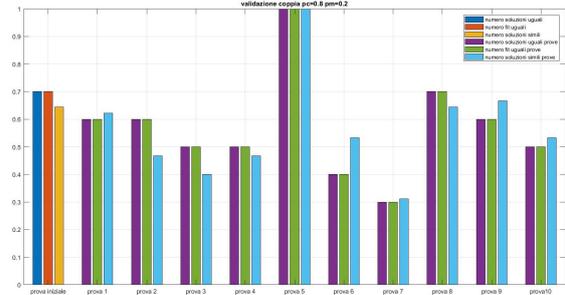


(b) Validazione

Figura A.33: Tuning e validazione del paziente 142

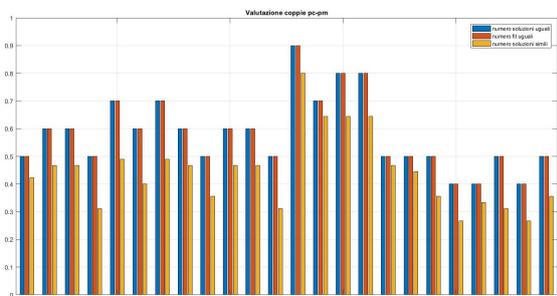


(a) Tuning

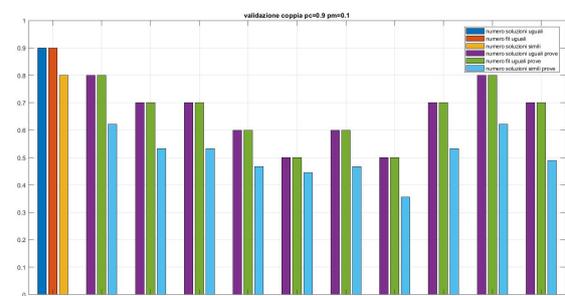


(b) Validazione

Figura A.34: Tuning e validazione del paziente 143

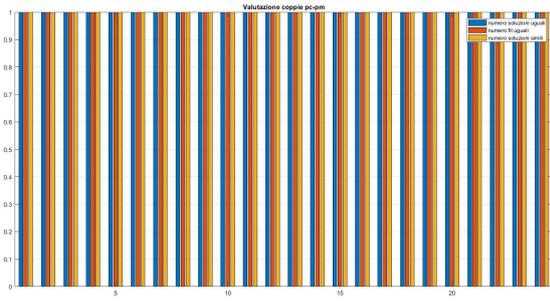


(a) Tuning

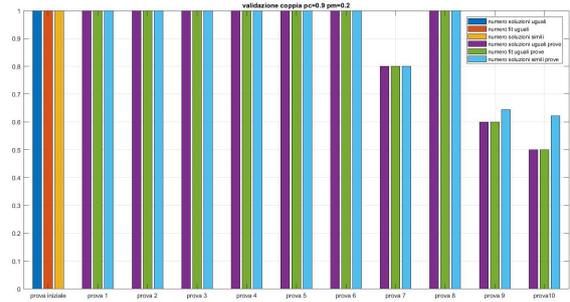


(b) Validazione

Figura A.35: Tuning e validazione del paziente 220

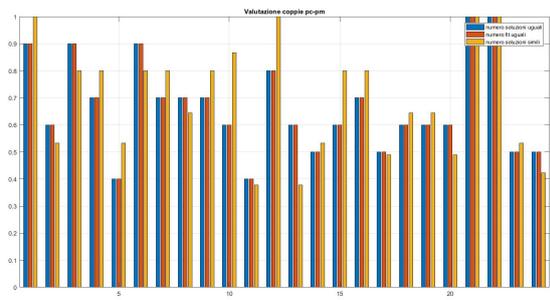


(a) *Tuning*

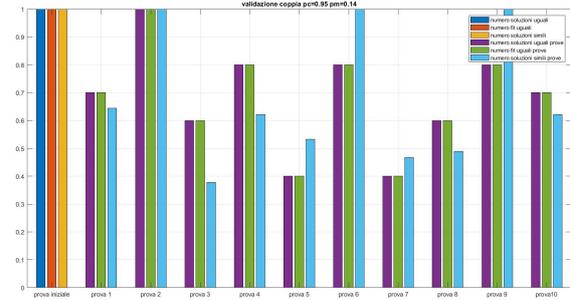


(b) *Validazione*

Figura A.36: Tuning e validazione del paziente 221

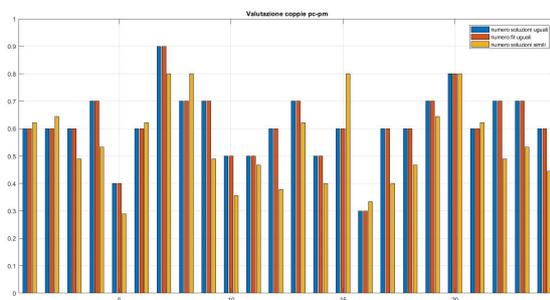


(a) *Tuning*

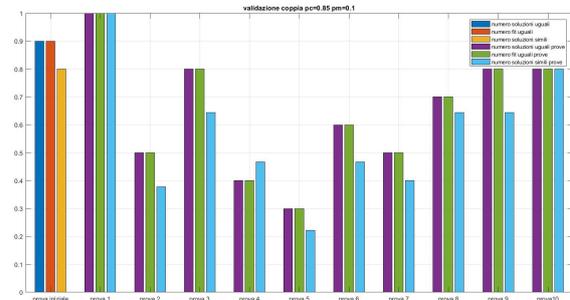


(b) *Validazione*

Figura A.37: Tuning e validazione del paziente 222

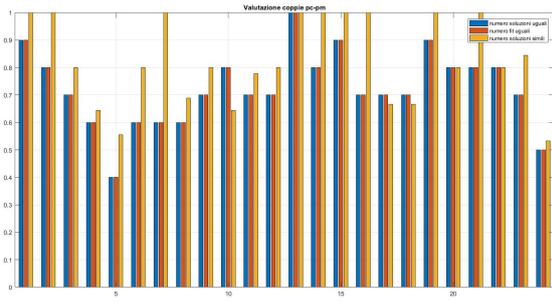


(a) *Tuning*

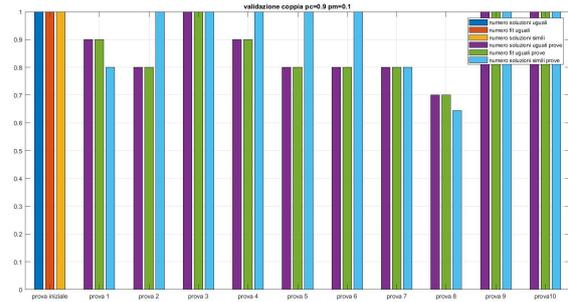


(b) *Validazione*

Figura A.38: Tuning e validazione del paziente 223

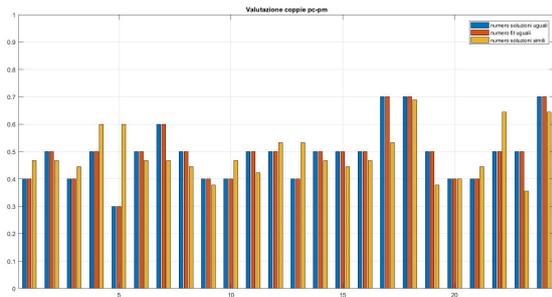


(a) *Tuning*

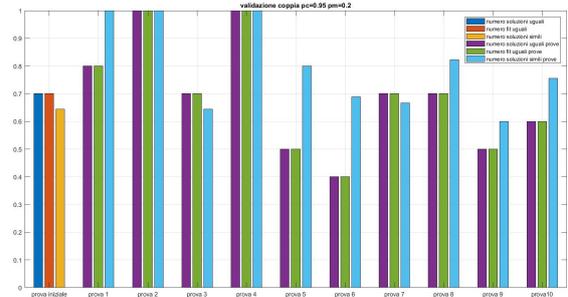


(b) *Validazione*

Figura A.39: Tuning e validazione del paziente 224

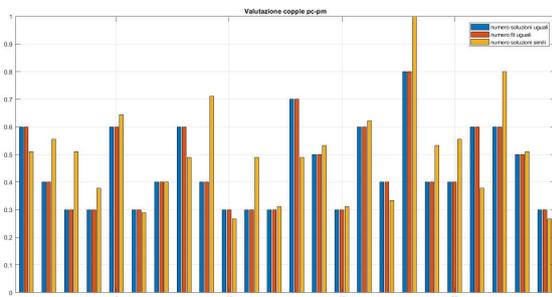


(a) *Tuning*

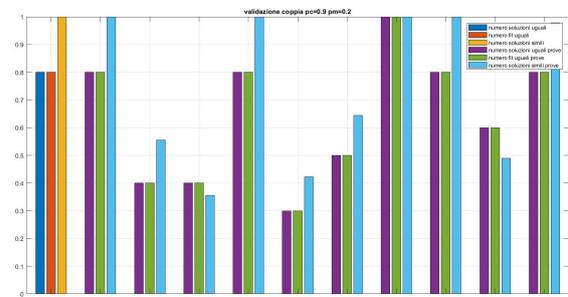


(b) *Validazione*

Figura A.40: Tuning e validazione del paziente 225

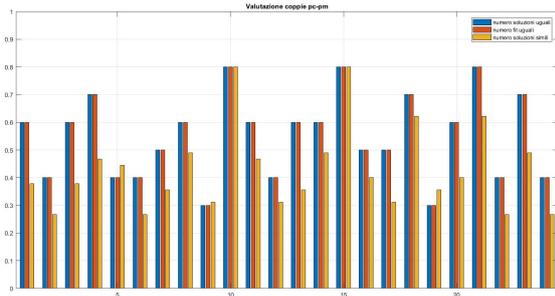


(a) *Tuning*

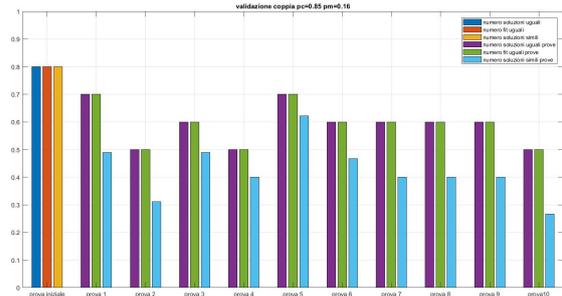


(b) *Validazione*

Figura A.41: Tuning e validazione del paziente 226

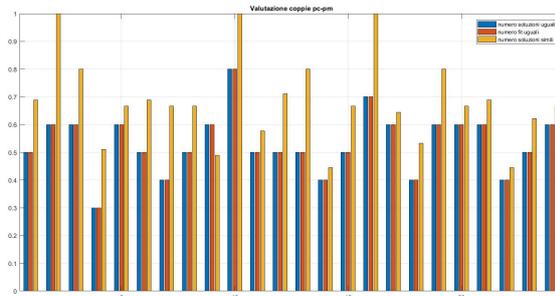


(a) Tuning

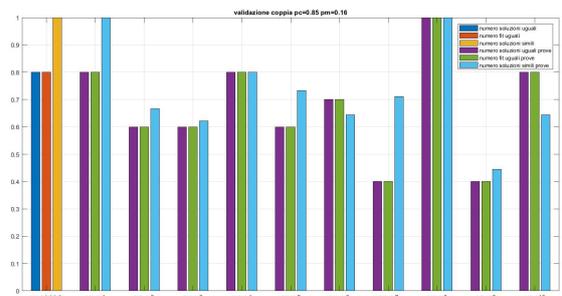


(b) Validazione

Figura A.42: Tuning e validazione del paziente 227

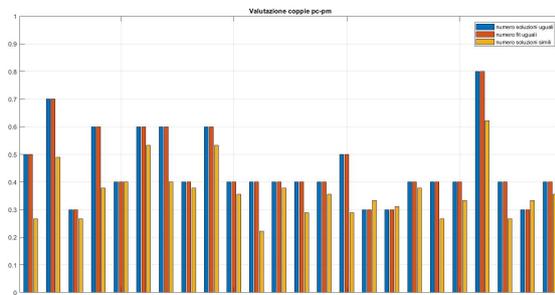


(a) Tuning

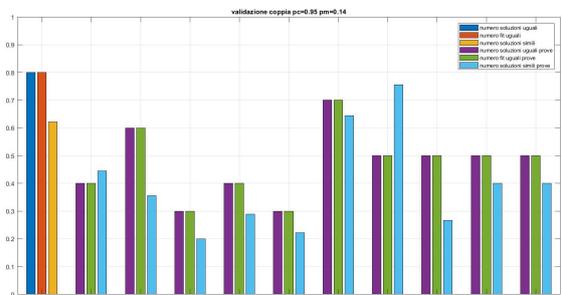


(b) Validazione

Figura A.43: Tuning e validazione del paziente 228

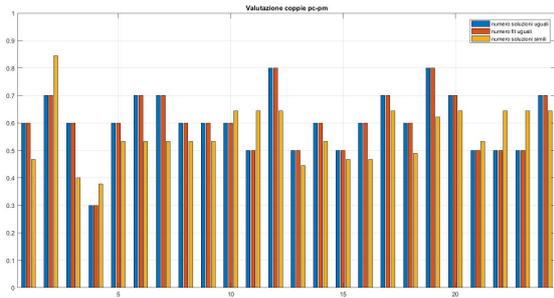


(a) Tuning

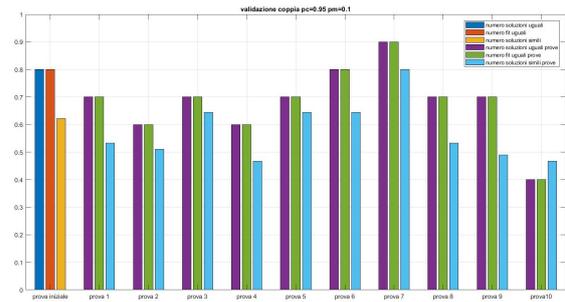


(b) Validazione

Figura A.44: Tuning e validazione del paziente 229

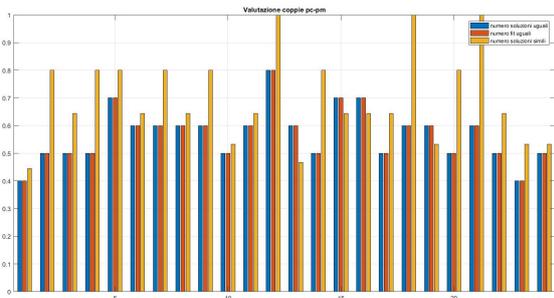


(a) *Tuning*

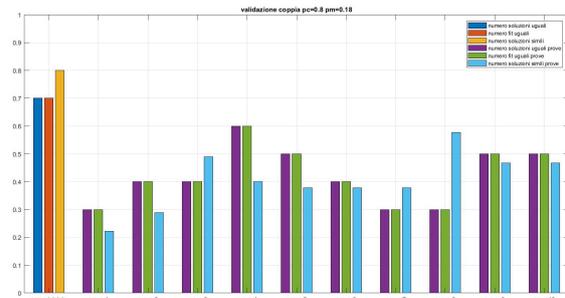


(b) *Validazione*

Figura A.45: Tuning e validazione del paziente 230

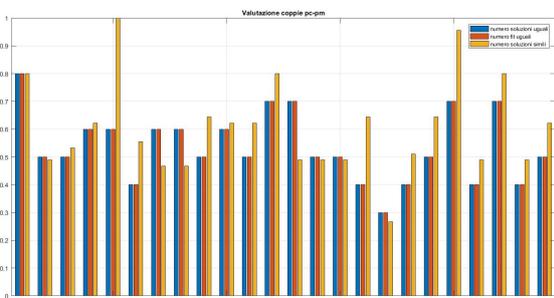


(a) *Tuning*

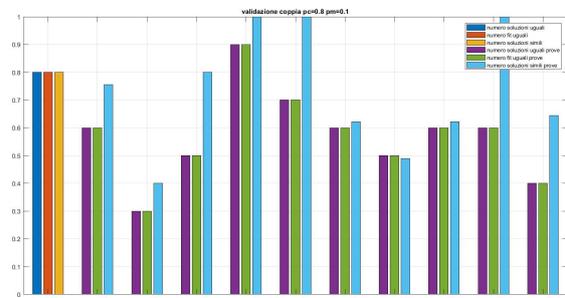


(b) *Validazione*

Figura A.46: Tuning e validazione del paziente 231

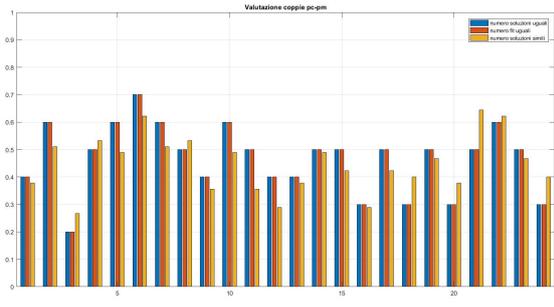


(a) *Tuning*

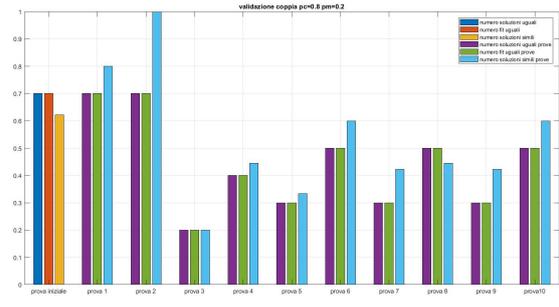


(b) *Validazione*

Figura A.47: Tuning e validazione del paziente 232



(a) *Tuning*



(b) *Validazione*

Figura A.48: Tuning e validazione del paziente 233

| Paziente | PC | PM | Var 1 | Var 2 | Fitness |
|--------------|------|------|-------|-------|---------|
| paziente 103 | 0,8 | 0,18 | 2500 | 2900 | 7,880 |
| paziente 104 | 0,85 | 0,2 | 4300 | 2800 | 4,478 |
| paziente 106 | 0,85 | 0,14 | 2800 | 1600 | 5,246 |
| paziente 107 | 0,9 | 0,16 | 3400 | 2300 | 2,574 |
| paziente 108 | 0,9 | 0,12 | 2200 | 3100 | 7,038 |
| paziente 109 | 0,85 | 0,1 | 1800 | 2100 | 3,444 |
| paziente 110 | 0,8 | 0,12 | 2300 | 2600 | 2,994 |
| paziente 111 | 0,95 | 0,2 | 2700 | 2900 | 4,583 |
| paziente 112 | 0,85 | 0,16 | 1400 | 2400 | 3,047 |
| paziente 113 | 0,9 | 0,1 | 1500 | 2700 | 4,583 |
| paziente 114 | 0,85 | 0,1 | 4400 | 2500 | 5,192 |
| paziente 115 | 0,85 | 0,1 | 4700 | 3100 | 3,360 |
| paziente 117 | 0,85 | 0,16 | 4600 | 3000 | 3,842 |
| paziente 118 | 0,95 | 0,1 | 2800 | 2800 | 3,942 |
| paziente 119 | 0,8 | 0,12 | 4200 | 3100 | 3,393 |
| paziente 120 | 0,95 | 0,2 | 4400 | 2600 | 3,389 |
| paziente 122 | 0,9 | 0,14 | 1200 | 3700 | 2,592 |
| paziente 123 | 0,9 | 0,14 | 2400 | 2900 | 5,770 |
| paziente 124 | 0,9 | 0,14 | 1200 | 2600 | 3,142 |
| paziente 125 | 0,95 | 0,1 | 1400 | 2600 | 2,116 |
| paziente 127 | 0,9 | 0,12 | 1100 | 2100 | 4,639 |
| paziente 130 | 0,85 | 0,12 | 2300 | 2700 | 5,355 |
| paziente 131 | 0,85 | 0,1 | 2700 | 2400 | 6,978 |
| paziente 132 | 0,85 | 0,14 | 2200 | 2400 | 5,452 |
| paziente 133 | 0,85 | 0,18 | 3500 | 1800 | 6,117 |
| paziente 134 | 0,95 | 0,12 | 4700 | 3100 | 7,966 |
| paziente 135 | 0,9 | 0,14 | 4000 | 2700 | 3,902 |
| paziente 136 | 0,85 | 0,1 | 1900 | 2700 | 4,166 |
| paziente 138 | 0,85 | 0,14 | 3900 | 2600 | 3,190 |
| paziente 139 | 0,85 | 0,18 | 1600 | 2500 | 1,941 |
| paziente 140 | 0,8 | 0,14 | 2000 | 2600 | 3,896 |
| paziente 141 | 0,85 | 0,14 | 2600 | 2200 | 5,875 |
| paziente 142 | 0,95 | 0,1 | 1200 | 2200 | 3,397 |
| paziente 143 | 0,8 | 0,2 | 4100 | 2500 | 4,135 |
| paziente 220 | 0,9 | 0,1 | 1200 | 2500 | 4,039 |
| paziente 221 | 0,9 | 0,2 | 1000 | 2200 | 2,991 |
| paziente 222 | 0,95 | 0,14 | 1800 | 2300 | 6,295 |
| paziente 223 | 0,85 | 0,1 | 3800 | 3600 | 1,972 |
| paziente 224 | 0,9 | 0,1 | 1100 | 2700 | 3,040 |
| paziente 225 | 0,95 | 0,2 | 2400 | 2800 | 3,988 |
| paziente 226 | 0,9 | 0,2 | 5000 | 2600 | 2,841 |
| paziente 227 | 0,85 | 0,16 | 1800 | 2500 | 4,158 |
| paziente 228 | 0,85 | 0,16 | 2300 | 3800 | 3,794 |
| paziente 229 | 0,95 | 0,14 | 4400 | 3100 | 4,939 |
| paziente 230 | 0,95 | 0,1 | 1500 | 2900 | 2,559 |
| paziente 231 | 0,8 | 0,18 | 4900 | 2500 | 1,902 |
| paziente 232 | 0,8 | 0,1 | 2500 | 2600 | 2,748 |
| paziente 233 | 0,8 | 0,2 | 4400 | 2500 | 4,537 |

Tabella A.1: Risultati del tuning e della validazione del GA

Appendice B

Risultati training RBFNN

I parametri ricavati tramite il training della rete per ciascun paziente sono riportati nella tabella B.1.

| Paziente | N.neur | η_w | η_c | η_σ |
|--------------|--------|----------|----------|---------------|
| paziente 103 | 10 | 0,1 | 0,2 | 0,1 |
| paziente 104 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,3 |
| paziente 106 | 12 | 0,2 | 0,4 | 0,2 |
| paziente 107 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,4 |
| paziente 108 | 16 | 0,5 | 0,5 | 0,3 |
| paziente 109 | 14 | 0,1 | 0,2 | 0,1 |
| paziente 110 | 14 | 0,3 | 0,4 | 0,3 |
| paziente 111 | 16 | 0,3 | 0,3 | 0,2 |
| paziente 112 | 14 | 0,5 | 0,5 | 0,3 |
| paziente 113 | 12 | 0,5 | 0,3 | 0,4 |
| paziente 114 | 14 | 0,2 | 0,4 | 0,3 |
| paziente 115 | 14 | 0,2 | 0,3 | 0,5 |
| paziente 117 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,3 |
| paziente 118 | 12 | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| paziente 119 | 10 | 0,5 | 0,3 | 0,2 |
| paziente 120 | 14 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| paziente 122 | 10 | 0,5 | 0,5 | 0,4 |
| paziente 123 | 16 | 0,1 | 0,3 | 0,1 |
| paziente 124 | 16 | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| paziente 125 | 16 | 0,4 | 0,1 | 0,5 |
| paziente 127 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,5 |
| paziente 130 | 10 | 0,3 | 0,2 | 0,1 |
| paziente 131 | 16 | 0,4 | 0,3 | 0,2 |
| paziente 132 | 16 | 0,1 | 0,1 | 0,4 |
| paziente 133 | 16 | 0,4 | 0,5 | 0,2 |
| paziente 134 | 12 | 0,1 | 0,5 | 0,2 |
| paziente 135 | 10 | 0,4 | 0,5 | 0,4 |
| paziente 136 | 10 | 0,5 | 0,3 | 0,1 |
| paziente 138 | 12 | 0,5 | 0,4 | 0,5 |
| paziente 139 | 14 | 0,3 | 0,4 | 0,4 |
| paziente 140 | 14 | 0,5 | 0,4 | 0,3 |
| paziente 141 | 12 | 0,5 | 0,3 | 0,5 |

| | | | | |
|--------------|----|-----|-----|-----|
| paziente 142 | 14 | 0,5 | 0,1 | 0,3 |
| paziente 143 | 12 | 0,1 | 0,1 | 0,3 |
| paziente 220 | 16 | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| paziente 221 | 16 | 0,3 | 0,5 | 0,4 |
| paziente 222 | 12 | 0,3 | 0,1 | 0,5 |
| paziente 223 | 14 | 0,3 | 0,2 | 0,2 |
| paziente 224 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,1 |
| paziente 225 | 14 | 0,4 | 0,4 | 0,1 |
| paziente 226 | 14 | 0,5 | 0,4 | 0,3 |
| paziente 227 | 16 | 0,5 | 0,5 | 0,1 |
| paziente 228 | 16 | 0,4 | 0,1 | 0,5 |
| paziente 229 | 14 | 0,2 | 0,3 | 0,1 |
| paziente 230 | 16 | 0,2 | 0,3 | 0,5 |
| paziente 231 | 16 | 0,3 | 0,3 | 0,5 |
| paziente 232 | 16 | 0,5 | 0,3 | 0,3 |
| paziente 233 | 12 | 0,2 | 0,5 | 0,1 |

Tabella B.1: Risultati del training della RBFNN

Appendice C

Risultati piani di riferimento

Le valutazioni dei piani di riferimento, sia tramite software sia del medico, per tutti i pazienti sono riportate in tabella C.1.

| Paziente | PlanIQ | CS |
|--------------|--------|-----|
| paziente 103 | 55,5% | 4,5 |
| paziente 104 | 72,4% | 4 |
| paziente 106 | 72,3% | 4,5 |
| paziente 107 | 83,8% | 4,5 |
| paziente 108 | 56,3% | 4 |
| paziente 109 | 82,3% | 4 |
| paziente 110 | 78,0% | 3 |
| paziente 111 | 76,6% | 4 |
| paziente 112 | 80,9% | 4,5 |
| paziente 113 | 69,2% | 4,5 |
| paziente 114 | 73,5% | 5 |
| paziente 115 | 79,6% | 4 |
| paziente 117 | 76,8% | 5 |
| paziente 118 | 77,9% | 5 |
| paziente 119 | 77,0% | 5 |
| paziente 120 | 77,8% | 5 |
| paziente 122 | 78,2% | 4 |
| paziente 123 | 73,6% | 4,5 |
| paziente 124 | 80,3% | 4,5 |
| paziente 125 | 81,4% | 5 |
| paziente 127 | 75,0% | 5 |
| paziente 130 | 63,2% | 5 |
| paziente 131 | 51,3% | 5 |
| paziente 132 | 68,6% | 5 |
| paziente 133 | 69,8% | 5 |
| paziente 134 | 49,7% | 4,5 |
| paziente 135 | 71,8% | 4,5 |
| paziente 136 | 77,8% | 4 |
| paziente 138 | 67,9% | 4 |
| paziente 139 | 87,2% | 5 |
| paziente 140 | 76,6% | 4 |

| | | |
|--------------|-------|-----|
| paziente 141 | 72,5% | 4,5 |
| paziente 142 | 81,5% | 5 |
| paziente 143 | 77,5% | 5 |
| paziente 220 | 78,5% | 4,5 |
| paziente 221 | 83,2% | 5 |
| paziente 222 | 65,3% | 4 |
| paziente 223 | 81,9% | 3,5 |
| paziente 224 | 81,3% | 5 |
| paziente 225 | 76,1% | 4 |
| paziente 226 | 80,2% | 5 |
| paziente 227 | 69,2% | 4,5 |
| paziente 228 | 75,1% | 4 |
| paziente 229 | 72,0% | 4 |
| paziente 230 | 82,1% | 4,5 |
| paziente 231 | 85,4% | 4,5 |
| paziente 232 | 81,6% | 4,5 |
| paziente 233 | 72,6% | 5 |

Tabella C.1: Risultati del software e del clinico per i piani di riferimento

Appendice D

Risultati generalizzazione GA

In questa sezione si riportano i bargraph della validazione della coppia $pc=0.85$ $pm=0.1$ per tutto il dataset di pazienti.

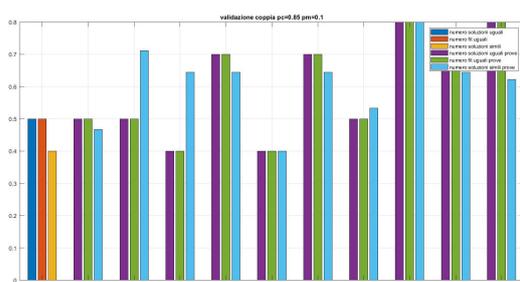


Figura D.1: Validazione generalizzazione paziente 103

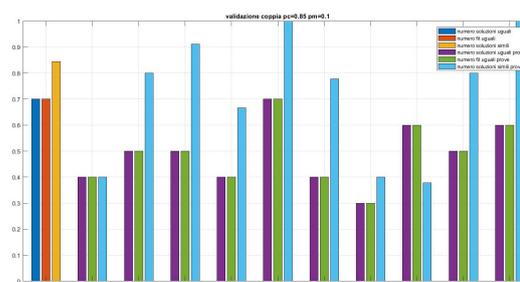


Figura D.2: Validazione generalizzazione paziente 104

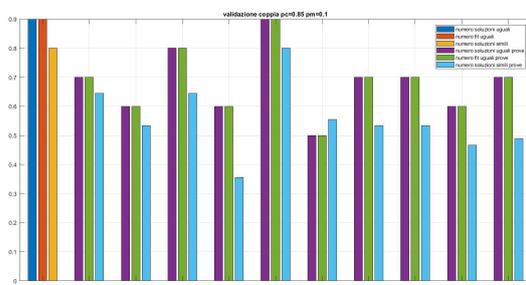


Figura D.3: Validazione generalizzazione paziente 106

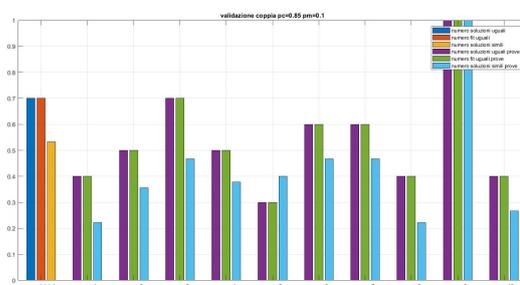


Figura D.4: Validazione generalizzazione paziente 107

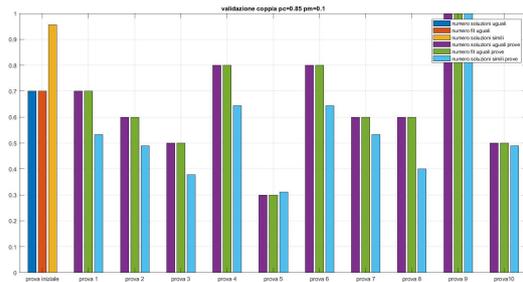


Figura D.5: Validazione generalizzazione paziente 108

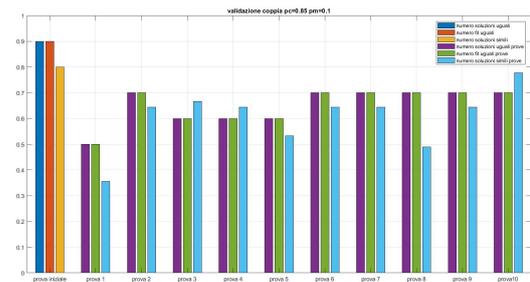


Figura D.6: Validazione generalizzazione paziente 109

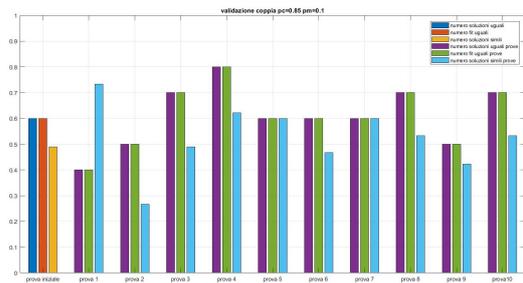


Figura D.7: Validazione generalizzazione paziente 110

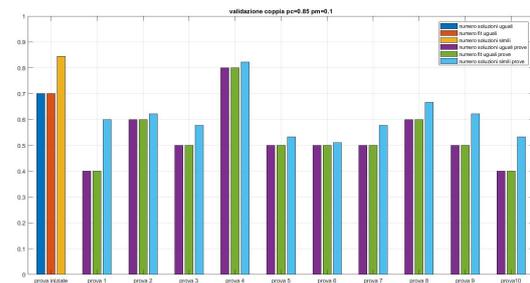


Figura D.8: Validazione generalizzazione paziente 111

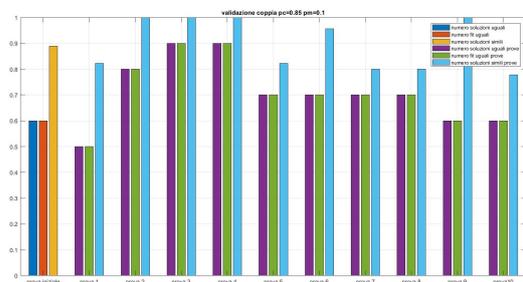


Figura D.9: Validazione generalizzazione paziente 112

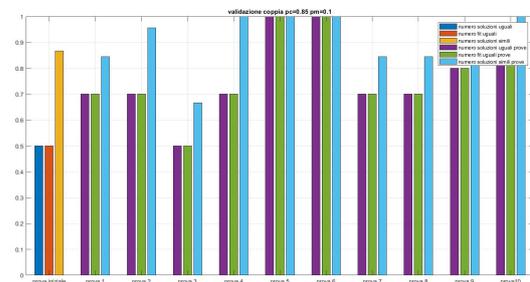


Figura D.10: Validazione generalizzazione paziente 113

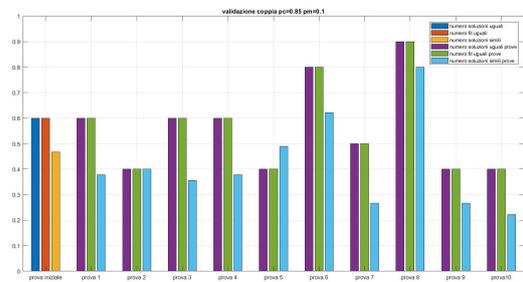


Figura D.11: Validazione generalizzazione paziente 114

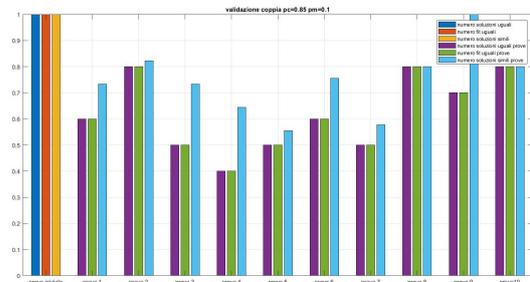


Figura D.12: Validazione generalizzazione paziente 115

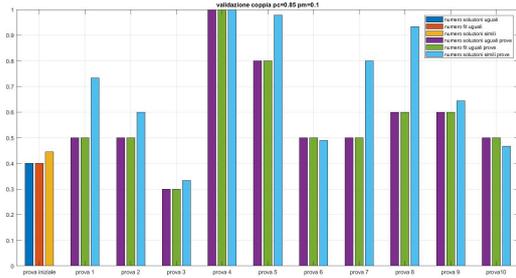


Figura D.13: Validazione generalizzazione paziente 117

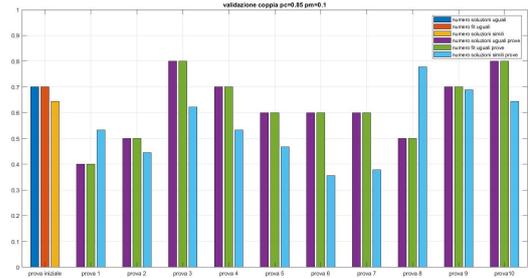


Figura D.14: Validazione generalizzazione paziente 118

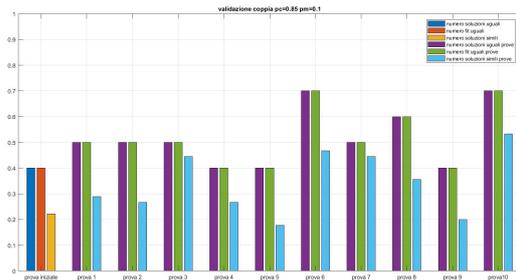


Figura D.15: Validazione generalizzazione paziente 119

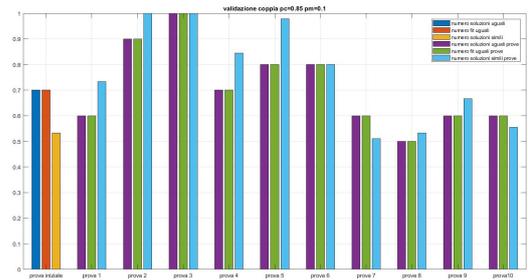


Figura D.16: Validazione generalizzazione paziente 120

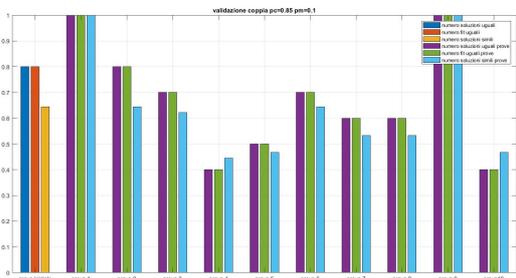


Figura D.17: Validazione generalizzazione paziente 122

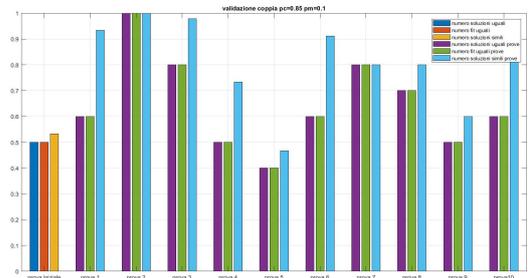


Figura D.18: Validazione generalizzazione paziente 123

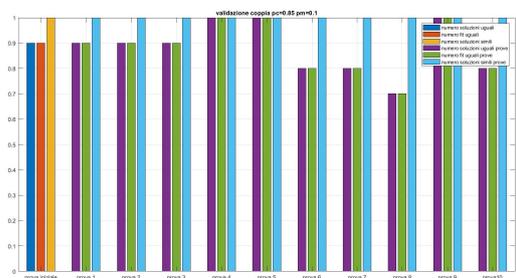


Figura D.19: Validazione generalizzazione paziente 124

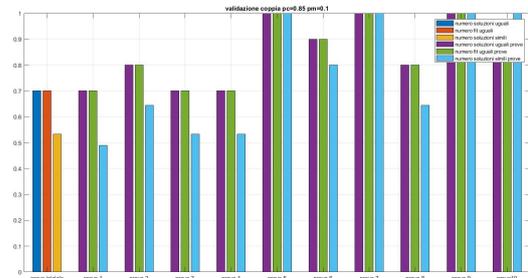


Figura D.20: Validazione generalizzazione paziente 125

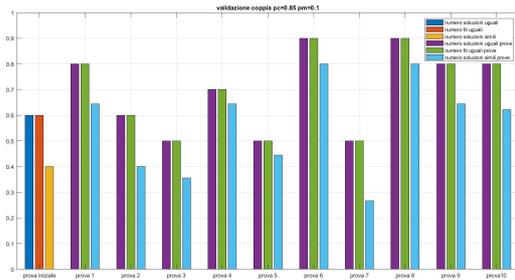


Figura D.21: Validazione generalizzazione paziente 127

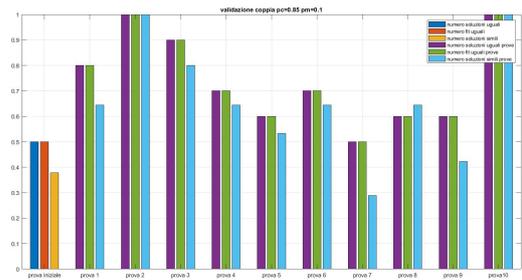


Figura D.22: Validazione generalizzazione paziente 130

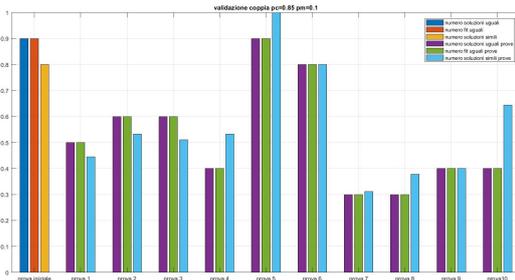


Figura D.23: Validazione generalizzazione paziente 131

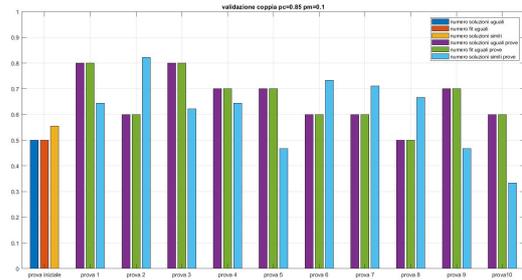


Figura D.24: Validazione generalizzazione paziente 132

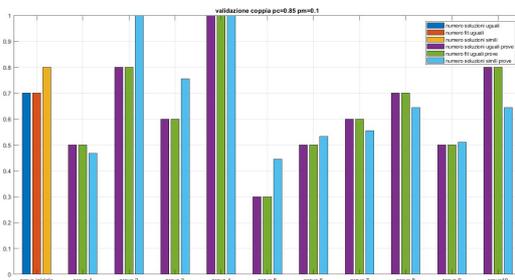


Figura D.25: Validazione generalizzazione paziente 133

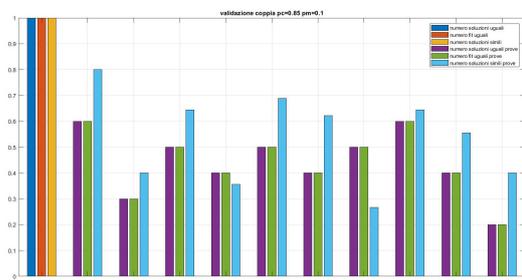


Figura D.26: Validazione generalizzazione paziente 134

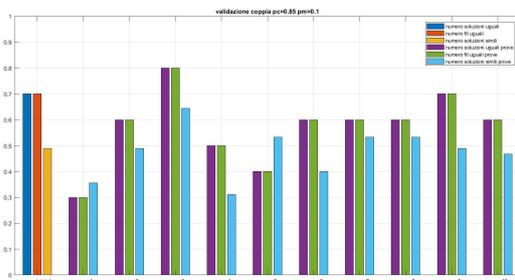


Figura D.27: Validazione generalizzazione paziente 135

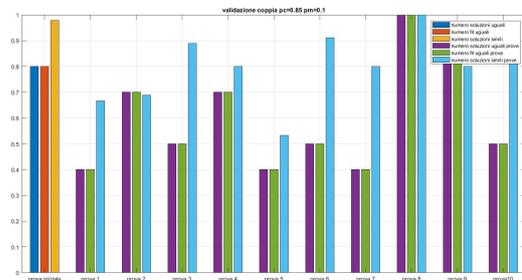


Figura D.28: Validazione generalizzazione paziente 136

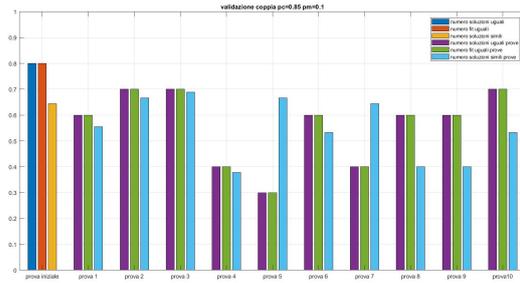


Figura D.29: Validazione generalizzazione paziente 138

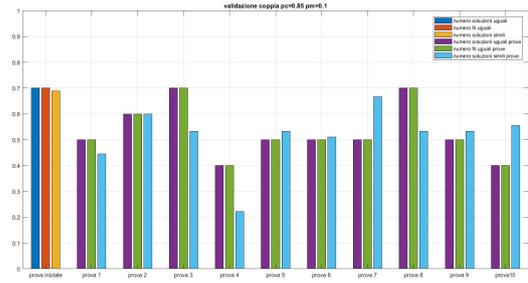


Figura D.30: Validazione generalizzazione paziente 139

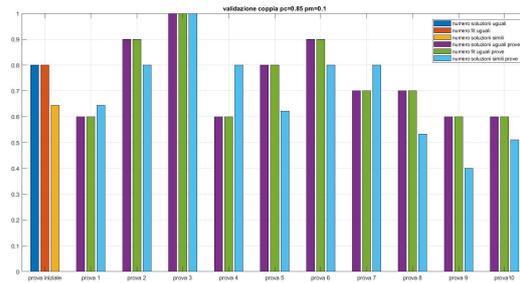


Figura D.31: Validazione generalizzazione paziente 140

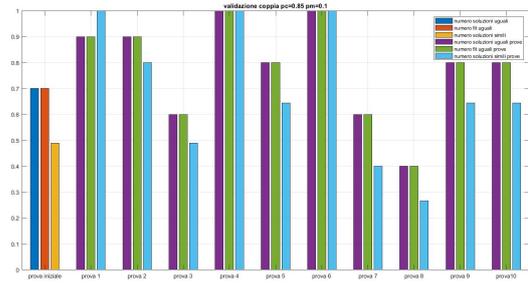


Figura D.32: Validazione generalizzazione paziente 141

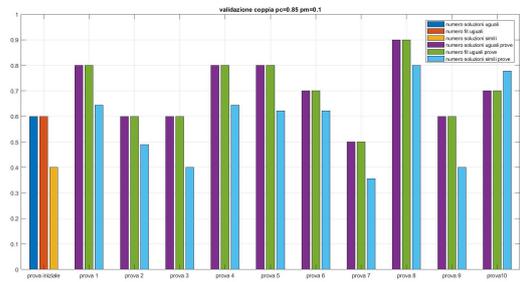


Figura D.33: Validazione generalizzazione paziente 142

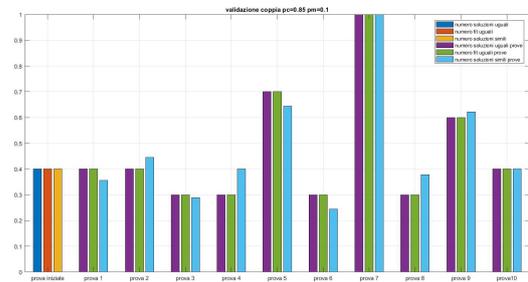


Figura D.34: Validazione generalizzazione paziente 143

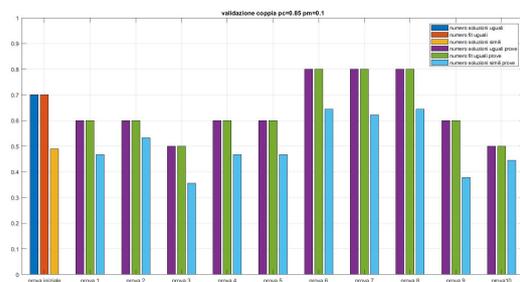


Figura D.35: Validazione generalizzazione paziente 220

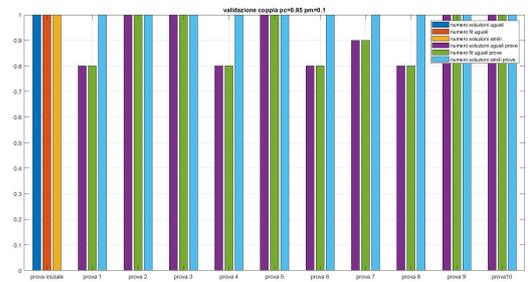


Figura D.36: Validazione generalizzazione paziente 221

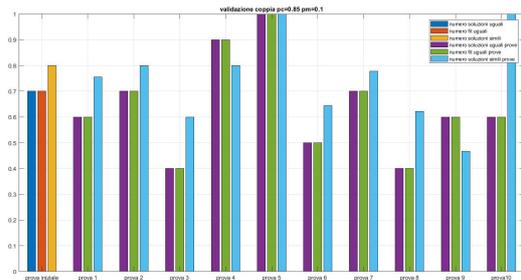


Figura D.37: Validazione generalizzazione paziente 222

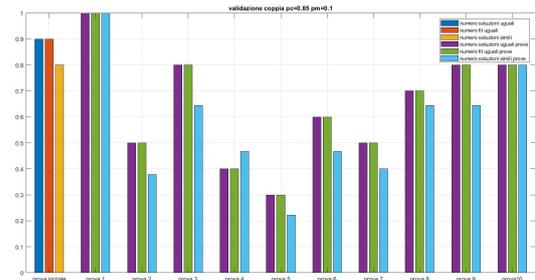


Figura D.38: Validazione generalizzazione paziente 223

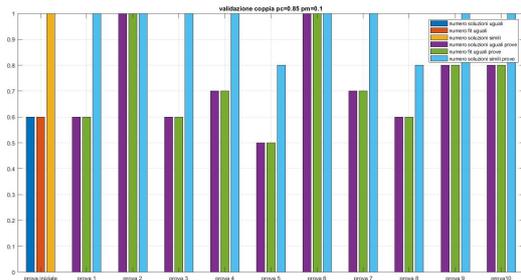


Figura D.39: Validazione generalizzazione paziente 224

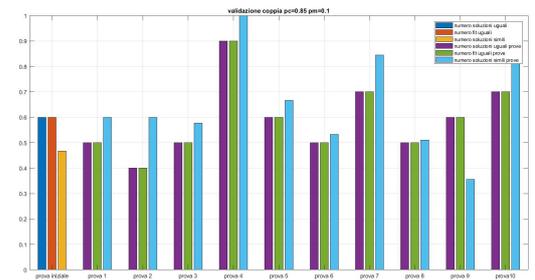


Figura D.40: Validazione generalizzazione paziente 225

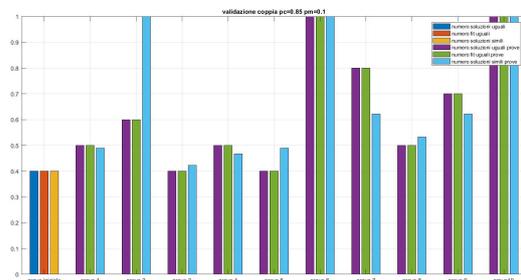


Figura D.41: Validazione generalizzazione paziente 226

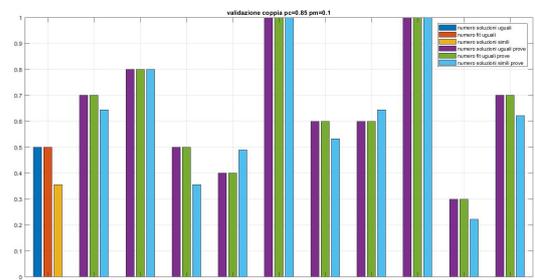


Figura D.42: Validazione generalizzazione paziente 227

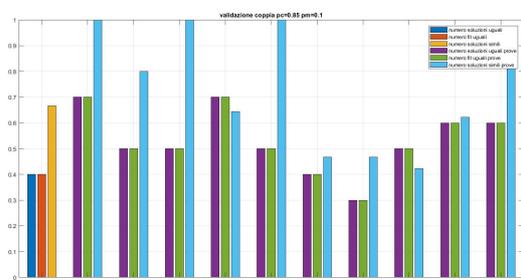


Figura D.43: Validazione generalizzazione paziente 228

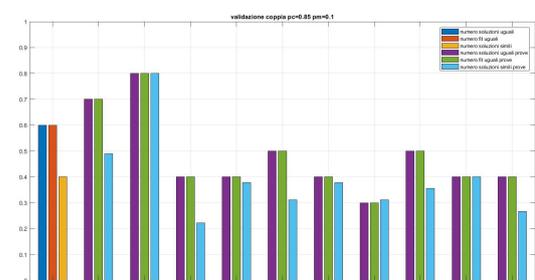


Figura D.44: Validazione generalizzazione paziente 229

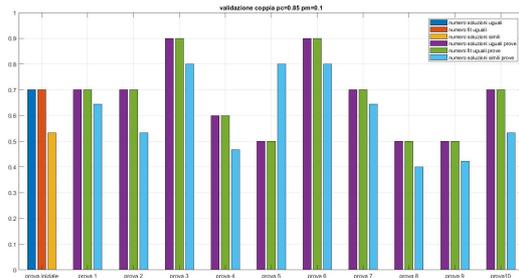


Figura D.45: Validazione generalizzazione paziente 230

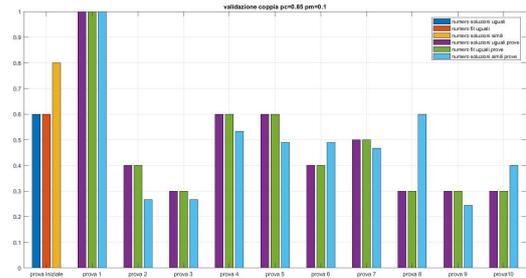


Figura D.46: Validazione generalizzazione paziente 231

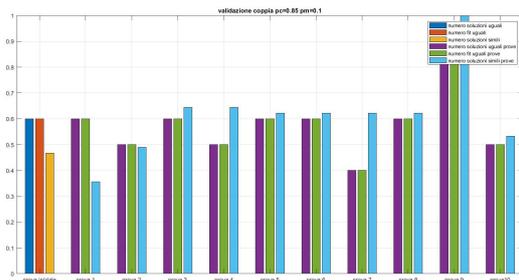


Figura D.47: Validazione generalizzazione paziente 232

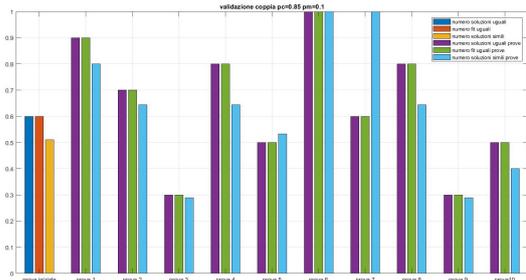


Figura D.48: Validazione generalizzazione paziente 233

Appendice E

Risultati generalizzazione RBFNN

Le tabelle E.1 E.2 E.3 di questa sezione riportano i valori di var1, var2 e fitness calcolati utilizzando i parametri della RBFNN di riferimento e i 4 set di parametri della tabella 7.3.

| Paziente | var1 rif | var1 comb1 | var1 comb2 | var1 comb3 | var1 comb4 |
|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| paziente 103 | 2500 | 2900 | 4200 | 2900 | 2800 |
| paziente 104 | 4300 | 3100 | 4300 | 4300 | 4300 |
| paziente 106 | 2800 | 4600 | 2900 | 2900 | 3000 |
| paziente 107 | 3400 | 2600 | 3500 | 3000 | 3100 |
| paziente 108 | 2200 | 2100 | 2200 | 2100 | 4700 |
| paziente 109 | 1800 | 4200 | 4200 | 2000 | 2100 |
| paziente 110 | 2300 | 2200 | 4300 | 2200 | 2300 |
| paziente 111 | 2700 | 2200 | 2600 | 2400 | 2200 |
| paziente 112 | 1400 | 3700 | 3200 | 3500 | 3300 |
| paziente 113 | 1500 | 1100 | 1000 | 1100 | 4300 |
| paziente 114 | 4400 | 3000 | 1800 | 1800 | 3100 |
| paziente 115 | 4700 | 4700 | 4300 | 4500 | 4100 |
| paziente 117 | 4600 | 2000 | 4400 | 4600 | 4500 |
| paziente 118 | 2800 | 2600 | 4400 | 2300 | 4800 |
| paziente 119 | 4200 | 2000 | 2100 | 2100 | 2100 |
| paziente 120 | 4400 | 2000 | 1800 | 1700 | 4600 |
| paziente 122 | 1200 | 1800 | 1900 | 1000 | 4700 |
| paziente 123 | 2400 | 2500 | 2700 | 2500 | 2400 |
| paziente 124 | 1200 | 1000 | 1300 | 1100 | 1100 |
| paziente 125 | 1400 | 4300 | 4100 | 1500 | 4400 |
| paziente 127 | 1100 | 1100 | 1000 | 5000 | 2500 |
| paziente 130 | 2300 | 2500 | 2300 | 3000 | 4400 |
| paziente 131 | 2700 | 2300 | 2700 | 2600 | 2600 |
| paziente 132 | 2200 | 2200 | 2200 | 2300 | 2300 |
| paziente 133 | 3500 | 4000 | 4000 | 1300 | 1400 |
| paziente 134 | 4700 | 4700 | 2900 | 2900 | 2700 |
| paziente 135 | 4000 | 3600 | 3900 | 3900 | 2700 |
| paziente 136 | 1900 | 1900 | 2100 | 3900 | 4100 |
| paziente 138 | 3900 | 2200 | 4400 | 4500 | 2200 |
| paziente 139 | 1600 | 1000 | 2500 | 1000 | 1400 |
| paziente 140 | 2000 | 2500 | 2300 | 2500 | 2400 |

| | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|
| paziente 141 | 2600 | 2400 | 2400 | 2500 | 4900 |
| paziente 142 | 1200 | 4800 | 4500 | 4400 | 4600 |
| paziente 143 | 4100 | 1600 | 1600 | 4600 | 4500 |
| paziente 220 | 1200 | 1400 | 1400 | 1000 | 1700 |
| paziente 221 | 1000 | 1500 | 1000 | 1000 | 1500 |
| paziente 222 | 1800 | 4700 | 4300 | 4500 | 4500 |
| paziente 223 | 3800 | 1200 | 1000 | 1000 | 1100 |
| paziente 224 | 1100 | 4500 | 4400 | 1700 | 4100 |
| paziente 225 | 2400 | 2300 | 2300 | 2400 | 2300 |
| paziente 226 | 5000 | 4700 | 4800 | 3200 | 4800 |
| paziente 227 | 1800 | 1200 | 4200 | 4300 | 4300 |
| paziente 228 | 2300 | 2400 | 2600 | 4400 | 2300 |
| paziente 229 | 4400 | 2500 | 2600 | 2500 | 2400 |
| paziente 230 | 1500 | 1000 | 1000 | 2800 | 3300 |
| paziente 231 | 4900 | 1000 | 1000 | 1100 | 1200 |
| paziente 232 | 2500 | 2400 | 1900 | 2700 | 2400 |
| paziente 233 | 4400 | 1900 | 4400 | 1900 | 1900 |

Tabella E.1: Valori di var1 ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare

| Paziente | var2 rif | var2 comb1 | var2 comb2 | var2 comb3 | var2 comb4 |
|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| paziente 103 | 2900 | 2500 | 2500 | 2800 | 2700 |
| paziente 104 | 2800 | 3000 | 2700 | 2800 | 2700 |
| paziente 106 | 1600 | 2000 | 1500 | 1600 | 1500 |
| paziente 107 | 2300 | 2400 | 2600 | 2400 | 2400 |
| paziente 108 | 3100 | 3200 | 3400 | 3200 | 2700 |
| paziente 109 | 2100 | 2000 | 1900 | 2100 | 2100 |
| paziente 110 | 2600 | 2500 | 2500 | 2400 | 2400 |
| paziente 111 | 2900 | 2900 | 2800 | 2800 | 2900 |
| paziente 112 | 2400 | 2600 | 2400 | 2600 | 2500 |
| paziente 113 | 2700 | 2200 | 2200 | 2400 | 2500 |
| paziente 114 | 2500 | 2400 | 2400 | 2300 | 2300 |
| paziente 115 | 3100 | 3200 | 3000 | 3100 | 2900 |
| paziente 117 | 3000 | 2700 | 3100 | 3000 | 3100 |
| paziente 118 | 2800 | 2500 | 2800 | 2500 | 2800 |
| paziente 119 | 3100 | 2600 | 2800 | 2800 | 2600 |
| paziente 120 | 2600 | 2900 | 2700 | 2500 | 2400 |
| paziente 122 | 3700 | 2900 | 2800 | 2500 | 4500 |
| paziente 123 | 2900 | 3000 | 2900 | 2800 | 2900 |
| paziente 124 | 2600 | 2500 | 2500 | 2500 | 2500 |
| paziente 125 | 2600 | 3000 | 2600 | 2600 | 2900 |
| paziente 127 | 2100 | 2200 | 2300 | 2400 | 2600 |
| paziente 130 | 2700 | 2800 | 2600 | 2500 | 2700 |
| paziente 131 | 2400 | 2500 | 2600 | 2400 | 2500 |
| paziente 132 | 2400 | 2500 | 2700 | 2600 | 2600 |
| paziente 133 | 1800 | 2000 | 2200 | 2100 | 1800 |
| paziente 134 | 3100 | 2800 | 3500 | 3100 | 3600 |
| paziente 135 | 2700 | 2700 | 2700 | 2500 | 2600 |

| | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|
| paziente 136 | 2700 | 2700 | 2900 | 3000 | 3000 |
| paziente 138 | 2600 | 2400 | 2400 | 2400 | 2500 |
| paziente 139 | 2500 | 2800 | 2600 | 2500 | 2900 |
| paziente 140 | 2600 | 2500 | 2500 | 2300 | 2100 |
| paziente 141 | 2200 | 2400 | 2400 | 2600 | 2300 |
| paziente 142 | 2200 | 3100 | 3100 | 3200 | 3200 |
| paziente 143 | 2500 | 2600 | 2600 | 2600 | 2500 |
| paziente 220 | 2500 | 2300 | 2400 | 2300 | 2500 |
| paziente 221 | 2200 | 2600 | 2600 | 2100 | 2700 |
| paziente 222 | 2300 | 2400 | 2000 | 2100 | 2200 |
| paziente 223 | 3600 | 2600 | 2400 | 2300 | 2400 |
| paziente 224 | 2700 | 2900 | 2700 | 3100 | 2600 |
| paziente 225 | 2800 | 2500 | 2700 | 2600 | 2600 |
| paziente 226 | 2600 | 2500 | 2600 | 2700 | 2600 |
| paziente 227 | 2500 | 2800 | 3000 | 2700 | 3000 |
| paziente 228 | 3800 | 2600 | 2800 | 3000 | 2700 |
| paziente 229 | 3100 | 3200 | 3100 | 3200 | 3200 |
| paziente 230 | 2900 | 3000 | 2700 | 2800 | 2800 |
| paziente 231 | 2500 | 2500 | 2700 | 2600 | 2800 |
| paziente 232 | 2600 | 2800 | 2700 | 2500 | 2800 |
| paziente 233 | 2500 | 2300 | 2500 | 2200 | 2300 |

Tabella E.2: Valori di var2 ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare

| Paziente | Fit. rif | Fit. comb1 | Fit. comb2 | Fit. comb3 | Fit. comb4 |
|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| paziente 103 | 7,880 | 7,421 | 7,970 | 7,329 | 8,362 |
| paziente 104 | 4,478 | 5,297 | 4,521 | 4,478 | 4,655 |
| paziente 106 | 5,246 | 5,538 | 5,244 | 5,287 | 5,523 |
| paziente 107 | 2,574 | 2,679 | 2,735 | 2,290 | 2,442 |
| paziente 108 | 7,038 | 7,336 | 7,300 | 7,188 | 6,994 |
| paziente 109 | 3,444 | 3,471 | 3,376 | 3,487 | 3,838 |
| paziente 110 | 2,994 | 3,239 | 3,378 | 3,160 | 3,184 |
| paziente 111 | 4,583 | 4,305 | 4,100 | 4,136 | 4,083 |
| paziente 112 | 3,047 | 3,217 | 2,950 | 3,083 | 2,988 |
| paziente 113 | 4,583 | 4,837 | 4,881 | 4,633 | 4,624 |
| paziente 114 | 5,192 | 5,178 | 5,146 | 5,106 | 5,253 |
| paziente 115 | 3,360 | 3,369 | 3,240 | 3,301 | 3,479 |
| paziente 117 | 3,842 | 3,701 | 3,734 | 3,965 | 3,807 |
| paziente 118 | 3,942 | 3,742 | 3,814 | 3,686 | 4,011 |
| paziente 119 | 3,393 | 3,649 | 3,297 | 3,107 | 3,309 |
| paziente 120 | 3,389 | 3,894 | 3,258 | 3,503 | 3,533 |
| paziente 122 | 2,592 | 3,089 | 3,284 | 3,385 | 2,581 |
| paziente 123 | 5,770 | 5,195 | 5,318 | 5,730 | 5,541 |
| paziente 124 | 3,142 | 3,057 | 3,530 | 2,977 | 3,086 |
| paziente 125 | 2,116 | 1,684 | 1,996 | 2,433 | 2,324 |
| paziente 127 | 4,639 | 4,631 | 4,570 | 4,851 | 5,014 |
| paziente 130 | 5,355 | 5,154 | 5,004 | 5,343 | 5,320 |
| paziente 131 | 6,978 | 6,893 | 6,687 | 6,811 | 6,116 |

| | | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| paziente 132 | 5,452 | 5,336 | 5,579 | 5,315 | 5,310 |
| paziente 133 | 6,117 | 6,129 | 6,118 | 6,262 | 6,409 |
| paziente 134 | 7,966 | 7,833 | 7,933 | 7,774 | 7,813 |
| paziente 135 | 3,902 | 4,028 | 3,907 | 4,350 | 3,894 |
| paziente 136 | 4,166 | 4,045 | 4,290 | 4,146 | 4,416 |
| paziente 138 | 3,190 | 4,540 | 4,611 | 4,574 | 4,502 |
| paziente 139 | 1,941 | 1,397 | 1,624 | 1,696 | 0,839 |
| paziente 140 | 3,896 | 4,599 | 4,225 | 3,757 | 3,726 |
| paziente 141 | 5,875 | 5,588 | 5,537 | 5,836 | 5,891 |
| paziente 142 | 3,397 | 3,409 | 3,450 | 3,425 | 3,390 |
| paziente 143 | 4,135 | 4,257 | 4,244 | 4,025 | 3,768 |
| paziente 220 | 4,039 | 3,728 | 3,899 | 3,957 | 3,255 |
| paziente 221 | 2,991 | 2,640 | 2,537 | 2,965 | 2,335 |
| paziente 222 | 6,295 | 6,234 | 6,223 | 6,293 | 6,252 |
| paziente 223 | 1,972 | 2,672 | 2,342 | 2,327 | 2,029 |
| paziente 224 | 3,040 | 2,989 | 2,968 | 3,272 | 2,827 |
| paziente 225 | 3,988 | 3,803 | 3,739 | 3,824 | 3,802 |
| paziente 226 | 2,841 | 2,760 | 2,667 | 3,226 | 2,877 |
| paziente 227 | 4,158 | 4,804 | 4,657 | 4,778 | 4,409 |
| paziente 228 | 3,794 | 3,797 | 4,062 | 3,772 | 3,967 |
| paziente 229 | 4,939 | 5,267 | 5,683 | 5,365 | 4,904 |
| paziente 230 | 2,559 | 2,708 | 2,781 | 2,889 | 2,516 |
| paziente 231 | 1,902 | 1,821 | 1,956 | 1,849 | 1,788 |
| paziente 232 | 2,748 | 3,026 | 2,873 | 3,023 | 2,958 |
| paziente 233 | 4,537 | 4,436 | 4,430 | 4,489 | 4,207 |

Tabella E.3: Valori di fitness ottenuti con i parametri di riferimento e le 4 combinazioni di parametri da testare

Appendice F

Risultati confronto piani di riferimento e standard

Le seguenti tabelle F.1 F.2 riportano la valutazione dei piani di riferimento e standard per tutti i pazienti. La prima tabella è relativa al punteggio percentuale prodotto dal software PlanIQ, la seconda allo score clinico assegnato dal medico.

| Paziente | PlanIQ rif | PlanIQ st |
|--------------|------------|-----------|
| paziente 103 | 55,5% | 49,9% |
| paziente 104 | 72,4% | 72,8% |
| paziente 106 | 72,3% | 72,5% |
| paziente 107 | 83,8% | 83,5% |
| paziente 108 | 56,3% | 56,2% |
| paziente 109 | 82,3% | 82,6% |
| paziente 110 | 78,0% | 78,2% |
| paziente 111 | 76,6% | 77,1% |
| paziente 112 | 80,9% | 81,1% |
| paziente 113 | 69,2% | 73,3% |
| paziente 114 | 73,5% | 73,6% |
| paziente 115 | 79,6% | 79,8% |
| paziente 117 | 76,8% | 76,6% |
| paziente 118 | 77,9% | 78,0% |
| paziente 119 | 77,0% | 77,6% |
| paziente 120 | 77,8% | 77,6% |
| paziente 122 | 78,2% | 78,5% |
| paziente 123 | 73,6% | 73,5% |
| paziente 124 | 80,3% | 80,4% |
| paziente 125 | 81,4% | 81,3% |
| paziente 127 | 75,0% | 74,7% |
| paziente 130 | 63,2% | 63,4% |
| paziente 131 | 51,3% | 51,0% |
| paziente 132 | 68,6% | 67,3% |
| paziente 133 | 69,8% | 70,9% |
| paziente 134 | 49,7% | 49,1% |
| paziente 135 | 71,8% | 71,8% |
| paziente 136 | 77,8% | 77,4% |

| | | |
|--------------|-------|-------|
| paziente 138 | 67,9% | 69,0% |
| paziente 139 | 87,2% | 87,1% |
| paziente 140 | 76,6% | 76,7% |
| paziente 141 | 72,5% | 72,7% |
| paziente 142 | 81,5% | 76,8% |
| paziente 143 | 77,5% | 77,5% |
| paziente 220 | 78,5% | 78,1% |
| paziente 221 | 83,2% | 82,6% |
| paziente 222 | 65,3% | 67,0% |
| paziente 223 | 81,9% | 84,6% |
| paziente 224 | 81,3% | 79,7% |
| paziente 225 | 76,1% | 76,5% |
| paziente 226 | 80,2% | 80,3% |
| paziente 227 | 69,2% | 66,9% |
| paziente 228 | 75,1% | 77,6% |
| paziente 229 | 72,0% | 73,4% |
| paziente 230 | 82,1% | 83,2% |
| paziente 231 | 85,4% | 85,0% |
| paziente 232 | 81,6% | 81,7% |
| paziente 233 | 72,6% | 72,6% |

Tabella F.1: Punteggi percentuali ottenuti con PlanIQ per per i piani di riferimento e standard

| Paziente | CS rif | CS st |
|--------------|--------|-------|
| paziente 103 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 104 | 4 | 4 |
| paziente 106 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 107 | 4,5 | 4 |
| paziente 108 | 4 | 3,5 |
| paziente 109 | 4 | 4,5 |
| paziente 110 | 3 | 3,5 |
| paziente 111 | 4 | 4 |
| paziente 112 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 113 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 114 | 5 | 4,5 |
| paziente 115 | 4 | 4 |
| paziente 117 | 5 | 5 |
| paziente 118 | 5 | 4,5 |
| paziente 119 | 5 | 4,5 |
| paziente 120 | 5 | 4,5 |
| paziente 122 | 4 | 4,5 |
| paziente 123 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 124 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 125 | 5 | 5 |
| paziente 127 | 5 | 5 |
| paziente 130 | 5 | 5 |
| paziente 131 | 5 | 5 |
| paziente 132 | 5 | 4,5 |
| paziente 133 | 5 | 4,5 |

| | | |
|--------------|-----|-----|
| paziente 134 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 135 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 136 | 4 | 4 |
| paziente 138 | 4 | 4,5 |
| paziente 139 | 5 | 5 |
| paziente 140 | 4 | 4,5 |
| paziente 141 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 142 | 5 | 4,5 |
| paziente 143 | 5 | 5 |
| paziente 220 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 221 | 5 | 4,5 |
| paziente 222 | 4 | 4,5 |
| paziente 223 | 3,5 | 4,5 |
| paziente 224 | 5 | 4,5 |
| paziente 225 | 4 | 4,5 |
| paziente 226 | 5 | 5 |
| paziente 227 | 4,5 | 4 |
| paziente 228 | 4 | 5 |
| paziente 229 | 4 | 4,5 |
| paziente 230 | 4,5 | 5 |
| paziente 231 | 4,5 | 4,5 |
| paziente 232 | 4,5 | 4 |
| paziente 233 | 5 | 5 |

Tabella F.2: Score clinico assegnato dal medico per i piani di riferimento e standard

Bibliografia

- [1] <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostata>
- [2] Christian Fiandra, Alessandro Alparone, Elena Gallio, Claudio Vecchi, Gabriella Balestra, Sara Bartoncini, Samanta Rosati, Riccardo Ragona, and Umberto Ricardi. Automated heuristic optimization of prostate VMAT treatment planning. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 07(03):414–425, 2018.
- [3] Andrzej Niemierko. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* 24 (1), January 1997.
- [4] La radioterapia, la collana del girasole n.3. Online available at <https://www.aimac.it/libretti-tumore/radioterapia>
- [5] <https://www.semanticscholar.org/paper/Adaptive-radiation-therapy-in-head-and-neck-cancer-Veresezan-Troussier/019cea202bf89a3514a0301603542eb74dd72bf0/figure/1>
- [6] Il cancro alla prostata, la collana del girasole n.8. Online available at <https://www.aimac.it/schede-tumori/tumore-prostata>
- [7] Joana Dias, Humberto Rocha, Tiago Ventura, Brígida Ferreira, and Maria do Carmo Lopes. A heuristic based on fuzzy inference systems for multiobjective IMRT treatment planning. pages 255–267, 2018.
- [8] Owen Clancey and Matthew Witten. Feasibility of an ant colony optimization algorithm for multi-leaf collimator (MLC) aperture definition and beam weighting in volumetric modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy treatment planning. 7461:244–251, 2012.
- [9] Aaron Hagan, Amit Sawant, Michael Folkerts, and Arezoo Modiri. Multi-GPU configuration of 4D intensity modulated radiation therapy inverse planning using global optimization. *Phys. Med. Biol.* 63 025028, 2018.
- [10] Chris McIntosh and Thomas G Purdie. Voxel-based dose prediction with multi-patient atlas selection for automated radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 62 415, 2017.
- [11] Obioma Nwankwo, Hana Mekdash, Dwi Seno Kuncoro Sihono, Frederik Wenz, and Gerhard Glatting. Knowledge-based radiation therapy (KBRT) treatment planning versus planning by experts: validation of a KBRT algorithm for prostate cancer treatment planning. *Radiation Oncology*, 10(1), May 2015.
- [12] Obioma Nwankwo, Dwi Seno K Sihono, Frank Schneider, and Frederik Wenz. A global quality assurance system for personalized radiation therapy treatment planning for the prostate (or other sites). *Phys. Med. Biol.* 59 5575, 2014.

- [13] Kuan-Min Lin, John Simpson, Giuseppe Sasso, Andrea Raith, and Matthias Ehrgott. Quality assessment for VMAT prostate radiotherapy planning based on Data Envelopment Analysis. *Phys. Med. Biol.* 58 5753, 2013.
- [14] Xingen Wu and Yunping Zhu. A beam weight determination method based on genetic algorithms for 3-D radiotherapy planning. 2000.
- [15] Dong Zhou, Hui Zhang, and Peiqing Ye. Lateral penumbra modelling based leaf end shape optimization for multileaf collimator in radiotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016:1–13.
- [16] Melanie Mitchell, James A. Tanyi, and Arthur Y. Hung. Automatic segmentation of the prostate using a genetic algorithm for prostate cancer treatment planning. Dec 2010.
- [17] Marco C. Goldbarg, Elizabeth F. G. Goldbarg, and Carlos R. A. Mendes. Selecting beam directions in radiotherapy with an evolutionary algorithm. 2008.
- [18] <https://www.raysearchlabs.com/raystation/>
- [19] <https://www.sunnuclear.com/solutions/patientqa/planiq>
- [20] Thomas Weise. *Global Optimization Algorithms - Theory and Application*. Self-Published, second edition, June 26, 2009. Online available at <http://www.it-weise.de/>.
- [21] https://www.researchgate.net/figure/architecture-of-rbf-network_fig6_273610577
- [22] <https://www.hackerearth.com/blog/uncategorized/radial-basis-function-network/>
- [23] D. S. Broomhead and David Lowe. Multivariable functional interpolation and adaptive networks. *Complex Systems 2 (1988)* 321-355.
- [24] <https://elitedatascience.com/overfitting-in-machine-learning>
- [25] J. Greffenstette. Optimisation of control parameters for genetic algorithms,. *IEEE Transaction on Systems, Man and Cybernetics 16(1)*, pp.122–128, 1986.